

品質管理系統對醫療器材軟體確效
之要求與做法

劉守宣

品質環境安全部

財團法人塑膠工業技術發展中心

2017/03/14~17

ISO 13485 新要求之挑戰

軟體

軟體確效要求：

- 4.1.6 應用於品質管理系統中之電腦軟體確效
- 7.3 設計管制(產品上之軟體)
- 7.5.6 生產和服務供應的確認(製程軟體)
- 7.6 監測和量測設備的管制(檢測軟體)

設計

設計與開發管制相關要求：

- 4.2.3 醫療器材檔案(MDF)
- 7.3 設計與開發管制
 - 規劃：資源、可追溯性
 - 輸入：可用性
 - 查證：計畫、允收標準、抽樣
 - 確認：計畫、允收標準、抽樣
 - 移轉：
 - 變更：重大變更、風險連結
- D & d files：

供應商

採購管制：

- 7.4.1 採購管制
 - 風險與供應商績效
- 7.4.2 採購流程
 - 品質協議
 - 變更通知



13485:2016

監控量測與分析

監控與量測：

- 8.2.1 回饋
- 8.2.2 抱怨處理
- 8.2.3 通報主管機關
- 8.2.6 產品監控與量測
- 8.3 不合格品管制
- 8.4 資料分析
- 8.5 矯正與預防

ISO 13485 與 ISO 9001 差異

- 法規
- 安全
- 功效
- 品質
- 客戶要求
- 回饋與
- 上市後監督機制
- 客戶抱怨
- 可靠度
- 追溯鑑別
- 文件/紀錄
- 設計管控+DMF
- 供應商批准
- 軟體系統確效

ISO 13485 : 2016

ISO 9001 : 2008

ISO 9001 : 2015

- 品質
- 提高顧客滿意度

- 採用了Annex SL 高階架構
- 企業經營風險的考量
- 更少規定要求
- 更少強調文件化
- 改善對服務業的適用性
- 要求需要定義QMS的界限
- 對組織的經營環境更重視
- 增加領導力的要求
- 更加注重取得預期成果，以提高客戶滿意度

ISO 13485 4.1.6 品質系統軟體要求

組織應將所使用在品質管理系統中的電腦軟體的確效程序文件化。這些用到的軟體在開始使用之前以及在變更部分軟體或其應用時應被確效。

軟體確效和再確效有關的特定方法和活動應與軟體使用相關的風險一致。

這些活動的紀錄應被維持(見4.2.5)。

參考文件

- GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (ISPE)(國際製藥工程協會)
- 21 CFR 11 (US FDA)
- 電腦化系統確效作業指導手冊 (TFDA)
- 藥品優良製造確效作業基準 (TFDA)
- 「藥品優良製造規範」附則11 電腦化系統 (TFDA)
- 「藥品優良製造規範」附則15 驗證及確效 (TFDA)
- GHTF SG3 - QMS - Process Validation Guidance - January 2004

電腦化系統確效作業指導手冊 介紹

- 確效工作是一種科學工作，不可能只有一種方法可行，因此方法過程並非不可改變。
- 使用者在設計確效方法時應能表現文件所要達到的基本目的，即電腦相關系統之操作必須不會使產品之品質及品質確保事宜有不良之疑慮。
- 各廠可依本身系統的規模用途等實際狀況調整確效的深度與廣度。

現行藥品優良製造規範—
電腦化系統確效指導手冊

行政院衛生署
中華民國九十一年五月

電腦化確效-基本定義

- 「藥品優良製造規範」中第18條，將電腦相關系統列為必須確效之項目，目的在於當使用電腦相關系統處理各種製藥有關事務時，不可導致產品品質不良或產品品質無法確保等不良後果。
- 確認項目：
 - 從業人員具備相關資格。
 - 硬體符合使用目的。
 - 使其能夠持續穩定達到預期目的。

電腦化確效-基本定義

- 電腦化系統是指電腦硬體及操控電腦之操作須要使用之軟體及功能；在操作環境中執行既訂任務及功能之電腦化系統。
- 所謂操作環境則包括由操作人員輸入訊息、製程中物料進出訊息之輸入、物理環境、支援設施及任何可能會影響電腦系統控制之因素。
- 電腦相關系統的確效不是一時的工作，必須要在系統生命週期中持續進行。

電腦化確效-基本定義

- 需確效之電腦系統
 - 影響產品品質之具有電腦化系統之設備/儀器 (製造、檢驗設備及用於批次放行系統)
 - 與設備/儀器相連接，用以操控/收集/處理數據之電腦化裝置
 - 網路電腦系統：如ERP/銷售系統/簽核系統

醫材品質系統應用軟體管制總覽表

軟體名稱	版本	應用系統或設備/ (型號/序號)	供應商或 程式撰寫者	登錄日期	登錄者	驗證或 確效方法	Risk Class	Priority	備註
CSW32	1.2	高壓液相層析儀 /(AAA/123)	XXX	1060201	XXX	4Q	1	1	
訂單系統 SAP	1.3	業務 NB (ASUS/PV450)	XXX	XXXX	XXXX	3Q	2	3	

電腦化確效-管理要求



電腦化系統軟體管理與確效辦法

- 風險鑑別 (GAMP 5/5、D1、M3)
- 電腦軟體管制清單(品質系統軟體一覽表)
- URS 需求規格書建立 (7.5.1 基礎設施驗證) (GAMP 5/7、D1)
- 外購軟體之供應商評鑑 (7.4.1) (GAMP 5/M2)
- 執行確效者之訓練 (ISO 13485 6.2)
- 3Q 軟體確效 (確效計劃、確效報告) (GAMP 5/D5)
- 後續確效狀態之維持
(變更管制、維護、保全、偶發事件處理、標準作業程序、人員訓練、性能監控、定期評估、再驗證) (GAMP 5/O1~O13)
- 電子生產紀錄(EPR) (GAMP 5/S2)
- 電子表單 (GAMP 5/S3)

GAMP 5 介紹

GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

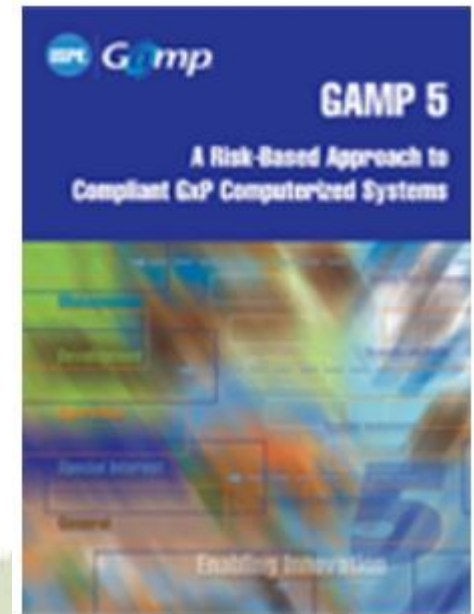
Published: February 2008

Pages: 356

<http://www.ispe.org/gamp-5>

[Available in German](#) | [Available in French](#) | [Available in Chinese](#) | [Available in Japanese](#)

GAMP® 5 provides pragmatic and practical industry guidance to achieve compliant computerized systems fit for intended use in an efficient and effective manner. This technical document describes a flexible risk-based approach to compliant GxP regulated computerized systems, based on scalable specification and verification. It points to the future of computer systems compliance by centering on principles behind major industry developments such as PQLI; ICH Q8, Q9, Q10; and ASTM E2500.



GAMP 1.0
1995

GAMP 2.0
1996

GAMP 3.0
1998

GAMP 4.0
2001

11

GAMP 5.0
2008



財團法人 塑膠工業技術發展中心
Plastics Industry Development Center

GAMP 5 適用範圍

1.4 範圍

- 藥品生產品質管理規範 (GMP)
- 優良臨床試驗管理規範 (GCP)
- 優良實驗室品質管理規範 (GLP)
- 優良運銷規範 (GDP)
- 醫療器械法規 (MDR)(醫療器械內置軟體除外)

1.4.1 軟體供應商

- 對被監管公司而言，不應與定義的軟體開發方法相混淆。軟體開發模式的定義是供應商典型的職責
- 指引定義了供應商再提供產品與服務時，所被期望實施的活動和承擔的責任。供應商既可以是第三方，也可以是被監管公司的內部部門。

GAMP 5 軟體分級類別 (附錄M4)

GAMP 5 電腦軟體分級及其確效驗證項目整理建議

類別	電腦系統	典型案例	驗證方法建議
Category 1 基礎設施軟體	Operating system 作業系統	操作系統、數據庫 網路監控工具、時程進度安排工具、 版本控制工具	系統名稱；紀錄軟體版本； 安裝驗證 (IQ) *見 GAMP良好實踐指南
Category 3 不可配置軟體	software package 套裝軟體	COTS 軟體(Commercial Off-The- Shelf)	系統名稱； 軟體版本； 安裝驗證 (IQ)； 使用者需求操作驗證 (OQ)； 表面配置 (Configuration)； 操作手冊的易取得性 (accessibility)
Category 4 可配置軟體	configurable software package 可表面配置的套裝軟 體	企業資源規劃 (ERP) 生產資源規劃 (MRPII) 電子文件管理系統 (EDMS) 顧客關係管理系統 (CRM) 電子表單 高壓液相層析儀(HPLC)所附軟體 自動化設備上之軟體	需提供標準界面及功能； 能依使用者特定操作表面配置； 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之的 應用軟體3Q驗證； 可能需要客製模組； 變更管制
Category 5 訂製軟體	be-spoke system (custom built)客製 化的系統	內外部開發的IT程序、流程應用軟體 (專業人員設計、開發、支援和管理電 腦軟體、硬體及網路) 監測環境系統	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

GAMP 5 風險評估方法 (附錄M3 5.4)

二階段之風險評估：

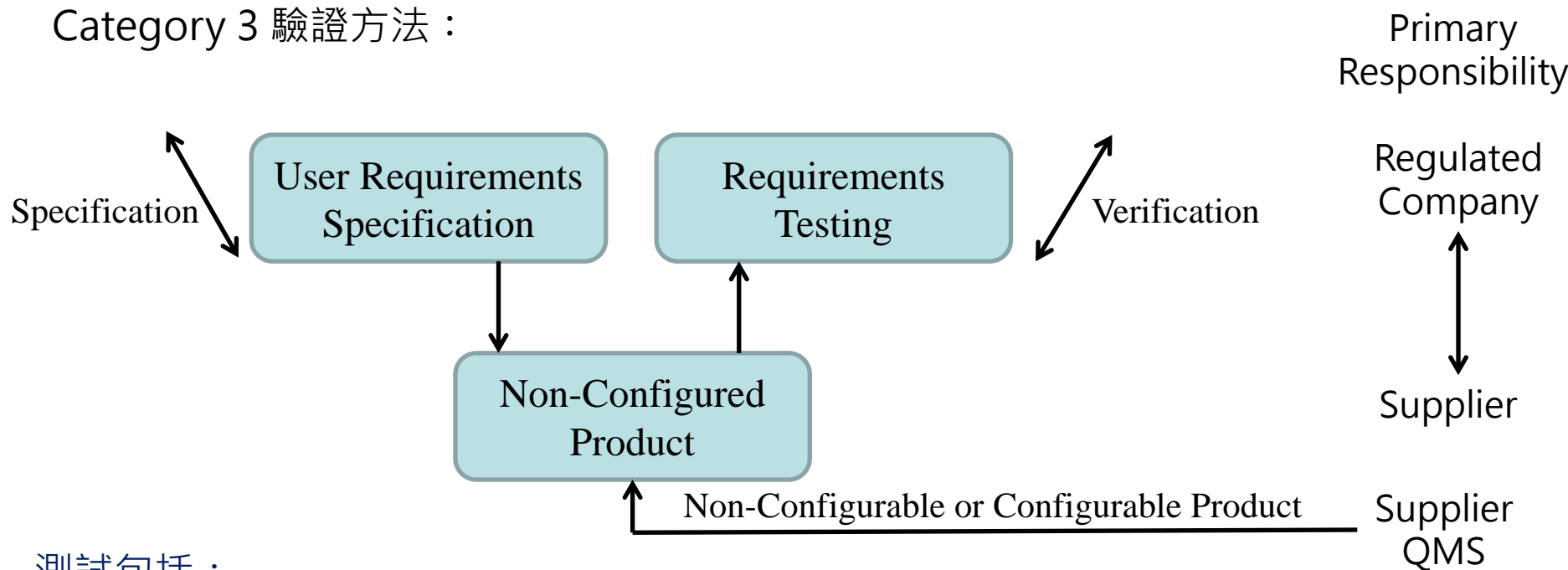
- 1 以對患者安全、產品品質和數據完整性影響的嚴重性為縱軸，以故障發生的機率為橫軸，進行標示，並據此給一個風險等級。
- 2 將風險等級作為縱軸，故障發生前的可檢測性作為橫軸，給出標示，並據此給出風險優先順序。

Severity	Probability		
	Low	Moderate	Hight
Hight	Class 2	Class 1	Class 1
Moderate	Class 3	Class 2	Class 1
Low	Class 3	Class 3	Class 2

Risk Class	Detectability		
	Hight	Moderate	Low
1	Priority 2	Priority 1	Priority 1
2	Priority 3	Priority 2	Priority 1
3	Priority 3	Priority 3	Priority 2

GAMP 5 軟體分級類別 (4.2.6.1)

Category 3 驗證方法：



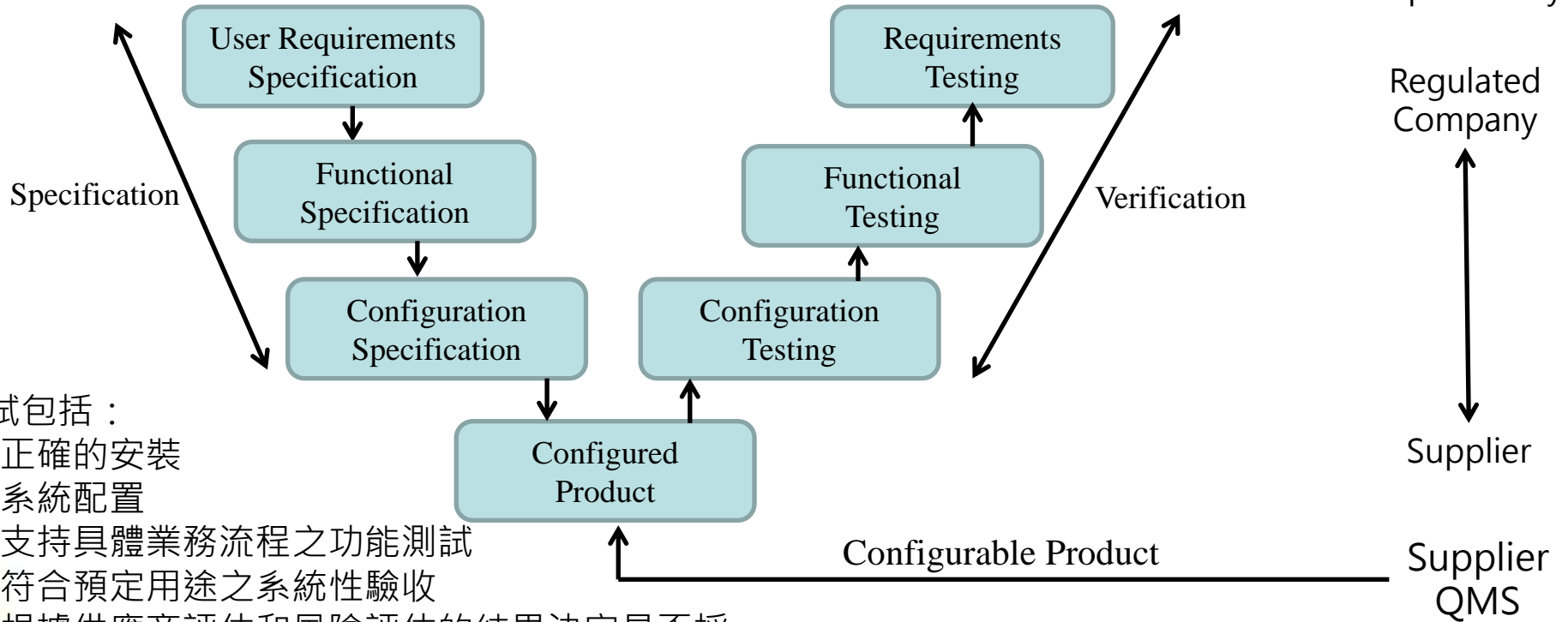
測試包括：

- 正確的安裝
- 符合預定用途之系統性驗收
- 根據供應商評估和風險評估的結果決定是否採取進一步的測試

供應商活動通常包括產品供應、文件提交、訓練及系統性支持和維護

GAMP 5 軟體分級類別 (4.2.6.2)

Category 4 驗證方法



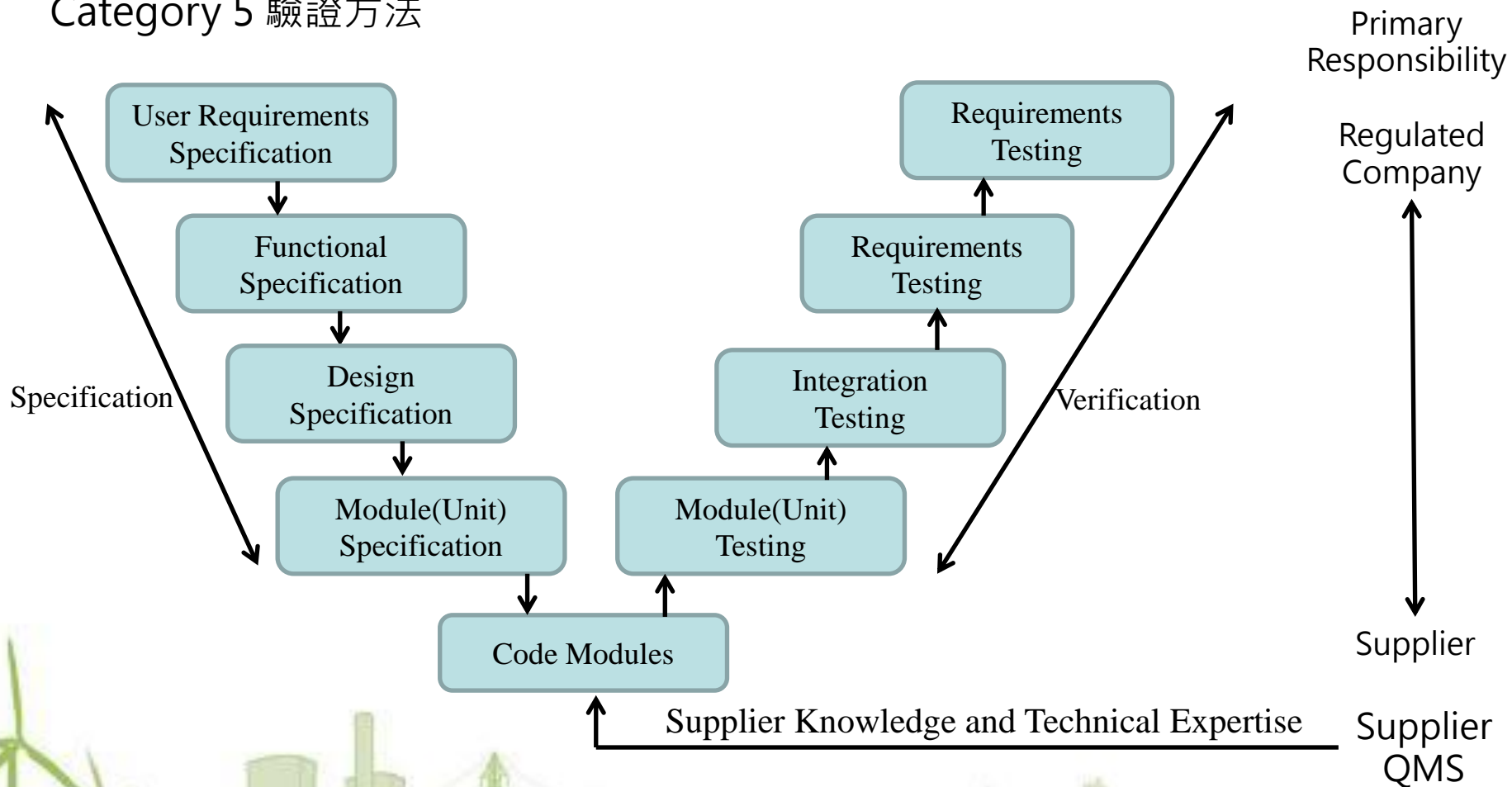
測試包括：

- 正確的安裝
- 系統配置
- 支持具體業務流程之功能測試
- 符合預定用途之系統性驗收
- 根據供應商評估和風險評估的結果決定是否採取進一步的測試

供應商活動通常包括供應商品、代表被監管公司制定文件和測試規範文件、配置和測試期間的支持、編制URS、支持和維護系統

GAMP 5 軟體分級類別 (4.2.6.3)

Category 5 驗證方法



軟體確效方法 (可參考 GAMP5/D5)

➤ DQ：設計確認(設計複核)

確認系統、設備的設計滿足最初設計的意圖，並文件化。

➤ 安裝驗證(Installation Qualification ; IQ)：

主要目的是在確認所購買(規劃)的軟體是否與原訂規格相符，包括：系統手冊、系統安裝手冊、系統安裝確認項目、系統更新手冊，並文件化。

➤ 操作驗證(Operational Qualification ; OQ)：

此步驟是在IQ驗證合格後執行，其主要目的在驗證功能之性能，包括軟體資料夾規劃、軟體操作功能驗證、文件類別和文件樣式驗證、紀錄匯入、匯出驗證、資料夾及文件權限規劃驗證等，並文件化。

➤ 性能驗證(Performance Qualification ; PQ)：

確認系統在規定運行環境中運行時，驗證軟體的整體性能、穩定、控制性等，滿足事先批准的規格要求，並文件化。

21 CFR 11 電子紀錄及電子簽章之相關規定

ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES

[New Search](#)

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER A--GENERAL

PART 11 [ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES](#)

[Subpart A--General Provisions](#)

- [§ 11.1](#) - Scope.
- [§ 11.2](#) - Implementation.
- [§ 11.3](#) - Definitions.

[Subpart B--Electronic Records](#)

- [§ 11.10](#) - Controls for closed systems.
- [§ 11.30](#) - Controls for open systems.
- [§ 11.50](#) - Signature manifestations.
- [§ 11.70](#) - Signature/record linking.

[Subpart C--Electronic Signatures](#)

- [§ 11.100](#) - General requirements.
- [§ 11.200](#) - Electronic signature components and controls.
- [§ 11.300](#) - Controls for identification codes/passwords.

Part 11

涵蓋的範圍包含藥品及醫療器材之研發、生產、品管、倉儲及運銷等系統，而這些系統的開發人員、維護人員及使用者均應遵守，且應接受FDA稽查。

Authority: 21 U.S.C. 321-393; 42 U.S.C. 262.

Source: 62 FR 13464, Mar. 20, 1997, unless otherwise noted.

21 CFR 11 電子紀錄及電子簽章之定義

ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES

「**電子紀錄 (Electronic Record)**」的定義如下：

「以電子化形式所建立、修改、維護、保存、取用或傳遞的任何文字、圖片、資料、視聽、圖示或其他資料表示方式之組合

「**電子簽章 (Electronic Signature)**」的定義為：

「由某個人所執行、採用或授權的任何符號或一連串符號編輯而成的電腦資料，可以相當於並與他的手寫簽名合法地連結電子簽章是無法單獨存在，它必須是簽在某個紀錄上，而且該紀錄必須有安全性保護。

有關醫療器材產品上軟體



Software

醫療器材的附件

醫療器材內建的軟體，或為其附屬物，包含安裝在電腦介面以驅動、控制醫療器材的軟體

單獨的軟體

不是醫療器材的一部分，可以處理分析、分析醫療儀器產生的資料，協助診斷、治療用途

行動應用程式

可安裝在行動電話、平版電腦或其他電子產品上，可能搭配醫療器材使用

儲存軟體的紀錄媒體

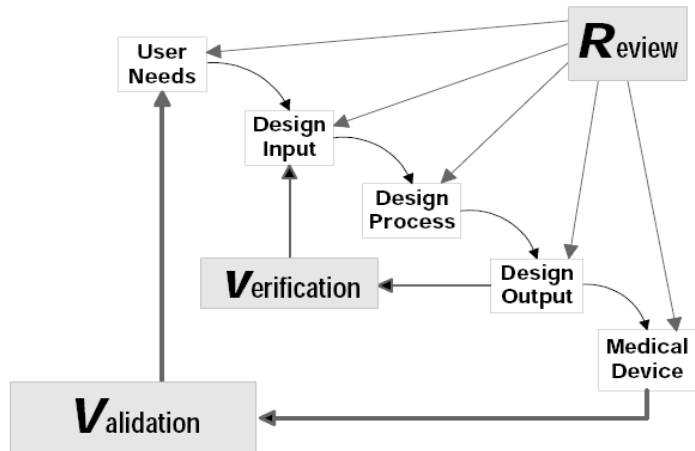
可儲存於光碟、記憶卡(SD)、隨身碟等實體紀錄媒體，或可經由網路伺服器線上下載

ISO 13485 7.3.7 設計與開發確認

為確保產品能夠滿足規定的適用要求或預期用途的要求，應依據所規劃和文件化的安排對設計和開發進行確認。

組織應將確認計畫文件化，其計畫中應包含方法、允收標準，以及在適當時機為確定抽樣數所採用的統計技術與原理。

設計確認應在代表性的產品上進行。代表性產品包括最初的生產單位、批或其他等同物。用於確認的產品應合理的選出，並應紀錄之(見4.2.5)。



ISO 13485 7.3.7 設計與開發確認

依據所適用的法規要求，組織應進行臨床評估或醫療器材性能評估，以作為設計和開發確認的一部份。用於臨床評估或性能評估的醫療器材不應放行給顧客使用。

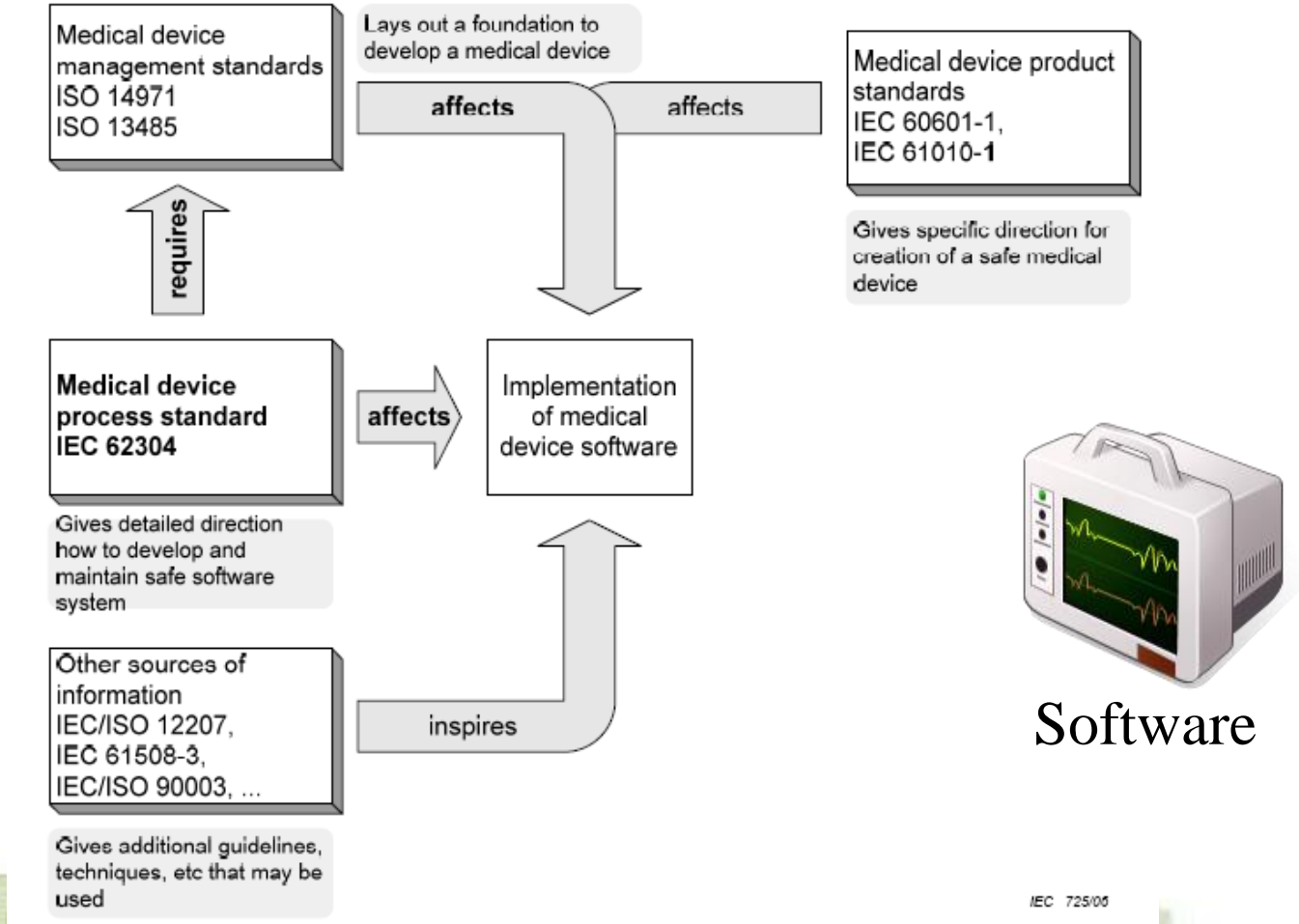
假如醫療器材預期使用要求涉及連接或與其他醫療器材有接合面，則確認的內容應包含確認符合特定應用的要求或預期用途。

確認應該在交付產品給客戶使用之前完成。

查證結果和結論以及必要措施的紀錄應予保持 (見4.2.4和4.2.5)。

有關醫療器材產品上軟體

Figure C.1 – Relationship of key MEDICAL DEVICE standards to IEC 62304



IEC 725/05

IEC 62304 與 ISO 13485 關聯性

IEC 62304 條款	與ISO 13485:2003相關的條款
5.1 軟體發展計畫	7.3.1 設計開發規劃
5.2 軟體需求分析	7.3.2 設計開發輸入
5.3 軟體架構設計	
5.4 軟體詳細設計	
5.5 軟體單元實施與檢驗	
5.6 軟體集成與集成測試	
5.7 軟體系統測試	7.3.3 設計開發輸出 7.3.4 設計開發審查
5.8 軟體發佈	7.3.5 設計開發查證 7.3.6 設計開發確認
6.1 建立軟體維護計畫	7.3.7 設計開發變更控制
6.2 問題與修改分析	
6.3 修改實施	7.3.5 設計開發檢驗 7.3.6 設計開發生效

IEC 62304 與 ISO 13485 關聯性

IEC 62304 條款	與ISO 13485:2003相關的條款
7.1 引起危險情形的軟體分析	
7.2 風險控制措施	
7.3 風險控制措施的檢驗	
7.4 軟體更改的風險管理	
8.1 配置確認	7.5.3 確認與可追蹤性
8.2 更改控制	7.5.3 確認與可追蹤性
8.3 配置狀態描述	
9 軟體疑難解決程式	

IEC 62304 與 ISO 14971 關聯性

ISO 14971:2000 條款	IEC 62304 相關條款
4.1 風險分析過程	
4.2 與醫療設備安全相關的預期用途、目的和特徵的識別	
4.3 已知和可預見危險的辨別	7.1 引起危險情形的危險分析
4.4 對各個危險的風險分析	4.3 軟體安全等級分類
5 風險評估	
6.1 風險降低	
6.2 風險控制方案分析	7.2.1 定義風險控制措施
6.3 實施風險控制措施	7.2.2 在軟體中實施風險控制措施 7.3.1 檢驗風險控制措施
6.4 剩餘風險評估 6.5 風險/收益分析	
6.6 其他生成的危險	7.3.2 用檔證明所有新的事件結果
6.7 風險評估完成	
7 全部剩餘風險評估	
8 風險管理報告	7.3.3 用文件證明可追溯性
9 後期信息	7.4 軟體更改的風險管理

FDA Software Validation Documentation

1	影響等級(Level of Concern)-其他基本資訊
2	軟體描述(Software Description)-特徵與軟體概述與控制
3	醫療設備危險分析(Device Hazard Analysis)
4	軟體需求規格(Software Requirements Specification)
5	設計架構圖(Architecture Design Chart)
6	軟體設計規格(Software Design Specification)
7	可追溯性分析(Traceability Analysis)
8	軟體發展環境描述(Software Development Environment Description)
9	確認與驗證文件(Verification and Validation Documentation)
10	校訂版本歷史紀錄(Revision Level History)
11	軟體未解決的錯誤及修訂記錄(Unresolved Anomalies)
12	發行版本與序號

製程相關軟體

7.5.6 生產和服務供應的確認 Validation of processes for production and service provision

當最終輸出不能由後續的監視和量測予以查證時，組織應確認生產和服務供應的任何流程。這包括只有產品在使用過後或服務已經提供後才顯現出來缺陷的任何流程。

確認應證明這些流程具**一直**達成既定規劃結果的能力。

組織應將**確認的流程文件化**。

- a) 對流程的審查和核准而界定準則；
- b) 設備的核准和人員的資格；
- c) 特定的方法、程序和**允收標準**的使用；
- d) **適當時，為確定抽樣量所採用的統計技術與原理**；
- e) 對記錄之要求(見4.2.5)；
- f) 再確認，**包含標準的在確認**；
- g) **變更流程的許可**。

製程相關軟體

組織應對生產及服務提供所用到的電腦軟體的應用之確認程序文件化，這類軟體的應用應在最初使用前予以確認，**適當時，在這類軟體變更之後或應用時**。與軟體的確認和軟體的再確認有關之特殊方法和活動，應與軟體使用的風險程度有關，而其中亦包含產品符合法規的能力之影響。

確認的結果和**結論**以及來自確認**必要措施**之紀錄都應被維持(見4.2.5和4.2.5)。



製程相關軟體

確效方法建議：GHTF/SG3/N99-10

一、安裝驗證(IQ)：

係指用客觀證據來證明製程設備及輔助系統之所有重要層面，均符合製造業者核定的規格，且適當地考慮設備供應商的建議。

適當地考慮人、機、料、法、環

二、操作驗證(OQ)：

係指用客觀證據來證明製程管制限值與作業水準能使產品符合所有事先規定之要求。

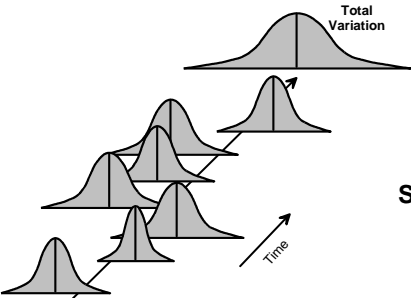
三、性能驗證(PQ)：

係指用客觀證據來證明製程在預期的條件下，能一致性地製造符合所有事先決定的要求的產品。

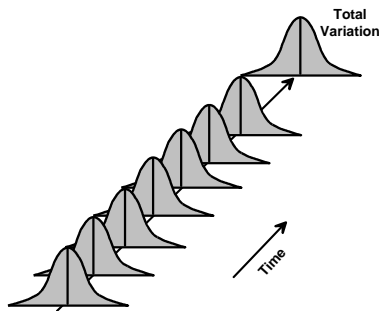
製程相關軟體

確效方法建議 : GHTF/SG3/N99-10

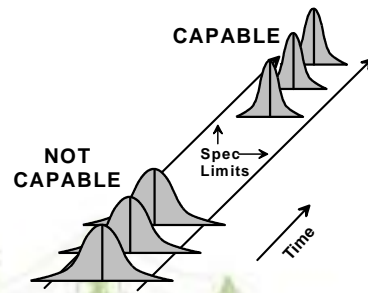
UNSTABLE PROCESS



STABLE PROCESS



PROCESS CAPABILITY



GHTF/SG3/N99-10:2004 (Edition 2)



FINAL DOCUMENT

Title: Quality Management Systems - Process Validation Guidance

Authoring Group: SG3

Endorsed by: The Global Harmonization Task Force

Date: Edition 2 - January 2004

Taisuke Hojo, GHTF Chair

The document herein was produced by the Global Harmonization Task Force, a voluntary group of representatives from medical device regulatory agencies and the regulated industry. The document is intended to provide *non-binding* guidance to regulatory authorities for use in the regulation of medical devices, and has been subject to consultation throughout its development.

量測設備相關軟體

可能須確效用於量測的軟體舉例：



高壓液相層析儀



GC 氣相層析儀



落塵計數器(LASIR)



量測設備相關軟體

7.6 監測和量測設備的管制 Control of monitoring and measuring equipment

對於監測和量測之要求所適用的電腦軟體之確認組織應將程序文件化。在這類的軟體使用前以及適時的變更軟體之後或其應用時應被確認。

軟體確認和再確認有關的特定方法和活動應與軟體使用相關的風險保持一致，包括對產品符合規範能力的影響在內的風險。

確認的結果和結論及從確認所採取的必要措施之紀錄應被維持(見4.2.4和4.2.5)。



Any Question? 敬請指教

<http://www.pidc.org.tw/zh-tw/DIV17/Pages/div1703.aspx>

e-mail : andy628@pidc.org.tw

Mobile : 0982920303

Tel : 04-23595900#303

Fax : 04-23508013