

# 動物用藥品空調系統確效作業指導手冊

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局

中華民國 102 年 12 月

## 目 次

壹、前言	1
貳、術語與定義	2
參、空調系統	7
肆、環境測試項目的選定	16
伍、潔淨室（潔淨區）驗證所需的測試程序	19
一、風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試	19
二、安裝 HEPA 過濾器之洩漏測試	24
三、空氣懸浮微粒計數	28
四、房間壓差測試	31
五、氣流平行性測試	33
六、溫度與濕度均勻性測試	35
（一）一般性溫度與濕度均勻性測試	35
（二）綜合性溫度與濕度均勻性測試	37
七、潔淨區隔完整性測試	41
八、潔淨室回復測試	42
九、微粒落塵計數	43
陸、微生物污染測試	48
一、落菌法	48
二、空氣取樣法	51
三、培養皿指壓法	53
四、培養皿接觸法	55
五、表面擦拭取樣法	58
柒、參考文獻	63
附錄 A 以統計方法計算風速、溫度與濕度均勻性	64
附錄 B 參考資料	68
中英名詞對照	72
英中名詞對照	74

## 壹、前言

本手冊主要參考我國衛生署訂定之「空調系統確效作業指導手冊」，並參酌國外相關資料所制定。它涵蓋了潔淨室性能特性的測試方法，目的在提供國內藥廠執行空調系統確效時之參用，以確保確效結果能符合潔淨室之操作要求。本手冊的性能測試是供三種設計型式（氣流型式）之潔淨室在三種作業狀態（如表一）之測試用，這些測試可評估潔淨室或潔淨區的整體性能。為了測定性能參數，這些測試方法建議了測試設備需求及測試程序。在測試方法受潔淨室之類型所影響情況，有替代方法之敘述。在某些測試中，可容許採用幾種不同的方法和儀器，以配合不同用途的考量。

本手冊之建議操作，提供一套公認且標準的測試程序，以判定潔淨室及潔淨區的性能。本性能測試的主要目的，乃是參考 FED-STD-209E 及 ISO14644-1 所定義測定潔淨室及潔淨區之空氣懸浮微粒清淨度性能特性。如與氣流的特性、微粒的來源、房間的壓差與完整性及環境問題等相關之附加測試，則可提供更完整的特性。測試所收集數據，可用於建立基本資料（基線&基準），判定目前的運作狀況，及判斷維修或更改之合理性。

藥廠可依所考量潔淨室而選定適當之測試方法，該測試方法亦適用於潔淨室或潔淨區性能能力之定期性監測。需注意的是：本手冊所提供之測試方法與允收標準可供業者參考之用，如藥廠於執行確效作業時，有其他科學理論證明者，可自行採用其他方式執行之。

## 貳、術語與定義：

- 一、潔淨室—指一室內空間，其空氣的供應、空氣分佈、供應空氣的過濾、建構的材料及操作程序皆加以規範，以控制空氣懸浮微粒的濃度，能符合 FED-STD-209E 及 ISO14644-1 適當清淨度等級的標準。
- 二、剛完工的潔淨室（設施）—已完成並可供作業的潔淨室，其所有支援設施皆已連線並具功能，但沒有機器設備及操作人員。
- 三、備用中的潔淨室（設施）—已完成且所有支援設施皆具功能，機器設備皆依規格安裝並可操作或運轉，但沒有操作人員。
- 四、操作中的潔淨室（設施）—一個已在正常操作的潔淨室（設施），其所有支援設施具功能、機器設備及人員皆已在現場執行其常態工作。
- 五、潔淨區—為一劃分空間，其空氣懸浮微粒的濃度，被控制在一特定之清淨度等級。如 FED-STD-209E 及 ISO14644-1 所定義之。
- 六、無控制的環境—僅考量人員舒適性，而無任何污染控制要求，採用低效率的空氣過濾設備之中央空調系統，這種系統最常用於製藥廠之一般辦公室。
- 七、控制的環境—指有中等程度污染控制要求之環境，此區域對空氣中之污染物的粒子的大小、範圍、特質及濃度等有較明確之界定，但對於人員、材料及機具設備產生的污染物，並沒有嚴格控制要求。此系統有提供操作人員舒適的條件。
- 八、嚴格控制的環境—指有嚴格污染控制要求之環境，其內空氣供給、材料、機具設備及人員均被管理以控制其空氣污染，符合在某一清淨度標準。一般此類型房間稱為「潔淨室」。
- 九、高效率空氣過濾器（HEPA過濾器）—一種拋棄式伸展濾材之乾式濾器，固定

於堅固的框架，當以標示流量測定時，其對近0.3  $\mu\text{m}$ 單粒徑之分散DOP微粒（或特定替代品）的最低捕集效率為99.97%，其潔淨濾器之最大壓降為2.54公分（1英吋）水柱（0.249 kPa）。

十、空氣調節處理系統—此系統有共同的設備，包括中央空調機房、送風管、回風管及一個自括式高效率空氣過濾器之空氣循環處理系統（通常用於層流機組）。一般中央空氣調節處理系統常稱空調主系統，自括式空氣循環處理系統或層流機組則稱為次系統。

十一、單一流向型潔淨室（或稱為層流型潔淨室）—單一流向型潔淨室，指該潔淨室當過濾後的空氣進入後，以平行氣流單向流過工作區，且含有極少數的亂流區域。典型的單一流向潔淨室有HEPA過濾系統，其涵蓋範圍為整個天花板（垂直氣流）或是一面牆（水平氣流）的80%，甚至更多。

十二、非單一流向型潔淨室—本室的特徵是過濾後的空氣流入潔淨室中或吹入工作區時，其流速不均勻或為亂流，在該潔淨室內空氣皆為非均勻、任意流動型態。

十三、混合氣流型潔淨室—一間混合不同氣流而成的潔淨室，即在同樣的空間範圍內包含單一流向及非單一流向兩種氣流型式的潔淨室。

十四、空氣懸浮微粒光度計—一種利用光線透過空氣中懸浮微粒產生光度變化來量測懸浮粒子濃度的儀器，這一類型的儀器是適合作掃描量測的，其靈敏度下限值為 $10^{-3} \mu\text{g/L}$ （針對0.3  $\mu\text{m}$ 直徑的DOP懸浮粒子），可量測濃度的上限值是靈敏度下限值的 $10^5$ 倍。

十五、離散式微粒計數器—一種利用光線散射計數微粒的儀器，或是含有顯示或記錄空氣中個別微粒的數量和微粒尺寸的儀器。

十六、等速煙霧產生器—一種小型、產生氣體煙霧的來源，例如：將一化學煙霧

管連結到一條管線，管線上配置有精密的計量閥以便調整氣體排放速度在其周圍氣流速度的 $\pm 1.5 \text{ m/min}$  ( $5 \text{ ft/min}$ ) 之間，而這管線的出口，直徑應小於 $6.4 \text{ mm}$  ( $0.25 \text{ in}$ )。

十七、由空氣噴霧產生的懸浮微粒—利用高速流動的空氣(使用Laskin型的噴霧器)將液體衝擊成為小液滴所產生的懸浮微粒，這些液體(在室溫下使用)是Diocetyl phthalate (DOP)或特定的替代品，當用Laskin噴嘴時，其所產生的DOP微粒子，其算數平均粒徑Count Mean Diameter (CMD) 約為 $0.3 \mu\text{m}$ ，幾何標準差Geometric Standard Deviation (GSD) 約為1.5，而質量平均粒徑Mass Mean Diameter (MMD) 約 $0.7 \mu\text{m}$ 。

十八、已校正設備—測試設備已根據設備製造商的建議或公認的工業規範完成校正。

十九、熱感式風速計—測量風速的儀器，其測量範圍為 $25\text{-}300 \text{ ft/min}$ ，此種風速計主要是測量氣流經過加熱線圈產生對流冷卻效應。

二十、高效率空氣過濾器安裝洩漏測試—針對過濾器是否安裝不當，所作之旁通洩漏測試，其洩漏率是採用由空氣噴霧的DOP懸浮微粒及空氣懸浮微粒光度計來測定。

二一、標示的洩漏—標示的洩漏，是指在過濾器安裝後用離散式微粒計數器可以掃描察覺到的洩漏，該洩漏的特性是以一個數量來表示，這數量用來建立相關的洩漏偵測的統計或然率。

二二、標準穿透洩漏率—固定探測口位置，利用離散式微粒計數器，以標準取樣風量 $28.3 \text{ L/min}$  ( $1.0 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 來偵測洩漏，可以偵測穿透洩漏率。

二三、同向(平行)氣流—單一流向氣流，如以等速煙霧產生器所呈現的氣流與其直線氣流的偏差角度經測量不會超過 $14^\circ$ 者。

二四、探測或掃描——一種顯現 HEPA 過濾器洩漏的方法，將空氣懸浮微粒光度計或離散式微粒計數器的探測口裝置在距離過濾器表面將近 2.5 cm (1 in) 的地方，並以重疊行程來移動通過整個過濾器區域來偵測，其移動速率依上游釋放粒子濃度及可偵測到的穿透洩漏率而定。

二五、均勻氣流——在單一流向的所有工作區域中，點與點之間的氣流速度量測值皆在平均速度值 $\pm 20\%$  之間。

二六、工作區——在潔淨室內的一個空間，其範圍是為了潔淨工作需求所設置的且須進行檢測，空間的範圍定義是指正交於氣流的入口平面與出口平面之間（單一流向氣流場）。

二七、溫度控制區——在潔淨室或部分區域中做均一的溫度控制。

二八、控制作業區——潔淨室或潔淨空氣裝置內之潔淨區。

二九、嚴格控制工作區——裝置有潔淨空氣裝置的無菌操作工作區。

三十、隔離裝置/隔離操作箱——利用阻隔技術來隔離使成為一個可控制且封閉作業空間之設備。

三一、轉送裝置——一種可以是固定的或者是可移動之設備，讓原件（料）可以移入或移出一隔離裝置/隔離操作箱。

三二、抗微生物劑——可遲緩生長或殺死微生物之化合物或配方。

三三、潔淨空氣裝置——具有空氣過濾裝置之小型封閉空間，如 Laminar Flow Cabinet (LAFC)、安全櫃或隔離裝置/隔離操作箱，它可以或可以不必裝置於另一控制區，如潔淨室。

三四、菌落形成單位——單一或聚集之微生物，可以在固體培養基上培養繁殖成為由肉眼看得見之菌落。

三五、消毒—任何可用來殺死微生物之過程、化學物質，或設備。

三六、殘留物活性—經抗菌劑處理後，仍殘留在物體表面之物質，其可能具有或沒有活性。

三七、具生命力之粒子—具有再生能力的粒子，微生物。



## **參、空調系統**

### **一、空氣處理單元（空調箱）**

空氣處理單元是中央空調系統之核心，其硬體設備包括送回風機、加熱和冷卻盤管、加濕器、過濾器及其調節控制裝置。

中央空調系統一般有空氣對空氣、空氣對水兩種冷卻系統，與諸多的設計中沒有任何一種設計方式能符合各種系統及設施需求，因為大多數屬特殊環境控制要求之場合，應有其專屬空氣處理系統（包括對溫度、濕度、清淨度及房間壓差控制的所有單元）。其理由是因一般的規劃通常是會在一大片的建築物內規劃出一獨立隔絕空間作為特殊環境需求的區域，此區域對於清淨度及其他環境控制參數有較嚴格要求，此區域之溫度、濕度等控制條件不能受外界影響，且需有較嚴格的控制。

加熱及冷卻處理需求，是根據未來環境控制室使用來計算，其相關參數決定空調箱的容量大小及形式。設計使用於潔淨室的空調箱，除了滿足商業型條件外，尚須符合某些特定要求，例如控制氣流、溫濕度之控制系統，其容許誤差較小，保溫材料須仔細選用及安裝，以避免交叉污染，新鮮空氣應有過濾裝置，以減輕系統負擔。這些特定要求，不侷限於只使用在末端過濾的形式。

因所有設計規格設備係經規格確認，均能符合製程需求，因任一元件或設備均為系統一部份，因此元件或設備是否符合既定規格，應予確認。

### **二、空調風管系統**

依據美國鈹金及空調承造商協會（SMACNA）定義，風管系統是一種構造性

組合，其主要功能是在兩特定點間輸送空氣，此輸送系統主要是設計在特殊區域中，達到某特定功能，並依據系統操作壓力及構造等來決定設計使用準則。

依照系統操作壓力及風速，風管構造分類為：高壓風管：3 吋水柱（含以上）、低壓風管：0-3 吋水柱。風管系統操作壓力是由空氣流動的摩擦阻力，如：格柵、濾網、彎頭、盤管等摩擦損失來決定。風管系統設計時依照系統壓力來決定鐵皮厚度、號數、防漏及風管強度加強板，整組風管系統依輸送點可以由高與低壓風管配件組成，另對風管系統設計的好壞尚決定於下列因素：尺寸大小的穩定度、風量及風壓下之整合性、振動、噪音、噪音傳遞及音源、曝露損傷、支撐等因素。

如上述因素未能符合對系統的滿意性及整合性，仍有問題存在，因此書面規格需予以確認，同時施工期間的洩漏測試亦應作成文件報告，特別是當風管洩漏時，將造成天花板上（非潔淨區）壓力提高。

#### （一）風管保溫材料

會釋放出污染粒子之材料，不得用於風管內保溫，保溫及隔音僅適用於風管外側，如果要使用內保溫應完全密封，且對特性及程序驗證應做成文件，保溫材料、密封劑或黏著劑均不得含有石棉。

#### （二）撓性風管（軟管）

在某些場合須使用易於施工之撓性風管，選用撓性風管材質之主要因素為完整性考量。空調通風系統中常使用之市售撓性風管材質有：螺旋線加強型纖維風管、螺旋帶加強型纖維風管、撓性金屬風管及廠內保溫消音型風管。

一般在環境控制區最常用為外加保溫防水層薄片金屬撓性風管，纖維型撓性風管由於易遭損傷且會釋放出污染粒子而不適合使用。撓性風管基於氣密及防水性考量，其長度愈短愈好，撓性風管材質選用必須考慮整體風管系統強度的一致性，一般而言，撓性風管僅適用於低壓風管系統。

### （三）擴散型出風口

空氣可經由出風口送到環境控制室內，出風口主要功能是將空氣分配到各個房間，空氣流動可以是低速或高速，並可附或不附有末端過濾器均可，一般對亂流會產生影響的區域建議採用低速出風，特別是一萬級以下之房間。

這些附帶有高效率過濾器的低速出風口，即是大家熟知的高效率過濾器出風箱，在此出風箱之出風處無出風方向之控制。至於高速出風口主要是適用於舒適性空調，其安裝須考慮產生一個亂流環境，以獲致較佳的溫度控制。亂流是在同一方向的高速氣流產生的，並沿著氣流方向產生渦流，這種帶有交叉污染之出風口，不適用於需較嚴格環境控制室裡。

### （四）百葉式和格柵式回風口

百葉和格柵式回風口一般是使用於回風管上，其最佳安裝位置決定於下列因素：建築器材影響、機器設備影響、處理的空氣量、理想氣流型態，以及消毒程序之類別及特質。

就空氣流向而言，回風具有一定限度的影響，引人注意的是，在距離約為回風口直徑相同長度的回風口附近，其風速與回風口風速比較，可能會驟降 90%，因此裝置在環境控制室內之回風口，較理想安裝位置是靠近地面且均勻配置，可以減低空氣因接觸地板發生摩擦導致亂流的影響。當系統沒有完全操作時，可能

污染物會存留在管道，也有可能一些裝置會發生污染空氣倒流，因此回風格柵需必要時應裝置預過濾器。假如沒有排氣時，空氣污染會因內部壓力變化擾動再進入潔淨室。

由於室內擺設之設備或人員造成回風的阻礙會改變氣流型態，因此，在設計及認證階段，室內人員設備擺設於程序驗證時應保持原有之配置，這對確保層流是非常重要的。格柵及擴散式出風口之構造應確保易於清潔和消毒，施工安裝時應保證風管及環境控制室之連續性與完整性，格柵及回風口接頭洩漏時會造成操作使用上之問題。

### **三、空氣過濾**

空氣過濾器有不同型式之設計、構造及效率，適當選用過濾設施須對設施周遭環境之空氣中懸浮微粒之污染程度加以評估。在一個典型的空氣容積樣品內發現很多的小顆粒（0.5  $\mu\text{m}$ ），這些顆粒代表空氣樣品 2% 的重量，而它們佔有空氣中 59% 之顆粒數目。較大之顆粒（10  $\mu\text{m}$ ）在環境內不常看到，也不易懸浮於空氣中，由於其較重之緣故，容易沈降於地面。

#### **（一）過濾器效率**

一般而言，過濾器效率定義為達到維持一定比例顆粒數之過濾能力（亦稱為捕集效率），對於高效率之過濾器則以通過過濾器（穿透）的百分比做為量測。

#### **（二）空氣過濾器依據其功能分成二種型式：**

1. 於污染源產生的區域，所用來分離及捕集之過濾器，這些過濾器通常使用於塵埃

密度高的區域。這些過濾器通常是洗濯塔、分離機、振動式過濾器、袋式過濾器、具旋風裝置之袋式過濾器，或靜電集塵器。

2.過濾器用於提供潔淨空氣到一個被控制的環境，以防止外界污染，此類過濾器大部份使用於製藥工業。

選擇適當之過濾系統，其過濾器之操作特性決定於：（1）捕集效率及等級（2）風量與其壓損（3）使用壽命（4）捕集或集塵容量。

（三）空氣過濾系統效率評估：

1.使用不同大小、型式的顆粒精密混合組成之綜合粉塵方法：這些顆粒隨空氣流動的方向流到過濾器，此過濾器區分顆粒經過前、後的重量。經由計算綜合粉塵原始重量，過濾器原始重量，及過濾器新重量，即可測定保留在過濾器粉塵的重量。重量效率以百分比表示。此種測試法如 ASHRAE 和 AFI TEST，其測試法通常是將過濾器置於極端污染的空氣下，此過濾器一般稱為粗濾器，其過濾效率非常低，大部份的金屬製過濾器均屬之。

2.使用大氣中空氣不外加粉塵方法：假定這是空氣清淨主要目標之一，這測試目的就是量測通風空氣沾污性質的減低，它是一個比重法更嚴格測試。潔淨及不潔淨空氣的樣品同時被吸入白色濾紙取樣之過濾器及取樣過濾器，潔淨空氣的取樣速率一直被調整，直到這兩個白色濾紙取樣過濾器在相同速率時變色為止。粉塵收集效率則以兩個取樣速率的比來測定。測試濾紙變色可使用光電池，評估靜電集塵器及中效率的纖維過濾器通常使用大氣粉塵作為測試材料。使用過濾器來作大氣空氣除色測試，是用來控制空氣的沾污性質。目前所使用標準是由 American Society of Heating, Refrigerating, and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE 52-68) 所建立，且廣泛使用於中效率空氣過濾器之效率評估。

3.使用大小及重量均一粒子的方法：這些粒子藉由煙霧系統加熱產生，以一定比率吹入空氣氣流。在過濾器下游空氣粒子百分率（電子計算）與過濾器上游空氣粒子百分率的差異，即是過濾器的效率。此種方法也就是所謂的 DOP，其使用在絕對過濾器。DOP 測試使用於評估高效率過濾器，於嚴格環境控制室，它是一種確保絕對過濾器品質之準確性及連續性的方法。

#### （四）過濾器型式

- 1.具有靜態濾材之過濾器，這些濾器濾材不能更換，堵塞後即須更換，這些包括大多數之絕對過濾器及中效率袋式過濾器。
- 2.具有自動轉換濾材之過濾器，這些濾材與上述濾器相似，一旦濾材飽和，過濾器濾材被轉動，以維持過濾器連續使用。這些過濾器採用預過濾器慣性收集之原理。
- 3.靜電過濾器，此類過濾器使流動粒子帶電，在其與帶反電位之元素結合後收集之。過濾器容量藉由清洗元素或切換收集元素的電位更新，這些過濾器須使用電源並在高電壓下操作。

#### （五）HEPA過濾器

HEPA 過濾器是高效率過濾器能夠濾除小至 0.3  $\mu\text{m}$  之粒子。HEPA 過濾器或絕對過濾器由美國化學公司所研發使用於化學戰的面具，濾材由極細（0.1  $\mu\text{m}$ ）玻璃纖維組成，具有耐燃及防水之性質。

這些極細玻璃纖維濾材提供 HEPA 或絕對過濾器幾種過濾能力，小粒子之保留藉由布朗擴散達成，中粒子則由干擾或慣性效應（經由空氣方向的突然變化衝

撞玻璃纖維)及經由篩濾效應形成最基本之空氣過濾。

HEPA 過濾器構造為形成一個絕對過濾器，玻璃濾材褶成細褶式樣，每一打褶藉由波狀隔離板分開並緊密地固定到一個框架上。而 HEPA 過濾器的基本組件是：框架、過濾器介質、隔離板、黏著劑及襯墊。

1.過濾器框架的構成或材料包括：粒子板、鋼（鍍鋅或鍍鎳）、電鍍鋁、塑膠及不鏽鋼。框架的選擇是依據過濾器之應用，粒子板已被廣泛的應用於工業並有良好結果。粒子釋放的可能性雖有某些爭論，但假如過濾器通過 DOP 測試及提供清淨度 100 級的空氣，即能說明在它的有效期限內過濾器之操作相當安全。唯有有缺陷的過濾器框架是不安全的，其與粒子之析出有關。因為粒子的析出及上述材料的強度會提供滿意的結果，因此框架的選擇一般係依據化學及防火的需求。

2.目前所使用之大部份過濾器濾材是玻璃微纖維製造的，玻璃石綿及石綿纖維已停止使用，其過濾速度為 5-12 fpm，濾材的集塵容量是在 0.0001-0.001 grains/ ft<sup>3</sup> 之範圍，而濾材的耐溫範圍從零下到 750°F。

3.隔離板主要是為濾材留間隔，以利氣流易於通過，其次是提供空氣流向，隔離板使用之材料包括：厚牛皮紙、鋁合金、塑膠、玻璃、石綿。由於它們的機械阻力及外觀，鋁及塑膠隔離板常被應用於製藥工業，因污染的鋁隔離板比牛皮紙隔離板更容易看得見粒子。細褶絕對過濾器及“無隔離板”過濾器使用玻璃成型濾材、紙帶、或玻璃線當作隔離板，去除或減少隔離板的數目，在維持相同壓差下會使空氣流動增加，因此不需使用空氣流向隔離板可應用這類過濾器。

4.黏著劑：使用於 HEPA 過濾器是在固定框架及濾材，理想黏著劑有高固體成份。任何有可能吸附溶劑及氣泡的黏著劑，遲早會造成洩漏問題，此問題於工廠測試時不會發現。以橡膠為基劑的黏著劑一般有較低固體含量（最多 30%），測試前

需要確認煙道，煙道已乾則表示溶劑已經蒸發。熱熔化的黏著劑及胺基鉀酸脂泡沫是好的選擇，因為它們的固體成份相當高。特殊黏著劑於高溫應用上良好，但仍須小心選擇以確保粒子不會隨時間而釋放。

5.襯墊：目前大部份使用的襯墊是氯丁橡膠，硬度測定範圍從 9 到 15，其它材料諸如鐵氟龍襯墊及模型化的胺基鉀酸脂也可使用，但應確保它的彈性等於或比閉孔氯丁橡膠更好。

HEPA 過濾器的搬運：HEPA 過濾器是操作於高效率等級的設計，細心選取材質及經由廠商的徹底測試，並不能保證給使用者完全之性能，不適當的搬運將造成過濾器永久破壞，因此，適當的裝貨檢驗、搬運及測試方法是相當重要的。

(六) 各作業場所清淨度之區分（依經濟部推動優良藥品製造準則小組之條文解說如下）

清淨度	作業場所	落下菌數	濕度 (R.H.)	溫度	Class
一 區	注射劑、無菌製劑、點眼劑、生物學製劑等直接充填藥品場所	層流裝置下 1以下	60%以下	23±4℃	100
二 區	無菌作業場所(包括Class100製劑之調製場所、秤量室)無菌更衣室、無菌準備室等	—	60%以下	23±4℃	10,000
三 區	與藥品直接接觸之作業場所(如秤量室、顆粒室、檢查室、PTP包裝室、分裝(裝瓶)室、鋁箔紙包裝室)	—	60%以下	23±4℃	100,000
	與藥品直接接觸之作業場所(如液體製劑、軟膏、栓劑、洗瓶、洗滌室等)	—	—	23±4℃	100,000
四 區	與藥品無直接接觸之作業場所(如包裝室、檢品室、原料倉庫、化驗室、洗瓶清淨室、走廊等)	—	—	23±4℃	—
普通區	辦公室、會客室、餐廳等機械室、動力室、動物室等	—	—	—	—



註：依據動物用藥品優良製造準則(97年2月21日)第18條：

原料、半製品、中間產品、產品之儲存場所，及產品之製造、加工、分裝場所，除特殊作業場所外，應維持防止品質降低之適當溫度、濕度條件。

## 肆、環境測試項目的選定

在第伍章測試程序中，詳細描述之各種程序可用來證明符合使用者訂定的潔淨室或潔淨區之性能合格標準範圍，及可用來執行定期再測試。這些測試並不包括所有的測試，也不是所有的測試對任何驗證計畫都是需要的。所選擇的測試也可以定期性的重複實施當作例行設施監測計畫的一部份。

測試的選擇可以基於下列因素，例如：潔淨室或潔淨區的設計，及其操作現況和驗證標準等，這些因素在下面章節再作進一步分類。表一所列出的測試，適用於潔淨室及潔淨區的初次驗證，包括三種不同設計型式的潔淨室在三個作業階段下。

一、潔淨室（潔淨區）的設計型式，主要有三種：

（一）單一流向型（層流式）

（二）非單一流向型

（三）混合氣流型

在驗證潔淨室或潔淨區時，選擇的測試項目和測試方法將受設計型式的影響（如表一所示）。

表一、依潔淨室種類的測試建議

章 節	測 試	單一流向氣流	非單一流向氣流	混合氣流
伍、一	風量和均勻性 風速和均勻性	1,2,3 1,2,3	1,2,3 OPT	1,2,3 OPT
伍、二	HEPA 過濾器洩漏	1,2	1,2	1,2
伍、三	空氣懸浮微粒計數	1,2,3	1,2,3	1,2,3
伍、四	房間壓差	1,2,3	1,2,3	1,2,3

章 節	測 試	單一流向氣流	非單一流向氣流	混合氣流
伍、五	氣流平行性	1,2	N/A	OPT(只有 1,2)
伍、六	溫度均勻性 濕度均勻性	1,2,3 OPT	1,2,3 OPT	1,2,3 OPT
伍、七	潔淨區隔完整性	OPT	OPT	OPT
伍、八	回復	OPT	OPT	OPT
伍、九	微粒落塵計數	OPT	OPT	OPT
<p>執行測試順序是可以任意選擇的，但有些測試按順序執行是最理想的。</p> <p>N/A：不適用於本情況</p> <p>1：適合潔淨室剛完工的階段</p> <p>2：適合潔淨室備用中（靜態）的階段</p> <p>3：適合潔淨室操作中（動態）的階段</p> <p>OPT：測試可依製程的需要作選擇</p>				

## 二、潔淨室（或潔淨區）的作業狀態，有三種不同的安裝和操作階段

（一）剛完工

（二）備用中（靜態）

（三）操作中（動態）

測試方法的選擇、測試規格及驗收日期是根據潔淨室或潔淨區明確的操作狀態而定。

註1：在某些情況下，會在潔淨室內進行測試，潔淨室條件會偏離上述三種潔淨室（剛完工、備用中、操作中）的標準定義。（例如：部分完成的製程設備或排氣設備不一定能正常操作）對於這些會影響測試的所有條件，將被認同並明確地記載於藥廠與承包商之契約中。

註2：潔淨室和潔淨區的建造合約一般是規範剛完工潔淨室的性能測試，對於靜態和操作中潔淨室，使用者加裝的設備，其性能通常不是設計者和建造者所能

掌控的，其測試規格大多數是由所有人所撰寫，必須指明哪些測試該進行，並依據潔淨室或潔淨區的備用和操作中階段，安排測試時程。

### 三、根據驗證級數所訂的測試項目組

測試項目組的選擇是根據潔淨室或潔淨區所要進行的驗證級數而定，其提供一個依照測試的合適性所做的整體看法並分為二級：

#### （一）第一級：初級測試

初級測試組依據藥品優良製造確效作業基準，進行有關空氣微粒清淨度的驗證，項目包含：

- 1.風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試。
- 2.安裝HEPA過濾器之洩漏測試。
- 3.空氣懸浮微粒計數。
- 4.房間壓差測試。
- 5.氣流平行性測試（必要時，如無菌製劑區）

#### （二）第二級：使用者自選的測試（非強制執行項目）

自選測試項目多關於空氣的流動和微粒的移動，這個部分一般都用來補充第一級的測試，項目包含：

- 1.溫度、濕度均勻性測試。
- 2.潔淨區隔完整性測試。
3. 潔淨室回復測試。

4.微粒落塵計數。

## **伍、潔淨室（潔淨區）驗證所需的測試程序**

除了這個單元中所建議的替代程序，否則應遵循測試儀器製造商所提供的操作說明。

本手冊包含危險性的材料、操作及設備，但不特別陳述其使用上的安全問題。在使用本手冊前，考慮並建立適當的安全衛生規範，同時判別法規限制的適用性。

### **一、風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試**

這些測試程序是用來判定平均風速，及風速在潔淨室或潔淨區或單一流向工作區的均勻性，同時還用來判定風量和其均勻性，一般而言，不管是進行風速測試或風量測試，其測試結果必須以記錄成表格：平均風速、平均風量，或是總風量。總風量則可用來判定潔淨室的空氣換氣數（每小時房間內空氣的換氣數）。

#### **（一）風速、風量和均勻性測試設備**

本測試設備包括：

- 1.風速：含有取樣管陣列的電子式微壓力計（壓力型風速計）、熱感式風速計、葉槳式風速計或是相當的設備。
- 2.風量：附有合適風罩之電子式微壓力計或是相當的設備。
- 3.若有需要還包含：合適的支架。

## （二）風速、風量和均勻性測試程序

### 1.風速（單一流向）測試

為潔淨目的所設的單一流向工作區，通常以與氣流方向垂直的入口平面為風速量測區。一般來說，入口平面與供應源距離不會超過30 cm（12 in），也可選擇其他的距離（尤其在測試水平氣流時），只要確保氣流在任何方式下不受阻擋干擾，而影響測試結果。

單一流向的風速測試程序如下：

- （1）將工作區內的入口平面劃分成一樣大小的方格，每一個不超過 $0.37\text{ m}^2$ （ $4\text{ ft}^2$ ）。
- （2）用適合的支架架起風速計的感應棒，這樣才能避免手握感應棒時，因為身體或是手臂晃動時，破壞單一流向氣流。將感應棒方向垂直固定於待測量的氣流。在工作區內的入口平面測試流速時，感應棒的位置即是所指定方格的測試位置；所有的測試位置必需位於不被阻擋干擾的單一流向氣流中。
- （3）在每一個測試位置測量風速，每一次的測試時間最少5秒鐘，並記下那段期間的平均數值。

### 2.風速（非單一流向）測試

在非單一流向氣流的潔淨室或潔淨區中，用HEPA過濾器（或出風口，如果適用的話）的末端測量風速，因為本潔淨室沒有入口平面。

在非單一流向氣流潔淨室最終過濾空氣供應出口，以風量測量的結果通常比風速測量的結果好且有代表性。

在非單一流向氣流潔淨室中，風速測試如下：

- （1）用支撐架架起壓力式風速計的感應棒以保持在最佳的操作測試位置，調整棒

的方向，使其垂直於測量的氣流向量。

- (2) 測量並記錄接近每個 $0.37 \text{ m}^2$  ( $4 \text{ ft}^2$ ) 過濾範圍的中心的速率。感應棒放置在不超過過濾器表面 $15 \text{ cm}$  ( $6 \text{ in}$ ) 的距離；每單位面積記下越多的讀數或使用管陣配置感應器，使通過過濾器表面不均一流速的影響可減到最小。

### 3.風量測試

為測量供應空氣的風量，本測試使用風罩式風速計之風罩測試，包括來自末端過濾器或出風口的所有流出空氣。

風量測試如下：

- (1) 將風罩口完全罩住過濾器或出風口，將風罩的正面四周緊貼在一平坦表面上，以避免空氣從旁流出造成不正確的讀數。
- (2) 測量並記錄過濾器或出風口的風量 $\text{L/sec}$  (或 $\text{ft}^3/\text{min}$ )。

### (三) 風速、風量和均勻性測試報告

下面為計算及報告平均風速、平均風量及總風量的程序，並提供評定氣流均勻性的方法。使用程序的選擇，是根據藥廠與承包商合約中載明的氣流測試而定。

報告程序如下：

- 1.記錄所有氣流測量結果和對應的氣流入口平面方格(以便在潔淨室或潔淨區的圖示上確認)。
- 2.計算並報告平均風速和相對標準差，如下所述：
  - (1) 計算記錄的風速讀數的算術平均值，報告平均風速 ( $\text{m/sec}$ 或 $\text{ft/min}$ )。
  - (2) 計算使用的風速讀數的標準差。

(3) 判定並報告風速的相對標準差（均勻性），以平均百分率表示：

$$\text{相對標準差} = \frac{\text{標準差}}{\text{平均風速}} \times 100\%$$

3.計算並報告平均風量和相對標準差，如下所述：

平均風量的計算是假設所有的過濾器或出風口在測試系統中都是同一尺寸，如果尺寸不同、則要進行適度的修正，對於過濾器，每個過濾器風量可轉換成標準化的風速（等於風量除以過濾器的表面積）。對於出風口，針對個別出風口的表面積或是相對的設計風量也可進行類似的轉換。

如果測試中的過濾器或出風口出現不同的風速（或是不同的風量），就必須依個別的基準做處理，在這種情況下，計算氣流風量的平均值是不適用的。

(1) 計算記錄的風量讀數的算術平均值，報告每個過濾器或出風口的平均風量（L/sec或ft<sup>3</sup>/min）。

(2) 計算風量讀數的標準差。

(3) 判別並記錄風量的相對標準差（均勻性），也可以平均百分率來表示：

$$\text{相對標準差} = \frac{\text{標準差}}{\text{平均風量}} \times 100\%$$

4.計算並記錄總風量：

(1) 計算所記錄的個別風量的讀數的總和。

(2) 報告潔淨室或潔淨區供應系統總風量（L/sec或ft<sup>3</sup>/min）。



#### (四) 風速、風量和均勻性測試允收標準

1. Laminar flow 風速為每分鐘90呎±20%。
- 2.對於潔淨室或潔淨區，平均風速或是平均風量或是總風量，應該在潔淨室或潔淨區合約指定數值的±5%範圍內或藥廠與承包商同意的其他容許範圍。

註：如果過濾器或是出風口尺寸不同，在計算平均風量前，必須將其標準化。

- 3.相對標準差不應超過15% ，或是藥廠與承包商同意的範圍。

附錄A提供一個統計程序的範例，可以用來定出允收標準。

#### (五) 空氣換氣數 (ACR)

傳統之潔淨室操作上基於提供充足的空氣量，將在潔淨室所產生污染物稀釋或排除，在潔淨室測量風量和決定空氣換氣數常用空氣更換頻率測量，這提供一些構想，即提供可接受之混合空氣至潔淨室中，以使污染物可以快速被移除。空氣換氣數可藉由在供氣之高效率空氣過濾器出風或出風口格柵處測量平均風速，並依風速計算所得風量計算空氣換氣數，或使用風量罩收集測量在出風口處直接讀出風量，雖選用兩種測量方法有所不同，但均可依其結果決定空氣換氣數。空氣換氣數（每小時）可使用下列公式算出：

$$ACR = \frac{\text{空氣供給體積 } (m^3 / s) \times 3600}{\text{室內體積 } m^3}$$

若在室內風量超過一個HEPA過濾器，則將此各個風量累計（即一個總風量）乘3600後，再除以室內體積。十萬級區空氣換氣數須大於每小時10次，一萬級區空氣換氣數則須大於每小時20次。

空調設備依規範應可達成設計的空氣換氣數，當HEPA過濾器堵塞時，風量將

降低，此時空氣換氣數將不符設計要求，須要檢查以便解決問題，任何改正動作應當成調查結果做成紀錄，這改正動作可能須要換新的過濾器並重新調整風量，以達到所須的空氣換氣數，風量的變動調整須經主管同意才可進行。

## 二、安裝 HEPA 過濾器之洩漏測試

這些測試的目的是確認HEPA過濾設備安裝妥當，沒有旁通洩漏，過濾器沒有損壞及小漏洞，這對於M3.5級（Class 100）或更高潔淨等級（根據FED-STD-209E）的潔淨室和潔淨區是非常重要的測試。

進行本測試，要在過濾器的上游引入空氣懸浮粒子並立即偵測過濾器前和支撐框架下游，或是在送風管下游取樣。這些步驟可偵測過濾器介質和框架密封處的小洞和其他損壞、或過濾器框架和襯墊密封的旁通洩漏，及過濾紙框架的洩漏。

由空氣噴霧引入之懸浮微粒和光度計掃描過濾網的測試方法：

本方法僅限使用於具小型空調處理系統的潔淨室，因為小型空調處理系統才能夠達到所指定釋放微粒子的濃度。

對於判別過濾器或過濾系統缺點的方法而言，本測試程序早已為工業界所公認。本測試提供定性與定量的洩漏測試且具再現性。對大部分系統來說，要產生一定濃度液體微粒，並沒有困難。恰當的空氣液滴微粒濃度為 $10\text{ }\mu\text{g/L}$ 。（當以Laskin噴嘴產生空氣液滴懸浮微粒粒子時，相當於 $3\times 10^{10}\text{ droplets/m}^3$ 或 $10^9\text{ droplets/ft}^3$ 的濃度）。

為達到均勻的濃度，我們一般都會將空氣懸浮微粒引進口位於風扇的上游，因為風扇會造成高濃度空氣懸浮微粒和強大亂流，引入的微滴彼此撞擊或是和風扇葉片撞擊，形成更大的液滴。對於風扇外罩內的液滴局部累積，是來自風扇葉片的徑向動量，並受流場型態所影響，這個累積的程度是由液滴懸浮微粒的濃度和測試持續時間而定的。

若在風扇的上游引入空氣懸浮微粒不可行時，則可使用下面另一種替代技術，作為提供可接受的均勻的空氣懸浮微粒濃度。

如果由Laskin噴嘴生成器產生空氣懸浮微粒，一個單一噴嘴就可供應足夠的空氣懸浮微粒形成約 $28 \text{ m}^3/\text{min}$  ( $1000 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 的氣流，每個噴嘴需要須具有在 $138 \text{ kPa}$  (在 $20 \text{ lb/in}^2$  中 $2.7 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 能夠傳輸 $75 \text{ L/min}$  (在標準狀態下之容量) 的能量壓縮空氣來源。因此，壓縮空氣來源是一個限制因素。

如果空氣懸浮微粒生成，整個系統風量約 $1130 \text{ m}^3/\text{min}$  ( $40,000 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 便可進行測試，這樣大小的一個系統通常具有50個甚至更多的過濾器，在進行測試時所有的過濾器即可一一驗證。

#### (一) 由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計和掃描過濾網測試之設備

這個測試所需設備有：

- 1.空氣噴霧引入懸浮微粒源或是其他可與光度計相容的產生源。
- 2.可讀取對數或線性資料的光度計，具有 $28.3 \text{ L/min}$  ( $1.0 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 之標準取樣風量。
- 3.方形或是長方形的取樣棒，其入口風速大約等於過濾器出口的風速。

## （二）由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試的測試程序

執行這個測試可引進指定的空氣懸浮微粒至過濾器的上游，用光度計的感測棒，掃描過濾器下游部分以找出洩漏。進行本測試之前，先建立預定的風速和確認其均勻性。

由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試方法如下：

1. 引入空氣懸浮微粒到測試中過濾器的供應空氣內，使整個過濾器表面，會形成均一的濃度。

如果結構允許，應該提供可行方法，產生空氣懸浮微粒並一次測試一個過濾器，這個程序會使過濾器暴露於液滴懸浮微粒減到最低。

若結構限制，多數的過濾器必須同時暴露在測試濃度的液滴懸浮微粒中，液滴懸浮微粒應在能提供所有過濾器均一濃度的位置被引入。

2. 測量測試中過濾器上游的測試懸浮微粒濃度，使用靈敏度已根據製造商的說明手冊或校正曲線，調整到100  $\mu\text{g/L}$ 基線的光度計。取得光度計上10% 到20% （相當於空氣的10到20  $\mu\text{g/L}$ ）的讀數以更正測試微粒濃度。

如果讀數偏高，可試圖減少測試懸浮微粒的濃度以限制測試中過濾器在測試微粒物質中的暴露。

反過來說，如果數值偏低，則需增加液滴懸浮微粒的數量。當取樣液滴懸浮微粒上游時，在取得更正後的數值後，校正靈敏度、增益、或100% （全部刻度）的讀數範圍。

3.在洩漏測試時，利用感測棒部分重疊的作掃描動作，掃描每個過濾器全部表面；同樣掃描每個過濾器周圍，找出過濾器組具和框架間接合處，及框架和方格結構間密封處的洩漏。

掃描時，探棒的位置應距離過濾器表面約2.5 cm (1 in) 的地方；當使用方形（長寬1.2 in × 1.2 in）探棒時，移動速率不要超過3 m/min (10 ft/min)。使用長方形感測棒時，最大面積掃描率不要超過0.093 m<sup>2</sup>/min (1.0 ft<sup>2</sup>/min)。

探棒在洩漏區的持續停留時間會導致所有洩漏讀數超過限值；洩漏的大小和位置可根據探棒在光度計上最大持續讀數的位置來判斷。

註：應避免延長過濾器暴露在測試液滴懸浮微粒的時間。

### (三)由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試的測試報告

報告所有超過下述量的洩漏：

- 1.線性讀數光度計：其讀數大於上游挑戰用空氣懸浮微粒濃度的0.03% ，或其他對等的數值。
- 2.對數讀數光度計：儀器上的直接讀數或相當的校正曲線值度數大於0.03% ，或其他對等的數值。

### (四) 由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試之修復

在修復HEPA過濾器時，規定如下：

- 1.修復的大小，不可擋到過濾器表面積的3% 以上（不包含框架），並且

2.任何須修復的尺寸大小，不可超過3.8 cm（1.5 in），或是藥廠與承包商同意的其他數值。

在修復之後，在修復位置的附近檢測洩漏是否已完全停止。另外，過濾器安裝後的洩漏，可由藥廠與承包商所能接受的程序來修補。

#### （五）由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試之允收標準

1.依據衛生署公告之執行確效作業參考標準，過濾效率（無菌製劑區）為Terminal HEPA filter/ Laminar Flow Unit HEPA：至少99.97%（DOP Test）（構造規格）

2.另有關過濾器完整性的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

### 三、空氣懸浮微粒計數

本測試是用來判定剛完工、備用中或操作中的設備能符合使用者指定，並符合FED-STD-209E及ISO14644-1規定的空氣清淨度等級。

#### （一）空氣懸浮微粒計數之設備

空氣懸浮微粒計數之設備應包括：具有區分微粒大小的離散式微粒計數器，其主要用來偵測微粒是否等於或大於限值的大小。微粒大小的合適偵測限值（靈敏度限制）可能為0.1,0.2,0.3,或0.5  $\mu\text{m}$ ，係依照FED-STD-209E及ISO14644-1中空氣懸浮微粒清淨度等級而定。其他微粒大小的區分能力，可由藥廠與承包商協議而定。

離散式微粒計數器規格的選定應根據：

- 1.待認證的空氣清淨度等級。
- 2.所需的取樣數。
- 3.微粒計數的取樣風量。
- 4.統計方法的應用。

## （二）空氣懸浮微粒計數程序

空氣懸浮微粒計數，經依下列程序執行：

- 1.確定潔淨室系統的所有操作組件（空氣處理系統、過濾系統、牆壁、天花板、地板等），都已依照各式潔淨室的需求及測試時的操作模式完成與具備功能。這些需求可由藥廠與承包商協議制定。
- 2.建立一個在作業高度的測試位置的方格圖，該高度的選定，乃是希望其測試結果能滿足使用者的需求，並能與潔淨室的種類及操作方式相容。

（1）有關取樣點的數目、區域、和方格配置的判別，需根據指定的清淨度等級和關鍵位置的數量，如此才能獲得對方能夠信任的指定空氣清淨度等級。由於單一流向氣流的非分散特性，因此比非單一流向氣流環境需要更多的測試區域，在表二中所建議的最大方格間隔，適用於潔淨室和潔淨區所需的清淨度等級。有關取樣點的數目、區域和方格樣式的判別，需根據FED-STD-209E及ISO14644-1中指定的清淨度和方格規格。如果空氣潔淨測試不能確定空氣符合指定的等級，則可以縮小這些FED-STD-209E中所規定的方格尺寸，如此才能診斷問題。

表二、診斷空氣微粒計數所建議的方格

空氣微粒清淨度分級 (FED-STD-209E)		方 格 面 積		典型的方格間隔	
英 制	公 制	平方公尺	平方英尺	公 尺	英 呎
100,000	M6.5	9.3	100	3×3	10×10
10,000	M5.5	6	64	2.5×2.5	8×8
1,000	M4.5	1.5	16	1.2×1.2	4×4
100和更潔淨	M3.5和更潔淨	0.4	4	0.6×0.6	2×2

(2) 一般是在單一流向氣流室中，作業高度的上面或上游做為測試點。

(3) 測試點的數量和位置的選擇應該符合使用者的統計的需求，他們的選擇應該列入考慮：

- 選用的微粒計數器、它偵測粒徑的限值、和取樣的風量。
- 房間的大小、結構配置、陳設、和關鍵製程位置。

3.微粒計數要根據微粒數量是否等於或是大於藥廠與承包商所協議的粒徑，微粒計數操作程序的執行應依FED-STD-209E或ISO14644-1辦理，除非另有規定。

註：所有的測量都在大氣條件進行，沒有引入挑戰用空氣微粒試驗。

4.在每次測量中，每個取樣位置的測量次數和空氣風量可以下列資料作為根據：

- (1) 統計的顯著性和信賴水準。
- (2) 風量和清淨度的等級。

註：一般來說，微粒計數器的感測棒入口效能減少時，即表示粒徑增加。雖然微粒的比重和形狀有所影響，但流體物理學和微粒動力學更加重要，當粒徑逐漸增加時，大於5  $\mu\text{m}$ 微粒的計數將變得逐漸不可信任（也就是說，取樣效率降低）。若微粒粒徑大於10  $\mu\text{m}$ 時，會受重力造成相當程度的影響，因其很少



有足夠的時間懸浮於空氣中，而被微粒計數器收集及計算。

### （三）空氣懸浮微粒計數報告

#### 1.紀錄以下資料：

（1）粒徑大小範圍（2）取樣空氣的風量（3）微粒量（4）時間（5）取樣點的位置。

2.微粒計數的數據，應該以空氣中每立方公尺（或立方英尺）的微粒數的標準表示。

### （四）空氣懸浮微粒計數的允收標準

為了確定潔淨室或潔淨區內的空氣符合訂定的清淨度等級，在每個取樣範圍的平均微粒濃度應該等於或低於等級上限，在95%的信賴極限，平均微粒濃度之平均值必須等於或小於清淨度等級上限（根據FED-STD-209E的統計分析程序所敘述）。駐：潔淨室或潔淨區內的空氣可能會因在剛完工、備用中和操作中的形式而有不同的分級。

微粒子（ $\geq 0.5\mu\text{m}$ ）	Class 100,000	$< 3,520,000 \text{'s/m}^3$ (100,000's/ft <sup>3</sup> )
	Class 10,000	$< 352,000 \text{'s/m}^3$ (10,000's/ft <sup>3</sup> )
	Class 100	$< 3,520 \text{'s/m}^3$ (100's/ft <sup>3</sup> )

## 四、房間壓差測試

本測試的目的，是為了確定潔淨室系統能在潔淨室和它的環境之間維持一定的壓差，這個測試需在整個設施符合風速或風量、氣流均勻性、平行流向和其他所提及的適用測試的允收標準後才能執行。

### （一）房間壓差測試設備

本測試所需設備包括：電子式微壓力計，傾斜式壓力計，或是機械式壓差計

### （二）房間壓差測試程序

在執行本測試時，需關閉所有的門：

- 1.測量並記錄潔淨室和緩衝室（如果有的話）之間的壓差，和緩衝室與外面環境的壓差。
- 2.如果沒有緩衝室，則測量並記錄潔淨室與外部環境的壓差。
- 3.如果潔淨空間被細分成很多房間，則依序從最裡面的房間和次一個房間開始測量，並記錄兩間的壓差，持續測量直到最後一間房間（或緩衝室）和外部環境的壓差被測量並記錄下來。

### （三）房間壓差測試報告

記錄所有最接近2.5 Pa或0.25 mm（0.01 in）水柱壓力（w.g.）的測試值，或者其他的指定值，記錄所有測量的區域。

### （四）房間壓差測試之允收標準

不同清淨度之二室間須大於10 Pa (1mm水柱)。

## 五、氣流平行性測試

本測試的目的是為了確定氣流能同向（平行）通過工作區，而潔淨室是否有能力限制內部污染源的擴散。

藥廠多利用本測試作為判斷的依據，必要時，皆用在單一流向氣流的測試。這項測試需在先前所提到的完成風速和均勻性檢驗後才能進行。

### （一）氣流平行性測試之設備

本測試設備應包括：

- 1.等速煙霧產生器（如藥廠與承包商同意，也可使用其他可以達到相同行為的材料）。
- 2.鉛錘或酒精水平儀。
- 3.測量帶。
- 4.指針和架子。

### （二）氣流平行性測試之程序

氣流平行性測試之程序如下：

- 1.將工作區的進出口平面劃分成相同大小的方格，面積為長寬3 m x 3 m（長寬10 ft x 10 ft），或是藥廠制定，而進出口平面之間的最小距離應0.9 m（3 ft）。
- 2.架設煙霧產生器，並將出口管指向氣流的方向，其位置設在工作區入口平面中方格的中心，而煙霧產生器應在方格外運轉。

- 3.為了在出口平面建立單一流向參考點，我們用鉛錘判斷垂直氣流，或利用酒精水平儀判斷平行氣流。這個點的判別是藉由出口管投射一直線，看其是否與已知的單一流向氣流平行。
- 4.引進等溫和等速的煙霧。
- 5.將指針固定在架子上，置於工作區的出口平面，然後將指針移至由視覺可識別的煙霧的中心處。
- 6.測量以上第3所建立的假設性直流點和以上第5識別點之間的偏移距離
- 7.重複所有方格測試點

### （三）氣流平行性測試之報告

- 1.將所有方格測試點的位置記在潔淨室的圖表上。
- 2.對每個測試點記錄煙霧線偏移的距離，用箭頭指出其光線的偏移方向。
- 3.記錄所有角度偏移超過14度的度數，舉例來說，偏移距離從22.5 cm（9 in）到90 cm（36 in）。

### （四）氣流平行性測試之允收標準

對於偏移數值超過14度的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

## 六、溫度與濕度均勻性測試

本測試的目的，乃是計算潔淨室中空氣處理系統的能力，在測試區域，這些空氣處理系統能長時間維持溫度與濕度（以相對濕度或露點表示），在藥廠規定的控制範圍之內。

在此提出兩種等級的測試方法，一般性測試介紹適用於一般環境條件的測試程序，綜合性測試則適用於較嚴格環境要求的測試。

### （一）一般性溫度與濕度均勻性測試

一般性溫度與濕度均勻性測試適用的區域，其溫度與濕度的控制乃是為作業員的舒適程度，而非為製程與設備的考量。另一替代測試方法，請參考附錄A。

#### 1.一般性溫度與濕度均勻性測試的設備

一般性溫度與濕度均勻性測試，包括下列設備：

- （1）溫度計，電阻式溫度計，銅/銅鎳合金熱電偶（高級 T 型）、測溫電阻器，或其他能讀值且解析度在攝氏 0.1 度經標準校正的溫度量測元件。
- （2）適用於相對濕度 10%-95% 的介電質薄膜電容濕度計，搖轉濕度計，或露點計，濕度計應經標準校正，解析度達相對濕度 1%（在使用時，濕度計應與溫度計一起架設）。

## 2.一般性溫度均勻性測試的程序

一般性溫度均勻性測試，應該在氣流均勻性測試與空調系統控制已完成之後進行，其程序如下：

- (1) 在測試進行之前，先讓空調系統操作24小時。
- (2) 在每個溫度控制區域選定一個位置進行溫度量測，將量測元件架設在操作的高度，一段時間後，待量測元件穩定，記錄其讀值。
- (3) 記錄時間與每個位置的溫度。

## 3.一般性濕度均勻性測試的程序

一般性濕度均勻性測試，應該在氣流均勻性測試與空調系統控制已完成之後進行，其程序如下：

- (1) 將濕度計架設在每個溫度計的量測位置，一段時間後，待濕度計穩定，記錄其讀值。
- (2) 同時記錄時間與每個位置的溫度及濕度。

## 4.一般性溫度與濕度均勻性測試的報告

報告的程序如下：

- (1) 將所有溫度與濕度的量測位置繪於圖上，每個方格給予一個編號。
- (2) 在每個位置記錄其量測時間、溫度、相對濕度或露點。

(3) 計算溫度與濕度的下列數據，並製成報告

- 度數。
- 最小度數。
- 度數的平均值。
- 最大度數。
- 最小度數及最大度數與平均值的差值。

#### 5.一般性溫度與濕度均勻性測試之允收標準

溫度與濕度均勻性的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

### **(二) 綜合性溫度與濕度均勻性測試**

綜合性溫度與濕度均勻性測試，適用於需較嚴格環境控制規格的區域。

#### 1.綜合性溫度與濕度均勻性測試的設備

綜合性溫度與濕度均勻性測試應包括下列設備：

- (1) 溫度計、電阻式溫度計、測溫電阻器，或其他能讀值且解析度在攝氏0.05度（或華氏0.1度）經標準校正的溫度量測元件（其63.2%時間常數不應超過15秒）。
- (2) 適用於相對濕度10%-95%的介電質薄膜電容濕度計，搖轉濕度計，或露點計，濕度計應經標準校正，解析度達相對濕度0.1%（在使用時，濕度計應與溫度

計一起架設)。

(3) 在測試期間，對於溫度、露點或濕度的量測，可設定取樣週期的記錄方法。

## 2.綜合性溫度均勻性測試的程序

綜合性溫度均勻性測試，應該在氣流均勻性測試與空調系統控制已完成之後進行，其程序如下：

(1) 在測試進行之前，先讓空調系統操作24小時。

(2) 在每個溫度控制區域最少選定一個位置進行溫度量測（也可選定多點進行量測，點數的選擇應滿足使用者的均勻性要求）。

位置的選定，應包括如下考量：

- 量測裝置的特性。
- 溫度控制區域的大小與配置。
- 熱源與熱漙的存在。

註：這些考量在數據的解釋時亦應加以評估；藥廠與承包商的驗收協定應註明是否考慮量測於特殊位置的數據。

(3) 將溫度計架設在操作高度的每個取樣位置，一段時間後，待量測元件穩定，記錄其讀值。

註：如果該潔淨室正在進行操作階段的測試，則溫度計應該從天花板懸掛在與預



測點同一高度的其他位置上，以避免因設備及人員造成的干擾。

(4) 同時讀取並記錄不同位置的溫度，最少每六分鐘一次，且最少持續2小時。

註：為確定能找出造成數據變異的條件，若實務許可，最好能夠長時間進行溫度記錄，循環現象包括系統控制的循環、輪班或製程循環，以及季節性的循環；非循環現象包括在測試期間，區域性天氣條件的改變。

### 3.綜合性濕度均勻性測試的程序

綜合性濕度均勻性測試，應該在氣流均勻性測試與空調系統控制已完成之後進行，其程序如下：

將濕度計架設在之前選定的每個溫度計的量測位置，一段時間後，待濕度計穩定，記錄其讀值，同時記錄每個位置的濕度及溫度。

### 4.綜合性溫度與濕度均勻性測試的報告

以下數據分析的詳細程序，乃是為了驗證一個固定位置的溫度與濕度的時間均勻性，或在固定時間的空間均勻性，報告的程序如下：

(1) 將所有溫度與濕度的量測位置繪於圖上，每個方格給予一個編號。

(2) 分析的溫度取樣，以驗證每個測試位置的溫度時間均勻性。項目如下：

- 度數。
- 取樣週期。
- 最小度數。

- 最大度數。
- 度數的平均值。
- 標準差。

(3) 分析的濕度取樣，計算並報告露點或相對濕度%值，以驗證每個測試位置的濕度時間均勻性。

(4) 報告均勻性測試期間的天氣條件，包括溫度範圍、雨量、濕度與最高或最低度數的時間（或持續時間），詳盡的記錄（甚至包括戶外條件）可建立系統溫度與濕度時間均勻性的關聯性，藉以評估系統的控制能力。

(5) 重複在每個點進行溫度取樣，以驗證每個測試時間的溫度空間均勻性。項目如下：

- 在所有溫度計間的最小度數。
- 在所有溫度計間的平均度數。
- 在所有溫度計間的最大度數。
- 標準差。

(6) 重複計算並報告每個點的露點或相對濕度%值，以驗證每個測試位置的濕度時間均勻性。

## 5.綜合性溫度與濕度均勻性測試的允收標準

溫度與濕度均勻性的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。附錄A提供一驗收的統計方法。

## 七、潔淨區隔完整性測試

這個測試是用來判斷，是否有未過濾的空氣從潔淨室的周圍外經由接縫、細裂縫或是出入口流入潔淨工作區，如果粒徑的週遭背景濃度測得每立方英尺超過100顆微粒，則無法在潔淨室中有效進行這項測試。

### （一）潔淨區隔完整性測試之設備

本測試設備包括：

- 1.空氣懸浮微粒生成源或可接受的替代物。
- 2.離散式微粒計數器，其需具有28.3 L/min. (1.0 ft<sup>3</sup>/min) 的取樣流率，和能辨別粒徑0.5 μm甚至更小微粒的能力。

### （二）潔淨區隔完整性測試之程序

測試執行程序如下：

- 1.直接測試潔淨室外圍鄰近表面或出入口的微粒濃度，這個濃度值應該至少 $3.5 \times 10^6$  particles/m<sup>3</sup> ( $1 \times 10^5$  particles/ft<sup>3</sup>)（如果濃度偏低，就引入空氣懸浮微粒增加其濃度）。
- 2.透過結構的接縫或是裂縫來檢查是否有洩漏，離接縫5-10 cm (2-4 in) 左右的距離開始掃描，速度約為3 m/min (10 ft/min)。
- 3.檢查門縫開啟時空氣闖入情形，從門口向內開始算起0.3-3 m (1-10 ft) 處，測量

內圍的濃度。

### （三）潔淨區隔完整性測試之報告

報告所有大於外部濃度 $10^{-3}$ 倍的讀數。

### （四）潔淨區隔完整性測試之允收標準

對於修復程序的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

## 八、潔淨室回復測試

藉煙霧或隨意噴霧來作挑戰用空氣懸浮微粒，執行回復測試，是要判定潔淨室或潔淨區短暫暴露於空氣懸浮微粒後，是否能夠在有限的時間內回復到既有的清淨度。本測試不建議用在單一流向氣流的房間。

### （一）回復測試設備

回復測試的設備包括：

- 1.煙霧產生器或是合適的替代空氣懸浮微粒源。
- 2.離散式微粒計數器，其具有28.3 L/min. (1.0 ft<sup>3</sup>/min) 的最小取樣風量，和能辨別粒徑0.5 μm甚至更小微粒的能力。

## （二）回復測試程序

回復測試的程序為：

- 1.量測房間內空氣回風口的微粒量，以建立既有微粒濃度的等級。
- 2.在空氣進入房間的入口處引入空氣懸浮微粒，直到回風口處的微粒量確實高於房間在備用中的狀態時，就可以關閉煙霧產生器。
- 3.每分鐘內六秒為一週期，記錄每次的微粒量，直到回風口處的清淨度回復到原來的狀態，然後記下總需的時間。

## （三）回復測試報告

紀錄停止提供空氣懸浮微粒和房間內恢復原來測試情況的微粒數，兩者的間隔時間。

## （四）回復測試之允收標準

回復時間是風速、房間風量和HEPA過濾後的氣流分佈型態的函數。對於回復時間的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

## 九、微粒落塵計數

微粒落塵計數的結果說明，使用離散式微粒計數器，無法有效偵測大空氣微

粒的濃度，微粒落塵計數的獲得是藉由小的測試面（可資證明的盤子）來收集潔淨室環境內沉澱的天然微粒（不用外加的挑戰用微粒），在盤子上的微粒利用表面微粒偵測設備計算，所以可以判別微粒沉澱率。

微粒落塵計數加上空氣微粒數，提供剛完工、備用中及操作中設備一個環境中微粒分類範圍寬廣的情形，測試設備的使用和測試結果的判讀是由藥廠與承包商協議而定的。

### （一）微粒落塵計數設備

測試盤的材料須選擇適合表面微粒偵測設備的種類。表三即是表示適合的測試盤和微粒偵測設備的建議組合。

在選擇用在本測試的設備和方式時，我們應考慮適合該特殊產品製造的指定的大小範圍內，有偵測微粒的能力，對於取樣分析和程序的主觀性所需的時間，也都應該列入考慮。

我們需架設顯微鏡偵測設備，以偵測測試盤選擇材料上5  $\mu\text{m}$ 的極小微粒粒徑，矽晶片表面微粒偵測器的最小值偵測上限，是依模型的選擇而定的，過去我們選擇的範圍為0.1到2  $\mu\text{m}$ 。一個適合的口徑測定程序的建立，是為了確認使用者在每次測試時都能得到合理的正確結果。

表三、表面微粒偵測儀器

表面微粒偵測儀	適合的測試盤
顯微鏡，手動，自動	空白矽膠薄片 顯微鏡載玻片 薄膜濾器 玻璃折光基質
自動矽膠薄片表面微粒偵測器	空白矽膠薄片

## （二）微粒落塵計數程序

微粒落塵計數程序如下：

- 1.確定潔淨室系統的所有構成要素（空氣處理系統、過濾系統、牆壁、天花板、地板等），依照潔淨室種類的必要條件和操作方式，在測試中能順利運轉。
- 2.在作業高度建立一個測試點方格，以符合使用者的需求，並能與潔淨室的種類和操作方法相容。
- 3.提供每一個測試盤鑑定的方法。
- 4.判別和記錄每個測試盤的背景程度（"之前"）的數量，將其換算成每平方公分的微粒平均數。

$$\frac{\text{平均微粒}}{\text{平方公分}} = \frac{\text{測試盤內總微粒數}}{\text{測試盤範圍的面積（平方公分）}}$$

註：測試盤（除了薄膜濾網）在使用前應先將其清洗，如此才能減少背景微粒的程度。

- 5.提供測試盤足夠的數量測量環境和額外的測試盤做為對照組，最少要用三個測試盤作為對照組。這些對照組應該和其他測試盤處於同樣的控制，但不可以暴露在環境中。
- 6.將所有測試盤（包括對照組）放置在一個適合、乾淨的容器內，以便移動到潔淨室的測試區。

- 7.將測試盤放在表面或是支撐架上，讓收集表面可以水平地暴露在測試點區域，但要小心以避免測試盤有不正常載入的可能，將測試盤打開蓋子後，緊接著放在支撐面上。
- 8.短暫地打開對照組的蓋子，將其放在支撐面，緊接著裝回蓋子送回微粒計數。這個計數提供代表因手動操作而增加之微粒。
- 9.將測試盤暴露在環境最少4個小時，或是根據潔淨室的種類、操作方式和使用的測試設備，來判別其可獲得足夠的有效統計樣本的時間。而暴露在環境的時間需適當，以便獲得的微粒取樣能符合使用者的需求。
- 10.在每個測試區域，我們至少要有三個同時進行的微粒落塵測量。

### (三) 微粒落塵計數記錄

記錄微粒落塵計數需要根據下列程序：

#### 1.計算和記錄微粒沉澱率：

(1) 計算落加到每個對照的測試盤每平方公分的微粒數，其公式為：

$$\frac{AC - BC}{ACW} = \text{Particles} / \text{cm}^2$$

AC="之後"的數量

BC="之前"的數量

ACW=對照測試盤範圍的面積（平方公分）



(2) 將所有對照組計數的增加數（每平方公分添加的微粒數）加在一起除以對照組的總數，以計算平均對照增加數。

(3) 計算每平方公分添加在每個檢驗盤子的微粒淨值，可用以下公式：

$$\frac{AC - BC}{ATW} - ACA = Net .particles / cm^2$$

ACA=平均對照增加者

ATW=測試盤範圍的面積（平方公分）

將每平方公分添加的微粒淨值除以測試盤暴露在環境的時間總數，就產生一個合理的微粒沉澱率（每小時每平方公分的微粒量）。

記錄所有個別的測量，將讀數（3個或更多）平均後獲得每個格子位置的平均微粒數，將這個平均數記在方格圖上以顯示微粒落塵的程度，就如同潔淨室間的函數範圍。

#### （四）微粒落塵計數之允收標準

對於微粒沉澱率的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

## 陸、微生物污染測試

### 一、落菌法

落菌法，是用於評定在一設定時間內，可能沉落在產品或物品表面上微生物數量的一種直接方法。事實上，空氣浮游微生物由於沒有受到任何影響時，通常會附著在較大粒子上而沉落在培養皿上。

落菌法是打開內含瓊脂培養基之陪替氏培養皿，暴露在一設定時間讓負載微生物之粒子沉落在瓊脂培養基上。陪替氏培養皿直徑約90 mm（培養皿內面積大約為64 cm<sup>2</sup>），目前是較普遍被使用，附著粒子之微生物數量是以菌落形成單位（cfu）計算，微生物沉落速率是單位時間在所設定的區域內所沉落的數量。

（一）試驗方法之限制：儘管在採樣期間內無法確定所污染程度之變化，落菌採樣允許在一定工作期間內進行連續採樣。要檢測低污染程度的空氣懸浮微生物，除非長時間的暴露，否則落菌法靈敏度不高。假使試驗沒有確實執行完成，其結果會和真正的數據有所偏差。若連續的工作期間，無法用培養皿作監測的話，會有分析上污染狀態發生，因為培養基表面會有乾涸的問題，因此重要的是要確知所用培養皿在長時間暴露後，其仍能維持微生物生長。

（二）採樣地點：採樣地點是在必須監測微生物管制環境之位置，位置地點必須確定是需管控之環境以及可能遭受微生物污染之所在。

先前已滅菌的原物料轉移入設有潔淨空氣裝置的嚴格控制工作區來製造產品，因此這些工作區必須監測。在嚴格控制工作區採樣放置位置，應就實際工作區域及過濾器的設置地點來選定。嚴格控制區域應以“最差狀況”的條件來監測，該條

件是機器設備正在製程中運轉和工作人員正在執行日常作業所產生污染的狀況。於此建議在全程工作時間內暴露二個落菌培養皿作採樣。

潔淨室內落菌平板採樣位置，應放置於微量空氣移動區(即“靜區”)、氣流聚集區，或是極度亂流區，這些狀況的區域通常是在靠近門的位置、傳遞口、回風口、潔淨室內HEPA之間及房間角落。

在潔淨室內人員活動或執行特定操作區域也必須監測，例如靠近工作台處，此處是已移入潔淨室的托盤，正待轉移入潔淨空氣裝置內。

### (三) 採樣之頻率：

- 1.每一生產時段 / 班次至少一次：用於層流潔淨室 / 單一流向型工作櫃/隔離裝置/隔離操作箱和轉送裝置的所有試驗場所。
- 2.一週一次：用於背景環境及更衣室的所有試驗場所。

特定區域更需經常執行監測，cGMP敘述“機器設備單元使用工作期間，控制工作區內之重要地區都必須監測”。

### (四) 採樣方法：落菌培養皿之使用及暴露而得樣本，可採用下列程序。

- 1.培養皿使用前先檢測是否有受到污染。
- 2.彙整必要的培養皿並確認培養皿底部（放置培養基處）上的資料或記號是否正確。避免將資料記在培養皿蓋子上，因蓋子移走或對調而易產生錯誤。需紀錄之內容為：專門收集樣本之人員、採樣時間及日期、採樣區域/地點、位置/採樣編號。
- 3.將培養皿移至前述需要暴露之區域/房間/工作櫃，要有適當轉移程序。

4.必要時，需遵循適當程序進入量測區域。

5.將有覆蓋蓋子之培養皿放置在適當位置。

6.掀開蓋子，並將蓋子放置邊緣地方，讓瓊脂表面能充分完全暴露。避免讓手去觸摸培養皿，且儘可能不要有物體跨越暴露之培養皿上空。

7.讓培養皿完全暴露在整個工作的運轉中，培養之前需記錄暴露時間。

8.暴露後動作：

(1) 置回培養皿蓋子，利用合適消毒劑（如無菌的70%酒精）擦拭放置培養皿處，清除任何由蓋子所遺留下之微量培養基或冷凝物，因其可能污染潔淨室。

(2) 將培養皿從該房間、區域或工作櫃移走。

(3) 收集所有培養皿，並歸回至微生物部門作培養，並確定培養皿安全存放於合適的容器內。

9.完成必要之文件填寫，標準作業程序流程應包含：

(1) 描述如何取得落菌培養皿之過程或簡述從何處取得或收集。

(2) 後續要再使用之落菌培養皿，需以培養皿倒置培養基向上之狀態，依所建議之條件儲存。

(3) 若存放在冰箱內，取出時機必須在暴露前半個小時，在培養皿標示使用截止日期以前都必須確保其安全，截止日期過後培養皿不得再使用。

(4) 詳細描述如何將落菌培養皿還回微生物部門作分析，及其運送之方式，同時概述已暴露的培養皿繼續或不再生長之破壞方法。

(五) 落菌法測試之參考標準：

表四 落菌法測試之參考標準(一)

清淨度等級	落下菌（動態）cfu/4hrs 時 （90mm）（無菌製劑區）	落下菌（動態）cfu/1hr 時 （90mm）（無菌製劑區）
Class 100,000	<100	<20
Class 10,000	<50	<5
Class 100	<1	<1

## 二、空氣取樣法

在某特有的製造環境或產品，具生命力之粒子或微生物的控制是絕對必要的。目前的製藥工業對於非活性粒子評估，有一定之界限及標準方法，對於空氣中懸浮微粒之微生物評估，還沒有確定的界限或方法標準化。有效空氣採樣器操作的原理是利用其足夠高速來吸或吹氣流，致使空氣樣品中的微生物碰觸所選用的培養基。

（一）試驗方法之限制：所知的方法中沒有一個是被所有人所接受或認可的，而且每個方法都有其優點和缺點，生菌數會因很多理由而有很大的變異，例如在環境中微生物的非隨機分佈、所採用的採樣技術精密度不夠、採樣速率——空氣採樣低速時，其微生物可能會在採樣培養基周圍偏移，而無法檢測，然而空氣採樣高速時，微生物可能發生乾縮。

（二）採樣設備：已有各種設備及方法提供有效空氣之採樣，而目前較被採用之兩種型式是離心採樣器與單篩瓊脂採樣器。

1.離心採樣器：操作原則，是空氣之樣本由渦輪推進器吸進採樣頭端，由渦輪推進器導入空氣附在一層環繞著採樣頭端的瓊脂條帶上，在一定採樣時間後，瓊脂條被移開並培養、量測，記錄菌落形成單位數。

2.單篩瓊脂採樣器：操作原則，在不同時間以固定速度，將空氣收集通過一個具特殊孔狀之蓋子後，直接導入含有瓊脂培養基之落菌培養皿或接觸培養皿表面。當取樣週期結束，移開培養皿，培養及量測，記錄菌落形成單位數。

（三）採樣點：採集樣本計劃之目的，是在提供一持續性、維持穩定與適當環境的資料，所有特定微生物控制環境之區域都需要監測，這些區域包括潔淨空氣裝置之重要作業區、轉送裝置、潔淨空氣裝置之背景環境和更衣室。

監測必須是在製程機器設備運轉和工作人員執行正常操作的動態下進行，為了不由於此監測而導致產品受污染的危險，建議在作業員或製程模擬試驗中作監測。

背景環境的採樣位置，應包含有人員活動或特定作業在執行的區域，例如靠近工作台處，此處是已移入潔淨室的托盤，正待轉移入潔淨空氣裝置內。此外，亦需考慮樣品的數量與體積，依據監測區間的大小及等級決定樣品的數量，整體上，至少需取樣1000 L ( $1 \text{ m}^3$ )，這樣就可由一個樣品或於較大區域內得到多數個樣品。

（四）採樣頻率：在上述的區域，其有效之微生物監測，應以每個月一次動態測試。

（五）採樣方法：詳細之設備操作方式，應參考操作手冊，而標準作業程序應界定如何在潔淨室及潔淨空氣裝置採樣，以及要考慮試驗設備之任何限制。以下是針對採樣標準作業程序需考慮的重點：

- 1.培養基條和培養皿，使用前應檢查是否有被污染的徵兆。
- 2.以電池作為動力來源之儀器應確保其電池狀態。

- 3.儀器需作定期性校正。
- 4.所有設備轉移入潔淨區前，必須依據標準作業程序規定滅菌或消毒。
- 5.所有培養基條和培養皿須小心處理，避免疏忽造成污染。
- 6.所有培養基條和培養皿須有合適之標示。

表五 空氣取樣法之測試參考標準

清淨度等級		空氣中浮游菌（動態） （無菌製劑區）	
SI	U.S. Customary	cfu/m <sup>3</sup>	cfu/ft <sup>3</sup>
M3.5	100	< 3	< 0.1
M5.5	10,000	< 20	< 0.5
M6.5	100,000	< 100	< 2.5

### 三、培養皿指壓法

此法雖無法真正量測環境污染，但仍足以提供類似其他環境監測技術一樣重要之數據。培養皿指壓法是能夠用來顯示作業員觸摸污染表面後，會導致無菌操作技術的失敗，例如當調整面罩時污染作業員的手，然後再污染於嚴格控制工作區內處理之產品或原料，此方法亦可顯示轉移過程消毒的失敗。因為技術上的疏失使得未完全除菌之物質被攜入潔淨室或潔淨空氣裝置，而這些污染會沾附在作業員的手套上再去感染其他產品或原料。此外，培養皿指壓法亦可用來作為作業員訓練之評估。

#### （一）試驗方法之限制：

- 1.只能採樣作業員手上少許之樣本（通常只用作業員的指尖）。
- 2.採樣方法之成效性較低（觸接盤僅能少許代表表面污染實際值）。
- 3.當瓊脂過度潮濕或試驗表面潮濕會使所測之微生物值失真。

4.試驗後，必須將作業員手套之殘留培養基移除。

培養皿指壓法可採用標準90 mm落菌培養皿或55 mm接觸培養皿（培養基表面凸起），在Class100級區或Class10,000級區採樣。

表六 培養皿指壓法採樣地點

Class100	嚴格控制工作區，如層流潔淨室 / 單一流向型工作櫃/隔離設施裝置/隔離操作箱/安全箱櫃的工作區表面。
Class10,000	在無菌操作，作為 Class100 級區的準備室環境。

（二）採樣頻率：每一作業員每一生產時段 / 班次至少做一次試驗（左右手分別用不同的培養皿）。針對新進作業員或審查發現有特殊問題時，需增加監測頻率。

（三）採樣方法：本採樣技術和落菌法或培養皿接觸法不盡相同，以下是指壓法在採樣過程需注意事項：

- 1.培養皿使用前需試驗是否有污染。
- 2.轉移適當標示的培養皿予受試驗之作業員，以便這些培養皿同時提供作為在那最後產品在製造時間內或長時間末段製程的必需品，這也確保開始試驗前培養皿外面消毒劑已完全揮發。
- 3.採樣動作應在末段工作時間，並於作業員執行整潔作業前，試驗前作業員需確定手套是乾燥的而且沒有任何消毒劑。
- 4.作業員以手打開蓋子並緊握住，再以另一隻手的每一手指指尖及姆指指尖壓觸瓊脂表面，每一檢試的手指以同樣平均力量壓約十秒鐘，小心避免損壞瓊脂表面後，蓋上蓋子。
- 5.另一隻手亦做同樣動作。



6.執行其他作業前，需確保試驗過的手套表面已利用適當之消毒劑清洗，並完全清除殘留的瓊脂。

(四) 建議之參考標準：印 5 根手指/手套

表七 培養皿指壓法之測試參考標準

清淨度等級		cfu/Contact Plate
SI	U.S. Customary	手套
M3.5	100	3
M5.5	10,000	10

#### 四、培養皿接觸法

有幾種使表面污染之方式，如由環境中沉降之微生物或經由作業員直接之觸摸。其中一個表面採樣之目的在於判斷固定清潔動作的去污染效果，如此之採樣是在判斷清潔動作之前後是否夠標準。

標準接觸培養皿（RODAC：replicate organism detection and counting）應含足夠瓊脂的生長培養基，並使培養基表面凸起，培養皿底部可以刻劃格子，使用瓊脂的凸起面直接接觸欲檢測場所的表面（如牆壁、地板、設備）來作衛生管制。所使用之培養基可以添加中和劑，以便檢測場所表面的殘留消毒劑無效，如此就能夠用來比較清潔前後的檢測結果。培養皿接觸法最好用於檢測微生物污染數量相當低的平坦表面。

(一) 試驗方法之限制：本採樣方法後續的培養與分析會是相當嚴苛。以下是接觸盤使用方法之限制：

- 1.不適用於難接近或不平坦表面。
- 2.必須在瓊脂乾涸之前使用。
- 3.當瓊脂過度潮濕或試驗表面潮濕會使測試之微生物值失真。
- 4.殘留之培養基須從試驗之表面區域移除。
- 5.培養皿接觸法僅有很低樣本回收率，且僅能少許代表表面污染實際值。
- 6.只能針對小範圍區域作採樣（採樣群數）。

（二）採樣點：採樣點係依據在無菌製劑製程中產品會受到污染風險來分類。

表八 培養皿接觸法之採樣地點 / 區域

清淨度等級	地點 / 區域
Class100	高風險作業區，如充填區、層流潔淨室 / 單一流向型工作櫃 / 隔離裝置 / 隔離操作箱 / 安全箱櫃之工作區表面(產品暴露大氣中或原物料直接接觸的設備 / 工作區表面等中間工作區)。
Class10,000	在潔淨室可能接觸產品的地區，如潔淨室的工作台、傳遞口(或房間的)、隔離裝置 / 隔離操作箱的轉送裝置，無菌製劑 Class100 級區的背景環境。
Class100,000 或以上	潔淨室外的區域，如儲存產品或原物料的潔淨室前室；無菌製劑非關鍵製程的區域，如貼標籤區、書面文件區、檢查區。

培養皿的數量是以試驗區的等級與空間大小來決定（如小型隔離裝置 / 隔離操作箱使用一個培養皿，而二公尺的層流潔淨室則需使用三個培養皿）。

（三）採樣頻率：對所建議的地區表面，每星期至少檢測一次。採樣頻率可以改變，並需視無菌廠房活動規模而定。同時亦需要搭配另一種監測技術，以便能夠即時獲知無菌環境的狀況。特定區域更需經常執行監測，cGMP敘述“機器設備單元使用的工作期間，控制工作區內之重要作業區都必須監測”。若嚴格控制區內的所有表面能夠依據無菌操作的規模經常執行測試，來評估微生物之潔淨程度，那是最理想的。

(四) 培養皿接觸法採樣應注意事項：

- 1.使用前確定培養皿是否遭污染。
- 2.彙整所需的培養皿，並確認培養皿底部上以不可塗改墨水寫上資料（有培養基的平板）。避免將資料記在採樣盤蓋上，因蓋子移走或對調而易產生錯誤。需紀錄之內容為：專門收集樣本之人員、採樣時間及日期、採樣區域/地點、位置/採樣編號。
- 3.遵照適當轉移程序，轉移培養皿到待測試的區域。
- 4.必要時，須遵循適當程序進入測試的區域。
- 5.測試前要確認該地區的表面是乾燥的。
- 6.培養皿接觸法採樣時，打開蓋子，使用均勻不變的手力在培養皿上，不旋轉或滑動，並且避免產生氣泡，讓瓊脂以最大表面接觸採樣區域十秒鐘。
- 7.與採樣區域表面接觸後，移開培養皿並蓋上蓋子，避免不必要的手接近瓊脂或瓊脂上。
- 8.以適當消毒劑清洗測試地區之表面，並清除任何可能殘留的瓊脂。
- 9.每個採樣地點，依規定應重複採樣。
- 10.採樣後，從測試區域/房間/箱櫃收集培養皿，並遵照規定培養。
- 11.完成並附所需的書面文件。

(五) 建議之參考標準：

表九 培養皿接觸法之測試參考標準

清淨度等級	cfu/plate
-------	-----------

Class 10,000	5
Class 100	3 (包括地板)

USP 30, 2007<1116> Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments.

## 五、表面擦拭取樣法

有很多途徑會造成表面地區的污染，如環境的落菌或直接或作業員的接觸。表面地區採樣目的之一，就是要測定平常清潔程序清除污染的效果，因此採樣必須在清潔的前後執行，以便測定清潔程序的有效性。

表面擦拭法是以一已知範圍大小模板來進行量化的分析，如一塊5 cm x 5 cm 切割洞正方形平坦鋁製模板（或不鏽鋼板）。洞的內緣必須是斜角切割以便完整地採集到暴露表面之樣本，模板內區是擦拭床 以便容許有可調適的採樣大小。

接觸培養皿或表面擦拭取樣的模板，不能使用不平坦表面或採樣較不方便區域，表面擦拭取樣法仍然可以用來作清潔程序的定性分析，如：微生物之型態。

（一）試驗方法之限制：使用表面擦拭取樣法作清潔確效時，需注意試驗方法之限制，不論它使用作為定量方法或定性方法，需視表面擦拭在採樣表面地區採取微生物的技術能力而定。

（二）採樣設備：

1. 擦拭棒：有很多不同型式的擦拭棒，可購自不同的製造廠商。所使用擦拭棒的型式，會影響採樣方法及表面擦拭之樣本取出技術。有一種型式是乾燥的無菌擦拭棒，使用前先以0.9%氯化鈉注射液來潤濕，另一型式是可轉換的

擦拭棒，後者附有一塑膠圓柱筒與接合的針頭——內有胺培養基用來維持微生物的生長直到擦拭棒取出。

## 2.培養皿。

（三）採樣點：採樣點係依據在無菌製劑製程中產品會受到污染危險性來分類：

表十 表面擦拭取樣法之採樣地點 / 區域

區域等級	位置/地區
Class100	高風險作業區，如充填區、層流潔淨室 / 單一流向型工作櫃 / 隔離裝置 / 隔離操作箱 / 安全箱櫃的工作區表面(產品暴露大氣中或原物料直接接觸的設備 / 工作區表面等中間工區)。表面擦拭取樣法專門用在監測難接近的區域或不平坦表面，如隔離裝置 / 隔離操作箱之軸套或轉送裝置之把手。
Class10,000	在潔淨室可能接觸產品的地區，如潔淨室的工作台、傳遞口(或房間的)、隔離裝置 / 隔離操作箱的轉送裝置，無菌製劑 A/Class100 級區的準備室背景環境。表面擦拭取樣法專門用在監測難接近的區域或不平坦表面，如隔離裝置 / 隔離操作箱之軸套或轉送裝置之把手。
Class100,000 或以上	潔淨室外的區域，如儲存產品或原物料的潔淨室前室；無菌製劑非關鍵製程的區域，如貼標籤區、書面文件區、檢查區。

表面擦拭取樣的數量與測試區域的大小及等級有關(如小型隔離裝置 / 隔離操作箱使用一個擦拭取樣，而二公尺的層流潔淨室則需使用三個擦拭取樣)。

(四) 取樣頻率：表面擦拭取樣必須配合其他監測技術，以便能夠即時獲知室內環境的狀況。在潔淨室和環境控制室的標識位置，建議取樣頻率為每星期一次。取樣頻率也要考慮廠房活動的規模。

(五) 取樣方法：

1.測試設備：無菌可轉換的擦拭棒、10 ml之注射器及注射針、0.9%氯化鈉注射液、鋁製模板（5 cm x 5 cm 洞）、消毒噴霧器/無菌擦拭棒（用來清潔測試過模板/暴露表面）、取樣後擦拭棒轉換用之培養皿。

2.使用可轉換的擦拭棒作表面擦拭之程序：

(1) 裝配所需的擦拭棒，並確認圓柱筒上標示的資料正確，其必須詳細標示下列事項：採集擦拭棒樣本的作業員、採集的日期時間、採集的區域/地點及位置/採樣編號。

- (2) 測試前需確認測試地區的表面是乾燥的。
- (3) 消毒鋁製模板，並於必要時，在放置鋁製模板於測試地區的表面前使消毒劑蒸發。
- (4) 組合注射針及10 ml之注射器，打開0.9%氯化鈉注射液玻璃瓶並抽出其內容物。
- (5) 推出少量液體（約0.5 ml）至測試地區表面上，假如測試地區的表面不太平坦或不水平的，允許將少量液體直接由注射器注入擦拭棒，避免注射針頭接觸擦拭棒。
- (6) 打開擦拭棒包裝盒並取出擦拭棒，手握住轉移圓柱筒。
- (7) 擦拭棒在測試地區表面上密集平行擦拭線條，並手指間用固定平均的力量旋轉擦拭棒以採集最大的樣本量，擦拭棒必須與接觸表面保持30°，使用相同的擦拭棒，在與最初線條成直角的方向重複動作，以確保整個採樣區域都有擦拭過。
- (8) 將擦拭棒放回轉移圓柱筒並用力推，讓擦拭棒與轉移培養基接觸。
- (9) 從採樣區域的表面移開鋁製模板，以適當的消毒劑清洗測試地區的表面與鋁製模板，如使用70%酒精來清洗可能的污染。
- (10) 依據規定每個採樣區域需重複採樣。
- (11) 陰性表面擦拭管制必須執行於採樣結束時，以微量液體由注射器直接注在擦拭棒上，並立即放入轉移圓柱筒。陽性表面擦拭管制必須執行相似的方式，在已知的“污染物”暴露表面進行採樣。

(12) 聚集表面擦拭樣本，並繼續遵照“表面擦拭之樣本取出方法”操作。

註：測試時的操作條件必須記錄，若測試區域屬非標準的空間大小，就必須記錄概略的量測面積，以便在這概略量測面積之菌落數能夠對應到行動界限。

### 3.表面擦拭之樣本取出方法：

(1) 培養皿使用前需確認是否受污染。

(2) 表面擦拭之樣本取出必須採用標準的畫線條方法，此法需確認擦拭棒是在培養基表面旋轉畫過，並確認由測試地區表面取出的微生物都附著在培養皿表面。

註：表面擦拭之樣本取出必須在採樣後馬上進行，如果需要延後的話，擦拭棒必須儲存在室溫。

### (六)建議之參考標準：

表十一 表面擦拭取樣法之測試參考標準

清淨度等級	cfu/plate
Class 10,000	5
Class 100	3 (包括地板)

※參考USP 34, 2011<1116> Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments.



## 柒、參考文獻

- 一、行政院衛生署空調系統確效作業指導手冊，民國 91 年
- 二、動物用藥品製造廠設廠標準，民國 95 年
- 三、動物用藥品優良製造準則，民國 97 年
- 四、行政院衛生署-藥品優良製造確效作業基準，民國 88 年.
- 五、IEST-RP-CC006.3:Testing Cleanrooms. (Contamination Control Division Recommended Practice 006.3) by Institute of Environmental Sciences and Technology
- 六、SASSIG, Guidelines on test methods for environmental monitoring for aseptic dispensing facilities, 2004..
- 七、VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES, Validation of air systems used in parenteral drug manufacturing facilities.
- 八、FEDERAL STANDARD 209E, Airborne particulate cleanliness classes in cleanroom and clean zone, 1992.
- 九、ISO/TC209 (ISO STD14644), 2001.
- 十、USP30, 2007 <1116> Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments.
- 十一、國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), 2011-01-13

## 附錄A—以統計方法計算風速、溫度與濕度均勻性

### 壹、目的

在潔淨室中，風速、溫度與濕度都是空間或時間的函數，本附錄將介紹以統計方法來計算其一致性。

一、空間一致性：在潔淨室中不同空間的同時量測。

二、時間一致性：在潔淨室中相同空間的不同時間的量測。

### 貳、介紹

#### 一、信賴水準

在本附錄中所使用的統計方法，對於信賴水準的選擇非常重要，對於一潔淨室的參數，信賴水準表示該參數滿足其規格的信心程度，簡單的說，信賴水準就是該參數滿足其規格的可能性，簡單的設定原則如下

（一）在非關鍵區域，信賴水準可設為 90%。

（二）在比較關鍵區域，信賴水準可設為 95%。

（三）在最關鍵區域，信賴水準應設為 99%。

#### 二、統計

對於任一參數的一組量測值， $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ，定義：

(一) 平均值  $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$

(二) 標準差  $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

(三) 參數差值  $D = \min \left\{ \left| \bar{x} - upperbound \right|, \left| \bar{x} - lowerbound \right| \right\}$

(四) 能力指標  $C_{ra} = \frac{D}{S(k_{confidence}^{(n)})}$

其中， $K_{confidence}(n)$ 設定詳見表 A1，而 upperbound 與 lowerbound 可自定。

例如，如果室溫的要求是定在  $70(\pm 2)^{\circ}\text{F}$ ，則

upperbound= $72^{\circ}\text{F}$ , lowerbound= $68^{\circ}\text{F}$

對於任一已知參數，若該組量測值的  $C_{ra} > 1$ ，則表示該潔淨室在所選定的信賴度，滿足所定的規格，例如，若在某潔淨室中，對某參數而言，在信賴水準為 95% 時， $C_{ra}=1.02$ ，則我們就可以預期同樣參數隨後的量測，也可以滿足同樣的規格。

表 A1-於不同信賴度之 k 值

讀 值 數	k <sub>90</sub>	k <sub>95</sub>	K <sub>99</sub>
4	2.6	3.6	6.5
5	2.4	3.0	5.0
6	2.2	2.8	4.4
7	2.1	2.6	4.0
8	2.0	2.5	3.7
9	2.0	2.4	3.5
10	1.9	2.4	3.4
11-20	1.8	2.2	3.1
21 以上	1.7	2.0	3.0

### 參、風速、溫度與濕度在不同位置的同時量測

為測試空間一致性，選定任一參數，在潔淨室內的  $n$  個不同位置，同時進行一次參數量測，則可以獲得  $n$  個數據，利用先前所述的能力指標來測試數據的空間一致性。

例如：在一非關鍵區域，溫度的要求是定在  $70(\pm 2)^\circ\text{F}$ ，並獲得以下 10 組數據：

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
71.2	70.8	70.2	69.8	69.7	70.1	71	68.9	69.5	71.8

則可直接求得

$$\bar{X} = 70.3; S = 0.886; D = 1.7$$

並由表 A1 查得， $K_{90}(10)=1.9$ ，並可算得  $C_{ra}=1.01$ 。因此，此潔淨室在 90% 的信賴水準滿足溫度的規格。

### 肆、風速、溫度與濕度在同樣位置的不同時間量測

為測試時間一致性，選定任一參數，在潔淨室內的同一個位置， $n$  個不同時間，進行  $n$  次參數量測，則可以獲得  $n$  個數據，利用先前所述的能力指標來測試數據的時間一致性。

例如：在一特別關鍵區域，濕度的要求是定在  $20(\pm 1)$ ，並在該位置獲得以下 14 組數據：

1	2	3	4	5	6	7
20.5	20.2	20.8	19.6	19.5	19.8	19.7

8	9	10	11	12	13	14
20.3	20.3	20.1	19.4	20.0	20.2	20.5

$$\overline{X} = 20.06 ; S = 0.416 ; D = 0.936$$

若希望判斷是否滿足 95%的信賴水準，則可直接求得

由表 A1 查得， $K_{95}(14)=2.2$ ，並可算得  $Cra=1.02$ 。

此組量測數據表示該潔淨室在 95%的信賴水準滿足濕度的規格。若希望判斷是否滿足 99%的信賴水準，表 A1 查得， $K_{99}(14)=3.1$ ，並算得  $Cra=0.73$ 。因此，此組量測數據無法表示該潔淨室在 99%的信賴水準滿足濕度的規格。

## 附錄 B—參考資料

### 參考一 空氣懸浮微粒清淨度等級(一)

等級		微粒 $\geq 0.5 \mu\text{m}$	
SI	U.S.Customary	( $\text{m}^3$ )	( $\text{ft}^3$ )
M1	-	10.0	0.283
M1.5	1	35.3	1.0
M2	-	100	2.8
M2.5	10	353	10.0
M3	-	1,000	28.3
M3.5	100	3,530	100
M4	-	10,000	283
M4.5	1,000	35,300	1,000
M5	-	100,000	2,830
M5.5	10,000	353,000	10,000
M6	-	1,000,000	28,300
M6.5	100,000	3,530,000	100,000
M7	-	10,000,000	283,000

### 參考二 空氣懸浮微粒清淨度等級(二)

等 級	地點	每立方公尺等於或大於下述粒徑之微粒的最大容許量(a)			
		At rest靜態(b)		Operational動態(b)	
		0.5 $\mu\text{m}$ (d)	5 $\mu\text{m}$	0.5 $\mu\text{m}$ (d)	5 $\mu\text{m}$
A	Unidirectional airflow cabinet (UAFC)	3520	20	3520	20
	Isolator				
	Transfer device				
B(c)	Background to UAFC	3520	29	352000	2900
	Background to isolator (a)				
C(c)	Clean support room	352000	2900	3520000	29000
D(c)	Background to isolator (b)	3520000	29000	未 界 定(e)	未界定(e)

- (a) 以離散浮游粒子計數儀 (discrete air borne particle counter) 之使用為基礎 的粒子測量法，測量等於或大於規定門檻之指定大小的粒子濃度。連續的量測系統應使用於監測A 級區中的粒子濃度，並建議使用於其周圍的B 級區。為例行的測試，對A 級與B 級區的總樣品容量不得少於1 立方公尺，對C 級區，最好也是這個容量。
- (b) 對於“靜態”，應在作業完成後，在無人狀態，於15-20 分鐘（指引值）之短暫的“清除”期間後，達到表中所列的微粒條件。每當產品或開口容器暴露於該環境時，應在緊鄰圍繞產品的區域維持表中對於“動態”A 級區所列的微粒條件。由於來自產品本身之微粒或小液滴的產生，在充填作業中，可能在充填點不能一直呈現符合微粒標準。這是可接受的。
- (c) 為達到B、C 及D 級空氣等級，空氣交換的次數應與潔淨室的大小及潔淨室中所存在的設備與人員相對應。空氣系統應裝備適當的終端濾器，例如為A、B 及C 級裝備HEPA 濾器。
- (d) 指引所定“靜態”及“動態”條件下之微粒最大容許數，大約相當於EN/ISO 14644-1 中就0.5  $\mu\text{m}$  微粒大小所定的潔淨度等級。註：EN/ISO 14644-1 指BSI 1999 年版的Cleanrooms and associated controlled environments. Classification of aircleanliness. （潔淨室及關聯的控制環境。空氣潔淨度的等級）
- (e) 該要求及限量取決於從事之作業的性質。

### 參考三 落菌法測試之參考標準

清淨度等級	採樣地點	靜態 (cfu)	動態(cfu)
A	單一流向型潔淨室	1/2 plates	1/2 plates
	隔離裝置/隔離操作箱	1/2 plates	1/2 plates
	轉送裝置	<1	5
B	單一流向型潔淨室之背景環境	<1	5
	隔離裝置之背景環境	<1	5
C	潔淨支援室	5	50
D	隔離裝置之D級區背景環境	50	100

參考四 空氣取樣法之測試參考標準

清淨度等級	採樣地點	靜態 (cfu)	動態(cfu)
A	單一流向型潔淨室	<1	<1
	隔離裝置/隔離操作箱	<1	<1
	轉送裝置	<1	10
B	單一流向型潔淨室之背景環境	<1	10
	隔離裝置之背景環境	<1	10
C	潔淨支援室	10	100
D	隔離裝置之D級區背景環境	100	200

參考五 培養皿指壓法之測試參考標準

清淨度等級	印 5 根手指/手套 cfu/glove
A	< 1
B	5
C	-
D	-

參考六 培養皿接觸法之測試參考標準

清淨度等級	採樣地點	靜態 (cfu)	動態(cfu)
A	單一流向型潔淨室	<1	<1
	隔離裝置/隔離操作箱	<1	<1
	轉送裝置	<1	5
B	單一流向型潔淨室之背景環境	<1	5
	隔離裝置之背景環境	<1	5
C	潔淨支援室	5	25
D	隔離裝置之D級區背景環境	25	50



參考七 表面擦拭取樣法之測試參考標準

清淨度等級	採樣地點	靜態 (cfu)	動態(cfu)
A	單一流向型潔淨室	<1	<1
	隔離裝置/隔離操作箱	<1	<1
	轉送裝置	<1	5
B	單一流向型潔淨室之背景環境	<1	5
	隔離裝置之背景環境	<1	5
C	潔淨支援室	5	25
D	隔離裝置之D級區背景環境	25	50

## 中英名詞對照

一致性	Uniformity
入口平面	Entrance plane
工作區	Work zone
已校正設備	Calibrated equipment
由空氣噴霧的懸浮微粒	Air-generated aerosol
同向（平行）氣流	Parallel airflow
均勻氣流	Uniform airflow
抗菌劑	Antimicrobial
具生命力之粒子	Viable particle
法規限制	Regulatory limitations
空氣調節處理系統	Air handling system
空氣懸浮微粒光度計	Aerosol photometer
空間一致性	Spatial Uniformity
非單一流向型潔淨室	Nonunidirectional airflow cleanroom
風速計	Anemometer
風量	Airflow volume
信賴水準	Confidence levels
限值	Threshold
剛完工的潔淨室（設施）	As-built cleanroom (facility)
時間一致性	Temporal Uniformity
消毒	Disinfection
高效率空氣過濾器	High efficiency particulate air filter
培養皿指壓法	Finger dab plate
控制作業區	Controlled work space
控制的環境	Controlled environment
探測或掃描	Probing or scanning
接觸培養皿	Contact plate
混合氣流型潔淨室	Mixed airflow cleanroom
陪替氏培養皿	Petri dish
備用中的潔淨室（設施）	As-rest cleanroom (facility)
單一流向型潔淨室	Unidirectional airflow cleanroom
殘留物活性	Residual activity
氯丁橡膠	Closed-cell neoprene
無控制的環境	No controlled environment
等速煙霧產生器	Isokinetic smoke generator
菌落形成單位	Colony forming unit
轉送裝置	Transfer device
溫度控制區	Temperature control zone
隔離裝置/隔離操作箱	Isolator

電子式微壓力計  
電阻式溫度計  
標示的洩漏  
標準穿透洩漏率  
潔淨空氣裝置  
潔淨室  
潔淨區  
熱感式風速計  
熱滯  
操作中的潔淨室（設施）  
離散式微粒計數器  
嚴格控制工作區  
嚴格控制的環境

Electronic micromanometer  
Resistance temperature devices (RTDs)  
Designated leak  
Standard leak penetration  
Clean air device  
Cleanroom  
Clean zone  
Thermal anemometer  
Heat sinks  
Operational cleanroom (facility)  
Discrete-particle counter  
Critical work zone  
Critically controlled environment

## 英中名詞對照

Aerosol photometer	空氣懸浮微粒光度計
Airflow volume	風量
Air handling system	空氣調節處理系統
Air-generated aerosol	由空氣噴霧的懸浮微粒
Anemometer	風速計
Antimicrobial	抗菌劑
As-built cleanroom (facility)	剛完工的潔淨室（設施）
As-rest cleanroom (facility)	備用中的潔淨室（設施）
Calibrated equipment	已校正設備
Clean air device	潔淨空氣裝置
Clean zone	潔淨區
Cleanroom	潔淨室
Closed-cell neoprene	氯丁橡膠
Colony forming unit	菌落形成單位
Confidence levels	信賴水準
Contact plate	接觸培養皿
Controlled environment	控制的環境
Controlled work space	控制作業區
Critical work zone	嚴格控制工作區
Critically controlled environment	嚴格控制的環境
Designated leak	標示的洩漏
Discrete-particle counter	離散式微粒計數器
Disinfection	消毒
Electronic micromanometer	電子式微壓力計
Entrance plane	入口平面
Finger dab plate	培養皿指壓法
Heat sinks	熱漚
High efficiency particulate air filter	高效率空氣過濾器
Isokinetic smoke generator	等速煙霧產生器
Isolator	<u>隔離裝置/隔離操作箱</u>
Mixed airflow cleanroom	混合氣流型潔淨室
No controlled environment	無控制的環境
Nonunidirectional airflow cleanroom	非單一流向型潔淨室
Operational cleanroom (facility)	操作中的潔淨室（設施）
Parallel airflow	同向（平行）氣流
Petri dish	陪替氏培養皿
Probing or scanning	探測或掃描
Regulatory limitations	法規限制
Residual activity	殘留物活性
Resistance temperature devices (RTDs)	電阻式溫度計

Spatial Uniformity	空間一致性
Standard leak penetration	標準穿透洩漏率
Temperature control zone	溫度控制區
Temporal Uniformity	時間一致性
Thermal anemometer	熱感式風速計
Threshold	限值
Transfer device	<u>轉送裝置</u>
Unidirectional airflow cleanroom	單一流向型潔淨室
Uniform airflow	均勻氣流
Uniformity	一致性
Viable particle	具生命力之粒子
Work zone	工作區

# 動物用藥品無菌操作作業指導手冊

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
中華民國 102 年 12 月

# 目 錄

第 一 章	前言.....	1
第 二 章	背景.....	2
	一、法規層面.....	2
	二、技術層面.....	2
第 三 章	範圍.....	3
第 四 章	建築物與設施.....	4
	一、關鍵區域(100 級區，ISO 第 5 級區(UDAF)).....	5
	二、支援之潔淨區域.....	6
	三、潔淨區之分隔.....	7
	四、空氣過濾.....	7
	(一)薄膜過濾.....	7
	(二)高效率空氣過濾器過濾.....	8
	五、設計.....	9
第 五 章	人員訓練、資格認證、及監測.....	12
	一、人員.....	12
	二、實驗室人員.....	13
	三、人員監測計畫.....	13
第 六 章	組成物與容器/封蓋.....	15
	一、組成物.....	15
	二、容器與封蓋.....	15
	(一)製備.....	15
	(二)容器封蓋系統的檢視.....	16
第 七 章	內毒素管制.....	18
第 八 章	時間界限.....	19
第 九 章	無菌製程及滅菌之確效.....	20
	一、製程模擬.....	20
	(一)研究設計.....	20
	(二)測試頻率及次數.....	21
	(三)進行期間.....	21
	(四)測試批量.....	22
	(五)線上作業速度.....	22
	(六)環境條件.....	22
	(七)培養基.....	22
	(八)培養基充填之培養及檢查.....	23
	(九)試驗結果之闡釋.....	24

二、	過濾效能.....	25
三、	設備、容器與封蓋的滅菌.....	26
第 十 章	實驗室管制.....	28
一、	環境監測.....	28
(一)	一般的書面作業計畫.....	28
(二)	建立限度與趨勢分析作業計畫.....	28
(三)	消毒作業的效能.....	29
(四)	監測方法.....	29
二、	微生物培養基與鑑定.....	30
三、	過濾前的生物負荷.....	31
四、	替代的微生物學的試驗方法.....	31
五、	微粒子的監測.....	31
第 十 一 章	無菌試驗.....	32
一、	方法選擇.....	32
二、	培養基.....	32
三、	人員.....	32
四、	取樣與培養.....	32
五、	無菌試驗呈現陽性結果的調查.....	33
第 十 二 章	檢視批次紀錄：處理管制文件系統.....	35
詞彙.....		36
參考資料.....		41



# 第一章 前言

本指導手冊之編訂旨在協助以無菌操作製造無菌藥物及生物製劑之製造業者，俾能符合行政院農委會所頒行的攸關動物用藥品優良製造準則及動物用藥品製造廠設廠標準之規定。

本指導手冊中各作業程序及實務所敘述之要旨，將有助於提升無菌藥物之製造能力，以符合涉及動物用藥品優良製造準則之規定，諸如設計能力、設備適用性、製程確效、及品質管制等。

本指導手冊主要參考 FDA Guidance for Industry on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (September, 2004) 之內容，並參酌國內相關資料制訂，係原則上之建議。本指導手冊所列者並非無菌操作作業之唯一方式，業者尚可採用其他具適當科學理論依據的方法來執行無菌操作作業。

## 第二章 背景

本章係就法規及技術兩個層面簡要說明行政院農委會制訂本指導手冊之理由。

### 一、法規層面

以無菌操作製造無菌藥物/生物製劑時，應符合相關的現行動物用藥品優良製造準則。動物用藥品優良製造準則無列管之藥物，其所適用的特別規範應優於動物用藥品優良製造準則。

### 二、技術層面

以無菌操作法及以最終滅菌法生產無菌產品，兩者之間存在著基本差異。

最終滅菌法通常在高品質的環境條件下，進行產品充填及產品容器之密封。在此種環境下將產品充填及密封，可將製程中產品的微生物及微粒子含量降至極低，並有助於後續滅菌過程的成功。大多數的最終滅菌生產方法，其產品、容器、及封蓋之負荷菌甚低，但並非無菌。盛裝於最終容器之產品需再經過加熱或輻射的滅菌過程加以滅菌。

而無菌操作法則係先將藥物、容器、及封蓋分別以適當的滅菌方法滅菌後再予組合。因產品盛裝於最終容器後，並不再經滅菌過程處理，所以在極高品質環境下進行產品充填及密封就非常重要。無菌操作法比最終滅菌法具有更多變數。在無菌組裝成最終產品之前，最終產品的個別組件通常要經過不同的滅菌過程；例如：玻璃容器經過乾熱、膠塞經過濕熱、而藥液則經過濾。這些製造的每一個過程均需經確效與管制。每一個過程都有可能產生錯誤，最後可能導致受到污染的產品被運銷。已滅菌之藥物、組成物、容器、或封蓋在無菌製造前或無菌製造過程中的任何一個手工或機械操作，都有污染的風險，因而需加以詳盡的管制。但就最終滅菌而言，最終滅菌產品係將密封的容器經過最後的滅菌，因而限制產生錯誤的可能性。

### 第三章 範圍

本指導手冊僅探討一些精選出來的議題，並未論及所有無菌操作的層面。例如：本指導手冊著重於論述最終產品之動物用藥品優良製造準則事項，而關於上游之作業步驟的資訊則甚為有限。本指導手冊主要在論述人員資格認定、潔淨室設計、製程設計、品質管制、環境監測、及生產紀錄覆核等方面。本指導手冊也討論隔離裝置之應用。

雖然本指導手冊討論組成物、容器、及封蓋之相關動物用藥品優良製造準則事項，但未論及產品之最終滅菌。只有在最終滅菌法不適宜(not feasible)時，方可採用無菌操作法製造無菌藥物，是一項廣為接受的原則。然而，一些可以提供某些獨特與實質優點的最終包裝（例如：某些雙腔室注射器( dual-chamber syringes) ）不可能採用最終滅菌；此種場合，製造業者可設法選用其他輔助加工步驟，以增加無菌保證的信賴度。

## 第四章 建築物與設施

依現行藥品優良製造規範之規定，無菌操作場所內，經分隔的或經界定的作業區域，應予適當管制，以達到依各作業特性所需之不同等級的空氣品質。一個特定區域的設計，要包括滿足該區域內設備、組成物、暴露的產品、以及在該區內所執行之作業活動所要求之微生物學的(microbiological)與微粒子的明確標準。

潔淨區的管制參數應以驗證研究過程中所獲得的微生物學的與微粒子的數據來予支持。雖然潔淨室的首次驗證有包括完工時(as-built)及靜態條件下之空氣品質的評定，但區域的驗證與分級，所最需強調的則是動態條件(亦即：人員在場、設備就位、作業進行中)下所產生的數據。適當的無菌操作場所監測計畫亦宜包括在動態條件下，例行地評定各場所符合其特定潔淨區域等級之情形。

潔淨區域之空氣等級及微生物品質的建議行動水準摘要如下表：

表 1－空氣等級<sup>a</sup>

潔淨區域等級 (0.5µm 微粒子數/立方呎)	ISO 等級標準 <sup>b</sup>	≥0.5µm 微粒子數/立方公尺	浮游微生物 行動水準 <sup>c</sup> (cfu/立方公尺)	落菌培養皿微生物 行動水準 <sup>c,d</sup> (直徑 90mm; cfu/4 小時)
100	5	3,520	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
1000	6	35,200	<u>10</u>	<u>5</u>
10,000	7	352,000	<u>100</u>	<u>50</u>
100,000	8	3,520,000	<u>200</u>	<u>100</u>

<sup>a</sup> 所有等級均係基於活動期間暴露之原物料/物品之鄰近區域的量測數據。

<sup>b</sup> ISO 14644-1 等級標準提供多類產業潔淨室之統一微粒子濃度值。ISO 5 級之微粒子濃度與 100

級相等，且與歐盟之 A 級近乎相等。

<sup>c</sup> 這些數值代表環境品質的建議水準。業者可以依作業的特性訂定適當的替代性微生物行動水準。

<sup>d</sup> 採用落菌培養皿試驗是一個選項。

<sup>e</sup> 正常情況下，100 級區(ISO 5 級區)環境之樣本應無微生物生長。

表 2－空氣等級(國際醫藥品稽查協約組織藥品優良製造準則, PIC/S)

	靜態 <sup>(b)</sup>		動態 <sup>(b)</sup>	
等 級	微粒最大允許量 <sup>(a)</sup> / m <sup>3</sup>			
	≥0.5 μm <sup>(d)</sup>	≥5 μm	≥0.5 μm <sup>(d)</sup>	≥5 μm
A	<u>3,520</u>	<u>20<sup>(e)</sup></u>	<u>3,520</u>	<u>20<sup>(e)</sup></u>
B	<u>3,520</u>	<u>29<sup>(e)</sup></u>	<u>352,000</u>	<u>2,900</u>
C	<u>352,000</u>	<u>2,900</u>	<u>3,520,000</u>	<u>29,000</u>
D	3,520,000	29,000	未界定 <sup>(f)</sup>	未界定 <sup>(f)</sup>

註：

- (a) 以離散浮游微粒子計數儀 (discrete air borne particle counter) 之使用為基礎的微粒子測量法，去測量等於或大於規定門檻之指定大小的微粒子濃度。連續的量測系統應使用於監測 A 級區中的微粒子濃度，而且也是建議使用於周圍的 B 級區。對於例行測試，對 A 級與 B 級區的總樣品容量不得少於 1 立方公尺，對 C 級區，最好也是這個容量。
- (b) 對於“靜態”狀態，表中所提供的微粒子條件，應在操作完成後的 15-20 分鐘（指引值）之短期“清除”期間之後的無人狀態中達到。對於“動態”的 A 級區，表中所提供的微粒子條件，每當產品或開口容器暴露於環境時，應在其鄰近圍繞產品的區域中予以維持之。當充填操作正在進行時，由於來自產品本身的微粒子或小液滴的產生，可能不是常常可以在充填點上展現符合微粒子標準時，是可以被接受的。
- (c) 為了要達到 B、C 及 D 級，空氣交換次數應與潔淨室大小及潔淨室中所存在的設備與人員互為關連。空調系統應裝備適當的終端濾器，例如對 A、B 及 C 級為 HEPA 濾器。
- (d) 對於在“靜態”以及“動態”條件所允許的最大微粒子數所提供的指引，是大約相當於 EN/ISO 14644-1 中在 0.5 $\mu$ m 微粒子大小的清淨度等級。EN/ISO 14644-1 是指 BSI 1999 年版的 Cleanrooms and associated controlled environments. Classification of air cleanliness
- (e) 這些區域是期望要完全沒有大於 5 $\mu$ m 大小的微粒子。因為確認粒子之不存在並具有任何統計意義，是不可能的，所以，將其限量設定為每立方公尺 1 個。在潔淨室驗證期間，應顯示這些區域可以維持在所界定的限量之內。
- (f) 這些要求與限量，將依所執行的操作之本質而定。

對於無菌產品品質特別重要的兩個區域為：關鍵區域及與其相關的支援潔淨區域。

## 一、關鍵區域(Critical area)( A 級區，100 級區，ISO 第 5 級區(UDAF))

關鍵區域是指已滅菌藥物、容器、及封蓋所暴露的區域；為保持產品無菌，該區的環境條件必需加以特別設計。在此類區域內進行的活動，包括充填前、充填中、及封蓋作業中的無菌原物料操作(例如：無菌組裝、無菌有效成分之添加)。

本區之所以具關鍵性，係因經過暴露的產品極易遭致污染，且裝於直接容器之後不再有後續的滅菌作業。為維持產品的無菌性，將執行無菌操作(例如：設備之組裝、調整、充填)的環境控制並維持於適當的品質，就顯得相當重要。空氣中微粒子含量是環境品質的一個項目。微粒子之所以重要係因它們本身就可以侵入產品的外來污染源、而且也可以充當微生物媒介而以生物學的方式產生污染。經過適當設計的空氣處理系統可將關鍵區域的微粒子含量降至最低。

緊鄰已滅菌容器/封蓋暴露區域、及充填/封蓋作業區域的空氣，需具適當的微粒子品質；其品質標準為：於充填/封蓋作業中之氣流內、通常在不超過工作點一英尺範圍內之代表性位置取樣，其每立方公尺中等於及大於 0.5 $\mu$ m 之微粒子數不得大於 3,520 個；此空氣潔淨度水準亦即已知的 A 級/100 級(ISO 5 級

(UDAF))。

我們建議測量關鍵區域之空氣潔淨度時，應選擇對於暴露的已滅菌產品與容器/封蓋最具潛在風險的位置。應將微粒子計數器之探針定位於經過證明能得到具有意義之樣本的位置。每個生產班次的工作期間均應執行定期的監測。我們建議以遠端計數系統執行非活性微粒子的監測，這些計數系統能夠收集更全面性的數據，且通常比使用攜帶式微粒子計數器較不會受到侵入。有關微粒子監測的其他指引請見第十章第五節。

某些作業可能產生大量的產品(例如：粉末)微粒子，依其特性，這些粉末微粒子並無造成產品污染之風險。此種狀況下，不可能在一英尺距離內量測空氣品質，而仍能將粉末微粒子的數量自空氣污染物中區分出來。此時，可以儘可能在空氣取樣方法方面設法使取得之空氣樣本能代表產品暴露之環境空氣中，外來微粒子污染的真正水準。例如：在無實際粉末充填作業情況下所做的動態條件潔淨區初期驗證，可提供因作業而產生之非產品微粒子的背景資料。

供應關鍵區域內的空氣應經 HEPA 過濾器過濾，空氣的速度應足以將充填/封蓋區的微粒子排除、並維持作業過程中的單向氣流。每個加工作業線的既定空氣速度參數之合理性應經確認，並適於該關鍵區域內，維持動態條件下的單向氣流及空氣品質。

適當的設計與管制，可防止關鍵區域的空氣產生亂流及停滯。一旦建立相關參數之後，最重要的就是氣流型態的評估，以免產生亂流或渦流的氣流型態；亂流或渦流的氣流型態會成為空氣污染物(例如：來自相鄰較低潔淨區之污染物)的管道或貯藏區。應於關鍵區域之現場執行氣流型態分析，以證明其為單向氣流，且該氣流能於動態條件下、向產品上方擴散後離開，而將污染物排除。這些研究應以附有書面結論的詳細文件以資證明，其內容並應包括氣流型態對於無菌操作(例如：干擾)及設備設計的影響。已知錄影帶或其他記錄裝置有助於對初期氣流進行評定，亦可使後續的設備配置變更評估更為順利。另外，很重要的是要注意即使經過成功驗證的系統也可能因不良的操作、維護、或人員的疏失而受到損害。

正常情況下，關鍵區域空氣的監測檢品應不會有發現微生物污染物的結果。環境發生的污染，應即予適當的調查。

## **二、支援之潔淨區域**

支援潔淨區域具有不同的等級及功能。許多支援潔淨區域係供非無菌原料、調配後的產品、製程中物料、設備，及容器/封蓋之準備、暫存、轉送等作業之地區。正確地設計這些支援區域的環境能使最終產品之微粒子污染減至最低，並管制需經後續滅菌處理之物品及原料的微生物負荷量。

應依各支援潔淨區域內之作業的特性決定該區的潔淨度等級。台灣現行的分級是 100 級區(ISO 5 級), 10,000 級區(ISO 7 級)及 10 萬級區(ISO 8 級)。FDA 建議緊鄰無菌操作線的區域, 在動態條件下至少應符合 10,000 級(ISO 7 級)的標準(見表 1); 製造業者亦可將此區域定為 10,000 級區(ISO 7 級), 甚或維持整個無菌充填室為 1,000 級區(ISO 6 級)。被區分為 100,000 級(ISO 8 級)空氣潔淨度水準的區域, 可用於諸如設備清潔等較非關鍵性的作業。至於歐洲 PIC/S 的標準, 請參考表 2。

### 三、潔淨區之分隔

作業區域的適當分隔, 是防止污染的一個重要事項。要維持空氣的品質, 則從較高潔淨區流往其相鄰的較低潔淨區的空氣應達到適當的氣流。而極其重要的是: 較高潔淨度等級的房間對其相鄰的較低潔淨度等級的房間應有實質的正壓差; 例如: 當房門關閉時, 相鄰的不同等級的房間之間應維持至少 10 Pa 的壓差; 而當房門開啟時, 往外的氣流應足以將入侵的污染減至最低; 此外, 非常重要的是: 可讓房門維持於微開狀態的時間, 亦應予嚴格管制。

某些情況下, 無菌作業室與其相鄰的潔淨室會具有相同的潔淨度等級。將無菌作業室與這些相鄰的房間之間, 在房門關閉情況下保持正壓差, 可得到有利的分隔。對於緊鄰無菌作業室之任何未分級房間的場所設計, 應使無菌作業室對這些未分級房間經常保持實質的正壓(例如: 至少 10-15 帕), 以防止污染。如果此壓差低於最下限, 則必須將無菌作業室的環境品質復原、並予再確認。

管理當局(the Agency)建議各潔淨室之間的壓差應於整個工作班次期間持續監測, 並經常記錄。所有警示(alarms)必須予以記錄, 如有偏離既定管制界限之情形, 則應予以調查。

空氣換氣數是另一個潔淨室設計的重要參數。對於 100,000 級(ISO 8 級)的支援房間, 足以達到每小時 10 次換氣數的氣流, 通常可被接受。10,000 級與 100 級的區域, 則正常情況下, 應有明顯的較空氣換氣數。

適當的作業場所的監測系統, 可快速地檢出會損害作業場所環境的異常變動。一個有效的系統, 有利於當作業條件達到行動水準之前, 即將其復原至既定的、驗證過的水準; 例如: 壓差規格應能於出現低壓問題時, 即可立即警示而檢出, 以免造成不分級區空氣侵入分級區的房間。

### 四、空氣過濾

#### (一) 薄膜過濾

壓縮氣體應具適當的純度(例如: 無油), 且經過濾後, 其微生物學的與微粒子的品質應相等於甚或優於引入該氣體之環境的空氣。諸如空氣、氮氣、及二氧

化碳等壓縮氣體常於潔淨室使用，且經常地使用於清洗或空氣置換。

薄膜過濾器可用於將壓縮氣體過濾至符合適當的高品質標準。這些過濾器經常被使用於產製無菌壓縮氣體，以供進行諸如無菌原料、無菌組成物/組件及無菌設備等之相關作業；例如：我們建議高壓蒸氣滅菌機之空氣管路、凍晶乾燥機之真空斷路器 (breaks)、及已滅菌原物料之貯存桶，均應使用無菌薄膜過濾器。已滅菌之貯存桶及其所盛裝的液體，均應於正壓下或予適當地密封貯存，以防止微生物污染；並應於適當位置裝設安全裝置，以防止由於壓力改變造成非無菌空氣或液體逆流而產生污染。

包括通氣过滤器等氣體过滤器應保持乾燥；氣體过滤器內的冷凝液可能造成使用時堵塞或使微生物生長。故宜使用疏水性过滤器、並於適當情況時採用加熱處理，以防止困擾的濕氣殘留問題。我們建議使用於無菌過濾(sterile boundaries)或供應無菌氣體、對產品有影響的过滤器，於安裝時、及安裝後(包括於使用終點)定期地執行完整性試驗，同時也建議對於可能會損傷过滤器之作業，於作業完成後也執行完整性試驗；完整性試驗失敗時應予調查，且过滤器應每隔適當的、規定的時間即予更換。

## (二) 高效率空氣过滤器過濾

HEPA 过滤器之完整性應予維持，以確保無菌條件。HEPA 过滤器應於安裝時即執行洩漏試驗，以檢出密封墊周圍、整個框架、或整片濾材材質之各個點的破裂。無菌操作場所之 HEPA 过滤器在安裝測試之後，應每隔適當時間間隔即再執行洩漏試驗；例如：無菌操作作業室應每年執行兩次此種試驗。此外，當發現空氣品質不可接受、因場所翻修而可能造成天花板或牆壁結構鬆動、或配合培養基充填失敗或產品無菌性失敗之調查需要等情況時，皆應再追加試驗。在各種过滤器中，安裝於一般用以去除藥瓶熱原之隧道式乾熱除熱原滅菌器及乾熱滅菌烘箱的过滤器，亦應做洩漏試驗。如經證明可行，則亦可使用其他方法以測試這些隧道式乾熱除熱原滅菌器或乾熱滅菌烘箱之高溫區的 HEPA 过滤器。

任何使用於 HEPA 过滤器挑戰試驗的煙霧劑，均需符合諸如黏度等關鍵性物理化學特性規格；例如 Dioctylphthalate (DOP)及 Poly-alpha-olefin (PAO)均是適當的洩漏試驗用煙霧劑。某些煙霧劑因會導致被試驗環境之微生物污染風險，而造成問題。因此，任何煙霧劑替代品的評估需包括確保該替代品不會促進微生物生長。

过滤器之洩漏試驗與效率試驗，兩者之間有很大的不同。效率試驗係用於確定过滤器等級的一般試驗。一個完好無損的 HEPA 过滤器，應能將直徑大於 0.3 $\mu$ m 的微粒子，至少濾除 99.97%。

在另一方面，定期執行洩漏試驗之目的是在於檢出过滤器濾材、过滤器框架、或密封位置的洩漏。此種挑戰試驗包括使用含有不同粒子大小的多分散性煙



霧劑，組成該種煙霧劑之粒子大小，通常是在可用光掃描的、平均直徑在次微米大小的範圍、包括足量的逼近  $0.3\mu\text{m}$  的微粒子。執行洩漏試驗時，如未於過濾器上游引入足量的已知大小之挑戰微粒子，則無法檢出洩漏。很重要的是：在過濾器上游引入的煙霧劑的濃度，應配合空氣懸浮微粒光度計的精密度。洩漏試驗應於過濾器安裝之現場、用適當的光度計探針在過濾器的下游，以每分鐘至少一立方英尺的速率掃描過濾器表面。然後計算所測得之洩漏到下游的煙霧劑佔上游挑戰煙霧劑之百分比。適當的掃描方法，應於過濾器表面下方約一至二英吋位置對整個過濾器表面及框架進行掃描。所有這些 HEPA 過濾器的掃描作業應有完整文件以資證明。

挑戰試驗結果下游之單支探針讀數到達上游讀數的 0.01% 時，會被認為是顯著洩漏的徵象，而要求 HEPA 過濾器的更換，或適當的局部修補。任何修補的區域均需執行後續的再試驗確認。

單獨的 HEPA 過濾器洩漏試驗並不足以監測過濾器的性能。重要的是要進行定期的諸如橫跨整個過濾器(及與其相關的鄰近過濾器)之速度均勻性等過濾器品質特性的監測。速度的變化會引起亂流，從而增加污染的機率。關鍵區域內 HEPA 過濾器之單向氣流的速度，應在距離過濾器表面六英吋、且在與緊鄰之工作檯面的規定距離內測定。適當時間間隔的速度監測，可提供執行無菌操作作業之關鍵區域的有用數據。這些量測應與執行就地(in situ)空氣型態分析研究當時所建立的速率範圍有所關聯。HEPA 過濾器應於檢出過濾器表面之某個區域空氣速度不均勻時、或氣流型態可能有不良影響時，即予更換。

雖然接受委託檢測之廠商(contractors)常提供這些服務，但藥物製造業者應負責確保設備規格、測試方法、及合格標準業經確定，而且這些必要的認證活動均已充分執行。

## 五、設計

註：本節所討論的內容並未涵蓋所有的設計概念。如有其他可以增進無菌保證的適當技術，則亦可予以採用。

設計無菌製程的目的，是要在製造作業中，將無菌物品因暴露而引致的可能污染風險降至最低。限制各無菌產品成分的暴露時間、提供最佳的環境管制、製造流程的最佳化、以及防止較低品質空氣混入 100 級(ISO 5 級)潔淨區之設備的設計，均是達到高無菌性保證的方法。

應將人流與物流最佳化以防範不需要的活動，因那些不需要的活動可能會提高將污染物引入暴露之產品、容器/封蓋系統、或周遭環境的可能性。設備的配置應考量使作業人員感覺最舒適與最方便移動的人體工學。在無菌操作作業室的人數應減至最少。人員行動路線的設計應能限制人員的流動頻率，此設計可經

由人員進出無菌操作作業室(尤其最重要的是室內之關鍵區域)必須以登記的方法來達成。就關鍵區域而言，應將物料轉移至傳統潔淨室之關鍵區域內或隔離裝置內的次數減至最少。為防止氣流變動而引入較低品質的空氣，應適當限制在關鍵區域附近範圍內的活動。

無菌製程中的任何介入或中斷，都有可能增加污染的風險。使用於無菌操作作業之設備的設計，應限制人員介入無菌操作的次數與複雜性；例如：可將重量核對裝置整合於作業線上以取消關鍵區域內的重覆手工操作，從而減少人員的介入。不採取滅菌後再行無菌組裝，而採預先組裝再以原位滅菌／就地滅菌(SIP)技術進行滅菌的方法，亦可免除重要的無菌操作步驟。使用包括諸如機器人等技術的其他作業步驟自動化方法，可進一步降低對於產品的風險。

產品應於適當的潔淨室環境下進行轉送。例如：冷凍乾燥過程包括已完成無菌充填的產品到已完成半封蓋的容器所進行轉送；為防止污染，這些半封蓋的無菌產品應僅能在關鍵區域內轉送；其場所之設計應確保充填作業線與凍晶乾燥機之間能有 100 級(ISO 5 級)的保護。輸送與裝載作業也應有相同程度的保護。

無菌產品及其容器、封蓋均應以適當設計的設備予以保護。可於適當的位置使用阻隔裝置(barriers)，以達到無菌操作作業線的隔離，而精心設計的簾幕與堅固的塑膠護罩則是較為適用的阻隔裝置。使用隔離裝置系統可進一步提高產品的保護。

由於無菌操作作業場所內各房間均相互獨立，因此必須仔細界定及管制經許可的各潔淨室之間的往來活動。產品的流程通常是由較低級區流往較高級區，使用雙門式或整合型的滅菌器，可幫助確保產品適當的直接流向。氣鎖室及連鎖門有利於整個無菌操作作業場所的空氣平衡得到更好的管制。氣鎖室應安裝於無菌製造區入口及與該區相鄰之非分級區之間。其他諸如人員進出區或原物料移轉區等分界位置，也均適合安裝氣鎖室。對於諸如製程中補給供應品、設備、器具，由較低分級區移往較高分級區時，應非常注意適當的管制以防止污染物的流入。例如：應於書面作業程序中詳述原物料如何移入無菌操作作業室，以確保房間的環境條件不會遭到破壞；要達到這個目的，原物料就應按照適當的作業程序予以消毒；於關鍵區域使用的原物料，則應以適當的方法使其無菌。

當已加瓶塞但未封瓶蓋之藥瓶，要移出無菌作業區或無菌作業室以進行封蓋作業時，應有適當的措施以保護產品；例如完成封蓋之前的局部保護即是一種保護措施。使用可檢出瓶塞密封不良的線上裝置，能提供更進一步的保證。

潔淨室通常是依特定目的之功能需求而設計。潔淨室的建材需能確保易於清潔及消毒。例如：無接縫且為圓弧狀的牆壁與地板接合線、易於清潔處理的牆角，均是適當的設計特色。地板、牆壁、及天花板表面應平滑且堅硬，以易於清潔。高效率微粒子空氣過濾器與天花板接合處之設計，應能防止無菌原物料受到

污染。潔淨室內亦不應存有不需要的設備、工具、夾具、或原物料。

加工作業設備及系統應配備衛生級配件及閥門。除了很少的例外，100,000級(ISO 8級)區以外的所有列入潔淨室等級的無菌操作作業場所，如裝設排水設施會被認為不適當。另外，很重要的是安裝於無菌作業場所的任何排水均需有適當的設計。

設備應經適當的設計，以利於容易以適用的滅菌方法進行滅菌。另外，很重要的是要確保易於安裝以利無菌組裝。設備設計對於潔淨室環境的影響應予強調。水平的表面及凸出牆壁的壁架均易積存微粒子物質，應予避免。設備不應阻礙氣流，關鍵區域的設備之設計，不應造成單向氣流的擾亂。

偏差或變更管制系統中，應詳述空氣處理系統或其他共用設施停止運轉所致之異常狀況的處理、並要敘明廠房構築活動對場所管制的影響。應於書面程序中詳述設施停止運轉後回復正常作業條件的措施。

## 第五章 人員訓練、資格認證、及監測

### 一、人員

精心設計的、維護的、運作的無菌過程可將人員的介入減至最低。無菌操作作業過程中，操作人員的活動增加，則對最終產品之無菌性的風險也隨著增加。為確保產品之無菌性的維護，很關鍵的事項是：參與無菌作業之作業人員應於作業之全程，均使用無菌技術。

每一位人員在被許可進入無菌製造區之前，應經適當的訓練。基本的訓練項目應包括無菌技術、潔淨室行為、微生物學、衛生、更衣程序、應無菌而未無菌之產品對動物安全之風險之認知、以及無菌製造區之特別的書面作業程序等等。人員經初始訓練之後，仍應參與定期的持續訓練計畫。督導人員應定期評估每一位作業人員在實際作業中符合書面作業程序的情形。同樣的，品質管制單位亦應在製造作業過程中，對作業人員是否確實遵守既定的書面作業程序及無菌技術進行例行的監視。

下列為一些維持無菌物品及無菌表面之無菌性的技術：

#### （一）僅能使用無菌器具接觸無菌原物料：

應始終使用無菌器具處理經過滅菌的原物料。無菌器具在經使用之後、於下次再使用之前，應存於 100 級(ISO 5 級)環境條件下，並保持於防止污染的狀態(例如：置於滅過菌的容器內)。器具應於整個作業過程中有需要更換時即予更換。

一旦更衣之後，無菌手套即應經常消毒或適時更換，以將污染減至最低。人員之服裝或手套的任何部位均不得直接接觸無菌產品、容器、封蓋、或關鍵性組件的表面。

#### （二）緩慢且審慎的移動：

快速的移動會在關鍵區域產生不可接受的亂流。快速的移動會擾亂單向氣流，而引致潔淨室原來之設計及管制參數無法負荷的困擾。於整個潔淨室內均應遵循緩慢而且細心移動的原則。

#### （三）將整個身體避開於單向空氣流的路徑之外：

設計單向空氣流的目的是在於保護無菌設備表面、容器封蓋系統、以及產品。關鍵區域內之單向空氣流的路徑一旦受到擾亂，則會產生產品的無菌性風險。

#### （四）以不會損害產品之無菌性的方法進行必要的操作：

為維護鄰近作業位置之無菌原物料的無菌性，在垂直式單向空氣流下作業時，應採用經由產品旁側、而非經由產品上方接近產品的正確無菌操作方法。此外，操作人員在直接接近關鍵區域時，亦應克制談話。

#### (五) 維持適當的工作服裝管制：

在進行無菌作業之前及整個作業過程中，作業人員不應從事任何會引致工作服裝受到不當的污染風險之活動。

應僅有經資格認證及適當著裝的人員，方得被許可進入無菌製造區。工作服裝應能在身體與暴露的無菌原物料之間提供阻隔，俾能防止源自身體產生的微粒子、以及從身體散佈的微生物所造成的污染。工作服裝應為無菌、且其材質不會脫落纖維，並能覆蓋皮膚及毛髮(因此，面罩、頭罩、鬍鬚護罩、護目鏡、及彈性手套、潔淨室靴、以及鞋套等，均是工作服裝的組件)。書面的作業程序中，應詳述以無菌方法穿戴每一工作服裝組件的方法。在工作服裝各組件之間應以互疊方式(例如：以手套疊覆衣袖)以產生適當的阻隔。如發現任一工作服裝組件有撕裂或有缺陷，應即予更換。手套應經常予以滅菌處理(sanitized)。

應有既定的計畫以定期評鑑或稽查人員對於相關無菌製造規定的符合情形。無菌更衣的認證計畫應包括評鑑潔淨室作業人員在完成更衣程序之後，仍能維持工作服裝品質的能力；我們建議這種評鑑要包括於工作服裝上，諸如手套之指套、面罩、前臂、胸部的表面微生物取樣。取樣的位置應經證明具合理性。經初次的更衣程序評鑑之後的定期再認證，可在不同的更衣場所監測達適當的時間，以確保無菌更衣技術可持續被接受。對於人員參與至最低程度、且有監測數據呈現環境管制狀態的自動化作業，每年一次的再認證應已足夠。任何無菌操作之作業，如發生不良環境條件之情形，則可另加再驗證、或增加再驗證之頻率。

為保護暴露的無菌產品，人員應維持工作服裝的品質，並嚴格堅守適當的無菌技術。書面程序中應充分地說明人員應在何種情況下予以再訓練、再認證、或重新指派到其他工作區域。

## 二、實驗室人員

無菌製造作業人員之訓練、無菌技術、及資格認證的基本原則亦適用於執行無菌取樣與微生物學實驗室分析的人員。如果實驗室產生之數據的有效性遭到質疑，則實驗室的操作及系統不能被認定是在管制之中、也不能被認定具有再現性。

## 三、人員監測計畫

人員對無菌產品作業之環境品質具有重大的影響，因此應建立具有警示與反應的人員監測計畫。應取得每天、或與每批產品相關之作業人員手套的表面樣本，並應以適當的取樣頻率取得其他工作服裝上經選定之關鍵部位的樣本，以達到監測的目的。品質管制單位應對於參與特殊勞力密集作業(諸如需要重覆或複雜之無菌操作)的作業人員，建立更完整的監測計畫。

無菌狀態是無菌操作作業的基本原則。於整個作業過程中維持無污染的手套及工作服裝，是無菌操作作業室內之製造作業人員所應持續堅持的目標。於正要取樣之前將手套消毒的行為並不適當，因為如此則無法取得無菌操作過程中實際上存在於手套上的微生物。當作業人員之監測結果超過既定的水準、或呈現不良趨勢時，應立即進行調查。其後續的行動可包括加強取樣、加強觀察、再訓練、更衣程序再認證，並於某些情況下，可將相關人員指派到無菌操作作業區外面工作。有關微生物趨勢分析系統、及異常趨勢影響之評鑑等，於第十章“實驗室管制”中，有更詳盡的討論。

## 第六章 組成物與容器/封蓋

### 一、組成物

無菌操作生產的藥品，在使用一種或多種遭受微生物或內毒素污染的組成物（例如：主成分、賦形劑、注射用水）時會遭到污染。描述每一可能被污染的組成物的微生物特徵，且根據負荷菌資料來建立適當的容許界限是很重要的。負荷菌的了解對評估滅菌過程是否合適是很關鍵的。

在無菌操作，每一組成物可以是各別滅菌，或是數個組成物合併形成混合物後再一起滅菌。滅菌組成物的方法有多種（參閱第九節的相關討論）。一種廣泛使用的方法是將組成物溶解於溶劑中，如藥典注射用水，形成溶液後加以過濾。溶液經過一個滅菌的薄膜或濾芯過濾器。當組成物是可溶解的，且熱對該組成物有不良的影響時，可用過濾方法滅菌。這方法的一種變異過程是將過濾的液體進行無菌結晶及沉澱（或凍晶）使該組成物成為無菌粉末。然而，這種方法牽涉到更多的操作與處理，所以在過程中污染可能性較高。如果組成物不會受熱的不良影響，且具溶解性時，它可調製成液體後再進行蒸氣滅菌，通常是在高壓蒸氣滅菌器或在一個固定加壓的原位滅菌 / 就地滅菌(SIP)容器內滅菌。

組成物如果對熱安定或是不溶時，乾熱滅菌是一適當的方法。然而，因為粉末具有隔熱效果，所以粉末的滅菌應執行謹慎設計的熱滲透及熱分佈試驗。

環氧乙烷曝露法常用於表面的滅菌及某些用多孔性包裝紙包裝的物品的滅菌。如果用此種方法滅菌粉末，應小心地控制及確效，評估此滅菌劑是否能達到一致的滲透效果而且能將環氧乙烷的殘留及副產品減到最低。

注射劑產品是要做到無熱原的。應有有書面的程序及合適的規格來接受或拒絕每一批可能含有內毒素的組成物。任何組成物不能符合所規定的內毒素限量時應拒收。

### 二、容器與封蓋

#### （一）製備

容器與封蓋的製備是要使它們成為無菌，而且，當它們用於注射藥品時更應將熱原除去。所使用的滅菌或去熱原過程的類型主要是根據容器及/或封蓋的性質。對此過程的確效研究應足以證明此過程能使物料達到無菌及無熱原的能力。書面程序必需詳細說明這些過程再確效的頻率及保存無菌、無熱原容器與封蓋的期限。

玻璃容器滅菌前的製備通常涉及一連串的清洗與潤洗的週期。這些清潔週期在移除異物中扮演重要的角色。潤洗用的水必需是高純度水質才不致於污染容器。對注射劑產品，最終潤洗的水必需符合藥典注射用水的規格。

去熱原過程的適合性，可用添加已知量的內毒素在容器或封蓋，經過去熱原過程，再測量內毒素含量來加以評估。此挑戰性試驗必需使用稀釋的內毒素溶液直接塗抹在試驗品的表面，然後於空氣中乾燥。必需使用陽性對照組以測量在此試驗內毒素回收的百分比。確效研究的數據應證明去熱原過程可降低含量百分之九十九點九（三個對數）以上之內毒素含量。

玻璃容器通常使用乾熱來滅菌及去熱原。乾熱滅菌及去熱原的確效應包含合適的熱分佈及熱滲透試驗，同時使用滅菌及去熱原過程週期中的最差狀況，容器特性（如質量），及代表實際生產操作時特定的裝載型式等狀況來執行確效研究。

附在塑膠容器的熱原通常可用多次注射用水潤洗法除去。塑膠容器可用適當的氣體，放射線，或其他合適的方法加以滅菌。使用的氣體例如環氧乙烷，環氧乙烷滅菌週期的條件及界限（例如溫度，壓力，濕度，氣體濃度，曝露時間，排氣，通入空氣及殘留物的測定）應詳加說明及密切的監測。生物指示劑在證明環氧乙烷及其他氣體滅菌過程的效果特別重要。

橡膠封蓋（例如膠塞及針筒柱塞）可以在最終蒸氣或放射線滅菌之前，用清洗與潤洗多次輪轉來清潔。清洗過程的初次潤洗，在注射劑產品必需使用低內毒素含量的純水，接著用藥典注射用水作最後潤洗。通常用熱的注射用水潤洗多次，可達到去熱原的效果。清洗，乾燥（適當時）及滅菌之時間間隔應縮短，因為殘留於膠塞的水分能支持微生物的生長及產生內毒素。因為膠塞是熱的不良導體，於製程確效時，要特別注意熱滲透到膠塞裝載的內部。由清洗程序的確效數據應證明可以由膠塞成功的移去熱原。

一個可能的污染來源是膠塞的加砂作業。使用於膠塞製備的砂應符合適當的品質管制標準，而且對藥品的安全、品質、純度無不良影響。

接受委託執行滅菌及/或去熱原的工廠一樣要根據相同的要求來建立廠內的操作程序。最終劑型的製造廠要負責評估及核准合約廠的確效計畫書及最後的確效報告。

## （二） 容器封蓋系統的檢視

一個會讓空氣或微生物滲入的容器封蓋系統，不適用於無菌產品。在檢視最終密封的產品時，任何損壞或瑕疵的單位應該被檢出及移除。必需執行保護措施，嚴格防止可能缺乏容器封蓋完整性的產品於運送時導致非無菌性的狀況發生。設備適合性的問題或容器封蓋的瑕疵都會造成容器封蓋系統失去完整性。例



如，無法檢測由於缺失的設備裝置所造成的裂瓶，或對中間製品的操作失誤都會造成藥品的回收。如果損害無法很快速的被檢出將會導致容器封蓋系統完整性的喪失，此時應立即實施改善程序來預防並檢出此種不良品。

傳輸用醫療器材的功能性缺失（例如，注射器的缺失，傳輸容量）也會造成產品品質的問題，應透過適當的製程中試驗來加以監測。

在製程中及最終檢視時如發現有任何超出規格的缺失或結果時，應根據進行調查。

## 第七章 內毒素管制

注射產品遭到內毒素污染是不當的 GMP 管制所造成的，應加強管制以避免產生內毒素的問題。藥品的組成物，容器封蓋，設備，以及保存時間的期限是建立內毒素管制所涉及的一些領域。

設備經過適當的清潔，乾燥及儲存可控制負荷菌和避免產生內毒素。設備的設計應是容易組裝及拆卸，清潔，滅菌，及/或滅菌。在無菌過濾的前後所有與產品接觸的表面應控制其內毒素。

在設備表面的內毒素可用高溫乾熱來去除它的活性，或用已確效的清潔方法從設備表面移除。一些原位清潔 / 就地清潔的程序，使用適當高純度的水及/或清潔劑（例如，酸，鹼，界面活性劑）做初始的潤洗，再用熱的注射用水作最後潤洗。設備清洗後應隨即乾燥。滅菌級的過濾器及濕熱滅菌並無移除內毒素的效果。去熱原的製程應要證明它能降低內毒素三個對數。

## 第八章 時間界限

無菌操作的每一階段都要建立時間界限。時間界限應包括，例如，從產品調製開始到過濾的期間，產品在生產線曝露的期間，及已滅菌設備，容器與封蓋的保存期間。在不同生產階段的製程品質的維護應有數據來證實。當建立各階段如調製階段的時間界限時要評估其負荷菌及內毒素的量。

產品過濾的總時間必需加以限制，其限制乃根據已建立之可預防微生物滲出濾器的最大限度。這樣的時間界限同時也應考慮避免在濾器上方的負荷菌及內毒素的量有顯著的增加。滅菌級的濾器在每一製造批後通常都應加以替換。因為濾器可提供微生物附著的基質，那些使用在上游，使溶液澄清或用於移除粒子的濾器可使用的最長時限也應建立並加以證明。

## 第九章 無菌製程及滅菌之確效

本章主要在討論例行性驗證與確效研究的一些建議。變更管制程序僅簡短提到，但變更管制是一家公司所建立的品質系統中重要的一部分如前所註釋，設備、製程、檢驗方法或系統之變更應透過書面變更管制計畫評估，是否應再確效與再驗證評估。

### 一、製程模擬

為確保無菌產品之無菌性，滅菌過程及無菌充填和封蓋作業皆應執行適當之確效。產品組成物(藥物、容器、封蓋)即使經由效果最好之滅菌製程處理過，如組裝時的環境受污染，亦無法達到無菌程度；同樣的，如產品組成物於組裝時並非無菌，則產品之無菌性將大打折扣。

無菌操作製程之確效應包括微生物學的生長培養基代替產品的操作，此過程稱為培養基充填或製程模擬。在一般培養基充填模擬過程中，培養基應暴露於與產品接觸之設備表面、容器封蓋系統、關鍵環境，且操作時密切地模擬產品相同的暴露情況。再將封口後之培養基進行培養，以觀察微生物污染之情況。其結果可用以判斷單元產品在實際製程操作過程(如：初始階段、無菌成份添加、無菌連接、充填、封蓋)中受到污染的可能性。由製程模擬之環境監測數據亦可提供製程評估有用之資料。

#### (一) 研究設計

培養基充填計畫的建議事項，應包含產品線上可能發生污染之風險因素，並對製程控制的狀態做出正確的判定。培養基充填應盡可能模擬無菌製程操作的情況，並包含最差狀況的模擬。培養基充填計畫應涵蓋下列項目：

- 製程線上可容許之最長時間之相關因素。
- 正常情況下之作業人為介入次數及其種類，不正常情況之人為介入、突發事件(例如維修保養)、停工、設備的調整或搬遷。
- 凍晶乾燥(如製程中有使用才需要)。
- 設備之無菌組裝(例如製程起始階段或製程中之組裝)。
- 人員數量及其活動。
- 無菌添加之次數(例如容器封蓋之填加或無菌成分之添加)。
- 輪班、中斷、更衣(視製程需要)。
- 無菌設備組裝與拆卸之次數與種類。
- 無菌取樣。
- 生產線速度與組態。

- 人工重量檢測。
- 作業人員疲勞。
- 容器封蓋系統(例如: 大小、型態、與設備之相容性)
- 與無菌製程相關之操作標準書之特殊規定(例如生產線清理前之容許狀況)。

每次培養基充填應有書面批次記錄，記載製造的條件及模擬的活動。其應警戒的項目應與例行生產時相同。培養基充填不應用於證明不合格操作之正當性。

## (二) 測試頻率及次數

生產線初次驗證時應重複足夠次數之培養基充填，以確定其結果為有意義且具有一致性。此點非常重要，因為單一測試可能不具決定性，而如多次測試所得為分歧結果，表示製程並未處於控制中的狀態。在驗證生產線時應有至少連續三次成功之測試。後續應每半年對個別生產線執行驗證，以評估無菌製程之控制狀態。其驗證試驗之設計應包含每班之代表性活動和人為介入及換班的情形。例如：每一輪班之評估應提出其獨特之時間相關性及操作上之特性。所有進入無菌操作作業室的人員，包含技術人員與維修人員，至少應每年參與一次培養基充填測試。其參與過程應與例行生產時每位操作人員的工作職責性質一致。每次產品或生產線之變更應經由書面之變更管制系統評估。任何有可能影響無菌製程去污染能力之變更或事件時，應經由額外之培養基充填加以評估，例如設施與設備之修改，生產線組態修改，顯著之人員異動，異常之環境監測結果，容器封蓋系統之變更，或是最終產品無菌測試顯示受污染，都構成系統再確效之原因。

當培養基充填之數據顯示製程可能失控，應執行全盤性、書面的調查以確定污染之起源與問題的範圍。一旦著手改正措施，應重複執行製程模擬測試以確認程序中之缺失已被改正，且可使製程回歸控制之狀態。如調查無法得到證實之失敗原因，應再執行三批連續且成功之培養基充填測試，並增加其製程之嚴密度(例如額外之監督管理與監控)。

## (三) 進行期間

無菌製程操作之進行時間為決定培養基充填測試批量大小之主要考量因素。雖然最精確的模擬模式為全批量及期間，因為其模擬最接近實際製程，但其他合適的模式被認可時，亦可採用。在任何研究計畫書中，進行期間及全部的研究設計皆應適當模擬最差狀況之操作，並涵蓋在實際製程操作上所有的操作情形。在此考量下，經常發生的人為介入應例行性地加以模擬。

雖然常見的生產線為高度自動化且為高速進行，其設計上亦限制操作人員之介入，但是仍然有些製程含括大量的人工作業。當無菌製程採用人工充填或封蓋，或大量的手工操作時，其製程模擬的時間不可少於實際製程時間以模擬因操

作人員污染之風險。

執行培養基凍晶乾燥時，未封口之容器從暴露狀態至微氣密應縮短艙室中真空時間，以模擬製程中之狀態；已充填之藥瓶不可冷凍，冷凍可能會抑制微生物的生長。

#### （四）測試批量

模擬測試之批量大小應適當模擬商業生產之情況並精確評估商業生產批次污染之可能性。充填數量應基於其製程受污染之風險，且須足以精確的模擬製程中之代表性活動。一般可接受之最少量為 5,000 到 10,000 個充填單元。如實際生產批量少於 5,000 者，其培養基充填量應與生產線之最大批量相同。

基於製程之設計(例如人工密集之生產線)而污染的可能性較高時，應採用較大之測試量，通常為(或接近)最大 / 全生產批量。相反地，如製程在密閉的隔離裝置，因沒有人員之直接介入而使污染之風險降低，可以較少批量進行模擬測試。

當製程批次需經多次輪班才能完成，或是批量非常大時，培養基模擬之批量及期間相當重要。這些因素在設計試驗時應仔細考慮以包含操作時之條件及任何潛在風險。

#### （五）線上作業速度

培養基充填模擬計畫應指出生產線上作業速度之範圍(例如：總括所有藥瓶大小及充填量)，每一培養基充填測試應評估單一最差狀況之線上速度，其速度之選擇應有合理之理由。例如：評估經常有人為介入或人工操作程度高之製程時，作業速度應較快，而當無菌產品及容器封蓋於無菌區域暴露時間較長時，其評估應採用較慢的作業速度。

#### （六）環境條件

培養基充填應可代表實際製程操作時之條件。使用較潔淨的環境或進行模擬準備工作時採取更多的生產管制或預防措施，都會造成錯誤之評估結果。如操作標準書容許有強制性之操作條件，培養基充填時應模擬類似之挑戰以支持其研究之有效性。

#### （七）培養基

一般微生物學的生長培養基應使用大豆分解蛋白質-乾酪素培養基，在特殊情況下則使用厭氣性細菌培養基(如硫醇乙酸鹽培養基)。培養基之選用應證明可使藥典之指標性微生物、環境監測、人員監控、及無菌試驗陽性反應中分離得出之菌種生長。陽性對照組應以  $< 100$  CFU 之挑戰接種並培養之。如生長測試失敗，應調查模擬過程中發現之所有污染來源，並馬上重做培養基充填測試。

製程應以培養基及最佳微生物污染偵測條件精確模擬。每一單元應以適當培養基及適當量進行充填，使其與容器及封蓋之內部表面接觸(當容器倒置時或搖晃時)，並容許肉眼可觀察微生物之生長。

部份製造業者表示擔心在培養基充填試驗時使用之營養液可能對設備及設施造成污染。然而如果培養基經適當處理，且立即將設備清潔、滅菌及必要時滅菌，應不致影響後續處理之產品。

#### (八) 培養基充填之培養及檢查

培養基充填應於適當條件下培養以觀察微生物之生長情形，並依下列指導原則建立培養條件：

- 培養溫度應適用於負荷菌及環境中分離出之微生物培養，並不可超出 20~35°C 之範圍，且維持在與目標溫度 $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 之差距之內
- 培養時間不可少於 14 天;如使用兩種溫度進行培養，每種溫度下之樣品應培養至少 7 天。

培養基充填之每一單元，應由經適當教育訓練且有微生物經驗之人員觀察微生物之生長情況，並有品質管理單位監督。透明的容器(或其他相同物理性質者)應用於代替琥珀色或不透明之容器以便利以肉眼觀察微生物生長。

當公司完成培養基充填之最終產品檢驗時，所有完整未破損之單元皆應培養；與完整性無關之缺陷品(例如外觀缺陷)亦應培養，缺乏完整性者應丟棄。誤丟之單元應馬上歸回並一同培養。

培養進行中如有發現破損之單元，其數據應含於培養基充填測試中，由於此乃模擬產品販售至市場之情況。捨棄任何單元(例如不完整)之決定皆應有正當理由並於培養基充填報告中解釋偏差。如果微生物污染與不易偵測破損之間有關聯性時，應執行徹底之調查以決定原因。

關於無菌製程之人為介入的書面程序應定義清楚及明確(例如介入的類型；移除單元之數量)，以使生產作業有一致性且於培養基充填時評估此生產作業。如果有適當的書面程序及批次文件，這些因人為介入而被移除單元可不進行培養基充填試驗之培養；如無具體之書面程序，則無充足之理由不將人為介入時移除的單元進行培養。例如：製造程序要求添加瓶塞過程之人為介入時，需移除 10 個單元，批次紀錄(製造或培養基充填)上之記載即應與程序相同。任何狀況下，培養基充填時移除之單元數決不可比製程時應移走之單元數還多。培養基模擬充填測試不可因大規模之生產線清線而損及偵測潛在污染之能力因為如此可能將不相關之事件或人為介入所造成之陽性反應單元移除。如確實無法避免，應預作適當之安排以彌補此類事件。產率及合理的範圍應建立適當的標準。培養基充填記錄數量調和的文件應包括所有的數量及該批捨棄的數量。

### （九）試驗結果之闡釋

製程模擬之進行應加以觀察，受污染之單元應可被核對出大約的發生時間及模擬之活動。以錄影方式記錄培養基充填之模擬過程有助於指認對無菌操作造成負面影響之人為動作。

任何受污染之單元應被認為不能接受，且應加以全面調查，並鑑定出微生物至種的層級。如培養基充填試驗失敗，應進行全面性的調查所有可能造成污染的原因。而對從前一次成功培養基充填之後該生產線上所生產之產品的影響亦應加以評估。

只要當培養基充填試驗中有污染現象發生，無論測試批量之大小，就代表有潛在之無菌保證的問題。受污染的數量不應預期與培養基充填之數量成直接正比的關係。測試結果應為可靠且可一再的顯示該無菌製程之操作生產之單元為無菌。在適當設計之設施下的現代無菌操作已被證明可達到趨近於零之污染率，因而正常情況下不應造成培養基充填之污染。以下建議為評估無菌生產線管制狀態之標準：

- 當充填數量少於 5000 單元時，不可偵測到有污染單元。
  - 發現一個污染單元時應進行調查並考慮執行再確效。
- 當充填數量介於 5000 到 10000 單元時：
  - 發現一個污染單元時應進行調查並考慮重做培養基充填。
  - 發現二個污染單元時應進行調查並考慮執行再確效。
- 當充填數量超過 10000 單元時：
  - 發現一個污染單元時應進行調查。
  - 發現二個污染單元時應進行調查並考慮執行再確效。

任何批量下之培養基充填測試如斷斷續續的發生微生物污染之現象，表示有持續存在之低量污染問題，應進行調查。個別生產線之培養基充填測試如有一再發生污染之現象，無論是否在可接受範圍內，表示無菌製程線有惡化之趨勢，應找出其問題點並加以矯正及再確效。

一家公司所採行之培養基充填接受標準容許偶發之污染，並不表示其售出聲稱為無菌之產品可含有非無菌之單元。無菌製程之目的為防止任何的污染，製造商如運出任何非無菌之單元，應負全責，因為此種行為為法規所禁止。確效對於確認一控制系統在排除污染之精確性與準確性上，可能有些科學及技術上的限制。

在執行任何製程確效時，重要的是須注意培養基充填測試被判為無效應為極罕見之現象。只有在書面程序中要求需以與商業生產批次相同方式處理之情況下，才可以中止培養基充填測試；此種情況應有合理之理由與文件支持。



## 二、過濾效能

過濾為液體藥物滅菌之常用方法，適當滅菌級的過濾器可重複地除去製程中所有之微生物，使流經濾膜之液體無菌；這類濾膜的孔徑通常在 0.22micron 或更小。無論使用何種濾膜或其組合，其確效皆應包含微生物挑戰試驗，根據濾液中微生物大小及完整性測試結果模擬最差狀況之製程情況。挑戰試驗使用之微生物需小到可以挑戰濾膜之孔徑以及模擬製造過程中可能發現之最小微生物。屬於最小的細菌之一的 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146)經適當生長、收集及使用，可達到此一目的(其平均直徑為 0.3 micron)。未滅菌前之溶液的負荷菌應加以測量，以找出潛在污染菌種之特性趨向。在若干情況下，如可證實以分離出之菌種進行試驗與使用 *Brevundimonas diminuta* 有相同效果，或更好時，可將之用於微生物滯留實驗。挑戰試驗中使用的菌數十分重要，因為濾膜中可能有一些孔徑比其規定等級更大，因而可能讓微生物通過濾膜。此種情況的機率會隨待濾液中的微生物數量增加而提高。挑戰試驗通常使用每平方公分之有效過濾面積通過至少濃度有  $10^7$  之 *B. diminuta* 來執行；結果應沒有挑戰菌通過，商業生產批次之待過濾的負荷菌不可超過確效研究所考慮之微生物大小與/或濃度。

直接接種到藥物配方中可用以評估藥物作用於濾膜基質和挑戰之微生物的效果，然而將 *B. diminuta* 直接接種到有殺菌作用或油性配方中會導致錯誤的結論。如有充分的證明，藥物配方對於濾膜完整性之作用可以由其他適當替代方法評估。例如：藥品可以以模擬最差狀況製程與條件的情況下過濾，再以相同條件過濾挑戰試驗用的微生物一段時間，但使用修改過的產品作為載體(例如不加入抗菌之防腐劑或其他抑菌成分)。任何與實際產品或製程不同條件之模擬試驗皆應有其充分合理的解釋。

影響過濾器性能的因素包括：(1) 濾液的黏度及表面張力，(2) pH，(3)原料或配方成分與濾膜本身的相容性，(4)壓力，(5)流速，(6)最長使用時間，(7)溫度，(8)滲透壓，(9)水液壓之效應。在設計確效計劃時，應提到在極限製程操作因子下對濾膜滅菌過濾能力之影響性。濾膜確效時應以最差狀況下執行，例如最長之使用時間與最大壓力。濾膜確效實驗(含微生物挑戰試驗)，並不需要在實際的生產區執行之。但基本條件為實驗室的試驗需模擬實際生產的條件。在濾膜確效研究中應評估量產批次使用之濾膜型式。如果濾膜確效之複雜度超過使用者能力，可由委外之實驗室或濾膜製造商來執行。然而，濾膜使用者應有責任審核確效的數據，以及濾膜滅菌過濾的功效。該數據需可適用於使用者的產品及使用情況，因為過濾器性能因不同條件與不同產品而有顯著差異。在針對產品、製程、與濾膜之過濾製程確效後，需確保製造過程中使用其他之同型濾膜(膜型或柱型)有相同的效能。無菌濾膜在一批的製程後應例行性的丟棄；一般，將濾膜組裝完畢並滅菌後，在製程開始前，應先執行完整性測試；在過濾完成後亦應執行完整性測

試，以檢查濾膜在過濾過程中是否有滲漏或破洞。適當之 forward flow 及起泡點測試為兩個可行之完整性測試辦法。製造用濾膜之完整性測試規格應與過濾效果研究所得之數據一致。

我們建議你考慮使用串聯在一起的滅菌級濾膜，這是常見的做法。

### 三、設備、容器與封蓋的滅菌

為了維持無菌性，直接接觸到無菌藥品之設備表面或滅過菌後的容器或封蓋表面亦應為無菌，以免改變藥品的品質；至於非直接接觸但接近無菌產品或容器封口的表面，因為有造成污染之潛在可能性，也應為無菌。用於這些關鍵設備之滅菌程序亦應經適當確效，因其將用於進行藥品、容器、封蓋之滅菌。溼熱滅菌與乾熱滅菌是使用最廣泛的方法，也是本文主要討論的程序；本文中所討論用於高溫滅菌之原則也可適用於其他滅菌方法。

無菌製程設備之無菌性應由逐批之滅菌加以保存；在設備、容器、封蓋滅菌後，其運送與組裝亦應遵循嚴格的無菌方法以保護並維持產品之無菌性。

#### （一）滅菌設備的驗證與確效

執行確效時應證明滅菌週期之有效性，並定期進行再驗證研究。無論確效研究或例行生產時，都應使用特定之裝載配置，並記錄於批次紀錄中。

未被抽離之空氣由於其絕緣特性，會阻止高壓濕熱的蒸氣穿透來加熱材料，而無法達到類似飽和蒸氣之殺菌力。因而，這樣的過程，在裝載中被隔絕位置所產生的乾熱，其熱移轉速度與殺菌速度都很低。因此在高壓滅菌週期，抽去滅菌器中的空氣是很重要的。

在眾多滅菌法中，應注意待滅菌材料之特性或形式，以及滅菌過程中生物指示劑擺放的位置。生物指示劑的 D 值會因待滅菌物質不同而有很大的變化。針對滅菌設備的裝載或設備串聯(用於原位滅菌時)等熱能不易到達的地方，應先行評估，例如：在管線中安裝過濾器可能使其兩端形成壓差，造成下端明顯的溫度下降。生物指示劑應放置於設備下端的適當位置以決定此溫度下降現象是否影響這些位置之熱能輸入。針對這些最難穿透或加熱的區域，應持續進行再驗證及再確效。(例如：緊包覆或密集包裝的物品、綁的很牢固的物件、長管、無菌過濾裝置、疏水性濾膜、膠塞等最差狀況的裝載)

正規的定期再確效計畫應考慮滅菌設備的使用年數及過去的表現情況；變更管制應提出諸如裝載配置或滅菌設備的修改等問題。

驗證：空槽

在空載之滅菌設備(如滅菌釜或烘箱)或設備串聯列(如大型槽罐或固定管線)

的許多不同位置，進行溫度分佈研究，重點是需評估在滅菌設備中，不同位置下之溫度均一性，以找出可能未獲得充足之熱能而無法達到無菌的冷點。這些熱均一度，或稱溫度分佈圖的研究，應使用校正過的溫度測量儀器設備，放在滅菌空間中不同位置進行測量。

#### 確效：裝載狀態

應利用已以建立好的滅菌裝載方式進行熱滲透研究。其滅菌過程之確效可驗證裝載後，對滅菌物品之熱能輸入功率的影響，並可找出因溫度不足而達不到無菌的冷點。在裝載物中同時放置一些生物指示劑，包括最難滅菌的位置，可直接證明滅菌的效果；一般做法可將熱電偶放在生物指示劑附近以評估熱能輸入與其對微生物殺菌力之相關性。在判定最難滅菌的物品時，應特別注意濾膜的滅菌。

最後，此類滅菌法滅菌週期之規格是根據可使充足的熱能輸入到加熱最慢位置的條件。無菌製程的無菌保證至少需達到  $10^{-6}$  或更好。

## （二）設備控制與儀器校正

無論是確效或例行製程控制，由滅菌週期監控儀器獲得之數據的可靠度是最重要的，該儀器應例行校正，並有書面程序以維持其在校正狀態，例如：

- 高溫滅菌設備之溫度及壓力監控儀器應在適當時間間隔加以校正，使用於確效研究之探測器應在確效操作前後加以校正。
- 滅菌設備用來監控之計時器(dwelling)應定期性的校正。
- 微生物數目與生物指示劑的 D 值在確效前應加以確認。
- 細菌內毒素挑戰試驗樣品應由實驗室適當地準備與測量。
- 判定蒸氣純度的儀器應適時地校正。
- 隧道式乾熱去熱原設備、用於量測輸送帶速度的儀器(例如感應器與發送器)應例行校正。

為確保健全的製程管控，滅菌設備應有適當設計，需注意到的特性，例如可使用殺菌劑到達的程度、管線傾斜度、或是可適當移除冷凝物的特色；在可快速偵測到製程變異之風險管制點放置測量儀器，以確保設備之管控。當滅菌操作中需要使用人工控制閥門時，這些步驟應列於製造程序之中。滅菌設備應適當的加以維護以提供穩定且符合要求之功能。由滅菌溫度達到平衡時間等效能評定之研究將有助於滅菌設備是否持續適當運轉的評估依據。

## 第十章 實驗室管制

### 一、環境監測

#### (一) 一般的書面作業計畫

在無菌操作中，建立環境監測作業計畫是實驗室整理重要的工作項目之一。此監測作業提供了生產時的無菌操作環境（當批次生產時）以及該生產區域環境品質趨勢的重要訊息。一個適當的作業計畫可鑑別潛在的污染途徑，以利於在產品發生污染前即可進行矯正措施。

評估潔淨室環境的空氣與表面品質，必須從經充分界定的書面作業計畫與已經確效的方法開始。此監測作業計畫必須包括所有生產之輪班作業，包括空氣、地板、牆壁以及含括與產品及容器或封蓋接觸之關鍵的機器裝備表面。書面的程序必須包含採樣地點的明細。採樣時機、頻率及地點都需依據執行作業之相關性審慎地選擇。採樣必須利用適當的、科學的採樣步驟、標準與試驗限度，遍及無菌作業設施（例如：無菌走廊、更衣室）。

對產品有高度微生物學風險的區域，是作業計畫中重要的部分。監測無菌作業潔淨區的微生物學的品質尤其重要，它可確定在充填與密封的作業是否維持在無菌條件下進行。和無菌產品接觸的關鍵表面必須是無菌的。關鍵表面的採樣必須於無菌作業結束後進行，以避免直接接觸無菌表面。空氣與表面的樣品必須確實在工作場所及生產過程中有顯著活動或產品暴露的地點採集。

環境監測方法經常無法取得呈現在採樣區域的微生物。尤其低程度的污染更難查出。因為偽／假陰性會發生，只是連續不斷的生長只是不利趨勢的其中一種。在一定的期間內污染出現的頻率比正常時高，是一種必須追蹤的顯著趨勢。在沒有不利的趨勢下，一個高於行動水準的結果，必須進行評估並決定是否有適當的矯正措施。所有等級的房間都必須執行矯正措施，以回應不利的傾向。

所有的環境監測地點必須在標準作業程序（SOPs）中詳細地說明，以便提供在同一地點採樣的評估。書面的標準作業程序也必須提出（1）採樣頻率；（2）採樣時機（例如生產作業中或結束後）；（3）採樣持續時間；（4）採樣量（例如表面積、空氣量）；（5）特殊的採樣儀器設備與技術；（6）警戒與行動水準；以及（7）與警戒與行動水準偏離時的適當處置。

#### (二) 建立水準與趨勢分析作業計畫

必須依據與作業相關的採樣點建立微生物學的監測程度。此程度必須根據足夠的微生物學的控制遍及所有無菌製造的設施。同時，亦須考量過去環境監測的數據、培養基充填、潔淨室的驗證與消毒程序的研究來製訂監測程度。從類似

作業已發表過的數據，尤其對新的作業方式，有助於訂定行動與警戒水準。

微生物環境監測必須包括警戒及行動水準，每一個樣品的結果必須評估其與警戒及行動水準的比較，數據平均的結果會掩蓋無法接受的侷限條件。警戒水準可引起對接近達行動條件的注意。超出行動水準的結果必須進行全面的調查。必須建立書面的程序詳細說明數據評估的頻率、污染物的鑑定、以及如何行動。品質管制單位必須提供近期（每天、每週、每月或每季）與長期趨勢分析的環境與人員監測數據之監督途徑。

趨勢報告必須包括地點、變動、批次、房間、作業員或其他研究參數所產生的數據。品質管制單位有責任建立限定範圍的數據報告（例如：區分自年度之特定非典型的研究），以利調查超出既定水準的結果與確定適當的後續行動。此外，超出警戒與行動水準的微生物數量，在潔淨室環境發現的非典型微生物都必須進行調查，並執行適當的矯正行動。

書面的程序必須界定一系統，藉以使最高的權責管理者能定期得到與更新趨勢分析及調查進度。

### （三）消毒作業的效能

用於潔淨區域的消毒劑之合適性、有效性與使用限制必須加以評估。消毒作業的效果也必須藉由其能力予以估計，以確保潛在的污染物可以充分地從表面被移除。（例如：藉由取得之消毒前後的樣品。）

消毒劑的配製必須確認為無菌的，且須在一定的時間內使用，這些都應有書面的程序資料。經常使用的消毒劑必須對一般得自於設施的微生物有效。許多一般的消毒劑對孢子沒有效果，例如 70% 的異丙醇對芽孢桿菌屬 (*Bacillus*, spp.) 的孢子沒有作用。因此，有效的消毒(disinfectant)計畫應包括殺孢子劑的使用，殺孢子劑的使用時機應依據已建立的書面程序與當環境中的數據顯示有可形成孢子之微生物存在時。

消毒步驟必須詳盡描述（例如，準備工作，工作順序與接觸時間）使能有再現性。一旦步驟建立後，它用於例行性的環境監測作業的適當性必須被評估。

### （四）監測方法

被核准用於監測環境微生物品質的方法包括：

#### 1. 表面監測

環境監測必須包括各種表面的微生物學上的品質試驗。例如，與產品接觸的表面、地板、牆壁、天花板與機器設備的表面，必須定期試驗。常用在此試驗的方法如觸摸平板法 (touch plates)、塗抹擦拭法 (swabs) 與接觸平板法 (contact plates)。

## 2. 主動的空氣監測

評估空氣中微生物學的品质之方法需使用主動的設備例如劃於瓊脂培養（Slit to agar）採樣器、液體浸入法（liquid impingement）與薄膜過濾法或離心採樣器。雖然這些設備都可以定量出每單位空氣體積中的微生物含量，但每一設備都有某些優點與缺點。在無菌區域審慎地選擇地點，使用這些設備以評估每一生產變動的環境是必要的。製造者必須意識到設備的空氣監測最大容量，且必須評估空氣採樣器用於依據不同清淨度的無菌環境之適用性、可否被滅菌及是否會受單向氣流的干擾。因為設備的不同，使用者在使用這些監測設備前必須評估其適用性。

## 3. 被動的空氣監測（落菌法）

另一種方法為使用被動式空氣採樣器，例如落菌法（將含有營養生長培養基的培養皿暴露在環境中）。這種方法缺少定量空氣監測的價值，因為只有掉落在瓊脂培養基上的微生物方可被察覺。它在關鍵區域作為定性指示劑的價值，可將這些培養皿定點放在產品高風險污染的地點。在方法確效部分，品管實驗室必須評估何種培養基在暴露的條件下，對少量的環境分離有最佳的再呈現。必須預防脫水現象（例如，因長時間採樣或較高的氣流），它會抑制微生物的回復效果。當其他形式的空氣採樣器得到的之結果，與此被動式空氣採樣得到的數據並用時將非常有用。

## 二、微生物學的培養基與鑑定

環境監測計畫中回收微生物特性描述是很重要的觀念，環境分離菌經常與從培養基充填或產品無菌性試驗失敗相關聯，及環境全貌提供調查很有價值的資訊。關鍵與緊鄰環繞的區域及人員之監測，必須包括鑑定微生物到種（或鑑定到屬）的例行性作業。由有些環境趨勢的數據顯示，微生物可由非管制區或較少管制區中遷移到無菌作業房間。為調查此傾向，一個區分較少管制環境中（例如 100,000 級區）微生物鑑定作業必須加以建立。至少，這個作業程序必須要求對來自輔助環境中常發現的微生物做到種（或屬）的微生物鑑定，以建立一有效及現行的操作場所污染源資料庫（也可表示清潔與消毒作業持續有效）。

快速基因型法（Rapid genotypic methods）被推薦做菌種鑑別，因其比生化的及表現型的（phenotypic）技術準確及精密。

微生物學的監測之目標是以觀察環境管制現狀之可重現的微生物調查。一致性的方法可提供一有利於比較與說明數據的資料庫。用於環境監測的微生物培養基必須確認它們對細菌與真菌（例如酵母菌與黴菌）的捕獲能力，以及適當的培養溫度與時間。在 30°C 到 35°C 培養 48 至 72 小時可以得到好氧性微生物之總生菌數；在 20°C 到 25°C 培養 5 至 7 天，一般可以得到酵母菌與黴菌的總生菌數。

許多新的環境監測用培養基必須有陽性與陰性對照組。所有配製的培養基應進行培養基效能試驗。必要時須配合使用不活化劑，以避免潔淨室使用之殺菌劑或產品殘留(如抗生素)抑制了微生物的生長。

### **三、過濾前的負荷菌**

任何注射劑的製造過程，過濾前的負荷菌必須最低。高程度的負荷菌會釋放出內毒素或不純物到產品中，且會增加對無菌過濾器的挑戰。必須建立每一個產品製程中之負荷菌限度（一般從無菌過濾前端採樣）。

### **四、替代的微生物學的試驗方法**

其他適當的微生物學的實驗方法（如快速試驗法），可被考慮用於製程管制及產品放行試驗。我們建議被採用的試驗方法在評估後呈現增加精確度、靈敏度及再現性。

### **五、微粒子的監測**

例行的微粒子監測應用於調查從已驗證程序標準中的空氣潔淨度（例如潔淨區域的分類）之的顯著偏離是有用的。如果在一特定點發現其結果超出既定規格需要調查，其調查必須包含偏離的嚴重性及趨勢分析評估。應執行適當的矯正行動以預防未來的偏離。

## 第十一章 無菌試驗

某些無菌試驗概念非常重要，包括試驗環境的管制、瞭解試驗的極限以及陽性試驗結果引出的製造系統之調查。

無菌試驗實驗室的環境必須使用可與充填/封蓋作業匹配的設施及管制。拙劣或有缺陷的設施或管制可導致高比例的失敗試驗。如果生產設施及管制明顯地優於無菌試驗，會有歸因於有缺點的實驗室所導致無菌試驗陽性結果的危險，即使試驗的產品本身並非無菌。因此，有些製造缺失可能無法偵測出來。在隔離裝置進行無菌試驗已被認為可使偽／假陽性結果降至最低。

### 一、方法選擇

無菌試驗方法被要求準確與可再現。選擇的方法必須呈現最低的偽／假陽性。如果可行薄膜過濾法為最佳選擇。

如同方法確效的一部份，適當的抑細菌性/抑黴菌性試驗必須被執行。此試驗必須證明每一具代表性微生物的回復方法有再現性。研究的文件資料必須包括在相似完整的培養時間裡，從培養的對照樣品與產品樣品是否能做為微生物回復的評估。如果生長被抑制（如增加稀釋倍數、增加薄膜過濾的清洗次數或加入去活性劑），則需進行方法的改善，以最優化其回復性。最後，方法確效研究必須證明使用的方法不會有偽／假陰性出現的機會。

### 二、培養基

使用於無菌試驗的培養基必須是無菌的且被證實可促進生長。

### 三、人員

操作無菌試驗的人員必須具有資格且已經接受該工作訓練的人員。書面計畫必須恰當，以定期更新人員的訓練並確認可接受的無菌試驗操作。

### 四、取樣與培養

無菌試驗在偵測低程度污染的能力有其極限。例如，統計評估指出美國藥典中描述「美國藥典的無菌試驗取樣計畫，一批有 10%污染的樣品中，在十次的試驗裡將近有九次無法偵測出來。」進一步地說明，如果有 0.1%污染程度的 10,000 單位批次中，取 20 單位作無菌試驗，有 98%的機會使該批通過試驗。

這個有限的靈敏度使得以批次放行為目的時，適當的試驗數量是必須的，並且樣品需均勻地表示：



- 全部的樣品  
樣品必須自無菌作業操作開始、中段與結束時取得。
- 批次過程的環境  
樣品必須配合製程中斷或偏離取得。

因為此試驗有限的靈敏度，任何呈現陽性的結果都被認為是嚴重的 cGMP 議題，並且必須進行全面性的調查。

## 五、無菌試驗呈現陽性結果的調查

必須謹慎地進行無菌試驗，以阻止任何可能使樣品污染的活動。當觀察到有微生物生長時，該批產品應被考慮為非無菌。若因再試驗顯示沒有微生物生長，即認為是實驗室的錯誤，是不適當的。呈現陽性結果之無菌試驗的評估必須包括全面性的調查，以決定觀察到的微生物生長是源自產品的污染或來自實驗室的錯誤。

雖然此方法被認為無法絕對肯定地作判定，但是它仍可能獲得有說服性的證據足以說明導因於實驗室錯誤是不存在的。當可用的證據沒有決定性時，則該批產品將因無法符合無菌要求而被拒用。

要判定呈現陽性結果的無菌試驗為無效將是件困難的事。只有具決定性與清楚的文件證明指出污染發生在試驗時，才會進行新的試驗。

在考慮所有有關產品製造與樣品的試驗之因素後，總結的書面報告必須包括明確的結論與界定矯正的行動。污染源具說服性的調查證據至少必須依據下列事項：

### （一）無菌試驗中發現的微生物之鑑定：

無菌試驗的分離菌必須鑑定。應檢查微生物監測的數據，以判定該菌種是否也在實驗室與製造環境、人員或產品的負荷菌中發現。

### （二）實驗室試驗與偏離報告：

檢查實驗室發現的傾向，可以幫助實驗室是否排除或涉及為污染源。如果某一微生物罕見於實驗室環境，則可能是產品的污染。如果該微生物在實驗室與生產環境發現，則表示為產品的污染。

合適的偏離管理是實驗室管制的必要觀念。當無菌試驗有偏離發生時，必須文件記錄、調查與補救。如果偏離已被認為會危害無菌試驗的完整性，必須馬上判定試驗無效，無須培養。

必須定期（例如每一季或每年）評估偏離與無菌試驗呈陽性的趨勢，以提供操作運轉的整體回顧。無菌的陽性結果可被視為生產或實驗室問題的陳述，也

必須進行全面性的調查，因為這樣的問題常會延伸超過單批以上。

為了要更精確地監測可能的污染源，個別保留產品、容器形式、充填線、與人員的趨勢資料是很有用的。最終滅菌的產品與無菌作業的產品之無菌試驗樣品控制程度是相似的，高比例的啟始無菌失敗將會顯示為無菌作業生產的問題。

實驗室無菌區及人員的微生物監測也能顯示趨勢的資訊。實驗室無菌區微生物負荷為升高的趨勢時，應該迅速地進行原因的調查與矯正行動。在一些例子，顯露如此趨勢象徵實驗室的失誤是無菌試驗失敗的可能來源。

當實驗室有好的錯誤追溯報告體系，他的歷史資料可以幫助實驗室從污染源中移除，因為從生產來的污染機會較高。然而，反過來就不一定真實。更具體地說，當實驗室的追溯報告體系較差時，公司不應假設污染問題歸因於實驗室的錯誤，而不理會起因於生產的問題。因此，所有無菌的陽性結果都必須進行全面性的調查。

#### （三）生產區域的環境監測：

關鍵區域與其相鄰區域的微生物趨勢分析是非常重要的。微生物趨勢是調查產品無菌失敗來源的重要工具。對監測與可疑批有關聯的其他批次、工作日或工作時段之生產環境的結果而言，環境微生物數據的考量應該不受限制的。所以觀察短期的與長期的環境趨勢分析是很重要的。

#### （四）人員的監測：

必須檢視人員每天的監測與相關之趨勢分析數據，某些案例中這個檢視工作還可以顯示污染來源。充分的人員練習與訓練也應被考慮。

#### （五）產品滅菌前的負荷菌：

必須檢視產品的負荷菌趨勢（包括數量與鑑定）。在調查時，發生在實驗失敗期間之相反的負荷菌趨勢必須考慮。

#### （六）檢視生產紀錄：

必須檢視完成的批次與生產管制紀錄，以察覺是否有可能與產品無菌有關的失敗或異常現象。例如，共用設施系統/支援系統（例如，空氣調節系統、注射用水）功能是否正常運轉的批次與傾向之評估調查。生產線的空氣品質監測報告必須顯示不正確的空氣平衡、不正常之大數量的微粒子等等發生的時間。

#### （七）製造的歷史紀錄：

調查中，必須檢視產品或類似產品之製造的歷史。過去的偏離、問題或變更紀錄可提供問題來源的部分因素。

## 第十二章 檢視批次紀錄：處理管制文件系統

製造廠對於無菌操作作業應建立製程管制與環境管制，並且必須每日保持及嚴格執行這些工作。在決定無菌製造產品最後放行前，檢視所有批次紀錄及資料是否符合書面程序、操作參數及產品規格的必要條件，需要全面複審整個製程及系統性能。批次紀錄文件必須包含製程中管制及實驗室管制的數據。檢視環境監測和人員監測的數據，及支援系統產出之可接受度和設備適當功能等其他有關的數據，被視為批次放行決定的必要 / 基本要素。

雖然介入及 / 或停工通常都記錄在批次紀錄中，但用文件證明這些事件的方式不同。尤其，生產線發生停工及任何無計畫的介入必須被充分地記錄在批次紀錄裡，包括事件相關的時間與期間。大量的介入除使無菌產品組件停留在關鍵區域的時間延長之外，還會增加污染的風險。無菌失敗被認為是對無菌作業中已發生反常或大量的介入的非預期事件之反應。建立書面的程序，以描述在某些介入事件發生（譬如機器的調整與維修）後的必須進行的線上清理工作。這些介入事件必須比不重要 / 次要事件記錄得更詳細。因介入而導致在暴露的產品或容器封蓋附近大量 / 實質的活動，或持續的超出合理的暴露時間，在合適時應做局部的或整個線上的清理工作。

在無菌作業中，任何的電源中斷（不管是否瞬間），都是一個製程的偏離事件且必須包括在批次紀錄中。

## 詞彙

### 1. 氣鎖室 (Airlock)

用以維持相鄰房間 (一般為不同潔淨度標準) 的氣壓所建構裝有互鎖門的小房間。無菌作業區氣鎖室的目的是避免懸浮微粒和微生物從較少管制的區域進入而造成污染。

### 2. 警戒水準 / 警戒值 (Alert level)

一個已制定的微生物或空氣懸浮微粒等級, 此數值可提供從正常運作狀態可能變化的早期警訊, 促使進行適當的檢查, 進而提出潛在的問題。一般警戒水準 / 警戒值比行動水準低。

### 3. 行動水準 / 行動值 (Action level)

一個已制定的微生物或空氣懸浮微粒等級, 當超此限度時, 將引起適當的調查和根據其調查結果進行矯正行動。

### 4. 無菌操作製造區 (Aseptic manufacturing area)

由製造區劃分出來的無菌操作及附帶的清潔室部分。在本文中其他章節所用的無菌操作場所之名稱是一樣的意思。

### 5. 無菌作業場所 (Aseptic Processing Facility)

規範包含氣體供應、物品和設備等, 以控制微生物與微粒子污染的建築物。

### 6. 無菌作業室 (Aseptic Processing Room)

執行一個或數個無菌操作或無菌作業的房間。

### 7. 無菌狀態 (Asepsis)

利用無菌工作區域及進行防止暴露的無菌產品被微生物污染的方法而獲得的控制狀態。

### 8. 負荷菌 (Bioburden)

於特定品項中在滅菌之前的微生物數量。

### 9. 阻隔裝置 (Barrier)

一個實質的分隔物, 用來提供無菌作業區 (ISO 5) 與周圍的區域隔離的防護裝置。

### 10. 生物指示劑 (Biological Indicator ; BI)

被接種在適當介質 (例如, 溶液、容器或封蓋) 的定量微生物分佈數量, 放置在適當的滅菌器內, 以決定滅菌週期的物理或化學過程效能。挑戰微生

物的選擇，應依據該滅菌方法之耐受性，隨後所得的 D 值與微生物總量可決定微生物指示劑的品質。

#### 11. 潔淨區域 (Clean Area)

一被定義符合空氣懸浮微粒與微生物潔淨標準的區域。

#### 12. 潔淨室 (Cleanroom)

一個被設計、維持與管制的房間以防止藥物產品被微粒子與微生物污染。此被指定的房間可一再地符合適當的清淨度分級。

#### 13. 組成物 (Component)

任何用在一種藥物產品製造的成分，包括那些可能不會出現在最終藥物產品上。

#### 14. 菌落形成單位 (Colony Forming Unit ; CFU)

細菌培養時，由一個或幾個細菌繁殖而成的一細菌群稱之（細菌形成單元數），浮游菌用每立方米的計算濃度表示（CFU/m<sup>3</sup>），落下菌用落下菌濃度表示（CFU/（皿·H））。（參見下表）

表 3 執行確效作業參考標準(May 24, 2000) /衛生署

確效項目		參考標準	
空氣調節系統確效	風速	Lamina Flow	每分鐘 90 呎±20%
	過濾效率(無菌製劑區)	Pre filters	不限定
		Bag filters	不限定
		Terminal HEPA filters/Laminar Flow Unit HEPA	至少 99.97% (DOP Test) (構造規格)
	壓差(房間)(無菌製劑區)	不同清淨度之二室間	> 10 (Pa) (1mm 水柱)
作業場所環境管制	落下菌(動態) Cfu/4hrs 時 (90mm) (無菌製劑區)	Class 100,000	<100
		Class 10,000	<50
		Class 100	<5
	落下菌(動態) Cfu/1hrs 時 (90mm) (無菌製劑區)	Class 100,000	<20
		Class 10,000	<5
		Class 100	<1

#### 15. 關鍵區域 (Critical area)

一個被設計來維持無菌物品無菌狀態的區域。無菌產品、容器或封蓋以及設備可能被暴露在關鍵區域。

#### 16. 潔淨區 (Clean Zone)

見潔淨區域

17. 重要的表面 (Critical surfaces)

指會接觸或直接影響無菌產品或其容器或封蓋的表面。在製造流程的開始和被維持全程無菌之前，重要的表面應為無菌。

18. 去污染 (Decontamination)

利用殺死孢子的化學藥劑來除去活的負荷菌的過程。

19. 去熱原 (Depyrogenation)

用來破壞或移除熱原的過程 (例如：內毒素)。

20. D 值 (D value)

微生物耐熱參數，係指一定溫度下將微生物致死 90% 或使之下降一個對數單位所需的時間 (以分鐘計算)。D 值的大小直接反應微生物的耐熱性，如 *B. Stearothermophilus* 的孢子在 121°C 下的 D 值在 1.5-3 分鐘之間。不同的溫度下，不同的微生物在不同的環境條件下具有不相同的 D 值。(參見下圖)

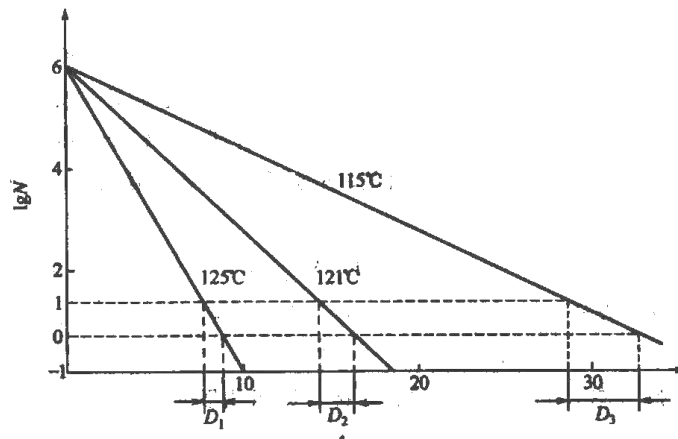


圖 D 值與滅菌溫度關係

21. 動態 (Dynamic)

在正常生產情況下有關潔淨區域分級的狀態。

22. 內毒素 (Endotoxin)

一種存在於細菌細胞壁的發熱性物質 (例如：脂多醣體)。內毒素可能導致患者在注射後發生發熱到死亡的反應。

23. 更衣驗證 (Gowning Qualification)

用來確立個人以無菌方法完成無菌更衣能力 (含啟始與定期) 的作業計畫。

24. 高效率空氣過濾器 (High Efficiency Particulate Air filter ; HEPA filter)

捕集 0.3 微米粒子效能達到最低百分之 99.97 的高效率微粒子空氣過濾器。

25. 空氣調節處理系統 (Heating Ventilation and Air Condition System ; HVAC)  
加熱，通風以及空氣調節。
26. 介入 (Intervention)  
發生在關鍵區域的無菌操作或活動。
27. 隔離裝置(Isolator)  
處於 100 級 (ISO 5) 或更高空氣等級之條件下的無污染操作單元，可維持其內部與外界環境 (例如：例如週遭之潔淨室與人員) 連續且穩定的隔離；隔離裝置可分為兩種：  
密閉之隔離裝置系統：藉由與無菌連結之附屬裝置完成物料轉送，以排除外界對隔離操作箱之關鍵區域的污染，而非經由與周圍環境相通的通道；可於整個操作過程中保持密閉環境。  
開放之隔離箱操作系統：設計為可容許於操作過程中經由一個或多個通道進行連續或半連續之物料進出，其通道可經由操控管制 (例如連續式加壓) 以排除外部污染物進入隔離操作箱。
28. 層流(Laminar flow)  
自始至終在一直線向量，以各層平行且固定流速流動的氣流。
29. 操作人員 (Operator)  
任何參與無菌作業操作的人員，包含生產線裝配、充填、維護保養或與無菌生產線活動相關的其他員工。
30. 過度滅菌作業 (Overkill sterilization process)  
在 D 值為一分鐘時足以降低至少  $10^{12}$  的微生物之滅菌作業程序。
31. 熱原 (Pyrogen)  
會引起患者發熱反應的物質。
32. 無菌產品(Sterile product )  
本指引中所提及之無菌產品指藥品本身成份、容器、封蓋等元件 / 組件，暴露在無菌條件下充填，且其最終產品為無菌狀態之藥品。
33. 滅菌級過濾器 (Sterilizing grade filter)  
經適當之確效後，可將所有微生物從流動的液體中移除，以產出無菌流出物 / 濾液的過濾器等級。
34. 品質管制單位 (Quality control unit)  
製造廠內一個具有權利義務的組織部門。
35. 單向氣流(Unidirectional flow)  
單一方向、速度足夠的強烈均一氣流，用以重複性地將管制操作區或檢驗區內的粒子清除。

36. 最終滅菌 (Terminal sterilization)

應用致死手段對已密封的藥物產品，達到一個業已決定之少於  $10^{-6}$  無菌保證水準 (SAL) 的目的之過程。(即高於百萬分之一的非無菌單位的可能性)

37. 超低穿透空氣過濾器 (Ultra Low Penetration Air filter ; ULPA filter)

捕集最小為 0.3 微米微粒子達 99.999%效能的超低穿透空氣過濾器。

38. 確效 (Validation)

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。

39. 最差狀況 (Worst case)

為最能導致製程或產品的失敗條件，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失敗之條件。



## 參考資料

1. FDA Guidance for Industry : Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, September 2004
2. PIC/S Guide to good manufacturing practice for medicinal products : Annex 1 — Manufacture of Sterile Medicinal Products, September 2003