第 32/ISAF/2022 號批示

藥物監督管理局局長根據第 35/2021 號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項及第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第七十七條第三款的規定，作出本批示。

一、核准《醫院製劑的生產質量管理條件及技術要求》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

二、因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。

三、本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年四月十三日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件

（第一款所指者）

醫院製劑的生產質量管理條件及技術要求

1. 本技術性指示所指的醫院製劑是指醫院按臨床需要而自行或委託中藥製藥廠配製，並向特定類型的病者供應的中成藥。本技術性指示旨在規範申請在澳門特別行政區配製和調劑使用醫院製劑，以及進行相關的審批和監測管理。

2. 醫院製劑的中成藥劑型包括但不限於：

   2.1 由中藥飲片經粉碎或僅經水或油提取製成的固體（丸劑、散劑、丹劑、錠劑等）、半固體（膏滋、膏藥等）和液體（湯劑等）傳統劑型；

   2.2 由中藥飲片經水提取製成的顆粒劑以及由中藥飲片經粉碎後製成的膠囊劑；

   2.3 由中藥飲片用傳統方法提取製成的酒劑、酊劑。

3. 醫院製劑的生產須符合載於附錄一的生產要求。

4. 醫院製劑的技術資料編寫要求載於附錄二。

5. 醫院製劑的批准

   符合附錄一及附錄二要求的醫院製劑方可獲批准使用。倘對已獲批准的醫院製劑作任何資料更改，須重新申請。

6. 醫院製劑的調劑使用

   6.1 不得擅自將醫院製劑提供給其他醫療機構使用。

   6.2 倘醫院製劑須在醫院間調劑使用，使用該醫院製劑的其他醫院須向藥物監督管理局提出申請，說明理由、期限、數量及範圍，並提供有關資料，藥物監督管理局審批同意後方可調劑使用。

附錄一

醫院製劑生產質量管理要求

1. 架構與人員

1.1 醫院製劑配製應在藥劑部門設製劑室、藥檢室和質量管理組織。架構與崗位人員的職責應明確，並配備具有相應資格及相應數量的專業技術人員。

1.2 製劑室和藥檢室的負責人應具有大專以上藥學或相關專業學歷，具有相應管理的實踐經驗，有對工作中出現的問題作出正確判斷和處理的能力。

1.3 製劑室和藥檢室的負責人不得互相兼任。

1.4 從事製劑配製操作及藥檢人員，應經專業技術培訓，具有基礎理論知識和實際操作技能。

1.5 凡有特殊要求的製劑配製操作和藥檢人員還應經相應的專業技術培訓。

1.6 凡從事製劑配製工作的所有人員均應熟悉本要求，並應通過本要求的培訓與考核。

2. 場所與設施

2.1 為保證製劑質量，製劑室要遠離各種污染源。周圍的地面、路面、植被等不應對製劑配製過程造成污染。

2.2 製劑室應有防止污染、昆蟲和其他動物進入的有效設施。

2.3 製劑室的面積必須與所配製的製劑劑型和規模相適應，並應設工作人員更衣室。

2.4 各工作間應按製劑工序和空氣潔淨級別要求合理佈局。一般區和潔淨區分開；配製、分裝與貼籤、包裝分開；內服製劑與外用製劑分開；無菌製劑與其他製劑分開。

2.5 各種製劑應根據劑型的需要，工序合理銜接，設置不同的操作間，按工序劃分操作崗位。

2.6 製劑室應具有與所配製劑相適應的物料、製成品等倉庫，並有空氣調節及

空氣循環等設施。

2.7 中藥材的前處理、提取、濃縮等必須與其後續工序嚴格分開，並應有有效的除塵、排風設施。

2.8 製劑室在設計和施工時，應考慮使用時便於進行清潔工作。潔淨室的內表面應平整光滑，無裂縫、接口嚴密，無顆粒物脫落並能耐受清洗和消毒。牆壁與地面等交界處宜成弧形或採取其他措施，以減少積塵和便於清潔。

2.9 潔淨室內各種管道、燈具、風口以及其他公用設施在設計和安裝時應避免出現不易清潔的部位。

2.10 根據製劑工藝要求，劃分空氣潔淨級別（表 I、表 II）。潔淨室（區）內空氣的微生物數和塵粒數應符合規定，應定期檢測並記錄。

表 I）醫藥潔淨室空氣潔淨級別

潔淨級別	懸浮粒子最大允許數（個/m^3）			
	靜態		動態	
	≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
A 級	3520	20	3520	20
B 級	3520	29	352000	2900
C 級	352000	2900	3520000	29000
D 級	3520000	29000	不作規定	不作規定

表 II）醫藥潔淨室環境微生物監測

潔淨級別	浮游菌 cfu/m^3	沉降菌（ϕ90mm）cfu/4 小時	表面微生物	
			接觸（ϕ55mm）cfu/碟	五指手套 cfu/手套
A 級	<1	<1	<1	<1
B 級	10	5	5	5
C 級	100	50	25	—
D 級	200	100	50	—

2.11 潔淨室（區）應有足夠照度。

2.12 潔淨室的窗戶、技術夾層及進入室內的管道、風口、燈具與牆壁或頂棚的連接部位均應密封。

2.13 潔淨室（區）應維持一定的正壓，並送入一定比例的新風。

2.14 潔淨室（區）內安裝的水池、地漏的位置應適宜，不得對製劑造成污染。A 級潔淨區內不得設地漏。

2.15 實驗動物房應遠離製劑室。

3. 設備

3.1 設備的選型、安裝應符合製劑配製要求，易於清洗、消毒或滅菌，便於操作、維修和保養，並能防止差錯和減少污染。

3.2 純化水、注射用水的製備、儲存和分配應能防止微生物的滋生和污染。儲罐和輸送管道所用材料應無毒、耐腐蝕，管道的設計和安裝應避免死角、盲管。

3.3 與產品直接接觸的設備表面應光潔、平整、易清洗或消毒、耐腐蝕；不與產品發生化學變化和吸附產品。設備所用的潤滑劑、冷卻劑等不得對產品和容器造成污染。

3.4 製劑配製和檢驗應有與所配製製劑品種相適應的設備、設施與儀器。

3.5 用於製劑配製和檢驗的儀器、儀錶、量具、衡器等其適用範圍和精密度應符合製劑配製和檢驗的要求，應定期校驗、維護，再校驗日期應予標貼在儀器上。校驗紀錄應至少保存三年。

3.6 建立設備管理的各項規章制度，制定標準操作規程。設備應由專人管理，定期維護、保養，並作好紀錄。

4. 物料

4.1 製劑配製所用物料的購入、儲存、發放與使用等應制定管理制度。

4.2 製劑配製所用的物料應符合經批准的質量標準及要求，不得對製劑質量

產生不良影響。

4.3 製劑配製所用的中藥材、中藥飲片及中藥提取物應按經批准的質量標準及要求購入，合理儲存與保管。

4.4 各種物料要嚴格管理。合格物料、待驗物料及不合格物料應分別存放，並有易於識別的明顯標誌。不合格的物料，應及時處理。

4.5 各種物料應按其性能與用途合理存放。對溫度、濕度等有特殊要求的物料，應按規定條件儲存。揮發性物料的存放，應注意避免污染其他物料。各種物料不得露天存放。

4.6 物料應按規定的使用期限儲存，儲存期內如有特殊情況應及時檢驗。

4.7 製劑的包裝、標籤及說明書必須與藥物監督管理局批准的內容、式樣及文字一致，不得隨意更改；應專櫃存放，專人保管，不得流失。

5. 衛生

5.1 製劑室應有防止污染的衛生措施和衛生管理制度，並由專人負責。

5.2 配製間不得存放與配製無關的物品。配製中的廢棄物應及時處理。

5.3 更衣室及廁所的設置不得對潔淨室（區）產生不良影響。

5.4 配製間和製劑設備、容器等應有清潔規程，內容包括：清潔方法、程序、間隔時間、使用清潔劑或消毒劑、清潔工具的清潔方法和存放地點等。

5.5 潔淨室（區）應定期消毒。使用的消毒劑不得對設備、物料和製成品產生污染。消毒劑品種應定期更換，防止產生耐藥菌株。

5.6 工作服的選材、式樣及穿戴方式應與配製操作和潔淨級別要求相適應。

5.7 潔淨室工作服的質地應光滑、不產生靜電、不脫落纖維和顆粒性物質。無菌工作服必須包蓋全部頭髮、鬍鬚及腳部，並能阻留人體脫落物並不得混穿。

5.8 不同潔淨級別房間使用的工作服應分別定期清洗、整理，必要時應消毒或

滅菌。洗滌時不應帶入附加的顆粒物質。

5.9 潔淨室（區）僅限於在該室的配製人員和經批准的人員進入。

5.10 進入潔淨室(區)的人員不得化妝和佩戴飾物，不得裸手直接接觸藥品。

5.11 配製人員應有健康檔案，並每年至少體檢一次。傳染病、皮膚病患者和體表有傷口者不得從事製劑配製工作。

6. 文件

6.1 製劑室應有藥物監督管理局有關製劑品種的批准文件。

6.2 醫院製劑室應有配製管理、質量管理的各項制度和紀錄。

6.2.1 製劑室操作間、設施和設備的使用、維護、保養等制度和紀錄；

6.2.2 物料的驗收、配製操作、檢驗、發放、製成品分發和使用部門及患者的反饋、投訴等制度和紀錄；

6.2.3 配製返工、不合格品管理、物料退庫、報損、特殊情況處理等制度和紀錄；

6.2.4 留樣觀察制度和紀錄；

6.2.5 製劑室內外環境、設備、人員等衛生管理制度和紀錄；

6.2.6 醫院製劑的管理要求和專業技術培訓的制度和紀錄。

6.3 製劑配製管理文件主要有：

6.3.1 配製規程和標準操作規程

配製規程包括：製劑名稱、劑型、處方、配製工藝的操作要求，原（輔）料、中間產品、製成品的質量標準和技術參數及儲存注意事項，製成品容器、包裝材料的要求等。

標準操作規程：配製過程中涉及的單元操作（如加熱、攪拌、振搖、混合等）具體規定和應達到的要求。

6.3.2 配製紀錄

配製紀錄（製劑單）應包括：編號、製劑名稱、配製日期、製劑批號、有關設備名稱與操作紀錄、原料用量、製成品和半成品數量、配製過程的控制紀錄及特殊情況處理紀錄和各工序的操作者、覆核者、清場者的簽名等。

6.4 配製製劑的質量管理文件主要有：

6.4.1 物料、半成品、製成品的質量標準和檢驗操作規程；

6.4.2 製劑質量穩定性考察紀錄；

6.4.3 檢驗紀錄。

6.5 製劑配製管理文件和質量管理文件的要求：

6.5.1 制訂文件應符合《中藥藥事活動及中成藥註冊法》和相關法律、法規、技術性指示的要求；

6.5.2 應建立文件的管理制度。使用的文件應為批准的現行文本，已撤銷和過時的文件除留檔備查外，不得在工作現場出現；

6.5.3 文件的制訂、審查和批准的責任應明確，並有責任人簽名；

6.5.4 有關配製紀錄和質量檢驗紀錄應完整歸檔，按規定存檔備查。

7. 配製管理

7.1 配製規程和標準操作規程不得任意修改。如需修改時必須按制定時的程序辦理修訂、審批手續。

7.2 在同一配製週期中製備出來的一定數量常規配製的製劑為一批，一批製劑在規定限度內具有同一性質和質量。每批製劑均應編制製劑批號。

7.3 每批製劑均應按投入和產出的物料平衡進行檢查，如有顯著差異，必須查明原因，在得出合理解釋，確認無潛在質量事故後，方可按正常程序處理。

7.4 為防止製劑被污染和混淆，配製操作應採取下述措施：

7.4.1 每次配製後應清場，並填寫清場紀錄。每次配製前應確認無上次遺留物；

7.4.2 不同製劑（包括同一製劑的不同規格）的配製操作不得在同一操作間同時進行。

7.4.3 在配製過程中應防止稱量、過篩、粉碎等可能造成粉末飛散而引起的交叉污染；

7.4.4 在配製過程中使用的容器須有標明物料名稱、批號、狀態及數量等的標誌。

7.5 根據製劑配製規程選用工藝用水。工藝用水應符合質量標準並定期檢驗。根據驗證結果，規定檢驗週期。

7.6 每批製劑均應有一份能反映配製各個環節的完整紀錄。操作人員應及時填寫紀錄，填寫字跡清晰、內容真實、數據完整，並由操作人、覆核人及清場人簽署。紀錄應保持整潔，不得撕毀和任意塗改。需要更改時，更改人應在更改處簽署，並需使被更改部分可以辨認。

7.7 新製劑的配製工藝及主要設備應按驗證方案進行驗證。當影響製劑質量的主要因素，如配製工藝或質量控制方法、主要原輔料、主要配製設備等發生改變時，以及配製一定週期後，應進行再驗證。所有驗證紀錄應按規定歸檔保存。

8. 質量管理與自檢

8.1 質量管理組織負責製劑配製全過程的質量管理。其主要職責：

8.1.1 制定質量管理組織任務、職責；

8.1.2 決定物料和中間產品能否使用；

8.1.3 研究處理製劑重大質量問題；

8.1.4 製劑經檢驗合格後，由質量管理組織負責人審查配製全過程紀錄並決定是否發放使用；

8.1.5 審核不合格品的處理程序及監督實施。

8.2 藥檢室負責製劑配製全過程的檢驗。其主要職責：

8.2.1 制定和修訂物料、中間產品和製成品的內控標準和檢驗操作規程，制定取樣和留樣制度；

8.2.2 制定檢驗用設備、儀器、試劑、試液、標準品（或參考品）、滴定液與培養基及實驗動物等管理辦法；

8.2.3 對物料、中間產品和製成品進行取樣、檢驗、留樣，並出具檢驗報告；

8.2.4 監測潔淨室（區）的微生物數和塵粒數；

8.2.5 評價製成品的質量穩定性，為確定製劑有效期提供數據；

8.2.6 制定藥檢室人員的職責。

8.3 醫院製劑質量管理組織應定期組織自檢。自檢應按預定的程序，按規定內容進行檢查，以證實與本要求的一致性。

8.4 自檢應有紀錄並寫出自檢報告，包括評價及改進措施等。

附錄二

醫院製劑的技術資料編寫要求

1. 申請人為澳門特別行政區提供衛生護理服務的醫院。

2. 卷宗組成

2.1 一般文件

2.1.1 填妥的醫院製劑申請專用表格；

2.1.2 申請人承擔醫院製劑監測及管理責任的聲明書，聲明書至少包含以下內容：

2.1.2.1 醫院配製和使用醫院製劑應當監測及評估不良反應，能承擔使用過程中風險的防範及控制，並制訂應對發生不良反應的緊急救治預案；

2.1.2.2 倘醫院製劑在使用過程中發生不良反應，須向藥物監督管理局通報；

2.1.2.3 醫院製劑不得在澳門特別行政區市場流通；

2.1.2.4 不得發佈醫院製劑廣告。

2.1.3 醫院製劑的相關處方是否含有被列入《澳門特別行政區所用中藥材表》的毒性中藥材表的中藥成分，又或任何國家或地區主管當局制訂藥品標準中標識有“劇毒”、“大毒”及現代毒理學證明有毒性的中藥成分，以及在該醫院使用經驗的聲明及相關記錄性文件，尤指是否具有五年以上使用經驗的聲明；

2.1.4 提供由中藥製藥廠或具資質的檢驗機構，包括但不限於內地市級或以上的藥品檢驗機構、或已取得 ISO17025、中國計量認證（CMA）或中國合格評定國家認可委員會（CNAS）認證相關檢驗資質的檢驗機構發出的樣品檢驗報告，而所送交的樣品必須由申報註冊所述的

製造商廠址內製造；如屬已獲來源地批准使用的進口醫院製劑，則只需提供由製造商發出的樣品檢驗報告。

2.1.5 包裝、標籤及倘有的說明書的樣本或式樣，並須符合《中成藥名稱的命名規則，以及包裝、標籤及說明書的技術要求》中相關的規範，同時須標示“醫院製劑，只供醫院調劑使用”；

2.1.6 已遵守《瀕危野生動植物種國際貿易公約》的證明文件，尤指經濟及科技發展局發出的瀕危野生動植物種國際貿易公約（CITES）的證明書副本，又或其他國家或地區主管當局發出的等同文件；

2.1.7 倘在澳門特別行政區醫院內製造的醫院製劑，須提交以下文件：

2.1.7.1 符合本技術性指示附錄一的《醫院製劑生產質量管理要求》的自檢情況；

2.1.7.2 擬定的生產計劃；

2.1.7.3 醫院製劑的配製場所的平面佈局圖（標明空氣潔淨級別）；

2.1.7.4 主要配製設備、檢驗儀器目錄；

2.1.7.5 醫院製劑配製管理、質量管理文件目錄；

2.1.7.6 醫院製劑配製單位進行《醫院製劑生產質量管理要求》、藥事管理法律法規等培訓的情況；

2.1.7.7 聲明書：

2.1.7.7.1 對醫院製劑配製單位遵守藥事管理法律法規、《醫院製劑生產質量管理要求》，質量體系能夠有效運行作出承諾；

2.1.7.7.2 對醫院製劑配製單位提交資料的完整性、真實性作出承諾。

2.1.8 原產國或地區發出的製造商生產許可的官方文件正本或經認證的副本，如屬藥物監督管理局發出准照的中藥製藥廠可無需遞交；

2.1.9 如屬委託製造醫院製劑的情況，相關委託的證明文件，尤其是委託許可，又或委託合同的擬本或該合同的副本，如屬藥物監督管理局許可的委託製造可無需遞交；

2.1.10 倘有的原產國或地區、又或出口國或地區關於批准使用該醫院製劑的官方文件正本或經認證的副本。

2.2 藥學研究資料

2.2.1 醫院製劑的處方組成、來源、理論依據及使用背景情況；

2.2.2 各中藥成分的來源及質量控制

2.2.2.1 中藥材或中藥飲片的來源，包括基原，須註明科名、中文名及拉丁學名，以及藥用部位，如屬礦物藥須註明類、族、礦石名或岩石名、主要成分。

2.2.2.2 中藥材或中藥飲片的質量資料

2.2.2.2.1 中藥材或中藥飲片的執行標準或自擬的質量標準；

2.2.2.2.2 中藥材或中藥飲片的檢驗報告；

2.2.2.3 中藥飲片的炮製工藝；

2.2.2.4 中藥材或中藥飲片的供應商資料；

2.2.2.5 倘屬外購中藥提取物，須提供相關中藥提取物的質量標準、製備方法、製造商資料，以及倘有的供應商資料及批准文件；

2.2.2.6 倘屬自製提取物，須提供所用飲片的相關資料、詳細的製備工藝及工藝研究資料；

2.2.2.7 倘醫院製劑含牛源性原料，必須同時符合《牛源性中成藥註冊技術性規範》的技術性指示之要求。

2.2.3 配製方法

2.2.3.1 醫院製劑配方，提供 1000 個製劑單位的各中藥成分及輔料的配方組成；

2.2.3.2 製備工藝

2.2.3.2.1 工藝研究資料。提供製備工藝路線篩選研究資料，說明製備工藝路線選擇的合理性；

2.2.3.2.2 詳細描述製備工藝。對製備工藝的過程進行規範描述，明確工藝流程及工藝參數；

2.2.3.2.3 工藝流程圖。按製備工藝步驟提供完整、直觀、簡潔的工藝流程圖，應涵蓋所有的工藝步驟，標明主要工藝參數和所用提取溶劑；

2.2.3.2.4 中藥成分、輔料及溶劑的含量清單，對於製劑工藝中使用但最後去除的溶劑也應列出；

2.2.3.2.5 生產設備資料；

2.2.3.2.6 倘醫院製劑已獲原產國或地區，又或來源國或地區主管當局批准，可僅提供第 2.2.3.2.2 點至第 2.2.3.2.4 點所指的資料。

2.2.4 輔料的質量控制

所用的輔料應具有標準，並提供輔料的來源和執行標準。

2.2.5 製成品的質量控制

2.2.5.1 質量研究的試驗資料及文獻資料。提供與質量標準建立相關的質量研究資料，包括但不限於反映醫院製劑關鍵質量的檢測指標選擇及質控方法，並提供相關文獻資料；

2.2.5.2 質量標準及起草說明；

2.2.5.3 製成品質量檢驗報告

2.2.5.3.1 提交最少三個最新批次的製成品質量檢驗報告；

2.2.5.3.2 提交最少三個最新批次的製成品符合《中成藥重金屬及有毒元素含量、微生物限度和農藥殘留限量標準規範》的檢驗報告。

2.2.5.4 倘醫院製劑已獲原產國或地區，又或來源國或地區主管當局批准，可提供原產國或地區，又或來源國或地區主管當局所核准的質量標準替代第2.2.5.1點及第2.2.5.2點所指的資料。

2.2.6 穩定性

2.2.6.1 穩定性試驗

2.2.6.1.1 穩定性試驗資料的內容至少包括試驗方法、檢測項目、試驗時間、結果分析、有效期的確定、儲存條件的確定、相關檢測圖譜；

2.2.6.1.2 穩定性總結報告。須總結穩定性研究的樣品情況、考察條件、考察指標和考察結果，並擬定儲存條件及有效期；

2.2.6.1.3 倘醫院製劑已獲原產國或地區，又或來源國或地區主管當局批准，可僅提供第 2.2.6.1.2 點所指的資料。

2.2.6.2 直接接觸醫院製劑的包裝材料和容器的選擇

聲明所採用的包裝材料符合質量標準，並提供倘有的包裝材料和容器的質量標準和合法來源的證明文件。

3. 藥物監督管理局尚可因應實際需要，要求申請人提交有助於審批申請的其他資料。

4. 醫院製劑卷宗資料可使用數碼化格式遞交。倘以數碼化格式遞交任何國家或

地區主管當局發出的證明文件，申請人須於獲得醫院製劑批准前提供相關證明文件正本或其經認證的副本供藥物監督管理局核實。