附件 1：药品微生物实验室数据偏差调查指导原则公示稿（第 1 次）

药品微生物实验室数据偏差调查指导原则

微生物数据偏差（Microbial Data Deviations，MDD）是指偏离既定质量标准或过程限度的微生物检测结果。标准和限度包括但不限于药典标准、药品注册标准及实验室内部质量控制要求等。

微生物数据偏差调查通常分为实验室调查和生产调查两个阶段。本指导原则用于指导药品微生物实验室开展实验室阶段的调查工作，以保障调查科学、规范、可追溯。

范围与类型

范围

MDD 涵盖微生物控制全链条，包括环境及人员监测、制药用水监测、原辅料检测、包装材料检测、中间产品检测、成品检测等环节中产生的偏差数据。

类型

MDD 包括但不限于以下类型：

1. 超标结果（Out of Specification，OOS）：超出标准规定的检验结果。

2. 超预期结果（Out of Expectation，OOE）：虽在标准规定范围内，无连续异常趋势，但存在非预期的异常结果。

3. 超趋势结果（Out of Trend，OOT）：虽在标准规定范围内，偏离历史趋势的异常结果。

调查目的与原则

调查目的

通过系统化、规范化调查，确认检验结果有效性，查找偏差根本原因，制定科学可行的纠正和预防措施（Corrective and Preventive Action，CAPA），提高实验室检测准确性与可靠性，并为后续可能开展的生产调查提供依据，为产品质量风险评估提供数据支撑。

调查原则

调查应遵循科学严谨、客观公正、可追溯的原则。

1. 实验室应建立书面化、系统化的 MDD 调查程序，明确职责、流程、数据处理要求、结果评估机制等，并对所有 MDD 开展根本原因分析，落实纠正预防措施。

2. 从发现 MDD 至调查结束，如条件允许，应按规定条件妥善保存原始样品、培养物、分离物及相关记录等，不得销毁丢弃，保证证据完整。

3. 启动正式调查前，应对数据准确性、完整性进行复核；严禁通过平均、修约等方式掩盖超标或异常结果；所有偏差均应开展调查。

4. 实验室调查期间，微生物鉴定等耗时较长的测试项目，可结合调查需求提前启动；鉴于 MDD 调查对时效性要求较高，可在实验室调查完成前开展生产调查。

5. 实验室管理层应对检测结果的可靠性、偏差严重程度及潜在风险进行综合评估，分析该偏差对其他批次产品可能产生的连锁影响，并据此采取相应的处置措施。

调查人员职责

应由多学科专业人员构成调查团队，成员包括相关检验人员、微生物技术专家、实验室管理人员及质量管理人员等。所有成员均应具备相应专业知识与实践经验，能够胜任 MDD 调查工作。必要时，可引入设备、工程等领域专业人员参与，保障调查的全面性与专业性。

所有参与调查的人员应经过 MDD 调查相关程序的系统培训，具备对偏差进行识别、评估与处置能力。鉴于微生物检验的特殊性及调查时效性要求，微生物技术专家应在发现偏差后第一时间介入调查。

调查团队全面负责 MDD 实验室阶段的调查工作，涵盖调查方案制定、数据收集与分析、根本原因调查、微生物鉴定与溯源、纠正及预防措施制定等关键环节，并形成调查报告，留存调查记录，确保调查过程可追溯。

调查一般流程

MDD 的识别与初步评估

检验人员发现 MDD 后，应立即开展初步评估，详细记录偏差发生环节、时

间、操作人员、执行标准、检验方法、操作规程、测试结果等信息，并第一时间向实验室管理人员报告。

如偏差涉及产品安全或紧急情况，应按程序立即采取应急措施，防止风险扩大。

MDD 调查与分析

实验室调查分为初步调查和深入调查，核心目的是确认结果有效性。可参考图 1 列出的 MDD 实验室阶段调查流程，开展各环节调查工作。

1. 初步调查

对数据、计算、稀释、操作、读数等记录进行复核，排查是否存在明显、可直接纠正的实验室错误。若 MDD 属于明显、可直接纠正的实验室错误且不影响其他项目，可记录并纠正错误，终止调查；若未发现明显错误或无法确认错误的原因，应开展深入调查。

2. 深入调查

从人员、仪器设备、物料、测试方法、环境等多维度全面分析，可采用头脑风暴、鱼骨图、5 问法（5-Why）、失效模式与影响分析（Failure Mode and Effects Analysis, FMEA）、危害分析与关键控制点（Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP） 等方法开展根本原因分析，其中鱼骨图可系统梳理各环节可能存在的影响因素，是实验室常用的调查工具。可参照表 1 MDD 实验室阶段调查清单，逐项核查检验全过程的关键环节。

必要时应对实验室分离菌株开展鉴定与溯源。鉴定与溯源结果作为判定实验室污染的关键依据，并综合分析实验室微生物控制各环节，为确定 MDD 根本原因提供科学支撑。

经深入调查，通常会出现以下几种情况：

确认存在导致 MDD 的根本原因，如未按 SOP 执行、无菌操作不规范、耗材/培养基灭菌不完全等造成了污染，样品分离菌与测试环境菌及人员表面菌具有直接关联性；符合试验无效情形（如无菌检查法 通则 1101），可判定该 MDD 无效，关闭实验室调查，可按批准方案重试，必要时可按规定重新取样，无需开展生产调查。

调查过程虽然排查出部分问题，但可能缺乏充分证据，无法与该 MDD 建立直接关联（如样品污染菌与环境菌种类不同、亲缘关系较远等），不得判定结果无

效。可开展假设性测试，用于确认或者排除假设及可疑的原因，假设性测试可与生产调查同步进行。应按经批准的方案开展假设性测试，明确试验方法、可接受标准及判定规则等内容，由资历不低于原检验人员的另一检验人员独立完成，确保过程客观、结果可靠。假设性测试数据不得用于替代原始可疑结果，仅作为确认 MDD 根本原因的依据。

调查中未在实验室发现任何测试失败的证据，应确认 MDD 有效，需开展生产调查，以确定生产过程中的污染来源。

纠正和预防措施的制定与有效性评估

应评估产生 MDD 的根本原因对实验室的影响，制定纠正和预防措施，如文件修订、人员再培训、系统改进等，明确责任人与完成时限。

所有纠正和预防措施完成后，应形成调查报告，并对措施有效性进行跟踪、评估与确认，必要时进行调整，确保同类偏差不再发生。

实验室应定期开展 MDD 回顾分析，汇总分析 MDD 类型、发生环节、根本原因等，识别系统性风险，持续提升实验室检测质量与风险防控能力。

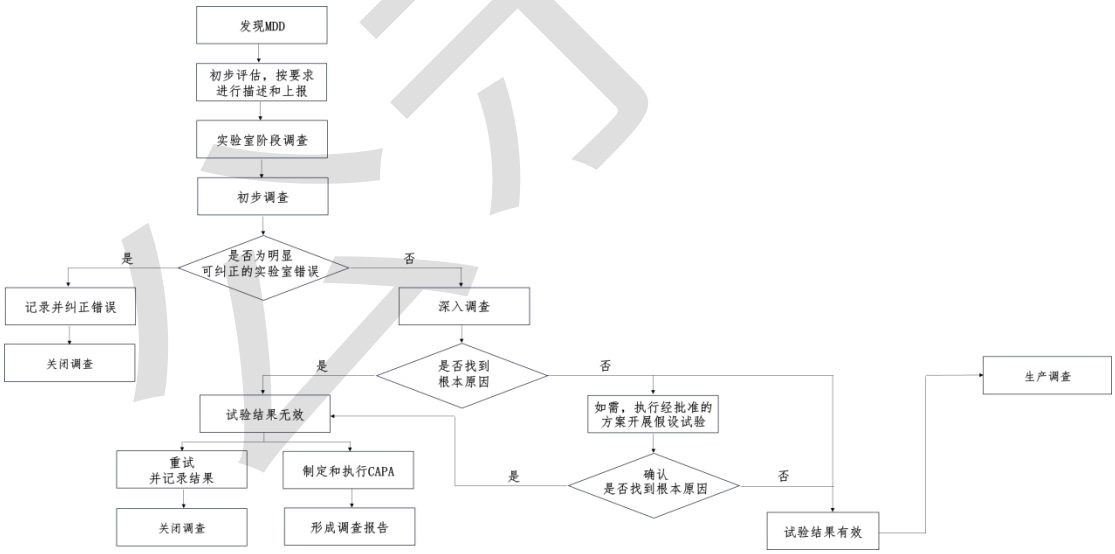

图 1 MDD 实验室阶段调查流程图

101

表 1 MDD 实验室阶段调查清单

人员	Y	N	N/A
操作人员无有效上岗证	☐	☐	☐
洁净服、口罩、手套等防护穿戴不规范	☐	☐	☐
无菌操作、洁净室规范等培训不符合要求	☐	☐	☐
更衣流程不符合洁净室要求	☐	☐	☐
新员工/见习人员独立或辅助关键操作	☐	☐	☐
操作人员健康状况异常（感冒、皮肤伤口等）	☐	☐	☐
操作人员曾存在操作差错记录	☐	☐	☐
操作期间洁净区内人数超限	☐	☐	☐
操作人员对该项目操作频率低	☐	☐	☐
说明：			
仪器/设备	**Y**	**N**	**N/A**
仪器使用错误/参数设置错误	☐	☐	☐
仪器未检定/校准或不在有效期内	☐	☐	☐
仪器设备故障、损坏、运行异常	☐	☐	☐
超净台、生物安全柜或隔离器的气流、高效过滤器、风速等不符合要求	☐	☐	☐
薄膜过滤器、超净台、生物安全柜或隔离器等仪器表面可见污染	☐	☐	☐
仪器设备未按规定清洁/消毒	☐	☐	☐
同类设备曾发生异常记录	☐	☐	☐
说明：			
物料	**Y**	**N**	**N/A**
培养基、稀释液、冲洗液等使用错误	☐	☐	☐
无菌包装破损、密封性失效	☐	☐	☐
培养基/试剂外观浑浊、污染	☐	☐	☐
器皿、枪头、滤器等存在污染风险	☐	☐	☐

培养基/关键试剂未做质控或质控不合格	☐	☐	☐
实验用水微生物/理化指标不达标	☐	☐	☐
培养基、试剂、耗材、消毒剂过期	☐	☐	☐
使用未验证/超期消毒剂	☐	☐	☐
消毒剂未过滤除菌	☐	☐	☐
消毒剂未按要求定期轮换	☐	☐	☐
同类物料曾出现污染/不合格记录	☐	☐	☐
说明：			
测试方法/程序	**Y**	**N**	**N/A**
未按 SOP 执行	☐	☐	☐
样品取样、运输等操作不符合规定	☐	☐	☐
样品包装完整性异常，样品保存/传递/处置不当，存在污染风险	☐	☐	☐
清洁、消毒、擦拭操作不符合规定	☐	☐	☐
阴性对照/空白对照出现微生物生长	☐	☐	☐
物料传递未脱外包/未消毒	☐	☐	☐
SOP 执行曾有异常记录	☐	☐	☐
说明：			
环境	**Y**	**N**	**N/A**
洁净室未按规定开展环境监测	☐	☐	☐
环境监测结果未确认/判定错误	☐	☐	☐
温湿度、压差、换气次数、悬浮粒子数等参数异常	☐	☐	☐
浮游菌、沉降菌、表面微生物超标	☐	☐	☐
高效过滤器超期未更换/检漏不合格	☐	☐	☐
发生漏水、停电、空调系统故障等	☐	☐	☐
地面、墙面、台面可见脏污/积水	☐	☐	☐
环境未按规程清洁/消毒/消杀	☐	☐	☐
说明：			

	Y	N	N/A
开展样品分离菌株鉴定	□	□	□
开展环境菌株的鉴定（含实验用水、培养基/耗材污染微生物，环境监测微生物等）	□	□	□
开展菌株的溯源分析	□	□	□
说明： 鉴定方法 鉴定结果 溯源分析			

102 注：选择“Y”及其他需要补充说明的事项，均须在说明栏内进行陈述。

起草单位：上海市药品检验研究院　　联系电话：18001677216

参与单位：陕西省食品药品检验研究院、辽宁省药品检验检测院、浙江省食品药品检验研究院、北京市药品检验研究院（北京市疫苗检验中心）、江苏省药品监督检验研究院、新疆维吾尔自治区药品检验研究院、广州市药品检验所、苏州市药品检验检测研究中心（苏州市药品不良反应监测中心）、西安杨森制药有限公司、罗氏（中国）投资有限公司、诺和诺德（中国）制药有限公司

附件 2：药品微生物实验室数据偏差调查指导原则起草说明

药品微生物实验室数据偏差调查指导原则起草说明

一、 制订的目的意义

微生物数据偏差（MDD）是指微生物检测结果偏离既定质量标准或过程控制限度，涵盖环境监测、制药用水、原辅料、中间产品及成品检验等全链条微生物检测场景。由于微生物具有样品中分布不均、结果存在偶发性等固有特征，MDD 调查比常规数据偏差调查更为复杂，是药品质量控制的难点与监管核查的重点。MDD 调查通常划分为实验室调查与生产调查两个阶段，实验室调查以判定检验结果是否有效为核心目标，其结论直接影响后续生产调查实施及产品质量风险评估工作。当前《中国药典》虽在指导原则 9203 中对 MDD 调查作出原则性规定，尚缺少微生物数据偏差实验室调查相关的详细的指导原则。为此，亟需结合微生物的独有特性，建立药品微生物实验室数据偏差调查指导原则，为异常检验结果的调查处置提供清晰指引，切实提升药品微生物实验室质量管理能力。

二、 起草过程

“药品微生物实验室数据偏差调查指导原则”依托 2024 年国家药品标准提高课题“9203 药品微生物实验室质量管理指导原则的修订研究（2024Y22）”，由上海市药品检验研究院牵头，辽宁省药品检验检测院、陕西省食品药品检验研究院、浙江省食品药品检验研究院、北京市药品检验研究院（北京市疫苗检验中心）、江苏省药品监督检验研究院、新疆维吾尔自治区药品检验研究院、广州市药品检验所、苏州市药品检验检测研究中心（苏州市药品不良反应监测中心）、西安杨森制药有限公司、罗氏（中国）投资有限公司、诺和诺德（中国）制药有限公司共同起草拟定。课题研究过程中，紧密对标国内外药品微生物偏差调查相关监管要求与技术规范，系统开展法规标准梳理及产业现状调研，广泛征集药品生产企业和药品检验机构的意见与建议，结合专家论证意见经多轮修订完善，最终形成药品微生物实验室数据偏差调查指导原则（草案）。

三、 制订的总体思路

课题组系统比对国内外相关法规与技术标准，厘清 MDD、OOS、OOT 之

间的概念边界，统一微生物数据偏差定义与适用场景，搭建契合我国药品监管实际的指导原则框架。指导原则重点聚焦实验室阶段调查，不涵盖生产阶段调查；清晰界定调查范围，明确各级调查人员岗位职责与微生物专业能力要求，建立标准化实验室偏差调查流程，围绕人员、样品、检验方法、仪器设备、培养基试剂、试验环境、微生物鉴定多维度开展调查分析，配套编制调查清单与流程图，以此规范微生物实验室偏差调查工作，提升微生物质量管控水平，强化实验室对异常检验结果的分析、研判与处置能力。

公示稿