

第三章 監管藥物製造商和提升「生產質量管理規範計劃」的標準

概述

3.1 本章闡明香港現行的藥物製造商發牌制度，並臚列檢討委員會的檢討結果和改善建議。

現行的藥物製造商發牌制度

3.2 根據《條例》，藥物製造是指「配製藥劑製品以供銷售或分銷，但不包括按照處方或以其他方式個別配發任何藥劑製品」。為確保製成的藥物安全、有效和品質良好，藥物製造商必須先取得牌照。藥劑業及毒藥管理局轄下的藥劑業及毒藥(製造商牌照)委員會(下稱「製造商牌照委員會」)是製造商牌照的發牌當局。

發牌規定

3.3 要獲批製造商牌照和獲得續牌，製造商必需符合發牌規定，包括—

- (a) 製造過程由註冊藥劑師監督；
- (b) 所製造的藥物有適當標籤；
- (c) 對人員和處所的衛生有足夠監控，以防藥物受到污染；以及
- (d) 原材料和製成品具品質保證，並保留監測樣本和所有有關的記錄。

自二零零二年起，遵守「生產質量管理規範」已成為重要的附加發牌條件。

「生產質量管理規範」

3.4 「生產質量管理規範」是一套全球製藥業廣泛採用的品質保證方法，用以確保藥劑製品切實一貫地按照其品質標準而生產和監控。大部分國家採用了由世界衛生組織(下稱世衛)所制訂的「生產質量

管理規範」指引，但美國、歐盟及澳洲等國家亦有自行制訂被視為高於世衛標準的「生產質量管理規範」指引。「生產質量管理規範」的精神強調，在衡量藥劑製品是否「品質良好」時，應着重對製造過程的精細監察，而非只限於製成品檢測。

3.5 「生產質量管理規範」製造商應具備適當的處所、空間、化驗所、員工、儲存及運輸設備。員工應具備適當的資格及培訓。所有製造程序必須經過認可和清楚界定，作出有系統的覆檢，同時能顯示可穩定地製造符合品質要求和規格的藥劑製品。指引及程序須以清晰而明確的用語編寫，並適用於相關的設施。製造期間須作出記錄，以顯示確實採取了訂明的程序及指引中的所有步驟，以及製成品的數量及品質符合預期。任何明顯偏差均須完整記錄和徹底調查。此外，還須使用適當的材料、容器及標籤。

3.6 「生產質量管理規範」訂明製造商須聘請三個主要人員，即負責產品出廠銷售的獲授權人士、生產主管及品質控制主管。在香港，獲授權人士的職位，必須由具備藥物生產或品質控制方面最少一年相關經驗的註冊藥劑師出任。至於出任其他兩個主管職位的人士，如持有藥劑學位，便須具備最少一年的相關經驗；如持有藥劑相關科目的高級文憑，便須具備最少兩年的相關經驗；又如持有理科相關學科的學位，便須具備最少三年的相關經驗。此外，三個主要人員如有任何人事變動，必須經製造商牌照委員會批准。

3.7 在本港的 25 個持牌製造商當中，24 個製造商獲得生產不同種類藥物的「生產質量管理規範」認證。至於餘下的一個，則只獲得在藥物包裝方面的「生產質量管理規範」認證。國際間主要的監管當局均視包裝為藥劑製品製造過程的一部分。

處理牌照申請

3.8 在收到牌照申請後，衛生署督察會首先仔細審閱和評核申請表格的資料。如申請人在書面上顯示已符合發牌規定，衛生署會通知申請人着手預備廠房和招聘及培訓員工，並在申請人準備就緒時進行實地巡察。如衛生署信納申請人已符合所有發牌規定，便會向製造商牌照委員會提交報告，以供考慮發牌。牌照的有效期為一年，並可每年續期。

監管及巡查

3.9 為確保製造商遵守發牌規定，衛生署會至少每年派出兩名督察到持牌製造商的製藥處所進行一次「生產質量管理規範」巡查，每次巡查為期兩天。在巡查期間，衛生署職員會按照檢查清單，查核製造商有否遵從「生產質量管理規範」在各個不同方面的規定，並抽取藥物樣本進行分析。

3.10 如發現任何輕微違反發牌條件的情況，當局會發出口頭譴責，並指示製造商糾正有關情況。至於較嚴重的違規情況，有關個案會提交製造商牌照委員會審議。委員會可撤銷製造商的牌照，或在委員會認為適當的期間內暫時吊銷其牌照。若有違反法例的情況，即會作出檢控。被定罪者的最高刑罰為罰款 10 萬元和監禁兩年。持牌人一經定罪，製造商牌照委員會可對其採取進一步的紀律行動，包括發出警告信和進一步撤銷或暫時吊銷其牌照。

香港的「生產質量管理規範」顧問研究

3.11 香港自二零零二年開始採用「生產質量管理規範」，現時有需要更新內容。故此，衛生署在二零零九年五月委託來自澳洲專門研究「生產質量管理規範」的海外專家，參考全球主要藥物監管當局所採取的最新措施，為香港的「生產質量管理規範」進行顧問研究。海外專家提出的多項建議，先由衛生署的專責小組作出討論，再提交檢討委員會審議。

製藥過程的微生物危害

3.12 歐化藥業事件揭示製藥過程的微生物危害。事件發生後不久，衛生署成立了專家小組，由香港大學微生物學系系主任袁國勇教授擔任專家顧問，負責調查和評估製藥過程中的微生物危害，然後提出一個加強監控模式，以監控香港在製藥過程中的微生物危害問題。專家小組其後制訂了加強監控模式，並在歐化藥業有限公司試行。專家小組最後根據試行結果對模式加以改良，並建議在全港所有藥物製造商推行這套微生物學監控模式。

3.13 根據建議的模式，所有批次的高風險原材料，每批在使用之前和其後每六個月，都應進行微生物學測試，直至該批次用完為止。顆粒藥粉在壓製成藥片前的擺放時間應盡量縮短，上限應不超過 48 小時。如製造商在製造任何產品時打算擺放藥粉超過 48 小時，便必須提供研究數據，以作證明。此外，製造商內部應為每項藥品制訂更嚴謹

的微生物限度，而每項製成品的每個批次在出廠銷售之前，都應進行全面的微生物限度測試。微生物學測試亦應列入所有藥劑製品的穩定性測試計劃內。

檢討結果及建議

I. 「生產質量管理規範」顧問的建議

3.14 檢討委員會經研究後通過了「生產質量管理規範」顧問的大部分建議，詳情如下：

(a) 提升香港「生產質量管理規範」的標準

3.15 顧問建議衛生署採取分階段的方式，提升香港現時的「生產質量管理規範」發牌標準，務求在大約四年內達到「國際醫藥品稽查協約組織」¹(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)(PIC/S) (下稱「協約組織」)的標準，以反映行業技術的轉變，同時與國際最佳做法接軌。在過渡期內，香港的「生產質量管理規範」發牌標準應在大約兩年內首先提升至世衛二零零七年的標準。

3.16 顧問建議衛生署委託顧問協助本地製藥業邁向協約組織的標準。此外，衛生署應採納國際「生產質量管理規範」指引文件，要求業界執行，並設立資訊網站及成立有業界參與的業界聯絡小組。

(b) 監控進口藥物

3.17 顧問建議衛生署在本地藥物達到協約組織的標準後，要求進口藥物也須符合相同標準，即須具有由協約組織成員國發出的「生產質量管理規範」證明書。如藥物是來自其他沒有認可「生產質量管理規範」證明書的地方，其製造廠必須由衛生署督察或經藥劑業及毒藥管理局核准的第三方進行巡察，以證明其「生產質量管理規範」標準等同協約組織的標準之後，這些藥物才可獲准進口香港。

¹ 「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) 監控對「有效藥劑成分」的使用及進行檢測的化驗所

3.18 顧問建議衛生署應加強監控本地製造商使用「有效藥劑成分」及合約化驗所。非由獲協約組織標準認證的製造商所生產的「有效藥劑成分」，本地製造商的獲授權人士應負責巡查製造該等「有效藥劑成分」的製造商，以核實有效藥劑成分的品質，以及保留巡查報告供衛生署查核。此外，本地製造商只可在獲衛生署發牌或獲第三者認證的化驗所進行產品檢測。關於這方面，衛生署應與相關專家商訂有關合約化驗所的發牌規定和巡查清單。

(d) 收緊獲授權人士及其他主要人員職位的資歷要求

3.19 為確保獲授權人士、生產主管及品質控制主管能有效地履行職責，檢討委員會**建議**加強對其工作經驗方面的要求，詳情如下：

- 獲授權人士：由原有規定具備最少一年相關工作經驗，增加至最少三年；
- 生產主管及品質控制主管：持有藥劑學位者，須具備的經驗由最少一年增至最少兩年；而持有與藥劑相關學科的高級文憑者，須具備的經驗則由最少兩年增至最少三年。

至於持有相關理科學位者，檢討委員會建議，無須修改須具備三年經驗才可擔任生產主管或品質控制主管的規定。

3.20 檢討委員會認為根據協約組織的規定以及全球趨勢，製造商的獲授權人士或等同職位應因應藥品的特性和個別製造商的製藥需要，由具備相關知識和經驗的最佳資歷人士擔任。在很多先進國家，獲授權人士並非一定由藥劑師出任。檢討委員會**建議**衛生署擬訂一套獲授權人士的資歷準則，設立發牌或名單制度，並且引入有系統的培訓課程，及定立機制以確保獲授權人士就其負責的藥劑製品的安全、效能及品質承擔責任。檢討委員會認為，收緊獲授權人士的資歷要求可提升本地製造廠的藥物生產及品質控制水平。

3.21 在現階段，獲授權人士一職仍須由具備相關經驗的藥劑師擔任。檢討委員會察悉，由藥劑師擔任獲授權人士，會同時受到「生產質量管理規範」所訂的獲授權人士責任，以及藥劑業及毒藥管理局對藥劑師專業地位所訂的紀律處分機制所約束。這套「雙重把關機制」對保障公眾健康有利。

3.22 長遠而言，檢討委員會**建議**授權藥劑業及毒藥管理局備存獲授權人士登記冊，如發現任何獲授權人士已無能力執行其職責時，可將該人從登記冊上除名。藥劑業及毒藥管理局對獲授權人士採取紀律行動時，應依照一般公開及具透明度的程序，並讓有關的獲授權人士作出申述。檢討委員會並**建議**衛生署就在《藥劑業及毒藥條例》內加入獲授權人士登記制度的可行性，徵詢律政司的意見。

3.23 檢討委員會認為，在設立了上述獲授權人士登記制度及推出了正規的「生產質量管理規範」認證培訓課程後，可考慮開放獲授權人士一職予具備所須經驗及訓練的非藥劑師人士擔任。

3.24 檢討委員會**建議**衛生署與大學教育資助委員會及已開設藥劑學課程的大學商議，以期盡快推出類似香港中文大學正在籌辦的藥物製造碩士課程。衛生署須監察這些課程的畢業生人數，並與製藥業協商制訂實施開放獲授權人士一職予非藥劑師人士擔任這個建議的時間表。

(e) 衛生署的巡查及發牌程序

3.25 顧問建議衛生署在一年內，把巡查及發牌程序提升至協約組織的標準，包括按協約組織的規定設立內部品質管理系統。此外，巡查報告應參考協約組織的風險評級和以實證為本的報告形式。衛生署督察執行「生產質量管理規範」有關的職責，應由現時佔他們全部工作的 20%提高至不少於 50%，同時巡查次數亦應增加。對製造商的大部分巡查應維持為事先宣布的巡查，但應增加突擊巡查。此外，巡查小組兩名督察的其中一人應繼續負責其後的巡查工作，以便更有效率地跟進所發現不附合標準的情況。

3.26 衛生署應為員工安排所需要的培訓，並提供額外的人手支援，以實施「生產質量管理規範」顧問在這方面提出的建議。

3.27 檢討委員會亦注意到，衛生署的督察並不具備製藥過程每一環節的專業知識。因此，檢討委員會**建議**衛生署成立一個跨專業的「生產質量管理規範」巡查組，並視乎製造商的生產環境，加入其他相關專業人員，例如生物化學家、化驗師、工程師、微生物學家等。

(f) 培訓課程

3.28 顧問建議應為「生產質量管理規範」制度內所有層面的人員，包括衛生署督察、獲授權人士、生產主管和品質控制主管，以致基層

員工，開辦有系統、實用及持續的訓練課程。至於獲授權人士的訓練課程應屬強制性質，課程內容亦應經衛生署審批。此外，製造商不同級別人員的訓練記錄應予保存，以供衛生署查核，作為「生產質量管理規範」巡查的一部分。

II. 邀請獲授權人士列席製造商的董事局會議

3.29 檢討委員會亦曾討論規定獲授權人士成為製造商董事局成員的建議的利弊。關於建議的好處，檢討委員會察悉獲授權人士成為董事局成員後，其地位可以得到提升，並可確保其負責藥品品質和出廠銷售的權力不會受到干預。此外，獲授權人士身為專業人員，可在董事局上協助確保董事局的決定不會純粹出於商業利益考慮。獲授權人士亦可提點董事局注意藥品質素事宜，引導董事局採取積極方針避免發生藥物事故，而不是只扮演把關的角色。

3.30 另一方面，檢討委員會察覺到根據「生產質量管理規範」的規定，獲授權人士對藥品出廠銷售擁有最終權力，即使董事局亦不能干涉獲授權人士這方面的決定。如獲授權人士加入董事局，他會受商業考慮所左右，並可能會在監控藥品品質的專業決定上作出妥協。此外，本身是藥劑師的獲授權人士或未能履行董事局成員的商業職責，如要其負上董事局成員的商業責任亦不公平。

3.31 根據衛生署的研究結果，檢討委員會知悉沒有國家規定製造商必須委任獲授權人士或同等職位人士進入董事局。此舉可能會不合理地限制了製造商的業務自由。從良好企業管治的角度而言，獲授權人士與管理層之間建立溝通渠道更為重要。

3.32 權衡各項利弊因素後，檢討委員會**建議**衛生署在發牌條件中訂明本地製造商必須(a)委任獲授權人士擔任董事局成員；或(b)邀請獲授權人士出席董事局會議，並在關乎藥品的安全、效能和品質的討論中讓獲授權人士發言及將其言論記錄在案。這項建議應試行兩年，然後再作檢討。

3.33 為了進一步保障獲授權人士的權力，檢討委員會**建議**引入一套執業守則，用以規管製造商和獲授權人士的操守。衛生署應與業界和其他持份者磋商，以擬備執業守則。有關守則除其他事宜外，應述明獲授權人士須對藥品安全負最終責任，同時須在藥品出廠銷售之前證明每批製成藥品符合「生產質量管理規範」標準及其註冊資料。此外，應把遵從執業守則訂為製造商的發牌條件。

III. 香港製造藥劑製品採用微生物學監測的加強模式

3.34 檢討委員會考慮了專家小組就更妥善監測香港製造的藥劑製品所建議的微生物學監測模式之後，**建議**應在發牌條件規定所有本地製造商採用有關的建議模式，以更妥善確保製成品的安全和品質。經加強的微生物學監測模式涵蓋原材料、顆粒藥粉、製成品和穩定性測試。

原材料

3.35 製造商處理所有批次的高風險的原材料時，都應在每批使用之前及其後每六個月，進行微生物學測試，直至該批次用完為止。如果製造商有意採用不同相隔時段進行測試，必須向衛生署提交理據以供審批。

顆粒藥粉

3.36 製造商須規定就製藥過程中的顆粒藥粉在壓製成藥片前的擺放時間為不超過 48 小時。如製造商在製造任何藥品時打算擺放藥粉超過 48 小時，便必須先取得衛生署的批准，並提供研究數據，以作證明。

製成品

3.37 製造商應就每項藥品的微生物含量制訂更嚴謹的內部警報水平，把數值定為較藥典限度常用對數(\log_{10})值減 1 的 2 倍，而一般做法則採用較藥典限度常用對數(\log_{10})值減 1。如製造商打算採用其他警報水平，必須先取得衛生署的批准，並須提出充分理據。

3.38 製造商須對每種製成品的每個批次進行全面的微生物限量測試，方可推出銷售。假如藥品連續五個批次的測試結果均符合內部標準，製造商可減至每隔五個批次才進行測試。然而，製造商最低限度應每隔六個月為每批次進行測試。如任何測試結果顯示偏離了過往結果的縱向趨勢，製造商必須進行調查，以書面記錄調查結果，並採取所有必要的補救措施，務求令測試結果回復到內部標準。

穩定性測試

3.39 製造商應在所有藥劑製品的穩定性測試計劃內，加入微生物學測試。