

行政院及所屬各機關出國報告  
(出國類別：考察)

赴荷蘭等歐洲各國考察疫苗工廠以及 SARS 診斷試劑技術  
之相關實驗室

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

出國人職稱：副局長 主任 主任

姓名：許國雄 莊再成 周文祥

出國地區：荷蘭、比利時、法國、德國

出國期間：九十二年七月十九日至七月三十一日

報告日期：九十二年十月

系統識別號:C09203861

## 公務出國報告提要

頁數: 20 含附件: 否

報告名稱:

赴歐洲考察疫苗製造,實驗室檢驗及核酸偵測

主辦機關:

行政院衛生署疾病管制局

聯絡人/電話:

黃貴玲/23959825x3022

出國人員:

林智暉	行政院衛生署疾病管制局	研究檢驗組	助理研究員
邱淑君	行政院衛生署疾病管制局	研究檢驗組	研究助理
莊再成	行政院衛生署疾病管制局	財團法人國家衛生研究院	主任
許國雄	行政院衛生署疾病管制局		副局長
周文祥	行政院衛生署疾病管制局	血清疫苗研究中心	主任
曾燦璋	行政院衛生署疾病管制局		顧問

出國類別: 考察

出國地區: 比利時 法國 德國 荷蘭

出國期間: 民國 92 年 07 月 19 日 -民國 92 年 07 月 31 日

報告日期: 民國 92 年 10 月 30 日

分類號/目: J4/公共衛生、檢疫 J4/公共衛生、檢疫

關鍵詞: SARS檢驗, 疫苗研發, 疫苗製造

內容摘要: 為防範今年秋冬之際SARS疫情捲土重來，本次參訪歐洲荷蘭、法國、德國及比利時等等疫苗研發先進國家考察SARS疫苗各國研發進度，以及疫苗工廠之相關設施外，期望藉由與SARS診斷試劑研發之相關單位經驗交流，期望能在診斷的時效性與準確度上，獲取寶貴的經驗，同時觀摩疫苗製造廠及實驗動物中心等P4或P3 Plus級之實驗室規劃及管路設計，以作為未來國衛院或本局血清疫苗中心執行疫苗研發時規劃設計之參考，並與國際大廠建立交流及諮詢管道，促進彼此合作，拓展台灣國際名聲。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 摘要

為防範今年秋冬之際 SARS 疫情捲土重來，本次參訪歐洲荷蘭、法國、德國及比利時等等疫苗研發先進國家考察 SARS 疫苗各國研發進度，以及疫苗工廠之相關設施外，期望藉由與 SARS 診斷試劑研發之相關單位經驗交流，期望能在診斷的時效性與準確度上，獲取寶貴的經驗，同時觀摩疫苗製造廠及實驗動物中心等 P4 或 P3 Plus 級之實驗室規劃及管路設計，以作為未來國衛院或本局血清疫苗中心執行疫苗研發時規劃設計之參考，並與國際大廠建立交流及諮詢管道，促進彼此合作，拓展台灣國際名聲。

## 目錄

一、考察目的.....	P4
二、考察團成員名單.....	P5
三、考察行程.....	P6
四、荷蘭阿姆斯特丹 Institute for Animal Science and Health.....	P7
五、比利時布魯塞爾 GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart.....	P11
六、德國漢堡 Artus company for SARS diagnostic reagent development.....	P12
七、法國巴黎 WHO Collaborating Centre for Electronic Disease Surveillance Inserm Unit 444.....	P14
八、法國巴黎 Institute Pasteur.....	P16
九、法國里昂 Institute de Veille Sanitaire.....	P18
十、考察心得及建議.....	P19

赴荷蘭等歐洲各國考察疫苗工廠以及 SARS 診斷試劑技術之相關實驗室

一、考察目的：

依據世界衛生組織資料，嚴重急性呼吸道症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）最早出現於 2002 年秋冬之際在中國大陸廣東省一帶發生，由未知的病原體引發非典型肺炎（atypical pneumonia）病例，之後在 2003 年 2 月陸續擴散至東南亞地區包括台灣、香港、新加坡、越南等地，世界衛生組織於 2003 年 3 月底對全球發出警訊，並將此種疾病正式定名為 SARS，至 4 月中已快速擴散至全球包括歐洲、美洲及澳洲等地。台灣的第一起疑似病例為一台商，他在 2 月 7 日至 21 日到中國大陸出差，在大陸時即出現類似感冒症狀，二月底回台就醫，發生呼吸窘迫症狀，肺部 X 光片亦顯示有浸潤現象，他的妻子這段期間並沒有出境，卻在 3 月 14 日也出現感染的症狀，相繼住進醫院進行隔離治療。之後陸續有患者因進出中國大陸及香港而疑似感染 SARS，五月時則因部分醫院爆發院內感染，而將台灣的疫情帶上一波高峰，最後終因疫情控制得宜以及全國民眾配合防疫措施之努力，使得台灣於 2003 年 7 月 5 日經世界衛生組織宣佈脫離感染區的名單之列。

為防範今年秋冬之際 SARS 疫情捲土重來，本次參訪歐洲荷蘭等疫苗研發先進國家考察 SARS 疫苗各國研發進度，以及疫苗工廠之相關設施外，期望藉由與 SARS 診斷試劑研發之相關單位經驗交流，期望能在診斷的時效性與準確度上，獲取寶貴的經驗。

## 二、考察團成員：

本次考察團成員由疾管局副局長領隊，主要成員為 SARS 相關檢驗人員，以及疫苗研發小組成員共 6 名，名單如下：

※疾病管制局副局長	許國雄
※國家衛生研究院疫苗中心主任	莊再成
※疾病管制局血清疫苗中心主任	周文祥
※疾病管制局研究檢驗組顧問	曾燦璋
※疾病管制局研究檢驗組助理研究員	林智暉
※疾病管制局研究檢驗組研究助理	邱淑君

三、考察行程：

日期	行程	地點	內容
07/19/03	啟程	台北→阿姆斯特丹	路程
07/20/03	到達	阿姆斯特丹→鹿特丹	到達
07/21/03	參訪	Lelystad	P3 Animal Facility
07/22/03	路程	鹿特丹→布魯塞爾	路程
07/23/03	參訪及路程	布魯塞爾 布魯塞爾→漢堡	上午 GSK 疫苗製造園區 下午路程
07/24/03	參訪	漢堡	Artus Company
07/25/03	路程	漢堡→巴黎	路程
07/26/03	假日	巴黎	星期六假日
07/27/03	假日	巴黎	星期日假日
07/28/03	參訪	巴黎	Inserm unit 444 Institute Pasteur
07/29/03	參訪及路程	巴黎 巴黎→里昂	Institute de Veille Sanitaire
07/30/03	回程	阿姆斯特丹→台北	回程
07/31/03	到達	台北	到達

#### 四、荷蘭阿姆斯特丹 Institute for Animal Science and Health :

- ※與動物中心成員進行座談，由病毒及傳染病防治小組之負責人Dr. Rob Moornman簡介研究所內與傳染病相關之R&D研發情形，並詳述有關動物傳染病傳染模式 (animal model for disease transmission) 之建立，以及相關疫苗之研發。
- ※由animal facility之負責人Dr. Henk Sloctyis簡介動物中心規模，包括50間小型隔離區域飼養小型動物如piglet，100個大型隔離空間飼養較大型動物如牛、馬等，另外可提供數量約500隻SPF dogs (Begals) 進行研究。
- ※座談中並交換荷蘭曾發生禽流感(H7N7 subtyped influenza)感染個案，在動物中心所進行的家禽感染流感研究。H7N7型流感雖感染人類眼部引發病徵，卻未對家禽養殖業造成重大的損失，應是在養殖場一發現感染雞隻，即全面進行撲殺有關。
- ※由於荷蘭並無 SARS 陽性個案發生，故在 SARS 的研究方面，目前仍處於研究階段，並未真正進行動物模式之進一步研究。
- ※下午由生物安全室負責人Dr. Ijzerman帶領參觀P3 animal facility，特點包括進出實驗室需進行更衣，包括內衣褲，鞋襪等，所有身上衣物一律不准進入實驗室空間，出管制區之實驗室必須經過全身的沐浴與消毒清潔才能離開。
- ※實驗室為個別具有負壓系統之氣密室，周圍具有雙層空氣隔絕之氣密門，以防止實驗室內如口蹄疫、禽流感等具感染性之病原體外洩至室外環境，感染農場動物造成疫情。
- ※實驗室走道也區分為清淨與骯髒的通路，互不相通。空氣過濾系統(HEPA Filter) 控制所有空氣的進入與排出，進水系統與污水處理後之排放系



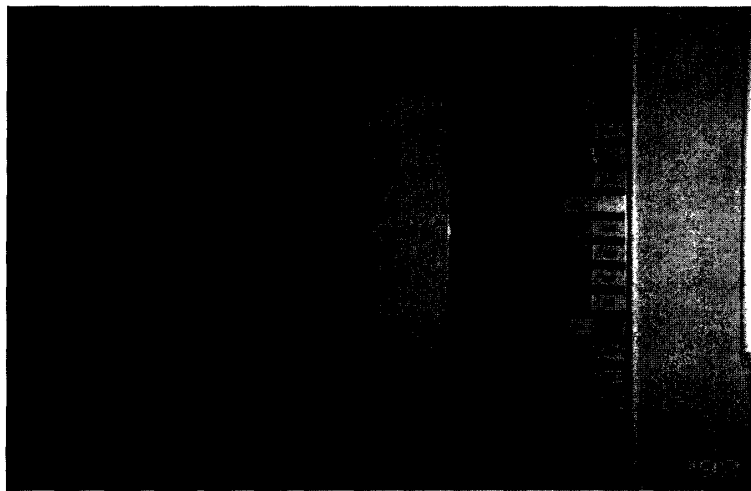
統也循一定的通路處理。所有進入實驗室的實驗動物，無論為實驗組或只是實驗進行中的對照組 (negative control)，實驗完畢一律銷毀，並不放回到自然環境。

※ 實驗室建築物本身以及設施雖不新但很潔淨，連對外通訊的電話都經過設計，是為古董式的話筒，材質為可耐腐蝕性消毒藥水，以確保環境進行燻蒸消毒之後，對外聯繫不會收到影響。

※ 而為使員工在工作時間內考量民生問題如吃飯等，或排遣工作等待之時間，若進出實驗室得重新沐浴更衣，不但麻煩也耗費成本，故在管制區內設有員工餐廳及書報閱覽區，使工作環境專業之餘也更趨近人性化。

※ 部分設施提供照片資料如下：

#### 1. 人員進出管制系統



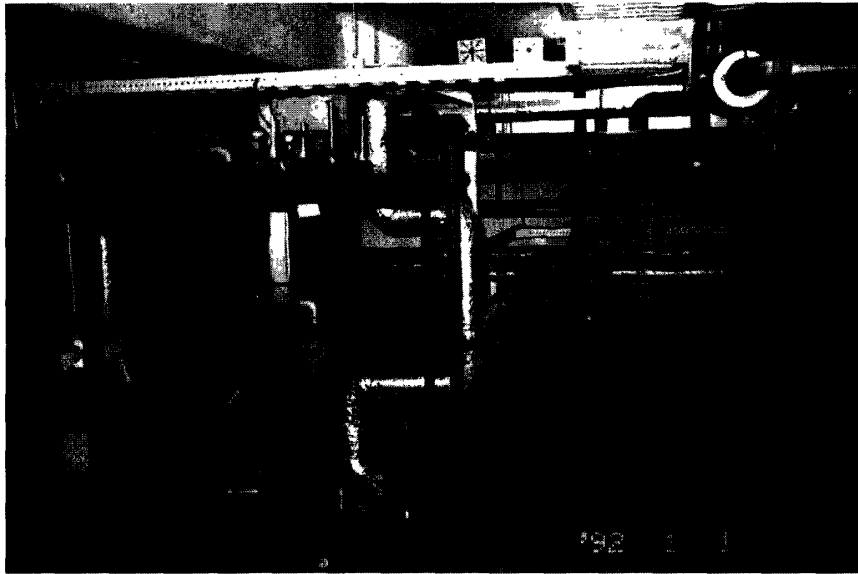
2. P3 facility 設施平面設計圖



3. HEPA filter system 控制空氣過濾系統



#### 4. 廠房管線配置



#### 5. 進入實驗室前需先更換全身衣物



## 五、比利時布魯塞爾 GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart：

- ※ 由病毒疫苗研發部門 (Viral Vaccine Development) 之負責人 Dr. Martine Wettendroff 簡介目前 GSK 藥廠在呼吸道病毒疫苗研發之進度，目前致力於開發對老年人施打之疫苗，包括 Flu、HPV、EBV、RSV 以及 HSV1&2 等疫苗，並已進行至 phase 1 以及 phase 2 試驗等階段。
- ※ GSK 對於 SARS 疫苗之研究發展深感興趣，目前進度仍處於計畫評估階段，因為正等待操作條件安全與必要之準則。同時因為 SARS 為新型呼吸道病毒，由於製造過程的安全考量，GSK 並不打算朝去活化之 SARS 疫苗 (inactivated SARS vaccine) 進行研發，同時也沒計畫在製造研發園區設立 P3 animal facility。
- ※ 針對 SARS vaccine 研發方向，GSK 希望朝 acellular vaccine，也就是利用基因重組技術複製 SARS 病毒之 subunit protein 方向進行研發，並提醒因臨床或法規事務等，若要使用去活化或減毒之 SARS 疫苗，可能需要在專責醫院區域之隔離環境中進行。
- ※ 同時 Dr. Martine 提議若使用 GSK 之 AS-2 (emulsion of modified MPL-QS21) 作為佐劑 (adjuvant) 與疫苗組成混合，應能達成不錯之效果。Dr. Martine 同時提到國內 SARS 疫苗之研發團隊已與 GSK 有聯繫，洽談未來疫苗研發之合作事宜，只是目前正在計畫階段，仍未有任何正式的協議或契約達成。
- ※ 由 Dr. Philippe Keyaerts 介紹 GSK 疫苗製造園區內之 A 型肝炎疫苗製造區之 P3 設施平面圖。所有管制區的管制程度之區域劃分以顏色區塊加以區別，由於商業機密，其疫苗製造實驗室以及製造廠房等區域無法開放參觀，但 GSK 仍展現相當誠意，願與台灣合作發展 SARS 疫苗製造之相關議題。

## 六、德國漢堡 Artus company for SARS diagnostic reagent development

※ Artus company 為一個因研發 SARS diagnostic reagent kit 而在全世界聲名大噪的一個年輕公司，120 名員工分佈於世界各地，亞洲區總部則設於馬來西亞，在 SARS 流行期間曾到疾病管制局了解試劑之使用情況，並因我國實驗室所發現之檢驗問題 (false positive cases) 反應回 Artus 總公司，經其公司與全球各實驗室確認也發生相同之檢驗盲點後，已改善試劑品質，使得各實驗室在 SARS 的檢驗上更容易判讀，大大降低判定上的困難度，為我國家 SARS 實驗室對全球 SARS 檢驗技術貢獻之一。

※ Artus 所研發之 SARS 檢驗試劑為應用於 real-time RT-PCR 檢驗方法，並且因加入標準樣品 (standard) 可對待檢體除進行定性之外，也同時進行定量。可將實驗結果與臨床症狀進行比對，研究檢出病毒量與病程或者是臨床症狀之相關性，對於 SARS 這種新型病毒的基礎研究，具有相當大的助益。

※ 由 Dr. Christian Drosten 報告 Bernhard Nocht Institute of Tropical Medicine (Artus company 之合作研發團隊) 與新加坡實驗室合作之 SARS 檢驗結果，經由研究成果發現新加坡 SARS 患者之咽喉拭子檢體所採集到的病毒量平均約為  $10^3$ - $10^4$  pfu/mL 的病毒量之間，而不同檢體間所測得之病毒量以痰液 (sputum) 及鼻腔或肺部深層沖洗液所得到的病毒量為最高。而在病毒的表現上以 N protein 的表現量為最快，所產出的量也最高，故針對 SARS real-time RT-PCR 檢驗若以 N protein 為 target gene 進行偵測，準確度將比現行實驗室偵測之 polymerase gene 片段要高。此項研究成果與我國所得到的研究結果趨於一致，可見我國之 SARS 檢驗技術以及對 SARS 之相關研究與國際相當，並未落後。同時因為我國具有

與 SARS 交鋒之實戰經驗，故在席間與德國研發團隊會談，發現其實我國可以提供之 SARS 相關研究資源相當多，國人更應於此次 SARS 經驗中獲取寶貴的經驗，若秋冬之際 SARS 再度來犯，我們應有能力防止疫情發生。

※ 與會學者專家亦同意 SARS 的檢測與確認將隨著鑑定技術之愈來愈提昇，病例定義將更趨於嚴謹。同時為因應秋冬 SARS 與流感病毒同時流行，我國疾管局實驗室目前正積極研發快速檢測方法，使兩種病毒在檢體採得後，在最短時間內能將臨床症狀非常相近的兩種病原體加以區分，故會議中建議 Artus 研發小組是否嘗試研發流感快速檢驗試劑，使其商品化並上市。但由於流感病毒具有型別變化快速之特性，故在 real-time RT-PCR 檢測技術之研發具有相當高的困難度，Artus 也認為流感與 SARS 同時流行將是今年冬季所將面臨到之最大課題，也允諾將積極投入流感試劑之研發工作，並期待能與台灣有合作機會。

七、法國巴黎 WHO Collaborating Centre for Electronic Disease  
Surveillance Inserm Unit 444

※ 為WHO之參考實驗室，主要利用定點醫師之通報網路系統將疾病發生之資料與數據利用電子化的系統加以收集與彙整後，利用統計軟體對疫情之傳播資訊加以分析及統計，以提供政府當局或衛生單位作為疫情判斷以及進行進一步防疫措施之依據。

※ 座談會中談到的議題包括下列：

1. Sentinel network and WHOcc on electronic disease surveillance
2. Method of analogues to forecast influenza
3. Modeling SARS, review and preliminary results
4. Smallpox (bioterrorist threat)
5. Foot and mouth disease-simulating an emerging outbreak in France
6. New variant Creutzfeldt-Jacob disease

※ Dr. Antoine Flahault 以及與會專家介紹利用統計學上的預測模式 (statistic models) 預測疾病之爆發。以流感為例，法國利用 real-time statistic analysis 系統曾準確的在流感流行季來臨前一至二週預測出流感的擴散模式及流行幅度，並認為所謂的 small house-hold 比 large house-hold 的侵襲率要高，而且在孩童間的傳染力要比老年人群體要高，且在幼童的感染時間 (infected period) 要比老年人要短。

※ 由於流感病毒具有快速變異之能力，若型別發生變異，則會因大部分的群體均對新病毒部具抗體而缺乏抵抗力，容易造成大規模的流行。統計分析出來的流行幅度以及警示系統發佈的時機該如何拿捏，仍考驗政府當局的決策能力。若已有大規模的病毒株被分離出來，但因型別與上一

個流行季相同，群眾間應有抗體保護，故警訊是否不必過大；反之，若僅少數分離株被分離出，但因型別產生變異，絕大部分群眾應無抗體保護，即使株數很少，是否仍應將警示層級提高，請民眾多加注意？此方面的資訊並無法由 statistic model 中預測可得，唯一能仰賴的，是實驗室分離流感病毒以及型別判斷之能力。

※ 利用電子化統計軟體分析疫情勢必是將來流行病學的趨勢，也是非常有利的防疫工具之一，然而所有 model 的完成與落實，均仍須經由生物資訊小組 (bioinformatic group) 加以評估 (evaluated)，才能趨近於零誤差之最佳效果。



## 八、法國巴黎 Institute Pasteur

※ 不但為疫苗製造廠商，同時為一學術研究機構，其在學術領域及科學領域之研究項目如下：

### Scientific Research:

1. Fundamental and medical microbiology
2. Microbial pathogenesis
3. Virology
4. Molecular medicine

### Medical Research :

1. Vaccine research
2. Clinical research center
3. Bioterrorism
4. Medical center
5. Epidemiology

※ 經由免疫病毒學 (Immunological Virology) 部門負責人 Dr. Fernando Arenzana-Seisdedos 介紹, Pasteur 將與香港大學共同投資 HKU-Pasteur Research Center, 初期之方向將以研究 SARS 病毒之致病機制 (pathogenesis)、診斷 (diagnosis) 以及研發由 SARS 病毒之次單位結構之重組蛋白型疫苗 (subunit vaccines) 為主。

※ Dr. Ralf M Altmeyer 為 HKU-Pasteur Research Center 之 scientific director, 其認為利用桿狀病毒表現載體系統 (baculovirus expression system) 來進行 SARS 疫苗之研發應為可行之方向。同時若利用 SARS 患者痊癒後其經純化過後的之 IgG 抗體來進行治療 SARS 病患, 應具有不錯之療效, 只是如何利用 animal model 或表現系統來進行 SARS specific

IgG 之生產，仍需要更多的研究數據。

※ Pasteur 曾與我國中研院與國科會洽談科技合作案，但不知是否因聯繫上發生問題以至於無疾而終，由於我國具 SARS 實戰經驗，目前在 SARS 研究領域也位於領先之林，Dr. Alain Gouyette (Senior VP for Scientific Medical Affaire) 仍希望能與我國學術單位能有更密切的合作。

## 九、法國里昂 Institute de Veille Sanitaire

※ 為三年前新成立之單位，定位類似法國之 CDC，目前有 200 個成員。在 SARS 流行期間因應 SARS 疫情曾派小組前往越南河內了解並協助處理疫情。

※ 會談中報告法國因應 SARS 疫情所成立之監測及控制方案：

### Surveillance and Control in France

1. Introduction of SARS in France
2. French Statutory Notification System
3. Surveillance and case-finding
4. SARS alert calls
5. Management of cases
6. Management of contacts
7. French response to SARS outbreak

※ 由於法國並未實際發生 SARS 疫情，故在他們已建立的防疫措施上相當重視我方所提供之意見，我國在 SARS 疫情發生期間所採取如封院、疫區返國人士需居家隔離、發燒超過 37.5°C 病人則需進行篩檢等嚴厲之防疫措施，法國研究人員相當認同我國衛生單位所採取之防疫措施，但也承認鑒於國情的不同，在法國可能無法落實執行。

十、考察心得及建議：

1. 透過此次訪察行程，關於對 P3 級動物實驗室之設計及設施，已具有較完整的認識，同時也與各國已具完備規模 P3 級動物室建立良好的溝通與諮詢管道，可對於國內設立 P3 級動物實驗室，提供相當的幫助。
2. 經由訪察 P3 級 lab，發現生物安全層級 (bio-safety) 的管制，與品質管制 (QA) 具等同的重要性。
3. 在 SARS 疫苗之研發上，將以 acellular vaccine 為研發方向較為恰當。若研發 inactivated SARS vaccine，將有安全性的顧慮，需考量疫苗廠之安全層級以及員工之保護等。
4. 我國如在 SARS vaccine 之研究上有重大突破，國際知名藥廠如 GSK 或 Pasteur 都將展現很高的興趣進行合作事宜，所以我國應積極提昇研究成果，並且勇於發表，以拓展國際視野。
5. Artus company 目前正朝研發 Dengue real-time RT-PCR kit、JE IgM capture diagnosis 研發，經由此行我方之建議，將朝 Flu 之 real-time RT-PCR 進行商品化試劑組之研發，唯流感病毒具有易變特性，難度更高。疾管局呼吸道病毒實驗室目前已研發出快速 real-time RT-PCR 檢驗技術，能在將檢體遺傳物質抽出後一小時內，同時檢測出 SARS 以及流感病毒，目前期望能將系統更簡易化及穩定化，或許將來能提供國內生技廠商，研發可商品化之快速檢驗試劑組。
6. 科技組將邀請法國 WHO Collaborating Centre for Electronic Disease Surveillance Inserm Unit 444 之 Dr. Antoine Flahault 於今年十二月初訪問台灣，屆時將對國內流行病學利用電腦化統計軟體對傳染病之傳播模式及疫情分析提供寶貴意見。
7. Pasteur 已在香港成立之合作機構 HKU-Pasteur Research Center 將著

重於 SARS vaccine 上游部分之研發工作，其也展現高度意願與國內合作疫苗開發工作，這類的合作計劃不管對於國內研究技術的提昇，或者是吸取國際知名大廠之經驗，對國內的產學界都應有相當大的幫助。

8. 國科會正協調國內研究單位，與 Institute Pasteur 進行科技合作。而由駐歐盟代表處許組長處得知歐盟將於年底招開 SARS 相關學術研討會，討論 SARS 疫情對歐盟所帶來的經濟衝擊，以及歐盟各國應團結一致預防傳染病的傳播等議題。我駐歐盟單位已為國內研究單位爭取到時段供國內發表 SARS 相關研究報告，希望到時能有國內研究單位到場發表研究成果，為台灣發聲。

\* 本次考察順利完成，感謝血清疫苗中心江正榮科長在行程的安排以及受訪單位之聯繫上提供相當大之幫助。也感謝駐歐盟兼駐比利時台北代表處科技組許榮富組長、廖立人秘書，以及駐國台北代表處科技組彭清次組長及李青青秘書在歐洲參訪日程中協助與受訪單位之聯繫以及安排會談等事宜。並感謝各受訪單位的熱情接待與不吝經驗分享及資訊交流。