

動物疫苗生力軍 挑戰世界舞台 專訪瑞寶基因 股份有限公司

撰文/劉翠玲

根據 Animal Pharm 資料顯示，2004 年全球動物用疫苗市場規模約 32 億美元，預計 2009 年將成長至 40 億美元，驅動相關市場成長的主要因子，莫過於新興疫苗技術的發展和商品化，能更有效地預防動物疾病發生；若以疫苗種類區分，其中以反芻動物疫苗占最大宗，其次為伴侶動物用及家禽疫苗。在國內，動物疫苗多以經濟動物為主，包括豬、牛、家禽等，並以豬用和家禽、家畜用疫苗為最多，此乃與傳統飲食與飼養習慣有關。台灣畜牧業屬於高密度養殖環境，最佳的控制與預防疾病的方法便是使用疫苗，此外，動物用疫苗產業屬於「安全農業」的一環，安全農業則為我國農業施政的主軸，即運用新興生物科技，減少動物養殖過程中抗生素的使用，並開發疾病防治疫苗與檢測試劑，監控且預防動物疾病的發生，以生產無污染、無藥物殘留、高附加價值的優質農產品。

然而，2006 年動物疫苗進口值約新台幣 6.8 億元，出口值則僅約新台幣 3,000 萬元，又國內產製之動物用疫苗在國內占有比率約三成，顯示目前台灣動物疫苗產品多仰賴進口，而本國廠商多屬中小企業，在有限資源與設備營運下，產品銷售範圍多侷限在國內市場，少有出口國際案例。看準包括亞太地區與其他新興國家畜牧業逐漸發達、基因重組

新型疫苗技術的發展等要素，將帶動動物疫苗國際市場成長之機會，在國內專注臍帶血儲存與幹細胞研發的生寶生物科技公司，於 2007 年首度投資上億資金興建動物疫苗生產工廠，並於今年正式成立瑞寶基因股份有限公司，未來專營動物用疫苗之研發、生產和銷售。競爭者的加入對台灣動物疫苗產業將無疑是一場震撼教育，而擁有這獨到眼光的主人便是生寶集團負責人章修綱董事長，本刊藉由專訪章董事長的過程，深入瞭解瑞寶基因成立的緣起，是何種機會嗅到商機？又該如何開創新事業？以及企業未來營運規劃，值得所有農業生技產業成員仔細關注。

請章董事長談談從臍帶血事業轉投資動物疫苗開發的契機？

這兩個領域看似不相關，但其實彼此間是有共通性存在！那就是大量運用免疫學的原理進行產品研發，生寶生技以往在幹細胞研究上，有一部分就是希望能解決免疫系統異常所產生的疾病，過去也累積許多經驗。在這樣的基礎下，再去發展疫苗，對我們的團隊來說，並非從零開始。而會投入疫苗產業是看好基因工程動物疫苗的市場潛力，所以從



生實生物科技公司 (兼瑞寶基因公司)
章修綱董事長 / 瑞寶基因 提供

幾年前生實便開始投入資金與人力進行動物疫苗的研發，此外我們更與台灣動物科技研究所疫苗研發團隊合作，利用其二專利技術平台「對標靶細胞專一的融合抗原」和「逆向基因工程技術」，衍生出標的型次單位疫苗，證實可有效避免豬隻受豬生殖及呼吸綜合症的侵襲。由於該技術平台的特性，研發團隊同時應用到人用疫苗的開發，目前在子宮頸癌疫苗 (HPV 疫苗) 的研發已有初步成果，預計隨著技術的成熟，未來可朝向多元的人用或動物用疫苗進行一系列之開發。

請問您對瑞寶基因公司的經營規劃？

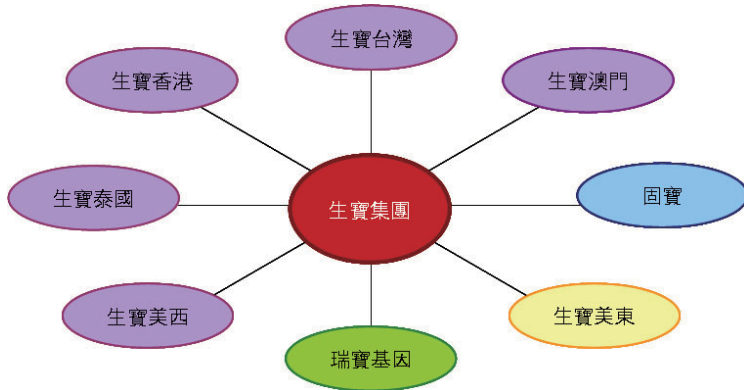
瑞寶基因未來將是生實集團裡專營動物用疫苗開發、製造和銷售公司，生實擁有瑞寶基因 50%

股份。目前我們分別在屏東農業科技園區和桃園觀音地區設有二動物疫苗工廠廠房。觀音主廠廠房佔地超過 1,500 坪，預計在明 (2009) 年第一季即可完成工廠登記與開始申請產品登記證，並可以開始接單，預定第四季應可開始順利生產供貨。此外在屏東農科園區的動物疫苗廠廠房佔地超過 1,000 坪，預計後 (2010) 年第一季可完工，在這裡我們還特將家禽與家畜之疫苗生產廠房進行區分，以生產最高品質之動物用疫苗。從過去我們經營藥廠的經驗，有優良的製造品質管理才可生產高效之產品，於是瑞寶基因在工廠建置與規劃上，是以符合國際目前最高標準 - 歐盟國際醫藥品稽查協會組織 (PIC/S) 所訂立的規範為目標，如此才可生產符合國際標準的產品，以拓展海外銷售市場，未來更可提供國際大廠設計加工 (Own Designing & Manufacturing, ODM) 及委託代工 (Original Equipment Manufacturing, OEM) 之服務需求。

目前建廠用加上硬體機械設備的總投入資成本已達 2 億 5 千萬元，這還不包含軟體、研發及土地取得成本，算是相當大的投資。但我們就是希望成為亞洲地區第一家符合 PIC/S 工廠規範的動物疫苗公司，並建立穩定的供貨系統，即時的大量生產，以滿足海內外顧客與市場之需求。除此之外，台灣獸醫相關研究機構從事動物用疫苗研發之人才充沛且研發能力強，不乏與國際疫苗廠合作新開發疫苗產製外銷之成功案例。未來若能以廠商自行開發或引進國外技術，在符合國際規範之廠房生產疫苗，並結合國際大廠之品牌及通路，開拓以亞洲地區為主之動物疫苗市場，則為提升台灣動物疫苗產業競爭力之可行策略。

請問瑞寶基因公司的核心技術與研發現況？

瑞寶基因的疫苗製成技術主要是與台灣動物科技研究所疫苗團隊合作開發，並透過專利授權方式延伸應用範圍，主要可分為「逆向基因工程技術」和



※ 臍帶血保存／幹細胞研究：生寶台灣、生寶香港、生寶泰國、生寶澳門、生寶美西

※ 椎間盤增生研發：固寶

※ 動物用疫苗：瑞寶基因

※ 人用疫苗：生寶美東

生寶集團組織架構／瑞寶基因 提供

「對標靶細胞專一的融合抗原」二大技術平台，本技術平台第一個衍生的產品即為豬繁殖及呼吸道綜合症 (Porcine Reproductive & Respiratory Syndrome, PRRS) 的標的型次單位疫苗。「逆向基因工程技術」簡單來說即是利用生物資訊系統與逆向基因工程技術篩選病原抗原序列，並用 PCR 方法建構標的型抗原基因；而「對標靶細胞專一的融合抗原」則是將標的型抗原基因嵌入假單胞菌外毒素 (PE) 序列，構築成數個融合蛋白質體，這些融合蛋白所組成的疫苗，可將標的蛋白有效送入免疫細胞，施打在豬隻後可以讓豬隻誘發較高的中和力價及細胞免疫反應。經由 PRRS 攻毒的功效性試驗後，可發現免疫組之豬隻肺臟只產生輕微的間質性肺炎，而未免疫的對照組產生嚴重的間質性肺炎症狀，顯示該疫苗具備保護效力。

目前利用此技術平台的還有生寶與台大婦產科、動科所、約翰霍普金斯大學 (Johns Hopkins University) 共同合作研發的人類子宮頸癌疫苗和美國堪薩斯大學 (Kansas University) 合作開發的人類愛滋病疫苗等，關於 HIV 疫苗，現在進行到老鼠及

猴子的動物實驗，在愛滋病毒的預防方面已經獲得初步的成果，我們也申請相關專利以保護智慧財產。

請章董事長談談產品的開發規劃，為何選擇 PRRS 疫苗當作第一個產品？

豬生殖及呼吸綜合症 (又稱藍耳病) 為豬場普遍存在的一種病毒性傳染病，多年來一直沒有很好的疫苗防禦對策，豬隻一旦感染豬藍耳病，會出現高燒不退、呼吸困難、腹瀉，耳朵藍紫；懷孕母豬染病後，容易流產、早產，或是木乃伊胎，且造成嚴重的流產問題和經濟損失。去年中國地區便爆發大規模的 PRRS 疫情，估計有 26 個省出現豬隻受到病毒感染，共有病豬 25 萬 7 千頭，病死 6 萬 8 千頭，撲殺 17 萬 5 千頭，也造成當時豬肉缺貨與漲價現象，一旦無法有效控制疫情，病毒很容易傳播到鄰國，進而影響亞洲養豬產業。

然而目前國內外有關 PRRS 疫苗主要有活毒疫苗和死毒疫苗二類，都屬於傳統式疫苗，不論在疫苗生產過程、遺毒流佈到環境，皆有可能產生病毒突變等現象，而且現有疫苗在效力上尚無法有效控制 PRRS 的發生。而這便成為瑞寶基因投入新型基因工程次單位疫苗開發的主要目標，解決養豬產業當前棘手疫病問題，商機自然浮現。除了此 PRRS 次單位疫苗已研發完成外，未來瑞寶基因更針對動物用蛋白質及核酸類佐劑 (IL-18、IL-12、INF、Transfer factor、CCL5、PE toxoid、CpG 核酸類)、豬瘟 CSF 次單位疫苗、環狀病毒 PCV2 次單位疫苗、A 型流感 H5 亞型高原性 -eM2 次單位疫苗等進行研發，提供動物養殖產業豐富的疫苗產品，拓展銷售領域。

請問瑞寶基因公司目前面臨的最大挑戰為何？

目前瑞寶基因在動物疫苗廠房新建的標準，除遵守國內的動物用藥品優良製造準則、動物用



觀音總疫苗廠3D模擬圖／瑞寶基因 提供



屏東動物疫苗廠區3D模擬圖／瑞寶基因 提供

藥品製造設廠標準和藥品優良製造規範 (current Good Manufacturing Practices, cGMP) 外，更朝向符合美國藥物食品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和歐盟國際醫藥品稽查協約組織 (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S) 的 GMP 規範，在此規範下所生產的疫苗是經過品質管理的流程，更具有進入國際市場的潛力。然而，目前在我國政府主管機關所發佈的動物藥品製造標準屬於 GMP 規範，尚未公佈 cGMP 規範，這讓瑞寶基因即使工廠設置完成，僅能取得動物疫苗 GMP 廠認證，未來所生產之疫苗產品需要出口時之證明僅為 GMP 標準製造認證，雖然瑞寶基因確實遵守國際標準查廠規範生產製造疫苗，恐也無法即時獲得國內主管單位的 cGMP 認證，如此一來，在產品國際行銷上恐產生滯礙難行。

另目前國內主管機關對於動物疫苗生產之查驗，屬於逐批檢驗，一旦進入檢驗程序，產品必須積存於倉庫中，等待檢驗核可後方可出貨，瑞寶基因的次單位疫苗屬於融合蛋白，是否須與一般的傳統疫苗相同須經歷冗長的檢驗時程，恐影響產品保存期限與海外之供貨時程。此外，瑞寶基因目前仍算是草創期，隨著工廠的逐漸設置完成，需要更多對製藥工廠生產經驗包括 QA、QC 和查驗登記的人才加入，或有熱忱投入動物疫苗開發之相關領域的夥伴一同打拼，然而要找到有相同工作理念的人才仍屬不易。

以產業的角度，貴公司希望主管機關在政策制度規劃上給予哪些協助？

現階段而言，瑞寶基因在研發上是採取與合作夥伴共同開發，並適時以專利申請來保護智慧財產；在資金運用上，除來自生寶集團的資金外，亦向金融機構進行借貸，大致來看並無其他資金需求。然而，在「法規管理」上則確實為瑞寶基因公司目前面臨的困難，如先前所提到的動物藥品製造標準或設廠標準，尚未公佈 cGMP 規範，以致廠商無規範可遵循，儘管目前國內動物疫苗工廠多屬 GMP 製造廠，且在生產銷售上已有穩定市場，但若能公佈更高標準讓有志讓工廠規格升級的業者遵守，則主管機關便可建立一有彈性的管理制度，在完備的規範底下，提供產業自由選擇工廠建置規範，如此可預期的產品種類必將更為多元豐富，也大大增加出口機會。相同地，主管機關若能建立一完整的審查標準，針對各種疫苗特性設立檢驗流程，如具有環境危害風險的減毒疫苗或死毒疫苗需進行產品逐批檢驗，對於安全性較高的次單位疫苗則可以抽驗或不定期查驗，同時佐以嚴格的處罰制度，則可督促廠商發揮自律精神，生產出高品質的動物疫苗產品。最後，期盼主管機關能訂立出符合國內產業現況的規定，提供業界依循標準，以落實產業化的推動與發展。

您認為瑞寶基因的競爭力為何？

第一，「專利技術平台」是奠定我們踏入動物疫苗產業的基礎，加上堅強的策略聯盟夥伴，包括動科所、生物技術開發中心、工研院生醫中心及國外約翰霍普金斯和堪薩斯大學等，不論是技術授權或產學合作皆可加快各式疫苗研發速度；其次，現在瑞寶基因的重要幹部皆擁有超過 20 年人用藥品 cGMP 藥廠營運經驗，相信這些寶貴的經驗應用在動物疫苗製造管理上，可跳脫現有國內疫苗生產的標準，提升產品品質至與國際水準接軌，開拓國際市場。最後，則是很幸運地，瑞寶基因進駐屏東農業科技園區動物疫苗專區，獲得政府各單位許多輔導與協助，累積出更多能量，推動公司朝向全球動物疫苗產業邁進；未來，我們將持續整合各項優勢，強化產業經驗不足之處，一連串的競賽現在正要開始，而市場變化更是瞬息萬變，一旦新技術或新產品的投入，都將對所有產業成員有重大影響，此時唯有平時做好準備的企業，方可創造優勢地位。

請章董事長談談瑞寶基因公司未來的發展方向？

現在興建中的兩個動物疫苗生產工廠預計在後年便可完全正式接單生產，瑞寶基因將以最優良的製造品質來維持產品的效果，且穩定而即時的產品供應以滿足所有海內外顧客的需求，亦足可應付大規模疫情爆發之情況。此外，瑞寶基因除建立自有品牌，亦可接受國際大廠的委託製造外，透過與其之全球行銷通路聯盟，使產品更容易進入國際市場。另利用專利保護的技術平台所產生的次單位疫苗，除了可有效達到預防動物疾病發生外，亦具有低生產成本的特性，而讓產品在國際銷售上更具有價格競爭優勢。我們希望藉由瑞寶基因的投入，可帶動台灣動物疫苗升級及轉型，除了提供本土養殖業具世界水準的良好動物疫苗外，也藉由增加出口比例，讓台灣的動物疫苗揚名全球。

結語

藉由採訪章董事長的過程，不論是從專屬授權取得專利技術平台生產基因工程次單位疫苗，到建立符合國際標準查廠規範的疫苗生產工廠，不難發現瑞寶基因對於動物疫苗產業的企圖心，而對未來企業營運、行銷規劃，章董事長也因長期經營人用藥品工廠經驗，淬煉出對動物疫苗事業經營的獨特想法，不禁讓人更加期待台灣動物疫苗產業的成長，相信在此動力下，研發成果產業化的速度必更加快速。在此祝福瑞寶基因在企業發展的每一步都能順利成功，完成集團多角化的目標與願景。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

◎ 生寶小檔案 ◎

公司名稱：生寶生物科技股份有限公司

董事長：章修綱（於1988年創辦瑞安大藥廠，為cGMP廠、醫療器材GMP廠及ISO 9001合格認證的藥廠）

設立日期：2001年5月

資本額：新台幣一億八千萬

員工總人數：171人

主要營業項目：1. 臍帶血幹細胞之處理冷凍保存

2. 組織細胞之處理冷凍保存

3. 幹細胞之研發與再生醫學之研發