

出國報告（出國類別：參訪、考察）

派員赴日本京都參訪微生物化學研究所 出國報告

服務機關： 行政院農業委員會家畜衛生試驗所

姓名職稱： 施雨華助理研究員
許愛萍助理研究員

派赴國家： 日本 京都

出國期間： 105 年 11 月 28 日至 12 月 02 日

報告日期： 106 年 2 月 20 日

摘要

本次赴日本執行「派員赴日本京都參訪微生物化學研究所」計畫，希望藉由參觀國際藥廠，了解疫苗的量產規模技術以及製程技術的建立，藉由彼此經驗之交流學習以及觀摩該GMP藥廠的運作模式，進而增進我國動物疫苗產業之發展。並且希望藉由國際間互相交流，可以建立疫苗研發的長遠交流合作關係。

本次行程為期5日，實地參訪京都微生物化學研究所(京都微研)、京都動物檢查所以及大阪府立大學。京都微生物化學研究所為日本規模第一大動物疫苗廠，已經創建65年，生產多項動物及植物疫苗，在家畜禽疫苗研發上都有重大貢獻。本次參訪目的為參觀國際與GMP藥廠的規模及並討論研發及運作模式。京都動物檢查所是提供符合藥物非臨床試驗優良操作規範(Good laboratory practice ; GLP)以及藥品優良臨床試驗規範(Good clinical practice ; GCP)的試驗單位，幫助各個動物疫苗廠銷售新動物藥品所必須進行的各種動物試驗，包括牛、豬、雞、犬、貓、魚。大阪府立大學渡耒仁教授從事有關家畜禽疾病的疫苗開發，此次參訪是互相討論疫苗研發心得。

目次

壹、目的.....	4
貳、行程安排.....	4
參、參訪機構介紹.....	4
肆、參訪內容.....	6
伍、心得與建議.....	12

壹、目的

京都微生物化學研究所為日本規模第一大動物疫苗廠，已經創建68年，生產多項動物及植物疫苗，在家畜禽疫苗研發上都有重大貢獻。為使我國動物疫苗能邁向國際化，疫苗的量產規模技術以及製程技術的建立，疫苗廠制度化的運作模式的改革，藉由彼此經驗之交流學習以及觀摩該GMP藥廠的運作模式，進而增進我國動物疫苗產業之發展，學習疫苗量產的技術建立。並藉由京都微生物化學研究所顧問引薦參訪京都動物檢查所參訪日本新藥上市的流程以及拜訪大阪府立大學的渡耒仁教授討論新型態疫苗的開發研究。

貳、行程安排

本次研習自民國 105 年 11 月 28 日至 105 年 12 月 2 日止共計 5 天 (詳如行程表)。

派赴人員為本所施雨華、許愛萍助理研究員。

行程表

日期	地點	內容
11/28(一)	➤ 桃園中正國際機場搭機前往京都。	➤ 路程至大阪機場轉搭火車至京都
11/29(二)	➤ 京都	➤ 京都微生物研究所參訪
11/30(三)	➤ 京都	➤ 京都動物檢查所參訪
12/01(四)	➤ 京都至大阪。	➤ 由京都搭車至大阪 ➤ 大阪府立大學參訪
12/02(五)	➤ 日本關西國際機場搭機返台	➤ 行程結束

參、參訪機構介紹

一、京都微生物化學研究所(Kyoto Biken Laboratories, INC.)介紹

1. 公司組織和營運現況：京都微研在第二次世界大戰後於 1948 年在伏見桃山成立，目的是要進行動物疫苗的研究開發，為了尋找疫苗製造更優質的水源，於 1966 年才搬遷至京都宇治市。由於日本動物疫苗市場面臨經濟動物、伴侶動物的減少及國際藥廠間的競爭，因此為了解決這樣的困境，於 2012 年成立了第二研究所從事開發及於越南建立新的廠房。京都微研屬於家族企業，公司組織圖如圖 A，分為 7 大部門：研究開發部、

製劑管理部、製劑部、製劑第一部、製劑第二部、營業部、管理部。

2. 疫苗種類：京都微研為日本國內規模第一大的動物疫苗公司，生產多種動物疫苗，牛用疫苗有 21 種，主要有對抗病毒性呼吸道疾病(呼吸道融合病毒感染、牛傳染性鼻氣管炎)，細菌性呼吸道疾病(*Histophilus somni*、*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*)，流產和死胎的疾病(赤羽病、艾諾病、中山病)，下痢的疾病(輪狀病毒感染、冠狀病毒感染、大腸桿菌症)，梭菌症，惡性水腫，肉毒桿菌症。豬用疫苗有 12 種，主要有抗日本腦炎、豬小病毒、赤痢、胸膜肺炎、萎縮性鼻炎、大腸桿菌症、豬流感和黴漿菌肺炎的疫苗。禽用疫苗有 14 種，POULSAVER OE8 是日本第一個混有種抗原的油質佐劑疫苗，可以同時抗新城病、傳染性支氣管炎(三種毒株)、傳染性可立查(A、C)、*Mycoplasma gallisepticum*、產蛋症候群。另外也有抗沙門氏菌疫苗、雛白痢疫苗等。寵物方面疫苗是日本動物藥廠唯一可由 R & D 製造寵物用混合疫苗，可以依照地區環境選擇混合的抗原，犬隻疫苗有 3-11 種抗原可混合，貓用疫苗有 5-7 種抗原可混合。另外還有魚用疫苗、馬日本腦炎疫苗、甚至有植物疫苗。診斷試劑主要有牛、豬、犬疾病診斷用套組等可供診斷。

二、京都動物檢查所(Kyodoken Institute)介紹

1. 公司組織和營運現況：京都動物檢查所於 1973 年 6 月是以動物醫院建立開始的，1978 年開始接受飼料添加物的效力試驗、動物藥品委託臨床試驗，1988 年成立三和農場進行 GLP 的動物試驗。現任社長是 Shigeyoshi Ura 先生，公司組織圖如圖 B，總共有 32 名工作人員，其中總務人事 4 名、獸醫和科學研究人員 18 人、研究開發部 3 人、病理部門 1 人、信賴性保證部門 2 人、臨床獸醫 4 人。

2. 主要業務內容：京都動物檢查所主要是幫助日本動物藥廠新藥上市的委託動物試驗，包括 GLP 試驗：動物疫苗安全試驗、組織殘留試驗、飼料添加物血液組織殘留試驗、農藥安全性試驗，GCP 試驗(田間試驗)，其他動物試驗等。另外也有動物診療業務，包括微生物學檢驗、病理學檢驗、血清學檢驗、病毒學檢驗、寄生蟲鑑驗等。

三、大阪府立大學渡耒仁教授介紹

渡耒仁教授是大阪府立大學生命環境研究科的教授，曾在日本製藥有限公司擔任研究員，

也曾於東京大學擔任講師，現為大阪府大大學生命環境研究科教授，專長是獸醫免疫學，利用免疫學方式開發多種新型動物疫苗，也在國際期刊上發表多種研究，是獸醫免疫學方面有名的學者。

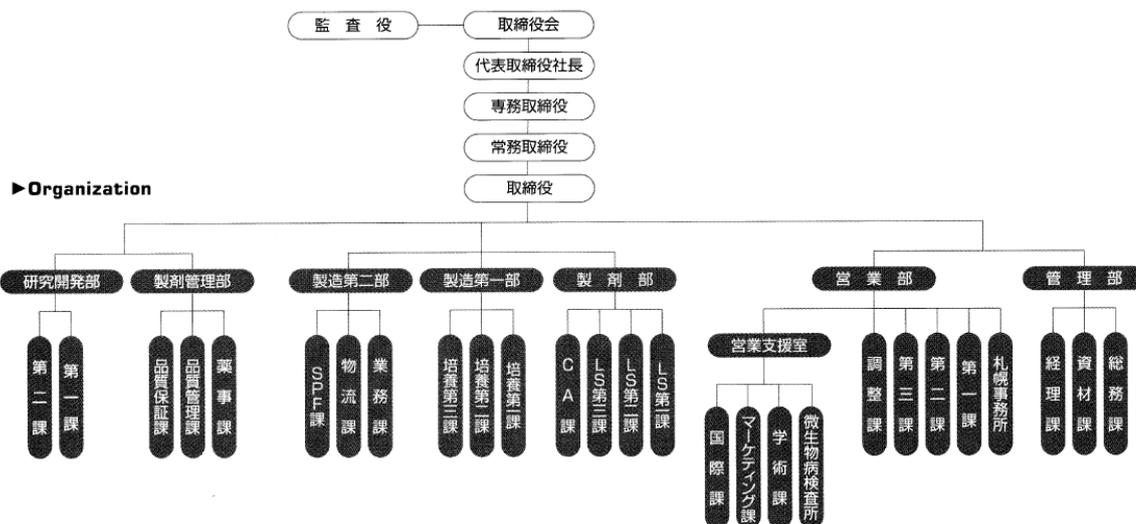


圖 A、京都微生物研究所公司組織圖

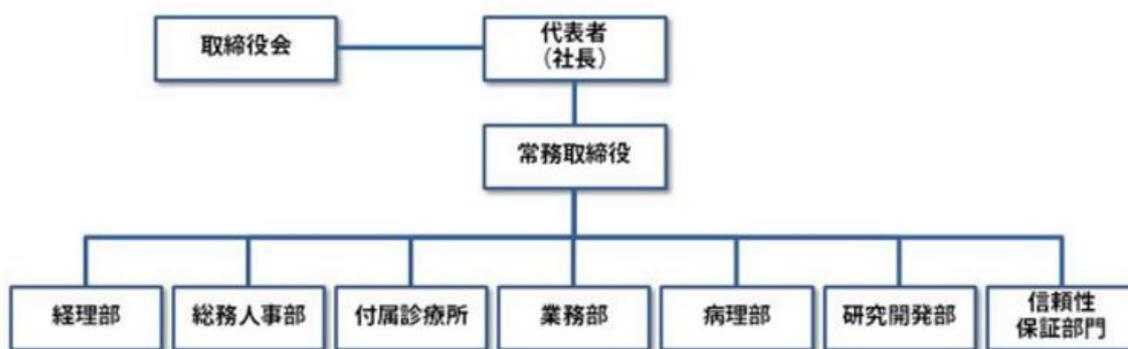


圖 B、京都動物検査所公司組織圖

肆、參訪內容

(一)京都微生物研究所交流

1、會談以及參觀解說人員

本次參訪是由京都微研的經營企劃室國際課推動，與會有常務取締役(常務董事)大

石英司先生(Oishi EiJi)，國際課課長真貝昭広先生(Shinkai Akihro)、岸上將大(Kishigami Masahiro)，企劃室的稻田直也(Inada Naoya)先生，製劑管理部品質管理課獸醫師高橋直之先生，共同在宇治市總公司進行會談，雙方共同進行公司簡介以及研發現況討論並觀賞簡介影片。下午則由高橋先生以及同部門佐藤博昭先生(Sato Hiroaki)帶領參觀製造廠房。

2、會談內容

首先先觀看京都微研的公司簡介影片，之後由稻田直也先生投影片介紹京都微研的運作模式、營運現況以及研發項目等，再由我方人員依照農委會核定的簡報內容，介紹本所以及現在正在研發項目，最後再進行討論。下午則由高橋直之先生帶我們參觀廠房以及生產線。其中報告部分最特別的是京都微研的營業部中成立了微生物疾病檢查所以及製造第二部的 SPF 課，是一般藥廠比較少見的。真貝昭広先生解釋京都微研微生物病檢查所的成立原先是為了確認實際疫苗在田間實際的使用效果而成立的，是一種疫苗售後服務以及客戶回饋的系統，完全是免費服務，也從田間收集的檢體分離病原作為未來疫苗開發的種源，達到永續經營的模式。SPF 課則是在宮津成立一個 SPF 動物生產的分所，宮津是屬於比較隔離的區域，因此可以避免周圍有疾病的傳播，適合建立 SPF 動物的生產場所。SPF 課生產 SPF 雞蛋、雞、豬、狗等 SPF 動物供京都微研製造的原物料使用以及疫苗檢驗動物試驗使用，成立的原因是因為 SPF 動物的來源對於動物疫苗廠是很重要的事情，如果來源不穩定，對於疫苗的生產會造成很大的影響，為此才會特地成立宮津分所，提供疫苗生產穩定的蛋源以及動物來源。京都微研是日本第一大動物疫苗廠，近十年每年約有 4-5 張新藥許可證，大多是先前研究的成果於近年得到收穫，也可以看出日本動物疫苗的開發走向是以多價疫苗為趨勢，無論是家畜禽或是寵物都是走向混合多種病原的抗原作為多價疫苗，可以減少動物免疫的次數。京都微研近年來也有水產疫苗製造，因此對於本所的石斑魚虹彩病毒疫苗也很興趣，討論中除了對雙方研究的項目進行討論外，也有談到關於我國科技研發技術轉移的部分，國際課的真貝昭広先生不斷詢問關於技術轉移的細節，希望有合作的空間。

3. 生產線參觀

下午則由高橋先生以及同部門佐藤博昭先生帶領參觀製造廠房，首先要先換裝衣服、帽子、鞋子進入廠區。因為裡面正有產品正在生產，因此我們是在三區的參觀動線進行參觀。三區主要是疫苗製程所需的器械、容器的清洗滅菌的區域，進入後可以看到一個大型滅菌鍋，所使用的器皿經過洗滌包裝後先在大型滅菌鍋進行第一次蒸氣滅菌，再另一台乾熱滅菌鍋進行乾熱滅菌，再一次蒸氣滅菌，烘乾後收入無菌物品的貯存區。生產的藥品分為細胞組織培養區以及細菌培養區，都是以生物反應器來生產，組織培養用最大是 5 噸的生物反應器，約 3 層樓高，小的也有 5,000 公升。無論是細菌或是組織培養的生物反應器，都是以無菌管線運輸每臺生物反應器，連接高速遠端離心機之後再回到收集槽，所有的產品是採自動化控制，避免人為汙染。參觀當日正好有傳染性可力查疫苗的製造，同時有 11 臺 1,000 公升生物反應器正在生產。分裝產線則正好是在進行狂犬病疫苗的生產，所需的玻璃瓶直接經過清洗滅菌消毒後分裝加蓋，完全機械一貫自動化，減少人力需求。生產需要最多的人力則是在後端產品分裝後的逐瓶檢驗，約有 8-10 人在放大鏡下逐瓶檢驗是否有雜質以及潔淨度，由於非常傷眼力，每 40 分鐘就必須休息 10 分鐘，此部份的檢驗是最需要人力的，檢驗通過的商品再進行貼標後放置冷藏倉庫，等待品管檢驗。品管檢驗通過後會有國家檢驗人員來抽驗，通過國家檢驗後即可販售。



大型蒸氣滅菌器



大型烘箱



組織培養製造室，電腦中控室



疫苗瓶清洗滅菌分裝自動化機器



疫苗瓶清洗滅菌分裝自動化機器



疫苗成品逐瓶檢驗

(二) 京都動物檢查所交流

1、會談以及參觀解說人員

本次參訪是赴京都動物檢查所位於福知山市的三和農場，位於山區的盡頭，周圍沒有其他住戶或是農場，由中本光則(Mitsunori Nakamoto)先生先帶領我們參觀三和農場並介紹講解動物房的運作模式，之後再與代表取締役社長中西信夫(Nobuo Nakanishi)先生見面，進行公司的簡介以及討論會。

2、會談內容

首先由中西信夫先生介紹公司的現況以及業務內容，京都動物檢查所主要是幫動物疫苗公司在生產和銷售新藥前進行所需要的各種動物試驗，將試驗數據的結果提交給政府當局參考。京都動物檢驗所符合動物用醫藥品 GLP 和 GCP，飼料添加物 GLP 以及農藥 GLP 的規定，因此有很多藥廠會委託他們在動物進行安全效力試驗。除此之外，京都動物檢查所也有設立臨床獸醫診療，也有進行診斷、檢驗的業務。會談中提到，臺灣的醫

學院大學也有聯繫他們要委託進行動物試驗。另外會談中最重要的是提到日本的動物藥在國際行銷的一個重要的計畫:VICH，VICH 是由美國、日本、歐盟三方共同的計畫，全名是 International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products，目的是協調獸醫藥品在國際註冊的技術要求，主要有 5 個目標:a. 在 VICH 地區協調動物藥註冊的技術要求，建立和實施符合高品質，安全和有效標準，盡量減少試驗動物的使用和產品開發成本。b. 提供國際統一註冊要求提供的基礎。c. 監測和維護現有的 VICH 指南，必要時更新。d. 確保在遵照 VICH 指南後，對數據要求的維持和監測是有效的流程。d. 通過管理當局和業者之間的建設性對話提供技術指導，以便對影響 VICH 地區內的重大新興全球問題和科學做出反應。VICH 這個計畫使的日本可以簡化在歐盟、美國等地要申請新藥註冊的流程，減少註冊的成本以及上市所需的時間。中西信夫先生建議我們可以參照 VICH 的指南進行新藥的開發，再申請國際註冊時會節省很多時間。

3. 三和農場參觀

由中本光則先生帶我們參觀三和農場(圖 C)，首先先換穿防護衣、帽子、雨鞋。三和牧場總共有 21,722m²，可進行犬、豬、雞、牛、魚的動物試驗。為了防範有其他病源闖入，三和農場位於深山裡面，因此農場的周圍都用圍網圍住，以防熊等野生動物闖入。參訪時由於有動物試驗正在進行，所以沒辦法進去畜舍參觀，中本先生則簡單介紹動物飼育舍進出的流程，畜舍有兩個道門，一個為動物入口，一個為人員專用，人員又分為進和出，不可以逆行，而在畜舍的後方則是連接解剖房，動物試驗結束後，動物直接送入解剖房進行採樣，採樣完畢後由後門送出到焚化爐焚化。採樣完的樣品經過分析後，會貯存在專門一間資料保存室。原本三和農場是一間養豬場，上層的雞舍、牛舍、魚舍都是由豬舍改建，不少部分還是可以看出豬舍的架構。水產飼育舍裡頭有正在測試的魚類試驗，其中日本特有的鯛魚。農場所使用的水及空氣都是經過過濾，符合 GLP 的規範，並有廢水處理系統以及動物糞便的堆肥處理並都是符合相關規定。



圖 C. 三和農場平面圖



三和牧場資料保存室以及動物飼育飼驗棟



與中本光則、中西信夫先生合影(左到右)

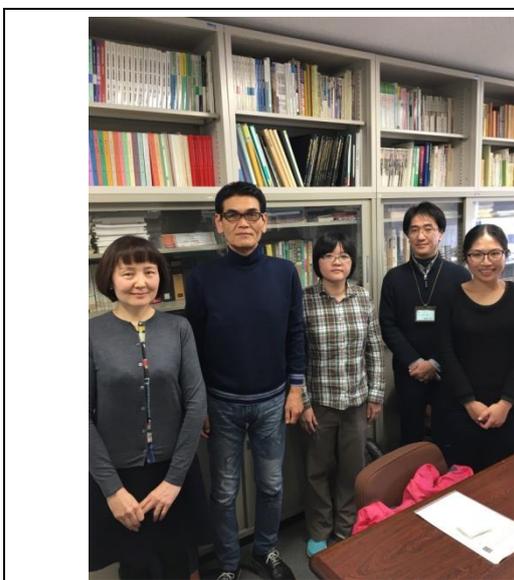
(三) 大阪府立大學渡耒仁教授交流

1、會談人員

本次拜訪大阪府立大學渡耒仁教授，於生命環境科學研究科的會議室進行討論，與會的有客員研究員塔娜博士，主任研究員岩瀨珠博士。

2、會談內容

訪談內容主要是由渡耒仁教授的研究成果並進行討論，渡耒仁教授主要研究試驗免疫學方面，開發 stearylamine-modified liposome 做為口服疫苗的佐劑、pH-sensitive fusogenic polymer-modified liposome 開發黏膜疫苗的載體佐劑。其中渡耒仁教授利用 liposome 作為佐劑與不活化的病原混合，包括沙門氏菌、梭狀桿菌、新城病，雞球蟲，經由口服免疫，不但可以提升 IgG，同時也因為黏膜免疫的關係，有 IgA 的抗體，比起一般的死毒疫苗只有引起 IgG 更能有效的在黏膜地區達到保護的效果。除了 liposome 的佐劑開發外，渡耒仁教授還有開發一種產品，是由日本一種植物的葉子萃取出來(Nekka-Rich)，譯名為木酢液，這種木酢液含有多個孔洞，可以吸附微生物，達到抑制的效果。在日本小牛的 *Cryptosporidium parvum* 感染嚴重，這種寄生蟲本身沒有疫苗可以預防，但經過木酢液的治療後，下痢的情形都獲得改善，糞便裡原蟲卵的數量也大幅減少，減少傳播的可能，目前這樣產品也有銷售到臺灣來，在台南地區也有部分養牛戶在使用。



拜訪大阪府立大學，由左至右人員分別為塔娜博士，渡耒仁教授，本所施雨華助理研究員，岩瀨珠博士，本所許愛萍助理研究員

伍、心得及建議

1. 加強疫苗產品的售後服務

此次參訪京都微研最大的心得是京都微研的疫苗產品的售後服務，京都微生物檢查所是

為了提供客戶的產品售後服務，不但完全服務農戶，也從服務當中去了解及改善產品，進而提升產品品質，同時也從野外的疫情收集樣本，了解現在病原的流行以及基因的變化，可以作為新產品的開發種毒，才可以不斷有新的產品開發，達到企業永續經營的目的。這一點是國內藥廠欠缺的，以本所為例，產品採用經銷制度，也無完整的售後服務系統，因此疫苗現場的使用情形沒有科學數據佐證效果，也無法對現場的疾病進行了解，收集病原，新疾病疫苗的開發種原需要仰賴本所疫學研究組的病原分讓，那國內其他藥廠需要自行研發恐更加困難，只能仰賴技術移轉，因此研發產能上相對國際藥廠是較不足的。因此建議借鏡京都微生物研究所加強後端產品售後服務，除了可以了解產品在市場的功效外，對於病毒的變化可以提早因應，進行開發市場所需疫苗。良好的售後服務不但提供京都微研商品品質的改良，更提供未來疫苗研發的走向，達到永續經營的目的。

2. 建立穩定的 SPF 動物來源

動物疫苗最重要的就是要有 SPF 規格的動物，不論是用於製造、開發或品質管理。京都微研成立宮津分所就是為解決 SPF 動物或是蛋源掌控在其他單位，因為季節的不同或是產量的問題造成 SPF 動物或蛋源影響生產。國內 SPF 動物供應不足是一個待解決的問題，例如 SPF 雞蛋、SPF 豬等，SPF 初代豬的購買更是困難，必需要排隊等待，一個單位 1 年大概只可買到 1 至 2 批，因此如要成為國際藥廠，穩定 SPF 動物來源是必要的，否則生產和研發會大大受限，量產也會變得遙不可及。

3. 建議動物新藥開發遵照 VICH 指南

雖然我國不是 VICH 的地區，但是 VICH 指南可以做為在其他非 VICH 地區註冊新藥的參考準則，因此在新藥開發的過程當中，依照 VICH 指南，可以減少在歐盟或美國註冊時所會遇到的問題。

4.新型口服疫苗

新型態的疫苗佐劑，由於活毒疫苗始終存在活的病毒殘存環境之問題，因此要清除疾病並不容易，然而死毒疫苗的效力不如活毒疫苗，因此死毒疫苗的使用也受限。而提昇死毒疫苗的佐劑除了用礦物油、生物素外，渡耒仁教授開發的 **liposome** 也是值得參考的佐劑方向，而且用作口服免疫的死毒疫苗，尤其是消化道、呼吸道的疾病可以提供黏膜免疫，這是死毒疫苗以往沒有涉獵之處，提供國內新疫苗研究的思考方向。