



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

第 9/ISAF/2022 號批示

藥物監督管理局局長根據第 11/2021 號法律《中藥藥事活動及中成藥註冊法》第九條第三款、九月十九日第 58/90/M 號法令《管制從事藥物專業及藥物業的活動》第七十七條第三款、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）項及第三十八條，以及第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第二條的規定，作出本批示。

一、核准《藥物生產質量管理規範》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

二、《藥物生產質量管理規範》為藥物及活性藥物成分生產質量管理的基本要求。
該規範經作出必要配合後，適用於中成藥、中藥飲片、中藥提取物生產質量管理的基本要求。

三、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。

四、廢止經第 09/SS/2012 號批示核准的《藥物生產質量管理規範》技術性指示。

五、本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年三月十五日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件
(第一款所指者)
藥物生產質量管理規範 (GMP)

1. 藥物工業的質量管理

- 1.1. 整個製藥工業的質量管理通常可以定義為確定並實施質量方針的管理職能，即由最高管理層正式發佈並批准的有關組織質量的總目標和總方向。
- 1.2. 這些活動的總和稱為“質量保證”。在一個組織內，質量保證可作為一種管理工具。在簽訂合同時，質量保證也可為供應商樹立信譽。質量保證、GMP、質量控制及質量風險管理 (QRM) 的概念是質量管理中相互關聯的層面，且應屬於所有人員的責任。下面將一一加以描述，旨在強調其相互關係及其對藥物生產和質量控制的重要意義。

2. 製藥質量系統

2.1. 原則

製造商必須承擔物料及製成品的質量責任，確保其符合預定的用途，符合藥物註冊的要求，並不讓患者承擔安全、質量和療效的風險。達到這一質量目標是高級管理層的責任，它要求製造商內部各部門不同層次的所有人員、供應商和經銷商共同參與承擔各自的義務。為切實實現這一目標，製造商必須建立涵蓋 GMP 及質量風險管理控制在內的全面的製藥質量系統。

- 2.2. 高層管理者具有最終責任確保具備有效的及配置充分資源的製藥質量系統，並在整個組織中界定、溝通與執行當中的角色、職責與權力。高層管理者的領導工作與主動參與製藥質量系統尤為重要，領導工作應確保在組織內的所有階層與製藥場所的工作人員對該製藥質量系統的支持與承諾。

- 2.3. “質量管理”是一個廣義的概念，它包括影響產品質量的所有單個或綜合因素。質量管理是指為確保製成品符合預定用途所需要質量要求的全部活動的結合。質量管理包含 GMP 以及本規範以外的其他因素，如產品的設

計和開發。

2.4. GMP 適用於從研究用藥物及活性藥物成分的製造、技術移轉、商業製造到產品終止的生命週期階段。製藥質量系統可以延伸至製藥開發生命週期階段，應促進創新與持續改善，以及強化藥物及活性藥物成分開發與製造活動之間的連結。製藥質量系統的所有部門應適當配置及維持足夠數量的勝任人員，以及合適的廠房、設備與設施。

2.5. 適合製造藥物及活性藥物成分的製藥質量系統應確保下列事項：

- 1) 產品實現是經由設計、規劃、執行、維持與持續改進的系統所達成，以允許持續地產出具有適當質量屬性的產品；
- 2) 產品與工藝知識在生命週期的所有階段皆加以管理；
- 3) 藥物及活性藥物成分的設計與開發方式應考慮 GMP 的要求，及其他相關規範，如“藥物非臨床研究質量管理規範”(GLP)和“藥物臨床試驗質量管理規範”(GCP)；
- 4) 生產和控制作業應以書面形式清楚界定，並採用生產質量管理規範；
- 5) 管理責任應於工作描述中清楚界定；
- 6) 為正確的原料與包裝材料的製造、供應與使用、供應商的選擇與監督，以及為確認每次交貨都是來自經核准的供應鏈等進行安排；
- 7) 對原料、中間產品和待包裝產品以及其他中間控制、校驗和驗證實施所有必要的控制；
- 8) 按預定規程正確地進行製成品的生產和查核；
- 9) 未經技術主管（見 10.3.10.及 10.3.11.）確認每批製成品的生產、控制和放行符合倘有的註冊要求前，不得銷售或供應；
- 10) 具備程序，以確保委外活動的管理；

- 11) 有適當的措施儘可能確保在儲存、發放和隨後的各種處理過程中，物料及製成品質量在貨架期限內保持不變；
- 12) 已制訂自檢或質量審計規程，定期評核製藥質量系統的有效性及適用性；
- 13) 在批次放行及在偏差的調查中，應考慮產品與工藝監測的結果，並採取預防行動，以避免在未來發生潛在的偏差；
- 14) 考慮法規管理的通報與核准（需要時），對於計劃性變更的先期性評估及其實施前的核准，具有適當的安排；在任何變更實施之後進行評估，以確認達成質量目標，並且對產品質量沒有非預期的不良影響；
- 15) 應對製成品質量定期進行檢討，以證實生產工藝的一致性，並確認有待改善的事項；
- 16) 經由開發及使用有效的監測與管理控制系統，對工藝性能與產品質量建立並維持管理控制的狀態；
- 17) 經由適合現行工藝與產品知識水準的質量改善的實施，促進持續改善；
- 18) 設有質量風險管理系統；
- 19) 對任何偏差、質疑的產品缺陷與其他問題，予以報告、調查和記錄。在調查上，應使用適當程度的根本原因分析。應辨別最可能的根本原因及確認並採取適當的糾正及預防措施（CAPAs）。CAPAs 的有效性應加以監測。

2.6. 製藥質量系統的運作應有定期的管理檢討，並有高層管理者參與，以確認對於產品、工藝與系統本身的持續改善機會。除非另有正當理由，否則，前述的檢討通常應每年最少執行一次。

2.7. 製藥質量系統應加以界定並文件化。應建立質量手冊或其他等同的文件，

並且應含有包括管理人員職責在內的質量管理系統的描述。

2.8. 質量風險管理

質量風險管理是針對藥物與活性藥物成分質量風險的評價、管理控制、溝通及檢討的系統過程。可用前瞻性及回顧性的方式來執行。

2.9. 質量風險管理應確保：

- 1) 質量風險的評估應以科學知識及工藝經驗為基礎且最終連結到對病人的保護；
- 2) 質量風險管理過程的力度、正式程度和文件化程度應與風險水平相適應。

2.10. 產品質量檢討

所有藥物及活性藥物成分，包括只供外銷的產品，其常規性、定期性或輪動式的質量檢討應以證實既有工藝的一致性、現行標準對原料與最終產品的適當性為目標而執行，以凸顯任何趨勢並確認產品與工藝的改善事項。前述的檢討通常應每年執行一次並加以文件化，並考量先前的檢討，且至少包含下列項目：

- 1) 用於產品的原料及包裝材料，特別是那些來自新來源者的檢討，尤其是活性藥物成分供應鏈的可追溯性的檢討；
- 2) 關鍵工藝的管理控制及最終產品結果的檢討；
- 3) 不符合既定標準的所有批次及其調查的檢討；
- 4) 所有顯著的偏差或不符合項目、其相關的調查及採取的糾正預防措施效果的檢討；
- 5) 工藝或分析方法所有變更的檢討；
- 6) 對註冊卷宗變更的檢討，包括已提交、核准或被拒絕的變更；
- 7) 穩定性監測計劃的結果及任何不良趨勢的檢討；

- 8) 所有與質量有關的退回、投訴、回收及當時所執行調查的檢討；
- 9) 任何其他過往產品工藝或設備糾正措施適當性的檢討；
- 10) 為新的註冊卷宗及其變更作出上市後承諾；
- 11) 相關設備與公用設施，例如，空調系統（HVAC）、水系統、壓縮氣體等的驗證狀態，以及對前述設施、設備的輸出進行監測所得結果的檢討；
- 12) 任何技術協議的檢討，確保其為最新的。

2.11. 在製藥質量系統下，製造商應評估上述檢討的結果，而且應評估是否須採取糾正預防措施或進行任何再驗證。倘製造商與藥物註冊持有人不同時，雙方應同時負責評估。糾正預防措施應按書面程序適時地及有效地完成。應設有程序確保對有關行動進行持續管理及檢討，且在自檢期間應證明這些程序的有效性。當符合科學正當性時，質量檢討得按其產品類型，例如固體劑型、液體劑型、無菌製劑等予以分組。若藥物註冊持有人不是製造商時，雙方應有一份界定其各自在產品質量檢討上所負職責的技術協議。負責批次的最終核定的技術主管與藥物註冊持有人應確保質量檢討適時執行且為準確的。

3. 《藥物生產質量管理規範》（GMP）

GMP 是質量管理的其中一部份，它確保製造商持續穩定地進行產品的生產和控制，以符合與其預定用途相適合的質量標準，並符合藥物註冊、臨床試驗許可或產品標準的要求。GMP 與生產及質量控制兩者有關，其主要目的是為了對藥物製造固有的風險作出管理及將風險降至最低限度以確保產品的質量、安全性及有效性。GMP 要求：

- 1) 須明確規定所有的生產工藝，按照科學知識及經驗有系統地檢討相關風險，證明所有的生產工藝能夠持續穩定地生產出符合所要求的質量，即符合其質量標準的製成品；
- 2) 須進行確認和驗證；

- 3) 須配備所有必要的資源，包括：
 - (1) 具有充足及適當資格並經培訓的人員；
 - (2) 足夠的廠房和場地；
 - (3) 適當的設備和維修服務；
 - (4) 正確的物料、容器和標籤；
 - (5) 經批准的規程和操作指令；
 - (6) 適當的儲存及運輸條件；
 - (7) 足夠的中間控制人員、實驗室和設備。
- 4) 須使用清晰準確的語言制訂相關設施設備的專屬操作指令和規程；
- 5) 程序被正確地執行，該程序的操作者應經培訓；
- 6) 生產過程須有紀錄（人手和/或儀器記錄），表明既定規程和操作指令所要求的所有步驟有效地執行，產品數量和質量符合預期要求。所有重大偏差須經過調查並有完整紀錄，以確定根本原因為目標進行調查，並實施適當的糾正及預防措施；
- 7) 生產、批發的所有紀錄須妥善保存，查閱方便，可追溯每一批產品的全過程；
- 8) 物料及產品儲存及批發適當，能將質量風險降至最低限度，並考慮藥物分銷質量管理規範的要求；
- 9) 須有可回收任何一批已出售及批發產品的系統；
- 10) 審查上市產品的投訴，須仔細地調查導致質量缺陷的原因，並針對缺陷產品採取適當措施，防止再次發生。

4. 清潔及衛生

藥物或活性藥物成分生產的各個方面均應有高標準的清潔衛生。清潔衛生的範圍包括人員、廠房、設備、儀器、生產物料、容器、清潔劑和消毒劑，以及可能成為產品污染源的任何物品。應有完整的綜合清潔衛生計劃消除潛在的污染源（人員衛生見 12“個人衛生”；清潔見 13“廠房”）。

5. 確認與驗證

5.1. 為證明對具體操作的關鍵方面進行了控制，製造商應明確進行那些所要求的確認和驗證工作。

5.2. 在驗證總計劃中，應以文件形式明確規定確認和驗證計劃的關鍵要素。

5.3. 確認與驗證應建立並具有文件紀錄的證據，以證明：

1) 廠房、配套輔助設施、設備和工藝已按 GMP 的要求進行設計（設計確認，或 DQ）；

2) 廠房、配套輔助設施、設備已按設計標準進行建造和安裝（安裝確認，或 IQ）；

3) 廠房、配套輔助設施、設備已按設計標準運行（運行確認，或 OQ）；

4) 特定的生產工藝將持續穩定地生產出符合既定質量標準和質量特性的產品（工藝驗證，或 PV，也稱為性能確認，或 PQ）。

5.4. 可能直接或間接影響產品質量的操作的任何方面，包括廠房、設施、設備或工藝的重大變更，都應該經過確認和驗證。

5.5. 不得視確認和驗證為一次性的工作，初次實施確認和驗證後，應有持續的計劃，該計劃應根據年度回顧制訂。

5.6. 相關的製藥廠文件，如質量手冊或驗證總計劃，應有保持持續驗證狀態

的承諾。

5.7. 應明確規定實施驗證的職責。

5.8. 驗證是 GMP 的一個重要部份，應按預先制訂並經批准的方案進行。

5.9. 應撰寫及保存書面報告，匯總所記錄的結果和得出的結論。

5.10. 應根據驗證實施的結果制訂生產工藝和規程。

5.11. 應特別關注分析試驗方法、自動化系統和清潔規程的驗證。

6. 投訴

6.1. 原則

所有投訴以及關於有潛在缺陷產品的其他訊息，都應按書面規程仔細進行審核，並應採取整改措施。

6.2. 總則

6.2.1. 應指定專人以及足夠的輔助人員負責處理投訴，並決定所採取的措施。如果此人不是技術主管，則應將任何投訴、調查或回收的情況告知技術主管。

6.2.2. 應有書面規程闡明發生產品可能有缺陷的投訴時應採取的措施（包括考慮回收的必要性）。

6.2.3. 應特別注意確定涉及投訴的產品是否與質量缺陷有關。

6.2.4. 與產品缺陷有關的所有投訴都應予以記錄，包括所有最初的情況，並進行徹底調查。質量控制負責人一般應參與對這類調查的審核。

6.2.5. 如發現或懷疑一個批次的產品有缺陷，則考慮是否應查核其他批次產品，以確定其是否也受到影響，特別是其他批次中含有對缺陷批次返工所得的產品，應進行調查。

6.2.6. 對投訴進行調查和評估後，必要時，應採取跟進措施，包括產品回收。

- 6.2.7. 作為投訴的結果而作出的所有決定和採取的措施應予以記錄，並註明相關的批紀錄。
- 6.2.8. 應定期審核投訴紀錄，以便發現須引起注意並可能有理由回收上市產品的特殊跡象或重複出現的問題。
- 6.2.9. 如果製藥廠因生產過失、產品變質、存在偽造或產品其他嚴重質量問題而考慮採取措施，則應向藥物監督管理局報告。

7. 產品回收

7.1. 原則

應有能迅速有效地從市場回收已知或懷疑有缺陷產品的系統。

7.2. 總則

- 7.2.1. 技術主管應負責執行並協調回收，並應有足夠的人員以適當的緊急程度處理回收的所有事務。
- 7.2.2. 應有組織回收的書面規程，並定期審核與更新。應能迅速在銷售鏈中所需的層級啟動回收工作。
- 7.2.3. 在書面規程中應有操作指令，規定已回收的產品在等待處理決定時應儲存在安全的隔離區。
- 7.2.4. 如因存在或懷疑有缺陷而擬回收指定產品時，應迅速通知該產品所有上市國家的權限當局。
- 7.2.5. 技術主管應能迅速查閱到批發紀錄，批發紀錄應含有批發商和直銷客戶（對於出口產品而言，還應包括收到有關產品將之作為臨床試驗樣品和醫療樣品的直銷客戶）的足夠訊息，以便有效地進行回收工作。

7.2.6. 產品的回收過程應予以監控和記錄，該紀錄應包括產品的最終處理的詳細情況。應發佈最終報告，包括產品發放上市量和回收量之間的數額平衡計算。

7.2.7. 應不斷檢驗及評價產品回收系列活動的有效性。

8. 委託製造和檢驗

8.1. 原則

為避免誤解而造成產品、工作或檢驗質量問題，委託製造或檢驗的內容必須正確無誤地予以明確、經雙方同意並予以嚴格監控。

8.2. 總則

8.2.1. 委託製造與檢驗的所有協議（包括在技術或其他方面所作的變更）均應符合該產品相關註冊、經核准或相關質量標準及要求。

8.2.2. 合同應允許委託方對受託方的設施和活動進行審計。

8.2.3. 委託檢驗時，應按照生產質量管理規範及定明於合同內的藥物註冊、經核准或相關質量標準及要求，由技術主管負責最終審批產品的放行。

8.3. 委託方

8.3.1. 委託方的製藥質量系統應包括任何委外活動的控制及檢討。委託方應負責評估受託方是否合法、合適及具足夠的能力以承接被委託的工作或檢驗，並以合同的方式確保其嚴格按照 GMP 原則結合質量風險管理的原則執行。

8.3.2. 委託方應向受託方提供所有必要的資料，以便受託方能夠按相關註冊、經核准或相關質量標準及要求準確無誤地執行合同。委託方應讓受託方充份瞭解與產品、工作或檢驗有關的並可能危害受託方的廠房、設備、人員及其他物料或其他產品的有關問題。

8.3.3. 委託方應負責審查及評估與委外活動相關的紀錄與結果。委託方應確保受託方所交付的所有產品及物料均按照 GMP 處理及符合相關註冊、經核准或相關質量標準及要求，以及產品按照 GMP 規定及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的規定經由技術主管放行。

8.3.4. 委託方應監督與檢討受託方的表現，以及識別與實施任何需要的改進及其有效性。

8.3.5. 委託方負責確保受託方瞭解其活動可能會受到監管實體的檢查。

8.4. 受託方

8.4.1. 受託方必須具備足夠的廠房、設備、知識和經驗以及稱職的工作人員，以能充份執行委託方所委託的工作。承接委託製造業務的受託方須持有符合 GMP 要求的證明文件。

8.4.2. 受託方不得將接受委託製造的藥物及活性藥物成分再委託第三方製造。

8.4.3. 受託方不應從事對所委託製造或檢驗的產品質量可能會產生不利影響的活動（包括合同條款以外未經授權的變更）。

8.5. 合同

8.5.1. 委託方與受託方之間應簽訂書面合同，明確規定各自職責，包括與相關產品或作業有關的委外活動，與委外活動相關的聯繫程序，以及與該合同的任何有關的技術協議。

8.5.2. 合同應詳細規定技術主管放行每批產品或發放分析證書以及履行合同其他工作職責的方式，以確保每批產品都已按照相關註冊、經核准或相關質量標準及要求進行生產和查核。

8.5.3. 合同中的技術性條款應由具有製藥技術、質量檢驗和 GMP 知識的稱職的人員擬訂。

- 8.5.4. 委託製造及檢驗的協議必須符合相關註冊、經核准或相關質量標準及
要求並經雙方同意。
- 8.5.5. 合同應闡明何方負責委託活動，例如，知識管理、技術移轉、供應
鏈、檢驗和放行使用以及生產和質量控制（包括中間控制）；同時也應
明確何方負責取樣和檢驗。在委託檢驗的情況下，合同應闡明受託方是
否在委託方的廠房現場取樣。
- 8.5.6. 製造、檢驗、批發紀錄及留樣應由委託方或受託方保存，但委託方
能夠隨時調閱或檢查。委託方應能查閱出現投訴、或懷疑有質量缺陷、
或調查懷疑偽造產品、或懷疑實驗室詐騙情況時的所有產品質量評價紀
錄，並在委託方的質量缺陷處理規程或產品回收處理規程中作出明確的
詳細規定。
- 8.5.7. 質量缺陷處理程序或產品回收處理程序，包括在出現投訴、懷疑質
量缺陷、懷疑偽造產品、懷疑偽造實驗室數據的情況時，確保委託方
能查閱產品涉及的所有質量評價紀錄。
- 8.5.8. 合同應闡明拒收的原料、中間產品、待包裝產品和製成品的處理方
法；合同應規定在委託檢驗表明被檢產品不符合標準時應遵循的程
序。

9. 自檢、質量審計、供應商審計及批准

9.1. 原則

自檢方案的制訂應確保本 GMP 實施及有效跟進，並建議必要的整改措施。
應定期進行自檢，也可以在出現特殊情況時進行自檢，如從市場回收產
品時，或重複多次出現產品拒收，或者藥物監督管理局通知將會進行檢
查時。自檢小組應由能夠對 GMP 執行情況做出客觀評價的人員組成，
自檢小組所建議的整改措施應予以執行。自檢情況應記錄歸檔，並應制
訂有效的跟進計劃。

9.2. 自檢內容

應制訂書面的自檢指令，闡明統一的基本標準。自檢規程可以 GMP 的要求為基礎，但至少應涵蓋下述內容：

- 1) 人員；
- 2) 廠房，包括工作人員使用的設施；
- 3) 廠房和設備的維護；
- 4) 原料和製成品的儲存；
- 5) 設備；
- 6) 生產及中間控制；
- 7) 質量控制；
- 8) 文件；
- 9) 清潔衛生；
- 10) 驗證和再驗證計劃；
- 11) 儀器和計量器具的校驗；
- 12) 回收規程；
- 13) 投訴管理；
- 14) 標籤的控制；
- 15) 前次自檢以及整改結果。

9.3. 自檢小組

最高管理層應從熟悉 GMP 各個領域方面的專家中選定有關人員組成一個自檢小組。小組成員可來自於機構內部，也可來自於機構外部。

9.4. 自檢頻次

自檢頻次可根據製藥廠自身要求而定，但至少一年一次。自檢頻次應在相關規程中予以明確。

9.5. 自檢報告

自檢完成後，應撰寫自檢報告，內容應包括：

- 1) 自檢結果；
- 2) 評價和結論；
- 3) 所建議的整改措施。

9.6. 跟進措施

應有有效的跟進計劃。製藥廠管理層對自檢報告和整改措施應做出評價。

9.7. 質量審計

質量審計可補充自檢的不足。質量審計指為改進質量系統而對其進行的全部或部份的檢查評價。質量審計通常由製造商最高管理層指定的外來的或獨立的專家或專家小組負責。質量審計也可延伸至供應商和受託方（見 8“委託製造和檢驗”）。

9.8. 對供應商的質量審計與批准

9.8.1. 質量控制負責人有責任匯同其他有關部門共同批准能夠可靠地供給符合質量標準的原料和包裝材料的供應商。

9.8.2. 在供應商得到批准並被列入被批准的供應商名單或相關質量標準中之前，應對其進行評估。評估內容須考慮該供應商的歷史及其所供應物料的性質。如需要進行質量審計，應查明供應商是否具有足夠的能力符合 GMP 標準。

10. 人員

10.1. 原則

良好質量保證體系的建立和維持以及製成品的正確生產與控制都取決於人員。因此，應配備足夠數量的具有適當資格的人員承擔製造商的工作職責。每一個人員的職責都應以書面形式明確規定，並確保有關人員能夠正確理解。

10.2. 總則

10.2.1. 製造商應配備足夠數量的具有必要資格和實踐經驗的工作人員。每一人員所承擔的職責不應過多，以免產生產品質量風險。

10.2.2. 所有負責人員應有書面的工作職責，並擁有相應的權力，其權責可授予具有相當資格的代任人。GMP 實施人員的責任不得有空缺或未予說明的重疊。製造商應有組織架構圖。

10.2.3. 所有人員均應瞭解與其有關的 GMP 原則，並應接受入職和持續培訓，培訓內容應包括相應的衛生指令；應激勵所有人員盡全力建立並保持高質量標準。

10.2.4. 應採取必要的措施防止未經批准人員進入生產區、儲存區和質量控制區，這些區域不得用作非該區工作人員的通道。

10.3. 關鍵人員

10.3.1. 關鍵人員須包括技術主管、生產部門負責人以及質量部門負責人。質量部門通常包括質量保證工作組及質量控制工作組。某些情況下，該些工作組可合併為一個部門。技術主管可對一個或多於一個的質量部門負責。一般地，關鍵職位應由全職人員擔任。生產和質量部門負責人應相互獨立。關鍵人員的工作職能必要時可以委託予代任人，但職責不得委託。

10.3.2. 負責監管藥物或活性藥物成分生產和質量部門的關鍵人員應具有相關科學教育學歷和實踐經驗，所受教育應包括下列學科的適當組合：

- 1) 藥學及製藥技術；
- 2) 化學（分析化學及有機化學）或生物化學；
- 3) 化學工程；
- 4) 微生物學；
- 5) 藥理學及毒理學；
- 6) 生理學，或
- 7) 其他有關學科。

10.3.3. 上款所指的關鍵人員還應具有足夠的藥物或活性藥物成分生產和質量保證實踐經驗。為獲得這樣的經驗，他們首先應經過一個預備期；在這段時間內，他們應在專業人員的指導下工作。這些關鍵人員所接受的科學教育以及實際經驗應使其能夠應用科學原理並根據其在藥物或活性藥物成分生產和質量控制中對所遇實際問題的理解，做出獨立的專業判斷。

10.3.4. 生產部門負責人和質量部門負責人具有一些共同的質量責任，包括：

- 1) 書面規程和其他文件的審批和修訂；
- 2) 生產環境的監控；
- 3) 工廠衛生；
- 4) 工藝驗證和檢驗儀器的校驗；

- 5) 內容包括質量保證原則及其實施的培訓；
- 6) 供應商的批准和監督；
- 7) 受託方的批准和監督；
- 8) 物料和產品儲存條件的確定和監控；
- 9) 中間控制的實施和評價；
- 10) 紀錄的保存；
- 11) GMP 執行狀況的監控；
- 12) 為監控某些質量影響因素而進行檢查、調查和取樣。

10.3.5. 生產部門負責人負有下述責任：

- 1) 確保產品根據書面規程進行生產和儲存，從而保證產品質量；
- 2) 批准生產作業指令（包括中間控制）並確保其嚴格執行；
- 3) 確保生產紀錄由指定人員對其進行評審並簽署；
- 4) 查核生產部門、廠房和設備的維護情況；
- 5) 確保生產工藝的驗證和控制設備的校驗都已實施並記錄歸檔，有關報告可供查閱；
- 6) 確保生產部門人員都已經過必要的人職和持續培訓，並根據實際需要對培訓作出適當的調整。

10.3.6. 質量部門負責人負有下述責任：

- 1) 根據相關質量標準審批原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品；

- 2) 評價批紀錄；
- 3) 確保所有必要的檢驗得以實施；
- 4) 批准取樣指令、質量標準、檢驗方法和其他質量控制規程；
- 5) 批准和監督由受託方承擔的委託檢驗；
- 6) 查核質量控制部門、廠房和設備的維護情況；
- 7) 確保所需的驗證（包括檢驗方法的驗證）以及控制設備的校驗都已進行；
- 8) 確保質量部門人員都已經過必要的入職和持續培訓，並根據實際需要對培訓作出適當的調整；
- 9) 建立、實施及維護質量系統；
- 10) 監控製藥廠內部的常規質量審計或自檢；
- 11) 參加外部質量審計（供應商審計）；
- 12) 參與驗證。

質量控制部門的其他職責見 18.3.和 18.4.。

10.3.7. 技術主管負責確保遵守與產品質量有關的技術和法定管理要求，並負責製成品上市的放行審批。

10.3.8. 製成品的質量評價應包括所有相關因素：生產條件、中間控制檢測結果、生產（包括包裝）文件、成品質量與相應標準的相符性，以及對製成品的最終包裝的檢查。

10.3.9. 未經技術主管認定產品符合相關註冊、經核准或相關質量標準及要求之前，任何一批產品均不得放行銷售；

10.3.10. 批准放行每批產品的負責人應確保滿足下述：

- 1) 產品符合相關註冊、經核准或相關的質量標準的要求；
- 2) 符合本規範的主要原則和指引；
- 3) 主要生產工藝和檢驗方法經過驗證；
- 4) 所有必要的查核和檢驗均已進行，並考慮了生產條件和有關的生產紀錄；
- 5) 在有關產品放行之前，生產和質量控制活動中所有計劃性變更或偏差均根據明確的報告系統進行了通報。這些變更可能有必要向藥物監督管理局報告並得到批准；
- 6) 專門針對計劃性變更或偏差，已經進行了必要的取樣、檢查、檢驗和查核；
- 7) 所有必要的生產和質量控制文件齊全，並由經適當培訓的負責人簽署確認；
- 8) 由經驗豐富並經適當培訓的人員進行質量審計、自檢或現場檢查；
- 9) 經過質量控制部門負責人批准；
- 10) 考慮所有相關因素，包括與待放行批次沒有直接明確相關的一些因素（例如，源自於同一批半成品的數批產品之間的分批處理或連續數批生產時的一些有關因素）。

10.3.11. 批准放行某批產品的職能可以委託給具有適當資格和經驗的指定人員。指定人員必須按照經過批准的規程放行產品，通常由質量保證人員通過批紀錄審核的方式實施產品的放程序。

11. 培訓

11.1. 製造商應根據書面方案向所有需要進入生產區及質量控制實驗室工作

的人員(包括技術、維護和清潔人員)以及所要求的其他人員提供培訓。

- 11.2. 新聘人員除應接受關於 **GMP** 理論與實踐的基礎培訓外，還應接受有關工作職責培訓。製造商應對人員進行持續培訓，且應定期評價實際培訓效果。有經過批准的培訓方案，培訓紀錄應予以保存。
- 11.3. 在存在污染危害區（如潔淨區或高活性、毒性、傳染性、高致敏性物料加工區）工作的人員應接受專門的培訓。
- 11.4. 培訓時，應對質量保證的概念以及有助於增進對其理解和執行的所有措施進行充份的討論。
- 11.5. 參觀人員和未經培訓的人員不應進入生產區和質量控制區；如果不可避免，應預先將有關情況告訴他們，特別是有關個人衛生和穿戴防護服裝的要求，並對其進行嚴密的監督。
- 11.6. 顧問和外來合同人員應有與其所提供服務相適應的資格證明，培訓紀錄中應包括這方面的證據。

12. 個人衛生

- 12.1. 所有人員在聘用前和聘用期間均應接受健康檢查。執行目測的人員應定期接受視力檢查。
- 12.2. 所有人員都應接受人員衛生培訓，與生產有關的人員都應遵守高標準的人員衛生要求，尤其有關人員進入生產區前必須洗手，並張貼要求洗手的標誌。
- 12.3. 任何員工任何時候被發現患有有可能影響產品質量的疾病或體表創傷時，在經認定病情不影響產品質量前，不得從事原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品的加工處理。
- 12.4. 應教育和鼓勵所有人員主動向直屬負責人報告可能影響產品質量的任何不良情況（與廠房、設備或人員有關的各種情況）。
- 12.5. 操作人員應避免裸手接觸原料、內包裝材料、中間產品或待包裝產品。
- 12.6. 為避免污染產品，工作人員應穿戴與所從事工作相適應的潔淨工作服，

包括頭罩。穿戴過的服裝，如可重複使用，應存放在專用密封容器中，直至進行適當的洗滌；必要時，進行消毒或滅菌。

12.7. 生產區、實驗室、儲存區以及可能影響產品質量的其他區內不得抽煙、飲食、咀嚼食品、種養花草、存放食品、飲料、吸煙器具和個人使用的藥物。

12.8. 進入生產區的所有人員，包括以合同方式聘用的人員、參觀人員、高級管理人員和稽查人員均應按照有關個人衛生規程執行，包括穿戴工作服。

13. 廠房

13.1. 原則

廠房的選址、設計、建造、改造和維護必須確保其適用於預定的作業。

13.2. 總則

13.2.1. 為避免交叉污染、灰塵積聚以及出現可能影響產品質量的其他不良因素，廠房的佈局和設計必須將產生差錯的風險減少到最低限度，並有利於有效的清潔和維護。

13.2.2. 在產塵區（例如，在取樣、稱重、混合和加工作業以及粉末的包裝），應採取措施避免污染並易於清潔。

13.2.3. 結合考慮保護生產的措施，廠房應處於能將物料或產品受到污染的風險降至最低限度的環境區域位置。

13.2.4. 用於製造製成品的廠房設計和建造應確保便於清潔衛生。

13.2.5. 廠房應予以仔細維護。為達至此效力，應確保修理和維護不對產品質量產生危害。

13.2.6. 廠房應按詳細的書面規程進行清潔或必要的消毒。有關紀錄應予以保存。

13.2.7. 廠房內應有適當的供電、照明、溫度、濕度和通風，確保被生產或儲存製成品的質量以及相關設備的性能不受直接或間接影響。

13.2.8. 廠房的設計和配置應最大限度地防止昆蟲、鳥類或其他動物的進入。應有嚙齒動物和害蟲的防控措施。

13.2.9. 廠房的設計應確保人員和物料的合理流向。

13.3. 輔助區

13.3.1. 休息室和茶點室應與生產區及控制區分開。

13.3.2. 更衣室、衣服存放室和洗手間應便於進出，並與使用人數相適應。洗手間不得與生產區或儲存區直接相連。

13.3.3. 如有可能，維修間應與生產區隔開。如果維修用的備件和工具需存放在生產區內，則應將其存放在專門的房間或工具櫃中。

13.3.4. 動物房應與其他區嚴格分開，並設有專門供動物用的入口以及空氣處理設施。

13.4. 儲存區

13.4.1. 儲存區應有足夠的空間，以便有序地適當分開與隔離存放各類物料和產品：原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品、待驗產品、放行、拒收、退回或回收的產品。

13.4.2. 儲存區的設計和改造應確保良好的儲存條件。特別注意該區應保持清潔、乾燥和照明充足，溫濕度應保持在規定限度內。如需特殊儲存條件（如溫度、濕度），則應予以提供，並予以控制和監測，必要時作出記錄。

- 13.4.3. 收貨和發貨區應當分開，並能保護物料和產品，使之免受不良氣候的影響。收貨區的設計和配置應確保進貨的外包裝在進入儲存區前（如有必要）可以進行清潔。
- 13.4.4. 如果使用單獨的區儲存物料，則待檢區應有明確的標記，而且只限獲授權人員可以出入。如果採用其他替代方法，應確保其具有同等的安全性。
- 13.4.5. 拒收、回收或退回的物料或產品應隔離存放。
- 13.4.6. 高活性和放射性物料、麻醉藥品、精神藥物或其他易被濫用、易燃、易爆的危險性藥物和物質應存放安全區內。
- 13.4.7. 印刷包裝材料是確保製成品與相應標識保持一致的關鍵，因此，應特別注意這類物品的取樣和安全儲存。
- 13.4.8. 通常應有單獨的原料取樣區。如果在儲存區內取樣，應採取措施防止污染或交叉污染。

13.5. 稱重區

原料的稱重以及為估算產量而進行的稱重通常應在專門設計（如有防塵、捕塵設施）的單獨的稱重區內進行。該區可屬於儲存區也可屬於生產區。

13.6. 生產區

- 13.6.1. 為將由交叉污染引起的嚴重藥物風險降至最低程度，一些特殊藥物或活性藥物成分，如高致敏物料（如青黴素類）或生物製劑（如活性微生物製品）必須採用專門和獨立封閉的生產設施。某些高活性產品，如抗生素、激素、細胞毒素或某些非藥物產品不應使用同一生產設施。特殊情況下，如採取特別防護措施並經過必要的驗證（包括清潔驗證），則可以利用同一生產設施在不同時期生產不同藥物。藥物或活性藥物成分生產廠房不允許用於殺蟲劑和除草劑等工業毒性物品的生產。

- 13.6.2. 廠房應按生產工藝流程及相應潔淨級別要求合理佈局。
- 13.6.3. 工作區和中間物料儲存區應有足夠的空間，以可有序地存放設備和物料，最大限度地降低不同產品或其組分之間的混淆，並避免交叉污染和遺漏或弄錯生產或質量控制步驟。
- 13.6.4. 存有原料、內包裝材料、中間產品或待包裝產品所暴露環境的車間內表面，如牆壁、地面、天棚，應平整光滑、無裂縫、接縫嚴密、無顆粒性物質脫落，利於清洗和必要時的消毒。
- 13.6.5. 管道、照明設施、送風口和其他公用設施的設計和安裝應避免出現難以清潔凹陷處，並儘可能地在生產區之外對其進行維護。
- 13.6.6. 排水設施應大小適宜，並應配有防止倒灌的裝置。應儘可能避免明渠排水；不可避免時，明渠則不宜過深，以便清潔和消毒。
- 13.6.7. 應根據所處理產品和有關作業要求以及外部環境狀況配備空調淨化系統，以對生產區進行有效的通風，包括空氣過濾防止污染和交叉污染、溫度控制以及必要時的濕度控制。在生產期間和非生產期間，該區應定期進行環境監測確保其符合設計標準。
- 13.6.8. 進行藥物或活性藥物成分包裝的廠房應專門設計和佈局，以免混淆或交叉污染。
- 13.6.9. 生產區應提供足夠的照明，特別是在線燈檢區。

13.7. 質量控制區

- 13.7.1. 質量控制實驗室應與生產區分開。生物檢定、微生物檢定或放射性同位素檢定區應彼此分開。
- 13.7.2. 實驗室設計應確保其適用於預定的用途，實驗室應有足夠的空間以避免混淆和交叉污染，同時應提供足夠的空間，用於樣品、

對照標準品（必要時應有冷藏設施）、試劑、溶劑和紀錄的保存。

13.7.3. 實驗室設計時，應考慮選用適當的建築材料及安裝排煙和通風設施。實驗室與生產區的通風系統應分開。生物檢定室、微生物室以及同位素檢定室應分別配備單獨的空調系統和其他必要設施。

13.7.4. 應設有專門的儀器室或必要時將儀器隔離，使儀器免受靜電、震動、潮濕或其他外界因素的影響。

14. 設備

14.1. 設備的位置、設計、結構、改造及維護應適合於所進行的操作。設備的佈局和設計應使發生差錯的風險降至最低程度，並便於有效清潔和維護，以避免交叉污染、灰塵或污垢的積聚以及對產品質量的任何不良影響。

14.2. 設備的安裝應將發生差錯或污染的風險降至最低限度。

14.3. 固定管線應標明其內容物，如有可能，也應標明流向。

14.4. 所有供給管線和裝置均應有適當的標記，應特別注意危險性氣體和液體使用專用接頭或連接裝置的要求。

14.5. 應配備具有適當量程和精密度的天秤和其他計量設備用於生產和控制作業，且應按照固定計劃對其進行校驗。

14.6. 生產設備應按照固定計劃進行徹底的清潔。

14.7. 實驗室設備和儀器應與所用檢驗方法相適應。

14.8. 應選擇使用不會造成污染的洗滌、清潔和乾燥設備。

14.9. 生產設備不應對產品帶來任何危險，與產品接觸的部件不應與產品發生化學反應或吸附作用或向產品中釋放異物而影響產品質量。

- 14.10. 已發生故障的設備應儘可能搬出生產和質量控制區，或者至少貼上明顯的狀態標誌以防止被使用。
- 14.11. 可能時，應使用封閉設備。如果使用開放性設備，或在設備打開時，應採取措施儘可能地減少污染。
- 14.12. 在生產不同產品時，非專用設備應根據經過驗證的清潔程序進行清潔，以避免交叉污染。
- 14.13. 關鍵設備及其輔助系統的最新圖則應予以保存。

15. 物料

15.1. 原則

製藥廠的主要目的是使用物料（原料、包裝材料、氣體、溶劑、工藝助劑、試劑和標示性材料）生產供患者使用的藥物。

15.2. 總則

- 15.2.1. 用於清潔、設備潤滑和害蟲控制的物料不得與產品直接接觸。可能時，這類物料應達到合適的技術等級（例如食品級），以儘可能減少對健康產生的風險。
- 15.2.2. 所有進來的物料和製成品在接收或加工生產後應立即“待驗”存放，直至被批准使用或放行批發。
- 15.2.3. 所有物料和產品應在製造商規定的條件下有序地分批儲存，並按照近效期先出的原則週轉。
- 15.2.4. 用於生產藥物或活性藥物成分的水應適用於預定用途。

15.3. 原料

- 15.3.1. 原料的採購是一項非常重要的工作，應有對產品和供應商具有專門、全面的瞭解的人員參與其中。

- 15.3.2. 原料只能從經批准的供應商採購，並應儘可能直接向製造商採購。建議製造商與供應商確定原料的質量標準。製造商與供應商在原料生產和控制的所有關鍵方面達成協議，包括處理、貼籤、包裝要求、投訴以及產品拒收規程等。
- 15.3.3. 每次訂運貨物時，應至少查核容器外包裝的完好性及密封情況，並查明訂貨單、訂運的貨物單與供應商的標籤所示是否一致。
- 15.3.4. 所有進貨須經查核，以確保其與訂貨單一致。必要時外包裝應予以清潔，並標上必要的訊息。如果在容器上貼上額外的標籤，則應確保原有訊息不被丟失。
- 15.3.5. 如發現外包裝有任何損壞或其他可能影響物料質量的問題，應予以記錄，向質量控制部門報告並進行調查。
- 15.3.6. 如一次訂運的貨物的物料是由數批構成，應逐批取樣、檢驗及放行使用。
- 15.3.7. 儲存區內的原料應有適當的標誌，至少標明下述內容：
- 1) 指定的原料名稱和製造商內部代碼（倘適用）；
 - 2) 供應商編配的批號和製造商接收時所賦予的控制號或批號（如有），應予以記錄，以確保可追溯性；
 - 3) 原料的狀態（如：待驗、在檢、放行、拒收、退回及回收）；
 - 4) 原料的有效期或倘適用的覆檢日期。
- 15.3.8. 如使用經驗證的完全電子化儲存管理系統，則不必標出上述所有內容。
- 15.3.9. 應有適當的規程或措施，確保每一包裝內的內容原料正確無誤；已被取樣的大容量包裝應作好標記。

- 15.3.10. 只有經質量控制部門批准放行並不超出其貨架期的原料方可投入使用。
- 15.3.11. 應由專門指定的人員按照書面規程進行配料，確保正確的原料經精確稱量，然後投入潔淨的並有適當標記的容器中。
- 15.3.12. 配製的每一物料及其重量或體積應由他人單獨進行核對查核，並予以記錄。
- 15.3.13. 用於製備一批製成品的所有配料應集中存放，並標上相應的明顯標誌。

15.4. 包裝材料

- 15.4.1. 直接包裝材料和印刷包裝材料的採購、處理和控制要求與原料相同。
- 15.4.2. 應特別注意印刷包裝材料，印刷包裝材料應存放在安全區內以免他人未經許可而隨意進入。可能時應使用卷筒式標籤。切割式標籤和其他散裝印刷材料應分別置於封閉容器內貯運以防混雜。包裝材料只能由專人按照經批准的適當的書面規程發放使用。
- 15.4.3. 每次交付的或每一批的印刷包裝材料或直接包裝材料應給予特定的代碼或識別標記。
- 15.4.4. 過期的或廢棄的直接包裝材料或印刷包裝材料應予以銷毀並予以記錄。
- 15.4.5. 所有產品和包裝材料在交付包裝部門時，應查核其數量、標識，並查明其是否與包裝作業指令相符。

15.5. 中間產品及待包裝產品

- 15.5.1. 中間產品和待包裝產品應在適當條件下儲存。

15.5.2. 外購的中間產品和待包裝產品在收貨時視同原料處理。

15.6. 製成品

15.6.1. 製成品在最終批准放行前應待驗儲存；批准放行後，應按製造商所規定的條件作為合格品存放。

15.6.2. 製成品的評價及其批准放行所必須的文件見 18“質量控制規範”。

15.7. 拒收、重新利用、返工和重新加工的物料

15.7.1. 拒收物料和產品應有明顯的相應標誌，並單獨存放在控制區內。有關物料和產品應退回給供應商、及時進行適當的返工或予以銷毀。所有處理方法都應由技術主管批准並予以記錄。

15.7.2. 只有在特例情況下，拒收產品可作重新加工或重新利用處理。只有最終產品的質量不受影響並符合質量標準，且對質量風險做出適當評估後，方可根據經批准的既定規程對拒收產品進行重新加工或重新利用處理。有關情況應予以記錄。處理而得到的批產品應給予新的批號。

15.7.3. 只有預先經過批准，方可將以前生產的、符合一定質量要求的數批產品或其中某一部份在某一既定生產階段併入另一批同一產品中。這樣的重新利用合併處理應在對潛在的質量風險（包括可能對貨架期的影響）做出適當評估後方可按照既定規程進行，並予以記錄。

15.7.4. 質量控制部門應考慮對返工處理、重新加工的或重新利用合併的製成品進行附加檢驗。

15.8. 回收的產品

回收的產品應予以適當的標識並單獨存放在安全的區內直至作出處理決定。

15.9. 退回的產品

從市場退回的產品應予以銷毀，除非其質量無可置疑；只有經質量控制部門根據既定書面規程審慎地做出評價後，方可考慮將退回的產品重新放行銷售或重新貼籤或採取其他措施。評價時應考慮產品的性質、所要求的特殊儲存條件、產品的現狀和歷史以及發放與退回之間的時間跨度等因素。如懷疑產品存有質量問題，則不應將產品重新發放或重新使用。所採取的任何措施均應予以記錄。

15.10. 試劑及培養基

15.10.1. 所有試劑和培養基的接收或製備情況均應予以記錄。

15.10.2. 實驗室自製試劑應按書面規程配製並貼上合適的標籤，標籤應標明濃度、標定因子、貨架期限、再標定日期和儲存條件等，並由配製人員簽署及註明日期。

15.10.3. 每一次使用和配製培養基時，應通過陽性和陰性對照試驗來檢查其適用性，陽性對照試驗中所接入菌種數應符合適當的靈敏度要求。

15.11. 對照標準品

15.11.1. 如果有官方認可對照標準品，則應優先使用。

15.11.2. 官方認可對照標準品應只適用於藥典所規定的用途。

15.11.3. 生產商供應的對照標準品應同官方認可對照標準品一樣經過檢驗、批准放行並在適當條件下儲存，而對照標準品由專責人負責存放在安全的區內。

15.11.4. 可通過試驗建立工作標準品或二級標準品，但應定期對其進行質量查核確保其標準性。

15.11.5. 對照標準品應合適地標註至少下述內容：

1) 物料名稱；

2) 批號及控制編號；

3) 製備日期；

4) 貨架期限；

5) 效價；

6) 儲存條件。

15.11.6. 如果有官方認可對照標準品，則內控對照標準品在最初應以官方認可對照標準品為依據進行標定，以後應定期標定。

15.11.7. 所有對照標準品的儲存和使用都不應損害其質量。

15.12. 廢棄物料

15.12.1. 應制訂待處理廢棄物料的安全儲存規程；毒性物品、易燃性物料應儲存於經恰當設計的獨立密封櫃中。

15.12.2. 不應積聚廢棄物料。應用合適的容器存放廢棄物料，並定期以安全衛生的方式進行處理。

15.13. 各類雜物

滅鼠劑、殺蟲劑、熏蒸劑及消毒劑不應對設備、原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品或製成品造成污染。

16. 文件

16.1. 原則

合適的文件系統是質量保證體系的基本要素，它應涉及 GMP 的各個方面。文件系統的目的旨在明確所有物料的質量標準、生產和控制方法，保證所有有關人員都能夠確切瞭解如何及何時完成各自的工作職責，以確保技術主管完全掌握決定一批物料或產品是否能放行銷售所必需全部訊息，或者確保有書面證據和可追溯性，並提供審查線索以便進行調查。文件系統確保有足夠的數據資料，用於驗證、審查回顧和統計

分析。文件的設計和使用應由製造商自行決定。有些情況下，可將下述一些或全部文件合併；但通常這些文件應相互分開。

16.2. 總則

16.2.1. 應精心地設計、制訂、審查和發放文件，其內容應與製造准照及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的部份保持一致。

16.2.2. 文件應由合適的負責人批准、簽署並註明日期。文件未經批准不得更改。

16.2.3. 文件內容不可模稜兩可，應闡明文件的標題、性質和目的。文件的佈局應條理分明及便於查核。複印文件應清晰可見；以基準文件複印工作文件時，不得產生任何差錯。

16.2.4. 文件應定期審查和更新。應設有一套系統，有效防止舊版文件的誤用。舊版文件應保存一定時期。

16.2.5. 如果文件需要輸入數據，則文件應留有足夠的空間，人手填寫的內容應清晰、易讀和不易丟失。

16.2.6. 文件的任何修改都應有簽署並註明日期；改動處應保留原有訊息並使之清晰可讀；必要時，改動的理由應予以記錄。

16.2.7. 生產過程中採取的每一項活動均應予以記錄，以便可追溯所有重要的生產活動。所有紀錄存檔三年，如相關物料或製成品的有效期為三年以上，則有關文件及紀錄存檔至有效期屆滿後一年。

16.2.8. 可使用電子數據處理系統、照像技術或其他可靠的方式記錄數據資料（和用於儲存紀錄）。應有生產工藝規程以及與所用系統有關的標準操作規程，記錄的準確性應經過查核。如果使用電子方法處理文件系統，只有授權人員方可通過電腦輸入或更改數據，修改和刪除情況應予以記錄。應使用密碼和其他方式來限制他人登錄數據系統。關鍵數據輸入後，應由他人獨立進

行查核。用電子方法儲存的批紀錄，應備份到磁帶、縮微膠卷、打印紙或其他媒介中以保證紀錄的安全性。數據資料在保存期間應便於調閱。

16.3. 標籤

16.3.1. 容器、設備或廠房所貼標籤應清晰明瞭，其格式應經過製造商審批。除了在標籤上使用文字說明外，同時還可採用不同的顏色分別表示被標示物所處狀態（如待驗、接收、拒收或清潔）。

16.3.2. 所有製成品均應根據法定要求使用標籤加以標識，至少包括下述內容：

- 1) 產品名稱；
- 2) 活性成分清單（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）及各自含量、淨裝量（如藥物數量、重量或體積）；
- 3) 製造商編訂的批號；
- 4) 有效期（不是以編碼形式表示）；
- 5) 特殊儲存條件或必要的處理注意事項；
- 6) 使用說明和必要的警告事項及注意事項；
- 7) 製造商或註冊持有人的名稱和地址。

16.3.3. 對於對照標準品，標籤或隨同的有關文件應表明倘適用的效價或濃度、生產日期、有效期、第一次開封日期、儲存條件和控制號。

16.4. 質量標準及檢驗方法

16.4.1. 用於常規檢驗前，文件所述檢驗方法應考慮實際所用的儀器和設備進行驗證。

16.4.2. 原料、包裝材料和製成品應有經過批准並標註日期的質量標準，標準應包括鑑別、含量、純度與質量的檢驗等；必要時，應有中間產品或待包裝產品的質量標準。工藝用水、溶媒和試劑（如酸和鹼）也應制訂相應的質量標準。

16.4.3. 質量標準應由質量控制部門或質量保證部門批准、簽署、註明日期和保存。原料、中間產品、待包裝產品、製成品和包裝材料的質量標準見 16.5.-16.7.。

16.4.4. 質量標準應定期修改，以使其符合最新版藥典或其他官方認可標準。

16.4.5. 質量檢驗室應備有藥典、對照標準品、標準圖譜以及其他參考資料。

16.5. 原料及包裝材料的質量標準

16.5.1. 原料、直接包裝材料或印刷包裝材料的質量標準一般應有對物料的描述，內容包括：

- 1) 指定名稱（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）和內部使用代碼；
- 2) 藥典專論的名稱或代碼（如有）；
- 3) 定性和定量的限度要求。

根據製造商的實際需要，標準中還應加進如下內容：

- 1) 物料供應商和生產商的名稱；
- 2) 印刷包裝材料的樣本；
- 3) 取樣和檢驗方法或相關規程的參考資料；
- 4) 儲存條件和注意事項；
- 5) 覆檢前的最長儲存期。

16.5.2. 包裝材料應符合相應的質量標準，直接包裝材料與內容物或藥物或活性藥物成分應具有相容性。應檢查物料是否符合質量標準，是否存有缺陷以及標識是否正確。

16.5.3. 應按每種原料的穩定性，在檢驗方法中註明需要再覆檢的頻率。

16.6. 中間產品和待包裝產品的質量標準

中間產品和待包裝產品應有質量標準。原料或製成品的質量標準，經適當的調整後，可作為中間產品和待包裝產品的質量標準。

16.7. 製成品的質量標準

製成品的質量標準應包括：

- 1) 指定的產品名稱和倘適用的代碼；
- 2) 指定的活性成分名稱（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）；
- 3) 配方或其代碼；
- 4) 對劑型和包裝的詳細說明；
- 5) 取樣和檢驗方法或相關規程的參考資料；
- 6) 定性和定量的限度要求；
- 7) 儲存條件和倘有的注意事項；
- 8) 貨架期。

16.8. 生產工藝規程

16.8.1. 每一批量的每一產品均應有相應的經正式批准的生產工藝規程。

16.8.2. 生產工藝規程應包括：

- 1) 產品名稱以及與其質量標準相關的產品代碼；
- 2) 產品劑型、含量或效價和批量；

- 3) 所用原料的清單（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs），每一物料的指定名稱、用量和代碼（對生產過程中可能消失的物質應作說明）；
- 4) 最終產量限度及中間產品的產量限度；
- 5) 對生產場所和所使用主要設備的說明；
- 6) 關鍵設備的準備和操作，如清洗（特別是更換產品）、組裝、校驗、滅菌和使用等方法或相應方法的參考資料；
- 7) 詳細的生產作業指令（如物料的查核、前處理、加入物料的順序、混合時間、溫度等）；
- 8) 所有中間控制及其允許限度；
- 9) 必要的產品儲存要求，包括容器、標籤及特殊儲存條件；
- 10) 必要的特別注意事項。

16.9. 包裝作業指令

每一產品的每一規格和每一包裝類型應分別有各自的經正式批准的包裝作業指令。包裝作業指令須包括下述內容：

- 1) 產品名稱；
- 2) 劑型、含量或效價和倘適用的使用方法；
- 3) 最終包裝容器中的產品裝量，以數量、重量或體積表示；
- 4) 標準批量所需包裝材料清單，包括包裝材料的數量、規格、類型以及每一包裝材料質量標準的代碼或代號；
- 5) 在適合情況下，印刷包裝材料的樣本或複製品，註明產品批號及有效期的打印位置；
- 6) 特別注意事項，包括為了確保包裝作業前後已經清場而對包裝區和設備進行的檢查；
- 7) 包裝作業說明，包括重要的輔助作業和所用設備；

8) 中間控制的詳細情況，包括取樣指令及合格限度。

16.10. 批生產紀錄

16.10.1. 每一批產品均應有相應的批生產紀錄，批生產紀錄應以現行批准的生產工藝規程的相關部份為依據。在製作批生產紀錄時，應考慮避免抄錄差錯——建議使用複印的方式或使用經驗證過的電子系統。應避免抄寫已獲批准的文件。

16.10.2. 在生產加工之前，應進行查核，確保設備和工作場所沒有遺留產品、文件或預定生產作業要求以外的物料，有關設備處於清潔狀態並適於使用。檢查情況應予以記錄。

16.10.3. 生產活動的同時，應記錄下述內容。活動完成時，該批生產紀錄須註明日期，並由作業負責人簽署：

- 1) 產品名稱；
- 2) 生產中的產品批號；
- 3) 生產及重要工序的開始日期和時間以及完成日期和時間；
- 4) 每一生產工序的負責人姓名；
- 5) 各重要生產階段操作者的簡簽；必要時，應有對每一操作（如：稱重）進行查核的人員的姓名縮寫；
- 6) 每一原料的批號及/或檢驗控制編號及實際重量（包括投入的經重新利用或返工處理所得物料的批號及數量）；
- 7) 有關生產作業或事件及所用主要設備；
- 8) 中間控制實施情況、實施人員簡簽及所得結果；
- 9) 不同生產階段或相關生產階段所得產量，以及對實際產量嚴重偏離預期產量的評價說明和解釋；
- 10) 對一些特殊問題的註釋，包括對經簽署批准的偏離工藝規程的偏差情況的詳細說明。

16.11. 批包裝紀錄

16.11.1. 每一批或其中某一批應保存有相應的批包裝紀錄。包裝紀錄應以經批准的包裝作業指令的相關部份為依據。在製作批包裝紀錄時，應考慮避免抄錄差錯——建議使用複印的方式或使用經驗證過的電子系統。應避免抄寫已獲批准的文件。

16.11.2. 包裝開始前，應進行查核，確保設備和工作場所沒有遺留產品、文件或預定包裝作業要求以外的其他物料，設備應處於清潔狀態並適於使用。檢查情況應予以記錄。

16.11.3. 包裝作業的同時，應記錄下列內容，並須註明日期及作業負責人簽署或輸入電子密碼：

- 1) 產品名稱、批號、待包裝產品的數量；成品批號，預計產量和實得產量及其數額平衡核算；
- 2) 包裝日期和時間；
- 3) 包裝作業負責人姓名；
- 4) 各重要階段操作人員簡簽；
- 5) 為鑑別和確保符合包裝作業指令所進行的檢查，包括中間控制結果；
- 6) 包裝作業的詳細情況，包括所用設備及包裝生產線的代號；必要時，應有保存未包裝產品的指令或未包裝產品送回儲存區的紀錄；
- 7) 可能時，所用印刷包裝材料的樣品，包括已獲批准及在包裝過程中作例行檢查的、印有批號、有效期及其他打印內容的印刷包裝材料的樣本；
- 8) 對一些特殊問題的註釋，包括對經簽署批准的偏離包裝作業指令的偏差情況的詳細說明；

- 9) 發放、使用、銷毀或送回儲存區的所有印刷包裝材料和待包裝產品的數量、代號或標識和實得產量，以便進行物料平衡檢查。

16.12. 標準操作規程和紀錄

16.12.1. 下述活動應有相應的標準操作規程和有關紀錄，必要時應有結論：

- 1) 設備的裝配與驗證；
- 2) 檢驗儀器及其校驗；
- 3) 維護、清潔和消毒；
- 4) 人員情況包括資格、培訓、更衣及衛生；
- 5) 環境監測；
- 6) 蟲害控制；
- 7) 投訴處理；
- 8) 產品回收；
- 9) 退貨處理。

16.12.2. 每一原料、直接包裝材料和印刷包裝材料應有關於接收的標準操作規程和相應紀錄。

16.12.3. 接收貨物紀錄應包括如下內容：

- 1) 訂運的貨物單和包裝容器所註物料名稱；
- 2) 倘資料與上項所述不同時，應註明內部所用物料名稱及/或代碼；
- 3) 接收日期；
- 4) 供應商名稱和倘有的製造商名稱；

- 5) 製造商編配的批號或代號；
- 6) 接收的總數量和容器數量；
- 7) 接收後所編配的批號；
- 8) 有關說明（如容器的狀況）。

16.12.4. 關於原料、包裝材料或其他物料的內部標識、待驗和儲存應制訂書面的標準操作規程。

16.12.5. 每一儀器和設備都應有相應的標準操作規程（如使用、校驗、清潔和維護），並應存放在設備或儀器附近。

16.12.6. 應制訂關於取樣的標準操作規程，其中應明確規定取樣人員。

16.12.7. 取樣作業指令應包括如下內容：

- 1) 取樣方法和取樣計劃；
- 2) 取樣所用設備；
- 3) 為避免物料污染或影響質量應採取的預防措施；
- 4) 取樣數量；
- 5) 需要分樣時的作業指令；
- 6) 樣品容器類型，即無菌取樣容器、一般取樣容器以及標籤要求；
- 7) 特殊預防措施，尤其是無菌或有毒物料的取樣。

16.12.8. 應有詳細闡述批號編制系統的標準操作規程，以確保每批中間產品、待包裝產品或製成品都有特定的批號。

16.12.9. 適用於生產階段的批號編制的標準操作規程與適用於包裝階段的批號編制的標準操作規程應相互關聯。

- 16.12.10. 批號編制系統的標準操作規程應當確保同一批號不會重複使用，此規程亦適用於返工。
- 16.12.11. 批號編配後應立即記錄（如記錄在工作日誌中）。紀錄應包括編配批號的日期、產品名稱和批量。
- 16.12.12. 應制訂適用於不同生產階段的物料和產品的書面檢驗規程，闡明所用方法和設備。檢驗情況應予以記錄。
- 16.12.13. 檢驗紀錄至少應包括以下內容：
- 1) 物料或產品名稱及倘適用的劑型；
 - 2) 批號及倘適用的製造商和/或供應商的名稱；
 - 3) 質量標準、檢驗規程的參考資料；
 - 4) 檢驗結果（包括觀察和計算結果）以及標準限度；
 - 5) 檢驗日期和代號；
 - 6) 檢驗人員的簡簽；
 - 7) 對檢驗和計算進行複核的人員的簡簽和註明日期；
 - 8) 對被檢物品作出是否放行或拒收的結論(或其他決定)，以及指定負責人員的簽署和日期。
- 16.12.14. 應有據以判定物料和產品放行或拒收的書面規程，特別是技術主管對製成品予以放行銷售的書面規程。
- 16.12.15. 每一批發放上市的產品均應保存相應的批發紀錄，以便必要時的產品回收處理。
- 16.12.16. 主要或關鍵設備應有相應的日誌，以記錄其驗證、校驗、維護、清洗或維修情況，操作人員在紀錄中應簽署並註明日期。

16.12.17. 主要關鍵設備以及生產加工區的使用情況應按年月日順序加以記錄。

16.12.18. 應有書面規程，明確規定清潔衛生的職責，適度詳細地說明清潔計劃、方法、所用設備和物料、待清潔設施和設備。書面規程應嚴格執行。

17. 生產規範

17.1. 原則

生產作業必須按照符合製造准照及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的明確規程執行，以確保產品符合質量要求。

17.2. 總則

17.2.1. 所有物料及產品的處理，如：接收、清潔、待驗、取樣、儲存、貼籤、配料、生產加工、包裝及批發均應按照書面規程或指令執行，且予以記錄，倘有需要，上述的操作以紀錄核實。

17.2.2. 應儘可能避免出現偏離作業指令或規程的偏差。如出現偏差，應按經過批准的規程處理。偏差應由指定人員書面批准，在適當情況下，質量控制部門應參與其中。

17.2.3. 倘需要時，應檢查產量並進行物料平衡檢查，確保產量沒有超出允許限度。

17.2.4. 除非沒有混淆或交叉污染的風險，否則同一房間或區內不應同時或連續進行不同產品的生產。

17.2.5. 生產期間，物料、裝載待包裝產品的容器、主要生產設備及所用操作室和包裝線均應有標誌或使用其他方式標明被加工產品或物料的名稱及其含量（倘適用）、批號。有必要時，同時應標明所處生產階段。在某些情況下，宜記錄前次所生產產品的名稱。

17.2.6. 生產廠房僅限於獲授權人員進入。

17.2.7. 非藥物產品不得與藥物或活性藥物成分使用同一生產設備或生產區。

17.2.8. 中間控制大部份都在生產區內進行，但不得影響產品或其他產品的質量（如交叉污染或混淆）。

17.3. 生產過程中交叉污染和微生物污染的預防

17.3.1. 如果生產過程中使用乾性物料或產品，應採取預防措施防止塵埃的產生和飛揚。應有適當的空氣控制措施（如符合一定質量要求的空氣供給及排放）。

17.3.2. 應避免原料或產品被其他物料或產品所污染。由物料、產品、設備表面的殘留物、入侵的昆蟲以及操作人員的皮膚和服裝所產生的塵埃、氣體、粒子、蒸汽、噴霧物或生物體都有可能引起交叉污染，而這種污染所導致的危險性隨污染物的類型和被污染產品的不同而不同。最具危險性的污染物則是高致敏性物料、生物製劑（如活性微生物）、一些激素、細胞毒性物質以及其他高活性物質。對於注射劑、開放性創傷用藥、大劑量藥物或長期使用的藥物而言，防止污染最為重要。

17.3.3. 應採取適當的技術手段或管理措施防止交叉污染，尤指：

- 1) 在專屬及獨立封閉區內生產青黴素、活性疫苗、活菌製劑以及一些其他生物製品；
- 2) 採用階段式生產方式（時間隔離），生產一階段後隨即按照經過驗證的清潔規程進行清潔；
- 3) 提供適當設計的氣閘、壓力差、送風和排風系統；
- 4) 將由循環使用或通入未經處理或處理不當的空氣而導致的污染風險降至最低程度；
- 5) 處理產品或物料時，操作人員應穿著防護服裝；

- 6) 使用有效的清潔和除污的規程；
- 7) 使用“全封閉生產系統”；
- 8) 對殘留物進行檢驗；
- 9) 在設備上使用設備清潔狀態標籤。

17.3.4. 應按照有關標準操作規程的要求，定期檢查預防交叉污染的措施及其有效性。

17.3.5. 在易受污染的產品的生產區內，應定期進行環境監測（例如，監測微生物和粒子）。

17.4. 生產作業

17.4.1. 生產作業前，應採取措施確保工作區和設備已處於清潔狀態，現行生產作業要求之外的所有原料、產品、產品殘留物、標籤或文件都已清除。

17.4.2. 應進行必要的中間控制和有需要的測試以監控環境，並予以記錄。

17.4.3. 應使用適當方式標明有故障的設備或其配套設施（例如：水或氣體供應設施）。有故障的設備在修復前不得使用。生產設備使用後應立即按照詳細的書面規程進行清洗，並在清潔乾燥條件下儲存在一個單獨的區內，或者採取其他措施防止污染。

17.4.4. 設備清潔後至使用前的儲存時限應根據科學數據予以明確。

17.4.5. 待灌裝容器在灌裝前應予以清潔，應採取特別措施避免存有或者清除玻璃碎片、金屬顆粒等污染物。

17.4.6. 實際產量明顯偏離預期產量時，應予以記錄和調查。

17.4.7. 對將產品從一個區域輸送至另一個區域的連接管道或設備，應進行檢查，確保連接正確無誤。

17.4.8. 蒸餾水、去離子水及倘有需要，其他用水的輸送管道應按照書面規程進行消毒及存放，該書面規程應詳細闡明微生物污染糾偏限度以及所應採取措施。

17.4.9. 計量、稱量、記錄和控制設備、儀器應定期維護、校驗並予以記錄存檔。檢驗儀器每天或使用前應進行檢查，確保其功能正常。校驗、維護、再校驗日期應予標貼在儀器上。

17.4.10. 修理和維護不得影響產品質量。

17.5. 包裝作業

17.5.1. 在制訂包裝作業規程時，應特別注意採取措施將交叉污染、混淆或差錯風險降至最低限度。不同產品不應在鄰近區內包裝，除非採取物理隔離措施或等效的其他系統。

17.5.2. 包裝作業前，應採取適當措施確保工作區、包裝線、印刷機及其他設備已處於清潔狀態，沒有現行包裝作業不需要的遺留產品、物料或文件。應按適當規程及查核清單對包裝線進行清場。這些操作須予以記錄。

17.5.3. 每一包裝場所或包裝線均應標明被包裝產品的名稱和批號。

17.5.4. 通常情況下，產品灌裝、密封後應儘快貼籤；否則，應按照適當的規程執行，以避免混淆或貼錯標籤。

17.5.5. 應檢查單獨打印的或包裝過程打印的文字內容（如代碼或有效日期的打印），確保其正確無誤，並予以記錄。應注意人手打印，並應對其作定期複核。

17.5.6. 每當使用切割式標籤，或者在包裝線之外在標籤上打印文字內容，或者是採用人手包裝作業，則須採取專門的管理措施。卷筒式標籤比切割式標籤更有助於防止混淆。採用自動化電子系統在包裝線上對標籤進行自動檢查有助於預防混淆，但對電子

條碼閱讀器、標籤計數器或其他類似裝置應進行檢查，確保其正常操作。如果人手貼籤，則應更頻繁地進行中間控制檢查。

17.5.7. 包裝材料上的印刷及壓印內容應清晰、不褪色、不易塗抹。

17.5.8. 包裝期間進行的在線控制應至少包括下述檢查內容：

- 1) 包裝外觀；
- 2) 包裝是否完整；
- 3) 產品和包裝材料是否正確；
- 4) 打印內容是否正確；
- 5) 在線監控裝置的功能是否正常。

17.5.9. 取自包裝線的樣品不得退回包裝線。

17.5.10. 只有經過專門檢查、調查，並由技術主管批准，包裝出現異常情況下所得到的產品方可重新投入批產品中作為正常產品處理，並應詳細記錄。

17.5.11. 經物料平衡檢查發現待包裝產品、印刷包裝材料以及製成品數量發生重大或異常偏差時，應進行調查；沒有得出合理的解釋及作出記錄前，製成品不得放行。

17.5.12. 包裝結束時，印有批號的剩餘包裝材料應全部銷毀，並予以記錄。如將未印批號的包裝材料退回倉庫，則應嚴格按照退回未使用物料前檢查的書面規程執行。

17.6. 生產紀錄被移交予技術主管前應予以檢查，它是批產品放行過程的一部份。如發現不符合生產標準，應進行徹底的調查；必要時，調查應延伸至與其有關的相同產品的其他批次或其他不同產品。調查情況應有書面紀錄，包括調查結論和跟進措施。

18. 質量控制規範

18.1. 質量控制是 GMP 的一部份，它涉及取樣、質量標準、檢驗以及組織架構、文件系統和產品的放行規程等，質量控制旨在確保所有必要的檢驗都已完成，而且所有物料或產品只有經認定其質量符合要求後方可放行銷售或供應。質量控制不僅僅局限於實驗室內的檢驗，它必須涉及影響產品質量的相關決定。

18.2. 質量控制獨立於生產是非常重要的。

18.3. 每一製造商都應建立質量控制部門。質量控制部門應獨立於其他任何部門，其負責人應具有適當的資格和經驗。質量控制部門應配備足夠的資源，確保所有質量控制能夠有效、可靠地得以完成。質量控制的基本要求如下：

- 1) 必須有足夠的設施，經過培訓的人員和經批准的規程，可對原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品進行取樣、檢查和檢驗，並為確保符合 GMP 的要求而進行必要的環境監測；
- 2) 必須由質量控制部門批准的人員按規定對原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品抽樣；
- 3) 確認和驗證；
- 4) 必須做好有關記錄（人手及/或儀錶記錄），以表明所要求的取樣、檢查和檢驗都已完成，出現的任何偏差都已記錄在案並經過調查；
- 5) 藥物必須符合藥物註冊證書所述關於定性定量組成的要求；成分必須符合必要的純度標準，貯於適當容器中，並正確標示；
- 6) 物料、中間產品、待包裝產品和製成品必須按照質量標準進行檢查和檢驗，並予以記錄；產品的質量評價必須包括對有關生產文件和紀錄的審核以及對指定規程的偏差的評價；
- 7) 原料和產品必須留有足夠的樣品，以便進行必要的檢查；留樣產品應保存至適當限期，除非最終包裝容器非常龐大時，當中可以

等同該產品的上市包裝系統的方式保存，否則須保存在相應的最終包裝容器內。

18.4. 質量控制部門的職責包括：

- 1) 制訂、驗證和實施所有質量控制規程；
- 2) 評價、維護和儲存對照標準品；
- 3) 確保物料和產品容器上的標示正確無誤；
- 4) 監測活性藥物成分和產品的穩定性；
- 5) 參與產品質量投訴的調查；
- 6) 參與環境監測活動；
- 7) 參與質量風險管理計劃；

該類活動都應按照既定的書面規程進行；必要時，應予以記錄。

18.5. 質量控制人員必須有權進入生產區進行取樣及必要的調查。

18.6. 原料、中間產品、待包裝產品和製成品的控制

- 18.6.1. 每一物料或產品的檢驗應按照相應的書面規程進行。判定物料或產品是否放行或拒收前，主管人員應查核檢驗結果。
- 18.6.2. 樣品應具有代表性，取樣應按照經批准的書面規程進行。
- 18.6.3. 取樣應避免污染或影響樣品質量。已取過樣品的容器應有相應標記，取樣後應仔細密封。
- 18.6.4. 取樣時應採取措施防止污染或混淆。與物料相接觸的取樣設備應清潔乾淨。對於具有特殊危險性或高活性的物料，應採取相應的專門措施。

18.6.5. 每一次使用前後，取樣設備應進行清潔。如有必要，應進行滅菌，並與其他實驗設備分開存放。

18.6.6. 樣品容器應貼有標籤，並標明如下內容：

- 1) 樣品名稱；
- 2) 批號；
- 3) 被取樣包裝的編號；
- 4) 取樣數量；
- 5) 取樣員的簽署；
- 6) 取樣日期。

18.6.7. 對產品或物料的不符合標準的檢驗結果，應按照已經批准的規程進行調查。應保存相關紀錄。

18.7. 原料及包裝材料檢驗要求

18.7.1. 在原料或包裝材料被放行使用前，質量控制部門負責人應確保被檢查物料符合質量標準，如鑑別試驗、含量或效價、純度及其他質量指標。

18.7.2. 每一包裝的原料都應抽取樣品進行鑑別檢驗（見 15.3.9.）。若只對部份數量的原料容器進行取樣及鑑別測試，必須有已驗證的規程以確保原料的容器沒有標示錯誤。上述的驗證，應特別注意以下方面要求：

- 1) 製造商和原料供應商的生產範圍和合法性以及其對 GMP 要求的認知；
- 2) 生產原料的製造商的質量保證系統；
- 3) 原料的生產及控制條件；及

4) 原料的性質及其所製造的藥物產品的最終用途。

在此一系統下，對於以下情況，透過驗證規程可允許豁免對每一接收的原料容器進行鑑別檢驗：

- 1) 原料源於單一產品的製造商；或
- 2) 原料直接購自製造商或購自於負責密封容器的製造商，後者須具有可靠的背景以及由購買者（如製造商）或官方認可機構對製造商進行定期審計。

以上規程不適合對以下情況作驗證：

- 1) 原料由仲介人提供，有關原料生產源頭不明或未經審計；或
- 2) 原料用於生產輸液。

18.7.3. 每一批印刷包裝材料接收後必須予以檢查。

18.7.4. 供應商提供的分析證書可以取代製造商的檢查，前提是製造商應通過對供應商提供的檢驗結果進行定期驗證（見 9.8.1.和 9.8.2.），並進行實地質量審計（這一要求不影響 18.7.2.），確立其可靠性。檢驗證書必須是原件；否則，必須保證複印件的真實性。檢驗證書必須包括下列內容：

- 1) 供應商的名稱和地址；
- 2) 供應商相關人員的簽署，以及對其資格的說明；
- 3) 被檢物料的名稱；
- 4) 被檢物料的批號；
- 5) 對所用質量標準和檢驗方法的說明；
- 6) 檢驗結果；
- 7) 檢驗日期。

18.8. 中間控制檢驗要求

中間控制紀錄應予以保存，它是批紀錄的一部份（見 16.10.1）。

18.9. 製成品檢驗要求

18.9.1. 每批製成品在放行前，應有適當檢驗，結果應符合相應的質量標準。

18.9.2. 不符合既定質量標準或其他有關質量要求的產品應拒絕接收。

18.10. 批紀錄的審核

18.10.1. 質量控制紀錄被移交予技術主管前應予以檢查，它是批產品放行過程的一部份。如發現不符合質量標準，應進行徹底的調查；必要時，調查應延伸至與其有關的相同產品的其他批次或其他不同產品。調查情況應有書面紀錄，包括調查結論和跟進措施。

18.10.2. 每批製成品的留樣量至少應保留至有效期後一年。製成品留樣通常應以最終包裝形式在推薦條件下保存。如果製成品的包裝特別大，可考慮分成較小的樣品存在合適容器內。活性原料的樣品至少應保留到相應製成品有效期一年後。其他原料（溶劑、氣體、水除外）如穩定性允許，至少應保留兩年。物料或產品的留樣量至少應滿足兩次覆檢的全項檢驗量。

18.11. 穩定性試驗

18.11.1. 質量控制部門應評價製成品的質量和穩定性，必要時也應評價原料和中間產品的質量和穩定性。

18.11.2. 質量控制部門應在穩定性試驗的基礎上，根據儲存條件確定產品的有效期和貨架期。

18.11.3. 應制訂書面的持續性穩定性試驗計劃並遵照執行，內容應包括：

1) 對有關藥物的全面描述；

- 2) 所有檢驗參數，闡述含量或效價、純度、物理特徵等項目的檢驗方法，以及證明這些檢驗能夠反映藥物穩定性的書面證據；
- 3) 穩定性試驗的批次數量要求；
- 4) 每一藥物的試驗計劃；
- 5) 特定儲存條件的要求；
- 6) 足夠留樣的要求；
- 7) 試驗數據的總結，包括對試驗的評價和結論。

18.11.4. 生產工藝、生產設備和包裝材料等發生重大變化時，經過試驗確定產品的穩定性後方可決定產品是否可以上市。

19. 附則

19.1. 本規範下述用語的含義

- 19.1.1. “氣閘”介於兩個或多個房間（例如不同潔淨級別）之間、配有兩個或多個門的封閉區，以控制人或物進入其間時的氣流。人員或物料和/或設備需設計並使用氣閘。
- 19.1.2. “獨立封閉區”指用明確的規程、控制和監測對生產操作的所有方面（包括人員和設備的移動）採取完全隔離的廠房，包括物理分隔和單獨的空氣處理系統，但並不意味著必須有兩個獨立的建築。
- 19.1.3. “潔淨區”有確定的懸浮粒子和微生物污染控制環境要求的區域，該區的建造及使用方式，能夠減少污染的介入、滋生和滯留。
- 19.1.4. “校驗”在特定條件下，確定一台測量（特別是稱重）、記錄和控制用儀器或系統的顯示值，或一種測量物質所代表的量值與

一已知對照標準品之間關係的一系列操作。應設定測量結果的可接受範圍。

- 19.1.5. “藥物註冊證書”由藥物監督管理局發出且載有藥物的成分及含量、劑型、包裝規格、製造商名稱和註冊持有人名稱的文件。
- 19.1.6. “污染”不期望存在的化學、微生物或異物屬性的雜質引入到物料或製成品內或表面。
- 19.1.7. “交叉污染”是指一種物料或製成品被其他物料或產品污染。
- 19.1.8. “容器”是指物料或製成品的包裝所使用的材料，包括內包裝、外包裝及運輸包裝。
- 19.1.9. “中間控制”為確保產品符合其質量標準，在生產過程中對工藝進行監控或必要的調節所進行的檢查。環境或設備控制亦可視為中間控制的一部份。
- 19.1.10. “質量部門”獨立於生產並履行質量保證與質量控制責任的組織單元。該單元的形式得為分開的質量保證部門及質量控制部門或單一個人或一組人，依組織的大小與結構而定。
- 19.1.11. “退貨”是指一種物料或製成品因質量缺失或其他原因被退回有關製造商或供應商。
- 19.1.12. “包裝”待包裝產品成為製成品前必須經過的所有操作，包括灌裝和貼籤。無菌產品的無菌灌裝以及最終滅菌產品的灌裝一般不視為包裝的一部份。
- 19.1.13. “質量標準”指生產中所用或所得產品或物料所必須符合的一系列詳細要求。它是質量評價的依據。
- 19.1.14. “製造商”是指持有由相關國家或地區主管當局發出的藥物或活性藥物成分生產許可的實體。

- 19.1.15. “製藥廠”是指進行全部或部份涉及製造藥物或活性藥物成份工序的場所；當中包括原料接收、製造、獲得製成品及包裝。
- 19.1.16. “製造”包括物料和產品的採購、藥物或活性藥物成分的生產、質量控制、放行、儲存和批發及有關控制在內的所有操作。
- 19.1.17. “近效期先出”是指用以確保最接近有效期的存貨較其他同一品種的存貨優先分銷的程序。
- 19.1.18. “生產工藝規程”詳細闡述生產一定數量製成品所必需的原料及其數量、包裝材料、規程、注意事項的一份或一套文件，還包括加工指令和中間控制。
- 19.1.19. “活性藥物成分”是指具有確定化學結構且源自於人體、動物、植物或由化學合成的、用以製成藥物的具藥理活性的物質。
- 19.1.20. “批”指經過一個或一系列加工過程以使其均質的規定數量的原料、包裝材料或製成品。必要時可將一個批分成若干個小批，之後將其合併成一個最終均質的批。如果採用最終滅菌工藝，批量大小最終取決於蒸氣滅菌釜的容量。在連續生產中，一個批必須對應予符合預期均質性要求的規定部份的生產，批量大小可以規定為固定的產品數量或為固定時間段內所生產的產品數量。
- 19.1.21. “包裝材料”指用於藥物包裝中所使用的任何物料，包括印刷包裝材料，但不包括用於運輸或發貨的外包裝材料。按是否直接與產品相接觸，包裝材料可分為直接包裝材料和外包裝材料。
- 19.1.22. “原料”指用於製造藥物或活性藥物成分且在製造過程中不改變、改變或消失的任何物質，但不包括包裝材料。
- 19.1.23. “批號”指載於標籤、包裝、紀錄、分析證書及商業文件、用以辨別物料或製成品的生產批次的數字、字母或數字與字母的組合。

- 19.1.24. “關鍵操作”可能造成製成品質量變化的生產工藝操作。
- 19.1.25. “標準操作規程”在生產和批發藥物的過程中，有關運作及直接或間接所採取的注意事項及預防措施的描述。
- 19.1.26. “生產”藥物或活性藥物成分製備過程中，從物料的接收到加工、包裝和再包裝和貼籤直至製成品完成所涉及的全部操作。
- 19.1.27. “製成品”包括將藥物或活性藥物成分裝入最終容器和貼籤在內的所有生產工序均已完成的成品。
- 19.1.28. “待包裝產品”是指已完成生產工序，並準備作最終包裝的產品。
- 19.1.29. “中間產品”部份加工的產品，必須經過進一步的生產步驟後方可成為待包裝產品。
- 19.1.30. “確認”證明任何廠房、系統及設備能夠正確運行並確實導致預期結果的活動；“驗證”的詞義有時可擴展，使其包括“確認”的概念。
- 19.1.31. “待驗”採用物理隔離或其他有效隔離的原料或包裝材料、中間產品、待包裝產品或製成品等待放行、拒收或返工處理決定的狀態。
- 19.1.32. “回收”是指物料或製成品因質量缺失或嚴重不良反應的投訴而被製造商、註冊持有人或分銷商從分銷渠道或向公眾供應的地方作出的收回程序。
- 19.1.33. “物料平衡”理論數量與實際數量所進行的比較。
- 19.1.34. “重新利用”將符合一定質量要求、以前生產的數批產品（或重新蒸餾的溶劑及類似產品）的一部份或全部在指定生產工序加入至另一批次中。它包括從廢品中除去雜質以獲得純品，或是將使用過的物料回收以作他用。

19.1.35. “批紀錄”與一批待包裝產品或製成品製造有關的所有文件，它們提供每批產品的歷史情況以及與最終產品質量有關的所有情況。

19.1.36. “訂運的貨物”根據某一特定要求或訂單而由某一製造商一次提供的一定數量的製成品。一次訂運的貨物可由一個或多個包裝或容器組成，也可包括多個批次。

19.1.37. “返工”指將一批不符合預定質量標準的加工中的產品、待加工中間體（最終的生物製品中間產品）或待包裝產品的一部份或全部回至經過驗證的生產工藝中的前一工序進行再加工處理。生物藥品偶爾需要返工是可預計的，這種情況下，返工的方法必須經過驗證，並作為藥物註冊的一部份而需預先經過批准。

19.1.38. “重新加工”指使用不同的生產工藝方法將一批不符合預定質量的加工中或待加工的中間體（最終的生物製品中間產品）或製成品進行重新加工處理。

19.1.39. “驗證”按照《藥物生產質量管理規範》的主要原則證明任何規程、工藝、設備、物料、活動或系統確實能導致預期結果的活動（參見“確認”）。

19.2. 對中成藥、中藥飲片、中藥提取物的生產質量管理的特殊要求，載於作為本規範組成部分的附錄。

附錄

中藥生產質量管理規範

1. 範圍

本附錄適用於中成藥、中藥飲片及中藥提取物的製造、質量控制、儲存、供應和運送。

2. 原則

2.1. 中成藥的質量與中藥材和中藥飲片的質量、中藥材前處理和中藥提取工藝密切相關。應當對中藥材和中藥飲片的質量以及中藥材前處理、中藥提取工藝嚴格控制。在中藥材前處理以及中藥提取、儲存、供應和運送過程中，應當採取措施控制微生物污染，防止變質。

2.2. 中藥成分來源應當相對穩定。中藥成分的供應商應當與相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的供應商一致。

3. 架構與人員

3.1. 中藥製藥廠的質量管理部門應當有專人負責中藥材和中藥飲片的質量管理。

3.2. 專職負責中藥材和中藥飲片質量管理的人員應當至少具備以下條件：

3.2.1. 具有中藥學、生藥學或相關專業大專以上學歷，並至少有三年從事中藥製造、質量管理的實際工作經驗；

3.2.2. 具備鑒別中藥材和中藥飲片真偽優劣的能力；

3.2.3. 具備中藥材和中藥飲片質量控制的實際能力；

3.2.4. 根據所製造品種的需要，熟悉相關毒性中藥材和中藥飲片的管理與處理要求。

3.3. 專職負責中藥材和中藥飲片質量管理的人員主要從事以下工作：

3.3.1. 中藥材和中藥飲片的取樣；

3.3.2. 中藥材和中藥飲片的鑒別、質量評價與放行；

3.3.3. 負責中藥材、中藥飲片（包括毒性中藥材和中藥飲片）專業知識的培訓；

3.3.4. 中藥材和中藥飲片標本的收集、製作和管理。

4. 廠房設施

4.1. 中藥材和中藥飲片的取樣、篩選、稱重、粉碎、混合等操作易產生粉塵的，應當採取有效措施，以控制粉塵擴散，避免污染和交叉污染，如安裝捕塵設備、排風設施或設置專用廠房（操作間）等。

4.2. 中藥材前處理的廠房內應當設揀選工作台，工作台表面應當平整、易清潔，不產生脫落物。

4.2.1. 中藥提取、濃縮等廠房應當與其生產工藝要求相適應，有良好的排風、水蒸汽控制及防止污染和交叉污染等設施。

4.2.2. 中藥提取、濃縮、收膏工序宜採用密閉系統進行操作，並在線進行清潔，以防止污染和交叉污染。採用密閉系統製造的，其操作環境可在非潔淨區；採用敞口方式製造的，其操作環境應當與其製劑配製操作區的潔淨度級別相適應。

4.2.3. 中藥提取後的廢渣如需暫存、處理時，應當有專用區域。

4.2.4. 浸膏的配料、粉碎、過篩、混合等操作，其潔淨度級別應當與其製劑配製操作區的潔淨度級別一致。中藥飲片經粉碎、過篩、混合後直接入藥的，上述操作的廠房應當能夠密閉，有良好的通風、除塵等設施，人員、物料進出及製造操作應當參照潔淨區管理。

4.2.5. 中藥注射劑濃配前的精製工序應當至少在 D 級潔淨區內完成。

4.2.6. 非創傷面外用中藥製劑及其它特殊的中藥製劑可在非潔淨廠房內生產，但必須進行有效的控制與管理。

4.2.7. 中藥標本室應當與生產區分開。

5. 物料

- 5.1. 對每次接收的中藥材均應當按產地、採集部位、藥材等級、藥材外形（如全株或切斷）、包裝形式等進行分類，分別編制批號並管理。
- 5.2. 接收中藥材、中藥飲片及中藥提取物時，應當核對外包裝上的標識內容。
中藥材外包裝上至少應當標明品名、規格、產地、供應商；中藥飲片外包裝上至少應當標明品名、規格、產地、產品批號、製造日期、製造商名稱；中藥提取物外包裝上至少應當標明品名、規格、批號、製造日期、有效期或儲存期限、儲存條件、製造商名稱。
- 5.3. 中藥飲片應當儲存在單獨設置的倉庫中；儲存鮮活中藥材應當有適當的設施（如冷藏設施）。
- 5.4. 毒性和易串味的中藥材和中藥飲片應當分別設置專庫（櫃）存放，且毒性中藥材和中藥飲片專庫（櫃）應當上鎖。
- 5.5. 倉庫內應當配備適當的設施，並採取有效措施，保證中藥材、中藥飲片、中藥提取物及中成藥按照相關標準的規定儲存，符合其溫、濕度或照度的特殊要求，並進行監控。
- 5.6. 儲存的中藥材和中藥飲片應當定期養護管理，倉庫應當保持空氣流通，應當配備相應的設施或採取安全有效的養護方法，防止昆蟲、鳥類或嚙齒類動物等進入，防止任何動物隨中藥材和中藥飲片帶入倉儲區而造成污染和交叉污染。
- 5.7. 在運送過程中，應當採取有效可靠的措施，防止中藥材、中藥飲片、中藥提取物及中成藥發生變質。

6. 文件管理

- 6.1. 應當制定控制產品質量的生產工藝規程和其它標準文件：
 - 6.1.1. 制定中藥材和中藥飲片養護制度，並分類制定養護操作規程；

- 6.1.2. 制定每種中藥材前處理、中藥提取、中間產品、中成藥的生產工藝規程，各關鍵工序的技術參數必須明確，如：標準投料量、提取、濃縮、精製、乾燥、過篩、混合、儲存等要求，並明確相應的儲存條件及期限；
- 6.1.3. 根據中藥材和中藥飲片質量、投料量等因素，制定每種中藥提取物的收率限度範圍；
- 6.1.4. 制定每種經過前處理後的中藥材、中藥提取物、中間產品、中成藥的質量標準和檢驗方法。
- 6.2. 應當對從中藥材的前處理到中藥提取物整個製造過程中的製造、衛生和質量管理情況進行記錄，並符合下列要求：
 - 6.2.1. 當幾個批號的中藥材和中藥飲片混合投料時，應當記錄本次投料所用每批中藥材和中藥飲片的批號和數量。
- 6.3. 中藥提取各製造工序的操作至少應當有以下紀錄：
 - 6.3.1. 中藥材和中藥飲片名稱、批號、投料量及監督投料紀錄；
 - 6.3.2. 提取工藝的設備編號、相關溶劑、浸泡時間、升溫時間、提取時間、提取溫度、提取次數、溶劑回收等紀錄；
 - 6.3.3. 濃縮和乾燥工藝的設備編號、溫度、浸膏乾燥時間、浸膏數量紀錄；
 - 6.3.4. 精製工藝的設備編號、溶劑使用情況、精製條件、收率等紀錄；
 - 6.3.5. 其它工序的製造操作紀錄；
 - 6.3.6. 中藥材和中藥飲片廢渣處理的紀錄。

7. 製造管理

- 7.1. 中藥材應當按相關標準進行揀選、整理、剪切、洗滌、浸潤或其它炮製加

工。未經處理的中藥材不得直接用於提取加工。

7.2. 中藥注射劑所需的原藥材（未經前處理加工或未經炮制的中藥材）應當由中藥製藥廠採購並自行加工處理。

7.3. 鮮用中藥材採收後應當在規定的期限內投料，可存放的鮮用中藥材應當採取適當的措施儲存，儲存的條件和期限應當有規定並經驗證，不得對產品質量和預定用途有不利影響。

7.4. 在製造過程中應當採取以下措施防止微生物污染：

7.4.1. 處理後的中藥材不得直接接觸地面，不得露天乾燥；

7.4.2. 應當使用流動的工藝用水洗滌揀選後的中藥材，用過的水不得用於洗滌其它藥材，不同的中藥材不得同時在同一容器中洗滌。

7.5. 毒性中藥材和中藥飲片的操作應當有防止污染和交叉污染的措施。

7.6. 中藥材洗滌、浸潤、提取用水的質量標準不得低於飲用水標準，無菌製劑的提取用水應當採用純化水。

7.7. 中藥提取用溶劑需回收使用的，應當制定回收操作規程。回收後溶劑的再使用不得對產品造成交叉污染，不得對產品的質量和安全性有不利影響。

8. 質量管理

8.1. 中藥材和中藥飲片的質量應當符合藥物監督管理局認可的相關標準，並在現有技術條件下，根據對中成藥質量的影響程度，在相關的質量標準中增加必要的質量控制項目。

8.2. 中藥材和中藥飲片的質量控制項目應當至少包括：

8.2.1. 鑒別；

8.2.2. 中藥材和中藥飲片中所含有關成分的定性或定量指標；

8.2.3. 已粉碎生藥的粒度檢查；

- 8.2.4. 直接入藥的中藥粉末入藥前的微生物限度檢查；
- 8.2.5. 外購的中藥飲片可增加相應原藥材的檢驗項目；
- 8.2.6. 藥物監督管理局認可的相關標準包含的其它檢驗項目。
- 8.3. 中藥提取、精製過程中使用有機溶劑的，如溶劑對產品質量和安全性有不利影響時，應當在中藥提取物和中成藥的質量標準中增加殘留溶劑限度。
- 8.4. 應當對回收溶劑制定與其預定用途相適應的質量標準。
- 8.5. 應當建立製造所用中藥材和中藥飲片的標本，如原植（動、礦）物、中藥材使用部位、經批准的替代品、偽品等標本。
- 8.6. 對使用的每種中藥材和中藥飲片應當根據其特性和儲存條件，規定儲存期限和複驗期。
- 8.7. 應當根據中藥材、中藥飲片、中藥提取物、中間產品的特性和包裝方式以及穩定性考察結果，確定其儲存條件和儲存期限。
- 8.8. 每批中藥材或中藥飲片應當留樣，留樣量至少應滿足兩次覆檢的全項檢驗量，留樣時間至少應保留到相應製成品有效期後一年。其他原料（溶劑、氣體、水除外）如穩定性允許，至少應保留兩年。
- 8.9. 中藥材和中藥飲片儲存期間各種養護操作應當有記錄。
- 9. 委託製造
 - 9.1. 中藥材前處理、中藥提取物和中間產品的委託製造應當至少符合以下要求：
 - 9.1.1. 委託製造使用的中藥材和中藥飲片來源和質量應當由委託方負責；
 - 9.1.2. 委託方應當制定委託製造產品質量交接的檢驗標準。每批產品應當經檢驗合格後，方可接收；

9.1.3. 委託製造的產品放行時，應當查閱中藥材和中藥飲片檢測報告書，
確認中藥材和中藥飲片的質量。

9.2. 中藥提取的委託製造還應當注意以下事項，並在委託製造合同中確認：

9.2.1. 所使用中藥飲片的質量標準。

9.2.2. 中藥提取物的質量標準。

9.2.3. 中藥提取物的收率範圍。

9.2.4. 中藥提取物的包裝容器、儲存條件、儲存期限。

9.2.5. 中藥提取物的運送條件：

——中藥提取物運送包裝容器的材質、規格；

——防止運送中質量改變的措施。

9.2.6. 中藥提取物交接的確認事項：

——每批提取物的交接記錄；

——受託方應當向委託方提供每批中藥提取物的生產記錄。

9.2.7. 中藥提取物的收率範圍、包裝容器、儲存條件、儲存期限、運送條件以及運送包裝容器的材質、規格應當進行確認或驗證。