国内外无菌药品生产法规指南中人员的管理

Personnel Management in Domestic and Foreign Regulatory Guidelines for the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products

王似锦，王杠杠，余　萌，马仕洪*

（中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

WANG Sijin, WANG Ganggang, YU Meng, MA Shihong*

（*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*）

摘要：人员是无菌药品生产洁净区中最大的污染源，同时，人员的管理和人的行为操作亦是无菌保障所有要素中最不确定的因素。因此，各国主要无菌药品生产法规指南中均对人员管理有较为详细的要求，主要内容包括人员的培训、资质确认、健康管理、行为规范、无菌操作技术、人员监测等。此外，各国的法规指南发布于不同的时间，所处的背景及其作用和目的各有差异，导致这些法规文件中关于人员管理的内容又各具特点。本研究对国内外主要无菌药品生产法规指南中人员的管理进行了总结和分析，为无菌药品生产人员、质量管理人员和药品监管人员提供参考。

关键词：药品无菌生产；药品生产质量管理规范；人员；无菌操作

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)08-1222-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.020

无菌药品生产时，在涉及无菌保障的所有因素中人员是最大的污染源，人员的管理和行为操作亦是最不确定的因素。因此，各国药品生产质量管理规范（GMP）、指导原则和标准中对从事药品生产，特别是在洁净区进行无菌操作的人员都有详细的要求和规定，主要内容包括人员的培训、资质确认、健康管理、行为规范、无菌操作技术和人员监测等。本研究汇总了国内外主要法规和指导原则中对人员的要求并进行比对和讨论，相关内容可供无菌药品或高风险非无菌药品生产企业中质量管理人员、无菌生产管理及操作人员、监管人员（如检查员和审评员等）参考。

1　我国 GMP 附录 1 无菌药品

我国 GMP 附录 1 无菌药品中对人员数量的控制、人员培训、从事动物组织加工处理人员和微生物培养人员的管理、人员健康、更衣、着装、A/B 级区人员管理、工作服的清洗灭菌等（第十九条至第二十六条）给出了总体的要求。

2 《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》[1]

作为 GMP 实施的指导性文件，2018 年国家药品监督管理局发布了《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》，其中要求模拟试验过程方案的设计和实施过程中需要考虑人员的因素，包括所有被授权在生产时进入无菌灌装间的人员，如操作人员、观察人员和维修人员等，每年至少参加一次成功的无菌工艺模拟试验。模拟试验方案的设计、实施及微生物污染调查应有具备微生物方面专业知识的人员参与。

参与无菌工艺模拟试验的人员接受了药品 GMP、无菌更衣、无菌操作、微生物知识的培训以及通过实施模拟试验资格的确认。进入无菌洁净区的全部人员通过了更衣程序的确认，并采用文件或其他措施，确认了每位参与者可进入的区域和其所被允许的无菌操作项目。

收稿日期：2022-02-11

基金项目：2021年国家药品标准提高项目-药品无菌保障指导原则的研究（课题编号2021Y10）

作者简介：王似锦（1982—），男，副主任药师，从事药品微生物检验与控制研究。

通信作者：马仕洪（1972—），男，主任药师，从事药品微生物检验与控制研究。

E-mail：mash@nifdc.org.cn

证实人员的无菌操作能力能够满足无菌生产要求是实施模拟试验的目的之一。进行模拟试验方案设计时，应结合工艺过程中的暴露操作环节，重点考察有人员参与的关键操作，评价人员无菌操作素养和防护措施的可靠性。

在最差条件的选择中，人员的因素应做如下考虑：①应充分考虑人员及其活动对无菌生产工艺带来的风险，如模拟生产过程的最多人数，当操作人员数量减少可能导致其他方面污染风险增加时，则此类条件也视为最差条件之一；②参与人员应包括日常参与到无菌生产的全部人员，如生产操作、取样、环境监测和设备设施维护人员，同时应考虑以上人员交叉作业、班次轮换、更衣、夜班疲劳状态等因素。

实施干预的人员应考虑的内容：①实施干预的人员（应包括操作、维修人员等）应经过相关的培训和考核，并能按规定的程序实施各种干预；②标准化、简单的固有干预可由部分操作人员实施并据此评价其他人；③对于复杂操作，如装配灌装机等，每个从事该操作的人员都应在验证过程中进行模拟，操作条件不应优于日常生产的操作条件。

3 《行业指南：使用无菌生产工艺生产的无菌药品的现行生产质量管理规范（cGMP）》[2]

美国 FDA 在 2004 年发布了《行业指南：使用无菌生产工艺生产的无菌药品的现行生产质量管理规范（cGMP）》（Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice），对无菌生产工艺过程中的关键因素，包括人员资质、洁净室设计、工艺设计、质量控制、环境监测及生产记录审核等方面给出了推荐的操作规程和实施方法。该指南第五章的主要内容包括人员的培训、无菌操作技术、人员资质和人员监控程序等。

3.1 人员培训

该指南要求人员进入无菌生产区域之前，应进行相应培训，基本培训内容应包括无菌操作技术、洁净室行为规范、微生物学、卫生学、更衣程序、无菌药品污染对患者的危害，以及涵盖无菌生产区域操作的具体书面操作规程。人员应持续参加再培训。培训过程中应有人员进行监督和评估，实际生产过程中应对人员进行检查。

3.2 无菌操作技术要点

无菌操作技术要点包括仅用无菌器具接触无菌物料、移动要缓慢而小心、让整个身体远离单向气流、采用不影响药品无菌性的方式进行必要的操作、维持正确的更衣控制等。

要求只有培训合格、正确更衣的人员才被允许进入无菌生产区域；洁净服应在身体和暴露的无菌物料之间形成屏障；应有更衣的书面操作程序；使用表面微生物采样和监测的方式对更衣程序进行确认，并应对监测数据进行趋势分析，发生不良情况时应及时采取相应措施。

3.3 人员资质和人员监控程序

实验室人员包括无菌取样人员和微生物实验室检测人员，要求与无菌生产过程中的人员培训、无菌操作技术和人员资质确认的基本原则一致。

应建立灵敏且快速反应的人员监测程序，对每天或每批生产后，每个操作者手套表面进行采样和监测，定期对洁净服关键表面进行采样；人员监测超过设定的标准或出现不良趋势时，应马上进行调查。后续的调查行动包括增加采样、密切观察、再次培训、更衣的再确认。

4 《无菌药品的无菌生产工艺指南》[3]

日本药品与医疗器械管理局于 2011 年发布《无菌药品的无菌生产工艺指南》（Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing），描述了无菌保证的基本概念以及无菌药品生产和控制程序，对无菌药品生产企业和负责检查的监管人员给出指导。该文件中涉及人员的包括 2 个章节，即第 4 章人员和第 5 章防止人员的污染。

4.1 指南第 4 章

对于有人员操作的无菌生产区域（aseptic processing area，APA），人是最大的污染源。有必要将有可能污染药品的人员干扰降到最低，从而消除无菌药品生产的 APA 污染。因此，有必要对人

员进行适当的理论和实操培训以提高人员的技术水平。

第 1 部分主要介绍了人员培训，包括应制定适当的无菌生产工艺的标准操作规程、应对在 APA 从事无菌药品生产的工作人员制定教育和培训计划。其中，培训应包括的内容概况如下：①相关人员不得化妆，不得佩戴首饰；②人员应遵循无菌操作技术细节，包括避免不必要的活动，不触碰关键表面，减少活动和讲话，避免干扰未封口的容器、未受保护的药品以及包装材料（例如胶塞）上方的气流路径，对手套进行频繁消毒或其他适当措施以保持手套清洁；③基础的微生物学知识和微生物试验技术；④更衣程序以及对更衣程序的监测、监督和评估；⑤对未经培训人员进入洁净区的管理；⑥在无菌药品生产中必备的无菌生产技术；⑦生产环境和设备的清洁和消毒；⑧使用被污染的药品对人体的潜在危害。

该章节叙述的其他关于培训的内容包括其他进入 APA 的人员均应进行培训、培训应有书面规程、应及时对培训效果进行评价、相关人员应每年至少参加一次无菌工艺模拟试验、新员工进入岗位之前应至少参加一次无菌工艺模拟试验、经验缺乏人员进入 APA 工作应有相应的监督措施。

第 2 部分介绍了人员健康的管理，主要内容有：如果有发烧、皮肤疾病、流感或腹泻等可能影响 APA 内无菌工艺操作的疾病，在工作之前应向主管报告相关的临床指征和症状；当接到有可能影响无菌工艺操作的身体健康异常人员的报告后，主管不得允许相关人员进入 APA。

第 3 部分介绍了人员管理，主要内容有：根据程序对在 APA 工作的人员进行监控，若使用接触平板进行人员监控，则需要在工作结束时进行采样；应定期对特定人员的微生物监控数据进行分析，从而确定人员污染风险增加的趋势，有不良趋势的人员应接受再教育和培训。

4.2　指南第 5 章

指南第 5 章防止人员的污染包括着装和更衣的要求与无菌操作的要求两部分。

第 1 部分的主要内容包括：进入 APA 应穿着专用洁净服；APA 的更衣室与离开时的更衣室应分开设置或做分区管理，从而防止交叉污染；APA 工作人员身体的任何部位皮肤不得暴露于工作时的环境中；每次进入 APA 均应更换洁净服；建议应着洁净内衣。

第 2 部分的主要内容包括：人员应遵守 APA 中防微生物污染的标准操作规程；应及时检查着装情况，如果有瑕疵应及时采取措施（例如更换洁净服）；外围工作人员未经允许和培训不得进入核心工作区；每个生产班次中在 APA 工作的人员数量应尽量最少；应对 APA 工作人员进行识别和记录。

5　欧盟 GMP 附录 1 无菌药品（第二次征求意见稿）[4]

欧盟于 2020 年 2 月发布了 GMP 附录 1 无菌药品（第二次征求意见稿）［EU Guideline to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products（the second targeted consultation）］，共包括 11 个章节，其中第 7 章专门对人员提出了相应的要求，规定了人员的特定培训、知识和技能，以及人员确认。

在人员数量方面，该文件要求企业应确保有足够的人员，并应经过适当的资质确认和培训，具备无菌药品生产和检测以及该工厂生产操作所用特定生产技术方面的经验；洁净间只允许所需最少人数进入，最多进入人数应在初次确认和无菌工艺模拟试验中进行确定、记录和验证。

在人员培训方面，要求所有人员，包括执行清洁、维护、监测和其他需要进入洁净间的人员，均应接受无菌产品正确生产方面的定期培训、更衣确认以及行为规范评估，这些培训应包括微生物、卫生方面的基本要素，尤其要关注洁净区规范、污染控制、无菌技术和对无菌产品的保护（尤其是进入 B 级洁净间，或对 A 级区有干预的人员），以及未保证无菌的产品对患者的潜在影响。培训层次应根据该人员工作岗位的关键程度和工作区域确定。

在人员资质确认方面，要求未经过资质确认的员工不得进入正在运行的 B 级洁净间或 A 级区，

如有例外必须进入，则应制订书面程序；应有经授权的人员对无资质人员的活动进行监督，并评估其活动对该区域洁净度的影响；应建立取消人员进入洁净间资质的体系，依据包括持续评估和（或）识别人员监测计划中显示的不良趋势，和（或）参与一次失败的无菌工艺模拟等；应建立被取消资质人员恢复资质的规程。

在人员健康管理方面，应要求参与无菌药品生产的人员报告特定健康情况或疾病，有影响洁净区微生物和微粒污染的健康问题的人员不得进入洁净区；从事过非当前生产工艺所用人体或动物组织材料加工或微生物培养的员工，或从事过可能对质量有不良影响的活动（例如微生物污染）的人员，均不应进入洁净区；手表、化妆品、首饰、其他个人物品（如手机）和其他任何非必要物品均不得带入洁净区；工作必需的电子产品需要带入洁净区的，应有相应的清洁和消毒措施。

在着装、更衣和洁净服管理方面，着装及洁净服质量应适合于工艺和工作区域的洁净级别；其穿着方式应能保护产品免受污染；进入、退出洁净区之前均应对洁净服进行检查；应关注洁净服或眼罩的保持无菌的状态或有效期和完整性；对各洁净级别洁净服的着装有具体要求（具体要求不再详述）；个人着装不应带入通往 B 级和 C 级洁净间的更衣间；洁净服应在专用的洗衣设施中采用经过确认的工艺进行清洁，并应关注洁净服微粒脱落的风险；洁净服管理过程应作为洁净服确认程序的一部分进行评估和确定。

在无菌操作方面，应尽可能减少洁净区内与生产工艺不相关的活动，尤其是当正在进行无菌操作时，人员动作应缓慢、受控和有条不紊，动作方式应避免由于过度剧烈活动而引起的微粒和微生物的非正常脱落；执行无菌操作的人员应全程严格遵守无菌操作要求，防止正常的气流形式发生变化，从而导致将低洁净区空气引入关键区域；应限制关键区域紧邻处的人员动作，应避免阻挡单向流（经高效过滤器的洁净新风）空气的路径；应考虑将气流可视化研究作为人员培训的一部分。

6 总结与分析

在无菌药品生产中，有许多操作需要人员去完成，但是人员存在较大的可变性和不确定性，因此我国以及欧美日等发达国家的 GMP 以及相关的无菌生产工艺指导原则均对人员及其相关因素给予了足够重视。

我国 GMP 及相关指导原则、FDA 无菌生产工艺行业指南、日本无菌药品生产工艺指南及欧盟 GMP 附录 1 无菌药品（第二次征求意见稿）中关于人员的规定和要求，在总体原则、主要内容、具体要求上基本保持一致，主要涉及洁净区人员的控制、无菌操作人员及其他须进入洁净区人员的培训、人员的资质确认、人员参加无菌工艺模拟试验的要求、人员更衣、人员健康、从事动物或微生物发酵工作人员的管理、人员的表面微生物监测、监测数据趋势分析以及调查不良趋势的措施、无菌操作行为规范等内容。

此外，上述法规和指南各具特点。我国现行 GMP 发布于 2010 年，其附录 1 无菌药品对人员有总体要求。国家药品监督管理局于 2018 年发布了《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》，对人员在无菌工艺模拟试验中的要求、在最差条件的选择、在干扰操作中的人员的考虑等方面均有具体要求。相比之下，美国 FDA 无菌生产工艺行业指南发布于 2004 年，对人员培训、无菌操作技术等方面有较为详细的规定和要求。日本无菌药品生产工艺指南发布于 2011 年，全文的逻辑性较强，要求较为详细，许多内容能直接指导实践工作。欧盟 GMP 附录 1 无菌药品（第二次征求意见稿）较 2008 年版本有了较大幅度修改，一些内容要求更为严格和详细，例如应建立取消人员进入洁净间资质的体系、应考虑将气流可视化研究作为人员培训的一部分。

总之，国内外的主要法规和指导原则均对无菌药品生产过程中的人员因素给予了足够的重视，望本研究的总结和分析能对无菌药品生产和质量管理等人员有所帮助。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)[EB/OL]. (2018-09-11)[2022-01-15]. https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html.

[2] FDA. Guidance for industry: sterile drug products produced by aseptic processing–current good manufacturing practice [EB/OL]. (2004-09-01)[2022-01-15]. https://www.fda.gov/media/71026/download.

[3] PMDA. Guidance on the manufacture of sterile pharmaceutical products by aseptic processing in Japan [EB/OL]. (2011-04-01)[2022-01-15]. http://www.pmda.go.jp/files/000153543.pdf.

[4] EU. Guideline to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use, annex 1: manufacture of sterile medicinal products (the second targeted consultation) [EB/OL]. (2020-02-20)[2022-01-15]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf.

(上接第1191页)

参考文献：

[1] 徐　宁, 毛小明. 盐酸妥洛特罗贴剂的制备及体外释放度测定的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, **36**(36): 5551-5553.

[2] SONG H, LIN J J, TAN H J, *et al*. Synthesis of high purified tulobuterol and its study of the organic impurities [J]. *J Chromatogr Sci*, 2019, **57**(4): 299-304.