



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 05/ISAF/2025 號批示

藥物監督管理局局長根據九月十九日第 58/90/M 號法令《管制從事藥劑專業及藥物業的活動》第七十七條第三款及第 35/2021 號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項的規定，作出本批示。

一、核准附錄 III《生物製品生產質量管理規範》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

二、在第 9/ISAF/2022 號批示所核准的《藥物生產質量管理規範》附件內增加 19.4，內容如下：

“19.4. 對生物製品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 III。”

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、本批示自二零二六年三月三十一日起生效。

二零二五年十二月十二日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附錄 III

《生物製品生產質量管理規範》

1. 範圍

人用生物活性物質和製品（“生物活性物質和製品”）的製造方法是制定適當監管控制的關鍵因素。因此，生物活性物質和製品主要是根據其製造方法而界定。本附錄旨在為被界定為生物活性物質和製品的製造提供指引，但不包括先進療法產品（Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs）。附表提供了本附錄適用的範圍，但僅為說明性質。

本附錄分為兩個主要部分，第一部分包含生物活性物質和製品生產的補充指引，範圍涵蓋從種子批和細胞庫直到最終操作的控制和檢測；第二部分包含對特定類別的生物活性物質和製品的進一步指引。本附錄應結合現行《藥物生產質量管理規範》（GMP）及其他相關附錄一起應用。

抗生素不被界定為生物製品，但在進行生物製造階段，可以使用本附錄中的指引。

在某些情況下，其他法規可適用於生物製品的起始物料，例如用作藥物起始物料的人體組織和細胞，其捐贈、採集、檢測、處理、養護、儲存和配送可能受到相關國家及/或地區的法律監管，當這些組織和細胞用作本附錄內一些生物製品的活性物質時，則適用於 GMP 和其他藥物法規的規定；又例如用作藥物起始物料的血液或成分血，相關國家及/或地區的法律可規定對捐血者的篩選與血液和成分血的採集、檢測、處理、儲存和配送予以技術要求。


轉基因生物的製造和控制需要遵守相關國家及/或地區的要求。應在處理任何轉基因微生物的設施中建立和維護適當的圍堵措施。此外，應根據相關國家及/或地區的法規規定，建立和維持適當的生物安全等級，且不應與 GMP 的要求存在抵觸。

附表：本附錄範圍內的製造活動的說明

物料類型與來源	產品示例	灰色顯示本附錄適用的製造步驟			
1. 動物或植物來源（非轉基因）	肝素、胰島素、酶、蛋白質、過敏原提取物、免	植物、器官、動物源物料或體液的採	切割、混合及/或初始處理	分離和純化	配製、灌裝

	疫血清	集 ¹			
2. 病毒或細菌發酵/細胞培養	病毒或細菌疫苗；酶、蛋白質	主細胞庫 MCB ² 、工作細胞庫 WCB、病毒主種子 MVS、病毒工作種子 WVS 的建立和維護	細胞培養及/或發酵	滅活（如適用）、分離和純化	配製、灌裝
3. 生物工程發酵/細胞培養	重組產品、單克隆抗體 mAb、過敏原、疫苗	主細胞庫 MCB ² 與工作細胞庫 WCB、主種子批 MSL、工作種子批 WSL 的建立和維護	細胞培養及/或發酵	分離、純化、修飾	配製、灌裝
4. 動物來源（轉基因）	重組蛋白	轉基因主庫與轉基因工作庫	收集、切割、混合及/或初始處理	分離、純化、修飾	配製、灌裝
5. 植物來源（轉基因）	重組蛋白、疫苗、過敏原	轉基因主庫與轉基因工作庫	種植、收穫 ³	初始提取、分離、純化、修飾	配製、灌裝
6. 人類來源	尿液衍生酶、激素	體液的採集 ⁴	混合及/或起始處理	分離和純化	配製、灌裝
7. 人類來源	來自細胞或組織的產品（未被分類為先進療法產品 ATMPs）	起始組織/細胞的捐贈、採集和檢測	初始處理、分離和純化	細胞分離、培養、純化、與非細胞成分組合	配製、組合、灌裝

GMP 要求遞增



¹ 請參閱“動物來源的產品”有關 GMP 原則的適用範圍；

- ² 請參閱“種子批和細胞庫系統”有關 GMP 原則的適用範圍；
- ³ 可參閱相關國家及/或地區的適用技術文件內的原則；
- ⁴ 對 GMP 的適用原則，請參閱“範圍”的說明。

2. 原則

生物活性物質和製品的製造涉及源自於其產品與工藝特性的本質考慮。生物製品的製造、控制和管理方式必須採取一些特別的預防措施。

與採用具有高度一致性的化學和物理技術製造的常規藥物不同，生物活性物質和製品的製造涉及生物過程和生物材料，例如細胞培養或從活有機體的提取等。這些生物性製造過程存在固有的可變性，因而其副產物的範圍和特性也存在可變性。因此，質量風險管理（QRM）原則對於此類物料尤為重要，而且應當應用於製造各個階段的控制策略的制定，以最大限度地減少其變異性，並且減少污染和交叉污染的機會。

由於培養過程中使用的物料和製造條件旨在為特定細胞和微生物提供生長條件，這也為外來的微生物污染物的生長提供了機會。此外，某些產品對各種的純化技術的承受能力可能有限，特別是那些旨在滅活或去除外來病毒污染物的技術。因此，工藝、設備、設施、公用設施的設計，以及緩衝液和試劑的製備和添加條件、取樣以及操作員的培訓，都是使該等污染事件減到最少的關鍵考慮因素。

與產品相關的標準（如藥典各論、臨床試驗許可和上市許可的標準）將決定物質和物料是否以及在哪個階段需要具有限定的生物負載水平或需要無菌。同樣地，製造必須符合臨床試驗許可或上市許可規定的其他標準（例如種子批或細胞庫之間的世代數（倍增、傳代））。

對於無法滅菌（如經由過濾）的生物材料必須執行無菌操作，以最大限度地減少污染物的引入。倘存在其他指引文件，應參考這些指引文件驗證特定的製造方法，如病毒去除或滅活。應使用適當的環境控制和監測，以及在可行的情況下，使用密閉系統連同原位清潔和原位滅菌系統，可以顯著地減少意外污染和交叉污染的風險。

控制通常涉及生物分析技術，該技術比物理化學測定具有更大的可變性。因此，穩健的生產工藝至關重要，而過程控制對生物活性物質和製品的製造具有特別的重要性。

含有人體組織或細胞的生物製品必須符合國家及/或地區對人體組織和細胞

編碼、處理、保存、儲存和配送的要求。這些物料的採集和檢測必須按照適當的質量體系執行，並符合適用的國家及/或地區的要求。此外，國家及/或地區對可追溯性的要求適用於從捐贈者（同時維持捐贈者保密性）到組織製備場所的各個階段，並根據藥物法規延伸至產品使用的機構。

生物活性物質和製品必須符合適用的國家及/地區指引，以最大限度地減少通過人用和動物用藥物傳播動物海綿狀腦病（TSEs）病原體的風險。

第一部分：一般指引

人員

1. 在生物活性物質和製品的生產和檢驗區域工作的人員（包括涉及清潔、維護或質量控制的人員），應接受針對所生產的產品及其工作相關的培訓及定期再培訓，包括保護產品、人員和環境的特定安全措施。
2. 應考慮人員的健康狀況以保障產品的安全性。必要時，從事生產、維護、檢驗、動物照護（和檢查）的人員應接種適當的特定疫苗，並定期進行健康檢查。
3. 人員健康狀況發生的任何變化若可對產品的質量產生不良影響時，應禁止其在生產區工作，並保存適當的紀錄。卡介苗和結核菌素產品的生產應僅限於有定期接受免疫狀態或胸部 X 光檢查監測的員工進行。人員健康監測應與風險相適應，接觸有害生物的人員應尋求醫療建議。
4. 若需最大限度地減少交叉污染的風險，應根據質量風險管理（QRM）原則對所有人員（包括質量控制、維護和清潔人員）的流動進行限制。原則上，人員不應從暴露活微生物、轉基因有機體、毒素或動物的區域，穿越到其他產品、滅活製品或不同生物的處理區域。若無法避免此類跨區穿越，應根據質量風險管理（QRM）原則採取相應的污染控制措施。

廠房設施與設備

5. 作為控制策略的一部分，生產設施的顆粒物和微生物污染的環境控制程度應與活性物質、中間產品或製成品及其生產步驟相適應，同時應考慮起始物料的潛在污染水平及對產品的風險。環境監測計劃應根據質量風險管理（QRM）原則的評估結果，補充對特定微生物（如宿主有機體、酵母菌、黴菌和厭氧菌等）的檢測方法。

6. 生產與儲存設施、工藝及環境級別應經設計以防止產品受到外來污染。儘管污染可能在發酵和細胞培養等過程中變得顯著，但預防污染比檢測和去除更適當。對於非密閉工藝導致產品暴露於操作環境的情況（例如在添加補充劑、培養基、緩衝液和氣體期間），應根據質量風險管理（QRM）原則採取控制措施，包括工程和環境控制。在選擇環境級別梯度及相關控制措施時，質量風險管理（QRM）原則應參考《無菌藥物生產質量管理規範》相應部分的原則和指引。
7. 應使用專用生產區來處理活細胞。病原性有機體的生產應使用專用生產區（即生物安全 3 級或 4 級或其等同標準）。
8. 若具有以下或等同的考慮因素和措施（根據所涉及的产品類型而定），作為防止交叉污染的有效控制策略的一部分，則在多產品共線生產設施中進行生產是可以接受的：
 - (a) 掌握同一設施內所有細胞、有機體及任何外源因子（例如致病性、可檢出性、持久性和滅活敏感性等）的關鍵特性；
 - (b) 當涉及使用不同起始物料進行多個小批量生產時，在制定控制策略過程中評估同時操作的可行性時，應將捐贈者的健康狀況及產品完全損失等風險因素納入考慮；
 - (c) 通過阻斷所有潛在交叉污染路徑，並採用一次性組件和密閉系統等工程措施，防止活有機體和其孢子進入非關聯區域或設備；
 - (d) 在後續生產其他產品前，去除有機體及孢子的控制措施應同時將空調系統納入考慮，並應驗證有機體和孢子的清潔和去污染；
 - (e) 當生產的微生物能持久存在於生產環境且具備檢測方法時，在生產期間以及清潔和去污染完成後，應對鄰近區域進行針對該微生物的環境監測。在處理活有機體及/或孢子形成有機體的區域，還應注意使用某些監測設備（如懸浮粒子監測儀）所產生的風險；
 - (f) 產品、設備、輔助設備（例如用於校準和驗證）和一次性物品只能以防止污染其他區域、其他產品和不同的產品階段的方式在該區域內移動和移除（例如防止未滅活產品污染經滅活或類毒素產品）；
 - (g) 階段性生產。
9. 對於配製、灌裝和包裝的操作，專用設施的需求將取決於上述及額外考慮因

素，例如生物製品的特定需求，以及在同一設施中其他產品的特性，包括任何非生物製品。最終操作的其他控制措施可能包括需要特定的添加順序、混合速度、時間和溫度控制、光照限制，以及洩漏時的圍堵與清潔程序。

10. 圍堵（即對環境和操作人員的安全）所需的措施和程序不應與保障產品質量的措施和程序相衝突。
11. 空氣處理機組的設計、建造和維護應最大限度地減少不同製造區域之間交叉污染的風險，並且可能需要為某些區域設置專用的空氣處理機組。根據質量風險管理原則，應考慮採用單通道空調系統。
12. 應使用正壓區域來處理無菌產品，但出於圍堵原因，可以接受在病原體暴露的特定區域採用負壓。當負壓區域或安全櫃用於對具有特殊風險的物料（例如病原體）進行無菌處理時，其周圍應設置適當等級的正壓潔淨區。應明確界定相應的壓力梯度，並設置適當的警報參數持續監測。
13. 用於處理活有機體及細胞的設備（包括取樣設備），其設計應能防止在操作期間造成任何污染。
14. 一級圍堵應經設計及定期測試，以確保防止生物物質逃逸入直接的工作環境。
15. 應盡可能使用在線清潔和在線蒸氣（在線滅菌）系統。發酵容器的閥門應為可完全蒸氣滅菌的。
16. 空氣通風口濾器應為疏水性，並根據適當的質量風險管理（QRM）原則定期進行完整性測試，以驗證其預定的使用期限。
17. 排水系統的設計必須確保能有效將廢水中和或去污染，以最大限度地減少交叉污染的風險。必須遵守適用的法規，並根據廢棄物的生物危害特性相關的風險進行處理，最大限度地減少對外在環境污染的風險。
18. 由於生物製品或生產工藝的可變性，必須在生產過程中對相關/關鍵原料（例如培養基和緩衝液）進行測量或稱重。在此情況下，可以根據設定的標準（例如在該批次生產或階段性生產的期間），在特定時間段內將少量此類原料存放在生產區域內。

動物

19. 許多動物物種被用於製造多種生物製品。這些動物物種的來源可以分為兩大類：

- (a) 活的動物群體、畜群、禽群：例子包括脊髓灰質炎疫苗（猴子）、抗蛇毒和破傷風免疫血清（馬、綿羊和山羊）、過敏原（貓）、狂犬病疫苗（兔子、小鼠和倉鼠）、轉基因產品（山羊、牛）；
- (b) 來自屍體解剖和屠宰場等機構的動物源物料：例子包括屠宰場來源的酶、抗凝血劑和激素（綿羊和豬）。

此外，動物也可用於質量控制的通用檢測項目，例如熱原（兔子），又或特定的效價測定，例如百日咳疫苗（小鼠）、卡介苗疫苗（豚鼠）。

20. 除了遵守傳染性海綿狀腦病（TSE）的相關規定外，其他值得關注的外來病原體（人畜共患疾病、動物源疾病）也應透過持續的健康計劃進行監測和記錄。在制定此類計劃時應徵求專家建議。應調查來源動物/捐贈體動物出現健康不佳的情況，以了解其及與其接觸的動物繼續使用的適用性（在生產方面作為起始物料與原料的來源、在質量控制和安全測試方面），並記錄有關決定。應建立回顧程序，為使用或融入動物來源起始物料與原料的生物活性物質或製品的持續適用性決策過程提供依據。該決策過程可包括複檢來自同一捐贈動物此前收集的留樣（倘適用），以確定最後一次捐贈動物的陰性結果。治療來源動物/捐贈動物的藥物的停用期間必須予以記錄，並用以決定將這些動物在設定的期間從計劃中移除。
21. 應特別注意預防和監測來源動物/捐贈動物的感染，該等措施應包括來源、設施、飼養、生物安全程序、檢測制度、墊料和飼料的控制。這些措施對於必須符合藥典各論要求的無特定病原體動物尤其重要。應為其他類別的動物（例如健康的禽群或畜群）的飼養設施和健康監測作出明確規定。
22. 對於由轉基因動物生產的產品，應保持從來源動物產生該動物的過程的可追溯性。
23. 應注意相關國家及/或地區對用於科學目的之動物保護的要求。用於生產和控制生物活性物質和製品的動物飼養設施，應與生產和控制區域分開。
24. 應對不同的動物物種的關鍵標準作出界定、監測和記錄。這些標準可能包括動物的年齡、體重和健康狀況。
25. 應具備對動物、生物物質和所進行的檢測的識別系統，以防止任何混淆風險並控制所有已識別的危險。

文件

26. 起始物料與原料可能需要有關來源、種源、分銷鏈、製造方法和所採用的控制措施的額外文件，以確保適當的控制水平，包括其微生物質量。
27. 某些產品類型可能需要特別界定其組成批次所需的物料，尤其是細胞。
28. 當使用捐贈的人體細胞或組織時，必須要求對從起始物料與原料（包括與細胞或組織接觸的所有物質）到產品在使用點接收確認全過程的完整追溯，同時維護個人隱私和健康相關資訊的保密性。追溯紀錄必須在產品有效期屆滿後保留 30 年。應特別注意保持特殊用途產品的可追溯性，例如捐贈者匹配的細胞。若成分血在產品製造過程中用作起始物料與原料，其可追溯性要求以及嚴重不良反應和事件的通報應符合相關國家及/或地區的要求。

生產

29. 由於許多生物活性物質和製品的固有可變性，應在產品質量回顧期間，重新評估用於提高工藝穩固性的步驟，從而減少工藝可變性並提高產品生命周期不同階段的可重現性，例如工藝設計。
30. 由於培養條件、培養基和試劑是為了促進細胞或微生物的生長而設計，通常處於純培養物的狀態，因此在控制策略上應特別注意，以確保具有穩固的步驟來防止或最大限度地降低非預期的生物負載、相關代謝物及內毒素的產生。對於細胞和組織來源的產品，由於生產批次通常較小，應根據規定的程序和要求控制來自不同健康狀況的不同捐贈者的細胞製備之間的交叉污染風險。

起始物料與原料

31. 應明確界定起始物料與原料（例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子和生長因子）的來源、種源和適用性。若所需的檢測耗時較長，可以允許在獲得檢測結果前處理起始物料。應清楚了解使用潛在不合格的物料及該等物料對其他批次的潛在影響的風險，並根據質量風險管理的原則（QRM）進行評估。在這種情況下，製成品的放行取決於該等檢測的滿意結果。此外，所有起始物料的鑑別應符合適用其生產階段的要求。
32. 必須評估起始物料與原料在供應鏈傳遞過程的污染風險，尤其是動物海綿狀腦病（TSEs）病原體。此外，還必須考慮與製造設備或產品直接接觸的物料（例如用於培養基灌裝實驗的培養基及可能與產品接觸的潤滑劑）。

33. 由於污染引入的風險和其對製成品的影響在生產的各階段均相同，因此應基於《無菌藥物生產質量管理規範》內適當的原則與指導建立控制策略，以保護產品，以及溶液、緩衝液和其他添加物的配製。對於無法進行最終滅菌的產品，起始物料與原料的質量控制和無菌生產工藝的控制尤為重要。若臨床試驗許可或上市許可規定可允許的生物負載的類型和限值時（例如在活性物質階段），控制策略應明確指出維持生物負載在所規定限值的方法。
34. 若需對起始物料與原料進行滅菌處理，在可行的情況下應使用熱處理法。必要時，也可以使用其他適當的方法（例如輻照和過濾）對生物物料進行滅活處理。
35. 為減低採集的活組織及活細胞的生物負載，可能需要在早期生產階段使用其他措施（例如抗生素）。應避免使用這類措施，如必要時，其使用的合理性應予以論證，且應在臨床試驗許可或在上市許可指定的生產工藝階段將其移除。
36. 用於生物製品起始物料的人體組織及細胞的捐贈、採集和檢測應符合適用法律的要求。用於生物製品起始物料的人體組織和細胞應保持其從捐贈者到製成品批次的可追溯性。製造商與組織和細胞供應商之間應就健康捐贈者資訊的轉移作出適當的安排，該等資訊可能在起始物料供應後獲得，並且可能對由此製造的產品的質量或安全性產生影響。
- (a) 人體組織和細胞的採集、捐贈與檢測在一些國家/地區是受管制的。該等供應場所必須獲得當地權限當局的適當批准，並作為起始物料供應商管理的一部分進行確認。
 - (b) 若進口人體細胞或組織，必須符合相應國家/地區的質量和安全標準。可追溯性以及嚴重不良反應和嚴重不良事件的通報應符合適用的法規要求。
 - (c) 在某些情況下，用於生物製品起始物料的細胞和組織會在供應機構內進行處理。
 - (d) 人體組織和細胞經供應機構的責任人放行後，方可發運至藥物製造商，此後，該等物料適用於常規藥物起始物料的控制要求。藥物製造商應從供應機構獲取所有組織/細胞的檢測結果，並用於對物料作出適當的隔離和儲存的決定。若必須在收到供應機構的檢測結果之前開始生產，倘藥物製造商已建立控制措施以防止與供應機構責任人放行的組織和細胞的交叉污染，則可以將組織和細胞發運至藥物製造商。

- (e) 人體組織和細胞運輸至製造場所必須由相關責任方透過書面協議進行控制，製造場所應保存遵守指定的儲存和運輸條件的證明文件。
 - (f) 應保持從供應機構到接收者（反之亦然）全過程可追溯性的要求，包括與細胞或組織接觸的物料。
 - (g) 各責任方（例如製造商、供應機構、發起者和上市許可持有人）之間應簽訂技術協議，明確界定各方的工作，包括放行責任人與技術主管。
37. 若製造過程中使用人類或動物細胞作為飼養細胞，應對其來源、檢測、運輸和儲存採取適當的控制，包括符合相關國家/地區對人類細胞控制的要求。

種子批和細胞庫系統

38. 為了防止因重複傳代培養或多代培養可能導致的性質漂變，由微生物培養、細胞培養或胚胎和動物繁殖獲得的生物活性物質和製品的生產應基於病毒主種子批和病毒工作種子批及/或細胞庫系統。
39. 種子批或細胞庫之間的代數（倍增、傳代）、生物活性物質和製成品應與臨床試驗許可或上市許可的標準一致。
40. 作為產品生命週期管理的一部分，種子批和細胞庫（包括主代和工作代）的建立應在適當的 GMP 條件下進行。這應包括適當的受控環境，以保護種子批和細胞庫以及操作人員。在建立種子批和細胞庫期間，不得同時在同一區域或同時由同一人員處理其他活性或傳染性物料（例如病毒、細胞系或細胞株）。GMP 原則可應用於主種子或主細胞庫世代建立之前的所有階段。對於建立主細胞庫之前（pre-master bank）的所有階段，應保存文件紀錄以支持可追溯性。從初始來源和基因開發開始，所有在開發期間與使用的組成物（例如生物來源試劑）相關的且可能影響產品安全性的問題均應進行記錄。對於疫苗，適用藥典各論的規定。
41. 在建立主細胞庫和工作細胞庫以及主種子批和工作種子批後，應遵循待檢和放行的程序，包括對污染物進行充分的特性描述和檢測。其持續適用性應通過連續生產批次產品的特性與質量的一致性進一步證明。種子批和細胞庫的穩定性和復蘇能力應有書面紀錄，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。
42. 種子批和細胞庫的儲存和使用方式應最大限度地減少污染或改變的風險（例如儲存在含有液氮的密閉容器中）。應確保遵守不同種子及/或細胞在同一區域或設備中的儲存措施，以防止混淆，並考慮物料的傳染特性以避免交叉污

染。

43. 儲存容器應密封、標識清晰及保持在適當的溫度，並保留庫存記錄。儲存溫度應持續記錄，若使用液氮儲存，還需監測液氮液位。任何超出設定限值的偏差及採取的糾正預防措施均應進行記錄。
44. 應對庫存進行分裝，並將分裝後的庫存儲存在不同地點，以最大限度地降低全部損失的風險。儲存地點的控制措施應提供前述段落所述的各項保證。
45. 庫存品的儲存和處理條件應按照相同的程序和參數進行管理。一旦容器從種子批/細胞庫管理系統中取出，該容器不應返回庫存。

操作原則

46. 變更管理應定期評估變更（如工藝變更）對製成品質量、安全性和有效性的影響，包括變更的累積影響。
47. 應對關鍵操作參數及其他影響產品質量的輸入參數進行識別、驗證和記錄，並證明其持續符合規定要求。
48. 物品和物料進入生產區的控制策略應基於風險管理（QRM）原則。在無菌工藝中，進入潔淨區或潔淨/隔離區的耐熱物品和物料，應優先採用雙扉穿牆式滅菌櫃或隧道烘箱滅菌後進入。對於不耐熱的物品及物料，應通過帶有互鎖裝置的氣閘間進入，並在該區域完成有效的表面消毒處理。若物品及物料採用多層包裝（包裝層數應與進入潔淨區的階段數相配合），並通過氣閘室進入且採取適當的表面消毒措施，則允許在其他區域進行滅菌處理。
49. 培養基的促進生長效能特性應經證明適合其預定用途。倘可行時，應對培養基進行原位滅菌。在可行的情況下，發酵罐常規添加氣體、培養基、酸或鹼溶液及消泡劑等物料時，應採用在線滅菌過濾器。
50. 向發酵罐和其他容器添加物料或培養物，以及取樣時，應在嚴格受控的條件下進行，以防止污染。進行添加或取樣操作時應注意確保容器連接正確無誤。
51. 某些生產工藝（例如發酵工藝）需要進行連續監測，該等數據應構成批紀錄的一部分。若使用連續培養工藝時，應特別考慮此類生產方式所需的質量控制要求。
52. 產品的離心和混合操作可能導致氣溶膠的形成，必須對該等操作進行圍堵以最大限度地降低交叉污染。

53. 意外洩漏事件必須迅速和安全地處理，尤其涉及活有機體。針對每種有機體或相關有機體群，應制定有效的去污染措施。若涉及單一菌種的不同菌株或高度相似的病毒，可使用代表性菌株對去污染處理進行驗證，除非有理由認為其對相關消毒劑的抗性存在顯著差異。
54. 若存在明顯污染（如洩漏或氣溶膠污染）或涉及潛在危害性有機體時，必須對生產物料、質控物料及文件進行充分消毒，或需通過其他方式傳輸資訊。
55. 若在生產過程進行病毒滅活或去除工藝，應採取相應措施，以避免未處理的產品對已處理的產品造成再污染的風險。
56. 對於通過添加試劑滅活的產品（例如在疫苗生產過程中的微生物），其工藝應確保將活有機體完全滅活。除需充分混合培養物和滅活劑外，還應考慮滅活劑需與所有暴露於活培養物的產品接觸表面充分接觸，並按需要轉移至第二容器儲存。
57. 層析純化工藝涉及多種設備的使用，在階段式生產（時間隔離）或多產品共線生產環境中，應基於質量風險管理（QRM）原則制定層析介質、殼體及相關設備的控制策略。應避免在同一工藝的不同階段重複使用相同介質。應明確界定層析柱的驗收標準、操作條件、再生方法、使用期限及消毒或滅菌方法。
58. 若使用經輻照處理的設備和物料，應參考有關藥物製造的電離輻射的應用或等同技術文件的指導。
59. 對於具有特殊風險的製成品或中間產品，應建立灌裝後容器的密封完整性的保證系統，並制定洩漏或溢出處理程序。應對灌裝和包裝操作制定適當的程序，以保持產品符合各項指定的限值，例如時間及/或溫度。
60. 含有活生物物質的西林瓶的處理操作必須防止污染其他產品或將活生物物質洩漏至工作環境及外部環境。應將該等有機體的存活能力及生物安全等級納入風險管理考量的部分。
61. 應注意標籤的製作、印刷、儲存和使用，包括直接包裝和外部包裝上針對指定患者產品的特定內容說明。對於自體治療產品，外包裝上必須標明患者唯一識別碼及“僅供自體使用”的字樣；若無外包裝，則應在直接包裝上標明。
62. 若採用超低溫儲存條件，應確認標籤在該溫度條件下的相容性。
63. 若在採集後獲得影響產品質量的捐贈者（人或動物健康）資訊，應納入產品

回收程序予以考慮。

質量控制

64. 過程控制在確保生物活性物質和製品質量一致性較常規藥物更為重要。應在生產的適當階段進行過程控制檢測，以控制對製成品質量至關重要的條件。
65. 若可延長中間產品的儲存時間（數天、數周或更長時間），應考慮將使用最長儲存時間的中間產品所生產的製成品批次納入持續穩定性考察計劃。
66. 對於細胞產品，應在無抗生素培養條件下對細胞或細胞庫進行無菌檢測，以證明不存在細菌和真菌污染，並在適當條件下能夠檢出苛養性有機體。
67. 就本附錄而言，短效期的生物製品是指有效期短於 14 天無菌檢驗結果出具周期，且需在完成製成品所有質量控制檢測（如無菌檢測）前進行批次放行的產品。必須對短效期的生物製品建立適當的控制策略，該等控制需建立在對產品和工藝性能深入了解的基礎上，並考慮起始物料與原料的控制與屬性。整個放行程序必須準確和具有詳細的描述，包括參與生產數據和分析數據評估的不同人員的職責。必須對質量保證體系的有效性進行持續評估，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。

若因產品效期過短無法完成製成品檢驗，應考慮採用替代方法（例如快速微生物檢測法）獲取等效數據以支持批次放行。批次放行確認可分兩個或多個階段進行：

- (a) 由指定人員對批生產紀錄和環境監測結果（倘有時）進行評估，當中應涵蓋生產條件、所有偏離正常程序的情況、以及倘有的分析結果，以供相關責任人進行初始放行確認時審核。
- (b) 由技術主管對最終分析檢驗結果及其他可用資訊進行評估，以完成最終放行確認。應制定程序以規範在獲得不合格檢驗結果時所需採取的措施（包括與臨床工作人員的聯絡）。應對此類事件進行全面調查，並記錄為防止事故再次發生所實施的相關糾正和預防措施。

第二部分：對特定產品類型的專用指南

B1. 動物來源的產品

本指引適用於動物源物料，包括來自屠宰場等機構的物料。由於此類物料的供應

鏈非常廣泛和複雜，因此需依據質量風險管理(QRM)原則實施控制措施。同時，也應參照相關藥典各論的要求，包括需要在指定的階段進行特定檢測。應建立可證明供應鏈追溯性的文件體系，並明確供應鏈各參與方的職責，通常應包括詳盡且最新的流程圖(Process Map)。

1. 應針對人類健康關注的動物疾病建立監測計劃。在進行風險評估與風險緩解因素評估時，組織機構應參考可靠來源發佈的國家疫病流行率報告，例如世界動物衛生組織。此外，還應以國家和地方層面的衛生監測與控制計劃的資訊作為補充，其中地方層面資訊包括動物的來源(如養殖場或飼育場)以及運輸到屠宰場期間的控制措施。
2. 若屠宰場作為動物組織的供應來源，應證明其運作符合嚴格的標準。應參考國家/地區監管機構的報告，以確認屠宰場遵守食品安全與質量、獸醫及植物衛生相關法規的要求。
3. 屠宰場等場所對起始物料與原料的控制措施應包括質量管理體系的適當要素，以確保操作人員培訓、物料的可追溯性、控制和一致性達到滿意的水平。這些措施可取自 GMP 以外的來源，但應證明可提供同等水平的控制。
4. 應制定有關起始物料與原料在生產和供應鏈的流轉過程的控制措施，以防止可能影響該等物料與原料質量的因素介入，或至少提供該等活動的紀錄證據。這些措施應涵蓋起始物料與原料在初始採集場所、部分純化與最終純化場所、儲存場所、中轉站、集運商和代理商之間的流轉，並在追溯系統記錄相關安排的細節、不合規情況、調查和採取的行動。
5. 應定期對起始物料與原料的供應商進行審計，以確認其在不同生產階段對起始物料與原料控制的遵守情況，並對發現的問題依其重要性進行相應程度的調查及保留完整的紀錄。此外，還應建立相應的制度以確保採取有效的糾正和預防措施。

B2. 過敏原產品

物料可通過天然來源提取或重組 DNA 技術製造。

1. 應對來源物料作出充分詳細的描述，以確保供應的一致性，例如包括通用名稱與學名、種源、性質、污染物限度及採集方法。動物源物料應來自健康個體。應對用於過敏原提取的群落(例如蠕、動物)實施適當的生物安全控制措施。過敏原產品應在規定的條件下儲存，以最大限度地減少變質。

2. 應對生產工藝步驟進行詳細的描述及驗證，包括前處理、提取、過濾、透析、濃縮或冷凍乾燥步驟。
3. 應詳細描述經修飾過敏原提取物（如類過敏原、偶聯物）的修飾工藝，並對生產過程中產生的中間產物進行鑑別和控制。
4. 過敏原提取混合物應由單一來源物料的單獨提取物製備。每種單獨的提取物應被視為一種活性物質。

B3. 動物免疫血清產品

1. 應特別注意對生物來源抗原的控制，以確保其質量、一致性和無外源性物質。用於對來源動物進行免疫接種的物料（如抗原、半抗原載體、佐劑、穩定劑）的製備，以及在免疫接種前對該等物料的儲存應按照書面的程序進行。
2. 免疫接種、試驗採血和終末採血時間表應符合臨床試驗許可或上市許可批准的時間表。
3. 製備抗體亞片段（如 Fab 或 F(ab')₂）和任何後續修飾的生產條件，必須符合經驗證和批准的參數要求。若使用的酶由多種成分組成，應確保其一致性。

B4. 疫苗

1. 若使用雞蛋，應確保所有用於生產雞蛋的來源雞群的健康狀況（是否無特定病原體或是否為健康雞群）。
2. 用於儲存中間產品的容器完整性及保存時限必須經過驗證。
3. 裝載滅活產品的容器不得在存有活體生物物質的區域開啟或抽樣。
4. 在中間產品或製成品的配製過程中，活性成分、佐劑和賦形劑的添加順序必須符合標準要求。
5. 若在製造或檢測過程中需使用具有較高生物安全等級的有機體（如大流行疫苗株）時，必須建立適當的圍堵措施。此類圍堵措施須經相關權限部門核准，並保存核准的文件以供確認。

B5. 重組產品

1. 細胞培養、蛋白質表達和純化過程的工藝條件必須維持在經驗證的參數範圍

內，以確保產品一致性，且雜質含量控制在工藝能夠將其降低至預定的可接受水平。根據生產所使用的細胞類型，可能須採取額外措施以確保無病毒污染。若涉及多次採收的生產工藝，連續培養時間應在設定的限度內。

2. 去除不必要的宿主細胞蛋白、核酸、碳水化合物、病毒及其他雜質的純化工藝應在經驗證的設定限度內。

B6. 單克隆抗體產品

1. 單克隆抗體可通過鼠源雜交瘤、人源雜交瘤或重組 DNA 技術製造。應對用於建立雜交瘤/細胞株的不同來源細胞（包括倘使用的飼養細胞）及物料制定適當的控制措施，以確保產品的安全性和質量。應確認控制措施符合批准的範圍，並應特別強調沒有病毒的污染。應注意來自相同生產技術平台生產的產品的數據，可用於證明其適用性。
2. 生產週期結束及提前終止時，應確認其監測標準符合批准的範圍。
3. 製備抗體亞片段（如 Fab、F(ab')₂、scFv）和任何後續修飾（如放射性標記、偶聯反應、化學鍵結）的生產條件必須符合經驗證的參數要求。

B7. 轉基因動物產品

與非轉基因生物技術相比，轉基因起始物料的一致性更難以控制。因此，對證明產品批次之間在各方面的一致性的要求更高。

1. 多種物種可用於生產生物製品，這些製品可通過體液（如乳汁）進行收集與純化。應對動物個體進行清晰且唯一的標識，並應制定主要標識丟失時的備案安排。
2. 應界定動物飼養和護理的安排，以最大限度地減少動物接觸病原體及人畜共患病原體的風險。應制定適當措施以保護外部環境。此外，還應建立健康監測計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定其對動物的後續使用及先前產品批次的影響。應注意確保用於治療動物的藥物不會對題述產品造成污染。
3. 從創始動物到生產動物的譜系必須完整記錄。由於轉基因品系源自單一的遺傳創始動物，因此，不得將來自不同轉基因品系的物料混合使用。
4. 產品採收條件應符合臨床試驗許可或上市許可的要求。採收時程安排及動物

退出生產之條件，應按照批准的程序及標準執行。

B8. 轉基因植物產品

與非轉基因生物技術相比，轉基因起始物料的一致性更難以控制。因此，對證明產品批次之間在各方面的一致性的要求更高。

1. 需採取適當的措施以防止外源植物物料和相關外源因子對轉基因主庫和工作庫造成污染。此外，應監測基因在規定的代次數內的穩定性。
2. 應對植物進行清晰且唯一的標識，並在整個種植期間內按規定的周期確認作物的關鍵特徵（包括健康狀況），以確保作物出產質量的一致性。
3. 應盡可能制定作物的防護措施，以最大限度地減少微生物污染和與非相關植物的交叉污染的風險。應制定措施防止農藥和肥料等物質對產品造成污染。此外，還應建立監控計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定作物對後續生產計劃的影響。
4. 應明確界定從生產中移除植物的條件。應對可能干擾純化過程的物質（例如宿主蛋白）設定可接受的限值，並確認檢測結果符合批准的限值。
5. 應記錄從種植、栽培到採收和收成物暫存過程可能影響重組蛋白質質量屬性與產量的環境條件（溫度、降雨）。在制定相關標準時，應參考相關國家及/或地區的相適應技術文件內的原則。

術語表

- 1) 佐劑：可增強對抗抗原免疫反應的化學或生物物質。
- 2) 先進療法藥物（ATMP）：ATMP 是指以下供人類使用的藥物
 - 2.1. 基因治療藥物（GTMP）：是指具有下列特性的生物製品：
 - 2.1.1. 包括一種含有或由重組核酸組成，且用於或施用於人體，以調節、修復、替換、添加或刪除基因序列的活性物質；
 - 2.1.2. 其治療、預防或診斷作用與其所含的重組核酸序列或該序列基因表達的產品直接相關。
 - 2.2. 體細胞治療藥物：是指具有下列特性的生物製品：
 - 2.2.1. 含有經過實質性處理（substantial manipulation）從而改變了與預期

臨床用途相關的生物學特性、生理功能或結構特性的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成；又或含有非預期在接受者與捐贈者體內發揮相同基本功能的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成。

2.2.2. 呈現具有針對人類的特性、或者是用於或施用於人體，通過其細胞或組織的藥理學、免疫學或代謝作用以治療、預防或診斷疾病。

2.3. 組織工程產品：是指以下產品：

2.3.1. 含有或由經工程化的細胞或組織組成，並且

2.3.2. 呈現具有針對人類的特性、或者是用於或施用於人體，以期再生、修復或替換人體組織。

組織工程產品可能含有人類或動物來源的細胞或組織，又或兩者皆有。細胞或組織可能是活的或不存活的。此類產品還可含有其他物質，例如細胞產物、生物分子、生物材料、化學物質、支架或基質。若產品僅含有或完全由非存活的人類或動物細胞及/或組織組成，不含任何活細胞或組織，並且不是主要通過藥理學、免疫學或代謝產生作用，則不屬於本定義範圍。

細胞或組織若至少符合下列一項條件，則應被視為“經工程化”：

2.3.3. 細胞或組織經過實質性處理（**substantial manipulation**），從而實現與預期再生、修復或替換相關的生物學特性、生理功能或結構特性，或者

2.3.4. 這些細胞或組織在接受者體內非預期用於與捐贈者體內相同的基本功能。

2.4. 組合型先進療法藥物（**ATMPs**）：是指滿足以下條件的先進療法藥物：

2.4.1. 必須包含一種或多種醫療器械或一種或多種有源植入式醫療器械作為產品的組成部分，並且

2.4.2. 其細胞或組織部分必須含有活細胞或組織，或其所含非存活的細胞或組織能夠對人體產生的作用可被視為與關聯器械同等重要。

2.5. 根據法律由權限部門分類或認定為先進療法藥物的產品。

3) 類過敏源：經化學修飾以減少 **IgE** 反應性的過敏原。

4) 抗體：由與特定抗原結合的 **B** 淋巴細胞產生的蛋白質。根據其製造方法的主

要差異，抗體可分為兩種主要類型。

- 4.1. 單克隆抗體 (MAb): 由單一淋巴細胞克隆或通過重組技術獲得並與單一抗原表位結合的均質抗體群。
- 4.2. 多克隆抗體: 源自不同類型的淋巴細胞克隆，在人類和動物體內產生，與大多數“非自身”分子上的抗原表位產生反應。
- 5) 抗原: 能夠誘導特異性免疫反應的物質 (例如毒素、外來蛋白質、細菌、組織細胞)。
- 6) 區域: 建築物內與任何一種產品或多種產品的製造相關的一組特定房間，這些房間具有共同的空氣處理單元。
- 7) 技術主管: 由權限當局認可的具有必要的基礎科學與技術背景以及經驗的人員。技術主管根據上市許可或臨床試驗許可對批次進行確認。在完成確認後，該批次藥物可放行銷售或供應市場。技術主管對產品放行負全部責任。
- 8) 生物負載: 原料、培養基、生物物質、中間體或產品中存在的微生物的水平和類型 (不論有害或無害)，當其含量及/或類型超出標準時被視為污染。
- 9) 生物製品: 生物製品是以生物物質為其原料藥製備的產品。生物物質是由生物來源生產或提取的物質，需要結合物理-化學-生物檢測，以及生產工藝及其控制，以鑑別其特性和確定其質量。
- 10) 生物安全等級 (BSL): 安全處理不同危害的有機體所需的圍堵條件，範圍從 BSL1 (最低風險，不太可能引起人類疾病) 到 BSL4 (最高風險，導致嚴重疾病，可能傳播，並無有效的預防或治療)。
- 11) 階段式生產: 在給定時間內按順序生產一系列批次的相同產品，然後在轉換到另一產品的生產前，嚴格遵守可接受的控制措施。這些產品不會同時進行生產，但可使用相同的設備。
- 12) 密閉系統: 使活性物質或產品在生產期間不會暴露於直接作業的室內環境的系統。
- 13) 關鍵工藝參數: 為一個工藝參數，其可變性會對關鍵質量屬性產生影響，因此應對其進行監測或控制，以確保工藝產生預期的質量。
- 14) 關鍵質量屬性: 為物理、化學、生物或微生物固有特性或特徵，其應處於適當的限度、範圍或分佈範圍內，以確保預期的產品質量。

- 15) 飼養細胞：用於共同培養以維持多能幹細胞的細胞。對於人類胚胎幹細胞培養，典型的飼養層包括小鼠胚胎成纖維細胞或人類胚胎成纖維細胞，該等細胞已經過處理以防止其分裂。
- 16) 發酵罐：對於（哺乳動物）細胞系，術語發酵罐應理解為生物反應器。
- 17) 基因：編譯成一種（或多種）蛋白質的 DNA 序列。
- 18) 轉基因有機體：人類以外的一種有機體，其基因物質經由非自然發生的交配及/或非自然重組方式進行改變。本附錄的轉基因有機體旨在涵蓋非因自然事件發生而是由人為干預產生的突變。
- 19) 半抗原：一種低分子量分子，其本身不具抗原性，除非與“攜帶體”分子偶聯。
- 20) 雜交瘤：一種可分泌所需（單克隆）抗體的永生化細胞系，通常是由 B 淋巴細胞與腫瘤細胞融合所衍生。
- 21) 主細胞庫（MCB）：為單一細胞池的均等分裝，其通常是在規定條件下從選定的細胞克隆中製備，分配到多個容器中並在規定條件下儲存。主細胞庫用於衍生所有工作細胞庫。
- 22) 轉基因主庫：同上，但針對於轉基因植物或動物。
- 23) 病毒主種子（MVS）：同上，但與病毒有關。
- 24) 多產品共線生產設施：同時或以階段式生產方式（時間隔離）生產一系列不同的生物活性物質和產品的設施，並且該設施內的設備鏈可能專用或非專用於特定的生物活性物質或產品。
- 25) 原料：製造過程中與產品直接接觸但不一定為最終配方一部分的所有物料（例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子及生長因子）。
- 26) 無特定病原體：用於生物製品的生產和質量控制的動物源物料（例如雞、胚胎或細胞培養物），此類物料源自於不含特定病原體的動物群體（例如禽群或畜群）。該等動物群體被界定為共享一個共同環境的動物，且其照顧者不與非無特定病原體的群體接觸。
- 27) 轉基因：使有機體的正常基因組中包含外源基因，用於表達生物製藥物料。
- 28) 工作細胞庫（WCB）：衍生自細胞主庫 MCB 的均質細胞池，均勻分裝於若干

容器中，並以確保穩定性的方式儲存及供生產使用。

29) 轉基因工作庫：如上所述，但針對於轉基因植物或動物。

30) 病毒工作種子 (WVS)：如上所述，但與病毒有關。

31) 人畜共患疾病：可傳播給人類的動物疾病。