

附件：9203 药品微生物实验室质量管理指导原则草案公示稿（第一次）

9203 药品微生物实验室质量管理指导原则

药品微生物实验室质量管理指导原则用于指导药品微生物检验实验室的质量控制。涉及生物安全的操作，应符合相应国家、行业、地方的标准和规定等。

药品微生物的检验结果受很多因素的影响，如样品中微生物可能分布不均匀、微生物检验方法的误差较大等。因此，在药品微生物检验中，为保证检验结果的可靠性，必须使用经验证的检测方法并严格按照药品微生物实验室质量管理指导原则要求进行检验。[必要时，微生物实验室应开展微生物检测的测量不确定度评定；也应按质量风险管理要求开展风险评估，为微生物可能导致的质量问题提供有效信息与分析。](#)

药品微生物实验室质量管理指导原则包括以下几个方面：人员、培养基、[外部服务与供应品](#)试剂、菌种、设施和环境条件、设备、样品、检验方法、污染废弃物处理、结果有效性的保证、实验记录与[数据](#)、结果的判断和检测报告、文件等。

人员

微生物实验室应设置质量负责人、技术管理者、检验人员、生物安全责任人、生物安全监督员、菌种管理员及相关设备和材料管理员等岗位，可通过一人多岗设置。

从事药品微生物试验工作的人员应具备微生物学或相近专业知识的教育背景。

检验人员必须熟悉相关检测方法、程序、检测目的和结果评价。微生物实验室的管理者其专业技能和经验水平应与他们的职责范围相符，如：管理技能、实验室安全、试验安排、预算、实验研究、实验结果的评估和数据偏差的调查、技术报告书写等。

实验人员上岗前应依据所在岗位和职责接受相应的培训，在确认[他们](#)人员可以承担某一试验前，[他们](#)不能独立从事该项微生物试验。培训内容包括

27 胜任工作所必需的设备操作、微生物检验技术等方面的培训，如无菌操作、
28 培养基制备、消毒、灭菌、注平板、菌落计数、菌种的转种、~~传代~~和保藏、
29 洁净区域的微生物监测、微生物检查方法和鉴定基本技术等，经考核合格后
30 方可上岗。

31 实验人员应经过实验室生物安全方面的培训，熟悉生物安全操作知识和
32 消毒灭菌知识，保证自身安全，防止微生物在实验室内部污染。

33 实验室应确定实验人员持续培训的需求，制定继续教育计划，保证知识
34 与技能不断地更新。

35 实验室应确定人员具备承担相应实验室活动的的能力，以及评估偏离影响
36 程度的能力。可通过参加内部质量控制、能力验证或实验室间比对等方式客
37 观评估检验人员的能力，并授权从事相应的实验室活动，必要时对其进行再
38 培训并重新评估。当使用一种非经常使用的，以及新方法或技术时，有必要
39 在检测前确认微生物检测人员的操作技能。

40 所有人员的培训、考核内容和结果均应记录归档。

41 培养基

42 培养基是微生物试验的基础，直接影响微生物试验结果。适宜的培养基
43 制备方法、贮藏条件和质量控制试验是提供优质培养基的保证。

44 微生物实验室使用的培养基可按培养基处方配制，也可使用按处方生产
45 的符合规定的脱水培养基配制，或直接采用商品化的预制培养基。

46 商品化的脱水培养基或预制培养基应设立接收标准，并进行符合性验收，
47 包括品名、批号、数量、生产单位、外观性状（瓶盖密封度、内容物有无结
48 块霉变等）、处方和使用说明、有效期、贮藏条件、生产商提供的质控报告和
49 /或其他相关材料（如配方变更）。

50 培养基的配制

51 制备培养基时，应选择质量符合要求的脱水培养基或单独配方组分进行
52 配制。不应使用结块、颜色发生变化或其他物理性状明显改变的脱水培养基。

53 脱水培养基或单独配方组分应在适当的条件下贮藏，如低温、干燥和避
54 光，所有的容器应密封，尤其是盛放脱水培养基的容器。

55 为保证培养基质量的稳定可靠并符合要求，配制时，脱水培养基应按使

56 用说明上的要求操作，自制培养基应按配方准确配制。各脱水培养基或各配
57 方组分称量应达到相应的精确度。配制培养基最常用的溶剂是纯化水。应记
58 录各称量物的重量和水的使用量。

59 配制培养基所用容器不得影响培养基质量，一般为玻璃容器。培养基配
60 制所用的容器和配套器具应洁净，可用纯化水冲洗玻璃器皿以消除清洁剂和
61 外来物质的残留。对热敏感的培养基，如糖发酵培养基其分装容器一般应预
62 先进行灭菌，以保证培养基的无菌性。

63 配制时，培养基应完全溶解混匀，再行分装与灭菌。若需要加热助溶，
64 应注意不要过度加热，以避免培养基颜色变深。如需要添加其他组分时，加
65 入后应充分混匀。

66 培养基的灭菌

67 培养基应采用经验证的灭菌程序灭菌。商品化的预制培养基必须附有所
68 用灭菌方法的资料。培养基灭菌一般采用湿热灭菌技术，特殊培养基可采用
69 薄膜过滤除菌等技术。

70 培养基若采用不适当的加热和灭菌条件，有可能引起颜色变化、透明度
71 降低、琼脂凝固力或 pH 值的改变。因此，培养基应采用验证的灭菌程序灭菌，
72 培养基灭菌方法和条件，可通过无菌性试验和适用性检查（或灵敏度检查）
73 试验进行验证。此外，对高压灭菌器的蒸汽循环系统也要加以验证，以保证
74 在一定装载方式下的正常热分布。温度缓慢上升的高压灭菌器可能导致培养
75 基的过热，过度灭菌可能会破坏绝大多数的细菌和真菌培养基促生长的质量。
76 灭菌器中培养基的容积和装载方式也将影响加热的速度。此外还应关注灭菌
77 后培养基体积的变化。

78 应确定每批培养基灭菌后的 pH 值（冷却至 25℃左右测定）。若培养基处
79 方中未列出 pH 值的范围，除非经验证表明培养基的 pH 值允许的变化范围很
80 宽，否则，pH 值的范围不能超过规定值±0.2。如需灭菌后进行调整，应使用
81 灭菌或除菌的溶液。

82 培养基的贮藏

83 自配的培养基应标记名称、批号、配制日期、制备人等信息，并在已验
84 证条件下贮藏。商品化的预制培养基应根据培养基使用说明书上的要求进

85 行贮藏，所采用的贮藏和运输条件应使成品培养基最低限度的失去水分并提
86 供机械保护。

87 培养基灭菌后不得贮藏在高压灭菌器中，琼脂培养基不得在 0℃ 或 0℃ 以
88 下存放，因为冷冻可能破坏凝胶特性。培养基保存应防止水分流失，避光保
89 存。琼脂平板最好现配现用，如置冰箱保存，~~一般不超过 1 周，且~~应密闭包
90 装，~~若延长保存期限，~~保存期需经验证确定。

91 培养基的质量控制试验

92 实验室应制定试验用培养基的质量控制程序，确保所用培养基质量符合
93 相关检查的需要。

94 实验室配制或商品化的成品培养基的质量依赖于其制备过程，采用不适
95 宜方法制备的培养基将影响微生物的生长或复苏，从而影响试验结果的可靠
96 性。

97 所有配制好的培养基均应进行质量控制试验。实验室配制的培养基的常
98 规监控项目是 pH 值、适用性检查或灵敏度检查试验，定期的稳定性检查以确
99 定有效期。培养基在有效期内应依据适用性检查试验确定培养基质量是否符
100 合要求。有效期的长短取决于在一定存放条件下（包括容器特性及密封性）
101 的培养基其组成成分的稳定性。

102 除药典附录另有规定外，在实验室中，应采用已验证的配制和灭菌程序
103 制备培养基；每批商品化的预制培养基、由脱水培养基或按处方配制的培养
104 基均应进行培养基适用性检查。~~若采用已验证的配制和灭菌程序制备培养基~~
105 ~~且过程受控，那么同一批脱水培养基的适用性检查试验可只进行 1 次。如果~~
106 ~~培养基的制备过程未经验证，那么每一灭菌批培养基均要进行适用性检查试~~
107 ~~验或灵敏度检查试验。~~试验的菌种可根据培养基的用途从相关附录中进行选
108 择，也可增加生产环境及产品中常见的污染菌株。

109 培养基的质量控制试验若不符合规定，应寻找不合格的原因，以防止问
110 题重复出现。任何不符合要求的培养基均不能使用。

111 固体培养基灭菌后的再融化只允许 1 次，以避免因过度受热造成培养基
112 质量下降或微生物污染。培养基的再融化一般采用水浴或流通蒸汽加热，若
113 采用其他溶解方法，应对其进行评估，确认该溶解方法不影响培养基质量。

114 融化的培养基应置于 45~50℃ 的环境中，不得超过 8 小时。使用过的培养基
115 （包括失效的培养基）应按照国家污染废物处理相关规定进行。

116 制成平板或分装于试管的培养基应进行下列检查：容器和盖子不得破裂，
117 装量应相同，尽量避免形成气泡，固体培养基表面不得产生裂缝或涟漪，在
118 冷藏温度下不得形成结晶，不得污染微生物等。

119 用于环境监控的培养基须特别防护，以防止外来污染物的影响及避免出
120 现假阳性结果。

121 实验室应有文件规定微生物实验用培养基、原材料及补充添加物的采购、
122 验收、贮藏、制备、灭菌、质量检查与使用的全过程，并对培养基的验收、
123 制备、灭菌、贮藏（包括灭菌后）、质量控制试验和使用情况等记录，包
124 括培养基名称、制造商、批号、表观特性、配制日期和配制人员的标识、称
125 量、配制及分装的体积、pH 值、灭菌设备及程序等，按处方配制的培养基记
126 录还应包括成分名称及用量。

127 外部服务与供应品 **试剂**

128 外部服务包括校准、检测、培训、能力验证提供、设施和设备维修维护
129 服务等；供应品包括试剂、消耗材料等。实验室应保证影响实验室活动的外
130 部服务和供应品的适宜性，并保存相关活动的记录。

131 采购文件中应包括对外部服务和供应品性能的技术要求。应优先选择已
132 经获得供应品认证和/或质量管理体系认证的供应商提供的供应品，也可以通
133 过调查或实地考察的方式进行合格供应商的评价，证明供应商的组织能力、
134 技术能力。实验室应制定文件，验证所有环节包括试剂和软件等是否符合预
135 期性能；尤其应对影响结果质量的重要供应品进行技术验收。

136 如供应品中的试剂 **微生物实验室** 应有 **试剂** 接收、检查和贮藏的 **程序文件**，
137 以确保所用试剂质量符合相关检查要求。 **实验用关键试剂**，在使用和贮藏过
138 程中，应对每批试剂的适用性进行验证确认。实验室应对试剂进行管理控制，
139 保存和记录相关资料。实验室配制的所有试剂、试液及溶液应贴好标签，标
140 明名称、制备依据、适用性、浓度、贮藏条件、制备日期、有效期及制备人
141 等信息。

142 ~~实验用关键试剂，在使用和贮藏过程中，应对每批试剂的适用性进行验~~

143 ~~证。实验室应对试剂进行管理控制，保存和记录相关资料。~~

144 ~~实验室配制的所有试剂、试液及溶液应贴好标签，标明名称、制备依据、~~

145 ~~适用性、浓度、贮藏条件、制备日期、有效期及制备人等信息。~~

146

菌种

147 试验过程中，生物样本可能是最敏感的，因为它们活性和特性依赖于
148 合适的试验操作和贮藏条件。实验室菌种的处理和保藏的程序应标准化，使
149 尽可能减少菌种污染和生长特性的改变。按统一操作程序制备的菌株是微生
150 物试验结果一致性的重要保证。

151 药品微生物检验用的试验菌应为有明确来源的标准菌株，或使用与标准
152 菌株所有相关特性等效的可以溯源的商业派生菌株。

153 标准菌株应来自认可的国内或国外菌种保藏机构，其复苏、复壮或培养
154 物的制备应按供应商提供的说明或按已验证的方法进行。从国内或国外菌种
155 保藏机构获得的标准菌株经过复活并在适宜的培养基中生长后，即为标准储
156 备菌株。标准储备菌株应进行纯度和特性确认。标准储备菌株保存时，可将
157 培养物等份悬浮于抗冷冻的培养基中，并分装于小瓶中，建议采用低温冷冻
158 干燥、液氮贮存、超低温冷冻（低于 -30°C ）等方法保存。低于 -70°C 或低温
159 冷冻干燥方法可以延长菌种保存时间。标准储备菌株可用于制备每月或每周 1
160 次转种的工作菌株。冷冻菌种一旦解冻转种制备工作菌株后，不得重新冷冻
161 和再次使用。

162 工作菌株的传代次数应严格控制，不得超过 5 代（从菌种保藏机构获得
163 的标准菌株为第 0 代），以防止过度的传代增加菌种变异的风险。1 代是指将
164 活的培养物接种到微生物生长的新鲜培养基中培养，任何形式的转种均被认
165 为是传代 1 次。必要时，实验室应对工作菌株的特性和纯度进行确认。

166 工作菌株不可替代标准菌株，标准菌株的商业衍生物仅可用作工作菌株。
167 标准菌株如果经过确认试验证明已经老化、退化、变异、污染等或该菌株已
168 无使用需要时，应及时灭菌销毁。

169 菌种必须定期转种传代，并做纯度、特性等实验室所需关键指标的确认，
170 实验室应建立菌种管理（从标准菌株到工作菌株）的文件和记录，内容包括
171 菌株的申购、进出、收集、贮藏、确认、转种、使用以及销毁等全过程。每

172 支菌种都应注明其名称、标准号、接种日期、传代数，并记录菌种生长的培
173 养基和培养条件、菌种保藏的位置和条件等信息。

174

175

设施和环境条件

176 微生物实验室应具有进行微生物检测所需的适宜、充分的设施条件，实
177 验环境应保证不影响检验结果的准确性。微生物实验室应专用，并与生产、
178 办公等其他区域分开。

实验室的布局 and 运行

180 微生物实验室的布局与设计应充分考虑到试验设备安装、良好微生物实
181 验室操作规范和实验室安全的要求。以能获得可靠的检测结果为重要依据，
182 且符合所开展微生物检测活动生物安全等级的需要。实验室布局设计的基本
183 原则是既要最大可能防止微生物的污染，又要防止检验过程对人员和环境造
184 成危害，同时还应考虑活动区域的合理规划及区分，避免混乱和污染，提高
185 微生物实验室操作的可靠性。

186 微生物实验室的设计和建筑材料应考虑其适用性，以利清洁、消毒并减
187 少污染的风险。洁净区域应配备独立的空气机组或空气净化系统，以满足相
188 应的检验要求，包括温度和湿度的控制，压力、照度和噪声等都应符合工作
189 要求。空气过滤系统应定期维护和更换，并保存相关记录。微生物实验室应
190 包括相应的洁净区域和生物安全控制区域，同时应根据实验目的，在时间或
191 空间上有效分隔不相容的实验活动，将交叉污染的风险降到最低。生物安全
192 控制区域应配备满足要求的生物安全柜，以避免有危害性的生物因子对实验
193 人员和实验环境造成危害。霉菌试验要有适当的措施防止孢子污染环境。对
194 人或环境有危害的样品应采取相应的隔离防护措施。一般情况下，药品微生物
195 物检验的实验室应有符合无菌检查法（通则1101）及非无菌产品微生物限度
196 检查：微生物计数法（通则1105）和控制菌检查法（通则1106）要求的、用
197 于开展无菌检查和微生物限度检查及无菌采样等检测活动的、独立设置的洁
198 净室（区）或隔离系统，并配备相应的阳性菌实验室、培养室、试验结果观
199 察区、培养基及实验用具准备（包括灭菌）区、样品接收和贮藏室（区）、标
200 准菌株贮藏室（区）、污染物处理区和文档处理区等辅助区域。微生物基因扩

201 增检测实验室原则上应设分隔开的工作区域以防止污染，包括（但不限于）
202 试剂配制与贮存区、核酸提取区、核酸扩增区和扩增产物分析区。应对上述
203 区域明确标识。

204 微生物实验的各项工作应在专属的区域进行，以降低交叉污染、假阳性
205 结果和假阴性结果出现的风险。无菌检查应在隔离器系统或 B 级背景下的 A
206 级单向流洁净区域中进行，微生物限度检查应在不低于 D 级背景下的生物安
207 全柜或 B 级洁净区域内进行。A 级和 B 级区域的空气供给应通过终端高效空
208 气过滤器（HEPA）。

209 一些样品若需要证明微生物的生长或进一步分析培养物的特性，应在生
210 物安全控制区域进行。任何出现微生物生长的培养物不得在实验室洁净区域
211 内打开。对染菌的样品及培养物应有效隔离，以减少假阳性结果的出现。病
212 原微生物的分离鉴定工作应在相应级别的生物安全实验室进行。

213 实验室应制定进出洁净区域的人和物的控制程序和标准操作规程，对可
214 能影响检验结果的工作（如洁净度验证及监测、消毒、清洁、维护等）或涉
215 及生物安全的设施和环境条件的技术要求能够有效地控制、监测并记录，当
216 条件满足检测方法要求方可进行样品检测工作。微生物实验室使用权限应限
217 于经授权的工作人员，实验人员应了解洁净区域的正确进出的程序，包括更
218 衣流程，该洁净区域的预期用途、使用时的限制及限制原因，适当的洁净级
219 别。

220 环境监测

221 微生物实验室应按相关国家标准制定完整的洁净室（区）和隔离系统的
222 验证和环境监测标准操作规程，环境监测项目和监测频率及对超标结果的处
223 理应有书面程序。监测项目应涵盖到位，包括对空气悬浮粒子、浮游菌、沉
224 降菌、表面微生物及物理参数（温度、相对湿度、换气次数、气流速度、压
225 差、噪声等）的有效控制和监测。环境监测按药品洁净实验室微生物监测和
226 控制指导原则（指导原则 9205）进行。

227 清洁、消毒和卫生

228 微生物实验室应制定清洁、消毒和卫生的标准操作规程，规程中应涉及
229 环境监测结果。

230 实验室在使用前和使用后应进行消毒，并定期监测消毒效果，要有足够
231 洗手和手消毒设施。实验室应有对有害微生物发生污染的处理规程。

232 所用的消毒剂种类应满足洁净实验室相关要求并定期更换。理想的消毒
233 剂既能杀死广泛的微生物、对人体无毒害、不会腐蚀或污染设备，又应有清
234 洁剂的作用，性能稳定、作用快、残留少、价格合理。对所用消毒剂和清洁
235 剂的微生物污染状况应进行监测，并在确认的有效期内使用，A 级和 B 级洁净
236 区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。

237 设备

238 微生物实验室应配备与检验能力和工作量相适应的仪器设备，其类型、
239 测量范围和准确度等级应满足检验所采用标准的要求。设备的安装和布局应
240 便于操作，易于维护、清洁和校准，并保持清洁和良好的工作状态。用于试
241 验的每台仪器、设备应该有唯一标识。

242 仪器设备应有合格证书，实验室在仪器设备完成相应的检定、校准、验
243 证、确认其性能，并形成相应的操作、维护和保养的标准操作规程后方可正
244 式使用，仪器设备使用和日常监控要有记录。

245 设备的维护

246 为保证仪器设备处于良好工作状态，应定期对其进行维护和性能验证，
247 并保存相关记录。仪器设备若脱离实验室或被检修，恢复使用前应重新确认
248 其性能符合要求。

249 重要的仪器设备，如培养箱、冰箱等，应由专人负责进行维护和保管，
250 保证其运行状态正常和受控，同时应有相应的备用设备以保证试验菌株和微
251 生物培养的连续性，高压灭菌器、隔离器、生物安全柜等设备实验人员应经
252 培训后持证上岗。对于培养箱、冰箱、高压灭菌锅等影响实验准确性的关键
253 设备应在其运行过程中对关键参数（如温度、压力）进行连续观测和记录，
254 有条件的情况下尽量使用自动记录装置。如果发生偏差，应评估对以前的检
255 测结果造成的影响并采取必要的纠正措施。

256 对于一些容易污染微生物的仪器设备，如水浴锅、培养箱、冰箱和生物
257 安全柜等应定期进行清洁和消毒。

258 对试验用的无菌器具实施正确的清洗、灭菌措施，并形成相应的标准操

259 作规程，无菌器具应有明确标识并与非无菌器具加以区别。

260 实验室的某些设备（例如培养箱、高压灭菌器等）应专用，除非有特定
261 预防措施，以防止交叉污染。

262 **校准、性能验证和使用监测**

263 微生物实验室所用的仪器应根据日常使用的情况进行定期的校准，并记
264 录。校准的周期和校验的内容根据仪器的类型和设备在实验室产生的数据的
265 重要性不同而不同。仪器上应有标签说明校准日期和再校准日期。

266 **温度测量装置** 温度不但对实验结果有直接的影响，而且还对仪器设备
267 的正常运转和正确操作起关键作用。相关的温度测量装置如培养箱和高压灭
268 菌器中的温度计、热电偶和铂电阻温度计，应具有可靠的质量并进行校准，
269 以确保所需的精确度，温度设备的校准应遵循国家或国际标准。

270 温度测量装置可以用来监控冰箱、超低温冰箱、培养箱、水浴锅等设备
271 的温度，应在使用前验证此类装置的性能。

272 **灭菌设备** 灭菌设备的灭菌效果应满足使用要求。应使用多种传感器（如
273 温度、压力等）监控灭菌过程。对实际应用的灭菌条件和装载状态需定期进
274 行性能验证，经过维修或工艺变化等可能对灭菌效果产生影响时，应重新验
275 证。应定期使用生物指示剂检查灭菌设备的效果并记录，指示剂应放在不易
276 达到灭菌的部位。日常监控可以采用物理或化学方式进行。

277 **非简单**压力容器操作人员**需持有特种作业人员的操作证书**应符合特种设
278 备相关标准或法规要求。

279 **生物安全柜、层流超净工作台、高效过滤器** 应由有专业技能的人员进
280 行生物安全柜、层流超净工作台及高效过滤器的安装与更换，要按照确认的
281 方法进行现场生物和物理的检测，并定期进行再验证。

282 实验室生物安全柜和层流超净工作台的通风应符合微生物风险级别及符
283 合安全要求。其他设备的安装不应影响生物安全柜等安全隔离装置的气流。
284 应定期对生物安全柜、层流超净工作台进行监测，以确保其性能符合相关要
285 求，如生物安全柜维护检验时可包括下降气流、流入气流、气流模式和高效
286 过滤器等性能指标。实验室应保存检查记录和性能测试结果。

287 **其他设备** 悬浮粒子计数器、浮游菌采样器应定期进行校准；pH 计、天

288 平和其它类似仪器的性能应定期或在每次使用前确认；若湿度对实验结果有
289 影响，湿度计应按国家或国际标准进行校准；当所测定的时间对检测结果有
290 影响时，应使用校准过的计时仪或定时器；使用离心机时，应评估离心机每
291 分钟的转数，若离心是关键因素，离心机应该进行校准。

292 样品

293 样品采集

294 试验样品的采集，应遵循随机抽样的原则，由经过培训的人员在受控条
295 件下进行，并防止污染。如需无菌抽样，应采用无菌操作技术，并在具有无
296 菌条件的特定区域中进行。抽样环境应监测并记录，同时还需记录采样时间。
297 抽样的任何消毒过程（如抽样点的消毒）不能影响样品中微生物的检出。

298 所抽样品应有清晰标识，避免样品混淆和误用。标识应包括样品名称、
299 批号、抽样日期、采样容器、抽样人等信息，使标识安全可见并可追溯。

300 样品储存和运输

301 待检样品应在合适的条件下贮藏并保证其完整性，尽量减少污染的微生
302 物发生变化。样品在运输过程中，应保持原有（规定）的储存条件或采取必
303 要的措施（如冷藏或冷冻）。应明确规定和记录样品的贮藏和运输条件。

304 样品的确认和处理

305 实验室应有被检样品的传递、接收、储存和识别管理程序。

306 实验室在收到样品后应根据有关规定尽快对样品进行检查，并记录被检
307 样品所有相关信息，如接收日期、样品状况、采样信息（包括采样日期和采
308 样条件等）、贮藏条件。

309 如果样品存在数量不足、包装破损、标签缺失、温度不适等，实验室应
310 在决定是否检测或拒绝接受样品之前与相关人员沟通。样品的包装和标签有
311 可能被严重污染，因此搬运和储存样品时应小心以避免污染的扩散，容器外
312 部的消毒应不影响样品的完整性。样品的任何异常状况在检验报告中应有说
313 明。

314 选择具有代表性的样品，根据有关的国家或国际标准，或者使用经验证
315 的实验方法，尽快进行检验。

316 实验室应按照书面管理程序对样品进行保留和处置。已知被污染的样品

317 应经过无害化处理。

318 检验方法

319 检验方法选择

320 药品微生物检验时，应根据检验目的选择适宜的方法进行样品检验。

321 检验方法的适用性确认

322 药典方法或其他相关标准中规定的方法是经过验证的，在引入检测之前，
323 实验室应证实能够正确地运用这些方法。样品检验时所采用的方法应经适用
324 性确认。当发布机构修订了标准方法，实验室应评估修订内容，除文字修订
325 外，还应在所需的程度上重新进行方法适用性确认。

326 实验室对所用商业检测系统如试剂盒应保留确认数据，这些确认数据可
327 由制造者提供或由第三方机构评估，必要时，实验室应对商业检测系统进行
328 确认。

329 检验方法的验证

330 如果检验方法不是标准中规定的方法，使用前应进行替代方法的验证，
331 ~~确认其应用效果优于或等同于标准方法。~~对无参考方法的验证可采用自然污
332 染或人工污染等方式，评估预先设定的指标；对有参考方法的验证可采用待
333 验证方法与参考方法比较的方式，如替代方法的验证按药品微生物检验替代
334 方法验证指导原则（指导原则9201）进行。

335 检验方法的确认和验证按药品微生物分析方法验证、确认及转移指导原
336 则进行。

337 污染废弃物处理

338 实验室应有妥善处理废弃样品、过期(或失效)培养基和有害废弃物的设
339 施和制度，旨在减少检查环境和材料的污染。污染废弃物管理应符合国家和
340 地方法规的要求，并应交由当地环保部门资质认定的单位进行最终处置，由
341 专人负责并书面记录和存档。

342 药品微生物实验室应当制定针对所操作微生物危害的安全应急预案，规
343 范生物安全事故发生时的操作流程和方法，避免和减少紧急事件对人员、设
344 备和工作的伤害和影响，如：活的培养物洒出必须就地处理，不得使培养物
345 污染扩散。实验室还应配备消毒剂、化学和生物学的溢出处理盒等相关装备。

检测结果有效性的保证

346

内部质量控制

347

348 为评估实验室检测结果的持续有效，实验室应制订质量控制程序和计划，
349 对内部质量控制活动的实施内容、方式、责任人及结果评价依据作出明确的
350 规定。质量控制计划应尽可能覆盖实验室的所有检测人员和检测项目。

351 对于药品微生物检测项目，实验室可定期使用标准样品（如需氧菌总数
352 标准样品等）、质控样品或用标准菌株人工污染的样品等开展内部质量控制，
353 并根据工作量、人员水平、能力验证结果、外部评审等情况明确规定质控频
354 次。

355 在实施人员比对、设备比对和方法比对时，要选取均匀性和稳定性符合
356 要求的样品进行。

外部质量评估

357

358 实验室应参加与检测范围相关的能力验证或实验室之间的比对实验来评
359 估检测能力水平，通过参加外部质量评估来评定检测结果的偏差。

360 实验室应对评估结果进行分析，适时改进。

实验记录和数据

361

362 实验结果的可靠性依赖于试验严格按照标准操作规程进行，而标准操作
363 规程应指出如何进行正确的试验操作。实验记录和数据应是真实、准确、完
364 整和可追溯的。为保证数据完整性，实验记录应包含所有关键的实验细节，
365 确保可重复该实验室活动。

366 实验记录至少应包括以下内容：实验日期、检品名称、实验人员姓名、
367 标准操作规程编号或方法、实验结果、偏差（存在时）、实验参数（如环境、
368 设备、菌种、培养基和批号以及培养温度）、复核人签名等。

369 实验记录上还应显示出检验标准的选择，如果使用的是药典标准，必须
370 保证是现行有效的标准。

371 试验所用的每一个关键的实验设备均应有记录，设备日志或表格应设计
372 合理，以满足试验记录的追踪性，设备温度（水浴、培养箱、灭菌器）必须
373 记录，且具有追溯性。

374 实验记录可以是纸质的，也可以是电子的，或纸质和电子记录并存。实

375 验记录的修改应可追溯到前一个版本，并能保存原始及修改后的数据和文档，
376 包括修改日期、修改内容和修改人员。

377 开展微生物实验时可选择适宜的方式保障微生物数据可靠性：如高分辨
378 率拍照形成数字化图像的电子数据，微生物关键结果的观察宜采用第二人复
379 核的方式确认。

380 归档的数据应确保安全。电子数据应定期备份，其备份及恢复流程必须
381 经过验证。纸质数据应便于查阅。数据的保存期限应满足相应规范要求，并
382 建立数据销毁规程，数据的销毁应经过审批。

383 结果的判断和检测报告

384 由于微生物试验的特殊性，在实验结果分析时，对结果应进行充分和全
385 面的评价，所有影响结果观察的微生物条件和因素均应考虑，包括与规定的
386 限度或标准有很大偏差的结果；微生物在原料、辅料或试验环境中存活的可
387 能性；微生物的生长特性等。特别要了解实验结果与标准的差别是否有统计
388 学意义。若发现实验结果不符合药典各品种项下要求或另外建立的质量标准，
389 应进行原因调查。引起微生物污染结果不符合标准的原因主要有两个：试验
390 操作错误或产生无效结果的试验条件；产品本身的微生物污染总数超过规定
391 的限度或检出控制菌。

392 检验过程出现与微生物相关的不合规范的数据，均属于微生物数据偏差
393 (microbial Data Deviation, MDD)。对实验室偏差数据的调查，有利于持
394 续提高实验室数据的可靠性。MDD 调查主要分为两个阶段，第一阶段仅限于实
395 验室内调查，焦点集中于试验是否有效；第二阶段是开展全面调查，确定异
396 常结果的根本原因。一般先从微生物实验室开始进行偏差调查，根据调查的
397 需要逐步延伸到其他相关部门；由于微生物调查及时性的重要性，其他相关
398 部门的调查也可以在微生物实验室调查完成前开始。

399 ~~异常结果出现时，应进行调查。~~实验室调查时应考虑实验室环境、抽样
400 区的防护条件、样品在该检验条件下以往检验的情况、样品本身具有使微生
401 物存活或繁殖的特性等情况。此外，回顾试验过程，也可评价该实验结果的
402 可靠性及实验过程是否恰当。如果试验操作被确认是引起实验结果不符合的
403 原因，那么应制定纠正和预防措施，按照正确的操作方案进行实验，在这种

404 情况下，对试验过程及试验操作应进行有效控制。~~特别认真地进行监控。~~

405 样品检验应有重试的程序，如果依据分析调查结果发现试验有错误而判
406 实验结果无效，应进行重试。如果需要，可按相关规定重新抽样，但抽样方
407 法不能影响不符合规定结果的分析调查。上述情况应保留相关记录。

408 微生物实验室检测报告应该符合检测方法的要求。实验室应准确、清晰、
409 明确和客观地报告每一项或每一份检测的结果。

410 检测报告的信息应该完整、可靠。

411 ~~检验过程出现与微生物相关的不合规范的数据，均属于微生物数据偏差~~
412 ~~-(microbial Data Deviation, MDD)。对实验室偏差数据的调查，有利于持~~
413 ~~续提高实验室数据的可靠性。~~

414 文件

415 文件应当充分表明试验是在实验室里按可控的程序进行的，一般包括以
416 下方面：人员培训与资格确认；设备验收、验证、检定（或校准期间核查）
417 和维修；设备使用中的运行状态（设备的关键参数）；培养基制备、贮藏和质
418 量控制；洁净室管理；菌种和生物安全管理；检验规程中的关键步骤；数据
419 记录与结果计算的确认；质量责任人对试验报告的评估；数据偏离的调查。

420 所有程序和支持文件，应保持现行有效并易于人员取阅。涉及生物安全
421 的操作现场应防止文件被污染~~，~~可采取必要的消毒、去除污染等控制措施。

起草单位：上海市食品药品检验研究院

联系电话：18001677216

9203 药品微生物实验室质量管理指导原则修订说明

本次修订对标国际先进质量管理体系和要求，充分参考企业反馈的意见和我国行业现状，进一步对药品微生物实验室质量管理指导原则进行完善。

修订的主要内容如下：

1. 在前言中增加不确定度和微生物风险评估的通用要求。
2. 修订并扩大“试剂”要素的范围，组成“外部服务与供应品”要素。
3. 数据可靠性是对原始数据有效控制和追踪的需要，也是规范记录与数据管理的需要，因此修订“实验记录”要素，组成“实验记录与数据”要素。
4. 修订“结果的判断和检测报告”要素，调整现有偏差调查的表述，明确偏差调查的两个阶段。
5. 对标准全文中的部分描述进行了修订完善。