

衛生福利部食品藥物管理署委辦計畫  
「新興生醫產品 GMP 評鑑符合性管理制度之趨勢研析與建立」

**新興生醫產品 GMP 訓練活動(3)、(4)**

日期：民國 107 年 5 月 21 日

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：(TPDA) 社團法人中華無菌製劑協會

# 講 師 資 料

顏君哲 博 士 /國立台北科技大學生物科技系研究所  
兼任助理教授

鄧志敦 副總經理/永昕生物醫藥股份有限公司品質管理部

## 時 間 表

時 間	內 容	講 師
8:30-9:00	報 到	
9:00-9:10	長官致詞	TFDA 風管組代表
9:10-10:30	➤ ATMP 廠房設計規劃重要考量	北科大 顏君哲 博士
10:30-10:50	休 息	
10:50-12:10	➤ GMP 廠房之空調系統驗證與環境監測(1)	永昕生醫 鄧志敦 副總經理
12:10-13:10	午 餐	
13:10-14:30	➤ GMP 廠房之空調系統驗證與環境監測(2)	永昕生醫 鄧志敦 副總經理
14:30-14:50	休 息	
14:50-16:10	➤ GMP 廠房之空調系統驗證與環境監測(3)	永昕生醫 鄧志敦 副總經理
16:10-16:30	交流討論/課後測驗	TFDA 風管組代表 及講師

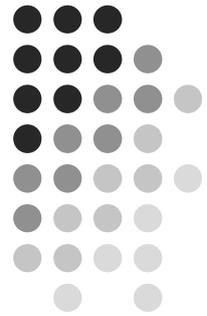
# 目 錄

頁次

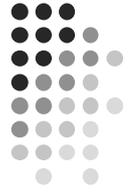
◆	ATMP廠房設計規劃重要考量	
●	人體細胞組織優良操作規範.....	A-2
●	細胞產品、無菌操作與潔淨實驗室.....	A-5
●	建築物與設施.....	A-9
●	實驗室設計.....	A-14
◆	GMP廠房之空調系統驗證與環境監測	
●	前言.....	B-1
●	空調系統扮演的腳色.....	B-5
●	廠房設施.....	B-13
●	確效作業.....	B-19
●	需求考量-以產品及製程為出發點.....	B-23
●	相關文件.....	B-34
●	使用者需求規格.....	B-37
●	空調系統安裝驗證計畫書.....	B-57
●	空調系統操作驗證計畫書.....	B-66
●	環境確效-空調系統性能驗證.....	B-74

# ATMP 廠房設計規劃重要考量

顏君哲 博士  
國立台北科技大學  
107年05月21日



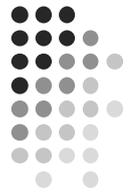
此廠房設計之內容僅代表本人之經驗分享，凡涉及政策方向及法規解釋，應依衛生主管機關指示為準。



## GTP目的

- 為預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，特訂定本規範。本規範協助機構確保其人體細胞組織物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。

3



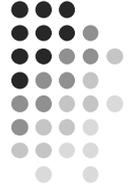
## 人體細胞組織優良操作規範

### 伍、設施或場所

- 十六、製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作；並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。

4

# 人體細胞組織優良操作規範

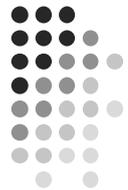


## 伍、設施或場所

十七、製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外暴露於傳染病原。

5

# 人體細胞組織優良操作規範



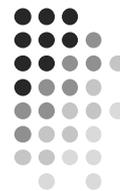
## 伍、設施或場所

### 十八、清潔與衛生

- (一) 製造設施或場所應保持清潔、衛生及秩序。
- (二) 污水、垃圾或其他廢棄物之清理，應注意時效、安全及衛生。
- (三) 機構應建立清潔衛生工作之作業程序，該程序應分派相關工作，並描述具體工作方法與時間表。
- (四) 主要的清潔及衛生工作，均應製作並保存相關紀錄。

6

# 人體細胞組織優良操作規範



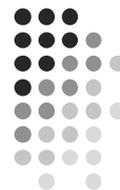
## 陸、環境管制與監控

十九、當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列管制及監控機制：

- (一) 溫度與濕度控制。
- (二) 通風與空氣濾淨。
- (三) 工作房與設備之清潔、消毒，以確保無菌操作。
- (四) 無菌操作環境控制設備之維護保養。
- (五) 環境中生物 (organisms) 之監控。

7

# 人體細胞組織優良操作規範



## 陸、環境管制與監控

二十、環境管制機制應定期檢查，評核其妥適性及功能。必要時，應採取適當補救措施。

二十一、執行環境管制及監控，應製作並保存相關紀錄。

8

## 附件 人體器官、組織及細胞優良操作規範

一、保存庫應訂定品質計畫，並確保其有效執行。

前項品質計畫應至少涵括下列項目：

- (三)、設施與場所之建置說明與品質保證措施。
  - (四)、溫度與濕度控制、通風與空氣濾淨、工作區域及設備之清潔與消毒、無菌操作環境控制設備之維護保養、環境中生物之監控及其他清潔衛生有關之環境管制與監控事項。
- 二、保存庫應有適當之空間、結構及區隔及管制機制，並有充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備。

9

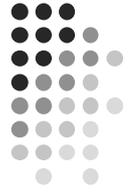
## 細胞產品、無菌操作與潔淨實驗室

- 人體細胞組織產品之主體成份具有人體活細胞組織，其細胞處理流程(包含分離、純化、培養、增殖、活化、誘導化、凍存與解凍等)無法以最終滅菌方式去除微生物污染風險，因此必須全程採取無菌操作法(aseptic process)，以確保細胞製劑的安全。
- 配合無菌操作需要，細胞處理實驗室需在極高品質環境下，進行產品製造(細胞處理)。
- 產品(細胞)無菌製造(處理)過程中的任何一個手工或機械操作，都有污染的風險，因而需加以詳盡的管制。

硬體需求

軟體需求

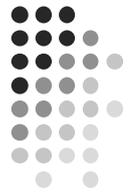
10



## 細胞處理實驗室

- 目的：確保在細胞處理過程中，將微生物污染風險降至最低
- 依操作程序與細胞產品特性相對於受試者之風險，採用適當類型之實驗室
- 實驗室之設置、運作與管理須符合GTP規範要求
- 硬體不足處可由人為管理來補強

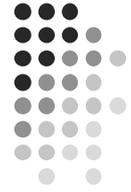
11



## 潔淨實驗室基本原理

- 定向氣流
    - 自重要區域流向支援區域
    - 氣流流速
    - 煙霧測試
  - 正壓
  - HEPA過濾器
- } 阻絕髒空氣進入實驗室
- } 提供實驗室乾淨空氣

12

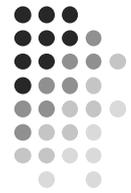


## 潔淨實驗室參考規範

- 行政院衛生署91年12月：人體細胞組織優良操作規範
  - 當環境可能對產品之功能與完整性發生不良影響，或引起產品、設備之污染或交叉污染，或使產品意外曝露於傳染病病原，則應建立並維持有關環境管制、監控及提供適當操作環境之作業程序。該程序應視情況提供下列有關項目之監控機制
    - 溫度與濕度控制。
    - 通風與空氣濾淨。
    - 無菌操作工作房與設備之清潔消毒。
    - 無菌操作環境控制設備之維護保養。
    - 環境中生物（organisms）之監控管制。
- 行政院衛生署96年2月：無菌操作作業指導手冊

13

## 細胞處理實驗室需求 單一用途 vs 共同使用



- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 單一用途           <ul style="list-style-type: none"> <li>● 同時間僅處理一位受試者細胞？</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 共同使用           <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不同臨床試驗計劃共用？</li> <li>● 臨床研究與基礎研究共用？</li> <li>● 不同臨床試驗計劃與基礎研究共用？</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|

※獨立區域單間之實驗室

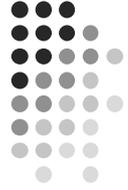
※獨立區域之多間實驗室

GTP17: 製造設施或場所應劃分成各獨立工作區域或設置管制機制，以避免產品之不當標示、混雜、污染、交叉污染或意外曝露於傳染病原

14

# 細胞處理實驗室需求

## 非感染性細胞 VS 感染性細胞



### ● 處理非感染性細胞

※正常管制之實驗室

※正壓實驗室

### ● 處理感染性細胞

- 血液細胞?
  - HBV、HCV、HIV-1/2、HTLV-1/2、CMV等 blood-borne病原感染風險高
- 體表組織之細胞
  - 細菌、黴菌、黴漿菌等微生物污染風險高

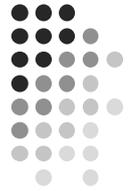
※生物安全管制之實驗室

※負壓實驗室，或正壓實驗室，但以BSC取代LF

15

# 細胞處理實驗室需求

## 封閉式操作 VS 開放式培養



### ● 封閉式處理細胞、組織 (隔離裝置技術)

※乾淨(隔離裝置)實驗室

GTP16: 製造設施或場所應有適當之空間、結構及地點，以便於清潔、維修及操作；並應有良好保養，充足之照明、通風、給水、排水、清洗及衛生設備

### ● 開放式處理、培養細胞

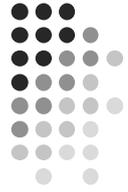
- 繼代培養
- 更換培養基
- 活化、誘導分化細胞
- 細胞混入基質培養
- ...

※無菌操作(100/1萬級)實驗室

正壓、單一方向氣流、特定潔淨度、人物流管制...之實驗室

16

## 建築物與設施

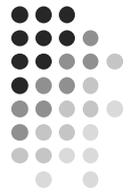


- 無菌操作場所內，經分隔的或經界定的作業區域，應予適當管制，以達到依各作業特性所需之不同等級的空氣品質。
- 一個特定區域的設計，要包括滿足該區域內設備、組成物、暴露的產品、以及在該區內所執行之作業活動所要求之微生物學的(microbiological)與微粒子的明確標準。
- 潔淨區的管制參數應以驗證研究過程中所獲得的微生物學的與微粒子。

17

行政院衛生署。96.02。無菌操作作業指導手冊

## 重要區域(100級區，ISO第5級區)

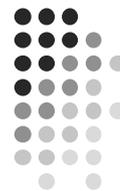


- 本區之所以具重要性，係因經過暴露的產品(細胞)極易遭致污染，且裝於直接容器之後不再有後續的滅菌作業。
- 為維持產品(細胞)的無菌性，將執行無菌操作的環境控制並維持於適當的品質，就顯得相當重要。空氣中微粒子(particle)含量是環境品質的重要項目，因其本身即為侵入產品(細胞)的外來污染源、亦可充當微生物媒介而以生物學的方式產生污染。
- 經過適當設計的空氣處理系統可將重要區域的微粒子含量降至最低。
- 重要區域需具適當的微粒子品質標準為：通常在不超過工作點一英尺範圍內之代表性位置取樣，其每立方公尺中等於及大於0.5mm之微粒子數不得大於3,520個；此空氣潔淨度水準即100級(ISO 5級)。
- 供應重要區域內的空氣應經HEPA過濾器過濾，空氣的速度應足以將充填/封蓋區的微粒子排除、並維持作業過程中的單向氣流。
- 正常情況下，重要區域空氣的監測樣本應不會有發現微生物污染物的結果。

18

行政院衛生署。96.02。無菌操作作業指導手冊

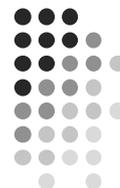
## BSC安裝考量事項



- BSC安裝遠離進/排氣口、門、窗戶與人員進出頻繁之區域
- BSC預留彈性空間供清潔與性能測試
- BSC排氣管燻蒸閘門
- BSC安全櫃導管連接
- BSC不應為實驗室內唯一的排氣系統

19

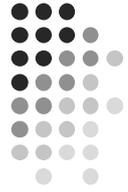
## BSC安裝考量事項(續)



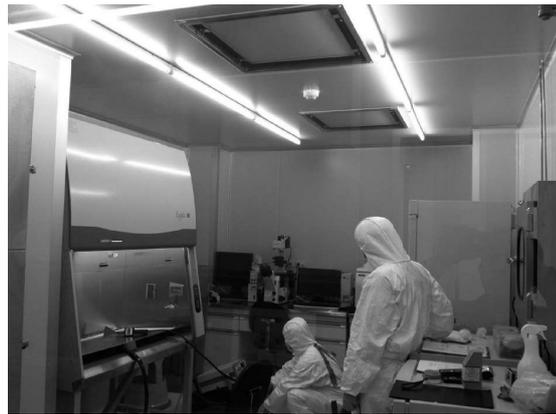
- 新購BSC運抵施工場地開箱後一定要用塑膠套套住全機體以防施工時HEPA沾塵。
- BSC在按裝時Shash應拉下如果無法拉到底應設法封閉操作口施工時灰塵進入機體。
- BSC排氣管應直立，如因建物高度關係不能直立必須轉彎則其彎處不可使用伸縮性軟管應使用適當曲度之光滑硬管以減低阻力。
- BSC之排氣如果接氣管應採用原廠設計之排氣罩，不可擅自任意自製排氣罩，以免破壞BSC之原有功能。

20

## BSC安裝考量事項(續)

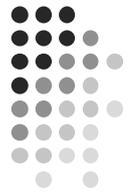


- BSC之排氣管適當處須預留測試孔並按裝氣密閥以利檢測及煙燻消毒。
- 實驗室及BSC功能檢測人員必須具有證照且親自執行檢測無證照者只能在旁協助。
- 檢測儀器必須依歸定定期送校正，校正用儀器應可追溯至國家或國際標準。
- BSC與空調進氣口之距離



21

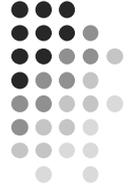
## 支援潔淨區域



- 支援潔淨區域具有不同的等級及用途。正確地設計這些支援區域的環境能使最終產品(細胞)之微粒子污染減至最低。
- 應依各支援潔淨區域內之作業的特性決定該區的潔淨度等級。
- 台灣現行的分級是100級區(ISO 5級)，10,000級區(ISO 7級)及100,000級區(ISO 8級)。
- FDA建議緊鄰無菌操作(100級區)的區域，在動態條件下至少應符合10,000級(ISO 7級)的標準；製造業者亦可將此區域定為1,000級(ISO 6級)，甚或維持整個無菌充填室為100級(ISO 5級)。被區分為100,000級(ISO 8級)空氣潔淨度水準的區域，可用於諸如設備清潔等較非關鍵性的作業。

22

## 支援潔淨區域

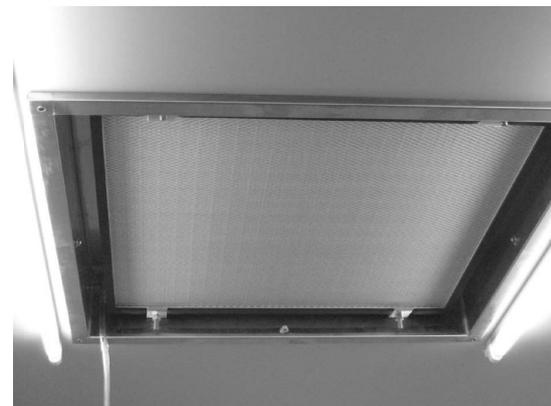
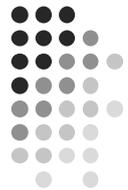


- 一般而言，支援潔淨區域應屬於BSC外之環境區域



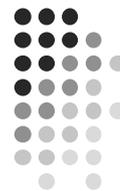
23

## 實驗室空調系統概述(HEPA BOX)



24

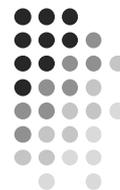
## 實驗室空調系統概述(FFU)



FFU系統，較難施作PAO洩漏測試，並且邊框容易出現洩漏；更換HEPA的難度較高

25

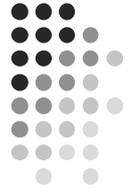
## 潔淨區之分隔



- 作業區域的適當分隔，是防止污染的重要事項。要維持空氣的品質，則從較高潔淨區流往其相鄰的較低潔淨區的空氣應達到適當的氣流。
- 而極其重要的是：較高潔淨度等級的房間對其相鄰的較低潔淨度等級的房間應有實質的正壓差，使無菌作業室與這些相鄰的房間得到有利的分隔。
  - 當房門關閉時，相鄰的不同等級的房間之間應維持至少10-15帕(Pa)的正壓差，以防止污染。
  - 當房門開啟時，往外的氣流應足以將入侵的污染減至最低
  - 可讓房門維持於微開狀態的時間，亦應予嚴格管制
- 換氣速率是另一個潔淨室設計的重要參數。
  - 對於100,000級(ISO 8級)的支援房間，足以達到每小時20次換氣數的氣流，通常可被接受。10,000級與100級的區域，則正常情況下，應有明顯的較高換氣速率。

26

## 潔淨區之分隔

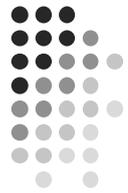


- 潔淨區之分隔可利用多重緩衝室及不同壓差來控制



27

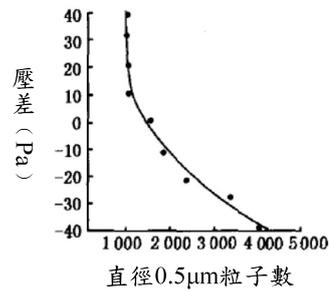
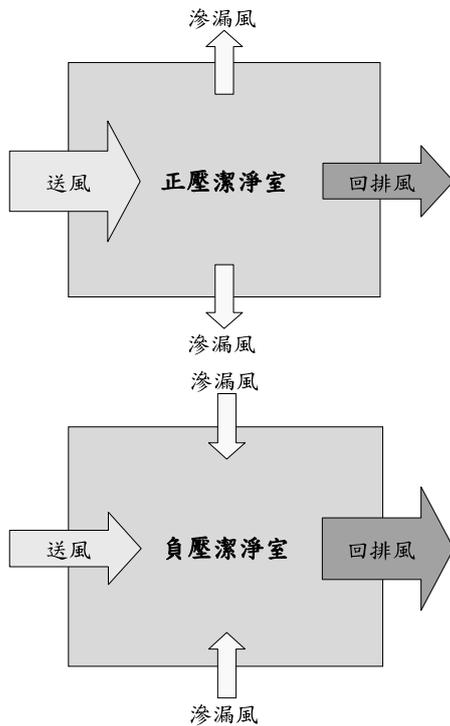
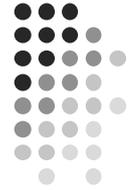
## 實驗室設計



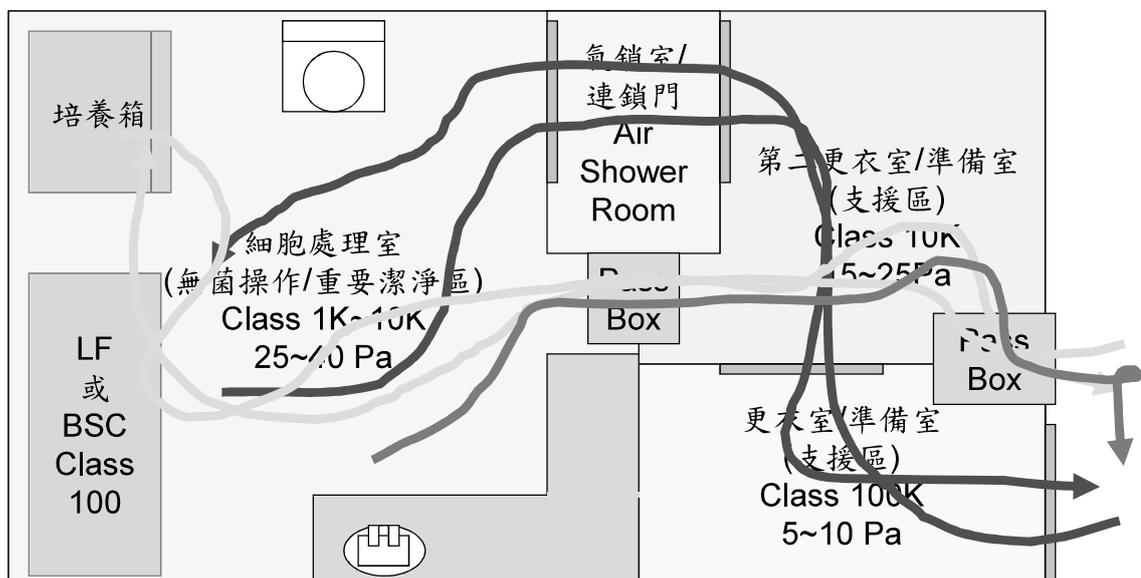
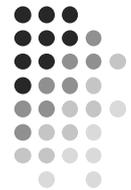
- 設計無菌製程的目的，是要在製造(細胞處理)作業中，將無菌物品(活細胞)因暴露而引致之污染風險降至最低。
- 限制各無菌產品成分的暴露時間、提供最佳的環境管制、製造流程的最佳化、以及防止較低品質空氣混入100級(ISO 5級)潔淨區之設備的設計，均是達到高無菌性保證的方法。
- 潔淨室的**建材**需能**確保易於清潔及消毒**(國內常用鍍鋅/不鏽鋼庫板作為牆壁與頂板，配合PU無縫地板或Epoxy地板)。
  - 使用無接縫且為圓弧狀的牆壁與地板接合線、易於清潔處理的牆角(圓弧導角)。
  - 地板、牆壁、及天花板表面應平滑且堅硬，以易於清潔。
  - 高效率微粒子空氣過濾器與天花板接合處之設計，應能防止無菌原物料受到污染。
  - 潔淨室內亦不應存有不需要的設備、工具、夾具、或原物料。
- 由於無菌操作作業場所內各房間均相互獨立，因此必須仔細界定及管制經許可的各潔淨室之間的往來活動。
- **氣鎖室及連鎖門**(指air-lock與inter-lock)有利於整個無菌操作作業場所的空氣平衡得到更好的管制。**氣鎖室應安裝於無菌製造區入口及與該區相鄰之非分級區之間。**其他諸如人員進出區或原物料移轉區等分界位置，也均適合安裝氣鎖室。

28

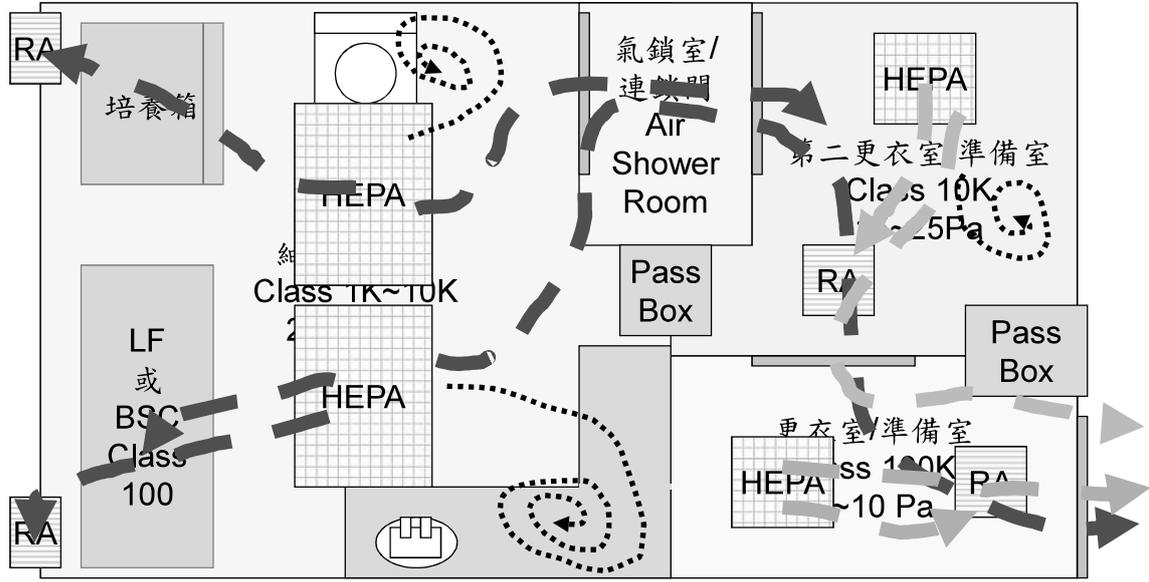
# Pressure Difference Control



# 潔淨實驗室隔間與動線

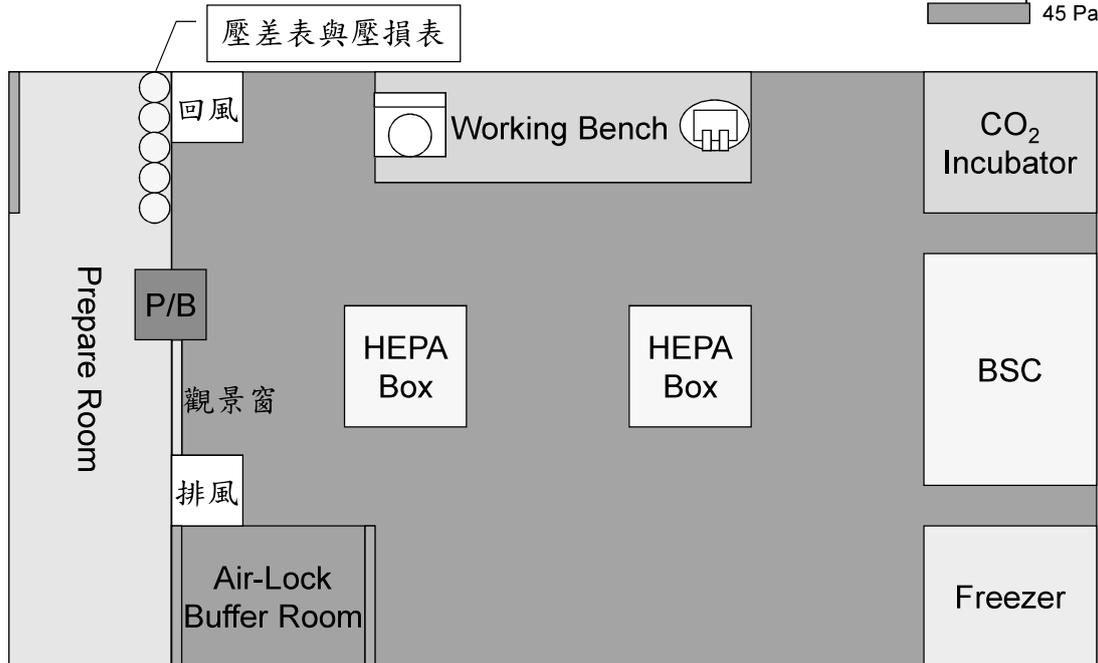


# 潔淨實驗室隔間與定向氣流



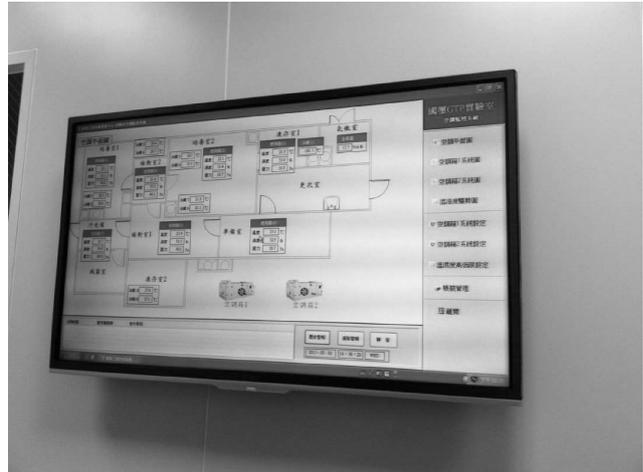
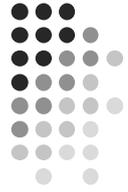
31

# 潔淨實驗室



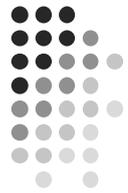
32

# 自動控制與監控系統



33

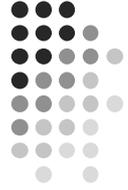
# 隔離裝置技術 (Isolator Technology)



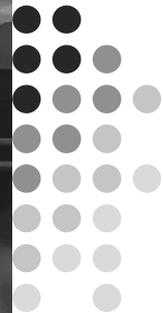
- 使用隔離裝置技術以減少血球分離系統(如CliniMACS)的介入降到最低，可能獲致顯著減少來自環境對無菌製造的產品之微生物污染風險的結果。
  - 手套箱(glove box)
  - Class III BSC (isolator)
- 原物料之轉入及轉出隔離裝置是其污染的最大潛在來源之一。
- 背景環境所需之空氣等級取決於隔離裝置的設計及其應用，為無菌操作應至少是D級(100,000級)。

34

# 燻蒸系統



## Thank You For Your Attention



## 謝謝您的聆聽

# GMP廠房之空調系統驗證 與環境監測

∞∞∞

## 新興生醫產品GMP訓練活動

主辦單位：衛生福利部食品藥物管理署

承辦單位：社團法人中華無菌製劑協會

講者：鄧志敦（永昕生物醫藥）

1

## 今天的主題

- ⊗ 前言
- ⊗ 確效作業
- ⊗ 例行性環境監測

# 前言

Eagle Teng

3

# 我們為什麼在這裡



Eagle Teng

4

# 今天在這裡的期望是什麼？

---

- ⊗ 累計學分？
- ⊗ 認識朋友？
- ⊗ 想了解藥廠空調系統的驗證？
- ⊗ 想知道如何設計空調系統？
- ⊗ 想知道如何規劃ATMP的廠房？
- ⊗ 想知道.....

Eagle Teng

5

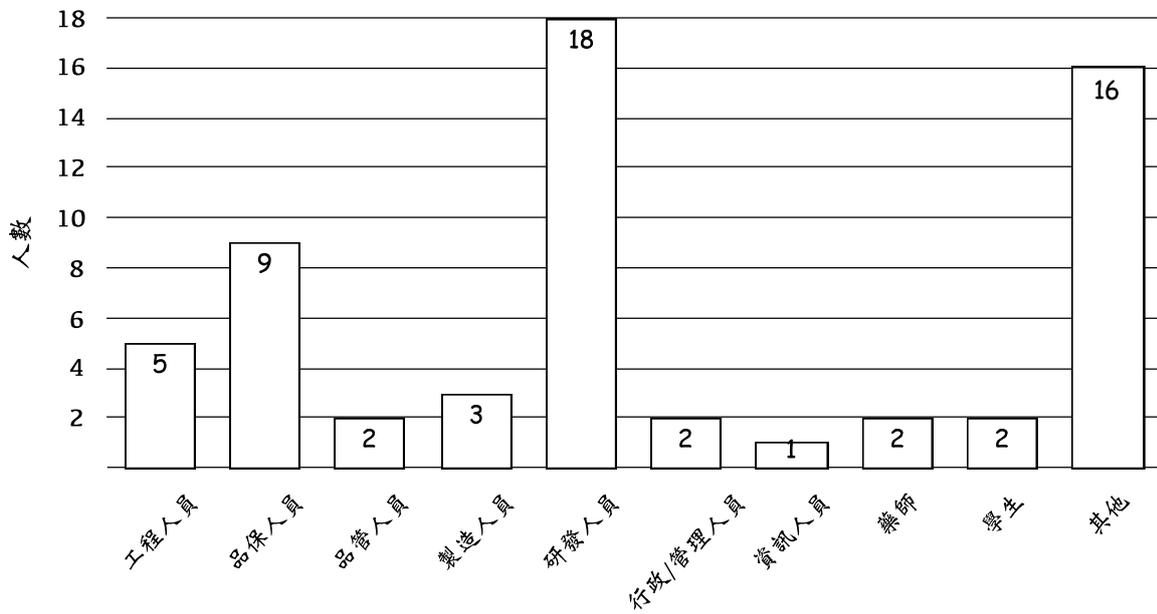
## 我們有哪些成員



Eagle Teng

6

# 我們的角色



Eagle Teng

7

## Heating, Ventilation and Air-Conditioning 空調系統



Eagle Teng

8

## 空調系統扮演的角色

- ◆ 保護：
  - ◆ 產品：
    - ◆ 污染
    - ◆ 交叉污染
  - ◆ 人員
    - ◆ 防止接觸產品
    - ◆ 舒適的工作環境
- ◆ 環境：
  - ◆ 環境保護
  - ◆ 控制：微粒子、微生物、溫度、濕度

Eagle Teng

9

## 什麼是污染

- ◆ 在取樣、生產、包裝等過程，非預期介入原料、中間產品的雜質：
  - ◆ 化學品
  - ◆ 微生物
  - ◆ 其他異物

Eagle Teng

10

## 什麼是交叉污染

- ⊗ 在生產過程中，原料、中間產品或產品被另一種原料、中間產品或產品混入
- ⊗ 交叉污染可能由以下因素引起：
  - ⊗ 空氣處理系統及除塵系統設計不良、操作不當或維護不合適
  - ⊗ 不適當的下列人流、物流與設備移動程序
  - ⊗ 設備清潔不足

Eagle Teng

11

## 交叉污染

- ⊗ 可藉由下列方式降低交叉污染機率
  - ⊗ 適當的人員操作程序
  - ⊗ 適當的廠房
  - ⊗ 使用密閉式生產系統
  - ⊗ 適當的已確效之清潔程序
  - ⊗ 適當的產品保護標準
  - ⊗ 正確的氣壓層流

Eagle Teng

12

# 空調系統設計時應考量重點

- ✧ 廠房的佈局
- ✧ 產品特性與參數範圍 (製造流程)
- ✧ 氣鎖室、區域大小、門
- ✧ 壓差需求
- ✧ 氣流
- ✧ 溫度與相對濕度要求
- ✧ 污染與交叉污染防治

Eagle Teng

13

# 清潔區域相關的管控

- ✧ 建築物的結構與塗裝
- ✧ 空氣過濾
- ✧ 氣體交換次數
- ✧ 房間壓力
- ✧ 溫度與相對濕度
- ✧ 物流與人流
- ✧ 外在環境
- ✧ 產品形式與佔用區域

需考量監測的條件：

- *As built*
- *At rest*
- *In operation*

Eagle Teng

14

## 氣體交換次數考量因素

- ✧ 要求的條件
- ✧ 產品特性
- ✧ 空氣過濾品質
- ✧ 產生的顆粒大小與數量，來源：
  - ✧ 人、機器、物料與製程
- ✧ 房間格局
- ✧ 進氣、回風與排氣口位置
- ✧ 空氣需求 (房間是否有熱能需求或冷房等等)
- ✧ 房間壓力需求與平衡時間的需求

Eagle Teng

15

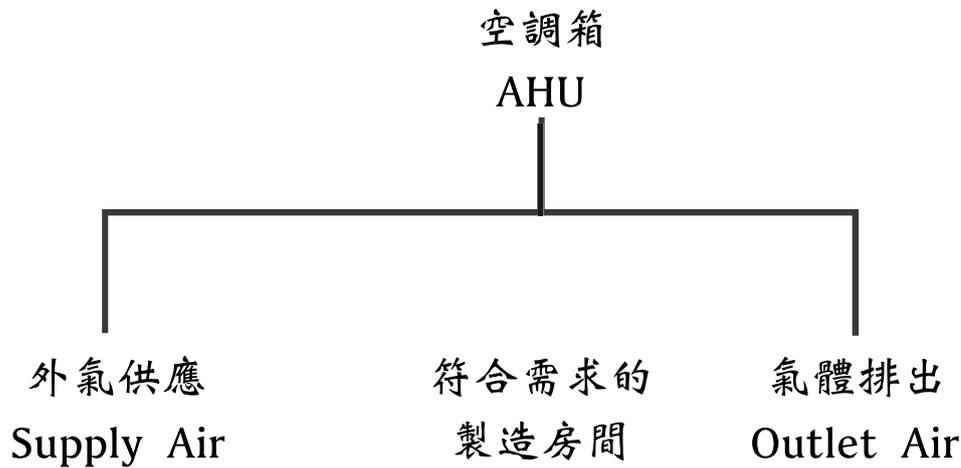
## 決定房間潔淨等級

- ✧ 要生產的產品是什麼？
- ✧ 應用的製程有哪些？是些什麼？
- ✧ 產品是否容易降解？
- ✧ 避免人員成為污染源的要求有多高？

Eagle Teng

16

# 空調系統設計輔助工具



Eagle Teng

17

# 空調系統設計輔助工具

關鍵參數所定義的潔  
淨等級

空  
氣處理系統

額  
外的品質需求

Eagle Teng

18

## **TYPICAL ROOM CONDITION RANGES**

PIC/S Grade	ISPE Grade	Temperature °C	RH %	Final Filtration		Conceptual Air Change Rate
				USA	EU	
A	Grade 5	15 ~ 21	30 ~ 60	HEPA	H-13 or H-14	N/A
N/A	Grade 6	15 ~ 21	30 ~ 60	HEPA	H-13	30 ~ 60
B	Grade 7	17 ~ 23	30 ~ 60	HEPA	H-13	15 ~ 60
C	Grade 8	18 ~ 24	30 ~ 60	MERV 14/15 or HEPA	F-9 or H-13	10 ~ 20
D	CNC+	19 ~ 25	25 ~ 65	MERV 13 - 15	F-7 to F-9	6 ~ 15
N/A	CNC	19 ~ 25	25 ~ 65	MERV 11 - 13	F-6	6 ~ 10
N/A	UC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

CNC: Controlled Not Classified

CNC+: Controlled Note Classified with Local Monitoring

UC: Uncontrolled

MERV: Multiple Efficiency Reporting Value

*ISPE Baseline Volume 6*

Eagle Teng

19

## **RECOMMENDED DESIGN CONDITIONS FOR BIOSAFETY LEVELS**

BSL	Pressure relative to uncontrolled space	Discharge Filtration		Recirculation	Airlocking
		USA	EU		
GLSP	<b>+</b>	N/A	N/A	Recirculation	N/A
BSL 1	<b>+/-</b>	N/A	N/A	Recirculation	Desirable
BSL 2	<b>-</b>	HEPA optional	H-13 optional	Recirculation	Desirable
BSL 2+	<b>-</b>	HEPA optional	H-13 optional	Local recirculation	Suggested
BSL 3	<b>2 -</b>	HEPA	H-13 or H-14	100% OA, Local room recirculation only	Mandatory, Multi-stage optional
BSL 4	<b>3 -</b>	Double HEPA	Double H-13 or H-14	100% OA	Mandatory Multi-stage

Eagle Teng

20

# EN 1822

## EN 1822: 2009 High Efficiency Air Filters Part 1: Classification, Performance Testing, Marking

Filter	Integral Value		Local Value	
	Collection	Penetration %	Collection	Penetration %
E10	85	15	-	-
E11	95	5	-	-
E12	99.5	0.5	-	-
H13	99.95	0.05	99.75	0.25
H14	99.995	5	99.975	25
U15	99.9995	0.0005	99.9975	0.0025
U16	99.99995	0.00005	99.99975	0.00025
U17	99.999995	0.000005	99.9999	0.0001

Eagle Teng

21

## 規劃之前



Eagle Teng

22

## 規劃之前

- ❖ 我們需要什麼樣的廠房？
- ❖ 什麼樣的廠房是我們期待的？
- ❖ 廠房需符合哪些標準？
- ❖ 施工時間？什麼時候必須完成？
- ❖ 預算範圍？
- ❖ 我們的資源有多少？

Eagle Teng

23

## 相關法規要求 - ATMP

EUROPEAN  
COMMISSION

**EudraLex**  
**The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**  
**Volume 4**  
**Good Manufacturing Practice**

**Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced  
 Therapy Medicinal Products**

<b>Document History</b>	
Adoption by the European Commission	22 November 2017
Date for coming into operation	ATMP manufacturers should comply with these Guidelines no later than 22 May 2018.

These Guidelines are specific to ATMPs. Other documents developing GMP requirements for medicinal products which are contained in Volume 4 are not applicable to ATMPs, unless specific reference thereto is made in these Guidelines.

Eagle Teng

24

# PREMISES

## 廠房設施

### 第四章



Eagle Teng

25

## General Principles (舉例)

- ❖ 廠房設施必須可供適當的執行操作
  - ❖ 尤其是，它們的設計應該盡量降低下列機會
    - ❖ 外來污染
    - ❖ 交叉污染
    - ❖ 發生錯誤污染
    - ❖ 造成產品品質影響
- ❖ 新興生醫產品的生產廠房設施必須被驗證

Eagle Teng

26

# General Principles (舉例)

- ❖ 下列一般原則的實施非常重要：
- ❖ 廠房設施必須保持清潔 (所使用的消毒方式必須適當)
- ❖ 廠房設施應謹慎維護，以確保其修理及維護作業不會危害於產品品質
- ❖ 照明、溫度、濕度及通風均應適當，且不會對新興生醫產品或設備功能造成不利影響
- ❖ 應採取適當措施，以監測關鍵環境參數

Eagle Teng

27

## *PREVENTION OF CROSS- CONTAMINATION IN PRODUCTION*

生產時的交叉污染防治

### 章節9.4



Eagle Teng

28

## 生產時的交叉污染防治 – 舉例

- ❖ 在任何製造操作開始之前
  - ❖ 應採取措施確保：
    - ❖ 工作區域及設備清潔
    - ❖ 無任何起始材料（原料），產品，產品殘留物
    - ❖ 無當前操作不需要的文件
  - ❖ 防止材料混淆
  - ❖ 採取特殊預防措施，以避免混合自體材料或其他專用材料

Eagle Teng

29

## 生產時的交叉污染防治 – 舉例

- ❖ 在生產的每個階段，應保護產品和材料免受
  - ❖ 微生物污染，和
  - ❖ 其他污染
    - ❖ 熱原/內毒素
    - ❖ 顆粒物質
      - ❖ 玻璃，
      - ❖ 其他可見和不可見顆粒
- ❖ 採取適當措施保護下列產品的配製，免於受到污染的風險
  - ❖ 溶液
  - ❖ 緩衝液
  - ❖ 其他添加物

Eagle Teng

30

## 生產時的交叉污染防治 – 舉例

### ⊗ 依據產品的特性、及製造過程來評估交叉污染的風險

- ⊗ 產品特性：起始材料的生物學特性，可接受純化技術的可能性
- ⊗ 製造過程：可提供微生物污染物生長的機會
- ⊗ 如果不能對產品進行滅菌，則應特別注意暴露於環境中的製造步驟，例如充填過程

Eagle Teng

31

## 生產時的交叉污染防治 – 舉例

- ⊗ 可能導致形成氣膠的所有製造步驟中，應實施適當的緩解措施，以避免交叉污染，例如
  - ⊗ 離心
  - ⊗ 真空下作業
  - ⊗ 均質化
  - ⊗ 超音波處理
- ⊗ 使用傳染性物質時，應採取特別的預防措施

Eagle Teng

32

**STEPS OF THE  
QUALIFICATION  
PROCESS**

**驗證程序的步驟**

**章節 10.1.2**



Eagle Teng

33

## 建立使用者需求 – 舉例

- ❖ 製造者或贊助者或上市許可持有人，應規定廠房設施和設備的規格
- ❖ 使用者需求規格，應確保產品的關鍵品質特性，以及，和製造過程相關的已識別之風險能得到充分解決，例如
  - ❖ 避免在多種產品設施中交叉污染的措施
- ❖ 使用者需求規格，也應該解決與產品接觸的設備組成材料之適用性

Eagle Teng

34

## 設計驗證(DQ) – 舉例

- ❖ 使用者需求規格與GMP的符合性應該被證明和記錄

Eagle Teng

35

## 確認符合使用者需求規格 – 舉例

- ❖ 製造商或贊助者或上市許可持有人，應確認廠房設施 / 設備能符合使用者規格，並符合GMP要求。通常，這涉及以下步驟：
  - ❖ 安裝驗證 (IQ)：至少必須確認
    - ❖ 依據使用者規格，已安裝了組件、設備、管道和其他設備
    - ❖ 提供操作及維護保養指令 (手冊)
    - ❖ 儀器已被適當地校正，並且適用的相關警報功能正常

Eagle Teng

36

# 確效作業

Eagle Teng

37

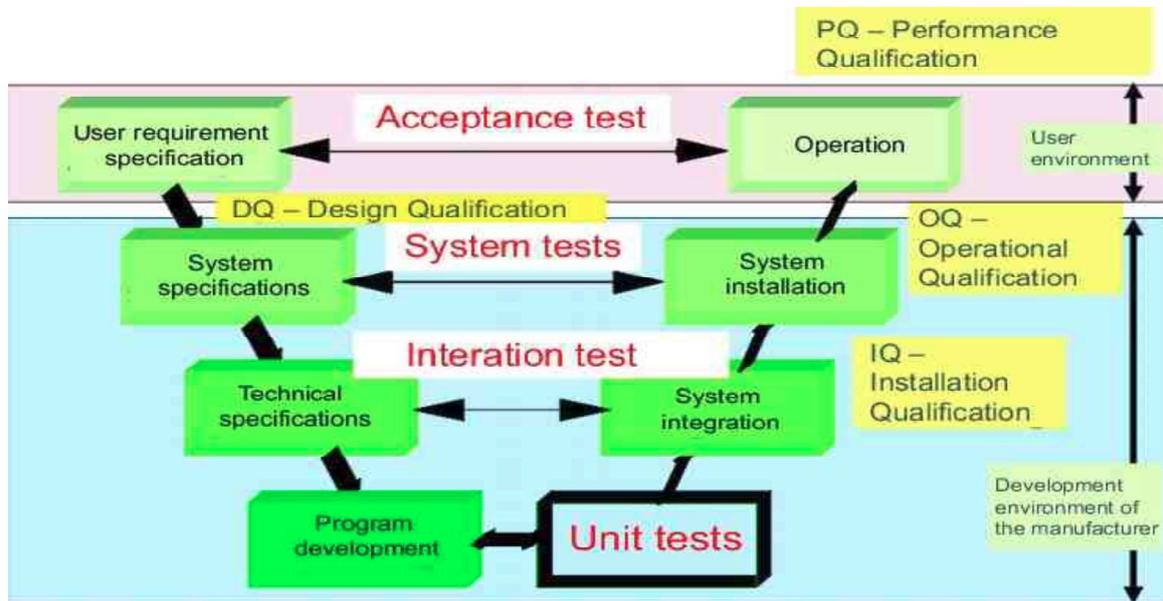
# 概論



Eagle Teng

38

# 確效作業



Eagle Teng

39

# 設計驗證

- ❖ Design Qualification (DQ)
- ❖ 證明設計遵循GMP，並且加以文件化
- ❖ 應確認使用者需求規格的要求

附則 1 5

Eagle Teng

40

## 工廠驗收測試／現場驗收測試

### ⊗ Factory Acceptance Testing (FAT)

- ⊗ 在供應商的場所確認符合使用者需求規格/功能規格
- ⊗ 文件審查、不受運輸與安裝影響的測試
  - ⊗ 安裝驗證/操作驗證可以不再執行

### ⊗ Site Acceptance Testing (SAT)

- ⊗ 補充工廠驗收測試時的不足之處

附則 1 5

Eagle Teng

41

## 安裝驗證

- ⊗ 對照工程圖及規格，確認組件、儀器儀表、設備、管路工程與公用設施的正確安裝
- ⊗ 對照預先界定之標準，確認正確安裝
- ⊗ 收集與整理供應商之操作指令與工作指令及維護保養要求
- ⊗ 儀器儀表的校正
- ⊗ 建造材質的確認

附則 1 5

Eagle Teng

42

## 操作驗證

- ✧ 在安裝驗證之後進行，亦可合併安裝驗證 / 操作驗證方式進行
- ✧ 內容包括
  - ✧ 從製程、系統與設備之知識開發的測試，確保可按原設計運作
  - ✧ 確認操作限度之上下限及 / 或「最差狀況」條件的測試
- ✧ 應允許標準作業程序、清潔程序、操作者訓練及預防性維護保養之最後確定

附則 1 5

Eagle Teng

43

## 性能驗證

- ✧ 在安裝驗證與操作驗證成功後執行
- ✧ 亦可合併操作驗證或製成確效合併執行
- ✧ 內容包括
  - ✧ 使用生產原料、合格替代品，或經證明在正常操作條件下具有等同之特性的模擬產品，以最差狀況之批量測試
  - ✧ 用於確認製程管制之抽樣頻率，應證明其合理性
  - ✧ 測試應涵蓋預期的製程操作範圍

附則 1 5

Eagle Teng

44

## 公用設施的驗證

- ❖ 蒸汽、水、空氣、其他氣體等的品質，應在安裝後使用上述第3節(設備、廠房設施、公用設施與系統的驗證階段) 所描述的驗證步驟加以確認之
- ❖ 驗證的期間長短與程度，應能反應任何季節上的變動(合適時)，並能反應該公用設施之預定用途
- ❖ 在與產品可能有直接接觸，例如，加熱、通風與空調(HVAC)系統，或間接接觸，例如，有通過熱交換器時，應執行風險評估，以減少任何失敗的風險

附則 1 5

Eagle Teng

45

## 需求考量

以產品及製程  
為出發點



Eagle Teng

46

# 產品

---

- ⊗ 產品是什麼？
- ⊗ 產品的關鍵品質特性是什麼？
- ⊗ 影響產品品質的因素有哪些？
- ⊗ 風險評估

Eagle Teng

47

# 新興生物藥品

---

- ⊗ 產品：
  - ⊗ 特殊細胞

Eagle Teng

48

# 新興生物藥品 – 舉例

## ❖ 關鍵品質特性 (Critical Quality Attribute)

### ❖ 無菌性

- ❖ 微生物考量
- ❖ 內毒素考量
- ❖ 病毒考量
- ❖ 黴漿菌考量

### ❖ 細胞特性

- ❖ 染色體
- ❖ DNA.....

Eagle Teng

49

# 影響無菌性的因素 – 舉例



Eagle Teng

50

# 環境造成的風險評估 – 舉例

環境不適當的因素	嚴重程度	發生頻率	可偵測程度
設計不當引起的污染	5	4	4
空調系統本身的污染	5	3	4
清潔作業造成的污染	5	2	2
消毒/去污染造成的污染	5	2	2
操作過程的污染	5	4	3

Eagle Teng

51

## 製程

- ⊗ 製程簡述 (流程圖)
- ⊗ 關鍵製程參數?
- ⊗ 與環境有關者?

Eagle Teng

52

## 與環境有關的製程污染 – 舉例

---

### ❖ 污染的結果

- ❖ 微生物：細菌、黴菌
- ❖ 黴漿菌
- ❖ 病毒污染
- ❖ 顆粒
- ❖ 化學品

Eagle Teng

53

## 與環境有關的製程污染 – 舉例

---

### ❖ 污染的來源

- ❖ 細菌
  - ❖ 空氣 – 浮游方式、自由落體
  - ❖ 隔間 – 浮游方式、自由落體、接觸
  - ❖ 設備 – 接觸
  - ❖ 人員 – 浮游方式、自由落體
  - ❖ 液體 – 接觸

Eagle Teng

54

## 與環境有關的製程污染 – 舉例

---

### ❖ 污染的來源

#### ❖ 黴菌

- ❖ 空氣 – 浮游方式、自由落體
- ❖ 隔間 – 浮游方式、自由落體、接觸
- ❖ 設備 – 接觸
- ❖ 人體 – 接觸

Eagle Teng

55

## 與環境有關的製程污染 – 舉例

---

### ❖ 污染的來源

#### ❖ 黴漿菌

- ❖ 人員
  - ❖ 唾液、粘膜
  - ❖ 接觸

#### ❖ 病毒

- ❖ 人員
  - ❖ 唾液、粘膜
  - ❖ 接觸

Eagle Teng

56

# 與環境有關的製程污染 – 舉例

## ❖ 污染的來源

### ❖ 顆粒

#### ❖ 操作

#### ❖ 自由落體、浮游方式

### ❖ 化學品

#### ❖ 操作

#### ❖ 揮發、接觸

Eagle Teng

57

## 其他考量

### 各單位的義務說明



Eagle Teng

58

## 使用者的義務 – 舉例

- ⊗ 提供影響產品的環境考量或風險
  - ⊗ 生物安全等級
- ⊗ 提供正確的製造流程
  - ⊗ 簡易流程圖即可
- ⊗ 提供所需要的大型設備清單
  - ⊗ 須固定者
  - ⊗ 設備的材質 (如果可能)

Eagle Teng

59

## 使用者的義務 – 舉例

- ⊗ 提供想要的清潔與消毒/去污染模式
- ⊗ 提供所需要的其他支援系統
- ⊗ 提供檢驗的項目分類 (實驗室規劃用)
- ⊗ 提供儲存的條件
  - ⊗ 原料
  - ⊗ 物料
  - ⊗ 產品

Eagle Teng

60

## 使用者的義務 – 舉例

---

- ⊗ 列出所需依循的法規及其他規範或標準
- ⊗ 供應商評估與資格認定
- ⊗ 審核設計廠商與施工廠商提供的資料
- ⊗ 時程需求

Eagle Teng

61

## 設計廠商的義務 – 舉例

---

- ⊗ 依據使用者的需求設計廠房設施
- ⊗ 提供設計能符合使用者所列之法規與規範要求的證明
- ⊗ 提供設計規格與原理 (或依據)
  - ⊗ 材質規格
  - ⊗ 廠區外在環境考量後得解決方式

Eagle Teng

62

## 設計廠商的義務 – 舉例

- ⊗ 提供功能規格及說明
  - ⊗ 必須說明設計能達到的功能演算依據
  - ⊗ 例如：
    - ⊗ 潔淨度
    - ⊗ 換氣次數 (可達到潔淨程度的換氣次數)
    - ⊗ 可達到操作需求的依據說明
    - ⊗ 模擬說明 (如果可能)

Eagle Teng

63

## 施工廠商的義務 – 舉例

- ⊗ 證明可以符合設計廠商所提供的設計需求
- ⊗ 施工規範與細節
- ⊗ 保險相關資料
- ⊗ 供應商的評估與資格認定
- ⊗ 配合廠商的資格認定
- ⊗ 能符合消防與環保相關法規要求的資料

Eagle Teng

64

## 施工廠商的義務 – 舉例

---

- ⊗ 材質證明
  - ⊗ ASTM BPE 2009
  - ⊗ 能符合清潔及消毒/去污染作業要求
- ⊗ 安裝後的清潔方式
- ⊗ 設施/儀表的規格資料
  - ⊗ 校正資料
  - ⊗ 空氣過濾器的檢測資料或證明

Eagle Teng

65

## 施工廠商的義務 – 舉例

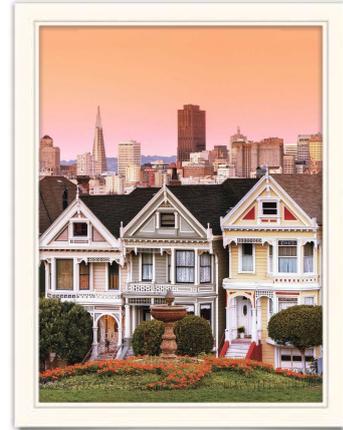
---

- ⊗ 密閉房間的密閉確認方式
- ⊗ 安裝驗證與操作驗證操考資料
- ⊗ 自動控制的程式驗證說明
  - ⊗ 符合GAMP 5及GMP附則11、附則15
  - ⊗ 驗證計畫書參考資料
  - ⊗ 程式原始碼

Eagle Teng

66

## 相關文件



Eagle Teng

67

## GMP系統文件

- ◆ ISO系統 或 GMP文件系統
  - ◆ 階層 v.s. 類別
- ◆ 文件管理系統
  - ◆ 非GMP文件
  - ◆ GMP文件
  - ◆ 圖面 (圖鑑)

Eagle Teng

68

## 確效作業所需文件

- ❖ Validation Master Plan 確效主計畫書
- ❖ User Requirement Specification (URS) 使用者需求規格
- ❖ Protocols 計畫書
  - ❖ Qualifications 驗證
  - ❖ Validations 確效
- ❖ Reports 報告
  - ❖ Qualifications 驗證
  - ❖ Validations 確效

Eagle Teng

69

## 確效主計畫書內容

- ❖ 驗證與確效政策
- ❖ 組織架構：包含對於驗證與確效活動的角色與職責在內
- ❖ 廠房設施、設備、系統、製程與其驗證及確效狀態的摘要
- ❖ 對於驗證與確效的變更管制與偏差管理
- ❖ 關於開發允收標準的指引
- ❖ 引述現有文件
- ❖ 驗證與確效策略，適用時，包含再驗證在內

附則 1 5

Eagle Teng

70

# 使用者需求規格

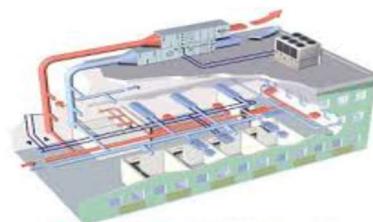
- ⊗ 界定下列的需求與規格
  - ⊗ 設備
  - ⊗ 廠房設施
  - ⊗ 公用設施或系統
- ⊗ 須建立基本的品質要件需要
- ⊗ 需有GMP的風險考量
- ⊗ 為整個確效生命週期的一個參考點

附則 1 5

Eagle Teng

71

## 空調系統



HVAC systems

INSTALLATION      PERFORMANCE



OPERATIONAL

QUALIFICATION

## 驗證文件

Eagle Teng

72

# 使用者需求規格

計畫書範例



Eagle Teng

73

## 使用者需求 - 廠房

### ❖ 目的

- ❖ 說明建立此文件的目的

### ❖ 前言 (概述)

- ❖ 說明興建廠房的背景

- ❖ 說明廠房的功能

- ❖ 簡單說明產品及生產流程

Eagle Teng

74

# 使用者需求 - 廠房

---

## ❖ 適用範圍

### ❖ 說明此文件的適用範圍

- ❖ 專案管理
- ❖ 職責
- ❖ 區域規劃與需求
- ❖ 系統的規劃與需求
- ❖ 設備的評估、採購與驗證
- ❖ cGMP系統的建立與運作
- ❖ 溝通方式

Eagle Teng

75

# 使用者需求 - 廠房 (續)

---

## ❖ 基本需求

- ❖ 產能
- ❖ 需符合的法規
  - ❖ GMP
  - ❖ 消防法規
  - ❖ 勞工安全衛生法
  - ❖ 環保法規
- ❖ 時間表

Eagle Teng

76

## 使用者需求 - 廠房 (續)

---

### ⊗ 權責

#### ⊗ 說明各單位的權責

- ⊗ 業主
- ⊗ 廠商
- ⊗ 顧問

Eagle Teng

77

## 使用者需求 - 廠房 (續)

---

### ⊗ 其他要求

- ⊗ 風險的評估
- ⊗ 各區域的特別需求
  - ⊗ ISPE的Baseline
  - ⊗ ISO 14644, 14698
  - ⊗ WHO Technical Report
  - ⊗ 藥典

Eagle Teng

78

## 使用者需求 - 廠房 (續)

---

### ⊗ 其他要求 (續)

- ⊗ 各系統的特別需求，例如
  - ⊗ ISPE Good Practice Guide
  - ⊗ ASTM的BPE 2009
  - ⊗ WHO Technical Report
  - ⊗ ISO 14644, 14698
  - ⊗ 藥典

Eagle Teng

79

## 使用者需求 - 製造區

---

- ⊗ 目的
- ⊗ 適用範圍
- ⊗ 依據或參考資料
- ⊗ 流程說明
  - ⊗ 人流
  - ⊗ 物流

Eagle Teng

80

## 使用者需求－製造區（續）

### ⊗ 操作需求

- ⊗ 依據人流與物流來說明製造區所需的房間分配
- ⊗ 說明各房間在使用時的需求
- ⊗ 需說明各房間允許的人數
- ⊗ 如果有風險考量，於此章節加以說明
- ⊗ 可以順便給予房間名稱及/或房間號碼

Eagle Teng

81

## 使用者需求－製造區（續）

### ⊗ 一般需求

- ⊗ 說明製造區等級的區分方式
- ⊗ 定義級區的要求
  - ⊗ 依據實際需求來定義
  - ⊗ 參考資料
    - ⊗ PIC/S GMP的附則一、附則二
    - ⊗ EU GMP for TAMP
    - ⊗ 藥典
    - ⊗ WHO的Technical Report
    - ⊗ ISPE的相關Baseline

Eagle Teng

82

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ◆ 一般需求 (續)

#### ◆ 建材

- ◆ 隔間的要求
- ◆ 隔間材質的要求
- ◆ 門的要求
- ◆ 出風口與回風口的要求
- ◆ 天花板的要求
- ◆ 地板的要求
- ◆ 燈具的要求
- ◆ 管線的要求

Eagle Teng

83

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ◆ 一般需求 (續)

- ◆ 環境溫度與濕度
- ◆ 房間的要求
  - ◆ 氣流
  - ◆ 壓差 (不同等級)
  - ◆ 氣體交換次數
  - ◆ 監測設施
- ◆ 消防系統
  - ◆ 法規 v.s. GMP

Eagle Teng

84

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ⊗ 一般需求 (續)

#### ⊗ 供電系統

##### ⊗ 電壓

##### ⊗ 插座

##### ⊗ 數量

##### ⊗ 樣式

##### ⊗ 照明 (照度)

Eagle Teng

85

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ⊗ 一般需求 (續)

#### ⊗ 排水系統

#### ⊗ 清潔方式

##### ⊗ 清潔 (Cleaning)

##### ⊗ 消毒 (Sanitization)

##### ⊗ 去污染 (Decontamination)

Eagle Teng

86

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ◆ 特殊需求

#### ◆ 說明各個房間之間的特別要求

- ◆ 粉塵
- ◆ 微生物
- ◆ 有機溶媒
- ◆ 門的互鎖功能 (Interlock)
- ◆ 特殊壓差
  - ◆ 負壓

Eagle Teng

87

## 使用者需求 - 製造區 (續)

---

### ◆ 特殊需求

#### ◆ 特別的設備或裝置

- ◆ 傳遞箱
- ◆ 承重考量
- ◆ 噪音考量

Eagle Teng

88

## 使用者需求－製造區（續）

---

### ❖ 文件要求

#### ❖ 說明必須要有的圖鑑

##### ❖ 設計圖

##### ❖ 竣工圖

#### ❖ 說明必須要有的文件

##### ❖ 驗證文件

##### ❖ 測試報告

##### ❖ 材質證明

Eagle Teng

89

## 使用者需求－製造區（續）

---

### ❖ 驗收

#### ❖ 說明驗收程序

#### ❖ 說明驗收標準

### ❖ 保固

Eagle Teng

90

# 使用者需求 - 品管實驗室

---

- ◆ 目的
- ◆ 適用範圍
  - ◆ 化學實驗室
    - ◆ 濕化學實驗室
    - ◆ 儀器室
    - ◆ 氣體鋼瓶室
  - ◆ 微生物實驗室
    - ◆ 接種室
    - ◆ 微生物實驗室

Eagle Teng

91

# 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

- ◆ 參考資料
  - ◆ WHO Technical Report
  - ◆ WHO Good Practice for Pharmaceutical Microbiology Laboratories
  - ◆ ISPE Good Practice Guide - Quality Laboratory Facilities
  - ◆ FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories
  - ◆ 藥典 Chapter <1117> Microbiological Best Laboratory Practices
  - ◆ ISO 14644, 14698 Series
  - ◆ 毒物化學物質管理法
  - ◆ 實驗室生物安全管理辦法

Eagle Teng

92

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 規劃與功能說明

#### ✧ 化學實驗室

- ✧ 濕化學實驗室
- ✧ 試藥室
- ✧ 儀器室
- ✧ 氣體鋼瓶室

Eagle Teng

93

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 規劃與功能說明

#### ✧ 微生物實驗室

- ✧ 準備室
- ✧ 更衣室
- ✧ 去污室
- ✧ 微生物接種室
- ✧ 微生物實驗室
- ✧ 無菌試驗實驗室

Eagle Teng

94

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 規劃與功能說明

- ✧ 安定性試驗實驗室
- ✧ 樣品留存室
- ✧ 辦公室

Eagle Teng

95

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 各房間的一般需求

- ✧ 濕化學實驗室
  - ✧ 隔間、地板材質
  - ✧ 實驗桌材質
  - ✧ 消防要求
  - ✧ 緊急處理設施
  - ✧ 給水系統

Eagle Teng

96

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ◆ 各房間的一般需求

#### ◆ 濕化學實驗室

- ◆ 排水系統
- ◆ 排氣系統
- ◆ 電力供應與照明需求
- ◆ 主要儀器與設備

Eagle Teng

97

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ◆ 各房間的一般需求

#### ◆ 儀器室

- ◆ 隔間與地板材質
- ◆ 溫濕度的要求
- ◆ 實驗桌的要求
- ◆ 氣體供應系統
- ◆ 排氣系統
- ◆ 電力供應與照明
- ◆ 儀器設備
- ◆ 安全性要求

Eagle Teng

98

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ◆ 各房間的一般需求

#### ◆ 更衣室

- ◆ 隔間、天花板與地板材質
- ◆ 潔淨度要求
- ◆ 壓差與氣體交換次數
- ◆ 照明系統
- ◆ 設施
- ◆ 互鎖門的要求
- ◆ 消毒或去污染方式說明

Eagle Teng

99

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ◆ 各房間的一般需求

#### ◆ 微生物實驗室 (含微生物接種室)

- ◆ 風險評估
- ◆ 隔間、天花板與地板材質
- ◆ 潔淨度要求
- ◆ 壓差與氣體交換次數
- ◆ 照明系統

Eagle Teng

100

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 各房間的一般需求

#### ✧ 微生物實驗室 (含微生物接種室)

- ✧ 消防設施
- ✧ 設施與設備
- ✧ 互鎖門的要求
- ✧ 消毒或去污染方式說明

Eagle Teng

101

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ✧ 各房間的一般需求

#### ✧ 準備室

- ✧ 風險評估
- ✧ 隔間、天花板與地板材質
- ✧ 潔淨度要求
- ✧ 壓差與氣體交換次數
- ✧ 照明系統
- ✧ 消防設施

Eagle Teng

102

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ❖ 各房間的一般需求

#### ❖ 準備室

- ❖ 設施與設備
- ❖ 互鎖門的要求
- ❖ 消毒或去污染方式說明
- ❖ 給水系統
- ❖ 排水系統

Eagle Teng

103

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

### ❖ 各房間的一般需求

#### ❖ 其他房間

- ❖ 安定性試驗實驗室
  - ❖ 排氣與溫度
- ❖ 樣品留存室
  - ❖ 溫濕度控制
- ❖ 試藥室
  - ❖ 試藥櫃
- ❖ 辦公室

Eagle Teng

104

## 使用者需求- 品管實驗室 (續)

---

- ◆ 文件需求
  - ◆ 平面圖
  - ◆ 等級區分圖
  - ◆ 人與物品動線圖
  - ◆ 竣工圖
  - ◆ 試運轉報告
  - ◆ 材質相關報告
- ◆ 驗收

Eagle Teng

105

## 使用者需求 - 空調系統

---

- ◆ 目的
- ◆ 適用範圍
  - ◆ 製造區的空調系統
  - ◆ 品管化學實驗室空調系統
  - ◆ 品管微生物實驗室空調系統
  - ◆ 留樣室與安定性試驗室空調系統
  - ◆ 倉庫之空調系統
  - ◆ 文件儲藏室空調系統
  - ◆ 辦公室之空調系統

Eagle Teng

106

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ❖ 系統需求

#### ❖ 法規

- ❖ GMP
- ❖ 21 CFR Part 11

#### ❖ 參考指南

- ❖ 藥品優良製造確效作業基準
- ❖ ISO 14644, 14698 Series
- ❖ ISPE Good Practice Guide: HVAC
- ❖ ISPE Baseline: Commissioning and Qualification
- ❖ WHO GMP Annex 5: HVAC system
- ❖ 藥典 Chapter <1116>
- ❖ PIC/S GMP Annex 1

Eagle Teng

Eagle Teng

107

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ❖ 設計需求

#### ❖ 潔淨度等級區分

- ❖ 空氣微粒
- ❖ 微生物
- ❖ 溫度
- ❖ 濕度
- ❖ 壓差
- ❖ 換氣次數

Eagle Teng

108

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ✧ 設計需求

#### ✧ 空調箱

- ✧ 控制範圍
- ✧ 支援系統
  - ✧ 冰水
  - ✧ 壓縮空氣
  - ✧ 電氣供應

Eagle Teng

109

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ✧ 設計需求

#### ✧ 空調箱

- ✧ 過濾設施
  - ✧ 過濾屏障
  - ✧ HEPA等級
- ✧ 空氣分配
  - ✧ 回風與新鮮空氣

Eagle Teng

110

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ◆ 設計需求

#### ◆ 空調箱

##### ◆ 其他

- ◆ 除濕設計
- ◆ 加濕功能
- ◆ 噪音
- ◆ 防震
- ◆ 材質
- ◆ 安全與異常通報

Eagle Teng

111

## 使用者需求- 空調系統 (續)

---

### ◆ 設計需求

#### ◆ 風管

- ◆ 材質
- ◆ 銜接方式
- ◆ 保溫材質與方式
- ◆ Damper
  - ◆ 位置
  - ◆ 手動或自動
  - ◆ 式樣

Eagle Teng

112

# 使用者需求- 空調系統 (續)

## ✧ 設計需求

### ✧ 風口

- ✧ 出風口：樣式、位置
- ✧ 回風口：位置、樣式
- ✧ 排風口：位置、樣式

Eagle Teng

113

## 空調系統安裝 驗證計畫書

### 計畫書範例



Eagle Teng

114

# 空調系統安裝驗證計畫書

---

## ✧ 計畫書目的

- ✧ 提供執行安裝驗證時之下列訊息
  - ✧ 系統各單元與機組的資料
  - ✧ 驗證範圍
  - ✧ 驗證方法
  - ✧ 可接受之範圍與結果判定依據

By: James Teng  
Eagle Teng

115

# 空調系統安裝驗證計畫書

---

## ✧ 安裝驗證的目的

- ✧ 確認空調系統的安裝能符合既定的設計規格與條件
- ✧ 確認廠商能提供完整且適當的資料
- ✧ 依據安裝驗證之結果及資料建立本系統有關的使用、清潔與維修之SOPs

By: James Teng  
Eagle Teng

116

# 空調系統安裝驗證計畫書

## ❖ 計畫書範圍

- ❖ 空調系統各單元與機組的設計與工程規格
- ❖ 支援此空調系統的公用系統
  - ❖ 電力、冷卻水、蒸氣、壓縮空氣等等
- ❖ 空調系統各單元與機組安裝位置
- ❖ 可追溯原始來源的校正用標準儀表
- ❖ 可得到的操作手冊與零件明細
- ❖ 竣工圖

By: James Teng  
Eagle Teng

117

# 空調系統安裝驗證計畫書

## ❖ 驗證項目

- ❖ 文件資料
- ❖ 用公用設施的銜接確認
- ❖ 各裝置與單元的ID號碼
- ❖ 備用品或零件目錄的確認
- ❖ 保養程序的確認
- ❖ 潤滑液的確認
- ❖ 關鍵系統變更程序的確認
- ❖ 竣工圖的確認

By: James Teng  
Eagle Teng

118

# 空調系統安裝驗證計畫書

---

- ✧ 各單元機器的安裝確認
  - ✧ 比較安裝的機器與規格是否相符
  - ✧ 採購合約書
  - ✧ 機器規格與保證書
  - ✧ 各機組所需的資料

By: James Teng  
Eagle Teng

119

# 空調系統安裝驗證計畫書

---

- ✧ 職責
  - ✧ 明訂執行與核准此驗證作業計畫書人員下列  
訊息
    - ✧ 姓名
    - ✧ 職稱
    - ✧ 責任與權限

By: James Teng  
Eagle Teng

120

# 空調系統各機組所需資料

---

- ❖ 空調箱
  - ❖ 製造廠
  - ❖ 型號
  - ❖ 序號
  - ❖ 風車馬力
  - ❖ 電力需求
  - ❖ 冷卻組件
  - ❖ 冷卻水收集器

By: James Teng  
Eagle Teng

121

# 空調系統各機組所需資料

---

- ❖ 加熱機組
  - ❖ 製造廠
  - ❖ 控制閥型式
  - ❖ 型號
  - ❖ 序號
  - ❖ 蒸氣管路

By: James Teng  
Eagle Teng

122

# 空調系統各機組所需資料

---

## ❖ 加濕機組

- ❖ 加濕器廠牌
- ❖ 加濕器型號
- ❖ (純) 蒸氣管路銜接
- ❖ 控制閥型式
- ❖ 控制閥型號
- ❖ 控制閥序號

By: James Teng  
Eagle Teng

123

# 空調系統各機組所需資料

---

## ❖ 過濾機組

- ❖ 預過濾器
  - ❖ 型式
  - ❖ 廠牌
  - ❖ 過濾效率
- ❖ 終端過濾器
  - ❖ 型式
  - ❖ 廠牌
  - ❖ 型號與序號
  - ❖ 過濾效率
  - ❖ 批號

By: James Teng  
Eagle Teng

124

# 空調系統各機組所需資料

---

## ❖ 控制裝置

- ❖ 型式
- ❖ 安裝位置
- ❖ 範圍與準確性
- ❖ 製造廠
- ❖ 鑑別碼

By: James Teng  
Eagle Teng

125

# 空調系統各機組所需資料

---

## ❖ 管路系統

- ❖ 材質規格
- ❖ 工程規格
- ❖ 噪音
- ❖ 清潔檢查報告

By: James Teng  
Eagle Teng

126

# 空調系統各機組所需資料

---

- ❖ 實際設備的確認
  - ❖ 各調節閥的ID號碼
  - ❖ 安裝規格與參考規格的比較
  - ❖ 是否反應實際的建築圖

By: James Teng  
Eagle Teng

127

# 空調系統各機組所需資料

---

- ❖ 過濾器的Housing
  - ❖ 參考用的規格，包括授權變更的命令
  - ❖ 已安裝之終端過濾器的規格與原規格的比較確認
  - ❖ 提供終端過濾器的安裝位置
  - ❖ 提供終端過濾器的安裝序號

By: James Teng  
Eagle Teng

128

# 控制系統與安全系統確認

---

- ❖ 電源設備
  - ❖ 與機組的銜接點
  - ❖ 總電源開關
  - ❖ 配電盤
  - ❖ 電路配線

By: James Teng  
Eagle Teng

129

# 控制系統與安全系統確認

---

- ❖ 安全設施
  - ❖ 運轉指示燈
  - ❖ 異常指示燈
  - ❖ 傳動裝置護罩
  - ❖ 管路保溫裝置
  - ❖ 管路類別與流向標識
  - ❖ 風管流向標識
  - ❖ 警報系統

By: James Teng  
Eagle Teng

130

# 空調系統操作 驗證計畫書

計畫書範例



Eagle Teng

131

# 空調系統操作驗證計畫書

## ✧ 計畫書目的

### ✧ 提供執行操作驗證時之下列訊息

✧ 驗證範圍

✧ 驗證方法

✧ 可接受之範圍與結果判定依據

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

132

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 操作驗證目的

- ❖ 依據安裝驗證的結果與制訂的SOPs操作此空調系統，以確認此空調系統於操作正常範圍內能適當運轉
- ❖ 依據操作驗證的結果擬定正常運作時的關鍵機組
- ❖ 依據操作驗證的結果調整各機組運轉參數
- ❖ 依據操作驗證的結果再次修正有關的SOPs
- ❖ 依據操作驗證的結果訂定安全注意事項

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

133

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 範圍

- ❖ 各組成單元或機組的試機運轉
  - ❖ 空調箱
  - ❖ 風管
  - ❖ 風車
  - ❖ 過濾器
  - ❖ 控制系統
  - ❖ 安全設施
- ❖ 儀表的校正 (需要時)

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

134

# 空調系統操作驗證計畫書

---

- ❖ 驗證前置作業
  - ❖ HVAC系統描述
  - ❖ 儀表的校正
  - ❖ 校正參考儀表的證明
  - ❖ SOPs的確認

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

135

# 空調系統操作驗證計畫書

---

- ❖ 驗證項目方法與標準
  - ❖ 絕緣電阻
    - ❖ 電阻計測試
    - ❖ > 100 MΩ

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

136

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 驗證項目方法與標準

### ❖ 電流

#### ❖ 交流勾表測試

❖  $\leq 223 \text{ A} \pm 15\% (100\%)$

❖  $\leq 200 \text{ A} \pm 15\% (75\%)$

❖  $\leq 160 \text{ A} \pm 15\% (50\%)$

❖  $\leq 60 \text{ A} \pm 15\% (15\%)$

❖ 泵浦、風車依其標識規格為準

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

137

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 驗證項目方法與標準

### ❖ 壓縮機壓力

#### ❖ 檢測儀表顯示值

❖ 高壓：14 ~ 17 kg/cm<sup>2</sup>

❖ 低壓：4 ~ 5.5 kg/cm<sup>2</sup>

❖ 油壓：7 ~ 9 kg/cm<sup>2</sup>

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

138

# 空調系統操作驗證計畫書

---

## ❖ 驗證項目方法與標準

### ❖ 冷卻水

❖ 檢測儀表顯示

❖ 溫差： $\geq 4^{\circ}\text{C}$

❖ 壓差： $\geq 1.0 \text{ kg/cm}^2$

### ❖ 冰水

❖ 檢測儀表顯示

❖ 溫差： $\geq 3^{\circ}\text{C}$

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

139

# 空調系統操作驗證計畫書

---

## ❖ 驗證項目方法與標準

❖ 受損與滲漏確認

❖ 使機器或機組運轉後目視檢查

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

140

# 空調系統操作驗證計畫書

---

- ❖ 檢查的機器或機組
  - ❖ 冰水機、冰水泵浦、冰水管路與閘門
  - ❖ 冷卻水泵浦與管路
  - ❖ 熱水泵浦
  - ❖ 主機外表
  - ❖ 濾網與過濾器

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

141

# 空調系統操作驗證計畫書

---

- ❖ 檢查的機器或機組
  - ❖ HEPA箱
  - ❖ 各風管
  - ❖ 風管閘門
  - ❖ 出風口與回風口

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

142

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 系統運轉確認

### ❖ 總電源開關

#### ❖ 電源燈亮

### ❖ 設定時間啟動

#### ❖ 各泵浦開始運轉且運轉指示燈亮

#### ❖ 各風車開始運轉且運轉指示燈

#### ❖ 冰水主機開始運轉運轉且指示燈

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

143

# 空調系統操作驗證計畫書

## ❖ 系統運轉確認

### ❖ 冰水低於或熱水高於設定之溫度

#### ❖ 自動打開相關的風門

### ❖ 風門打開

#### ❖ 相關的風車馬達開始運轉且運轉指示燈亮

### ❖ 設定時間關閉

#### ❖ 系統停止運轉

#### ❖ 各運轉指示燈熄滅

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

144

# 空調系統操作驗證計畫書

- ◆ 系統運轉確認
  - ◆ 警報系統
    - ◆ 異常時警報器鳴叫
    - ◆ 警告指示燈亮

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

145

# 空調系統操作驗證計畫書

- ◆ 控制系統驗證 (檢視各儀表或記錄器)
  - ◆ 冰水壓力控制能力
  - ◆ 冰水溫度控制能力
  - ◆ 熱交換器控制能力
  - ◆ AHU露點溫度控制能力
  - ◆ AHU溫度控制能力
  - ◆ 熱水溫度控制能力
  - ◆ 各房間溫度控制能力
  - ◆ 各房間溼度控制能力

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

146

# 空調系統操作驗證計畫書

- ❖ 系統驗證作業試驗
  - ❖ 各房間的風量
  - ❖ 各房間的壓差
  - ❖ Airflow
  - ❖ HEPA Filter完整性測試 (PAO Test)
  - ❖ Stress Test of Pressure Differential
  - ❖ 開機與突然跳機測試
  - ❖ 監控機組測試
  - ❖ 電力失控與再啟動測試

HVAC System  
By: James Teng  
Eagle Teng

147

## 環境確效

空調系統性能驗證

計畫書範例



Eagle Teng

148

## 性能驗證

- ✧ 驗證時間：一個月
- ✧ 驗證項目：
  - ✧ 依據URS所列的需求
  - ✧ 環境監測項目
    - ✧ 空氣微粒子
    - ✧ 微生物
    - ✧ 溫濕度
    - ✧ 壓差
    - ✧ 空氣流向 (Air Flow)

Eagle Teng

149

## 性能驗證

- ✧ 取樣點數：盡量多取樣
- ✧ 再驗證時機
  - ✧ 每個會計年度一次
  - ✧ 系統變更
  - ✧ 環境清潔與消毒頻率變更
  - ✧ 環境清潔與消毒方式變更

Eagle Teng

150

## 例行性環境（空調系統）監控

Eagle Teng

151

## 內容

- ⊗ 環境監控方式
- ⊗ 日常監控
- ⊗ 警戒與行動範圍之設定
- ⊗ 廠內常遇到問題
- ⊗ 調查作業
- ⊗ 查核常問的問題

Eagle Teng

152

## 什麼是環境監測

- ❖ 為一應用在評估製造（或管制）環境的管制程度之日常測量系統
- ❖ 用於評估廠房設施之無菌或管制區域的程序
- ❖ 所得的數據，作為下列的評估：
  - ❖ 消毒與清潔的效果
  - ❖ 微生物管制的保證程度
  - ❖ 提供環境控制的物理系統之效能

Eagle Teng

153

## 成功的環境監測要素



Eagle Teng

154

## 成功的環境監測要素

問題與情況	類別
潔淨室依據潔淨度等級與天花板上的HEPA過濾器來分級。	環境
環境監測需在操作的條件下進行。	設施
採樣點的標示需在SOP上說明。	方法
培養基如果在高溫下，或培養過久，將會使培養基乾掉。此情形會影響微生物回收率。	儀器設備
頻繁地進行手部消毒，以降低污染的可能性。	人員
消毒劑可降低微生物的生物負荷。	物品
用RODAC® 或平面培養皿（平板）或塗抹試驗，進行日常的表面監測。	儀器設備
被動空氣監測，是使用乘裝有經適當滅菌的培養基（例如TSA）之平板。	物品

Eagle Teng

155

## 藥廠會進行環境監測的點

- ❖ 製造過程
- ❖ 無菌充填操作
- ❖ 非無菌產品生產與包裝的環境
- ❖ 進行某些特別的實驗室試驗

Eagle Teng

156

## 環境監測的方法

- ❖ Viable air monitoring  
空氣浮游菌監測
- ❖ Non-viable particulate monitoring  
空氣浮游粒子監測
- ❖ Surface monitoring  
表面監測
- ❖ Personnel monitoring  
人員監測

Eagle Teng

157

## 空氣浮游菌監測

- ❖ 主動式浮游菌監測
  - ❖ 日常執行
  - ❖ 須可定量
  - ❖ 須訂定最低採樣空氣量
- ❖ 被動式浮游菌監測
  - ❖ 落下菌平板法
- ❖ 兩種方法都須執行
- ❖ 盡量在動態條件下進行



Eagle Teng

158

## 主動性空氣浮游菌監測

---

- ✧ 決定空氣中微生物污染的情形
- ✧ 以抽去定量的空氣體積來定量微生物
- ✧ 儀器設備必須定期校正與維護
  - ✧ 時間
  - ✧ 流量：100 L/minute (1 m<sup>3</sup>/10 minutes)
  - ✧ 旋轉角度- STA
- ✧ 採樣頭的口徑大小

Eagle Teng

159

## 被動性空氣浮游菌監測

---

- ✧ 落下菌平板
  - ✧ 定性方法取樣
  - ✧ 放在固定大小之培養皿的固體培養基
- ✧ 將培養基暴露在環境條件下監測
- ✧ 依據重力原理
  - ✧ 空氣中的微生物掉落在平板培養基

Eagle Teng

160

## 被動性空氣浮游菌監測

- ✧ 配合主動式空氣浮游菌監測進行，以得到較廣泛的環境資料
- ✧ 可以用在Isolator及層流工作台
- ✧ 最長暴露時間為4小時

Eagle Teng

161

## 空氣浮游粒子監測

- ✧ 測量空氣中微粒子的總數
- ✧ 可以呈現環境控制的情形
  - ✧ HVAC的設計以控制微粒子為主
- ✧ 依據不同的環境分類等級
- ✧ 盡量在動態下執行監測
- ✧ 法規中，以  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  與  $\geq 5 \mu\text{m}$  大小的顆粒為監測基準
- ✧ 儀器設備須定期校正與維護保養

Eagle Teng

162

## 表面監測

### ❖ 量測表面微生物的生物負荷

#### ❖ 製造區域表面

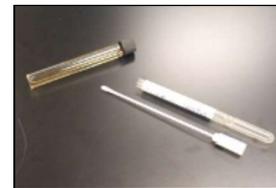
❖ 天花板

❖ 牆壁

❖ 地面

#### ❖ 設備表面

#### ❖ 產品表面



Eagle Teng

163

## 表面監測

### ❖ 評估消毒計畫的效果

### ❖ 關鍵性表面的採樣

❖ 充填針、橡膠塞轉盤

❖ 在操作結束後採樣

❖ 在特定的房間進行表面監測時，所有的採樣點，必須在同一天內完成

Eagle Teng

164

## RODAC<sup>®</sup> PLATE

- ❖ Replicate Organism Detection and Counting) Plate
- ❖ 提供定量的結果
- ❖ 用於平坦的表面
- ❖ 採樣面積約25 cm<sup>2</sup>
- ❖ 培養基一般含有中和劑
  - ❖ Lecithin
  - ❖ Tween 80
  - ❖ Histidine
  - ❖ Sodium Thiosulphate

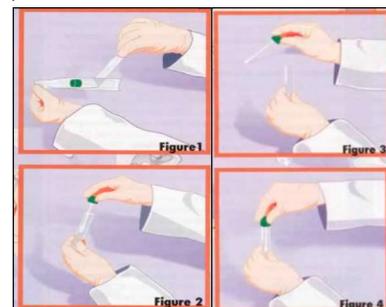


Eagle Teng

165

## 塗抹法

- ❖ 應用於
  - ❖ 不規則的表面
  - ❖ 清潔確效研究
  - ❖ 可以得到定性與定量的結果
- ❖ 採樣面積：
  - 5 cm x 5 cm



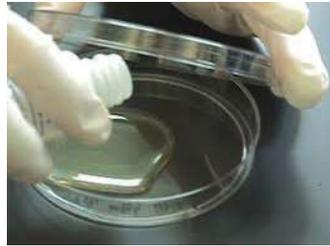
Eagle Teng

166

## 塗抹法

### ❖ 定性試驗

- ❖ 將塗抹棒放在液體培養基
- ❖ 觀察是否有微生物生長，在以陽性(+)或陰性(-)來表示



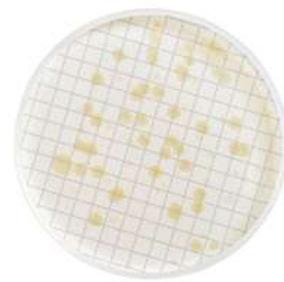
Eagle Teng

167

## 塗抹法

### ❖ 定量試驗

- ❖ 用於實驗室
- ❖ 將塗抹棒中的微生物釋放在溶液中
- ❖ 在從溶液中取定量體積，用過濾法或傾注法，將微生物至於固體培養基上
- ❖ 計算培養基上的微生物菌落
- ❖ 必須管制實驗室
  - ❖ 環境
  - ❖ 器具
  - ❖ 人員



Eagle Teng

168

## 人員監測

- ❖ 環境中，80%的污染源來自人
- ❖ 採樣
  - ❖ 每個地區採樣數量
  - ❖ 無塵衣或以滅菌衣服的生物負荷
  - ❖ 採樣時機：操作完後
- ❖ 監測原則
  - ❖ 以製程中關鍵的區域為主



Eagle Teng

169

## 人員監測

- ❖ 監測方法
  - 以RODAC接觸平板為主
- ❖ 採樣部位
 

❖ 頭罩	❖ 手套
❖ 口罩	❖ 手肘
❖ 衣領	❖ 拉鍊
❖ 胸部	❖ 鞋套



Eagle Teng

170

## 人員監測

### ❖ 無塵衣監測

- ❖ 必須在人員工作（操作）結束後，離開房間前，立即進行
- ❖ 監測完後，人員須離開該房間

### ❖ 手套的監測

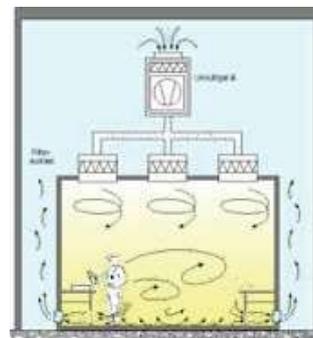
- ❖ 如果仍要繼續操作，手套監測採樣後，該手套須更換
- ❖ 採樣前，手套不可用消毒劑擦拭
- ❖ 採樣後，必須在Logbook上說明採樣的狀況

Eagle Teng

171

## 環境監測位置的選擇

- ❖ 必須在SOP或其他文件中說明
- ❖ 可依據下列原則選擇位置
  - ❖ 確效結果：最差位置
  - ❖ 風險評估，例如HACCP方式
  - ❖ Air Flow Pattern試驗結果
  - ❖ 房間分級或使用狀況
  - ❖ 人員操作或動線
  - ❖ 接近操作或產品暴露的表面
  - ❖ 不容易清潔的地方
  - ❖ 環境銜接處
  - ❖ 歷史數據



Eagle Teng

172

## 微生物監測後的動作

### ❖ 培養基培養

❖ 20 ~ 25°C: 3天

❖ 30 ~ 35°C: 2天

### ❖ 觀察菌落

❖ 數量；計數時，以300 cfu為上限，超出時，以TNTC表示

❖ 菌落型態與顏色（須說明使用何種培養基）

❖ 若在A級區或B級區或人員身上找到的微生物

❖ 分離（各種菌落）

❖ 增生與保存

❖ 鑑定

Eagle Teng

173

## 微生物監測後的動作

### ❖ 鑑定

❖ 須建立鑑定的方法，且方法須被驗證

❖ 菌落型態說明

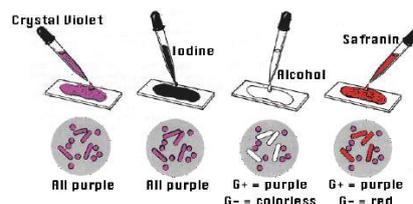
❖ Gram's Stain

❖ 鑑定系統

❖ 傳統式

❖ 快速鑑定法

❖ 建立資料庫



Eagle Teng

174

## 警戒限量與行動限量

- ❖ 警戒與行動限量是
  - ❖ 應用在所有樣品 (同級區的樣品)
  - ❖ 依據下列方式來建立
    - ❖ 環境的等級
    - ❖ 樣品的形態
    - ❖ 採樣的地點
  - ❖ 定期在評估此二限量
    - ❖ 每個區域得到之數據的年度報告

Eagle Teng

175

## 警戒限量與行動限量

- ❖ 以歷史數據訂限量
  - ❖ 警戒限量：平均值 + 2個標準差
  - ❖ 行動限量：平均值 + 3個標準差
- ❖ 以允收標準訂定限量
  - ❖ 警戒限量：允收標準的1/2
  - ❖ 行動限量：允收標準的2/3

Eagle Teng

176

## 警戒限量與行動限量

- ⊗ 環境監測、水系統監測或潔淨（或純）蒸汽監測時，監測的數據超出某特定的限量時，實驗室須通知相關負責單位
- ⊗ 不需有行動，只通知相關單位注意者，為警戒限量
- ⊗ 須有所行動者，為行動限量
- ⊗ 須馬上通知

Eagle Teng

177

## 警戒限量與行動限量

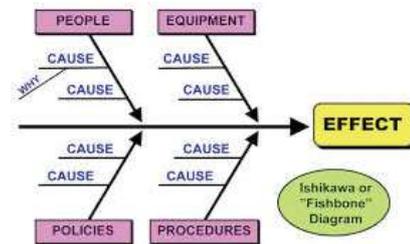
- ⊗ 警戒限量的後續行動
  - ⊗ 可看出情況可能變差時
  - ⊗ 持續發生時
  - ⊗ A級環境中，發現黴菌或Gram Negative的細菌時
  - ⊗ B級環境中，同一天發現2次以上有現黴菌或Gram Negative的細菌時

Eagle Teng

178

## 警戒限量與行動限量

- ⊗ 所有行動限量的通知、調查與行動，都須有文件紀錄
- ⊗ 調查報告中須包括
  - ⊗ 事件描述
  - ⊗ 調查過程與結果
  - ⊗ 確認Root Cause
  - ⊗ 建議事項或CAPA



Eagle Teng

179

## 環境監測 – 確效與日常

項目	確效	日常
監測項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 微生物</li> <li>• 空氣浮游微粒子</li> <li>• Air Flow Pattern</li> <li>• 溫濕度</li> <li>• 壓差 (房間與過濾器)</li> <li>• HEPA完整性與功能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 微生物</li> <li>• 空氣浮游微粒子</li> <li>• 溫濕度</li> <li>• 壓差 (房間與過濾器)</li> </ul>
採樣位置	盡可能含括全區域	關鍵或重要位置
採樣頻率	每天 (每個區域)	依據不同等級可分為每次、每天、每週、每月、每季
監測期間	一個月	Not Applicable
監測時機	靜態或動態	靜態或動態
數據	收集數據以制定警戒線與行動限量	收集第一年的數據以制定警戒線與行動限量

Eagle Teng

180

## 環境日常監測頻率 – 舉例

級區	頻率				
	微粒子	空氣浮游菌	落下菌	表面	人員
A	連續監測	每次	每次	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 桌面：每次</li> <li>• 牆壁：每天</li> <li>• HEPA支架：每週</li> </ul>	每次
B	每天	每天	每天	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 桌面 (地面)：每天</li> <li>• 牆壁：每周</li> <li>• HEPA支架：每月</li> </ul>	監測時
C	每週	每月完成所有點		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 地面：每月</li> <li>• 牆壁：每月</li> <li>• HEPA支架：無</li> <li>• 天花板：每季</li> </ul>	監測時
D	每月	每月完成所有點		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 桌面 (地面)：每天</li> <li>• 牆壁：每周</li> <li>• 天花板：每季</li> </ul>	監測時

Eagle Teng

181

## 環境日常監測頻率 – 舉例

### ❖ 溫濕度

- ❖ A、B級區：每次操作
- ❖ C、D級區：每工作天至少兩次

### ❖ 壓差

- ❖ A、B級區：每次操作
- ❖ C、D級區：每工作天至少兩次

### ❖ HEPA壓差：

- ❖ A、B級區：每次操作
- ❖ C、D級區：每工作天至少一次

Eagle Teng

182

## 環境日常監測頻率 藥典 – 無菌操作環境

取樣區域或取樣點	取樣頻率
關鍵區域 (ISO 5或更佳環境)	
空氣浮游菌 (主動式空氣取樣)	每次操作
表面監測	每次操作結束後
銜接關鍵區域的無菌區域	
所有取樣	每次操作
其他非關鍵區域的無菌區域	
所有取樣	每天一次
隔離裝置 (Isolator) 關鍵區域 (ISO 5或更佳環境)	
空氣浮游菌 (主動式空氣取樣)	每次操作
表面監測	每次操作結束後
環繞隔離裝置 (Isolator) 之非無菌區域	
所有取樣	每月一次

Eagle Teng

183

# 感謝您的耐心與參與

Eagle Teng

184