

實施香港中成藥生產質量管理規範疑難問與答(品質控制)

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「品質控制」的內容。

品質控制

1.	問：	在盛載起始物料的容器數量較多的情況下，是否須為每個容器內的起始物料取樣作鑒別？
	答：	<p>《指引》要求製造商制定適當的規程或措施，以確保每個容器內的起始物料都已經過鑒別。而起始物料是指用於中成藥製造程序的全部物料，不論其是否有效成分，但包裝物料除外。相關規程或措施須考慮的另一個情況是，如果接收的起始物料是由不同批組成，則須確保每批起始物料均被編配獨一無二的批號，並且每批取樣、檢驗和發放。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.24、6.23、6.27、8.21)</p>
2.	問：	如果起始物料是以大罐裝載，應如何取樣才適合？
	答：	<p>製造商應為取樣的程序訂立標準操作規程。取樣的原則是樣本應能代表該批被取樣的物料或產品。取樣環境應與該物料所暴露的製造區域的潔淨度級別相符，並有足夠的空間進行取樣操作，尤其應注意較大包裝的物料。不同品種或批次的物料取樣時應使用不同的取樣工具，即使是同批次不同包裝容器的物料亦應使用不同的取樣工具，避免污染或錯混物料。凡與物料有接觸的取樣設備應已清潔，已取樣的容器應有標示，並小心密封。</p> <p>除了為確保物料的本質和其他的品質參數符合品質標準的要求而須取樣進行檢驗，製造商亦須為每批產品的有效成分保存樣本一般最少至相關產品的發放銷售後兩年。樣本量應足夠供進行兩次或以上的全面再檢驗。</p> <p>(相關參考《指引》條款：3.28、8.9、8.11、8.12、8.16、8.20)</p>
3.	問：	為了確定須取樣的起始物料的容器數量，製造商是否可以按「 $\sqrt{n} + 1$ 」的模式制定取樣計劃？每個容器是否必須取樣？
	答：	<p>《指引》要求製造商為取樣制定適當的規程或措施，以確保樣本能代表該批被取樣的物料，以及每個容器內的起始物料都已經過鑒別。品質控制部門主管在發放起始物料或包裝物料前，應對起始物料或包裝物料進行全面檢驗，以確保物料的本質和其他的品質參數均已符合品質標準的要求。</p> <p>每個容器的起始物料均應進行鑒別。就鑒別以外的檢驗，在考慮需</p>

		<p>要取樣的容器數量時，可根據相關物料的品質標準，並基於統計學原理進行計算確定，從而確保樣本有代表性。制定取樣計劃時，其他考慮的因素可包括物料是否關鍵的起始物料，以及供應商過往供應物料的品質等。例如：採用「$\sqrt{n} + 1$」的模式制定取樣計劃時，應考慮物料是否均勻、來源是否可靠等因素。所有取樣計劃的依據均應有文件說明。</p> <p>如果接收的起始物料由不同批組成，則應每批取樣、檢驗和發放。</p> <p>(相關參考《指引》條款：6.23、6.27、8.9、8.20、8.21)</p>
4.	問：	起始物料、初級包裝物料、中間產品、待包裝產品的取樣設備／工具有什麼要求？
	答：	<p>選擇及處理與起始物料、初級包裝物料、中間產品、待包裝產品有直接接觸的取樣設備／工具，應注意以下事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) 根據所取的樣本的性質選擇合適的取樣設備／工具； (ii) 取樣設備／工具應該具有光滑表面，易於清潔和便於必要時滅菌； (iii) 破損的取樣設備／工具必須有明確標識並立即停止使用； (iv) 一般用於起始物料取樣的設備／工具應盡可能從有信譽的供應商採購； (v) 取樣設備／工具使用後應該立即清潔； (vi) 清潔後的取樣設備／工具應在清潔、乾燥的狀態下保存，並與其他實驗室設備分開存放； (vii) 取樣設備／工具應在使用前進行消毒，例如用 75%的乙醇擦拭； (viii) 用於微生物檢查或無菌產品取樣的設備／工具，除以上事項外，還應注意使用前需要進行滅菌，滅菌後應在規定的效期內使用；及 (ix) 取樣設備／工具超過規定存放時間後應重新洗滌、消毒或滅菌。 <p>(相關參考《指引》條款：8.12、8.13)</p>
5.	問：	直接接觸藥品的包裝物料的驗收標準是什麼？
	答：	<p>包裝物料應符合其品質標準的要求，並能與盛載的中成藥相適應。而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。</p> <p>所採購的包裝物料須附有由生產商發出的品質證書，當中須準確而詳細地列明包裝物料的品質資料。如供應商不能提供由包裝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包裝物料，以保證其符合品質標準的要求。</p> <p>每次接收包裝物料時，應檢查包裝的完整性和密封性，以及採購文件和交貨單上的資料是否與物料容器上的標籤一致。此外，應檢查包裝物料的關鍵和主要的物理缺陷，以及識別標記的正確性。</p> <p>如果接收的包裝物料是由不同批組成，則應每批取樣、檢驗和發放。品質控制部門主管在發放包裝物料前，應先透過檢驗來確保物料的本質和其他的品質參數均已符合品質標準的要求。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.10、6.21 至 6.23、6.38、8.20、12.8)</p>

6.	問：	是否可以在包裝前進行製成品的檢驗？抑或必須在包裝後進行製成品的檢驗？
	答：	<p>製成品是指經過全部製造程序的產品，包括裝入其最後的容器和貼籤。每批製成品在發放前，必須先進行檢驗，在檢驗結果均符合其品質標準要求後才可發放。</p> <p>如果待包裝產品的品質數據用於評價製成品，則應為待包裝產品訂立與製成品品質標準相對應的待包裝產品品質標準。例如：顆粒劑的待包裝產品與製成品的品質標準均有鑒別、檢查、含量測定等項目，其中檢查項目的水分及微生物限度檢驗結果不能用於製成品的檢驗報告，應在完成包裝程序後再次進行檢驗。至於鑒別、含量測定等項目，則應先經過驗證及評估是否可用於製成品的檢驗報告。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.12、8.25)</p>
7.	問：	如藥材或飲片為起始物料，在品質控制上有哪些注意事項？
	答：	<p>中成藥製造和品質控制的管理人員必須具備中藥專業知識。在處理藥材或飲片時，應注意以下《指引》對於品質控制的要求：</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) 驗收藥材或飲片的人員應曾接受相關的訓練，以具備識別藥材或飲片真偽優劣的知識； (ii) 取樣人員應遵守毒性物料取樣的特殊注意事項； (iii) 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； (iv) 對於直接入藥的藥材或飲片粉末，應進行微生物檢驗，並訂立微生物污染限度予以控制；及 (v) 品質控制實驗室應有足夠和合適的貯存空間，以貯存中藥標本，並在必要時提供相應的貯存條件。 <p>(相關參考《指引》條款：2.1、2.11、3.33、6.29、8.10、8.22)</p>
8.	問：	留樣是指取樣後用於檢驗的部分，還是檢驗完畢剩餘的樣本？
	答：	<p>留樣一般與檢驗用樣本同時取樣，分為檢驗樣本和留樣兩部分。一般不建議用檢驗完畢的樣本作為留樣，因為在檢驗過程中該部分樣本所受的影響不確定。應在取樣指令中說明有關分裝樣本的指令。</p> <p>(相關參考《指引》條款：8.10、8.15、8.16)</p>
9.	問：	穩定性試驗的樣本是否可同時作為產品的留樣樣本？
	答：	<p>不可以。製造商按規定保存的、用於藥品品質追溯或調查的物料、產品樣本為留樣，用於產品穩定性試驗的樣本不屬於留樣樣本。製造商應為每批產品保存樣本最少至該產品的失效日期後兩年。樣本應以產品的最終包裝方式保存，並存放於製造商建議的貯存條件。樣本量應足夠供進行兩次或以上的全面再檢驗。</p> <p>(相關參考《指引》條款：8.15)</p>
10.	問：	應使用散裝的工作紙還是已釘裝的記錄冊來記錄實驗室的檢驗數據？
	答：	<p>品質控制部門應保存檢驗紀錄(包括檢驗工作單和/或實驗室記事簿)，應保留有關的紀錄最少至產品失效日期後兩年。採用已釘裝的記錄冊來記錄檢驗的數據較為理想，但即使使用散裝的工作紙，亦應注意保存檢驗數據的原則是製造商有適當的程序確保所有原始數據的真確性、所有數據均被適當記錄、適當保存及易於檢索。該程序應能確保工作紙或記錄冊的可追溯性。</p> <p>(相關參考《指引》條款：5.7、8.8c)</p>

11.	問：	品質控制部門主管是否須在品質控制的紀錄及文件上簽署？
	答：	<p>品質控制部門主管承擔的責任包括批准物料、中間產品、待包裝產品和製成品的取樣指令、品質標準、檢驗方法及其他品質控制規程。以上文件應由相關的負責人員(一般為品質控制部門主管)批准、簽署和註明批准日期。</p> <p>此外，品質控制部門主管應覆核物料或產品的檢驗結果，才可作出發放或拒收物料或產品的決定。檢驗紀錄上應有由指定負責人員就產品或物料的發放、拒收或其他狀況作出清楚的聲明。該名指定負責人員(一般為品質控制部門主管)應在紀錄上簽署及註明簽署日期。</p> <p>品質控制部門主管作為中成藥 GMP 的關鍵人員之一，其工作必要時可由副手代辦，但有關責任不能轉介副手承擔。</p> <p>(相關參考《指引》條款：2.4、2.7、5.2、8.18、8.19h)</p>
12.	問：	是否須驗證藥典檢驗方法？
	答：	<p>分析方法驗證的目的是為了證明該方法是適用於所擬定的目的。檢驗規程應先在現有的設施及設備經確認後，才可使用。如果中成藥製造商申報的品種劑型、處方、劑量和製法與藥典完全一致，通常檢驗方法不需要進行驗證，但應對現有的設施及設備對檢驗方法的適用性進行確認，以確保檢驗資料的準確性和可靠性。</p> <p>如果中成藥製造商申報的品種劑型、處方、劑量和製法與藥典有差異，則應證明藥典檢驗方法對個別配方藥品的適用性，確保某項分析方法得出的結果可以持續地準確反映所檢測產品的特性。</p> <p>此外，物理常數的檢驗(如旋光度、折光率、相對密度等)通常只是純粹的測量，其基本理論已經過多方驗證，所以無需再驗證或確認。其他如 pH 值、乾燥失重、熾灼殘渣等實驗室日常測試操作，通常也不需進行方法驗證或確認。但進行以上檢驗時，必須保證所使用儀器的適用範圍和精密度符合相關檢驗測定值的要求，儀器必須定期校準且校準結果符合要求。</p> <p>(相關參考《指引》條款：4.8、8.17)</p>
13.	問：	是否可以使用二級標準品？
	答：	<p>一般情況下，藥典收載品種應以國際認可標準品作為分析方法的對照品。中成藥製造商如按既定的規程自行製備／調配二級標準品或工作標準品，應使用國際認可標準品(如有)進行標定，確保該二級標準品或工作標準品的適用性。應定期檢查二級標準品或工作標準品，以保證標準化，並根據國際認可標準品的處理方法檢驗、發放和貯存。</p> <p>標準品的規程應訂明接收、發放和貯存標準品，以及製備／調配二級標準品或工作標準品並使用國際認可標準品標定的程序和紀錄。</p> <p>(相關參考《指引》條款：8.37、8.39)</p>
14.	問：	如產品已進行穩定性試驗確定其穩定性及有效期，是否仍須進行持續穩定性試驗？
	答：	<p>為確定產品有效期而進行的穩定性試驗與持續穩定性試驗的目的是不同的。產品上市前，一般會進行穩定性試驗作為產品有效期的依據；持續穩定性試驗適用於產品上市後，目的是在貨架期內監控已上市產品品質，以發現藥品與製造相關的穩定性問題，並確定產品可以或預期可以在標示的貯存條件下，符合品質標準的各項要</p>

		求。 (相關參考《指引》條款：8.29 至 8.32)
15.	問：	持續穩定性試驗可否只做部分包裝規格？
	答：	持續穩定性試驗考察的批的數目和檢驗的頻率應當能夠獲得足夠的資料，以供趨勢分析。通常情況下，每種規格、每種內包裝形式的產品，至少每年應考察一個批次，除非當年沒有製造。某些情況下，還需要增加額外考察的批次，如製造程序、包裝物料發生重大變更或生產、包裝發生重大偏差的批次；此外，再處理或重新利用的批次也應當考慮列入考察，除非相關程序及產品已經過驗證和穩定性考察。 (相關參考《指引》條款：8.31、8.32)
16.	問：	對於不合格的產品檢驗結果，如已決定拒絕發放，是否仍需要就不合格的檢驗結果進行調查？
	答：	製造商應審查品質控制紀錄。如發現產品不符合品質標準的要求時，應在必要時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。 就不合格的產品檢驗結果，即使該批產品已決定拒絕發放，品質控制部門亦應進行調查，以確定檢驗結果不合格的原因，並排除是否實驗室操作發生問題而影響檢驗結果，同時調查是否有其他產品批次受到影響。確定檢驗結果不合格的原因後，有助制定相關的糾正及預防行動。 (相關參考《指引》條款：1.3f、1.4d、1.4f、8.4、8.28)

- 完 -