

藥品優良製造規範-製藥用水作業指引

衛生福利部 食品藥物管理署
108 年 5 月

序

水是藥品生產、加工與配方中使用最廣泛的物質或原料。而製藥用水可依使用的目的分成若干不同等級，各有其規格、生產、純化、儲存、運送、操作與檢查等規範。

水通常依據需求從系統中取得，並且通常在使用前不經過測試與批次放行，因此，符合所需預期品質保證是非常重要的。在整個生產、儲存與配送過程中控制水質，包括微生物學與化學的品質，是主要關注的問題。

本指引係參考 WHO 公布之技術性文件(WHO Technical Report Series No. 970, 2012) -製藥用水(Water for Pharmaceutical Use)翻譯為中文版供業界參考，提供有關製藥用水的相關資訊，並就製藥水系統的設計、安裝與操作及水之規格、生產、純化、儲存、運送、操作與檢查等提供指導說明。

藥廠製造藥品時應根據其自身產品性質，設定適當的用水規格，必要時可參考藥典公布之通則(例如:【美國藥典<1231>製藥目的用水】或【中華藥典第八版補篇<4074>製藥用水)、國際間公布之相關技術文件與指引(例如:美國 FDA 公布之 Guide to “Inspection of High Purity Water Systems 或 ISPE 公布之 Good Practice Guide；亦可參酌食藥署公布【水系統確效指導手冊】及第 24 期 GMP 電子報【純水系統概論】。

目錄

壹、簡介	4
貳、製藥用水系統的一般原則	5
參、水質規格	5
一、一般規定	5
二、飲用水 (Drinking-water)	5
三、散裝純淨水 (Bulk purified water)	6
四、散裝高度純淨水 (Bulk highly purified water)	6
五、散裝注射用水 (Bulk water for injections)	7
六、其他等級的水 (Other grades of water)	7
肆、將特定類型的水應用於製程與劑型	7
伍、水純化系統	8
一、一般考量	8
二、飲用水的生產	9
三、純淨水的生產	10
四、高度純淨水的生產	11
五、注射用水的生產	11
陸、水的儲存與配送系統	12
一、一般規定	12
二、與製藥用水系統接觸的材質	12
三、系統減菌與負荷菌控制	14
四、儲存容器要求	14
五、水配送管線的要求	15
柒、操作考量	17
一、水系統的啟動與試運轉	17
二、驗證	17
三、系統連續監測	18
四、水系統的維護保養	19
五、系統檢討	19
六、水系統檢查	20

壹、簡介

本文件中包含的指引僅提供有關製藥用水（WPU: water for pharmaceutical use）的可用規格的資訊，關於用於特定應用的水品質的指導，例如製造原料藥（API）與製劑（劑型），並就製藥水系統的設計，安裝與操作方面的優良製造規範（GMP）提供指導。雖然本文件的重點是用於藥物使用的水，當規格與實務可以適用時，本指引也與其他工業用途或特定用途相關。本文件不包括患者給藥的調劑用水或在藥局中使用少量的水來調配個別處方藥物。

本文件引述可用規格，例如藥典、工業指引、散裝形式之水的使用、生產、儲存與配送。為了避免混淆，不再重複上述內容。合適時，本文件中提供的指引可依考量全部或部分使用。如果藥典規格之間存在些微的差異，製造商將根據向主管機關提交的相關上市許可來決定選項。

水是藥品生產、加工與配方中使用最廣泛的物質、原料或起始原料。由於其極性與氫鍵，它具有獨特的化學性質。這意味著它能夠溶解、吸收、吸附或懸浮許多不同的化合物。這些化合物包括污染物可能本身是危險的，或可能與預期產品物質反應，導致對健康危害。

在整個生產、儲存與配送過程中控制水質，包括微生物學與化學的品質，是主要關注的問題。與其他產品與製程成分不同，水通常根據需要從系統中提取，並且在使用前不經過測試與批次放行。因此，符合所需預期品質保證是至關重要的。另外，某些微生物學測試可能需時培養，因此，結果可能延遲於水的使用。

控制 WPU 的微生物學品質是高度優先的。一些類型的微生物可在水處理單元組件中與在儲存與配送系統中增殖。通過適當系統設計、定期減菌處理以及採取適當措施防止微生物增殖，將微生物污染減少至關重要。

根據藥品的給藥途徑，需要不同等級的水質。關於不同等級的水的其他指引來源可以在藥典與相關文件中找到。

除了本文件中提供的特定指引外，更多閱讀部分還包括一些相關出版物，在規劃、安裝與使用 WPU 系統時，可作為額外的背景資料。

貳、製藥用水系統的一般原則

製藥用水生產、儲存與配送系統應經設計、安裝、試運轉、驗證與維護，以確保可靠生產適當品質的水。確效水生產過程是必要的，以確保生產、儲存與配送的水不超過設計產能並符合其規格。

系統的產能應設計成符合當前操作的平均與尖峰流量需求。如有必要，根據計劃的未來需求，系統應設計為允許增加產能或設計為允許修改。所有系統，無論其大小與產能，應具有適當的再循環與周轉量，以確保系統得到良好的化學與微生物控制。

在初始確效（安裝驗證（IQ）、操作驗證（OQ）與性能驗證（PQ））後，及任何計畫性與非計畫性的維護或修改工作之後，系統的使用皆應由品質保證（QA）部門使用變更管制文件核准。應定期監測水源與處理過之水的化學、微生物與內毒素（合適時）污染。水純化、儲存與配送系統的性能也應監測。應保存監測結果、趨勢分析與採取任何行動的紀錄。

當水系統的化學滅菌處理是生物污染管制計畫的一部分時，應遵循經過確效的程序，以確保滅菌處理過程有效，並且滅菌處理劑已被有效清除。

參、水質規格

一、一般規定

以下要求涉及散裝形式之水的製程、儲存與配送。它們不包括為患者投藥配製用水的規格。藥典包括散裝與劑型類型之水的規格。

關於 WPU 的藥典要求或指引在國內地區與國際藥典中有所描述，並且對各種雜質限量或雜質類別均有規範或建議。希望提供多個市場的公司應制定符合每個相關藥典的最嚴格要求的規格。同樣，在藥典中對水的微生物學品質要求或指引。

二、飲用水（Drinking-water）

飲用水應在管道系統中以連續正壓供應，沒有可能導致任何產品污染的任何缺陷。除了源自天然或儲存源的水進行有限處理外，飲用水是

未經改良的。自然來源的例子包括泉水、井水、河水、湖水與海水。來源水的條件將支配所需處理，以使其對於人類消耗（飲用）是安全的。典型的處理包括脫鹽、軟化、去除特定離子、粒子減少與抗微生物處理。

飲用水通常來源於公共供水，可能是上述多種自然來源的組合。它也可以從非現場源提供，例如市政當局，或透過適當現場處理達成合適的品質。公共供水機構執行測試與保證所輸送飲用水達飲用品質是普遍的。該測試通常對來自水源的水執行。

確保純淨水（PW）處理系統的來源水符合適當飲用水要求是藥廠的責任。可能存在這樣的情況，水處理系統首先達成飲用水品質，隨後達成純淨水品質。在此情況下，應加以識別及測試達到飲用水品質點。

飲用水品質由世界衛生組織飲用水指引、國際標準化組織（ISO）與其他區域與國家機構的標準涵蓋。飲用水應符合主管機關規範的有關規定。

如果飲用水在藥品製造的某些階段直接使用，或者是用於生產更高品質的 WPU 的給水，則應由使用者現場定期進行測試，以確認品質符合飲用水所需的標準。

三、散裝純淨水（Bulk purified water）

應從飲用水源製備散裝純淨水（BPW）作為最低品質的給水。它應符合化學與微生物純度的相關藥典規範，具有適當的行動與警戒限值，亦應防止再次污染與微生物增殖。BPW 可通過逆滲透（RO）RO/電化去離子（EDI）與蒸氣壓縮（VC）的組合製備。水系統的警戒等級應根據系統的知識確定，並不在藥典中規範。

四、散裝高度純淨水（Bulk highly purified water）

應從飲用水中製備散裝高度純淨水（BHPW）作為最低品質的給水。BHPW 是歐洲藥典中特有的規格。該等級的水必須符合與注射用水（WFI）相同的品質標準，包括內毒素的限量，但所用的水處理過程可

能不同。現行的生產方法包括例如雙通 RO 搭配其他適當的技術（例如超過濾與去離子）。

BHPW 可經由不同方法如 RO、超過濾與去離子的組合製備。BHPW 還應避免再污染與微生物增殖。BHPW 與 WFI 具有相同的微生物學要求。

五、散裝注射用水（Bulk water for injections）

散裝注射用水（BWFI）應由飲用水（通常執行進一步處理）製備，或以純淨水作為最低品質的給水。BWFI 不是無菌水，也不是最終劑型。它是中間散裝產品，並且適合作為配方時之成分。BWFI 是藥典 WPU 的最高品質。

某些藥典對允許的純化技術予以約束，作為 BWFI 規格的一部分。例如，國際藥典與歐洲藥典只允許蒸餾作為最終純化步驟。

BWFI 應符合化學與微生物學純度（包括內毒素）的相關藥典規格，並具有適當的行動與警戒限值。BWFI 還應避免再污染與微生物增殖。

六、其他等級的水（Other grades of water）

當特定製程需要特殊非藥典等級之用水時，其規格必須在公司品質系統中加以文件化。至少它必須符合其劑型或製程步驟類型所需 WPU 等級相關的藥典要求。

肆、將特定類型的水應用於製程與劑型

主管機關規定在製造不同劑型或在洗滌、製備、合成、製造或配方組成的不同階段必須使用之 WPU 的最低等級。

所使用水的等級應考慮中間產物或最終產品的性質與預期用途，以及使用水的製造過程中的階段。當需要高品質的水（即微生物與內毒素含量非常低）時，BHPW 可用於製備產品，但是製程階段或產品要求不包括在一些藥典個論中對於散裝注射用水（BWFI）所界定生產方法的限制。

在注射劑產品的製造，BWFI 應在注射劑產品製造期間使用於溶解或稀

釋原料或製備液，或用於注射劑製備用之無菌水的製造。BWFI 亦應使用於與注射劑產品接觸之設備或組件的清潔後之最終潤洗，以及使用於沒有運用後續之熱或化學去熱源的洗滌過程之最終潤洗。

當蒸汽與在最終容器中的注射產品接觸時，或與製備注射產品的設備接觸時，其冷凝水應符合 BWFI 之規格。

伍、水純化系統

一、一般考量

(一)除了 BWFI 外，藥典中對於製藥用水（WPU）所呈現的規格，沒有界定可允許的水純化方法。所選擇的水純化方法或純化步驟的順序必須適合於應用。在選擇水處理方法時應考慮下列幾點：

1. 最終水品質規格
2. 使用者所需水量
3. 可得的給水品質與隨時間推移的變動（季節變化）
4. 為系統連接合適的支援設施之可得性（原水、電、加熱蒸汽、冷卻水、壓縮空氣、污水系統、廢氣）
5. 減菌策略
6. 市場上水處理設備的可得性
7. 運行中水處理設備的可靠性與穩健性；
8. 純化系統的產率或效率
9. 充分支持與維護水純化設備的能力
10. 考慮到小時/天、天/年與規劃性停工時間的操作使用之連續性
11. 總生命週期成本（投資與運行，包括維護保養）。

(二)水純化設備、儲存與配送系統的規格應考慮以下因素：

1. 工廠作業室之位置；
2. 系統將遇到的極端溫度；
3. 接觸材質之浸出物污染的風險；

4. 接觸材質之吸附性的不利影響；
5. 衛生或衛生設計（需要時）；
6. 耐腐蝕性；
7. 無洩漏；
8. 避免微生物增殖的系統配置；
9. 對清潔劑與滅菌劑（熱及/或化學）的耐受性；
10. 滅菌策略；
11. 系統容量與產出需求；
12. 提供所有必要的儀器、測試與取樣點，以允許監測完整系統的所有相關關鍵品質參數。

(三)水純化設備、儲存與配送系統之設計、配置與佈局，應考慮下列實體考量事項：

1. 收集樣品的能力；
2. 可用的安裝空間；
3. 建築物的結構承載；
4. 提供足夠的維修通道；
5. 安全的處理再生與滅菌化學品之能力。

二、飲用水的生產

飲用水源於原水來源，如井水、河水或水庫。對於處理原水，沒有規定的方法，以從特定原水源生產飲用水。在使用者工廠或由水供應機關採用的典型製程包括：脫鹽、過濾、軟化、消毒或滅菌（例如透過次氯酸鈉（氯）注入）、去除鐵（亞鐵）、沉澱、降低特定無機物及/或有機物的濃度。

應例行監測飲用水品質，以考慮對來源水品質具有影響之環境、季節或供應變動。如果原水源、處理技術或系統組態有任何變動，則應考慮進行追加的測試。趨勢檢討可用於識別變動。如果飲用水品質發生顯

著變化，但仍在規定範圍內，則應對該水作為 WPU 的直接使用或作為下游處理階段的給水進行檢討，並將檢討結果文件化。

當飲用水源自「廠內」系統處理原水時，水處理步驟與系統配置應加以文件化。在完成審查前，對於系統或其操作不得進行變更，且該變更依照變更管制程序，經由 QA 部門核准。

若飲用水由使用者儲存與配送時，儲存系統使用前應不得允許水品質的降低。在任何這樣的儲存之後，應按照界定的方法例行執行測試。在儲存水時，系統設計與操作應確保儲存水的更換或再循環足以防止水停滯。飲用水系統通常被認為是「間接影響系統」，不需要驗證。

採購散裝並藉由送水車運輸給使用者的飲用水，與由管道輸送的飲用水有不相關的額外問題與風險。供應商評估與經授權認可的作業，包括確認運輸工具的可接受性，應以與用於任何其他起始原料相似的方式進行。

用於生產飲用水的設備與系統應能夠排空與滅菌。儲存桶應使用適當保護之通風口封閉，並應允許目視檢查、排空與滅菌。配送管道應能排空或沖洗與滅菌。

應採取特別注意，以管制砂濾器、碳床與軟水器的微生物污染。一旦微生物已污染系統，污染物可以快速形成生物膜並擴散到整個系統。合適時，應考慮管制污染的技術，如逆沖洗、化學及/或熱滅菌，以及頻繁再生。

三、純淨水的生產

(一)任何經適當驗證的純化技術或技術的順序可用於製備純淨水(PW)。PW 通常經由離子交換、RO、超過濾及/或電去離子過程與蒸餾來生產。在配置水純化系統或界定使用者要求規格（URS）時，應考慮以下因素：

1. 給水品質及其隨季節的變化；
2. 使用者所需的水量；

3. 所需的水質規格；
4. 所需純化階段的順序；
5. 能源消耗；
6. 保護最終純化步驟所需的預處理程度；
7. 性能優化，包括單元處理過程步驟的產量與效率；
8. 適當定位的取樣點設計，以避免潛在污染；
9. 單元過程步驟應配備適當的儀器，以量測諸如流速、壓力、溫度、導電度、pH 與總有機碳等參數。

(二)環境溫度系統，如離子交換、RO 與超過濾，特別容易受到微生物污染，特別是當設備在沒有需求或需求低的期間是靜態的。必須考慮微生物管制與滅菌的機制。需要界定每個純化階段的滅菌方法，並且必須包括確認所用之任何滅菌劑的去除。應有文件化之證據證明其有效性。

(三)應考慮以下事項：

1. 建議通過水生產系統始終保持最小流速；
2. 經由熱交換器或作業室冷卻來控制系統中的溫度，以降低微生物生長的風險（指引值 $<25^{\circ}\text{C}$ ）；
3. 提供紫外線消毒；
4. 選擇可定期進行熱滅菌之水處理組件；
5. 應用化學滅菌（包括諸如臭氧、過氧化氫及/或過醋酸等試劑）；
6. 熱滅菌在 $> 65^{\circ}\text{C}$ 。

四、高度純淨水的生產

高度純淨水（HPW）可以經由雙通逆滲透結合超過濾，或任何其他合適經驗證的純化技術或技術順序生產。

上述段落對 PW 所提供的指引同樣適用於 HPW。

五、注射用水的生產

一些藥典規定或限制散裝注射用水（BWF1）生產中允許的最終水純

化階段。蒸餾是優選的技術；它被認為是基於相變之一種更穩健的技術，以及在有些情況下是製程設備的高溫操作。

在設計水純化系統與界定 URS 時應考慮給水品質、所需水質規格、水量、最佳蒸汽發生器尺寸或具有可變管制的蒸汽發生器，以避免過度頻繁的啟動/停止週期、吹乾與傾洩功能、冷卻通氣，以避免污染侵入。

上述段落中對 PW 系統配置所提供的指引同樣適用於注射用水。

陸、水的儲存與配送系統

本節適用於 PW、BHPW 與 BWFI 的 WPU 系統。水的儲存與配送應配合純化作業場所運作，以確保一致品質的水輸送到使用點，並確保水純化設備的最佳操作。

一、一般規定

儲存與配送系統應視為整個系統的關鍵部分，並應設計成與系統的水純化組件/單元完全整合。一旦水已使用適當的方法純化，可以直接使用，或者更頻繁地將其送到儲存容器中，以供後續配送到使用點。以下本文描述儲存與配送系統及使用點（POU）的要求。儲存與配送系統應經配置，以防止處理後之水（PW，BHPW，BWFI）的微生物增殖與再污染。它應受制於結合線上與離線監測，以確保維持適當的水規格。

二、與製藥用水系統接觸的材質

(一)本節適用於 PW、BHPW 與 BWFI 的生產設備以及相關的儲存與配送系統。與 WPU 接觸的材質，包括管線、閥門與配件、墊圈、隔膜與儀錶應經選擇以滿足下列目標：

- 1.相容性:材質的相容性與適用性應包括其作業溫度的全部範圍，及會與系統在靜態、操作與滅菌期間接觸之潛在化學品。
- 2.防止浸出:與 WPU 接觸的所有材質應在系統的作業與滅菌溫度範圍內不會浸出。
- 3.耐侵蝕性:PW、BHPW 與 BWFI 具有高度侵蝕性。

(二)為了防止系統故障與水的污染，所選擇的材質必須適當，必須仔細控制接合方法，所有配件與組件必須與所使用的管線相容。合適衛生規格的塑膠材料與不鏽鋼材料對 WPU 系統是可接受的。當使用不鏽鋼時，應至少為 316 等級。通常使用 316L 或更高等級的不鏽鋼。系統應在初始安裝後或經過重大修改後進行鈍化。當進行加速鈍化時，該系統應先充分清潔，並依明確界定之文件化程序進行鈍化處理。

1.內面平滑之最終處理:一旦水被純化，其易受微生物污染，並且當使用冷儲存與配送時，系統容易形成生物膜。平滑的內表面有助於避免 WPU 系統中的粗糙與裂隙縫。隙縫可能是污染的來源，因為可能造成微生物的累積與生物膜的形成。隙縫也經常是開始侵蝕的部位。內部表面最終處理之平滑度應具有不大於 0.8 微米 (Ra) 的算術平均表面粗糙度。當使用不鏽鋼時，可以使用機械與電拋光技術。電拋光可改善不鏽鋼材質對表面侵蝕的抵抗力。

2.接合:所選擇系統材料應易於以可控方式經由焊接接合。過程的控制至少應包括操作者的資格、焊接設備設定的文件、工作階段測試件，所有焊接的日誌與對界定比例焊接的目視檢查，例如手工焊接 100%、自動焊接 10%目視檢查。

3.法蘭/輪緣、接頭與閥門的設計:如果使用法蘭/輪緣、接頭或閥門，則應使用衛生級設計。應進行適當的檢查，以確保使用正確的墊圈與隔膜，並正確安裝與鎖緊。應避免螺紋連接。

4.文件憑證:有系統組件應充份文件化，並經由材料證書的原件或認證副本支持。

5.材料:於系統的衛生元件可以考慮的適當材料包括 316L(低碳)不鏽鋼、聚丙烯(polypropylene, PP)、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene-difluoride)與全氟烷氧基(perfluoroalkoxy)。材質的選擇應考慮預定的滅菌方法。其它材料如未經塑化的聚氯乙烯(uPVC)可用於較低純度水設計的處

理設備，例如離子交換器與軟化器。

- (三)與 WPU 接觸的材料不應含有會被水萃取的化學品。塑膠材料應無毒，應與所用的所有化學品相容。它們應該由至少符合最低食品級標準的材料製造。其化學與生物特性應符合任何相關藥典規格或建議。
- (四)應當採取預防措施，以對水循環降低與無法達到亂流的區域界定操作限值。最低流速與變化容量應加以界定。

三、系統減菌與負荷菌控制

用於 BPW，BHPW 與 BWFI 的水處理設備，儲存與配送系統應提供管制正常使用期間微生物有機體增殖，以及用於在維護或修改介入後對系統進行減菌的技術的特徵。在系統設計期間應考慮採用的技術，並應考慮材料與減菌技術之間的相互依賴性。

操作與保持在高溫（例如 $> 65^{\circ}\text{C}$ ）的系統通常比保持在較低溫的系統較不易受微生物污染影響。當由於所使用的水處理過程或所使用水的溫度要求而需要較低的溫度時，應採取特別的預防措施以防止微生物污染物的侵入與增殖（參見汙染管制考慮的指導）。

四、儲存容器要求

- (一)概述:系統中使用的儲水容器提供許多重要功能。容器的設計與尺寸應考慮以下因素。
- (二)容量:儲存容器的容量應根據以下要求確定：
1. 在水處理設備的穩定狀態產率與使用點的潛在可變同步需求之間，提供緩衝能力是必要的。
 2. 水處理設備應能夠持續運行適當期間，以避免設備啟動與關閉週期過度頻繁時出現的低效率與設備壓迫。
 3. 容量應足以在水處理設備故障或由於減菌或再生循環而無法生產水時提供短期儲備能力。在確定這種儲備容量的大小时，應考慮提供足夠的水以完成一個製程批次、一段工作班次、經由再循環進行儲槽周

轉以將停滯減到最短，或其他合理的需求期間。

(三)污染管制考慮:為有效管制污染，應考慮以下因素：

1. 儲存容器中的頂端空間是水滴與空氣可在促進微生物有機體增殖之溫度下接觸的風險區域。在正常操作、化學及/或熱滅菌處理期間，這些系統中應考慮使用噴球或配送器裝置來潤濕表面。
2. 儲存容器內的噴嘴應經配置以避免可能窩藏微生物污染的死角。
3. 通氣過濾器安裝在儲存容器上，以允許內部液位浮動。過濾器應具有細菌滯留性、疏水性，理想上應加以配置以允許原位完整性測試，也可以接受離線測試。對於持續熱儲存或使用定期熱滅菌的系統，應考慮使用加熱通氣過濾器，以防止過濾器基質內水的冷凝，否則可能導致過濾器堵塞與微生物滋長，以致污染儲存容器。
4. 在儲存容器上提供減壓閥與爆破片，以防止其壓力過低或過高，這些裝置應為衛生設計。爆破片應提供外部破裂指示器，以確保偵測系統完整性的喪失。

五、水配送管線的要求

(一)概述

BPW、BHPW 與 BWFI 的配送應使用連續循環管路迴路予以完成。應管制儲存桶與配送迴路中微生物的增殖。使用非再循環單向系統應提供合理性證明。

過濾通常應不得使用於配送迴路或使用點以管制生物污染。這種過濾器可能掩蓋系統污染。

(二)溫度管制與熱交換器

當使用熱交換器加熱或冷卻系統內的製藥用水（WPU）時，應採取預防措施以防止加熱或冷卻設施污染水。應該考慮更安全類型的雙管板（double tube plate）或雙板與框架（double plate and frame）或管與外殼（tube and shell）結構的熱交換器。在不使用這些類型的情況下，考慮替

代方法，熱交換器在比製藥用水（WPU）低的壓力下維持與監測，BWFI 系統通常不採用後者方法。

在使用熱交換器時，應將其安裝在系統的連續循環迴路或子迴路中，以避免系統中出現不可接受的滯留水。

當為了製程目的而降低溫度時，應在最短所需時間內達成。冷卻循環及其持續時間應在系統驗證期間證明是滿意的。

(三)循環幫浦

循環幫浦應具有防止系統受到污染之適當密封的衛生設計。在提供備用幫浦時，應加以配置或管理，以避免在系統內滯留死角。使用並聯幫浦系統時，對於防止系統中的污染應加以考慮，特別是當其中一個幫浦未使用而存在停滯水時。

(四)生物污染管制技術

水純化系統應使用適當的化學或熱滅菌程序(生產與配送)進行滅菌。使用的程序與條件（如時間與溫度）應該是合適的。以下管制技術可單獨使用或更常使用組合方式：

1. 維持水配送系統內的連續亂流循環，降低生物膜形成的傾向；
2. 系統設計應確保管線長度盡可能短；
3. 對於環境溫度的系統，管線應與相鄰的熱管隔離；
4. 管線中的盲管應通過適當的設計而最小化，其指引值應當不顯著超過從內徑（ID）管壁到使用點閥中心線測量的分支直徑的三倍，此段有顯著的停滯潛在性存在；
5. 壓力表應經由膜與系統分離；
6. 應使用衛生型隔膜閥；
7. 蒸汽滅菌系統的管線應有斜度並可充分排清；
8. 微生物的生長可經由以下方式抑制：
9. 管線中的紫外線輻射源；

10. 維持系統加熱（高於 65°C）；
11. 系統定期使用熱水進行滅菌（指引溫度 > 70°C）；
12. 系統定期使用超熱熱水或潔淨蒸汽進行滅菌；
13. 使用臭氧或其他合適的化學劑進行例行化學滅菌。當使用化學滅菌時，必須證明在使用水之前該化學劑已經被移除。經由使用紫外線輻射可以有效移除臭氧。

柒、操作考量

一、水系統的啟動與試運轉

計劃性的、明確界定的、成功的與充份文件化的試運轉及驗證是水系統成功確效的必要前提。試運轉工作應包括設置工作、系統設置、管制、迴路調整與記錄所有系統性能參數。如果預定使用或引用確效作業內的試運轉數據時，則試運轉工作的品質與相關數據及文件應與確效計畫要求相稱。

二、驗證

WPU，BPW，BHPW 與 BWFI 系統都被認為是直接影響品質之關鍵系統，應被驗證。驗證應遵循設計審查或 DQ、IQ、OQ 與 PQ 的確效常規。本指引未界定傳統驗證階段 DQ、IQ 與 OQ 的標準要求，但專注於 WPU 系統應使用的特定 PQ 方法，以證明其一致與可靠性能。應使用三階段方法，以滿足證明系統長時間使用的可靠性與穩健性目的。

對原水的測試必須包括在確效計畫中，並持續進行作為例行監測的一部分。原水應符合飲用水以及任何內部規格的要求。

(一)第一階段：每天取樣或連續監測進水，以確認其品質。應花費兩週的測試時間來密集監控系統。在此期間系統應連續運作，沒有故障或性能偏差。在此期間通常水不用於最終藥品（FPP）的製造。測試方法應包括以下活動：

1. 根據界定的計畫進行化學與微生物學測試。

2. 每天取樣或連續監測進水，以確認其品質。
3. 在純化過程中的每個步驟後進行取樣或連續監測。
4. 在每個使用點與其他界定的取樣點取樣或連續監測。
5. 建立適當的操作範圍。
6. 建立並完成操作、清潔、滅菌與維護保養程序。
7. 證明所需品質與量之產品水的生產與遞送。
8. 使用且改善操作、維護保養、滅菌與問題排除的標準操作程序 (SOP)。
9. 確認暫定的警戒值。
10. 建立與改善測試失敗程序。

(二)第二階段：第一階段滿意完成後，在部署所有改善的標準操作程序時，應進一步花費兩週測試期間進行進一步密集監測。取樣計畫通常與第一階段相同。若試運轉與第一階段數據證明了適當的水質，並且該實務經 QA 核准，則在此階段該水用於 FPP 製造目的是可被接受的。該方法還應：

1. 證明在既定範圍內一致的運作；
2. 當系統依照標準操作程序運作時，證明所需量與品質的水一致生產與遞送。

(三)第三階段：第三階段通常在第二階段的滿意完成之後運作一年。水可以在該階段期間用於 FPP 製造目的，其具有以下目的：

1. 證明長期可靠性能；
2. 確保已評估季節變化。

基於在第一階段與第二階段所證明的既定程序，取樣位置、取樣頻率與測試應減少到正常的例行模式。

三、系統連續監測

在完成 WPU 系統的第三階段驗證計畫後，應進行系統檢討。在此檢

討後，應根據第三階段的結果建立例行監測計畫。監測應包括結合線上監測儀器（經適當驗證的警報系統）的參數（如流量、壓力、溫度、導電度與總有機碳），以及物理學、化學與微生物學屬性的離線樣品測試。離線樣品應取自使用點或專用取樣點（使用點不能取樣時）。所有水樣品應使用依生產程序所詳述的相同方法取樣，應具備適當的沖洗與排水程序。

應進行測試，以確保已符合核准的藥典與公司規格。合適時，這可能包括水的微生物學品質。監測數據應進行趨勢分析（趨勢通常應在 2 個標準差內），應根據歷史數據制定適當的警戒值與行動值。任何經常超出警戒限值的趨勢都應啟動對根本原因的徹底調查，接著採取適當的矯正行動。

四、水系統的維護保養

WPU 系統應依照管制的、文件化的維護保養計畫予以維持，並考慮以下因素：

1. 對系統元件界定的頻率；
2. 校正計畫；
3. 特定作業的 SOP；
4. 核準備品的管制；
5. 清楚維修保養計畫與指令的發行；
6. 工作完成後，系統使用之審查與核准；
7. 維護保養期間，問題與故障的記錄與檢討。

五、系統檢討

(一)WPU（BPW、BHPW 與 BWFI）系統應在適當的間隔時間進行檢討。檢討團隊應包括來自工程、品保、微生物學、操作與維護保養的代表。檢討應考慮以下事項：

1. 自上次檢討以來所作的變更；

2. 系統性能；
3. 可靠性；
4. 品質趨勢；
5. 故障事件；
6. 調查；
7. 由監測所得之偏離規格結果；
8. 安裝變更；
9. 已更新之安裝文件；
10. 日誌；
11. 現行 SOP 清單的狀態。

(二)對於新系統或顯示不穩定或不可靠的系統，還應檢討以下內容：

1. 調查之需求；
2. 矯正行動與預防行動（CAPA）；
3. 驗證（DQ、工廠驗收測試（FAT）、IQ，現場驗收測試（SAT）、OQ、PQ）或等同之確認文件，以及系統的監測階段。

六、水系統檢查

WPU（BPW、BHPW 與 BWFI）系統可能隨時是受主管機關查核的主題。廠內應考慮對已建立的水系統進行例行的稽核與自我檢查。本 GMP 指引可用作檢查的基礎。應對該水系統與可見管線（包括使用點）進行巡檢，以確保系統是經適當設計、安裝與維護保養（例如，沒有洩漏，並且系統符合管線與儀表設計藍圖（P&ID））。

下列清單識別 WPU 系統檢查或稽查的項目與邏輯順序：

1. 水系統的現行設計圖，顯示系統從進水點到使用點的所有設備以及取樣點及其名稱；
2. 核准的管線圖（例如正射與/或等軸）；
3. 取樣與監測計畫，包括所有取樣點的圖；

4. 樣品收集與測試的訓練計畫；
5. 監測警戒值與行動值的設定；
6. 監測結果與趨勢評估；
7. 上一年度系統檢討的檢查；
8. 自上次稽查以來對系統所作的任何變更的檢討，並檢查已實施的變更管制；
9. 記錄的偏差及其調查的檢討；
10. 對系統狀態與條件的一般檢查；
11. 維護保養、故障與維修日誌的檢討；
12. 檢查關鍵儀器的校正與標準化。

對於可明確證明在管制下之已建立的系統，本檢討範圍應屬足夠。