

附件 2

9201 药品微生物检验替代方法验证指导原则修订说明

一、制修订的目的意义

本指导原则的修订完善将为药品微生物检验替代方法在国内药品生产和质控领域的科学应用提供指导，从而有利于提高制药行业药品安全生产和质量控制保障水平。同时指导原则的修订完善也将为创新生物制品进入中国药典体系创造良好的对接平台。

二、起草过程

本指导原则修订分为前期调研、实例研究和文稿修订三个阶段。前期围绕各国药典、国内外技术指南及文献、企业药品微生物检验替代方法验证方案等开展调研，并对各类微生物快速检验技术展开市场调研。

经过前期调研，课题组设计实例研究方案，分别从药品生产过程控制和药品终产品放行检验两方面，进行快速微生物定量检验方法验证和定性检验方法验证。定量微生物检验方法验证实例为采用活菌荧光染色技术进行制药用水需氧菌总数的快速测定，定性微生物检验方法验证实例为采用顶空气压变化技术展开 CAR-T 细胞快速无菌检查的研究，并进行相关结果的统计学分析。

为了进一步修订和完善指导原则，课题组多次开展企业调研和技术交流，并与国内外相关法规和技术专家进行多方面研讨沟通。经药典会专家多次会议审核，并结合实例研究经验、国内外相关法规调研结果和研讨中专家的意见，形成本指导原则的修订草案。

三、制修订的总体思路

本次修订包括五部分内容，具体为概述、微生物检验的类型及验证参数、替代方法验证的一般要求、样品中微生物定性检验方法的验证、样品中微生物定量检验方法的验证，文本总体框架未进行大幅度调整。但修订草案中对替代方法应用场景、验证方法、验证类型、结果分析等进行了新增或重新定义。

概述中新增替代方法的三种应用场景，明确替代方法可应用于生产过程

中的微生物质量控制和终产品放行，并对不同应用场景中替代方法的要求进行阐述。“微生物检验的类型及验证参数”中新增鉴定相关内容，并明确需根据实际应用目的、场景及具体方法，结合风险评估选择合适的参数进行验证。“替代方法验证的一般要求”中强调了替代验证需关注的事项，并进一步明确验证所需的微生物。“样品中微生物定性检验方法的验证和样品中微生物定量检验方法的验证”中阐述各验证参数的定义和验证方法，同时修改部分参数的验证要求，并为部分验证参数结果的统计分析提供了示例。

四、需要重点说明的问题

1、本指导原则适用于生产过程中的微生物质量控制及终产品放行的微生物检验。在进行替代方法验证时，需根据实际应用目的、场景及具体方法，结合风险评估选择合适的参数进行验证。

2、本指导原则涉及过程控制，而药典规定的方法并未涉及过程控制，因此将原指导原则中的“药典方法”改为“经典方法”，即“以培养为基础的经典微生物检验方法”。

3、在采用验证后的替代方法进行质量控制时，建议使用者进行一段时间的平行实施期试验（同时采用经典方法和替代方法进行检验），积累充足的数据以证明方法的可靠性。

4、当替代方法用于代替药典方法进行终产品放行时，对上市产品的评价仍需采用药典方法进行检验。

5、进行替代方法验证时应根据预期用途采用药典规定的标准菌株进行验证，此外还应选择对方法和样品具有挑战的微生物（如样品及环境分离微生物、受损或生长缓慢微生物和临床分离微生物等）进行验证。

6、本指导原则中出现的取样次数、平行试验次数及统计分析方法示例仅供参考，验证方案可根据实际情况选择合适的统计分析方法，实验中取样次数及平行次数需根据统计分析方法确定。