行政院所屬各機關因公出國人員出國報告
（出國類別：國際會議）

參加 Phacilitate 第 8 屆歐洲疫苗國際研討會

服務機關：疾病管制局
姓名職稱：江正榮科長
派赴國家：西班牙巴塞隆納
出國期間：98 年 6 月 20 日至 6 月 26 日
報告日期：98 年 9 月 21 日

摘　　要

Phacilitate 此機構其主要目標就是藉由完美、個人化的服務來傳遞有關戰略知識交換與網際網絡訊息的基本方針。該機構每年舉辦兩次有關疫苗研討會，年初在北美舉行，年中則於歐洲，今年在西班牙巴塞隆納與 Active Immunotherapeutics Forum 一起舉行。

此次研討會舉行三天，共有 180 人報名，主題是有關於預防性疫苗及其相關技術包括生產設施、傳遞系統與佐劑等，另外許多疫苗相關工廠部門討論其最新的發展，並說明如何克服臨床、法規、製造與市場行銷等各方面所遇到的挑戰，最後提供經驗分享。

此研討會並非學術研討會，較著重於實務應用，且許多疫苗相關工廠接參予此會議，爲提升我國生技產業，此研討會提供我們一個無價的機會了解國際間疫苗最新產品、技術與進展，這些相關資訊不僅可做爲未來疫苗採購、製造與研發甚至法規等單位制定相關政策或執行業務的參考依據，或許未來更可藉參加疫苗研發會議，建立國際合作關係，開創我國生技產業的新契機。

目　　次

壹、參加會議目的----------4
貳、行程----------5
參、研討會內容重點----------9
（一） 佐劑----------11
（二） 針劑替代品----------13
（三） 面對未來工廠相關設施的趨勢與挑戰-------13
（四） 類病毒疫苗----------15
（五） 其他國家公部門角色----------17
（六） 生技公司研發經驗分享----------18
肆、心得與建議---------- ------21

壹、參加會議目的

此次參加Phacilitate第8屆歐洲疫苗國際研討會其主要目的是瞭解疫苗研發趨勢與新知作爲未來疫苗政策規劃之參考依據，並期望與各國疫苗相關官員、NGO或國際疫苗廠人員建立溝通管道。另希望藉由參與研討會能使本國疫苗研發、生產及法規等所遇到的相關問題獲得解決方案，並尋求與各國研發生產的合作機會。

貳、行程

6 月 20 日由台灣出發，6 月 21 日到達西班牙巴塞隆納，6 月 22-24 日三天準時參加研討會。會議議程如附：

Phacilitate Vaccine Forum Barcelona 2009
Day 1 | Monday June 22nd

Morning plenary session
Progress reports from industry trailblazers and global/national public health analysts: What are the short and long-term drivers of - and threats to - growth and commercial success?

Chair’ s introduction
Market drivers from the public health perspective: The role that the public sector can play in the development of vaccines
Dr Steve Chatfield, Director, Centre for Emergency Preparedness & Response, Health Protection Agency

Keynote address
HPV vaccine as a trailblazer: Progress made, lessons learned and future opportunities
Jean Stéphenne, President & General Manager, GlaxoSmithKline Biologicals

Presentation & panel discussion: Analysis of drivers and forecasts for growth in the vaccine sector for the next 5 years
Panellists:
Dr Andrew Baum, Managing Director, Equity Research, Morgan Stanley
Jacob Thrane, Equity Analyst (Healthcare), Standard & Poor's - No slides presented

Panel discussion
Sustainable funding for vaccines in the macro economic crisis: How will government and NGO funding be prioritized and allocated?
Panellists:
Dr Robert Huebner, Deputy Director, Influenza & Emerging Diseases Division, BARDA, Office of the Assistant Secretary for Preparedness & Response (ASPR), US Department of Health & Human Services - No slides presented
Dr Ted Bianco, Director - Technology Transfer, The Wellcome Trust - No slides presented

Focus session
Capitalising on flexible, scaleable, multi-purpose manufacturing facilities and disposable, cost-effective manufacturing processes

Chair’ s introduction
A perspective on flexible manufacturing of vaccines
Dr Raf Lemmens, R&D Vaccine Program Leader, GE Healthcare Life Sciences

What are the key questions to ask as a vaccine manufacturer when considering the switch to flexible and/or disposable manufacturing processes and platforms?
Dr Anders Peter Gram, Executive Vice President, Technical Operations, Bavarian Nordic A/S

Optimisation of flexible, multipurpose cGMP pilot launch unit using disposable technology
Dr René Labatut, Vice President, Global Manufacturing Technology, sanofi pasteur

Multipurpose production facility: Vero and chicken cell derived vaccine technology platform with multi- and single-use components
Dr Manfred Reiter, Director, Upstream Process Development, Baxter BioScience - Slides not available

Hepatitis: A vaccine based on disposable bioreactors
Dr Barry C. Buckland, CEO, BiologicB, LLC - Slides not available

Presentation followed by panel discussion
How are VLP based vaccines helping to shape the manufacturing processes of the future? What is the impact on:
Dr Rahul Singhvi, President & CEO, Novavax, Inc

Workshop
Creative approaches to the co-development of biologics: Licensing & partnering, collaboration and IP protection

Moderator's introduction
Dr Jeff Southerton, Executive Director, Biotherapeutic Technology Alliances, Pfizer Global R&D - No slides presented

Big pharma & biotech
Acquisition as a growth strategy: the sanofi pasteur / Acambis transaction
Dr Allan P. Jarvis, Senior Vice President, Corporate Development, sanofi pasteur

Big pharma / biotech deal-making: Pfizer's deals with Coley, Cytos and other examples
Dr Jeff Southerton, Executive Director, Biotherapeutic Technology Alliances, Pfizer Global R&D

Do public-private partnerships provide a sustainable model for achieving global health goals?
Mae Shieh, Head, Business Development & Partnerships, Novartis Vaccines Institute for Global Health Srl (NVGH)

Presentation followed by panel discussion
How can smaller companies and research institutions ensure that their activities are on the radar screen of big pharma and biotech?
Speaker:
Dr R. J. Tesi, President & CEO, Coronado Biosciences
Panellists:
Jacob Thrane, Equity Analyst (Healthcare), Standard & Poor's - No slides presented
Dr Hans A. Küpper, Partner, Global Life Science Ventures - No slides presented

Afternoon plenary session
Sustainable funding in the current financial climate: What are the keys to accessing alternative sources of finance and infrastructure support?

Roundtable discussion
Taking the pulse of the financial markets and VC community
with regard to their expectations for the vaccine and active immunotherapy fields - what are the keys to accessing financing; what alternative
sources are available?
Chair:
Dr Steve Chatfield, Director, Centre for Emergency Preparedness & Response, Health Protection Agency - No slides presented
Panellists:
Dr Andrew Baum, Managing Director, Equity Research, Morgan Stanley - No slides

presented
Dr Hans A. Küpper, Partner, Global Life Science Ventures - No slides presented
Dr Ted Bianco, Director - Technology Transfer, Wellcome Trust - No slides presented
John M. Clerici, Partner, McKenna Long & Aldridge LLP - No slides presented
Manish Singh, PhD, President & CEO, ImmunoCellular Therapeutics Ltd - No slides presented

Day 2 | Tuesday 23rd June 2009

Morning plenary session
Great expectations: Advancing our understanding of the immune system to drive the development of next generation products and platform technologies

Chair' s introduction
How is the mode of action of adjuvants driving R&D in vaccines and active immunotherapeutics?
Dr Martin Friede, Research & Product Development (RPD), Initiative for Vaccine Research (IVR), World Health Organization

Keynote address
How will a fundamentally different approach to the immune system - and the role of adjuvants - drive development of safe and effective vaccines and active immunotherapeutics moving forwards?
Dr Derek O'Hagan, Vice President, Global Head Vaccine Delivery Research, Novartis Vaccines & Diagnostics - Slides not available

Short presentations followed by panel discussion Expert review of the TLR field and other signalling receptors: What is the current state or the art and where are the key remaining gaps in our understanding?
Speakers:
Dr Nathalie Garcon, Vice President of Research & North America R&D, GlaxoSmithKline Biologicals - Slides not available
Heather L. Davis, PhD, Executive Director, Pfizer Global R&D, Vaccines Research; Site Head, Ottawa Laboratories
Dr Eszter Nagy, Vice President of Preclinical Research & Development, Intercell AG
Dr Alan Shaw, President & CEO, VaxInnate Corporation

Next generation adjuvant formulations: Inducing the right immune response in the right place
Dr Steve G. Reed, CEO, Immune Design & Founder, IDRI - Slides not available

Focus session
Formulation, delivery and stability: Advancements and opportunities in mucosal targets and other alternative routes of administration

Chair' s introduction
Dr Derek O'Hagan, Vice President, Global Head, Vaccine Delivery Research, Novartis Vaccines & Diagnostics - No slides presented

What progress is being made with mucosal vaccine targets: Where do the greatest opportunities, and hurdles, lie?
Dr Shou-Bai Chao, Vice President, Vaccines Manufacturing, MedImmune, Inc

Case study: Mucosal prime plus parenteral boost approaches for elicitation of protective immunity against HIV
Dr Susan W. Barnett, Senior Director, Senior Project Leader, Viral Vaccine Research, Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc

Transcutaneous immunization with skin patch technology: A novel travellers ETEC vaccine
Professor Alexander von Gabain, CSO, Intercell AG - Slides not available

Bioneedles as vaccine carriers: A novel platform for needle free delivery of vaccines
Gideon Kersten, Head, Assay Development & Analytical Development, Netherlands Vaccine Institute

State of the art stability and cold chain avoidance for novel vaccine technologies and for reformulation of existing vaccines and biopharmaceuticals
Dr Barbara Domayne-Hayman, CEO, Stabilitech Limited

Panel discussion
How are novel adjuvants being used in combination with alternative delivery methods and targets to enhance immunogenicity?
- No slides presented

Workshop
Influenza vaccines: Is industry supplying what government and public health demand?

Moderator's opening remarks
Dr David Kirke, Senior Regulatory Affairs Project Manager, ERA Consulting Group - No slides presented

Update from BARDA
Pandemic preparedness strategy and implementation:
Funding, threat levels and stockpiling strategies
Dr Robert Huebner, Deputy Director, Influenza & Emerging Diseases Division, BARDA, Office of the Assistant Secretary for Preparedness & Response (ASPR), US Department of Health & Human Services

Addressing a major unmet medical need: More efficient influenza vaccines for the elderly
Michele Pellegrini, MD, Clinical Development, Influenza Vaccines, Global Clinical Research & Development, Novartis Vaccines and Diagnostics

Case study
Highlighting the clinical milestones to date: What progress is being made with respect to immune response in healthy adults?
Dr Rahul Singhvi, President & CEO, Novavax, Inc

H1N1 influenza vaccine program
Dr Alan Shaw, President & CEO, VaxInnate Corporation

Roundtable discussion
Debating the challenges being faced in the development and manufacture of swine 'flu vaccine alongside seasonal influenza vaccine
Panellists - speakers of the session, plus:
Dr Nigel Silman, Operations Manager, Novel & Dangerous Pathogens, Health Protection Agency - No slides presented

Afternoon plenary session
Bringing novel adjuvants to market: Gaining clarity on regulatory pathways and clinical data requirements upon which to build the business model

Chair’ s opening keynote presentation
Industry perspective: What does/will it take to commercialise a novel adjuvant?
Dr Nathalie Garçon, Vice President, Head of Global Adjuvant Centre for Vaccine Development, GlaxoSmithKline Biologicals - Slides not available

Roundtable discussion
Panellists:
Dr Martin Friede, Research & Product Development (RPD), Initiative for Vaccine Research (IVR), World Health Organization - No slides presented
Dr David Kirke, Senior Regulatory Affairs Project Manager, ERA Consulting Group - No slides presented
Dr Charles Richardson, Executive Vice President of R&D, LigoCyte Pharmaceuticals - No slides presented
Beth-Ann Coller, PhD, Senior Vice President for Research & Development, Hawaii Biotech, Inc - No slides presented

Day 3 | Wednesday 24th June 2009

Morning plenary session
Future blockbusters and ongoing tough targets: How are companies steering products through the entire development phase to demonstrate risk:benefit?

Chair’ s introduction
Dr Ronald W. Ellis, Senior Vice President & Chief Technology Officer, NasVax Ltd - No slides presented

13 valent pneumococcal conjugate vaccine
Dr Susan Tansey, Director, Clinical Research, Wyeth Vaccines Research

Development of vaccines to prevent Norovirus Acute Gastroenteritis
Dr Charles Richardson, Executive Vice President of R&D, LigoCyte Pharmaceuticals

Applied reverse vaccinology: An investigational meningococcal serogroup B vaccine for infants
Dr Philipp Oster, Global Medical Affairs Director, Novartis Vaccines and Diagnostics - Check with Dean Robinson for news on availability of this presentation

Panel discussion
Progressing future blockbusters, improving vaccines that aren’ t efficacious enough, and developing vaccines for the ageing population: Where should our priorities lie?
Panellists:
Dr Bernd Eisele, CEO & CSO, Vakzine Projekt Management GmbH - Check with Dean Robinson for news on availability of this presentation
Dr Susan Tansey, Director, Clinical Research, Wyeth Vaccines Research
Dr Charles Richardson, Executive Vice President of R&D, LigoCyte Pharmaceuticals

Plenary session
Progress with vaccines for tropical and/or emerging infectious diseases
- How is migration and climate change impacting the commercial viability of these vaccines?

Development of a recombinant subunit vaccine for West Nile Virus
Beth-Ann Coller, PhD, Senior Vice President for Research & Development, Hawaii Biotech, Inc

Malaria: Understanding protective immunity to malaria during the conduct of a phase III vaccine trial
Carlota Dobaño, PhD, Assistant Research Professor, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB) - Slides not available

Development of a live vaccine (rBCG_ureC::Hly/VPM1002) against tuberculosis
Dr Bernd Eisele, CEO & CSO, Vakzine Projekt Management GmbH - Checking availability

Strategies for rapid vaccine development for emerging infectious diseases
Dr Nigel Silman, Operations Manager, Novel & Dangerous Pathogens, Health Protection Agency

Panel discussion
What lessons can be learned regarding the development and commercialisation path of tropical / emerging infectious diseases?
Panellist:
Beth-Ann Coller, PhD, Senior Vice President for Research & Development, Hawaii Biotech, Inc

叁、研討會內容重點

（一）佐劑

預放性疫苗比治療性疫苗的門檻高，主要是考量風險與利益之間的平衡，如何能活化 APC 系統、增加免疫記憶性或是延長免疫反應時間，都是大家想要達成的。目標目前所使用之佐劑，有些不知其作用機轉，有些知道它會產生某種特殊免疫反應但不知爲什麼，而疫苗研發理想的狀況就是能正確了解我們所需之免疫作用機轉，並能有效的選擇佐劑正確產生我們所需之免疫作用。但實際上卻有種種障礙，進而影響疫苗的設計，其中以智慧財產權、安全性、臨床前與臨床試驗篩選等最主要，另外是否可量產、能否符合 GMP 法規正常供應、與抗原的互容性等亦都是常會遇見的問題。現大藥廠積極研發第二代佐劑，主要是指混合佐劑，例如第一代的佐劑：鋁鹽，其第二代包括 ASO4（鋁鹽＋MPL），第二代 W/O 乳化劑包括 W/O 乳化劑＋dsRNA，第二代 O/W 乳化劑包括 ASO3（W/O 乳化劑＋α–tocopherol）、ASO2 (MF59＋CpG)，另外 Toll-Like Receptors（TLR）agonists 亦屬於第二代佐劑。此類佐劑必須考量其是否能明確的了解其所擁有的免疫反應，並且其成分的物理化學特性必須定義清楚，最重要是千萬不能強烈改變原有之風險與利益之間的平衡分析，最重要是要不斷累積大量的安全性資料。

Novartis

所開發之 MF59 主要成分是 Squalene，曾用於老人用季節性流感疫苗，1997 年該產品於歐盟取得執照。該公司發現 H5N1＋MF59 其產生之免疫反應以 Th2 反應爲主，如果再加入 CpG 則免疫反應以 Th1 爲主。動物攻擊實驗（500 個 50%致死劑量）結果亦發現其保護效價：H5N1＋MF59 ＋CpG＞H5N1＋MF59＞H5N1＞PBS。

Pfizer

主要是利用免疫促效劑例如 Toll-Like Receptors（TLR）agonists 和傳遞系統例如 liposome、emulsions 等做不同的組合當做佐劑。CpG oligodinucleotide（CpG ODN）是 TLR9 的促進劑，可加強體液性與細胞細免疫反應，主要是以 Th1 爲主。和鋁鹽比較，可產生較高的 Th1 爲主，例如增加 IFN-γ的分泌與增加 IgG2a/IgG1 的比例。CpG 和鋁鹽或是 lipid emulsion 混在一起可增加抗體的反

應(Th2)。另 ISCOMS(The immune stimulating complex ； 40 nm nanoparticle)和 CpG 混合，不僅可產生高抗體反應且可選擇性增加 IFN-γT細胞的反應。

GlaxoSmithKline

主要研發新佐劑包括

ASO4：鋁鹽＋MPL，應用於 HPV 疫苗

ASO1：MPL＋QS21 Liposome

ASO3：α-tocopherol ＋W/O 乳化劑，應用於 H5N1 疫苗

AS15 ：MPL＋QS21＋CpG Liposome

VaxInnate Corporation

其主要技術平台式是模仿自然感染時，TLR 促效劑會和抗原同時出現在同一抗原呈現細胞(Antigen presenting cell；APC)，因此該公司利用 flagellin(爲 TLR5 配體）與抗原結合，使其有效到達 APC，進而產生抗原專一性免疫反應，降低發炎反應與非專一性免疫反應。實驗結果發現 flagellin 與 Me2(流感病毒蛋白)鍵結起來所產生之抗體反應比同時注射或鋁鹽來的高。其主要優勢是 flagellin 能利用基因工程方式有效生產，且降低產生不必要免疫反應之風險，另現美國與歐盟法規機構（CBER/EMEA）正想進一步了解其相關作用機轉。

Intercell

IC31 是由兩個不同元素所組成，一是 KLK，由 11 個胺基酸所組成的傳遞系統，能有效增進抗原呈現細胞（APC） uptake 抗原和 ODN1a 的能力，並能於注射位置形成 depot ，主要是產生 TH2 反應，另一是免疫反應促進劑 oligodinucleotide；ODN1a，可活化抗原呈現細胞（APC)，並促進 Th1 反應。它的優勢就是能經由 TLR 傳遞訊息，不僅促進 B 細胞產生亦能強化 T 細胞免疫性。針對不同抗原，除能維持 TH2 反應強度且亦能刺激 TH1 反應，增強保護性的寬廣度。對於疫苗研發重要關鍵的步驟就是能產生細胞性免疫反應，此佐劑正好可達到此目標。它具安全性且無毒性之 profile，且可於 GMP 工廠製造並具備完整有強度之專利。臨床試驗發現針對新生兒或老年人能增強免疫反應；針對次單元疫苗（蛋白質爲主，例如 TB）或多醣體疫苗（肺炎疫苗）能增強免疫反應；雖然

會累積於局部形成 depot，但仍會產生全身性反應；效價是由抗原本身產生並不具耐受性；是高度安全且無全身性發炎現象產生。

（二）針劑替代品

目前注射針的替代品可分爲三類，第一類是利用黏膜進入體內例如口服和噴鼻；第二類經由皮膚進入體內例如貼片和小裝置;第三類沒針頭例如噴射槍和可分解性注射針。Bioneedle Group 最近發展一種以可分解性的 Polymer 所組成的類似針的小裝置（容量爲 4 - 8 μl），此裝置可分裝凍乾疫苗產品，並以快速動力經由肌肉或皮下進入人體。此裝有疫苗的 Polymer，會先分解，然後疫苗重新組成，接著被 antigen processing cells 攝入。此裝置主要優點爲，不會看到針頭；不會造成疼痛；沒有醫療廢棄物的問題；沒有被針刺的相關問題；回收再使用的問題；且可增加疫苗的安定性。

（三）面對未來工廠相關設施的趨勢與挑戰

最近幾年有一趨勢就是使用單一使用（single-use）設施，快速運送至工廠指定位置，插上即可使用，這些設施比起傳統不銹鋼設施較節省成本、快速安裝且操作時較安全，尤其是設施需要快速更換改變時。目前許多疫苗廠都在努力針對不同的產品進行產程標準化，俾利適應此一插即用（Plug-Play）的設施服務，更進一步可減少初期建置產程所需的時間。一個多功能性的工廠總是不斷的想辦法降低各個產程對各種不同消耗品的依賴性，單一使用（single-use）設施也正好可解決此問題，迎接各種不同的挑戰。另外尤其是在生產病源性的產品時，在可靈活運用之多功能產品的組合設施下運作，可有效降低交叉污染的風險和操作者的暴露。

面對未來的挑戰，不要再以水泥與鋼鐵爲主的建置思考，永遠思考如何讓所有設施可重新配置。考慮重點包括

1.不要思考重蓋，永遠思考當需要時可增加或移開。

2.讓設施輕盈且可活動，不是永遠在那裡。

3.經由標準化和調整化不斷加速改變。

4.盡量讓沒有價值的增加性活動遠離正常途徑。

4.不要讓事情變成阻礙，永遠要能有效掌控。

5.即時使用時，要能測量與溝通結果。

6.加強應用人與系統的智慧

另外於生物製劑廠使用 disposable 材料，目前已佔有重要的角色且是一個趨勢，但不同案件有不同狀況，選擇時要特別小心。依據 Bavarian Nordic 公司的經驗使用 disposable 的優點是

1. 可以花更多的時間進行產程研發與量產條件最適化，不需要急著決定最終產程流程。
2. 降低開始投資的金額包括產程所需的樓地板面積，但大部分的錢都會用於單一使用（single-use）設施運轉所需費用，而 disposable 約佔 40%。
3. 因已事先完成無菌處理，所以可減少清潔與無菌確效作業，進而節省時間與努力，但溶離試驗（extractables/leachables studies）爲主要努力的項目。
4. 由於更換改變時間減少且不需要整個作業系統關閉所以可更靈活應用。

其他相關經驗分享包括使用 disposable 所需考量事項：

1. 設計與供應狀況所需時間通常比希望的來的長。
2. 儲存袋或是轉接頭等器材在使用前比較困難去檢驗確認。
3. 注意 QC 所要求之特殊規格。
4. 注意培養基的特性。
5. 注意原料的採樣方法尤其是無菌材料。
6. 注意樣品的保留。
7. 產程中裝置原料或中間產物之材料內膜成分必須與給 QC 部門所裝之樣品的成分一樣。
8. 注意面積與容量的考量。

9. 注意在無菌過程中有關儲存、轉送和操作的需求條件。

10.操作人員要多練習操作項目。

11.長期依靠某一工廠或廠商供應 disposable 材料或儀器仍有極大風險需要仔細考量。

其他經驗分享包括：

1. 人員訓練與 SOP 非常重要，務必使操作者每次都能再不同步驟正確的銜接成功。
2. 聆聽操作人員的建議不斷的改進。
3. 與產品接觸的表面，盡量使用同一材質與成分，可減少進行 leachables studies 所需時間與經費。
4. 只要改變或轉換新的材料，leachables studies 就需持續進行評估。
5. leachable studies 是花費高的項目所以如何在適當時候進行，必須及早與小心規劃。

（四）類病毒（Virus Like Particle）疫苗

Norovirus Vaccines

LigoCyte Pharmaceuticals, Inc.利用baculovirus於昆蟲細胞培養系統中生產不具複製能力，類似Norovirus病毒結構的顆粒。噴鼻劑型之疫苗已於歐洲成功完成安全性與效價的研究。有關此產品有多種劑型，目前正生產以肌肉注射方式臨床試驗第一期所使用之疫苗，另外規劃生產架存期較穩定之噴鼻乾燥粉末，並透過黏膜進入體內之疫苗，預計今年（2009）進行臨床試驗第I/II期。此疫苗包括GSK’s專屬之MPL佐劑，噴鼻劑型傳遞系統則是利用Archimedes Development Ltd, UK之技術平台。

流感疫苗

Novavax, Inc 所研發之流感類病毒疫苗是包含 HA、NA 和 M1 三種蛋白質的類病毒顆粒，以無血清、無蛋白質和懸浮式昆蟲細胞培養方式生產，雖然生產流程沒有致病性病毒，但整個產程仍利用拋棄式和密閉系統進行，產率比利用雞胚胎蛋

生產來的高。以生產大流行流感疫苗爲例，從病毒被鑑定出來之後，傳統生產方式第一劑疫苗產生需 20-24 週時間，但以該公司的技術平台只需 10-12 週。此次新型 H1N1 疫苗，自得知此病毒 DNA 序列開始，5 週內完成進行臨床前試驗所需之疫苗，2009 年 6 月 2 日完成 GLP 產品，目前與 The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)完成簽約進行臨床試驗。傳統生產流感疫苗的花費，如以生產場地面積爲 140K square feet 計算，以雞胚胎蛋生產，每天 60 萬顆蛋，每年生產約 1 億劑，所需費用是美金 1 億 5 千萬。以哺乳類細胞培養方式生產，每年生產約 5 千萬億劑，所需費用則需美金 6 億。但以昆蟲細胞培養方式生產類病毒疫苗，生產場地面積爲 55K square feet，每年生產約 1 億劑，所需費用爲美金 7 千 5 百萬。另外建立傳統雞胚胎蛋工廠所需場地與設施約需 4 年時間，而建構昆蟲細胞培養方式生產類病毒疫苗所需場地與設施約則只須 2 年多。總而言之，昆蟲細胞培養方式生產類病毒疫苗不僅節省成本，產率也高，建造所需設施只要一半時間，且設施可做爲多功能設施。有關 Novavax, Inc 目前開發大流行類病毒流感疫苗的合作向爲香港大學與 GE Healthcare 公司，已完成 H5N1 臨床試驗 IIa，正進行免疫反應與劑量之相關性研究，並努力想辦法增加疫苗得交叉保護效應例如以噴鼻方式、設計 HA 蛋白質含有多種不同抗原決定位、增加佐劑等。

Human Cytomegalo Virus (HCMV) vaccine

此疫苗類似類病毒疫苗，屬於Dense Bodies（DB） Vaccine，其代表一種有前瞻性且新穎的次單元疫苗來對抗HCMV的感染。它含有一種在細胞培養系統中病毒複製時產生具有套模但複製有缺陷之病毒顆粒，此顆粒結構具備所有病毒主要抗原（pp65, pp150, gH, gM和 gB等），但卻不具病毒capsid 和DNA且不具感染性。此類Dense Bodies疫苗另一優勢就是能針對不同具代表性之病毒抗原產生長效之中和體液和細胞性免疫反應。目前Vakzine Project Management GmbH5公司正進行DB量產化和具經濟效益之產程作業標準操作程序之開發，臨床第一階段將以能產生中和抗體和Th1免疫反應爲主要衡量指標，如能達成此指標，將初步成功達成prove-of-concept的目標。另外將監測是否能引起CTL反應。

（五）其他國家公部門（Public Sector）的角色

英國 Health Protection Agency（HPA）的主要角色有 1.準備與回應各種緊急事件包括新興疾病，然後經過深思熟慮後釋放其政策；2. 降低傳染性疾病的發生與影響；3.對抗大流行包括流感；4.將 translational research 有效的傳遞應用。而所謂 translational research，就是發展以證據爲基礎的介入方法，其中包括 1.疫苗、治療產品和檢驗試劑開發 2.依據相關資料與智識提供建言 3.提供相關檢驗或品保服務，亦是重要關鍵。而有關疫苗相關活動包括 1.疫苗評估：例如全國疫苗評估聯盟、2.提供政府建言例如參與免疫接種諮詢委員會、3.疫苗研發包括流感：標準試劑製造與細胞庫的建立；clostridium difficile：免疫調整；免疫分析：檢驗方法的確效和臨床試驗；TB：疫苗保護之相關性等、和 4.疫苗製造例如 Anthrax 和其他生物攻擊性試劑。

有關美國Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)針對2009 H1N1的計畫進展：

一、Point of Care Diagnostics

1. 加速發展檢測大流行流感病毒並可獲得美國核可之30分鐘 point-of-care 檢驗試劑儀器

1-1能有效區分H5N1和季節性流感病毒

2. 2006年美國CDC已和4家公司訂定合約發展檢驗儀器與方法例如

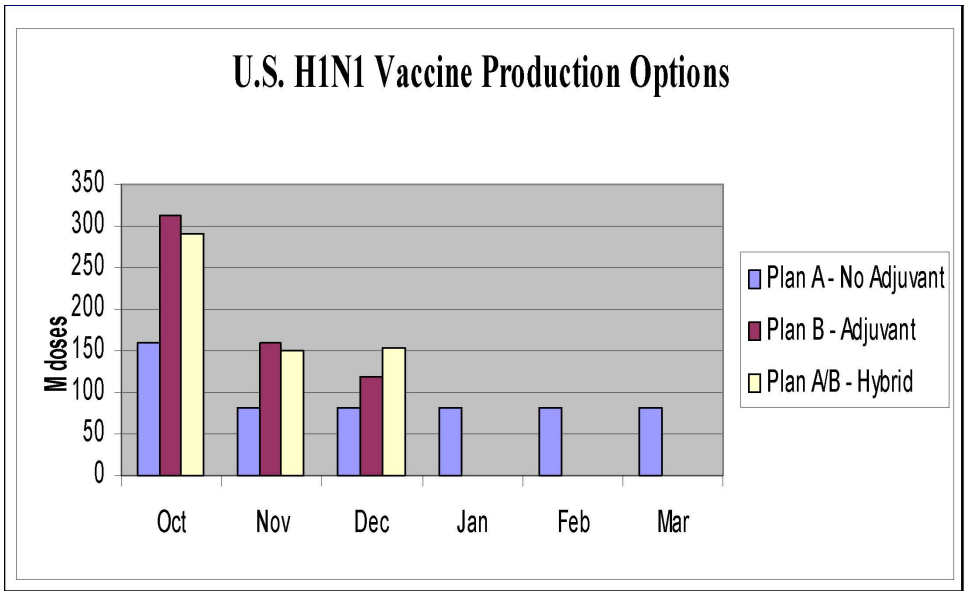
2-1.MesoScale: Multi-Array™ Detection

2-2.Nanogen: Point of care immunoassay system

3. 計畫今年秋天應用於實地測試且能修飾相關檢驗方法有效檢測出 2009 H1N1 Vaccine

1. 疫苗預計儲備9億3千4百萬劑的抗原與佐劑，18.7%來自CSL；5.8%來自MedImmune；3.4%來自GSK； 26.4%來自sanofi pastuer；45.7%來自Novartis。

今年(2009年)考量疫苗數量，所以仍規劃配合佐劑之使用如下圖



2．加速充填和佐劑製備新設施能取得認證資格

3．CDC、BARDA和疫苗工廠針對2009H1N1規劃出全國疫苗運送計畫

4．BARDA和FDA、NIH共同合作開始同時提出政策訊息與臨床試驗核可規範

5．其他相關重要決策包括：

5-1.決定優先施打族群

5-2.疫苗種類

5-3.Thimersol 保藏劑

5-4.Oil-in-Water 佐劑

5-5.免疫後副作用安全監測

（六）生技公司研發經驗分享

小公司應該了解目前市場的現實面，主要是由兩個主題主導：1.目前是買方市場，很多賣家很少買家；2.買家風險高，故風險而非價錢是買家主要考量。風險因素亦主導兩個討論方向：1.因新穎的技術比改良的舊有技術更沒價值；2.通常達到開發後期才會有大量投資加入。研發技術要受到大公司欣賞，有三大基本要素需要考量:

1．您的計畫要能盡量消除風險。

2．改善舊有已存在之技術比新治療技術與策略更具吸引力。

3．臨床試驗資料是最具潛力的銷售工具，但臨床前試驗與臨床試驗的數據必須達到平衡，且人類數據比動物數據更具說服力，因爲人的數據主導產品價值。

另還有其他因素包括：

1．智慧財產權必須是清楚明白的。

2．將您的訊息客製化且能將產品有效應用擴展於對方現有之治療經銷權領域中。

3．近來如果研發產品能成功完成臨床試驗2期，通常大公司都願意投入大筆資金幫忙取得執照與上市，總而言之最重要的研發成果就是要能產品化，否則就是失敗。

4．不能再以嘗試錯誤的態度進行疫苗研發，必須考量商業與科學風險，充分了解如何才能使疫苗研發不斷的增進，下列有6個關鍵步驟的相關知識，因爲每個步驟都能有效加速疫苗研發上市且降低風險。

4-1.選擇合適的疫苗技術平台

4-2.證實開發對象可產生保護效價

4-3.產程可量化

4-4.臨床前試驗能有效設定保護效價相關條件進而決定產品釋出、劑型和有效劑量

4-5.設定產品釋出規格

4-6.臨床試驗研究

1940-2004已發生335新興疾病，而疫苗是防治傳染病的主要工具，所以疫苗研發永遠是個挑戰。針對罕見疾病，疫苗研發首先要考量的基本要素包括1.鑑定出主要威脅；2.鑑定候選疫苗標的物；3.建立證實基本原理的檢驗方法；4.產程量化；5.臨床前試驗；6.訂定合理的釋出規格；7.臨床試驗；8.與工廠共同合作，而其中2-7項需要不斷有新的工具與新的思考方向，才有機會成功。

總而言之，對抗新興傳染病的快速疫苗研發策略可歸納下列

1．建立技術平台有很大的幫助。

2．簡單的培養與不活化方式可能會成功。

3．產程必須能夠大量生產且能有效技術移轉至全世界。

4．病理學的詳細資料和免疫學的相關性是必需的。

5．法規人員要發展基本架構來幫忙執照的取得。

6．所有的製造都是經過設計的。

肆、心得與建議

一、 此次國際研討會非一般學術研討會，是屬於實務應用會議，爲了吸引合作投資對象或買家，報告內容尤其是新產品或獨特創新的新技術都令人印象深刻，有些公司也希望藉著實務之經驗分享，能得到外人更多建議與批評，進而開創新的契機，所以此次參與不僅可了解國際疫苗開發的趨勢，也可了解新產品的相關新訊息，或許對未來的疫苗採購能有所幫助。建議此國際會議能再度派員參加。

二、 針對 H5N1 所做的緊急防治準備工作的確是給這次對抗新型 H1N1 很多借鏡與幫助，也發揮了極大的效果。例如美國建立具有高生產能量之實驗室及開發 point-of-care (POC)和 home detection 流感病毒檢測儀器，這次運用開發的儀器檢驗 4 月 31 日位於加州的一個病例，該儀器檢驗出是 A 型病毒但非 H1、H3、H5。另投資美金 1 億 4 千 6 百萬於三家廠商進行抗原減量技術開發包括佐劑、貼片和”Mix and Match” Trials 計畫等，如果此次 H1N1 疫苗產率不佳，這些成果都可適時幫助增加疫苗產量。還有蠻重要的項目就是花費美金 6 億 6 千 3 百萬於三家廠商，其中幫助兩家國內以雞胚胎蛋生產的工廠設施重新翻新，並建立一家以細胞培養爲主的工廠，還有針對雞胚胎蛋生產工廠提供一年保證雞胚胎蛋供貨量，相信這些計畫在這次對抗新型 H1N1 都能扮演重要的腳色。因此政府除了要有高瞻遠矚外，積極確實執行相關防治準備工作，將使我們遇到瓶頸時有更多選擇的空間。本國先前抗病毒藥物的儲備與國內第一家流感疫苗廠對我們這次對抗新型抗新型 H1N1 的確發揮不少效益，值得我們鼓勵。

三、 國內一直希望有生技產業的台積電與聯電出現，但目前國際以賣家爲主的市場，研發成果必須要有產品且要成功完成臨床試驗 2 期，才會有人有意願投資，加上國內中游量產產程開發的研發單位不多，要突破此瓶頸真令人擔憂。會議中專家亦提出改良舊有技術或產品比新研發技術更有價值，如果目前我國能投入專利已過期之生物製劑產品的代工生產，積極培養產程人員，或許又機會轉型成爲中游量產研發的角色，作爲中下游研發成果

聯接的橋樑。國家衛生研究院的疫苗先導工廠原先預計就是要扮演此角色，目前該疫苗中心開發之 H5N1 疫苗已將進行臨床試驗，由此成果可知該中心已具備相當的能量與能力，希望明年（99）能將疾管局移轉之腸病毒 71 型疫苗順利進入臨床試驗，不僅可以證實自己存在的價值與實力，更可獲得別人的認同與資金來源。

四、 類病毒疫苗是未來疫苗研發的趨勢，Novavax’ s 報告內容十分精采，該公司利用此類病毒技術平台開發之 H5N1 與季節性流感疫苗都已進入臨床試驗第二期，新型 H1N1 與 HIV 疫苗也都正進行臨床前試驗，加上本身又擁有先導工廠和產品上市之相關設施，所以相當具有潛力。由於本局也正委託清華、台大與生技中心進行腸病毒類病毒疫苗的研發，但在量化產程開發方面似乎有較大的瓶頸待解決所以我相當有興趣想了解是否有合作空間，Dr. Rahul Singhvi 執行長說他知本局已有人與該公司聯繫，他可幫忙詢問進展情形。個人覺得該公司雖非大廠，但有新穎的專利技術平台且急欲擴展此方面的商機，並有使產品商品化進而銷售美國與國際的野心，另外又擁有先導工廠，實在值得去參訪與進一步討論合作事宜。

五、 近幾年法規愈趨嚴格，本局疫苗工廠礙於建築老舊，實在不是重新規劃整修就能符合 PICS 的要求。另外本局疫苗中心現盡量以單一產品、單一場地製造或是單一產品擁有自己單獨器材，來減少確效作業所需時間與人力，但這些都是不符合成本效益原則。我們都知道產品品質不是檢驗出來，而是設計出來的，加上法規的要求愈來愈多，如果要讓自己能更多靈活運用的策略，要讓自己在有限資源中創造成功多功能設施、single use unit 和 disposable 材料都是我們可運用的工具，希望有機會能再度接觸生物製劑工廠的設計與興建，擴充自己的知識與經驗。