

# 藥品優良製造確效作業基準

## 藥品優良製造確效作業基準

### 第一編 總則

第一條 本藥品優良製造確效作業基準(以下簡稱本基準),為提升藥品品質、確保藥品之有效性與安全性,進而達到國際水準,特制訂本基準。

第二條 藥廠應依本基準,以適當之方法,針對下列事項之適當性,進行確效:支援系統(包括供水與空氣處理系統),設備之安裝、操作及其性能,設備之清潔,製程及各種分析方法等。未列入之其他各種運作亦應視必要性自行,或由主管單位指定實施。

第三條 進行各種確效時,藥廠得不依據本基準所列舉之方法,而自行採用其他可行之科學方法,惟應能擬達本目標。

第四條 本基準之專用名詞其意義如下:

- 1、確效:係指有文件證明的行動,能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。
- 2、驗證:為對於設施及設備本身之性能確認有關事宜。
- 3、安裝驗證:為一種確認作業,旨在確認設施或設備於既訂條件下安裝,並能於限制條件與耐受範圍內呈現恆定性能之措施。
- 4、操作驗證:為一種確認作業,旨在確認設施或設備於其操作極限範圍與正常範圍內能適當運轉。
- 5、性能驗證:為一種確認作業,為操作驗證之一種,旨在確認設備或設施能持續穩定的表現其應有之性能。
- 6、製程確效:確認產品之製造程序及其管制條件,具有良好的有效性與再現性。
- 7、產品確效:對由特定製程生產所得之產品作適當之測試,以確認產品於放行時,能符合所應有的特性與安全性。
- 8、先期性確效:為一種產品於上市前所進行之確效措施,適用於下列兩類產品:
  - 1.新產品:新申請查驗登記之產品。
  - 2.既有產品於更改配方(包括成分及組成)、製造場所、製造設備、製程等製造條件而可能會重大影響產品之品質特性者。
- 9、回溯性確效:對一特定之產品而言,利用以往生產、測試與管制之累積數據,對已上市產品,所作之製程確效,通常以連續十批以上產品之相關數據行之。
- 10、併行性確效:對一特定之產品而言,依照實際生產之規模及條件,就所製造之連續三批該產品所作之製程確效。

11、再確效：再確效為對一通過確效之特定產品，重行確效之措施，可分下列兩種：

- 1.於原料、設施或設備、製造場所、或製造方法有異動時，應進行之確效。
- 2.當併行性確效與回溯性確效之數據不充分，而不能供趨勢分析時，應進行定期再確效。

12、確效計畫書：說明將如何進行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標，產品特質，生產設備，以及測試合格之判定標準。

13、最差狀況：為最能導致製程或產品的失敗之條件，包含製程與環境之最高與最低極限條件，以及處於標準操作程序內最能引起製程或產品的失敗之條件。

第五條 藥廠應設置專責部門或由品質管理單位，負責主持確效作業，並指派專人負責籌劃，協調並監督有關事務。各部門進行確效作業時，應有品質管理人員配合參與。

第六條 藥廠訂有確效作業之整體計畫，內容包括下列事項：

- 1、目錄。
- 2、確效作業概述及目標。
- 3、確效專責部門之組織、人事及權責。
- 4、所用辭彙之定義。
- 5、各種設施及設備之性狀描述及資料。
- 6、建築物書面資料。
- 7、各種確效作業之計畫書。
- 8、各種確效標準作業程序。
- 9、預防性維護作業及矯正作業計畫。
- 10、人員培訓計畫。
- 11、書面資料之保存規定。
- 12、計畫書範例。
- 13、確效標準作業程序範例。
- 14、確效計畫之批准實施。

第七條 針對各項確效及驗證作業，分別制訂確效計畫書，內容包括下列各項：

- 1、確效或驗證之項目。
- 2、確效或驗證之目的及整體目標。
- 3、預定實施頻率。
- 4、該項確效或驗證之計畫書制訂及各次改訂日期，以及改訂事項。
- 5、確效或驗證方法。
- 6、合格標準範圍。
- 7、數據或資料處理方法。
- 8、確效或驗證書面資料之改訂程序及保管相關事項。
- 9、執行確效或驗證之責任單位及負責人員。

第八條 各種確效或驗證計畫書應由權責單位及人員核定。針對各種確效或驗證作業應有因應之標準作業程序。各種標準作業程序應載有制訂人、核定人、制訂日期及核定日期。

第九條 確效作業之結果應包括與確效計畫書各項對應之各種資料及數據，各別確效作業特別之指標資料及數據，於各該章中另再指定之。

確效作業之研究結果應彙集成檔。經過批准的確效報告中，應書明所確效之事項是否符合確效標準，並以科學數據證明有關符合既訂標準之推判。

## 第二編 設施、設備

### 第一章 設施與設備之確效

#### 第一節 安裝驗證

第十條 藥廠於設置一設施或安裝設備時，應進行安裝驗證，以確定該設施或設備符合原設計規格與條件。

第十一條 本項驗證作業計畫書，得以圖示、表列等方式輔佐文字說明。

第十二條 本項驗證作業計畫書包括下列事項：

- 1、驗證頻率及名稱。
- 2、本驗證作業概述及相關背景說明。
- 3、各種有關之識別資料，包括該設施或設備之編號，及標準作業程序之編號等。
- 4、該項設施或設備安置之目的。
- 5、該項設施或設備之材質、設計及結構。
- 6、運轉或維護該項設施或設備所須之支援事項及擬提供配合之內容。
- 7、合格標準。

8、計畫書之制訂人、核定人及制訂、核定日期。

第十三條 完成安裝驗證後，應彙整所有數據資料，判斷是否合格，並由權責單位及有關人員核可後再進行操作驗證。

#### 第二節 操作驗證與性能驗證

第十四條 設施或設備於安裝驗證合格後，應執行該設施或設備之操作驗證，以確定該設施或設備於其操作正常範圍內能適當運轉，必要時得以極限範圍適當運轉之。

第十五條 本項驗證作業之方法應依各設施或設備之本質分別訂定。驗證之試驗內容應能表現該設施或設備是否適當運轉。

第十六條 驗證計畫書包括下列事項：

- 1、驗證頻率及名稱。
- 2、驗證作業概述及相關背景說明。
- 3、各種有關之識別資料，包括該設施或設備之財產編號，及標準作業程序之編號等。
- 4、目視檢查項目。
- 5、各種開關及指示燈之功能檢查。
- 6、與產品品質相關之各種感應器、探針、壓力計、記錄器、空氣流速計、流通方向、壓力及溫度等之功能檢查及校正。
- 7、濾器之功能與有效性試驗。
- 8、清潔方法。
- 9、驗證用儀器。
- 10、驗證之合格標準。
- 11、採用之統計學試驗設計與數據處理方法。
- 12、依試驗結果之建議事項。
- 13、例行再驗證之時間表及須作非例行再驗證之指標。
- 14、計畫書之制訂人、核定人及制訂、核定日期。

第十七條 必要時在空轉或負載下進行設施或設備之性能驗證，以確認該設施或設備之基本性能。

第十八條 本項驗證作業之驗證報告書中，得以試驗結果輔佐文字說明。

#### 第二章 設備清潔方法之確效

第十九條 本章所稱清潔方法係指將設備上之殘留物去除之方法與過程。

第二十條 製藥有關各種設備應於每次使用過後以適當方法清潔之。針對各種清潔方法應分別訂有標準作業程序確實遵守之，於每次操作時以書面紀錄記載清潔過程之執行情形。

第二十一條 在產製各批同種產品、改產製不同產品或改變清潔方法時，均應將清潔時之各種差異事項列載於記錄中。

第二十二條 各種清潔方法應以確效作業驗證其適當性。執行確效作業前應先擬具確效計畫書，內容應包括取樣法、檢測方法、標的物及其濃度上限等，經藥廠內權責單位及主管人員之核定後實施。

第二十三條 確效時應依核定之確效標準作業計畫擬定確效標準作業程序，再據而進行之；該標準作業程序上應載有負責執行之單位及人員、確效作業之核定、清潔程度之判定標準及再確效日期。

第二十四條 清潔方法之確效應能確實證明清潔過程之有效性。

第二十五條 確效作業應得藉由直接表面取樣或洗滌取樣等適當之採樣法行之。

第二十六條 確效作業時，檢體之分析方法應具備專一性及適當之靈敏度。分析之目標應以檢測殘留物或污染物為準。

第二十七條 清潔方法經確效後，得用間接測試方法如導電度法作線上長期監控。任何間接檢測方法必須輔以設備狀況之相關資料。每次確效時應將間接檢測之書面記錄列為參考資料。

第二十八條 確效作業之結果必須彙集成檔。經過批准的確效報告中應書明所確效之清潔方法是否符合確效標準，並以科學數據證明有關符合既訂標準之推判。

第二十九條 鑑於設備與產品的變異範圍巨大，本基準不設定統一之規格或方法供決定清潔方法是否有效。各藥廠應依本身所有之設備及製劑之特性、藥品原料及賦形劑之本質、清潔劑之物理化學性質及毒性、與化學分析法之靈敏度等，分別基於科學背景而適當制訂之。

### 第三章 純化水系統之確效

第三十條 本章所稱純化水處理系統，係指藥廠內為製造各種高純度純化水(含純淨水及注射用水)供製藥作業使用之設備。一般用水及實驗室用水之製造不在本基準規定範圍之內。

第三十一條 純化水處理系統應能持續穩定的供應既訂等級之純化水。純化水處理系統之操作，應訂有標準作業程序以供遵循。每次操作應有書面紀錄記載系統之運轉情況，各異常狀況，應逐一記錄，並報請權責單位人員處理，處理情形亦應詳細記錄之。

第三十二條 藥廠應定期檢測純化水處理系統，驗證所製得之純化水是否合於既訂規格，以供特定目的之用。為檢測純化水處理系統，應依藥品優良製造規範訂有檢測之標準作業程序，據而執行。每次檢測後應將結果予以書面記錄。

第三十三條 純化水處理系統應以確效作業驗證其適當性。執行確效作業前應先擬具確效計畫書，內容應包括取樣法、檢測方法、合格標準範圍等，經藥廠內權責單位人員之核定後實施。

第三十四條 確效時應依核定之確效標準作業計畫，擬定確效標準作業程序，再據而進行之；該標準作業程序上，應載有負責執行之單位及人員、確效作業之核定、是否合格之判定標準及再確效日期。

第三十五條 純化水處理系統之確效範圍，包括系統在防制微生物污染以及可溶性及不溶性雜質摻雜等之能力之評估。系統是否通過確效，除與所供之水質能合乎各該適用之水質規格外，尚應包括系統是否能長期持續穩定供給合格之純化水。

第三十六條 確效純化水處理系統時，得用適當之挑戰測試，但測試進行中，不得造成系統之微生物污染。故應定期取樣測試微生物含量，並在系統之適當特定位置安裝監測儀器，以確保系統之正常運轉。

第三十七條 確效純化水處理系統所須之書面資料，包括系統概要和系統流程圖。流程圖之涵蓋範圍，應包括由採水點至使用點間之所有相關設備，並包括取樣點。藥廠應隨時保持上列資料與實物之一致性，每年度並至少複核一次，以確保其正確性與所有變更設計的合理性。

本條所述各種資料，均應隨同確效作業所得數據及文字記述，彙總於確效報告中。

第三十八條 進行純化水確效作業前，應先依流程圖檢查所有系統和管路之正確性，然後再開始確效，並依據既訂之操作條件、清潔消毒作業程序與頻率進行之。

第三十九條 確效作業分三個階段：

1、第一階段：每日在每個純化作業設計單元和每個使用點採樣檢驗，持續二至四個星期。在使用點採樣之作業，必須模擬正常取水作業，例如使用水管取水、取水前的沖洗水管作業。二至四個星期結束前，必須將純化水處理系統的確效標準作業程序編定完畢。

2、第二階段：驗證供水系統於正常操作條件下，可以穩定持續供應適當品質的水。確效的取樣方式與第一階段相同，包括所列之取樣點和期間。

3、第三階段：驗證該供水系統於正常操作條件下，使用長時間後，仍能穩定持續供應適當品質的純化水。確效作業必須包括原水水質的變異。取樣方式與第一階段相同；注射用水系統的取樣必須每天至少取一點，每週所有使用點均能被測試。當整年資料齊備後，確效即告完成。

第四十條 以上階段性確效作業並非為唯一之確效方法，但其中已包括了對純化水處理系統確效時應具備之項目。藥廠得以其他適當方法進行確效，但是除了所採用之方法須具備科學基礎外，應符合下列各點：

- 1、備有充足之資料，以支持確效標準作業程序之適當性。
- 2、備有適當之數據資料，以證明該確效標準作業程序具有效性，並能持續製出符合既訂標準的純化水。
- 3、備有適當之資料以證明週期性的原水水質差異，不會影響供水系統之作業及所製出之水質。

第四十一條 確效作業時所涉及之微生物試驗、各種水質檢驗之操作及各相關規格，悉依各該事項之檢驗法、規格及有關之確效規定處理之。

第四十二條 完成確效後，應將所得資料彙總並作總結報告，該報告必須有純化水處理系統操作單位和品質管理單位主管之簽核。

#### 第四章 空氣調節系統之確效

第四十三條 本章所指之空氣調節系統係指用於調節作業場所之溫度及濕度，並去除或阻隔微粒物質與微生物等污染源之設施。

第四十四條 確效空氣調節系統之目的在於確定該系統能持續穩定的控制作業場所之空氣品質，俾使製成之藥品能維持於既訂之品質且不受污染。

第四十五條 藥廠應對空氣調節系統訂有定期維護及確效措施，並按計畫實施。

第四十六條 空氣調節系統確效計畫書中應配備有空氣調節系統之管線配置圖，圖中明示管線之位置及空氣流向、各濾器之位置、空調開關位置、各場所之進風口及出風口位置等。

第四十七條 空氣調節系統之確效包括下列各項之驗證：

- 1、溫度。
- 2、濕度。
- 3、風量。
- 4、換氣數。
- 5、風速。
- 6、壓差。
- 7、過濾效率。

第四十八條 溫度控制之驗證應以經過校正之溫度計記錄之，亦得以校正過之自動記錄器連續記錄。

第四十九條 濕度控制之驗證得以校正過之自動記錄器記錄之。

第五十條 風量控制之驗證得在進風口與出風口處以校正過之風量計或風速計測量。

第五十一條 層流設備之風速驗證，得以校正過之風量計或風速計測量之。

第五十二條 壓差之驗證得以適當方法行之。

第五十三條 必要時(如無菌製劑)宜將作業場所內之空氣流動型態之測試納入確效作業。

第五十四條 過濾效率之驗證對象為高效率空氣過濾器，得以適當方法行之。

第五十五條 環境之監控應包括測定空氣中所含之微粒物質與設備、設施表面及空氣中之微生物，以及無菌作業場所之人員可能造成之污染。微粒物質得用適當之微粒計數器測定之，生菌數得用落菌法、空氣取樣法或表面擦拭取樣法測定之。測定時應分別於該環境之使用中及非使用中進行。

第五十六條 為利於第四十八條至第五十五條所列之各項運作，空調設施上之適當部位及空調室內，應備有取樣點以供安裝各測量儀器為原則。

第五十七條 空氣調節系統之確效頻率應依藥廠所在地之環境而定，至少每年一次。

第五十八條 空氣調節系統之確效數據應彙整成檔，送權責單位核定。確效時如發現有異常現象，應立即處理改善；如為污染有關事宜，應即停止有關之製造工程，迄改善後再復工。異常現象均應納入檔案以便追蹤檢討。

### 第三編 人員

第五十九條 藥廠各部門應配置足夠之專業及作業人員以執行、督導每一成品之製造、加工、包裝與儲存。此等人員參與指定工作之資格及能力應予確認。

第六十條 本編所述之品質管理人員係品質管制及品質保證單位之技術及專業人員。

第六十一條 對於新進之專業與作業人員應訂有書面職前教育訓練計畫、教育內容及考核辦法。對於不能通過考核之新進人員，亦應訂有加強教育及再考核之辦法。

第六十二條 對於在職人員應訂有書面定期再教育之計畫、教育內容及考核辦法。

第六十三條 對於特殊作業(如無菌作業)之人員應訂有特定之教育訓練與考核辦法，合格後方可參加該項作業。對於專業人員應配合工作性質實施特定專長之教育訓練與考核。



第六十四條 第六十一條至第六十三條所列之各項教育訓練與考核應訂有書面計畫與辦法，經權責單位核定後實施，修改時亦同；核定日期及修訂日期均應明記於其上。

第六十五條 對於品質管理人員應備有其人事資料檔，檔案中應包括下列事項：

- 1、學經歷。
- 2、受訓之結業證書或憑證，其內載有學員參加受訓合格結業之敘述(技術員部份)。
- 3、每次完成一課程或接受特別訓練之紀錄。
- 4、再考核紀錄。

第六十六條 新進與升遷之品質管理人員應於適當時間，以適當方法再考核其能力。

第六十七條 實施各項教育訓練後，應有書面紀錄記載實施內容及結果以供追蹤檢討。

#### 第四編 製程確效

第六十八條 製程確效為針對一特定產品之製程建立書面證據之措施，以確保該製程能持續穩定的產製出符合既訂規格與品質特性之產品。

第六十九條 執行製程確效前，其使用之設施與設備等應以已通過驗證為原則。

第七十條 執行製程確效前應備有經權責單位主管核定之書面確效計畫書。確效計畫書中除應包括第一編第七條之各項規定外，應明示各該製程之關鍵性參數、評估方法、預訂之確效及測試方法、預計要收集的數據種類及合格標準範圍等。

第七十一條 先期性確效包括設備之安裝驗證及性能驗證，製程確效。

第七十二條 執行先期性確效作業時應先驗證與評估各有關設備能在製程規定的操作上下限適當的操作。本階段的確效事宜包括設備之設計，訂定校正、維護與調整之有關規定，確認會影響製程與產品之關鍵性設備指標。由這些作業所得之資料應使用於建立書面的製程條件，包括設備的校正、維護、監測與控制。

第七十三條 性能驗證的目的是以嚴格的測試來證明製程的有效性與再現性，在進入確效的性能驗證階段時，製程規格業已建立而且本質上已透過實驗室或其他試驗方法證明為可接受者，而且設備已基於適宜的安裝驗證判定為可接受者。

第七十四條 先期性確效應能模擬實際的生產條件，必要時應包括最差狀況在內。

第七十五條 先期性確效一製程時，應先確定選擇供評估之指標並將其控制，然後在控制之製程條件下製造數批產品，測試是否符合規格。至少有連續三批能符合規格時，該製程即通過確效。

關鍵性的製程指標應予以監控及記載。將監控過程所收集的數據加以分析，可建立各個製程指標的變異性以及設備與製程之控制是否可確保產品符合規格。

第七十六條 對於各種劑型之先期性製程確效應妥當選擇與各該劑型確效事項有關之關鍵性參數進行。

第七十七條 無菌製劑確效前應執行下列關鍵性驗證：

- 1、與無菌製劑作業場所有關之空氣供應及空氣調節系統。
- 2、純淨水及注射用水供應系統。
- 3、滅菌設備。
- 4、無菌製劑之充填及密封系統。
- 5、清潔法與衛生事宜。

第七十八條 無菌製劑作業場所之環境監控應予確效以確保能持續穩定的符合各該場所之環境要求。

第七十九條 無菌製劑之滅菌確效有關事宜悉依八十四年十二月二十二日衛署藥字第八四〇七八七三五號函「滅菌過程確效指導手冊」之規定進行。

第八十條 藥廠在其品質確保之程序中應建立有可供回溯性確效用之關鍵性指標項目。

第八十一條 已上市之產品應就生產之連續批次執行回溯性確效。若品質嚴重不穩定須改變配方、製程、製造設備等時，應於變更時執行先期性確效。如品質僅呈現輕微不穩定而只須對配方、製程、製造設備等作輕微之異動時，得執行併行性確效。

第八十二條 藥廠應建立能隨時進行確效作業之系統，以因應臨時在包裝、配方、設備、或製程上有所改變而對產品之有效性或特性有所影響，以及對產品特性有所改變之任何可能狀況。

## 第五編 分析確效

第八十三條 藥廠之品質管理部門應備有下列書面資料以配合確效作業：

- 1、標準實驗室規範或基本操作規範。
- 2、標準試驗法。
- 3、對照標準品之標定與管理標準作業程序。
- 4、設備操作規範。
- 5、實驗室筆記本。
- 6、設備校正及維護日誌簿。

## 7、分析結果偏離規格時之處理方法。

第八十四條 各種分析方法之系統適當性、準確度、精密度、最低檢測濃度、最低定量濃度、專一性、線性及再現性等，均視各該分析方法之本質、目的與需要分別建立，並視各該分析方法分別確效之；執行時並記錄成檔。

第八十五條 新購置之分析儀器應執行安裝、操作與性能驗證，器具應視其本質必要時執行之。

第八十六條 各種既有之儀器、器具、計量器、及記錄器之校正，應依據書面計畫適當定期執行之。該書面計畫之內容包括：

- 1、特別指示事項。
- 2、時間表。
- 3、準確度、精密度範圍。
- 4、不能符合準確度、精密度範圍之因應措施等。

第八十七條 安定性有關事宜另行規定，惟有關之恆溫恆濕裝置應符合安裝、操作及性能驗證有關規定。

## 第六編 附則

第八十八條 下列各項藥品不適用於本基準，其製程確效方法另訂：

- 1、原料血漿及血液製劑中間產品，無法以明確之批次紀錄記載者。
- 2、訂有經過確效之中間階段檢定基準之藥品且經主管機關核准不須執行確效者
- 3、經中央衛生主管機關明令公告免予執行確效之藥品

第八十九條 各種確效及驗證作業完成後，各合格事項應以適當方法及措施予以監控維持。當此等方法或措施有須更改時，應由確效權責單位先對擬改用之監控方法進行評估，如可能對產品品質有顯著影響時，應進行再確效。

## 中英名詞對照表

- 一、確效：Validation
- 二、驗證：Qualification
- 三、安裝驗證：Installation Qualification (IQ)
- 四、操作驗證：Operation Qualification (OQ)
- 五、性能驗證：Performance Qualification (PQ)
- 六、製程確效：Process Validation
- 七、產品確效：Product Validation (PV)

- 八、先期性確效：Prospective Validation
- 九、回溯性確效：Retrospective Validation
- 十、併行性確效：Concurrent Validation
- 十一、再確效：Revalidation
- 十二、確效計畫書：Validation Protocol
- 十三、最差狀況：Worst Case
- 十四、挑戰測試：Challenge Test