《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则》起草说明

为进一步加强质量风险管理在产品质量控制中的应用，提高非无菌化学药品及原辅料微生物限度标准制定的科学性及合理性。药品审评中心组织起草了《非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则》。现将有关情况说明如下：

一、背景和目的

对于非无菌化学药品及原辅料，微生物限度是反映产品安全性和质量可控性的重要指标之一。目前在非无菌化学药品及原辅料申报过程中主要存在以下问题：未对微生物限度进行研究且未提供相应的风险评估资料；申报资料中微生物限度检查相关内容不规范、不完善，进口药品中检测方法与菌种来源不匹配等。上述问题对产品质量控制和评价以及后续质量标准复核可能产生较大影响。

参考国内外药典、相关行业指南及ICH相关技术要求等，我中心起草了本指导原则。

二、起草过程

本指导原则纳入2022年药品审评中心指导原则工作计划，经初稿起草和修改、初步征求专家意见后，于2022年9月14日召开专家讨论会，经过与中检院、药典委、核查中心、

药检所、原辅料及制剂企业代表会议讨论，形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要内容包括概述、非无菌原辅料微生物限度研究、非无菌化学药品微生物限度研究、微生物限度研究的其他关注点、微生物限度申报资料要求、名词术语及参考文献七个部分。

1、概述部分

对本指导原则的拟定背景及适用范围进行了阐述。

2、非无菌原辅料微生物限度研究

主要对非无菌原辅料在微生物控制策略建立时需进行的风险评估及控制策略进行了明确，参考ICH Q6A决策树阐述了微生物限度控制的层级关系，明确了可选择的检测方法及限度拟定时需考虑的因素，并从过程控制的角度进一步阐述了如何在生产过程中更好的对微生物污染风险进行控制。

强调了申报单位应负主体责任，应结合风险评估结果制定合理的微生物限度控制策略并应有足够的数据支持。例如：某化学合成的原料药，国内外药典均未收载，也无足够的科学数据表明能抑制微生物生长或存活。申报单位在研发过程中建立了符合中国药典要求的微生物检查方法，并对三批工艺验证样品进行了微生物限度检查，结果均小于可接受标准。申报单位考虑到现有检测批次有限，经评估后认为存在一定的风险，在注册申报时将微生物限度检查订入货架期标准并逐批检测。

微生物限度检查可使用经验证的替代方法。包括基于微生物生长信息的检验技术，如生物发光技术、电化学技术、比浊法等；直接测定被测介质中活微生物的检验技术，如固相细胞计数法、流式细胞计数法等；基于微生物细胞所含有特定组成成份的分析技术，如脂肪酸测定技术、核酸扩增技术、基因指纹分析技术等。上述方法来源于中国药典四部指导原则9201。

3、非无菌化学药品微生物限度研究

主要对非无菌化学药品在微生物控制策略建立时需进行的风险评估及控制策略进行了明确，参考ICH Q6A决策树阐述了微生物限度控制的层级关系，明确了可选择的检测方法及限度拟定时需考虑的因素。

指导原则中明确了对于制定控制策略时检测微生物限度的样品批次数量。建议提供产品研发、批量放大、过程验证、商业化生产批次的微生物限度检测数据（例如不少于20 批），主要参考美国药典<1112>中的相关要求。

关于洋葱伯克霍尔德菌群的控制，参考美国药典<60>、FDA行业指南以及《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题及相关技术要求》中的相关要求，对需要重点关注的剂型及控制要求进行了明确。

指导原则中明确了制剂在过程控制及其他方面应进行的风险评估（如水分活度、生产工艺、中间产品存放时限、环境设备人员等、剂型、组成成份、给药途径、适用人群）。

4、微生物限度研究的其他关注点

明确了微生物限度检查的取样量要求、方法适用性试验中产品具有抑菌性时的解决方案及微生物检验替代方法的认可。

其中，对于微生物限度检查时的取样量，应参照中国药典相关要求。如为特殊检验量，应有详实的拟定依据，并满足检验需求。方法适用性试验中产品具有抑菌性时，应提供解决方案，必要时提供相应的风险评估资料。

5、微生物限度申报资料要求

申报资料中应包括微生物限度检测方法、方法适用性试验资料以及微生物限度控制策略和制定依据。明确了各模块下应包含的具体研究资料以及申报资料的其他关注点，如放行标准及货架期标准中的微生物限度要求、稳定性考察期间的微生物限度研究、微生物限度检查的标准复核及样品检验。

关于标准复核及样品检验，应关注检验机构对于申报资料的相关要求，避免出现申报质量标准与方法学研究资料不一致、检验项目缺失、检验量少于药典要求、具体操作方法明显不可行、存在过度稀释等明显不能满足标准判断需要等情况。另外，针对进口品种、国内外共线品种的试验菌种问题，建议执行中国药典9203《药品微生物实验室质量管理指导原则》中的相关要求，并关注检测方法与菌株来源的匹配性，同时请关注检验机构的具体要求。

6、名词术语

对本指导原则中个别名词术语进行了解释。

7、参考文献

列举了主要参考的国内外文献，包括国内外药典、ICH、PDA等。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则将不断修订并完善。