

政府機關通告及公告

AVISOS E ANÚNCIOS OFICIAIS

財政局

告示

市區房屋稅

茲特公告，納稅人如欲獲得二零二五年度有關《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。

倘於二零二五年度屬非出租房屋，無需遞交上述申報書。

有關之申報書可於南灣財政局大樓、慕拉士政府綜合服務中心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。

二零二五年十二月五日於財政局

代局長 何燕梅

所得補充稅

按照九月九日第21/78/M號法律核准的《所得補充稅規章》第十條第一款a)項的規定，茲公佈，凡不屬上述規章第四條第二款所指的自然人或法人，倘於二零二五年度在澳門特別行政區曾獲取上述規章第三條所指的收益，應於二零二六年一月至三月份內，遞交一式兩份的M/1格式收益申報書。欠交上述的申報書者，將被科處上指規章第六十四條所定的罰款。

上述申報書可於南灣財政局大樓稅務接待中心、慕拉士政府綜合服務中心及離島政府綜合服務中心遞交，亦可透過財政局網頁（www.dsf.gov.mo）“電子服務”或財政局移動應用程式“澳門稅務資訊Macau Tax”申報。

二零二五年十二月十二日於財政局

代局長 何燕梅

DIRECÇÃO DOS SERVIÇOS DE FINANÇAS

Editais

Contribuição Predial Urbana

São, por este meio, avisados os contribuintes que pretendam beneficiar, relativamente ao exercício de 2025, 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 2025.

O impresso da declaração será fornecido por estes Serviços, no Edifício “Finanças”, sito na Avenida da Praia Grande, no Centro de Serviços da RAEM, sito na Avenida de Venceslau de Moraes 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 5 de Dezembro de 2025.

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

IMPOSTO COMPLEMENTAR DE RENDIMENTOS

Faz-se saber, face ao disposto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), do Regulamento do Imposto Complementar de Rendimentos, aprovado pela Lei n.º 21/78/M, de 9 de Setembro, que, durante os meses de Janeiro a Março de 2026, as pessoas singulares e colectivas não enquadráveis no artigo 4.º, n.º 2, do mesmo Regulamento, que tenham auferido na Região Administrativa Especial de Macau, em relação ao exercício de 2025, rendimentos abrangidos pelo artigo 3.º do citado Regulamento, deverão apresentar em duplicado, a declaração de rendimentos, modelo M/1, sob pena de multa prevista no artigo 64.º do referido Regulamento.

As referidas declarações poderão ser apresentadas no Centro de Atendimento Fiscal do Edifício “Finanças” na Praia Grande, no Centro de Serviços da RAEM na Avenida de Venceslau de Moraes e no Centro de Serviços da RAEM das Ilhas, podendo ainda as mesmas serem apresentadas através do serviço electrónico desta Direcção de Serviços (www.dsf.gov.mo) ou “Macau Tax” da DSF.

Direcção dos Serviços de Finanças, aos 12 Dezembro de 2025.

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

2025年度職業稅收益申報

DECLARAÇÃO DE RENDIMENTOS DO IMPOSTO
PROFISSIONAL RESPEITANTE AO EXERCÍCIO DE 2025

一. 按照《職業稅規章》第十條第一款的規定，茲通知職業稅第一組(散工及僱員)及第二組(自由及專門職業)無適當編製會計的納稅人，應於二零二六年一月及二月份內向澳門財稅廳遞交一式兩份的M/5格式收益申報書，其內須載明上年度所收取或交由其處置的工作收益，而已登記為“澳門公共服務一戶通”之用戶，亦可透過登錄財政局電子服務系統申報上述年度的工作收益。

二. 倘第一組納稅人之報酬是從單一僱主處獲得時，則可豁免遞交上述申報書。

三. 按照上述規章第十一條第一款所指具有適當編製會計的第二組納稅人（自由及專門職業），應於二零二六年一月一日至四月十五日的期間內，向澳門財稅廳遞交一式兩份的M/5格式收益申報書及其附件A，並須附同下列文件：

(一)更正過賬或調整過賬前或後的試算表或總賬目累進結算表及營業決算表；

(二)《所得補充稅規章》第十三條第一款d)項所指M/3格式的有形及無形資產攤折表及M/3A格式的資產變賣及報銷明細表；

(三)《所得補充稅規章》第十三條第一款e)項所指M/4格式的備用金變動表。

四. 所有僱主須於二零二六年一月及二月份內向澳門財稅廳遞交一式兩份、載明上年度獲支付工作收益的僱員或散工的M3/M4格式僱員或散工名表，即使員工沒有工作收益或沒有聘用員工，均需申報。

五. 根據《職業稅規章》的規定，欠交收益申報書或僱員或散工名表，或其內申報資料不正確，可被科處澳門元伍佰至伍仟元的罰款。

1. Em conformidade com o disposto no artigo 10.º, n.º 1 do Regulamento do Imposto Profissional, avisam-se todos os contribuintes do 1.º Grupo (assalariados e empregados por conta de outrem) e do 2.º Grupo (profissões liberais e técnicas) – sem contabilidade devidamente organizada – do referido imposto, que deverão entregar, durante os meses de Janeiro e Fevereiro de 2026, na Repartição de Finanças de Macau, em duplicado, uma declaração de rendimentos, conforme o modelo M/5, de todos os rendimentos do trabalho por eles recebidos ou postos à sua disposição no ano antecedente, podendo os contribuintes inscritos como utilizadores da “Conta única de acesso comum aos serviços públicos da RAEM” declará-los através da página electrónica da DSF.

2. Ficam dispensados da apresentação da referida declaração os contribuintes do 1.º Grupo cujas remunerações provenham de uma única entidade pagadora.

3. Os contribuintes do 2.º Grupo (profissões liberais e técnicas) – com contabilidade devidamente organizada conforme n.º 1 do artigo 11.º do mesmo Regulamento – deverão entregar, a partir de 1 de Janeiro até 15 de Abril de 2026, na Repartição de Finanças de Macau, uma declaração de rendimentos, conforme o modelo M/5 e o Anexo A, em duplicado, juntamente com os seguintes documentos:

1) Balanços de verificação ou balancetes progressivos do razão geral, antes e depois dos lançamentos de rectificação ou regularização e de apuramento dos resultados do exercício;

2) Mapa modelo M/3 de depreciações e amortizações dos activos fixos tangíveis e intangíveis e mapa modelo M/3A da discriminação dos elementos alienados a título oneroso e dos abatidos a que se refere a alínea d) do n.º 1 do artigo 13.º do Regulamento do Imposto Complementar de Rendimentos;

3) Mapa modelo M/4 do movimento das provisões a que se refere a alínea e) do n.º 1 do artigo 13.º do Regulamento do Imposto Complementar de Rendimentos.

4. Todas as entidades patronais deverão entregar nos meses de Janeiro e Fevereiro de 2026, na Repartição de Finanças de Macau, uma relação nominal, em duplicado, conforme o modelo M3/M4, dos assalariados ou empregados a quem, no ano anterior, hajam pago ou atribuído qualquer remuneração ou rendimento, mesmo que não hajam rendimentos pagos aos trabalhadores ou não tenham sido recrutados trabalhadores, é exigida, ainda assim, a apresentação da declaração.

5. Conforme o Regulamento do Imposto Profissional, a falta da entrega da declaração de rendimentos e das relações nominais dos empregados ou assalariados, ou a inexactidão dos seus elementos, será punida com a multa de 500,00 a 5.000,00 patacas.

六. 有關人士可以到南灣財政局大樓稅務接待中心、慕拉士政府綜合服務中心及離島政府綜合服務中心索取上述表格。

二零二五年十二月十日於財政局

代局長 何燕梅

6. Os impressos da declaração e das relações nominais são disponíveis no Centro de Atendimento Fiscal do Edifício “Finanças” na Praia Grande, no Centro de Serviços da RAEM na Avenida de Venceslau de Moraes e no Centro de Serviços da RAEM das Ilhas.

Direcção dos Serviços de Finanças, aos 10 de Dezembro de 2025.

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

消費者委員會 通告

第CC/2025/0216號批示

根據第15/2009號法律《領導及主管人員通則的基本規定》第十條、第26/2009號行政法規《領導及主管人員通則的補充規定》第二十二條第一款及第二十三條，以及第37/2023號行政法規《消費者委員會的組織及運作》第五條第二款的規定，本人決定：

一、授予消費者委員會代副主席余琴作出下列行為的權限：

(一) 領導及協調消費權益保護廳；

(二) 對上項所指的附屬單位，行使下列權限：

(1) 批准年假的享受，對更改及提前享受年假的申請作出決定，但主管人員除外；

(2) 批准特別假期，以及就因個人理由或工作需要而提交的累積年假申請作出決定，但主管人員除外；

(3) 決定合理缺勤或不合理缺勤；

(4) 批准不超越法定上限的超時工作；

(5) 批准消費者委員會工作人員及其家屬前往衛生局範圍內運作的健康檢查委員會作檢查；

(6) 在消費者委員會的職權範疇內，簽署發給澳門特別行政區及以外地方的實體的函件和文書，但不包括發往行政長官辦公室、各司長辦公室、立法會、終審法院院長辦公室、檢察

CONSELHO DE CONSUMIDORES

Avisos

Despacho n.º CC/2025/0216

Nos termos do artigo 10.º da Lei n.º 15/2009 (Disposições Fundamentais do Estatuto do Pessoal de Direcção e Chefia), do n.º 1 do artigo 22.º e do artigo 23.º do Regulamento Administrativo n.º 26/2009 (Disposições complementares do estatuto do pessoal de direcção e chefia), e do n.º 2 do artigo 5.º do Regulamento Administrativo n.º 37/2023 (Organização e funcionamento do Conselho de Consumidores), determino:

1. São delegadas na vice-presidente substituta do Conselho de Consumidores, U Kam, as competências para a prática dos seguintes actos:

1) Dirigir e coordenar o Departamento de Protecção dos Direitos e Interesses de Consumo;

2) Exercer, no âmbito da subunidade mencionada na alínea anterior, os seguintes poderes:

(1) Autorizar o gozo de férias, decidir sobre os pedidos de alteração e gozo antecipado de férias, com excepção do pessoal de chefia;

(2) Conceder licença especial e decidir sobre pedidos de acumulação de férias, por motivos pessoais ou por conveniência de serviço, com excepção do pessoal de chefia;

(3) Justificar ou injustificar faltas;

(4) Autorizar a prestação de serviço em regime de horas extraordinárias até ao limite legalmente previsto;

(5) Autorizar a apresentação dos trabalhadores do Conselho de Consumidores e dos seus familiares às Juntas Médicas, que funcionam no âmbito dos Serviços de Saúde;

(6) Assinar, no âmbito das competências do Conselho de Consumidores, os ofícios e o expediente dirigidos a entidades da Região Administrativa Especial de Macau e do exterior, com excepção do dirigido aos Gabinetes do Chefe do Executivo e dos Secretários, à Assembleia Legislativa, aos Gabinetes do Presidente do Tribunal de Última Instância e do Procurador, ao Comissariado

長辦公室、廉政公署、審計署及澳門特別行政區以外官方機構的文書；

(7) 批准工作人員參加在澳門特別行政區舉行的會議、研討會、座談會、講座及其他同類活動。

(三) 根據第9/2021號法律《消費者權益保護法》第七十二條第三款的規定科處罰款，以及根據同一法律第七十一條及第七十三條的規定，科處附加處罰和作出勸誡。

二、本授權不妨礙行使收回權及監管權。

三、對於因行使本批示所列的授權而作出的行為，得提起必要訴願。

四、追認獲授權人自二零二五年十二月三日起在本授權範圍內所作出的行為。

五、在不妨礙上款規定的情況下，本批示自公佈日起產生效力。

二零二五年十二月十五日於消費者委員會

主席 梁碧珊

第CC/2025/0217號批示

根據第15/2009號法律《領導及主管人員通則的基本規定》第十條、第26/2009號行政法規《領導及主管人員通則的補充規定》第二十二條第一款及第二十三條，以及第37/2023號行政法規《消費者委員會的組織及運作》第五條第二款的規定，本人決定：

一、授予消費權益保護廳代廳長黃枝昌，在相應附屬單位職權範圍內作出下列行為的權限：

(一) 批准提供存檔文件資訊、查閱該等文件或發出該等文件的證明，但法律另有規定者除外；

contra a Corrupção, ao Commissariado da Auditoria e aos organismos públicos exteriores à Região Administrativa Especial de Macau;

(7) Autorizar a participação de trabalhadores em congressos, seminários, colóquios, jornadas e outras actividades semelhantes, quando realizados na Região Administrativa Especial de Macau.

3) Aplicar multa ao infractor nos termos do n.º 3 do artigo 72.º da Lei n.º 9/2021 (Lei de Protecção dos Direitos e Interesses do Consumidor), bem como exercer a competência de aplicar sanções acessórias e advertência referidas nos artigos 71.º e 73.º do mesmo diploma.

2. A presente delegação de competências é feita sem prejuízo dos poderes de avocação e superintendência.

3. Dos actos praticados no uso das competências ora delegadas cabe recurso hierárquico necessário.

4. São ratificados os actos praticados pela delegada, no âmbito da presente delegação de competências, desde 3 de Dezembro de 2025.

5. O presente despacho produz efeitos a partir da data da sua publicação, sem prejuízo do número anterior.

Conselho de Consumidores, aos 15 de Dezembro de 2025.

A Presidente, *Leong Pek San*.

Despacho n.º CC/2025/0217

Nos termos do artigo 10.º da Lei n.º 15/2009 (Disposições Fundamentais do Estatuto do Pessoal de Direcção e Chefia), do n.º 1 do artigo 22.º e do artigo 23.º do Regulamento Administrativo n.º 26/2009 (Disposições complementares do estatuto do pessoal de direcção e chefia), e do n.º 2 do artigo 5.º do Regulamento Administrativo n.º 37/2023 (Organização e funcionamento do Conselho de Consumidores), determino:

1. São delegadas no chefe substituto do Departamento de Protecção dos Direitos e Interesses de Consumo, Wong Chi Cheong, as competências para a prática dos seguintes actos, no âmbito das competências das respectivas subunidades:

1) Autorizar a informação, consulta ou passagem de certidões de documentos arquivados, com exclusão dos excepcionados por lei;

(二) 簽署上級批示的通知公函，以及由該組織附屬單位負責的案卷進程序及執行有關決定所需的文書，但不包括發往澳門特別行政區內外之所有公共實體的公函或文書。

二、本授權不妨礙行使收回權及監管權。

三、對於因行使本批示所列的授權而作出的行為，得提起必要訴願。

四、追認獲授權人自二零二五年十二月三日起在本授權範圍內所作出的行為。

五、在不妨礙上款規定的情況下，本批示自公佈日起產生效力。

二零二五年十二月十五日於消費者委員會

主席 梁碧珊

2) Assinar os officios que comunicam despachos superiores, bem como o expediente necessário à mera instrução dos procedimentos cuja tramitação decorra na subunidade orgânica e à execução das respectivas decisões, com excepção dos officios ou do expediente que deva ser endereçado a todas as entidades públicas da Região Administrativa Especial de Macau e do exterior.

2. A presente delegação de competências é feita sem prejuízo dos poderes de avocação e superintendência.

3. Dos actos praticados no uso das competências ora delegadas cabe recurso hierárquico necessário.

4. São ratificados os actos praticados pelo delegado, no âmbito da presente delegação de competências, desde 3 de Dezembro de 2025.

5. O presente despacho produz efeitos a partir da data da sua publicação, sem prejuízo do número anterior.

Conselho de Consumidores, aos 15 de Dezembro de 2025.

A Presidente, *Leong Pek San*.

澳門保安部隊事務局

公告

按照現行第13/2002號行政法規《規範澳門保安部隊保安學員培訓課程的錄取及修讀制度》第十四條第四款之規定，有關更正第三十四屆澳門保安部隊保安學員培訓課程體格檢驗總結結果將於二零二五年十二月二十六日張貼在澳門何賢紳士大馬路政府（青茂）辦公大樓八樓之澳門保安部隊事務局通告欄及上載於澳門保安部隊網頁(www.fsm.gov.mo/cfi)內。

二零二五年十二月十五日於澳門保安部隊事務局

局長 劉運嫦警務總監

DIRECÇÃO DOS SERVIÇOS DAS FORÇAS DE SEGURANÇA DE MACAU

Anúncio

Nos termos do n.º 4 do artigo 14.º do Regulamento Administrativo n.º 13/2002, vigente, que regulamenta o regime de admissão e frequência do Curso de Formação de Instruendos das Forças de Segurança de Macau, o resultado final, após rectificado, da inspecção sanitária dos candidatos ao 34.º Curso de Formação de Instruendos das Forças de Segurança de Macau será afixado, no dia 26 de Dezembro de 2025, no expositor da Direcção dos Serviços das Forças de Segurança de Macau, sita na Avenida do Comendador Ho Yin, Edifício de Escritórios do Governo (Qingmao), 8.º andar, Macau, e disponibilizado na página electrónica das Forças de Segurança de Macau (www.fsm.gov.mo/cfi/pdefault.aspx).

Direcção dos Serviços das Forças de Segurança de Macau, aos 15 de Dezembro de 2025.

A Directora dos Serviços, *Lao Wan Seong*, superintendente-geral.

澳門保安部隊高等學校

通告

第 21/ESFSM/2025 號批示

澳門保安部隊高等學校校長行使公佈於二零二五年十月二十二日第四十三期《澳門特別行政區公報》第二組內的第 137/2025 號保安司司長批示中第三款所賦予之權限，並根據經第 9/2025 號法律修改的第 15/2009 號法律《領導及主管人員通則的基本規定》第十條、經第 10/2025 號行政法規修改的第 26/2009 號行政法規《領導及主管人員通則的補充規定》第二十二條和第二十三條，以及經第 3/2018 號行政法規、第 26/2019 號行政法規及第 24/2024 號行政法規修改的一月三十日第 5/95/M 號法令核准的《澳門保安部隊高等學校通則》第五條第二款的規定，作出本批示。

一、授予及轉授予澳門保安部隊高等學校副校長林曉帆消防局副消防總監作出下列行為的權限：

（一）關於在澳門保安部隊高等學校提供服務的所有工作人員：

（1）批准工作人員及其家屬前往衛生局範圍內運作的健康檢查委員會作檢查；

（2）批准參加在澳門特別行政區舉行之會議、研討會、座談會、講座及其他同類活動；

（3）批准工作人員享受年假、提前或更改享受年假的申請；

（4）依法決定工作人員的缺勤為合理或不合理；

（5）批准不超越法定上限的超時或輪值工作；

（6）主持評核人會議。

（二）在澳門保安部隊高等學校範疇內：

（1）批准返還不涉及擔保承諾或執行與澳門保安部隊高等學校或澳門特別行政區所簽訂合同的文件；

ESCOLA SUPERIOR DAS FORÇAS DE SEGURANÇA
DE MACAU

Aviso

Despacho n.º 21/ESFSM/2025

Usando da faculdade conferida pelo n.º 3 do Despacho do Secretário para a Segurança n.º 137/2025, publicado no Boletim Oficial da RAEM n.º 43, II Série, de 22 de Outubro de 2025, e de harmonia com o disposto no artigo 10.º da Lei n.º 15/2009 (Disposições Fundamentais do Estatuto do Pessoal de Direcção e Chefia), alterado pela Lei n.º 9/2025, nos artigos 22.º e 23.º do Regulamento Administrativo n.º 26/2009 (Disposições complementares do estatuto do pessoal de direcção e chefia), alterado pelo Regulamento Administrativo n.º 10/2025, e no n.º 2 do artigo 5.º do Estatuto da Escola Superior das Forças de Segurança de Macau, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 5/95/M, de 30 de Janeiro, alterado pelos Regulamentos Administrativos n.ºs 3/2018, 26/2019 e 24/2024, o director da Escola Superior das Forças de Segurança de Macau (ESFSM) manda:

1. São delegadas e subdelegadas no subdirector da ESFSM, chefe-mor adjunto do Corpo de Bombeiros, Lam Io Fan, as competências para praticar os seguintes actos:

1) Relativamente a todos os trabalhadores que prestam serviço na ESFSM:

(1) Autorizar a apresentação dos trabalhadores e dos seus familiares às Juntas Médicas, que funcionam no âmbito dos Serviços de Saúde;

(2) Autorizar a participação em congressos, seminários, colóquios, jornadas e outras actividades semelhantes, quando realizados na Região Administrativa Especial de Macau;

(3) Autorizar o gozo de férias, a respectiva antecipação ou sua alteração a pedido do trabalhador;

(4) Justificar e injustificar as faltas dos trabalhadores, nos termos da lei;

(5) Autorizar a prestação de serviço em regime de horas extraordinárias ou por turnos, até ao limite legalmente previsto;

(6) Presidir às reuniões de notadores.

2) No âmbito da ESFSM:

(1) Autorizar a restituição de documentos que não sejam pertinentes à garantia de compromissos ou à execução de contratos com a ESFSM ou com a Região Administrativa Especial de Macau;

(2) 批准提供與澳門保安部隊高等學校存檔文件有關的資訊、查閱該等文件或發出該等文件的證明，但法律另有規定者除外；

(3) 按照內部運作資金限制，批准取得資產及勞務；

(4) 簽署送交澳門特別行政區公共及私營機構之文書；

(5) 批閱所有由本校值勤人員每日(日常)所編寫之報告書，當有需要時，採取適當的程序，並向上級報告；

(6) 領導設施、設備和物品之保養維修，以及膳食供應之工作。

二、由二零二五年十月十六日起至本批示生效期間，澳門保安部隊高等學校副校長在本授權及轉授權範圍內作出的行為均獲追認。

三、在不妨礙上款規定的情況下，本批示自公佈日起產生效力。

二零二五年十一月二十七日於澳門保安部隊高等學校

校長 黃子暉警務總監

(2) Autorizar a informação, consulta ou passagem de certidões de documentos arquivados na ESFSM, com exclusão dos excepcionados por lei;

(3) Autorizar a aquisição de bens e serviços de acordo com os limites do fundo de maneo interno;

(4) Assinar o expediente dirigido às entidades públicas e privadas da Região Administrativa Especial de Macau;

(5) Visar todos os relatórios diariamente elaborados pelo pessoal de serviço na ESFSM, adoptando os procedimentos adequados, quando necessário, e informando superiormente;

(6) Dirigir a manutenção e reparação das instalações, equipamentos e bens, bem como os trabalhos de fornecimento de refeições.

2. São ratificados todos os actos praticados pelo subdirector da ESFSM, no âmbito da presente delegação e subdelegação de competências, entre 16 de Outubro de 2025 e a data da entrada em vigor do presente despacho.

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

Escola Superior das Forças de Segurança de Macau, aos 27 de Novembro de 2025.

O Director, *Wong Chi Fai*, Superintendente-Geral.

藥物監督管理局

通告

第05/ISAF/2025號批示

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

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

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

INSTITUTO PARA A SUPERVISÃO E ADMINISTRAÇÃO FARMACÊUTICA

Aviso

Despacho n.º 05/ISAF/2025

Nos termos 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) e da alínea 8) do artigo 3.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. É aprovado o Apêndice III — «Boas práticas de fabrico de produtos biológicos», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.

2. É aditado o número 19.4 ao Anexo às «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 9/ISAF/2022, com a seguinte redacção:

“19.4. 對生物製品的生產質量管理的特殊要求，載於作為本規範組成部分的附錄III。”

三、因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。

四、本批示自二零二六年三月三十一日起生效。

二零二五年十二月十二日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

«19.4. Devido aos requisitos específicos dos produtos biológicos, constituem a parte integrante do Apêndice III destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos».

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

4. O presente despacho entra em vigor a partir do dia 31 de Março de 2026.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica, aos 12 de Dezembro de 2025.

O Presidente do Instituto, *Choi Peng Cheong*.

附錄III

《生物製品生產質量管理規範》

1. 範圍

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

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

抗生素不被界定為生物製品，但在進行生物製造階段，可以使用本附錄中的指引。

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

Apêndice III

Boas práticas de fabrico de produtos biológicos

1. Âmbito

O método de fabrico de substâncias e produtos bioactivos e destinados ao uso humano (doravante designados por substâncias e produtos bioactivos) constitui um factor crucial para se proceder a definição da supervisão e do controlo adequados, razão pela qual estes se caracterizam pelos seus métodos de fabrico. O presente apêndice visa fornecer orientações sobre o fabrico de substâncias e produtos bioactivos, não abrangendo, no entanto, os produtos de terapia avançada (*Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs*). A tabela em anexo apresenta o âmbito de aplicação deste apêndice, de natureza meramente descritiva.

Este apêndice divide-se em duas partes principais, a primeira apresenta orientações complementares para o fabrico de substâncias e produtos bioactivos, abrangendo lotes de sementes e bancos de células, até ao controlo e a fiscalização da operação final; a segunda parte fornece orientações adicionais para categorias específicas de substâncias e produtos bioactivos. O apêndice deve ser aplicado com as Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (GMP) e os demais apêndices relacionados.

Os antibióticos não são classificados como produtos biológicos, contudo, quando ocorrem fases biológicas de produção, podem ser aplicados as orientações contidas neste apêndice.

Em determinadas circunstâncias, outros regulamentos podem aplicar-se aos materiais de partida para produtos biológicos, nomeadamente, quando se tratam de tecidos e células de origem humana utilizados como materiais de partida para medicamentos, podendo a doação, aquisição, teste, tratamento, conservação, armazenamento e distribuição estar sujeitos à supervisão legal dos respectivos países e/ou regiões envolvidos. Quando estes tecidos e células são utilizados como substâncias activas de alguns produtos biológicos referidos neste apêndice, aplicam-se as normas das GMP e outras regulamentações farmacêuticas; no caso da utilização de sangue ou seus componentes como material de partida para medicamentos, a legislação dos respectivos países e/ou regiões pode

對捐血者的篩選與血液和成分血的採集、檢測、處理、儲存和配送予以技術要求。

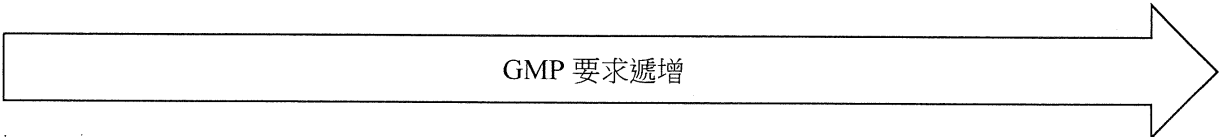
轉基因生物的製造和控制需要遵守相關國家及/或地區的要求。應在處理任何轉基因微生物的設施中建立和維護適當的圍堵措施。此外，應根據相關國家及/或地區的法規規定，建立和維持適當的生物安全等級，且不應與GMP的要求存在抵觸。

determinar a selecção de doadores, bem como a exigências técnicas relativas à recolha, teste, tratamento, armazenamento e distribuição do sangue e dos seus componentes.

O fabrico e o controlo dos organismos geneticamente modificados devem observar os requisitos dos respectivos países e/ou regiões, devendo ser estabelecidas e mantidas medidas adequadas de contenção nas instalações onde de quaisquer microrganismos geneticamente modificados são tratados. Devem igualmente ser estabelecidos e mantidos níveis de biossegurança adequados em conformidade com as normas legais e regulamentares dos respectivos países e/ou regiões e não devem ser incompatíveis com os requisitos das GMP.

附表：本附錄範圍內的製造活動的說明

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



¹ 請參閱“動物來源的產品”有關GMP原則的適用範圍；

² 請參閱“種子批和細胞庫系統”有關GMP原則的適用範圍；

³ 可參閱相關國家及/或地區的適用技術文件內的原則；

⁴ 對GMP的適用原則，請參閱“範圍”的說明。

Anexo: Descrição das actividades de fabrico no âmbito deste apêndice

Tipo e origem do material	Exemplos de produtos	A área sombreada a cinzento indica os procedimentos de fabrico aplicáveis no âmbito deste apêndice			
1. Origem animal ou vegetal (não transgénico)	Heparinas, insulinas, enzimas, proteínas, extractos alergénicos, imunossoros	Recolha de plantas, órgãos, materiais de origem animal ou fluidos corporais ¹	Corte, mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
2. Fermentação/cultura celular de vírus ou bactéria	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas, proteínas	Criação e manutenção do banco principal de células (MCB) ² , banco de células de trabalho (WCB), semente principal de vírus (MVS), semente de vírus de trabalho (WVS).	Cultura celular e/ou fermentação	Inactivação (se aplicável), isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
3. Fermentação/cultura celular de biotecnologia	Produtos recombinantes, anticorpos monoclonais (mAb), alergénios, vacinas	Criação e manutenção do banco principal de células (MCB) ² e banco de células de trabalho (WCB), lote principal de sementes (MSL), lote de sementes de trabalho	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
4. Origem animal (transgénica)	Proteínas recombinantes	Banco transgénico principal e banco transgénico de trabalho	Recolha, corte, mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
5. Origem vegetal (transgénica)	Proteínas recombinantes, vacinas, alergénios	Banco transgénico principal e banco transgénico de trabalho	Plantação, colheita ³	Extracção inicial, isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
6. Origem humana	Enzimas derivadas de urina, hormonas	Recolha de fluido corporal ⁴	Mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
7. Origem humana (células e tecidos)	Produtos provenientes de células e tecidos (não classificados como medicamentos de terapia avançada ATMPs)	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais	Tratamento inicial, isolamento e purificação	Isolamento de células, cultura, purificação, combinação com componentes não celulares	Manipulação, combinação, enchimento



Aumento dos requisitos das GMP (Boas Práticas de Fabrico)

¹ Consulte o âmbito de aplicação dos princípios das GMP relativo aos “produtos de origem animal”;

² Consulte o âmbito de aplicação dos princípios das GMP relativo aos “sistemas de lotes de sementes e de bancos de células”;

³ Pode consultar os princípios contidos nos documentos técnicos aplicáveis dos países e/ou regiões relevantes;

⁴ Para os princípios de aplicação das GMP, consulte a secção “Âmbito”.

2. 原則

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

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

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

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

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

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

含有人體組織或細胞的生物製品必須符合國家及/或地區對人體組織和細胞編碼、處理、保存、儲存和配送的要求。這些

2. Princípios

O fabrico de substâncias e produtos bioativos envolve considerações decorrentes da natureza das características dos seus produtos e processos de fabrico. Devem adoptar-se medidas preventivas específicas durante o fabrico, o controlo e a gestão dos produtos biológicos.

Ao contrário dos medicamentos convencionais, produzidos por técnicas químicas e físicas com elevada consistência, o fabrico de substâncias e produtos bioativos envolve processos e materiais biológicos, como a cultura de células ou a extracção de organismos vivos. Estes processos de fabrico biológico apresentam variabilidade inerente, pelo que a abrangência e as características dos subprodutos também podem variar. Pelo exposto, os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) revelam-se fundamental para esta categoria de material e devem ser aplicados na elaboração de estratégias de controlo em todas as fases do fabrico, a fim de minimizar a variabilidade, reduzindo as oportunidades de contaminação e contaminação cruzada.

Como os materiais utilizados no processo de cultura e as condições de fabrico visam criar condições para o crescimento de células e microrganismos específicos, acabam por favorecer o crescimento de contaminantes microbianos exógenos. Adicionalmente, a capacidade de determinados produtos para resistir as várias técnicas de purificação pode ser limitada, nomeadamente as técnicas destinadas a inactivar ou eliminar contaminantes virais exógenos. Consequentemente, a concepção de processos de fabrico, equipamentos, instalações e utilidades públicas, as condições de preparação e adição de soluções tampão e reagentes, a amostragem, bem como a formação dos operadores são considerados factores essenciais de consideração para minimizar tais incidentes de contaminação.

As especificações relativas aos produtos (por exemplo, as especificações constam das monografias das farmacopeias, na autorização de ensaios clínicos e na autorização de comercialização) determinam-se e em que fase as substâncias e materiais devem ter um nível definido de carga biológica ou precisam de ser estéreis. Da mesma forma, o fabrico deve cumprir outras especificações previstas na autorização de ensaios clínicos ou na autorização de comercialização (por exemplo, número de gerações (duplicações e passagens) entre lotes de sementes e bancos de células).

Para os materiais biológicos que são impossíveis de ser esterilizados (por exemplo, por filtração), a operação asséptica é obrigatória e, destina-se a minimizar a introdução de contaminantes. Se houver outros documentos de orientação, estes devem ser consultados para verificar os métodos específicos de fabrico, tal como remoção ou inactivação de vírus. Devem ter um controlo e monitorização adequado de ambiente, e, sempre que possível, utilizar sistemas fechados, acompanhados por sistemas de limpeza *in situ* e de esterilização *in situ*, de modo a reduzir significativamente os riscos de contaminação acidental e de contaminação cruzada.

O controlo envolve geralmente técnicas analíticas biológicas que apresentam maior variabilidade do que as determinações físico-químicas. Por esse motivo, um processo de fabrico robusto é crucial, e o controlo do processo assume uma importância particular no fabrico de substâncias e produtos bioativos.

Os produtos biológicos que contenham tecidos ou células humanas devem cumprir os requisitos nacionais e/ou regionais para a codificação, tratamento, conservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células humanas. A recolha e o teste destes materi-

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

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

第一部分：一般指引

人員

1. 在生物活性物質和製品的生產和檢驗區域工作的人員（包括涉及清潔、維護或質量控制的人員），應接受針對所生產的產品及其工作相關的培訓及定期再培訓，包括保護產品、人員和環境的特定安全措施。

2. 應考慮人員的健康狀況以保障產品的安全性。必要時，從事生產、維護、檢驗、動物照護（和檢查）的人員應接種適當的特定疫苗，並定期進行健康檢查。

3. 人員健康狀況發生的任何變化若可對產品的質量產生不良影響時，應禁止其在生產區工作，並保存適當的紀錄。卡介苗和結核菌素產品的生產應僅限於有定期接受免疫狀態或胸部X光檢查監測的員工進行。人員健康監測應與風險相適應，接觸有害生物的人員應尋求醫療建議。

4. 若需最大限度地減少交叉污染的風險，應根據質量風險管理（QRM）原則對所有人員（包括質量控制、維護和清潔人員）的流動進行限制。原則上，人員不應從暴露活微生物、轉基因有機體、毒素或動物的區域，穿越到其他產品、滅活製品或不同生物的處理區域。若無法避免此類跨區穿越，應根據質量風險管理（QRM）原則採取相應的污染控制措施。

廠房設施與設備

5. 作為控制策略的一部分，生產設施的顆粒物和微生物污染的環境控制程度應與活性物質、中間產品或製成品及其生產步驟相適應，同時應考慮起始物料的潛在污染水平及對產品的風險。環境監測計劃應根據質量風險管理（QRM）原則的評估

ais devem ser efectuados de acordo com um sistema adequado de qualidade e em conformidade com os requisitos dos países e/ou regiões aplicáveis. Além disso, os requisitos nacionais e/ou regionais de rastreabilidade aplicam-se a todas as fases, desde os doadores (com manutenção da confidencialidade) aos estabelecimentos de fabrico e preparação de tecidos, estendendo-se às instituições que utilizam os produtos de acordo com a legislação farmacêutica.

As substâncias e produtos bioactivos devem observar as orientações nacionais e/ou regionais aplicáveis, a fim de minimizar o risco de transmissão de agentes patogénicos responsáveis pela encefalopatia espongiforme transmissível (TSE) animal através de medicamentos para uso humano e veterinário.

Parte I: Orientações gerais

Pessoal

1. O pessoal que trabalha nas áreas de produção e teste de substâncias e produtos bioactivos — incluindo o pessoal envolvido na limpeza, manutenção ou controlo de qualidade — deve receber formação e reciclagem periódica específica para os produtos fabricados e para o seu trabalho, incluindo medidas específicas de segurança para proteger não só os produtos, como também o pessoal e o meio ambiente.

2. Deve ter-se em consideração o estado de saúde do pessoal de modo a garantir a segurança do produto. Sempre que necessário, o pessoal responsável pela produção, manutenção, teste e cuidados (e inspecções) dos animais deve ser vacinado com vacinas específicas adequadas e submeter-se periodicamente a exames médicos.

3. Sempre que ocorrer qualquer alteração no estado de saúde que possa afectar adversamente a qualidade do produto, o pessoal deve ser impedido de trabalhar nas áreas de produção, devendo manter-se registos adequados. A produção de vacinas antituberculose (BCG) e de produtos de tuberculina deve ser limitada a trabalhadores que sejam monitorizados através de verificações regulares do estado imunológico ou radiografias torácicas. A monitorização da saúde do pessoal deve ser proporcional aos riscos, o pessoal em contacto com organismos perigosos devem procurar aconselhamento médico.

4. Quando necessário para minimizar o risco de contaminação cruzada, deve limitar-se a circulação de todo o pessoal, incluindo o de controlo de qualidade, manutenção e limpeza, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Em regra, o pessoal não deve atravessar áreas de exposição a microrganismos vivos, organismos geneticamente modificados, toxinas ou animais para áreas de manipulação de outros produtos, produtos inactivados ou organismos diferentes. Sempre que a travessia inter-área não possa ser evitada, devem ser implementadas medidas de controlo de contaminação adequadas, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM).

Instalações e equipamentos da fábrica

5. Como parte da estratégia de controlo, o nível de controlo ambiental da contaminação por partículas e microrganismos nas instalações de produção deve ser adequado às substâncias activas, aos produtos intermédios ou acabados e aos respectivos procedimentos de fabrico, tendo em conta o nível potencial de contaminação dos materiais de partida e os riscos para os produtos. O programa de monitorização ambiental deve complementar os métodos de

結果，補充對特定微生物（如宿主有機體、酵母菌、黴菌和厭氧菌等）的檢測方法。

6. 生產與儲存設施、工藝及環境級別應經設計以防止產品受到外來污染。儘管污染可能在發酵和細胞培養等過程中變得顯著，但預防污染比檢測和去除更適當。對於非密閉工藝導致產品暴露於操作環境的情況（例如在添加補充劑、培養基、緩衝液和氣體期間），應根據質量風險管理（QRM）原則採取控制措施，包括工程和環境控制。在選擇環境級別梯度及相關控制措施時，質量風險管理（QRM）原則應參考《無菌藥物生產質量管理規範》相應部分的原則和指引。

7. 應使用專用生產區來處理活細胞。病原性有機體的生產應使用專用生產區（即生物安全3級或4級或其等同標準）。

8. 若具有以下或等同的考慮因素和措施（根據所涉及的產品類型而定），作為防止交叉污染的有效控制策略的一部分，則在多產品共線生產設施中進行生產是可以接受的：

(a) 掌握同一設施內所有細胞、有機體及任何外源因子（例如致病性、可檢出性、持久性和滅活敏感性等）的關鍵特性；

(b) 當涉及使用不同起始物料進行多個小批量生產時，在制定控制策略過程中評估同時操作的可行性時，應將捐贈者的健康狀況及產品完全損失等風險因素納入考慮；

(c) 通過阻斷所有潛在交叉污染路徑，並採用一次性組件和密閉系統等工程措施，防止活有機體和其孢子進入非關聯區域或設備；

(d) 在後續生產其他產品前，去除有機體及孢子的控制措施應同時將空調系統納入考慮，並應驗證有機體和孢子的清潔和去污染；

(e) 當生產的微生物能持久存在於生產環境且具備檢測方法時，在生產期間以及清潔和去污染完成後，應對鄰近區域進行針對該微生物的環境監測。在處理活有機體及/或孢子形成有機體的區域，還應注意使用某些監測設備（如懸浮粒子監測儀）所產生的風險；

detecção de microrganismos específicos – como organismos hospedeiros, leveduras, bolores e anaeróbios, etc. – de acordo com os resultados da avaliação dos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM).

6. As instalações de produção e armazenamento, os processos e as classificações ambientais devem ser concebidos de modo a prevenir a contaminação externa dos produtos. Embora a contaminação possa tornar-se evidente durante processos como a fermentação e cultura de células, a prevenção de contaminação é mais adequada do que a detecção e remoção. Nas situações em que o produto esteja exposto ao ambiente operacional devido a processos não fechados – por exemplo, durante a adição de suplementos, meios de cultura, soluções tampão ou gases – devem ser implementadas medidas de controlo em conformidade com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM), incluindo controlo de engenharia e ambiental. Ao seleccionar o gradiente de classificação ambiental e as medidas de controlo associados, os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) devem ter como referência os princípios e orientações da secção correspondente das “Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Estéreis”.

7. Devem ser utilizadas áreas de produção exclusivas para a manipulação de células vivas. Devem ser utilizadas áreas de produção exclusivas para a produção de organismos patogénicos (ou seja, nível de biossegurança 3 ou 4, ou seus equivalentes).

8. A produção em instalações de produção conjunta de múltiplos produtos só é aceitável quando as seguintes factores de consideração e medidas, ou equivalentes, conforme os tipos de produtos envolvidos, fazem parte de uma estratégia de controlo eficaz para a prevenção da contaminação cruzada:

(a) Conhecimento das características essenciais de todas as células, organismos e quaisquer agentes adventícios (por exemplo, patogenicidade, detectabilidade, persistência e sensibilidade à inactivação) dentro da mesma instalação;

(b) Quando a produção é caracterizada por múltiplos lotes pequenos a partir de diferentes materiais de partida, os factores de risco tais como o estado de saúde dos doadores e o risco de perda total do produto devem ser levados em consideração ao avaliar a viabilidade de operações simultâneas durante o processo de elaboração da estratégia de controlo;

(c) Os organismos vivos e os seus esporos são impedidos de entrar em áreas ou equipamentos não relacionados, bloqueando todas as vias potenciais de contaminação cruzada, utilizando componentes descartáveis (*single-use*) e adoptando medidas de engenharia, tais como sistemas fechados;

(d) Medidas de controlo para remover organismos e esporos antes do fabrico subsequente de outros produtos, estas medidas de controlo devem também ter em conta o sistema de climatização. A limpeza e descontaminação de organismos e esporos devem ser validadas;

(e) Quando os microrganismos produzidos são capazes de persistir no ambiente de produção e existirem métodos de detecção apropriados, efectua-se a monitorização ambiental dos microrganismos alvo nas áreas adjacentes durante a produção e após a conclusão da limpeza e descontaminação. Nas áreas onde se tratam organismos vivos e/ou formadores de esporos, é necessário ter em atenção os riscos associados à utilização de certos equipamentos de monitorização — por exemplo, monitor de partículas em suspensão (aerossóis);

(f) 產品、設備、輔助設備（例如用於校準和驗證）和一次性物品只能以防止污染其他區域、其他產品和不同的產品階段的方式在該區域內移動和移除（例如防止未滅活產品污染經滅活或類毒素產品）；

(g) 階段性生產。

9. 對於配製、灌裝和包裝的操作，專用設施的需求將取決於上述及額外考慮因素，例如生物製品的特定需求，以及在同一設施中其他產品的特性，包括任何非生物製品。最終操作的其他控制措施可能包括需要特定的添加順序、混合速度、時間和溫度控制、光照限制，以及洩漏時的圍堵與清潔程序。

10. 圍堵（即對環境和操作人員的安全）所需的措施和程序不應與保障產品質量的措施和程序相衝突。

11. 空氣處理機組的設計、建造和維護應最大限度地減少不同製造區域之間交叉污染的風險，並且可能需要為某些區域設置專用的空氣處理機組。根據質量風險管理原則，應考慮採用單通道空調系統。

12. 應使用正壓區域來處理無菌產品，但出於圍堵原因，可以接受在病原體暴露的特定區域採用負壓。當負壓區域或安全櫃用於對具有特殊風險的物料（例如病原體）進行無菌處理時，其周圍應設置適當等級的正壓潔淨區。應明確界定相應的壓力梯度，並設置適當的警報參數持續監測。

13. 用於處理活有機體及細胞的設備（包括取樣設備），其設計應能防止在操作期間造成任何污染。

14. 一級圍堵應經設計及定期測試，以確保防止生物物質逃逸入直接的工作環境。

15. 應盡可能使用在線清潔和在線蒸氣（在線滅菌）系統。發酵容器的閥門應為可完全蒸氣滅菌的。

16. 空氣通風口濾器應為疏水性，並根據適當的質量風險管理（QRM）原則定期進行完整性測試，以驗證其預定的使用期限。

(f) Os produtos, equipamentos, equipamentos auxiliares (por exemplo, para calibração e verificação) e artigos descartáveis são movimentados dentro e removidos dessas áreas de modo a evitar a contaminação de outras áreas, outros produtos ou fases diferentes do processo (por exemplo, evitar a contaminação de produtos inativados ou toxoidizados com produtos não inativados);

(g) Produção faseada.

9. No que diz respeito às operações de manipulação, enchimento e embalagem, as necessidades de uma instalação exclusiva depender dos factores referidos acima e de considerações adicionais, tais como as exigências específicas dos produtos biológicos e as características dos outros produtos da mesma instalação, incluindo quaisquer produtos não biológicos. Outras medidas de controlo aplicáveis à operação final podem incluir ordem específica de adição, a velocidade de mistura, o controlo de tempo e de temperatura, restrições de iluminação, e procedimentos de contenção e de limpeza em caso de fugas.

10. As medidas e os procedimentos necessários para a contenção (ou seja, para a segurança do ambiente e do pessoal operacional) não devem entrar em conflito com as medidas e os procedimentos para garantir a qualidade dos produtos.

11. As unidades de tratamento de ar devem ser concebidas, construídas e mantidas de modo a minimizar o risco de contaminação cruzada entre as diferentes áreas de fabrico, podendo ser necessário instalar unidades de tratamento de ar específicas para determinadas áreas. De acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM), deve considerar-se a adopção do sistema de ar condicionado de passagem única.

12. As áreas de pressão positiva devem ser utilizadas para processar produtos estéreis, mas, por motivo de contenção, é aceitável a pressão negativa em determinadas áreas expostas a agentes patogénicos. Quando as áreas de pressão negativa ou as cabinas de segurança forem utilizadas para o tratamento asséptico de materiais com risco particular (por exemplo, agentes patogénicos), devem ser instaladas, em seu redor, áreas de limpeza com pressão positiva de nível adequado, definindo claramente o gradiente de pressão adequado e os parâmetros de alerta apropriados para monitorização contínua.

13. Os equipamentos destinados ao processamento de organismos vivos e de células (incluindo dispositivos de amostragem) devem ser concebidos de modo a evitar qualquer tipo de contaminação durante a operação.

14. O sistema de contenção de nível 1 (barreiras primárias) deve ser concebido e testado periodicamente para garantir a prevenção da fuga de substâncias biológicas para o ambiente de trabalho imediato.

15. Sempre que possível, devem ser utilizados sistemas de limpeza no local e de vaporização no local (esterilização no local). As válvulas nos recipientes de fermentação devem ser completamente esterilizáveis por vapor.

16. Os filtros das saídas de ventilação devem ser hidrofóbicos e ser sujeitos a testes de integridade em intervalos, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) adequados, de modo a verificar a sua vida útil prevista.

17. 排水系統的設計必須確保能有效將廢水中和或去污染，以最大限度地減少交叉污染的風險。必須遵守適用的法規，並根據廢棄物的生物危害特性相關的風險進行處理，最大限度地減少對外在環境污染的風險。

18. 由於生物製品或生產工藝的可變性，必須在生產過程中對相關/關鍵原料（例如培養基和緩衝液）進行測量或稱重。在此情況下，可以根據設定的標準（例如在該批次生產或階段性生產的期間），在特定時間段內將少量此類原料存放在生產區域內。

動物

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

(a) 活的動物群體、畜群、禽群：例子包括脊髓灰質炎疫苗（猴子）、抗蛇毒和破傷風免疫血清（馬、綿羊和山羊）、過敏原（貓）、狂犬病疫苗（兔子、小鼠和倉鼠）、轉基因產品（山羊、牛）；

(b) 來自屍體解剖和屠宰場等機構的動物源物料：例子包括屠宰場來源的酶、抗凝血劑和激素（綿羊和豬）。

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

20. 除了遵守傳染性海綿狀腦病（TSE）的相關規定外，其他值得關注的外來病原體（人畜共患疾病、動物源疾病）也應透過持續的健康計劃進行監測和記錄。在制定此類計劃時應徵求專家建議。應調查來源動物/捐贈體動物出現健康不佳的情況，以了解其及與其接觸的動物繼續使用的適用性（在生產方面作為起始物料與原料的來源、在質量控制和安全測試方面），並記錄有關決定。應建立回顧程序，為使用或融入動物來源起始物料與原料的生物活性物質或製品的持續適用性決策過程提供依據。該決策過程可包括複檢來自同一捐贈動物此前收集的留樣（倘適用），以確定最後一次捐贈動物的陰性結

17. O sistema de drenagem deve ser concebido no sentido de assegurar a neutralização ou descontaminação eficaz das águas residuais, minimizando o risco de contaminação cruzada. A legislação aplicável deve ser cumprida para minimizar o risco de contaminação do ambiente externo, de acordo com o risco associado à natureza biologicamente perigosa dos materiais residuais.

18. Devido à variabilidade inerente dos produtos biológicos ou dos processos de produção, as matérias-primas relevantes/críticas (por exemplo, meios de cultura e soluções tampão) devem ser medidas ou pesadas durante o processo de fabrico. Nestes casos, uma pequena quantidade destas matérias-primas pode permanecer armazenada na área de produção por um período específico, conforme critérios definidos (por exemplo, durante a produção do lote em curso ou produção faseada).

Animais

19. Muitas espécies animais são utilizadas na produção de diversos produtos biológicos. As origens destas espécies animais podem ser divididos em duas categorias:

(a) Grupos de animais, rebanhos, aves vivos: exemplos incluem vacinas contra a vacina poliomielite; equídeos, ovinos e caprinos para produção de soro antiveneno e antitetânico; felinos para obtenção de alérgenos; coelhos, roedores e hamsters na produção de vacinas contra a raiva; e animais geneticamente modificados como cabras ou bovinos para produção de proteínas vacina contra a poliomielite (macacos), imunossoros contra venenos de cobra e tétano (cavalos, ovelhas e cabras), alérgenos (gatos), vacina contra a raiva (coelhos, ratos e hámsteres), produtos transgénicos (cabras, gado);

(b) Materiais de origem animal derivados *post mortem* e procedentes de estabelecimentos como matadouros: exemplos incluem enzimas, anticoagulantes e hormonas obtidos de matadouros (ovinos ou suínos).

Além disso, os animais podem ser utilizados em ensaios coerentes de controlo de qualidade, por exemplo, pirogenicidade (coelhos), ou em ensaios de potência específicos, por exemplo, vacina contra a tosse convulsa (ratos), vacina antituberculose (BCG) (cobaias).

20. Para além do cumprimento das disposições relativas à encefalopatia espongiforme transmissível (TSE), outros agentes patogénicos exógenos (por exemplo, zoonoses e doenças de origem animal) devem ser objecto de monitorização e registo no âmbito de um programa contínuo de saúde. Ao elaborar tal programa, devem ser solicitadas recomendações de especialistas. Deve investigar-se o estado de saúde de animais de origem/doadores sempre que haja indícios de condição física precária, a fim de avaliar a adequabilidade de contínua utilização destes e de outros animais com os quais contactaram (na produção, como fonte de materiais de partida ou matéria-prima, no controlo de qualidade e no teste de segurança), e registar-se as decisões tomadas. Devem existir procedimentos de revisão que suportem o processo de tomada de decisão sobre a adequabilidade contínua de substâncias ou produtos bioactivos em que materiais de partida e primas-matérias de origem animal foram utilizados ou incorporados. Este processo de tomada de decisão poderá incluir a reanálise de amostras anteriormente recolhidas do mesmo doador animal, quando aplicável, para confirmar o último resultado negativo do doador animal. O período de suspensão de

果。治療來源動物/捐贈動物的藥物的停用期間必須予以記錄，並用以決定將這些動物在設定的期間從計劃中移除。

21. 應特別注意預防和監測來源動物/捐贈動物的感染，該等措施應包括來源、設施、飼養、生物安全程序、檢測制度、墊料和飼料的控制。這些措施對於必須符合藥典各論要求的無特定病原體動物尤其重要。應為其他類別的動物（例如健康的禽群或畜群）的飼養設施和健康監測作出明確規定。

22. 對於由轉基因動物生產的產品，應保持從來源動物產生該動物的過程的可追溯性。

23. 應注意相關國家及/或地區對用於科學目的之動物保護的要求。用於生產和控制生物活性物質和製品的動物飼養設施，應與生產和控制區域分開。

24. 應對不同的動物物種的關鍵標準作出界定、監測和記錄。這些標準可能包括動物的年齡、體重和健康狀況。

25. 應具備對動物、生物物質和所進行的檢測的識別系統，以防止任何混淆風險並控制所有已識別的危險。

文件

26. 起始物料與原料可能需要有關來源、種源、分銷鏈、製造方法和所採用的控制措施的額外文件，以確保適當的控制水平，包括其微生物質量。

27. 某些產品類型可能需要特別界定其組成批次所需的物料，尤其是細胞。

28. 當使用捐贈的人體細胞或組織時，必須要求對從起始物料與原料（包括與細胞或組織接觸的所有物質）到產品在使用點接收確認全過程的完整追溯，同時維護個人隱私和健康相關資訊的保密性。追溯紀錄必須在產品有效期屆滿後保留 30 年。應特別注意保持特殊用途產品的可追溯性，例如捐贈者匹配的細胞。若成分血在產品製造過程中用作起始物料與原料，其可追溯性要求以及嚴重不良反應和事件的通報應符合相關國家及/或地區的要求。

medicamentos administrados aos animais de origem/doadores deve ser documentado e utilizado para determinar a remoção desses animais do programa por período definido.

21. Deve prestar-se atenção à prevenção e monitorização de infeções em animais de origem/doadores. As medidas devem incluir a origem, as instalações, a criação, os procedimentos de biossegurança, os regimes de testes, o controlo de cama e alimentação. Tais medidas são particularmente importantes para animais livres de patógenos específicos, nos quais os requisitos das monografias das farmacopeias devem ser cumpridos. A monitorização das instalações de criação e da saúde deve ser definido para outras categorias de animais (por exemplo, aves ou rebanhos saudáveis).

22. Para produtos fabricados a partir de animais transgénicos, deve manter-se a rastreabilidade do processo da sua criação a partir dos animais de origem.

23. Deve observar-se as exigências nacionais e/ou regionais relevantes relativas à protecção dos animais utilizados para fins científicos. As instalações de criação destinadas aos animais utilizados na produção e controlo de substâncias e produtos de bioativos devem ser separadas das áreas de produção e de controlo.

24. Devem definir-se, monitorizar-se e registar-se critérios-chave específicos para diferentes espécies dos animais; tais critérios podem incluir idade, peso e estado de saúde dos animais.

25. Deve existir um sistema de identificação para os animais, as substâncias biológicas e os testes realizados, de modo a evitar qualquer risco de confusão e controlar todos os perigosos identificados.

Documentação

26. Os materiais de partida e as matérias-primas podem necessitar de documentação adicional relativa à fonte, origem, cadeia de distribuição, métodos de fabrico e medidas de controlo adoptadas, de modo a assegurar um nível adequado de controlo, incluindo a qualidade microbiológica.

27. Alguns tipos de produtos podem exigir uma definição específica dos materiais necessários à composição do lote, nomeadamente as células.

28. Na utilização de células ou tecidos humanos doados, deve ser assegurada a rastreabilidade completa de todo o processo, desde os materiais de partida e as matérias-primas — incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos — até à confirmação de recepção dos produtos no ponto de utilização, mantendo simultaneamente a privacidade pessoal e a confidencialidade das informações relacionadas com a saúde. Os registos de rastreabilidade devem ser mantidos por um período de 30 anos após a data de expiração do produto. Deve ser dada atenção especial à manutenção da rastreabilidade de produtos para casos de uso especial, como células correspondentes a doadores. Caso componentes sanguíneos sejam utilizados como materiais de partida ou matérias-primas no fabrico de produto, os requisitos de rastreabilidade e a notificação de reacções e eventos adversos graves devem cumprir a legislação dos países e/ou regiões em causa.

生產

29. 由於許多生物活性物質和製品的固有可變性，應在產品質量回顧期間，重新評估用於提高工藝穩固性的步驟，從而減少工藝可變性並提高產品生命周期不同階段的可重現性，例如工藝設計。

30. 由於培養條件、培養基和試劑是為了促進細胞或微生物的生長而設計，通常處於純培養物的狀態，因此在控制策略上應特別注意，以確保具有穩固的步驟來防止或最大限度地降低非預期的生物負載、相關代謝物及內毒素的產生。對於細胞和組織來源的產品，由於生產批次通常較小，應根據規定的程序和要求控制來自不同健康狀況的不同捐贈者的細胞製備之間的交叉污染風險。

起始物料與原料

31. 應明確界定起始物料與原料（例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子和生長因子）的來源、種源和適用性。若所需的檢測耗時較長，可以允許在獲得檢測結果前處理起始物料。應清楚了解使用潛在不合格的物料及該等物料對其他批次的潛在影響的風險，並根據質量風險管理的原則（QRM）進行評估。在這種情況下，製成品的放行取決於該等檢測的滿意結果。此外，所有起始物料的鑑別應符合適用其生產階段的要求。

32. 必須評估起始物料與原料在供應鏈傳遞過程的污染風險，尤其是動物海綿狀腦病（TSEs）病原體。此外，還必須考慮與製造設備或產品直接接觸的物料（例如用於培養基灌裝實驗的培養基及可能與產品接觸的潤滑劑）。

33. 由於污染引入的風險和其對製成品的影響在生產的各階段均相同，因此應基於《無菌藥物生產質量管理規範》內適當的原則與指導建立控制策略，以保護產品，以及溶液、緩衝液和其他添加物的配製。對於無法進行最終滅菌的產品，起始物料與原料的質量控制和無菌生產工藝的控制尤為重要。若臨床試驗許可或上市許可規定可允許的生物負載的類型和限值時（例如在活性物質階段），控制策略應明確指出維持生物負載在所規定限值的方法。

Produção

29. Dada a variabilidade inerente de muitas substâncias e produtos bioactivos, os passos utilizados para melhorar a robustez do processo de fabrico devem ser reavaliados durante a revisão da qualidade dos produtos, de modo a reduzir a variabilidade do processo de fabrico e aumentar a reprodutibilidade em diferentes fases do ciclo de vida do produto, como a concepção do processo de fabrico.

30. Uma vez que as condições de cultura, meios de cultura e os reagentes são concebidos para promover o crescimento de células ou microrganismos, geralmente em cultura pura, deve-se prestar especial atenção à estratégia de controlo, garantindo passos seguros que evitem ou minimizem a ocorrência de cargas biológicas imprevistas, metabólitos e endotoxinas. Para produtos de origem celular ou de tecidos, sendo os lotes produzidos geralmente pequenos, deve controlar-se o risco de contaminação cruzada entre preparações celulares de diferentes doadores com estados de saúde distintas, conforme os procedimentos e requisitos estabelecidos.

Materiais de partida e matérias-primas

31. Deve definir-se claramente a fonte, origem e adequabilidade dos materiais de partida e matérias-primas (por exemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, soluções tampão, soro, enzimas, citocinas e factores de crescimento). Quando forem necessárias análises demoradas, poderá permitir-se o processamento dos materiais de partida antes de obter os resultados dos testes. O uso de materiais potencialmente desconformes e os riscos do seu impacto potencial sobre outros lotes devem ser claramente compreendidos e avaliados de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Neste caso, a liberação dos produtos acabados depende dos resultados satisfatórios dos testes. Além disso, todos os materiais iniciais devem ainda ser identificados segundo os requisitos aplicáveis à sua fase de produção.

32. Deve avaliar-se o risco de contaminação dos materiais de partida e das matérias-primas ao longo da cadeia de fornecimento, especialmente, agentes causais de encefalopatia espongiforme transmissível (TSE). Além disso, deve igualmente ser tido em conta o risco associado aos materiais que entram em contacto directo com o equipamento de fabrico ou com o produto (por exemplo, meios de cultura utilizados em ensaios de enchimento de meios e lubrificantes susceptíveis de contactarem com o produto).

33. Uma vez que os riscos introduzidos por contaminação e as suas consequências para os produtos acabados são relevantes em todas as fases do fabrico, devem ser estabelecidas estratégias de controlo com base nos princípios e nas orientações aplicáveis das “Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Estéreis”, a fim de proteger os produtos e as operações de manipulação de solução, soluções tampão e outros aditivos. Para os produtos em que não é possível a realização da esterilização final, o controlo da qualidade dos materiais de partida e das matérias-primas, bem como o controlo do processo estéril de fabrico são particularmente críticos. Quando os tipos e os limites de carga biológica permitidos por uma autorização de ensaio clínico ou por uma autorização de comercialização forem especificados (por exemplo, na fase em relação às substâncias activas), as estratégias de controlo devem definir claramente os métodos para manter a carga biológica dentro dos limites especificados.

34. 若需對起始物料與原料進行滅菌處理，在可行的情況下應使用熱處理法。必要時，也可以使用其他適當的方法（例如輻照和過濾）對生物物料進行滅活處理。

35. 為減低採集的活組織及活細胞的生物負載，可能需要在早期生產階段使用其他措施（例如抗生素）。應避免使用這類措施，如必要時，其使用的合理性應予以論證，且應在臨床試驗許可或在上市許可指定的生產工藝階段將其移除。

36. 用於生物製品起始物料的人體組織及細胞的捐贈、採集和檢測應符合適用法律的要求。用於生物製品起始物料的人體組織和細胞應保持其從捐贈者到製成品批次的可追溯性。製造商與組織和細胞供應商之間應就健康捐贈者資訊的轉移作出適當的安排，該等資訊可能在起始物料供應後獲得，並且可能對由此製造的產品的質量或安全性產生影響。

(a) 人體組織和細胞的採集、捐贈與檢測在一些國家/地區是受管制的。該等供應場所必須獲得當地權限當局的適當批准，並作為起始物料供應商管理的一部分進行確認。

(b) 若進口人體細胞或組織，必須符合相應國家/地區的質量和安全標準。可追溯性以及嚴重不良反應和嚴重不良事件的通報應符合適用的法規要求。

(c) 在某些情況下，用於生物製品起始物料的細胞和組織會在供應機構內進行處理。

(d) 人體組織和細胞經供應機構的責任人放行後，方可發運至藥物製造商，此後，該等物料適用於常規藥物起始物料的控制要求。藥物製造商應從供應機構獲取所有組織/細胞的檢測結果，並用於對物料作出適當的隔離和儲存的決定。若必須在收到供應機構的檢測結果之前開始生產，倘藥物製造商已建立控制措施以防止與供應機構責任人放行的組織和細胞的交叉污染，則可以將組織和細胞發運至藥物製造商。

(e) 人體組織和細胞運輸至製造場所必須由相關責任方透過書面協議進行控制，製造場所應保存遵守指定的儲存和運輸條件的證明文件。

34. Sempre que for necessário esterilizar materiais de partida ou matérias-primas, deve utilizar-se, quando apropriado, o método de tratamento térmico. Podem utilizar-se, quando necessário, outros métodos adequados, tais como irradiação e filtração, para proceder a inactivação dos materiais biológicos.

35. Para reduzir a carga biológica associada à aquisição de tecidos e células vivos, poderá ser necessário recorrer a outras medidas (por exemplo, antibióticos) durante a fase inicial de produção. Tais medidas deverão ser evitadas quando possível, caso se revelem indispensáveis, a sua utilização plausível deverá ser justificada, quando for o caso, eliminada nas fases do processo de fabrico indicadas na autorização de ensaios clínicos ou na autorização de comercialização.

36. A doação, aquisição e teste de tecidos e células humanas utilizados como materiais de partida para produtos biológicos devem cumprir os requisitos na legislação aplicáveis. Deve manter-se a rastreabilidade de tecidos e células humanas utilizados como materiais de partida para produtos biológicos desde os doadores até aos lotes dos produtos acabados. Devem ser tomadas medidas adequadas entre o fabricante e o fornecedor de tecidos e células no que diz respeito à transferência de informações sobre a saúde do doador que possam tornar-se disponíveis após o fornecimento do material de partida e que possam ter um impacto na qualidade ou segurança do produto fabricado a partir desse material de partida.

(a) A aquisição, doação e teste de tecidos e células humanas são objecto de regulamentação em alguns países/regiões. Esses estabelecimentos de fornecimento têm de obter as devidas autorizações emitidas pelas autoridades competentes locais, as quais devem ser verificadas como parte da gestão de fornecedor de materiais de partida.

(b) A importação de células ou tecidos humanos deve obedecer aos padrões de qualidade e segurança dos respectivos países/regiões. A rastreabilidade e a notificação de reacções adversas graves e eventos adversos graves deve cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis.

(c) Em determinadas circunstâncias, as células e tecidos utilizados como materiais de partida podem ser processados nas instituições fornecedoras.

(d) Tecidos e células humanas só devem ser expedidos para o fabricante após a liberação pelo responsável da instituição fornecedora. Depois, estes materiais ficam sujeitos aos requisitos normais de controlo aplicáveis aos materiais de partida. Cabe ao fabricante de medicamentos obter o resultado de análise de todos os tecidos/células junto da instituição fornecedora e para sustentar a decisão de colocar em quarentena ou armazenar adequadamente aos materiais. Se o fabrico tiver de iniciar-se antes da recepção dos resultados analíticos da instituição fornecedora, e o fabricante já tiver implementado medidas de controlo para prevenir a contaminação cruzada com os tecidos e células liberados pelo responsável da instituição fornecedora, estes podem ser expedidos para o fabricante de medicamentos.

(e) O transporte de tecidos e células humanas para o estabelecimento de fabrico deve ser controlado por um acordo escrito entre as partes responsáveis, o estabelecimento de fabrico deve conservar documentação comprovativa do cumprimento das condições específicas de armazenamento e transporte.

(f) 應保持從供應機構到接收者（反之亦然）全過程可追溯性的要求，包括與細胞或組織接觸的物料。

(g) 各責任方（例如製造商、供應機構、發起者和上市許可持有人）之間應簽訂技術協議，明確界定各方的工作，包括放行責任人與技術主管。

37. 若製造過程中使用人類或動物細胞作為飼養細胞，應對其來源、檢測、運輸和儲存採取適當的控制，包括符合相關國家/地區對人類細胞控制的要求。

種子批和細胞庫系統

38. 為了防止因重複傳代培養或多代培養可能導致的性質漂變，由微生物培養、細胞培養或胚胎和動物繁殖獲得的生物活性物質和製品的生產應基於病毒主種子批和病毒工作種子批及/或細胞庫系統。

39. 種子批或細胞庫之間的代數（倍增、傳代）、生物活性物質和製成品應與臨床試驗許可或上市許可的標準一致。

40. 作為產品生命週期管理的一部分，種子批和細胞庫（包括主代和工作代）的建立應在適當的GMP條件下進行。這應包括適當的受控環境，以保護種子批和細胞庫以及操作人員。在建立種子批和細胞庫期間，不得同時在同一區域或同時由同一人員處理其他活性或傳染性物料（例如病毒、細胞系或細胞株）。GMP原則可應用於主種子或主細胞庫世代建立之前的所有階段。對於建立主細胞庫之前（pre-master bank）的所有階段，應保存文件紀錄以支持可追溯性。從初始來源和基因開發開始，所有在開發期間與使用的組成物（例如生物來源試劑）相關的且可能影響產品安全性的問題均應進行記錄。對於疫苗，適用藥典各論的規定。

41. 在建立主細胞庫和工作細胞庫以及主種子批和工作種子批後，應遵循待檢和放行的程序，包括對污染物進行充分的特性描述和檢測。其持續適用性應通過連續生產批次產品的特性與質量的一致性進一步證明。種子批和細胞庫的穩定性和復蘇能力應有書面紀錄，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。

(f) Deve manter-se a continuidade dos requisitos de rastreabilidade de iniciados desde a instituição fornecedora até ao destinatário, e vice-versa, incluindo os materiais que entram em contacto com as células ou tecidos.

(g) As partes responsáveis (por exemplo, fabricante, instituição fornecedora, promotor e titular da autorização de comercialização) devem celebrar acordos técnicos que definam claramente as tarefas de cada parte, incluindo o responsável pela liberação e o director técnico.

37. Caso sejam utilizadas células de origem humana ou animal como células alimentadoras durante o processo de fabrico, deve exercer-se controlo adequado sobre a sua origem, teste, transporte e armazenamento, incluindo o cumprimento dos requisitos de controlo de células humanas estabelecidos pelas autoridades competentes do país/região aplicável.

Sistemas de lotes de sementes e bancos de células

38. Para evitar deriva de características que pode resultar de subculturas repetidas ou múltiplas gerações, a produção de substâncias e produtos bioactivos obtidos por cultura microbiana, cultura celular ou propagação em embriões e animais deve basear-se em sistemas de lotes de sementes principais de vírus e de lotes de sementes de vírus de trabalho, e/ou de bancos de células.

39. O número de gerações (duplicações e pasagens) entre os lotes de sementes ou bancos de células, as substâncias bioactivas e os produtos acabados devem estar em conformidade com as especificações relativas à autorização de ensaios clínicos ou autorização de comercialização.

40. Como parte da gestão do ciclo de vida do produto, o estabelecimento de lotes de sementes e bancos de células (incluindo geração principal e geração de trabalho) deve ser realizado sob condições das GMP adequadas, isso deve incluir um ambiente controlado apropriado para proteger não só os lotes de sementes, como também os bancos de células e os operadores. Durante o estabelecimento de um lote de sementes e de um banco de células, não é permitido processar simultaneamente, na mesma área ou pela mesma pessoa, outros materiais activos ou infecciosos (por exemplo, vírus, linhas celulares ou estirpes celulares). Os princípios das GMP podem aplicar-se a todas as fases anteriores ao estabelecimento das gerações da semente principal ou do banco principal de células. Em todas as fases anteriores ao estabelecimento do banco principal de células (pre-master bank), a documentação deve estar disponível para garantir a rastreabilidade. Desde a origem inicial e a desenvolvimento genético, todos os assuntos relativos aos componentes utilizados (por exemplo, reagentes de origem biológica) durante o desenvolvimento que possam afectar a segurança do produto, devem ser documentados. Para vacinas, aplicam-se os requerimentos das monografias das farmacopeias.

41. Após o estabelecimento do banco principal de células e do banco de células de trabalho, bem como do lote principal de sementes e do lote de sementes de trabalho, devem seguir-se procedimentos de quarentena e liberação que incluam caracterização e testes adequados para contaminantes. A adequabilidade contínua desses bancos e lotes deve ser demonstrada pela consistência das características e da qualidade dos produtos fabricados em lotes sucessivos. A estabilidade e a recuperabilidade dos lotes de sementes e dos bancos de células devem ser documentadas e os registos devem ser mantidos de forma a permitir avaliação de tendências.

42. 種子批和細胞庫的儲存和使用方式應最大限度地減少污染或改變的風險（例如儲存在含有液氮的密閉容器中）。應確保遵守不同種子及/或細胞在同一區域或設備中的儲存措施，以防止混淆，並考慮物料的傳染特性以避免交叉污染。

43. 儲存容器應密封、標識清晰及保持在適當的溫度，並保留庫存記錄。儲存溫度應持續記錄，若使用液氮儲存，還需監測液氮液位。任何超出設定限值的偏差及採取的糾正預防措施均應進行記錄。

44. 應對庫存進行分裝，並將分裝後的庫存儲存在不同地點，以最大限度地降低全部損失的風險。儲存地點的控制措施應提供前述段落所述的各項保證。

45. 庫存品的儲存和處理條件應按照相同的程序和參數進行管理。一旦容器從種子批/細胞庫管理系統中取出，該容器不應返回庫存。

操作原則

46. 變更管理應定期評估變更（如工藝變更）對製成品質量、安全性和有效性的影響，包括變更的累積影響。

47. 應對關鍵操作參數及其他影響產品質量的輸入參數進行識別、驗證和記錄，並證明其持續符合規定要求。

48. 物品和物料進入生產區的控制策略應基於風險管理（QRM）原則。在無菌工藝中，進入潔淨區或潔淨/隔離區的耐熱物品和物料，應優先採用雙扉穿牆式滅菌櫃或隧道烘箱滅菌後進入。對於不耐熱的物品及物料，應通過帶有互鎖裝置的氣閘間進入，並在該區域完成有效的表面消毒處理。若物品及物料採用多層包裝（包裝層數應與進入潔淨區的階段數相配合），並通過氣閘室進入且採取適當的表面消毒措施，則允許在其他區域進行滅菌處理。

49. 培養基的促進生長效能特性應經證明適合其預定用途。倘可行時，應對培養基進行原位滅菌。在可行的情況下，發酵罐常規添加氣體、培養基、酸或鹼溶液及消泡劑等物料時，應採用在線滅菌過濾器。

42. Os lotes de sementes e os bancos de células devem ser armazenados e utilizados de forma a minimizar, os riscos de contaminação ou alteração (por exemplo, armazenados em recipientes selados com azoto líquido). Devem garantir o cumprimento das medidas para o armazenamento de diferentes sementes e/ou células na mesma área ou equipamento, a fim de evitar a mistura, e ter em conta a natureza infecciosa dos materiais para evitar a contaminação cruzada.

43. Os recipientes de armazenamento devem ser selados, claramente rotulados e mantidos a uma temperatura adequada, sendo necessário a manutenção dos registos de estoque. A temperatura de armazenamento deve ser registada continuamente e, quando utilizado, o nível de azoto líquido deve ser monitorizado. Quaisquer desvios que excedam os limites estabelecidos e as medidas correctivas e preventivas tomadas devem ser registados.

44. Deve proceder-se à divisão dos estoques, armazenando-os em locais diferentes, a fim de minimizar o risco de perda total. As medidas de controlo do local de armazenamento devem fornecer as garantias referidas no parágrafo anterior.

45. As condições de armazenamento e processamento dos materiais em estoque devem ser geridas segundo os mesmos procedimentos e parâmetros. Um recipiente, uma vez retirado do sistema de gestão de lote de sementes / bancos de células, não deve ser devolvido ao estoque.

Princípios operacionais

46. A gestão de alterações deve, periodicamente, ter em conta os efeitos, incluindo os efeitos acumulativos das alterações (por exemplo, no processo de fabrico), na qualidade, segurança e eficácia dos produtos acabados.

47. Devem ser identificados, verificados e registados os parâmetros operacionais críticos e outros parâmetros de entrada que influenciam a qualidade do produto, garantindo a conformidade contínua com os requisitos estabelecidos.

48. A estratégia de controlo para a entrada de artigos e materiais na área de produção deve basear-se nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Em processos assépticos, artigos e materiais resistentes ao calor que entram na área limpa ou área limpa/contida devem, preferencialmente, fazê-lo através de autoclave de entrada dupla ou estufa com túnel de esterilização. Para artigos e materiais não resistentes ao calor, a entrada deve ser realizada através de câmara de ar com portas intertravadas, acompanhada de desinfecção de superfície eficaz nesta área. Quando os artigos e materiais forem embalados em múltiplas camadas (correspondentes ao número de etapas de entrada na área limpa) e passarem por câmara de ar com medidas de desinfecção de superfície apropriadas, é permitida a realização de esterilização noutras áreas.

49. As características de promoção do crescimento do meio de cultura devem ser demonstradas como adequadas ao seu uso previsto. Sempre que possível, o meio de cultura deve ser esterilizado *in situ*. Para a adição rotina de gases, meios de cultura, soluções ácidas ou básicas e agentes antiespumantes, etc. num fermentador, deve-se utilizar filtros de esterilização em linha sempre que viável.

50. 向發酵罐和其他容器添加物料或培養物，以及取樣時，應在嚴格受控的條件下進行，以防止污染。進行添加或取樣操作時應注意確保容器連接正確無誤。

51. 某些生產工藝（例如發酵工藝）需要進行連續監測，該等數據應構成批紀錄的一部分。若使用連續培養工藝時，應特別考慮此類生產方式所需的質量控制要求。

52. 產品的離心和混合操作可能導致氣溶膠的形成，必須對該等操作進行圍堵以最大限度地降低交叉污染。

53. 意外泄漏事件必須迅速和安全地處理，尤其涉及活有機體。針對每種有機體或相關有機體群，應制定有效的去污染措施。若涉及單一菌種的不同菌株或高度相似的病毒，可使用代表性菌株對去污染處理進行驗證，除非有理由認為其對相關消毒劑的抗性存在顯著差異。

54. 若存在明顯污染（如泄漏或氣溶膠污染）或涉及潛在危害性有機體時，必須對生產物料、質控物料及文件進行充分消毒，或需通過其他方式傳輸資訊。

55. 若在生產過程進行病毒滅活或去除工藝，應採取相應措施，以避免未處理的產品對已處理的產品造成再污染的風險。

56. 對於通過添加試劑滅活的產品（例如在疫苗生產過程中的微生物），其工藝應確保將活有機體完全滅活。除需充分混合培養物和滅活劑外，還應考慮滅活劑需與所有暴露於活培養物的產品接觸表面充分接觸，並按需要轉移至第二容器儲存。

57. 層析純化工藝涉及多種設備的使用，在階段式生產（時間隔離）或多產品共線生產環境中，應基於質量風險管理（QRM）原則制定層析介質、殼體及相關設備的控制策略。應避免在同一工藝的不同階段重複使用相同介質。應明確界定層析柱的驗收標準、操作條件、再生方法、使用期限及消毒或滅菌方法。

58. 若使用經輻照處理的設備和物料，應參考有關藥物製造的電離輻射的應用或等同技術文件的指導。

59. 對於具有特殊風險的製成品或中間產品，應建立灌裝後容器的密封完整性的保證系統，並制定泄漏或溢出處理程序。

50. A adição de materiais ou culturas ao fermentador e outros recipientes, assim como a amostragem devem ser realizadas sob condições rigorosamente controladas, de modo a evitar a contaminação. Durante estas operações de adição ou amostragem, deve-se assegurar que as conexões dos recipientes estão correctas.

51. Certos processos de produção, como a fermentação, requerem monitorização contínua, e esses dados devem integrar o registo do lote. No caso de processos de cultura contínua, devem ser considerados especialmente os requisitos de controlo de qualidade correspondentes a esse tipo de produção.

52. As operações de centrifugação e mistura de produtos podem levar à formação de aerossóis, sendo necessária a contenção de tais operações para minimizar a contaminação cruzada.

53. Incidentes de vazamento accidental devem ser tratados de forma rápida e segura, especialmente se envolverem organismos vivos. Medidas eficazes de descontaminação devem ser elaboradas para cada organismo ou grupos de organismos relacionados. Caso diferentes estirpes de uma mesma espécie de bactéria ou vírus altamente semelhantes estejam envolvidas, podem ser utilizadas estirpes representativas para validar a descontaminação, salvo se houver indícios de resistência significativa aos desinfetantes aplicáveis.

54. Se houver contaminação evidente (como vazamentos ou contaminação por aerossóis) ou quando organismos potencialmente perigosos estiverem envolvidos, os materiais de produção, os materiais de controlo de qualidade e os documentos devem ser adequadamente desinfetados ou, alternativamente, deve-se transmitir a informação por outros meios.

55. Quando ocorrer um processo de inactivação ou remoção de vírus durante a produção, devem ser tomadas medidas apropriadas para evitar o risco de recontaminação de produtos tratados por produtos não tratados.

56. Para produtos inactivados por adição de reagentes (por exemplo, microrganismos durante a produção de vacinas), o processo de fabrico deve garantir que os organismos vivos sejam completamente inactivados. Além de assegurar a mistura adequada da cultura e do inactivante, deve ser considerado o contacto suficiente de todas as superfícies de contacto dos produtos expostos à cultura viva e, se necessário, a transferência para um recipiente secundário para armazenamento.

57. O processo de cromatografia envolve o uso de diversos equipamentos. Em ambientes de produção em fases (isolamento temporal) ou produção em linha partilhada de múltiplos produtos, deve-se elaborar uma estratégia de controlo para as matrizes de cromatografia, invólucros e equipamentos relacionados, com base nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Deve-se evitar a reutilização da mesma matriz em diferentes etapas do mesmo processo. Os critérios de aceitação, as condições de operação, os métodos de regeneração, a vida útil e os métodos de desinfecção ou esterilização das colunas de cromatografia devem ser claramente definidos.

58. Se forem utilizados equipamentos e materiais tratados por irradiação, deve-se consultar as orientações referentes à aplicação de radiação ionizante no fabrico de medicamentos ou orientações constantes dos documentos técnicos equivalentes.

59. Para produtos acabados ou intermédios com risco especial, deve-se estabelecer um sistema de garantia da integridade de vedação dos recipientes após o enchimento e desenvolver procedimentos para lidar com vazamentos ou transbordamentos. Devem ser

應對灌裝和包裝操作制定適當的程序，以保持產品符合各項指定的限值，例如時間及/或溫度。

60. 含有活生物物質的西林瓶的處理操作必須防止污染其他產品或將活生物物質泄漏至工作環境及外部環境。應將該等有機體的存活能力及生物安全等級納入風險管理考量的部分。

61. 應注意標籤的製作、印刷、儲存和使用，包括直接包裝和外部包裝上針對指定患者產品的特定內容說明。對於自體治療產品，外包裝上必須標明患者唯一識別碼及“僅供自體使用”的字樣；若無外包裝，則應在直接包裝上標明。

62. 若採用超低溫儲存條件，應確認標籤在該溫度條件下的相容性。

63. 若在採集後獲得影響產品質量的捐贈者（人或動物健康）資訊，應納入產品回收程序予以考慮。

質量控制

64. 過程控制在確保生物活性物質和製品質量一致性較常規藥物更為重要。應在生產的適當階段進行過程控制檢測，以控制對製成品質量至關重要的條件。

65. 若可延長中間產品的儲存時間（數天、數周或更長時間），應考慮將使用最長儲存時間的中間產品所生產的製成品批次納入持續穩定性考察計劃。

66. 對於細胞產品，應在無抗生素培養條件下對細胞或細胞庫進行無菌檢測，以證明不存在細菌和真菌污染，並在適當條件下能夠檢出苛養性有機體。

67. 就本附錄而言，短效期的生物製品是指有效期短於14天無菌檢驗結果出具周期，且需在完成製成品所有質量控制檢測（如無菌檢測）前進行批次放行的產品。必須對短效期的生物製品建立適當的控制策略，該等控制需建立在對產品和工藝性能深入了解的基礎上，並考慮起始物料與原料的控制與屬性。整個放行程序必須準確和具有詳細的描述，包括參與生產數據和分析數據評估的不同人員的職責。必須對質量保證體系的有效性進行持續評估，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。

definidos procedimentos adequados para as operações de enchimento e embalagem, a fim de garantir que o produto permaneça dentro dos limites especificados, como hora e/ou temperatura.

60. As operações de tratamento de frascos contendo substâncias bioactivas devem prevenir a contaminação de outros produtos ou o vazamento dessas substâncias bioactivas para o ambiente de trabalho e o ambiente externo. A viabilidade desses organismos e o nível de biossegurança devem ser considerados como parte da gestão de risco.

61. Deve prestar-se atenção ao fabrico, impressão, armazenamento e uso de rotulagens, incluindo as informações específicas sobre os produtos destinados a pacientes individuais, tanto nas rotulagens de embalagem directa quanto externa. Para produtos de terapia autóloga, a embalagem externa deve exibir um código de identificação único do paciente e a indicação “uso exclusivo autólogo”; se não houver embalagem externa, isso deve ser indicado na embalagem directa.

62. Se forem adoptadas condições de armazenamento a temperaturas ultra-baixas, deve-se confirmar a compatibilidade da rotulagem sob essas condições de temperatura.

63. Caso, após a aquisição, sejam disponíveis informações sobre o doador (saúde humana ou animal) que possam afectar a qualidade do produto, essas informações devem ser consideradas nos procedimentos de recolha do produto.

Controlo de qualidade

64. O controlo de processo é ainda mais importante na garantia da consistência da qualidade de substâncias e produtos bioactivas do que em medicamentos convencionais. O teste de controlo de processo deve ser realizado em fases adequadas da produção para controlar as condições que são cruciais para a qualidade do produto acabado.

65. Quando for possível prolongar a duração do armazenamento de produtos intermédios (por dias, semanas ou mais), deve equacionar-se a inclusão dos lotes de produtos acabados produzidos a partir dos produtos intermédios com maior tempo de armazenamento no programa de monitorização contínua de estabilidade.

66. Para produtos celulares, os testes de esterilidade devem ser realizados em células ou bancos de células sob condições de cultura sem antibióticos, a fim de demonstrar a ausência de contaminação por bactérias e fungos, incluindo ser capaz de detectar organismos fastidiosos nas condições apropriadas.

67. Para os fins deste apêndice, produtos biológicos de curto prazo referem-se a produtos cuja validade é inferior a 14 dias do período da emissão dos resultados dos testes de esterilidade, e que devem ser liberados antes de todos os testes de controlo de qualidade do produto acabado (como os testes de esterilidade) serem concluídos. Deve ser estabelecida uma estratégia de controlo adequada para produtos biológicos de curto prazo, estes controlos devem ser estabelecidos baseados em uma compreensão aprofundada das características do produto e do seu processo de fabrico, e devem considerar o controlo e os atributos dos materiais de partida e das matérias-primas. Todos os procedimentos de liberação devem ser precisos e estar detalhadamente descritos, incluindo as responsabilidades dos diferentes indivíduos envolvidos na avaliação dos dados de produção e analíticos. A eficácia do sistema de garantia de qualidade deve ser avaliada continuamente, e os registos devem ser mantidos de forma a permitir a avaliação de tendências.

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

(a) 由指定人員對批生產紀錄和環境監測結果（倘有時）進行評估，當中應涵蓋生產條件、所有偏離正常程序的情況、以及倘有的分析結果，以供相關責任人進行初始放行確認時審核。

(b) 由技術主管對最終分析檢驗結果及其他可用資訊進行評估，以完成最終放行確認。應制定程序以規範在獲得不合格檢驗結果時所需採取的措施（包括與臨床工作人員的聯絡）。應對此類事件進行全面調查，並記錄為防止事故再次發生所實施的相關糾正和預防措施。

第二部分：對特定產品類型的專用指南

B1. 動物來源的產品

本指引適用於動物源物料，包括來自屠宰場等機構的物料。由於此類物料的供應鏈非常廣泛和複雜，因此需依據質量風險管理（QRM）原則實施控制措施。同時，也應參照相關藥典各論的要求，包括需要在指定的階段進行特定檢測。應建立可證明供應鏈追溯性的文件體系，並明確供應鏈各參與方的職責，通常應包括詳盡且最新的流程圖（Process Map）。

1. 應針對人類健康關注的動物疾病建立監測計劃。在進行風險評估與風險緩解因素評估時，組織機構應參考可靠來源發佈的國家疫病流行率報告，例如世界動物衛生組織。此外，還應以國家和地方層面的衛生監測與控制計劃的資訊作為補充，其中地方層面資訊包括動物的來源（如養殖場或飼育場）以及運輸到屠宰場期間的控制措施。

2. 若屠宰場作為動物組織的供應來源，應證明其運作符合嚴格的標準。應參考國家/地區監管機構的報告，以確認屠宰場遵守食品安全與質量、獸醫及植物衛生相關法規的要求。

3. 屠宰場等場所對起始物料與原料的控制措施應包括質量管理體系的適當要素，以確保操作人員培訓、物料的可追溯

Quando a curta validade impede a conclusão dos testes do produto acabado, deve ser considerada a adoção de métodos alternativos (como testes rápidos de microrganismos) para obtenção de dados equivalentes de modo a suportar a liberação do lote. A confirmação da liberação do lote pode ser realizada em duas fases ou mais fases:

(a) A avaliação dos registos de produção do lote e dos resultados de monitorização ambiental, se houver, deve ser realizada por pessoal designado. Esta avaliação deve abranger as condições de produção, todos os desvios dos procedimentos normais e os eventuais resultados analíticos, para serem revistos pelo responsável competente durante a confirmação inicial para a liberação do lote.

(b) A avaliação dos resultados finais de análise e de outras informações disponíveis deve ser realizada pelo director técnico para completar a confirmação final da liberação. Devem ser estabelecidos procedimentos para regular as medidas necessárias a serem tomadas em caso de resultados de testes não conformes, incluindo, contacto com o pessoal clínico. Deve ser conduzida uma investigação abrangente desses incidentes, documentando-se as medidas correctivas e preventivas implementadas para evitar a sua recorrência.

Parte II: Orientações exclusivas sobre tipos específicos de produtos

B1. Produtos de origem animal

Esta orientação aplica-se a materiais de origem animal, incluindo aqueles provenientes de instituições como matadouros. Devido à complexidade e amplitude da cadeia de fornecimento desses materiais, devem ser implementadas medidas de controlo com base nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Além disso, devem ser referenciadas as exigências previstas nas monografias das farmacopeias relevantes, incluindo a necessidade de realizar testes específicos em fases designadas. Deve ser estabelecido um sistema de documentação que comprove a rastreabilidade da cadeia de fornecimento e defina claramente as responsabilidades de cada participante da cadeia, normalmente incluindo um fluxo grama (*process map*) detalhado e atualizado.

1. Deve ser estabelecido um programa de monitorização para doenças animais que afectam de interesse para saúde humana. Ao realizar avaliações de risco e avaliações de factores de mitigação de risco, as organizações de tecidos devem consultar relatórios de prevalência de doenças nacionais publicados por fontes fidedignas, como a Organização Mundial de Saúde Animal. Além disso, informações provenientes de programas de monitorização e controlo de saúde em níveis nacional e local devem ser utilizadas como complemento, das quais em nível local inclui incluindo a origem dos animais (por exemplo, instalações de criação ou de alimentação) e as medidas de controlo durante o transporte para o matadouro.

2. Se o matadouro constituir fonte de fornecimento de tecidos animais, deve-se demonstrar que suas operações cumprem padrões rigorosos. Devem consultar-se relatórios de autoridades reguladoras nacionais ou regionais para verificar que o matadouro cumpre os requisitos aplicáveis em matéria de segurança e qualidade alimentares, saúde veterinária e fitossanitária.

3. As medidas de controlo em estabelecimentos como matadouros, destinadas a materiais de partida e matérias-primas, devem incluir elementos adequados do sistema de gestão da qualidade, de forma a assegurar um nível satisfatório de formação dos operadores, rastreabilidade, controlo e consistência dos materiais. Estas medidas

性、控制和一致性達到滿意的水平。這些措施可取自GMP以外的來源，但應證明可提供同等水平的控制。

4. 應制定有關起始物料與原料在生產和供應鏈的流轉過程的控制措施，以防止可能影響該等物料與原料質量的因素介入，或至少提供該等活動的紀錄證據。這些措施應涵蓋起始物料與原料在初始採集場所、部分純化與最終純化場所、儲存場所、中轉站、集運商和代理商之間的流轉，並在追溯系統記錄相關安排的細節、不合規情況、調查和採取的行動。

5. 應定期對起始物料與原料的供應商進行審計，以確認其在不同生產階段對起始物料與原料控制的遵守情況，並對發現的問題依其重要性進行相應程度的調查及保留完整的紀錄。此外，還應建立相應的制度以確保採取有效的糾正和預防措施。

B2. 過敏原產品

物料可通過天然來源提取或重組DNA技術製造。

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

2. 應對生產工藝步驟進行詳細的描述及驗證，包括前處理、提取、過濾、透析、濃縮或冷凍乾燥步驟。

3. 應詳細描述經修飾過敏原提取物（如類過敏原、偶聯物）的修飾工藝，並對生產過程中產生的中間產物進行鑑別和控制。

4. 過敏原提取混合物應由單一來源物料的單獨提取物製備。每種單獨的提取物應被視為一種活性物質。

B3. 動物免疫血清產品

1. 應特別注意對生物來源抗原的控制，以確保其質量、一致性和無外源性物質。用於對來源動物進行免疫接種的物料

podem ser de fontes além das GMP, desde que se demonstre um nível de controlo equivalente.

4. Devem ser estabelecidas medidas de controlo relativas à movimentação de materiais de partida e matérias-primas durante a produção e ao longo da cadeia de fornecimento, a fim de prevenir a intervenção de factores que possam afectar a qualidade destes materiais e matérias-primas, ou, pelo menos, devem ser fornecidos as evidências dos registos de tais actividades. Essas medidas devem abranger a movimentação entre os estabelecimentos de recolha inicial de materiais de partida e matérias-primas, estabelecimentos de purificação parcial e purificação final, estabelecimentos de armazenamento, pontos de transbordo, consolidadores de cargas e agentes, e devem ser registadas no sistema de rastreabilidade, incluindo os pormenores de organizações pertinentes, não conformidades, investigações e acções tomadas.

5. Os fornecedores de materiais de partida e matérias-primas devem ser objecto de auditorias periódicas para verificar a conformidade com os controlos de materiais de partida e matérias-primas em diferentes fases da produção. Os problemas identificados devem ser investigados proporcionalmente à sua importância, sendo necessário preservar o registo completo. Além disso, devem existir sistemas relevantes para assegurar a implementação de eficazes medidas correctivas e preventivas.

B2. Produtos alergénicos

Os materiais podem ser produzidos por extracção de fontes naturais ou por técnicas de DNA recombinante.

1. Deve ser feita uma descrição suficientemente detalhada dos materiais de origem, a fim de assegurar a consistência do fornecimento, incluindo, por exemplo, o nome comum e científico, a origem da espécie, a natureza, os limites de contaminantes e os métodos de recolha. Os materiais de origem animal devem ser provenientes de indivíduos saudáveis. Devem ser implementadas medidas de controlo de biossegurança adequadas para as colónias utilizadas na extracção de alergénios (como ácaros e animais). Os produtos alergénicos devem ser armazenados sob condições definidas para minimizar a deterioração.

2. Deve ser feita uma descrição detalhada e validação dos passos do processo de produção, incluindo pré-tratamento, extracção, filtração, diálise, concentração ou liofilização.

3. Deve ser feita uma descrição detalhada do processo de modificação dos extractos alergénicos modificados (como alergóides, conjugados). Os produtos intermédios produzidos durante o processo de produção devem ser identificados e controlados.

4. As misturas de extractos alergénicos devem ser preparadas a partir de extractos individuais de materiais de origem única. Cada extracto individual deve ser considerado uma substância activa.

B3. Produtos de imunossoros de animal

1. Deve-se prestar especial atenção ao controlo de antígenos de origem biológica no sentido de garantir a sua qualidade, consistência e ausência de substâncias exógenas. A preparação dos materiais utilizados para a imunização dos animais de origem (como antígenos, transportadores de hapteno, adjuvantes e estabilizantes), bem

（如抗原、半抗原載體、佐劑、穩定劑）的製備，以及在免疫接種前對該等物料的儲存應按照書面的程序進行。

2. 免疫接種、試驗採血和終末採血時間表應符合臨床試驗許可或上市許可批准的時間表。

3. 製備抗體亞片段（如Fab或F(ab')₂）和任何後續修飾的生產條件，必須符合經驗證和批准的參數要求。若使用的酶由多種成分組成，應確保其一致性。

B4. 疫苗

1. 若使用雞蛋，應確保所有用於生產雞蛋的來源雞群的健康狀況（是否無特定病原體或是否為健康雞群）。

2. 用於儲存中間產品的容器完整性及保存時限必須經過驗證。

3. 裝載滅活產品的容器不得在存有活體生物物質的區域開啟或抽樣。

4. 在中間產品或製成品的配製過程中，活性成分、佐劑和賦形劑的添加順序必須符合標準要求。

5. 若在製造或檢測過程中需使用具有較高生物安全等級的有機體（如大流行疫苗株）時，必須建立適當的圍堵措施。此類圍堵措施須經相關權限部門核准，並保存核准的文件以供確認。

B5. 重組產品

1. 細胞培養、蛋白質表達和純化過程的工藝條件必須維持在經驗證的參數範圍內，以確保產品一致性，且雜質含量控制在工藝能夠將其降低至預定的可接受水平。根據生產所使用的細胞類型，可能須採取額外措施以確保無病毒污染。若涉及多次採收的生產工藝，連續培養時間應在設定的限度內。

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

como o armazenamento destes materiais antes da imunização, deve ser realizada de acordo com procedimentos documentados.

2. Os cronogramas de imunização, recolha de sangue para teste e recolha final deve estar em conformidade com os cronogramas aprovados pela autorização de ensaios clínicos ou pela autorização de comercialização.

3. As condições de produção para a preparação de subfragmentos de anticorpos (como Fab ou F(ab')₂) e quaisquer modificações subsequentes devem estar em conformidade com os requisitos de parâmetros validados e aprovados. Se as enzimas utilizadas forem compostas por múltiplos componentes, deve-se garantir sua consistência.

B4. Vacinas

1. Se forem utilizados ovos de galinha, deve-se garantir o estado de saúde de todas as populações de galinhas de origem utilizadas na produção de ovos (se as populações de galinhas estão livres de patógenos específicos ou saudáveis).

2. A integridade dos recipientes utilizados para armazenar produtos intermédios e os tempos de retenção devem ser verificados.

3. Os recipientes que contêm produtos inativados não devem ser abertos ou amostrados em áreas onde há substâncias biológicas vivas.

4. Durante o processo de manipulação de produtos intermédios ou acabados, a ordem de adição dos ingredientes activos, adjuvantes e excipientes deve estar em conformidade com os requisitos de especificações.

5. Se for necessário usar organismos com níveis de biossegurança mais elevados (como cepas de vacinas pandémicas) durante a fabrico ou testes, devem ser estabelecidas medidas adequadas de contenção. Essas medidas de contenção devem ser aprovadas pelas autoridades competentes, e a documentação aprovada deve ser mantida para confirmação.

B5. Produtos recombinantes

1. As condições do processo de cultura celular, expressão de proteínas e purificação devem ser mantidas dentro dos limites de parâmetros validados, a fim de garantir a consistência do produto, e o controlo do conteúdo de impurezas deve ser reduzido em níveis aceitáveis conforme estabelecido dentro da capacidade do processo. Dependendo do tipo de célula utilizada na produção, podem ser necessárias medidas adicionais para garantir a ausência de contaminação viral. Se o processo de produção envolver múltiplas colheitas, o tempo de cultura contínua deve estar dentro dos limites estabelecidos.

2. Os processos de purificação para remover proteínas de células hospedeiras desnecessárias, ácidos nucleicos, carboidratos, vírus e outras impurezas devem ser realizados dentro dos limites estabelecidos e verificados.

B6. 單克隆抗體產品

1. 單克隆抗體可通過鼠源雜交瘤、人源雜交瘤或重組DNA技術製造。應對於建立雜交瘤/細胞株的不同來源細胞（包括尚使用的飼養細胞）及物料制定適當的控制措施，以確保產品的安全性和質量。應確認控制措施符合批准的範圍，並應特別強調沒有病毒的污染。應注意來自相同生產技術平台生產的產品的數據，可用於證明其適用性。

2. 生產週期結束及提前終止時，應確認其監測標準符合批准的範圍。

3. 製備抗體亞片段（如Fab、F(ab')₂、scFv）和任何後續修飾（如放射性標記、偶聯反應、化學鍵結）的生產條件必須符合經驗證的參數要求。

B7. 轉基因動物產品

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

1. 多種物種可用於生產生物製品，這些製品可通過體液（如乳汁）進行收集與純化。應對動物個體進行清晰且唯一的標識，並應制定主要標識丟失時的備案安排。

2. 應界定動物飼養和護理的安排，以最大限度地減少動物接觸病原體及人畜共患病原體的風險。應制定適當措施以保護外部環境。此外，還應建立健康監測計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定其對動物的後續使用及先前產品批次的影響。應注意確保用於治療動物的藥物不會對題述產品造成污染。

3. 從創始動物到生產動物的譜系必須完整記錄。由於轉基因品系源自單一的遺傳創始動物，因此，不得將來自不同轉基因品系的物料混合使用。

4. 產品採收條件應符合臨床試驗許可或上市許可的要求。採收時程安排及動物退出生產之條件，應按照批准的程序及標準執行。

B6. Produtos de anticorpos monoclonais

1. Anticorpos monoclonais podem ser produzidos através de hibridomas de origem murina, hibridomas humanos ou técnicas de DNA recombinante. Devem ser estabelecidas medidas de controlo adequadas para as células de diferentes fontes (incluindo as células alimentadoras, se utilizadas) e os materiais utilizados para estabelecer hibridoma/estirpe celular, a fim de garantir a segurança e qualidade do produto. Deve-se verificar se as medidas de controlo estão dentro dos limites aprovados, com ênfase especial para ausência de contaminação viral. Os dados de produtos gerados na mesma plataforma tecnológica de produção podem ser utilizados para demonstrar sua adequabilidade.

2. No final do ciclo de produção e em caso de interrupção antecipada, os critérios de monitorização devem ser confirmados para garantir a conformidade com os limites aprovados.

3. As condições de produção para a preparação de subfragmentos de anticorpos (como Fab, F(ab')₂, scFv) e quaisquer modificações subsequentes (como marcação radioactiva, reacções de conjugação, ligações químicas) devem estar em conformidade com os requisitos de parâmetros validados.

B7. Produtos de animais transgénicos

A consistência dos materiais de partida transgénicos é mais difícil de controlar em comparação com a biotecnologia não transgénica. Portanto, os requisitos para demonstrar a consistência entre lotes de produtos são mais rigorosos.

1. Várias espécies podem ser utilizadas para a produção de produtos biológicos, que podem ser colectados e purificados através de fluidos corporais (como leite). Os indivíduos animais devem ser identificados de forma clara e única, e devem ser elaborados planos de contingência em caso de perda da identificação primária.

2. Devem ser definidas as organizações para a alimentação e o cuidado dos animais, a fim de minimizar o risco de contacto dos mesmos com patógenos e patógenos zoonóticos. Medidas apropriadas devem ser elaboradas para proteger o meio ambiente externo. Além disso, deve ser estabelecido um programa de monitorização de saúde e registados todos os resultados. Todos incidentes devem ser investigados e seu impacto no uso subsequente dos animais e nos lotes anteriores de produtos deve ser determinado. Deve-se ter o cuidado de garantir que os medicamentos utilizados no tratamento dos animais não contaminem o referido produto.

3. A genealogia dos animais fundadores até os animais de produção deve ser documentada de forma completa. Uma vez que uma linha transgénica será derivada de um único animal fundador genético, os materiais provenientes de diferentes linhas transgénicas não devem ser misturados.

4. As condições de colheita do produto devem estar em conformidade com os requisitos da autorização de ensaios clínicos ou da autorização de comercialização. O cronograma de colheita e as condições para a remoção dos animais da produção devem ser executados de acordo com os procedimentos e padrões aprovados.

B8. 轉基因植物產品

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

1. 需採取適當的措施以防止外源植物物料和相關外源因子對轉基因主庫和工作庫造成污染。此外，應監測基因在規定的代次數內的穩定性。

2. 應對植物進行清晰且唯一的標識，並在整個種植期間內按規定的周期確認作物的關鍵特徵（包括健康狀況），以確保作物出產質量的一致性。

3. 應盡可能制定作物的防護措施，以最大限度地減少微生物污染和與非相關植物的交叉污染的風險。應制定措施防止農藥和肥料等物質對產品造成污染。此外，還應建立監控計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定作物對後續生產計劃的影響。

4. 應明確界定從生產中移除植物的條件。應對可能干擾純化過程的物質（例如宿主蛋白）設定可接受的限值，並確認檢測結果符合批准的限值。

5. 應記錄從種植、栽培到採收和收成物暫存過程可能影響重組蛋白質質量屬性與產量的環境條件（溫度、降雨）。在制定相關標準時，應參考相關國家及/或地區的相適應技術文件內的原則。

術語表

1) 佐劑：可增強對抗抗原免疫反應的化學或生物物質。

2) 先進療法藥物（ATMP）：ATMP是指以下供人類使用的藥物

2.1. 基因治療藥物（GTMP）：是指具有下列特性的生物製品：

2.1.1. 包括一種含有或由重組核酸組成，且用於或施用於人體，以調節、修復、替換、添加或刪除基因序列的活性物質；

2.1.2. 其治療、預防或診斷作用與其所含的重組核酸序列或該序列基因表達的產品直接相關。

B8. Produtos de plantas transgênicas

A consistência dos materiais de partida transgênicos é mais difícil de controlar em comparação com a biotecnologia não transgênica. Portanto, os requisitos para demonstrar a consistência entre lotes de produtos são mais rigorosos.

1. Devem ser adoptadas medidas adequadas para prevenir a contaminação do banco transgênico principal e do banco de trabalho por materiais vegetais exógenos e agentes adventícios relacionados. Além disso, a estabilidade do gene dentro de um número definido de gerações deve ser monitorada.

2. As plantas devem ser identificadas de forma clara e única, e as características-chave da colheita, incluindo o estado de saúde, devem ser confirmadas em intervalos definidos durante todo o período de cultivo, para garantir a consistência da qualidade da produção.

3. Devem ser estabelecidas, sempre que possível, medidas de protecção para as colheitas, a fim de minimizar o risco de contaminação microbiana e de contaminação cruzada com plantas não relacionadas. Medidas devem ser elaboradas para prevenir a contaminação do produto por substâncias como pesticidas e fertilizantes. Além disso, deve ser estabelecido um programa de monitorização e registados todos os resultados. Todos incidentes devem ser investigados e seu impacto das colheitas nos planos de produção subsequentes deve ser determinado.

4. As condições para a remoção de plantas da produção devem ser claramente definidas. Limites aceitáveis devem ser estabelecidos para substâncias (por exemplo, proteínas hospedeiras) que possam interferir no processo de purificação, e os resultados dos testes devem ser confirmados como estando dentro dos limites aprovados.

5. Devem ser registados as condições ambientais (temperatura, precipitação) que possam afectar os atributos de qualidade e a produção da proteína recombinante deste a plantação, passando pelo cultivo, até à colheita, bem como o armazenamento temporário dos materiais colhidos. Na elaboração de critérios relevantes, deve-se referir aos princípios contidos em documentos técnicos apropriados dos países e/ou regiões relevantes.

Terminologia

1) Adjuvante: Substância química ou biológica que pode melhorar a resposta imunológica ao antígeno.

2) Medicamentos de terapia avançada (ATMP): Referem-se a medicamentos destinados ao uso humano que se enquadram nas seguintes categorias:

2.1. Medicamentos de terapia génica (GTMP): Produtos biológicos que possuem as seguintes características:

2.1.1. Contêm substâncias activas que contêm ou consistem em ácido nucleico recombinante utilizado ou administrado aos seres humanos para regular, reparar, substituir, adicionar ou remover sequências génicas;

2.1.2. Os seus efeitos terapêuticos, preventivos ou diagnósticos estão directamente relacionados com a sequência de ácido nucleico recombinante contida ou com o produto da expressão génica dessa sequência.

2.2. 體細胞治療藥物：是指具有下列特性的生物製品：

2.2.1. 含有經過實質性處理（*substantial manipulation*）從而改變了與預期臨床用途相關的生物學特性、生理功能或結構特性的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成；又或含有非預期在接受者與捐贈者體內發揮相同基本功能的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成。

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

2.3. 組織工程產品：是指以下產品：

2.3.1. 含有或由經工程化的細胞或組織組成，並且

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

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

細胞或組織若至少符合下列一項條件，則應被視為“經工程化”：

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

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

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

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

2.2. Medicamentos de terapia com células somáticas: Produtos biológicos que possuem as seguintes características:

2.2.1. Contêm ou consistem em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial (*substantial manipulation*), de modo que as características biológicas, funções fisiológicas ou características estruturais relevantes para a finalidade clínica esperada foram alteradas; ou contêm ou consistem em células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função essencial no receptor e no doador;

2.2.2. Apresentam características direccionadas aos seres humanos, ou são utilizados ou administrados aos seres humanos com a intenção de tratar, prevenir ou diagnosticar doenças através dos efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos das suas células ou tecidos.

2.3. Produtos de engenharia de tecidos: Referem-se a produtos que:

2.3.1. Contêm ou consistem em células ou tecidos “engenheirados” e que

2.3.2. Apresentam características direccionadas aos seres humanos, ou são utilizados ou administrados aos seres humanos, com a intenção de regenerar, reparar ou substituir tecidos humanos.

Produtos de engenharia de tecidos podem conter células ou tecidos de origem humana ou animal, ou ambos. As células ou tecidos podem ser viáveis ou não viáveis. Esses produtos também podem conter outras substâncias, como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, substâncias químicas, suportes ou matrizes. Se o produto contém apenas ou é composto inteiramente por células e/ou tecidos humanos ou animais não viáveis, sem células ou tecidos viáveis, e não exerce efeitos principalmente por meio de ações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas, não se enquadra na definição.

As células ou tecidos devem ser considerados “engenheirados” se pelo menos uma das seguintes condições for atendida:

2.3.3. As células ou tecidos foram sujeitos a manipulação substancial (*substantial manipulation*), resultando em características biológicas, funções fisiológicas ou características estruturais relacionadas à regeneração, reparação ou substituição esperadas, ou

2.3.4. Essas células ou tecidos não se destinam a ser utilizados para a mesma função essencial no receptor que no doador.

2.4. Medicamentos combinados de terapia avançada (ATMPs): Referem-se a medicamentos de terapia avançada que atendem às seguintes condições:

2.4.1. Devem incluir um ou mais dispositivos médicos ou um ou mais dispositivos médicos implantáveis activos como parte do produto, e

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

2.5. 根據法律由權限部門分類或認定為先進療法藥物的產品。

3) 類過敏源：經化學修飾以減少IgE反應性的過敏原。

4) 抗體：由與特定抗原結合的B淋巴細胞產生的蛋白質。根據其製造方法的主要差異，抗體可分為兩種主要類型。

4.1. 單克隆抗體（MAb）：由單一淋巴細胞克隆或通過重組技術獲得並與單一抗原表位結合的均質抗體群。

4.2. 多克隆抗體：源自不同類型的淋巴細胞克隆，在人類和動物體內產生，與大多數“非自身”分子上的抗原表位產生反應。

5) 抗原：能夠誘導特異性免疫反應的物質（例如毒素、外來蛋白質、細菌、組織細胞）。

6) 區域：建築物內與任何一種產品或多種產品的製造相關的一組特定房間，這些房間具有共同的空氣處理單元。

7) 技術主管：由權限當局認可的具有必要的基礎科學與技術背景以及經驗的人員。技術主管根據上市許可或臨床試驗許可對批次進行確認。在完成確認後，該批次藥物可放行銷售或供應市場。技術主管對產品放行負全部責任。

8) 生物負載：原料、培養基、生物物質、中間體或產品中存在的微生物的水平和類型（不論有害或無害），當其含量及/或類型超出標準時被視為污染。

9) 生物製品：生物製品是以生物物質為其原料藥製備的產品。生物物質是由生物來源生產或提取的物質，需要結合物理-化學-生物檢測，以及生產工藝及其控制，以鑑別其特性和確定其質量。

10) 生物安全等級（BSL）：安全處理不同危害的有機體所需的圍堵條件，範圍從BSL1（最低風險，不太可能引起人類疾

2.4.2. A sua parte celular ou tecidual deve conter células ou tecidos viáveis, ou as células ou tecidos não viáveis contidos devem ter efeitos no corpo humano que podem ser considerados igualmente relevantes em relação ao dispositivo associado.

2.5. Produtos classificados ou reconhecidos como medicamentos de terapia avançada pelas autoridades competentes de acordo com a legislação aplicável.

3) Alergóides: Alergénios que foram modificados quimicamente para reduzir a reactividade da IgE.

4) Anticorpo: Proteínas produzidas pelos linfócitos B que se ligam a antígenos específicos. Os anticorpos podem ser divididos em dois tipos principais com base nas principais diferenças em seus métodos de produção.

4.1. Anticorpos monoclonais (MAb): Conjunto homogêneo de anticorpos obtidos a partir de um único clone de linfócito ou por tecnologia recombinante, e que se ligam a um único epítipo de antígeno.

4.2. Anticorpos policlonais: Derivados de diferentes clones de linfócitos, produzidos em humanos e animais, que reagem a epítopos de antígenos em maioria das moléculas que “não pertencem ao próprio organismo”.

5) Antígeno: Substância capaz de induzir uma resposta imunológica específica (por exemplo, toxinas, proteínas estranhas, bactérias, células de tecidos).

6) Área: Um conjunto específico de salas dentro de um edifício relacionadas ao fabrico de qualquer um produto ou vários produtos, que compartilham uma unidade de tratamento de ar comum.

7) Director técnico: Profissional reconhecido pelas autoridades competentes, com a formação científica e técnica básica necessária, além de experiência. O director técnico realiza a confirmação dos lotes de acordo com a autorização de comercialização ou ensaio clínico. Após a confirmação, o lote do medicamento pode ser liberado para venda ou fornecimento ao mercado. O director técnico é totalmente responsável pela liberação do produto.

8) Carga biológica: Nível e tipo de microrganismos presentes em matérias-primas, meios de cultura, substâncias biológicas, intermediários ou produtos (sejam nocivos ou não); quando seu conteúdo e/ou tipo excede as especificações, considera-se contaminação.

9) Produtos biológicos: Produtos biológicos são produtos preparados a partir de substâncias biológicas como ingredientes farmacêuticos activos. Substâncias biológicas são aquelas produzidas ou extraídas de fontes biológicas, que requerem a combinação de testes físico-químicos-biológicos, além de processos de fabrico e seus controlos, para identificar suas características e determinar sua qualidade.

10) Nível de biossegurança (BSL): Condições de contenção necessárias para o manuseio seguro de organismos com diferentes perigos, variando de BSL1 (risco mínimo, pouco provável de causar doenças em humanos) a BSL4 (risco máximo, causador de doenças

病)到BSL4(最高風險,導致嚴重疾病,可能傳播,並無有效的預防或治療)。

11) 階段式生產:在給定時間內按順序生產一系列批次的相同產品,然後在轉換到另一產品的生產前,嚴格遵守可接受的控制措施。這些產品不會同時進行生產,但可使用相同的設備。

12) 密閉系統:使活性物質或產品在生產期間不會暴露於直接作業的室內環境的系統。

13) 關鍵工藝參數:為一個工藝參數,其可變性會對關鍵質量屬性產生影響,因此應對其進行監測或控制,以確保工藝產生預期的質量。

14) 關鍵質量屬性:為物理、化學、生物或微生物固有特性或特徵,其應處於適當的限度、範圍或分佈範圍內,以確保預期的產品質量。

15) 飼養細胞:用於共同培養以維持多能幹細胞的細胞。對於人類胚胎幹細胞培養,典型的飼養層包括小鼠胚胎成纖維細胞或人類胚胎成纖維細胞,該等細胞已經過處理以防止其分裂。

16) 發酵罐:對於(哺乳動物)細胞系,術語發酵罐應理解為生物反應器。

17) 基因:編譯成一種(或多種)蛋白質的DNA序列。

18) 轉基因有機體:人類以外的一種有機體,其基因物質經由非自然發生的交配及/或非自然重組方式進行改變。本附錄的轉基因有機體旨在涵蓋非因自然事件發生而是由人為干預產生的突變。

19) 半抗原:一種低分子量分子,其本身不具抗原性,除非與“攜帶體”分子偶聯。

20) 雜交瘤:一種可分泌所需(單克隆)抗體的永生化細胞系,通常是由B淋巴細胞與腫瘤細胞融合所衍生。

graves, potencialmente transmissíveis, sem implicar prevenção ou tratamento eficaz).

11) Produção em fases: Produção sequencial de uma série de lotes do mesmo produto em um determinado período, seguida pela observância rigorosa de medidas de controle aceitáveis antes de mudar para a produção de outro produto. Esses produtos não são produzidos simultaneamente, mas os mesmos equipamentos podem ser utilizados.

12) Sistema fechado: Sistema que impede que substâncias activas ou produtos sejam expostos ao ambiente interno da operação directa durante a produção.

13) Parâmetro crítico do processo de fabrico: Um parâmetro do processo de fabrico cuja variabilidade pode impactar os atributos críticos de qualidade, devendo ser monitorizado ou controlado para garantir que o processo de fabrico produza a qualidade esperada.

14) Atributo crítico de qualidade: Propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas inerentes que devem estar dentro de limites, intervalos ou distribuições adequadas para assegurar a qualidade esperada do produto.

15) Células alimentadoras: Células utilizadas em co-cultura para manter células-tronco pluripotentes. Para a cultura de células-tronco embrionárias humanas, as camadas alimentadoras típicas incluem fibroblastos embrionários de camundongo ou fibroblastos embrionários humanos, que foram tratados para impedir a sua divisão.

16) Fermentador: Para linhas celulares (de mamíferos), o termo fermentador deve ser entendido como um biorreator.

17) Gene: Sequência de DNA que codifica uma (ou mais) proteína(s).

18) Organismo transgénico: Um organismo, com excepção de seres humanos, cujo material genético foi alterado por meio de acasalamento não natural e/ou recombinação não natural. Os organismos transgénicos mencionados neste apêndice abrangem mutações resultantes de intervenções humanas, em vez de eventos naturais.

19) Hapteno: Molécula de baixo peso molecular que, por si só, não possui antigenicidade, a menos que conjugada com uma molécula “carreadora”.

20) Hibridoma: Linha celular imortalizada capaz de secretar o anticorpo (monoclonal) desejado, geralmente derivada da fusão de linfócitos B com células tumorais.

21) 主細胞庫 (MCB) : 為單一細胞池的均等分裝, 其通常是在規定條件下從選定的細胞克隆中製備, 分配到多個容器中並在規定條件下儲存。主細胞庫用於衍生所有工作細胞庫。

22) 轉基因主庫 : 同上, 但針對於轉基因植物或動物。

23) 病毒主種子 (MVS) : 同上, 但與病毒有關。

24) 多產品共線生產設施: 同時或以階段式生產方式 (時間隔離) 生產一系列不同的生物活性物質和產品的設施, 並且該設施內的設備鏈可能專用或非專用於特定的生物活性物質或產品。

25) 原料: 製造過程中與產品直接接觸但不一定為最終配方一部分的所有物料 (例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子及生長因子)。

26) 無特定病原體: 用於生物製品的生產和質量控制的動物源物料 (例如雞、胚胎或細胞培養物), 此類物料源自於不含特定病原體的動物群體 (例如禽群或畜群)。該等動物群體被界定為共享一個共同環境的動物, 且其照顧者不與非無特定病原體的群體接觸。

27) 轉基因: 使有機體的正常基因組分中包含外源基因, 用於表達生物製藥物料。

28) 工作細胞庫 (WCB) : 衍生自細胞主庫 MCB 的均質細胞池, 均勻分裝於若干容器中, 並以確保穩定性的方式儲存及供生產使用。

29) 轉基因工作庫: 如上所述, 但針對於轉基因植物或動物。

30) 病毒工作種子 (WVS) : 如上所述, 但與病毒有關。

31) 人畜共患疾病: 可傳播給人類的動物疾病。

21) Banco principal de células (MCB): Conjunto homogeneizado de células de um único lote, normalmente preparado em condições especificadas a partir de clones celulares seleccionados, distribuído em vários recipientes e armazenado em condições especificadas. O banco principal de células é usado para derivar todos os bancos de células de trabalho.

22) Banco transgénico principal: Como acima, mas para plantas ou animais transgénicos.

23) Semente principal de vírus (MVS): Como acima, mas relacionado a vírus.

24) Instalações de produção em linha partilhada de múltiplos produtos: Instalações que produzem simultaneamente ou em modo de produção em fases (com isolamento temporal) uma série de diferentes substâncias e produtos bioactivos, onde a cadeia de equipamentos na instalação pode ser dedicada ou não a substâncias ou produtos bioactivos específicos.

25) Matéria-prima: Todos os materiais que entram em contacto directo com o produto durante o processo de fabrico, mas que não fazem necessariamente parte da fórmula final (por exemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, soluções tampão, soro, enzimas, citocinas e factores de crescimento).

26) Ausência de patógenos específicos: Materiais de origem animal (por exemplo, galinhas, embriões ou cultivos celulares) utilizados na produção e controlo de qualidade de produtos biológicos, que provêm de populações animais que estão livres de patógenos específicos (por exemplo, aves ou rebanhos). Essas populações são definidas como animais que compartilham um ambiente comum, e cujos cuidadores não têm contacto com populações que não são livres de patógenos específicos.

27) Transgenia: Processo em que o genoma normal de um organismo é modificado para incluir genes exógenos, utilizados para a expressão de materiais biológicos farmacêuticos.

28) Banco de células de trabalho (WCB): Conjunto homogéneo de células derivadas do banco principal de células (MCB), distribuídas uniformemente em vários recipientes e armazenadas de forma a garantir a estabilidade para uso na produção.

29) Banco transgénico de trabalho: Como acima, mas para plantas ou animais transgénicos.

30) Semente de vírus de trabalho (WVS): Como acima, mas relacionado a vírus.

31) Zoonoses: Doenças animais que podem ser transmitidas aos seres humanos.

海事及水務局

公告

(第 004/DSAMA/2025 號公開招標)

茲特公告，刊登於二零二五年十二月三日第四十九期《澳門特別行政區公報》第二組的“為海事及水務局提供清潔服務”之公開招標，招標實體已按照招標方案第六條的規定作出解答，並將其等附於招標案卷內。

上述的解答得透過於辦公時間內前往位於澳門特別行政區萬里長城海事及水務局行政及財政廳財政處查閱。

二零二五年十二月十五日於海事及水務局

局長 黃穗文

第 005 / DSAMA/ 2025 號公開招標

1. 判給實體：運輸工務司司長。
2. 進行招標程序的部門：海事及水務局。
3. 招標方式：公開招標。
4. 標的：為黑沙及竹灣兩海灘提供管理及泳季安全救助服務。
5. 底價：不設底價。
6. 參加條件：
 - 6.1 競投者須為公司或自然人商業企業主；
 - 6.2 競投者已在財政局作營業稅納稅人登記；
 - 6.3 競投者已在商業及動產登記局作商業登記；
 - 6.4 競投者不是澳門特別行政區庫房的債務人；
 - 6.5 競投者在商業登記證明或營業稅文件（M/8 格式）顯示的業務範圍須包括以下任一業務：

DIRECÇÃO DOS SERVIÇOS DE ASSUNTOS
MARÍTIMOS E DE ÁGUA

Anúncios

(Concurso Público n.º 004/DSAMA/2025)

Faz-se saber que, em relação ao concurso público para 《Prestação de serviço de limpeza da DSAMA》, publicado no Boletim Oficial da Região Administrativa Especial de Macau n.º 49, II Série, de 3 de Dezembro de 2025, foram prestados esclarecimentos, pela entidade que realiza o concurso, nos termos do ponto 6 do programa do concurso, e juntos ao processo do concurso.

Os referidos esclarecimentos encontram-se disponíveis para consulta, durante o horário na Divisão Financeira do Departamento de Administração e Finanças da Direcção dos Serviços de Assuntos Marítimos e de Água, sito na Calçada da Barra, Quartel dos Mouros.

Direcção dos Serviços de Assuntos Marítimos e de Água, aos 15 de Dezembro de 2025.

A Directora, Wong Soi Man.

Concurso Público n.º 005/DSAMA/2025

1. Entidade adjudicante: Secretário para os Transportes e Obras Públicas.
2. Serviço por onde corre o procedimento do concurso: Direcção dos Serviços de Assuntos Marítimos e de Água (doravante designada por “DSAMA”).
3. Modalidade de concurso: Concurso público.
4. Objecto: Prestação de serviços de gestão e salvamento nas praias de Hac Sá e de Cheoc Van.
5. Preço base: Não há.
6. Condições de admissão:
 - 6.1 O concorrente deve ser sociedade ou empresário comercial, pessoa singular.
 - 6.2 O concorrente está inscrito no Cadastro de contribuintes da Contribuição Industrial da Direcção dos Serviços de Finanças.
 - 6.3 O concorrente efectuou o registo comercial na Conservatória dos Registos Comercial e de Bens Móveis.
 - 6.4 O concorrente não é devedor dos cofres da Região Administrativa Especial de Macau.
 - 6.5 O objecto referido na certidão de registo comercial do concorrente ou a actividade referida no conhecimento de cobrança da contribuição industrial emitido ao concorrente (modelo M/8) inclui qualquer um dos seguintes:

6.5.1 設施管理；	6.5.1 Gestão de instalações;
6.5.2 泳池管理；	6.5.2 Gestão de piscinas;
6.5.3 救生服務；	6.5.3 Serviço de salvamento;
6.6 不接納競投者以合作經營合同形式參與本次招標；	6.6 Não é admitida a participação do concorrente mediante a forma de contrato de consórcio.
6.7 任何公司或自然人商業企業主，均僅可提交一份標書。	6.7 Qualquer sociedade ou empresário comercial, pessoa singular, só pode submeter uma única proposta.
7. 查閱案卷及取得副本之地點、時間及價格：	7. Local, hora e preço para consulta do processo do concurso e obtenção de cópias:
地點：澳門特別行政區萬里長城海事及水務局大樓一樓行政及財政廳財政處。	Local: Divisão Financeira do Departamento de Administração e Finanças, sita no 1.º andar do Edifício da DSAMA, Calçada da Barra, Região Administrativa Especial de Macau.
時間：辦公時間內。	Hora: horário de expediente.
投標案卷副本：價格為400.00 (澳門元肆佰元整)。	Cópias do processo do concurso: o preço é de MOP400,00 (quatrocentas patacas).
8. 交標地點、截止日期及時間：	8. Local, data e hora limite para a entrega das propostas:
地點：澳門特別行政區萬里長城海事及水務局綜合服務中心。	Local: Centro de Prestação de Serviços ao Público da DSAMA, sito na Calçada da Barra, Região Administrativa Especial de Macau.
截止日期及時間：二零二六年一月二十六日(星期一)，中午十二時正截止。	Data e hora limite: dia 26 de Janeiro de 2026 (segunda-feira), até às 12h00 (meio-dia).
倘因不可抗力之原因導致海事及水務局於交標截止時停止辦公，交標期限將順延至緊接之首個工作日相同時間。	Em caso de encerramento da DSAMA na data e hora limite para a entrega de propostas por motivos de força maior, a data limite para a entrega das propostas é adiada para o primeiro dia útil seguinte, à mesma hora.
9. 編製標書使用之語言：投標書及其附加文件（產品的描述及說明除外）應以澳門特別行政區之任一正式語文編製。當使用其他語言編製，應附經認證之譯本，而為了一切之效力，應以該譯本為準。	9. Língua a utilizar na redacção da proposta: A proposta e os documentos que a acompanham (excepto a descrição e a especificação de produtos) devem estar redigidos numa das línguas oficiais da Região Administrativa Especial de Macau. Quando redigidos noutra língua, devem ser acompanhados de tradução legalizada, a qual prevalece para todos e quaisquer efeitos.
10. 標書有效期：90(九十)日，自公開開標之日起計，根據七月六日第63/85/M號法令第三十六條規定，可延長有效期。	10. Prazo de validade das propostas: 90 (noventa) dias, contados a partir da data do acto público do concurso, prorrogável nos termos do artigo 36.º do Decreto-Lei n.º 63/85/M, de 6 de Julho.
11. 臨時擔保：\$255,000.00 (澳門元貳拾伍萬伍仟元整)，以現金存款或以銀行擔保之方式提供。	11. Caução provisória: MOP255 000,00 (duzentas e cinquenta e cinco mil patacas), a prestar mediante depósito em dinheiro ou garantia bancária.
12. 確定擔保：判給總額的百分之四(4%)，以現金存款或以銀行擔保之方式提供。	12. Caução definitiva: 4% (quatro por cento) do preço total da adjudicação, a prestar mediante depósito em dinheiro ou garantia bancária.

13. 現場視察：本公開招標不設現場視察。

14. 公開開標日期：

地點：澳門特別行政區萬里長城海事及水務局多功能室。

日期及時間：二零二六年一月二十七日(星期二)，上午十時正。

倘因不可抗力之原因導致海事及水務局於公開開標日停止辦公，公開開標日將順延至緊接之首個工作日相同時間。

根據七月六日第63/85/M號法令第二十七條所預見的效力，及對所提交之標書文件可能出現的疑問作出澄清，競投者或其代表應出席公開開標。

15. 評標標準：

投標價格：60%

人力資源安排：10%

安全救助設備清單：10%

管理服務計劃：5%

競投者管理人員之本地僱員比例：15%

16. 判給標準：

由總得分最高的競投者獲得判給，倘出現最高總得分相同的標書時，則按招標方案規定的項目作為判給的最後判定標準。

17. 招標文件之更新、修正及解釋等資料：由二零二五年十二月二十六日至截標日止，競投者應每日前往澳門特別行政區萬里長城海事及水務局大樓一樓行政及財政廳財政處，以獲取涉及招標文件之更新、修正及解釋等資料。

二零二五年十二月十五日於海事及水務局

局長 黃穗文

13. Visita ao local: neste concurso público não se realiza visita ao local.

14. Data de realização do acto público do concurso:

Local: Sala polivalente da DSAMA, sita na Calçada da Barra, Região Administrativa Especial de Macau.

Data e hora: dia 27 de Janeiro de 2026 (terça-feira), às 10h00 (de manhã).

Em caso de encerramento da DSAMA na data de realização do acto público por motivos de força maior, a data de realização do acto público do concurso é adiada para o primeiro dia útil seguinte, à mesma hora.

Os concorrentes ou os seus representantes devidamente mandatados devem estar presentes no acto público para os efeitos previstos no artigo 27.º do Decreto-Lei n.º 63/85/M, de 6 de Julho, e para esclarecer eventuais dúvidas relativas aos documentos apresentados no concurso.

15. Critérios de avaliação das propostas:

Preço proposto: 60%

Organização de recursos humanos: 10%

Lista de equipamentos de segurança e salvamento: 10%

Plano de gestão de serviços: 5%

Proporção de trabalhadores locais no pessoal de gestão do concorrente: 15%

16. Critério de adjudicação:

A adjudicação é efectuada ao concorrente com pontuação total mais elevada e, em caso de empate na pontuação total mais elevada, a adjudicação é efectuada nos termos previstos no programa do concurso.

17. Actualização, rectificação e esclarecimento dos documentos do concurso:

Os concorrentes deverão comparecer diariamente na Divisão Financeira do Departamento de Administração e Finanças, sita no 1.º andar do Edifício da DSAMA, Calçada da Barra, Região Administrativa Especial de Macau, a partir de 26 de Dezembro de 2025 e até à data limite para a entrega das propostas, para obter informações sobre a actualização, rectificação e esclarecimento dos documentos do concurso.

Direcção dos Serviços de Assuntos Marítimos e de Água, aos 15 de Dezembro de 2025.

A Directora, Wong Soi Man.