

## 非无菌药品中不可接受微生物的检验控制策略

马英英<sup>1</sup>, 王似锦<sup>2</sup>, 马仕洪<sup>2</sup>, 绳金房<sup>3</sup> (1. 西安杨森制药有限公司, 西安 710304; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 陕西省药品技术审评中心, 西安 710065)

**摘要** 目的: 为药品生产企业识别从非无菌产品和原辅料分离的微生物是否是不可接受微生物以及建立对应的控制策略提供参考。方法: 通过分析《中华人民共和国药典》、美国药典和欧洲药典现行版关于“不可接受微生物”描述, 以及《中华人民共和国药品管理法》中关于药品质量以及安全用药等要求, 总结不可接受微生物判定标准; 基于人用药品注册技术国际协调会(ICH Q6A)、《中华人民共和国药典》、美国药典和欧洲药典关于微生物限度检查要求的比较, 给出具体剂型以及原辅料不可接受微生物控制策略。结果与结论: 非无菌产品中存在的不可接受微生物有可能降低或妨碍产品疗效, 影响产品质量, 对消费者健康有潜在风险, 而目前药典中无清晰的定义和检验控制策略, 生产企业应建立系统、清晰和可操作性的不可接受微生物风险识别和控制策略, 指导操作者进行不可接受微生物评估。

**关键词:** 非无菌产品; 原料药; 辅料; 不可接受微生物; 控制策略; 风险评估

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)04-0389-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.04.004

### Testing Control Strategy of Objectionable Microorganisms in Non-sterile Products

Ma Yingying<sup>1</sup>, Wang Sijin<sup>2</sup>, Ma Shihong<sup>2</sup>, Sheng Jinfang<sup>3</sup> (1. Xi'an-Janssen Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710304, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. Shaanxi Provincial Drug Evaluation Center, Xi'an 710065, China)

**Abstract Objective:** To provide the reference for pharmaceutical manufacturers to determine if microorganisms recovered from non-sterile products, excipients and active pharmaceutical Ingredients are objectionable, and to establish corresponding control strategy. **Methods:** Summary the judgment criteria for objectionable microorganisms based on the requirements in Ch.P, USP, EP and Drug Administration Law of the People's Republic of China; Establish the testing control strategy based on ICH Q6A, Ch.P, USP and EP. **Results and Conclusion:** The presence of objectionable microorganisms in non-sterile products may reduce or inactivate the efficacy of the product, affect the product quality, and has a potential risks to the health of consumers, however there is no clear definition and testing control strategy in current pharmacopeia. The manufacturer should establish a systematic, clear and operable risk identification and control strategy for objectionable microorganism and guide operators to evaluate objectionable microorganisms.

**Keywords:** non-sterile products; active pharmaceutical ingredients(API); excipients; objectionable microorganisms; control strategy; risk assessment

## 1 引言

药品的微生物限度检查是涉及药品质量和安全的重要项目, 各国法规和技术指南对非无菌产品以及原辅料污染微生物的控制要求中, 均需要检查不可接受微生物, 期望减少不可接受微生物对产品质量以及患者安全带来的风险, 确保产品有效性和安全性, 但实际执行中重视程度和可操作性不强, 且历史上非无菌产品中检出控制菌以外的不可接受微生物导致召回的事件时有发生<sup>[1-5]</sup>。其主要原因因为目前各国药典中虽有原则性要求, 但在实际工作中, 哪些产品需要进行不可接受微生物检测, 如何进行决策, 目前没有清晰、明确的规定。另外, 从非无菌制剂、原辅料中分离的微生物种类繁多, 实际工作中不可能将所有的不可接受微生物全部列举出来, 需要评估人员针对具体产品或者辅料进行分析, 故如何准确地判断和决策在实际工作中有一定

的困难。

本文基于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)<sup>[6]</sup>、美国药典<sup>[7]</sup>和欧洲药典<sup>[8]</sup>以及《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)等关于药品质量安全要求, 研讨不可接受微生物判断标准; 同时结合三部药典以及ICH Q6A关于质量标准中新原料药和制剂的检测以及可接受标准、化学药物中不同剂型以及原辅料的微生物限度的要求, 分析非无菌产品以及原辅料中不可接受微生物控制策略, 以期为今后在实践工作中能够准确地确认不可接受微生物, 分析识别其风险提供参考。

## 2 不可接受微生物判断标准

《中国药典》、美国药典以及欧洲药典中关于不可接受微生物描述和判断标准的比对见表1。

表1 标准比对

比对内容	《中国药典》 <sup>[6]</sup>	美国药典 <sup>[7]</sup> / 欧洲药典 <sup>[8]</sup>
不可接受微生物描述	本限度标准所列的控制菌对于控制某些药品的微生物质量可能并不全面, 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。	For a given preparation it may be necessary to test for other microorganisms depending on the nature of the starting materials and the manufacturing process. (对于具体的制剂需要从生产的物料和生产工艺考虑其他微生物检验的必要性。)
判断标准	药品中若检出其他可能具有潜在危害性的微生物, 应从以下方面进行评估: 药品的给药途径: 给药途径不同, 其危害不同; 药品的特性: 药品是否促进微生物生长, 或者药品是否有足够的抑制微生物生长能力; 药品的使用方法; 用药人群: 用药人群不同, 如新生儿、婴幼儿及体弱者, 风险可能不同; 患者使用免疫抑制剂和甾体类固醇激素等药品的情况; 存在疾病、伤残和器官损伤; 等等。	The significance of other microorganisms recovered should be evaluated in terms of the following (药品中若检出其他的微生物, 应从以下方面进行评估): The use of the product: hazard varies according to the route of administration (eye, nose, respiratory tract) [药品的给药途径: 给药途径不同, 其危害不同(眼用、鼻用、呼吸用)]; The nature of the product: does the product support growth? does it have adequate antimicrobial preservation? (药品的特性: 药品是否促进微生物生长, 或者药品是否有足够的抑菌性利于保存); The method of application (药品的使用方法); The intended recipient: risk may differ for neonates, infants, the debilitated (用药人群: 用药人群不同, 如新生儿、婴幼儿及体弱者, 风险可能不同); Use of immunosuppressive agents, corticosteroids (患者使用免疫抑制剂和甾体类固醇激素等药品的情况); The presence of disease, wounds, organ damage (存在疾病、伤残和器官损伤)。

表1表明,《中国药典》以“具有潜在危害的微生物”形式描述,美国药典和欧洲药典均以检出“other microorganisms”形式描述,三部药典均只有框架性的定义和评估内容,没有具体的判定标准,所以需要生产企业结合法规要求以及制剂本身特性给出具体的判定标准,实现对不可接受微生物的控制。

王似锦等<sup>[9]</sup>对不可接受微生物定义进行了梳理,并给出了不可接受微生物的两个特征:(1)可在药品中繁殖,并对其化学、物理性质产生不利影响,且破坏该药品的功能及疗效的微生物;(2)当药品中存在的数量以及致病性会导致特定给药途径下适用该药品治疗的患者发生感染的微生物。此为基于微生物危害性评估给出的定义,本文结合上述定义以及《药品管理法》<sup>[10]</sup>要求对于药品定义和特殊要求,从不同角度给出不可接受微生物判断标准。

首先不可接受微生物属于非药典规定在产品或者原辅料中不得检出的控制菌,其次存在于非无菌产品且符合以下特征中的任何一项的微生物,可判定为不可接受微生物:(1)分离的微生物造成药品理化特性发生改变;(2)分离的微生物对患者造成危害;(3)分离的微生物干扰药品治疗效

果。以上判断标准,既符合不可接受微生物评估的目的,又能够帮助评估人员简单易懂地判断分离的微生物是否是不可接受微生物。

### 3 不可接受微生物的控制策略

目前各国药典仅有不可接受微生物评估内容,没有给出不同的药品以及原辅料的不可接受微生物的控制策略,故需要生产企业依据产品以及原辅料的微生物风险给出具体的控制策略,方便检验人员以及评估人员了解执行。本文比较了ICH Q6A<sup>[11]</sup>、《中国药典》<sup>[6]</sup>、美国药典<sup>[7]</sup>以及欧洲药典<sup>[8]</sup>关于微生物限度检查要求,梳理出不可接受微生物控制策略。不可接受微生物评估需要针对具体产品以及原辅料进行分析,必要时结合微生物在非无菌产品中污染的可能性以及历史召回事件分析,给出非无菌产品和原辅料在不可接受微生物评估时需要关注的风险点。

#### 3.1 非无菌产品不可接受微生物控制决策树

基于ICH Q6A<sup>[11]</sup>(决策树8:非无菌药品的微生物检查),《中国药典》<sup>[6]</sup>、美国药典<sup>[7]</sup>以及欧洲药典<sup>[8]</sup>关于微生物限度检查要求分别给出图1、图2和图3中的产品不可接受微生物策略,通过比找出共性的特征,最终梳理出非无菌产品不可接受微生物决策树。

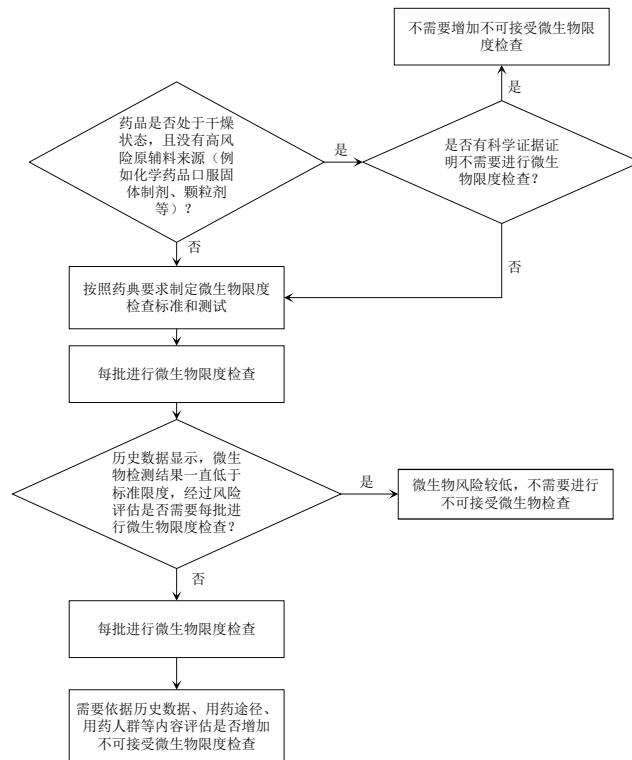


图1 非无菌药品的不可接受微生物决策树(基于ICH Q6A)

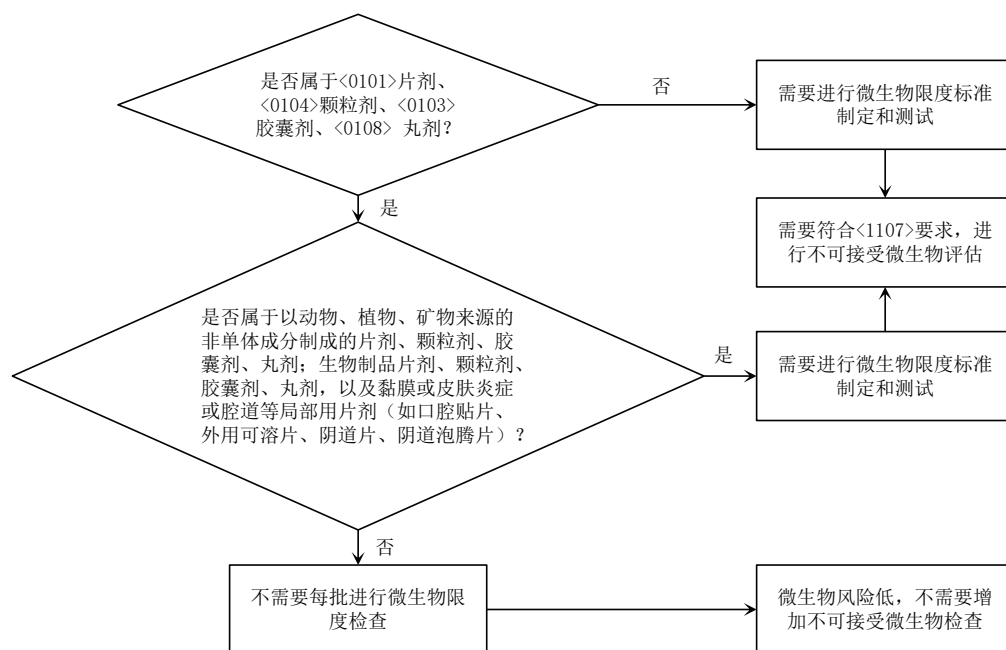


图2 非无菌药品的不可接受微生物决策树(基于《中国药典》要求)

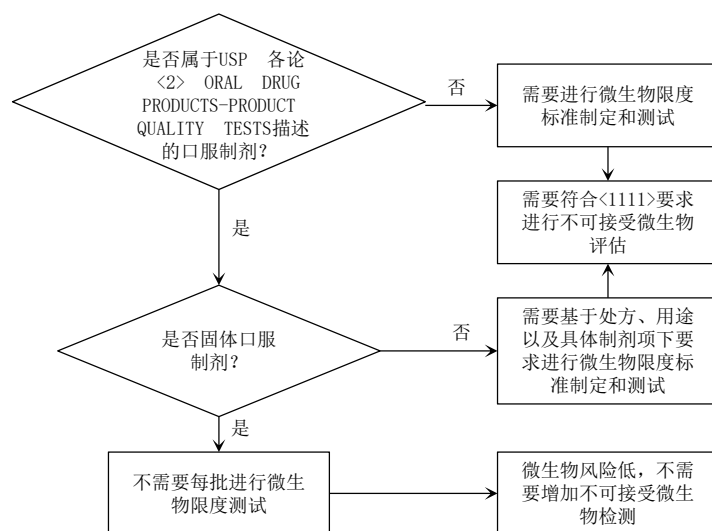


图3 非无菌药品的不可接受微生物决策树(基于美国药典/欧洲药典要求)

通过比对,依据ICH Q6A所作的决策树可以涵盖中、美、欧三方药典项下的要求,强调了历史数据在决策中的重要性;依据药典所作的决策树明确了各具体剂型要求,故本文形成的决策树主要依据

ICH Q6A所作的不可接受微生物风险控制决策树,同时兼顾《中国药典》中的具体剂型要求,可以快速准确地帮助相关人员进行不可接受微生物评估和决策,具体的策略见图4。

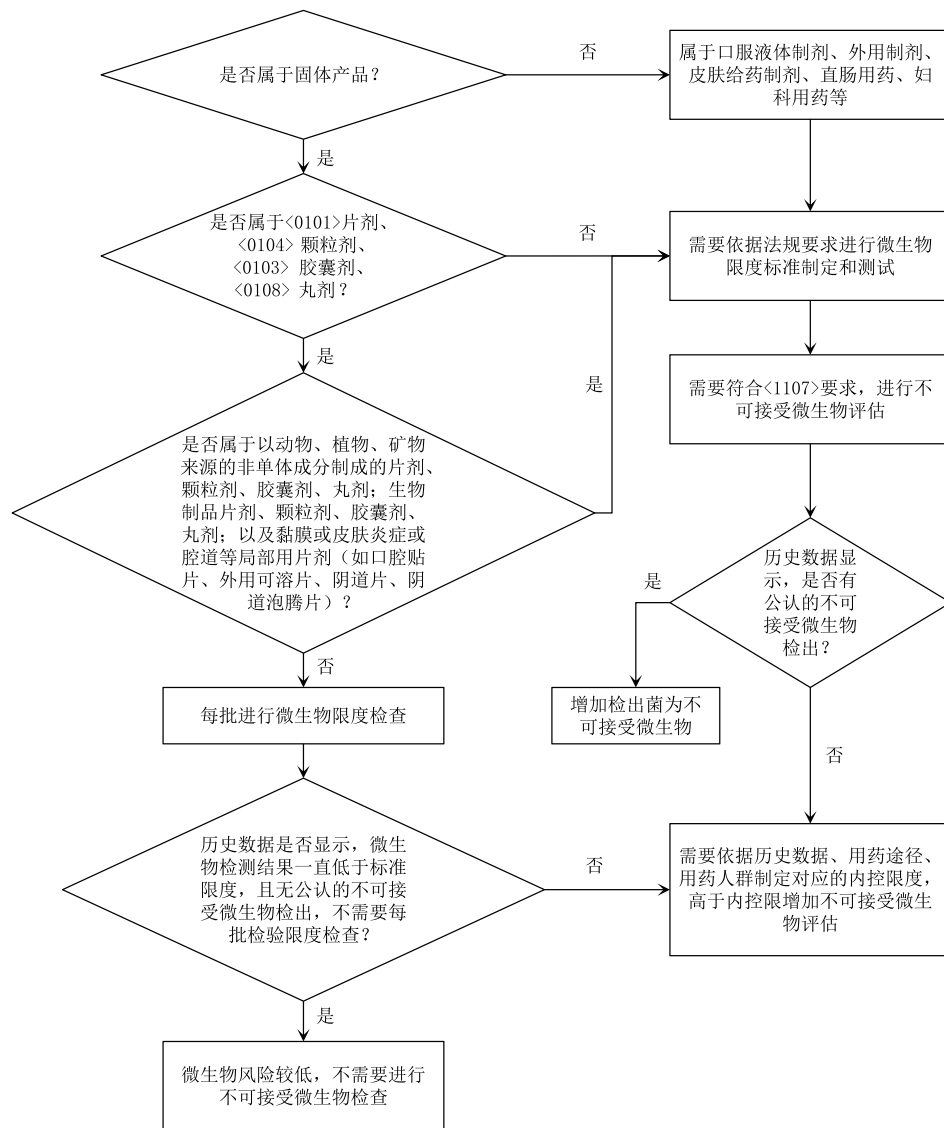


图4 非无菌产品不可接受微生物检验控制决策树（基于《中国药典》/美国药典/欧洲药典要求）

对于具体的每一种产品，不可接受微生物风险仅考虑以上因素远远不够，即使水分活度低的固体产品，虽不利于微生物的生长繁殖<sup>[3]</sup>，但是生产中污染的微生物有可能稳定地存在于产品中，超过一定的数量，就有可能增加不可接受微生物的风险；即使同一种制剂，检出同一种微生物，但因用药人群的不同，其风险有可能不同。故在不可接受微生物评估时还需要基于产品工艺、特征、污染微生物的可能性、污染水平以及潜在危害等因素进行识别和评估，给出产品不可接受微生物的内控限和必须控制的不可接受微生物。内控限的设定需要企业根据产品特性是否有利于微生物生长繁殖，产品生产中需要的原材料引入不可接受微生物种类、数

量以及生产过程中工艺用水、生产环境、工艺过程中不可接受微生物可能的生长繁殖情况等综合评估产品整个生命周期内污染状况以及污染特性，综合评估得出<sup>[4]</sup>。在内控限设置时，还需要考虑产品的用药人群。对于用药人群为健康非免疫力低下人群的产品，内控限相比用于免疫力低下或者免疫系统不全的人群的产品高，例如有些企业对于非无菌化学制剂同一种产品，当用药人群为非新生儿、婴幼儿及体弱者等非免疫力低下人群时，将内控限设置为 $100 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$ ；当用于免疫力低的人群时，内控限设定为 $50 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$ ，当检验数据高于此内控限时，则需要增加不可接受微生物评估。

另外，不可接受微生物评估还需要关注公认



的有害微生物,例如洋葱伯克霍尔德菌群、坂崎肠杆菌、皮斯罗尔斯顿菌等。其中洋葱伯克霍尔德菌群容易存活在水系统以及液体产品中,且能在有强抑菌性的产品中生长繁殖<sup>[5,11]</sup>,可能增加用药人群感染和致病风险,目前美国药典将其列为吸入剂、水溶性口服制剂等制剂中不可检出的微生物,如果产品中检出该微生物,可直接将其作为不可接受微生物。与此类似,美国FDA建议药品生产企业关注水基质药品中洋葱伯克霍尔德菌群污染的问题<sup>[12-13]</sup>。坂崎肠杆菌对婴幼儿有潜在的风险,如果检出,根据临床经验有可能增加感染风险,则同样需要将其作为不可接受微生物。皮斯罗尔斯顿菌需要考虑用药人群以及用药途径判定其是否作为不可接受微生物进行处理,如丙酸氯倍他索乳膏<sup>[14]</sup>(皮肤外用非无菌产品)检出的皮斯罗尔斯顿菌,对于健康人群、皮肤完整的人群,不太可能存在致病性,但是对于免疫低下、皮肤不完整(例如晒伤、皮癣或者皮肤擦伤),有可能引起系统性的疾病,进入血液后有可能引起败血症、肺炎等。

实际中的情况可能更为复杂,企业在参考以上不可接受微生物检验策略时,不仅需要考虑产品

特性、工艺过程,同时还需要对制剂的给药途径、用药人群、剂型特点等因素进行综合考虑,才能得出合理的评估结论。

### 3.2 原料药和辅料不可接受微生物的控制决策树

原料药和辅料中不可接受微生物的控制,基于源头和过程控制理念,对于从源头上降低产品中不可接受微生物风险有着重要的意义。其控制策略的制定和终产品一样,同样需要在满足各国药典对于原辅料微生物限度检验要求基础上,根据原辅料来源(特别需要关注天然来源原辅料中可能潜在的微生物)、原辅料及其制剂的特性、原辅料以及所用制剂的工艺过程是否有利于微生物繁殖、原辅料的用途、最终制剂的用药人群、原辅料以及所用制剂的历史数据等因素综合评估,给出不可接受微生物检验策略,确保最终制剂不可接受微生物风险处于受控状态。

为了便于参考,本文在考虑以上评估要素的基础上,同样基于ICH Q6A<sup>[6]</sup>(决策树6:原料药和辅料的微生物限度检查)梳理出图5非无菌原料药和辅料的不可接受微生物的控制策略。

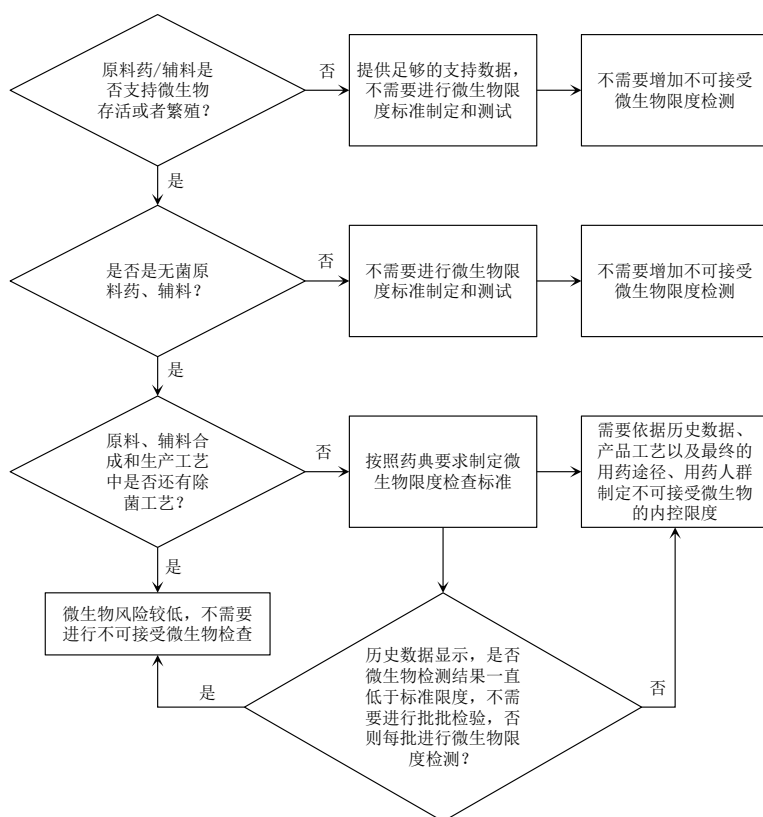


图5 非无菌原料药和辅料的不可接受微生物限度检查风险决策树

## 4 结论

不可接受微生物为药品中危害患者用药安全和产品质量的一类微生物,企业应当根据产品属性、工艺特性、患者人群、用药途径、生产过程控制中的风险因素评估,基于产品历史数据、可能的药害事件,给出不同产品的不可接受微生物控制策略,避免不可接受微生物对于产品质量或者患者造成危害。

### 参考文献:

- [1] ICH Q6A Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances[S]. 1999: 31, 35.
- [2] USP42-NF37 <1112> Application of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products[S]. 2013: 7688.
- [3] Manu-Tawiah W, Brescia B A, Montgomery E R. Setting Threshold Limits for the Significance of Objectionable Microorganisms in Oral Pharmaceutical Products[J]. Pda Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 2001, 55 (3): 171-175.
- [4] Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research. Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-09-28) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/microbiological-quality-considerations-non-sterile-drug-manufacturing>.
- [5] Food and Drug Administration (FDA). Recall Expansion of Durisan Non-Alcohol Hand Sanitizer[EB/OL]. (2021-05-17) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/recall-expansion-durisan-non-alcohol-hand-sanitizer>.
- [6] 中华人民共和国药典: 四部 [S]. 2020: 170-171.
- [7] USP42-NF37 <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use[S]. 2013: 7687-7688.
- [8] EP10.6 <5.1.4> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use[S]. 2021: 657-658.
- [9] 王似锦, 余萌, 王杠杠, 等. 非无菌药品中不可接受微生物的控制与风险评估[J]. 中国药事, 2020, 34 (9): 1028-1039.
- [10] 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [11] Food and Drug Administration (FDA). FDA WARNING LETTER WL # 614450 Spartan Chemical Company, Inc. [EB/OL]. (2021-12-15) [2022-02-05]. <https://search.usa.gov/search?query=%5B7%5D%09WARNING+LETTER+WL+%23+614450+&affiliate=fda1>.
- [12] USP42-NF37 2S <60> Microbiological Examination of Nonsterile Products-Tests for Burkholderia Cepacia Complex[S]. 2019: 9471.
- [13] Food and Drug Administration (FDA). FDA Advises Drug Manufacturers that Burkholderia cepacia Complex Poses a Contamination Risk in Non-sterile, Water-based Drug Products[EB/OL]. (2021-07-07) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk-non-sterile>.
- [14] Food and Drug Administration (FDA). FDA Recalls, Taro Pharmaceuticals U.S.A. Issues Voluntary Nationwide Recall of Clobetasol Propionate Ointment USP, 0.05%, 60 g Tubes, Lot AC13786 Due to Microbial Contamination [EB/OL]. (2021-12-30) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/taro-pharmaceuticals-usa-issues-voluntary-nationwide-recall-clobetasol-propionate-ointment-usp-005>.

(收稿日期 2022年5月7日 编辑 王雅雯)