

實施香港中成藥生產質量管理規範疑難問與答(製造)

引言

香港中醫藥管理委員會轄下中藥組編制此業界參考文件目的是通過問答形式，具體說明一些業界實施「中成藥生產質量管理規範」(中成藥 GMP)時較常遇到的疑難，及相應的《香港中成藥生產質量管理規範指引》(《指引》)條文的要求，加深業界對中成藥 GMP 的認識及協助中成藥製造商實施中成藥 GMP。

本文件內容旨在為業界提供參考，且會按將來需要作出更新。

以下為此業界參考文件中涉及 GMP 範疇「製造」的內容。

製造

1.	問： 中成藥製造商如何控制供應商來貨的品質？
	答： 製造部門主管和品質控制部門主管應共同承擔批准及監察物料供應商的責任。製造商應只向指定供應商或物料生產商採購物料(包括起始物料、初級包裝物料和印刷包裝物料)。所採購的物料須附有由物料生產商發出的品質證書，當中須準確而詳細地列明物料的品質資料。中成藥製造商應和供應商協議制定物料的品質標準，並訂立物料的管理安排、標籤要求、包裝要求、投訴處理和拒收規程。如供應商不能提供由物料生產商發出的品質證書，中成藥製造商有責任自行檢驗物料，以確保其符合品質標準的要求。 供應商在列入品質標準前，應評價供應商的歷史和所供應的物料性質。品質控制部門應聯同其他有關部門，負責推薦可靠的供應商，以提供合適的起始物料和包裝物料。 (相關參考《指引》條款：2.8、6.20、6.21、6.38、12.7、12.8)
2.	問： 合格供應商通常包括主要供應商及備用供應商，如果在一個週期內未購買備用供應商的物料，是否仍需評估及更新供應商品質資料？
	答： 如果較長時間未從供應商處購買物料，則沒有該供應商的相應資料，例如有關其經營資料的變化、供應物料的品質檢驗結果、與品質相關的投訴和使用過程中是否有偏差等，無法對供應商及其物料進行深入評估。對於主要物料(如起始物料和初級包裝物料)而言，由於其直接影響最終產品的品質、安全性和成效性，所以應當進行重新評估。 除非製造商能對供應商所提供的檢驗結果進行週期性驗證及對供應商的能力進行實地審查，以確保供應商所提供的檢驗結果是可靠的，否則不應豁免進行物料的有關檢驗。 (相關參考《指引》條款：6.20、6.21、8.24、12.7、12.8)
3.	問： 製造中成藥時，哪些物料的供應商需要管理？
	答： 物料通常包括起始物料、包裝物料和用於製造區域的消耗品。製造商可根據物料的性質、物料的用量，以及對產品品質的影響程度將物料進行分類管理。 一般而言，主要或關鍵物料可包括中成藥製造使用的起始物料、與

		<p>產品直接接觸的初級包裝物料(鋁箔、藥瓶等)、有印字及不直接接觸產品的印刷包裝物料(標籤、小盒、說明書、帶印刷文字的紙箱等)。一般或非關鍵物料可包括沒有印字及不直接接觸產品的包裝物料(收縮膜、膠帶等)、製造區域的消耗品(鞋套、頭套、洗手液、消毒液等)。</p> <p>製造部門主管和品質控制部門主管應共同承擔批准及監察物料供應商的責任。供應商在列入品質標準前，應評價供應商的歷史和所供應的物料性質。品質控制部門應聯同其他有關部門，負責推薦可靠的供應商，以提供合適的起始物料和包裝物料。</p> <p>(相關參考《指引》條款：2.8、6.38、12.7、12.8)</p>
4.	問：	接收物料時，製造商可否只使用供應商提供的批號，不再自行制訂該物料的批號？
	答：	<p>製造商應訂立標準操作規程來說明批編碼系統，以確保每批物料均有獨一無二的批號以作識別。在實際操作上，製造商制訂的批號更具有唯一性，由於製造商不同時期的兩次訂貨可能為物料生產商的同一批號，如製造商不自行制訂接收物料後的批號，容易造成混淆和不可追溯，也不便於管理。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.20、5.24、6.24)</p>
5.	問：	是否所有起始物料和包裝物料均須附有“待驗”和“合格”的標籤？
	答：	<p>所有起始物料和包裝物料應附有顯示物料的狀況(例如：待驗、檢驗、合格及不合格)的標籤。如全面採用電子系統記錄物料的貯存資料，則這些資料無須全部在標籤上註明，但製造商應驗證電子系統，確保只有經品質控制部門批准發放，以及未過貨架期的起始物料和包裝物料才可被使用。所採用的電子系統應備有相關的後備系統及可貯存備份資料，操作人員應經過授權，資料的輸入、修改有依據可查，資料的保存須具備安全性。有關電子系統的操作應有詳細的標準操作規程。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.8、6.24、6.28)</p>
6.	問：	倉庫內的物料已超過有效期，經再檢驗後仍符合品質標準，該物料是否可以繼續用於製造產品？
	答：	<p>製造產品時，只可使用經品質控制部門批准發放，以及未過貨架期的起始物料。已超過有效期的物料不可再使用。如物料超過了再檢驗期但仍在物料生產商所定的有效期內，再檢驗合格後可用於製造產品。製造商應根據物料的穩定性，以及物料生產商所定的有效期，制訂合理的再檢驗頻率。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.11、6.25、6.28、8.29)</p>
7.	問：	如何制定物料的再檢驗期？
	答：	<p>《指引》規定製造商應按起始物料的穩定性，於檢驗規程內訂立再檢驗的頻率。起始物料貯存一定時間後，為確保其適用於預定用途，應制定再檢驗的日期。</p> <p>對於物料生產商已提供有效期的物料，該有效期通常是由穩定性試驗資料決定的，製造商可在該有效期內考慮物料的穩定性制定再檢驗期。物料的再檢驗期不應超過其生產商提供的有效期，超過有效期的物料，不得再檢驗後使用。</p> <p>對於生產商沒有提供有效期的物料，製造商應根據對物料穩定性的了解及貯存條件制定物料再檢驗的標準操作規程，規定物料的再檢驗週期，以及物料的最長使用期限。再檢驗期不應超出物料穩定性</p>

		<p>支持的貯存期限。對於可能存在多次再檢驗的情況，即使是再檢驗合格，製造商仍應考慮物料和產品的風險程度，從而決定是否停止使用，而不是無限期延長使用期限。此外，當超出最長使用期限後，即使按品質標準再檢驗合格，也不應使用該物料。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.11、6.25、6.28、8.29)</p>
8.	問：	是否每種中藥材／中藥飲片也要制定貯存期和再檢驗期？
	答：	<p>《指引》明確規定“各種起始物料的穩定性均不同，所以檢驗規程應註明每種起始物料需要再檢驗的頻率”。因此，對中成藥製造所使用的每種中藥材和中藥飲片，都應該根據其品質特性及貯存條件，通過穩定性試驗評估確定適合的貯存期，進而確定合理的再檢驗期和再檢驗次數，超過貯存期的物料不可再使用。對品質相對不穩定的中藥材／中藥飲片，貯存期及再檢驗期可適當縮短，而對於非常穩定的中藥材／中藥飲片(例如某些礦物類中藥材)，可以適當延長貯存期和再檢驗期。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.11、6.25、8.29)</p>
9.	問：	即使是非無菌中成藥，是否仍須訂立書面規程以預防產品含有有害的微生物？
	答：	<p>是。《指引》要求製造商訂立措施以保護每項製造程序的產品和物料，以免它們受到微生物和其他污染物污染。因此，即使產品並非無菌，製造商亦須執行所訂立的書面規程以積極防止微生物的污染。</p> <p>(相關參考《指引》條款：6.9)</p>
10.	問：	在某些劑型的製造程序，如壓片及膠囊充填程序完成後，是否應使用金屬探測器檢查產品？
	答：	<p>在製藥過程中，導致藥品含有金屬微粒的風險包括起始物料中混有金屬微粒、設備磨損引致運行時脫落金屬粉末、設備維修時掉下金屬屑等。製造商可考慮在藥品的生產過程中使用金屬探測器，以排除藥品受到金屬污染的風險。</p> <p>(相關參考《指引》條款：6.9)</p>
11.	問：	在起始物料的稱量過程中，《指引》要求由獨立人員核對所分發的起始物料及其重量或容量。製造商可否以起始物料的領料量和退料量之差來進行起始物料分發量的核對？
	答：	<p>不建議使用起始物料的領料量和退料量之差來進行起始物料分發量的核對，因為稱量過程中亦可能有物料的損耗，有關情況不易控制。稱量起始物料時，設備校準、稱量操作可由一位人員負責，另一位人員則監督有關操作，分別記錄稱量和核對操作，以及在紀錄上簽署。</p> <p>《指引》要求由獨立人員進行起始物料分發量的核對，目的是避免稱量起始物料時存在人員差錯、設備誤差等不易被發現，並會造成產品品質問題的差錯。</p> <p>(相關參考《指引》條款：6.30、6.31)</p>
12.	問：	起始物料可預早多久稱量？
	答：	<p>如起始物料在預定的製造日期前預先稱量，製造商應確保用來稱重和存放起始物料的容器的材質及設計不會影響所稱量的起始物料的品質，並須考慮該起始物料的特性，以及已稱量起始物料的貯存條件，從而確保有關物料在投料時仍然適宜使用。製造商應訂立措施以保護每項製造程序的產品和物料，以免它們受到微生物和其他污染物污染。預先稱量的起始物料應標示名稱、含量(如有)和批號</p>

		以確保可追溯性。用於生產同一批產品的起始物料應保存在一起，並有明顯標示。 (相關參考《指引》條款：6.9、6.11、6.32)
13.	問：	製成品的實際數量與紀錄上的庫存量的可接受偏差是多少？
	答：	製成品的實際數量與紀錄上的數量應該一致，不應該有偏差。製造商應記錄所有有關製成品的銷售或其他處置方式，並保存紀錄。如製成品的實際數量與紀錄不符，應進行調查及記錄調查結果。 (相關參考《指引》條款：5.30)
14.	問：	有關標籤管理的要求是什麼？
	答：	製造商應制定適當的措施以確保產品有正確的標籤，所使用的印刷包裝物料(例如：標籤、說明書等)應內容準確，品質符合要求。 製造商應為印刷包裝物料的採購、接收、處理及品質控制，訂立規程和作出記錄。應為印刷包裝物料訂立適當的品質標準，並按品質標準檢驗每批接收的印刷包裝物料。每批接收的印刷包裝物料，應編配專用的參考編號或加上識別標記。在貯存方面，應按品種和分隔貯存印刷包裝物料，以防止未獲批准的人員取得有關物料。切割式的標籤和其他散裝印刷包裝物料應以專用和密封的容器貯存和運送，以免錯混。包裝物料應由指定人員按規程及包裝指令的要求準確分發。 包裝部門接收待包裝產品及包裝物料時，應按照包裝指令檢查產品及物料及其數量和品種。完成包裝程序後，應銷毀剩餘印有批號的印刷包裝物料，並作出記錄。應根據規程退回其他未印有批號的印刷包裝物料並存入貯存區域。 批包裝紀錄應包括所發放、使用、銷毀和退回的印刷包裝物料和待包裝產品的數量、參考編號，以及製成品的數量，以便核對適當的物料平衡。核對待包裝產品、印刷包裝物料和製成品的物料平衡時，如發現有顯著偏差，應查明原因，在得出滿意解釋後，方可發放有關製成品。 陳舊或作廢的印刷包裝物料應銷毀，並作出記錄。 (相關參考《指引》條款：3.31、5.9、5.18i、6.38 至 6.41、6.44、6.53、6.54、8.23)
15.	問：	不同批號的印刷包裝物料是否可用於同一批產品？
	答：	不同批號的印刷包裝物料(未印有產品批號、有效期等資料)，如屬於相同規格，可用於同一批產品。包裝物料應由指定人員按規程及包裝指令的要求準確分發。當包裝部門接收待包裝產品及包裝物料時，應按照包裝指令檢查產品及物料及其數量和品種。完成包裝程序後，應銷毀剩餘印有批號的印刷包裝物料，並作出記錄。應根據規程退回其他未印有批號的印刷包裝物料並存入貯存區域。 (相關參考《指引》條款：6.39、6.44、6.54)
16.	問：	包裝過程中，如有剩餘已打印產品批號及有效期的標籤，可否抹掉已打印的產品批號及有效期後，把標籤退回倉庫及使用於下一批產品？
	答：	不可以。《指引》規定完成包裝程序後，應銷毀剩餘印有批號的印刷包裝物料，並作出記錄。應根據規程退回其他未印有批號的印刷包裝物料並存入貯存區域。 (相關參考《指引》條款：6.54)

17.	問：	如何理解《指引》第 6.38 條的“初級包裝物料和印刷包裝物料的採購、處理和品質控制方法應參考起始物料的有關規定”？
	答：	是指與藥品直接接觸的包裝物料和印刷包裝物料的採購、接收、貯存、發放，以及品質控制等相關要求與起始物料(原料、輔料)的要求一致。 (相關參考《指引》條款：6.38)
18.	問：	為什麼要計算物料平衡？
	答：	物料平衡是指產品或物料的理論產量或理論用量與實際產量或實際用量之間的比較，並適當考慮可允許的正常偏差。 物料平衡是實施中成藥 GMP 必須具有的管理要求，是製造部門、品質管理部門需要具體操作的職責。物料平衡反映的是物料控制水準，是避免或及時發現差錯與混淆的有效方法之一，是判斷製造過程是否正常的重要依據。當製造過程處於受控的情況下，物料平衡的結果是比較穩定的。一旦製造過程中物料出現異常情況，物料平衡的結果將超出正常範圍，所以物料平衡可以準確反映物料的使用情況和去向，比收率更能體現差錯的發生。 每個品種的關鍵製造程序的批生產紀錄或批包裝紀錄都應該規定物料平衡的計算方法，並根據驗證結果確定物料平衡的合格範圍，超出範圍應進行偏差調查。 (相關參考《指引》條款：5.17i、5.18i、6.7、6.37、6.53)
19.	問：	物料平衡超出標準怎麼辦？
	答：	物料平衡是指產品或物料的理論產量或理論用量與實際產量或實際用量之間的比較，並適當考慮可允許的正常偏差。制定物料平衡的限度時應考慮所使用設備、製造程序的狀況、歷史資料，並經過驗證製造程序而確定。如需要調整物料平衡的限度，必須有依據並經過批准。 如果物料平衡的結果與限度有差異，應查明原因，未得出結論前，不得進行下一步生產或發放有關製成品。在必要時應對同一產品的不同批以及有關聯的其他產品進行調查。所有調查結果、結論和跟進行動均應記錄。 (相關參考《指引》條款：6.7、6.37、6.53、8.28)
20.	問：	製造一批產品時，可否只在產品完成最後包裝後才計算一次物料平衡？
	答：	不可以。物料平衡是產品製造過程中出現異常情況時控制品質的重要手段，也可以有效地預防物料、不合格品、印刷包裝物料的流失失控以及產品混淆。製造商應根據不同劑型的工藝特點、生產控制要求以及設備狀況，在必要的製造程序設置物料平衡的控制點，以便及時、準確地發現製造過程中出現的異常情況。 (相關參考《指引》條款：5.17i、5.18i、6.7、6.37、6.53、8.28)
21.	問：	可否在同一區域同時製造相同品種、相同規格，但不同生產批號的產品？
	答：	《指引》規定“除非設有足夠措施防止錯混或交叉污染，否則不應同時或連續地在同一區域製造不同產品”。同一品種及規格，但不同批號的產品在同一製造區域／房間內同時生產，有發生混淆的風險，所以宜分開處理。 (相關參考《指引》條款：6.8)

22.	問：	同一品種、同一規格產品的不同製造程序(涉及不同的物料狀態)可否在同一操作間進行？
	答：	同一品種、同一規格產品的不同製造程序在同一操作間內進行，應進行必要的風險評估，針對可能的風險進行必要的控制，防止不同製造程序間的交叉污染和混淆。 (相關參考《指引》條款：6.8)
23.	問：	什麼是清場管理？
	答：	《指引》規定在開始生產或包裝程序前，應先檢查製造／工作區域和相關設備是否清潔妥當，以確保沒有任何與現行生產或包裝程序無關的物料、產品、產品殘留物、標籤或文件，並應記錄檢查結果。 為確保製造／工作區域和相關設備可用於下一批產品的生產或包裝程序，通常在更換產品、每個批號的產品生產完成後、每個生產／包裝階段結束後均應清潔有關區域及設備，並將所有與上一批生產／包裝品種相關的物料、文件等清離現場，使之符合下一批產品生產／包裝的要求。 (相關參考《指引》條款：5.17、5.18、6.33、6.43)
24.	問：	如藥材或飲片為起始物料，在貯存及生產過程中有哪些注意事項？
	答：	貯存藥材或飲片時，應注意以下《指引》的要求： (i) 經炮製、整理、加工的淨藥材應放入清潔的容器或包裝，並與未加工、炮製的藥材嚴格分開貯存； (ii) 應設有專櫃貯存或專區存放毒性或貴重藥材； (iii) 藥材和飲片的貯存應便於養護； (iv) 防止藥材或飲片直接接觸地面； (v) 如起始物料是藥材或飲片時，應附加產地、來源、採收(加工)日期(如有)；及 (vi) 貯存毒性藥材或飲片的容器應有明顯標示。 在生產過程中處理藥材或飲片時，應注意以下《指引》的要求： (i) 藥材的前處理、飲片的提取和濃縮和動物臟器、組織的洗滌或處理等工作，必須與中成藥製造嚴格分開； (ii) 防止藥材或飲片直接接觸地面； (iii) 製造含有毒性藥材的產品時，應加強防止交叉污染的措施； (iv) 應使用流動水洗滌揀選後的藥材或飲片，用過的水不得用於洗滌其他藥材或飲片，不同的藥材或飲片不得一起洗滌； (v) 洗滌後的藥材或飲片不宜露天乾燥； (vi) 只可發放使用已按規定揀選、整理、剪切、炮製、洗滌等程序的藥材。如要浸潤藥材，則要做到藥透水盡；及 (vii) 應適當和安全地貯存待棄置的廢料。應貯存毒性物料在分隔和緊閉的櫃內。 (相關參考《指引》條款：3.8、3.24、3.25、6.18、6.24、6.26、6.29、6.62)

- 完 -