药学管理与信息

美国 FDA《cGMP 生产和过程控制相关法规问答》中微生物控制若干问题的分析与启示

Analysis and Insights on Microbial Control Issues in the FDA "Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Regulations | Production and Process Controls"

李　辉[1]，陶福芳[2]，王似锦[3]，绳金房[2]，马仕洪[3]*

（1. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司，陕西西安 710065；2. 陕西省药品技术审评中心，陕西西安 710065；3. 中国食品药品检定研究院，北京 100050）

LI Hui[1], TAO Fufang[2], WANG Sijin[3], SHENG Jinfang[2], MA Shihong[3]*

（*1. Shaanxi Shengdetailin Biological Safety Technical Testing Co., Ltd., Xi'an 710065; 2. Shaanxi Center for Drug Evaluation, Xi'an 710065; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*）

摘要：该文介绍并分析了美国 FDA《cGMP 生产和过程控制相关法规问答》指南文件，通过其中 12 个与微生物控制相关的问答，从无菌生产工艺药品、非无菌药品中的不可接受微生物、药品微生物控制共性问题及眼用制剂无菌性 4 个方面，探讨加强药品生产过程中微生物控制的方法。对无菌工艺生产的药品，应关注非传统微生物污染、培养基模拟灌装试验频率和环境监测；对非无菌药品，应建立不可接受微生物的书面程序，并进行风险评估和控制；共性问题包括抑菌效力和局部消毒产品，不可利用抑菌剂降低药品的初始微生物负载并予以放行，局部消毒产品也应关注微生物污染风险；对眼用制剂，应确保其生产过程和有效期内的无菌性。最后，结合 ChP 2025 年版的制修订动态，提出了制定微生物控制策略的相关建议，以期提升国内药品的微生物控制水平，降低微生物污染风险。

关键词：FDA；风险评估；微生物控制；无菌生产工艺；培养基模拟灌装；抑菌效力；不可接受微生物；眼用制剂

中图分类号：R917；R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0236-07

引用：李　辉, 陶福芳, 王似锦, 等. 美国FDA《cGMP生产和过程控制相关法规问答》中微生物控制若干问题的分析与启示[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 236-242. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.015

美国 FDA 于 2024 年 5 月发布了《cGMP 生产和过程控制相关法规问答》（Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Regulations | Production and Process Controls）指南文件（以下简称"《指南》"）。该《指南》以《联邦食品、药品和化妆品法案》（Federal Food，Drug，and Cosmetic Act，FD&C Act）、《美国联邦法规》第 21 卷（The Code of Federal Regulations，21 CFR）、《现行药品生产质量管理规范》（Current Good Manufacturing Practice，cGMP）及相关指导原则为依据，以问答形式表达了 FDA 对涉及药品生产和过程控制的 23 个问题的观点，其中也包含了不具有约束力的建议。本文将《指南》中涉及微生物控制的内容归纳为：无菌生产工艺药品、非无菌药品中的不可接受微生物、药品微生物控制共性问题及眼用制剂的无菌性，从这 4 个方面进行介绍和分析，借鉴国外先进经验，促进国内的新药开发和过程控制，降低微生物污染风险。

1 《指南》概述

《指南》中有 12 个问题（表 1）涉及微生物控制，占比 52%。

由表 1 可知，《指南》中的问题 3、6、10、14、22 涉及无菌产品，问题 11、12、13 涉及局部消毒产品，

收稿日期：2025-03-24

基金项目：陕西省重点研发计划项目（2022SF-390）、陕西省创新能力支撑计划项目（2023-CX-PT- 42）

作者简介：李　辉，副主任药师，从事药品微生物检测与控制。

通信作者：马仕洪，主任药师，从事药品微生物控制与标准研究。

表 1 与微生物控制相关的 12 个问题

Tab.1 12 Questions Related to Microbial Control

问题编号	问题内容	FDA 的简要观点
3	某企业有多个培养基模拟灌装试验失败的案例。使用胰酪大豆胨液体培养基（tryptic soy broth，TSB）进行培养基模拟灌装试验，TSB 通过 0.22 μm 除菌过滤器过滤除菌。调查未发现任何明显的原因，污染源可能是什么？	需调查确认
6	从 cGMP 角度看，无菌生产工艺药品的生产企业在设施确认时仅参考 ISO 14644-1《洁净室及相关受控环境 第 1 部分：按粒子浓度划分空气洁净度等级》和 ISO 14644-2《洁净室及相关受控环境 第 2 部分：通过粒子浓度监测提供洁净室空气洁净度性能证据》，是否可以接受？	否
10	相较于班次数，培养基模拟灌装试验的频率定为多少？一般情况下，每年、每班、每条生产线应重复 2 次培养基模拟灌装试验，在隔离系统中进行的工艺是否要求具有相同的频率？	不一定
11	为什么 FDA 关注人用局部消毒产品？	存在安全风险
12	哪些特定的 cGMP 法规可能对局部消毒产品的生产企业有指导作用？	FD&C Act 第 510 节，21 CFR 第 210 和 211 部分
13	生产企业如何评估和解决局部消毒产品的微生物污染风险？	风险评估
14	钩端螺旋体属可穿透除菌级过滤器吗？如果可以，生产企业在药品全生命周期风险管理工作中应如何控制？	是
19	对于 USP 收载的处方中含有抑菌剂的非无菌药品，如果初始检测时需氧菌总数超标，但放置 2 周后检测合格，是否可以放行该批产品？	否
20	药品生产企业是否需要制定书面程序来防止不可接受微生物在非无菌药品中的生长？“不可接受”究竟作何定义？	是
21	对于含有抑菌剂的药品，是否有必要在批产品放行和稳定性试验中测定抑菌剂含量？	是
22	对于非最终灭菌的无菌药品，参数放行是否可行？	否
23	如果多剂量眼用制剂的生产条件不能确保产品在整个有效期内的无菌性，FDA 是否认为这些产品是“假药”？	是

问题 19、20 涉及非无菌产品，问题 21 涉及微生物控制共性问题，问题 23 为无菌产品中的眼用制剂。根据所讨论的内容相似性，进一步归纳、讨论局部消毒产品、抑菌剂和抑菌效力等相关内容。

2 无菌生产工艺药品

2.1 支原体污染

问题 3 是某企业在隔离系统内开展灌装工艺的培养基模拟灌装试验时，出现多次失败。该培养基模拟灌装试验中，使用的是商品化非无菌散装干粉 TSB（配制后经 0.22 μm 除菌过滤器过滤，制成无菌液体培养基）。通过传统微生物学方法，包括选择性（如血平板）和非选择性［如 TSB 和胰酪大豆胨琼脂培养基（tryptic soy agar，TSA）］培养，以及显微观察进行调查溯源，但结果未能有效分离或回收污染微生物。随后，使用 16S rRNA 基因鉴定方法，鉴定该污染菌为莱氏无胆甾原体（*Acholeplasma laidlawii*），溯源结果显示其源自所使用的 TSB 培养基，即污染菌来自使用的培养基而非生产工艺。

莱氏无胆甾原体属于支原体，仅包含细胞膜，无细胞壁，对 β- 内酰胺类药物不敏感，也不吸收革兰染色液；其单个生物体呈多形性（如球状、棒状、细丝状等各种形状），能穿透 0.2 μm 过滤器，但可被 0.1 μm 的过滤器截留 [1]。莱氏无胆甾原体与动物来源的材料有关，而微生物培养基包含动物源性成分。目前，该企业已采用 0.1 μm 过滤器过滤制备 TSB 用于培养基模拟灌装试验（注意：FDA 不希望或不要求企业定期使用 0.1 μm 过滤器制备培养基）；并且，采用选择性培养基［如 Pleuropneumonia-Like Organisms（PPLO）液体琼脂培养基］监测支原体，以及重新进行清洁验证以证明其去除情况。若培养基供应商能提供经辐照处理的无菌 TSB，企业可优先考虑选用，以降低微生物污染风险。

该案例中，企业通过彻底调查，确定了污染的根本原因并采取了适当的纠正措施。

2.2 螺旋体污染

钩端螺旋体是需氧革兰阴性螺旋菌，使用氧气作为电子受体，长链脂肪酸作为主要能量来源。钩端螺旋体可分为致病性和非致病性两大类，前者能引起人和动物的钩端螺旋体病 [2]。当前，钩端螺旋体污染并不多见，因为细胞培养后的纯化工艺能防止其残留在成品原料药中。对报告案例相关产品的原料药检测中未检出钩端螺旋体，且在已知的案例研究中也未发现其影响产品质量的情况。

然而，FDA 提供此信息是为了提醒生产企业，这类微生物可能会造成以下影响：①穿透除菌级膜式过滤器；②出现在生产现场环境中；③影响产品

生产（如影响产量、杂质水平、工艺性能等）。由于当前药典收载的生物负载测试对该类微生物存在局限性，因此未在检测中发现。作为一般原则，生产企业应采用合理的风险管理，并了解已报道的可能影响生产工艺（如细胞培养生物技术、传统无菌药品生产）的异常微生物类群。生产企业应评估自身特点，了解潜在风险，并在了解可能或新出现的污染风险基础上，实施适当的风险管理。在产品和工艺生命周期中，生产企业应酌情实施预防措施。如果可能存在或已发生钩端螺旋体污染，为了说明该微生物的风险情况，纠正程序和措施应至少包括以下内容。①回顾已发表的相关文献和技术报告。②必要时使用分子生物学方法或非常规微生物监测方法，检测可能存在于生产工艺或直接环境中的、难以检测的钩端螺旋体。例如，采用 EMJH 培养基或其他适宜的专用培养基，使用经验证的 PCR 法快速筛查和检测螺旋体；或考虑使用特殊染色技术或其他方法进行鉴别。需要注意的是，这类微生物的生长通常非常缓慢。

2.3 培养基模拟灌装试验频率

企业应基于风险管理，依据操作类型和培养基灌装工艺设计，合理设置与轮班相关的培养基模拟灌装试验频率。对于多班次运行的封闭式、高度自动化系统，具有严格培养基灌装工艺设计的企业可减少培养基模拟灌装试验频次，但须确保每条无菌工艺生产线至少每半年进行 1 次培养基模拟灌装试验。FDA 在 2004 年发布的行业指南《用无菌工艺生产的无菌药品》指出：代表每个班次和班次转换的技术及干预措施应纳入半年 1 次的工艺确认计划的设计中。此外，EU GMP 附录 1《无菌药品的生产》规定：无菌药品的生产通常每个班次和每个工艺应每年重复 2 次培养基模拟灌装工艺测试。

某些生产设计（隔离系统和密闭样品瓶灌装）可在整个生产工艺中将无菌工艺与微生物污染风险（如操作员和周围房间环境）隔离。对于此类封闭系统，若生产设备的设计具备稳健性且生产过程中的手动操作范围已实现最小化，企业在确定培养基模拟灌装验证方法时可进行如下考虑：预计每年对采用两班制运行的传统无菌工艺生产线开展 2 次评估，最终完成 4 次培养基模拟灌装试验。但是，对于在隔离系统中分 2 班次进行的无菌灌装工艺，每年执行少于 4 次的培养基模拟灌装试验也是合理的，同时仍需每半年评估 1 次生产线，以确保无菌工艺处于持续受控状态。较低的培养基模拟灌装试验运行总数应基于合理的风险评估，如果出现污染问题（例如产品无菌检查失败、培养基模拟灌装试验失败、任何有问题的环境趋势），都需要重新进行评估。以上情形不适用于限制访问屏障系统（restricted access barrier systems，RABS）。

2.4 环境监测

从 cGMP 角度看，无菌生产工艺药品的生产企业在进行设施确认时，仅依据 ISO 14644-1 和 ISO 14644-2 标准是不可接受的。实际上，企业应将这些 ISO 标准与适用的 FDA 法规、指南及其他相关参考资料结合应用，以确保洁净环境处于恰当的受控状态。企业应采取适当措施强化 ISO 的建议（例如使用微生物数据），从而使制药设施不低于 cGMP 要求。

2.5 参数放行

参数放行仅适用于最终灭菌的药品。尽管最终灭菌和无菌生产工艺生产的每批药品在上市前均须符合无菌检查要求，但这 2 种工艺生产的药品间存在内在差异。

最终灭菌药品是由灭菌器在其最终密封容器中进行灭菌。在生产过程中，要以较高的精度和准确度对离散的物理参数（即关键工艺参数，如温度、压力和时间等）进行连续监测和控制。参数放行是一种基于关键工艺参数监控替代最终产品检验的无菌放行程序。监视器在参数放行中扮演核心角色，通过持续监测关键工艺参数来证明灭菌物品已暴露于规定的物理条件。这使得生产企业能够将灭菌周期参数的遵守情况与监测数据相结合，以确定热致死率，从而直接确认药品的无菌性并替代无菌检查。

相比之下，无菌生产工艺不会对最终密封容器中的药品进行灭菌操作。在整个无菌生产操作中，依赖间接监测方法来评估和保障药品的无菌性。在 100 级洁净度（对应 ISO 5）环境中执行除菌过滤工

艺后，洁净度后续操作（如灌装）前须确保过滤系统完整性、环境控制及工艺验证符合要求，以维持无菌保证水平。在这些环境中，偶然事件可能会在生产过程中带来微生物污染风险。然而，无菌生产工艺中的间接测量能提供的信息有限，无法得出该批次产品是否无菌的结论。虽然在封闭的 RABS 和隔离系统中进行的现代无菌操作技术比传统的洁净室和开放式 RABS 操作具有更高的稳定性，但也可能会发生无菌和培养基模拟灌装试验失败的情况。因此，无菌检查是监测无菌操作控制状态的基本要素，是一系列基本的必须控制措施的最后一步，这些控制措施需协同作用，以保证通过给定的生产操作规程生产的药品符合无菌性要求。无菌检查还可在一定程度上预防被污染的无菌药品放行，防止造成严重的安全问题，保护患者的健康。

所有的质量控制试验（包括无菌检查）都有局限性。尽管无菌检查可能无法详尽地评估每批产品的无菌性，但仍然是综合控制策略的关键组成部分。该策略旨在防止无菌药品受到微生物污染。无菌检查方面的技术创新（如快速微生物检测方法、基因分型）可能会进一步改善生产操作时的即时反馈，从而提高批次放行效率。与此同时，须确保这些创新方法的检测能力与药典方法相当或更好。FDA 鼓励将有益的检测技术创新与先进的生产技术（如机器人隔离器）结合使用，以改进工艺设计并提高微生物检测和鉴定结果的准确性。

3 非无菌药品中的不可接受微生物

cGMP 要求建立非无菌药品中不可接受微生物的书面程序。每个药品生产企业都需结合自身具体情况，对“不可接受”一词的含义进行评估——这一评估主要针对微生物污染物，需综合考量微生物的种类、数量，以及药品的剂型、预期用途、适用人群和给药途径等因素，以明确其对产品质量的影响。

被评估为不可接受微生物的原因可能是多方面的。例如，可能是已知的致病菌，可能会影响产品稳定性，可能会与容器密封系统发生反应或损害其完整性（例如发酵产生的气体会导致药品容器破裂或密封性被破坏），也可能会干扰分析方法或活性成分生物利用度。

建立生产工艺时限和存放时限是防止不可接受微生物生长的控制措施之一，企业必须确定并遵守完成每个生产阶段的时限（如适用）。例如，若企业认为某散装的外用或液体产品有必要存放数月，则应设定存放时限，以防止不可接受微生物聚集、生长。对某些外用产品所用的纯化水系统的生物负载进行验证与控制，同样是这类程序的示例。

4 药品微生物控制共性问题

4.1 抑菌效力问题

4.1.1 抑菌剂

抑菌剂不能代替 GMP 管理，也不能用于降低多剂量包装制剂灭菌或除菌前的生物负载。药品生产企业不应依赖抑菌剂将初始微生物计数不合格的样品处理至符合标准规定的范围后再放行药品，即便后续检测结果符合标准要求，微生物超标的初始检测结果仍不应被忽视。对于初始检测结果不合格的情况，FDA 希望生产企业拒绝放行。生产企业在检测产品之前不恰当地长时间（如数周）存放产品，这种做法也是不可接受的，因为这样可能会通过抑菌剂的作用降低生产过程中引入的生物负载，从而导致不合规的检测结果。最后，药品生产企业应审查其生产工艺，以确定可能将污染微生物引入工艺或药品的程序或设备。

4.1.2 抑菌效力

新药开发阶段进行抑菌效力测试，以确定抑菌剂的最低有效量。一旦确定了抑菌剂的最低有效量，就可以建立适当的检测标准。在药品上市阶段，可通过在药品放行和有效期内的稳定性考察测定抑菌剂含量，以反映抑菌效力。

4.2 局部消毒产品

4.2.1 关注局部消毒产品的微生物污染情况

FDA 已公布了若干局部消毒药品（例如用于注射前皮肤消毒的酒精棉片或棉签）的不可接受微生物污染事件。微生物污染可能是由不合规的生产导致的，而这种污染与感染等安全风险相关。文献 [3-4] 和美国疾病预防和控制中心均报告了与使用受污染

的局部消毒药品相关的微生物污染事件，导致一些产品被召回。报告事件的范围囊括了注射部位的局部感染和导致死亡的全身感染。FDA 已审查了 4 例死亡、5 例伤口感染、7 例腹膜炎、10 例化脓性关节炎、14 例需要更换的留置导管、16 例注射部位感染和 32 例菌血症的报告，这些感染均已被证实是由受污染的局部消毒产品引起的[5]。这些产品所用的消毒成分包括乙醇、碘伏、葡萄糖酸氯己定和季铵盐类物质；与污染相关的微生物包括蜡样芽孢杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、铜绿假单胞菌、木糖氧化无色杆菌、皮氏罗尔斯通菌、黏质沙雷菌和脓肿分枝杆菌。FDA 要求变更一些外用抗菌产品（非处方药）的标签和一次性包装，以降低微生物污染风险。

4.2.2 局部消毒产品的评估

导致局部消毒产品受到微生物污染的根本原因多种多样，生产企业必须开展风险评估，从而明确生产环节中存在的问题并落实相应的预防措施。此外，研究人员认识到任何风险评估方法在评估应充分了解相关消毒产品的微生物污染时都存在一定的局限性。例如，生产企业需要考虑以下方面（包括但不限于）。(1) 确定可能在产品中存活或繁殖的微生物类型。(2) 根据风险评估结果提供额外的控制和检测手段，以确保产品质量。(3) 确保微生物回收方法能够检测可能影响产品质量的微生物类型。(4) 评估组件污染的风险，包括组件生产、贮存期间或原材料的内在风险。(5) 考虑所有可能的微生物污染来源：①贮存在敞口容器中的组件或产品可能面临被芽孢类微生物（如蜡样芽孢杆菌）、沙雷菌属和其他不可接受的空气传播微生物污染的风险。暴露于多风或恶劣的供热通风与空调 (heating ventilation and air conditioning，HVAC) 条件下的生产区域可能会增加这种微生物污染的风险。②某些天然来源的材料，可能存在包括不可接受微生物在内的较高生物负载。③制药用水可能存在重大安全风险，它是大多数消毒剂的关键成分，并且很容易受到微生物污染。使用受污染的纯化水是局部消毒产品多次被召回的根本原因，其中包括被洋葱伯克霍尔德菌污染的局部消毒产品。④不卫生的做法或来源。⑤在高湿度区域生产时，可能存在霉菌污染的风险。

4.2.3 局部消毒产品的微生物污染控制要求

FD&C Act 第 501 (a) (2) (B) 节要求所有药品的生产都必须符合 cGMP。21 CFR 第 210 和 211 部分规定，针对药品的 cGMP 法规同时适用于非处方药和处方药。cGMP 法规是进行可靠生产的最低法规要求，局部消毒产品也应遵循相关微生物污染控制的要求。

5 眼用制剂的无菌性

无菌性是眼用药品的关键质量属性，若多剂量眼用制剂不是在无菌条件下生产的，FDA 将认定其为“假药”。最近已报道的受微生物污染的眼用药品导致严重伤害和死亡的案例，以及相关召回事件，凸显了眼用制剂无菌性的重要性。药品（包括提供或拟用于眼科的无菌产品）生产企业必须遵守 21 CFR 第 210 和 211 部分的 cGMP 要求。若不遵守这些要求，根据 FD&C Act 第 501 (a) (2) (B) 节的规定，这些受影响的产品将被视为“假药”。

无菌药品必须满足 cGMP 对人员、厂房和设施、材料、生产和控制、检测（视情况而定）的特定要求，以确保药品在生产时和整个保质期内的无菌状态。FDA 指南中已阐明生产企业在使用无菌工艺生产药品和眼用制剂时，应如何满足 21 CFR 第 210 和 211 部分的 cGMP 要求。

当使用抑菌剂来维持多剂量眼用制剂的无菌性时，生产企业应证明抑菌剂具有足够的抑菌效力，可在产品有效期内和使用过程中抑制微生物的生长；应在放行时和整个有效期内对药品进行检测，以确认其含有足量的抑菌剂以抑制微生物生长。

6 分析与讨论

无菌生产工艺的特殊性在于需要进行批生产或持续生产过程的工艺模拟试验[6]。对于无菌药品的生产，需要关注环境监测、培养基模拟灌装试验等方面，建立有效的无菌保障体系，通过稳健的污染控制策略 (contamination control strategy，CCS)，实现生产过程中的微生物控制。无菌生产工艺的验证，主要包括除菌过滤工艺验证及无菌工艺模拟试验[7]。后者应进行合理的设计，关注不同班次的模

拟试验频次、最差条件和干预的影响、模拟介质等环节[8-9]。因药品生产环境中微生物具有多样性，传统微生物检验方法在应对新问题时存在局限性。采用 PCR、16S rRNA 序列分析、内在转录间隔（internal transcribed spacer，ITS）等现代基因型微生物鉴定技术，以及特定微生物分析方法[10-12]，可突破制药行业以往侧重需氧菌、霉菌和酵母菌的固有微生物分类体系。应从全面的微生物系统分类学维度出发，考虑污染的可能来源（包括某些支原体和螺旋体等），对无菌生产工艺涉及的微生物开展溯源调查，以期找到微生物数据偏差（microbial data deviation，MDD）的根本原因，不断提升风险识别、评估与处置能力[13-15]。由于无菌检查的局限性，制药行业及药品监管部门探索了实施参数放行的可行性。尽管我国目前暂未实施参数放行[7]，但参数放行的理念及其推广应用对行业发展的意义重大[16]。参数放行是一种监管前置的模式[17]，在具备可靠的风险管理体系与成熟的灭菌工艺前提下，采用最终湿热灭菌工艺的药品将有望逐步满足参数放行的实施条件。

不可接受微生物会对药品的理化特性、功能疗效等属性产生不利影响，或在特定给药途径下对患者健康造成损害。不可接受微生物侧重于药典控制菌之外的微生物[18-19]，是 2012—2023 年 FDA 微生物污染相关的非无菌药品召回的主要原因之一[20]。ChP 2025 年版四部新增了通则 9212“非无菌药品不可接受微生物风险评估与控制指导原则”，明确了不可接受微生物的定义，规范了风险评估的方法及判断依据，提出了控制策略。这将推动不可接受微生物控制理念的落实，进一步完善我国药品微生物控制标准体系[21-23]。对于不同的非无菌制剂，判断某种微生物是可接受还是不可接受，应基于风险评估作出决策，要根据药品的特性如水分活度[24]、给药途径、用药人群、生产工艺等进行综合评估。ChP 2025 年版四部新增的通则 9211“非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则”，可作为一种风险评估的关键工具，指导企业建立合理的微生物控制策略。风险评估时尤其要关注高水分活度的非无菌产品，包括一些本身具有抑菌能力的产品[25]，如局部消毒产品。洋葱伯克霍尔德菌是非无菌水基质产品中的常见不可接受微生物[26]，特别是水分活度大于 0.75 的药品，如洗剂、口服液、凝胶剂、露剂、糖浆剂、煎膏剂等。2019 年，国家药典委员会对非无菌产品中的洋葱伯克霍尔德菌检查方法进行了课题立项，并于 2021 年完成课题研究[18, 27-28]。在此基础上，ChP 2025 年版四部新增了通则 1109“洋葱伯克霍尔德菌群检查法”。洋葱伯克霍尔德菌等不可接受微生物的主要来源是水系统，尤其是水系统中的生物膜[29-31]。因此，研究制药用水系统中的主要微生物类型及控制措施[32-34]，是非无菌药品微生物污染控制的关键之一。ChP 2025 年版四部新增的通则 9209“制药用水微生物监测和控制指导原则”将为药品生产企业加强制药用水全过程的微生物控制提供指导。抑菌效力检查应是新药开发阶段的研究性试验，而非日常产品放行的检查试验。在日常放行和稳定性考察中，一方面应监测抑菌剂的浓度变化，评价抑菌效力的保持情况（例如在稳定性考察中，可通过微生物限度或抑菌效力检查与水分活度测定相结合的方式优化实验设计）；另一方面，宜严格执行放行标准，产品生产后应尽快检验，不应依赖产品本身的抑菌效力降低初始生物负载，以免造成产品符合规定的假象。

眼用制剂作为无菌制剂，微生物污染风险较高。由于制剂自身特性及与药液接触的内包材制约[35]，眼用制剂多采用无菌生产工艺生产，即对原料、辅料、药包材等分步或混合灭菌而后再于无菌条件下进行分装生产。这对洁净环境、生产设备、生产人员[36]、无菌操作等方面均提出了较高要求。药品生产企业应结合国内外指南（例如 FDA《局部外用眼科药品的质量考虑》[37]，FDA《无菌生产工艺药品行业指南》，EU GMP 附录 1《无菌药品的生产》，《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》等）要求，设计和建立适用于眼用制剂生产的污染控制策略，以保证眼用制剂的无菌性。

借鉴 FDA《指南》表述的监管观点，对于强化我国药品微生物控制能力，提高药品质量具有现实意义。《指南》中引用了 FD&C Act 和 21 CFR 的诸多条款，受篇幅所限，相关引用内容未详列。

参考文献：

[1] SUNDARAM S, AURIEMMA M, HOWARD G Jr, *et al*. Application of membrane filtration for removal of diminutive bioburden organisms in pharmaceutical products and processes [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1999, **53**(4): 186-201.

[2] CHEN J, BERGEVIN J, KISS R, *et al*. Case study: a novel bacterial contamination in cell culture production-*Leptospira licerasiae* [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2012, **66**(6): 580-591.

[3] DOLAN S, MS E D, LITTLEHORN C, *et al*. Notes from the field: contamination of alcohol prep pads with *Bacillus cereus* group and *Bacillus species*–Colorado, 2010 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, **60**(11): 347.

[4] SANDORA T J, GOLDMANN D A. Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria [J]. *N Engl J Med*, 2012, **367**(23): 2168-2170.

[5] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection [EB/OL]. (2016-02-29) [2026-01-17]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requests-label-changes-and-single-use-packaging-some-over-counter.

[6] 王杠杠, 王似锦, 马仕洪. USP 43-NF38<1211>无菌保障[J]. 中国药品标准, 2022, **23**(5): 505-513.

[7] 张　帆, 孙　洋, 刘福利. 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺现行要求及考虑 [J]. 药物评价研究, 2023, **46**(12): 2551-2557.

[8] 胡敬峰, 明　奕, 王金子, 等. 欧盟与我国GMP无菌药品附录差异分析与探讨 [J]. 药学研究, 2023, **42**(8): 636-640.

[9] 郭　巧, 徐　彬, 李望华, 等. 浅谈非最终灭菌产品制剂车间无菌工艺模拟试验中的要点与设计[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(8): 1103-1108.

[10] 董姣姣, 杨江威, 赵　卓, 等. 支原体液体培养基质控菌生长分析[J]. 中国药事, 2023, **37**(2): 210-214.

[11] 李　彬, 石　刚, 叶　强, 等. 致病性钩端螺旋体分子进化研究进展[J]. 疾病监测, 2024, **39**(11): 1471-1476.

[12] 李　辉, 余　萌, 刘立科, 等. 现代微生物鉴定技术在药品质量控制中的应用研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(3): 312-319.

[13] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(10): 1510-1516.

[14] 张聪聪, 毛腾霄, 程　龙. 三家无菌制药企业洁净车间环境微生物的鉴定和群落分析[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(6): 828-835.

[15] 赵丽元, 李寅生, 丁红雨, 等. 无菌药品生产企业洁净环境微生物16S rRNA数据分析与应用[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(8): 1064-1068.

[16] 尚　悦, 马仕洪, 张启明, 等. 科学监管方法之湿热灭菌药品参数放行探索研究[J]. 中国药事, 2022, **36**(5): 497-502.

[17] 尚　悦. 无菌药品参数放行国际实施历程及我国现状浅析[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1248-1252.

[18] 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.

[19] 马英英, 王似锦, 马仕洪, 等. 非无菌药品中不可接受微生物的检验控制策略[J]. 中国药事, 2023, **37**(4): 389-395.

[20] 余　萌, 王似锦, 张迅迪, 等. 2012至2023年FDA微生物污染相关的药品召回分析[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(1): 113-124.

[21] 范一灵, 李琼琼, 王培恩, 等. 制药用水及受控环境中寡营养微生物的生物负载监测[J]. 药物分析杂志, 2024, **44**(11): 1899-1908.

[22] 范一灵, 朱　冉, 杨　燕, 等. 2025年版《中国药典》微生物标准的变化与发展趋势[J]. 中国药品标准, 2025, **26**(1): 93-98.

[23] 张　军, 宁保明, 韦石凤, 等. 2025年版《中国药典》(四部)通用技术要求和指导原则增修订概况[J]. 中国药品标准, 2025, **26**(1): 34-44.

[24] 李　辉, 宋　琳, 马仕洪, 等. 非无菌产品微生物控制中水分活度应用指导原则研究[J]. 中国药品标准, 2023, **24**(4): 380-385.

[25] 李辉, 马仕洪, 朱加武, 等. 高水分活度中药制剂处方分析与微生物污染风险预测[J]. 陕西科技大学学报, 2022, **40**(5): 70-75.

[26] 张　帆, 董武军, 史敬芬, 等. 非无菌水性基质药品中洋葱伯克霍尔德菌群控制的一般考虑[J]. 药物评价研究, 2022, **45**(7): 1261-1265.

[27] 曹　蕊, 余　萌, 马仕洪. 《中国药典》拟收载洋葱伯克霍尔德菌群(Bcc)检查法中标准菌株的稳定性研究[J]. 中国药事, 2022, **36**(7): 723-735.

[28] 余　萌, 王似锦, 马仕洪. 洋葱伯克霍尔德菌群(Bcc)的分类鉴定研究进展[J]. 中国药事, 2022, **36**(7): 758-771.

[29] 张保梅, 田　洁. 非无菌药品的微生物质量考虑[J]. 中国

（下转第 256 页）

参考文献：

[1] TYRRELL R, EDWARD H, PAMPOLS-MASO S, *et al*. Validation of a semi automated sterility test system for fast sterility testing of PET products [J]. *J Nucl Med*, 2012, **53** (Suppl 1): 1737.

[2] WOODS M, FRANTZEN K, BENARD F. Validation of the BacT/ALERT 3D system for sterility testing ^{18}F-FDG [J]. *J Nucl Med*, 2020, **61** (Suppl 1): 3018.

[3] 贾娟娟, 黄宝斌, 施亚琴, 等. 新的特殊药品监管政策下放射性药品检验工作探讨[J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(3): 236-240.

[4] 邵长芳, 孔　浩, 孙祥敏, 等. 快速微生物检测技术在放射性药品中的应用展望[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, **30**(3): 536-540.

[5] MOLDENHAUER J. Rapid methods for pharmaceutical processing and their validation [M]// AGALLOCO J, DESANTIS P, GRILLI A, *et al*, ed. Handbook of Validation in Pharmaceutical Processes, Fourth Edition. Boca Raton: CRC Press, 2021: 929-942.

[6] BUGNO A, ALMODOVAR A A B, SAES D P S, *et al*. Evaluation of an amplified ATP bioluminescence method for rapid sterility testing of large volume parenteral [J]. *J Pharm Innov*, 2019, **14**: 152-158.

[7] LUEBBERS J, MUELLER-SCHOLZ A, PATZELT D, *et al*. Equivalency of PCR-Based Rapid Sterility Testing and the Compendial Culture Method According to Ph.Eur.2.6.1., JP 4.06 and USP <71> [EB/OL]. (2020-02-20)[2025-10-04]. https://www. sartorius. com/resource/blob/672028/99f96170b16db7dfe9bf5da9f4e228b6/pcr-based-rapid-sterility-testing-application-note-en-l-3-pd-1--data. pdf.

[8] MOHAMMADI M, BAUER A, ROESTI D, *et al*. A rapid sterility method using solid phase cytometry for cell-based preparations and culture media and buffers [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2023, **77**(6): 498-513.

[9] RODRÍGUEZ-ACOSTA A, CHAPARRO-GARCÍA J, DE-TORO I, *et al*. Technical challenges for complete implementation of automated growth-based methods for microbiological examination of advanced therapy medicinal products. What's wrong with *Candida albicans*? [J]. *Cytotherapy*, 2022, **24**(3): 320-333.

[10] BECHERUCCI V, GENTILE F, CECCANTINI R, *et al*. Validation of rapid sterility test with BacT/ALERT 3D on human mesenchymal stem cells as cell therapy product inside an hospital cell factory [J]. *IJOMAS*, 2016, **2**(4): 13-21.

（上接第 242 页）

新药杂志, 2022, **31**(20): 2001-2005.

[30] 郑　洁, 吴兆伟, 安京烨, 等. 各国制药用水分类研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(6): 564-568.

[31] 朱罗茵, 梁　毅, 叶　勋. 从微生物控制角度探讨制药纯化水系统的工艺设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1336-1342.

[32] 张　帆, 刘福利, 董武军. 国内外监管机构对制药用水质量控制的要点分析[J]. 药物评价研究, 2023, **46**(1): 19-23.

[33] 李樱红, 张林爽, 李　珏, 等. 制药用水系统中主要微生物类型及控制措施[J]. 中国现代应用药学, 2024, **41**(3): 415-419.

[34] 章旭红, 郑小玲, 龚万紫, 等. 制药用水系统微生物菌群特性分析及培养探讨[J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(18): 2608-2616.

[35] 易　婷, 赵　雁, 陶　涛. 混悬型滴眼剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(6): 679-686.

[36] 王似锦, 王杠杠, 余　萌, 等. 国内外无菌药品生产法规指南中人员的管理[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(8): 1222-1226.

[37] 王慧明, 徐萍蔚, 萧惠来. FDA对眼用制剂的质量研究要求及启示[J]. 药物评价研究, 2024, **47**(5): 951-958.