

出國報告（出國類別：研習）

## 赴匈牙利研習流感疫苗製造及檢驗技術

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：劉定萍主任、江正榮科長、  
連偉成科長

出國地區：匈牙利

出國期間：九十五年十月七日至十月二十二日

報告日期：九十六年一月九日

## 摘要

疾管局血清疫苗研製中心人員具備製造疫苗的技術、經驗與知識，為因應全球流感大流行，將著手於雞胚胎蛋產製的技術與產品相關檢驗技術的建立，必要時亦可成為緊急生產線之一。此次會前往匈牙利學習流感生產與檢驗技術，主要也是因為該國是目前全世界少數成功產製出 H5N1 疫苗並進行臨床試驗的國家之一。

1953 匈牙利科學家 Dr. Gyula Takasy 開發了一種簡單的純化沉澱流感病毒新方法。1961 年開始於國家公共衛生研究院生產流感病毒疫苗。1996 開始由 OMNINVEST Ltd 民間疫苗廠負責生產，並與政府簽訂長期合約，2000 年生產的數量可供應全國 10% 的人口，2005 年生產的數量可供應全國 13% 的人口。

2005 年秋天，OMNINVEST Ltd 與匈牙利公共衛生專家和研究機構共同合作生產 450 劑 H5N1 疫苗。2005 年 9 月 27 日開始進行臨床試驗，施打劑量為 6ug HA 和 0.31mg 磷酸鋁佐劑，臨床試驗結果顯示無嚴重副作用，16 位（23%）受試者注射部位感覺疼痛，另外血清陽轉率或者顯著之抗體佳之數目和幾何平均值增加均達到測試標準。受試者 HI 力價達到  $\geq 40$  的比率接近 70%。

為期兩週的訓練課程，主要要感謝由 Dr. Jankovics Istva 和 Mrs. Surman Jmrene 兩人細心的指導，讓我們更進一步了解流感疫苗整個製造流程的關鍵處，望藉由此次的訓練能建立國際合作溝通管道，進而了解其他地區流感防治相關訊息，並交換相關訊息與材料以及技術合作，希望藉此合作模式能開創我國生技產業的新契機。

# 目 次

壹、 研修目的	-----4
貳、 研習人員	-----5
參、 行程與工作記要	-----6
肆、 研修內容重點：	
(一) 簡介	-----9
(二) Omninvest 公司	-----11
(三) 匈牙利 H5N1 疫苗臨床試驗	-----14
(四) Needle-free 接種系統	-----15
(五) 主要訓練課程	-----18
伍、 心得與建議	-----21
陸、 致謝	-----22

## 壹、研修目的

為因應流感大流行，我國流感疫苗供應策略可分為短、中、長程。短程策略就是購買 H5N1 疫苗儲備，長程策略就是在台灣興建流感疫苗廠，目前疾管局正進行「流感疫苗自製 B00 案」，但要達到此目標必須等到與廠商完成簽約後的三年。為了補強短長程間的空隙，我們正加強執行流感疫苗研發計畫。該計畫中有一重點就是建立緊急流感疫苗生產線，目前已於國家衛生研究院建立以細胞培養產製的生產線，疾管局血清疫苗研製中心人員具備製造疫苗的技術、經驗與知識，將著手於雞胚胎蛋產製的技術與產品相關檢驗技術的建立，必要時亦可成為緊急生產線之一。因此疾管局血清疫苗研製中心最近一兩年不斷的派員向其他國家例如日本學習流感生產與檢驗技術，此次會前往匈牙利主要也是因為該國是目前全世界少數國家成功產製出 H5N1 疫苗並進行臨床試驗。另外也希望藉由此次的訓練能建立國際合作溝通管道，進而了解其他地區流感防治相關訊息，並交換相關訊息與材料以及技術合作，希望藉此合作模式能開創我國生技產業的新契機。

## 貳、研習人員

機 關 名 稱	職 稱	姓 名
行政院衛生署疾病管制局	主任	劉定萍
行政院衛生署疾病管制局	科長	江正榮
行政院衛生署疾病管制局	科長	連偉成

## 參、行程與工作記要

日期	活動	指導者
10/08 (日)	1. 抵達匈牙利布達佩斯機場 2. Dr. Visontai Ildiko 和 Dr. Jankovics Istvan 一起來接機，並送我們至旅館。	
10/09 (一)	1. Dr. Visontai Ildiko 給我們一個有關匈牙利流感疫苗相關的整體報告 2. 與 Dr. Visontai Ildiko、Dr. Jankovics Istvan、Mr. Zsolt Nemth 共同討論。 3. Dr. Jankovics Istvan 與 Mrs Surman Jmrene 示範病毒接種濃度、接種技術、培養時間與條件。	<b>Dr. Visontai Ildiko</b> Deputy Director General, National Center of Epidemiology ; Head, Department of Quality Assurance <b>Dr. Jankovics Istvan</b> Head, Department of Respiratory Viruses <b>Mr. Zsolt Nemth</b> Director of Trade and Marketing, Omninvest Development, Research, Development and Trading LTD. <b>Mrs. Surman Jmrene</b> Head, Department of Quality Control
10/10 (二)	1. Mr. Zimonyi Ference 給我們一個有關 Omninvest 公司的詳細簡介 2. Mr. Zimonyi Ference 與 Mr. Zsolt Nemth 介紹該公司流感疫苗生產設施讓我們認識	<b>Mr. Zsolt Nemth</b>  <b>Mr. Zimonyi Ference</b> CEO, Omninvest Development, Research, Development and Trading LTD.
10/11 (三)	1. 與 Dr. Visontai Ildiko、Dr. Jankovics Istvan、共同討論流感相關議題 2. 與 Dr. Agnes Csohan 共同討論匈牙利	<b>Dr. Visontai Ildiko</b>  <b>Dr. Jankovics Istvan</b>

	<p>利傳染病染病防治相關議題</p> <p>3. Mr. Stephen I. Lindmayer 和 Mr. Norbert Lindmayer 介紹該公司有關非針頭注射器，並報告 Dr. Jankovics Istvan 利用該注射器免疫天竺鼠的實驗結果</p> <p>4. Dr. Gyorgy Berencsi 介紹有關匈牙利傳染病特別案例</p>	<p><b>Dr. Agnes Csohan</b> Head, Department of Communicable Diseases</p> <p><b>Mr. Norbert Lindmayer</b> Director of Marketing and Sales</p> <p><b>Mr. Stephen I. Lindmayer</b> Research and Development, EuroJet Medical Kft.</p> <p><b>Dr. Gyorgy Berencsi</b> Head, Department of Virology</p>
10/12 (四)	<p>1. Dr. Jankovics Istvan 與 Mrs Surman Jmrene 示範病毒收穫、純化方法、病毒力價檢測與相關試劑的配製</p> <p>2. Dr. Laszlo Bujdoso 和 Dr. Lajos Ocsai 介紹匈牙利針對禽流感疫情所做的防治措施並與我們互相交換意見</p>	<p><b>Dr. Jankovics Istvan</b></p> <p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p> <p><b>Dr. Laszlo Bujdoso</b> Chief Medical Officer, National Public Health and Medical Officer Service, Office of the Chief Medical Officer</p> <p><b>Dr. Lajos Ocsai</b> Head, Division of Epidemiology</p>
10/13 (五)	<p>Dr. Jankovics Istvan 與 Mrs Surman Jmrene 示範病毒利用雞紅血吸附純化之後的後續處理步驟，並完成單價流感疫苗的製備。另外介紹 microneutralization 檢驗方法</p>	<p><b>Dr. Jankovics Istvan</b></p> <p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p>
10/14 (六)	Document review	
10/15 (日)	Document review	

10/16 (一)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 學習採公雞血，並配製 5% 雞紅血球溶液。</li> <li>2. 示範 needle-free 注射器免疫天竺鼠。</li> <li>3. 學習流感病毒液的配製、如何施打雞胚胎蛋，並親手操作。</li> <li>4. 學習如何利用雞胚胎蛋培養病毒分離株，並親手操作</li> </ol>	<p><b>Dr. Jankovics Istvan</b></p> <p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p>
10/17 (二)	至 Omninvest 公司學習 SRD 實驗檢測 Haemagglutinin 的含量	<p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p> <p><b>Mr. Zsolt Nemth</b></p>
10/18 (三)	至 Omninvest 公司學習福馬林與蛋白質的含量檢測	<p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p> <p><b>Mr. Zsolt Nemth</b></p>
10/19 (四)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 示範如何從雪貂頸動脈抽血病免疫雪貂</li> <li>2. 示範如何剪蛋，並從尿囊液與羊膜液中收穫病毒液。然後我們親自操作</li> <li>3. 示範利用雞紅血球純化流感病毒，有些步驟由我們親自操作</li> <li>4. 我們親自檢測病毒力價</li> <li>5. 討論實驗結果並詢問有關 H5N1 產製相關問題</li> </ol>	<p><b>Dr. Jankovics Istvan</b></p> <p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p>
10/20 (五)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 接續純化後續步驟，至完成單價流感疫苗原液。</li> <li>2. 檢測病毒力價</li> <li>3. 示範 microneutralization 實驗</li> <li>4. 示範利用免針頭注射器接種流感疫苗</li> </ol>	<p><b>Dr. Jankovics Istvan</b></p> <p><b>Mrs. Surman Jmrene</b></p>
10/21 (六)	搭機回台灣	
10/22 (日)	安全回到台灣	

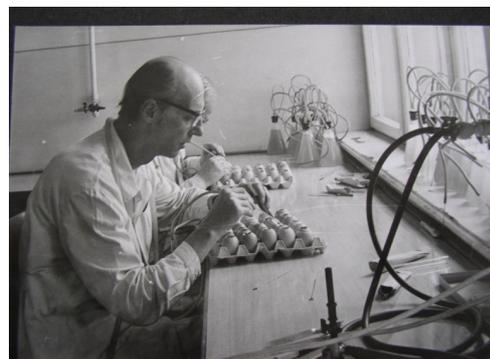
## 肆、研修內容重點：

### 1.簡介

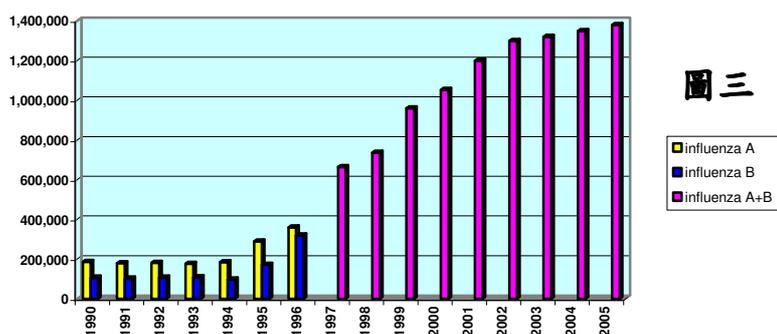
1927 年匈牙利科學家 Bela Johan 建立了國家公共衛生研究院 (National Institute of public Health)，匈牙利從此開始自行生產人用疫苗。1931 年 Bela Johan 建立流感疫苗調系統。1937 年開始於國家公共衛生研究院的實驗培養繁殖流感病毒。1953 匈牙利科學家 Dr.Gyula Takasy(圖一和二)開發了一種簡單的純化沉澱流感病毒新方法。1961 年開始於國家公共衛生研究院生產流感病毒疫苗。1961-1995 年國家公共衛生研究院每年約生產 18 萬疫苗，1968 年香港流感病毒大流行時，Dr.Gyula Takasy 製造了 60 萬劑的流感疫苗，解救了數十萬人的生命。1996 開始由 OMNINVEST Ltd 負責生產，並與政府簽訂長期合約，2000 年生產的數量可供應全國 10%的人口，2005 年生產的數量可供應全國 13%的人口（如圖三），主要施打對象為 60 歲以上老人以及有慢性疾病且行動不良人。三價流感疫苗，11 年來總共生產超過 1000 萬劑流感疫苗。有關匈牙利生產的流感疫苗的效價，針對老人或是健康成人，近幾年都能達到 CHMP 所訂定的三項標準：血清陽轉率或者顯著之抗體增加之數目應  $\geq 40\%$ ；幾何平均值增加  $> 2.5$ ；受試者 HI 力價達到  $\geq 40$  必須超過 70%（表一和二）。目前可於市面藥局自費購得流感疫苗，價格約為 4.5-5 美金，社會保險支付一半的費用。



圖一



圖二



表一：健康成人（18-60歲）

年份	疫苗株	HI 力價達到 ≥40	血清陽轉率或 者顯著之抗體 增加之數目應 ≥40%	幾何平均值	CHMP 要求
		<b>CHMP criteria:</b>	<b>CHMP criteria:</b>	<b>CHMP criteria:</b>	
		<b>&gt; 70 %</b>	<b>&gt; 40 %</b>	<b>&gt; 2.5</b>	
1997	A/H1N1 A/H3N2 B	84 % + 85 % + 75 % +	41 % + 46 % + 43 % +	3,0 + 3,4 + 3,3 +	<b>YES</b>
1998	A/H1N1 A/H3N2 B	86 % + 82 % + 86 % +	56 % + 50 % + 68 % +	4,7 + 3,6 + 4,2 +	<b>YES</b>
2000	A/H1N1 A/H3N2 B	84 % + <u>70 % -</u> 72 % +	72 % + 56 % + 62 % +	3,5 + 3,3 + 3,0 +	<b>YES</b>
2001	A/H1N1 A/H3N2 B	84 % + 84 % + 79 % +	47 % + 46 % + 49 % +	3,4 + 3,1 + 3,4 +	<b>YES</b>
2002	A/H1N1 A/H3N2 B	88 % + 90 % + 80 % +	62 % + 66 % + 54 % +	3,3 + 3,9 + 3,9 +	<b>YES</b>
2004	A/H1N1 A/H3N2 B	72 % + 76 % + 86 % +	46 % + 54 % + 48 % +	3,4 + 2,6 + 3,63 +	<b>YES</b>
2005	A/H1N1 A/H3N2 B	72 % + 76 % + 86 % +	46 % + 54 % + 48 % +	3,4 + 2,6 + 3,7 +	<b>YES</b>

表二：60歲以上老人

年份	疫苗株	HI 力價達到 ≥40	血清陽轉率或 者顯著之抗體 增加之數目應 ≥40%	幾何平均值	CHMP 要求
		<b>CHMP criteria:</b>	<b>CHMP criteria:</b>	<b>CHMP criteria:</b>	
		<b>&gt; 70 %</b>	<b>&gt; 40 %</b>	<b>&gt; 2.5</b>	
1997	A/H1N1 A/H3N2 B	52 % - 68 % + 58 % -	32 % + 38 % + 31 % +	2,9 + 2,8 + 3,1 +	<b>YES</b>
1998	A/H1N1 A/H3N2 B	62 % + 70 % + 78 % +	36 % + 44 % + 58 % +	2,9 + 2,7 + 4,0 +	<b>YES</b>
2000	A/H1N1 A/H3N2 B	68 % + 70 % + 74 % +	44 % + 52 % + 56 % +	2,6 + 2,8 + 2,8 +	<b>YES</b>
2001	A/H1N1 A/H3N2 B	67 % + 69 % + 70 % +	40 % + 38 % + 41 % +	2,9 + 2,8 + 2,7 +	<b>YES</b>
2002	A/H1N1 A/H3N2 B	72 % + 82 % + 88 % +	38 % + 36 % + 44 % +	3,1 + 3,2 + 3,9 +	<b>YES</b>
2004	A/H1N1 A/H3N2 B	72 % + 70 % + 84 % +	36 % + 32 % + 38 % +	3,3 + 3,1 + 3,2 +	<b>YES</b>
2005	A/H1N1 A/H3N2 B	72 % + 70 % + 84 % +	36 % + 32 % + 38 % +	3,3 + 3,1 + 3,2 +	<b>YES</b>

## 2. OMNINVEST 公司

OMNINVEST 公司（圖四）創立於 1991 年，1995 年完成建廠，面積為 2000 平方公尺，也是匈牙利唯一的人用病毒疫苗生物製劑廠。員工大約 100 人，正式職員 50 人，臨時人員 50 人。該疫苗工廠擁有 GMP 和 ISO 9001:2000 國際品質認證。從專業技術觀點，該疫

苗廠一直持續由國家流病中心（National Epidemiology Center）來檢視。該公司主要的任務是生產流感疫苗和以幹細胞和 D 細胞為基礎的生物製劑，流感產能為每一批次 25000-30000 顆蛋，一般季節性流感疫苗每星期 2 批，如果全球流感大流行將增為每星期 6 批。目前廠區屬於 BSL2+ 等級，預計 2006 年底改建至 BSL3 等級。

1995-1996 年該廠所生產之流感疫苗主要是以單價為主的流感 A 或 B 型疫苗（內含磷酸鋁佐劑）如圖五，1997 年才開始生產三價流感疫苗 Fluval<sup>AB</sup>（內毒素含量 < 0.1 IU/ml，白蛋白含量 < 10 ng/ml）如圖六。另外亦生產噴鼻式不活化三價流感疫苗（內含佐劑）NAZOFLU 如圖七，該產品所含抗原量為一般季節性流感疫苗的 3 倍，2000 年於匈牙利取得執照。每年大約有 50000 劑於市面藥局販售，價錢為一般季節性流感疫苗的 4 倍。免疫時程為 2 次，中間間隔 3 天，每次連續 3 天。

除了流感疫苗計畫外，OMNINVEST 公司在開發利用自體細胞療法方式來治療許多惡性瘤和心血管疾病亦扮演重要的腳色。細胞療法的臨床醫學中心由 OMNINVEST Ltd. and the Medical and Health Science Center of Debrecen University 共同建立於 2002 年。目前於細胞療法實驗室所生產的產品包括 1. 純化的 CD34+ 細胞 for 自體骨髓移植病人和心肌梗塞病人；2. 疫苗來自 dendritic cells loaded with oncoproteins 或 autologous tumour lysate of colorectal cancer patients。以 dendritic cell 為基礎的疫苗目前已獲得 National Institute of Pharmacy 同意進行臨床試驗 I-II 實驗。



圖四



圖五



圖六



圖七



### 3. 匈牙利 H5N1 疫苗臨床試驗

2005年秋天， OMNINVEST Ltd與匈牙利公共衛生專家和研究機構共同合作生產450 劑H5N1疫苗。2006年三月暫時獲得National Institute of Pharmacy 上市許可證。2005年9月27日開始進行臨床試驗，參與人數總共146人，年齡分佈為18-73歲，平均年齡為44歲，男生65人，女生91人。施打劑量為6ug HA（內毒素含量0.1 IU/ml；白蛋白含量<10ng/ml）和0.31mg磷酸鋁佐劑，總共收集四次血清（第0、21、90、180天）進行免疫反應測試，臨床試驗結顯示無嚴重副作用，16位（23%）受試者注射部位感覺疼痛，另外血清陽轉率或者顯著之抗體佳之數目和幾何平均值增加均達到測試標準。受試者HI力價達到 $\geq 40$ 的比率接近70%（表三）。

表三

CHMP CRITERIA	21 day	90 day	180 day
血清陽轉率或者顯著之抗體佳之數目應 $\geq 40\%$	63 %	67 %	41 %
幾何平均值增加 $> 2.5$	5,57	5,87	3,85
受試者 HI 力價達到 $\geq 40$	63 %	67 %	41 %

目前正進行另一臨床試驗，主要是針對小孩，12歲以上施打劑量為6ugHA，12歲以下施打劑量為3ugHA，另一臨床實驗預計明年進行，主要是針對劑量效價測試，施打一劑3.5ugHA或是施打兩劑，每劑3.5ugHA。

#### 4. Needle free 接種系統

為了降低抗原使用量，除了使用佐劑之外，國家流病中心流感病毒實驗室與廠商共同發展 needle free 的接種系統，主要是以經皮吸收的方式達到最佳的免疫效應。Dr. Jankovics Istvan 利用雞胚胎但生產 H5N1 (NIBRG-14; A/Viet Nam/1194/2004) 不活化全病毒疫苗，然後施打三種不同劑量於天竺鼠的皮膚（如附圖八和九），劑量分別為 25 µg HA/ml; 10µg HA/ml; 2.5 µg HA/ml，每次施打量為 0.1ml，疫苗不加佐劑。實驗結果顯示 H5N1 不活化全病毒疫苗利用經皮注射的方式不包含佐劑且一劑即可產生專一抗體（HI）（依據劑量不同分別為 40、26、26 表四—六）與中和免疫反應（MN）（依據劑量不同分別為 56、32、24 表七—九）。



圖八



圖九

表四

免疫方式	動物編號	HI 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>25 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	80
	2	<20	<20	<20	80
	3	<20	<20	<20	20
	4	<20	<20	<20	40
	5	<20	<20	<20	20
	<b>GMT</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>40</b>

表五

免疫方式	動物編號	HI 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>10 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	20
	2	<20	<20	<20	20
	3	<20	<20	<20	40
	4	<20	<20	<20	40
	5	<20	<20	<20	20
	GMT	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>26</b>

表六

免疫方式	動物編號	HI 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>2.5 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	40
	2	<20	<20	<20	20
	3	<20	<20	<20	40
	4	<20	<20	<20	40
	5	<20	<20	<20	40
	GMT	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>26</b>

表七

免疫方式	動物編號	MN 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>25 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	64
	2	<20	<20	<20	64
	3	<20	<20	<20	64
	4	<20	<20	<20	64
	5	<20	<20	<20	32
	GMT	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>56</b>

表八

免疫方式	動物編號	MN 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>10 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	32
	2	<20	<20	<20	32
	3	<20	<20	<20	32
	4	<20	<20	<20	32
	5	<20	<20	<20	32
	<b>GMT</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>32</b>

表九

免疫方式	動物編號	MN 力價			
		H1	H3	B	H5
H5N1 Antigen <b>NIBRG-14</b>  <b>2.5 ug HA/ml</b>  Volume 0.1ml	1	<20	<20	<20	32
	2	<20	<20	<20	8
	3	<20	<20	<20	32
	4	<20	<20	<20	32
	5	<20	<20	<20	32
	<b>GMT</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>24</b>

此種接種系統除了應用於天竺鼠外，Dr. Jankovics Istvan 亦利用此裝置，幫實驗室人員接種今年季節性流感疫苗（圖十），根據被接種人員描述，並不會感覺疼痛，皮膚表面如圖十一示。



圖十



圖十一

## 5. 主要訓練課程

“B.JOHAN” 國家流病中心總共區分為 5 組，分別為流行病學組、生物免疫產品品質管制組、病毒組、細菌黴菌寄生蟲和分型組、管理組。其中病毒組共分 3 科，分別為病毒診斷科、呼吸道病毒和分子病毒學科、肝炎病毒科，我們在呼吸道病毒和分子病毒學科進行流感疫苗生產技術訓練，而產品相關檢驗項目則前往 Omninest 公司接受訓練。

第一週的疫苗製造訓練課程，除學習如何製備 50% 雞紅血球溶液吸附純化病毒和製備雞紅血球溶液作為檢測病毒 HA 力價外，主要是依據流感疫苗製造流程（圖十二），由 Dr. Jankovics Istva 和 Mrs. Surman Jmrene 兩人操作整個製造流程，該週所有重要的數據簡要歸納如下：

- 胚胎蛋的數量：115 顆
- 疫苗株：2006 New Carledonia/20/99 H1N1
- 胚胎蛋收穫的數量：108 顆
- 病毒液收穫體積：600ml
- 病毒收穫後 HAU 力價：1215
- 利用 50% 雞紅血球吸附純化後上清液 HAU 力價：243-135，病毒 HAU 力價：40500
- 透析過後離心上清液 HAU 力價：27
- 病毒沉澱再加 PBS 成為 2ml 溶液，病毒 HAU 力價：364500
- 依據匈牙利多年的經驗  $2000\text{HAU} = 15\mu\text{gHA}$ ，流感疫苗每一劑含  $15\mu\text{g HA}$ ，所以每顆蛋約可生產 3 劑疫苗。

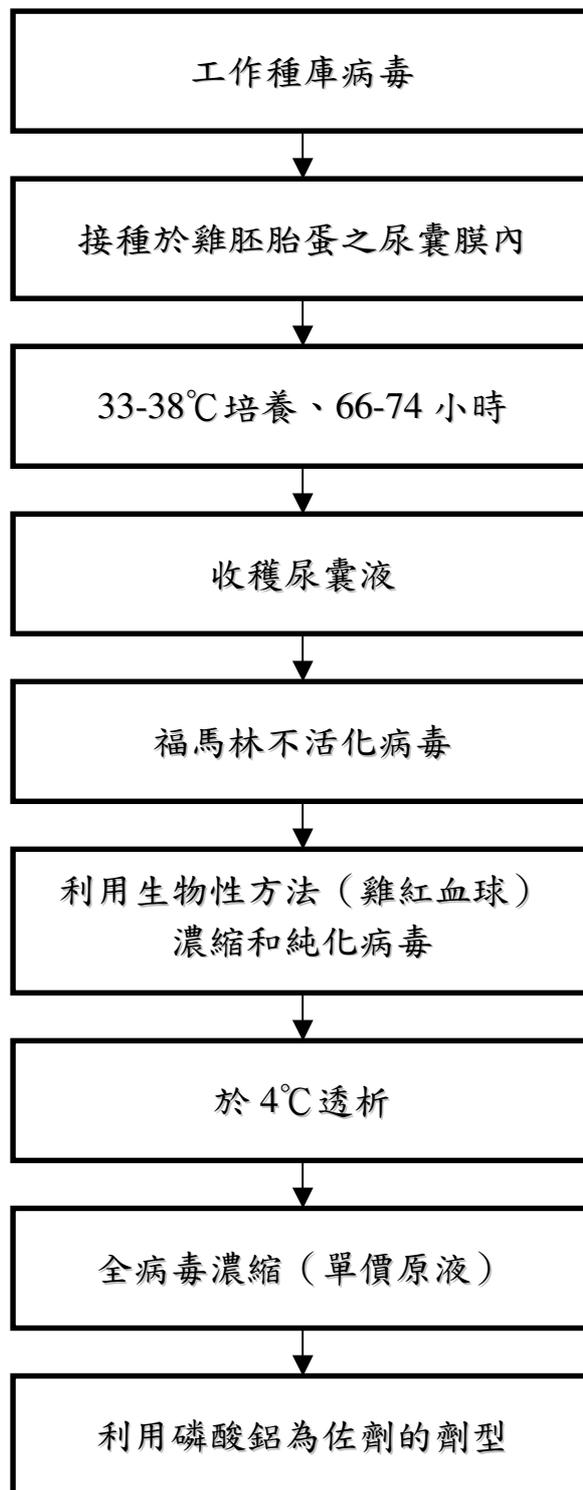
第二週的疫苗製造訓練課程，由連偉成科長和江正科長配合操作練習，除了重複第一週的步驟之外，另外還增加如何將病毒接種至羊膜液，並練習如何從羊膜液收穫病毒液。整個流程中重要的數據簡要歸納如下：

- 胚胎蛋的數量：46 顆
- 疫苗株：2006 New Carledonia H1N1
- 胚胎蛋收穫的數量：23 顆
- 病毒液收穫體積（大部分從尿囊液，少部分從羊膜液）：120ml
- 病毒收穫後 HAU 力價：1215
- 利用 50%雞紅血球吸附純化後上清液 HAU 力價：81，病毒 HAU 力價：13500
- 透析過後離心上清液 HAU 力價：405
- 病毒沉澱再加 PBS 成為 0.9ml 溶液，病毒 HAU 力價：81000
- 依據匈牙利多年的經驗  $2000\text{HAU} = 15\mu\text{gHA}$ ，流感疫苗每一劑含 15ug HA，所以每顆蛋約可生產 1.5 劑疫苗。

第二週的產率只有第一週的一半，主要原因是因為蛋的品質不是很好所以病毒收穫量就相對減少。

另外在 Ominvest 公司學習流感產品檢驗，學習項目包括 SRD 實驗檢測流感疫苗原液 HA 含量、甲醛含量檢測和蛋白質含量檢測。

## 流感疫苗製造流程（圖十二）



## 伍、心得與建議

1968 年香港株流感病毒造成本世紀第三次世界性大流行時，匈牙利國家公共衛生研究院利用雞胚胎蛋製造了 60 萬劑的流感疫苗，解救了當地數十萬人的生命。雖然政府研發出的流感疫苗技術，無法與大藥廠競爭，開拓國際市場，但為建立國家流感防疫的有效工具，維護國人的生命財產安全，該國規劃並成功的將技術移轉至民間廠商。目前萬一全球流感大流行，自己國家能根據流感疫苗廠的產能，迅速有效的生產所需疫苗，這點與我們規劃之 BOO 案不謀而合。國家擁有自有疫苗廠是防疫戰略和戰術中不可缺少的一環，而支持疫苗廠的生存，不是單指國家預算的挹注，而是在商業市場的競爭中，優先採用自有疫苗廠的產品並簽下長期採購合約，平衡的建立自給自足的營運模式。疫苗是工業化生產的商品，就不能無視於市場競爭的機制，包含價錢和品質。匈牙利在流感疫苗的產銷政策中，正是以這樣的思考建構，讓人留下深刻的印象。

台灣的國民年收入已超過 1 萬美金，所有的衛生政策和措施皆以美國為師。現在台灣能生產的疫苗種類卻遠遠落後國家所需，有一部份原因來自與 WHO 中斷交流所造成。如今生物技術蓬勃發展，智慧財產權和專利保護是疫苗產業的依靠，要如同 20 年前免費地引進疫苗製造技術、菌種和人才培育，已經是天方夜譚。另一方面，購買疫苗是很簡單的商業行為，也能很快滿足衛生防疫的需求，但是在防疫戰略的思考裡，疫苗生產的自主性則是不存在。沒有自主性的防疫政策，就要靠完全開放和自由的市場環境，從中贏得最佳利益，否則人為分配市場利益的結果難以避免。所以建立自有疫苗生產技術並配合衛生防疫所需，還是需要國家政策的穩定支持和長遠的規劃。

此次至匈牙利流感流病中心流感病毒實驗室接受流感疫苗製造與檢驗技術訓練，發現該中心頗像本局昆陽辦公室自成一個園區，建築物都具有多年的歷史，不管儀器設備或技術一代傳一代，具備優良的傳統，每人並為自己喜歡的實驗工作盡心盡力。但時代的變遷，仍會使人覺得任務愈來愈多，人力愈來愈精簡的困境，甚至有被迫搬遷的危機意識，但是他們仍堅守自己的崗位，精神讓人佩服。現在我們為因應流感大流行的威脅，由本局整合國內流感領域學者專家共同執

行「流感疫苗研發計畫」，以填補我國流感疫苗自製 BOO 案成功產製疫苗前之緊急需求，並建立後續產業生根所需的疫苗株選擇、疫苗政策及法規、臨床試驗等基礎架構。此次學習讓我們更了解何處要需加強何處技術是關鍵，希望解此次機會能建立國際合作溝通管道，進而了解其他地區流感防治相關訊息，交換相關訊息與材料以及技術合作。

## 陸、致謝

此次能順利成行，首先要感謝匈牙利國家流感中心 Dr. Visontai Ildiko 細心安排、規劃與招待，當然更要感謝 Dr. Jankovics Istvan 與 Mrs. Surman Jmrene 兩人不藏私的傳授我們相關技術，另外呼吸道病毒和分子病毒學科的同人的悉心協助與贊助，將永銘在心。