

附件：非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则草案公示稿（第一次）

## 1 非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则

2 不可接受微生物(objectionable microorganisms)是指能够在非无菌产品中  
3 生存或繁殖，对产品理化特性产生不利影响、破坏其功能及疗效，或经特定给  
4 药途径对患者健康造成损害的潜在危害微生物。本指导原则涉及的不可接受  
5 微生物，一般指细菌、真菌等微生物。

6 本指导原则对非无菌产品中不可接受微生物常见菌种、风险识别策略、  
7 风险评估特征因素、风险控制要点，以及风险决策树等予以规定，为不可接受  
8 微生物的风险评估和控制提供指导，以降低或消除非无菌产品中不可接受微  
9 生物的污染风险。

### 10 一. 常见的不可接受微生物菌种

11 一种微生物在特定的非无菌产品中被判定为不可接受微生物，但对于其  
12 他产品可能是可接受的。判定非无菌产品不可接受微生物时，需综合评估微  
13 生物自身特性、产品特征、给药途径、用药人群和生产工艺等相关因素。

14 动植物、矿物成分等天然来源原辅料，易被肠杆菌和芽孢杆菌污染，是非  
15 无菌产品不可接受微生物污染的主要来源。此外，水系统、生产设备、生产环  
16 境、生产人员、包装材料和容器等也会引入潜在危害微生物的污染，若生产过  
17 程微生物负载控制工艺存在缺陷或实施措施不当，易导致终产品污染不可接  
18 受微生物。非发酵型革兰阴性菌，如洋葱伯克霍尔德菌群(*Burkholderia cepacia*  
19 *complex*)、罗尔斯通菌(*Ralstonia spp.*)、寡氧单胞菌(*Stenotrophomonas spp.*)、  
20 鞘氨醇单胞菌(*Sphingomonas spp.*)等，通常对水基质非无菌产品抑菌体系具有  
21 较强的耐受性，是制药用水系统中常见的不可接受微生物。此外，粘质沙雷菌  
22 (*Serratia marcescens*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、蜡样芽孢杆  
23 菌(*Bacillus cereus*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、不动杆菌  
24 (*Acinetobacter spp.*)以及某些丝状真菌(*Filamentous fungi*)等也是非无菌产  
25 品中常见的不可接受微生物。

## 26 二. 非无菌产品不可接受微生物风险识别策略

27 非无菌产品中检出微生物的鉴定分析是开展不可接受微生物风险评估的  
28 关键。在符合非无菌产品微生物限度标准（通则 1107）要求下，应进一步结  
29 合不同产品的处方、生产工艺、给药途径、用药人群以及产品剂型等因素，采  
30 用适宜的风险评估方法，如：失效模型和影响分析（Failure Mode and Effects  
31 Analysis, FMEA）或风险决策矩阵等，判定是否需要非无菌产品检出的微  
32 生物开展菌种鉴定分析。可参考表 1，开展不同类型非无菌产品检出微生物的  
33 鉴定分析。

34 表 1. 非无菌产品检出微生物菌种鉴定风险决策矩阵

用药人群风险等级	非无菌产品剂型 <sup>a</sup>		
	气雾剂、喷雾剂、鼻喷剂	阴道用栓剂、软膏剂和乳剂，局部用洗剂、软膏剂和乳剂，口服液（水溶液）	口服片剂、胶囊剂，口服液（非水溶液），直肠用栓剂或软膏剂
高风险（如免疫抑制、免疫力低下、侵入性治疗人群）	对微生物限度检查平板上所有菌落进行鉴定分析	对微生物限度检查平板上所有菌落进行鉴定分析	对选择性平板可疑菌落和超内控可接受限度计数平板典型特征菌落进行鉴定分析
中风险（通常为老人和儿童）	对微生物限度检查平板上所有菌落进行鉴定分析	对选择性平板可疑菌落 <sup>b</sup> 和计数平板上典型特征菌落 <sup>c</sup> 进行鉴定分析	对选择性平板可疑菌落和超内控可接受限度计数平板典型特征菌落进行鉴定分析
低风险（一般为成年人人群）	对微生物限度检查平板上所有菌落进行鉴定分析	对选择性平板可疑菌落和超内控可接受限度计数平板典型特征菌落进行鉴定分析	对选择性平板可疑菌落进行鉴定分析

35 注：

36 a 本表所列剂型未涵盖所有非无菌产品，应根据风险评估结果进行不可接受微生物的鉴定；

37 b 可疑菌落是指疑似控制菌或其他特征明确的危害微生物菌落；

38 c 典型特征菌落是指根据评估，平板上具有不同菌落形态特征的菌落。

39 非无菌产品中检出微生物的菌种鉴定也可与微生物限度检测结果或历史  
40 数据趋势分析相结合。例如，当微生物计数结果超过标准规定纠偏限或警戒限；  
41 控制菌检查选择性平板上检出可疑危害微生物；或基于微生物监测的历史数  
42 据分析趋势，例如连续五个测试样本中有三个超过警戒限或其他异常趋势，

43 需要对微生物限度检查平板上的微生物进行菌种鉴定。

44 应制定非无菌产品潜在不可接受微生物菌种鉴定策略。可参考微生物鉴  
45 定指导原则（通则 9204）分离培养可疑微生物，选择适宜的方法将待检微生  
46 物鉴定到菌种水平，以有效评估和发现潜在不可接受微生物。

### 47 三. 不可接受微生物风险评估主要特征因素

48 非无菌产品中检出微生物进行菌种鉴定分析后，应基于质量风险管理原  
49 则进行不可接受微生物的风险评估，以判定其是否属于不可接受微生物，考  
50 察因素包括但不限于微生物的潜在危害、药品特性、给药途径或预期用途、用  
51 药人群、生产工艺等多方面。

#### 52 3.1 微生物的潜在危害

53 可从国内外非无菌产品召回事件、警告信、临床及疾病爆发调查、权威专  
54 著或学术文献等来源获取微生物的潜在危害性。特别是在同类产品中曾被报  
55 道为不可接受微生物时，该微生物可能具有较高的风险。检出微生物在明确  
56 潜在危害特性后，可结合非无菌产品的微生物负载、药品特性、用药人群、给  
57 药途径等因素进一步开展评估。

#### 58 3.2 药品特性

59 检出微生物是否能在非无菌产品中生存或繁殖、产生有毒有害物质、破  
60 坏药品的理化性质及功能疗效也是判定不可接受微生物的关键因素。与不可  
61 接受微生物风险评估相关的产品特征因素主要包括水分活度、产品配方、包  
62 装形式等。

##### 63 水分活度

64 水分活度与微生物生长繁殖密切相关。液体制剂和半固体制剂，一般具  
65 有更高的水分活度，微生物能够生长繁殖的风险较高，例如：溶液剂、混悬  
66 剂、洗剂、乳膏剂、软膏剂和凝胶剂等。固体制剂、非水性基质液体制剂等水  
67 分活度较低的非无菌产品，微生物通常不易生长繁殖，但应合理控制原辅料  
68 和生产过程的生物负载，关注储存条件、包装系统等对产品水分活度的影响。

##### 69 产品的配方

70 微生物可利用产品组分作为物质代谢的基础，产生有毒物质或导致产品  
71 物理、化学特征改变进而影响临床疗效和功能。在药品研发阶段应合理优化

72 配方、pH 等特征参数，有效控制产品中污染微生物的生长繁殖。由于天然组  
73 分（如植物或动物来源成分）可能携带较高的生物负载，需要监测和控制生产  
74 过程的生物负载和特定风险微生物污染。产品能否有效抑制目标微生物的生  
75 长是判定不可接受微生物的重要特征因素。必要时，可选择检出微生物菌株，  
76 通过抑菌效力挑战试验评估产品抑菌性。

### 77 包装形式

78 应确保产品的包装能有效阻隔外源性微生物污染。多剂量、高水分活度  
79 的产品较易引入外源性微生物污染，而单剂量独立包装的形式通常具有较低  
80 的风险。

### 81 3.3 给药途径或预期用途

82 应重点关注给药部位是否破损，如皮肤、呼吸道、胃肠道或泌尿道等。一  
83 般经口腔、直肠、未破损皮肤等给药途径的风险较低，经有损伤的皮肤、耳、  
84 鼻和呼吸道等给药途径则更易引起用药风险。当目标微生物的危害途径与产  
85 品给药途径一致时，则该微生物具有较高风险。非无菌产品剂型的风险程度  
86 可参考表 2。

87 表 2. 非无菌产品剂型风险程度分类

给药途径风险等级	不同水分活度支持微生物生长的风险 <sup>a</sup>	
	高 ( $A_w \geq 0.6$ )	低 ( $A_w < 0.6$ )
高风险（如破损皮肤、鼻、 呼吸道等）	凝胶剂、洗剂、鼻喷 雾剂	气雾剂、干粉吸入剂、散剂
中风险（如耳、阴道、透皮 治疗等）	乳膏剂、阴道软膏 剂、洗剂	栓剂、贴膏剂、贴剂
低风险（如口腔、直肠、未 破损皮肤给药等）	口服液体制剂、糖浆 剂	栓剂、胶囊剂、片剂、颗粒 剂、丸剂

88 注：当水分活度  $A_w < 0.6$  通常不支持大多数微生物的生长繁殖

### 89 3.4 用药人群

90 不同用药人群发生药物不良反应和微生物致病的风险不同。对于外伤、  
91 手术、疾病或慢性病等导致的免疫力低下患者，以及婴儿和老人等特殊高风  
92 险用药人群，使用被微生物污染的非无菌产品时一般具有较高的风险，应建  
93 立更严格的不可接受微生物风险控制要求。

### 94 3.5 生产工艺

95 特定生产环节或工艺在有效控制生物负载方面有较大影响。对生产中存  
96 在微生物污染或生长繁殖风险较高的过程，如高水分活度（水系统、配液、制  
97 备包衣液等）或工艺操作时间较长。应重点评估清洁、消毒、除菌、灭菌等生  
98 产工艺的有效性。若设备清洁工艺、环境及人员监控存在缺陷，可能导致微生  
99 物污染风险增加。

### 100 3.6 其他因素

101 除上述关键风险特征因素外，非无菌产品中微生物污染率、耐药性、生物  
102 被膜形成能力、感染剂量、检测方法及产品摄入剂量等，也可作为不可接受微  
103 生物评估的风险特征因素。

104

## 105 四. 不可接受微生物的风险控制

106 应对非无菌产品及其生产、储存、运输等全生命周期中的潜在危害微生  
107 物进行有效识别、监测、预防和控制，建立系统、清晰的不可接受微生物风险  
108 识别和控制策略。可根据非无菌产品制剂特征和生产工艺，制定包括不可接  
109 受微生物检查方法和控制措施在内的产品质量标准，实施全面的微生物质量  
110 风险管理，有效防范不可接受微生物的污染风险。

111 **4.1. 建立非无菌产品全过程微生物负载控制措施。**应建立涵盖非无菌制  
112 剂、原辅料、设备和设施、工艺设计、维护和清洁、生产和储存、以及生产环  
113 境等非无菌产品全过程污染微生物控制措施和程序，加强生产过程微生物质  
114 量控制与监督，确保微生物污染可控，防止引入不可接受微生物风险。需特别  
115 关注易形成生物被膜的工艺步骤、关键控制点和趋势分析，如阀门和管道等  
116 不易清洁的位置及微生物检测结果的不良趋势。

117 **4.2 开展持续有效的制药用水微生物监控。**制药用水系统是不可接受微  
118 生物的重要污染来源，应设计、控制和维护稳健的制药用水系统。良好的水系  
119 统设计和控制、恰当的微生物警戒限和纠偏限、以及日常水质检测对于有  
120 效控制潜在不可接受微生物污染至关重要。持续对制药用水系统开展常规微  
121 生物计数和菌种鉴定分析，确保和维持水系统持续可控。

122 **4.3 制定符合特定非无菌产品的不可接受微生物清单。**建立特定非无菌产

123 品污染微生物数据库，对于有效开展不可接受微生物的风险识别和控制是有  
124 益的。风险较高的产品剂型应通过有效的风险评估，制定符合企业产品和生  
125 产工艺风险控制要求的不可接受微生物清单，并根据污染微生物种群和生产  
126 工艺的变化适时调整。可靠和充分的历史数据分析可有效提高不可接受微生  
127 物的风险识别与调查效率。

128 **4.4 建立可靠的不可接受微生物检验策略和方法。**建立科学合理的不可接  
129 受微生物检测策略，确保有效控制药品原辅料和成品制剂中不可接受微生物  
130 的污染。建立并验证非无菌产品不可接受微生物检测方法，确保方法的性能  
131 满足要求。如果非无菌产品存在不可接受微生物污染的风险，则应在每批产  
132 品放行前进行不可接受微生物检测，确保产品中沒有不可接受微生物污染。

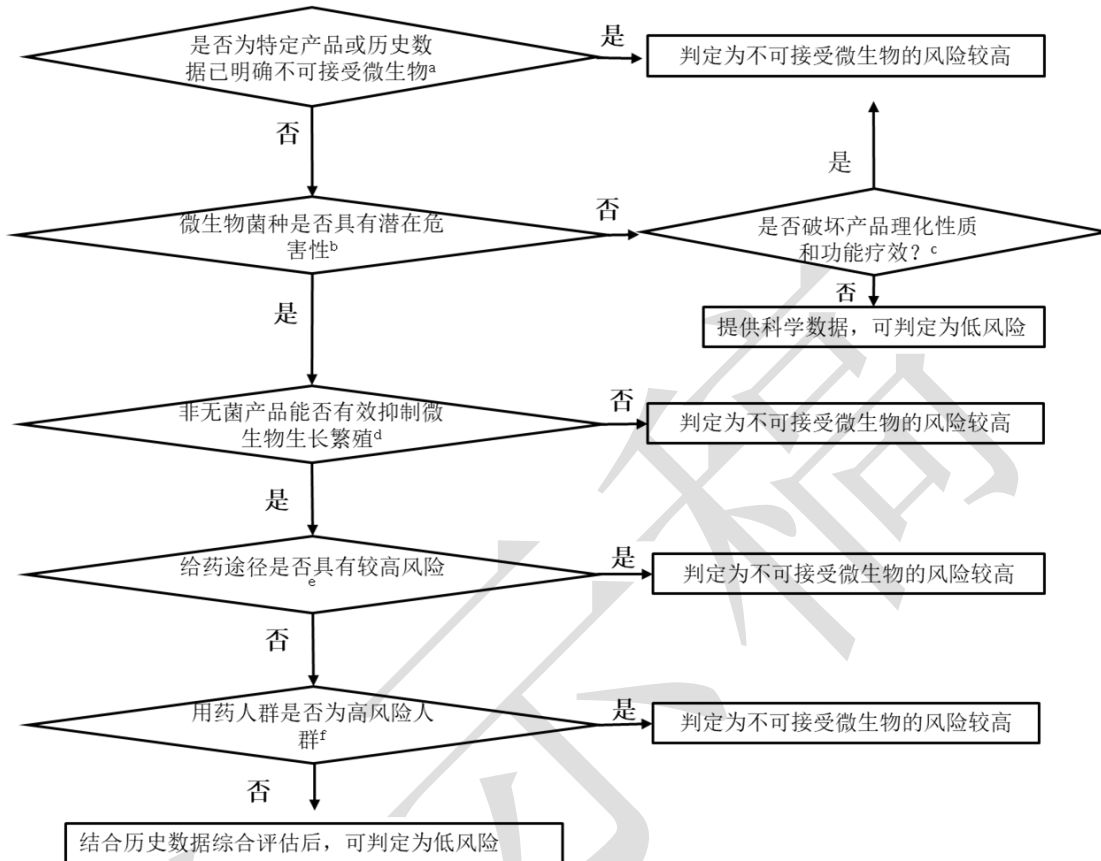
133 **4.5 建立不可接受微生物风险评估和控制措施。**除日常规定的非无菌产品  
134 微生物计数和控制菌检查标准外，生产企业应通过科学的风险分析及评估识  
135 别潜在的不可接受微生物风险，建立包含不可接受微生物检查标准、危害识  
136 别、风险分析、风险评估和风险控制在内的微生物污染控制书面程序和产品  
137 内控、放行标准，以主动发现可能影响非无菌产品质量安全的潜在风险微生  
138 物。若原辅料和生产过程中发现终产品已明确的不可接受微生物菌种，则应  
139 采取有效措施消除污染风险。加强员工微生物知识和操作技能培训，提高员  
140 工对微生物污染风险的识别和控制能力。

141 **4.6 制定有效的不可接受微生物风险消除和回顾措施。**应调查任何不符合  
142 非无菌产品微生物质量控制标准的情况，包括同一产品的其他批次以及可能  
143 相关的其他生产环节、原辅料、人员等，根据检查结果有效识别风险来源，迅  
144 速实施适当的纠正和预防措施，有效降低或消除不可接受微生物污染风险，  
145 并将相关风险控制措施形成具体操作文件，定期回顾和落实，保障非无菌产  
146 品中不可接受微生物的风险可控。

## 147 五. 不可接受微生物的风险判定决策树

148 应对非无菌产品不可接受微生物风险特征因素进行充分研究，积累足够  
149 的历史数据。参考 ICH Q9《质量风险管理》推荐的风险评估工具或其他适宜  
150 的方法，对非无菌产品中潜在不可接受微生物进行风险评估。评估人员应经  
151 过微生物学和统计分析等方面的培训，充分了解产品工艺，确保评估准确性。

152 本指导原则提供了用于非无菌产品不可接受微生物风险判定的决策树，见图  
 153 1。决策树仅为评估不可接受微生物风险的一种方法，可能并不全面，可结合  
 154 其他适宜的方法开展不可接受微生物风险评估。



155

156

图 1. 非无菌产品中不可接受微生物的风险决策树

157 注:

158 a: 与历史数据或已报道的不可接受微生物进行比对。

159 b: 判定检出微生物是否具有潜在危害性。

160 c: 提供科学数据评价污染微生物对产品理化性质和功能疗效的影响。

161 d: 可通过挑战实验, 提供科学数据评价产品是否能有效抑制目标微生物的生长繁殖。

162 e: 结合不同产品的给药途径和危害微生物的传染途径判定潜在风险程度。

163 f: 判定用药人群是否为儿童老人以及免疫力低下等高风险人群。

起草单位: 上海市食品药品检验研究院 联系电话: 18001677839

参与单位: 浙江省食品药品检验研究院、辽宁省药品检验检测院、陕西省食品药品检验研究院、山东省食品药品检验研究院、内蒙古自治区药品检验研究院、广州市药品检验所以及杭州微数生物科技有限公司

# 非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则起草说明

## 一、制订的目的意义

《中国药典》2020 版通则 1107 指出：本标准所列控制菌对于某些药品的微生物质量控制可能并不全面，因此，对于原料、辅料及某些特定的制剂，根据原辅料及其制剂的特性和用途、制剂的生产工艺等因素，可能还需检查其他具有潜在危害的微生物。非无菌产品剂型多样，污染微生物种群复杂，特别是临床数据表明通过非无菌药品途径导致的院内感染中，药典规定“控制菌”外的其他潜在危害微生物占比高达 82.6%。因此，对于非无菌药品“控制菌”外的其他潜在危害微生物亟需重视和加强监管。

国际标准法规中，如《美国药典》、美国 cGMP、澳大利亚法规以及 PDA 技术报告等均以“不可接受微生物”来描述非无菌药品中的“其他潜在危害微生物”。但如何判定哪些微生物属于“不可接受微生物”，如何评估其风险，采取哪些措施控制其风险，现行国内外药典标准则缺乏明确的技术指导，导致无法排除潜在不可接受微生物的安全隐患。因此，国家药典委员会微生物专业委员组织起草了《非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则》，旨在明确不可接受微生物的定义、风险评估程序和方法策略，为非无菌产品中不可接受微生物的风险评估和控制提供指导，以降低或消除潜在危害微生物的风险，保障产品的安全、有效。

## 二、起草过程

《非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则》是在 2022 年国家药典会课题（2022Y21）的支持下，由上海市食品药品检验研究院牵头，浙江省食品药品检验研究院、辽宁省药品检验检测院、陕西省食品药品检验研究院、山东省食品药品检验研究院、内蒙古自治区药品检验研究院、广州市药品检验所以及杭州微数生物科技有限公司，以及部分制药企业代表共同参与起草拟订的。通过本课题的研究明确“不可接受微生物”的定义，拟定“非无菌药品不可接受微生物风险评估与控制指导原则”，解决非无菌产品中“不可接受微生物”定义缺乏、风险控制策略和相关标准缺失等问题，为制药企业和监管机构提供系统、清晰、可操作性的不可接受微生物风险识别和控制技术



标准指南。

### 三、制订的总体思路

课题组通过广泛调研及深入研究，明确了非无菌产品不可接受微生物的定义。通过对制药企业、临床感染数据、以及国内外非无菌药品召回事件以及警告信等的调研以及收集整理，基于真实世界数据分析，总结常见的潜在不可接受微生物种类，为制药企业判定不可接受微生物提供参比依据；开展了非无菌药品不可接受微生物风险特征因子及判定标准研究，建立了非无菌产品及原辅料中不可接受微生物风险决策树，为药品监管和制药企业提供具体方法路径和评估工具；最后从全生命周期控制出发，研究了非无菌产品不可接受微生物风险消除和风险接受等风险控制措施，形成不可接受微生物风险识别和风险控制的闭环，拟定“非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则”。本标准文本涵盖了不可接受微生物的定义、适用范围、常见不可接受微生物的种类、不可接受微生物的风险识别策略、不可接受微生物风险评估的主要特征因素、不可接受微生物的风险控制要点、不可接受微生物的判定决策树等方面的内容。“非无菌产品不可接受微生物风险评估与控制指导原则”的起草，进一步完善了非无菌产品中微生物质量控制技术标准，填补了药典领域相关标准的空白。