我国 GMP 无菌药品附录（征求意见稿）与 2011 年版的差异探讨与影响分析

Differences and Impact Analysis of the Exposure Draft and the 2011 Edition of China GMP Annex for Sterile Pharmaceutical Products

印海兵[1,2]，伏文君[1]，赵锦芳[1]，刘晓楠[1]，王永泽[1]

（1. 湖北工业大学生命科学与健康工程学院，湖北武汉 430068；2. 武汉友芝友生物制药股份有限公司，湖北武汉 430074）

YIN Haibing[1,2], FU Wenjun[1], ZHAO Jinfang[1], LIU Xiaonan[1], WANG Yongze[1]

（*1. School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068; 2. Wuhan YZY Biopharma Co., Ltd., Wuhan 430074*）

摘要：2025 年 3 月，NMPA 发布了《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录（征求意见稿），旨在提升药品质量安全保障水平，促进我国无菌药品生产行业高质量发展。文章对比了我国 GMP 无菌药品附录（征求意见稿）与 2011 年版附录，以明确征求意见稿的核心变化内容，通过系统比较二者在体系架构、技术标准、生产管理规范及新增技术等方面的差异，并结合国内无菌药品生产的实际情况，简要分析该指导原则对国内无菌药品生产的影响，以期为提升我国无菌药品生产企业无菌管理水平提供一定的参考。

关键词：GMP；无菌药品；药品生产；附录；污染控制策略

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255 (2026) 09-1121-06

引用：印海兵, 伏文君, 赵锦芳, 等. 我国 GMP 无菌药品附录（征求意见稿）与 2011 年版的差异探讨与影响分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57** (9): 1121-1126. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.014

2025 年 3 月，NMPA 发布了《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录（征求意见稿，以下简称“征求意见稿”），公开征求意见时间截至 2025 年 5 月 30 日[1]。此前，我国于 2011 年实施的 GMP 附录 1《无菌药品》（以下简称“旧版附录”）[2]，已对无菌药品生产企业的人员、厂房设施、设备等多方面提出系统性要求，有效规范了国内无菌药品的生产秩序，有力推动了企业持续改进，保障了公众的用药安全。

但随着制药行业的不断发展，旧版附录的局限性日益显现。在技术层面上，业内对微生物等污染的控制要求不断提高，一次性使用系统等新设备得到广泛应用，但旧版附录的规定相对滞后，无法充分满足实际生产中的质量控制需求。在管理理念上，国际上对药品质量风险管理和污染控制策略的重视程度与日俱增，强调从全生命周期的角度对药品质量进行管理，但旧版附录在质量风险管理和污染控制策略的系统性和深入性方面仍有不足，缺乏对生产过程中潜在风险的全面评估和对有效防控措施的明确指导。同时，欧盟、药品检查合作计划（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）等发布的 GMP 标准持续升级[3-4]，对无菌药品生产提出了更高的要求[5-6]。为推动国内制药行业对标国际监管标准、提升国内制药企业在全球市场的核心竞争力，对旧版附录进行修订已成为必然趋势。

本文通过分析征求意见稿与旧版附录之间的差异，明确征求意见稿的核心变化内容，并探讨了该指导原则对国内无菌药品生产的指导意义和实施影响，以期为我国无菌药品生产企业进一步提高无菌管理水平提供参考。

1 整体变化

征求意见稿共 12 个章节（235 条），包含“范围”“原则”“厂房与设施”“设备”“公用系统”“人员”“洁净区的确认和监测”“生产管理”“灭菌工艺

收稿日期：2025-10-30

作者简介：印海兵，硕士研究生，专业方向：生物与医药。

和灭菌方法”“生产特定技术”“质量控制”“附则”[1]。旧版附录共 15 个章节（81 条），包含“范围”“原则”“洁净度级别及监测”“隔离操作技术”“吹灌封技术”“人员”“厂房”“设备”“消毒”“生产管理”“灭菌工艺”“灭菌方法”“无菌药品的最终处理”“质量控制”“术语”[2]。

征求意见稿在对旧版附录各章节进行系统性整理与合并的同时，在“原则”章节引入药品质量体系（pharmaceutical quality system，PQS）理念，并补充了对质量风险管理、污染控制策略（contamination control strategy，CCS）的相关要求；此外，新增了“公用系统”“生产特定技术”2 个章节，对公用系统、新技术［如成型—灌装—密封技术（form-fill-seal，FFS）、吹—灌—封技术（blow-fill-seal，BFS），以及一次性使用系统（single use systems，SUS）、密闭系统等］进行指导。整体而言，征求意见稿的各项条款更为细致，具有更强的实操指导性。二者整体对比如表 1 所示[6]。

2　征求意见稿主要变化点解读

2.1　新增 CCS 要求

本次征求意见稿中新增 CCS 相关内容。CCS 是涵盖多方面的综合性体系，源于对产品和工艺的深

表 1　征求意见稿相对于旧版附录的整体性变化

Tab.1　Overall Changes of the Exposure Draft Compared the with Previous Annex

序号	征求意见稿		旧版附录	征求意见稿中章节的整体变化简述
	章标题	节标题	章标题	
1	第一章 范围	无	第一章 范围	未发生变化
2	第二章 原则	基本要求、PQS	第二章 原则	保留旧版附录中的“污染控制”核心原则，新增 CCS、PQS 顶层设计要求
3	第三章 厂房与设施	厂房、屏障技术、消毒	第四章 隔离操作技术，第七章 厂房，第九章 消毒	整合旧版附录的第四章“隔离操作技术”、第七章“厂房”、第九章“消毒”，新增“隔离器、限制进入屏障系统（restricted access barrier system，RABS）”要求，细化“气流流型研究”要求，并提出“首过空气”的要求
4	第四章 设备	无	第八章 设备	在旧版附录第八章“设备”的基础上，新增设备设计资料管理、报警处理、设备清洁方法验证等要求
5	第五章 公用系统	基本要求、水系统、灭菌用纯蒸汽、其他系统	无	新增章节，聚焦水系统、纯蒸汽、压缩空气等公用系统，明确高风险系统的设计和日常监测等要求，填补旧版附录空白
6	第六章 人员	无	第六章 人员	延续旧版附录框架，但细化了人员资质、培训、更衣确认等要求，新增人员资质动态确认要求
7	第七章 洁净区的确认和监测	洁净区和空气净化设备确认、环境和人员监测	第三章 洁净度级别及监测	在旧版附录第三章“洁净度级别及监测”的基础上，将洁净室确认与日常环境监测的标准作了明确区分，更新 A 级洁净区微生物可接受标准，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》[7] 更新悬浮粒子可接受标准等
8	第八章 生产管理	基本要求、最终灭菌产品、非最终灭菌产品、无菌药品的最终处理、无菌工艺模拟试验	第十章 生产管理、第十三章 无菌药品的最终处理	整合旧版附录的第十章“生产管理”和第十三章“无菌药品的最终处理”，重构生产管理体系，按灭菌方式细分章节，强化生产管理要求，新增“无菌工艺模拟试验”小节，系统规范无菌工艺模拟要求
9	第九章 灭菌工艺和灭菌方法	灭菌工艺、灭菌方法、非最终灭菌产品的除菌过滤	第十一章 灭菌工艺、第十二章 灭菌方法	整合并完善旧版附录的第十一章“灭菌工艺”和第十二章“灭菌方法”，将“非最终灭菌产品的除菌过滤”作为单独小节，同时强调滤器在使用前和灭菌后均须进行完整性测试
10	第十章 生产特定技术	FFS、BFS、密闭系统、SUS	第五章 吹灌封技术	新增生产特定技术章节，聚焦 FFS、BFS 等先进技术及密闭系统、SUS 等，回应行业技术升级需求
11	第十一章 质量控制	无	第十四章 质量控制	在旧版附录第十四章“质量控制”的基础上，明确人员的履职能力，明确质量标准检验项目，增加快速和自动化微生物检测方法的使用要求
12	第十二章 附则	无	第十五章 术语	在旧版附录第十五章“术语”的基础上，扩展适用范围，明确无菌辅料、包装材料等需参照执行，并系统性梳理术语定义

入理解，旨在通过一系列有计划的控制措施，全面防控微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染，保障工艺性能稳定和产品质量。CCS 构成要素包括但不限于：厂房和工艺设计、设施设备、人员、公用系统、原辅料控制（包含过程控制）、产品容器和密封系统、供应商批准（关键物料和关键服务的供应商，包括提供组件和 SUS 灭菌等服务的供应商）、委托活动（如委托灭菌服务）管理、工艺风险管理、工艺验证、灭菌工艺验证、预防性维护、清洁和消毒、监测系统、纠正措施和预防措施，以及基于上述信息的持续改进[1]。上述要素相互关联，共同构成一个有机整体。CCS 体系要求生产各环节进行系统的污染风险识别、评估和控制。

在药品的整个生产流程中，CCS 将发挥关键作用，实现对污染风险的全过程动态管理。通过对人员操作规范的持续监督、对设备清洁和消毒的严格执行与效果验证、对原辅料全生命周期的合规性管理等，能确保产品的污染风险始终处于受控状态。同时，应对生产环境和产品进行实时监测，一旦发现污染风险超出设定限度，可立即启动纠正和预防措施，及时调整生产过程，防止污染进一步扩大。此外，应定期对 CCS 的有效性进行评估和回顾，再依据评估结果对控制措施进行优化和改进。这样就可实现生产过程的持续改进，不断提高污染防控水平。

2.2 强化 PQS 要求

征求意见稿针对无菌药品提出了 PQS 的具体要求，强调无菌药品的 PQS 须涵盖生产特定要求，确保活动受控，从而降低微生物、微粒和细菌内毒素 / 热原污染风险。企业应将风险管理贯穿产品全生命周期，减少微生物污染，从而保证产品质量。当流程、操作或设备运行失败时，企业应进行根本原因分析，识别和理解产品风险，实施纠正和预防措施。此外，企业应基于风险管理原则建立并维护 CCS 体系，详细说明风险降低措施及接受残留风险的理由。

PQS 强调企业高层管理人员应有能力监督企业总体情况和药品全生命周期的受控状态，持续改进质量管理，包括定期评估质量风险管理结果，关注变更、重大问题及产品质量回顾分析。同时，无菌药品放行人员应有途径获取生产和质量相关信息，具备与无菌药品生产及其关键质量属性相关的足够知识和经验，能够正确判断产品是否符合放行要求；批次放行前应充分调查所有不合格项目，如无菌检查失败、环境监测异常等，确定不合格项目对工艺和产品质量的潜在影响，以及是否有其他工艺或批次产品受到影响[1]。

2.3 新增公用系统要求

征求意见稿新增了公用系统章节，对公用系统的设计、运行和维护提出系统化的要求。在管理范围上，企业应基于风险评估确定公用系统的控制重点和程度，并细化安装、验证及日常监测要求。公用系统涵盖与药品直接接触的清洗/淋洗水、气体、灭菌蒸汽等高风险系统，以及与成品物料或产品表面接触的系统。例如，注射用水储罐通气口须安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器，使用前后应测试完整性；压缩空气等无菌生产用气体须经除菌过滤（过滤点应靠近使用点），关键气体过滤器（如无菌灌装保护气过滤器）的完整性测试结果须纳入产品放行审核，且过滤器下游管道须进行灭菌处理。在运行维护上，征求意见稿强调对高风险系统关键参数（如水流速、纯蒸汽干度等）的持续监测与定期趋势分析，以确保性能稳定；同时要求控制液压、冷却系统的泄漏风险，避免将这些系统安装于灌装间，必要时须设置泄漏指示装置。此外，公用系统验证应考虑季节变化的影响，水系统灭菌/消毒后应按照经验证的程序进行清洁，化学残留检验合格后方可复产。

2.4 强化人员管理要求

征求意见稿对人员的要求更为全面、细致和严格。例如，在人员资质方面，征求意见稿明确无菌药品生产企业的生产管理负责人、质量管理负责人、质量受权人应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年为无菌药品生产和质量管理的实践经验；在更衣确认与资质动态管理方面，新增更衣确认制度，强调只有更衣确认合格以及成功完成无菌工艺模拟（aseptic process simulation，APS）的人员方可在无监督的情况下，

进入正在进行或将要进行无菌操作的A/B级洁净区。

征求意见稿对人员培训方面的要求更加细化和深入。培训内容不仅涵盖微生物基础知识、污染控制等常规领域，而且包括洁净区操作、更衣培训、无菌技术等；在人员着装和行为规范方面，细化了各洁净区的人员着装要求，并明确规定人员在洁净区内的动作应缓慢、受控，避免剧烈活动产生过多微粒、造成微生物散发。

2.5 提升洁净区的确认和监测要求

征求意见稿将洁净区级别确认和日常监测的可接受标准进行了区分。其中，洁净区级别确认阶段的A级静态及动态、B级动态（粒径≥ 5 μm）悬浮粒子的可接受标准分别由“20个/立方米”“29个/立方米”调整为“不作规定”（如有CCS或历史趋势数据作为依据，可考虑将≥ 5 μm颗粒的总数作为分级的参考标准），并参考ISO 14644-1[7]更新了各级别洁净区粒径≥ 5 μm悬浮粒子的可接受标准。在微生物监测方面，将A级洁净区的微生物可接受标准由“小于1 CFU/m^3”调整为“无生长”，同时增加了A/B级洁净区微生物应鉴定到种的要求；当C/D级洁净区监测到孢子、霉菌等难以控制的微生物或数据超标时，应进行针对性鉴定，以便及时、准确地发现潜在的微生物污染风险。

在气流流型测试要求方面，征求意见稿明确要求应对洁净区气流流型进行研究（单向流系统必须开展，非单向流则在必要时进行）；应通过静态和动态测试（含模拟人员干预的场景）进行气流可视化研究；避免空气从洁净程度级别较低的区域流向较高区域，或借助设备、人员流向较高洁净级别区域。

2.6 完善APS要求

旧版附录中关于APS的描述仅包含验证频次和验证结果判断的要求，征求意见稿新增了APS章节，系统规范了对APS的要求。例如，强调APS需更全面地模拟实际生产过程中的各种情况，包括正常操作、异常情况及最差条件（如最长生产时间）等；新增冻干产品工艺模拟时应包括的内容、考虑的因素等要求。此外，征求意见稿强调APS需对干预操作进行分类管理（如固有干预、纠正性干预），并记录干预时长和次数，评估其对无菌保障的影响；对于阳性结果，应进行彻底调查，确定可能性最大的根本原因，并通过微生物鉴定、环境数据追溯等手段确定污染来源，制定针对性纠正和预防措施，继而连续进行足够数量、成功的APS（通常至少3次）以证明无菌工艺恢复至受控状态。

2.7 完善灭菌工艺和灭菌方法要求

征求意见稿对灭菌相关内容的规定更加全面、详细。例如，征求意见稿明确要求灭菌工艺均应当规定装载方式，并经过验证及定期再验证，验证应当涵盖最大装载和最小装载；在灭菌方法方面，征求意见稿对热力灭菌、辐射灭菌、环氧乙烷灭菌等方法提出了更系统、更具体的要求。同时，征求意见稿将“非最终灭菌产品的除菌过滤”列为单独章节，对其内容进行完善，增加了“过滤系统的设计考虑要素”“除菌过滤系统相关参数的验证要求”，提出除菌过滤器组件应在使用前和灭菌后进行完整性测试（pre-use and post-sterilization integrity test，PUPSIT），即要求提前检测过滤器是否损坏或泄漏，避免出现过滤器微小破损、被滤液中颗粒物堵塞等情况，确保产品最终无菌。而旧版附录仅要求在过滤后对除菌过滤器组件进行完整性检测。

2.8 新增生产特定技术要求

征求意见稿新增生产特定技术章节，聚焦FFS、BFS等先进技术，以及密闭系统、SUS等，回应了行业技术升级需求。

SUS设计时应考虑减少操作的需求，减少人工干预。这就要求企业在设计阶段充分评估材料与产品的相容性，重点关注吸附、浸出等潜在风险，并建立供应商管理机制，以确保SUS质量可控。BFS方面，征求意见稿对旧版附录内容进行了细化和完善。例如，根据设备类型（旋转式/往复式）细化环境要求，往复式设备的型坯挤出、吹塑等关键区域须满足A级洁净度要求；聚合物粒料的储存与分配系统须控制微生物污染；成型容器模具变更前须进行风险评估，以确保成品包装完整性不受影响等。FFS方面，征求意见稿强调对包装膜或成型容器的质量控制，包括材料厚度、微生物污染水平及密封

性能，要求企业验证关键工艺参数（如成型温度、密封压力），并对设备运行过程（组装、灌装、切割）进行实时监控，从而确保各环节符合无菌要求。密闭系统方面，征求意见稿规定最终除菌过滤器下游管路须采用无菌连接方式，减少人为干预带来的污染风险，同时明确了系统完整性测试方法及环境级别的设计要求，确保产品在物料转移、工艺操作中维持无菌状态。

此外，各项新增技术的要求均应纳入企业的CCS体系，通过风险评估识别关键控制点，如SUS的灭菌效果、BFS设备的气流流型、FFS的密封完整性等，并制定相应的监测与控制措施。

3 征求意见稿对国内无菌药品生产行业的影响分析

征求意见稿发布后，国内无菌药品生产行业将迎来多重影响，机遇与挑战并存，企业需采取针对性应对策略。从积极影响来看，征求意见稿有助于提升产品质量和安全性，通过新增CCS和严格各环节污染控制要求，从厂房设施优化、人员操作规范到原辅料把控全流程降低污染风险，在无菌原料药生产过程中严格控制原辅料微生物限度，实施生产环境监测，从而提高产品纯度和安全性；同时强化工艺验证，对灭菌工艺和APS试验提出更高要求，通过全面的灭菌工艺验证和高度模拟实际生产的APS试验，提前发现潜在风险，从而保障患者用药安全。在推动行业技术进步方面，征求意见稿提出了一系列针对先进设备、新技术的应用要求，同时给出了详细的操作指导。例如第一百一十三条强调，“应当尽可能采用RABS、隔离器或其他系统来减少对A级洁净区的干扰。可采用机器人和自动化设计（如隧道烘箱、冻干自动装载、在线灭菌），尽量降低人为干扰。”这将促使达不到该要求的无菌药品生产企业，或存在新建或改建厂房需求的企业，优先选用先进设备、技术，进而推动行业设备和技术升级，同时带动产业链加大相关设备、技术的创新和研发投入。例如，在SUS等方面加强研发和应用，推动我国无菌药品生产技术向欧盟、美国等国际先进水平靠拢。此外，征求意见稿将推动企业建立更完善的质量管理体系，将质量风险管理等理念融入各环节，规范文件和供应商管理；同时提升人员素质与管理水平，通过加强员工培训、实施人员资质动态管理和更衣确认制度，提高企业整体管理效率。

征求意见稿带来挑战与压力也不容忽视。首先是质量管理合规成本的增加。例如：中小规模企业当前的厂房和设施设备在应用RABS、SUS等新设备时存在符合性挑战，可能面临改造技术难、需投入大量资金升级洁净区系统和生产设备等问题；人员培训和资质管理成本会因频繁更衣确认、严格资质管理等要求大幅上升；验证和监测成本也会因灭菌工艺验证、环境监测等要求更严格而显著增加。新技术应用（如SUS、快速微生物检测技术）也面临相容性评估、人员培训等挑战。同时，行业还将面临技术人才短缺的问题，缺乏同时掌握生产工艺、质量管理和风险评估的专业人才。此外，由于需全面优化生产流程并进行大量验证工作，企业短期内还将面临生产调整压力。

面对挑战，国内无菌药品生产企业需积极应对，基于自身特性、产品风险等，适时开展系统性梳理和比对，通过评估当前管理体系、硬件水平等与征求意见稿的差异，制定不同的应对策略。在体系建设与完善方面，生产企业应构建有效的CCS体系和PQS，制定涵盖各环节的详细文件，明确各部门职责，建立体系化的监督运行机制并确保其有效运行；同时，应梳理、整合、优化当前的质量管理文件，建立动态更新机制。在技术升级和设施设备升级方面，依据洁净区级别划分、气流流型测试、微生物监测、灭菌工艺及方法等新要求，结合企业现状，尽早进行全面评估，积极进行改造，以便尽快适应新规要求[8]。在人员培训和管理强化方面，企业可基于现状开展针对性培训，制订涵盖新规解读和操作技能提升的培训计划，并定期评估培训效果。企业应严格执行更衣确认和权限管理制度，建立动态管理机制并激励员工提升资质；同时加强人员卫生与行为规范管理，制定严格的卫生标准，规范洁净区内行为，并定期检查并监督执行情况。

参考文献：

[1] 国家药监局综合司．国家药监局综合司公开征求《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品附录(征求意见稿)意见[EB/OL]．(2025-03-17)[2025-04-10]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20250317155644123．html．

[2] 国家食品药品监督管理局．关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告[EB/OL]．(2011-02-24)[2025-04-10]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312．html．

[3] EMA．EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use annex 1 manufacture of sterile medicinal products [EB/OL]．(2022-08-25)[2025-04-10]．https://health．ec．europa．eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en．

[4] PIC/S．Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes [EB/OL]．(2023-08-25)[2025-04-10]．https://picscheme．org/docview/8881．

[5] 王丹, 杨敬鹏．结合PIC/S GMP无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略[J]．中国生物制品学杂志, 2023, **36**(11)：1403-1408．

[6] 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．

[7] ISO．ISO 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments [EB/OL]．(2015-12)[2025-04-10]．https://www．iso．org/standard/53394．html．

[8] 赵嵩月．欧盟新版无菌药品附录主要变化点及对我国无菌药品生产管理的启示[J]．广东化工, 2023, **50**(12)：98-100．

(上接第 1120 页)

[3] PIC/S．How to evaluate/demonstrate the effectiveness of a pharmaceutical quality system in relation to risk based change managementt [EB/OL]．(2021-07-15)[2025-08-25]．https://picscheme．org/en/publications#selSection_．

[4] ICH．Q9(R1)：质量风险管理[EB/OL]．(2023-01-18)[2025-08-25]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0．

[5] 杨敬鹏, 张蕾, 李武超, 等．药品生产质量管理中变更控制的研究与分析[J]．中国医药导刊，2025, **27**(1)：14-20．

[6] 袁建龙, 张灵娜, 陈晴宇, 等．已上市化学药品中等变更的典型问题分析[J]．中国医药工业杂志, 2023, **54**(10)：1517-1520．

[7] 颜若曦．药品生产企业质量保证系统要点分析[J]．医药导报，2022, **41**(1)：132-135．

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心．关于公开征求《化学药品批准后药学变更管理方案技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]．(2025-06-09)[2025-08-25]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/1561a57261f2c01ba35e7246162d844f．