附件：

关于《中国药典》2020年版通则“中药饮片微生物限度检查法”及“非无菌药品微生物限度标准”（增修订草案）起草情况说明

一、立项背景

2016年2月，国务院印发了《中医药发展战略规划纲要（2016-2030年）》，明确提出“全面提升中药产业发展水平”。加强中药质量控制，保障临床使用安全是促进我国中药产业健康发展的前提。当前，中药的安全问题日益引起社会广泛关注，在确保中药有效性的同时，全面提升中药安全性，是当前中药标准提高工作的重点和难点。《中国药典》2020年版编制大纲中将加强安全性控制作为完善中药标准的重点，提出了有效控制外源性污染物对中药安全性造成的影响，全面制定中药材、饮片重金属及有害元素、农药残留的限量标准；全面制定易霉变中药材、饮片真菌毒素限量标准，加强中药饮片微生物污染的控制，是加强外源性污染物控制，提高中药饮片临床使用安全的重要工作之一。

药品微生物检查是药品安全性控制的重要质控项目。随着历版《中国药典》的增修订，中药制剂的微生物限度控制标准体系已经较为成熟，“中药提取物及直接口服及泡服饮片”微生物限度标准首次纳入《中国药典》2015年版，进一步推进了对中药

提取物以及中药饮片在微生物控制要求。世界卫生组织（WHO）、欧洲药典（EP）、日本药典（JP）和美国药典（USP）均对天然药（或植物药）制定了微生物检查方法和限度标准，并作为对这类药物的安全控制项目。各国药典标准对天然药（或植物药）微生物控制要求基本一致，主要根据用药风险分为“直接口服及泡服饮片”和“煎煮类饮片”两各大类。由于各国药典中对饮片使用理解不尽相同，标准收载具体的分类略有差异，在限度标准设置上总体趋于一致。

由于中药饮片在国内临床使用量大面广的特点，与国外相比，在微生物控制标准体系和检测要求方面还相对薄弱，存在质量控制的短板，为加强基础研究，逐步完善中药饮片微生物控制，提高产品质量，自 2013 年，国家药典委员会相继设立了中药饮片微生物污染控制研究相关专项课题，针对中药饮片外源微生物污染的情况进行系统研究（见表），并将研究过程中收集的样品污染微生物的数据进行汇总，建立了“中药饮片污染微生物数据库”，通过大数据分析研究中药饮片污染外源微生物的程度以及各类中药饮片容易污染微生物的种类，据此研究制定中药饮片微生物污染控制的相关措施。

二、增修订过程

（一）课题研究

饮片的原料决定其必然携带大量微生物，净制、切制、炮炙等炮制过程既是中药药性的要求，也是杀灭或减少微生物的工艺

环节。这些控制通过传统的分离培养方式，都可以实现对饮片微生物的分析控制。

自2013年以来，在课题组各相关单位的共同努力下，对中药饮片的微生物限度检查方法、耐热菌检查方法、不同类别的中药饮片微生物污染数量 、微生物污染类别 、控制菌及其他主要肠道致病菌污染情况、耐热菌（经100℃煎煮30分钟处理残留的好氧菌数）的污染情况等内容进行了研究，课题研究过程多次召开相关专业委员会听取专家意见。课题组基于研究结果及国外对植物药的微生物污染控制情况提出了“中药饮片微生物限度检查法（草案稿）”，并拟定了中医临床使用的中药饮片微生物限度标准。

表：中药饮片微生物控制相关立项课题及承担单位

年份	课题	课题负责单位	参与验证单位
2013	1.中药饮片污染微生物数据库的建立	中国食品药品检定研究院	北京所、天津所、上海所、辽宁所、浙江院、江苏所、四川所、陕西所、广东所、青岛所、四平市所、北京同仁堂科技发展股份有限公司
2014	2.中药饮片微生物限度标准研究	中国食品药品检定研究院	北京所、天津院、河北院、上海所、辽宁院、浙江院、江苏院、四川院、陕西所、广东所、黑龙江所、广西所、内蒙所、青岛院、深圳院

2015	3.中药饮片耐热菌的研究 4.污染微生物数据库的扩建	中国食品药品检定研究院	北京所、天津院、河北院、上海所、辽宁院、浙江院、江苏院、四川院、陕西所、广东所、黑龙江所、广西所、内蒙所、青岛院、深圳院等

（二）国外相关标准

尽管各国药典（包括欧美日药典、WHO 相关技术要求）并没有严格意义的“药材和饮片”的分类定义，但均制定了类似于国内饮片的口服的天然药（或植物药）的微生物限度检查法及微生物限度标准。

各国药典体系收载的微生物限度标准根据不同的风险要求将中药饮片（植物药）微生物污染限度分级控制，对直接服用或炮制处理过的中药材要求相对严格，需氧菌总数为在 10^5cfu/g，霉菌和酵母菌总数为 10^3～10^4cfu/g；需煎煮的中药材需氧菌总数 10^6～10^7 cfu/g，霉菌和酵母菌总数 10^4～10^5cfu/g。

控制菌方面，尽管各国药典体系设置了不同的控制菌检测项目，但重要的控制菌检查项是一致的，即直接服用类中药材均控制大肠埃希菌、沙门菌及耐胆盐革兰氏阴性菌；煎煮的中药材均控制沙门菌。各国药典同时根据需要还设置了其他相应控制菌检测项目，如大肠埃希菌及耐胆盐革兰氏阴性菌，WHO 的标准中还增加了梭菌和志贺菌的控制要求。

（三）征求意见稿的制定

国家药典委召开微生物专业委员会扩大会对课题组提出的

“中药饮片微生物限检查法”及“中药饮片微生物限度标准”起草稿进行审议及修改，并形成征求意见稿，公开征集社会各界的意见和建议。

三. 拟增修订主要内容

（一）中药饮片微生物检查法

1.相较于 GMP 管理生产的药品，中药饮片微生物因其污染数量更大、类群更多、污染不均匀等特性，微生物限度检查方法有其特殊性，拟单独成为一个通则。

2.“中药饮片微生物限度检查法（草案）”参照 2015 年版药典四部通则 1105 和 1106 拟定，微生物计数项目包括需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数，耐热菌数；控制菌检查项目仅包括耐胆盐革兰阴性菌计数，大肠埃希菌、沙门菌；根据中药饮片的污染特性规定了检验量、供试液制备方法，计数方法适用性试验及结果判断，有别于通则 1105 的要求。

3. 针对煎煮类中药饮片使用特点，建立耐热菌检查的方法，拟用于评估煎煮类饮片在加热处理后残留微生物的情况。

4. 无论是药品，还是中药饮片，任一测试获得的污染微生物数量，均包含了诸多不可控的影响因素，因此仅是一次代表性有限的微生物污染情况的反映。综合中药饮片污染微生物分布不均匀、污染数量相对较高、操作误差等影响因素，参考日本药局方（JP）和《欧洲药典》（EP）的判断要求，收载了 5 倍因子的方式容许更大的不确定因素用于结果判断。

（二）中药饮片微生物限度标准

1.适用范围

鉴于中药饮片种类繁多、来源多样、用途不同、加工工艺不尽相同等情况。通则 1107 的征求意见稿中对中药饮片微生物控制拟针对在“中医临床使用”的中药饮片，不涉及“制剂生产使用”的中药饮片。

2. 分类

根据微生物污染可能导致的安全风险，将中药饮片分为直接“直接口服及泡服”和“煎煮类”两类进行控制。需煎煮的饮片在后续使用过程中需加热煎煮，煎煮过程可以杀灭不耐热微生物，因此 “直接口服及泡服”饮片的微生物限度标准控制相对严格。

3. 直接口服或泡服类饮片微生物限度标准修订

从患者用药安全风险控制考虑，通则 1107 征求意见稿中“直接口服泡服类饮片”较 2015 版药典增设了需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数和大肠埃希菌的控制要求。

4. 煎煮类饮片微生物限度标准增订

通则 1107 征求意见稿中增加了对“煎煮类饮片”微生物污染的控制，此类饮片微生物污染量高，考虑到“煎煮类饮片”需经加热煎煮的用药特点，因此并未控制需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数，耐胆盐革兰阴性菌，而是控制耐热菌污染数量，这与国外标准体系是不同的。而致病风险较高的沙门菌作为一个基本的致病菌风险控制指标，仍然保留在控制项目中。

四、征集意见

考虑到中药饮片微生物控制涉及产品较多，影响面较大，尽管课题组相关单位进行了2000多批次的检验研究和数据汇总，但毕竟样品来源、批次有限，限度的制定需要生产企业大量数据的支持，充分评估后合理建立标准，因此我委在课题研究过程中，通过征集意见的方式，更广泛听取业界的意见和建议。一方面是希望相关企业紧密配合课题研究工作，按拟定方法主动开展产品的自检，并将有关菌检数据提交我委，纳入数据库，基于数据分分析，进一步完善检验方法、合理制定限度标准，为加强中药饮片微生物控制提供决策依据；另一方面是希望以此促进相关生产企业，注重中药饮片生产过程的管理，最大程度地加强微生物污染的控制，提高中药饮片的质量，保障中药饮片临床使用安全。