

豬瘟次單位疫苗開發 家畜衛生試驗所 黃金城 產業前景與競爭力

撰文/劉翠玲

台灣養豬產業曾為重要農產業之一，年產值在 1996 年曾高居台灣單項農產品之首，當時國內在養頭數高達 1,069 萬頭，相當合台幣 892 億元，且出口至日本豬肉的出口值超過 10 億美元，充分顯現當年養豬王國的榮景。然從 1997 年開始，台灣爆發口蹄疫疫情，毛豬頭數因感染場撲殺而大幅減少，同時外銷市場也遭到禁銷，使得飼養頭數急速縮減，當年 11 月在養頭數減為約 650 萬頭，重創整體養豬產業，至今產業仍未見復甦，呈現萎縮狀態。

豬瘟是由濾過性病毒所引起的一種高度傳染病，以全身性出血為主要特徵，感染率與死亡率均高達 95% 以上。台灣從日據時代就有豬瘟發生，發生率高且疾病傳播嚴重，自 1958 年開始，全面施用 LPC 兔化豬瘟疫苗後已可將發生率降至 0.02% 以下，僅剩零星個案發生。行政院農業委員會家畜衛生試驗所最早的前身為民國前 7 年設立之「牛瘟血清作業所」，經省政府時代的更名，民國 88 年正式改隸於行政院農業委員會。其主要職掌業務為動物衛生保健、疾病防治、診斷及研究試驗等，針對豬瘟或海外惡性傳染病之診斷與防疫研究，另對動物用生物藥品進行開發研究、製造，並指導或協助其他民營生物藥品之製造技術等。現任製劑研究

組 黃金城組長從 2004 年開始與中央研究院、農委會苗栗區農業改良場共同開發新型動物疫苗量產平台，初步成果顯示新型豬瘟 E2 次單位疫苗具有保護效力，極具商品化潛力。有關該計畫誕生的契機？不同研發團隊的溝通與合作機制？未來產業化目標規劃？等問題，透過本次的專訪過程，帶領所有讀者體驗研發計畫產業化的歷程，提供農業生技產業所有成員參考與學習。

豬瘟E2次單位疫苗開發契機

「家畜衛生試驗所自從 1965 年利用兔子開發出兔化豬瘟疫苗後，經全面推廣使用，已將由豬瘟造成豬隻死亡率大幅降低。但是動物一旦使用這種滅毒疫苗免疫後，所產生的抗全病毒抗體，跟野外自然感染該病之血清抗體無法區別，使得在臨床篩檢上造成困難。40-50 年來台灣豬隻雖然受疫苗有效保護，但豬瘟病毒卻持續存在於豬羣環境中無法有效清除，至今仍無法完全在台灣撲滅。所以有效區分疫苗與自染感染的抗體，成為清除豬瘟最需解決的問題，也成為新型疫苗開發的原動力」黃組長說。

黃組長進一步解釋，使用 E2 次單位疫苗來做豬瘟防疫策略的好處是，可清楚區分經過免疫的豬



和被野外病毒感染的豬隻在血清學上的差異，只要檢測抗體種類，即可區分病毒來源，對完全撲滅豬瘟有很大的助力。目前荷蘭 Intervet 公司已利用昆蟲細胞培養方式生產豬瘟 E2 次單位疫苗，並成功上市行銷。

技術整合 家蠶量產動物疫苗平台

「當初會開始這個三個研究單位的合作計畫，是因為中央研究院分生所趙裕展博士在家蠶桿狀病毒的研究與載體建構上已建立成熟的技術，而農委會苗栗區農業改良場過去 50 年持續進行家蠶研究與篩選，累積相當多的品種。」黃組長說明，「在整合這二個技術以成爲一蛋白質表現平台的過程中，便考量到適合的標的產品，此時本所的研發資源才正式投入。」黃組長最早是使用口蹄疫病毒抗原基因作爲表現標的，經過將抗原基因構築在昆蟲桿狀病毒基因體上成爲重組病毒，再篩選對桿狀病毒感受性高的蠶種進行感染，以生產大量口蹄疫抗原。但相當可惜的是，利用此法生產出來的口蹄疫疫苗的免疫效果不佳，不適合開發成具體產品；之後，黃組長研究團隊繼續選擇在亞洲地區仍有龐大需求的豬瘟疫苗，當作開發標的。「一種疫苗的有效開發，

首先需決定次單位抗原的免疫原性及有效保護性。所以我們在所內的分生實驗室已建立一套對次單位抗原製成疫苗的完整評估方式，包括基因選殖細胞、細胞表現、佐劑選取及動物效力測試等。豬瘟 E2 次單位抗原經過家衛所使用桿狀病毒與昆蟲細胞的表現系統，並試製成次單位疫苗於動物身上免疫及攻毒得到良好的免疫效力及保護力。「2005 年開始轉由中研院趙博士協助將豬瘟病毒 E2 基因轉殖到家蠶桿狀病毒基因體中，並於農委會苗栗區農業改良場以注射方式感染家蠶，目前每隻蠶可產生 300-500 μ g 的抗原，大約可製成 5-10 劑量的疫苗，平均 1 劑量的抗原成本約新台幣 0.1 元，而 Intervet 公司利用細胞培養生產的 E2 次單位疫苗在台灣售價約新台幣 30 元以上，顯見利用家蠶生產動物疫苗是有其利基的！」黃組長補充道。

目前尚有日本 Toray 公司同樣利用桿狀病毒感染家蠶，以表現重組干擾素蛋白 (INF- ω)，於 1994 年以 Intercat® 品牌在日本上市，之後該技術由法國動物保健公司 Virbac 取得授權，可在日本以外的國家完成製造流程後段的劑型製成，並以 Virbagen® Omega 品牌施用於犬小病毒 (parvovirus)、貓反轉錄病毒 (retrovirus) 的感染。

家蠶量產平台生產抗菌蛋白 潛力無限

「並非所有蛋白質都可用家蠶表現平台生產，就如之前提到的口蹄疫病毒抗原，生產出來效果不佳，所以在標的物的選擇上也需要經過部份試驗驗證，即使在本實驗室用昆蟲細胞表現系統確認過蛋白質結構與功能，轉到家蠶表現系統時卻也有可能無法如預期般順利，如禽流感 HA 次單位抗原就被切成二個片段，無法製成疫苗使用，所以豬瘟 E2 抗原可說是很特別的成功案例。」黃組長指出，「現在我們朝向其他種類產品開發，例如從比目魚黏液分泌物中找到的 Pleurocidin、蜂王漿中的 Royalisin 等抗菌蛋白，具有抑制革蘭氏陰性菌與陽性菌的功效，若利用家蠶生產這些蛋白質，未來整個蠶體可變成飼料添加劑，混合於家畜禽動物飼料中，提高動物免疫力，減少抗生素的使用。當然使用飼料添加劑或使用抗生素，在成本上前者仍會較高，相對農民的使用意願就會低，為凸顯這類產品對生態的安全及重要性，我們現在正朝向高附加價值的新產品做開發。」

突破開發瓶頸 催生產業化平台

「家蠶生產動物疫苗的平台面臨的最大問題，就是整個生產過程需符合動物用疫苗生產規範 GMP 製程，才能製成產品上市。目前抗原製成疫苗及相關標準作業程序與生產線，在家畜衛生試驗所製劑研究組內已備齊，以符合主管機關的 GMP 要求；然而在抗原生產階段，即如何使家蠶飼養階段符合 GMP 要求，則為需突破的重點。在農委會的支持下，目前於農委會苗栗區農業改良場已著手規劃興建符合 GMP 規範的示範養蠶場，同時也會在本所建置一接種蠶室，規模較小但同樣也將符合 GMP 規範之要求。」除了 GMP 規範的生產設備與廠房建置外，黃組長亦提到為了讓整個生產流程達到效率，在試驗階段使用的人工注射病毒感染家蠶的方法，必須突破成自動化流程，故農委會苗栗區農業改良場已著手開發自動注射儀，同時中研院



趙博士實驗室也設計出以離心方法收取家蠶體液，可大量節省人力成本。「家衛所則加強疫苗佐劑的穩定性開發，預計今年可進行豬瘟 E2 次單位疫苗的田間試驗，明年順利取得產品許可證。目前相關的技術專利也正申請中，待專利與產品許可證取得後，便可進行技術移轉產業界，成為家蠶量產平台第一個產業化的產品。然而這將歸功於三個團隊技術有效分工整合的成果，包括：擁有昆蟲桿狀病毒載體中控制 RNA 轉錄之啟動子 (promoter) 的中央研究院趙博士團隊，可構築重組病毒並完成選殖及蛋白質表現測試。而家蠶飼養及攻毒則設置於農委會苗栗區農業改良場，該場擁有豐富的品種資源與經驗，可培養及選擇蠶種，選取對桿狀病毒最具感受性蠶種量產，並協助病毒接種與完成抗原採集。最後，家畜衛生試驗所除供應有效疫苗基因外，也將執行效力及安全試驗並負責田間試驗與產品許可證申請，完成疫苗商品化階段。相信在此團隊合作下，對國內農業生技產業的創新及市場開拓將有所貢獻。」

建立人才培育機制 落實產業應用

人才為生技產業發展的關鍵，故人才培育機制甚為重要。黃組長分析目前國內動物疫苗產業的人才概況，認為在研發階段的人才相當充足，但在疫苗量產、製造及行銷領域則相對較弱。「佐劑的

開發在疫苗製程中很重要！然台灣欠缺相關經驗的人員，以致國內自產產品較國外產品穩定性與品質皆差一點，自然影響終端畜牧業者的使用認同度，甚至影響出口機會。」黃組長進一步補充，「以家蠶量產豬瘟 E2 次單位疫苗為例，需再加強以下幾個領域的人才培育。第一是家蠶飼養相關產業人才，隨著蠶絲產業的沒落，願意投入該產業的年輕人甚少，若該量產平台可建立，則可為養蠶產業開創出新的天空，讓相關系所的畢業生也有更多就業機會。第二是動物疫苗開發測試人才，這必須具備分子生物技術與知識，進行蛋白質純化、分析及效力試驗；最後則是目前最缺乏的疫苗製造人才，在符合 GMP 規範下建立標準作業流程及製造，同時 GMP 的生產工廠及從業人員，需每年接受查廠、不斷改良產品及品質確認等檢定程序。」「若這些專業人才能培育完成，相信對於動物疫苗產業從上游的研發、中游的試量產及田間試驗、下游的量產及產品開發等一系列產業鏈備齊能量，加速台灣動物疫苗產業轉型與升級。」

加強國際合作案例 建立台灣經驗

2006 年台灣動物疫苗進口值約新台幣 6.8 億元，出口值僅約 3,000 萬元，顯示國內廠商產品銷售範圍多侷限國內市場，少有出口國際案例。「台灣動物用疫苗產品一直有製程不穩定，品質不佳的情形，且受限於 GMP 制度與規範，導致無法符合市場需求，自然不利出口市場。推動國內動物用疫苗產品進入國際市場的策略之一，可以與具有強銷售通路的國際大廠合作，國內廠商利用生產抗原或代工方式生產產品，透過國際廠牌與通路行銷，但在建立此種合作模式的前提，便是自身製造規格需經過國外合作夥伴的認同，即通過認證與查廠，例如國內高生製藥、大豐疫苗科技皆與台灣拜耳建立此種合作模式。」此外，讓國內產業成長的方法，我認為最快的就是引進國外廠商，尤其是引進外資設廠。目前已知某些歐洲公司，因考量長途運輸疫苗

產品的成本費用，有意在亞洲地區設立生產工廠，若能爭取國外公司在台灣設立疫苗製造廠，其所有的生產規範將符合國際規範，藉由聘用本地人員，可快速提升疫苗製造人才的素質，對於台灣的廠商而言，也將有一示範作用，加強提升自家生產製造能量。透過品質提升與製程符合國際規範與需求，也才能有自創品牌的空間。」

掌握特有優勢 發展台灣動物疫苗產業

「台灣的動物飼養環境從 1990~2001 年，發生重大變化，平均每年會進入一種新的病原，而動物用新疫苗的開發工作更是刻不容緩！」「曾經台灣的兔化豬瘟種毒在國際上頗富盛名，C-strain 病毒指的就是 Chinese strain，現仍為減毒疫苗之種毒。然而，為達完全撲滅豬瘟之目的，次單位疫苗的開發可為一條解決途徑」黃組長說。

進一步請教黃組長台灣動物用疫苗產業的優勢為何？「台灣在研發的人才充足，但必須加強 GMP 製造規範的經驗，如之前提到的可藉由國際合作方式，多培養相關經驗的從業人員。此外，加強開發具競爭力的疫苗，如家蠶量產豬瘟次單位疫苗的系統，除了關鍵技術的專利掌握在國內，台灣又擁有完整養蠶量化經驗，可將生產成本降至最低，在價格上具競爭優勢。未來在疫苗開發標的選擇上，則應考量疾病對畜禽養殖業的重要性及市場規模程度，如對育成率有影響的疾病或多價疫苗等題材，皆可多方研發，以豐富的產品線，開創台灣產業進入國際市場的機會。」從動物疾病研究到疾病防治，台灣從未在這舞台缺席過，然而該如何從品質不穩定的形象，提升為一地製造、全球行銷的經營模式，則是有賴所有產業成員共同努力克服的困境。關於家蠶量產豬瘟次單位疫苗未來雖仍有許多難關需要克服，但黃組長仍樂觀表示，經歷這一連串的產業化過程經驗累積，台灣動物用疫苗產業勢必更加成長與茁壯。

AgBIO

劉翠玲 / 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 專案經理