

第 1 章 緒論

1.1 研究動機

生物科技製藥(生技製藥)由於具有高技術、高門檻及高利潤等特性，因有專利保護；其產品有較長的生命週期及高投資報酬率；吸引全球各大藥廠及生技公司積極投入研發領域，台灣政府也大力的推動扶植。我國於 2002 年加入世界貿易組織(World Trade Organization;WTO)之後，為提升國內藥廠競爭力與符合國際化趨勢，期能將研發的成品藥推向國際市場，行政院衛生署延續八十八年四月公告「GMP 確效作業基準」，推動藥品優良製造規範(Good Manufacture Practices;GMP);續訂定五年計畫;全力推動現行藥品優良製造(current Good Manufacture Practices;cGMP)規範，並要求國內各藥廠需於九十三年七月一日前完成三階段確效(Validation)；電腦化系統確效(Computerized System Validation;CSV)即為第三階段確效之要項。而政府為讓製藥界在符合未來電腦/電腦化系統確效(Computer/Computerized System Validation)規範有所依循；且達到與世界先進國家同步之稽查與管理目標，於九十一年五月公佈了「現行藥品優良製造規範-電腦化系統確效指導手冊」；作為與國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme;PIC/S)、歐盟(European Union; EU)世界衛生組織(World Health Organization; WHO)、美國食品藥物管理局(U.S.Food and Drug Administration;FDA)...等國際有關電腦化系統確效(CSV)規範接軌之實施參考。

目前現有台灣之製藥廠皆已完成第三階段電腦化系統暨全面性確效。但 cGMP 之電腦化系統確效(CSV)認證；在電腦軟體方面著重的是

軟體系統的開發設計導入與維護的過程及記錄；唯台灣軟體產業特性及相關從業人員素質良莠不齊；所設計出的應用系統(Application System); 在實際作業中普遍存著：操作人員的存取管控(Access Control)；資料的安全性(Data Safety)、可追溯性(Traceability); 軟體的可維護性(Maintainability)、變更管理(Change Management)、文件產出(Documentation)...等等不符資訊安全(Information Security)的潛在風險(Potential risk)。而今；能通過藥廠嚴格的 3Q(IQ、OQ、PQ)製程確效(Validation)；也能依循系統發展生命週期(System Development Life Cycle;SDLC)方法得到逐步驗證(Verification)的電腦化系統；即可提供製造出的藥品的品質保證(Quality Assurance)；此乃為目前藥業界的重大挑戰及課題。

1.2 研究目的

鑑於上述的動機，本論文參考 CMMI SE/SW/IPPD/SS,V1.1 Staged 1.1 及 CMMI Development Module 1.2 中對系統發展的建議及 GAMP 對製藥業的規範；針對製藥業的電腦化系統確效進行探討。其間特別將「可驗證」作較深入的闡述及說明，故本論文利用 CMMI 對流程發展改善的精神；並參考其在流程發展時「產出產品」；配合現行製藥廠已實施的 GMP 相關規範；期能作出與國際稽核同步的產出及文件。今將研究目的條列如下：

1.2.1 提出一可行且標準化的電腦軟體開發方法；結合現有製藥業的確效機制；以使得藥廠在電腦化系統確效時有所依循。

1.2.2 釐清製藥業電腦化確效的盲點；透過以資訊安全為基礎的環境；使得開發出的應用軟體符合國際稽核評鑑標準。

1.2.3 結合電腦軟體實作經驗；提供給有志開發製藥業電腦化應用軟體的參考。

1.3 論文章節概要

本論文架構及章節如下：

第一章 緒論：

介紹研究動機、研究目的及論文章節概要

第二章 背景知識與理論探討

背景知識與理論探討由二部分構成；首先介紹在製藥業界所慣用的名詞並解釋及說明其背景意義；另一部分則以系統及軟體開發為背景；探討 SDLC、V-Model、GAMP、CMMI、V&V 理論；透過進一步相關的闡述；本章節試圖將製藥業慣用的 GAMP 建議標準與 CMMI 的系統發展流程規範加以比較及整合。

第三章 個案探討

本章以台灣南部某知名製藥廠為例；觀察其通過電腦/電腦化系統確效的實施過程；並簡述其實施的步驟、方法及成果。

第四章 實作規劃

在本章；以實際參與電腦化系統確效的軟體開發者的角色；用存取控管及可追溯性；說明來源正確的重要性。並以 2005 年蠻牛飲料被下毒事件及後續處理情形；作為 cGMP 藥廠在藥品實際發生需回收時的情境模擬。

第五章 結論

本章除研究結論外；提出了一些建議作法，作為日後製藥業電腦化系統確效的改進方向；其相關課題亦可作為進一步研究的主題。

第六章 參考文獻

第 2 章 背景知識與理論探討

2.1 名詞解釋及說明

2.1.1 GMP

GMP: Good Manufacturing Practice，原先是由 WHO 規定之適用於發展中國家的 GMP 規範；適用於原料藥的初品及以中間體的形式之產品附加值較低之藥品，其目的在於防止藥品製造時；誤用不當原材料及製造過程交叉污染，美國在 1964 年公佈；WHO 在 1969 年頒發；英國及日本分別在 1971 年及 1976 年跟進；我國則在 1982 由經濟部成立 GMP 小組並公佈「優良藥品製造標準」(表 1)；沿用至 1999 年衛生署公告『藥品優良製造規範』；開啟了台灣製藥業確效的新頁。翻開台灣製藥史；從未實施 GMP 前的約 550 家廠商；到 1988 年完成實施 GMP 後的 200 餘家；只剩不到全盛時期的二分之一(圖 1)；足見藥品市場競爭之激烈。

國別	實施 GMP 時間	實施 cGMP 時間
美國	1964	1987
WHO	1969	1994
英國	1971	-----
日本	1976	1996
台灣	1982	1996 (無菌製劑) 2004 (全面確效)
東南亞國家聯盟	1988	-----

表 1 主要國家實施 GMP 及 cGMP 時間表

資料來源:行政院衛生署食品檢驗局

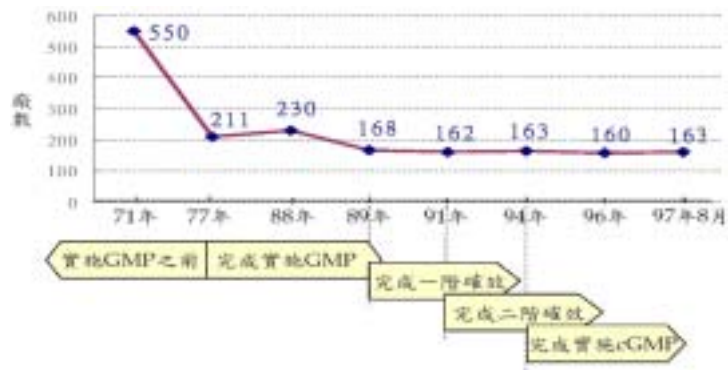


圖 1 國內 GMP 藥廠數演變

資料來源:行政院衛生署食品檢驗局

2.1.2 cGMP

current Good Manufacturing Practice;cGMP 是目前歐美日等國執行的 GMP 規範；其為 WHO、FDA、ICH、EU、PIC/S 等國際共同規範，它是生技醫藥產品行銷全球並建置產品完整之文件系統；也被稱作「國際 GMP 規範」；是生技製藥產業國際化發展的要項之一。WHO 在 1994 年開始實行 cGMP；日本和歐盟 1996 年實行 cGMP；美國 FDA 則早在 1987 年即開始實行；並且和歐盟簽訂了相關協議，承諾從 2002 年開始，美國 FDA 用三年的時間對歐盟 cGMP 認證檢查之官員進行培訓；歐盟和美國並將於 2004 年底；相互承認雙邊 cGMP 認證結果。台灣 1982 年施行 GMP 至今；近三十年歷史(圖 2)。在參與國際共同建立的 cGMP 規範及驗證平台後；至 2004 年通過三階段全面確效的藥廠約為 160 餘家，至此台灣正式踏入國際高階藥品市場供應之門。但 2007 年公告之「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準(PIC/S GMP)之時程」；則是另一挑戰的開始。



圖 2 我國實施 cGMP 的歷程

資料來源:行政院衛生署食品檢驗局

2.1.3 GAMP

Good Automated Manufacturing Practice，自動化機器（電腦控制）的優良製造規範；目前最新版本為第五版稱為 GAMP 5。GAMP 為國際醫藥品製造工程協會(International Society for Pharmaceutical Engineering;ISPE) 的技術委員會之一；GAMP 的發展起自於 1991 年，是專為製藥、醫療器材及醫藥生技產業所用之電腦化系統發展出來的規範。第四版 GAMP 4 的主題包括：電腦系統生命週期、規劃、風險評估、使用者與供應商合作關係、規格、可追溯性、設計回顧、正式測試及驗證及文件管理...；由上述可知 GAMP 就代表電腦化系統確效。ISPE 於 1980 年成立，是個非營利性的全球會員組織，該組織為製藥工程產官學界提供有關製藥技術之訓練、教育及國際 GMP 相關法規及趨勢之資訊，目前已擁有來自全球 80 餘國，逾 2 萬 2 千名的製藥業會員。該組織的目標為加速製藥工程之創新，並提供會員發展專業技術及交流實務經驗機會，並致力於與全球衛生主管單位的合作。會員及非會員均可至該網站瞭解目前 ISPE 及製藥工業 GMP 的最新動態及教育訓練課程時間表；該網站不時提供最新法規或技術資料供會員下載，以及提供會員線上學習的服務；

官方網站 <http://www.ispe.org/>。

2.1.4 FDA 21 CFR part 11

CFR 是美國聯邦法 (Code of Federal Regulation)，21 代表第 21 類即藥物食品類，Part 11 代表第 11 部其標題為「Electronic Records; Electronic Signatures」即電子紀錄及電子簽章之相關規定。GMP 要求的紀錄一直以來都以書面紀錄為主，且相關執行及負責人員都必需手寫簽名及加註日期；故各 GMP 藥廠對文件管理程序均有嚴格的要求(圖 3)。隨資訊系統的發達；且配合無紙化時代的到來；製藥業界於 1991 年開始向 FDA 提出 GMP 因應的配合規範，以供遵循。於是；FDA 在 1992 年成立一個 Task Force Subgroup 來與業界討論，並研擬相關草案供業者提出修正建議。經過數年廣納意見，Part 11 終於在 1997 年 8 月 20 日生效。對 FDA 而言，Part 11 可用來確保電子簽章與電子紀錄之使用能夠等同於紙筆簽名與紀錄並值得信賴；對業界來說，則可以加速資訊交換、大量減少資料儲存空間(代表降低成本)、減少人為失誤機會及更易於搜尋、整合資料及分析趨勢，隨之而來的是改進製程管控並提升產品品質。但是使用電子紀錄也有下列風險必須考量：因人而異的解讀可能導致軟體設計資料產生誤解、資料可能被輕易改寫並不被發覺(不易保留原始資料的完整性)、電子簽章易被盜用、電子資料可能在彈指之間被刪除、資料能更容易被更多人取得(亦為電子紀錄的優點)。因此；Part 11 為減少造假與錯誤的機會並增加偵錯的可能；FDA 的稽查人員，也會視情況要求調閱紙本；以核對資料的完整性與正確性，確保電子化之紀錄能符合 GMP 的要求。今列舉 21 CFR part 11 Subpart 11.100、11.200、11.300 來對此節作進一步說明：

1. 條文 11.100 一般性要求 (General requirements)。電子簽章必須為個人獨有且獨一無二，且不得授予第二人重複使用。授予電子簽章前，組織必須先驗證該人員的身份。電子簽章與傳統手寫簽名之相等性必須為合法的，組織並應繳交書面證明書來宣稱該合法性。
2. 條文 11.200 電子簽章構成要素及其管控(Electronic signature components and controls)。電子簽章可以用生物測定學形式或使用者登入名稱及密碼兩個構成要素來運作。電子簽章必須由其真正被授予的人員使用，不能借用或盜用。一連串的電子簽署可以簡化如下：第一次簽署需使用全部的構成要素；其後一直到登出系統前；允許只用其中一個構成元素（例如：密碼）來進行簽署，但須確保簽署的人為該密碼擁有者；同一人登出後再次登入簽署時；仍須使用全部的構成要素。
3. 條文 11.300 身份碼及密碼之管控(Controls for identification codes/passwords)。利用使用者登入名稱及密碼的電子簽章必須為個人專屬；不能與他人重複；以確保其安全性及完整性，可規定定期檢查、更換密碼來提高安全性。使用者身份或密碼被忘記或被竊取；需核發臨時或重新核發時；組織需再次驗證領取人的身份。如果有使用身份證明裝置（晶片卡或 USB 裝置）才能啟動的系統，組織必須定期測試該裝置是否正常運作且不能在未被授權下變更。

此外；FDA 在 2003 年 9 月 5 日 FDA 公告的 Part 11 的最新指引「Guidance for industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application」，該指引係強調於法規明文規定電子紀錄及簽章的範圍；經過參考業者意見及需求而訂，以提供藥廠一個遵循 Part 11 的風險管理方式。這個指引也明確表示

FDA 將加強對於早期(1997 年 8 月 20 日以前)建立的現存系統、確效、追查路徑 (audit trail)、紀錄保存及複製紀錄等範圍之查核，但是強調的是與法規相關規定的符合性，而不硬性強制業者符合該指引的所有敘述要求。FDA 對電子紀錄與簽章將強調下列稽查：限制系統使用權限、作業系統查核、授權規範、人員訓練、企業對電子簽章的政策與系統文件管理等。

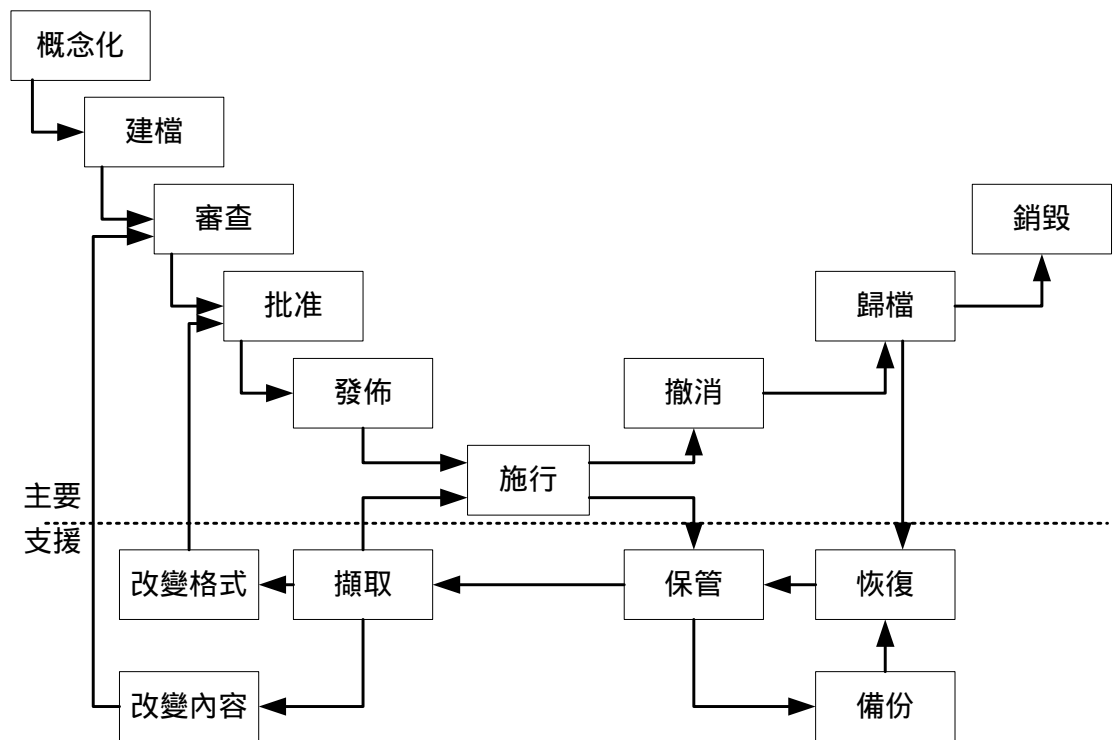


圖 3 GMP 文件的生命週期

資料來源:本論文自行整理繪製

2.1.5 PIC/S:

Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S 的前身 PIC (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC)；1970 年由歐洲自由貿易協會 (European Free Trade Association, EFTA) 成立；為藥廠稽查

相互認證的協約組織；其目的為會員國間相互承認 GMP 稽查的結果；藉由相互承認;避免重複稽查。1995 年；因應歐盟體制改變；成為以各國稽查機關為主的國際組織；其間藉由 GMP 法規的協合與一致化；透過一致性的稽查發證體系與品質稽查；達到相互信任且自願性的交換 GMP 稽查報告、GMP 證明書等資料；同時會員間更可協商相互認證稽查結果；現今 PIC/S 已成為一個互信、互相扶持的國際合作組織與平台；持續致力於促進 GMP 之國際協合及標準一致化，推動 GMP 國際化；可預期 PIC/S 會員將逐年成長(圖 4)；並逐漸擴及全世界；因此 PIC/S GMP 已成為國際 GMP 的標準；我國亦正積極準備加入中(圖 5)。



圖 4 PIC/S 會員成長圖

資料來源:行政院衛生署食品檢驗局



圖 5 我國推動採用 PIC/S GMP 時程

資料來源:行政院衛生署食品檢驗局

2.1.6 3Q (IQ;OQ;PQ)

驗證(Qualification)主要在於評鑑系統是否按預期的功能進行，其重點為核對文件是否正確無誤。安裝驗證(Installation Qualification;IQ)依硬體而言；其目的在於確認設備是否與原訂規格相符，包括：設備或系統鑑別、設備基本資料查驗、設備主要組件查驗、相關零件查驗、安裝規格查驗、現場安裝測試、安裝驗證結果評定(以電腦硬體而言；諸如:說明書、安規證明、磁檢證明、操作手冊...)。操作驗證(Operational Qualification;OQ)此步驟是在 IQ 驗證合格後執行，其主要目的在驗證儀器設備各項操作配備之個別性能，包含機器各部分的開關是否正常、各控制器的基本性能操作及其細部驗證、軟體的操作、儀器的清潔及例行保養.....等等。在確認操作之後需建立設備操作功能之書面資料，確定驗證週期，在規定時間內完成例行性再驗證，以確保機器例行運轉正常，並記錄日常使用情況。性能驗證(Performance Qualification;PQ)主要目的除了在測試儀器設備的整體性能外，還必需藉由標準作業程序，測試相在此步驟關人員的操作技巧。之後建立書面資料;在此步驟完成後仍需確定驗證週期，且需再驗證。

2.2 理論探討

2.2.1 System Development Life Cycle (SDLC)

系統發展生命週期;是指開發資訊系統時所進行的一連串相關且有計畫的步驟;這些步驟在系統開發期間週而復始循環的發生，為最傳統的開發模式(圖 6);從系統開發流程的外觀來看，如一梯形瀑布般順流而下;故亦稱瀑布模式(Waterfall Model)。其包含需求分

析、系統規劃、系統分析、系統設計、軟體撰寫及測試；每個階段循序漸進；且都有其標準的程序及文件產出。而軟體發展的生命週期模型(Software Development Life Cycle Model)主要描述或定義軟體開發的步驟階段，提供開發者一個系統性的流程，以成功地開發使用者所需要的軟體(圖 7)。傳統上有瀑布式、漸增式、演進式、螺旋式、V-Model...;本研究為確保所開發的產品符合設計規格且為與參考資料對映；選用以 V-Model 作為比較模型。

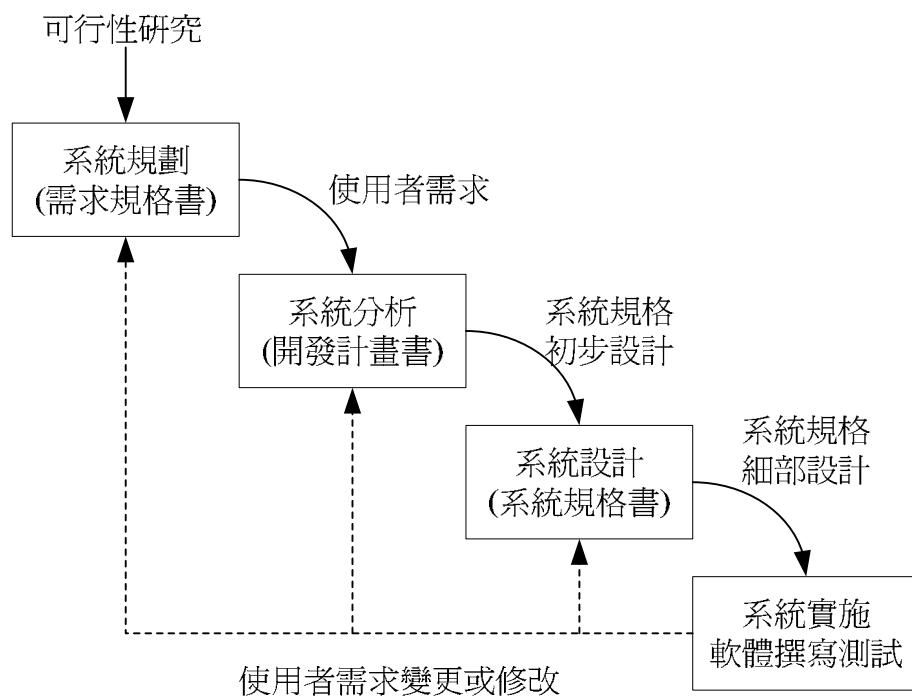


圖 6 系統發展生命週期

資料來源:本論文自行整理繪製

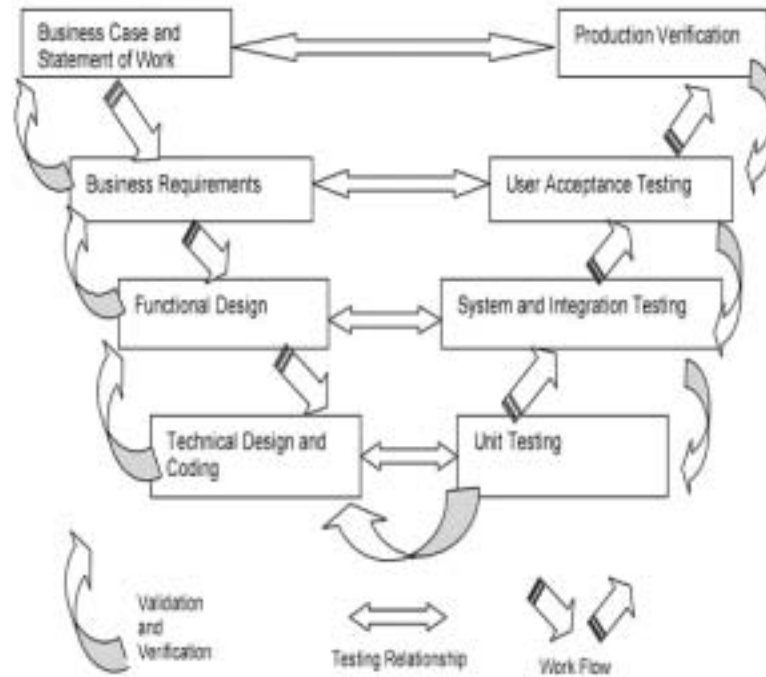


圖 7 Software Development Life Cycle V Model

資料來源:臺灣大學計算機及資訊網路中心

2.2.2 製藥業之 Validation Life Cycle

「確效 Validation」依據 WHO GMP 定義；「有文件證明的行動，能證實任何程序、生產過程、設備、原料、活動或系統確實能持續穩定導致預期的結果」，其確效之生命週期可用(圖 8)來表示。在台灣製藥界習慣性稱之確效；有延伸中文「方法有效」、「確認效果」之意，舉例而言；藥品在製造的過程中，需要透過一再的確認(品管系統及實驗室驗證)，來證實藥品的安全性及其品質確實有效、可靠，而為了達到此一目的，就必需針對各種與生產有關的事項、細節，做一連串符合科學性的評鑑，包括各種儀器、製造分析方法、製造過程、支援系統……等等，這些過程就統稱為「確效」。也就是產品生產過程中，對各項相關事項做出「科學性的評價」及「書面記錄」的過程。其實施步驟及實施項目如(表 2)

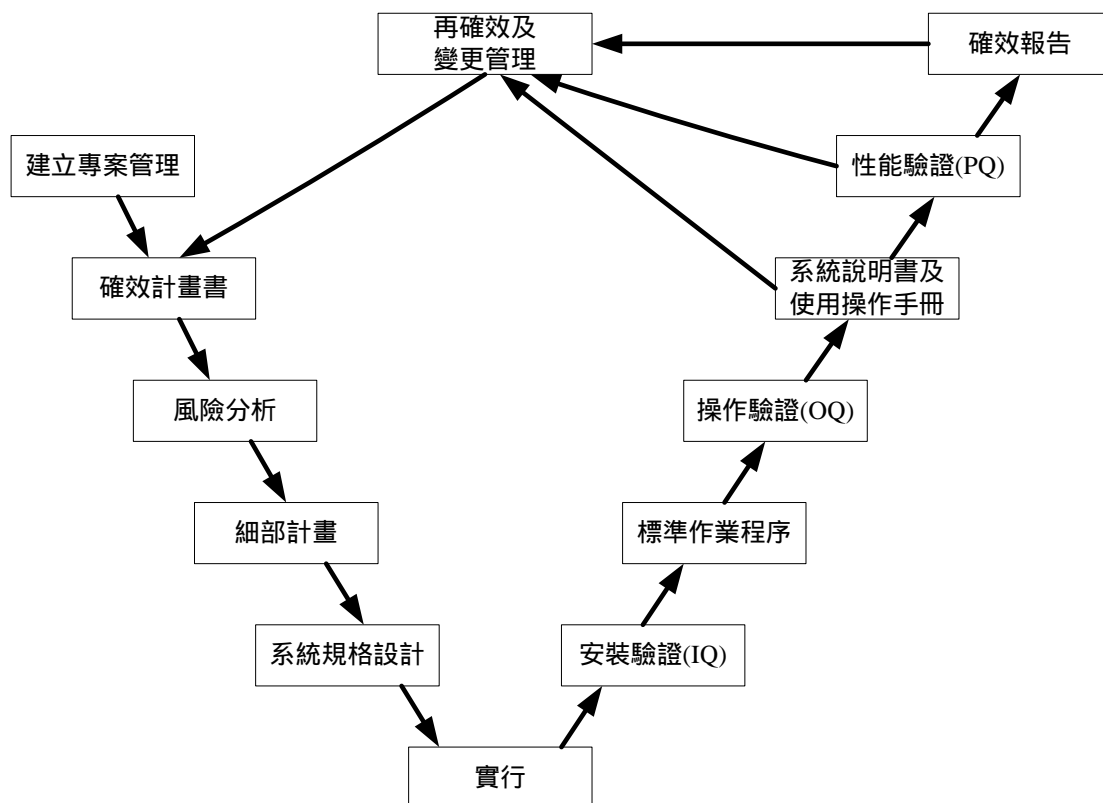


圖 8 製藥業之 Validation Life Cycle

資料來源:本論文自行整理繪製

步驟	實施項目
規劃	依據風險評估結果及系統分類準備確效計畫書
規格制訂	訂定需求規格，設計之審核
撰寫 3Q 測試計畫	測試執行項目文件化
執行 3Q 測試	執行測試並記錄測試結果
審核	審核測試結果是否符合預訂規格，為測試結果報告下結論

表 2 GAMP 4 確效步驟及實施項目

2.2.3 Computer/Computerized System Validation

電腦/電腦化系統確效為製藥廠內多項確效項目之一；GAMP 將藥廠電腦系統分成硬體 2 級及軟體 5 級；硬體分級及驗證項目如(表 3)，電腦系統分級及確效驗證項目詳如(表 4)；而電腦化系統確效的架構及範圍詳如(圖 9 圖 10)。

類別	電腦系統	驗證項目
Category 1	標準化硬體	<ol style="list-style-type: none"> 1. 製造商的文件或供應商的詳細資料及版本 2. 安裝驗證 3. 紀錄模型 (Record model)、版次、預先組裝的硬體序號 (serial number of pre-assembled hardware) 4. 硬體資料表 (hardware data sheet) 5. 變更管制 (Configuration Mnagement)
Category 2	客製化硬體	<ol style="list-style-type: none"> 1. 如 Category 1 的各項 2. 設計規格 3. 應接受允收測試 4. 供應商硬體開發評估 5. 不同來源硬體組合應經過相容性驗證 6. 設計文件應定義相關配置 (Configuration) 7. 安裝驗證

表 3 GAMP4-硬體分級及驗證確效項目

類別	電腦系統	驗證項目
Category 1	Operating system 作業系統	系統名稱；如 windows xp 軟體版本；如 sp3 安裝驗證 (IQ)
Category 2	firmware 韌體 (standard and smart instrument 標準或智慧型設備，micro controller 微電腦控制器，PLC 可程式化)	系統名稱 軟體版本 安裝驗證 (IQ) 配置 (Configuration) 操作驗證 (OQ) 變更管制

	電腦)	
Category 3	software package 套裝軟體	系統名稱 軟體版本 安裝驗證 (IQ) 使用者需求操作驗證 (OQ) 配置 (Configuration) 操作手冊的取得
Category 4	configurable software package 套裝軟體	需提供標準界面及功能;能依使用者特定操作;軟體開發相關的品質保證管理系統;軟體及其平台需為大眾所知的應用軟體 3Q 驗證;可能需要客製模組;變更管制
Category 5	be-spoke system (custom built) 客製化的系統	品質保證管理系統 全系統的 3Q 驗證 通常需要供應商查核 需制訂其生命週期確效計畫 變更管制

表 4 GAMP4-軟體分級及驗證確效驗證項目

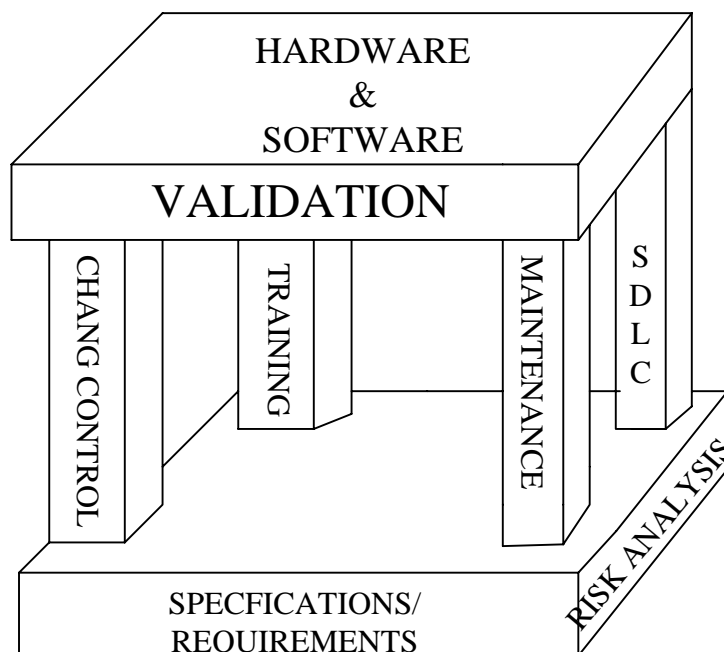


圖 9 藥廠電腦化系統確效架構

資料來源:社團法人中華無菌製劑協會(整理自繪)

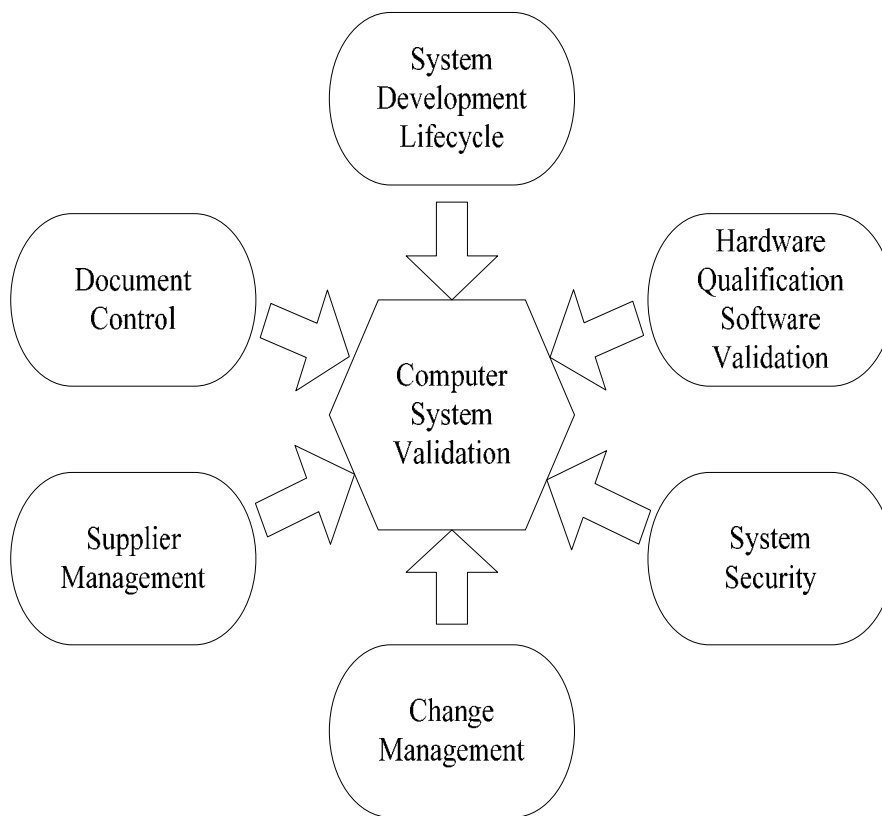


圖 10 藥廠電腦化系統確效範圍

資料來源:社團法人中華無菌製劑協會(整理自繪)

早期在實施 GMP 時並無電腦化系統之需求；應用層面未擴及自動控制電子儀器(如：實驗室相關檢驗分析設備、製程中的紅外線篩選設備、電子天秤、自動貼標條碼機、自動包裝機、自動計數器...等;甚至於裝置了作業系統及應用系統的電腦相關設備)；但因自動化設備的大量批次生產會導致掛一漏萬；引起製程安全的疑慮。故於電腦/電腦化確效導入時；電子硬體設備(含實驗室設備)；首先被要求納入 3Q 確效。在實際實施確效的過程中；除業主有明確的需求規劃外(自備相關計畫書)；經過供應商評估作業；若為合格供應商且能提出出廠證明及保證書；配合提供相關的操作標準書；依標準作業流程(SOP)作業；即可通過 IQ 及 OQ；而配合廠內人員的教育訓練及 IQ、OQ 產出記錄文件；便能明確判斷該設備是否通過

PQ 以至通過確效。在實際作業上；目前大部分藥廠仍是將硬體確效與軟體確效分開。由於生物製藥以提供絕對安全性為前提；GAMP 依電腦系統軟硬體之分級等級、系統與 GxP 的關連性、系統出錯的可能性、系統出錯的可偵測性等因素，以量化方式求得之風險級數，來決定是否實施確效；並決定確效實施的廣度、深度、優先順序及分配資源多寡。量化方式分為風險分級（Risk Classification）評估及風險優先順序（Risk Priority）評估，風險分級係依據系統錯誤會造成企業影響（Business Impact）程度大小及風險發生可能性（Risk Likelihood）等 2 個因素各分低、中、高三等級之矩陣求得風險分級屬 1、2 或 3 級，第 1 級風險為風險最大，第 3 級風險最小；其分級矩陣如(表 5)。風險優先順序則是依據前所求得之風險分級級數及風險可偵測性（Detectability）之低、中、高等級矩陣，即可求得之風險優先順序之低、中、高順序；風險優先順序矩陣如(表 6)。藥廠內之分析儀器設備硬體設備；為藥品品質管理的第一道關卡；(如: GC/HPLC 層析質譜儀、氣象層析儀...) 通常被要求需先行完成 3Q 驗證；電腦相關硬體及其它可程式控制設備(Program Language Control;PLC)亦可沿用實驗室設備驗證方式完成確效。但因電腦軟體開發有其步驟與方法；無法依硬體設備驗證方式進行相關確效；如何延續硬體 3Q 精神；且在配合電腦系統生命週期確效步驟及實施項目下；找尋可用的電腦化系統驗證模式；成為藥廠電腦的應用系統的開發人員的難題。今；若以軟體發展生命週期模式之 V-Model 來對藥廠之 3Q 展開；則可以(圖 11)來表述。

		Risk Likelihood		
		Low	Moderate	High
Business Impact	High			
	Moderate			
	Low			

Class 1

Class 2

Class 3

表 5 GAMP 4 風險分級 (Risk Classification) 矩陣

		Detectability		
		High	Moderate	Low
Risk Classification	1			
	2			
	3			

High Priority

Moderate Priority

Low Priority

表 6 GAMP 4 風險優先順序 (Risk Priority) 矩陣

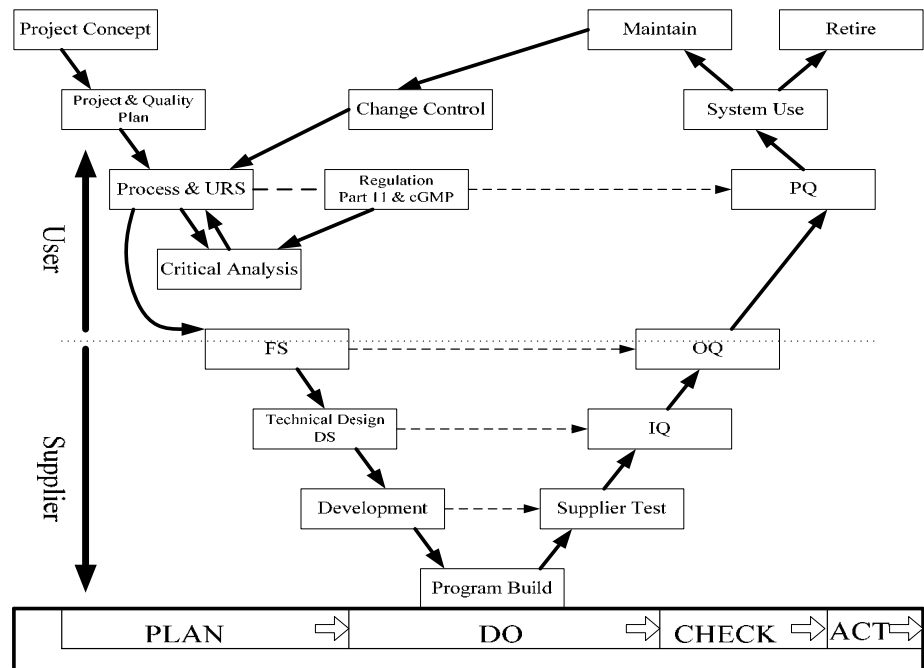


圖 11 Computer System Validation V-Model

資料來源:GAMP-4(整理自繪)

2.2.4 CMMI 簡介

能力成熟度整合模式(The Capability Maturity Model Integration;CMMI); 是由美國政府組織和軟體工程學院(SEI)共同參與發展的架構; SEI 自 1997 年以來進行的一項努力, 目的在發展一個整合性的架構以整合不同的成熟度模式及相關產品, 以提昇使用成熟度模式時之效率與回收效益。2000 年 8 月發行 CMMI 1.0 版, 2002 年加入委外作業管理後為 1.1 版; CMMI 秉持不斷改進的精神; 於 2006 年 8 月發行的 1.2 版的 CMMI Development Module。此外, SEI 經由萃取 CMMI 模式的內容; 於 2007 年 11 月發表 1.2 版的 CMMI Acquisition Module; 用於政府採購單位的系統與服務流程; 確保系統與服務的籌獲過程能有效率; 目前作業成效良好。2009 年 2 月為同步提昇供、需雙方在發展、採購、服務等各方面的流程管理能力; 發表了 1.2 版的 CMMI Service Module; 期於達到雙贏的目的。針對 CMMI 的鑑定, SEI 亦提供了 the Standard CMMI Appraisal Method for Process Improvement(SCAMPI)的鑑定方法, 並已於網站上公

開相關資料(<http://www.sei.cmu.edu/cmmi/>)。CMMI 提供多種知識領域(如：系統工程、軟體工程整合的產品與流程發展、委外作業、籌獲、服務)發展時所需的指引。且為因應不同流程改善需求；提供一個模式(Model)二種表述(Representation)方式(圖 14)。連續式(Continuous)表述；係採用能力度等級(Capability Levels;CL)以度量(Measurement)流程改善；各流程類別(Process Category)及流程領域(Process Areas;PA)的展開可用(表 10)表示；而階段式(Staged)表述則採用成熟度等級(Maturity level;ML)；其 22 個流程領域可用(表 9)表示。成熟度等級和能力度等級的主要差異，在於分屬不同的表述；以及它們的使用方法不同(表 7 表 8)；分別敘述如下：

A. 能力度等級；屬於連續式表述，適用於組織各流程領域的流程改善；

共分六個等級(0~5) (圖 12)

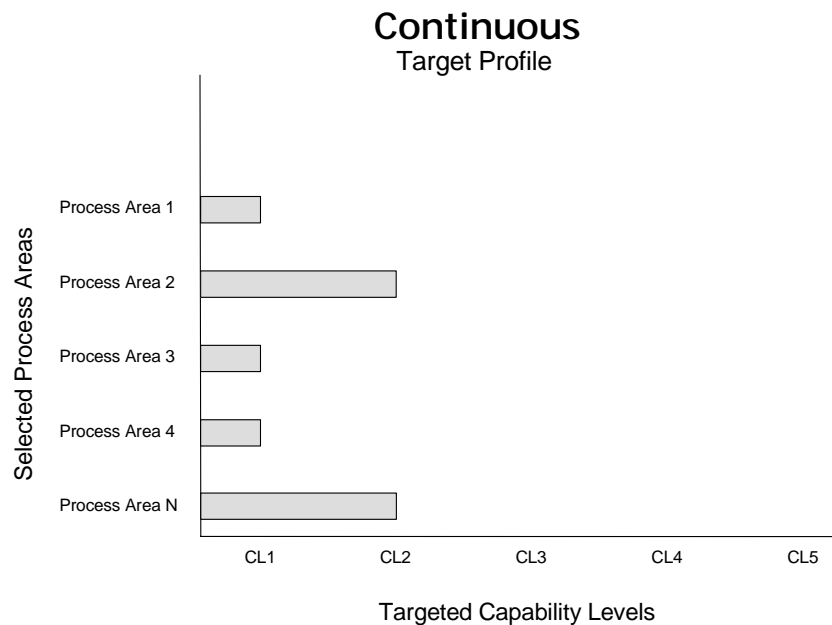


圖 12 連續式表述流程領域

資料來源：CMMI[®] for Development, Version 1.2

B. 成熟度等級；屬於階段式表述，適用於組織整體的成熟度。共分五

個等級(1~5) (圖 13)

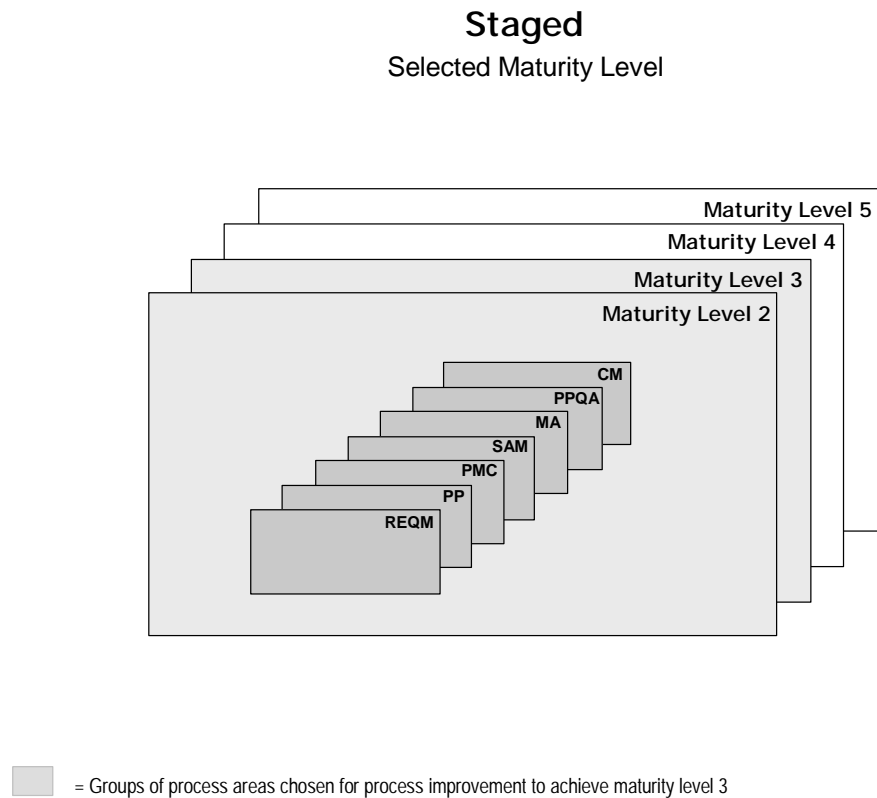


圖 13 階段式表述流程領域

資料來源: CMMI[®] for Development, Version 1.2

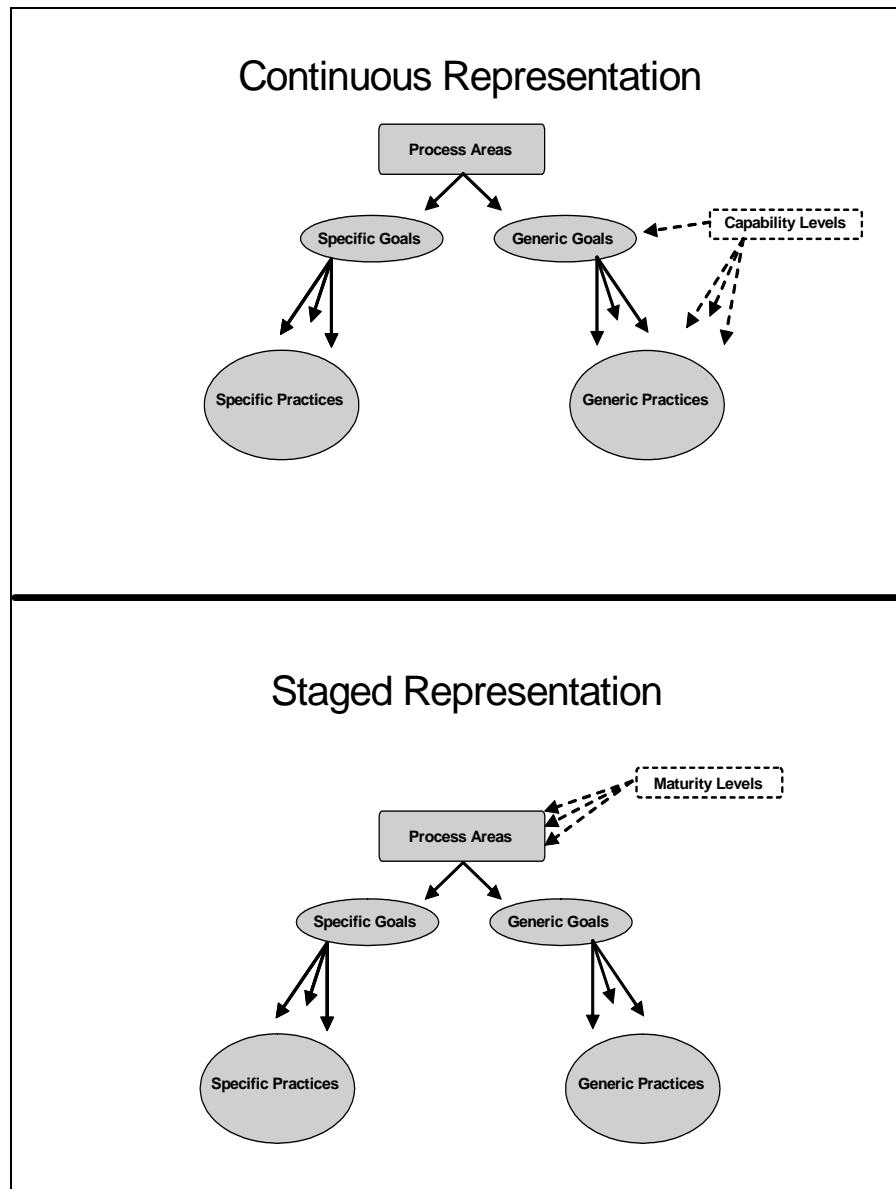


圖 14 連續式表述與階段式表述的結構

資料來源: CMMI[®] for Development, Version 1.2

<i>Level</i>	<i>Continuous Representation Capability Levels</i>	<i>Staged Representation Maturity Levels</i>
Level 0	Incomplete	N/A
Level 1	Performed	Initial
Level 2	Managed	Managed

<i>Level</i>	<i>Continuous Representation Capability Levels</i>	<i>Staged Representation Maturity Levels</i>
Level 3	Defined	Defined
Level 4	Quantitatively Managed	Quantitatively Managed
Level 5	Optimizing	Optimizing

表 7 能力度與成熟度的比較

資料來源：CMMI[®] for Development, Version 1.2

<i>Continuous Representation</i>	<i>Staged Representation</i>
The organization selects process areas and capability levels based on its process improvement objectives.	The organization selects process areas based on the maturity levels.
Improvement is measured using capability levels. Capability levels <ul style="list-style-type: none"> • Measure maturity of a particular process across an organization. • Range from 0 through 5. 	Improvement is measured using maturity levels. Maturity levels <ul style="list-style-type: none"> • Measure maturity of a set of processes across an organization. • Range from 1 through 5.
Capability level profiles are used to target and track process improvement performance.	Maturity levels are used to target and track process improvement performance.
Equivalent staging allows an organization using the continuous approach to process improvement to derive a maturity level as part of an appraisal.	There is no need for an equivalence mechanism back to the continuous approach.

表 8 連續式表述與階段式表述的比較

資料來源：CMMI[®] for Development, Version 1.2

Staged Grouping	Acronyms	Process Areas
Maturity level 2	REQM PP PMC SAM MA PPQA CM	REQUIREMENT Management Project Planning Project Monitoring and Control Supplier Agreement Management Measurement Analysis Process and Product Quality Assurance Configuration Management
Maturity level 3	RD TS PI VER VAL OPF OPD+IPPD OT IPM+IPPD RSKM DAR	Requirements Development Technical Solution Product Integration VERification VALidation Organization Process Focus Organization Process Definition Organization Training Integrated Project Management for IPPD RiSK Management Decision Analysis Resolution
Maturity level 4	OPP QPM	Organization Process Performance Quantitative Project Management
Maturity level 5	OID CAR	Organization Innovation and Deployment Causal Analysis and Resolution

表 9 階段式流程領域及成熟度等級

資料來源：CMMI® for Development, Version 1.2(整理自繪)

Category	Acronyms	Process Areas	ML
Process Management	OPD+IPPD	Organization Process Definition	3
	OPF	Organization Process Focus	3
	OT	Organization Training	3
	OPP	Organization Process Performance	4
	OID	Organization Innovation and Deployment	5
Project Management	PP	Project Planning	2
	PMC	Project Monitoring and Control	2
	SAM	Supplier Agreement Management	2

	IPM+IPPD	Integrated Project Management	3
	RSKM	RiSK Management	3
	QPM	Quantitative Project Management	3
Engineering	REQM	REQUIREMENT Management	2
	RD	Requirements Development	3
	TS	Technical Solution	3
	PI	Product Integration	3
	VER	VERification	3
	VAL	VALidation	3
Support	CM	Configuration Management	2
	PPQA	Process and Product Quality Assurance	2
	MA	Measurement and Analysis	2
	DAR	Decision Analysis Resolution	3
	CAR	Causal Analysis and Resolution	5

表10 流程領域類別與其相關成熟度等級

資料來源：CMMI[®] for Development, Version 1.2(整理自繪)

2.2.5 VER&VAL

Verification & Validation 在電腦系統開發流程通常簡稱為 VER&VAL 或 V&V。在製藥業習慣用 3Q 驗證(Qualification)及確效(Validation)來作為確保產品品質的方法。其中的 Verification 與 Qualification 之「驗證」在流程執行上應為相同意義；而在電腦系統開發過程中；V&V 也如同 3Q 之於藥廠；同樣扮演著不可或缺的重要角色。在 CMMI 階段式表述之 ML3 二個工程類重要流程領域(Process Area;PA)即為 Verification 及 Validation；既然如此重要；V&V 其目的為何？該如何定義？在 CMMI Distilled(參考文獻：西文 9)摘述如下：

Verification:The purpose of Verification is to assure that selected work products meet their specified requirements.

Validation:The purpose of Validation is to demonstrate that a product or

product component fulfills its intended use when placed in its intended environment.

即「驗證」的目的在確保工作產品符合其指定需求；也就是說，驗證確保你作對了(you built it right)(圖 15)；而「確認」的目的，在於展示置於預期環境中的產品或產品組件；可以滿足其預期的使用需求，換言之；確認確保你作對了正確的事(you built the right thing)(圖 16)；通常確認活動使用了類似驗證的方法；如：測試、分析、檢查、發展、模擬；故確認與驗證經常共用同一環境。因 CMMI® for Development, Version 1.2 中有特別納入「硬體工程適用」描述及其細部執行的方法。今節錄其 Verification 及 Validation 的特定目標(Specific Goal)及執行方法(Practice)進一步來說明；尤其是在 SP1.1「選擇工作產品」特別納入「硬體工程適用」描述；應可作為電腦化確效之電腦硬體 3Q 驗證及確效之參考。

2.2.5.1 Verification

SG 1 Prepare for Verification

Preparation for verification is conducted

SP 1.1 Select Work Products for Verification

Select the work products to be verified and the verification methods that will be used for each.

For Hardware Engineering

Verification for hardware engineering typically requires a parametric approach that considers various environmental conditions (e.g., pressure, temperature, vibration, and humidity), various input ranges (e.g., input power could be rated at 20V to 32V for a planned nominal of 28V), variations induced from part to part tolerance issues, and many other variables. Hardware verification normally tests most variables separately except when problematic interactions are suspected.

SP 1.2 Establish the Verification Environment

Establish and maintain the environment needed to support verification

SP 1.3 Establish Verification Procedures and Criteria

Establish and maintain verification procedures and criteria for the selected work products

SG 2 Perform Peer Reviews

Peer reviews are performed on selected work products

SP 2.1 Prepare for Peer Reviews

Prepare for peer reviews of selected work products.

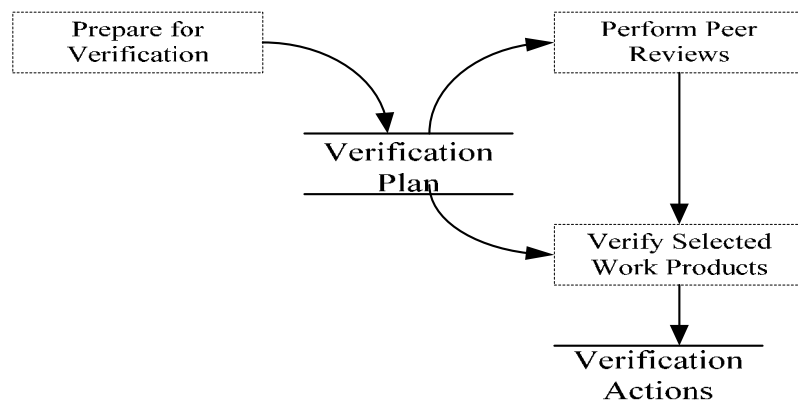
SP 2.2 Conduct Peer Reviews

Conduct peer reviews on selected work products and identify issues resulting from the peer review

- SP 2.3 Analyze Peer Review Data
 - Analyze data about preparation, conduct, and results of the peer reviews
- SG 3 Verify Selected Work Products
 - Selected work products are verified against their specified requirements
- SP 3.1 Perform Verification
 - Perform verification on the selected work products
- SP 3.2 Analyze Verification Results
 - Analyze the results of all verification activities
- GG 3 Institutionalize a Defined Process (GP 說明略述)

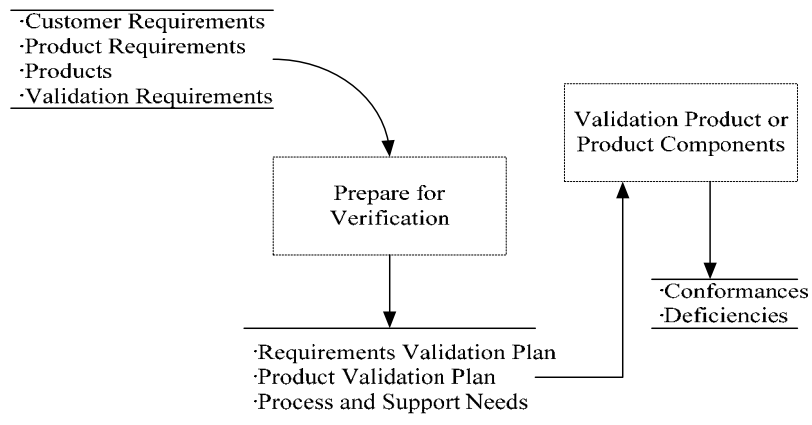
2.2.5.2 Validation

- SG 1 Prepare for Validation
 - Preparation for validation is conducted.
 - SP 1.1 Select Products for Validation
 - Select products and product components to be validated and the validation methods that will be used for each.
 - For Hardware Engineering*
 - Hardware validation activities include modeling to validate form, fit, and function of mechanical designs; thermal modeling; maintainability and reliability analysis; timeline demonstrations; and electrical design simulations of electronic or mechanical product components
 - SP 1.2 Establish the Validation Environment
 - Establish and maintain the environment needed to support validation
 - SP 1.3 Establish Validation Procedures and Criteria
 - Establish and maintain procedures and criteria for validation
- SG 2 Validate Product or Product Components
 - The product or product components are validated to ensure that they are suitable for use in their intended operating environment
 - SP 2.1 Perform Validation
 - Perform validation on the selected products and product components
 - SP 2.2 Analyze Validation Results
 - Analyze the results of the validation activities
- GG 3 Institutionalize a Defined Process(GP 說明略述)



Verification context diagram
©2000 by Carnegie Mellon University

圖 15 驗證背景示意圖



Validation context diagram
 ©2000 by Carnegie Mellon University

圖 16 確認背景示意圖

2.2.6 製藥業可驗證的 SDLC V-Model

由於從事相關工作；有機會從旁觀察目前國內藥廠電腦的應用系統的開發；發現目前最大盲點為：懂電腦軟體開發者不知 3Q 精神；瞭解確效意義者不知電腦統開發流程。更讓人憂心的是：實際從事藥廠電腦化系統確的資訊人員(含部分藥廠內部資訊人員)不僅不知藥廠確效意義；亦未全然瞭解 3Q 確效的真義(圖 17)；更何況要準備軟體相關的 DQ(Design Qualification)標準書及日後龐大的確效文件？較有經驗的系統分析人員；參考標準系統開發流程(圖 18)作業；雖不中亦不遠矣！但通常藥廠作業人員並不知道系統開發人員能產出何種文件；且擔心而該文件是否符合政府單位及國際稽核單位對電腦化系統確效的要求。大部分藥廠電腦化系統失敗的原因；往往連電腦硬體都無法取得 3Q 確效；也就無法對作業系統確效及應用系統作確效。故常見軟體公司接了某藥廠的電腦化系統的案子；電腦設備安置妥當；網路設備架構完成；但確無法完成驗收程序；甚或以套裝軟體充數；藥廠花了大量人力物力；投入大筆預算；卻無法通過電腦化系統確效；其間衍生不必要的糾紛或訴訟。今；綜觀藥廠電腦化系統 3Q 確效的精神及軟體 SDLC 的方法；參考 GAMP

及 CMMI 相關規範；透過 4Q(3Q+DQ)及軟體發展之 V&V 的相互對照；綜合出一個可行的製藥業可驗證的 SDLC V-Model(圖 19)；希望能降低資訊廠商進入確效的門檻；並提供有志從事藥廠電腦化系統開發人員參考。

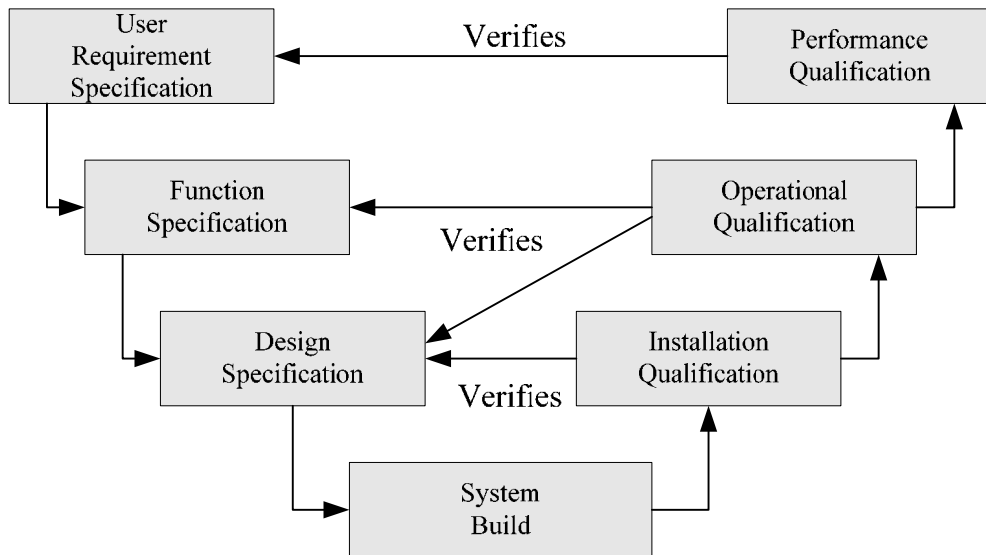


圖 17 GAMP 4-3Q 確效基本架構圖

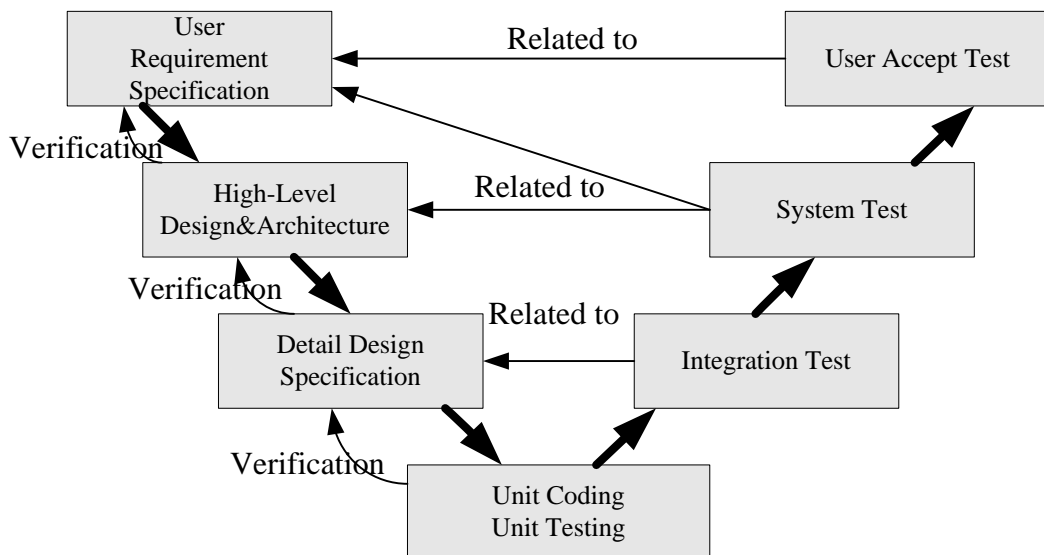


圖 18 軟體開發 SDLC V-Model

資料來源：本論文自繪

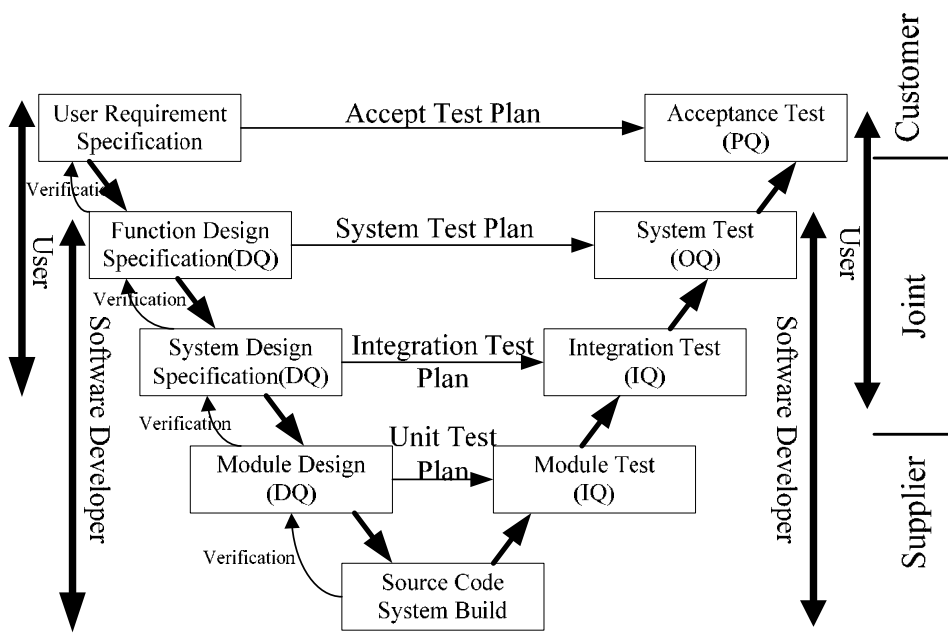


圖 19 製藥業可驗證的 SDLC V-Model

資料來源:GAMP 4 (整理自繪)

第 3 章 個案探討

本章節；以台灣南部某知名製藥廠為例；觀察其通過電腦/電腦化系統確效的實施過程；並簡述其實施的步驟及方法。

3.1 個案困境及說明

政府部門透過每二年查廠稽核的法令依據；配合相關規範的公告實施；明令未完成 cGMP 第三階段電腦/電腦化確效的藥廠；無法再製造新藥(含自行開發及委託製造)且既有藥證到期後亦不再展延；至此等於宣告：2004 年未完成三階段電腦/電腦化確效的藥廠將會慢慢退出市場。在 M 公司；因內部系統大都為自行開發的系統及 Word、Excel 等文書處理軟體來管控，常會有先行處理相關業務；然後再補單據的狀況；不但資訊不即時而且人為錯誤造成查廠稽核時不必要的困擾。由於員工多為 10 幾年的老手；且已實施 GMP 多年；對自己工作職責相當熟悉；所以在製造過程的確效方面並沒有很多狀況；唯因每天製造批次相當多；故製程人員花費大量人力、物力在填寫製造批次確效；且因製程繁瑣；每天影印製程確效的空白表單；就動用了 5 部高速影印機不停隨時運轉。每當下班前半小時(下班前需將製程批次記表填寫完成)；管制室人員進出頻繁；謂為奇觀。

3.2 個案實施過程

因該藥廠同時為全世界各大廠商代為製造相關產品(OEM)；早期也通過 ISO 認證；其紙本的 cGMP 確效早已通過國外各大藥廠稽核及認證；故在實施第三階段電腦化系統確效時；即以線上即時系統為前

題；但因廠內硬體儀器設備繁多及各廠牌介面相容性不佳；整合困難；故擬定了相關計畫及時程；藉由汰舊換新之際；造冊列管；並依此作為確效資產設備的依據。個案實施過程簡述如下：

A. 成立電腦/電腦化系統確效小組(兼變更管理小組)；並訂定資訊安全白皮書並公佈實施；且派員參加相關單位之教育訓練；並委請專業人員到廠指導。

B. 設定確效範圍；並清查廠內硬體系統及軟體系統

B1 清查廠內需確效的儀器及可程控制的相關設備；確定其

有無與電腦傳輸及通訊的介面；並加以標示及造冊備查。

B2 清查廠內不需確效的電腦或儀器設備(獨立執行且未與廠內網路線路連接及未參與電腦化系統作業者；如(獨立之WEB SERVER)並加以標示及造冊備查。

B3 清查廠內參與確效的電腦或儀器設備(除 B2 外)並加以標示及造冊備查。

B4 清查廠內合法(授權)取得之軟體及相關資產；並加以標示及造冊備查。

B5 汰換組裝的舊電腦設備(因無法通過 3Q)。

B6 汰換 windows 98 (含)以下作業系統。

C 邀(聘)請專家學者成立顧問團；協助訂定需求規格書；並公開徵求專業軟體公司提出開發計畫書。

D 公開遴選軟體公司並簽約導入。

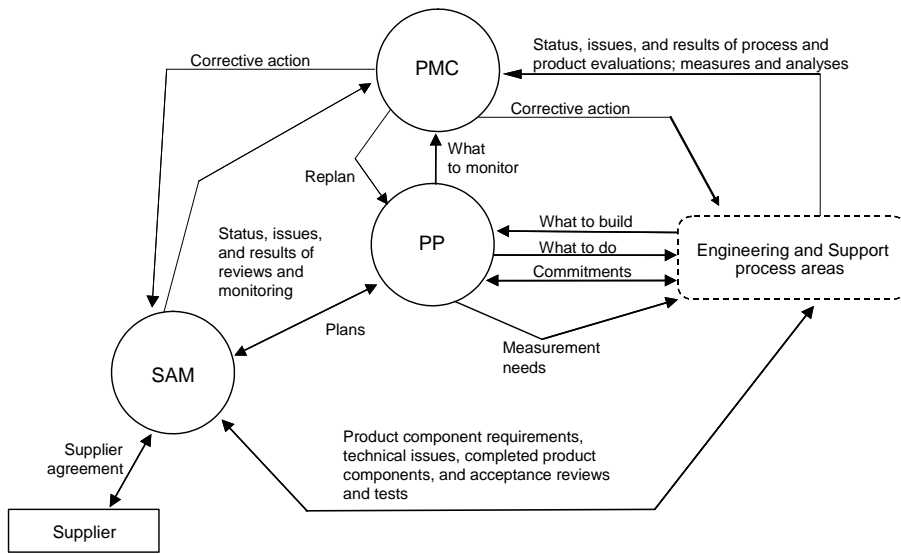
3.3 個案目標及執行方法

3.3.1 個案目標

為符合政府第三階段確效查廠需要及與國際接軌；軟體的開發需使用可供驗證的流程及方法；並配合現有廠內 ISO 制度及已實施的 GMP 基礎；在符合 GAMP 及 FDA 21 CFR part 11 之規範下；開發出可驗證的電腦化系統；以完成第三階確效並提供後續 PIC/S 實施的無縫導入。

3.3.2 執行方法

為達成上述目標在軟體開發前；廠內參與確效及軟體相關開發人員積極參與政府相關訓練計畫；並取得各領域的專業訓練證明。在專案評估上；系統開發人員則參考 CMMI SE/SW/IPPD/SS,V1.1；經選用與 GAMP 規範要求相近的流程及其流程領域；並參酌 FDA 21 CFR part 11 對資訊安全的要求；作為本軟體專案的開發基準；其中亦參考 CMMI 實施細節應準備相關文件作為產出計畫書的標準(如：需求規格書(System Requirement Specification Plan)、開發計畫書(Project Plan)、測試計畫書(System Verification and Validation Plan)、建構管理計畫書(Configuration Management Plan)、品質保證計畫書(Product and Process Quality Plan))。在專案執行上；經斟酌專案成本及實施的可行性；選用了 CMMI 工程類管理領域(圖 21)，輔以基本專案管理類流程領域(圖 20)、基本支援類流程領域(圖 22)；作為本專案執行的方法；今將其個別流程領域及流程領域類的內容及關聯圖示如下：



PMC = Project Monitoring and Control
 PP = Project Planning
 SAM = Supplier Agreement Management

圖 20 基本專案管理類流程領域
 資料來源: CMMI[®] for Development, Version 1.2

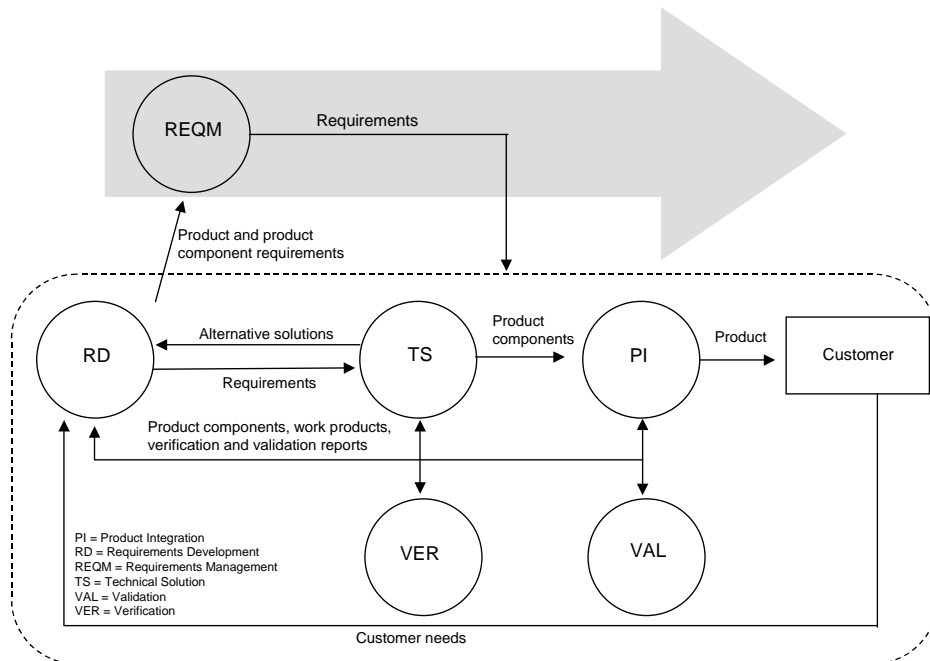
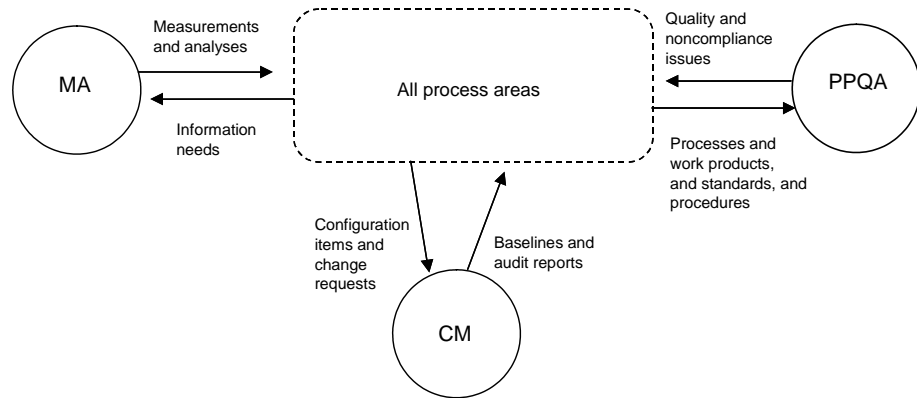


圖 21 工程類流程領域
 資料來源: CMMI[®] for Development, Version 1.2



MA = Measurement and Analysis
 CM = Configuration Management
 PPQA = Process and Product Quality Assurance

圖 22 基本支援類流程領域

資料來源: CMMI[®] for Development, Version 1.2

因礙於專案規模及結案時程；選用之上述 12 個流程領域；均為在成熟度 ML2 及 ML3 等級；係以工程類流程領域作為核心；輔以其它三個「基礎類」的領域；在成熟度的表述上並未將全部 ML3 的流程領域納入。且在實際作業中並無法全部納入各流程領域細部執行方法及產出；僅依 CMMI 流程管控之精神；配合客戶現行已實行之 GMP 3Q 確效及 ISO 表單；並參酌 GAMP 規範要求；作為本專案開發案的基準。

3.4 施行成果

為配合本個案施；電腦化人員先後取得政府單位認可之電腦化確效課程之受訓結業證明；資訊人員也參與 CMMI 課程相關訓練；並依設定目標完成第三階段電腦化系統確效評鑑。其成果如下：

- A. 實驗室設備率先導入；配合 3party 中介界面；撰寫控制傳輸程式；將所有可連接電腦系統的設備(如：GC/GLPC；電子天秤...)順利連接新開發的實驗室數據資料庫；並由實驗室數據管理系統列印

出相關報表且完成確效作業

- B. 汰舊換新！執行電腦系統之硬體驗證、完成 3Q 確效
- C. 繪製網路架構圖及利用網路測試儀完成全廠網路設備(含線路)檢測並完成確效
- D. PLC 相關設備清查列表及製程自動化設備完成確效
- E. 電腦系統之作業系統(OS)完成 3Q 確效
- F. 完成電腦系統之應用系統 DQ+3Q(規劃、設計、撰寫、測試、驗收)並參考 GAMP 和廠內 ISO 文件；依 CMMI 流程類別及流程領域產出如(表 11)文件
- G. 製程管理之電腦化系統完成 3Q
- H. 併行作業;順利完成查廠稽核

流程類別	流程領域	產出文件
專案管理	PP	開發計畫書(Project Plan)
工程	REQM	需求規格書(System Requirement Specification Plan)
	V&V	測試計畫書(System Verification and Validation Plan)
支援	CM	建構管理計畫書(Configuration Management Plan)
	PPQA	品質保證計畫書(Product and Process Quality Plan)

表 11 個案施行之流程(領域)別產出文件

資料來源:本論文自繪

其間耗時 2 年餘完成本開發案；並於 94 年 4 月順利完成電腦化系統確效專案後之首次查廠作業；目前電腦/電腦化系統持正常持續運作且維護中；且於 98 年 6 月完成電腦化系統確效專案後之第三次後續查廠作

業；本專案從專案啟動至完成驗收至今；偶有零星新增及修改需求；皆依變更管理程序作業(圖 23)增修。

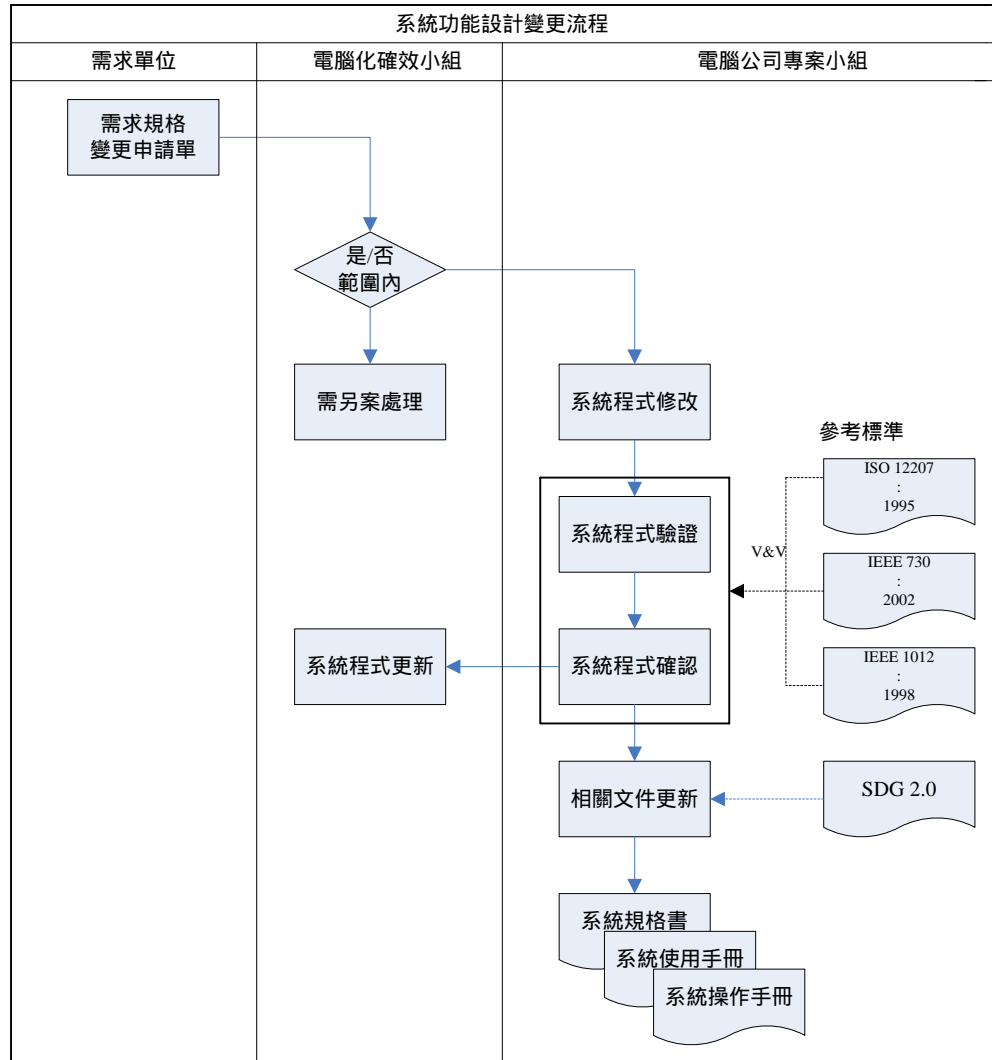


圖 23 變更管理程序事務流程圖

資料來源:本論文自繪

第 4 章 實作規劃

本論文；以台灣南部某知名製藥廠 M 公司為例；以實際參與電腦/電腦化系統確效的軟體開發者的角色；用存取控管(Access Control)及可追溯性(Traceability)說明來源正確的重要性。並以 2005 年蠻牛飲料被下毒事件及後續處理情形；作為 cGMP 藥廠在藥品實際發生需回收時的情境模擬。

4.1 存取控管(Access Control)系統需求及實作方法

存取控管(Access Control)流程(圖 24)；實踐應用系統如何建立第一道防火牆(Firewall)的功能；達成藥廠稽核時資料的不可否認性行(Non-Repudiation)要求。並以 21 CFR part 11 之資訊安全(Information Security)為基礎；建置一個可信賴的製藥業電腦化系統。本節係以 Windows 2000 以上之系列產品作為實作對象(因 windows98(含)以下產品；對使用者帳號登入及管理較為鬆散)。

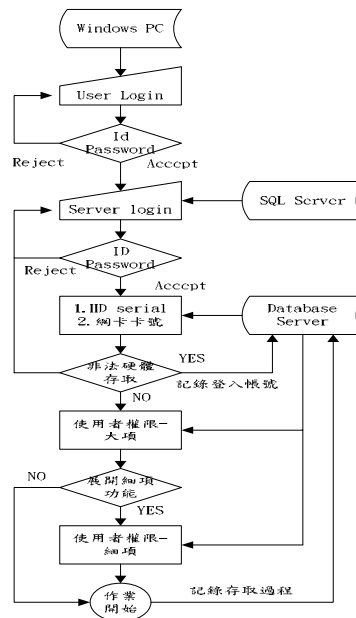


圖 24 電腦化系統之存取管控流程圖

資料來源:本論文自繪

4.1.1 windows 登入管制

在已確效完成的使用端(Client)上；因為使用者帳號管理安全機制問題；目前建議使用 windows 2000 以上作業系統(OS)；透過定期密碼變更；防止非法登入或安裝非經確效的電腦軟體或其它應用程式或系統。

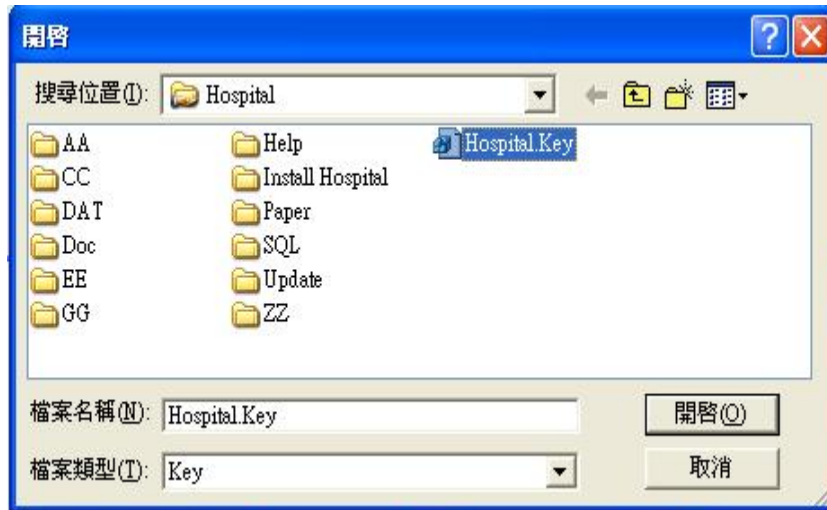
4.1.2 SQL server 登入設定

Client-Server 架構下；中介軟體或介面(BDE、ODBC...)於連接伺服器端(Server)時；需內置有連接資料庫伺服器(Database Server；如：Windows SQLServer、Oracle、Sybase、Mysql、Informix ...)的使用者帳號及密碼；而非使用系統的預設值(預設值通常使用者為 sa；密碼空白；即可登入!)

4.1.3 使用端執行環境確認

撰寫一個程式(元件)；建立一個以電腦硬碟深層唯一序號(每顆硬碟不會重複及不可修改)及網路卡卡號(有可能被偽造)為演算基礎的安裝程式；利用安裝時產生的亂碼檔作為金鑰；防止利用複製技術取得的電腦硬碟及網路卡登入伺服主機。

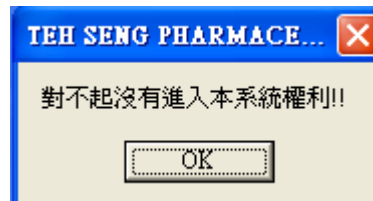




4.1.4 使用端使用者身份確認

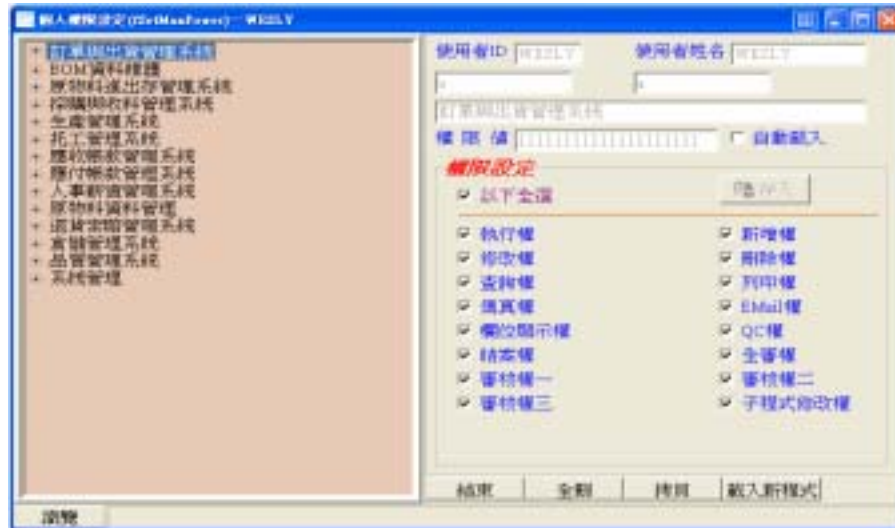
在伺服端的資料庫中；實作一個資料集(Table);並建立可登入的網路卡卡號；作用於登入程式時作核對實體網路卡卡號之核對動作。至此；若使用者及使用端為合法且經授權；則可順利連接伺服端並使用資料庫；

操作應用軟體。



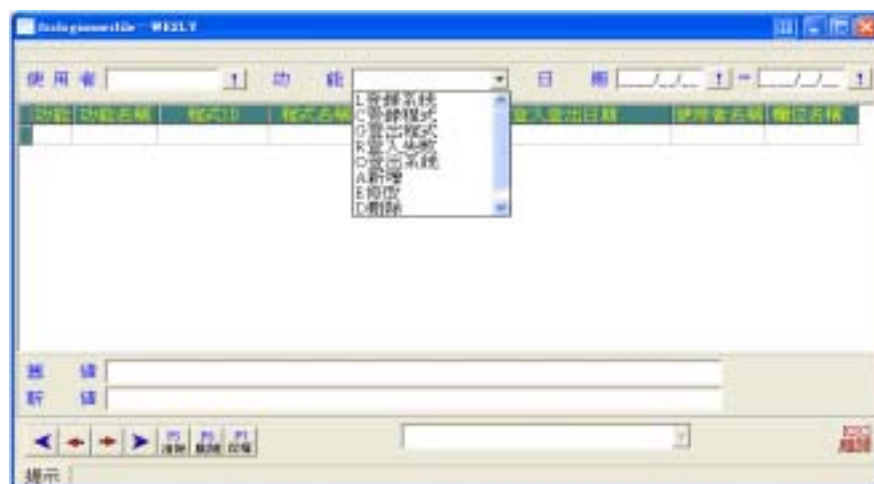
4.1.5 使用者授權展開

在藥廠實際製程作業中；分工細膩；各專業人員從事自己領域內的工作（如：採購人員不可能使用實驗設備；生管人員無法使用會計系統...甚至採購主管有採購審核權；卻無採購權限；請購人員有請購的需求；但卻不可列印未經核可之請購單...）。故需建立應用軟體功能別授權機制；且應將使用者依照職稱或類別管理；以作為再授權的依據。



4.1.6 異常訊息記錄

上述系統功能在藥廠電腦化系統之應用系統為重要機制。解決上述細部權限問題；一般軟體公司均有此功能；只是程式撰寫技巧不同而已；甚至於大型資料庫系統已將其列入內建功能；在此不再贅述。唯自登入開始至使用電腦系統中的異常狀況；均需透過作業系統本身功能或應用系統預留歷史檔案設計；詳實記錄其行為；以作為它日追溯之不時之需。



4.2 可追溯性(Traceability)系統需求及實作方法

批次製造記錄表；記錄著藥廠從原物料取得、入庫、領用、半成品製造、成品繳庫、成品出貨、運銷、退回...等過程(圖 25)；為藥廠最基本也是重要的表格。本系統各單據被設計成類似會計傳票性質之「不可逆」方式；即各式單據(採購、收料、驗收、入庫、領料、成品繳庫、銷貨...)由系統自動給流水序號(各單據為連續號碼；不會跳號；便於稽查)；單據一經建檔即不可刪除；僅可在許可權限下修改單據內容；若建檔之單據已經過上級單位審查；但實有修改之必要時；主管權限被設計成可以放行。而當該單據經審核後若確有刪除之必要者；僅能以整張單據註記「註消」為之。系統之資料庫設計則利用複合式資料庫索引(Index)功能；在各子系統中動態鏈結(Dynamic Link)資料集；將經過合理化的流程；配合電腦化管理、管制程序；提供管理階層快速且正確掌握製成品及被耗用原物料的流向。本作業提供製造批號的正向展開(某一製造批號用那些原物料、包裝材料)及原物料包裝材料逆向展開(某一原物料、包裝材料被那些製造批次使用)功能，為藥廠電腦化系統之應用系統必要基本需求。另本系統在系統分析過程中；即設計嚴謹之流程管制功能，故一經納入本流程後；系統會線上自動提供流程的即時狀況；如：已採購未納、已收料未檢驗、已檢驗未入庫、已領料未投產、已製造未繳庫...隨時提醒使用者注意製造情形；用以精確掌握品質狀況，唯因礙於篇幅；未能全面展示強大系統功能；僅以部分主要流程；展現 DQ 成果。

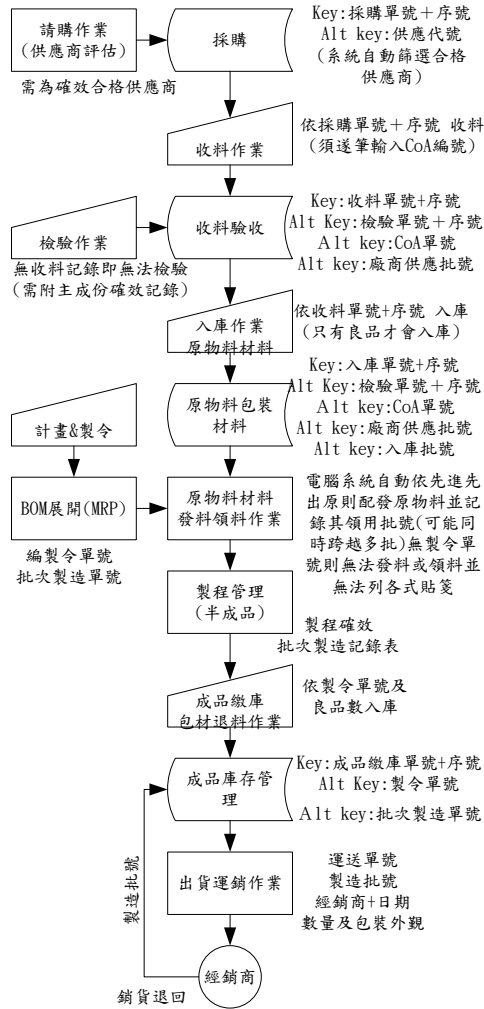


圖 25 藥廠電腦化系之可追溯性

資料來源: 本論文自繪

4.2.1 請購作業

供應商通過供應商評估作業後即可登錄為供應某特定原物料、包裝材料之合格供應廠商；登錄人員會依供應商評估表內的供應商資料建立基資料；以提供採購人員在採購作業時選取的依據。



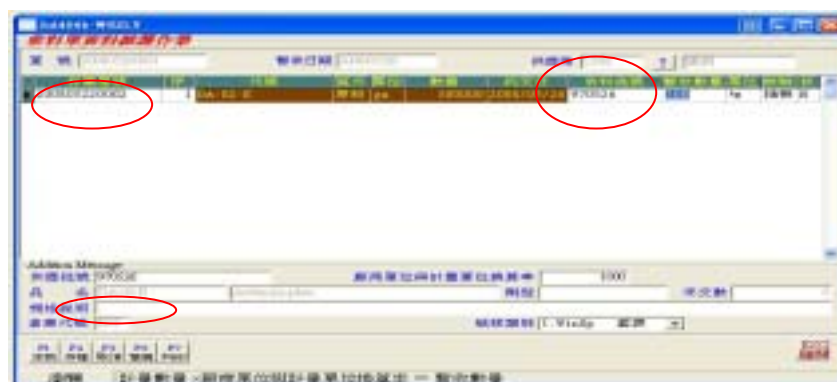
4.2.2 採購作業

未經審核的請購單無法進入採購程序；電腦系統自動篩選已建檔的合格供應商；建檔人員無法自行選擇。採購人員在無特定權限下；無法自行新增採購記錄；全由各單位主管經審核完成的請購程序將資料轉入來進行採購程序。



4.2.3 收料作業

供應商交貨時；收料人員依已採購的『採購單號』收料；收料人員無法自行新建記錄；每筆收料記錄均需建立『收料批號』及『供應批號』；原料需加建立主成份原料檢驗報告(Certificate of Analysis; CoA)單號。在鍵入收料數量後；列印收料驗收單；將單據連同貨品移交給檢驗單位。



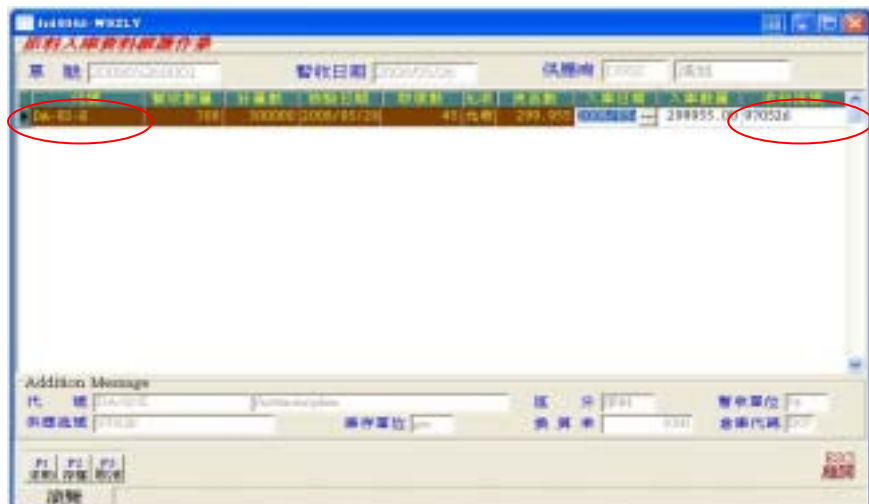
4.2.4 檢驗作業

完成收料程序後；系統自動將收料記錄轉入；檢驗單位即依抽樣標準；進行抽驗作業；原料需依主成份原料檢驗報告(Certificate of Analysis;CoA)作主成份確認。在符合檢驗標準的情況下(允收)；鍵入檢驗日期、驗收批號、抽樣數及良品數；並將單據連同貨品移交給庫存單位。



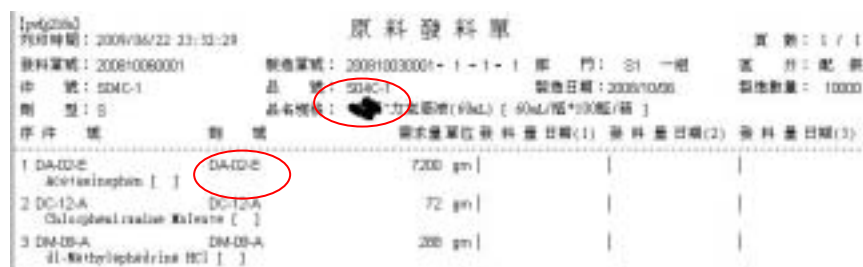
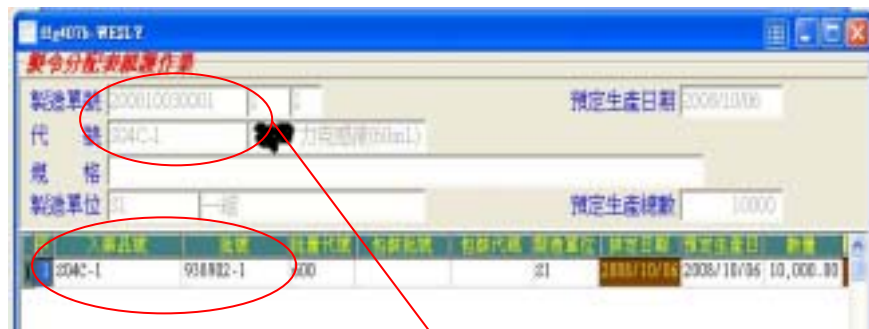
4.2.5 原物料入庫作業

依檢驗後的良品數入庫；每筆資料在入庫作業時需註明入庫批號(收料批號)。期間之防呆措施為：入庫日期不可小於檢驗日期及入庫數量不可大於良品數；且需對原物料之有效日期作嚴格管控。



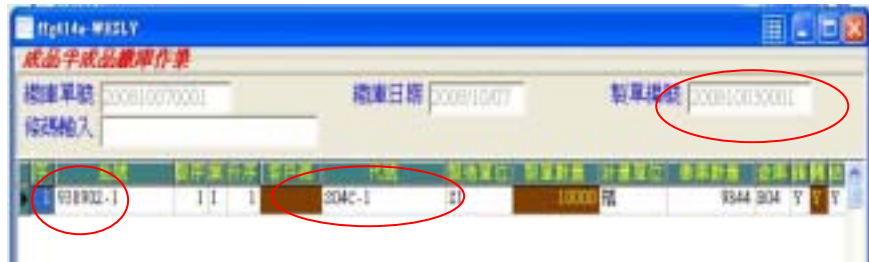
4.2.6 生產計畫與發、領料作業

依物料需求計畫(Material Requirement Planning;MRP)自動展開或物料清單(Bill Of Material;BOM)批次展開『製令數量』；產生發料單或領料單。於領、發料作業時應以先進先出為原則；系統自動檢核有效日期；同時應用系統提供自動分批領料功能(一張領料單可能領用二筆以上庫存批號;且應線上即時更新庫存可用量)。



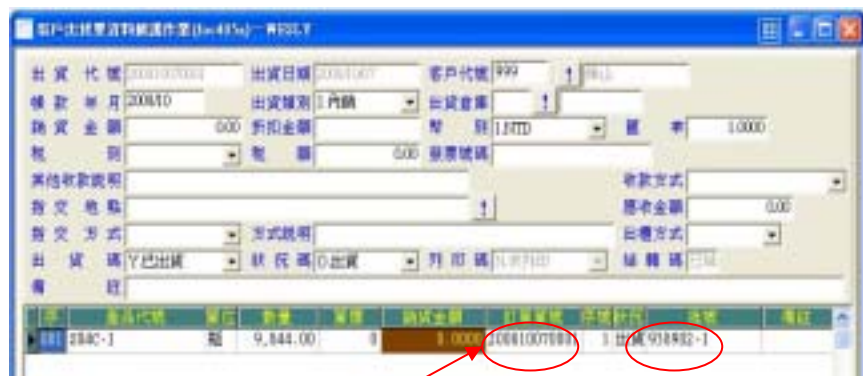
4.2.7 製程管理與成品繳庫

依生管單位的製造工令；配合發、領料作業確認原物料品名、規格、數量及執行製程 SOP 製造程序(即程製確效)；詳實記錄製造批號及確效過程；並依製令單上指示的『批號』執行製成品繳庫程序。



4.2.8 成品庫存管理與運銷作業銷貨退回

依『客戶訂單』秉持先進先出原則執行出貨程序；納入批次管理功能；於銷貨作業時(出貨退回)均需記錄運送單號、製造批號、日期、經銷商資料及隨時注意外觀及包裝。軟體另提供成品出貨及原料領用之『正查反查』功能；用以隨時掌握成品銷貨及原料使用狀況。



異動日期	異動日期	類別	品號	入庫數量	出庫數量	單位	幣別	備註	備註名稱
2008/10/07	2008/10/07	倉庫	938902-1	9,844.00	0.00	箱	Y	938902-1	內裝玻璃
2008/10/07	2008/10/07	出貨	938902-1	0.00	9,844.00	箱	Y	938902-1	

異動日期	異動日期	類別	品號	入庫數量	出庫數量	單位	幣別	備註	備註名稱
2008/05/23	2008/05/23	倉庫	970526	3,442.00	0.00	箱	Y	970526	
2008/05/25	2008/05/25	發料	970526-1	0.00	3,642.00	箱	Y	970526	內裝玻璃
2008/05/28	2008/05/28	發料	970526-3	0.00	7,288.00	箱	Y	970526	內裝玻璃
2008/06/02	2008/06/02	發料	970526-1	0.00	6,888.00	箱	Y	970526	內裝玻璃
2008/06/04	2008/06/04	發料	970526-1	0.00	6,888.00	箱	Y	970526	內裝玻璃

4.3 可追溯性情境模擬-2005 年蠻牛飲料被下毒事件及後續處理

4.3.1 情境

2005/05/18 早上：台中市的不同的超商貨架上，被人放置了注入氯化物的罐裝機能性飲料「蠻牛」；4 人中毒；其中 1 人死亡；當日下午飲料公司內部確認產品製造及運送過程無問題；但仍配合緊急下架回收；預計回收 20 萬箱；損失約 2000 萬！05/18 蠻牛飲料南投埔里工廠無限期停工；05/19 又傳出「保力達 B」亦被下毒；「保力達 B」全面下架 10 萬箱；損失約 7000 萬！衛生署勒令停止繼續販售保力達 B 的系列商品，直至安全無虞為止。管理階層表示：「保力達 B」將送回湖口工廠、「蠻牛」則送回埔里工廠；通通打開壓碎，並以污水的方式處理，預計花費一個禮

拜的時間回收；「蠻牛」應該可以在 5/25 前執行銷毀完畢；總營業損失約為 10 億。5 月 27 日，家住台北縣的嫌犯被逮捕並承認犯行。

4.3.2 模擬分析

05/18：依被下毒「蠻牛」瓶蓋上的製造批號；內部依製造批號；依 GMP 規範；啟用留樣(每製造批次保留之樣品)由實驗室緊急檢驗；追溯至原料供應(依 CoA 編號) 並確認其安全性。緊急調閱批次製造記錄；確認製造過程未被污染；同時配合運銷記錄依人、事、時、地、物；追查運銷記錄；確認經銷商收貨狀況；確認包裝完整性；並回覆外界。05/19「保力達 B」處理方式亦同；管理階層誠實告知消費者並配合政府政策並依 GMP 規範；啟用回收及銷毀程序。

4.3.3 事件結論

由運銷記錄得知；不同的中毒製造批號均銷往北部；但中毒事件發生在台中市；顯見歹徒為由北部至台中犯案；警方依此辦案方向；全面調閱街頭錄影帶並找到可疑車輛；以車追人；因而破案。因該製藥廠為經 GMP 確效之廠商；只要執行留樣再確效程序；很快的功能再現；確認產品本身並未遭受污染；提供決策者正確及冷靜處理的信心。依 SOP 啟用回收及銷毀程序；並由各媒體至該兩廠採訪、觀看符合 SOP 的嚴格銷毀程序；增加消費者對該公司的信賴；並無形為公司提昇商譽。時至今日；該公司業務蒸蒸日上；由於處置得宜；危機變轉機；可謂因禍得福。

第 5 章 結論

製藥業的電腦化系統；對系統開發人員的能力提出嚴重的挑戰；在已高度成熟的製造程序下；需配合國際相關規範；且其執行過程及產出結果；均需接受等同國際級稽核的評鑑；實已跳脫傳統電腦化系統軟體開發的傳統模式。本文以 V-Model 的 SDLC 套用藥廠 V-Model 確效模式；進一步描述可行的製藥業的電腦化方法。本論文特別將 V-Model 的左半部納入 DQ(Design Qualification)；乃是配合製藥業電腦化系統的 3Q 作業；在於強調需求為系統發展最原始來源的重要性。唯有在需求階段即作好且重視 V&V 的系統開發才能立於不敗之地！本文雖未細述製藥業的電腦化系統軟體開發的各項方法；僅以存取控管及可追溯性為例；彰顯流程管制的重要性；藉以強調製藥業對製程確效的嚴謹度。而最新的藥廠電腦化系統規範「國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)藥品優良製造規範指導手冊,PIC/S,附則 11-電腦化系統」中有很明確的指導方針；但仍未有電腦/電腦化系統確效的執行步驟及評鑑方法；故若以長遠視之；製藥業的電腦化系統；在軟體工程方面可以朝銜接國際相關標準或稽核規範(如:CMMI、ISO/IEC 12207(CNS 14837)、ISO/IEC 15504(CNS 14785)、ISO/IEC 17799(CNS17799)...)為持續努力方向。而在藥廠管理方面；製藥廠對製造流程、品質保證、設備清潔、空調系統、水系統、...等的整合確效機制亦會是工業管理及工業工程的嚴苛試驗場；實為有心人士另一可行的研究領域。

第 6 章 參考文獻

中文部分

- 1.現行藥品優良製造規範(2002)-電腦化系統確效指導手冊,行政院衛生署
- 2.電腦化系統確效作業研習班(1)(2)(3)講義(2003),社團法人中華無菌製劑協會
- 3.國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)藥品優良製造規範指導手冊(2007),行政院衛生署
- 4.94年度經濟部聯合技術協助訓練進修實施計畫(2006)-藥廠GMP訓練,出國報告,夏蓉蓉
- 5.軟體能力模式 CMM/CMMI 上課講義 V2.1 版(2004/09),張文貴

外文部分

- 6.A WHO Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) requirements part 2:Validation,World Health Organization,1997
- 7.The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems GAMP 4,ISPE,2003
- 8.Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products (Annex11) ,PIC/S,2007
- 9.GOOD PRACTICES FOR COMPUTERISED SYSTEM IN REGULATED "GXP" ENVIRONMENTS,PIC/S,2004

10. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, January, Center for Devices and Radiological Health, 2002
11. Guidance for Industry Quality System Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, Pharmaceutical CGMPs, 2006
12. Guidance for Industry Part 11, Electronic Record; Electronic Signatures-Scope and Application, FDA, 2003
13. GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2000
14. CMMI Distilled A Practical Introduction to Integrated Process Improvement, Dennis M. Ahern, Aaron Clouse, and Richard Turner, 2001
15. CMMI SE/SW/PPD/SS, V1.1 Staged CMMI 1.1, March 2002
<http://www.sei.cmu.edu/cmmi/>
16. CMMI[®] for Development, Version 1.2, CMMI Product Team, August 2006
<http://www.sei.cmu.edu/cmmi/>
17. Practical Guide to Software Quality Management, Second Edition, John W. Horch, 2003
18. Introduction to the Personal Software Process, Watts S. Humphrey, 1997
19. Introduction to the Team Software Process, Watts S. Humphrey, 1999