

## 第三章 监管药物制造商和提升「生产质量管理规范计划」的标准

### 概述

3.1 本章阐明香港现行的药物制造商发牌制度，并胪列检讨委员会的检讨结果和改善建议。

### 现行的药物制造商发牌制度

3.2 根据《条例》，药物制造是指「配制药剂制品以供销售或分销，但不包括按照处方或以其它方式个别配发任何药剂制品」。为确保制成的药物安全、有效和质量良好，药物制造商必须先取得牌照。药剂业及毒药管理局辖下的药剂业及毒药(制造商牌照)委员会(下称「制造商牌照委员会」)是制造商牌照的发牌当局。

### 发牌规定

3.3 要获批制造商牌照和获得续牌，制造商必需符合发牌规定，包括一

- (a) 制造过程由注册药剂师监督；
- (b) 所制造的药物有适当卷标；
- (c) 对人员和处所的卫生有足够监控，以防药物受到污染；以及
- (d) 原材料和制成品具质量保证，并保留监测样本和所有有关的记录。

自二零零二年起，遵守「生产质量管理规范」已成为重要的附加发牌条件。

### 「生产质量管理规范」

3.4 「生产质量管理规范」是一套全球制药业广泛采用的质量保证方法，用以确保药剂制品切实一贯地按照其质量标准而生产和监控。大部分国家采用了由世界卫生组织(下称世卫)所制订的「生产质量管理

规范」指引，但美国、欧盟及澳洲等国家亦有自行制订被视为高于世卫标准的「生产质量管理规范」指引。「生产质量管理规范」的精神强调，在衡量药剂制品是否「质量良好」时，应着重对制造过程的精细监察，而非只限于制成品检测。

3.5 「生产质量管理规范」制造商应具备适当的处所、空间、化验所、员工、储存及运输设备。员工应具备适当的资格及培训。所有制造程序必须经过认可和清楚界定，作出有系统的覆检，同时能显示可稳定地制造符合质量要求和规格的药剂制品。指引及程序须以清晰而明确的用语编写，并适用于相关的设施。制造期间须作出记录，以显示确实采取了订明的程序及指引中的所有步骤，以及制成品的数量及质量符合预期。任何明显偏差均须完整记录和彻底调查。此外，还须使用适当的材料、容器及标签。

3.6 「生产质量管理规范」订明制造商须聘请三个主要人员，即负责产品出厂销售的获授权人士、生产主管及质量控制主管。在香港，获授权人士的职位，必须由具备药物生产或质量控制方面最少一年相关经验的注册药剂师出任。至于出任其它两个主管职位的人士，如持有药剂学位，便须具备最少一年的相关经验；如持有药剂相关科目的高级文凭，便须具备最少两年的相关经验；又如持有理科相关学科的学位，便须具备最少三年的相关经验。此外，三个主要人员如有任何人事变动，必须经制造商牌照委员会批准。

3.7 在本港的 25 个持牌制造商当中，24 个制造商获得生产不同种类药物的「生产质量管理规范」认证。至于余下的一个，则只获得在药物包装方面的「生产质量管理规范」认证。国际间主要的监管当局均视包装为药剂制品制造过程的一部分。

#### *处理牌照申请*

3.8 在收到牌照申请后，卫生署督察会首先仔细审阅和评核申请表格的数据。如申请人在书面上显示已符合发牌规定，卫生署会通知申请人着手预备厂房和招聘及培训员工，并在申请人准备就绪时进行实地巡察。如卫生署信纳申请人已符合所有发牌规定，便会向制造商牌照委员会提交报告，以供考虑发牌。牌照的有效期为一年，并可每年续期。

## 监管及巡查

3.9 为确保制造商遵守发牌规定，卫生署会至少每年派出两名督察到持牌制造商的制药处所进行一次「生产质量管理规范」巡查，每次巡查为期两天。在巡查期间，卫生署职员会按照检查清单，查核制造商有否遵从「生产质量管理规范」在各个不同方面的规定，并抽取药物样本进行分析。

3.10 如发现任何轻微违反发牌条件的情况，当局会发出口头谴责，并指示制造商纠正有关情况。至于较严重的违规情况，有关个案会提交制造商牌照委员会审议。委员会可撤销制造商的牌照，或在委员会认为适当的期间内暂时吊销其牌照。若有违反法例的情况，即会作出检控。被定罪者的最高刑罚为罚款 10 万元和监禁两年。持牌人一经定罪，制造商牌照委员会可对其采取进一步的纪律行动，包括发出警告信和进一步撤销或暂时吊销其牌照。

### 香港的「生产质量管理规范」顾问研究

3.11 香港自二零零二年起开始采用「生产质量管理规范」，现时有需要更新内容。故此，卫生署在二零零九年五月委托来自澳洲专门研究「生产质量管理规范」的海外专家，参考全球主要药物监管当局所采取的最新措施，为香港的「生产质量管理规范」进行顾问研究。海外专家提出的多项建议，先由卫生署的专责小组作出讨论，再提交检讨委员会审议。

### 制药过程的微生物危害

3.12 欧化药业事件揭示制药过程的微生物危害。事件发生后不久，卫生署成立了专家小组，由香港大学微生物学系系主任袁国勇教授担任专家顾问，负责调查和评估制药过程中的微生物危害，然后提出一个加强监控模式，以监控香港在制药过程中的微生物危害问题。专家小组其后制订了加强监控模式，并在欧化药业有限公司试行。专家小组最后根据试行结果对模式加以改良，并建议在全港所有药物制造商推行这套微生物学监控模式。

3.13 根据建议的模式，所有批次的高风险原材料，每批在使用之前和其后每六个月，都应进行微生物学测试，直至该批次用完为止。颗粒药粉在压制成药片前的摆放时间应尽量缩短，上限应不超过 48 小时。如制造商在制造任何产品时打算摆放药粉超过 48 小时，便必须提供研究数据，以作证明。此外，制造商内部应为每项药品制订更严谨

的微生物限度，而每项制成品的每个批次在出厂销售之前，都应进行全面的微生物限度测试。微生物学测试亦应列入所有药剂制品的稳定性测试计划内。

## 检讨结果及建议

### I. 「生产质量管理规范」顾问的建议

3.14 检讨委员会经研究后通过了「生产质量管理规范」顾问的大部分建议，详情如下：

#### *(a) 提升香港「生产质量管理规范」的标准*

3.15 顾问建议卫生署采取分阶段的方式，提升香港现时的「生产质量管理规范」发牌标准，务求在大约四年内达到「国际医药品稽查协约组织」<sup>1</sup>(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)(PIC/S) (下称「协约组织」)的标准，以反映行业技术的转变，同时与国际最佳做法接轨。在过渡期内，香港的「生产质量管理规范」发牌标准应在大约两年内首先提升至世卫二零零七年的标准。

3.16 顾问建议卫生署委托顾问协助本地制药业迈向协约组织的标准。此外，卫生署应采纳国际「生产质量管理规范」指引文件，要求业界执行，并设立信息网站及成立有业界参与的业界联络小组。

#### *(b) 监控进口药物*

3.17 顾问建议卫生署在本地药物达到协约组织的标准后，要求进口药物也须符合相同标准，即须具有由协约组织成员国发出的「生产质量管理规范」证明书。如药物是来自其它没有认可「生产质量管理规范」证明书的地方，其制造厂必须由卫生署督察或经药剂业及毒药管理局核准的第三方进行巡察，以证明其「生产质量管理规范」标准等同协约组织的标准之后，这些药物才可获准进口香港。

---

<sup>1</sup> 「國際醫藥品稽查協約組織」是各個國家或地區的藥物監管機關之間的國際性協議，在「生產質量管理規範」方面提供積極和具建設性的合作。為了實現這個目標，須制訂和推廣協調的「生產質量管理規範」標準及指導文件、培訓監管當局(特別是巡查人員)、評估(和重新評估)巡查人員，以及促進監管當局與國際組織之間的合作及聯繫。現時有 37 個監管當局參與組織，包括歐盟大部分國家、澳洲、新加坡等國家的監管當局。

(c) 监控对「有效药剂成分」的使用及进行检测的化验所

3.18 顾问建议卫生署应加强监控本地制造商使用「有效药剂成分」及合约化验所。非由获协约组织标准认证的制造商所生产的「有效药剂成分」，本地制造商的获授权人士应负责巡查制造该等「有效药剂成分」的制造商，以核实有效药剂成分的质量，以及保留巡查报告供卫生署查核。此外，本地制造商只可在获卫生署发牌或获第三者认证的化验所进行产品检测。关于这方面，卫生署应与相关专家商订有关合约化验所的发牌规定和巡查清单。

(d) 收紧获授权人士及其它主要人员职位的资历要求

3.19 为确保获授权人士、生产主管及质量控制主管能有效地履行职责，检讨委员会**建议**加强对其工作经验方面的要求，详情如下：

- 获授权人士：由原有规定具备最少一年相关工作经验，增加至最少三年；
- 生产主管及质量控制主管：持有药剂学位者，须具备的经验由最少一年增至最少两年；而持有与药剂相关学科的高级文凭者，须具备的经验则由最少两年增至最少三年。

至于持有相关理科学位者，检讨委员会建议，无须修改须具备三年经验才可担任生产主管或质量控制主管的规定。

3.20 检讨委员会认为根据协约组织的规定以及全球趋势，制造商的获授权人士或等同职位应因应药品的特性和个别制造商的制药需要，由具备相关知识和经验的最佳资历人士担任。在很多先进国家，获授权人士并非一定由药剂师出任。检讨委员会**建议**卫生署拟订一套获授权人士的资历准则，设立发牌或名单制度，并且引入有系统的培训课程，及定立机制以确保获授权人士就其负责的药剂制品的安全、效能及质量承担责任。检讨委员会认为，收紧获授权人士的资历要求可提升本地制造厂的药物生产及质量控制水平。

3.21 在现阶段，获授权人士一职仍须由具备相关经验的药剂师担任。检讨委员会察悉，由药剂师担任获授权人士，会同时受到「生产质量管理规范」所订的获授权人士责任，以及药剂业及毒药管理局对药剂师专业地位所订的纪律处分机制所约束。这套「双重把关机制」对保障公众健康有利。

3.22 长远而言，检讨委员会**建议**授权药剂业及毒药管理局备存获授权人士登记册，如发现任何获授权人士已无能力执行其职责时，可将该人从登记册上除名。药剂业及毒药管理局对获授权人士采取纪律行动时，应依照一般公开及具透明度的程序，并让有关的获授权人士作出申述。检讨委员会并**建议**卫生署就在《药剂业及毒药条例》内加入获授权人士登记制度的可行性，征询律政司的意见。

3.23 检讨委员会认为，在设立了上述获授权人士登记制度及推出了正规的「生产质量管理规范」认证培训课程后，可考虑开放获授权人士一职予具备所需经验及训练的非药剂师人士担任。

3.24 检讨委员会**建议**卫生署与大学教育资助委员会及已开设药剂学课程的大学商议，以期尽快推出类似香港中文大学正在筹办的药物制造硕士课程。卫生署须监察这些课程的毕业生人数，并与制药业协商制订实施开放获授权人士一职予非药剂师人士担任这个建议的时间表。

#### *(e) 卫生署的巡查及发牌程序*

3.25 顾问建议卫生署在一年内，把巡查及发牌程序提升至协约组织的标准，包括按协约组织的规定设立内部质量管理体系。此外，巡查报告应参考协约组织的风险评级和以实证为本的报告形式。卫生署督察执行「生产质量管理规范」有关的职责，应由现时占他们全部工作的 20%提高至不少于 50%，同时巡查次数亦应增加。对制造商的大部分巡查应维持为事先宣布的巡查，但应增加突击巡查。此外，巡查小组两名督察的其中一人应继续负责其后的巡查工作，以便更有效率地跟进所发现不附合标准的情况。

3.26 卫生署应为员工安排所需要的培训，并提供额外的人手支持，以实施「生产质量管理规范」顾问在这方面提出的建议。

3.27 检讨委员会亦注意到，卫生署的督察并不具备制药过程每一环节的专业知识。因此，检讨委员会**建议**卫生署成立一个跨专业的「生产质量管理规范」巡查组，并视乎制造商的生产环境，加入其它相关专业人员，例如生物化学家、化验师、工程师、微生物学家等。

#### *(f) 培训课程*

3.28 顾问建议应为「生产质量管理规范」制度内所有层面的人员，包括卫生署督察、获授权人士、生产主管和质量控制主管，以致基层

员工，开办有系统、实用及持续的训练课程。至于获授权人士的训练课程应属强制性质，课程内容亦应经卫生署审批。此外，制造商不同级别人员的训练记录应予保存，以供卫生署查核，作为「生产质量管理规范」巡查的一部分。

## II. 邀请获授权人士列席制造商的董事局会议

3.29 检讨委员会亦曾讨论规定获授权人士成为制造商董事局成员的利弊。关于建议的好处，检讨委员会察悉获授权人士成为董事局成员后，其地位可以得到提升，并可确保其负责药品质量和出厂销售的权力不会受到干预。此外，获授权人士身为专业人员，可在董事局上协助确保董事局的决定不会纯粹出于商业利益考虑。获授权人士亦可提点董事局注意药品质量事宜，引导董事局采取积极方针避免发生药物事故，而不是只扮演把关的角色。

3.30 另一方面，检讨委员会察觉到根据「生产质量管理规范」的规定，获授权人士对药品出厂销售拥有最终权力，即使董事局亦不能干涉获授权人士这方面的决定。如获授权人士加入董事局，他会受商业考虑所左右，并可能会在监控药品质量的专业决定上作出妥协。此外，本身是药剂师的获授权人士或未能履行董事局成员的商业职责，如要其负上董事局成员的商业责任亦不公平。

3.31 根据卫生署的研究结果，检讨委员会知悉没有国家规定制造商必须委任获授权人士或同等职位人士进入董事局。此举可能会不合理地限制了制造商的业务自由。从良好企业管治的角度而言，获授权人士与管理层之间建立沟通渠道更为重要。

3.32 权衡各项利弊因素后，检讨委员会**建议**卫生署在发牌条件中订明本地制造商必须(a)委任获授权人士担任董事局成员；或(b)邀请获授权人士出席董事局会议，并在关乎药品的安全、效能和质量的讨论中让获授权人士发言及将其言论记录在案。这项建议应试行两年，然后再作检讨。

3.33 为了进一步保障获授权人士的权力，检讨委员会**建议**引入一套执业守则，用以规管制造商和获授权人士的操守。卫生署应与业界和其它持份者磋商，以拟备执业守则。有关守则除其它事宜外，应说明获授权人士须对药品安全负最终责任，同时须在药品出厂销售之前证明每批制成药品符合「生产质量管理规范」标准及其注册数据。此外，应把遵从执业守则订为制造商的发牌条件。

### III. 香港制造药剂制品采用微生物学监测的加强模式

3.34 检讨委员会考虑了专家小组就更妥善监测香港制造的药剂制品所建议的微生物学监测模式之后，**建议**应在发牌条件规定所有本地制造商采用有关的建议模式，以更妥善确保制成品的安全性和质量。经加强的微生物学监测模式涵盖原材料、颗粒药粉、制成品和稳定性测试。

#### *原材料*

3.35 制造商处理所有批次的高风险的原材料时，都应在每批使用之前及其后每六个月，进行微生物学测试，直至该批次用完为止。如果制造商有意采用不同相隔时段进行测试，必须向卫生署提交理据以供审批。

#### *颗粒药粉*

3.36 制造商须规定就制药过程中的颗粒药粉在压制成药片前的摆放时间为不超过 48 小时。如制造商在制造任何药品时打算摆放药粉超过 48 小时，必须先取得卫生署的批准，并提供研究数据，以作证明。

#### *制成品*

3.37 制造商应就每项药品的微生物含量制订更严谨的内部警报水平，把数值定为较药典限度常用对数( $\log_{10}$ )值减 1 的 2 倍，而一般做法则采用较药典限度常用对数( $\log_{10}$ )值减 1。如制造商打算采用其它警报水平，必须先取得卫生署的批准，并须提出充分理据。

3.38 制造商须对每种制成品的每个批次进行全面的微生物限量测试，方可推出销售。假如药品连续五个批次的测试结果均符合内部标准，制造商可减至每隔五个批次才进行测试。然而，制造商最低限度应每隔六个月为每批次进行测试。如任何测试结果显示偏离了过往结果的纵向趋势，制造商必须进行调查，以书面记录调查结果，并采取所有必要的补救措施，务求令测试结果回复到内部标准。

#### *稳定性测试*

3.39 制造商应在所有药剂制品的稳定性测试计划内，加入微生物学测试。