

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：參訪研習)

參訪日本化血研疫苗廠及動物衛生 研究所九州分所

服務機關：行政院農業委員會家畜衛生試驗所

姓名職稱：喻昭芳 助理研究員

李燕霖 助理研究員

派赴國家：日本

出國期間：103年12月16日至12月20日

報告日期：104年1月30日

摘 要

為因應未來動物用疫苗國際化趨勢，當務之急為加強本所疫苗大規模量產與製程技術之改良，以提升我國動物用藥品製造品質與國際市場競爭性。藉由本次前往日本國內第二大動物疫苗廠-化學及血清療法研究所(化血研；Kaketsuken)參觀與研習，實際了解國際疫苗大廠內部設施、生產製造、疫苗檢驗與研發等運作模式，同時日方亦針對本所製程放大遭遇之困難提出建議與解決之道，相關資訊將有助於提升疫苗量產技術人才培育，並促進與國際同業間之交流，對國內動物疫苗產業發展將有所助益。此外，亦參訪日本動物衛生研究所(NIAH)九州分所，該分所研究節肢動物媒介之動物病毒性疾病多年，本次拜訪除分享近年台日雙方牛流行熱疫情外，亦請教該病疫苗使用現況與攻毒試驗等相關資訊。

目 錄

| | 頁碼 |
|-------------------------------|----|
| 壹、 前言及目的 | 5 |
| 貳、 行程紀要 | 5 |
| 參、 日本化學及血清療法研究所(Kaketsuken)介紹 | 6 |
| 肆、 日本動物衛生研究所(NIAH)九州分所參訪紀要 | 18 |
| 伍、 參訪心得、建議與致謝 | 21 |
| 陸、 參訪相片 | 27 |

附 件

- 壹、日本化學及血清療法研究所(Kaketsuken)公司簡介冊
(英文)
- 貳、日本化學及血清療法研究所(Kaketsuken)產品一覽表
(英、日文)
- 參、日本化學及血清療法研究所(Kaketsuken)動物疫苗產品指南(英文)
- 肆、日本化學及血清療法研究所(Kaketsuken)雞胚胎培養人用流感疫苗產製過程表(日文)
- 伍、日本動物衛生研究所(NIAH)簡介(英文)
- 陸、日本動物衛生研究所九州分所簡介(日文)

壹、前言及目的

鑒於食品安全議題日益受到重視，各國紛紛停用抗生素作為飼料添加劑，為解決可能造成之疾病發生問題，使用動物疫苗預防疾病已成為國際趨勢，未來動物疫苗市場亦將持續成長。為提升我國動物用藥品製造品質與國際市場競爭性，本所原欲與德國羅曼動物保健公司合作開發與技術移轉疫苗，唯於今(103)年4月該公司遭收購，導致合作案終止。

本次本所公務預算計畫補助原為派員前往羅曼公司研習「疫苗量產製程技術」，因合作案生變無法成行，於計畫目標與經費不變原則下行程予以變更，改為前往日本國內家禽用疫苗第一大與豬用疫苗第二大動物疫苗廠-化學及血清療法研究所(化血研；Kaketsuken)參觀與研習。藉由本次參訪會談，實際了解國際疫苗大廠內部設施、生產製造、疫苗檢驗與研發等運作模式，同時日方亦針對本所製程放大遭遇之困難提出建議與解決之道。另一方面，亦對日本動物疫苗檢驗制度、動物疫苗產業現況與兩國動物疾病與疫苗使用現況相關訊息洽詢與蒐集，並與日方建立良好溝通交流管道，相關資訊將有助於提升疫苗量產技術人才培育，並促進與國際同業間之交流，對國內動物疫苗產業發展將有所助益。

此外，由化血研公司引薦亦參訪日本動物衛生研究所(NIAH)九州分所，該分所研究節肢動物媒介之動物病毒性疾病多年，本次拜訪除分享近年台日雙方牛流行熱疫情外，亦請教過去日本牛流行熱疫苗使用現況與攻毒試驗等相關資訊。

貳、行程紀要

本次赴日本九州熊本市化學及血清療法研究所(化血研；Kaketsuken)與鹿兒島市日本衛生研究所(NIAH)九州分所參訪

研習期間自 103 年 12 月 16 日至 20 日，行程詳列如表一。

表一、日本參訪研習行程表

| 日期 (103 年) | 星期 | 行程內容 |
|---------------|----|--|
| 12 月 16 日 | 二 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 桃園國際機場出發，飛抵日本福岡國際機場。 ➤ 至福岡市區入住旅館。 |
| 12 月 17 日 | 三 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 搭乘新幹線由福岡市至鹿兒島市，由化血研公司帶領拜訪日本動物衛生研究所九州分所。 ➤ 傍晚入住熊本市旅館 |
| 12 月 18 日 | 四 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 拜會參訪化血研總公司及人用與動物用疫苗各項生產製藥設施。 ➤ 傍晚回熊本市旅館 |
| 12 月 19 日 | 五 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 由熊本市至菊池市，拜會參訪化血研菊池分所研究中心、藥品倉庫與物流配送中心。 ➤ 搭乘新幹線至福岡，傍晚入住福岡市旅館。 |
| 12 月 20 日 | 六 | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 福岡國際機場出發，返抵台北。 |

參、日本化學及血清療法研究所(化血研；Kaketsuken)介紹

一、會談與參觀解說人員

首先是動物藥事業部門製造部部長宮原德治先生(Tokuji Miyahara)、同部門事業推進部次長河合透先生(Toru Kawai)與開發管理課秋元宏基先生(Hiroki Akimoto)與本所同仁在化血研總公司與會，雙方進行公司簡介與討論交流以及觀賞簡介

影片。之後由製造部第二課課長出口和弘先生(Kazuhiro Deguchi)與同部門岩谷健太郎先生(Kentaro Iwatani)帶領於參觀走道參觀各項動物疫苗與診斷試劑內部製造與設施，之後陸續參觀雞胚胎人用流感疫苗製造大樓內部設施與製造流程，以及於疫苗分裝包裝大樓參觀處理情形。

在菊池分所部分，首先由總務部總務課課長那須博治先生(Hiroharu Nasu)與會交談與觀賞簡介影片，之後由試驗研究部門經理田邊哲朗先生(Tetsuro Tanabe)帶領於參觀走道參觀組織培養人用流感疫苗大樓內部設施與製造流程，最後則進入倉庫與物流配送大樓參觀疫苗生物製劑之保存與運送設施。

此外，化血研公司亦安排具豐富經驗人用疫苗事業部門第一製造部第二課資深研究員銀永明弘博士(Akihiro Ginnaga)、以及出口和弘課長與岩谷健太郎工程師針對本所研發疫苗過程面臨之難題進行諮詢與討論。

二、 會談與參訪紀要

化血研提供該公司簡介冊、產品一覽表、動物疫苗產品指南、豬萎縮性鼻炎毒素疫苗與牛 ACA 繁殖障礙三合一疫苗說明等紙本資料如附件，並觀看化血研公司簡介 DVD 影片，影片介紹該公司組織架構、研究重點與工作業務等內容，讓我們對該公司有了初步了解。我方則提供本所日文簡介冊給予日方，介紹結束後日方就我方提問問題進行解釋與說明。

之後由各生產線主管帶領下陸續於參觀走道參觀生產大樓內的現場設施，化血研總部共區分為 9 大建築物，以功能及製造任務區分每棟大樓，而主要的幾棟生產區域亦有地下室走道互相串聯。生產區內藥品製造流程因涉及商業機密，日方直接表明不便告知，另外亦特別要求我們不能拍照，僅能拍攝建築物外觀及戶外空間。

本次化血研公司會談與參觀後綜合重點內容如下：

1. 公司組織與營業現況

化血研公司全名為「一般財團法人化學及血清療法研究所」、(Kaketsuken ; The Chemo-sero Therapeutic Research Institute)，於 1945 年成立，總部位於日本九州熊本縣熊本市北區大窪一丁目，同縣菊池市設有研究所與產品物流配送中心，阿蘇市另有分所，而在東京、福岡與長崎等地設有營業所，各單位分布位置圖詳見圖 A。該公司為日本第二大規模國內動物疫苗廠，第一與第三則分別是京都微生物化學研究所(Kyoto Biken Laboratories, Inc.)與日生研株式會社(Nisseiken Co., Ltd.)。

化血研產製之疫苗為日本國內家禽用疫苗市佔率第一，而豬用疫苗為市佔率第二或第三，馬用疫苗則為第二。化血研亦以其血液學、免疫學、獸醫學、生物化學、細菌學的基本技術，提供生物科技領域的服務。其產品收入以人體用製劑所占比例最高，為 57%，血漿製劑 30%次之，接著是動物用製劑 9%及其他如檢查事業等佔 4%。其中動物疫苗與生物製劑品，包括使用於家禽、豬、牛、馬等經濟動物預防多種疾病之活毒與不活化疫苗、菌苗與診斷試劑，而 2013 年動物用製品營業銷售額約為 42 億 3 仟萬元日幣(約為 1 億 1 千萬元台幣)。

公司組織架構如圖 B，共分九大部門，分別為疫苗事業部門、血液血清事業部門、動物藥事業部門、研究部門、生產部門、信賴性保證部門、臨床檢查部門、總務部門與經營企劃部門。公司人員編制共約 1,800 人，總公司約有 1,000 人，而動物疫苗部門約 200 人，專營於動物疫苗製造則約 60 人。

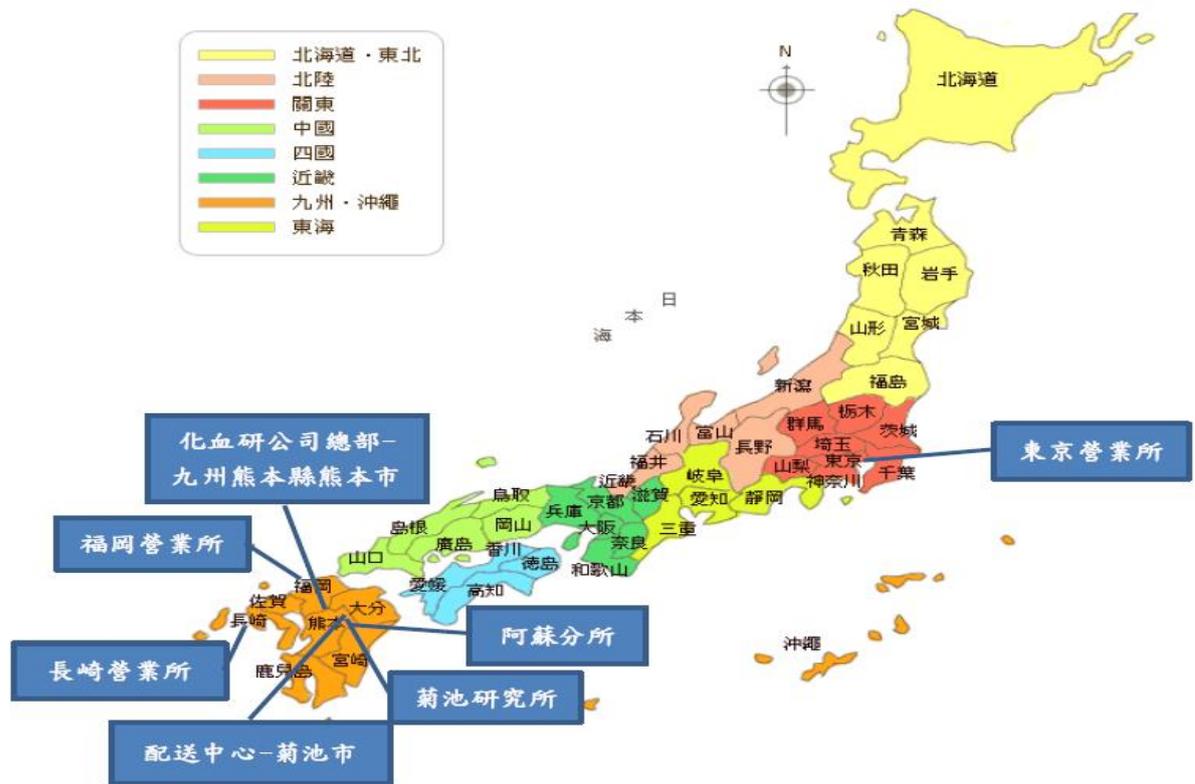


圖 A、化學及血清療法研究所事業所在地分布圖

化血研 組織圖 (2014年9月1日現在)

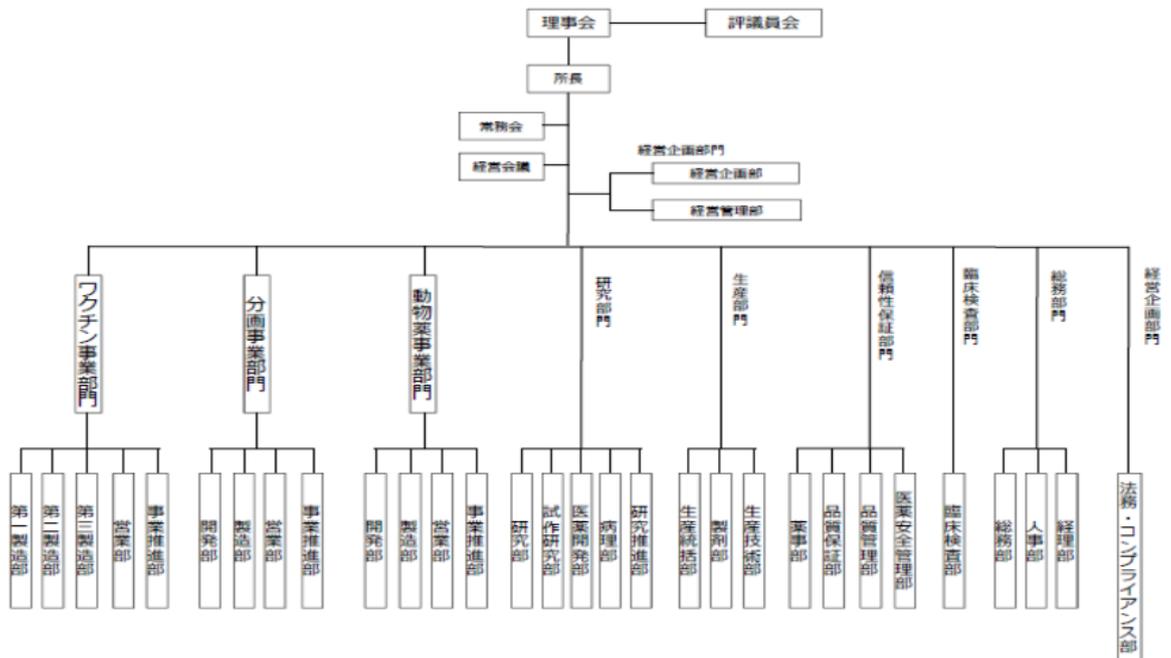


圖 B、化學及血清療法研究所部門組織一覽圖

2. 公司藥品種類：

日本目前共有 6 間國內動物疫苗廠，全日本動物用疫苗來源為國產與進口比例約各佔一半。化血研公司產製品項分為三大類，一為人用疫苗與生物製劑品，主產品包括流感疫苗、日本腦炎疫苗以及白喉百日咳破傷風小兒麻痺(DPT-IPV)混合疫苗；第二為血液血漿製品，主產品包括 Venilon 人用靜脈注射冷凍乾燥磺酸鹽免疫球蛋白與 BOLHEAL 人用生體組織接著劑製品；第三類則是動物用疫苗與生物製劑品，包括家禽、家畜多種疾病之活毒與不活化疫苗、菌苗以及診斷試劑，主產品包括 OILVAX 系列雞用疫苗與 ART2 豬萎縮性鼻炎毒素疫苗，人用及動物用產品多達近 80 個品項。

動物用疫苗與生物製品方面，詳見附件，化血研公司產製之雞用疫苗為日本國內家禽用疫苗市佔率第一，共有 22 種疫苗與 1 種診斷試劑。包括：馬立克病、新城病、傳染性支氣管炎、傳染性華氏囊炎、產蛋下降症候群、家禽里奧病毒症、H5N1 家禽流感、傳染性可利查、家禽沙門氏菌症以及家禽黴漿菌症等多種疾病之單價、雙價至七合一不同組合活毒或不活化疫苗(菌苗)，禽用疫苗單劑量售價上，活毒疫苗約日幣 1 元，不活化疫苗約日幣幾十元；另亦供售新城病紅血球凝集素診斷試劑品。化血研豬用疫苗產品為日本國內豬用疫苗市占率第二，共有 11 種疫苗。包括：豬萎縮性鼻炎、豬傳染性胃腸炎、豬流行性下痢、豬日本腦炎、豬小病毒感染症、豬大腸桿菌症以及豬丹毒等疾病之單價、雙價到四價活毒、不活化或毒素疫苗(菌苗)，而豬用疫苗之零售價格，小豬用每劑量約日幣 100 元，母豬每劑量則約日幣 300~500 元。牛用疫苗產品共有 5 項疫苗與 3 種診斷試劑，包括：茨城病、赤羽病、中山病、艾諾病毒症(Aino virus disease)、牛嗜血

桿菌感染症以及炭疽症等疾病單價或三合一活毒或不活化疫苗(菌苗)；3項診斷用製劑品分別為結核菌素、牛布氏桿菌凝集診斷抗原與牛邊蟲病補體結合試驗抗原。馬用疫苗產品共有4種，包括：馬流感、日本腦炎、破傷風、炭疽病等單價或三合一疫苗活毒或不活化疫苗(菌苗)。犬貓寵物用疫苗則單有狂犬病不活化疫苗。

3. 動物用疫苗產製概要

化血研公司產製約22種雞用疫苗、11種豬用疫苗、5種牛用疫苗、4種馬用疫苗、1種犬貓用疫苗以及多項診斷用試劑抗原。細菌與黴漿菌疫苗(菌苗)於1,000與3,000公升大型發酵槽(Fermentor)內產製細菌，包括：大腸桿菌、沙門氏菌、博德氏菌、巴士德菌、嗜血桿菌以及黴漿菌，其中主產品ART2豬萎縮性鼻炎毒素疫苗每年約產製24批共200萬劑量。病毒疫苗是於700公升生物反應器(Bioreactor)內量產培養，包括：馬立克病泡疹病毒、傳染性華氏囊炎雙節段RNA病毒(Birnavirus)與家禽里奧病毒，另外傳染性支氣管炎冠狀病毒與新城病副黏液病毒則是接種於雞蛋內培養，活毒疫苗使用德國羅曼(Lohmann)公司與另一間美國公司進口之SPF雞蛋產製，不活化疫苗則是使用日本自產一般清淨(Clean)雞蛋生產，由羅曼公司購買的SPF雞蛋每顆約日幣300元，此價格與在臺灣進口購買相近。

細菌製劑生產區內共有數個體積龐大的發酵槽，在逐步放大產量的過程中，使用的發酵槽容量從25公升、1,000公升到最大的3,000公升，同時以電腦化操控及監測整個發酵培養過程，有利於大量節省人力，而發酵槽均設有原地清潔(CIP)與原地滅菌裝置(SIP)，可有效清潔與滅菌消毒槽體與周邊管線，廠內一台發酵槽會培養多種不同病原，因此如何

確保每批疫苗生產時不會有交叉污染情形是非常重要的，日方除了使用 CIP 與 SIP 外，進氣口濾膜過濾的氣體清淨與否亦是不可忽略的因素。

化血研公司廠內亦具有 BSL-3 生物安全第三等級實驗室製造廠，用於生產人畜共通傳染病抗原以及孢子類細菌，如炭疽菌、牛與羊布氏桿菌以及結核菌，於 300 公升發酵槽內培養量產。

各棟工廠大樓產製之所有疫苗與生物製劑半成品製造完成後，均運送至分裝包裝大樓集中充填分裝與封蓋，此分裝大樓為 2011 年新建大樓，日方解說人員強調充填區是所有製造區中清淨度最高的，整個充填區都是 Class 100 區，相當於台灣 GMP 藥廠的一級區，人員可在充填區中行走操作機器，充填完成的產品隨即經自動化設備封蓋、貼標並包裝，再送至待驗倉庫儲存，而人用與動物用疫苗生物製品則是在不同作業區進行分裝。

而通過檢驗的所有產品最後都會送到位於菊池市的物流配送中心，此物流中心亦為新建大樓，於 2013 年蓋設完成，設有電腦自動化的立體冷藏倉儲系統，由機械手臂運送貨品至層架入庫，出庫時再由電腦操作運出貨品。因鄰近阿蘇火山，為避免地震損失，支撐整個配送中心的柱墩約 35 個，皆不直接接觸地面，而是與避震裝置連接，等於配送中心是建立在避震裝置上，此建築方式可有效緩衝地震造成的傷害，當然造價不菲，顯示化血研公司對廠區設計的用心。特別的是，阿蘇火山雖會帶來地震及噴發危機，卻也為鄰近區域提供豐沛且乾淨的地下水源，除了是日本少數可直接生飲自來水的地區外，化血研亦利用此天然資源，做為各項製劑的用水來源。

4. 流感疫苗產製介紹

化血研公司產製兩類人用流感疫苗，一為季節性(Seasonal)流感疫苗，另一為大流行性(Pandemic)流感疫苗。前者為包括 A 型 H1N1 型、A 型 H3N2 型與 B 型之三合一不活化疫苗，另外亦生產儲備家禽用流感疫苗，每年約 200 萬劑量供緊急使用，而人用與禽用疫苗病毒株的選擇會依世界動物衛生組織(OIE)和世界衛生組織(WHO)的發布現況而持續變動。另一類人用大流行性流感疫苗則至今尚未正式生產，生產此疫苗用工廠大樓於 2012 年建置完成，為日本最大流感疫苗製造廠，工廠與儀器設施之資金是化血研由政府採購案得標後建置，政府近 100%補助興建，但後續大樓與設施之維護則由該公司自行負責，如遇流感大流行爆發時政府下令製造，化血研才進行產製疫苗，而病毒株的選擇則由病人身上分離，通常為僅含一型的單價疫苗。上述兩類疫苗是以雞胚胎培養和發酵槽細胞培養兩種方式進行生產，兩棟製藥大樓內均具有多台適合於大規模量產製造之高效能全自動或半自動儀器設施，雞胚胎培養之產能為一年內可產製 6~8 千萬劑量，而細胞培養則為半年內即可產製相同劑量數，目前動物用流感疫苗全用雞蛋生產，人用流感疫苗則使用雞蛋與組織培養兩種方式生產，雞胚胎產製人用流感疫苗每劑量約日幣 3,000 元，化血研未來將朝向以細胞培養逐步取代雞胚胎培養方式製造疫苗。

雞胚胎培養流感疫苗製造流程詳見附件，雞胚胎生產疫苗是使用一般清淨蛋，為日本自產，該公司與 4~5 間農場簽約購買取得，首先消毒外殼後於 38~39°C 孵化約 11 日，以照蛋燈透視血管、氣室等品質檢查合格的雞蛋始可使用，之後以每小時可接種 3 萬顆蛋的自動接種機將病毒接種至尿囊腔，

廠區全自動雞胚胎接種機共有 3 台，每日每台可接 30 萬顆蛋；之後置於 32~36°C、濕度 60~80% 的培養室培養 48~72 小時，每間培養室可放置 33 萬顆蛋，共有 4 間培養室交替使用，期間每顆雞蛋的病毒量約可增殖 1 百萬倍；接著以自動採液機切開雞蛋氣室採集尿囊液，切開氣室後的畫面會顯示於電腦螢幕上，由訓練過的人員目視篩選雞蛋，淘汰率約 10%，每顆蛋約可採取 10 毫升的尿囊液，自動採液機共有 4 台，每台每小時可處理 2 萬顆蛋；收集的尿囊液以 3,000 公升變成 50 公升的比例濃縮，並於過程中去除不純物質，再經由 42~50% 蔗糖濃度梯度 3 萬轉速高速離心收集病毒體；接著使用乙醚處理破壞病毒表面脂質；之後去除乙醚；最後混合不同血清型後製成疫苗。

另外廠區內以發酵槽細胞培養產製流感疫苗之儀器設備則包括：4,500 公升發酵槽 3 台進行細胞培養，另外 3 台培養基準備交替使用；培養完成以連續式高速離心機共 12 台加上濾膜移除細胞渣，再使用微小濾膜去除溶劑、DNA 等物質濃縮後收集病毒，離心機可選擇自動或人工操作方式進行。

至於添加於流感疫苗的佐劑使用方面，人用季節流感疫苗無添加任何佐劑，大流行性疫苗則添加油性佐劑，家禽用亦為油性佐劑，馬則是添加鋁膠佐劑。油性佐劑為化血研公司購買美國疫苗公司商品化疫苗之油性佐劑配方後，再自行產製供應，為水包油(Oil in water)油性佐劑。

5. GMP 實施情形

化血研公司為日本製藥工業協會(Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association; JPMA)成員之一，而 JPMA 亦為國際製藥商聯合協會(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers &

Associations ; IFPMA) 成員，藥廠遵循 IFPMA 規範運作，人用疫苗廠遵行 PIC/S GMP 標準，動物用疫苗廠則是經日本 GMP 制度認證。日本國內對疫苗廠之查核為每 5 年稽查一次，且僅為書面查核，但於 104 年 1 月起則改為書面與現場審核；而台灣則是每 2 年查廠一次，包含書面文件與現場設施查核。

化血研公司總部一共區分為九大建築物，以功能及製造任務區分每棟大樓，進入時依區域不同級別換穿不同衣物及室內鞋，走道區 Class 100,000 三級區穿著白色衣、帽與鞋，更衣室與製造區 Class 10,000 二級區則換穿無塵衣、帽和鞋，藥品分裝充填區則是 Class 100 一級區為最清淨區域。主要的幾棟生產區域有地下室走道互相串聯，人員及物料可不需經過戶外直接串通連接，大幅降低污染機會外且通行相當方便。生產區域溫度維持在 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度控制在 40~50%，壓差表及溫濕度計統一掛放在同一區域，此規劃除了方便人員無須進入各室查看外，有異常狀況出現時即可一目了然迅速得知並及時進行修正。製造區壓差因各區域不同分成傳送箱 ± 0 、更衣室+1、製造區+2 以及最高正壓的走廊+3，這樣的設計可避免各房間的空氣流向走廊而造成交叉污染；此點與實施台灣 GMP 的本所 GMP 大樓製造區各房間設定之壓差值相反，推測應是台灣 GMP 制度為沿用美國 GMP 系統，而日本則是遵循歐盟認證 PIC/S 規範之故。

6. 疫苗研發概況

化血研公司動物疫苗由基礎研發階段到完成取得證照約需耗時 10 年，專職於動物疫苗研發約 15~20 位研究人員，而每項動物疫苗研發由 1~2 位研究人員主導；而人用疫苗研發每種疫苗則約有 10 位研究人員進行開發，公司每年投入約

10 億日幣(約 2.6 億台幣)經費進行各項新產品疫苗之開發。化血研目前已取得 40 張動物疫苗許可證，約 20 多種疫苗為例行性製造供應販售，40 張許可證中，部分為自家研發完成，部分由美國技術移轉取得，如豬隻大腸桿菌不活化疫苗與豬假性狂犬病疫苗產製技術由美國公司技轉，第二型豬環狀病毒感染症(PCV2)疫苗以及黴漿菌疫苗則由碩騰公司(Zoetis Inc.；原輝瑞大藥廠)技轉而來。台灣國內動物疫苗廠大豐疫苗科技公司之前亦已由化血研技術移轉家禽傳染性華氏囊炎與傳染性支氣管炎活毒疫苗，目前另有家禽傳染性可利查次單位疫苗正在洽談。

7. 化血研公司阿蘇市分所

除了疫苗產製供應外，化血研位於阿蘇市分所亦生產供應自家疫苗檢定用之 SPF 豬與 SPF 雞與雞蛋，疫苗量產製造所需之大量 SPF 雞蛋則向德國羅曼公司進口購買，其購買價格與本所購買之價格差異不大。除了實驗動物與雞蛋外，亦生產類毒素(Toxoid)以及約 5~6 種毒蛇之抗毒素(Antitoxin)，供人類使用。

8. 日本動物用疫苗檢驗制度簡介

日本國內動物藥廠所有產製的疫苗必須進行國家檢驗，日本不似台灣採逐批全部試驗項目檢驗方式(包含各項實驗室與動物試驗)，台灣只有在同一產品連續 5 批合格條件下，才可由電腦抽籤決定這批是否進行國檢，日本雖同為採行逐批檢測，但僅進行抗原鑑定檢驗。另外對某些特定疾病之進口疫苗則實施逐批全項目國家檢定，如家禽用新城病、禽流感疫苗，以及豬用日本腦炎和犬貓用狂犬病疫苗等。

至於新開發完成動物用疫苗欲向政府申請許可證時，廠商須備妥包含實驗室與田間試驗各項試驗結果之書面技術資

料進行申請，經由技術審議委員們口頭討論初審複審核准後就予以發照，如技審委員對試驗結果有所疑慮時，才會另外由第三者進行田間試驗確認試驗結果數據，通常為政府單位如農林水產省動物醫藥檢驗所(National Veterinary Assay Laboratory；NVAL)進行檢驗，一般而言，由疫苗廠提出申請到取得許可證僅需約 1~2 年即可完成。所有藥品檢驗依循日本國家檢驗標準，如欲申請藥品無檢驗標準時，則由廠商提供檢驗標準再加上技術審議委員討論後訂定。

9. 本所疫苗研發與量產面臨瓶頸請教討論

參觀化血研公司疫苗生產區外，應本所同仁要求，河合透次長亦安排該公司疫苗研發部門研究員與製造部門工程師進行會談，針對本所疫苗量產製程放大時遭遇之各項難題進行討論、諮詢與交流。在約 3 小時的討論中，製造部出口和弘課長與岸谷健太郎工程師詳細介紹日方目前所使用的大型發酵槽、細菌疫苗製造流程與問題排解。首先岸谷工程師是以自家產品 ART2 豬萎縮性鼻炎疫苗兩種菌以及大腸桿菌疫苗大腸桿菌為例，先於 50 公升發酵槽培養 25 公升種菌後接入內裝 1,000 公升培養基的 1,500 公升主發酵槽體中，並介紹兩槽生產處理各項流程，最後並加入發酵槽操作時常見的問題以及解決方法，日方人員除大方分享疫苗製造經驗，對於我們提出的疑問與遭遇的困難亦誠懇提出經驗、建議與解決之道。

此外，化血研公司具豐富疫苗研發經驗現職於人用藥製造部門的資深研究員銀永明弘博士，瞭解了我們在放大製程所遭遇的困難後，立刻即寫出〈1978 年~2014 年共 36 年細菌培養與細胞培養經驗雜感分享〉兩頁寶貴心得給予我們分享，他特別指出培養基成分、通氣量及通氣方式、攪拌速度與攪

拌方法、溶氧量、消泡劑的種類及消泡方法，都會影響細菌量與產生的毒素量，在放大製程時必須先找到最適合的培養條件；除細菌外，發酵槽同樣可用來培養懸浮性生長的細胞，建立細胞生長曲線後以細胞數量決定接種病毒的最佳時機。在日方長久研發經驗中，只要建立好上述條件，一般來說，從培養皿或細胞角瓶環境內少量培養，也就是 10 公升槽放大到 1,000 公升以內槽體培養時，接種量、轉速、通氣量、增菌添加物添加量等條件相差不大，同條件培養下應可獲得相同菌量，放大過程不會有太大問題。

銀永博士亦指出，發酵槽培養時的消泡技術亦為關鍵，某些細菌如百日咳博德氏菌(*Bordetella pertussis*)加入一般化學性消泡劑時，會影響該菌毒素量的生成，銀永博士還自行設計加裝於槽體上方的機械消泡器，以克服某些特有細菌無法使用消泡劑的難題。銀永博士再次強調，藥廠內使用同一台發酵槽培養生產不同疫苗是一個普遍現象，如何有效防止前一槽微生物污染下一槽發酵槽以及雜菌污染非常重要，除了發酵槽具備前提的 CIT、SIT 與進氣口濾膜外，槽體外排放液體的排水防逆閥(Clack valve)應該要每個管線設置兩組防逆流閥，以再次確認管線中已排出的廢液無法回流，有效預防回流液不會污染下一槽的新鮮培養基。

肆、日本動物衛生研究所(NIAH)九州分所參訪紀要

一、會談與參訪紀要

此行由化血研公司引薦亦拜訪九州分所，由該分所亞熱帶疾病研究領域主任研究員梁瀨徹(Tohru Yanase)博士及白藤浩明(Hiroaki Shirafuji)博士與化血研公司及本所同仁在辦公室與會，日方提供該研究所(NIAH)與該分所簡介如附件，我方

則提供本所日文簡介冊給予日方，雙方進行公司簡介與討論交流，梁瀨博士並以 PPT 簡報分享該實驗室對庫蠓媒介疾病研究領域歷年與目前之成果，之後參觀不同專職實驗室以及內部各項設施，會談期間梁瀨博士就我方提問牛流行熱疫苗研發試驗、疾病現況與疫病控制等各項問題亦予以解釋與說明。

二、 會談與參訪重點內容

1. 九州分所組織架構

日本動物衛生研究所九州分所 (Kyushu Research Station, National Institute of Animal Health) 位於鹿兒島市中山町，距離市中心約 10 公里。九州分所設立於 1938 年，原名為「農林省獸疫調查所九州支所」，1947 年改名為「家畜衛生試驗場九州支場」，之後由於總所行政法人化而更名，全銜為「獨立行政法人農業食品產業技術綜合研究機構動物衛生研究所九州支所」。九州分所共分為管理部門、研究支援部門、細菌部門、病毒部門與病理部門，松原豐(Yutaka Matsubara)博士則為 2014 年 4 月到任的第 19 任分所長。

2. 九州分所庫蠓媒介疾病研究室簡介

此次拜會的梁瀨徹主任研究員研究領域為庫蠓 (Culicoides) 媒介之動物疾病，如藍舌病病毒、流行性出血病病毒、馬腦病病毒、赤羽病病毒、牛流行熱病毒、中山病病毒、茨城病病毒等。梁瀨博士並以 PPT 簡報分享該實驗室對庫蠓媒介疾病研究領域歷年與目前之成果，另外亦對日本近期興起的庫蠓媒介疾病正布尼亞病毒屬 (Orthobunyavirus) 內皮通病毒 (Peaton virus)、薩蘇伯里病毒 (Sathuperi virus) 與沙門達病毒 (Shamonda virus) 簡單介紹，之後參觀實驗室內不同功能實驗室以及內部各項設施，包括細胞培養、病毒增殖、分子生

物學等實驗室。

另外也介紹由梁瀨博士自行研發專門採集庫蠓的燈具裝置(Light trap)，並於顯微鏡下觀察所採得與圈養的各式庫蠓樣品，而雌蟲翅膀上的斑紋則是庫蠓分類主要的鑑定特徵，故此分類工作雖耗時且需相當的專注力，但卻極其重要。目前日本庫蠓共有 80 種，其中 17 種在實驗室分離出，只有 3 種庫蠓最常被分離，該實驗室於 2013 年成功分離出 3 種。

梁瀨博士實驗室亦研發完成赤羽病 ELISA 診斷套組，並已成功技術移轉於日本 JNC 公司。而化血研公司目前也有商品化庫蠓媒介疾病-赤羽病、中山病與艾諾病毒症三合一不活化疫苗，單劑量售價約日幣 3,000 元，農戶施打時政府補助 50%，一年施打兩次。

3. 日本牛流行熱疾病與疫苗現況

由於本次拜會是希望能借助日本在牛流行熱疫情控制與疫苗研發的經驗，協助台灣解決本所疫苗研發所遭遇的困難。了解我們來意的梁瀨博士以 PPT 簡報解說日本近年來牛流行熱發生狀況，日本最近一次疫情發生在 2012 年沖繩地區，共有 226 戶超過 1,000 個病例，病毒序列經分析與台灣分離株非常相近，風向追蹤顯示沖繩的夏季風多由菲律賓及東南亞方向吹來，庫蠓體積小飛行方向往往受風向影響，而疾病發生當時，菲律賓及東南亞諸國並未傳出疫情，梁瀨博士推測此應為這些國家並未持續監測牛流行熱之故。而台灣同樣位於夏季風經過地區，疫情是否與此相關還需進一步研究，不過梁瀨博士認為台灣與日本南部牛流行熱疫情密切相關，未來可分享疫情資訊以利雙方研究。

至於疫苗研發方面，由於日本大部分區域屬溫帶氣候，庫蠓喜高溫多濕環境，牛流行熱多發生在南部的沖繩地區，牛流

行熱 YHL 株活毒疫苗自 1973 年研發後，並無其他新研發的活毒疫苗，過去 YHL 活毒疫苗乃搭配不活化疫苗使用，但目前日本已不生產活毒疫苗，因僅有沖繩地區的乳牛持續免疫不活化疫苗，因此不活化疫苗生產量亦不多，僅有一家地方性疫苗廠生產，連當初開發牛流行熱疫苗的動物衛生研究所也僅僅保存活毒疫苗種毒株而並無繼續從事任何研究，對於我們目前活毒疫苗研發所遭遇的攻毒試驗瓶頸，可能無法提供協助。

雖然此次會面並無任何具體辦法解決本所牛流行熱疫苗研發面臨的困難，但透過與梁瀨博士的討論，對於目前日本牛流行熱疫病控制仍獲益良多，並對九州分所人員不多卻各司其職的安靜研究環境留下深刻印象。

另外，化血研公司已於 2009 年停產牛流行熱疫苗，其疫苗效力的檢驗標準為牛隻免疫後檢測其血清中和抗體，抗體力價 ≥ 64 倍時即判予該疫苗具保護效力。

伍、參訪心得、建議與致謝

一、參訪心得-化學及血清療法研究所

1. 此次行程最大收穫便是能親眼看到國際級大規模的疫苗公司是如何有系統有效率的安排、生產與管理，雖然因行程安排極為倉促且已趨近日本新曆年連續假期，致日方無法及時安排本所同仁實際進入製造疫苗廠區，而是僅於參觀走道觀摩內部生產情形，但與此同時日方安排各生產線主管及專家幫忙解說各類疫苗生產流程，於參觀時對我方提出有關疫苗產程、產能與設備操作等各項疑問均詳實答覆，涉及關鍵技術 know-how 部分問題，日方也直接表明不便告知，雖無法得知相關細節，但至少對大規模量產疫苗之生產輪廓與運作情形有了更清楚的認識。此外，日方亦安排疫苗研發專家與發酵

槽操作工程師針對本所研發與量產製造面臨難題給予建議以及經驗分享，相信對我們未來疫苗製程放大技術上將有不小助益。

2. 在化血研公司內部參觀時，無論是總部或菊池市的研究中心，上班時間人員多半都換穿各區的制服與室內鞋，生產製造區室內基本上只能飲水不能吃東西，午餐時間全部人員都得到員工餐廳大樓吃飯，在參觀過程的確發現員工都非常遵守規矩，讓我們見識到日本人對工作認真、謹慎及守規矩的態度。平常上班時間戶外很少有人員走動，從外觀很難知道原來內部有這麼多員工，待中午 12 點午休時間一到，才有大批人員從各大樓魚貫走出至員工餐廳用餐，總部的員工餐廳每日提供 3 種不同餐點可供選擇，在入口處還有當日餐點樣品可參考，看起來菜色豐富美味，當我們知道中午不是在此用餐時還頗感失望，幸好隔日在菊池市研究中心日方就安排我們到員工餐廳用膳體驗一下，餐點價位便宜，口味也十分合宜，化血研公司對於員工的福利與照顧看來相當不錯
3. 令人訝異的是，在參觀時經過洗滌區域，內有洗水槽及熱水管線，經詢問後得知這麼大規模的公司，為了環保考量，實驗室及製造區大多使用可重複清洗及滅菌的玻璃或不鏽鋼材質器皿，而非方便的拋棄式耗材，洗滌過後的廢水也會統一收集處理後才排放，避免污染環境。環境保護是需要全民全社會共同參與，小至個人、家庭居民垃圾分類習慣的養成，大到工廠、企業營運排放污水、廢棄物必須經過適當處理，同時兼顧生產利益與愛護環境，我們由此見證了日本人對自然環境永續發展的不遺餘力。今天的日本，空氣清新、環境優美、山青水綠、市容整潔，充分顯示了全民與政府對環境保護工作的成效，這些是疫苗量產製程技術外，相當值得我

們借鏡與學習的。

4. 在本所的疫苗製造部門，除了例行性疫苗製造外，職員亦須花費許多心力進行疫苗研發工作，而肩負的疫苗生產業務往往受限於人力嚴重不足情況下，造成負擔甚為沉重。加上目前的疫苗仍是以傳統方式製造，如細胞培養用角瓶以及震盪培養用三角瓶，生產批次雖不多，但需要在短期內全部時間與大量人力完全的投入製作完成，常處於捉襟見肘疲於應付狀況下，因此更應該仿效化血研以電腦自動化的方式有效節省人力，如發酵槽設備，雖製程放大到數百甚至數千公升，但因導入自動化控制，反而不須太多人員即可完成相同工作，且疫苗的品質仍然兼顧甚至更好，且技術人員毫不吝嗇的心得經驗分享，更是讓我們十分感激。
5. 化血研公司人用與動物疫苗廠分別遵行 PIC/S 標準與實施日本 GMP 制度，在 GMP 廠查核上，日本國內對疫苗廠之查核為每 5 年稽查一次，且為書面查核，但於 104 年 1 月起則改為書面與現場審核；而台灣則是每 2 年查廠一次，包含書面文件與現場設施審核。另一方面，在日本動物用疫苗的檢驗制度，動物藥廠所有產製的疫苗必須每批進行國家檢驗，但僅進行抗原鑑定檢驗，不似台灣採逐批全部試驗項目檢驗(僅連續 5 批合格疫苗者得抽籤決定該批需否國檢)。日本政府對上述查廠與疫苗檢驗的管理與規範，可看出政府對民眾與企業的信任度，基於日本另有對上市動物用藥品再評估制度，以及政府對日本國內六家老字號動物疫苗廠藥品出廠的品質掌握，與日本人本身守法、精確與嚴謹的工作態度與企業文化，政府得以採行積極不干預態度管理，藥品的品質優劣與否由後續的市場反應機制決定自然淘汰。
6. 一項疫苗研發完成向政府單位申請取得許可證照所費時程，

一般情形，廠商備妥實驗室與田間各項試驗結果之書面技術資料進行申請，經由技審委員們口頭討論初審複審核准後就予以發照，所以通常僅需 1~2 年即可完成；台灣方面則是除了書面審查外，每種疫苗皆須再次執行實驗室與動物測試，因此至少需耗時 3~5 年才能完成取照將疫苗商品化，此點直接影響動物用藥品之流通與上市使用，且不利於廠商上市利基與疫苗產業發展，而 OIE 主導透過區域型組織推動檢驗登記一致化，並已於 2010 年年會中討論推動計畫，以期有效簡化各國繁瑣檢驗登記程序，快速通過審核，縮短藥品上市期程，進而促使動物用藥品產業蓬勃發展。

7. 本次很高興有機會對國際級大型疫苗廠廠內一探究竟，並與日本疫苗產業人士互相切磋學習，交換彼此心得與經驗，期盼藉由此次參訪豐富的收穫，應用在未來疫苗的研發與製程的改良，並希望往後本所可多方邀請具豐富疫苗製造與研發經驗的專家來所指導與交流，以提高我國動物用生物製劑的水準，有助於動物疫苗整體產業競爭力與品質提升。

二、參訪心得-日本動物衛生研究所九州分所

1. 日本動物衛生研究所(NIAH)與我們家畜衛生試驗所同屬政府最高獸醫研究單位，性質十分相近，皆是從事動物衛生保健、疾病防治、監測、診斷等獸醫相關業務，因此到訪時倍感親切；此外，本所之前亦有多位同仁到訪過 NIAH 總部、北海道分所或我們此次拜訪的九州分所進行實驗技術學習與交流。九州分所的規模雖不大，研究人員與行政人員總共約 20 人，但對於各項工作卻一點也不馬虎，在我們參訪的短暫時間內，每個人都待在自己的工作崗位上各司其職，走道及室外很少看到人員走動，除必要外很少閒聊交談，人員雖少但實驗室依然維持的相當整齊乾淨，物品擺放井然有序。梁瀨徹博士

也是位獸醫師，從事節肢動物媒介病毒性疾病相關研究多年，甚至自行設計出專門捕蚊裝置，對於庫蠓的習性與特徵極為了解，能從獸醫專業跨領域至昆蟲學，必定下過一番功夫。結束拜會時，梁瀨博士表達希望能再有機會造訪台灣，建立雙方友好關係，透過持續合作與分享疫情資訊，共同有效控制疫病。

2. 本次化血研公司剛好將赴九州分所商討次年(104年)年中舉辦研討會事宜，因此透過化血研的引薦促成我們這次參訪九州分所節肢動物媒介疾病研究室。拜訪過梁瀨博士後，我們隨同化血研河合透次長與秋元宏基獸醫師拜會九州分所長松原豐博士與會討論協調，對於日本人的細心謹慎又一次深感敬佩。例如我們此次的赴日參訪，除了我們自己製作的中文行程表外，河合透次長自己也製作一份英文版詳細日程表給我們，包括何時搭車、搭乘何種交通工具、與誰會面、到何處參訪、住宿地點、與誰用餐等皆詳細列出。而化血研與九州分所為了明年7月間合作舉辦的衛生安全研討會，除了提早將近一年開始準備安排外，各項聯絡工作都一一列出何時須完成的日程表，與松原分所長更是詳細商談研討會的各項細節，雖然大部分內容我們都聽不懂，但從雙方嚴肅的態度可感覺出雙方對研討會的重視程度。相較於本所因為某些不可預期因素造成本次日本行的事前安排非常匆促，以日本人細心謹慎與樣樣事先安排及計畫的做事態度，我們這次可順利達成參訪目的，想必真的對日方造成許多困擾，我們在此也衷心的再次特別感謝化血研公司對我們多方的容忍與促成。

三、建議事項

1. 疫苗研發或製程放大過程常常遭遇各項困難，而疫苗的研發

與製造絕非閉門造車所能成事，可向有經驗的疫苗大廠借鏡與學習，以減少自我摸索耗費的時間、人力與金錢，建議編列經費邀請國外產業界或學術界專家來台，分享經驗並提供實質建議，協助提升我國動物用疫苗品質。

2. 國內外先進疫苗廠均投入資金購買大規模量產生產設備，除可節省人力外，電腦操控介面亦可方便調整各項條件以利細菌、細胞或是病毒生長增殖，本所肩負生產國內重要動物用疫苗的責任，在人力資源有限之下，應積極改良製程，以發酵槽或生物反應器生產疫苗，在最少資源下發揮最大效益。
3. 節肢動物媒介病毒性疾病多與氣候風向相關，建立相關研究人員持續聯絡與分享疫情的管道，並增加與東亞各國動物疾病研究機構的學術交流互訪的機會。

四、致謝

感謝行政院農業委員會科技計畫公務預算計畫經費補助，感謝此行所拜會的日本化學及血清療法研究所以及日本動物衛生研究所九州分所的熱情接待與大力配合，並提供所需資料與詢問答覆。

陸、 參訪相片



圖一、於化學及血清療法研究所總部會議室觀看公司介紹影片，與會者由右至左分別為宮原德治部長、河合透次長與秋元宏基獸醫師。



圖二、參觀化血研公司動物用生物製劑生產區，由出口和弘課長(左一)與岩谷健太郎工程師(左二)帶領參觀解說，門口前牆面集中懸掛廠區內各室之壓差計及溫濕度計。



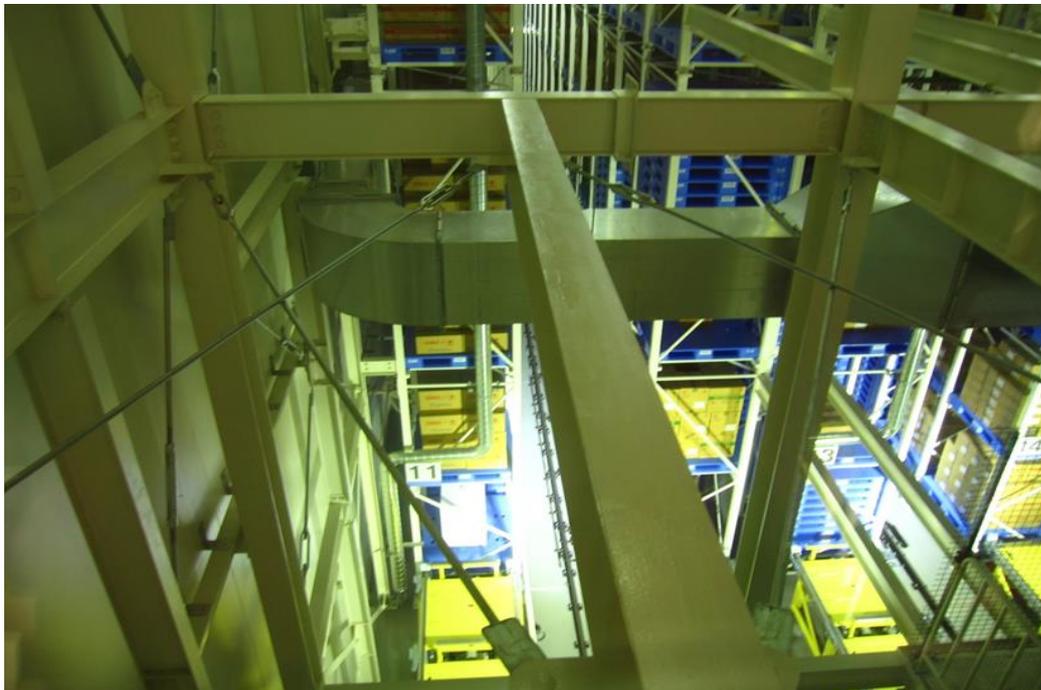
圖三、於組織培養人用流感疫苗製造大樓前合照留影，中間為帶領參觀解說的田邊哲朗經理。



圖四、化血研公司產製之疫苗與生物製劑等全產品展示。



圖五、化血研公司物流配送流程。



圖六、化血研公司物流配送中心之冷藏立體自動倉庫一隅。



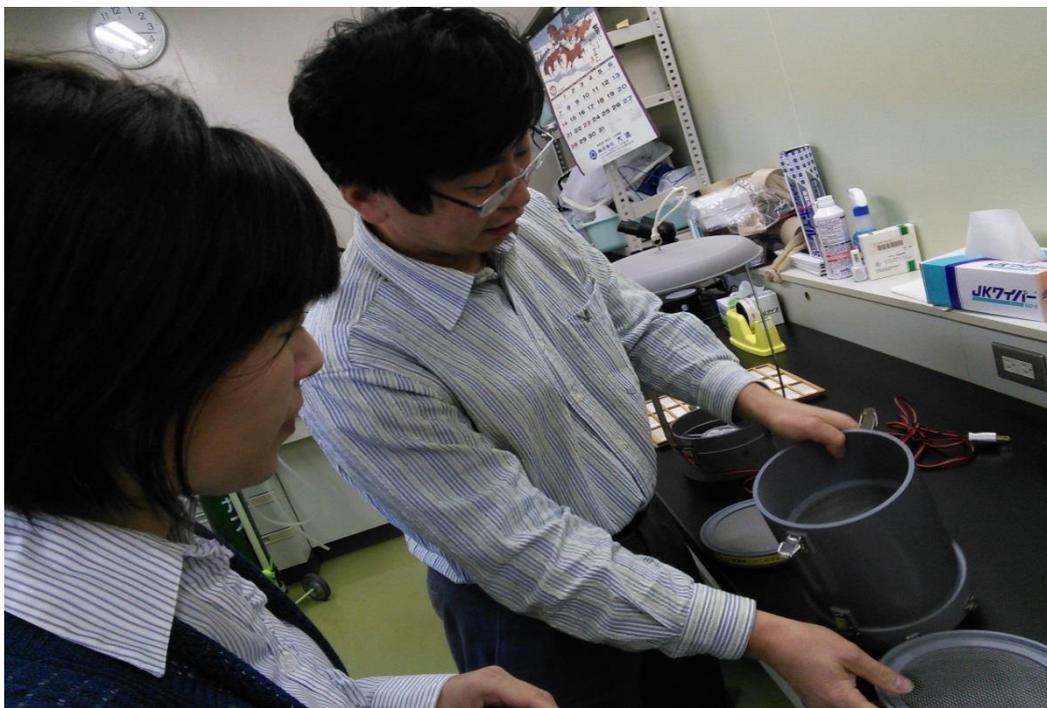
圖七、與化血研公司製造部門工程師與研發專家就本所疫苗製程放大遭遇難題諮詢與討論。



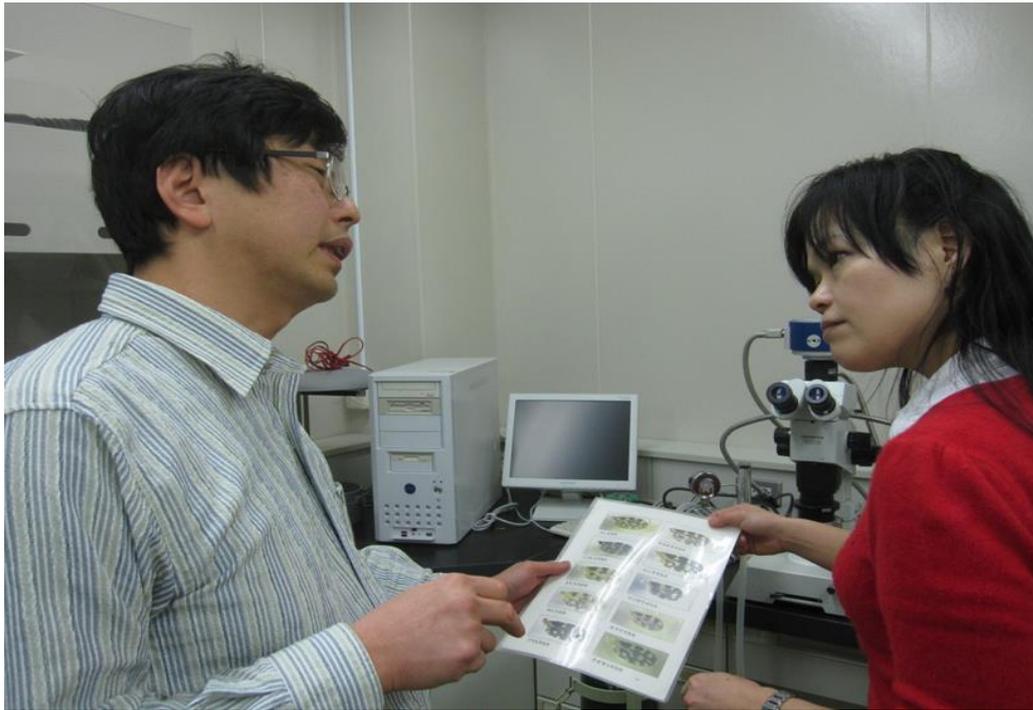
圖八、討論會後合影，從左至右分別為出口和弘課長、河合透次長、李燕霖助理研究員、喻昭芳助理研究員、秋元宏基獸醫師及銀永明弘博士。



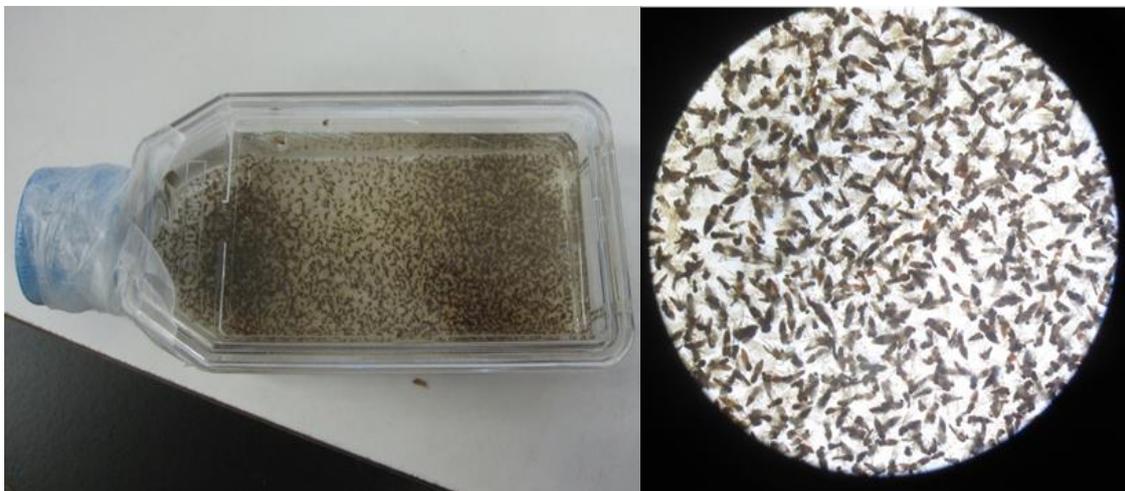
圖九、動物衛生研究所九州分所梁瀨徹主任研究員(左二)及白藤浩明博士(左一)針對庫蠓媒介疾病與日本牛流行熱現況討論與交流。



圖十、梁瀨徹主任研究員展示自行研發專門採集庫蠓之燈具裝置。



圖十一、梁瀨徹主任研究員解說庫蠓分類的依據-雌蟲翅膀上的斑紋。



圖十二、庫蠓體長約 3mm，左圖為肉眼下一隻隻微小的庫蠓，右圖為顯微鏡下的庫蠓型態。