

臺灣犬用治療製劑開發 現況與展望

撰文/ 陳啟銘

前言

依據動物用藥品管理法第三條所稱之動物用藥品，指符合下列三項條件之一的原料藥、製劑或成藥，即：(1) 專供預防、診斷、治療動物疾病之血清、預防劑、診斷劑及其它具有生物藥品效能之藥品。(2) 專供預防、治療動物疾病之抗生素。(3) 前二款以外，專供預防、治療動物疾病，促進或調節其生理機能之藥品。

第一項所涵蓋的範圍通稱為生物製劑。早期生物製劑的產品以抗血清為主，甚至工廠也是以“血清”命名。比如員林血清（現名為台灣生物製劑股份有限公司）與國光血清疫苗製造股份有限公司（現名為國光生物科技股份有限公司）。但現今已逐漸被疫苗所取代。

大英百科全書對於抗血清此一條目的解釋為：是動物（如馬、羊、牛和兔）及人感染、中毒或預防接種後引起反應而產生的。抗血清可用於其他個體，以傳遞對特異性感染的免疫力，或治療有毒動物的叮咬。從動物製備的抗血清最為常用。比如說 SARS 發生的時候，就曾經使用已經恢復的感染過 SARS 病人血清治療患者；最近的 EBOLA 疫情，其特異性 (Specificity) 的抗血清更是有效的治療用藥。

然而，現今抗血清只有應用在毒蛇或破傷風時會用到，「治療動物疾病之血清」更是早已不再開發，漸漸消失於生物製劑產品的品項之中。

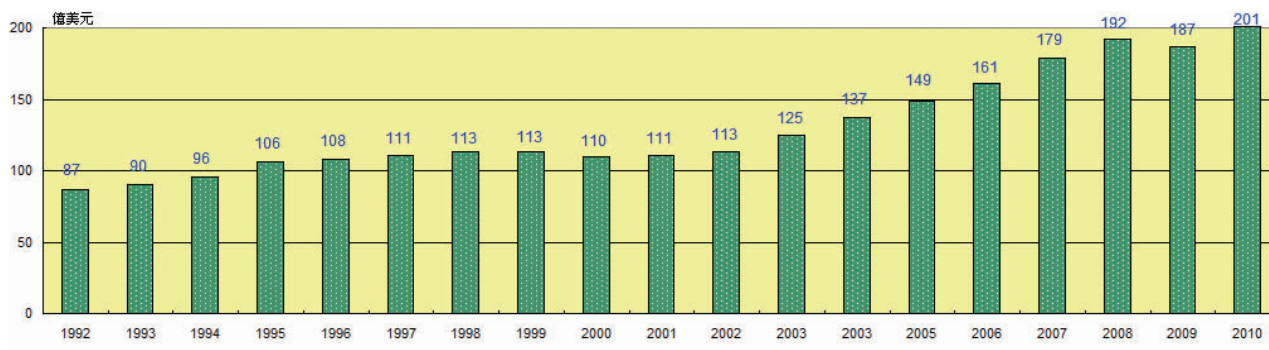
動物保健市場

由於社會逐漸走向老人化現象，單身貴族也逐年增加中，臺灣尤其明顯，年輕男、女逛街時嬰兒車裡面放的是愛犬的機率可能已經有 5%-10%。根據 Wood Mackenzie 資料顯示，動物保健市場從 2003 年開始每年平均成長率約有 9%，於 2006 至 2007 年間其成長率更高達 11%，相當可觀（圖一）。其中又以伴侶動物市場為主，其於 2006 至 2007 年間成長率高達 13%，其 2007 年的市場規模則約 74.7 億美元，也因此提升了整體保健動物市場規模。

養伴侶動物不但有益健康，也能增進生活品質，飼養的伴侶動物眾多也帶動了無限的商機。根據美國寵物產品製造商協會 (American Pet Products Manufacturers Association, APPMA) 2003 年的統計，美國百分之六十二的家庭至少擁有一種伴侶動物，至少有三分之一的家庭飼養貓狗，堪稱是伴侶動物口數最多的國家（圖二）。

美國商業周刊 (Business Weeks) 指出，全美有愈來愈多人不惜耗費鉅資為伴侶動物治裝，並提供其舒適的生活環境與完善的醫療照護，甚至有業者推出伴侶動物壽險方案，使得「寵物經濟」(pet economy) 成為近年來美國最熱門的新興行業之一。伴侶動物業在美國蓬勃發展的原因在於伴侶動物對他們的意義已不單單只是寵物，更是家庭的一份子，飼主與伴侶動物之間的關係已密不可分。

另一方面，據 DELTA ID Research Institute 於



資料來源：Wood Mackenzie，台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

圖一 1992-2010年全球動物保健市場



資料來源：American Pet Products Manufacturers Association (2007)，工研院IEK (2009)。

圖二 世界主要寵物經濟圈及其消費趨勢

2007年所做的市場調查指出，日本近1億2700多萬人口就擁有約1100萬隻伴侶動物。加上貓、鳥等其他伴侶動物，日本人飼養伴侶動物數預估已達2,520萬隻，日本人對伴侶動物的照護也不輸給伴侶動物大國－美國。日本更進一步於1973年製定了關於動物愛護及管理之法律（動物の愛護及び管理に関する法律，簡稱動愛法）。自此之後，日本人開始飼養動物的熱潮，直至今日，日本人對伴侶動物的熱愛有增無減，加上媒體的報導與介紹，大眾對伴侶動物的瞭解愈來愈深，使得日本的伴侶動物市場也日益

擴大。日本人對伴侶動物的熱愛也括展出廣大的伴侶動物市場，這也將是未來日本市場的新趨勢，而這也將是臺灣業者值得注意的新市場。

臺灣方面則由行政院農委會委託台大獸醫系進行全國家犬統計數目，最新的數據直至2005年止，全台家犬總數約一百多萬，而家貓總數也有約二十幾萬隻，此調查並未包含其他類寵物，可見臺灣的寵物數量龐大。目前臺灣面臨與日本相同的社會現象，逐漸走向少子化、熟齡化社會；頂客族與單身貴族人口比例也逐年增加，許多民眾將寵物視如己

出，更不吝於在寵物身上花大錢。未來，伴侶動物對臺灣人的生活影響勢必愈來愈重要，人們對伴侶動物的需求造就了伴侶動物相關的產業的蓬勃發展，舉凡基本的食品、玩具、服裝等消費，再向外延伸至美容保養、課程訓練、休閒育樂、往生超渡殯葬等等其它相關產業，臺灣光是狗市場的商機預估就超過兩百億元的市值，看好未來伴侶動物產業發展空間廣大，以往冷門的獸醫系也成為學子心目中的熱門科系。

生物製劑市場

據美國 Immunovaccine 公司 2010 年的財報顯示，動物疫苗屬於生物製劑之一環，其市場可細分成家畜、伴侶動物和其他動物（包括馬、家禽、水产品）約佔總動物保健市場的 20%（約 34 億美元）。其中又以牛的疫苗佔的比例最大 31%，約為 7.5 億美元，其次為豬 14.9%（3.6 億美元）羊（2.9%）和馬（2.1%）的疫苗。家禽類疫苗，佔了 21.1%（5.1 億美元）。貓狗用的伴侶動物疫苗，在市場上約佔了 26.9%，若以狗跟貓區分他們分別各佔有 3.8 億美元與 2.7 億美元的市場。

在動物疫苗市場主要集中於少數有重要影響的跨國企業，包括如英特威 (Intervet)、富道 (Fort Dodge)、梅裡亞 (Merial)、輝瑞 (Pfizer)、詩華 (CE-VA)、先靈葆雅 (Schering-Plough)、勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim)、拜耳 (Bayer) 和維克 (Virbac) 等 9 家。

由於寵物健康照護方式已經與人類幾近一致。不一樣的是，人類的重大疾病均已經有效控制，但是犬貓對於傳染性疾病，除非是人畜共通傳染性疾病如狂犬病，其它的寵物傳染性疾病不列入官方的重要研究項目。因此，到底要如何施打疫苗才可以有效控制傳染病，那些疫苗是確實有效，這些重要議題，沒有官方實驗室提供的數據供參。所以，一旦感染寵物感染病毒性疾病，如犬瘟熱，就是畜主自己的責任。由於疫苗不是 100% 有效，也會有空窗

期，尤其是幼犬的免疫力差，最易於受到傳染性病原的感染。因此寵物的重要疾病，雖然已經有許多疫苗可以使用，但是臨床的病例屢見不鮮。尤其是大家所熟知的犬瘟熱 (Canine distemper, CD)。

細菌性的病原或許可以用抗生素治療，但是病毒性疾病就沒有特效藥。因此有些醫院會養一些“血犬”專門供應抗血清做為臨床治療用的「血源」。但是，力價無法確認，也沒有穩定的來源。而治療用抗血清，目前僅中國有各種抗血清製劑，包含各式單株抗體製劑、五聯（五種病毒有效）以及中草藥萃取的抗病毒治劑等（圖三）。其中也包括由驢所生產的抗血清。然而，國內部分寵物獸醫師曾評估發現其無所宣稱的療效，因此再也很少有獸醫院提起。由此可見，治療用抗血清的市場與下列幾個要點有關：

1. 中和抗體力價是否夠高
2. 生產抗體的動物能否符合生物安全的要求
3. 臨床試驗卻可驗證其效力
4. 可大量生產

而臺灣使用 SPF (Specific Pathogen Free, SPF) 豬開發用血清製劑，經 SWOT 分析後，初步認為可行性相當高（表一）。



資料來源：網路上收集之資料。

圖三 中國所生產的犬瘟熱抗血清製劑

表一 動物用血清製劑SWOT 分析

優勢 (Strength)	劣勢 (Weakness)
<ul style="list-style-type: none"> • 以SPF豬隻生產較馬血清具產業優勢。 • 治療用抗體製備平台具無生物危害、乾淨有效的治療用抗血清及動物可持續收集之優點。 • 已具備蛋白質藥物生產純化測試等經驗及認證實驗室易於使產品上市。 	<ul style="list-style-type: none"> • 就全球範圍內而言，不同國家和地區對動物用生物製劑產品的標準不一，註冊程序極為複雜。 • 臺灣市場過去有使用他國產品，效果不佳，未來須收集更多臨床資料佐證，重建信心。
機會 (Opportunity)	威脅 (Threat)
<ul style="list-style-type: none"> • 寵物犬的CD抗血清除中國外，美國、EU尚無類似產品。 • 中國大陸經濟崛起，未來市場潛力極大。 	<ul style="list-style-type: none"> • 治療用抗血清中國的類似產品甚多，價格低廉，未來可能經由非特定管道競爭。

資料來源：經濟部FY100動物用生物製劑開發計畫計畫書。

我國犬瘟熱抗血清開發

我國抗犬瘟熱 (canine distemper virus, CDV) 的抗血清藉由經濟部科專計畫的支持之下 (經濟部 100-103 年度科技專案 - 動物用生物製劑開發計畫)，已獲得初步成果。

由於一般抗血清多以大型且溫馴的動物製備，同時該物種不得有重要人畜共通疾病，避免原料血的病原汙染導致人類感染。因此，最常見的生產抗血清動物為馬，牛其次，而相當少以豬作為生產動物。其原因除了一般認為豬的飼養環境較髒之外，另外豬也容易具有如日本腦炎等數種的人畜共通疾病。因此，只要能有效控管豬的這些疾病，利用豬取代馬來生產特異性抗血清，開創養豬產業的另一條生醫管道，並非不可能。尤其是，SPF 豬生產其實已經是相當成熟的技術，其豬場清淨程度 (例如日本腦炎等)，疾病也都有相關的診斷系統進行監控。只要能免疫 SPF 豬後，使犬瘟熱中和抗體力價，有效提升至具有經濟生產的條件，即可達成初步的目標。

本計畫經過一年的測試並選取最佳的犬瘟熱抗原組合，經過三次免疫 SPF 豬之後，犬瘟熱中和抗體力價均可穩定達到 6,400 X 以上。再將此原料血中的 IgG 以 Pepsin 酵素分解後，純化 F(ab')₂ 作為治療感染病犬的原型製劑。

取得原型製劑後，在臺灣大學附設動物醫院進行臨床治療。臨床治療的方式是採用臨床感染 CDV (眼鼻口分泌物，尿液，或血清，CDV PCR 須為陽性) 且呈現呼吸道症狀但無神經系統症狀的 CDV-自然感染犬進行。其中 18 隻採用 F(ab')₂ 抗血清合併支持性療法組合 (抗體組)，另外 33 隻則僅接受支持性療法 (一般組)。結果發現，抗體組的存活率為 72.2% (13/18)，而一般組為 33.3% (11/33) (p < 0.05)。於治療後抗體組與一般組分別有 44.4 和 63.6% 發展出神經系統徵狀，兩組間沒有顯著差異。抗體組與一般組發展為神經系統徵狀後的存活率分別為 50%，4.8% (p < 0.05) (參考文獻 1)。

也就是說，若感染犬瘟熱之病犬，在其神經症狀發展之前，額外施用豬抗 CDV 抗血清 F(ab')₂ 將可降低死亡率，亦能使神經症狀的發生率降低。

雖然此抗血清已具有高抗體力價，但是臨床使用時用量過大，單一劑量需以 10ml 起跳，未來若能將原料血抗體再提升 2-4 倍，除了可大幅降低成本外，更可減少其注射劑量約 2-3ml 左右，使其更進一步符合臨床需求，也將對動物福祉有所助益。目前本專案技術已經技轉給聯亞生技開發股份有限公司，希望在未來四年內可以將其開發為商品上市。

展望

與細菌性感染症不同，抗血清在治療病毒性疾病公認為最具特效，遠甚於任何化學藥物。不同的動物有不同的疾病有些是難以發展疫苗卻又是重要的疾病，比如貓的傳染性腹膜炎，由於會產生抗體依賴加強作用 (antibody dependent enhancement, ADE)，因此疫苗注射是好是壞，難以評估，短期有中和抗體上升，似乎是有所助益。但是長期下來，

ADE 又造成全身各臟器及組織血管之傷害。

因此，臨床的病例甚多，但多數都難以治癒。此時異種來源的抗血清，很有可能成為最佳且獨一無二的製劑。除此之外，許多病毒沒有培養的系統，例如蝦的病毒。如果有辦法利用豬等經濟動物，大量生產可以中和蝦病毒的抗血清，並與飼料混和，若能大幅減少環境中的病毒量，同時降低感

染率，提高育成率，或那麼也將是獨一無二的「天然」製劑。

因此，抗血清可以利用經濟動物的「潛能」。依據規範的需求生產具效能的生物製劑，在目前寵物疫苗已經是國際大廠主宰的情況下，若能在此一藍海中另闢一商機，也並非不可能。

AgBIO

陳啟銘 財團法人農業科技研究院 動物科技研究所

參考文獻

1. Pin-Chen Liu, Ling-Ling Chueh, Ching-An Chen, Chi-min Chen, Chon-Ho Yen, Meng-Hwan Lee, Chin-kai Chuang, Jyh-Hung Lin, Ching-Fu Tu, Bi-Ling Su (2014) *Clinical application of Porcine anti CDV antibody subunit F(ab')₂ in Canine Distemper Dogs*. European Society of Veterinary Neurology. Mainz. Germany. 4th-6th Sep. 2014