

(105)推動新興生醫產品GMP評鑑符合性計畫

新興生醫產品GMP符合性訓練

委辦單位：食品藥物管理署風險管理組

承辦單位：社團法人中華無菌製劑協會

新興生醫產品GMP符合性訓練(6 場次)

場次	內 容	
1	第一章品質管理 第二章 組織與人事	
2	第四章 文件 第七章 委受託製造與檢驗 第八章 申訴與產品回收 第九章 自我查核	
3	第三章廠房設施與設備	附則 11 電腦化系統 附則 15 驗證及確效(設備驗證)
4	第五章生產	附則 1 無菌藥品的製造 附則 2 人用生物藥品的製造
5		附則13 研究用藥品的製造 附則15 驗證及確效(製程確效)
6	第六章品質管制	附則 8 原料及包裝材料的抽樣 附則 19 對照樣品與留存樣品

新興生醫產品GMP符合性訓練 (第三場)

PIC/S GMP Guide Part 1

第三章 廠房設施與設備

附則 11 電腦化系統

附則 15 驗證及確效(設備驗證)

林書仲

中華無菌製劑協會

GMP顧問

May 24, 2016

大綱

- 前言：ATMP，HCT/Ps 的相關法規
- 第三章 廠房設施與設備 (Annex 1)
 - 廠房設施
 - 設備
- 附則 11 電腦化系統 (PI 011-3)
 - 計畫階段
 - 操作階段
- 附則 15 驗證(及確效) (PE 009-12)
 - 確效之規劃
 - 文件
 - 驗證

前言

細胞治療產品 (ATMP, HCT/PS)

遵循法規(Compliance)

人類自體細胞治療產品 – FDA法規

Regulation of Autologous Products

- **Determined by relative risk**
 - “Unregulated”
 - Regulated by Section 361 of PHS Act
 - Regulated by Section 351 of PHS Act



- **“Unregulated”**

Minimally manipulated bone marrow for homologous use & not combined with another article

- **Regulated under Good Tissue Practices (GTP)**

Other cells that are minimally manipulated and are for homologous use

- **Regulated under Good Manufacturing Practices [GMP]**

- Cells that are more-than-minimally manipulated
- Cells intended for non-homologous use
- Cells combined with another article e.g. scaffold

HCT/Ps - FDA法規

Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)

FDA, Dec. 2011

I. Introduction	IX. Environmental Control and Monitoring	XVII. Storages
II. Background	X. Equipment	XVIII. Receipt, Pre-distribution Shipment , and Distribution of an HCT/P
III. CGTP Requirements	XI. Suppliers and Reagents	XIX. Records
IV. Exemption and Alternatives	XII Recovery	XX. Tracking
V. Establishment and Management of Quality Program	XIII. Processing and Process Controls	XXI. Complaint File
VI. Personnel	XIV. Process Changes	XXII. Reporting
VII. Procedures	XV. Process Validation	XXIII. Labeling
VIII. Facilities	XVI. Labeling Control	References

FDA CGTP – Q & A

III. CGTP REQUIREMENTS (§ 1271.150)

E. Do I Have to Follow CGTP Requirements if My HCT/Ps Are Also Regulated as a Biological Product, Drug, or Device?

Yes, CGTP requirements as well as drug current good manufacturing practice (**CGMP**) requirements or device quality system (**QS**) regulation requirements apply.

IV EXEMPTIONS AND ALTERNATIVES (§ 1271.155)

A. A. How Do I Request an Exemption or Alternative from Part 1271, Subpart C or D? *(C--Donor Eligibility, D--Current Good Tissue Practice)*

Under § 1271.155(d), you must ordinarily **request** an exemption or alternative in writing (hardcopy or electronically).

Only after we **grant** the request may you begin operating under the exemption or alternative (§ 1271.155(e)). ...

ATMP – EMA 法規

MHRA – Hospital Exemption Scheme

REGULATION (EC) NO 1394/2007 ON ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (“THE ATMP REGULATION”)

GUIDANCE ON THE UK’S ARRANGEMENTS UNDER THE HOSPITAL EXEMPTION SCHEME - MHRA

4. Under the ATMP Regulation, those medicinal products which come within the scope of Directive 2001/83/EC and are categorised as ATMPs are to be regulated under the centralised European procedure. Under this procedure, a **centralised European marketing authorisation** is granted by the European Commission following assessment by the European Medicines Agency (**EMA**).
5. Under Article 3 (7) of 2001/83/EC, there is an exemption from central authorisation for ATMPs which are prepared on a **non routine** basis and used within the **same Member State** in a hospital in accordance with a medical prescription for an individual patient. ...

新興生醫產品 - TFDA法規

「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」

衛生福利部中華民國103年9月17日

第三章 臨床試驗審查基準－製程與管控

柒、人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）

人類細胞治療產品之製造方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩選與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程應符合「人體細胞組織優良操作規範（Good Tissue Practice, GTP）」。

捌、藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）

若人類細胞治療產品擬商品化，依據藥事法第57條規定，其製造之廠房設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（PIC/S GMP）」，並應於產品查驗登記階段，依藥物製造業者檢查辦法提出GMP檢查申請。

新興生醫產品 - TFDA法規

「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」

衛生福利部中華民國104年7月

第二章 品質與製造管控

- 一、申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，須符合優良組織操作規範 (Good Tissue Practice, **GTP**)，以及藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice, **PIC/S GMP**)。

新興生醫產品 - TFDA法規

「人體細胞組織優良操作規範」

91.12.13衛署醫字第0910078677號公告

壹、總則	拾、製程變更
貳、品質計畫之建立與維持	拾壹、製程之確效(Validation)檢查
參、組織與人員	拾貳、標示管制
肆、作業程序	拾參、貯存
伍、設施或場所	拾肆、收受與配送
陸、環境管制與監控	拾伍、紀錄
柒、設備	拾陸、追蹤
捌、物料與試劑	拾柒、怨訴檔案
玖、製程管制	拾捌、附則

新興生醫產品 – TFDA/FDA法規比較

「人體細胞組織優良操作規範」91.12.13衛署醫字第0910078677號公告

Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)FDA, Dec. 2011

壹、總則	I. Introduction II. Background III. CGTP Requirements IV. Exemption and Alternatives	拾、製程變更	XIV. Process Changes
貳、品質計畫之建立與維持	V. Establishment and Management of Quality Program	拾壹、製程之確效檢查	XV Process Validation
參、組織與人員	VI. Personnel	拾貳、標示管制	XVI. Labeling Control
肆、作業程序	VII Procedures	拾參、貯存	XVII. Storages
伍、設施或場所	VIII Facilities	拾肆、收受與配送	XVIII Receipt, Pre-distribution Shipment, and Distribution of an HCT/P
陸、環境管制與監控	IX Environmental Control and Monitoring	拾伍、紀錄	XIX Records
柒、設備	X Equipment	拾陸、追蹤	XX Tracking
捌、物料與試劑	XI Suppliers and Reagents	拾柒、怨訴檔案	XXI Complaint File XXII Reporting
玖、製程管制	XII Recovery XIII Processing and Process Controls	拾捌、附則	XXIII Labeling References



PIC/S GMP架構與 FDA GMP稽查六大系統



<u>EudraLex Volume 4</u> <u>Part 1 Chapters</u>	<u>PIC/S GMP Guide</u> <u>PE 009-10 (12)</u>	<u>FDA 查核GMP六</u> <u>大系統</u>	<u>CFR Title 21 Part 211</u> <u>Subpart</u>
1. Pharmaceutical Quality System Jan 2013	第一章 品質管理	1. 品質系統	A. General Provisions
2. Personnel Feb 2014	第二章 人事	製造系統	B. Organization and Personnel
3. Premises and Equipment Mar 2015	第三章 廠房設施與設備	2. 廠房設施設備系統	C. Buildings and Facilities
4. Documentation Jun 2011	第四章 文件	3. 物料系統	D. Equipment
5. Production Mar 2015	第五章 生產	4. 生產系統	E. Control of Components and Drug Product Containers and Closures
6. Quality Control Oct 2014	第六章 品質管制	5. 包裝貼標系統	F. Production and Process Controls
7. Outsourced Activities Jan 2013	第七章 委/受託製造與 委/受託檢驗	6. 實驗室管制系統	G. Packaging and Labeling Control
8. Complaints, Quality Defects and Product Recalls Mar 2015	第八章 申訴和產品回收	參考資料：FDA Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations “2006 Section III G. Six-system Inspection Model ”	H. Holding and Distribution
9. Self Inspection	第九章 自我查核		I. Laboratory Controls J. Records and Reports K. Returned and Salvaged Drug Products

閱讀PIC/S GMP條文應有的了解與做法

- 了解總則各章與附則開宗明義的原則(Principle)的要求
 - 對各條文的說明/要求不清楚時，回歸原則的要求，反覆推敲
 - 各廠商的產品其關鍵品質屬性(CQAs)與關鍵製程參數(CPPs)各有不同，可透過品質風險評估選擇最適當的作業程序
 - 還是不清楚，可洽詢主管單位取得共識 (各主管單位的網站都設有GMP 的 Q&A)
- 遵循法規 (Compliance)：如何執行相關條文的要求？
考量三個層次
 - 有無SOP ？ (document! document! document!)
 - SOP的適合性？ (detail, specific?)
 - 執行時是否完全依據SOP ？ (training?)

閱讀PIC/S GMP條文應有的了解與做法

■ 如何執行？

- 法規通常只說明要求什麼 (What ?)
- 業者必須了解自己產品的品質屬性與製程要求，再根據品質風險 (risk-based) 與科學實證 (science-based) 決定 5W1H (or 6W2H) :
 - 做什麼 - What ? Product/Process related
(GMP Guidelines, Industry Best Practice)
 - 誰 做 - Who ? Subject Matter Experts ,
Suppliers → Users → Customers (**Whom**)
 - 如何做 - How ? Suitability, Feasibility (**How Much**)
(PDA, ISPE, GMP Manual)
 - 何時做 - When ? Frequency
 - 何地做 - Where ? Location
 - 為什麼 - Why ? Risk Assessment

你應解的製藥品質系統 (Pharmaceutical Quality System)

第一章 品質管理(Quality Management) 原則 (Principle)

製造許可(manufacturing authorisation)的持有者製造藥品時，應確保該藥品適合其預定用途(fit for their intended use)，符合上市許可(Marketing Authorisation)的要求，且不會由於安全性、品質或有效性(safety, quality or efficacy)的不足而使病人陷於危險。

- 藥品品質的要求 -

該品質目標之達成是高層管理者(senior management)的責任，且需要公司內各部門及所有階層之人員(staff)，以及公司之供應商(suppliers)與經銷商(distributors)的參與和許諾。

- 藥品品質的責任者 -

你應解的製藥品質系統 (Pharmaceutical Quality System)

第一章 品質管理(Quality Management) 原則 (Principle)

為可靠達成該品質目標，應有全面設計並正確實施的品質保證系統(QA/PQS)。該系統涵蓋優良製造規範(GMP)、品質管制(QC)及品質風險管理(QRM)，應充分文件化，並監測其效果。

品質保證系統的所有部門應適當配置能勝任的人員，以及合適且足夠的廠房、設備與設施。

製造許可的持有者及被授權人員另有其他法律責任。

- 建立製藥品質系統 -

第三章 廠房設施與設備

第三章廠房設施與設備 (PREMISES AND EQUIPMENT)

原則 (PRINCIPLE)

廠房設施及設備的**定位**、設計、建造、**調適**及維護皆應適合於其所要執行的作業。其配置與設計應將**產生錯誤的風險**降到**最低**並容許有效的清潔及維護保養，以**避免交叉污染**、聚積粉塵或污垢，總之，應以避免對產品品質有任何不利影響為目標。

Premises and equipment must be **located**, designed, constructed, **adapted** and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to **minimise the risk of errors** and permit effective cleaning and maintenance in order to **avoid cross-contamination**, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

GMP兩大目標：避免污染/交叉污染；避免混淆

廠房設施

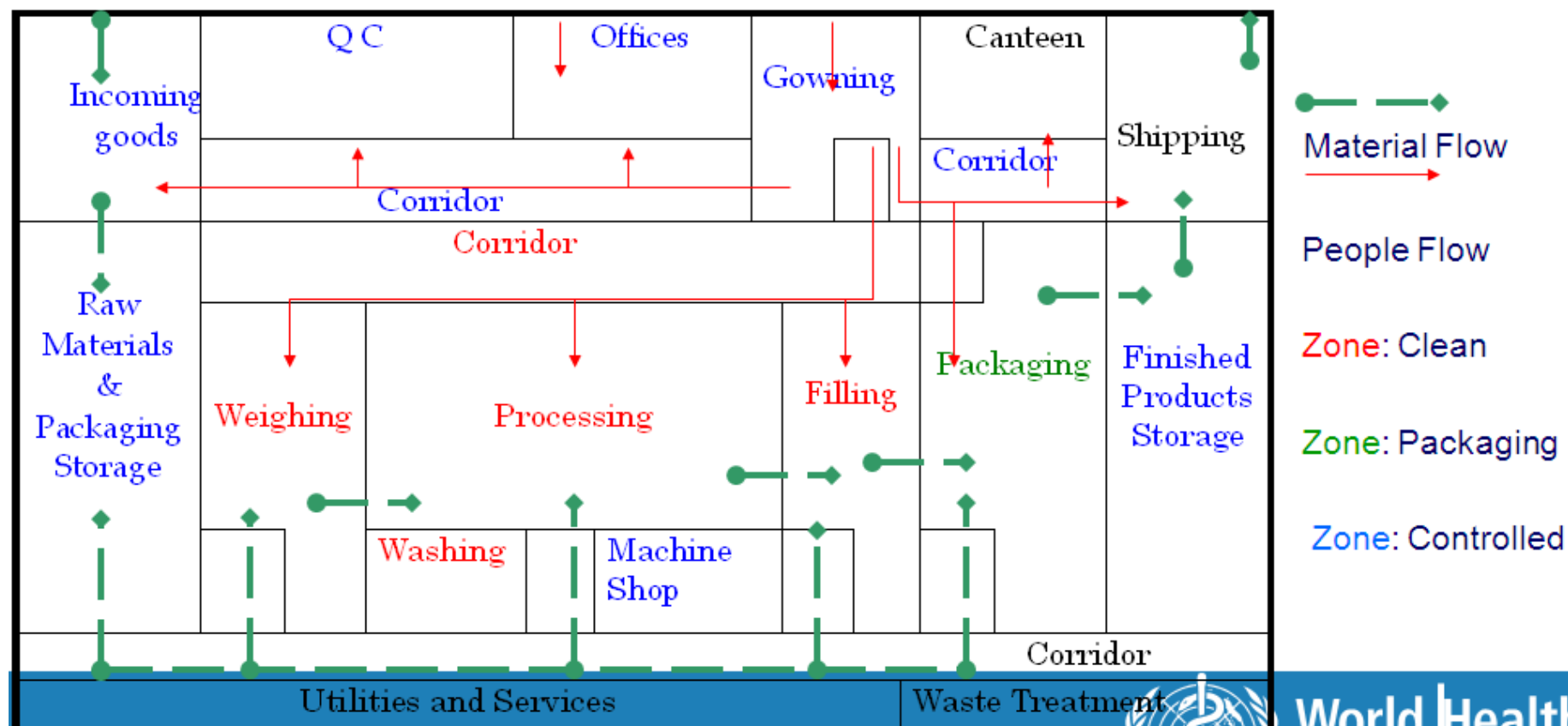
- 一般規定
- 生產區
- 儲存區
- 品質管制區
- 附屬區域

廠房配置：人流與物流

生產位於廠房核心、順流的設計

Example of Materials and People Flow

Arrival of goods Entrance for visitors Entrance for Workers Shipment of goods



一般規定 (General)

3.1. 當與保護產品製造的措施一併考量時，廠房設施應坐落於引起原物料或產品之最低污染風險環境中。

(麥芽廠，微生物肥料/農藥廠)

3.2. 廠房設施應謹慎維護，以確保其修理及維護作業不會危害於產品品質。

廠房應予清潔，適當時並依詳細的書面程序消毒之。



慎選廠址

一般規定 (General)

3.3 照明、溫度、濕度及通風均應適當，且不會對製造及儲存中的藥品或設備的正確功能有直接或間接之不利影響。

3.4. 廠房設施的設計與配置應提供最大的保護，以防止昆蟲或其他動物的入侵。

3.5. 為防止未被授權的人員進入廠房，應採取步驟。

生產區、儲存區及品質管制區應不得作為非該區工作人員的通路。



門窗管制

生產區（Production Area）

3.6. 為使因交叉污染所引起之嚴重醫療傷害的風險降到最低，對於一些特殊藥品的生產，例如高致敏性物質（例如：青黴素類）或生物性製劑（例如：來自活的微生物），應有專用且自足圍堵的設施；尚有一些產品，例如某些抗生素、某些荷爾蒙、某些細胞毒類、某些高活性藥物及非藥品的生產不得在同一設施中為之。

如採取特別的預防措施，並執行必要的確效時，在例外的情形下，可以接受在同一設施中的時段切換生產原則。

工業毒物諸如殺蟲劑及除草劑，不得於藥品之廠房設施中製造。

EudraLex Volume 4 Part 1 Chapter 3

3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks. **Quality Risk Management** principles should be used to assess and control the risks.

Depending of the **level of risk**, it may be necessary to **dedicate premises and equipment** for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.

Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

- i. the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures, 無法管制
- ii. scientific data from the **toxicological** evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or 不知限量
- iii. relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a **validated analytical method**. 無法分析

生產區 (Production Area)

3.7. 廠房設施應配合作業順序及所要求的潔淨度等級予以配置，以容許在合乎邏輯順序的相連區域中生產。

(相同潔淨區應集中，不同級區間物料傳送考量傳遞箱或輸送帶)

3.8. 作業空間與製程中儲存空間的適當性，應允許設備與原物料有條理且合乎邏輯的放置，使不同藥品或其組成物/組件間之混淆風險降到最低、避免交叉污染，並使任何製造或管制步驟的遺漏或是誤用的風險降到最低。

(設計時應考慮到設備的操作面，原物料/半製品暫存區域)

生產區 (Production Area)

3.9. 原料與直接包裝材料、半製品/中間產品或待分/包裝產品暴露的環境，其內部表面(牆壁、地板及天花板)應平滑、無裂縫及無開口接縫，且不得脫落微粒物質，並應容易且有效地清潔，如有必要，還可消毒。(表面處理)



3.10. 管路工程、照明裝置、通氣口以及其他設施之設計與定位應避免產生難以清潔的凹處。



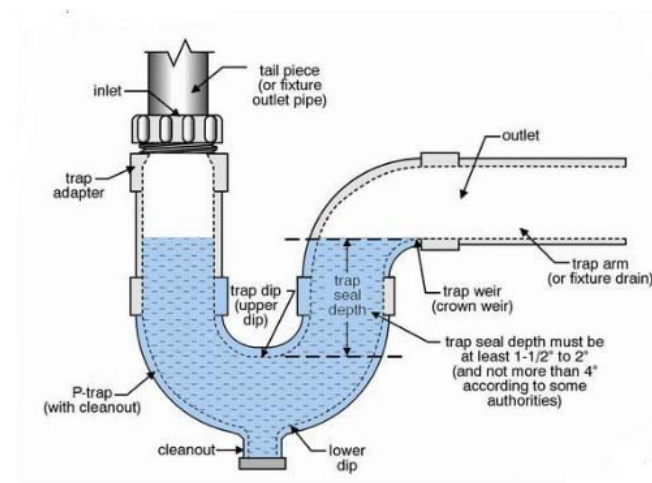
上圖：燈座與排風管
下圖：牆角與排水孔

為維護保養之目的，應盡量從製造區外進行。(維修走道、反樑、隔離)

生產區 (Production Area)

3.11. 排水孔的大小應合適，並備有隔氣彎管的集水溝。

應盡量避免開放式溝渠，必要時，
應為淺溝，以利清潔與消毒。



Traps Cross section

3.12. 生產區應有效通風，並備有適合於所處理的產品、在該區域內從事的作業及外在環境等之空調設備（包含溫度，必要時包含濕度與過濾）。

(潔淨室等級；HVAC 設計、驗證、維護：依據Annex 1，ISO 14644)

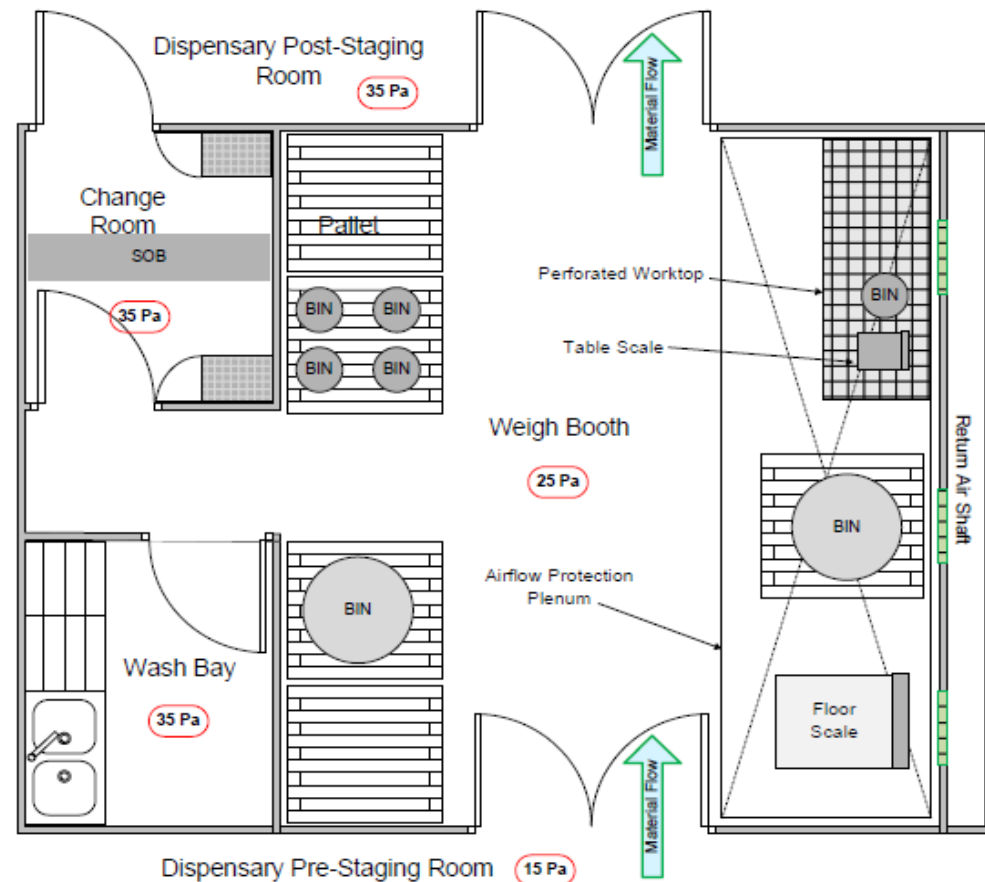
生產區 (Production Area)

3.13. 原料的秤重，通常應在專為該用途所設計之一間隔離的秤量室內為之

3.14. 會產生粉塵的情況（例如：抽樣、秤重、混合、製程操作及乾燥產品的分/包裝等期間中），應採取特別的措施，以避免交叉污染並利於清潔。

(房間壓差設計)

Figure 3
Typical weigh booth layout



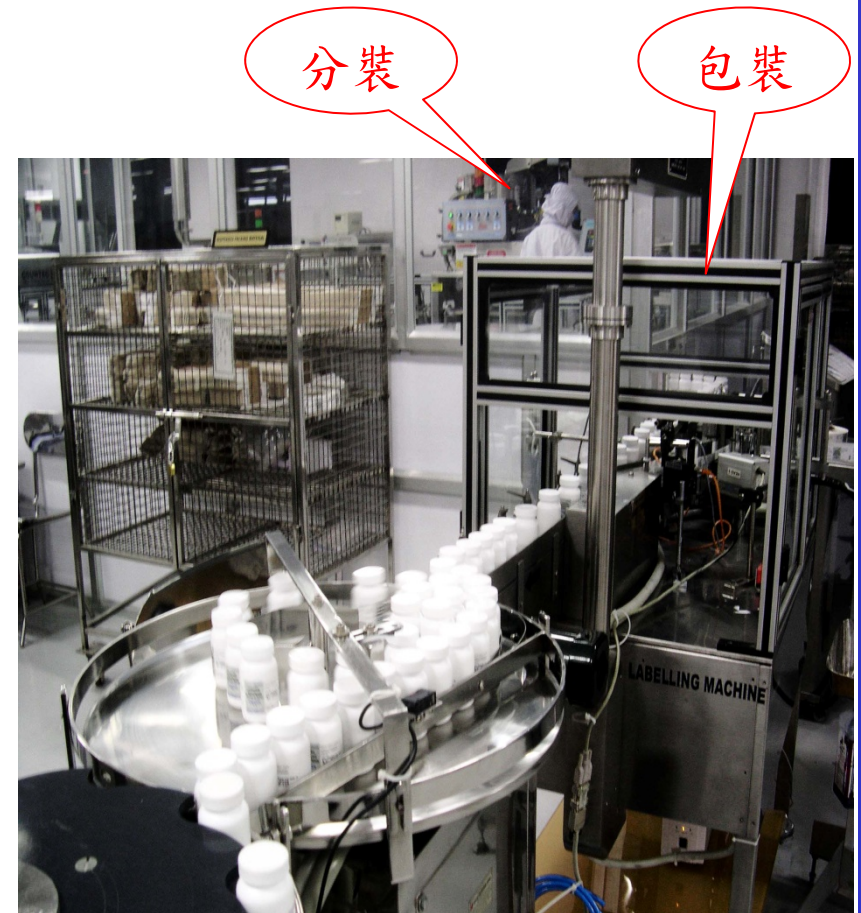
Ref.: Supplementary Guidelines on GMP for HVAC for non-sterile Pharmaceutical Dosage Form WHO, August 2015

生產區（Production Area）

3.15. 藥品分/包裝的廠房設施，應特別設計與配置，以避免混雜或交叉污染。

3.16. 生產區應有良好的照明，特別是在執行線上目視管制的場所。

3.17. 製程中管制不會對生產帶來任何風險者，可在生產區內執行。

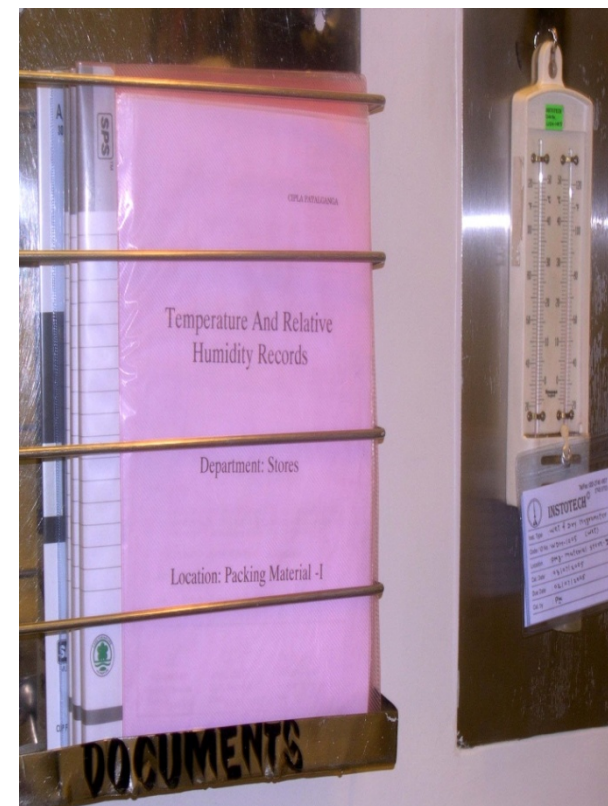


儲存區 (Storage Areas)

3.18. 儲存區應有足夠的容量(空間)，以容許各種類別的原物料及產品有條理的儲存，包括：原料、包裝材料、半製品/中間產品、待分/包裝產品及最終產品、待驗產品、放行產品、拒用產品、退回產品或回收產品等。

3.19. 儲存區應經設計或調適，以確保良好的儲存條件。特別是儲存區應保持潔淨與乾燥，並維持在可接受的溫度範圍內。

有特別儲存條件要求時(例如溫度及濕度)，應提供這些儲存場所，並加以檢查/核對與監測。



儲存區 (Storage Areas)

3.20.

收貨區及出貨區應保護原物料及產品免於受天氣的影響。

收貨區應加以設計並配置，以容許必要時能在儲存前清潔進廠原物料之容器。



3.21.

藉由儲存於分開的區域來確保隔離/待驗狀態者，該區域應標識清楚，其進入應限於經授權之人員。

任何取代該實體隔離的系統，應提供同等的安全性。



儲存區 (Storage Areas)

3.22.

原料通常應有隔離的抽樣區域。
在儲存區內執行抽樣者，應以可
防止污染或交叉污染的方式執行
之。

3.23.

對於拒用、回收或退回的原物料
或產品應提供隔離的儲存區域。



Figure 5
Sampling booth for small volumes

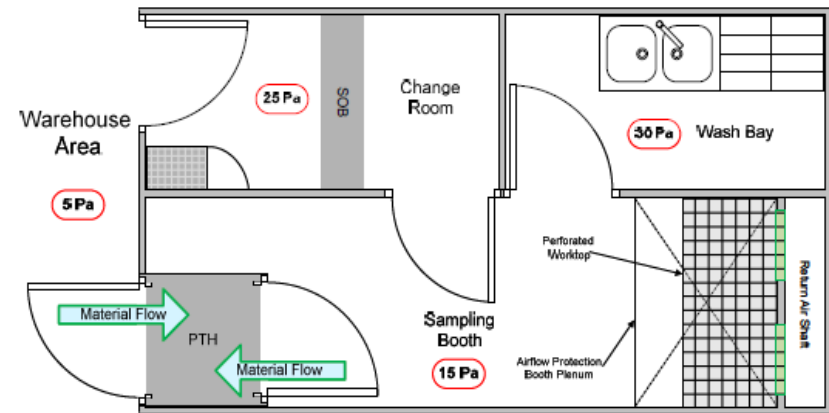
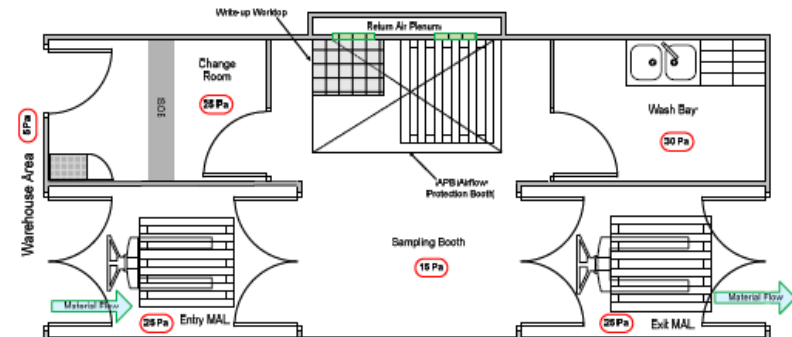


Figure 6
Sampling Booth for larger volumes



儲存區 (Storage Areas)

3.24. 高活性物質或產品應儲存於安全且牢靠的區域中。

3.25. 印刷的包裝材料對於藥品的符合性是很重要的，應特別注意這些包裝材料之安全及牢靠的儲存。



品質管制區 (Quality Control Areas)

3.26. 通常，品質管制實驗室應與生產區隔離。

這對生物學、微生物學及放射性同位素的管制實驗室特別重要。這些實驗室亦應互相隔離。

3.27. 管制實驗室應設計成適合於在這些實驗室內執行的作業，並應給予足夠空間，以防止混雜及交叉污染。

對於樣品與紀錄亦應有足夠且適當的儲存空間。

3.28. 為保護靈敏的儀器設備免於受振動、電子干擾及濕氣等之影響，分開的儀器室可能是必需的。

附屬區域 (Ancillary Areas)

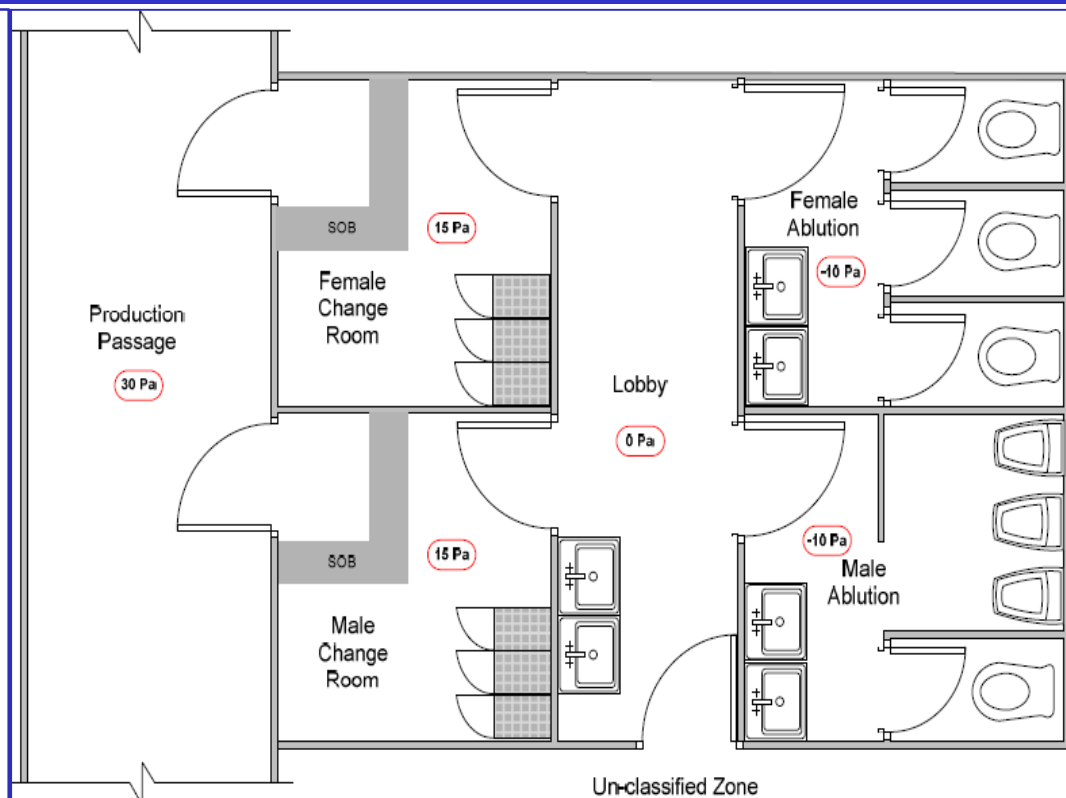
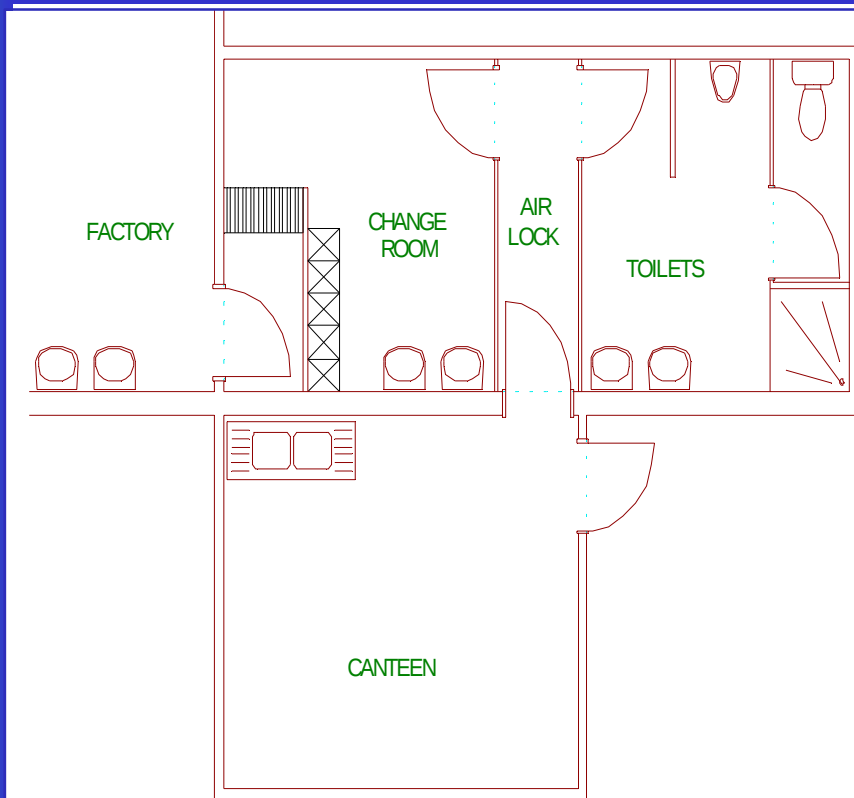
3.30. 休息室與餐廳應與其他區域隔離。

3.31. 以更衣、盥洗及如廁為目的之設施應易於使用(easily accessible)並適合使用之人數。廁所與生產區或儲存區不得直接相通。

3.32. 維修保養之工場應與生產區隔離並盡可能遠離。在生產區儲存零件及工具者，應儲存在其專用室或專用櫃中。

3.33. 動物室應與其他區域妥善隔離，並有分別的入口（動物的出入口）及空調處理設施。

附屬區域 (Ancillary Areas) - 廁所



Ref.: Supplementary Guidelines on GMP for HVAC for non-sterile Pharmaceutical Dosage Form WHO, August 2015

設備 (EQUIPMENT)

3.34 製造設備應經設計、配置及維修保養，以符合其預定目的。

(URS, DQ)

3.35 修理及維修保養作業不得對產品的品質呈現任何危害。

(維修走道；修理及維修申請單經QA核准)

3.36 製造設備之設計，應使其能容易且徹底地清洗。該設備應依詳細的書面程序清洗，並僅以潔淨且乾燥的狀態儲存。

(衛生級設備；清潔確效)

設備 (EQUIPMENT)

3.37 洗滌及清潔設備應加以選擇與使用，使其不會成為污染的來源。

(CIP/COP；自動/手動，衛生級馬達，多歧管清潔，無纖維抹布)

3.38 設備應以適當的方式安裝，以防止任何錯誤或污染的風險。

(IQ，OQ)

3.39 生產設備不得呈現對產品有任何危害。生產設備與產品接觸的部分，其反應性、加成性或吸附性不得高到足以影響產品的品質，而呈現任何危害。

(不鏽鋼，玻璃，塑膠，過濾器，軟管)

設備 (EQUIPMENT)

3.40 應備有適當測量範圍與精密度的天平與量測設備，以供生產與管制作業使用。(最大最小秤重量，0.1%精確度，USP <41>，<1251>) $m_{min} = k \times s/\text{required weighing tolerance}$

3.41 量測、秤重、記錄及管制之設備應在界定的時間間隔內，使用適當的方法校正並核對之。這些檢測的適當紀錄應予保存。

3.42 固定的管線應清楚標示其內容物，可行時，流向亦應標示。



校正標示卡



排氣流向

設備 (EQUIPMENT)

3.43 蒸餾水、去離子水及合適時其他用水之配管應依書面程序執行減菌處理。該文件應詳載微生物污染的行動限量及應採取的措施。

(熱消/化消；警戒限量與行動限量)

3.44 有缺陷的設備，如果可能，應從生產區及品質管制區移出，或至少清楚標示其為有缺陷的設備。

(維修中，報廢)

補充資料： Annex 1 概述

無菌藥品的製造區分成四個等級。

A 級：高風險作業的局部區域，例如，充填區、橡皮塞貯盆、開口安瓿、小瓶及執行無菌連接等區域。通常，此種環境由層流工作站提供。在開放潔淨室應用（open clean room application）的作業位置，層流空氣系統應提供每秒0.36 至 0.54 公尺（指引值）的均勻空氣流速。層流性（laminarity）的維持應予以證明並確效。單向氣流（uni-directional air flow）及較低速率可使用於密閉的隔離裝置及手套箱（glove boxes）。

B 級：對於無菌操作之製備及充填，B 級區為A級區的背景環境。

C 級與D 級：無菌產品的製造中，C 級與D 級區係執行較非關鍵性階段的潔淨區。

潔淨室及潔淨空氣裝置分級

4. 潔淨室及潔淨空氣裝置應依EN ISO14644-1予以分級。
分級應與操作過程之環境監測清楚區分。下表提供每一個等級所容許的最大浮游微粒濃度：

	靜態 ^(b)		動態 ^(b)	
等 級	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量			
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	未界定	未界定

ISO 14644-1 (2015)

Table 1 — ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

ISO Class Number (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below					
	0.1	0.2	0.3	0.5	1.0	5.0
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24b	10b	d	d	e
3	1,000	237	102	35b	d	e
4	10,000	2,370	1,020	352	83b	e
5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	d, e, f
6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
7	c	c	c	352,000	83,200	2,930
8	c	c	c	3,520,000	832,000	29,300
9	c	c	c	35,200,000	8,320,000	293,000

a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see Annex D.

c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

d Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

e Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification at this particle size inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

f In order to specify this particle size in association with ISO Class 5, the macroparticle descriptor M may be adapted and used in conjunction with at least one other particle size. (See C.7.)

g This class is only applicable for the in-operation state.

ISO 14644-1 (2015)

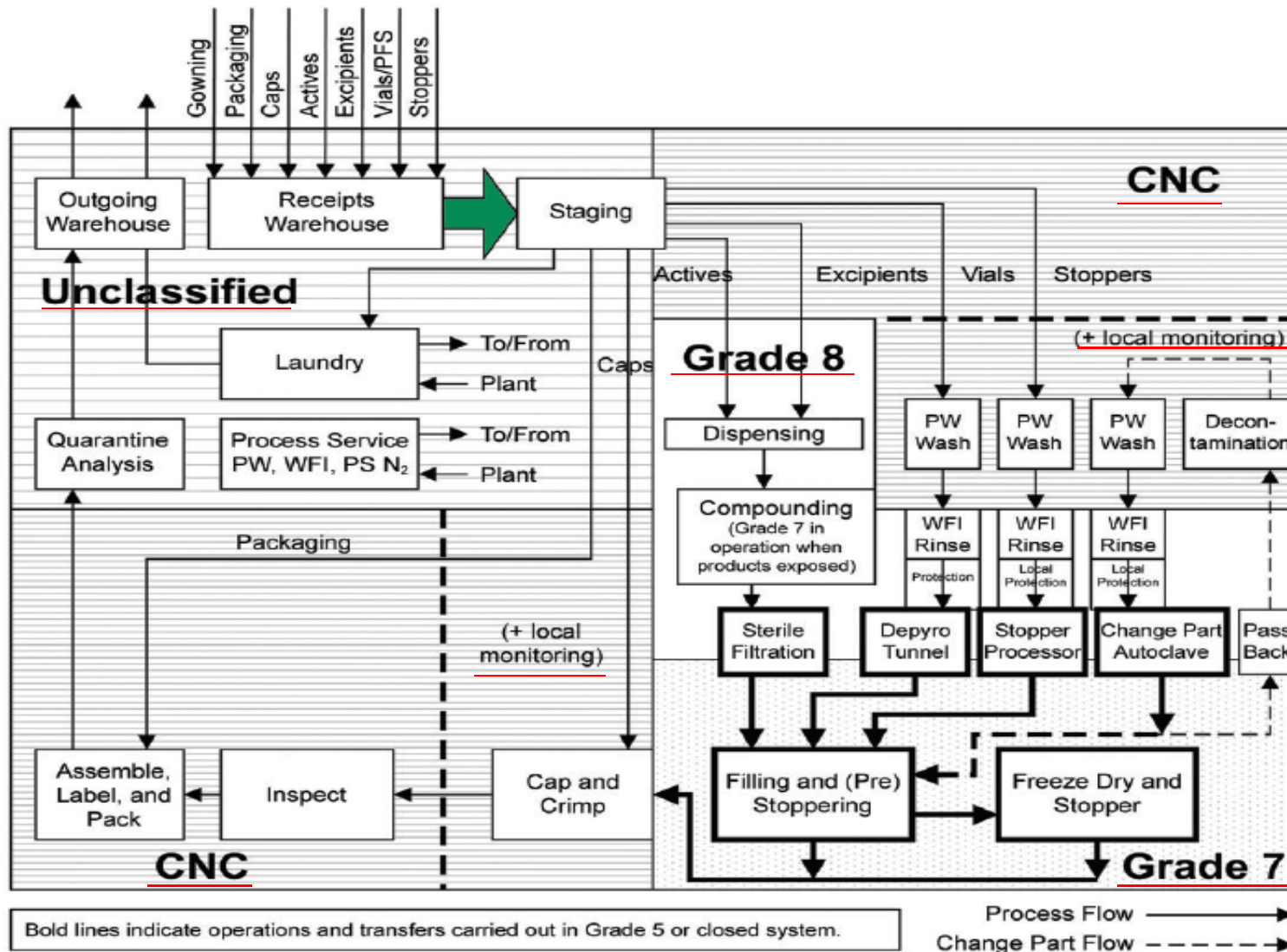
Table 1 — ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

- a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 μm include all particles equal to and greater than this size.
- b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. **Sequential sampling** procedure may be applied; see Annex D.
- c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to **very high particle concentration**.
- d Sampling and statistical limitations for particles in **low concentrations** make classification inappropriate.
- e Sample collection limitations for both particles in **low concentrations and sizes greater than 1 μm** make classification at this particle size inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.
- f In order to specify this particle size in association with ISO Class 5, the macroparticle descriptor M may be adapted and used in conjunction with at least one other particle size. (See C.7.)
- g This class is only applicable for the **in-operation state**.

ISPE的潔淨區分級

ISPE Baseline Vol. 03_Sterile Product Manufacturing Facilities 2nd ed. 2011

Figure 3.1: Aseptically Processed Products



CNC (Controlled Not Classified) as defined in the ISPE Baseline® Guide for Biopharmaceutical Manufacturing Facilities (Reference 12, Appendix 3)) requires HVAC airflow filtration, controlled access by personnel, and cleanability of the area. Although periodic air particle monitoring is not required, **CNC should meet EU grade D if manufacturing for both US and EU markets.**

潔淨室分級標準 (1/2)

PDA TR13 Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, 2014

表3.0-1 潔淨室標準-空氣浮游微粒限量 (每立方公尺的微粒數目)

粒子大小	ISO 14644	美國 FDA 無菌操作指引	美國藥典 <1116>章	歐盟附則 1與世界衛生組織附則4	日本 無菌操作指引	日本藥典 第16版
	5級	100級 ^{1,2}	ISO 5級/100級	A級 B級(靜態)	A級 B級(靜態)	A級 B級(靜態)
$\geq 0.5 \mu\text{m}$	3,520	3,520 ³	3,520	3,520	3,520	3,520
$\geq 5 \mu\text{m}$	29	未指定	未指定	20 ⁴	20	未指定
	6級	1000級	ISO 6級/1000級	NA	NA	NA
$\geq 0.5 \mu\text{m}$	35,200	35,200	35,200	NA	NA	NA
$\geq 5 \mu\text{m}$	290	未指定	未指定	NA	NA	NA

1. 100級與A級被所有可適用的指引界定為需要單向性氣流(unidirectional airflow)。

2. 為了連續性，表中添加了已廢棄的美國聯邦標準209E分類。

3. 美國FDA與USP分級標題指出每立方英尺等同的粒子計數。

4. 根據對 $\geq 5\mu\text{m}$ 粒子減低之限量的ISO 4.8。

潔淨室分級標準 (1/2)

PDA TR13 Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, 2014

表3.0-1 潔淨室標準-空氣浮游微粒限量 (每立方公尺的微粒數目)

粒子大小	ISO 14644	美國 FDA 無菌操作指引	美國藥典 <1116>章	歐盟附則1 與世界衛生組織附則4	日本 無菌操作指引	日本藥典 第16版
	7級	10,000級	ISO 7級/ 10,000級	B級(動態) C級(靜態)	B級(動態) C級(靜態)	B級(動態) C級(靜態)
$\geq 0.5 \mu\text{m}$	352,000	352,000	352,000	352,000	352,000	352,000
$\geq 5 \mu\text{m}$	2,900	未指定	未指定	2,900	2,900	未指定
	8級	100,000級	ISO 8級/ 100,000級	C級(動態) D級(靜態) ⁵	C級(動態) D級(靜態)	C級(動態) D級(靜態)
$\geq 0.5 \mu\text{m}$	3,520,000	3,520,000	3,520,000	3,520,000	3,520,000	3,520,000
$\geq 5 \mu\text{m}$	29,000	未指定	未指定	29,000	29,000	未指定

5. D級之操作中微粒計數是依操作而定，並且未被任何指引所界定。

潔淨室及潔淨空氣裝置的監測

19. 動態潔淨區之微生物監測的建議限量^(a)

等級	空氣樣品 cfu/m ³	落菌培養皿 (直徑 90 mm) , cfu/4 時 ^(b)	接觸培養皿 (直徑 55 mm) , cfu/培養皿	手套指印 印5 根手指/手套 cfu/手套
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

註：(a) 這些都是平均值。

(b) 個別的落菌培養皿暴露時間得少於4 小時

主動空氣取樣與標準

PDA TR13 Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, 2014

表3.0-2環境監測要求/指引⁽¹⁾

監視指引	美國FDA 無菌操作 指引 CFU/m ³	美國藥典<1116>章建議 使用事件率（%微生物 污染樣品）（註2）	歐盟附則1，日本 PIC/S與世 界衛生組織 附則4	日本 （無菌 操作指 引）	日本藥典 第16版
空氣浮游 物行動水 準： CFU/m ³ （主動空 氣取樣）	100級： 1 10,000級： 10 100,000級： 100	ISO 5：<1% ISO 6：<3% ISO 7：<5% ISO 8：<10% 適用於所有主動空氣、 被動空氣與表面樣品。 * Isolator/Closed RABS (ISO 5 or Better) <0.1	A: <1 B: 10 C: 100 D: 200	A: <1 B: 10 C: 100 D: 200	A: <1 B: 10 C: 100 D: 200 A, B樣品需要 0.5立方米 C, D樣品需要 0.2立方米

註2.FDA指引保留計數限量，而不是整體污染率

USP<1116>：An incident rate of 1% would mean that only 1% of the samples taken have any contamination regardless of colony number. Detection frequency should be based on actual monitoring data and should be re-tabulated monthly Significant Excursion>15cfu/plate

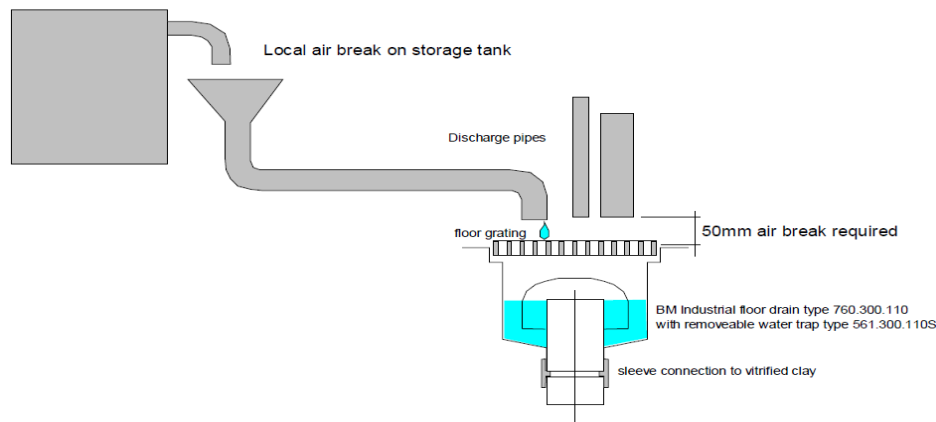
廠房

- 46. 潔淨區內，所有暴露的表面均應平滑、不滲透且無破裂，使微粒或微生物的釋出或積聚降到最低，且所有暴露的表面可容許重覆使用清洗劑，及消毒劑(如有使用時)。
- 47. 為減少灰塵的積聚及利於清潔，不應有無法清潔的凹處，且應盡量避免突出的壁架、儲架、杯架/櫃及設備。門之設計應避免無法清潔的凹處；因此，滑動門可能不合適。

廠房

48. 夾層天花板(False Ceiling)應予密封，以防止來自其上方空間的污染。
49. 管線、管道及其他公用設施之安裝，應使其不產生凹處、未密封的開口及難以清潔的表面。
50. A/B級區之無菌製造場所，應禁用水槽與排水設施。其他區域，應在機器、水槽及排水設施間裝配空氣阻斷裝置(air breaks)。潔淨度等級較低的潔淨室內，其地板的排水設施應

Figure 3 Typical air brake locations



It is recommended that air breaks should be twice the minimum diameter of the drainpipe, from which the effluent is discharged to the floor drain or tundish (ref. ASME A112.1.2-1991 Air Gaps in Plumbing Systems).

廠房

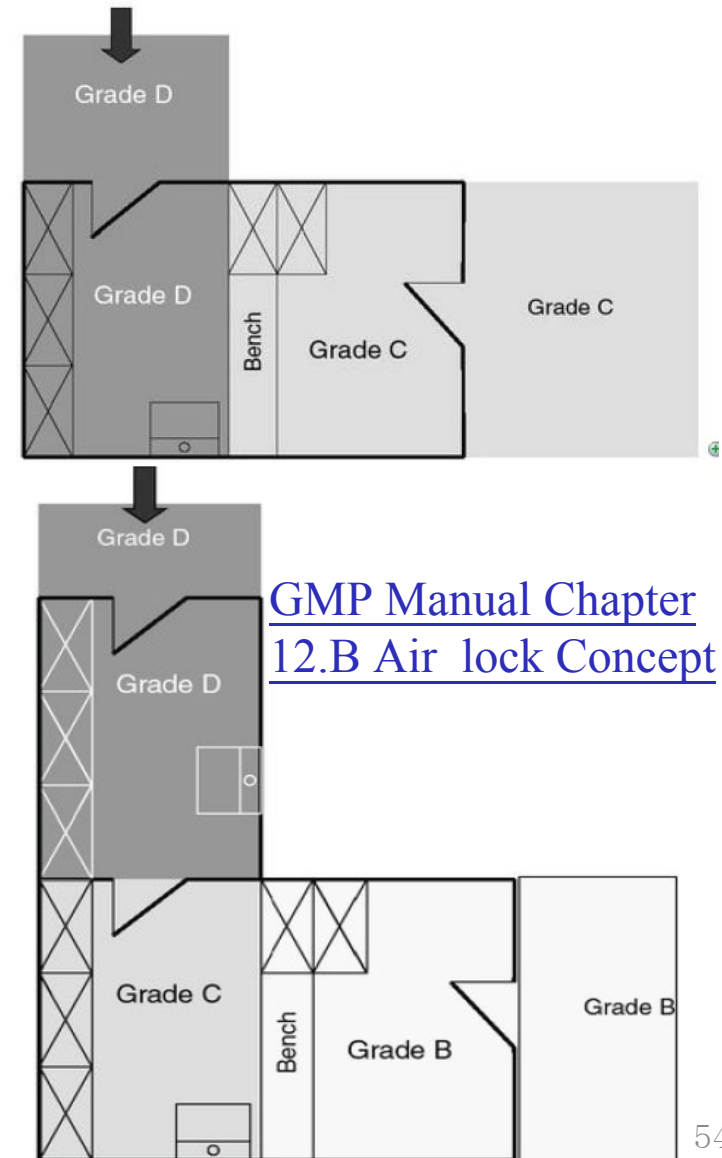
51. 更衣室應設計成氣鎖室，用來提供不同更衣階段之實體的隔離，以將防護裝之微生物及微粒污染減到最低。

更衣室應以過濾的空氣有效地沖洗。

在靜態時，更衣室最後階段之潔淨度應與將進入之潔淨區的潔淨度等級相同。

進入與離開潔淨區，使用各自的更衣室有時是必要的。

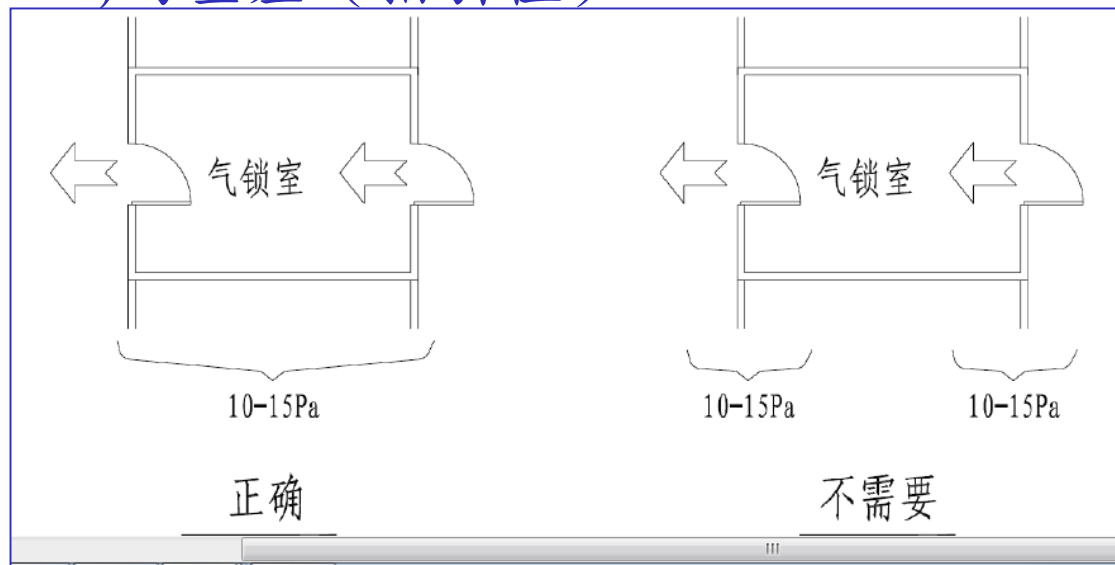
通常，洗手設備應只在更衣室的第一個階段提供。



廠房

52. 氣鎖室兩邊的門不得同時開啟，應啟動**互鎖系統**或**視覺及/或聽覺**的警報系統，以防止在同一時間有一個以上的門同時開啟。

53. 全部的作業條件下，相對於較低潔淨度等級的周圍區域，過濾過的空氣應維持其正壓及空氣的流動，且應有效地沖洗該潔淨區。不同等級之毗鄰潔淨室應有10-15 pa(1.0-1.5 mm水柱)的壓差（指引值）。



6.7.18. Room pressure differential tolerances should always be set with a **maximum and minimum tolerance**. Setting tolerances as NMT or NLT can easily lead to an OOS condition.

Ref.: Supplementary Guidelines on GMP for HVAC for non-sterile Pharmaceutical Dosage Form WHO, August 2015

廠房

54. 應證明空氣流動的型態不會造成污染風險，例如，應小心確保空氣流動不會將人員、作業或機器產生之微粒散佈到較高產品風險的區域。

(ISO 14644-3 B.7 Airflow direction test and visualization)

55. 應提供警報系統，以顯示空氣供應上的失靈。在壓差重要的區域間，應安裝壓差計。這些壓差應定期記錄，或用其他的方法予以文件化。

設備

56. 輸送帶不得通過介於A級或B級區與較低空氣潔淨度之作業區間的隔板/隔牆，除非該輸送帶本身是持續地滅菌的（例如：在一個滅菌的隧道中）。

(無菌充填(A/B)→封蓋(A/D)；分裝(D)→包裝(CNC)；兩段式輸送帶)

57. 設備、配件及支援服務之設計與安裝，應盡可能使其作業(註：非生產作業)、維護保養及修理能在潔淨區外執行。

需要滅菌者，應盡可能在完成組裝後為之。

(維修走道；CIP/SIP)

58. 倘若設備之維護保養已在潔淨區內執行，且在該維修工作期間未維持所要求之潔淨度及/或無菌性的標準者，於製造作業再開始前，該區域應予清潔、消毒及/或滅菌(合適時)。

(維修後的環境與設備須要再清潔、消毒及/或滅菌)

設備

59. 水處理設施及輸送系統，應經設計、建造及維護保養，以確保適當品質之可靠水源。

該系統之運轉不得超出其設計能量（capacity）。

注射用水應以阻止微生物生長的方式生產、儲存及輸送，例如在70 °C 以上恆定循環。

(小規模的生產是否要設置水系統？外購管理？)

60. 所有設備，例如：滅菌器、空氣處理及過濾系統、空氣通氣口及氣體過濾器、水處理、水製造、儲存與輸送系統，均應確效及有計畫的維護保養；其再使用(return to use)應經核可。

(預防保養系統？維修申請單經QA核准？)

Q & A



附則11 電腦化系統 (COMPUTERISED SYSTEMS)

PIC/S Guidance PI 011-3, 2007

GOOD PRACTICES FOR COMPUTERISED SYSTEMS
IN REGULATED “GXP” ENVIRONMENTS

原則 (PRINCIPLE)

本附則適用於作為GMP管理活動使用之電腦化系統，電腦化系統是一套軟體與硬體組件，共同應用以完成某些功能。

該應用軟體(application)應進行確效；資訊技術之基礎設施(infrastucture)應該加以驗證。

確效：依照優良製造準則的原則，證明任何程序、製程、設備、原物料、活動或系統能確實導致所預期的結果之行動（亦請參見驗證項目）。

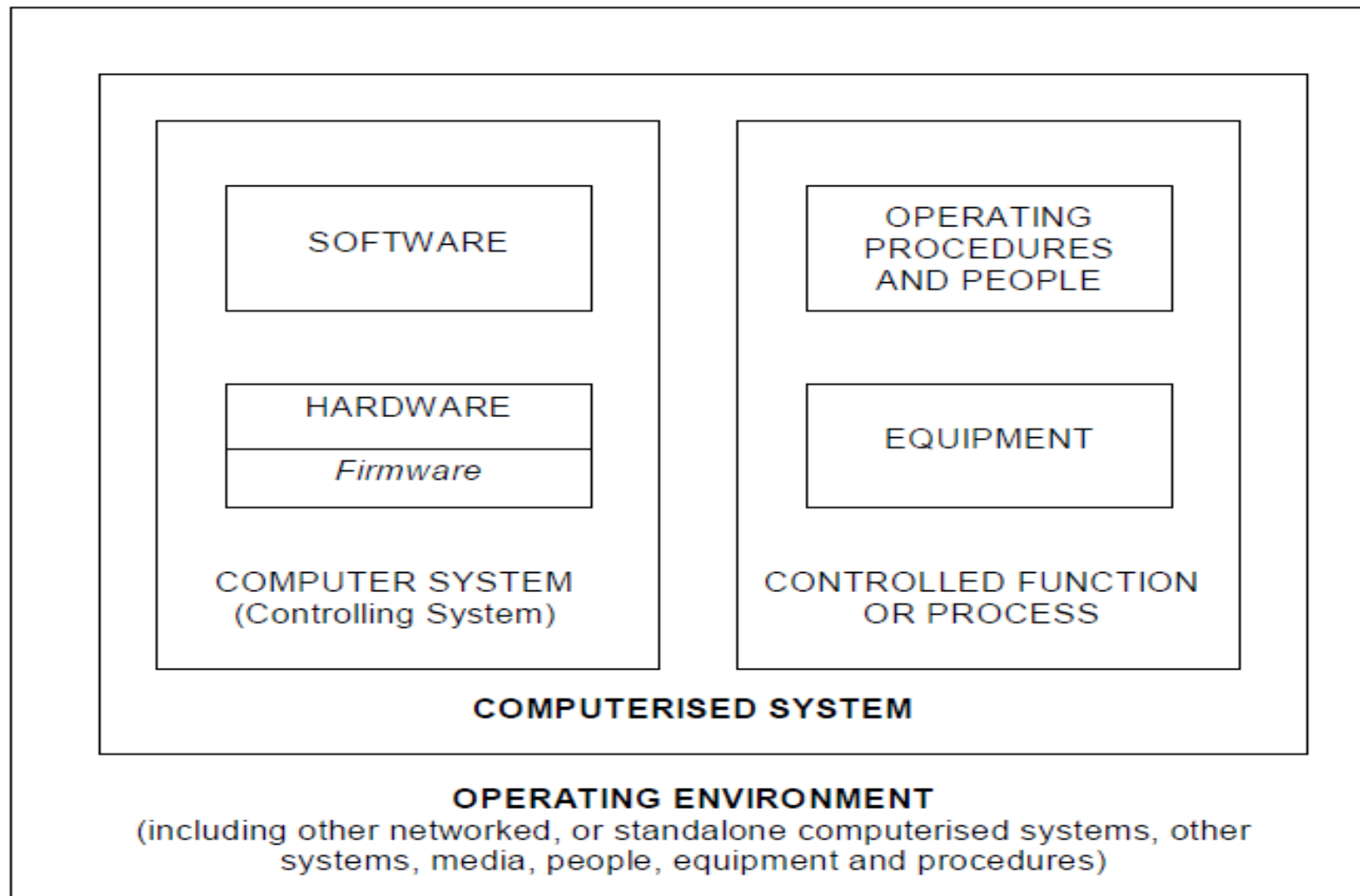
驗證：證明任何設備能正確運轉並真正導致所預期的結果之行動。確效一詞有時候是擴及結合驗證觀念。

電腦化系統取代手工作業時，不得有降低產品品質、製程管制或品質保證之結果。不應增加該流程的整體風險。

電腦化系統

The Structure and Functions of the Computer System(s) PI 011-3

Figure 1 Schematic (below) identifies the relationship of the various components of a computerised system in its operating environment.



軟體分類

Category	Software Type	Validation Approach
1	Operating System	Record version (including service pack). The Operating System will be challenged indirectly by the functional testing of the application.
2	Firmware	For non-configurable firmware record version. Calibrate instruments as necessary. Verify operation against user requirements.
		For configurable firmware record version and configuration. Calibrate instruments as necessary and verify operation against user requirements.
		Manage custom (bespoke) firmware as Category 5 software.
3	Standard Software Packages	Record version (and configuration of environment) and verify operation against user requirements. Consider auditing the supplier for critical and complex applications.
4	Configurable Software Packages	Record version and configuration, and verify operation against user requirements. Normally audit the supplier for critical and complex applications.
		Manage any custom (bespoke) programming as Category 5.
5	Custom (Bespoke) Software	Audit supplier and validate complete system.

Software Categories – ISPE GAMP 5, 2008

A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

Table M4.1: Software Categories, Examples, and Typical Life Cycle Approach

Category	Description	Typical Examples	Typical Approach
1. Infrastructure Software	- Layered software (i.e., upon which applications are built) - Software used to manage the operating environment	- Operating Systems - Database Engines - Middleware - Programming languages - Statistical packages - Spreadsheets - Network monitoring tools - Scheduling tools - Version control tools	- Record version number, verify correct installation by following approved installation procedures - See the <i>GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance</i>
3. Non-Configured	Run-time parameters may be entered and stored, but the software cannot be configured to suit the business process	- Firmware-based applications - COTS software - Instruments (See the <i>GAMP Good Practice Guide: Validation of Laboratory Computerized Systems</i> for further guidance)	- Abbreviated life cycle approach - URS - Risk-based approach to supplier assessment - Record version number, verify correct installation - Risk-based tests against requirements as dictated by use (for simple systems regular calibration may substitute for testing) - Procedures in place for maintaining compliance and fitness for intended use

COTS: Commercial Off-the-Shelf

Software Categories – ISPE GAMP 5, 2008

A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

Category	Description	Typical Examples	Typical Approach
4. Configured	Software, often very complex, that can be configured by the user to meet the specific needs of the user's business process. Software code is not altered.	• LIMS • Data acquisition systems • SCADA • ERP • MRPII • Clinical Trial monitoring • DCS • ADR Reporting • CDS • EDMS • Building Management Systems • CRM • Spreadsheets • Simple Human Machine Interfaces (HMI) Note: specific examples of the above system types may contain substantial custom elements	• Life cycle approach • Risk-based approach to supplier assessment • Demonstrate supplier has adequate QMS • Some life cycle documentation retained only by supplier (e.g., Design Specifications) • Record version number, verify correct installation • Risk-based testing to demonstrate application works as designed in a test environment • Risk-based testing to demonstrate application works as designed within the business process • Procedures in place for maintaining compliance and fitness for intended use • Procedures in place for managing data
5. Custom	Software custom designed and coded to suit the business process.	Varies, but includes: • Internally and externally developed IT applications • Internally and externally developed process control applications • Custom ladder logic • Custom firmware • Spreadsheets (macro)	Same as for configurable, plus: • More rigorous supplier assessment, with possible supplier audit • Possession of full life cycle documentation (FS, DS, structural testing, etc.) • Design and source code review

概述 (GENERAL)

1. 風險管理 (Risk Management)

在考慮病人安全性、數據完整性與產品品質下，風險管理應應用於電腦化系統的整個生命週期。

(Development, Installation, Operation/Maintenance, Retirement 成、住、壞、空)

作為風險管理系統之一部分，確效與數據完整性管制的程度之決定，應基於已證明其合理性並文件化之電腦化系統的風險評估。

14. 品質風險管理之二個主要原則是：

- 品質風險之評估應以科學知識為基礎且最終連結到對病人的保護；
- 品質風險管理過程之努力、正式性及文件制作的程度應與風險之層級相稱。 Ref: PIC/S GMP Guide 附則20 (ICH Q9) : QRM

概述

2. 人事 (*Personnel*)

所有相關人員如：流程權責人員(**Process Owner**)、系統權責人員(**System Owner**)、被授權人員(Authorized Persons)與資訊技術人員(IT)之間應有密切的合作。

流程權責人員：使用單位(生產、物料、QC、QA)主管

系統權責人員：IT主管/系統供應商

所有人員應具備適當的資格認可、可存取的層級及所界定的責任，以執行其所被指定的職務。

概述

3. 供應商與服務提供者 (Suppliers and Service Providers)

- 3.1 當使用第三方（如：供應商、服務提供者），例如：提供、安裝、配置、整合、確效、維護（如：經由遠端存取）、修改或保存電腦化系統，或相關服務提供或為數據處理時，則在製藥廠與任何第三方之間必須具備**正式協議**，而且該等協議應包括第三方責任的明確聲明。資訊技術部門亦應有類似考量。
- 3.2 當選擇電腦化系統相關產品或服務的提供者時，供應商的能力與可靠性是關鍵因素。**稽查**的需要性應基於風險評估。
- 3.3 商業上現成之**套裝產品**所附的文件，應經由使用者進行審核，以核對符合使用者要求。
- 3.4 與軟體供應商或開發者及其所實施之系統有關的**品質系統及其稽核資訊**，當稽查員要求時應可隨時提供。

V Model - PIC/S Guidance PI 011-3 ,2007

Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GXP” Environments

11. SUPPLIERS, SOFTWARE DEVELOPERS AND QUALITY MANAGEMENT

Figure 2 below maps the relationships between the key specification and qualification elements as the system is specified, designed, built and tested.

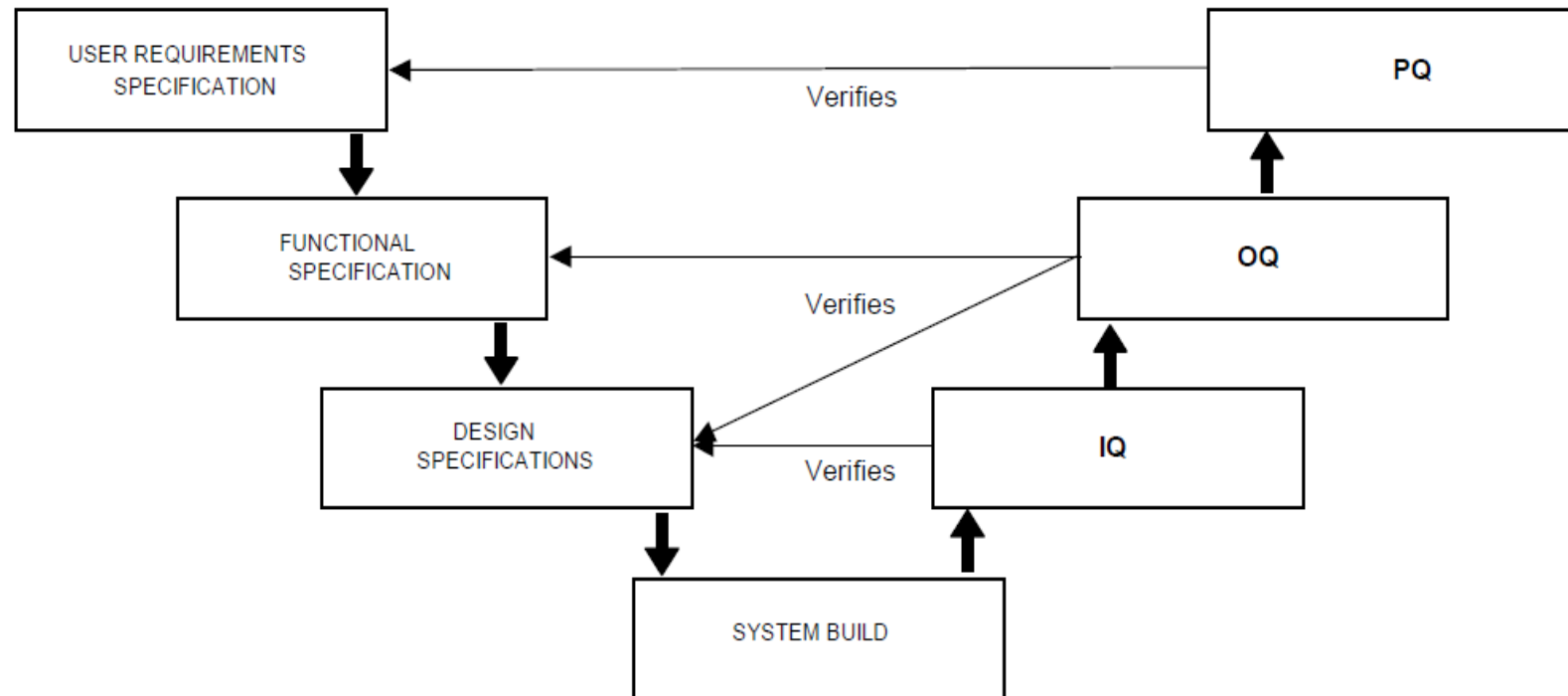
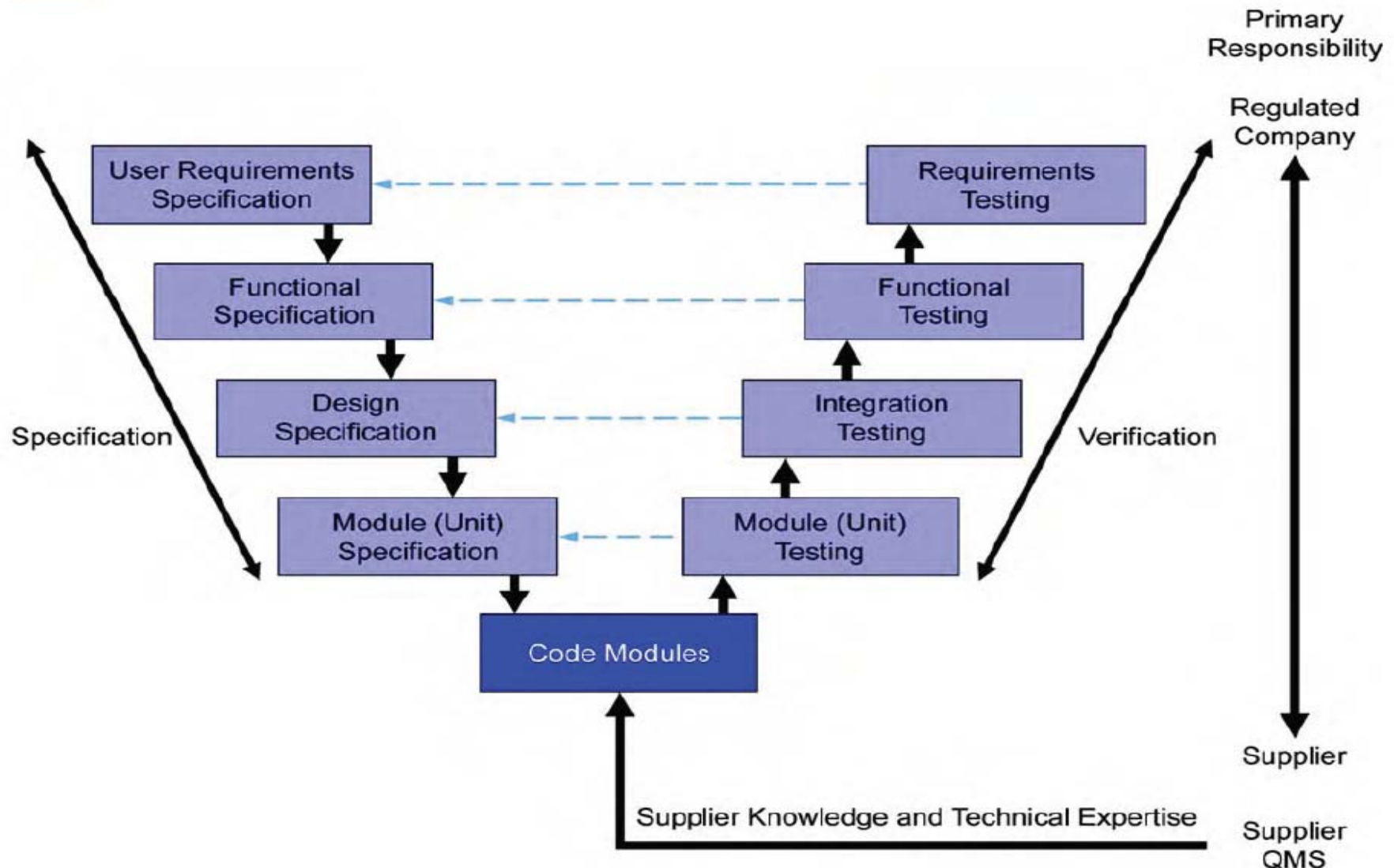


Figure 2. Basic framework for specification and qualification (based on Figure 6.2 of GAMP-4)²⁰

V Model – ISPE GAMP 5 ,2008

A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

Figure 4.4: Approach for a Custom Application (Category 5)



計畫階段 (PROJECT PHASE)

4. 確效 (Validation)

4.1 確效文件與報告應包括生命週期的相關步驟。製造業者應能基於風險評估證明其標準、計畫書、允收標準、程序與紀錄的正當性。

4.2 確效文件應包括在確效過程中，所觀察到之任何偏差的變更管制紀錄（適用時）與報告。

4.3 應具備所有相關系統及其GMP功能性的最新清單。對於關鍵性系統，應具備詳述其實體與邏輯的安排、數據流及其與其它系統或程序的連結、任何硬體與軟體的先決條件及安全措施的更新系統描述。

CSV (Computer System Validation) inventory. The inventory list is normally created as an annex or appendix to the Validation Master Plan (VMP)

計畫階段

4.4 使用者要求規格應基於書面的風險評估與GMP的影響，並描述電腦化系統所需要的功能。使用者之要求應在整個生命週期是可以追溯的。

4.5 使用者應採取所有合理的步驟，以確保該系統已依適當的品質管理系統開發。應對供應商進行適當的評估。

4.6 對於訂製/客製化之電腦化系統的確效，應備有過程，以確保系統之所有生命週期階段的品質與性能措施經正式評估與提報。

計畫階段

4.7 應呈現適當**測試方法**與測試方案的證據。特別是，應考慮系統（流程）參數限度、數據限度與錯誤處理。自動化測試工具與試驗環境的適當性應有書面化評估。

Some important test methods :

Positive function test, Variable definition, Source code review by developer, Interfaces, Limit test, Branching test, Stress test & capacity tests (performance test), Negative test (challenge test)

- GMP Manual Chapter 9.E.4.2 Test Methods –

4.8 如果數據**轉換**到另一種數據格式或系統時，確效應該包括在此轉移過程中，核對其數值及/或意義並未改變。

操作階段 (OPERATIONAL PHASE)

5. 數據 (Data)

為了將風險減到最低，與其他系統以電子方式交換數據之電腦化系統，對於數據的正確與安全登入及處理應包括適當之內建核對(built-in checks)。

(Spreadsheet → LIMS → ERP)

6. 準確性核對 (Accuracy Checks)

關鍵資料以手工輸入者，應就其數據的準確性再次核對。該核對得由第二位操作者，或由已確效的電子方法執行。

對系統輸入錯誤或不正確之數據的嚴重性與潛在後果應涵蓋於風險管理中。

(人工或電腦輸入?)

操作階段

7. 數據儲存 (Data Storage)

7.1 數據應經由防止損壞的實體與電子方法(physical and electronic means)以維護其安全。(鑰匙、個人密碼...)

所儲存的數據應對其可存取性、可讀性與準確性進行核對。保留期間，應確保數據可存取。(注意儲存環境，系統更新)

7.2 所有相關數據應定期備份。(每天，異地保存)

備份數據的完整性、準確性及回復該數據的能力，應在確效期間加以核對，並應定期監測。

操作階段

8. 列印本 (Printouts)

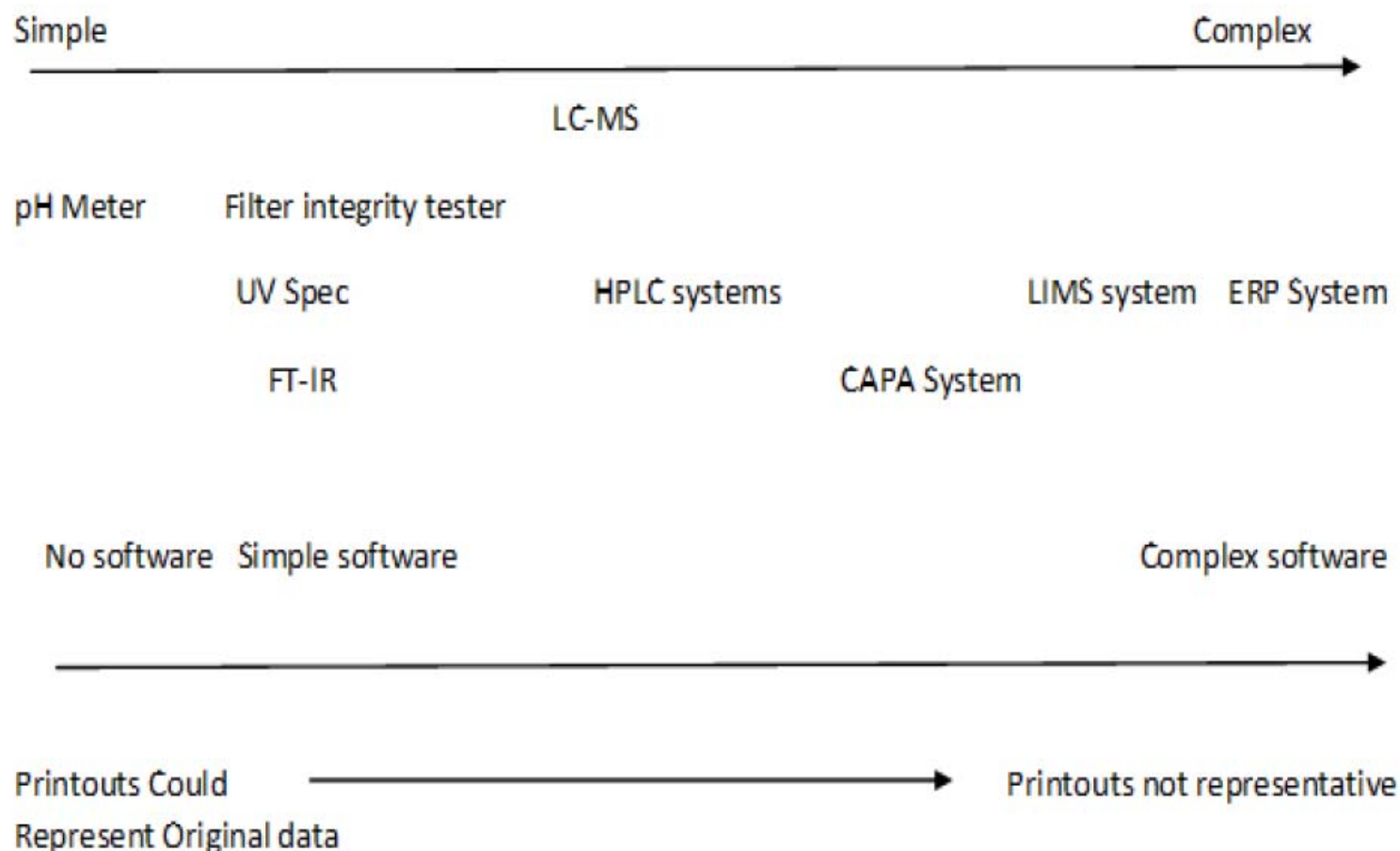
- 8.1 以電子方式儲存的數據，應能獲得清晰列印的複本。
(熱感紙不能久存)
- 8.2 對於支持批次放行的紀錄，應能產生顯示任何原始輸入數據是否已被變更之列印本。

9. 追蹤稽核 (Audit Trails)

- 基於風險評估，所有GMP相關變更與刪除之紀錄的產生，應考慮內建於此系統中（系統產生的「追蹤稽核」）。
- 對於GMP相關數據之變更或刪除，應將其原因加以文件化。
- 追蹤稽核需能取得並能轉換成一般可理解的形式，且需定期檢討。

MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015

Figure 1: Diagram to illustrate the spectrum of simple machine (left) to complex computerised system (right), and relevance of printouts as 'original data'



操作階段

10. 變更與組態管理 (*Change and Configuration Management*)

對於電腦化系統的任何變更，包括系統組態在內，應以受管控的方式依界定的程序進行。(變更管理SOP)

11. 定期評估 (*Periodic evaluation*)

電腦化系統應進行定期評估，以確認其保持於有效的狀態並符合GMP。

合適時，該等評估應包括現行功能性的範圍、偏差紀錄、偶發事件、問題、升級歷程、性能、可靠性、安全性以及確效狀態報告。
(評估頻率應根據風險評估)

操作階段

12. 安全性 (Security)

- 12.1 應備有實體及/或邏輯管控，以限制僅被授權人員進入電腦化系統。防止未被授權進入該系統的適當方法，可能包括使用鑰匙、通行卡、個人密碼、生物識別技術及限制進入電腦設備與數據儲存區。
- 12.2 安全管控的程度依電腦化系統的重要性而定。
- 12.3 進入電腦化系統之授權的建立、變更與取消應加以記錄。
- 12.4 對於數據及文件的管理系統應加以設計，以記錄登入、變更、確認或刪除數據之操作人員的身分，包含日期與時間在內
(通用/共用ID ?)

操作階段

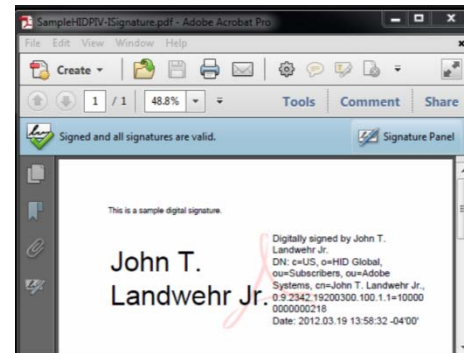
13. 偶發事件管理（*Incident Management*）

所有偶發事件皆應**提報與評估**，包括系統失效及數據錯誤。
關鍵事件的根本原因應加以鑑別，以作為**矯正與預防措施**的基礎。

14. 電子簽章（*Electronic Signature*）

電子紀錄可以電子方式簽署。電子簽章應

- a. 與公司內部的手寫簽名具有相同的效力，
- b. 與其各自的紀錄永久連結，
- c. 包括其使用的日期與時間。



操作階段

15. 批次放行 (*Batch release*)

當電腦化系統使用於記錄批次認可與放行時，應只允許被授權人員認可批次放行，且應清楚辨識並記錄放行或認可該等批次的人員。這應使用電子簽章執行之。

- *PIC/S Guidance PI 011-3 ,2007 Section 21. ELECTRONIC RECORDS AND ELECTRONIC SIGNATURES*
- *US FDA's 21 CFR Part 11: 'Electronic Records and Electronic Signatures'*

操作階段

16. 作業連續性 (*Business Continuity*)

對於支持關鍵過程之電腦化系統的可用性，應提供確保系統當機時，能支持關鍵過程的連續性之措施（如：手動或替代系統）。

基於風險，導入使用替代系統所需的時間，應適合特定的系統及其支持的作業過程。前述之安排應加以充分文件化及測試。
(企業永續性)

17. 存檔 (*Archiving*)

數據得進行存檔。該存檔數據應核對其可存取性、可讀性與完整性。若該系統（如：電腦設備或程式）進行相關的變更時，則應確保並測試其擷取數據的能力。

Q & A



附則15 驗證及確效 (QUALIFICATION AND VALIDATION)

PIC/S GMP Guide PE 009-12 Annex 15

PIC/S Guidance PI 006-3: Recommendation on VMP, IQ, OQ,
Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation

原則 (PRINCIPLE)

1. 本附則係說明適用於藥品製造之驗證與確效的原則。

藥廠應**辨識**(identify)其所需執行之確效作業，以證明其特別操作之關鍵面的管制是GMP 的要求。 (VMP)

會影響產品品質的設施、設備及製程之**重大變更**，應進行確效。

應使用**風險評估方法**以確定其確效的**範圍與程度**。

補充資料 PE 009 – 12

ANNEX 15 QUALIFICATION AND VALIDATION

PRINCIPLE

It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the **life cycle of the product and process**.

Any **planned changes** to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the **validated status** or control strategy assessed.

The relevant concepts and guidance presented in **ICH Q8, Q9, Q10 and Q11** should also be taken into account.

確效之規劃 (PLANNING FOR VALIDATION)

2. 所有確效活動均應予以規劃。確效計畫的關鍵因素應在確效主計畫書或在等同的文件中清楚界定並文件化。
3. 確效主計畫書，應是一個簡短、簡明且清楚的摘要文件。
4. 確效主計畫書應包含至少下列資料：
 - a) 確效策略
 - b) 確效活動的組織架構
 - c) 所需確效的設施、系統、設備與製程的摘要；
 - d) 文件格式：計畫書及報告使用的格式
 - e) 規劃及時程安排；
 - f) 變更管制；
 - g) 參照現有文件。
5. 如為大型計畫，可能需建立個別的確效主計畫書。

GENERAL

As part of a quality risk management system, decisions on the **scope and extent** of qualification and validation should be based on **a justified and documented risk assessment** of the facilities, equipment, utilities and processes.

決定驗證與確效的範圍與程度是根據文件化的風險評估

Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach.

回溯性確效不再被接受

Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from **sources outside** of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.

管制委外執行的確效工作

文件（DOCUMENTATION）

6. 應建立書面計畫書(protocol)，規定將如何執行驗證及確效。該計畫書應經審查及核准，並載明其關鍵步驟及允收標準。
7. 應制作交互參照之驗證及/或確效計畫書之報告，摘述取得的結果、評論觀察到之任何偏差及研擬必要的結論，包含為矯正缺失所需之變更的建議。
對計畫書中已界定之計畫的任何變更，應備有其正當理由予以文件化。
8. 完成滿意之驗證後，應以書面授權作成正式之放行，供下一步驟之驗證及確效。

2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP

2.1 Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.

ICH Q10 : 製藥品質系統(PQS)的兩個推動者(Enablers)
品質風險管理(QRM)
知識管理(KM)

2.5 Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).

文件合併 : IOQ , OPQ

2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP

2.6 Where validation protocols and other documentation are supplied by a **third party** providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.

第三方/供應商提供的文件與支援人員必須符合廠內程序。
供應商提供的計畫書可能須要補充額外的文件/試驗計畫書。

2.8 Results which **fail** to meet the **pre-defined** acceptance criteria should be recorded as a **deviation**, and be fully investigated according to local procedures. Any **implications** for the validation should be discussed in the report.

偏差及其影響必須調查與報告

2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP

2.10 A formal **release for the next stage** in the qualification and validation process should be authorised by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document.

驗證報告必須由被授權人員核准後才可進入下一階段

Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.

有條件的核准必須經過文件化的評估

驗證 (QUALIFICATION)

設計驗證 (Design qualification)

9. 新的廠房設施、系統或設備之確效的首要要件可能是設計驗證 (DQ)。
10. 設計與 GMP 之相符性應予以證明並文件化。

3. QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS.

3.1 Qualification activities should consider all stages from **initial development of the user requirements specification** through to the end of use of the equipment, facility, utility or system.

驗證始於URS的開發

The **main stages** and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:

驗證階段 : $URS \rightarrow DQ \rightarrow FAT/SAT \rightarrow IQ \rightarrow OQ \rightarrow PQ$

User requirements specification (URS)

3.2 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a **URS** and/or a **functional specification**.

The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level.

The URS should be a **point of reference** throughout the validation life cycle.

定義廠房設施設備的使用者需求規格與功能規格(URS)

URS符合產品品質與GMP需求

URS為確效生命週期的參考要點

Design qualification (DQ)

3.3 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the **compliance of the design with GMP** should be demonstrated and documented.

The requirements of the user requirements specification should be **verified** during the design qualification.

確認DQ是否符合GMP與URS

Factory acceptance testing (FAT) / Site acceptance testing (SAT)

3.4 Equipment, especially if incorporating **novel or complex** technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor **prior to delivery**.

評估創新或複雜的設備是否執行運送前的FAT

3.5 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the **URS/ functional specification** at the **vendor site**, if applicable.

安裝前先評估設備是否符合URS/FS

3.6 Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to **repeat** on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is **not affected by the transport and installation**.

FAT/SAT的文件審查與測試可能不用於IQ/OQ重複執行

3.7 FAT may be supplemented by the execution of a **SAT** following the receipt of equipment at the **manufacturing site**.

驗證

安裝驗證 (Installation qualification)

11. 新的或修改過之廠房設施、系統及設備應執行安裝驗證(IQ)。
 - 12. 安裝驗證應包括，但不侷限於下列各項：
 - a) 設備、管路、支援設施及儀器裝置之安裝與現行工程圖及其規格的核對； (P&ID: Piping & Instrumentation Diagram)
 - b) 供應商之操作、工作說明書以及維護保養要求的收集與校對；
 - c) 校正要求；
 - d) 建造材質的確認

驗證

操作驗證（Operational qualification）

13. 操作驗證(OQ)應接續在安裝驗證後。
14. 操作驗證應包括，但不侷限於下列各項：
 - a) 從對製程、系統及設備的瞭解所開發的測試；
 - b) 包括操作上下限的一個條件或一組條件的測試，有時稱為「最差狀況」條件。
15. 成功之操作驗證應完成校正、操作及清潔程序、操作人員訓練及預防保養的要求。
該驗證應容許廠房設施、系統及設備之正式「放行」。

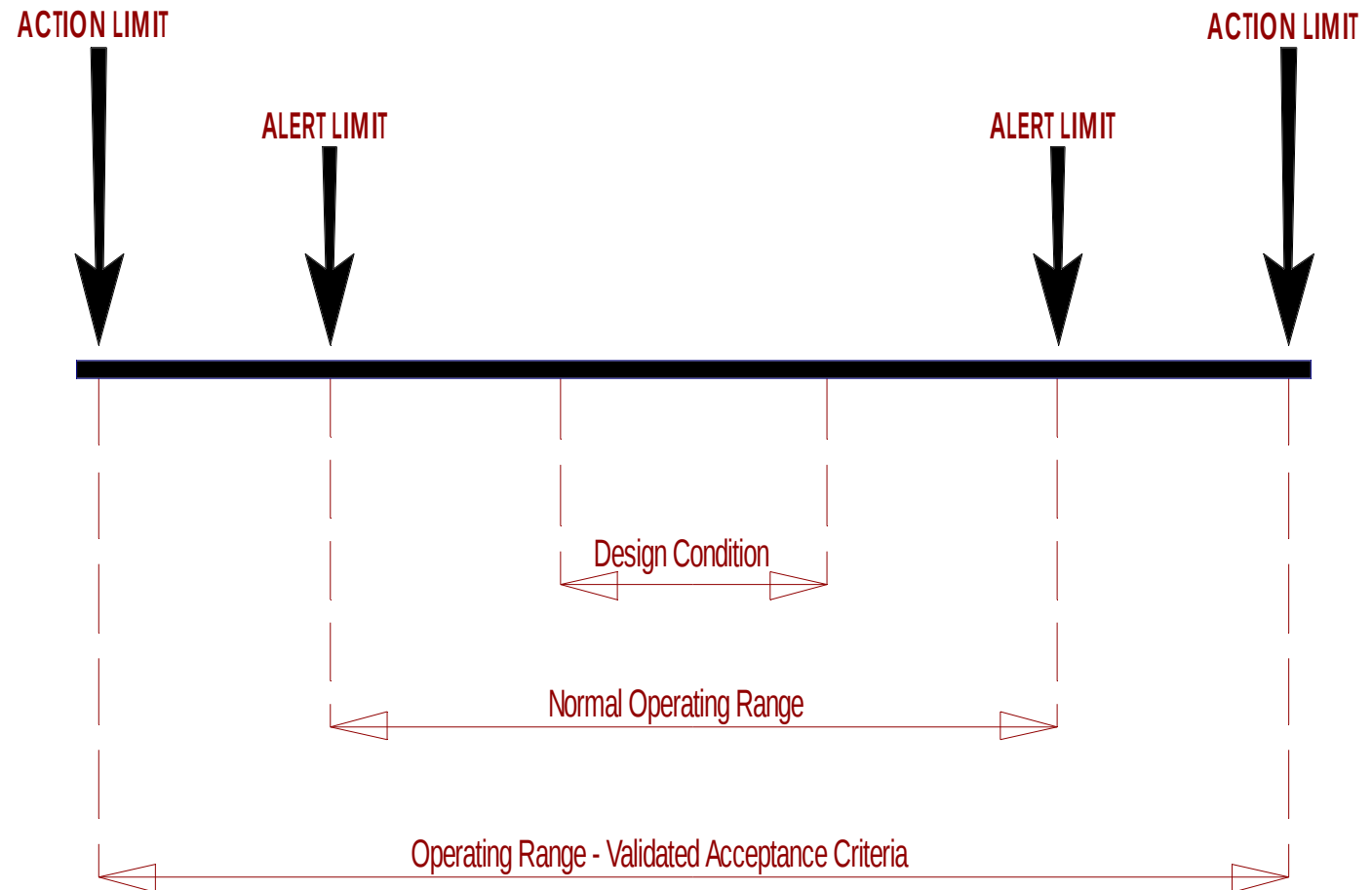
驗證

性能驗證（Performance qualification）

16. 性能驗證(PQ)應接續在成功的安裝驗證及操作驗證後。
17. 性能驗證應包括，但不侷限於下列各項：
 - a) 運用對製程、廠房設施、系統或設備的知識，使用生產原物料、合格替代品或模擬產品所開發出的測試；
 - b) 涵蓋操作上下限的一個條件或是一組條件的測試。
18. 雖然性能驗證(PQ)被描述為個別的作業活動，但在某些情況可能適合與操作驗證(OQ)一起執行。

管制範圍

- Design conditions and normal operating ranges set to achievable limits
- OOL (Out of Limit) results recorded and investigated



Ref: WHO Supplementary Training Modules on GMP
Heating, Ventilation and Air- Conditioning (HVAC)
Part 4: Commissioning, qualification and maintenance

驗證

既有(使用中)廠房設施、系統及設備的驗證 (Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment)

19. 應有證據支持及證實設備之操作參數與重要變數的極限。另，校正、清潔、預防保養、操作程序、操作者訓練程序及紀錄，應予以文件化。

PE 009-12 新規定

Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach.

再確效 (REVALIDATION)

45. 廠房設施、系統、設備及製程，包括清潔，均應定期評估，以確認其仍然有效。確效狀態無重大變更時，審核廠房設施、系統、設備及製程均符合規定之證據，即已滿足再確效要件。

Validation Review

4. RE-QUALIFICATION

4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be **evaluated at an appropriate frequency** to confirm that they remain in a state of control.

4.2 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, **the period** should be justified and the criteria for evaluation defined.

Furthermore, the possibility of **small changes over time** should be assessed.

潔淨室，蒸汽滅菌機必須定期再驗證

頻率：法規要求，風險評估

設備驗證補充資料

案例：蒸氣/濕熱滅菌機的驗證

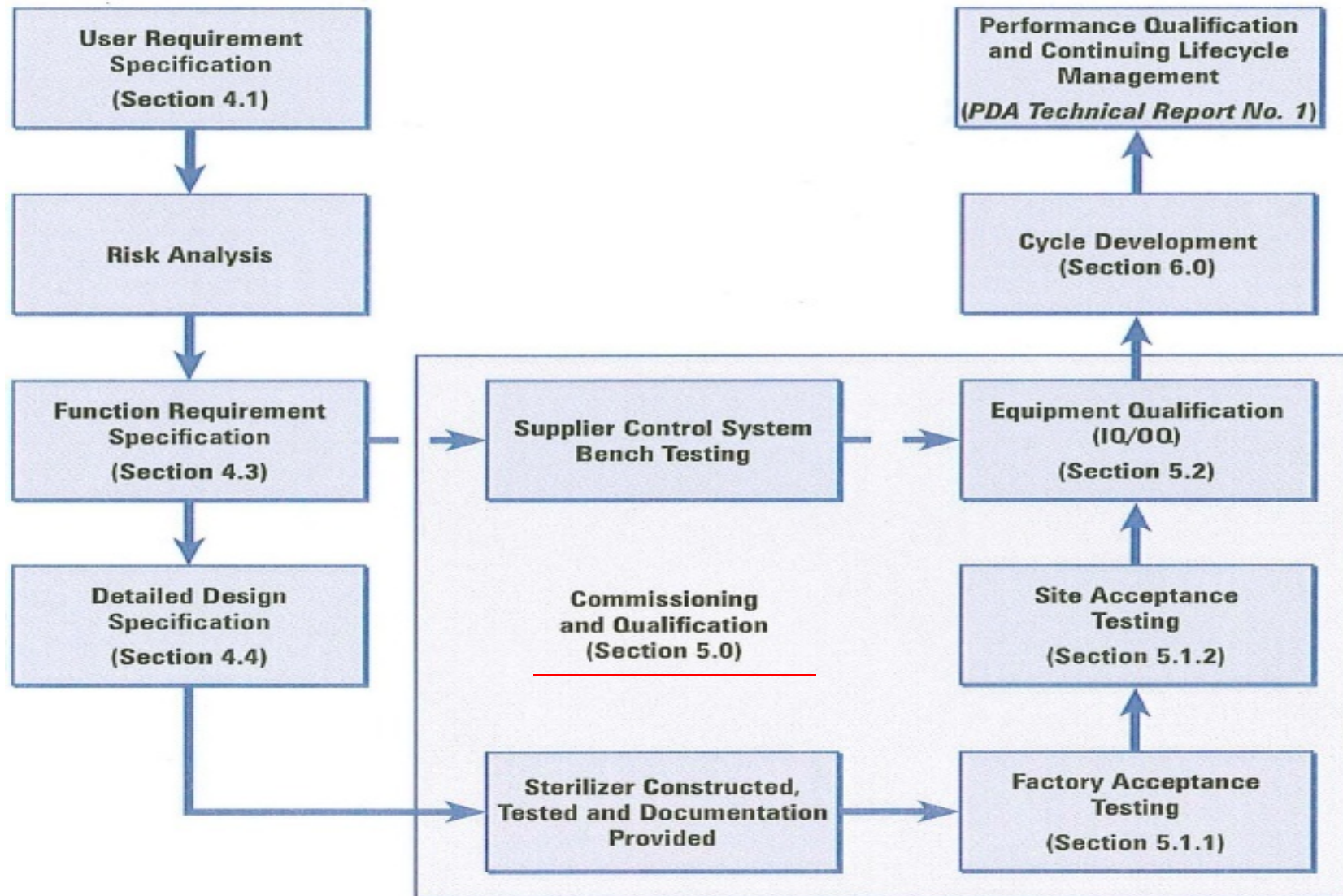
參考資料：

PDA Technical Report No.1: Validation of Moist Heat Sterilization Processes, 2007

PDA Technical Report No. 48 Moist Heat Sterilizer Systems: Design, Commissioning, Operation, Qualification and Maintenance, 2010

濕熱滅菌機生命週期的確效活動

Figure 1.1-1 Validation Life-Cycle Activities



濕熱滅菌機設計與使用者需求

■ 濕熱滅菌機設計與使用者需求(DQ)

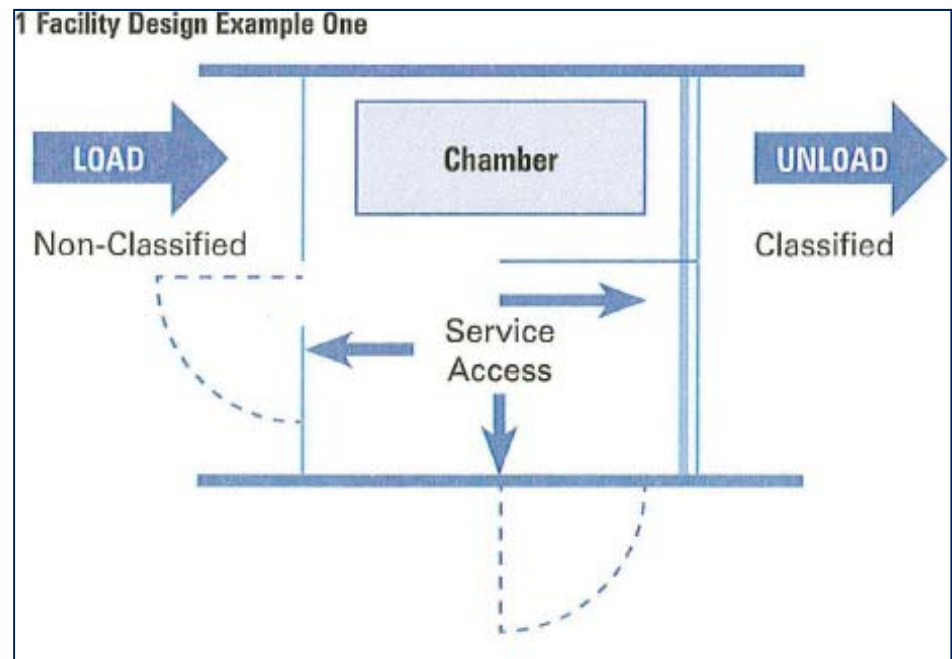
1. 使用者需求規格 (User Requirements Specification)
2. 系統控制 (System Control)
3. 功能需求規格 (Functional Requirements Specification)
4. 細部設計規格 (Detailed Design Specification)

1. 使用者需求規格

■ 一般需求

- 用途 (滅菌器具、產品、液體或去汙染)
- 了解空間與製程的需求
- 最大的物件與裝載的密度
- 特定的操作與控制需求

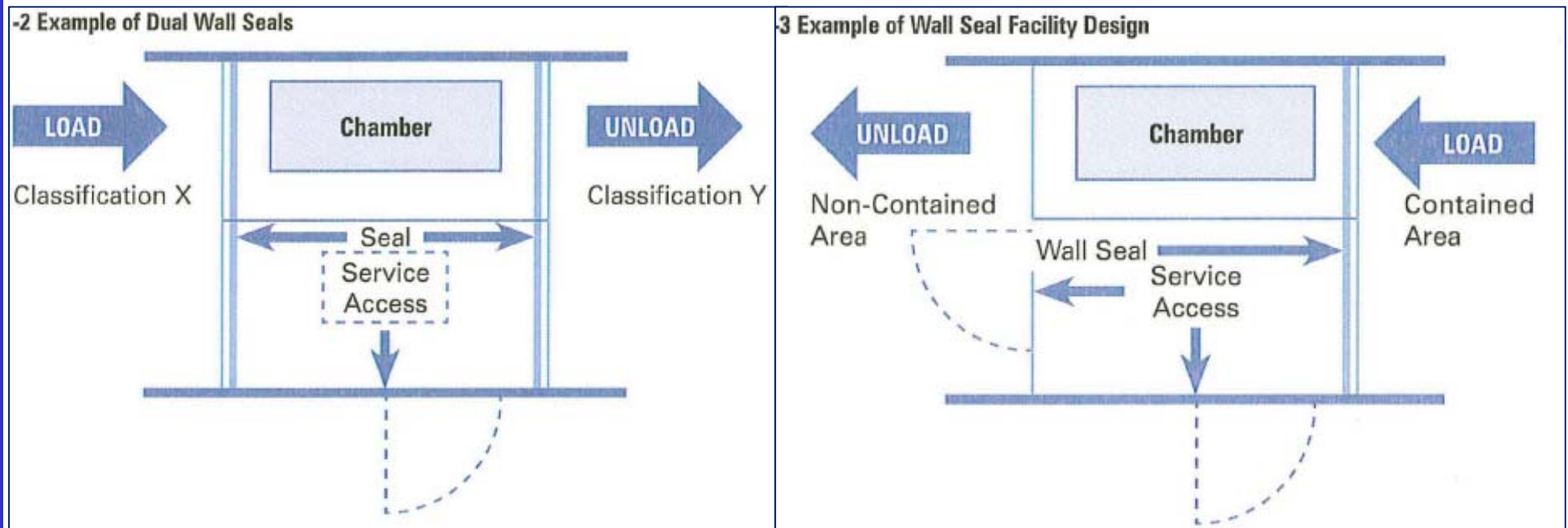
■ 設備位置、安裝與維修進入設計



例1. 非級區與級區之間：
進入維修區隔牆與門之設計

1. 使用者需求規格

■ 設備位置、安裝與維修進入設計(續)



例2. 級區與級區之間

例3. 去污染作業

1. 使用者需求規格

■ 製程需求評估

- 確效用溫度探針輸入孔(位置、大小、數量、型式)
- 裝載與卸載的需求(走入式或伸入式)
- 機門墊片介質的需求(純蒸汽、空氣)
- 多孔性/硬質物件滅菌需求(空氣移除、純蒸汽品質)
- 液體裝載之滅菌需求(溫度均勻、壓力平衡)
- 升溫、滅菌、冷卻、排氣、乾燥等滅菌過程之特定要求

1. 使用者需求規格

Figure A-4 Example of Active Door Gasket

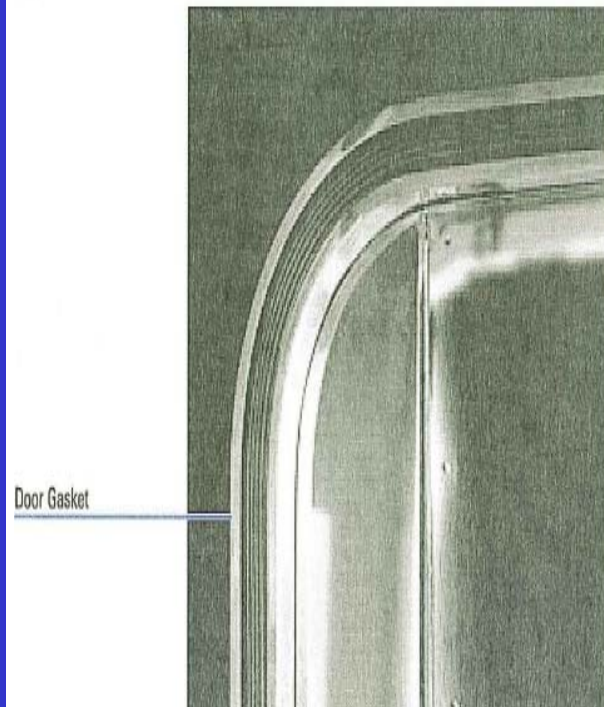


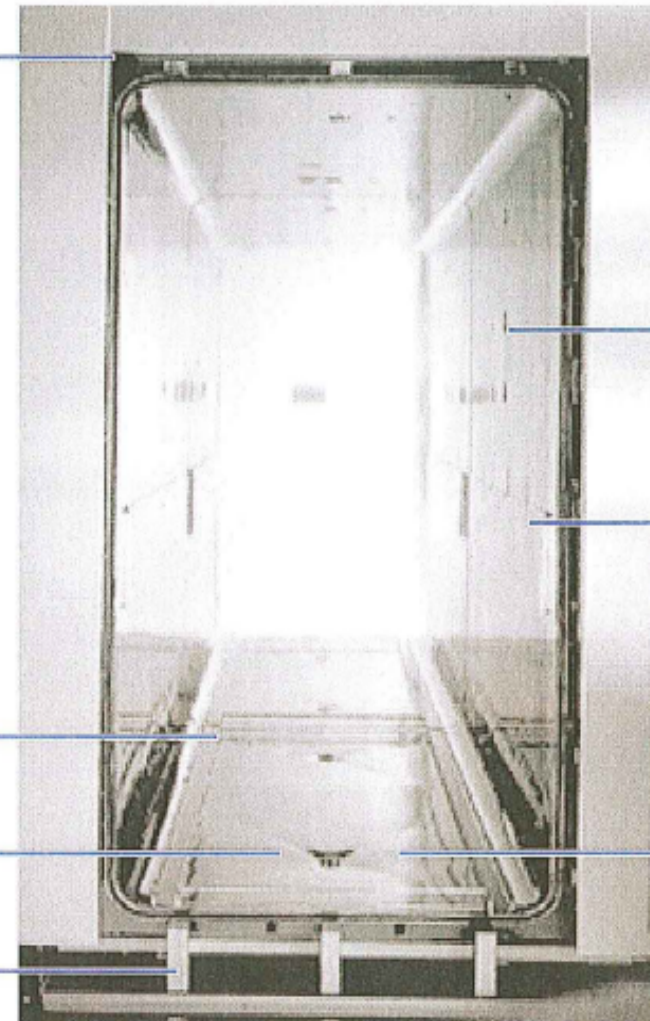
Figure A-1 Example of Sterilizer Chamber

Radius Corners

Removable
Chamber Rails

Sloped Floor

Safety Restraints



Validation Port

Steam Baffles

Chamber Drains with
Removable Screen

2. 系統控制

- 與其他系統的介面(純蒸汽、空氣、水、電)
- 數據收集(報告內容、列印、歷史資料、趨勢)
- 電子資料符合法規 (CFR part 11)
- 記錄滅菌過程重要參數及頻率(艙壓、艙體與夾層溫度、時間)
- 控制程度(手動、半自動、自動)
- 人機介面(安全層級)
- 控制型式(數位式開關或類比式比例之控制閥)
- 進出機艙之孔口板與流量控制閥之位置
- 控制系統需求(溫度、壓力、蒸汽捕捉閥、時間、順序)
- 互鎖功能(艙門加壓密封、蒸汽閥開啟、滅菌啟動、艙門打開)

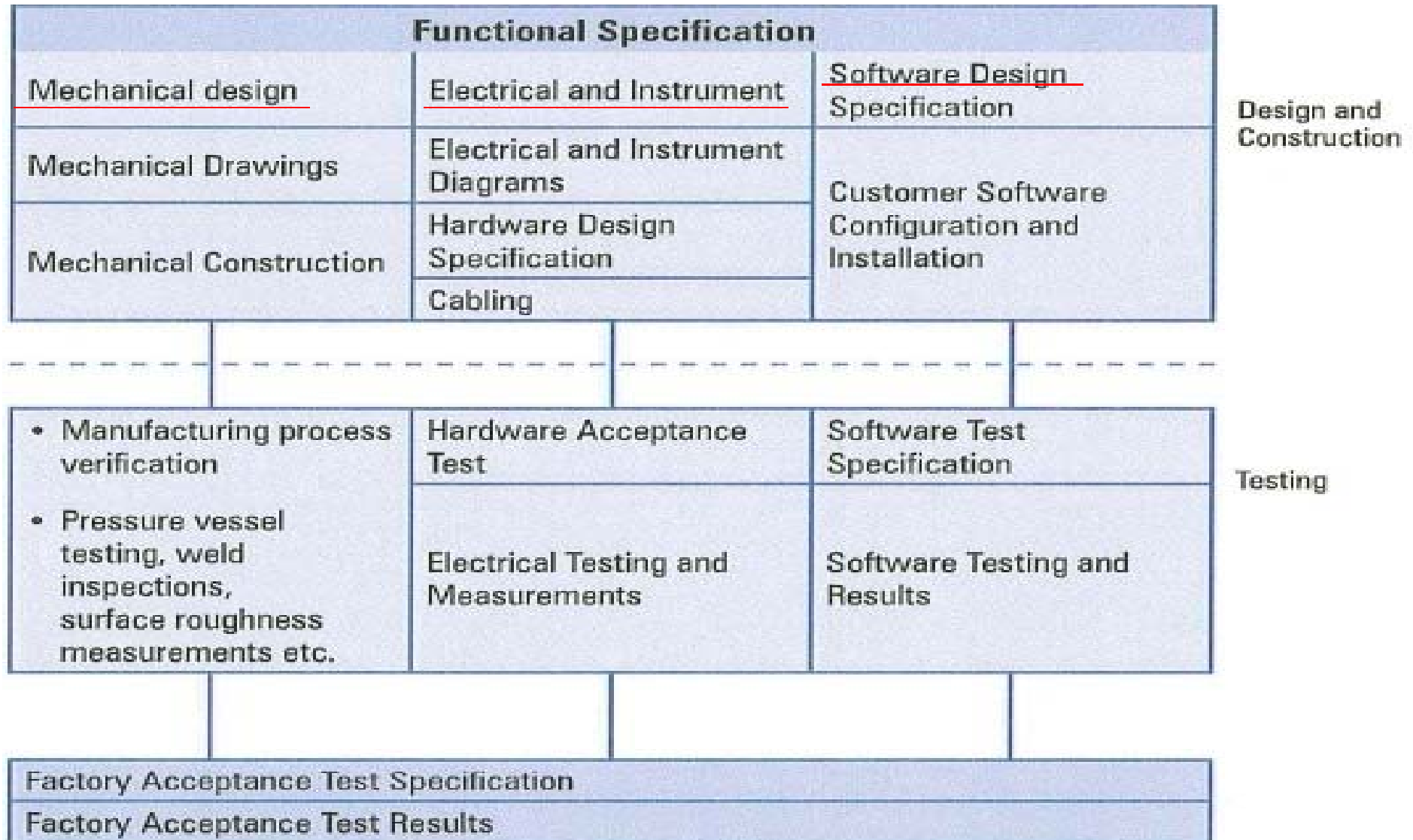
3. 功能需求規格(FRS)

- 方法：先從系統的目的定義功能，再定義個別功能之需求包括手動自動、儀器精密度、硬軟體需求、系統介面(PLC)、操作者/產品的安全與執行效果
- 功能需求包括尺寸、形狀、材質、控制系統、支援系統、可使用行程、輔助設施(真空馬達)等之需求：
 - 純蒸汽需求(中央系統或加購純蒸汽製造機)
 - 去汙染行程是否會汙染排水管或下水道系統
 - 重型設備如何進出滅菌艙(艙底與地面平行)
 - 去汙然滅菌機最好使用Ni-Clad材質，勿使用不鏽鋼，以避免腐蝕

4. 細部設計規格(DDS)

- DDS是符合操作的基本要求包括：
 - 滅菌機之描述、尺寸與構造、滅菌行程種類、最大裝載尺寸與質量
 - 安裝處之支援設施(管路材質、斜度slope)
 - 配合確效所需之控制系統
 - 其他選項包括：特殊行程需求、裝載內溫度探針、裝載車、零件等
- 規格內容應包括重要之工作時程(Milestone)
 - 建議事項
 - 初稿圖審閱
 - 手動可能性
 - 工廠合格試驗 (Factory Acceptance Testing)
 - 交貨日
 - 系統啟用 (Start-up)
 - 試運轉期間 (Commissioning duration)
 - 現場合格試驗 (Site acceptance testing)
 - 訓練 & 文件移轉

滅菌機的製造與試驗 - FAT



濕熱滅菌機驗證 - IQ/OQ

- 設備確認與驗證 (Verification & Qualification)
 - 試運轉 (Commissioning)
 - 工廠合格試驗 (Factory Acceptance Testing)
 - 現場合格試驗 (Site acceptance testing)
 - 驗證
 - 靜態(Static)設備驗證或IQ
 - 蒸汽品質試驗
 - 動態(Dynamic)設備驗證或OQ
 - 空艙溫度分佈

滅菌機確認/驗證作業 - DQ

1. 需求、規格與測試計畫之相關文件(VQP, URS, FRS, DDS, EQP, FAT, SAT)

Task/Action/Activity (15)	FAT	SW	SAT	IV/IQ	OV/OQ
Requirements, Specifications and Test Plans					
Vendor Quality Plan	X				
User Requirements Specifications	X			X	X
Functional Requirements Specifications	X				X
Detail Design Specifications	X			X	
Equipment Qualification Plan				X	X
Factory Acceptance Test Plan	X				
Site Acceptance Test Plan			X		

滅菌機確認/驗證作業 - IQ/OQ

2. 供應商文件(支援確認/驗證作業) -1 (操作維修手冊、目錄零組件、設備組裝圖、配件圖、製程儀控圖...)

Task/Action/Activity (15)	FAT	SW	SAT	IV/IQ	OV/OQ
Supplier Documentation to Support Verification / Qualification Activities					
Operation and Maintenance manuals	X		X	X	
Parts/component list with catalog cut sheets	X			X	
Equipment arrangement diagrams (skid)	X			X	
Equipment arrangement diagrams (site installation)	X		X	X	
Diagrams for accessories (e.g. loading carts)	X			X	
Process and Instrumentation Diagrams	X		X	X	

滅菌機確認/驗證作業- IQ/OQ

3. 支援現場安裝需求的工作 (安裝細部檢視、備品確認、安全防護確認、操作方便性、艙體與管路之斜度/排水性...)

Task/Action/Activity (15)	FAT	SW	SAT	IV/IQ	OV/OQ
Activities that Support Site Installation Requirements					
Inspection of system installation details (fit and finish)	X		X	X	
Verify that all spare parts are available, have part numbers, assembly numbers (where necessary), and are labeled	X			X	
Verify that all safety guarding is in place and functional	X		X		
Verify operator accessibility and ergonomics	X		X		
Check chamber and all piping for drainability/slope verification	X		X	X	

滅菌機確認/驗證作業 - IQ/OQ

4. 支援功能需求的作業 (噪音分貝、真空度、設定點與範圍、洩漏...)、

Task/Action/Activity (15)	FAT	SW	SAT	IV/IQ	OV/OQ
Activities that Support Functional Requirements					
Test decibel level of operating equipment with equipment	X		X		
Test the ability of the vacuum pump to attain the specified full vacuum levels in the specified time.	X		X		X
Verify the operational range of any programmable set-point			X		X
Open all utility services to the autoclave and check for leaks (in both static and dynamic conditions).			X	X	
List all lubricants used for each piece of direct contact equipment. Verification that these lubricants are approved for use must be documented during the execution phase.	X			X	

滅菌機確認/驗證作業 - IQ/OQ

5. 支援軟體驗證與符合Part 11(ERES)法規的測試 – 1

(系統建構圖、線路圖、控制迴路圖、PLC/HMI操作手冊、軟體版本...)

Task/Action/Activity (15)	FAT	SW	SAT	IV/IQ	OV/OQ
Tests that Support Software Qualification and Part 11 Compliance					
Software Quality Control Plan	X				
Control system architecture diagrams	X			X	
Wiring, cabling and communications diagrams	X		X	X	
Control loop diagrams	X		X	X	
User manuals to support PLC/HMI systems					
Confirmation of software versions for PLC	X		X	X	
System graphics	X		X	X	
Record part numbers, versions and serial numbers of all computerized hardware	X			X	
Record version numbers of all computerized software Software Version Verification	X	X		X	

滅菌行程開發 - PQ

■ 系統預測試

■ 洩漏試驗

- 真空維持(放置TC之前、後)

規格：NMT 1.3mbar/min

- 壓力維持(去汙染行程)

■ 滅菌艙準備：以夾層預熱

■ 空氣移除試驗：Bowie and Dick test

■ 溫度量測設備

- 選用適當TC(類型“Type T”、結合方式、最小線徑)

- 不受電子干擾，不阻礙蒸汽流通

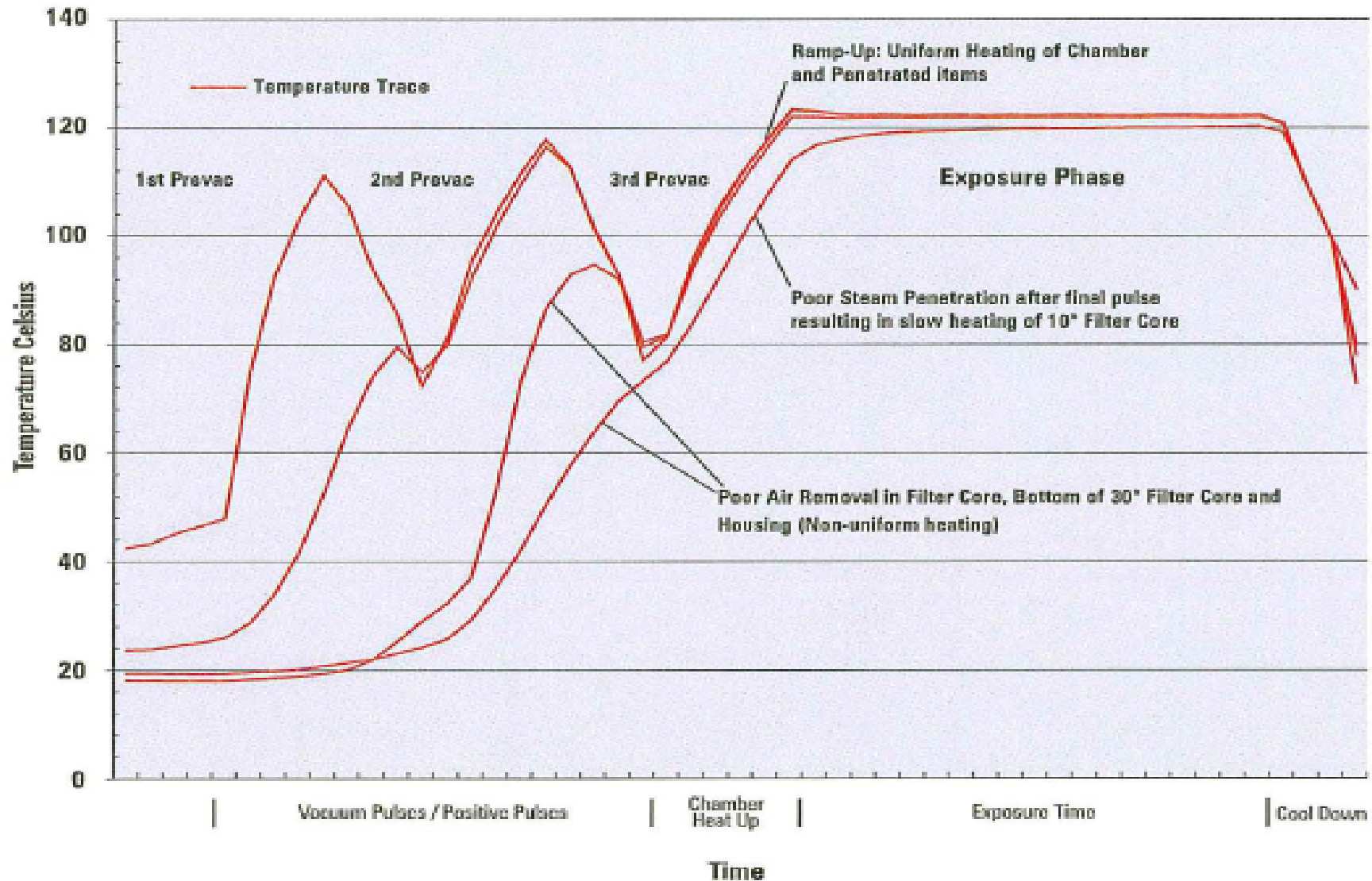
- 精確度(0.1 °C， 0.05 °C)，數據阜與讀取頻度

- 校正溫度：100,140, 121(或滅菌溫度)；規格：± 0.2°C (前) ± 0.5°C (後)

■ 滅菌行程最佳化(Optimization)

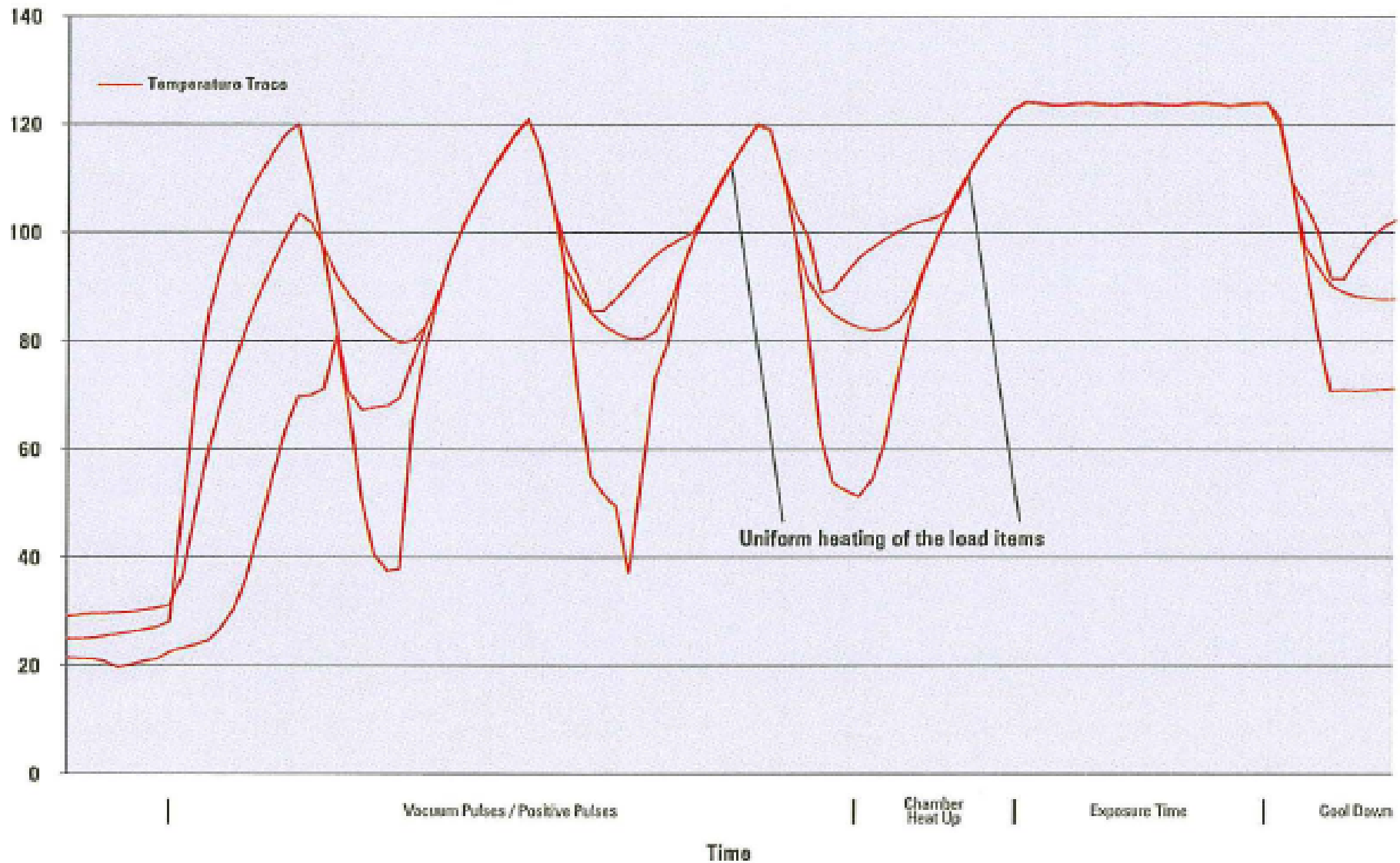
滅菌行程初步開發－熱滲透問題 - PQ

Figure 6.3-1 Example of Heating Uniformity Problem During Initial Development Study



滅菌行程最佳化 - PQ

Figure 6.3-3 Example of Heating Uniformity Progression During Cycle Development Study



謝謝聆聽！

Q & A