

專訪高生製藥股份有限公司

撰文/陳政忻

動物用疫苗的種類繁多，在國內多是以經濟動物之疫苗為主，舉凡豬、牛、家禽…等等，其中以豬用疫苗與家禽用疫苗為大宗，截至民國 95 年底，國內豬隻在養頭數約為 700 萬頭，在養家禽約為 1.2 億隻。我國畜產業處在高密度畜產飼養環境下，最佳的控制與預防疾病的方法便是使用疫苗；再者，畜產界的企業化經營管理已發展成熟，計畫性疫苗接種遂成為畜牧業者預防疾病的最佳選擇。

國內動物用生物藥品係以傳統方式生產為主，細菌抗原以發酵方式生產，病毒抗原主要係利用動物、胚胎蛋及細胞培養等方式生產疫苗，而銷售以國內市場為主要經營標的，較少產品能銷售至國外。國內產製之動物用疫苗在國內市場佔有比率約 25%，然而基於亞太地區及其他新興國家畜牧業的逐漸發達，加上中國大陸的崛起，因此國內動物用疫苗產業具有極大發展空間。

動物用疫苗產業從 1980 年代開始至 2004 年的「兩兆雙星」計畫中，一直是政府規劃新興生物技術產業所不可或缺的成員之一。如何利用生物技術，加速動物用疫苗產品的研發，以提升我國動物用疫苗廠生產水準，已成為思考永續經營業者不可或缺的要件。此外，如何避免硬碰硬的競爭而取代佔有率達 75% 的輸入動物用疫苗市場，也另人深思。

高生製藥公司成立於 1972 年，專門從事動物用疫苗的研究開發、生產及銷售，長年來致力

在動物用疫苗領域裡耕耘，1986 年獲政府核定為 GMP 動物用生物製劑藥廠。同年與日本生物科學研究所技術合作，1988 年取得以細胞培養技術製造日本腦炎疫苗之製造許可證；1995 年以國內第一家資格，取得以細胞培養技術製造豬瘟疫苗之製造許可證。

2004 年高生製藥與中興大學合作的豬萎縮性鼻炎次單位疫苗，成功技術移轉給知名德國大廠 Bayer 公司，更為人所津津樂道。有鑑於高生製藥近來亮麗的表現，本刊有幸拜訪高生製藥公司林家修董事長，與讀者分享過去經營的點滴，訪談內容如下：

Q1：請問國內自行研發動物用疫苗的利基為何？

A1：第一，由於疾病的區域性差異，在不同國家所流行的疾病，會因其地理環境、氣候溫度的不同而有所差異；此外，已開發使用的疫苗，也會因為交叉保護的落差，不一定全然適合在地的需求，例如多重血清的細菌性疫苗開發等，更需要考慮使用在地病原株。因此，農政主管單位的疾病防疫規劃中，動物用疫苗產業是不可或缺的區域性必要產業，有自主性的疫苗研發、生產能力，是降低特殊病原入侵風險管控不可或缺的一環。

第二，動物用疫苗產業具有高研發投資、高附加價值的特性，所需的關鍵性技術密集，從種菌、毒株的開發到抗原量產等疫苗製造過程中，利用到分子生物領域的基因重組技術，到組織培養操作、發酵、純化等都是例行的生產工具，這些高技術門檻提供更好的產業未來性。

第三，全球動物用保健市場的總值約為160~170億美金，疫苗有26億美金，減少抗菌劑的使用已成為全球共識，這將是動物用疫苗市場未來大幅成長的利基。尤其在經濟發展快速的東南亞、中國大陸等地，市場規模是台灣現有市場值的10倍，這些市場地理位置、語言文化背景、疫苗產品價格結構和台灣相近，台灣具有優先拓展的優勢。

Q2：高生製藥的競爭力為何？

A2：疫苗的產製技術可大致分為三領域：第一個領域為種源開發，此階段包括全細菌、病毒，或次單位、DNA等疫苗種源的開發；第二個領域則是抗原量產技術，可利用活體（如兔子、受精胚胎蛋、小老鼠、馬）、細胞培養、發酵等

方式來大量生產所需之抗原；第三個領域是配方技術，依據現場使用需求的不同，設計延伸出如不活化、減毒，或單價、混合、多價，或水質、油質及凍乾等不同劑型之疫苗。配方後的成品，經過製造廠安全、效力檢驗後，還需再逐批經國家安全、效力檢驗合格，逐瓶黏貼合格封籤後，才能販售給國內外的客戶。

高生製藥公司已成立30餘年，在產品開發及製造上，累積豐富的經驗及能力；在GMP管理規範上，依據國內各相關法規要求及參照WHO GMP精神定期更新；在設施、設備上，近二年更斥資3000萬元更新製程以提昇品質；在生產發酵技術上，已具備液體、固體生物反應器之量產能力；在組織培養技術上，除建立篩選細胞株能力外，尤其具有卓越的Roller及Suspension培養量產能力；而近十年來對生物科技的積極參與與投資，已培養及建立一組陣容堅強的分子生物團隊。最令我們引以為傲的是，過程中以在職進修方式所培訓出來的博、碩士高級人才，已在不同領域發光發亮。此外，良好的劑型配方技術包括有



效期間可長達 4 年的凍晶乾燥技術，可以產生高抗體、但是沒有免疫副作用的 W/O/W 緩慢釋放配方技術及 Al-gel 配方技術等，均是高生製藥公司競爭力的來源。

Q3：採用動物活體產製疫苗的主因為何？

A3：利用活體生產疫苗有幾點考量因素，譬如說某一疾病的病毒尚未建立特定的細胞株，又或者是以細胞株生產之病毒力價低、病毒抗原性差，或其他人為因素等。以國內生產使用的兔化豬瘟疫苗為例，需先將兔化豬瘟弱病毒接種兔子，經雙峰發熱期後採其脾臟、淋巴或血液，磨碎並添加抗生素及保護媒，產製而成；所犧牲之兔子需徹底消毒，並經主管機關同意後銷毀，以防止外流。由此可知，活體產製疫苗所耗費之人力物力驚人，依 GMP 觀點或技術發展趨勢，也應該是以細胞培養方式來替代活體方式產製抗原。

現今疫苗技術的發展已相當進步，從早期第一代的不活化疫苗、減毒疫苗，到第二代的基因工程疫苗，如基因缺損、

次單位、重組、載體疫苗，乃至於第三代的 DNA 疫苗，無不希望生產出安全且沒有副作用之疫苗。理想的疫苗不僅需要提供快速、長效及充分的保護力，還需要在免疫後，可以協助疾病監測。疫苗能於室溫下長期貯存之特性，也是未來追求的目標之一，目前來說，最能符合上述特性的即是基因疫苗，可說是活毒(菌)疫苗的最佳代理。此種疫苗是將帶有特定抗原基因的質體 DNA 送入動物體內，由細胞吸收後，表現出抗原蛋白，引發免疫反應。基因疫苗施打方式有：肌肉注射、基因槍皮下注射、黏膜免疫及體內電擊之方式，簡易的傳遞方法仍待突破。然而，最大的困難應該是在法規面，要證明安全無虞仍有相當挑戰。

Q4：高生製藥的產品技術主要來源為何？

A4：60 年代初期，所有國內生物藥品廠都是以一塊錢方式，向現在的家畜衛生試驗所技術移轉所有相關的製造品管技術，因此在所產製的產品種類上同質性非常高；80 年代前後，各家疫苗廠開始追求建立以組織培養方法產製病毒的技術，當時以日本技術主流來源主導台灣技術發展將近 10 年，例如北里、京都微生物免疫研究所和日生研生物研究所，直到 90 年代，國內生物疫苗廠同質性漸次產生差異。

80 年代初期，政府大力倡導的生物技術已經在各大專院校、研究所，甚至許多中小規模私人企業，生根發芽。當時高生製藥公司新任董事長是目前股票上市的生達製藥股份有限公司的范進財董事長，獨具慧眼引導高生製藥公司以技術



活菌毒冷凍真空乾造機／高生製藥 提供

移轉方式，與濁水溪生物技術公司技術合作，快速轉型到分子生物技術領域，並建立高生製藥公司自家的分生研發團隊。90年代後透過各級政府推動的產學合作計畫，與各大專院校老師合作開發，以技術移轉方式持續維持新產品開發動能，將有限研發資源做最佳化的運用。產學合作加技術移轉是政府的德政，但是未來自主新產品的開發能力建立，才是企業永續經營的根基。

Q5：現今哪些為高生製藥導入分子生物技術後之產品？

A5：1990年生達製藥企業集團入主經營高生製藥公司後，開始轉型至分子生物領域，所努力耕耘的產品也漸次開花結果。首先1995年以國內第一家資格，取得以細胞培養技術製造豬瘟疫苗之製造許可證，此項產品能力建立的另一項意義，是宣示國內疫苗生產技術能力正式與國際技術能力接軌。1997年再以國內第一，到目前仍為國內唯一之勢，取得豬假性狂犬病gI基因缺損疫苗之製造許可證。基因缺損疫苗可以提供與傳統疫苗完全相同的保護力，但基因缺損疫苗免疫後，經由血液檢查gI蛋白質，可以明確判斷血液中抗體是源自免疫效應或是自然感染，後者可能在養豬場內成為病毒帶原者，計劃性予以淘汰可將病毒完全撲滅。

分子生物疫苗技術開發另一個階段的突破是2003年，經由行政院農業委員會動植物防疫檢疫局推動產學合作計畫的協助，高生製藥公司向中興大學技術移轉豬萎縮性鼻炎次單位毒素疫苗技術，其成果應用立即獲得台灣Bayer公司的青睞與參與，該產品並於2004年取得國內



組織培養室／高生製藥 提供

製造及販售許可。因為可以同時提供對抗病原菌及其產生毒素的雙重優越保護力，短時間內即在國內引致廣泛的注意及銷售實績。目前該產品正經由Bayer公司進行全球行銷開拓中，高生製藥公司負責產品的製造，中興大學負責研發及輔導。本公司在分子生物疫苗自主性技術開發上，於2005年再完成沙門氏菌雙基因缺損活菌疫苗研發並提出製造許可申請，期望在最近的未來就能有更進一步的突破。



「豬萎縮性鼻炎次單位毒素疫苗」簽約儀式
高生製藥 提供

Q6：國內動物用疫苗廠商未來轉型的契機為何？

A6：自從民國86年爆發豬口蹄疫疫情，喪失日本外銷市場，豬隻在養頭數由1000萬頭驟降為650萬頭，致使往後國內政策及市場需求，以自給自足為主要規劃方向。再加上WTO開放後，國內畜產養殖及疫苗廠面臨更大的挑戰。常言道「危機就是轉機」，近年來業者卯足全力在新產品的開發，透過政府積極推動的產學合作計畫，業界以有限的投資將研發實力做倍數的成長，產品已多樣化。國內7家的動物疫苗廠多屬中小企業，早期技術源自農委會家畜衛生試驗所的同質性問題，近來由於合作對象或經營方針不同，已有明顯差異化，如果能夠藉由各種型式的策略聯盟合作，將各廠視為一個企業旗下的各部門單位，專職分工，必將有助於品質及整體產業競爭力的提升。國內動物用疫苗廠在技術、品質、價格都具有競爭力，較為欠缺的就是國際化的行銷能力。高生與國際大廠的合作，預期從中學習國際大廠的市場行銷能力，並為銷售國際化接軌做準備。要將產品外銷與國際接軌，符合國際規範的GMP廠是必備條件之一，包括

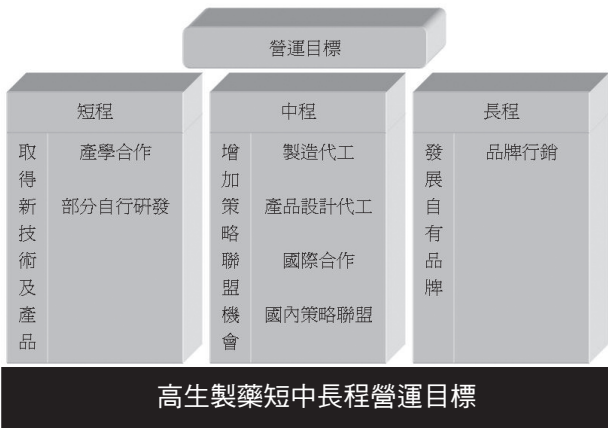
需要符合硬體設施規範及軟體操作規範及相關之確效作業，高生製藥公司目前積極的投資，就是在為國際化做準備。

Q7：未來高生製藥的經營規劃為何？

A7：高生製藥現階段正面臨轉型之際，面臨許多挑戰，如建置符合 WHO 規範的GMP廠必須有相當的投資，在營運初期有其風險，非常感激屏東農業生物科技园區陳建斌主任聽到業者的心聲，正在努力為面臨的挑戰解套。另外，在促進外銷所面臨的時間風險，乃攸關廠商生存與未來競爭力之議題，主管機關長官也已伸出堅定的雙手，承諾將檢討窒礙難行法規，以創造出動物用疫苗業者更寬廣的新生存空間。

因此，在短期營運目標仍將持續以產學合作及部分自行研發取得新技術與新產品，進一步爭取國際大廠在國內之製造代工或是產品設計代工之機會，增加國產品市佔率。在國內並規劃藉由各種型式的策略聯盟合作，在島內做良性的競爭與合作，使有限資源發揮最佳效益；由於國內市場有限，必須將格局放大至全世界，對外以產品線為基礎，結合國際大廠的全球銷售通路能力，開拓國際商機，長程則以發展自有品牌目標做為自我期許。

AgBIO



陳政忻 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 助理研究員