

香港中成藥生產質量管理規範指引

目錄

引言		1
釋義		2
第一章	中藥製造業的品質管理	6
第二章	人員	9
第三章	廠房	13
第四章	設備	17
第五章	文件	19
第六章	製造	26
第七章	驗證	33
第八章	品質控制	34
第九章	合約製造和合約檢驗	40
第十章	投訴	42
第十一章	產品回收	43
第十二章	自檢和品質審查	45
附錄	無菌中成藥	47

引言

香港中醫藥管理委員會轄下中藥組制定本指引的目的，是促進中成藥製造業的規範化，亦希望中成藥的品質及安全性得到保證，從而保障市民的健康，增加市民對使用中成藥的信心。

本指引內的標準和總則可為中藥製造業的人士提供參考，讓他們能在製造中成藥和品質控制方面依循優良的規範。

本指引除了概述中成藥生產質量管理規範的基本事項外，還在附錄載列了製造商在製造無菌中成藥時須注意的事項。

本指引並非限制新意念和新技术的發展。當有關的新意念和新技术所提供的品質保證措施能達致本指引的各項總則，在經過適當的驗證，製造商都可採納。

釋義

下列詞語的釋義只適用於本指引，有關詞語在其他文件內可能有不同的意思。

大容量輸液

指用作注射用途的無菌液體，容量為 100 毫升或以上。

中成藥

指任何符合下述說明的專賣產品—

(a) 純粹由下述項目作為有效成分組成—

(i) 任何中藥材；或

(ii) 慣常獲華人使用的任何源於植物、動物或礦物的物料；或

(iii) 第(i)及(ii)節分別提述的任何藥材及物料；

(b) 配製成劑型形式；及

(c) 已知或聲稱用於診斷、治療、預防或紓緩人的疾病或症狀，或用於調節人體機能狀態。

中間產品

指已經過部分加工，在變成待包裝產品之前尚需進一步生產加工的物料。

包裝物料

指任何用來包裝中成藥的物料，包括印刷包裝物料，而用於運輸或裝貨使用的外包裝除外。根據包裝物料是否與產品直接接觸，包裝物料可分為初級或次級。

包裝程序

指待包裝產品變為製成品所必須進行的操作程序，包括灌封、貼籤。無菌灌封一般不屬於包裝程序的一部分，其待包裝產品為已灌封但未經最後包裝的初級容器。

交叉污染

指一種起始物料、中間產品或製成品在製造過程中被另一種起始物料或產品污染。

再處理

指對來自一定製造程序的品質不合格的一批產品的全部或一部分進行再加工，經過一個或多個附加操作程序可能使其品質達到合格要求。

有效成分

指在中成藥的製造中所使用或擬使用的且促成該中成藥的一種或多於一種的藥效的物質或合成物。(例如：藥材、飲片、藥材提取物或飲片提取物)

批

指在單一程序或系列程序中所生產的一定數量起始物料、包裝物料或產品，以期品質均勻一致。如連續生產，批必須與規定的生產量相對應，以其預期的均勻性為特徵。有時，需將一批分成幾個亞批 (sub-batch)。之後，把各亞批合在一起成為最終均勻的批。

批號(批次編號)

指用以識別該中成藥何時生產及該中成藥的生產者的一系列的數字、英文字母或其他符號，或由數字、英文字母及其他符號組成的組合的系列。

批紀錄

指與生產一批產品或製造一批製成品有關的所有文件。批紀錄能提供該批產品或製成品的製造歷史和品質的情況。

批編碼系統

說明編配批號的標準操作規程。

系統

指一些相互影響的活動和技術，並按一定模式組成的一個有組織整體。

物料平衡

指產品或物料的理论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。

待包裝產品

指已完成製成品包裝前的所有生產程序，但製成品包裝不包括在內的任何產品。

待驗

指將起始物料或包裝物料、中間產品、待包裝產品或製成品貯存在專區或以其他有效方法分隔存放，以等待發放、拒收或再處理決定的狀態。

重新利用(或混合)

指在指定的製造程序，將符合品質要求的前幾批產品(或再蒸餾的溶劑及類似產品)的一部分或全部引入另一批中。

校準

指在規定的條件下確定測量(特別是稱量)、記錄和控制儀器或系統的顯示值或物料量器標示值，與參考標準對應的已知值之間的相互關係的一套操作，應確定測量結果的合格限度。

氣閘

指在不同空氣潔淨度級別的兩間或多間房間之間設置的有兩扇或多扇門的密閉空間，在進入這些房間時，能控制它們之間的氣流。氣閘應有人用和物用之分。

起始物料

指用於中成藥製造程序並符合品質標準的要求的全部物料，但包裝物料除外。

退回產品

指退還製造商的製成品。

基準紀錄

指批文件的基礎文件(即未填寫的批紀錄)。

授權人

指負責發放每批製成品作銷售用途的人。

飲片

指藥材經過淨製、切製或炮炙處理，製成符合品質標準的要求，以適應製造中成藥的藥材炮製品。

製成品

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。

製造和製造商

製造指調配、生產、包裝或再包裝中成藥供銷售或分銷，而製造商亦須據此解釋。

製造過程控制

指在製造過程中採取的控制措施，必要時調整製造程序以確保產品符合品質標準的要求。對環境或設備監控亦可視為製造過程控制的一部分。

標準操作規程

指已經批准的書面規程，不一定專指一特定產品或一特定物料，是一個通用性的為完成操作而下的指令(例如：設備的操作、維修和清洗；驗證；廠房的清洗和環境控制；取樣和檢查)。某些標準操作規程可用來補充個別產品的總處方、基準紀錄或批文件。

潔淨區域

指需要對環境中的微粒及微生物污染進行控制的區域。其建築及其使用均具有減少該區域內污染物的介入、產生和滯留的功能。

品質控制

涉及取樣、訂立品質標準和檢驗，配合有組織系統、制定文件和發放規程，以確保必需和相關的檢驗均已進行，從而只有品質合格的物料才可發放使用，以及只有品質合格的產品才可發放銷售或供應。

品質標準

指為製造程序中使用的或獲得的產品或物料必須達到的要求作出的詳細規定的文件，它是品質評價的依據。

總處方

指一份或一套文件說明製造一定數量的製成品時所需的起始物料及其數量、包裝物料、程序和應注意的事項，以及生產指令(包括製造過程控制)。

關鍵包裝程序

指可能導致產品品質變化的包裝程序。

關鍵生產程序

指可能導致產品品質變化的生產程序。

關鍵製造程序

指可能導致產品品質變化的製造程序。

驗證

指證明任何規程、製造程序、設備、物料、活動或系統確實能達到預期結果且有文件證明的一系列活動。

第一章 中藥製造業的品質管理

原則

製造商必須對中成藥的品質負責，以確保其切合擬定用途及符合《中醫藥條例》的要求。中成藥必須安全，具有適當品質和療效，絕不可危害使用者的健康。高級管理人員須負責實現此項品質目標。要達到此品質目標，需要機構內許多不同部門、全體人員、供應商及分銷商的參與和承擔，以及具備一套設計全面、正確執行，將生產質量管理規範和品質控制結合起來的品質保證系統。該套系統應配有完整的文件紀錄，其有效性應加以監察。品質保證系統的每個環節應有合適及有能力的合資格人員執行，並配合合適的廠房，以及合適和足夠的設備和設施。

品質管理指由高級管理層正式公布及授權有關制定及執行「品質政策」的管理職能。「品質政策」是指機構對品質的整體意向和方向。

品質管理的基本要素包括：

- a. 適當的基礎結構，包括組織架構、規程、程序和資源；及
- b. 為確保產品符合規定的品質要求而設的系統化措施。這些措施統稱為「品質保證」。

1.1 品質保證、生產質量管理規範及品質控制等概念在品質管理內是互相關連，並且關係密切，這裏所述主要強調它們的關連和它們對中成藥製造及控制的重要性。

品質保證

1.2 「品質保證」的概念很廣泛，涉及所有個別或集體影響產品品質的措施。所有為確保中成藥的品質能達致擬定用途的安排，都是對品質的保證。因此，品質保證納入了生產質量管理規範及其他因素，當中包括本指引範圍以外的產品設計及開發等範疇。

當製造中成藥時，品質保證系統應確保：

- a. 中成藥的設計及開發能顧及生產質量管理規範的要求及其他相關規範，如藥品非臨床研究質量管理規範、藥品臨床試驗質量管理規範及中藥材生產質量管理規範的要求；
- b. 以書面形式清楚列明製造程序及品質控制措施，有關內容應符合生產質量管理規範的要求；
- c. 在職務說明中清楚列明管理人員的職責；
- d. 為生產、供應及使用正確的起始物料和包裝物料訂立措施；

- e. 對起始物料、中間產品、待包裝產品作出必須的管制，並進行其他製造過程控制、校準及驗證；
- f. 已按規程正確製造及檢查製成品；
- g. 在銷售或供應中成藥前，已由授權人(請參閱第 2.4 節)證明每批產品均符合《中醫藥條例》內就中成藥的製造、控制及發放所作出的規定；
- h. 訂立適當的措施，使中成藥製造商能妥善貯存和分銷中成藥，並提供妥善的中成藥售後服務；及
- i. 訂立自檢及／或品質審查規程，以定期評核品質保證系統的有效性及應用性。

中成藥生產質量管理規範

1.3 「生產質量管理規範」是品質保證的其中一部分，用以確保中成藥製造的一致性，並按其擬定用途的適當品質標準的要求作出控制。實施生產質量管理規範的目的，主要是為了減低中成藥製造過程本身所固有、無法透過檢驗最終產品而完全避免的風險。該等風險主要分為兩類：交叉污染(特別是未能預料的污染物)及由於容器貼上錯誤標籤而造成的混亂。

當實施生產質量管理規範時：

- a. 應清楚訂立所有製造程序及按經驗作出有系統的檢討，以表明能穩定地製造符合品質標準的要求的產品；
- b. 須驗證關鍵製造程序及發生顯著改變的製造程序；
- c. 提供一切必需的設施，包括：
 - (i) 具備適當資格及已接受訓練的人員；
 - (ii) 適當的廠房及足夠的空間；
 - (iii) 適當的設備及公用設施；
 - (iv) 正確的物料、容器及標籤；
 - (v) 已獲批准的規程及指令；
 - (vi) 適當的貯存和運輸；及
 - (vii) 足夠的人員、實驗室和設備或由製造部門負責的製造過程控制；
- d. 應為每項設施訂立指令及規程，指令及規程的書面用詞須清晰和毫不含糊；
- e. 操作人員應已接受訓練，以正確執行規程；
- f. 製造過程中須以人手及/或儀器作出記錄，以顯示規程及指令所要求的步驟均已執行，而有關產品的產量及品質均達到預期要求。如有任何明顯偏差，須全面記錄和調查；
- g. 以綜合和易於取得的方式保存製造和銷售紀錄，以追溯某批產品的製造歷史及流通渠道；

- h. 妥善貯存和分銷產品，從而減低影響產品品質的風險；
- i. 訂立系統，以能回收任何一批產品，從而避免銷售或供應該批產品；
及
- j. 審查上市產品的投訴，調查產品品質有缺陷的原因，並就產品有缺陷的情況採取適當的措施，避免再度發生。

品質控制

1.4 「品質控制」是生產質量管理規範的其中一部分，涉及取樣、訂立品質標準和檢驗，配合有組織系統、制定文件和發放規程，以確保必需和相關的檢驗均已進行，從而只有品質合格的物料才可發放使用，以及只有品質合格的產品才可發放銷售或供應。品質控制不應局限於實驗室操作，而必須包括所有就產品品質而作出的決定。

品質控制的基本要求如下：

- a. 須配有足夠設施、已接受訓練的人員和經批准的規程，以便對起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品和製成品進行取樣、檢查和檢驗，並在適當時候為執行生產質量管理規範進行環境監察；
- b. 須由品質控制部門任命的人員根據已獲批准的方法，進行起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品和製成品的取樣；
- c. 須驗證檢驗方法；
- d. 須以人手及/或儀器作出記錄，以顯示所需的取樣、檢查和檢驗規程均已執行。如有任何偏差，須全面記錄和調查；
- e. 製成品所含成分必須符合產品的指定品質要求；成分必須貯存於合適和附有正確標籤的容器內；
- f. 按照品質標準的要求檢查和檢驗物料、中間產品、待包裝產品和製成品，並記錄有關結果。產品評估包括檢討和評價相關的製造文件，以及評估與指定規程偏差的部分；
- g. 授權人應確保每批產品均符合《中醫藥條例》的規定，並發出證書允許發放產品以供銷售或供應；及
- h. 須保留足夠的起始物料和產品樣本，以備日後在必要時作為檢驗之用。除非產品的包裝過大，否則應以最終包裝方式保存產品樣本。

第二章 人員

原則

建立及維持令人信納的品質保證系統，以及正確地製造和控制中成藥均取決於人。因此，製造商必須備有足夠的合資格人員，以執行有關職務。所有人員均應清楚明白其個人責任，而有關責任應以書面說明。另外，所有人員須注意與他們有關的生產質量管理規範的原則。

總則

- 2.1 製造商應有足夠數量稱職及有實踐經驗的人員。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。個別人員所承擔的責任不應過多，以免影響產品品質。
- 2.2 製造商應備有組織架構圖。各級管理人員應有特定的職務書面說明，並獲賦予足夠權力履行職務。上述人員的職務可由具備適當資歷的指定副手代為執行。執行生產質量管理規範的有關人員的職責不應有欠缺或不必要的重疊。
- 2.3 各級人員均應熟識相關的生產質量管理規範的原則，並按其需要接受入職及持續訓練，當中包括衛生教育。製造商應激勵人員積極建立和維持高品質的標準。

關鍵人員

- 2.4 關鍵人員包括製造部門主管、品質控制部門主管、產品銷售/分銷部門主管及授權人。在一般情況下，關鍵人員的職位應由全職人員擔任。製造部門及品質控制部門的主管不應互相兼任。關鍵人員的工作必要時可由副手代辦，但有關責任不能轉介副手承擔。
- 2.5 製造部門和品質控制部門的主管應具備適當的相關資歷及工作經驗。初入職的主管應在有經驗的人員指導下執行職務，以吸取工作經驗。製造部門和品質控制部門的主管應能根據科學原則，以及運用其對中成藥製造及品質控制過程中所遇到的實際問題的了解，作出獨立判斷。

- 2.6 製造部門主管應承擔下列責任：
- a. 確保產品按照適當的標準操作規程製造和貯存，以達致所需的品質；
 - b. 批准生產指令和包裝指令，包括製造過程控制，並確保嚴格執行指令；
 - c. 確保製造紀錄經指定人員評價及簽署後，才轉交品質控制部門；
 - d. 檢查製造部門、廠房及設備已獲得適當的保養；
 - e. 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；及
 - f. 確保製造人員接受入職及持續訓練，並按需要修改訓練計劃。
- 2.7 品質控制部門主管應承擔下列責任：
- a. 批准或拒絕起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品及製成品；
 - b. 評價批紀錄；
 - c. 確保進行所有必需的檢驗；
 - d. 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；
 - e. 批准及監察根據合約進行的檢驗工作；
 - f. 檢查品質控制部門、廠房及設備已獲得適當的保養；
 - g. 確保已驗證檢驗方法，以及校準品質控制設備；及
 - h. 確保品質控制人員接受入職及持續訓練，並按需要修改訓練計劃。

品質控制部門的其他責任在第八章「品質控制」中有所述明。

- 2.8 製造部門主管和品質控制部門主管應共同承擔下列有關產品品質的責任：
- a. 審批和修訂標準操作規程和文件；
 - b. 監察及控制製造環境；
 - c. 保持廠房衛生；
 - d. 驗證程序和校準檢驗設備；
 - e. 向人員提供訓練；
 - f. 批准及監察物料供應商；
 - g. 批准及監察合約製造商；
 - h. 定立及監察物料及產品的貯存條件；
 - i. 保存紀錄；
 - j. 監察生產質量管理規範的實施情況；及
 - k. 透過檢查、調查及取樣，以監察可能影響產品品質的因素。

訓練

- 2.9 製造商應根據書面計劃，向在製造區域或品質控制實驗室工作的技術、保養和清潔人員，以及其他會影響產品品質的人員，提供訓練。

- 2.10 新入職人員除了接受生產質量管理規範的理論與實踐訓練外，亦應接受切合其職務的訓練。此外，製造商應向人員提供持續訓練，並定期評估訓練效益。製造部門或品質控制部門的主管應為人員制定訓練計劃，並保存訓練紀錄。
- 2.11 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。
- 2.12 應向處理高活性、強毒性、強感染性或強致敏性物料的人員提供特殊訓練。
- 2.13 訪客或未接受訓練的人員不應進入製造區域和品質控制區域。如不可避免時，應提醒他們注意事項，尤其是個人衛生要求和穿著保護服裝的方法，並應緊密監督上述人士。
- 2.14 訓練應包括全面討論品質保證概念，以及所有能增進人員對此概念的了解及改善實行此概念的課題。

個人衛生

- 2.15 製造商應制訂個人衛生措施，當中包括人員的健康檢查、保持個人衛生和制定工作服裝的要求。
- 2.16 所有人員在受聘前和受聘期間均應接受健康檢查。從事目視檢查的人員應定期接受視力檢查。
- 2.17 在任何時間，如人員患有可能對產品品質產生不良影響的疾病或有裸露傷口時，不應處理起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品或製成品，直到病情被判定不再有影響時為止。
- 2.18 所有進入製造區域的人士應遵守個人衛生規程，包括穿上合適的清潔工作服裝。
- 2.19 人員應穿上切合其職務的清潔工作服裝、鞋套和頭罩，以保護產品免受污染。工作服裝的質料應光滑、不產生靜電，以及不會脫落纖維和微粒。工作服裝的穿著方式應該與製造環境相適應。穿過的工作服裝，如可重複使用，應貯存在有蓋的容器內等待洗滌。製造商應訂立工作服裝的清潔及滅菌規程，按相應的要求分別進行清洗和整理，並在必要時滅菌。

- 2.20 人員不得在製造區域、品質控制區域、貯存區域或其他可能影響產品品質的區域內吸煙、飲食和咀嚼，以及存放與製造程序無關的物品如植物、食物、飲品、吸煙用品及個人藥品。
- 2.21 所有人員應接受個人衛生訓練，並應高度注意個人衛生。人員在進入製造區域前應清洗雙手。製造商應張貼標語提示，提醒人員遵守有關事項。
- 2.22 人員雙手應避免直接接觸起始物料、初級包裝物料、中間產品或待包裝產品。
- 2.23 應指示和鼓勵人員向其直屬上司匯報他們認為可能嚴重影響產品品質的所有情況，包括廠房、設備或人員的因素。

第三章 廠房

原則

廠房選址、設計、施工、改造和保養須與擬進行的製造程序相適應，布局及設計必須以減低產生差錯的危險性和能有效地清潔和保養為原則，以避免交叉污染，積聚塵埃或污垢，及影響產品的品質。

總則

- 3.1 廠房所處的地點，如配合保護製造程序的措施，應能防止物料和產品受到污染。
- 3.2 廠房的設計和施工應能提供良好的衛生環境。
- 3.3 應注意廠房的保養，並確保廠房的維修保養工作不會損害產品品質。應按規程清潔廠房，並在適當時候消毒廠房。
- 3.4 應配置適當的電力供應設備、照明設備、通風設備及溫度、濕度調節設備，以免直接或間接影響製造過程及貯存期間的產品的品質，或設備的正常運作。應設有應急照明設備。
- 3.5 廠房的設計和設施應能防止昆蟲或其他動物進入。
- 3.6 廠房應有適當措施，防止未經批准的人員進入製造、貯存及品質控制區域。非在該區域工作的人員不得以該區域作為通道。

製造區域

- 3.7 中成藥製造區域應與其他藥品製造區域分開，並配置專用的製造設備和空氣淨化系統。在不可避免時，應採用有效的防護措施和進行必要的驗證，以防止產生交叉污染。不應在廠房內製造強毒性的化學品，如殺蟲劑及除草劑。
- 3.8 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。

- 3.9 廠房內的布局最好能使各製造區域按製造過程順序設置，以及製造區域的環境能符合必需的空氣潔淨度。
- 3.10 製造區域應有與製造規模相適應的空間以安置設備和物料，從而減低錯混不同產品和物料的危機，以及避免交叉污染及減少製造差錯。
- 3.11 進行藥材炮製中的蒸、炒、炙、煨等空間應與其工作規模相適應，用以安置設備和物料，從而減低錯混的危機，以及避免交叉污染及減少炮製差錯。
- 3.12 進行飲片的提取、濃縮等空間應與其工作規模相適應，用以安置設備和物料，從而減低錯混的危機，避免交叉污染及減少製造差錯。
- 3.13 應設有揀選工作台淨選藥材或飲片，工作台的表面應平整及不易產生脫落物。
- 3.14 如有起始物料、初級包裝物料、中間產品和待包裝產品暴露於製造區域，則有關區域內的表面應平整光滑無裂縫、接口嚴密、無微粒脫落，並易於清洗。在必要時應為區域進行消毒。
- 3.15 管道、燈具、風口和其他公用設施的設計和安裝位置，應避免製造難以清潔的凹陷處。這些設施應盡可能令到保養工作能在製造區域外進行。
- 3.16 排水裝置的排水口應有足夠寬度和設有防止污水回流的設備。應避免設置明渠，在不可避免時，應選用淺的明渠，以便清潔和消毒。
- 3.17 製造區域應配備適合於所製造的產品、製造程序及外部環境的空調設施(包括溫度控制，必要時包括濕度控制及空氣過濾)。這些區域在製造和非製造期間，均應定期接受環境監測，以確保其符合設計規格。
- 3.18 進行藥材炮製中的蒸、炒、炙、煨等區應設有良好的通風、除烟、除塵、降溫等設施。進行藥材篩選、切片、粉碎等區應設有有效的除塵、排風設施。
- 3.19 進行飲片的提取、濃縮等區應有良好的排風及防止污染和交叉污染等設施。提取物、濃縮物的收集處應備有提供適當空氣品質的裝置。
- 3.20 應在專用分區稱量起始物料和產品。稱量分區應配置防塵和捕塵設施。

- 3.21 包裝中成藥的分區應有合適的設計和布局，以防止錯混或交叉污染。
- 3.22 製造區域應設有足夠照明設備，尤其是進行目視檢查的地方。
- 3.23 在不損害產品的品質的情況下，製造過程控制可在製造區域內進行。

貯存區域

- 3.24 應有相適應的空間，以整齊地貯存起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品、待驗產品、合格產品、不合格產品、退回產品和回收產品。固體、液體物料應分開貯存。揮發性物料應注意避免污染其他物料。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。應設有專櫃貯存或專區存放毒性或貴重藥材。
- 3.25 貯存區域的設計和設施應能保證有良好的貯存條件。貯存區域尤其應該清潔和乾燥，並能保持適當的溫度。對溫度和濕度有特殊要求的物料及產品，應按要求貯存，並對有關環境加以監察和控制。藥材和飲片的貯存應便於養護。
- 3.26 不應在露天地方收發產品和物料。物料容器在有需要時應先清潔，方可存進貯存區域。
- 3.27 應設置專區存放待驗物料和產品，該專區應有明確標示，未經批准的人士不得內進。任何取代有形分隔的系統應能提供同等的安全性。
- 3.28 應設有專用起始物料取樣室。如不設有專用取樣室，應採用防止污染或交叉污染的方式取樣。
- 3.29 應分隔存放不合格、回收或退回的物料或產品。
- 3.30 所有毒性或易燃的物料或產品應貯存在安全和分隔的地方。
- 3.31 印刷包裝物料應按品種貯存在安全和分隔的地方。

品質控制區域

- 3.32 品質控制實驗室應與製造區域分開。進行生物、微生物或放射性同位素檢測的實驗室應彼此分開。

- 3.33 品質控制實驗室的設計和空間應與所進行的檢驗工作相適應，以免發生錯混和交叉污染。品質控制實驗室應有足夠和合適的貯存空間，以貯存樣本、中藥標本、標準品和紀錄，並在必要時提供相應的貯存條件。
- 3.34 應選用適當的建築材料建造品質控制實驗室，並設有防煙和通風設施。生物、微生物和放射性同位素檢測實驗室應設置獨立的空氣淨化系統和相關設備。
- 3.35 應存放有特殊要求的儀器在專用的儀器室內。該儀器室應設有防止電子干擾、震動、潮濕或其他外界影響的設施。

輔助區域

- 3.36 人員休息室和飲食室應與其他區域分隔。
- 3.37 應按使用人數提供足夠的更衣、貯衣、清洗和如廁設施。洗手間應與製造區域及貯存區域分隔。
- 3.38 保養工場應盡量與製造區域分隔。所有貯存在製造區域的配件和工具，均應存放在專用的房間或箱櫃內。
- 3.39 實驗動物室應與其他區域嚴格分隔，以及設有動物專用入口及空氣淨化系統。

第四章 設備

原則

設備的定位、設計、建造、改建及保養須符合擬進行的中成藥製造程序的要求。設備的布局及設計應使發生差錯的機會減至最少，並便於有效的清洗和保養，以避免交叉污染、積聚塵埃或污垢，及其他影響產品品質的因素。

總則

- 4.1 製造設備的設計、定位和保養應配合擬定用途。
- 4.2 製造設備的設計應便於定期徹底清洗。
- 4.3 應選擇合適的洗滌和清潔設備。該等設備本身和其使用方法不應成為污染源。
- 4.4 設備的安裝應使發生差錯或造成污染的機會減至最少。
- 4.5 設備的維修和保養工作不應損害產品品質。
- 4.6 製造設備不應損害產品品質。直接與起始物料、中間產品、待包裝產品或製成品接觸的製造設備表層，應以不具反應性、釋出性及吸附性的物質構成，以免影響產品品質。製造設備所用的潤滑劑、冷卻劑等不得對產品或容器造成污染。
- 4.7 品質控制設備和儀器應配合有關的檢驗方法。
- 4.8 用於產品製造和品質控制的衡器和其他測量設備，其適用範圍和精密度應符合製造程序和品質控制的要求，並定期校準。
- 4.9 應定期保養和校準測量、稱量、記錄和控制的設備及儀器，並記錄有關保養和校準工作。應在每天或使用檢驗儀器前，進行運作檢查。
- 4.10 應在設備上清楚標明校準日期、保養日期和再校準限期。
- 4.11 應定期使用適當的方法校準和檢查測量、稱量、記錄和控制設備，並記錄有關校準和檢查工作。

- 4.12 管道的設計和安裝應避免產生死角、盲管。管道的材料應無毒、耐腐蝕。應標明固定管道內的物料的名稱及流向。
- 4.13 應按規程清潔輸送製造程序用水的管道。規程應訂明製造程序用水的微生物污染的最高限度和須採取的補救措施。
- 4.14 應訂立措施以顯示設備或公用設施(例如：水或氣體供應設施)故障。應停止使用已發生故障的設備，直至修理妥當為止。應按照規程清潔製造設備，並存放設備在清潔和乾爽的環境。
- 4.15 已發生故障的設備應盡可能搬離製造區域及品質控制區域，或最低限度有明確標示，以示故障。

第五章 文件

原則

文件是品質保證系統的基礎部分，並涉及生產質量管理規範的各方面要求。建立完善的文件系統的目的在于：訂立所有物料和產品的品質標準、產品製造方法及品質控制方法；確保所有與製造業務有關的人員明確知悉如何執行工作和何時執行工作；確保授權人具有足夠的資料，以決定是否發放一批產品作銷售；以及提供資料調查一批懷疑有缺陷的產品的歷史。製造商可自行設計文件的格式，以及制定文件的用途。下述文件一般均獨立處理，但在某些情況下，也可集合處理。

總則

- 5.1 應小心設計、編訂、檢討和發布文件。
- 5.2 文件應由相關的負責人員批准、簽署和註明批准日期。未經批准，文件不得更改。
- 5.3 文件內容應清晰、有條理和易於閱讀，並清楚列明標題、類別和目的。各類文件應有便於識別其文本及類別的系統編碼和日期。文件複印本應清楚和易讀。由主文件複印工作文件時，應保證複印過程不產生任何差錯。
- 5.4 應定期檢討和修訂文件。文件修訂後，應防止廢棄的舊文件被誤用。
- 5.5 要求填寫數據的文件，應有足夠的填寫空間。填寫的數據應清楚、易讀和不易擦掉。
- 5.6 文件的任何改動均應由相關的負責人員加簽，並註明日期；改動處應可辨認原先的資料。必要時應說明改動理由。
- 5.7 製造過程期間所採取的任何行動均應記錄，以便追溯與產品製造有關的全部重要活動。應保留有關的紀錄和標準操作規程最少至產品失效日期後兩年。
- 5.8 可利用電子數據處理系統、照像或其他可靠的方式記錄數據。數據記錄工作應有詳細的標準操作規程，紀錄的準確度應加以檢查。假如文件是利用電子數據處理方式保存，應僅允許獲批准人員在電子數據處理系統輸入或修改數據。數據的修改和刪除均應有紀錄。應使用口令或其他方式限制人員進入電子數據處理系統。關鍵數據的輸入應經由另一位人員核對。採用

電子數據方式保存的批紀錄，可以通過轉錄到磁帶、微型膠卷、紙張列印或其他方式進行保護。數據在保存期內應能隨時取閱。

所需的文件

品質標準

- 5.9 應為起始物料、包裝物料和製成品訂立適當的品質標準，內容包括鑒別和其他檢驗品質的方法。在合適情況下，中間產品或待包裝產品，以及製造程序用的水、溶劑和試劑(例如：酸和鹼)也應有適當的品質標準。有關品質標準應經相關負責人員批准、簽署和註明批准日期。

起始物料和包裝物料的品質標準

- 5.10 起始物料、初級包裝物料或印刷包裝物料的品質標準，應包括以下內容(如適用)：
- 物料名稱和內部參考編號；
 - 藥典或中醫藥管理委員會轄下中藥組認可的標準的相關參考部分(如有)；及
 - 品質參數及允許的差異限度。

製造商可按情況，把以下內容附加於品質標準：

- 物料供應商和物料生產商的名稱；
- 印刷包裝物料的樣本；
- 取樣和檢驗方法或參考相關規程；
- 貯存條件和注意事項；及
- 再檢查前的最長貯存期。

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。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。

- 5.11 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。

中間產品和待包裝產品的品質標準

- 5.12 如果中間產品及待包裝產品是購入或供發送的，或中間產品的品質數據用於評價製成品，則應為中間產品及待包裝產品訂立品質標準。有關品質標準的內容應與起始物料或製成品的品質標準類似。

製成品的品質標準

5.13 製成品的品質標準應包括下列內容：

- a. 製成品名稱和參考編號(如有)；
- b. 有效成分名稱；
- c. 完整處方；
- d. 劑型和包裝詳情；
- e. 取樣和檢驗方法或參考規程；
- f. 品質參數及允許的差異限度；
- g. 貯存條件和注意事項 (如有)；及
- h. 貨架期。

總處方

5.14 應為每種產品及其批量制定總處方。

5.15 總處方應包括以下內容：

- a. 產品名稱和有關品質標準的參考編號；
- b. 產品劑型、每個劑型的含量和產品批量；
- c. 所有在生產過程中使用的起始物料(包括在過程中消失的物料)的名稱、用量及有關的參考資料；
- d. 預計的最終產量和允許的差異限度，以及中間產品的產量(如有)；
- e. 生產產品的區域和所使用的主要設備；
- f. 關鍵設備使用前的準備方法或準備方法參考。例如設備的清潔（尤其當製造商擬生產另一產品前所進行的清潔）、裝配、校準和滅菌；
- g. 生產程序的詳細說明，例如：物料的檢查、物料前處理、投放物料的次序、混合時間和溫度；
- h. 製造過程控制的指令和允許的差異限度；
- i. 必要時，待包裝產品的貯存要求(包括容器要求、貼籤和任何特殊貯存條件)；及
- j. 應遵守的特殊注意事項。

包裝指令

5.16 對每種製成品、製成品裝量和製成品類型都應有已獲正式批准的包裝指令。包裝指令一般包括以下內容：

- a. 製成品名稱；
- b. 製成品劑型、每個劑型的含量和使用方法；
- c. 以最終容器所載的數量、重量或容量而釐定的製成品裝量；
- d. 包裝一批製成品時所需的包裝物料的名稱、數量、大小和類型，以及相關包裝物料品質標準的參考編號；

- e. 在適合情況下，印刷包裝物料的式樣或複印件，以顯示批號和失效日期的位置；
- f. 特別注意事項，當中包括進行包裝工作前，應小心檢查包裝區域和包裝設備是否清理妥當；
- g. 包裝程序的陳述，當中包括任何重要的附屬程序和所使用的設備；及
- h. 取樣指令、製造過程控制的詳情和允許的差異限度。

批生產紀錄

5.17 應為每批產品保存一套批生產紀錄。批生產紀錄應按現行已獲批准的總處方的相關部分制定。批生產紀錄的製作方法，應避免抄寫錯誤。

在生產程序開始前，應檢查計劃生產程序中不必要的前批產品、文件或物料的清理情況及設備是否清潔和適合使用。

應記錄生產過程中的每項活動。當負責生產程序的人員完成記錄後，應簽署及註明日期。

批生產紀錄應包括以下內容：

- a. 產品名稱；
- b. 產品批號；
- c. 關鍵生產程序的開始日期和時間，及完成整項生產過程的日期和時間；
- d. 各生產程序的負責人員的姓名；
- e. 各關鍵生產程序的操作人員和檢查人員(如有)的姓名；
- f. 生產過程中所投放的每種起始物料(包括重新利用或再處理的物料)的批號和/或檢驗控制編號和數量；
- g. 任何相關的生產程序或活動，以及所使用的主要設備；
- h. 所進行的製造過程控制及其結果，以及製造過程控制人員的姓名；
- i. 在不同的及相關的生產程序獲得的產品數量(產量)，並對預期產量出現的重大偏差，予以評論或解釋；及
- j. 特殊問題的註釋，包括偏離總處方的詳情及其批准簽署。

批包裝紀錄

5.18 應保存每批或部分製成品的批包裝紀錄。批包裝紀錄應按包裝指令的相關部分制定。批包裝紀錄的製作方法，應避免抄寫錯誤。

在包裝程序開始前，應檢查計劃包裝程序中不必要的前批產品、文件或物料的清理情況及設備是否清潔和適合使用。

應記錄包裝過程中的每項活動。當負責包裝程序的人員完成記錄後，應簽署及註明日期。

批包裝紀錄應包括以下內容：

- a. 製成品名稱、待包裝產品的名稱、批號、數量以及製成品的計劃包裝量、實際包裝量、差額情況及批號；
- b. 進行包裝程序的日期和時間；
- c. 包裝程序負責人員的姓名；
- d. 各關鍵包裝程序的操作人員姓名；
- e. 鑒別及是否與包裝指令一致的檢查，當中包括製造過程控制的結果；
- f. 包裝程序的詳情，當中包括所使用的包裝設備及包裝線。在必要時，包括保存待包裝產品的指令或退回待包裝產品到貯存區域的紀錄；
- g. 可能時，所使用的印刷包裝物料應留樣，包括已印有批號、失效日期及附加內容的印刷包裝物料樣本；
- h. 特殊問題的註釋，包括偏離包裝指令的詳情及其批准簽署；及
- i. 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。

標準操作規程和紀錄

接收

5.19 應為起始物料、初級包裝物料或次級包裝物料的接收工作，訂立標準操作規程和作出物料接收紀錄。

5.20 物料接收紀錄應包括以下內容：

- a. 交貨單上和容器上的物料名稱；
- b. 如內部使用的物料名稱與(a)項所述不同，應註明內部使用的物料名稱和/或參考編號；
- c. 接收物料的日期；
- d. 物料供應商名稱和物料生產商名稱(如有)；
- e. 由物料供應商/生產商編配的批號或參考編號；
- f. 接收物料的總數量和容器數量；
- g. 接收物料後所編配的批號；及
- h. 任何相關的評論。(例如：物料容器的狀況)

5.21 應為起始物料、包裝物料和其他物料的內部使用標籤、待驗和貯存，訂立適當的標準操作規程。

5.22 每種儀器和設備均應有標準操作規程，此規程應存放在靠近儀器或設備的地方。

取樣

- 5.23 應訂立取樣標準操作規程。規程應規定獲批准取樣的人員、取樣方法、使用的設備及應遵守的特殊事項，以防止物料和產品污染或變質。(請參閱第八章「品質控制」)

編配批號

- 5.24 應訂立標準操作規程來說明批編碼系統，以確保每批物料、中間產品、待包裝產品或製成品均有獨一無二的批號以作識別。
- 5.25 批編碼系統應確保就每項製造程序的產品所編配的批號能互相對應。
- 5.26 批編碼系統應確保不會重複使用同一批號，這項要求適用於再處理產品的批號。
- 5.27 每次編配批號後，應在登記冊記錄編配日期、產品名稱和批量。

檢驗

- 5.28 物料及產品應有檢驗規程，闡明檢驗方法及所使用的設備。應記錄檢驗結果。(請參閱第八章「品質控制」)

其他

- 5.29 應為物料及產品訂立發放和拒收標準操作規程，也應為授權人訂立發放製成品作銷售的標準操作規程。
- 5.30 應為每批產品保存銷售紀錄，以便在必要時進行產品回收。
- 5.31 應為下列各項內容訂立標準操作規程，並對採取的措施或得到的結論作出相應的記錄，它們包括：
- 設備的裝配和驗證；
 - 檢驗儀器和校準；
 - 清理用於製造前批產品的工作間和設備，以及保養、清潔和消毒；
 - 人員項目，當中包括人員的資歷要求、訓練、工作服裝和個人衛生；
 - 環境監察；
 - 害蟲控制；
 - 投訴處理；
 - 產品回收；及
 - 退貨處理。

- 5.32 應訂立清潔規程，內容包括各級人員維持環境衛生的責任、清潔時間表、清潔方法、所使用的清潔設備和清潔劑，以及需清潔的設施和器具。該規程應嚴格執行。
- 5.33 主要和關鍵的設備應附有登記冊，以記錄驗證、校準、保養、清洗或維修等操作，記錄內容包括操作人員的簽署和操作日期。
- 5.34 應按製造程序的進行次序，記錄所使用的主要和關鍵設備，以及製造區域。

第六章 製造

原則

製造程序須按明確規程進行，並符合生產質量管理規範及中成藥製造商牌照上訂定的條件，以確保獲得品質合格的產品。

總則

- 6.1 應按照規程或指令處理物料和產品，當中包括接收、待驗、取樣、貯存、貼標籤、配製分發、生產、包裝和分銷，並在必要時記錄有關工作。
- 6.2 應檢查所有購進的物料，以保證交貨與定貨一致，在有需要時，容器應予清潔，並加以標示。
- 6.3 應記錄容器的損壞情況和其他可能嚴重影響物料品質的問題，並通知品質控制部門進行調查。
- 6.4 所有剛接收的物料和製成品應立刻貯存在待驗區，並應獲品質控制部門批准，方可發放使用或分銷。
- 6.5 接收中間產品和待包裝產品的方法應與起始物料相同。
- 6.6 所有物料和產品應在適當的環境下貯存，此貯存環境應由製造商決定。應採用按批分隔的方式貯存物料和產品及「先進先出」或「近屆期先出」的運轉原則發放物料和產品。
- 6.7 應檢查生產量及物料和產品的物料平衡是否偏離可接受的限度。
- 6.8 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。
- 6.9 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。
- 6.10 在處理乾燥物料和產品時，應採取特別措施防止塵埃的產生和散播。

- 6.11 在製造過程期間，應在製造區域、主要設備、物料容器和大體積容器上，標示正在處理或貯存的產品或物料的名稱、含量 (如有)和批號，並在合適情況下標示製造程序。
- 6.12 貼於容器、設備或製造區域的標籤應內容清晰；標籤格式應符合製造商的規定。標籤除了有文字說明外，還可印有顏色，以表示物料、設備或製造區域的狀況，例如：待驗、合格、不合格、已清潔等。
- 6.13 應檢查運載產品的管道和設備是否正確連接。
- 6.14 應避免進行一些偏離指令或規程的工作。如需進行有關工作，應先得到指定人員的書面批准，在適當時，也應徵求品質控制部門的批准。
- 6.15 未經批准的人員不得進入製造區域。
- 6.16 通常應避免在同一區域和設備製造中成藥和非中成藥。

防止製造過程中的交叉污染和細菌污染的措施

- 6.17 在製造過程中，應避免起始物料或產品被另一起始物料或產品污染。從起始物料和產品散發的塵埃、氣體、蒸氣、噴霧狀物或生物體；設備的殘留物；昆蟲侵入，以及從人員的衣服和皮膚脫落的物質等均可導致交叉污染。交叉污染的危險程度，會隨著污染物的類型及被污染產品的品種而變化。最危險的污染物是強致敏物和生物製品 (例如：活生物體、某些激素、細胞毒及其他高活性物質)。最不能受污染的產品是注射用藥、外傷用藥、大劑量和/或長期使用的中成藥。
- 6.18 應採取適當的技術或組織管理措施來防止交叉污染，例如：
- a. 採用適當的氣閘、壓力差及排氣；
 - b. 防止未經處理或處理不足的空氣回流或再循環，以免引起污染；
 - c. 當製造最不能受污染的產品時，人員應穿著保護服裝；
 - d. 由於設備的清洗不足是一種常見的交叉污染源，所以應採用已知有效的清洗和消除污染規程；
 - e. 在「密閉系統」下製造產品；
 - f. 防止藥材或飲片直接接觸地面；
 - g. 製造含有毒性藥材的產品時，應加強防止交叉污染的措施；
 - h. 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；

- i. 洗滌後的藥材或飲片不宜露天乾燥；
- j. 檢查設備有否殘留物；
- k. 訂立標籤制度，以顯示設備的潔淨狀況；
- l. 製造最不能受污染的產品的區域應定期進行微生物監察；及
- m. 使用符合品質標準的要求的製造程序用水，並定期檢驗水質和記錄檢驗結果。應根據製造程序用水系統的驗證結果，制定水質的檢驗週期。

6.19 應按照標準操作規程定期檢查防止交叉污染的措施和其有效性。

起始物料

6.20 採購起始物料是一項重要工作，此項工作應由一些對起始物料和物料供應商均有深入認識的人員擔任。起始物料應按品質標準的要求購入，供應商應能提供品質穩定的物料。

6.21 只向指定供應商或起始物料生產商採購起始物料。所採購的起始物料須附有由起始物料生產商發出的品質證書，當中須準確而詳細地列明起始物料的品質資料。中成藥製造商應和供應商協議制定起始物料的品質標準，並訂立起始物料的管理安排、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起始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起始物料，以確保其符合品質標準的要求。

6.22 每次接收起始物料時，應檢查包裝的完整性和密封性，以及定貨單和交貨單上的資料是否與物料容器上的標籤一致。

6.23 如果接收的起始物料是由不同批組成，則應每批取樣、檢驗和發放。

6.24 貯存區域內的起始物料應附有適當標籤，標籤至少包括以下內容：

- a. 起始物料名稱和內部參考編號(如有)；
- b. 供應商給予的批號及製造商給予的接收編號以作識別；
- c. 起始物料的狀況(例如：待驗、檢驗、合格及不合格)(如適用)；
- d. 起始物料的使用期限或再檢驗日期(如適用)；
- e. 量；及
- f. 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)。

如全面採用電子系統記錄起始物料的貯存資料，上述資料則無須全部在標籤上註明。

- 6.25 應按起始物料的穩定性，於檢驗規程內訂立再檢驗的頻率。
- 6.26 貯存毒性藥材或飲片、易燃易爆等物料的容器應有明顯標示。
- 6.27 應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；對已被取樣的物料應加上識別標示。
- 6.28 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。
- 6.29 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。
- 6.30 應由指定人員按既定的規程準確稱量和分發所需的起始物料，並存放於清潔和附有正確標籤的容器內。
- 6.31 應由獨立人員核對所分發的起始物料及其重量或容量，並記錄有關結果。
- 6.32 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。

生產程序：中間產品和待包裝產品

- 6.33 在開始生產程序前，應先檢查製造區域和設備是否清潔妥當，以確保沒有任何與現行生產程序無關的起始物料、產品、產品殘留物、標籤或文件。
- 6.34 中間產品和待包裝產品應貯存在合適的環境。
- 6.35 應驗證關鍵製造程序。(請參閱第七章「驗證」)
- 6.36 應進行必要的製造過程控制和環境監察，並記錄有關結果。
- 6.37 如發現實際產量明顯偏離預期產量，應記錄有關情況和進行調查。

包裝物料

- 6.38 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。

- 6.39 應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。應由指定人員按規程及包裝指令的要求準確分發包裝物料。
- 6.40 應為每批接收的初級包裝物料或印刷包裝物料，編配專用的參考編號或加上識別標記。
- 6.41 應銷毀陳舊或作廢的初級包裝物料或印刷包裝物料，並作出記錄。

包裝程序

- 6.42 在建立包裝程序時，應盡量減少發生交叉污染、錯混或錯誤代替的機會。除非採取適當的分隔措施或採用電子監察系統，否則不同產品不應在相互靠近的地方包裝。
- 6.43 在開始包裝程序前，應先檢查工作區域、包裝線、印刷機及其他設備是否清潔妥當，以確保沒有任何與現行包裝程序無關的產品、物料或文件。應按照檢查清單檢查包裝線是否已經清理，並記錄檢查結果。
- 6.44 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。
- 6.45 應在每個包裝台或包裝線上標明正在包裝的產品的名稱和批號。
- 6.46 在進行包裝程序前，應先清潔初級包裝物料。應注意避免污染物料和清除物料內的污染物，如玻璃碎片和金屬微粒。
- 6.47 應盡快替已分裝和密封的產品貼上標籤。如果不立刻貼上標籤，應訂立適當的規程，以防止錯混或錯貼標籤。
- 6.48 應檢查獨立進行或包裝程序中的打印操作(例如：打印批號、失效日期)，並記錄檢查結果。尤其應注意定時複查人手打印操作。
- 6.49 採用切割式的標籤和離開包裝線添印標籤及人手包裝的操作時應特別注意。一般來說，滾動式輸送標籤優於切割式標籤，前者可避免錯混。採用電子監察系統檢驗包裝線上的所有標籤，有助於防止錯混，但應確保電子讀碼器、標籤計數器或類似裝置正常操作。

6.50 包裝物料的印刷和模壓的文字應清楚，不易褪色或抹掉。

6.51 在包裝過程期間，應至少按照以下項目檢查產品：

- a. 包裝外觀；
- b. 包裝是否完整；
- c. 所採用的待包裝產品和包裝物料是否正確；
- d. 打印的資料(例如：批號、失效日期)是否正確；及
- e. 包裝線上的電子監察系統是否正常運作 (如有)。

從包裝線上取走的樣本不應退回包裝線。

6.52 對於在包裝過程中發生的不尋常事故，應由指定人員檢查和調查。有關產品應先得到指定人員的批准，方可重新納入包裝線。應詳細記錄有關事故。

6.53 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。

6.54 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。

製成品

6.55 製成品在最後發放前應存放於待驗區，並在製造商規定的條件下貯存。

6.56 有關就發放製成品以供銷售而所作的製成品評價和相關的文件的詳情，請參閱第八章「品質控制」。

不合格的與重新利用的物料和產品

6.57 應清楚標明不合格的物料和產品，並分隔貯存在限制區域。有關物料和產品應退回供應商、進行適當的再處理或予以銷毀。上述安排應先得到指定人員的批准，並作出記錄。

6.58 再處理不合格產品應有特殊理由。不合格產品的再處理不得對最終產品的品質有不良影響，對其可能產生的品質下降的機會須先作評估，然後才按照已確定和批准的規程進行再處理。應保存再處理產品的製造紀錄。再處理的產品應符合品質標準的要求，並給予新的批號。

- 6.59 應先得到批准才可在某個製造程序中，將符合品質要求的前幾批產品的一部分或全部混入另一批相同的產品中。這樣的重新利用工作應先評估有關程序所引致產品品質下降的機會(包括對貨架期的影響)，然後才按照已確定的規程進行。有關工作應有紀錄。
- 6.60 品質控制部門應考慮是否需增加對經再處理的製成品或含有重新利用的物料的製成品的檢驗項目。

退回產品

- 6.61 除非從市場退回的產品的品質符合要求，否則應予以銷毀。一些退回產品經過品質控制部門按照書面規程評價後，可以考慮再次出售、貼籤或混入相同產品的其他批中。進行評價時，應考慮產品的性質、特殊貯存環境要求、產品狀況及產品歷史、發放的時間等。如對退回產品的品質有懷疑，即使能收回產品的有效成分，也不得再次發放或重新利用。退回產品的處理安排應有適當的紀錄。

廢料

- 6.62 應適當和安全地貯存待棄置的廢料。應貯存毒性物料和易燃物料在分隔和緊閉的櫃內。
- 6.63 廢料不應堆存，以保持廠房衛生。廢料應存放在適當的容器中，並定期安全地送至廢物收集點。

其他事項

- 6.64 慎防滅鼠劑、殺蟲劑、煙燻消毒劑和清潔劑污染設備、起始物料、包裝物料、中間產品、待包裝產品或製成品。

第七章 驗證

原則

驗證是生產質量管理規範的基礎部分。驗證是證明任何規程、製造程序、設備、物料、活動或系統確實能達到預期結果且有文件證明的一系列活動。製造商應按照預定的方案進行驗證，並以書面報告形式記錄驗證結果和結論。驗證結果和結論應妥善保存。製造程序和規程應在驗證的基礎上建立。製造程序和規程應定期接受再驗證，以確保它們依然能達到預期的效果。應特別注意製造程序、檢驗規程和清潔規程的驗證。

總則

- 7.1 驗證應包括廠房、設施及設備安裝、運行和性能確認，以及產品驗證。
- 7.2 應對關鍵製造程序進行前瞻性或回顧性驗證。
- 7.3 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。
- 7.4 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。

第八章 品質控制

原則

品質控制涉及取樣、訂立品質標準和檢驗，配合有組織系統、制定文件和發放規程，以確保必需和相關的檢驗均已進行，從而只有品質合格的物料才可發放使用，以及只有品質合格的產品才可發放銷售或供應。品質控制不應局限於實驗室操作，而必須包括所有就產品品質而作出的決定。品質控制部門獨立於製造部門是十分重要的。

總則

- 8.1 每間領牌中成藥製造商(不包括只進行合約製造的製造商，請參閱第九章「合約製造和合約檢驗」)應設立品質控制部門。品質控制部門獨立於製造部門是基本要求。品質控制部門也應獨立於其他部門，並由一名具有適當資格和經驗的人員管理。這名管理人員負責管理一間或多間品質控制實驗室，並應有足夠的資源，以確保品質控制工作能有效和可靠地執行。
- 8.2 品質控制部門主管的主要責任已在第 2.7 節詳述。總體而言，品質控制部門還有其他職責，例如：訂立、驗證和執行所有品質控制規程、貯存標準品、評估和維持標準品的品質、確保物料和產品容器的標籤正確、監察有效成分和產品的穩定性、調查關於產品品質的投訴，以及監察環境。應根據書面規程執行上述職責，並在必要時作出記錄。
- 8.3 評估製成品時應綜合相關因素，包括製造條件、製造過程控制結果、製造(包括包裝)文件、製成品是否符合品質標準的要求和製成品的檢查。
- 8.4 品質控制人員必須有權在製造區域取樣和進行必要的調查。
- 8.5 品質控制實驗室應按照所進行的檢驗，配備適當的參考資料。
- 8.6 每份品質標準應經品質控制部門批准。起始物料、中間產品、待包裝產品和製成品的品質標準內容要求載於第 5.10 至 5.13 節。
- 8.7 品質標準可按適當的最新版藥典或中醫藥管理委員會轄下中藥組認可的標準定期修訂。

文件

- 8.8 品質控制文件應符合第五章「文件」所述的要求。品質控制部門應保存以下文件：
- a. 品質標準；
 - b. 取樣規程；
 - c. 檢驗規程和紀錄(包括檢驗工作單和/或實驗室記事簿)；
 - d. 檢驗報告和/或品質證書；
 - e. 有需要時，監察環境所得的數據；
 - f. 檢驗方法的驗證紀錄(如有)；
 - g. 儀器的校準規程和紀錄；及
 - h. 設備的保養規程和紀錄。

取樣

- 8.9 應按照已獲批准的規程進行取樣。樣本應能代表該批被取樣的物料或產品。
- 8.10 取樣指令應包括下列內容：
- a. 取樣方法和取樣計劃；
 - b. 所使用的設備；
 - c. 避免物料或產品污染或變質的應注意事項；
 - d. 取樣量；
 - e. 有需要分裝樣本的指令；
 - f. 用於普通取樣或無菌取樣的容器的類型；及
 - g. 應遵守的特殊注意事項，尤其是無菌或毒性物料的取樣。
- 8.11 取樣時應避免污染物料或產品或影響其品質。已取樣的容器應有標示，並小心密封。
- 8.12 取樣時應避免污染或錯混物料或產品，凡與物料或產品有接觸的取樣設備應已清潔。應特別小心處理某些具有特殊危險或烈性的物料或產品。
- 8.13 應清潔取樣設備，必要時在使用前後應進行消毒，並與其他實驗室設備分開存放。

- 8.14 樣本容器應標示以下資料：
- 樣本的名稱；
 - 批號；
 - 取出樣本的容器號碼；
 - 取樣人員的簽署；及
 - 取樣日期。
- 8.15 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。如果產品包裝過大，可考慮分成較小樣本貯存於合適的容器。樣本量應足夠供進行兩次或以上的全面再檢驗。
- 8.16 如有效成分的性質穩定，應為有效成分保存樣本最少至相關產品的發放銷售後兩年。其他性質穩定的起始物料(除了溶劑、氣體和水外)應保存至少兩年。如有關物料的性質不穩定，則其樣本的保存期可按相關品質標準內訂定的穩定性而縮短。樣本量應足夠供進行兩次或以上的全面再檢驗。

檢驗要求

- 8.17 檢驗規程應先在現有的設施及設備經驗證後，才可使用。
- 8.18 應按照相關的規程檢驗物料或產品。品質控制部門主管應複核有關的檢驗結果，才可作出發放或拒收物料或產品的決定。
- 8.19 檢驗紀錄應最少包括以下內容：
- 物料或產品名稱，以及劑型(如有)；
 - 物料或產品的批號，以及在合適情況下，生產商和/或供應商的名稱；
 - 參考相關品質標準和檢驗規程；
 - 檢驗結果，當中包括觀察和計算結果，以及既定的品質標準的要求(限度)；
 - 檢驗日期；
 - 檢驗人員的姓名；
 - 核對檢驗結果和計算結果的人員姓名(如適用)；及
 - 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。該名指定負責人員應在紀錄上簽署及註明簽署日期。

起始物料和包裝物料

- 8.20 品質控制部門主管在發放起始物料或包裝物料前，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。
- 8.21 應鑒別每個容器內的起始物料。(請參閱第 6.27 節)
- 8.22 對於直接入藥的藥材或飲片粉末，應進行微生物檢驗，並訂立微生物污染程度予以控制。
- 8.23 應檢驗每批接收的印刷包裝物料。(例如:標籤、說明書等等)
- 8.24 如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(請參閱第 12.7 及 12.8 節)，以確保供應商所提供的檢驗結果是可靠的，則製造商可豁免進行有關檢驗(第 8.21 節所要求的檢驗除外)。製造商應保留品質證書的正本或核證副本，品質證書須包括下列資料：
- 發出證書人士的姓名或名稱、認可人士簽名及其資格；
 - 所檢驗物料或產品的名稱和批號；
 - 品質標準和檢驗方法；及
 - 檢驗結果和檢驗日期。

製成品

- 8.25 每批製成品在發放前，製成品的檢驗結果均應符合製成品的品質標準的要求。
- 8.26 只可發放符合品質標準的要求的製成品。不合格的製成品可接受再處理，但應確保經再處理的製成品能符合品質標準的要求，然後才可發放。

製造過程控制

- 8.27 製造過程控制紀錄應保留和作為批紀錄的一部分。

審查批紀錄

- 8.28 應審查批紀錄和品質控制紀錄。如發現製造程序有偏差或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。

穩定性試驗

- 8.29 品質控制部門應評估製成品的品質和穩定性，必要時，亦應對起始物料和中間產品進行相關的評估。
- 8.30 品質控制部門應根據以相關貯存條件進行的穩定性試驗的結果，建立產品的失效日期和貨架期。
- 8.31 應訂立和實施持續穩定性試驗計劃，內容包括以下要素：
- 產品的性狀描述；
 - 產品的品質和物理特性的試驗方法和試驗參數，以及參考文獻支持有關試驗能可靠地確定產品的穩定性；
 - 應進行試驗的批的數目；
 - 每種產品的試驗進度；
 - 特殊貯存條件；
 - 留樣數量；及
 - 試驗數據摘要，包括評價和結論。
- 8.32 在產品推出市面銷售前或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。

試劑和培養基

- 8.33 應記錄所有試劑和培養基的接收或調配日期。
- 8.34 應按規程調配試劑，並貼上適當的標籤，顯示其濃度、標定因數、貨架期、重新標定的限期和貯存條件。調配試劑的人員必須在標籤上簽署及註明調配日期。
- 8.35 應使用陽性和陰性對照來驗證培養基的適用性。陽性對照的接種量應符合對靈敏度的要求。

標準品

- 8.36 標準品的標籤或附件應根據情況註明濃度、製造日期、失效日期、首次開啟日期和貯存條件。

- 8.37 可使用國際認可標準品。對於其他自行調配的標準品，應根據國際認可標準品的處理方法檢驗、發放和貯存。標準品應貯存在安全分隔的地方，並由一名指定人員負責管理。
- 8.38 只可按相關的標準使用國際認可標準品。
- 8.39 二級標準品或工作標準品應定期檢查，以保證標準化，所有二級標準品或工作標準品應使用國際認可標準品(如有)標定。
- 8.40 標準品的貯存和使用方法不得對其品質有不良影響。

第九章 合約製造和合約檢驗

原則

如製造商委託其他製造商代為製造產品，或委託檢驗機構代為檢驗物料或產品，須清楚說明和管理所委託的製造和檢驗工作，以免因委託工作雙方的誤解而影響產品、製造工作或檢驗工作的品質。委託工作雙方必須訂立一分書面合約說明雙方的職責。合約必須訂明授權人如何在發放每批產品以供銷售或發出品質證書時履行職責。

總則

- 9.1 應根據製造商向中醫藥管理委員會轄下中藥組提交的產品註冊資料，訂立合約製造和合約檢驗工作，當中包括建議的技術或其他安排的任何改變。
- 9.2 書面合約應規定合約製造和/或檢驗工作及相關的技術上的安排。
- 9.3 書面合約應訂明合約委託方有權查核合約受託方的設施。
- 9.4 合約檢驗的書面合約應規定，產品的最終發放銷售必須經合約委託方的授權人批准。

合約委託方

- 9.5 合約委託方有責任評估合約受託方是否勝任所委託的工作，並透過合約確保合約受託方依循本指引所定的生產質量管理規範原則。
- 9.6 合約委託方應提供一切所需資料予合約受託方，以便合約受託方能準確地執行所委託的工作。合約委託方應確保合約受託方完全明白所委託製造的產品、工作或檢驗工作對廠房、設備、人員、其他物料或其他產品可能造成的危害。
- 9.7 合約委託方應確保合約受託方所移交的產品和物料已符合品質標準的要求，或該產品和物料已獲得合約受託方的授權人批准發放。

合約受託方

- 9.8 合約受託方須具備足夠的知識和經驗，並提供合適的廠房、設備和能勝任工作的人員，以妥善進行所委託的工作。從事合約製造的合約受託方須領有中成藥製造商牌照。
- 9.9 合約受託方未經合約委託方的預先評估和批准前，不得將所委託的工作轉給第三方。合約受託方應確保第三方所得的製造工作和檢驗工作資料與原有的合約委託方所提供的資料相同。
- 9.10 合約受託方應防止對所委託製造和/或檢驗的產品的品質造成不良影響。

合約

- 9.11 合約委託方應與合約受託方訂立合約，規定各自在產品製造和品質控制方面的責任。應由具有藥劑技術、檢驗和生產質量管理規範知識的人員制訂合約內的技術細則。所有合約製造和合約檢驗工作須符合中醫藥管理委員會轄下中藥組的規定。
- 9.12 合約應規定合約委託方的授權人發放產品銷售的方式，以確保每批所委託製造的產品均符合中醫藥管理委員會轄下中藥組的規定。
- 9.13 合約應清楚訂明雙方的職責，包括物料的採購、檢驗和發放；進行製造及品質控制（包括製造過程控制），以及取樣和檢驗。合約檢驗應說明合約受託方是否在合約委託方的廠房取樣。
- 9.14 製造、檢驗及銷售紀錄和樣本應由合約委託方保存或利用。就用戶投訴或懷疑產品有缺陷而進行的產品品質評價應有紀錄，合約委託方必須能夠取閱有關紀錄。合約委託方亦應在處理有缺陷產品的規程或產品回收規程中，說明有關安排。
- 9.15 合約應訂明處理不合格的起始物料、中間產品、待包裝產品和製成品的方式。合約應訂明當受檢驗的產品不合格時，檢驗機構通知合約委託方的規程。

第十章 投訴

原則

製造商必須按書面規程，仔細調查所有投訴和其他有關懷疑產品有缺陷的信息。

總則

- 10.1 應指派一名人員負責處理投訴及決定應採取的行動，並指派足夠人員協助他執行有關職務。如此名人員不是授權人，則應把任何投訴、調查或產品回收事項告知授權人。
- 10.2 應訂立書面規程，說明處理懷疑產品有缺陷的投訴時應採取的行動，包括考慮回收產品。
- 10.3 應詳細記錄關於產品有缺陷的投訴，並深入調查。品質控制人員應參與有關的調查工作。
- 10.4 假如發現或懷疑一批產品有缺陷，應考慮是否檢查相關產品的其他批，以判定產品品質是否也受到影響。特別應調查那些因有缺陷而經過再處理的批。
- 10.5 在調查和評估投訴後，應在必要時採取適當的跟進行動，包括產品回收。
- 10.6 應記錄就投訴而作出的所有決定及跟進行動，並查閱相關的批紀錄。
- 10.7 應定期檢討投訴紀錄，並留意特殊或反覆發生的問題，以致需要將售出的產品回收。
- 10.8 有需要時，應將投訴資料通知相關的分銷商。
- 10.9 如發生製造事故、產品變質或其他嚴重的產品品質問題時，應通知中醫藥管理委員會轄下中藥組。

第十一章 產品回收

原則

應建立產品回收系統，以便迅速和有效地從市場收回已知或懷疑有缺陷的產品。中醫藥管理委員會轄下中藥組在必要時可指令製造商進行產品回收。

總則

- 11.1 應指派一名人員負責執行和協調產品回收工作，並根據不同的緊急情況，指派足夠人員執行產品回收工作。此名人員不得兼任銷售和市場推廣職務。如此名人員不是授權人，則應把任何產品回收事項告知授權人。
- 11.2 應訂立產品回收書面規程，並定期進行檢討和更新。透過回收系統，應能迅速收回已銷售到醫療機構、醫師和零售商等層面的產品。
- 11.3 在進行產品回收前，應通知中醫藥管理委員會轄下中藥組。
- 11.4 如進行產品回收，應把產品回收的具體安排盡快通知有關客戶和消費者。
- 11.5 在進行產品回收期間，應定期向中醫藥管理委員會轄下中藥組匯報有關回收工作的進度，包括詳細說明已銷售產品和回收產品的數量，以評估其回收工作的成效。
- 11.6 應立即通知本地、內地或海外的供應商及客戶有關回收有缺陷或懷疑有缺陷的產品的行動。
- 11.7 應立即通知產品可能被分銷到的所有國家或地區的藥物監管機構有關回收有缺陷或懷疑有缺陷的產品的行動。
- 11.8 每批產品均應有銷售紀錄，負責產品回收的人員應能迅速取得產品銷售紀錄，以便進行有效的產品回收。產品銷售紀錄應收載批發商和直接供貨的顧客資料(包括地址、辦公時間及非辦公時間的聯絡電話及/或傳真號碼、產品名稱、產品批號、銷售數量)。對於出口產品、臨床試驗樣本和醫療樣本，亦應作出同等的安排。
- 11.9 應記錄產品回收工作的進度，然後撰寫總結報告，內容包括計算已銷售產品數量和回收產品數量的一致性。

11.10 應定期評價產品回收工作的有效性。

11.11 應有指令將待處理的回收產品貯存在一個安全分隔的區域。

第十二章 自檢和品質審查

原則

自檢的目的是評價製造商在製造和品質控制方面的安排，是否符合生產質量管理規範的要求。通過自檢計劃，製造商應能查出任何未能符合生產質量管理規範要求的事項，並能就有關事項建議改進措施。製造商應定期進行自檢，另外，也要在特別情況下進行自檢，例如進行產品回收後、產品遭重複拒收，或由中醫藥管理委員會轄下中藥組委派藥劑師視察員檢查。負責自檢的小組成員應能客觀地評價製造商實施生產質量管理規範的情況。製造商應執行所有建議的改進措施。自檢應有書面規程，並有有效的跟進計劃。

自檢項目

12.1 應建立自檢的書面指令，並提出有關要求的最低和統一標準。書面指令包括就生產質量管理規範的要求而制定的調查表。調查表應至少包含以下各項：

- a. 人員；
- b. 廠房(包括人員設施)；
- c. 廠房和設備的保養；
- d. 起始物料和製成品的貯存；
- e. 設備；
- f. 製造和製造過程控制；
- g. 品質控制；
- h. 文件；
- i. 環境衛生和個人衛生；
- j. 驗證和再驗證計劃；
- k. 儀器或測量系統的校準；
- l. 產品回收規程；
- m. 投訴處理；及
- n. 標籤控制。

自檢小組

12.2 製造商管理層應成立自檢小組，由機構內具有專長和熟識生產質量管理規範的人員組成。此外，製造商也可委任機構以外的合適人士加入自檢小組。

自檢頻率

12.3 製造商可按需要訂立自檢頻率。

自檢報告

12.4 製造商每次完成自檢後應撰寫報告。報告應包括：

- a. 自檢結果；
- b. 評價和結論；及
- c. 建議的改進措施。

跟進行動

12.5 製造商管理層在有需要時，應評價自檢報告和改進措施。

品質審查

12.6 品質審查可補充自檢的不足。品質審查包括檢查和評估整個或部分品質系統，並以改進品質系統為目的。品質審查通常由機構以外的獨立專家或製造商管理層所指派的專責小組進行。品質審查的對象可以延伸至供應商和合約承辦商。(請參閱第九章「合約製造和合約檢驗」)

對供應商的審查

12.7 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。

12.8 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。

附錄 無菌中成藥

說明

本附錄不是代替本指引第一章至第十二章的內容，而是補充製造無菌中成藥時應注意的特殊事項，以減少微生物、微粒和熱原污染無菌中成藥的機會。

總則

1. 滅菌方法應以不改變藥材、飲片、中間產品、待包裝產品和中成藥的品質為原則。
2. 應在潔淨區域製造無菌產品。潔淨區域應設置氣閘，讓人員和/或物料通過進入潔淨區域。潔淨區域應保持適當的潔淨度級別，並設置有適當效能的空氣淨化系統。
3. 組件(例如：容器和蓋子)的準備工作、產品的生產程序、灌封程序和滅菌程序應在潔淨區域內的不同地點分開進行。
4. 製造無菌產品的潔淨區域，按其空氣特徵可劃分為 A、B、C 和 D 四個級別(請參閱表一)。
5. 每種無菌產品須在適當的空氣潔淨度級別環境下製造，以減少微粒或微生物污染產品或物料的機會。本附錄的第 7 至 10 節規定各種無菌產品的製造環境的最低空氣潔淨度級別要求(請參閱表二)。對於產品所暴露的潔淨區域，應確保靠近產品的地方符合表一內就微粒和浮游微生物數量的規定。對於沒有人員的潔淨區域，應確保整個區域的環境符合表一的規定。如發現潔淨區域的環境不符合規定，應進行徹底清潔，以便能符合有關規定。

表一：潔淨區域空氣潔淨度級別

潔淨度級別	微粒最大允許數 / 立方米		浮游微生物最大允許數 / 立方米
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	
A (層流空氣工作台)	3,500	無	<1
B	3,500	無	5
C	350,000	2,000	100
D	3,500,000	20,000	500

備註：

- 層流空氣工作台應能提供均一的空氣流動速度，垂直空氣流動速度大約是每秒 0.3 米，水平空氣流動速度大約是每秒 0.45 米。
- B、C 和 D 級的潔淨區域一般應有多於每小時 20 次的空氣循環，並有良好的空氣流動方式，以及配置適當高效能的空氣淨化過濾器。
- 只有檢驗大量的空氣樣本，低污染物數值才是可靠。
- 本指引各級別所顯示的微粒最大允許數大約等同於美國聯邦標準：100 級(A 和 B 級)、10,000 級 (C 級)和 100,000 級 (D 級)。
- 當進行灌封程序時，由於產品本身會產生微粒或水滴，故不須硬性規定灌封處完全符合空氣微粒數的要求。

製造無菌產品

6. 無菌產品可分為三類：(一)密封在最終容器內並通過最終滅菌程序的產品；(二)採用過濾方法除菌的產品；(三)既不能採用過濾方法除菌也不能在最終容器內滅菌，而在無菌環境下採用無菌起始物料製造的產品。製造商應按照製造程序(例如：無菌培養基灌封)的驗證結果，選擇在第 7 至 10 節所規定的空氣潔淨度級別下製造產品。

最終滅菌產品

7. 為確保溶液符合低浮游微生物量和低微粒量的要求，溶液通常應在 C 級環境下製造，以便直接過濾和滅菌。溶液也可在 D 級環境下製造，但須採取額外措施以減少污染機會，例如使用密閉系統。應在 C 級環境下的層流空氣工作台(A 級環境)進行注射劑的灌封。在最終滅菌前，其他無菌產品(例如：軟膏、乳膏、懸浮劑和乳劑)應在 C 級環境下生產和灌封。

過濾除菌產品

8. 應在 C 級環境下處理起始物料和生產溶液。有關工作也可在 D 級環境下進行，但須採取額外措施以減少污染機會，例如在過濾除菌前使用密閉系統處理溶液。溶液經過濾除菌後，應在 B 級環境中的局部 A 級環境或 C 級環境中的局部 B 級環境下處理及灌封。

在無菌環境下採用無菌起始物料製造的無菌產品

9. 應在 B 級環境中的局部 A 級環境或 C 級環境中的局部 B 級環境處理起始物料和製造產品。

密閉系統

10. 使用密閉系統和自動化設備製造無菌產品能減少人為干擾，從而確保產品的無菌狀況。當採用此系統和設備時，此附錄內的建議仍然適用，特別是那些關於空氣品質及監察的建議，並應適當說明「工作台」和「環境」兩詞。

表二：製造無菌產品及相應的製造環境

製造程序	製造環境
<p>(1) <u>最終滅菌產品</u></p> <p>(a) 製造溶液</p> <p>(b) 灌封注射劑</p> <p>(c) 其他無菌產品(例如：軟膏、乳膏、懸浮劑和乳劑)的生產和灌封</p>	<p>C 級</p> <p>或</p> <p>當採取額外措施以減少污染機會(例如：使用密閉系統)，則 D 級</p> <p>C 級中的 A 級工作台</p> <p>C 級</p>
<p>(2) <u>過濾除菌產品</u></p> <p>(a) 處理起始物料和生產溶液</p> <p>(b) 過濾除菌後處理及灌封產品</p>	<p>C 級</p> <p>或</p> <p>當採取額外措施以減少污染機會(例如：使用密閉系統)，則 D 級</p> <p>B 級中的局部 A 級</p> <p>或</p> <p>C 級中的局部 B 級</p>
<p>(3) <u>在無菌環境下採用無菌起始物料製造的無菌產品</u></p> <p>處理起始物料和製造產品</p>	<p>B 級中的局部 A 級</p> <p>或</p> <p>C 級中的局部 B 級</p>

人員

11. 潔淨區域的人數應減至最低限度，尤其是當進行無菌製造程序時。應盡量遠離潔淨區域外進行檢查和品質控制工作。
12. 所有在潔淨區域工作的人員(包括清潔和保養人員)應定期接受衛生和微生物學基礎知識、製造無菌產品的正確方法等訓練。對需要進入潔淨區域而沒有接受過訓練的外來人士(例如：廠房或設備保養承辦商的工作人員)，應特別小心監督他們。

13. 從事處理與當前製造的產品無關的動物組織或微生物培養基的人員，不應進入潔淨區域。如需進入，則應遵守嚴格及明確規定的除污染規程。
14. 人員必須保持高標準的個人衛生和潔淨區域清潔。從事無菌產品製造的人員應指示報告任何可能導致大量污染物或不正常類別污染物脫落的情況，以及應定期接受健康檢查。應指派一名稱職的人員處理由人員引發的微生物污染危機。
15. 人員不得把室外服裝和鞋帶進潔淨區域。人員進入更衣室前，應已穿著由製造商提供的標準防護服裝。人員應按照規程更衣和清洗。
16. 人員在潔淨區域內不應佩戴手錶和飾物，並不得使用可脫落微粒的化妝品。
17. 潔淨工作服裝的式樣和品質應與製造程序和潔淨區域的要求相適應，其穿著方式應能保護產品免受污染。
18. 潔淨工作服裝應和工作區域的空氣潔淨度級別要求相適應：
 - D 級：應包蓋頭髮和鬍鬚(如有)。應穿著普通的防護服裝和適當的鞋或鞋套，並應採取適當的措施防止污染物流入潔淨區域。
 - C 級：應包蓋頭髮和鬍鬚(如有)。應穿著具有高領、袖口扎緊的單件或套裝服裝和適當的鞋或鞋套。該服裝不應脫落纖維或微粒。
 - B 級：應穿戴頭罩並將其下端塞進衣領內以包蓋頭髮和鬍鬚(如有)。應配戴口鼻罩防止散發飛沫。應穿戴無菌和無粉末的橡膠或塑料手套，並將服裝的袖口塞入手套內。應穿著已滅菌或消毒的鞋，並將褲腳塞入鞋內。該服裝不應脫落纖維或微粒，並應能滯留人體脫落的微粒。
19. 在 B 級潔淨區域工作的每位人員應就每次工作時段換上一套清潔和已滅菌的潔淨工作服裝，或經監察結果認可後，至少每天更換一套潔淨工作服裝。進行製造程序期間，人員應定期消毒手套，並就每次工作時段更換手套和口罩。在必要時，可穿著用完即棄的潔淨工作服裝。
20. 在 D 級以上的潔淨區域穿著的潔淨工作服裝應在潔淨區域內洗熨。洗熨潔淨工作服裝的方式不應帶入額外可脫落的微粒污染物。應設置專用設施洗熨有關服裝。由於不適當洗熨或滅菌而損壞服裝可增加脫落微粒的機會，所以應按照標準操作規程洗熨和為有關服裝滅菌。

潔淨區域

21. 潔淨區域的設計應盡量能防止不必要的人員進入。B 級潔淨區域的設計應能讓人員從區域之外觀察製造程序。
22. 應考慮在進行關鍵灌封程序的潔淨區域(例如：A 級灌封區域)設置有形分隔，以防止不必要的人員進入。
23. 潔淨區域的所有暴露表面應平整光滑、不能滲透和無裂縫，並能耐受重複清洗和消毒，以減少脫落或積聚微粒或微生物的機會。
24. 潔淨區域內不應有難於清潔的部位，並應減少設置壁架、擱架、櫃和設備，以便於清潔和減少塵埃積聚。潔淨區域內的門應便於清潔。因為滑動門有不易清潔的部位，所以不應使用。
25. 應密封潔淨區域的頂蓬接口，以免污染物流入。
26. 管道的安裝不應產生不易清潔的部位。
27. 應盡量避免在潔淨區域內設置洗滌槽和排水口。絕不應在進行無菌製造程序的潔淨區域設有上述裝置。洗滌槽和排水口的設計、位置和保養應避免引起微生物污染，應配置易於清潔的隔氣彎管和空氣閘以能有效地防止污水倒流。任何樓面的渠道應是明渠和易於清洗，其與區域外的排水道相連的方式應能防止微生物進入。
28. 更衣室應設有氣閘以分隔不同的更衣階段，從而減少微生物和微粒污染防護服裝的機會。更衣室應被已過濾的空氣有效地沖洗，並可設有不同更衣室以供人員進出潔淨區域。洗手設施應只設在更衣室，而不應設在進行無菌製造程序的區域。
29. 氣閘內的門不應在同一時間內開啟。氣閘應設有互鎖系統和視覺和/或聽覺警報系統，以防止在同一時間內能開啟多於一扇門。
30. 空氣淨化系統應能確保潔淨區域相對其周圍區域保持正壓，以及能供應空氣有效地沖洗潔淨區域。存放產品和已清潔組件的暴露環境應有特別保護措施，以防止有關產品和組件受到污染。當處理強污染性或強毒性物料時，應調節空氣淨化系統和相對壓差，並在有關工作區域設置去除污染的設施和排放空氣的過濾器。

31. 應確保空氣流動模式不會引起污染，例如微粒從人員、製造程序和設備散發到製造最不能受污染的產品的區域。
32. 應設置警報系統以顯示空氣淨化系統故障。壓差指示器應安裝在需要測定壓差的兩個相鄰潔淨區域之間，並應定時記錄壓差。

設備

33. 除非輸送帶配有裝置持續地進行滅菌(例如：滅菌隧道)，否則輸送帶不應連接 B 級潔淨區域和其他較低空氣潔淨度級別的區域。
34. 設備和公用設施的設計和安裝應使其操作、保養和維修工作不須在潔淨區域內進行。如有需要，有關設備在重新裝配後應經過滅菌。
35. 如在潔淨區域內進行設備保養工作，則應使用已清潔和消毒的工具。如進行保養工作期間，有關人員未能保持區域所要求的潔淨度和/或無菌標準，則在製造程序開始前，應先清潔和在有關區域進行消毒。
36. 製造程序用水系統的設計、安裝和保養，應確保能提供適當品質的製造程序用水。應按照製造程序用水系統的預設能力操作。製造程序用水的處理、貯存和輸送方式應能防止微生物滋生，例如保持製造程序用水於 80°C 或不高於 4°C 的條件下在系統內循環。
37. 應為所有設備，包括滅菌設備、空氣淨化系統和製造程序用水系統(包括蒸餾器)制訂保養計劃和驗證計劃。完成設備保養工作後，這些設備應有書面的使用批准。

環境衛生

38. 潔淨區域內的環境衛生是非常重要的。應按照獲品質控制部門批准的清潔計劃經常地和徹底地清潔潔淨區域。如使用消毒劑，應使用多於一種消毒劑及定期交替使用，並定期監察消毒效果，以防止產生耐藥菌株。由於紫外射線的消毒能力有限，所以不能代替消毒劑。
39. 應監察消毒劑或清潔劑是否受到微生物污染。已稀釋的消毒劑和清潔劑應保存於已清潔的容器中，除非有關已稀釋的消毒劑和清潔劑已經滅菌，否則不應長時間存放。不應添裝半滿的容器。
40. 煙燻消毒方法可用於減少潔淨區域內不易接觸部位的微生物污染。

41. 在製造過程中，應定時監察潔淨區域內的空氣和表面的微生物數量。當進行無菌製造程序時，應增加監察次數，以確保潔淨區域的環境符合要求。在考慮發放產品時，應參閱上述的監察結果。應定期評價潔淨區域空氣的微粒品質。在沒有製造程序時，在某些情況下也需要進行監察，例如在完成系統驗證、潔淨區域的清潔和煙燻消毒後。

製造程序

42. 應在製造過程期間(包括滅菌前的程序)採取防護措施，以減少污染機會。
43. 含有活微生物的製劑，不應在用於製造中成藥的區域生產或灌封，但滅活或提取的疫苗經滅活驗證和清潔驗證後，可以與其他無菌中成藥在相同的潔淨區域內灌封。
44. 使用無菌培養基灌封(「肉湯灌封」)來模擬無菌製造程序是驗證整體無菌製造程序的一項重要部分。模擬無菌製造程序時，應確保符合下列要求：
- 應盡量與實際製造程序相近，例如：製造程序的複雜程度、工作人員的數目和完成製造程序所需的時間；
 - 所選擇的無菌培養基應能促進多種微生物的生長，當中包括灌封環境中預期常被發現的微生物；
 - 應進行多次的無菌培養基灌封以確保能測出低程度的污染。應以無微生物生長為合格標準。如發現多於0.1%的灌封培養基被微生物污染，則應評為不合格。應調查任何的微生物污染來源。

應定期進行無菌培養基灌封。當改動潔淨區域、設備或無菌製造程序時，應進行再驗證。

45. 應小心進行驗證，以免對製造程序產生不良影響。
46. 應定期對水源、製造程序用水系統和製造程序用水進行化學物、內毒素和其他生物污染物監察，以確保製造程序用水符合品質標準的要求。應保存監察結果的紀錄和所採取的任何行動的紀錄。
47. 應控制人員在潔淨區域內的活動(特別是在無菌製造過程期間的活動)，以免因過度劇烈的活動而引起過量微粒和生物體脫落。由於人員在潔淨區域內須穿著潔淨工作服裝，潔淨區域的溫度和濕度不應太高，以免引起不適。

48. 待滅菌的起始物料不應有嚴重的微生物污染，應在起始物料的品質標準內訂定微生物污染的可接受限度。在滅菌前，應檢驗待滅菌的起始物料的微生物污染狀況。
49. 應避免在潔淨區域內使用會脫落纖維的容器和物料。在無菌製造過程期間，絕不應使用上述的容器和物料。
50. 應小心保管已經過最後清潔的組件、待包裝產品容器和設備，避免使其再受污染。應訂立措施以顯示有關組件、待包裝產品容器和設備的狀態。
51. 應盡量縮短組件、待包裝產品容器和設備的清潔、乾燥與滅菌之間的待置時間，以及滅菌後和使用之間的待置時間。有關的待置時間應因應已驗證的貯存環境而作出規定。
52. 應盡量縮短溶液製造和滅菌或過濾除菌之間的待置時間。應根據每種產品的成分和指定的貯存方法，規定最長的待置時間。
53. 應使用已淨化的氣體沖洗溶液或覆蓋產品。
54. 待滅菌產品不應有嚴重的微生物污染，應規定即將滅菌的產品的微生物污染可接受限度。這和所採用的滅菌方法的效率和熱原污染的機會有關。所有液體產品，特別是大容量輸液，應盡量於過濾除菌後立即灌封。當灌封水溶液到密封容器時，應保護其減壓出口，例如使用疏水性微生物空氣過濾器。
55. 無菌製造程序所使用的組件、待包裝產品容器、設備和其他物品應經過滅菌，並應盡量通過雙端滅菌設備進入潔淨區域，以避免污染潔淨區域或物品。在某些情況下，可採取其他措施以達到相同的效果，例如三重包蓋物品。
56. 應驗證新製造程序的成效，其後也應定期進行再驗證。如製造程序或設備有明顯改變，則應接受再驗證。

滅菌

57. 所有滅菌程序須接受驗證，特別是當所採用的滅菌方法不是標準方法或待滅菌的產品不是單一水溶液或單一油溶液。

58. 滅菌的方法有：濕熱滅菌法、乾熱滅菌法、環氧乙烷滅菌法(或使用其他適當的氣體滅菌劑滅菌)、過濾除菌後並隨即進行無菌灌封、電離射線照射(除非已經過徹底驗證，否則不能使用紫外射線)。每種方法都具有特定的用途和局限性。只要情況許可，應選擇加熱滅菌方法。
59. 應盡量選擇能有效地進行乾熱、濕熱或其他方法滅菌的設備。
60. 在採用任何滅菌程序前，應驗證滅菌程序和產品的相適應性，以及滅菌程序是否能使每種類型裝載物的所有部位均達到預期的滅菌效果。應最少每年進行一次上述的驗證。如設備有顯著變動，則應接受再驗證。應記錄所有驗證結果。
61. 生物指示劑只應作為監察滅菌程序的附加措施。當使用生物指示劑時，應採取嚴格措施，以免微生物從指示劑傳入產品造成污染。
62. 應制訂措施以清楚辨別已滅菌和未滅菌的產品。應在運載產品或組件的籃、盤或其他運載器清楚標示物品名稱、批號和滅菌狀態。可使用高壓滅菌設備記錄帶等指示器以顯示一批(或亞批)產品是否已經過滅菌處理，但有關指示器不能可靠地顯示該產品是否已達到無菌狀態。
63. 應記錄每次滅菌程序。評估滅菌紀錄應作為發放產品規程的其中一項程序。

加熱滅菌

64. 應使用有適當精確度和準確度的設備記錄加熱滅菌週期，例如在有適當標度的時間/溫度圖表上記錄滅菌溫度。記錄溫度時，應將溫度探針放在滅菌物品或滅菌倉內最冷位置。該位置是透過驗證而確定的。最好能在同一位置放置另一獨立溫度探針，以核對溫度。有關時間/溫度圖表或其複印本應和批紀錄一起保存。可採用化學或生物指示劑監察溫度，但有關指示劑不能取代溫度探針。
65. 在開始計算滅菌時間前，須提供足夠時間使全部滅菌物品達到所要求的溫度。應為每種滅菌物品訂立所需的時間。
66. 在加熱滅菌週期的冷卻階段，應採取措施防止已滅菌的產品受到污染。與產品接觸的冷卻氣體或液體應先經過滅菌。

濕熱滅菌法

67. 濕熱滅菌法適用於可濕水產品或物料和水溶液。應使用溫度和壓力指標來監察濕熱滅菌程序。溫度記錄裝置應獨立於溫度控制裝置，另應設置獨立的溫度指示器。在滅菌週期內，應定時按照時間/溫度圖表核對溫度指示器的讀數。如滅菌倉的底部設有排水口，在滅菌週期內應記錄有關位置的溫度。如滅菌週期包括真空階段，應定期對滅菌設備進行漏氣檢驗。
68. 除非待滅菌產品密封在容器內，否則應使用容許空氣透出和蒸氣滲入，但能保護產品在滅菌後免受污染的物料包蓋有關產品。所有產品應能在要求的時間內接觸到所要求溫度的水或飽和蒸氣。
69. 應採取措施以確保蒸氣的品質適用於滅菌程序，以及其附加物的含量不會污染產品或設備。

乾熱滅菌法

70. 乾熱滅菌程序應包括滅菌倉內的空氣循環和保持滅菌倉正壓，以防止未經滅菌的空氣流入。如需要供應空氣，滅菌倉內的空氣應已過濾除菌。如使用乾熱滅菌法除去熱原，應在相關驗證工作中加入內毒素檢驗項目。

射線照射滅菌法

71. 射線照射滅菌法主要適用於熱敏感性的物料和產品。由於中成藥和一些包裝物料可能對射線敏感，因此在使用這個方法前，必須經實驗證實射線不會對產品造成不良影響。紫外射線照射不容許作為最終滅菌的方法。
72. 在射線照射滅菌過程期間，應使用免受劑量率影響的劑量計，以測量產品或物料所接受的射線劑量。應採用足夠數目的劑量計，並以相互接近的方式分布在滅菌物品，以確保經常有一個劑量計在滅菌倉內。如使用塑膠劑量計，則應在校準時限內使用。當劑量計吸收射線後，應盡快讀取其吸收值。
73. 生物指示劑只可作為附加的監察措施。可使用射線敏感顏色碟以識別物品是否已接受射線照射，但是不能表明滅菌是否已成功。所得的資料應記錄在批紀錄內。
74. 驗證規程應確保已考慮包裝密度的變化對於滅菌效能的影響。

75. 物料或產品處理規程應能防止已接受射線照射和未接受射線照射的物料或產品互相錯混。每個物料或產品包裝應附有射線敏感顏色碟，以顯示有關物料或產品是否已接受射線照射。
76. 應在預定的時間內完成射線的總劑量照射。
77. 如射線照射滅菌程序是由合約承辦商進行，製造商須確保有關滅菌程序已符合上述要求，並已通過驗證。製造商應列明射線照射設備操作員的責任。(例如：使用準確的射線劑量)。

環氧乙烷滅菌法

78. 在某些情況下，其他氣體和煙燻劑可用於滅菌。只有當不能使用其他滅菌方法時，才可使用環氧乙烷滅菌法。驗證滅菌程序時，應能顯示環氧乙烷不會損害產品或物料，以及所採用的排氣條件和時間能把殘留在產品或物料的氣體和反應物清除至規定的可接受的限度。應在產品或物料的品質標準上訂立有關的限度。
79. 由於環氧乙烷滅菌法的重點是氣體與微生物細胞直接發生作用，所以應採取措施，以免微生物閉藏於物料內(例如：結晶或乾蛋白質)。包裝物料的性質和數量可嚴重影響滅菌程序的效能。
80. 在進行環氧乙烷滅菌前，應待置產品或物料於滅菌程序所要求的濕度和溫度以達致平衡狀況，並應盡量縮短待置時間。
81. 應使用合適的生物指示劑監察每次滅菌週期。生物指示劑應分布在滅菌物品各處。所得的資料應記錄在批紀錄內。應按照生物指示劑生產商的指示貯存和使用生物指示劑。應使用陽性對照檢查生物指示劑的效能。
82. 對於每次滅菌週期，應記錄完成週期的時間、滅菌倉內的壓力、溫度和濕度，以及氣體的濃度。應以圖表方式記錄整個週期的壓力和溫度。有關紀錄應和批紀錄一起保存。
83. 完成滅菌週期後，應放置滅菌物品於受控制及空氣流通的環境，以散發殘留氣體和反應物到指定程度。應驗證有關規程。

過濾除菌法

84. 產品應盡可能在最終容器內滅菌，最好採用加熱滅菌法。對於不能在最終容器內滅菌的液體和溶液，可使用孔徑聲稱為 $0.22\ \mu\text{m}$ (或更小) 的無菌過濾器或至少具有同等除菌效果的無菌過濾器進行過濾除菌，並灌封入已滅菌的容器內。此種過濾器只能除去細菌和霉菌，但不能除去所有病毒或支原體，故應考慮對有關產品進行適當的加熱處理以加強滅菌效果。
85. 鑒於過濾除菌法較其他滅菌方法潛在額外的危險，灌封產品前應使用雙層過濾器除菌或使用另一過濾器進行第二次過濾除菌。最終過濾除菌應靠近灌封處進行。
86. 不應使用會脫落纖維的過濾器，含有石棉的過濾器絕對不能使用。
87. 應使用適當方法檢查過濾器的完整性，例如在過濾器使用前後進行氣泡點測試。驗證過濾程序時，應測出過濾一定容量溶液的時間和過濾器之間的壓差。如發現有任何重大差異，應予注意並進行調查。過濾器完整性的檢驗結果應記錄於批紀錄內。
88. 每個過濾器不應使用多於一個工作天。如須延長過濾器的使用時間，應進行驗證。
89. 過濾器不應吸附產品成分或釋放異物，以免影響產品品質。

無菌產品的容器

90. 應按照適當和已驗證的方法密封產品，並按照適當的規程檢查產品樣本是否已密封。
91. 應定期對真空密封的產品進行取樣，並在經過適當的預定時間後，進行真空度檢驗。
92. 應對每個注射產品進行澄明度檢查。如用目視檢查，則應在適當照明度的環境和背景下進行。檢查員應定期接受視力檢查(可戴眼鏡接受檢查)，製造商應在進行目視檢查工作期間給予檢查員適當的休息。如採用其他方法和設備檢查產品的澄明度，則應驗證有關方法和定時檢查設備的性能。
93. 不得使用曾與產品直接接觸的回收初級包裝物料。

品質控制

94. 製成品的無菌檢驗只可作為一系列保證產品無菌狀態措施中的最後一環。檢驗結果應結合環境監察紀錄及批紀錄作出結論。
95. 如一批產品不能通過最初的無菌檢驗，應調查有關產品的微生物類別、環境監察紀錄和相關的批紀錄，以顯示最初檢驗的結果無效，否則不應根據再檢驗的結果發放有關產品。
96. 用於無菌檢驗的樣本應能代表整批產品，尤其應注意在最容易受到污染的那些位置取樣，例如：
 - a. 對於無菌灌封產品，樣本應包括一批中最初與最後灌封的產品，以及灌封工作中斷後灌封的產品；
 - b. 對於已在最終容器中加熱滅菌的產品，應從滅菌物品的最冷位置取樣。
97. 對於注射劑，應按照藥典的方法檢驗製造程序用水、中間產品和製成品的內毒素。檢驗方法應已經過驗證。如樣本不能通過檢驗，應調查其原因，並採取適當的補救措施。