



《國際 GMP 標準專區》

純水系統概論

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

一、前言

本文主要提供關於純水系統之微生物管控之討論。至於純水系統其他部份之注意事項與要求，如系統的確效等，請參閱我國「水系統確效作業指導手冊」、其他國際組織或國家如 FDA 等之相關文件。

二、水的純化、貯存及輸送系統

(一) 原水之管理

1. 水系統主要外來微生物污染源來自於原水，用於製造純水之原水，應符合環保署規定之飲用水水質標準（行政院環境保護署 87 年 2 月 4 日環署毒字第 0 0 0 四四二八號令發布）。
2. 由於季節性差異和其它藥廠無法控制的外在因素，可能影響到原水水質變動，例如：春天易滋生格蘭氏陰性菌。所以水系統必須定期監測原水水質。假若原水水質是由自來水廠供應，則該廠之測試報告書，可用來作為廠內資料。

(二) 系統設計

單元操作是主要的內在性微生物污染源，原水之微生物可被活性炭床、去離子樹脂、濾膜和單元操作設備表面吸附，而開始形成生物膜（biofilm）。生物膜是某些微生物，為適應在營養較差環境下的產物，而生物膜內微生物不受許多殺菌劑影響。微生物脫落被帶到水系統的其它位置，並在下游形成菌落，微生物會依附在懸浮粒子，如：細碳末，成為其後的純化設備和輸送管路之污染源。

另外，微生物會在水系統輸送管路之內部管壁表面、閥和其它地區形成菌落，它們在那裡繁殖而形成生物膜，進而變成連續不斷的污染來源。

下面的一些設計考量，可幫助純水系統達成有效的微生物管控：

1. 過濾器

過濾器可去除水源之固體污染物，保護水系統組件免於受污染，而避免其功能和其壽命的降低。過濾器目前已有各種設計及不同用途。過濾效率從粗濾器，如：顆粒煤碳、石英、砂、深管濾器、到濾膜等，其設計、功能與用途等皆有差異。

2. 管線

(1) 爲了適當的引流，管線應採傾斜設計。爲了要確認對排水口的傾斜（確保管線可以完全排水），通常必須測量管線底部（bottom of pipe, BOP）的仰角/標高（elevations），並且予以文件化。

(2) 貯水桶下游的盲管（dead leg）應該使其減到最短。盲管問題，是一般管路常見的問題，盲管是由循環主管路分出之支管路，其長度超過主管路之管路直徑六倍以上，而此種盲管之定義，適用於較高溫度（75-80°C）的循環系統，若在溫度較低（65-75°C）的循環系統中，任何長度的盲管，皆易滋長微生物生物膜，應該加以去除或訂定特殊消毒作業處理。

(3) 首選的結構材料是不鏽鋼（例如，316L），因爲它是化學惰性、易於滅菌處理並且可在寬廣的溫度範圍使用。應該避免使用聚氯乙烯（PVC），特別是在去離子機或 RO 膜的下游，因爲它易形成生物膜。如果進行熱水循環時，管線應採用絕緣材料，以防止熱能的損失。

(4) 焊接的品質

在不鏽鋼管線，宜使用軌道焊接（orbital welding），而且對於凹面的限制應加以界定（存在於焊接處的凸面與凹面是細菌生長的焦點處）。在塑膠管線上，通常是使用溶劑焊接（solvent welding）。應該避免螺旋接合（screw fitting）或推入套合（push fit）。

(5) 循環設計

水系統應予以再循環，以保持水的流動（理想上，是每秒流速 1.5 公尺或更高）。不流動或低流動情況的水易助長微生物的增殖與生物膜的形成，特別是在水的輸送管線。單向水系統基本上是一個「盲管」。

3. 閥門

水系統最好使用隔膜閥（diaphragm valve），特別是在去離子機或逆滲透等設備的下游，如此就能有效地進行滅菌處理。

4. 貯水槽/貯水桶

(1) 貯水桶應該由不鏽鋼製成。其設計和操作需考慮，如何防止生物膜之產生、減少腐蝕、桶之化學藥劑消毒之方便性，這些考量包括：使用內面光滑的密閉桶，和桶內上部有噴灑的能力，如此可降低腐蝕或生物膜之形成，並有利於熱或化學消毒。

- (2) 爲了防止貯水桶因爲桶內水位之高低變化，以致桶內外壓力不同而產生桶身凹陷，必須要通氣。通氣孔必須配備阻擋微生物之過濾器（濾膜過濾器），以防止微生物或極小粒子之通過。需注意的是：凝結水氣會堵塞通氣孔造成貯水桶機械損壞、在濾膜表面上聚集微生物及容易污染貯水桶。控制方法包括：使用疏水性濾器和防止蒸氣凝集之加熱通氣孔濾器套件。其它建議包括使用前及使用後定期之消毒，或經常更換濾器。而通氣過濾器完整性測試應該定期執行（例如，每 6 個月或每 12 個月一次）。
- (3) 用水點與彈性輸送軟管的使用（Water Point and Use of Flexible Transfer Hoses）：在生產區應該提供生產用水的使用點。經處理的水經輸送管線傳送到使用點，這些管線應由適當無毒材料所製成。使用後應將輸送管線內的水排盡，必要時，在使用之前應進行滅菌處理，以避免輸送過程中水質受到污染。

（三）系統的維護保養與日常監控

1. 消毒

- (1) 水系統之微生物控制，主要是靠消毒，可用熱或化學方法來消毒系統。線上裝置波長 254nm 之紫外燈，可連續地消毒系統中的水。
- (2) 系統之熱消毒法，包括：定時或連續地以熱水循環或利用蒸氣，此技術只用於耐高溫消毒之系統，如：不銹鋼和一些聚合物。雖然加熱法可控制生物膜之產生，但無法有效的除去已生成之生物膜。
- (3) 系統之化學藥劑消毒法，包括：鹵化物、過氧化氫、臭氧或過醋酸。鹵化物是有效的消毒劑，但很難從系統中沖洗掉，且不易破壞生物膜。像過氧化氫、臭氧和過醋酸等化合物藉由形成活性過氧化物和自由基（以氫氧基最顯著），來氧化細菌和生物膜。這些化合物，特別是臭氧的半衰期很短，因此在消毒過程中，需要持續添加。過氧化氫和臭氧會迅速分解成水和氧；過醋酸在紫外燈下則分解成醋酸。在系統中紫外燈可降低微生物新菌落之長成，而防止生物膜之形成，但它對浮游微生物只部分有效。單獨使用時，紫外燈不是一種有效的方法，因爲它無法去除已存在的生物膜。但如和傳統的熱或化學消毒配合，它很有效，且可拉長系統消毒的間隔。此外，紫外線也能加速過氧化氫和臭氧的分解。
- (4) 不是永久附接於水系統上之軟管與其他設備/裝置，亦需制訂消毒方式與儲存程序。
- (5) 消毒過程需經確效，以證明其降低和維持微生物污染於一可接受程度之能力。加熱法之確效，應包括：熱分佈研究，以證明整個

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

2. 水品質的監測 (Monitoring of water quality)

(1) 監測計畫：水系統中關鍵性品質屬性和操作參數值，需要文件化和監測。此計畫可包括：線上探測器或記錄器（如：導電度計和記錄器）、操作參數值的人工紀錄（如：碳過濾器之壓力降低）和實驗室測試（如：總生菌數）等方式之綜合使用。抽樣頻率、測試結果之評估和需要採取之矯正預防措施也應包括在內。

(2) 警戒和行動界限：

- 警戒或行動界限不同於製程參數或產品規格，它們是用來監測和控制純水之水質，而非用以判定水質合格或不合格。
- 製藥用水之微生物警戒和行動界限，和所選擇之監測方法有關。一般推薦的適當行動界限是：飲用水 500 cfu/mL，純淨水 100 cfu/mL 和注射用水 10 cfu/100 mL。
- 需強調的是，上述行動界限，並非一成不變的適用於使用原料水之各種場合。例如：美國國家規定的原料水，並不排除含有格蘭氏陰性菌，而飲用水，也不禁止含有格蘭氏陰性菌。其理由是，這些微生物遍佈在有水環境裡，而要清除此種微生物的滅菌程序，在許多製造過程中，是不適合或不可能的。然而有一些情形是不容許它的存在，如：外用劑和一些口服劑型。因此藥廠有義務追加一般行動準則，以配合每一種特殊之製造情況。

參考文獻 (REFERENCES)

1. US FDA Guide to Inspections of High Purity Water System
2. Proceedings of PIC/S Seminar on “Water for Pharmaceutical Purposes”
3. USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES
4. 水系統確效作業指導手冊

《法規公告》

1. 行政院衛生署 100 年 1 月 6 日署授食字第 0991104271 號公告

主旨：公告「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，並自公告日起實施。

依據：藥物製造工廠設廠標準第三十四條。

公告事項：醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程如下：

一、自 101 年 1 月 1 日起，凡新設、遷移及新查驗登記申請案之醫用氣體製造工廠應符合「藥物製造工廠設廠標準－第三編第一章西藥藥品優良製造規範」之規定。

二、已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠，應於 102 年 12 月 31 日前全面完成實施。

(一) 自公告日起，醫用氣體製造工廠可主動提出 GMP 評鑑申請。

(二) 自 101 年 1 月 1 日起，已領有藥品許可證之醫用氣體製造工廠應接受本署 GMP 評鑑，查核缺失暫不列嚴重缺失，惟廠商最遲須於 102 年 12 月 31 日前改善完畢。

三、許可證之管理：

(一) 醫用氣體藥品之新查驗登記申請案，於 100 年 12 月 31 日前不受影響。

(二) 97 年 3 月 20 日前發給之醫用氣體藥品許可證，其展延於 100 年 12 月 31 日前不受影響，惟仍須符合公告相關規定。

(三) 100 年 12 月 31 日前發給之醫用氣體藥品許可證，另依藥事法第 48 條規定，發函通知業者有關「製造工廠應於 102 年 12 月 31 日前符合 GMP，經查核未通過者，廢止本件許可證」之注意事項。

四、國產與輸入醫用氣體製造廠同步實施。

五、本案另載於本署全球資訊網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>），「衛生署公告」網頁及本署食品藥物管理局網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之「公告資訊/本局公告」網頁。

2. 行政院衛生署 100 年 1 月 13 日署授食字第 0991104248 號公告

主旨：公告「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引（PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products）」。

依據：藥物製造工廠設廠標準第三十四條。

公告事項：

一、本署已於 99 年 2 月 26 日會銜經濟部以署授食字第 0991100269 號、經工字第 09904601110 號令公布「藥物製造工廠設廠標準」部分條文。其中第三十四條條文明定：「西藥藥品之製造、加工、分裝或包裝，依國際醫藥品稽查協約組織有關藥品優良製造指引（PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products）之規定。」

二、配合該標準之施行，本署公告「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引（Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products）」第一部及附則之中英文對照條文，供業者執行 GMP 之參考標準。

三、本條文另載於本署食品藥物管理局（網址：<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」下之「本局公告」網頁及本署網站（網址：

<http://www.doh.gov.tw/>)。

3. 行政院衛生署 100 年 1 月 25 日署授食字第 0991104384 號公告

主旨：公告修訂之國外藥廠『工廠資料準備須知』及『工廠資料查核表』(如附件)。

公告事項：

- 一、自公告日起，凡申請國外藥廠工廠資料審查者，應符合本次修訂之國外藥廠「工廠資料準備須知」及「工廠資料查核表」。
- 二、本次修訂係將國外藥廠工廠資料之送審項目，對應「藥物製造工廠設廠標準」及「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products)」之條文，審查標準係以前揭標準及指引全文為依據。未來，若 PIC/S 組織更新其 GMP 條文，國外藥廠工廠資料之審查內容亦隨之更新。
- 三、本署業於中華民國 100 年 1 月 13 日以署授食字第 0991104248 號公告「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products)」，業者得逕行參考之。
- 四、國外藥廠「工廠資料準備須知」及「工廠資料查核表」前經本署於中華民國 95 年 11 月 13 日以署授食字第 0951401750 號修訂公告在案，該次公告內容自本公告日起停止適用之。
- 五、本公告及附件另載於本署食品藥物管理局(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」下之「本局公告」網頁及本署網站(網址：<http://www.doh.gov.tw/>)。

附件：國外藥廠「工廠資料準備須知」及「工廠資料查核表」各 1 份

4. 行政院衛生署 100 年 2 月 1 日署授食字第 1001100034 號公告

主旨：預告修正「藥物製造業者檢查辦法」第八條、第九條、第十條草案。

依據：行政程序法第一百五十一條第二項準用第一百五十四條第一項。

公告事項：

- 一、修正機關：行政院衛生署。
- 二、修正依據：藥事法第七十一條第三項。
- 三、修正草案條文內容詳如修正草案總說明暨條文對照表。本案另載於本署食品藥物管理局(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」下之「本局公告」網頁及本署網站(網址：<http://www.doh.gov.tw/>)
- 四、對公告內容如有意見或疑問，請於本公告刊登公報次日起 14 日內陳述意見或洽詢：
 - (一) 承辦單位：行政院衛生署食品藥物管理局
 - (二) 地址：台北市南港區昆陽街 161-2 號
 - (三) 電話：(02)27877131
 - (四) 傳真：(02)26531776

(五) 電子信箱：chiwen@fda.gov.tw

附件：「藥物製造業者檢查辦法」第八條、第九條、第十條修正草案

《活動訊息》

1. 「現任國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 主席 Mr. Tor Gråberg 蒞局指導，推動藥品 GMP 管理與國際接軌」

現任 PIC/S 主席 Mr. Tor Gråberg 應邀於 100 年 1 月 6 日至 7 日訪台，1 月 6 日拜會本署蕭美玲副署長，並於 1 月 7 日參加本局「藥廠 GMP 管理討論會」，針對藥廠 GMP 管理制度進行交流討論。本次活動有助加速我國申請 PIC/S 入會評估期程，以爭取早日成為 PIC/S 會員。

國際醫藥品稽查協約組織 (PIC/S) 係致力於推動 GMP 合作之官方國際組織，其宗旨為促進藥品 GMP 法規標準之國際協和及稽查品質一致化，會員遍佈全球五大洲，現有 39 個衛生權責機關會員，分屬 37 個國家，其採用之 PIC/S GMP 已成為國際通行之 GMP 標準，美國 FDA 亦於 100 年 1 月正式成為其會員。

Mr. Tor Gråberg 係現任瑞典醫藥品管理局藥廠稽查長，自 99 年 1 月接任 PIC/S 主席以來，致力於持續擴大 PIC/S 成為全球性組織，並創造與製藥業及主管機關間的橋樑，對有意加入 PIC/S 的國家亦不遺餘力提供諮詢與輔導。

我國已於 99 年 1 月 1 日正式實施 PIC/S GMP，並於 99 年 6 月 14 日以本局名義正式提出 PIC/S 入會申請。本次藉邀請 Mr. Tor Gråberg 訪台交流，PIC/S 組織將更了解我國藥廠 GMP 稽查發證體系，及本局近年持續提升國產製藥業水準之努力，更有助開啓雙方未來合作之契機。



2. 「醫用氣體製造工廠納入實施藥品優良製造規範，進一步確保民眾使用醫用氣體之安全」

為提升醫用氣體品質，保障民眾的用藥安全，衛生署已於 100 年 1 月 6 日正式公告「醫用氣體製造工廠實施藥品優良製造規範(GMP)之方法及時程」，從 101 年 1 月 1 日起，除新設、遷移及新查驗登記申請案的醫用氣體製造工廠都須符合「藥物製造工廠設廠標準－第三編第一章西藥藥品優良製

造規範」，已領有醫用氣體藥品許可證之製造廠，亦須定期接受食品藥物管理局之 GMP 查廠。

繼衛生署於 97 年 3 月 20 日公告將氧氣、二氧化碳及氧化亞氮（笑氣）納入藥品管理，迄今已核發 95 張藥品許可證，這些許可證分屬國內 40 家醫用氣體製造工廠。為從源頭確保醫用氣體之製造品質，食品藥物管理局已完成醫用氣體製造工廠實施 GMP 之法制作業，並於 100 年 1 月 6 日正式公告實施，國產與輸入醫用氣體製造工廠將同步實施 GMP，預定於 102 年 12 月 31 日前完成全面實施。

為鼓勵已經領有藥品許可證的醫用氣體製造工廠早日完成實施 GMP，從公告日起，食品藥物管理局即接受醫用氣體製造工廠主動提出 GMP 評鑑申請，並持續辦理學者 GMP 輔導計畫以加速醫用氣體製造工廠早日全面完成實施 GMP，積極營造藥求安全、食在安心之衛生環境。

3. 「玉兔迎春添新象，我國藥品製造水準與查核體系朝國際化邁進」

為提升國產製藥品質、確保國人用藥安全，食品藥物管理局自 99 年成立以來持續致力於提升藥品製造水準及推動藥廠管理制度國際化。我國自 99 年 1 月 1 日起正式採用國際 GMP 標準（PIC/S GMP）迄今，已有 23 家藥廠全廠通過本局 PIC/S GMP 符合性評鑑。此外，本局亦已於 99 年 6 月正式向國際醫藥品稽查協約組織（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，簡稱 PIC/S）提出入會申請，以共享全球不良藥品與回收事件通報系統，以及透過其查廠資訊交流平台等國際資源，有效地預防藥害，並提升製藥業國際競爭力。

PIC/S 組織是以各國醫藥品 GMP 稽查主管單位為會員、致力於推動 GMP 合作的官方國際組織，現有會員 39 個遍佈五大洲，會員數並持續增加中，美國食品藥物管理局（US FDA）亦於今年 1 月正式成為其會員，足見 PIC/S GMP 標準已成為國際通行之 GMP 標準。因應國際趨勢，我國亦已公告實施 PIC/S GMP，迄今已有 32 家藥廠陸續提出 PIC/S GMP 符合性評鑑申請，23 家藥廠通過評鑑（通過名單詳本局網頁 www.fda.gov.tw）。

本局之 PIC/S 入會申請案業經該組織初步審核後已正式進入 PIC/S 嚴謹之入會評鑑階段，PIC/S 現任主席 Mr. Tor Gråberg（瑞典籍）更應邀於今年 1 月赴台交流。新年新氣象，本局將持續積極推動 GMP 國際化，期許有朝一日能向 PIC/S 國際組織成功叩關，除進一步保證國產藥品之品質安全有效，並有助製藥業者拓展國際市場。敬祝大家新春快樂，萬事如意！

《業者交流》

有關○○股份有限公司 100 年○月○日函詢壓縮空氣品質事宜，衛生署食品藥物管理局函復如下：

有關壓縮空氣品質請參閱 PIC/S 組織於 2007 年 9 月 25 日公佈之 AIDE-MEMOIRE

(INSPECTION OF UTILITIES: PI009-3)，其中第四部分 Pharmaceutical gases 所提 ISO 8573 compressed air 1-7 之內容。

GMP 電子報 第 24 期

中華民國 100 年 2 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局

電話：(02)27878000

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康熙洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉 楊若英

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@fda.gov.tw