

政府機關通告及公告 AVISOS E ANÚNCIOS OFICIAIS

行政公職局

通告

特別的专业或職務能力評估開考的合格投考人
的分配任用程序

根據經第21/2021號行政法規重新公佈的第14/2016號行政法規第四十一條第一款、第二款及第四款（一）項的規定，行政公職局現公佈有關高級技術員職程第一職階二等高級技術員資訊（網絡安全）範疇特別的专业或職務能力評估開考的合格投考人進行第三次分配任用程序的通告，該開考的通告刊登於二零二四年三月六日第十期《澳門特別行政區公報》第二組內，以填補高級技術員職程第一職階二等高級技術員資訊（網絡安全）範疇1個職缺：

1. 出現職位空缺的公共部門、職缺數目及任用方式：

公共部門	填補職缺的數目
	行政任用合同
印務局	1
合共	1

2. 分配任用的日期、時間及地點

二零二五年一月九日上午十時十五分在投考人面前進行分配任用，地點為澳門水坑尾街162號公共行政大樓地庫一樓演講廳。

3. 投考人身份資料

公職開考網頁二零二四年九月十三日公佈的開考最後成績名單排名第十三的合格投考人應出席分配任用程序：

名次	姓名	居民身份證編號
13.º	吳龍生	1432XXXX

4. 分配任用的進行

出席分配任用的投考人選擇擬進入的職位，並簽署入職該部門的聲明書。

投考人倘無法出席分配任用程序，可透過授權書由他人代理參與分配任用程序，授權書範本可於公職開考網頁 (<https://>

DIRECÇÃO DOS SERVIÇOS DE ADMINISTRAÇÃO
E FUNÇÃO PÚBLICA

Avisos

Processo de afectação dos candidatos aprovados no concurso de avaliação de competências profissionais ou funcionais especial

Nos termos dos n.ºs 1, 2 e da alínea 1) do n.º 4 do artigo 41.º do Regulamento Administrativo n.º 14/2016, republicado pelo Regulamento Administrativo n.º 21/2021, vem a Direcção dos Serviços de Administração e Função Pública publicar o aviso relativo ao processo da terceira afectação dos candidatos aprovados no concurso de avaliação de competências profissionais ou funcionais especial para técnico superior de 2.ª classe, 1.º escalão, da carreira de técnico superior, área de informática (cibersegurança), aberto por aviso publicado no *Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau* n.º 10, II Série, de 6 de Março de 2024, com vista ao preenchimento de 1 lugar vago de técnico superior de 2.ª classe, 1.º escalão, da carreira de técnico superior, área de informática (cibersegurança):

1. Identificação do serviço público onde existe vaga, número de lugar vago e forma de provimento:

Serviço Público	Número de lugar vago a preencher
	Contrato administrativo de provimento
Imprensa Oficial	1
Total	1

2. Data, hora e local da afectação

A afectação é realizada perante o candidato, no dia 9 de Janeiro de 2025, às 10,15 horas, no Auditório, sito na Rua do Campo, n.º 162, Edifício Administração Pública, Cave 1, Macau.

3. Identificação do candidato

Deve comparecer à afectação o candidato classificado no 13.º lugar na lista classificativa final do concurso, publicada na página electrónica dos concursos da função pública em 13 de Setembro de 2024:

Ordem	Nome	N.º do BIR
13.º	WU, LONGSHENG	1432XXXX

4. Realização da afectação

O candidato que compareça à afectação opta pelo lugar pretendido, assinando a declaração para efeitos de ingresso no respectivo serviço público.

Caso o candidato não possa comparecer à afectação, pode fazer-se representar através de procuração, cujo modelo se encontra disponível para descarregamento na página electrónica

concurso-uni.safp.gov.mo) 下載，授權書的簽名必須經公證認定（當場認定）。未獲賦予所需權力又或簽名未經公證認定的授權書均不被接納，而有關投考人將被視為缺席分配任用程序。

詳情可參閱<https://www.gov.mo/zh-hant/services/ps-1049/ps-1049a/>。

投考人或其代理人須帶備有效的身份證明文件及授權書（如屬授權）正本，於上述指定日期、時間及地點準時出席分配任用，逾時不候。

不出席或放棄分配任用的投考人，將被重新排名於最後成績名單之末。

二零二四年十二月十二日於行政公職局

局長 吳惠嫻

（是項刊登費用為 \$3,105.00）

特別的專業或職務能力評估開考的合格投考人的分配任用程序

根據經第21/2021號行政法規重新公佈的第14/2016號行政法規第四十一條第一款、第二款及第四款（一）項的規定，行政公職局現公佈有關高級技術員職程第一職階二等高級技術員資訊（應用軟件開發）範疇特別的專業或職務能力評估開考的合格投考人進行第二次分配任用程序的通告，該開考的通告刊登於二零二四年五月二十二日第二十一期《澳門特別行政區公報》第二組內，以填補高級技術員職程第一職階二等高級技術員資訊（應用軟件開發）範疇2個職缺：

1. 出現職位空缺的公共部門、職缺數目及任用方式：

公共部門	填補職缺的數目
	行政任用合同
印務局	1
土地工務局	1
合共	2

2. 分配任用的日期、時間及地點

二零二五年一月九日上午十時在投考人面前進行分配任用，地點為澳門水坑尾街162號公共行政大樓地庫一樓演講廳。

dos concursos da função pública (<https://concurso-uni.safp.gov.mo>), devendo a assinatura ser reconhecida notarialmente (presencial). Não pode ser aceite a procuração que não confira os necessários poderes ou cuja assinatura não se encontre devidamente reconhecida, considerando-se, neste caso, que houve falta de comparência ao processo de afectação.

Para mais informações pode ser consultada a página electrónica <https://www.gov.mo/pt/servicos/ps-1049/ps-1049a/>.

O candidato ou o seu representante deve comparecer à afectação pontualmente na data, hora e local acima indicados, munido com o original do seu documento de identificação válido e respectiva procuração (quando for o caso), não sendo permitido qualquer atraso.

O candidato que não compareça ou desista da afectação será reposicionado no fim da lista classificativa final.

Direcção dos Serviços de Administração e Função Pública, aos 12 de Dezembro de 2024.

A Directora dos Serviços, Ng Wai Han.

(Custo desta publicação \$ 3 105,00)

Processo de afectação dos candidatos aprovados no concurso de avaliação de competências profissionais ou funcionais especial

Nos termos dos n.ºs 1, 2 e da alínea 1) do n.º 4 do artigo 41.º do Regulamento Administrativo n.º 14/2016, republicado pelo Regulamento Administrativo n.º 21/2021, vem a Direcção dos Serviços de Administração e Função Pública publicar o aviso relativo ao processo da segunda afectação dos candidatos aprovados no concurso de avaliação de competências profissionais ou funcionais especial para técnico superior de 2.ª classe, 1.º escalão, da carreira de técnico superior, área de informática (desenvolvimento de sistemas e programas), aberto por aviso publicado no *Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau* n.º 21, II Série, de 22 de Maio de 2024, com vista ao preenchimento de 2 lugares vagos de técnico superior de 2.ª classe, 1.º escalão, da carreira de técnico superior, área de informática (desenvolvimento de sistemas e programas):

1. Identificação dos serviços públicos onde existem vagas, número de lugares vagos e forma de provimento:

Serviços Públicos	Número de lugares vagos a preencher
	Contrato administrativo de provimento
Imprensa Oficial	1
Direcção dos Serviços de Solos e Construção Urbana	1
Total	2

2. Data, hora e local da afectação

A afectação é realizada perante os candidatos, no dia 9 de Janeiro de 2025, às 10,00 horas, no Auditório, sito na Rua do Campo, n.º 162, Edifício Administração Pública, Cave 1, Macau.

3. 投考人身份資料

公職開考網頁二零二四年十月二十五日公佈的開考最後成績名單排名第六及第七的合格投考人應出席分配任用程序：

名次	姓名	居民身份證編號
6.º	范偉標	1328XXXX
7.º	蔡耀霆	1257XXXX

4. 分配任用的進行

在出席分配任用的投考人中成績排名最高者，選擇擬進入的職位，並簽署入職該部門的聲明書，繼而由成績排名第二者進行選擇，如此類推。

投考人倘無法出席分配任用程序，可透過授權書由他人代理參與分配任用程序，授權書範本可於公職開考網頁 (<https://concurso-uni.safp.gov.mo>) 下載，授權書的簽名必須經公證認定（當場認定）。未獲賦予所需權力又或簽名未經公證認定的授權書均不被接納，而有關投考人將被視為缺席分配任用程序。

詳情可參閱<https://www.gov.mo/zh-hant/services/ps-1049/ps-1049a/>。

投考人或其代理人須帶備有效的身份證明文件及授權書（如屬授權）正本，於上述指定日期、時間及地點準時出席分配任用，逾時不候。

不出席或放棄分配任用的投考人，將被重新排名於最後成績名單之末。

二零二四年十二月十二日於行政公職局

局長 吳惠嫻

（是項刊登費用為 \$3,240.00）

3. Identificação dos candidatos

Devem comparecer à afectação os candidatos classificados do 6.º e 7.º lugares na lista classificativa final do concurso, publicada na página electrónica dos concursos da função pública em 25 de Outubro de 2024:

Ordem	Nome	N.º do BIR
6.º	FAN, WAI PIO	1328XXXX
7.º	CHOI, IO TENG	1257XXXX

4. Realização da afectação

O candidato melhor classificado de entre os que compareçam à afectação opta pelo lugar pretendido, assinando a declaração para efeitos de ingresso no respectivo serviço público, seguindo-se o segundo melhor classificado e assim sucessivamente.

Caso o candidato não possa comparecer à afectação, pode fazer-se representar através de procuração, cujo modelo se encontra disponível para descarregamento na página electrónica dos concursos da função pública (<https://concurso-uni.safp.gov.mo>), devendo a assinatura ser reconhecida notarialmente (presencial). Não pode ser aceite a procuração que não confira os necessários poderes ou cuja assinatura não se encontre devidamente reconhecida, considerando-se, neste caso, que houve falta de comparência ao processo de afectação.

Para mais informações pode ser consultada a página electrónica <https://www.gov.mo/pt/servicos/ps-1049/ps-1049a/>.

Os candidatos ou os seus representantes devem comparecer à afectação pontualmente na data, hora e local acima indicados, munidos com os originais do seu documento de identificação válido e respectiva procuração (quando for o caso), não sendo permitido qualquer atraso.

O candidato que não compareça ou desista da afectação será repositado no fim da lista classificativa final.

Direcção dos Serviços de Administração e Função Pública, aos 12 de Dezembro de 2024.

A Directora dos Serviços, Ng Wai Han.

(Custo desta publicação \$ 3 240,00)

市政署

通告

第10/PCA/2024號批示

根據第25/2018號行政法規第五條第一款（六）項及第二款的规定，以及行使市政管理委員會於二零一九年一月一日的特別會議第01/CA/2019號決議所授予的職權，作出本批示。

INSTITUTO PARA OS ASSUNTOS MUNICIPAIS

Avisos

Despacho n.º 10/PCA/2024

Nos termos da alínea 6) do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 5.º do Regulamento Administrativo n.º 25/2018 e no uso das competências que me foram conferidas pelo Conselho de Administração para os Assuntos Municipais (adiante designado por CA), na sessão extraordinária de 1 de Janeiro de 2019 e em conformidade com a deliberação n.º 01/CA/2019, determino:

- 一、將職權授予及轉授予麥儉明委員，以便：
- (一) 管理財務管理廳的工作；
- (二) 對本款(一)項所指的附屬單位，行使以下職權：
- (1) 批准附屬單位主管人員的特別假期；
- (2) 批准以代任方式出任主管職務；
- (3) 批准開支最多至澳門元叁拾萬元(\$300,000.00)；
- (4) 批准使用常設基金至澳門元叁萬元(\$30,000.00)；
- (5) 許可退還保證金，最多至澳門元伍拾萬元(\$500,000.00)；
- (6) 簽署公共或私人實體的函件，但寄給澳門特別行政區行政長官及司長辦公室、廉政公署、審計署、警察總局、海關、立法會、司法機關及中國內地公共實體的函件則由本人簽署；
- (7) 許可減免經行政長官批示核准“市政署的費用、收費及價金”所訂定的費用、收費及價金，上限為澳門元壹萬伍仟元(\$15,000.00)；
- (8) 簽署或許可按法律及已經具職權實體批准行為的相關申請或手續；
- (9) 批准其管理的附屬單位已被批准公幹建議的開支，但該開支不限於第一款(一)項的附屬單位且不超過第一款(二)項(3)分項的金額；
- (10) 在法定上限內，預先批准提供超時工作，以及確認屬特別及緊迫情況而作出決定的超時工作；
- (11) 確認工作人員每月已履行待命義務的日數；
- (12) 職務主管、秘書及收取錯算補助人員不在或因故不能執行職務時，指定另一人員代任；
- (13) 簽署工作意外實況筆錄；
- (14) 批准晉級培訓之建議書；
- (15) 批准在免除上班時段提供工作的補償。
1. São delegadas e subdelegadas no administrador, Mak Kim Meng, as competências para:
- 1) Gerir a actividade do Departamento de Gestão Financeira (DGF);
- 2) Relativamente à subunidade referida na alínea 1) deste número:
- (1) Autorizar licença especial das chefias das subunidades;
- (2) Autorizar o exercício de funções, em regime de substituição, das chefias;
- (3) Autorizar a realização de despesas até um máximo de trezentas mil patacas (\$ 300 000,00);
- (4) Autorizar a realização de despesas do fundo permanente até um máximo de trinta mil patacas (\$ 30 000,00);
- (5) Autorizar a restituição de caucões até um máximo de quinhentas mil patacas (\$ 500 000,00);
- (6) Assinar correspondência destinada a entidades públicas ou privadas, com excepção da dirigida aos chefes de Gabinete do Chefe do Executivo da Região Administrativa Especial de Macau ou dos Secretários, Comissariado Contra a Corrupção, Comissariado da Auditoria, Serviços de Polícia Unitários, Serviços de Alfândega, Assembleia Legislativa, órgãos judiciais e entidades públicas do Interior da China, a qual deve ser assinada pelo signatário;
- (7) Autorizar a redução ou isenção de taxas, tarifas e preços, conforme o previsto na “Tabela de taxas, tarifas e preços do IAM” aprovado por Despacho do Chefe do Executivo, até um máximo de quinze mil patacas (\$ 15 000,00);
- (8) Assinar ou autorizar pedidos ou procedimentos relativos a processos ou actos desde que aprovados pela entidade competente e decorrentes da lei;
- (9) Autorizar as despesas propostas de deslocação em missão oficial aprovadas, das subunidades que superintende, as quais não se limita à subunidade referida na alínea 1) do n.º 1 e não excedem o valor previsto na subalínea (3) da alínea 2) do n.º 1;
- (10) Autorizar previamente a prestação de trabalho extraordinário e confirmar a prestação do mesmo quando tenha sido determinado, em casos de excepcional premência, dentro do limite legal previsto;
- (11) Confirmar o número de dias em que foi cumprido o dever de disponibilidade por cada trabalhador, num mês;
- (12) Autorizar, em caso de ausência ou impedimento do trabalhador designado, a substituição da chefia funcional e trabalhador que aufera abono para falhas, bem como o que exerça funções de secretariado;
- (13) Assinar autos de notícia de acidente em serviço;
- (14) Autorizar propostas de formação para acesso;
- (15) Autorizar compensação pelo trabalho efectuado em períodos de dispensa de comparência ao serviço.

(三) 許可市政管理委員會的零用基金作出開支最多至每張發票計澳門元叁仟元 (\$ 3,000.00) ;

(四) 批准清繳出納活動的支付指令;

(五) 批准非其管理的附屬單位的開支最多至澳門元玖萬元 (\$90,000.00), 但該開支建議須由財務管理廳或該廳下設的處級單位所編製及提交;

(六) 清繳所有非其本人批准的開支, 以及因法律、合同或市政署承擔義務而產生的、且經有職權實體批准的無限額開支。

二、將職權授予及轉授予吳秀虹委員, 以便:

(一) 管理技術輔助廳的工作;

(二) 行使第一款(二)項(1)至(15)分項的職權, 但為本款(一)項所指的附屬單位;

(三) 根據第4/2016號法律的規定, 行使處罰職權, 包括提起違法程序、科處罰款及附加處罰。

三、將職權授予及轉授予杜淑儀委員, 以便:

(一) 管理行政輔助廳的工作;

(二) 行使第一款(二)項(1)至(15)分項的職權, 但為本款(一)項所指的附屬單位;

(三) 批准市政署各附屬單位工作人員的特別假期;

(四) 批准扣除因病缺勤的在職薪俸;

(五) 簽署任用書;

(六) 批准根據有關法例及人員通則規定發放獎金或津貼;

(七) 批准因母乳哺育子女的母親在每一工作日免除上班一小時; 及批准因收養、學術、專業及語言培訓缺勤;

(八) 簽署培訓課程證書, 及與澳門特別行政區之公共實體或其他機構合作舉辦課程之協議。

四、將職權授權及轉授予:

(一) 附表I所載的附屬單位主管以下職權, 以便在有關職責範圍內:

(1) 在不影響市政管理委員會成員所作的指示下, 執行非屬市政管理委員會成員保留的一般文書行為;

3) Autorizar despesas com o Fundo de Maneio do CA até ao montante de três mil patacas (\$ 3 000,00) por factura;

4) Autorizar a liquidação de ordens de pagamento sobre operações de tesouraria;

5) Autorizar despesas nas subunidades que não estejam do seu pelouro até ao limite de noventa mil patacas (\$ 90 000,00), mas a respectiva proposta de despesas deve ser elaborada e apresentada pelo Departamento de Gestão Financeira ou pelas divisões subordinadas a este departamento;

6) Liquidar as despesas não autorizadas por si, sem limite, desde que aprovadas pela entidade competente e decorrentes da lei ou resultantes de contratos ou obrigações assumidas pelo IAM.

2. São delegadas e subdelegadas na administradora, Ung Sau Hong, as competências para:

1) Gerir a actividade do Departamento de Apoio Técnico (DAT);

2) Exercer as competências referidas nas subalíneas (1) a (15) da alínea 2) do n.º 1, mas apenas a reportada à subunidade mencionada na alínea 1) deste número;

3) Exercer a competência sancionatória que inclui instauração dos procedimentos de aplicação de multas e de sanções acessórias, em conformidade com o previsto na Lei n.º 4/2016.

3. São delegadas e subdelegadas na administradora, To Sok I, as competências para:

1) Gerir a actividade do Departamento de Apoio Administrativo (DAA);

2) Exercer as competências referidas nas subalíneas (1) a (15) da alínea 2) do n.º 1, mas apenas a reportada à subunidade mencionada na alínea 1) deste número;

3) Autorizar licenças especiais para os trabalhadores das subunidades do IAM;

4) Autorizar a dedução do vencimento de exercício por motivo de doença, relativamente a todo o pessoal do IAM;

5) Assinar diplomas de provimento;

6) Autorizar a atribuição de prémios ou de subsídios previstos na lei ou no estatuto de pessoal;

7) Autorizar as mães em fase da amamentação do(a) filho(a) a ser dispensada 1 hora em cada dia do trabalho e as faltas por adopção, formação académica, profissional e linguística;

8) Assinar certificados de formação, bem como acordos de formação co-organizada por entidades públicas e outras instituições da RAEM.

4. São delegadas e subdelegadas:

1) Nas chefias das subunidades, constantes do Anexo I, e no âmbito das respectivas incumbências, para:

(1) Praticar os actos de expediente normal que não estejam reservados aos membros do CA, sempre sem prejuízo das orientações produzidas por aqueles;

(2) 審批合理或不合理解釋之缺勤，並許可有關人員的假期，以及許可累積和轉移假期；

(3) 批准工作人員參加在澳門特別行政區舉辦且不涉及費用或負擔的會議、研討會、座談會、講座或其他同類活動；

(4) 根據法律及規章，科以罰款至澳門元伍仟元 (\$5,000.00)；

(5) 發出證明書及認證官方文件；

(6) 簽署給予私人且純涉及技術性意見或資料的文書，但在任何情況下，均不代表承擔任何承諾或決定；

(7) 許可運用零用基金作出開支最多至每張發票計澳門元叁仟元 (\$3,000.00)；

(8) 許可退還市政署已收取款項至澳門元壹萬元 (\$10,000.00)；

(9) 許可退還上限為澳門元叁拾萬元 (\$300,000.00) 保證金；

(10) 批准及修改輪值人員的輪值表；

(11) 簽署員工合同的附註；

(12) 在法定上限內，確認屬特別及緊迫情況由下設的附屬單位主管決定的超時工作。

(二) 附表II所載的附屬單位主管以下職權，以便在有關職責範圍內：

(1) 審批合理或不合理解釋之缺勤，並許可有關人員的假期，以及許可累積和轉移假期；

(2) 批准及修改輪值人員的輪值表；

(3) 許可運用零用基金作出開支最多至每張發票計澳門元叁仟元 (\$3,000.00)；

(4) 許可退還市政署已收取款項至澳門元伍仟元 (\$5,000.00)；

(5) 許可退還上限為澳門元壹拾萬元 (\$100,000.00) 保證金。

(三) 附表III所載的附屬單位主管進行表內的行為。

五、為確保上述市政管理委員會委員所管轄的附屬單位正常運作，按下列安排替代：

(一) 當麥儉明委員享受年假、不在或因故不能視事時，由

(2) Considerar as faltas justificadas ou injustificadas e autorizar as férias do pessoal sob sua responsabilidade, bem como autorizar a acumulação e a transferências delas;

(3) Autorizar a participação de trabalhadores em reuniões, seminários, colóquios, palestras e outras actividades semelhantes, a realizar na RAEM que não impliquem despesas ou encargos;

(4) Aplicar multas, de acordo com a lei e regulamentos, até ao montante de cinco mil patacas (\$ 5 000,00);

(5) Emitir certidões e autenticar documentos oficiais;

(6) Assinar o expediente dirigido a particulares, desde que veicule mera informação ou parecer de carácter técnico e que, em caso algum, represente a assunção de qualquer compromisso ou decisão;

(7) Autorizar despesas com o Fundo de Maneio, até ao montante de três mil patacas (\$ 3 000,00), por factura;

(8) Autorizar a restituição de verbas recebidas pelo IAM, até um máximo de dez mil patacas (\$ 10 000,00);

(9) Autorizar a restituição de cauções, até um máximo de trezentas mil patacas (\$ 300 000,00);

(10) Autorizar e alterar a escala de serviço dos trabalhadores por turno;

(11) Assinar averbamentos aos contratos de pessoal;

(12) Confirmar a prestação de trabalho extraordinário, que tenha sido determinado, em casos de excepcional premência, pelos chefes das subunidades compreendidas nos referidos departamentos, dentro do limite legal previsto.

2) Nas chefias das subunidades, constantes do Anexo II, e no âmbito das respectivas incumbências, para:

(1) Considerar as faltas justificadas ou injustificadas e autorizar as férias do pessoal sob sua responsabilidade, bem como autorizar a acumulação e a transferências delas;

(2) Autorizar e alterar escala de serviço dos trabalhadores por turno;

(3) Autorizar despesas com o Fundo de Maneio, até ao montante de três mil patacas (\$ 3 000,00), por factura;

(4) Autorizar a restituição de verbas recebidas pelo IAM, até um máximo de cinco mil patacas (\$5 000,00);

(5) Autorizar a restituição de cauções, até um máximo de cem mil patacas (\$ 100 000,00).

3) Nas chefias das subunidades, constantes do Anexo III, para os actos previstos no mesmo, os quais podem ser subdelegados com a prévia autorização da signatária.

5. Por forma a assegurar o normal funcionamento dos serviços dentro de cada pelouro, o esquema de substituição dos membros acima referidos é o seguinte:

1) Em caso de férias, impedimento ou ausência do administrador Mak Kim Meng, a administradora Isabel Celeste Jorge

關施敏委員負責管理財務管理廳的工作，以及行使第一款（三）項至（六）項的職權；

（二）當吳秀虹委員享受年假、不在或因故不能視事時，由關施敏委員負責管理技術輔助廳的工作，以及杜淑儀委員行使第二款（三）項的職權；

（三）當杜淑儀委員享受年假、不在或因故不能視事時，由吳秀虹委員負責管理行政輔助廳的工作，以及行使第三款（三）項至（八）項的職權。

六、當行政執照處梁卓洪處長因故不能視事時，由環境衛生及執照廳馮惠星廳長行使附表III有關批准露天茶座准照續期、補領、取消或修改申請的職權。

七、本批示所述的職權可以轉授。

八、本批示不影響市政管理委員會、本人或其他成員的收回權和監管權，也不優於以特別事宜為標的且具相同性質的批示。

九、廢止第09/PCA/2023號批示第二款、第七款及第八款（七）項、第03/PCA/2024號批示、第05/PCA/2024號批示、第03/VPW/2023號批示、第01/VPW/2024號、第02/VPW/2024號、第03/VPW/2024號、第04/VPW/2024號、第05/VPW/2024號批示、第01/ADMS/2023號批示及第01/ADMD/2024號批示。

十、追認獲授權人自二零二四年十二月二十日起在本授權範圍內作出的一切行為。

十一、本批示自公佈日起生效，但不影響上點的規定。

二零二四年十二月二十日於市政署

市政管理委員會主席 戴祖義

附表I

關於第10/PCA/2024號批示第四款（一）項所指的主管

附屬單位	主管
食品安全廳	張桂達
衛生監督廳	梁焯文
環境衛生及執照廳	馮惠星
組織及資訊廳	何偉豪

assume a gestão da actividade do DGF, bem como as competências previstas nas alíneas 3) a 6) do n.º 1;

2) Em caso de férias, impedimento ou ausência da administradora Ung Sau Hong, a administradora Isabel Celeste Jorge assume a gestão da actividade do DAT, enquanto a administradora To Sok I assume as competências previstas na alínea 3) do n.º 2;

3) Em caso de férias, impedimento ou ausência da administradora To Sok I, a administradora Ung Sau Hong assume a gestão do DAA, bem como as competências previstas nas alíneas 3) a 8) do n.º 3.

6. Durante o impedimento do chefe da Divisão de Licenciamento Administrativo, Leong Cheok Hong, o chefe do DHAL, Fong Vai Seng, exerce as competências do anexo III sobre a autorização dos pedidos de renovação, de emissão de segunda via e de alteração ou de cancelamento das licenças de esplanadas

7. As competências mencionadas no presente despacho podem ser subdelegadas.

8. O presente despacho não prejudica as competências de avoação e superintendência do CA do IAM, do signatário ou dos outros membros, nem prevalece sobre despachos da mesma natureza que tenham por objecto matéria específica.

9. São revogados os n.ºs 2, 7 e alínea 7) do n.º 8 do Despacho n.º 09/PCA/2023, os Despachos n.ºs 03/PCA/2024, 05/PCA/2024, 03/VPW/2023, 01/VPW/2024, 02/VPW/2024, 03/VPW/2024, 04/VPW/2024, 05/VPW/2024, 01/ADMS/2023 e 01/ADMD/2024.

10. São ratificados todos os actos praticados pelo subdelegado, conformes com a presente subdelegação, desde 20 de Dezembro de 2024.

11. Sem prejuízo do disposto no número anterior, o presente Despacho produz efeitos desde a data da sua publicação.

Instituto para os Assuntos Municipais, aos 20 de Dezembro de 2024.

O Presidente do Conselho de Administração para os Assuntos Municipais, *José Maria da Fonseca Tavares*.

ANEXO I

Chefias a que se refere a alínea 1) do n.º 4 do Despacho n.º 10/PCA/2024

Subunidades	Chefia
Departamento de Segurança Alimentar	Cheong Kuai Tat
Departamento de Inspeção e Sanidade	Leong Cheok Man
Departamento de Higiene Ambiental e Licenciamento	Fong Vai Seng
Departamento de Organização e Informática	Ho Wai Hou

附表II

ANEXO II

關於第10/PCA/2024號批示第四款(二)項所指的主管

Chefias a que se refere a alínea 2) do n.º 4 do
Despacho n.º 10/PCA/2024

附屬單位	主管
管理規劃處	鮑志賢
風險評估處	羅婉燕
風險傳達處	黎樂恩
食品檢驗檢疫處	蘇凱慈
動物檢疫監管處	蔡淑儀
街市事務處	劉笑歡
小販事務處	劉剛杰*
環境衛生處	歐偉新
行政執照處	梁卓洪
環境衛生及執照監察處	文建冲
計劃及組織處	陳鍵筠
資訊建設及設施處	楊遠翔

*代任制度

Subunidades	Chefia
Divisão de Gestão e Planeamento	José Ernesto Paula
Divisão de Avaliação de Riscos	Loh Wan Yin
Divisão de Informação de Riscos	Lai Lok Ian
Divisão de Inspeção Alimentar	Sou Hoi Chi
Divisão de Inspeção e Controlo Veterinário	Choi Sok I
Divisão de Mercados	Lao Sio Fun
Divisão de Vendilhões	Lao Kong Kit*
Divisão de Higiene Ambiental	Ao Wai San
Divisão de Licenciamento Administrativo	Leong Cheok Hong
Divisão de Fiscalização de Higiene Ambiental e Licenciamento	Man Kin Chong
Divisão de Planeamento e Organização	Cristina Bernardete Candido
Divisão de Infra-estruturas e Equipamentos Informáticos	Ieong Un Cheong

* Em regime de substituição

附表III

關於第10/PCA/2024號批示第四款(三)項所指的主管

附屬單位 / 姓名	行為
食品安全廳 張桂達	1.根據第7/2003號法律、第28/2003號行政法規及第209/2021號行政長官批示對表B(進口表)A組所載的貨物給予許可,及行使相關法例賦予市政署的職權,以及第7/2003號法律規定的其他行為; 2.批准及發出質量證明書及衛生檢驗檢疫證明書; 3.命令採取或解除第5/2013號法律第九條規定的預防及控制措施; 4.執行第30/2021號行政法規第十七條第二款(二)項的職權; 5.根據第1/2024號行政法規的規定,許可、拒絕、更改和註銷零售鮮活食品場所的登記,並簽發登記證明;以及決定補正的方式及期間。
衛生監督廳 梁焯文	1.批准小販准照持有人取消准照的申請; 2.批准向街市承租人及小販准照持有人發出“協助者證明書”; 3.許可增加或取消擺放於街市攤位內的設施的申請; 4.根據第7/2003號法律、第28/2003號行政法規及第209/2021號行政長官批示對表B(進口表)A組所載的貨物給予許可,及行使相關法例賦予市政署的職權,以及第7/2003號法律規定的其他行為; 5.批准及發出質量證明書及衛生檢驗檢疫證明書; 6.根據第6/2021號法律,對違反攤位租賃合同所定義務的行為作出處罰或採取其他應對措施;以及同一法律第十一條規定,審批公共街市攤位承租人不持續經營業務的理由; 7.簽發已批准的臨時市集准照,臨時售賣牌照,小販准照及特別小販准照(協助人證及灣仔花販); 8.簽署已批准公共街市攤位的租賃合同; 9.批准小販准照及特別小販准照(協助人證及灣仔花販)的續期申請; 10.命令採取或解除第7/2020號法律第七條規定的防控措施;

附屬單位 / 姓名	行為
	<p>11.根據第4/2016號法律規定，行使該法律第二十九條第四款的處罰職權，包括提起違法程序、行使該法律第十七條的職權、命令採取或終止預防及控制措施、批准發出、續期及廢止許可，以及批准發出、續期及廢止非競賽犬隻的准照，以及簽發已批准的准照；</p> <p>12.根據第4/2023號法律及第7/2024號行政法規的規定，要求相關委員會或公共實體發表意見、簽署已批准的場所准照、決定申請人須附同屬必要的其他證明文件，以及行使該法律第五十條第四款的處罰職權，包括提起違法程序；</p> <p>13.簽署寄送予公共部門有關統計資料的公函。</p>
<p>環境衛生及執照廳 馮惠星</p>	<p>1.根據第37/2003號行政法規的規定批准合葬、發出在公共墳場內有關墓地或墓室的工程准照、許可依職權起葬及將起葬的骨殖火化和對骨灰作適當處理、收回骨殖箱和骨灰箱的使用權、命令糾正違法墓地工程，以及預先許可墳場內進行採訪、商業性拍照或商業性影像攝錄；</p> <p>2.根據第16/2003號行政法規、四月一日第16/96/M號法令及四月一日第83/96/M號訓令的規定，批准發出、續期、廢止、註銷飲料或飲食場所牌照及臨時牌照，或宣告牌照失效，以及批閱飲食及飲料場所的價目表通報；</p> <p>3.根據九月四日第7/89/M號法律規定，批准發出安裝廣告准照，發出及廢止廣告准照；</p> <p>4.根據十月二十六日第47/98/M號法令賦予市政署的職權，批准發出、續期、修改、廢止許可或准照，或宣告許可或准照失效，但該法令表I第2項指的項目除外；</p> <p>5.批准臨時占用公地，以及設置圍板、防護設施及排柵的特別占用公地的准照申請、修改及廢止前述的准照，並簽署相關的准照。</p> <p>6.批准減免經行政長官批示核准“市政署的費用、收費及價金”所訂定的費用、收費及價金，上限為澳門元壹萬元（\$10,000.00）；</p> <p>7.批准該廳及下設的處級單位開支最多至澳門元玖萬元（\$90,000.00）。</p> <p>8.簽署寄送予公共部門且純涉及提供技術性意見的公函。</p>
<p>組織及資訊廳 何偉豪</p>	<p>1.批准電腦設備內安裝電腦程式 / 軟件；</p> <p>2.執行及管理蘋果股份有限公司的<i>Apple Developer Program</i>、<i>Apple Developer Enterprise Program</i> 及Google股份有限公司的<i>Google Play Android Developer</i>的帳號，以及接受相關帳戶的更新協議書；</p> <p>3.申請及管理有關市政署提供服務或訊息的社交網絡帳號，以及簽署有關社交網絡帳號之協議書及一切相關文件；</p> <p>4.批准提供予行政公職局關於市政署資訊計劃執行情況資料；</p> <p>5.根據第39/GM/96號批示第七款及第十二款的規定，簽署請求行政公職局指派技術人員組成計劃組及就採購項目提供意見的公函；</p> <p>6.根據第13/2019號法律第十四條規定，向行政公職局提交年度相關報告；</p> <p>7.簽署給予私人且純涉及技術性資料、請求、意見或其他相關的文書，但在任何情況下，均不代表承擔任何承諾或決定。</p>
<p>動物檢疫監管處 蔡淑儀</p>	<p>根據第4/2023號法律及第7/2024號行政法規的規定，批准程序前諮詢申請；及代表申請人向土地工務局申領經認證的工程計劃圖則副本及其他文件。</p>
<p>環境衛生處 歐偉新</p>	<p>1.根據第37/2003號行政法規的規定許可墓地使用權和延期、環保葬、起葬或下葬服務及骨殖火化，批准將骨灰、骨殖或遺骸遷出或遷入墳場及批准在墳場小教堂舉行宗教儀式及有關骨殖箱和骨灰箱使用權和續期及市政署人員在私人墳場監察起葬或移葬的申請，以及發出遺體安葬准照及起葬准照、臨時安放遺骸准照和續期；</p> <p>2.批准減免經行政長官批示核准“市政署的費用、收費及價金”所訂定的費用、收費及價金，上限為澳門元伍千元（\$ 5,000.00）。</p>
<p>行政執照處 梁卓洪</p>	<p>1.批准圍板、防護設施、排柵及臨時占用公地的准照續期或取消申請，以及簽署相關的續期准照；</p> <p>2.批准長期性廣告、臨時性廣告、車輛上的廣告及長期占用公地准照的續期、修改或取消申請，並簽署由其批准的相關准照；</p> <p>3.簽署已獲批准發出之長期占用公地准照；</p> <p>4.批准露天茶座准照續期、補領、取消或修改申請；</p> <p>5.根據第16/96/M號法令及第47/98/M號法令的規定，解除已封閉的場所；</p> <p>6.批准減免經行政長官批示核准“市政署的費用、收費及價金”所訂定的費用、收費及價金，上限為澳門元伍千元（\$5,000.00）。</p>

ANEXO III

Chefias a que se refere a alínea 3) do n.º 4 do Despacho n.º 10/PCA/2024

Subunidade/Nome	Actos
Departamento de Segurança Alimentar Cheong Kuai Tat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conceder autorização à importação das mercadorias constantes no Grupo A da Tabela B (tabela de importação) da Lei n.º 7/2003, do Regulamento Administrativo n.º 28/2003 e do Despacho do Chefe do Executivo n.º 209/2021, cuja competência esteja legalmente cometida ao IAM, e a praticar os demais actos previstos na Lei n.º 7/2003; 2. Autorizar e emitir certificados de qualidade e de certificados sanitários; 3. Determinar a aplicação e o levantamento das medidas de prevenção e controlo previstas no artigo 9.º da Lei n.º 5/2013; 4. Exercer as competências previstas na alínea 2) do n.º 2 do artigo 17.º do Regulamento Administrativo n.º 30/2021; 5. Autorizar, recusar, alterar e cancelar os registos dos estabelecimentos de venda a retalho de géneros alimentícios frescos e vivos e emitir certidões de registo, bem como decidir a forma e o prazo do suprimento, em conformidade com o previsto no Regulamento Administrativo n.º 1/2024.
Departamento de Inspeção e Sanidade Leong Cheok Man	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autorizar os pedidos dos titulares das licenças de vendilhões para o cancelamento das licenças; 2. Autorizar e emitir a “Certidão de Trabalhador de Apoio” para os arrendatários das bancas do mercado e titulares das licenças de vendilhões; 3. Autorizar os pedidos de instalação de equipamentos nas bancas dos mercados, ou o seu cancelamento; 4. Conceder autorização à importação das mercadorias constantes no Grupo A da Tabela B (tabela de importação) da Lei n.º 7/2003, do Regulamento Administrativo n.º 28/2003 e do Despacho do Chefe do Executivo n.º 209/2021, cuja competência esteja legalmente cometida ao IAM, e a praticar os demais actos previstos na Lei n.º 7/2003; 5. Autorizar e emitir certificados de qualidade e de certificados sanitários; 6. Aplicar sanções ou adoptar outras medidas de resposta previstas na Lei n.º 6/2021 aos actos de violação das obrigações definidas pelo contrato de arrendamento de uma banca, e considerar a invocar justa causa do arrendatário que não continua a actividade previsto no artigo n.º 11 da mesma Lei; 7. Assinar e emitir as licenças para feira temporária, para venda temporária, licenças de vendilhão e licenças especiais de vendilhão (cartão de adjunto e vendilhão de flores de Van Chai), desde que autorizadas; 8. Assinar contratos aprovados de arrendamento de banca para os mercados públicos; 9. Autorizar os pedidos de renovação das licenças de vendilhão, licenças especiais de vendilhão (cartão de adjunto e vendilhão de flores de Van Chai); 10. Determinar a aplicação e o levantamento das medidas de prevenção e controlo previstas no artigo 7.º da Lei n.º 7/2020; 11. Em conformidade com o previsto na Lei n.º 4/2016, exercer a competência sancionatória prevista no n.º 4 do artigo 29.º desta Lei, que inclui instauração dos procedimentos; exercer as competências previstas no artigo 17.º desta Lei; determinar a aplicação ou cessação das medidas de prevenção e controlo; autorizar a emissão, renovação e revogação das autorizações; autorizar a emissão, renovação e revogação das licenças de cães que não sejam para competição e assinar as licenças autorizadas; 12. Em conformidade com o previsto na Lei n.º 4/2023 e no Regulamento Administrativo n.º 7/2024, para solicitar aos relativos conselhos ou entidades públicas a emissão de pareceres; assinar a licença de estabelecimento autorizada; proceder-se à notificação; determinar outros documentos comprovativos necessários a acrescentar de requerentes e exercer as competências para aplicação de sanções previstas no n.º 4 do artigo 50.º desta Lei, incluindo a instauração de procedimento sancionatório. 13. Assinar documentos para os serviços públicos a enviar informações e dados estatísticos.
Departamento de Higiene Ambiental e Licenciamento Fong Vai Seng	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autorizar a junção de restos mortais, emitir as licenças para obras em sepulturas ou jazigos nos cemitérios públicos; autorizar a exumação oficiosa e a cremação de ossadas exumadas, bem como o tratamento adequado das cinzas; retomar o direito de uso de gaveta-ossário e câmara de cinzas; determinar a reforma de obras em sepulturas ilegais; bem como emitir documento autorizando previamente a condução de entrevistas, a realização de fotografias comerciais ou filmagens comerciais nos cemitérios, tal como previstos no Regulamento Administrativo n.º 37/2003;

Subunidade/Nome	Actos
	<p>2. Autorizar a emissão, renovação, revogação ou cancelamento de licenças de estabelecimentos de comidas e bebidas e licença provisória, ou declarar a caducidade de licenças, bem como avisar as notificações da tabela de preços a praticar pelos estabelecimentos de comidas e bebidas, previstas no Regulamento Administrativo n.º 16/2003, Decreto-Lei n.º 16/96/M, de 1 de Abril e Portaria n.º 83/96/M, de 1 de Abril;</p> <p>3. Autorizar a emissão de licenças de afixação de mensagens publicitárias, bem como a emissão e revogação de licenças de publicidade previstas na Lei n.º 7/89/M, de 4 de Setembro;</p> <p>4. Autorizar a emissão, renovação, alteração e revogação de autorizações ou de licenças, ou declarar a caducidade delas, tal como previstos no Decreto-Lei n.º 47/98/M, de 26 de Outubro, que estejam cometidas ao IAM, salvo quanto à competência prevista na alínea 2 da Tabela I desse decreto-lei;</p> <p>5. Autorizar os pedidos de licenças de «pejamentos de carácter temporário» e de «pejamento especial para tapumes, resguardos e andaimes», bem como alterar, revogar e assinar as respectivas licença;</p> <p>6. Autorizar a redução ou isenção de taxas, tarifas e preços, conforme o previsto na “Tabela de taxas, tarifas e preços do IAM” aprovado por Despacho do Chefe do Executivo, até um máximo de dez mil patacas (\$ 10 000,00);</p> <p>7. Autorizar despesas do departamento e das divisões subordinadas a este departamento até ao limite de noventa mil patacas (\$ 90 000,00);</p> <p>8. Assinar o ofício destinado aos serviços públicos e só relacionado à prestação de pareceres de natureza técnica.</p>
<p>Departamento de Organização e Informática Ho Wai Hou</p>	<p>1. Autorizar a instalação de software ou programas em todos os equipamentos informáticos;</p> <p>2. Exercer e administrar como utilizador registado os programas <i>Apple Developer Program</i> e <i>Apple Developer Enterprise Program da Apple Inc.</i>, bem como a conta do <i>Google Play Android Developer</i> de <i>Google Inc.</i>, bem como aceitar renovações dos acordos relacionadas com esses utilizadores registados;</p> <p>3. Inscrever e gerir a conta das redes sociais sobre os serviços e mensagens prestados pelo IAM, bem como assinar os acordos e outros documentos relacionadas com essas contas;</p> <p>4. Autorizar os planos de informática do IAM para o SAFF;</p> <p>5. Assinar ofícios para o SAFF a solicitar à designação de técnicos para compor a equipa de projecto e a emitir parecer sobre a aquisição, conforme o previsto nos n.ºs 7 e 12 do Despacho n.º 39/GM/96;</p> <p>6. Apresentar ao SAFF, nos termos do artigo 14.º da Lei n.º 13/2019, o relativo relatório anual;</p> <p>7. Assinar o expediente dirigido a particulares, desde que veicule mera informação, pedidos, pareceres ou outras situações de carácter técnico e que, em caso algum, represente a assunção de qualquer compromisso ou decisão.</p>
<p>Divisão de Inspeção e Controlo Veterinário Choi Sok I</p>	<p>Em conformidade com o previsto na Lei n.º 4/2023 e no Regulamento Administrativo n.º 7/2024, autorizar o pedido de consulta pré-procedimental e solicitar em nome do requerente à Direcção dos Serviços de Solos e Construção Urbana cópias autenticadas de desenhos dos projectos de obras e demais documentos.</p>
<p>Divisão de Higiene Ambiental Ao Wai San</p>	<p>1. Em conformidade com o Regulamento Administrativo n.º 37/2003, autorizar o direito de uso e prorrogação do prazo de aluguer de sepulturas, a inumação amigável do ambiente, a exumação e inumação, bem como a cremação de ossadas; autorizar a movimentação, de cadáveres, ossadas ou cinzas, da entrada e saída do cemitério e a disponibilização da capela para actos religiosos, bem como autorizar e renovar o direito de uso de gavetas-ossário ou de câmaras de cinzas; autorizar a fiscalização de exumações e movimentações em cemitérios privados pelo pessoal do IAM; emitir e renovar licenças de depósito de cadáveres e para exumação e guarda temporária de cadáveres;</p> <p>2. Autorizar a redução ou isenção de taxas, tarifas e preços, conforme o previsto na “Tabela de taxas, tarifas e preços do IAM” aprovado por Despacho do Chefe do Executivo, até um máximo de cinco mil patacas (\$ 5 000,00).</p>
<p>Divisão de Licenciamento Administrativo Leong Cheok Hong</p>	<p>1. Autorizar a renovação das licenças de tapumes, resguardos, andaimes e pejamento temporário ou o cancelamento dos pedidos, bem como assinar a renovação das respectivas licenças;</p> <p>2. Autorizar os pedidos de renovação, de alteração ou de cancelamento, das licenças relativas a reclamos de carácter permanente e temporário, reclamos em veículos e licenças de pejamento de carácter permanente, bem como assinar as respectivas licenças que sejam por si autorizadas;</p>

Subunidade/Nome	Actos
	3. Assinar as licenças autorizadas para pejamento de carácter permanente; 4. Autorizar os pedidos de renovação, de emissão de segundas vias e de alteração ou de cancelamento das licenças de esplanadas; 5. Levantamento do encerramento dos estabelecimentos, nos termos do Decreto-Lei n.º 16/96/M e do Decreto-Lei n.º 47/98/M; 6. Autorizar a redução ou isenção de taxas, tarifas e preços, conforme o previsto na “Tabela de taxas, tarifas e preços do IAM” aprovado por Despacho do Chefe do Executivo que a aprovou, até um máximo de cinco mil patacas (\$ 5 000,00).

(是項刊登費用為 \$20,790.00)
 (Custo desta publicação \$ 20 790,00)

第11/PCA/2024號批示

Despacho n.º 11/PCA/2024

根據第25/2018號行政法規第五條第一款(六)項及第二款的規定，以及行使市政管理委員會於二零一九年一月一日的特別會議第01/CA/2019號決議所授予的職權，作出本批示。

Nos termos do disposto na alínea 6) do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 5.º do Regulamento Administrativo n.º 25/2018 e no uso das competências que me foram conferidas pelo Conselho de Administração para os Assuntos Municipais (adiante designado por CA), na sessão extraordinária de 1 de Janeiro de 2019, conforme a deliberação n.º 01/CA/2019, determino:

一、修改經本人轉授權作出的第10/PCA/2023號批示附表I、附表II及附表III所載行政輔助廳及人力資源處的主管。

1. São alteradas as chefias do Departamento de Apoio Administrativo e da Divisão de Recursos Humanos, constantes dos anexos I, II e III do Despacho n.º 10/PCA/2023, mediante o qual subdeleguei determinados actos.

二、追認獲授權人自二零二四年十二月二十日起在本授權範圍內作出的一切行為。

2. São ratificados todos os actos praticados pelos subdelegados, conformes com a presente subdelegação, desde 20 de Dezembro de 2024.

三、本批示自公佈日起生效，但不影響上點的規定。

3. Sem prejuízo do disposto no número anterior, o presente Despacho produz efeitos desde a data da sua publicação.

二零二四年十二月二十日於市政署

Instituto para os Assuntos Municipais, aos 20 de Dezembro de 2024.

市政管理委員會主席 戴祖義

O Presidente do Conselho de Administração para os Assuntos Municipais, *José Maria da Fonseca Tavares*.

附表I

ANEXO I

關於第10/PCA/2023號批示第一款所指的主管

Chefias a que se refere o n.º 1 do Despacho n.º 10/PCA/2023

附屬單位	主管人員
行政輔助廳	黃逸聰*

Subunidades	Chefia
Departamento de Apoio Administrativo	Vong Iat Chong*

*代任制度

* Em regime de substituição

附表II

ANEXO II

關於第10/PCA/2023號批示第二款所指的主管

Chefias a que se refere o n.º 2 do Despacho n.º 10/PCA/2023

附屬單位	主管人員
人力資源處	鄭漢民*

Subunidades	Chefia
Divisão de Recursos Humanos	Kuong Hon Man*

*代任制度

* Em regime de substituição

附表III

關於第10/PCA/2023號批示第三款所指的主管人員：

附屬單位 / 姓名	行為
行政輔助廳 黃逸聰*	1.發出衛生護理證、義工證、個人履歷、培訓課程的出席證明，以及涉及行政輔助廳職權的各種證明書； 2.簽署寄送：衛生局取消工作人員衛生護理證的公函；健康檢查委員會關於人員事務的公函和表格；退休基金會每月更新人員資料及通知有關公積金制度的註銷登記和轉往其他公共部門人員的公函；出版品、統計資料及已獲相關批准的支票予澳門的公共或私人實體或機構的公函。
人力資源處 鄭漢民*	1.簽署及遞交予財政局的職業稅-第一組登記表(M/2格式)及離職申請表(M/2A格式)； 2.簽署寄送予行政公職局申請任職能力聲明書及申請公職補充福利受益權利人證的公函； 3.簽署應其他公共部門典試委員會要求而提供個人資料紀錄、證明及存於個人檔案內文件副本的公函； 4.簽署給予私人且純涉及技術性意見或資料的文書，但在任何情況下，均不代表承擔任何承諾或決定。

*代任制度

ANEXO III

Chefias a que se refere o n.º 3 do Despacho n.º 10/PCA/2023

Subunidade/Nome	Actos
Departamento de Apoio Administrativo Vong Iat Chong*	1. Emitir cartões de beneficiários aos cuidados de saúde, cartões de voluntário, registos biográficos, certificados de frequência de cursos de formação e certidões diversas no âmbito das competências da DAA; 2. Assinar ofícios e/ou impressos para: os Serviços de Saúde a pedir a anulação dos cartões de beneficiários aos cuidados de saúde dos trabalhadores; a Junta de Saúde relativos a assuntos de pessoal; o Fundo de Pensões para actualizar dados de pessoal e relativamente ao regime de previdência comunicar cancelamentos e mudanças de trabalhadores para outros serviços públicos; entidades e instituições públicas ou privadas de Macau a enviar-lhes publicações, dados estatísticos e cheques e recibos relativos a despesas já autorizadas.
Divisão de Recursos Humanos Kuong Hon Man*	1. Assinar e entregar na DSF relativo ao boletim de inscrição do imposto profissional -1.º Grupo (M/2) e à declaração da cessação do emprego (M/2 A); 2. Assinar ofícios e documentos para: os SAFP a solicitar declarações de capacidade profissional e à emissão de cartões de beneficiário de Acção Social Complementar; 3. Assinar ofícios para júri dos outros serviços públicos que pede os registos biográficos, certidões e fotocópias dos documentos constantes dos processos individuais; 4. Assinar o expediente dirigido a particulares, desde que veicule mera informação ou parecer de carácter técnico e que em caso algum represente a assunção de qualquer compromisso ou decisão.

* Em regime de substituição

(是項刊登費用為 \$3,780.00)

(Custo desta publicação \$ 3 780,00)

第01/DIS/2024號批示

Despacho n.º 01/DIS/2024

根據第10/PCA/2024號批示所轉授予本人的職權，作出本批示。

一、將以下的職權轉授予動物檢疫監管處處長蔡淑儀；高級技術員李海濤；獸醫林雅詩、胡秀鳳、劉慧蓮、麥善欣、李浩揚、李澄嫻、黃綠榕、黃展飛、蘇家傑及陳振南，以便在其職責範圍內行使下述職權：

No uso das competências que me foram conferidas pelo Despacho n.º 10/PCA/2024, determino:

1. Subdelego no Chefe da Divisão de Inspeção e Controlo Veterinário, Choi Sok I; técnico superior, Lei Hoi Tou; médicos veterinários, Lam Nga Si, Wu Sau Fong, Lao Wai Lin, Mak Sin Ian, Lei Hou Jeong, Lei Cheng San, Wong Lok Iong, Wong Chin Fei, Sou Ka Kit e Chan Chan Nam as competências seguintes no âmbito das respectivas incumbências para:

(一) 根據第7/2003號法律第九條第一款(二)項及第28/2003號行政法規第三-A條(一)項規定, 簽發第209/2021號行政長官批示核准載於表B(進口表)A組所載的貨物之進口准照;

(二) 批准及發出質量證明書及衛生檢驗檢疫證明書;

(三) 批准發出、續期及廢止非競賽犬隻准照。

二、將上款(三)項的職權轉授予動物檢疫監管處技術輔導員劉德明、陳盈盈、沈彥亨、李懿奇、何秀蘭、黃菲、蔡敏華、郭美鳳、唐家耀、湯偉雄、陳孝燦、謝潤全及吳子俊; 行政技術助理員楊樂天。

三、將批准非競賽犬隻准照續期的職權轉授予市民綜合服務處高級技術員高浩勳及劉麗萍; 技術員黃嘉莉、黃思雅、梁國斌、姚展鵬及黃麗佩; 技術輔導員梁秀瑜、羅健樂、庄芳芳、李崇禮、李曉妮、蘇君喬、黃雅琪、鄭國俊、張卡麗、林政鋒、杜婉玲、黃卓珊、鍾國均、譚欣慈、陳曉菊、陳碧影、伍嘉甄、李佩珊、歐陽嘉瑩、莫經緯、彭阮婷、郭淑敏、盧善芝、劉淑貞、江淑玲、關翠文、潘嘉韻、梁婷婷及吳惠玲。

四、本批示不影響本人對於權力的收回權和監管權。

五、廢止第03/DIS/2023號批示。

六、追認獲授權人自二零二四年十二月二十日起在本授權範圍內作出的一切行為。

七、本批示自公佈日起生效, 但不影響上點的規定。

二零二四年十二月二十日於市政署

衛生監督廳廳長 梁焯文

(是項刊登費用為 \$2,430.00)

第01/DSA/2024號批示

根據第10/PCA/2024號批示所轉授予本人的職權, 作出本批示。

一、將上述批示附表III有關下列的職權轉授予:

(一) 食品檢驗檢疫處處長蘇凱慈; 高級技術員包碧琪、梁紫恩、譚婉華、李君樺、林偉強及鞠曉曦; 獸醫鍾健斌、葉秀彩、陳亞琪、李嘉敏、徐穎、陸泳強、葉婧、張政雅、李思雅、徐敏虹

1) Assinar e emitir licenças de importação das mercadorias constantes no Grupo A da Tabela B (tabela de importação) aprovada pelo Despacho do Chefe do Executivo n.º 209/2021, nos termos da alínea 2) do n.º 1 do artigo 9.º da Lei n.º 7/2003 e alínea 1) do artigo 3º-A do Regulamento Administrativo n.º 28/2003;

2) Autorizar e emitir certificados de qualidade e certificados sanitários;

3) Autorizar a emissão, renovação e revogação de licenças de cães que não sejam para competição.

2. Subdelego a competência prevista na alínea 3) do número anterior, nos trabalhadores da Divisão de Inspeção e Controlo Veterinário, adjuntos-técnicos, Lao Tak Meng, Chan Ieng Ieng, Sam In Hang, Lei I Kei, Ho Sao Lan, Wong Fei, Choi Man Wa, Kuok Mei Fong, Tong Ka Iu, Tong Wai Hong, Chan Hao Chan, Che Ion Chun e Ng Chi Chon bem como assistentes técnicos administrativos, Yeung Lok Tin.

3. Subdelego a competência de autorizar a renovação das licenças de cães que não sejam para competição nos trabalhadores da Divisão de Serviços Integrados de Atendimento ao Público, técnicos superiores Kou Ho Fan e Lao Lai Peng; técnicos Wong Ka Lee, Wong Si Nga, Leong Kuok Pan, Io Chin Pang e Wong Lai Pui; adjuntos-técnicos Leong Sao U, Lo Kin Lok, Chong Fong Fong, Lei Song Lai Luís Miguel, Lei Hio Nei, Sou Kuan Kio, Huang Yaqi, Cheang Kuok Chon, Cheong Ka Lai, Lam Cheng Fong, Tou Un Leng, Wong Cheuk Shan, Chong Kuok Kuan, Tam Ian Chi, Chan Hio Kok, Chan Pek Ieng, Ng Ka Ian, Lei Pui San, Ao Ieong Ka Ieng, Mok Keng Wai, Pang Un Teng, Kuok Sok Man, Lou Sin Chi, Lao Sok Cheng, Kong Sok Leng, Kuan Choi Man, Pun Ka Wan, Leong Teng Teng e Ng Wai Leng.

4. O presente despacho não prejudica os poderes de advocação e superintendência do signatário.

5. É revogado o Despacho n.º 03/DIS/2023.

6. São ratificados todos os actos praticados pelo subdelegado, conformes com a presente subdelegação, desde 20 de Dezembro de 2024.

7. Sem prejuízo do disposto no número anterior, o presente Despacho produz efeitos desde a data da sua publicação.

Instituto para os Assuntos Municipais, aos 20 de Dezembro de 2024.

O Chefe do Departamento de Inspeção e Sanidade, *Leong Cheok Man*.

(Custo desta publicação \$ 2 430,00)

Despacho n.º 01/DSA/2024

No uso das competências que me foram conferidas pelo Despacho n.º 10/PCA/2024, determino:

1. Subdelego as seguintes competências mencionadas no anexo III do referido despacho:

(1) Na Chefe da Divisão de Inspeção Alimentar, Sou Hoi Chi; técnicos superiores, Pao Pek Kei, Leong Chi Ian, Tam Un Wa, Luísa Lei, Lam Wai Keong e Ju Xiaoxi; médicos veterinários, Chong Kin Pan, Ip Sao Choi, Chen Yaqi, Lei Ka Man, Choi Weng, Lok Weng Keong, Ip Cheng, Cheong Cheng Nga,

及吳楚琳；技術員譚子欣、歐凱靜及沈偉文，以便在其職責範圍內行使下述職權：

(1) 根據第7/2003號法律第九條第一款(二)項及第28/2003號行政法規第三-A條(一)項規定，簽發第209/2021號行政長官批示核准載於表B(進口表)A組所載的貨物之進口准照；

(2) 批准及發出質量證明書及衛生檢驗檢疫證明書。

(二) 食品檢驗檢疫處技術輔導員伍振才、梁耀威、林詩龍、劉嘉輝、吳樹榮、陳美琪、梁銳君、鄧偉健、曾麗雅、鄭子雯、張富文、袁燕玲、鄭少容、洪亦恆、曹日燊、林芷柔、李慧瑜及鄭結文，以便其根據第7/2003號法律第九條第一款(二)項及第28/2003號行政法規第三-A條(一)項規定，簽發經關閘口岸、橫琴口岸澳門口岸區或港珠澳大橋澳門口岸進口澳門特別行政區有關第209/2021號行政長官批示核准載於表B(進口表)A組所載的貨物之進口准照。

二、本批示不影響本人對於權力的收回權和監管權。

三、廢止第02/DSA/2023號批示。

四、追認獲授權人自二零二四年十二月二十日起在本授權範圍內作出的一切行為。

五、本批示自公佈日起生效，但不影響上點的規定。

二零二四年十二月二十日於市政署

食品安全廳廳長 張桂達

(是項刊登費用為 \$2,160.00)

Lei Si Nga, Choi Man Hong e Ng Cho Lam; técnicos, Tam Chi Ian, Ao Hoi Cheng e Sum Vai Man, no âmbito das respectivas incumbências, para:

1) Assinar e emitir licenças de importação das mercadorias constantes no Grupo A da Tabela B (tabela de importação) aprovada pelo Despacho do Chefe do Executivo n.º 209/2021, nos termos da alínea 2) do n.º 1 do artigo 9.º da Lei n.º 7/2003 e alínea 1) do artigo 3.º-A do Regulamento Administrativo n.º 28/2003;

2) Autorizar e emitir certificados de qualidade e de certificados sanitários.

(2) Nos trabalhadores da Divisão de Inspeção Alimentar, adjuntos-técnicos Ng Chan Choi, Leong Io Wai, Lam Si Long, Lao Ka Fai, Ng Su Weng, Chan Mei Kei, Leong Ioi Kuan, Tang Wai Kin, Chang Lai Nga, Zheng Ziwen, Cheong Fu Man, Yun In Leng, Cheang Sio Iong, Hong Iek Hang, Chou Iat San, Lam Chi Iao, Lei Wai U e Cheang Kit Man, no âmbito das respectivas incumbências, para assinar e emitir licenças de importação das mercadorias constantes no Grupo A da Tabela B (tabela de importação) aprovada pelo Despacho do Chefe do Executivo n.º 209/2021, nos termos da alínea 2) do n.º 1 do artigo 9.º da Lei n.º 7/2003 e alínea 1) do artigo 3.º-A do Regulamento Administrativo n.º 28/2003, que entrem na Região Administrativa Especial de Macau pelo Posto Fronteiriço das Portas do Cerco, pelo Posto Fronteiriço da Flor de Lótus ou pelo Posto Fronteiriço de Macau da Ponte Hong Kong-Zhuhai-Macau.

2. O presente despacho não prejudica os poderes de advocação e superintendência do signatário.

3. É revogado o Despacho n.º 02/DSA/2023.

4. São ratificados todos os actos praticados pelo subdelegado, conformes com a presente subdelegação, desde 20 de Dezembro de 2024.

5. Sem prejuízo do disposto no número anterior, o presente Despacho produz efeitos desde a data da sua publicação.

Instituto para os Assuntos Municipais, aos 20 de Dezembro de 2024.

O Chefe do Departamento de Segurança Alimentar, *Cheong Kuai Tat*.

(Custo desta publicação \$ 2 160,00)

退休基金會

三十日告示

茲公佈，前水警稽查隊退休一等警員郭惠祖之遺孀陳燕媚，現向本退休基金會申請遺屬撫卹金；如有人士認為具權利領取該項撫卹金，應自本告示刊登於《澳門特別行政區公報》之日起計三十日內，向本會申請應有之權益。如於上述期間內未接獲任何異議，則現申請人之要求將被接納。

FUNDO DE PENSÕES

Édito de 30 dias

Faz-se público que, tendo Chan In Mei, viúva de Kuoc Vai Chou, que foi guarda de 1.ª classe, aposentado da então Polícia Marítima e Fiscal, requerido a pensão de sobrevivência deixada pelo mesmo, devem todos os que se julgam com direito à percepção da mesma pensão, requerer a este Fundo de Pensões, no prazo de trinta dias, a contar da data da publicação do presente édito no Boletim Oficial da RAEM, a fim de deduzirem os seus direitos, pois que, não havendo impugnação será resolvida a pretensão da requerente, findo que seja esse prazo.

二零二四年十二月十六日於退休基金會

行政管理委員會代主席 江海莉

(是項刊登費用為 \$1,080.00)

Fundo de Pensões, aos 16 de Dezembro de 2024.

A Presidente do Conselho de Administração, substituta,
Fátima Conceição da Rosa.

(Custo desta publicação \$ 1 080,00)

財政局

告示

市區房屋稅

茲特公告，納稅人如欲獲得二零二四年度有關《市區房屋稅規章》第十三條和第十六條所規定的房屋保養及維修費用扣減的優惠，必須填妥一份M/7申報書（按各樓宇或樓宇部份分開填報），並在一月份內交予本局。

倘於二零二四年度屬非出租房屋，無需遞交上述申報書。

有關之申報書可於財政局大樓、政府綜合服務大樓及離島政府綜合服務中心索取，或於財政局網頁(www.dsf.gov.mo)下載。上述申報書亦可透過財政局移動應用程式「澳門稅務資訊 Macau Tax」或「電子服務」遞交。

二零二四年十二月十日於財政局

局長 容光亮

(是項刊登費用為 \$1,350.00)

跨年度負擔明細清單

根據第15/2017號法律第三十五條第一款及第2/2018號行政法規第四十條第二款的規定，茲公佈經行政長官核准的跨年度負擔：

分段支付編號 : 2024-P060

Código do escalonamento

承擔預算部門 : 財政局

O serviço a que o orçamento respeita : Direcção dos Serviços de Finanças

組織分類 : 601202

Classificação orgânica

獲判給實體 : 凌雲科技有限公司

Adjudicatário : Linkcloud Tecnologia Limitada

判給事項 : 採購連接互聯網專用雲平台資訊設備

Assunto da adjudicação : Aquisição de equipamentos de plataforma em nuvem orientada para a internet

DIRECÇÃO DOS SERVIÇOS DE FINANÇAS

Edital

Contribuição Predial Urbana

São, por este meio, avisados os contribuintes que pretendam beneficiar, relativamente ao exercício de 2024, da dedução das despesas de conservação e manutenção, prevista nos artigos 13.º e 16.º do Regulamento da Contribuição Predial Urbana, em vigor, de que deverão apresentar, durante o mês de Janeiro, uma declaração de modelo M/7, em separado para cada prédio ou parte dele.

Ficam dispensados da apresentação da referida declaração, relativamente aos prédios não arrendados no exercício de 2024.

O impresso da declaração será fornecido por estes Serviços, no Edifício “Finanças”, no Centro de Serviços da RAEM e no Centro de Serviços da RAEM das Ilhas, ou pode ser descarregado através do endereço electrónico www.dsf.gov.mo, podendo ainda a declaração acima referida ser apresentada através da aplicação móvel “Macau Tax” ou do sistema do “Serviço Electrónico” desta Direcção de Serviços.

Direcção dos Serviços de Finanças, aos 10 de Dezembro de 2024.

O Director dos Serviços, *Iong Kong Leong*.

(Custo desta publicação \$ 1 350,00)

Relação discriminada de encargos plurianuais

Nos termos do n.º 1 do artigo 35.º da Lei n.º 15/2017 e do n.º 2 do artigo 40.º do Regulamento Administrativo n.º 2/2018, publicam-se os encargos plurianuais aprovados pelo Chefe do Executivo:

總金額 : \$43,200,000.00

Valor total

核准日期 : 2024/09/27

Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2024	\$17,280,000.00
2025	\$25,920,000.00

分段支付編號 : 2024-D026

Código do escalonamento

承擔預算部門 : 衛生局—部門預算

O serviço a que o orçamento respeita : Serviços de Saúde — Orçamento do Serviço

組織分類 : 70100100

Classificação orgânica

獲判給實體 : Firma Chun Cheong — Produtos Farmacêuticos, Limitada

Adjudicatário

判給事項 : 向衛生局公共衛生化驗所借出化驗設備和供應血源性病毒載量相關試劑

Assunto da adjudicação : Fornecimento de Equipamentos Laboratoriais Cedidos como Contrapartida do Fornecimento de Reagentes para os Ensaios de Carga Viral de Vírus Transmitidos pelo Sangue ao Laboratório de Saúde Pública dos Serviços de Saúde

總金額 : \$22,516,224.00

Valor total

核准日期 : 2024/11/14

Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2024	\$1,250,901.00
2025	\$7,505,408.00
2026	\$7,505,408.00
2027.....	\$6,254,507.00

分段支付編號 : 2024-P057

Código do escalonamento

承擔預算部門 : 市政署

O serviço a que o orçamento respeita : Instituto para os Assuntos Municipais

組織分類 : 601723

Classificação orgânica

獲判給實體 : 建利工程有限公司

Adjudicatário : Coneer Engenharia e Administração, Limitada

判給事項 : 澳門半島南岸海濱綠廊工程-嘉樂庇總督大橋以西至融和門-第1區

Assunto da adjudicação : Obra de construção do Corredor Verde da Margem Sul da Península de Macau — da parte Oeste da Ponte Governador Nobre de Carvalho às Portas do Entendimento — Zona 1

總金額 : \$33,664,318.00

Valor total

核准日期 : 2024/11/14

Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2025	\$33,664,318.00

分段支付編號 : 2024-P056

Código do escalonamento

承擔預算部門 : 公共建設局

O serviço a que o orçamento respeita : Direcção dos Serviços de Obras Públicas

組織分類 : 601228

Classificação orgânica

獲判給實體 : 宏信亞洲工程及管理顧問有限公司

Adjudicatário : Consulasia – Consultores de Engenharia e Gestão, Limitada

判給事項 : 新城A、B區行車天橋設計連建造工程-監察

Assunto da adjudicação : Empreitada de Concepção e Construção do Viaduto Entre Zona A e Zona B dos Novos Aterros – Fiscalização

總金額 : \$15,795,500.00

Valor total

核准日期 : 2024/11/15

Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2024	\$349,000.00
2025	\$4,582,000.00
2026	\$5,602,000.00
2027.....	\$5,052,000.00
2028	\$210,500.00

分段支付編號 : 2024-P058

Código do escalonamento

承擔預算部門 : 體育局

O serviço a que o orçamento respeita : Instituto do Desporto

組織分類 : 601502

Classificação orgânica

獲判給實體 : 中德一明章合作經營

Adjudicatário : Consórcio Companhia de J&T - MC Dynasty

判給事項 : 新城A區A9地段康體設施大樓建造工程

Assunto da adjudicação : Empreitada de Construção de Edifício de Equipamentos Recreativos e Desportivos no Lote A9 da Zona A dos Novos Aterros

總金額 : \$248,688,260.00

Valor total

核准日期 : 2024/11/27

Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2025	\$43,678,000.00
2026	\$88,739,000.00
2027.....	\$73,739,000.00
2028	\$42,532,260.00

根據第15/2017號法律第三十五條第一款及第2/2018號行政法規第四十條第二款的規定，茲公佈經行政長官核准修改的跨年度負擔：

Nos termos do n.º 1 do artigo 35.º da Lei n.º 15/2017 e do n.º 2 do artigo 40.º do Regulamento Administrativo n.º 2/2018, publicam-se as alterações dos encargos plurianuais aprovadas pelo Chefe do Executivo:

分段支付編號 : 2019-P066-01
 Código do escalonamento
 已公佈資料 : 澳門特別行政區公報二零二零年第二期第二組;
 Informações publicadas : Boletim Oficial da RAEM n.º 2, Série II, de 2020;
 承擔預算部門 : 公共建設局
 O serviço a que o orçamento respeita : Direcção dos Serviços de Obras Públicas
 組織分類 : 601228
 Classificação orgânica
 獲判給實體 : 澳門土木工程實驗室
 Adjudicatário : Laboratório de Engenharia Civil de Macau
 判給事項 : 新城填海區D區填土及堤堰建造工程——質量控制
 Assunto da adjudicação : Empreitada de execução do aterro e construção do dique da «Zona D» dos novos aterros urbanos — Controle de qualidade
 總金額 : \$18,003,212.48
 Valor total
 核准日期 : 2024/11/11
 Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2025	\$3,790,149.60
2026	\$3,790,149.60
2027.....	\$3,790,149.60
2028	\$3,790,149.60
2029.....	\$2,842,614.08

分段支付編號 : 2019-P084-01
 Código do escalonamento
 已公佈資料 : 澳門特別行政區公報二零二零年第二期第二組;
 Informações publicadas : Boletim Oficial da RAEM n.º 2, Série II, de 2020;
 承擔預算部門 : 公共建設局
 O serviço a que o orçamento respeita : Direcção dos Serviços de Obras Públicas
 組織分類 : 601228
 Classificação orgânica
 獲判給實體 : 基業工程顧問有限公司
 Adjudicatário : Foundation Engenharia e Consultoria, Lda.
 判給事項 : 新城填海區D區填土及堤堰建造工程——監察
 Assunto da adjudicação : Empreitada de execução do aterro e construção do dique da «Zona D» dos novos aterros urbanos — Fiscalização
 總金額 : \$12,312,000.00
 Valor total
 核准日期 : 2024/11/11
 Data de autorização

分段支付年度 Ano de escalonamento	金額 Valor
2025	\$2,592,000.00
2026	\$2,592,000.00
2027.....	\$2,592,000.00
2028	\$2,592,000.00
2029.....	\$1,944,000.00

分段支付編號	: 2023-P009-02
Código do escalonamento	
已公佈資料	: 澳門特別行政區公報二零二三年第十九期第二組；
Informações publicadas	: 澳門特別行政區公報二零二四年第四期第二組； Boletim Oficial da RAEM n.º 19, Série II, de 2023; Boletim Oficial da RAEM n.º 4, Série II, de 2024;
承擔預算部門	: 公共建設局
O serviço a que o orçamento respeita	: Direcção dos Serviços de Obras Públicas
組織分類	: 601228
Classificação orgânica	
獲判給實體	: 上海隧道工程股份有限公司——澳門分公司/新建設顧問有限公司合作經營
Adjudicatário	: Consórcio de “Companhia de Engenharia de Túneis Shanghai S.A., Sucursal em Macau e Companhia de Consultoria Top Design, Limitada”
判給事項	: 新城填海區A區共同管道及道路設計連建造工程——北區
Assunto da adjudicação	: Empreitada de concepção e construção da galeria técnica e arruamentos na Zona A dos Novos Aterros Urbanos – Zona Norte
總金額	: \$911,139,180.00
Valor total	
核准日期	: 2024/11/11
Data de autorização	

分段支付年度 Ano de escalonamento	金額 Valor
2023	\$86,445,759.00
2024	\$596,700,190.00
2025	\$227,993,231.00

分段支付編號	: 2023-P020-02
Código do escalonamento	
已公佈資料	: 澳門特別行政區公報二零二三年第三十一期第二組；
Informações publicadas	: 澳門特別行政區公報二零二四年第四期第二組； Boletim Oficial da RAEM n.º 31, Série II, de 2023; Boletim Oficial da RAEM n.º 4, Série II, de 2024;
承擔預算部門	: 公共建設局
O serviço a que o orçamento respeita	: Direcção dos Serviços de Obras Públicas
組織分類	: 601228
Classificação orgânica	
獲判給實體	: 中國建築工程(香港)有限公司澳門分公司/中國建築工程(澳門)有限公司/上海
Adjudicatário	: 隧道工程股份有限公司——澳門分公司 合作經營

判給事項	: 輕軌東線南段設計連建造工程
Assunto da adjudicação	: Empreitada de concepção e construção do segmento sul da Linha Leste do Metro Ligeiro
總金額	: \$4,856,080,000.00
Valor total	
核准日期	: 2024/11/11
Data de autorização	

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2023	\$826,976,000.00
2024	\$641,502,857.16
2025	\$1,602,302,857.16
2026	\$1,260,382,857.16
2027.....	\$471,902,857.16
2028	\$53,012,571.36

分段支付編號	: 2023-P021-02
Código do escalonamento	
已公佈資料	: 澳門特別行政區公報二零二三年第三十一期第二組；
Informações publicadas	: 澳門特別行政區公報二零二四年第四期第二組； Boletim Oficial da RAEM n.º 31, Série II, de 2023; Boletim Oficial da RAEM n.º 4, Série II, de 2024;
承擔預算部門	: 公共建設局
O serviço a que o orçamento respeita	: Direcção dos Serviços de Obras Públicas
組織分類	: 601228
Classificação orgânica	
獲判給實體	: 中國土木工程(澳門)有限公司—南光置業有限公司—中鐵十六局集團有限公司
Adjudicatário	: 澳門代表處 合作經營
判給事項	: 輕軌東線北段設計連建造工程
Assunto da adjudicação	: Empreitada de concepção e construção do segmento norte da Linha Leste do Metro Ligeiro
總金額	: \$4,517,506,350.00
Valor total	
核准日期	: 2024/11/11
Data de autorização	

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2023	\$702,261,000.00
2024	\$475,121,350.00
2025	\$1,159,105,000.00
2026	\$1,485,675,000.00
2027.....	\$654,455,000.00
2028	\$40,889,000.00

分段支付編號	: 2024-P025-01
Código do escalonamento	
已公佈資料	: 澳門特別行政區公報二零二四年第十八期第二組；
Informações publicadas	: Boletim Oficial da RAEM n.º 18, Série II, de 2024;

承擔預算部門 : 公共建設局
 O serviço a que o orçamento respeita : Direcção dos Serviços de Obras Públicas
 組織分類 : 601228
 Classificação orgânica
 獲判給實體 : 得寶國際—中國路橋合作經營
 Adjudicatário : Top Builders International-China Road and Bridge Consortium
 判給事項 : 新城填海A區與澳門半島連接橋(A3)設計連建造工程
 Assunto da adjudicação : Empreitada de Concepção e Construção de Via de Acesso (A3) entre Zona A dos Novos Aterros Urbanos e Península de Macau
 總金額 : \$614,906,988.00
 Valor total
 核准日期 : 2024/11/11
 Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2024	\$37,643,700.00
2025	\$265,487,376.00
2026	\$202,087,376.00
2027.....	\$109,688,536.00

分段支付編號 : 2022-P023-01
 Código do escalonamento
 已公佈資料 : 澳門特別行政區公報二零二二年第二十二期第二組 ;
 Informações publicadas : Boletim Oficial da RAEM n.º 22, Série II, de 2022;
 承擔預算部門 : 文化局
 O serviço a que o orçamento respeita : Instituto Cultural
 組織分類 : 601501
 Classificação orgânica
 獲判給實體 : Consortium of Mecanoo – Leigh and Orange – PAL Asia
 Adjudicatário
 判給事項 : 澳門新中央圖書館建築工程—編製計劃服務
 Assunto da adjudicação : Obra de construção da Nova Biblioteca Central de Macau - prestação do serviço de elaboração de projecto
 總金額 : \$46,426,000.00
 Valor total
 核准日期 : 2024/11/21
 Data de autorização

分段支付年度	金額
Ano de escalonamento	Valor
2022.....	\$4,642,600.00
2023	\$18,570,400.00
2025	\$18,570,400.00
2027.....	\$4,642,600.00

二零二四年十二月十二日於財政局

代局長 何燕梅

(是項刊登費用為 \$15,390.00)

Direcção dos Serviços de Finanças, aos 12 de Dezembro de 2024.

A Directora dos Serviços, substituta, *Ho In Mui*.

(Custo desta publicação \$ 15 390,00)

澳門金融管理局
AUTORIDADE MONETÁRIA DE MACAU

澳門財政儲備
RESERVA FINANCEIRA DA RAEM

資產負債分析表
Sinopse dos valores activos e passivos

(於八月十九日第8/2011號法律核准之澳門財政儲備制度第十二條)
(Artigo 12.º da Lei n.º 8/2011, de 19 de Agosto de 2011)

於二零二四年十月三十一日
Em 31 de Outubro de 2024

資產帳戶 ACTIVO		負債帳戶 PASSIVO	
財政儲備資產 Reservas financeiras da RAEM	610,125,614,048.84	其它負債 Outros valores passivos	1,714,198,916.43
銀行結存 Depósitos e contas correntes	242,230,467,667.46		
債券 Títulos de crédito	123,203,885,801.89	財政儲備資本 Reservas patrimoniais	613,339,367,379.50
外判投資 Investimentos sub-contratados	244,691,260,579.49	基本儲備 Reserva básica	153,394,755,300.00
其他投資 Outras aplicações	0.00	超額儲備 Reserva extraordinária	431,862,482,387.18
其他資產 Outros valores activos	4,927,952,247.09	本期盈餘 Resultado do exercício	28,082,129,692.32
總計 Total do activo	615,053,566,295.93	總計 Total do passivo	615,053,566,295.93

澳門元
(Patacas)

貨幣發行及財務廳
Departamento de Emissão Monetária e Financeiro
方慧敏
Fong Vai Man

行政管理委員會
Pe'l'O Conselho de Administração
陳守信
Chan Sai San
劉杏娟
Lau Hang Kun
黃立峰
Yong Lap Fong
李可欣
Lei Ho Ian, Esther

(是項刊登費用為 \$2,430.00)
(Custo desta publicação \$ 2 430,00)

藥物監督管理局

通告

第5/ISAF/2024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》第四條第二款(三)項、九月十九日第58/90/M號法令《管制從事藥劑專業及藥物業活動》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》第二條及第五十八條第四款的規定,作出本批示。

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

二、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、本批示自二零二五年三月三十日起生效。

二零二四年十二月十二日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件

(第一款所指者)

藥物臨床試驗質量管理規範(GCP)

藥物臨床試驗質量管理規範(GCP)是用於設計、實施、記錄和報告涉及人類對象參加的臨床試驗的國際性倫理和科學質量標準。遵循這一標準可保障試驗受試者的權利、安全和福祉,使臨床試驗的實施與赫爾辛基宣言的原則相符,並確保臨床試驗數據的可信性。

本規範是參照“人用藥品註冊技術要求國際協調會”(ICH)發佈的藥物臨床試驗管理規範綜合附錄而制訂。本規範應結合其他與實施臨床試驗相關的ICH指導原則一起應用,如E2A(臨床安全性數據管理:快速報告的定義和標準)、E3(臨床研究報告)、E7(老人中開展的臨床試驗)、E8(臨床試驗的

INSTITUTO PARA A SUPERVISÃO E ADMINISTRAÇÃO
FARMACÊUTICA

Avisos

Despacho n.º 5/ISAF/2024

Nos termos da alínea 3) do n.º 2 do artigo 4.º da Lei n.º 11/2021 (Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), do n.º 3 do artigo 77.º do Decreto-Lei n.º 58/90/M, de 19 de Setembro (Regula o exercício das profissões e das actividades farmacêuticas), da alínea 8) do artigo 3.º e do artigo 38.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e do artigo 2.º e do n.º 4 do artigo 58.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. São aprovadas as «Boas práticas clínicas de medicamentos», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.

2. As dúvidas resultantes da aplicação do presente despacho são resolvidas por decisão do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

3. O presente despacho entra em vigor a partir do dia 30 de Março de 2025.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica,
aos 12 de Dezembro de 2024.

O Presidente do Instituto, *Choi Peng Cheong*.

ANEXO

(a que se refere no 1.º)

Boas Práticas Clínicas de Medicamentos (GCP)

As Boas Práticas Clínicas (GCP) é um padrão internacional de ética e qualidade científica para conceber, realizar, registar e relatar ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos. O cumprimento desse padrão oferece uma garantia de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios que têm a sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do ensaio clínico têm credibilidade.

A presente norma foi elaborada com referência à Adenda Integrada das Boas Práticas Clínicas, publicada pelo Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). Esta norma deve ser aplicada em conjunto com outros princípios de orientação do ICH relacionados com a realização de ensaios clínicos, tais como E2A (Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos), E3 (Relatório de Estudos Clínicos), E7 (Ensaio Clínicos na População

一般性考慮)、E9 (臨床試驗的統計原則) 和 E11 (兒童人群臨床試驗)。

1. 術語及其定義

1.1. “藥物不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR)” : 是指在新藥或其新用途的上市前臨床試驗中, 尤其是治療劑量尚未確立前, 與藥物任何劑量有關的所有有害的和非預期的反應。這術語指的是藥物與不良事件之間的因果關係至少有一個合理的可能性, 即不能排除相關性。對於已上市的藥物, 藥物不良反應是指用於預防、診斷或治療, 又或改善生理機能的藥物在正常劑量下出現有害的和非預期的反應 (參閱ICH臨床安全性數據管理指導原則: 快速報告的定義和標準)。

1.2. “不良事件 (Adverse Event, AE)” : 是指病人或受試者使用藥物後出現的任何不良醫學事件, 其不一定與該治療有因果關係。因此, 不良事件可以是與使用藥物 (試驗用藥物) 在時間上相關的任何不良和非預期的體徵 (包括實驗室檢查異常)、症狀或疾病, 而不管其是否與藥物 (試驗用藥物) 有關 (參閱ICH臨床安全性數據管理指導原則: 快速報告的定義和標準)。

1.3. “修訂” (對於試驗方案): 參閱試驗方案修訂。

1.4. “相關法規要求” : 是指任何有關實施藥物臨床試驗的法律及法規。

1.5. “批准” (關於機構審查委員會): 是指臨床試驗經機構審查委員會審查通過, 可以在機構審查委員會、醫療機構、GCP和相關法規要求所規定的限制範圍下進行。

1.6. “稽核 (Audit)” : 是指對臨床試驗相關活動和文件進行系統的、獨立的檢查, 以評估確定臨床試驗相關活動的實施、試驗資料的紀錄、分析和報告是否符合試驗方案、標準操作規程、GCP和相關法規要求。

1.7. “稽核證明書 (Audit Certificate)” : 是指稽核員確認已進行稽核的證明。

1.8. “稽核報告 (Audit Report)” : 是指由申辦者委派的稽核員撰寫的稽核結果書面評估報告。

Geriátrica), E8 (Considerações Gerais para Ensaio Clínicos), E9 (Princípios Estatísticos para Ensaio Clínicos) e E11 (Ensaio Clínicos na população pediátrica).

1. Glossário e definições

1.1. «Reacção adversa ao medicamento» (*Adverse Drug Reaction, ADR*): refere-se a todas as respostas prejudiciais e inesperadas a um medicamento associadas a qualquer dose de um novo medicamento ou seus novos usos em ensaios clínicos antes da sua comercialização, particularmente antes de a dose terapêutica não ter sido estabelecida. Isso significa que uma relação causal entre um medicamento e um evento adverso é pelo menos uma possibilidade razoável, ou seja, a relação não pode ser descartada. Em relação a medicamento comercializado, a reacção adversa ao medicamento refere-se a uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, ocorrendo em doses normalmente usadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, ou terapia de doenças ou para modificação da função fisiológica (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).

1.2. «Evento adverso» (*Adverse Event, AE*): refere-se a qualquer ocorrência médica desfavorável num paciente ou sujeito de investigação clínica a quem um medicamento foi administrado e que não tenha necessariamente uma relação causal com tal tratamento. Portanto, um evento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e indesejado (incluindo anomalias nos exames laboratoriais), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento (medicamento experimental), independentemente da sua relação com o medicamento (medicamento experimental) (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).

1.3. «Alteração» (ao protocolo): *vide* a alteração ao protocolo.

1.4. «Requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis»: referem-se a quaisquer leis e regulamentos relativos à realização de ensaios clínicos de medicamentos.

1.5. «Aprovação» (em relação ao Conselho de Revisão Institucional): refere-se à decisão afirmativa do Conselho de Revisão Institucional de que o ensaio clínico foi revisto e pode ser realizado, conforme as restrições estabelecidas pelo Conselho de Revisão Institucional, pelas instituições médicas, pelas Boas Práticas Clínicas (GCP) e pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

1.6. «Auditoria» (*Audit*): refere-se à verificação sistemática e independente das actividades e documentos relativos ao ensaio clínico para avaliar e confirmar se a realização das actividades relacionadas com o ensaio clínico, e o registo, análise e relatório dos dados do ensaio estão em conformidade com o protocolo do ensaio, os procedimentos operacionais padrão (SOPs), as Boas Práticas Clínicas (GCP) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

1.7. «Certificado de auditoria» (*Audit Certificate*): refere-se à declaração de confirmação, emitida pelo auditor, de que uma auditoria foi realizada.

1.8. «Relatório de auditoria» (*Audit Report*): refere-se à avaliação por escrito feita pelo auditor designado pelo requerente sobre os resultados da auditoria;

1.9. “稽核軌跡 (Audit Trail)” :是指可重現整個稽核事件過程的文檔。

1.10. “盲法” :是指臨床試驗中使一方或者多方不知道受試者治療分配的程序。單盲一般指受試者不知道, 雙盲一般指受試者、研究者、監查員以及在某些情況下數據分析人員均不知道治療分配。

1.11. “病例報告表 (Case Report Form, CRF)” :是指記錄試驗方案要求的資訊, 將每位受試者的情況以印刷、光學或電子文件的方式向申辦者報告。

1.12. “臨床試驗/研究” :是指以人體為對象的試驗, 旨在發現或驗證某種試驗用藥物的臨床醫學、藥理學與/或其他藥效學作用; 與/或確認試驗用藥物的不良反應; 與/或試驗用藥物的吸收、分佈、代謝和排泄, 以確定藥物的有效性與安全性的系統性試驗。臨床試驗與臨床研究是同義詞。

1.13. “臨床試驗/研究報告” :是指以人體為對象進行的治療、預防或診斷製劑的試驗/研究的書面記載, 將臨床和統計敘述、呈現和分析整合成一份完整報告書 (參閱ICH臨床研究報告的格式及內容指導原則)。

1.14. “對照藥物” :是指臨床試驗中用於與試驗用藥物參比對照的其他研究藥物、已上市藥物 (即活性對照) 或者安慰劑。

1.15. “臨床試驗的依從性” :是指遵從所有與臨床試驗相關的要求、GCP要求和相關法規要求。

1.16. “保密性” :是指防止向未經授權的人士洩露申辦者的權屬資料或受試者的身份。

1.17. “合同” :是指參與的雙方或多方人員簽署的書面且載明日期的協定, 用於規定工作和義務的授權與分配, 以及在適當情況下的財務事項安排。試驗方案可以作為合同的基礎。

1.18. “協調委員會” :是指由申辦者組織的協調實施多中心臨床試驗的委員會。

1.19. “協調研究者” :是指在多中心臨床試驗中獲指派的一名研究者, 負責協調各試驗機構的研究者。

1.9. «Trajetória de auditoria» (*Audit Trail*): refere-se à documentação que permite a reconstrução do todo o percurso do acontecimento da auditoria.

1.10. «Ocultação»: refere-se ao procedimento em que uma ou mais partes do ensaio clínico não são informados da designação do tratamento para os sujeitos do ensaio. A ocultação simples refere-se geralmente aos sujeitos do ensaio não são informados da distribuição do tratamento; a dupla ocultação refere-se geralmente aos sujeitos do ensaio, investigadores, monitores e, em alguns casos, analistas de dados não são informados da distribuição do tratamento.

1.11. «Formulário de relatório de casos» (*Case Report Form, CRF*): refere-se ao documento em papel, óptico ou electrónico destinado a registar as informações exigidas no protocolo, relatando ao requerente a situação de cada sujeito do ensaio.

1.12. «Ensaio/Estudo clínico»: refere-se ao ensaio sistemático realizado em seres humanos, destinado a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um determinado medicamento experimental; e/ou identificar qualquer reacção adversa a um medicamento experimental; e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento experimental, com o objectivo de determinar a sua eficácia e segurança. Os termos «ensaio clínico» e «estudo clínico» são sinónimos.

1.13. «Relatório do ensaio/estudo clínico»: refere-se à descrição por escrito sobre o ensaio/estudo de um agente terapêutico, profilático ou de diagnóstico, realizado em seres humanos, no qual a descrição, as apresentações e as análises clínicas e estatísticas são completamente integradas num único relatório (*vide* o Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Estudos Clínicos).

1.14. «Medicamento de comparação»: refere-se ao medicamento em estudo, medicamento já comercializado (ou seja, comparação activa) ou placebo, utilizado como referência para comparação com o medicamento experimental em um ensaio clínico.

1.15. «Adesão relacionada com ensaio clínico»: refere-se ao cumprimento de todos os requisitos relacionados com ensaio clínico, das Boas Práticas Clínicas (GCP) e dos requisitos regulamentares aplicáveis.

1.16. «Confidencialidade»: refere-se à prevenção da divulgação de informações proprietárias do requerente ou da identidade do sujeito do ensaio a pessoas não autorizadas.

1.17. «Contrato»: refere-se a um acordo escrito, devidamente datado e assinado por duas ou mais partes, no qual se estipulam a delegação de funções e distribuição de obrigações, bem como, quando aplicável, sobre as disposições financeiras. O protocolo do ensaio pode servir de base para um contrato.

1.18. «Comissão de coordenação»: refere-se à comissão organizada pelo requerente com a finalidade de coordenar a realização de um ensaio clínico multicêntrico.

1.19. «Investigador coordenador»: refere-se ao investigador designado como responsável pela coordenação dos investigadores de cada uma das instituições envolvidas num ensaio clínico multicêntrico.

1.20. “受託研究機構 (Contract Research Organization, CRO)”：是指與申辦者訂立合同的個人或機構（商業、學術或其他），執行申辦者委託的一項或多項與試驗相關的任務和職責。

1.21. “直接查閱”：是指允許檢查、分析、核實或複製對評價臨床試驗重要的紀錄和報告。直接查閱的任何一方（如本地及國內外的監管實體、申辦者的監查員與稽核員）應按照相關法規要求，採取合理的預防措施維護受試者的身份及申辦者的權屬資料的保密性。

1.22. “文檔”：是指用於描述或記錄試驗的方法、實施和/或結果、影響試驗的因素、以及所採取的行動的任何形式的紀錄（包括但不限於書面、電子、磁性和光學的紀錄，以及掃描、X射線和心電圖）。

1.23. “必備文件”：是指能夠單獨或者匯集後用於評價臨床試驗的實施過程和試驗數據質量的文件（參閱8.實施臨床試驗必備文件）。

1.24. “藥物臨床試驗質量管理規範 (GCP)”：是指臨床試驗的設計、實施、執行、監查、稽核、記錄、分析和報告的標準，目的確保數據和所報告結果的可信性和準確性，並確保受試者的權利、完整性和隱私得到保護。

1.25. “獨立數據監查委員會 (Independent Data-Monitoring Committee, IDMC)”（數據和安全監查委員會，監查委員會，數據監查委員會）：是指由申辦者設立的獨立的數據監查委員會，定期對臨床試驗的進展、安全性數據和重要的有效性指標進行評估，並向申辦者建議是否繼續、調整或者停止試驗。

1.26. “公正見證人”：是指與臨床試驗無關，不受臨床試驗相關人員不公正影響的個人，在受試者或者其法定代理人無閱讀能力時，作為公正的見證人，閱讀知情同意書和其他書面資料，並見證知情同意。

1.27. “獨立倫理委員會 (Independent Ethics Committee, IEC)”：是指由醫學專業人員和非醫學人員組成的獨立委員會（臨床試驗機構的、區域的、國家的或超國家的審查小組或委員會），其責任是確保參與試驗的受試者的權利、安全和福祉得到保護，通過對包括試驗方案、研究人員、試驗機構的設施以及用

1.20. «Organização de investigação por contrato» (*Contract Research Organization, CRO*): refere-se à pessoa ou organização (comercial, académica ou de outra natureza) com a qual o requerente celebrou um contrato para desempenhar uma ou mais das obrigações e funções delegadas relacionadas com o ensaio do requerente.

1.21. «Acesso directo»: refere-se à permissão para examinar, analisar, verificar e reproduzir registos e relatórios relevantes à avaliação do ensaio clínico. Qualquer parte com acesso directo (e.g. entidade de supervisão local, do país e do exterior, monitores e auditores do requerente) deve adoptar medidas de precauções razoáveis, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, para garantir a confidencialidade da identidade dos sujeitos do ensaio e das informações proprietárias do requerente.

1.22. «Documentação»: refere-se a qualquer forma de registo (incluindo, mas não se limitando a dados escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos, digitalizados, raios-X e electrocardiogramas), utilizados para descrever ou registar os métodos, realizações e/ou resultados de um ensaio, os factores que o afectam e as acções tomadas.

1.23. «Documentos necessários»: referem-se aos documentos que podem ser utilizados, individualmente ou em conjunto, para avaliar o processo de realização de ensaio clínico e a qualidade dos dados resultantes do ensaio (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico).

1.24. «Boas Práticas Clínicas» (GCP): referem-se às normas para a concepção, realização, implementação, monitorização, auditoria, registo, análise e relato de ensaios clínicos, com o objectivo de garantir a credibilidade e exatidão dos dados e resultados relatados, bem como a protecção dos direitos, da integridade e da privacidade dos sujeitos do ensaio.

1.25. «Comissão Independente de Monitorização de Dados» (*Independent Data-Monitoring Committee, IDMC*): também designada como Conselho de Monitorização de Dados e de Segurança, Comissão de Monitorização, ou Comissão de Monitorização de Dados, refere-se à comissão independente de monitorização de dados, estabelecida pelo requerente, com a finalidade de avaliar regularmente o progresso do ensaio clínico, os dados de segurança e os indicadores críticos de eficácia, bem como de recomendar ao requerente se o ensaio deve ser continuado, modificado, ou interrompido.

1.26. «Testemunha imparcial»: refere-se a uma pessoa independente do ensaio clínico, que não pode ser indevidamente influenciada pelas pessoas envolvidas no ensaio. Nos casos em que o sujeito do ensaio ou o seu representante legal não saiba ou não possa ler, essa pessoa actua como uma testemunha imparcial, lendo o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas, bem como testemunhando todo o processo de obtenção do consentimento informado.

1.27. «Comissão de Ética Independente» (*Independent Ethics Committee, IEC*): refere-se à comissão independente (grupo ou conselho de revisão, institucional, regional, nacional ou supranacional), composta por profissionais na área médica e em outras áreas não médicas, incumbida de assegurar a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos envolvidos nos ensaios, bem como de garantir a mesma junto

於取得和記錄受試者知情同意的的方法和文件的適當性進行審查和批准/提供贊同意見，以向公眾提供前述保護的保證。

有關獨立倫理委員會的法律地位、組成、職能、運作和監管要求，各國/地區可能有所不同，但應允許獨立倫理委員會在符合本GCP規範所列的內容開展工作。

1.28. “知情同意”：是指受試者被告知可影響其做出參加臨床試驗決定的各方面情況後，確認同意自願參加臨床試驗的過程。該過程應當以書面的、簽署姓名和日期的知情同意書作為文件證明。

1.29. “稽查 (Inspection)”：是指監管實體對臨床試驗的有關文件、設施、紀錄和其他方面進行審查的行為，稽查可以在試驗現場、申辦者或者受託研究組織所在地，以及監管實體認為必要的其他場所進行。

1.30. “醫療機構”：是指任何實施臨床試驗的公立或私人實體或機構，包括醫學或牙醫場所。

1.31. “機構審查委員會 (Institutional Review Board, IRB)”：是指由具醫學、科學和非科學背景的成員所組成的獨立委員會，其職責是通過對試驗方案及其修訂，以及取得和記錄受試者知情同意的的方法和文件進行審查、批准和持續審查，以確保受試者的權利、安全和福祉得到保護。

1.32. “臨床試驗/研究中期報告”：是指實施臨床試驗期間基於所進行的分析而得出的中期結果及其評估報告。

1.33. “試驗用藥物”：是指在臨床試驗中供試驗的或作為對照的活性成分或安慰劑的藥物製劑，包括已上市藥物以不同於獲批准的方式使用或組裝（配方或包裝）、用於未經批准適應症或用於獲得已批准用途的進一步資料。

1.34. “研究者”：是指在試驗場所實施臨床試驗的負責人。若試驗場所是以團隊方式實施試驗，則該團隊的負責人為研究者，亦可稱為主要研究者。可參閱協同研究人員。

do público, mediante a revisão e aprovação ou a emissão de parecer favorável sobre a adequação do protocolo do ensaio, dos investigadores, das instalações da instituição de ensaio, bem como dos métodos e documentos utilizados para a obtenção e o registo de consentimento informado dos sujeitos do ensaio.

O estatuto jurídico, a composição, a função, as operações e os requisitos regulamentares da Comissão de Ética Independente podem variar entre os países/regiões, mas deve ser permitido que a Comissão de Ética Independente actue em conformidade com as normas estabelecidas nas Boas Práticas Clínicas (GCP).

1.28. «Consentimento informado»: refere-se ao processo pelo qual um sujeito do ensaio confirma, de forma voluntária, a sua intenção de participar no ensaio, após ser devidamente informado sobre todos os aspectos do ensaio clínico relevantes para a decisão de participar. Este processo deve ser provado por escrito, através de um termo de consentimento informado, devidamente assinado e datado.

1.29. «Inspeção» (*Inspection*): refere-se à actividade que consiste na revisão de documentos, instalações, registos e outros aspectos relacionados com o ensaio clínico, realizada pela entidade de supervisão. A inspeção pode ser efectuada em locais do ensaio clínico, em locais onde se encontrem os requerentes ou as organizações de investigação contratadas, bem como em outros locais considerados necessários pela entidade de supervisão.

1.30. «Instituição médica»: refere-se a qualquer entidade ou instituição, pública ou privada, que realize ensaios clínicos, incluindo estabelecimentos médicos e odontológicos.

1.31. «Conselho de Revisão Institucional» (*Institutional Review Board, IRB*): refere-se a uma comissão independente composta por membros das áreas médicas, científicas e não científicas, incumbida de assegurar a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio envolvidos, mediante a revisão, aprovação e revisão contínua do protocolo do ensaio e as suas alterações, bem como dos métodos e documentos utilizados para a obtenção e o registo do consentimento informado dos sujeitos do ensaio.

1.32. «Relatório intercalar de ensaio/estudo clínico»: refere-se aos resultados intercalares e relatórios de avaliação elaborados com base na análise efectuada durante a realização do ensaio clínico.

1.33. «Medicamento experimental»: refere-se à preparação farmacêutica de um ingrediente activo ou placebo destinada a ser testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo medicamentos já comercializados quando utilizados ou preparados (formulados ou embalados) de forma diferente daquela já aprovada, utilizados para uma nova indicação não aprovada, ou utilizados para obter informações complementares sobre uma indicação já aprovada.

1.34. «Investigador»: refere-se à pessoa responsável pela realização do ensaio clínico no local do ensaio. Se o ensaio for realizado por uma equipa nesse local, o responsável pela equipa é investigador, podendo ser designado investigador principal (*vide* o Investigador coordenador).

1.35. “研究者/臨床試驗機構”：是指相關法規要求的研究者和/或臨床試驗機構。

1.36. “研究者手冊”：是指與開展臨床試驗相關的試驗用藥物的臨床和非臨床研究資料彙編（參閱7.研究者手冊）。

1.37. “法定代理人”：是指根據適用法律被授權代表受試者同意參加臨床試驗的個人、法人或其他團體。

1.38. “監查 (Monitoring)”：是指監督臨床試驗的進展，並確保臨床試驗按照試驗方案、標準操作規程、GCP和相關法規要求實施、記錄和報告的行動。

1.39. “監查報告 (Monitoring Report)”：是指監查員根據申辦者的標準操作規程規定，在每次進行現場訪視及/或其他臨床試驗相關的溝通後，向申辦者提交的書面報告。

1.40. “多中心臨床試驗”：是指按照同一份試驗方案，由一個以上的試驗機構和多位研究者共同實施的臨床試驗。

1.41. “非臨床研究”：是指不在人體上進行的生物醫學研究。

1.42. “意見（與獨立倫理委員會相關）”：是指由獨立倫理委員會所提出的決議及/或建議。

1.43. “原始醫療紀錄”：參閱源文件。

1.44. “試驗方案”：是指說明臨床試驗目的、設計、方法學、統計學考慮和組織實施的文件。試驗方案通常還應當包括臨床試驗的背景和理論基礎，該內容也可以在其他參考文件中給出。試驗方案這一術語包括試驗方案及方案修訂。

1.45. “試驗方案修訂”：是指有關試驗方案的變更或正式澄清的書面文件。

1.46. “質量保證 (Quality Assurance, QA)”：是指在臨床試驗中建立的有計劃的系統性措施，以確保臨床試驗的實施和數據的生成、記錄和報告均遵守GCP和相關法規要求。

1.47. “質量控制 (Quality Control, QC)”：是指在臨床試驗質量保證系統中，為確證臨床試驗所有相關活動是否符合質量要求而實施的技術和活動。

1.35. «Investigador/Instituição do ensaio clínico»: refere-se ao investigador e/ou à instituição do ensaio clínico, conforme exigido pelos requisitos regulamentares aplicáveis.

1.36. «Manual do Investigador»: refere-se a uma compilação de dados clínicos e não clínicos relativos aos medicamentos experimentais, relacionados com a realização de ensaio clínico (*vide* n.º 7. do Manual do Investigador).

1.37. «Representante legal»: refere-se a uma pessoa singular, pessoa colectiva ou outra entidade, autorizada pelos diplomas legais aplicáveis, a representar o sujeito do ensaio para consentir a sua participação no ensaio clínico.

1.38. «Monitorização» (*Monitoring*): refere-se à acção de supervisionar o progresso do ensaio clínico e garantir que seja realizado, registado e relatado em conformidade com os requisitos do protocolo, dos procedimentos operacionais padrão (SOPs), das Boas Práticas Clínicas (GCP) e outros requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

1.39. «Relatório de monitorização» (*Monitoring Report*): refere-se ao relatório escrito que o monitor submete ao requerente após cada visita no local e/ou outras comunicações relacionadas com o ensaio clínico, conforme o estipulado nos procedimentos operacionais padrão (SOPs) do requerente.

1.40. «Ensaio clínico multicêntrico»: refere-se a um ensaio clínico realizado por mais de uma instituição de ensaio e vários investigadores conjuntamente, seguindo um único protocolo do ensaio.

1.41. «Estudo não clínico»: refere-se a estudos biomédicos que não envolvem seres humanos.

1.42. «Parecer» (em relação à Comissão de Ética Independente): refere-se às deliberações e/ou recomendações propostas pela Comissão de Ética Independente (IEC).

1.43. «Registo médico original»: *vide* os Documentos-fonte.

1.44. «Protocolo do ensaio»: refere-se ao documento que descreve os objectivos, a concepção, a metodologia, os aspectos estatísticos e a organização da realização de um ensaio clínico. O protocolo normalmente também deve ainda incluir o contexto e a fundamentação teórica do ensaio, embora essas informações possam ser fornecidas em outros documentos de referência. O termo «protocolo do ensaio» inclui tanto o protocolo quanto as suas alterações.

1.45. «Alteração do protocolo do ensaio»: refere-se à descrição por escrito de uma alteração ou clarificação formal do protocolo.

1.46. «Garantia da qualidade» (*Quality Assurance, QA*): refere-se às medidas sistemáticas e planeadas estabelecidas para garantir que a realização de ensaio clínico, a geração, o registo e o relato dos dados estejam em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (GCP) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

1.47. «Controlo da qualidade» (*Quality Control, QC*): refere-se às técnicas e actividades realizadas no sistema de garantia da qualidade dos ensaios clínicos, para verificar que todas as actividades relacionadas com o ensaio estejam em conformidade com os requisitos de qualidade.

1.48. “隨機分配”：是指採用機率將受試者分配到治療組或對照組以減少偏差的過程。

1.49. “監管實體”：是指有管理權利的單位。監管實體包括審查臨床數據和執行稽查（參閱2.29.）的監管實體。監管實體亦可稱為具權限當局。

1.50. “嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE)”：是指受試者接受試驗用藥物後出現死亡、危及生命、需要住院治療或者延長住院時間、永久或者嚴重的殘疾或者功能喪失，以及先天性異常或者出生缺陷等不良醫學事件（參閱ICH臨床安全性數據管理指導原則：快速報告的定義和標準）。

1.51. “源數據”：是指臨床試驗中的原始紀錄或認證副本上記載的所有資料，包括臨床發現、觀察結果或用於重建和評價臨床試驗所需要的其他相關活動紀錄。

1.52. “源文件”：是指臨床試驗中產生的原始文件、數據和紀錄（如醫院病歷、臨床和辦公室紀錄、實驗室筆記、備忘錄、受試者日記或評估表、藥房配藥紀錄、儀器自動紀錄的數據，經證明無誤及完整的副本或抄本；以及縮微膠片、照相底片、縮微膠捲、磁介質、X光片、受試者檔案；以及保存在藥房、實驗室和與參與臨床試驗的醫療技術部門的紀錄）。

1.53. “申辦者”：是指負責臨床試驗的發起、管理和提供臨床試驗經費的個人、公司、機構或組織。

1.54. “申辦者-研究者”：是指單獨或與其他人共同發起及實施臨床試驗的個人。在其直接指示下，試驗用藥物可供應、調劑或給予受試者使用。申辦者-研究者這一術語並不包括任何非單獨個體（如不包括公司或機構）。申辦者-研究者須同時負起申辦者和研究者的責任。

1.55. “標準操作規程 (Standard Operating Procedures, SOPs)”：是指為確保某項特定操作的一致性而制定的詳細書面說明。

1.56. “協同研究人員 (Subinvestigator)”：是指在試驗場所研究者指定和監督下執行與試驗相關的重要程序和/或作出與試驗相關的重大決策的人員（如助理、住院醫生、研究生）。可參閱研究者。

1.48. «Randomização»: refere-se ao processo de distribuição aleatória, de forma probabilística, dos sujeitos do ensaio aos grupos de tratamento ou de comparação para reduzir o enviesamento.

1.49. «Entidade de supervisão»: refere-se à entidade com poder de gestão. A entidade de supervisão inclui a entidade responsável pela revisão dos dados clínicos e pela realização de inspeções (vide n.º 2.29). A entidade de supervisão também pode ser referida como autoridade competente.

1.50. «Evento adverso grave» (*Serious Adverse Event, SAE*): refere-se a ocorrência em que o sujeito do ensaio morra, esteja em risco de vida, necessite de hospitalização ou prolongamento da hospitalização, fique permanentemente ou gravemente incapacitado, ou perca certas funções corporais após receber o medicamento experimental, incluindo também eventos adversos que resultem em anomalias congénitas ou defeitos congénitos (vide o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos).

1.51. «Dados-fonte»: referem-se a todas as informações contidas nos registos originais e nas cópias autenticadas do ensaio clínico, incluindo os registos das descobertas clínicas, dos resultados de observação e de outras actividades necessários para a reconstrução e avaliação do ensaio clínico.

1.52. «Documentos-fonte»: referem-se aos documentos, dados e registos originais (tais como histórico hospitalar, registos clínicos e de escritório, notas laboratoriais, memorandos, diários ou listas de avaliação dos sujeitos do ensaio, registos de aviação de receitas em farmácia, dados registados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições autenticadas, após verificação, como sendo fiéis e completas; microfichas, negativos fotográficos, microfilmes, meios magnéticos, raios-X, documentos dos sujeitos do ensaio; bem como registos relacionados com o ensaio e conservados em farmácias, laboratórios e departamentos médicos-técnicos envolvidos no ensaio clínico).

1.53. «Requerente»: refere-se a pessoa singular, sociedade, instituição, ou organização que assume a responsabilidade pela iniciação, gestão ou financiamento do ensaio clínico.

1.54. «Requerente-investigador»: refere-se a uma pessoa singular que, sozinho ou em colaboração com outras pessoas, inicia e realiza um ensaio clínico. Sob a sua indicação directa, os medicamentos experimentais podem ser fornecidos, ajustados ou administrados aos sujeitos do ensaio. O termo «requerente-investigador» não inclui qualquer entidade colectiva (como sociedade ou instituição). O requerente-investigador deve assumir simultaneamente as responsabilidades de requerente e de investigador.

1.55. «Procedimentos Operacionais Padrão» (*Standard Operating Procedures, SOPs*): referem-se às instruções detalhadas por escrito, destinadas a assegurar a uniformidade na execução de uma operação específica.

1.56. «Investigador colaborador» (*Subinvestigator*): refere-se às pessoas que, sob a designação e supervisão do investigador no local do ensaio, realizam procedimentos importantes e/ou tomam decisões significativas relacionadas com o ensaio (tais como associados, médicos residentes, bolsheiros de investigação). Vide o Investigador.

1.57. “受試者”：是指參加一項臨床試驗，並接受試驗用藥物或對照藥物的個人。

1.58. “受試者鑒認代碼”：是指臨床試驗中分配給受試者以辨識其身份的唯一代碼。研究者在報告受試者出現的不良事件和其他與試驗有關的數據時，用該代碼代替受試者姓名以保護其隱私。

1.59. “試驗場所”：是指實施臨床試驗相關活動的場所。

1.60. “非預期的藥物不良反應”：是指性質或嚴重程度與現有藥物資訊（如未批准上市的試驗用藥物的研究者手冊或已上市藥物的仿單/藥物特性摘要）不同的藥物不良反應（參閱ICH臨床安全性數據管理指導原則：快速報告的定義和標準）。

1.61. “弱勢受試者”：是指參與臨床試驗的意願可能受到不正當影響的個人，不論是基於參與試驗的預期利益或拒絕參加可能會遭受來自階級制度資深人員的報復。如具有階級結構的醫療團體中的成員，如醫學系、藥學系、牙醫系和護理系的學生、附屬醫院和實驗室人員、製藥企業員工、軍人、以及遭拘留的犯人。其他弱勢受試者包括絕症患者、入住福利院的人、失業或貧困者、處於危急狀況的患者、少數民族、無家可歸者、游牧民族、難民、未成年人以及無法提供自主知情同意的人。

1.62. “受試者的福祉”：是指參加臨床試驗的受試者的身體和心理的健全。

1.63. “認證副本”：是指經認證（即已加註日期的簽名或經認證程序生成的）的原始紀錄副本（不論使用何種類型的媒介），並具有與原始紀錄相同的資訊，包括前後文、內容及架構。

1.64. “監查計劃 (Monitoring Plan)”：是指描述監查策略、方法、職責和要求的文件。

1.65. “電子化系統驗證”：是指為建立和記錄電子化系統從設計到停止使用，或者轉換至其他系統的全生命週期均能夠符合特定要求的過程。驗證方案應當基於考慮系統的預計用途、系統對受試者保護和臨床試驗結果可靠性的潛在影響等因素的風險評估而制定。

1.57. «Sujeito do ensaio»: refere-se a uma pessoa singular que participa num ensaio clínico e recebe um medicamento experimental ou um medicamento de comparação.

1.58. «Código de identificação do sujeito do ensaio»: refere-se a um código único atribuído ao sujeito do ensaio para identificar a sua identidade. O código é utilizado em substituição do nome do sujeito do ensaio para proteger a sua privacidade, quando o investigador relata os eventos adversos ocorridos no sujeito do ensaio e outros dados relativos ao ensaio.

1.59. «Local do ensaio»: refere-se aos locais onde as actividades relacionadas com o ensaio clínico são realizadas.

1.60. «Reacção adversa inesperada ao medicamento»: refere-se a uma reacção adversa cuja natureza ou gravidade diverge das informações disponíveis sobre o medicamento, como aquelas constantes no Manual do Investigador para medicamento experimental ainda não aprovado para comercialização, ou no folheto informativo de um medicamento já comercializado/resumo das características do medicamento para medicamento comercializado. (Vide o Princípio de Orientação para Gestão de Dados de Segurança Clínica da ICH: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos).

1.61. «Sujeito vulnerável»: refere-se a uma pessoa singular cuja vontade de participar num ensaio clínico pode ser indevidamente influenciada, seja pelos benefícios esperados da participação no ensaio, seja pela possibilidade de retaliação em caso de recusa, por parte de membros séniores na hierarquia. Exemplos incluem membros de grupos médicos estruturados em classes, como estudantes de medicina, de farmácia, de odontologia e de enfermagem, bem como pessoal de hospitais e laboratórios afiliados, funcionários de indústrias farmacêuticas, militares e detidos. Outros sujeitos vulneráveis incluem doentes em fase terminal, pessoas que vivem em instituições de assistência social, desempregados ou indigentes, doentes em situações de emergência, minorias étnicas, pessoas sem-abrigo, nómadas, refugiados, menores e pessoas incapazes de dar um consentimento informado autónomo.

1.62. «Bem-estar dos sujeitos do ensaio»: refere-se à integridade física e psicológica dos sujeitos do ensaio que participam num ensaio clínico.

1.63. «Cópia autenticada»: refere-se a uma cópia do registo original (independentemente do tipo de suporte utilizado) que foi autenticada, ou seja, contendo uma assinatura datada ou gerada por um processo de certificação, e que mantém as mesmas informações do original, incluindo o contexto, o conteúdo e a estrutura.

1.64. «Plano de monitorização» (*Monitoring Plan*): refere-se aos documentos que descrevem as estratégias, os métodos, as responsabilidades e os requisitos de monitorização.

1.65. «Validação do sistema electrónico»: refere-se ao processo de estabelecer e registar que um sistema electrónico cumpre requisitos específicos ao longo de todo o seu ciclo de vida, desde a concepção até à desactivação ou conversão para outro sistema. A elaboração do plano de validação deve levar em consideração a avaliação dos riscos de uso previsto do sistema, a protecção dos sujeitos do ensaio realizada pelo sistema, e o potencial impacto na fiabilidade dos resultados do ensaio clínico.

2. 總則

2.1. 臨床試驗的實施應符合《世界醫學大會赫爾辛基宣言》的倫理原則，並與GCP及相關法規要求一致。

2.2. 在試驗開始前，應權衡對受試者和社會的預期風險、不便與預期獲益，只有當預期的獲益大於風險時，方可實施或者繼續此臨床試驗。

2.3. 受試者的權利、安全和福祉是最重要的考慮，並應優先於對科學和社會的獲益。

2.4. 現有已知有關試驗用藥物的非臨床和臨床資料，應能適當地支持所提出的臨床試驗。

2.5. 臨床試驗應有科學依據，試驗方案應有清晰及詳細的描述。

2.6. 臨床試驗應依照已獲機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見的試驗方案執行。

2.7. 給予受試者的醫療照護和代表其作出的醫療決策，應由具資格的醫生或在適當情況下由具資格的牙醫負責。

2.8. 參與臨床試驗實施的每位人員，應具備執行相應工作所需的教育、培訓和經驗。

2.9. 受試者參與臨床試驗前，應獲得其自願給予的知情同意。

2.10. 所有臨床試驗資料應予記錄、處理和保存，以能夠準確地報告、解釋和確認。此原則適用於本規範所指的紀錄，不論使用何種媒介。

2.11. 應保護可辨認受試者身份紀錄的保密性，符合相關法規對私隱及保密性的規定。

2.12. 試驗用藥物的製造、處理及貯存應符合適用的藥物生產質量管理規範(GMP)要求。試驗用藥物的使用應遵從已核准的試驗方案。

2.13. 應實施能保證臨床試驗各方面質量的管理體系。質量管理體系應著重於確保受試者的保護和試驗結果可靠性的關鍵環節。

2. Princípios gerais

2.1. Os ensaios clínicos devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos estabelecidos n.º “Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial”, de forma consistente com as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

2.2. Antes do início de um ensaio, devem ser antecipados e avaliados os riscos, as inconveniências e os benefícios previsíveis para os sujeitos do ensaio e para a sociedade. Um ensaio clínico só pode ser realizado ou continuado se os benefícios previsíveis forem superiores aos riscos.

2.3. Os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio são as considerações mais importantes e prevalecem sobre os benefícios para a ciência e a sociedade.

2.4. As informações clínicas e não clínicas disponíveis relacionadas com o medicamento experimental devem ser adequadas e suportar o ensaio clínico proposto.

2.5. O ensaio clínico deve ser cientificamente fundamentado e descrito num protocolo do ensaio claro e detalhado.

2.6. O ensaio clínico deve ser realizado de acordo com o protocolo que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.

2.7. Os cuidados médicos prestados ao sujeito do ensaio e as decisões médicas tomadas em seu nome, devem estar sempre sob a responsabilidade de um médico qualificado ou, conforme o caso, de um dentista qualificado.

2.8. Cada indivíduo envolvido na realização de ensaio clínico deve possuir a formação académica, a formação profissional e a experiência necessárias para realizar as suas respectivas tarefas.

2.9. O consentimento informado voluntário deve ser obtido de cada sujeito do ensaio antes da sua participação no ensaio clínico.

2.10. Todas as informações relacionadas com o ensaio clínico devem ser registadas, tratadas e conservadas de uma forma que permita o relato, a interpretação e a verificação exactas. Este princípio aplica-se a todos os registos referidos nesta norma, independentemente do tipo de suporte utilizado.

2.11. A confidencialidade dos registos que possam identificar os sujeitos do ensaio deve ser protegida, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis relativos à privacidade e à confidencialidade.

2.12. Os medicamentos experimentais devem ser fabricados, manuseados e armazenados em conformidade com as GMP aplicáveis. Os medicamentos experimentais devem ser utilizados em conformidade com o protocolo aprovado.

2.13. Devem ser implementados sistemas de gestão de qualidade que garantam a qualidade de todos os aspectos do ensaio clínico. O sistema de gestão de qualidade deve focar-se na protecção dos sujeitos do ensaio e nos aspectos críticos para a fiabilidade dos resultados do ensaio clínico.

3. 機構審查委員會/獨立倫理委員會 (IRB/IEC)

3.1. 職責

3.1.1. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應保護所有受試者的權利、安全和福祉，尤其應特別關注可能包括弱勢受試者的試驗。

3.1.2. 機構審查委員會/獨立倫理委員會須獲得下列文件：

試驗方案和試驗方案修訂版、研究者提議用於試驗的受試者知情同意書及其修訂版、受試者招募程序（如廣告）、提供給受試者的其他書面資料、研究者手冊、現有的安全性資料、包含受試者付款和補償資訊的文件、研究者最新的履歷或其他證明其資格的文檔，以及機構審查委員會/獨立倫理委員會履行其職責所需的其他文件。

機構審查委員會/獨立倫理委員會應當在合理的時限內完成臨床試驗相關資料的審查，並給予下列明確的書面審查意見。審查意見應註明審查臨床試驗名稱、所審查的文件和作出下列決議的日期：

- (1) 批准/贊同意見；
- (2) 批准/贊同前必要的修正；
- (3) 不批准/反對意見；
- (4) 終止或者暫停已批准/贊同意見。

3.1.3. 機構審查委員會/獨立倫理委員會在考慮研究者的資格時應審查其最新的履歷及/或該委員會要求的其他相關文件。

3.1.4. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應當對正在實施的臨床試驗定期跟蹤審查，審查的頻率應當根據受試者的風險程度而定，但至少每年審查一次。

3.1.5. 機構審查委員會/獨立倫理委員會倘判斷額外的資料有助於保護受試者的權利、安全和福祉，得要求向受試者提供本規範4.8.10.有關知情同意書內容以外的資料。

3.1.6. 當受試者由法定代理人同意進行非治療性臨床試驗（參閱4.8.12.及4.8.14.）時，機構審查委員會/獨立倫理委員會應確定試驗方案和/或其他文件已充分說明了相關的倫理考量，並且符合相關法規要求。

3.1.7. 若試驗方案中明確載明不能預先獲得受試者或其法定代理人的知情同意時（參閱4.8.15.），機構審查委員會/獨立倫理

3. Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC)

3.1. Responsabilidades

3.1.1. O IRB/IEC deve proteger os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os sujeitos do ensaio e deve prestar, designadamente, atenção especial aos ensaios que possam incluir sujeitos vulneráveis.

3.1.2. O IRB/IEC deve obter os seguintes documentos:

O protocolo do ensaio e as suas alterações, o termo de consentimento informado e as suas versões actualizadas que o investigador propõe para o uso no ensaio, os procedimentos para recrutamento de sujeitos do ensaio (e.g. anúncios publicitários), as outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, o Manual do Investigador, as informações de segurança disponíveis sobre a segurança, os documentos contendo as informações sobre pagamentos e indemnizações disponíveis para os sujeitos do ensaio, o *curriculum vitae* actualizado do investigador e/ou outros documentos que comprovam as suas qualificações e qualquer outros documentos necessários para o cumprimento das responsabilidades pelo IRB/IEC.

O IRB/IEC deve apreciar os materiais relativos ao ensaio clínico proposto dentro de um prazo razoável e formular seus pareceres por escrito de forma clara, identificando claramente o nome do ensaio, os documentos apreciados e as datas das seguintes deliberações:

- (1) Aprovação/parecer favorável;
- (2) Modificações necessárias antes da sua aprovação/parecer favorável;
- (3) Indeferimento/parecer desfavorável;
- (4) Cessação ou suspensão de qualquer aprovação/parecer favorável anterior.

3.1.3. O IRB/IEC deve, ao considerar as qualificações do investigador, analisar, o *curriculum vitae* actualizado e/ou qualquer outra documentação relevante solicitada pelo IRB/IEC.

3.1.4. O IRB/IEC deve realizar uma revisão de acompanhamento periódica dos ensaios clínicos em curso, determinando a frequência da revisão com base no nível de risco dos sujeitos do ensaio, todavia, tem de ser realizada pelo menos uma vez por ano;

3.1.5. O IRB/IEC pode solicitar que mais informações do que as estabelecidas no n.º 4.8.10. desta norma sejam fornecidas aos sujeitos do ensaio quando, na opinião do IRB/IEC, essas informações adicionais puderem contribuir significativamente para a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos sujeitos do ensaio.

3.1.6. Quando um ensaio clínico não terapêutico for realizado com o consentimento do representante legal do sujeito do ensaio (*vide* n.ºs 4.8.12. e 4.8.14.), o IRB/IEC deve verificar que o protocolo do ensaio proposto e/ou outros documentos tratem de forma adequada as considerações éticas relevantes e cumpram os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

3.1.7. Quando o protocolo indicar que não é possível obter o consentimento informado prévio do sujeito do ensaio ou do seu

委員會應確定試驗方案和/或其他文件已充分說明了相關的倫理考量，並且符合相關法規要求（如在緊急情況下）。

3.1.8. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應審查有關受試者可獲得的補償及支付方式，以確保不存在受試者被強迫或受不正當的影響。受試者的補償應按比例分配，而不是取決於完成參與試驗方可取得。

3.1.9. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應確保知情同意書和提供予受試者的其他書面資料詳細說明了給予受試者補償的資訊，包括補償方式、金額和給付計劃，並應註明按比例支付的方式。

3.2. 組成、功能及運作

3.2.1. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應由合理的人數組成，其成員應當具備審查及評估臨床試驗的科學、醫學層面和倫理的資格與經驗。建議機構審查委員會/獨立倫理委員會的組成應包括：

- (1) 至少5名成員；
- (2) 至少1名為非科學專業背景的人士；
- (3) 至少1名為醫療機構/試驗場所以外的人士。

在機構審查委員會/獨立倫理委員會的成員中，只有獨立於研究者和申辦者的成員能夠參與表決或提出與試驗相關事宜的意見。

機構審查委員會/獨立倫理委員會應保留其成員名單及其資格的詳細資料。

3.2.2. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應按照書面標準操作規程履行其職責，保留活動的書面紀錄和會議紀錄，並遵從GCP和相關法規要求。

3.2.3. 機構審查委員會/獨立倫理委員會應在滿足其書面操作規程規定的人數出席會議時方可作出決議。

3.2.4. 只有參加機構審查委員會/獨立倫理委員會審查和討論的成員方可投票表決或提出意見和/或建議。

3.2.5. 研究者可提供有關試驗的各類資料，但不應參與機構審查委員會/獨立倫理委員會的審議、投票表決/提出意見。

3.2.6. 機構審查委員會/獨立倫理委員會可以邀請在特定領域具專門知識的非成員提供協助。

representante legal (*vide* n.º 4.8.15.), o IRB/IEC deve verificar que o protocolo do ensaio proposto e/ou outros documentos abordem adequadamente as considerações éticas relevantes e cumpram os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis (*e.g.* em situações de emergência).

3.1.8. O IRB/IEC deve apreciar a quantia de indemnização e a forma de pagamento destinados aos sujeitos do ensaio, a fim de garantir que nenhum dos sujeitos seja coagido ou sofra influência indevida. A indemnização aos sujeitos do ensaio deve ser feita proporcionalmente e não condicionada à conclusão do ensaio.

3.1.9. O IRB/IEC deve garantir que as informações relativas à indemnização dos sujeitos do ensaio, incluindo a forma de indemnização, o montante e o plano de pagamento, sejam especificadas detalhadamente no termo de consentimento informado e nos outros documentos escritos fornecidos aos sujeitos do ensaio. Deve também ser especificado o modo de pagamento proporcional.

3.2. Composição, funções e funcionamento

3.2.1. O IRB/IEC deve ser composto por um número razoável de membros, que possuam, colectivamente, as qualificações e experiências para apreciar e avaliar os aspectos científicos, médicos e éticos do ensaio clínico proposto. Recomenda-se que a composição do IRB/IEC inclua:

- (1) Pelo menos cinco membros;
- (2) Pelo menos um membro com interesse principal em uma área não científica;
- (3) Pelo menos um membro deve ser estranho à instituição médica/local do ensaio.

Apenas aqueles membros do IRB/IEC que sejam independentes do investigador e do requerente do ensaio podem votar ou emitir opiniões sobre questões relacionadas com o ensaio.

O IRB/IEC deve conservar uma lista dos seus membros e as respectivas qualificações deles.

3.2.2. O IRB/IEC deve desempenhar as suas funções de acordo com os procedimentos operacionais padrão escritos, conservar os registos escritos das suas actividades e actas das reuniões e cumprir as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

3.2.3. O IRB/IEC só pode tomar deliberações quando estiver presente o quórum constitutivo estabelecido nos seus procedimentos operacionais escritos.

3.2.4. Apenas os membros que participem nas revisões e discussões do IRB/IEC podem votar ou emitir opiniões/sugestões.

3.2.5. O investigador pode fornecer informações sobre qualquer aspecto do ensaio, mas não deve participar nas deliberações ou votações do IRB/IEC, nem emitir opiniões ou pareceres.

3.2.6. O IRB/IEC pode convidar não membros com conhecimentos especializados em áreas específicas para prestar assistência.

3.3. 程序

機構審查委員會/獨立倫理委員會應建立及遵從書面程序文件，包括：

3.3.1. 確定成員的組成（成員的姓名和資格）和其權限。

3.3.2. 會議的安排、通知和舉行。

3.3.3. 對試驗進行的初始審查和跟蹤審查。

3.3.4. 確定後續審查的適當頻率。

3.3.5. 按相關法規要求，對經機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同及正在進行中的試驗方案的較小修正，提供快速審查和批准/贊同意見。

3.3.6. 明確未經機構審查委員會/獨立倫理委員會書面批准/贊同前不得接納受試者參加試驗。

3.3.7. 明確未經機構審查委員會/獨立倫理委員會書面批准/贊同前，不應偏離或變更試驗方案，除非有必要及時消除對受試者的即時危害或僅涉及後勤或行政管理方面的變更（如更換監查員、變更電話號碼）（參閱4.5.2.）。

3.3.8. 明確研究者應立即向機構審查委員會/獨立倫理委員會報告下列事項：

(1) 偏離或變更試驗方案以消除對受試者的即時危害（參閱3.37、4.5.2.及4.5.4.）；

(2) 增加受試者風險和/或顯著影響試驗實施的變更（參閱4.10.2.）；

(3) 所有嚴重且非預期的藥物不良反應（ADRs）；

(4) 可能對受試者的安全或試驗的實施產生不利影響的新資料。

3.3.9. 確保機構審查委員會/獨立倫理委員會迅速書面通知研究者/臨床試驗機構下列事項：

(1) 與試驗有關的決定/意見；

(2) 決定/意見的理由；

(3) 決定/意見的申訴程序。

3.4. 紀錄

機構審查委員會/獨立倫理委員會應保留所有相關紀錄（如書面程序、成員名單、成員的職業/隸屬機構名單、送審文件、會議紀錄和相關往來紀錄）至臨床試驗結束後至少3年，且可應監管實體要求隨時調閱。

3.3. Procedimentos

O IRB/IEC deve estabelecer, reduzir a escrito e observar os seus procedimentos, os quais devem incluir:

3.3.1. Determinar a composição (os nomes e as qualificações dos membros) e as suas competências.

3.3.2. Organizar, notificar e realizar reuniões.

3.3.3. Realizar a revisão inicial e a revisão de acompanhamento do ensaio.

3.3.4. Determinar a frequência adequada para as revisões subsequentes.

3.3.5. Providenciar, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, uma revisão acelerada e aprovação/parecer favorável para pequenas alterações nos protocolos dos ensaios em curso, os quais já tinham sido aprovados ou recebido parecer favorável emitido pelo IRB/IEC.

3.3.6. Especificar que nenhum sujeito do ensaio deve ser admitido num ensaio antes que o IRB/IEC tenha emitido a sua aprovação/parecer favorável por escrito para o ensaio.

3.3.7. Especificar que nenhum desvio ou alteração no protocolo deve ser iniciado sem a aprovação/parecer favorável por escrito do IRB/IEC, excepto quando for necessário para eliminar um risco imediato aos sujeitos do ensaio, ou quando as alterações envolverem apenas os aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (*e.g.* substituição de monitor e alteração de número de telefone) (*vide* n.º 4.5.2.).

3.3.8. Especificar que o investigador deve notificar imediatamente o IRB/IEC de:

(1) Desvios ou alterações no protocolo para eliminar riscos imediatos para os sujeitos do ensaio (*vide* n.ºs 3.3.7., 4.5.2. e 4.5.4.);

(2) Alterações que aumentem os riscos para os sujeitos do ensaio e/ou que afectem significativamente a realização de ensaio (*vide* n.º 4.10.2.);

(3) Todas as reacções adversas ao medicamento (ADRs) que sejam graves e inesperadas;

(4) Novas informações que possam afectar adversamente a segurança dos sujeitos do ensaio ou a realização de ensaio.

3.3.9. Assegurar que o IRB/IEC notifique prontamente por escrito o investigador/a instituição do ensaio clínico sobre:

(1) As suas decisões/pareceres relativos ao ensaio;

(2) Os motivos para as suas decisões/pareceres;

(3) Os procedimentos para recorrer das suas decisões/pareceres.

3.4. Registos

O IRB/IEC deve conservar todos os registos relevantes (*e.g.* procedimentos escritos, listas de membros, listas de profissões/afiliações de membros, documentos submetidos, actas das reuniões e correspondências) por um período mínimo de 3 anos após a conclusão do ensaio clínico, e disponibilizá-los a pedido das entidades de supervisão.

研究者、申辦者或監管實體得向機構審查委員會/獨立倫理委員會要求提供書面程序和成員名單。

4. 研究者

4.1. 研究者的資格和認定

4.1.1. 研究者應具備所需的教育、培訓和經驗，以承擔實施試驗的責任。研究者應符合適用法規所規定的所有資格，並能夠根據申辦者、機構審查委員會/獨立倫理委員會和/或監管實體的要求提供最新的履歷和/或其他相關文件，以證明符合研究者的資格。

4.1.2. 研究者應充分熟悉試驗方案、研究者手冊、產品資訊及由申辦者提供的其他資訊中所述有關試驗用藥物的適當使用。

4.1.3. 研究者應了解並遵循GCP和相關法規要求。

4.1.4. 研究者和臨床試驗機構應接受申辦者組織的監查和稽核，以及監管實體的稽查。

4.1.5. 研究者應保存一份由其授權的臨床試驗主要職責分工的合資格人員名單。

4.2. 適當的資源

4.2.1. 研究者應能證明（如根據回溯性數據）可在協議的期限內募集足夠數量受試者的能力。

4.2.2. 研究者在協議的試驗期限內應有足夠的時間實施和完成臨床試驗。

4.2.3. 研究者在試驗的預期時間內應有足夠數量的合資格人員和設施，適當及安全地實施試驗。

4.2.4. 研究者應確保所有的試驗輔助人員充分了解試驗方案、試驗用藥物、以及他們在試驗中的職責和職能。

4.2.5. 研究者負責監督其授權在試驗場所執行與試驗相關的職責和職能的任何人員或單位。

4.2.6. 如研究者/臨床試驗機構授權任何個人或者單位執行臨床試驗相關的職責和職能，應確保其具備相應資格，並實施程

O IRB/IEC pode ser solicitado por investigadores, requerentes ou entidades de supervisão a fornecer os seus procedimentos escritos e listas de membros.

4. Investigador

4.1. Qualificações e reconhecimentos dos investigadores

4.1.1. Os investigadores devem possuir as qualificações académicas, a formação e a experiência necessárias para assumir a responsabilidade pela realização de ensaio. Devem cumprir todas as qualificações especificadas pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, e fornecer comprovativos dessas qualificações por meio de *curriculum vitae* actualizado e/ou outros documentos relevantes, conforme solicitados pelo requerente, pelo IRB/IEC, e/ou pelas entidades de supervisão.

4.1.2. O investigador deve ter pleno conhecimento do protocolo do ensaio, do Manual do Investigador, das informações sobre o produto e de outras informações fornecidas pelo requerente, que dizem respeito ao uso adequado dos medicamentos experimentais.

4.1.3. O investigador deve estar ciente e deve cumprir as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

4.1.4. O investigador e a instituição do ensaio clínico devem receber a monitorização e a auditoria organizadas pelo requerente, assim como inspecções realizadas pelas entidades de supervisão.

4.1.5. O investigador deve conservar uma lista de pessoas qualificadas às quais o investigador tenha delegado as obrigações significativas relacionadas com o ensaio.

4.2. Recursos adequados

4.2.1. O investigador deve ser capaz de demonstrar (e.g. com base em dados retrospectivos) a capacidade de recrutar um número suficiente de sujeitos elegíveis dentro do prazo acordado.

4.2.2. O investigador deve dispor de tempo suficiente para a realização e conclusão do ensaio clínico, dentro do prazo acordado.

4.2.3. O investigador deve dispor de um número suficiente de funcionários qualificados e instalações adequadas para a duração prevista do ensaio, de modo a realizar o ensaio de forma adequada e segura.

4.2.4. O investigador deve garantir que todas as pessoas que prestarem assistência para o ensaio estejam plenamente informadas sobre o protocolo do ensaio, os medicamentos experimentais, as suas obrigações e as funções no ensaio.

4.2.5. O investigador é responsável por supervisionar qualquer indivíduo ou entidade a quem tenha delegado obrigações e funções relacionadas com o ensaio, realizadas no local do ensaio.

4.2.6. Se o investigador/a instituição do ensaio clínico delegar qualquer pessoa ou entidade para desempenhar funções e assumir obrigações relacionadas com o ensaio, deve garantir que a pessoa ou a entidade em questão possua as qualificações respectivas. Além disso, deve implementar os procedimentos adequados para assegurar o cumprimento das obrigações e

序以確保執行與臨床試驗相關的職責和職能，以及所產生任何數據的完整性。

4.3. 受試者的醫療照護

4.3.1. 作為研究者或協同研究人員的合資格醫生（或牙醫，在適當情況下）應承擔所有與臨床試驗相關的醫學決策責任。

4.3.2. 在臨床試驗和隨訪期間，對於受試者出現與試驗相關的不良事件，包括具臨床意義的實驗室檢驗異常結果，研究者/臨床試驗機構應確保受試者得到妥善的醫療照護。研究者察覺到受試者存在合併疾病需要治療時，研究者/臨床試驗機構應告知受試者。

4.3.3. 若受試者有主治醫生，在受試者同意的情況下，研究者宜將受試者參加試驗的情況告知其主治醫生。

4.3.4. 受試者得不附理由退出臨床試驗，研究者在尊重受試者個人權利的同時，應盡力了解其退出的原因。

4.4. 研究者與機構審查委員會/獨立倫理委員會的溝通

4.4.1. 臨床試驗實施前，研究者應獲得機構審查委員會/獨立倫理委員會對試驗方案、知情同意書及其更新版本、受試者招募程序（如廣告）、以及提供予受試者的任何其他書面資料的書面批准/贊同意見並註明日期。

4.4.2. 研究者/臨床試驗機構應向審查委員會/獨立倫理委員會提供研究者手冊的最新版本，此為向機構審查委員會/獨立倫理委員會書面申請的組成部分。如在臨床試驗過程中更新研究者手冊，研究者/臨床試驗機構應主動向機構審查委員會/獨立倫理委員會提供更新的資料。

4.4.3. 臨床試驗期間研究者/臨床試驗機構應向機構審查委員會/獨立倫理委員會提供審查需要的所有文件。

4.5. 遵守試驗方案

4.5.1. 研究者/臨床試驗機構應遵從申辦者、監管實體、以及機構審查委員會/獨立倫理委員會同意的試驗方案實施臨床試驗。研究者/臨床試驗機構和申辦者應共同簽署試驗方案或另行簽署合同，以確認雙方的同意。

4.5.2. 研究者未經申辦者和機構審查委員會/獨立倫理委員會的同意，不應偏離或變更試驗方案，除非有必要及時消除對受

funções relativas ao ensaio, assim como a integridade dos dados gerados durante o processo.

4.3. Cuidados médicos para sujeitos do ensaio

4.3.1. Um médico qualificado (ou dentista, na situação aplicável), se for investigador ou investigador colaborador do ensaio, deve ser responsável por todas as decisões médicas relacionadas com o ensaio.

4.3.2. Durante o ensaio clínico e o acompanhamento subsequente, no caso de serem observados eventos adversos relacionados com o ensaio, incluindo resultados laboratoriais significativamente anormais, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve garantir que os cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao sujeito do ensaio. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar o sujeito do ensaio quando o investigador detectar doenças intercorrentes que exijam cuidados médicos.

4.3.3. Se o sujeito do ensaio tiver um médico assistente, com o consentimento informado do sujeito, recomenda-se que o investigador informe o médico assistente acerca da participação do sujeito no ensaio.

4.3.4. Os sujeitos do ensaio têm o direito de se retirar do ensaio clínico, sem necessidade de justificar os seus motivos. O investigador deve esforçar-se por apurar esses motivos, respeitando integralmente os direitos do sujeito.

4.4. Comunicação com o IRB/IEC

4.4.1. Antes de iniciar um ensaio, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve contar com a aprovação/parecer favorável por escrito, com datas indicadas, do IRB/IEC sobre o protocolo do ensaio, o termo de consentimento informado e as versões actualizadas, os procedimentos de recrutamento de sujeitos do ensaio (e.g. anúncios publicitários), e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio.

4.4.2. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve fornecer ao IRB/IEC uma cópia actualizada do Manual do Investigador como parte do pedido por escrito submetido ao IRB/IEC. Se o Manual do Investigador for actualizado durante o ensaio, o investigador/a instituição do ensaio deve, por sua própria iniciativa, fornecer uma cópia do Manual do Investigador actualizado para o IRB/IEC.

4.4.3. Durante o ensaio clínico, o investigador/a instituição do ensaio deve fornecer ao IRB/IEC todos os documentos sujeitos à revisão.

4.5. Cumprimento do protocolo do ensaio

4.5.1. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve realizar o ensaio em conformidade com o protocolo acordado com o requerente e as entidades de supervisão, e que tenha recebido a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. O investigador/a instituição do ensaio clínico e o requerente devem assinar o protocolo, ou um contrato alternativo, para confirmar o acordo mútuo.

4.5.2. O investigador/a instituição do ensaio clínico não deve implementar nenhum desvio ou alteração no protocolo sem o consentimento do requerente e aprovação/parecer favorável do IRB/IEC, excepto quando for necessário para eliminar um ris-

試者的即時危害或僅涉及試驗管理方面的變更（如更換監查員、變更電話號碼）。

4.5.3. 研究者或者其指定的研究人員應對偏離試驗方案予以記錄和解釋。

4.5.4. 如為了消除對受試者的即時危害，研究者可未經機構審查委員會/獨立倫理委員會同意的情況下偏離或變更試驗方案，但研究者應盡快將實施的偏離或變更、相關原因、以及建議修訂的試驗方案送交：

(1) 機構審查委員會/獨立倫理委員會審查及獲得批准/贊同意見；

(2) 申辦者徵得同意，如要求；

(3) 監管實體。

4.6. 試驗用藥物

4.6.1. 研究者/臨床試驗機構對試驗場所的試驗用藥物負有點收管理責任。

4.6.2. 研究者/臨床試驗機構可/應指派合資格的藥劑師，又或在研究者/臨床試驗機構監督下的其他合適人員負責試驗場所的試驗用藥物的部分或全部點收管理責任。

4.6.3. 研究者/臨床試驗機構和/或由其指派的藥劑師或其他合適人員應保存試驗用藥物的接收、貯存和使用的紀錄，以及未使用試驗用藥物退回申辦者或其他處置安排的紀錄。試驗用藥物管理的紀錄應當包括日期、數量、批號/序列號、有效期（如適用）、試驗用藥物代碼和受試者鑒認代碼。研究者應保存每一受試者按試驗方案規定使用的試驗用藥物的數量和劑量的紀錄。試驗用藥物的使用數量和從申辦者接收的數量應一致。

4.6.4. 試驗用藥物應按照申辦者的要求貯存（參閱5.13.2.及5.14.3.），並符合相關法規要求。

4.6.5. 研究者應確保試驗用藥物按照經批准的試驗方案使用。

4.6.6. 研究者或由研究者/臨床試驗機構指派的人員應向受試者說明試驗用藥物的正確使用方法，並應當每隔一段適當時間檢查受試者的遵從情況。

co imediato para os sujeitos do ensaio, ou quando as alterações envolverem exclusivamente aspectos logísticos ou administrativos do ensaio (e.g. substituição de monitor, alteração de número de telefone).

4.5.3. O investigador, ou pessoa designada pelo investigador, deve registar e justificar qualquer desvio em relação ao protocolo aprovado.

4.5.4. O investigador pode implementar um desvio ou uma alteração no protocolo para eliminar um risco imediato para os sujeitos do ensaio sem a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Assim que possível, o desvio ou a alteração implementada, os respectivos motivos e, se aplicável, a proposta de alteração ao protocolo devem ser apresentados para:

(1) O IRB/IEC para revisão e obtenção da aprovação/parecer favorável;

(2) O requerente para obter o seu consentimento, se necessário;

(3) A entidade de supervisão.

4.6. Medicamentos experimentais

4.6.1. O investigador/a instituição do ensaio clínico é responsável pela recepção e gestão dos medicamentos experimentais no local do ensaio.

4.6.2. O investigador/ a instituição do ensaio clínico pode/deve atribuir parte ou a totalidade das obrigações pela recepção e gestão dos medicamentos experimentais no local do ensaio a um farmacêutico qualificado ou a outra pessoa adequada, sob a supervisão do investigador/da instituição do ensaio clínico.

4.6.3. O investigador/a instituição do ensaio clínico e/ou um farmacêutico por si designado ou outra pessoa adequada, deve conservar os registos de recepção, armazenamento e utilização dos medicamentos experimentais, bem como os registos relativos à devolução dos medicamentos experimentais não utilizados ao requerente ou a outros destinos para a sua disposição. Os registos dos medicamentos experimentais devem incluir as informações sobre a data, a quantidade, o número de lote/de série, a data de validade (se aplicável), bem como os códigos exclusivos atribuídos aos medicamentos experimentais e aos sujeitos do ensaio. O investigador deve conservar os registos da quantidade e da dosagem dos medicamentos experimentais utilizados por cada sujeito do ensaio, conforme estabelecido no protocolo do ensaio, dos quais a quantidade deve ser igual à recebida do requerente.

4.6.4. Os medicamentos experimentais devem ser armazenados conforme as exigências do requerente (*vide* n.ºs 5.13.2. e 5.14.3.), bem como em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

4.6.5. O investigador deve garantir que os medicamentos experimentais sejam usados exclusivamente em conformidade com o protocolo aprovado.

4.6.6. O investigador, ou a pessoa designada pelo investigador/pela instituição do ensaio clínico, deve explicar o uso correcto dos medicamentos experimentais aos sujeitos do ensaio e verificar, em períodos adequados, se os sujeitos do ensaio estão a seguir adequadamente as instruções.

4.7. 臨床試驗的隨機化程序和揭盲

研究者應遵守臨床試驗的隨機分配程序（倘有），並應確保按照試驗方案的規定解碼。如果臨床試驗採用盲法，對於試驗用藥物任何提前破盲的情況（如意外破盲、因嚴重不良事件破盲），研究者應及時作出書面記錄，並向申辦者說明原因。

4.8. 受試者知情同意

4.8.1. 研究者應遵守相關法規要求，並遵從GCP及赫爾辛基宣言的倫理原則取得和記錄受試者知情同意。臨床試驗實施前，研究者應取得機構審查委員會/獨立倫理委員會對給予受試者的知情同意書和其他書面資料的書面批准/贊同意見。

4.8.2. 當獲得與受試者知情同意相關的重要新資訊時，研究者應修改給予受試者的知情同意書和其他書面資料。任何修改的知情同意書和其他書面資料在使用前應獲得機構審查委員會/獨立倫理委員會的批准/贊同意見。如果新資訊可能影響受試者繼續參加臨床試驗的意願，應及時告知受試者或其法定代理人，並對有關資訊的傳遞保留書面紀錄。

4.8.3. 研究者或試驗相關人員不應採用強迫或不正當的方式影響受試者參加或者繼續臨床試驗。

4.8.4. 臨床試驗相關的口頭及書面資料，包括受試者知情同意書，不應含有會造成受試者或者其法定代理人放棄其合法權益的內容，也不應含有免除研究者、臨床試驗機構、申辦者及其代理機構疏忽責任的內容。

4.8.5. 研究者或其指定研究人員應充分告知受試者有關臨床試驗的所有相關事宜，包括書面資訊和機構審查委員會/獨立倫理委員會的批准/贊同意見。如受試者無行為能力作出知情同意時，應當告知其法定代理人。

4.8.6. 試驗相關的口頭及書面資料，包括知情同意書，應採用非技術性及通俗的語言，且為受試者或者其法定代理人及公正見證人（如適用）易於理解的。

4.8.7. 在取得知情同意之前，研究者或其指定研究人員應給予受試者或其法定代理人充分的時間和機會了解試驗的詳細情

4.7. Procedimentos de randomização e quebra da ocultação do ensaio clínico

O investigador deve seguir os procedimentos do ensaio clínico de randomização, se houver, e garantir que a descodificação seja realizada em conformidade com o protocolo. Se o ensaio for de ocultação, o investigador deve registar prontamente por escrito e justificar ao requerente qualquer quebra antecipada da ocultação (*e.g.* quebra acidental ou quebra devido a um evento adverso grave) dos medicamentos experimentais.

4.8. Consentimento informado dos sujeitos do ensaio

4.8.1. Na obtenção e registo do consentimento informado, o investigador deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, as GCP e os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia. Antes do início do ensaio clínico, o investigador deve obter a aprovação/parecer favorável por escrito do IRB/IEC em relação ao termo de consentimento informado e outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio.

4.8.2. Quando forem obtidas informações novas e relevantes relacionadas com o consentimento informado dos sujeitos do ensaio, o investigador deve revisar o termo de consentimento informado e outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio. Qualquer termo de consentimento informado e informação escrita, quando revistos, deve obter a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC antes da sua utilização. Caso as novas informações possam influenciar a vontade dos sujeitos em continuar no ensaio clínico, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem ser informados atempadamente, e deve ser arquivado registo escrito da comunicação dessas informações.

4.8.3. O investigador e o pessoal envolvido no ensaio não devem coagir ou influenciar indevidamente o sujeito do ensaio a participar ou continuar a participar no ensaio clínico.

4.8.4. As informações verbais ou escritas relativas ao ensaio clínico, incluindo o termo de consentimento informado dos sujeitos do ensaio, não devem conter conteúdo que leve os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais a renunciar aos seus direitos e interesses legítimos, nem conteúdo que isente o investigador, a instituição do ensaio clínico, o requerente e os seus agentes da responsabilidade por negligência.

4.8.5. O investigador ou pessoa por si designada deve informar plenamente os sujeitos do ensaio sobre todos os aspectos relacionados com o ensaio clínico, incluindo as informações escritas e a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Caso o sujeito do ensaio não possua capacidade de exercício para prestar o seu consentimento informado, deve ser informado o seu representante legal.

4.8.6. As informações relativas ao ensaio, seja verbalmente ou por escrito, incluindo o termo de consentimento informado, devem adoptar uma linguagem não técnica e uma forma de expressão acessível, no sentido de facilitar a compreensão dos sujeitos do ensaio, dos seus representantes legais e, se aplicável, das testemunhas imparciais.

4.8.7. Antes da obtenção do consentimento informado, o investigador ou o pessoal por si designado devem conceder tempo e oportunidades suficientes aos sujeitos do ensaio ou

況並決定是否參與試驗，並詳盡回答受試者或者其法定代理人提出的與試驗相關的問題。

4.8.8. 受試者在參加試驗前，受試者或其法定代理人，以及執行知情同意的人員應在知情同意書上分別簽署並註明日期。

4.8.9. 若受試者或其法定代理人缺乏閱讀能力，應有一位公正見證人見證整個知情同意過程。當已向受試者或其法定代理人朗讀和解釋知情同意書和其他書面資料，且獲受試者或其法定代理人口頭同意參加試驗，在有能力情況下應盡量親自簽署知情同意書及註明日期，而公正見證人亦應當在知情同意書上簽署及註明日期。經由簽署的知情同意書，公正見證人證明受試者或其法定代理人就知情同意書和其他書面資料得到了準確地解釋，並理解相關內容，且其同意全出於其自由意願。

4.8.10. 知情同意討論過程、提供給受試者的知情同意書和其他書面資料應包括：

- (1) 試驗涉及研究；
- (2) 試驗的目的；
- (3) 試驗治療和隨機分配至各組的機率；
- (4) 受試者需要遵守的試驗步驟，包括所有侵入性的操作；
- (5) 受試者的責任；
- (6) 臨床試驗所涉及試驗性的內容；
- (7) 對受試者或適用時對胚胎、胎兒或者哺乳嬰兒的可預期的風險或者不便；
- (8) 可合理預期的獲益。如無預期的臨床獲益時，受試者應獲悉有關情況；
- (9) 受試者可選擇的其他藥物或治療方法，以及其重要的潛在獲益和風險；
- (10) 發生與試驗相關的損害時，受試者可獲得的補償及/或治療；

aos seus representantes legais para que compreendam os detalhes do ensaio clínico e decidam se participam no ensaio, bem como lhes responder detalhadamente às questões levantadas pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus representantes legais relacionadas com o ensaio.

4.8.8. Antes da participação no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais, bem como os investigadores que executam o termo de consentimento informado, devem assinar, respectivamente, no termo de consentimento informado com a data.

4.8.9. Caso os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais não saibam ou possam ler, uma testemunha imparcial deve estar presente durante todo o procedimento de consentimento informado. Após o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas terem sido lidos e explicados aos sujeitos do ensaio ou aos seus representantes legais, bem como o consentimento verbal prestado para participação no ensaio pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus representantes legais, se forem capazes, devem, sempre que possível, assinar pessoalmente o termo de consentimento informado e indicar a data. Além disso, a testemunha imparcial também deve assinar o termo de consentimento informado e indicar a data. Ao fazer isso, a testemunha imparcial certifica que o termo de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas são explicados de forma precisa, que os sujeitos do ensaio ou os representantes legais compreendem plenamente o conteúdo e que o consentimento é prestado de forma livre e voluntária.

4.8.10. A discussão sobre o consentimento informado, o termo de consentimento informado e as outras informações fornecidas aos sujeitos do ensaio devem incluir:

- (1) O envolvimento do ensaio na investigação;
- (2) Os objectivos dos ensaios;
- (3) O tratamento do ensaio e a probabilidade de randomização aos grupos;
- (4) As etapas do ensaio clínico que os sujeitos do ensaio devem seguir, incluindo todos os procedimentos invasivos;
- (5) As responsabilidades dos sujeitos do ensaio;
- (6) O conteúdo do carácter experimental envolvido nos ensaios clínicos;
- (7) Os riscos ou inconveniências previsíveis para os sujeitos do ensaio e, quando aplicável, para um embrião, feto ou bebé em fase de amamentação;
- (8) Os benefícios razoavelmente esperados. Caso não haja nenhum benefício clínico esperado para os sujeitos do ensaio, estes devem ser informados dessa situação;
- (9) Outros medicamentos ou métodos de tratamento que os sujeitos do ensaio podem escolher, bem como os benefícios e riscos potenciais relevantes;
- (10) A indemnização e/ou o tratamento disponíveis para os sujeitos do ensaio, em caso de ocorrência de danos relacionados com o ensaio clínico;

- (11) 受試者參加試驗預期可按比例獲得的補償（如有）；
- (12) 受試者參加試驗預期的花費（如有）；
- (13) 受試者參加試驗是自願的，可以拒絕參加或者有權在試驗任何階段隨時退出試驗而不會受到處罰或損失其應有的權益；
- (14) 在不違反受試者的保密性及在適用法律法規准許的範圍內，經簽署知情同意書，受試者或其法定代理人許可監查員、稽核員、機構審查委員會/獨立倫理委員會和監管實體查閱受試者的原始醫療記錄，以核實臨床試驗的過程和/或數據；
- (15) 識別受試者身份的記錄將予以保密，並且在適用法律和/或法規允許的範圍內，不會公開。如果發佈試驗結果，受試者的身份資料亦會保密；
- (16) 如有新的資訊可能影響受試者繼續參加試驗的意願，受試者或其法定代理人會被及時告知；
- (17) 需要進一步了解有關試驗資訊和受試者權益問題時的聯絡人，以及發生試驗相關損害時的聯絡人；
- (18) 受試者可能被終止試驗的可預期的情況和/或理由；
- (19) 受試者參加試驗的預期持續時間；
- (20) 參加試驗的預計受試者人數。

4.8.11. 在參加試驗前，受試者或其法定代理人應獲得已簽署和註明日期的知情同意書和其他提供給受試者的書面資料的副本。在受試者參加試驗期間，受試者或其法定代理人也應獲得已簽署和註明日期的知情同意書的更新副本及其他提供給受試者的書面資料的修訂文本的副本。

4.8.12. 當臨床試驗（治療或非治療）必須徵得受試者的法定代理人同意才能將受試者納入試驗時（如未成年人或患有嚴重失智症的病人），也應以受試者可以理解的方式告知其參加此項試驗。如果情況許可，受試者也應親自簽署知情同意書和註明日期。

(11) A indemnização proporcional prevista, se aplicável, para os sujeitos do ensaio pela participação no ensaio;

(12) Os custos previstos, se aplicáveis, referentes à participação no ensaio clínico;

(13) A participação nos ensaios clínicos deve ser de natureza voluntária. Os sujeitos do ensaio podem recusar-se a participação ou têm o direito de retirar-se do ensaio, a qualquer momento, sem punição ou perda de benefícios aos quais teriam direito se continuassem no ensaio;

(14) Sob a condição de não violar a confidencialidade dos sujeitos do ensaio e na medida permitida pela legislação aplicável, mediante a assinatura do termo de consentimento informado pelos sujeitos do ensaio ou pelos seus representantes legais, os monitores, auditores, o IRB/IEC e as entidades de supervisão podem ter acesso directo aos registos médicos originais dos sujeitos do ensaio, para verificar os procedimentos e/ou dados do ensaio clínico;

(15) As informações de identificação dos sujeitos do ensaio são mantidas confidenciais e não são divulgadas, salvo na medida permitida pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis. Caso os resultados do ensaio sejam publicados, as informações de identificação dos sujeitos do ensaio ainda continuam a ser mantidas em sigilo;

(16) Os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais são atempadamente informados caso surjam novas informações que possam influenciar a sua vontade de continuar a participar no ensaio;

(17) A pessoa de contacto para obter mais informações sobre o ensaio, os direitos dos sujeitos do ensaio e para casos da ocorrência de danos relacionados com o ensaio;

(18) As eventuais situações e/ou razões que possam levar à cessação da participação dos sujeitos no ensaio clínico;

(19) A duração prevista da participação dos sujeitos no ensaio;

(20) O número previsto de sujeitos no ensaio.

4.8.11. Antes de participar no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem receber uma cópia do termo de consentimento informado com assinatura e data, bem como uma cópia de quaisquer outras informações por escrito fornecidas aos sujeitos do ensaio. Durante a participação no ensaio, os sujeitos do ensaio ou os seus representantes legais devem receber uma cópia das actualizações do termo de consentimento informado, com a assinatura e data, bem como uma cópia das actualizações de quaisquer outras informações por escrito fornecidas aos sujeitos do ensaio.

4.8.12. Quando um ensaio clínico (terapêutico ou não terapêutico) deve obter o consentimento do representante legal dos sujeitos do ensaio para a sua inclusão no ensaio (e.g. menores de idade ou pessoas com demência grave), os sujeitos do ensaio devem ser informados sobre a sua participação do ensaio de forma compatível com o seu nível de compreensão. Sempre que possível, os sujeitos do ensaio devem assinar pessoalmente o termo de consentimento informado, com indicação da data.

4.8.13. 除4.8.14.所列的情況外，當參加非治療性臨床試驗（如對於受試者沒有可預期的直接臨床獲益的試驗），應由受試者本人在知情同意書上親自簽署同意和註明日期。

4.8.14. 如符合下列條件，法定代理人可代理受試者同意加入非治療性的臨床試驗：

- (1) 無法經由納入有能力作出知情同意的受試者而達成試驗目標的臨床試驗；
- (2) 對受試者的預期風險很低；
- (3) 對受試者健康的負面影響已減至最低；
- (4) 法律不禁止此類臨床試驗的實施；
- (5) 此類受試者的入選已明確獲得機構審查委員會/獨立倫理委員會的書面批准/贊同意見。

此類試驗，除非有正當的例外情況，原則上只能在患有試驗用藥物適用的疾病或狀況的患者中實施，並應在試驗中嚴密觀察受試者，若受試者出現過度不適的表現，應當讓其退出試驗。

4.8.15. 若在緊急情況下不能事先獲得受試者的知情同意時，應取得其在場的法定代理人的知情同意。當未能預先取得受試者的知情同意及其法定代理人也不在場時，受試者的入選方式應在試驗方案及/或其他文件中描述，並獲得機構審查委員會/獨立倫理委員會的書面批准/贊同意見，以保護受試者的權利、安全和福祉，且確保符合相關法規要求。同時應當儘快徵得受試者或其法定代理人可以繼續參加臨床試驗的知情同意和其他相關事宜的同意（參閱4.8.10.）。

4.9. 紀錄和報告

4.9.0. 研究者/臨床試驗機構應保留充分和準確的源文件和試驗紀錄，包括每個試驗機構所有受試者的相關觀察。源數據應具有可溯源性、清晰易讀性、及時性、原始性、準確性及完整性。源數據的修改應當留痕，不能掩蓋初始數據，必要時應予以說明（如經由稽核軌跡）。

4.8.13. Excepto nos casos referidos no n.º 4.8.14., os próprios sujeitos do ensaio devem assinar pessoalmente o consentimento informado com datas indicadas para a participação do ensaio não terapêutico (ou seja, os ensaios em que não se prevê nenhum benefício clínico directo para os sujeitos do ensaio).

4.8.14. No caso de ensaios clínicos não terapêuticos, o consentimento de participação pode ser prestado pelos representantes legais dos sujeitos do ensaio, desde que preencham as seguintes condições:

- (1) O ensaio clínico não pode atingir os seus objectivos se for realizado apenas com sujeitos do ensaio que tenham capacidade para prestar o consentimento informado;
- (2) Os riscos previsíveis para os sujeitos do ensaio são consideravelmente baixos;
- (3) O impacto negativo sobre a saúde dos sujeitos do ensaio encontra-se reduzido ao nível mínimo possível;
- (4) A realização de ensaio clínico não é proibida pela lei;
- (5) A inclusão de tais sujeitos do ensaio encontra-se explicitamente aprovada por escrito/parecer favorável emitido pelo IRB/IEC;

Os ensaios clínicos, salvo em casos devidamente justificados, em princípio, só podem ser realizados em sujeitos do ensaio que apresentem a doença ou condição para a qual o medicamento experimental se destina. Os sujeitos desses ensaios devem ser rigorosamente monitorados, e devem ser retirados do ensaio caso apresentem sinais de desconforto excessivo.

4.8.15. Em situações de emergência, quando não for possível obter previamente o consentimento informado dos sujeitos do ensaio, deve ser solicitado o consentimento informado dos seus representantes legais, caso estejam presentes. Se não for possível obter previamente o consentimento informado dos sujeitos do ensaio e os representantes legais do sujeito do ensaio não estiverem disponíveis, o método de inclusão do sujeito no ensaio deve ser claramente descrito no protocolo e/ou em outros documentos, com a aprovação por escrito/parecer favorável do IRB/IEC, de modo a proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio, bem como garantir a conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. Além disso, o consentimento informado e o consentimento sobre outros assuntos relacionados devem ser obtidos o mais rápido possível dos sujeitos do ensaio ou dos seus representantes legais para que continuem a participar no ensaio clínico (*vide* n.º 4.8.10).

4.9. Registos e relatórios

4.9.0. O investigador/a instituição do ensaio clínico deve conservar documentos-fonte e registos do ensaio suficientes e precisos, incluindo as observações pertinentes sobre todos os sujeitos do ensaio em cada uma das instituições do ensaio clínico. Os dados-fonte devem ser rastreáveis, legíveis, contemporâneos, originais, exactos e completos. Quaisquer alterações nos dados-fonte devem ser rastreáveis, não devem encobrir os dados originais e devem ser explicadas se necessário (*e.g.* através de trajetória de auditoria).

4.9.1. 研究者應確保向申辦者提供的病例報告表 and 所有需要的報告的數據準確性、完整性、清晰易讀性和及時性。

4.9.2. 從源文件擷取至病例報告表中的數據應當與源文件一致，如有不一致應作出解釋。

4.9.3. 病例報告表的任何修改或更正，應註明日期、經修改者簡簽和在必要時解釋理由，且不應掩蓋初始紀錄（即應保留稽核軌跡）；以上原則適用於書面資料和電子資料的修改和更正（參閱5.18.4(n)）。申辦者應向研究者及/或研究者指定的研究人員提供有關資料修改的指引。申辦者應制定書面程序，以確保病例報告表由申辦者指定的代表作出的修改和更正被記錄且屬必要，並得到研究者的同意。研究者應保留修改和更正紀錄。

4.9.4. 研究者/臨床試驗機構應按實施臨床試驗必備文件（參閱8.）及相關法規要求保存試驗文件。研究者/臨床試驗機構應採取措施防止這些文件遭受意外損壞或過早銷毀。

4.9.5. 臨床試驗必備文件應保存至最後一個ICH成員上市核准後至少2年，且沒有任何成員有待決或正考慮上市的申請；或試驗用藥物的臨床研發正式終止後至少2年。但如相關法規要求或與申辦者簽署協議，應保存更長的時間。申辦者有責任通知研究者/臨床試驗機構保留必備文件的期限（參閱5.5.12.）。

4.9.6. 試驗的財務事宜應在申辦者和研究者/臨床試驗機構的協議書內訂明。

4.9.7. 研究者/臨床試驗機構根據監查員、稽核員、機構審查委員會/獨立倫理委員會或監管實體的要求，應向他們提供所需查閱的與試驗有關的所有紀錄。

4.10. 進展報告

4.10.1. 研究者應每年向機構審查委員會/獨立倫理委員會提交試驗的書面進展報告，或者應按照機構審查委員會/獨立倫理委員會的要求，更頻密地提供進展報告。

4.10.2. 當出現可能顯著影響試驗的實施或者增加受試者風險的情況，研究者應儘快向申辦者、機構審查委員會/獨立倫理委員會（參閱3.3.8.）和臨床試驗機構（如適用）提供書面報告。

4.9.1. Os investigadores devem garantir que os dados relatados ao requerente nos CRFs e em todos os relatórios exigidos sejam precisos, completos, legíveis e contemporâneos.

4.9.2. Os dados extraídos dos documentos-fonte para os CRFs devem ser consistentes com os documentos-fonte, e quaisquer discrepâncias devem ser explicadas.

4.9.3. Qualquer alteração ou correção nos CRFs deve ser datada, rubricada pela pessoa que efectuou a mesma e explicada (se necessário), e não deve ocultar os dados originais (ou seja, a trajetória de auditoria deve ser mantida); isso aplica-se tanto às alterações ou correções, por escrito, como electrónicas (*vide* n.º 5.18.4 (n)). Os requerentes devem fornecer orientações aos investigadores e/ou aos representantes designados pelos investigadores quanto à forma de proceder com as correções. Os requerentes devem estabelecer procedimento, por escrito, para garantir que as alterações ou correções nos CRFs feitas pelos representantes designados pelo requerente, são registadas, necessárias e consentidas pelos investigadores. Os investigadores devem conservar os registos das alterações e correções.

4.9.4. Os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem conservar os documentos do ensaio de acordo com os Documentos Necessários para a Realização de um Ensaio Clínico (*vide* n.º 8.) e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. Os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem adoptar medidas para prevenir a destruição acidental ou prematura desses documentos.

4.9.5. Os documentos necessários do ensaio clínico devem ser conservados pelo período mínimo de 2 anos, após a última aprovação de uma aplicação de comercialização em uma região ICH e até que não haja aplicações de comercialização pendentes ou em consideração em qualquer dos membros da ICH; ou até 2 anos após a cessação formal do desenvolvimento clínico dos medicamentos experimentais. Contudo, esses documentos devem ser conservados por um período mais longo, caso seja exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis ou por acordo com o requerente. Cabe ao requerente a responsabilidade de informar os investigadores/as instituições do ensaio clínico sobre o prazo de conservar os documentos necessários (*vide* n.º 5.5.12.).

4.9.6. Os assuntos financeiros do ensaio devem ser definidos em acordo entre os requerentes e os investigadores/as instituições do ensaio clínico.

4.9.7. De acordo com os requisitos dos monitores, auditores, do IRB/IEC ou das entidades de supervisão, os investigadores/as instituições do ensaio clínico devem disponibilizar o acesso a todos os registos necessários e relacionados ao ensaio.

4.10. Relatório de progresso

4.10.1. O investigador deve submeter anualmente o relatório de progresso do ensaio, por escrito, ao IRB/IEC ou com maior frequência, se exigido pelo IRB/IEC.

4.10.2. Quando ocorrerem situações que possam afectar significativamente a realização de ensaio ou aumentar o risco para os sujeitos do ensaio, o investigador deve, prontamente, apresentar relatórios por escrito ao requerente, ao IRB/IEC e, se aplicável, à Instituição do ensaio clínico (*vide* n.º 3.3.8.).

4.11. 安全性報告

4.11.1. 除試驗方案或其他文件（如研究者手冊）中規定不需立即報告的嚴重不良事件外，所有嚴重不良事件均應立即向申辦者報告，隨後應及時提供詳盡的書面隨訪報告。嚴重不良事件報告和隨訪報告應當註明受試者在臨床試驗中的鑒認代碼，而不是受試者的真實姓名、身份證明文件號碼及/或住址。研究者應遵照相關法規要求，向監管實體和機構審查委員會/獨立倫理委員會通報非預期的嚴重藥物不良反應。

4.11.2. 試驗方案中規定的、對安全性評價重要的不良事件及/或實驗室異常值，應按照試驗方案的要求和時限向申辦者報告。

4.11.3. 涉及死亡事件的報告，研究者應向申辦者和機構審查委員會/獨立倫理委員會提供其他所需要的資料（如驗屍報告和最終醫學報告）。

4.12. 提前終止或暫停試驗

如試驗因任何原因提前終止或暫停時，研究者/臨床試驗機構應及時通知受試者，並確保給予受試者適當的治療和隨訪。如相關法規要求時，研究者應通知監管實體。此外：

4.12.1. 如研究者未取得申辦者預先同意而終止或暫停試驗，研究者應通知臨床試驗機構（如適用），而研究者/臨床試驗機構應儘快通知申辦者和機構審查委員會/獨立倫理委員會，並提供有關終止或暫停試驗的詳細書面解釋；

4.12.2. 如申辦者終止或暫停試驗（參閱5.21.），研究者應儘快通知臨床試驗機構（如適用），而研究者/臨床試驗機構應儘快通知機構審查委員會/獨立倫理委員會，並提供有關終止或暫停試驗的詳細書面解釋；

4.12.3. 如機構審查委員會/獨立倫理委員會終止或暫停已同意/給予贊同意見的試驗（參閱3.1.2.及3.3.9.），研究者應通知臨床試驗機構（如適用），而研究者/臨床試驗機構應儘快通知申辦者，並提供詳細書面解釋。

4.13. 研究者的最終報告

臨床試驗完成後，研究者應向臨床試驗機構報告（如適用）；研究者/臨床試驗機構應向機構審查委員會/獨立倫理委員會提供試驗結果的摘要，並向監管實體提供所要求的任何報告。

4.11. Relatório de segurança

4.11.1. Todos os eventos adversos graves (SAEs) devem ser imediatamente notificados ao requerente, excepto aqueles que o protocolo ou outros documentos (e.g. o Manual do Investigador) estabelecem como não necessitando de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser seguidas prontamente por relatórios de acompanhamento detalhados, elaborados por escrito. Tanto os relatórios de SAEs como os de acompanhamento devem identificar os códigos de identificação atribuídos aos sujeitos no ensaio clínico, em vez de identificar o nome real, número de documento de identificação e/ou endereço dos sujeitos do ensaio. O investigador deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, notificando às entidades de supervisão, e ao IRB/IEC das reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento.

4.11.2. Os eventos adversos e/ou valores anormais laboratoriais, relevantes para a avaliação da segurança e estabelecidos no protocolo do ensaio, devem ser notificados ao requerente em conformidade com os requisitos e prazos definidos no protocolo.

4.11.3. Em relação aos relatórios de óbito, os investigadores devem fornecer ao requerente e ao IRB/IEC outras informações adicionais solicitadas (e.g. relatórios de autópsia e relatórios médicos finais).

4.12. Cessação antecipada ou suspensão do ensaio

Caso o ensaio seja cessado antecipadamente ou suspenso por qualquer motivo, o investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar prontamente os sujeitos do ensaio e assegurar que forneça tratamento e acompanhamento adequados aos sujeitos do ensaio. E se for exigível pelos requisitos nos diplomas legais aplicáveis, o investigador deve informar as entidades de supervisão. Além disso:

4.12.1. Se o investigador cessar ou suspender um ensaio sem obtenção do consentimento prévio do requerente, o investigador deve informar a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, o requerente/a instituição do ensaio clínico deve informar prontamente o IRB/IEC, justificando detalhadamente, por escrito, a razão da cessação ou suspensão do ensaio;

4.12.2. Se o requerente cessar ou suspender um ensaio clínico (vide n.º 5.21), o investigador deve informar atempadamente a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, e o investigador/a instituição do ensaio clínico deve informar atempadamente o IRB/IEC, justificando detalhadamente, por escrito, o motivo da cessação ou suspensão;

4.12.3. Se o IRB/IEC cessar ou suspender um ensaio clínico que tenha sido aprovado, o investigador deve informar atempadamente a instituição do ensaio clínico, quando aplicável, e o requerente, justificando detalhadamente, por escrito, o motivo do encerramento ou suspensão.

4.13. Relatório final do investigador

Após a conclusão do ensaio clínico, os investigadores devem informar a instituição do ensaio clínico (quando aplicável); os investigadores/a instituição do ensaio clínico devem fornecer ao IRB/IEC um resumo dos resultados do ensaio e submeter às entidades de supervisão os relatórios exigidos.

5. 申辦者

5.0. 質量管理

申辦者應在試驗的所有階段實施質量管理體系。

申辦者應關注對確保受試者保護和試驗結果可靠性的關鍵試驗活動。質量管理包括有效的臨床試驗方案設計、數據收集及處理的方法及流程、以及收集支持試驗決策的關鍵資訊。

試驗質量保證和質量控制的方法應與試驗內在的風險和所採集資訊的重要性相符。申辦者應當確保試驗各個環節的可操作性，試驗流程和數據採集避免過於複雜。試驗方案、病例報告表及其他操作性文件應當清晰、簡潔和前後一致。

質量管理體系應採用下述以風險為基礎的方法。

5.0.1. 關鍵流程和數據識別

申辦者制定試驗方案時應識別對確保受試者保護和試驗結果可靠性的關鍵流程和數據。

5.0.2. 風險識別

申辦者應識別影響到試驗關鍵流程和數據的風險。該風險應當從系統層面（如標準操作規程、電腦系統、人員）和臨床試驗層面（如試驗設計、數據收集、知情同意過程）考慮。

5.0.3. 風險評估

申辦者應在現有的風險控制下，對已識別的風險進行評估，並考慮下列因素：

- (1) 發生差錯的可能性；
- (2) 該差錯被偵測到的程度；
- (3) 該差錯對受試者保護和試驗結果可靠性的影響。

5.0.4. 風險管制

申辦者應識別可減少及/或可被接受的風險。用於減少風險至可接受範圍的控制措施應與風險的重要性相稱。減少風險的控制措施應體現在試驗方案的設計和實施、監查計劃、各方職責明確的協議、系統安全措施，確保遵守標準操作規程的系統性安全措施，以及流程與程序方面的培訓。

5. Requerente

5.0. Gestão de qualidade

O requerente deve implementar um sistema de gestão da qualidade em todas as fases do ensaio clínico.

O requerente deve concentrar-se nas actividades essenciais do ensaio para garantir a protecção dos sujeitos do ensaio e a confiabilidade dos resultados do ensaio. A gestão de qualidade inclui a concepção do protocolo eficaz do ensaio clínico, os métodos e os procedimentos para a recolha e o tratamento de dados, bem como a recolha de informações essenciais para a tomada de decisões no âmbito do ensaio.

Os métodos para a garantia e o controlo da qualidade do ensaio clínico devem corresponder ao risco inerente ao ensaio e à relevância das informações recolhidas. O requerente deve assegurar a viabilidade de cada etapa do ensaio clínico, evitando procedimentos e métodos de recolha de dados excessivamente complexos. O protocolo, os formulários de relatórios de casos (CRFs) e outros documentos operacionais devem ser elaborados de forma clara, concisa e coerente.

O sistema de gestão de qualidade deve adoptar uma abordagem baseada em riscos, conforme descrita abaixo.

5.0.1. Identificação de processos e dados críticos

Durante a elaboração do protocolo, o requerente deve identificar os processos e os dados críticos para garantir a protecção dos sujeitos do ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio.

5.0.2. Identificação de risco

O requerente deve identificar os riscos que possam impactar os processos e dados críticos do ensaio. Esses riscos devem ser considerados em dois níveis: no nível sistemático, como os SOPs, os sistemas informáticos e o pessoal; e no nível do ensaio clínico, como a concepção do ensaio, a recolha de dados, os procedimentos de consentimento informado.

5.0.3. Avaliação de risco

O requerente deve avaliar os riscos identificados em relação aos controlos de riscos existentes, considerando:

- (1) A probabilidade da ocorrência de erros;
- (2) A extensão dos erros passíveis de detecção;
- (3) O impacto de tais erros na protecção dos sujeitos do ensaio e na fiabilidade dos resultados do ensaio.

5.0.4. Controlo de risco

O requerente deve identificar os riscos que podem ser reduzidos e/ou considerados admissíveis. As medidas de controlo destinadas à redução dos riscos para níveis aceitáveis devem ser proporcionais à relevância dos riscos. Tais medidas devem ser refletidas na concepção e implementação do protocolo do ensaio, no plano de monitorização, nos acordos que especificam expressamente as funções e responsabilidades de todas as partes, nas medidas de segurança dos sistemas para assegurar a conformidade com os procedimentos operacionais padrão, bem como nas formações relativas aos processos e procedimentos.

申辦者應預先設定質量風險的容忍限度，將變量的醫學和統計學特點及試驗的統計設計納入考量，以識別影響受試者安全或試驗結果可靠性的系統性問題。偵測到偏離預定質量容忍限度時，應當評估是否需要採取措施。

5.0.5. 風險溝通

申辦者應記錄質量管理的活動，並就質量管理的活動與參與或受影響的人員進行溝通，促進臨床試驗實施期間的風險評估和持續改進。

5.0.6. 風險審查

申辦者應結合新知識和經驗，定期評估風險控制措施，以確保現行的質量管理的有效性和適用性。

5.0.7. 風險報告

申辦者應在臨床試驗報告中說明所採用的質量管理方法，並總結重要的偏離預定質量容忍限度的情況和補救措施（參閱 ICH E3 9.6部分-數量質量保證）。

5.1. 質量保證和質量控制

5.1.1. 申辦者負責按書面的標準操作規程實施和維護質量保證和質量控制體系，確保臨床試驗的實施、數據的產生、記錄和報告均遵守試驗方案、GCP和相關法規要求。

5.1.2. 申辦者負責取得所有參與臨床試驗的相關單位的同意，確保申辦者為監查和稽核的目的直接查閱（參閱1.21.）所有試驗相關場所、源數據/源文件和報告，並確保接受本地及國內外的監管實體稽查。

5.1.3. 數據處理的每個階段均應實施質量控制，以保證所有數據是可靠及已得到正確處理。

5.1.4. 申辦者與研究者/臨床試驗機構以及參與臨床試驗的其他單位所訂的協議應為書面形式，作為試驗方案的一部分或單獨的協議。

5.2. 受託研究機構（CRO）

5.2.1. 申辦者可以將其試驗的部分或全部職責和職能委託

O requerente deve estabelecer previamente os limites de tolerância ao risco de qualidade, considerando as características médicas e estatísticas das variáveis, assim como a concepção estatística do ensaio, com o objectivo de identificar problemas sistemáticas que possam comprometer a segurança dos sujeitos do ensaio ou a fiabilidade dos resultados do ensaio. Em caso de detecção de desvios em relação aos limites de tolerância de qualidade previamente estabelecidos, deve ser avaliada a necessidade de adopção de medidas.

5.0.5. Comunicação de risco

O requerente deve registar as actividades de gestão de qualidade, e comunicar as respectivas actividades aos participantes ou às pessoas afectadas, com vista a promover a avaliação de riscos e a melhoria contínua durante a realização de ensaio clínico.

5.0.6. Revisão de risco

O requerente deve proceder à avaliação regular das medidas de controlo de risco, considerando os novos conhecimentos e experiências, com o objectivo de assegurar a validade e a aplicabilidade da gestão da qualidade em vigor.

5.0.7. Relatório de risco

O requerente deve descrever, no relatório do ensaio clínico, os métodos de gestão da qualidade implementados no ensaio e resumir os desvios relevantes em relação aos limites de tolerância de qualidade previamente definidos, bem como as medidas correctivas adoptadas (*vide* a Secção 9.6 da ICH E3 – Garantia da qualidade quantitativa).

5.1. Garantia e controlo de qualidade

5.1.1. O requerente é responsável por implementação e manutenção dos sistemas de garantia e controlo de qualidade, de acordo com os procedimentos operacionais padrão por escrito, para assegurar que os ensaios sejam realizados e os dados sejam gerados, registados e relatados em conformidade com o protocolo do ensaio, as GCP, os requisitos nos diplomas legais aplicáveis.

5.1.2. O requerente é responsável por obter o consentimento de todas as entidades envolvidas no ensaio clínico, assegurando o acesso directo (*vide* n.º 1.21) a todos os locais relacionados com o ensaio, aos dados-fonte/documentos-fonte e os relatórios, relacionados com o ensaio para fins de monitorização e auditoria pelo próprio requerente, bem como a inspecção pelas entidades de supervisão local, do país e do exterior.

5.1.3. O controlo de qualidade deve ser aplicado em cada fase do tratamento de dados para garantir que todos os dados sejam fiáveis e que tenham sido tratados correctamente.

5.1.4. Os acordos celebrados entre o requerente e o investigador/a instituição do ensaio clínico, bem como outras entidades envolvidas no ensaio clínico, devem ser em forma escrita, seja como parte integrante do protocolo do ensaio, seja como acordos separados.

5.2. Organização de investigação por contrato (CRO)

5.2.1. O requerente pode delegar uma parte ou a totalidade das obrigações e funções do seu ensaio clínico a uma CRO,

給受託研究機構，但申辦者仍然是試驗數據質量和完整性的最終責任人，受託研究機構應實施質量保證和質量控制。

5.2.2. 任何委託給受託研究機構及由其承擔的試驗相關的職責和職能，應以書面方式訂明。

申辦者應監督受託研究機構承擔的相關職責和職能，包括受託研究機構再委託第三方履行與試驗相關的職責和職能。

5.2.3. 未明確委託給受託研究機構的職責和職能，其職責仍由申辦者負責。

5.2.4. 本規範中對申辦者的要求，亦適用於承擔申辦者試驗相關職責和職能的受託研究機構。

5.3. 醫學專家

申辦者應指定合適資格的醫療人員及時對試驗的相關醫學問題進行諮詢。若有需要，亦可委派外部顧問擔任上述工作。

5.4. 試驗設計

5.4.1. 在所有試驗階段期間，申辦者應選用合資格的人員（如生物統計學家、臨床藥理學家和臨床醫生）參與設計試驗方案和病例報告表、制定統計分析計劃、分析數據、撰寫中期和最終的試驗報告。

5.4.2. 其他相關指導原則：臨床試驗方案及其修訂（參閱 6.）、ICH 臨床試驗報告的結構和內容指導原則、以及其他與試驗設計、試驗方案及執行相關的 ICH 指導原則。

5.5. 試驗管理、數據處理和紀錄保存

5.5.1. 申辦者應選用合資質的人員監督臨床試驗的實施、數據處理、數據核對、統計分析和試驗報告的撰寫。

5.5.2. 申辦者可以建立獨立數據監查委員會（IDMC），以定期評價臨床試驗的進展情況，包括安全性數據和重要的有效性指標，以及建議申辦者是否可以繼續實施、修改或者終止正在實施的臨床試驗。獨立數據監查委員會應有書面的工作流程，並保存所有會議的書面記錄。

5.5.3. 當應用電子數據管理系統和/或遠端電子數據管理系統，申辦者應當：

porém, o requerente mantém-se como o responsável final pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico, cabendo à CRO a implementação da garantia de qualidade e do controlo de qualidade.

5.2.2. Quaisquer obrigações e funções relativas ao ensaio clínico, delegadas a CRO e por esta assumidas, devem ser especificadas por escrito.

O requerente deve supervisionar todas as obrigações e funções assumidas pela CRO, incluindo aquelas relacionadas com o ensaio que tenham sido subdelegadas pela CRO a terceiros para a sua execução.

5.2.3. As obrigações e funções que não tenham sido expressamente delegadas à CRO, permanecem a cargo do requerente.

5.2.4. Os requisitos destinados ao requerente na presente especificação são igualmente aplicáveis à CRO que assume as obrigações e funções delegadas pelo requerente.

5.3. Especialista médica

O requerente deve designar profissionais de saúde qualificados para prestar atempadamente consultoria sobre questões médicas relacionadas com o ensaio. Caso necessário, consultores externos podem ser nomeados para desempenhar as funções acima referidas.

5.4. Concepção do ensaio

5.4.1. O requerente deve seleccionar profissionais qualificados (tais como, bioestatísticos, farmacologistas clínicos e médicos clínicos) para a concepção do protocolo do ensaio e dos CRFs, a formulação dos planos de análise estatística, a análise de dados e a elaboração dos relatórios intercalares e finais do ensaio.

5.4.2. Outros princípios de orientação: Protocolo do Ensaio Clínico e as suas Alterações (*vide* n.º 6.), Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico, e outros princípios de orientação da ICH relativos à concepção, protocolo e realização de ensaios.

5.5. Gestão de ensaio, tratamento de dados e conservação de registos

5.5.1. O requerente deve seleccionar pessoal qualificado para supervisionar a realização de ensaio clínico, o tratamento de dados, a verificação de dados, as análises estatísticas e a elaboração de relatórios do ensaio.

5.5.2. O requerente pode estabelecer uma Comissão Independente de Monitorização de Dados (IDMC) para avaliar regularmente o progresso de um ensaio clínico, incluindo os dados de segurança e os indicadores críticos de eficácia, bem como propor ao requerente se pode continuar, modificar ou cessar o ensaio clínico em realização. A IDMC deve dispor de um procedimento operacional por escrito e conservar as actas de todas as reuniões.

5.5.3. Ao utilizar os sistemas electrónicos de gestão de dados do ensaio e/ou sistemas electrónicos remotos de gestão de dados do ensaio, o requerente deve:

(1) 確保及記錄電子數據管理系統符合申辦者預先設置對數據完整性、準確性、可靠性和一致性的要求（如數據確認）；

申辦者對於此類系統的確認方法應以風險評估為基礎，考慮系統的預期用途及系統對受試者保護和試驗結果可靠性的潛在影響。

(2) 具有使用這些系統的標準操作規程；

標準操作規程應覆蓋系統的設置、安裝和使用。標準操作規程應說明系統的確認及功能測試、數據收集和處理、系統維護、系統安全措施、變更控制、數據備份、恢復、應急預案和報廢。使用電子數據管理系統的申辦者、研究者及其他使用者的職責應明確，並向使用者提供相關培訓。

(3) 確保電子數據管理系統的設計可為數據更改留有紀錄且不會刪除原輸入的數據（如保留稽核軌跡、數據軌跡和編輯軌跡）；

(4) 設有安全系統以防止未經授權查閱數據；

(5) 保存被授權修改數據人員的名單（參閱4.15.、4.9.3.）；

(6) 保存適當的數據備份；

(7) 如採用盲法，確保盲法設計（如在數據輸入和處理期間維持盲法狀態）；

(8) 確保數據的完整性，包括背景、內容及結構描述的任何數據。當對電子數據管理系統進行變更，如軟體升級或數據遷移時，確保數據的完整性尤其重要。

5.5.4. 若數據處理過程中發生轉換，應確保經轉換的數據能與原始的觀察數據進行比較。

5.5.5. 申辦者應使用明確的受試者鑒認代碼，以鑒別每一位受試者所有試驗數據（參閱1.58.）。

5.5.6. 申辦者或數據的其他所有者應保存所有申辦者指定的與試驗相關的必備文件（參閱8.實施臨床試驗必備文件）。

5.5.7. 申辦者應按藥物獲批准國家和/或擬申請批准國家的相關法規要求保存所有申辦者指定的與試驗相關的必備文件。

(1) Assegurar e registar que os sistemas electrónicos de gestão de dados estão em conformidade com os requisitos previamente definidos pelo requerente quanto à integridade, precisão, fiabilidade e consistência dos dados (e.g. validação de dados);

O requerente deve basear a sua abordagem à validação de tais sistemas na avaliação de risco, levando em consideração as finalidades de utilização previstas para os sistemas e os seus potenciais impactos na protecção dos sujeitos do ensaio e na fiabilidade dos resultados do ensaio.

(2) Ter os SOPs para a utilização desses sistemas;

Os SOPs devem abranger a configuração, instalação e utilização do sistema. Os SOPs devem especificar a validação e os testes de funcionalidade do sistema, a recolha e o tratamento de dados, a manutenção do sistema, as medidas de segurança do sistema, o controlo de mudanças, a cópia de segurança (*backup*) e a recuperação de dados, o planeamento de contingências e a desactivação. As responsabilidades do requerente, investigador e outros utilizadores dos sistemas electrónicos de gestão de dados devem ser claramente definidas, e a respectiva formação deve ser fornecida aos utilizadores.

(3) Garantir que o sistema electrónico de gestão de dados seja capaz de registar todas as alterações de dados e de não eliminar os dados originais (e.g. manter a trajectória de auditoria, de dados e de edições);

(4) Garantir a segurança do sistema electrónico de gestão de dados e prevenir o acesso não autorizado aos dados;

(5) Conservar a lista dos indivíduos autorizados a realizar alterações nos dados (*vide* n.ºs 4.1.5. e 4.9.3.);

(6) Arquivar uma cópia de segurança (*backup*) adequada dos dados;

(7) Garantir a ocultação, se houver (e.g. manter a ocultação durante a entrada e o tratamento de dados);

(8) Garantir a integridade dos dados, incluindo quaisquer dados que descrevam o contexto, o conteúdo e a estrutura. Quando ocorrerem alterações no sistema electrónico, como actualizações de *software* ou transferência dos dados, é especialmente importante assegurar a integridade dos dados electrónicos.

5.5.4. Se os dados forem convertidos durante o tratamento de dados, deve garantir que os dados originais de observação possam ser comparados com os dados convertidos.

5.5.5. O requerente deve utilizar o código de identificação inequívoco dos sujeitos do ensaio para identificar todos os dados do ensaio clínico de cada sujeito do ensaio (*vide* n.º 1.58.).

5.5.6. O requerente, ou outros proprietários dos dados, deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente relacionados com o ensaio (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico).

5.5.7. O requerente deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis nos países onde o medicamento foi aprovado, e/ou nos países onde o requerente pretenda solicitar aprovação.

5.5.8. 若申辦者終止試驗用藥物的臨床研究（如對某個或所有適應症、給藥途徑或劑型），申辦者應保存所有其指定的與試驗相關的必備文件至試驗正式終止後至少2年或按照相關法規要求保存。

5.5.9. 若申辦者終止試驗用藥物的臨床研究，申辦者應通知所有相關的研究者/臨床試驗機構和所有監管實體。

5.5.10. 任何試驗數據所有權的轉移，應按適用的法規要求通知相關監管實體。

5.5.11. 申辦者指定的必備文件應保存至最後一個ICH成員上市核准後至少2年，且沒有任何成員有待決或正考慮上市的申請；或試驗用藥物的臨床研發正式終止後至少2年。但如相關法規要求或與申辦者認為必要時，應保存更長的時間。

5.5.12. 申辦者應書面通知研究者/臨床試驗機構紀錄保存的要求；當試驗相關紀錄無需繼續保存時，申辦者應書面通知研究者/臨床試驗機構。

5.6. 研究者的甄選

5.6.1. 申辦者負責選擇研究者/臨床試驗機構。研究者應有適當的培訓和經驗，且有足夠的資源（參閱4.1.及4.2.），以正確地實施其負責的試驗。如多中心臨床試驗組成協調委員會和/或選擇協調研究者，其組成和/或選擇由申辦者負責。

5.6.2. 申辦者與研究者/臨床試驗機構簽署實施試驗的協議前，應向其提供試驗方案和最新的研究者手冊，並應提供足夠的時間讓研究者/臨床試驗機構審議試驗方案和相關資料。

5.6.3. 申辦者應取得研究者/臨床試驗機構對下列事項的同意：

(1) 按照GCP、相關法規要求（參閱4.1.3.）、以及經申辦者同意及機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見的試驗方案實施試驗（參閱4.5.1.）；

(2) 遵守數據紀錄和報告的程序；

5.5.8. Se o requerente cessar o ensaio clínico do medicamento experimental (e.g. para algumas ou todas as indicações terapêuticas, vias de administração ou formas farmacêuticas), o requerente deve conservar todos os documentos necessários específicos do requerente por, pelo menos, 2 anos após a cessação formal ou em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.5.9. Se o requerente cessar o ensaio clínico do medicamento experimental, o requerente deve notificar todos os investigadores/as instituições do ensaio clínico e todas as entidades de supervisão.

5.5.10. Qualquer transferência dos direitos de propriedade dos dados deve ser notificada às entidades de supervisão, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.5.11. Os documentos necessários do requerente devem ser conservados pelo menos 2 anos, contados a partir da última aprovação de um pedido de comercialização numa região do ICH, até que não haja pedido de comercialização pendentes ou em consideração em nenhuma região do ICH, ou até 2 anos após a cessação formal do desenvolvimento clínico dos medicamentos experimentais. No entanto, esses documentos devem ser conservados por um prazo mais longo, se necessário, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis ou conforme o requerente considere necessário.

5.5.12. O requerente deve notificar, por escrito, os investigadores/as instituições do ensaio clínico sobre os requisitos de manutenção dos registos e deve notificar, por escrito, os investigadores/as instituições do ensaio clínico quando os registos relacionados com o ensaio já não forem necessários.

5.6. Selecção de investigadores

5.6.1. O requerente é responsável por seleccionar os investigadores/as instituições do ensaio clínico. Os investigadores devem ter formação e experiência adequadas, e deve possuir recursos suficientes (*vide* n.ºs 4.1. e 4.2.) para realizar correctamente os ensaios pelos quais são responsáveis. Se a composição da comissão de coordenação e/ou a selecção de investigadores coordenadores for utilizada em ensaios clínicos multicêntricos, a sua composição e/ou selecção será a responsabilidade do requerente.

5.6.2. Antes da assinatura do acordo com os investigadores/as instituições de ensaio clínico para realizar um ensaio, o requerente deve fornecer aos investigadores/as instituições o protocolo do ensaio e o Manual do Investigador mais actualizado, e disponibilizar tempo suficiente para deliberar o protocolo do ensaio e os materiais relevantes.

5.6.3. O requerente deve obter o consentimento dos investigadores/das instituições do ensaio clínico sobre os seguintes assuntos:

(1) Realizar o ensaio em conformidade com as GCP, os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis (*vide* n.º 4.1.3.) e o protocolo acordado pelo requerente e com a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC (*vide* n.º 4.5.1.);

(2) Respeitar os procedimentos para o registo e o relatório de dados;

(3) 接受監查、稽核和稽查 (參閱4.1.4.) ; 及

(4) 保留與試驗相關的必備文件直至申辦者通知研究者/臨床試驗機構不再需要保存這些紀錄 (參閱4.9.4.及5.5.12.)。

申辦者與研究者/臨床試驗機構應在試驗方案或其他替代文件簽署, 確認達成協議。

5.7. 職責分配

試驗實施前, 申辦者應確定、建立及分配與試驗相關的職責和職能。

5.8. 受試者和研究者的補償

5.8.1. 若相關法規要求, 申辦者應提供保險或應就試驗產生的索償向研究者/臨床試驗機構提供法律上及財政上的補償, 但由於研究者/臨床試驗機構的醫療失誤或疏忽所致的索償除外。

5.8.2. 申辦者的政策和程序應按照相關法規要求承擔受試者與臨床試驗相關的損害的診療費用。

5.8.3. 當受試者獲得補償時, 補償的方式及方法應符合相關法規要求。

5.9. 財務

申辦者和研究者/臨床試驗機構之間有關試驗的財務事宜應於協議中訂明。

5.10. 向監管實體作出通報或申請

臨床試驗開始前, 申辦者 (或申辦者及研究者, 如相關法規要求) 應向監管實體提交試驗所需的申請, 以按相關法規要求審查、接納和/或許可開展臨床試驗。任何通報/申請應註明日期, 且有足夠資料以識別試驗方案。

5.11. 機構審查委員會/獨立倫理委員會的審查確認

5.11.1. 申辦者應從研究者/臨床試驗機構獲取以下資料:

(1) 研究者/臨床試驗機構的機構審查委員會/獨立倫理委員會的名稱和地址;

(2) 機構審查委員會/獨立倫理委員會的組成和運作符合GCP及相關法規要求的聲明;

(3) Aceitar a monitorização, auditoria e inspeção (*vide* n.º 4.1.4.); e

(4) Conservar os documentos necessários relacionados com o ensaio até que o requerente notifique o investigador/instituição do ensaio clínico que esses registos não são mais necessários (*vide* n.ºs 4.9.4. e 5.5.12.).

O requerente e o investigador/instituição do ensaio clínico devem assinar o protocolo, ou um documento alternativo, para confirmar tal acordo.

5.7. Distribuição de responsabilidades

Antes de iniciar o ensaio, o requerente deve definir, estabelecer e distribuir as responsabilidades e as funções relacionadas com o ensaio.

5.8. Indemnização aos sujeitos do ensaio e aos investigadores

5.8.1. Se for exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, o requerente deve fornecer seguro ou indemnizações legais e financeiras ao investigador/à instituição do ensaio clínico pelas reclamações decorrentes do ensaio, excepto as decorrentes por causa do erro médico ou da negligência do investigador/da instituição do ensaio clínico.

5.8.2. As políticas e os procedimentos do requerente devem assumir os custos do tratamento dos sujeitos do ensaio no caso de danos relacionados com o ensaio clínico em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.8.3. Quando os sujeitos do ensaio receberem indemnização, os meios e métodos da indemnização devem cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.9. Finanças

Os assuntos financeiros do ensaio devem ser definidos no acordo entre os requerentes e os investigadores/as instituições do ensaio clínico.

5.10. Notificação ou pedido para as entidades de supervisão

Antes de iniciar os ensaios clínicos, o requerente (ou o requerente e o investigador, se requerido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis) deve apresentar os pedidos necessários para os ensaios às devidas entidades de supervisão para revisão, aceitação e/ou permissão de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis para iniciar os ensaios clínicos. Qualquer notificação/pedido deve ser datado e conter informações suficientes para identificar o protocolo.

5.11. Confirmação da revisão pelo IRB/IEC

5.11.1. O requerente deve obter as seguintes informações junto do investigador/da instituição do ensaio clínico:

(1) O nome e endereço do IRB/IEC do investigador/da instituição do ensaio clínico;

(2) Uma declaração de que a composição e o funcionamento do IRB/IEC estão em conformidade com as GCP e com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;

(3) 機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見的紀錄。如申辦者要求，最新版本的試驗方案、知情同意書和提供予受試者的其他書面資料、受試者招募程序、受試者付款和補償資訊的文件、以及機構審查委員會/獨立倫理委員會可能要求的其他文件。

5.11.2. 如機構審查委員會/獨立倫理委員會以修正試驗作為批准/贊同意見的前提條件，如試驗方案、知情同意書和提供予受試者的其他書面資料和程序的修正，申辦者應從研究者/臨床試驗機構獲取修正副本和機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見的日期。

5.11.3. 申辦者應從研究者/臨床試驗機構獲取機構審查委員會/獨立倫理委員會重新批准/重新審查且載有贊同意見及日期的文件，以及載有撤回或暫停經已批准/贊同意見及日期的文件。

5.12. 試驗用藥物的資訊

5.12.1. 在籌劃試驗時，申辦者應有足夠的非臨床和/或臨床試驗安全性和有效性數據支持試驗人群的給藥途徑、劑量和持續用藥時間。

5.12.2. 當獲得重要的新資訊時，申辦者應及時更新研究者手冊（參閱7.研究者手冊）。

5.13. 試驗用藥物的製造、包裝、標籤和編碼

5.13.1. 申辦者應確保試驗用藥物（包括活性對照品及安慰劑）具有適合產品開發階段的特性，按照藥物生產質量管理規範（GMP）相適應的規定製造，編碼和標籤在盲法試驗中能夠保持盲態。此外，標籤應符合相關法規要求。

5.13.2. 申辦者應明確規定試驗用藥物的貯存溫度、貯存條件（如避光）、貯存時限、配製藥物的溶液和程序，以及如有的藥物輸注的裝置要求。申辦者應將上述要求告知試驗的所有相關人員（如監查員、研究者、藥劑師和藥物保管人員）。

5.13.3. 試驗用藥物的包裝應能確保藥物在運輸和貯存期間不被污染及變質。

5.13.4. 在盲法試驗中，試驗用藥物的編碼系統應能在緊急醫療情況時迅速識別所使用的藥物，但不允許不可偵測的破盲。

(3) Documentação da aprovação/parecer favorável do IRB/IEC. Se solicitado pelo requerente, uma cópia actualizada do protocolo, termo de consentimento informado e quaisquer outras informações por escrito a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, procedimentos de recrutamento dos sujeitos, e documentos relacionados com pagamentos e indemnização feitas aos sujeitos, e quaisquer outros documentos que o IRB/IEC possa ter requisitado.

5.11.2. Se o IRB/IEC condicionar a sua aprovação/parecer favorável às modificações em qualquer aspecto do ensaio, como modificações no protocolo, no termo de consentimento informado e em quaisquer outras informações por escrito a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, e outros procedimentos, o requerente deve obter junto do investigador/da instituição do ensaio clínico uma cópia das modificações feitas e a data da aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.

5.11.3. O requerente deve obter junto do investigador/da instituição do ensaio clínico a documentação de nova aprovação/reavaliação do IRB/IEC com o parecer favorável e a data, bem como a documentação com a retirada ou suspensão da aprovação/parecer favorável e a data.

5.12. Informações sobre os medicamentos experimentais

5.12.1. No planeamento do ensaio, o requerente deve dispor de suficientes dados sobre a segurança e a eficácia de ensaios não clínicos e/ou clínicos para suportar a via de administração, as dosagens e a duração de administração contínua adoptadas na população do ensaio.

5.12.2. Quando forem obtidas novas informações significativas, o requerente deve actualizar atempadamente o Manual do Investigador (*vide* n.º 7. do Manual do investigador).

5.13. Fabrico, embalagem, rotulagem e codificação de medicamentos experimentais

5.13.1. O requerente deve garantir que os medicamentos experimentais (incluindo os comparadores activos e placebo) têm características adequadas à fase de desenvolvimento dos produtos, são fabricados de acordo com as disposições adequadas às GMP e são codificados e rotulados de uma forma que mantenha o estado oculto no ensaio de ocultação. Além disso, a rotulagem deve cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.13.2. O requerente deve especificar claramente, para os medicamentos experimentais, os requisitos sobre a temperatura de armazenamento, as condições de armazenamento (*e.g.* a protecção contra a luz), os tempos de armazenamento, o fluido e o procedimento de reconstituição dos medicamentos, e os dispositivos para infusão dos medicamentos, se houver. O requerente deve informar todo o pessoal envolvido no ensaio, (*e.g.* monitores, investigadores, farmacêuticos, pessoal de armazenamento de medicamentos) sobre os tais requisitos.

5.13.3. Os medicamentos experimentais devem ser embalados para evitar contaminação e deterioração durante o transporte e o armazenamento.

5.13.4. Nos ensaios de ocultação, o sistema de codificação dos medicamentos experimentais deve incluir um mecanismo que permita identificar rapidamente os medicamentos envolvidos no caso de emergência médica, mas que não permita quebras não detectáveis da ocultação.

5.13.5. 在臨床研發期間，如試驗用藥物或對照藥物的配方有顯著變更，應於新配方用於臨床試驗前進行額外研究（如穩定性、溶出速率、和生物利用度），以評估會否明顯改變藥代動力學特性。

5.14. 試驗用藥物的供給和管理

5.14.1. 申辦者負責向研究者/臨床試驗機構提供試驗用藥物。

5.14.2. 申辦者在取得所有需要的文件前（如機構審查委員會/獨立倫理委員會和監管實體的批准/贊同意見），不得向研究者/臨床試驗機構提供試驗用藥物。

5.14.3. 申辦者應確保書面操作程序包括研究者/臨床試驗機構應遵從的試驗用藥物的處理、貯存和相關文件的說明。程序應說明適當及安全的接收、處理、貯存、配發、從受試者處收回未使用的藥物、以及將未使用的藥物返還申辦者（或如經申辦者授權及符合相關法規要求的處置方式）。

5.14.4. 申辦者應：

- (1) 確保試驗用藥物及時送達研究者；
- (2) 保存試驗用藥物的運輸、接收、配發、收回及銷毀紀錄（參閱8.實施臨床試驗必備文件）；
- (3) 維持試驗用藥物回收及其記錄的管理制度（如缺陷產品的回收、試驗結束後的收回和過期藥物的收回）；
- (4) 維持未使用試驗用藥物的處置方式及相關記錄制度。

5.14.5. 申辦者應：

- (1) 採取措施確保試驗用藥物在試驗期間的穩定性；
- (2) 保留足夠的試驗用藥物以便在必要時再確認其標準，並保存批次樣本的分析及特性的紀錄。如在穩定性允許的範圍內，樣本應保留至試驗數據分析結束或相關法規要求的時限，兩者取其中較長的時限。

5.15. 紀錄的查閱

5.15.1. 申辦者應確保試驗方案或其他書面協議內明確研究者/臨床試驗機構允許試驗相關的監查、稽核、機構審查委員會/

5.13.5. Se houver alterações significativas na formulação dos medicamentos experimentais ou dos medicamentos de comparação durante o desenvolvimento clínico, devem ser realizados estudos adicionais (e.g. estabilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade) antes de aplicar a nova formulação nos ensaios clínicos, para avaliar se as mudanças poderão alterar significativamente o perfil farmacocinético do medicamento.

5.14. Fornecimento e gestão de medicamentos experimentais

5.14.1. O requerente é responsável por fornecer os medicamentos experimentais para os investigadores/as instituições do ensaio clínico.

5.14.2. O requerente não deve fornecer os medicamentos experimentais para o investigador/a instituição do ensaio clínico antes de obter todos os documentos necessários (e.g. a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC e das entidades de supervisão).

5.14.3. O requerente deve garantir que os procedimentos operacionais por escrito incluam as instruções que o investigador/a instituição do ensaio clínico deve seguir para o tratamento e armazenamento dos medicamentos experimentais e os documentos relevantes. Os procedimentos devem instruir sobre a recepção, o tratamento, o armazenamento, a dispensação e a recolha adequados e seguros de medicamentos não utilizados pelos sujeitos do ensaio, e a sua devolução ao requerente (ou a forma de disposição se autorizado pelo requerente e em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis).

5.14.4. O requerente deve:

- (1) Assegurar a entrega atempada de medicamentos experimentais aos investigadores.
- (2) Conservar os registos de transporte, recepção, distribuição, recolha e destruição dos medicamentos experimentais (vide n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico);
- (3) Manter um sistema de gestão para a recolha dos medicamentos experimentais e para os respectivos registos (e.g. a recolha dos produtos defeituosos, a recolha após a conclusão do ensaio e a recolha dos medicamentos expirados);
- (4) Manter um sistema para a disposição dos medicamentos experimentais não utilizados e para os respectivos registos.

5.14.5. O requerente deve:

- (1) Adotar medidas para garantir a estabilidade dos medicamentos experimentais durante o ensaio;
- (2) Manter quantidades suficientes dos medicamentos experimentais para reconfirmar as especificações, caso necessário, e conservar os registos das análises e características das amostras dos lotes. Na medida em que a estabilidade o permita, as amostras devem ser guardadas até o final da análise dos dados do ensaio ou até ao prazo dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, consoante o que representar o prazo mais longo.

5.15. Acesso aos registos

5.15.1. O requerente deve garantir que seja especificado no protocolo do ensaio ou em outro acordo por escrito que os in-

獨立倫理委員會的審查及監管實體的稽查能夠直接查閱源數據/源文件。

5.15.2. 申辦者應確認每位受試者均以書面形式同意，在進行與臨床試驗有關的監查、稽核、機構審查委員會/獨立倫理委員會的審查及監管實體的稽查時可直接查閱其原始醫療紀錄。

5.16. 安全性資料

5.16.1. 申辦者負責對試驗用藥物的安全性進行持續評估。

5.16.2. 申辦者應將臨床試驗中發現的可能影響受試者安全、影響試驗實施、改變機構審查委員會/獨立倫理委員會對繼續試驗的批准/贊同意見的問題，及時通知研究者/臨床試驗機構和監管實體。

5.17. 藥物不良反應報告

5.17.1. 申辦者應快速向所有相關研究者/臨床試驗機構、機構審查委員會/獨立倫理委員會(倘要求時)和監管實體通報所有嚴重和非預期的藥物不良反應。

5.17.2. 快速通報應符合相關法規要求和ICH臨床安全性數據管理指導原則：快速報告的定義和標準。

5.17.3. 申辦者應按照相關法規要求向監管實體提交所有安全性更新和定期報告。

5.18. 監查

5.18.1. 目的

監查試驗的目的是為了確認：

- (1) 受試者的權利和福祉得到保護；
- (2) 所報告的試驗數據準確和完整，並能從源文件得以查證；
- (3) 試驗的實施符合現行批准的試驗方案/其修訂方案、GCP和相關法規要求。

5.18.2. 監查員的選擇和資格

- (1) 監查員應由申辦者指派；
- (2) 監查員應受過相應的培訓，具備適當監查試驗所需的科學和/或臨床知識。監查員的資格應有相應的紀錄；
- (3) 監查員應熟悉試驗用藥物、試驗方案、知情同意書及

investigadores/as instituições do ensaio clínico permitirão a monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio, concedendo acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte.

5.15.2. O requerente deve verificar que cada sujeito do ensaio consentiu, por escrito, com o acesso directo aos seus registos médicos originais durante a realização de monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio clínico.

5.16. Informações de segurança

5.16.1. O requerente é responsável pela avaliação contínua da segurança dos medicamentos experimentais.

5.16.2. O requerente deve notificar atempadamente os investigadores/as instituições do ensaio clínico e as entidades de supervisão sobre quaisquer problemas detectados no ensaio clínico que possam afectar a segurança dos sujeitos do ensaio, a realização do ensaio, ou alterar a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC para a continuação do ensaio.

5.17. Relatório de reacção adversa ao medicamento

5.17.1. O requerente deve notificar rapidamente todos os investigadores/as instituições do ensaio clínico envolvidos, o IRB/IEC (se exigido) e as entidades de supervisão de todas as reacções adversas graves e inesperadas aos medicamentos.

5.17.2. As notificações expeditas devem cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis e com o Princípio de Orientação do ICH para Gestão de Dados de Segurança Clínica: Definições e Padrões para Relatórios Expeditos.

5.17.3. O requerente deve apresentar às entidades de supervisão todas as actualizações de segurança e relatórios periódicos, de acordo com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18. Monitorização

5.18.1. Finalidade

A finalidade da monitorização do ensaio é verificar que:

- (1) Os direitos e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos;
- (2) Os dados relatados do ensaio são precisos e completos, podendo ser verificados a partir dos documentos-fonte;
- (3) A realização do ensaio está em conformidade com o protocolo do ensaio e as suas alterações aprovadas e vigentes, com as GCP e com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18.2. Selecção e qualificação de monitores

- (1) Os monitores devem ser nomeados pelo requerente;
- (2) Os monitores devem ter formação correspondente e possuir conhecimentos científicos e/ou clínicos necessários para monitorizar adequadamente o ensaio. As qualificações dos monitores devem ser registadas;
- (3) Os monitores devem estar familiarizados com os medicamentos experimentais, o protocolo do ensaio, o termo de con-

其他提供給受試者的書面資料、申辦者的各項標準操作規程、GCP和相關法規要求。

5.18.3. 監查的範圍和性質

申辦者應確保試驗的實施得到適當的監查。申辦者應決定適當的監查範圍和性質。監查範圍和性質的決定應基於試驗的目標、目的、設計、複雜性、盲法、樣本大小和試驗終點。通常須在試驗開始前、實施期間和結束後進行現場監查。在特殊情況下，申辦者得決定採用中心化監查，結合研究者培訓和會議等程序以及延伸性的書面規範，以確保試驗的實施遵從GCP。統計學抽樣可作為選擇數據進行驗證的方法之一。

申辦者應建立系統的、有優先順序的、基於風險評估的方法，對臨床試驗實施監查。本點所描述有關監查範圍及性質可具有靈活性，目的旨在允許採用不同的監查方法以提高監查的有效性及效率。申辦者可選擇現場監查、現場監查與中心化監查相結合或在具充分理由的情況下採用中心化監查。申辦者應記錄其所選擇的監查策略的理論依據（如在監查計劃內）。

現場監查是在實施臨床試驗的地點進行。中心化監查是由具適當資格並經培訓的人員（如數據管理員、生物統計學家）對累積的數據及時進行的遠程評估。

中心化監查程序提供額外的監查功能，是對現場監查的補充，可減少現場監查的範圍和/或頻率，並且能幫助區分可靠數據與潛在的不可靠數據。

對中心化監查所累積的數據進行審查可包括統計分析，可用於：

- (1) 識別遺漏的數據、不一致的數據、異常數據、非預期的變異性缺失及試驗方案偏離；
- (2) 檢視同一試驗機構內和不同試驗機構之間的數據趨勢，如數據的範圍、一致性和變異性；
- (3) 評估同一試驗機構內和不同試驗機構之間數據收集及報告的系統性和顯著的錯誤，或潛在的數據處理或數據完整性問題；
- (4) 分析各試驗機構的特性及性能指標；

sentimento informado e quaisquer outras informações escritas a serem fornecidas aos sujeitos do ensaio, os SOPs do requerente, as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.18.3. Âmbito e natureza da monitorização

O requerente deve garantir que os ensaios sejam adequadamente monitorados. O requerente deve determinar o âmbito e natureza adequados da monitorização. A determinação do âmbito e natureza da monitorização deve basear-se em considerações tais como objectivo, finalidade, concepção, complexidade, ocultação, tamanho da amostra e parâmetros de avaliação final do ensaio. Geralmente, é necessário realizar monitorização *in loco*, antes do início do ensaio, durante a sua realização e após a sua conclusão. Nas circunstâncias excepcionais, o requerente pode determinar que a monitorização centralizada, juntamente com os procedimentos tais como a formação e as reuniões com os investigadores, e orientações amplas por escrito, a fim de garantir a realização apropriada do ensaio em conformidade com as GCP. A amostragem estatística pode ser um método adaptável para seleccionar os dados a serem verificados.

O requerente deve estabelecer uma abordagem sistemática, priorizada e baseada na avaliação de risco, para realizar a monitorização do ensaio clínico. O âmbito e natureza da monitorização descrita neste ponto tem certa flexibilidade, com o objectivo de permitir a adopção de diferentes abordagens para aumentar a eficácia e a eficiência da monitorização. O requerente pode optar por monitorização *in loco*, uma combinação de monitorização *in loco* e centralizada, ou, se justificável, monitorização centralizada. O requerente deve registar a fundamentação da estratégia de monitorização escolhida (*e.g.* no plano de monitorização).

A monitorização *in loco* é realizada nos locais nos quais o ensaio clínico está a ser realizado. A monitorização centralizada é uma avaliação remota dos dados acumulados, realizada atempadamente e apoiada por pessoas devidamente qualificadas e formadas (*e.g.* os gestores de dados e os bioestatísticos).

Os processos de monitorização centralizada oferecem capacidades de monitorização adicionais que complementa a monitorização *in loco*, podem reduzir o âmbito e/ou a frequência da monitorização *in loco* e ajudar a distinguir entre dados confiáveis e dados potencialmente não confiáveis.

A revisão, que pode incluir análises estatísticas, de dados acumulados da monitorização centralizada, pode ser usada para:

- (1) Identificar os dados em falta, os dados inconsistentes, os dados anormais, a ausência inesperada de variabilidade e os desvios do protocolo do ensaio;
- (2) Examinar as tendências dos dados, tais como o intervalo, consistência e variabilidade dos dados nas instituições do ensaio e entre diferentes instituições do ensaio;
- (3) Avaliar os erros sistemáticos e significativos na recolha e relato de dados numa instituição do ensaio ou entre diferentes instituições do ensaio, ou o potencial problema com a manipulação de dados e a integridade de dados;
- (4) Analisar as características e as métricas de desempenho de cada instituição do ensaio;

(5) 選擇現場監查的地點和/或監查程序。

5.18.4. 監查員的職責

監查員應根據申辦者的要求，確保試驗依照下列與試驗和試驗場所相關且必要的措施正確地實施和記錄：

(1) 監查員是申辦者和研究者之間的主要聯繫人；

(2) 確認研究者具備適當的資格和資源（參閱4.1.、4.2.及5.6.），並在整個試驗期間維持其適當性；具備適當的設施（包括實驗室）、設備和人員可安全地和正確地實施試驗，並在整個試驗期間維持其適當性；

(3) 核實試驗用藥物，包括：

(i) 貯存時間及條件可接受，在整個試驗期間供應充足；

(ii) 試驗藥物僅提供予符合資格的受試者，且使用劑量符合試驗方案的規定；

(iii) 向受試者提供正確使用、處理、貯存和歸還試驗用藥物的必要說明；

(iv) 試驗場所接收、使用和返還試驗用藥物有適當的管控和紀錄；

(v) 試驗場所對未使用的試驗用藥物的處置符合相關法規和申辦者的要求。

(4) 核實研究者遵從經審查批准的試驗方案和倘有的修訂方案；

(5) 確保所有受試者在參加試驗前已簽署知情同意書；

(6) 確保研究者收到最新版的研究者手冊、所有試驗相關文件和試驗必須用品，以適當地實施試驗並符合相關法規要求；

(7) 確保研究者和試驗相關人員已被充分告知臨床試驗的相關事項；

(8) 核實研究者和試驗人員按照試驗方案及申辦者與研究者/臨床試驗機構之間簽署的其他書面協議的規定履行指定的職責，以及沒有將這些職責委派給未經授權的人員；

(5) Seleccionar os lugares e/ou processos da monitorização *in loco*.

5.18.4. Responsabilidades do monitor

Os monitores devem, seguindo os requisitos do requerente, garantir que o ensaio seja adequadamente realizado e registado conforme as seguintes medidas relevantes e necessárias para o ensaio e o local do ensaio:

(1) Os monitores são principais pessoas de contacto entre o requerente e os investigadores;

(2) Verificar se os investigadores possuem as qualificações e recursos adequados (*vide* n.ºs 4.1., 4.2. e 5.6.) e mantêm a sua adequação durante todo o período do ensaio; que as instalações, incluindo os laboratórios, equipamentos e pessoal são adequados para a realização do ensaio de forma segura e adequada e mantêm a sua adequação durante todo o período do ensaio;

(3) Verificar os medicamentos experimentais, incluindo:

(i) O tempo e as condições de armazenamento são aceitáveis e o fornecimento é suficiente durante todo o ensaio;

(ii) Os medicamentos experimentais são fornecidos apenas aos sujeitos do ensaio elegíveis e nas doses especificadas no protocolo do ensaio;

(iii) Os sujeitos do ensaio recebem instruções necessárias para o uso, tratamento, armazenamento e devolução adequados dos medicamentos experimentais;

(iv) A recepção, uso e devolução dos medicamentos experimentais nos locais do ensaio são controlados e registados adequadamente;

(v) A disposição dos medicamentos experimentais não utilizados nos locais do ensaio está em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis e com os do requerente.

(4) Verificar se os investigadores cumprem o protocolo do ensaio apreciado e aprovado e as suas alterações no protocolo, se houver;

(5) Assegurar que todos os sujeitos do ensaio assinaram o termo de consentimento informado antes da participação no ensaio;

(6) Assegurar que os investigadores recebem o Manual do Investigador actualizado, todos os documentos relacionados com o ensaio e os materiais do ensaio necessários para realizar adequadamente o ensaio e cumprir os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;

(7) Assegurar que os investigadores e o pessoal relevante do ensaio estão adequadamente informados sobre os assuntos relacionados com o ensaio clínico;

(8) Verificar se os investigadores e o pessoal do ensaio desempenham as funções especificadas em conformidade com o protocolo do ensaio e outros acordos por escrito assinados entre o requerente e os investigadores/as instituições do ensaio clínico, e essas funções não foram delegadas para indivíduos não autorizados;

- (9) 確保研究者僅納入合資格的受試者；
- (10) 報告受試者的入組率；
- (11) 確保源文件及其他試驗紀錄準確、完整、實時更新和妥善保存；
- (12) 核實研究者提供所有必要的報告、通報資料、申請書及送審資料，且提供的文件都是準確、完整、按時和清晰易讀，並註明日期和識別試驗的資料；
- (13) 核對病例報告表錄入的準確性和完整性，並與源文件和其他試驗相關的紀錄比對。監查員應特別注意核對：
- (i) 試驗方案規定的數據已準確地記錄在病例報告表中，並與源文件一致；
- (ii) 受試者的劑量改變和/或治療的變更已獲適當記錄；
- (iii) 不良事件、合併用藥和併發症按照試驗方案在病例報告表記錄；
- (iv) 受試者失訪、檢驗和檢查的遺漏在病例報告表清楚地記錄；
- (v) 入選受試者的退出已在病例報告表紀錄並說明原因。
- (14) 通知研究者病例報告表的填寫錯誤、遺漏或者字跡不清楚的情況。監查員應確保所作的更正、添加或刪除是由研究者或被授權的試驗相關人員操作，並且由修改人簽名、註明日期，必要時說明修改理由。授權應有相關的紀錄；
- (15) 確認不良事件均已按照GCP、試驗方案、機構審查委員會/獨立倫理委員會、申辦者和相關法規的要求，在規定的期限內進行通報；
- (16) 確認研究者保存試驗的必備文件（參閱8.實施臨床試驗必備文件）；
- (17) 與研究者溝通有關試驗方案、標準操作規程、GCP和相關法規要求的偏離情況，並採取適當措施防止偏離情況再次發生。

5.18.5. 監查程序

監查員應遵從申辦者建立的書面標準操作規程，以及為監測特定試驗所建立的特定程序。

- (9) Verificar se os investigadores apenas recrutam sujeitos de ensaio elegíveis;
- (10) Relatar a taxa de recrutamento de sujeitos do ensaio;
- (11) Assegurar que os documentos-fonte e outros registos do ensaio são precisos, completos, actualizados em tempo real e devidamente mantidos;
- (12) Verificar se os investigadores fornecem todos os relatórios, notificações, pedidos e submissões necessárias, e se esses documentos fornecidos são precisos, completos, oportunos e legíveis, com datas e informações para identificar o ensaio;
- (13) Verificar a precisão e integralidade de entrada no CRF e compará-la com os documentos-fonte e outros registos relacionados com o ensaio. O monitor deve verificar especificamente se:
- (i) Os dados requeridos pelo protocolo do ensaio são relatados com precisão nos CRFs e são consistentes com os documentos-fonte;
- (ii) As modificações nas doses e/ou terapias estão bem documentadas para cada sujeito do ensaio;
- (iii) Os eventos adversos, as medicações concomitantes e as complicações estão relatadas em conformidade com o protocolo do ensaio nos CRFs;
- (iv) As faltas de visitas dos sujeitos do ensaio, os testes e os exames que não são realizados estão claramente relatados nos CRFs;
- (v) As retiradas de sujeitos do ensaio seleccionados são registadas e explicadas nos CRFs.
- (14) Informar os investigadores de qualquer erro, omissão ou ilegibilidade nos dados preenchidos no CRF. Os monitores devem garantir que as devidas correcções, adições ou exclusões são feitos pelos investigadores ou pelo pessoal relevante do ensaio autorizado e que são registadas com a assinatura do modificador, a data de modificação junto com a justificação de modificação, se necessário. Essa autorização deve ser registada;
- (15) Confirmar que os eventos adversos são devidamente notificados dentro dos prazos previstos, de acordo com os requisitos das GCP, do protocolo do ensaio, do IRB/IEC, do requerente e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis;
- (16) Confirmar que os investigadores conservam os documentos necessários (*vide* n.º 8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico);
- (17) Comunicar com os investigadores sobre os desvios do protocolo, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, e tomar medidas adequadas para prevenir a recorrência dos desvios detectados.

5.18.5. Procedimentos de monitorização

Os monitores devem seguir os SOPs por escrito estabelecidos pelo requerente, assim como os procedimentos específicos estabelecidos para a monitorização de um ensaio específico.

5.18.6. 監查報告

(1) 監查員在每次進行試驗現場訪視或與試驗相關的溝通後，應向申辦者遞交書面報告；

(2) 報告應包括監查日期、地點、監查員姓名，以及監查員所接觸的研究者和其他人員的姓名；

(3) 報告應包括監查員檢查內容的摘要、重要發現/事實的陳述、偏離和缺失、監查結論、已採取或擬採取的措施、以及/或為確保試驗遵從試驗方案實施的建議；

(4) 申辦者對監查報告的審核和跟進情況，應由申辦者指定的代表人作出記錄。

現場監查和/或中心化監查報告應及時提供予申辦者（包括適當的管理人員以及負責試驗和現場監督的工作人員），以供審核和跟進。監查結果應提供足夠的細節，以確認監查計劃的遵從性。應定期報告中心化監查活動，有關報告可獨立於現場監查報告。

5.18.7. 監查計劃

申辦者應針對特定受試者保護及資料完整性的風險考量制定監查計劃。監查計劃應描述監查策略、所有相關方的監查職責、使用的各種監查方法及其理由。監查計劃應強調對關鍵數據和過程的監查，並應特別關注非常規臨床實踐及其需要的額外培訓。監查計劃應參考適用的政策和程序。

5.19. 稽核

作為實施質量保證的一部分，申辦者進行稽核時應考慮下列事項：

5.19.1. 目的

申辦者的稽核是獨立於常規監查和質量控制功能之外的，其目的旨在評估試驗的實施，確保遵從試驗方案、標準操作規程、GCP和相關法規要求。

5.19.2. 稽核員的選擇和資格

(1) 申辦者應指派獨立於臨床試驗/體系的人員實施稽核；

5.18.6. Relatório de monitorização

(1) Os monitores devem apresentar um relatório por escrito para o requerente após cada visita *in loco* ou comunicação relacionada ao ensaio;

(2) O relatório deve incluir a data e o local da monitorização, o nome do monitor e do investigador e outros indivíduos contactados pelo monitor;

(3) O relatório deve incluir um resumo do que o monitor revisou e as declarações do monitor relativas às descobertas/factos significativos, bem como os desvios e deficiências, as conclusões da monitorização e as medidas tomadas ou a serem tomadas e/ou acções recomendadas para garantir que o ensaio está em conformidade com o protocolo do ensaio;

(4) A revisão e o acompanhamento do relatório de monitorização por parte do requerente devem ser registados pelo representante designado do requerente.

Os relatórios de monitorização *in loco* e/ou de centralizada devem ser fornecidos atempadamente ao requerente (incluindo a gerência adequada e o pessoal responsável pela supervisão do ensaio e do local) para a revisão e o acompanhamento. Os resultados das actividades de monitorização devem incluir detalhes suficientes para verificar o cumprimento do plano de monitorização. As actividades de monitorização centralizada devem ser relatadas regularmente e os respectivos relatórios podem ser independentes dos relatórios de monitorização *in loco*.

5.18.7. Plano de monitorização

O requerente deve elaborar um plano de monitorização baseado em considerações da protecção dos sujeitos do ensaio específicos e dos riscos para a integridade dos dados. O plano de monitorização deve descrever as estratégias de monitorização, as responsabilidades de monitorização para todas as partes envolvidas, os vários métodos de monitorização a serem usados e a fundamentação do seu uso. O plano também deve salientar a monitorização dos dados e processos críticos, e atenção especial deve ser dada às práticas clínicas não rotineiras e à sua necessidade de formação adicional. O plano de monitorização deve fazer referência às políticas e aos procedimentos aplicáveis.

5.19. Auditoria

Como parte da implementação da garantia da qualidade, os requerentes devem ter em consideração os seguintes assuntos aquando da realização de auditorias:

5.19.1. Finalidade

A auditoria do requerente é independente e separada das funções de monitorização de rotina e do controlo de qualidade, e a sua finalidade é avaliar a realização do ensaio e o cumprimento do protocolo do ensaio, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

5.19.2. Selecção e qualificação dos auditores

(1) O requerente deve nomear indivíduos independentes dos ensaios clínicos/sistemas para realizar as auditorias;

(2) 申辦者應確保稽核員經過相應的培訓和具有稽核經驗，能夠有效履行稽核職責。稽核者的資格應有相應的紀錄。

5.19.3. 稽核程序

(1) 申辦者應確保臨床試驗/體系的稽核是按照申辦者的書面程序執行，包括稽核的項目、稽核方法、稽核次數和稽核報告的格式內容；

(2) 申辦者應依據向監管實體提交的資料的重要性、試驗中受試者的例數、試驗的類型和複雜程度、影響受試者的風險水平和其他已知的相關問題，制定稽核計劃和程序；

(3) 稽核員在稽核過程中觀察和發現的問題應有書面紀錄；

(4) 為保持稽核職能的獨立性和價值，監管實體不應常規要求提交稽核報告，但當有證據顯示存在嚴重不遵從GCP的情況或在法律訴訟程序中，監管實體得視具體情況要求檢視稽核報告；

(5) 如相關法規要求時，申辦者應提供稽核證明。

5.20. 不遵從性

5.20.1. 研究者/臨床試驗機構、申辦者的人員不遵從試驗方案、標準操作規程、GCP和相關法規要求時，申辦者應立即採取措施以保證臨床試驗的遵從性。

若發現不遵從性將顯著影響或可能顯著影響受試者保護或試驗數據可靠性時，申辦者應進行根本原因分析，並採取適當的糾正和預防措施。

5.20.2. 若監查和/或稽核發現研究者/臨床試驗機構存在嚴重或持續不遵從的情況，申辦者應終止該研究者/臨床試驗機構繼續參與試驗，研究者/臨床試驗機構因不遵從問題被終止參與試驗時，申辦者應及時通知監管實體。

5.21. 提早終止或暫停試驗

申辦者提前終止或暫停試驗，應及時通知研究者/臨床試驗機構和監管實體，並說明理由。當相關法規要求時，申辦者或研

(2) O requerente deve garantir que os auditores são qualificados por meio de formação adequada e experiência em matéria de auditoria, podendo desempenhar eficazmente as funções de auditoria. As qualificações dos auditores devem ser registadas.

5.19.3. Procedimentos de auditoria

(1) O requerente deve garantir que a auditoria de ensaios clínicos/sistemas é realizada em conformidade com os procedimentos por escrito do requerente, incluindo os itens de auditoria, os métodos de auditoria, a frequência de auditoria e a forma e conteúdo dos relatórios de auditoria;

(2) O requerente deve elaborar o plano e os procedimentos de auditoria com base na importância das informações apresentadas às entidades de supervisão, no número de sujeitos no ensaio, no tipo e complexidade do ensaio, no nível de riscos que afecta os sujeitos do ensaio e em quaisquer outros problemas identificados;

(3) As observações e problemas encontrados no processo de auditoria pelos auditores devem ser registados por escrito;

(4) A fim de manter a independência e o valor da função de auditoria, as entidades de supervisão não devem solicitar regularmente a apresentação dos relatórios de auditoria. No entanto, se houver provas de incumprimento grave das GCP ou durante os processos judiciais, as entidades de supervisão podem solicitar acesso ao relatório de auditoria, consoante as circunstâncias concretas;

(5) Quando solicitado pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, os requerentes devem fornecer um certificado de auditoria.

5.20. Incumprimento

5.20.1. Em caso de incumprimento do protocolo do ensaio, dos SOPs, das GCP e dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis pelos investigadores/instituições do ensaio clínico ou pelo pessoal do requerente, o requerente deve tomar imediatamente medidas para garantir o cumprimento do ensaio clínico.

Se for encontrado um incumprimento que afecte significativamente ou tenha o potencial de afectar significativamente a protecção dos sujeitos do ensaio ou a fiabilidade dos dados do ensaio, o requerente deve efectuar uma análise de causa raiz e tomar medidas correctivas e preventivas adequadas.

5.20.2. Se a monitorização e/ou auditoria identificar um incumprimento grave ou persistente por parte de investigadores/instituições do ensaio clínico, o requerente deve cessar a participação no ensaio dos respectivos investigadores/instituições do ensaio clínico. Quando a participação dos investigadores/instituições do ensaio clínico for cessada devido a um incumprimento, o requerente deve notificar prontamente as entidades de supervisão.

5.21. Cessação antecipada ou suspensão do ensaio

Se o ensaio for antecipadamente cessado ou suspenso, o requerente deve informar prontamente os investigadores/as instituições do ensaio clínico e as entidades de supervisão, justificando os motivos. Quando exigido pelos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis, o requerente ou os

究者/臨床試驗機構應及時通知機構審查委員會/獨立倫理委員會，並說明提前終止或暫停試驗的理由。

5.22. 臨床試驗/研究報告

當試驗完成或提前終止，申辦者應確保按照相關法規要求向監管實體提交臨床試驗報告。申辦者亦應確保用作上市申請的臨床試驗報告符合ICH臨床試驗報告的結構和內容指導原則。（注意：ICH臨床試驗報告的結構和內容指導原則指出在某些情況下，或可接受簡要研究報告。）

5.23. 多中心試驗

對於多中心試驗，申辦者應確保：

5.23.1. 實施試驗的所有研究者須嚴格遵守經申辦者和監管實體（倘要求）同意的，以及獲機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見的試驗方案。

5.23.2. 病例報告表是設計用以從所有多中心試驗場所獲得所需的數據。對於收集額外數據的研究者，應提供用以獲得額外數據的附加病例報告表。

5.23.3. 在試驗開始前，應以書面記錄有關協調研究者和其他參與的研究者的職責。

5.23.4. 實施試驗的所有研究者被告知應遵守試驗方案，遵從統一的臨床和實驗室數據評價標準以及填寫病例報告表。

5.23.5. 促進各機構研究者之間的溝通。

6. 臨床試驗方案及其修訂

試驗方案的內容一般包括下列主題。若是個別試驗機構的相關資訊，可在試驗方案內以單獨的頁面提供，或另行於協議內加以描述。下列的部分資料可能包含在試驗方案的其他參考文件中，如研究者手冊。

6.1. 基本資訊

6.1.1. 試驗方案標題、編號和日期。任何修訂應有版本編號及修訂日期。

6.1.2. 申辦者和監查員（如不同於申辦者）的姓名和地址。

6.1.3. 申辦者授權簽署試驗方案及其修訂版本的人員姓名和職稱。

investigadores/as instituições do ensaio clínico devem informar prontamente o IRB/IEC e justificar a cessação antecipada ou a suspensão.

5.22. Relatórios do ensaio/estudo clínico

Quando o ensaio for concluído ou antecipadamente cessado, o requerente deve assegurar que os relatórios do ensaio clínico são apresentados às entidades de supervisão em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis. O requerente também deve assegurar que os relatórios do ensaio clínico utilizados para os pedidos de comercialização estão em conformidade com o Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico. (Nota: O Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico indica que, em determinadas circunstâncias, os relatórios abreviados do estudo podem ser aceitáveis.

5.23. Ensaio multicêntrico

Para os ensaios multicêntricos, o requerente deve garantir que:

5.23.1. Todos os investigadores que realizam o ensaio devem cumprir rigorosamente o protocolo do ensaio acordado pelo requerente e, se necessário, pelas entidades de supervisão, e com a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC.

5.23.2. Os CRFs são concebidos para recolher os dados requeridos em todos os locais do ensaio multicêntrico. Para aqueles investigadores que estão a recolher os dados adicionais, devem ser fornecidos os CRFs complementares para recolher os dados adicionais.

5.23.3. Antes do início do ensaio, as responsabilidades dos investigadores coordenadores e dos outros investigadores participantes devem ser registadas por escrito.

5.23.4. Todos os investigadores que realizam o ensaio são informados de que devem cumprir o protocolo do ensaio, seguir os padrões uniformizados para a avaliação de dados clínicos e laboratoriais e preencher os CRFs.

5.23.5. A comunicação entre os investigadores é facilitada.

6. Protocolo do ensaio clínico e suas alterações

O conteúdo do protocolo do ensaio inclui geralmente os seguintes temas. Se as informações forem relevantes para instituições do ensaio individuais, podem ser fornecidas numa página separada do protocolo do ensaio ou descritas num acordo separado. Algumas das informações listadas abaixo podem ser incluídas noutros documentos de referência do protocolo do ensaio, como o Manual do Investigador.

6.1. Informações gerais

6.1.1. O título, número, e data do protocolo do ensaio. Quaisquer alterações devem ser acompanhadas de um número de versão e uma data de alteração.

6.1.2. O nome e endereço do requerente e do monitor (se diferente do requerente).

6.1.3. O nome e cargo da pessoa autorizada pelo requerente para assinar o protocolo do ensaio e as suas alterações.

6.1.4. 申辦者的醫學專家（或牙醫，如適用）姓名、職稱、地址和電話號碼。

6.1.5. 負責實施試驗的研究者的姓名和職稱，以及試驗場所的地址和電話號碼。

6.1.6. 負責所有試驗場所相關醫學（或牙科）決策的合資格醫生（或牙醫，如適用）的姓名、職稱、地址和電話號碼（如與研究者不是同一人）。

6.1.7. 參與試驗的臨床實驗室、其他醫學和/或技術部門、以及/或其他機構的名稱和地址。

6.2. 背景資料

6.2.1. 試驗用藥物的名稱和描述。

6.2.2. 具有潛在臨床意義的非臨床研究和相關臨床試驗的結果摘要。

6.2.3. 對受試人群尚有的已知和潛在的風險和獲益的摘要。

6.2.4. 試驗用藥物的給藥途徑、劑量、給藥方案及治療時程的描述，並說明理由。

6.2.5. 試驗將按照試驗方案、GCP及相關法規要求實施的陳述。

6.2.6. 試驗目標人群的描述。

6.2.7. 與試驗相關的並提供試驗背景資料的參考文獻和數據。

6.3. 試驗目標和目的

試驗目標和目的之詳細描述。

6.4. 試驗設計

試驗的科學性和試驗資料的可靠性，主要取決於試驗設計，試驗設計的描述應包括：

6.4.1. 試驗期間的主要終點和尚有的次要終點的具體描述。

6.4.2. 實施的試驗類型/設計的描述（如雙盲、安慰劑對照、平行組設計），以及規劃試驗設計、流程和階段的示意圖。

6.4.3. 減少或避免偏倚所採取的措施的描述，包括：

(1) 隨機化；

(2) 盲法。

6.1.4. O nome, cargo, endereço e número de telefone da especialista médica (ou dentista, se aplicável) do requerente;

6.1.5. O nome e cargo do investigador que é responsável pela realização do ensaio, assim como o endereço e número de telefone do local do ensaio.

6.1.6. O nome, cargo, endereço e número de telefone do médico qualificado (ou dentista, se aplicável) que é responsável por todas as decisões médicas (ou odontológicas) relacionadas com o local do ensaio (se diferente do investigador).

6.1.7. O nome e endereço do laboratório clínico, outros departamentos médicos e/ou técnicos, e/ou outras instituições envolvidas no ensaio.

6.2. Informações básicas

6.2.1. O nome e a descrição dos medicamentos experimentais.

6.2.2. O resumo dos resultados de estudos não clínicos com potencial significado clínico e de ensaios clínicos relevantes.

6.2.3. O resumo dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais, se houver, para os sujeitos do ensaio.

6.2.4. A descrição e a justificação da via de administração, da dosagem, do regime de dosagem e do período de tratamento dos medicamentos experimentais;

6.2.5. A declaração de que o ensaio será realizado de acordo com o protocolo do ensaio, as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

6.2.6. A descrição do grupo-alvo do ensaio.

6.2.7. A documentação de referência e os dados que são relevantes para o ensaio e que fornecem as informações básicas para o mesmo.

6.3. Objectivos e finalidade do ensaio

A descrição detalhada dos objectivos e da finalidade do ensaio.

6.4. Concepção do ensaio

A natureza científica do ensaio e a credibilidade dos dados do ensaio dependem substancialmente da concepção do ensaio, a descrição da concepção do ensaio deve incluir:

6.4.1. A descrição concreta dos parâmetros de avaliação final primários e secundários (se houver) do ensaio clínico.

6.4.2. A descrição do tipo/concepção do ensaio a ser realizado (e.g. dupla ocultação, controlado por placebo, concepção de grupo paralelo) e um diagrama esquemático da concepção, procedimentos e fases do ensaio.

6.4.3. A descrição das medidas tomadas para reduzir ou evitar o desvio, incluindo:

(1) Randomização;

(2) Ocultação.

6.4.4. 試驗治療方法、試驗用藥物的劑量、給藥方案的描述；試驗用藥物的劑型、包裝和標籤的描述；

6.4.5. 受試者參與試驗的預期時長，以及所有試驗階段的順序和時程的描述，包括倘有的隨訪。

6.4.6. 對個別受試者、部分試驗或全部試驗的“暫停準則”和“終止準則”的描述。

6.4.7. 試驗用藥物的數量管理程序，包括安慰劑和倘有的對照藥物。

6.4.8. 維持試驗治療隨機化編碼和揭盲的程序。

6.4.9. 明確何種試驗數據應直接記錄在病例報告表中（即沒有事先書面或電子記錄），並被視為源數據。

6.5. 受試者的選擇和退出

6.5.1. 受試者的入選標準。

6.5.2. 受試者的排除標準。

6.5.3. 受試者退出試驗的標準（即終止試驗用藥物治療/試驗治療）和程序，應明確：

- (1) 何時和如何將受試者退出試驗/試驗用藥物治療；
- (2) 收集退出受試者的數據種類和時間點；
- (3) 是否和如何替補受試者；
- (4) 退出試驗/試驗用藥物治療的受試者的後續隨訪。

6.6. 受試者的治療

6.6.1. 受試者在每一試驗用藥物治療/試驗治療組施用的治療，包括所有試驗用藥物的名稱、劑量、給藥方案、給藥途徑/方法和治療時程，以及後續的隨訪期間。

6.6.2. 試驗前和/或試驗期間允許（包括救援藥物）和禁止使用的藥物或治療。

6.6.3. 監查受試者遵從性的程序。

6.7. 有效性評價

6.7.1. 有效性指標的說明。

6.4.4. A descrição dos métodos de tratamento do ensaio e da dosagem e regime de dosagem dos medicamentos experimentais; a descrição da forma farmacêutica, da embalagem e da rotulagem dos medicamentos experimentais;

6.4.5. A duração prevista da participação do ensaio por parte dos sujeitos do ensaio e a descrição da sequência e duração de todas as fases do ensaio, incluindo o acompanhamento, se houver.

6.4.6. A descrição do “critérios para a suspensão” e do “critérios para a cessação” para sujeitos do ensaio individuais, partes do ensaio ou todo o ensaio.

6.4.7. Os procedimentos de contabilidade para os medicamentos experimentais, incluindo o placebo e os medicamentos de comparação, se houver.

6.4.8. A manutenção dos códigos de randomização do tratamento do ensaio e procedimentos de quebra de ocultação.

6.4.9. A especificação de quais dados do ensaio que devem ser registados directamente nos CRFs (ou seja, sem registos prévios escritos ou electrónicos) e ser considerados como dados-fonte.

6.5. Selecção e retirada de sujeitos do ensaio

6.5.1. Os critérios de inclusão de sujeitos do ensaio.

6.5.2. Os critérios de exclusão de sujeitos do ensaio.

6.5.3. Os critérios (ou seja, cessação do tratamento com o medicamento experimental/tratamento do ensaio) e procedimentos para a retirada de sujeitos do ensaio que devem especificar:

- (1) Quando e como retirar sujeitos do ensaio do tratamento do ensaio/tratamento com o medicamento experimental;
- (2) O tipo e momento do tempo dos dados a serem recolhidos para os sujeitos retirados do ensaio;
- (3) Se e como, os sujeitos do ensaio devem ser substituídos;
- (4) O acompanhamento subsequente dos sujeitos do ensaio retirados do tratamento do ensaio/tratamento com o medicamento experimental.

6.6. Tratamento de sujeitos do ensaio

6.6.1. Os tratamentos a serem administrados, incluindo o nome de todos os medicamentos experimentais, dosagem, regime de dosagem, via/método de administração e duração de tratamento, bem como período de acompanhamento subsequente dos sujeitos do ensaio para cada tratamento com o medicamento experimental/grupo de tratamento do ensaio;

6.6.2. Os medicamentos ou tratamentos permitidos (incluindo os medicamentos de resgate) e proibidos antes de e/ou durante o ensaio;

6.6.3. Os procedimentos para monitorizar o cumprimento dos sujeitos do ensaio.

6.7. Avaliação da eficácia

6.7.1. A descrição dos indicadores de eficácia.

- 6.7.2. 評價、記錄、分析有效性指標的方法和時間點。
- 6.8. 安全性評價
- 6.8.1. 安全性指標的說明。
- 6.8.2. 評價、紀錄、分析安全性指標的方法和時間點。
- 6.8.3. 不良事件和併發疾病的記錄和報告程序。
- 6.8.4. 受試者發生不良事件後的隨訪方式與期間。
- 6.9. 統計
- 6.9.1. 統計方法的描述，包括任何規劃的中期分析時間點。
- 6.9.2. 計劃納入的受試者樣本量。對於多中心試驗，應訂明每一試驗場所計劃納入的受試者樣本量。樣本量選擇的判定依據，包括對應（或計算）的試驗檢定力及臨床論證。
- 6.9.3. 採用的統計檢定的顯著性水平。
- 6.9.4. 終止試驗的準則。
- 6.9.5. 用於計算缺失、未採用和虛假數據的程序。
- 6.9.6. 報告偏離原定統計分析計劃的程序（任何與原定統計分析計劃的偏離，應適當地在試驗方案和/或最終報告說明及論證）。
- 6.9.7. 納入統計分析的受試者的選擇（如所有隨機分配的受試者、所有曾服用試驗用藥物的受試者、所有符合入選的受試者和所有可用於臨床試驗結果評價的受試者）。
- 6.10. 源數據/源文件的直接查閱
- 申辦者應確保試驗方案或其他書面協議內明確研究者/臨床試驗機構允許試驗相關的監查、稽核、機構審查委員會/獨立倫理委員會的審查及監管實體的稽查能夠直接查閱源數據/源文件。
- 6.11. 質量控制和質量保證
- 6.12. 倫理
- 描述與試驗相關的倫理考慮。
- 6.13. 數據處理和紀錄保存
- 6.14. 財務和保險
- 若未另行於協議載明時，財務和保險事項。
- 6.7.2. Os métodos e o momento do tempo para avaliação, registo e análise dos indicadores de eficácia.
- 6.8. Avaliação de segurança
- 6.8.1. A descrição dos indicadores de segurança.
- 6.8.2. Os métodos e o momento do tempo para avaliação, registo e análise dos indicadores de segurança.
- 6.8.3. Os procedimentos de registo e notificação dos eventos adversos e complicações.
- 6.8.4. O modo e a duração do acompanhamento de sujeitos do ensaio após a ocorrência dos eventos adversos.
- 6.9. Estatísticas
- 6.9.1. A descrição dos métodos estatísticos, incluindo o momento do tempo de quaisquer análises intercalares planeadas.
- 6.9.2. O tamanho da amostra de sujeitos do ensaio planeados para inclusão. No caso de ensaios multicêntricos, deve ser especificado o tamanho da amostra de sujeitos do ensaio planeados a incluir em cada local do ensaio. O motivo para a escolha do tamanho da amostra, incluindo reflexões sobre (ou cálculos de) o poder do ensaio e justificação clínica.
- 6.9.3. O nível de significância dos testes estatísticos a ser utilizados.
- 6.9.4. Os critérios para a cessação do ensaio.
- 6.9.5. Os procedimentos para contabilizar os dados em falta, dados não utilizados e dados espúrios.
- 6.9.6. Os procedimentos para a comunicação de desvios do plano de análise estatística original (qualquer desvio do plano de análise estatística original deve ser devidamente descrito e justificado no protocolo do ensaio e/ou no relatório final).
- 6.9.7. A selecção dos sujeitos do ensaio a serem incluídos nas análises estatísticas (e.g. todos os sujeitos do ensaio randomizados, todos os sujeitos do ensaio que tomaram os medicamentos experimentais, todos os sujeitos do ensaio elegíveis para inclusão e todos os sujeitos do ensaio avaliáveis para os resultados do ensaio clínico).
- 6.10. Acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte
- O requerente deve garantir que seja especificado no protocolo do ensaio ou em outro acordo por escrito que os investigadores/as instituições do ensaio clínico permitirão a monitorização, auditoria, revisão do IRB/IEC e inspecção pelas entidades de supervisão relacionados com o ensaio, concedendo acesso directo aos dados-fonte/documentos-fonte.
- 6.11. Controlo da qualidade e garantia de qualidade
- 6.12. Ética
- A descrição das considerações éticas relacionadas com ensaio.
- 6.13. Tratamento de dados e conservação de registos
- 6.14. Finanças e seguros
- Finanças e seguro, caso não sejam indicados num acordo separado.

6.15. 發表著作原則

若未另行於協議載明時，臨床試驗的發表原則。

6.16. 補充資料

(註：由於試驗方案與臨床試驗/研究報告密切相關，更多的相關資訊可參閱ICH臨床試驗報告的結構和內容指導原則)

7. 研究者手冊

7.1. 緒論

研究者手冊是人體試驗相關的試驗用藥物的臨床和非臨床資料的彙編，其目的在於向研究者和參與試驗的其他人員提供充分的資訊，使他們更好地理解 and 遵守試驗方案中諸多關鍵的基本要素，如給藥劑量、給藥頻率/間隔時間、給藥方式及安全性監測程序。研究者手冊亦提供資訊以支持臨床試驗期間對受試者的臨床管理。研究者手冊的彙編應以簡單、明瞭、客觀、均衡及非宣傳性為原則，使臨床醫生和潛在的研究者能了解有關內容及對試驗提案的適當性作出客觀的風險與獲益評估。因此，研究者手冊的彙編通常應有具資質的醫學人員參與，但其內容應得到提供數據的相關領域專家予以確認。

本規範列出了研究者手冊至少應包含的資料，並提供編排上的建議。所列資料的類型和範圍會隨著試驗用藥物的不同研發階段而有所不同。若該試驗用藥物已獲上市及其藥理學已廣為醫療人員所知，則可以簡化研究者手冊的內容。如產品的小冊子、說明書或標籤已載有試驗用藥物的最新及全面詳盡資訊，在監管實體許可的情況下，可使用有關資訊替代研究者手冊的適應部分內容。若對已獲上市藥物的新適應症進行研究，則應編制該新適應症的研究者手冊。應每年至少一次重新審視研究者手冊，並按照申辦者的書面程序進行必要的修改。修改的頻次取決於藥物研發的階段和所獲得的相關新資訊。然而，按GCP要求，若獲得的藥物新資訊非常重要，在研究者手冊更新之前，應先告知研究者，必要時與機構審查委員會/獨立倫理委員會和/或監管實體溝通。

6.15. Princípios de publicação

Princípios de publicação de ensaios clínicos, caso não sejam indicados num acordo separado.

6.16. Informações suplementares

(Nota: Uma vez que o protocolo do ensaio e o relatório do ensaio/estudo clínico estão estreitamente relacionados, podem ser encontradas mais informações relevantes no Princípio de Orientação do ICH para Estrutura e Conteúdo dos Relatórios de Ensaio Clínico.)

7. Manual do Investigador

7.1. Introdução

O Manual do Investigador é uma compilação de informações clínicas e não clínicas sobre os medicamentos experimentais que são relevantes para o ensaio em seres humanos. A sua finalidade é fornecer informações suficientes aos investigadores e outros indivíduos envolvidos no ensaio para facilitar a sua compreensão e o seu cumprimento dos vários elementos essenciais contidos no protocolo do ensaio, tais como a dosagem de administração, a frequência/intervalo de administração, o modo de administração e os procedimentos de monitorização da segurança. O Manual do Investigador também fornece informações para apoiar a gestão clínica dos sujeitos do ensaio durante o ensaio clínico. A compilação do Manual do Investigador deve ser simples, concisa, objectiva, equilibrada e não promocional, para que os médicos clínicos e os potenciais investigadores possam compreender o conteúdo e fazer uma avaliação imparcial dos riscos e benefícios sobre a adequação da proposta de ensaio. Por este motivo, o pessoal médico qualificado deve geralmente participar na compilação de um Manual do Investigador, mas o seu conteúdo deve ser confirmado por peritos no domínio relevante que geraram os dados.

A presente norma indica as informações mínimas que devem ser incluídas num Manual do Investigador e fornece sugestões para a sua apresentação. O tipo e o âmbito das informações disponíveis variam consoante as diferentes fases de desenvolvimento do medicamento experimental. O conteúdo do Manual do Investigador pode ser simplificado se o medicamento experimental for comercializado e a sua farmacologia for amplamente compreendida pelos profissionais de saúde. Se o livrete, o folheto informativo ou a rotulagem do produto já contiverem informações actualizadas, abrangentes e detalhadas sobre o medicamento experimental, as informações relevantes podem ser utilizadas como alternativas para uma parte adequada do Manual do Investigador, com a autorização das entidades de supervisão. Se estiver a ser estudada uma nova indicação para um medicamento comercializado, deve ser elaborado um Manual do Investigador para a nova indicação. O Manual do Investigador deve ser revisto pelo menos uma vez anualmente e revisado, se necessário, de acordo com os procedimentos por escrito do requerente. A frequência das revisões depende da fase de desenvolvimento do medicamento e da disponibilidade de novas informações relevantes. No entanto, conforme exigido pelas GCP, se forem obtidas novas informações sobre um medicamento que sejam de importância significativa, estas devem ser comunicadas aos investigadores antes da atualização do Manual do Investigador e, se necessário, comunicadas ao IRB/IEC e/ou às entidades de supervisão.

一般而言，申辦者應負責向研究者提供最新版本的研究者手冊，研究者負責將最新版本的研究者手冊提供予負責的機構審查委員會/獨立倫理委員會。若由研究者申辦試驗時，申辦者-研究者應確定是否可從製造商獲得手冊。若試驗用藥物是由申辦者-研究者提供，其應向實施試驗的相關人員提供必要的資訊。若無法編制正式的研究者手冊，作為替代方案，申辦者-研究者應擴充試驗方案的背景資料，內容至少應包括本規範所列的各項最新資訊。

7.2. 通則

研究者手冊應包括：

7.2.1. 扉頁

扉頁應包括申辦者的名稱、試驗用藥物的識別資料（包括研究代碼、化學名稱、核准的通用名稱和商品名稱）、版本號、發佈日期、替換版本號和替換日期，可參閱附錄一範例。

7.2.2. 保密聲明

申辦者可提供一項聲明，指示研究者/接收者將研究者手冊視為機密文件，僅供研究者團隊和機構審查委員會/獨立倫理委員會使用。

7.3. 研究者手冊的內容

研究者手冊應包括以下部分，並應在適當處引用參考文獻：

7.3.1. 目錄

可參閱附錄二範例。

7.3.2. 摘要

摘要應重點說明試驗用藥物在研發過程中具重要意義的物理學、化學、藥學、藥理學、毒理學、藥代動力學、代謝學和臨床資訊，一般不超過兩頁。

7.3.3. 前言

簡要說明試驗用藥物的化學名稱（及已批准的通用名稱和商用名稱）、所有活性成分、藥理學分類、以及其在同類藥品中的預期地位（如優勢）；試驗藥物實施臨床試驗的立題依據，以及擬定的用於疾病的預防、診斷和治療的適應症。前言中應說明評價試驗用藥的常規方法。

Em geral, o requerente deve ser responsável por fornecer a versão mais actualizada do Manual do Investigador aos investigadores, e os investigadores são responsáveis por fornecer a versão mais actualizada do Manual do Investigador ao IRB/IEC responsável. No caso de um ensaio ser requerido por um investigador, o requerente-investigador deve verificar se é possível obter um manual junto do fabricante. Se o medicamento experimental for fornecido pelo requerente-investigador, este deve fornecer as informações necessárias ao pessoal relevante que realiza o ensaio. Como alternativa, se não for possível elaborar um Manual do Investigador formal, o requerente-investigador deve alargar as informações básicas do protocolo do ensaio de modo a incluir, no mínimo, as informações actualizadas descritas nesta norma.

7.2. Regra geral

O Manual do Investigador deve incluir:

7.2.1. Página de rosto

A página de rosto deve conter o nome do requerente, as informações de identificação do medicamento experimental (incluindo o código do estudo, o nome químico, o nome genérico aprovado e o nome comercial), o número de edição, a data de publicação, o número de edição de substituição e a data de substituição, *vide* o exemplo no Apêndice 1.

7.2.2. Declaração de confidencialidade

O requerente pode fornecer uma declaração que instrua o investigador/destinatário a tratar o Manual do Investigador como um documento confidencial para uso exclusivo da equipa do investigador do IRB/IEC.

7.3. Conteúdo do Manual do Investigador

O Manual do Investigador deve conter as seguintes secções, cada uma com referências à literatura onde for adequado:

7.3.1. Índice

Vide o exemplo no Apêndice 2.

7.3.2. Resumo

O resumo deve destacar as informações significativas sobre a física, química, farmacêutica, farmacologia, toxicologia, farmacocinética, metabolismo e clínica no processo de desenvolvimento dos medicamentos experimentais, geralmente não ultrapassando duas páginas.

7.3.3. Prefácio

Deve-se apresentar brevemente o nome químico dos medicamentos experimentais (assim como o nome genérico aprovado e o nome comercial aprovado), todas as substâncias dos ingredientes activos, classificação farmacológica, e a posição prevista (*e.g.* vantagens) do mesmo tipo dos medicamentos; a fundamentação da realização dos ensaios clínicos dos medicamentos experimentais, bem como as indicações profiláticas, diagnósticas e terapêuticas previstas. No prefácio, devem ser descritos os métodos gerais para avaliar os medicamentos experimentais.

7.3.4. 物理、化學、藥學特性及配方

清楚說明試驗用藥物的化學式和/或結構式，並簡要描述其物理、化學和藥學特性；說明所用的配方及輔料成分，並按臨床需要說明其合理性，以確保在試驗過程中採取必要的安全性措施；說明試驗用藥物的貯存方法和使用方法；若試驗用藥物與其他已知藥物的結構相似，應予以說明。

7.3.5. 非臨床研究

介紹：

簡要描述試驗用藥物非臨床的藥理學、毒理學、藥代動力學，以及代謝學研究的相關結果。說明這些非臨床研究的方法學、研究結果，討論這些發現對人體臨床治療意義的提示、可能對人體產生的不良和非預期反應的相關性。

非臨床研究的資訊通常包括：

- 試驗動物的種屬；
- 每組動物的數目和性別；
- 給藥劑量單位（如毫克/公斤mg/kg）；
- 給藥間隔；
- 給藥途徑；
- 給藥期間；
- 體內分佈資料；
- 暴露後隨訪期限；
- 研究結果，應包括下列事項：
 - 藥理效應、毒性效應的特性和頻率；
 - 藥理效應、毒性效應的嚴重性或者強度；
 - 起效時間；
 - 藥效的可逆性；
 - 藥效持續時間；
 - 劑量反應。

若可能，上述資料應採用表格/圖表呈現以提高清晰度。

以下部分應討論非臨床研究中最重要發現，如量效反應、與人體可能的相關性及可能實施人體研究的多方面問題。若同

7.3.4. Propriedades físicas, químicas, farmacêuticas e formulações

Devem ser descritas claramente as fórmulas químicas e/ou estruturais dos medicamentos experimentais, descrevendo brevemente as suas propriedades físicas, químicas e farmacêuticas; devem ser indicadas as fórmulas e as substâncias dos excipientes utilizados, bem como a sua justificação de acordo com as necessidades clínicas, a fim de garantir que sejam tomadas as medidas de segurança necessárias durante o ensaio clínico; deve-se indicar os métodos de armazenamento e do uso dos medicamentos experimentais; qualquer similaridade estrutural do medicamento experimental com outros compostos conhecidos deve ser mencionada.

7.3.5. Estudos não clínicos

Introdução:

Descrever brevemente os resultados encontrados nos estudos não clínicos sobre farmacologia, toxicologia, farmacocinética e metabolismo dos medicamentos experimentais. Explicar a metodologia e os resultados dos estudos não clínicos, e abordar a relevância dos achados para o significado terapêutico clínico no corpo humano, e os possíveis efeitos adversos e inesperados no corpo humano.

As informações sobre os estudos não clínicos normalmente incluem:

- Géneros e espécies dos animais usados nos ensaios;
- Número e sexo de cada grupo de animais;
- Unidade de dosagem de administração (e.g. mg/kg);
- Intervalo de administração;
- Via de administração;
- Duração de administração;
- Informações de distribuição sistemática;
- Prazo do acompanhamento após exposição dos resultados;
- Os resultados das investigações devem abranger:
 - A natureza e a frequência dos efeitos farmacológicos e tóxicos;
 - A gravidade ou a intensidade dos efeitos farmacológicos e tóxicos;
 - O tempo de início dos efeitos;
 - A reversibilidade dos efeitos dos medicamentos;
 - A duração dos efeitos dos medicamentos;
 - A dose-resposta dos medicamentos.

Sempre que possível, as informações acima referidas devem ser apresentadas em tabelas/gráficos para aumentar a clareza.

As secções devem ser discutidas os achados mais importantes dos estudos não clínicos, tais como as questões relativas à

一種屬動物的有效劑量、非毒性劑量的結果可以進行比較研究，則該結果可用於治療指數的討論，並說明研究結果與擬定的人用劑量的相關性。比較研究盡可能基於藥物在血液或者器官組織的濃度，而不是以mg/kg作為基礎。

(1) 非臨床藥理學

應包括試驗用藥物的藥理學方面的摘要，如可能，還應包括試驗用藥物在動物體內的重要代謝研究。摘要中應包括評價試驗用藥物潛在治療活性（如有效性模型，受體結合和特異性）的研究，以及評價試驗用藥物安全性的研究（例如：評價除預期治療效果以外的藥理作用的專門研究）；

(2) 藥物在動物的藥代動力學及代謝

應包括試驗用藥物在所研究種屬動物中的動力學、代謝學、生物轉化以及分佈的摘要。對研究發現的討論應說明試驗用藥物的吸收、局部以及全身的生物利用度及其代謝，以及它們與動物種屬藥理學和毒理學發現的關係；

(3) 毒理學

在不同動物種屬中相關研究所發現的毒理學作用摘要應按以下標題予以描述：

- 單次給藥毒性試驗；
- 重複給藥毒性試驗；
- 致癌性試驗；
- 特殊毒理研究（如刺激性和過敏性）；
- 生殖毒性試驗；
- 遺傳毒性試驗（致突變性）。

7.3.6. 人體內作用

介紹：

應當充分討論試驗用藥物在人體的已知作用，包括藥代動力學、代謝學、藥效學、劑量反應、安全性、有效性和其他藥理學領域的資訊。應盡可能提供已完成的所有試驗的摘要。還應提供臨床試驗以外的試驗用藥物的使用情況，如上市使用經驗；

dose-resposta, à possível relevância com o corpo humano e aos possíveis estudos realizados em seres humanos. Se os resultados da dose efectiva e da dose não tóxica aplicadas na mesma espécie de animais, estes podem ser comparados, cujos resultados poderão ser utilizados para a discussão do índice terapêutico, e explicar a relevância entre os resultados e a dosagem que pretende aplicar em seres humanos. Sempre que possível, comparações devem ser feitas em termos de nível de sanguíneos/teciduais e não em mg/kg.

(1) Farmacologia não clínica

Devem incluir um resumo dos aspectos farmacológicos dos medicamentos experimentais, devendo incluir ainda, se possível, estudos metabólicos significativos dos medicamentos experimentais em animais. O resumo deve incluir estudos de avaliação da potencial actividade terapêutica dos medicamentos experimentais (e.g. modelo de eficácia, ligação com o receptor e especificidade), bem como estudos de avaliação da segurança dos medicamentos experimentais (e.g. estudos específicos de avaliação dos efeitos farmacológicos além dos efeitos terapêuticos);

(2) Farmacologia e metabolismo do medicamento em animais

Devem incluir um resumo sobre a farmacocinética, metabolismo, biotransformação e distribuição dos medicamentos experimentais nas espécies de animais estudadas. A discussão sobre os achados deve descrever a absorção, biodisponibilidade local e sistémica e metabolismo dos medicamentos experimentais, bem como a sua relação com os achados farmacológicos e toxicológicos nas espécies de animais;

(3) Toxicologia

Resumo dos efeitos toxicológicos detectados nos respectivos estudos em diferentes espécies de animais, deve ser descrito nos seguintes títulos:

- Ensaio de toxicidade da administração por dose única;
- Ensaio de toxicidade da administração por dose repetida;
- Ensaio da carcinogenicidade;
- Estudo sobre a toxicologia especial (como irritação e alergia);
- Ensaio da toxicidade sobre a função reprodutora;
- Ensaio da genotoxicidade (como mutagenicidade).

7.3.6. Efeito no corpo humano

Introdução:

Os efeitos conhecidos dos medicamentos experimentais no corpo humano devem ser plenamente avaliados, incluindo as informações sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinâmica, dose-resposta, segurança, eficácia e outros campos farmacológicos. Na medida possível, devem ser fornecidos resumos de todos os ensaios concluídos, bem como situações do uso dos medicamentos experimentais fora dos ensaios clínicos, tal como experiências durante a sua comercialização.

(1) 人體內藥代動力學和代謝

應提供試驗用藥物在人體的藥代動力學資訊的摘要，一般包括下列各項：

- 藥代動力學（包括吸收和代謝、血漿蛋白結合、分佈和排泄）；
- 試驗用藥物的一個參考劑型的生物利用度（絕對和/或相對生物利用度）；
- 亞組人群（如性別、年齡和臟器功能受損）；
- 相互作用（如藥物-藥物相互作用和藥物-食物的作用）；
- 其他藥代動力學數據（如在臨床試驗期間完成的群體研究結果）。

(2) 安全性和有效性

應提供從前期人體試驗（健康受試者和/或病人）中得到的關於試驗用藥物（包括代謝物）的安全性、藥效學、有效性和劑量反應資訊的摘要並對有關資料作出討論。若已經完成多項臨床試驗，應按適應症將多個研究和亞組人群的安全性和有效性數據匯總，以利於數據的清晰呈現。可將所有臨床試驗的藥物不良反應（包括所有被研究的適應症）以表格形式清晰概述。應討論適應症或亞組之間藥物不良反應類型及發生率的重要差異。

研究者手冊應基於過往對試驗用藥物和相關產品試驗的經驗，提供試驗用藥物的預期風險和不良反應的說明。還應提供有關注意事項或應採取的特別監測措施。

(3) 上市使用經驗

應說明試驗藥物已經上市或已獲批准的主要國家和地區。從上市使用中得到的重要資訊（如配方、劑量、給藥途徑和藥物不良反應）應當予以概述。還應說明試驗用藥物沒有獲得批准上市或退出上市的主要國家和地區。

7.3.7. 數據概要和研究者指南

這一部分應對非臨床和臨床數據進行全面討論，並盡可能就各種來源的有關試驗用藥物不同方面的資訊進行概述。研究者藉此可獲得現有數據最充分的闡釋，並評估有關資訊對將來臨床試驗的影響。

適當時，應對試驗用藥物的相關產品已發表的文獻報告進

(1) Farmacocinética e metabolismo no corpo humano

Deve ser fornecido o resumo das informações farmacocinéticas dos medicamentos experimentais no corpo humano, incluindo geralmente o seguinte:

- Farmacocinética (incluindo absorção e metabolismo, ligação a proteínas plasmáticas, distribuição e eliminação);
- Biodisponibilidade dos medicamentos experimentais (biodisponibilidade absoluta e/ou relativa) usando uma forma farmacêutica de referência;
- Subgrupos da população (*e.g.* sexo, idade e função do órgão prejudicado);
- Interações (interações medicamento-medicamento e efeitos medicamento-alimento);
- Outros dados farmacocinéticos (*e.g.* resultados dos estudos populacionais realizados durante os ensaios clínicos).

(2) Segurança e eficácia

Deve ser apresentado o resumo das informações relativas à segurança, aos estudos farmacodinâmicos, à eficácia e à dose-resposta dos medicamentos experimentais (incluindo os metabólitos) obtidas em ensaios anteriores em seres humanos (sujeitos de ensaio saudáveis/ou doentes), dessas informações devem ser discutidas. Se tiverem sido concluídos vários ensaios clínicos, devem ser resumidos por indicações os dados de segurança e de eficácia dos vários estudos e dos subgrupos para facilitar uma apresentação clara dos dados. Pode ser apresentado um resumo claro, sob a forma de tabela, de todas as reacções adversas (incluindo todas as indicações estudadas) dos medicamentos no ensaio clínico. Devem ser discutidas diferenças importantes no tipo e a incidência de reacções adversas ao medicamento entre indicações ou subgrupos.

O Manual do Investigador deve fornecer uma descrição dos riscos e efeitos adversos esperados do medicamento experimental com base na experiência anterior com o medicamento experimental e ensaios relacionados com o medicamento. Devem também ser fornecidas precauções ou medidas especiais de controlo a tomar.

(3) Experiência de comercialização

Devem ser indicados os principais países e regiões que comercializaram ou autorizaram os medicamentos experimentais, indicadas as informações cruciais (*e.g.* formulações, dosagens, vias de administração e reacções adversas ao medicamento) obtidas com a utilização dos mesmos após a introdução no mercado, bem como especificar os principais países e regiões onde a sua comercialização não é autorizada ou retirada.

7.3.7. Resumo dos dados e guia para o investigador

Nesta sessão, devem ser discutidos plenamente os dados não clínicos e clínicos, especificando os diferentes aspectos dos medicamentos experimentais. Isto permite aos investigadores obter a interpretação mais completa dos dados disponíveis e avaliar o seu impacto para futuros ensaios clínicos.

Quando oportuno, devem ser discutidos os relatórios e a literatura publicados sobre os medicamentos experimentais,

行討論，藉此幫助研究者預測可能出現的藥物不良反應或臨床試驗中的其他問題。

這一部分的主要目的是讓研究者清楚理解臨床試驗可能的風險和不良反應，以及可能需要的特殊檢查、觀察項目和防範措施；這種理解是基於試驗用藥物的物理、化學、藥學、藥理、毒理和臨床資料。根據前期人體應用的經驗和試驗藥物的藥理學，也應向研究者提供可能的過量用藥和藥物不良反應的識別和處理措施的指導。

7.3.8. 中成藥或天然藥物研究者手冊的內容參考以上要求制定，前者還應當註明組方理論依據、篩選資訊、配伍、功能、主治、已有的人用藥經驗、藥材基原和產地等；來源於古代經典方方的中藥複方製劑，註明其出處；相關藥材及處方等資料。

7.4. 附錄一

扉頁 (範例)

申辦者名稱

藥物：

研究代碼：

名稱：化學名稱、通用名稱（若已批准）、商品名稱（若法律上許可，且申辦者欲使用）

研究者手冊

版本號：

發佈日期：

替換版本號：

日期：

7.5. 附錄二

研究者手冊目錄 (範例)

- 保密聲明 (若有需要)

- 簽名頁 (若有需要)

1. 目錄

2. 摘要

3. 前言

os que podem ajudar os investigadores a antecipar reacções adversas ao medicamento ou outros problemas no ensaio clínico que possam surgir.

Nesta sessão, o principal objectivo é permitir que os investigadores tenham uma compreensão clara dos riscos e reacções adversas que possam eventualmente ocorrer nos ensaios clínicos, bem como dos possíveis testes especiais, plano de observação e medidas de precaução que possam ser necessários; essa compreensão baseia-se nas informações físicas, químicas, farmacêuticas, farmacológicas, toxicológicas e clínicas dos medicamentos experimentais. Devem também ser fornecidas aos investigadores orientações sobre a identificação e as medidas de tratamento para uma possível sobredosagem do medicamento, reacções adversas ao medicamento, conforme as experiências anteriores de utilização em seres humanos e farmacologia de medicamento experimental.

7.3.8. A elaboração do conteúdo do Manual do Investigador para os medicamentos tradicionais chineses e medicamentos naturais deve tomar como referência os requisitos acima. O primeiro deve constar da base teórica dos componentes da fórmula, informações apuradas, compatibilidade medicamentosa, funções terapêuticas, indicações terapêuticas, experiências existentes no uso humano, origem básica e origem do fabrico dos ingredientes medicinais, entre outros. Quando aos preparados compostos da medicina tradicional chinesa derivados de prescrição clássica famosa, é necessário indicar a sua proveniência, as informações sobre ingredientes medicinais e prescrições relacionadas, entre outras.

7.4. Apêndice 1

Página de rosto (exemplo)

Nome do requerente

Medicamento:

Código do estudo:

Nome: Nome químico, nome genérico (se aprovado) e nome comercial (se permitido por lei e desejada pelo requerente)

Manual do Investigador

Versão n.º:

Data de publicação:

Número da versão alternativa:

Data:

7.5. Apêndice 2

Catálogo do Manual do Investigador (exemplo)

- Declaração de confidencialidade (se necessário)

- Página de assinatura (se necessário)

1. Índice

2. Resumo

3. Prefácio

4. 物理、化學、藥學特性和配方

5. 非臨床研究

5.1. 非臨床藥理學

5.2. 藥物在動物的藥代動力學及代謝

5.3. 毒理學

6. 人體內的作用

6.1. 人體內藥代動力學及代謝

6.2. 安全性和有效性

6.3. 上市使用經驗

7. 數據概要和研究者指南

參考資料：

1. 文獻

2. 報告

參考資料應於每一章節末列出

附錄（若有）

8. 實施臨床試驗必備文件

8.1. 前言

必備文件是指評估試驗實施和數據質量的文件，用於證明研究者、申辦者和監查員均遵從GCP和相關法規要求。

必備文件亦具有其他重要目的，在研究者/臨床試驗機構及申辦者的場所及時將必備文件存檔，能極大地幫助研究者、申辦者和監查員成功管理試驗。必備文件通常亦受申辦者的獨立稽核和監管實體的稽查，作為確認試驗實施的有效性和試驗數據收集完整性的一部分程序。

下列為必備文件的基本要求，根據臨床試驗的不同階段可分為三個部分：（1）臨床試驗開始前；（2）臨床試驗實施期間；（3）臨床試驗完結或終止後。應說明每一項文件的目的，以及指明由研究者/臨床試驗機構或申辦者保存文件，或雙方保存文件。如可易於識別，部分文件是可以合併的。

在試驗開始前，應在研究者/臨床試驗機構的場所和申辦者辦公室建立試驗總檔案。僅當監查員審查了研究者臨床試驗機

4. Propriedades físicas, químicas, farmacêuticas e formulações

5. Estudos não clínicos

5.1. Farmacologia não clínica

5.2. Farmacocinética e metabolismo do medicamento em animais

5.3. Toxicologia

6. Efeito no corpo humano

6.1. Farmacocinética e metabolismo no corpo humano

6.2. Segurança e eficácia

6.3. Experiência de comercialização

7. Resumo dos dados e guia para o investigador

Referências:

1. Literatura

2. Relatórios

As referências devem ser enumeradas no final de cada capítulo

Apêndice (se houver)

8. Documentos necessários para a realização do ensaio clínico

8.1. Prefácio

Os documentos necessários referem-se aos que avaliam a realização do ensaio e a qualidade dos dados, para comprovar que os investigadores, os requerentes e os monitores observam as GCP e os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.

Os documentos necessários servem também outros propósitos importantes e o arquivamento oportuno dos documentos necessários nos locais do investigador/da instituição do ensaio clínico e do requerente pode ajudar muito os investigadores, requerentes e monitores na gestão bem-sucedida de um ensaio. Os documentos necessários são também normalmente sujeitos a auditorias independentes por parte do requerente e a inspeções pela entidade de supervisão como uma parte do processo de confirmação da eficácia da realização do ensaio e da integridade da recolha de dados do ensaio.

Seguem-se os requisitos básicos dos documentos necessários, que podem ser divididos em três partes, de acordo com as diferentes fases do ensaio clínico: (1) antes do início do ensaio clínico; (2) durante a realização do ensaio clínico; (3) após a conclusão ou a cessação do ensaio clínico. Deve ser indicado o objectivo de cada documento e especificado que o documento deve ser conservado pelo investigador/pela instituição do ensaio clínico ou pelo requerente, ou por ambos. Alguns dos documentos podem ser combinados se puderem ser facilmente identificados.

Antes do início do ensaio, deve ser criado um processo principal do ensaio no local do investigador/da instituição do ensaio clínico e no gabinete do requerente. O ensaio só será encerrado quando o monitor tiver revisado os processos do

構和申辦者的檔案並確認所有必要的文件均保存在適當的檔案內，試驗才能終結。

本規範所提及的任何或所有文件可能會受到申辦者審查員的審查和監管實體的稽查，應可提供予以查閱。

申辦者和研究者/臨床試驗機構應各自保留包括源文件在內的必備文件存放地點的記錄，在試驗期間及存檔所使用的存儲系統（不論使用的媒體類型）應能提供文件的識別、版本歷史、搜尋和檢索。

根據特定文件對試驗的重要性和關聯性，在具正當理由時，試驗必備文件應予以增補或縮減（在試驗開始前調整）。

申辦者應確保研究者可以控制並持續訪問向申辦者報告的病例報告表的數據。申辦者不應獨佔這些數據的控制權。

當使用副本代替正本（如源文件、病例報告表）時，副本應符合認證副本的要求。

在試驗開始前、實施期間及完結後，研究者/臨床試驗機構應能管控其所編製的所有必備文件及紀錄。

8.2. 臨床試驗開始前

在研究計劃階段，應在試驗開始前建立及存檔下列文件（見8.2.附表）。

8.3. 臨床試驗實施期間

除對8.2.所述文件作存檔外，在試驗實施期間，亦應在檔案內增加下列文件，以證明所有不斷獲取的新的相關資訊已被記錄（見8.3.附表）。

8.4. 臨床試驗完成或終止後

在試驗完成或終止後，8.2.及8.3.所列文件應與8.4.的文件一併歸檔（見8.4.附表）。

investigador/da instituição do ensaio clínico e do requerente e tiver confirmado que todos os documentos necessários são conservados nos processos adequados.

Qualquer ou todos os documentos referidos nesta norma poderão ser sujeito de auditoria pelos auditores do requerente e de inspeção pelas entidades de supervisão, devendo estar disponíveis.

Os requerentes e os investigadores/as instituições de ensaio clínico devem conservar registos do local dos seus documentos necessários, incluindo os documentos-fonte, e o sistema de armazenamento utilizado durante o ensaio e para o arquivo (independentemente do tipo de suporte utilizado) deve permitir a identificação dos documentos, o histórico de versões, a pesquisa e a recuperação.

Em função da importância e relevância de um determinado documento para o ensaio, os documentos necessários para o ensaio devem ser acrescentados ou retirados quando justificado (ajustados antes do início do ensaio).

O requerente deve garantir que os investigadores tenham controlo e acesso contínuo aos dados nos CRFs relatados ao requerente. O controlo desses dados não deve ser monopolizado pelo requerente.

Se forem utilizadas cópias em vez de originais (e.g. documentos-fonte, CRFs), as cópias devem cumprir os requisitos de uma cópia autenticada.

O investigador/a instituição do ensaio clínico deve estar em condições de controlar todos os documentos necessários e registos por ele compilados antes do início do ensaio, durante a sua realização e após a sua conclusão.

8.2. Antes do início do ensaio clínico

Durante a fase do planeamento de estudo, devem ser criados e arquivados os seguintes documentos antes do início do ensaio (vide a tabela do n.º 8.2 em anexo).

8.3. Durante a realização do ensaio clínico

Para além do arquivo dos documentos referidos no n.º 8.2., devem também ser acrescentados ao processo os seguintes documentos durante a realização do ensaio, a fim de provar que todas as novas informações relevantes adquiridas de forma contínua foram registadas (vide a tabela do n.º 8.3 em anexo).

8.4. Após a conclusão ou a cessação do ensaio clínico

Após a conclusão ou a cessação do ensaio, os documentos enumerados nos n.ºs 8.2. e 8.3. devem ser arquivados juntamente com os documentos referidos no n.º 8.4. (vide a tabela do n.º 8.4 em anexo).

第8.2.點附表：臨床試驗開始前

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.2.1.	研究者手冊	記錄有關試驗用藥物相關的、最新的科學資訊已提供予研究者。	X	X

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.2.2.	已簽署的試驗方案和修訂版本（如有），以及病例報告表（CRF）樣本	記錄研究者和申辦者同意試驗方案、其修訂版本及病例報告表。	X	X
8.2.3.	提供予受試者的資訊			
	- 知情同意書（包括所有適用的翻譯本）	記錄受試者知情同意。	X	X
	- 其他書面資訊	記錄受試者將收到適當的書面資訊（內容及措辭），以支持他們給予充分知情同意的能力。	X	X
	- 受試者招募廣告（若有）	記錄招募方式適當且無脅迫性。	X	
8.2.4.	試驗的財務狀況	記錄研究者/臨床試驗機構和申辦者之間關於試驗的財務協議。	X	X
8.2.5.	保險聲明（如需要時）	記錄將提供受試者試驗相關傷害的補償。	X	X
8.2.6.	參與試驗各方之間簽署的協議，例如：	記錄協議內容。		
	- 研究者/臨床試驗機構和申辦者		X	X
	- 研究者/臨床試驗機構和受託研究機構		X	X （如需要時）
	- 申辦者和受託研究機構			X
	- 研究者/臨床試驗機構和監管實體（如需要時）		X	X
8.2.7.	載有機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見及註明日期的下列文件： - 試驗方案及任何修訂版本 - 病例報告表（如適用） - 知情同意書 - 提供予受試者的任何其他書面資訊 - 受試者招募廣告（若有） - 受試者補償（若有） - 任何其他獲得批准/贊同意見的文件	記錄試驗方案經機構審查委員會/獨立倫理委員會審查並獲得批准/贊同意見，以及指明文件的版本編號及日期。	X	X
8.2.8.	機構審查委員會/獨立倫理委員會的組成	記錄機構審查委員會/獨立倫理委員會的組成符合GCP要求。	X	X （如需要時）
8.2.9.	監管實體對試驗方案的批准/許可/通知（如需要時）	記錄於試驗開始前已按照相關法規要求獲得監管實體的適當批准/許可/通知。	X （如需要時）	X （如需要時）
8.2.10.	研究者和協同研究人員的履歷及/或證明其資格的其他相關文件	記錄其實施試驗及/或為受試者提供醫療照護的資格及合適性。	X	X
8.2.11.	試驗方案中涉及的醫學/實驗室/技術程序及/或檢驗的正常值及/或正常範圍	記錄各項檢驗的正常值及/或正常範圍。	X	X
8.2.12.	醫療/實驗室/技術程序/檢驗： - 證書 - 認證 - 已建立的質量控制及/或外部質量評價，或 - 其他驗證（如需要時）	記錄具備實施所需檢驗及支持結果可信度的設備能力。	X （如需要時）	X

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.2.13.	試驗用藥物容器的標籤樣本	記錄符合適用的標籤法規要求及提供受試者適當的指示。		X
8.2.14.	試驗用藥物及試驗相關物料的處理指引(若試驗方案或研究者手冊沒有提及)	記錄確保試驗用藥物及試驗相關物料適當儲存、包裝、配發及處置所需的指引。	X	X
8.2.15.	試驗用藥物及試驗相關物料的運送管理	記錄試驗用藥物及試驗相關物料的運送日期、批號、運送方法,以追溯藥物的批號、檢查運送條件及數量。	X	X
8.2.16.	已運送的試驗用藥物的分析證明	記錄將用於臨床試驗的試驗用藥物的成分、純度及濃度。		X
8.2.17.	盲法試驗的解碼程序	記錄在緊急情況下,如何揭示盲法試驗藥物的標識,而不使其餘受試者的治療破盲。	X	X (若可行應有第三方)
8.2.18.	隨機分配總表	記錄受試人群隨機分配的方法。		X (若可行應有第三方)
8.2.19.	試驗前監測報告	記錄試驗場所適合實施試驗(可與8.2.20.合併)。		X
8.2.20.	試驗開始的監查報告	記錄研究者及試驗人員已審閱試驗程序(可與8.2.19.合併)。	X	X

第8.3.點附表：臨床試驗實施期間

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.3.1.	更新的研究者手冊	記錄相關資訊在可獲得時及時提供予研究者。	X	X
8.3.2.	下列文件的任何修改： - 試驗方案/其修訂版本及病例報告表 - 知情同意書 - 提供予受試者的任何其他書面資訊 - 受試者招募廣告(若有)	記錄在試驗期間生效的這些試驗相關文件的修改。	X	X
8.3.3.	載有機構審查委員會/獨立倫理委員會批准/贊同意見及註明日期的下列文件： - 試驗方案修訂版本 - 下列文件的修改： - 知情同意書 - 提供予受試者的任何其他書面資訊 - 受試者招募廣告(若有) - 任何其他獲得批准/贊同意見的文件 - 試驗的持續審查(如需要時)	記錄這些修訂版本及/或修改內容已經機構審查委員會/獨立倫理委員會審查及給予批准/贊同意見,並指明文件的版本編號及日期。	X	X

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.3.4.	如需要時，監管實體對下列文件的批准/許可/通知： - 試驗方案的修訂版本及其他文件	記錄符合相關法規要求。	X (如需要時)	X
8.3.5.	新的研究者和/或協同研究人員的履歷	(參閱8.2.10.)	X	X
8.3.6.	試驗方案中涉及的醫學/實驗室/技術程序及/或檢驗的正常值及/或正常範圍的更新	記錄在試驗期間修改的正常值及正常範圍(參閱8.2.11.)。	X	X
8.3.7.	醫療/實驗室/技術程序/檢驗的更新： - 證書 - 認證 - 已建立的質量控制及/或外部質量評價，或 - 其他驗證(如需要時)	記錄在整個試驗期間內各項檢驗保持適當(參閱8.2.12.)。	X (如需要時)	X
8.3.8.	試驗用藥物及試驗相關物料的運送文檔	(參閱8.2.15.)	X	X
8.3.9.	新批次試驗用藥物的分析證明	(參閱8.2.16.)		X
8.3.10.	監查隨訪報告	記錄監查員的現場訪視及發現。		X
8.3.11.	現場訪視之外的相關通訊聯絡紀錄 - 信函 - 會議紀錄 - 電話會談紀錄	記錄與試驗行政管理、違反試驗方案、試驗實施及不良事件報告有關的任何協議或重要討論。	X	X
8.3.12.	經簽署的知情同意書	記錄依照GCP及試驗方案在每位受試者參與試驗前取得知情同意，並載明日期。同時記錄受試者對直接查閱的許可(參閱8.2.3.)。	X	
8.3.13.	源文件	記錄受試者的存在及證明所收集數據的完整性，包括與試驗、醫療及受試者病史相關的文件正本。	X	
8.3.14.	經簽署、註明日期且完整的病例報告表(CRF)	記錄研究者或被授權的試驗人員確認所記錄的觀察結果。	X (副本)	X (正本)
8.3.15.	更正病例報告表的文檔	記錄獲得初始數據紀錄後對病例報告表作出的所有變更/新增或更正。	X (副本)	X (正本)
8.3.16.	初始研究者向申辦者通報的嚴重不良事件及相關報告	初始研究者依照4.11.向申辦者通報的嚴重不良事件及相關報告。	X	X
8.3.17.	申辦者及/或研究者向監管實體及機構審查委員會/獨立倫理委員會通報非預期的嚴重藥物不良反應及其他安全性資訊	申辦者及/或研究者依照5.17.及4.11.1.向監管實體及機構審查委員會/獨立倫理委員會通報非預期的嚴重藥物不良反應及依照5.16.2.及4.11.2.通報其他安全性資訊。	X (如需要時)	X
8.3.18.	申辦者向研究者通報的安全性資訊	申辦者依照5.16.2.向研究者通報的安全性資訊。	X	X

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.3.19.	向機構審查委員會/獨立倫理委員會及監管實體提交的中期報告或年度報告	分別依照4.10.及5.17.3.向機構審查委員會/獨立倫理委員會及監管實體提交的中期報告或年度報告。	X	X (如需要時)
8.3.20.	受試者篩選紀錄	記錄參加試驗前篩選程序的受試者的身份。	X	X (如需要時)
8.3.21.	受試者鑒認代碼列表	記錄研究者/臨床試驗機構保留一份具試驗代碼的所有入組受試者姓名的保密名單,以讓研究者/臨床試驗機構辨識任何一位受試者。	X	
8.3.22.	受試者納入紀錄	記錄按試驗代碼根據時間順序納入受試者。	X	
8.3.23.	在試驗機構內試驗用藥物的數量管理	記錄試驗用藥物依照試驗方案使用。	X	X
8.3.24.	簽名表	記錄所有獲授權在病例報告表進行輸入及/或更正的人員的簽名及簡簽。	X	X
8.3.25.	保存體液/組織樣本的紀錄(若有)	如有需要重複分析,記錄保存樣本的地點及樣本的標識。	X	X

第8.4.點附表：臨床試驗完結或終止後

	文件標題	目的	文件保存地點	
			研究者/ 臨床試驗機構	申辦者
8.4.1.	在試驗機構內試驗用藥物的數量管理	記錄試驗用藥物依照試驗方案使用。記錄試驗機構接收試驗用藥物、配發予受試者、受試者歸還及退回申辦者的最終數量結算。	X	X
8.4.2.	試驗用藥物的銷毀文檔	記錄由申辦者或試驗場所銷毀的未使用的試驗用藥物。	X (如由試驗場所銷毀)	X
8.4.3.	完整的受試者鑒認代碼列表	在需要隨訪時可識別所有參與試驗的受試者身份。鑒認代碼列表應以保密形式及依約定時間保存。	X	
8.4.4.	稽核證明書(如有)	記錄已進行稽核。		X
8.4.5.	試驗完結監查報告	記錄試驗完結要求的所有活動皆已完成,且必備文件的副本已獲適當歸檔。		X
8.4.6.	治療分配及解碼文檔	向申辦者交回記錄任何曾發生解碼情況。		X
8.4.7.	研究者向機構審查委員會/獨立倫理委員會提交倘要求的及監管實體倘適用的總結報告	記錄試驗的完結。	X	
8.4.8.	臨床研究報告	記錄試驗的結果及解釋。	X (如適用)	X

Tabela do n.º 8.2. Antes do início do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.2.1.	Manual do Investigador	Registar que os investigadores foram informados sobre as informações científicas mais recentes relativas aos medicamentos experimentais.	X	X
8.2.2.	Protocolo do ensaio assinado e actualizações (se houver), e modelo do formulário de relatório de casos (CRF)	Registar que os investigadores e requerentes confirmam o acordo sobre o protocolo do ensaio, as suas actualizações e o formulário de relatório de casos.	X	X
8.2.3.	Informações fornecidas aos sujeitos do ensaio			
	- Termo de consentimento informado (Inclui todas as traduções aplicáveis)	Registar o consentimento informado dos sujeitos do ensaio	X	X
	- Outras informações escritas	Registar que os sujeitos do ensaio receberão informações escritas adequadas (conteúdo e redacção) para apoiar a sua capacidade de dar consentimento plenamente informado.	X	X
	- Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver)	Registar a forma de recrutamento adequada e não coerciva.	X	
8.2.4.	Situação financeira do ensaio	Registar o acordo financeiro em relação ao ensaio entre os investigadores/as instituições do ensaio clínico e os requerentes.	X	X
8.2.5.	Declaração de seguros (se necessário)	Registar que será concedida uma indemnização aos sujeitos do ensaio por lesões relacionadas com o ensaio.	X	X
8.2.6.	Acordo assinado entre as partes envolvidas no ensaio, por exemplo:	Registar o conteúdo do acordo.		
	- Investigador/instituição do ensaio clínico e requerente		X	X
	- Investigador/instituição do ensaio clínico e organização de investigação por contrato		X	X (se necessário)
	- Requerente e organização de investigação por contrato			X
	- Investigador/instituição do ensaio clínico e entidade de supervisão (se necessário)		X	X

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.2.7.	Os seguintes documentos contêm a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC com data: – Protocolo do ensaio e quaisquer actualizações – Formulário de relatório de casos (CRF) (se aplicável) – Termo de consentimento informado – Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio – Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver) – Indemnização aos sujeitos do ensaio (se houver) – Outro documento com aprovação/parecer favorável	Registar que o protocolo do ensaio foi revisto pelo IRB/IEC para revisão e aprovação/parecer favorável, e especificar o número da versão e a data dos documentos.	X	X
8.2.8.	Composição do Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC)	Registar que a composição do Conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) está de acordo com os requisitos da.“Boas Práticas Clínicas (GCP)”.	X	X (se necessário)
8.2.9.	Aprovação/autorização/notificação do protocolo do ensaio pelas entidades de supervisão (se necessário)	Registar que antes do início do ensaio, foram obtidas as devidas aprovações/autorizações/notificações das entidades de supervisão, em conformidade com os requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.	X (se necessário)	X (se necessário)
8.2.10.	<i>Curriculum vitae</i> de investigadores e investigadores colaboradores e/ou outros documentos que comprovam as suas qualificações	Registar a sua qualificação e adequação para realizar o ensaio e/ou prestar cuidados médicos aos sujeitos do ensaio.	X	X
8.2.11.	Valores e/ou intervalos de referência normais para os procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos e/ou testes envolvidos no protocolo do ensaio.	Registar valores e/ou intervalos de referência normais para cada teste.	X	X
8.2.12.	Procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos/testes: – Certificado – Certificação – Controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade, ou – Outra validação (se necessário)	Registar a capacidade dos equipamentos para realizar os testes necessários e garantir a fiabilidade dos resultados.	X (se necessário)	X
8.2.13.	Amostra de rótulos para os recipientes dos medicamentos experimentais	Registar o cumprimento dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis em matéria de rotulagem e instruções adequadas fornecidas aos sujeitos do ensaio.		X
8.2.14.	Instruções para o manuseamento dos medicamentos experimentais e materiais relacionados com o ensaio (se não forem mencionadas no protocolo do ensaio ou no manual do investigador)	Registar as instruções necessárias para garantir o armazenamento, a embalagem, a distribuição e a disposição adequados dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio.	X	X

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.2.15.	Gestão do transporte dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio.	Registar a data de transporte, o número de lote e o meio de transporte dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio, para que o número de lote seja rastreável e as condições de transporte e a quantidade sejam verificadas.	X	X
8.2.16.	Certificado de análise dos medicamentos experimentais transportados	Registar a composição, a pureza e a concentração dos medicamentos experimentais a utilizar no ensaio clínico.		X
8.2.17.	Procedimento de descodificação para ensaios de ocultação	Registar a forma como a rotulagem dos medicamentos experimentais de ocultação é revelada em caso de emergência sem quebrar o tratamento dos restantes sujeitos do ensaio.	X	X (Envolver terceiros, quando aplicável)
8.2.18.	Tabela Geral de Randomização	Registar os métodos para a randomização dos sujeitos do ensaio.		X (Envolver terceiros, quando aplicável)
8.2.19.	Relatório de monitorização antes do ensaio	Registar que o local do ensaio é adequado para a realização do ensaio (pode ser combinado com n.º 8.2.20.).		X
8.2.20.	Relatório de monitorização do início do ensaio	Registar que os investigadores e o pessoal do ensaio revisaram os procedimentos do ensaio (pode ser combinado com n.º 8.2.19.)	X	X

Tabela do n.º 8.3: Durante a execução do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.3.1.	Manual do investigador actualizado	Registar que as informações relevantes são fornecidas aos investigadores atempadamente, quando disponíveis.	X	X
8.3.2.	Quaisquer revisões dos documentos seguintes: - Protocolo/a sua revisão do ensaio e formulário de relatório de casos (CRF) - Termo de consentimento informado - Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio - Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver)	Registar as revisões destes documentos relacionados com o ensaio que entram em vigor durante o ensaio.	X	X

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.3.3.	Os seguintes documentos contêm a aprovação/parecer favorável do IRB/IEC e são datados: - Alterações do protocolo do ensaio - Revisão dos documentos seguintes: • Termo de consentimento informado • Outras informações escritas fornecidas aos sujeitos do ensaio • Anúncio de recrutamento de sujeitos do ensaio (se houver) - Outro documento com aprovação/parecer favorável - Revisão contínua do ensaio (se necessário)	Registar que estas alterações e/ou os conteúdos revisados foram revistos pelo IRB/IEC com a sua aprovação/parecer favorável, e especificar o número da versão e a data dos documentos.	X	X
8.3.4.	Aprovação/autorização/notificação dos seguintes documentos pelas entidades de supervisão, quando necessário: - Actualização do protocolo do ensaio e outros documentos	Registar o cumprimento dos requisitos estabelecidos nos diplomas legais aplicáveis.	X (se necessário)	X
8.3.5.	<i>Curriculum vitae</i> de novos investigadores e/ou investigadores colaboradores	(<i>Vide</i> n.º 8.2.10.)	X	X
8.3.6.	Actualização dos valores e/ou intervalos de referência normais para os procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos e/ou testes envolvidos no protocolo do ensaio.	Registar a revisão dos valores e/ou intervalos de referência normais durante o ensaio. (<i>Vide</i> n.º 8.2.11.)	X	X
8.3.7.	Actualização dos procedimentos médicos/laboratoriais/técnicos/inspeções: - Certificado - Certificação - Controlo de qualidade estabelecido e/ou avaliação externa de qualidade, ou - Outra validação (se necessário)	Registar que os testes realizados são apropriados durante todo o período de ensaio (<i>vide</i> n.º 8.2.12.)	X (se necessário)	X
8.3.8.	Documentos do transporte dos medicamentos experimentais e dos materiais relacionados com o ensaio.	(<i>Vide</i> n.º 8.2.15.)	X	X
8.3.9.	Certificado de análise de novos lotes dos medicamentos experimentais	(<i>Vide</i> n.º 8.2.16.)		X
8.3.10.	Relatório de monitorização do acompanhamento	Registar as visitas do monitor ao local e os achados identificados.		X
8.3.11.	Registo de contactos de comunicação relevantes fora da visita ao local - Ofício - Minutas das reuniões - Registo de conversas telefónicas	Registar quaisquer acordos ou discussões significativas relacionadas com a administração do ensaio, a violação do protocolo do ensaio, a implementação do ensaio e o relatório de eventos adversos.	X	X
8.3.12.	Termo de consentimento informado assinado	Registar o consentimento informado obtido de cada sujeito do ensaio antes da sua participação no ensaio conforme a GCP e o protocolo do ensaio, e indicar a data. Registar também a autorização do sujeito do ensaio para o acesso directo (<i>vide</i> n.º 8.2.3.).	X	

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.3.13.	Documentos- fonte	Registrar a presença do sujeito do ensaio e demonstrar a integridade dos dados colectados, incluindo documentos originais relacionados com o ensaio, o tratamento médico e o histórico médico do sujeito.	X	
8.3.14.	Formulário de relatório de casos (CRF) assinado e completo com data	Registrar que os investigadores ou pessoal autorizado do ensaio confirmam o registo dos resultados da observação.	X (Cópia)	X (Original)
8.3.15.	Documentos corrigidos no formulário de relatório de casos (CRF)	Registrar todas as alterações/novos conteúdos ou correcções para o CRF após ser obtidos os dados iniciais.	X (Cópia)	X (Original)
8.3.16.	Eventos adversos graves (SAEs) e relatórios relevantes relatados ao requerente pelo investigador inicial	O investigador inicial relata ao requerente os eventos adversos graves (SAEs) e relatórios relevantes conforme o n.º 4.11.	X	X
8.3.17.	Os requerentes/investigadores relatam às entidades de supervisão e ao IRB/IEC as reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento, bem como as outras informações de segurança	Os requerentes/investigadores relatam, de acordo com os n.ºs 5.17 e 4.11.1 às entidades de supervisão e ao IRB/IEC as reacções adversas graves e inesperadas ao medicamento, bem como as outras informações de segurança conforme os n.ºs 5.16.2. e 4.11.2.	X (se necessário)	X
8.3.18.	Informações de segurança relatadas ao investigador pelo requerente	As informações de segurança relatadas ao investigador pelo requerente conforme o n.º 5.16.2.	X	X
8.3.19.	Relatório intercalar ou relatório anual apresentado ao conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) e às entidades de supervisão	Apresentar o relatório intercalar ou relatório anual ao conselho de Revisão Institucional/Comissão de Ética Independente (IRB/IEC) e às entidades de supervisão conforme, respetivamente, os n.ºs 4.10 e 5.17.3.	X	X (se necessário)
8.3.20.	Registo de selecção dos sujeitos do ensaio	Registrar as identidades dos sujeitos do ensaio que participam no procedimento de selecção antes do ensaio.	X	X (se necessário)
8.3.21.	Lista do código de identificação do sujeito do ensaio:	Registrar que o investigador/ instituição do ensaio clínico mantém uma lista de confidencial, na qual é indicado o nome de todos os sujeitos do ensaio com código de identificação, para a identificação de todos os sujeitos do ensaio.	X	
8.3.22.	Registo de selecção dos sujeitos do ensaio	Registrar os sujeitos do ensaio seleccionados por ordem cronológica pelo código de identificação.	X	
8.3.23.	Gestão de quantidade dos medicamentos experimentais em instituições do ensaio	Registrar o uso de medicamentos experimentais conforme o protocolo do ensaio.	X	X

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.3.24.	Formulário de assinatura	Registrar as assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a fazer entradas e/ou correcções no CRF.	X	X
8.3.25.	Registo de conservação de amostras de fluidos/tecidos (se houver)	Se for necessário repetir a análise, registe o local onde a amostra foi conservada e a identificação da amostra.	X	X

Tabela do n.º 8.4: Após a conclusão ou o termo do ensaio clínico

	Título do documento	Finalidade	Local do arquivo do documento	
			Investigador/ Instituição do Ensaio Clínico	Requerente
8.4.1.	Gestão de quantidade dos medicamentos experimentais em instituições do ensaio	Registrar o uso de medicamentos experimentais conforme o protocolo do ensaio. Registrar a quantidade final dos medicamentos experimentais recebidos pelas instituições do ensaio, distribuídos aos sujeitos do ensaio, retornados pelos sujeitos do ensaio e devolvidos ao requerente.	X	X
8.4.2.	Documentos de destruição sobre os medicamentos experimentais	Registrar os medicamentos experimentais não utilizados que foram destruídos pelo requerente ou pela instituição do ensaio.	X (se destruído pela instituição do ensaio)	X
8.4.3.	Lista completa de código de identificação do sujeito do ensaio	Identificar todos os sujeitos do ensaio que participam no ensaio quando o acompanhamento for necessário. A lista de códigos de identificação deve ser mantida de forma confidencial e acordado.	X	
8.4.4.	Certificado de auditoria (se houver)	Registrar que a auditoria foi realizada.		X
8.4.5.	Relatório de monitorização para a conclusão do ensaio	Registrar que todas as actividades necessárias para a conclusão do ensaio foram concluídas e as cópias dos documentos necessários foram devidamente arquivadas.		X
8.4.6.	Distribuição do tratamento e documentos de decodificação	Devolver ao requerente o registo de todas as decodificações.		X
8.4.7.	O investigador apresenta o relatório final solicitado ao IRB/IEC ou o aplicável à entidade de supervisão	Registrar a conclusão do ensaio.	X	
8.4.8.	Relatório do estudo clínico	Registrar o resultado e a interpretação do ensaio.	X (Se aplicável)	X

(是項刊登費用為 \$138,510.00)

(Custo desta publicação \$ 138 510,00)

第6/ISAF/2024號批示

Despacho n.º 6/ISAF/2024

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《管制從事藥劑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、核准附錄II《無菌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、在第9/ISAF/2022號批示所核准的《藥物生產質量管理規範》附件內修改19.2及增加19.3，內容如下：

“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I。

19.3. 對無菌藥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II。”

三、將第9/ISAF/2022號批示所核准的《藥物生產質量管理規範》附件“附錄—中藥生產質量管理規範”的標題修改為“附錄I—中藥生產質量管理規範”。

四、在本批示生效之日持有效中藥製造准照或藥物工業生產准照，且獲准製造的業務範圍涉及無菌藥物的製藥廠所有人，其從事的生產活動不適用本批示所核准的附錄II《無菌藥物生產質量管理規範》，直至本批示生效之日起計五年為止。

五、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。

六、本批示自二零二五年三月三十日起生效。

二零二四年十二月十二日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

Nos termos do n.º 3 do artigo 9.º da Lei n.º 11/2021 (Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), do n.º 3 do artigo 77.º do Decreto-Lei n.º 58/90/M, de 19 de Setembro (Regula o exercício das profissões e das actividades farmacêuticas), da alínea 8) do artigo 3.º e do artigo 38.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e do artigo 2.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. É aprovado o Apêndice II — «Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.

2. É alterado o número 19.2 e é aditado o número 19.3 ao Anexo às «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 9/ISAF/2022, com a seguinte redacção:

«19.2 Devido aos requisitos específicos dos medicamentos tradicionais chineses, porções preparadas da medicina tradicional chinesa e extractos de produtos usados na medicina tradicional chinesa, constituem a parte integrante do Apêndice I destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos.

19.3. Devido aos requisitos específicos dos medicamentos estéreis, constituem a parte integrante do Apêndice II destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos».

3. É efectuada a alteração da epígrafe do «Apêndice – Boas práticas de fabrico de medicamentos de medicina tradicional chinesa», para «Apêndice I – Boas práticas de fabrico de medicamentos de medicina tradicional chinesa», no Anexo às «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 9/ISAF/2022.

4. Os proprietários das fábricas de medicamentos, com o âmbito de actividades de fabrico autorizadas envolvem os medicamentos estéreis, que à data da entrada em vigor do presente despacho, sejam titulares da licença de fabrico de produtos usados na medicina tradicional chinesa ou licença de produção da indústria farmacêutica, ao seu exercício das actividades de produção não se aplica o Apêndice II — «Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis» aprovado pelo presente despacho, até ao termo do prazo de cinco anos a contar da entrada em vigor do presente despacho.

5. As dúvidas resultantes da aplicação do presente despacho são resolvidas por despacho do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

6. O presente despacho entra em vigor a partir do dia 30 de Março de 2025.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica, aos 12 de Dezembro de 2024.

O Presidente do Instituto, *Choi Peng Cheong*.

附錄II

《無菌藥物生產質量管理規範》

1. 範圍

無菌產品的生產涵蓋多種無菌產品類型（如原料藥、輔料、內包裝材料和成品製劑）、包裝規格（單劑量到多劑量）、工藝（從高度自動化系統到手動工藝）和技術（如生物技術、傳統小分子生產系統和密閉系統）。本附錄提供的採用質量風險管理（QRM）原則的指引應用於設計和控制所有無菌產品生產所用設施、設備、系統和程序，以確保最終產品中不受微生物、微粒和內毒素/熱原污染。

QRM適用於本附錄全文，通常不會在特定段落中加以說明。如已規定具體限度、頻率或範圍，這些規定值應視為最低要求。

本附錄旨在為無菌產品的生產提供指導。其中部分原則和指導，例如污染控制策略、廠房設計、潔淨室分級、確認、驗證、監測和人員更衣等，可用於支持其它非無菌但須控制和減少微生物、微粒和內毒素/熱原污染的產品的生產（例如某些液體、乳膏、軟膏和低微生物負載的生物中間體）。如果製造商選擇將本附錄內的指導應用於非無菌產品，則應明確記錄所應用的原則，並確認應證明符合這些原則。

2. 原則

2.1. 為使微生物、微粒及內毒素/熱原的污染風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別的要求。下述關鍵領域應予以考慮：

1) 設施、設備和工藝應按照藥物生產質量管理規範（GMP）的相關章節進行適當的設計、確認和驗證，並在適用的情況下進行持續確認。應考慮採用適當的技術（例如限制進入屏障系統（RABS）、隔離裝置、自動化系統、快速/替代方法和連續監測系統），加強對產品的保護，使其免受潛在的外來內毒素/熱原、微粒和微生物污染源（例如人員、物料和周圍環境）的影響，並幫助快速偵測環境和產品中的潛在污染物。

2) 人員應具備合適的資質和經驗，接受過相應培訓，且應採取適當的行為，以確保無菌產品在生產、包裝和發運過程中獲得保護。

Apêndice II –

Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis

1. Escopo

O fabrico de produtos estéreis abrange uma ampla variedade de tipos de produtos estéreis (substâncias activas, excipientes, materiais de embalagem primária e formas farmacêuticas acabadas), tamanhos de embalagem (de unidade única a múltiplas unidades), processos (de sistemas altamente automatizados a processos manuais) e tecnologias (por exemplo, biotecnologia, sistemas de fabrico de moléculas de pequena dimensão e sistemas fechados). Este Apêndice fornece orientações sobre a aplicação dos princípios de Gestão de Risco de Qualidade (QRM) que devem ser utilizadas na concepção e no controlo de instalações, equipamentos, sistemas e procedimentos utilizados para o fabrico de todos os produtos estéreis, a fim de garantir que a contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja evitada no produto acabado.

O QRM aplica-se a todo texto deste Apêndice, normalmente, não é referido em pontos específicos. Quando os limites, as frequências ou os âmbitos específicos são especificados, estes devem ser considerados como os requisitos mínimos.

Este Apêndice tem como objectivo fornecer orientação para o fabrico de produtos estéreis. No entanto, alguns dos princípios e orientações, como estratégia de controlo de contaminação, concepção de fábrica, classificação de salas limpas, qualificação, validação, monitorização e vestuário do pessoal, podem ser utilizados para apoiar o fabrico de outros produtos que não se destinam a ser estéreis, como certos líquidos, cremes, pomadas e intermediários biológicos de baixa carga microbiana, mas onde o controlo e redução da contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios é considerado importante. Se o fabricante optar por aplicar as orientações deste documento a produtos não estéreis, o fabricante deve documentar claramente quais princípios foram aplicados e confirmar que a conformidade com esses princípios deve ser demonstrada.

2. Princípios

2.1. O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais para minimizar os riscos de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios. As seguintes áreas-chave devem ser consideradas:

1) As instalações, equipamentos e processos devem ser adequadamente concebidos, qualificados e/ou validados e, quando aplicável, sujeitos a verificação contínua de acordo com as secções relevantes do Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (BPF). O uso de tecnologias adequadas (por exemplo, sistemas de barreiras de acesso restrito (RABS), isoladores, sistemas automatizados, métodos rápidos/alternativos e sistemas de monitorização contínua) deve ser considerado para aumentar a protecção do produto contra possíveis fontes externas de contaminação de endotoxinas/pirogénios, de partículas e microorganismos, como pessoal, materiais e o ambiente circundante, e ajudar na detecção rápida de possíveis contaminantes no ambiente e no produto.

2) O pessoal deve ter qualificações e experiência adequadas, formação e comportamento com foco específico nos princípios envolvidos na protecção do produto estéril durante os processos de fabrico, embalagem e distribuição.

3) 無菌產品生產工藝和監測系統應由具備適當工藝、工程和微生物知識的人員設計、調試、確認、檢測和定期回顧。

4) 原料和包裝材料應得到充分控制並進行檢測，確保生物負載水平和內毒素/熱原滿足使用要求。

2.2. 工藝、設備、設施和生產活動應按照QRM原則進行管理，從而為潛在質量風險的識別、科學評估及控制提供一種前瞻性方法。如使用替代方法，應有適當的原理和科學依據支持。QRM原則應涵蓋設施、設備和工藝的適當設計，以及良好設計的程序，同時包括應用監測系統證明設計和程序已正確實施並持續符合預期表現。僅通過監測或檢測不能保證無菌性。

2.3. 污染控制策略 (CCS) 應在整個設施內實施，從而明確所有關鍵控制點，並評估所有用於管理藥物質量風險的所有控制措施 (設計、程序性、技術性和組織性措施) 和監測措施的有效性。CCS的綜合策略應為預防污染提供穩健有力的保證。應定期回顧並適當更新CCS，以推動持續改進。CCS的有效性應成為定期管理回顧的一部分。如果控制系統已經建立並獲得妥善管理，則這些系統可能不需要更換，但應在CCS中提及，並應了解系統之間在相關方面的相互作用。

2.4. 污染控制和為最大限度降低微生物、內毒素/熱原和微粒的污染風險所採取的步驟應包括一系列相互關聯的事件和措施。應對這些污染控制和步驟進行評估和控制，並個別和總體監測其有效性。

2.5. 制定CCS需要詳細的技術和工藝知識。潛在的污染源可歸因於微生物碎片、細胞碎片 (例如熱原、內毒素) 以及顆粒物 (例如玻璃屑和其它可目視或不可目視的微粒)。

CCS中要考慮的要素應包括：

- 1) 工廠和工藝的設計，包括相關的文件紀錄。
- 2) 廠房和設備。
- 3) 人員。

3) Os processos e sistemas de monitorização para fabrico de produtos estéreis devem ser concebidos, ajustados, qualificados, monitorizados e regularmente revistos por pessoal com conhecimento adequado em processos de fabrico, em engenharia e em microbiologia.

4) Os materiais e embalagens de matérias-primas devem ser adequadamente controlados e testados para garantir que o nível de carga microbiana e de endotoxinas/pirogénios seja adequado para uso.

2.2. Os processos, equipamentos, instalações e actividades de fabrico devem ser geridos de acordo com os princípios de QRM para fornecer um meio proactivo de identificação, avaliação científica e controlo de riscos potenciais à qualidade. Quando as abordagens alternativas são utilizadas, estas devem ser suportadas por fundamento adequado e justificação científica. Os princípios de QRM devem abranger a concepção adequada de instalações, equipamentos e processos, bem como procedimentos bem concebidos, e a aplicação de sistemas de monitorização como o elemento que demonstra que a concepção e os procedimentos foram correctamente implementados e continuam a funcionar de acordo com as expectativas. Apenas através da monitorização ou testes não se consegue garantir a esterilidade.

2.3. A Estratégia de controlo de contaminação (CCS) deve ser implementada em toda a instalação para definir todos os pontos críticos de controlo e avaliar a eficácia de todas as medidas de controlo (de concepção, de procedimentos, de técnicas e de organizações) e medidas de monitorização adoptados para gerir os riscos à qualidade do medicamento. A estratégia abrangente da CCS deve estabelecer uma garantia robusta de prevenção da contaminação. A CCS deve ser revisada regularmente e actualizada adequadamente para promover a melhoria contínua. A eficácia de CCS deve fazer parte da revisão regular da gestão. Quando os sistemas de controlo existentes estão em vigor e são geridos adequadamente, estes podem não precisar de ser substituídos, mas devem ser mencionados na CCS e as interações associadas entre os sistemas devem ser entendidas.

2.4. O controlo de contaminação e as medidas tomadas para minimizar o risco de contaminação por fontes microbianas, de endotoxinas/pirogénios e de partículas incluem uma série de eventos e medidas inter-relacionados. Estes devem ser avaliados e controlados e a sua eficácia deve ser monitorizada individualmente e colectivamente.

2.5. A formulação da CCS requer conhecimento técnico e de processo detalhado. As fontes potenciais de contaminação incluem detritos microbianos e celulares (por exemplo, pirogénios, endotoxinas), bem como partículas (por exemplo, vidro e outras partículas visíveis e invisíveis)

Os elementos a serem considerados na CCS devem incluir:

- 1) Concepção da fábrica e dos processos, incluindo a documentação relevante.
- 2) Edifício da fábrica e equipamentos.
- 3) Pessoal.

- 4) 公用設施。
- 5) 原料控制，包括過程控制。
- 6) 產品容器和密封系統。
- 7) 供應商審批，例如關鍵部件供應商，組件和一次性系統 (SUS) 滅菌服務及關鍵服務供應商。
- 8) 對外包活動以及關鍵資訊在雙方之間的獲得/轉移的管理，例如：委託滅菌服務。
- 9) 工藝風險管理。
- 10) 工藝驗證。
- 11) 滅菌工藝的驗證。
- 12) 設備、公用設施和廠房的維護 (包括計劃內和計劃外的維護)。
- 13) 清潔和消毒。
- 14) 監測系統，包括針對引入科學合理的替代方法以優化環境污染檢測的可行性評估。
- 15) 預防機制，包括趨勢分析、詳細調查、根本原因確定、糾正和預防措施 (CAPA) 以及對全面調查工具的需求。
- 16) 持續改進。

2.6. CCS應考慮污染控制的所有方面，並進行持續、定期的回顧，從而適當更新藥物質量體系。現行體系如有變更，應在實施前後評估對CCS的任何影響。

2.7. 製造商應採取所有必要的步驟和預防措施，以確保其設施內生產的產品的無菌性。不應僅依賴任何終端工藝或成品檢驗來確保無菌性或其它質量要素。

3. 製藥質量體系 (PQS)

3.1. 無菌產品的生產是一項複雜的活動，需要特定的控制和措施來確保產品質量。因此，製造商的PQS應涵蓋並符合無菌產品生產的特定要求，並確保所有活動得到有效控制，從而將以無菌產品中的微生物、微粒和內毒素/熱原污染的風險降至最低。除GMP中的PQS具體要求外，無菌產品生產的PQS還應確保：

1) 將有效的風險管理系統納入產品生命週期的各個方面，旨在最大限度減少微生物污染並確保所生產的無菌產品的質量。

- 4) Utilidades.
- 5) Controlos de matéria-prima, incluindo controlos em processo.
- 6) Recipientes e sistemas de fechamento dos produtos.
- 7) Aprovação de fornecedores, como fornecedores de componentes-chave, esterilizadores de componentes e sistemas de uso único (SUS) e fornecedor de serviços críticos.
- 8) Gestão de actividades contratadas e disponibilização/transferência de informações-chave entre as partes, tais como: Contratos de serviços de esterilização.
- 9) Gestão de risco dos processos.
- 10) Validação de processo.
- 11) Validação do processo de esterilização.
- 12) Manutenção de equipamentos, utilidades e edifício da fábrica (manutenção planejada e não planejada).
- 13) Limpeza e desinfecção.
- 14) Sistemas de monitorização, incluindo avaliação da viabilidade da introdução de métodos alternativos cientificamente sólidos que optimizem a detecção de contaminação ambiental.
- 15) Mecanismos de prevenção, incluindo análise de tendências, investigação detalhada, determinação da causa raiz, medidas correctivas e preventivas (CAPA) e a necessidade de ferramentas de investigação abrangentes.
- 16) Melhoria contínua.

2.6. A CCS deve considerar todos os aspectos do controlo de contaminação com revisão contínua e regular, a fim de actualizar adequadamente o sistema de qualidade farmacêutica. As mudanças nos sistemas em vigor devem ser avaliadas quanto a qualquer impacto na CCS antes e após a implementação.

2.7. O fabricante deve tomar todas as medidas e precauções necessárias para garantir a esterilidade dos produtos fabricados em suas instalações. Não se deve tomar toda a confiança na esterilidade ou em outros aspectos de qualidade em qualquer processo terminal ou teste de produto acabado.

3. Sistema da qualidade farmacêutica (PQS)

3.1 O fabrico de produtos estéreis é uma actividade complexa que requer controlos e medidas específicos para garantir a qualidade dos produtos fabricados. Consequentemente, o PQS do fabricante deve abranger e cumprir os requisitos específicos do fabrico de produtos estéreis e garantir que todas as actividades sejam eficazmente controladas para que o risco de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja minimizado em produtos estéreis. Além dos requisitos detalhados do PQS do Guia de BPF, o PQS para o fabrico de produtos estéreis também deve garantir que:

1) Um sistema eficaz de gestão de risco seja integrado em todos os aspectos do ciclo de vida do produto, com o objectivo de minimizar a contaminação microbiana e garantir a qualidade dos produtos estéreis fabricados.

2) 製造商對所生產的產品以及對產品質量有影響的設備、工程和製造方法具備充分的知識和專業技能。

3) 對程序、工藝或設備失敗進行根本原因分析，正確識別和理解產品風險，從而實施適當的糾正和預防措施（CAPA）。

4) 在CCS的制定和維護中進行風險管理，以識別、評估、減少或消除（如適用）和控制污染風險。風險管理應書面化，並應包括降低風險和接受剩餘風險有關決策的理由。

5) 高級管理層應對整個設施和產品生命週期的受控狀態進行有效監督。風險管理的成效應作為持續質量管理的一部分進行定期審查；此外，在變更期間、出現重大問題，以及定期產品質量回顧期間也應進行審查。

6) 與無菌產品的最終處理、貯存和運輸相關的過程不應損害無菌產品的質量。應考慮的方面包括：容器完整性，污染風險，以及通過確保產品按照註冊貯存條件貯存和維護以避免降解。

7) 負責無菌產品認證或放行的人員應能適當獲取生產和質量資訊，並具備無菌產品生產及其相關關鍵質量屬性方面的足夠知識和經驗，從而確保這些人員能夠辨別無菌產品是否按照註冊的質量標準和批准的工藝生產並符合質量要求。

3.2. 所有不合格情況應在批次認證或放行之前充分調查，例如無菌檢驗不通過、環境監測異常或偏離既定程序的偏差等。調查應確定不合格情況對工藝和產品質量的潛在影響，以及是否有可能影響任何其它工藝或批次。某一產品或批次納入調查範圍或排除在外的理由應予以明確說明並記錄。

4. 廠房

4.1. 無菌產品的生產應在適當的潔淨室內進行，人員應通過起到氣鎖作用的更衣室進入潔淨室。潔淨室和更衣室應保持適當的潔淨度標準，並通過適當效率的過濾器送風。控制和監測應經過科學論證，並應有效地評估潔淨室、氣鎖和傳遞窗的環境條件的狀態。

2) O fabricante tenha conhecimento e técnica profissional suficientes em relação aos produtos a fabricar e aos equipamentos, engenharia e métodos de fabrico que impactam a qualidade do produto.

3) Realizar a análise de causa raiz de falhas de procedimentos, processos ou equipamentos para identificar e compreender correctamente o risco para o produto, de modo a implementar medidas correctivas e preventivas adequadas.

4) A gestão de risco seja aplicada no desenvolvimento e manutenção da CCS, para identificar, avaliar, reduzir/eliminar (quando aplicável) e controlar os riscos de contaminação. A gestão de risco deve ser documentado e incluir a justificativa para as decisões tomadas em relação à redução de risco e aceitação de risco residual.

5) A administração de nível alta deve supervisionar eficazmente o estado de controlo em toda a instalação e ciclo de vida do produto. O resultado da gestão de risco deve ser revisto regularmente como parte da gestão contínua da qualidade, durante mudanças, no caso de um problema significativo emergente e durante a revisão regular da qualidade do produto.

6) Os processos relacionados ao acabamento, armazenamento e transporte de produtos estéreis não devem comprometer a qualidade do produto estéril. Os aspectos que devem ser considerados incluem: a integridade do recipiente, os riscos de contaminação e a prevenção de degradação, garantindo que os produtos sejam armazenados e mantidos de acordo com as condições de armazenamento do processo de registo.

7) As pessoas responsáveis pela certificação ou libertação de produtos estéreis devem ter acesso adequado às informações de fabrico e qualidade e possuir conhecimento e experiência adequados no fabrico de produtos estéreis e nos atributos críticos de qualidade relacionados. Isso é para permitir que essas pessoas identifiquem se os produtos estéreis foram fabricados de acordo com as especificações registadas e o processo aprovado e em conformidade com os requisitos de qualidade.

3.2 Todas as não conformidades, como falhas nos testes de esterilidade, anormalidades de monitorização ambiental ou desvios de procedimentos estabelecidos, devem ser adequadamente investigadas antes da certificação ou libertação do lote. A investigação deve determinar o impacto potencial da não conformidade na qualidade do processo e do produto e se outros processos ou lotes são potencialmente afectados. As razões de incluir ou excluir um produto ou lote do escopo da investigação devem ser claramente justificadas e registados.

4. Edifício da fábrica

4.1 O fabrico de produtos estéreis deve ser realizado em salas limpas adequadas, cujo o acesso deve ser feito por meio de salas de vestuário que funcionem como antecâmaras. As salas limpas e as salas de vestuário devem ser mantidas em um padrão adequado de limpeza e serem fornecidas com ar que tenha passado por filtros de eficiência adequada. Os controlos e monitorizações devem ser cientificamente justificados e avaliar eficazmente o estado das condições ambientais das salas limpas, antecâmaras e passagens de transferência.

4.2. 組件準備、產品製備和灌裝的各種操作應通過潔淨室或設施中適當的技術和操作隔離措施進行，以防止混淆和污染。

4.3. 限制性進入屏障系統 (RABS) 或隔離裝置有利於確保所需的條件，並最大限度減少關鍵區直接人為介入措施引起的微生物污染。在CCS中應書面說明它們的使用。如要採用任何方法替代RABS或隔離裝置，應證明該替代方法的合理性。

4.4. 用於無菌產品生產的潔淨室或區分為四個等級。

A級：進行高風險操作的關鍵區域（例如，無菌生產線，灌裝區，膠塞加料盤，敞口內包裝或在初始氣流保護下進行無菌連接）。通常情況下，這種條件是由局部氣流保護實現的，例如RABS或隔離裝置內的單向流操作台。應證明並確認整個A級區的單向流維護狀態。應通過廠房、設備、工藝和程序性設計儘量減少操作人員對A級區的直接介入（例如，沒有使用屏障和手套箱技術作為保護）。

B級：對於無菌製備和灌裝，這是A級的背景潔淨室（當A級區不是隔離裝置時）。應持續監測B級區與鄰近區域的壓差。在使用隔離裝置技術的情況下可考慮低於B級的潔淨室（參見第4.20點）。

C級和D級：在無菌灌裝的無菌產品的生產中執行較不關鍵步驟或作為隔離裝置的背景的潔淨室。也可用於最終滅菌產品的製備或灌裝。（關於最終滅菌活動的具體細節參見第8點）。

4.5. 在潔淨室和關鍵區域，所有暴露的表面應光滑、無滲漏性且無破損，以儘量減少微粒或微生物的脫落或累積。

4.6. 為了減少灰塵累積及便於清潔，不應有難以有效清潔的凹槽，因此應最大程度減少突出的窗台、擱架、櫃子和設備。門的設計也應避免不能清潔的凹槽，因此滑動門可能並不合適。

4.7. 無論是建材還是在房間內使用的物品，潔淨室選用的材料應儘量減少微粒的產生，並且可容許反覆使用清潔劑、消毒劑和殺孢子劑。

4.2 As diversas operações de preparação de componentes, preparação de produtos e enchimento devem ser realizadas com medidas adequadas de separação técnica e operacional dentro da sala limpa ou instalação para prevenir misturas e contaminações.

4.3 Os Sistemas de Barreira de Acesso Restrito (RABS) ou isoladores são benéficos para garantir as condições requeridas e minimizar a contaminação microbiana causada por intervenções humanas directas na zona crítica. O seu uso deve ser documentado na CCS. Se quaisquer métodos foram adoptados para substituir RABS ou isoladores, os mesmos devem ser justificados.

4.4 Existem quatro graus de sala limpa/zona para o fabrico de produtos estéreis.

Grau A: A zona crítica para operações de alto risco (por exemplo, linha de processamento asséptico, zona de enchimento, acumuladora de tampas, embalagem primária aberta ou para fazer ligações assépticas sob a protecção do primeiro ar). Normalmente, tais condições são fornecidas por uma protecção de fluxo de ar localizado, como estações de trabalho de fluxo de ar unidirecional dentro de RABS ou isoladores. A manutenção do fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e qualificada em toda a área de Grau A. A intervenção directa (por exemplo, sem a protecção da tecnologia de barreira e porta de luva) na área de Grau A pelos operadores deve ser minimizada pela concepção de fábrica, equipamentos, processos e procedimentos.

Grau B: Para a preparação e enchimento asséptico, esta é a sala limpa de fundo para o grau A (quando zona de grau A não é um isolador). As diferenças de pressão do ar entre o grau B e uma área adjacente devem ser continuamente monitorizadas. Salas limpas de grau inferior ao grau B podem ser consideradas quando a tecnologia de isolador é utilizada (*vide* n.º 4.20).

Grau C e D: Estas são salas limpas utilizadas para realizar etapas menos críticos no fabrico de produtos estéreis envasados de forma asséptica ou como fundo para isoladores. Elas também podem ser utilizadas para a preparação/enchimento de produtos esterilizados terminalmente (*vide* n.º 8 para detalhes específicos sobre actividades de esterilização terminal).

4.5 Em salas limpas e zonas críticas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e sem falhas para minimizar o desprendimento ou acumulação de partículas ou micro-organismos.

4.6 Para reduzir a acumulação de poeira e facilitar a limpeza, não deve haver reentrâncias que sejam difíceis de limpar eficazmente, portanto, peitoril de janela, prateleiras, armários e equipamentos devem existir apenas onde realmente necessário. As portas devem ser concebidas para evitar reentrâncias que não possam ser limpas. Portas de correr podem ser indesejáveis por esse motivo.

4.7 Os materiais utilizados em salas limpas, tanto na construção quanto nos itens utilizados dentro da sala, devem ser seleccionados para minimizar a geração de partículas e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza, desinfetantes e esporicidas, se utilizados.

4.8. 吊頂應經過設計和密封以防止來自其上方空間的污染。

4.9. A級和B級區應禁止使用水槽和地漏。在其它潔淨室中，應在機器或水槽和地漏之間安裝空氣隔斷裝置。較低等級潔淨室的地漏應帶存水彎或水封以防止倒灌，並定期清潔、消毒和維護地漏。

4.10. 設備和物料轉入及轉出潔淨室和關鍵區域是最大的潛在污染源之一。任何有可能損害潔淨室或關鍵區潔淨度的活動都應進行評估，如果不能消除這些活動，應採取適當的控制措施。

4.11. 應通過單向流程將物料、設備和組件傳遞至A級或B級區。應盡可能將物品通過密封在牆內的雙端滅菌器（例如通過雙扉高壓滅菌器或除熱原烘箱或隧道）進行滅菌，然後再傳遞至這些區域。如果不能在物品傳遞時進行滅菌，應驗證並採用可實現不引入污染相同目的之程序（例如，使用有效的轉移消毒程序，隔離裝置的快速轉移系統或接口，或者氣態或液態物料的除菌過濾器）。應通過單獨的單向流程將物品（例如，物料、廢物、環境樣品）從A級和B級區移出。如果無法實現，應考慮按程序實現傳遞（物料進或出）時間上的分離，並採取控制措施，避免對進入潔淨區的物品造成潛在污染。

4.12. 氣鎖的設計和使用應能提供物理隔離並最大限度減少不同區域的微生物和微粒污染，物料和人員在不同級別之間的移動均應設置氣鎖。在可能的情況下，用於人員移動的氣鎖和用於物料移動的氣鎖應分隔開。如果無法實現，應考慮按程序實現移動（人員或物料）時間上的分離。氣閘應使用經過過濾的空氣有效吹掃，確保潔淨室的潔淨級別得以維持。在“靜態”狀態下，氣鎖的最後階段應與目標潔淨室的潔淨級別相同（活性粒子和總微粒）。進入和離開B級區最好採用單獨的更衣室。如果無法實現，應考慮按程序實現活動（進或出）時間上的分離。當CCS表明污染的風險很高時，進入和離開生產區應各自使用單獨的更衣室。氣鎖的設計應遵循如下原則：

1) 人員氣鎖：用於人員進入的潔淨級別越來越高的區域（例如從D級區到C級區到B級區）。一般而言，洗手設施應僅設置在更衣室的第一階段，且不能設置在直接進入B級區的更衣室中。

4.8 Os tetos devem ser concebidos e selados para evitar contaminação do espaço acima deles.

4.9 Os lava-loiças e drenos devem ser proibidos nas áreas de grau A e B. Em outras salas limpas, devem ser instalados interrupções de ar entre a máquina ou a lava-loiça e os drenos. Os drenos em salas limpas de grau inferior devem ser equipados com sifões ou fecho hídrico para evitar o refluxo e devem ser limpos, desinfetados e mantidos regularmente.

4.10 A transferência de equipamentos e materiais para dentro e para fora das salas limpas e as zonas críticas é uma das maiores fontes potenciais de contaminação. Qualquer actividade com potencial para comprometer a limpeza das salas limpas ou da zona crítica deve ser avaliada e, se não puder ser eliminada, as medidas de controlo adequadas devem ser tomadas.

4.11 A transferência de materiais, equipamentos e componentes para as áreas de grau A ou B deve ser realizada por um processo unidirecional. Sempre que possível, os itens devem ser esterilizados e passados para essas áreas por meio de esterilizadores de dupla porta (por exemplo, por meio de uma autoclave de duas portas ou forno/túnel de depirogenação) selados na parede. Quando a esterilização na transferência dos itens não for possível, um procedimento que alcance o mesmo objectivo de não introduzir contaminação deve ser validado e implementado (por exemplo, uso de procedimento eficaz de desinfecção de transferência, sistemas de transferência rápida ou interfaces para isoladores ou, um filtro bacteriano retentor para materiais gasosos ou líquidos). A remoção de itens das áreas de grau A e B (por exemplo, materiais, resíduos, amostras ambientais) deve ser realizada por um processo unidirecional separado. Se isso não for possível, a separação baseada no tempo do movimento (material de entrada/saída) por procedimento deve ser considerada e as medidas de controlo aplicadas para evitar a contaminação potencial de itens de entrada.

4.12 As antecâmaras devem ser concebidas e utilizadas para fornecer separação física e minimizar a contaminação microbiana e de partículas das diferentes áreas e devem ser estabelecidas para a movimentação de materiais e pessoal entre diferentes graus. Sempre que possível, as antecâmaras utilizadas para movimentação devem ser separadas das utilizadas para movimentação de material. Quando isso não for prático, a separação do movimento baseada em tempo (pessoal/material) por procedimento deve ser considerada. As antecâmaras devem ser eficazmente purgadas com ar filtrado para garantir que o grau da sala limpa seja mantido. O estágio final da antecâmara deve estar, no estado “em repouso”, no mesmo grau de limpeza (partículas viáveis e totais) da sala limpa. O uso de salas de vestuário separadas para entrar e sair da área de grau B é desejável. Quando isso não for prático, a separação de actividades baseada em tempo (entrada/saída) por procedimento deve ser considerada. Quando o CCS indicar que o risco de contaminação é alto, salas de vestuário separadas para entrar e sair das áreas de produção devem ser utilizadas. As antecâmaras devem ser concebidas da seguinte forma:

1) Antecâmaras de pessoal: áreas de limpeza cada vez mais elevadas utilizadas para a entrada de pessoal (por exemplo, da área D para a área C e para a área B). Em geral, as instalações de lavagem das mãos devem ser fornecidas na primeira fase das salas de vestuário e não nas salas de vestuário com acesso directo à área B.

2) 物料氣鎖：用於物料和設備傳遞。

(1) 僅允許已列入批准清單中且在轉送程序驗證期間經過評估的物料和設備，才可以通過氣鎖或傳遞窗傳遞到A級或B級區。用於A級區的設備和物料在通過B級區傳遞時，應受到保護。任何需要轉送的未獲批准的物品應作為例外情況取得預先批准。按照製造商的CCS，實驗和記錄適當的風險評估和緩解措施，包括經質量保證批准的特定的消毒和監測程序。

(2) 傳遞窗的設計應能保護較高級別的環境，例如主動供應過濾空氣進行有效風淋。

(3) 將物料或設備從較低級別或未分級區域移動到較高級別潔淨區時，應進行與風險相稱的清潔和消毒，並符合CCS的規定。

4.13. 進出傳遞窗和氣鎖（物料和人員）的門不應同時打開。對於通向A級和B級區的氣鎖，應採用互鎖系統。對於通向C級和D級區的氣鎖，應至少採用視覺或聽覺報警系統。如果需要保持區域隔離，應在互鎖門的關閉和打開之間設置時間延遲，並進行驗證。

4.14. 在所有操作條件下，應向潔淨室供應經過過濾的空氣以維持正壓和與較低級別潔淨環境等級相同的氣流，並應有效吹掃該區域。不同級別的相鄰房間的壓差應至少為10帕斯卡（指導值）。應特別注意關鍵區域的保護。如果需要防止某些物料（例如致病性、高毒性或放射性產品或活病毒或活細菌物料）污染時，有關送風和壓力的建議可能需要修改。修改可能包括使用正壓或負壓氣鎖防止有害物料污染周圍區域。對某些操作而言，可能需要對設施（例如，潔淨室和空調系統（HVAC））進行去污染，以及對離開潔淨區的空氣進行處理。如果防護措施要求空氣流入關鍵區域，空氣源應來自同一或更高級別的區域。

4.15. 潔淨室和區域內的氣流流型應可視化，證明空氣沒有從較低級別區域進入到較高級別區域，並且空氣不會來自不太潔淨的區域（例如地板）或經過操作人員或設備而將污染轉移到較高級別區域。在需要使用單向流的地方，應進行可視化研究以確定是否符合要求（參見4.4和4.19點）。當已灌封的產品通過一

2) Antecâmaras de material: utilizadas para transferência de materiais e equipamentos.

(1) Apenas as materiais e os equipamentos incluídos na lista aprovada e avaliados durante a validação do procedimento de transferência devem ser transferidos para as áreas A ou B via antecâmara ou escotilha de passagem. Equipamentos e materiais (destinados a serem utilizados na área A) devem ser protegidos ao passar pela área B. Qualquer item não aprovado que precise ser transferido deve ser pré-aprovado como uma exceção. As medidas adequadas de avaliação e mitigação de risco devem ser aplicadas e registadas de acordo com o CCS do fabricante e devem incluir um procedimento específico de desinfecção e monitorização aprovado pela garantia de qualidade.

(2) As passagens de transferências devem ser concebidas para proteger o ambiente de grau superior, por exemplo, por meio da lavagem eficaz com o fornecimento de ar filtrado activo.

(3) A movimentação de material ou equipamento de áreas de grau inferior ou não classificadas para áreas limpas de grau superior deve ser sujeita à limpeza e desinfecção proporcional com o risco e em conformidade com o CCS.

4.13 As portas de entrada e saída das passagens de transferências e antecâmaras (para material e pessoal), não devem ser abertas simultaneamente. Para antecâmaras que realizam às áreas A e B, deve ser utilizado um sistema de intertravamento. Para antecâmaras que realizam às áreas C e D, um sistema de aviso visual ou sonoro deve ser, no mínimo, utilizado. Se for necessário manter o isolamento da área, um intervalo de tempo entre o fechamento e a abertura das portas intertravadas deve ser estabelecido e validado.

4.14 As salas limpas devem ser fornecidas com ar filtrado para manter a pressão positiva e o fluxo de ar equivalente ao ambiente circundante de grau inferior durante todas as condições operacionais e deve lavar a área eficazmente. As salas adjacentes de diferentes graus devem ter uma diferença de pressão de ar de no mínimo 10 *Pascals* (valor de orientação). Deve ser dada atenção especial à protecção da zona crítica. As recomendações sobre fornecimento e pressões de ar podem precisar de ser modificadas quando é necessário evitar a contaminação com determinados materiais (por exemplo, produtos patogénicos, altamente tóxicos ou radioactivos ou materiais virais ou bacterianos vivos). A modificação pode incluir antecâmaras com pressão positiva ou negativa para evitar que o material perigoso contamine as áreas circundantes. A descontaminação das instalações (por exemplo, salas limpas e sistemas de ar condicionado (HVAC)) e o tratamento do ar que sai de uma área limpa podem ser necessários para algumas operações. Onde as medidas de protecção exigirem que o ar flua para uma zona crítica, a fonte de ar deve ser de uma área do mesmo ou maior grau de limpeza.

4.15 Os padrões de fluxo de ar dentro das salas e áreas limpas devem ser visualizados para demonstrar que não há entrada de áreas de grau inferior para áreas de grau superior e que o ar não vem de áreas menos limpas (como o chão) ou sobre operadores ou equipamentos que possam transferir contaminação para as áreas de grau superior. Quando o fluxo de ar unidirecional é exigido, os estudos de visualização devem ser realizados para determinar a conformidade (*vide* n.os 4.4 e 4.19). Quando os produtos fechados são transferidos para uma

個小的出口轉移到較低級別的相鄰潔淨室時，氣流可視化研究應證明空氣不會從較低級別的潔淨室進入B級區。當空氣流動顯示出對潔淨區或關鍵區域的污染風險時，應採取糾正措施，例如設計改進。應在靜態和動態（例如模擬操作人員介入）條件下進行氣流流型研究。應保留氣流流型的錄像。應記錄空氣可視化研究的結果，並在建立設施的環境監測計劃時予以考慮。

4.16. 潔淨室之間和隔離裝置與其背景之間應安裝壓差指示器。CCS中應考慮設置點和關鍵壓差，關鍵壓差應受到持續監測和記錄。應設置警報系統，在送風失敗或壓差降低（即關鍵壓差低於設定限度）時立即指示和警告操作人員。警報信號不應在未經評估的情況下被撤銷，應有程序概述發出警報信號時應採取的措施。如果設置了警報延遲，應在CCS內進行評估和論證，其它壓差應定期監測和記錄。

4.17. 設施的設計應允許從A級和B級區外觀生產活動（例如，通過窗戶或遠程攝像頭全方位查看這些區域和工藝過程，以便在不進入的情況下進行觀察和監督）。在設計新設施或翻新現有設施時，應考慮這一要求。

屏障技術

4.18. 隔離裝置和RABS兩種不同的技術及其相關工藝的設計，應通過將A級環境與周圍房間環境分隔以提供保護。應儘量減少工藝過程中物品進出所帶來的危害，並通過高性能轉送技術或經過驗證的系統提供支持，其能有效防止污染且適合於各自的技術。

4.19. 所用技術和工藝的設計應確保在關鍵區域維持適當的條件，從而保護操作期間暴露的產品。

1) 隔離裝置：

(1) 開放式隔離裝置的設計通過關鍵區域的初始氣流保護和在工藝過程中對暴露產品的單向流吹掃以確保A級條件。

(2) 封閉式隔離裝置的設計通過在工藝過程中充分保護暴露產品以確保A級條件。在進行簡單操作的封閉式隔離裝置中，氣流可能不是完全單向的。然而，任何湍流不應增加暴露產品的

sala limpa adjacente de grau inferior por meio de um ponto de saída pequeno, os estudos de visualização do fluxo de ar devem demonstrar que o ar não entra das salas limpas de grau inferior para a área de grau B. Quando o movimento do ar demonstra um risco de contaminação da área limpa ou da zona crítica, as medidas correctivas, como melhorias na concepção, devem ser implementadas. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem ser realizados tanto em repouso como em operação (por exemplo, simular intervenções do operador). As gravações de vídeo dos padrões de fluxo de ar devem ser mantidas. O resultado dos estudos de visualização do ar deve ser documentado e considerado ao estabelecer o programa de monitorização ambiental da instalação.

4.16 Os indicadores de diferenças de pressão do ar devem ser instalados entre as salas limpas e entre os isoladores e o seu fundo. Os pontos de regulação e a criticidade das diferenças de pressão do ar devem ser considerados dentro do CCS. As diferenças de pressão do ar identificadas como críticas devem ser monitorizadas e registadas continuamente. Um sistema de alarme deve ser implementado para instruir e alertar instantaneamente os operadores sobre qualquer falha no fornecimento de ar ou redução das diferenças de pressão do ar (abaixo dos limites estabelecidos para aqueles identificados como críticos). O sinal de alarme não deve ser ignorado sem avaliação e um procedimento deve estar disponível para esclarecer as medidas a serem tomadas quando um sinal de aviso é emitido. Quando os atrasos para os alarmes são configurados, estes devem ser avaliados e justificados dentro do CCS. Outras diferenças de pressão do ar devem ser monitorizadas e registadas em intervalos regulares.

4.17 As instalações devem ser concebidas para permitir a visualização das actividades de produção por fora das áreas de grau A e B (por exemplo, por meio da instalação de janelas ou câmeras remotas com visão completa da área e dos processos para permitir a observação e supervisão sem entrada). Este requisito deve ser considerado ao conceber novas instalações ou durante a renovação de instalações existentes.

Tecnologias de barreira

4.18 Os isoladores ou RABS que são tecnologias diferentes, e os processos relacionados, devem ser concebidos para fornecer protecção por meio da separação do ambiente de grau A do ambiente da sala circundante. Os perigos causados pela entrada e saída de itens durante o processo devem ser minimizados e apoiados por tecnologias de transferência de alta capacidade ou sistemas validados que evitem eficazmente a contaminação e sejam adequados para a tecnologia respectiva.

4.19 A concepção da tecnologia e dos processos utilizados deve garantir que as condições adequadas sejam mantidas na zona crítica para proteger o produto exposto durante as operações.

1) Isoladores:

(1) A concepção de isoladores abertos deve garantir as condições de grau A com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.

(2) A concepção de isoladores fechados deve garantir as condições de grau A com protecção adequada para produtos expostos durante o processo. O fluxo de ar pode não ser total-

污染風險。當生產線包含在封閉式隔離裝置中時，應通過關鍵區域的初始氣流保護和在工藝過程中對暴露產品的單向流吹掃以確保A級條件。

(3) 只當有必要對產品（例如放射性藥品）進行圍堵時才可使用負壓隔離裝置，並且應採用特定的風險控制措施以避免關鍵區域受到影響。

2) RABS:

RABS的設計應通過單向流和關鍵區域初始氣流的保護以確保A級條件。應保持從關鍵區到支持性背景環境的正向氣流。

4.20. 隔離裝置或RABS的背景環境應確保將污染轉移的風險降至最低。

1) 隔離裝置:

(1) 開放式隔離裝置的背景環境通常應至少為C級。封閉式隔離裝置的背景環境應至少為D級。背景環境級別的決定應基於風險評估並在CCS中論證其合理性。

(2) 當進行隔離裝置CCS的風險評估時，關鍵考慮因素應包括生物去污染程序、自動化程度、可能危及關鍵工藝點“初始氣流”保護的手套操作的影響、屏障或手套完整性的潛在損失的影響、使用的傳遞機制以及可能在隔離裝置進行最終生物去污染程序前需要開門進行安裝或維護活動。當發現其它工藝風險時，應考慮更高級別的背景，除非在CCS中進行了適當的論證。

(3) 應在開放式隔離裝置的接口處進行氣流流型研究，以證明沒有空氣侵入。

2) RABS:

用於無菌工藝的RABS的背景環境應至少為B級，並且應進行氣流流型研究以證明在介入過程中沒有空氣侵入，包括門的開口處（如適用）。

4.21. 應證明手套系統（用於隔離裝置和RABS）的材料具有適當的機械和化學抗性。應在CCS中規定更換手套的頻率。

mente unidirecional em isoladores fechados onde operações simples são realizadas. No entanto, qualquer fluxo de ar turbulento não deve aumentar o risco de contaminação do produto exposto. Quando as linhas de produção são incluídas em isoladores fechados, as condições de grau A devem ser garantidas com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.

(3) Os isoladores de pressão negativa só devem ser utilizados quando a contenção do produto for necessária (por exemplo, produtos radioactivos) e medidas especializadas de controlo de risco devem ser tomadas para garantir que a zona crítica não seja afectada.

2) RABS:

A concepção do RABS deve garantir as condições de grau A com fluxo de ar unidirecional e protecção por primeiro ar da zona crítica. Um fluxo positivo de ar da zona crítica para o ambiente circundante de suporte deve ser mantido.

4.20 O ambiente de fundo para isoladores ou RABS deve garantir que o risco de transferência de contaminação seja minimizado.

1) Isoladores:

(1) O ambiente de fundo para isoladores abertos deve corresponder, geralmente, a um mínimo de grau C. O ambiente de fundo para isoladores fechados deve corresponder a um mínimo de grau D. A decisão sobre a classificação do ambiente de fundo deve ser baseada em avaliação de risco e justificada no CCS.

(2) As considerações principais ao realizar a avaliação de risco para o CCS de um isolador devem incluir: o programa de biodescontaminação, a extensão da automação, o impacto das manipulações de luva que podem potencialmente comprometer a protecção do “primeiro ar” nos pontos críticos do processo, o impacto da potencial perda da integridade da barreira/luva, os mecanismos de transferência utilizados e actividades, como instalação ou manutenção, que possam exigir a abertura das portas antes da biodescontaminação final do isolador. Onde os riscos adicionais de processo são identificados, um grau mais elevado de ambiente de fundo deve ser considerado, a menos que adequadamente justificado no CCS.

(3) Os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados nas interfaces de isoladores abertos para demonstrar a ausência de entrada de ar.

2) RABS:

O ambiente de fundo para RABS utilizados para processo asséptico deve corresponder, no mínimo, ao grau B e os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados para demonstrar a ausência de entrada de ar durante intervenções, incluindo aberturas de porta, se aplicável.

4.21 Os materiais utilizados nos sistemas de luvas (para isoladores e RABS) devem ter resistência mecânica e química adequadas. A frequência de substituição das luvas deve ser definida no CCS.

1) 隔離裝置：

(1) 對於隔離裝置，應使用經證明適合於其任務和關鍵性的方法對手套系統進行檢漏測試。應按界定的期間進行檢漏測試，一般而言，手套完整性測試至少應在每個批次或階段性生產的開始和結束時進行。根據經過驗證的階段性生產時間長度，可能需要進行額外的手套完整性測試。手套完整性監測應包括與每次使用相關的目視檢查，以及可能影響手套系統完整性的任何操作後的目視檢查。

(2) 對於生產單一劑量或小批量的手動無菌工藝活動，完整性確認的頻率可基於其它標準，例如每個生產週期的開始和結束。

(3) 應按界定的期間進行隔離裝置系統的完整性和檢漏測試。

2) RABS：

對於RABS，A級區使用的手套應在安裝前進行滅菌，並在每次生產活動之前，應通過經驗證的方法進行滅菌或有效生物去污染。如果在操作過程中暴露在背景環境中，應在每次暴露後使用經批准的方法完成消毒。在每次使用時目視檢查手套，並定期進行完整性測試。

4.22. 應適當規定和控制去污染的方法（清潔和生物去污染，以及適用時生物材料的滅活）。進行生物去污染步驟之前的清潔非常重要：任何殘留物可能會抑制去污染過程的有效性。還應提供證據證明使用的清潔劑和生物去污劑不會對RABS或隔離裝置內生產的產品產生不良影響。

1) 對於隔離裝置

裝置內部的生物去污染過程應是自動化的、經過驗證的，應控制在規定的週期參數範圍內，並應包括適當形態的殺孢子劑（例如氣態或霧化形式）。手套應適當展開和將五指分開，以確保與殺孢子劑充分接觸。所用方法（清潔和殺孢子生物去污染）應確保隔離裝置的內部表面和關鍵區域不存在活的微生物。

2) 對於RABS

殺孢子消毒應包括常規應用殺孢子劑，使用的方法應經驗證並證明能有效地覆蓋內部表面所有區域，並確保為無菌工藝提供合適的環境。

1) Isoladores:

(1) Para isoladores, o teste de vazamento do sistema de luvas deve ser realizado por uma metodologia que demonstra adequadamente para a tarefa e criticidade. O teste deve ser realizado em intervalos definidos. Geralmente, a integridade das luvas deve ser testada com uma frequência mínima correspondente ao início e fim de cada lote ou campanha. Testes adicionais de integridade das luvas podem ser necessários dependendo da duração validada da campanha. A monitorização da integridade das luvas deve incluir uma inspeção visual após cada uso e após qualquer manipulação que possa afectar a integridade do sistema.

(2) Para actividades de processo asséptico manual em que são produzidos lotes correspondentes a unidade única ou pequenos, a frequência de verificação de integridade pode ser baseada em outros critérios, como o início e o fim de cada sessão de fabrico.

(3) O teste de integridade/vazamento dos sistemas de isolador deve ser realizado em intervalos definidos.

2) RABS:

Para RABS, as luvas utilizadas na área de grau A devem ser esterilizadas antes da instalação e esterilizadas ou eficazmente biodescontaminadas por um método validado antes de cada campanha de fabrico. Se expostas ao ambiente de fundo durante a operação, deve ser realizada a desinfecção por um método aprovado após cada exposição. As luvas devem ser examinadas visualmente a cada uso, e o teste de integridade deve ser realizado em intervalos regulares.

4.22 Os métodos de descontaminação (limpeza e biodescontaminação, e quando aplicável inativação para materiais biológicos) devem ser adequadamente definidos e controlados. É essencial o processo de limpeza antes da etapa de biodescontaminação; quaisquer resíduos remanescentes podem inibir a eficácia do processo de descontaminação. Também deve ser fornecida evidência de que os agentes de limpeza e biodescontaminação utilizados não têm impacto adverso no produto produzido dentro do RABS ou isolador.

1) Para isoladores

O processo de biodescontaminação do interior deve ser automatizado, validado e controlado dentro de parâmetros de ciclo definidos e deve incluir um agente esporicida na forma adequada (por exemplo, forma gasosa ou vaporizada). As luvas devem ser adequadamente estendidas com os dedos separados para garantir o contacto total com o agente. Os métodos utilizados (limpeza e biodescontaminação esporicida) devem manter as superfícies internas e a zona crítica do isolador livres de microorganismos viáveis.

2) Para RABS

A desinfecção esporicida deve incluir a aplicação regular de um agente esporicida utilizando um método que tenha sido validado e demonstrado ser eficaz em todas as áreas das superfícies internas e garantir um ambiente adequado para o processo asséptico.

潔淨室和潔淨空氣設備的確認

4.23. 用於無菌產品生產的潔淨室和潔淨空氣設備，如單向流裝置、RABS和隔離裝置，應進行確認。每個生產操作都要求在動態條件下達到適當的環境潔淨度水平，最大程度降低所處理的產品或物料的污染風險。應維持“靜態”和“動態”下的適當潔淨度水平。

4.24. 應使用適用的技術指引對潔淨室和潔淨空氣設備進行確認。潔淨室確認（包括分級）應與動態環境監測明確區分。

4.25. 潔淨室和潔淨空氣設備的確認是評估分級的潔淨室或潔淨空氣設備的符合程度的整體過程。作為確認要求的一部分，潔淨室和潔淨空氣設備的確認應包括（在與裝置的設計和運行相關時）：

- 1) 已安裝的過濾器系統洩漏測試及過濾器完整性測試。
- 2) 氣流測試——體積和流速。
- 3) 壓差測試。
- 4) 氣流方向測試和可視化測試。
- 5) 浮游菌和表面污染測試。
- 6) 溫度測定測試。
- 7) 相對濕度測試。
- 8) 自淨測試。
- 9) 圍堵洩漏測試。

潔淨室和潔淨空氣設備的確認可參考適用的技術指引和ISO 14644標準。

4.26. 潔淨室分級是潔淨室確認的一部分，是一種根據潔淨室或潔淨空氣設備的標準，通過測定總微粒濃度來評估空氣潔淨度水平的方法。分級活動的安排和執行應避免對工藝或產品質量產生任何影響。例如，應在模擬操作期間進行初步分級，在模擬操作或無菌工藝模擬試驗（APS）期間進行再分級。

4.27. 對於潔淨室分級，應測定等於或大於0.5µm和5µm的微粒總數。最大允許微粒濃度限度見表1。

Qualificação das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo.

4.23 Devem ser qualificados as salas limpas e os equipamentos de ar limpo, como as unidades de fluxo de ar unidirecional (UDAFs), RABS e isoladores, utilizados para o fabrico de produtos estéreis. Cada operação de fabrico requer um nível adequado de limpeza ambiental em condições dinâmicas, a fim de minimizar o risco de contaminação do produto ou materiais tratados. Devem ser mantidos os níveis adequados de limpeza nos estados “em repouso” e “em operação”.

4.24 As salas limpas e equipamentos de ar limpo devem ser qualificados por orientação técnica adequada. A qualificação de salas limpas (incluindo classificação) deve ser claramente diferenciada da monitorização ambiental dinâmica.

4.25 A qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo é o processo global de avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto. Como o parte dos requisitos de qualificação, a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve incluir (quando relevante para a concepção/operação da instalação):

- 1) Os testes de vazamento e integridade do sistema de filtro instalado.
- 2) Os testes de fluxo de ar - volume e velocidade.
- 3) Os testes de diferencial de pressão do ar.
- 4) Os testes de direcção do fluxo de ar e sua visualização.
- 5) Os testes de contaminação microbiana do ar e da superfície.
- 6) Os testes de medição de temperatura.
- 7) Os testes de humidade relativa.
- 8) Os testes de recuperação.
- 9) Os testes de vazamento de contenção.

A referência para a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo pode ser encontrada nas orientações técnicas aplicáveis e na série de normas ISO 14644.

4.26 A classificação de salas limpas é parte da qualificação de salas limpas e é um método de avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo por meio da medição da concentração total de partículas. As actividades de classificação devem ser agendadas e realizadas a fim de evitar qualquer impacto na qualidade do processo ou do produto. Por exemplo, a classificação inicial deve ser realizada durante a simulação de operações e a reclassificação deve ser realizada durante a simulação de operações ou durante a Simulação do Processo Asséptico (APS).

4.27 Para a classificação de salas limpas, deve ser medido o número total das partículas iguais ou maiores que 0,5 e 5 µm. Estão especificados na Tabela 1 os limites máximos permitidos de concentração de partículas.

表1: 各級別允許的最大總微粒濃度

級別	總粒子數最高限度 ≥0.5µm/m ³		總粒子數最高限度≥5µm/ m ³	
	靜態	動態	靜態	動態
A	3520	3520	未界定 ⁽¹⁾	未界定 ⁽¹⁾
B	3520	352000	未界定 ⁽¹⁾	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	未預先確定 ⁽²⁾	29300	未預先確定 ⁽²⁾

CFU = 菌落形成單位

(1) 在CCS或歷史趨勢中有說明的情況下，可以考慮包括5µm微粒的分級。

(2) 對於D級區，沒有預先確定的動態限度。製造商應根據風險評估和適用的常規數據建立動態限度。

4.28. 對於潔淨室的分級，採樣點的最小數量及其位置可參見ISO14644第1部分。對於無菌工藝區及其背景環境（分別為A級和B級區），應考慮額外的採樣位置，並應評估所有關鍵操作區，例如灌裝點和容器封蓋進料斗。關鍵操作位置應通過書面的風險評估以及對該區域所進行的工藝和操作的認識作決定。

4.29. 潔淨室分級應在“靜態”和“動態”下進行。

1) “靜態”是指所有公用設施已安裝完成，包括任何正常運行的HVAC，以及主要生產設備按規定安裝但未運行，並且沒有人員在場的狀態。

2) “動態”是指潔淨室安裝完成、HVAC系統全面運行、設備已安裝並按照製造商規定的運行模式運行，並且有最大數量的操作人員在場執行或模擬日常操作的狀態。

3) 應在完成操作和生產線清場或清潔活動後的“自淨期”達到表1所訂的“靜態”總微粒限度。“自淨期”（指導值小於20分鐘）應在房間確認期間確定與記錄。如遇操作中斷時，應依程序執行，以將房間恢復到已確認的潔淨狀態。

Tabela 1: Concentração máxima total de partículas permitida para as classificações

Grau	Limite Máximo do Número Total de Partículas ≥0.5µm/m ³		Limite Máximo do Número Total de Partículas ≥5µm/m ³	
	Em repouso	Em operação	Em repouso	Em operação
A	3520	3520	Não especificado ⁽¹⁾	Não especificado ⁽¹⁾
B	3520	352000	Não especificado ⁽¹⁾	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	Não predefinido ⁽²⁾	29300	não predefinido ⁽²⁾

UFC = Unidade Formadora de Colónia

(1) A classificação incluindo partículas de 5µm pode ser considerada quando indicada pelo CCS ou tendências históricas.

(2) Para o grau D, os limites em operação não são pré-determinados. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e dados regulares.

4.28 Para a classificação da sala limpa, o número mínimo de pontos de amostragem e a sua posição podem ser encontrados na ISO 14644 Parte 1. Para a área de processo asséptico e o seu ambiente de fundo (áreas de grau A e B, respectivamente), os pontos de amostragem adicionais devem ser considerados e todas as áreas críticas de processamento, tais como o ponto de enchimento e nas entradas dos sistemas de fechamento, devem ser avaliados. As localizações críticas de processamento devem ser determinadas por avaliação de risco documentada e pelo conhecimento do processo e das operações a serem realizadas na área.

4.29 A classificação da sala limpa deve ser realizada nos estados “em repouso” e “em operação”.

1) A definição do estado “em repouso” é a condição em que a instalação de todas as utilidades está concluída, incluindo qualquer HVAC funcional, e o principal equipamento de fabrico instalado conforme especificado, mas sem pessoal presente.

2) A definição do estado “em operação” é a condição em que a instalação da sala limpa está concluída, o sistema HVAC está totalmente operacional, o equipamento de fabrico está instalado e funcionando no modo operacional definido pelo fabricante com o número máximo de pessoal presente em realização ou simulando o trabalho operacional de rotina.

3) O limite total de partículas dados na Tabela 1 acima para o estado “em repouso” deve ser alcançado após um período de “recuperação” ao concluir as operações e as actividades de reconciliação/limpeza de linha. O período de “recuperação” (o valor de orientação menor do que 20 minutos) deve ser determinado e documentado durante a qualificação das salas. Se for interrompido durante a operação, deve ser cumprido nos procedimentos para restabelecer um estado qualificado de limpeza.

4.30. 單向流系統送風速度的合理性應在確認方案中明確論證，包括風速的測定位置。風速的設計、測定和維持應確保在工作區域（例如，在進行高風險操作的區域以及產品或組件暴露的區域）有合適的單向氣流為產品和開放組件提供保護。除非在CCS中另有科學論證，否則單向流系統應在工作區域提供0.36-0.54m/s（指導值）的均勻風速。氣流可視化研究應與風速測定相關聯。

4.31. 應釐定潔淨室的微生物污染水平作為潔淨室確認的一部分。採樣點的數量應基於書面的風險評估、房間分級、氣流可視化研究結果以及對該區域進行的工藝和操作的知識而定。各級別確認過程中的微生物污染最大限度見表2。確認包括“靜態”和“動態”兩種狀態。

表2：確認過程中允許的最大微生物污染水平

級別	空氣樣本 CFU/m ³	沉降培養皿（直徑90mm）CFU/4小時 ⁽¹⁾	接觸培養皿（直徑55mm）CFU/皿
A		無生長	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(1) 沉降培養皿應在整個操作期間暴露，並按需要或在最多4小時後更換。暴露時間應基於回收率研究，並且避免所用的培養基出現脫水乾燥。

註1：表中針對特定級別所指的所有方法均應用於確認該特定級別的區域。倘不使用表中的任一方法，又或使用替代方法，則應進行適當論證。

註2：在整份文件中使用CFU作為限度的單位。如果採用不同的或新的技術並且不以CFU的方式呈現結果，製造商應科學地論證其限度，並盡可能將其與CFU相關聯。

註3：對於人員更衣的確認，應採用表6有關接觸培養皿和五指手套的限度要求。

註4：採樣方法不應給生產操作帶來污染風險。

4.30 A velocidade do ar fornecida pelos sistemas de fluxo de ar unidirecional deve ser claramente justificada no protocolo de qualificação, incluindo a localização para a medição da velocidade do ar. A velocidade do ar deve ser concebida, medida e mantida para garantir que o movimento adequado do ar unidirecional forneça protecção do produto e dos componentes abertos na zona de trabalho (por exemplo, nas áreas onde são realizadas operações de alto risco e onde o produto e/ou componentes são expostos). Os sistemas de fluxo de ar unidirecional devem fornecer uma velocidade uniforme do ar na faixa de 0,36 a 0,54 m/s (valor de orientação) na zona de trabalho, a menos que seja justificado cientificamente no CCS. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem estar ligados com a medição da velocidade do ar.

4.31 O nível de contaminação microbiana das salas limpas deve ser determinado como parte da qualificação da sala limpa. O número de pontos de amostragem deve ser baseado numa avaliação de risco documentada, nos resultados obtidos durante a classificação da sala, nos estudos de visualização do ar e no conhecimento do processo e operações a serem realizadas na área. Os limites máximos de contaminação microbiana durante a qualificação para cada grau estão indicados na Tabela 2. A qualificação deve incluir tanto os estados “em repouso” quanto “em operação”.

Tabela 2: Nível máximo permitido de contaminação microbiana durante a qualificação

Grau	Amostra de AR UFC /m ³	Placas de Sedimentação (diâmetro 90 mm) UFC/4 horas ⁽¹⁾	Placas de Contacto (diâmetro 55 mm) UFC/placa
A		Sem crescimento	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(1) As placas de sedimentação devem ser expostas durante toda a operação e trocadas conforme necessário após um máximo de 4 horas. O tempo de exposição deve ser baseado em estudos de recuperação e não deve permitir a dessecação do meio utilizado.

Nota 1: Todos os métodos indicados para um grau específico na tabela devem ser utilizados para qualificar a área daquele grau específico. Se algum método na tabela não for utilizado ou se métodos alternativos forem utilizados, a abordagem adoptada deve ser devidamente justificada.

Nota 2: A UFC é utilizada como unidade de limite em todo o documento. Se forem utilizadas as tecnologias diferentes ou novas que apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

Nota 3: Para a qualificação do vestuário do pessoal, devem ser aplicados os limites dados para as placas de contacto e impressões de luvas na Tabela 6.

Nota 4: Os métodos de amostragem não devem apresentar um risco de contaminação para as operações de fabrico.

4.32. 潔淨室和潔淨空氣設備的再確認應按照規定的程序定期執行。再確認應至少包括以下內容：

- 1) 潔淨室分級（總微粒濃度）。
- 2) 終端過濾器的完整性測試。
- 3) 氣流量測定。
- 4) 房間之間的壓差確認。

5) 風速測試（註：對於B級、C級和D級，風速測試應根據風險評估進行，並將其文件化作為CCS的一部分。然而，使用單向氣流的灌裝區（如灌裝最終滅菌產品時或A級和RABS的背景區），風速測試是必須執行。對於非單向氣流的級別，應以自淨測試代替風速測試）。

A級和B級區再確認的最長時間間隔為6個月。

C級和D級區再確認的最長時間間隔為12個月。

在為糾正不符合規定的設備或設施狀況而實施的補救措施完成後，又或設備、設施或工藝發生變更後，還應進行至少包括上述檢測的適當再確認。引致需要進行再確認的變更重要程度應透過變更管理程序予以確定。引致需要進行再確認的變更例子包括：

- 1) 氣流干擾而影響裝置的操作。
- 2) 潔淨室設計或HVAC系統的操作設定參數的變更。
- 3) 影響裝置操作的特殊維護（例如更換終端過濾器）。

消毒

4.33. 潔淨室的消毒尤為重要，應根據書面計劃徹底清潔潔淨室並消毒。為確保有效消毒，在消毒前應清潔以去除表面污染物。清潔計劃應有效去除消毒劑殘留。應使用一種以上的消毒劑，確保這些消毒劑有不同作用機制及聯合使用時能有效殺滅細菌和真菌。消毒應包括定期使用殺孢子劑。應定期進行監測，以評估消毒計劃的有效性，並檢測微生物菌群類型的變化（例如，對目前使用的消毒方式產生耐受性的微生物）。

4.34. 消毒工藝應經過驗證。驗證研究應證明以特定方式使用消毒劑以及消毒劑對表面材料或代表性材料（如理論證）的適

4.32 A requalificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve ser realizada regularmente seguindo os procedimentos definidos. A requalificação deve incluir, no mínimo, os seguintes itens:

- 1) Classificação da sala limpa (concentração total de partículas).
- 2) Teste de integridade dos filtros terminais.
- 3) Medição do volume de ar.
- 4) Verificação da diferença de pressão do ar entre as salas.

5) Teste de velocidade do ar (Nota: Para os graus B, C e D, o teste de velocidade do ar deve ser realizado de acordo com uma avaliação de risco documentada como parte do CCS. No entanto, é necessário realizar o teste de velocidade do ar para as zonas de enchimento fornecidas com fluxo de ar unidirecional (por exemplo, no enchimento de produtos esterilizados terminalmente ou em áreas de fundo de grau A ou RABS). Para os graus com fluxo de ar não unidirecional, uma medição do teste de recuperação deve substituir o teste de velocidade).

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus A e B é de 6 meses.

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus C e D é de 12 meses.

Deve ser realizada uma requalificação adequada, contendo pelo menos os testes acima, após a conclusão de medidas correctivas tomadas para corrigir um equipamento ou instalação fora de conformidade ou após alterações em equipamentos, instalações ou processos, conforme adequado. A significância de uma mudança deve ser determinada por meio do processo de gestão de mudanças. Os exemplos de mudanças incluem:

- 1) A interrupção do movimento do ar que afecte a operação da instalação.
- 2) A mudança na concepção da sala limpa ou nos parâmetros de configuração operacional do sistema HVAC.
- 3) A manutenção especial que afecte a operação da instalação (por exemplo, substituição de filtros terminais).

Desinfecção

4.33 A desinfecção de salas limpas é particularmente importante. As salas devem ser limpas e desinfetadas minuciosamente de acordo com um programa escrito. Para garantir uma desinfecção eficaz, a limpeza prévia para remover a contaminação superficial deve ser realizada. Os programas de limpeza devem remover eficazmente os resíduos de desinfetantes. Mais de um tipo de agente desinfetante deve ser utilizado para garantir que eles tenham mecanismos de acção diferentes, e que o uso combinado seja eficaz contra bactérias e fungos. A desinfecção deve incluir o uso regular de um agente esporicida. A monitorização deve ser realizada regularmente para avaliar a eficácia do programa de desinfecção e detectar as alterações nos tipos de flora microbiana (por exemplo, os microorganismos resistentes ao regime de desinfecção actualmente utilizados).

4.34 O processo de desinfecção deve ser validado. Os estudos de validação devem demonstrar a adequação e eficácia dos desinfetantes na maneira específica em que são utilizados e no

用性和有效性，並應支持製備溶液的使用有效期限。

4.35. A級和B級區使用的消毒劑和清潔劑應為無菌。如在CCS中確定，C級區和D級區使用的消毒劑亦應為無菌。當消毒劑和清潔劑由無菌產品製造商稀釋或製備時，應以防止污染的方式進行，並應監測微生物污染。稀釋液應保存在預先清潔（且在適用時已滅菌）的容器中，並且只能在規定的時間內保存。如果消毒劑和清潔劑為預製品，在對供應商資質進行適當的確認後，可以接受分析報告或符合證書的結果。

4.36. 如果潔淨室和相關表面使用薰蒸或氣相消毒（例如氣相過氧化氫），應瞭解並驗證所有薰蒸劑和分散系統的有效性。

5. 設備

5.1. 應提供關於設備設計的書面詳細說明（包括倘適用的工藝流程圖和設備儀表圖）。該說明應為構成初始確認文檔的一部分並持續更新。

5.2. 設備監測要求應在開發的初期在“用戶需求標準”中進行界定，並在確認過程中予以確認。應確認工藝和設備警報事件，並評估其趨勢。應基於警報的關鍵程度來決定警報的評估頻率（關鍵報警須立即審核）。

5.3. 設備、配件及支援服務的設計和安裝應盡可能地使其操作、維護和維修在潔淨室外進行。如果必須在潔淨室中進行維護，並且無法維持所要求的潔淨或無菌標準，則應當考慮採取預防措施，例如限制指定人員進入工作區，建立明確的工作方案和維護程序。還應考慮額外的清潔、消毒和環境監測。如果需要對設備進行滅菌，應盡可能在重新組裝完成後滅菌。

5.4. 清潔程序應進行驗證，確保其能夠：

1) 去除對使用的消毒劑的有效性產生不利影響的所有殘留物或碎片。

2) 在清潔過程中和消毒前盡可能減少產品的化學、微生物和微粒污染。

5.5. 對於無菌工藝，直接和間接接觸產品的部件應進行滅菌。直接接觸產品的部件是指產品通過的部件，例如灌裝針或

tipo de material de superfície onde são utilizados, ou material representativo, se justificado, e devem suportar os períodos de validade em uso das soluções preparadas.

4.35 Os desinfetantes e detergentes utilizados em áreas de grau A e B devem ser esterilizados. Os desinfetantes utilizados em graus C e D também devem ser esterilizados, quando determinado no CCS. Quando os desinfetantes e detergentes são diluídos/preparados pelo fabricante dos produtos estéreis, isso deve ser feito de maneira a evitar a contaminação e eles devem ser monitorizados quanto à contaminação microbiana. As diluições devem ser armazenadas em recipientes previamente limpos (e esterilizados, quando aplicável) e devem ser armazenadas apenas pelo período especificado. Se os desinfetantes e detergentes são fornecidos “prontos para uso”, então os resultados dos certificados de análise ou conformidade podem ser aceites, sujeitos à conclusão bem-sucedida de uma qualificação adequada do fornecedor.

4.36 Quando a fumigação ou desinfecção por vapor (por exemplo, peróxido de hidrogênio em fase de vapor) de salas limpas e superfícies associadas são utilizadas, a eficácia de todos agentes de fumigação e sistema de dispersão deve ser compreendida e validada.

5. Equipamentos

5.1 Uma descrição escrita e detalhada da concepção do equipamento deve estar disponível (incluindo diagramas de processo e instrumentação, se aplicável). Isso deve fazer parte do dossier de qualificação inicial e deve ser mantido actualizada.

5.2 Os requisitos de monitorização de equipamentos devem ser definidos nas “especificações de requisitos do utilizador” no início do desenvolvimento e confirmados durante o processo da qualificação. Os eventos de alarme nos processos e equipamentos devem ser reconhecidos e as suas tendências devem ser avaliadas. A frequência com que os alarmes são avaliados deve ser determinada com base na sua criticidade (com alarmes críticos revistos imediatamente)

5.3 Na medida do possível, os equipamentos, acessórios e serviços de apoio devem ser concebidos e instalados de modo que as operações, manutenções e reparos possam ser realizados fora da sala limpa. Se a manutenção tiver de ser realizada na sala limpa e os padrões necessários de limpeza ou assepsia não puderem ser mantidos, então devem ser consideradas as precauções, como restringir o acesso à área de trabalho ao pessoal designado, e estabelecer protocolos de trabalho e procedimentos de manutenção claros. Também deve ser considerada limpeza adicional, desinfecção e monitorização ambiental. Caso seja necessária a esterilização do equipamento, esta deve ser realizada, sempre que possível, após a reconstrução completa.

5.4 O processo de limpeza deve ser validado para ser capaz de:

1) Remover qualquer resíduo ou fragmento que prejudique a eficácia do agente desinfetante utilizado.

2) Minimizar a contaminação química, microbiana e de partículas do produto durante o processo e antes da desinfecção.

5.5 Para os processos assépticos, as partes em contacto directo e indirecto com o produto devem ser esterilizadas. As partes em contacto directo com o produto são aquelas por onde o produto passa, como agulhas de enchimento ou bombas. As partes

泵。間接接觸產品的部件是指不與產品的設備部件接觸，但可能與其它滅菌表面接觸，其無菌性對整個產品的無菌性至關重要（例如膠塞貯盤和導槽等已滅菌物品，以及已滅菌組件）。

5.6. 所有設備，如滅菌器、空氣處理系統（包括空氣過濾系統）和水系統，均應進行確認、監測和計劃性維護。維護完成後，經批准後方可恢復使用。

5.7. 當要對產品無菌性至關重要的設備進行計劃外維護時，其對產品無菌性的潛在影響應予評估及記錄。

5.8. 傳送帶不得穿越A級或B級區與較低空氣潔淨度工藝區之間的隔離牆，除非該傳送帶本身是持續地滅菌（如置於滅菌隧道中）。

5.9. 粒子計數器應經確認，包括採樣管。對於管徑和彎曲半徑，應考慮製造商建議的標準。除非另有正當理由，否則管長通常不應超過1米，並且應盡量減少彎曲點。在進行潔淨度分級時，應使用配備短採樣管的便攜式粒子計數器。在單向流系統中應使用等速採樣頭。採樣頭的朝向應適當並盡可能靠近關鍵位置，以確保樣品具有代表性。

6. 公用設施

6.1. 公用設施系統所用控制措施的性質和程度應與該公用設施相關的產品質量風險相稱。應通過風險評估來確定其影響並將其文件化，以作為CCS的一部分。

6.2. 一般來說，風險較高的公用設施指的是：

1) 直接接觸產品的公用設施（例如用於清洗和淋洗的水、用於滅菌的氣體和蒸汽）。

2) 最終成為產品一部分的接觸物料。

3) 與產品接觸的接觸面。

4) 以其他方式直接影響產品者。

6.3. 公用設施的設計、安裝、確認、操作、維護和監測方式應確保該公用設施系統如預期運行。

6.4. 高風險公用設施的關鍵參數和關鍵質量屬性的結果應定期進行趨勢分析，以確保系統保持適當的性能。

em contacto indirecto com o produto são as partes do equipamento que não entram em contacto com o produto, mas podem entrar em contacto com outras superfícies esterilizadas, cuja a sua esterilidade é fundamental para a esterilidade do todo o produto (por exemplo, itens esterilizados, como acumuladoras de tampas e rolhas e componentes esterilizados).

5.6 Todos os equipamentos, como esterilizadores, sistemas de tratamento de ar (incluindo filtragem de ar) e sistemas de água, devem ser qualificados, monitorizados e ter manutenção programada. Após a conclusão da manutenção, o seu retorno ao uso deve ser aprovado.

5.7 Quando for realizada a manutenção não programada de equipamentos críticos para a esterilidade do produto, uma avaliação do impacto potencial na esterilidade do produto deve ser realizada e registada.

5.8 Uma correia transportadora não deve passar por uma divisória entre uma área de Grau A ou B e uma área de processo com menor grau de limpeza do ar, a menos que a correia seja continuamente esterilizada (por exemplo, em um túnel de esterilização)

5.9 Os contadores de partículas, incluindo tubo de amostragem, devem ser qualificados. As especificações recomendadas pelo fabricante devem ser consideradas para o diâmetro do tubo e o raio de curvatura. O comprimento do tubo deve ser normalmente menor que 1 metro, a menos que seja justificado, e o número de curvas deve ser minimizado. Os contadores de partículas portáteis com um tubo de amostragem de curto comprimento devem ser utilizados para fins de classificação de limpeza. As cabeças de amostragem isocinéticas devem ser utilizadas em sistemas de fluxo de ar unidirecional. Estas devem ser orientadas adequadamente e posicionadas o mais próximo possível do local crítico para garantir que as amostras sejam representativas.

6. Utilidades

6.1 A natureza e a extensão das medidas de controlo utilizadas nos sistemas das utilidades devem ser proporcionais aos riscos de qualidade do produto relacionado às utilidades. O impacto deve ser determinado por meio de avaliação de risco e documentado como parte do CCS.

6.2 Em geral, as utilidades de maior risco são aquelas que:

1) Entram directamente em contacto com o produto, como água para lavagem e enxágue, gases e vapor para esterilização;

2) Entram em contacto com materiais que se tornarão parte do produto;

3) Entram em contacto com superfícies que entram em contacto com o produto;

4) Afectam directamente o produto de outras maneiras.

6.3 As utilidades devem ser concebidas, instaladas, qualificadas, operadas, mantidas e monitorizadas de forma a garantir que o sistema de utilidades funcione conforme o esperado.

6.4 Os resultados de parâmetros críticos e atributos críticos da qualidade de utilidades de alto risco devem ser submetidos a análise de tendência regular para garantir que as capacidades do sistema permaneçam adequadas.

6.5. 公用設施系統的安裝記錄應在該系統的整個生命週期內予以保存。此類記錄應包括現行圖則和示意圖則、建築材料列表和系統標準。重要信息通常包括以下方面：

- 1) 管道流向、坡度、直徑和長度。
- 2) 桶槽和容器的詳細資訊。
- 3) 閘門、過濾器、排水設施、取樣點和使用點。

6.6. 管線、管道及其他公用設施不應設置在潔淨室內。如果不可避免，則其安裝應確保不會產生凹處、未密封的開口和難以清潔的表面。管線的安裝應允許其外表面的清潔和消毒。

水系統

6.7. 水處理設施及其輸送系統的設計、建造、安裝、調試、確認、監測和維護應防止微生物污染，並確保適當質量的可靠水源。應採取措施，最大限度降低微粒、微生物污染及增生，以及內毒素/熱原的風險（例如傾斜管道以完全排水以及避免盲管）。當系統中包含過濾器時，應特別注意對其進行監測和維護。產出的水應符合相關藥典的現行個論。

6.8. 水系統應經過確認和驗證，以維持適當的物理、化學和微生物控制水平，並考慮到季節變化的影響。

6.9. 水流在水輸送系統的管道中應保持湍流狀態，以最大限度降低微生物粘附及隨後生物膜形成的風險。應在確認過程中確定流速並進行日常監測。

6.10. 注射用水（WFI）應使用符合在確認過程中界定的質量標準的水來製備，並以最大限度地降低微生物生長風險的方式存儲和輸送（例如在70°C以上溫度恆定循環）。WFI應透過蒸餾或等同於蒸餾的純化工藝生產。這可能包括反滲透與其他適當技術的結合，如電去離子（EDI）、超過濾或納米過濾。

6.11. 如果製藥用水及WFI儲罐配有疏水性除菌過濾器，過濾器不應成為污染的來源，並應在安裝前和使用後進行過濾器的完整性測試。應採取控制措施以防止在過濾器上形成冷凝水（例如，加熱）。

6.12. 為最大程度降低生物膜形成的風險，應按照預定的時間表對水系統進行適當的滅菌、清潔、消毒或再生，並作為超出

6.5 Os registos de instalação do sistema de utilidades devem ser mantidos ao longo do ciclo de vida do sistema. Esses registos devem incluir desenhos e diagramas esquemáticos actualizados, listas de materiais de construção e especificações do sistema. Normalmente, as informações importantes incluem:

- 1) Direcção do fluxo da tubagem, inclinação, diâmetro e comprimento;
- 2) Detalhes do tanque e reator;
- 3) Válvulas, filtros, instalações de drenagem, pontos de amostragem e de consumo.

6.6 Tubagem, tubos e outras utilidades não devem estar localizados em salas limpas. Se for inevitável, estes devem ser instalados de modo que não criem recessos, aberturas não seladas e superfícies difíceis de limpar. A instalação deve permitir a limpeza e desinfecção da superfície externa das tubulações.

Sistemas de água

6.7 As instalações de tratamento de água e os sistemas de distribuição devem ser concebidos, construídos, instalados, comissionados, qualificados, monitorizados e mantidos para evitar contaminação microbológica e garantir uma fonte fiável de água com qualidade adequada. Devem ser tomadas medidas para minimizar o risco de presença de partículas, contaminação e proliferação microbiana, bem como endotoxina/pirogénio (por exemplo, inclinação dos tubos para fornecer drenagem completa e evitar pernas mortas). Quando os filtros estão incluídos no sistema, atenção especial deve ser dada à sua monitorização e manutenção. A água produzida deve estar em conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante.

6.8 Os sistemas de água devem ser qualificados e validados para manter os níveis adequados de controlo físico, químico e microbiológico, tendo em conta os efeitos da variação sazonal.

6.9 O fluxo de água deve permanecer turbulento nos tubos de sistemas de distribuição de água para minimizar o risco de adesão microbiana e subsequente formação de biofilme. O fluxo deve ser determinado durante a qualificação e ser monitorizada diariamente.

6.10 A água para injeção (WFI) deve ser preparada com água que atenda às especificações definidas durante o processo de qualificação, e armazenada e distribuída de maneira que minimize o risco de crescimento microbiano (por exemplo, por circulação constante a uma temperatura acima de 70°C). A WFI deve ser produzida por destilação ou por um processo de purificação equivalente à destilação. Isso pode incluir a osmose reversa combinada com outras técnicas adequadas, como electrodeionização (EDI), ultrafiltração ou nanofiltração.

6.11 Quando os tanques de armazenamento de WFI são equipados com filtros hidrofóbicos de ventilação retentores de bactérias, os filtros não devem ser fonte de contaminação e a integridade do filtro deve ser testada antes da instalação e após o uso. Devem ser tomadas medidas de controlo para evitar a formação de condensação no filtro (por exemplo, por aquecimento)

6.12 Para minimizar o risco de formação de biofilme, a esterilização, limpeza, desinfecção ou regeneração de sistemas de água devem ser realizadas de acordo com um cronograma

限度或超出標準後的補救措施。使用化學品對水系統進行消毒後，應使用經驗證的程序進行淋洗或沖洗。應在消毒或再生後進行水質檢測。在水系統恢復使用之前，其化學檢驗結果應獲得批准，並且在使用該系統的水所生產的批次得到認證或放行之前，微生物（內毒素，倘適用）結果應經核實在質量標準範圍內並獲得批准。

6.13. 應對水系統定期進行化學和微生物監測，確保水質持續滿足藥典要求。警戒限度應基於初次確認數據，並根據後續再確認、日常監測和調查中獲得的數據進行定期再評估。應對持續監測數據進行回顧，以及時發現系統性能的任何不良趨勢。取樣計劃應反映 CCS 的要求，涵蓋所有出水口和用水點，並規定時間間隔，以確保定期獲取有代表性的水樣本用於分析。取樣計劃應基於確認數據，考慮潛在最差狀況的取樣點，並應確保每天至少包括一個用於製造過程的代表性水樣本。

6.14. 偏離警戒限度的異常情況應進行記錄和審核，包括調查確定偏離是否為單個（獨立）事件，或結果是否顯示不良趨勢或系統劣化。應對偏離行動限度的每個情況進行調查，以確定可能的根本原因以及由於使用該工藝用水對產品質量和生產工藝的任何潛在影響。

6.15. WFI 系統應包括連續監測系統，例如總有機碳（TOC）和電導率，因為這些參數比離散取樣更好地指示整體系統性能。傳感器設置的位置應基於風險。

直接滅菌用蒸汽

6.16. 純蒸汽（潔淨蒸汽）產生器的原水應適當淨化。純蒸汽產生器的設計、確認和操作方式應確保產生的蒸汽的質量符合規定的化學和內毒素水平。

6.17. 作為直接滅菌劑使用的蒸汽應具有適當的質量，並且不應含有可能導致產品或設備污染的添加物。對於供應用於直接滅菌物料或產品接觸表面（例如多孔硬質高壓蒸汽滅菌器裝載）的純蒸汽的產生器，其蒸汽冷凝水應符合相關藥典的現行 WFI 的個論（蒸汽冷凝水不強制性要求微生物檢測）。應制定合適的取樣計劃，以確保定期獲得具代表性的樣本用於分析。樣

predeterminado e como medida correctiva após resultados fora do limite ou da especificação. A desinfecção de um sistema de água com produtos químicos deve ser seguida por um procedimento de enxágue/lavagem validado. Os testes de qualidade da água devem ser realizados após a desinfecção/regeneração. Os resultados do teste químico devem ser aprovados antes que o sistema de água seja devolvido ao uso e os resultados microbiológicos (endotoxina, se aplicável) verificados e aprovados de acordo com a especificação antes que os lotes fabricados pelo sistema sejam considerados certificados ou libertados.

6.13 A monitorização química e microbiológica regular dos sistemas de água deve ser realizada para garantir que a água continue a atender aos requisitos da farmacopeia. Os níveis de alerta devem ser baseados nos dados de qualificação inicial e, posteriormente, reavaliados regularmente com base nos dados obtidos durante requalificações subsequentes, monitorização de rotina e investigações. A revisão dos dados de monitorização contínuo deve ser realizada para identificar qualquer tendência adversa no desempenho do sistema. Os programas de amostragem devem refletir os requisitos do CCS e devem incluir todas as saídas e pontos de uso, em um intervalo especificado, para garantir que amostras representativas de água sejam obtidas para análise regular. Os planos de amostragem devem ser baseados nos dados de qualificação, devem considerar os locais de amostragem potencialmente piores e devem garantir que pelo menos uma amostra representativa seja incluída todos os dias da água que é utilizada para processos de fabrico.

6.14 Os desvios anormais dos limites de alerta devem ser documentados e revistos, incluindo uma investigação para determinar se o desvio é um evento único (independente) ou se os resultados indicam uma tendência adversa ou deterioração do sistema. Cada desvio do limite de acção deve ser investigada para determinar as prováveis causas raiz, qualquer impacto potencial na qualidade dos produtos e nos processos de fabrico devido ao uso da água do processo.

6.15 Os sistemas de WFI devem incluir sistemas de monitorização contínua, como o Carbono Orgânico Total (TOC) e condutividade, pois esses podem fornecer uma melhor indicação do desempenho geral do sistema do que amostragem discreta. As localizações dos sensores devem ser baseadas em risco.

Vapor utilizado como agente de esterilização directa

6.16 A água de alimentação de um gerador de vapor puro (vapor limpo) deve ser adequadamente purificada. Os geradores de vapor puro devem ser concebidos, qualificados e operados de maneira a garantir que a qualidade do vapor produzido atenda a níveis químicos e de endotoxina definidos.

6.17 O vapor utilizado como agente de esterilização directa deve ser de qualidade adequada e não deve conter aditivos em níveis que possam causar contaminação de produtos ou equipamentos. Para um gerador que fornece vapor puro utilizado para a esterilização directa de materiais ou superfícies de contacto com o produto (por exemplo, carga de autoclave de artigos duros e porosos), a água condensada do vapor deve atender à monografia actual para água para injeção (WFI) da Farmacopeia relevante (o teste microbiano não é obrigatório para a água condensada do vapor). Um plano de amostragem adequado deve ser desenvolvido para garantir que a amostra para análise é recolhida regularmente. A amostra deve ser

本應能代表所使用的純蒸汽。滅菌用純蒸汽的其它質量方面應按照參數定期評估。這些參數應包括（除非另有論證）：不凝氣體、乾燥度（蒸汽乾燥度）和過熱度。

氣體和真空系統

6.18. 與產品或內包裝容器表面直接接觸的氣體應具有適當的化學、微粒和微生物質量，包括含油率和含水量等所有相關參數應予以規定，設定參數時應考慮到氣體的用途和類型，以及氣體產生系統的設計，倘適用時，應同時符合相關藥典的現行個論或產品質量的要求。

6.19. 在無菌工藝中使用的氣體應在使用點通過除菌級過濾器（標稱孔徑最大為0.22µm）過濾。如果過濾器是按產品批次使用（例如用於過濾覆蓋無菌灌裝產品的氣體）或作為產品容器的呼吸過濾器，則應對過濾器進行完整性測試，並將結果作為批次認證及放行的一部分進行審核。位於最終除菌級過濾器之後任何輸送管道或管線均應進行滅菌。當工藝中使用氣體時，應在使用點定期對氣體進行微生物監測。

6.20. 如果真空或壓力系統的回流會對產品造成潛在風險，該系統關閉時應有防止回流的機制。

加熱、冷卻和液壓系統

6.21. 液壓、加熱和冷卻系統相關的主要設備部分應盡可能位於灌裝室外。應有適當的控制措施以圍堵與系統液體相關的任何溢出或交叉污染。

6.22. 對產品造成風險的任何系統洩漏應是可檢測的（例如使用洩漏指示系統）。

7. 人員

7.1. 製造商應確保在無菌產品生產、檢驗以及該場地生產操作所用的任何特定生產技術方面具有足夠經過適當資格確認、培訓，並富有經驗的合適人員。

7.2. 潔淨室只應有最低數量的所需人員在場。應在初始確認和APS等活動期間確定、記錄及考慮潔淨室操作人員的最大數量，以確保不會影響無菌保證。

representativa do vapor puro utilizado. Outros aspectos da qualidade do vapor puro utilizado para esterilização devem ser avaliados regularmente de acordo com os parâmetros. Esses parâmetros devem incluir os seguintes (a menos que justificado de outra forma): gases não condensáveis, valor de secura (fracção de secura) e valor de superaquecimento.

Sistemas de gases e vácuo

6.18 Os gases que entram em contacto directo com o produto/superfícies do recipiente interna devem possuir uma qualidade química, de particulados e microbiana adequada. Todos os parâmetros relevantes, incluindo o teor de óleo e de água, devem ser especificados, tendo em conta o uso e o tipo de gás, a concepção do sistema de geração de gás e, se aplicável, estar em conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante ou com o requisito de qualidade do produto.

6.19 Os gases utilizados em processos assépticos devem ser filtrados através de um filtro de grau esterilizante (com tamanho nominal de poro máximo de 0,22 µm) no ponto de uso. Se o filtro for utilizado por lote de produto (por exemplo, para a filtração de gás utilizado para sobreposição de produtos preenchidos de forma asséptica) ou como filtro de ventilação de recipiente de produto, o filtro deve ser realizado o teste de integridade e os resultados revistos como parte do processo de certificação/libertação do lote. Qualquer tubulação ou linha de transferência localizada após o último filtro de grau esterilizante deve ser esterilizada. Quando os gases são utilizados no processo, a monitorização microbiana do gás deve ser realizada regularmente no ponto de uso.

6.20 Se o refluxo dos sistemas de vácuo ou pressão representar um risco potencial ao produto, deve haver mecanismo para impedir o refluxo quando o sistema de vácuo ou pressão é desligado.

Sistemas de aquecimento, de arrefecimento e hidráulicos

6.21 As principais partes de equipamento relacionadas com sistemas hidráulicos, de aquecimento e de arrefecimento devem, sempre que possível, ser instaladas fora da sala de enchimento. Devem ser implementados os controlos adequados para conter qualquer derramamento ou contaminação cruzada associados aos fluidos do sistema.

6.22 Quaisquer vazamentos no sistema que apresentem um risco para o produto devem ser detectáveis (por exemplo, um sistema de indicação de vazamento).

7. Pessoal

7.1 O fabricante deve garantir que existe um número suficiente de pessoal, adequado e devidamente qualificado, treinado e experiente no fabrico e teste de produtos estéreis e quaisquer tecnologias de fabrico específicas utilizadas nas operações de fabrico do local.

7.2 Apenas o número mínimo necessário de pessoal deve estar presente em salas limpas. O número máximo de operadores em salas limpas deve ser determinado, documentado e considerado durante as actividades como qualificação inicial e Simulação do Processo Asséptico (SPA), para garantir que a esterilidade não seja afectada.

7.3. 所有人員，包括執行清潔、維護、監控以及進入潔淨室的人員，均應定期接受無菌產品正確生產相關規範的培訓及更衣確認和評估。該培訓應包括微生物學和衛生學的基本原理（特別需關注潔淨室的工作實踐）、污染控制、無菌技術和無菌產品的保護（針對進入B級潔淨室或介入A級區的操作人員）以及如果產品不能達到無菌時對患者造成的潛在安全影響。培訓水平應基於人員職能以及工作區域的關鍵程度。

7.4. 進入A級和B級區的人員應接受無菌更衣和無菌行為的培訓。應通過評估和至少每年定期再評估來確認無菌更衣程序的遵循性，並應包括目檢和微生物評估，監測位置包括戴手套的手指、前臂、胸部和頭罩（面罩及額頭）（預期限度參見9.30點）。應僅限已通過更衣評估並參與過成功的APS的適當資質人員，可不受監督進入正在或即將進行無菌操作的A級和B級區。

7.5. 未經資格確認的人員不應進入操作中的B級潔淨室或A級區。如果在例外情況下需要進入，製造商應制定書面程序，概述未經資質確認的人員被帶入B級區和A級區的流程。在未經資質確認人員的活動期間，應由製造商批准的人員對其進行監督，並應評估這些活動對該區域潔淨度的影響。這些人員的進入應按照PQS進行評估和記錄。

7.6. 應設有關於取消人員在潔淨室工作資格或取消人員不受監督進入潔淨室資格的系統，基於的依據包括持續評估或識別該人員監測計劃的不良趨勢或參與的APS失敗。一旦取消資格，應完成再培訓和再次資質確認後方可允許該操作人員進一步參與無菌操作。對於進入B級潔淨室或執行A級區介入的操作人員，再次資質確認應包括參與過一次成功的APS。

7.7. 高標準的個人衛生和清潔對於防止過度散發脫落物或增加引入微生物污染的風險至關重要。應當指示參與無菌產品生產的人員報告可能導致脫落數量或類型異常的污染物的任何特定健康狀況或疾病，從而排除他們進入潔淨室。有關可能引入不適當微生物危害的人員的健康狀況和擬採取的措施，應由指定的合資格人員決定，並在程序中加以說明。

7.3 Todo o pessoal, incluindo aqueles que realizam limpeza, manutenção, monitorização e aqueles que entram nas salas limpas, deve receber formação regular, qualificação da vestuário e avaliação em disciplinas relevantes para o fabrico correcto de produtos estéreis. Esta formação deve incluir os elementos básicos de microbiologia e higiene (com um foco específico em práticas de sala limpa), controlo de contaminação, técnicas assépticas e protecção de produtos estéreis (para os operadores que entram em salas limpas de grau B ou intervêm em grau A), incluindo as potenciais implicações de segurança para o paciente se o produto não for estéril. O nível de formação deve ser baseado na criticidade da função e de área de trabalho.

7.4 O pessoal que entra nas áreas de grau A e B deve receber formação de vestuário asséptico e comportamentos assépticos. A conformidade com os procedimentos de vestuário asséptico deve ser confirmada por avaliação e reavaliação regular pelo menos anualmente, e deve incluir avaliação visual e microbiana nos dedos enluvados, antebraços, peito e capuz (máscara facial/testa). (vide n.º 9.30 para os limites esperados) O acesso não supervisionado às áreas de grau A e grau B, onde as operações assépticas são ou serão realizadas, deve ser restrito a pessoal devidamente qualificado, que tenha passado na avaliação de vestuário e participado de uma Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.

7.5 O pessoal não qualificado não deve entrar em salas limpas de Grau B ou em operação de Grau A. Se necessário em casos excepcionais, os fabricantes devem estabelecer procedimentos escritos que descrevam o processo pelo qual o pessoal não qualificado é levado às áreas de Grau B e A. O pessoal qualificado pela fabricante deve supervisionar o pessoal não qualificado durante as suas actividades e avaliar o impacto dessas actividades na limpeza da área. O acesso por essas pessoas deve ser avaliado e registado de acordo com o Sistema de Qualidade Farmacêutico (PQS).

7.6 Deve haver os sistemas para a desqualificação de pessoal a trabalhar ou ter entrada não supervisionada em salas limpas, com base na avaliação contínua ou na identificação de uma tendência adversa no programa de monitorização de pessoal ou na falha da Simulação do Processo Asséptico (SPA) em que o pessoal participa. Uma vez desqualificado, a nova formação e a requalificação devem ser concluídas antes de permitir que o operador tenha qualquer envolvimento adicional em práticas assépticas. Para operadores que entrem em salas limpas de grau B ou realizem intervenção em grau A, esta requalificação deve incluir a consideração de participação numa Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.

7.7 Os altos padrões de higiene e limpeza pessoal são essenciais para evitar a dissipação excessiva de partículas ou o aumento do risco de introdução de contaminação microbiana. O pessoal envolvido no fabrico de produtos estéreis deve ser instruído para relatar quaisquer condições de saúde ou doenças específicas que possam causar na emissão de números ou tipos anormais de contaminantes, excluindo-os assim das salas limpas. As condições de saúde e as medidas a serem tomadas em relação ao pessoal que possa introduzir um risco microbiano indevido devem ser determinadas pela pessoa competente designada e descritas nos procedimentos.

7.8. 參與過非當前生產過程使用的人體或動物組織物料加工處理或微生物培養、又或任何可能對質量造成不良影響的活動（例如微生物污染）的人員，除非已遵循明確界定及有效的去污染及進入潔淨區的程序，並對活動進行記錄，否則不應進入潔淨區。

7.9. 不應允許將手錶、化妝品、珠寶首飾、移動電話及其它非必需物品帶入潔淨區。由製造商提供的僅用於潔淨室的電子設備（例如移動電話和平板電腦），倘經過適當設計，符合與其使用處潔淨級別的清潔和消毒要求，則可以接受。CCS中應涵蓋這些設備的使用和消毒。

7.10. 潔淨室更衣和洗手應遵循相應書面程序，其設計應旨在最大限度減少潔淨服污染或減少污染物帶入潔淨區。

7.11. 工作服及其質量應符合工藝和工作區的級別。穿著工作服的方式應能保護產品免受污染。當選擇的工作服類型需要為操作人員提供保護時，其也不應損害對產品的污染保護。在更衣前後，均應目視檢查工作服的清潔度和完整性。離開潔淨室後也應立刻檢查工作服的完整性。對於已滅菌的工作服和護目鏡，應特別注意確保它們已經過滅菌處理及在規定的保持時間內。並且已目視檢查包裝確保在使用前是完整的。可重複使用的工作服（包括護目鏡）應在發現破損時更換，又或以確認研究中確定的頻率更換。工作服的確認應考慮到所有必要的工作服測試要求，包括僅通過目視檢查可能無法發現的工作服破損情況。

7.12. 選擇的工作服應能限制由於操作人員的移動而散發脫落物。

7.13. 各潔淨級別通常要求的著裝說明如下：

1) B級（包括進入或介入A級區）：在更衣前應穿著在無滅菌服內的專用服裝（參見7.14點）。穿上已滅菌的潔淨工作服時，應戴上經適當滅菌且無粉的橡膠或塑膠手套。無菌頭罩應包裹所有頭髮（以及面部毛髮），倘其與工作服其它部分分開，則應塞入工作服的衣領內。應佩戴無菌面罩和無菌眼罩（例如護目鏡），覆蓋和包裹所有面部皮膚，防止面部液滴和微粒發散。應穿經適當滅菌的鞋類（例如高筒套靴），褲腿管應塞入套靴內。在穿工作服時佩戴的無菌手套之外再佩戴另一副無菌手套，並將衣服袖口塞入外層手套內。防護服應最大限度減少纖維或微

7.8 O pessoal que tenha estado envolvido no processamento de materiais de tecido humano ou animal ou de culturas de microrganismos, diferentes daqueles utilizados no processo de fabrico actual ou qualquer actividade que possa ter impacto negativo na qualidade (por exemplo, contaminação microbiana), não deve entrar nas áreas limpas, a menos que sejam claramente definidos os procedimentos efectivos de descontaminação e entrada, que devem ser registados e documentados.

7.9 Os relógios, cosméticos, joias, telemóveis e outros artigos não essenciais não devem ser permitidos nas áreas limpas. Os dispositivos electrónicos utilizados em salas limpas, como telemóveis e tablets, fornecidos pelo fabricante exclusivamente para o uso em salas limpas, podem ser aceitáveis se concebidos adequadamente para cumprir os requisitos de limpeza e desinfeção do nível de limpeza em que são utilizados. O uso e desinfeção destes equipamentos devem ser incluídos no CCS.

7.10 O processo de vestiário e lavagem de mãos para acesso a sala limpa deve seguir um procedimento escrito e deve ser concebido para minimizar a contaminação da roupa limpa ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.

7.11 O vestuário de trabalho e a sua qualidade devem ser consistentes com o processo e o grau da área de trabalho. Deve ser utilizado de forma a proteger o produto de contaminações. Quando o tipo de vestuário seleccionado for necessário para fornecer protecção ao operador do produto, não deve ser comprometida a protecção do produto contra contaminação. Os vestuários devem ser verificados visualmente quanto à limpeza e integridade antes e após o vestuário. A integridade do vestuário também deve ser verificada na saída. Para os vestuários e óculos de protecção esterilizados, deve-se ter atenção especial para garantir que tenham sido submetidas ao processo de esterilização, estejam dentro do tempo de guarda pós esterilização especificado e que a embalagem seja inspeccionada visualmente para garantir que está íntegra antes do uso. Os vestuários reutilizáveis (incluindo os óculos de protecção) devem ser substituídos se algum dano for identificado, ou numa frequência definida que é determinada durante os estudos de qualificação. A qualificação dos vestuários deve ter em conta todos os requisitos necessários de teste de vestuário, incluindo os danos aos vestuários que podem não ser identificados apenas pela inspecção visual.

7.12 O vestuário deve ser seleccionado para limitar a dissipação de partículas devida ao movimento dos operadores.

7.13 As descrições do vestuário necessária para cada grau de limpeza são os seguintes:

1) Grau B (incluindo a entrada/as intervenções em áreas de grau A): Deve-se vestir roupas dedicadas ao uso sob um traje esterilizado antes do processo de vestuário. (vide n.º 7.14). As luvas esterilizadas, adequadas, sem pó, de borracha ou plástico devem ser utilizadas durante o uso de roupas esterilizadas. Um protector estéril para a cabeça deve fechar todo o cabelo (incluindo os pelos faciais) e, se separado do restante da roupa, deve ser colocado por dentro da gola do traje estéril. Devem ser utilizadas a máscara facial estéril e a cobertura ocular estéril (por exemplo, óculos de protecção) para cobrir e fechar toda a pele facial e evitar a queda de gotículas e partículas. Deve ser utilizado o calçado estéril adequado (por exemplo,

粒的脫落，並能保留身體散發的微粒。應在工作服確認中評估潔淨服的微粒脫落和微粒保留效率。選擇適當的潔淨服的包裝和折疊方式，使操作人員能在不接觸服裝外表面的情況下穿上工作服，並防止工作服接觸地板。

2) C級：應遮蓋頭髮、面部及口部鬍鬚。應穿手腕處可收緊的高領連體服或分體式工作服，並穿經適當消毒的鞋或鞋套。這類服裝應盡可能減少纖維和微粒的脫落。

3) D級：應遮蓋頭髮、面部及口部鬍鬚。應穿普通的防護服和經適當消毒的鞋子或鞋套。應採取適當措施，以避免潔淨區外的污染引入本區。

4) 在C級區和D執行CCS界定的存在污染風險的活動時，可能需要額外的工作服，包括手套和口罩。

7.14. 潔淨室更衣應在適當潔淨級別的更衣室進行，以確保維持工作服的潔淨度。不得將包括襪子在內的廠外衣著（個人內衣除外）帶入直接通往B級和C級區的更衣室。在進入B級和C級的更衣室之前，應穿著覆蓋整個手臂和腿部的連體工作服或分體式工作服，以及覆蓋腳部的工作襪。工作服和工作襪不應對更衣區或者工藝帶來污染風險。

7.15. 每位操作人員在每次進入B級或A級區時，都應更換合適尺寸及經滅菌的潔淨防護服裝（包括眼罩和面罩）。經滅菌的工作服在一個輪班期間內，更換前的最長穿戴時間應作為工作服裝確認的一部分予以界定。

7.16. 操作過程中應定期消毒手套。如果工作服和手套損壞並存在任何產品污染風險，應立即更換。

7.17. 可重複使用的潔淨區工作服應在與生產操作充分隔離的洗衣設施中透過經確認的程序進行清潔，確保工作服不會在重複洗衣過程中損壞或被纖維或微粒污染。洗衣設施不應引入污染或交叉污染風險。處理和使用工作服不當可能會損壞纖維，並可能增加微粒脫落的風險。清洗後和包裝前，應目視檢查工作服的損壞情況和清潔程度。應評估並確定工作服的管理流程，並

botas longas). As pernas das calças devem ser colocadas dentro do calçado. As mangas da roupa devem ser colocadas num segundo par de luvas estéreis utilizadas sobre o par utilizado durante o vestuário. As roupas de protecção devem minimizar a eliminação de fibras ou partículas e reter as partículas eliminadas pelo corpo. A eficiência de eliminação e de retenção de partículas das roupas devem ser avaliadas durante a qualificação da roupa. As roupas devem ser embaladas e dobradas de forma a permitir que os operadores vistam a roupa sem contacto com a superfície externa da roupa e para evitar que a roupa entre em contacto com o chão.

2) Grau C: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de uma ou duas peças, com punhos apertados, alto no pescoço e sapatos desinfetados ou coberturas de sapatos. Essas roupas devem minimizar a queda de fibras e partículas.

3) Grade D: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de protecção geral e sapatos desinfetados ou com coberturas de sapatos. Devem ser tomadas medidas adequadas para evitar qualquer entrada de contaminantes do exterior na área limpa.

4) O uso adicional de luvas e máscara facial pode ser necessário em áreas de grau C e D ao realizar actividades com riscos de contaminação definidos pelo CCS.

7.14 A preparação de vestuário em salas limpas deve ser realizada em vestiários com um grau de limpeza adequada para garantir que a limpeza de traje seja mantida. As roupas externas, incluindo meias (excepto a roupa íntima pessoal), não devem ser trazidas para as salas de vestuário que levam directamente às áreas de grau B e C. Para os graus B e C, deve-se utilizar trajes de protecção de uma ou duas peças que cubram todo o comprimento dos braços e das pernas, e meias que cubram os pés antes de entrar nos vestiários. As roupas e as meias de trabalho não devem representar risco de contaminação para a área de vestuário ou para os processos de fabrico.

7.15 Cada operador deve vestir roupas de protecção limpas e esterilizados de tamanho adequado sempre que entrar em áreas de grau B ou A (incluindo coberturas para os olhos e máscaras). O período máximo de uso do traje esterilizado antes da substituição durante um turno deve ser definido como parte da qualificação das roupas.

7.16 As luvas devem ser regularmente desinfetadas durante as operações. As roupas e as luvas devem ser substituídas imediatamente se ficarem danificadas e apresentarem qualquer risco de contaminação do produto.

7.17 As roupas reutilizáveis utilizadas em áreas limpas devem ser lavadas numa lavandaria adequadamente segregada das operações de produção, utilizando um processo qualificado que garanta que as roupas não sejam danificadas ou contaminadas por fibras ou partículas durante o processo de lavagem repetido. As instalações da lavandaria não devem introduzir risco de contaminação ou de contaminação cruzada. O manuseamento e uso inadequados das roupas podem danificar as fibras e aumentar o risco de dissipação de partículas. Após a lavagem e antes da embalagem, as roupas devem ser inspeccionadas visualmente quanto a danos e limpeza visual. Os proces-

以此作為工作服確認計劃的一部分，其中應包含最大洗衣和滅菌週期的次數。

7.18. 潔淨區中對生產過程不重要的活動應保持在最低限度，特別是在無菌操作進行時。人員移動應緩慢、受控有序，以避免由於過度活動導致的微粒和微生物的過量脫落。執行無菌操作的操作人員應全程遵循無菌操作技術，以防止氣流的變化，從而將較低質量的空氣引入關鍵區域。應限制鄰接關鍵區的移動，以及應避免單向流（初始氣流）通路的阻塞。應考慮將氣流可視化研究的回顧作為培訓計劃的一部分。

8. 生產和具體生產技術

最終滅菌產品

8.1. 組件和物料的製備應至少在D級潔淨室中進行，以降低微生物、內毒素/熱原和微粒污染的風險，使產品適於滅菌。當產品的微生物污染風險比較高或異常時（例如，產品會促進微生物的生長、產品在灌裝前需等待很長時間、或者產品主要不在密閉容器中加工），則應至少在C級環境中進行製備。軟膏劑、霜劑、混懸劑和乳劑應至少在C級環境下進行製備，然後最終滅菌。

8.2. 內包裝容器和組件應使用經驗證的工藝進行清潔，以確保微粒、內毒素/熱原和生物負載污染得到適當控制。

8.3. 最終滅菌產品的灌裝應至少在C級環境中進行。

8.4. 當CCS確認環境對產品污染的風險比較大時，例如灌裝操作慢，容器口徑寬或密封前須暴露數秒以上之時間，則產品應在至少C級背景的A級下灌封。

8.5. 待包裝溶液的加工應包括在可能的情況下使用微生物截留過濾器的過濾步驟，以在灌裝入最終產品容器之前降低生物負載水平和微粒，並且配製和灌裝之間應規定最長允許時間。

8.6. 表3給出了各級區內操作的示例。

sos de gestão de roupas devem ser avaliados e determinados como parte do programa de qualificação de roupas e devem incluir um número máximo de ciclos de lavagem e esterilização.

7.18 As actividades em áreas limpas que não são críticas para os processos de produção devem ser mantidas ao mínimo, especialmente quando são realizadas as operações assépticas. O movimento de pessoal deve ser lento, controlado e ordenada para evitar a dissipação excessiva de partículas e organismos devido a uma actividade excessivamente vigorosa. Os operadores que realizam operações assépticas devem seguir a técnica asséptica durante todo o processo para evitar as mudanças no fluxo de ar que possam introduzir ar de qualidade inferior na zona crítica. O movimento adjacente à zona crítica deve ser restrito e a obstrução do caminho do fluxo de ar unidirecional (primeiro ar) deve ser evitada. Uma revisão dos estudos de visualização do fluxo de ar deve ser considerada como parte do programa de formação.

8. Produção e técnicas de produção específicas

Produtos esterilizados terminalmente

8.1 A preparação de componentes e materiais deve ser realizada pelo menos na sala limpa de Grau D para limitar o risco de contaminação microbiana, endotoxina/pirogénio e de partículas, de modo que o produto seja adequado para esterilização. Quando o produto apresentar alto ou anormal risco de contaminação microbiana (por exemplo, o produto suporta activamente o crescimento microbiano, o produto tem que ficar aguardado por longos períodos antes do enchimento ou o produto não é processado principalmente em recipientes fechados), a preparação deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C. A preparação de pomadas, cremes, suspensões e emulsões deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C antes da esterilização terminal.

8.2 Os recipientes e componentes de embalagem primária devem ser limpos utilizando processos validados para garantir que a contaminação por partículas, endotoxina/pirogénio e carga microbiana seja controlada adequadamente.

8.3 O enchimento de produtos esterilizados terminalmente deve ser realizado pelo menos num ambiente de Grau C.

8.4 Quando o CCS identificar que o produto apresenta um risco anormal de contaminação a partir do ambiente, por exemplo, a operação de enchimento é lenta, os recipientes têm gargalo largo ou ficam expostos por mais do que alguns segundos antes do fechamento, o produto deve ser enchido em ambiente de Grau A com pelo menos um ambiente circundante de Grau C.

8.5 O processamento da solução a granel deve incluir uma etapa de filtração com um filtro retentor de microorganismos, quando possível, para reduzir os níveis de biocarga e partículas antes do enchimento nos recipientes do produto final, e deve haver um tempo máximo permitido entre a preparação e o enchimento.

8.6 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau estão apresentados na Tabela 3.

表3：最終滅菌產品的製備和加工的操作及潔淨級別示例

A級	- 高污染風險產品的灌裝。
C級	- 高污染風險溶液的製備。
	- 產品的灌裝。
D級	- 灌裝前溶液及組件的製備。

無菌製備和加工

8.7. 無菌工藝應被明確界定。無菌工藝相關風險以及任何相關要求應被識別、評估並適當控制。場所的CCS應明確界定這些控制的可接受標準、監測要求、以及其有效性審核。應描述並執行控制這些風險的方法和程序。可接受的殘留風險應被正式記錄。

8.8. 在無菌環境的準備過程中、在所有工藝階段（包括待包裝產品滅菌之前和之後的階段）、以及直至產品封裝入最終容器，都應按照場所的CCS採取預防措施，以最大限度減少微生物、內毒素/熱原和微粒污染。在潔淨室應盡可能減少存在容易產生微粒和纖維的物料。

8.9. 在可能的情況下，應考慮採用RABS、隔離裝置等系統，減少對A級區的關鍵介入，並將污染風險降至最低。也可考慮以機器人和工藝自動化來消除直接的人為關鍵介入（例如乾熱隧道、自動裝載凍乾機、在線滅菌）。

8.10. 各級環境下執行的操作的示例見表4。

表4：無菌製備及加工的操作及潔淨級別示例

A級	<ul style="list-style-type: none"> - 灌裝設備的無菌組配。 - 在無菌條件下最終滅菌過濾器後的連接（已滅菌產品的接觸表面暴露處）。這些連接應在可能的情況下經過在線蒸汽滅菌。 - 無菌配製和混合。 - 無菌待包裝產品、容器和密封件的補充。 - 從滅菌器中取出和冷卻未受保護（如無包裝）的物品。
----	--

Tabela 3: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e processamento de produtos esterilizados terminalmente

Grau A	- Enchimento de produtos de alto risco.
Grau C	- Preparação de soluções de alto risco.
	- Enchimento de produtos.
Grau D	- Preparação de soluções e componentes para posterior enchimento.

Preparação e processamento asséptico

8.7 O processo asséptico deve ser claramente definido. Os riscos associados ao processo asséptico e quaisquer requisitos associados devem ser identificados, avaliados e controlados adequadamente. O CCS do estabelecimento deve definir claramente os critérios de aceitação para esses controlos, requisitos de monitorização e a revisão de sua eficácia. Os métodos e procedimentos para controlar estes riscos devem ser descritos e implementados. Os riscos residuais aceites devem ser documentados formalmente.

8.8 Precauções devem ser tomadas para minimizar a contaminação microbiana, endotoxinas/pirogénios e de partículas, de acordo com o CCS do estabelecimento, durante a preparação do ambiente asséptico, durante todas as etapas de processamento (incluindo as etapas antes e depois da esterilização do produto a granel) e até que o produto seja selado no seu recipiente final. A presença de materiais facilmente gera partículas e fibras deve ser minimizada em salas limpas.

8.9 Quando possível, deve-se considerar o uso de equipamentos como RABS, isoladores ou outros sistemas para reduzir a necessidade de intervenções críticas na área de grau A e minimizar o risco de contaminação. Através de robots e processos automáticos também podem ser consideradas para eliminar intervenções críticas directas humanas (por exemplo, túnel de ar quente, liofilizador de carregamento automatizado, esterilização no local).

8.10 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau ambiental estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e processamento de produtos esterilizados

Grau A	<ul style="list-style-type: none"> - Montagem asséptica de equipamentos de enchimento. - Ligações feitas em condições assépticas (onde as superfícies de contacto do produto esterilizados são expostas) que estão após o filtro final esterilizante. Estas ligações devem ser esterilizadas por vapor no local sempre que possível. - Formulação e mistura asséptica. - Reposição de produtos a granel estéreis, recipientes e tampas. - Remoção e arrefecimento de itens não protegidos (por exemplo, sem embalagem) de esterilizadores.
--------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - 未包裹的無菌內包裝組件在無菌灌裝線中的分段暫置和傳送。 - 無菌灌裝、安瓿瓶和西林瓶等容器的密封、敞口或半壓塞西林瓶的轉移。 - 凍乾機的裝載。
B級	<ul style="list-style-type: none"> - 作為支持A級的背景（當不在隔離裝置中時）。 - 設備、組件和輔助用品在免受周圍環境影響的情況下傳送或暫置等待進入A級區。
C級	<ul style="list-style-type: none"> - 待過濾藥液的製備，包括取樣和調配。
D級	<ul style="list-style-type: none"> - 設備清潔。 - 經清潔後組件、設備和配件的處理。 - 滅菌前已清潔的組件、設備和配件在經高效率空氣微粒子（HEPA）過濾的氣流下裝配。 - 使用內建無菌連接裝置組裝已密封和滅菌的SUS。

8.11. 對於最終配方法無法過濾的無菌產品，應考慮：

- 1) 所有與產品和組件接觸的設備應在使用前進行滅菌。
- 2) 所有原料或中間產品應滅菌並以無菌操作方式添加。
- 3) 待分裝的溶液或中間產品應滅菌。

8.12. 與產品直接或間接接觸的已滅菌設備、組件和輔助用品的拆包、組裝和準備，應被視為無菌工藝過程，並在具備B級背景的A級區內執行。無菌產品的灌裝線組裝和灌裝應被視為無菌工藝過程，並在具備B級背景的A級區內執行。當使用隔離裝置時，背景應符合4.20點的規定。

8.13. 如果產品及其組件暴露於環境下，且產品不會進行後續過濾（通過除菌級過濾器）或最終滅菌時，無菌產品如軟膏劑、霜劑、混懸劑和乳劑的製備和灌裝應在具備B級背景的A級區內進行。如果採用隔離裝置或RABS，其環境應符合4.20點的規定。

8.14. 無菌連接應在具備B級背景的A級區內進行，除非隨後經線上滅菌或使用內建無菌連接裝置，從而最大程度地降低來

	<ul style="list-style-type: none"> - Estadiamento e transporte de componentes de embalagem primária estéreis na linha de enchimento asséptico enquanto não embalados. - Enchimento asséptico, fechamento de recipientes, como ampolas, fechamento de frascos, transferência de frascos abertos ou parcialmente tampados. - Carregamento de um liofilizador.
Grau B	<ul style="list-style-type: none"> - Suporte circundante para grau A (quando não está dentro do isolador). - Transporte ou estadiamento, desde que protegido do ambiente circundante, de equipamentos, componentes e itens auxiliares para introdução na área de grau A.
Grau C	<ul style="list-style-type: none"> - Preparação de soluções a serem filtradas, incluindo amostragem e distribuição.
Grau D	<ul style="list-style-type: none"> - Limpeza de equipamentos. - Manuseamento de componentes, equipamentos e acessórios após a limpeza. - Montagem asséptica sob fluxo de ar filtrado por HEPA de componentes, equipamentos e acessórios limpos antes da esterilização. - Montagem de Sistemas de Uso Único (SUS) fechados e esterilizados, utilizando dispositivo de ligação estéril intrínseco.

8.11 Para produtos estéreis nos quais a formulação final não pode ser filtrada, deve-se considerar o seguinte:

- 1) Todos os equipamentos de contacto com o produto e os componentes deste devem ser esterilizados antes do uso.
- 2) Todos os produtos intermédios ou matérias-primas devem ser esterilizados e adicionados de forma asséptica.
- 3) Soluções a granel ou produtos intermédios devem ser esterilizados.

8.12 O desembrulhamento, a montagem e a preparação de equipamentos esterilizados, componentes e itens acessórios com contacto directo ou indirecto com o produto devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. A preparação da linha de enchimento e o enchimento do produto estéril devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. Quando um isolador é utilizado, o fundo deve estar em conformidade com n.º 4.20.

8.13 A preparação e o enchimento de produtos estéreis, como pomadas, cremes, suspensões e emulsões, devem ser realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B quando o produto e os componentes estão expostos ao ambiente e o produto não é posteriormente filtrado (através de filtro de grau esterilizante) ou esterilizado terminalmente. Quando um isolador ou RABS é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.º 4.20.

8.14 As ligações assépticas devem ser realizadas na área de grau A com um ambiente circundante de grau B, a menos que sejam posteriormente esterilizadas no local ou efectuadas com dispositivos de ligação estéril intrínseco estéreis que minimi-

自周圍環境的潛在污染。內建無菌連接裝置的設計應降低污染風險。倘採用隔離裝置，其環境應符合4.20點的規定。無菌連接應進行適當評估並確認其有效性。有關內建無菌連接裝置的要求，參見第8.129和8.130點。

8.15. 應透過工程設計方案儘量減少無菌操作（包括非內建無菌連接裝置），例如將設備預先組裝並滅菌。當可行時，與產品接觸的管道和設備應盡可能預先組裝並在線滅菌。

8.16. 應制定經核准的清單，列出生產過程中可能發生並經過允許和確認的介入措施，包括固有性措施和糾正性措施（參見9.34點）。應謹慎設計介入措施，確保有效降低環境、工藝和產品的污染風險。設計介入措施時應考量對氣流、關鍵表面和產品的任何影響。應盡可能使用工程解決方案，儘量減少操作人員在介入過程中的動作。應時刻遵守無菌技術，包括適當使用無菌的工具進行操作。對於列出固有性和糾正性介入措施類型以及如何執行這些介入措施的程序，應首先通過風險管理和APS進行評估，並保持更新。未經確認的介入措施應僅在特殊情況下使用，並適當考慮與介入措施相關的風險並經質量部門批准。所實施的介入措施的細節應經過風險評估、記錄，並根據生產商的PQS進行全面調查。質量部門應徹底評估所有未經確認的介入措施，並在批次處理過程中予以考量。

8.17. 介入和停工應記錄在批記錄中。每次生產線的停工或介入都應在批記錄中充分記錄，包括相關的時間、事件持續時間和參與的操作人員（見9.34點）。

8.18. 無菌製備和加工每個方面的持續時間應儘量縮短，並且應限制在經界定及驗證的最長時間內，包括：

- 1) 設備、組件和容器清潔、乾燥和滅菌之間的保持時間。
- 2) 已滅菌設備、組件和容器在使用前和灌裝或組裝期間的保持時間。
- 3) 已去污環境（例如RABS或隔離裝置）在使用前的保持時間。
- 4) 從產品製備開始到滅菌或通過除菌過濾器過濾（如適用），再到無菌充填過程結束的時間間隔。基於產品的成分和規

zem qualquer contaminação potencial a partir do ambiente imediato. Dispositivos de ligação estéril intrínseco devem ser concebidos para mitigar o risco de contaminação. Quando um isolador é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.º 4.20. As ligações assépticas devem ser avaliadas adequadamente e a sua eficácia verificada. Para os requisitos de dispositivos de ligação estéril intrínseco, *vide* n.os 8.129 e 8.130.

8.15 As manipulações assépticas (incluindo dispositivos de ligação não estéril intrínseco) devem ser minimizadas por meio de concepções de design, como seja por equipamentos pré-montados e esterilizados. Sempre que possível, os condutos e equipamentos de contacto com o produto devem ser pré-montados e esterilizados no local.

8.16 Deve haver uma lista autorizada de intervenções permitidas e qualificadas, tanto inerentes quanto correctivas, que possam ocorrer durante a produção (*vide* n.º 9.34). As intervenções devem ser cuidadosamente concebidas para garantir que o risco de contaminação do ambiente, do processo e do produto seja eficazmente minimizado. O processo de concepção das intervenções deve incluir a consideração de qualquer impacto sobre os fluxos de ar e as superfícies e produtos críticos. Soluções através de obras de engenharia devem ser utilizadas sempre que possível para minimizar a incursão de operadores durante a intervenção. A técnica asséptica deve ser observada em todos os momentos, incluindo a utilização adequada de ferramentas estéreis para manipulações. Os procedimentos que listam os tipos de intervenções inerentes e correctivas e como realizá-las devem ser primeiramente avaliados por gestão de riscos e Simulações do Processo Asséptico (SPA), e devem ser mantidos actualizados. As intervenções não qualificadas devem ser utilizadas apenas em circunstâncias excepcionais, com devida consideração dos riscos associados à intervenção e com a autorização da unidade de qualidade. Os detalhes da intervenção realizada devem ser objecto de avaliação de risco, registados e totalmente investigados sob o sistema de garantia de qualidade do fabricante. Qualquer intervenção não qualificada deve ser minuciosamente avaliada pelo departamento de qualidade e considerada durante a disposição do lote.

8.17 As intervenções e paralisações devem ser registadas no registo de lote. Cada paralisação ou intervenção na linha deve ser suficientemente documentada nos registos de lote com o tempo associado, duração do evento e operadores envolvidos (*vide* n.º 9.34)

8.18 A duração de cada aspecto da preparação e processamento asséptico deve ser minimizada e limitada a um tempo máximo definido e validado, incluindo:

- 1) O intervalo de tempo entre a limpeza, secagem e esterilização de equipamentos, componentes e recipientes;
- 2) O intervalo de tempo para equipamentos, componentes e recipientes esterilizados antes da utilização e entre o enchimento/montagem;
- 3) O intervalo de tempo num ambiente descontaminado, como o RABS ou isolador, antes da utilização.
- 4) O tempo entre o início da preparação de um produto e a sua esterilização ou filtração através de um filtro retentor de microrganismos (se aplicável), até o final do processo de en-

定的儲存方法，每種產品都應界定最長允許時間間隔。

- 5) 已滅菌產品在灌裝前的保持時間。
- 6) 無菌工藝時間。
- 7) 灌裝時間。

8.19. 無菌操作 (包括APS) 應由具備無菌工藝專業知識的人員 (獨立於無菌操作) 定期觀察，核實操作的正確性，包括操作人員在潔淨室內的行為，並在發現不當操作時予以糾正，有關紀錄應予以保存。

無菌產品的最終處理

8.20. 敞口的內包裝容器應置於A級環境中，並具有適用於相關技術的適當背景，如4.20點所述 (對於半壓塞的西林瓶或預填充注射器，參見8.126點)。

8.21. 最終容器應通過經適當驗證的方法密封。

8.22. 當最終容器通過熔融密封時，例如吹灌封 (BFS)、成型-灌裝-密封 (FFS)、小容量注射劑和大容量注射劑的袋子、玻璃或塑料安瓿瓶，應評估、確定影響密封完整性的關鍵參數和變量，並在操作過程中進行有效控制和監測。熔融的玻璃安瓿瓶、BFS單元和小容量容器 ($\leq 100\text{ml}$) 應使用經驗證的方法進行100%完整性測試。對於熔融的大容量容器 ($> 100\text{ml}$)，在經過科學論證並基於證明現有工藝一致性的數據，以及在高水平的工藝控制情況下，減少取樣可能是可以接受的。目視檢測並不被視為是可接受的完整性測試方法。

8.23. 使用熔融密封以外方式密封的產品樣品應使用經驗證的方法進行取樣及檢查其完整性。完整性檢查的頻率應基於所使用容器和密封系統的知識和經驗。應使用經科學論證的取樣計劃。樣品量應基於供貨商確認、包裝組件質量標準和工藝知識等資訊。

8.24. 真空下密封的容器應在批認證及放行前的一般適當預定時間後，以及在貨架期內測試其真空的維持情況。

8.25. 容器密封完整性驗證應考慮任何可能對容器完整性產生負面影響的運輸或裝運要求 (例如減壓或極端溫度)。

chimento asséptico. Deve haver um tempo máximo permitido para cada produto que leve em consideração a sua composição e a condição de armazenamento prescrita;

- 5) O intervalo de tempo para o produto esterilizado mantido antes do enchimento.
- 6) O tempo de processamento asséptico;
- 7) O tempo de enchimento.

8.19 As operações assépticas (incluindo Simulação do Processo Asséptico) devem ser observadas regularmente por pessoal com competências específicas em processamento asséptico para verificar a execução correcta das operações, incluindo o comportamento do operador na sala limpa, abordando práticas inadequadas, se detectadas.

Finalização de produtos estéreis

8.20 Os recipientes de embalagem primária abertos devem ser mantidos em condições de grau A com o ambiente circundante adequado para a tecnologia, conforme o descrito no n.º 4.20. Para os frascos parcialmente fechados ou seringas pré-preenchidas (vide n.º 8.126).

8.21 Os recipientes finais devem ser fechados por métodos validados adequadamente.

8.22 Quando os recipientes finais são fechados por fusão, por exemplo, pelo processo *Blow-Fill-Seal* (BFS), *Form-Fill-Seal* (FFS), bolsas para Parenterais de Pequeno e Grande Volume, ampolas de vidro ou plástico, os parâmetros críticos e variáveis que afectam a integridade fechamento, devem ser avaliados, determinados, controlados e monitorizados de forma eficaz durante as operações. Ampolas de vidro, unidades BFS e recipientes de pequeno volume ($\leq 100\text{ ml}$) fechados por fusão devem ser submetidos a testes de integridade de 100% utilizando métodos validados. Para recipientes de grande volume ($> 100\text{ ml}$) fechados por fusão, a amostragem reduzida pode ser aceitável quando cientificamente justificada e baseada em dados que demonstrem a consistência do processo existente e um alto nível de controlo do processo. Deve-se observar que a inspecção visual não é considerada um método aceitável de teste de integridade.

8.23 As amostras de produtos utilizando sistemas que não sejam de fusão devem ser retiradas e verificadas quanto à integridade utilizando métodos validados. A frequência dos testes deve ser baseada no conhecimento e experiência acerca dos recipientes e do sistema de fechamento utilizados. Um plano de amostragem cientificamente justificado deve ser utilizado. O tamanho da amostra deve ser baseado em informações, como gestão de fornecedores aprovados, especificações dos componentes de embalagem e conhecimento do processo de fabrico.

8.24 Os recipientes selados a vácuo devem ser testados quanto à manutenção do vácuo após um período pré-determinado adequado antes da certificação e libertação do lote e ainda dentro do prazo de validade estipulado.

8.25 A validação da integridade do fechamento do recipiente deve levar em consideração quaisquer requisitos de transporte ou remessa que possam afectar negativamente a integridade do recipiente (por exemplo, por descompressão ou temperaturas extremas).

8.26. 如果軋蓋設備會產生大量微粒，則應採取措施防止微粒污染，例如將設備放置在單獨的工作間內，並配備適當的抽氣裝置。

8.27. 無菌灌裝產品的西林瓶軋蓋可使用經滅菌的瓶蓋進行無菌操作，或在無菌工藝區外進行潔淨操作。採用後一種方法時，西林瓶應受到A級條件的保護直至離開無菌工藝區，之後加塞的西林瓶應用A級送風保護直至瓶蓋壓合。A級送風的背景環境應至少滿足D級要求。如果軋蓋為手動操作，則應在A級條件下進行，可在經適當設計的隔離裝置中或在B級背景環境下的A級區域內。

8.28. 當無菌灌裝的無菌產品的軋蓋作為潔淨工藝在A級送風保護下進行時，應在軋蓋前移除膠塞有漏塞或置放離位的西林瓶。應有經適當確認的自動化方法檢測膠塞高度。

8.29. 如果軋蓋操作台需要人為介入，應使用適當的技術和組織性措施來防止人員直接接觸西林瓶並最大程度減少污染。RABS和隔離裝置可能有助於確保所需的條件。

8.30. 應逐個檢查所有灌裝後的注射產品容器是否存在外來污染物或其它缺陷。在確認過程中，根據風險和歷史知識確定缺陷分類和關鍵程度。需要考慮的因素包括缺陷對患者和給藥途徑的潛在影響。應對不同的缺陷類型進行分類，並分析批次表現。當批次的缺陷數量異於該工藝日常生產的缺陷數量時（基於常規和趨勢數據），應進行調查。應建立並維護缺陷資料庫，錄入所有已知類型的缺陷，並將其應用到生產和質量保證人員的培訓中。初始檢查合格的容器於後續的取樣和檢查過程中，不應發現關鍵缺陷。隨後發現的任何關鍵缺陷都應發起調查，因為它表明初始檢查過程可能失敗。

8.31. 當採用人工檢查方法時，應在具適當且受控的照明和環境條件下進行。檢速率應經適當控制和確認。執行檢查的操作人員應至少每年接受一次目視檢查資質確認（如果佩戴眼鏡的

8.26 Quando o equipamento utilizado para a colocação de tampas dos frascos gerar grande quantidade de partículas não viáveis, devem ser tomadas medidas para prevenir a contaminação por partículas, como localizar o equipamento numa sala de trabalho fisicamente separada, equipada com extracção de ar adequada.

8.27 A compressão de tampas nos frascos envasados de forma asséptica pode ser realizada como um processo asséptico utilizando tampas esterilizadas ou como um processo limpo fora da área de processo asséptico. Quando adoptada a última abordagem, os frascos devem ser protegidos por condições de grau A até o ponto de saída da área de processo asséptico e, posteriormente, os frascos parcialmente fechados devem ser protegidos com um fornecimento de ar de grau A até que a tampa tenha sido cravada. O ambiente de fundo do fornecimento de ar de grau A deve atender aos requisitos para pelo menos grau D. Quando a cravação é um processo manual, ela deve ser realizada em condições de grau A, seja num isolador concebido adequadamente ou na área de grau A com um ambiente de fundo de grau B.

8.28 Quando a compressão de tampas de produtos estéreis envasados de forma asséptica é realizada como um processo limpo com protecção de ar de grau A, os frascos com falta de tampas ou deslocadas devem ser rejeitados antes de serem comprimidos. Os métodos automatizados de detecção de altura de tampa adequadamente qualificados devem ser implementados.

8.29 Quando a intervenção humana é necessária na estação de trabalho para a compressão de tampas os frascos, as medidas técnicas e organizacionais adequadas devem ser utilizadas para evitar contacto directo com os frascos e minimizar a contaminação. Os RABS e isoladores podem ser benéficos para garantir as condições necessárias.

8.30 Todos os recipientes envasados de produtos parenterais devem ser inspeccionados individualmente quanto a contaminação externa ou outros defeitos. A classificação e o nível crítico dos defeitos devem ser determinadas durante a qualificação e baseadas no risco e no conhecimento histórico. Os factores a serem considerados incluem, mas não se limitam a, o potencial impacto do defeito no paciente e na via de administração. Os diferentes tipos de defeitos devem ser categorizados e o desempenho do lote deve ser analisado. Os lotes com níveis incomuns de defeitos, quando comparados com os números de defeitos de rotina para o processo (com base em dados de rotina e de tendência), devem ser investigados. Uma base de dados de defeitos deve ser criada e mantida, a qual engloba todas as categorias conhecidas de defeitos. A base de dados de defeitos deve ser utilizada para a formação do pessoal de produção e da garantia de qualidade. Os defeitos críticos não devem ser identificados durante qualquer amostragem e inspecção subsequentes de recipientes aprovados na inspecção original. Qualquer defeito crítico identificado posteriormente deve desencadear uma investigação, pois indica uma possível falha no processo de inspecção original.

8.31 Quando é utilizado o método de inspecção manual, o mesmo deve ser realizado sob condições adequadas e controlado de iluminação e fundo. As taxas de inspecção devem ser controladas e qualificadas de forma adequada. Os operadores que realizam a inspecção devem passar por uma qualificação

員工，在接受資質確認時也應佩戴矯正鏡片）。資質確認應使用來自製造商缺陷資料庫的適當樣品組，並考慮最差狀況（例如檢查時間、由傳送帶系統傳送產品給操作人員的產線速度、容器尺寸及疲勞程度），並且應包括對視力檢查的考量。應儘量避免操作人員的分心，並應在檢查時經常進行適當的休息。

8.32. 當採用自動化檢查方法時，應對檢查程序進行驗證，以證明可以檢出已知缺陷（可能影響產品質量或安全性的缺陷），並且自動化檢查方法應等同於或優於人工檢查方法。應在設備啟動之前以及在整個批次中定期使用代表性缺陷樣品挑戰設備的性能。

8.33. 應記錄檢查結果，並對缺陷類型和數量進行趨勢分析。還應根據統計學原則對各種缺陷類型的不合格率進行趨勢分析。當發現不良趨勢時，應評估對市場上產品的影響以作為調查的一部分。

滅菌

8.34. 在可行的情況下，製成品應使用經驗證且受控的滅菌工藝進行最終滅菌，因為這種滅菌工藝比經驗證且受控的除菌過濾工藝及/或無菌工藝提供更高的無菌保證程度。當產品不可能最終滅菌時，應考慮使用無菌工藝後的最終熱處理，並結合無菌工藝以提高無菌保證程度。

8.35. 滅菌用設備、其設計及位置擺放、以及滅菌週期/程式的選擇應基於科學原則和能證明滅菌工藝可重複性、可靠性的數據。應界定所有參數，並對關鍵參數進行控制、監測和記錄。

8.36. 所有滅菌工藝均應經過驗證。驗證研究應考慮產品成分、儲存條件以及從待滅菌產品或物料的準備到其滅菌之間的最長時間。在採用任何滅菌工藝之前，應驗證其對產品和設備的適用性，以及每種裝載模式的所有部位每次均能達到預期滅菌效果的效能，驗證應主要通過物理測量，及在適當情況下配搭生物指示劑。為有效滅菌，產品全部及設備與部件的表面都應受到必要的處理，且相關程序的設計應確保達到此目的。

de inspeção visual (com lentes correctivas, se normalmente utilizam óculos) pelo menos uma vez por ano. A qualificação deve ser realizada com amostras adequadas dos conjuntos da base de dados de defeitos do fabricante, levando em consideração os piores casos (por exemplo, tempo de inspeção, velocidade da linha nos casos em que o produto é transferido ao operador por uma esteira, tamanho do recipiente ou estado de fadiga) e deve incluir a consideração quanto a verificações de visão. As distrações do operador devem ser minimizadas e devem ser feitas pausas frequentes, de duração adequada, no processo de inspeção.

8.32 Quando é utilizado método automatizado de inspeção, o processo deve ser validado para detectar defeitos conhecidos (que podem afectar a qualidade ou segurança do produto) e validado ser igual ou melhor que método de inspeção manual. O desempenho do equipamento deve ser testado utilizando defeitos representativos antes do início e a intervalos regulares durante o lote.

8.33 Os resultados da inspeção devem ser registados e os tipos e números de defeitos devem ser acompanhados ao longo do tempo. Os níveis de rejeição para os vários tipos de defeitos também devem ser acompanhados com base em princípios estatísticos. O impacto em produtos no mercado deve ser avaliado como parte da investigação quando as tendências adversas forem observadas.

Esterilização

8.34 Quando possível, o produto acabado deve ser esterilizado terminalmente, utilizando um processo de esterilização validado e controlado, uma vez que isso fornece uma maior garantia de esterilidade do que um processo de filtração estéril validado e controlado e/ou processo asséptico. Quando não é possível que um produto passe por esterilização terminal, deve-se considerar a utilização de tratamento térmico terminal pós-processo asséptico, combinado com processo asséptico para proporcionar uma maior garantia de esterilidade.

8.35 A selecção, a concepção e a localização do equipamento e do ciclo/programa utilizados para a esterilização devem ser baseadas em princípios científicos e dados que demonstrem a repetibilidade e fiabilidade do processo de esterilização. Todos os parâmetros devem ser definidos e, quando críticos, devem ser controlados, monitorizados e registados.

8.36 Todos os processos de esterilização devem ser validados. Os estudos de validação devem levar em conta a composição do produto, as condições de armazenamento e o tempo máximo entre o início da preparação de um produto ou material a ser esterilizado e a sua esterilização. Antes que qualquer processo de esterilização seja adoptado, a sua adequação ao produto e equipamento e a sua eficácia em alcançar consistentemente as condições desejadas de esterilização em todas as partes de cada tipo de carga a ser processada deve ser validada, principalmente por meio de medições físicas e, quando adequado, adicionar Indicadores Biológicos (BI). Para uma esterilização eficaz, todo o produto e as superfícies do equipamento e dos componentes devem ser submetidos ao tratamento necessário e o processo deve ser concebido para garantir que isso seja alcançado.

8.37. 若採用的滅菌方法未納入現行版本的藥典，或用於非單純水溶液的產品時，則需要特別注意。在可行情況下，加熱滅菌是首選方法。

8.38. 應為所有滅菌工藝建立經驗證的裝載模式，並且各裝載模式應定期進行再驗證。最大裝載和最小裝載也應視為裝載驗證策略的一部分。

8.39. 應根據風險且按照預定的時間間隔審核和確認滅菌工藝的有效性。加熱滅菌週期應以最差狀況的裝載模式至少定期每年一次再驗證。其它裝載模式應以CCS中論證的頻率進行驗證。

8.40. 應對所有滅菌工藝建立常規運行參數（例如物理參數和裝載模式）並依照執行。

8.41. 應有適當機制以偵測不符合驗證參數的滅菌週期。應對任何失敗的滅菌操作或偏離經驗證工藝的滅菌操作（例如加熱週期較長或較短）進行調查。

8.42. 在適當位置放置合適的生物指示劑可作為支持滅菌工藝驗證的附加方法，應按照生產商的說明儲存和使用生物指示劑。使用生物指示劑支持驗證或監測滅菌工藝（例如環氧乙烷滅菌）時，對每一個滅菌週期應進行陽性對照檢測。如果使用生物指示劑，應採取嚴格的預防措施以避免將微生物污染轉移至生產或其它檢測過程中。不應僅靠生物指示劑結果推翻其它關鍵參數和工藝設計要素。

8.43. 生物指示劑的可靠性很重要。應對供應商進行資格確認，以及對運輸和儲存條件進行控制，以避免影響生物指示劑質量。使用新批次的生物指示劑前，應確認該批次指示劑的微生物種群、純度和鑑別。對於其它關鍵參數（例如D值或Z值），通常可以使用由合格供應商提供的批次證明書。

8.44. 應有明確的方法以區分未滅菌和已滅菌的產品、設備和組件。用於承載產品、其它設備或組件的設備，例如籃子或托盤，應清晰地標明（或以電子方式追蹤）產品名稱、批號及滅菌狀態。在適當的情況下，可以使用如高壓滅菌指示膠帶或輻照滅

8.37 Deve-se dar atenção especial quando o método de esterilização adoptado para o produto não é descrito na edição actual da Farmacopeia ou quando é utilizado para um produto que não se trata de uma solução aquosa simples. Quando possível, a esterilização por calor é o método de escolha.

8.38 As configurações de carga padronizadas e validadas devem ser estabelecidas para todos os processos de esterilização e os padrões de carga devem ser regularmente revalidados. As cargas máximas e mínimas também devem ser consideradas como parte da estratégia geral de validação de carga.

8.39 A validade do processo de esterilização deve ser revista e verificada em intervalos programados com base no risco. Os ciclos de esterilização por calor devem ser revalidados com uma frequência mínima anual para padrões de carga que são considerados os piores casos. Outros padrões de carga devem ser validados com uma frequência justificada no CCS.

8.40 Os parâmetros operacionais de rotina devem ser estabelecidos e seguidos para todos os processos de esterilização, por exemplo, parâmetros físicos e padrões de carregamento.

8.41 Deve haver mecanismos para detectar um ciclo de esterilização que não esteja em conformidade com os parâmetros validados. Qualquer esterilização falhada ou que se desviou do processo validado (por exemplo, tem ciclos de aquecimento com fases mais longas ou mais curtas) deve ser investigada.

8.42 Os Indicadores biológicos adequados colocados em locais adequados devem ser considerados como um método adicional para apoiar a validação do processo de esterilização. Os Indicadores biológicos devem ser armazenados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante. Quando os indicadores biológicos são utilizados para apoiar a validação ou monitorizar um processo de esterilização (por exemplo, com óxido de etileno), os controlos positivos devem ser testados para cada ciclo de esterilização. Se os indicadores biológicos forem utilizados, as precauções rigorosas devem ser tomadas para evitar a transferência de contaminação microbiana para os processos de fabrico ou outros testes. Apenas só pelos resultados dos indicadores biológicos, esses não devem ser utilizados para substituir outros parâmetros críticos e elementos de concepção do processo.

8.43 A fiabilidade dos indicadores biológicos é importante. Os fornecedores devem ser qualificados e as condições de transporte e armazenamento devem ser controladas para que a qualidade dos indicadores biológicos não seja comprometida. Antes de utilizar um novo lote de indicadores biológicos, o grupo, a pureza e a identidade do organismo indicador do lote devem ser verificadas. Para outros parâmetros críticos, como o valor D e o valor Z, o certificado do lote fornecido pelo fornecedor qualificado pode ser normalmente utilizado.

8.44 Deve haver um meio claro de diferenciar os produtos, equipamentos e componentes não estéreis e esterilizados. Os equipamentos como cestos ou bandejas utilizadas para transportar produtos, outros itens de equipamento e/ou componentes devem ser claramente rotulados (ou rastreados electronicamente) com o nome do produto e o número do lote e uma indicação de que foi ou não esterilizado. Os indicadores como a fita de autoclave ou os indicadores de irradiação podem ser utilizados, quando adequado, para indicar se um lote (ou ma-

菌指示劑以標示某批次（或亞批物料、組件或設備）是否已經過滅菌處理，但這些指示劑僅顯示已經歷滅菌處理，並不代表產品處於無菌狀態或已達到要求的無菌保證水平。

8.45. 每次滅菌應有紀錄。每個滅菌週期應具有唯一的標識碼。紀錄的符合性應作為批認證或放行程序的一部分進行審核和批准。

8.46. 需要時，物料、設備和組件應以適用於特定材質的經驗證的方法進行滅菌。滅菌後應採取適當的保護措施，防止再次污染。如果滅菌後的物品未在滅菌後立即使用，則應採用適當密封的包裝儲存，並遵從設定的最長保持時間。在合理情況下，如果組件被包裝在多層無菌包裝中，且無菌包裝的完整性和構造允許操作人員在將其轉移至A級時便於消毒（例如，使用多層無菌包裝，每次從較低級別區轉移至較高級別區時去除一層包裝），則這樣包裝的組件不需要存放在潔淨室中。如果以密封包裝進行密閉保護，則包裝作業應在滅菌前進行。

8.47. 如果物料、設備、組件和輔助用品在密封包裝中滅菌，然後轉入A級區，則應使用經驗證的適當方法（例如氣鎖或傳遞窗），並同時對密封包裝的外表面進行消毒，還應考慮使用快速轉移接口技術。應證明這些方法能夠有效控制A級和B級區的潛在污染風險。同樣，應證明消毒方法能夠將包裝上的任何污染有效減少至進入A級和B級區的可接受水平。

8.48. 如果物料、設備、組件和輔助物品在密封包裝或容器中滅菌，包裝應經過確認能最大限度減少微粒、微生物、內毒素/熱原或化學污染的風險，並與所選滅菌方法兼容。包裝密封工藝應經過驗證。驗證應考慮無菌保護屏障系統的完整性、滅菌前的最長保持時間以及被滅菌物品的最長保存期。應在使用前檢查每種已滅菌物品的無菌保護屏障系統的完整性。

8.49. 對於非直接或間接與產品接觸，並且是無菌工藝所必需但不能滅菌的物料、設備、組件和輔助物品，應有有效且經驗證的消毒和轉移程序。這些物品一經消毒，應加以保護以防止再

material de sub-lote, componente ou equipamento) passou por um processo de esterilização. No entanto, estes indicadores mostram apenas que o processo de esterilização ocorreu; não indicam a esterilidade do produto ou a obtenção do nível de garantia de esterilidade necessário.

8.45 Os registos de esterilização devem estar disponíveis para cada operação de esterilização. Cada ciclo de esterilização deve ter um identificador exclusivo. A conformidade deve ser revista e aprovada como parte do procedimento de certificação ou libertação do lote.

8.46 Os materiais, equipamentos e componentes devem ser esterilizados por métodos validados adequados ao material específico, quando necessário. A protecção adequada após a esterilização deve ser fornecida para evitar a recontaminação. Se os itens esterilizados não forem utilizados imediatamente após a esterilização, devem ser armazenados em embalagens devidamente seladas e deve ser respeitado o tempo máximo de espera estabelecido. Quando justificado, os componentes que foram embalados com várias camadas de embalagem estéril não precisam de ser armazenados numa sala limpa, se a integridade e a configuração da embalagem estéril permitirem que os itens sejam prontamente desinfectados durante a transferência pelos operadores para o grau A (por exemplo, pela utilização de múltiplas coberturas estéreis que podem ser removidas em cada transferência do grau inferior para o grau superior). Quando a protecção é alcançada por contenção em embalagem selada, este processo de embalagem deve ser realizado antes da esterilização.

8.47 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens seladas e depois transferidos para a área de grau A, isso deve ser feito utilizando métodos validados adequados (por exemplo, passagens de transferências ou antecâmaras) com a desinfeção paralela da parte externa da embalagem selada. A utilização da tecnologia de portas de transferência rápida também deve ser considerada. Estes métodos devem ser demonstrados como eficazes no controlo do risco potencial de contaminação das áreas de grau A e grau B. Da mesma forma, o procedimento de desinfeção deve ser demonstrado como eficaz na redução de qualquer contaminação na embalagem para níveis aceitáveis para a entrada do item nas áreas de grau B e grau A.

8.48 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens ou recipientes selados, a embalagem deve ser qualificada para minimizar o risco de contaminação por partículas, microbianas, endotoxinas/pirogénios ou produtos químicos e para ser compatível com o método de esterilização seleccionado. O processo de selagem da embalagem deve ser validado. A validação deve considerar a integridade do sistema de barreira protectora estéril, o intervalo de tempo máximo mantido antes da esterilização e o prazo de validade mais longo atribuído aos itens esterilizados. A integridade do sistema de barreira protectora estéril para cada um dos itens esterilizados deve ser verificado antes da utilização.

8.49 Para os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares que não são uma parte de contacto directo ou indirecto com o produto e são necessários para o processo asséptico, mas não podem ser esterilizados, um processo eficaz e validado de desinfeção e transferência deve ser estabelecido. Estes itens, uma vez desinfectados, devem ser protegidos para

次污染。這些物品以及代表潛在污染途徑的其它因素應包含在環境監測計劃中。

加熱滅菌

8.50. 應使用具有適當準確度和精確度的設備，以電子或紙本方式記錄每個加熱週期滅菌週期。系統的控制和監測儀器中應有保障措施或冗餘配置，以檢測不符合驗證參數要求的週期，並中止該週期或判定該週期失敗（例如，通過使用雙重控制或雙探頭連接到獨立控制和監測系統）。

8.51. 用於控制和記錄的溫度探頭的位置應在驗證過程中確定，並根據系統設計進行選擇，以正確記錄和反映常規週期條件。驗證研究的設計應證明系統控制和記錄探頭位置的適用性，並應包括在驗證過程中使用位於同一位置的獨立監測探頭以確認這些探頭的功能和位置。

8.52. 在開始計算滅菌時間之前，整個負載應達到要求的溫度。對於在負載內使用參照探頭控制的滅菌週期，應特別注意，負載探頭溫度在週期開始前應控制在規定的溫度範圍內。

8.53. 在加熱滅菌週期的高溫階段結束後，應採取預防措施防止已滅菌負載在冷卻階段被污染。與產品或已滅菌物料接觸的任何冷卻液體或氣體均應經過滅菌。

8.54. 在批准以參數放行的情況下，應有穩健的系統應用於產品生命週期驗證和生產工藝的日常監測。該系統應予以定期回顧。

濕熱滅菌

8.55. 濕熱滅菌可以利用蒸汽（直接或間接接觸）實現，也可以包括其它系統，如超熱水系統（噴淋或浸泡週期）可用於可能被其它週期設計損壞的容器（例如吹灌封容器、塑料袋）。

8.56. 除密封容器中的產品外，待滅菌的物品應是乾燥的，並用能排氣和允許蒸汽穿透且能防止滅菌後再受污染的保護屏

evitar recontaminação. Estes itens, e outros que representam vias potenciais de contaminação, devem ser incluídos no programa de monitorização ambiental.

Esterilização por calor

8.50 Cada ciclo de esterilização térmica deve ser registado electronicamente ou em papel, utilizando equipamentos com precisão e exactidão adequadas. O sistema deve ter salvaguardas ou redundância nos seus instrumentos de controlo e monitorização para detectar um ciclo que não esteja em conformidade com os requisitos dos parâmetros do ciclo validado e parar ou reprovar este ciclo (por exemplo, pela utilização de sondas dúplex ou duplas ligadas a sistemas independentes de controlo e monitorização).

8.51 A posição das sondas de temperatura utilizadas para controlo e registo deve ser determinada durante a validação e seleccionada com base na concepção do sistema e para registar e representar correctamente as condições do ciclo de rotina. Os estudos de validação devem ser concebidos para demonstrar a adequação do controlo do sistema e das localizações das sondas de registo, e devem incluir a verificação da função e localização dessas sondas através da utilização de uma sonda de monitorização independente localizada na mesma posição durante a validação.

8.52 Todo o carregamento deve atingir a temperatura requerida antes que a medição do período de tempo de esterilização comece. Para os ciclos de esterilização controlados através da utilização de uma sonda de referência dentro do carregamento, devem ser dadas considerações específicas para assegurar que a temperatura da sonda do carregamento seja controlada dentro de uma faixa de temperatura definida antes do início do ciclo.

8.53 Após a conclusão da fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas precauções contra a contaminação de um carregamento esterilizado durante o arrefecimento. Qualquer líquido ou gás de arrefecimento que entre em contacto com o produto ou material esterilizado deve ser esterilizado.

8.54 Nos casos em que a libertação paramétrica foi autorizada, um sistema robusto deve ser aplicado à validação do ciclo de vida do produto e à monitorização de rotina do processo de fabrico. Este sistema deve ser revisto regularmente.

Esterilização por calor húmido

8.55 A esterilização com calor húmido pode ser realizada com vapor (contacto directo ou indirecto), mas também inclui outros sistemas, como sistemas de água superaquecida (ciclos em cascata ou de imersão) que podem ser utilizados para recipientes que podem ser danificados por outras concepções de ciclo (por exemplo, recipientes *Blow-Fill-Seal*, sacos de plástico).

8.56 Os itens a serem esterilizados, que não sejam produtos em recipientes selados, devem estar secos, embalados num sistema de barreira protectora que permita a remoção do ar e a penetração do vapor e que impeça a recontaminação após a esterilização. Todos os itens carregados devem estar secos ao serem removidos do esterilizador. A segura da carga deve ser

障系統進行包裝。從滅菌器中取出時，所有裝載的物品應是乾燥的。負載乾燥度應通過目檢確認，作為滅菌工藝驗收的一部分。

8.57. 對於多孔物品滅菌週期（硬質物品），應監測及記錄滅菌過程的時間、溫度和壓力。每個已滅菌物品從高壓滅菌器中取出時，應檢查是否有損壞、包裝材料完整性及濕氣。任何不符合預期的物品均應移出生產區並進行調查。

8.58. 對於能夠進行預真空滅菌週期的高壓滅菌器，應在整個滅菌期間記錄腔室排水口的溫度。在適當的情況下，也可以使用負載探頭，但控制系統應保持與負載驗證相關聯。對於在線蒸汽滅菌系統，在整個滅菌期間應記錄適當的冷凝水排放點的溫度。

8.59. 多孔週期的驗證應包括計算平衡時間、暴露時間、壓力與溫度的相關性、以及暴露期間的最小/最大溫度範圍。液體週期的驗證應包括溫度、時間和F0值。關鍵操作參數應符合規定的限度（包括適當的容許偏差），並作為滅菌驗證和常規週期可接受標準的一部分予以確認。

8.60. 當真空階段是週期的一部分，或系統在滅菌後返回到低於滅菌器周圍環境的壓力時，滅菌器應定期（通常為每週）進行洩漏測試。

8.61. 當滅菌工藝包括空氣移除時（例如多孔高壓滅菌器負載、凍乾機箱體凍乾）時，應在滅菌前和滅菌過程中充分保證去除空氣。對於高壓滅菌器，應包括空氣移除測試週期（通常每天進行）或使用空氣探測器系統。待滅菌的負載設計應支持有效的空氣移除及利於排水，以防止冷凝水的積聚。

8.62. 應通過適當的週期設計和控制（例如設置正確的壓力、加熱和冷卻速率以及負載模式），防止最終滅菌的軟質容器（例如採用吹灌封或者成型-灌裝-密封技術生產的容器）的變形和損壞。

8.63. 當採用在線蒸汽滅菌系統進行滅菌時（例如對於固定管道系統、容器和凍乾機箱體），系統應經過適當的設計和驗證，確保系統的所有部分都經過了必要的處理。在日常使用中應在適當位置監測系統的溫度、壓力和時間，確保所有區域都經

confirmada por inspeção visual como parte da aceitação do processo de esterilização.

8.57 Para os itens porosos, no ciclo de esterilização (itens duros), o tempo, a temperatura e a pressão devem ser utilizados para monitorizar o processo e devem ser registados. Cada item esterilizado deve ser inspecionado quanto a danos, integridade do material de embalagem e humidade ao ser removido da autoclave. Qualquer item considerado inadequado para o propósito deve ser removido da área de fabrico e uma investigação deve ser realizada.

8.58 Para autoclaves capazes de realizar ciclos de esterilização com pré-vácuo, a temperatura deve ser registada no dreno da câmara durante todo o período de esterilização. As sondas de carga também podem ser utilizadas, quando adequado, mas o sistema de controlo deve permanecer relacionado com a validação da carga. Para sistemas de esterilização a vapor no local, a temperatura deve ser registada em locais adequados de drenagem de água condensada durante todo o período de esterilização.

8.59 A validação de ciclos porosos deve incluir o cálculo do tempo de equilíbrio, do tempo de exposição, da correlação entre pressão e temperatura e da faixa de temperatura mínima/máxima durante a exposição. A validação de ciclos de fluidos deve incluir a temperatura, o tempo e F0. Os parâmetros críticos de processamento devem estar sujeitos a limites definidos (incluindo tolerâncias adequadas) e devem ser confirmados como parte dos critérios de aceitação validados e dos critérios de aceitação do ciclo de rotina.

8.60 Os testes de vazamento no esterilizador devem ser realizados regularmente (normalmente semanalmente) quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo ou quando o sistema retorna, pós-esterilização, a uma pressão inferior à do ambiente circundante do esterilizador.

8.61 Deve haver uma garantia adequada de remoção de ar antes e durante a esterilização quando o processo de esterilização inclui purga de ar (por exemplo, cargas de autoclave porosas, câmaras de liofilizador). Para autoclaves, isso deve incluir um ciclo de teste de remoção de ar (geralmente realizado diariamente) ou a utilização de um sistema de detector de ar. As cargas a serem esterilizadas devem ser concebidas para permitir uma remoção eficaz de ar e passíveis de serem drenadas para evitar a acumulação de água condensada.

8.62 A distorção e os danos dos recipientes não rígidos que são esterilizados terminalmente, como os recipientes produzidos pelas técnicas de *Blow-Fill-Seal* ou *Form-Fill-Seal*, devem ser evitados por meio da concepção e do controlo adequados dos ciclos (por exemplo, definindo a pressão, taxas de aquecimento e arrefecimento correctas e padrões de carregamento).

8.63 Quando são utilizados sistemas de vapor no local para esterilização (por exemplo, para condutos fixos, recipientes e câmaras de liofilização), o sistema deve ser concebido e validado adequadamente para garantir que todas as partes do sistema sejam submetidas ao tratamento necessário. O sistema deve ser monitorizado quanto à temperatura, pressão e tempo em locais adequados durante a utilização de rotina para garantir que todas as áreas sejam esterilizadas de forma eficaz e reprodutível. Estes locais devem ser demonstrados como sendo

過有效和可重複的滅菌。首次和日常驗證中應證明這些位置具有代表性，並且與升溫最慢的位置相關。經過在線蒸汽滅菌的系統，應保持其完整性，並且根據具體的操作需要，帶有正壓保護，或在使用前配備除菌排氣過濾器。

8.64. 在使用超熱水作為傳熱介質的液體負載週期中，熱水應持續地到達所有要求的接觸點。首次確認研究應包括整個負載的溫度分佈。應對設備進行日常檢查以確保噴嘴（噴入水的地方）沒有堵塞，排水管中沒有碎屑。

8.65. 超熱水高壓滅菌器中液體負載的滅菌驗證應包括整個負載的溫度分佈以及熱穿透和重現性研究。負載的所有部分應均勻加熱並在特定的時間內達到要求的溫度。常規溫度監測探頭應與確認過程中確定的最差狀況位置相關聯。

乾熱滅菌

8.66. 乾熱滅菌利用高溫空氣或氣體對產品或物品進行滅菌。乾熱滅菌特別適用於以熱力去除難以消除的耐熱污染物，如內毒素/熱原，以及通常用於無菌灌裝組件的準備。在設定限度內進行常規操作時，產品、組件或設備所暴露的時間和溫度的組合應當能夠產生充分且可重現的致死水平和內毒素/熱原滅活或去除水平。該工藝可以在烘箱或連續隧道工藝過程中進行（例如用於玻璃容器的滅菌和除熱原）。

8.67. 乾熱滅菌或除熱原隧道烘箱的配置應能保持適當的壓差以及氣流，確保氣流保護A級滅菌區的完整性和性能。應設定及監察空氣壓差曲線，任何偏離設定限度的情況應予以適當的調查。應評估任何氣流變化的影響，以確保維持加熱曲線。提供給隧道的所有空氣應通過至少一個HEPA過濾器，並應至少每半年檢測一次，以證明空氣過濾器的完整性。與經滅菌組件接觸的任何隧道烘箱部件應進行適當的滅菌或消毒。在驗證或日常操作中應考慮的關鍵工藝參數包括：

- 1) 傳送帶速度或在滅菌區的滯留時間。
- 2) 溫度-最低溫度和最高溫度。

representativos e correlacionados com os locais mais lentos para aquecer durante a validação inicial e de rotina. Depois que um sistema foi esterilizado no local com vapor, ele deve permanecer integral e, quando as operações exigirem, mantido sob pressão positiva ou equipado com um filtro de ventilação esterilizante antes da utilização.

8.64 Nos ciclos de carga de fluidos em que água superaquecida é utilizada como meio de transferência de calor, a água aquecida deve alcançar consistentemente todos os pontos de contacto necessários. Os estudos de qualificação iniciais devem incluir o mapeamento de temperatura de toda a carga. Devem ser realizadas verificações rotineiras no equipamento para garantir que os bicos (onde a água é introduzida) não estejam bloqueados e os drenos permaneçam livres de detritos.

8.65 A validação da esterilização de cargas de fluidos em autoclaves com água superaquecida deve incluir o mapeamento da temperatura de toda a carga e estudos de penetração de calor e reprodutibilidade. Todas as partes da carga devem aquecer uniformemente e atingir a temperatura desejada pelo tempo especificado. As sondas de monitorização de temperatura de rotina devem ser correlacionadas às posições de pior caso identificadas durante o processo de qualificação.

Esterilização por calor seco

8.66 A esterilização por calor seco utiliza altas temperaturas de ar ou gás para esterilizar um produto ou artigo. A esterilização por calor seco é particularmente útil na remoção térmica de contaminantes termicamente resistentes difíceis de eliminar, como endotoxinas/pirogénos, e é frequentemente utilizada na preparação de componentes para o enchimento asséptico. A combinação de tempo e temperatura a que o produto, componentes ou equipamentos são expostos deve produzir um nível adequado e reprodutível de letalidade e/ou inativação/remoção de endotoxina/pirogénio quando operado em rotina dentro dos limites estabelecidos. O processo pode ser operado numa estufa ou num processo de túnel contínuo, por exemplo, para esterilização e despirogenização de recipientes de vidro.

8.67 Os túneis de esterilização/despirogenação por calor seco devem ser configurados para garantir que o fluxo de ar proteja a integridade e o desempenho da zona de esterilização de grau A, mantendo diferenciais de pressão e fluxo de ar adequados através do túnel. Devem ser estabelecidos e monitorizados perfis de diferença de pressão de ar, os desvios em relação aos limites estabelecidos devem ser investigados adequadamente. O impacto de qualquer mudança de fluxo de ar deve ser avaliado para garantir que o perfil de aquecimento seja mantido. Todo o ar fornecido ao túnel deve passar por pelo menos um filtro HEPA e testes regulares (pelo menos duas vezes por ano) devem ser realizados para demonstrar a integridade do filtro de ar. Quaisquer partes do túnel que entram em contacto com componentes esterilizados devem ser adequadamente esterilizadas ou desinfectadas. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados durante a validação e/ou o processamento de rotina devem incluir:

- 1) Velocidade da esteira ou tempo de permanência na zona de esterilização.
- 2) Temperatura - temperaturas mínimas e máximas.

3) 物料或物品的熱滲透。

4) 熱分佈和均勻性。

5) 通過與熱分佈和熱滲透研究相關的空氣壓差曲線確定的氣流。

8.68. 當使用熱處理作為任何組件或產品接觸設備或物料的除熱原工藝的一部分時，應進行驗證研究以證明該工藝能提供合適的Fh值，並使內毒素濃度至少降低3個對數值。當達到這一標準時，不需要額外證明在這些情況下的滅菌效果。

8.69. 在驗證中應使用加有內毒素的容器，並通過全面的物料平衡對容器進行謹慎管理。容器應能代表正常生產的物料（涉及包裝材料的組成、孔隙率、尺寸、額定容量），還應證明內毒素的定量值和回收率。

8.70. 乾熱烘箱通常用於對內包裝組件、原輔料或原料藥進行滅菌或除熱原，但也可用於其它工藝過程。除非能保持包裝的完整性，否則在整個滅菌和滅菌後放置過程中，乾熱烘箱應保持相對於較低級別潔淨區的正壓。所有進入烘箱的空氣應通過HEPA過濾器。在確認或日常操作中考慮的關鍵工藝參數應包括：

1) 溫度。

2) 暴露期間或時間。

3) 腔室壓力（用於維持過壓）。

4) 風速。

5) 烘箱內的空氣品質。

6) 物料或物品的熱穿透（冷點）。

7) 熱分佈或均勻性。

8) 待滅菌或除熱原物品的裝載模式和配置，包括最小裝載和最大裝載量。

輻照滅菌

8.71. 輻照滅菌主要用於對熱敏感物料和產品的滅菌。紫外線照射不是可接受的滅菌方法。

8.72. 驗證程序應確保已考慮產品密度和包裝變化的影響。

3) Penetração de calor no material ou artigo.

4) Distribuição e uniformidade do calor.

5) Fluxos de ar determinados pelos perfis de diferencial de pressão do ar correlacionados com os estudos de distribuição e penetração de calor.

8.68 Quando um processo térmico é utilizado como parte do processo de despirogenização para qualquer componente ou equipamento/material em contacto com o produto, estudos de validação devem ser realizados para demonstrar que o processo fornece um valor Fh adequado e resulta numa redução mínima de 3 logaritmos na concentração de endotoxina. Quando isso for atingido, não há necessidade adicional de demonstrar a esterilização nesses casos.

8.69 Os recipientes contaminados com endotoxina devem ser utilizados durante a validação e devem ser cuidadosamente geridos com a realização de uma reconciliação completa. Os recipientes devem ser representativos dos materiais normalmente processados (em relação à composição dos materiais de embalagem, porosidade, dimensões, volume nominal). A quantificação de endotoxinas e a eficiência de recuperação também devem ser demonstradas.

8.70 Os fornos de calor seco são geralmente utilizados para esterilizar ou despirogenizar componentes de embalagem primária, excipientes ou substâncias activas, mas também podem ser utilizados para outros processos. Eles devem ser mantidos em pressão positiva em relação a áreas limpas de grau inferior durante todo o processo de esterilização e armazenamento pós-esterilização, a menos que a integridade da embalagem seja mantida. Todo o ar que entra no forno deve passar por um filtro HEPA. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados na qualificação e/ou processamento de rotina devem incluir:

1) Temperatura.

2) Tempo/período de exposição.

3) Pressão da câmara (para manutenção da sobrepressão).

4) Velocidade do ar.

5) Qualidade do ar dentro do forno.

6) Penetração de calor no material/artigo (pontos de aquecimento lento).

7) Distribuição/uniformidade de calor.

8) Padrão de carga e configuração dos artigos a serem esterilizados/despirogenados, incluindo cargas mínimas e máximas.

Esterilização por irradiação

8.71 A esterilização por irradiação é utilizada principalmente para a esterilização de materiais e produtos sensíveis ao calor. A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.

8.72 Os procedimentos de validação devem garantir que os efeitos da variação na densidade do produto e das embalagens sejam considerados.

環氧乙烷滅菌

8.73. 此方法僅在無其它可行方法時使用。在工藝驗證期間，應證明環氧乙烷對產品沒有損害效果，並證明脫氣條件和時間足夠將任何殘留的環氧乙烷 (EO) 氣體和反應產物減少至該產品或物料界定的可接受限度內。

8.74. 氣體和微生物細胞之間的直接接觸是必要的，應採取預防措施以避免存在可能被包裹在晶體或乾燥蛋白質等物質中的微生物。包裝材料的性質、孔隙率和數量會顯著影響滅菌工藝。

8.75. 在暴露於氣體之前，應使物料與工藝所需的濕度和溫度達到平衡。當使用蒸汽調節負載的滅菌條件時，蒸汽應具有適當的質量。在滅菌前達到該狀態所需的時間，應依相對需求加以權衡，以縮減至最短。

8.76. 每個滅菌週期應使用合適的生物指示劑進行監測，將適當數量的測試單元分佈於整個負載中的特定位置，這些位置在驗證中已被證明是最差狀況的位置。

8.77. 滅菌工藝驗證和日常監測應考慮的關鍵工藝參數包括：

- 1) EO氣體濃度。
- 2) 壓力。
- 3) EO氣體的使用量。
- 4) 相對濕度。
- 5) 溫度。
- 6) 暴露時間。

8.78. 滅菌後應對負載進行空氣通氣，使EO氣體或其反應產物從包裝產品中釋放出來，並達到預定水平。通氣可以在滅菌器內或單獨的通氣艙或通氣室內進行。通氣階段應作為整體EO滅菌工藝驗證的一部分進行驗證。

非最終滅菌產品的除菌過濾

8.79. 如果產品不能在最終容器中滅菌，溶液或液體應通過除菌過濾器（過濾最大孔徑為0.22 μm ，經過適當驗證可獲得無菌濾液）進行滅菌，並隨後無菌灌裝到預先滅菌的容器中。所用

Esterilização por óxido de etileno

8.73 Este método só deve ser utilizado quando nenhum outro método for praticável. Durante a validação do processo, deve ser demonstrado que não há efeito prejudicial sobre o produto e que as condições e o tempo concedido para a eliminação de qualquer gás residual de óxido de etileno (OE) e produtos de reação resultam em limites definidos como aceitáveis para o produto ou material em questão.

8.74 O contacto directo entre o gás e as células microbianas é essencial, e precauções devem ser tomadas para evitar a presença de microorganismos que possam estar dentro de materiais como cristais ou proteínas secas. A natureza, a porosidade e a quantidade dos materiais de embalagem podem afectar significativamente o processo.

8.75 Antes da exposição ao gás, os materiais devem ser trazidos ao equilíbrio com a humidade e a temperatura necessárias para o processo. Quando o vapor é utilizado para condicionar a carga para a esterilização, ele deve ser de qualidade adequada. O tempo necessário para isso deve ser ponderado com a necessidade oposta de minimizar o tempo antes da esterilização.

8.76 Cada ciclo de esterilização deve ser monitorizado com indicadores biológicos adequados, utilizando o número adequado de unidades de teste distribuídas em toda a carga, em locais definidos e identificados como piores casos durante a validação.

8.77 Os parâmetros críticos do processo que podem ser considerados como parte da validação do processo de esterilização e monitorização de rotina incluem:

- 1) Concentração de gás óxido de etileno.
- 2) Pressão.
- 3) Quantidade de gás óxido de etileno utilizado.
- 4) Humidade relativa.
- 5) Temperatura.
- 6) Tempo de exposição.

8.78 Após a esterilização, a carga deve ser arejada para permitir que o gás OE e/ou seus produtos de reação sejam dissolvidos do produto embalado para níveis predeterminados. A aeração pode ocorrer dentro da câmara do esterilizador e/ou numa câmara de aeração ou sala de aeração separada. A fase de aeração deve ser validada como parte da validação geral do processo de esterilização por óxido de etileno.

Filtração esterilizante de produtos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final

8.79 Se o produto não puder ser esterilizado no seu recipiente final, as soluções ou líquidos devem ser esterilizados por filtração através de um filtro estéril de grau esterilizante (com um tamanho nominal de poro de, no máximo 0,22 μm que tenha sido adequadamente validado para obter um filtrado estéril) e subsequentemente enchidos assepticamente num recipiente previamente esterilizado. A selecção do filtro utilizado deve

過濾器的選擇應確保其與產品相容並與其上市許可的描述相符（參見第8.135點）。

8.80. 在生產工藝過程中，可在多個點使用合適的減少生物負載的預過濾器或除菌級過濾器，以確保液體在經過最終除菌過濾器之前生物負載處於較低且受控的水平。由於除菌過濾工藝相比於其它滅菌工藝具有潛在的額外風險，因此，通過盡可能靠近灌裝點的無菌除菌級過濾器進行額外過濾應視為整體CCS的一部分。

8.81. 過濾系統組件的選擇及其在過濾系統內的相互連接和佈置，包括預過濾器，應基於產品的關鍵質量屬性，並經過論證和記錄。過濾系統應最大限度地減少纖維和微粒的產生，不會導致或促成不可接受的雜質水平，或具有以其他方式改變產品質量和效能的特性。同樣地，過濾器的特性應與流體相容，不會受到待過濾產品的不利影響。應對產品成分的吸附和過濾器成分的萃出或浸出作出評估（參見8.135點）。

8.82. 過濾系統的設計應：

- 1) 允許在經驗證的工藝參數內操作。
- 2) 保持濾液的無菌性。
- 3) 最大程度地減少最終除菌級過濾器和產品最終灌裝之間所需的無菌連接數量。
- 4) 允許在必要時進行清潔程序。
- 5) 允許在必要時進行滅菌程序，包括在線滅菌。
- 6) 允許在必要時在過濾之前和之後對0.22µm最終除菌級過濾器進行在線完整性測試，最好為密閉系統；應選擇在線完整性測試方法，以避免對產品質量產生任何不良影響。

8.83. 液體的除菌過濾應按照相關藥典要求進行驗證。驗證可以根據產品的不同含量或差異進行分組，但應基於風險因素（例如產品及條件）。分組的理由應經過論證並文件化。

8.84. 在過濾器驗證過程中，應盡可能使用待過濾產品進行除菌級過濾器的細菌截留測試。如果待過濾產品不適合用於細菌截留試驗，應選用合適的替代產品進行測試並論證其合理性。應論證用於細菌截留試驗的挑戰微生物的合理性。

garantir que este seja compatível com o produto e que está de acordo com o descrito na autorização de introdução no mercado (*vide* n.º 8.135)

8.80 Os pré-filtros de redução de carga microbiana e/ou filtros de grau esterilizante adequados podem ser utilizados em vários pontos durante o processo de fabrico para garantir uma carga microbiana baixa e controlada do líquido antes do filtro esterilizante final. Devido aos potenciais riscos adicionais de um processo de filtração estéril, em comparação com outros processos de esterilização, uma filtração adicional através de um filtro estéril de grau esterilizante, o mais próximo possível do ponto de enchimento, deve ser considerada como parte de um CCS geral.

8.81 A selecção dos componentes para o sistema de filtração e a sua interligação e disposição no sistema de filtração, incluindo pré-filtros, deve ser baseada nos atributos críticos de qualidade do produto, justificada e documentada. O sistema de filtração deve minimizar a geração de fibras e partículas, não causar ou contribuir para níveis inaceitáveis de impurezas, ou possuir características que alterem a qualidade e a eficácia do produto. Da mesma forma, as características do filtro devem ser compatíveis com o fluido e não devem ser afectadas adversamente pelo produto a ser filtrado. A adsorção dos componentes do produto e a extracção/lixiviação dos componentes do filtro devem ser avaliadas (*vide* n.º 8.135).

8.82 O sistema de filtração deve ser concebido para:

- 1) Permitir a operação dentro dos parâmetros de processo validados.
- 2) Manter a esterilidade do filtrado.
- 3) Minimizar o número de ligações assépticas necessárias entre o último filtro de grau esterilizante e o enchimento final do produto.
- 4) Permitir que os procedimentos de limpeza sejam realizados conforme necessário.
- 5) Permitir que os procedimentos de esterilização, incluindo esterilização no local, sejam realizados conforme necessário.
- 6) Permitir testes de integridade no local do último filtro de grau esterilizante de 0,22 µm, de preferência como um sistema fechado, antes e após a filtração, conforme necessário. Os métodos de teste de integridade no local devem ser seleccionados para evitar qualquer impacto adverso na qualidade do produto.

8.83 A filtração estéril de líquidos deve ser validada de acordo com os requisitos relevantes da Farmacopeia. A validação pode ser agrupada por diferentes dosagens ou apresentações de um produto, mas deve ser feita nas piores condições (por exemplo, produto e condições). A justificativa para o agrupamento deve ser justificada e documentada.

8.84 Durante a validação do filtro, sempre que possível, o produto a ser filtrado deve ser utilizado para o teste de retenção bacteriana do filtro de grau esterilizante. Quando o produto a ser filtrado não é adequado para uso no teste de retenção bacteriana, um produto substituto adequado deve ser justificado para uso no teste. O organismo de desafio utilizado no teste de retenção bacteriana deve ser justificado.

8.85. 在驗證過程中考慮並建立的過濾參數應包括：

1) 用於過濾器完整性測試的潤濕液應是基於過濾器製造商的建議的潤濕液或待過濾液體。應建立適當的完整性測試標準值。

2) 如果使用產品之外的其他液體沖洗系統或進行在線完整性測試，應採取適當措施以避免對產品質量產生任何有害影響。

需考慮的過濾工藝條件包括：

1) 液體預過濾留置時間和對生物負載的影響。

2) 必要時使用液體預處理過濾器。

3) 最長過濾時間或過濾器與液體接觸的總時間。

4) 最大操作壓力。

5) 流速。

6) 最大過濾體積。

7) 溫度。

8) 過濾已知體積的待包裝溶液所需時間以及過濾器兩端的壓差。

8.86. 應實施常規工藝控制以確保符合經驗證的過濾參數。關鍵工藝參數的結果應包含在批紀錄中，包括過濾已知體積的待包裝溶液所需的最短時間和過濾器兩端的壓差。生產過程中與關鍵參數的任何顯著差異應予記錄並調查。

8.87. 無菌過濾器組件的完整性應在使用前通過完整性測試（使用前滅菌後完整性測試，PUPSIT）進行核實，以檢查由於過濾器使用前準備造成的損壞和完整性損失。用於液體除菌的除菌級過濾器，應在使用後進行非破壞性完整性測試，然後再將濾器從外殼中取出。完整性測試過程應經過驗證，測試結果應與驗證過程中確定的過濾器的微生物截留能力相關聯。使用的測試實例包括起泡點法、擴散流法、水侵入法或壓力保持測試。由於工藝限制（例如過濾非常少量的溶液），通常認為PUPSIT並不總能在滅菌後進行。在這些情況下，可以採取替代方法，前提是已經進行了全面的風險評估，並且通過採取適當的控制來

8.85 Os parâmetros de filtração que devem ser considerados e estabelecidos durante a validação devem incluir:

1) O fluido molhante utilizado para testes de integridade do filtro deve ser baseado na recomendação do fabricante do filtro ou o fluido a ser filtrado. A especificação adequada do valor do teste de integridade deve ser estabelecida.

2) Se o sistema for enxaguado ou a integridade for testada no local com um fluido que não seja o produto, as medidas adequadas devem ser tomadas para evitar qualquer efeito prejudicial na qualidade do produto.

As condições do processo de filtração, incluindo:

1) Tempo de espera do fluido de pré-filtração e o seu efeito sobre a biocarga.

2) Condicionamento do filtro, se necessário, com fluido.

3) Tempo máximo de filtração/tempo total em que o filtro está em contacto com o fluido.

4) Pressão máxima de operação.

5) Taxa de fluxo.

6) Volume máximo de filtração.

7) Temperatura.

8) O tempo necessário para filtrar um volume conhecido da solução a granel e a diferença de pressão a ser utilizada através do filtro.

8.86 Devem ser implementados controlos de processo rotineiros para garantir a adesão aos parâmetros de filtração validados. Os resultados dos parâmetros críticos do processo devem ser incluídos no registo de lote, incluindo, mas não se limitando ao tempo mínimo necessário para filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão através do filtro. Qualquer diferença significativa em relação aos parâmetros críticos durante o fabrico deve ser documentada e investigada.

8.87 A integridade do conjunto montado do filtro esterilizado deve ser verificada por meio de testes de integridade antes do uso (teste de integridade pós-esterilização e pré-uso, ou PUPSIT), para verificar danos e perda de integridade causados pela preparação do filtro antes do uso. Um filtro de grau esterilizante utilizado para esterilizar um fluido deve ser submetido a um teste de integridade não destrutivo após o uso, antes da remoção do filtro da do seu molde. O processo de teste de integridade deve ser validado e os resultados do teste devem estar correlacionados com a capacidade de retenção microbiana do filtro estabelecida durante a validação. Exemplos de testes utilizados incluem o ponto de bolha, o fluxo difusivo, a intrusão de água ou o teste de retenção de pressão. É reconhecido que o PUPSIT nem sempre é possível após a esterilização devido a restrições de processo (por exemplo, a filtração de volumes muito pequenos de solução). Nestes casos, uma abordagem alternativa pode ser adoptada, desde que uma avaliação de risco minuciosa tenha sido realizada e a conformidade seja alcançada por meio da implementação de controlos adequados para

降低非完整性過濾系統的風險，從而達致合規性。風險評估中要考慮的要點應包括：

1) 對過濾除菌工藝的深入瞭解和控制，以確保最大程度降低損壞過濾器的可能性。

2) 對供應鏈的深入瞭解和控制，包括：

(1) 受委託的滅菌廠；

(2) 明確的運輸機制；

(3) 無菌過濾器的包裝，以防止在運輸和儲存過程中損壞過濾器。

3) 對工藝的深入瞭解，例如：

(1) 特定產品類型，包括微粒物負荷量以及是否存在影響過濾器完整性數值的任何風險，例如改變完整性測試值的可能性，從而防止在使用後過濾器完整性測試中檢測出損壞的過濾器；

(2) 在最終除菌級過濾器之前通過預過濾和處理步驟，以在除菌過濾前去除微粒物負荷量並使產品變澄清。

8.88. 關鍵無菌氣體和空氣的排氣過濾器（與產品的無菌性直接相關）的完整性應在使用後通過測試核實，且過濾器應保留在過濾器組件或殼體中。

8.89. 非關鍵空氣或氣體的排氣過濾器的完整性應以適當的時間間隔進行確認和記錄。如果氣體過濾器使用時間較長，應在安裝時和更換之前進行完整性測試。應基於風險規定最長使用時間並進行監測（例如考慮最大使用次數和允許的熱處理或滅菌週期次數，倘適用）。

8.90. 對於氣體過濾，應避免過濾器或過濾設備遭受意外受潮或潤濕。

8.91. 如果除菌過濾工藝已作為多個過濾器組成的單個系統經過驗證，能保證特定液體的無菌性，則該過濾系統被認為是單個滅菌單元，系統內的所有過濾器在使用後應通過完整性測試。

8.92. 對於冗餘過濾系統（存在第二個冗餘除菌級過濾器作為備用過濾器，但滅菌工藝驗證時僅使用一個過濾器），應進行主除菌級過濾器的使用後完整性測試，如果證明該過濾器是完整的，則不需要對冗餘（備用）過濾器進行使用後完整性測試。但如果主過濾器的使用後完整性測試失敗，應對二級（冗餘）過濾器進行使用後完整性測試，同時進行調查和風險評估，確定導致主過濾器測試失敗的原因。

mitigar qualquer risco de um sistema de filtração não integral. Os pontos a serem considerados em tal avaliação de risco devem incluir:

1) Conhecimento aprofundado e controlo do processo de esterilização do filtro para garantir que o potencial de danos ao filtro seja minimizado.

2) Conhecimento aprofundado e controlo da cadeia de abastecimento, incluindo:

(1) Instalações de esterilização por contrato;

(2) Mecanismos de transporte definidos;

(3) Embalagem do filtro esterilizado, para evitar danos ao filtro durante o transporte e o armazenamento.

3) Conhecimento aprofundado do processo, como:

(1) O tipo de produto específico, incluindo carga de partículas e se existe algum risco de impacto nos valores de integridade do filtro, como o potencial de alterar os valores de teste de integridade e, portanto, impedir a detecção de um filtro não integral durante um teste de integridade do filtro pós-uso;

(2) Etapa de pré-filtração e processamento, antes do último filtro de grau esterilizante, que removeriam a carga de partículas e clarificariam o produto antes da filtração estéril.

8.88 A integridade dos filtros críticos de gases estéreis e de ventilação de ar (que estão directamente ligados à esterilidade do produto) deve ser verificada por teste após o uso, com o filtro a permanecer na montagem ou no seu molde.

8.89 A integridade dos filtros de ventilação de ar ou gás não críticos deve ser qualificada e registada em intervalos adequados. Quando os filtros de gás são utilizados por períodos prolongados, o teste de integridade deve ser realizado na instalação e antes da substituição. A duração máxima de uso deve ser especificada e monitorizada com base no risco (por exemplo, considerando o número máximo de usos e ciclos de tratamento térmico ou de esterilização permitidos, conforme aplicável).

8.90 Para a filtração de gases, o humedecimento ou molhamento acidental do filtro ou do equipamento de filtragem devem ser evitados.

8.91 Se o processo de filtração esterilizante foi validado como um sistema constituído por vários filtros para alcançar a esterilidade de um determinado fluido, o sistema de filtração é considerado uma única unidade de esterilização e todos os filtros dentro do sistema devem passar satisfatoriamente no teste de integridade após o uso.

8.92 Num sistema de filtragem redundante (onde um segundo e redundante filtro de grau esterilizante está presente como reserva, mas o processo de esterilização é validado como exigindo apenas um filtro), o teste de integridade pós-uso do primário filtro de grau esterilizante deve ser realizado e, se demonstrado estar integral, então um teste de integridade pós-uso do filtro redundante (reserva) não é necessário. No entanto, no caso de uma falha no teste de integridade pós-uso no filtro primário, o teste de integridade pós-uso no filtro secundário (redundante) deve ser realizado, juntamente com uma investigação e avaliação de risco para determinar a razão da falha no teste do filtro primário.

8.93. 生物負載樣品應取自待包裝產品，並在最終除菌過濾前即時取樣。如果配備了冗餘過濾裝置，應在第一個過濾器之前進行取樣。取樣系統的設計不得引入污染。

8.94. 液體除菌級過濾器應在單一批次操作完成後丟棄，同一個過濾器不應連續使用超過一個工作日，除非此類使用經過驗證。

8.95. 如果產品的階段性生產在CCS中經過適當論證和驗證，過濾器使用人員應：

1) 評估並記錄與特定液體除菌過濾工藝中過濾器的使用時間相關的風險。

2) 執行有效的驗證和確認研究並進行記錄，以證明特定液體和特定除菌過濾工藝中過濾器的使用時間不會影響最終除菌級過濾器的性能或濾液質量。

3) 記錄經驗證的過濾器最長使用時間，並採取控制措施以確保過濾器的使用不會超出了經過驗證的最長持續時間，並保存這些控制措施的紀錄。

4) 採取控制措施以確保被液體或清潔劑殘留物污染的過濾器，或以任何其他方式被認為有缺陷的過濾器不會被使用。

成型-灌裝-密封 (FFS)

8.96. 用於最終滅菌產品的FFS設備的條件應符合本附錄第8.3和8.4點的環境要求。無菌生產中使用的FFS設備的條件應符合本附錄第8.10點的環境要求。

8.97. 在組件製造、供應及處理過程中，應通過適當的控制將FFS工藝中使用的包裝膜的污染降至最低。由於包裝膜的關鍵性，應實施程序以確保提供的包裝膜符合設定的規格並且具有適當的質量，包括材料的厚度和強度、微生物和微粒污染、完整性和印刷圖文（倘相關）。應在PQS中設定和控制包裝膜和相關組件的取樣頻率、生物負載以及內毒素/熱原水平（倘適用），並在CCS中予以考慮。

8.98. 應特別注意了解和評估設備的操作，包括安裝、灌裝、密封和切割工藝，以便對關鍵工藝參數進行適當的了解、驗證、控制和監測。

8.93 As amostras de carga microbiana devem ser retiradas do produto a granel e imediatamente antes da filtração estéril final. No caso em que uma configuração de filtragem redundante é utilizada, ela deve ser retirada antes do primeiro filtro. Os sistemas para a recolha de amostras devem ser concebidos para não introduzir contaminação.

8.94 Os filtros de grau esterilizante de líquidos devem ser descartados após o processamento de um único lote e o mesmo filtro não deve ser utilizado continuamente por mais de um dia útil, a menos que tal uso tenha sido validado.

8.95 Quando o fabrico em campanha de um produto foi justificado de forma apropriada no CCS e validada, o utilizador do filtro deve:

1) Avaliar e documentar os riscos associados à duração do uso do filtro para o processo de filtração estéril para um fluido específico.

2) Realizar e documentar estudos de validação e qualificação eficazes para demonstrar que a duração do uso do filtro para um determinado processo de filtração estéril e para um determinado fluido não compromete o desempenho do último filtro de grau esterilizante ou a qualidade do filtrado.

3) Documentar a duração máxima validada de uso para o filtro e implementar controlos para garantir que os filtros não sejam utilizados além da duração máxima validada. Os registos desses controlos devem ser mantidos.

4) Implementar controlos para garantir que os filtros contaminados com fluido ou resíduos de detergente, ou considerados defeituosos de qualquer outra forma, sejam retirados de utilização.

Form-Fill-Seal (FFS)

8.96 As condições das máquinas FFS utilizadas para produtos esterilizados terminalmente devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.os 8.3 e 8.4 deste Apêndice. As condições das máquinas FFS utilizadas no fabrico asséptico devem estar em conformidade com os requisitos ambientais do n.º 8.10 deste Apêndice.

8.97 A contaminação dos filmes para embalagem utilizados no processo FFS deve ser minimizada por meio de controlos adequados durante o fabrico, fornecimento e manuseamento dos componentes. Devido à criticidade dos filmes para embalagem, devem ser implementados procedimentos para garantir que os filmes fornecidos cumpram as especificações definidas e sejam da qualidade adequada, incluindo a espessura e a resistência do material, a contaminação microbiana e por partículas, a integridade e a tipografia, conforme aplicável. A frequência de amostragem, a carga microbiana e, quando aplicável, os níveis de endotoxinas/pirogénios dos filmes para embalagem e dos componentes associados devem ser definidos e controlados no PQS e considerados no CCS.

8.98 A atenção especial deve ser dada para compreender e avaliar a operação do equipamento, incluindo o processo de instalação, enchimento, selagem e corte, para que os parâmetros críticos do processo sejam entendidos, validados, controlados e monitorizados adequadamente.

8.99. 任何與產品接觸的氣體（例如用於給容器充氣或用作覆蓋產品的氣體）應在盡可能靠近使用點的位置進行適當過濾。所用氣體的質量和氣體過濾系統的有效性應按照第6.18和6.19點進行定期確認。

8.100. 在FFS確認過程中識別的控制措施應與CCS保持一致。應考慮的方面包括：

- 1) 確定關鍵區的邊界。
- 2) 環境控制和監測，包括設備及其所在的背景區。
- 3) 人員更衣要求。
- 4) 產品灌裝線和過濾系統的完整性測試（倘相關）。
- 5) 批次或灌裝階段的持續時間。
- 6) 對包裝膜的控制，包括對包裝膜的去污染或滅菌的任何要求。
- 7) 必要時對設備進行在線清潔和在線滅菌。
- 8) 設備操作、設置和警報管理（倘相關）。

8.101. FFS的關鍵工藝參數應在設備確認過程中確定，並應包括：

- 1) 根據經驗證的參數進行統一的包裝尺寸和裁切設置。
- 2) 經驗證的成型溫度（包括預熱和冷卻）、成型時間和壓力的設置、維護和監測（倘相關）。
- 3) 經驗證的封口溫度、整個封口的封口溫度均勻性、封口時間和壓力的設置、維護和監測（倘相關）。
- 4) 環境和產品溫度。
- 5) 批次特定的包裝密封強度和均勻性檢測。
- 6) 設置正確的灌裝量、速度和均一性。
- 7) 任何額外印刷（批號編碼）、印花或凹刻的設置，以確保單元完整性不受影響。
- 8) 已灌裝容器完整性測試的方法和參數（參見第8.22點）。

8.102. 生產過程中應採用適當的程序以確認、監測和記錄FFS關鍵工藝參數和設備運行情況。

8.99 Quaisquer gases em contacto com o produto, por exemplo, aqueles utilizados para insuflar o recipiente ou utilizados para cobrir o produto, devem ser adequadamente filtrados, o mais próximo possível do ponto de uso. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.os 6.18 e 6.19.

8.100 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação de FFS devem ser consistentes com o CCS. Os aspectos que devem ser considerados incluem:

- 1) determinação dos limites da zona crítica.
- 2) controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
- 3) requisitos de vestuário para o pessoal.
- 4) teste de integridade das linhas de enchimento dos produtos e sistemas de filtração (se relevante).
- 5) duração do lote ou fase de enchimento.
- 6) controlo de filmes de embalagem, incluindo quaisquer requisitos para descontaminação ou esterilização de filmes.
- 7) limpeza e esterilização in loco do equipamento, quando necessário.
- 8) operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).

8.101 Os parâmetros críticos de processo para a FFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:

- 1) As configurações para dimensões uniformes da embalagem e corte de acordo com parâmetros validados.
- 2) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de formação validadas (incluindo pré-aquecimento e arrefecimento), tempos de formação e pressões (se relevante).
- 3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de selagem validadas, uniformidade de temperatura de selagem através do selo, tempos e pressões de selagem (se relevante).
- 4) A temperatura ambiental e de produto.
- 5) O teste específico ao lote referente a força e uniformidade da selagem da embalagem.
- 6) As configurações para volumes de enchimento correctos, velocidades e uniformidade.
- 7) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação de lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade da unidade não seja comprometida.
- 8) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).

8.102 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos FFS.

8.103. 操作程序應描述如何檢測和糾正成型和密封問題。應記錄和調查不合格單元或密封問題。

8.104. 應根據風險建立適當的維護程序，並包括對單元密封有效性至關重要的工具的維護和檢查計劃。對發現任何表明存在潛在產品質量問題的事項均應記錄並進行調查。

吹灌封

8.105. 用於生產最終滅菌產品的吹灌封設備應至少安裝在D級環境中。灌裝點的條件應符合第8.3和8.4點的環境要求。

8.106. 無菌工藝所用的BFS：

1) 對於用於無菌灌裝的往復式設備，型坯對環境是開放的，因此進行型坯擠出、吹塑和密封的關鍵區域應符合A級條件。應對灌裝環境進行設計和維護，以在靜態和動態下均符合A級條件的活性粒子和總微粒限度。

2) 對於用於無菌灌裝的旋轉式設備，型坯通常在成型後就成為密閉環境，型坯內灌裝環境的設計和維護應在靜態和動態下均符合A級條件的活性粒子和總微粒限度。

3) 如果使用A/B級工作服，設備應至少安裝在C級環境中。在C級區穿著A/B級工作服的作業人員的微生物監測應按照風險管理原則進行，並應考慮作業人員所從事的活動以確定適用的限值和監測頻率。

8.107. 由於聚合物在操作過程中的擠出及切割會產生微粒，以及BFS設備關鍵灌裝區的尺寸限制，因此不預期對BFS設備的總微粒進行動態監測，但應有數據證明設備的設計可確保灌裝工藝環境的關鍵區域在動態下符合A級條件。

8.108. BFS工藝的活性粒子環境監測應基於風險，並按照本附錄第9點進行設計。應對包括設備組裝在內的關鍵操作全過程進行動態活性粒子監測。對於旋轉式BFS設備，可能無法監測關鍵灌裝區域。

8.109. 環境控制和監測計劃應考慮BFS工藝產生的活動部件和複雜的氣流路徑，以及工藝的高熱輸出的影響（例如通過

8.103 Os procedimentos operacionais devem descrever como problemas de formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades não conformes ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.

8.104 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco e incluir os planos de manutenção e inspeção das ferramentas críticas para a eficácia da selagem da unidade. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

Blow-Fill-Seal (BFS)

8.105 O equipamento *Blow-Fill-Seal* utilizado no fabrico de produtos esterilizados terminalmente deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau D. As condições no ponto de enchimento devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.os 8.3 e 8.4.

8.106 BFS utilizado para processo asséptico:

1) Para o equipamento de tipo “shuttle” utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia está aberta para o ambiente e, portanto, as áreas onde ocorrem a extrusão, a moldagem por sopro e a selagem devem atender às condições de grau A nas zonas críticas. O ambiente de enchimento deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.

2) Para o equipamento de tipo rotativo utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia geralmente está fechada para o ambiente quando formado, o ambiente de enchimento na paróquia deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.

3) O equipamento deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau C, desde que seja utilizada vestuário de grau A/B. A monitorização microbiológica dos operadores que utilizam vestuário de grau A/B em área de grau C, deve ser realizada de acordo com os princípios de gestão de risco, e os limites e frequências de monitorização devem ser aplicados tendo em conta com as actividades realizadas por esses operadores.

8.107 Devido à geração de partículas durante a extrusão do polímero e o corte durante a operação, e o tamanho restritivo das zonas críticas de enchimento do equipamento BFS, não se espera monitorização de partículas totais para equipamentos BFS em operação. No entanto, os dados devem estar disponíveis para demonstrar que a concepção do equipamento pode garantir que as zonas críticas do ambiente de processo de enchimento atendam às condições de grau A em operação.

8.108 A monitorização ambiental de partículas viáveis nos processos BFS deve ser baseada em risco e concebida de acordo com o n.º 9 deste Apêndice. A monitorização dinâmica de partículas activas em operação deve ser realizada durante todo o processo crítico, incluindo a montagem do equipamento. Para o equipamento BFS do tipo rotativo, reconhece-se que a monitorização da zona crítica de enchimento pode não ser possível.

8.109 O plano de controlo e de monitorização ambiental deve levar em consideração as partes móveis e os caminhos

使用氣流可視化研究或其它等同研究)。環境監測計劃還應考慮諸如空氣過濾器配置、空氣過濾器完整性、冷卻系統完整性(參見第6.21點)、設備設計和確認等因素。

8.110. 在成型容器的擠出、成型或密封過程中,接觸容器關鍵表面的空氣或其它氣體應進行適當的過濾。所用氣體的質量和氣體過濾系統的有效性應按照第6.18和6.19點進行定期確認。

8.111. 聚合物顆粒儲存、取樣和分配系統應通過適當的設計、控制和維護,防止聚合物顆粒被微粒和微生物污染。

8.112. 應瞭解和驗證擠出系統為成型容器提供適當的無菌保證的能力。聚合物原料的取樣頻率、生物負載以及內毒素/熱原水平(倘適用)應在PQS中界定和控制,並在CCS中加以考慮。

8.113. 應在灌裝程序中清晰界定和描述要求停止灌裝或擠出、模塑成型和密封,以及必要時灌裝機再滅菌的介入措施,並包括在APS中(倘相關時)(參見第9.34、9.35和9.36點)。

8.114. BFS確認過程中確定的控制措施應與廠方的CCS保持一致。應考慮的方面包括:

- 1) 確定關鍵區的界線。
- 2) 設備及其所在背景的環境控制和監測。
- 3) 人員更衣要求。
- 4) 倘相關時,產品灌裝線和過濾系統的完整性測試。
- 5) 批次或灌裝階段的持續時間。
- 6) 聚合物顆粒的控制,包括分配系統和關鍵擠出溫度。
- 7) 必要時對設備進行在線清潔和在線滅菌。
- 8) 倘相關時,設備操作、設置和警報管理。

8.115. BFS的關鍵工藝參數應在設備確認過程中確定,包括:

- 1) 產品管道和灌裝針(芯棒)的在線清潔和在線滅菌。

complexos de fluxo de ar no processo BFS, bem como o impacto das altas saídas de calor do processo (por exemplo, por meio de estudos de visualização de fluxo de ar ou outros estudos equivalentes). Os planos de monitorização ambiental também devem considerar os factores como a configuração de filtro de ar, a integridade do filtro de ar e dos sistemas de arrefecimento (*vide* n.º 6.21), a concepção e qualificação do equipamento.

8.110 O ar ou outros gases que entram em contacto com superfícies críticas do recipiente durante a extrusão, formação ou selagem do recipiente moldado devem ser filtrados adequadamente. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.os 6.18 e 6.19.

8.111 A contaminação de partículas e microbiana do granulado de polímero deve ser evitada por meio da concepção, do controlo e manutenção adequados dos sistemas de armazenamento, amostragem e distribuição do granulado de polímero.

8.112 A capacidade do sistema de extrusão de fornecer a garantia adequada de esterilidade para o recipiente moldado deve ser compreendida e validada. A frequência de amostragem, a biocarga, e os níveis de endotoxina/pirógeno (se aplicável) da matéria-prima do polímero devem ser definidos e controlados no PQS e considerados na CCS.

8.113 As medidas de intervenção que exigem a interrupção do enchimento ou extrusão, moldagem e selagem e, quando necessário, a reesterilização do equipamento de enchimento deve ser claramente definida e descrita no procedimento de enchimento e incluídas na Simulação do Processo Asséptico (se relevante) (*vide* n.os 9.34, 9.35 e 9.36).

8.114 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação do BFS devem estar em conformidade com a CCS do fabricante. Os aspectos que devem ser considerados incluem:

- 1) A determinação dos limites da zona crítica.
- 2) O controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
- 3) Os requisitos de vestuário para o pessoal.
- 4) O teste de integridade das linhas de enchimento do produto e sistemas de filtração (quando aplicável).
- 5) A duração do lote ou fase de enchimento.
- 6) O controlo do granulado do polímero, incluindo sistemas de distribuição e temperaturas críticas de extrusão.
- 7) A limpeza e esterilização in loco do equipamento, quando necessário.
- 8) A operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).

8.115 Os parâmetros críticos do processo para a BFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:

- 1) A limpeza e esterilização in loco dos condutos do produto e agulhas de enchimento (mandris).

2) 擠出參數的設置、維護和監測，包括溫度、速度和型坯厚度的擠出喉部的設置。

3) 模具溫度的設置、維護和監測，包括產品穩定性所需的冷卻速率。

4) 添加到成型單元中的輔助組件的準備和滅菌，例如瓶蓋。

5) 倘相關時，關鍵之擠出區、轉移區和灌裝區的環境控制、清潔、滅菌和監測。

6) 對特定批次的容器關鍵點進行包裝壁厚度測試。

7) 達致正確的灌裝量、速度和均一性的設置。

8) 任何額外印刷（批號編碼）、印花或凹刻的設置，以確保單元完整性和質量不受影響。

9) 所有已灌裝容器100%完整性測試的方法和參數（參見第8.22點）。

10) 用於去除已灌裝單元周圍的廢塑料（去除毛邊）的切割機或衝壓機的設置。

8.116. 生產過程中應採用適當的程序來確認、監測和記錄BFS關鍵工藝參數和設備運行情況。

8.117. 操作程序應描述如何檢測和糾正涉及吹塑、成型和密封的問題。應記錄和調查不合格單元或涉及密封的問題。

8.118. 如果BFS工藝包括向成型容器添加組件（例如向LVP瓶添加瓶蓋），這些組件應適當去污並使用清潔、受控的工藝添加到工藝過程中。

1) 對於無菌工藝，應在A級條件下添加組件，並使用預滅菌的組件以確保關鍵表面的無菌性。

2) 對於最終滅菌產品，最終滅菌工藝的驗證應確保組件和成型容器之間的所有關鍵產品路徑的無菌性，包括滅菌過程中未潤濕的區域。

3) 應建立並驗證測試程序，以確保組件和成型容器的有效密封。

8.119. 應根據風險建立適當的維護程序，並包括對單元密封、完整性和無菌性至關重要的維護和檢查計劃。

2) A configuração, manutenção e monitorização dos parâmetros de extrusão, incluindo a temperatura, velocidade e as configurações de garganta do extrusor para espessura da paróquia.

3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas do molde, incluindo a taxa de arrefecimento necessária para a estabilidade do produto.

4) A preparação e esterilização dos componentes auxiliares adicionados à unidade moldada, como por exemplo as tampas.

5) O controlo ambiental, limpeza, esterilização e monitorização das áreas críticas de extrusão, transferência e enchimento (se relevante).

6) Teste específico ao lote para espessura da parede da embalagem nos pontos críticos do recipiente.

7) As configurações para volumes, velocidades e uniformidade de enchimento correctos.

8) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação em lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade e qualidade da unidade não sejam comprometidas.

9) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de 100% de todos os recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).

10) As configurações para cortadores ou perfuradores utilizados para remover o plástico excedente que envolve as unidades preenchidas (remoção de barbas).

8.116 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos BFS.

8.117 Os procedimentos operacionais devem descrever como os problemas de sopro, formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades rejeitadas ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.

8.118 Se o processo BFS incluir a adição de componentes aos recipientes moldados (por exemplo, adição de tampas a frascos LVP), esses componentes devem ser adequadamente descontaminados e adicionados ao processo através de processo limpo e controlado.

1) Para os processos assépticos, a adição de componentes deve ser realizada em condições de grau A, para garantir a esterilidade das superfícies críticas com componentes pré-esterilizados.

2) Para os produtos terminais esterilizados, a validação dos processos de esterilização terminal deve garantir a esterilidade de todas as vias críticas do produto entre o componente e o recipiente moldado, incluindo as áreas que não são húmidas durante a esterilização.

3) Os procedimentos de teste devem ser estabelecidos e validados para garantir a selagem eficaz de componentes e recipientes moldados.

8.119 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco, e incluir os planos de manutenção e inspecção para itens críticos para a selagem, integridade e esterilidade da unidade.

8.120. 用於成型容器的模具被認為是關鍵設備，任何對模具的變更或修改均應導致對成品容器的完整性進行評估，並在評估表明的情況下，應有驗證支持。發現任何存在潛在產品質量問題的事項均應記錄並進行調查。

凍乾

8.121. 冷凍乾燥是一個非常關鍵的工藝步驟，所有影響產品或物料無菌性的活動均應被認為是對已滅菌產品的無菌工藝的延伸。凍乾設備及其工藝應經過設計以確保在凍乾過程中保持產品或物料的無菌性，防止在產品灌裝到完成凍乾過程之間的微生物或微粒污染。所有在線控制措施應在廠方的CCS中確定。

8.122. 凍乾機和相關設備（例如托盤、西林瓶支撐環）的滅菌應經過驗證，應在APS期間適當挑戰滅菌週期與使用之間的保持時間（參見第9.33點）。應在維護或清潔後進行重新滅菌。應保護已滅菌的凍乾機及相關設備不受污染。

8.123. 凍乾機和相關產品的轉移、裝載或卸載區域應經過設計，盡可能減少操作人員的介入。凍乾機滅菌的頻率應根據設計和使用過程中與系統污染相關的風險來確定。沒有應用屏障技術隔離的手動裝載或卸載的凍乾機應在每次裝載前進行滅菌。對於通過自動化系統裝載和卸除或由密閉的屏障系統保護的凍乾機，應對滅菌頻率進行論證並作為CCS的一部分記錄在案。

8.124. 滅菌後和凍乾過程中應保持凍乾機的完整性。用於維持凍乾機完整性的過濾器應在每次使用系統前進行滅菌，其完整性測試結果應作為批次認證及放行的一部分。應記錄凍乾機艙室的真空及檢漏測試的頻率，允許滲入凍乾機的最大空氣量應予規定，並在每個週期開始時進行檢查。

8.125. 應定期檢查凍乾托盤以確保其沒有變形或損壞。

8.126. 裝載（及卸載，在凍乾物料未密封且暴露的情況下）的設計要點包括：

- 1) 應規定凍乾機內的裝載方式，並形成文件。
- 2) 將半封閉容器轉移到凍乾機時，應始終在A級條件下進行，並以最大程度減少操作人員直接介入的方式處理。應使用如

8.120 Os moldes utilizados para formar os recipientes são considerados os equipamentos críticos e quaisquer mudanças ou modificações nos moldes devem resultar numa avaliação da integridade do recipiente do produto acabado, e onde a avaliação indicar, deve ser apoiado por validação. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

Liofilização

8.121 A liofilização é uma etapa crítica do processo e todas as actividades que podem afectar a esterilidade do produto ou material precisam ser consideradas como extensões do processo asséptico do produto esterilizado. O equipamento e os processos de liofilização devem ser concebidos para garantir a esterilidade do produto ou material durante a liofilização, prevenindo a contaminação microbiana e de partículas entre o enchimento de produtos e a conclusão do processo de liofilização. Todas as medidas de controlo em vigor devem ser determinadas pelo CCS do fabricante.

8.122 A esterilização do liofilizador e dos equipamentos associados (por exemplo, bandejas, suportes de frascos) deve ser validada e o intervalo de tempo entre o ciclo de esterilização e o uso deve ser adequadamente desafiado durante a Simulação do Processo Asséptico (*vide* n.º 9.33). A reesterilização deve ser realizada após a manutenção ou limpeza. Os liofilizadores e equipamentos associados esterilizados devem ser protegidos contra contaminação após a esterilização.

8.123 Os liofilizadores e as áreas associadas de transferência de produto e de carregamento/d Descarregamento devem ser concebidos para minimizar a intervenção do operador ao máximo possível. A frequência de esterilização do liofilizador deve ser determinada com base na concepção e nos riscos relacionados à contaminação do sistema durante o uso. Os liofilizadores carregados ou descarregados manualmente sem separação por técnica de barreira devem ser esterilizados antes de cada carga. Para os liofilizadores carregados e descarregados por sistemas automatizados ou protegidos por sistemas de barreira fechados, a frequência de esterilização deve ser justificada e documentada como parte do CCS.

8.124 A integridade do liofilizador deve ser mantida após a esterilização e durante a liofilização. O filtro utilizado para manter a integridade do liofilizador deve ser esterilizado antes de cada uso do sistema e os seus resultados de teste de integridade devem fazer parte da certificação/libertação do lote. A frequência de testes de de vácuo/vazamento da câmara deve ser registada e a máxima permissão de vazamento de ar para dentro do liofilizador deve ser especificada e verificada no início de cada ciclo.

8.125 As bandejas de liofilização devem ser verificadas regularmente para garantir que não estejam deformadas ou danificadas.

8.126 Os pontos principais de concepção do carregamento (e descarregamento, onde o material liofilizado ainda não está selado e exposto), incluem:

- 1) O método de carregamento dentro do liofilizador deve ser especificado e documentado.
- 2) A transferência de recipientes parcialmente fechados para um liofilizador deve ser sempre realizada em condições de grau

傳送帶系統或便攜式轉移系統（例如潔淨空氣傳輸車，便攜式單向流工作台）等技術，以確保用於轉移部分密閉容器的系統的潔淨度得以維持。又或，在經過驗證的情況下，在A級密封且在B級區時不再重新打開的托盤可用於保護半壓塞的西林瓶（例如適當密封的箱子）。

3) 轉移裝置和裝載區的通風不應對氣流模式造成不良影響。

4) 未密封的容器（例如半壓塞的西林瓶）應保持在A級條件下，並且通常應通過物理屏障技術或任何其它適用措施與操作人員隔開。

5) 倘在凍乾機打開前，產品或物料處於非密封或半壓塞狀態，則產品移出凍乾機後隨後的操作應維持在A級環境下。

6) 凍乾機裝載和卸載過程中使用的器具（例如托盤、袋子、定位裝置、鏟子）應為無菌狀態。

密閉系統

8.127. 密閉系統的使用可降低鄰近環境中微生物、微粒和化學污染的風險。密閉系統應始終設計為減少人工操作的需要以及由此帶來的風險。

8.128. 確保無菌工藝中密閉系統的所有產品接觸表面的無菌性至關重要。無菌工藝中任何密閉系統的設計和選擇均應確保能維持無菌性。在最終除菌級過濾器之後，無菌設備（例如管線或管道系統）與已滅菌產品通路的連接應設計成無菌連接（例如通過內建無菌連接裝置）。

8.129. 應採取適當的措施確保無菌連接所用組件的完整性。應在CCS中確定並記錄實現方式。如果存在影響產品無菌性風險時，應考慮適當的系統完整性測試。供貨商評價應包括收集整理與可能導致系統喪失無菌性的潛在失效模式的相關數據。

8.130. 密閉系統所處的環境應基於其設計和所採取的工藝。對於無菌工藝，如果存在可能損害系統完整性的任何風險，應將系統放置在A級區。如果能證明系統每次使用時都保持完整性（例如通過壓力測試和監測），則可以將其放置在較低分級區域的環境中。應徹底評估分級區域之間的任何轉移（參見第

A e manuseada de forma a minimizar a intervenção directa do operador. As tecnologias como sistemas de esteira ou sistemas portáteis de transferência (por exemplo, veículo de transferência com ar limpo, estações de trabalho de fluxo unidirecional portáteis) devem ser utilizadas para garantir que o grau de limpeza do sistema utilizado para transferir os recipientes parcialmente fechados seja mantida. Alternativamente, sob circunstâncias de validação, as bandejas fechadas em grau A e não reabertas enquanto estiverem na área de grau B podem ser utilizadas para proteger os frascos parcialmente tampados (por exemplo, caixas devidamente fechadas).

3) Os padrões de fluxo de ar não devem ser afectados pelos dispositivos de transporte e ventilação da zona de carregamento.

4) Os recipientes não lacrados (como frascos parcialmente tampados) devem ser mantidos em condições de grau A e geralmente devem ser separados dos operadores por meio de técnica de barreira física ou outras medidas adequadas.

5) Se o assentamento das rolhas não for concluído antes da abertura da câmara do liofilizador, o produto removido do liofilizador deve permanecer em condições de grau A durante o manuseamento subsequente.

6) Os utensílios utilizados durante o carregamento e descarregamento do liofilizador (por exemplo, bandejas, sacos, dispositivos de colocação, pinças) devem ser estéreis.

Sistemas fechados

8.127 O uso de sistemas fechados pode reduzir o risco de contaminação microbiana, de partículas e química do ambiente adjacente. Os sistemas fechados devem sempre ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações manuais e os riscos associados.

8.128 É fundamental garantir a esterilidade de todas as superfícies de contacto do produto de sistemas fechados no processo asséptico. A concepção e selecção de qualquer sistema fechado no processo asséptico devem garantir a manutenção da esterilidade. A ligação de equipamentos estéreis (por exemplo, condutos/tubos) à passagem do produto esterilizado após o filtro final esterilizante deve ser concebida para ser ligada de forma asséptica (por exemplo, por meio de dispositivos de ligação estéreis intrínsecos).

8.129 As medidas adequadas devem ser tomadas para garantir a integridade dos componentes utilizados nas ligações assépticas. Os meios pelos quais isso é alcançado devem ser determinados e registados na CCS. Os testes adequados de integridade do sistema devem ser considerados quando há risco de comprometer a esterilidade do produto. A avaliação do fornecedor deve incluir a colecta de dados em relação a possíveis modos de falha que possam resultar na perda da esterilidade do sistema.

8.130 O ambiente no qual os sistemas fechados são localizados deve ser com base na sua concepção e nos processos realizados. Para o processo asséptico, se existem riscos de comprometimento da integridade do sistema, o sistema deve ser localizado numa área de grau A. Se for possível demonstrar que o sistema mantém a sua integridade cada vez que é utilizado (por exemplo, via teste e monitorização de pressão), então uma área classificada inferior pode ser utilizada. Qualquer transferência

4.10點)。如果需開啟密閉系統（例如半成品生產線的維護），則應在適合於物料的分級區域內進行（例如最終滅菌工藝的C級，或無菌工藝的A級）或進行進一步清潔和消毒（如為無菌工藝則應滅菌）。

一次性系統 (SUS)

8.131. 一次性系統 (SUS) 是指在無菌產品生產中運用以代替可重複使用設備的技術。SUS可以是單獨的組件，也可以由多個組件組成，如袋子、過濾器、管線、連接器、閘門、儲瓶及傳感器等。一次性系統應設計為減少對人為操作的需求以及人工介入的複雜性。

8.132. 有一些與SUS有關的特定風險，應作為CCS的一部分予以評估。這些風險包括：

- 1) 產品與產品接觸表面之間的相互作用（例如吸附，或可浸出物及可萃取物）。
- 2) 與固定的可重複使用的系統相比的脆弱性。
- 3) 增加的手動操作（包括系統的檢查和處理）和連接的數量及複雜性。
- 4) 裝配的複雜性。
- 5) 除菌級過濾器的使用前後完整性測試的性能（參見第8.87點）。
- 6) 存在孔洞和洩漏的風險。
- 7) 打開外包裝時損害系統的可能性。
- 8) 微粒污染風險。

8.133. SUS的滅菌工藝應經過驗證，證明對系統性能無不良影響。

8.134. 一次性系統，包括滅菌，供應商的評估對於這些系統的選擇和使用至關重要。對於無菌SUS，無菌保證確認應作為供應商資質確認的一部分，並且在接收時應檢查每個單元的滅菌證據。

8.135. 應在工藝條件下評估產品與產品接觸表面的吸附性和反應性。

8.136. 應評估SUS的可萃取物和可浸出物的概況，以及對產品質量的任何影響，特別是當系統由聚合物材料製成時。應針對每個組件評估可萃取物概況數據的適用性。對於被認為具有高

entre as áreas classificadas deve ser completamente avaliada (*vide* n.º 4.10). Caso seja necessário abrir um sistema fechado (por exemplo, para manutenção de uma linha de produção de produtos intermediários), isso deve ser realizado numa área classificada adequada para os materiais (por exemplo, grau C para os processos de esterilização terminal ou grau A para o processo asséptico) ou estar sujeito a limpeza e desinfecção posterior (e esterilização no caso de processos assépticos).

Sistemas de uso único (SUS)

8.131 Os sistemas de uso único (SUS) referem-se a tecnologias utilizadas no fabrico de produtos estéreis para substituir equipamentos reutilizáveis. Os SUS podem ser compostos por componentes individuais ou múltiplos, como bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, frascos de armazenamento e sensores. Os sistemas de uso único devem ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações e complexidade de intervenções manuais.

8.132 Existem alguns riscos específicos associados aos SUS que devem ser avaliados como parte do CCS. Esses riscos incluem:

- 1) A interação entre o produto e a superfície de contacto do produto (como adsorção ou componentes de lixiviação e de extração).
- 2) A fragilidade do sistema em comparação com sistemas reutilizáveis fixo.
- 3) O aumento do número e da complexidade das operações manuais (incluindo inspeção e manuseamento do sistema) e conexões.
- 4) A complexidade da montagem
- 5) O desempenho dos testes de integridade pré e pós-uso para filtros de grau esterilizante (*vide* n.º 8.87).
- 6) O risco de furos e vazamentos.
- 7) A possibilidade de comprometer o sistema no momento da abertura da embalagem externa
- 8) O risco de contaminação por partículas.

8.133 Os processos de esterilização para SUS devem ser validados para demonstrar não ter impacto negativo no desempenho do sistema.

8.134 A avaliação dos fornecedores de sistemas de uso único, incluindo a esterilização, é fundamental para a selecção e uso desses sistemas. Para SUS estéreis, a verificação da garantia de esterilidade deve ser realizada como parte da qualificação do fornecedor e a evidência da esterilização de cada unidade deve ser verificada no recebimento.

8.135 A adsorção e reactividade do produto com as superfícies de contacto com o produto devem ser avaliadas sob as condições de processo.

8.136 Os perfis de componentes de extração e de lixiviação do SUS e qualquer impacto na qualidade do produto, especialmente quando o sistema é feito de materiais à base de polímeros, devem ser avaliados. Uma avaliação deve ser realizada para cada componente para avaliar a aplicabilidade dos dados

度可浸出物風險的組件，包括那些可能吸收工藝物料的組件或有較長的物料接觸時間的組件，應考慮對其可浸出物的概況研究進行評估，包括安全性問題。如果採用模擬工藝條件，應準確反映實際工藝條件並基於科學依據。

8.137. SUS的設計應能在整個工藝的預期操作條件下保持完整性。倘在日常加工或運輸過程可能出現暴露於極端條件下（例如冷凍及解凍過程），則須注意一次性組件的結構完整性。這應包括確認內建無菌連接裝置（熱密封和機械密封）在這些條件下保持完整。

8.138. 應對SUS建立並實施驗收標準，驗收標準應與產品和工藝的風險或關鍵性相適應。接收時，應對每件SUS進行檢查，以確保其按照已批准的質量標準生產、供應和交付。應在使用前對外包裝（例如外包裝盒、產品袋的外觀）和標籤印刷進行目檢，並審核所附文件（例如合格證書和滅菌證明），並形成文件紀錄。

8.139. SUS的關鍵人工處理操作，如裝配和連接，應該採取適當的控制措施，並在APS中確認。

9. 環境與工藝監測

總則

9.1. 場所的環境與工藝監測計劃構成整體CCS的一部分，用於監測有關最大限度降低微生物和微粒污染風險的控制措施。需要注意的是，監測系統的每個要素（活性粒子、非活性粒子和APS）的可靠性在單獨考量時都是有限的，不應單獨視為達到無菌的指標。當綜合考慮時，這些結果有助於確認監測系統的設計、驗證和操作的可靠性。

9.2. 該計劃通常包括以下內容：

- 1) 環境監測——總粒子數。
- 2) 環境和人員監測-活性粒子。
- 3) 溫度、相對濕度和其它特定性質。
- 4) APS（僅用於無菌生產的產品）。

do perfil extraível. Para os componentes considerados de alto risco para lixiviáveis, incluindo aqueles que podem absorver materiais processados ou aqueles com tempos de contacto de material estendidos, uma avaliação de estudos de perfil de lixiviação, incluindo preocupações de segurança, deve ser considerada. Se forem aplicadas condições simuladas de processo, estas devem refletir precisamente as condições de processo reais e serem com base científica.

8.137 SUS deve ser concebido para manter a integridade durante todo o processo sob as condições operacionais pretendidas. A atenção à integridade estrutural dos componentes de uso único é necessária quando esses podem ser expostos a condições mais extremas (por exemplo, processos de congelamento e descongelamento) durante o processamento de rotina ou transporte. Isso deve incluir a verificação de que dispositivos de ligação estéreis intrínsecos (os selados termicamente e mecanicamente) permaneçam íntegros sob essas condições.

8.138 Os critérios de aceitação devem ser estabelecidos e implementados para SUS e os padrões de aceitação devem ser adequados aos riscos ou criticidade dos produtos e processos. Na recepção, cada peça de SUS deve ser verificada para garantir que tenham sido fabricadas, fornecidas e entregues de acordo com a especificação aprovada. Uma inspeção visual da embalagem externa (por exemplo, aparência da caixa exterior, bolsas de produto), impressão de rótulo e revisão dos documentos anexados (por exemplo, certificado de conformidade e comprovante de esterilização) deve ser realizada e documentada antes do uso.

8.139 As operações manuais críticas de manuseamento de SUS, como montagem e conexões, devem ser implementadas medidas de controlo adequadas e verificadas durante a Simulação do Processo Asséptico.

9. Monitorização ambiental e de processos

Princípios gerais

9.1 O programa de monitorização ambiental e de processo da instalação faz parte do CCS geral e é utilizado para monitorizar as medidas para minimizar o risco de contaminação microbiana e de partículas. Deve-se observar que a fiabilidade de cada um dos elementos do sistema de monitorização (viáveis, não viáveis e simulação do processo asséptico) quando considerados isoladamente é limitada e não deve ser considerada individualmente como um indicador de assepsia. Quando considerados em conjunto, os resultados ajudam a confirmar a fiabilidade do design, validação e operação do sistema que estão monitorização.

9.2 Este programa é geralmente composto pelos seguintes elementos:

- 1) Monitorização ambiental - partículas totais.
- 2) Monitorização ambiental e pessoal – partículas viáveis.
- 3) Temperatura, humidade relativa e outras características específicas.
- 4) Simulação do processo asséptico (apenas produtos fabricados de forma asséptica).

9.3. 來自這些系統的信息應用於日常批次認證及放行、以及用於工藝回顧或調查期間的定期評估。這適用於最終滅菌和無菌工藝，但其影響的嚴重程度可能因產品和工藝類型的不同而異。

環境與工藝監測

9.4. 應制訂環境監測計劃，並形成文件。環境監測計劃的目的在於：

1) 保證潔淨室和潔淨空氣設備依設計和法例要求，持續提供適當空氣潔淨度的環境。

2) 有效地檢測偏離環境限度的情況，以發起調查和產品質量風險評估。

應進行風險評估以建立全面的環境監測計劃，如取樣位置、監測頻率、監測方法和培養條件（如時間、溫度及需氧或厭氧條件）。

這些風險評估的開展應基於對工藝輸入和最終產品、設施、設備、特定工藝和步驟的關鍵性、所涉及的操作、常規監測數據、確認期間獲得的監測數據的詳細知識，以及對環境中分離的典型微生物菌群的知識。

風險評估應包括確定關鍵監測位置，這些位置在加工過程中倘出現微生物可能會對產品質量產生影響（例如A級無菌工藝區以及與A級區直接交界的B級區）。還應包括對空氣可視化研究等其他信息的考慮。這些風險評估應定期回顧，以確認場所環境監測計劃的有效性。監測計劃應在趨勢分析和廠方的CCS中予以考慮。

9.5. 潔淨室、潔淨空氣設備和人員的常規監測應在“動態”下進行，並涵蓋工藝的所有關鍵階段，包括設備組裝。

9.6. 溫度和相對濕度等其他項目應控制在符合產品、工藝及人員要求的範圍內，並支持所界定的潔淨標準得以維持（例如A級或B級）。

9.7. 對於A級區的監測應能證明在關鍵操作中無菌工藝條件得以維持。監測位置應為對無菌設備表面、容器、密封件和產品

9.3 As informações desses sistemas devem ser utilizadas para a libertação de lote de rotina e para a avaliação regular durante a revisão ou investigação do processo. Isso aplica-se tanto aos processos de esterilização terminal quanto aos processos assépticos, no entanto, a criticidade do impacto pode diferir dependendo do tipo de produto e processo.

Monitorização ambiental e de processos

9.4 Um programa de monitorização ambiental deve ser estabelecido e documentado. O propósito do programa de monitorização ambiental é:

1) Garantir que as salas limpas e os equipamentos de ar limpo continuem a fornecer um ambiente com qualidade de ar adequada, de acordo com os requisitos regulamentares e de concepção.

2) Detectar eficazmente desvios dos limites ambientais para iniciar a investigação e a avaliação do risco para a qualidade do produto.

As avaliações de risco devem ser realizadas para estabelecer um programa abrangente de monitorização ambiental, ou seja, locais de amostragem, frequência de monitorização, métodos de monitorização e condições de incubação (por exemplo, tempo, temperatura(s), condições aeróbicas e/ou anaeróbicas).

Essas avaliações de risco devem ser realizadas com base no conhecimento detalhado dos seguintes aspectos: entradas do processo e produto final, instalações, equipamentos, criticidade de processos e etapas específicos, operações envolvidas, dados de monitorização de rotina, dados de monitorização obtidas durante a qualificação e o conhecimento da flora microbiana típica isolada do ambiente.

A avaliação de risco deve incluir a determinação de locais de monitorização críticas, ou seja, aqueles locais onde a presença de micro-organismos durante o processamento pode ter um impacto na qualidade do produto (por exemplo, áreas de processo asséptico e áreas de grau B que interfiram diretamente com as áreas de grau A). A consideração de outras informações, como estudos de visualização de ar, também deve ser incluída. Essas avaliações de risco devem ser revistas regularmente para confirmar a eficácia do programa de monitorização ambiental do local. O programa de monitorização deve ser considerado no contexto geral da análise de tendências e do CCS do fabricante

9.5 A monitorização de rotina de salas limpas, equipamentos de ar limpo e pessoal deve ser realizado “em operação” durante todas as etapas críticas do processo, incluindo a montagem dos equipamentos.

9.6 Outras características, como a temperatura e humidade relativa, devem ser controladas dentro de faixas que estejam alinhadas com os requisitos do produto/processo/pessoal e apoiem a manutenção dos padrões definidos de limpeza (por exemplo, grau A ou B).

9.7 A monitorização do grau A deve demonstrar a manutenção das condições de processo asséptico durante as operações críticas. A monitorização deve ser realizada em locais que apresentam o maior risco de contaminação das superfícies do equipamento estéreis, dos recipientes, dos sistemas de fecha-

造成最高污染風險的位置。監測位置的選擇以及取樣裝置的方向和定位應合理，並適合從關鍵區域獲取可靠的數據。

9.8. 採樣方法不應給生產操作帶來污染風險。

9.9. 應對活性粒子和總微粒監測的結果設置適當的警戒限度和行動限度。最大粒子總數行動限度見表5，最大活性粒子行動限度見表6。然而，基於數據趨勢分析、工藝性質或按照CCS中的判斷，可以採用更嚴格的行動限度。應根據潔淨室確認測試的結果設定活性粒子和總微粒警戒限度，並基於持續的趨勢數據予以定期回顧。

9.10. 應設定A級（僅總粒子數）、B級、C級和D級的警戒限度，以便檢測並處理不良趨勢（例如顯示環境控制效果劣化的數個事件或個別事件）。

9.11. 監測程序應訂明趨勢分析方法。趨勢分析應包括：

1) 偏離行動限度及警戒限度的次數增加。

2) 連續偏離警戒限度。

3) 可能由共同原因引起的獨立的，但有規律的偏離行動限度的事件（例如總是在計劃性預防維護後出現的單次偏離）。

4) 微生物菌群類型和數量的變化以及主要特定微生物的變化。應特別注意採集到的、可能顯示潔淨度失控或劣化的微生物、或難以控制的微生物，如可形成孢子的微生物和黴菌。

9.12. 動態下C級和D級潔淨室的監測應基於確認期間收集的數據和常規監測數據，以便進行有效的趨勢分析。警戒限度和行動限度的要求將取決於所執行操作的性質。行動限度可能比表5和表6更為嚴格。

9.13. 如果超出行動限度，操作程序應規定進行評估及跟進，包括調查及糾正行動以避免環境進一步劣化。如果超出警戒限度，操作程序應規定進行根本原因調查、對產品潛在影響性的評估（包括在監測和報告之間生產的批次）、以及糾正和預防措施的要求。

mento e do produto. A selecção de locais de monitorização e a orientação e posicionamento dos dispositivos de amostragem devem ser justificados e apropriados para obter dados confiáveis das zonas críticas.

9.8 Os métodos de amostragem não devem apresentar risco de contaminação para as operações de fabrico.

9.9 Devem ser estabelecidos os limites de alerta e de acção adequados para os resultados da monitorização de partículas viáveis e totais. Os limites máximos de acção para as partículas totais são descritos na Tabela 5 e os limites máximos de acção para as partículas viáveis são descritos na Tabela 6. No entanto, os limites de acção mais rigorosos podem ser aplicados com base na tendência de dados, na natureza do processo ou conforme determinado dentro do CCS. Os limites de alerta de partículas viáveis e totais devem ser estabelecidos com base nos resultados dos testes de qualificação da sala limpa e revisitos regularmente com base nos dados de tendência em curso.

9.10 Os limites de alerta para o grau A (apenas as partículas totais), os graus B, C e D devem ser definidos para detectar e tratar tendências adversas (por exemplo, um número de eventos ou evento particular que indicam uma deterioração do controlo ambiental).

9.11 Os procedimentos de monitorização devem definir métodos para a análise de tendências. As tendências devem incluir, mas não se limitar a:

1) Aumento do número de desvios dos limites de acção ou de alerta.

2) Desvios consecutivos dos limites de alerta.

3) Desvios regulares, mas isolados, dos limites de acção que podem ter uma causa comum (por exemplo, desvios únicos que sempre seguem a manutenção preventiva planeada).

4) Alterações no tipo e número de flora microbiana e predominância de organismos específicos. Atenção especial deve ser dada aos organismos recuperados que podem indicar uma perda de controlo, deterioração da limpeza ou organismos que podem ser difíceis de controlar, como microrganismos formadores de esporos e fungos.

9.12 A monitorização das salas limpas de grau C e D em operação deve ser realizada com base em dados colectados durante a qualificação e dados de rotina para permitir uma análise eficaz de tendência. Os requisitos de limites de alerta e de acção dependerão da natureza das operações realizadas. Os limites de acção podem ser mais rigorosos do que os listados na Tabela 5 e 6.

9.13 Se os limites de alerta forem excedidos, os procedimentos operacionais devem prever a avaliação e o seguimento, que deve incluir a consideração de uma investigação e/ou ações correctivas para evitar qualquer deterioração adicional do ambiente. Se os limites de acção forem ultrapassados, os procedimentos operacionais devem prescrever uma investigação da causa raiz, uma avaliação do impacto potencial no produto (incluindo lotes produzidos entre a monitorização e a comunicação reportada) e os requisitos para medidas correctivas e preventivas.

環境監測：總粒子數

Monitorização ambiental: partículas totais

9.14. 應建立總粒子數監測計劃，以獲取數據用於評估潛在污染風險，以及確保無菌操作環境維持在經確認的狀態。

9.14 Um programa de monitorização de partículas totais deve ser estabelecido para obter dados para avaliar os riscos potenciais de contaminação e garantir a manutenção do ambiente para operações estéreis em estado qualificado.

9.15. 各級別區空氣懸浮顆粒濃度環境監測限度見表5。

9.15 Os limites para monitorização ambiental de concentração de partículas em suspensão no ar para cada área classificada estão apresentados na Tabela 5.

表5：監測最大允許的總粒子濃度。

Tabela 5: Concentração máxima permitida de partículas totais para monitorização.

級別	≥0.5µm/m3的粒子總數的最大限度 (每立方米)		≥5µm/m3的粒子總數的最大限度 (每立方米)	
	靜態	動態	靜態	動態
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	未預先確定 ⁽¹⁾	29 300	未預先確定 ⁽¹⁾

Grau	Limites máximos para partículas totais ≥ 0.5 µm/m3		Limites máximos para partículas totais ≥ 5 µm/m3	
	Em repouso	Em operação	Em repouso	Em operação
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	não predeterminado ⁽¹⁾	29 300	não predeterminado ⁽¹⁾

(1) 對於D級，動態限度沒有預先確定。製造商應根據風險評估和倘適用的常規數據建立動態限度。

(1) Para o Grau D, os limites em operação não são predefinidos. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e em dados rotineiros, quando aplicável.

註1：操作完成後，在無人狀態下經過確認期間確定的、短時間的“自淨期”（指導值少於20分鐘）後應達到表格中“靜態”下的粒子數限度（參見第4.29點）。

Nota 1: Os limites de partículas indicados na tabela para o estado “em repouso” devem ser alcançados após um curto período de “limpeza” definido durante a qualificação (valor de orientação de menos de 20 minutos) em estado não tripulado, após a conclusão das operações (vide n.º 4.29).

註2：由於電子噪聲、雜散光、偶合漏失等原因，A級區的粒子計數值偶爾會很大（特別是≥5µm的微粒），可被認為是計數錯誤。但是，連續或定期的低水平計數可能表明存在污染事件，應進行調查。此類事件可能表明房間送風過濾系統開始失效、設備故障、機器組裝和日常操作中不當行為的信號。

Nota 2: A indicação ocasional de contagens de macropartículas, especialmente ≥ 5 µm, dentro do grau A pode ser considerada como contagens falsas devido a ruído eletrônico, luz difusa, perda por coincidência, etc. No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos pode indicar um possível evento de contaminação e deve ser investigada. Tais eventos podem indicar falha precoce no sistema de filtragem do fornecimento de ar da sala, falha do equipamento ou também podem ser diagnósticos de práticas incorrectas durante a instalação da máquina e durante operação de rotina.

9.16. 對於A級區，粒子監測應在關鍵操作的全過程中進行，包括設備組裝。

9.16 A monitorização de partículas para a área de grau A deve ser realizado durante todo o período crítico de processamento, incluindo a montagem do equipamento.

9.17. 對A級區應持續監測（≥0.5µm及≥5µm的微粒）並採用合適的採樣流速（每分鐘至少28升），以便檢測所有介入、短暫突發事件和任何系統劣化情況。系統應經常地將每個單獨樣品的結果與警戒限度和行動限度關聯起來，該頻率應能足以識別任何潛在的偏移並及時做出回應。如果超出警戒限度，應觸發警

9.17 A área de grau A deve ser monitorizada continuamente (para partículas ≥0,5 e ≥5 µm) e com uma taxa de fluxo de amostragem adequada (pelo menos 28 litros por minuto) para que todas as intervenções, eventos transitórios e quaisquer deteriorações do sistema sejam captados. O sistema deve correlacionar frequentemente cada resultado de amostra individual com os níveis de alerta e limites de acção com uma frequência que qualquer possível excursão possa ser identificada e respon-

報。程序應界定針對警報所採取的措施，包括考慮額外的微生物監測。

9.18. 建議對B級區使用類似的系統，採樣頻率可以降低。B級區的監測頻率和樣品量應合適，以便監測程序能夠檢測任何的污染水平升高和系統劣化程度。如果超出警戒限度，應觸發報警。

9.19. 監測系統的選擇應考慮生產操作中使用的可能導致生物、化學或放射性危害的物料所帶來的任何風險（例如涉及活微生物的物料，粉末物料或放射性物料）。

9.20. 對於所涉工藝產生的污染物，並且可能會損壞粒子計數器或造成危害（例如活微生物、粉末和輻射危害）的情況，所採用的監測頻率和策略應確保暴露於風險前後的环境級別。應考慮增加活性粒子監測以確保對工藝的全面監測。此外，應對模擬操作進行監測。模擬操作應按適當的間隔進行，其方法應在CCS中予以界定。

9.21. 使用自動化系統監測時，採樣量通常取決於系統的採樣速率。採樣量不需要與潔淨室和潔淨空氣設備的正式分級所用的採樣量相同。採樣量的合理性應經過論證。

環境和人員監測：活性粒子

9.22. 當進行無菌操作時，應經常地採用如沉降培養皿、定量空氣採樣、手套、潔淨服和表面採樣（例如棉簽擦拭和接觸培養皿）等的組合方法進行微生物監測。所使用的採樣方法的合理性應在CCS中進行論證，並證明不會對A級和B級的氣流模式造成不利影響。在操作結束後應對潔淨室和設備表面進行監測。

9.23. 未進行正常生產操作的潔淨室（例如消毒後、生產開始前、批生產完成時和停產結束後）以及未使用的相關房間，也應進行活性粒子監測，以檢測可能影響潔淨室內控制的潛在污染事件。如果發生污染事件，可增加額外的採樣位置以核實糾正措施（例如清潔和消毒）的有效性。

9.24. 在關鍵操作的全過程中，包括設備組裝（無菌安裝）和關鍵操作，應當對A級區進行連續的空氣活性粒子監測（例如空氣採樣或沉降培養皿）。對於B級區潔淨室，應基於對無菌工藝的

dida de maneira oportuna. Os alarmes devem ser acionados se os limites de alerta forem excedidos. Os procedimentos devem definir as medidas a serem tomadas em resposta aos alarmes, incluindo a consideração de monitorização microbiana adicional.

9.18 É recomendado que um sistema semelhante seja utilizado para a área de grau B, embora a frequência de amostragem possa ser reduzida. A área de grau B deve ser monitorizada com frequência e com um tamanho de amostra adequado para que o programa capture qualquer aumento nos níveis de contaminação e deterioração do sistema. Se os limites de alerta forem excedidos, os alarmes devem ser acionados.

9.19 A selecção do sistema de monitorização deve levar em consideração qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na operação de fabrico (por exemplo, aqueles envolvendo microrganismos vivos, substâncias em pó ou radioactivos) que possam resultar riscos biológicos, químicos ou de radiação.

9.20 No caso em que os contaminantes estejam presentes devido aos processos envolvidos e possam potencialmente danificar o contador de partículas ou apresentar um perigo (por exemplo, microrganismos vivos, substâncias em pó e riscos de radiação), a frequência e a estratégia adoptada devem garantir a classificação ambiental tanto antes quanto após a exposição ao risco. Um aumento na monitorização de partículas viáveis deve ser considerado para garantir uma monitorização abrangente do processo. Além disso, a monitorização deve ser realizada durante as operações simuladas. Tais operações devem ser realizadas a intervalos adequados. A abordagem deve ser definida no CCS.

9.21 O volume das amostras de monitorização obtidas através de sistemas automatizados normalmente é determinado pela taxa de amostragem do sistema. Não é necessário que o volume da amostra seja o mesmo utilizado para a classificação formal das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo. Os volumes das amostras de monitorização devem ser justificados.

Monitorização ambiental e de pessoal: partículas viáveis

9.22 Quando as operações assépticas são realizadas, a monitorização microbiana deve ser frequente, utilizando uma combinação de métodos, como placas de sedimentação, amostragem volumétrica do ar, amostragem de luvas, de vestuário limpo e de superfícies (por exemplo, zaragatoas e placas de contacto). O método de amostragem utilizado deve ser justificado no CCS e deve ser demonstrado que não tem impacto prejudicial nos padrões de fluxo de ar nas áreas de Grau A e B. As superfícies da sala limpa e dos equipamentos devem ser monitorizadas no final de uma operação.

9.23 A monitorização de partículas viáveis também deve ser realizada nas salas limpas quando as operações normais de fabrico não estão a decorrer (por exemplo, após a desinfecção, antes do início do fabrico, na conclusão do lote e após um período de sem fabrico), e em salas associadas que tenham sido utilizadas, a fim de detectar possíveis incidentes de contaminação que possam afectar os controlos nas salas limpas. Em caso de um incidente de contaminação, podem ser utilizados locais de amostragem adicionais como verificação da eficácia de uma medida correctiva (por exemplo, limpeza e desinfecção).

9.24 A monitorização contínua do ar viável na área de grau A (por exemplo, amostragem de ar ou placas de sedimentação) deve ser realizada durante todo o processamento crítico, incluindo a montagem de equipamentos (montagem asséptica) e processamento crítico. Uma abordagem semelhante deve ser considerada para as salas limpas da área de grau B com base

影響風險，考慮類似的方式。監測方式應能檢測及捕獲所有介入、短暫突發事件和任何系統劣化情況，以警示可引致的任何風險。

9.25. 風險評估應根據所執行的活動以及與關鍵區域的接近程度，對人員監測的位置、類型和頻率進行評估。監測應包括在工藝過程中定期對人員進行監測採樣。人員監測採樣應以不影響工藝過程的方式進行。對於人員監測，應特別關注對人員在參與關鍵介入操作後（至少包括手套，但可能需要監測適用於工藝的潔淨服區域）以及每次離開B級潔淨室時（手套和潔淨服）進行監測採樣。如果在關鍵介入操作後進行了手套監測，則應在繼續操作之前更換外層手套。如果在關鍵介入操作後需要進行潔淨服監測，則應在潔淨室繼續操作之前更換潔淨服。

9.26. 應對A級和B級區的人員進行微生物監測。當操作屬手動操作時（例如無菌配製或灌裝），風險的增加應加強對潔淨服微生物監測，並在CCS中進行論證。

9.27. 如果是由生產人員進行常規監測，應由質量部門進行定期監督（參見第8.19點）。

9.28. 製造商應考慮採用合適的替代監測系統（例如快速方法），以加速檢測微生物污染問題並降低對產品的風險。在通過驗證證明對已建立的方法具有等效性或優越性後，可以採用這些快速或自動微生物監測方法。

9.29. 應充分瞭解採樣方法和所使用的設備，並應制訂程序以便正確操作和解讀所得結果。應有所選用採樣方法的回收效率的支持性數據。

9.30. 表6列出了活性粒子污染的行動限度

表6：活性粒子污染的最大行動限度

級別	空氣樣本 CFU/m ³	沉降培養 皿（直徑 90mm） CFU/4小時 (1)	接觸培養 皿（直徑 55mm） CFU/皿 ⁽²⁾	手套印（包 括雙手的各 5個手指） CFU/隻
A級	無生長 ⁽³⁾			
B級	10	5	5	5

no risco de impacto no processo asséptico. A monitorização deve ser realizada de tal forma que todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema sejam detectados e capturados, e que qualquer risco causado por intervenções nas operações de monitorização seja evitado.

9.25 Uma avaliação de risco deve avaliar os locais, tipo e frequência de monitorização de pessoal com base nas actividades realizadas e na proximidade das zonas críticas. A monitorização deve incluir a amostragem de pessoal em intervalos regulares durante o processo. A amostragem de pessoal deve ser realizada de tal maneira que não comprometa o processo. Deve-se dar atenção especial à monitorização do pessoal após a realização de intervenções críticas (pelo menos as luvas, mas pode exigir a monitorização de áreas do vestuário limpo, conforme aplicável ao processo) e em cada saída da sala limpa de grau B (luvas e vestuário limpo). Se a monitorização das luvas é realizada após intervenções críticas, as luvas externas devem ser substituídas antes da continuação da actividade. Se a monitorização do vestuário limpo é exigida após intervenções críticas, o vestuário limpo deve ser substituído antes de qualquer outra actividade na sala limpa.

9.26 A monitorização microbiana do pessoal nas áreas de grau A e grau B deve ser realizada. Quando as operações são manuais (por exemplo, preparação ou enchimento assépticos), o aumento do risco deve reforçar a monitorização microbiana do vestuário limpo e deve ser justificado no CCS.

9.27 Se a monitorização é realizada regularmente pelo pessoal de fabrico, a supervisão regular deve ser realizada pela unidade de qualidade (vide n.º 8.19).

9.28 A adopção de sistemas alternativos de monitorização adequados, como métodos rápidos, deve ser considerada pelos fabricantes a fim de acelerar a detecção de problemas de contaminação microbiológica e reduzir o risco ao produto. Esses métodos de monitorização microbiana rápidos e automatizados podem ser adoptados após a validação demonstrando equivalência ou melhoria aos métodos estabelecidos.

9.29 Os métodos e equipamentos de amostragem utilizados devem ser plenamente compreendidos e os procedimentos devem ser estabelecidos para a operação e interpretação correctas dos resultados obtidos. Devem estar disponíveis os dados de suporte para a eficiência de recuperação dos métodos de amostragem escolhidos.

9.30 Os limites de acção para contaminação por partículas viáveis são apresentados na Tabela 6

Tabela 6: Limites máximos de acção para contaminação por partículas viáveis

Grau	Amostragem do ar UFC /m ³	Placas de sedimentação (diam. 90 mm) UFC /4 horas ⁽¹⁾	Placas de contacto (diam. 55mm) UFC / placa ⁽²⁾	Impressão de luva (incluindo os 5 dedos de ambas as mãos) UFC / luva
Grau A	Sem crescimento ⁽³⁾			
Grau B	10	5	5	5

級別	空氣樣本 CFU/m ³	沉降培養 皿 (直徑 90mm) CFU/4小時 (1)	接觸培養 皿 (直徑 55mm) CFU/皿 ⁽²⁾	手套印 (包 括雙手的各 5個手指) CFU/隻
C級	100	50	25	---
D級	200	100	50	---

CFU = 菌落形成單位

(1) 沉降培養皿應在操作期間 (包括設備安裝) 暴露在A級和B級區, 並在最多4小時後按要求更換 (暴露時間應基於驗證, 包括回收研究, 且不應對所用培養基的適用性產生任何負面影響)。對於C級和D級區, 暴露時間 (最多4小時) 和頻率應基於質量風險管理 (QRM)。單個沉降培養皿的暴露時間可以少於4小時。

(2) 接觸培養皿限度適用於A級和B級區內的設備、房間和潔淨服表面。C級和D級區通常不需要進行常規工作服監測, 具體取決於該區域的功能。

(3) 應注意, A級區如有任何長菌情況都應進行調查。

註1: 應注意, 上表中列出的監測方法類型為示例, 可以使用其他方法, 只要這些方法能滿足相同目的, 為產品可能被污染的整個關鍵工藝過程提供信息 (例如無菌生產線組裝、無菌工藝、灌裝和凍乾機上料)。

註2: 在整個文件中使用CFU表示限度單位。如果採用不同的或新的技術並且結果不以CFU的方式呈現時, 製造商應科學地論證被應用的限度的合理性, 並盡可能將其與CFU相關聯。

9.31. 在A級和B級區檢出的微生物, 應將其鑒定到種, 並應評估此類微生物對產品質量 (每個相關批次) 和整體受控狀態的潛在影響。還應考慮對C級和D級區檢出的微生物 (例如超出行動限度或警戒限度)、分離出可能表明潔淨度失控或劣化的微生物、又或難以控制的微生物 (例如可形成孢子的微生物和黴菌) 進行鑒定, 並以適當頻率更新對這些區域中典型菌群的認知。

無菌工藝模擬 (APS)

9.32. 無菌工藝控制有效性的定期確認應包括使用無菌營養培養基和產品替代品的APS (又稱培養基灌裝)。APS不應被

Grau	Amostragem do ar UFC / m ³	Placas de sedimentação (diam. 90 mm) UFC / 4 horas ⁽¹⁾	Placas de contacto (diam. 55mm) UFC / placa ⁽²⁾	Impressão de luva (incluindo os 5 dedos de ambas as mãos) UFC / luva
Grau C	100	50	25	---
Grau D	200	100	50	---

UFC = Unidade Formadora de Colónia

(1) As placas de sedimentação devem ser expostas nas áreas de grau A e B durante a operação (incluindo a instalação do equipamento) e substituídas conforme necessário após um máximo de 4 horas (o tempo de exposição deve ser com base na validação, incluindo estudos de recuperação, e não deve ter nenhum efeito negativo na adequação). Para as áreas de grau C e D, o tempo de exposição (com um máximo de 4 horas) e a frequência devem ser com base no QRM. As placas de sedimentação individuais podem ser expostas por menos de 4 horas.

(2) Os limites das placas de contacto aplicam-se às superfícies de equipamentos, salas e roupas limpas nas áreas de grau A e B. A monitorização regular dos vestuários geralmente não é necessária para as áreas de grau C e D, dependendo da função da área.

(3) Deve-se observar que, para o grau A, qualquer crescimento bacteriano deve ser investigado.

Nota 1: Deve-se observar que os tipos de métodos de monitorização listados na tabela acima são exemplos e outros métodos podem ser utilizados, desde que atendam à finalidade de fornecer informações em todo o processo crítico onde o produto pode ser contaminado (por exemplo, preparação de linha asséptica, processo asséptico, enchimento e carregamento do liofilizador).

Nota 2: UFC é utilizado em todo o documento para indicar os limites. Se forem utilizadas técnicas diferentes ou novas que apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

9.31 Os microorganismos detectados nas áreas A e B devem ser identificados em nível de espécie e o impacto potencial desses microorganismos na qualidade do produto (para cada lote implicado) e o estado geral do controlo deve ser avaliado. Deve-se considerar também a identificação de microorganismos detectados em áreas C e D (por exemplo, quando os limites de acção ou os níveis de alerta são excedidos) ou após o isolamento de organismos que possam indicar perda de controlo, deterioração na limpeza ou que possam ser difíceis de controlar, como microorganismos formadores de esporos e fungos, e em frequência suficiente para manter uma compreensão actual da flora típica dessas áreas.

Simulação do processo asséptico (SPA)

9.32 A verificação regular da eficácia dos controlos do processo asséptico deve incluir uma SPA utilizando meios de nutrientes estéreis e substitutos de produtos (também conhecido

視為驗證無菌工藝或無菌工藝各層面的主要手段。無菌工藝的有效性應通過工藝設計、對藥物質量體系和工藝控制的遵守、培訓、和監測數據的評估來確定。合適的營養培養基和替代品的選擇應基於其模擬產品於無菌工藝中具有對無菌性構成風險的物理特性的能力。如果工藝操作可能間接影響被引入的任何微生物污染的活性（例如無菌生產的半固體、粉末、固體物料、微球、脂質體以及產品被冷卻或加熱或凍乾的其他劑型），應開發盡可能代表該操作的替代程序。如果在APS的某些部分使用緩衝液等替代品，則其不應抑制任何潛在污染物的生長。

9.33. APS應盡可能模擬日常無菌生產工藝，並包括所有關鍵生產步驟，具體如下：

1) APS應評估從工藝所用物料的滅菌和去污染後到容器密封之間進行的所有無菌操作。

2) 對於不可過濾的劑型，所有額外的無菌步驟應經過評估。

3) 當無菌生產在惰性氣體中進行時，除非有意模擬厭氧條件，否則在工藝模擬中應使用空氣代替惰性氣體。

4) 對於需要添加無菌粉末的工藝，應使用可接受的替代品，並將其置於被評估工藝所用相同容器中。

5) 應避免分別對獨立單元操作進行模擬（例如涉及無菌粉末的乾燥、混合、粉碎和細分的工藝）。如要進行單獨模擬，應有書面依據支持，並確保所有單獨模擬的總和持續全面地涵蓋整個工藝。

6) 凍乾產品的工藝模擬程序應代表整個無菌工藝鏈，包括在特定的、有文件紀錄的、且經過論證代表最差狀況的操作參數的條件下進行的灌裝、轉移、裝載、在凍乾艙室停留的代表性時長、卸載和密封。

7) 除可能影響污染物的存活性或復甦外，凍乾工藝模擬應模擬工藝的所有層面。例如應避免溶液沸騰或凍結。在確定APS設計時要考慮的因素包括：

(1) 使用空氣代替氮氣或其它工藝氣體打破真空；

como). A SPA não deve ser considerada como o principal meio de validação do processo asséptico ou de seus aspectos. A eficácia do processo asséptico deve ser determinada por meio da concepção do processo, aderência ao sistema de qualidade farmacêutica e controles de processo, formação e avaliação de dados de monitorização. A seleção de meio de nutrientes e substitutivo adequado deve ser feita com base na capacidade do meio e substitutivo em simular as características físicas do produto avaliadas que representam um risco à esterilidade do produto no processo asséptico. Se as etapas do processamento podem afectar indiretamente a viabilidade de qualquer contaminação microbiana introduzida (por exemplo, semissólidos produzidos de forma asséptica, pós, materiais sólidos, microesferas, lipossomas e outras formulações onde o produto é arrefecido ou aquecido ou liofilizado), devem ser desenvolvidos os procedimentos alternativos que representem as operações o mais fielmente possível. Se os materiais substitutos, como tampões, são utilizados em partes da SPA, o material substituto não deve inibir o crescimento de qualquer contaminação potencial.

9.33 A SPA deve simular o processo de fabrico asséptico de forma mais próxima possível e incluir todas as etapas críticas de fabrico, especificamente:

1) A SPA deve avaliar todas as operações assépticas realizadas após os ciclos de esterilização e descontaminação dos materiais utilizados no processo até a selagem dos recipientes.

2) Para formas farmacêuticas não filtráveis, todas etapas assépticas adicionais devem ser avaliadas.

3) Quando o fabrico asséptico é realizado sob atmosfera inerte, o gás inerte deve ser substituído por ar na simulação do processo, a menos que seja pretendida uma simulação anaeróbica.

4) Os processos que exigem a adição de pós estéreis devem utilizar um material substituto aceitável nos mesmos recipientes utilizados no processo em avaliação.

5) Devem ser evitadas as simulações separadas de operações unitárias independentes (por exemplo, processos de pó estéril que envolvem secagem, mistura, moagem e subdivisão). Qualquer uso de simulações individuais deve ser justificado por escrito e garantir que a soma total das simulações individuais continue a cobrir completamente todo o processo.

6) O procedimento de simulação do processo para produtos liofilizados deve representar toda a cadeia de processamento asséptico, incluindo enchimento, transporte, carga, uma duração representativa da permanência na câmara, descarga e selagem sob condições especificadas, documentadas e justificadas que representem os piores parâmetros de operação.

7) A simulação do processo de liofilização deve simular todos os aspectos do processo, excepto aqueles que possam afectar a viabilidade ou a recuperação de contaminantes. Por exemplo, a ebulição ou o congelamento real da solução devem ser evitados. Os factores a serem considerados na determinação da concepção da APS incluem:

(1) O uso de ar para quebrar o vácuo em vez de nitrogénio ou outros gases de processo;

(2) 重現凍乾機滅菌與其使用之間的最長時間間隔；

(3) 重現過濾和凍乾之間的最長時間；

(4) 量化最差條件，例如裝載托盤的最大載量，重現凍乾艙室開放於環境的最長裝載時間。

9.34. APS應考慮在正常生產以及最差狀況下已知會發生的各種無菌操作和介入，並考慮以下事項：

1) 代表常規工藝的固有性和糾正性介入應以與常規無菌工藝類似的方式和頻率進行。

2) APS中的介入的內容和頻率應基於經對產品無菌性造成風險的評估。

9.35. APS不應該用於證明那些造成不必要污染風險行為的正當性。

9.36. 在制定APS計劃時，應考慮：

1) 確定最差狀況，並涵蓋相關變數，例如容器尺寸和生產線速度以及它們對工藝的影響。評估的結果應證明所選擇的變數的合理性。

2) 確定用於驗證的容器或密封件組合的代表性尺寸。當工藝等效性經科學證明合理時，可考慮採用括號法或矩陣法對相同容器或密封件組合的不同產品進行驗證。

3) 無菌產品和設備在無菌工藝中暴露的最長允許保持時間。

4) 每個容器灌裝的體積應足以確保培養基接觸到所有可能直接污染無菌產品的設備和組件表面。使用的體積應能保證有足夠的頂部空間，以支持潛在微生物生長，並確保能在檢查期間能檢測混濁度。

5) 除非有意模擬厭氧，否則需要用空氣代替常規無菌生產工藝所用的惰性氣體。在這些情況下，應考慮將偶爾的厭氧模擬納入整體驗證策略的一部分（參見第9.33點，第3分點）。

6) 所選的營養培養基應能支持相關藥典所描述的指定對照微生物以及具適當代表性的本地環境分離菌的生長。

(2) A replicação do intervalo máximo entre a esterilização do liofilizador e o seu uso

(3) A replicação do período máximo de tempo entre filtração e liofilização;

(4) Quantificar as piores condições, como a capacidade máxima da bandeja de carregamento, e replicar o tempo máximo de carregamento da câmara de liofilização aberta ao meio ambiente.

9.34 A SPA deve considerar as diversas manipulações e intervenções assépticas que ocorrem durante a produção normal, bem como nas piores condições, e ter em conta o seguinte:

1) As intervenções inerentes e correctivas representativas do processo de rotina devem ser realizadas de maneira e frequência semelhantes às do processo asséptico de rotina.

2) O conteúdo e frequência de intervenções na APS deve ser com base na avaliação dos riscos para a esterilidade do produto.

9.35 A SPA não deve ser utilizada para justificar práticas que criem riscos desnecessários de contaminação.

9.36 Ao desenvolver o plano de SPA, deve-se considerar o seguinte:

1) A identificação das condições piores que abrangem as variáveis relevantes, como o tamanho do recipiente e a velocidade da linha, e seu impacto no processo. O resultado da avaliação deve justificar as variáveis seleccionadas.

2) A determinação dos tamanhos representativos de combinações de recipiente ou componente de selagem a serem utilizados para validação. Pode-se considerar a abordagem de bracketing ou de matriz para validar a mesma configuração de recipiente ou componente de selagem para diferentes produtos, desde que a equivalência do processo seja cientificamente justificada.

3) Os tempos máximos permitidos de espera para produto estéril e equipamento exposto durante o processo asséptico.

4) O volume preenchido por recipiente deve ser suficiente para garantir que o meio entre em contacto com todas as superfícies de equipamentos e componentes que possam contaminar directamente o produto estéril. O volume utilizado deve fornecer espaço suficiente para suportar o crescimento microbiano potencial e garantir que a turbidez possa ser detectada durante a inspecção.

5) A menos que se pretenda simulação anaeróbica, é necessário utilizar ar em vez de gases inertes utilizados em processos de fabrico assépticos convencionais. Nessas situações, deve ser considerada a inclusão de simulações anaeróbicas ocasionais como parte da estratégia geral de validação (*vide* alínea 3) do n.º 9.33).

6) O meio nutritivo seleccionado deve ser capaz de suportar um grupo designado de microorganismos de referência representativa, conforme descrito pela farmacopeia relevante e isolados em local.

7) 檢測微生物污染的方法應經過科學論證，以確保可靠地檢出污染。

8) 工藝模擬應持續足夠的時間以挑戰工藝、執行介入的操作人員、換班以及為無菌產品的生產提供適當條件的工藝環境的能力。

9) 如果生產商採用不同的班次或延長班次時，APS的設計應該能獲取與班次相關並且經評估會對產品無菌性造成風險的具體因素，例如操作人員在潔淨室中的最長停留時間。

10) 模擬正常無菌生產中斷的工藝空閒情況（例如換班、分料容器補料、引入額外設備）。

11) 確保環境監測是按照常規生產的要求進行，並貫穿整個工藝模擬期間。

12) 如果採用階段式生產，例如使用屏障技術或生產無菌原料藥，工藝模擬的設計和執行應考慮模擬與階段開始和結束相關的風險，並證明在階段持續期間不造成任何風險。

13) 生產或階段結束時的APS之性能可作為額外保證或用於調查目的；但是，其使用應在CCS中進行論證，且並不應取代常規APS。如使用時，應證明任何殘留產品不會對任何潛在微生物污染的回收產生負面影響。

9.37. 對於無菌原料藥，批量的大小應足以代表常規操作及模擬最差狀況下的介入操作，並覆蓋可能與無菌產品接觸的所有表面。此外，所有模擬物料（替代品或生長培養基）應進行微生物評估。模擬物料應足以滿足被模擬工藝的評估，並且不應影響微生物的回收。

9.38. APS應作為初始驗證的一部分進行，至少有三次連續成功的模擬測試，並且涵蓋可能進行無菌工藝的所有工作班次，以及經評估會對產品的無菌保證有影響的操作實務、設施、服務或設備的任何重大變更（例如HVAC系統或設備的調整、工藝變更、班次數量和人員數量變化或主要設施關閉）。通常，對於每一種無菌工藝、每個灌裝線和每個班次，APS（定期再驗證）應每年重複兩次（大約每六個月一次）。每位操作人員應每年參

7) O método de detecção de contaminação microbiana deve ser cientificamente justificado para garantir que a contaminação seja detectada com fiabilidade.

8) A simulação de processo deve ser de duração suficiente para desafiar o processo, os operadores que realizam intervenções, as trocas de turno e a capacidade do ambiente de processo de fornecer condições adequadas para o fabrico de um produto estéril.

9) Onde o fabricante opera em turnos diferentes ou prolongados, a APS deve ser concebida para capturar factores específicos desses turnos que são avaliados como representando um risco para a esterilidade do produto, por exemplo, a duração máxima para a qual um operador pode estar presente na sala limpa.

10) Simular interrupções normais do fabrico asséptico, o espaço onde ocorre o processo (por exemplo, trocas de turno, recarga de recipientes de dosagem, introdução de equipamentos adicionais).

11) Garantir que a monitorização ambiental seja realizada conforme exigido para a produção de rotina em toda a duração da simulação de processo.

12) Quando for utilizado o fabrico por campanha, como no uso de técnicas de barreira ou no fabrico de substâncias activas estéreis, deve-se considerar a concepção e a realização da SPA de forma a simular os riscos associados ao início e ao final da campanha e demonstrar que não apresenta riscos durante a campanha.

13) A realização da “SPA de final de produção ou de campanha” pode ser utilizada como a garantia adicional ou para fins de investigação; no entanto, o seu uso deve ser justificado no CCS e não deve substituir a SPA de rotina. Se utilizado, deve ser demonstrado que qualquer produto residual não afecta negativamente a recuperação de qualquer possível contaminação microbiana.

9.37 Para as substâncias activas estéreis, o tamanho do lote deve ser suficiente para representar a operação de rotina, simular as operações de intervenção na condição de pior caso, e cobrir todas as superfícies que possam entrar em contacto com o produto estéril. Além disso, todos os materiais de simulação (meios de crescimento ou substitutivos) devem ser realizados a avaliação microbiana. Os materiais de simulação devem ser suficientes para satisfazer a avaliação do processo simulado e não devem afectar a recuperação de microrganismos.

9.38 A SPA deve ser realizada como parte da validação inicial, com pelo menos três testes consecutivos bem-sucedidos de simulação que abrangem todos os turnos de trabalho onde o processo asséptico possa ser realizado, e modificação significativa nas práticas operacionais, instalações, serviços ou equipamentos que sejam avaliados como tendo impacto na garantia de esterilidade do produto (por exemplo, modificação do sistema HVAC ou dos equipamentos, mudanças no processo, número de turnos e números de pessoal, fechamentos de instalações importantes). Normalmente, a SPA (revalidação regular) deve ser repetida duas vezes por ano (aproximadamente a cada seis meses) para cada processo asséptico, cada linha de enchimento e cada turno. Cada operador deve participar de

與至少一次成功的APS。應考慮在停產前的最後一個生產批次之後、長時間閒置之前、以及生產線退役或搬遷之前進行APS。

9.39. 在手動操作（例如無菌配製或灌裝）的情況下，每種類型的容器、容器密封件和設備組應進行初始驗證，每位操作人員至少參與3次連續成功的APS，並且每位操作人員大約每6個月應進行一次APS再驗證。APS批量應模擬常規無菌生產工藝中使用的批量。

9.40. APS的操作（灌裝）單元的數量應足以有效模擬代表無菌生產工藝的所有活動。應在CCS中清楚地闡釋待灌裝單元數量的合理性。通常，至少灌裝5,000至10,000個單元。對於小批量（例如5,000單元以下），APS的容器數量應至少等於生產批次的數量。

9.41. 已灌裝的APS單元在培養前應進行振搖、旋轉或倒置，以保證培養基與容器中的所有內表面接觸。APS中的所有完整單元均應進行培養和評估，包括具外觀缺陷的單元或經非破壞性中檢檢查的單元。在工藝模擬過程中被剔除且未進行培養的單元數量應與日常灌裝中被剔除的單元數量相當，且僅在生產SOP明確規定相同條件下（即介入類型、生產線位置、剔除單元的特定數量）才可以剔除單元。在任何情況下，培養基模擬灌裝介入期間剔除的單元數量均不應多於生產運行期間剔除的單元數量，例如在日常生產中的組裝過程後或特定類型的介入後必須剔除的單元。為了充分瞭解工藝並評估無菌組裝或強制性生產線清場期間的污染風險，這些單元通常會單獨培養，並且不一定包括在APS的驗收標準中。

9.42. 當工藝中包括與產品接觸表面接觸但隨後被丟棄的物料時（例如產品沖洗液），應使用營養培養基模擬被丟棄物料並作為APS的一部分進行培養，除非可以清楚地證明該廢棄處理不會影響產品的無菌性。

9.43. 已灌裝的APS單元應在透明的容器中培養，以確保可目測微生物生長。倘產品容器不透明（例如褐色玻璃或不透明塑料），可採用相同構造的透明容器替代，以方便檢測污染。當不能用相同構造的透明容器替代時，應開發並驗證合適的微生物

pelo menos uma SPA bem-sucedida anualmente. Deve-se considerar a realização de uma SPA após o último lote antes da desativação, antes de longos períodos de inatividade ou antes da descontinuidade ou recolocação de uma linha.

9.39 No caso de operações manuais (por exemplo, preparação ou enchimento asséptico), cada tipo de recipiente, fechamento do recipiente e conjunto de equipamentos devem ser validados inicialmente com cada operador participando de pelo menos 3 SPA consecutivas bem-sucedidas e revalidadas com um SPA aproximadamente a cada 6 meses para cada operador. O tamanho do lote da SPA deve simular o utilizado no processo de fabrico asséptico de rotina.

9.40 O número de unidades processadas (enchidas) para a SPA deve ser suficiente para simular eficazmente todas as actividades que representam o processo de fabrico asséptico. A justificativa para o número de unidades a serem enchidas deve ser claramente registada no CCS. Normalmente, um mínimo de 5000 a 10000 unidades são enchidas. Para lotes pequenos (por exemplo, aqueles com menos de 5000 unidades), o número de recipientes para o APS deve ser pelo menos igual ao tamanho do lote de produção.

9.41 As unidades enchidas da SPA devem ser agitadas, rodadas ou invertidas antes da incubação para garantir o contacto do meio com todas as superfícies interiores do recipiente. Todas as unidades integrais da SPA devem ser incubadas e avaliadas, incluindo as unidades com defeitos estéticos ou aquelas que passaram por verificações de controlo em processo não destrutivas. Se as unidades forem eliminadas durante a simulação do processo e não incubadas, estas devem ser comparáveis às unidades eliminadas durante um enchimento de rotina, e apenas se os SOPs de produção especificarem claramente que as unidades devem ser removidas sob as mesmas circunstâncias (ou seja, tipo de intervenção; localização da linha; número específico de unidades removidas). Em nenhum caso devem ser removidas mais unidades durante uma intervenção de enchimento de meio do que seriam libertadas durante uma execução de produção. Exemplos podem incluir aquelas que devem ser eliminadas durante a produção de rotina após o processo de montagem ou após um tipo específico de intervenção. Para entender completamente o processo e avaliar os riscos de contaminação durante a montagem asséptica ou libertações obrigatórias da linha, essas unidades geralmente seriam incubadas separadamente e não necessariamente incluídas nos critérios de aceitação para a SPA.

9.42 Quando os processos incluem materiais que entram em contacto com as superfícies de contacto com o produto, mas que são então eliminados (por exemplo, líquido de lavagem de produtos), o material eliminado deve ser simulado com meios de nutrientes e incubado como parte da SPA, a menos que possa ser claramente demonstrado que este processo residual não afectará a esterilidade do produto.

9.43 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas num recipiente transparente para assegurar a detecção visual do crescimento microbiano. Quando o recipiente do produto não é transparente (por exemplo, vidro não transparente ou plástico opaco), os recipientes transparentes de configuração idêntica podem ser substituídos para ajudar na detecção de contaminação. Quando um recipiente transparente de configuração idêntica não puder ser substituído, um método adequado para

生長檢測方法。從被污染單元中分離的微生物應在可行的情況下鑒定至種，以幫助確定污染物的可能來源。

9.44. 培養已灌裝APS單元應避免延遲，以盡可能達到潛在污染的最佳回收率。培養條件和培養時長的選擇應經過科學論證，並進行驗證以提供適當水平的微生物污染檢測靈敏度。

9.45. 培養完成後：

1) 已灌裝的APS單元應由接受過適當的微生物污染檢測培訓且經資質確認的人員進行檢查。檢查應在有利於識別任何微生物污染的條件下進行。

2) 已灌裝單元的樣品應接種適當範圍的對照微生物及具有適當代表性的本地環境分離菌以進行陽性對照。

9.46. 目標應為零生長。任何被污染的單元應判定APS失敗，並應採取以下措施：

1) 進行調查，確定最可能的根本原因。

2) 確定並實施適當的糾正措施。

3) 應進行足夠數量（通常至少3次）成功的、連續重複的APS，以證明工藝已恢復到受控狀態。

4) 及時回顧自上次成功APS以來所有與無菌生產有關的適用紀錄。

(1) 回顧的結果應包括對自上次成功APS以來生產的批次中潛在無菌偏離的風險評估；

(2) 所有尚未放行至市場的其他批次都應納入調查範圍內。任何有關其放行狀態的決定均應考慮調查結果。

5) 工藝模擬失敗之後，該生產線生產的所有產品均應被隔離待驗，直到工藝模擬失敗得到成功解決。

6) 如果根本原因調查表明失敗與操作人員活動有關，則應採取措施以限制失敗操作人員的活動，直到其完成再培訓和再次資質確認。

7) 只有完成成功的再驗證後才能恢復生產。

9.47. 所有APS運行應予完整文件化，並包括已處理單元的物料平衡（例如已灌裝、已培養和未培養的單元）。文件中應包

a detecção do crescimento microbiano deve ser desenvolvido e validado. Os microrganismos isolados de unidades contaminadas devem ser identificados até ao nível da espécie, quando possível, para auxiliar na determinação da fonte provável do contaminante.

9.44 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas sem atraso para alcançar a melhor recuperação possível da contaminação potencial. A selecção das condições e da duração da incubação deve ser cientificamente justificada e validada para proporcionar um nível adequado de sensibilidade na detecção da contaminação microbiana.

9.45 Ao concluir a incubação:

1) As unidades enchidas da SPA devem ser inspeccionadas por pessoal devidamente formado e qualificado para a detecção de contaminação microbiológica. A inspecção deve ser realizada sob condições que facilitem a identificação de qualquer contaminação microbiana.

2) As amostras das unidades enchidas devem ser submetidas a controlo positivo por inoculação com uma variedade adequada e representativa de organismos de referência e isolados em local.

9.46 O objectivo deve ser nenhum crescimento. Qualquer unidade contaminada deve ser considerada uma falha da SPA e as seguintes medidas devem ser tomadas:

1) Uma investigação para determinar as prováveis causas raiz.

2) Determinação e implementação de medidas correctivas adequadas.

3) Um número suficiente de repetições consecutivas bem-sucedidas da SPA (normalmente um mínimo de 3) deve ser realizado para demonstrar que o processo foi retornado a um estado de controlo.

4) Uma revisão imediata de todos os registos apropriados relacionados com a produção asséptica desde a última SPA bem-sucedida.

(1) O resultado da revisão deve incluir a avaliação do desvio dos lotes produzidos desde a última SPA bem-sucedida;

(2) Deve incluir na investigação da revisão todos os outros lotes que ainda não foram libertados para o mercado. Qualquer condição da libertação do lote deve estar influenciada pelo resultado da investigação da revisão.

5) Todos os produtos fabricados numa linha após uma falha de simulação de processo devem ser colocados em quarentena até que uma resolução bem-sucedida da falha de simulação de processo tenha ocorrido.

6) Quando a investigação da causa raiz indicar que a falha estava relacionada com a actividade do operador, as medidas para limitar as actividades do operador devem ser tomadas, até que ele receba nova formação e seja requalificado.

7) A produção só deve ser retomada após a conclusão de uma revalidação bem-sucedida.

9.47 Todas as execuções de SPA devem ser documentadas e incluir uma reconciliação das unidades processadas (por exemplo, unidades preenchidas, incubadas e não incubadas). A

含已灌裝和未培養的單元數量的合理說明。在 APS 過程中進行的所有介入操作都應進行記錄，包括每次介入的開始和結束時間以及涉及的人員。所有微生物監測數據以及其它檢測數據應記錄在 APS 批記錄中。

9.48. 僅在有書面程序要求商業化批次同樣處理的情況下，才應中止 APS。在這種情況下，應記錄調查的情況。

9.49. 在下列情況下，無菌工藝應重複進行初始驗證：

1) 特定的無菌工藝長時間沒有運行。

2) 工藝、設備、程序或環境的變化可能會影響無菌工藝，或增加新的產品容器或容器-密封組合。

10. 質量控制 (QC)

10.1. 應有接受過微生物學、無菌保證和工藝知識的適當培訓並具經驗的充足數量的人員，以支持生產活動的設計、環境監測管理，以及評估微生物相關事件對無菌產品安全性的影響的任何調查。

10.2. 當監測或 CCS 表明需要對微生物、微粒和內毒素/熱原進行控制時，原輔料、組件和產品的質量標準應包括微生物、微粒和內毒素/熱原限度的要求。

10.3. 無菌灌裝產品和最終滅菌產品的每個批次均應進行生物負載測試，並將結果作為最終批次審核的一部分。最終除菌級過濾器或最終滅菌步驟實施之前，應界定生物負載的限度，該限度與所用方法的效能有關。所取樣品應代表最差狀況（例如在保持時間結束時）。如果為最終滅菌產品設定了過度滅菌的滅菌參數，則應按照適當的時間間隔監測生物負載。

10.4. 對於批准以參數放行的產品，應為灌裝產品制定在滅菌週期之前的滅菌前生物負載監測的支持性計劃，並對每批產品進行生物負載分析。滅菌前灌裝單元的取樣位置應基於最壞狀況，並能代表該批次。生物負載檢測中發現的任何微生物均應進行鑒定，並確定其對滅菌工藝有效性的影響。必要時應監測內毒素/熱原水平。

justificativa para as unidades preenchidas e não incubadas deve ser incluída na documentação. Todas as intervenções realizadas durante a SPA devem ser registadas, incluindo o horário de início e término de cada intervenção e a pessoa envolvida. Todos os dados de monitorização microbiana, bem como outros dados de teste, devem ser registados no registo de lote da SPA.

9.48 A SPA deve ser abortada apenas em circunstâncias em que os procedimentos escritos exigem que os lotes comerciais sejam tratados de forma igual. A investigação deve ser documentada nesses casos.

9.49 O processo asséptico deve ser repetido a validação inicial nas seguintes situações:

1) O processo asséptico específico não estiver em operação por um período longo.

2) Houver uma alteração no processo, equipamento, procedimentos ou ambiente que tenha o potencial de afectar o processo asséptico ou uma adição de novos recipientes ou combinações de recipientes e fechamento.

10. Controlo de qualidade (CQ)

10.1 Deve haver pessoal disponível com formação e experiência adequadas em microbiologia, garantia de esterilidade e conhecimento dos processos para apoiar a concepção das actividades de fabrico, a gestão de monitorização ambiental e qualquer investigação para avaliar o impacto de acontecimentos microbiológicos relacionados à segurança do produto esterilizado.

10.2 As especificações para matérias-primas, componentes e produtos devem incluir requisitos para limites microbianos, de partículas e de endotoxina/pirógenos quando a necessidade disso for indicada pela monitorização ou pelo CCS.

10.3 O teste de carga microbiana deve ser realizado em cada lote tanto para produtos enchidos por processo asséptico quanto para produtos esterilizados de forma terminal, e os resultados devem ser considerados como parte da análise final do lote. Devem existir limites definidos para carga microbiana imediatamente antes do filtro de esterilização final ou do processo de esterilização terminal, que estão relacionados à eficiência do método a ser utilizado. As amostras devem ser representativas do pior caso possível (por exemplo, no final do tempo de espera). Quando os parâmetros de esterilização excessiva são definidos para produtos esterilizados de forma terminal, a carga microbiana deve ser monitorizada em intervalos programados adequados.

10.4 Para produtos com autorização para libertação paramétrica, um programa suporte de monitorização da biocarga pré-esterilização para o produto envasado antes do início do ciclo de esterilização deve ser desenvolvido e o ensaio de biocarga deve ser realizado para cada lote. Os locais de amostragem das unidades enchidas antes da esterilização devem ser definidos com base em um cenário de pior caso e ser representativas do lote. Quaisquer organismos encontrados durante os testes de biocarga devem ser identificados e o seu impacto na eficácia do processo de esterilização determinado. Quando adequado, o nível de endotoxina/pirógeno deve ser monitorizado.

10.5. 成品的無菌檢驗應僅被視為確保無菌性的一系列關鍵控制措施中的最後一步。成品無菌檢驗不能用於確保不符合設計、程序或驗證參數的產品的無菌性。檢驗方法應使用相關產品進行驗證。

10.6. 無菌檢驗應在無菌條件下進行。用於無菌檢驗的取樣應代表整個批次，尤其應特別包括該批次中被認為污染風險最大的部分樣品，例如：

1) 對於無菌灌裝的產品，樣品應包括在該批次灌裝開始和結束時的容器。額外取樣應根據風險進行考慮（例如在關鍵介入之後取樣）；

2) 對於在最終容器內進行加熱滅菌的產品，取樣應能代表最差狀況的位置（例如每批負載中潛在的最冷點或加熱最慢的部分）；

3) 對於經凍乾的產品，從不同的凍乾負載取樣。

註：如果生產過程中出現了子批次（例如最終滅菌產品），則應從每個子批次中取樣，並對每個子批次進行無菌檢驗（還應考慮對其它成品檢驗項目進行單獨檢驗）。

10.7. 某些產品可能因貨架期太短，以致無法在放行前完成無菌檢驗以獲得無菌檢驗結果。在這些情況下，應考慮採用額外的工藝設計及額外監測或替代檢驗方法以降低已識別的風險，並對此進行評估及記錄。

10.8. 檢測之前在無菌樣品的外表面使用的任何去污物質或處理（例如氣化過氧化氫、紫外線），不應對無菌檢驗方法的靈敏度或檢驗結果的可靠性產生負面影響。

10.9. 用於產品檢驗的培養基在使用前應根據相關藥典進行質量控制測試。用於環境監測和APS的培養基在使用前應使用經過科學論證及指定的對照微生物，並包括具適當代表性的本地環境分離菌，進行生長效能試驗。培養基質量控制測試通常應由終端使用者進行。任何依賴委託檢驗或供應商檢驗的培養基均應經過論證，並且徹底考慮在這種情況下的運輸和發運條件。

10.10. 分級區域的環境監測數據和趨勢分析數據應作為產品批次認證及放行的一部分進行審核。應有書面程序，描述當

10.5 O teste de esterilidade aplicado ao produto acabado só deve ser considerado como a última de uma série de medidas críticas de controlo pelas quais a esterilidade é assegurada. Ele não pode ser utilizado para garantir a esterilidade de um produto que não atenda aos seus parâmetros de design, procedimentos ou validação. O teste deve ser validado para o produto em questão.

10.6 O teste de esterilidade deve ser efectuado em condições assépticas. As amostras colectadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem incluir amostras retiradas de partes do lote consideradas mais susceptíveis à contaminação, por exemplo:

1) Para os produtos que foram envasados de forma asséptica, as amostras devem incluir recipientes envasados no início e no fim do lote. Amostras adicionais, por exemplo, colectadas após intervenções críticas, devem ser consideradas com base no risco;

2) Para os produtos que foram esterilizados por calor em seus recipientes finais, as amostras colectadas devem ser representativas dos locais de pior caso (por exemplo, a parte potencialmente mais fria ou mais lenta para aquecer de cada carga);

3) Para os produtos que foram liofilizados, as amostras devem ser retiradas de diferentes cargas de liofilização.

Notas: Quando o processo de fabrico resultar em sublotes (por exemplo, para produtos esterilizados terminalmente), as amostras de esterilidade de cada sublote devem ser retiradas e um teste de esterilidade para cada sublote efectuado. (Também deve ser considerada a realização de testes separados para os outros testes do produto acabado.)

10.7 Para alguns produtos pode não ser possível obter um resultado de teste de esterilidade antes da libertação, pois o prazo de validade do produto é muito curto para permitir a realização de um teste de esterilidade. Nesses casos, as considerações da concepção do processo e os métodos de monitorização adicionais ou alternativos necessários para reduzir os riscos identificados devem ser avaliados e documentados.

10.8 Qualquer processo (por exemplo, peróxido de hidrogénio vaporizado, ultravioleta) utilizado para descontaminar as superfícies externas das amostras de esterilidade antes do teste não devem afectar negativamente a sensibilidade do método de teste ou a fiabilidade da amostra.

10.9 O meio de cultura utilizado para testes de produto deve ser testado pelo controlo de qualidade de acordo com a Farmacopeia relevante antes do uso. O meio de cultura utilizado para a monitorização ambiental e SPA deve ser testado para a promoção de crescimento antes do uso, utilizando um grupo de referência de microrganismos cientificamente justificado e designado, incluindo os representativos isolados em local. O controlo de qualidade do meio de cultura deve ser realizado pelo utilizador final. Qualquer acreditação em testes terceirizados ou testes de fornecedores de meio deve ser justificada e as condições de transporte e envio devem ser cuidadosamente consideradas nesse caso.

10.10 Os dados de monitorização ambiental e os dados de tendência gerados para áreas classificadas devem ser revistos como parte da libertação do lote de produto. Um procedimento escrito deve estar disponível descrevendo as medidas a se-

發現環境監測數據超出趨勢或超出既定限度時應採取的措施。對於貨架期較短的產品，可能無法獲得生產時的環境數據；在這些情況下，其符合性應包括對最新可用數據的審核。這些產品的製造商應考慮使用快速或替代方法。

10.11. 快速和自動化微生物方法應經驗證。

術語表

1) 行動限度：一種既定的相關指標（例如微生物限度或浮游微粒限度），當超過此限度時，應發起適當的調查和基於此調查的糾正措施。

2) 氣鎖：設有互鎖門的封閉空間，其構建目的是維持相鄰房間（通常具有不同的空氣潔淨標準）之間的氣壓控制。氣鎖的目的是防止從較低級別控制區域引入微粒和微生物污染。

3) 警戒限度：一種既定的相關指標（例如微生物或浮游微粒水平），給出正常操作條件和已驗證狀態的潛在漂移的早期警示，不一定成為糾正措施的依據，但應進行適當審查和跟進以解決潛在問題。警戒限度是根據常規和確認的趨勢分析數據建立，並定期回顧。警戒限度可以基於許多參數，包括不良趨勢、超出設定限度的單個偏移和重複事件。

4) 無菌：通過使用無菌工作區並以防止暴露的無菌產品被微生物污染來進行活動，從而獲得的控制狀態。

5) 無菌製備或加工：在受控環境下對無菌產品、容器或器械的處理，受控環境是指送風、物料和人員受到管控以防止微生物、內毒素/熱原和微粒污染。

6) 無菌工藝模擬（APS）：對整個無菌生產工藝的模擬，以確認工藝確保產品無菌性的能力。APS包括與日常生產相關的所有無菌操作（例如必要時的設備組裝、配料、灌裝、凍乾以及密封工藝）。

7) 細菌截留試驗：進行該試驗是為了驗證過濾器可以移除氣體或液體中的細菌。該試驗通常採用標準微生物進行，例如最低濃度107 CFU/cm²的缺陷短波單胞菌（*Brevundimonas diminuta*）。

8) 屏障：一種通過將無菌工藝區（通常A級）與周圍環境隔開，為無菌工藝區提供防護的物理隔斷。此類系統的部分或整體

rem tomadas quando os dados da monitorização ambiental estão fora de tendência ou excedem os limites estabelecidos. Para produtos com um prazo de validade curto, os dados ambientais para o momento do fabrico podem não estar disponíveis; nesses casos, a conformidade deve incluir a revisão dos dados disponíveis mais recentes. Os fabricantes desses produtos devem considerar a utilização de métodos alternativos ou rápidos.

10.11 Os métodos microbianos rápidos e automatizados devem ser validados.

Glossário

1) Limite de acção: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo, limites microbianos ou de partículas no ar) que, quando excedida, deve iniciar uma investigação adequada e medida correctiva com base na investigação.

2) Antecâmara: Um espaço fechado com portas interligadas construídas para manter o controlo da pressão do ar entre salas adjacentes (geralmente com diferentes padrões de limpeza do ar). O objectivo de uma antecâmara é impedir a entrada de partículas e contaminação microbiana de uma área menos controlada.

3) Limite de alerta: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo, níveis microbianos ou de partículas no ar) que dá um aviso antecipado de possíveis desvios das condições normais de operação validadas, mas que não dá necessariamente motivos para medida correctiva, mas sim desencadeia uma análise e acompanhamento adequados para resolver o problema potencial. Os limites de alerta são estabelecidos com base em dados de tendência de rotina e de qualificação e são revistos regularmente. O limite de alerta pode ser baseado em vários parâmetros, incluindo tendências adversas, eventos individuais acima de um limite estabelecido e eventos repetidos.

4) Assepsia: Um estado de controlo obtido através da utilização de uma área de trabalho asséptica e de realização de actividades de maneira que exclua a contaminação microbiana do produto estéril exposto.

5) Preparação ou processamento asséptico: O manuseamento de produtos, recipientes ou dispositivos estéreis num ambiente controlado no qual o fornecimento de ar, os materiais e o pessoal são regulados para evitar a contaminação microbiana, de endotoxina/pirogénico e de partículas.

6) Simulação do processo asséptico (SPA): Uma simulação de todo o processo de fabrico asséptico para verificar a capacidade do processo em garantir a esterilidade do produto. A SPA inclui todas as operações assépticas associadas ao fabrico de rotina, como processos de montagem de equipamentos, formulação, enchimento, liofilização e fechamento, conforme necessário.

7) Teste de retenção bacteriana: O teste é realizado para validar se um filtro é capaz de remover bactérias de um gás ou líquido. O teste é geralmente realizado com um microorganismo padrão, como “*Brevundimonas diminuta*” numa concentração mínima de 107 UFC/cm².

8) Barreira: Uma divisória física que oferece protecção à área de processamento asséptico (normalmente de grau A), separando-a do ambiente circundante. Estes sistemas utilizam

經常使用稱為RABS（限制性進入屏障系統）或隔離裝置的屏障技術。

9) 生物負載：與特定物相關的微生物總數，如人員、生產環境（空氣和表面）、設備、產品包裝、原料（包括水）、中間體或製成品。

10) 生物去污染：通過使用殺孢子化學試劑消除活性生物負載的工藝。

11) 生物指示劑：被接種到適當培養基上（如溶液、容器或密封件）的定量微生物，並放置在滅菌器、負載或房間內的某個位置，以確定物理性或化學性工藝的滅菌或消毒週期效能。挑戰用微生物的選擇是根據其對特定工藝條件的耐受能力，並應進行驗證。購進批次的D值、微生物計數和純度決定了生物指示劑的質量。

12) 吹灌封（BFS）：一種由熱塑性顆粒形成容器、灌裝產品、然後密封的連續、整合、自動化操作技術。兩種最常用的BFS機器類型是往復式（帶有型坯切割）和旋轉式（密封型坯）。

13) 階段性生產：在特定的時間內，嚴格按照設定且經驗證的控制措施生產多批次同一產品的生產方式。

14) 分級區域：包含多個潔淨室的區域（見潔淨室定義）。

15) 潔淨區：一種有明確的粒子和微生物潔淨度標準的區域，通常包含多個相連的潔淨室。

16) 清潔：去除污染（如產品殘留或消毒劑殘留）的程序。

17) 潔淨室：一種經設計、維護和控制以防止藥物受到微粒和微生物污染的房間。這樣的房間是被指定且可持續性地符合適當的空氣潔淨水平。

18) 潔淨室分級：一種根據潔淨室或潔淨空氣設備的標準通過測定總粒子濃度來評估空氣潔淨度水平的方法。

19) 潔淨室確認：一種評估潔淨室或潔淨空氣設備與其預期用途的符合程度的方法。

20) 密閉系統：產品不會暴露於周圍環境的系統。例如可以經由管道或管子相互連接的待包裝產品容器（如桶或袋）作為一個系統來實現。倘用於無菌產品，則在連接完成後對整個系

frequentemente, em parte ou na totalidade, as técnicas de barreira conhecidas como RABS (sistemas de barreira de acesso restrito) ou isoladores.

9) Biocarga: O número total de microrganismos associados a um item específico, como pessoal, ambientes de fabrico (ar e superfícies), equipamentos, embalagens de produtos, matérias-primas (incluindo água), materiais em processo ou produtos acabados.

10) Bidescontaminação: Um processo que elimina a biocarga viável através da utilização de agentes químicos esporicidas.

11) Indicador biológico (BI): Uma população de microrganismos inoculada num meio adequado (por exemplo, solução, recipiente ou componente de selagem) e colocada num esterilizador, num local de carga ou numa sala para determinar a eficácia do ciclo de esterilização ou desinfecção de um processo físico ou químico. O micro-organismo desafiador é seleccionado e validado com base em sua resistência ao processo dado. O valor D do lote recebido, a contagem microbiológica e a pureza definem a qualidade do BI.

12) *Blow-Fill-Seal* (BFS): Uma tecnologia na qual os recipientes são formados a partir de um granulado termoplástico, preenchidos com produto e, em seguida, selados numa operação contínua, integrada e automática. Os dois tipos mais comuns de máquinas BFS são o tipo Shuttle (com corte de parison) e o tipo Rotativo (parison fechado).

13) Fabrico em campanha: O fabrico de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência, num determinado período de tempo, cumprimento rigoroso de medidas de controlo estabelecidas e validadas.

14) Área classificada: Uma área que contém várias salas limpas (*vide* a definição de sala limpa).

15) Área limpa: Uma área com padrões definidos de limpeza de partículas e microbiológicos, normalmente contendo uma série de salas limpas associadas.

16) Limpeza: Um processo para remover contaminação, como resíduos de produtos ou resíduos de desinfetantes.

17) Sala limpa: Uma sala concebida, mantida e controlada para prevenir a contaminação particulada e microbiológica de produtos farmacêuticos. A tal sala é atribuído e cumpre, de forma reprodutível, um nível adequado de limpeza do ar.

18) Classificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo, medindo a concentração total de partículas.

19) Qualificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto.

20) Sistema fechado: Um sistema no qual o produto não é exposto ao ambiente circundante. Por exemplo, isso pode ser alcançado através da utilização de recipientes de produtos a granel (como tanques ou bolsas) que são ligados entre si por tubos ou dutos como um sistema. Quando utilizados para produtos estéreis, o sistema completo é esterilizado após as ligações serem efectuadas. Exemplos disso podem ser os sistemas

統進行滅菌。例如原料藥生產中可見到的大規模可重複使用的系統，又或生物製品生產中可見到的一次性軟袋和歧管系統。密閉系統在操作結束前不會被開啓。本附錄中使用的術語“密閉系統”並非指RABS或隔離裝置等系統。

21) 菌落形成單位 (CFU)：一種微生物學術語，描述起源自一個或多個微生物形成的單個肉眼可見的菌落。對於液體樣品，菌落形成單位通常表示為CFU/ml，對於空氣樣品則表示為CFU/m³，對於在固體培養基（例如沉降培養皿或接觸培養皿）上的樣品則表示為CFU/樣品。

22) 污染：在生產、取樣、包裝或再包裝、儲存或運輸過程中，意外地將具微生物性質的雜質（微生物的數量和類型、熱原）或外源微粒物引入原料、中間體、原料藥或藥物中，並可能對產品質量產生不利影響。

23) 污染控制策略 (CCS)：源於對現有產品和工藝的理解得出的針對微生物、內毒素/熱原和微粒的一系列有計劃的控制措施，以確保工藝性能和產品質量。其控制可包含與原料藥、輔料以及製劑物料和組件相關的參數和屬性，廠房設施設備的操作條件，過程控制，製成品質量標準，以及相關監測及控制的方法和頻次。

24) 糾正性介入：在無菌工藝過程中用以糾正或調整的介入。其在常規無菌工藝中不以固定的頻率發生。例如清除組件堵塞、阻止洩漏、調整傳感器和更換設備組件。

25) 關鍵介入：對關鍵區的介入（糾正性或固有性）。

26) 關鍵表面：可能直接接觸或直接影響無菌產品或其容器或密封件的表面。關鍵表面在生產操作開始前應使成為無菌，並在整個工藝中保持其無菌性。

27) 關鍵區：位於無菌工藝區內、產品和關鍵表面暴露於環境中的位置。

28) 盲管：長度大於管道內徑3倍的非循環管線（流體在此處可能保持靜止）。

29) 退役：將工藝、設備或潔淨室停用並且將不再使用。

reutilizáveis em grande escala, como os que se encontram no fabrico de substâncias activas, ou sistemas de bolsa e manifolds descartáveis, como que se encontram no fabrico de produtos biológicos. Os sistemas fechados não são abertos até à conclusão de uma operação. O uso do termo “sistemas fechados” neste Apêndice não se refere a sistemas como RABS ou sistemas de isolamento.

21) Unidade formadora de colónia (UFC): Um termo microbiológico que descreve uma única colónia detectável que se origina de um ou mais microorganismos. As unidades formadoras de colónia são normalmente expressas como UFC por ml para amostras líquidas, UFC por m³ para amostras de ar e UFC por amostra para amostras capturadas em meio sólido, como placas de sedimentação ou de contacto.

22) Contaminação: A introdução indesejada de impurezas de natureza microbiológica (quantidade e tipo de microorganismos, pirogénio) ou de matéria estranha particulada sobre uma matéria-prima, intermediário, substância activa ou produto farmacêutico durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte, com o potencial de afectar adversamente a qualidade do produto.

23) Estratégia de controlo de contaminação (CCS): Um conjunto planeado de medidas de controlo para microorganismos, endotoxina/pirógenos e partículas, derivado da compreensão actual do produto e do processo que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controlos podem incluir parâmetros e atributos relacionados com a materiais e componentes do ingrediente farmacêutico activo, excipientes e produto farmacêutico, condições de operação de instalações e equipamentos, controlos em processo, especificações do produto acabado e os métodos e frequência associados à monitorização e controlo.

24) Intervenção correctiva: Uma intervenção realizada para corrigir ou ajustar um processo asséptico durante a sua execução. Estas intervenções podem não ocorrer com uma frequência definida no processo asséptico rotineiro. Exemplos incluem a eliminação de bloqueios em componentes, interrupção de vazamentos, ajuste de sensores e substituição de componentes de equipamentos.

25) Intervenção crítica: Uma intervenção (correctiva ou inerente) realizada na zona crítica.

26) Superfícies críticas: Superfícies que podem entrar directamente em contacto com, ou directamente afectar, um produto estéril, seus recipientes ou componente de selagem. As superfícies críticas são esterilizadas antes do início da operação de fabrico, e a esterilidade é mantida durante todo o processo.

27) Zona crítica: Uma localização na área de processamento asséptico na qual o produto e as superfícies críticas são expostos ao ambiente.

28) Dead leg: Comprimento de tubagem sem circulação (onde o fluido pode permanecer em repouso) que é maior que 3 diâmetros internos de tubo.

29) Descontinuidade: Quando um processo, equipamento ou sala limpa são fechados e não serão mais utilizados.

30) 去污染：消除或減少區域、物體或人體的任何污染物（化學物質、廢物、殘留物或微生物）的整個過程。所用去污染方法（例如清潔、消毒、滅菌）應經選擇和驗證，以達到適合用於被去污染物品預期用途的潔淨水平。另請參見生物去污染。

31) 除熱原：旨在將致熱物質（例如內毒素）去除或滅活至規定最小量的程序。

32) 消毒：透過產品對微生物的結構或代謝功能進行的不可逆轉的處理，以將其數量減少至適合特定目的水平的程序。

33) D值：將活性微生物數量減少至原始數量的10%的滅菌參數值（持續時間或吸收劑量）。

34) 內毒素：革蘭氏陰性細菌細胞壁中存在的致熱產物（脂多醣）。內毒素能導致接受注射的患者發熱至死亡的反應。

35) 平衡時間：從參考測量點達到滅菌溫度到負載內所有點達到滅菌溫度之間所經過的時間。

36) 可萃取物：在極端條件下暴露於適當溶劑中，從工藝設備表面遷移至被加工的產品或物料中的化學成分。

37) 過濾器完整性測試：一種用以確認過濾器（產品、氣體或HVAC過濾器）保持其截留特性並且在處理、安裝或加工過程中沒有被損壞的測試。

38) 初始氣流：指在接觸暴露的產品和產品接觸表面之前沒有被介入從而在到達關鍵區之前不太可能被污染的經過過濾的空氣。

39) 成型-灌裝-密封（FFS）：一種自動灌裝工藝，通常用於最終滅菌的產品，將連續的成卷的包裝膜製成內包裝容器，並同時對成型的容器進行產品灌裝，然後對灌裝好的容器進行密封的一個連續工藝過程。FFS工藝可以利用單網系統（單個成卷的薄膜自身纏繞形成腔體）或雙網系統（兩個成卷的薄膜一起形成腔體），該類工藝通常借助真空模具或加壓氣體。成型的腔體被灌裝、密封並切割成段。薄膜通常由聚合材料、聚合塗層箔或其它合適的材料組成。

40) 更衣確認：確立個人穿戴完整工作服的能力的計劃，需要在初始時及後續定期執行。

30) Descontaminação: Todo o processo de eliminação ou redução de qualquer contaminante (químico, resíduos ou microorganismos) de uma área, objecto ou pessoa. O método de descontaminação utilizado (como limpeza, desinfecção, esterilização) deve ser escolhido e validado para atingir um nível de limpeza adequado para o uso previsto do item descontaminado. *Vide* também Bio-descontaminação.

31) Despirogenização: O processo concebido para remover ou inactivar material pirogénico (por exemplo, endotoxina) até uma quantidade mínima especificada.

32) Desinfecção: O processo pelo qual a redução do número de microorganismos é alcançada, através da acção irreversível de um produto sobre a sua estrutura ou metabolismo, até um nível considerado adequado para um determinado fim.

33) Valor D: O valor de um parâmetro de esterilização (duração ou dose absorvida) necessário para reduzir o número de organismos viáveis a 10% do número original.

34) Endotoxina: Um produto pirogénico (ou seja, lipopolissacarídeo) presente na parede celular de bactérias Gram negativas. A endotoxina pode levar a reacções que variam desde febre até a morte em pacientes que recebem injecções.

35) Tempo de equilibração: Período que decorre entre o alcance da temperatura de esterilização no ponto de medição de referência e o alcance da temperatura de esterilização em todos os pontos dentro da carga.

36) Extraíveis: Componentes químicos que migram da superfície do equipamento de processamento para o produto ou material sendo processado, e que estão expostas a um solvente apropriado em condições extremas.

37) Teste de integridade do filtro: Um teste para confirmar que um filtro (de produto, gás ou de HVAC) mantém suas propriedades retentivas e não foi danificado durante o manuseamento, instalação ou processamento.

38) Primeiro ar: Refere-se ao ar filtrado que não foi interrompido antes do contacto com o produto exposto e com as superfícies de contacto do produto, e, portanto, tem menos probabilidade de ser contaminado antes de chegar à zona crítica.

39) *Form-Fill-Seal* (FFS): Um processo de enchimento automatizado, geralmente utilizado para produtos terminais esterilizados, que constrói o recipiente primário a partir de um rolo contínuo plano de filme de embalagem, enquanto simultaneamente preenche o recipiente formado com produto e sela os recipientes cheios num processo contínuo. Os processos FFS podem utilizar um sistema de única folha (onde um único rolo plano de filme é enrolado em si mesmo para formar uma cavidade) ou um sistema de dupla folha (onde dois rolos planos de filme são unidos para formar uma cavidade), muitas vezes com a ajuda de moldes a vácuo ou gases pressurizados. A cavidade formada é preenchida, selada e cortada em secções. Os filmes normalmente consistem em material polimérico, folha revestida de material polimérico ou outro material adequado.

40) Qualificação de vestuário: Um programa que estabelece, tanto inicialmente quanto numa base regular, a capacidade de um indivíduo de utilizar o vestuário completa.

41) A級送風：通過經確認能夠產生A級總微粒質量空氣的過濾器供應的空氣，但不需要進行總微粒連續監測或符合A級活性粒子監測限度。專門用於保護尚未軋蓋的已完全加塞的西林瓶。

42) 高效率空氣微粒子（HEPA）過濾器：符合相關國際標準的高效率空氣微粒子過濾器。

43) 固有性介入：無菌工藝不可分割的一部分，是組裝、常規操作和或監測（例如無菌組裝、容器補充或環境採樣）中所須的介入。固有性介入是執行無菌工藝的程序或工作指令要求的介入。

44) 內建無菌連接裝置：一種降低連接過程中污染風險的裝置；其可以是機械式的或熔融式的密封方法。

45) 等速採樣頭：一種在設計上儘可能不會擾動空氣的採樣頭，以使進入管口的微粒與在沒有管口存在時通過該區域的微粒相同（即採樣條件為進入樣品探針入口處的平均空氣流速與該位置氣流的平均流速幾乎相同（±20%））。

46) 隔離裝置：一種能夠被重複地內部生物去污染的封閉空間，連帶一個符合A級條件的內部工作區，以提供內部與外部環境（例如周圍潔淨室空氣和人員）的嚴格無間斷隔離。隔離裝置主要有兩種類型：

(1) 密閉隔離裝置系統通過與輔助設備的無菌連接而不是對周圍環境開放以完成物料轉移，從而阻斷外部污染物進入隔離裝置內部。密閉系統在整個操作中保持密封；

(2) 開放隔離裝置系統的設計允許操作過程中物料通過一個或多個開口連續或半連續進出。開口的設計（如使用連續超壓）可以阻斷外部污染進入隔離裝置。

47) 可浸出物：在正常使用或儲存條件下從工藝設備或容器的產品接觸表面遷移到產品中的化學物。

48) 本地環境分離菌：經常性從分級區或區域的環境監測（特別是A級和B級區）、人員監測或陽性無菌檢驗結果中回收到的、具有適當代表性的現場微生物。

49) 凍乾：一種通過昇華方式去除水性溶液和非水性溶液系統中溶劑的物理-化學乾燥工藝，主要是為了達到產品或物料的

41) Fornecimento de ar de Grau A: Ar que passa por um filtro qualificado como capaz de produzir ar de qualidade total de partículas de Grau A, mas onde não é necessário realizar monitorização contínua de partículas totais ou atender aos limites de monitorização viável de Grau A. Especificamente utilizado para a protecção de frascos totalmente coberto com tampa mas esta ainda não compressada.

42) Filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA): Filtro de ar particulado de elevada eficiência especificado de acordo com uma norma internacional relevante.

43) Intervenção inerente: Uma intervenção que é parte integrante do processo asséptico e é necessária para a configuração, operação rotineira e/ou monitorização (por exemplo, montagem asséptica, reposição de recipientes, amostragem ambiental). Intervenções inerentes são exigidas por procedimento ou instrução de trabalho para a execução do processo asséptico.

44) Dispositivo de ligação estéril intrínseco: Um dispositivo que reduz o risco de contaminação durante o processo de ligação; estes podem ser selados mecanicamente ou por fusão.

45) Cabeça de amostragem isocinética: Uma cabeça de amostragem concebida para perturbar o ar o mínimo possível, de modo que as partículas que entram no bico sejam as mesmas que passam pela zona sem o bico (ou seja, a condição de amostragem em que a velocidade média do ar que entra no bico da sonda de amostra é quase a mesma (± 20%) que a velocidade média do fluxo de ar naquele local).

46) Isolador: Um espaço fechado capaz de biodescontaminação interior reproduzível, com uma zona de trabalho interna que atende às condições de Grau A, que fornece isolamento contínuo e ininterrupto do interior em relação ao ambiente externo (por exemplo, ar de sala limpa circundante e pessoal). Existem dois tipos principais de isoladores:

(1) Sistemas de isoladores fechados que excluem a contaminação externa do interior do isolador por meio de transferência de material por ligação asséptica a equipamentos auxiliares, em vez de aberturas para o ambiente circundante. Sistemas fechados permanecem selados durante as operações;

(2) Sistemas de isoladores abertos que são concebidos para permitir a entrada e/ou saída contínua ou semicontínua de materiais durante as operações por meio de uma ou mais aberturas. As aberturas são concebidas (por exemplo, utilizando sobrepressão contínua) para excluir a entrada de contaminantes externos no isolador.

47) Lixiviáveis: Entidades químicas que migram para produtos a partir da superfície de contacto com o produto do equipamento de processamento ou a partir de seus recipientes nas condições normais de uso e/ou armazenamento.

48) Isolados em local: Microorganismos adequados e representativos do local que são frequentemente recuperados por meio da monitorização ambiental dentro da zona/áreas classificadas, especialmente em áreas de Grau A e B, monitorização de pessoal ou nos resultados positivos de teste de esterilidade.

49) Liofilização: Um processo de secagem físico-químico concebido para remover solventes, por meio da sublimação, de sistemas aquosos e não aquosos, principalmente para alcançar

穩定性。凍乾是術語冷凍乾燥 (freeze-drying) 的同義詞。

50) 手動無菌工藝：由操作人員對於裝有無菌產品之敞口容器，以人工配製、灌裝、放置或密封的無菌工藝。

51) 操作人員：任何參與工藝操作的人員，包括生產線組裝、灌裝、維護或與生產活動有關的其他人員。

52) 過度滅菌：一種足以將最小D值為1分鐘的微生物至少降低12 log₁₀的工藝。

53) 型坯：由BFS機器擠出的聚合物“管”，再由該“管”形成容器。

54) 傳遞窗：與氣鎖同義（參見氣鎖定義），但通常尺寸較小。

55) 患者：人或動物，包括臨床試驗的參與者。

56) 無菌工藝後的最終熱處理：無菌工藝後採用的最終濕熱工藝，已被證明可提供 $\leq 10^{-6}$ 的無菌保證水平 (SAL)，但不滿足蒸汽滅菌的要求（例如F0 ≥ 8 分鐘）。這也可能有利於破壞可能無法經由過濾去除的病毒。

57) 熱原：一種引起接受注射的患者發熱反應的物質。

58) 快速轉移系統或接口 (RTP)：一種用於將物品轉移到RABS或隔離裝置中的系統，以最大程度降低對關鍵區的風險。一個例子是具有 α/β 接口的快速轉移容器。

59) 原料：擬用於無菌產品生產的任何成分，包括可能不會在藥物製成品中出現的成分。

60) 限制性進入屏障系統 (RABS)：提供一個封閉但未完全密封、符合規定空氣質量條件的環境（對於無菌工藝為A級）並使用硬質壁板和集成手套將內部與周圍潔淨室環境隔開的系統。RABS的內表面用殺孢子劑進行消毒和去污。操作人員使用手套、半身工作服、RTP和其它集成轉移接口操縱或傳輸物料至RABS內部。依其設計，RABS的門幾乎不會被打開，並且僅在嚴格的預定義的條件下打開。

61) 一次性系統 (SUS)：與產品接觸的組件僅被使用一次的系統，以代替可重複使用的設備，例如不銹鋼輸送管線或待包裝

a estabilidade do produto ou material. Liofilização é sinónimo do termo “freeze-drying”.

50) Processo asséptico manual: Um processo asséptico em que o operador compõe, enche, coloca e/ou sela manualmente um recipiente aberto com produto estéril.

51) Operador: Qualquer indivíduo que participa da operação de processo, incluindo pessoas de configuração da linha, de enchimento, de manutenção ou outros funcionários associados às actividades de fabrico.

52) Esterilização excessiva: Um processo que é suficiente para fornecer pelo menos uma redução de 12 log₁₀ de microorganismos com um valor D mínimo de 1 minuto.

53) Paróquia: O “tubo” de polímero extrudado pela máquina BFS a partir do qual os recipientes são formados.

54) Passagens de transferências: Sinónimo de antecâmara (*vide* a definição de antecâmara), mas geralmente de tamanho menor.

55) Paciente: Humano ou animal que participa em ensaio clínico.

56) Tratamento térmico terminal pós-processo asséptico: Um processo terminal de calor húmido adoptado após o processo asséptico que demonstrou fornecer um nível de garantia de esterilidade (SAL) $\leq 10^{-6}$, mas onde os requisitos de esterilização por vapor (por exemplo, F0 ≥ 8 min) não são cumpridos. Isso também pode ser benéfico na destruição de vírus que não podem ser removidos por filtração.

57) Pirogénio: Uma substância que induz uma reacção febril em pacientes que recebem injeções.

58) Sistema/Conexão de Transferência Rápida (RTP): Um sistema utilizado para a transferência de itens para RABS ou isoladores, de modo a minimizar o risco para a zona crítica. Um exemplo seria um recipiente de transferência rápida com uma conexão α/β .

59) Matéria-prima: Qualquer ingrediente destinado ao uso no fabrico de um produto estéril, incluindo aqueles que podem não aparecer no produto farmacêutico final.

60) Sistema de Barreira de Acesso Restrito (RABS): Sistema que fornece um ambiente fechado, mas não totalmente selado, que atende às condições definidas de qualidade do ar (para processo asséptico de grau A), e utiliza uma estrutura com paredes rígidas e luvas integradas para separar seu interior do ambiente limpo circundante. As superfícies internas do RABS são desinfetadas e descontaminadas com um agente esporicida. Os operadores usam luvas, trajes parciais, RTPs e outras portas de transferência integradas para realizar manipulações ou transportar materiais para o interior do RABS. Devido à concepção, as portas do RABS são raramente abertas e apenas abertas sob condições estritamente pré-definidas.

61) Sistemas de uso único (SUS): Sistemas nos quais os componentes em contacto com o produto são utilizados apenas uma vez em substituição a equipamentos reutilizáveis, como linhas de transferência de aço inoxidável ou recipientes do

產品容器。本文件所指用於無菌產品生產的SUS，通常由一次性組件組成，例如袋子、過濾器、管子、接頭、儲瓶和傳感器。

62) 殺孢子劑：以足夠濃度在特定接觸時間內使用時，可以破壞細菌和真菌孢子的試劑。預期會殺死所有營養型微生物。

63) 無菌產品：在本文件中，無菌產品是指一種或多種經暴露於無菌條件下並最終製成無菌原料藥或無菌成品製劑的滅菌元件。這些元件包括最終產品的容器、密封件和組件，又或者是指通過最終滅菌工藝滅菌的產品。

64) 除菌級過濾器：一種經過適當驗證、可以去除液體或氣體中的特定挑戰微生物以得到無菌濾液的過濾器。通常這種過濾器的孔徑等於或小於 $0.22\mu\text{m}$ 。

65) 最終滅菌：對最終容器內的產品使用致死的滅菌劑或滅菌條件，以達到預定的 10^{-6} 或更佳的無菌保證水平（SAL）（即是已滅菌單元表面或內部存在單個活微生物的理論概率等於或小於 1×10^{-6} 或百萬分之一）。

66) 湍流：非單向流動的空氣。潔淨室中的湍流應通過混流稀釋來沖洗潔淨室，並確保維持可接受的空氣質量。

67) 單向流：以單一方向、穩定和均勻方式、以及足夠速度移動的氣流，可重複地將粒子從關鍵操作區或檢測區帶走。

68) 單向流裝置：提供經過濾的單向流的機櫃（之前稱為層流單櫃或LAF）。

69) 最差狀況：包含加工限度和情況的一系列條件，並涵蓋標準操作規程內有最大可能導致工藝或產品失敗的條件（當與理想條件相比）。這些條件導致產品或工藝失敗的可能性最大，但不一定發生。

70) 水系統：用於製備、儲存和分配水的系統，其水質通常符合特定的藥典級別（例如純化水和注射用水）。

71) Z值：導致生物指示劑D值發生10倍變化的溫度差。

produto a ser embalado. Os SUS indicados neste documento são aqueles que são utilizados em processos de fabrico de produtos estéreis e são normalmente compostos por componentes descartáveis, como bolsas, filtros, tubos, conectores, frascos de armazenamento e sensores.

62) Agente esporicida: Um agente que destrói esporos bacterianos e fúngicos quando utilizado em concentração suficiente por um tempo de contacto especificado. É esperado que ele mate todos os microrganismos vegetativos.

63) Produto estéril: Para fins deste documento, produto estéril refere-se a um ou mais dos elementos esterilizados expostos a condições assépticas e que, em última análise, compõem a substância activa estéril ou produto estéril final. Esses elementos incluem os recipientes, tampas e componentes do produto farmacêutico acabado. Ou, um produto que é tornado estéril por meio de um processo de esterilização terminal.

64) Filtro de grau esterilizante: Um filtro que, quando validado adequadamente, remove um desafio microbiano definido de um fluido ou gás para produzir um filtrado estéril. Normalmente, tais filtros têm tamanhos de poros iguais ou inferiores a $0,22\mu\text{m}$.

65) Esterilização terminal: A aplicação de um agente ou condições de esterilização letal a um produto em seu recipiente final para alcançar um nível de garantia de esterilidade (SAL) predeterminado de 10^{-6} ou melhor (por exemplo, a probabilidade teórica de haver um único micro-organismo viável presente na superfície ou no interior da unidade esterilizada é igual ou inferior a 1×10^{-6} ou um em um milhão).

66) Fluxo de ar turbulento: Ar que não é unidireccional. O ar turbulento em salas limpas deve limpar a sala limpa por meio da diluição por fluxo misto e garantir a manutenção da qualidade do ar aceitável.

67) Fluxo de ar unidireccional: Um fluxo de ar que se move numa única direcção, de maneira estável e uniforme, e em velocidade suficiente para varrer repetidamente as partículas da área crítica de operação ou de detecção.

68) Unidade de fluxo de ar unidireccional (UDAF): Componente que fornece fluxo de ar unidireccional filtrado (anteriormente referido como Unidade de Fluxo de Ar Laminar ou LAF).

69) Pior caso: Um conjunto de condições que abrange limites e circunstâncias de processamento, incluindo aqueles dentro dos procedimentos operacionais padrão, que têm o maior potencial de falha do processo ou produto (quando comparado com condições ideais). Tais condições têm o maior potencial, mas nem sempre necessariamente, resultam na falha do produto ou do processo.

70) Sistema de água: Um sistema para produzir, armazenar e distribuir água, geralmente em conformidade com um grau específico da farmacopeia (por exemplo, água purificada e água para injeção (API)).

71) Valor Z: A diferença de temperatura que causa uma mudança de 10 vezes no valor D dos indicadores biológicos.

醫療專業委員會

CONSELHO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

名單

Lista

2023/2024年度實習的最後考核成績名單

Lista de classificação final do estágio 2023/2024

物理治療師

Fisioterapeuta

根據經二零二三年十月二十五日第四十三期及二零二三年十一月二十九日第四十八期《澳門特別行政區公報》第二組刊登通告公佈2023/2024年度獲安排在機構或場所進行實習的實習員名單，以及分別經二零二四年十一月十二日及二零二四年十一月十三日於醫療專業委員會網頁公佈的醫療人員實習最後評核通告及最後評核准考實習員名單，並按照第32/2021號行政法規《醫療人員實習總規章》第二十三條規定，醫療專業委員會於二零二四年十二月十三日第十次平常會議上對2023/2024年度實習的最後考核成績進行確認，現公佈經確認的名單如下：

1. 最後考核成績合格的實習員：

序號	姓名	臨時登記編號
1	黃曉晴	P-PT23025

根據經十月十一日第57/99/M號法令核准的《行政程序法典》第一百四十五條及第一百四十九條之規定，實習員可自本名單公佈於《澳門特別行政區公報》翌日起計十五日內向醫療專業委員會提起聲明異議，該聲明異議不具中止效力；亦可根據經十二月十三日第110/99/M號法令核准的《行政訴訟法典》第二十五條結合第32/2021號行政法規《醫療人員實習總規章》第二十三條第三款之規定，自本名單公佈於《澳門特別行政區公報》翌日起計三十日內向行政法院提起司法上訴，該司法上訴不具中止效力。

二零二四年十二月十三日於醫療專業委員會

主席 李展潤

(是項刊登費用為 \$1,890.00)

Em conformidade com as listas de colocação dos estagiários nas instituições ou estabelecimentos 2023/2024 publicadas no Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau n.º 43, de 25 de Outubro de 2023 e n.º 48, II Série, de 29 de Novembro de 2023, e por aviso da avaliação final dos profissionais de saúde e lista dos estagiários admitidos para a avaliação final publicadas respectivamente na página electrónica do Conselho dos Profissionais de Saúde em 12 de Novembro e 13 de Novembro de 2024, e nos termos do artigo 23.º do Regulamento Administrativo n.º 32/2021 (Regulamento Geral de Estágio dos Profissionais de Saúde), o Conselho dos Profissionais de Saúde, na sua 10.ª sessão ordinária, realizada no dia 13 de Dezembro de 2024, procedeu à homologação da classificação final do estágio 2023/2024 e torna-se pública a seguinte lista homologada:

1. Estagiários aprovados na classificação final:

N.º	Nome	N.º de registo provisório
1	WONG HIO CHENG	P-PT23025

Nos termos do artigo 145.º e artigo 149.º do Código de Procedimento, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 57/99/M, de 11 de Outubro, o estagiário pode apresentar reclamação ao Conselho dos Profissionais de Saúde, no prazo de quinze (15) dias, contados a partir do dia seguinte à data da publicação da presente lista no Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau. Esta reclamação não tem efeito suspensivo. Ainda, nos termos do artigo 25.º do Código de Processo Administrativo Contencioso, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 110/99/M, de 13 de Dezembro, e do n.º 3 do artigo 23.º do Regulamento Administrativo n.º 32/2021 (Regulamento geral do estágio para os profissionais de saúde), pode apresentar recurso contencioso para o Tribunal Administrativo, no prazo de trinta (30) dias, contados a partir do dia seguinte à data da publicação da presente lista no Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau. Este recurso contencioso não tem efeito suspensivo.

Conselho dos Profissionais de Saúde, aos 13 de Dezembro de 2024.

O Presidente, *Lei Chin Ion*.

(Custo desta publicação \$ 1 890,00)

