

運籌帷幄 創造綜效

聯亞生技與其生物製品之研發及商業化策略

撰文/林淑菁

一、成立緣起與現況

聯亞生技開發股份有限公司 (United Biomedical, Inc., Asia, 簡稱爲 UBI Asia) 於 1998 年 10 月由美商聯合生物醫學公司 (United Biomedical, Inc., 簡稱爲 UBI) 在行政院開發基金及經濟部大力支持下在台成立。UBI 是合成胜肽及疫苗設計領域的先驅者, 擁有完整系列的專利技術, 並且已經利用該系列專利的技術, 發展出多種高效能的免疫治療及疫苗產品的生物製藥公司。UBI 在台灣成立的子公司聯亞, 其定位在於成爲 UBI 在亞太地區營運的中心, 從事研發、製造、及銷售創新型生物科技醫療產品。主要開發標的係以胜肽爲主的疫苗與檢測試劑, 以及蛋白質藥品, 如: 單株抗體及重組蛋白。聯亞於 1999 年 3 月, 併購羅氏 (Roche) 製藥公司座落於新竹縣湖口鄉新竹工業區之 GMP 製藥廠房、設備及生產管理程序, 並接收諾華藥廠 (Novartis) 大部分的設備及人才, 成爲聯亞一廠。2001 年 9 月併購葛蘭素威康新竹湖口廠, 成爲聯亞二廠。該廠是國內第一家申請 cGMP 第三階段且獲得衛生署認可的藥廠, 已通過澳大利亞 TGA 的 GMP 審查, 目前則進行美國 FDA 驗證。聯亞因而進一步獲取高水準的針劑、軟膏等劑型的製造證照, 順利建立符合國際水準的各式劑型生產線, 其針劑生產線未來將運用於研發中的生技藥品劑型生產。2003 年 4 月, 聯亞二廠獲

農委會防疫檢疫局許可, 將其一針劑生產線登記爲生產動物用疫苗廠。同年於聯亞廠區內增建以動物細胞培養系統生產蛋白質藥物之 GMP 先導工廠及胜肽合成 GMP 先導工廠, 作爲生技藥品原料藥製程放大及臨床試驗用藥之生產基地。聯亞除利用既有廠房設施從事 Roche、ICN、Pfizer、Novartis、GSK 及 Takeda 等國際大廠的產品之藥品委託製造外, 亦加速開發自身平台技術所衍生之以免疫治療及疫苗爲主的系列生物製品。另外, 也積極尋求與國內外各生物醫學研究單位建立互補或加乘性之合作關係, 以加速技術創新及產品開發的腳步。

二、創辦人

聯亞董事長王長怡博士 (Chang Yi Wang, Ph.D.) 爲美國聯合生物醫學公司 (United Biomedical, Inc., UBI) 及其集團子公司之創辦人, 自 1998 年起擔任公司之董事長兼執行總裁。自 1985 年 UBI 成立以來, 王博士致力於將她在合成胜肽應用於免疫學之科學與技術上的知識運用於產品設計。在她的領導下, 建立了令 UBI 成功關鍵的 UBITH[®] 技術平台。經由美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 研發基金之多項主要獎助並任命爲計畫主持人, 王博士更建立了 UBITH[®] 胜肽設計技術之產品應用。UBI 成立以前, 王博士

為紐約史隆凱特琳紀念癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 之分子免疫學實驗室主任及計畫主持人 (1980-1985)，並於康乃爾大學醫學院 (Cornell University Medical School) 史隆凱特琳部門 (Sloan-Kettering Division) 教授免疫學。王博士畢業於國立台灣大學化學系，並取得紐約洛克斐勒大學 (The Rockefeller University) 免疫學及生物化學博士學位。她發表超過 120 篇科學論文，並是 UBI 所擁有超過 80 個已核發或申請中專利的主要發明人。王博士受邀在許多國際會議中發表免疫學、疫苗、免疫治療及傳染病等領域之演講，亦受美國國家衛生研究院之邀擔任生物防禦研發合作計畫 (Cooperative Research Partnerships for BioDefense) 及過敏暨免疫研究計劃 (Allergy and Immunobiology) 的主要科學審議委員。王博士更於今年 5 月 23 日獲得美國紐約智慧財產權法律協會 (New York Intellectual Property Law Association) 所頒發之「2007 年傑出發明家」(the Inventor of the Year Award 2007) 殊榮。



聯亞生技開發股份有限公司 董事長 王長怡博士

三、核心技術

聯亞的核心技術有兩個範疇：其一是由美國母公司 UBI 技轉而來的「功能性抗原學」技術平台，

用以開發胜肽為主的疫苗及檢測試劑；其二是由聯亞研發團隊所建立的「單株抗體擬人化」技術平台，用以開發治療用單株抗體。「功能性抗原學」技術平台包括：(1) 以生物資訊學、分子模型法演算及聯亞的免疫血清學技術，確認出蛋白質的功能性抗原位；(2) 以合成的胜肽抗原模擬功能性抗原位；(3) 加上聯亞專利獨有的UBIth[®]技術使免疫過程放大免疫反應；(4) 將有效加強免疫反應的合成免疫原中加入佐劑，形成疫苗或治療製劑之獨特配方，產生具長效與速效之免疫機能產品。「單株抗體擬人化」技術平台包括：(1) 鼠源單株抗體擬人化；(2) 工業量產級細胞株建立；(3) GMP抗體生產製程；(4) 抗體藥品品質管控技術等。

四、生物製品之研發

聯亞成立以來，與美國母公司 UBI 一直致力於創新疫苗等相關產品開發，並利用「功能性抗原學」核心技術，開發出多種動物用與人用的藥品及檢驗試劑，並發表過上百篇之國際論文及擁有近百個國際專利。目前及未來將要開發的產品方向敘述如下：

(一) 人用免疫治療劑與疫苗

1. 阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 治療性疫苗

在一些人類與老鼠的醫學實驗已經驗證了，AD 是一種由類澱粉質 -beta 胜肽 (amyloid-beta peptide, A β peptide) 形成 A β 纖維 (A β fibrils) 沉積在腦部，使腦部組織受損，進而使腦部功能退化的一種病變，主要常發生在老年患者。據市場推估，65 歲以上老人將有 1/10 會得到 AD，而超過 85 歲以上老人更高達了一半以上的機率會得到 AD。單就美國市場估算一年在 AD 患者身上就花了一千億美金。UBI 集團正在發展一種 AD 的治療性疫苗，利用專利性的 UBIth[®] 輔助型 T 細胞技術 (helper T cell)，使其專一性的作用在 A β 的

抗原決定位。此種利用免疫原理所設計的治療疫苗，其作用效果與效期將可獲得發揮，並以過去研發的經驗，以 UBI 胜肽技術所開發出的生技藥物將會是相當安全的產品。目前已完成前臨床動物試驗，已驗證本疫苗之有效性及安全性。今年將在台灣申請新藥臨床試驗，並期望在 2011 年能通過臨床試驗一、二期與上市。治療的藥物一旦成功，將會是生技醫藥界突破性成功的革命性醫療產品。

2. 人類免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 治療用單株抗體

開發治療 AIDS 最主要的市場集中在已開發國家中，而其中 38% 的患者是目前幾乎無法以現有的抗病毒藥物治療。聯亞正在開發一種治療 HIV 感染的擬人化單株抗體，此種抗體能有效地阻礙病毒進入感染細胞的途徑，並且對於各種品系的 HIV 病毒都有成效，其保護療效已經在黑猩猩試驗中得到證實。此產品的開發連續榮獲三次經濟部的科專補助，並於去年 7 月繼續榮獲經濟部科專補助此產品於台灣進行的前臨床以及臨床一期試驗，而美國 NIH 亦將補助此產品於美國的臨床試驗。聯亞以動物細胞培養系統生產蛋白質藥物之先導工廠，已完成衛生署之 GMP 硬體與軟體查廠，可作為此類生技藥品原料藥製程放大及臨



蛋白質藥物生產設施

床試驗用藥之生產基地。預計於今年生產取得臨床試驗用藥與進行前臨床試驗，2008 年進行臨床一期試驗，可望於 2011 年左右產品上市。前期目標市場將鎖定在對抗病毒藥物治療失效的病患，進一步則可以和抗病毒藥物結合使用，以增進療效。

3. 人類免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 疫苗

聯亞位於美國長島的母公司 UBI，於 2005 年 7 月榮獲美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 一千七百萬美元的愛滋病治療性疫苗研究獎助，該獎助也將使得 UBI 的治療性疫苗成為 NIH 在全球愛滋病臨床試驗計劃最新的一部分。透過此計畫之執行，此產品預計於 2008 年進行臨床一期試驗，可望於 2012 年左右產品上市，



人類免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 治療用單株抗體

而聯亞將可實施其亞洲地區的產品開發、臨床試驗以及產品製造銷售。

(二) 動物用疫苗與免疫治療劑

聯亞動物疫苗之研發肇始於台灣 1997 年爆發口蹄疫 (Foot-and-Mouse Disease, FMD), 造成產業重挫, 經濟恐慌之際。聯亞在 1998 年成立之際, 由於具專有的疫苗開發技術, 遂被賦予重任來開發口蹄疫疫苗, 所以這是時間點與台灣需求促成之結果。聯亞在經濟部工業局主導性新產品計畫的支持之下, 利用「功能性抗原學」技術平台, 成功地開發出以合成胜肽為主的口蹄疫疫苗及公豬去勢疫苗。

1. 口蹄疫 (FMD) 疫苗

聯亞所開發的口蹄疫疫苗陸續在台灣家畜試驗所, 美國農業部梅花島動物疾病中心 (USDA Plum Island Animal Disease Center) 以及中國接受攻毒試驗成功, 為了進一步在全球市場使產品成功上市, 將在台灣及亞洲地區做進一步的試驗。這種以胜肽為基礎所製造的疫苗有別於過去長久以來所使用的滅活病毒疫苗, 將會是更安全、更有效的防毒工具。因為具有其獨特的疫苗標記, 若搭配 UBITH[®] FMDV ELISA 檢測試劑, 則可以非常有效率的控制疫情, 避免造成重大國家經濟損失。因此聯亞特有的檢測試劑與胜肽疫苗組合套組預期會吸引非疫區國家防禦使用, 爆發疫情的地區更應該搭配使用, 以排除疫情擴大的危機。聯亞的豬隻用 FMDV 胜肽疫苗已經在 2004 年 4 月取得中國農業部的第一類「新獸藥證書」, 且 UBI-China 上海之疫苗廠已取得 GMP 證照, 今年就可以量產上市銷售。另外將繼續以新型配方開發牛隻用的口蹄疫疫苗, 拓展更大的國際市場。

2. 公豬去勢疫苗

豬隻在成長的過程因為荷爾蒙的關係, 會產生令人不悅的腥騷味, 影響食肉的品質, 進而影響豬肉的市場價格。傳統的方法為解決此一問題, 使用閹割的方式去除豬肉的腥味, 但此法不

但大費周章, 且不仁道又不經濟, 容易造成豬隻緊迫而導致食慾不佳或引發豬隻的感染, 造成損失。聯亞利用胜肽抗原技術, 結合內分泌學的原理, 將豬隻下視丘所分泌的 LHRH (Leutenizing Hormone Releasing Hormone, 黃體素釋放激素) 加上專利之 UBITH[®] 免疫增強技術, 並加以油質佐劑, 形成本創新型疫苗。在公豬約於第 8 及 12 週齡間, 以八週之間隔施打第一及第二劑本疫苗, 並於施打第二劑約 4 週後上市。利用兩次針劑注射之免疫方式, 使公豬產生 LHRH 抗體。LHRH 抗體進而與 LHRH 相互結合, 使體內 LHRH 濃度降至極低, 因此腦下垂體黃體素的分泌受到抑制。當公豬體內的黃體素降低時, 睪丸的發育會受到抑制、甚至萎縮達到免疫去勢 (immunocastration) 的效果, 進而發展出公豬去勢疫苗。此疫苗使公豬在肥育後期, 不會因為發情的關係導致食慾下降, 還可抑制性衝動, 使豬隻不安等種種問題不會產生。因不是採用手術閹割, 所以手術風險所造成的豬隻損失也不復存在, 並且不會因為太早閹割使豬隻體脂肪變多及產肉率下降。同時由於睪丸的萎縮使體內睪固酮 (testosterone) 的濃度降低, 進而令豬騷味的主要來源 androstenone 及 skatole 都會降低, 騷味去除後則可增加豬肉的風味。該疫苗最大的效益就是, 豬農的收益提高,



左：未施打聯亞公豬去勢疫苗之公豬；
右：施打聯亞公豬去勢疫苗之公豬

生物高科技紮根台灣，使台灣晉身為動物福利國家之林而提昇國家形象。

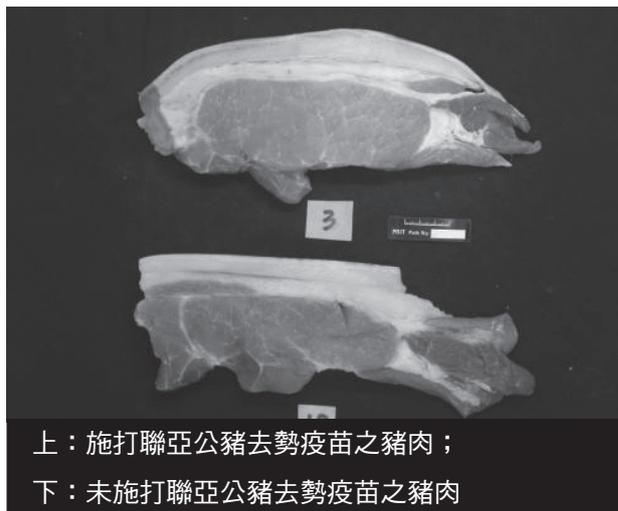
此外，最近的科學研究顯示母豬的去勢與公豬的去勢具有相同的效果。但以傳統法進行母豬去勢的手術非常繁複，養殖場不可能進行大規模的母豬去勢手術，所以此免疫去勢法將能達成最有效率的母豬去勢工作。預計應用於母豬去勢的 LHRH 疫苗產品的開發將能打開原有市場的 2 倍大。先前與台灣動物科技研究所合作，已完成台灣農委會申請產品註冊登記之「委託試驗」，並顯示 100% 之效力。本疫苗預計於 2008 年上市。



左：施打未打聯亞公豬去勢疫苗之公豬睪丸；
右：施打聯亞公豬去勢疫苗之公豬睪丸

(三) 檢測試劑

運用 UBI 授權之特有的 UBITH[®] 與胜肽技術所開發之檢測試劑，具有一般以溶解病毒或重組蛋白質為基礎的產品所沒有的眾多特性。聯亞的檢測試劑優勢包括：(1) 靈敏度高；(2) 專一性高；(3) 鑑別度高；(4) 較為安全；(5) 生產簡單；(6) 易大量製造；(7) 產品均質性高；(8) 產品穩定度高等優點。過去聯亞已成功開發出 HIV、HTLV、HCV 以及 SARS 等檢測試劑，因人用的生技產品門檻與挑戰性較高，而動物用產品市場潛力不容小覷，聯亞現在正積極開發的畜產動物用檢測試劑，並且與美國農業部、台灣動物科技研究所、台灣家



上：施打聯亞公豬去勢疫苗之豬肉；
下：未施打聯亞公豬去勢疫苗之豬肉

畜試驗所、中國中牧公司以及荷蘭動物科學保健研究所等機構有合作關係。

1. 人用檢測試劑

1999 年聯亞授權永信製藥公司生產 UBI HIV EIA、UBI HCV EIA 及 UBI HTLV I/II EIA 血液篩檢病毒抗體檢驗試劑，2002 年 4 月獲衛生署頒發銷售證照，可在國內及國際銷售。

2. 口蹄疫病毒 (FMDV) 檢測試劑

台灣於 1999 年爆發豬隻與牛的口蹄疫時，聯亞隨即著手進行 FMDV 的檢測試劑開發，以 UBITH[®] 為基礎技術，開發出一套 UBITH[®] FMDV ELISA 檢測試劑組，具有高靈敏度與高專一性，方便大量田間篩選等優異特性，並且可透過其檢測結果判斷動物是否有被口蹄疫病毒感染，或者是已被免疫的案例。這種突破性的貢獻，能幫助民間與政府走出農業經濟危機的陰霾。用此套診斷試劑亦能精確地判斷是否該撲殺豬隻，從此得以掌握疫情的發展，不再是無謂的展開大規模不仁道的屠殺，受到農民、保育類及環保人士以及世界各國的高度肯定。

3. 禽流感 (AI) 檢測試劑

台灣為高病原性禽流感之非疫區，但近年來高病原性禽流感疫情於亞洲地區陸續爆發，造成

嚴重之經濟損失。鑑於兩岸間之往來日益頻繁，此病毒對台灣養禽業具潛在之威脅性，另亦有人畜共通疾病之隱憂。故聯亞以專利的功能性抗原學與特有的胜肽技術，合成禽流感病毒 HA 亞型抗原決定序列胜肽，建立酵素連結免疫吸附分析試驗 (ELISA)，以助於安全又快速診斷禽流感亞型抗體。此套組若能廣泛應用於臨床檢測工作上，預防病毒之入侵與蔓延，對於台灣禽流感防疫上之監控工作有極大的助益。

五、產業影響力

(一) 生技製藥產業

雖然我國政府在多年前便已將「生物技術產業」列為重點發展之高附加價值與高知識導向型產業之一，並將「兩兆雙星」列為「六年國家總體建設計畫」之重點，積極推動生技產業成為具發展潛力的明星產業。但我國目前在這個相當熱門且極有潛力的生技製藥領域上，僅能掌握基因工程上的技術，而相當欠缺生技原料藥及藥品的研發與 GMP 生產技術。截至目前為止，仍無任何一個經由我國自行研發的生技藥品生產上市。而且研發中的藥品，目前多處於前臨床階段。相較於歐美，我國在生技藥品這個領域的成果顯得相當貧乏。

而聯亞係定位為 UBI 在亞太地區的營運中心，在 1998 年成立時取得了 UBI 所開發的多項免疫治療及疫苗產品之亞洲地區的製造與銷售權利，隨即以台灣為基地，開發運用由 UBI 取得之產品權利，從事生技產品創新的開發事業。至今，聯亞已建立完整胜肽疫苗及蛋白質藥品開發之關鍵技術平台，並已建立生技藥品之 GMP 生產基地。這些技術平台之價值極高，可應用在所有生技藥品之開發，同時所建置之生產設施，可以用來生產臨床試驗用生技藥品，為台灣的生技製藥產業奠定基礎。未來聯亞將更落實我國臨床試驗等級生技藥品之生產能力，並推動公司產品成為首例台

灣核准之「First in human」臨床試驗新藥，成為政府推動生技產業政策的成功典範，讓台灣亦能擠入具備研發及生產生技藥品能力國家之林，台灣在醫療與科技上的國際形象也將因而大大提昇。

(二) 動物疫苗產業

目前我國動物用疫苗計有七家生產工廠，以國內市場為主要銷售地區，外銷比例極低。由於國內動物用生物藥品仍以傳統技術包括利用動物、胚胎及細胞培養等方法生產疫苗為主，不易與輸入之先進產品競爭，因此國內動物用疫苗市場大都為國外輸入者佔有。由於創新型動物用疫苗之製造必須利用新興的生物技術，國內產業因缺乏自行研發的能力，疫苗的產程或劑型亦少有改進，再加上經營較為保守，故難以獨立研發新產品。此外，國內的動物用疫苗製造廠多屬中小型企業經營，且產品重疊性高，只能在有限市場而互相殺價競爭，導致獲利微薄。目前，動物用疫苗廠及疫苗產業正面臨嚴重的危機。

聯亞的動物疫苗在台灣上市，除了可以建立自主的生產技術，利用國內既有的動物疫苗生產設施，使其生產高經濟價值的胜肽疫苗產品外，更可帶動上下游相關產業如：特殊化學品工業、生物技術工業、動物藥製藥工業、醫藥工業、畜牧業及飼料業等之蓬勃發展。未來將達成提昇台灣的生技研發水準與國際接軌，並成為全球領先的目標。

六、全球佈局與經營策略

聯亞隸屬於 UBI 集團之一員。UBI 是一個具尖端科技的國際化生物製藥公司，其集團總部位於美國紐約長島，子公司除了位於台灣新竹的聯亞，另有位於中國北京及上海的 UBI-China。美國總部以其創新技術及產品，與貼近全球最尖端資訊及市場之優勢，主攻創新技術及產品研發，副打特殊學名藥，銷售美國市場並作為深耕歐洲市場之跳板，更將雛形技術及產品轉移台灣。位於

台灣新竹的聯亞則以集結全球化研發、商業、管理平台及人才，並為極佳模型市場之優勢，主攻全球商業化之研發、事業及行銷策略，副打全球藥品代工，產品回打美歐市場，並將成熟產品及技術轉移至中國生產。而位於中國北京及上海的 UBI-China 則因最高生產經濟效益及廣大中國市場之優勢，主攻集團胜肽原料藥及疫苗之生產，副打中國市場策略聯盟，並供應美、台原料藥及疫苗。由此，UBI 集團以其把握先機、佈局世界、掌控全球之優勢，與發揮美、中、台金三角之地方優勢，以產生最佳綜效之策略，進而達成其企業願景：『領導整合西方與大中華地區醫療生技平台，成為以華人為主的世界級生技製藥公司』！

七、公司價值核心與未來展望

聯亞的價值核心在於其擁有特殊並自成一格的「功能性抗原學」及「單株抗體擬人化技術平台」、國際級的 cGMP 廠房、創新務實的經營團隊以及美、中、台的企業佈局。聯亞特有的技術平台及國際級的 cGMP 廠房，使其得以在穩健的營收之下，源源不絕地開發創新產品；創新務實的經營團隊，使聯亞得以用最經濟有效的方式達成企

集團策略：發揮地方優勢、產生最佳綜效



UBI集團策略

業的目標；而美、中、台的企業佈局，使聯亞可以整合利用各地的特殊資源，達成企業的國際化。聯亞多年來經營的創新產品在未來五年內，將對公司營收產生明顯效益。預計至 2010 年，營收將成長至 30~40 億台幣；並期望企業於 10 年內達成亞洲領先、20 年內成為國際重量級创新型生物及製藥領域之目標。

AgBIO

林淑菁 聯亞生技開發股份有限公司 生物製品事業處處長