

出國報告（出國類別：業務接洽）

# 赴日本驗收隔離操作箱設備及設備教育訓練報告

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：

李昇憲 管理師

陳玟均 醫檢師

徐思淳 醫師

派赴國家：日本

出國期間：107年09月03日至107年09月06日

報告日期：107年09月18日

## 摘要

培養型細胞治療與基因治療管理在國內外法規不斷更新要求下持續完善，相關執行場所設備及技術也日新月異，其中基因治療所用技術須符合生物安全操作規範BSL-2，且該操作流程需符合GTP法規規範，對環境要求相當嚴峻，而隔離操作台具高度環境隔離及容易清潔之特性，不僅符合法規要求，更有助對人員及產品的保護性高度提升，並降低細胞治療產品汙染風險，故本中心購買隔離操作台進行細胞治療與基因治療臨床試驗之用。此次赴日本洽談隔離操作台供應廠，主要係針對該設備進行工廠驗收測試，確認功能符合本中心需求，另因其功能特殊及此次規格為客製化，故依指引文件針對本中心需求實驗流程及相關參數設定進行驗證，操作台功能性檢測結果皆通過出廠測試，惟提出幾項微幅修正事項改善人員操作不便，修正可順利建立符合本中心需求之功能性操作標準作業程序，設備管理人員亦熟練隔離操作台運作及相關維護。驗證結果均通過測試，符合本中心需求。

# 赴日本驗收隔離操作箱設備及設備教育訓練報告

## 目次

第一章 目的.....	1
第二章 過程.....	1
第三章 心得.....	18
第四章 建議事項.....	20

## 第一章 目的

本次業務洽談係於 107 年 9 月 3 日至 6 日在日本埼玉縣隔離操作台供應商設備製造現場進行，主要針對臺大醫院細胞治療中心(下稱本中心)購買之細胞治療用隔離操作台進行出廠測試、軟體系統確認、滅菌行程確認及設備操作實習，且參觀該製造商其他 GMP 及 CPC(Cell Processing Center)廠房設備生產，了解國外先進細胞治療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。此外，可藉由此次驗收測試之機會，與製造部門直接溝通，了解彼此規劃設計理念、操作細節及技巧，更可了解各國法規執行觀念，並將本國法令規範導入隔離操作機台進行微調。

細胞治療廠房設置及測試驗收依西藥品優良製造規範（第一部、附則）PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I、Annexes 認可之規範設置(附則15)：設備在安裝前，應在供應商的場所確認符合使用者需求規格/功能規格，當合適並證明合理時，文件審查與一些測試可在工廠驗收執行，如果可以顯示其功能不受運輸與安裝影響時，則該等審查與測試在安裝驗證/操作驗證時不需於現場重複，因此安排此次原廠驗收。

本次細胞治療用隔離操作台查廠主要為：主體設備確認、附加離心機及顯微鏡功能確認，主體軟體系統確認及各項附加設備系統整合、滅菌行程確認及設備操作教育訓練及實作。

## 第二章 過程

### 一、相關行程規劃

日期/時間	廠驗地址	主要行程
9/03 星期一	移動日 (機場及飯店內) Mitsui Garden Hotel Ueno 3-19-7 Higashi Ueno Taito-ku Tokyo Japan, 110-0015	09:00 松山起飛-中華航空 13:00 羽田機場降落(預計下午 3 點後到達飯店) 17:00 FAT 行前會議至 20:30
9/04 星期二	日本 AIRTECH 株式會社 廠房	08:30 大廳集合出發工廠 09:30 - 10:00 早晨會議

	埼玉縣草加市青柳 2 丁目 10 番 20 號	10:00 - 10:30 目視檢查/結構檢查 10:30 - 11:00 尺寸檢查/材料檢查 11:00 - 11:30 零件檢查 12:00 - 13:00 午餐 13:00 -13:30 HEPA 過濾器洩漏測試 13:30 -14:00 風速和風量檢查 14:00 -15:00 清潔度測試/清潔度恢復測試 15:00 -16:00 照度檢查/振動測試 16:00 -17:00 噪音檢查/氣密度 17:00 -17:30 氣流方向檢查
9/05 星期三	日本 AIRTECH 株式会社 廠房 埼玉縣草加市青柳 2 丁目 10 番 21 號	08:30 大廳集合出發工廠 09:30 - 10:00 早晨檢討會議 10:00 - 11:00 參數紀錄確認檢查 11:00 - 12:00 教育訓練- Isolator 主體(流程模擬) 12:00 - 13:00 午餐 13:00 - 13:30 教育訓練-離心機操作 13:30 -14:00 教育訓練-培養箱 14:00 -14:30 教育訓練-細胞觀察顯微鏡 14:30 -15:30 教育訓練-過氧化氫薰蒸機 15:30 -17:00 教育訓練-機台警示故障狀況處理 17:30 -18:00 缺失修改討論
9/06 星期四	日本 AIRTECH 株式会社 廠房 埼玉縣草加市青柳 2 丁目 10 番 20 號	08:30 飯店大廳集合出發到工廠 09:30 - 10:30 最後文件確認與簽署 11:00 - 12:00 由上野車站往羽田機場 14:30 羽田機場起飛 17:15 松山機場降落

本次主要為昱新先進股份有限公司辦理，於2018年9月3日至9月6日執行，地點位於日本埼玉縣，第一日抵達飯店後與昱新先進公司代表開行前會議，針對驗收時程、流程及項目做確認，第二日及由東京上野搭乘電車前往埼玉縣草加市AIRTECH工廠，與工廠代表進行會議，之後隨即進行設備尺寸丈量、目視檢查、結構檢查、尺寸檢查、材料檢查、零件檢查、HEPA過濾器洩漏測試、風速和風量檢查、清潔度測試/清潔度恢復測試、照度檢查/振動測試、噪音檢查/氣密度及氣流方向檢查。第三日上於AIRTECH工廠進行早晨檢討會議，及參數紀錄檢查並針對昨日驗收需修改部分進行討論，並討論符合PIC/S GMP設置及了解該公司對於這樣實驗室所開發出來相關設備，也與NIKON及TOMY原廠人員了解本次採購附加設備之建置，並進行相關操作教育訓練。第四日：與原廠確認修正後結果及討論後續至台灣相關支援行程，中午前往羽田機場返回臺北。



上圖為啟始會議相互介紹及贈送禮品

二、工廠驗收測試:本次工廠驗收測試項目如下

(二)目視檢查

1.目的

檢查外觀或功能沒有問題。

2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	目視確認沒有損壞，變形和凹痕等明顯損害外觀的缺陷。	1.符合招標文件材質及工法。 2.符合外觀平整清潔，及易清潔性。	複測後通過	垃圾桶旁平整性不足，不易清潔，加裝PVC蓋板。
2	目視確認在主要部件中零件沒有損壞，變形和	1.符合招標文件材質及工法。	合格	

	凹痕等缺陷。			
3	確認現場以外的結焦是否正常。	1.符合招標文件材質及工法。	合格	
4	檢查設備，電氣面板，管道和導管的清潔條件。	1.管線是否符本院規範，及招標文件。	複測後通過	管道和導管需標明氣體名稱及走向

## (二)結構檢查

### 1.目的:

確認設備的結構如認證圖所示。

### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	目測確認所用設備的主要部件如外形尺寸圖所示。	符合招標文件外形尺寸圖說。	合格	
2	檢查焊接條件。	符合招標文件施工方法	合格	
3	檢查 HEPA 過濾器的安裝是否如詳細結構圖 (HEPA) 所示。在結構細節圖 (HEPA) 中輸入確認結果。	符合招標文件	合格	
4	檢查組件 (風扇, HEPA, 燈, 視窗) 是否需要維護。	符合招標文件	合格	
5	檢查管路系統和閥門是否如 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 管路配置圖所示。	符合招標文件	合格	
6	系統流程圖在 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 管路佈局圖中輸入管路檢查結果。	符合招標文件	合格	
7	檢查驅動單元的蓋子。	須完整且易閉合	合格	
8	檢查安全標籤。	須符合本院安全規範	合格	

## (三)尺寸檢查

### 1.目的

確認設備各部分的尺寸如“認證圖紙”所示。

### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
------	------	------	------	------

1	使用凸規則測量輪廓尺寸圖中顯示的指定零件的尺寸。 測量尺寸的結果（測量值）顯示在外形尺寸圖中。	符合招標文件外形尺寸圖說。	合格	
---	--	---------------	----	--

#### (四)材料檢查

##### 1.目的

確認設備由指定材料製成。

##### 2.檢驗方法及結果

確認構成設備的材料如設備材料標識圖所示。

在設備物料標識圖中輸入確認結果。

附上所用材料的研磨片（材料檢驗證書）。

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	確認構成設備的材料如設備材料標識圖所示。 在設備物料標識圖中輸入確認結果。 附上所用材料的研磨片（材料檢驗證書）。	符合招標文件及確認材料檢驗證書是否正確	合格	

#### (五)零件檢查

##### 1.目的

檢查要連接到設備的部件的檢查是否完成。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	檢查部件類型( HEPA 過濾器，風扇，差壓計，溫度、濕度傳感器，溫度控制器，離心機)，確認於零件清單中列出。	符合招標文件並將確認結果寫在零件清單中。	合格	
2	檢查部件類型和序列號（批號）並確認檢查結果，製造商的檢驗報告（複印件）附在記錄	符合招標文件並將確認製造商的檢驗報告已通過。	合格	



	上。			
--	----	--	--	--

(六)HEPA 過濾器洩漏測試

1.目的

檢查 HEPA 過濾介質，過濾器安裝部分和箱體接頭是否有洩漏。

2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	循環 HEPA 過濾器應為綜合效率測試，應為掃描測試。	符合招標文件驗收檢測結果。	合格	
2	供氣 HEPA 過濾器，排氣 HEPA 過濾器和 HEPA 過濾器，用於溜槽部分的排氣單元。 上。	符合招標文件驗收檢測結果。	合格	

(七)風速和風量檢查

1.目的

確認設備的送風風速和送風風量滿足規定值。

2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	確認設備的送風風速和送風風量	檢視報告確認設備的送風風速符合規格要求	複測後通過	除法規規定之送風風速檢測點，擬額外多執行 6 點檢測，確認其均勻性。



上圖為風速檢測實景

#### (八)設施電力檢查

##### 1.目的

檢查設備功率是否低於規定值。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	操作隔離器，通過受電單元測量風扇和照明運行時的線電流，併計算設施功率。	確認依EN60204-1 進行電力安裝。	合格	
2	依照參考值，測量每個組件（風扇，照明）運行時的線路電流。	確認依EN60204-1 進行電力安裝。	合格	

#### (九)清潔度測試

##### 1.目的

檢查隔間內的清潔度（顆粒含量）是否滿足 A 級（ISO-Class5）。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	顆粒大小應為 0.5 $\mu$ m 和 5.0 $\mu$ m 或更大，並且在門關閉的情況下，應在卸載狀態下在倉庫	符合招標文件驗收檢測結果。	合格	

	內部地板上方 100 mm 的位置進行測量。			
--	------------------------	--	--	--



上圖為聽取簡報及查閱相關檢測報告文件

#### (十)清潔度恢復測試

##### 1.目的

檢查打開門後關閉門的時間以恢復設計規格的清潔度。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	停止設備並將箱內的清潔度與環境保持一致。檢查機櫃內部的清潔後，開始設備的操作。繼續測量隔間的清潔度並檢查時間，直到隔間的清潔度達到 ISO 5 級（100 級）。	符合 PIC/S GMP 及 USP 法規規範。	合格	

#### (十一)照度檢查

### 1.目的

檢查設備內部的照度。

### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	照明 10 分鐘或更長時間後，測量內側地板上方 100 毫米處的照度。	大於 800LUX 以上。	合格	

## (十二)振動測試

### 1.目的

檢查設備中的振動。

### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	傳感器固定在內側地板面的中央，測定左右方向，前後方向以及上下方向的振動。	符合招標文件驗收檢測結果。	合格	

## (十三)噪音檢查

### 1.目的

檢查設備的噪音。

### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	在操作過程中測量噪音，並使用噪音計關閉門。 測量位置應位於設備前 1 m 和地面以上 1 m 處。 如果操作時和停止時的噪音值之間的差值小於 10dBA 值，請糾正差異，並將校正值用作測量值。	符合招標文件驗收檢測結果。	合格	



上圖為現場噪音測試實景。

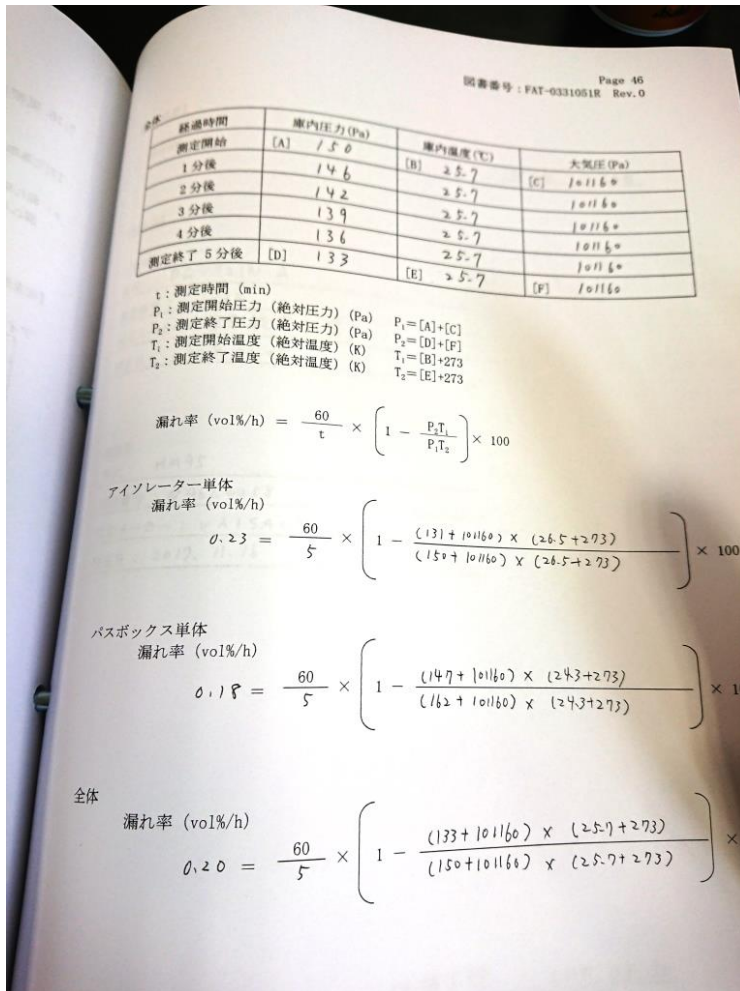
#### (十四)氣密度

##### 1.目的

檢查氣密性能是否符合規格。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	<p>關閉所有的門和閥門。 調整內部壓力至 150Pa，並在 3 分鐘後使用壓力作為測量的起始壓力。 記錄內部壓力，大氣壓力和內部溫度，在測量開始後最多 5 分鐘內以 1 分鐘的間隔記錄。 根據測量數據計算洩漏率 (%vol / h)</p>	低於 1% 以下	合格	



上圖為現場實作並計算洩漏率結果報告。

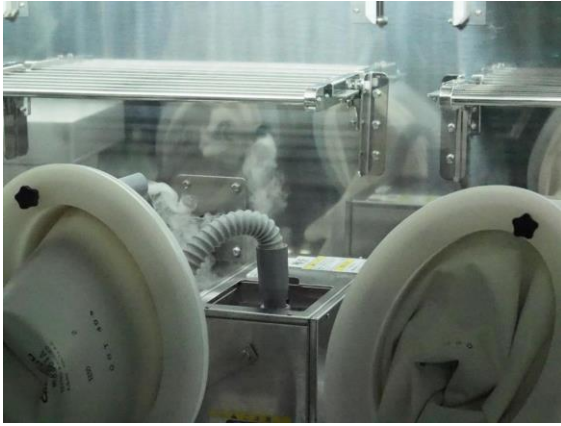
### (十五) 氣流方向檢查

#### 1. 目的

檢查系統中的氣流是否在正常工作條件下正確形成。

#### 2. 檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	煙霧由氣流可視化裝置產生，煙霧的流動得到確認，並記錄在照片中。	目視氣流走向，確認氣流不走向 A 級區，並記錄在照片中。	合格	



上圖為發煙檢測氣流流向實景

#### (十六)參數記錄確認檢查

##### 1 目的

確認每個設置參數符合設計規格。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	確認每個設置參數符合設計書規格	確認現場參數設定符合規格書	合格	

#### (十七)軟體確認

##### 1.目的

確認操作軟體整合完善，並符合操作需求。

##### 2.檢驗方法及結果

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	確認人機介面(HMI) 及進入權限。附上佐證文件	確認圖系統已完成整合,人機界面設計規格符合招標文件。	複測後通過	溫度、濕度、壓力及風速資訊整合傳輸發報(4-20mA)
2.	警報確認。附上佐證文件	警報及警報反應均依招標文件規定	合格	
3	工廠驗收測試結束時，進行人機介面及可編程邏輯控制器軟體備份	有軟體備份,並符合資安規定	複測後通過	進行磁碟切割，另設 D 槽備份位置。

#### (十八)操作功能確認

1.目的

確認操作功能。

2.執行方法

操作將根據操作手冊進行描述。

測試序號	測試敘述	允收標準	測試結果	缺失註解
1	手套架測試	確認有手套架數量正確，並可完整撐起手套。	合格	
2	各層架及閥門把手確認	確認符合實際需求	複測後通過	層架加裝把手，符合女生手長。

(十九)操作培訓

1.目的

確認正在執行操作培訓。

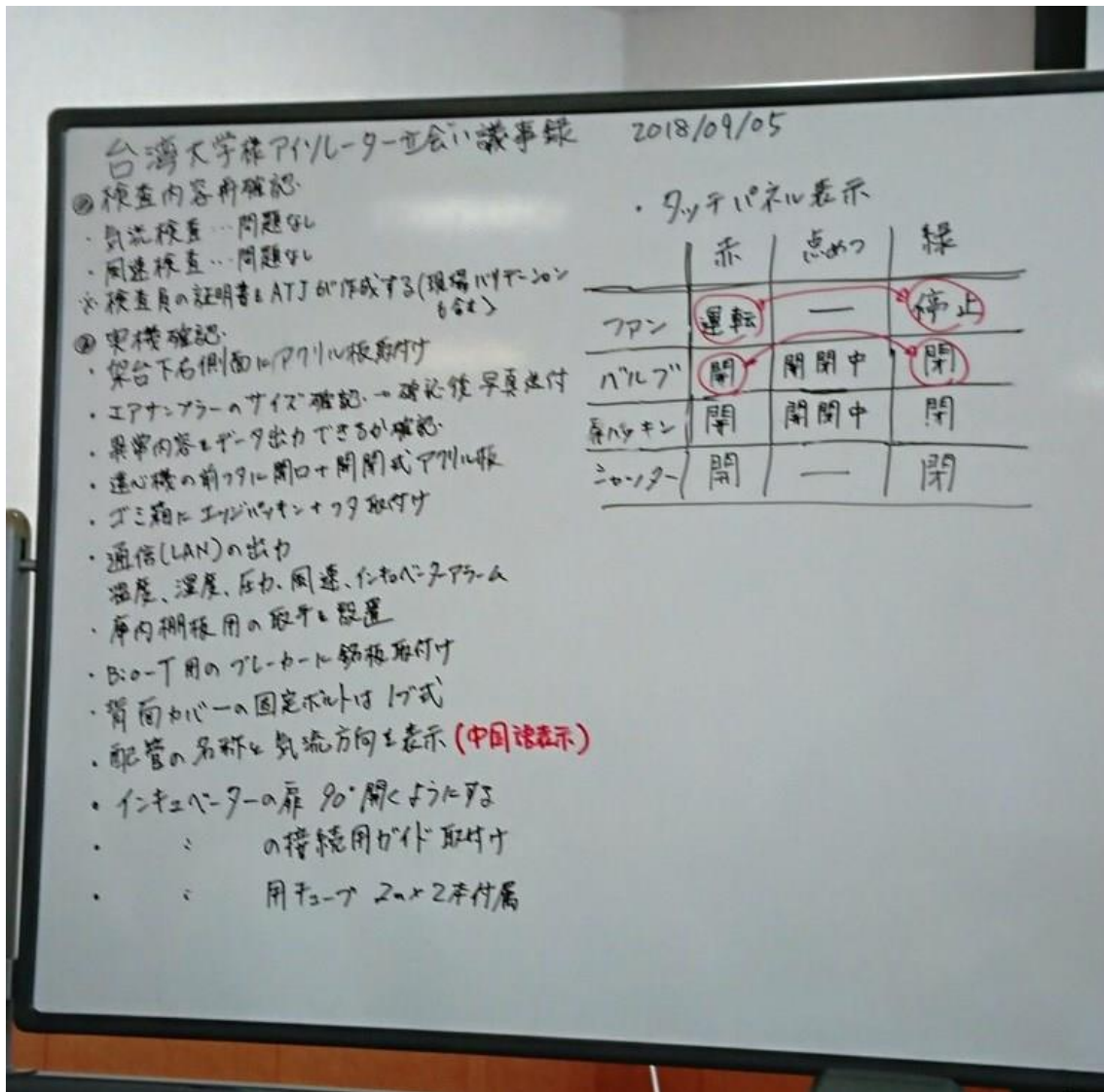
2.執行方法

操作將根據操作手冊進行描述。

三、其他修正建議：

- 1.主艙門油壓微調以便於女士容易操作。
- 2.垃圾桶側面裝設透明蓋板及上緣增加防割膠條。
- 3.二氧化碳培養箱間隔調整為符合G-rex高度。
- 4.內門開啟角度調整，脫離接合軌道導角，並將訊號整合至面板。
- 5.面板異常警示顏色修改為正常時顯示為綠色，異常時顯示為紅色。
- 6.所有檢測人員及報告簽屬人員，確認已受過良好訓練及嚴格的考核，惟未於報告後方附上訓練證明及考核許可證明。





上圖為修正内容條列檢視，並討論解決方法，詳細中文內容如本文第二及第三條所列修正建議。

#### 四、廠內其他產線及設備觀摩

本次參訪日本生產工廠講解日本GTP設置規劃，以及該規劃對應之特殊生產設備，例如實驗室內穿著衣服(無塵衣)的設計及穿脫方式規劃，刷手台設備也規劃具有HEPA氣體層流設備，以保護手部衛生，對於進入實驗室的動線也規劃自動氣浴設備，在人員手部不接觸門的情況下進入無塵室。



上圖為日本AIR TECH公司研發製造手部衛生設備。

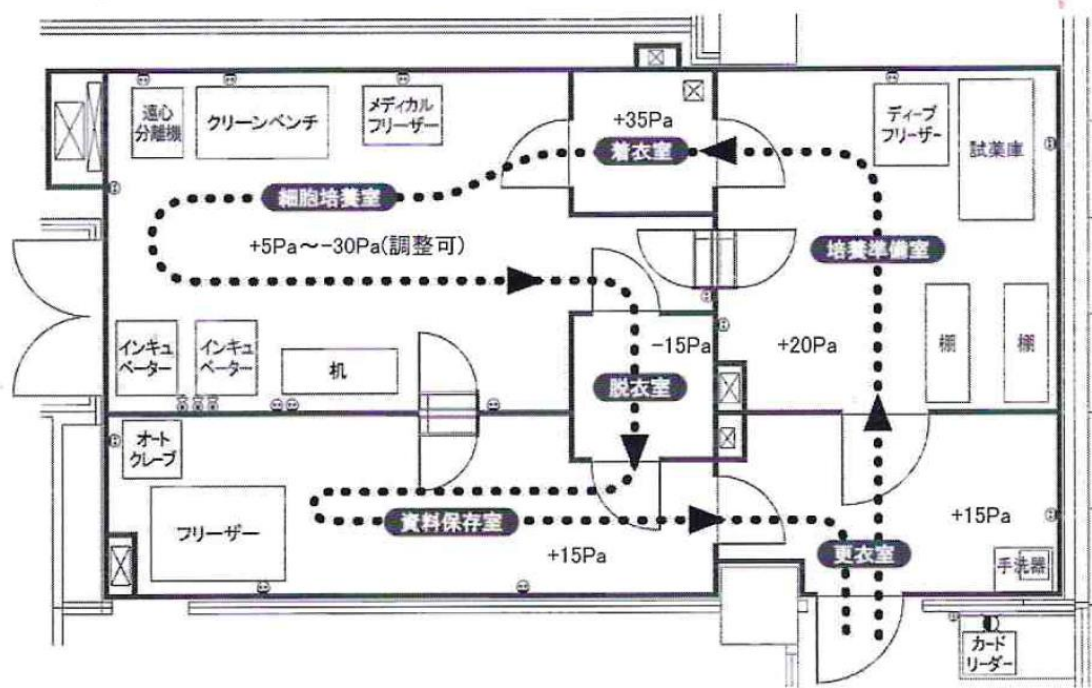


上圖為日本AIR TECH公司研發製造自動氣浴設備。

現場與它們討論日本GMP廠的設置規劃，並逐項討論規畫重點是否與本中心有異，於空調管理及門禁管制方式皆與本中心一致，然空間配置日本習慣設置氣浴設備，台灣則漸漸因空間不足及維護保養不易而汰除，該公司規劃的CPC實驗室動線偏向單純，變化性不大但易於清潔及感染控制，且對於電源插座設置及訊號線設置較為靈活，值得本中心參考。

項目	內容
交叉污染への配慮	各室の配置、作業者の動線は一方向、物の動線とパスボックスの利用 各室と廊下の圧力（陰圧、陽圧）
構造	清掃容易で塵埃が溜まりにくい構造、除染対応、無菌区域に流しや排水口不可、用水の滅菌処理
空調	温湿度と室圧を部屋毎に設定制御、独立空調とオールフレッシュの検討
清浄度グレード	無菌医薬品製造 GMP に準拠（原料、製品の暴露度合いで決定）
バイオセーフティー	ウイルス検査や感染性のあるものは安全キャビネット使用、陰圧室
入退室管理	出入り口セキュリティ管理（指紋認証、カード式等）、入室者数管理、監視カメラ
バリデーション	各作業工程、空調、クリーン化機器、製造・計測機器、結果の保存管理
記録管理	各作業内容記録、設備使用履歴、環境モニタリング記録、清掃実施記録
原料・資材等の保管管理	入荷検収、入庫、出庫、出荷の手続き中、変質・汚染の防止等を管理 ロット管理や有効期限も厳密に管理
サニテーション	清浄区域の定期的な清掃（70%エタノールによる清拭等）

上表為該廠對CPC(細胞治療操作場所)規劃注意重點

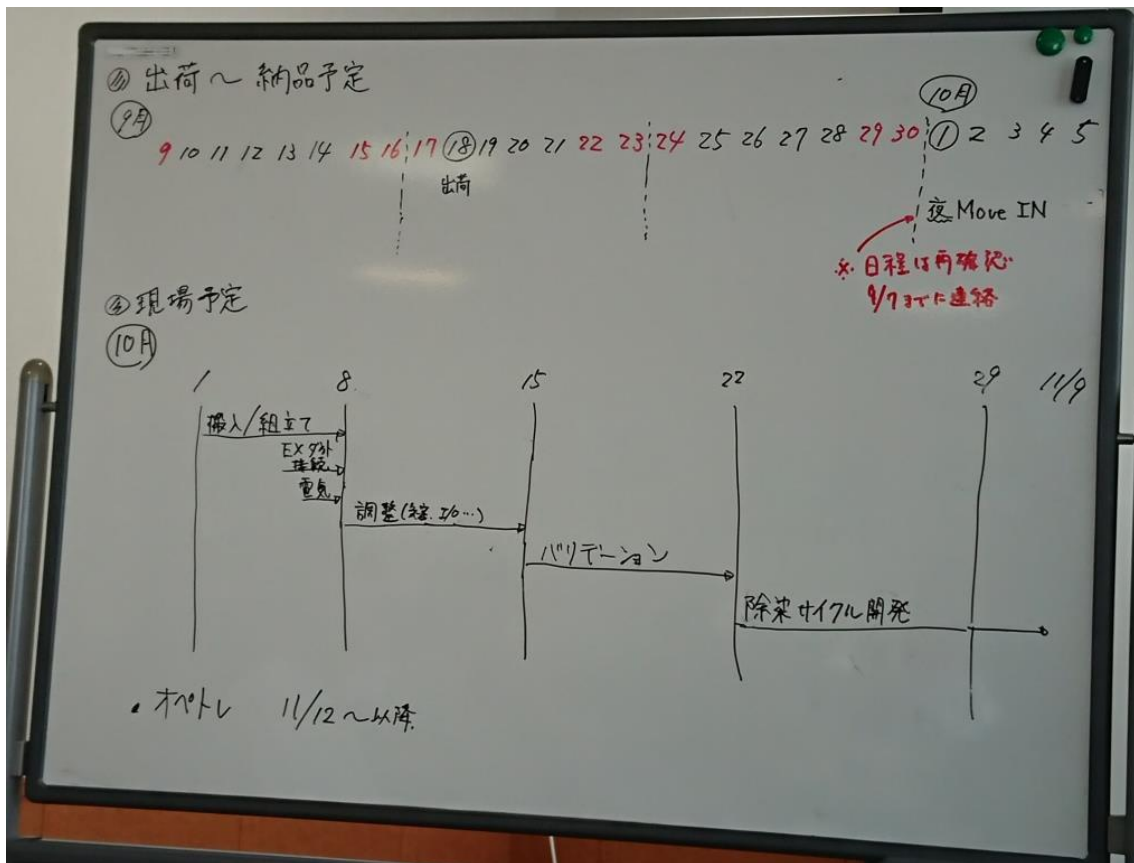


上表為該廠對CPC(細胞治療操作場所)規劃實例平面圖

#### 五、 討論會議：

在工廠驗收測試及行程開發過程中，本中心所提出之問題，製造商均能解說及提出具體解決方案，也與他們討論現今日本細胞治療設備配置。本次驗收也討論隔離操作台妥善送至本中心相關時程，以及後續在臺灣之驗證方式，並確認電力、氣體供給、樓地板載重、周邊空調及警報傳輸系統支援是否足夠。

且針對本中心對隔離操作台修正建議提供具體解決方法講解，例如解釋日本現行法條及臺灣規範差異，以及日本人員操作習慣及台灣的差異，針對此差異提出具體良好解決方案。並提醒本廠手套操作於細動作的注意事項，並且告知器材破裂及溢灑處理方法。



上圖為預定至台行程排定。

### 第三章 心得與建議事項

奉派參加日本隔離操作台供應廠廠驗及設備操作實習，心得與建議如下：

國內培養性細胞治療、基因治療及CAR-T細胞治療技術，已有多家醫療機構與生技公司合作發展，並預計未來幾年陸續會有成果發表，本院採購此機儀，可於本實驗室獨力完成相關臨床試驗計畫，提升本院細胞治療發展競爭力，期待已久終於到了儀器驗收階段，隔離操作箱為客製化訂製機儀，許多製作細項規格非招標合約書可囊括，若運輸至台灣才執行驗收，恐造成符合規格但不符合實際需求，卻無法退回日本修訂窘境，造成驗收紛爭，此次赴日本製造廠驗收除當場確認隔離操作箱性能與本中心需求一致，更可直接與原設計及製造人員詢問相關問題及觀念，除可接觸國際上最新之實務觀念外，並可了解其設計理念，吸收最新之操作技術並帶回院內分享給同仁，本次與隔離操作箱製造商接觸過程中，工廠驗收測試流程及紀錄均詳實登載，自我要求嚴格，值得國內許多設備製造廠商借鏡。此次驗收行程完滿達成，除國內代理商協助外，製造商事前準備不可少，外購儀器廠商也需配合執行教育訓練，才能順利完成此一任務，此行收穫匪淺，故採購客製化之設備確有赴製造廠進行工廠驗收測試之必要。

