

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告  
(出國類別：研究)

「赴 WHO 毒蛇和抗血清研究中心研  
習」

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：連偉成科長、謝文欽副研究員

派赴國家：泰國

出國期間：2009 年 6 月 7 日至 2009 年 6 月 12 日

報告日期：2009 年 6 月 16 日

## 摘要

本出國報告研習撰述自九十八年六月七日至九十八年六月十二日赴泰國曼谷 QSMI(Queen Saovabha Memorial Institute)進行 WHO 的合作機構對生產抗蛇毒血清實際運作流程、相關技術及經驗。

研習主要目的在於得知泰國的此 WHO 合作機構其抗蛇毒血清的製造、品管及品保、研究等部門的運作、互動情況及所需要符合的法規層面。

研習內文部份將進行 QSMI 的生物製劑部門之組織架構、主要部門的權責、所負責的主要工作內容、工作相關現況、未來的動向和努力的目標進行撰寫。於目次中的研習內容將以每天所參訪及研習的項目為標題進行撰寫。

# 目 次

壹、目的 .....	4
貳、過程：	
一、研習行程與內容摘要 .....	4
二、研習內容	
A、6/8 QSMI 簡介及抗蛇毒血清製造研習.....	5
B、6/9 抗蛇毒血清品保與品管研習 .....	8
C、6/10 蛇毒研發及毒蛇飼養研習.....	11
D、6/11 馬場飼養管理研習.....	13
參、心得與建議： .....	15

## 壹、目的

本次研習主要目的在於得知泰國的此 WHO 合作機構其抗蛇毒血清的製造、品管及品保等部門的運作、互動情況及符合的法規層面。

## 貳、過程

### 一、研習行程與內容摘要

本次出國研習行程如表一，基本的行程架構及內容皆是早上由相對應的部門進行抗蛇毒血清的部門工作項目介紹，之後再進行討論，下午一般則是安排現場的參訪，之後再進行當天參訪內容的總討論。

6/7 當天中午啓程由台北飛往曼谷，下榻於 QSMI(Queen Saovabha Memorial Institute)對面的 The Montien Hotel，很榮幸 6/8 早上由 QSMI 所長 (Professor Dr. Visith Sitprija) 為我們進行 QSMI 的一般性介紹，之後再至抗蛇毒血清製造純化部門的會議室，由該產品負責人(Ms. Duangporn Pornmuttakun)為我們進行抗蛇毒血清的製造介紹。下午在 Ms. Duangporn Pornmuttakun 的陪同下至抗蛇毒血清製造廠區及水系統製造現場進行實際參觀。

6/9 主要由品保及品管主管 Ms. Wachiraporn Hemmala 為我們進行抗蛇毒血清及卡介苗的品管檢驗項目、所需遵循的法規進行一般性介紹，下午則至品保及品管部門進行實驗室的參訪，另在副所長 Prof. Sumana Khomvilai 的安排下進入此機構才剛設置完成的代工廠區及他們引以為豪的實驗動物室進行實際參觀。

6/10 由蛇場主管 Dr. Montri Chiobamroongkiat 為我們進行蛇場的一般性簡介及研發部門主管 Ms. Narumol Pakmanee 為我們進行研發部門的業務簡介及實驗室參觀。

6/11 由馬場主管 Dr. Surasak Akesowan 為我們進行該部門的業務介紹。

表一、赴泰國曼谷「毒蛇及抗蛇毒血清製造研究中心-QSMI」研習行程表

時間	地點	內容
2009/6/7	台北→泰國(曼谷)	路程
13:20		
2009/6/8	泰國(曼谷)	QSMI 簡介、抗蛇毒血清製造研習及製造場區
9:00-17:00		參觀
2009/6/9	泰國(曼谷)	QSMI 生物製劑品保及品管研習、該部門場區、
9:00-17:00		代工廠區參觀
2009/6/10	泰國(曼谷)	QSMI 蛇毒研究現況及實驗室參觀；毒蛇飼養
9:00-17:00		管理研習及毒蛇展示區參觀
2009/6/11	泰國(曼谷)	抗蛇毒血漿免疫、馬匹飼養管理研習及馬場問
8:00-17:00		題討論
2009/6/12	泰國(曼谷)→台北	路程
17:05		

## 二、研習內容

### A、QSMI 簡介及抗蛇毒血清製造研習

在 Queen Saovabha Memorial Institute (QSMI) 所長 Dr. Visith Sitprija 召集的圓桌會議中，由連科長簡單介紹台灣 CDC 並送 2 本 CDC 年報和 4 瓶抗蛇毒血清產品，作為來此研習參觀的開始。由於會議現場有抗蛇毒血清產品實體，立即引起在場人士的興趣。本次會議參加成員有主管抗血清製造的副所長 Professor Sumana Khomvilai、QA 主管、製造主管、蛇園主管和 R&D 主管，只缺馬場主管就全員到齊，相當不容易。

QSMI (Queen Saovabha Memorial Institute) 成立於 1913 年，當時的機構稱為「Pastura Sabha」隸屬於泰國的內政部，於 1917 年將此機構由政府部門變更移轉至泰

國紅十字會 (Thai Red Cross Society)，成立當時的主要宗旨在於製造狂犬病、天花、霍亂、傷寒及其他傳染病的疫苗，抗蛇毒血清的製造則始於 1923 年，剛開始是先成立養蛇場後來才從事抗蛇毒血清的製造，1953 年開始產製卡介苗 (BCG)，目前該所生產的生物製劑可分成三大類，第一類為抗蛇毒血清，第二類為狂犬病抗血清，第三類則是 BCG。

其中抗蛇毒血清共有 7 種皆為凍晶注射劑的單價抗蛇毒血清，年產量共約 60,000 劑，有效期 5 年，液體未凍乾者效期為 2 年，目前正準備延長為 3 年。此 7 種抗蛇毒血清分別為 1. Cobra antivenin、2. King cobra antivenin、3. Banded krait antivenin、4. Malayan krait antivenin、5. Russell's viper antivenin、6. Malayan pit viper antivenin 及 7. Green pit viper antivenin，前 4 種為神經性抗蛇毒血清，第 5 種為混合性，兼具神經及出血症狀，第 6-7 種則是屬於出血性抗蛇毒血清，其中 Russell's viper antivenin、Malayan krait antivenin 及 Green pit viper antivenin 的啓始治療劑量為 3 劑，King cobra antivenin、Banded krait antivenin 及 Malayan krait antivenin 的啓始治療劑量為 5 劑，Cobra antivenin 的啓始治療劑量為 10 劑，注射路徑為靜脈注射(I.V.)，保存溫度為 < 25 °C，有效期 5 年。

我方則有 4 種抗蛇毒血清凍晶注射劑，其中 2 種為雙價型 (抗龜殼花及赤尾鮎蛇毒血清、抗飯匙倩及雨傘節蛇毒血清)，另 2 種則為單價型 (抗百步蛇毒血清、抗鎖鏈蛇毒血清)，年產抗蛇毒血清產品 6,000 瓶。

QSMI 馬匹飼養約 400 頭，年產抗蛇毒血清產品 60,000 瓶，我方只養 40 頭，年產抗蛇毒血清產品 6,000 瓶。雙方經營的規模約差 10 倍，售價差 6 倍，我方約 230 美元，QSMI 則約 40 美元。

會議結束後，由製造主管 Ms. Duangporn Pornmuttakun 帶到製造大樓介紹 GMP 廠房。每批抗蛇毒血清的血漿原料為 80 公升，製程為 2 個工作天，可分裝 3000 瓶成品左右。抗蛇毒血清的生產製造系統為密閉系統，幾乎所有的容器皆為不銹鋼或是

pyrex 玻璃。純化使用的胃蛋白酶濃度依蛋白質濃度而定（OD280，45 個 OD 值加 1mg），所使用的胃蛋白酶依然是沒過濾，製程中使用儀器都能將所有測得參數值列印出來，而所採得的樣品全部皆由傳遞箱送至一般區中進行測定，純化策略以胃蛋白酶進行切割，移除抗體分子的 Fc 端，硫酸銨沈澱過濾去除沈澱物，最後利用空壓系統將殘存的液體全數推過過濾器(過濾系統採用 PALL 公司設備)，上清液則再以 caprylic acid 進行雜質去除工作，取得上清液後再進行超過濾 (ultrafiltration)，所選用的膜孔徑為 30kDa，製程中的唯一管控項目為酸鹼值，並有一小實驗室專門作製程管控測試，以傳遞箱取得製造區需要檢測的樣品。這是一個很好的物流動線設計，產品製造和樣品測試可以分開，製造區內有一個冷藏庫，環境規格是 B 級區，專門儲藏中間製品，這是一個令人驚訝的設計。

所有的桶槽皆為 SIP 和 CIP，CIP 的模式為熱水沖洗、1N NaOH 沖洗，10%HCl 進行沖洗，最後以 WI 進行最終潤濕動作，所需的 WI 量非常少，約 120 公升即可清洗 400 公升的不銹鋼桶，所進行的清潔確效項目有 3 種，TOC、HPLC 及無菌度測試。和 QSMI 不同之處是我們先以鹽酸處理，而非氫氧化鈉，不同清洗步驟對於酸鹼清潔能力的好壞需要進一步評估。

異物檢查的步驟，則以 ROTA 公司設計的半自動異物檢查機作為輔助，處於暗房內，每個工作人員的檢查速度為每小時 800 瓶，每檢視 2 小時需休息 30 分鐘，每天約可檢視 5000-6000 瓶。

廠房每 2 月會以 Paraformaldehyde fumigation，以穩定環境的無菌狀況，每 1-2 月進行一次。QSMI 為維持整個產品動線的完整，付出許多腦力，使物品不隨便在不同等級環境間穿梭。

生物製劑生產廠需有符合泰國的相關規定，除此之外泰國預定明年加入 PIC/S，廠房的 GMP 檢查制度為每年檢查一次，大約在每年的 8 月，而 GMP 的許可證效期為兩年。除了製造之外，他們的 QC 亦通過 ISO017025 的實驗室認證，製造區約 10,000

平方公尺，位於一樓，二樓為辦公室及空調機房，製造部門共有 16 人。

另 QSMI 的水系統非常完整，設備更換不久，注射用水的製造速度是每小時 500 公升，除提供生物製劑製造的需求外，另將水以臭氧處理滅菌，包裝成飲用水出售，增加收入。

## B、6/9 抗蛇毒血清品保與品管研習

由 QA 部門的負責人 Mrs Wachiraporn Hemmala 介紹 QA 的組織架構和工作，並參觀實驗室和動物房。QA 部門其實執行了 QA 和 QC 的任務，經向副所長 Professor Sumana Khomvilai 詢問，她認為 QA 和 QC 分開 2 個部門，在大公司確實存在，但他們的產品數量並不多，基於人事支出成本考量，所以他們合併在一起，其中 QC 取得 ISO17025 認證，ISO17025 和 GLP 的不同在於 GLP 強調實驗數據產出的控管，而 ISO17025 著重於上市產品的檢驗程序。

品保及品管部門總共有 16 人，QC 的業務分成化學分析 (chemical physical testing)、微生物測試 (microbiological testing)、生物製劑及動物實驗室 (biological testing and Animal laboratory)。QA 的業務分成 GMP 查核 (GMP audit)、法規及文件的審核 (regulation affairs and document control)、批次紀錄核准 (Batch record)、環境管制及查核 (environmental monitoring)、校正、查核及確效 (calibration/validation)、法規、客戶訴怨 (complaint) 及問題產品的召回 (recall) 以及品管工作。

總共有 16 位成員，可以說每個業務單元都是 1 人獨當一面，抗蛇毒血清的產品檢驗規格如下表，採樣量為檢驗量的 2 倍，可重複 1 次的實驗量，但不包括無菌檢查的量。

### 抗蛇毒血清檢驗規格

檢驗項目	合格標準
力價	Cobra antivenin(0.6mg venom/mL)、King cobra antivenin(0.8mg



---

	venom/mL)、Banded krait antivenin(0.6mg venom/mL)、Malayan krait antivenin (0.6mg venom/mL)、Russell's viper antivenin (0.6mg venom/mL)、Malayan pit viper antivenin (1.6mg venom/mL) 及 Green pit viper antivenin (0.7mg venom/mL)(靜脈注射再算出 LD <sub>50</sub> ，以 LD <sub>50</sub> 為力價換算標準，例如眼鏡蛇其合格標準為力價每瓶力價≥0.6mg 的蛇毒(力價測試代表二個意義，potency and identity))
蛋白質	<17%(w/v) (目前所採用的測定方法為 Lowry method，正準備修改為 total nitrogen 的測定方式。)
濕度	<3% (將凍乾的蛇毒置入塑膠袋內，在裏面將它打開，磨碎後置入分析儀中進行分析，所使用的分析儀器(梅特勒)及分析方法為 Karlfisher，使用的有機溶劑為甲醇(100%)，所使用的天平精密度需達 0.0001 克。)
F(ab) <sub>2</sub> 純度	>75% (以 Density scanner 訂 F(ab') <sub>2</sub> 的含量不可小於 75%)
熱原	兔子 3 隻一組，進入後 7 天才可使用，測試時每隻的體溫上昇需<0.5°C
異常毒性	小鼠和天竺鼠，體重不得下降
無菌	不得有微生物生長
石炭酸殘留量	<0.25% (w/v)
外觀檢視	凍乾後的外觀檢視，瓶身是否破裂、是否有雜質及凍乾的情況
滲透壓	260-400mOsmol/kg，液體需要測定，凍乾則不需要測定(狂犬病抗血清為液體製劑，故需進行此項測定)
pH 值	6.8-7.2

---

檢驗項目中的 Density scanner 訂 F(ab')<sub>2</sub> 的含量、濕度測定及石炭酸殘留量三項

並沒有出現在我們的檢驗規格。

在進行效價測定時所使用的溶液為生理食鹽水(0.9% )，在室溫下操作，靜置時間為 37°C、30 分鐘，眼鏡蛇的 LD50 約為 7.88ug (5 隻老鼠 18-20 克為一個濃度，進行尾巴靜脈注射，死亡率控制在 20-80% 之間比較方便計算) 再利用 probit analysis(potency calculation method)進行 LD50 的分析( WHO NO58 1981 progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. The potency assay of antivenom p.9 )，另外亦利用 SDS-PAGE 建立每種不同蛇毒的 pattern，方便比較。

所有的儀器機具，只要是要進行參數監測者，除了可將監測數據下載外，每天亦有人員會進行現場記錄(2 次/天)，進行無菌試驗的潔淨室為 B 級區，內再有一個 A 級區，於 A 級區中操作，必需進行二次更衣，第一更衣室為 C 級區，第二更衣室則為 B 級區，空調機平時為停機狀態，使用前才會開機，清潔後才進行操作。停機狀態時每週仍會清潔一次，操作中進行空浮、落下菌及空中微粒子的測定，潔淨室的溫、濕及壓差表統一設在控制箱附近，而且以貼紙貼出平時機器運轉的正常參數值，若有異常亦有聲響警報，一切皆符合目前 PIC/S 的規定。

Q C 的實驗室分成化學室、狂犬病抗血清無菌檢查室、微生物檢查室、BCG 活性檢查室和狂犬病病毒培養室，比較令人驚訝的是每間檢查室的空調系統是獨立運作，可避免交叉污染。經向副所長 Professor Sumana Khomvilai 詢問，她說為了避免法規的日趨嚴格，所以一開始就將廠房環境的規格，設計的比現行 GMP 法規要更高級。該廠房設計於 2000 年，落成於 2002 年，在 2009 年看她的廠房，不得不稱讚泰國人的遠見。當我們談到房舍老舊的問題時，她認為維持舊廠房很辛苦，蓋新的比較容易維持 GMP 的標準。而且 GMP 廠房的使用壽命只有 20 年，他們已經在著手尋找適合的地點，計畫建設新的廠房以擴大產能，降低產品的成本，抗血清的價格才會便宜。她提到，cGMP 和 PIC/s 將會在國際協調會議 ( I C H ) 的整合下成為統一的規範，這對從事製藥工作的人算是好消息。連科長向泰國 Queen Saovabha Memorial Institute 的

所長和副所長提出派人來此接受 QC 的訓練，藉以提升檢驗內容。他們雖然沒有當面回絕，只說要配合他們每年查廠的時間，8 月以後比較適合並且要再詳談細節。我們希望能保持聯絡繼續爭取此項機會。

動物室為新建的房舍，已經有單向人流、物流的設計，分成髒走道和乾淨走道。又一個令人驚訝的設計，動物室有正壓差的設計，BCG 活菌試驗室和狂犬病攻毒試驗室為最高的 0.15 mm 水柱壓力，逐漸向外遞減。值得立即學習的是動物的檢疫流程，當動物由外面送入後，必須檢疫 7 天才能使用。檢疫期間，每天秤體重和外表的觀察。QSMI 本身繁殖所有自行需要的實驗動物，但基於成本考量將逐漸以向外採購為主。提供動物的公司也必須獲得政府的認證，這對使用單位是一種保障。QSMI 為爭取委託分裝的業務，例如流感疫苗和狂犬病疫苗，斥資建設了新的分裝區。疫苗瓶從清洗、滅菌、烘乾、分裝和封蓋，設計成一條生產線，都在 100 級環境中完成。

## C、6/10 蛇毒研發及毒蛇飼養研習

6/10 由研發部門的負責人 Mrs Narumol Pakmanee 介紹 R&D 的工作，並參觀實驗室。R&D department 分成 2 個研發系統，為蛇毒實驗室和狂犬病實驗室。為避免交叉污染的考量，所以分別在不同的地方進行，第一群組為抗蛇毒血清及蛇毒的研究，位於其生物製劑大樓的四樓，第二群組則為狂犬病抗血清的研究，位於另一棟建築物內。

抗蛇毒血清及蛇毒的研究主要著重於蛇毒檢驗試劑的研發、層析純化蛇毒和分子重組技術，例如出血性蛇毒的成份對癌細胞的影響及以分子生物技術選殖研究蛇毒蛋白質。

蛇毒實驗室的目前主要的興趣以神經性蛇毒，類似台灣的飯匙倩和雨傘節：King cobra, Cobra and Banded krait 等。蛇毒咬傷診斷對偵測蛇毒的敏感度介於 3-800ng/mL，以 Sandwich-ELISA 方法：黏接兔抗蛇毒抗體於 96 孔盤，加入不稀釋的病人血清 100uL 後，再加入結合酵素之兔抗蛇毒抗體反應。R&D 部門則會在 4-6 小

時內以 ELISA 的方法進行毒蛇種類的確認工作並出俱報告，供醫師作為臨床治療的參考。一般的毒蛇咬傷病例，使用之檢體為病患的血清，可檢測出濃度低於 100 ng/mL。由於蛇毒的保存和稀釋對實驗數據的精準度有影響，特別對操作稀釋蛇毒的步驟問清楚。保存於-20 度的蛇毒分裝為 10 mg/mL，保存期限 1 年，取出後稀釋成 1 mg/mL 開始操作實驗。

層析純化蛇毒用到 4 種純化方法: Gel filtration, Ionic exchange, Affinity column and HPLC，純化物主要用於學術研究和癌症治療實驗。至於蛇毒的鑑定，以 SDS-PAGE 和 Western blotting 的技術判定，PAGE 篩選分子的濃度為 12%。在會議期間，R&D 部門的負責人 Mrs Narumol Pakmanee 向連科長提出兩國合作蛇毒和抗血清交叉中和的計畫草案，希望能瞭解不同蛇種之間的蛇毒中和免疫力價的差異。考量台灣蛇毒取得不易，合作計畫時必定要交換研究材料和統一試驗步驟，所以建議以神經性蛇毒做為起點。Mrs Narumol Pakmanee 非常積極，在午餐時間立即向副所長 Professor Sumana Khomvilai 說明此項草案，也獲得正面的回應。由於事涉國際合作事宜，需取得長官同意，連科長建議先簽合作意願文件。如果此事可以推動成功，對於擴展疫苗中心同仁的國際視野，必有很大的幫助。

狂犬病實驗室位於另一棟大樓，以檢查狂犬病疫苗株 Fixed virus 為主，研發單株抗體和螢光檢測等方法。參觀時剛好正在以 ELISA 方法檢測馬場帶回來的血漿，作初步篩選。等 ELISA 的 OD 值達一定標準後，再以病毒中和試驗作採血的判定。

蛇園則由 Dr. Montri Chiobamroongkiat 引導，作詳細的說明。蛇園旁的展覽館於 2008 年 1 月才剛落成，具有教育功能。裡面有分門別類的活體蛇居住在人工模擬的自然環境，也有大張的蛇皮和骨骼標本，每年吸引大量的遊客。蛇由野外捕獲後，需要檢疫 2 週至 2 個月。採毒的方式並不擠壓蛇毒腺，而是以塑膠薄膜刺激毒牙自然流出毒液，這對蛇的緊迫將減到最低。但相對而言，蛇毒的收集量也降低，在泰國可能以蛇的數量彌補足夠的毒液量。採毒後的蛇需休息 4 週。至於蛇毒的凍乾過程和製備，

都刻意被忽略，感覺求知慾沒有得到滿足。蛇園對於飼養蛇類相當有經驗，此行的收穫即得知鎖鏈蛇必須灌食才能在人工飼養的環境裡存活，因為當餵飼小鼠時，鎖鏈蛇有活力可咬死小鼠，卻不會吃牠。

## D、6/11 馬場飼養管理研習

6/11 馬場的簡介由 Dr. Surasak Akesowan 主持，馬場的主要工作有免疫、血漿採收（產製抗蛇毒血漿及狂犬病抗血漿，3 歲以上的母馬及去勢公馬）、飼養及繁殖抗血漿所需的馬匹、和實驗動物的繁殖，該部門共有 40 人，其中含 3 位獸醫師。馬場佔地約 172 公頃，共飼養 398 匹馬（進行免疫的者共有 220 匹馬，每週約生產 80 公升）。設備及設施和一座小型的藥廠沒有差別，有採血所需的潔淨室，等級 10,000 內含 100 級操作區，另亦有一般用水、純水及蒸餾水製造設備，及馬匹醫療室。

馬匹因自行繁殖，所以體型愈來愈小。馬匹的後臀部皆以液態氮進行身分辨識的烙印。馬匹保健上，每年會以 Ivermectin (Eqvalam 驅蟲劑) 進行 2 次例行性的驅蟲(靜脈注射，以避免口服時每匹馬劑量不均所導致的效果不彰現象)，於驅蟲後進行糞便鏡檢的確認動作。破傷風則每年免疫一次，使用的疫苗亦為人用的破傷風疫苗。而一般性全面的健檢則每年一次，檢查項目包含有血液生化值檢測及血液檢查。

採血區一次可進行 6 匹馬的採血，每匹馬有 2 人負責，血液收集區有二人全權負責，若有脾氣比較不好的馬匹在安撫無效後亦會進行絞鼻的動作，最後一次免疫後約 10 天會進行採血，採血前每一免疫群組份會進行個別馬匹的力價測定（一個濃度 5 隻小鼠，以 IV 方式進行鼠尾巴的靜脈注射，至少需有 3 隻小鼠存活即可進行採血，採血標準：cobra-0.26mg/mL、krait and viper-0.3mg/mL、king cobra-0.4mg/mL、viper-1.0mg/mL），合格者才進行採血，每匹馬的採血量依體重而定（1.5% 左右），一匹馬至少連續採 2 次，正常狀況下則是採 3 次，每次間隔 1 天，採血前會進行健康監測，其中一定會進行者為馬匹是否有發燒，而於免疫開始前和採血結束後會進行馬匹

的發燒、PCV、白血球及紅血球數量檢測。採血時以 20% sodium citrate 為抗凝劑 stock solution，其最終濃度為 1.6%，濃度比我方的 0.4% 較高。血漿分離進行於採血後的 3 小時，即採血後 3 小時以真空抽吸方式進行血漿分離，再將血球部份加入生理食鹽水及葡萄糖後回灌至馬匹身上。採血後馬匹會休息 4-6 週，再進行下一輪的免疫，每週約可產製 80 公升的抗血漿。服役過的馬匹當力價下降至無法再利用時則讓牠安養天年至自然老死。

馬匹飼養場甚大，屬於半自然的放牧區，飼養區為草皮，另有一餵料區，不分晴雨天，平時馬匹皆處於此種環境下，所食用的飼料除了草料(Forage: pasture, paddock, grass and hay)外亦例行性地添加其他粒狀飼料補充蛋白質，所使用的填加飼料蛋白質含量在 14%。因泰國其他省份有 Equine infectious anemia disease，所以馬場每年會以 AGID test 檢查，到目前為止馬場尚未發現感染病例。

蛇毒抗原於使用前一天配製，配製區為 100 級區，以 0.9% 生理食鹽水進行蛇毒的回溶，再以 0.22um 的過濾器過濾之，免疫的時程分成初免疫和追加免疫兩種，免疫時程除了第一、二劑用 Freund's adjuvant 外，其餘都使用磷酸鋁懸浮液（免疫間隔約 7 天左右）。初免疫注射次數約 5 次，需 3 個月即可採血。追加免疫時，以飯匙倩為例，注射 Cobra venom 20mg/4mL，約 10 天後可採血。進行免疫前會進行剃毛及外科手術消毒程序再免疫，免疫部位為脖子，路徑為皮下(S.C.)。

QSMI 於 1923 年開始從事抗蛇毒血清製造，於 1956 年成立馬場，目前飼養馬匹總數約 398 匹，用於進行抗蛇毒及狂犬病血漿的生產製造工作，馬場除了產製抗蛇毒和狂犬病血漿之外尚有一個功能，即飼養供應 QSMI 用於生物製劑疫苗檢定所需要的動物，例如兔子、天竺鼠及小鼠。目前因天竺鼠的飼養成本比向其他廠商購買的價格高出許多倍，所以該所擬將停止繁殖天竺鼠，改向廠商購買。

## 參、心得與建議

此次赴泰國的抗蛇毒血清研究中心研習最大的收獲即是參觀該研究所的製造、品保、品管、研發部門、實驗動物房及蛇場，雖然製造部門無法實際入內參訪，僅能透過視窗進行觀看，不過亦相當值得。他們的設備和設施皆符合目前的 PIC/S 規範要求且現代化，其中印象較深的是他們的副所長在 2002 年進行廠房規畫改建時皆以相當嚴格的標準進行設計及施工，她表示當時有些人反對設備及設施進行如此的規畫設計，但在她堅持下毅然決然的執行，在多年後的今日證明她是對的。除了設備及設施之外，亦不斷地改進產品的品質，例如目前他們已向泰國藥政處申請多價的抗蛇毒血清劑型，以增加臨床上抗蛇毒血清的實用性並避免因毒蛇種類判斷錯誤而延誤病情的風險。

由於我們並不是 WHO 的會員國與許多較為現代化的國家亦無邦交，因此無法獲得太多關於國際上其他國家關於抗蛇毒血清的管理及製造和生物製劑製造廠的現況及未來發展相關訊息，此次有幸在 QSMI 所長-Dr. Visith Sitprija 的允許下得以在該研究所進行研習實屬難得，得到了許多的寶貴經驗。雖然泰國的國民所得較我國低、貧富差距大及基礎建設有待加強，但卻擁有現代化的生物製造製造設備、設施及管理模式，也因此成為 WHO 在抗蛇毒血清生產製造及研發的合作實驗室，除了本身的努力外和常接觸國際訊息亦有相當大的關係，例如出國受訓，今年該所即有超過 7 人次派往韓國及其他國家接受免費的製造廠實務訓練，國際化的腳步相當快速。

本局在不與民爭利的大原則下，擬將所有目前的產製疫苗及生物製劑民營化，以刺激民間生物製劑的發展，再加上目前的廠房老舊等問題，要提昇抗蛇毒血清產品在國際上的能見度實屬不易，若有機會出國研習可藉此得知其他國家的生物製劑製造發展現況的訊息，對於本局、接收本局疫苗產製的私人公司或財團法人等單位提昇將來從事這些生物製劑製造前的規畫設計、硬體建設及抗蛇毒血清產品的品質規格與國際接軌，定能有所助益。