

100年度醫用氣體GMP管理之研究

委辦：食品藥物管理局(TFDA)風險管理組

承辦：社團法人中華無菌製劑協會(TPDA)

業務內容：

1. 對業者：

(1). 輔導：15家

A. 提出PIC/S GMP符合性評鑑申請

B. 完成SMF並進行GMP實務

(2). GMP品質作業主題論壇第一次(南北各1場)

GMP品質作業主題論壇第二次(南北各1場)

(3). 規劃與辦理GMP研習營1場次(2天/場)

2. 對稽查人員：醫用氣體工廠實務講解

3. 蒐集國際醫用氣體GMP管理現況與最新法規趨勢

100年度醫用氣體GMP管理之研究

今天的主題：

醫用氣體GMP作業研習營

第一天

1. 長官致詞 (10分鐘)
2. 醫用氣體GMP常見技術問題報告 (80分鐘)
3. 醫用氣體廠鋼瓶及設施清潔方法 (80分鐘)
4. 清潔SOP及清潔方法確效計畫書參考例 (30分鐘)
5. 清潔方法及其確效計畫書分組實作 (140分鐘)
6. 交流討論 (20分鐘)

第二天

1. 品質管理文件及文件製作 (80分鐘)
2. Change control、OOS及Deviation處理程序 (80分鐘)
3. 產品放行之相關GMP規定 (30分鐘)
4. 分組實作(放行程序、Change control、OOS、Deviation) (140分鐘)
5. 交流討論 (20分鐘)

100年醫用氣體GMP管理之研究 醫用氣體GMP作業研習營

第一天

2. 醫用氣體GMP常見技術問題報告 (80分鐘)

本報告係今年第一次『醫用氣體GMP技術討論會』
對於一些常見技術議題及所討論出來的『建議』。
這些『建議』是與會者之意見交流的結果。

第二次『醫用氣體GMP技術討論會』之會議紀錄
因尚未定案，故先就其議題做報告。

100.9/19 by 秦福壽/中華無菌製劑協會(TPDA)

今年醫用氣體GMP技術討論會 (一)之議題及其建議

議題一：製程中檢驗及最終產品檢驗**說明：**

1. 大宗氣體製程須依Annex 6第5.2.4、5.2.8條規定做連續監測。槽車產品須依Annex 6第5.2.11條逐車做全項目檢驗。鋼瓶與低溫容器產品須依Annex 6第6.4、6.5、6.10條規定取樣並至少做同一性及含量，並於必要時(例如：空壓機使用水做潤滑劑等場合)做水分含量，但放行出貨批則須依規定取樣執行全項目檢驗。
2. 現階段國內大部分醫用氣體廠商已執行製程中與最終產品檢驗。空分廠均於中控室執行製程管制與分析檢驗。

議題一：製程中檢驗及最終產品檢驗**建議：**

1. 應建立製程取樣檢驗作業程序，制定取樣頻率、數量等，取樣需有代表性。
2. 低溫容器須逐瓶檢驗的原因是因該容器在充填新產品之前並沒有辦法排空瓶內殘留產品及完成瓶內清潔後才進行充填，致充填後的新瓶內容物除了新產品之外一定含雜先前殘留的產品；也因為無法保證任何兩瓶的殘留物具相同品質，所以也沒有辦法保證充填新產品之後的任何兩瓶的內容物具有均質性，因此才會要求低溫容器須每瓶執行檢驗；所以建議由廠商依其製程來決定製程中的抽驗：如果沒有將殘留產品排空並完成容器清潔就進行充填，那就應每瓶檢驗；如果參照回收鋼瓶之處理程序，每一回收低溫容器在充填之前已執行充填前排空、檢整、清潔等相關作業，並有明確證據證實沒有先前殘留產品及其他污染物，那就可依鋼瓶之充填的規定執行抽驗。

議題二：「批」的定義

說明：

1. Annex 6規定要有批的定義。EIGA GMP規定一個儲槽、一個槽車為一批；英國規定一個槽車為一批；EIGA、英國與美國規定一次多歧管充填的鋼瓶、不中斷的單支連續充填的鋼瓶為一批；美國規定每一低溫容器、儲槽與拖車均各為一批。
2. 目前國內醫用氣體廠商之一般作法為：所有空分廠均以每一槽車為一批；絕大部分灌充廠則以「由多鋼瓶歧管進行灌充」所得的鋼瓶數為一批；惟常見以多支小液罐為一批的情形。

議題二：「批」的定義

建議：

1. 由廠商考量自己製程所得產品的“均質性”，並依Annex 6規定，且參考EIGA、英國、美國的規定，自行訂定批的定義。
2. 建議廠商考量使用“鋼瓶原始鋼號”進行管理及流向追蹤。

議題三：是否需要「留樣」

說 明：

1. 澳洲提到醫用氣體不適用留存對照樣品的規定。
美國提到壓縮醫用氣體不須留存Reserve Samples。Annex 6與EIGA提到除非另有規定，否則原則上不須留樣。
2. 多數廠商未留樣，有極少數廠商開始留樣，但各廠商的留樣標準不同。

議題三：是否需要「留樣」

建 議：

1. 因氣體屬性特殊，故不適用藥品之留樣管理。
2. 留樣之目的是為了萬一客訴情形發生時可檢驗處理以釐清責任歸屬，故建議廠商自行評估不留樣的風險後自行決定是否要留樣。

議題四：鋼瓶水壓試驗用水的水質管制

說 明：

1. PIC/S GMP Annex 6第6.1條：用於水壓測試的水，至少應符合飲用水品質，並應例行監測微生物學上的污染。
2. 目前國內氣體業者之鋼瓶水壓試驗泰半以委外方式做檢驗，有部分水壓檢測站並未具藥物工廠資格。

11

議題四：鋼瓶水壓試驗用水的水質管制

建 議：

建議由廠商依飲用水水質標準自行製訂鋼瓶水壓試驗用水的品質規格(包括微生物品質特性)與試驗方法及其頻率，並據以執行。

12

議題五：水壓試驗設施設備與方法

說 明：

依PIC/S GMP Annex 6第5.3.5條規定，鋼瓶須執行水壓試驗。為保障氣體製造從業人員安全管理及加強鋼瓶檢驗的品質，勞委會委託中華民國工業氣體協會、中華壓力容器協會負責「鋼瓶安全檢驗站」之輔導、稽查、認證工作，其標準係參照ISO6406: Gas Cylinders-Seamless Steel Gas Cylinders-Periodic inspection and testing；目前無強制規範，由業界採自主管理。

13

議題五：水壓試驗設施設備與方法

建 議：

建議由廠商參照ISO 6406等國際性標準或我國國家標準設置鋼瓶水壓試驗的設施設備，並建立與實施鋼瓶水壓試驗。如有必要，可依『國內藥品委託檢驗實施要點』辦理委託檢驗，若實施委託試驗，其水壓檢驗站應為公證單位所審核同意之工廠或檢驗機構。

14

議題六：空氣壓縮期間所用冷卻水的水質監測

說 明：

1. PIC/S GMP Annex 6第5.2.9條：空氣壓縮期間所使用的冷卻用水，如與醫用氣體接觸時，應對其微生物學上的品質進行監測。
2. 有些醫用氣體製造廠商表示空氣壓縮期間所使用的冷卻用水，不會與醫用氣體產品接觸。

15

議題六：空氣壓縮期間所用冷卻水的水質監測

建 議：

空氣壓縮期間所使用的冷卻用水，如會與醫用氣體接觸，則應對其微生物學上的品質進行監測，並應由廠商自行製訂該用水的品質規格(包括微生物品質)與試驗方法，包括監測的頻率，且據而執行。

16

議題七：最終產品由誰及如何放行以供運銷

說 明：

目前醫用氣體廠商之最終產品放行者的執行方式有：

1. 由監製藥師負責放行
2. 由槽車司機執行分析及產品放行
3. 由藥師兼品質負責人而執行放行
4. 由值班生產主管放行
5. 未明確規定

議題七：最終產品由誰及如何放行以供運銷

建 議：

建議依照GMP的精神，並參酌自身工廠的人事組織型態，以SOP明訂最終產品放行者的資格(培訓方式、能力評估、資格認可、人事組織上的位階與權責等)，且依GMP規定明訂產品放行程序。

議題八：醫用氣體工廠的人事組織體系

說 明：

1. 醫用氣體廠因自動化與製程單純，人員精簡致常身兼數職、不易有獨立的品質管理單位。
2. 有些廠商由藥師負責分析等品管工作，有些廠商已有專責分析人員，但有些廠商則仍由生產人員做分析工作，有些廠商的分析人員定位不明。亦有一位藥師兼多個廠地之藥師職責者。

議題八：醫用氣體工廠的人事組織體系

建 議：

在人事組織方面，GMP的特殊要求是品質部門與生產部門相互獨立。雖然氣體工廠因為人力精簡以致不易成立獨立的品質部門；不過，為達到品質保證的目的，還是建議應有一人或少數幾人組成品質部門，使其權責與生產部門相互獨立，惟生產人員在具有勝任品質管理之能力情況下，得依品質管理部門之規範並在品質負責人監督下執行製程分析工作。

今年醫用氣體GMP技術討論會 (二)之議題

21

議題(1).1 無殘壓鋼瓶在灌充前應如何處理？

說明：依附則六第5.3.6條：灌充作業前的檢查應包括下列各項：

- 檢查鋼瓶內之殘壓〈> 3~5 bars〉，以確保鋼瓶未排空。
- 無殘壓之鋼瓶應另外存放供追加的測試，以確保未被水或其他污染物污染。該測試可包含經確效之方法予以清潔或證明可行時的目視檢查。
-

問題：(如議題)

22



議題(1).2 回收鋼瓶(有殘壓閥 / 有殘氣)在灌充前應如何處理？

說明：

依附則六第5.3.7條：……回收之鋼瓶應如下處理：

- 任何殘留於鋼瓶的氣體，應抽氣移除(evacuating)〈至少達到殘留150 mbar 之絕對壓力〉； 或
- 將每一鋼瓶洩壓後，以確效過的方法沖吹〈部分加壓至少達7bar，然後洩壓。〉

配置有殘壓〈正壓〉閥的鋼瓶，如為正壓時，在150 mbar 真空下，一次排空即已足夠。如以其他替代方法時，則對每一個鋼瓶的殘留氣體，應執行全項分析。

問題：（如議題）

議題(2). 鋼瓶水壓試驗用水的水質檢測項目及其頻率？

說明：

- 依附則六第6.1條：「用於水壓測試的水，至少應符合飲用水品質，並應例行監測微生物學上的污染。」
- 「台灣飲用水水質標準」所列檢驗項目多達數58項。水壓試驗的用水或許可以不需要依前述「台灣飲用水水質標準」做全項目檢驗。惟至少應執行哪些品質特性項目的檢驗才算合理？其檢驗頻率又應訂為多久較合理？
- 上次討論會的建議為：「建議由廠商依飲用水水質標準自行製訂鋼瓶水壓試驗用水的品質規格(包括微生物品質特性)與試驗方法及其頻率，並據以執行」。

問題：雖然上次討論會建議廠商自行訂定其品質規格及檢驗頻率，惟廠商屢屢問及這個問題，表示廠商很關切。且因自來水規格的檢驗項目繁多，應不需全項檢驗，但又不知道應做那些項目。還有，物化檢驗及微生物檢驗的頻率要如何才適當。

議題(3). 明訂鋼瓶及瓶閥的可追溯性？

說明：

- 依附則六第5.3.3條：「……。應備有確保鋼瓶與閥之可追溯的系統。」
- 已知目前國內幾乎每支鋼瓶都有刻鋼瓶號碼，在鋼瓶的壽命週期中，可隨時登錄鋼號，因此或可據以追溯每支鋼瓶的流向(比以產品批號來追蹤更有效)。
- 目前國內的瓶閥可能較零亂。

問題：如何執行鋼瓶及瓶閥的可追溯性？

議題(4). 以同一歧管同時灌充的不同容積鋼瓶，是否可以合併成為一批？

議題(5). 醫用氣體與非醫用氣體共用儲槽時，該儲槽的氣體是否應為醫用氣體？

說明：

- 附則六第3.2.4條：「灌充/充填非醫用氣體時，應避免使用醫用氣體生產之專用區域及設備，除非該等非醫用氣體之品質至少等於醫用氣體之品質，且能維持GMP標準。供應非醫用氣體灌充/充填區域之管路，應有經確效防止回流的方法，以避免污染醫用氣體。」
- 附則六第3.2.5條：「儲槽及移動式槽車應專用於一種氣體且該氣體之品質業經明確界定。但非醫用氣體品質至少等於醫用氣體的品質時，則液化醫用氣體可在相同的儲槽儲存或運送。」

問題：(如議題)

議題(6).1 灌充廠之最終氧氣產品規格依據為EP 6.0，但購入之大宗氧氣之供應商的COA卻依據USP，該如何處理驗收？

100TPDA04028-C1

議題(6).2 產品品質規格依據為USP，但檢驗
方法(包括儀器)卻依據EP，則應如
何處理？

29

100TPDA04028-C1

議題(6).3 品質規格及檢驗方法依據同一藥典，是
否須執行分析方法確效？如果需要，那
又應執行到哪種程度？

30



100TPDA04028-C1

議題(7). 鋼瓶裝液態二氧化碳及笑氣的製程中
檢驗？

31

100TPDA04028-C1

議題(8). 醫用氣體分析作業時，用於校正分析儀器
之標準氣體的要求為何，一級標準品？二
級標準品？或者須追溯至美國NIST？

32



議題(9). 醫用氣體廠之最終產品的放行權責及程序？

說明：PIC/S GMP總則

- 第1.1條：「……vii. 未經被授權人員認可每一生產批次皆已依上市許可及任何有關藥品之生產、管制及放行的法規之要求生產與管制前，該藥品不得銷售或供應；」。
- 第1.3條：「……，vii. 每批產品，非經被授權人員認可符合相關許可之要求，不得放行銷售或供應；」。

問題：醫用氣體業者人力精簡，且有三班輪班作業情形，應如何因應以符合前述法規要求？

議題(10). ASU廠歲修時該如何供貨給下游廠商？

100年醫用氣體GMP管理之研究

醫用氣體GMP作業研習營

第一天

4. 清潔SOP及清潔方法確效計畫書參考例

100.9/19 by 秦福壽/中華無菌製劑協會(TPDA)

35

可能需要優先執行確效的清潔方法

例如：

- 鋼瓶清潔方法(備忘錄)
 - ◎ 無殘壓鋼瓶在充填產品前的清潔方法(附則6)
 - ◎ 鋼瓶在blowing down之後的Purging (附則6)
- 管路清潔方法
 - ◎ 槽車灌充管道
 - ◎ 取樣分析管道

36



執行清潔方法確效的步驟

- 先有明訂的清潔方法
 - ⊙確效的對象是『清潔方法』，而不是『設備』。
- 其次是製訂該清潔方法的確效計畫書
- 然後依製訂的確效計畫書執行確效
- 彙整執行過程的紀錄，並與合格標準比對。
- 做成總結報告

100年醫用氣體GMP管理之研究

醫用氣體GMP作業研習營

第一天

5. 清潔方法及其確效計畫書分組實作

- 請各分組由下列題目選取實作題目
 - ◆ 請研擬鋼瓶清潔SOP及其確效計畫書
 - ◆ 請研擬灌注(充填)管道及(或)取樣管道清潔SOP及其確效計畫書
- 請參考今天講師之講義、法規之規定、廠內實務及今天的參考例等資料來寫作。

附件一 清潔方法及清潔方法確效計畫書參考格式.doc

附件二 清潔方法及清潔方法確效計畫書參考例.doc

100年醫用氣體GMP管理之研究 醫用氣體GMP作業研習營

第二天

1. 品質管理文件及文件製作 (80分鐘)

- 文件製作及管理
- PIC/S GMP第四章所規範的文件類別及其參考例
- PIC/S GMP第一章所需的重要品質管理文件之重點摘述

100. 9/20 by 秦福壽/中華無菌製劑協會(TPDA)

1

GMP文件製作及管理

2

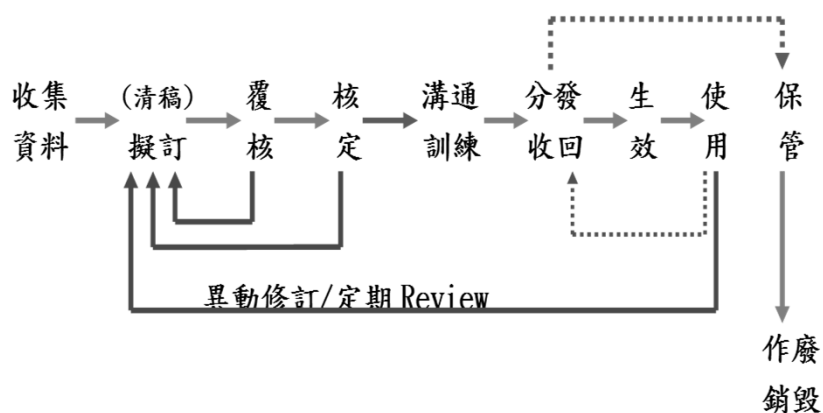


GMP文件製作及管理

- 首先，每個公司(工廠)應有統一的文件格式。
例如：附件三 參考用SOP標準格式.doc
- 文件的擬訂、覆核、核定、生效前訓練、生效、發放回收、使用、作廢等管理，應有明定的規則；也就是 SOP的SOP，亦即《文件管制作業程序》
例如：附件四 文件管制作業程序參考例.doc
[本參考例很詳細，可適度簡化]

GMP 文件製作及管理

文件的 Life Cycle



PIC/S GMP第四章 所規範的文件類別 及其參考例

PIC/S GMP第4章所規範的文件類別及其參考例

1. 規格書類 [specifications]

- 原料、包裝材料規格及檢驗方法
- 中間產品規格及檢驗方法
- 最終產品規格及檢驗方法

附件五 原料規格參考格式.doc

附件六 標籤規格參考格式.doc

附件七 產品規格參考格式.doc

附件八 標材檢查報告參考例.doc



依PIC/S GMP總則第4.11條：原料、直接包材、印刷包材規格如果可行應包括：

1. 原物料的描述，包括：
 - (1) 指定的名稱和內部的參照代碼；
 - (2) 藥典個論的參考資料(如有時)；
 - (3) 產品之認可的供應商，及其原始的生產者(如可能時)；
 - (4) 印刷材料的樣本；
 2. 抽樣、測試的指示或參照的程序；
 3. 具有合格標準範圍之定性和定量的要求；
 4. 儲存的條件及注意事項；
 5. 再驗前的最長儲存期間。
- 註：有藥典依據之原物料品質規格至少應包含所依據之藥典的所有項目(可以增加不能減少)及其合格標準。

依PIC/S GMP總則第4.13條：最終產品的規格應包括：

- (1). 產品之指定名稱及其參照代碼(可行時)；
- (2). 配方或參考資料；
- (3). 產品劑型及包裝細節的描述；
- (4). 抽樣和測試的指示或參照的程序；
- (5). 具有合格標準範圍之定性及定量的要求；
- (6). 儲存條件及任何特別處理的注意事項(可行時)；
- (7). 架儲期；

PIC/S GMP第4章所規範的文件類別及其參考例

2. 製造配方及製造作業指示書

[Manufacturing Formula and Processing Instructions]

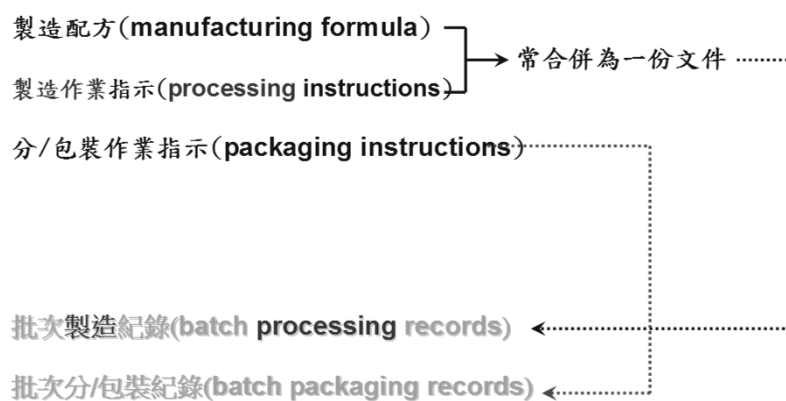
3. 分/包裝作業指示書

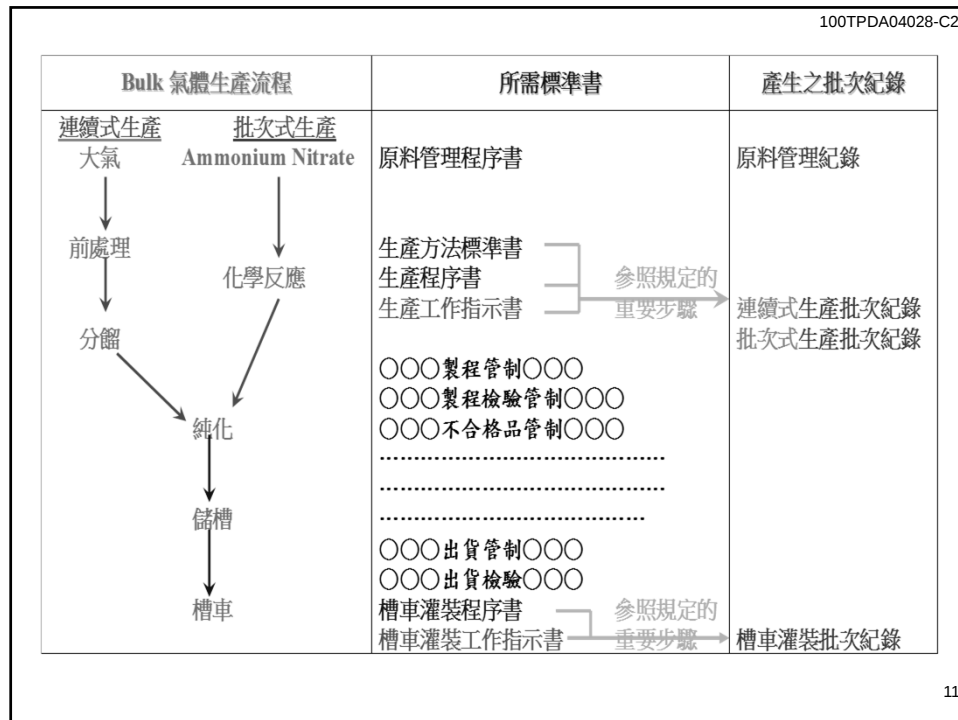
[Packaging Instructions]

4. 批次製造紀錄 [Batch Processing Records]

5. 批次分/包裝紀錄 [Batch Packaging Records]

PIC/S Guide to GMP 名詞關係





100TPDA04028-C2

『批次紀錄』與『作業程序書、工作指示書』的關係

批次紀錄應基於最新核定的生產程序書與工作指示書(工作基準書)的相關聯部分。這類紀錄的製作設計上應避免發生轉錄(transcription)錯誤。在大宗醫用氣體生產期間，應將相關聯的生產資訊與品質管制結果記錄於批次紀錄上。

大宗醫用氣體之每一供貨(槽車)的批次紀錄，必須基於最新核定的大宗醫用氣體生產與大宗醫用氣體槽車灌裝之作業程序與加工指示的相關聯部分。大宗醫用氣體批次紀錄的製作設計上應避免發生轉錄(transcription)錯誤。每批大宗醫用氣體之紀錄內所含的資料必須確保每批都能追溯到相關聯之灌裝操作的重要環節(aspects)。

12

依PIC/S GMP總則第4.14及4.15條：製造配方及製造作業指示書應包括：

4.14 製造配方應包括：

1. 產品的名稱及其規格有關的產品參照代碼；
2. 產品劑型、含量以及批量的描述；
3. 將使用之一切原料及其用量的清單，並描述其指定的名稱及專有的代碼；敘明在操作過程中可能喪失之任何物質；
4. 說明預期最終產率/產量及其合格標準的範圍，以及相關半製品/中間產品產率/產量(可行時)。

4.15 製造作業指示應包括：

1. 說明作業場所及使用的主要設備；
2. 關鍵性設備的準備方法(例如清潔、組裝、校正、滅菌)或該方法的參照處所；
3. 詳細的逐步加工指示(例如原物料核對、前處理、添加原料的順序、混合時間、溫度)；
4. 製程中所有管制指示及其界限；
5. 散裝產品於必要時的儲存規定；包括容器、標識及適用情況時的特定儲存條件；
6. 應遵守的所有特別注意事項。

依PIC/S GMP總則第4.16條：分/包裝作業指示書應包括：

每種包裝數量與包裝型態之產品的分裝及(或)包裝指示應包括：

1. 產品名稱；
2. 劑型及含量(適用時)；
3. 以數量、重量或容量表示之產品最終容器內的包裝大小
4. 一個標準批量所需之全部包裝材料的清單，包括其數量、尺寸和型式，以及可參照到包裝材料之規格的代碼；
5. 適用時，相關印製包裝材料的樣本或複製品，內容包括產品批號與架儲期；
6. 須遵行的特別注意事項，包括作業前之作業區與設備的清線檢查；
7. 分裝(包裝)作業之描述，包括所有重要的輔助作業以及所要使用的設備；
8. 包括抽樣與允收界限之指示的製程管制細節。

依PIC/S GMP總則第4.17條：批次製造紀錄應包括：

批次製造紀錄應包括：

1. 場所與設備的清線檢查；
2. 產品名稱；
3. 生產之開始、重要中間階段、完成的日期和時間；
4. 每一個生產階段之負責人的姓名；
5. 每一重要生產步驟之作業人員的簽名，以及重要步驟（例如稱重）之核對人員的簽名；
6. 實際秤取之每一原料的批號及（或）分析報告號碼、重量。（包括添加之任何回收或重製/重工的原料）；
7. 任何相關之操作作業或事件，及使用的主要設備；
8. 製程中管制的結果紀錄和執行該項管制的人員簽名；
9. 製造之重要階段的產量；
10. 與製造配方及操作指令之任何偏差的特定殊問題，及其認可的簽署。

依PIC/S GMP附則6第4.1條：每批經灌充之鋼瓶灌充的紀錄合適時應包括：（批次分/包裝紀錄）

- 產品名稱；
- 充填日期與時間；
- 充填站之辨識資料；
- 使用之設備；
- 該氣體或混合氣體中各組成氣體之規格的名稱與參考資料；
- 充填前應執行的準備動作；
- 充填前與充填後之容器數量與規格；
- 充填作業之操作者姓名；
- 各重要充填過程之操作者簽章（如清線、鋼瓶接收、鋼瓶排空等作業）；
- 在標準條件下應遵照及實際執行操作之重要操作參數，藉以保障正確之充填；
- 各品管試驗之結果及試驗前各測試用設備之校正處所、校正日期、對照用氣體之規格與校正結果之數據等；
- 為確保容器已完成充填之查驗結果；
- 批次代碼標籤之樣品；
- 充填作業中發生的問題、異常事件與偏離既定作業程序之授權核可簽章
- 充填作業之管理者的簽章、日期，以表徵其對作業之同意。

批次紀錄的種類

Annex 6 僅有鋼瓶灌充之批次紀錄的定義。

EIGA GMP Guide 則有下列批次紀錄的定義：

1. 連續式生產的批次紀錄
2. 批次式生產批次紀錄
3. 供運銷之槽車灌裝的批次紀錄
4. 鋼瓶灌充的批次紀錄
5. 低溫氣體容器灌充的批次紀錄

製造(分/包裝)指示及批次紀錄參考例

例如：

附件九 包裝指示參考例.doc

附件十 大宗氣體連續式生產批次紀錄參考例.doc

附件十一 槽車灌充批次紀錄參考例.doc

附件十二 鋼瓶灌充批次紀錄參考例.doc

♥ 批次紀錄必須與製造(分/包裝)作業指示書相『連貫』

PIC/S GMP第4章所規範的文件類別及其參考例

6. 作業程序書(SOP)及紀錄類 [Procedures and Records]

- 原料、直接包材、印刷包材之接收SOP及紀錄
- 原料、包材之標識、待驗、儲存SOP
- 抽樣SOP
- 製程中各階段之原物料及產品的檢驗SOP
- 原物料及產品放行或拒用SOP
- 每批產品的運銷紀錄

PIC/S GMP第4章所規範的文件類別及其參考例

6. 作業程序書及紀錄類 [Procedures and Records]

- 下列事項的SOP及所採取行動的紀錄或所達成的結論
 - ♣ 確效
 - ♣ 設備組裝/校正
 - ♣ 維護保養及衛生處理
 - ♣ 人事(含教育訓練、衣著、衛生)
 - ♣ 環境監測
 - ♣ 防鼠防蟲
 - ♣ 客訴
 - ♣ 回收
 - ♣ 退回

PIC/S GMP第4章所規範的文件類別及其參考例

6. 作業程序書及紀錄類 [Procedures and Records]

- 主要設備及儀器的操作SOP
- 主要設備之確效、校正、維修保養、清潔之日誌
- 主要設備及場所之使用的日誌

♥ 詳細的所需SOP及紀錄類文件清單，請參見99年6月之說明會的資料。

PIC/S GMP第一章

所需的重要品質管理文件之 重點摘述

ISO 9000 品質之骨架 + GMP 品質之筋肉 = 整體品質
PIC/S GMP第一章源自ISO 9000 品質管理(品質保證)系統



PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述● 原物料和產品放行SOP

- ◆ 應分別建立原物料和產品核准放行的SOP，明訂核准放行的標準、職責，並有相應的記錄。
- ◆ 原物料的放行應至少符合以下要求：
 - ◎ 至少評價供應商的COA、自己的檢驗結果、及物料包裝完整性和密封性；
 - ◎ 物料應由指定人員簽署核准放行。
- ◆ 產品的放行應至少符合以下要求：
 - ◎ 對每批產品，保證符合查登和GMP要求，並確認：
 1. 所有檢驗結果均合格；
 2. 所有製造/生產/管制均已完成，其紀錄並經相關主管人員簽署；
 3. 變更/偏差已按照相關程序處理/調查，需經主管機關核准的變更已獲核准。
 - ◎ 每批產品均應當由品質授權人簽署核准放行；

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述● 持續安定性試驗計畫

- ◆ 對市售包裝產品，但也需兼顧待包裝產品及中間產品。
- ◆ 試驗時間應涵蓋產品效期，試驗方案應當至少包括：
[略]
- ◆ 試驗批次數和檢驗頻率應當能夠獲得足夠的數據，以供趨勢分析。通常，每種規格、每種包裝形式的產品，至少每年應試驗一個批次，除非當年沒有生產。
- ◆ 委託製造或委託檢驗時的職責，相關各方之間應當有書面協議。
- ◆ 對本試驗所發現的重大異常應進行調查及(或)回收/通報。

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述

● 變更管制SOP

- ◆ 品質管理部門應指定專人負責變更管制。
- ◆ 應對所有影響產品品質的變更進行評估和管理。諸如原料、包裝材料、品質標準、檢驗方法、作業程序、廠房、設施、設備、儀器、製程和電腦系統等的變更。
- ◆ 與產品品質有關的變更由申請部門提出後，應經評估、訂定實施計畫並明訂實施職責，最終由品質管理部門審核批准。
- ◆ 變更應經評估其對產品品質的潛在影響。判斷變更後所需的確效、額外的檢驗以及安定性試驗應有科學依據。
- ◆ 變更實施應當有相應的完整記錄。

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述

● 偏差處理SOP

- ◆ 應明訂定偏差的報告、記錄、調查、處理及所應採取的矯正措施，並有相應的記錄。
- ◆ 任何偏離生產作業指示、物料平衡限度、品質標準、檢驗方法、作業程序等情況，均應立即報告主管人員及品質管理部門。重大偏差應由品質管理部門會同其他部門徹底調查。
- ◆ 任何偏差都應當評估其對產品品質的潛在影響。可根據偏差的性質、範圍、對產品品質潛在影響的程度將偏差分類並採取不同廣度和深度的處理。
- ◆ 應採取預防措施以有效防止類似偏差的再次發生。
- ◆ 品質管理部門應當負責偏差的分類，儲存偏差調查處理等文件和記錄。偏差調查報告應當由品質管理部門的指定人員審核並簽署。

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述• 品質矯正措施和預防措施SOP

- ♣ 品質矯正和預防措施SOP的內容至少包括：
 - ◎ 對客訴、召回、偏差、自檢或外部檢查結果、製程能力和品質監測趨勢以及其他來源的品質數據進行調查分析，確定已有和潛在的品質問題。
 - ◎ 調查與產品、作業程序和品質保證系統有關的原因；
 - ◎ 調查的深度和形式應當與風險的級別相適應。必要時，應當採用適當的統計學方法；
 - ◎ 確定所需採取的矯正和預防措施，防止問題的再次發生；
 - ◎ 評估矯正和預防措施的合理性、有效性和充分性；
 - ◎ 確保相關資訊已傳遞到品質授權人和預防問題再次發生的直接負責人；
 - ◎ 確保相關資訊及其矯正和預防措施已透過高層管理人員的評審。
- ♣ 品質矯正和預防措施應有記錄，並由品質管理部門保存。

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述• 供應商及(或)製造商的認可及管理

- ♣ 應瞭解供應商後建立合格供應商名冊。
- ♣ 新的供應商應經認可程序才能列為合格供應商。
- ♣ 應定期評估合格供應商，必要時予以除名。

[其他：略]

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之中點摘述

● 產品品質檢討SOP

- ♣ 每年對所有生產的產品按品項進行產品品質檢討，以證實製程的一致性、規格的適當性，並凸顯品質趨勢以進行產品與製程的改善。
- ♣ 產品品質檢討至少應對下列事項進行檢討：
[請參見PIC/S GMP總則第1.4條所列的12項]
- ♣ 應當對品質檢討的結果進行評估，提出是否需要採取矯正和預防措施或進行再確效或再驗證的評估結論，並進行持續改善。
- ♣ 委託製造時，委託方和受託方之間應當有書面的技術協議，明訂產品品質檢討的各方責任。

PIC/S GMP第1章所需的重要品質管理文件之重點摘述

● 客訴與不良反應報告SOP

- ♣ 明訂客訴處理的詳細流程，包括產品缺陷之客訴處理措施，以及是否有必要從市場召回產品的判斷。
- ♣ 發現或懷疑某批產品存在缺陷時，應檢查其他可能有相關之批次的產品，查明其是否受到影響。
- ♣ 應當定期回顧分析客訴記錄，以便發現需要警覺、重複出現以及可能需要從市場召回產品的問題，並採取相應措施。
- ♣ 所有客訴、調查的資料應當向品質被授權人通報。
- ♣ 出現生產失誤、產品變質或其他重大品質問題時，應及時採取措施，必要時還應通報衛生主管機關。

100年醫用氣體GMP管理之研究

醫用氣體**GMP**作業研習營

第二天

3. 產品放行之相關GMP規定 (30分鐘)

100.9/20 by 秦福壽/中華無菌製劑協會(TPDA)

31

與產品放行之相關GMP規定

- Authorized Person (被授權人)
 - ♣ 基本職責是確保產品符合查登資料及GMP規範才能放行。
 - ♣ 明訂其資格並經『授權』以確保其獨立行使職權：

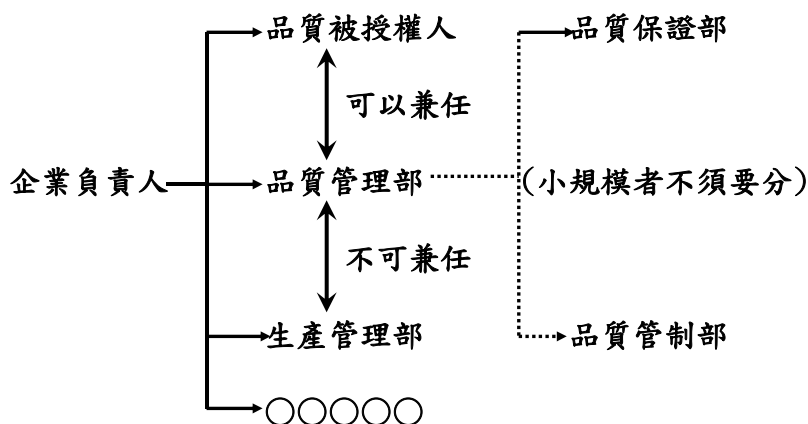
PIC/S : Authorised person : Person recognised by the authority(主管機關認可) as having the necessary basic scientific and technical background and experience.(具備所需基礎科學與技術背景及經驗)

大陸：質量受權人應當至少具有藥學或相關專業本科學歷（或中級專業技術職稱或執業藥師資格），具有至少五年從事藥品生產和質量管理的實踐經驗，從事過藥品生產過程控制和質量檢驗工作。質量受權人應當具有必要的專業理論知識，並經過與產品放行有關的培養訓練，方能獨立履行其職責。
 - ♣ PIC/S GMP第一章「原則」：製造許可的持有者及被授權人員另有其他法律責任。所以，『被授權人』宜經『製造(販賣)業藥商許可執照』上面所示『負責人』以正式書面『授權』。參考：ISO 9000品質系統之『品質管理代理』係由企業負責人以「任職令」等文件『授權』。

32

與產品放行之相關GMP規定

● 品質管理系統組織



33

與產品放行之相關GMP規定

●『原物料』、『最終產品』的『放行權責』

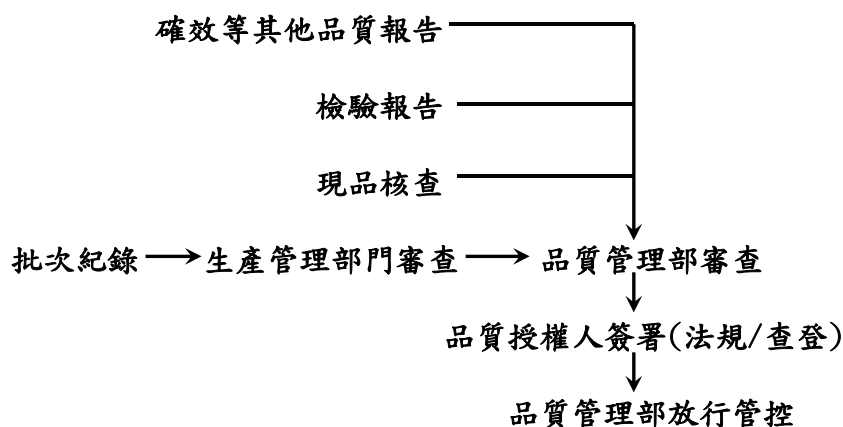
- ♠ 產品放行，在PIC/S為Authorized Person簽署，在美國為QCU (Quality Control Unit)。
- ♠ 產品放行簽署之Authorized Person職務代理人亦為Authorized Person。
- ♠ 原物料放行，在PIC/S為QC，在美國為QCU。

34

100TPDA04028-C2

與產品放行之相關GMP規定

- 『原物料』、『最終產品』的『放行權責』
產品放行審查



35

100TPDA04028-C2

與產品放行之相關GMP規定

- 『關於『原物料』、『中間產品』、『最終產品』的『放行政序』

- ♣ 批次紀錄審核：生產管理主管、品質管理主管。
- ♣ 檢驗紀錄審核：品質管理主管。
- ♣ 查登資料及GMP符合性：品質受權人。
- ♣ 批次紀錄審核內容：美國FDA醫氣GMP、大陸GMP、美國CGA、EIGA GMP各有規定審查內容。

附件十三 批次紀錄審查.doc

36



本資料非經許可不得翻印

與產品放行之相關GMP規定

●**醫用氣體產品放行的『調適』**

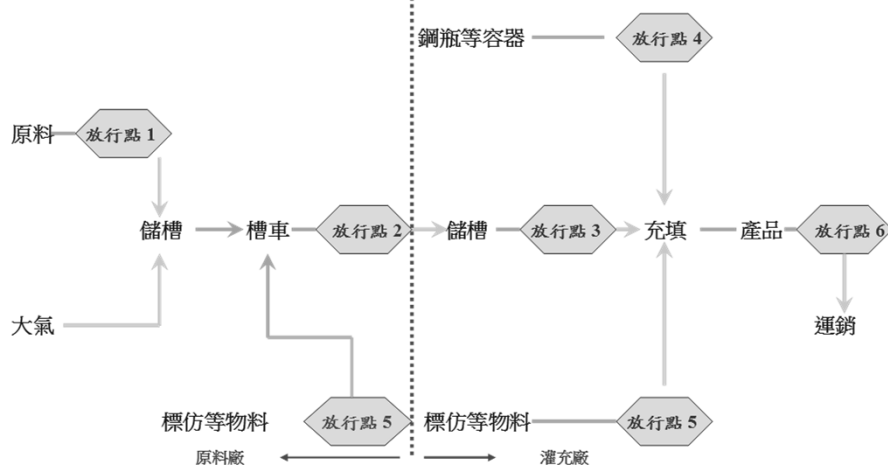
考量不違背被授權人放行產品的原則，及氣體廠的特殊作業情況，有沒有產品放行的權宜措施？

例如：

- ♣ 由被授權人放行，但以fax遠距為之。
- ♣ 由現場值班的QC人員放行，但須經被授權人授權其放行、或經遠距系統准予放行。
- ♣ 使用經過確效的電腦化批次放行系統。

請討論下列每一個放行點的：

放行者及職務代理人(尤其多班制之代理)、放行標準(須完成哪些 actions 才算完成產品放行)



100年醫用氣體GMP管理之研究

醫用氣體GMP作業研習營

第二天

4. 分組實作

- 實作題目

- (1). 大宗氣體廠產品放行供銷程序
- (2). 灌充廠產品放行供銷程序
- (3). 原物料放行供使用程序
- (4). 變更管制(Change control)作業程序
- (5). 檢驗結果超標(OOS)處理程序
- (6). 作業過程偏離(Deviation)作業標準之處理程序

- 請各分組先討論前頁圖表各放行點的「放行者及其職務代理人」及「放行標準」 (20分鐘)

- 請各分組自6個實作題目中選取的題目進行討論 (60分鐘)

- ▲ 討論時可參考今天的參考例及講師之講義、法規之規定、廠內實務等資訊。

附件十四 成品放行作業SOP參考格式.doc

附件十五 成品放行作業SOP參考例.doc

39

Change Control -- Engineering Management of Change (EMOC)



What We Will Cover

100TPDA04028-B



What is EMOC?

Why do it?

How do we do it?

Conclusion



SECTION 1

What is EMOC?

What is EMOC?

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

In Line Groups define:

What does EMOC mean to you?



Linde's View on EMOC

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

EMOC is a process designed to ensure that no changes are made to a plant, equipment, control systems, process conditions, or **process/process equipment operating procedures, quality** without authorization from a responsible person.

An engineering change is **any** modification (alteration or changes to existing), improvement (addition to existing) or substitution (replacement of existing) that deviates from the original design specifications or standards.

05/10/2011 Fußzeile

5

What EMOC does...

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

EMOC ensures that modifications are*:

- Clearly defined prior to implementation
- Evaluated for Safety, Health, Environment and Quality (SHEQ) impact
- Reviewed for technical compliance, efficiency, and suitability (by a Competent Person)
- Documented and Approved; and
- Managed in a way that meets requirements for SHEQ management systems



* Whether they are Planned or Urgent

05/10/2011 Fußzeile



本資料未經許可不得翻印

B-3

6



SECTION 2

Why is EMOC important?

Why is EMOC important?

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

Ensures the changes we make at our plants are managed and properly implemented
which **eliminates risk at our sites ultimately preventing incidents**

We are still having incidents where EMOC is a root cause!

Case Study – Oxygen Deficient Atmosphere Exposure

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

DESCRIPTION OF INCIDENT

On Friday, November 3, 2006, an Operations Technician entered an MCC room as part of their routine operational checks. After entering the MCC, the technician heard flowing gas, but assumed it was just flow going through a temporary analyzer installation he noticed in the MCC. After approximately 20-30 seconds, he felt lightheaded and dizzy, and immediately exited the MCC. Upon further investigation it was found that the analyzer exhaust was not routed to a safe location outside the room and was venting N2 into the MCC room.

The temporary analyzer was installed in the MCC of the site, by the customer, in order to re-qualify the N2 pipeline for use and keep the analyzer from being exposed to the outside weather.

05/10/2011 Fußzeile

9

On-site Hazard Triangle

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Personnel exposed to O2 deficient atmosphere loses consciousness not found and dies

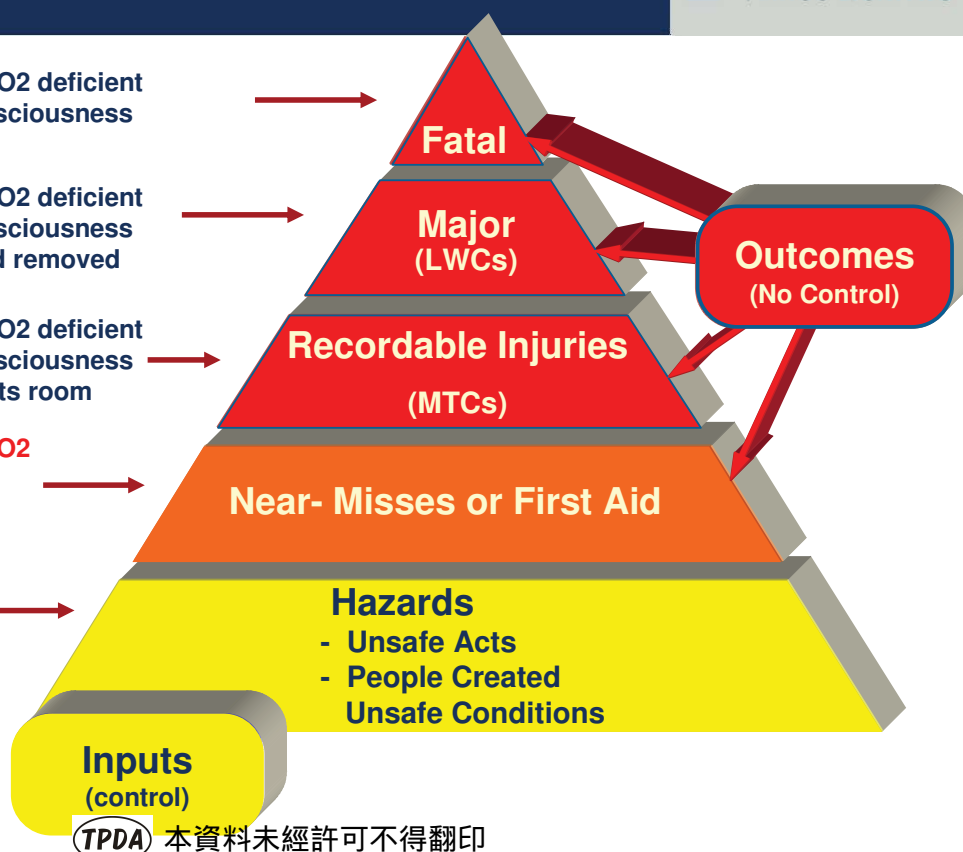
Personnel exposed to O2 deficient atmosphere loses consciousness falls w/Major Injury and removed from room

Personnel exposed to O2 deficient atmosphere loses consciousness falls w/Minor Injury exits room

Personnel exposed to O2 deficient atmosphere without injury

N2 analyzer venting to unsafe location

Lack of Compliance to EMOC procedures



TPDA 本資料未經許可不得翻印

Basic Investigation: Key Findings

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

This incident would not have occurred if full EMOC had been followed

- The installation of the analyzer created an unsafe condition

05/10/2011 Fußzeile

11

How could EMOC have prevented this at the On-site?

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

The N2 Atmosphere was present because the:

- the analyzer was installed in an enclosed room
- The analyzer was not venting to a safe area (piped outside the room)

EMOC procedures would have:

- Identified the risk from N2 venting from the analyzer into the room
- Ensured the analyzer was vented outside the room to a safe area
- Alerted operations to a temporary system installed on the process Considered the possible consequences of operator error

05/10/2011 Fußzeile

12



WHY IS EMOC IMPORTANT?

05/10/2011 Fußzeile

13



SECTION 3 EMOC requirements

How Do I Do It?

EMOC requirements

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

IMS-04-15-GAM

- Main Player in the EMOC Process
- EMOC Process
 - Categories of changes
 - Major, Minor, Urgent/emergency
- Approvals
- Documentation and Recordkeeping



05/10/2011 Fußzeile

15

Main Players in the EMOC Process

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Initiator (Applicant)

- Any person who identifies the need for a change

Nominated Responsible Person (NRP) - Local

- Any person defined by the business to manage the EMOC process at the Local level and approves **minor EMOC's**

Engineering Change Manager (ECM) - Central

- Any person defined by the business to manage the Major EMOC process at a Central level, assigns technical specialists to review applications, and approves **Major EMOC's**

Technical Specialist

- Any person defined by the business with technical expertise to assess the suitability of a proposed change within a specific area (i.e. Medical, Process Safety, Fuel Gases, CO₂, etc.)

05/10/2011 Fußzeile

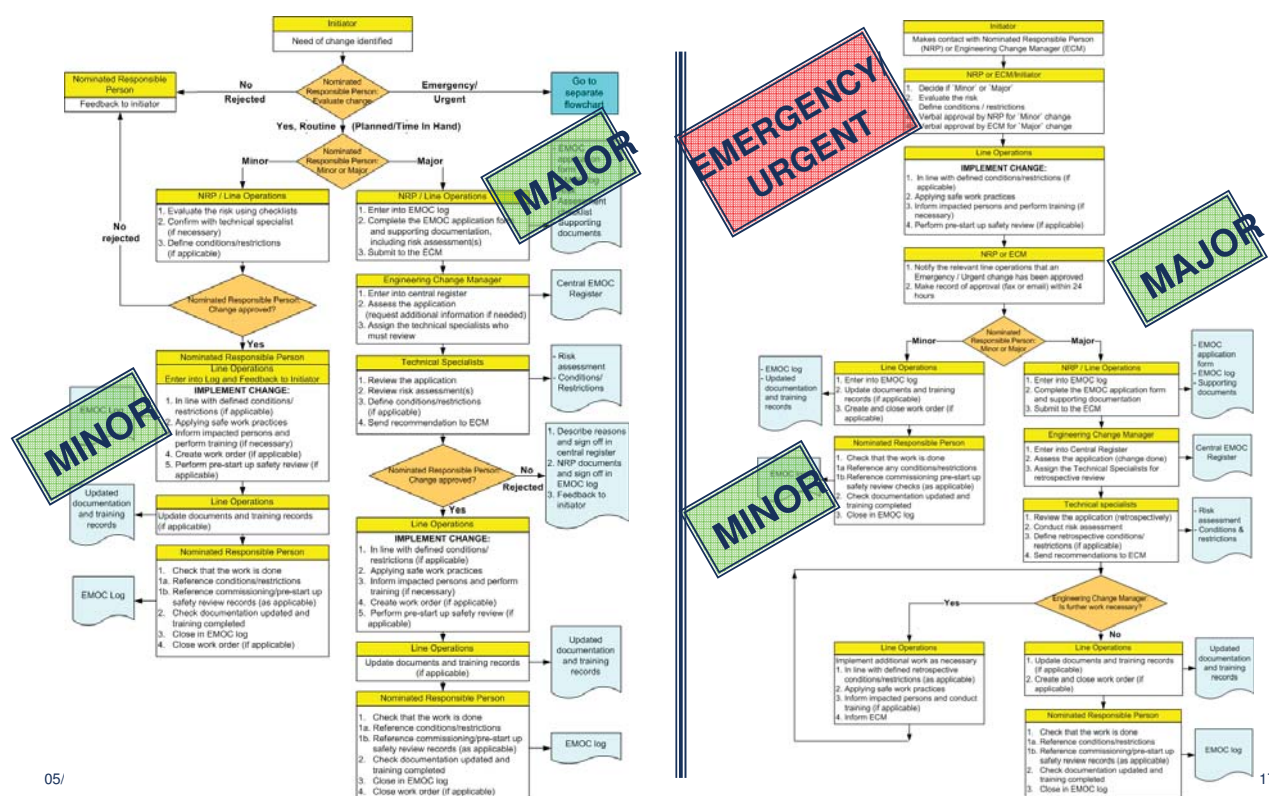
16

The EMOC Process is as easy as this!

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa



05/

17

All changes start the same

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

An initiator/applicant must identify the need for a change

It is then submitted to the “NRP” to determine which of the change categories apply, based on:

- Assessment of risk
- Complexity
- Level of competence of the NRP
- Guidelines for Minor and Major change

The NRP will assign one of these categories:

- Planned Minor
- Planned Major
- Emergency or Urgent Minor
- Emergency or Urgent Major

Next Steps - Minor EMOCs

100TPDA04028-B



The NRP completes the Risk Assessment Checklist and either approves change or rejects change

- Input may be obtained from Technical Specialists (as applicable)
- Conditions or restrictions may apply

If approved the change is logged in the EMOC log

Change is implemented

Documentation and Training is updated (as applicable)

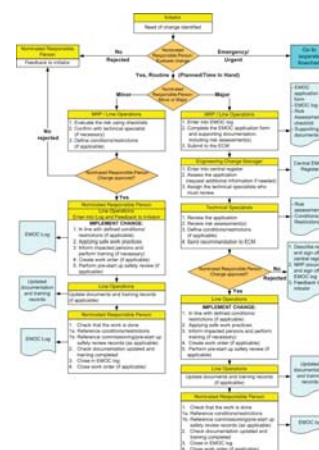
EMOC is closed on EMOC log



emoc附件一



emoc附件二



SEE FLOWCHART
FOR DETAILS

05/10/2011 Fußzeile

19

Next Steps - Major EMOCs

100TPDA04028-B



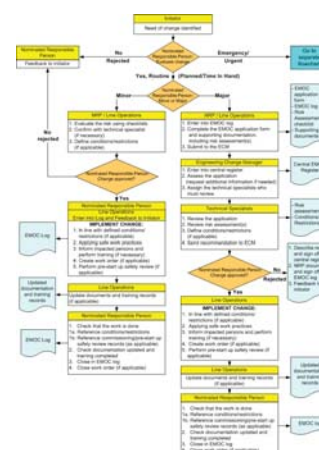
The NRP completes the Major MOC Application and Risk Assessment and logs on EMOC Log

The NRP submits the application and all supporting documentation to the ECM for approval

The ECM reviews the proposed change and sends for review by appropriate technical specialists (if necessary)

Based on the review the ECM either:

- Approves unconditionally
- Approves with Conditions/Restrictions
- Rejects / Return for Further Work



SEE FLOWCHART
FOR DETAILS

05/10/2011 Fußzeile

20

Next Steps Major EMOC (cont.)

100TPDA04028-B



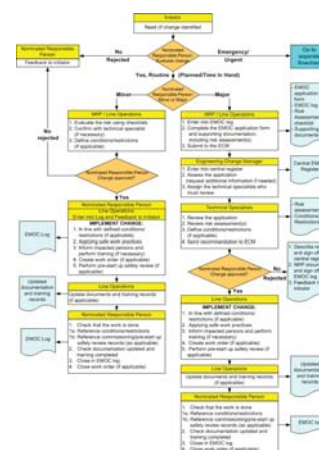
聯華林德
Linde LienHwa

If approved the change is implemented

— A PSSR must be completed before start up

Documentation and Training is updated (as applicable)

EMOC is closed on EMOC log



SEE FLOWCHART
FOR DETAILS

05/10/2011 Fußzeile

21

What is different for an Emergency/Urgent EMOC?

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

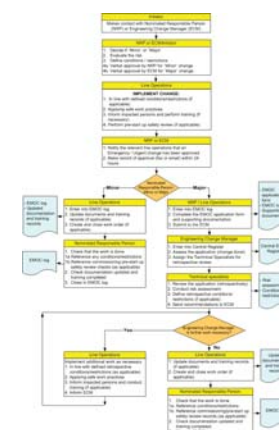
The Initiator verbally contacts either the NRP or the ECM

The type of change is determined (Minor or Major)

Verbal approval to implement the change is given by the NRP (Minor) or the ECM (Major)

The change is implemented based on the conditions of the verbal approval and the NRP notifies relevant line management **within 24 hours**

The change is then processed like a planned EMOC and sent for documented review based on the type of change (Minor or Major)



SEE FLOWCHART
FOR DETAILS

05/10/2011 Fußzeile

22

Temporary Changes

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Treated the same as a permanent change

Must have an agreed end date

Confirmation of removal at the end of the agreed period

- Temporary changes **MUST NOT** become permanent just through the passage of time!!!
- Further approval is required if continuation is wanted at the end of the originally approved time period or circumstances

05/10/2011 Fußzeile

23

Approvals

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Again, every EMOC must be approved by a competent authority

- Minor EMOC situations are approved locally
- Major EMOC situations are subject to central approval
- Emergency or Urgent situations have a `fast-track` system

Some additional approvals may be required based on the change

- Medical (Validated) Processes
- Changes affecting waste water, air emission points affecting permitting/exemptions, SPCC (oil spill) certifications and/or any permits, exemptions, plans or approvals affecting environmental compliance.

05/10/2011 Fußzeile



本資料未經許可不得翻印

B-12

24

Worked Examples (EMOC Case Studies)

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

IN THE FOLLOWING CASES ANSWER:

Does EMOC apply? if so, what category?

What requirements might be applied through EMOC procedures?

05/10/2011 Fußzeile

25

Worked Example (1) (EMOC Case Studies)

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

A cylinder filling line is to be extended

- no change in product or pressure
- using same parts as currently used
- under the control of the local site engineer

Does EMOC apply? if so, what category?

AND

What specific risks need to be addressed?

What requirements might be applied through EMOC procedures?

05/10/2011 Fußzeile

26



本資料未經許可不得翻印

B-13

Worked Example (2) (EMOC Case Studies)

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

The site concreted yard is to be extended

- using an approved contractor
- only for use for storing cylinders
- in accordance with central business growth plans

Does EMOC apply? if so, what category?

AND

What specific risks need to be addressed?

What requirements might be applied through EMOC procedures?

05/10/2011 Fußzeile

27

Worked Example (3) (EMOC Case Studies)

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

The site offices are to be refurbished

- using approved contractors
- only for office staff activities
- under the control of the site operations manager

Does EMOC apply? if so, what category?

AND

What specific risks need to be addressed?

What requirements might be applied through EMOC procedures?

05/10/2011 Fußzeile

28

Worked Example (4) (EMOC Case Studies)

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Following an ignition, an old (but critical) medical oxygen fill rig needs repair.

- parts are available from modern designs
- the site has a competent engineer in place

Does EMOC apply? if so, what category?

AND

What specific risks need to be addressed?

What requirements might be applied through EMOC procedures?

05/10/2011 Fußzeile

29



SECTION 4 Conclusion

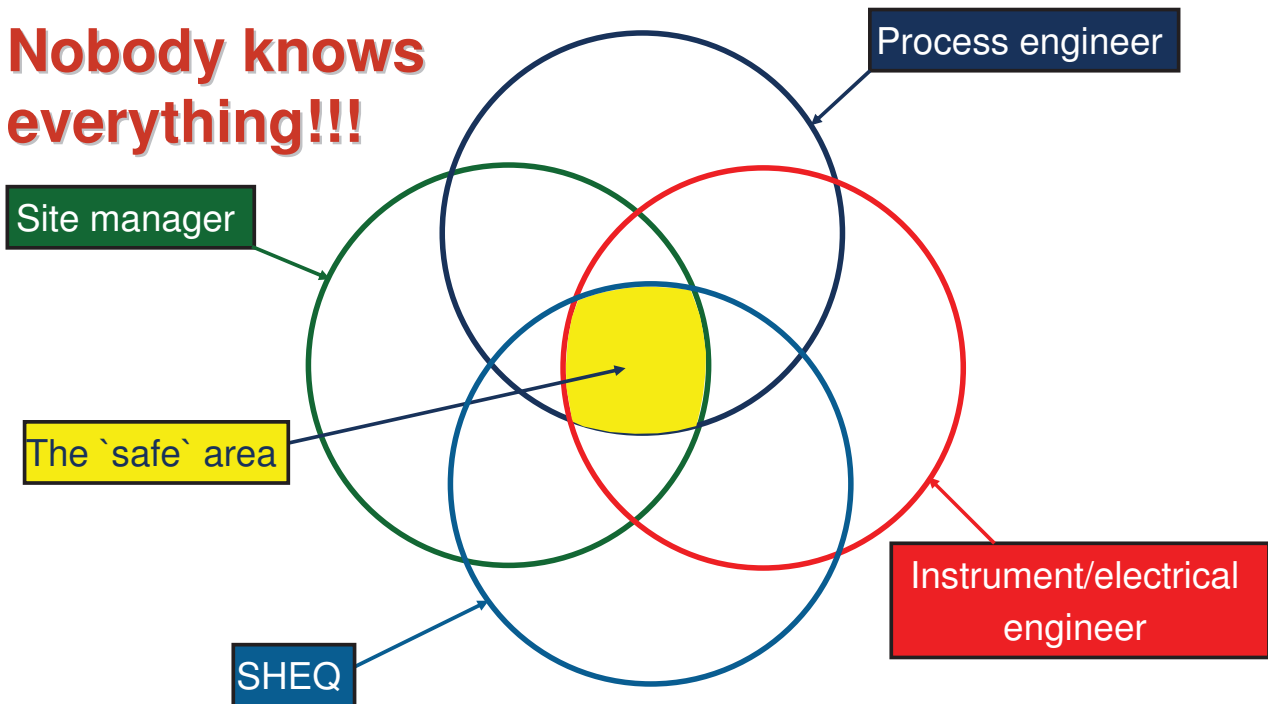
Remember...

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

Nobody knows everything!!!



05/10/2011 Fußzeile

31

How Are you Doing?

100TPDA04028-B



聯華林德
Linde LienHwa

Question 1:

“How effective is EMOC currently within your business operations?”

Question 2:

“What do you needs to be done differently?”

05/10/2011 Fußzeile

32



本資料未經許可不得翻印

B-16

Summary

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

Not managing change will lead to incidents including fatalities

EMOC is very important for both Linde and you

Compliance with EMOC requirements is not only the moral thing to do it is Mandatory

The process is described in LiMSS standard IMS-04-15-GAM has requirements and actions that apply to you

What Questions Do You Have?



05/10/2011 Fußzeile

33



Thank you for your attention !



OOS (Out of Specification) and Deviation Treatment

Steven Yang, Oct.20 2011,BOCLH



What We Will Cover



- Purpose & Scope
- Define Deviation & OOS
- Flow Chart of Non-conformance
- Responsibilities
- Disposition Options
- Conclusion

Purpose

100TPDA04028-B

聯華林德
Linde LienHwa

- To specify the requirements for the **effective identification, segregation, documentation, evaluation/investigation and disposition of non-conforming product** or equipment supplied or used by Linde Gas.
- This covers any non-conformance detected up to the point of supply.
- To define the responsibilities and authorities for dealing with non-conforming product or equipment.

Scope

100TPDA04028-B

聯華林德
Linde LienHwa

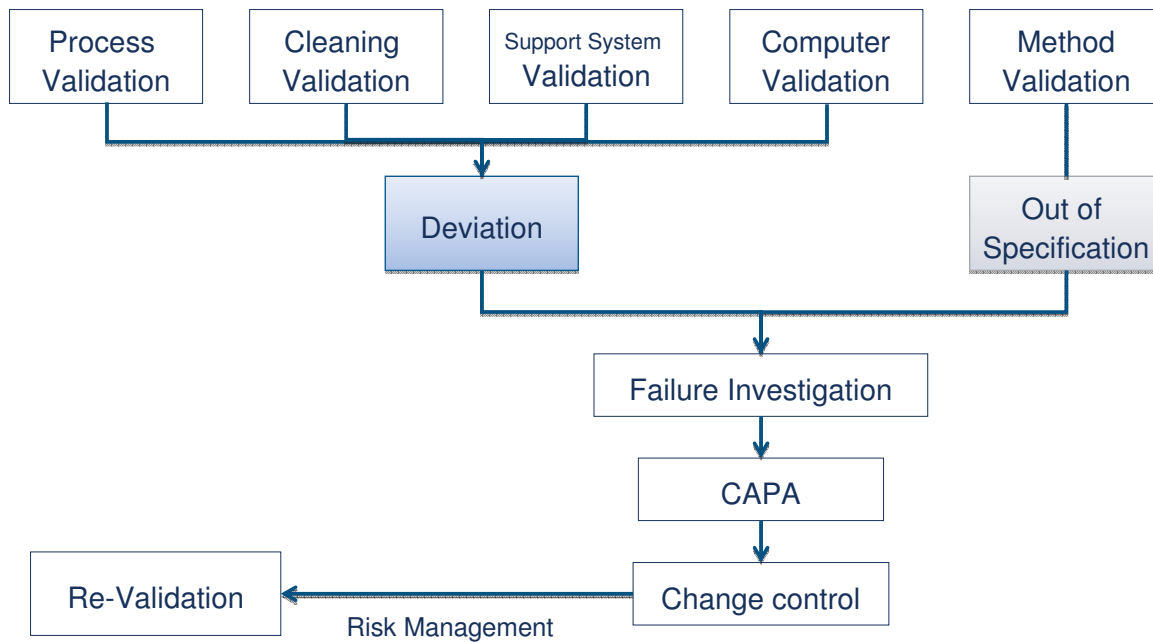
The scope applies to identify **and /or process product or management system non-conformance**.

The scope of activities includes:

- non-conforming starting materials (bulk/cylinder products used for manufacturing a finished product).
- non-conforming packaging materials (including cylinders, valves and labels).
- non-conforming purchased equipment/medical devices (for both Linde use and customer supply).
- non-conforming manufactured equipment/medical devices.
- non-conforming bulk products up to supply to the customer.
- non-conforming cylinder gases up to supply to the customer.

Define Deviation & OOS

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa


Treatment of in-process deviation

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

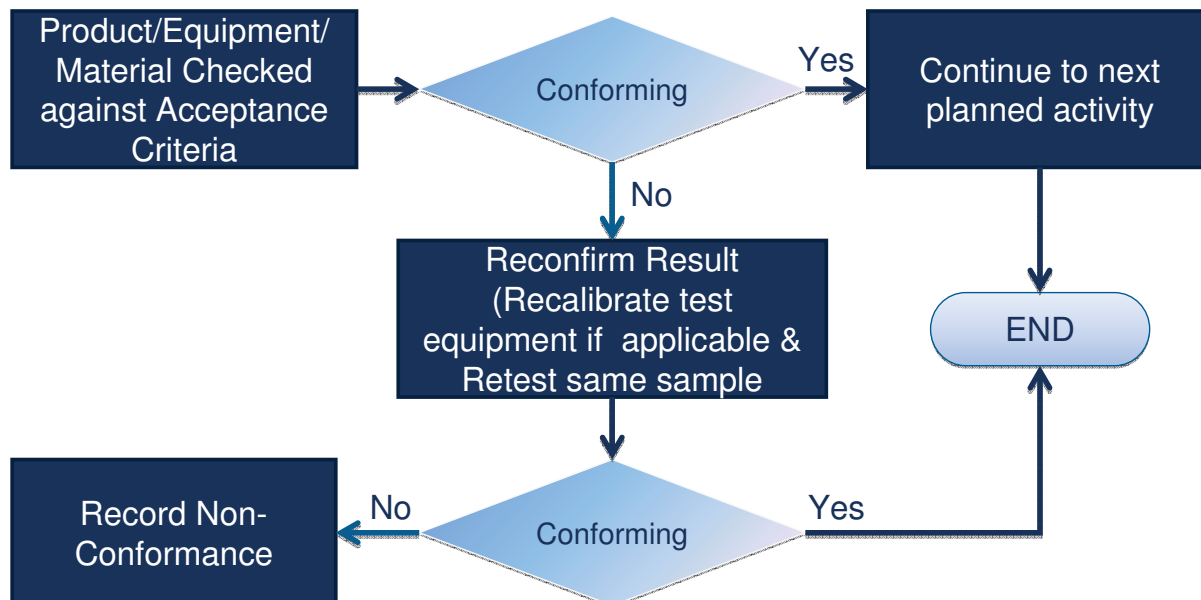
- **Timing** : over internal control limit (temperature, pressure, concentration, impurity...)
- **Record** on “Treatment of in-Process Deviation form”(LPOE-0901-5)
- **Root cause** finding and corrective action
- **Validation**
- **Training**



製程異常處置表

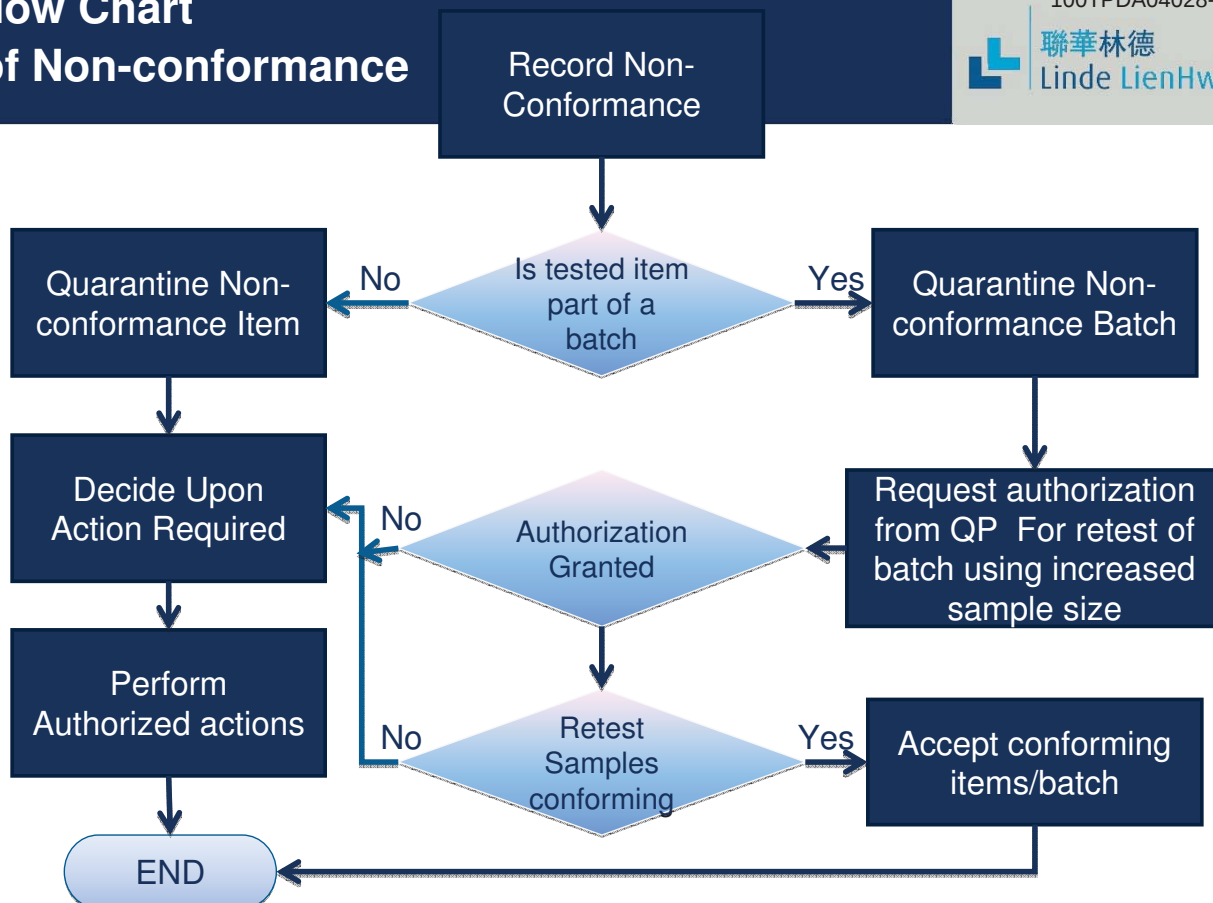
Flow Chart of Non-conformance

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa


Flow Chart of Non-conformance

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa


Responsibilities -I

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

- Site Quality Representative (Down stream)
 - There must be a nominated person for each site responsible for:
 - ensuring suitably **identified segregation areas are established for non-conforming product**
 - initiating the **corrective action process** by recording the non-conformance using the relevant documentation
 - reviewing and evaluating documented non-conformity
 - investigating and closing out of non-conformance
 - **training staff** in the process of handling non-conformity
 - managing the disposition of non-conforming material
 - notifying senior management of serious non-conformity
 - **notifying the Supply Quality Representative of any non-conformances related to the quality of purchased goods or services.**

Responsibilities -II

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

- Supply Quality Representative (Up stream)
 - There must be a nominated person within each Region to be responsible for the overall management, investigation and corrective action of non-conforming quality critical purchased material and services.



不合格品處理單


 不合格品案件追?
管制表

Common Principles

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

- Segregation of Non-Conforming Product
 - Non-conforming product or equipment must be clearly identified with **tags/labels indicating the reason** for the non-conformance and should be isolated from accepted product in the designated area.
 - Where it is appropriate to have a **separate segregation area** this should be clearly identified.



Disposition Options

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

The Site Manager and the Site Quality Representative will determine the actions for disposition, when non-conforming product is investigated and confirmed. The following disposition options may be used:

- Product re-confirmed within specification
- Down Grade
- Rework/ Reclaim
- Reject/ disposal – 如 LO、GO2
- Supply of Non-Conforming Product

Disposition Options - Product re-confirmed within specification



If the product is confirmed to be within specifications:

- Document any investigation/corrective actions
- If the measurement device was at fault:
 - record the problem
 - tag the device with an Out of Service tag
 - arrange for measuring device repair/recalibration or replacement

Disposition Options – Down Grade



Re-grade as a lower purity product, or as an alternative product.

Where the medical product is outside the market authorization specification it can only be downgraded to a non medical application.

Note: An example would be if a bulk oxygen tank failed against the medical specification but was still within specification for industrial requirements.

Disposition Options – Rework/ Reclaim



When authorized the product may be reworked/reclaimed by:

- venting or blowing down contents to adjust pressure or weight.
- topping up contents with more product where allowed by local procedures and filling controls.

Disposition Options – Reject/ disposal



Rejected product must be discarded safely in a controlled manner in accordance with documented procedures.

- **Non-flammable/non-toxic gases may be disposed of by venting to atmosphere using approved equipment, where appropriate.**
- **Bulk tankers/containers must be purged after product disposal has been performed and before returning to service.**

Disposition Options – Supply of Non-Conforming Product

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

In exceptional circumstances, product that does not meet the predetermined specification may be used to maintain product supply where there is no risk to the customer or patient.

This may only be allowed if it is acceptable to the customer and if applicable, with prior authorization from the Regulatory Authority.

This must be documented on a Deviation Authorization which includes:

- details of acceptance by the customer
- name of the contact person at the Regulatory Authority.
- dates of notification and acceptance.
- a written statement that the product has been accepted.

Records

100TPDA04028-B


 聯華林德
Linde LienHwa

All non-Conformance must be recorded.

➤ Records should be produced for all non-conforming product/equipment/materials detailing:

- description of the non-conforming item.
- batch/part number (where applicable).
- Purchase Order/supplier details (where applicable).
- details of the non-conformance.
- results of investigation.
- corrective/preventive actions taken.

The above records are mandatory for medical products and medicinal devices.



製程異常處置表

Records

100TPDA04028-B

聯華林德
Linde LienHwa

➤ Record Analysis

- Non-conformance records must be stored to enable periodic analysis and trending of the results by category, products and root cause. This should be carried out at least annually to establish appropriate and effective corrective and preventive actions have been undertaken.
- This periodic analysis is one of the major parts of the Corrective and Preventive Action program (CAPA) the outputs from which are assessed during Product Quality Reviews and Management Reviews.

➤ Record Retention

Non-conformance records, analysis of non-conformance data and details of actions taken must be retained for a minimum of 3 years.



Thank you for your attention



OOS (Out of Specification) and Deviation Treatment

Steven Yang, Oct.20 2011,BOCLH



聯華林德
Linde LienHwa

What We Will Cover



100TPDA04028-B
聯華林德
Linde LienHwa

- Purpose & Scope
- Define Deviation & OOS
- Flow Chart of Non-conformance
- Responsibilities
- Disposition Options
- Conclusion

Purpose



- To specify the requirements for the **effective identification, segregation, documentation, evaluation/investigation and disposition of non-conforming product** or equipment supplied or used by Linde Gas.
- This covers any non-conformance detected up to the point of supply.
- To define the responsibilities and authorities for dealing with non-conforming product or equipment.

Scope

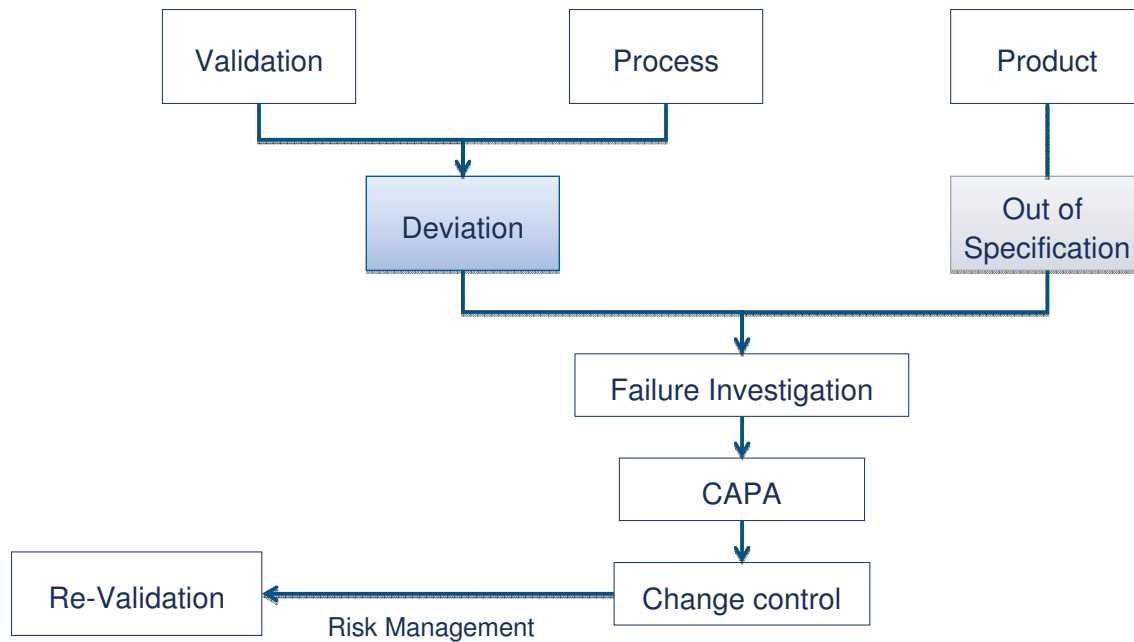


The scope applies to identify **and /or process product or management system non-conformance**.

The scope of activities includes:

- non-conforming starting materials (bulk/cylinder products used for manufacturing a finished product).
- non-conforming packaging materials (including cylinders, valves and labels).
- non-conforming purchased equipment/medical devices (for both Linde use and customer supply).
- non-conforming manufactured equipment/medical devices.
- non-conforming bulk products up to supply to the customer.
- non-conforming cylinder gases up to supply to the customer.

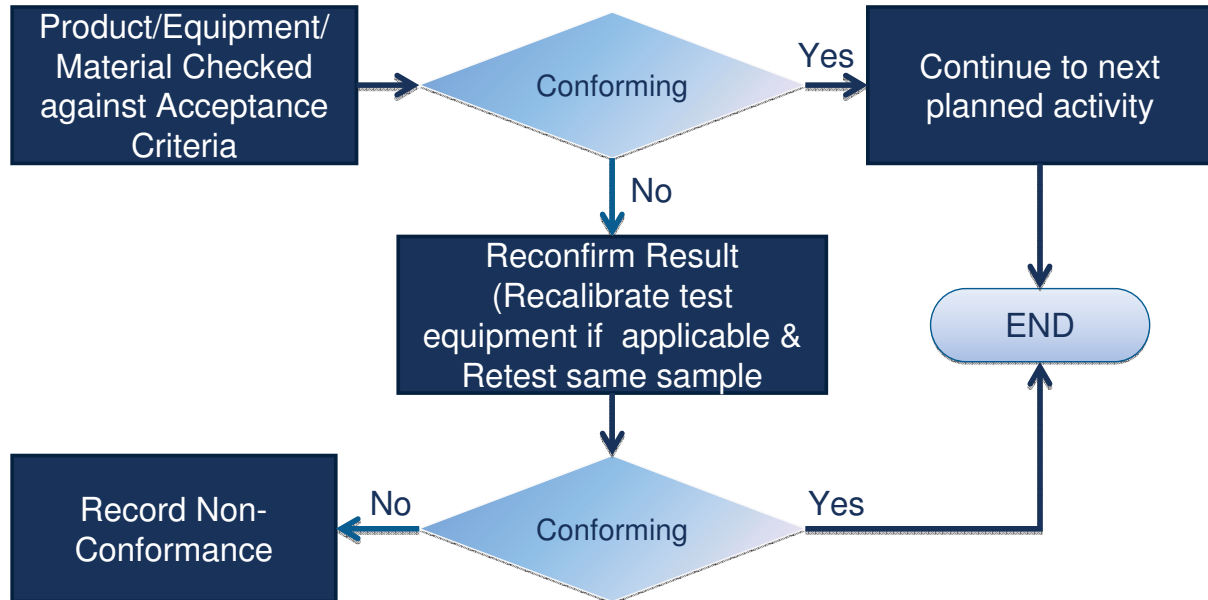
Define Deviation & OOS



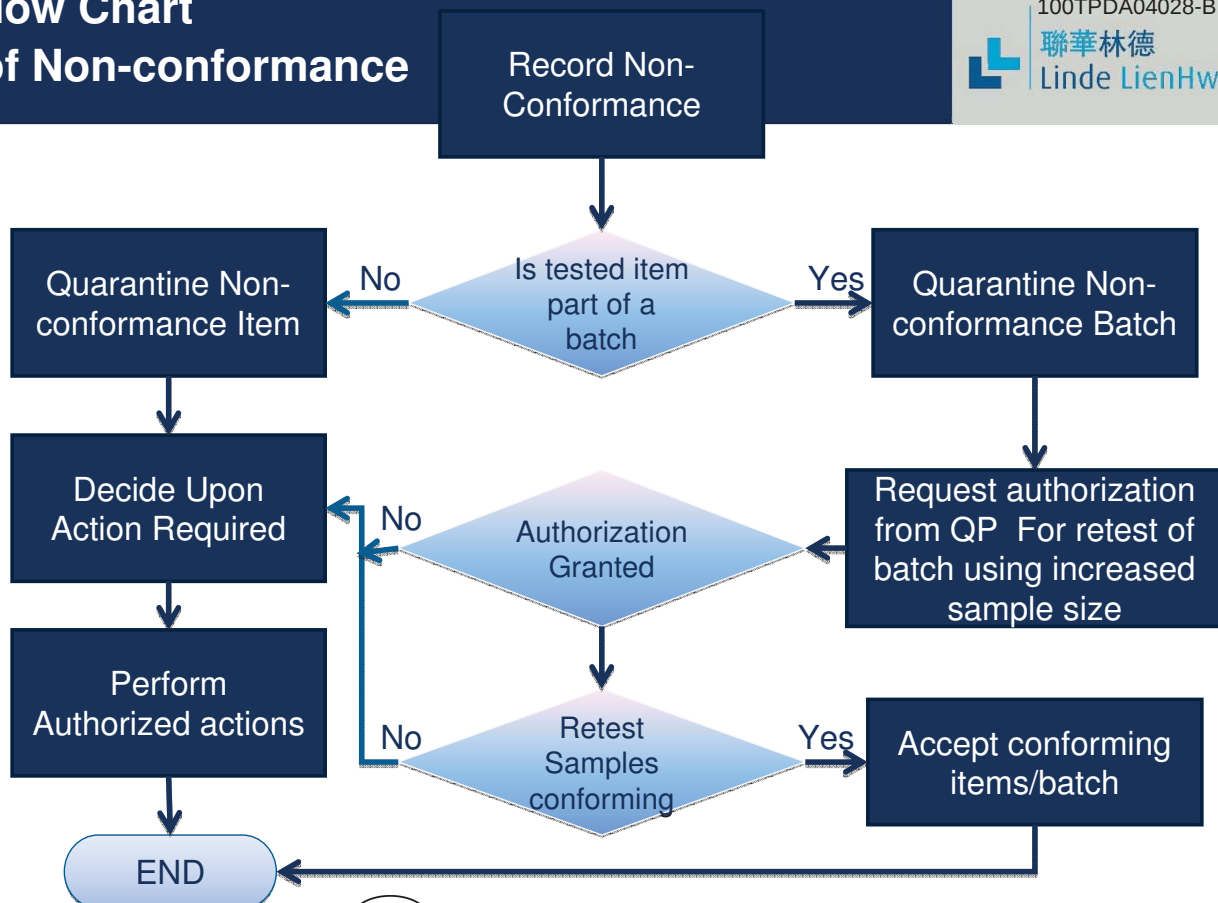
Treatment of in-process deviation

- **Timing** : over internal control value (temperature, pressure, concentration, impurity...)
- **Record** on “ Treatment of in-Process Deviation form”(LPOE-0901-5)
- **Root cause** finding and corrective action and preventive action (CAPA)
- **Validation**
- **Training**

Flow Chart of Non-conformance



Flow Chart of Non-conformance



Responsibilities -I



- Site Quality Representative (Down stream)
 - There must be a nominated person for each site responsible for:
 - ensuring suitably **identified segregation areas are established for non-conforming product**
 - initiating the **corrective action process** by recording the non-conformance using the relevant documentation
 - reviewing and evaluating documented non-conformity
 - investigating and closing out of non-conformance
 - **training staff** in the process of handling non-conformity
 - managing the disposition of non-conforming material
 - notifying senior management of serious non-conformity
 - **notifying the Supply Quality Representative of any non-conformances related to the quality of purchased goods or services.**

Responsibilities -II



- Supply Quality Representative (Up stream)
 - There must be a nominated person within each Region to be responsible for the overall management, investigation and corrective action of non-conforming quality critical purchased material and services.

Treatment Common Principles

- **Segregation of Non-Conforming Product**
 - Non-conforming product or equipment must be clearly identified with **tags/labels indicating the reason** for the non-conformance and should be isolated from accepted product in the designated area.
 - Where it is appropriate to have a **separate segregation area** this should be clearly identified.



Disposition Options

The Site Manager and the Site Quality Representative will determine the actions for disposition, when non-conforming product is investigated and confirmed. The following disposition options may be used:

- Product re-confirmed within specification
- Rework/ Reclaim
- Reject/ disposal

Disposition Options - Product re-confirmed within specification



If the product is confirmed to be within specifications:

- Document any investigation/corrective actions
- If the measurement device was at fault:
 - record the problem
 - tag the device with an Out of Service tag
 - arrange for measuring device repair/recalibration or replacement

Disposition Options – Rework/ Reclaim



When authorized the product may be reworked/reclaimed by:

- venting or blowing down contents to adjust pressure or weight.
- topping up contents with more product where allowed by local procedures and filling controls.

Disposition Options – Reject/ disposal



Rejected product must be discarded safely in a controlled manner in accordance with documented procedures.

- Non-flammable/non-toxic gases may be disposed of by venting to atmosphere using approved equipment, where appropriate.
- Bulk tankers/containers must be purged after product disposal has been performed and before returning to service.

Records



All non-Conformance must be recorded.

➤ Records should be produced for all non-conforming product/equipment/materials detailing:

- description of the non-conforming item.
- batch/part number (where applicable).
- Purchase Order/supplier details (where applicable).
- details of the non-conformance.
- results of investigation.
- corrective/preventive actions taken.

The above records are mandatory for medical products and medicinal devices.



製程異常處置表



不合格品處理單

Records

➤ Record Analysis

- Non-conformance records must be stored to enable periodic analysis and trending of the results by category, products and root cause. This should be carried out at least annually to establish appropriate and effective corrective and preventive actions have been undertaken.
- This periodic analysis is one of the major parts of the Corrective and Preventive Action program (CAPA) the outputs from which are assessed during Product Quality Reviews and Management Reviews.

➤ Record Retention

Non-conformance records, analysis of non-conformance data and details of actions taken must be retained for a minimum of 3 years.



Thank you for your attention !