

附录XI X P 非无菌药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（附录XIM）、非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（附录XIN）及非无菌药品微生物限度标准（附录XI J），特制定本指导原则。

非无菌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规定无菌制剂及原料、辅料是否符合药典的规定，也可用于指导制剂、原料、辅料的微生物质量标准的制定，及指导生产过程中间产品微生物质量的监控。本指导原则将对标准和方法中的特定内容及标准的应用做进一步的说明。

1.非无菌药品微生物限度检查中，受控的洁净环境是指不低于 GMP 现行版要求的 D 级洁净环境。

2. 非无菌药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。

3.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损伤供试品中污染的微生物。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。

4. 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。对照培养基由中国食品药品检定研究院研制及分发。

5. 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，那么最高稀释级是 1： 10^{-3} 。

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。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%，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，从而保证产品质量。

6. 控制菌检查法没有规定进一步确证疑似致病菌的方法。若供试品检出疑似致病菌，确证的方法应选择已被认可的菌种鉴定方法,如细菌鉴定一般依据《伯杰氏细菌鉴定手册》。

7. 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、且检测限尽可能接近其微生物限度标准的方法对样品进行检测。

8.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，那么该药品应符合无菌检查法要求。

9. 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，还需控制具有潜在危害的致病菌。

10.对于《中国药典》2010 年版制剂通则项下有微生物限度要求的制剂，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进行评估。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的微生物污染数据表明每批均符合微生物限度标准的要求，那么可不进行批批检验，但必须保证每批最终产品均符合微生物限度标准规定。上述固体制剂若因制剂本身及工艺的原因导致产品易受微生物污染，应在品种项下列出微生物限度检查项及微生物限度标准，如生化类制剂。

11. 制定药品的微生物限度标准时，除了依据“非无菌药品微生物限度标准”（附录XIJ）外，还应综合考虑原料来源、性质、生产工艺条件、给药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，如特殊品种以最小包装单位规定限度标准。必要时，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，应制定更严格的微生物限度标准，并在品种项下规定。