

中藥優良製造規範—  
六大系統確效作業指導手冊

衛生福利部  
中華民國 110 年 3 月

# 序

盱衡國際藥品法規，藥品之品質保證已由「檢驗」、「製造及設計」，發展至經由「系統控管」而來，不斷提升新的品質觀念，以持續穩定之生產管理作業，達到保證藥品品質之目的。為保證品質之首要作為即透過確效作業，以科學根據之數據化管理，對藥品品質之風險進行科學合理評估與控制，最終達到理想之品質目標。本部已於 107 年 9 月 20 日公告「中藥優良製造確效作業基準」及實施期程，業經本部核准生產濃縮製劑之中藥廠自 109 年 1 月 1 日起實施。

本指導手冊之編訂，係委託臺灣製藥工業同業公會，彙整國內與歐、美、日等國家衛生單位以及國際醫藥法規協和會（ICH）及國際製藥工程協會（ISPE）等組織，所發布之各項確效相關標準或規範，邀集 GMP 之產官學研專家，召開多次專家會議完成「中藥藥品優良製造規範－六項指導手冊」（草案），並成立專家輔導團隊實地赴中藥廠訪視輔導，以前揭指導手冊（草案）內容進行交流及檢討，蒐集中藥廠執行確效作業所面臨之問題及執行細節之疑義，再透過專家會議討論，修正完成符合中藥廠特性所應遵循之「中藥優良製造規範－六大系統確效作業指導手冊」。

鑑於執行中藥製劑確效作業之方法眾多，本指導手冊所載內容係屬原則性建議，中藥廠亦可採用其他具科學理論依據之適當方法執行確效作業，以達預定目標。並期頒訂本指導手冊，作為協助中藥廠推動確效作業之參考，以提升中藥廠藥品品質管理系統逐步與國際法規環境接軌，俾使中藥廠實施確效作業更臻完善。

中藥優良製造規範—  
空調系統確效作業指導手冊

## 目 次

壹、前言.....	1
貳、術語與定義.....	1
參、空調系統.....	6
肆、環境測試項目的選定.....	15
伍、潔淨室（潔淨區）驗證所需的測試程序.....	18
一、風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試.....	18
二、HEPA 過濾器洩漏測試.....	23
三、空氣懸浮微粒計數.....	27
四、房間壓差測試.....	30
五、氣流平行性測試.....	31
六、溫度與濕度均勻性測試.....	32
（一）一般性溫度與濕度均勻性測試.....	33
（二）綜合性溫度與濕度均勻性測試.....	34
七、潔淨區隔完整性測試.....	37
八、回復測試.....	38
陸、微生物污染測試.....	39
一、落菌法.....	39
二、空氣取樣法.....	42
柒、參考文獻.....	44
附錄 A—以統計方法計算風速、溫度與濕度均勻性.....	45
中英名詞對照.....	48
英中名詞對照.....	50

## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌 PIC/S GMP 「附則 7 草本藥品的製造」及「附則 15 驗證與確效」等國內外相關資料，並考量中藥實務訂定之，其涵蓋了潔淨室性能特性的測試方法，目的在提供國內中藥廠執行空調系統確效時參用，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。為了測定設備之性能參數，本手冊提供可測試設備需求之測試方法及測試程序之建議。在測試方法受潔淨室之類型所影響情況下，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-209 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。測試所收集之數據，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。

藥廠可依潔淨室之需求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之定期性監測。本手冊所提供之測試方法與允收標準可供業者參考，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-209 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）：已完成並可供作業的潔淨室，其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-209 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 poly-alpha olefin（PAO）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）。一般中央空調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、混合流向型潔淨室：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，其靈敏度下限值為  $10^{-3}$   $\mu\text{g}/\text{L}$ （針對  $0.3 \mu\text{m}$  直徑的 PAO 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 $\pm 1.5$  m/min (5 ft/min) 之間，而這管線的出口，直徑應小於 6.4 mm (0.25 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 PAO 或特定的替代品，當用 Laskin 噴嘴時，其所產生的 PAO 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 25-300 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 PAO 懸浮微粒及空氣懸浮微粒光度計來測定。
- 二十一、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。
- 二十二、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 L/min (1.0 ft<sup>3</sup>/min) 來偵測洩漏，可以偵測穿透洩漏率。

二十三、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 度者。

二十四、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。

二十五、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±20%之間。

二十六、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，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）。

二十七、溫度控制區：在潔淨室或部分區域中做均一的溫度控制。

二十八、控制作業區：潔淨室或潔淨空氣設備內之潔淨區。

二十九、隔離設施：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。

三十、傳送裝置：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設施。

三十一、抗微生物劑：可遲緩生長或殺死微生物之化合物或配方。

三十二、潔淨空氣裝置：具有空氣過濾裝置之小型封閉空間，如層流裝置（Laminar Flow Cabinet, LAFC）、安全櫥櫃或隔離設施，它可以或可以不必裝置於另一控制區，如潔淨室。

三十三、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。

三十四、消毒：任何可用來殺死微生物之過程、化學物質，或設備。

三十五、殘留物活性：經除菌劑清潔後，仍殘留在物體表面之物質，其可能具有或沒有活性。

三十六、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/除濕器、過濾器及其調節控制裝置。

中央空調系統分為空氣對空氣、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，不侷限僅使用於末端過濾的形式。

因所有設計規格設備係經規格確認，均能符合製程需求，考量任一元件或設備均為系統一部分，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型組合，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懸浮微粒之污染程度加以評估。

#### (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（亦稱為集塵效率），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，此類過濾器大部分使用於製藥工業。

選擇適當之過濾系統，其過濾器之操作特性決定於：

- (1) 集塵效率及等級
- (2) 風量與其壓損
- (3) 使用壽命
- (4) 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 AFITEST，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，大部分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，這測試目的就是要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，是用來控制髒空氣的沾污性質。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 PAO，其使用在絕對過濾器。PAO 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 PAO 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。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減少粒子析出的滿意結果，因此框架的選擇一般係依據化學及防火的需求。

2. 目前所使用之大部分過濾器濾材是玻璃微纖維製造的，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。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，如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者，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分。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，因為它們的固體成分相當高。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：目前大部分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優於閉孔氯丁橡膠。

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

清淨度	作業場所	落下菌數	濕度 (R.H) %	溫度 °C	Class
三級區	與藥品直接接觸之作業場所	—	60%以下	27°C以下	靜態 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)	—	—	27°C以下	靜態 100,000
	特殊作業場所一 [依各廠製造管制標準書規範之，如：1.煉蜜場所、2.熬膏場所(含麻油製劑)、3.濃縮製劑萃取...等場所]	—	—	—	靜態 100,000
	特殊作業場所二(藥材飲片打碎、研粉作業場所。)	—	60%以下	27°C以下	靜態 300,000

清淨度	作業場所	落下菌數	濕度 (R.H) %	溫度 °C	Class
四級區	與藥品無直接接觸之作業場所 (如包裝室、原料倉庫、化驗室等。)	—	依據品質風險自行規範溫度及/或濕度條件。	依據品質風險自行規範溫度及/或濕度條件。	—
普通區	辦公室、會客室、餐廳、炮製室、機械室、動力室。	—	—	—	—

說明：

1. 藥材打碎、研粉，易產生粉塵；如為避免影響整體空調系統，可不使用循環空氣，但須有獨立排風系統。設備必須有效清洗，以免交叉污染。
2. 為防止交叉污染，製造、加工（包括秤量、調製等）作業場所不可成為其他作業場所人員之通路；原料、產品容器、封蓋、標示材料、包裝材料及最終產品之出入口，應與作業人員進出製造場所之出入口分開。

#### 肆、環境測試項目的選定

在伍、潔淨室（潔淨區）驗證所需的測試程序中，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分。

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）混合流向型

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	混合流向氣流
伍、一	風量和均勻性	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	風速和均勻性	1,2,3	OPT	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
伍、五	氣流平行性	1,2	N/A	OPT (只有 1,2)
伍、六	溫度均勻性	OPT	OPT	OPT
	濕度均勻性	OPT	OPT	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

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。  
 N/A：不適用於本情況  
 1：適合潔淨室剛完工的階段  
 2：適合潔淨室備用中（靜態）的階段  
 3：適合潔淨室操作中（動態）的階段  
 OPT：測試可依製程的需要作選擇

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

初級測試組依據中藥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. HEPA 過濾器洩漏測試。
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）

#### (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. 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及其均勻性，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 L/sec (或 ft<sup>3</sup>/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 (m/sec 或 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. 依據衛生福利部（前行政院衛生署）公告之執行確效作業參考標準：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。依據衛生福利部（前行政院衛生署）公告之執行確效作業參考標準，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之空氣換氣數，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，須檢查以便解決問題，任何更動應當成調查結果做成紀錄，這可能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、HEPA 過濾器洩漏測試

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-209) 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  $10 \mu\text{g/L}$ 。(當以 Laskin 噴嘴產生空氣液滴懸浮微粒粒子時，相當於  $3 \times 10^{10}$  droplets/ $\text{m}^3$  或  $10^9$  droplets/ $\text{ft}^3$  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設計於風扇的上游，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  $75 \text{ L}/\text{min}$  (在標準狀態下之容量) 的能量的壓縮空氣來源。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  $28.3 \text{ L}/\text{min}$  ( $1.0 \text{ ft}^3/\text{min}$ ) 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  $\times$  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  $\text{m}^2/\text{min}$ （1.0  $\text{ft}^2/\text{min}$ ）。

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並且在修復 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）。
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. 依據衛生福利部（前行政院衛生署）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%（PAO 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-209 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 0.5 或 5  $\mu\text{m}$ ，係依照 FED-STD-209 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，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-209 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-209 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

清淨度 級區	空氣微粒清淨度分級 (FED-STD-209)		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	英尺
一	100和更潔淨	M3.5和更潔淨	0.4	4	0.6×0.6	2×2
一	1,000	M4.5	1.5	16	1.2×1.2	4×4
二	10,000	M5.5	6	64	2.5×2.5	8×8
三	100,000	M6.5	9.3	100	3×3	10×10

(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，除另有規定外，應依 FED-STD-209 或 ISO14644-1 辦理。

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-209 的統計分析程序所敘述）。

註：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。

表三、空氣懸浮微粒計數 (Airborne Total Particulate Cleanliness Classes) <sup>a</sup>

清淨度	等級 (PIC/S GMP)	ISO Class <sup>b</sup>	FED-STD-209	Particles	
				$\leq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$	$\leq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$
一級區	A	ISO 5	Class 100	3520	-
一級區	B	ISO 6	Class 1,000	35,200	293
二級區	C	ISO 7	Class 10,000	352,000	2,930
三級區	D	ISO 8	Class 100,000	3,520,000	29,300

- a. Taken from ISO International Standard 14644 Part 1, published by the International Organization for Standardization, December, 2015.
- b. The four ISO 14644-1 classes correspond closely to former U.S. Federal Standard 209E classifications. The relationships are ISO 5/Class 100, ISO 6/Class 1000, ISO 7/Class 10,000, and ISO 8/Class 100,000.

#### 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差壓。
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

依據衛生福利部（前行政院衛生署）公告之執行確效作業參考標準，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 × 3 m (長寬 10 ft × 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 所建立的假設性直線點和以上第 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。
- 熱源與熱溼的存在。

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) 有關報告均勻性測試期間之天氣條件，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、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

回復檢驗的程序為：

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（回復時間）。

#### （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。

### 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裝置有潔淨空氣設備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設備內。

(三) 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. 採樣盤使用前先檢測是否有受到污染。
2. 彙整必要的採樣盤並確認盤底（放置培養基處）上的資料或記號是否正確。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、採樣點/範圍、位置/採樣數量。

3. 將採樣盤移至前述需要暴露之區域/房間/櫥櫃，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. 將有覆蓋蓋子之採樣盤放置在適當位置。
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。避免讓手去觸摸採樣盤，且儘可能不要有物體跨越暴露之採樣盤上空。
7. 讓採樣盤完全暴露在整個工作的運轉中，培養之前需紀錄暴露時間。
8. 暴露後動作：
  - (1) 置放採樣盤蓋，利用合適消毒劑(如 70%酒精)清洗放置採樣盤處，清除任何由蓋子所遺留下而可能污染潔淨室之微量培養基或冷凝水滴，因其可能污染潔淨室。
  - (2) 將採樣盤從該房間、區域或櫥櫃移走。
  - (3) 回收採樣盤，並歸回至微生物培養處，並確定採樣盤安全存放於容器內。
9. 完成必要之文件填寫，標準作業程序流程應包含：
  - (1) 描述如何護送採樣盤之過程或簡述如何回收。
  - (2) 後續要再使用之採樣盤，需存放至所建議以培養基為最上層之儲存狀態。
  - (3) 若存放在冰箱內，取出時機必須在暴露前半個小時，在採樣盤標示使用截止日期以前都必須確保其安全，截止日期過後採樣盤不得再使用。
  - (4) 詳細描述如何將採樣盤還回微生物部門作分析，及其運送之方式，同時概述使暴露的盤繼續或不再生長之破壞方法。

## 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：採集樣本計畫之目的，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設備之重要作業區、傳送裝置、潔淨空氣設備之準備室環境和更衣室。

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，為了不因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。

準備室環境的採樣位置，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設備內。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 m<sup>3</sup>)，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設備採樣，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. 培養基條和採樣平板，使用前應量測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. 所有培養基條和採樣平板須小心處理，避免疏忽造成污染。
6. 所有培養基條和採樣平板須有合適之標示。

## 柒、參考文獻

- 一、行政院衛生署-藥品優良製造確效作業基準，民國 88 年。
- 二、行政院衛生署-執行確效作業參考標準，民國 89 年。
- 三、行政院衛生署-藥品優良製造規範，民國 88 年。
- 四、經濟部推動優良藥品製造準則小組-優良藥品製造標準(GMP) 解說，民國 74 年。
- 五、IES CONTAMINATION CONTROL DIVISION RECOMMENDED PRACTICE 006.2, Testing cleanrooms.
- 六、SASSIG, Guidelines on test methods for environmental monitoring for aseptic dispensing facilities, 1999.
- 七、VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES, Validation of air systems used in parenteral drug manufacturing facilities.
- 八、FEDERAL STANDARD, Airborne particulate cleanliness classes in cleanroom and clean zone, 1992.
- 九、ISO/TC209 (ISO STD14644), 2015.
- 十、USP38 <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.



## 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	$k_{90}$	$k_{95}$	$K_{99}$
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  $Cra = 1.01$ 。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

若希望判斷是否滿足 95% 的信賴水準，則可直接求得

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

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。

## 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
抗微生物劑	Antimicrobial
具生命力之粒子	Viable particle
法規限制	Regulatory limitations
空調處理系統	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
傳送裝置	Transfer device
溫度控制區	Temperature control zone
隔離設施	Isolator
電子式微壓力計	Electronic micromanometer
電阻式溫度計	Resistance temperature devices (RTDs)
標示的洩漏	Designated leak

標準穿透洩漏率	Standard leak penetration
潔淨空氣裝置	Clean air device
潔淨室	Cleanroom
潔淨區	Clean zone
熱感式風速計	Thermal anemometer
熱滯	Heat sinks
操作中的潔淨室（設施）	Operational cleanroom (facility)
離散式微粒計數器	Discrete-particle counter
嚴格控制工作區	Critical work zone
嚴格控制的環境	Critically controlled environment
消毒劑	Disinfectants

## 英中名詞對照

Aerosol photometer	空氣懸浮微粒光度計
Airflow volume	風量
Air handling system	空調處理系統
Air-generated aerosol	由空氣噴霧的懸浮微粒
Anemometer	風速計
Antimicrobial	抗微生物劑
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	隔離設施
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	傳送裝置
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
Disinfectants	消毒劑

中藥優良製造規範—  
水系統確效作業指導手冊



## 目 次

壹、前言 .....	1
貳、用水類別 .....	1
參、水的純化、貯存及輸送系統之確效及驗證 .....	2
一、系統設計 .....	2
二、水處理系統確效 .....	3
(一) 一個標準的水處理系統確效計畫，應包括下列階段： .....	3
(二) 水處理系統之選擇 .....	6
(三) 水處理系統處理及處理單元之概述及其操控因子 .....	12
(四) 安裝、材質和組件選擇 .....	20
(五) 消毒 .....	22
(六) 操作、維護和控制 .....	23
(七) 水處理系統確效步驟 .....	24
肆、一些需注意的考量及做法 .....	25
一、取樣之考量 .....	25
二、微生物之考量 .....	26
三、方法上的考量 .....	27
四、傳統的培養方法 .....	28
五、儀器方法 .....	29
六、推薦的方法 .....	29
七、微生物之鑑別 .....	30
八、警戒和行動界限 .....	30
九、自我審查須知 .....	31
中英名詞對照 .....	33
英中名詞對照 .....	35

## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌歐洲藥品管理局(EMA)製藥用水品質指引、PIC/S GMP 「附則 7 草本藥品的製造」及「附則 15 驗證與確效」，並考量中藥實務訂定之，希望可以從化學及微生物學的觀點，來探討中藥廠使用之水處理系統的功能評估，同時討論不同單元的設計及相關問題，並提供背景資料和研討方向，以協助評估水處理系統的適切性。

在藥物之製造、加工和配方中，水是最廣泛應用之物質，可作為原料或組成成分之用。由於在水之純化、貯存及輸送等過程中容易滋生微生物，用於最終產品時，水中所含之微生物或其代謝物會造成不良後果，因此對於水之微生物管制非常重要。

在中藥材/飲片之洗滌、浸潤及萃取所使用的水，和製造各類純化水之原水，應符合環保署規定之現行飲用水水質標準。然而，既使符合國家飲用水之規定，並不能保證無微生物之存在，而在中藥原料或製劑中，微生物的存在可能有害或不宜，因此製藥用水，可依使用目的而分成飲用水及純淨水。

## 貳、用水類別

- 一、飲用水—飲用水未收載於藥典，但需符合行政院環境保護署規定之飲用水水質標準。它可能來自不同水源，包括公共自來水、私人用水（井水）或兩種以上之來源水混合而成。飲用水可用於中藥材/飲片之洗滌、浸潤及萃取和製藥設備之初步洗淨。它是製造製藥用水之原水，而為了因應季節性飲用水水質之變化，製藥用水之製造過程，需依其季節環境特性來設計。
- 二、純淨水—純淨水是用於製藥設備、容器、與產品直接接觸之包材的最終潤洗及中藥製劑調製之一種成分，但中藥材/飲片之洗滌、浸潤、萃取和製藥設備之初步洗淨得使用飲用水。純淨水需符合離子及有機化學純度之規定，並預防微生物之繁殖。它採用飲用水為原水，經去離子、蒸餾、離子交換、逆滲透、過濾或其它合適之處理而製成，水處理系統需加以確效。水處理系統在常溫條件下製造、貯存及循環，容易產生附著力強

之微生物生物膜，它可能是致使純淨水中微生物增加之原因，這類系統需經常消毒，並作微生物監控，以確保其使用點之水質符合純淨水微生物限量規定。

三、參考歐洲藥品管理局（EMA）製藥用水品質指引，製程用水以及與產品有接觸之製造設備清潔用水最低可接受水質標準應如下：

（一）製程用水最低可接受之水質如下表：

製程階段	最低可接受之水質
萃取階段	飲用水
以水作為賦形劑	純淨水

（二）設備清潔用水最低可接受之水質如下表：

製造設備	清潔階段	最低可接受之水質
萃取濃縮設備	初洗滌	飲用水
	最終潤洗	與製程用水品質相同之水
製劑化階段之設備	初洗滌	飲用水
	最終潤洗	純淨水

## 參、水的純化、貯存及輸送系統之確效及驗證

### 一、系統設計

（一）系統設計的最基本考量是產品的特性，如中藥口服液劑、膏滋劑得使用純淨水以供產品的調製，以及設備零件和直接容器的最終潤洗。

（二）另一系統設計之考量是溫度控制，加熱到 65-80°C 的循環系統，可適當控制微生物滋長，其它非加熱的成本可能較低，但是它們的維修及潛在問題的花費，可能比能源節省成本還高。

（三）水處理系統循環與否是另一重要設計考量，持續循環系統較不易滋長細菌，非持續循環系統若有盲管，更易滋長細菌。

（四）設計水處理系統時，最重要之考量事項，可能為風險評估或水質的需求，生產不同類型之中藥，須用不同品質之製藥用水。

## 二、水處理系統確效

純化水處理系統之原水應符合飲用水水質標準，以飲用水為原水時，廠內應定期評估其品質，如（但不限於）導電度、餘氯、總生菌數、病原菌（大腸桿菌群）等。

建立製藥用水純化、貯存及輸送系統之可靠性，需要經過一段適當的監測和觀察時間。通常純淨水之化學純度之保持不成問題，但要持續地符合已建立的微生物品質基準則較困難。一個標準的方案，應包括：建立操作基準後，至少一個月在每個取樣點每天取樣化驗。

確效係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。

確效對關鍵性操作參數及操作範圍有規定，一個確效方案需驗證其設計、安裝、操作及機器設備之性能。它從系統確定開始，經過數個階段：設計驗證、安裝驗證、操作驗證及性能驗證。圖 1，是一種典型純化水處理系統確效的循環流程圖。

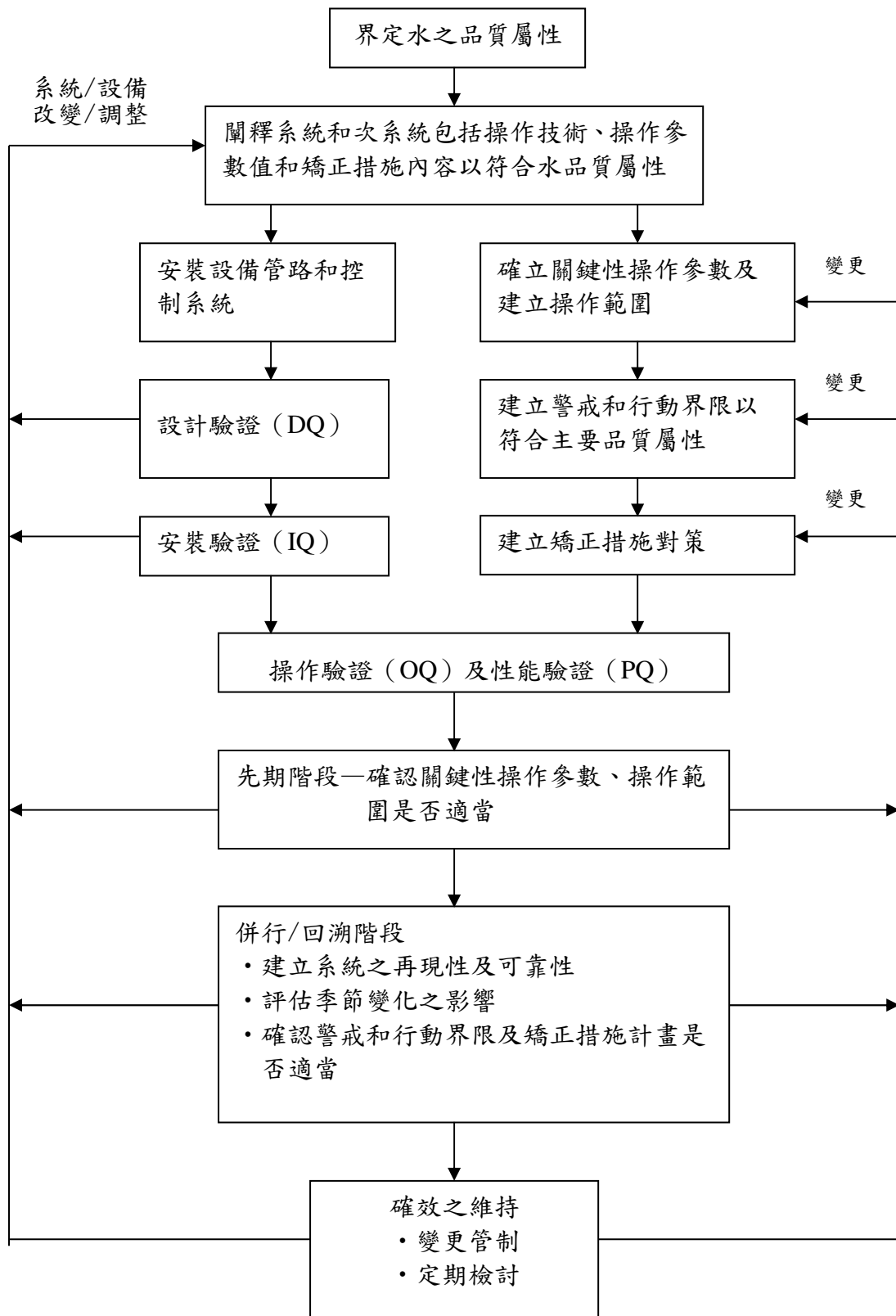
（一）一個標準的水處理系統確效計畫，應包括下列階段：

1. 建立品質屬性標準及操作參數值。
2. 由所使用之原水，來界定適合製造所期待水質屬性之處理系統及次系統。
3. 選擇機器設備、控制及監測技術。
4. 建立安裝驗證階段工作重點：包括儀器之校正；檢查以確定所建立處理系統之配置和圖面一致；如需要時，做特殊試驗以確定它是否按設計安裝。
5. 建立操作驗證階段工作重點：試驗和檢查以確定機器設備、系統的警戒和控制可正確實地操控；並建立適當的警戒和行動界限。此階段和下一階段可能會重疊。
6. 建立一個先期性性能驗證階段，以確認關鍵性製程參數之操作範

圍是否合適。實施併行性或回溯性的性能驗證，以證實一段適當時間內系統之再現性。在此確效階段，針對主要的品質屬性和操作參數值之警戒和行動界限需要確立。

7. 建立輔助的確效保持計畫（又稱持續確效循環圈）。它包括控制水處理系統改變之機制和建立並執行預防保養計畫，包括儀器之再校正。此外，確效保持包括：關鍵性操作參數之監測計畫和矯正措施計畫。
8. 建立定期評估系統性能及再驗證之計畫。
9. 完成計畫書並保留（1~8）階段之書面紀錄。

圖 1、水處理系統確效循環流程圖



## (二) 水處理系統之選擇

### 1. 製藥用水之系統

一種特別用途之水質屬性，需視其用途之需求而定。圖 2，說明不同製藥用水所採用之處理順序。圖 3，說明為某一特定應用目的，如何選擇適當水質標準之評估程序，這些圖解可用來協助特定用途水質的要求及選擇單元操作。

圖 2、純淨水製造管制流程

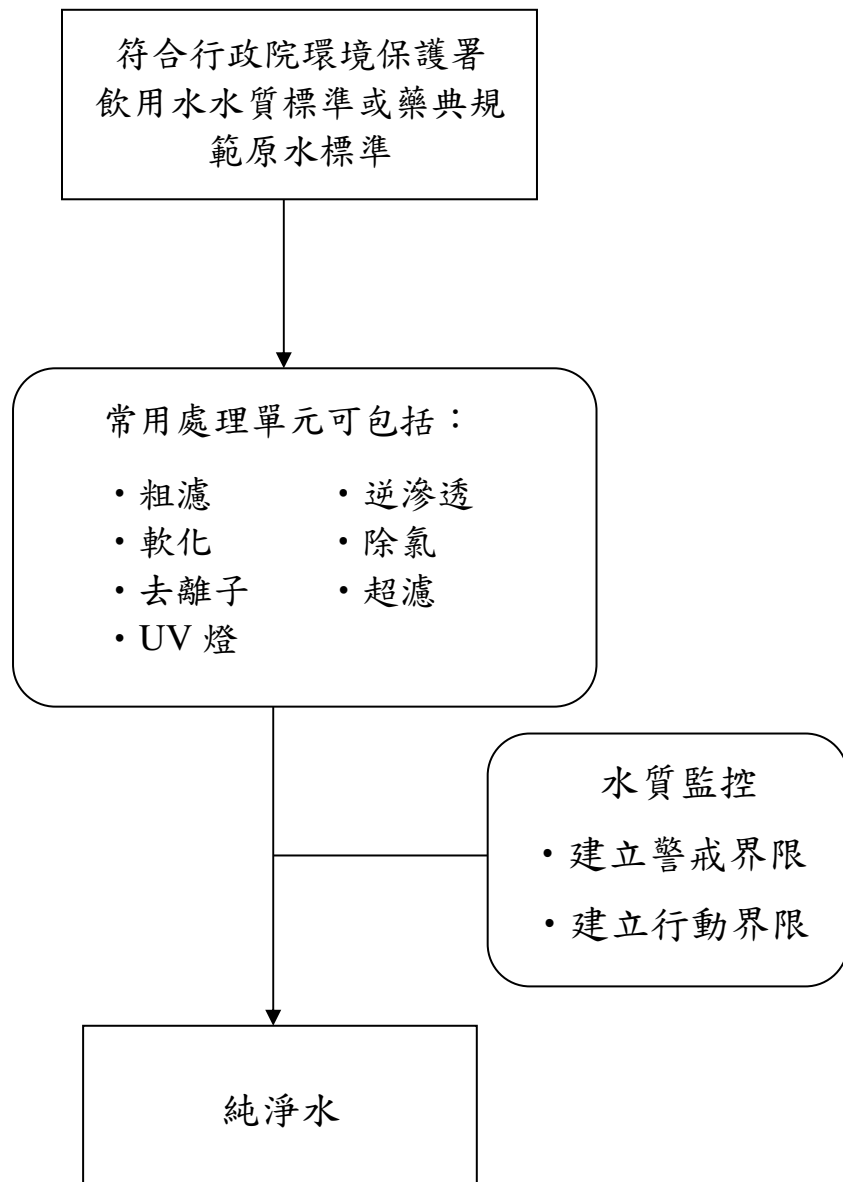
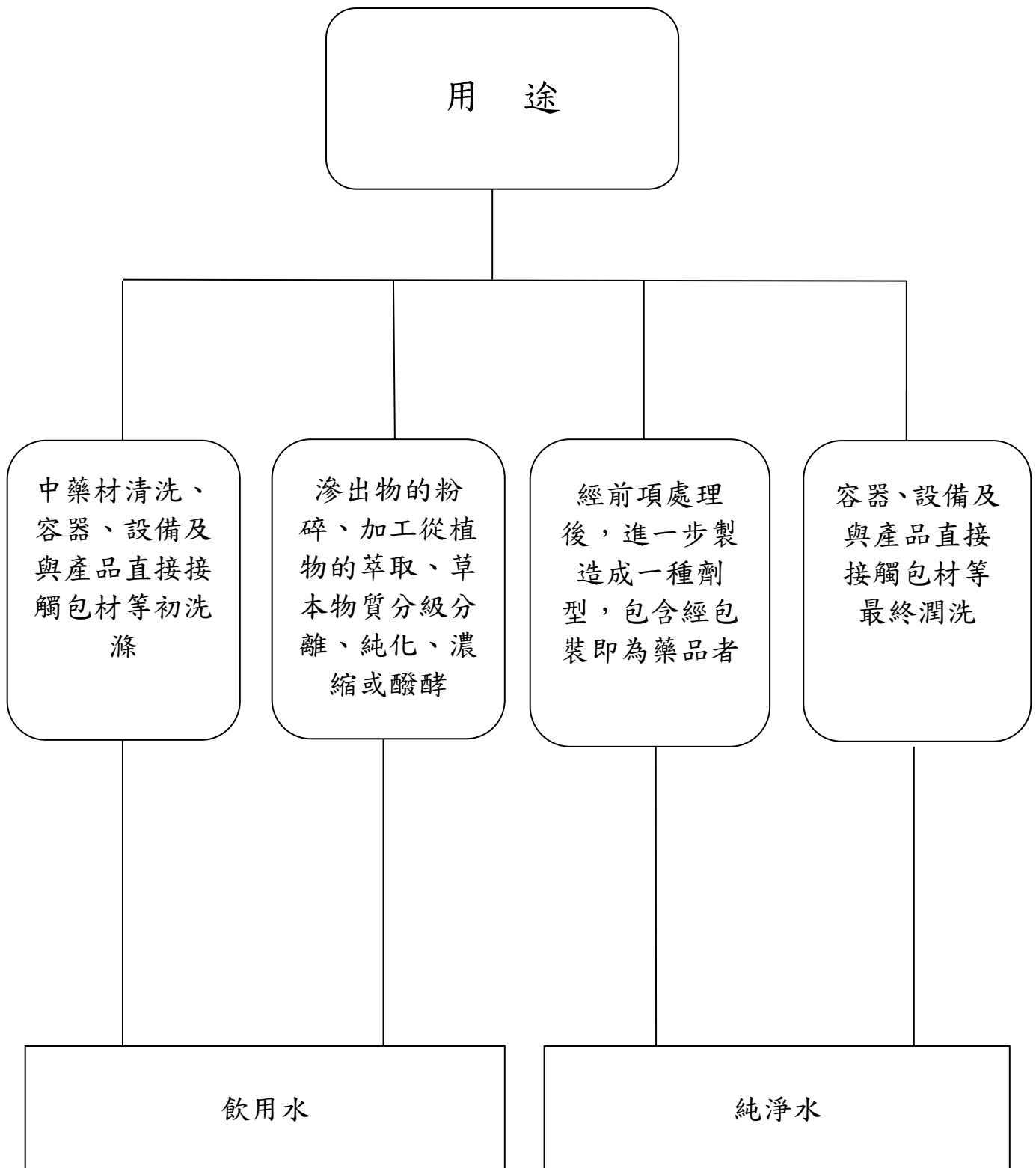


圖 3、如何選擇適當水質標準之評估程序





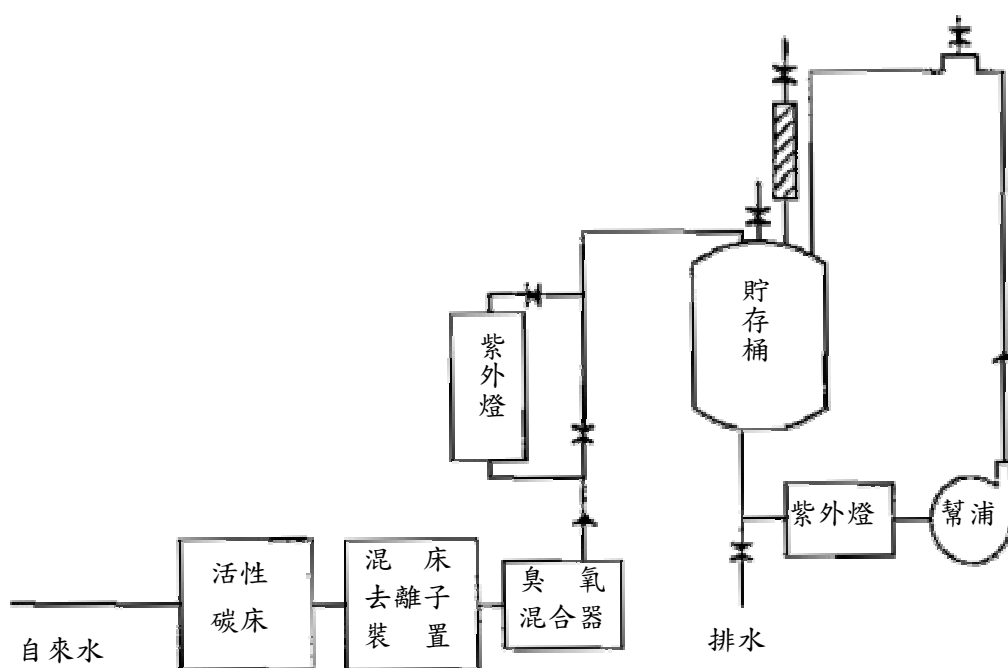
## 2. 純淨水製造系統

不論使用逆滲透處理法或離子交換樹脂法，其原水必須先經預處理，由於季節性差異和藥廠無法控制的其它外在因素，可能影響到原水水質變動，例如：春天易滋生革蘭氏陰性菌或由於新建築或滅火所需而將舊水源耗盡，而導致不同菌屬污染的水流入。

水處理系統必須參照上述特殊情況來設計操作，想要瞭解此特殊狀況方法，就是定期監測原水水質。假若原水水質是由自來水廠供應，則該廠之測試報告書，可用來作為廠內資料。

對於微生物污染控制，亦可利用臭氧處理。圖 4，說明典型臭氧處理的方法，雖然此種系統的處理成本較低，但仍有使用上的問題。為能獲得最適當殺菌效力，系統內必須有溶解臭氧殘留，同時須考慮作業人員的安全與中藥配方時使用的問題。

圖 4、臭氧水處理系統



例如：曾有藥廠將臭氧系統關掉後二、三天，發現水處理系統被微生物污染，而另一藥廠亦曾發現被綠膿桿菌污染之問題。由於考量到員工安全的潛在問題，純淨水在進入循環管路之前，須先將臭氧排除。一般而言，溶解的臭氧濃度為每公升 0.45 毫克時，最多可存留在系統中 5-6 小時。

另一藥廠每天都實行消毒作業，將水處理系統內經臭氧處理過的水排完，再使用過濾處理的 70% 異丙醇加以消毒，如此可將微生物污染控制在非常良好狀態。但是，由於測試用水樣品是在消毒後取得，而不是操作結束前取得，所以這些測試結果就顯得不那麼有意義。

圖 5 和 6，說明另一水處理系統有不同的問題。與先前討論系統不同，此系統是單向流動而沒有循環流動，只每週使用熱交換器加熱以消毒水處理系統。嚴格來說，這是一個盲管系統。

圖 5 中，顯示一安裝於系統管路內的 0.2 $\mu$  過濾器，供日常消毒純淨水。但此種過濾器之覆蓋用框架，為微生物滋長的良好環境外，且由於水鎚現象，過濾器通常會呈不正常的膨大，假如過濾器下游的閥門突然快速關掉，水壓會逆向並可導致過濾器膨大。管路之振動，是產生高幅度逆壓的徵兆，可使過濾器上游端的污染物，不正常的滲漏到下游。此系統也有數個與使用點相接的垂直管，消毒時要將各閥門迅速開關數次，確實使管路內各處，包括：彎頭、彎管均能充滿水，如此，才能使整個管路內壁與消毒劑徹底接觸。

圖 5、含 0.2 $\mu$  過濾器之單向管路水循環系統（第一樓層）

第一層樓

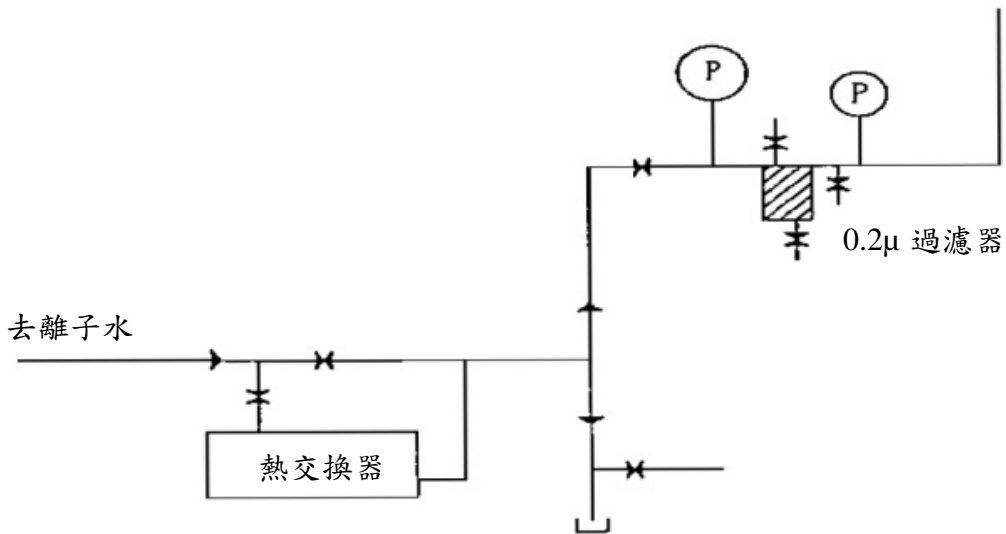
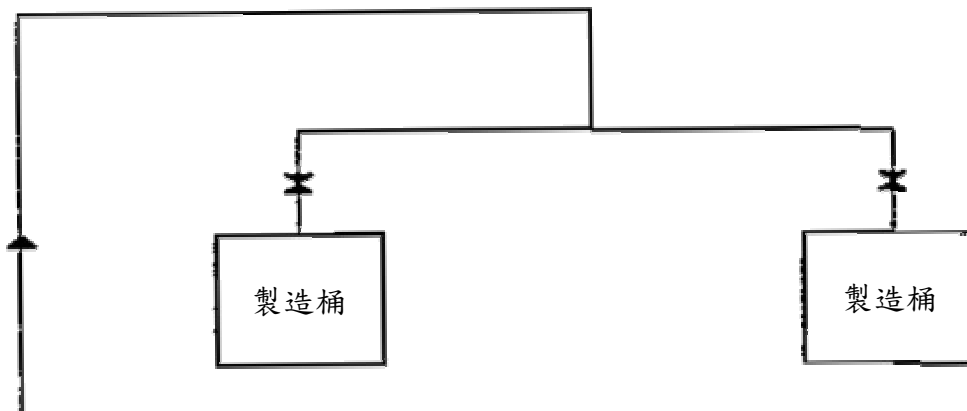


圖 6、單向管路水循環系統（第二樓層）

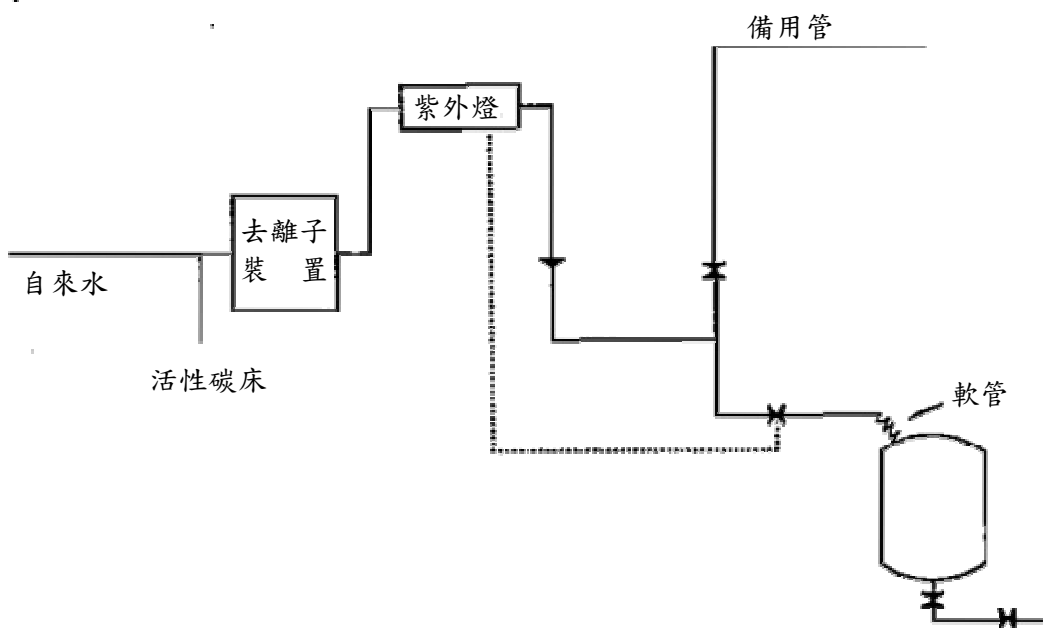
第二層樓



並非所有單向管路都不合宜，若有良好標準作業程序、完整確效資料，和按時使用加熱處理整個水處理系統，該水處理系統仍然可以被認可的。一個非常長的系統（超過二百碼）又超過 50 個使用點也被認可過，此系統每天使用 80°C 熱水沖刷每個使用點。

最後討論一個不被認可的水處理系統案例。因曾被測試出綠膿桿菌污染該系統，最後導致所產製的產品從市場上回收。圖 7，所示系統是單向管路，利用紫外燈控制微生物滋長，但是在臨用水時才開啟該燈，此外，水系統經常管路積存餘水，且該系統中又有一根非常難以消毒的軟管。紫外燈必需妥善維護，燈管外的套管必須保持清潔，否則殺菌效力會降低。在多管式單元，必須有一系統確保每支燈管的功能正常，最好的紫外燈，一般只能殺死 90% 進入水處理系統內的細菌。

圖 7、單向管路水循環系統



### 3. 製程用水

中藥製程後段（萃取濃縮後）進一步製造成劑型（包含經包裝後即成中藥者）及製藥設備、容器、與產品直接接觸之包材的最終洗淨需使用純淨水；除上述需使用純淨水之製程以外，其他中藥製程（包含中藥材/飲片之洗滌、浸潤、萃取及製藥設備之初步洗淨）得使用飲用水

使用飲用水之製程及設備，仍須留意微生物污染，某些國家供應加氯處理的飲用水，沒有微生物困擾卻有其它問題，例如：含氯的水通常會產生過多的氯離子含量。

### (三) 水處理系統處理及處理單元之概述及其操控因子

確效計畫之設計應能建立系統之適用性和提供對純化機制、操作條件範圍、必要之前處理，和可能導致失敗模式的充分瞭解。它也需要證實監控系統之有效性和維持確效之需求。模擬安裝之試驗，對決定操作參數和期待之水質，及找出失敗模式都具有價值，但某一單元操作驗證之執行，只是已安裝操作系統確效的一部分。

水處理系統單元操作和設計特性，需考慮原水品質、下一處理階段之技術選擇、水輸送系統之遠近與複雜度及適合的法定要求。

下面將簡單描述一些單元處理與相關的操作及確效。此檢討並非是全面性的，它未涵蓋全部單元處理及潛在問題。其目的在指出針對設計、安裝、操作、保養和監測參數值的問題，以方便水處理系統之確效。

1. 過濾技術是水處理系統中重要的角色，過濾器目前已有多種設計及不同用途。過濾效率從粗濾器，如顆粒煤碳、石英或砂用於大量水處理系統、深管濾器用於少量水處理系統，到濾膜用於控制極小粒子，其差異極大。

顆粒或管狀過濾器使用於前過濾，它可去除水源之固體污染物，保護下游系統組件免於受污染，而抑制其功能和降低其壽命。設計和操作問題對深管過濾器性能之影響如濾材形成溝槽、淤塞、微生物繁殖和濾材流失。控制方法有：加壓、流速控制、逆洗、消毒和濾材更換。此外，設計中重要之一點是過濾器的尺寸，它可防止因不當流速，引起溝槽形成或濾材流失。

2. 活性碳床可吸附並去除水中低分子量有機物和氧化添加物，如：氯化物。使用此濾材可達到某種水質屬性並預防與下游之不銹鋼表面、樹脂和濾膜起反應。使用活性碳床需要注意的是：其支持細菌生長之性質、可能形成溝槽、不能在系統中再生，

以及細菌、有機物和細碳末之脫落。控制方法包括：適當的流速、以熱水或蒸氣消毒、逆洗、吸附力試驗和經常更換碳床。其它可替代活性碳床的技術有：化學添加物和可再生的有機物清除裝置。

3. 化學添加物常用於水處理系統，如：氯化化合物和臭氧可控制細菌，凝集劑可加速固體懸浮物之去除。其目的為去除氯化化合物、調整 pH 和去除碳化合物。而下一階段，則需除去這些添加物，添加物之控制，及之後添加物與其反應物去除之監測，應列入水處理系統之設計和監測計畫中。
4. 使用大網狀陰離子交換樹脂，它能去除水中的有機物，且可用適合的殺菌性鹼液來再生。操作上需注意清管效率和樹脂粒之脫落，控制方法包括：濾液化驗、性能監測和下游裝濾器，以去除樹脂細末。
5. 水軟化器可除去陽離子，如鈣和鎂，陽離子對下游處理器，包括逆滲透薄膜、去離子管柱等之性能有不利影響，因此需要移除。軟化離子床可以食鹽水再生，但需注意的是微生物繁殖、不當流速造成溝槽、樹脂遭有機物阻塞、樹脂粒破壞和用於再生的食鹽水之污染。控制方法包括：低水量時水之再循環、樹脂及食鹽水處理系統之定期消毒、使用微生物控制裝置（如紫外線及氯），適當的再生頻率、濾液監測（硬度），和下游過濾以去除破碎而漏失的樹脂。
6. 去離子、電去離子和電透析都是去除陰陽離子，改善水化學品質屬性的有效方法。
  - (1) 去離子系統含有帶靜電的樹脂，需用酸鹼定期再生。一般陽離子樹脂以鹽酸或硫酸再生，它可以氫離子取代其吸住的陽離子；陰離子樹脂則以氫氧化鈉或氫氧化鉀來再生，它可以氫氧基取代吸附的陰離子。兩類再生化學物質，都可以殺死微生物以控制微生物。此系統之設計包括陽、陰離子樹脂分

開或形成混合床。此外，可再充填之樹脂罐也可以使用。

- (2) 電去離子系統使用混合濾床、選擇性滲透膜和電極相配合，可保持連續不停的水流（成品水及濃廢液）和連續的再生。水可流進樹脂和廢水部分，當水流經樹脂時，被去離子化而變成成品水，而樹脂扮演導電體，以電壓促使吸住的陽、陰離子流過樹脂和薄膜而濃縮，再由廢水水流帶走。此電壓也使水在成品樹脂區分成氫和氫氧離子，使它不需添加再生液，即可連續地再生樹脂。
- (3) 電透析系統是類似的方法，它只使用電流和選擇性滲透膜，以分離、濃縮和沖掉水流中被去除的離子。但它比電去離子效率差，因為它不含樹脂，不能加強去除離子和電流。而且，電透析機器需定時的極性逆轉和沖洗，來維持操作性能。

使用各種去離子裝置，需注意微生物之控制；化學添加物對樹脂及濾膜之傷害；樹脂之流失、變質和變髒。去離子裝置需特別注意再生之頻率、溝槽形成、混床再生時樹脂完全分離和混入空氣之污染（混合床）。控制方法各有不同，一般包括：再循環路圈、紫外燈控制微生物、監測導電度、化驗樹脂、混合空氣之微孔過濾、微生物監測、經常再生以減少及控制微生物之滋生；選擇適當的設備以得到恰當之流速和提高溫度。混合床之再生管路之組成，應能確實地使再生液接觸樹脂及混合床的內表面。此外，可再充填之樹脂罐也是污染源之一，應小心監測。對先前使用之樹脂的充分瞭解、使用和再生之間最短保存期間和適當的消毒，都是保持性能的重要因素。

7. 逆滲透機裝置，係利用一種半滲透膜和強壓差，使水流經薄膜以達到化合物、微生物和之品質改善。此處理包括進水、成品水（濾液）和廢水（排放水），因原水之不同，所需之前處理和系統組裝可予以變動，以達到所需的性能和可靠性。針對逆滲透設計及操作，需注意濾材對細菌和消毒劑之敏感度、濾膜污染、濾膜完整性、密封完整性及廢水之體積，濾膜完整性或密封完

整性的失敗，會造成濾液的污染。控制方法有：水處理系統的適當前處理、濾材之選擇、完整性挑戰試驗、濾器設計如螺旋織法方便沖洗、定期消毒及壓差、導電度、微生物含量和總有機碳之監測。逆滲透裝置之組合，可使控制的方法由單次處理，設計擴充成並聯方式、排除方式，雙重處理和混合式設計。例如：使用雙重處理設計，可改善其可靠性、品質和效率。為加強性能和品質，逆滲透裝置可單獨或與去離子和電去離子組合使用。

#### 逆滲透之使用例及相關注意事項：

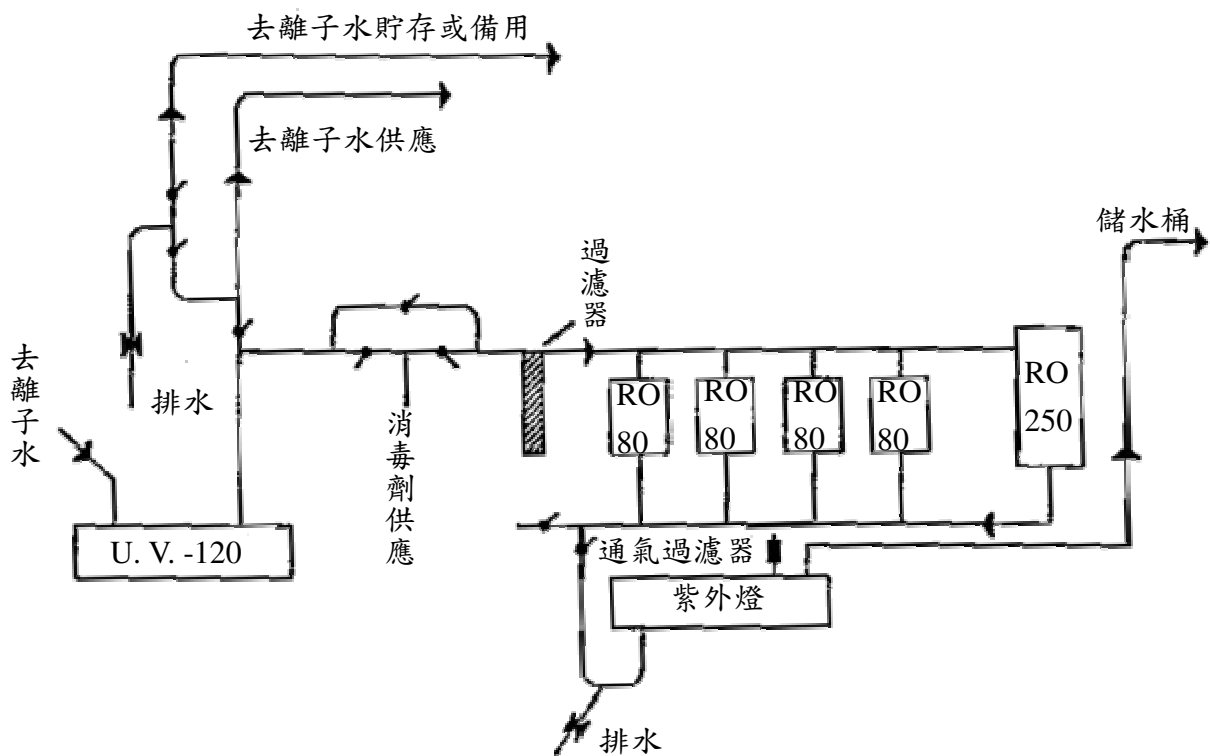
此系統不使用加熱方式，加上逆滲透濾材並非絕對過濾，微生物污染是此系統經常困擾的問題。圖 8，是一套使用多年的系統，該系統有五套並聯的逆滲透單元，因為逆滲透過濾非絕對過濾，逆滲透的供應廠商，建議每一系統必須有至少二個逆滲透單元串聯，由圖上可知，在逆滲透單元的出口處安裝有紫外燈，以控制微生物污染。

此系統均安裝球閥，但其並非屬衛生型配件，當閥緊閉後，有水殘存在閥的中心處，易滋長微生物污染水質。

為了避免微生物困擾，有些廠商在逆滲透系統後加裝熱交換器，來將高純度純化水的溫度提昇至 75-80°C，以減少微生物污染的困擾。



圖 8、並聯式逆滲透水處理系統



隨生物科技產品的開發，許多小型藥廠，利用逆滲透及超濾系統，產生高純度的水。

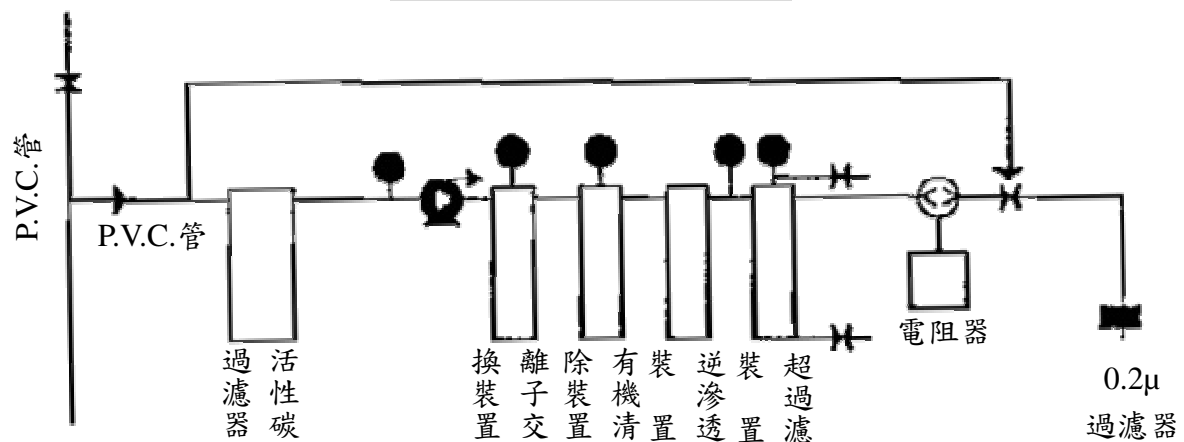
如圖 9，一組掛壁式系統則使用一組逆滲透單元，這些系統，大都使用聚氯乙烯，或其它塑膠材質的配管。由於無法使用加溫循環，許多配管的接合處，極易滋長細菌，且塑膠配管易析出化學成分污染水質。假若一個製造用水的系統能生產出符合藥典規格的水，但無法保證該水無化學析出物污染，則該系統不應被用於製藥廠。

該系統在取水點前裝設  $0.2\mu\text{m}$  過濾器，來遮蔽微生物之污染；因為過濾器的裝設，可以減低微生物污染的困擾。過濾器安裝應有其裝設目的，例如：濾除微粒雜質或微生物，同時必須依據確效資料，訂定過濾器更換頻率，訂制成標準作業程序而遵循之。

取樣量 100 毫升用於微生物測試，可供作為水處理系統污染程度的良好指標。然而，除非測試用的水樣品，是取自 0.2 $\mu$ m 過濾器之前，否則該測試是無意義的。

再次檢查該廠則發現已改善為由 4 組逆滲透單元串聯產製藥用水，而且使用不銹鋼配管持續循環。由於該廠耗水量低，故曾嘗試停機一天，圖 9 說明開始（3 月 10 日早上 9 點）時，水樣品測試無微生物污染，經過一天系統靜置，循環中斷即發現該系統被污染，且連續四次每小時取樣，測試結果差異極大。最後一次取樣後，該系統先以 0.5% 雙氧水消毒，沖洗、循環再取樣，當該系統恢復正常運轉後，每天取樣測試結果均無污染發現，這就是為何查廠單位建議對於非循環水處理系統在每天關機都需將系統內的水排掉，系統不得有水殘存。

圖 9、掛壁式水處理系統



DATE	BIOBURDEN (cfu/100mL)
3/10 ( 9AM)	1
3/11 ( 9AM)	29
3/11 ( 10AM)	>300
3/11 ( 11AM)	120
3/11 ( 12AM)	115

- 8.超濾，是另外一種利用可透膜之技術，它不像逆滲透利用滲透原理，而靠機械式的分離。因濾膜的過濾性能，巨大分子和微生物性之不純物會減少，故此技術適用於中間或最後純化階段。其類似逆滲透，完美之性能要依賴其它系統之單元操作及系統配置。此外，應當注意的是濾材和消毒劑之配合、濾膜完整性、粒子和細菌之污染、濾筒之污染物留滯和密封完整性。控制方法包括：消毒、可沖洗濾膜表面之設計、完整性挑戰試驗、濾筒經常更換、提高進水溫度及監測總有機碳和壓差。額外之操作彈性，可將濾器並聯或串聯配置。另外，需注意防止備用濾器內水滯留，以免促成細菌滋生。
- 9.阻擋微生物過濾器（濾膜過濾器），可防止微生物或極小粒子之通過。它用於桶身空氣或鈍氣之通氣孔，和使用於混合床去離子器再生之壓縮空氣的過濾。需注意的是，凝結水氣會堵塞通氣孔造成桶機械損壞，在濾膜表面上聚集微生物及容易污染桶或去離子器之內容物。控制方法包括：使用疏水性濾器和防止蒸氣凝集之加熱通氣孔濾器套件，其它建議包括使用前及使用後定期之消毒，或經常更換濾器。阻擋微生物過濾器也配合使用於水純化系統或水輸送管路，其使用需如上述小心控制，以免產生微生物污染，使本單元成為下游微生物污染源。
- 10.帶正電之濾材，以靜電吸引和吸附方式，依微生物控制之需求，應用上可能與單元操作或輸送系統相關，而其濾材，應如上段所述加以注意和控制。注意事項，包括因產生有限的電壓而影響流速、濾膜及密封完整性和過濾性能。控制方法，包括監測壓差及內毒素含量、合適尺寸、濾膜完整性試驗和串聯配置。
- 11.貯存桶在水輸送系統中，是用來使水處理系統達到最佳之使用能量，貯存水可允許在做處理系統的保養工作時，維持製造上不斷水之需求。設計和操作需考慮，如何防止生物膜之產生、減少腐蝕、桶之化學藥劑消毒之方便性，和保障機械的完整性，這些考量包括：使用內面光滑的密閉桶，和貯存桶上部要有噴

灑的能力，如此可降低腐蝕或生物膜之形成，並有利於熱或化學消毒。貯存桶需加裝通氣孔，以補償水位高低，可使用疏水性、可過濾細菌之濾膜，安裝在桶上之通氣管，或者可用自動濾膜過濾之壓縮空氣和排氣系統。過濾盤應附帶有濾膜破裂之警告器，更能保障桶之機械的完整性。

貯存桶之使用案例及相關注意事項：

在加溫系統中，溫度維持是由貯存桶的夾層加熱，或在保溫貯存桶前管路裝設熱交換器。

貯存桶的設備中，經常被提出討論的是“通氣過濾器”，對此過濾器，應有完整性測試程序，以確保過濾器的完整性。一般而言，疏水性通氣過濾器，必須有夾層加熱設計，以避免過濾器被冷凝水或水阻塞，否則會導致過濾器破裂或貯存桶損壞，所以過濾器應安裝在易於操作測試或檢查的貯存桶上。

12. 輸送配置要能夠利用再循環，使管內水流不斷，或是可定期沖洗之系統，經驗顯示，連續循環水流系統最容易維持。幫浦的設計，需能送出大量紊亂的水流，以防產生生物膜，機器元件和輸送管線必須傾斜並安裝排放點，使整個系統可以完全排光。在輸送系統中，應設置高溫循環系統，並需避免盲管和低流速之發生，安裝排水閥時，其支水管至主水管長度與支水管直徑比，必須小於 6。在常溫下，要特別留意輸送系統中，不要有袋狀區且可完全排光，已從循環管內輸出的水，不可再送回系統。輸送水管設計，需包括安裝在貯存桶上取樣閥，和其它地點，如循環回管點上之取樣閥主要之取樣點，應在供水使用點之出水閥。直接連接製造設備或輔助設備時，需有防止逆流進入系統之設計，且輸送系統，需能連續或定期加以消毒，以控制微生物。

循環管路之使用案例及相關注意事項：

製造用水處理系統的循環管路，通常使用高度拋光處理的

不銹鋼管，有部分廠商，開始使用 PVDF 材質製作的管路，此材質理論上對熱耐受性強，且不會釋出任何成分影響水質。但主要問題在於使用 PVDF 材質管路，需使用大量的支撐架，當此種管路受熱時，呈現中間下凹，且受熱膨脹而擠壓焊接處，易造成洩漏，此外，在使用初期，氟離子濃度會偏高。由於這種管路金屬污染度低，對於金屬污染會造成產品加速分解的輸送系統是有利的，例如：生物科技產業。

盲管問題，是一般管路常見的問題，盲管是由循環主管路分出之支管路，盲管的長度（從主管中心到支管閥門的距離）不得大於其管徑的 6 倍。此種盲管之定義，適用於較高溫度（75-80°C）的熱循環，若溫度較低（65-75°C）的循環系統中，任何長度的盲管，皆易形成滋長微生物生物膜，而應該去除或訂定特殊消毒作業處理。製藥用水處理系統內，不應有螺紋接頭，所有與管路接連的地方，都應使用衛生接頭或拋光焊接。衛生型接頭應用於管路與閥、貯存桶和其它必須拆卸以做維修或更換設備的接連處。查廠時檢查與評估藥廠水處理系統消毒程序和循環管路的安裝細節是必要的項目之一。

### 13. 幫浦

幫浦經常有故障和零配件損壞之問題，假如系統無連續運轉，而呈現靜止狀態，則幫浦中的水槽是靜止的，其中的水則會滯留。曾有藥廠在馬達最低處安裝一排水孔，惟因其中一個幫浦無持續運轉，造成水處理系統被發現有綠膿桿菌污染。

#### （四）安裝、材質和組件選擇

1. 安裝技術很重要，它會影響系統之機械、腐蝕表面和衛生的完整性。排水閥安裝的高度，要能容易靠重力排水，水管之支撐，需注意排水之傾斜度，和在最差狀況溫度下，給管路有適當的支撐。連接系統組件，包括處理單元、貯存桶和輸送管，需特別小心，以預防未來發生的問題。

不銹鋼銲接，要確實做到內面光滑且不腐蝕之可靠接合。使用低碳不銹鋼、可相容的金屬線填充銲料、鈍性氣體、自動銲接機、經常性檢查和保持紀錄，都有助於得到可接受的銲接品質。後續的清洗和鈍化很重要，它可去除污染物和腐蝕物，恢復防腐蝕之鈍性表面。某些情況下，塑膠材料也可熔接，但亦需光滑平均的內表面。應避免使用黏合劑，它可能會有空隙或發生化學作用。機械式接頭，如凸緣接頭，需注意防止偏斜、縫隙、穿孔和空隙之發生。控制方法，如校整、大小合適之塞墊、適當的空間、均勻的密封加壓，和避免使用螺紋接頭。

- 2.組成材質之選擇，需配合控制方法，如消毒、清洗和鈍化。耐熱度是選擇適合材質之重點，因為它的表面需要承受操作時或消毒時的高溫。如使用化學藥品或添加劑來清洗控制或消毒此系統，需使用對這些藥劑有抵抗力之材質。

材質需能應付亂流及激流，而不損壞之防腐蝕材料，如不銹鋼表面因鈍化而產生之氧化鉻表面；金屬類，如不銹鋼之表面處理不管是細微磨光、依規格之磨砂、或電器磨光處理，均需配合系統設計且能耐腐蝕和抗菌。輔助設備和接頭有用到封包、墊圈、隔膜、濾材和濾膜，應排除使用會產生析出物、脫落或長菌之材料。

不銹鋼外之保溫材料，需不含氯化物，以防發生嚴重的腐蝕破裂，這會導致系統的污染，以及貯存桶和重要元件之破壞。

選對材質對規格很重要，且用於系統認證和保養的參考。有關不銹鋼之磨光報告、組成報告、等級評定，和非金屬材料之耐用度之資料，需針對適用性做評估，並保留做參考。

- 3.組件（輔助設備）之選擇，應保證它不造成污染源。熱交換器需有雙重套管或同心管設計，包括壓差監測或使用品質較佳之熱媒，萬一洩漏時才不致發生問題。幫浦應是衛生級設計、封塞需可防止水之污染。閥之內部需有光滑的表面，並且基座和封

閉器需暴露於沖水作業中，如隔膜閥。避免使用移進或移出於水流區有袋狀區的閥或閉合器，如球狀、瓶塞狀、閘門閥或球型閥。

## (五) 消毒

一般水系統需定期作消毒處理以控制微生物，藥廠可依水系統的材質選定熱消毒法或化學方法來消毒。建議優先選用熱消毒法，但須留意各處理單元是否耐熱；若採用化學消毒法，應監測及規範所用化學物質之殘留量。

系統之熱消毒法，包括定時或連續地以熱水循環或利用蒸氣，此技術只用於耐高溫消毒之系統，如不銹鋼和一些可耐高溫的聚合物。雖然加熱法可控制生物膜之產生，但無法有效的除去已生成之生物膜。

如果是相容的，化學方法可用於多種材質。其方法一般使用氧化劑，如鹵化物、過氧化氫、臭氧或過醋酸。鹵化物是有效的消毒劑，但很難從系統中沖洗掉，且不易使生物膜受破壞。像過氧化氫、臭氧和過醋酸等化合物藉由形成活性過氧化物和自由基（以氫氧基最顯著），來氧化細菌和生物膜。這些化合物，特別是臭氧的半衰期很短，因此在消毒過程中，需要持續添加。過氧化氫和臭氧會迅速分解成水和氧；過醋酸在紫外燈下則分解成醋酸。在系統中紫外燈可降低微生物新菌落之長成，而防止生物膜之形成，但它對浮游微生物只部分有效。單獨使用時，紫外燈不是一種有效的方法，因為它無法去除已存在的生物膜。但如和傳統的熱或化學消毒配合，它很有效，且可拉長系統消毒的間隔。此外，紫外線也能加速過氧化氫和臭氧的分解，線上安裝波長254nm之紫外燈，可連續地消毒系統中的水。

消毒過程需經確效，以證明其降低和維持微生物污染於一可接受程度之能力。加熱法之確效，應包括熱分佈研究，以證明整個系統皆能達到消毒溫度。化學方法之確效，需證實適當的化學

濃度能遍及全系統，而且需證實消毒完成後，化學殘留能有效地去除。系統監測之結果，可決定消毒的頻率，微生物數據之趨勢分析所得結論，可用作為維護的警示機制。要決定消毒之頻率，使系統之操作在微生物控制得宜，且不超過警戒界限。

#### (六) 操作、維護和控制

需建立一預防保養計畫，以確保水處理系統在控制狀態之下。計畫需包括：

(a)系統操作程序

(b)重要的品質屬性和操作條件之監測計畫，包括重要儀器之校正

(c)定期消毒計畫

(d)組件之預防保養

(e)機械系統和操作條件變更之控制

- 1.操作程序—水處理系統之操作程序、維護保養及矯正措施都需書面化，且說明需要採取行動的情況。程序需書面化，詳述每步驟之功能，派定誰負責執行該工作，並詳述如何執行該工作。
- 2.監測計畫—關鍵性品質屬性和操作參數值，需要書面化和監測。此計畫可包括線上探測器或記錄器（如導電度計和記錄器）、操作參數值的人工紀錄（如碳過濾器之壓力降低）和實驗室之測試（如總生菌數）的綜合使用。抽樣頻率、測試結果之評估、要求和需要採取矯正措施也應包括在內。
- 3.消毒—依據系統設計及單元操作之選擇，經常性的定期消毒是需要的，它可維持此系統之微生物在管制之下。
- 4.預防保養—需執行預防保養計畫，計畫應決定執行那些預防保養，保養之頻率及工作如何書面化。
- 5.變更管制—機械配置及操作條件必須要控制，所提議之改變，需經評估是否對整個系統有影響，需決定系統經改變後是否要再



驗證。決定改變水處理系統之後，有關之繪圖、使用手冊和程序需要修正。

### (七) 水處理系統確效步驟

1. 一般確效使用適當挑戰測試，然而在水處理系統確效中，不應故意加入微生物於系統中。所以，定期取樣測試微生物含量和在系統的特殊位置安裝監測儀器，來確保整個系統正常運轉，並持續性達到所需之功能是必需的。
2. 確效文件，須包括系統概述和系統流程圖，流程圖須述及由進水點至使用點之所有設施，包括取樣點，假若沒有流程圖，如何進行系統確效？如何進行取樣作業？每年必須複核流程圖與實物一致，以確保該圖正確性與發現未核定的變更，以及確認已報備之更改。
3. 當所有設備和管路正確的裝妥，並能依訂定的規格操作，則可以開始進行初期水處理系統確效，此時所有操作參數和清潔/消毒作業程序和頻率將被訂定。每天必須在每個純化作業設計單元，和每個使用點採樣化驗，持續二~四星期，使用點採樣作業，必須模擬正常取水作業，如使用水管取水時，須於水管末端取水。如果標準作業程序規定取水前的水管需沖洗，則應在沖洗後取樣，二~四星期結束前，必須將水處理系統的標準作業程序寫好。
4. 確效的第二階段是，驗證供水系統於正常按照標準作業程序操作下，可以持續供應適當品質的水。確效的取樣方式與第一階段相同，如取樣點和取樣時間，此階段最終須驗證該水處理系統能持續供應適當品質的水。
5. 確效的第三階段是，驗證供水系統於正常操作條件下，使用長時間仍能持續供應適當品質的水。此階段確效作業，必須包括監測原水水質的變異，取樣方式及頻率與日常取樣相同，製造用水處理系統的取樣，必須是每天至少取一點，每週所有使用

點均能被測試。當整年資料齊備後，確效即告完成。

6. 然而，以上確效階段性作業，並非唯一確效方法，但是它包含了水處理系統確效的要件。第一，它必須有數據資料支持操作之標準作業程序。第二，它必需有數據資料以驗證該系統能持續產生符合規格的水。最後它必需有數據資料以證明季節性的原水水質差異，不影響供水系統作業和供應的水質。
7. 確效的最後步驟，是資料彙總和總結報告，該報告必須有水處理系統操作單位和品保單位主管簽核。
8. 使用水處理系統發生過的典型問題是由於標準作業程序訂定不完備，以致於排水後，積存於支管的非無菌空氣污染水處理系統。一個典型的問題發生於循環系統，當接連於洗瓶機或接連之水管於操作結束時，經沖洗及排水後，支管下端的閥關閉，隔天若先開啟支管上端出水閥，則殘存於支管非無菌空氣會污染水處理系統，所以必須在標準作業程序內規範，須先開啟下端閥後，再開啟上端閥，如此操作則水可沖洗支管後，再採水使用。

## 肆、一些需注意的考量及做法

### 一、取樣之考量

水處理系統需定期監測，以證明該系統是在有效控制之下，能繼續生產可接受品質的水，樣品應取自製造和輸送系統中具代表性地點，所決定的抽樣頻率，需根據系統確效數據，並應包含重要地點，在使用點之取樣頻率，應比處理單元處高。取樣計畫應考量所取樣水之期待屬性，若使用水有微生物之嚴格要求，需有更嚴密之取樣頻率。

水處理系統取樣時，需注意樣品具有代表性，取樣管口在取樣前，需要消毒和充分沖洗。含有化學消毒劑之樣品，在微生物檢驗前需先中和，做微生物分析之樣品，需立即化驗，或在化驗前加以適當的保護。

流水之取樣只能顯示系統中浮游微生物之濃度。以生物膜存在的吸附性微生物通常較多，也是浮游微生物之來源。以生物膜存在之微生物，代表持續的污染源，它不易取樣或計量。因此，浮游生物量，是用來顯示系統污染之程度和系統警戒界限之依據。持續出現浮游物升高，通常表示生物膜滋生的程度已增，已需要矯正性控制。系統控制和消毒，是控制生物膜之形成和其所產生浮游物的主要工作。

## 二、微生物之考量

主要外來微生物污染源為原水，所以原水水質，至少需符合對大腸菌群含量有規範之飲用水質屬性。多種類之其它微生物，特別是革蘭氏陰性菌也會出現，這些微生物會妨害到下一純化階段。

其它潛在外來微生物污染源之案例，有未保護之通氣口、有缺隙之空氣過濾器、遭污染出水口之逆流、排水孔空氣混入，及活性碳和去離子樹脂之更換。系統設計和保養，需特別注意如何避免這類來源的污染。

單元操作是主要的內在性微生物污染源，原水之微生物可被活性碳床、去離子樹脂、濾膜和單元操作設備表面吸附，而開始形成生物膜。生物膜是某些微生物，為適應在營養較差環境下的產物，而生物膜內微生物不受許多殺菌劑影響。微生物脫落被帶到水處理系統的其它位置，並在下游形成菌落，微生物會依附在懸浮粒子，如：細碳末，成為其後的純化設備和輸送管路之污染源。另外之內在微生物污染源是輸送管路系統，微生物會在管壁表面、閥和其它地區形成菌落。它們在那裡繁殖而形成生物膜，進而變成連續不斷的污染來源。

### (一) 微生物之規格：

1. 微生物規格依據 USP39 規定依照美國環保署的飲用水規格，訂定行動界限為每毫升不超過 100 個微生物，但 CFTA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) 訂定每毫升不可超過 500 個微生物。FDA 則規定純淨水系統的行動界限不可超過 100 cfu/mL。

2. 訂定行動界限的目的是確保水處理系統在控制狀態，任何行動界限的訂定，須參照水處理系統的設計與使用於生產產品的製程及用途，如使用於常溫製藥的純淨水，不得含有“應排除的微生物”。應排除的微生物，是指中藥按指定用途使用時會感染的微生物，這類特別菌種的污染，比微生物總數更具重大意義。
3. 微生物可能漂浮於水中或吸附在容器及配管的管壁，當微生物吸附於管壁時稱生物膜，此膜持續性的剝脫細菌到水中。所以微生物污染，並非均勻散佈在整個系統中，故取樣品的化驗結果，並不見得能代表整個系統污染程度及型態，可能一個樣品 10 cfu/mL，但另一個可能為 100 或 1000 cfu/mL。
4. 規格的訂定須參照產品特性、配方（含防腐劑否）和製造程序。如一般無法使用防腐劑的中藥，則使用水的行動界限須訂於 100 cfu/mL 以下。

USP 述及非無菌產品之微生物管制意義，應以產品使用、產品特性及對使用者潛在危害之觀點進行評估，而不僅是在規格中訂定微生物指標。每個製藥廠須依照所生產產品、製程選取最易受水污染的產品，訂定行動界限和最大允許規格。

### 三、方法上的考量

水處理系統微生物監控工作之目的，是提供足夠的資訊以管制製造用水的微生物品質，並由產品品質之需求來決定水質的要求。數據趨勢分析技術和限制特定禁忌之微生物，可以用來維持適當的控制程度，因此不需要檢測所有存在的微生物。監測計畫和方法，需能呈現不利之趨勢和檢測可能對產品或消費者有害之微生物。

方法之最終選擇，必須依據需要監測系統中個別的需求。要瞭解沒有單一方法，能測定一個水處理系統所有潛在之微生物污染物。所選擇的方法，需能對個別系統分離出和系統控制息息相關，及對產品有影響的細菌數和菌別。

當選擇製藥用水處理系統微生物含量監測之方法，需考慮幾個基準，包括方法靈敏度、回收細菌之範圍、單位時間樣品處理量、培養時間、費用和技術複雜度。另外，可考量使用傳統的培養法和複雜的儀器方法做比對。

#### 四、傳統的培養方法

水微生物試驗之傳統培養法，包括但不限於傾注平板、塗佈平板、濾膜過濾及多重試管法等測試。這些方法一般很容易操作，花費不高，且提供良好的樣品單位處理量。增加樣品量可提高方法靈敏度，此策略用於濾膜過濾法。培養法可依培養基之類別，配合培養溫度和時間來分類。此條件配合之選擇，應依照該水處理系統之監測需求，以及能否培養出對產品或過程有重大危害之微生物而定。傳統微生物分析使用兩種基本的培養基：高養分和低養分。高養分培養基用來做異營菌之分離和計數，低養分則有利於生長緩慢之細菌，和曾因受殺菌劑和消毒劑（如氯）傷害之細菌。也可比較低養分培養基和高養分培養基，特別在做水處理系統之確效時，來決定是否有額外的菌數和菌種，以便評估它對最終使用時之影響。另外，還可檢討系統控制和消毒，是否對生長緩慢或受傷細菌是否有效。

微生物檢定法最重要的是培養的時間和溫度，傳統的方法採用高養分培養基，在 30°C~35°C 培養 48 到 72 小時。和傳統方法比較，一些水處理系統使用較低溫度（20°C 至 25°C）和較長時間（5 至 7 天）會產生較多菌數。該水處理系統是否需要以較低溫度或較長時間來培養，在系統確效時就要決定。

決定使用較長培養時間，需考量當超過警戒或行動界限時，是否需要及時的資料和何種矯正措施。長時間培養之優點，如：受傷微生物、生長緩慢或較挑剔微生物之活化，需和及時的檢查和採取矯正措施，以及這些微生物對產品或製造過程之傷害程度，一起評估來作取捨。

## 五、儀器方法

儀器分析包括有顯微鏡直接計數技術（如超螢光法、免疫體螢光法）、放射線法、阻抗測定法和以生化為基礎的技術。這些方法都有優缺點，優點之一是精密度和準確度，一般儀器分析在極短時間內即可得到結果，這對即時的控制極有利。然此優點常因樣品處理繁瑣，造成有限的樣品單位處理量或其它儀器之限制而大打折扣。另外儀器方法是破壞性的，因此無法重新分離培養，以找出微生物之特徵。通常對微生物作某種程度的分離定性，是監測水處理系統所必需的，因此傳統培養法比儀器法為佳，因為它提供良好的試驗特性和試驗後觀察之能力。

## 六、推薦的方法

下列方法參考美國公共衛生協會的水及廢水之檢驗法 22 版，適用於建立在例行的原料水微生物監測中，以觀察所得菌落數形成之趨勢。一般的瞭解是須注意如培養基污染、培養時間和溫度，偶爾或經常地造成菌落數目增加。一些替代法雖然可得獲較多菌數，但需要更長的培養時間，這是它的缺點。這種較高基線菌數，不一定對探測一個變化或一個趨勢有用。一般適合於監控制藥用水處理系統的推薦方法如下：

飲用水：傾注平板法

最少樣品—1.0 毫升

平板菌數瓊脂培養基

30°C~35°C培養 48~72 小時

純淨水：傾注平板法

最少樣品—1.0 毫升

平板菌數瓊脂培養基

30°C~35°C培養 48~72 小時

## 七、微生物之鑑別

水監測法所分離出細菌之鑑定，對用水中含有對產品或操作有重大危害之微生物是非常重要的。這些微生物的資料，在鑑定一種產品或操作的污染源時很有幫助。

通常只有限種類的微生物，會連續地由一個水處理系統中培養出來。在反覆的鑑定其特徵之後，有經驗的微生物專家，可很熟練地根據少許特徵，如：菌落形態和染色特性來鑑別。這種程度的特徵敘述，對於大部份情形都很適合。

## 八、警戒和行動界限

純淨水之規格，並不包括特定之微生物限量。這是故意的刪除，因為大部分的現行微生物技術，需要至少 48 小時才能得到確定的結果。在這之前，從中抽樣之水已經用於製造過程。不符合法定規格，就判定有關之產品批不合格，這不是警戒或行動界限之含意。製藥用水微生物含量之準則即在建立：它將規定在過程中，有顯著的超越界限時，應採取之各種程序。

水處理系統應做微生物監測，以確保它在設計規格功能下繼續操作和製造合格品質的水。監測數據應和所設定之操作參數值或產品規格比較。建立警告操作異常之警戒和行動界限，可促使操作參數值的使用和產品規格更嚴謹化。

警戒或行動界限不同於製程參數或產品規格，它們是用來監測和控制而不判定合格或不合格。警戒界限是一種基準或範圍，超越時表示該製程已脫離正常操作條件。警戒界限形成一種警告，但不一定需要採取矯正措施。行動界限是一種基準或範圍，超越時表示該製程已脫離正常操作範圍。超越行動界限，表示需採取矯正措施把製程恢復到正常範圍內。警戒和行動界限是依據技術上和與產品有關之考量，而建立在製程和產品規格範圍內的。因此超越警戒和行動界限，並不表示對產品品質已做讓步。

設定警戒和行動界限之技術考量，應包括檢討設備之設計規格，以確保純化設備具有達成所需純化水準之能力。而且需經一段時間的抽樣和分析，來建立數據反應正常水質變化之趨勢。利用這些數據，可設定歷史的或統計基礎的基準，以此方法設定之基準，可測量操作性能但此部分和產品無關。

和產品有關之警戒和行動界限，應代表有關產品品質和有效管制水質純化過程的能力。這些基準都依據操作數據之檢討，和產品對化學和微生物污染靈敏度之評估而定，產品感受性之評估應包括防腐劑之效果、水活性、pH 等，這些基準的建立，能使超過時產品品質不會不合規格。監測數據需持續地分析，以確保此製程繼續地在可接受範圍內進行。數據趨勢之分析，常被用來衡量操作性能，此資訊可用來預測偏離的操作參數值，而警告需做合適之預防保養。

要瞭解建立製藥用水之微生物警戒和行動界限，必定和所選擇之監測方法有關。一般推薦的適當行動界限是：飲用水 500 cfu/mL 及純淨水 100 cfu/mL。

需強調的是，上述行動界限，並非一成不變的適用於使用原料水之各種場合。如美國國家規定的原料水，並不排除含有革蘭氏陰性菌，而飲用水，也不禁止含有革蘭氏陰性菌。其理由是，這些微生物遍佈在有水環境裡，而要清除此種微生物的滅菌程序，在許多製造過程中，是不適合或不可能的。然而有一些情形是不容許它的存在，如：外用劑和一些口服劑型。因此藥廠有義務追加一般行動準則，以配合每一種特殊之製造情況。

## 九、自我審查須知

- (一) 藥廠須定期將水處理系統測試結果彙總且製作報告，這些彙總資料必須覆閱，當有發現異常現象，應有調查報告進行研討改善。
- (二) 通常水處理系統微生物測試結果，都在產品產製後才得到，假若測試結果超出規格，則應該評估使用該水所製產品的品質，依據何種微生物污染、製造過程和產品使用方法，來決定是否繼續進



行生產作業或產品放行。一般處理是以個案進行，藉由邏輯討論，來研擬調查報告。最終產品的微生物測試報告，不應用於決定產品放行的唯一方法，這是因為微生物取樣和測試的限制是片面的評估。

- (三) 藥廠應有設備維護和使用之紀錄，這些紀錄也應覆閱，因此任何問題均能予以評估。
- (四) 除了覆閱測試結果、彙總資料、調查報告和其它資料，亦應審查系統流程圖。唯有正確的系統概述和系統流程圖，才可以證明該系統有適當確效過。

## 中英名詞對照

化學添加物	Chemical additive
水軟化器	Water softener
水鎚	Water hammer
凸緣接頭	Flanged fitting
去離子	Deionization
平板菌數瓊脂培養基	Plate count agar
生物膜	Biofilm
安裝驗證	Installation qualification
有機清除裝置	Organic scavenging device
取樣點	Sampling point
性能驗證	Performance qualification
拋光焊接	Butt
盲管	Dead leg
阻抗測定法	Impedometric
阻擋微生物過濾器	Microbial retentive filter
活性炭床	Activated carbon bed
美國環保署	Environmental protection agency
<u>美國藥典第 39 版</u>	<u>USP39</u>
原料水	Ingredient water
消毒	Sanitization
純淨水	Purified water
逆洗	Backwashing
逆滲透法	Reverse osmosis
帶正電之濾材	Positively charged filter media
液位控制	Level control
淤塞	Blockage from silt
深管濾器	Depth cartridge
異營菌	Heterotrophic bacteria
組件	Component
組成材質	Materials of construction
袋狀區	Pocket area
設備	Equipment
通氣過濾器	Vent filter
單元操作	Unit operation
貯存桶	Storage tank
超濾	Ultrafiltration
鈍化	Passivation

飲用水	Drinking water
傳統的培養方法	Classical culture approach
傾注平板法	Pour plate method
塗佈平板	Spread plate
微生物之鑑別	Identification of microorganism
過濾	Filtration
隔膜	Diaphragm
電去離子	Electrodeionization
電透析	Electrodialysis
預防保養	Preventive maintenance
監測計畫	Monitoring program
聚偏二氟乙烯	Polyvinylidene fluoride (PVDF)
聚氯乙烯	Polyvinyl chloride
蒸餾	Distillation
製藥用水	Pharmaceutical water
儀器方法	Instrument approach
數據趨勢	Data trending
標準作業程序	Standard operating procedure
衛生接頭	Sanitary fitting
操作驗證	Operational qualification
膨大	Ballooning
輸送	Distribution
幫浦(泵)	Pump
應排除的微生物	Objectionable organism
螺紋接頭	Threaded fitting
濾材形成溝槽	Channeling of filtering media
濾膜	Membrane filter
警戒和行動界限	Alert and action levels
屬性	Attribute
變更管制	Change control

## 英中名詞對照

Activated carbon bed	活性碳床
Alert and action levels	警戒和行動界限
Attribute	屬性
Backwashing	逆洗
Ballooning	膨大
Biofilm	生物膜
Blockage from silt	淤塞
Butt	拋光焊接
Change control	變更管制
Channeling of filtering media	濾材形成溝槽
Chemical additive	化學添加物
Classical culture approach	傳統的培養方法
Component	組件
Data trending	數據趨勢
Dead leg	盲管
Deionization	去離子
Depth cartridge	深管濾器
Diaphragm	隔膜
Distillation	蒸餾
Distribution	輸送
Drinking water	飲用水
Electrodeionization	電去離子
Electrodialysis	電透析
Environmental protection agency	美國環保署
Equipment	設備
Filtration	過濾
Flanged fitting	凸緣接頭
Heterotrophic bacteria	異營菌
Identification of microorganism	微生物之鑑別
Impedometric	阻抗測定法
Ingredient water	原料水
Installation qualification	安裝驗證
Instrument approach	儀器方法
Level control	液位控制
Materials of construction	組成材質
Membrane filter	濾膜
Microbial retentive filter	阻擋微生物過濾器

Monitoring program	監測計畫
Objectionable organism	應排除的微生物
Operational qualification	操作驗證
Organic scavenging device	有機清除裝置
Passivation	鈍化
Performance qualification	性能驗證
Pharmaceutical water	製藥用水
Plate count agar	平板菌數瓊脂培養基
Pocket area	袋狀區
Polyvinyl chloride	聚氯乙炔
Polyvinylidene fluoride (PVDF)	聚偏二氟乙炔
Positively charged filter media	帶正電之濾材
Pour plate method	傾注平板法
Preventive maintenance	預防保養
Pump	幫浦 ( 泵 )
Purified water	純淨水
Reverse osmosis	逆滲透法
Sampling point	取樣點
Sanitary fitting	衛生接頭
Sanitization	消毒
Spread plate	塗佈平板
Standard operating procedure	標準作業程序
Storage tank	貯存桶
Threaded fitting	螺紋接頭
Ultrafiltration	超濾
Unit operation	單元操作
USP39	美國藥典第 39 版
Vent filter	通氣過濾器
Water hammer	水鎚
Water softener	水軟化器

中藥優良製造規範—  
製程確效作業指導手冊

## 目 次

壹、前言 .....	1
貳、範圍 .....	1
參、術語與定義 .....	1
肆、一般性觀念 .....	2
伍、執行製程確效前應考量事項 .....	4
陸、製程確效 .....	5
一、先期性製程確效 .....	5
(一) 設備與製程 .....	5
(二) 保證事實再確效的體系 .....	7
(三) 文件管理 .....	7
二、回溯性製程確效 .....	8
三、併行性製程確效 .....	9
柒、產品測試之可接受性 .....	9
中英名詞對照 .....	10
英中名詞對照 .....	11

## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌 PIC/S GMP「附則 7 草本藥品的製造」及「附則 15 驗證與確效」等國內外相關資料，並考量中藥實務訂定之，其包含針對產品之製造需要實施之事項，適用於人用中藥之製造有關事宜。主管機關為協助製藥界建立有關確效作業之各種手冊，以表明其對中藥製藥廠在從事相關事項方面之期望，俾使確保執行結果能符合規定。基於各方所需，本手冊將討論主管機關認為可接受之製程確效之要素及觀念。本文件中所列者並非製程確效作業之唯一方式，因為中藥種類眾多，各種製程與製造環境也有極大差異，無法在單一文件中將所有適用的確效方法全部羅列。是以僅提供若干廣泛性並具有一般性之觀念，供中藥製藥業界運用，作為製程確效的執行參考。

## 貳、範圍

本手冊係依據中藥優良製造規範與中藥優良製造確效作業基準制訂，適用於人用中藥製造之製程確效作業，其內容為法規未有規定但為主管機關認可之一般性製程確效原則與其操作方法。各界人士可依據本手冊執行相關事務以確保執行結果可為主管機關所接受，但也可採用其他適當的方法執行；當使用其他方法執行時，可事先與主管機關溝通，以避免執行後可能被認為不合適而造成浪費。簡言之，本手冊所列者係主管機關對於人用中藥之製程確效所能接受的處理原則與執行方法，本手冊並未包括所有可用來符合法規的各種原則與執行方法。

## 參、術語與定義

- 一、設計驗證：確認設施、設備或系統的設計適合於所預期目的之文件化證據。
- 二、安裝驗證：為一種確認作業，旨在確認設施、設備或系統於既訂條件下安裝，並能於限制條件與耐受範圍內呈現恆定性能之措施。
- 三、操作驗證：為一種確認作業，旨在確認設施、設備或系統於其操作



極限範圍與正常範圍內能適當運轉。

- 四、製程確效：確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好之有效性與再現性。
- 五、產品確效：對由特定製程生產所得之產品作適當之測試，以確認產品於放行時，能符合所應有之特性與安全性。
- 六、先期性確效：為一種產品於上市前所進行之確效措施，適用於下列兩類產品：
  - (一) 新產品：新申請查驗登記之產品。
  - (二) 既有產品於更改配方（包括成分及組成）、製造場所、製造設備、製程等製造條件而可能會重大影響產品之品質特性者。
- 七、回溯性確效：對一特定之產品而言，利用以往生產、測試與管制之累積數據，對已上市產品所作的製程確效。通常以連續十批以上產品之相關數據行之。
- 八、併行性確效：對一特定之產品而言，依照實際生產之規模及條件，就所製造之連續三批該產品所作之製程確效。
- 九、確效：指有可靠文件足以證實任何程序、製程過程、機械設備、原材料、行動或系統，確實能達成預期之效果。
- 十、確效計畫書：說明將如何進行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標、產品特質、生產設備，以及測試合格之判定標準。
- 十一、最差狀況：一個或一套條件，包含在標準作業程序內之上限及下限作業極限及環境，當其與理想條件相比，有最大之產品或製程失敗之機會，然該條件未必引起產品或製程之失敗。

#### 肆、一般性觀念

為了要確保產品的品質，應細心注意下列許多因素：選用品質良好之原、物料，適當設計產品與其製程，以及對製程中及最終產品的測試等。由於現今中藥的複雜性，只靠最終產品之例行性測試不足以確保產品之品質，某些最終產品的測試靈敏度有限，有時須執行破壞性測試以

展現製程之適當性，有時最終產品之測試無法顯示所有與產品有關而可能對安全性與有效性有影響的變異。品質保證的基本原則乃是確保產品能適合其原擬之用途為目標。此等原則如下：

- 一、品質、安全性、與有效性必須加以設計，並且建構於產品中。
- 二、品質無法從最終產品的檢查或檢驗而獲得。
- 三、製程中的每個步驟必須加以控制，俾使最終產品符合各種品質與設計規格的機率達到最高。

製程確效是確保製程能符合此等品質保證目標的關鍵性措施。透過對製程與製程管制的細心設計與確效，製藥廠才能有高度的信心來擔保在持續製造產品時，其各批次產品都能具有可接受的品質。製程經成功的確效後，可減少對中間產品與最終產品作密集的例行性測試。一般而言，對最終產品的檢驗乃是為了確保產品符合品質之規定，是以確效與最終產品之檢驗是相容的。

製藥廠應先編訂書面確效計畫書，其中列有預訂要測試的項目與相關方法及預計要收集的數據，收集數據之目的必須明確，數據應經細心與準確地收集並能反映事實。計畫書中應明確說明反覆試驗的適當次數，俾能展現再現性及顯示連續性作業時的變異性。上述試驗的測試條件應該涵蓋整個製程與製程條件的上限與下限，以及即使在標準作業程序條件內時，仍比理想條件下有最大的機會發生製程或產品失敗的條件；後者即為熟知的“最差狀況”條件（有時候被稱為“最適宜之挑戰”條件）。確效文件中應記載各項原、物料的適合性及設備與系統之性能與可靠性等的證據。

確效時應監測重要的製程變數並記錄之。將監測過程收集的數據加以分析，可得各次生產作業時之製程因素的變異性，並可確認設備與製程管制是否能確保產品能符合規格。

最終產品與製程中檢驗的數據在製程確效時甚具參考價值，尤其品質屬性與變異性。當最終產品（或製程中）的檢驗無法供適當的評

估產品品質屬性時，製程確效則主要應由製造過程的每個工程階段驗證探討，並進而研究各工程間之交互作用。

鑑於中藥劑型具有較大的差異性，應將其納入製程確效評估之中。得以排除非具有關鍵性或過多的參數及製程。必要時可依劑型、組成藥材特性、製程參數等原則進行分組。選擇該組中最具代表性或足以判斷確效結果之產品進行確效作業，以評估該組製程之確效代表狀態。

#### 伍、執行製程確效前應考量事項

當設計與執行製程確效研究時，製藥廠應評估所有可能會影響產品品質的因素。此等因素可能會隨著產品與製造技術的不同而有很大的差異，而且可以與藥材及指標成分規格、空氣與水處理系統、環境管制、設備性能，以及製程管制操作等有關。無論如何，沒有單一製程確效的方法可以在所有情況之下都是最適當與最完整的；但是通常應該進行下述有關品質管理之措施。

- 一、在產品之研究與開發階段中，應該將產品之特質仔細界定，內容包括物理及化學性質與製程性能特質等；尤其應該將產品特質轉成產品規格以作為產品性狀與管制之基礎。
- 二、由在產品製程開發期間所作之變更事項的記載，可以追溯相關事項，以供往後一旦有問題發生時，能正確的訂定解決方案之用。亦可用於排除非關鍵性製程與參數之用。
- 三、產品的最終製成確效使用方式，為開發產品（以及組成成分）之特質與規格時的一種決定性因素。所有對產品之安全性與有效性有影響的觀點都應該加以考慮。此等觀念有性能表現，可靠度與安定性等。對於每一種特質都應建立其合格範圍或極限條件，以建立可容許的變異程度。這些範圍都應該以易於測量之指標來表示。
- 四、規格的有效性應該自研究之初與生產階段中，以合理的科學基礎藉由產品測試與挑戰而加以確認。

五、一旦證實一個規格為可接受後，任何對該規格之變更時，必須依據書面的變更管制程序之規定辦理。

## 陸、製程確效

### 一、先期性製程確效

先期性確效為一種全新的產品在上市之前或是一種既有產品於製造程序等有改變（如均一性與同一性）而可能會影響產品之特質時，所作之製程確效措施。下列為先期性確效的重要事項：

#### （一）設備與製程

##### 1. 設備：設計驗證

設備之運用與製程應予以適當設計與/或選擇，以便產品能持續的符合既訂規格。為達到這種使產品具有高品質的目的，需要所有有關之各部門人員之參與，如工程設計、生產操作及品管與品保人員等。

##### 2. 設備：安裝及操作驗證

設備之安裝驗證可建立製程所用之設備及相關輔助系統，在設定的極限與耐受範圍內能持續穩定的操作。製程設備經過設計或選擇之後，應加以評估與測試，以確認能夠在製程需求的操作極限內適當操作。本階段確效包括機器設備規格之檢查、校正、維護保養與調整，以及確認會影響製程與產品品質之重要特質。由此等研究所得到的資料可用於建立書面的製程條件，後者涵蓋設備的校正、維修、監控與管制。

在評估一個特定設備的適宜性時，只靠設備供應商的敘述或利用其他產品的製造經驗，通常是不足夠的。利用合理的理論與實用工程原則及考慮，乃是進行評估的第一步。

驗證時，應該反覆測試與挑戰足夠次數，以確保能得到可供信賴與有意義的結果。在測試與挑戰期間，所得之各項結果均應符合合格標準。假如任何測試或挑戰都顯示設備無法在其性能規格內適當操作，就應該進行評估以確認造成失敗的原因；依此再進行修正，需要時可執行額外的測試操作以確認設備能於其性能規格內適當操作。在同一次作業內與不同次作業間所觀察到的變異性，可作為後續製程確效研究中，制訂總試驗次數之參考基礎。

當建立了設備的架構與性能特質，以及驗證合格後，應將結果記錄存檔。設備安裝驗證應該包括適切的維修方法與零件表單，以及每個設備校正方法之審查。其目的在於確保所有的維修，不致影響到維修後被處理物料之特性。此外，應該制定特殊維修後清潔及校正之要求，以避免不慎而製造出不符合規格的產品。驗證計畫的執行可以防止由於緊急維修時可能發生的混淆，以免導致使用不正確的替換零件。

### 3. 製程性能驗證

製程性能驗證的目的乃是以嚴格的測試來展現製程的有效性與再現性。於進入確效作業的性能驗證階段，製程規格應已建立，且已由實驗室研究或其他試驗方法證明其為可接受，設備應已通過安裝及操作驗證。

每個製程必須適當且清楚的敘述與界定，俾使操作人員能瞭解何者為必要的事項。可能會有變異而影響重要的產品品質的製程，應該予以挑戰。在挑戰製程以評估其適當性時，挑戰用的條件應該能模擬實際生產時會遭遇的狀況，包括“最差狀況”條件在內。挑戰試驗應該有足夠的反覆次數，以確保試驗結果有意義性與一致性。

## (二) 保證事實再確效的體系

應該建立品保體系，針對在任何時間，在包裝、配方、設備或製程的改變對產品之有效性或產品之特性有影響，以及產品特性有變化時，能適時進行再確效之能力。此外，當更換原料供應商或產地時，製藥廠應該考慮到中藥原料藥特質可能對產品會有複雜與不利的影響。對於所採用新來源的中藥原料藥可能會導致不利的影響時，製程就必須予以再確效。

為了要偵測出應該執行再確效的變異訊息，應該使用具有辨別是否發生變異的分析方法。由此等測試方法通常可得到特定的結果，而不是只作為通過與不通過試驗之基礎而已；藉此也可偵測到在產品與製程規格範圍內的變異，及決定製程是否偏離常態而無法管制。

品質保證程序應確立要求再確效的情況。此等環境條件之設定係基於在先前的確效挑戰研究期間，對設備、製程與產品特質觀察所得之資料。為達到這項目的，有必要選派專人負責審查產品、製程、設備與人員變動等事項，以決定實施再確效之必要性與時機。

再確效之執行程度取決於變更事項的本質，以及對於已確效之製程在各方面所受到的影響。若只有特定情況的改變而已，則或許不需要將製程作整體性的再確效。重要的是，應細心評估變更事項的本質，以便決定可能的連帶影響，以及何者應作為再確效事項的一部分。

## (三) 文件管理

確效有關的文件記載及文件的適當管理是絕對必要的。要作為例行製造時之製程核准與放行的依據，有關的確效文件應

先經過審查，其對象包括設備之驗證、製程性能驗證，以及確保與製程能相容之產品/包裝測試的數據。

日常作例行生產時，應充分的記錄詳情（如使用的時間、溫度、設備）及記錄任何曾發生的變異。在執行有關之特定製造批次的失敗調查時，查閱維護紀錄很有幫助。確效數據（包括特定的測試數據）也可供判定產品與設備性能之預期的變異。

## 二、回溯性製程確效

在某些情況下，產品可能已上市而缺乏充分的上市前製程確效。此時，取用產品的連續若干批次之檢測數據及相關的製程紀錄，然後加以研判探討，也有可以作為製程適當性的確認。

對新產品或變更製程之產品，於上市前之先期性確效外，再追加回溯性確效，對新產品或變更製程之產品，可以有相當大的幫助。在此等案例中，事先的先期性確效應該已經足以確保上市的產品品質。但是由實際生產批次再收集額外的數據，可以有助於建立對製程適當性的信心。相反的，如果上市前的確效不完善或發生其他非可預期的變異，則此等額外的數據可能會顯示製程有不適當之傾向，從而衍生對修正製程之需要性。

只有適當方法與測試結果具有充分的專一性，測試所得的數據才可能有所助益。正如先期性確效，假如測試結果只是以通過與不通過試驗的方式來表現，亦僅基於每個批次符合規格來評估製程，可能不適當。另一方面，可以將特定的結果作統計分析，並判斷數據發生變異的原因。對於描述製程之操作特性的紀錄，如時間、溫度、溼度、與設備設定條件等之維護，至為重要。測試所得之數據如果是用於展現是否符合規格，則測試方法必須適當，並能確保測試結果之客觀性與準確性。

### 三、併行性製程確效

併行性確效為一邊進行正常生產，一邊進行確效作業之措施。通常對許可上市之產品至少須執行三個連續批次的確效，予以在製程中廣泛的監控與加強試驗。將所得結果來訂定適用之規格及標準，以供後續製程中管理及最終產品之試驗等用。在藥品製造全程中，常有若干形式的併行性確效事宜，如品管控制圖及趨勢分析等，以確保製程處於控制狀態中。這是一項品質確保之非常有效之工具。

### 柒、產品測試之可接受性

有時一種藥品可能是以個別化的背景或是以生產一次為基礎來製造。在這種情況下，先前討論的先期性或回溯性確效之觀念之可用性，可能十分有限；此時，可將在製造過程中所得到之數據與對產品測試之數據合併運用，以便展現當次作業的確可以達到符合所有規格與品質特性的最終產品。用於這種評估方式的數據與產品測試內容，預期中會比一般所用者為多，以便能達到與先期性確效相當的可信賴度。



## 中英名詞對照

中間產品	In-process product
先期性確效	Prospective validation
再確效	Revalidation
回溯性確效	Retrospective validation
設計驗證	Design qualification
安裝驗證	Installation qualification
併行性確效	Concurrent validation
性能驗證	Performance qualification
最終產品	End-product ; finished product
製程確效	Process validation
確效	Validation
確效計畫書	Validation protocol
操作驗證	Operation qualification
屬性	Attribute
驗證	Qualification

## 英中名詞對照

Attribute	屬性
Concurrent validation	併行性確效
End-product ; finished product	最終產品
In-process product	中間產品
Design qualification	設計驗證
Installation qualification	安裝驗證
Operation qualification	操作驗證
Performance qualification	性能驗證
Process validation	製程確效
Prospective validation	先期性確效
Qualification	驗證
Retrospective validation	回溯性確效
Revalidation	再確效
Validation	確效
Validation protocol	確效計畫書

中藥優良製造規範—  
清潔方法確效作業指導手冊

# 目 次

壹、前言.....	1
貳、範圍.....	1
參、原則.....	1
肆、清潔過程的確效.....	2
伍、設備與人員.....	3
陸、微生物學上的考慮.....	5
柒、文件管理.....	5
捌、分析方法.....	6
玖、取樣、洗滌、洗滌檢品與清潔劑.....	6
拾、產品殘留限量的訂定.....	8
拾壹、變更管制.....	9
拾貳、結論.....	10
中英名詞對照.....	11
英中名詞對照.....	12

## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌加拿大 Cleaning validation guidelines (GUIDE-0028)、美國 FDA Guide to inspections validation of cleaning processes、PIC/S GMP 「附則 7 草本藥品的製造」及「附則 15 驗證與確效」，並考量中藥實務訂定之，為確保規定設備使用前必須是清潔的，其主要目的是避免中藥的污染與摻雜、不適當的清潔及設備維護，或粉塵控制系統不良而造成污染。

例如，在美國 1988 年 Cholestyramine Resin USP 的容器重複使用，疑似因清潔及檢驗不確實，引起交叉污染而致產品回收。另外於 1992 年，製造廠商所提出的清潔確效，只證明沒有上一製程的殘留化合物，但從洗滌水的薄層層析法 (Thin layer chromatography) 中，發現有上一製程反應中的副產物和分解物。此二案例，為清潔不恰當的兩個案例，因此可見清潔方法確效之必要性。

本手冊是對於清潔方法確效，有關的問題與主題提出一些指引，並非法定要求。清潔確效應與其它確效一樣，不只一種方法，如果依照適當科學方法，提出建議並做成證明文件，亦可接受。使用此手冊時另請參閱中藥優良製造確效作業基準之相關規定。

## 貳、範圍

本手冊是針對使用於中藥製劑及中藥原料藥之製造設備，訂出與清潔確效相關原則，與先前產品之污染物的移除，有關之清潔確效、清潔劑 (Detergent) 的殘留物，以及潛在微生物污染物的管制等。

## 參、原則

- 一、清潔確效的目標，是要確認清潔程序對產品殘留物、防腐劑、賦形劑、清潔劑及潛在的微生物污染之移除之有效性，藉由例行階段中所執行的分析監測，將潛在交叉污染減至最少。

此外，還需要確保不會與有效成分交互污染之風險。

- 二、清潔程序必須要嚴格遵循已完成確效的方法。
- 三、對所有製程中與產品接觸的設備應研訂出適當的清潔步驟。  
對產品可能污染到的間接接觸零件，如墊圈、混合機軸、烘箱之風扇，及加熱的元件等，亦應考量到其清潔之步驟。
- 四、對於非常相似的產品與製程，其清潔程序不需要去做個別的確效，可依其共通性、設備與表面積、或者是涉及所有與產品相接觸之設備的環境去做出決定。

對於相似的產品和相似的製程的清潔步驟，可以選擇具代表性的方法，如依據產品的相似物理性、配方組成、用法用量、先前製造之其它產品的特性，以及與先前製造之產品相比較的批量等，都是證明一種確效計畫之關鍵因素。

選擇最差情況的組合，及其相關基準來實施確效作業，一般認為是可以接受的。

#### **肆、清潔過程的確效**

- 一、使用與產品有接觸之共用設備時，必須要有一套經過確效的清潔程序才可，這是一個基本的概念。
- 二、在多種產品共用的設備上，清潔方法確效所投入的成本，應該與設備專用於一種產品所需的花費加以評估比較，以採取最適切的使用方式。
- 三、設備清潔確效，可以在製程開發之實際生產階段同時執行。  
確效工作必須持續進行，一直到完成量產為止。
- 四、測試到清潔為止（Test until clean）的觀念，包含有清潔、取樣與測試的順序之重複實施，一直到達成可接受的限量為止。  
對於已確效過之清潔程序的系統或設備，這種重複實施是不得使用的。

- 五、在進行清潔方法確效之研究時，若當所要清除的物質是具有毒性或者是危險性時，可考慮以模擬這種物質之物理化學性質的產品，取代這類物質進行測試。
- 六、所有相關的參數都必須加以查核，以確保該最終執行的清潔過程已經過確效。因此，如果為達成清潔其中溫度為關鍵因素，則該溫度必須加以確認；所添加之任何化學藥劑，都必須對其類型及其添加的量加以確認，清潔劑的濃度與沖洗液的容量及速度之適當條件，也必須加以評估。
- 七、如果使用就地清潔 (Clean-in place) 的自動化程序時，必須要考慮使用適當的感應器，去監測其關鍵管制站及其參數與警報點 (Alarm point)，以確保清潔過程是被嚴格管制的。
- 八、清潔過程的確效，必須要以最差狀況 (Worst-case scenario) 為基礎，它包含有：
  - (一) 清潔過程的挑戰，以顯現出挑戰用的污染物，可以有適當的回收量，或是展示出對數性的移除 (Log removal)，以確保清潔過程，確實是把污染物移除到所要求的殘留量。
  - (二) 使用減低的清潔參數 (Reduced cleaning parameter)，諸如加過量之污染物、設備表面之過度乾燥、使用最低濃度的清潔劑及/或清潔劑的最短接觸時間等。
- 九、在連續製造多批次相同產品時，不同批次間的清潔過程可以簡化。應訂定執行完整清潔前可製造的相同產品之批次數量。
- 十、清潔程序必須連續執行三次，並能達預期效果，以證明這個清潔方法是經過確效。

## 伍、設備與人員

- 一、所有製程操作設備之設計，應考慮易於清潔及便於目視檢查，且儘可能採用表面平滑的非反應性材質 (Non-reactive

material) 所製成。

- 二、對設備有半自動或全自動化就地清潔 (Clean-in place) 系統時，宜使用非球閥的衛生管路，若有採用非衛生性球閥時，其清潔應更加強。
- 三、如使用就地清潔系統，特別是採用非衛生性球閥時，操作員必須注意並了解清潔困難度，並接受此系統及閥的清潔訓練、同時必須評估操作員，是否有資格操作此清潔程序，於確效文件亦須特別指出此類系統的清潔確效。
- 四、於涉及管路轉接的大系統中，必需有流程圖清楚標示閥門編號與位置，以便操作員進行清潔工作，同時可避免錯誤的清潔作業。
- 五、檢查重要組件，同時指出製造結束，至每一清潔步驟的時間 (清潔前可放置時間；Dirty holding time)。對於中藥軟膏、中藥液劑/膏滋劑、中藥原料藥如浸膏、流浸膏的操作，因殘留物的乾涸，會影響清潔過程效率，這些因素特別重要。此外，對於設備清潔完成到再次使用之期間 (清潔後可保持時間；Clean holding time) 也應加以確認。
- 六、關鍵區域，是指必須確認出最困難清潔的那些區域，特別是採用半自動，或全自動之就地清潔 (Clean-in place) 系統的大型製造設備。
- 七、對於很難移除的物質，例如，在生產上的煤焦狀，或黏膠狀的殘留物；對於很難清潔的設備；或者是對於安全上具有高度危險的產品，其與中藥直接接觸的設備以專用為宜。
- 八、人工清潔程序的確效作業是困難的。故它是一種無法避免變異的清潔程序。因此，對於執行人工清潔程序的操作員，必須給予足夠的訓練、督導及定期評估。



## 陸、微生物學上的考慮

- 一、清潔方法之確效應能確實證明清潔過程之有效性。不論就地清潔 (Clean-in place) 系統是否被使用於製程設備的清潔上，設備之清潔，必須考慮微生物的問題。這主要包含預防性的措施，而非待其發生污染後再去清除。
- 二、必須要有文件證明，設備的例行清潔與儲藏，不會讓微生物生長繁殖。例如，設備在儲藏之前，必須加以清潔乾燥，以及設備在清潔作業之後，不論任何情況，都不得容許有不動的水 (Stagnant water) 殘留在設備上。設備使用後到清潔開始之期間 (清潔前可放置時間；Dirty holding time)，及設備清潔完成到再次使用之期間 (清潔後可保持時間；Clean holding time)，以及設備儲存環境，皆必須要加以建立。

## 柒、文件管理

- 一、詳細的清潔程序，應彙集於標準作業程序中。
- 二、清潔確效計畫書，必須要敘述使用於確效清潔過程的程序。除了一般性所應證明資訊外，它還必須包含以下的資訊：
  - (一) 所使用設備的描述。
  - (二) 生產終了與清潔程序開始之間的時間 (清潔前可放置時間；Dirty holding time)。
  - (三) 設備清潔完成到再次使用之期間 (清潔後可保持時間；Clean holding time)。
  - (四) 對每一種產品、每一個製造系統或每一件設備所使用清潔程序之取樣方法。
  - (五) 最低檢測濃度 (Limit of detection) 與最低定量濃度 (Limit of quantitation) 等分析方法。
  - (六) 合格標準及其理論基礎，以及再確效的時機。

- 三、執行各種清潔步驟或程序所需要文件憑證的數量，可視其系統的複雜性，與清潔過程而有所不同。
- 四、當需要較為複雜的清潔程序時，把關鍵的清潔步驟，做成文件是必須的。此特定文件，尚須包括關於清潔者之資格、執行的時機，以及此設備操作前批之產品等資訊。惟對於較單純的清潔操作，至少應有執行過全面清潔過程之文件憑證。
- 五、其它的因素，如歷次清潔的相關資料需加註解清潔後的殘留量及測試結果的變異性，也會影響所需文書的量。例如，已被確認的清潔程序，在清潔後檢測到不同的殘留量，必須進行適當的評估；以建立程序和操作者執行的有效性；當操作者的表現被認為是一個問題時，需要更進一步的指導和訓練。

## 捌、分析方法

- 一、對於所要執行指標含量測定的殘留物或污染物，如產品殘留物、清潔劑殘留物，其分析方法可為專一的。當清潔確效的標的物質不明確時，可以改用總有機碳、導電度法、吸光值、薄層層析法等檢測法。必須在實施清潔確效研究之前先完成分析方法確效。
- 二、分析方法的專一性與靈敏度必須要確立，如果污染物或污染物的殘留量無法被檢測出，它並非表示清潔之後已無殘留的污染物存在僅表示出污染物的量可能是低於分析方法的靈敏度或檢測限量。
- 三、在可用檢品分析結果為基礎去做任何結論之前，需要先研究污染物所使用的取樣方法、分析方法與回收百分率，以顯示污染物可以從設備表面被回收，並且，顯示回收率以及回收的一致性。因陰性反應也可能是由不良取樣技術所導致。

## 玖、取樣、洗滌、洗滌檢品與清潔劑

- 一、有兩種取樣類型認為是可以被接受的，即直接表面取樣法(擦

拭法)及間接取樣法(使用洗滌液去取樣)。特別是在設備配件的可接近性(Accessibility)會妨礙直接表面取樣時,通常這兩種方法的併用最令人滿意。

## 二、直接表面取樣法

(一) 最困難清潔而且可以合理地接近或進入的區域,是可以用表面取樣法去評估,以確認在每一已知表面積上之污染物的殘留量。此外,乾涸的或是不溶性的殘留物,可用物理性的移除法進行取樣。

(二) 使用於取樣的材料與取樣媒介質(Medium)之適用性必須加以確定,準確地回收檢品的能力,很可能會受到取樣材料之選擇所影響,確保取樣媒介質(Medium)與溶媒(用於從媒介質上抽取被分析物)之選用令人滿意且可容易使用是很重要的。

## 三、間接取樣法

(一) 對大面積採樣和不能接近的系統,或不能被例行拆解的設備,洗滌取樣法是可用的,不過必須考慮到殘留物或污染物可能是不溶性,或是可能被物理性封閉(Physically occluded)於設備之中的事實。

(二) 當洗滌取樣法,被用於確效清潔過程時,必須做到污染物或殘留物在適切溶媒中的直接量測。

四、一旦清潔過程已經做好確效,則間接測試法,例如,總有機碳法、導電度法、吸光值檢驗、薄層層析法等,對某些例行監測可能具有某些價值。濃縮機與離心機及大型設備,與連接大型設備之間管線的取樣,只能使用洗滌取樣法去取樣。

五、單元如果是使用空白物法(Placebo method),進行確效清潔過程時,因可能期待會均勻地分散在整個系統中,或是從設備表面被均勻地摩擦出來,那是很難提出保證的,所以原則

上不推薦此方法。

- 六、除了分析方法以外，使用目視檢查法，以確保清潔過程是可接受的，也是很重要的。若是同一產品的批與批間，或生產過程中，不同批而同一中間物之清潔程序不需確效，設備只要符合“目視檢查”的要求即可。
- 七、清潔過程中，使用者必須瞭解清潔劑之組成成分，清潔劑必須是很容易被移除的。清潔之後，清潔劑殘留物的可接受限量，必須要加以界定。確效清潔程序時，清潔劑分解的可能性也必須加以考慮，而且它們的移除也要加以確認。
- 八、由於不同程度之有機與無機殘留物，以及氯的存在，所以自來水，不得使用於與產品相接觸之生產設備的任何清潔程序的最後洗滌。與產品直接接觸之設備，其清潔程序之最後洗滌，必須使用純淨水（Purified water）再清洗，但萃取濃縮設備得使用與製程用水品質相同之水。

#### 拾、產品殘留限量的訂定

- 一、製造廠對產品殘留物選擇限量的理論基礎，必須要合乎邏輯，並且要以其所涉及的物質，及其治療劑量為基礎。此限量必須是可行、可達成，而且是可確認的。
- 二、在建立產品殘留限量時，除化學測試之外，在某些情況中可能需要使用到薄層層析法（Thin layer chromatography）。
- 三、殘留限量的訂定，至少可考量下列方式：
  - （一）所有產品之專一性清潔確效。
  - （二）將產品分群及選擇最差狀況（Worst-case scenario）。
  - （三）做危險族群之分類，例如，非常易溶的產品、效價相似、高黏滯性、高毒性或難檢測者。
  - （四）設定限量於不容許超過殘留的某一比率值。

(五) 不同劑型有不同安全因子。

四、產品殘留物管理標準的設定，依下列三項標準中最为嚴格者來設定：

(一) 任何產品出現在隨後產品之最大每日劑量的量，不得大於該產品正常治療每日最小劑量的 0.1%。

(二) 任何產品出現在另一產品中的量，不得大於 10 ppm。

(三) 在清潔程序執行之後，先以目視法檢查是否有可見的殘留物在設備上。外加研究法 (Spiking study) 必須要測定其指標成分，可以由目視法檢測出的濃度。

註：某些限量，包括：分析檢測量 (例如 10 ppm) 及感官量 (例如沒有目視可見殘留物) 等，都已為工業界的代表在文獻上或在發表會上提出。

### 拾壹、變更管制

一、建立變更管制系統確保所有可能影響清潔程序之變更皆被評估及文件化。重大變更應經過變更管制程序加以檢討及審核變更提案。次要變更或變更不會直接影響成品或製程中產品品質，其變更應經過文件系統來處理。變更之檢討應包含考慮是否需要執行清潔程序之再確效。

二、需要評估及再確效之變更應包含但不限於：

(一) 清潔方法變更。

(二) 處方或製程變更。

(三) 新產品。

(四) 清潔劑之成分變更。

(五) 使用新的清潔劑。

(六) 設備變更。

三、清潔程序應定期評估，必要時需進行再確效。手工清潔程

序之評估頻率應高於自動化就地清潔。

## 拾貳、結論

清潔確效計畫必須要依據詳盡的清潔程序、優良的訓練計畫、確效計畫書、確效好的化學與微生物學之分析方法、變更管制計畫、最終報告及確保符合法規所要求的任何稽核為基礎。

## 中英名詞對照

可接近性	Accessibility
外加研究法	Spiking study
物理性封閉	Physically occluded
空白物法	Placebo method
非反應性材質	Non-reactive material
純淨水	Purified water
清潔劑	Detergent
最低定量濃度	Limit of quantitation
最低檢測濃度	Limit of detection
最差狀況	Worst-case scenario
媒介質	Medium
就地清潔	Clean-in place
減低的清潔參數	Reduced cleaning parameter
測試到清潔為止	Test until clean
對數性的移除	Log removal
薄層層析法	Thin layer chromatography
警報點	Alarm point
清潔前可放置時間	Dirty holding time
清潔後可保持時間	Clean holding time

## 英中名詞對照

Accessibility	可接近性
Alarm point	警報點
Clean-in place	就地清潔
Clean holding time	清潔後可保持時間
Detergent	清潔劑
Dirty holding time	清潔前可放置時間
Limit of detection	最低檢測濃度
Limit of quantitation	最低定量濃度
Log removal	對數性的移除
Medium	媒介質
Non-reactive material	非反應性材質
Physically occluded	物理性封閉
Placebo method	空白物法
Purified water	純淨水
Reduced cleaning parameter	減低的清潔參數
Spiking study	外加研究法
Test until clean	測試到清潔為止
Thin layer chromatography	薄層層析法
Worst-case scenario	最差狀況



中藥優良製造規範—  
分析方法確效作業指導手冊

## 目 次

壹、前言.....	1
貳、執行分析方法確效之類型.....	1
參、術語與定義.....	4
一、分析方法.....	4
二、專一性.....	4
三、準確度.....	4
四、精密度.....	4
(一) 可重複性.....	5
(二) 中間精密度.....	5
(三) 再現性.....	5
五、最低檢測濃度.....	5
六、最低定量濃度.....	5
七、線性.....	6
八、範圍.....	6
九、耐變性.....	6
肆、各項分析特性的說明及規定.....	6
一、專一性.....	6
(一) 鑑別試驗.....	6
(二) 含量測定與雜質試驗.....	7
二、線性.....	8
三、範圍.....	9
四、準確度.....	10
(一) 含量測定.....	10
(二) 雜質(定量試驗).....	11
(三) 數據之提報.....	11
五、精密度.....	11
(一) 可重複性.....	12

(二) 中間精密度 .....	12
(三) 再現性 .....	12
(四) 數據之提報 .....	12
六、最低檢測濃度 .....	12
(一) 以目視評估法為基礎 .....	13
(二) 以訊號雜訊比為基礎 .....	13
(三) 以回應值的標準差與斜率為基礎 .....	13
(四) 數據之提報 .....	14
七、最低定量濃度 .....	14
(一) 以目視評估法為基礎 .....	14
(二) 以訊號雜訊比為基礎 .....	15
(三) 以回應值的標準差與斜率為基礎 .....	15
(四) 數據之提報 .....	15
八、耐變性 .....	16
九、系統適用性 .....	17
<b>中英名詞對照 .....</b>	<b>18</b>

## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌 ICH Q2A 及 Q2B、PIC/S GMP「附則 7 草本藥品的製造」及「附則 15 驗證與確效」，並考量中藥實務訂定之，其包括針對分析方法予以確效時，需加以考量內容確效研究的特性項目或確效指標。當藥廠要申請中藥藥品查驗登記時，此等特性項目應包含在送件資料內。在確效時所收集到的所有相關數據，以及在計算確效指標上所使用的計算公式，都必須列入查驗登記申請資料中，並加以適當討論。

除了在本資料所提示的研究方法外，藥廠尚可使用其他適當的研究方法進行分析方法確效。查驗登記之申請者有責任選擇最適合於其產品的確效方法與確效計畫方案。不過，藥廠應確知，分析方法之確效，其主要目的就是在於確認該方法確實能適合於其所期望達到之目的。生物技術製品因具有錯綜複雜的特質，其分析方法可以採用異於本手冊所述的方法進行確效作業。

在整個確效研究中所使用的對照用物質，必須具有證明其純度而且品質適當之文件資料；其所需之純度標準，依擬使用之目的而定。

在實際操作上，通常可利用試驗設計來同時探討若干種確效指標，如專一性、線性、範圍、準確度以及精密度等，俾對分析方法之能力提供完整而全面的訊息。

## 貳、執行分析方法確效之類型

本資料內容係以四類最普遍的分析方法為主：

- 鑑別試驗。
- 雜質含量之定量試驗。
- 雜質之管制限度試驗。
- 在藥材、中藥原料藥或中藥產品之檢品中，有效（活性）成分或其他指標成分的定量試驗。

除此等之外，還有許多其他的分析方法，例如產品的溶離度試驗、一般檢查或崩散度試驗等，其分析方法確效未包括在本資料中。但其確效事宜與已在本文中所列舉者同等重要。

下列簡要敘述本手冊中所包括之試驗類型：

- 鑑別試驗：旨在確認檢品中之一種或多種標的分析物的鑑別。通常將檢品與對照用物質之性質（例如光譜、層析特性、化學反應等）加以比較而達成之。
- 雜質試驗：可為一檢品中之雜質（含藥材在修治過程中可能混存之異物）的定量試驗或含量之限度試驗。這兩類雜質試驗之目的是在於準確地反映出檢品的純度。定量試驗與限度試驗所要求的確效特性是不同的。
- 含量測定方法：係供量測一檢品中所含有的標的分析物。在本資料的背景中，含量測定為藥物中主要成分的定量性量測。對於產品，當對其所含之有效或其他特定的成分作含量測定時，也適用相似的確效特性。同樣的確效特性也適用於其他的分析方法（例如溶離度試驗）中的含量測定。

對於有關分析方法的使用目的應予以充分瞭解，因為該目的與所需要評估的確效特性內容息息相關。通常必須加以考慮的代表性確效特性如下：

- 準確度
- 精密度
  - 可重複性
  - 中間精密度
  - 再現性
- 專一性
- 最低檢測濃度
- 最低定量濃度
- 線性
- 範圍

此等確效特性的定義在本手冊的術語與定義項中有詳細的說明。下表列舉在不同類型之分析方法的確效中，被認為最重要的確效特性。表中所列舉者應視為確效分析方法時之代表性內容，

偶有例外時，得依個案個別處理。另，表中並未將耐變性列出，但是在分析方法開發過程中，應加以適當考量。

在下列情況下，可能有必要執行再確效：

- 藥材基原改變
- 產品組成改變
- 分析方法改變

再確效的執行程度，依其改變的本質而定。其他某些改變也可能需要加以確效。

特性 \ 分析方法類型	鑑別	雜質（含藥材在修治過程中可能混存之異物）試驗		含量測定： 溶離度（僅測定含量部份）
		定量	限度	含量／效價
準確度	—	+	—	+
精密度				
可重複性	—	+	—	+
中間精密度	—	+ <sup>(1)</sup>	—	+ <sup>(1)</sup>
專一性 <sup>(2)</sup>	+	+	+	+
最低檢測濃度	—	— <sup>(3)</sup>	+	—
最低定量濃度	—	+	—	—
線性	—	+	—	+
範圍	—	+	—	+

注意：—表示此特性不是屬於常態評估的。

+表示此特性是屬於常態評估的。

(1) 如已執行再現性（見術語與定義）試驗，則不需要執行中間精密度試驗。

(2) 分析方法如專一性不足，則應提出其他分析方法以供佐證。

(3) 必要時須執行。

## 參、術語與定義

### 一、分析方法

分析方法是指執行分析的方法，其中詳細敘述執行每一種分析試驗所需要的步驟。分析方法至少可包含下列項目：檢品、對照標準品與試劑製備液、器具設備的使用、檢量線的製作、計算公式的使用等。

### 二、專一性

專一性是指當可能存在之成分存在時，能明確地評估標的分析物的能力。

當分析方法欠缺專一性時，可以由其他的分析方法佐證。

本定義具下列涵義：

- 鑑別：用於確認一標的分析物的鑑定。
- 純度試驗：用於確保所執行的所有分析方法能準確地表現標的分析物的雜質含量。
- 含量測定（含量或效價）：提供精確的結果，以給予檢品中所含之標的分析物準確的陳述。

### 三、準確度

分析方法的準確度是用來表現所檢測出來的值與一公認之真值或一公認之對照值間之接近程度。準確度有時被稱之為真實度。

### 四、精密度

分析方法的精密度是用來表現從同一均質檢品多重取樣，在規定條件下所得到的一系列量測值，其相互間接近程度（分散程度）。精密度可用三個層次表現：可重複性、中間精密度

及再現性。

研究精密度時，必須使用均質而實際的檢品（Authentic Samples）行之。不過，如果不可能取得均質的檢品，可改使用人工製備的檢品或檢品溶液來進行研究。

分析方法的精密度通常利用一系列之量測值的變異數、標準差或變異係數表示之。

#### （一）可重複性

可重複性是表示在短時間的區間內，用同樣的操作條件所得到的精密度。可重複性又稱為同次含量測定（Intra-assay）內之精密度。

#### （二）中間精密度

中間精密度是表示同一實驗室內的變異程度：如不同日、不同分析者、不同的設備等。

#### （三）再現性

再現性是表示實驗室之間的精密度（實驗室間的共同性研究，通常適用於方法的標準化）。

### 五、最低檢測濃度

分析方法的最低檢測濃度是指在使用該方法時，檢品中的標的分析物可被檢測出來的最低量。但該分析方法未必能定量出標的分析物之正確值。

### 六、最低定量濃度

分析方法的最低定量濃度是指在使用該方法時，檢品中的標的分析物可被定量測出的最低量，而且測定結果應具有適當的準確度與精密度。最低定量濃度是對存在於檢品基質



中的低含量化合物之含量測定的一個參數，特別使用於雜質的測定。

## 七、線性

分析方法的線性是指在標的分析物的一定濃度(或含量)範圍內，由該方法分析檢品所得之試驗結果與標的分析物的濃度(或量)成正比的能力。

## 八、範圍

分析方法的範圍是指在使用該方法分析檢品中的標的分析物，於濃度(量)上限與下限之間距時，其分析結果具有適當的準確度、精密度及線性關係。

## 九、耐變性

分析方法的耐變性是指該方法不受方法參數故意以小幅度變異所影響之能力的表現，為該方法在正常使用時之可靠性的指標。

# 肆、各項分析特性的說明及規定

## 一、專一性

專一性的研究應該在進行鑑別試驗、雜質測定以及含量測定之確效時執行。用來確認專一性所要使用的試驗方法，與該分析方法擬使用的目的有關。

確認一種分析方法對某一特定的標的分析物具有專一性(能完全區別之)，並不一定能做到。在這種情況下，可併用兩種或兩種以上的分析方法，以便能達到所需要的鑑別水準。

### (一) 鑑別試驗

適當的鑑別試驗應能夠區分及辨別可能存在於檢

品中之結構密切相關的化合物。要確定一種方法是否具有鑑別能力，可將該方法分別施用於含有標的分析物的檢品及不含有標的分析物的檢品，如果由前者得到陽性結果而由後者得到陰性結果，則該方法之鑑別能力乃得以確證。此外，該鑑別試驗應用於與原標的分析物之結構相似或密切有關的物質時，應不會得到陽性反應。選擇此等潛在的干擾物質時，必須以深入的科學判斷為基礎，來考量可能會發生的干擾。

## (二) 含量測定與雜質試驗

對於層析法而言，必須使用代表性的層析圖來表現其專一性；圖譜中之各層析峰應標記成分名。使用其他分離技術時，也必須作類似的考量。

在應用層析法時，關鍵性的層析峰應能解析分離達某一適當的程度。對於這種關鍵性的分離，可利用彼此先後緊靠沖溶出來的兩個成分之解析度來表現該方法之專一性。

在使用非專一性含量測定時，應使用其他分析方法來支持確認該分析方法的整體專一性。例如，採用滴定法做中藥原料放行用之含量測定時，可將該含量測定法與適當的雜質試驗法聯合併用。

含量測定與雜質試驗二者，其做法是相似的：

### 1. 當有雜質樣品可用時

在雜質對照品可獲得的情況下，對於含量測定，試驗樣品中可加入雜質或輔料，評估測定結果是否受干擾，並可與未加雜質或輔料的試樣比較測定結果。對於雜質檢查，也可向試驗樣品中加入一定量的雜質，

評估各成分包括雜質之間能否得到分離。

## 2. 在沒有雜質樣品可用時

在雜質不能獲得的情況下，可將含有雜質的試驗樣品進行測定，與另一個經驗證完成的方法或藥典方法比較結果。含量測定方法應比對兩種方法的結果，雜質檢查應比對檢出的雜質個數，必要時可採用光電二極體陣列檢測 (diode array)、質譜檢測，進行層析峰純度檢查，確認標的分析物的層析峰是否由一種以上的成分所導致。

## 二、線性

評估分析方法之線性關係時，應涵蓋該分析方法的適用濃度範圍。評估時可以直接將待測標的成分依次稀釋（以標準品之儲備溶液行之），及/或以產品之組成成分分別稱量再混成標的分析物含量不一之檢品，再利用擬測試之分析方法分析之，然後觀察分析結果是否呈線性。採用後一種方式探討時，可在分析方法之適用範圍或全域之研究中順便進行。

探討線性時，應以目測法評估被分析物之濃度或含量與分析所得之訊號之強弱是否可呈線性關係。如果可呈線性關係，則應再將試驗結果利用適當的統計學方法來評估，如利用最小平方法之回歸線。有時，為了要使含量測定結果與檢品濃度間呈現線性關係，得在線性回歸之前利用數學轉換技術作預處理。從回歸線所得到的數據，有助於線性程度的估測。

回歸線的相關係數、y 軸截距、斜率與殘差平方和等應列入報告中；數據的作圖也應予以列入。此外，真實值與由回歸線所得之值之偏差程度分析，對於線性之評估也很有幫助。

要建立一線性關係，建議最少要用到五個濃度。如用其他的方法，則必須證明其適當性。

### 三、範圍

分析方法的適用濃度“範圍”通常是衍自該方法之線性的研究，而且與該方法所擬應用的目的有關。在訂定的範圍內，該分析方法對於標的分析物的含量測定結果可呈現適當的線性、準確度及精密度。

分析方法應考量之最小適用範圍如下：

- 原料（藥材/飲片）的含量測定：依據不同藥材的實際含量偏差情況，一般線性試驗濃度可為限量值試驗濃度的 80% 至 2~5 倍。
- 產品的含量測定：通常為正常試驗濃度的 50~150%，必要時可配合指標成分含量規格使用更大的範圍，例如正常試驗濃度的 80% 至 2~5 倍。
- 含量均一度試驗：至少涵蓋試驗濃度之 70-130%；有時得依劑型之特質（如藥膠布），選擇較為寬廣之適當範圍。
- 溶離度試驗：在規定範圍的 $\pm 20\%$ ；例如對於一控釋劑型，如果其溶離度規格涵蓋範圍為 1 小時後的 20% 到 24 小時後的 90%，則其確效範圍為規格值的 0-110%。
- 雜質測定：從雜質之應報告量<sup>(註)</sup>至其規格值的 120%。

對已知為異常毒劇的雜質或是會產生毒性或非預期性藥理反應的雜質，其最低檢測及定量濃度必須與該雜質<sup>(註)</sup>應管制的量相當。

對於在分析方法開發期間所實施的雜質試驗方法的確效，有時可能有必要於某一限度之上下處，探討檢測或最低定量濃度範圍。

註：參閱"Impurities in New Drug Substances"及"Impurities in New Drug Products"等 ICH-Guidelines 中之"Reporting Impurity Content of Batches"項。

- 如果將含量測定與純度試驗於一個試驗中一併執行，並且只使用一 100%的標準品，則其線性範圍應涵蓋雜質之應報告量至含量測定規格值之 120%。

#### 四、準確度

分析方法之準確度必須能適用於該分析方法之適用濃度範圍。

##### (一) 含量測定

###### 1. 原料（藥材/飲片）

有若干種方法可用於測定準確度：

- (1) 將分析方法應用於已知純度的標的分析物(例如對照品)。
- (2) 以探討中的分析方法與另一種已具備或界定有準確度的分析方法分別作測定，將所得的分析結果予以比較（參閱肆、一、(二)）。
- (3) 當精密度、線性及專一性都已確立後，據而推論準確度。

###### 2. 產品

有若干種方法可用於測定準確度：

- (1) 將所要分析之已知含量之藥材或標準品加到製品的組成物中，製成組合的混合物，再將此分析方法應用於此混合物。

- (2) 如果不可能取得全部製劑組成成分，可將已知量的標的分析物加至產品之中再分析比較，或用另一種已具備或界定有適當性能的分析方法來分析，然後比較結果。
- (3) 當精密度、線性及專一性都已確立後，據而推論準確度。

## (二) 雜質 (定量試驗)

評估準確度時，應以在一檢品[原料(藥材/飲片)、產品]中加入已知量之雜質為準。

在不可能取得某些雜質及/或分解物之樣品時，可用其他方法(參閱肆、一、(二))所得的結果分析比較；原料(藥材/飲片)的回應因子(response factor)可供使用。

個別雜質或總雜質與主要標的分析物之間的關係，如重量比率或面積百分率等，其決定方法應明確。

## (三) 數據之提報

研判分析方法之準確度時，應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度三個或三個以上，須至少有九個測定值(如3個濃度各重複3次)。

作準確度報告時，應以加入於檢品中之已知量之標的分析物之回收百分率值為準；也可用測定值之平均值與真值間之差值，再伴以一信賴區間值。

## 五、精密度

含量測定法及雜質含量測定時之確效事宜，尚包括精密度之研究。

### (一) 可重複性

可重複性之決定，應以下列之一條件加以評估：

1. 應以能涵蓋適用濃度範圍全域之濃度三個或三個以上，須至少有九個測定值(如 3 個濃度各重複 3 次)。
2. 在正常操作濃度之 100%處，至少作 6 個測定值。

### (二) 中間精密度

分析方法之中間精密度之標準，依該方法所擬使用的目的而定。研究中間精密度時，應建立隨機條件對分析方法之精密度的影響。常用的隨機變因有分析日期、分析人員、分析設備等。研究時，不須對這些變因個別一一的研究，宜利用試驗設計方法來進行之。

### (三) 再現性

分析方法之再現性是以不同實驗室執行該方法，所得之結果來評估的。當要將分析方法予以標準化時，例如將分析方法納入藥典時，應考量該方法之再現性。有關再現性之數據並不是批准一中藥上市所必要的文件。

### (四) 數據之提報

對於所研究之各種類型的精密度，應提報其標準差、相對標準差(變異係數)與信賴區間值。

## 六、最低檢測濃度

要決定分析方法之最低檢測濃度，可以用幾種不同的方法來處理。依其分析方法是儀器性或非儀器性而定。除了下列方法以外，也可以採用其他的做法。

(一) 以目視評估法為基礎

目視評估法可以用在非儀器分析法上，但也可以使用於儀器分析法中。

決定最低檢測濃度時，取已知標的分析物濃度的檢品分析，建立標的分析物能被可靠的檢測出時之最低濃度。

(二) 以訊號雜訊比為基礎

這種做法只能適用於顯現有基線雜訊的分析方法上。

訊號雜訊比之決定係分別測定空白檢品與若干含有已知量標的分析物之低濃度檢品，再以標的分析物能被可靠的檢測出來的濃度作為最低檢測濃度。通常以訊號雜訊比為 3:1 或 2:1 時之濃度，作為最低檢測濃度值之估計值。

(三) 以回應值的標準差與斜率為基礎

最低檢測濃度 (DL) 可以用下式表示：

$$DL=3.3\sigma/S \text{ (式 1)}$$

式中  $\sigma$  為回應值的標準差，S 為檢量線之斜率。

斜率 S 可以從標的分析物的檢量線求得。 $\sigma$  的值可由下列幾種方法求得。

1. 以空白試驗的回應值標準差為基礎

分析時，量測適當數目的空白檢品之背景回應，再計算此等回應的標準差。



## 2. 以檢量線為準

用於此種研究之檢量線，應利用標的分析物濃度在 DL 範圍內之已知濃度檢品溶液行之。線性回歸所得之直線之殘餘標準差或回歸線在 y-軸之截距的標準差，可當作式 1 中之標準差值。

### (四) 數據之提報

最低檢測濃度與用來測定最低檢測濃度所使用的方法，應列入報告之中。如果 DL 係依據目視法或訊號雜訊比法求得，則附相關層析圖作為合理解釋應可考慮被接受。

當最低檢測濃度的估計值是由計算法或外插法求得時，可隨後再配製若干接近最低檢測濃度或在最低檢測濃度處之已知濃度檢品並分析之，以此確效 DL 值之合理性。

## 七、最低定量濃度

要決定分析方法之最低定量濃度，可以用幾種不同的方法來處理。依其分析方法是儀器性或非儀器性而定。除了下列方法以外，也可以採用其他的做法。

### (一) 以目視評估法為基礎

目視評估法可以用在非儀器分析法上，但也可以使用於儀器分析法中。

決定最低定量濃度時，取已知濃度標的分析物的檢品分析，建立對標的分析物作定量分析時，能有適當準確度與精密度之最低濃度。

## (二) 以訊號雜訊比為基礎

這種做法只能適用於顯現有基線雜訊的分析方法上。

要決定訊號雜訊比時，分別測定空白檢品與若干含有已知量標的分析物之低濃度檢品，再以標的分析物能被可靠的檢測出來的濃度作為最低定量濃度。通常以訊號雜訊比為 10:1 時之濃度作為最低定量濃度值之估計值。

## (三) 以回應值的標準差與斜率為基礎

最低定量濃度 (QL) 可以用下式表示：

$$QL = 10\sigma/S \quad (\text{式 2})$$

式中  $\sigma$  為回應值的標準差， $S$  為檢量線之斜率。

斜率  $S$  可以從標的分析物的檢量線求得。 $\sigma$  的值可由下列幾種方法求得。

### 1. 利用空白試驗之回應值之標準差

分析時，量測適當數目的空白檢品之背景回應值，再計算此等回應值的標準差。

### 2. 以檢量線為準

用於此種研究之檢量線，應利用標的分析物濃度在 QL 範圍內之已知濃度檢品溶液行之。線性回歸所得之直線之殘差標準差或回歸線在  $y$  軸之截距的標準差，可當作式 2 中之標準差值。

## (四) 數據之提報

最低定量濃度與用來測定最低定量濃度所使用的

方法，應列入報告之中。

得到最低定量濃度的估計值後，應隨後配製若干接近最低定量濃度或在最低

定量濃度處之已知濃度檢品並分析之，以此確效 QL 值之合理性。

## 八、耐變性

在分析方法之開發階段中，應考慮是否要評估該方法之耐變性，評估內容則與方法本身的類型有關。分析方法之耐變性必須能顯示出方法參數有變異時，分析結果仍具可靠性。

如果分析條件有變異而量測結果容易受到影響時，則分析條件必須加以適當的控制，或者將注意事項列入分析方法的陳述中。對於分析方法之耐變性評估，所造成的必然結果乃是建立一系列有關該方法的系統適用性參數（如：解析度試驗），以確保在每次使用該方法時，都能維持其有效性。

有關變異的常見實例有：

- 分析用溶液的安定性。
- 抽取所用的時間。

在液相層析法上，有關變異的常見實例有：

- 在移動相中 pH 變化所造成的影響。
- 在移動相組成的變異所造成的影響。
- 不同的管柱（不同批號及/或供應者）。
- 溫度。
- 流速。

在氣相層析法上，有關變異的常見實例有：

- 不同的管柱（不同批號及/或供應者）
- 溫度
- 流速

## 九、系統適用性

系統適用性試驗是許多分析方法的一個不可或缺的部份。此等試驗之觀念基礎為分析用之設備、電子工學事宜、分析操作以及供分析的檢品等，共同構成分析系統之整體。評估時，以此作整體評估。對於一個特定的方法，所須之系統適用性試驗之參數，與所要確效之方法的類型有關。進一步的資料請參見相關之藥典。

## 中英名詞對照

中間精密度	Intermediate precision
可重複性	Repeatability
再現性	Reproducibility
回應	Response
產品	Drug product
含量均一度試驗	Content uniformity
含量測定	Assay
系統適用性	System suitability
最低定量濃度	Quantitation limit, limit of quantitation, minimum level of quantitation
耐變性	Robustness
原料（藥材/飲片）	Raw material
訊號雜訊比	Signal to noise ratio
參數	Parameter
專一性	Specificity
準確度	Accuracy
解析度試驗	Resolution test
線性	Linearity
精密度	Precision
標的分析物	Analyte
標準化	Standardization
範圍	Range
線性回歸	Linear regression
最低檢測濃度	Detection limit
檢量線	Calibration curve
雜質	Impurity
雜質定量分析	Impurity quantitation
雜質測定	Determination of impurity
鑑別	Identification

中藥優良製造規範—  
電腦化系統確效作業指導手冊

## 目 次

壹、前言.....	1
貳、系統安裝前的確效作業.....	6
一、整體規劃.....	7
(一) 編訂標準作業程序.....	7
(二) 確效作業之排程.....	7
二、電腦化系統需求之界定.....	7
三、選擇電腦化系統之供戶.....	8
(一) 對供戶本身之評估.....	8
(二) 對供戶提供之產品之評估.....	9
四、電腦化系統的設計.....	9
五、電腦化系統的建造.....	10
(一) 軟體類型.....	10
(二) 軟體測試.....	11
(三) 軟體的品質確保.....	11
六、電腦化系統的整合與安裝.....	12
參、安裝期間的確效作業.....	13
一、驗證文件.....	13
二、驗證種類.....	13
(一) 安裝驗證.....	14
(二) 操作驗證.....	14
(三) 電腦化系統的評估或性能驗證.....	14
肆、後續確效狀態之維持.....	15
一、變更管制.....	15
二、維護及校正.....	16
三、保全事宜.....	17
四、偶發事件處理.....	17
五、標準作業程序.....	18
六、人員訓練.....	18
七、性能監控.....	18

八、定期評估.....	18
九、再驗證.....	19
伍、實驗室數據處理系統.....	19
一、重要基本觀念.....	19
二、管控過程.....	22
(一) 擬訂確效計畫.....	22
(二) 系統描述.....	22
(三) 安裝驗證.....	22
(四) 操作驗證.....	23
(五) 性能驗證.....	24
(六) 系統操作程序與維護.....	24
三、其他事項.....	26
實驗室數據處理系統確效案例.....	27
案例一、只須作驗證的設備：pH 計.....	27
案例二、須執行充分確效的系統：電腦化高壓液相層析儀.....	28
附件一：電腦作業確效中系統需求評估.....	32
附件二：電腦作業確效中電腦供應廠商評估內容.....	36
名詞解釋.....	45
參考資料.....	51



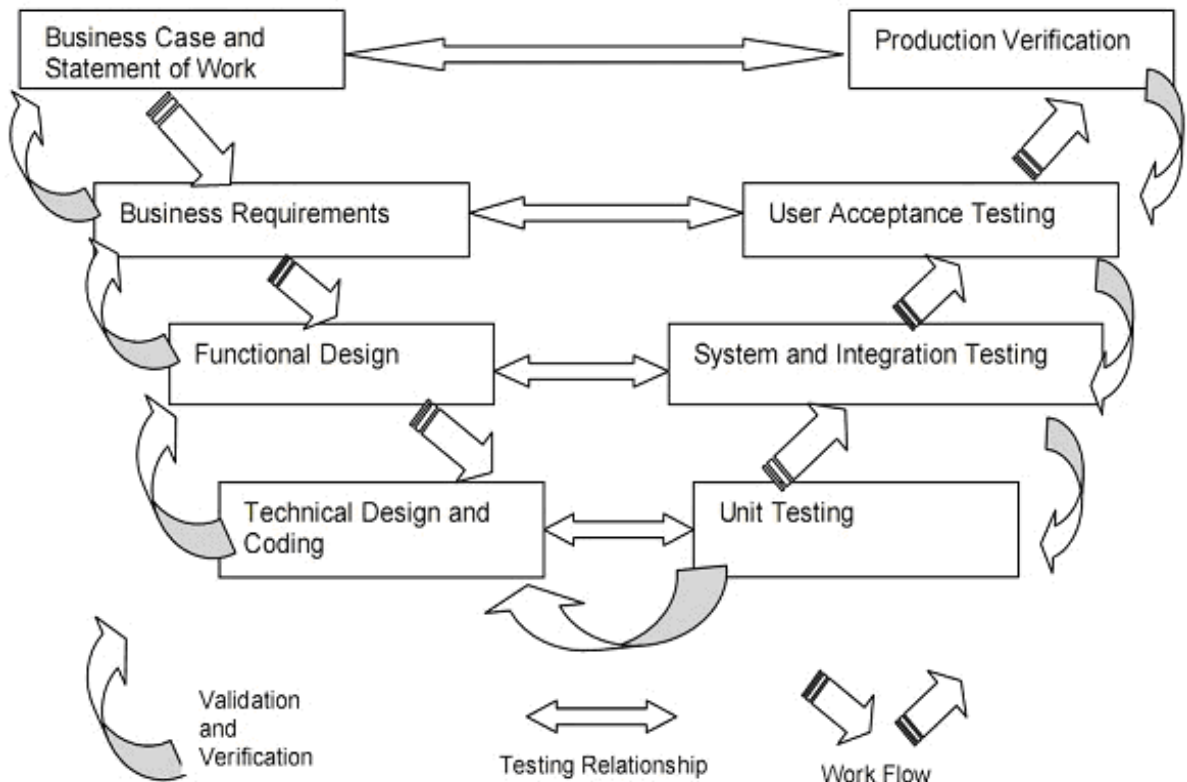
## 壹、前言

本手冊之編訂係參酌 ISPE 之 GAMP® 5 及 PIC/S GMP「附則 15 驗證與確效」訂定之，隨著自動化設備的引入製藥工業，大量的批次生產導致高風險產生，進而引起製程安全風險，甚至產品品質安全的疑慮，因此電腦化系統的確效作業迫切需要被導入。製藥工業中，電腦化系統確效作業首先被導入於實驗室所使用之電子硬體設備，同時也被要求實施 3Q 驗證計畫。但隨著應用系統的電腦化相關設備作業系統導入 GMP 製藥生產過程，客製化設備的硬、軟體的需求及製藥工廠內各管理系統的整合需求日益增加，僅以驗證方式來確保作業系統之功能是不夠的，因此系統發展生命週期（System Development Life Cycle, SDLC）與製藥業系統確效生命週期（Systems Validation Life Cycle, SVLC）被要求於考量於確效作業的實施過程。現行「中藥優良製造規範」中第 18 條，即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，不會導致產品品質不良或產品品質無法確保等不良後果。

本指導手冊中所提到的電腦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；所涉及的硬體範圍包括所有的週邊設備。電腦化系統是指電腦系統及相關之受控功能。電腦相關系統則為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、中藥製程中原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化系統控制之因素。

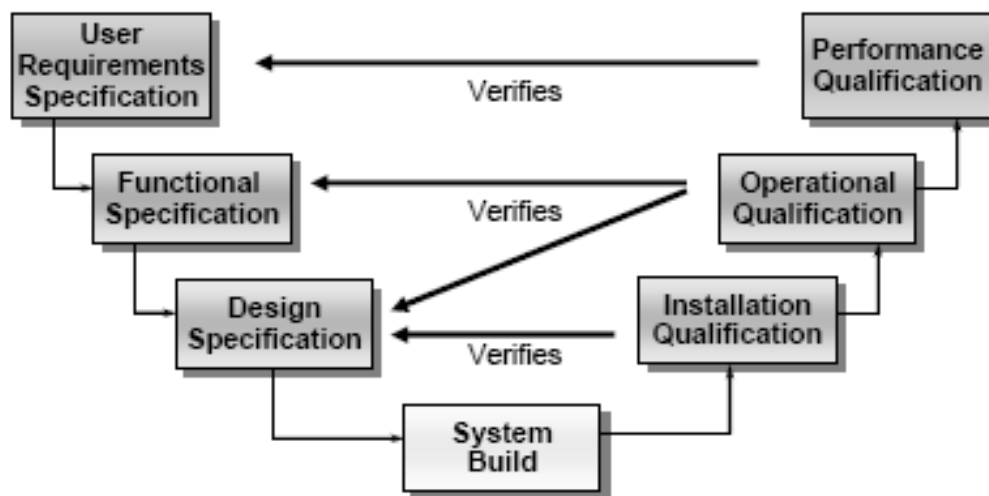
電腦相關系統能執行某一種或某些程序或過程。所謂的「程序」或「過程」不限定於中藥之製造，可為實驗室中的實驗過程、數據處理過程或任何需要確效的過程。電腦相關系統可用於自動化或半自動化的過程，但是除非該等過程能被確效，否則其電腦相關系統就不可能被確效。

電腦化系統之確效常依賴電腦系統的供戶，但是系統用戶有義務維持系統於正常及適當之狀態，也就是要使系統保持於受控的確效狀態。因此，與其他確效工作一樣，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相關之確效工作，即為該系統的確效生命週期。所謂的生命週期乃是指始自系統開始規劃直到系統完全停止使用的時段，也就是說，生命週期包括需求、規格、程式設計、測試、安裝、操作與維護保養、監視、變更及停用等階段。系統發展生命週期，則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，包括需求分析、系統規劃、系統分析、系統設計、軟體撰寫及測試；每個階段皆應循序漸進，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）主要是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。電腦化系統的確效不侷限於初期的使用過程。新系統的驗證始於系統初期的定義和設計階段，終止於系統的無使用價值的階段。確效生命週期應伴隨的系統發展的整個生命週期。



電腦化系統起源自使用者之需求，因此使用者應先訂出需求規格，然後寫成功能規格，接著就產出設計規格，據以建立系統；系統建立後先執行安裝驗證，安裝驗證是與設計規格相對應，以驗證系統是否符合設計規格；其後執行操作驗證，以驗證是否達到功能規格；接著必須測試性能驗證，驗證系統是否能符合使用者規格。因此，電腦化系統發展的生命週期可劃分為以下各個階段：

- 一、問題的定義及規劃
- 二、需求分析
- 三、軟體設計
- 四、程式編碼
- 五、軟體測試及系統轉換
- 六、使用和維護
- 七、停用



電腦化系統規格及測試基本架構圖

依據優良自動化機器（電腦控制）的製造規範（Good Automated Manufacturing Practice, GAMP）技術文件，建議可依電腦化系統軟硬體之分級、等級、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，來決定實施確效的廣度、深度、優先順序及分配資源多寡。

GAMP 將產業所用的電腦化系統軟體分為 5 級，Category 1 ~Category 5 類的電腦化系統分級及確效建議驗證項目詳如下表。

GAMP 中軟體類別 Software Categories

類別	電腦化系統	建議驗證項目
Category 1	基礎結構軟體 Infrastructure Software (Operation system 作業系統)	系統名稱； 軟體版本； 安裝驗證 (IQ)
Category 2 ( GAMP 5 已經移除)	Firmware 韌體 ( Standard and smart instrument 標準或智慧型設備, Micro controller 微電腦控制器, PLC 可程式化電腦)	系統名稱； 軟體版本； 安裝驗證 (IQ)； 表面配置 (Configuration)； 操作驗證 (OQ)； 變更管制；
Category 3	不可配置軟體 Non-Configured Products Commercial off the shelf software (COTS), Laboratory instruments/ software ( 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)； 表面配置 (Configuration)； 操作手冊的易取得性 (Accessibility)
Category 4	可配置軟體 Configurable Products LIMS, SCADA, DCS, CDS, etc ( Configurable software package 可表面配置的套裝軟體)	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知的應用軟體 3Q 驗證； 可能需要客製模組； 變更管制
Category 5	客製化軟體 Custom Application ( 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

GAMP 同時也將硬體分為 2 級，其分級及確效建議驗證項目如下表。

GAMP 中電腦硬體分級及其確效建議驗證項目

類別	電腦系統	建議驗證項目
Category 1	標準化硬體	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 文件化製造商或供應商的詳細資料及版本</li> <li>2. 安裝驗證</li> <li>3. 紀錄模型 (Record model)、版次、預先組合硬體之序號 (Serial number of pre-assembled hardware)</li> <li>4. 可利用硬體資料表 (Hardware data sheet) 或其他規格表示封故單位 (Sealed units)</li> <li>5. 變更管制及表面配置管理 (Configuration management)</li> </ol>
Category 2	客製化硬體	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 如 Category 1 的各項</li> <li>2. 設計規格</li> <li>3. 應接受允收測試</li> <li>4. 供應商硬體開發評估</li> <li>5. 不同來源硬體組合應經過相容性驗證</li> <li>6. 設計文件應定義相關表面配置 (Configuration)</li> <li>7. 安裝驗證</li> </ol>

對於電腦相關系統之確效，基本上可以將各種電腦硬體比擬為其他製藥設備，各種應用軟體則可比擬為製藥設備之標準作業程序及紀錄等。因此電腦相關系統的確效，基本原理仍與其他設備的驗證相似。整個過程仍應始自確效權責組織之設立，確效策略及工作計畫之擬訂及核定程式之編訂、確效作業之推動、確效後如何保持確效狀態之監控事宜等，上列工作在整個確效週期中適時不斷進行。不過，電腦化系統或電腦相關系統所配掛的軟體及操作的複雜性，通常在驗證之外，尚須要用確效作業來確認其適當性。

實驗室的設備已越來越多利用電腦來進行控制及處理數據，此等儀器也應視為電腦化系統，其確效有關事宜仍適用本手冊所列各項，但是確效範圍及內容則視各設備之實際狀況調整確效驗證作業的內容。本手冊「伍、實驗室數據處理系統」即特別

以實驗室數據處理系統為準，專章探討應注意的各項問題。雖然所論及的各項原則都散見於「壹、前言」至「肆、後續確效狀態之維持」中，但是該章的專注事項及精神可以應用到其他電腦化實驗室設備。第五章之後再以兩種複雜程度分簡單與複雜的兩個案例作為參考。

為節約篇幅，本手冊不再於文中不斷的提醒文件的製作及核定等，藥廠應充分認知文件之重要性及中藥優良製造中對文件的需求，而充分以文件來表現確效週期中各種工作，以茲建立確效工作之實際表現、設備之持續受控狀況及可回溯性。

電腦相關系統之確效可分為系統安裝前的確效作業、安裝期間的確效作業及後續確效狀態之維持等三階段。茲分別於下列內容中說明之。由於確效工作是一種科學工作，不可能只有一種方法可行，因此下列內容所述及的方法過程並非不可改變，但是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。本指導手冊係原則上之建議，各廠可依本身系統的規模用途等實際風險狀況調整確效的深度與廣度。因電腦化系統種類繁多且差異極大，無法建立一套通用的確效模式，故本手冊僅在於提供若干廣泛性及一般性之觀念，供製藥界參考。本手冊所列者，並非電腦化系統確效作業之唯一方式，各界人士可依據本手冊執行相關事務以確保執行結果可為主管機關所接受，但可事先與主管機關溝通，以避免執行後可能被認為不合適而造成浪費。

## 貳、系統安裝前的確效作業

### ● 成立專案小組：

在設置新的電腦相關系統前，應先組織專案小組。小組成員應包括有使用人代表等；此處所稱之使用人係指確效週期中可能與系統有關連之人員，包括電腦專業人員及操作者。各種與電腦

相關系統作業有關的人員之訓練及適任考核事宜，宜參酌衛生福利部 107 年 9 月 17 日公告之「中藥優良製造確效作業基準」中  
有關人員訓練事宜之說明。

下列事項為小組應斟酌考量者。

#### 一、整體規劃：

整體規劃之目的，在於界定電腦相關系統執行確效及實施之通則。專案小組須針對電腦相關系統之作業目的及範圍進行研討，並規劃確效作業的策略，決定應編訂標準作業程序之項目，擬訂工作排程及工作順序等。

##### (一) 編訂標準作業程序：

各種標準作業程序為各種特定事項之執行提供詳細方法之文件，在確效生命週期中應經常檢討決定何種事項應制定標準作業程序來規範工作之執行；專案小組的作業程序也應包括在須制定的標準作業程序中。對於各種確效作業之內容詳細程度及核定，應事先加以確定。為建立電腦相關系統之確效標準作業程序，宜先由相關執行單位制定確效計畫書及合格或允收標準，據而編訂相關之標準作業程序。

##### (二) 確效作業之排程：

確效作業排程之建立，目的在於建立確效作業之書面文件排程或工作順序，藉以建立適當合理的作業程序。確效作業之排程可為針對全系統者，也可為針對某一特定項目者，前者多為原則性之規範而後者多少會涉及細節。

#### 二、電腦化系統需求之界定

在設置電腦化系統前即對公司對系統之需求作適當之界定，是非常重要的動作，可以由此確保系統能符合使用之目的。初步之界定以及由此衍生的後續設計，對於系統的操作、

擴充及改進等至關係密切。對於電腦化系統須執行之工作內容或功能，應以文件充分表現。

系統的界定應求正確、清晰和完整。除了對於系統整體及各模組的工作目標作界定外，還應該將各模組的連結事宜如各模組間之界面及人機界面之保全性等列入文件中，據此決定系統的硬體和軟體需求。

### 三、選擇電腦化系統之供戶

電腦化系統的供應者可為公司內部的開發單位，也可為外來供應者，而以後者為多。無論系統之全部或部分為自行開發或由外來供戶提供，宜參酌下列各項實施評估，俾便日後獲得的系統切合各項作業之需求，並兼具可能的擴充更新能力。

#### (一) 對供戶本身之評估:

電腦系統供戶應具備適當的技術、商業水準與能力，以便能適當支援電腦相關系統運轉的各種需求。供戶是否具備優良藥品製造及確效的知識，也是重要的評估要點。在供戶的現場所做的狀況評估，宜列為重要參考，藉茲考驗供戶是否有能力來高度的依照既訂計畫對所擬提供的系統提供各種品質確保事宜。

對於電腦系統各硬體組件的供戶的的評估選擇原則，宜根據系統需求而訂。最基本的考量應該是供戶是否對於所提供的系統硬體具有確效的能力。考核內容包括下列事項：配合度、開發計畫、測試計畫、系統軟體驗測、管理人員、工程人員的訓練事宜等。其已上市之產品之使用情況及工程之品管措施及實踐也是重要的參考資料。

對於軟體供戶除了配合度、開發計畫、測試計畫、各種軟體驗測及品管措施、管理人員之素養、軟體工程



人員及其他人員的訓練事宜等，都是重要的考量點。

附件二中列有評估供應者的內容，使用者可參酌實施。

## (二) 對供戶提供之產品之評估：

對於供應者提供之產品之評估，其重要性視相關產品之型態而定。對於一般商用軟體而言，客戶滿意度、軟體問題之回溯統計資料、解決之程序及方法、軟體之應用型態及數量及軟體版本上市之時間等，可作為評估之重點。對於特定用途之軟體，供應者之軟體品質確保系統可作為評估之重點。

對於一般市售及訂製的硬體，供戶應能具有開發及維護的工程技術及品質有關事宜。各種回溯統計資料可作為評估的佐證；內容包括在用戶使用環境中之既往史、耐用性、可靠性及準確性等。

軟體及硬體供應者是否能提供適當的操作及維護手冊，及其對產品之安裝及維護措施等，相當重要。供戶應能提供相關保證措施來支援產品在系統生命週期中的各種維護及更新事項。

## 四、電腦化系統的設計

電腦化系統的規格為重要的確效文件，這種文件詳細完整的敘述對於電腦相關系統需求的因應，為確效驗證計畫的依據。在電腦化系統的規格中應詳細列出能影響系統性能的參數，並界定其測量值的可接受範圍。

電腦系統及其控制有關的規格內容，應包括系統對於正常操作狀況及對異常狀況的回應。因為在選定供應者及需要採用的硬體及軟體前，不可能先行發展電腦化系統的規格，因此後者的開發須要供戶與使用者共同合作。電腦化系統的規格中應詳細列出系統與操作環境的界面事宜。

電腦化系統的規格應以文件表現的。相關的各种文件中應包括有對系統安裝與操作等各种重要問題的說明，或與其他文件的串接。在電腦化系統的規格確定後，在系統開發、安裝及各種驗證中可能仍須要作規格的改變。在作改變時，須依據「變更管制」的標準作業程序執行，以確保各種與程式列表、操作手冊、及安裝圖樣等相關文件都確實因應改變而修正。

對於複雜的系統而言，必要時可用多份的電腦系列規格及軟體應用文件來區隔不同的應用。如果電腦化系統中的各部分分別由不同的供戶提供，則用戶有義務在各種有關事務上加以整合。

## 五、電腦化系統的建造

當電腦系列是由不同的供戶提供而有大量的應用及控制用軟體須要開發時，軟體的開發與測試乃是確效作業的重要事項。

### (一) 軟體類型：

軟體類型可分為系統軟體、可配置式軟體及特定應用軟體等三類。

系統軟體為系統基本操作有關的軟體，與資源分配、排程、輸入與輸出功能及數據管理等有關，如 Microsoft Windows 或 macOS 即是。一般來說，系統軟體不是用來執行某一特定用途的。

可配置式軟體允許用戶自行訂定若干操作運行條件，如操作參數、參數的報告與警告條件等；這種狀況也就是用戶不能改變程式代碼，但是可以依據應用時的狀態需求來修訂參數。這類型的軟體如 Excel、可程式邏輯控制程式等。如果將這一種類型的軟體的代碼修改為適配某一特定用途者，則該程式代碼應視為一種特定

用途軟體。

特定用途軟體是為了特定的目的而編寫的。如果用可配置式程式來改編成特定用途軟體，則操作該可配置式軟體的參數可分為操作時可由操作人員修訂或不能由操作人員修訂等兩類；可由操作人員修訂的參數，可包括數據與紀錄等。不得由操作人員修訂的參數，應作為該應用軟體的一部分而列入文件中管理。與應用軟體有關的任何參數改變，均應依據核定過的「變更管制」程序處理。

## （二）軟體測試

軟體測試的目的，在於高度的保障系統使用該軟體運作時，能符合系統規格的需求。測試軟體在電腦系統的運作時，應包括軟體結構查證及功能測試兩類。查證軟體結構時，應詳細的查證程式的功能邏輯是否符合軟體需求與規格；軟體開發過程是否符合軟體開發標準與程序。軟體結構的查證，尚可包括特定的測試項目，如轉位點測試、路徑測試及敘述測試等。在軟體開發期間即可有效的進行軟體結構查證，尤其是在可配置式軟體時為然。用戶應對特定用途的應用軟體執行軟體結構的查證。

軟體的功能測試，是一種以輸入特定範圍的參數輸入值，來對程式輸出結果與期望值作充分而且有系統的比對的措施。測試時，可用模擬輸入的方式或直接在電腦系統或電腦化系統上進行。

## （三）軟體的品質確保

軟體的品質確保，乃是一種經過定義而且有系統的活動，藉此使一項軟體或軟體產品，在符合既訂的規格方面具有高度的保障。對過程的明確定義、對參與工作的人員有良好的職責區分、既定的工作方法、有計畫的

工作查核、有顯明結構的回顧評估及管理控制等，都可促使產品在開發、測試及維護階段都維持在良好品質的受控環境中。既定的工作方法包括書面標準、方法與指導方針。

對於軟體供戶進行查核，乃是一種有用的方法，可藉此得到產品開發過程的訊息、維護控制、及所採用的品質管理措施。只靠這種是否符合品質確保措施的查核，還不能充分保證產品的品質，是以可對供戶所採用的各種方法作評估，作為補充資料或其他查核事項的代用資料，可能有助於查核的效益。

對於特定用途的應用軟體與可配置式軟體產品，由於軟體必須因應界定的需求而編訂測試，因此在開發初期或許不會有此等軟體的完整清單。這時須要有結構顯明的確保措施來評估各階段的軟體開發工作，以茲確保產品品質能符合既訂的規格、標準與開發的實施方法，進而增進產品能符合產品及確效需求的機率。

總而言之，軟體用戶有責任用合理的方式來確定軟體的編訂符合品質確保的要求。而電腦化系統中宜配有對於數據輸入及數據處理的內建核對措施。

## 六、電腦化系統的整合與安裝

套裝的電腦化系統，其軟體與硬體可在供戶處進行整合及必要的各種調整與設定操作條件。使用者可要求供戶提供這種出廠合格證明文件以表現系統的適當操作能力。由於部分事項不會因為運輸作業而改變，如內部電路配線、螢幕以及各種紀錄等，因此適當的使用出廠合格證明文件是合理的，但是這種作業方法應該在確效計畫書中先作規劃。

較為複雜的系統通常須要在用戶處進行組裝及整合，也常同時涉及多個供應者，因此在確效計畫中須要界定會影響

到系統確效的各組人員的職責並分派之。在有些情況下得在完成組裝前即先行執行安裝驗證；但最好是在稍後要將系統投用前再執行。

在組裝屆臨完成階段時，應校正所有的感應器、調整操作參數，使其在期望的操作參數範圍內能適當的操作。在完成組裝作業後，應先進行充分的執行除錯作業，然後才能提出組裝完成的書面文件，供後續操作驗證的依據。

### 參、安裝期間的確效作業

完成組裝整合作業後，系統可進入驗證階段。針對複雜程度不同的系統得因應擬訂不同的策略，但此等策略必須於確效生命週期開始時即已訂定。對於複雜系統的確效，可將系統區分為若干個次系統，再分別先對各次系統進行驗證，完成後再作必要的整體驗證。

#### 一、驗證文件

驗證電腦化系統時，應先備妥描述系統的書面文件，內容包括系統操作的原理、操作目的、保全考量系統範圍、主要應用、與其他系統和過程交互作用的方式及系統圖樣等。此等文件必須經常保持與現況符合。用流程圖來表現這些關係，對於確效作業及後續的各種工作十分有幫助。

各種驗證文件包括計畫書、合格標準及標準作業程序等，必須事先備妥。驗證的結果應表明執行狀況符合原計畫的程度，測試報告中應列有測試結果與合格標準的比較，並明確的以文字列出測試結果合格的字樣。

#### 二、驗證種類

在電腦系統的驗證作業中，不易以一明確的區隔方式來區隔各種不同型態的驗證事務，但是有兩類驗證作業，即安裝驗證與操作驗證，可供確認系統已適當安裝，並能適當操

作。要注意的是，如果一個電腦化作業系統是用來取代手工作業的，則宜將電腦作業及手工作業兩種方式同時併行一段時間，以茲比較確定電腦作業的適當性。

另外，用人工方式輸入關鍵性的數據時，應該備有核對輸入的數據之準確性的措施。後者可為確效過的電子方法或由另一名操作人員重新進行。

#### (一) 安裝驗證：

電腦化系統的安裝驗證，旨在查證各種硬體與軟體的安裝是否符合既訂的規格，另包括檢查是否備有適當的操作手冊、系統圖樣、儀表校正報告、標準作業程序與維護標準作業程序。對於軟體的安裝驗證則包括各種程式的版本檢查及是否具備備份程式等。

安裝驗證時應鑑定硬體的安裝符合原設計，安裝場所的溫度、溼度、噪聲、電磁場及相關的安全措施及配合事項等適當。

#### (二) 操作驗證：

如同安裝驗證，操作驗證也是一種以文件來確認系統具備適當能力的動作，目的為查證在期望的操作範圍內，系統的操作能符合既訂的規格。視必要性而定，操作驗證可於整體系統上執行，也可於分割出來的次系統上執行，執行內容包括測試所有感應器與控制器的性能信號大小和方向性、所有的重要操作參數、其期望範圍、合格標準的適當性及系統能符合合格標準的各種試驗。

#### (三) 電腦化系統的評估或性能驗證：

一旦通過了安裝與操作驗證，就可以進行電腦化系統的性能驗證。執行性能驗證的目的為在操作環境

中評估電腦相關系統，考驗電腦相關系統執行各種界定的程序的能力，並證明已制定能確保系統能維持於確效狀態的方法。

性能驗證為一種建立文件來證明電腦化系統能執行其應有的功能，而且能符合該電腦化系統的系統規格。視必要性與可行性而定，雖然性能操作驗證可以在次系統上進行，部分的操作驗證也可以在使用場所以外的處所進行，但是性能驗證必須針對整套系統進行，並在正常操作環境下測試的。有些系統或許不必單獨執行操作驗證，但是確效計畫中應列有性能驗證的執行。

對於實驗室數據處理系統，其驗證包含深入評估從電腦化系統獲得的結果，將這些結果與手工計算獲得的結果加以比較，並與事先利用驗證過的系統所得的結果對照，或與在類似條件下獲得之已知正確的結果加以比較。

#### 肆、後續確效狀態之維持

電腦化系統於通過驗證確效後，在其生命週期中必須要持續的維持於確效狀態。為了達到這個目的，必須制定若干持續的作業措施，其中包括有「變更管制」。系統使用者，有責任對各組件作定期的校正、對重要的參數作持續的監控、確認各種保全事宜、對偶發之意外事件之處理方法、人員訓練及對系統之週期性評估。

##### 一、變更管制

為了適應採用新功能或擴充功能、使系統更加便於使用、使系統適於新環境（如採用新的硬體、新的傳輸裝置及感應器、新的受控設備、新的操作系統、新的管理規章等）、

糾正在設計及編寫程式時存在的問題等時，電腦化系統及相關的文件（包括硬體、軟體及關鍵參數）與設施會涉及變更管制事宜。可能的變更，可分為計畫性變更及非計畫性變更兩類。

計畫性變更，為變更事項對於確效過的系統造成的影響有適當的評估，而且變更作業在事前即已得到核准者。非計畫性變更，為對於確效過的系統作非預期性的變更，而且變更作業具有急迫性。無論是計畫性或非計畫性變更，所執行的方法程序應該以文件表現，使有關的電腦系統維持於確效狀態的職責有關事宜及執行的詳細步驟都經過核定。

在計畫性的變更，各種事項都應該詳細以書面表現，以便助益變更對於系統的總影響。在正式進行變更作業前，應該先辨明可以使系統維持於受控狀態的確效工作、將其寫成書面文件並通過核定程序生效。

有時基於人員安全、設備功能或產品品質等有迫切的危險等考量，電腦相關系統必須作緊急狀況下的立即變更。這種變更對系統造成的影響應加以分析，並以確效作業來使系統回復處於確效狀態。此等分析、回溯檢討、確效作業及核准等都應以文件表現其符合既訂的變更管制程序。

## 二、維護及校正

電腦相關系統中配置的各種感應器、傳輸器及輸入/輸出裝置，須要作定期的預防性維護。而對於每一個系統模組的維護及校正方法，都應該製作成書面文件並且經過核定。定期執行預防性的維護，可使系統得到適當的維護，也可確保校正作業能依據工程要求而進行。對於硬體及軟體的任何維護，都應該經常彙集成文件以供回溯檢討。

如果電腦化系統的維護是委外處理，則應訂有相關的委外辦法，詳細規定受委託者的資格與職責。



### 三、保全事宜

不適當的保全事宜，如數據可由任何人自由存取修改，對於所生產的藥品的品質可以有重大的影響。用戶應建立系統安全管理和控制方案並貫徹實施之，以免發生不良事件。安全保密性應能確保存取過程在受控狀態中。保全方案可包括建築安全性、硬體安全性及系統軟體與應用軟體的安全性。對於系統軟體、過程或程序文件、技術手冊及標準作業程序等，均應該訂有限制存取用的方法及適用範圍。

為了安全起見，宜將以電腦儲存的重要數據列印出來作為備份。為了預防各種可能的損壞，無論是電腦儲存的數據或其他方式保存的數據或備份，其保全與安全性至為重要；此等數據的可取用性、準確性與耐久性等應加以查證。如果在數據儲存後發生電腦系統或程式軟體的變更，則應以適當的頻度檢查儲存的數據的保全性。

作業期間應每隔一段適當的時間將電腦儲存的數據製成備份，以茲保護。備份的數據應不宜與原資料保存同一處所，應改置於其他與原保存處有分離的安全處所。

### 四、偶發事件處理

使用者應該對於可能發生緊急事件的制定因應的計畫。計畫內包括可能發生的緊急狀況、緊急狀況對電腦相關系統的影響、使系統回復操作的方法、使系統回復到確效狀態的確效方法等。

偶發事件如果可能會危及所生產的藥品的品質，則應該對在不正常狀態下所生產的藥品進行充分的質疑。

對各種偶發事件及其處置均應以文件詳細紀錄，隨後進行分析檢討，以便矯正作業的擬訂與實施。

## 五、標準作業程序

對於電腦相關系統的各種重要操作，都應訂定書面標準作業程序；後者的適當性與準確性應作定期評估。

## 六、人員訓練

與電腦相關系統作業有直接或間接的人員，均應該分別具備有適當的能力來參與或處理電腦相關系統的有關問題，後者包括各種操作功能與標準作業程序。人員訓練，應依據核定過的書面計畫實施並作紀錄，以供回溯檢討及以書面資料來佐證人員訓練事宜高度的符合優良藥品製造的要求。訓練對象可包括對新進與新委任人員的培訓、與工作職能相關的訓練、新標準作業程序或修訂標準作業程序的訓練等。

## 七、性能監控

電腦相關系統的各種重要操作參數應予以監控，藉以偵測任何與合格值有偏差的情況。使用者也可以利用統計學控制方法來檢測或修正不適當的趨向，以防範於未然。

## 八、定期評估

在電腦相關系統的生命週期中，各種操作經驗應予以連續或定期回顧檢討，並與既訂的標準比較。偏離既訂標準的事項，應予以調查並採取矯正措施。定期回顧檢討作業，應以經核定的書面既訂計畫與標準作業程序為依據。

回顧檢討時，應該利用正規方法來分析數據變化的傾向趨勢、軟體與硬體的變更管制與維護紀錄、操作登記紀錄、訓練紀錄、校正紀錄及保全紀錄等。評估時要特別注意過程失敗或產品失敗等事件的有關事宜。

## 九、再驗證

有時電腦相關系統須要進行局部或整體的再驗證。整體再驗證時，有關的事務為檢查所有的文件和測試整個系統。因此整體的再驗證乃是十分繁重的工作。如果日常的操作與維護控制等都適當，可以降低須要執行整體再驗證的機會。依據例行工作表現是否適當，用戶可以訂定再評估作業的方法，藉此來決定再驗證作業的範圍。對於再驗證作業的規定應該明確而不籠統、與對可接受的操作標準有顯著偏差有關、而且本質上適合系統的操作。據此而建立如何進行再驗證的規定。

部分再驗證，只對受變更影響的局部進行評估和測試，或只測試整個系統的性能。部分再驗證，適用於系統有關連到次要的變更管制，而且原系統的功能和使用在本質上保持未變。

## 伍、實驗室數據處理系統

### 一、重要基本觀念

實驗室數據處理系統，是一種藉由所分析的樣本的物理或化學特性來協助判斷產品品質的工具。有關這一類電腦化系統的確效事宜，原則上與本指導手冊第一章至第四章所討論者相同。不過基於實驗室數據處理系統的應用非常廣泛，因此再用專章詳細討論之。由於任何利用電腦相關系統的作業，只要其對產品的品質可能有影響，都應該予以確效，而由於利用實驗室數據處理系統所得數據可以影響到實驗結果的判斷，因此自然也是應該確效的項目。

如同其他確效作業一樣，在進行實驗室數據處理系統的確效之前，應組織確效團隊、制定確效作業主計畫、詳列已備有或擬配置的系統內容清單、並作評估，以瞭解與判斷其是否對作業過程具關鍵性的影響。

在進行確效之前，無論是現有的系統或將要購置的系統，都應對系統作適當的定義，包括系統的使用目的、應具備的功能、保全及使用的規定、外部連結狀態、與現有及將來可能增加的設備的相容性等。

在購置系統的過程中，對供戶作評估是應執行的一部分工作，其內容可參照第二章中所述。供戶除應接受用戶的查核外，有責任提供系統的設計規格與源代碼可用性聲明。

在規劃確效作業時，如果能夠將系統適當的分類，對於確效作業的進行十分有幫助，同類的系統在使用及維護方面相似，因此對於日常的使用與因應的確效作業規劃都有密切的關係。分類的方法宜視系統的實況適當規劃，例如可為依據系統的共同特性來分類，或者依據系統的屬性來分類。

一般來說，實驗室數據處理系統共同具有的特性，不外是設計來供量測檢品的物理或化學性質、配有感應器來量測檢品的物理或化學活性、感應器具類比式輸出、配有類比/數位轉換器、配有用戶界面供配掛各種輸出之用、配有應用軟體以便處理各種數據之用。此外，系統安裝的場所、檢品類別等，也可以作為分類的依據。

系統也可以根據其可配置性、複雜性與數據的正確性等屬性來分類。所謂的可配置性，是指用戶可以在應用軟體上自行修改參數的程度，以此規劃確效作業時，宜考量在設備上及伺服器上的可配置性、須要作配置的時機與頻度、以及進行配置時的保全等事宜。不能由用戶作配置的軟體，其執行結果較能預料；配置頻度越高者，執行偏差的機會越大，因此更須要有配套的品質確保措施。配置的動作宜由特定授權人員在授權內執行，否則會有保全及保密的弊端。

利用系統複雜程度的屬性也可以作為規劃分類的依據。複雜的系統比簡單的系統不容易控制，因此須要有比較多的

確效及品保措施。例如：

- (一) 同時執行多種任務，比依次相繼執行各種任務來得不容易，因此將各種工作任務同時進行的系統是較複雜的。
- (二) 對於實驗室設備能作監控的程式，比只能被動的接受訊號而作運算的程式來得複雜。
- (三) 直接錄燒裝配於系統上的程式，如 EPROM，因為不能由用戶作配置，因此比非燒錄型的程式具有較高的保全性。
- (四) 配置於伺服器的軟體，因為備有存取的管制，當然比配置於直接使用者的硬碟上者來得安全。

在數據處理方面，是否能將各種數據自始至終都完全正確的忠實於原始測定，是非常重要的並且具有關鍵性的確效考量。在確效或驗證一實驗室數據處理系統時，應將輸入的數據、過程數據與輸出的數據的正確完整性加以評估。

實驗室數據處理系統所關連的數據可以分為三種類型：類比數據、數位化數據、過程數據與最終數據。類比數據為由實驗設備上的檢出器或感應器所取得的類比訊號數據；數位化數據為上述類比數據經過實驗室數據處理系統作類比/數位轉換後的數據；過程數據為將數位化數據依據程序參數處理後的數據；最終數據則為呈現於實驗室數據處理系統分析結果中的最終過程數據。

由分析設備取得的數據，如果經過進一步處理而成為最終數據後，如果只能保存最終數據，則處理過程的正確與完整性無法追蹤，這種系統是比較不理想的。能夠將過程中的數據作永久性儲存供追蹤，甚至能再供重新處理的系統較為理想。

## 二、管控過程

管控過程乃是一種品質保障的措施，可藉此提供實驗室數據處理系統處於確效或驗證狀態，並且在受控狀態下操作的證據。下列為執行確效時應斟酌執行的方向，其立足點乃是前述各項原則。

### (一) 擬訂確效計畫

確效計畫內容應針對確效的目標、時間表、工作人員的職責等加以規劃。以一複雜的系統為例，應用軟體的可配置性、多功能的運行、數據儲存位置等可列入這種文件中加以說明。

### (二) 系統描述

無論是購入的系統或廠內自行組裝的系統，其確效文件中應對系統作適當的描述。文件中應列有系統功能及目的、擬關連的化學及/或物理分析、有關的硬體及軟體、運作程序、必要的規格需求等的描述。下列事項宜在本文件中說明之。

#### 應用軟體的可配置性

1. 應用軟體的存在位置與保全性
2. 系統的複雜性
3. 數據的完整性

### (三) 安裝驗證

在本文件中所包含的重點除一般設備驗證事項外，應針對如何安裝系統、安裝環境的適當性證明、安裝條件、保全性、軟體版本等。下列事項宜在本文件中說明之。

1. 對於能控制分析設備的實驗室數據處理系統，應證明系統與分析設備的連系結狀態；如果對於設備的控制是具有可配置性的，則應證明配置狀態的安置；
2. 如果應用軟體不是燒錄於系統上，則應確認此等軟體是否適當安裝；
3. 具有可配置式應用軟體的系統，應證明程序已作必要的配置設定如系統操作的預設值等。
4. 對於具有儲存數據能力的系統，應證明儲存數據的設備的安裝及存在。

對於須要作校正的配備如感應器等，應執行校正作業。

#### (四) 操作驗證

本文件主要的對象為系統中各組件的驗證事宜，內容除系統本身的操控外尚應包括下列事項：

1. 對於能控制分析設備的系統，應確認分析設備能適當展現功能與受控；
2. 對於多功能的系統，應確認每一種關鍵性的工作任務能依原訂需求同時或依序適當展現；
3. 對於配有可配置性的應用軟體的系統，應確認所配置上去的參數，包括極端條件、範圍等，確實能展現期望的功能；
4. 對於能將數據處理若干次的系統，應證明該功能確認能符合期望；
5. 對於能儲存數據的系統，應確認系統確實具備存取數據的功能；

6. 確認系統具有適當的保全能力，如數據及應用程式的保全性等。

#### (五) 性能驗證

本文件為有關實驗室數據處理系統在分析檢品的物理或化學性質時的性能確認，其中應包括在實際應用條件下對系統的挑戰試驗。此外尚應包括下列事項：

1. 對於能依序執行多種任務的系統，應證明使用時須使用的順序與期望目標相符；
2. 對於能同時執行多種任務的系統，應利用可能涉及的工作組合與排列順序來證明均能與期望目標相符；
3. 對於能儲存數據的系統，應證明數據能正確完整的被存取。

#### (六) 系統操作程序與維護

系統操作程序乃是一種文件，在其中規定系統的詳細操作方法。這種文件也對系統能維持於確效狀態提供支持。系統操作程序的編訂與表現方式可因各用戶的認知及系統的實際狀況而不同，因此編寫時應參酌需求與實況而行，不過一定要能確保系統的操作能確實使系統保持於確效的受控狀況。

##### 1. 分析程序

本類書面程序是供操作者達成檢品的物化性質分析任務的目的，下列事項為編訂書面操作程序時應考量的要點：

- (1) 對於能控制配屬的分析設備的系統，在書面操作程序中應描述控制分析設備的操作的適當步驟或方法；



- (2) 對於能同時執行多種任務的系統，在書面操作程序中應描述執行多功能時的適當步驟或操作的限制條件，以及不應該應用的功能；
- (3) 對於配備可配置式軟體的系統，在書面操作程序中應描述修改配置參數時的可接受範圍、不可接受的配置、可執行配置的人員規定等；
- (4) 對於能將儲存的數據重新處理若干次的系統，在書面操作程序中應規定這種功能適用的時機與可接受的重新處理條件；
- (5) 對於能儲存數據的系統，在書面操作程序中應規定儲存數據的方法，例如儲存的需求條件、檔名規則、儲存動作的規定如備份等、數據的取出方法與限制、將儲存的數據轉作文件檔案使用、數據儲存時限等。

## 2. 操作程序

書面的操作程序，可使操作人員有可靠而且經過確效的方法作為依據來操作系統，俾便系統的操作能高度的符合既定的狀況。下列事項為應適當考量者：

- (1) 系統如配有須校正的設備，則應編訂校正的標準作業程序，內容包括校正頻度、校正過程、及校正結果的合格標準；
- (2) 製備有關係統的書面維護程序，並特別注意下列事項：
  - 對於具備儲存數據能力的系統，宜考量定期作數據儲存完整性核對，如針對備份磁碟的檢查；
  - 對於與實驗室設備連接的系統宜定期檢查連接狀態；

- (3) 應製備系統的書面變更管制辦法及程序；
- (4) 應備有系統使用紀錄；
- (5) 應備有定期回顧評估系統是否處於確效狀態的書面程序，回顧評估事項宜包括對於系統使用紀錄、變更管制紀錄、人員訓練紀錄、及各項有關係統的紀錄文件等，對於數據儲存的完整性、備份數據的完整性及查核過程的完整性也宜視可行性而納入評估。

### 3. 其他

關於各種訓練的實施及其適當性及對於應用軟體供戶的評估等，宜考慮列入評估。另，當廠內自行開發軟體或為因應特定需求而由廠外代行開發軟體，源代碼利用率或應用源代碼的能力也宜列入考量。

### 三、其他事項

本章針對實驗室數據處理系統確效事宜的討論為本指導手冊第一章至第四章的應用，如有未盡說明之處，悉依前述各章所提及的原則處理的。

## 實驗室數據處理系統確效案例

### 案例一、只須作驗證的設備：pH 計

一般來說，pH 計是一種任務簡單、不能由用戶配置程式的執行結果具有高度可預期性的儀器，其數據的完整性也不是重大的課題，因此除了對硬體的驗證外，須要執行確效的程度有限。其驗證作業除依一般設備驗證作業的原則進行外，可參考下列事項因應之：

#### 系統操作與確效狀態的維護

1. 系統有關的各種文件包括各種相關的標準作業程序、數據、有關設備的書面資料包括使用及維護手冊等、標定結果等，都應該納入文件檔案管理；
2. 每部 pH 計應備有使用紀錄簿，其上應列有設備的重要訊息如製造廠、型號、購入及啟用日期、責任人員及維護連絡處等，以便利各種必須的操作；
3. 每次使用前均應該用購得的或可靠的校正用標準緩衝液或可靠的對照品重新標定，並藉此證明系統的適用性；標準緩衝液應為未超過有效期限而且依照規定的貯存方法保存者；
4. 標定過程應依據書面標定程序執行，標定的執行及結果應列入紀錄。

## 案例二、須執行充分確效的系統：電腦化高壓液相層析儀

一般的電腦化分析儀器由儀器本身硬體、配掛的電腦硬體、韌體及軟體組成。多數的電腦化高壓液相層析儀由自動取樣器、幫浦、管柱、管柱恆溫器、檢出器及配掛的電腦系統組成，後者包括用來控制設備、實驗及數據處理的電腦硬體、韌體及軟體。

電腦化高壓液相層析儀所配置的軟體為可配置式軟體的實際案例，一般又具備多功能操作，數據也須要能供重新處理，因此是一種複雜的電腦化系統，因此有加以確效的必要。電腦化高壓液相層析儀的確效不是一時性的，須要在其生命週期中不斷實施，以確保其維持於確效或受控狀態。下列為電腦化高壓液相層析儀確效的基本考量事項：

### 1. 確效計畫

由於電腦化高壓液相層析儀的複雜性，因此應將設備的確效對象、標準及確效責任歸屬等，載明於預先制定的確效計畫書中，作為確效作業的指南。

### 2. 系統描述

系統的描述對於確效作業可有很大幫助,可以作為確效作業規劃的重要參考。下列為系統的描述中宜斟酌包括的要點。

2-1 在購置設備前，即宜製作系統規格的書面文件，其中詳細描述設備擬賦與的分析類型及性能需求。在此文件中應列舉設備的最低功能需求。如系統為廠內自行設計組合，設計驗證有關事宜可併入本部分文件中。如系統為外購者，則宜參酌廠內各種產品的特性及品質管制部門的需求，來制定系統的需求。這種文件對於實際的購置行動可以有相當的助益；

2-2 擬購置的系統與既有的數據處理系統的界面能力，包括軟體與硬體相關事宜，應列入本部分文件中討論之；

2-3 本部分文件中應該描述及討論軟體的配置性，包括軟體使用人自行配置的程度；如果軟體使用人在一巨集中可充分進行配置，甚至可以操控高壓液相層析儀的細部動作，則這種巨集本身自開發起至應用階段，並且延續至高壓液相層析儀的生命週期期間，都應處於確效狀態。

### 3. 安裝驗證

由廠外購入的電腦化高壓液相層析儀，雖然儀器供戶應該對於其產品作評估與驗證，但是用戶有義務證明整個軟體與硬體的受控情況。用戶應證明整個設備是依循適當的品質及技術規定發展出來的。

一旦系統進入安裝階段，則下列事項宜考量包括於確效文件中：

3-1 所安裝的系統及應配屬的各種物件包括使用手冊及維護手冊等是否正確適當；

3-2 系統的安裝環境與過程是否適當；

3-3 軟體的配置安裝及功能的適當性；

3-4 數據儲存裝置的適當性。

### 4. 操作驗證

本類文件中應特別考量下列事項：

4-1 如驗證時是以各組件或各單元為檢測對象者，完成各組件或各單元的檢測後，仍須針對整個系統進行驗證；

4-2 每一個模組的性能表現，在精密度方面的考量比準確度來得重要；

4-3 由於高壓液相層析儀各組件對於溫度、流速、濃度梯度及各種對於滯留與解析現象有影響。因此用戶或直接使用人應執行相關的操作驗證，藉此得到系統能高度的在期望條件下動作；

4-4 對於各種具可配置性的參數，應在整個操作範圍內挑戰的，包括最差狀況在內；

4-5 對於各種數據處理與數據儲存裝置，都應該確認其功能與性能的適當性；

4-6 對於系統各部分的驗證測試，應以正常的操作方法或操作程序行之。

## 5. 性能驗證

性能驗證的過程乃是在各種可能的操作背景下測試比較系統的各種性能表現與既訂相關規格的符合程度，有關的事項包括各硬體、軟體及感應器等；所使用的對照用數據與方法應儲存之，以便日後作例行檢測用的對照參考。

性能驗證尚應以實際的用戶應用條件下評估，系統的配置性事宜與操作參數等，都是須要加以關注的事項。

## 6. 系統操作程序及確效狀態的維持

本類文件包括對於高壓液相層析儀的各種日常例行標準作業程序。標準作業程序是指設備的一般操作方法，也包括檔名的設定規則及方法等。

下列為有關係統操作程序及確效狀態的維持的重要考量事項。

6-1 對於使用電腦化高壓液相層析儀的人員，應訂有訓練計畫；其實施結果應納入個人書面訓練紀錄中；

6-2 對於高壓液相層析儀的性能界定，通常在每次作分析方

法確效時證明在期望的檢品濃度範圍內能呈現適當的線性關係，另外以實驗初期與逐日例行分析時的品質管制用標準品的分析回應來表現精密度。這些事項都應該依據既訂的書面標準作業程序執行；

- 6-3 為了保障試驗過程保有高度的適當性，應於實際分析檢品時，將品質管制用標準品分散安插於檢品之間。品質管制用標準品的製備法、安插的方式與安插量、合格標準與當品質管制用標準品的分析結果超出合格範圍時的處理方法等，都必須以標準作業程序規範的。
- 6-4 為保障系統於例行作業中仍保有應有的性能，應訂定書面的維護、校正、矯正作業與變更管制等辦法；
- 6-5 對於可由使用人員作配置的系統，應規範可執行配置的特定人員及其層級、配置的內容程度等；
- 6-6 對於定期維護及當有故障/或停機時所執行的不定期矯正作業過程與內容應詳細記錄，如有涉及變更管制事宜，則應據而實施並記錄之；
- 6-7 電腦化高壓液相層析儀與其他設備或作業一樣，應作定期回顧評估；評估的方法與內容應依事先擬訂的計畫實施，計畫書中應列有評估的方法、合格標準與不合格時的處理方法；
- 6-8 系統經變更或修正後，在回復使用前應重新執行性能驗證；
- 6-9 各種與電腦化高壓液相層析儀有關的紀錄、數據連同設備供戶提供的各種書面資料等，都應該列入檔案管理。

## 附件一：電腦作業確效中系統需求評估

### 參考事項

#### 一、功能

##### 1、系統設置目的

- (1) 目的
- (2) 期望效益
- (3) 與其他系統之連接

##### 2、制控功能描述

- (1) 擬制控之對象
- (2) 資料輸送流程
- (3) 物料輸送流程
- (4) 制控原理
- (5) 制控週期之全程描述

##### 3、資料之輸入

- (1) 量測輸入
- (2) 分散輸入
- (3) 操作員輸入

##### 4、物料之輸入

- (1) 手工負載
- (2) 自動負載
- (3) 由其他系統輸入
- (4) 核對

##### 5、配方資料

- (1) 準確度
- (2) 查驗
- (3) 負載
- (4) 保全措施

##### 6、數據處理

- (1) 輸入數據之轉換



- (2) 計算
- (3) 確認與核對
- (4) 制控策略
- 7、輸出之控制
  - (1) 類比式
  - (2) 分批
  - (3) 警示
  - (4) 操作之連接
  - (5) 啟動狀態
  - (6) 停電後之復原
- 8、資料之輸出
  - (1) 接受者身份
  - (2) 輸出事項
  - (3) 警示
  - (4) 數據檔案
  - (5) 輸出至其他系統
- 9、操作模式
  - (1) 自動方式
  - (2) 手動方式
  - (3) 維護
  - (4) 操作之連接
- 10、警報處理
  - (1) 動作
  - (2) 優先順序
  - (3) 報告
  - (4) 確認接受報告
  - (5) 停電措施
- 11、保全措施
  - (1) 位階
  - (2) 存取控制方法

(3) 參數修改

(4) 程式接通條件

(5) 數據之保全性

12、類比數據之更新時

(1) 輸出之控制

(2) 警報

(3) 顯示

(4) 報告

(5) 檔案

(6) 輸出至其他系統

13、分散數據之更新

(1) 輸出之控制

(2) 警報

(3) 顯示

(4) 報告

(5) 檔案

(6) 輸出至其他系統

14、對操作員輸入之回應

(1) 類比輸入

(2) 分散輸入

(3) 警報

二、物理性需求

1、系統結構

(1) 組件設計安排

(2) 與其他系統及/或設備之關係

2、大小限制

3、材料

(1) 類型

(2) 加工狀況

#### 4、共用設施

- (1) 電
- (2) 水
- (3) 蒸汽
- (4) 空氣

#### 5、環境

- (1) 溫度
- (2) 震動
- (3) 電子干擾
- (4) 濕度

## 附件二：電腦作業確效中電腦供應廠商評估內容

### 參考事項

#### 一、公司資料

- 1、人力及資源
- 2、對 GMP 之瞭解與認知
- 3、組織
  - (1) 架構
  - (2) 責任
- 4、客戶服務
  - (1) 安裝服務
  - (2) 技術支援
  - (3) 客戶訓練

#### 二、一般品管事項

- 1、策略及實踐
- 2、品管人員之職責心及權威性
- 3、書面管制計劃
- 4、品管系統之督導

#### 三、硬體開發、組裝品管事宜

- 1、開發計劃
  - (1) 功能需求
  - (2) 設計規格
  - (3) 測試評估
  - (4) 合格標準
  - (5) 測試報告
- 2、建造及組裝測試計劃
  - (1) 試驗之類型
  - (2) 組件清單
  - (3) 組裝程序與方法
  - (4) 測試用工具及方法

- (5) 校正方法
- (6) 矯正與再試驗
- (7) 試驗之評估
- (8) 合格標準
- (9) 試驗報告

### 3、文件管理

- (1) 擬制控之文件
- (2) 核定及放行之程序
- (3) 變更管制方法
- (4) 保留及安全程序

### 4、人員

- (1) 正規訓練
- (2) 內部訓練
- (3) 硬體開發及建造之經驗

## 四、軟體開發品管事宜

### 1、開發計劃

- (1) 功能需求
- (2) 軟體設計規格
- (3) 程式標準與過程
- (4) 測試評估
- (5) 合格標準
- (6) 測試報告

### 2、測試計劃

- (1) 試驗之類型
- (2) 測試用工具及方法
- (3) 錯誤之矯正與再試驗
- (4) 試驗之評估
- (5) 合格標準
- (6) 試驗報告

### 3、配置管理

- (1) 組職及職責
- (2) 辨識及可追溯性
- (3) 配置用工具
- (4) 變更管制方法
- (5) 版本辨識之控制
- (6) 放行核定程序
- (7) 配置之既往史與使用狀況報告

### 4、程式文件

- (1) 原始程式碼
- (2) 程式流程
- (3) 輸入及輸出之全部資料清單
- (4) 可全部修改之參數之清單
- (5) 由操作員輸入之資料之全部清單
- (6) 與其他設備連接之方式之描述
- (7) 警報及相關連接之描述
- (8) 偵錯及復原系統之描述
- (9) 各種有關數據顯示之描述
- (10) 各種報告之種類清單

### 5、文件管理

- (1) 擬制控之文件
- (2) 核定及放行之程序
- (3) 變更管制方法
- (4) 保留及安全程序

### 6、人員

- (1) 正規訓練
- (2) 內部訓練
- (3) 軟體開發之經驗
- (4) 特定應用程式之使用經驗
- (5) 一般之應用經驗

## 五、產品資料

### 1、確效

- (1) 安全措施
- (2) 本身之文件化措施
- (3) 程式改變之自動查核系統
- (4) 模擬能力
- (5) 程式比對
- (6) 文件改版之既往史

### 2、使用之沿革

- (1) 各版次之客戶清單
- (2) 目前版本之客戶名單
- (3) 配置既往史及身份

### 3、預定生命週期

- (1) 目前之版本
- (2) 改作品

### 4、改版計劃

- (1) 問題之通知
- (2) 為解決問題所作之變更
- (3) 增加或修改所作之變更
- (4) 改版通知
- (5) 對舊版本之支援

## 附件三：電腦化系統作業確效

### 系統規格考量事項

#### 一、列入控制之功能

##### 1、操作模式

- (1) 自動模式
- (2) 手動模式
- (3) 維護模式
- (4) 操作連接互鎖

##### 2、操作法說明

- (1) 操作順序
- (2) 可修改之參數
- (3) 限制條件

##### 3、制控之元素

- (1) 閘門、加熱器、馬達等
- (2) I/P、繼電器、螺線管、馬達啟動器等

#### 二、電腦系統

##### 1、硬體

- (1) CPU
- (2) 記憶體
- (3) 記錄器
- (4) 交談界面
- (5) 操作終端機

##### 2、軟體

- (1) 操作系統
- (2) 交談驅動程式
- (3) 網路控制
- (4) 可配置之程式
- (5) 應用程式



### 三、資料輸入

#### 1、以量測方式輸入

- (1) 感應器之數量、類型及位置
- (2) 轉換器與訊號轉換器之類型、數量及相關軟體版本
- (3) 各類比輸入軟體之型號及版本
- (4) 各類比輸入之標記、位置、數據類型及有效範圍

#### 2、分散輸入

- (1) 各分散輸入模組之類型、型號及軟體之版本
- (2) 各分散輸入之標記、位置、數據類型及有效範圍

#### 3、操作員輸入

- (1) 登錄及查驗方法
- (2) 登錄模式
- (3) 偵錯
- (4) 改錯
- (5) 標記名稱、描述及參數圍
- (6) 電子簽名

#### 4、配方之輸入

- (1) 精確度
- (2) 負載
- (3) 查驗
- (4) 保全措施
- (5) 標記名稱
- (6) 電子簽名

#### 5、由其他系統輸入

- (1) 來源
- (2) 交談模式
- (3) 偵錯
- (4) 改錯
- (5) 標記名稱

#### 四、物料輸入

##### 1、負載

- (1) 手工
- (2) 自動
- (3) 由其他系統輸入

##### 2、核對

#### 五、數據處理

##### 1、數據輸入

- (1) 數據轉換
- (2) 換算定標
- (3) 校正方法
- (4) 偵錯與改錯

##### 2、計算

- (1) 輸入參數之標記
- (2) 演算法
- (3) 監控策略
- (4) 標記名稱與輸出參數範圍
- (5) 偵錯與改錯

#### 六、資料輸出

##### 1、控制

- (1) 類比輸出之標記名稱、位置、範圍及預設值
- (2) 各類比輸出模組之型號、軟體版本及位置
- (3) 各輸出驅動器之類型、型號、軟體版本及位置

##### 2、警報

- (1) 警報輸出之標記名稱、類型及位置
- (2) 警報顯示器之類型與位置
- (3) 接受訊息之確認

##### 3、顯示器

- (1) 數值之標記名稱
- (2) 狀態指示器之標記名稱

(3) 事件指示

#### 4、報告列印

(1) 數值之標記名稱

(2) 狀態指示器之標記名稱

(3) 事件記錄

(4) 警號記錄

(5) 報告衍生

#### 5、輸送資料至其他系統

(1) 數值之標記名稱

(2) 狀態指示器之標記名稱

(3) 輸送之事件

(4) 警號輸送

(5) 報告輸送

(6) 外部請求數據提供

#### 6、數據檔案

(1) 數值之標記名稱

(2) 狀態指示器之標記名稱

(3) 事件記錄

(4) 警號記錄

(5) 報告之衍生

(6) 回溯稽核

### 七、操作

#### 7、警報處理

(1) 動作

(2) 優先序

(3) 報告

(4) 確認接受訊息

(5) 停電

#### 8、保全措施

(1) 位階

(2) 存取方法

(3) 參數修改

(4) 程式接通

9、安全措施

(1) 物理性連接

(2) 軟體連接

(3) 緊急停電與復原

10、系統故障

(1) 故障模式

(2) 預設狀態

(3) 復原模式

11、類比數據更新時間

(1) 輸出之控制

(2) 警報

(3) 顯示

(4) 報告

(5) 檔案文件

(6) 傳送至其他系統

12、分散數據更新時間

(1) 輸出之控制

(2) 警報

(3) 顯示

(4) 報告

(5) 檔案文件

(6) 傳送至其他系統

13、操作人員輸入之回應

(1) 類比式輸入

(2) 分散式輸入

(3) 警報

## 名詞解釋

**系統發展生命週期** (System Development Life Cycle, SDLC)：指開發資訊系統時所進行的一連串相關且有計畫的步驟。

**製藥業系統確效生命週期** (Systems Validation Life Cycle, SVLC)：自系統開始規劃直到系統完全停止使用的時段，相關之確效工作即為該系統的確效生命週期。

**軟體發展的生命週期模型** (Software Development Life Cycle Model) 主要是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。

**合格標準** (Acceptance criteria)：為一系統或過程必須符合之標準，藉此以滿足測試或其他規定。

**存取控制** (Access control)：為了限定特定存取的訊息項目或控制使用者的識別代號及其在各種既定的群組中的身份所制定的機制。存取控制一般由管理者掌理，以控制使用者對網路的存取狀況。

**類比** (Analog)：指某種裝置或訊號在強度或數量上具有連續不斷的屬性（如電壓或音頻），而不是以斷續的訊號（如二進位的 0 與 1）為基礎。

**類比數據** (Analog Data)：由實驗設備上的檢出器或感應器所取得的類比訊號數據。

**應用軟體** (Application software)：針對用戶的特殊需求而開發、安裝修訂的各種程式，包括主程式或子程序，可執行數據的收集、處理、報告、存檔及過程控制等。

**分批測試** (Batch testing)：將整批資料作為一個單元來處理的測試方式。

**邊界值** (Boundary value)：為一系統或過程之輸出、輸入或內部運用之數值之極大值或極小值。

**轉位點測試 (Branching test)**：執行測試以確保各項轉位之操作正常，每一轉位點至少執行作業一次以上。

**變更管制 (Change control)**：為一種正式的監控系統，係委任具有適當訓練及能力的合格人員評估所提出的變更方案或已作過的實際變更，藉茲變更事項是否會影響系統的確效狀態，並決定是否須要採取矯正措施以便確保系統維持於確效狀態。

**投用 (Commissioning)**：將電腦化系統導入適當操作環境的動作。

**電腦系統 (Computer system)**：由一組硬體、系統軟體、應用軟體以及相關週邊設備組成，可執行某一功能或一組功能的體系。

**電腦相關系統 (Computer-related system)**：一個以上的電腦化系統及其操作環境。

**電腦系統規格 (Computerized system specification)**：為描述電腦化系統對於如何可滿足電腦相關系統需求的一份或一組文件。

**電腦化系統 (Computerized system)**：是指受控系統、電腦控制系統，以及人機界面組合體系，也就是電腦系統加上制控功能。

**電腦相關系統驗證 (Computer-related system validation)**：為一種用文件來證實電腦相關系統能持續、可靠、重現的符合既訂規格的行動。

**可配置軟體 (Configurable software)**：由供戶開發的程式，包括主程式或子程式，可提供通用功能，使用戶可按某種途徑為自己設計程式（例如 Excel）。

**受控功能 (Controlled function)**：用電腦系統控制之程序或任何相關設備。

**關鍵程序參數 (Critical process parameter)**：為與程序有關的變數，可供表現終端產品之適當性或程序的受控狀態。

**數據完整性 (Data integrity)**：資料的準確度與適切程度能達到與期望值一致的特性。

**預設值 (Default value)**：為當使用者沒有對數值或項目特別指定時，由程式自行產生的數據或項目選擇。當必須提供假設值或選項來執行功能時，預設值就會被輸入程式內使用。

**設計規格 (Design specification)**：為界定一系統或系統組件之設計用之規格。

**數位化數據 (Digitalized Data)**：數位化數據為類比數據經過實驗室數據處理系統作類比/數位轉換後的數據。

**嵌入式程式 (Embedded program)**：即內建式程式，為建入於電腦晶片組內之程式，不能由使用者修改。

**環境因素 (Environmental factors)**：對電腦化系統會產生影響的外界因素（如溫度、濕度、電場干擾、電磁場波動、電源等）及輸入、輸出等因素。

**最終數據 (Final Data)**：為呈現於實驗室數據處理系統分析結果中的最終過程數據。

**韌體 (Firmware)**：為一種裝置，可永久的記憶軟體程式，如 EPROM。

**出廠合格試驗 (Firm acceptance test, FAT)**：為硬體或軟體供戶於該等硬體或軟體出廠時所作的試驗，藉以證明確保產品符合既定標準。

**功能需求 (Functional requirement)**：為有關電腦相關系統須要符合的功能內容的描述。

**功能規格 (Functional specification)**：為有關電腦相關系統如何能符合其功能需求的描述。

**功能測試 (Functional testing)**：鑑定某軟體、系統組件或系統能符合既訂功能的過程。

**安裝驗證 (Installation qualification)**：為一種以文件來表現的鑑定過程，供鑑定硬體與軟體的關鍵性安裝事宜都符合適當的規則及既訂的電腦化系統規格。

**實驗室數據處理系統 (Laboratory data acquisition system, LDAS)**：

**生命週期 (Life cycle)**：一系統自開發迄停用或無使用價值時的整個過程。

**模組 (Module)**：即實現某種特定功能的單元或程式段。在軟體開發中常將整體程式作分割，至最小的基層單元，亦稱為模組。

**後續評估 (On-going evaluation)**：在系統完成首次驗證後，為維持該系統處於確效狀態而持續進行的動態驗證工作。

**操作環境 (Operating environment)**：為直接或間接與系統交接的條件狀況或活動，其控制會影響系統的確效狀態。

**作業系統 (Operating system)**：為一組軟體程式，供關連硬體及其應用軟體，藉而使系統能發揮其功能。

**操作驗證 (Operational qualification)**：為一種以文件來表現的確認過程，供確認電腦化系統或其次系統之操作能夠在代表性或期望的操作範圍內符合既訂的系統規格。

**套裝系統 (Packaged system)**：為一種電腦化系統，在設計與建造時將其組成之電腦系統與功能受控之設備組合成為一個整體。

**路徑測試 (Path testing)**：對整個程式進行重要的控制流程路徑檢測。

**性能驗證 (Performance qualification)**：為一種以文件來表現的確認過程，供確認整個電腦化系統能在正常操作環境中執行既訂的功能，例如電腦相關系統能執行其應具備的功能。

**策略 (Policy)**：為一種指令，通常載明要完成的事項。

**程序或過程 (Process)**：為了要達成一期望的成果所實施之具有顯明



結構的活動。

**過程數據 (Processed data)**：將數位化數據依據程序參數處理後的數據。

**過程確效 (Process validation)**：為一種以文件來表現的確認過程，供高度的擔保一特定的過程能恆定的產生符合既定規格與品質屬性的結果。

**程式列表 (Program listing)**：將程式碼列印複製的動作。

**可程式邏輯控制程式 (Programmable logic control, PLC)**：是一種數位操作之電子裝置，可以執行邏輯、順序、計時、計數與算術運算等功能，並能透過數位或類比輸出輸入模組，進行程序或機械控制動作。

**即時測試 (Real-time testing)**：為在事件發生時，同時進行測試的行動。

**資源分配 (Resources allocation)**：為了完成工作而分配電腦系統的設備給另外一個工作元件的程序。

**保全面制 (Security control)**：為了避免電腦系統與資料受損或遺失的保護措施。主要的重點在於防止未經授權的存取，尤其是在系統由多人或透過網路使用的場合。

**源代碼 (Source code)**：以可閱讀的形式或編譯語言表現的原始電腦程序式，供電腦執行之前，須轉譯成電腦可閱讀的機器語言。

**標準作業程序 (Standard operating procedures, SOP)**：為如何完成工作項目的指令。

**受控狀態 (State of control)**：為所有能影響系統性能的操作變數維持於適當範圍內，而系統或過程能恆定的操作應有的功能的狀態

**敘述測試 (Statement testing)**：針對程式語言中最小的可執行實體所作的測試。

**結構測試 (Structural verification)**：供產生以文件來擔保軟體具適當結構的活動。

**使用者 (User)**：負責操作一系統的公司或團體。

**供應商 (Vendor)**：負責開發、建造及 deliver 一系統或系統之部分的公司或團體。

## 參考資料

1. *Computerized System. Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme. (May 1992)*
2. *Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing. U.S. FDA (Feb. 1993)*.
3. *Validation of Computer-related Systems. PDA Technical Report No. 18 (June 1995)*.
4. *Validation and Qualification of Computerized Laboratory Data Acquisition Systems. PDA Technical Report No. 31 (June 1999)*.
5. *Huber L (1995). Validation of Computerized Analytical Systems. Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, Illinois, U.S.A..*
6. *21 CFR Part 58.190. Good Laboratory Regulations. U.S. FDA.*
7. *In Microsoft Computer Dictionary 4th Ed. (1999). Microsoft Press, Redmond, Washington, U.S.A. [ 徐明志、魏嘉輝編譯，臺北碁峰資訊受份有限公司 (2000) ]*.
8. *GAMP® 5 : A Risk-Base Approach Compliant GxP Computerized Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering ( February 2008 )*.
9. *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Annex 11) ,PE009-10 (January 2013)*.