

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：其他—參展、參訪及供應商考察)

**德國 K 2019 工業展、瑞士 Mathis 塗  
佈機製造商之參訪暨 Remifentanil  
ALVOGEN 藥品製造廠西班牙  
Laboratorio Reig Jofre, S.A.之實地稽  
核**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：吳孟修簡任技正兼副廠長、楊惠晴專員

派赴國家：德國、瑞士、西班牙

出國期間：108 年 10 月 14 日至 10 月 24 日

報告日期：109 年 1 月 13 日

## 摘要

「"K 2019"國際塑料及橡膠展」於 2019 年 10 月 16-23 日在德國杜賽道夫展覽中心展出，為全球最大的塑、橡膠專業展，本次 K 2019 為第 21 屆展覽，有來自 50 多個國家、3,200 多家公司參展，展出主題分為 4 大類：原料及輔劑、機械及工具、半成品/技術元件/增強性塑料、產業研發及技術服務，其中機械設計與製藥所用設備原理相同，而製藥設備多從塑料、橡膠等製造設備精進而來，故從其展出設備得以瞭解未來製藥設備功能技術之趨勢，以精進本廠製藥設備及技術。另為本署管制藥品製藥工廠貼片劑產線建置所需，參訪瑞士塗佈機設備製造商 Mathis 公司，以瞭解貼片劑生產相關設備運作原理及所需空間，作為建構該生產線之參考。另鑒於供應商之管理為確保藥品品質重要的一環，於 K 2019 及參訪 Mathis 公司後，至本署管制藥品製藥工廠持有之輸入藥品許可證“艾威群”瑞吩坦尼凍晶乾燥注射劑 (Remifentanil ALVOGEN powder for concentrate for solution for injection or infusion) 製造廠 LABORATORIO REIG JOFRE, S.A. 執行供應商實地稽核，稽核結果尚符合要求。

茲就此行提出以下建議事項：一、持續參加國際大型工業展及設備展：可啟發藥廠實務製造、操作及管理之改善想法。二、持續關注工業 4.0 及機械設備系統整合之進展，並運用於本廠。三、購買大型設備前，先至國際龍頭大廠參訪：以瞭解製程原理及設備設計原理，才能評估廠內需求、提出好的規劃，以買到合適、好用、經濟的設備。四、持續對原物料或輸入產品之供應商進行稽核，維護產品品質。

## 目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	6
參、心得.....	7
肆、建議.....	22

## 壹、目的

食品藥物管理署管制藥品製藥工廠(下稱本廠)為全國唯一第一級、第二級管制藥品製藥工廠，負責製造、輸入前述藥品，以充分供應滿足醫療所需，於其 106 年年中落成之新建廠房除將原本一條產線逐步擴充為二條外，並預留貼片及液劑劑型製造區。該廠於 107 年底通過 PIC/S GMP 符合性評鑑，於 108 年恢復正式生產，目前除規劃完備第二條錠劑及注射液劑產線，並研發液劑及貼片劑型以逐步收回自製。為瞭解相關製程設備及製藥技術，以利後續產線建置之規劃，故參加「”K 2019”國際塑料及橡膠展」（又稱 K 2019 工業展，以下簡稱 K 展）及參訪瑞士 Mathis 塗佈機製造商。

K 展「K show」自 1952 年起每 3 年於德國杜賽道夫舉辦，所名源於德文的「塑膠（Kunststoff）」字首 K，為全球最大的塑、橡膠專業展。K 2019 為第 21 屆展覽，於 2019 年 10 月 16-23 日召開，為期 5 天，有來自 50 多國、3,200 多家公司參展，參觀人員來自 161 個國家、計有 20 幾萬人次，現場展出塑、橡膠相關產業之機械製程設備、應用產品、模具、原料、半成品及成品。製藥產業雖和傳統產業有明顯差異，但製程設備卻多由傳統產業之設備精進而來，例如貼片塗佈設備與塑膠塗佈設備原理相同，差異在於所塗佈之原料性質、產

品潔淨度及防止汙染等。故於為期 5 天展覽中參加第 1、2 天，從其展出設備以瞭解未來製藥設備功能技術之趨勢，以精進本廠製藥設備及技術。

目前某國內貼片大廠使用瑞士 Mathis 公司產製之貼片塗佈機，經詢該廠該貼片設備穩定、易操作，為建置貼片劑產線規劃所需，故於此次出國亦安排順訪瑞士蘇黎世近郊之 Mathis 公司，以瞭解貼片劑生產相關設備運作原理及所需空間，作為建構該生產線之參考。

鑒於供應商之管理為確保藥品品質重要的一環，「西藥品優良製造規範」（PIC/S GMP）規定，原、物料僅能向經過認可的供應商購買，且需對原、物料供應商進行監督及管理，以確保使用原、物料之品質。而輸入產品之產品許可證持有者應對其產品品質負責，故本廠之輸入產品亦得比照供應商稽核及持續管理方式，對相關產品品質再加以確認。因此，基於風險考量及為有效運用資源，本次選擇同樣位於歐洲之西班牙 LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.（以下簡稱 RJ 公司）執行供應商實地稽核，該廠產製本廠新輸入藥品「“艾威群”瑞吩坦尼凍晶乾燥注射劑 (Remifentanil ALVOGEN powder for concentrate for solution for injection or infusion) 2mg」，藉此機會除以源頭管理方式確保該廠輸入之產品品質，並瞭解該工廠之廠房空間設計、製程設備與製程作業等，學習值得效仿的經驗，供本廠參考。

## 貳、過程

日期	行程內容
10/14 (一) ~ 10/15 (二)	啟程 (桃園-德國杜賽道夫)
10/16 (三) ~ 10/17 (四)	參加” K 2019”國際塑料及橡膠展
10/18 (五)	參訪瑞士 Mathis 塗佈機製造商(瑞士蘇黎世近郊)
10/19 (六) ~ 10/20 (日)	抵達巴塞隆納，並準備供應商實地稽核之資料(瑞士蘇黎世-西班牙巴塞隆納)
10/21 (一) ~ 10/22 (二)	至「“艾威群”瑞吩坦尼凍晶乾燥注射劑 (Remifentanil ALVOGEN powder for concentrate for solution for injection or infusion) 2mg 」製造廠西班牙 LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.進行供應商實地稽核
10/23 (三) ~ 10/24 (四)	返程 (巴塞隆納-桃園)

## 參、心得

本次出國目的有三：一為參加「” K 2019”國際塑料及橡膠展」，以瞭解相關製程設備及製藥技術；再則參訪瑞士 Mathis 塗佈機製造商，以瞭解貼片劑生產相關設備運作原理及所需空間，作為建構該生產線之參考；三為至“艾威群”瑞吩坦尼凍晶乾燥注射劑製造廠 RJ 公司執行供應商實地稽核，以確保該廠輸入之產品品質。本次出國計畫收穫相當豐富，且供應商稽查結果尚符合規範，綜整分析後，謹就較為重要部分加以敘述。分述如下：

### 一、參加德國舉辦之 K 2019 工業展

#### (一)簡介

本次 K 展展出主題分為四大類：原料及輔劑、機械及工具、半成品/技術元件/增強性塑料及產業研發及技術服務等，分散於 1 至 17 個展館，展場面積共約 174,000 平方公尺（52,000 坪）。此次展覽，與本廠最有相關性的為機械及工具主題，展出展館約 12 個、佔約 2/3 展出面積，因時間有限，故於參觀前規劃參觀攤位：給料機（feeder）、混合技術（mixing technology）、複捲機（slitter rewinder）、裁切機（cutter）、藥物產品泡殼包裝設備（blister packaging machines for medical products）、機械視覺系統（machine vision system）、智能秤

重皮帶給料機 (smart weight belt feeder) 、吹瓶機 (blow molding machine) 、堆貨運輸設備等。

## (二)心得

前述這些設備也對應了製藥上程序：(1)調劑時，錠劑投料使用粉體、液劑使用液體、貼片使用具流動性差黏性液體等，對應到「給料機」使用上震動、高壓推進或刮料葉片等技術，並設計到最低殘量，使投料更精確。調劑時的另一項重要技術為混合技術，其技術層面包含製備乳化、減小粒徑、進行化學反應、溶解成分、熱傳遞等，故設備上製造商傾向以擁有的技術，面對使用者需求，再加以客製化打造；就因為其複雜性及專業性，使得沒有一種設計可全面適用所有使用者。

(2)貼片製造過程中，與塑膠製造有相近的步驟：使用「塗佈機」於大面積的基材上噴灑或塗佈後，再以「複捲機」將此半成品收卷，此半成品可直接販售或移到「裁切機」製成產品。這些機台的既有技術包含掌握卷材張力調整、收卷及再次展開時卷材的平整性，以及整體傳動的穩定性才能維持卷材在過程中不斷裂。

(3)產品製造完成後，接續就會進行包裝販售。包裝噴印的正確性，以及包裝上打印批號、效期、產銷履歷條碼，都需「機械視覺系統」進行檢視除錯，而這些技術也都應用在製藥包裝，以及藥錠包裝計數和藥液異物檢視。不過於塑膠產業上，搭配 3D 列印技術，能更精準定位，並克服製造過程中



外觀歪斜不正的情形，機械視覺系統這項功能可以在製作過程中自動調整矯正，提高生產良率。此項技術目前雖有應用於藥錠製造但仍未廣泛，或許在相應的技術精進及價格下降後，可成為客製化藥物及個人化醫療的製藥技術。另現場可看到這些機台除了往日既有的技術外，機台設計更趨向精巧化，更有利於製造業者縮減製造廠區的廠房面積。

參加 K 展實屬一個意外之喜，沒有想到在一個原本以為的「傳統產業」展上，看到許多可應用於製藥的技術，甚至有技術是製藥業還無法跟進及觸及的。現場的機台除了技術先進，更讓人訝異的在於各項機械設備簡明且具有設計感的外觀，以及順暢且低噪。機械設備展場幾乎佔了 35,000 坪，容納了各式大型機台，所有機台都是在運轉展示中，但完全不紛亂吵雜。多數的設備都設計具有大片玻璃視窗之包覆外殼，搭配全自動化運轉，更具安全性。

K 展這次的主題涵蓋了幾個要點：(1)塑料永續發展—循環經濟議題：塑料不應最終丟在垃圾場上、當然也不應棄置於環境中。塑料是應該回收的有價值材料；(2)工業 4.0，以及(3)機械設備系統整合。塑料應用非常廣泛，涵蓋了食品及藥物的包裝，雖然此部分佔食安及藥安很小一部份，但於對環境盡一份力的立場，食品及藥物包裝塑料的改進及再生利用的安全性，或許亦可納入政策考量。工業 4.0 及機

械設備系統的整合在塑橡膠業造成一股浪潮，在製藥業也不例外，目前本廠正導入的 QMS (Quality Management System, 品質管理系統) 及 LIMS (Laboratory Information Management System, 實驗室資訊管理系統) 電腦系統, 以及由 MRP (Materials Requirement Planning, 物料需求計劃) 轉換成 ERP (Enterprise Resource Planning, 企業資源規劃) 電腦系統就是在跟上工業 4.0 的腳步, 未來亦擬評估導入 MES (Manufacturing Execution System, 製造執行系統), 讓製造流程最優化, 將傳統工廠從「智慧生產」中數位轉型。

## 二、參訪瑞士 Mathis 塗佈機製造商

### (一) 簡介

Mathis 公司位於瑞士蘇黎世 Oberhasli 鎮, 創立於 1968, 創立初期主要製造紡織業染色及相關應用設備, 因電子業及醫療產業發展, 而新興產業所需設備都需向傳統產業設備借鏡, 但講求設備更輕巧、動作更精確, Mathis 公司因而轉型製作客製化機台。目前 Mathis 公司瑞士總部共有 60 名員工, 全球約有 400 名員工, 所生產之塗佈設備橫跨紡織、汽車、化工、製藥、造紙、燃料電池、太陽能板等, 透過 50 家代理商進行全球銷售。該公司很符合瑞士小型精工業特色, 擁有高品質研發人才, 做工唯精唯一, 每台機台都依客戶需求打造。

## (二)心得

於本廠參訪前，Mathis 公司就先提供使用者需求問卷請本廠提供資料，以利參訪時能更快切入本廠需求及目的。問卷問題包括以下 9 部分：

1. **產能設計需求：**產品單片面積、每批數量，並換算成尚未以模具壓片前每批塗佈長度，以及每年塗佈總面積。
2. **產品材質設計需求：**產品塗佈基材材質（此為貼片劑背襯層）、藥液成分、產品厚度、塗佈幅寬，並以此推算設備收卷設備設計規格（軸心直徑及收卷最大直徑）。
3. **塗佈基材鬆卷（unwinding）設計需求：**基材是否有張力而鬆卷時需張力調控、是否需氣動伸縮軸協助鬆卷、基材每卷最大直徑及重量。
4. **主驅動設計規格：**產線速度、產線負荷重、滾筒材質及直徑。
5. **塗佈設計規格：**藥液為水性（water based）/油性（solvent based）／兼性、使用溶劑成分、藥液內不溶性固體含量、藥液黏度、塗佈濕膜厚度、手動/自動進料。
6. **塗佈技術選擇：**Mathis 公司可設計之技術包含滾筒式塗佈（Roll Coating）、重力滾筒式塗佈（Gravure Roll Coating）、刮刀塗佈（Knife Coating）及夾縫式擠壓型塗佈（Slot-Die Coating）。

前二者塗佈技術是藉由滾筒帶動藥液沾附於基材上，因過程中蓄液槽需保持一定量提供滾筒沾附，且塗佈時蓄液槽中藥液是暴露在空氣中的，因此藥液有一定的量無法回收塗佈而損耗，以及易受汙染等問題，不適用於製藥。

刮刀塗佈為刮刀及滾筒的組合，由刮刀及滾筒的間距決定塗佈的濕膜厚度，塗佈時，藥液由上而下流向刮刀口與基材之間，故可以將藥液充分的使用，但塗佈時藥液流量的穩定性及藥液的均一性會影響到塗佈的整體均勻性。

夾縫式擠壓型塗佈是藉由塗佈液由存儲器通過供給管路壓送到噴嘴處，並使塗佈液由噴嘴處噴出，從而轉移到塗佈的基材上，是一種高精度的塗佈方式，塗佈效果更好，所塗層厚度控制精度更高，但相對配置此模式價格更高，並且於實際操作及維護上也較難。

7. 塗佈後乾燥設計：最高乾燥溫度、塗佈表面需求溫度、乾燥時間。
8. 塗佈後產品收卷(**rewinding**)設計：塗佈後收卷時需張力調控、是否需氣動伸縮軸協助收卷、基材每卷最大直徑及重量。
9. 空調設計需求：空氣潔淨度等級、空氣過濾器等級、濕度控制範圍。

上述問題涉及了設備大小、零組件的選擇，如年批量、塗布幅寬、產線速度等，主要影響設備塗佈組件單元的寬，而乾燥所需的時間及產線速度就影響了乾燥箱單元的產線長。參訪過程中該廠同仁除簡介其設備之製作設計原理外，本廠亦提出了許多設備裝設上之技術問題，例如如何安排設備進廠動線，設備未組裝前能解體的最大尺寸，以及搭配該設備的排氣設備如何設計佈署等。因為本廠新建廠房雖預留貼片製造空間，惟該空間並不大，倘塗佈產線為直線式，無法 U 型轉向，如何在既有狹小的廠房空間下，利用設備每項設計參數可調動的範圍，規劃出最合適於本廠的設備，是一大考驗。另外，為求最大效益，此設備設計上應具擴充性，未來可用於製造口頰速溶片（Orally Disintegrating Film，簡稱 ODF）。

另該廠製造之塗佈設備，其完成的為貼片劑生產製造中最為關鍵的製程，但後續仍有切條分卷、切片、入鋁箔包、多包裝入紙盒等設備需銜接配合。Mathis 公司亦介紹前述設備組裝須留意事項，另提及有合作廠商-義大利 RCA 公司可搭配，以成為完全自動化、無間斷之貼片劑產線。

此行參訪修正對於製藥設備採購的想法，原預想在確認藥劑劑型、生產製程程序、批量及場區環境限制及需求後即可購入機台，後續依研發產品所得參數調整設備即可後續試製及放大批量生產。但才發現

這樣的模式不適用於貼片線設備採購，因塗佈機很多零組件、硬體結構為量身打造，以因應製造之產品特性，故在目前貼片產品尚未研發完成階段，無法明確提出貼片設備採購需求。但反向思考，藉由此次參訪瞭解塗佈設備設計製作之依據，得以知道產品研發時期要特別考量哪些搭配機台設計面的問題，於產品研發上亦有所助益。

### **三、實地稽核 Remifentanil ALVOGEN 藥品製造商西班牙 LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.**

#### **(一)簡介**

本廠依法擔有第一級、第二級管制藥品之輸入及販賣之責，亦依 PIC/S GMP 規範，透過實地稽查評估等掌握所輸入藥品製造廠之品質系統，以確保該廠在合理安全情況下製造其藥品，相關生產與分裝作業不會有遭受交叉污染與混淆，並對於進貨原料進行驗收檢查與抽樣檢驗，確認品質無虞後放行銷售。本廠近 2 年起輸入「“艾威群”瑞吩坦尼凍晶乾燥注射劑 (Remifentanil ALVOGEN powder for concentrate for solution for injection or infusion) 2mg」，其為用於成人全身麻醉之止痛劑，製造商 LABORATORIO REIG JOFRE, S.A. (以下簡稱 RJ 公司)。

RJ 公司自 2009 年購置第 1 台凍結乾燥機後開始生產無菌凍晶乾

燥注射劑，隨著銷售增長，陸續於 2015 年、2017 年購入第 2 台、第 3 台凍結乾燥機，目前正耗資 30 萬歐元擴建新棟廠房，成為總公司廠區第 3 區無菌凍晶乾燥注射劑生產區。凍結乾燥為使藥品脫水的製程之一，隨著將低藥品的含水率，增加藥品的效期及安定性，其凍晶乾燥劑在使用前才由藥師加溶劑重新回溶，進行給藥。研發及製造此劑型最大的課題，在於研發時掌握產品的玻璃相轉換溫度（glass-transition temperature，簡稱 Tg）和產品內冰晶的大小，以及製造全程的無菌操作。前者研發掌握好，其凍結乾燥後之產品乾餅形狀完整、結構均勻，加溶劑回溶速度快，且產品化性與凍結乾燥前一致；後者則影響了這設計產品的無菌的安全性。由於無菌凍晶乾燥注射劑無法使用最終滅菌來達到無菌需求，其藥液無菌性自以 0.2um 無菌過濾器後，完全依靠製造過程中產品環境維持於 A 級區達成，故此為本次實地稽核重點之一。

RJ 公司亦為不斷突破創新的公司，除企業資源規劃系統（Enterprise Resource Planning，簡稱 ERP 系統）外，近年來陸續導入品質管理系統（Quality Management System，簡稱 QMS）及實驗室資訊管理系統（Laboratory Information Management System，簡稱 LIMS），達到工業 4.0 中「智慧製造」的一環。

## **(二)實地稽核**

本次稽核範圍（含區域）包含原物料倉儲、水系統、無菌凍晶乾燥注射劑製造場所、產品包裝線，及成品倉儲等。本次稽核除本廠 2 名人員外，亦有本署管制藥品組萬技士柏彥一同前往。因出國前往前已完成稽核約訪，我方人員抵達後直接領取名牌後隨 RJ 公司人員進入會議室。RJ 公司參與會議人員主要為亞州、中東及非洲區業務發展經理 Joan Abellan PoncedeLeon 及 QA 經理 Nestor Maestre，於而後有採購部經理 Melissa Fernandez 加入。首先依已事前通知之稽核行程表（表 1）召開起始會議，雙方自我介紹後，由本廠吳副廠長先說明此行目的及稽查方式，接續由 RJ 公司亞州、中東及非洲區業務發展經理簡介該公司，而後由 QA 經理說明產品製造場所及相關品質管理系統。說明結束後即開始現場稽查。

## 1. 工廠概況

RJ 公司之凍乾產品線現有 2 台凍乾機進行產製，2017 年擴增第 3 台，並建置第 3 區無菌操作區，目前仍為建築建置階段。該公司有明確原物料進、產品出及廢棄物出的分流處理動線。近年陸續花費 150 萬歐元建置倉儲、160 萬歐元購入無菌充填機、140 萬歐元購入凍乾機等。於 2018-2019 年建置 TrackWise 品質管理系統。於 2015 年及 2019 年有接受並通過 US FDA 稽核。目前正花費 3 千萬歐元建立新棟，



其新棟建置規劃有（含設備購買）進行變更管制。

## 2. 稽核所見

首先先進入倉儲區參觀。因為倉儲區有操作堆高機等機械，為人員安全，進入前無論是現場工作人員或來訪者均須著亮色反光警示衣，其進出以刷卡管制門禁。倉儲進出項目、數量及檢驗合格與否均由 ERP 電腦系統管理，所有品項藉由該 ERP 系統所產生貼於儲位區及物品上的條碼辨別。棧位管理上無待驗、合格等空間區隔，是以條碼掃描出現資訊，加以綠色或紅色警示區分每個棧位品項狀態。除此外，物料使用木棧板（有經防蟲燻製並定期檢視，有破損才汰換），產品使用塑膠棧板作為區分，兩者間亦無空間區隔；管藥產品亦無另外存放，但有貼易碎膠帶，作為拆封辨識。仿單亦無另區隔離鎖放。有設置拒用區，拒用區中拒用物品以紅色膠帶捆放，而退回品（原物料退回供應商）則以黃色膠帶捆放。亦有設置管藥原料區，並以指紋門禁機做為進出管理，進入前須穿拋棄式衣褲、紙帽及鞋套，隔絕外面環境髒汙，亦避免衣物沾附原料。管制藥品另有分 2 把鎖管理存放，鑰匙由不同 2 位人員持有。

原料秤量區為正壓層流區，進出人物分流；不同種類、

不同批號不同時進秤量室。秤量管制藥品原料時，人員另穿戴防護頭罩，避免吸入粉塵。原料秤量區的潔淨等級為 C 級區，秤量時利用地磅連結 ERP 系統，秤量完成即產生條碼可貼附於分裝袋上，而且無須使用手寫紀錄直接輸入進系統。過程中因有 ERP 系統可提示及限定操作準確性，故現場無復核人員。

整體倉儲區地板邊角均為 R 角，無死角設計利於維持清潔。倉儲清潔依不同項目(如地板、牆面、儲架)分為以「日」、「週」、「月」清掃。倉儲區均無使用黏鼠板，有裝設紫外燈，依該廠 SOP 定期請外部防蟲鼠公司調查其蟲鼠害情況，針對性於室外投毒(防鼠)、農藥或費洛蒙誘捕(防蟲)，以及建物補強等措施防止蟲鼠害。倉儲區於每年或重大變更時進行空間溫度分布量測，

RJ 公司的水系統包含了純水系統及注射用水系統。純水系統有 2 座 10 噸桶槽，由有 2 套循環幫浦輪流使用，當有其中 1 套幫浦損壞時，另有 1 套幫浦可維持純水系統循環，避免導致純水停止循環影響現場製造、死水造成細菌滋長疑慮、以及停止後復原水質加強檢測等疑慮。原水桶不屬於純水循環的一部份，為避免長時間儲水滋菌，其原水桶有設計每 4

小時進行自體沖洗。注射用水系統有 1 座 10 噸桶槽，全系統為 80°C 水循環，於桶槽上方之空氣過濾器有加裝保溫層，避免水氣於此處凝結造成滋菌。

無菌凍晶乾燥注射劑場區整體均有規劃參觀走道，每個製程房間均有視窗。參觀走道屬 D 級區，進入前加穿拋棄式衣褲、紙帽及鞋套，有蓄鬚者要帶拋棄式鬚鬚罩 (beard mask)。因無更換衣服，故更衣室無區分男女。製造現場區洗瓶設備與乾熱滅菌烘箱相連，位於 D 級區，藥瓶經由 2 次純水沖洗、1 次注射用水沖洗後，直接進入雙門式乾熱滅菌烘箱，完成滅菌後直接由另一道門進入 A 級區，並自動入料進充填機。而藥液部分於另一間 C 級區進行調配，其無菌過濾藥液經傳輸管線穿牆進入 A 級區，與充填機銜接。在此 A 級區中，配有自動化充填機及凍結乾燥機，從充填到半塞橡膠塞過程由設備自動化進行，而後以人工傳送進凍結乾燥機；因此時藥瓶為後續凍結乾燥時脫除水分需要仍為半開狀態，以人工傳遞對於無菌性風險很高，為降低風險、確保無菌性，以配有層流之推車作為傳送。藥瓶於凍結乾燥機中完成凍結乾燥程序後，完成抽真空、壓蓋，再送回充填機軌道完成自動鎖鋁蓋。為維持 A 級區作業環境，人員除加穿著無菌服/帽罩、無

菌口罩/手套，並配戴有眼罩（goggle）。物品進入方式須經過傳遞箱，此傳遞箱會過氧化氫氣體消毒。充填機外罩封閉型 RABS（Closed Restricted Access Barrier Systems）。調劑系統以 CIP（Cleaning In Place）和 SIP（Sterilization In Place）方式清潔和滅菌，其他設備（充填機、凍結乾燥機）則依 SOP 以人工方式清潔，並以 checklist 確認清潔無缺漏。現場於製成期間由製造人員進行環境監測。

之後依產品動線到包裝線參訪，此部分為藥瓶貼標籤、附仿單及入盒、裝箱等後續製程。產品標籤為隨印隨貼，再經由設備鏡頭及人工雙重確認標籤資訊正確性。經由人工加仿單後裝入藥盒，由重量檢測確認盒內產品無缺漏。紙盒上的批號及效期為裝盒後才於線上打印。最後以人工上裝箱送至倉儲區待驗。

最後一站為品質管理實驗室，該實驗室配有 LIMS 系統。品質實驗室檢測原物料及產品品質，現場以口頭詢問確認其原料依規範進行 100% 抽樣混合後鑑別試驗，而產品除含量、無菌性等測試外，其洩漏測試是每批抽樣 20 瓶浸入染劑(dye)進行洩漏測試，非 100% 全面測試。對於設備管理，HPLC 設備每日清洗，其移動相溶液依 SOP 有定期更換，管柱(column)

更換亦有相關紀錄。無菌性實驗所用之 isolator 設備，其每週進行手套洩漏測試，每次操作時都有進行環境監測。比較特殊的是，RJ 公司有購入微生物鑑定儀，售價約 16 萬歐元（約新台幣 536 萬元），可於環境微生物培養出來後，直接採菌（colony）塗於在儀器專用玻片上，菌送入儀器被雷射激發後，其破碎物質以質譜（mass spectrometry）分析，其圖譜經資料庫比對即可立即得知菌種。對於需建立 A 級區潔淨區，以無菌操作達產品無菌性的公司而言，無疑是一大利器，可立即於環境監測發現污染時得知菌種，並以最快方式阻斷污染源頭及針對性除菌。

回到會議室後，本署 3 人（含管藥組萬柏彥技士）分開與 RJ 公司人員對於現場場所有疑問處提問及文件調閱，但 RJ 公司除 Product Quality Review 之 SOP 外，其餘文件均以西班牙文撰寫，僅能靠 RJ 公司人員口頭翻譯成英文。整體稽核結果尚符規範及本署管制藥品製藥工廠需求。

## **肆、 建議**

### **一、 持續參加國際大型工業展及設備展**

參加國際大型工業展、設備展除可見許多新型製造技術及設備，由展出的主題更可得知工業界的趨勢。科技發展的走向是一致的，差別在於應用於不同業別時法規要求的嚴謹度，工業界有些科技技術是製藥業還無法實現的，但這些方向確實是製藥業會逐漸跟進的目標，藉由參展可啟發藥廠實務製造、操作及管理之改善想法。

### **二、 持續關注工業 4.0 及機械設備系統整合之進展，並運用於本廠**

工業 4.0 及機械設備系統的整合不僅在在塑橡膠業造成一股浪潮，在製藥業也不例外。目前本廠正導入的 QMS( Quality Management System, 品質管理系統) 及 LIMS( Laboratory Information Management System, 實驗室資訊管理系統) 電腦系統，以及由 MRP( Materials Requirement Planning, 物料需求計劃) 轉換成 ERP( Enterprise Resource Planning, 企業資源規劃) 電腦系統就是跟上工業 4.0 的腳步，未來亦擬評估導入 MES( Manufacturing Execution System, 製造執行系統)，讓製造流程最優化，將傳統工廠從「智慧生產」中數位轉型。

### **三、 購買大型設備前，先至國際龍頭大廠參訪**

新增劑型建置整條產線之製藥設備所費不貲，動則數千萬起跳，

如何評估廠內需求、提出好的規劃，以買到合適、好用、經濟的設備，當從瞭解製程原理及設備設計原理做起。而這些原理在型錄上是看不到的，但可以藉由現場參訪，與廠商間之討論問答而得到進一步的知識。

#### **四、 持續對原物料或輸入產品之供應商進行稽核，維護產品品質**

依據法規，對原物料或輸入產品之供應商之實地考察，實有其必要性，除瞭解並維護產品品質外，亦可藉由實地稽核，學習他廠之優勢，提升本署管制藥品製藥工廠製藥品質。