

出國報告（出國類別：研究）

## 赴慕尼黑參加 國際疫苗論壇研討會報告

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：楊若英薦任技正

派赴國家：德國

報告日期：96年8月31日

出國期間：96年5月27~6月3日

## 摘 要

目前國內主要供應預防接種之疫苗仍來自歐美等國外製造廠，包括GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, Wyeth, Novartis等公司；少數國產血清疫苗等生物藥品，則來自衛生署疾病管制局及國光生物科技股份有限公司，因此希望藉參加疫苗研討會可以擴展視野，瞭解國際趨勢，以補國內經驗之不足。此次參加二〇〇七年五月三十日至六月一日於德國慕尼黑舉行之「Phacilitate Vaccine Forum 2007 Munich」國際疫苗論壇研討會，並於五月二十九日順道赴荷商葛蘭素史克公司位於德國德勒斯登之流感疫苗製造廠參訪，除瞭解國際間疫苗研發、製造及法規發展動態，亦藉機與供應國內流感疫苗之製造廠面對面溝通，汲取流感疫苗廠之產品製造及品質管制經驗。

## 赴德國慕尼黑參加

### 「Phacilitate Vaccine Forum 2007 Munich」

## 國際疫苗研討會報告

摘要 .....	2
目次 .....	3
壹、目的 .....	4
貳、過程 .....	6
參、心得及建議 .....	13

## 壹、目的

疫苗接種為公共衛生政策之重要一環，本局目前負責疫苗類生物藥品之查驗登記檢驗、上市前逐批檢驗封緘 (Lot Release)，目前國內主要供應預防接種之疫苗仍來自歐美等國外製造廠，包括 Glaxo SmithKline Biologicals, Sanofi Pasteur, Merck, Wyeth, Novartis 等公司；少數國產血清疫苗等生物藥品，則來自衛生署疾病管制局及國光生物科技股份有限公司。因此應隨時瞭解國際間對疫苗相關法規訂定之方向及疫苗廠研發動態，作為國內疫苗產品管理之參考。

目前，政府規劃興建符合國際水準之 cGMP 先導疫苗工廠，並希望未來國內能自製流行性感冒疫苗。國內現有國光生物技術股份有限公司自日本北里公司進口原液後，執行無菌充填等下游製程，並無全程自製之流感疫苗藥廠，因此有必要瞭解歐美流感疫苗廠之產品管制情形，以因應未來國內自製疫苗時在審查、檢驗及管理之需要。

本疫苗研討會有近百位來自歐美政府法規及管理單位、疫苗廠製造單位、研發單位等相關之產、官及學者進行交流，有助拓展視野，

瞭解國際趨勢，以補國內經驗之不足。同時藉參訪荷商葛蘭素史克公司位於德國德勒斯登之流感疫苗製造廠，與藥廠人員面對面溝通，可作為未來進行查驗登記審查、檢驗及管理之參考。

## 貳、過程

### 一、行程

2007. 05. 27 啟程

2007. 05. 28 啟程

2007. 05. 29 參訪位德勒斯登之 GSK 之流感疫苗製造廠

2007. 05. 30 參加慕尼黑國際疫苗論壇研討會

2007. 05. 31 參加慕尼黑國際疫苗論壇研討會

2007. 06. 01 參加慕尼黑國際疫苗論壇研討會

2007. 06. 02 返程

2007. 06. 03 返程

### 二、經過及內容:

#### (一) 參訪 GSK 位德勒斯登之流感疫苗製造廠

GlaxoSmithKline Biologics s.a.位於德國德勒斯登之疫苗製造廠 (SSW Dresden, a branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG, Germany), 主要生產流行性感冒疫苗, 同時

也接受來自 GlaxoSmithKline Biologics s.a.位於比利時疫苗廠生產之產品原液，進行無菌充填。該公司 95 年輸入台灣之流感疫苗約 38 萬劑，約占國內流感疫苗年總封緘量之 11.5%。為了解該公司對流行性感冒疫苗之品質管理現況，透過荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司聯繫安排，藉參加國際疫苗論壇研習會之便，順道前往該廠參訪。

此次參訪由負責該廠 QA/QC 品質部門最高負責人 Dr. Hans Engelmann 接待，進行簡報並參觀該廠品管實驗室。SSW 位於東德，建立於 1911 年，為德國第二大血清疫苗供應商，曾毀於二次世界大戰，後於 1975 年開始研發製造流感疫苗，於 1992 年被 SmithKline Beecham 買下，於 2000 年時 SmithKline Beecham 和 GlaxoWellcome 合併成為 GlaxoSmithKline。目前 SSW 生產之流感疫苗 Fluarix™ 於全球有 102 個國家領有上市許可證，並已在 78 個國家上市。該廠製造之流感疫苗全部經國家批次放行 (lot release)，並保持和 WHO、CDC 及 NIBSC 共同合作關係。此外並成功通過各法

規單位之稽查，目前當地政府約 2-3 年查廠一次；但，較特殊的是 FDA 自從 Chiron 之流感疫苗污染事件發生後，凡是在美國上市之國內外流感疫苗製造廠，每年均派稽查員查廠，SSW 今年度亦於 6 月初接受 FDA 為期二週之 GMP 查廠。

目前該廠有 A、B、C 三棟，負責流感疫苗之製造及品質管制，包括病毒株及病毒株儲存區、病毒株實驗室、秤量區、冷藏室、滅菌室、無菌充填作業區、包裝區、配方區、緩衝液配置區、蛋處理區、培養區、品質管制實驗室及倉儲區，主要製程包括病毒株製備、Inoculation of eggs、Incubation、Candling、Cooling、Harvesting、Crude monovalent virus bulk、Clarification、Adsorption、Resuspension、6 $\mu$ m Filtration、Flow through ultracentrifugation、Flow through ultracentrifugation-splitting、0.2 $\mu$ m Filtration、Sodium deoxycholate inactivation、Formaldehyde inactivation、Monovalent bulk、Final bulk formulation、Trivalent final bulk、無菌充填、檢查、包裝、運送等步驟；製程在不活化步驟完

成前均於負壓環境製造。

目前該廠僅於 virus seed prepare 過程中採用 SPF 蛋，其他用於生產之蛋來自二供應商，其中一家每週供應 780,000 蛋，另一家每週供應 360,000 蛋，這兩家蛋商均有專門供應 SSW Dresden 生產用蛋之雞舍，並經 Farm-ordered Veterinary Audits、GSKBio & SSW Quality Audits 及 Saxony and Hessen State Veterinary Audits。

目前該廠於製造北半球疫苗之時程大致如下：SSW 每年 2 月於 WHO 公布北半球建議新疫苗株後，自 WHO 取得 1 小安瓿的病毒，開始製備 master seed 及 working seed，每年新疫苗病毒株生產之前幾批先小量製造供確效之用，其抗原供 NIBSC 製備 SRD 試劑，5 月提出病毒株資料，6 月取得 SRD 試劑並進行 Bulk campaign 生產，7 月提出臨床資料，8 月中旬取得許可證，開始陸續供應疫苗市場，10 月結束無菌充填，約 11 月中旬結束北半球疫苗產製，準備南半球疫苗產製（約為 11 月到來年 1 月），自無菌充填後和政府批次放行採同步

檢驗，約 4 週後放行。

SSW 目前蛋製程處理能力為 190,000 eggs/day (6 days/w schedule)，年產量北半球疫苗 32 million 劑及南半球疫苗 3 million 劑，2007/2008 北半球疫苗生產量有 15 million 劑供應美國。又，該公司表示目前新加坡及泰國均向該公司訂購兩種（北半球及南半球）疫苗。該廠現正進行流感疫苗擴廠計畫，預計新廠 G 棟擴廠完成後，蛋製程處理能力可提升 180,000 eggs/day。

流感疫苗目前研發趨勢包括疫苗投予方式、疫苗添加佐劑、細胞培養疫苗、基因重組疫苗及 DNA 疫苗等，但是蛋培養之不活化流感疫苗仍佔全球供應量將近 100%，因此目前進行中的擴廠計畫，仍以原製程為主，雖然在現有廠址附近留有一塊空地可供規劃生產細胞培養流感疫苗，但是目前仍未定案，Dr. Hans Engelmann 保守表示，經評估投資及成本考量後，細胞培養方式量產在一般季節性流感疫苗之可能性低，但是比較有可能會應用於新型流感疫苗之量產。

## (二) 慕尼黑國際疫苗論壇研討會重點摘要

### (1) 第一天：

1. 上午議題：未來哪些疾病是政府希望疫苗產業界發展之目標。

2. 下午分組議題：

分析疫苗產業策略。

因應新型流行感冒之全球準備現況。

評估全球疫苗產業機會。

### (2) 第二天：

1. 上午議題：發展及建立政府及私人企業之合作

2. 下午分組議題：

全球研發策略

目前流感疫苗製造能量及未來需求

### (3) 第三天：

1. 上午議題：未來疫苗市場發展

2. 下午分組議題：

候選疫苗臨床發展現況

治療性疫苗研發策略

#### (4) 研討會重點摘要

- 1、美國 CDC 針對未來疫苗發展方向進行一場報告，說明其所考慮的三項問題：第一、未來 5-10 年所希望發展的是哪種疫苗，第二、如何推動，第三、如何將新疫苗放進已經很複雜的預防接種時程中。IOM (Institute of Medicine) 曾於 1985 年提出優先發展新疫苗，包括 Hepatitis B virus 疫苗、H influenzae type b 疫苗、Influenza A and B 疫苗、Varicella 疫苗、Rotaviruses 疫苗、Hepatitis A virus 疫苗、Bordetella pertussis 疫苗等，均已陸續發展上市。對於 21 世紀什麼是最需要的疫苗，也提出了建議，包括 CMV 疫苗（12 歲）、Influenza 疫苗（一般大眾）、IDDM 治療性疫苗、Multiple sclerosis 治療性疫苗、Rheumatoid arthritis 治療性疫苗、Group B strep 疫苗（孕婦及高風險成人）、Strep pneumoniae 疫苗（65

歲以上老人)。此外，如果要在已經很複雜的接種計畫中加入新疫苗的使用，有幾個策略，包括混和型疫苗、口服或噴鼻劑型疫苗、開發其他新技術。

2、美國 FDA 對於新型流感疫苗的發展與挑戰提出說明，包括增加製造量、加速疫苗安全性及有效性的評估及核准。美國目前第一個核准的人類對抗 H5N1 疫苗，是由 Sanofi Pasteur 製造之 A/Vietnam/1203/2004 H5N1 株疫苗，目前這個疫苗製造所採用的方法與該廠一般季節性流感疫苗製程相同，過去美國對於每年季節性流感疫苗只變更病毒株之上市核准，無須其他臨床資料，有效性（Effectiveness）的評估是根據免疫性（Immunogenicity），此一疫苗目前並未上市，僅作為美國政府儲備性疫苗。此外，針對幾個方向考量如何幫助疫苗快速生產及上市，包括製備試劑、加速檢驗、減低抗原用量但仍維持有效性、快速誘導免疫反應、增強交叉保護效果（例如：活病毒疫苗）、使用快速生

產方法（例如：細胞培養、基因重組蛋白、DNA）、增加製造量及儲備量。

### 3、目前美國投注在因應新型流感疫苗開發之相關計畫及疫苗儲備工作

開發計畫	經費	製造廠	期望目標
Cell-based	\$ 1.1 B	Sanofi Pasteur Novartis GlaxoSmithKline MedImmune Solvay DynPort/Baxter	至 2011 年可擴充區域流感疫苗製造量達 475 M 劑
Antigen-sparing	\$ 133 M	Novartis GlaxoSmithKline IOMAI	降低每劑疫苗所需抗原
Next Generation : Recombinant	\$ 150 M	TBD	減少製造時間
Egg-based Supply	\$ 43 M	Sanofi Pasteur	提供蛋供應量及臨床研究疫苗

儲備計畫	經費	製造廠	目前情形
2004	\$ 21 M	Sanofi Pasteur	0.47 M 劑 (90µg/劑)
2005	\$ 243 M	Sanofi Pasteur Novartis	8.00 M 劑 (90µg/劑)
2006	\$ 241 M	Sanofi Pasteur Novartis GlaxoSmithKline	4.90 M 劑 (90µg/劑)

建構疫苗廠	經費	時程	預期目標
翻新舊廠	\$ 300 M	2007-2013	增加蛋培養製程之新型流感疫苗產量達 225 M 劑
建設新細胞培養疫苗廠	\$ 600 M	2008-2013	建立細胞培養製程之新型流感疫苗產量達 475 M 劑

4、對未來 5-10 年疫苗市場發展，Nabi 生技公司代表進行分析報告，過去疫苗市場主要受西方少數大型疫苗製造廠支配，而疫苗製劑相對於一般製劑來說，製程較複雜，必須有更多的技術 Know-How 及較長的產品開發時間，有些製程甚至長達 2 年，環境或原料不易察覺的小變動卻可能衝擊產品品質及產率，新廠可能需要 5-7 年建構、確效、稽查及取得許可證，由於疫苗製造的嚴苛條件，且價格昂貴，許多已開發國家疫苗製造廠已經面臨疫苗供應短缺問題，這些短缺的疫苗對已開發國家可能不再是必須的疫苗，但是卻是開發中國家所必須，因此開發中國家的疫苗製造廠已逐漸擴充供應量彌補短

缺，譬如印度、中國、巴西等，其中以在印度的疫苗製造廠最成功。印度最大的疫苗供應廠 Serum Institute of India，產品輸出到全球 138 個國家，同時宣稱為全球最大的麻疹疫苗製造廠；此外 Panacea Biotec 公司除供應口服小兒麻痺疫苗給印度政府，亦供應 UNICEF 所需；Shantha biotech 推出的 B 型肝炎疫苗 (Shanvac-B)，從 \$15 壓低價格到 \$0.5，並宣稱供應 UNICEF 全球 B 型肝炎疫苗 40% 需求。目前印度正加速產品銷往美國及歐洲，但是這些開發中國家疫苗廠對於輸出歐美市場仍有許多重大挑戰，包括：cGMP 法規的符合性仍很遙遠、品質標準及製程一致性、技術及 cGMP 訓練不足、設施品質不良（例如：水）、設施維護、原料品質、文件管理等。

## 參、心得及建議

### 一、心得

國際間有規模的疫苗廠屈指可數，本次研習能夠有機會親赴荷商葛蘭素史克公司位於德國的流感疫苗廠參訪，能和 QA/QC 的主管面對面討論流感疫苗之製造及品質管制問題，比過去於產品輸入申請檢驗封緘時透過台灣公司公文往返比較，更能有效溝通，直接獲得解答。可惜 SSW 現有製造區無參觀走道，進入製造區之人員需經嚴謹之更衣訓練，此次停留時間短暫所以無法進入。這與過去本人前往國外藥廠稽查時，藥廠對進入管制區人員之著裝更衣要求是一致的，即使是外來稽查員也必須依照廠方員工更衣之教育訓練通過後方可進入，顯示製造廠嚴謹的態度，如此才能降低產品被外來物質污染的可能性。

### 二、建議

- (一) 建議未來每年採購流感疫苗時，合併考量疫苗進口、製造時間、檢驗封緘放行時間及預防接種時間：

由於目前雖然有一家國產流感疫苗，但是僅是由國光公司進口日本北里公司之流感疫苗原液後，在台灣無菌充填分裝上市，流感疫苗之供應主要仍仰賴國外藥廠，而國外藥廠通常於7-8月方能取得出產國上市許可，且每批疫苗尚須取得出產國家檢驗機關之檢定合格證明方能向本局申請檢驗封緘。因此產品如要在台灣順利於9月底前上市，廠商每年自申請病毒株變更查驗登記、取得許可證、進口疫苗到每批疫苗申請檢驗封緘合格後上市之時程十分倉促。雖然國外流感疫苗製造廠可與國家檢驗單位同步檢驗。但是國內自廠商向藥檢局申請檢驗封緘到合格封緘仍需3-4週，因此一旦國外不能如期進口，勢必影響國內上市時程及防疫單位預防接種工作。因此建議未來能夠將預防接種時程、廠商進口時程、查驗登記時程、檢驗封緘時程合併考量，在有限的人力及物力下，方能於短時間內順利達成衛生署防治流感的工作。

(二) 建議提升對國內自製流感疫苗產品品質評估之能力：

本次研討會中美國FDA對於加速幫助疫苗產製上市提出數點發展方向，其中包括快速檢驗及製備試劑。由於國內過去囿於輸入流感疫苗需快速上市之壓力、試劑取得之不易及檢驗人力有限的情形下，每批疫苗採部分項目書面審查方式代替檢驗，未來國內一旦流感疫苗國內自製上市後，勢必無法如過去進口疫苗，提出原產國國家檢驗機關之檢定合格證明文件作為檢驗封緘之參考文件。雖然產品品質之責任在於廠商，但是身為國家批次放行主管機關，我們仍需擁有監督廠商產品品質之能力，因此如何在短時間內快速大量完成品質評估，是我們必須面對的挑戰。