

附件：9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则公示稿（第一次）

9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则

为更好应用非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）、非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（通则 1106）及非无菌药产品微生物限度标准（通则 1107），特制定本指导原则。

药品中污染的某些微生物可能导致药物活性降低，甚至使药品丧失疗效，从而对患者健康造成潜在的危害。因此，在药品生产、贮藏和流通各个环节中，药品生产企业应严格遵循 GMP 的要求指导原则，以降低产品受微生物污染程度。非无菌产品微生物计数法、控制菌检查法及药品微生物限度标准可用于判断非无菌制剂及原料、辅料等是否符合药典的规定，也可用于指导制剂、原料、辅料等的微生物检验质量标准的制定，及指导生产过程中间产品微生物质量的监控。本指导原则将对微生物限度检查方法和标准中的特定内容及应用做进一步的说明。

1. 非无菌药产品微生物限度检查过程中，如使用表面活性剂、灭活剂及中和剂，在确定其能否适用于所检样品及其用量时，除应证明该试剂对所检样品的处理有效外，还须确认该试剂不影响样品中可能污染的微生物的检出（即无毒性），因此无毒性确认试验的菌株不能仅局限于验证试验菌株，而应当包括产品中可能污染的微生物。

2. 供试液制备方法、抑菌成分的消除方法及需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数计数方法应尽量选择微生物计数方法中操作简便、快速的方法，同时，所选用的方法应避免使用损失或损伤供试品中污染的微生物的方法，如滤纸吸附、离心沉淀等供试品溶液前处理方法。当使用自然沉降法获得上清液时，需考察沉降时间对微生物回收的影响，必要时可在方法中明确自然沉降时间。对于抑菌作用较强的供试品，在供试品溶液性状允许的情况下，应尽量选用薄膜过滤法进行试验。

3. 对照培养基系指按培养基处方特别制备、质量优良的培养基，用于培养基适用性检查，以保证药品微生物检验用培养基的质量。对照培养基一般由中国食品药品检定研究院研制及分发，如需自行选择对照培养基，应进行充分的风险评估，确保其符合检查方法的要求及检验结果的一致性。

4. 进行微生物计数方法适用性试验时，若因没有适宜的方法消除供试品中

28 的抑菌作用而导致微生物回收的失败，应采用能使微生物生长的更高稀释级供
29 试液进行方法适用性试验。此时更高稀释级供试液的确认要从低往高的稀释级进
30 行，最高稀释级供试液的选择根据供试品应符合的微生物限度标准和菌数报告规
31 则而确定，如供试品应符合的微生物限度标准是 1g 需氧菌总数不得过 10^3 cfu，
32 那么最高稀释级是 $1:10^{-3}$ 。

33 若采用允许的最高稀释级供试液进行验证试验还存在 1 株或多株试验菌的
34 回收率达不到要求，那么应选择回收情况最接近要求的方法进行供试品的检测。
35 如某种产品对某试验菌有较强的抑菌性能，采用薄膜过滤法的回收率为 40%，
36 而采用培养基稀释法的回收率为 30%，那么应选择薄膜过滤法进行该供试品的
37 检测。在此情况下，生产单位或研制单位应根据原辅料的微生物质量、生产工艺
38 及产品特性进行产品的风险评估，以保证检验方法的可靠性，从而保证产品质
39 量。对于采用最高稀释级计数的微生物计数方法，建议通过增加接种量（试验平
40 皿数）来降低检验误差，提高计数方法的准确度。

41 5. 控制菌检查法没有规定进一步确证疑似**致病菌目标菌**的方法。若供试品
42 检出疑似**致病菌目标菌**，确证的方法应选择已被认可的菌种鉴定方法，如细菌
43 鉴定一般依据《伯杰氏系统细菌学手册》。对于供试品检出控制菌或其他不可
44 接受微生物时，应启动微生物数据偏差（MDD）调查，一般包括实验室调查和生
45 产调查两部分。实验室调查可参考药品微生物实验室质量管理指导原则（指导
46 原则 9203）的要求，包括样品、人员、试剂耗材（包括培养基、稀释液等）、
47 实验环境、设备设施、检验方法和操作等方面，以确定检验结果是否有效，进
48 而报告检验结论。如确定检出目标菌或其它不可接受微生物，生产单位应开展
49 全面调查，包括人员、环境、设备设施、生产工艺过程、物料等方面，以确定
50 污染的来源和超标发生的根本原因，并制定有效的纠正和预防措施。考虑到
51 MDD 调查的时限性，可在实验室调查完成之前启动生产调查。

52 6. 药品微生物检查过程中，如果药典规定的微生物计数方法不能对微生物
53 在规定限度标准的水平上进行有效的计数，那么应选择经过验证的、且检测限尽
54 可能接近其微生物限度标准的方法对样品进行检测。

55 7. 用于手术、烧伤及严重创伤的局部给药制剂应符合无菌检查法要求。对用
56 于创伤程度难以判断的局部给药制剂，若没有证据证明药品不存在安全性风险，

57 那么该药品应符合无菌检查法要求。

58 8. 非无菌产药品微生物限度标准中，药用原料、辅料及中药提取物仅规定
59 检查需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数，因此，在制定其微生物限度标准时，应
60 根据原辅料的微生物污染特性、用途、相应制剂的生产工艺及特性等因素，还
61 需控制具有潜在危害的致病菌不可接受的微生物。非无菌产品微生物限度标准
62 中仅规定直接口服及泡服中药饮片的微生物限度标准，但有些中药饮片，如：
63 外用的三七粉，还应根据微生物污染风险评估的结果，制定适宜的微生物限度
64 标准。如药品中含有极少量未经提取的药材原粉或矿物质（如人工牛黄中的牛
65 胆粉为未经提取的药材原粉，1000g 小儿咽扁颗粒中仅含牛胆粉约 0.065g），
66 根据风险评估结果可考虑不按含有药材原粉的限度标准执行，同时可考虑不进
67 行沙门菌的控制。

68 9. 非无菌化学原辅料微生物限度的控制应基于风险评估，风险评估方法可
69 以参考 ICH Q9《质量风险管理》推荐的风险评估和管理工具，或者其他合理的
70 方法。风险评估需综合考虑非无菌化学原辅料的性质（包括起始物料、溶剂、
71 试剂、催化剂等）、生产工艺、生产环境、设备清洁状态、人员素质、最差生产
72 条件、历史数据及趋势等因素。在风险评估的基础上，做出微生物是否能在原
73 辅料中生长或存活、原辅料生产及处理步骤是否会减少微生物的初步判定，从
74 而确定微生物限度检查策略（定期抽检或逐批检查或不考虑进行检查）及相
75 应的微生物限度标准。具体可参考图 1 非无菌化学原辅料微生物限度检查决策
76 树，制定其微生物限度控制策略。

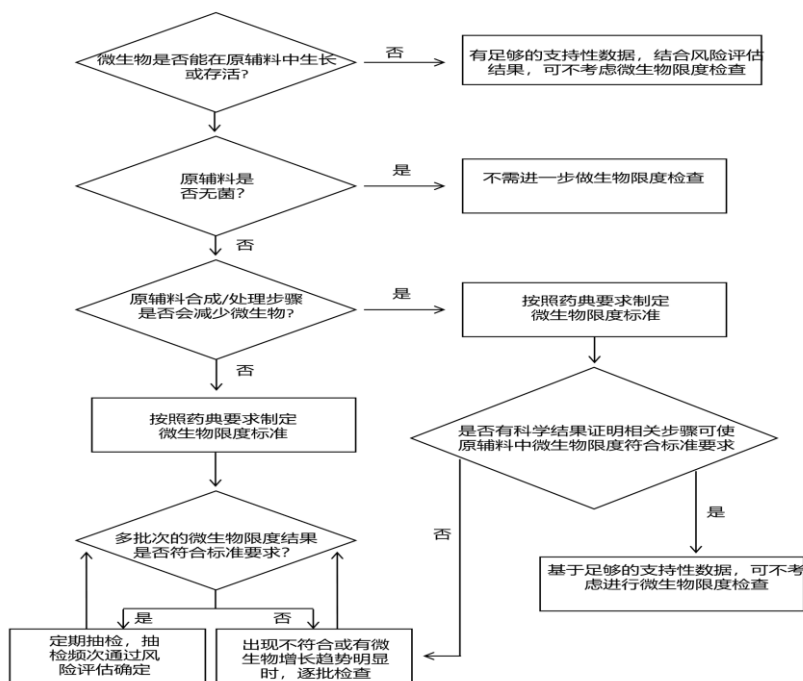
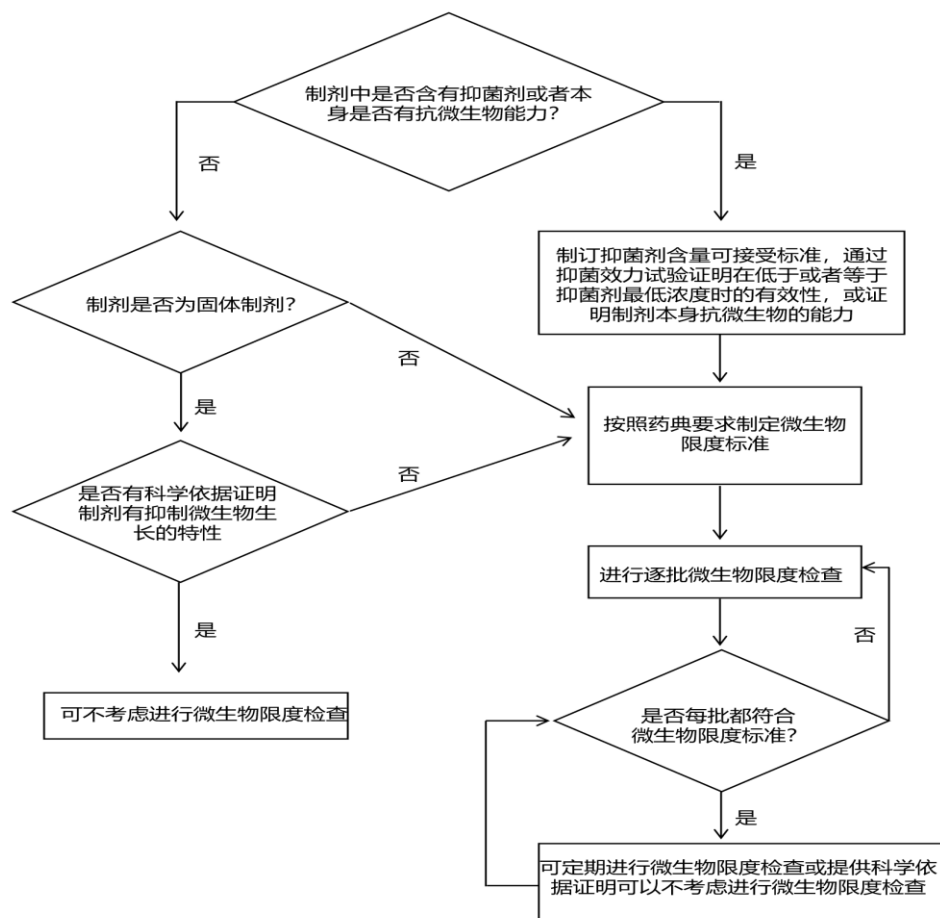


图 1 非无菌化学原辅料微生物限度检查决策树

77

78

79 910. 对于《中国药典》2020年版制剂通则（通则 0100）项下有微生物
 80 限度要求的制剂，微生物限度为必检项目；对于只有原则性要求的制剂（如部分
 81 化学药品的：丸剂、口服片剂、胶囊剂、颗粒剂），应对其被微生物污染的风险
 82 进行评估。风险评估方法可以参考 ICH Q9《质量风险管理》推荐的风险评估和
 83 管理工具，或者其他合理的方法。风险评估需综合考虑制剂特点、组成成份、
 84 生产工艺、生产环境、设备清洁状态、人员素质、最差生产条件、历史数据及
 85 趋势等因素。在风险评估的基础上，根据药品制剂中是否含有抑菌剂或药物本
 86 身是否具有抗微生物能力、是否为固体制剂及该固体制剂是否具有抑制微生物
 87 生长的特性，确定微生物限度检查策略（定期抽检或逐批检查或可不考虑进行
 88 检查）及相应的微生物限度标准。具体可参考图 2 非无菌化学药品制剂微生物
 89 限度检查决策树，制定其微生物限度控制策略。对于只有原则性要求的制剂，
 90 经过评估，在保证产品对患者安全的前提下，通过回顾性验证或在线验证积累
 91 的微生物污染数据，累积数据表明每批均符合微生物限度标准的要求，那么可
 92 不进行批批检验，但必须保证每批最终产品均符合微生物限度标准规定。对于
 93 上述固体制剂若因制剂本身及工艺等的原因导致产品易受微生物污染的固体制
 94 剂，应在品种项下列出微生物限度检查项及微生物限度标准。



95

96

图2 非无菌化学药品制剂微生物限度检查决策树

97 4011. 制定药产品的微生物限度标准时，除了依据“非无菌药产品微生物限
 98 度标准（通则 1107）”外，还应综合考虑原料来源、性质、生产工艺条件、给药
 99 途径及微生物污染对患者的潜在危险等因素，提出合理安全的微生物限度标准，
 100 如特殊品种以最小包装单位（如：以每贴或每罐或每瓶等）规定限度标准。必要
 101 时，某些药品为保证其疗效、稳定性及避免对患者的潜在危害性，应制定更严
 102 格的微生物限度标准，并在品种项下规定。

103

起草单位：辽宁省药品检验检测院 联系电话：024-31266310

参与单位：中国食品药品检定研究院、天津市药品检验研究院

9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则修订说明

一、 制修订的目的意义

9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则主要用于指导非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）、非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（通则 1106）及非无菌药品微生物限度标准（通则 1107）。随着微生物检测技术的提升及我国微生物质量标准的提高，为更好指导微生物检测工作，确保药品微生物限度检查的质量，针对供试品溶液制备遇到的难以固液分离、控制菌或其他致病菌检出结果报告的调查和评估、标准限值和方法准确度、对照培养基等进行相应修订。

二、 制修订的总体思路

本次修订充分参考、吸收国内外药品标准和制药行业的反馈意见，针对通则 1105、1106、1107 修订的内容及执行过程中遇到的常见问题，进行补充说明，并给出指导意见。

三、 需说明的问题

本次修订的主要内容说明如下：

1. 关于供试液制备方法

明确了供试液制备方法时应避免使用滤纸吸附、离心沉淀等供试品溶液前处理方法。需要使用自然沉降法获得上清液时，需考察沉降时间对微生物回收的影响。

2. 关于对照培养基

增加了如需自行选择对照培养基，应进行充分的风险评估，确保其符合检查方法的要求及检验结果的一致性。

3. 关于微生物计数方法和限值

对于采用最高稀释级计数的微生物计数方法，建议通过增加接种量（试验平皿数）来降低检验误差，提高计数方法的准确度。

4. 关于供试品检出控制菌或其他不可接受微生物时的报告原则

当供试品检出控制菌或其他不可接受微生物时，实验室应启动微生物数据偏差（MDD）调查，经充分的调查和评估以确定检验结果是否有效，进而报告检验结论。如确定检出目标菌或其它不可接受微生物，生产单位应开展全面调

查，以确定污染的来源和超标发生的根本原因，并制定有效的纠正和预防措施。

5. 关于药品微生物限度标准

举例说明，如外用的三七粉，应根据微生物污染风险评估的结果，制定适宜的微生物限度标准。对于药品制剂中含有极少量未经提取的药材原粉或矿物质，根据风险评估结果可以考虑不按含有药材原粉的限度标准执行，同时可考虑不进行沙门菌的控制。

6. 参考 ICH Q6A，增加了非无菌化学药品制剂及原辅料微生物限度风险评估及控制策略相关内容。