

出國報告(出國類別：研習)

日本研習「新科技醫療器材之驗證測試及安全與品質評估模式」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：鄭淑晶技正、傅孝瑜技佐

派赴國家：日本

出國期間：104年9月13日至104年9月18日

報告日期：104年11月12日

摘要

此次赴日本研習「新科技醫療器材之驗證測試及安全與品質評估模式」安排於9月13日至9月19日期間，分別至Terumo Corporation (日商泰爾茂)甲府東工廠、SHISEIDO Company, Limited(資生堂掛川工廠、BOKEN Quality evaluation institute(一般財團法人紡檢品質評價機構)及Fujirebio Inc. (台富製藥股份有限公司)等地分別研習血管內輸液套、醫療級玻尿酸、遠紅外線紡織品及體外診斷試劑等醫療器材之相關量測及驗證技術。

藉由參觀工廠製程、品質檢驗之交流及學習，將有助於提升本署醫療器材檢驗能力，可做為我國研擬相關產品技術性規範、檢測基準之參考，並促進雙方新科技醫療器材資訊之交流。

目次

壹、	目的.....	4
貳、	過程.....	5
參、	心得與建議	26
肆、	附錄.....	27

壹、 目的

隨著全球人口快速老化，醫療與健康照護需求逐年提高，新科技醫療器材為我國重點推動產業，為確保產品品質，加速產品開發與上市，需及早建立相關檢驗技術及量能，研擬相關檢驗技術規範，以提昇國際競爭力。本次研習重點為血管內輸液套、醫療級玻尿酸、遠紅外線紡織品及體外診斷試劑等 4 項醫療器材之品質管理及其檢驗方法。

血管內輸液套為臨床常用之醫療器材，其中 DEHP 等塑化劑之添加為一重要的議題，由於 DEHP 塑化劑具有潛在之健康風險，使用 DEHP 塑化劑之 PVC 管，應依前行政院衛生署 100 年 5 月 23 日署授食字第 1001603415 號公告標示警語，目前部份廠商亦考慮以其他配方取代 DEHP 塑化劑。此次赴日，藉由參觀日本醫療器材製造廠之生產過程，就其品質管制及檢驗技術與日方進行溝通交流，進一步了解目前國外產業材料使用之趨勢，研擬未來因應之檢驗方法，以利後市場之品質監控。

醫療級玻尿酸常作為眼玻璃體替代物、關節腔注射液及美容除皺產品之主成分，此類產品之使用多與人口老化議題有關，台灣已邁入老年化社會，可預見此類產品之需求量將逐年成長，及早建立相關檢驗方法，才能確保使用者之安全及健康。

針對遠紅外線紡織品，衛福部於 94 年起已核發 50 張第一等級醫療器材許可證，相關產品如遠紅外線肢體裝具、遠紅外線護具及遠紅外線醫用輔助襪等。由於此類非動力式醫療器材多為紡織品，且該類紡織品除有宣稱醫療用途，亦有做為一般商品販售者。然而，目前國際間針對此種產品的規範較少，僅日本遠赤外線協會有建議檢驗方法。

體外診斷試劑用疾病早期診斷及發現，如因品質不佳導致錯誤診斷，可能會導致非預期的醫療行為或延遲病人就醫、喪失治療先機，其影響甚鉅。

此次赴日，分別向對此類領域有專長、對品質有嚴格管理，且在市場上有良好聲譽之日商公司及檢驗機構學習相關產品之品質管控及檢驗技術，期能增加本署之檢驗量能，建立人脈，並促進日後台、日雙方技術持續交流。

貳、 過程

9月13日	台北至東京
9月14日	至 Terumo 甲府工廠醫療器材「血管內輸液套」之品管及檢驗研習品質保證系統流程。
9月15日	參觀資生堂企業資料館。
9月16日	至資生堂掛川工場研習「醫療級玻尿酸」及化粧品之品管及檢驗研習。
9月17日	至 BOKEN Quality evaluation institute 研習「非動力式遠紅外線紡織品」之品管及檢驗研習。
9月18日	至 Fujirebio Inc. 研習「體外診斷試劑」之品管及檢驗。
9月19日	東京至台北

一、TERUMO Corporation (日商泰爾茂股份有限公司)工廠-104年9月14日

行程：

時間	參訪項目
9:30	抵達 TERUMO 工廠
9:30 ~10:00	問候
10:00~10:30	工廠概要說明
10:30~11:00	移動到輸液套生產線更衣
11:00~12:00	參觀輸液套生產線
12:10~13:10	午餐
13:20~14:40	參觀出貨檢查、進料檢驗
14:50~16:50	Q&A
17:00~	離開工廠

(一)血管內輸液套

依據國內《醫療器材管理辦法》之風險程度，將血管內輸液套歸類為第二等級醫療器材，屬於中風險性。依據功能、用途、使用方法及工作原理，被歸類為十、一般醫院及個人使用裝置(分類代碼為 J.5440)。根據《醫療器材管理辦法》

第3條附件一，血管內輸液套之鑑別為：「血管內輸液套是用來將容器內液體，用針或導管插入靜脈血管系統的輸液裝置。此器材包括針或導管，管線，一個流量調節器，點滴箱、一個輸注線過濾器，一個靜脈注射裝置的旋轉開關，液體輸送配管，連接每一部份裝置的接頭，作為注射部位的帶帽側管，插入靜脈注射袋或其他輸液容器，並連接配管的中空釘」。

本次研習實驗用兩款血管內輸液套產品分別為-輸液套分別為為單次使用重力灌注醫療用血管內輸液套，及需搭配電動幫浦才能使用的單次使用動力灌注醫療用血管內輸液套。

(二)TERUMO Corporation 成立的歷史背景及公司願景

第一次世界大戰前，日本國內所使用的體溫計一直是仰賴外國進口，直到第一次世界大戰時才中斷進口，等大戰結束後，世界大國積極重建家園、恢復和發展國內的能量，歐、美等已開發國家的人民日漸重視健康概念，日本國民保健衛生思想也漸漸普及，他們意識到國民的健康乃是國家安定的基礎，由於國民健康概念普及，因此，民眾最常使用的醫療器材-體溫計的需求大增，但是，當時日本國內醫師常使用的體溫計，仍仰賴如：德國(Bick),英國(Ziehl)及美國(Johnson) 等外國進口，當時的水銀(汞)體溫計雖然測量體溫很精確且感度很迅速，但是，由於水銀的顏色不易辨識、很難讀取量測數據，而且測量後很難立即重複使用，日本醫師們覺得這是此種水銀體溫計使用上的最大兩項缺點。當時在這一領域中最有能力的工程師-竹內英二(Eiji Takeuchi)，他費盡苦心努力專研5年，終於發明出有顏色的水銀體溫計。

TERUMO 的創始人之一-北里博士，他在當時被日本人尊稱為「現代醫學之父」，北里博士於19世紀末期在德國求學時，他的老師是當時分離出霍亂弧菌(引起霍亂的細菌)赫赫有名的羅伯特·科赫博士(Dr. Robert Koch)。北里博士的其中一項重要成就，就是發明治療破傷風血清，他是一位世界級的醫生和研究員，曾經榮獲提名為諾貝爾獎候選人。為了建立事業並發展國家企業，北里博士(Dr. Kitasato)於1921年便協同幾位科學家一起接管原屬於英治竹內的工廠，並投入大筆資金，從事企業的研究發展和改善。此工場經過政府當局預備考察訪問後，被政府授權推薦為「模範工場」。

TERUMO 在日本的醫學上的進步和預防醫學發展起到了巨大的作用。包括北里博士泰爾茂的創始成員認為，體溫計的製作是不可少的公共衛生用品，他們相信他們的工作將有助於改善全民健康。TERUMO 遵循北里博士的領導，並建立了企業經營的使命“藉由醫療奉獻社會”。

(三)TERUMO 沿革簡介如下：

1. 1921年 以由北里博士(Dr. Kitasato.)為首的幾位醫學家共同創立 Sekisen Ken-onki Corporation “紅外線檢溫器株式會社”，旨在生產用於

臨床的優質體溫計。

2. 1922年 第一批“仁丹體溫計”產品上市。
3. 1936年 公司改名為 Jintan Taionkei Corporation。
4. 1963年 首次進入一次性醫療器材和設備領域。開始生產和銷售首批日本國產的一次性注射器，來防止治療時的感染。同時公司改名為 Jintan Terumo Corporation。
5. 1963年 首次在日本生產和銷售血袋。
6. 1971年 4月份在美國成立“Terumo America”，開始發展海外業務。5月份在比利時成立“Terumo Europe Corporation”。
7. 1973年 首次生產和銷售日本國產首批軟塑料袋的靜脈注射液。
8. 1974年 公司改名為“泰爾茂株式會社”(Terumo Corporation)。
9. 1982年 開始生產和銷售的中空纖維透析器。
10. 1983年 首次在日本生產推出電子體溫計。並且不再生產水銀溫度計。
11. 1985年 將血管造影導管系統上市。
12. 1999年 在印度成立“Terumo Penpol LTD”公司，生產血袋。收購 3M 公司的人工心肺部門，在美國成立泰爾茂心血管系統公司。
13. 2002年 6月份創立 Terumo Medical Pranex.。10月份收購英國 Vascutek 公司，進入人造血管領域。
14. 2006年 收購美國 MicroVention 公司，進入血管內線圈的領域，治療腦動脈瘤。
15. 2008年 收購的日本臨床供應有限公司，加強放射治療領域之介入系統業務。
16. 2011年 收購 CaridianBCT 的控股公司，在輸血行業的全球領先供應商。
17. 2012年 加入聯合國全球契約(the United Nations Global Compact)。
18. 2013年 1月泰爾茂 BCT 越南有限公司成立。2月泰爾茂俄羅斯有限責任公司成立。3月收購波蘭 Medservice Sp. Z.o.o.。7月泰爾茂印度私人有限公司成立。
19. 2014年 創立泰爾茂醫療創新(Terumo Medical Innovation)。

(四)TERUMO 工廠

TERUMO 在日本境內共有甲府工廠(Kofu Factory)(包括東工廠及醫藥品工廠)、富士宮工廠(Fujinomiya Factory)及愛鷹工廠(Ashitaka Factory)等三座工廠。富士宮工廠主要生產血袋、輸液劑及注射器；愛鷹工廠主要生產導管類、人工肺、電子體溫計、電子血壓計及 ME 設備等；甲府工廠主要生產產品為注射針、注射針筒、血糖值測量系統、胰島素注射針、封閉式輸液器、靜脈留置針、真空採血管、血管內輸液套、翼付靜注針及尿液試紙等。目前血管內輸液套產品在日本市場的市占率約 40%。此外，在日本境外，如比利時、大陸杭州、越南、

菲律賓及美國等地均建置工廠從事生產業務，公司目前約有 2200 名員工。此次研習主要目的地是 TERUMO 三個工廠的其中一座工廠。

為了保障安全健康，泰爾茂是為日本率先推出一次性醫療器材的製造廠，由於市場需求量日增，為了確保供應與日俱增的市場需求量，公司使用自動化一貫作業機器，可提供 24 小時不間斷運行(人員三班制輪班)，包括假日也可連續大規模生產一次性醫療器械。為徹底追求高品質，高效率，自動不間斷大量生產的基礎性醫療器材。工廠從 1983 年開始運作，除了架設自動化設備外，為了確保一次性醫療器材之衛生安全，導入電子線滅菌，以降低傳統 EO 滅菌之殘留問題。

(五)參觀血管內輸液套生產線

1. 人員進入工廠前，先經過一連串清洗、消毒及置換無塵衣等步驟後進入工廠，血管內輸液套製造過程，首先將原料加熱融熔之後，導管部分經由高壓射出成型，以水冷卻後成形，並經生產線上之偵測器，測量內外管徑大小符合規範後，先以圓軸收集，再依據產品需求裁切成適當長度。
2. 其餘組件則經熱熔後，經壓模冷卻成型。各組件利用不同的方法的組合，例如：瓶針(spike needle)與點滴筒(chamber)的上蓋之間利用超音波震盪組合；而點滴筒(chamber)與導管之間，則使用 UV 膠(UVglue)黏合。
3. 製程中檢查，為自動化檢查，各零件產線均置有設備檢查機器，檢查有異常時，機器自動停止生產作業且將異常記錄下來，同時發出警告聲提醒品管人員檢視，確定異常時則將異常產品由產線剔除，並檢討異常原因。
4. 添加劑：導管部分，由於日本政府雖未強制禁止使用鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP)塑化劑(plasticizer)，但基於考量 DEHP 對人體的健康風險及環境生態的安全，自 2003 年開始，TERUMO 部分產品亦開發以健康風險較低之 Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate(TOTM)(偏苯三酸三(2-乙基己基)酯)取代 DEHP。
5. 滅菌：工廠所生產的最終產品，將送至兩工廠之間的滅菌工廠，產品經過滅菌後出貨，目前工廠針對不同的產品有使用 γ -ray 滅菌或電子線(EB)滅菌。

(六)品管項目：功能性試驗(Performance test)

Terumo 工廠是依據 JIS T 3211:2011 (Sterile infusion administration set)進行功能性測試

1. 洩漏試驗(Airtightness)-氣密性試驗

依據 JIS T 3211:2011-5. Physical requirements 內之 5.2. Airtightness，對抽樣檢體進行洩漏測試，其操作方式為將注射針尖端處栓緊後，從瓶針(bottle needle)處連接空壓機，將空氣灌入血管內輸液套，確認其內部空氣壓力為 50 Kpa(千帕)，將血管內輸液套置於水槽中，水溫設為常溫(20-30°C)，並確定受測

檢體完全浸入水中避免浮起，仔細觀察 15 秒內不得有漏氣現象。若血管內輸液套有破洞，則輸液套外部表面會有氣泡產生。另，依據 JIS T 3211:2011-5. 附錄 A.1.1(Annex A)，對抽樣檢體進行洩漏測試，將血管內輸液套分別置於 23°C±1°C 及 40°C±1°C 水槽中，其操作方式同上述，仔細觀察 15 秒內不得有漏氣現象。

2. 洩漏試驗(Airtightness)-水密性試驗

依據 JIS T 3211:2011-5. Physical requirements 內之 5.2. Airtightness，其操作方式參考附錄 A.1.3 (Annex A)。對抽樣檢體進行洩漏測試，首先確認輸液套內加滿水，從瓶針(bottle needle)處連接空壓機，將空氣灌入血管內輸液套，確認其壓力為 150 Kpa(千帕) (測試用水溫分別設定為(23±1)°C 及(40±1)°C)，確認拴緊所有的閥門，測試 15 分鐘，觀察是否有水滴滲出，若血管內輸液套有破洞，則會有水滴滲出。

3. 洩漏試驗(Airtightness)-氣密性試驗-負壓(Negative Pressure)

依據 JIS T 3211:2011-5. Physical requirements 內之 5.2. Airtightness，其操作方式參考附錄 A.1.2 (Annex A)。對抽樣檢體進行洩漏測試，首先將輸液套加滿已經去氣體之蒸餾水(degassed distilled water)後，將輸液套一端接上抽真空設備，並將管內壓力抽至 -20 kPa(千帕)(測試用水溫分別設定為(23±1)°C 及(40±1)°C)，確認拴緊所有的閥門，測試時間為 15 秒。觀察管內是否有氣泡產生，若血管內輸液套有破洞，則會有氣泡產生。

4. 洩漏試驗(Airtightness)-靜態拉力試驗(static tensile force for all connections)

參考 JIS T 3211:2011-5. Physical requirements 內之 5.3. Male and female conical fittings, injection site and joints of joint tube and duct，其操作方式參考附錄 A.1.2 (Annex A)。對抽樣檢體進行洩漏測試，首先將輸液套點滴室下端導管打結，將輸液套吊掛，於打結處下端施以 15N 之重力，測試時間 15 秒，之後再依據 JIS T 3211:2011 附錄 A-A.2 操作，測試洩漏與否。

若有以上任何一項檢驗項目結果不合格者，首先必須確認檢驗操作過程是否依據標準作業程序(SOP)進行，確認依據標準作業程序(SOP)無誤後，則找出生產線是否有任何問題造成該批檢體不合格的缺失，並針對問題修正生產線，至於該批不合格產品則全數銷毀。由於廠內測試人員每年均須通過內部能力測試，因此，不會請第二位測試人員針對該批產品再度進行複驗。

二、資生堂企業資料館-104年9月15日

愛美是人類的天性，「女為悅己者容」這句話早已不符合時代潮流了，現代女性自主能力隨者經濟能力一併提升，化妝已不再是單純的為吸引異性的注意，有一半以上化妝是為了職場需求，尤其是在求職面試時，得體的衣著和打扮的確為第一印象加分不少。

不僅僅是女性，現在男性也漸漸注視自己的外表和裝扮，香水、唇膏、化妝水、護膚乳液、面霜、指甲油、髮油等，早就不是女性的專利了。新時代男性甚至修眉、畫眉，部分男性也因為職場需要畫上淡淡的彩粧，使用化妝品的消費者年齡層更有逐漸降低的趨勢。因此，化妝品、保養品已像是呼吸一樣自然，為現代人不可或缺的日用品了。國際上知名化妝品廠商不勝枚舉，如何在如此競爭的洪流中，屹立不搖超過一百年，資生堂便是其中的異數。

此行日本，除了預定研習醫療器材有關檢驗技術之外，且讓我們利用拉車所剩的短短幾小時時間裡，自行參觀位在靜岡縣掛川市資生堂園區之「資生堂企業資料館」，僅僅兩層樓的「資生堂企業資料館」是為了紀念資生堂創業 120 周年而起的，讓我們來一探究竟，如此百年事業是如何興起、發揚光大及永續經營的。

(一)資生堂簡介

「資生堂」這個命名，源自中國兩千多年前經典《易經》，取其：至哉坤元，萬物資生，乃順承天的概念。意思是從東方思維出發，讚美謳歌撫育眾生的富饒大地，並不斷地追求新的價值創造，從東方哲學出發，資生堂一步步地成就現今的事業王國。

(二)展區內容

「資生堂企業資料館」收藏、保存、公開創業至今之產品、廣告設計等藝術品及有關企業文化發展過程的史料文物。館內收藏資料達 10 萬件以上，包括商品包裝、宣傳海報、報刊及雜誌廣告、電視廣告等以及有關當代女性風俗等資料。資生堂企業館藉由商品和海報等宣傳物品，回顧從 1872 年創業以來 140 年間的發展歷程，由於館內不能拍照，有關陳述資生堂企業管展品之所有圖片均取自網路或翻拍自宣傳單。

1. 一樓展區簡介 包含 7 個主題，依序是企業沿革(年表)、企業文化演進史、包裝的演變(第一部)、企画展示、商標字形和圖案、點綴時代的海報及廣告劇場。

(1) 企業沿革 介紹與社會共同展的“資生堂發展歷程”年表(1872 年至今)，以下介紹幾個比較重要的年份及事件。

- a. 1872 年 創辦人福原有信(西元 1848-1924 年)，在創立資生堂前，曾在德川幕府的醫學所研究西醫，明治新政府時，擔任日本海軍醫院藥局長，於 1872 年在文化潮流中心-東京銀座，開設日本第一家民營西式藥

房「資生堂」，當時製藥素質參差不齊，民眾以服用草藥為主，福原有信卻引進西方製藥理念，以專業的科學研究為根基，使其成為製藥業的先驅。福原有信引進西方技術，成功的研製出可防治口臭的牙膏(圖)，這瓶牙膏一上市，立即取代當時流行的潔牙粉。也讓資生堂成為家喻戶曉的品牌。

- b. 1897年 資生堂藥房剛開始經營並不順遂，因此，1897年便開始轉向化粧品事業，推出了歷久不衰的經典商品「紅色夢露」(Eudermine)(圖)化粧品。
- c. 1902年 資生堂引進日本第一座汽水機，並且放置在藥房中銷售汽水，大受民眾喜愛。有鑒於汽水機的成功，資生堂發展供顧客悠閒茶聚的餐飲事業(Shiseido Parlour)。
- d. 1916年 創辦人福原有信的第三個兒子—福原信三，由於曾遊學歐美，對於西方商品留下深刻印象，於1916年成立資生堂設計部，負責產品包裝和宣傳，他首先將美學結合產品設計，將廣告宣傳引進日本消費市場，逐漸樹立起商業與創意並重的獨特風格。
1917年 早期資生堂出品的牙膏容器都印上飛鷹商標，到了二十世紀初，資生堂發展重點由藥業轉向化粧品，為了使公司的標誌更具女性美，福原信三親自設計了一款優雅山茶花伴以九片樹葉，其靈感來自於當時資生堂最熱門的商品-山茶花護髮油。後來在1918年略作修飾改為七片樹葉，而沿用至今的商標是1974年版本，其設計仍以七葉為藍本(圖)。
- e. 1919年 成立「資生堂藝廊」，為日本現存最古老的畫廊，此藝廊專為有才能卻沒有機會發表作品的年輕藝術家們免費提供展覽場所。除了東京大地震和戰爭期間，及大廈整修期等原因外，畫廊沒有停止過藝術活動，至今，曾舉辦過3,100以上場次的展覽會。
- f. 1921年 資生堂訂立五項管理原則，並徹底執行於公司所有活動中。
 - ① 原則一、品質第一：對於產品質素的要求始終如一，將進一個世紀，努力不懈地務求達到盡善盡美的標準。
 - ② 原則二、共存共榮：尋求與不同公司或獨立單位合作，樂於將成果與人分享。
 - ③ 原則三、以客為尊：切實追求以客為尊的經營方針。
 - ④ 原則四、基礎穩健：不斷鞏固根基，以發展長遠的企業目標。
 - ⑤ 原則五、忠誠不變：營商理念，以忠實、誠懇和尊重為本。
- g. 1922年 資生堂所有經銷商的銷售員工，都要經過資生堂產品訓練，才能銷售資生堂產品，以建立專業服務的企業形象。
- h. 1927年 資生堂由舊式合資方式，改組為股份制的上市企業，並由福原信三出任主席一職。

- i. 1929年 資生堂何時進軍台灣展開業務，目前已無可考，但是在1929年資生堂社內文件中，已可見到「台灣批發部」的名稱了。
- j. 1937年 資生堂為了忠實客戶成立「山茶花會」，同時發行了HANATSUBAKI (花椿)雜誌，並且透過全國性的連鎖銷售網免費分送給消費者。雜誌內容包括日本及國際的潮流資訊、時裝、旅遊、藝術等，為企業直接將資訊傳達給消費者之先驅。
- k. 1939年 資生堂集團正式在橫濱市成立研究所，集合各部門的科技發展研究人員，就基礎研究、安全及分析、創意產品和皮膚研究等七個主要範疇，進行深入探討。
- l. 1957年 第一家海外資生堂在台灣設立，這是資生堂進軍海外的第一站，地點在台北市仁愛路，創立者李進枝將日本資生堂先進的化粧品技術引進台灣，從日本進口原料在台製造生產口紅、面霜等商品，再寄賣在當時的百貨行，主要是在台灣的五大城市銷售。
- m. 1962年 在夏威夷成立資生堂，三年後便在美國成立美國資生堂化粧品(Shiseido Cosmetics America)，積極拓展美國化粧品市場。
- n. 1968年 進軍歐洲，於義大利成立歐洲第一間資生堂。
- o. 1971年 又於1971年進軍澳洲市場，於紐西蘭成立資生堂。
- p. 1977年 在台灣新建現代化GMP資生堂工廠，三年後落成啟用，已嚴格的品管，使資生堂的生產品質更上一層樓。
- q. 1978年 「資生堂藝術館」與資生堂企業館在同一場地內，具有90多年歷史的資生堂畫廊所收藏的作品構成美術作品的主軸，旨在介紹近代的優秀美術作品。建築物本身也是優美的藝術作品，在步道上也可以欣賞室外雕刻藝術。
- r. 1980年 聘請法國創作大師Serge Lutens，出任國際形象總監的要職。Serge Lutens以日本傳統漆器為靈感，替Moisture Mist 夢思嬌系列彩粧設計包裝，這個融合東西方的彩粧系列，為資生堂訂立全新形象，成功打入國際市場。
- s. 1981年 資生堂進軍大陸市場
- t. 1984年 資生堂首度自日本引進Replica 皮膚鑑定器，不僅提供消費者更精確的美容指導服務，更創下台灣化粧品界精密儀器懇談之先驅。
- u. 1986年 資生堂收購巴黎Carita美容集團，製造護髮及美容產品深受法國上流社會名人喜愛。
- v. 1992年 為了紀念資生堂創業120周年，於靜岡縣掛川市工場園區附近建蓋「資生堂企業資料館」。
- w. 1996年 收購Helen Curtis在北美的專業髮廊。
- x. 1998年 收購Lamaur Corporation 旗下的髮廊，成為美國髮廊產品五大供應商之一。

(2) 女性時尚的演變

介紹 1880 年代至 1990 年代，日本女性隨著生活不斷現代化，女性的服飾從和式到西洋式的變化過程及髮型化粧的變化。

(3) 常設展台

此區有 13 個展台，以輕鬆愉快方式，介紹資生堂企業發展歷程。以下介紹幾個比較重要的展品。

- a. 處方 1882 年高木兼寬醫生為資生堂開的處方。從中可以看出當時的資生堂藥房，已經實行醫藥分開進行配藥。
- b. 紅色夢露 (Eudermine) 1897 年最早的化粧品，名稱起源於希臘語，意思是“美好肌膚”，這是依據西洋醫學生產的真正化粧品，因此被親切地叫做“資生堂紅色夢露”(圖)。
- c. 七色蜜粉 1917 年在白粉以白色為主流的時代，資生堂開發出有白色、玫瑰色、牡丹色、肉黃色、黃色、綠色及紫色等七色之蜜粉，容器呈現八邊形，覆蓋白色絲緞，上面貼有花椿標誌的金箔(圖)。
- d. 水彩顏料及木盒口紅 1914 年大戰時期民生物資缺乏，日本政府下令禁止製造化粧品等奢侈品，資生堂只好轉向生產供畫畫用的水彩顏料，以及生產供軍中服役女性使用的木盒口紅(圖)。
- e. 資生堂月報 1924 年從資生堂月報到資生堂畫報、花椿雜誌的 3 代文化生活信息雜誌的演變。資生堂月報大篇幅地介紹在銀座昂首闊步的時髦女性。
- f. 資生堂西餐廳的瀧茶網 1928 年開業的正宗法國餐廳資生堂西餐廳的銀餐具瀧茶網裡面，可以看到山茶花的標記。
- g. De Luxe 1932 年所謂資生堂風格設計的代表性作品。代表資生堂品牌的最高級化粧品，以高質量著稱，可以與外國品牌相抗衡。
- h. 資生堂小姐 1934 年 9 位女性入選資生堂小姐，為顧客演出現代美容劇，此為現代美容顧問的前身，在這裡也展出資生堂小姐初次登台時穿過的優雅外衣。

(4) 企劃展

在此 3 個展台按不同季節，展出與資生堂有密切相關主題的收藏品，例如：護膚品、香水、化粧品、男性化粧品及肥皂等多種產品設計。

(5) 包裝的演變 (第一部)

此區展出 170 件自 1872 年起，100 年間資生堂的主要產品及包裝，在此您或許可以找到一、兩件懷舊商品。

(6) 資生堂的香氣

可以實際體驗現在正在銷售的資生堂代表性 7 種香水的香氣，還可以親身感受到香水瓶設計與香氣的關聯。

(7) 招牌

介紹產品名稱及“資生堂”標誌之各種招牌。您可以觀賞到從普通看板到彩色玻璃等各種漂亮材料製成的招牌，還可以欣賞各種字體的變化。

(8) 標記和標誌的演變

展示資生堂字體的標誌及山茶花標記，最終定稿前的演變。經過 60 多年後最終定稿的設計，現在山茶花標記的花瓣是 7 枚，最初是 9 枚。加盟資生堂的新設計師，至今首先需要學習的還是手繪資生堂標誌。

(9) 電視廣告

廣告劇場提供參觀民眾依據自己興趣，透過銀幕選擇觀看自 1960 年到 2000 年具有代表性、得獎作品以及話題性的廣告多達 184 部。

(10) 廣告化展出

點綴時代的海報，此展區一面牆上展出 1930 年代以後具有時代特徵的廣告畫作。資生堂在日本一貫率先領導時尚潮流，為日本女性指明未來美的方向，此區展示的海報為資生堂企業史譜下光輝燦爛的一頁。收集從 1955 年“資生堂化粧品”到 2001 年“資生堂新魅系列”，這些點綴時代的藝術之光作品。

(11) 清涼飲料機

展出汽水製造機 1 台，為 1921 年前後復原型號。日本最早的汽水是由資生堂首先開始生產和銷售，12 種果汁中，應該可以找到自己喜歡的味道，另外，還有資生堂西餐廳的發展歷程。

2. 二樓展區簡介 包含 5 個主題，依序是設計史畫廊、海報及廣告的演變、包裝的演變(第二部)、資生堂的現在及收藏室。

(1) 設計史講解板 由七塊講解板通俗易懂地總結了廣告製作者的意圖。從 1916 年(大正 5 年)資生堂“設計部”成立，奠定“資生堂式”的設計方向。年輕設計師以歐洲新藝術(Art Nouveau)和裝飾藝術(Art Deco)為創作基調，不斷推出新的設計作品。在欣賞廣告前閱讀一下會讓人獲益匪淺。

(2) 海報、廣告的演變 廣告為反映時代的一面鏡子，館內陳列的 640 張海報、雜誌及報紙廣告，生動描繪出各個時代的女性形象。展出伴隨時代變化的廣告表現方式及其中的女性形象的演變過程。其中最具代表的廣告演變如下：

- a. APOTHEKE 報紙廣告 1877 年以藥房時期文字為中心的早期設計的開業廣告。APOTHEKE 在德語中是處方藥房的意思，由此可以看出該藥房曾經銷售過處方藥品和西洋最新藥品。
- b. 過氧化氫牙膏-小型陳列窗張貼海報 1927 年化粧品商店陳列櫥窗所用的每月分發的廣告。廣告中設計中沒有商品的畫或照片，而是利用當時流行的時裝與季節的景物。
- c. FLORIN 雜誌廣告 1927 年資生堂風格的設計完成時期的廣告。其特點包括日文和歐文的“資生堂”標誌、山茶花標記、蔓藤花紋、當時的女

姓形象以及“空白”。

- d. 資生堂化粧品海報 1950年從前由右向左書寫的文字因受到英語書寫的影響，戰後不久改為從左向右書寫。資生堂的廣告自1940年代後期起也出現了變化，現在許多人還感到那個時期的廣告十分吸引人。
- e. 資生堂 Ode Luxe 報紙廣告 1960年採用插圖表現女性形象的最興盛時期出現了許多好的作品，其中留下廣告作品最多的是山名文夫。山名所畫的女性人物形象以及標誌類型的插圖被認為是資生堂風格的集大成者。
- f. 資生堂 BUEATY CAKE 海報 1966年從優美的資生堂風格向奔放的照片轉換的轉型期廣告。攝影師橫須賀功光、藝術指導中村誠、設計師石岡瑛子。這張廣告具有開啟了資生堂平面廣告序幕的象徵意義。
- g. 資生堂香水 SUZURO 海報 1981年起用山口小夜子做為模特兒的廣告，兼具日本的古典美及神秘的魅力感覺。在追求東方美與西方美融和的全球性人物形象廣告中也多次出現。

(3) 包裝的演變(第二部)

展出自1972年迄今為止的產品演變。海外專用品牌及花椿會 CLUB 限量商品也值得一看。“華姿”(HUA ZI)為1984年資生堂在中國30多年發展過程中的起步產品。此為資生堂進行技術合作的護膚產品，“華姿”的意思為“美麗容姿”。

(4) 資生堂的現在

出於“提高傳遞美麗的語言能力”的願望，1983年做出了頒發“現代詩花椿獎”的決定。給予獲獎者附加贈送全世界僅此一瓶之香水瓶。另外，展區電視銀幕放映化粧品製造生產過程，包括生產前之器具清潔過程、生產線、充填過程及成品之五官檢驗等過程。陳列供化粧品檢驗人員五官檢驗訓練用的系列色卡，另外，還有袋裝粉末供訓練人員感受粉末的流動性優劣等材料。

(5) 圖書室

此展區可以自由閱覽資生堂以往發行的書籍與雜誌。對於想要深入了解資生堂歷史以及從事研究與文化活動的參觀者，特別推薦可利用此圖書室陳列的資料。

三、資生堂(Shiseido Company, Limited)掛川工廠-104年9月16日

(一)行程：

Time	Details
09:00~09:10 Meeting room 1	Opening of meeting
09:10~09:15	Explain the visiting schedule
09:15~09:40	Presentation on Kakegawa Factory
09:40~10:00	Presentation on sodium hyaluronate business
10:00~11:00	Factory tour (facility for sodium hyaluronate)
11:00~11:20	Lab tour (Lab for sodium hyaluronate)

11:20~12:00	Q&A for HA
12:10~13:30	Lunch break
13:30~15:30 Meeting room	Presentation on Shiseido cosmetic business Factory tour (for cosmetics)
15:30~16:00	Q&A for cosmetics
16:00	Closing
16:00~16:15	Move to Station

(二)玻尿酸行程部分：

玻尿酸 (hyaluronic acid) 又稱透明質酸，是存在細胞外間質 (extracellular matrix) 內的一種葡聚糖，主要由 D-glucuronic acid (D-葡萄糖醛酸) 及 N-acetyl-D-glucosamine (N-乙醯葡萄糖胺) 基本結構組成，其間由 β -1,3 glycosidic bonds 鍵結為雙糖，雙糖與雙糖之間由 β -1,4 glycosidic bonds 鍵結，可見於人體中眼(玻璃體)、皮膚(真皮層)及關節腔內，並隨著年齡增加而減少。目前研究指出不同分子量的玻尿酸在人體扮演著不同的功能，高分子量 (Mw 4×10^5 - 2×10^7 Da) 與保濕、潤滑、吸震及空間填補功能相關，而小分子量 (Mw $\sim 10^2$ - 10^3 Da, HA fragments) 則出現於某些癌症或發炎反應中 (Monslow J1 *et al.*, Front Immunol. 2015)。

玻尿酸可由雞冠萃取或由細菌發酵 (Kendall *et al.*, 1937) 得到。目前市售玻尿酸衍生的醫療相關產品有人工淚液、適用於退化性及創傷性所造成膝關節及滑液性關節的疼痛和限制性活動的關節腔注射劑、適用於白內障或人工水晶體植入手術的玻璃體替代物及幫助傷口皮膚潰瘍及受損組織修復的生物性傷口敷料等。除醫療相關產品之外，在美容產業，亦有玻尿酸產品之應用。

資生堂於日本境內擁有三個工廠廠區，用於生產彩粧品、原料藥、護膚品、化粧用具及非處方藥品。其中資生堂掛川工廠於西元 1975 年竣工，該廠區位於日本靜岡縣掛川市內，廠區內包含 5 座工廠，分別生產彩粧產品、護膚品及原料藥。另有 1 座植物工廠，供作植物栽培試驗、行政大樓及實驗大樓，全區合計有 9 百多名員工。

資生堂掛川工廠於西元 1975 年落成；1984 年起生產第一批玻尿酸；1987 年取得藥品製造商執照，並開始製造醫藥品；分別於 1997 年獲得 ISO9002 及西元 1999 年獲得 ISO14001 品質認證。其所生產的醫療級玻尿酸被使用於各種醫療產品，如粘補充劑骨關節炎，眼用粘彈性佐劑，美容手術輔助劑，眼藥水和粘附屏障。

於西元 1993 年起生產眼科黏彈劑 (ophthalmic viscoelastic device) 「OPELEAD」，於西元 1996 年起生產關節內注射劑 (intra-articular injection) 「HYALOS」等玻尿酸醫療器材產品。目前，掛川工廠已將「HYALOS」的生產銷售許可授予其他公司，並委托合約製造商為資生堂生產「OPELEAD」，掛川工廠僅生產玻尿酸原料藥。

資生堂玻尿酸的生產來源為 *Streptococcus zooepidemicus* 的發酵技術，*Streptococcus zooepidemicus* 為 Lancefield Group C 之鏈球菌，目前已知對

人類不會造成嚴重之疾病。

玻尿酸的生產製程中，並不涉及基因改良技術(genetically modified organism)，生產發酵過程如下：

1. 培養(Incubation)
2. 初級培養(Pre-culture)
3. 主要培養(Main-culture)
 - (1) 培養液(Medium)：含有 Soya bean peptone、yeast extract 及 glucose 等成分，其中用於分解 Soya bean peptone 的酵素主要來自於植物及微生物。
 - (2) 在主培養的過程中，*Streptococcus zooepidemicus* 會產生玻尿酸。
4. 吸附(Adsorption)及過濾(Filter(pre-/final Filtration))：

培養步驟完成後，培養液由發酵槽被移至吸附槽進行吸附，並進行 2 次過濾，除去不需要的物質。
5. 沉澱(Sedimentation)：

經過沉澱步驟，玻尿酸成分沉澱至底部。
6. Washing/Dry/(by heat)/Collection：精製過程。

完成玻尿酸純化後，移至品管大樓進行 5 類品質試驗如下，測試項目主要參考歐洲藥典規範：

1. 形狀(Appearance)：
 - (1) 外觀(溶於水後檢視透明度，也使用濁度計)。
2. 確認試驗：
 - (1) 利用傅里葉轉換紅外光譜(Fourier transform infrared spectroscopy) 鑑別。
3. 物性：
 - (1) pH
 - (2) Viscosity (使用黏度計)
4. 不純物：
 - (1) 重金屬
 - (2) Protein(0.05%以下)
 - (3) 殘留溶劑試驗：
 - a. 利用氣相層析儀(GC) 進行溶劑殘留試驗。
 - (4) 細菌內毒素(Bacterial endotoxin)
 - (5) 微生物限量試驗(Microbial Limit Test)
5. 玻尿酸定量試驗(Photometric Carbazole assay, Refer to European Pharmacopeia)：

目前掛川工廠生產兩種不同等級之玻尿酸，該兩款產品的製程均依據原料藥的品質管理準則 ICH-Q7。其中 Shiseido Sodium Hyaluronate SZE grade-EP (SZE Grade-EP)e 為提供臺灣醫療器材廠商之主要原料藥，符合

歐洲藥典規範。而 Shiseido Sodium Hyaluronate API Grade(LM)-grade 則同時符合歐洲藥典規範及日本規範。

規格與歐洲藥典比較表：

	Ph. Eur 8.0(01/2014)	SZE Grade - EP
Appearance	White or almost white, very hygroscopic powder or fibrous aggregate.	
Solubility	Sparingly soluble or soluble in water, practically insoluble in acetone and in anhydrous ethanol.	
Identification A (IR)	Examine by infrared absorption spectrophotometry, comparing with the Ph. Eur. Reference spectrum of sodium hyaluronate.	
Identification B (Na ⁺)	It gives reaction (a) of sodium	
Appearance of solution	Solution S is Clear, and its absorbance at 600 nm is maximum 0.01	
pH	5.0 - 8.5	5.5 - 7.0
Intrinsic Viscosity	90% to 120% of the value stated on the label	0.9 - 3.0 m ³ /kg (We have 4 sub ranges)
Nucleic Acid	Absorbance of solution S at 260 nm is maximum 0.5	Absorbance of solution S at 260 nm is maximum 0.1
Protein	Maximum 0.1% or 0.3%	Maximum 0.1 %
Chlorides	Maximum 0.5%	Maximum 0.1 %
Iron	Maximum 80 ppm	Maximum 20 ppm
Heavy Metals	Maximum 10 ppm or 20 ppm	Maximum 10 ppm
Loss of Drying	Maximum 20.0%	Maximum 10.0 %
Assay	95.0 - 105.0%	
Microbial Limit Test	TAMC: Not more than 100 cfu/g	TAMC: Not more than 100 cfu/g TYMC: Not more than 100 cfu/g
Bacterial Endotoxins	Less than 0.05 IU/mg or 0.5 IU/mg	Less than 0.04 IU/mg
Sulfated glycosaminoglycans ⁽²⁾	Maximum 1% , if the product is extracted from cock' s combs	-

1. 表格參考來源：<http://ha.shiseido.co.jp/e/medical/index.htm>

2. 為歐洲藥典第 8 版規定，僅限由雞冠萃取之玻尿酸。

(三) 化粧品部分：

日本政府對化粧品工廠管理之一般性通則

日本化粧品工廠管理屬於自願性 GMP 管理，政府對化粧品工廠推行 GMP 精神，卻又沒有如藥品那般嚴格，地方衛生主管機關每幾個月會到工廠進行溝通、輔導。

日本將化粧品分為化粧品和醫藥部外品兩類，監管的主要法律依據是《藥事法》，監督最高單位是日本厚生勞動省。依其所屬類別有不同規範，如下：
第一類：化粧品-日本對於化粧品不實行審查制度，企業按照政府的相關規定，自行規範企業的生產行為，企業對產品的品質和衛生安全須負全部責任。第二類：醫藥部外品-日本對於醫藥部外品實施嚴格審查制度。審查流程如下：企業向地方衛生機關提出申請，包含配方、製造方法、用法/用量、規格(產品、原料)、實驗方法、檢驗報告等，經過初審後再送到審查中心審查，審查中心就技術面可向醫藥品調查指導部諮詢，經醫藥品調查指導部諮詢後結果回饋給審查中心，審查中心將書審資料彙整送至厚生勞動省(Ministry of Health, Labour, and Welfare; MHLW)，經厚生勞動省審核後將審查結果告知地方衛生機關，地方衛生機關再將結果通知企業。

1. 資生堂化粧品工廠生產品質之確保

- (1). 製程符合既定生產操作程序，製造生產產品及裝運。
- (2). 適當地管理生產設備。
- (3). 實施衛生管理徹底防止產品受到污染，根據各項檢查達到品質管理。

2. 化粧品之生產、管理及衛生管理

(1). 生產製造管理

進料→ 材料檢查(原料及容器)→內容物製造 →中間製品檢查(抽 1 份)→充填包裝→ 最終製品檢查(抽 2 份)→檢驗合格→出貨

(2). 留樣檢查(共 8 次)

- a. 檢查時間：0、3、6 月、1、2、3、4、5 年
- b. 儲存條件：儲存於倉庫保存五年，不開空調，以反應市售品之架儲條件。

(3). 官能檢查-

感官測試人員-經定期(1 年)考試合格且上班當天身體狀況適任者

- a. 衛生管理-實施 2 次更衣防止異物混入
- b. 香味測試-香水(擦在專用測香紙上)
- c. 口紅-光澤、顏色試驗 (在上臂內側皮膚測試，有標準品比對)
- d. 粉餅-觸感(用手指直接觸摸)
- e. 指甲油-光澤、延展性、顏色試驗 (擦在人工指甲上，且有標準品比對)

(4).機械性檢查

- a. 口紅-強度(直接擦在專用紙上)
- b. 粉餅盒-外盒開關 1000 次
- c. 粉餅盒-外盒摩擦試驗
- d. 輸送試驗-商品輸送時的衝擊、震動試驗

四、BOKEN Quality Evaluation Institute(一般財團法人紡檢品質評價機構)-104 年 9 月 17 日

遠紅外線(Far Infrared)，一般是指光譜上位於 3-1000 μ m 區域的光波。遠紅外線紡織品(Far Infrared textile)主要是將能夠放射出遠紅外線之遠紅外線材料，與聚酯材料熔合抽絲紡紗製成，宣稱具有遠紅外線放射功能。針對非動力式遠紅外線產品，目前衛福部已核發 50 張第一等級醫療器材許可證，相關產品如遠紅外線肢體裝具、遠紅外線護具及遠紅外線醫用輔助襪等。目前國內有檢測單位(紡織產業綜合研究所)有「遠紅外線紡織品驗證規範」(文件來源：<http://www.ftts.org.tw/images/fa010.pdf>)，但該規範於「適用範圍」說明「本規範不適用於醫療用纖維製品及其半成品」。國際標準部分，則有「日本社團法人遠赤外線協會の製品別認定技術基準」。此次研習，拜訪 BOKEN 位於東京江東區之事務所，學習遠紅外線紡織品的相關檢測。

BOKEN Quality Evaluation Institute(一般財團法人紡檢品質評價機構，以下簡稱 BOKEN)於西元 1948 年成立，針對各類紡織產品進行功能性試驗。目前 BOKEN 在日本境內大阪及東京兩地均有事務所，可提供不同之試驗項目，並在各國有紡織品檢驗相關的合作實驗室，為日本政府、百貨公司、零售業及網路商等提供紡織品檢測服務。另外，作為企業回饋社會的一環，BOKEN 每個月針對企業舉辦不同主題如法規或功能性測試等研討會，開設服裝學院講解紡織產品的製造過程及針對品質管理的檢測項目，並在每年冬季舉辦案例分析的展覽，講解紡織品不良的案例及原因分析。

除了紡織產品檢驗以外，BOKEN 有生活用品試驗中心(進行鞋、包、羽絨服等服飾及餐具、椅子等生活雜貨試驗)及化學分析中心(分析特定有害物質之試驗重金屬、塑化劑及芳香胺)。BOKEN 在海外與 CIQ(大陸)、SGS 及 FITI(FITI Testing & Reseach Institute，韓國)等試驗單位有合作夥伴關係，並派駐有協助試驗之人員。在機構品質認證方面，BOKEN 擁有 JNAL(Japanese Laboratory Accreditation Scheme)及 CAS(Chinese Laboratory Accreditation Scheme)之品質認可。

下表為 BOKEN 提供之「一般社團法人遠紅外線協會」(日本社團法人遠赤外線協會)的遠紅外線效能評價標準：

評價項目		評價標準
輻射特性	分光輻射率(或分光輻射亮度)	在 5 μm -20 μm 的波長領域中，遠紅外線整理試樣的總輻射率應比同一形狀的未施以整理的對照樣(以下各項相同)的總輻射率高 5%及以上。或者，上述波長領域的任意區間的總輻射率與上述對照樣相比高 10%及以上。(注)區間是指，測定幅度分辨率以上的波長範圍。
		以遠紅外線分光放射光譜儀測定，在 2-20 μm 的波長領域中，其穩定放射率超過 0.80 以上 ⁽³⁾
	再輻射特性	當整理品溫度高於未整理品，且在 95%置信區間下進行顯著性檢驗，其判定結果應有顯著性差異。
		測試樣品與對照樣品達+0.5 $^{\circ}\text{C}$ 以上，並且有效差異值優於信賴界線 95% ⁽³⁾
		※符合上述任何一項標準(宜測定分光輻射率)
溫度特性	紅外熱成像儀	試樣與對照樣在指定部位的穿著前後，皮膚的平均溫差為+0.5 $^{\circ}\text{C}$ 及以上，或是在溫度畫面面積比可明顯確認顯著性差異。
		使用溫度紀錄器或熱顯像偵測儀 ⁽³⁾
	試用者的評價(參考試驗)	確認溫度特性的應占試用者數的一半以上。或在 95%置信區間下進行試驗，其結果應有顯著的優越性。
		無 ⁽³⁾
		※符合上述任何一項標準

注 3. 為臺灣機能性暨產業用紡織品認證與驗證評議委員會規範(96 年 08 月 01 日)(<http://www.ftts.org.tw/images/fa010.pdf>)之內容。

BOKEN 目前常規設備僅能提供「再輻射特性」之測試，測試原理如下：當穿著遠紅外線紡織品時，該類紡織品能將人體發出的遠紅外線進行再放射，提供保溫效能。因此，該試驗需由廠商提供測試樣品(有遠紅外線特性)及未經處理的樣品(無遠紅外線特性)作為對照組。將兩樣品在傾斜 45 度的測試台並排擺放，在距離樣品 15 公分處，平行安裝電熱板，電熱板溫度為 90 $^{\circ}\text{C}$ 。利用紅外熱像儀測兩樣品的表面溫度，並計算溫差(裝置如圖五)。試驗環境為溫度 20 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ 及濕度 65%RH \pm 4%RH，在 95%置信區間上進行顯著性檢驗，其判定結果應有顯著性差異。

目前日本採行企業自主認證制度，製造商在「輻射特性」及「溫度特性」兩

項試驗中各至少執行一項檢測通過，則可取得「一般社團法人遠紅外線協會」認證，並可以使用協會的認證標誌。其中「再輻射特性」及「紅外熱成像儀」試驗之成本及執行較另外兩項容易，是目前較多製造商選擇執行的項目。「試用者的評價」需尋求試用者，除成本較高之外，個體感覺造成的誤差較不易評估，是以較少廠商選擇。BOKEN 目前為止尚未曾接受宣稱遠紅外線效能之醫療器材的檢測。

本次除遠紅外線特性外，亦有研習其他關於熱移動特性檢測項目：

1. 冷感(涼感)：

當手接觸到物體時，能感覺到冷或暖的感覺，是因為由手向物體轉移的熱量不同造成的。針對人體接觸時能感覺涼爽的材料，可由 $q\text{-max}$ (接觸冷暖感值)作為測量尺度。將傳感器置於電熱板上(裝置如圖六)，當與檢體的溫差保持一定後，測定將傳感器移動到檢體的瞬間熱轉移量，數值越大越覺得冷。

2. 吸濕發熱：

通過吸收人體散發的水分而發熱的纖維材料，係利用纖維本身的官能基團作為吸附活化點，凝集、吸附空氣中水分子，從而發熱的過程(凝集熱→吸附熱→液化熱)。

將測試樣品及對照樣品(20 cm × 20 cm)分別折疊四折，將溫度感應器放在上數第 1 層及第 2 層的中間，設定溫溼度為 20°C 及 40%RH，使其穩定(裝置如圖七)。之後將溫溼度調整為 20°C 及 90%RH，每隔 1 分鐘測量 1 次溫度變化，總共測量 15 分鐘。測定樣品及對照樣品最大上升溫度差應在 0.5°C 及以上。

五、Fujirebio.Inc(富士レビオ株式会社)-104 年 9 月 18 日

體外診斷醫療器材(In Vitro Diagnostic Device, IVD)係指蒐集、準備及檢查取自於人體之檢體，作為診斷疾病或其他狀況而使用之診斷試劑、儀器或系統等醫療器材。體外診斷試劑係指前述之任何試劑、校正物質或對照物質。相關產品包含衛生福利部『醫療器材管理辦法』附件一 A 臨床化學及臨床毒理學、B 血液學及病理學、C 免疫學及微生物學，及其他相關規定之體外診斷醫療器材。

Fujirebio.Inc(富士レビオ株式会社)隸屬於 MIRACA 集團，主要產品為體外診斷相關之試劑及儀器。Fujirebio.Inc 於西元 1950 年在東京成立以來，已有 65 年的歷史。

Fujirebio.Inc 最早的經營項目是血庫相關檢測試劑，並於西元 1966 年起生產 TP(梅毒螺旋體)體外診斷試劑、西元 1977 年起生產 SERODIA-HBs(B 型肝炎表面抗原)。西元 1981 年成立在臺分公司(台富製藥股份有限公司(原名：台富臟器製藥股份有限公司))。西元 1992 年開始生產以化學冷光(Chemiluminescent)酵素免疫反應為測試原理之診斷試劑。

目前 Fujirebio.Inc 在日本境內有三座工廠。此次研習拜訪八王子工廠，該工廠主要生產化學冷光酵素免疫分析類、被動粒子凝集分析類、RIA(Radioimmunoassay, 放射免疫分析)及 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent

assay，酵素結合免疫吸附分析法)類試劑。目前以化學冷光酵素免疫分析類的檢驗試劑(商品名：LUMIPULSE，錄秘帕斯)生產最多，而 RIA 類試劑因為需要處理放射性物質不易而產品較少。

至目前為止，Fujirebio.Inc申請我國體外診斷試劑計有42張有效醫療器材許可證，分屬第一及第二風險等級，其中包括傳染性疾病及癌症標記(tumor markers)體外診斷試劑，主要的產品分別係LUMIPULSE檢驗試劑及SERODIA檢驗試劑。LUMIPULSE檢驗試劑主要利用化學冷光酵素免疫試驗原理如下：

3'-(2'-spiroadamantane)-4-(3'-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt(金剛烷二氧丁環磷酸鹽，AMPPD)，受到Alkaline phosphatase(鹼性磷酸酶)去磷酸化，其過程中產生化學冷光(477nm)，此化學冷光信號強度將反應抗原量。

試劑偵測原理如下：將抗體結合粒子與待測檢體混合，若待測檢體中含有特異性之病原體抗原，則將會與試劑中的抗體結合。接著洗去未結合之其他物質後，加入與抗體結合之 ALP，形成抗體-抗原-抗體之免疫複合物，最後加入受質 AMPPD，產生化學冷光(最大波長 477nm)，化學冷光的強度與抗原量成正比，可以得到半定量之測試結果。Fujirebio.Inc 的化學冷光類體外診斷試驗必須搭配該公司之全自動化學冷光酵素免疫測試(Chemiluminescent Enzyme Immunoassay, CLEIA)系統儀器使用，依不同的機型，檢驗量可由每小時進行 60 個到 480 個試驗不等。可偵測的項目有傳染性疾病(如 HBsAg、*Treponema pallidum*(TP)等)、癌症標記(如 Carcinoembryonic antigen(CEA)、 α -fetal protein(AFP)、cancer antigen(CA19-9、CA125、CA15-3、PSA、PIVCA- II 等)、Thyroid/Fertility 類(如 TSH、Insulin 等)、Cardiac marker、renal disease 及過敏原等 50 類以上。

(一)產製及品管部分：

1. 進料試驗(包含化學藥品、購入原料、半製品原料(仕掛原料)及容器及包裝材料等)
 - (1) 原料供應商提供試驗報告
 - (2) 自行試驗報告
2. 製備抗原抗體抗體結合粒子(Preparation of antibody/antigen coated ferrite particle solution)
3. 製備酵素結合抗體(Preparation of enzyme linked antibody/antigen(ELA) solution)
 - (1) 中間製品測試(In process test)
 - i. 感度 Sensitivity:
 - ii. 特異性 Specificity
 - iii. 批間差異 Lot to lot variance
4. 充填(Filling)、組裝(Cartridge)及密封(Sealing)
 - (1) 充填量檢測(Filling volume test)
 - (2) 滲漏檢查(Leak testing)

- (3) 收率(yield)：總量與裝盒後生產總量是否符合預期。
5. 中間製品檢驗
- (1) 感度 Sensitivity
 - (2) 特異性 Specificity
 - (3) 再現性 Reproducibility
 - (4) 穩定度(Stability after manufacturing)：將產品置於 25°C 條件一周後，檢測敏感度、正確性及再現性等項目。
 - (5) Characteristics
 - (6) pH
 - (7) Filling volume
6. 標示檢查
- (1) 批號(Lot number)
 - (2) 有效日期(Expiration date)
7. 包裝(Package)：檢查盒內產品及外包裝有關以下項目是否正確無誤。
- (1) 批號
 - (2) 有效日期
 - (3) 內容物(Composition components)
8. 儲存於 2-10°C
9. 出貨(Product release)
- (1) 批次紀錄(Batch record)
10. 試驗報告(Quality test/inspection record)

每一批產品採樣 1% 做品質檢驗，若一批的生產需兩天，則兩天都會抽樣。抽樣的時間會在製程前段、製程中段及製程後段分別進行採樣。遇有品管不合格的產品，追加抽樣，追究不合格的原因。

由於 LUMIPULSE 檢驗試劑必須要搭配 Fujirebio. Inc 生產的 LUMIPULSE 全自動化學冷光免疫測試系統才能進行測試，該試劑亦無法於他廠儀器使用。未來如有類似醫療器材之後市場監測計畫，必須考量無機器則無法進行試驗之問題。

SERODIA 體外診斷試劑，測試原理為被動粒子凝集法(Passive Particle agglutination assay, PA，粒子凝集試驗)，將病原性梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*, Nichol strain)的精製菌體成分吸著於粒子化之 gelatin 上，此感作粒子能與梅毒螺旋體抗體產生粒子凝集反應，因此能檢測人血清或血漿中之梅毒螺旋體抗體。

(二)品質管控-最終成品性能試驗：

1. 感度試驗(sensitivity)
對照用陽性血清(抗體力價 1:80)在管理範圍(1:80~1:160)以內呈陽性反應。
2. 特異性試驗(specificity)
取測試管理血清檢體陰性 5 例，陽性 5 例(1:80)，依照仿單支操作步驟測試，

測試結果具有區辨能力，陰性管理血清檢體皆呈陰性反應；而陽性管理血清檢體皆呈陽性反應(圖九)。

3. 同時再現性試驗(Reproducibility)

同一檢體重複測試 5 次，各重複的抗體效價相對於頻率最高值為 ± 1 管以內(圖十)。

參、心得與建議

本次研習，透過日本商譽良好的製造商及第三方檢驗機構專家的分享，進一步了解了血管內輸液套、醫療級玻尿酸、遠紅外線紡織品及體外診斷試劑等醫療器材的產製過程及品質管控。

其中，掛川工廠目前主要生產玻尿酸原料而非醫療器材成品，因此本次研習未能討論到交鏈(cross-link)技術。一般做為醫療器材使用時，將玻尿酸進行交鏈，能提高玻尿酸對玻尿酸酶(hyaluronidase)的耐受性，延長降解時間，但同時也會改變玻尿酸的黏彈性質。由於人體原本即能產生玻尿酸，殘留的交鏈劑很有可能是引發不良反應的原因之一。

過去國人僅於前往醫療院所就醫時，有使用醫療器材的機會。在健康意識提升的現在，居家照護相關之醫療器材較過去更為普及。由於醫療器材的品質與國人健康息息相關，本署每年均有規劃執行醫療器材後市場品質監測計畫，監控高風險醫療器材之品質。就監控項目而言，除通過分析醫療器材不良品通報系統所得之資料，又因科技日新月異，新科技醫療器材之品質也是本署相當關切之項目。

由於醫療器材種類眾多，其結構、效能大不相同，針對不同醫療器材需建立個別檢驗方法，不能一概而論。以血管內輸液套為例，依據本署公告之「血管內輸液套臨床前測試基準」，申請查驗登記之廠商應依據其個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估之資料。另，視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，廠商應相關之驗證評估資料。然各廠商安全性及功能性試驗方法參考方法標準不一，有參考ISO、JIS者，亦有參考CNS者。其中，由於廠商有專利項目者，其試驗方法可能因應規格而略有與國際標準不同之處。

透過了解產品本身的製程、產品設計架構及效能原理，有助於建立合理之檢驗方法。建議應鼓勵同仁持續並積極參與此類研習及相關交流活動，對於本署未來醫療器材之檢測能力提升，將有莫大助益。

肆、 附錄



圖一、參訪 TERUMO 工廠，與該廠人員合影。



圖二、參訪資生堂工廠，與該廠人員合影。



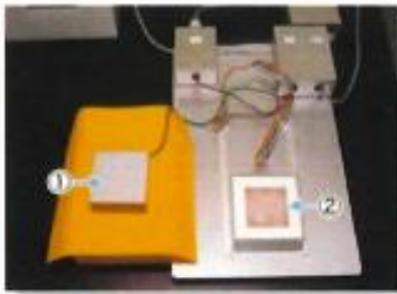
圖三、資生堂企業資料館、代表性商品及商標



圖四、參訪 BOKEN Quality Evaluation Institute，與該公司人員合影。



圖五、「再輻射特性」試驗裝置



① 接觸冷暖感評價測定部

圖六、熱移動特性「冷感(涼感)」試驗裝置



在試樣內放入熱電偶溫度傳感器做成試驗樣本

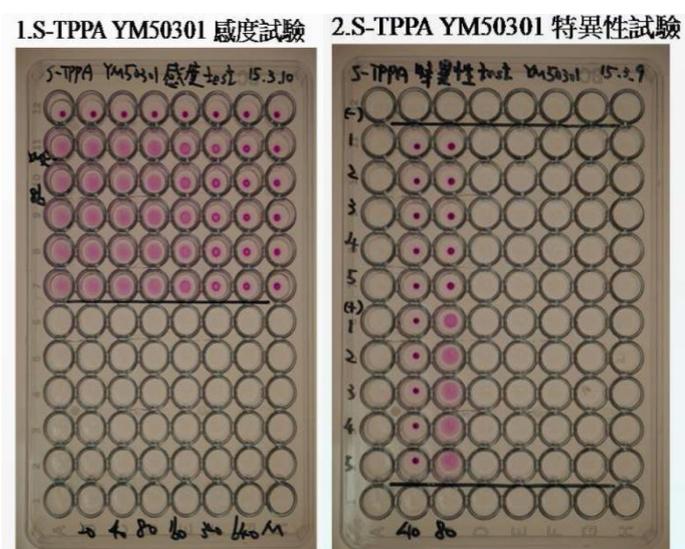


使用恆溫恆濕器調整環境

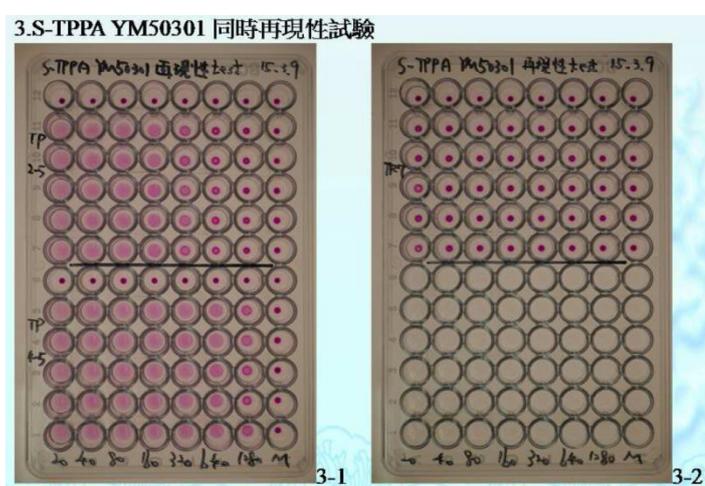
圖七、熱移動特性「吸濕發熱」試驗裝置



圖八、參訪 Fujirebio.Inc 工廠，與該廠人員合影。



圖九、感度及特異性試驗



圖十、同時再現性試驗