

附件：药包材微生物检测指导原则公示稿（第二次）

9627 药包材微生物检测指导原则

本指导原则为药包材（主要针对直接接触药品的包装材料和容器）成品质量控制中微生物检测项目设置、方法建立、接受标准以及检测频次等提供指导。

1 检测项目

药包材的微生物控制对于控制药品微生物污染具有重要意义。药包材成品的微生物检测项目一般包括无菌、生物负载和微生物限度。

无菌药包材一般直接用于无菌工艺生产的无菌药品，药包材生产企业应对灭菌工艺进行充分验证，并按已验证的工艺进行精确控制，确保每批放行产品的无菌性。药包材生产企业宜在企业标准中对无菌药包材成品设置无菌项目，并严格按照放行规程进行产品放行。

用于无菌药品的非无菌药包材，生物负载测定是对其存活微生物总数进行测定的过程，生物负载测定数据有助于药品生产企业清洗和/或灭菌工艺的开发、验证和常规控制。是否要对药包材成品设置生物负载测定项目，一般由供需双方在企业标准或质量协议中规定。供需双方宜基于质量风险管理的要求，根据产品特性、污染控制措施、历史数据等综合评估生物负载测定的必要性。需要指出的是，根据生物负载数据的具体使用目的，在进行生物负载测定的基础上，有时还需对生物负载进行进一步微生物鉴定。基于风险的微生物菌群评估方法对于确保产品质量至关重要。

用于非无菌药品的非无菌药包材，是否要对药包材成品设置微生物限度项目，一般由供需双方在企业标准或质量协议中规定。可参考ICH Q6A等国内外相关技术指导原则评估微生物限度检查的必要性。

2 检测方法

本指导原则规定的检测方法是以微生物繁殖为基础的传统培养方法。随着微生物分析技术的迅速发展，一些快速或实时检测技术可引入到微生物质量控制中。在采用新检测技术时，应根据不同应用场景参考药品微生物检验替代方法验证指导原则（指导原则9201）等国内外相关指导原则进行替代方法的验证。

2.1 无菌检查

药包材无菌检查可参照无菌检查法（通则 1101）进行。

检验数量一般参照无菌检查法（通则 1101）中的“医疗器械”。

无菌药包材需要在洁净区内参与药品的无菌加工，一般需对供试品的内外表面进行无菌检查。鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法或经验证的其他方法进行供试品处理及接种培养基，未列出的品种可参照进行。

预灌装注射器、软膏管、橡胶密封件等供试品 取供试品，必要时将其拆散或切碎，等量接种于

34 各管足以浸没供试品的适量培养基中。

35 **塑料瓶、滴眼剂瓶、软袋等供试品** 取供试品，分别用冲洗液充分冲洗供试品内外表面，将冲洗
36 液合并，然后参照无菌检查法（通则 1101）“水溶性液体供试品”项下方法操作。

37 2.2 生物负载测定

38 2.2.1 方法设计

39 **样品数量**生物负载水平的常规监测通常取 3~10 个供试品。

40 **样品份额**一般采用整个供试品进行生物负载测定。若存在实验室容器难以容纳整个供试品等情
41 况，可使用代表性部分进行，如片材类药包材可依据表面积确定样品份额。

42 **微生物采集**根据药包材的形制，常用的微生物采集方法包括振摇法（机械或人工方式）、冲洗
43 法、超声波洗脱法、袋蠕动法等，其中振摇法和冲洗法最为常用。一般可采用 pH 7.0 无菌氯化钠-
44 蛋白胨缓冲液、0.9% 无菌氯化钠溶液等洗脱液，必要时采用含表面活性剂（聚山梨酯 80 或卵磷脂）
45 的洗脱液进行药包材微生物的采集。

46 **接种培养基**接种培养基的方法一般包括：薄膜过滤法、平板倾注法、平板涂布法。根据药包材
47 的低生物负载特性，接种培养基宜优先采用薄膜过滤法。洗脱液过滤后，转移滤膜菌面朝上贴于适
48 宜的培养基上进行培养。

49 **微生物培养**培养条件应在考虑可能存在的微生物类型后进行选择。药包材不太可能受到专性厌
50 氧菌的污染，可不考虑该测试。一般可将需氧菌、霉菌和酵母菌合并测试，将全部的供试液过滤到
51 一张滤膜上，放置在合适的通用培养基上（如胰酪大豆胨琼脂培养基）进行培养（如 20° C~25° C
52 培养 2~3 天，30° C~35° C 培养 3~4 天），或者其他经验证的培养条件。其中培养基的配制、灭
53 菌、贮藏以及质量控制等应符合非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）、药品微
54 生物实验室质量管理指导原则（指导原则 9203）的要求。

55 **微生物计数**采用薄膜过滤法进行微生物计数时，每张滤膜上的菌落数宜不超过 50cfu。以相当于
56 1 个供试品的菌落数报告测定结果。

57 2.2.2 方法验证

58 生物负载测定的方法验证有两个方面需要考虑。一是评估测试方法的适用性，以证明测试过程
59 对微生物无生长抑制作用，可参考非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）进行。
60 二是评估测试方法的回收率，用回收率的校正因子对结果进行校正以补偿无法完全从产品和/或微生
61 物培养中采集的微生物数量，方法回收率试验一般采用人工接种产品的方式，可参考 GB/T19973.1
62 《医疗保健产品灭菌微生物学方法第 1 部分：产品上微生物总数的确定》进行。

63 2.3 微生物限度检查

64 药包材微生物限度检查可参照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）、非无
65 菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（通则 1106）进行，优先采用薄膜过滤法。

66 容器类、实体类等供试品的检验量不少于 5 个；片材类供试品的检验量不少于 500cm²（按单面
67 计），取 5 等份，每份 100cm²。

68 以相当于1个或100cm²供试品的菌落数报告需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数结果，以相当于1个
69 或100cm²供试品中是否检出控制菌报告控制菌检查结果。

70 鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法或经验证的其他方法进行供试液制备，未列
71 出的品种可参照进行。

72 **容器类（瓶、管等）供试品**取供试品，采用冲洗法，每个供试品分别加入一定体积（依供试品
73 标示容量按比例确定）冲洗液，振摇一定时间，充分冲洗供试品内腔，将冲洗液合并，即得供试液。
74 在振摇之前，采用适宜的方式将供试品密闭（如将瓶盖旋紧、用夹子将管尾端密闭等）。

75 **实体类（密封件、垫片等）供试品**取供试品，采用振摇法，合并供试品投入盛有一定体积（依
76 供试品个数按比例确定）冲洗液的无菌容器中，振摇一定时间，充分冲洗供试品，即得供试液。必
77 要时，可预先剪碎处理。视情况可分别冲洗供试品，将冲洗液合并，即得供试液。

78 **片材类（铝箔、膜、硬片等）供试品**取供试品，采用振摇法，每份供试品分别投入盛有一定体
79 积（依供试品取样面积按比例确定）冲洗液的无菌容器中，振摇一定时间，充分冲洗供试品，将冲
80 洗液合并，即得供试液。必要时，可预先剪碎处理。视情况可合并供试品制备供试液。

81 3 接受标准

82 3.1 无菌检查接受标准

83 无菌检查接受标准应符合无菌检查法（通则 1101）的规定，应无菌生长。

84 3.2 生物负载水平

85 生物负载的可接受水平是基于生产过程正常运行条件下收集到的历史数据建立的，反映了生产
86 过程的风险控制要求限值。同时，生物负载水平的建立也宜考虑随后清洗和/或灭菌工艺的经济性以
87 及对药品内毒素水平的影响等。在满足药品安全性、有效性等方面考量的基础上，一般由供需双方
88 在企业标准或质量协议中规定。需要指出的是，一些特殊的药包材需要在药品生产企业进行加工后
89 使用，比如共挤膜加工成输液袋等，其加工工艺可能会影响药包材出厂时的生物负载水平，药品生
90 产企业宜对加工工艺带来的生物负载水平的变化进行合理评估。

91 3.3 微生物限度标准

92 微生物限度检查一般包括微生物计数和控制菌检查，其中微生物计数包括需氧菌总数、霉菌和
93 酵母菌总数检查。相应限度标准包括需氧菌总数限度标准、霉菌和酵母菌总数限度标准以及控制菌
94 的种类。药包材微生物限度标准的制定宜综合考虑其原料来源及性质、生产工艺条件、使用用途、
95 药品给药途径、药品限度标准及微生物污染对患者的潜在危险等因素。限度标准应能保证药品安全
96 性、有效性的要求，一般可由供需双方在企业标准或质量协议中规定。需要指出的是，一些特殊的
97 药包材需要在药品生产企业进行加工后使用，比如硬片加工成泡罩等，其加工工艺可能会改变药包
98 材出厂时的微生物水平，药品生产企业宜对加工工艺带来的微生物水平的变化进行合理评估。

99 4 检测频次

100 **需要进行无菌检查的药包材，药包材生产企业宜对产品进行逐批检查。**

101 生物负载测定频次的确定宜基于风险评估，体现如因季节变化、生产变更或材料变更引起的生

102 物负载变化，可根据时间（如每月、每季度）或生产量（如间隔批次）等原则进行，由供需双方在
103 企业标准或质量协议中规定，应保证每批产品的生物负载均符合可接受水平。

104 微生物限度检查频次可参考 ICH Q6A 和国内外相关技术指导原则，由供需双方在企业标准或质
105 量协议中规定，应保证每批产品的微生物限度均符合限度标准。

106

107

108

109

药包材微生物检测指导原则起草说明

1. 制修订的目的意义

本指导原则基于风险管理的理念，为药包材成品质量控制中微生物检测项目设置、方法建立、接受标准以及检测频次等提供指导，以满足药包材生产企业质量标准制定和微生物控制的需求。

2. 需要重点说明的问题

2.1. 对标准范围的说明

本指导原则着重解决各种药包材成品微生物检测该检测什么、怎么检测、指标是什么以及常规检测策略的问题，配套药包材标准体系中各通则的构建，为药包材生产企业质量标准的建立提供指南。药包材生产环境的沉降菌、浮游菌、表面微生物以及工艺用水/用气等通用微生物检测监测技术不在本指导原则范围以内。第一次公示时编号为9653，本次改为9627。

2.2. 对检测项目设置的说明

对于无菌检查和微生物限度检查的要求与药品基本一致。为了清洗及灭菌工艺的有效验证和常规控制，本指导原则引入生物负载测定，提高药包材质量控制水平，为无菌药品的质量控制提供保证。需要指出的是，本指导原则中的生物负载并不涵盖无菌药包材生产企业过程控制中的生物负载。

2.3. 对检测方法的说明

由于药包材种类繁多，难以针对每个品种给出具体的、明确的试验方法及参数，同时考虑生产企业方法建立个性化、自主性的需求，本指导原则给出了无菌检查、生物负载测定和微生物限度检查方法设计和验证的指南，不同类型药包材生产企业可以根据本指导原则建立方法并完成方法验证后，在常规检测中采用验证的方法实施日常检测。

2.4. 对接受标准的说明

无菌检查为定性试验。

与微生物限度不同，生物负载测定主要为随后的清洗和/或灭菌提供信息，药包材携带的微生物会被灭菌工艺杀灭，不会进入药品，但生物负载水平的建立也宜考虑随后灭菌工艺的经济性以及对制剂内毒素水平的影响等。生物负载测定主要基于生产过程正常运行条件下收集到的历史数据建立，也由供需双方在企业标准或质量协议中规定。

对于微生物限度检查，由于药包材携带的微生物会进入药品后接触患者，所以限度标准的制定宜综合考虑原料来源及性质、生产工艺条件、药品给药途径及微生物污染对患者的潜在危险等因素，

一般参照药品考虑需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数以及控制菌的检出。在满足药品安全性、有效性等方面考量的基础上，一般由供需双方在企业标准或质量协议中规定。

2.5. 对常规检测策略的说明

目前药包材产品的原料多为塑料、玻璃、橡胶、金属等，这些材料为非天然来源、具有低水分活度、本身不易滋生微生物的特点。而且，药包材产品的加工工艺多为热加工，可降低原料本身的初始生物负载，故药包材产品一般生物负载都比较低。但即使如此，如果药包材原料的初始生物负载过高，或者药包材的生产过程控制欠缺等，微生物仍有引入到药包材产品中的可能。药包材生产企业宜基于风险评估制定适宜的检测策略，避免过度控制及失控情况的出现。