



《國際 GMP 標準專區》

GMP 藥廠非無菌作業區的產品及作業人員之保護

空調系統在確保藥品製造品質上扮演極為重要的角色。本篇承上期電子報，節錄自 2006 年 WHO 發表非無菌製劑廠之空調系統指導手冊，主要供固型製劑廠作為未來設計、規劃與管理之參考。其內容談及粉塵管理及環境保護，能提高生產區域的潔淨度，有助於維持產品品質、保護作業人員的安全與健康，將受污染的可能性降到最低，並且避免有害排放物污染環境，造成公共安全之危害。

本期內容將延續防止污染與交叉污染的一貫概念，從「保護」的角度出發，探討製造作業場所潔淨度的維持，需藉由過濾空氣中的外來物質、控制空氣流向與風量、作業場所與走道的壓差、實體屏障、溫度與相對溼度管控等設計概念的相互配合，以達到保護產品，亦保護操作者的雙重效果。

一、產品及人員（Product and personnel）

1. 生產藥品之區域（包括藥品之起始原料、產品、器具及設備所暴露之環境）應被歸類為「潔淨區」（clean areas）。
2. 下列為設計時需要考量之基本原則：
 - 建築物的內部表面材質與結構（building finishes and structure）
 - 空氣過濾
 - 換氣率
 - 作業室壓力
 - 出風位置及氣流方向
 - 溫度
 - 濕度
 - 物流
 - 人流
 - 設備的搬移
 - 製程
 - 外氣情形
 - 設備配置位置（occupancy）
 - 產品類別
3. 換氣率通常介於每小時 6 至 20 次間，且一般由下列狀況決定：
 - 保護之等級需求

- 供氣之過濾及品質
 - 製程產生的微粒子
 - 操作者產生的微粒子
 - 作業室、出風及回風位置的配置
 - 足夠的空氣以達成圍堵功效
 - 足夠的空氣以處理房間熱負荷
 - 足夠的供氣以維持室內壓差需求
4. 原料及成品在所有製程中應被保護，以防止污染或交叉污染之發生。污染可能導因於不適當的廠房設施（例如：不良的設計、擺設方式或材質）、不良的清潔程序、人員將污染物攜入及不良的空調系統。

二、空氣過濾（Air filtration）

注意：空氣過濾在污染及交叉污染預防扮演重要角色。

1. 選擇濾器類別應考量周遭空氣的品質、回風情形及換氣率。
2. 相同的濾器以不同的方法測試，可導致不同過濾效能，因此，濾器等級之判斷應考量所採用之標準測試方法。
3. 在選擇濾器時，尚須考量：特殊污染狀況、法規及特殊產品之需求。適當的前段過濾作業可延長後端濾器之壽命。
4. 空調組件應小心選擇，以避免其成為污染源。而空調系統之設計應考量維修時可由製造區外進行。
5. 常見於辦公室空調的高誘導式（high induction type）擴散裝置應不得使用於有粉塵釋出之潔淨區。若情況許可，應由低處回風以協助空氣流通效果。

三、單向氣流（Unidirectional airflow）

1. 合適的話，應使用單向氣流來保護產品，透過在產品上方提供潔淨的空氣，使得周邊區域污染物的進入減到最小。
2. 原料、直接包材及成品之抽樣工作，應於與產品後續製程需求等級相符之環境中執行。
3. 調配區或秤量區應提供單向氣流來圍堵粉塵，以保護產品及作業人員。
4. 在決定單向氣流的流向前，應先確認粉塵來源以及作業人員通常站立的位置。且不應有任何阻礙物於單向氣流的路徑上，並應確認作業人員所站立位置不在氣流通過的路徑，以避免導致產品污染。
5. 單向氣流的流速須不影響秤重區域內之敏感度平衡，秤重時，可降低單向氣流流速以避免秤量結果不精確，但應提供足夠的氣流以維持圍堵效能。
6. 應選擇最適當的單向氣流的形式（無論垂直或水平方向），以提供產品最佳的防護。

四、滲漏（Infiltration）

1. 廠房應維持相對外界為正壓之環境，以避免污染物的進入；若生產危害性的產品（如青黴素或荷爾蒙），廠房應維持相對外界為負壓狀態，以避免產品

外洩，同時應採取特殊之預防措施。

2. 負壓區域的設置地點應評估建築物之密合性，且負壓區域盡可能被有潔淨空氣供應的週邊區域所圍繞。

五、交叉污染（Cross-contamination）

1. 對於口服固型製劑廠之管理，不同的產品在同時段於不同區域或隔間生產時，應採取措施以確保作業室中之粉塵不會污染其他區域。
2. 正確的空氣流向及壓力梯度系統（pressure cascade system）有助防止交叉污染，壓力梯度應與氣流的方向一致，皆由乾淨的通道吹向產生粉塵的作業室。
3. 走道必須維持高於作業室的壓力，而作業室的壓力應高於大氣壓力。
4. 對於不同的產品及製程應考量適當的壓力梯度及氣流方向。
5. 高活性的產品應在壓力梯度低於大氣壓的環境下生產。
6. 應特別留意建築物結構是否與壓力梯度之設計相符。
7. 應妥善配置氣密的天花板及牆壁、密合的門及燈具。
8. 藉由置換概念（低壓差，高氣流）、或壓差概念（高壓差，低氣流）、或實體隔離概念等的應用以達成圍堵的效果。

（一）置換概念（低壓差、高氣流）〔Displacement concept (low pressure differential, high airflow)〕

注意：此圍堵方法並非首選，因在門口監測風速十分困難，此概念僅適用於會產生大量粉塵之製程。

9. 在此概念下，空氣供應至通道，通過門口並由作業室後方排出，通常作業室的門應處於關閉狀態，空氣由門縫進入，然而，此概念亦可應用於開放式區域。
10. 風速應夠高以避免在門口形成擾流而造成粉塵外洩。
11. 置換性氣流通常會產生大量的空氣，應估算產品所在的作業室門的面積及風速。

（二）壓差概念（高壓差、低氣流）〔Pressure differential concept (high pressure differential, low airflow)〕

注意：壓差概念通常使用於粉塵較少或是沒有粉塵的區域，通常可被單獨使用或結合其他防堵概念（如雙門氣鎖室）。

12. 潔淨與較不潔淨區域間之高壓差，係空氣由門縫進入作業室所造成。
13. 壓差應大到足以圍堵污染且避免空氣的逆流，亦不可過高而導致擾流。
14. 在考量作業室之壓差時，暫時的變因亦應被考量（如設備的抽氣系統）。
注意：兩鄰近的級區，被廣泛接受可達圍堵效果的壓差為 15 Pa，但壓差介於 5 Pa 及 20 Pa 也許是可接受的。設計的壓差若太低且誤差相對大時，可能發生空氣逆流。
15. 壓力控制及監控裝置應經校正及驗證，符合規格者應定期再驗證並記錄結果。壓力控制裝置應連接至警報系統，並根據風險分析結果決定管控層級。

16. 氣鎖為設定及維持壓力梯度系統重要的元件，氣鎖依據不同的壓力梯度模式區分為 Cascade airlock、Sink airlock 及 Bubble airlock。
 - Cascade airlock：在氣鎖室的一側為高壓，另一側為低壓。
 - Sink airlock：在氣鎖室的內側為低壓，兩外側皆為高壓。
 - Bubble airlock：氣鎖室的內側為高壓，兩外側為低壓。
17. 門應向高壓側開啓，並具自動關閉設計。如果使用關門的彈簧，應設計使門保持關閉狀態，並防止推門時破壞壓差。不建議使用滑動門。
18. 中央集塵系統應與適當的空調系統相聯結，以確保它們同時運作。
19. 應避免壓力不同的相鄰兩室藉由集塵系統管路相連（除塵系統失效時可能會造成空氣透過除塵系統的管路由高壓的房間流向低壓的房間）。

(三) 實體屏障概念（Physical barrier concept）

20. 應使用無法滲透的屏障避免兩區域的交叉污染，如隔離裝置（barrier isolators）或幫浦傳送裝置（pumped transfer of materials）。
21. 可適度採用現場通風設備（spot ventilation）或集塵罩。

六、溫度及相對濕度（Temperature and relative humidity）

1. 溫度與相對濕度應監控並記錄之，以確保符合原料及產品的要求，並提供作業人員一個舒適的環境。
2. 在定義操作區間（operating band）或耐受範圍（tolerance）時，所能接受的最低與最高溫度間不應過於接近。
3. 當產品需低濕度環境時，需注意作業室牆壁及天花板是否完全密封，並使用氣鎖室與鄰近高濕度的房間隔絕。
4. 可使用低凝固點的水/乙二醇混合物或冷凍劑作為除濕之冷媒。
5. 可藉由注入蒸氣來增加濕度，惟應評估產品污染之風險來決定導入純蒸氣或潔淨蒸氣（pure or clean steam）。加濕系統應完全的排乾，且不應有冷凝水積在空調系統。至於其他加濕設備（如蒸發系統及噴霧器）具有微生物污染之潛在風險，不應使用。
6. 空氣濾器不應緊接安裝於加濕器後端。
7. 低溫的表面應設法隔離，以避免在潔淨區或空調系統元件上結霜。

（余正彬／摘譯自 WHO Technical Report Series, No.937, 2006 Annex 2: Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms）

《法規公告》

行政院衛生署 97 年 12 月 15 日衛署藥字第 0970332993 號公告

主旨：公告生物藥品查驗登記應符合原料藥優良製造規範，並自即日起施行。

依據：藥品查驗登記審查準則第 32 條。

公告事項：

- 一、本署已於 91 年 4 月 22 日衛署藥字第 09100028259 號公告「藥品優良製造規範－原料藥作業基準（含生物製劑）」及階段性鼓勵措施。
- 二、為因應生物科技之發展及國內產業趨勢，同時為保障民眾用藥安全，生物藥品（包括製劑及原料藥）自即日起均應符合前項作業基準。
- 三、對於已領有許可證之藥品，須於展延時檢附本署通過其原料藥製造符合藥品優良製造規範之核備函，或檢附已向本署藥物食品檢驗局申辦其原料藥製造符合藥品優良製造規範之申請函影本。

GMP 電子報 第 11 期

中華民國 98 年 1 月 20 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局

電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：曾千芳

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@nlfd.gov.tw