

現行藥品優良製造規範— 空調系統確效作業指導手冊

行 政 院 衛 生 署

中華民國九十一年八月

目 次

壹、前言	1
貳、術語與定義	2
參、空調系統	7
肆、環境測試項目的選定	16
伍、潔淨室（潔淨區）驗證所需的測試程序	19
一、風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試	19
二、HEPA 過濾器洩漏測試	24
三、空氣懸浮微粒計數	28
四、房間壓差測試	32
五、氣流平行性測試	33
六、溫度與濕度均勻性測試	35
（一）一般性溫度與濕度均勻性測試	35
（二）綜合性溫度與濕度均勻性測試	37
七、潔淨區隔完整性測試	41
八、回復測試	42
九、微粒落塵計數	44
陸、微生物污染測試	49
一、落菌法	49
二、空氣取樣法	52
三、培養皿指壓法	54
四、培養皿接觸法	56
五、表面擦拭取樣法	58
柒、參考文獻	63
附錄 A 以統計方法計算風速、溫度與濕度均勻性	64
中英名詞對照	68
英中名詞對照	70

壹、前言

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

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

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

貳、術語與定義：

- 一、潔淨室—指一室內空間，其空氣的供應、空氣分佈、供應空氣的過濾、建構的材料及操作程序皆加以規範，以控制空氣懸浮微粒的濃度，能符合 FED-STD-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）—已完成且所有支援設施皆具功能，機器設備皆依規格安裝並可操作或運轉，但沒有操作人員。
- 四、操作中的潔淨室（設施）—一個已在正常操作的潔淨室（設施），其所有支援設施具功能、機器設備及人員皆已在現場執行其常態工作。
- 五、潔淨區—為一劃分空間，其空氣懸浮微粒的濃度，被控制在一特定之清淨度等級。如 FED-STD-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 μm 單粒徑之分散DOP微粒（或特定替代品）的最低捕集效率為99.97%，其潔淨濾器之最大壓降為2.54公分（1英吋）水柱（0.249 kPa）。

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

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

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

十三、混合流向型潔淨室—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的，其靈敏度下限值為 $10^{-3} \mu\text{g/L}$ （針對0.3 μm 直徑的DOP懸浮粒子），可量測濃度的上限值是靈敏度下限值的 10^5 倍。

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

十六、等速煙霧產生器—一種小型、產生氣體煙霧的來源，例如：將一化學煙霧

管連結到一條管線，管線上配置有精密的計量閥以便調整氣體排放速度在其周圍氣流速度的 ± 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Diocetyl phthalate (DOP)或特定的替代品，當用Laskin噴嘴時，其所產生的DOP微粒子，其算數平均粒徑Count Mean Diameter (CMD) 約為 $0.3\ \mu\text{m}$ ，幾何標準差Geometric Standard Deviation (GSD) 約為1.5，而質量平均粒徑Mass Mean Diameter (MMD) 約 $0.7\ \mu\text{m}$ 。

十八、已校正設備—測試設備已根據設備製造商的建議或公認的工業規範完成校正。

十九、熱感式風速計—測量風速的儀器，其測量範圍為25-300 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DOP懸浮微粒及空氣懸浮微粒光度計來測定。

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

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

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

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

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

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

二七、溫度控制區——在潔淨室或部分區域中做均一的溫度控制。

二八、控制作業區——潔淨室或潔淨空氣設備內之潔淨區。

二九、嚴格控制工作區——裝置有潔淨空氣裝置的無菌操作工作區。

三十、隔離設施——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。

三一、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。

三二、抗微生物劑——可遲緩生長或殺死微生物之化合物或配方。

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

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

三五、消毒—任何可用來殺死微生物之過程、化學物質，或設備。

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

三七、具生命力之粒子—具有再生能力的粒子，微生物。

參、空調系統

一、空氣處理單元（空調箱）

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

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

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

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

二、空調風管系統

依據美國鈑金及空調承造商協會（SMACNA）定義，風管系統是一種構造性

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

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

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

（一）風管保溫材料

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

（二）撓性風管（軟管）

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

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

（三）擴散型出風口

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

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

（四）百葉式和格柵式回風口

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

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

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

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

三、空氣過濾

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

（一）過濾器效率

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

（二）空氣過濾器依據其功能分成二種型式：

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

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

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

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

（三）空氣過濾系統效率評估：

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

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

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

（四）過濾器型式

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

（五）HEPA過濾器

HEPA 過濾器是高效率過濾器能夠濾除小至 0.3 μm 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 μm ）玻璃纖維組成，具有耐燃及防水之性質。

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

撞玻璃纖維)及經由篩濾效應形成最基本之空氣過濾。

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

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

2.目前所使用之大部份過濾器濾材是玻璃微纖維製造的，玻璃石綿及石綿纖維已停止使用，其過濾速度為 5-12 fpm，濾材的集塵容量是在 0.0001-0.001 grains/ ft³之範圍，而濾材的耐溫範圍從零下到 750°F。

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

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

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

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

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

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

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

普通區	辦公室、會客室、餐廳等機械室、動力室、動物室等	—	—	—	—
-----	-------------------------	---	---	---	---

註：依據藥品優良製造規範（民國88年5月）：

原料、半製品或中間產品、產品之儲存場所及產品之製造、加工、分裝場所之溫度、濕度調節設備，除特殊作業場所外，於攝氏溫度十九至二十八度，相對濕度四十至六十百分率之適當範圍，以防止產品品質之降低。

肆、環境測試項目的選定

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

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

一、潔淨室（潔淨區）的設計型式，主要有三種：

（一）單一流向型（層流式）

（二）非單一流向型

（三）混合流向型

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 風速和均勻性	1,2,3 1,2,3	1,2,3 OPT	1,2,3 OPT
伍、二	HEPA 過濾器洩漏	1,2	1,2	1,2
伍、三	空氣懸浮微粒計數	1,2,3	1,2,3	1,2,3
伍、四	房間壓差	1,2,3	1,2,3	1,2,3

伍、五	氣流平行性	1,2	N/A	OPT(只有 1,2)
伍、六	溫度均勻性 濕度均勻性	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

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

- 1.風速、風量（均勻性）與空氣換氣數測試。
- 2.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，如無菌製劑區）

（二）第二級：使用者自選的測試（非強制執行項目）

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

- 1.溫度、濕度均勻性測試。
- 2.潔淨區隔完整性測試。
- 3.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，其測試結果必須以記錄成表格：平均風速、平均風量，或是總風量。總風量則可用來判定潔淨室的空氣換氣數（每小時房間內空氣的換氣數）。

（一）風速、風量和均勻性測試設備

本測試設備包括：

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

3.若有需要還包含：合適的支架。

（二）風速、風量和均勻性測試程序

1.風速（單一流向）測試

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

單一流向的風速測試程序如下：

- （1）將工作區內的入口平面劃分成一樣大小的方格，每一個不超過 0.37 m^2 （ 4 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 m^2 (4 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 cm (6 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^3/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ft³/min）。

(2) 計算風量讀數的標準差。

(3) 判別並記錄風量的相對標準差（均勻性），也可以平均百分率來表示：

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

4.計算並記錄總風量：

(1) 計算所記錄的個別風量的讀數的總和。

(2) 報告潔淨室或潔淨區供應系統總風量（L/sec或ft³/min）。

(四) 風速、風量和均勻性測試允收標準

- 1.依據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，一萬級區氣換氣數則須大於每小時20次。

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

二、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 µg/L。（當以Laskin噴嘴產生空氣液滴懸浮微粒粒子時，相當於 3×10^{10} droplets/m³ 或 10^9 droplets/ft³ 的濃度）。

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

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

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

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

(一) 由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計和掃描過濾網測試之設備

這個測試所需設備有：

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

（二）由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試的測試程序

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

由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試方法如下：

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

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

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

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

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

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

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

掃描時，探棒的位置應距離過濾器表面約2.5 cm (1 in) 的地方；當使用方形（長寬1.2 in × 1.2 in）探棒時，移動速率不要超過3 m/min (10 ft/min)。使用長方形感測棒時，最大面積掃描率不要超過0.093 m²/min (1.0 ft²/min)。

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

註：應避免延長過濾器暴露在測試液滴懸浮微粒的時間。

(三)由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試的測試報告

報告所有超過下述量的洩漏：

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

(四) 由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試之修復

在修復HEPA過濾器時，規定如下：

- 1.修復的大小，不可擋到過濾器表面積的3% 以上（不包含框架），並且

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

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

（五）由空氣噴霧引入懸浮微粒及光度計掃描過濾網測試之允收標準

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

2.另有關過濾器完整性的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

三、空氣懸浮微粒計數

本測試是用來判定剛完工、備用中或操作中的設備能符合使用者指定，並符合FED-STD-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0.1,0.2,0.3,或0.5 μm ，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，經依下列程序執行：

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

（1）有關取樣點的數目、區域、和方格配置的判別，需根據指定的清淨度等級和關鍵位置的數量，如此才能獲得對方能夠信任的指定空氣清淨度等級。由於單一流向氣流的非分散特性，因此比非單一流向氣流環境需要更多的測試區域，在表二中所建議的最大方格間隔，適用於潔淨室和潔淨區所需的清淨度等級。有關取樣點的數目、區域和方格樣式的判別，需根據FED-STD-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

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	平方英呎	公 尺	英 呎
100,000	M6.5	9.3	100	3×3	10×10
10,000	M5.5	6	64	2.5×2.5	8×8
1,000	M4.5	1.5	16	1.2×1.2	4×4
100和更潔淨	M3.5和更潔淨	0.4	4	0.6×0.6	2×2

(2) 一般是在單一流向氣流室中，作業高度的上面或上游做為測試點。

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

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

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

註：所有的測量都在大氣條件進行，沒有引入挑戰用空氣微粒試驗。

4.在每次測量中，每個取樣位置的測量次數和空氣風量可以下列資料作為根據：

- (1) 統計的顯著性和信賴水準。
- (2) 風量和清淨度的等級。

註：一般來說，微粒計數器的感測棒入口效能減少時，即表示粒徑增加。雖然微粒的比重和形狀有所影響，但流體物理學和微粒動力學更加重要，當粒徑逐漸增加時，大於5 μm 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 μm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。

微粒子 (≥0.5um)	Class 100,000	< 3,530,000's/m ³ (100,000's/ft ³)
	Class 10,000	< 353,000's/m ³ (10,000's/ft ³)
	Class 100	< 3,530's/m ³ (100's/ft ³)

※行政院衛生署公告之「執行確效作業參考標準」

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 x 3 m（長寬10 ft x 10 ft），或是藥廠制定，而進出口平面之間的最小距離應0.9 m（3 ft）。
- 2.架設煙霧產生器，並將出口管指向氣流的方向，其位置設在工作區入口平面中方格的中心，而煙霧產生器應在方格外運轉。
- 3.為了在出口平面建立單一流向參考點，我們用鉛錘判斷垂直氣流，或利用酒精水平儀判斷平行氣流。這個點的判別是藉由出口管投射一直線，看其是否與已知的單一流向氣流平行。
- 4.引進等溫和等速的煙霧。
- 5.將指針固定在架子上，置於工作區的出口平面，然後將指針移至由視覺可識別的煙霧的中心處。
- 6.測量以上第3所建立的假設性直流點和以上第5識別點之間的偏移距離
- 7.重複所有方格測試點

（三）氣流平行性測試之報告

- 1.將所有方格測試點的位置記在潔淨室的圖表上。

- 2.對每個測試點記錄煙霧線偏移的距離，用箭頭指出其光線的偏移方向。
- 3.記錄所有角度偏移超過14度的度數，舉例來說，偏移距離從22.5 cm（9 in）到90 cm（36 in）。

（四）氣流平行性測試之允收標準

對於偏移數值超過14度的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

六、溫度與濕度均勻性測試

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

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

（一）一般性溫度與濕度均勻性測試

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

1.一般性溫度與濕度均勻性測試的設備

一般性溫度與濕度均勻性測試，包括下列設備：

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

2.一般性溫度均勻性測試的程序

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

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

3.一般性濕度均勻性測試的程序

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

(1) 將濕度計架設在每個溫度計的量測位置，一段時間後，待濕度計穩定，記錄其讀值。

(2) 同時記錄時間與每個位置的溫度及濕度。

4.一般性溫度與濕度均勻性測試的報告

報告的程序如下：

(1) 將所有溫度與濕度的量測位置繪於圖上，每個方格給予一個編號。

(2) 在每個位置記錄其量測時間、溫度、相對濕度或露點。

(3) 計算溫度與濕度的下列數據，並製成報告

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

5.一般性溫度與濕度均勻性測試之允收標準

溫度與濕度均勻性的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

(二) 綜合性溫度與濕度均勻性測試

綜合性溫度與濕度均勻性測試，適用於需較嚴格環境控制規格的區域。

1.綜合性溫度與濕度均勻性測試的設備

綜合性溫度與濕度均勻性測試應包括下列設備：

- (1) 溫度計、電阻式溫度計、測溫電阻器，或其他能讀值且解析度在攝氏0.05度（或華氏0.1度）經標準校正的溫度量測元件（其63.2%時間常數不應超過15秒）。
- (2) 適用於相對濕度10%-95%的介電質薄膜電容濕度計，搖轉濕度計，或露點計，濕度計應經標準校正，解析度達相對濕度0.1%（在使用時，濕度計應與溫度計一起架設）。
- (3) 在測試期間，對於溫度、露點或濕度的量測，可設定取樣週期的記錄方法。

2.綜合性溫度均勻性測試的程序

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

- (1) 在測試進行之前，先讓空調系統操作24小時。
- (2) 在每個溫度控制區域最少選定一個位置進行溫度量測（也可選定多點進行量測，點數的選擇應滿足使用者的均勻性要求）。

位置的選定，應包括如下考量：

- 量測裝置的特性。

- 溫度控制區域的大小與配置。
- 熱源與熱溼的存在。

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) 報告均勻性測試期間的天氣條件，包括溫度範圍、雨量、濕度與最高或最低度數的時間（或持續時間），詳盡的記錄（甚至包括戶外條件）可建立系統溫度與濕度時間均勻性的關聯性，藉以評估系統的控制能力。
- (5) 重複在每個點進行溫度取樣，以驗證每個測試時間的溫度空間均勻性。項目如下：
 - 在所有溫度計間的最小度數。
 - 在所有溫度計間的平均度數。
 - 在所有溫度計間的最大度數。

- 標準差。

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

5.綜合性溫度與濕度均勻性測試的允收標準

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

七、潔淨區隔完整性測試

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

(一) 潔淨區隔完整性測試之設備

本測試設備包括：

- 1.空氣懸浮微粒生成源或可接受的替代物。
- 2.離散式微粒計數器，其需具有28.3 L/min. (1.0 ft³/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 3.5×10^6 particles/m³ (1×10^5 particles/ft³)（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 ft³/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。

（四）回復測試之允收標準

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

九、微粒落塵計數

微粒落塵計數的結果說明，使用離散式微粒計數器，無法有效偵測大空氣微粒的濃度，微粒落塵計數的獲得是藉由小的測試面（可資證明的盤子）來收集潔淨室環境內沉澱的天然微粒（不用外加的挑戰用微粒），在盤子上的微粒利用表面微粒偵測設備計算，所以可以判別微粒沉澱率。

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

（一）微粒落塵計數設備

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

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

也都應該列入考慮。

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

表三、表面微粒偵測儀器

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

（二）微粒落塵計數程序

微粒落塵計數程序如下：

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

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

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

5.提供測試盤足夠的數量測量環境和額外的測試盤做為對照組，最少要用三個測試盤作為對照組。這些對照組應該和其他測試盤處於同樣的控制，但不可以暴露在環境中。

6.將所有測試盤（包括對照組）放置在一個適合、乾淨的容器內，以便移動到潔淨室的測試區。

7.將測試盤放在表面或是支撐架上，讓收集表面可以水平地暴露在測試點區域，但要小心以避免測試盤有不正常載入的可能，將測試盤打開蓋子後，緊接著放在支撐面上。

8.短暫地打開對照組的蓋子，將其放在支撐面，緊接著裝回蓋子送回微粒計數。這個計數提供代表因手動操作而增加之微粒。

9.將測試盤暴露在環境最少4個小時，或是根據潔淨室的種類、操作方式和使用的測試設備，來判別其可獲得足夠的有效統計樣本的時間。而暴露在環境的時間需適當，以便獲得的微粒取樣能符合使用者的需求。

10.在每個測試區域，我們至少要有三個同時進行的微粒落塵測量。

(三) 微粒落塵計數記錄

記錄微粒落塵計數需要根據下列程序：

1. 計算和記錄微粒沉澱率：

(1) 計算落加到每個對照的測試盤每平方公分的微粒數，其公式為：

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

AC="之後"的數量

BC="之前"的數量

ACW=對照測試盤範圍的面積（平方公分）

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

(3) 計算每平方公分添加在每個檢驗盤子的微粒淨值，可用以下公式：

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

ACA=平均對照增加者

ATW=測試盤範圍的面積（平方公分）

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

記錄所有個別的測量，將讀數（3個或更多）平均後獲得每個格子位置的平均

微粒數，將這個平均數記在方格圖上以顯示微粒落塵的程度，就如同潔淨室間的函數範圍。

（四）微粒落塵計數之允收標準

對於微粒沉澱率的要求，應在藥廠與承包商的合約中載明。

陸、微生物污染測試

一、落菌法

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

落菌法是打開內含瓊脂培養基之陪替氏培養皿，暴露在一設定時間讓負載微生物之粒子沉落在瓊脂培養基上。陪替氏培養皿直徑約90 mm（培養皿內面積大約為64 cm²），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) 採樣之頻率：

- 1.一天至少一次：用於層流潔淨室/隔離室和傳送裝置的所有試驗場所。
- 2.一週一次：用於準備室及更衣室的所有試驗場所。

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

(四) 採樣方法：落菌培養皿之使用及暴露而得樣本，可採用下列程序。

- 1.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（如無菌的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物，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。

(五) 落菌法測試之參考標準：

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

※行政院衛生署公告之「執行確效作業參考標準」

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：採集樣本計劃之目的，是在提供一持續性、維持穩定與適當環境的資料，所有特定微生物控制環境之區域都需要監測，這些區域包括潔淨空氣設備之重要作業區、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，為了不由於此監測而導致產品受污染的危險，建議在作業員或製程模擬試驗中作監測。

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^3)，這樣就可由一個樣品或於較大區域內得到多個樣品。

(四) 採樣頻率：在上述的區域，其有效之微生物監測，應以每個月一次動態測試。

(五) 採樣方法：詳細之設備操作方式，應參考操作手冊，而標準作業程序應界定如何在潔淨室及潔淨空氣設備採樣，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。

(六) 空氣取樣法之測試參考標準：

清淨度等級	空氣中浮游菌（動態） （無菌製劑區）
Class 100,000	< 100 cfu/m ³
Class 10,000	< 20 cfu/m ³
Class 100	< 3 cfu/m ³

※行政院衛生署公告之「執行確效作業參考標準」

三、培養皿指壓法

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

(一) 試驗方法之限制：

- 1.只能採樣作業員手上少許之樣本（通常只用作業員的手指）。
- 2.採樣方法之成效性較低（觸接盤僅能少許代表表面污染實際值）。

3.當瓊脂過度潮濕或試驗表面潮濕會使所測之微生物值失真。

4.試驗後，必須將作業員手套之殘留培養基移除。

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

Class100	嚴格控制工作區，如層流潔淨室/隔離設施/安全箱櫃的工作區表面。
Class10,000	在無菌操作，作為 Class100 級區的準備室環境。

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

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

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

(四) 建議之參考標準：印 5 根手指/手套

cfu/手套 < 1 (Class100 級區)
< 5 (Class10,000 級區)

四、培養皿接觸法

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

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

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

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

(二) 採樣點：採樣點係依據在無菌製劑製程中產品會受到污染危險性來分類。

清淨度等級	位置/地區
Class100	高危險性作業區，如充填區、層流潔淨室/隔離設施/安全箱櫃之工作區表面(產品暴露大氣中或原物料直接接觸的設備/工作區表面等中間工作區)。
Class10,000	在潔淨室可能接觸產品的地區，如潔淨室的工作台、傳遞口(或房間的)、隔離設施的傳送裝置，無菌製劑 Class100 級區的準備室。
Class100,000 或以上	潔淨室外的區域，如儲存產品或原物料的潔淨室前室；無菌製劑非關鍵製程的區域，如貼標籤區、書面文件區、檢查區。

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

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

(四) 培養皿接觸法採樣應注意事項：

- 1.使用前確定培養皿是否遭污染。
- 2.彙整所需的培養皿，並確認盤底上以不可塗改墨水寫上資料（有培養基的平板）。避免將資料記在採樣盤蓋上，因蓋子移走或對調而易產生錯誤。需紀錄之內容為：專門收集樣本之人員、採樣時間及日期、採樣點/範圍、位置/採樣數量。
- 3.遵照適當轉移程序，轉移培養皿到待測試的區域。
- 4.必要時，須遵循適當程序進入量測區域。

- 5.測試前要確認該地區的表面是乾燥的。
- 6.培養皿接觸法採樣時，打開蓋子，使用均勻不變的手力在培養皿上，不旋轉或滑動，並且避免產生氣泡，讓瓊脂以最大表面接觸採樣區域十秒鐘。
- 7.與採樣區域表面接觸後，移開培養皿並蓋上蓋子，避免不必要的手接近瓊脂或瓊脂上。
- 8.以適當消毒劑清洗測試地區之表面，並清除任何可能殘留的瓊脂。
- 9.每個採樣地點，依規定應重複採樣。
- 10.採樣後，從測試區域/房間/箱櫃收集培養皿，並遵照規定培養。
- 11.完成並附所需的書面文件。

（五）建議之參考標準：

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

※USP25 <1116>

五、表面擦拭取樣法

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

表面擦拭法是以一已知範圍大小模板來進行量化的分析，如一塊5 cm x 5 cm

切割洞正方形平坦鋁製模板（或不鏽鋼板）。洞的內緣必須是斜角切割以便完整地採集到暴露表面之樣本，模板內區是擦拭床 以便容許有可調適的採樣大小。

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

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

（二）採樣設備：

1. 擦拭棒：有很多不同型式的擦拭棒，可購自不同的製造廠商。所使用擦拭棒的型式，會影響採樣方法及表面擦拭之樣本取出技術。有一種型式是乾燥的無菌擦拭棒，使用前先以0.9%氯化鈉注射液來潤濕，另一型式是可轉換的擦拭棒，後者附有一塑膠圓柱筒與接合的針頭—內有胺培養基用來維持微生物的生長直到擦拭棒取出。

2. 培養皿。

（三）採樣點：採樣點係依據在無菌製劑製程中產品會受到污染危險性來分類：

區域等級	位置/地區
Class100	高危險性作業區，如充填區、層流潔淨室/隔離設施/安全箱櫃的工作區表面(產品暴露大氣中或原物料直接接觸的設備/工作區表面等中間工區)。表面擦拭取樣法專門用在監測難接近的區域或不平坦表面，如隔離設施之軸套或傳送裝置之把手。
Class10,000	在潔淨室可能接觸產品的地區，如潔淨室的工作台、傳遞口(或房間的)、隔離設施的傳送裝置，無菌製劑 Class100 級區的準備室。表面擦拭取樣法專門用在監測難接近的區域或不平坦表面，如隔離設施之軸套或傳送裝置之把手。

Class100,000或以上	潔淨室外的區域，如儲存產品或原物料的潔淨室前室；無菌製劑非關鍵製程的區域，如貼標籤區、書面文件區、檢查區。
-----------------	---

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

(四) 取樣頻率：表面擦拭取樣必須配合其他監測技術，以便能夠即時獲知室內環境的狀況。在潔淨室和環境控制室的標識位置，建議取樣頻率為每個月一次。取樣頻率也要考慮廠房活動的規模。

(五) 取樣方法：

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

2.使用可轉換的擦拭棒作表面擦拭之程序：

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

(2) 測試前需確認測試地區的表面是乾燥的。

(3) 消毒鋁製模板，並於必要時，在放置鋁製模板於測試地區的表面前使消毒劑蒸發。

(4) 組合注射針及10 ml之注射器，打開0.9%氯化鈉注射液玻璃瓶並抽出其內容物。

(5) 推出少量液體（約0.5 ml）至測試地區的表面，假如測試地區的表面

不太平坦或不水平的，允許將少量液體直接由注射器注入擦拭棒，避免注射針頭接觸擦拭棒。

- (6) 打開擦拭棒包裝盒並取出擦拭棒，手握住轉移圓柱筒。
- (7) 擦拭棒在測試地區的表面上密集平行擦拭線條，並手指間用固定平均的力量旋轉擦拭棒以採集最大的樣本量，擦拭棒必須與接觸表面保持30°，使用相同的擦拭棒，在與最初線條成直角的方向重複動作，以確保整個採樣區域都有擦拭過。
- (8) 將擦拭棒放回轉移圓柱筒並用力推，讓擦拭棒與轉移培養基接觸。
- (9) 從採樣區域的表面移開鋁製模板，以適當的消毒劑清洗測試地區的表
面與鋁製模板，如使用70%酒精來清洗可能的污染。
- (10) 依據規定每個採樣區域需重複採樣。
- (11) 陰性表面擦拭管制必須執行於採樣結束時，以微量液體由注射器直接
注在擦拭棒上，並立即放入轉移圓柱筒。陽性表面擦拭管制必須執行
相似的方式，在已知的“污染物”暴露表面進行採樣。
- (12) 聚集表面擦拭樣本，並繼續遵照“表面擦拭之樣本取出方法”操作。

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

3.表面擦拭之樣本取出方法：

(1) 培養皿使用前需確認是否受污染。

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

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

(六) 建議之參考標準：

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

※參考USP25 <1116> 培養皿接觸法之標準

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), 2001.
- 十、USP25 <1116> Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled 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°F , lowerbound= 68°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 $C_{ra}=1.01$ 。因此，此潔淨室在 90% 的信賴水準滿足溫度的規格。

肆、風速、溫度與濕度在同樣位置的不同時間量測

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

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

1	2	3	4	5	6	7
20.5	20.2	20.8	19.6	19.5	19.8	19.7
8	9	10	11	12	13	14

20.3 20.3 20.1 19.4 20.0 20.2 20.5

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

若希望判斷是否滿足 95%的信賴水準，則可直接求得

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

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

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
空氣調節處理系統	Air handling system
空氣懸浮微粒光度計	Aerosol photometer
空間一致性	Spatial Uniformity
非單一流向型潔淨室	Nonunidirectional airflow cleanroom
風速計	Anemometer
風量	Airflow volume
信賴水準	Confidence levels
限值	Threshold
剛完工的潔淨室（設施）	As-built cleanroom (facility)
時間一致性	Temporal Uniformity
消毒	Disinfection
高效率空氣過濾器	High efficiency particulate air filter
培養皿指壓法	Finger dab plate
控制作業區	Controlled work space
控制的環境	Controlled environment
探測或掃描	Probing or scanning
接觸培養皿	Contact plate
混合氣流型潔淨室	Mixed airflow cleanroom
陪替氏培養皿	Petri dish
備用中的潔淨室（設施）	As-rest cleanroom (facility)
單一流向型潔淨室	Unidirectional airflow cleanroom
殘留物活性	Residual activity
氯丁橡膠	Closed-cell neoprene
無控制的環境	No controlled environment
等速煙霧產生器	Isokinetic smoke generator
菌落形成單位	Colony forming unit
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

英中名詞對照

Aerosol photometer	空氣懸浮微粒光度計
Airflow volume	風量
Air handling system	空氣調節處理系統
Air-generated aerosol	由空氣噴霧的懸浮微粒
Anemometer	風速計
Antimicrobial	抗微生物劑
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