

出國報告（出國類別：考察）

赴瑞士考察隔離操作台供應廠 及設備操作實習報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：薛俊傑薦任技士

派赴國家：瑞士

出國期間：105年9月3日至105年9月11日

報告日期：105年12月1日

摘 要

本次考察係於 105 年 9 月 5 日至 9 日在瑞士巴賽爾於隔離操作台供應商設備製造現場進行，主要針對管制藥品製藥工廠(下稱本廠)購買之無菌試驗用隔離操作台進行出廠測試、確認滅菌行程及設備操作實習，結果隔離操作台通過出廠測試，並順利建立符合本廠需求之滅菌行程模式，設備管理人員亦熟練隔離操作台運作及相關維護。

此次出國之心得及建議如下：藥品品質在國內外法規不斷更新要求下持續提升，相關檢驗設備及技術也日新月異，其中注射劑成品檢驗之無菌試驗其背景環境要求相當嚴格，而隔離操作台具操作環境無菌保證程度高及容易清潔之特性，不僅符合法規要求，更有助無菌試驗操作效率提昇及降低檢驗耗時，以利加速產品出貨、降低產品缺貨風險，故本廠購買隔離操作台進行無菌試驗之用。此次赴瑞士考察隔離操作台供應廠主要係針對該設備進行工廠驗收測試(Factory acceptance test, FAT)，確認功能符合本廠需求，另因其功能特殊，故依指引文件針對本廠需求之滅菌物品模式進行相關滅菌行程參數設定及驗證，結果均通過測試，符合本廠需求。除上述測試外，製造商並進行例行維護保養及使用教學，且參觀該製造商之其他國外先進藥廠委製檢驗用及製程用隔離裝置，了解國外先進製藥設備技術及設計理念。

依據歐盟優良藥品製造指引文件驗證確效章節建議，設備應進行工廠驗收測試。另先進製藥設備工廠因製造過程涉及商業專利，故管制嚴格且不易申請參訪，唯有利用購買新進設備時，利用工廠驗收測試前往製造廠參訪，並了解廠商能力，機會實屬難得，故應珍惜可到先進設備商製造場地進行實地考察之機會，宜積極參與，除可與製造廠即時確認設備規格及性能，以符合機關需求，避免運送至安裝現場後發現與需求不符之爭議及降低設備再整修及破壞之風險，減少花費額外費用。此外，可藉由工廠驗收測試之機會，與製造部門直接溝通，了解設計理念、操作細節及技巧，更可了解各國法規執行觀念，返國後分享及傳承給操作同仁及新進人員，對本廠技術及視野提升多有助益。

赴瑞士考察隔離操作台供應廠及設備操作 實習報告

目 次

| | | |
|-----|-------|----|
| 第一章 | 目的 | 3 |
| 第二章 | 過程 | 3 |
| 第三章 | 心得及建議 | 25 |

第一章 目 的

自民國 102 年 1 月 1 日起，我國成為國際醫藥品稽查協約組織 (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)會員國，對於藥廠的要求也依 PIC/S 相關規定辦理，而管制藥品製藥工廠(下稱本廠)亦名列國內 PIC/S GMP 合格藥廠名單。但成為 PIC/S GMP 合格藥廠僅是符合法規要求的開端，如何為全國民眾提供更高品質的藥物及更有效率地進行管理及生產，一直是本廠追求的目標。本廠因藥品需求量及品項日益增加，空間漸不符需求，故於 104 年起進行廠房整建及增建計畫，改善硬體設施，其中無菌試驗實驗室因需執行注射劑無菌試驗，如為傳統潔淨室設計，其背景操作環境潔淨度要求極高，須達 B 級環境下使用 A 級之操作櫃。惟傳統潔淨室因有人員進入之因素，微生物污染風險較高，且不僅清潔耗時，維持其潔淨區之潔淨度，亦極為耗能，經考慮以上各點，本廠決定改採用隔離操作台之設備進行無菌試驗，以免除以上各點之缺點，並可提高試驗進行效率，加快藥品放行速度，降低藥品缺貨風險。

藥廠的設備優劣攸關藥品製造及檢驗品質，故須慎重以對，精密複雜儀器更應仔細驗證，以確認性能符合需求。工廠驗收測試(Factory acceptance test, FAT)係依照歐盟優良藥品製造指引(EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use)附則15：驗證及確效中關於工廠驗收測試重點簡述如下：「儀器於許可時，應於供應商處進行評估，尤其是複雜或創新技術者。」「儀器安裝前，應於供應商處確認儀器符合使用者需求及功能規格。」隔離操作台係屬精密複雜儀器，雖操作上並不困難，惟其設計精密度及密封性要求甚高、且其燻蒸模式屬於客製化，因各個藥廠或使用者不同需求而擺放有所不同，故確有至製造商進行工廠驗收測試之需求。

第二章 過 程

壹、 赴瑞士考察隔離操作台供應廠及設備操作實習報告之行程如下：

(當地時間)：

| 日 期 | 時 間 | 行程內容 |
|---------------|-------|--|
| 09 月 03 日 (六) | 20：00 | 從桃園國際機場搭機至香港國際機場 |
| 09 月 03 日 (六) | 23：50 | 從香港國際機場轉機至瑞士蘇黎世國際機場 |
| 09 月 04 日 (六) | 06：30 | 抵達瑞士蘇黎世國際機場 |
| 09 月 05 日 (一) | 08：30 | 進行設備之工廠驗收測試(Factory Acceptance Test , FAT)文件確認 |
| 09 月 06 日 (二) | 08：30 | 設備完整性測試(功能測試) |

| | | |
|-----------|-------|---|
| 09月07日(三) | 08:30 | 滅菌行程設計討論及過氧化氫滅菌行程建立，並定義 worst case 及待滅菌物件擺設。 |
| 09月08日(四) | 08:30 | 過氧化氫滅菌行程設計及確認使用過氧化氫的量，並進行過氧化氫滅菌行程確效及進行生物指示劑測試 D 值。參觀先進製程設備。 |
| 09月09日(五) | 08:30 | 過氧化氫滅菌行程確效及例行檢驗實際操作保養，隔離操作台手套檢查訓練 |
| 09月10日(六) | 13:30 | 從瑞士蘇黎世國際機場搭機至香港國際機場 |
| 09月11日(日) | 07:05 | 抵達香港國際機場 |
| 09月11日(日) | 08:50 | 從香港國際機場轉機機至桃園國際機場 |
| 09月11日(日) | 10:45 | 返抵桃園國際機場 |

貳、 本次考察之過程：

本次考察內容由隔離裝置供應商 SKAN 辦理，於 2016 年 9 月 5 日至 9 月 10 日舉行，地點位於瑞士巴塞爾(Basel)，考察內容主要進行本廠購買之隔離操作台其工廠驗收測試，以確認隔離操作台是否符合本廠需求，並進行相關實際功能測試及參數調校，並學習該裝置之確效、操作及基礎保養。

參、 考察重點：

一、 設備及相關技術簡介：

(一)、 隔離裝置介紹：

隔離裝置(isolator，本案隔離操作台屬其中基本類型)此專有名詞用於製藥業，包括了各式各樣儀器，可概括了兩大類，一類為不論是否在無菌狀態下，提供操作危險物質的圍堵區，另一類主要提供微生物控制環境，以利無菌操作在其中進行。圍堵式的隔離裝置之操作空間經常採取負壓，另大多數的無菌製程隔離裝置則使用正壓。隔離裝置內的孢子殺滅常以氣體為媒介，可用來控制微生物數量。有些大型隔離裝置提供特殊開口，常被稱為鼠洞(mouse hole)，允許連續移出已封口的物品，而其他的隔離裝置在整個操作過程中均保持完整密封狀態。另外，隔離裝置的密封能力可使需控制氣體環境之特殊條件(例如厭氧狀態)得以運行。

目前無菌操作環境主要由 B 級區傳統潔淨室提供，並包裹住符合 PIC/S GMP 指引的 A 級區工作站，而以 D 級區或更佳之潔淨室環境，包裹住由隔離裝置提供的 A 級區環境，則為另一選項。隔離裝置被認為是傳統潔淨室優化的方向，因隔離裝置的隔離效果被認為優於傳統潔淨室的隔離設備。一般傳統潔淨室的隔離設備僅為塑膠簾或硬式阻隔體上附有手

套。這類阻隔體的目的是加強操作者所在的背景潔淨區與無菌操作及無菌物質暴露關鍵區之分離。隔離裝置的優勢在於阻隔近乎完全，所以在其他設備已行之多年的殺孢子技術可在此被應用，而對人員沒有傷害。以執行無菌操作為目的之隔離裝置，會著重於減少來自環境微生物污染風險發生機會，並證明其消滅存活微生物之效果合乎預期，其基本要求為暴露在關鍵區域下所有可能被微生物污染的表面，應予滅菌或以經確效之殺孢子技術處理，經處理後之表面不可再被污染。

(二)、 殺孢子技術介紹：

殺孢子技術意指一種以氣態、蒸氣或液體之可殺死細菌及黴菌孢子試劑的處理方式。此技術一般由含細菌孢子之生物指示劑進行確效，經殺孢子技術處理後其存活孢子數目一般要求降低 6 個對數值(6 log)。倘在未強制要求執行傳統滅菌方式條件下，此技術被應用於隔離裝置工作艙的內表面及置於隔離裝置工作艙的物品之外表面進行殺滅孢子處理。但因此技術僅為表面殺菌，故並不被認為等同於受過確效之乾熱、濕熱或輻射滅菌處理之密封容器內所達到的滅菌效果。

(三)、 無菌操作技術：

無菌操作技術係指將來自環境微生物污染風險降到最低之方式進行操作。這些技術通常為避免非無菌表面之間的接觸，並將暴露於污染風險高的區域及時間降到最少。

(四)、 關鍵區域(critical zone)定義：

關鍵區域位於無菌操作空間內，在此區域內，無菌產品、產品原料或產品接觸表面會暴露在此環境內。

(五)、 使用殺孢子技術隔離裝置之考慮細節：

應用此類裝置有許多細節應考慮，與製造商討論相關指引文件，臚列入下：

1. 使用隔離裝置之藥廠，其團隊的培訓是不可避免的，以確保可安全進行例行操作及系統再確效。隔離裝置屬於相對較新的技術，並且相對於傳統的潔淨室較沒有通用性的知識。因此，它需要藥廠特別規定相關人員技術訓練(並包含符合使用者之人體工學)，例如:工程師、生產和品質人員等。對於設備供應商和藥廠來說，設計，安裝，開發，驗證計畫和計畫執行人員離職，均為重大損失，故設備供應商和藥廠均應通過公司內團隊的交互教學，使足夠的知識累積在企業內，以確保人才異動時仍可使隔離裝置進行安全例行操作及系統再確效，這個知識應該聯結到所有例行參與人員。

2. 應定義使用滅菌方法滅菌之物品及使用殺孢子技術處理的物品，且所有規範應文件化，相關清單應為管制文件，並與確效時一致。另應特別注意使用微生物過濾器處理隔離裝置的進出口，以預防污染。當殺孢子技術無法確保過濾器的無菌狀態時，預先滅菌的過濾器可能是必要的。依風險等級排列，風險最高為直接產品接觸元件，如充填針頭、瓶塞等，應使用傳統滅菌方式進行滅菌。另外，間接產品接觸表面，如瓶塞料斗及輸送槽，應於每批產品製造前以滅菌方式處理後進入隔離裝置，而儀器表面、手套被認為屬於非產品接觸表面，可以殺孢子技術處理。使用一次殺孢子行程後連續製造數批次是否可維持這些表面在滿意的狀態，目前仍存有疑問。如果間接產品接觸表面物件因移出或失去隔離裝置完整性而暴露於隔離裝置周遭環境，下次再使用前須滅菌。
3. 使用氣體殺孢子燻蒸技術隔離裝置的注意重點：
 - (1) 選擇用來做為氣體產生試劑應具殺孢子性質。試劑利用產生氣體或其他方法傳播，應具快速殺死細菌內孢子，黴菌孢子及存活微生物之特性。對抗病毒具有活性者，如過醋酸，可能在某些應用上有需要或具有優點。過醋酸，過氧化氫，及甲醛都可作為殺孢子劑使用。
 - (2) 由氣體產生器產出之氣體試劑應確保正確。正確的準備試劑應視為行程中的關鍵步驟，並符合 GMP 規定，且試劑的儲存狀態應予重視。
 - (3) 氣體產生器不應被推斷具有相等性。氣體產生器的設計、操作、確效、維護及變更管制，視為儀器的獨立關鍵元件，並須符合 GMP 規定。氣體產生器的相等性不可以推測方式進行。每個氣體產生器應證明可產生相同劑量的氣體到單個或多個隔離裝置。若多個氣體產生器無法有具體證據證明可產生相同劑量效果，則每個氣體產生器被視為各自不同之元件，每個隔離操作台與其氣體產生器及其特定行程均需獨立確效。
 - (4) 氣體產生器的工作原理應被廠內人員了解，所有與操作相關的關鍵參數應被確認，行程參數亦均需記錄。測量儀器應予校正，而關鍵測量儀器應有獨立監視器，以確保數據可信度。
 - (5) 氣體燻蒸完成放行時，有關氣體產生器部分應確認所有關鍵參數符合確效時所定義的參數。
 - (6) 氣體產生器所產生的氣體傳入隔離裝置，應確保僅有產生的氣體

進入。所有與隔離裝置相連的入口及出口過濾器，應以殺孢子技術處理或經滅菌處理。任何由氣體產生器供應的空氣，例如在氣體清除階段供給的空氣，應以滅菌或經殺孢子技術處理之微生物過濾器過濾。氣體傳送到隔離裝置應經由定義且無洩漏或污染之管道。HEPA 完整性測試會於確效過程中測試，惟測試用之散布油滴可能使氣體分解，應考慮在 HEPA 檢測後進行一次滅菌氣體燻蒸，以做為中和油滴之用。所有的氣體理論上應由所有的入口空氣過濾器進入及所有的排氣出口過濾器排出，如果前述方式無法達成，應確認所有最終的進入及排出過濾器均暴露在氣體燻蒸中。如果部分製程或操作過程有逆向氣流穿過過濾器情形，應調查過濾器是否可能失效。

- (7) 隔離裝置內部表面應在進行殺孢子行程前進行清潔，且包裝物品的表面及所有其他置於隔離裝置內部暴露於殺孢子行程的物件均應清潔。內部表面清潔除了移除可能會汙染接下來生產批次或試驗的化學殘餘物質，另外也移除了可能造成物理性的遮蔽或中和殺菌效果而使微生物有機會存活的沉積物。隔離裝置應被設計無需重大拆卸即能進入工作艙清潔所有表面，且進排氣通路的設計也應考慮到這一點。如果使用原位清潔系統，任何隨著噴灑球、排液管線、及滯留液體所增加的風險應予確認及排除。無論使用任何清潔方式，應達明顯清潔乾燥表面且無殘留風險。
- (8) 殺孢子技術處理到的所有表面應予確認並經過確效。有些表面即使是使用幫浦、風扇、抽氣等方法均不易確認氣體是否有接觸表面。這些表面應注意並於設計時儘可能排除，例如移除或封緊該類表面等。任何剩下的此類表面應最小化並暴露在殺孢子劑下，例如使用噴灑、擦拭、淋澆等方式處理，使微生物不可能存活，並應被排除產品直接或間接接觸這些表面。
- (9) 滅菌容器離開無菌區及進入整合於隔離裝置之通道冷卻區域的再汙染風險應予評估，另外附加在隔離裝置的滅菌通道之冷卻區域是理論上的風險區域，此區最好以熱空氣滅菌處理過較為理想，否則此區域的末端可能有氣體回流風險。
- (10) 在正式放行隔離裝置系統啟用前，清潔、物品滅菌處理、殺孢子處理、氣體導入、除氣的順序均為重要關鍵，並應小心定義及確認。在隔離裝置及滅菌器等相互連結的複雜系統，執行操作的順序亦為關鍵。當設備的一部分打開並暴露於臨近設備，門的新

暴露表面及其他表面須注意可能不在相容狀態。

(11) 應監測參數，以確保已確效滅菌行程運作，及相關事件範圍應予定義。已確效滅菌行程運作將涉及除了氣體產生器以外的監測參數及事件，應注意事項如下：

- 隔離裝置內的氣體偵測
- 隔離裝置內的氣體濃度或添加量
- 隔離裝置工作艙內溫度
- 隔離裝置壓差
- 通過過濾器的壓降
- 隔離裝置外室溫溫度
- 警報狀態是否失效
- 修護氣體驅動元件(如風扇、幫浦、排氣系統)運轉及位置是否完成
- 會有遮擋情形發生的表面須避免遮擋
- 確認換氣時的氣體濃度
- 行程階段時間與確效數據相符

(12) 設計、開發、及確效殺孢子行程應涵蓋所有相關層面，從氣體分布到目標微生物之致死率，選擇，數量確認，以及生物指示劑的培養和最後行程的定義。設計、開發、確效使用氣體燻蒸殺滅孢子之行程應至少含以下步驟：

- 確認所有需要被氣體燻蒸的表面。
- 選擇及確效氣體燻蒸試劑及氣體產生器。
- 氣體分布到目標表面的方法。這可能是由氣體產生器所啟動，氣體在已定義物品置放模式間進行因重力產生的崩移，及搭配沿著穩定路徑進行被動擴散。另外，利用風扇、幫浦、抽氣設備所帶動的氣體主動分布亦可採用。快速氣體燻蒸行程(通常指氣體燻蒸小於 2 個小時，並依隔離裝置大小而定)需要小心的安排定義物品置放模式，避免遮蔽效應及被阻擋的表面等。如果部分表面燻蒸氣體需以被動擴散方式方可達到，快速氣體燻蒸行程很可能無效。
- 如技術現況允許，詳細的了解所選擇的氣體燻蒸方法機轉是必須的。可能會有變化之參數及其相關事件發生偏差所產生的影響應在行程開發時進行探討。
- 應由實驗及/或文獻了解負荷菌的抗藥性及生物指示劑的抗

藥性。所需達到生物指示劑去活化或致死率的程度可基於前述抗藥性所需的訊息及開發試驗後被定義。目前的慣例是建議隔離裝置內所有被燻蒸到的位置將能減少存活微生物 6 個對數值，舉例來說，若測試之生物指示劑起始值為 2×10^6 個孢子，在減少 6 個對數值後將只會有 2 個存活孢子。如果沒有任何存活微生物，微生物數目減少 6 個對數值將會確定，並會有多餘的安全範圍，雖然此範圍無法被完整確認。如果有任何其他方法去確認氣體燻蒸到所有目標表面，並輔以建立完整微生物致死機制證明之，該方法可考慮採行。

- 生物指示劑對燻蒸行程的抗藥性驗證應予評估。此試驗可以微生物存活的數目對燻蒸程度(通常是氣體的暴露時間)繪圖表示。陰性分數計算法(Fraction negative systems)可以幫助提供此訊息。此測試應在容易快速進出且可產生再現性曝露於燻蒸行程之隔離裝置操作區域內進行，如此生物指示劑能在連續時間下曝露後取出，以得到存活曲線。再驗證所使用之生物指示劑其抗藥性可以此評估用來支持再驗證數據，表示所使用之生物指示劑抗藥性與初始驗證所使用之生物指示劑抗藥性具相似性。
- 應使用煙流模擬或較複雜的方法呈現煙流可視化，以探究氣體分布。應注意此試驗的任何會留在過濾器或隔離裝置表面的殘留物可否被移除，及這些殘留將不會連累接下來的燻蒸及操作，例如三氧化硫殘留會破壞過氧化氫，另外化學指示劑亦可用來追蹤此類氣體移動。
- 生物指示劑應分布於隔離裝置所配置所有內部空間進行挑戰。在可能不容易在燻蒸全程暴露的位置應增加測試點，例如依賴被動擴散的區域、直接主動送出燻蒸氣體的遮蔽面等。持續遮擋的表面無法在此試驗被驗證，因為它們無法再燻蒸過程中暴露，應予排除、滅菌、或以其他額外方式確效。
- 操作及培養生物指示劑的細節應完全查明及定義。在隔離裝置燻蒸階段結束，進入換氣以達到減少燻蒸氣體濃度之階段，會產生延遲效應。燻蒸氣體可能會被生物指示劑的材質吸收，也可能被隔離裝置及其內的物品吸收，另燻蒸氣體的脫附也難予預測。所有的因子合併後，產生可能的殘留殺滅微生物能力會高於在既定燻蒸行程下預定殺滅微生物能

力。當生物指示劑最終放入培養基進行培養前，生物指示劑所吸收的氣體可能沒有去活化並造成抑制微生物生長。以微生物生長而言，培養基、溫度及時間等培養條件可能不是最佳條件。生物指示劑所搭載的微生物可能在燻蒸後存活，但培養系統不足以使燻蒸後之微生物生長。特定培養基的培養能力也有差異。所有這些可能性應予以探討，並納入實驗系統設計。

- 換氣及排氣行程應予檢查，以確保產品不會被氣體試劑在產品接觸表面及材質上的釋出或殘留連累。用於無菌試驗使用之隔離裝置應清楚證明無殘留氣體試劑造成殺滅微生物能力，以避免造成無菌試驗產生偽通過測試結果。
- 一旦開發行程作業完成，正式計劃書應予定義。計畫書應儘可能詳細規範以下項目：
 - 燻蒸行程驗證
 - 隔離裝置狀態及放置物品模式
 - 符合規範之生物指示劑其配置位置。
 - 每個生物指示劑在每個位置移出的時間。
 - 回復培養基的特性及培養細節。
 - 換氣及排氣階段。
 - 燻蒸行程參數及生物指示劑培養結果之允許標準。
 - 重複試驗數目需求。
 - 待驗證行程經驗證後，該行程之參數將被加強後，以運用在例行使用上(通常加入額外的燻蒸及換氣時間，以允許萬一偏差發生，尚有多餘的安全空間，尚不影響生產或試驗)
 - 總結報告及行程核可。

(13) 再驗證的規定及結果的解讀應小心，並以前瞻性的角度加以規定，且再驗證的規定應定義於文件上。再驗證應詳細規範以下項目：

- 再驗證的頻率應包含部份初始驗證項目(含排氣)，以年度測試方式進行。除此以外，應有一份計畫，確保所有初始確效時特殊的燻蒸行程狀態及行程在合理週期應被再驗證，此週期不應超過 3 年。
- 被用來進行再驗證的生物指示劑應證明有與初始燻蒸行程

驗證抗藥相似性。

- 生物指示劑的位置，生物指示劑被培養前受燻蒸時間、培養狀態等細節應予詳述。
- 結果的評估應認清使用生物指示劑也許不能正確的再現，因為生物系統週遭存在不確定性。因此，須加入較大的安全預留區間。設計燻蒸行程時，以超過殺滅生物指示劑所需降低 6 個對數之氣體暴露時間是可以合理預期的。在此，超過設計行程確效時所需的時間，以增加例行行程中額外的氣體暴露時間之方式，提供了額外的安全預留區間。

(14) 雖然生物指示劑具有不確定背景環境的特性，但隔離裝置再驗證及結果評估應能提供有關隔離裝置內各點生物指示劑實際對數值減少的定量訊息。有各種方式可以被進行，例如每個位置放置 1 個生物指示劑，並經殺孢子行程殺滅生物指示劑，接著進行培養並計數菌落，或培養孢子懸浮液，以估計最有可能存活微生物數目，如有微生物存活，即可計算微生物減少對數值。或者，如果每個位置放 2 個生物指示劑，經殺孢子處理後，1 個拿去冷藏(儲存需驗證)，另一個放在培養基液培養，澄清結果顯示沒有微生物從培養基生長。如果在培養基液呈現 1 個或更多存活微生物，剩下的生物指示劑可以分析去確認微生物數目，並計數微生物的減少。另一種可能方法是隔離裝置每個位置放置 3 個或更多的生物指示劑，每個生物指示劑獨立放入培養基進行培養，如果有任何陽性結果，以陽性對陰性比例用來估計存活微生物數目及對數減少值。在燻蒸行程中有任何偏差應予評估，並估計其重要性。如果在每個位置只有一個生物指示劑，並僅能確認有無生長，而如果有任何微生物生長並不知道其數量，則在燻蒸行程中偏差的影響大小就無法被估計。

(15) 偏差的嚴重程度應予考慮。舉例來說，在隔離裝置內如果有一個位置產生了偏差，證明微生物僅減少 4 個對數值，造成偏差的原因應調查及矯正。或如果原因無法找到，例行行程的安全餘裕可能需要增加。偏差對過去生產產品的影響視偏差原因而定。如果例行行程達到微生物減少 4 個對數值，再加上安全餘裕，可以合理期待減少實際負荷菌至無微生物生長，這也許可以合理總結產品無遭受危害。

(16) 預防再污染：

- 所有的氣體、液體、及空氣供應到隔離裝置或其他可能進入隔離裝置之類似物質，應使用微生物過濾器過濾或進入前先滅菌。所有氣體或液體被導入隔離裝置，應先使用微生物過濾器過濾，或在進入隔離裝置前以已滅菌之無菌袋包裝送入，如此隔離裝置內任何散出物質均為無污染物質。任何抽真空之接點應以過濾器防護，並應考慮在進氣系統安裝 HEPA 預過濾器，以防萬一有一個過濾器失效時多一層保護。隔離裝置排除微生物進入進氣的責任高於一般傳統潔淨室。空氣供應給傳統潔淨區的關鍵區通常是雙重 HEPA，即一扇供給房間，下一扇供給 A 級區。HEPA 的過濾不是絕對的，因此有極少的微生物穿過是可預期的。多一層過濾主要的目的在於當隔離裝置只有單一層的過濾裝置時，若過濾裝置失效時會明顯增加污染的風險。另外排氣系統安裝 HEPA 是預防回流標準措施。
- 控制隔離裝置與環境間及隔離裝置不同組件間的洩漏是必要的，應儘可能確保。建議應維持最小 10 Pascal 正壓差以保護意外狀況發生。正壓的維持應監測及裝置警報設備。隔離裝置應以無微生物洩漏風險方式設計，並維持此狀態。目前已知會有一些洩漏，但這種洩漏應來自於基本公差，而不是設計不良或建造及維護不當。應該要有計畫去減少因意外造成的洩露風險及用已知偵測靈敏度方法來偵測洩漏，如持壓測試、追蹤氣體滲透等。未發現的洩露及未預期的退化所帶來的風險可利用隔離裝置內與較低級別的聯結裝置或週遭環境的正壓來降低。建議在任何操作狀態下維持至少 10Pa 的壓差。如果操作者因安全需求需使用負壓關鍵區，應考慮以正壓夾套包覆該區。
- 應準備將手套、袖套、套服失去完整性之風險降到最低的計畫。這應包括操作人員訓練，警覺性及避免使用鋒利邊緣或刀刃。這應包括全面性預防維護計畫，包括了檢驗數值的規範及預防性更換。
- 使用手套孔及全身或半身套服具有須注意之風險有下列原因：
 - 它們有容易損壞的傾向。
 - 它們可能非常接近並暴露於無菌物品上。

- 因為局部的密封效應、手進入袖套時產生的活塞效應，它們可能沒有正壓保護，。
 - 如果手套孔或套服洩漏而產生暴露的空氣及表面，因為離操作者身體近，可能造成微生物污染。
 - 上述風險的分析應文件化及進行預防行動，以下項目應考慮：
 - 選擇耐用材質
 - 使用雙層袖套，當一邊或兩邊刺破，兩層會分離，並容易被操作人員檢測到。
 - 訓練人員，以避免損害及提高檢測損害的靈敏度。
 - 經常進行洩漏測試。
 - 在內部或外部戴無菌手套。
 - 使用無菌的內袖套或服裝。
 - 制定預防維護計畫，包含檢驗規格及預防性更換。
 - 在隔離裝置內儘可能使用無菌操作技術，提供額外減少因失去袖套和手套完整性的產品風險。
- (17) 物品移出隔離裝置不應危害關鍵區域。產品及廢棄物理論上應以不損害隔離裝置完整性下移出隔離裝置。隔離裝置連結氣體燻蒸氣鎖傳遞箱或熱熔式無菌塑膠膜管之替代方案，可依生產規模加以應用。當無法提供連續燻蒸/無菌/物理性阻隔，隔離裝置的開啟應被妥善設計，並應確保在燻蒸或無人看管時如有開啟狀態，周圍能被密封。在使用期間，此設計應提供可靠的方式去預防污染，例如定向氣流、過渡室或隧道及遠離重要區域。當移出涉及轉移到另一個無菌裝置，像是凍乾機連結到隔離裝置，此轉出應確保隔離裝置的完整性及產品的安全。
- (18) 物品轉入隔離裝置不應危害關鍵區域。倘隔離裝置經過燻蒸處理，轉入隔離裝置之物品不可帶入汙染微生物。轉入隔離裝置之物品應確保降到最少，並預防轉移過程中汙染滲入。轉移方式舉例如下：
- 從獨立的滅菌鍋，隔離裝置，或無菌原料、配方藥粉等之供應商移出之物品應提供安全傳遞口。任何會在外在環境暴露的墊圈，其區域之後會暴露於工作艙內在環境者應加以處理（包括了快速傳遞口的”關鍵圈”），處理方式包括了手動表面清潔，或使用熱或光線的殺孢子方式。

- 在隔離裝置與其他隔離裝置、滅菌鍋、烘箱、滅菌隧道等的直接連結，這些介面應小心設計，以耐受極端溫度、膨脹、收縮等壓力，並維持隔離裝置完整性。當中介門被打開，不應暴露於任何非無菌或非燻蒸表面或有非過濾氣體之入口。另應避免來自於滅菌鍋的蒸氣及冷凝水進入隔離裝置。
- (19) 空氣交換，層流/渦流，無菌操作技術及人體工學之考慮
- 隔離裝置系統的設計應包含考慮換氣速率，層流、單向流、渦流的使用，無菌操作技術的應用及人員出錯所造成的風險，而決策理由應予以文件化。
 - 換氣速率應足以避免氣膠、粉末、包裝微粒積聚，另萬一微生物存在，亦可被沖走。
 - 當隔離裝置內沒有微生物存活是可被預期的，氣流供應使用層流或渦流的問題，或無菌操作技術執行的嚴格程度等疑問可能重要性較低。在設計隔離裝置進氣時，進入的空氣可設計成層流、單向流或渦流。由層流或單向氣流所產生的較低空氣流速也許可以降低附壁作用(venturi 效應)的風險及對產品操作的影響，因此可以得到額外增加的無菌性、氣流排列及產品操作保證。
 - 在手動狀態場合下操作，當手套如果污染，但在隔離裝置內盡可能使用無菌操作方式作業，可以增加無菌保證。
 - 以工程化並有程序地安排預防再污染，另外產品保證可能因人員錯誤而破壞。隔離裝置系統與潔淨室不同，因此錯誤型態也可能不一樣，此系統應基於人性弱點設計及操作。
- (20) 監測及測試
- 應基於系統失效模式分析或適當的替代方法進行物理性監測及測試，及確保監測的變更、失效，或危及操作的老化。
 - 隔離裝置的管制是物理性的，因此，物理性的監控及測試效果顯著。此類測試應為有組織地去監測關鍵參數及其警報系統，另警報應有上鎖功能，使得導致警報之偏差即使自行矯正也會留下紀錄，這通常在無人注意狀態下(例如夜晚)相當有用。以下項目應予考慮監測：
 - 隔離裝置壓差
 - 進氣及排氣
 - 通過濾網的壓力變化

- 與殺孢子燻蒸有關的溫度和濕度參數
- 浮游微生物其連續採樣位置應小心考慮，如果採樣僅侷限直接在進氣濾網的出口，可能較無法提供有用的訊息，採樣靠近充填端、迴風道或排氣口較有意義。當操作樣品為粉末時，應選擇採樣時間及位置以提供有用訊息。
- 以下物理測試及行程應予考慮測試：
 - 洩漏測試
 - 系統目視外觀檢查
 - 過濾器完整性測試
 - 校正
 - 結構及儀器的維護保養確認
- 隔離裝置應注意微生物監測，環境監測的結果應基於偵測到任何微生物污染可能表示系統失效之前提進行解讀。
- 培養基充填及無菌試驗之監測方式應比照無菌充填。
- 隔離裝置環境監測不應干擾級區保護，製程中品管作業亦不應造成任何產品風險。
- 落菌、接觸培養基、無菌採樣棉棒、浮游微生物採樣或微粒子採樣可能造成系統風險，以下方式可以降低風險：
 - 生產或作業完成後取樣。
 - 盡量在最差狀態之位置取樣，例如排氣管線。
 - 使用多層包裝之放射線滅菌培養基及無菌棉棒，以減少進入系統污染風險，但應注意供應商是否有變更或疏失危及製程或試驗。放射線滅菌後之培養基應特別注意其培養微生物能力，應考慮使用在地的微生物或標準菌株予以測試。經殺孢子燻蒸之完整包裝培養基也應該要測試，以免燻蒸試劑穿入培養基，造成微生物無法生長的情形發生。
 - 微生物監測結果測得微生物以意外事件造成污染(例如為後續培養操作造成的)做為解釋是具有明顯風險的，所以可能需要以密封之無菌包裝袋進行培養。另外以培養基在被放射線滅菌前就有微生物生長來解讀微生物監測結果也是有風險的。
 - 內建式採樣系統應使用殺孢子燻蒸或其他免於微生物污染方式處理，且不影響例行操作。過濾器或閥件的特殊安排可能是需要的。

- 環境微生物監測所得到數字上量化的結果並不同於在傳統潔淨室所得結果，因為任何微生物污染的測得都代表了有系統失效的問題。隔離裝置表面或手套等大型區域可以用無菌棉棒擦拭後並以無菌培養基液進行培養。

(21) 環境微生物監測結果評估

- 在隔離裝置內環境監測測得之任何微生物應進行完整調查，並建議暫時不要再使用隔離裝置以待調查結果出爐。
- 如果能查到環境微生物清楚的污染原因，經影響之產品應依污染的可能性、可能種類及環境污染種類進行評估。手套失去完整性、錯誤方式傳遞物品進入隔離裝置及培養基污染都是過去常見的污染原因。
- 如有充填培養基測試或無菌試驗呈現陽性，屬影響產品重大事件，可能會使滅菌失敗之產品供應放行。在此情形，調查除了包括隔離裝置控制之環境可能失效，並且包含相關無菌保證系統，例如原料，調配藥品滅菌，相關無菌製程，產品完整性等，唯有找出原因才能進行適當方式解決。

二、 規範：隔離裝置屬於較新穎之製藥設備技術，且為關鍵設備，故國內及各先進國家均對隔離裝置進行詳細規範，下列為重要之參考規範：

(一)、 法律規定：

1. 本國西藥藥品優良製造規範：附則一：無菌藥品的製造-隔離裝置技術
2. 美國藥典：
 - (1)71 章無菌試驗(Sterility testing)，
 - (2)1021 章隔離技術(Barrier Technology)，
 - (3)1116 章潔淨室微生物評估(Microbiological evaluation of clean rooms)，
 - (4)1208 無菌性試驗-隔離裝置確效(Sterility testing validation of isolator systems)
 - (5)1211 章滅菌及無菌保證(Sterilization and sterility assurance)
3. 美國聯邦法律：
 - (1)21 CFR(Code of Federal Regulations) Part 210,211(GMP 管理)
 - (2)21 CFR part 11(電子文件管理)

4. 歐洲藥典
5. 德國藥典

(二)、 國際標準

1. EN ISO 13408-6:無菌作業(Aseptic Processes)
2. EN ISO 14161 生物指示劑(Biological indicators)
3. EN ISO 14644 Part 1-8 潔淨室(Cleanrooms)
4. EN ISO 14698-1 潔淨室(Cleanrooms)
5. VDI 2083-16 潔淨室技術及隔離系統之效果及認證(Cleanroom technology, barrier systems(isolators, mini-environments, Clean room modules), effectiveness, certification)

(三)、 指引文件

1. 歐盟影響隔離裝置的相關準則：如 GMP 準則(2003/94/EC)，電磁相容性(2004/08/EG)等。
2. 國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)相關指引文件，如：PIC/S(PI 014-2)無菌製劑及無菌試驗隔離裝置(Isolators used for aseptic processing and sterility testing)。

三、 工廠驗收測試：本次工廠驗收測試項目範本如下

(一)、 設計文件及使用者文件

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|--------------|--------------------------------------|------|------|--------|----------|
| 1. | 設計文件及使用者文件確認 | 1.設計文件及使用者文件各 1 分。 2.內容完整且依據文件清單。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(二)、 金屬加工及供應系統完整性

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|---------|------------|------|------|--------|----------|
| 2. | 金屬加工部分是 | 金屬加工表面無可見之 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人 |

| | | | | | | |
|----|-------------------------|----------------|----|-----|-----|------|
| | 否有損害 | 損傷 | | | | 員 |
| 3. | 確認供應系統範圍。 附上結構計畫文件序號 | 隔離操作台須對應結構計畫圖。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(三)、 機械拋光及組裝完成

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|------------------------------------|---|------|------|--------|----------|
| 4. | 確認隔離操作台機械組裝完成。 附上隔離操作台整體設計圖文件序號 | 隔離操作台依整體設計圖建造。 1.主結構符合。 2.手套孔的數量、位置、形狀、大小符合。 3.三通管夾(Tri-clamp)的數量、位置、大小符合。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 5. | 確認隔離操作台外表面符合 cGMP 要求。 附上佐證文件序號 | 外表面粗糙度Ra 小於1.2 μm 。 1.粗糙度符合 2.材質符合 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 6. | 確認隔離操作台內表面符合 cGMP 要求。 附上佐證文件序號 | 內表面粗糙度Ra 小於0.8 μm 。 1.粗糙度符合 2.材質符合 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(四)、 滅菌相關元件安裝

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|----------|-----------|------|------|--------|----------|
| 7. | 確認管線元件圖。 | 元件依管線元件圖安 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人 |

| | | | | | | |
|-----|------------------------|--|----|-----|-----|------|
| | 附上佐證文件序號 | 裝，檢查項目如下 1.設備、機械元件 2.閥件、儀器 3.管線、軟管 4.過濾器、感應器 | | | | 員 |
| 8. | 確認安裝過濾器清單。 附上佐證文件序號 | 過濾器依過濾器清單安裝。檢查項目如下 1.管線元件圖標示號碼 2.尺寸 3.過濾效率 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 9. | 確認感應器安裝。 附上清單文件序號 | 感應器依儀器清單安裝，每個感應器須可在線進入校正，檢查項目如下： 1.管線元件圖標示號碼 2.形式 3.顯示於人機介面 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 10. | 安全標示確認 附上清單文件序號 | 所有安全標示依安全標示清單標示 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 11. | 工廠標示清單確認 附上清單文件序號 | 所有工廠標示依工廠標示文件清單標示 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(五)、 電力安裝

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|---------------------|-----------------------|------|------|--------|----------|
| 12. | 確認電力安裝。 附上佐證文件序號 | 確認依 EN60204-1 進行電力安裝。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 13. | 電力安裝檢查。 附上佐證文件序號 | 電力安裝依電路圖安裝，檢查項目如下： | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

| | | | | | | |
|-----|-----------------------|---|----|-----|-----|------|
| | 號 | 1.元件 2.接線 3.標示 4.元件組合設計圖 | | | | |
| 14. | 氣動元件安裝檢查。 附上佐證文件序號 | 氣動元件安裝依設計圖安裝，檢查項目如下： 1.元件 2.軟管 3.標示 4.元件組合設計圖 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(六)、軟體確認

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|-------------------------------|--|------|------|--------|----------|
| 15. | 確認人機介面(HMI)及進入權限。 附上佐證文件序號 | 圖面及進入權限依人機介面設計規格。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 16. | 確認使用者登錄名稱及預設密碼登錄，並確認進入權限。 | 紀錄所有登入人員名稱及預設密碼如下： Level 2 操作者名稱： Level 2 操作者密碼： Level 6 監督者名稱： Level 6 監督者密碼： Level 8 管理者名稱： Level 8 管理者密碼： | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

| | | | | | | |
|-----|--|---|----|-----|-----|------|
| | | Level 9 維修人員名稱： Level 9 維修人員密碼： 進入權限均依人機介面設計規格訂定。 | | | | |
| 17. | 警報確認。 附上佐證文件序號 | 警報及警報反應均依警報文件規定。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 18. | 工廠驗收測試結束時，進行人機介面及可編程邏輯控制器 (Programmable Logic Controller) 軟體備份 | 備份軟體交付給本機關。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(七)、 操作功能確認

| 測試序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試結果 | 缺失序號 | 缺失附件序號 | 執行人簽名/日期 |
|------|--------------------------------|--|------|------|--------|----------|
| 19. | 手套架測試 | 手套架數量正確，手套架可正確安裝於手套孔內。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 20. | 除汙行程測試。 以 PDF 檔或紙本儲存除汙行程數據。 | 除汙行程自動依下列行程運轉，不產生任何警報： 1. 洩漏測試 2. 預處理 3. 處理 4. 除汙 5. 換氣 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

| | | | | | | |
|-----|-------------------------------|---|----|-----|-----|------|
| | | 以 PDF 檔或紙本儲存 除汙行程數據 | | | | |
| 21. | 確認除汙行程中壓力 變動控制。 | 除汙行程運轉時不得 有壓力警報 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 22. | 確認除汙行程中人員 無介入下之壓力變動 控制。 | 生產時進行測試。 不同壓差需穩定 設定壓力=60 Pa | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 23. | 確認除汙行程中人員 無介入下之壓力變動 控制。 | 生產時進行測試。 使用手套孔移入及移 出手套。 操作人員介入時不同 壓差需穩定 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |
| 24. | 滅菌確認 附上佐證文件序號 | 滅菌測試及確認依內 部測試進行。 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(八)、 額外測試

| 測試 序號 | 測試敘述 | 允收標準 | 測試 結果 | 缺失 序號 | 缺失 附件 序號 | 執行人 簽名/ 日期 |
|----------|---------|------------------|----------|----------|----------------|------------------|
| 25. | 煙流可視化測試 | 工作艙內氣流應為單 向氣流 | 合格 | N/A | N/A | 本廠人員 |

(九)、 測試儀器清單及校正日期

(十)、 圖面及文件清單

(十一)、 原始數據及額外附件

四、 行程開發(cycle development)：

(一)、 生物指示劑 D 值確認：

進行行程開發時隔離操作台已可正常運作，惟尚未執行安裝驗證或操作驗證。首先先確認滿載滅菌物品之擺放模式，以作為最差狀態(worst case)之挑戰，除考慮實驗操作之動線流暢性及無菌操作基本原則外，並在製造廠微生物專家建議下，考慮物品是否均可容易被過氧化氫燻蒸，及其擺放造成之遮蔽效應是否降到最低。另外物品是否為泰維克(Tyvek)包裝亦為考慮重點，因泰維克包裝會吸附過氧化氫，當在燻蒸完成後之最後排氣階段時，泰維克包裝所吸附的過氧化氫反而會釋出，所以較多的泰維克包裝會造成最後排氣時間延長，方能達到預定的過氧化氫濃度。

在現場本廠人員與製造廠人員共同完成確認物品擺設後，開始進行生物指示劑 D 值的測定。因為以最嚴謹角度要求下，生物指示劑的 D 值在環境不同下會有所不同，尤其是物品擺放多寡、包裝及隔離操作台性能會有所影響，故製造廠以最嚴格也最穩健的方式進行測試，故在本廠隔離操作台先進行生物指示劑 D 值測試並進行二次檢驗，結果得知後，方可進行生物指示劑挑戰試驗及後續試驗評估。

(二)、 生物指示劑挑戰試驗

得出生物指示劑 D 值後，在物品滿載狀態下，先依製造廠經驗計算過氧化氫應添加之起始劑量及再添加劑量，並以計算出之最少再添加劑量作為挑戰模式，另選擇工作艙內各個有可能是最差狀況位置放置指示劑進行挑戰，每個位置置放三重複之生物指示劑，製造廠依本廠人員指示，置放約接近 30 個點，挑戰結果均無微生物生長。

(三)、 最終通氣時間建立

隔離操作台燻蒸基本流程可分為機台洩漏測試、預調節期、調節期、滅菌期、通氣期，其功能及結束條件摘要如下表：

| 基本流程 | 目的 | 結束條件 |
|--------|------------------------------------|------------------------------|
| 一、洩漏測試 | 確定機台洩漏率符合要求(至少每小時小於 1%體積) | 洩漏率合格 |
| 二、預調節期 | 1. 使工作艙內溫濕度達預定值 2. 過氧化氫加熱板預熱 | 工作艙內溫濕度達預定值 |
| 三、調節期 | 加入過氧化氫起始劑量 | 過氧化氫起始劑量加入完成 |
| 四、滅菌期 | 過氧化氫多次再添加劑量 | 過氧化氫再添加劑量完成 |
| 五、通氣期 | 排除過氧化氫達工作艙內 1ppm 以下，以避免殘留過氧化氫影響試驗。 | 通氣時間依確效時過氧化氫達 1ppm 以下所需時間設定。 |

為求得過氧化氫燻蒸之通氣期時間，故原製造廠以最差之滅菌期狀態(比預期之多次再添加劑量再增加數次)作為條件，進行測試，並求得最差通氣期之時間，故本廠以此設定時間做為例行性之燻蒸通氣時間，實

際使用時通氣期完成時必須低於 1ppm。

五、 例行檢驗實際操作及保養、手套檢查訓練、及藥品製程使用之隔離裝置：

前述測試均完成後，隔離操作台之工廠驗收測試為圓滿達成，另因製造商教學內容完整，且清楚了解儀器之設計製造原理，故請製造商教導如何操作手套測試儀及其檢查。手套操作孔本身應越大越好，以方便使用者操作，惟其孔徑開孔大小應視使用者需求及製造商製造能力，另手套操作孔有圓形或長橢圓形，一般圓形操作空間較為寬闊，長橢圓形則是因操作者人數較多且高矮差距較大，為考慮肩膀高度，故操作孔惟較狹長之橢圓，但以手套孔應力而言，長橢圓之上下頂端較易破損，且手套洩漏測試儀一般為圓形，如要測長橢圓孔可能要加裝轉接頭，故視使用者需求而定。隔離操作台其操作空間密封性極高，以避免汙染，但手套本身為操作空間操作最頻繁，也是最易破損之處，故相關指引文件均重視手套是否有孔洞，造成試驗汙染。可檢測手套是否有洩漏之方法有許多種，包含用水灌入手套，或使用人工檢視，另外利用壓力方式測試之手套洩漏測試儀較為簡便，且可用科學儀器測試手套是否有洩漏，使用較為普遍。手套洩漏測試儀之原理係由加壓於手套，並保持手套為固定壓力，倘手套有洩漏，其壓力會下降，可由壓力感應器測得數值，由電腦自動記錄並做成報告。本廠隔離操作台上設計四個手套環均附無線射頻辨識(Radio Frequency Identification, RFID)，故每個手套環於測試時均可建立個別代碼，在建立長期紀錄後，便可評估手套破損頻率，以了解其風險。另手套測試儀其系統為自動加壓、偵測、及記錄，其優點為操作人員僅需將手套測試儀裝上手套孔後，即可進行其他業務，約 15 到 20 分鐘後再回來確定結果即可，數據結果不但自動化，減少人為誤差，也減少人力消耗。另外本廠人員在實際操作訓練時，確實也感受到使用隔離操作台較傳統潔淨室稍微有些侷限性，不過在訓練及操作習慣之後改善許多，惟最左及最右側因僅有單手可以深入，倘有較為細節的動作，如安裝微生物空氣採樣器之採樣頭，則較為繁瑣，需多加練習及額外輔助器具才能安裝完成，

本廠所採購之隔離操作台屬實驗用機台，對於製造廠屬較容易設計製造之標準機型，製造廠另有製程更先進之產線，用於較複雜或特殊要求藥品製程用之完全客製化產線，本次亦有參訪。該客製化製造區因採取相當多特殊技術，故與製造標準機型區各為獨立建築，而客製化製造區之外牆均不開窗，僅於屋頂開採光窗，以免技術外漏。進入該客製化製造區，各國先進製程之隔離裝置均展示在前，惟不得拍照。製造廠為求到客戶端設

備裝置安裝無誤，並與其他銜接設備(如充填機)完美接合，並考慮操作人員之人體工學及操作流程，除一開始以木製模型先建立基本模型，確認無操作死角，並製造與銜接設備完全格式相同之金屬底座，以確定所有接孔可正確相接。隔離裝置對於人員介入操作均相當重視，故製程用機台操作視窗邊緣均安裝感測器，一旦手套有介入動作，立刻停機。而隔離裝置除內部可用過氧化氫進行表面燻蒸消毒外，製造廠另有因應客戶要求，裝設電子束滅菌(E-Beam Sterilization)，可對特殊劑型容器先進行殺菌，再進行藥品充填，降低藥品汙染風險。另外客製化製程常須符合客戶要求，故其機電介面更加複雜，而其驗收為求完整，也較標準機型之時程更加冗長。

六、 討論會議：

在工廠驗收測試及行程開發過程中，本廠所提出之問題，製造廠均能詳細解說及回復，並提醒本廠應注意事項。例如應如何將隔離操作台妥善送至本廠及相關時程，後續在台灣之驗證方式，再次確認電力等支援系統是否足夠，並提醒本廠因檢驗產品多為玻璃安瓿，每次檢驗完後應小心擦拭隔離裝置操作空間之墊圈，以免玻璃碎屑沾黏上墊圈，破壞墊圈之完整性，造成隔離操作台操作空間之洩漏。

本廠為未來環保法規考量，故將過氧化氫原定排出室外管線導入過氧化氫催化箱，經過催化箱後再迴入室內，如此經過隔離操作台之高潔淨度且經室內空調冷卻之空氣可再進入室內，以免該高潔淨度之空氣逕行排放至室外，造成能源浪費。另外經原製造廠解說，高濃度之過氧化氫經該催化箱處理後，可降低至 0.5ppm 以下，再加上過氧化氫本身的安定性不高，故排放至室內更加安全，亦可達節能省碳之效。

第三章 心得與建議

奉派參加瑞士考察隔離操作台供應廠及設備操作實習，心得如下：

- 一、 過去曾參加國內無菌製劑製造研討會，曾有講師提到，GMP 藥廠所採購設備的選擇條件，其中包括了設備製造商是否了解 GMP。此次至設備製造商考察，其文件管理流程，品質保證，書寫修正等皆符合 GMP 規定，令我印象深刻。另與製造商接觸過程中，自起始第一份工廠驗收測試文件開始，該廠均詳實記錄本廠要求修改之部分及要求增加之項目，並放入沿革及改版，以利查詢及追溯，與本廠標準作業程序均為一致，使本廠在後續文件制定及銜接相當順利。本案設備製造商對

於 GMP 基本項目均嚴格自我要求，確實值得國內許多設備製造廠商借鏡，以降低疏失之風險。

- 二、 此次考察行程完滿達成，除國內代理商協助外，事前推演準備必不可少，除滅菌行程的物品擺設、特殊器材需廠內各個科別協調生產外，詢問國內各家製藥先進之隔離裝置使用安裝經驗也使此次行程進行之時間可達最有效之利用，減少可能錯誤之發生。
- 三、 注射劑無菌試驗之無菌操作係屬重大放行參數，關係整批藥物是否可放行販賣，亦惟影響藥物是否短缺之重要試驗，故其操作背景環境一直都是製藥業關注之焦點，此次本廠為確保無菌試驗之操作環境無虞，故採購隔離操作台作為其背景環境，既節省清潔人力，更可完全隔絕人員介入所造成的微生物污染。另本次赴製造廠考察隔離操作台供應廠，除當場確認隔離操作台性能與本廠設計之需求一致，避免送至國內發生履約疑慮外，更可直接與原設計及製造人員直接詢問相關問題及觀念，除可接觸國際上最新之實務觀念外，並了解國外設計之理念，吸收最新之操作技術並帶回廠內分享給同仁，故採購客製化性質高之設備確有赴製造廠進行工廠驗收測試之必要。