

家蠶攻毒室之建構

黃琦新 本所製劑研究組



前言

為降低疫苗生產成本、改善疫苗製程及提升疫苗效力，本所致力於研發以家蠶生產平台製造疫苗。

家蠶生產平台是運用家蠶核多角桿狀病毒(Bombyx mori nuclear polyhedrosis virus, BmNPV)做為基因載體，感染家蠶大量表現外來蛋白；在家蠶系統中，具有蛋白糖基化、磷酸化等修飾，且會摺疊產生三級結構，具有高生物活性的優點。在安全性上，家蠶核多角桿狀病毒具有高度專一性，僅能感染家蠶，不會感染其他生物，且家蠶已長期馴化，不易在野外存活；因此即使病毒不小心被釋放至田間，也不會造成生態污染。相較於發酵槽或組織培養，在經濟性上，使用家蠶做為生物反應器，生產重組蛋白，具有成本低、效率高等優點。

本所已使用家蠶系統研發出豬瘟 E2 次單位疫苗，其優點有：1.效率高：每隻蠶大約可產生 5 劑量的疫苗，相當於 20 個 T150 細胞培養瓶的產量。2.成本低：平均 1 劑量的抗原成本約新台幣 0.4 元。3.效能提升：可區分疫苗株與野外病毒株所引起的抗體。為將疫苗量產、商品化，需要建構家蠶攻毒室，做為疫苗抗原材料之生產供應線，因此本所利用現有空間、資源，於 97 年開始規劃、設計，98 年建構出家蠶攻毒室之雛型。

家蠶攻毒室建構之依據及原則

一、相關法律規定

- (一)藥品優良製造規範(GMP)
- (二)動物用藥品製造廠設廠標準
- (三)動物用藥品優良製造準則
- (四)藥品優良製造確效作業基準

二、環境的關鍵因素



利用不同品系家蠶表現蛋白，篩選最高表現量之品系

作業環境如未進行適當的管控，將會導致產品不良或變質。影響環境的關鍵因素：

- (一)光線：光敏感性
- (二)溫度：高溫/低溫
- (三)溼度：乾球溼度/濕球溼度
- (四)氣流：紊流/層流
- (五)微粒子污染：清淨度
- (六)微生物污染：總生菌數



家蠶攻毒室之物品通道

三、控制環境的關鍵

- (一)空氣調節處理系統(HVAC)建構
- (二)人流 / 物流動線規劃
- (三)清潔確效
 - 1.具方向性的氣流與壓力可防止粉塵等污染
 - 2.作業走道壓力高於室內壓力
 - 3.室內壓力高於大氣壓力
 - 4.應考慮建構組成之氣密性
 - 5.門通常往高壓端開，可自行關閉。

四、潔淨度

各種潔淨區域的分類，如下表所示：

ISO/ TC209 Class	Fed.Std.209E		微塵粒限制		
	英制 Class	SI 制 Class	0.1um 顆/m ³	0.5um 粒徑	
				顆/ft ³	顆/m ³
ISO 9			—	—	—
ISO 8	100,000	M6.5	—	100,000	3,520,000
ISO 7	10,000	M5.5	—	10,000	352,000
ISO 6	1,000	M4.5	1,000,000	1,000	35,200
ISO 5	100	M3.5	100,000	100	3,520
ISO 4	10	M2.5	10,000	10	352
ISO 3	1	M1.5	1,000	1	35
ISO 2			100	0	0
ISO 1			10	0	0

家蠶攻毒室之規格

一、簡介

依照政府法規，生產動物疫苗由廠房規劃設計至生產製造過程須通過 GMP 認證。而 GMP 規範主要用意是確保藥物品質，防止產品於製造過程中遭受污染或原、物料不當使用之情形。為了確保產品品質，家蠶攻毒室須縝密的設計與規劃。目前參考國內外之規範，將家蠶攻毒室設計成依「潔淨度」區分級別，並將工作區依照所要求的不同潔淨程度加以分區。

(一)將室內環境控制在恆溫 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、恆濕 $60\pm 5\%$ 、正壓 $> 5\text{Pa}$ ，並依「潔淨度」，分隔為三區：

- 1.一級區：潔淨度 100 級，為無菌操作區。此潔淨度 100 級是指環境中粒徑 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的粒子濃度 $\leq 3,500$ 個 / m^3 。
- 2.二級區：潔淨度 10,000 級；此潔淨度 10,000 級是指環境中粒徑 $> 0.5\mu\text{m}$ 的粒子濃度 $< 350,000$ 個 / m^3 。
- 3.三級區：潔淨度 100,000 級；此潔淨度 100,000 級是指環境中粒徑 $> 0.5\mu\text{m}$ 的粒子濃度 $< 3,500,000$ 個 / m^3 。

(二)具備二套獨立的空調系統，分別供應作業區及動物飼養區的空氣，並單獨監控系統整合控管此二套空調系統。

二、潔淨區域之建構

潔淨區域的規劃重點，就是排除從環境、產品、人員、操作過程所生成之粉塵或汙染，將工作環境保持在所需的潔淨度內。清淨區域建構內容包含：

(一)空氣處理單元

- 1.空氣過濾器（初級/中級/高級）：依潔淨度的需求分配，如無菌操作區配置高級空氣過濾器。
- 2.溫度/溼度調整：室內環境控制在恆溫 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、恆濕 $60\pm 5\%$ 、正壓 $> 5\text{Pa}$ ，並監控自動記錄數值以供作業流程評估與備查。
- 3.風速/風量/壓差調整
 - (1)廠房整體相對於室外環境應保持正壓，可避免外氣粉塵。
 - (2)藉由方向性氣流與壓差防止各作業環境間的交叉汙染；如潔淨度高之工作

區域經由氣流及壓差，將空氣往較低潔淨度區排出。

- (3)作業走道壓力高於室內壓力，可避免相同潔淨區不同工作室之間的交叉污染。
- (4)加強廠房之隔間、門、窗、天花板、燈具的氣密性，對潔淨度的維持，也具有相當高的效果。
- (5)氣流壓力，主要是一級區>二級區>三級區>室外環境；而在二級區，走廊壓力>各作業室，可避免作業室之間的交叉污染。

(二)人員

作業人員也是產生污染很重要的原因，所以在潔淨度不同的要求之下，人員的管理也相對重要。

- 1.不同潔淨度之區域，需要相對應之工作服衣著規定；如：例如一級區內的工作人員須著無塵衣，二級區內則須穿工作服。
- 2.不同潔淨度的區域之間，分別設置更衣室以供緩衝與區隔，並提供洗滌及消毒設備。

(三)設備

廠房整體建構時應遵循相關工程施工規範等，有優良的工程品質才能確保廠房硬體系統的性能，符合預期之需求。

1.牆壁、天花板

內部裝潢重點為使用方便清潔、不易積塵之材質構成。隔間牆壁與天花板使用光滑，耐水及耐燃之 PU 庫板，板與板接縫處使用矽膠氣密，阻絕灰塵堆積。

2.地板－環氧樹脂、玻璃纖維強化塑膠（FRP）

(1)地板使用平滑而無裂痕與縫隙之環氧樹脂(EPOXY)地板，於底層再鋪以玻璃纖維(FRP)作為防水層，避免濕氣侵蝕，增加地板使用壽命。

(2)室內導管，預埋於地板或是鑲嵌於庫板內，盡量避免外露。

(3)踢腳作成曲度導角(U)型：易於清潔，防止落塵堆積。

3.採用嵌入型 T5 照明燈具、嵌入型 UV 殺菌燈和嵌入式氣壓表。

4.緊急系統

(1)動物室空調及中央監控具備不斷電系統

(2)逃生指示燈、煙霧偵測器及門禁緊急開關

5.傳遞箱：將人員及物品動向分離

(1)物品從外界需經吹塵式傳遞箱進入，再經由傳遞箱送至不同潔淨區。

(2)傳遞箱上設置蜂鳴器提醒作業人員物品傳遞，也可以預防同時開啟傳遞箱的兩邊門。

6.設置門禁系統以管制、監控人員之進入、離開。且大門與更衣室門具互鎖功能，避免外氣直接進入作業區造成污染。

7.腳踏黏墊：以防各區域的交叉汙染。

結語

利用家蠶作為生產平台，可以製造高經濟價值的生技產品。然而要將疫苗有效量產並商品化，就須建構家蠶攻毒室，做為疫苗抗原材料之生產供應線。家蠶攻毒室的建構，除可提供疫苗商品之合格抗原外，也可做為未來設立家蠶廠房的參考。未來將朝向生產製程的效率再提升、減少人力需求、機械自動化大量生產等方面努力，以期被譽為「生技新絲路」的家蠶，成為一個最有效率而經濟的蛋白生產平台，繼而帶動相關產業的發展與經濟價值。



於 GMP 廠房內進行家蠶飼養