

# 實施香港中成藥生產質量管理規範疑難問與答(驗證)

## 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「驗證」的內容。

## 驗證

1.	問：	廠房、設施、設備的確認是否可以由供應商完成？如空調淨化系統，由系統的設計方進行確認，完成相關文件，再經製造商批准文件以完成確認。
	答：	<p>廠房、設施、設備的確認可以由供應商與製造商共同完成。如採用供應商提供的文件，製造商只批准是不足夠的，製造商必須審核相關的文件，確保真正了解和確認其內容，對廠房、設施、設備的確認或確認狀態進行總結。</p> <p>雖然供應商通常對待確認的廠房、設施、設備非常了解，有利於制定充分和有意義的測試項目和制定測試標準。但由於供應商未必了解製造商所製造產品的製造程序特性及相應的參數範圍，所以製造商必須確保由供應商提供的確認文件經相關的負責人員審核和批准，確保其符合製造商及中成藥 GMP 的要求。</p> <p>《指引》規定製造部門主管應確保已驗證製造程序及校準控制儀器，並記錄有關結果於報告內；品質控制部門主管應確保已驗證檢驗方法，以及校準品質控制設備；製造部門主管和品質控制部門主管應共同承擔有關產品品質的責任，包括驗證程序和校準檢驗設備。</p> <p>(相關參考《指引》條款：2.6 至 2.8、第 7 章原則、7.1)</p>
2.	問：	什麼情況下須再確認空調淨化系統？
	答：	<p>一般來說，遇到以下情況應再確認空調淨化系統，當中可能是部分測試項目的局部確認。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(i) 系統進行大維修／廠房功能間調整或變更；</li><li>(ii) 嚴重背離現行性能技術條件(如變更運行級別)；</li><li>(iii) 系統的重大故障影響該設施運行；及</li><li>(iv) 嚴重影響設施運行的特殊維修(如更換高效過濾器)。</li></ul> <p>(相關參考《指引》條款：第 7 章原則、7.1)</p>
3.	問：	什麼情況下須再確認純化水系統？
	答：	<p>一般來說，遇到以下情況應再確認純化水系統，當中可能是部分測試項目的局部確認。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(i) 系統關鍵設備、部件、使用點更換、變更等；</li><li>(ii) 系統長時間停機後重新啟動；及</li></ul>

		(iii) 系統運行過程中出現重大性能偏差，維護後重新啟用。  (相關參考《指引》條款：第7章原則、7.1)
4.	<b>問：</b>	<b>製造或品質控制設備進行維修後是否需再確認？</b>
	<b>答：</b>	製造商應考慮有關維修工作會否改變了設備的確認狀態。如維修工作涉及會影響產品品質或檢驗結果的關鍵部件、設備控制系統及設備結構的改變(例如改變了設備的輸入值、輸出值、顯示的範圍等)，應在維修工作完成後，針對受影響部分對設備重新進行確認。  (相關參考《指引》條款：第7章原則、7.1)
5.	<b>問：</b>	<b>如果只進行廠房搬遷，製造設備沒有變更，是否也要按規定驗證產品的製造程序(工藝驗證)？</b>
	<b>答：</b>	雖然製造設備沒有變更，但由於廠房的不同，導致物料在製造區域的移動路線發生變化，勢必對各工序之間的銜接產生影響。同時，製造設備在搬遷過程中也可能對其功能有一定的影響，需要進行評估。因此，應在廠房環境、設備的性能進行相關的確認與驗證的前提下，重新對產品的製造程序進行驗證。  (相關參考《指引》條款：6.35、第7章原則、7.1、7.4)
6.	<b>問：</b>	<b>哪些是關鍵製造程序？</b>
	<b>答：</b>	《指引》規定應驗證關鍵製造程序。關鍵製造程序指可能導致產品品質變化的製造程序，一般而言包括任何改變產品性狀、影響產品均一性、影響鑒別、純度或品質標準的程序，以及延長貯存期的程序。  (相關參考《指引》條款：6.35、第7章原則)
7.	<b>問：</b>	<b>是否所製造的每個批量都要驗證？</b>
	<b>答：</b>	製造程序驗證(工藝驗證)的目的是證明一個製造程序按照規定的工藝參數能夠持續製造出符合預定用途和註冊要求的產品。《指引》規定採納新總處方或新製造方法前，應驗證其對常規製造的適用性，以確保當採用既定的製造程序、使用指定的物料及設備，便能一致地製造符合規定品質的產品。  一般情況下，批量如果變動較大，往往會引起一些工藝參數，甚至是關鍵工藝參數的變化，進而影響產品品質，例如混合量或混合時間不同等，這些可能都會對最終產品的品質有影響。因此，通常每個批量均應進行製造程序的驗證，驗證批量應依據實際能夠代表正常製造程序的批量界定。製造程序驗證必須考慮設備的能力。  (相關參考《指引》條款：6.35、第7章原則、7.1、7.3、7.4)
8.	<b>問：</b>	<b>已驗證的製造程序為什麼要進行再驗證？</b>
	<b>答：</b>	再驗證的目的，是為確保製造程序依然能達到預期的效果。製造商應就下列情況判定再驗證製造程序的需要，或按其規定進行再驗證： (i) 製造程序變更：包括製造程序本身的變更、工藝技術參數變更和處方、批量變更； (ii) 製造環境或廠房變更； (iii) 設備變更； (iv) 檢驗方法或產品品質標準變更； (v) 影響產品品質的起始物料的變更，包括供應商的變更； (vi) 重複出現的產品品質問題，導致對驗證的狀態產生懷疑；及 (vii) 週期性再驗證。  (相關參考《指引》條款：6.35、第7章原則、7.3、7.4)

9.	問：	如變更產品的品質標準，是否需要再進行產品製造程序的驗證(工藝驗證)？
	答：	如只涉及產品的品質標準變更而製造程序沒有變更，不需要再次進行產品製造程序的驗證。然而，如果品質標準的變更帶來了產品製造程序的變化，製造商便需要評估是否要再次進行驗證。《指引》規定製造程序的重大變更，包括可影響產品品質和／或程序的重現性的設備或物料的任何變化，都應接受驗證。  (相關參考《指引》條款：6.35、7.3、7.4)
10.	問：	改變主要物料的供應商要做驗證嗎？
	答：	《指引》規定製造程序的重大變更，包括可影響產品品質和／或程序的重現性的設備或物料的任何變化，都應接受驗證。此外，在任何會影響產品穩定性的顯著更改後，應先進行產品的穩定性試驗。  用於中成藥製造的主要物料的供應商改變後，應根據具體情況判定是否需要進行製造程序的驗證(工藝驗證)和穩定性試驗。一般情況下，主要物料是製造商經過評估後，確定其對產品製造和品質具有重大影響的物料。因此，若其供應商發生變更，尤其是當新的供應商採用不同的生產程序生產該物料時，有可能會對所生產的產品品質或穩定性產生影響。製造商應對有關情況進行研究，決定是否驗證製造程序並對製成品進行穩定性試驗，從而確定新的供應商所提供的主要物料是否符合製造程序和產品品質的要求。  (相關參考《指引》條款：6.35、7.4、8.32)
11.	問：	改變包裝物料的供應商要做驗證嗎？
	答：	《指引》規定製造程序的重大變更，包括可影響產品品質和／或程序的重現性的設備或物料的任何變化，都應接受驗證。此外，在任何會影響產品穩定性的顯著更改後，應先進行產品的穩定性試驗。  如直接接觸產品的包裝物料(初級包裝物料)的供應商發生變化，可能會引起包裝程序中一些工藝參數以至產品品質的變化。例如：更改鋁塑包裝的泡罩物料的供應商後，不同的泡罩物料可能會影響鋁塑包裝工序的熱合溫度操作參數，甚至可能會影響鋁塑包裝產品的密閉性。所以改變初級包裝物料的供應商時，除了進行供應商評價外，製造商應考慮有關物料變更對產品品質及穩定性的影響，從而確定是否需進行製造程序的驗證(工藝驗證)，以及對相關製成品進行穩定性試驗。  (相關參考《指引》條款：7.4、8.32)
12.	問：	清潔驗證應針對產品還是製造設備？
	答：	清潔驗證是證明製造設備的清潔是有效和一致的，並有完整文件證明的過程。驗證的對象為清潔程序，目的是證明清潔程序可將設備上殘留的產品、清潔劑和微生物清潔到可接受的限度，以避免污染和交叉污染。  (相關參考《指引》條款：4.3、第7章原則)
13.	問：	如何確定製造設備／工具的清潔有效期？
	答：	在清潔驗證時，應同時確定清潔有效期。一般在清潔完成後，每次間隔一定時間在清潔驗證取樣的另外一處類似最難清洗的部位，採用擦拭法取樣或者淋洗水取樣進行微生物限度檢查，直至微生物限度檢查接近清潔驗證的微生物限度可接受標準，即為清潔有效期。清潔有效期應連續驗證三次或以上。  (相關參考《指引》條款：第7章原則)

14.	問：	進行清潔驗證時，是否需在清潔設備前在設備上取樣，檢驗清潔前的產品殘留量，繼而與清潔後的產品殘留量進行對比，以支持清潔驗證的結果？
	答：	不需要。清潔驗證的目的是證明清潔程序可以將設備上殘留的產品、清潔劑和微生物清潔到可接受的限度，以避免污染和交叉污染。進行清潔驗證時，關注的主要是清潔程序完成後，清潔效果符合製造商訂定的標準。清潔驗證一般應連續驗證三次或以上。  (相關參考《指引》條款：第 7 章原則)
15.	問：	如一種清潔規程已於某種設備材料(如 316L 不鏽鋼)經驗證為有效的清潔方法，該清潔規程是否可應用於其他以相同材料造成的製造設備，而不需再對每台製造設備進行清潔驗證？
	答：	不可以。在建立有效的製造設備清潔規程時，考慮因素包括(但不限於)設備的建造材料、設計、形狀、使用目的、可能會污染設備的物質(即所生產的產品)等。因此，建立個別製造設備的清潔規程時，不應只考慮造成設備的材料。  (相關參考《指引》條款：4.2、4.3、第 7 章原則)
16.	問：	清潔驗證需要再驗證嗎？
	答：	驗證狀態的維持是日常產品製造與品質控制的組成部分，需重新評估清潔驗證狀態是否仍是有效及／或進行清潔程序再驗證的情況可包括(但不限於)： (i) 增加新產品或製造的產品改變，現有清潔程序可能不適用於有關產品； (ii) 清潔程序發生變更； (iii) 設備形狀發生重大變更／增加新的製造設備／清潔設備； (iv) 規定配製的清潔劑濃度發生變化／引入新的清潔劑／清潔程序參數發生改變； (v) 分組或最差條件發生變化並可能影響到驗證結論； (vi) 日常監測中發現異常結果；及 (vii) 規定的清潔再驗證週期等。  如清潔方法是採用手工清潔，應注意有關的清潔程序對人員的操作要求較高，重複性較差，為了證明清潔程序的持續有效，應定期再次確認清潔程序的有效性。  (相關參考《指引》條款：4.3、第 7 章原則)

- 完 -