

微生物限度检查法应用指导原则

为更好应用微生物限度检查法（附录XIJ），特制定本指导原则。

微生物限度检查法可用于判断非规定灭菌制剂及原料、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. 微生物限度检查过程中，如需要使用表面活性剂、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细菌、霉菌及酵母菌计数方法应尽量选择微生物限度检查法中操作简便、快速的方法，且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。

3. 微生物限度检查法（附录XIJ）收载的离心沉淀法仅适用于制备细菌计数或控制菌（细菌）检查用的供试液，规定的 500 转/分钟、不超过 3 分钟只用于去除供试液中的沉淀物。采用该方法时，供试液中的样品颗粒大小、粘稠度及污染的微生物大小，转速等直接影响着样品中微生物的回收，易造成检验结果不能真实反映供试品的污染情况。因此，供试液制备时尽量避免使用该方法，更不宜采用高速离心沉降集菌。

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。由中国药品生物制品检定所研制及分发。

5. 进行验证试验时，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验证试验。此时更高稀释级供试液的确认要从低往高的稀释级进行，但最高稀释级供试液选择应根据供试品应符合的微生物限度标准和菌数报告规则，如供试品应符合的微生物限度标准是 1 克细菌数不得过 1000cfu，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一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. 微生物限度检查法中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. 在药品的生产、贮存、销售及新药标准制订、进口药品标准复核、考察药品质量、仲裁中，除在品种项下及制剂通则项下另有规定外，其微生物限度均以药典的“药品微生物限度标准”为依据。

8. 对于《中国药典》2010 年版二部化学药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：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。

9. 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。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则应符合无菌检查法要求。

含动物类原药材粉的口服中药制剂要求不得检出沙门菌。其中的动物类原药材粉是指除蜂蜜、王浆、动物角、阿胶外的所有动物类原药材粉，如牡蛎、珍珠等贝类，海蜇、冬虫夏草、人工牛黄等。

10. 制定药品的微生物限度标准时，除了依据“药品微生物限度标准”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，因此，必要时，特殊品种为

保证其疗效、稳定性及避免对使用者的潜在危害性，应制定更严格的微生物限度标准，并在品种项下规定，如吸入粉雾剂，从使用者的安全性考虑，应按无菌产品的要求进行控制。

制定辅料、化学原料药、中药提取物的微生物限度标准时，除参照相应制剂的微生物限度标准外，还应综合考虑相应制剂及其生产工艺的特性。