

DB32

江 苏 省 地 方 标 准

DB32/T XXXX—20XX

药品生产检验结果超标调查指南

Guidelines for investigating out-of-specification test
results for pharmaceutical production

(报批稿)

20XX – XX – XX 发布

20XX – XX – XX 实施

江苏省市场监督管理局

发 布

目 次

前 言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 基本流程 2

5 OOS 报告..... 2

6 实验室初步调查 3

7 全面的 OOS 调查 4

8 OOS 调查结论..... 5

9 纠正措施与预防措施 5

10 OOS 总结分析..... 6

附录 A（资料性） OOS 调查流程图 7

附录 B（资料性） 附加的实验室调查示例..... 8

参考文献 9

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由江苏省医药标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：江苏恒瑞医药股份有限公司。

本文件主要起草人：蒋素梅 王金伟 张燕 马恒元 杨玥。

药品生产检验结果超标调查指南

1 范围

本文件提供了药品生产检验结果超出标准时，对超标数据的调查流程和方法。

本文件适用于超出质量标准的实验室检验项目，包括物料（原料药、辅料、药品包装材料）、中间产品、成品及稳定性考察样品等的检验。

本文件不适用于分析方法验证、检验员培训，新购进仪器和系统验证（如计算机化系统）期间产生的数据，过程分析技术（PAT）产生的数据，微生物相关检验项目。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

检验结果超标 out-of-specification test results, OOS

检验结果超出质量标准的限度。

3.2

标准操作规程 standard operating procedure, SOP

经过批准的用于指导设备操作、维护与清洁、验证、环境控制、取样和检验等药品生产活动的通用性文件。

3.3

过程分析技术 process analytical technologies, PAT

以提高产品质量和生产效率为目标，通过实时监测和控制生产过程中的关键参数，建立起来的设计、分析与控制生产的系统。

3.4

供试溶液 sample solution

稀释到检验浓度的待测样品溶液。

3.5

调查性检验 investigative testing

为帮助确认或找出可能的根本原因所进行的检验。

3.6

复测 retesting

经过批准，对初始样品或者重新取样的样品进行重新检验，复测结果用于最终的实验结果报告。

3.7

纠正措施和预防措施 corrective action and preventive action

纠正措施为消除不合格原因并防止再发生所采用的措施。预防措施为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

4 基本流程

OOS调查流程分为两个阶段，第一阶段为实验室初步调查；第二阶段为全面的OOS调查，包括相关部门调查和附加的实验室调查。调查流程见附录A。

5 OOS报告

5.1 检验员判断OOS结果

检验员使用的仪器设备性能应当符合检验要求，并经校准/检定。

当确认的系统适用性不符合要求时，不应用于样品检验，应对原因进行排查，若已有数据产生，应对数据进行评估，并采取纠正措施和预防措施。

实验过程中发生明显错误，如样品溶液泄漏或样品溶解、转移不完全，检验员应立即对所发生情况加以记录，同时报告实验室负责人。检验员不应继续实验，以期望结果符合规定，或结果不符合规定时通过明显实验异常来判定数据无效。

检验员按照批准的SOP或方案对样品进行检验，在样品检验完成后，销毁供试样前，应检查数据是否符合质量标准。如果不符合质量标准，经检查检验记录和计算过程准确无误后，即判断该结果为OOS，并立即向实验室负责人报告，同时对实验现场进行保护。在报告时，注意正确使用平均值。

示例：

某制剂品种含量标准为95.0%~105.0%，平行样1检验结果为94.7%，平行样2检验结果为95.3%，平均值为95.0%，平均值符合规定，平行样1不符合规定，应报告OOS。

5.2 实验室负责人审核

实验室负责人组织人员对OOS数据的准确性进行确认，若检验记录和计算过程准确无误，则确认为OOS结果，同时回顾其重复发生情况，并一同报告给质量保证部门。

5.3 质量保证部门风险评估

质量保证部门收到OOS报告后，根据OOS来源进行初步的影响评估和预防行动：

a) 当OOS来自中间产品时，应评估是否需要暂停生产。中间产品一般具有时效性，经评估可优先

进行重新取样和复测。因时间紧急非书面报告复测结果的，应当有相关审批流程，并尽快提交书面报告。

- b) 当OOS涉及已上市产品时（如稳定性考察样品），质量保证部门应优先关注，以确认是否需要告知药品监管部门。应根据OOS事件的风险程度，确定完成实验室调查的时间表。如调查结果可能会影响上市产品的质量趋势，应制定相关产品的后续稳定性考察跟踪计划。

6 实验室初步调查

6.1 实验室调查

在实验室初步调查过程中，实验室负责人不应预先直接假定OOS发生的原因，应与检验员一起对可能的原因进行客观及时的调查。主要是对检验过程中涉及的人、机、料、法、环等方面进行初步排查。如发现明显异常，应如实记录现场情况，保留可供调查的证据，包括但不限于下列情况：

a) 人员

人员是否经过培训，是否具备相应的知识、技能和经验，是否能够正确执行检验操作，是否正确使用仪器、分析器具和试剂。

b) 仪器设备

- 仪器设备运行是否正常，如采用高效液相色谱仪时，进样过程中色谱柱柱压是否稳定，基线、噪音等是否满足要求；
- 仪器是否进行校验，校验结果是否在合格范围内，校验用标准是否正确；
- 可对供试溶液的原进样小瓶中溶液（确保溶液稳定）在原检验条件下再次检验，以排查是否为仪器错误。

c) 样品信息及供试溶液制备

- 样品的分发、处理是否正确；
- 包装、存储条件是否符合相关SOP规定；
- 对照品、比色液等是否正确，是否在有效期内；
- 供试溶液制备过程是否与SOP规定的相一致，制备过程中有无发生明显的操作错误或出现异常现象，如移液、稀释、定容过程、过滤时间及过滤方式、针头式过滤器材质等是否正确。

示例1：

溶液配制过程中是否存在提取时间不足的情况。

示例2：

实验过程中所用的容量瓶或移液管的规格是否与SOP规定的一致。

d) 检验方法

方法是否经过验证或确认；方法参数设置等是否正确。

e) 环境

确认溶液配制过程、样品储存过程中的环境温湿度是否正常； 是否符合样品的特殊要求，如避光等。

f) 其他排查

可根据产品特性，对可能影响检验结果的关键参数进行额外排查，如可对历史检验数据进行排查，同时查看其他批次的稳定性考察样品是否存在相同情况。

6.2 质量保证部门评估

质量保证部门对实验室初步调查结果进行评估，评估项目包括但不限于调查结果的充分性、是否需要进一步启动全面调查等。若初步调查阶段发现存在明显的实验室错误，且确定该错误是导致出现OOS结果的直接原因，可不进行全面调查。实验室针对发现的原因，启动纠正措施和预防措施，同时安排原检验员或更换其他检验员按照批准的复测方案进行单人单份复测，复测样品来源可根据7.4.2执行。

7 全面的OOS调查

7.1 全面调查的启动

当初步调查未发现明显的实验室错误，或发现可能的实验室错误，仍需进一步证实该错误与OOS结果的关联性，则进入全面的OOS调查。

全面的OOS调查，应成立调查小组，指定有资质的质量保证人员为负责人，包括相关部门调查和附加的实验室调查两部分。涉及到的相关部门，应根据异常现象对本部门内部进行调查并提交调查报告。最终由质量保证人员审核评价调查是否充分。

7.2 相关部门调查

此调查应当涉及所有与OOS可能有关的其他部门，包括取样、生产、仓储、工程、设备等。由各部门指定人员进行调查，如物料入库包装是否正常，取样器具是否经过清洗，生产过程中各步中间产品存储环境是否符合要求等。所有涉及的工厂场地都应当被包括在调查之中，若由合同生产商或多个生产厂地生产，则需同时对潜在的问题进行确认和调查。

经调查发现，在生产过程中发生过偏差，如该偏差会导致此次OOS结果，可不进行附加的实验室调查，直接报告原OOS结果，扩展到其他批次或者其他产品的不合格调查应继续完成；如该偏差不会导致此次OOS结果，附加的实验室调查仍应继续进行。

7.3 附加的实验室调查

实验室负责人与检验员一起对检验过程再次地深入调查，确定可能会导致OOS结果的实验室原因，以制定调查性检验方案，经质量保证部门批准后可执行。调查性检验方案示例见附录B。

7.4 复测

7.4.1 复测方案的制定

实验室负责人需根据调查的最终结论确认OOS的复测方案，并由质量保证部门批准后执行。复测次数应按照批准的复测方案执行，不应根据复测结果对复测次数进行调整，直至得到预期的结果。

- a) 未找到可能的原因，无需复测，报告所有结果，生产部门或相关部门应针对导致OOS的所有原因启动偏差调查程序。
- b) 找到可能原因，分为以下两种情况：
 - 可能的原因得到证实，实验室至少进行单人单次复测，即由一名检验员（原检验员或更换其他检验员）按照SOP要求对发生OOS的项目进行一次完整检验，重新检验的结果取代最初检验结果，若复测结果不符合规定，且与原OOS现象一致，则实验室不再进行调查，直接报告原结果。
 - 可能的原因未得到证实，可根据统计学原理，安排其他检验员进行多人多次复测，如：3名检验员分别进行2次完整异常项目的检验或一名检验员进行5、7或9次完整的异常项目的检验，复测检验员与原检验员应有同等的经验和资质。如果复测有任一次结果不符合质量标准规定，则报告原OOS结果和全部复测结果，以原OOS结果为最终报告结果。如果所有的复测结果都符合质量标准规定，则报告原OOS结果和全部复测结果。质量保证部门在批放行时应考虑所有数据。

7.4.2 复测样品的来源

复测优先使用实验室同批剩余的样品或留样，以保证样品的一致性。重新取样将根据批准的取样方案进行，以下情况可申请重新取样：

- a) 经过前面的调查评估，样品不具有批次质量代表性；
- b) 由于产品的特性（如吸湿性、光敏等），重新检验原来的样品已不具有代表性；
- c) 实验室剩余样品不足检验量。

8 OOS调查结论

调查结果应找到导致OOS发生的根本原因。如果最终确认检验结果超标是因为样品不符合质量标准，应由相关部门启动偏差调查并进行整改。

9 纠正措施与预防措施

针对产生OOS的根本原因采取相应的纠正措施和预防措施，质量保证部门需对纠正措施及预防措施的实施情况进行审核确认。

示例：

检验员在实验过程中应该用20ml容量瓶，错拿成25ml容量瓶，导致检验结果不符合规定。表面现象是人员粗心，拿错容量瓶，根本原因是两种规格的容量瓶外观接近易混淆，在整改过程中，除了加强人员培训外，需针对根本原因（容

量瓶外观接近易混淆)制定纠正措施,如将外观接近的容量瓶放在不同的位置,使用不同颜色的盖子或绳子进行区分。作为预防措施,实验室应对其他外观接近易混淆的容器进行相应整改,如相近规格的移液管分区存放等。

10 OOS总结分析

定期对所有的OOS进行趋势分析,确认已采取的纠正措施和预防措施是否有效,同时针对重复发生的同类型OOS,确认是否需要进一步采取纠正措施和预防措施。

附录 A

(资料性)

OOS 调查流程图

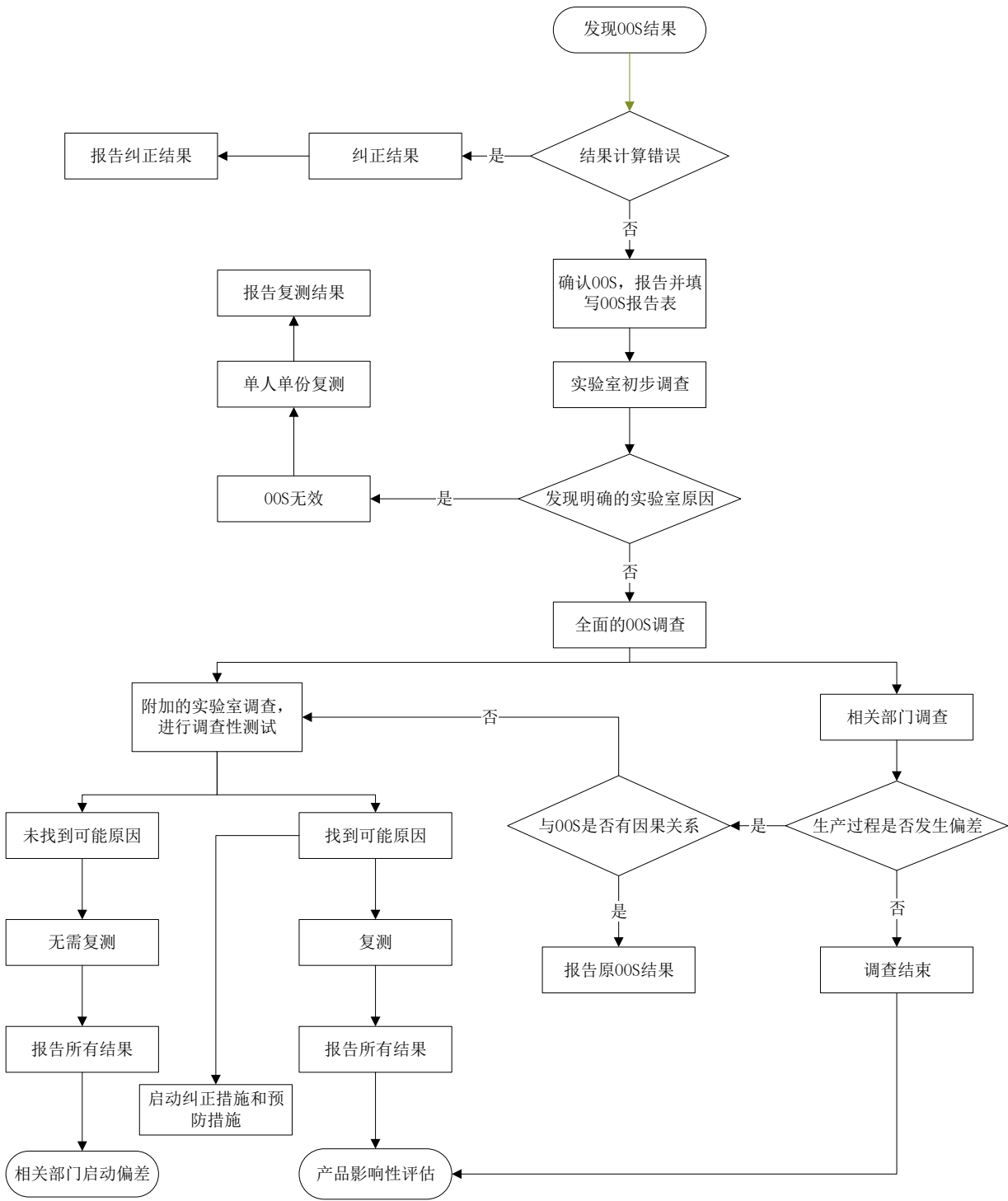


图 A.1 OOS调查流程图

附录 B

(资料性)

附加的实验室调查示例

下面给出全面的OOS调查阶段，附加的实验室调查示例。

示例1

某注射剂有关物质项目检验，未知单杂平行样1为0.24%，平行样2为0.10%，标准规定未知杂质应不得过0.20%。检验结果不符合规定，启动OOS。备注：该实验中供试溶液配制过程：取该产品4支，倒至同一烧杯中，混合均匀，分别倒入两个进样小瓶。

初步调查阶段，将两个原进样小瓶中溶液重新进样，杂质峰位置及大小均重现，基本排除仪器偶发因素，未发现根本原因，进入全面调查阶段。

在全面调查阶段，查阅该品种的方法验证资料，确认该杂质并非降解杂质；查阅历史检验情况，之前未检出该杂质峰。可能在其他阶段引入污染，根据以上调查情况制定调查性检验方案：

调查性检验方案1：推测进样小瓶被污染，导致检验结果异常。将原供试溶液分别倒入3个新的进样小瓶，若均未检出异常峰，则说明调查性检验方案成立，若仍检出杂质峰，则说明调查性检验方案不成立。

调查性检验方案2：推测样品配制过程中烧杯瓶口污染，导致检验结果异常。分别采用吸取和倾倒两种方式将烧杯中供试溶液转移至进样小瓶中，同时采用棉签对烧杯瓶口进行擦拭取样。若采用倾倒方式转移的溶液检出该杂质峰，采用吸取方式转移的溶液中未检出该杂质峰，或明显小于采用倾倒方式转移的溶液，且瓶口擦拭提取液中也检验出该杂质峰，则说明调查性检验方案2成立。对杂质进行质谱检验，分析污染物及污染方式。反之，调查性检验方案不成立。

示例2

某制剂产品含量检验结果为89.0%，标准规定应为90-110%，检验结果不符合规定，启动OOS，实验室初步调查未发现明显错误，全面调查阶段，为证实是否为原样品母液未摇匀导致的含量偏低，实验室制定调查性检验方案，对剩余原样品母液进行充分振摇后，平行配制两份供试溶液，检验结果为90%、91%。平均值为90.5%，虽然符合质量标准，但检验结果更倾向于肯定初始的OOS结果，不符合预期，调查性检验方案不成立。调查性检验的结果只能用于证明调查性检验方案是否成立，不能用调查性检验结果代替原OOS结果。

参 考 文 献

- [1] 药品生产质量管理规范（2010年修订）
 - [2] ISO 9001:2015
 - [3] EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
 - [4] FDA Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations (21 CFR parts 210 and 211)
 - [5] FDA Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, May 2022
 - [6] ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients – Scientific guideline
 - [7] MHRA Out of Specification & Out of Trend Investigations, October 2017
 - [8] TRS 986 – Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles
-