

# 不可接受微生物 (Objectionable Microorganisms)

2022 年 10 月 31 日 发布

## 目录

- 1. 概述
  - 1.1 不可接受微生物概念的来源<sup>[2]</sup>
  - 1.2 不可接受微生物的定义
- 2. 法规指南
  - 2.1 国内药监
  - 2.2 FDA
  - 2.3 EU
  - 2.4 ICH
  - 2.5 WHO
  - 2.6 PIC/S
  - 2.7 TGA (Therapeutic Goods Administration, 澳大利亚药物管理局)
  - 2.8 MHRA
- 3. 实施指导
  - 3.1 国内实践
  - 3.2 欧美实践
  - 3.3 国际其他
  - 3.4 案例解析
- 4. 视频
- 5. 问答
- 6. 警告信
- 7. 资讯
- 8. 参考资料

## 1. 概述

**不可接受微生物**，英文名为 **Objectionable Microorganisms**，有时被称作/译为“具有潜在危害的微生物”或“有害微生物”。

[CDE] 不可接受微生物，指除药典规定控制菌以外，能够在药品中生存或繁殖，可导致特定给药途径下用药患者感染或威胁患者健康，或破坏该药品的性质及疗效的微生物。参考：[CDE 非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则（征求意见稿）](#)，2022-10-10<sup>[1]</sup>

非无菌药品指除无菌药品以外的，可接受低负载量的微生物的药品。在非无菌药品放行时，其微生物指标应至少符合药典的相关要求，包括需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数以及相应控制菌。除此之外，各生产企业应当根据该产品的特点，制定不低于药典标准的微生物限度放行标准。

在非无菌药品的微生物控制中，其他具有潜在危害的微生物也需要加以关注。《中国药典》2020 年版四部通则 [1107 非无菌药品微生物限度标准](#)中要求需要检查其他具有潜在危害的微生物。美国 cGMP，即 [21CFR Part 211.113](#) 针对非无菌药品的微生物污染控制对具有潜在危害的微生物有相关规定：“Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.”上述标准和法规均提到了非药典规定的控制菌，其中有致病菌或条件致病菌，如果非无菌药品中存在足够的数量，通过用药途径可能对患者的健康产生不可接受的风险，则这类微生物叫做不可接受微生物 (Objectionable

microorganisms) 。

以下将介绍非无菌药品中不可接受微生物的概念来源、定义、各国法规指南、案例和检查缺陷等。

### 1.1 不可接受微生物概念的来源<sup>[2]</sup>

20 世纪 80 年代，美国发生了一系列非无菌药品微生物污染事件。调查发现，造成污染的微生物并非药典中规定的控制菌，而是洋葱假单胞菌 (*Pseudomonas cepacia*，现为洋葱伯克霍尔德菌 *Burkholderia cepacia*)，该菌能够在消毒剂中存活。这促使美国联邦法规 21CFR 的药品监管部分在随后的修订中增加了相应内容：生产企业应保证放行产品不得含有不可接受微生物。这就是不可接受微生物 (Objectionable microorganisms) 概念的来源。在随后的时间中，不可接受微生物在美国 FDA 的指南，以及召回和警告信中一直被提到。美国联邦法规 21 CFR 211 中有 3 处提到“不可接受微生物”，分别为 21 CFR 211.84 (d) (6)、113 (a)、165 (b)，详情内容请见“2 法规指南 > 2.1 FDA”部分。

### 1.2 不可接受微生物的定义

虽然美国联邦法规 21CFR Part 211 中多处明确提到不可接受微生物，而且明确要求生产企业应该对本企业生产的非无菌药品进行相应的控制，但是其中并没有对这一概念进行明确定义。

业界评议请求 FDA 对 211.113 (a) 中使用的“Objectionable Microorganisms”术语进行澄清，并有建议使用替代性描述词语，如“harmful or pathogenic and fecal indicator microorganisms.”对此，FDA 给出的解释如下，“特意选择「objectionable」作为「microorganisms」的适当修饰词，以涵盖各种情况。微生物不可接受 (objectionable) 可能是由于它们的总数或对产品的不利影响，或者由于可能导致摄入微生物的人患病。然而，在法规中定义该术语是不实际的 (not Practical)，因为微生物的“objectionable”性质可能仅与特定处方、特定成分、特定生产方法或特定企业的条件这些独特情况有关。FDA 认为使用广义的“objectionable”一词是一种更实际的方式来表达他所指的那种控制措施。<sup>[3]</sup> FDA 在 cGMP 问答指南-生产与工艺控制章节，对“**What does objectionable mean anyway?**”

(2015-06)”给出的回答是：微生物污染相关的基本含义是基于微生物种类、生物数量、剂型、预期用途、患者群体、给药途径及将对药品安全产生不利影响。微生物之所以有害是因为它们，包括如，1) 是已知人类病原体，2) 对药品稳定性有不利影响，3) 与容器密闭系统发生反应或潜在损害系统的完整性 (例如，发酵产生足以使产品容器破裂的气体压力)，4) 干扰分析方法或活性成分的生物利用度等。<sup>[4]</sup>

《中国药典》2020 年版四部通则 [1107 非无菌药品微生物限度标准](#) 关于不可接受微生物的表述是“具有潜在危害的微生物”。美国药典 < 1111 > 内中也有类似的描述，其非无菌药品的生物负载的控制中提到“针对每一个产品都列出其不可接受微生物是不现实的。什么样的微生物能够被确定为不可接受的。取决于产品特性、给药途径和用药人群等。药品企业有责任确定分离微生物是否为不可接受。一般来说，不可接受微生物是通过给药途径能够致病的微生物。”<sup>[5]</sup>

CDE 发布的[非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则 \(征求意见稿, 2022-10-10\)](#)，指出：不可接受微生物，指除药典规定控制菌以外，能够在药品中生存或繁殖，可导致特定给药途径下用药患者感染或威胁患者健康，或破坏该药品的性质及疗效的微生物。

PDA TR67 中提出，不可接受微生物应具有以下两个主要特征：1) 可在药品中繁殖，并对其化学、物理性质产生不利影响，并破坏该药品的功能及疗效的微生物。2) 在药品中存在的数量以及致病性会导致特定给药途径下使用该药品治疗的患者发生感染的微生物。非无菌药品污染符合上述两个特征之一的微生物可定义为不可接受微生物。

## 2. 法规指南

### 2.1 国内药监

#### [中国药典 \(2020 年版\) - 1107 非无菌药品微生物限度标准](#)

9. 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。

10. 除了本限度标准所列的控制菌外，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。

## **CDE 非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则（征求意见稿） - 2022-10-10**

### 二、非无菌原辅料微生物限度研究 > 3、限度的制定

在制定原辅料的微生物限度或生物负载标准时，除可参考中国药典相关要求外，还应综合考虑原辅料的特点、生产工艺和制剂的预期用途等因素，制定包括需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、控制菌以及其它不可接受微生物等一项或多项的限度标准。

### 三、非无菌化学药品微生物限度研究 > 3、限度的制定

#### 3.1 限度制定的一般原则

制定非无菌化学药品微生物限度或生物负载标准时，除参考中国药典相关要求外，还应综合考虑原辅料来源、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、目标患者人群等因素，提出合理安全的微生物限度标准。

对于特殊品种（如，小规格的吸入制剂）可考虑以最小包装单位规定限度标准，从而提高检验实操性并减少拆包装混合样品时的污染风险。对药品成份中含有动物内脏提取物、未经提取的动植物来源成分及矿物质，或与上述产品共线生产时，应对沙门菌进行检测。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。

境外上市药品申请进口时，应结合产品具体剂型并关注中国药典的要求，微生物限度标准原则上不低于中国药典的要求，或根据风险评估结果制定合理的控制策略。

#### 3.2 洋葱伯克霍尔德菌群的控制

洋葱伯克霍尔德菌群（*Burkholderia cepacia complex*, Bcc）是一类来源广泛、由 20 余个伯克霍尔德菌属的近缘种组成的革兰氏阴性条件致病菌，具有较强的耐药性，对于某些水性基质非无菌化学药品，Bcc 是不可接受微生物。对于吸入用途的制剂以及口服、黏膜和鼻腔给药的水溶液非无菌制剂，应参照相关技术要求对洋葱伯克霍尔德菌群进行风险管理和控制研究，制定相应的控制策略，必要时将 Bcc 订入产品放行/货架期标准。

## 2.2 FDA

法规, [21 CFR Part 211 中文版](#)

### **Sec. 211.84 (d) (4) and (6) Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures.**

(d) Samples shall be examined and tested as follows:

(4) When appropriate, components shall be microscopically examined.

(6) Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

### **Sec. 211.113 Control of microbiological contamination.**

(a) Appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

### **21 CFR 211.110 (a) (6), (b), (c) Sampling and testing of in-process materials and drug products.**

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing

processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

(6) Bioburden testing.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

#### **Sec. 211.165 Testing and release for distribution.**

(b) There shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms.

指南

#### **FDA Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing - 2021-09-29**

非无菌药品生产的微生物质量考量<sup>[9]</sup>相关资讯-行业反馈太严难以做到

#### **FDA Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients - 2016-09<sup>[7]</sup>**

Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include control of impurities (e.g., organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable microorganisms should be established and met.

#### **FDA Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance - Production and Process Controls** [双语版](#)

**20. Do pharmaceutical manufacturers need to have written procedures for preventing growth of objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile? What does objectionable mean anyway? (2015-06-11)**

**20. 药品生产商是否需要制定书面规程以防止非无菌药品中有害微生物的生长？有害意味着什么？**

Yes, CGMP regulations do require these written procedures. [21 CFR 211.113 \(a\)](#) specifies that appropriate written procedures be established and followed to prevent growth of objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile. Even though a drug product is not sterile, a firm must follow written procedures that proactively prevent introduction and proliferation of objectionable microorganisms. [21 CFR 211.165 \(b\)](#) states that "[t]here shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms" before it is released for distribution. The meaning of the term *objectionable* needs to be evaluated on a case-by-case basis by each drug manufacturer. The primary meaning relates to microbial contaminants that, based on microbial species, numbers of organisms, dosage form, intended use, patient population, and route of administration, would adversely affect product safety. Microorganisms may be objectionable for several reasons; for example, they:

是的，CGMP 要求这些书面规程。21 CFR 211.113 (a) 要求，在生产过程中要建立和遵循适当的书面规程，以防止非无菌药品中有害微生物的生长。即使药品不是无菌的，公司也必须执行书面的规程有效防止有害微生物引入和繁殖。21 CFR 211.165 (b) 这样描述：在产品发运前，实验室执行必要检测确保每一批产品均无有害微生物污染。关于“有害的”这一术语，需要每个生产商结合实际逐案评

估。微生物污染相关的基本含义是：基于微生物种类、生物数量、剂型、预期用途、患者群体、给药途径及将对药品安全产生不利影响。微生物之所以有害的几个原因，如：它们

- Are a known human pathogen 是一种已知的人类病原体
- Adversely affect product stability 对药品稳定性有不利影响
- React with, or potentially damage the integrity of, the container closure system (for example, fermentation that creates gaseous pressures sufficient to rupture a product container/closure) 与容器密闭系统发生反应或潜在损害系统的完整性（例如，发酵产生足以使产品容器破裂的气体压力）
- Interfere with analytical methods or active ingredient bioavailability 干扰分析方法或活性成分的生物利用度

Establishing production time limits is an example of a control to prevent growth of objectionable microorganisms. Per [21 CFR 211.111](#), time limits for the completion of each phase of production, when appropriate, must be established and followed. For example, if a firm finds it necessary to hold a bulk topical or liquid product for several months until it is filled, the firm might establish a holding time limit to help prevent objectionable microbial buildup. Validation and control over microbial content of purified water systems used in certain topical products are also examples of such procedures (see FDA guidance, referenced below) .

一个控制防止有害微生物生长的例子是建立生产时间限制。必要时，必须执行和遵循 21 CFR 211.111 关于每一个生产阶段的时限的要求。例如，一家公司发现在外用散剂或液体产品灌装之前需要保存几个月，公司应建立并执行一个存储时限以防止有害微生物的积聚。这样的程序中也包含某些局部用药产品中纯化水系统微生物含量的验证和控制（参考 FDA 以下指南）。

### [FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs - 1993-07<sup>\[8\]</sup>](#)

药品质量控制微生物实验室检查指南

1993 年，美国 FDA 发布该指南，用于指导检查员对微生物分析实验室的检查，提出作为非无菌药品对微生物污染的可接受程度及类型的一般性指导。指南中提到：许多感染都源于局部用药的革兰氏阴性菌的污染，曾经有洋葱假单胞菌污染口服液的典型案例，也有吸入剂被洋葱假单胞菌污染的案例；但是，当时美国药典的微生物限度检查法中的方法无法检出所有不可接受微生物，甚至某些吸入剂各论中没有要求微生物限度检查。因此，美国 FDA 要求检查员在对企业进行检查时应关注企业的质量部门对企业产品的不可接受微生物的控制。（参考：王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪.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)

## 2.3 EU

### [EU GMP Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials -](#)

2014-09-01 [中文版](#) (同 ICH Q7A)

## 2.4 ICH

### [ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients -](#)

2000-11 [中文版](#)

11.13 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents) . If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.

4.10 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or

API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

4.32 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical/chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins should be established.

4.34 Where the manufacturer of a non-sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile drug (medicinal) product, water used in the final isolation and purification steps should be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms, and endotoxins.

5.23 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms) .

## 2.5 WHO

[WHO TRS 957 Annex 2 GMP for API - 2010 中文版](#) (同 ICH Q7A)

## 2.6 PIC/S

[PIC/S GMP Guide \(Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients\)](#) 2022-02-01 (同 EU、ICH Q7A)

## 2.7 TGA (Therapeutic Goods Administration, 澳大利亚药物管理局)

[TGA Therapeutic Goods \(Microbiological Standards for Medicines\) \(TGO 100\) Order 2018 - 2022-03-28<sup>\[9\]</sup>](#)

11 Microbiological attributes of a non-sterile medicine 非无菌药品微生物属性

(1) A non-sterile medicine, other than a complementary medicine oral dosage form containing raw material of natural (animal, vegetal or mineral) origin, must comply with the relevant acceptance criteria for microbiological quality of one of the following:

(a) the British Pharmacopoeia, Appendix XVI. D Microbiological Quality of Non-Sterile Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical use; when tested by the methods of:

( i ) the British Pharmacopoeia, Appendix XVI B. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: 2. Microbial Enumeration Tests; and

( ii ) the British Pharmacopoeia, Appendix XVI B. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: 1. Test for Specified Microorganisms; or

(b) the European Pharmacopoeia, Microbiological Quality of Non-Sterile Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical use (5.1.4) ; when tested by the methods of:

(i) the European Pharmacopoeia, Microbiological Examination of NonSterile Products: Microbial Enumeration Tests (2.6.12) ; and

(ii) the European Pharmacopoeia, Microbiological Examination of NonSterile Products: Test for Specified Micro-organisms (2.6.13) ; or

( c ) the United States Pharmacopeia – National Formulary, chapter <1111> , MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL

PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE, when tested by the methods of:

( i ) the United States Pharmacopeia – National Formulary, chapter <61>

MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS; and

( ii ) the United States Pharmacopeia – National Formulary, chapter <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS.

(2) A complementary medicine oral dosage form containing raw material of natural (animal, vegetal or mineral) origin must comply with the acceptance criteria for microbiological quality specified in Schedule 1 when tested by a method stated in subsection 11 (1) , other than a herbal medicine consisting solely of one or more herbal substances (whole, reduced or powdered) to which boiling water is added before use, which must comply with the acceptance criteria specified in Schedule 2 when tested with a method mentioned in subsection 11 (1) .

### **TGA Industry Microbiological quality of prescription and over-the-counter medicines – 2019-10-23**

#### **TGA 处方药和非处方药品微生物质量<sup>[10]</sup>**

17.3 Nonsterile dosage form microbiological quality requirements 非无菌制剂微生物质量要求

17.3.1 Microbiological quality criteria for nonsterile medicines 非无菌药品微生物质量标准

17.3.2 Objectionable microorganisms and nonsterile medicines 不可接受微生物和非无菌药品

17.3.3 Starting materials for nonsterile medicines 非无菌药品起始物料

17.3.4 Material of natural origin in nonsterile medicines 非无菌药品中天然原料

17.3.5 Batch release testing for nonsterile medicines 非无菌药品批放行检验

17.3.6 Test methods for nonsterile medicines 非无菌药品检验方法

### **2.8 MHRA**

#### **MHRA Guidance for Specials Manufacturers - 2021-01**

Recovery of potentially objectionable organisms (Organisms which may be hazardous/pathogenic to a specific patient or patient group)

#### **问答指南: MHRA Guidance for Specials Manufacturers - 2015-01**

### **3. 实施指导**

#### **3.1 国内实践**

- [中检院关于举办 2022 年全国药品微生物检验控制技术网络培训班的通知](#) - 2022-03-01
- [中检院关于举办 2021 年全国药品微生物检验控制技术网络培训班的通知](#) - 2021-03-24

#### **3.2 欧美实践**

##### **美国药典 (USP)**

- USP <60> Microbiological Examination Of Nonsterile Products Tests For Burkholderia Cepacia Complex
- USP <61> Microbiological Examination Of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests
- USP <62> Microbiological Examination Of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms
- USP <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use
- USP <1112> Application of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products
- USP <1115> Bioburden Control of Nonsterile Drug Substances and Products
- USP <1223> Validation of Alternative Microbiological Methods
- USP <1227> Validation of Microbial Recovery from Pharmacopeial Articles

## 欧洲药典 (EP)

- EP <2.6.12> Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests
- EP <2.6.13> Microbiological examination of non-sterile products: test for specified micro-organisms
- EP <5.1.4> Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use

## [FDA Pharmaceutical Microbiology Manual - 2020-08-25<sup>\[11\]</sup>](#)

FDA 制药微生物手册

## [FDA PPT Microbiological Controls for Non-Sterile Drug Products - 2016-07-20](#)

Microbiological Product Specifications - What is an "objectionable organism"?

## [FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs - 1993-07<sup>\[12\]</sup>](#)

药品质量控制微生物实验室检查指南

1993 年, 美国 FDA 发布该指南, 用于指导检查员对微生物分析实验室的检查, 提出作为非无菌药品对微生物污染的可接受程度及类型的一般性指导。指南中提到: 许多感染都源于局部用药的革兰氏阴性菌的污染, 曾经有洋葱假单胞菌污染口服液的典型案例, 也有吸入剂被洋葱假单胞菌污染的案例; 但是, 当时美国药典的微生物限度检查法中的方法无法检出所有不可接受微生物, 甚至某些吸入剂各论中没有要求微生物限度检查。因此, 美国 FDA 要求检查员在对企业进行检查时应关注企业的质量部门对企业产品的不可接受微生物的控制。(参考: 王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪.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)

## [FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems - 1993-07](#)

高纯水系统检查指南<sup>[13]</sup>

### III. Microbial Limits

The purpose of establishing any action limit or level is to assure that the water system is under control. Any action limit established will depend upon the overall purified water system and further processing of the finished product and its use. For example, purified water used to manufacture drug products by cold processing should be free of objectionable organisms. We have defined "objectionable organisms" as any organisms that can cause infections when the drug product is used as directed or any organism capable of growth in the drug product. As pointed out in the Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories, the specific contaminant, rather than the number is generally more significant.

### 3.3 国际其他

---

## [PDA TR67 Exclusion of Objectionable. Microorganisms from Non-Sterile Pharmaceuticals, 2014<sup>\[14\]</sup>](#)

### 3.4 案例解析

---

## [Paper A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of "Objectionable Organisms" - 2012<sup>\[15\]</sup>](#)

2004-2011 年涉及微生物控制的召回报告回顾, 重点是 FDA 对 "不可接受微生物"的考量 Scott Sutton<sup>1</sup> and Luis Jimenez<sup>2</sup> (<sup>1</sup>The Microbiology Network; <sup>2</sup>Biology and Horticulture Department\*, Bergen Community College)

王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪.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[url](#)

## 6. 不可接受微生物的检验策略和风险评估

1. 在原有微生物限度检查的基础上, 制定合理的不可接受微生物检验策略。



↓

2. 对分离的可疑微生物进行鉴别与鉴定。

↓

3. 根据微生物鉴定结果，结合生物负荷、剂型、给药途径、使用人群等因素综合判断。

## B. Cepacia: A Case Study For Determining Objectionableness In Drug Manufacturing, 2021-08-09[url](#)

### 4. 视频

进入“[识林 - 视频](#)”<sup>[16]</sup> 查看更多相关课程。

- [【识林】非无菌产品端对端微生物质量控制](#) 2022.07

### 5. 问答

进入“[识林 - 问题解答数据库](#)”<sup>[17]</sup> 查看关于“不可接受微生物”方面常见的问题。

可在数据库搜索框中输入关键词：“不可接受微生物”、“有害微生物”、“具有潜在危害的微生物”、“Objectionable Microorganisms”等；查看更多问答。

### 问题解答示例

11. Why is FDA concerned about human topical antiseptic drug products? (Date: 12/21/2011)

11. 为什么 FDA 关注人用局部消毒药品？（来源：[FDA Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance - Production and Process Controls](#) [双语版](#)）

FDA has identified several incidents of objectionable microbial contamination of topical antiseptic drug products (e.g., alcohol pads or swabs used to prepare the skin prior to an injection). Microbial contamination may be caused by substandard manufacturing practices and the Agency is concerned about safety risks, such as from infection, associated with this contamination.

FDA 已经确定了一些局部消毒药品（例如用于在注射前消毒皮肤的酒精棉球或棉签）的不可接受微生物污染事件。微生物污染可能是由不合标准的生产方式引起，FDA 关心与这种污染有关的安全风险，例如感染。

19. For a nonsterile compendial drug product that includes an antimicrobial preservative in its formulation, may I release and market lots of this drug product with initial out-of-specification total aerobic plate counts if these lots test within specification 2 weeks later? (Date: 6/11/2015 )

19. 对于处方里含有抗菌防腐剂的无菌药典药品，如果起初的总需氧菌平板计数不合格，而这些批次在两周后的测试又符合要求，那么这些批次可以放行销售吗？

No. 21 CFR 211.113 (a) requires appropriate written procedures to be established and followed during manufacturing to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile.

Additionally, the second paragraph of USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing reads:

Antimicrobial preservatives should not be used as a substitute for good manufacturing practices, solely to reduce the viable microbial population of a nonsterile product, or control the presterilization bioburden of a multidose formulation during manufacturing. Drug manufacturers should not rely on antimicrobial preservatives to reduce initial out-of-specification plate counts to within-specification levels and then market the product. Section 211.165 (f) mandates that drug products failing to meet established standards or specifications be rejected. The initial test results exhibiting out-of-specification levels of microbes are not disqualified even if subsequent test results are within specifications. In such cases, FDA still expects the manufacturer to reject the drug product based

on the initial results.

It is also not acceptable for manufacturers to allow an inappropriately long time (e.g., weeks) to pass before testing the product, which might permit the preservative to reduce levels of microbes possibly introduced during manufacture and thus avoid out-of-specification test results.

Finally, drug manufacturers should review their manufacturing process to determine procedures or equipment that might introduce contaminating microorganisms into the process or product.

不可以。21 CFR 211.113 (a) 要求, 在生产过程中要建立和遵循适当的书面规程, 以防止非无菌药品中的有害微生物。

另外, USP 通则<51>章第二段抗菌效果试验这样要求:

抗菌防腐剂不应该作为一个良好生产规范的替代, 只是为了减少非无菌产品的微生物种群, 或控制多剂量制剂在生产过程中灭菌前的生物负载。药品生产商不应依赖于抗菌防腐剂来将最初不合格的平板计数减少到规定的水平内, 然后将该产品推向市场。211.165 (f) 中提出不符合既定标准或规格的药品应被拒收。即使随后的测试结果符合标准, 最初测试中微生物不合格的结果不会被认为无效。因此, FDA 仍然希望生产商依据最初的检测结果拒收产品。

对于生产商来说, 在检测产品之前不能允许放置不适当的长时间(例如, 几周), 这可能会使防腐剂降低生产过程中可能引入的微生物水平, 从而避免不合格的测试结果。

最终, 药品生产商应审核其生产工艺以确定可能将污染微生物引入过程或产品的程序或设备。

## 20. Do pharmaceutical manufacturers need to have written procedures for preventing growth of objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile? What does objectionable mean anyway? (2015-06-11)

20. 药品生产商是否需要制定书面规程以防止非无菌药品中有害微生物的生长? 有害意味着什么?

(详见: 2 法规指南>2.2 FDA)

## 6. 警告信

进入“[识林 - 警告信数据库](#)”<sup>[18]</sup> 查看, 企业在“不可接受微生物”方面常见的缺陷。可在数据库搜索框中输入关键词: “不可接受微生物”、“有害微生物”、“具有潜在危害的微生物”、“Objectionable Microorganisms”等;

## 警告信示例

### [FDA 警告信 - Vi-Jon LLC - 2022-03-31](#) [双语版](#)

1.未能制定包括科学上合理且适当的质量标准、标准、取样方案和检测规程的实验室控制规程, 以确保原辅料、药品容器、密闭系统、中间体、标签和药品符合适当的成分、规格、质量和纯度标准。(21 CFR 211.160 (b) )

企业生产非处方 (OTC) 药品, 包括苯扎氯铵基免洗手消毒液<sup>1</sup>。水是 OTC 洗手液药物产品的成分之一。企业供水系统的采样计划不能代表整个系统, 也不适合提供有意义的结果来检测系统的变异性。具体而言, 企业仅从 XX 使用点 (POU) 端口取样生产操作 XX 的化学和微生物属性。但是, FDA 检查员注意到企业至少从 XX 个 POU 口获得药品生产用水。

此外, 企业多次在成品制剂中检出伯克霍尔德菌。由于伯克霍尔德菌是一种水源性微生物, 反复出现产品污染现象进一步表明了对水系统的监测不足和控制不足的影响。企业没有设置合适的限制范围来识别水系统中伯克霍尔德菌的不良模式, 也没有使用经验证的方法常规检测水系统中伯克霍尔德菌的存在。

在回复中, 企业表示正在更新水系统图纸, 并已确定了至少 XX 个 POU 端口。企业还表示将执行“XX”以确定企业将采样的其他水口的适当数量。此外, 企业声明将在水测试中增加一个不含伯克霍尔德菌的规格。企业的回复不充分。企业没有提供关于 XX 的足够的细节信息, 包括企业将如何确保设计的供水系统符合其预期用途, 适当地维护和采样, 并接受更仔细的审查, 以便及时检测系统可能失控的状态。

由于水作为制作非无菌药物产品的组成部分之一, 因此缺乏有关水系统控制状态的数据会带来将微生

物污染引入产品的潜在风险。制药用水必须适合其预期用途，并进行常规检验以确保持续符合适当的化学和微生物属性。

请在对本函的回复中，提供以下信息：

- 一份化学和微生物质量控制标准，针对生产用到的原辅料的每一进料批次检验和放行。
- 一份关于水系统监测的规程，具体规定为确保水在企业所生产的每一批药品中使用可被接受而进行的常规微生物检验。
- 企业水系统所用微生物总计数和有害微生物检验的当前行动限/警戒限。鉴于企业生产的每种产品的预期用途，请确保 XX 的总计数限度足够严格。
- 一份关于管理持续控制、维护和监控计划的规程，确保整改后的系统产出的水能始终符合纯化水 USP 专论标准和适用微生物限度。
- 一份针对企业生产运营的设计和控制进行全面、独立的评估，对所有微生物危害进行详细、全面的审查。
- 一份详细的风险评估，针对分销可能存在有害微生物污染的药品所造成的危害。请具体指明根据该风险评估将采取的措施，例如通知客户和产品召回。
- 对可能存在有害微生物污染或超标（OOS）微生物结果的批次（无论是否以后被无效）进行全面调查。应详细描述污染根本原因的调查结果。
- 每种药品的适当的微生物批放行质量标准（即，微生物总计数，生物负荷的鉴定以发现有害微生物）。
- 用于分析每一药品的所有化学和微生物检验方法；
- 一份关于所有有效期内药品批次留样的检验结果的总结。企业应检验所有适用的质量属性，包括但不限于，每一批次的活性成分的鉴别和规格以及微生物质量（总计数，生物负荷鉴定以检出是否存在有害微生物）。如果检验出现了任何 OOS 结果，请指明将采取的纠正措施，包括通知客户和发起召回。

### 有害微生物

有关伯克霍尔德菌复合群和其他有害污染物对非无菌水基药物产品构成污染风险的更多信息，请参阅 FDA 于 2021 年 7 月 7 日发布的咨询通知，网址为 [url](#)。

### **FDA 警告信 - Hangzhou Linkeweier Daily Chemicals Co., Ltd. - 2020-03-13 中文版**

#### **1. 未能对要求不含有害微生物的每批药品进行适当的实验室检验。 (21 CFR 211.165 (b))**

企业按合同生产 XX 非处方（OTC）药品。企业在没有确保不含有害微生物的情况下放行了这些产品。此外，企业的成品的处方含有 XX，企业也未充分监测 XX 的微生物污染。控制不良的 XX 系统可能含有有害微生物，因而可能导致成品污染。

每批次的微生物检验是确保药品不含有害微生物并适于放行的一系列必要的 CGMP 控制中的最后一项。

在回复中，企业表示将制定 OTC 药品的质量标准。但是，企业的回复不充分，因为没有提供足够的依据证明制定的质量标准是适用的。此外，企业未对目前美国市场销售的效期内的 OTC 药品进行回顾性审查和风险评估。

在对此函的回复中，请提供：

- 一份针对生产操作的设计和控制的综合独立评估，以及对所有微生物危害源（不限于 XX 系统）的详细彻底审查。
- 一份详细的风险评估，针对分销可能存在有害微生物污染的药品所造成的危害。请具体指明根据该风险评估将采取的措施，例如通知客户和产品召回。
- 用于分析每一药品的所有化学和微生物检验方法；
- 每种药品的适当的微生物批放行质量标准（即，微生物总计数，生物负荷的鉴定以发现有害微生物）；
- 一份关于所有有效期内药品批次留样的检验结果的总结。企业应检验所有适用的质量属性，包

包括但不限于，每一批次的活性成分的鉴别和规格以及微生物质量（总计数，生物负荷鉴定以检出是否存在有害微生物）。如果检验出现了超标（[OOS](#)）结果，请指明将采取的纠正措施，包括通知客户和发起[召回](#)；

- 一份关于管理持续控制、维护和监控计划的规程，确保该系统持续产出符合 XX，USP 专论标准和适用[微生物限度](#)的 XX；
- 一份过去两年对 XX 系统的化学和微生物监测结果的总结表。表中还包括以下内容：
  - 被检验属性的质量标准
  - [取样](#)日期
  - 采集样品的使用点

### [FDA 警告信 - Apotex Research Private Limited - 2015 中文版](#)

#### 3. 未能建立并遵守非无菌药品防止有害微生物的适当书面规程。 ([21 CFR 211.113 \(a\)](#))

2014 年 6 月 23 日对[微生物实验室](#)检查发现，不同药品、[中间产品](#)、水样和培养基促生长的微生物检测皿失踪。例如：

- a. LIMS 计算机系统中记录，某批次片剂的微生物采样皿/管于 2014 年 6 月 19-20 日放入培养箱，根据操作规程，该碟应培养 N 天，而 2014 年 6 月 23 日，在所有培养箱中均未发现该批次的采样皿/管。
- b. 某片剂的申报批样品[微生物检测](#)在 2014 年 6 月 13 日进行，该公司未能向 FDA 检查员提供记录该培养时长和所用[培养基](#)的原始记录。实验人员称该批次的全部微生物检验已于前一周完成，但实验人员“忘记”在原始记录上记下详细信息。

检查员还发现一些其他中间产品、饮用水和促生长试验采样皿失踪的事件，而记录仍显示这些采样皿还在培养箱里。

回复：该公司进行调查并报告，检测中的 290 个碟和 36 个培养基管失踪，影响了 45 个样品批次，12 个促生长试验批次和 37 个阴性对照碟；发现了文件记录与实际位置的差异，大部分失踪的皿在[洁净区](#)找到。

该公司调查称“2 个实验人员立即很恐慌（因为（1）知道 FDA 检查员将要进入微生物实验室，（2）看见周末用过的碟散落在实验室中），让实验室技术人员立即将培养皿从微生物实验室移走，极端错误并欠考虑地竭力在 FDA 检查开始前将微生物化实验室清理干净。

FDA：回复缺乏对于该公司未遵守 SOP、不充分的文件记录体系和关于微生物控制不适当的行为的综合性风险评估。未能对上述违规对产品质量造成的影响进行评估，以及是否有其他产品受到影响的评估。

该公司不能阻止和发现不良的记录实践引发 FDA 对检查时质量体系的到位深感担忧，适当的控制对确保决策信息值得信赖、准确和可靠至关重要。

#### 7. 资讯

- [FDA 非无菌药生产中微生物质量考量指南，行业表示太严做不了](#) - 2022-01-12
- [FDA 发布非无菌药生产中的微生物质量考量指南草案](#) - 2021-10-01

#### 8. 参考资料

1. [↑ CDE 非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则\(征求意见稿\), 2022-10-10](#)
2. [↑ 王似锦,余萌,王杠杠,马仕洪.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](#)
3. [↑ 21 CFR Part 211.113 \(a\) 起草说明 \(1979\)](#)
4. [↑ FDA 药品 cGMP 问答 - Production and Process Controls](#)
5. [↑ 中国药典 \(2020 年版\) - 1107 非无菌药品微生物限度标准](#)
6. [↑ FDA Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing - 2021-09-29](#)

7. [↑ FDA Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients](#) - 2016-09
8. [↑ FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs](#) - 1993-07
9. [↑ TGA Therapeutic Goods \(Microbiological Standards for Medicines\) \(TGO 100\) Order 2018](#) - 2022-03-28
10. [↑ TGA Industry Microbiological quality of prescription and over-the-counter medicines](#) – 2019-10-23
11. [↑ FDA Pharmaceutical Microbiology Manual](#) - 2020-08-25
12. [↑ FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs](#) - 1993-07
13. [↑ FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems](#) - 1993-07
14. [↑ PDA TR67 Exclusion of Objectionable Microorganisms from Nonsterile Pharmaceuticals, Medical Devices, and Cosmetics\[R\]. 2014: 3-56.](#)
15. [↑ Sutton, S and L Jimenez. 2012. A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of "Objectionable Organisms", American Pharmaceutical Review 15 \(1\) :42-57](#)
16. [↑ 识林 - 视频](#)
17. [↑ 识林 - 问题解答数据库](#)
18. [↑ 识林 - 警告信数据库](#)

本分类尚未包含任何页面或媒体文件。