

出國報告（出國類別：其他－研習）

## 赴美國參加「無菌製程基礎」研習報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：周清邦 副研究員

派赴國家：美國

出國期間：106年2月5~11日

報告日期：106年4月17日

## 目 次

摘要 .....	I
第一章 目的 .....	1
第二章 過程 .....	3
第三章 研習內容摘要 .....	6
第四章 心得及建議 .....	15

## 摘 要

本次參加之研習係為美國無菌製劑協會（Parenteral Drug Association）舉辦之無菌製程基礎，提供無菌製程操作相關原則，過程和系統的理解。美國無菌製劑協會（Parenteral Drug Association）為全球領先的製藥和生物製藥界之科學、技術、管理資訊及教育的提供者。成立於 1946 年，為一非營利組織，致力於發展科學，實用的技術資訊及專業知識，以推動製藥/生物製藥科學和法規的發展，為患者提供更好的服務。

此次研習內容包括：設施/設備/製程設計、環境監控、A 級潔淨區氣流研究、無菌著裝、消毒劑之種類及功效、消毒技術、無菌過濾作業、濕熱滅菌、無菌製程模擬（培養基模擬充填）、閱讀和評估微生物結果、視力檢查。藉由本課程瞭解無菌操作作業程序，利用煙霧試驗技術識別產品污染的風險，並確立有效的環境監測計畫的必要組成，以識別並降低無菌操作過程之可能風險。並藉由基本微生物學概念和技術與無菌處理的多個方面相關聯，了解消毒技術和消毒劑評估，以將其納入全面的污染控制計畫。

參加本次研習，除研習上述最新之無菌製程基礎，以增進對藥品無菌製程的專業知識，提升我國GMP稽查員專業知能外，並可與該領域之資深稽查員、審查員及專家互動及交流，建立多元溝通與資訊交流管道，強化本署GMP稽查員之無菌製程查核能量，增進藥廠查核技巧及經驗，並將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能力。

## 第一章 目 的

為確保藥品之製造品質，防止藥品製造過程中可能產生之交叉污染及誤用不當原、物料等情形，美國率先於1963年公佈實施藥品優良製造作業規範( Good Manufacturing Practice,簡稱GMP)，世界衛生組織( WHO)亦於1969年頒發自己的GMP，英國則於1971年制定第一版的GMP，日本也於1974年依據WHO版本制定日本的GMP；我國則於民國71年頒布優良藥品製造標準，正式推動實施西藥廠GMP制度。

國內西藥廠實施GMP後，在管理及技術層面均確立了國產藥品的品質形象，而為了確保藥品GMP制度持續落實，政府又推動GMP藥廠後續查核管理計畫，建立2年檢查1次的後續追蹤管理原則。另一方面，亦推動國內GMP標準隨國際趨勢不斷提升，從最初的GMP到執行確效作業的cGMP (current GMP)時期，至民國96年並公告實施國際GMP標準( PIC/S GMP)，使我國製藥水準不斷向上提升，西藥廠GMP標準與管理逐步與國際接軌。並於102年正式成為PIC/S組織之會員國，使國內西藥製劑廠全面符合PIC/S GMP。另，為落實製造品質之源頭管理，衛生福利部於102年9月公告，已領有原料藥許可證之原料藥品項，應自104年12月31日起全面符合GMP，使我國製藥品質管理邁入一個新的里程碑。

本次參加之研習係為美國無菌製劑協會( Parenteral Drug Association)舉辦之無菌製程基礎，提供無菌製程操作相關原則，過程和系統的理解。研討內容包括：設施/設備/製程設計、環境監控、A級潔淨區氣流研究、無菌著裝、消毒劑之種類及功效、消毒技術、無菌過濾作業、濕熱滅菌、無菌製程模擬(培養基模擬充填)、異物檢查及批次製造紀錄審核等。藉由本課程可瞭解當前的無菌製程所需具備之處理技巧，通過微生物學概念與無菌處理的多方關聯，找出有效的環境監測計畫必要組成，及使用氣流可視化技術識別產品污染的風險。此外，藉由無菌製程模擬實作，使學員學習如何適當介入，並藉由分組觀摩，讓

所有學員了解可能發生失誤之處，以增進無菌製程查核之廣度及深度。

此次無菌製程基礎訓練課程，除了獲取該領域之基礎知識及最新發展資訊，以提升我國GMP稽查員專業知能外，並可將所得資訊內化為我國稽查單位之知識與查核能力。並藉此行與其他國家衛生稽查組織之人員互動及交流，建立多元溝通與管理資訊之交流管道，確保我國之稽查管理與國際接軌。

## 第二章 過程

### 一、行程

本次「無菌製程基礎」研習，於106年2月6日至10日在美國馬里蘭州貝塞斯達市舉行，參加人員共12位，包括來自美國食品藥物管理局11位人員。我國出國人員為衛生福利部食品藥物管理署周清邦副研究員，經奉派於106年2月5日起程與會，並於2月11日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
2月5日(日)	起程(台北－美國馬里蘭州貝塞斯達市)
2月6~9日(二~五)	參加「無菌製程基礎」研討會
2月10~11日(五~六)	返程(美國馬里蘭州貝塞斯達市－台北)

### 二、研習議程

2月6日

時間	議程
0830 – 0900	課程簡介及範圍 (Introduction and Scope)
0900 – 0945	無菌操作概述 (Aseptic Processing Overview)
0945 – 1030	微生物學 (Microbiology)
1030 – 1045	Break
1045 – 1145	環境監控/抽樣 (EM/Sampling)
1145 – 1200	著裝說明 (Gowning)
1200 – 1300	Lunch
1300 – 1445	著裝 (Gowning)

1445 – 1500	Break
1500 – 1545	組成元件、容器、封蓋、稽查、品質協議 ( Components, Containers, Closures, Audits, Quality Agreements )
1545 – 1630	潔淨室之清潔/消毒說明 ( Cleaning/Disinfecting of Cleanroom )

2月7日

時間	議程
0830 – 1030	著裝驗證 ( Gowning Qualification )
1030 – 1045	Break
1045 – 1200	潔淨室之清潔/消毒 ( Cleaning/Disinfecting of Cleanroom )
1200 – 1300	Lunch
1300 – 1430	組成元件準備及包裝 ( Components Preparation and Wrapping )
1430 – 1500	產品準備/包裝/滅菌 ( Product Prep/Wrapping/Autoclave )
1500 – 1515	Break
1515 – 1630	水/調製/配方 ( Water/Compounding/Formulation )

2月8日

時間	議程
0830 – 1030	過濾 ( Filtration )
1030 – 1045	Break
1045 – 1130	潔淨室控制 ( Cleanroom Controls )
1130 – 1200	操作考量 ( Operational Considerations )
1200 – 1300	Lunch
1300 – 1415	操作考量、充填區、介入、操作現場概述 ( Operational Considerations, Fill Cabinet, Interventions, Station Overview )

1415 – 1430	Break
1430 – 1630	操作現場實作 (Stations)

2月9日

時間	議程
0830 – 1200	製程實作 (Process Run)
1200 – 1300	Lunch
1300 – 1400	異物檢查 (Inspection)
1400 – 1500	批次製造紀錄審核 (Batch Record Review)
1500 – 1530	閉幕總結 (Closeout)



## 第三章 研習內容摘要

### 一、無菌操作基礎

在進入無菌操作前應了解何謂無菌(aseptic)及滅菌(sterile)。無菌之定義為無源自於有害細菌、病毒及其他微生物之污染，而滅菌則為無活的微生物，若對最終產品執行滅菌則稱最終滅菌。無菌製劑應對其原物料、環境及製程進行考量。首先應確保使用之原物料，如容器、封蓋、原料藥及賦形劑等之皆為無菌。若非無菌則必須經滅菌處理，使其達到無菌。

無菌製程之發展及評估應以作業程序為核心，考量製造時所涉及之儀器設備及其所屬環境之潔淨需求、人員動線、原物料動線及產品動線，以執行完善之無菌製程設計，確保於所有製程階段中，包含無菌過濾前的階段，皆能採取預防措施，以將污染降到最低。

首先在作業程序方面，須考量：

- (1)直接接觸容器之滅菌方式：應考量容器材質特性選取合適之滅菌方式，如乾熱滅菌、高溫高壓滅菌、環氧乙烷滅菌或輻射滅菌。
- (2)充填技術：充填作業前應進行確效。無菌作業的確效，可使用營養培養基進行培養基充填之製程模擬，包含所有關鍵的後續製造步驟，並應考量已知在正常生產中，及在最差狀況發生的各種介入。
- (3)封蓋的滅菌及轉移：封蓋應為無菌並不含熱原。滅菌過程須經確效，證明該方法可達到無菌及無熱原的能力。
- (4)封塞前之滅菌及轉移：經部分封塞之小瓶應該一直維持在 A 級條件下，直到橡皮封蓋完全塞入為止。在設備方面，除了使用傳統方式置於潔淨區使用外，為減少產品暴露風險，及減少人員介入，可考量使用 RABS(Restricted Access Barrier System)及 Isolator。

至於設施方面，須考量人流及物流是否分流，以減少交叉污染，並須具備足夠空間供原物料儲存及人員工作，此外，有關其維護方式亦須注意，

建議採由潔淨區外執行，以降低對環境之汙染，並確保潔淨區之完整性。傳統之潔淨區其 HEPA 濾網必須超越或涵蓋整個關鍵操作區，不得有懸掛的簾幕及聚碳酸酯樹脂之屏障，以及不同級區之分界線。RABS 可分為被動性及主動性設計，前者潔淨空氣直接由設施之 HEPA 濾網供應，而後者之潔淨空氣由儀器本身具備之 HEPA 濾網供應，由於空氣經由 2 道 HEPA 濾網過濾，將可提供產品更多保護。

傳統之無菌充填過程從容器之清洗，經去熱原(滅菌)、充填、上蓋最後經由密封完成。基本的充填線包括供應容器之旋轉輸送帶、充填針、上蓋系統及充填完成收集區。另有 Blow-Fill-Seal (BFS)系統，亦即吹出容器後，逕行充填再予熱熔密封之非傳統充填系統。此種製程全程可跨數日，優點為可減少設備之組合充填及包裝次數，常用於眼用及呼吸用之產品。

## 二、微生物學

微生物在地球上無所不在，可於空氣、水、物體表面及內部及人體發現，能夠對微生物多一分了解，則可減少其對無菌產品之危害。當它們進入製造環節，勢必引起產品污染而導致失敗，因此為了避免此種缺失，了解微生物學之基礎、微生物在無菌製程之角色及如何控制，以正確的操作技巧達成完善的無菌操作，是修習微生物學最首要的課題。

人體為細菌之載體，因此可於體表及分泌物中發現大量的細菌，如頭皮(1 百萬個/平方公分)、額頭(100~1000 個/平方公分)、腋下(1 百萬~1 千萬個/平方公分)、手掌(1~10 萬/平方公分)、跨下(1 百萬~2 千萬個/平方公分)、腳掌(1 百萬個/平方公分)，鼻涕(1 千萬/克)、唾液(1 千萬/克)及糞便(>1 億個/克)，因此操作人員為無菌操作之最大污染來源。

細菌是生物的主要類群之一，也是所有生物中數量最多的一類。細菌的個體非常小，只有 0.5~1 微米長，3 百萬的細菌約只佔約針尖的面積。細菌一般是單細胞，細胞結構簡單，缺乏細胞核以及膜狀胞器，例如粒線體和葉綠體，屬於原核生物。細菌的形狀非常多樣，主要有球狀、桿狀，以

及螺旋狀。人體內外約有細胞數量 10 倍的細菌存在，其中最大的族群分布於皮膚及腸道。因其為潔淨區最常見之污染，所以相對其他微生物就相形重要。細菌可依其細胞壁之染色特性，分為兩大族群，分別為格蘭氏陽性菌及格蘭氏陰性菌。

而黴菌則為真核生物於細胞膜下具有複雜之結構並包含細胞核，分布於地球上處處可見。其依生長型態可分為單細胞之酵母菌及多細胞之真菌，並藉由無性及有性生殖，並藉由可抵抗惡劣環境之孢子進行散布。多細胞的組成之絲狀物稱之為菌絲，這是圓柱形的線狀結構，直徑為 2~10 微米而長度可達數厘米。由單一菌絲而來之真菌稱之為菌絲體。在地球生態系中扮演分解者角色，有能力存活於極端溫度及酸鹼度之環境中。可見於腐敗之食物表面之柔軟或毛狀物。

細菌在培養環境之生長曲線可分 4 個時期，首先為延滯期（Lag phase），此期之細菌於培養液中進行適應，不同細菌適應期長短不同，可為 30 分鐘~4 小時。接著進對數期（Log phase），此時細菌以 2 的 n 次方的方式快速生長。接著再進入停滯期（Stationary phase），此時細菌的新生與凋亡之間取得動態平衡。最後因環境與空間的不足，細菌開始邁向死亡，而進入死亡期（Death phase），此時期是可逆的，只要將提供充分空間與養分，細菌又可回到延滯期開始生長。

一般來說，細菌適宜的生長溫度為 30~35°C，黴菌則為 20~25°C，而最常用的培養基則為胰蛋白大豆瓊脂培養基（Tryptone soy agar，TSA）或胰蛋白大豆液體培養基（Tryptone soy broth，TSB）。細菌可依其對氧氣之利用分為絕對好氣菌、兼性厭氣菌、微嗜氧菌及絕對厭氣菌。絕對好氣菌的生長環境中絕不可缺氧氣；兼性厭氣菌可利用氧氣行呼吸作用或於無氧環境中行發酵作用；微嗜氧菌只需極少量氧氣或高量二氧化碳生長；而絕對厭氣菌之生長環境則絕不容許有氧氣存在。

為了得知細菌存在，必須進行抽樣及測試，以得知細菌的數量、種類(鑑

別)及分布區域。鑑別可依菌落型態(形狀、顏色及菌落之一致性)、細菌大小、細菌型態(球菌、桿菌、螺旋菌)、個數(單一、鏈狀、聚集狀)及生長條件，如溫度、代謝需求及呼吸等進行區別。為快速執行鑑別，目前已開發出依細菌之遺傳形式或表現形式之數種自動化鑑別系統。其中以遺傳形式 DNA 鑑別之系統較為複雜，價格昂貴且鑑別時程較長。而表現形式之鑑別系統則有特異性及正確性不足之缺點。

有鑑於微生物於環境無所不在，為降低製程中發生之污染，可藉由(1)衛生(Sanitization)、(2)過濾(Filtration)、(3)消毒(Disinfection)及(4)滅菌(Sterilization)等策略清除污染。對潔淨區人員之行為、著裝、手部衛生及進入製造區之原物料的清潔進行管控，以減低外部之污染進入。此外，可藉由冷藏、脫水、紫外光殺菌、巴斯德處理、清潔及製程設計，以降低製程之細菌負荷量。對於環境管制須考量採取低溫、低濕、低營養及常消毒等方式，降低微生物之存活。

製造區常見之微生物污染來源，如格蘭氏陽性桿菌及黴菌，多來自污垢、土壤及灰塵。格蘭氏陽性球菌及酵母菌，多來自人類。格蘭氏陰性桿菌多來自水。黴漿菌則多來自培養基及原料。

### 三、滅菌

在製藥界及生技業之滅菌方法可使用氣體、輻射、乾熱、過濾及蒸汽等進行。其中氣體可包括環氧乙烯(Ethylene Oxide)、氣態過氧化氫(VHP)及二氧化氯(Chlorine Dioxide)，而輻射則包括  $\gamma$  射線及電子射線。其中最常使用者為蒸汽，亦即使用高溫高壓蒸氣滅菌釜，以 121°C，20 分鐘執行滅菌，依此條件可殺滅微生物之孢子。

滅菌時，相關組件必須放入滅菌包材包裝。此種包材必須具備良好之通透性，能讓蒸汽穿透殺菌。並有良好之通氣性，使濕氣散逸有利乾燥。且有優良之隔離性，可有效區隔微生物以利其儲存。此外，必須能抗高溫並且具備容易使用等特性。常見的滅菌包材有紙、纖維素為基礎之不織布

(藍色包材)、泰維克及其他諸如鋁箔、聚丙烯塑膠薄膜等。完成滅菌包裝後應選擇適當方法，如以膠帶黏貼、束帶密封、橡皮筋、熱熔封、自黏貼等方法密封。

上述滅菌包材中，紙類具有容易讓蒸汽穿透並有良好之通氣性，並具有廣泛之溫度耐受性，當其完整時可有效區隔微生物以利其儲存，並可與箔膜結合形成袋狀或管狀物方便組件包裝，而且價格便宜。缺點為使用時必須乾燥，且外表較為堅硬易產生微粒、易撕裂及穿刺，並易於壓迫下破損，且無法採用熱熔封。

以纖維素為基礎之不織布則具有好的蒸氣穿透性、通氣性及廣泛之溫度耐受性，當其完整時可有效區隔微生物以利其儲存，並較紙類堅固耐用。缺點則為使用時必須乾燥、易產生微粒，隔離效果倚賴人員之包裝技巧。雖較紙類堅固，惟相對較易撕裂或刺穿，無法製成管狀或袋狀、無法熱熔封且無法檢視包裝內部物品。

泰維克包材具有良好疏水性不利濕氣滯留、不易產生微粒、不易撕裂或穿刺、易製作成帶狀及管狀、可使用熱熔封及可於潔淨區製造加工等優點，因此被廣泛使用於無菌製程之包裝。缺點則為高溫耐受性較低(127°C)且較為昂貴。

使用於無菌製程之滅菌包裝系統，必須考量包裝組件之大小及形狀，並以製程之邏輯、環境及組件流向選擇，且在使用前必須經由驗證及確效。

#### 四、調製/配方

調製為塑造一特定的藥品以符合病患之獨特需求，而配方則為結合原料藥及賦形劑之過程，用以製造最終醫藥品。無法最終滅菌之無菌製劑其配方製程一般為各桶槽完成清潔滅菌準備後，加入適量之注射用水並依序加入原料藥及賦形劑後均勻混合，並調整所需之酸鹼度及溫度後進行取樣確認調劑後之原液是否符合規格，接著進行無菌過濾後進行充填。可最終滅菌之無菌製劑則無須進行無菌過濾，並於充填完成後執行最終滅菌。此

製程使用之桶槽一般為 316L 之不鏽鋼材質，並具備夾層可導入冷熱水，以對其內容物昇降溫，促進其溶解或暫存，以利後續之充填製程。

## 五、無菌著裝

無菌著裝之原則為由上至下依序著裝，並避免接觸表面以避免污染。其程序依序為：

- (1)戴上第一層無菌手套：以無菌穿著法戴上第一層手套，此時雙手不可接觸手套外側部分，以確保無菌。
- (2)戴上口罩：一手拉著彈性頭帶，另一手由內部撐開口罩戴上，並按壓鼻梁處使其密合。
- (3)戴上頭套：以手抓住頭套內部兩側，由上往下戴，眼睛開口部位上緣切齊眉毛，再將下部撐平打開罩住肩部。
- (4)著無菌服，以手持無菌服內面將其反摺一半，再將手管及褲管部分依序拾起，避免無菌服下垂過長而碰觸地面，依次套入腳部及手部並以手掌由內往外反向撐起內緣包覆頭套下緣，再拉上拉鍊。過程須注意僅接觸無菌服內面，避免污染外表面。
- (5)著無菌鞋套：取鞋套時以一手持鞋套袋，另一手拉著鞋套內部上緣，由下往上拉起套住腳部，拉直後再綁上鞋套帶，完成著鞋套程序。注意著無菌鞋套時，僅能踏上 B 級區，以避免踩踏前一級區地面產生交叉污染。
- (6)戴護目鏡：要領亦與戴口罩過程相似，即取出鏡袋時僅接觸內面，接著調整頭帶長度後戴上，並調整位置使護目鏡罩住眼睛周圍部位。
- (7)著裝完成評估：對著鏡子檢視或與組員相互檢視，以評估著裝是否完全。此時不得有任何皮膚外露之情形，否則應適當調整。
- (8)戴上第二層無菌手套：以無菌穿著法戴上第二層手套，完成後不需以 70%酒精消毒，以避免接觸物品造成手套污染，進而造成無菌製程失敗。

## 六、異物檢查

異物檢查是為了確保產品中無可視之粒子，初步檢查是否存在微粒及外觀缺陷，再來檢查充填體積、鋁蓋捲縮品質及其他較小缺陷。外觀缺陷包括玻璃裂痕、玻璃缺陷(碎片/畫痕)、封蓋不完全、顏色錯誤之塑膠蓋、過度充填及捲縮品質不良。以微粒大小來說， $150\ \mu\text{m}$  為視覺可辨識之閾值，大於  $200\ \mu\text{m}$  的粒子可完全辨識。由於異物檢查非常倚賴人員之專業技巧，因此人員必須接受完整之教育訓練，並經過評估合格後，方得執行該作業。

## 七、無菌過濾

無菌過濾之目的為採用過濾法移除待充填溶液中之微生物，主要為細菌及黴菌。無菌過濾之滯留機制為依粒子大小之排除作用及吸附作用，前者分為表面捕獲及陷阱捕獲，後者則倚賴分子間之靜電吸引力，此種吸引力與粒子大小無關。使用於無菌過濾之濾膜，常由如 PVDF、PES、Cellulose Ester 及 Nylon 等聚合物組成，而具疏水性或親水性。疏水性濾膜用於有機溶劑過濾，而親水性濾膜則用於水溶液過濾。濾膜厚度介於  $100\sim 260\ \mu\text{m}$  間，額定規格為它可保留最小的顆粒尺寸。過濾膜須具備以下特性：

- (1)強韌之剛性：避免過濾過程發生阻滯作用時，壓力上升而破損。
- (2)內部之微粒子路徑必須曲折：提升阻力避免流速過高，以增加過濾效率。
- (3)非所有滯留皆發生於濾膜表面：濾膜非僅以粒子大小執行過濾，過濾效率應為各種機制加成。
- (4)孔隙約占濾膜 65%~75%，具備廣大之內部面積：粒子通過愈高之作用面積，產生之過濾效能愈高。
- (5)不因流速及壓力之改變而影響細菌之滯留：無菌濾膜材質不可因持續滯留之細菌所造成流速及壓力之改變而影響過濾效能。

過濾膜出廠前須以細菌執行挑戰試驗，以驗證濾膜之細菌留滯性，此為破壞性測試，通常用於工廠之形式驗證。而無菌製劑廠則應使用非破壞性之測試方法於使用前、滅菌後或使用後檢測濾膜完整性。一般最為常見

的方法乃為起泡點測試及擴散測試。

起泡點測試法為發展最早之非破壞性檢測，其手動測試可用於小於 2000 平方公分之濾膜，而自動化測試則可應用於較大型之過濾器。此測試原理依賴濾膜之毛細作用，因此與濾膜材質、表面張力、接觸角度及有效直徑等息息相關。因此，起泡點測試之標準操作程序必須包含濾膜類型、潤濕濾膜之液體、測試溫度及最小壓力。

擴散測試可用於通氣量較高之濾膜(>0.2 m<sup>2</sup> / 2 ft<sup>2</sup>)、高度非對稱性濾膜或對二氧化碳及有機溶劑具有高溶解度之濾膜。此測試之標準操作程序必須包含濾膜類型、潤濕濾膜之液體及使用氣體類型、測試壓力、測試溫度及氣體流速。

## 八、無菌製程實作

為增進各參與成員於無菌製程之認識，並藉成員間之督促，以達成每位成員動作之一致性，主辦單位 PDA 將本次製程實作之相關議題，分成包括 (1) 無菌著裝；(2) 充填機組裝；(3) 無菌空瓶、瓶塞及鋁蓋之添加；(4) 充填完成之半成品收集；(5) 操作人員表面取樣；(6) 充填製程之監控等 6 組，進行分組練習。

首先在進入充填室前進行無菌著裝，藉由助教現場指導以及同組組員相互監督提醒著裝要領，完成無菌著裝。此時若有動作發生異常，可能導致表面污染時，則須重新再次執行至助教認可，方得進入無菌充填室。

進入充填室後由助教指導充填機組裝及設定，操作人員應注意不得將無菌之組件低於所持部位，以避免發生污染。

完成充填機組裝後，取出滅菌完成之空瓶，以含上蓋之托盤放上盛載架，並以 T 型工具推入轉盤式入瓶機，入瓶執行充填。所有暴露瓶口之區域上方，接必須覆蓋於層流下，以避免發生污染。此時助教會模擬倒瓶狀況，以測試人員手持無菌鑷子介入之排除能力。

接著與同組組員合作，一人持無菌剪刀於層流保護下，將外層包裝剪



開，由另一人取出內層袋後，撕開熱熔封之無菌內袋袋口，傾斜倒入橡膠瓶塞或鋁蓋進入料斗中，以執行封蓋及捲縮作業。此時助教會模擬入料卡機之異常狀況，以測試人員手持無菌鑷子介入之排除能力。

無菌充填之小瓶完成上膠塞及鋁蓋捲縮密封後，操作人員執行充填完成之半成品收集，此時半成品依然為於層流保護下，人員收集時必須避免於其上方造成擾流，在倒瓶之人員介入時，依然需手持無菌鑷子於側方將其扶正。當機器未完成封蓋時，人員依然必須手持無菌鑷子完成上蓋封蓋，並以手動操作機器完成鋁蓋捲縮作業。此時必須以色筆於玻璃瓶外畫線識別以利正常品區分。

在無菌充填作業完成後，步出無菌充填室，由前一組人員進行操作人員表面取樣，分別為額頭、口罩、前胸、上臂及手指部位進行接觸培養皿取樣，以了解人員於之前所有過程是否發生前在污染產品之風險所在。

以上所有於無菌充填室之作業動作，皆經由透明視窗外部之組員記錄，紀錄表單內容包含時間、人員及動作，以便存入批次紀錄，做為日後執行放行及異常之後續調查追溯。所有觀察紀錄皆會藉由課程檢討紀錄文件之常見缺失，機會教育所有上課成員。

此次實作使稽查員於查核與被查核間之角色進行互換，更進一步了解無菌製程缺失可能發生之根本原因，使日後稽查員於查核過程快速進入關鍵性核心所在。更藉由課程結束前與專家小組討論，讓全體成員充分溝通達成共識，為非常難得之體驗。

## 第四章 心得及建議

本次研討會與會人員除了1位來自我國衛生福利部食品藥物管理署外，其餘11位成員皆為來自美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, United States）之查核員及審查員。此次研習從理論基礎開始，進而運用至無菌製程之實作，藉由與會成員間之互相討論與各組成員間之密切配合，從嘗試錯誤中學習，獲致非常多的寶貴經驗，有助於日後無菌藥品之稽查。此外，更藉由課程內容提供之最新發展新知，了解無菌製程之未來發展趨勢，有利稽查員提前掌握未來查核重點，增進查核效率並提升查核水準。

以下提出此次出國研習之兩點建議，供為參考：

### 一、持續派員參與國際組織舉辦之無菌製劑相關研習

無菌製劑施與人體途徑與一般藥品不同，製程較為繁雜，人員操作稍有不慎，易對民眾健康造成危害，因此仰賴之有效之稽查以降低其風險。為增進無菌製劑查核員之職能，應多參與國際組織舉辦之無菌製劑相關研習，以掌握無菌製劑之稽查重點，並藉由與各國稽查員之溝通交流管道，了解其查核見解促進我國稽查與先進國家之一致性，確保我國輸外產品之品質，提升我國藥品之競爭優勢。

### 二、積極參與藥品製程實作訓練

所謂知己知彼，百戰百勝。藉由參與訓練機構及藥廠之製程實作，有助查核員將理論、技術及法規三者內化，對於查核技巧之增進有相當大的幫助，更可深化稽查團隊之稽查實力並提升稽查品質。