

## 出國報告（出國類別：其他）

# 赴法國拜訪動物用疫苗/佐劑製造廠商

出國人員：黃文意簡任技正兼科長(行政院農業委員會科技處)  
黃國欽技正(行政院農業委員會科技處)  
曾俊憲組長(行政院農業委員會家畜衛生試驗所)  
許愛萍助理研究員(行政院農業委員會家畜衛生試驗所)  
林俊宏副院長(財團法人農業科技研究院)  
陳正文研究員(財團法人農業科技研究院)  
王志鵬研究員(財團法人農業科技研究院)  
彭子庭副研究員(財團法人農業科技研究院)  
李蕙宇研究助理(財團法人農業科技研究院)

派赴國家：法國

出國期間：2017年9月8日至9月18日

報告日期：2017年12月04日

## 摘 要

為推動我國動物用疫苗產業發展，行政院農業委員會以「產業出題，學研解題」策略，透過財團法人農業科技研究院成立動物用疫苗產學研聯盟，並藉由產學研聯盟促進產、官、學研之交流，深入瞭解產業實際需求。有鑑於研發成果之商品化與國際化為產業發展關鍵之一，於行政院國家科學技術發展基金經費支持下，透過主動參訪位於法國之國際佐劑及動物疫苗廠商 SEPPIC 與 Virbac 公司，深入瞭解國際佐劑廠商與疫苗廠商之管理制度、工廠軟硬體設備規劃及行銷佈局策略，以作為我國研擬動物疫苗產業發展策略之參考依據。此外，亦可藉由參訪交流，緊密扣合雙邊關係與帶動未來合作之契機，以落實計畫研發成果商品化與國際化之目標。

## 目錄

壹、目的 .....	4
貳、出國人員.....	4
參、行程 .....	5
肆、參訪重點內容 .....	6
伍、心得與建議事項.....	19
陸、攜回資料名稱與內容 .....	22
柒、參訪照片 .....	23
附件、VIRBAC 公司所提動物疫苗相關問題.....	29

## 壹、目的

為推動我國動物用疫苗產業發展，並配合行政院農業委員會(簡稱農委會)以「產業出題，學研解題」策略，透過財團法人農業科技研究院(簡稱農科院)成立動物用疫苗產學研聯盟(簡稱產學研聯盟)。且藉由產學研聯盟促進產、官、學研之交流，深入瞭解產業實際需求，並結合農委會家畜衛生試驗所(簡稱畜衛所)與大專院校共同組成疫苗研發團隊，積極開發具國際競爭力之單價/多價疫苗、佐劑及疾病檢測試劑。此外，亦透過產學研平台橋接創新研發與商業推廣，促成產學研合作模式，達到動物疫苗產業深耕發展之目標。

有鑑於研發成果之商品化與國際化為產業發展關鍵之一，制定研發成果商品化與國際化之推動策略刻不容緩。於行政院國家科學技術發展基金經費支持下，透過主動參訪位於法國之國際佐劑與動物疫苗標竿廠商 SEPPIC 與 Virbac 方式，深入瞭解國際佐劑廠商與疫苗廠商之管理制度、工廠軟硬體設備規劃及行銷布局策略，以作為我國研擬動物疫苗產業發展策略之參考依據。此外，亦可藉由參訪交流，緊密扣合雙邊關係與帶動未來合作之契機，以落實計畫研發成果商品化與國際化之目標。

## 貳、出國人員

本次赴法國參訪動物用疫苗/佐劑製造廠商人員包括農委會科技處、畜衛所及農科院等單位人員共 9 人，出國人員名單如下：

單位	出國人員
行政院農業委員會科技處	黃文意簡任技正兼科長
	黃國欽技正
行政院農業委員會家畜衛生試驗所製劑研究組	曾俊憲組長
	許愛萍助理研究員
財團法人農業科技研究院動物疫苗開發中心	林俊宏副院長
	陳正文研究員

---

王志鵬研究員

彭子庭副研究員

李蕙宇研究助理

---

## 參、行程

此次赴法參訪之主要工作項目包括：參訪行前討論、交流討論會議及佐劑/疫苗製造廠參訪，並透過雙邊討論會議，促成雙邊研發/技轉合作。參訪行程與工作紀要，如下表。

日期	工作紀要
9月8日(五)~ 9月9日(六)	● 啟程 (臺灣→巴黎)
9月10日(日)	● 出發至 SEPPIC 所在地鄰近城市 (巴黎→土魯斯) ● 參訪行前討論
9月11日(一)	● 赴 SEPPIC 公司 (土魯斯→卡斯特爾) 進行雙方交流會議 ● 參訪品質管制部門與工廠 ● 討論未來合作項目
9月12日(二)	● 出發至 Virbac 總部所在地 (卡斯特爾→尼斯) ● 參訪行前討論
9月13日(三)	● 赴 Virbac 總部進行雙方交流會議 ● 參觀 GMP 工廠、試量產實驗室、GLP 實驗室及動物試驗中心
9月14日(四)	● 赴 Virbac 總部深入討論農科院與畜衛所技術 ● 討論未來合作項目
9月15日(五)	● 參訪檢討會議
9月16日(六)	● 出發至巴黎 (尼斯→巴黎)
9月17日(日)~	● 返程 (巴黎→臺灣)

---

9月18日(一)

---

## 肆、參訪重點內容

### 一、9月10日與11日 SEPPIC 討論會議與實地參訪

#### (一)9月10日行前會議

9月10日與 SEPPIC 接洽代表 Dr. Laurent DUPUIS、Francois BERTRABD 先生以及 Dr. Jerome GAUCHERON 共同討論會議進行時間、方式及參訪行程，另參訪團隊進行內部會議，研商討論與 SEPPIC 之會議內容、佐劑相關議題及合作案事宜，並確認9月11日參訪行程與討論內容如下：

時間 (9月11日)	內容	報告/參與人員
09:15~10:00	SEPPIC 公司簡介	QA Manager <b>Pauline GARNIER</b>
10:00~11:00	農委會/畜衛所/農科院 簡介	COA/ AHRI / ATRI
11:00~12:00	SEPPIC 佐劑介紹	AVI Manager <b>Francois BERTRAND</b>
12:00~13:00	參觀品質管制實驗室	Assistance Manager <b>Claire Barrau</b>
13:00~14:00	午餐	
14:00~15:30	參觀卡斯特爾工廠	Chemical Production Manager <b>Frederic Martin</b>
15:30~17:00	Q&A	Director of Innovation and Development for Formulation and Vaccine Technologies <b>Jerome GAUCHERON</b>

## (二) 9月11日交流會議

### 1. 農委會、畜衛所及農科院介紹

首先由農委會黃文意科長說明業務職掌與組織架構，並感謝 SEPPIC 提供此次參訪交流之機會。有關於農委會介紹之內容摘錄如下；農委會組織架構共有 6 個處與 16 個所屬試驗機關。農委會科技處主要負責之業務涵括(1)農業科技政策研擬與科技發展策略之規劃。(2)學校與法人機構合作機制之制定與推動，促進產學研連結與交流。(3)大型整合型計畫之推動，例如生物經濟與智慧農業。(4)農業科技研發成果衍生智慧財產權管理與技術移轉之規劃、督導及推動。(5)農業科技國際合作之推動。

接續由農科院林俊宏副院長針對農科院動物疫苗開發中心與臺灣動物疫苗國際化策略包括代工生產模式、自創品牌模式及外資設廠模式進行說明。之後，分別由農科院與畜衛所簡介組織架構、研發能量及研發成果，並進行問題討論。

### 2. SEPPIC 公司介紹

SEPPIC 公司分別由品質保證主管 Pauline GARNIER 女士與技術開發經理 Francois BERTRAND 先生針對佐劑之種類、應用及生產進行說明。此外，創新研發主管 Jerome GAUCHERON 博士則針對 SEPPIC 創新與劑型/疫苗技術發展部門進行簡介。有關 SEPPIC 公司介紹之重點內容摘錄如下。

SEPPIC 為法國液化空氣集團(Air Liquide Group)之子公司，於法國與中國分別有 2 家與 1 家製造工廠，且於中國、美國、法國及巴西各有 1 個客戶技術服務中心 (Customer Technical Service Centers)。其生產製造產品之應用範圍共分為五大類，分別為美容保養 (如增稠劑與護膚品)、食品營養 (如膠囊與營養產品)、人類健康 (如佐劑與注射劑用之表面活性劑)、動物健康 (如佐劑與活性成分載體) 及功能性材料應用 (如紡織印染助劑與建築用水泥)。創新研發部門共有 4 個研發中心，研究領域可分為劑型、化學、營養、生

物、分析以及應用，主要任務為研發新型與更有效之產品。

上述產品中可用於人類與動物之佐劑產品含括乳劑、聚合物、礦物鹽、化學顆粒及生物衍生物，可適用於不同抗原與不同物種。SEPPIC 所生產的 Montanide™ 獸用佐劑可分為三大類，包括 (1) ISA 系列之油質佐劑。(2) IMS 系列之水質佐劑。(3) GEL 系列之聚合物佐劑。ISA 系列之油質佐劑又因其親水程度之不同可分為 W/O、O/W 及 W/O/W 等三種類型，相關說明如下表。

佐劑類型	優點	備註
W/O (油包水)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 長期免疫</li><li>● 體液及細胞免疫</li></ul>	抗原釋放緩慢，因此抗原量需經測試
O/W (水包油)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 短期免疫</li><li>● 耐受性好</li><li>● 含油比例低</li></ul>	長期免疫需要兩針劑
W/O/W (水包油包水)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 短期與長期免疫</li><li>● 流動性好之乳劑</li><li>● 耐受性好</li></ul>	於 37°C 下不穩定

SEPPIC 說明 Montanide™ 獸用佐劑之生產符合國際藥用輔料協會(The International Pharmaceutical Excipients Council Europe, IPEC) 之良好生產規範 (Good Manufacturing Practices,GMP)，已被歐洲藥物管理局之動物用醫藥品委員會(Committee for Veterinary Medical Products, CVMP) 認可此產品用於免疫製劑之安全性，同時亦被納入歐洲理事會法規 NO 37/2010/EU 之許可物質表中。SEPPIC 所生產之產品皆經過一連串動物試驗與標的動物之安全性與毒理學測試 (如口服 LD<sub>50</sub>、腹腔注射 LD<sub>50</sub>、眼部與皮膚刺激試驗等)，證實其安全性後才進行銷售販賣。

對於佐劑應用於各類疫苗產品開發之部分，SEPPIC 秉持開放與服務態度，提供客戶完整佐劑使用資訊與建議，以作為佐劑選擇之參考依據。另依據客戶之回饋意見，提供詳細諮詢服務，以增進疫苗研發之成功機率。



### 3. 雙邊交流討論

雙邊交流討論主要議題有五，包括 (1)佐劑選擇原則。(2)佐劑對人類不良反應之問題。(3)佐劑對豬隻不良反應之問題。(4)成分於登記註冊可揭示之程度。(5)農科院成立佐劑訓練基地之合作案。討論重點內容如下。

- (1) 佐劑選擇原則：SEPPIC 回應佐劑之選擇並無一定之準則，大致上可依抗原種類、免疫途徑（肌肉、皮下或黏膜）、所需免疫反應（體液性或細胞性）、物種以及免疫反應時間（長期或短期）作為佐劑選擇之參考依據，並進行測試。
- (2) 佐劑對人類不良反應之問題：事件起源於某臺灣豬農使用市售豬用疫苗時，不慎將疫苗注射至腳踝，且因對注射物質不了解，而延誤就醫，引起可能截肢之風險。SEPPIC 回應佐劑為疫苗產品之原料之一，於原料端已證實其安全性，每種佐劑產品皆有相對應之生物安全資料表。當佐劑與抗原混合後，疫苗產品可能因抗原成分而對人類造成不良反應。就 SEPPIC 立場而言，僅能針對需注意事項提供建議。SEPPIC 後續規劃將此事件納入各實驗室據點之教育訓練內容，並對現場免疫操作人員進行教育宣導，亦將於網站發佈新聞消息，讓醫療單位能接收到相關資訊與建議處置方式，以避免因不慎操作所造成之不良反應。
- (3) 佐劑對豬隻不良反應之問題：農科院使用特定之 SEPPIC 佐劑開發豬用疫苗，發現對於豬隻免疫部位有不良反應，詢問 SEPPIC 如何挑選適用佐劑，以避免不良反應之發生。SEPPIC 說明其所銷售之佐劑皆已通過實驗室動物與標的動物之安全性與毒理學測試，具有高安全性。建議疫苗開發時，應調整疫苗抗原之濃度與純度、分析每批抗原之品質、降低免疫頻率與免疫體積，以測試出最佳之疫苗劑型。若仍有佐劑使用相關問題，可與 SEPPIC 亞洲區代表 Francois BERTRAND 先生進行聯繫。

- (4) 成分於登記註冊可揭示之程度：SEPPIC 表示樂意協助疫苗廠商進行各國登記註冊，且允諾可直接與國家官方單位進行連絡與溝通，以加速疫苗登記註冊與上市。
- (5) 成立佐劑訓練基地合作案議題中，SEPPIC 表示極高之合作意願，後續將與農科院依序簽訂保密協議 (Confidential disclosure agreements,CDA)與合作備忘錄(Memorandum of understanding,MOU)，再由農科院爭取政府計畫支持佐劑實驗室之成立。待上述程序完成後，SEPPIC 可提供建置建議與訓練，包括設備規劃、動線規劃以及派員針對農科院研究人員進行乳化技術與品質管制之訓練。未來農科院佐劑實驗室之定位將作為臺灣佐劑技術之訓練基地，規劃佐劑技術培訓課程與訓練；藉由完善訓練設施體系與 SEPPIC 公司之專業經驗，將可有效提升臺灣動物用疫苗產業從業人員對於佐劑實務操作之瞭解，並可將相關知識與技術應用於高效力、高安全性及高品質產品之生產。

#### 4. SEPPIC 卡斯特爾實驗室與佐劑廠參訪

於 SEPPIC 公司中主要參觀品質管制(Quality control, QC)部門、品質保證(Quality assurance, QA)部門及廠房外部環境。該公司對於實驗室與工廠之縝密規劃可作為臺灣疫苗廠之參考。參訪重點如下：

- (1) 於品質管制部門參觀部分，由該實驗室主管 Claire Barrau 女士帶領參觀。主要了解佐劑乳化流程、檢測方法及使用之相關儀器設備。實驗室工作區域可分為準備區與乳化區，於乳化區備有各類均質機，依佐劑類型選擇合適之均質機進行乳化作用。技術人員示範油質佐劑乳化過程中，解說佐劑之混合比例係依產品說明書進行。完成乳化步驟後，可利用 Drop test、高速離心、顯微鏡鏡檢及粒徑分析儀確認乳化程度。SEPPIC 說明乳化條件會因製備體積而有所不同；且不同抗原種類之乳化條件亦需再進行測試與調整。有關乳化條件部分，SEPPIC 可提

供完整之乳化資訊供客戶參考。

- (2) 另於品質保證部門參觀部分，由 **Dr. Laurent DUPUIS** 帶領參觀品質監控實驗室。該實驗室與 **GMP** 工廠生產線即時連線，可監控生產線的運作、生產量以及人員的進出。實驗室之運作方式係以 24 小時輪班制即時監控每批生產線並詳細紀錄，同時於生產線之上、中、下游進行採樣及測試，待產品通過品質測試後才能進入後端包裝與販售。
- (3) 廠房外部環境參觀部分，由工廠管理經理 **Frederic Martin** 先生帶領參觀；其說明法國 **SEPPIC** 工廠共分為化學品廠房與藥劑廠房，廠內又再區分為液體或固體生產線；生產線於每批次生產完後即進行清洗消毒，避免交叉污染。參觀工廠前，工廠管理經理說明需穿著實驗衣，配戴護目鏡與安全帽，並穿戴參觀用工作鞋，且須遵照參訪動線行走，避免意外發生。

參觀 **SEPPIC** 工廠重點如下：

- (1) 非常注重消防安全：廠區內設有消防小隊，共有 54 位訓練合格之消防員輪流值班，以維護廠區內之消防安全。當意外發生時，消防小隊立即出動，將傷害降至最低。
- (2) 注重醫療救護：廠區內設有醫護站，廠區人員受傷時先由護理人員進行初步處理，若較為嚴重則送至附近醫院進行治療。
- (3) 注重空汙問題：廠區內設有廢氣處理區，於生產原料過程中所產生之廢氣，皆經由管線收集和處理後，依法規明訂標準進行排放。
- (4) 注重汙水處理：廠房所產生之廢水，皆須經過處理後，再依法規標準進行排放。
- (5) 注重空間規劃：若設備老舊，會立即進行設備空間之重新規劃與工程。
- (6) 注重回收：廠區內設有回收區，所有廢棄物依規定分類收集。由上述工廠特色可知 **SEPPIC** 公司相當注重職業安全與環境安全，使員工健康可獲得保障。另對於廢氣與汙水處理之態度，亦突顯該公司致力於維

護環境品質，可增進與周圍住戶之友善關係。

## 二、9月12日、13日及14日 Virbac 討論會議規劃與參訪

### (一) 9月12日行前會議

9月12日由卡斯特爾前往 Virbac 總部所在地尼斯，並與 Virbac 接洽代表 Jean-Michel GUILLAUME 與 Bernard Lebreux 討論會議進行時間、方式及參訪行程，另參訪團隊進行內部會議，研商討論與 Virbac 之會議內容及合作案相關議題，並確認9月13日與14日參訪 Virbac 尼斯總部參訪行程和會議討論內容如下：

時間	內容	VIRBAC 參與人員
9月13日 08:30~10:30	<ul style="list-style-type: none"><li>● Virbac 簡介</li><li>● 農委會/農科院/畜衛所 簡介</li></ul>	General manager and executive vice-president for corporate development <b>Dr. Christain KARST</b> Strategic Marketing Manager (Swine) <b>Dr. Jean Michel GUILLAUME</b> Biological R&D director <b>Dr. Jules MINKE</b> Research and development director for South East Asia <b>Dr. Bernard LEBREUX</b>
9月13日 10:00~11:00	參觀 GMP 工廠	<b>Mr. Nicole Ardisson</b>
9月13日 11:00~12:00	參觀試量產實驗室	Head of Vaccines Manufacturing Process Development <b>Mr. Nicolas Carboulec</b>
9月13日 12:10~13:15	午餐	

9月13日 14:00~15:00	參觀 GLP 實驗室	<b>Mr. Emmanuel Ravida</b> <b>Mr. Denis Blond</b>
9月13日 15:00~16:45	參觀動物試驗單位	Corporate Clinical Resources & Animal Ethics Director <b>Dominique Grousson</b> <b>Mr. Daniel Rouire</b>
9月13日 16:45~17:15	Q&A	Research and development director for South East Asia <b>Dr. Bernard LEBREUX</b> Biological R&D director <b>Dr. Jules MINKE</b>
9月14日 09:00~13:00	農委會 農科院: 技術與技術移轉討論 畜衛所: 狂犬病疫苗討論與疫苗製 程參訪	Director of Product Innovation for the Group <b>Dr. Jean-Pascal Marc</b> Strategic Marketing Manager (Swine) <b>Dr. Jean Michel</b> <b>GUILLAUME</b> Biological R&D director <b>Dr. Jules MINKE</b> Research and development director for South East Asia <b>Dr. Bernard LEBREUX</b> Head of Vaccines Manufacturing Process Development <b>Mr. Nicolas Carboulec</b> <b>Mr. Denis Blond</b> <b>Mr. Alain Medawar</b> <b>Mrs. Cynthia Lesbros</b> <b>Mr. Francois-Xavier</b> <b>Deramoudt</b>

		<b>Miss. Lucie Allard</b> <b>Mrs. Virginie Martin</b> <b>Mrs. Ariane Van De Moer</b> <b>Mrs. Sylvie Gueguen</b> <b>Mr. Philippe Mahl</b>
9 月 14 日	午餐	
13:00~14:00		
9 月 14 日	Q&A	Research and development director for South East Asia <b>Dr. Bernard LEBREUX</b> Biological R&D director <b>Dr. Jules MINKE</b>
14:00~15:00		

## (二) 9 月 13 日

### 1. 雙邊介紹與交流會議

交流會議內容包括：Virbac 公司簡介、農委會黃文意科長說明本會業務職掌與組織架構，並感謝 Virbac 提供參訪交流機會、畜衛所與農科院說明組織架構、研發能量及研發成果，並進行問題討論、針對臺灣 Virbac 公司所提問題進行回應 (如附件)。交流會議之重點內容如下：

Virbac 目前為全球第七大動物保健公司，由 Dr. Pierre Richard Dick 於 1968 年創辦；Virbac 名字係由「病毒學(VIRology)」與「細菌學(BACteriology)」衍生而來。該公司屬家族企業，49.7%股份為 Dick 家族持有，剩餘之 50.3%股份則是由公眾持有。Virbac 與其他全球前十大動物保健公司有兩個全然不同之處，包括(1)該公司之業務範圍並未涉及人藥與人用保健產品，為專業動物用藥廠商，專注於研發與生產銷售為動物量身訂做之疫苗與化藥產品。(2) Virbac 以家族企業方式進行經營，可有效管理公司文化與價值觀，迄今仍維持創辦人當初之理念與原則。

Virbac 於 30 年前在臺灣設立辦公室，為 Virbac 在海外設立之第一個

據點，負責開拓亞洲區市場；於 2002 年，正式設立子公司，為臺灣維克法蘭斯股份有限公司；於 2011 年底併購高生製藥股份有限公司，並與臺灣施懷哲公司以合資經營該疫苗廠業務。

在全球市場規模達 220 億美元之動物保健市場中，Virbac 佔有 8.43 億美元 (3.83%) 市場，其於全球之投資分配比例在歐洲為 36%、拉丁美洲 16%、北美洲 19%、亞洲 25% 及非洲 4%。已上市之產品依適用標的動物進行分類，包含 (1) 小動物產品：疫苗、麻醉劑、內外寄生蟲驅劑、皮膚病專用洗毛精、耳藥及耳道清潔劑等，以抗寄生蟲藥之生產販售為最主要之經濟活動。(2) 經濟動物產品：疫苗、治療用針劑與散劑，其水生動物疫苗產品銷售量為全球第二。

Virbac 於全球五大洲皆設有研發部門與 GMP 工廠，藉此貼近區域性市場之產品開發、生產與販售；其研發部門分別設置於美國 (伴侶動物疫苗產品)、法國 (伴侶動物與反芻獸疫苗產品)、墨西哥 (反芻獸疫苗產品)、臺灣 (豬隻與水生動物疫苗產品)、智利 (水生動物疫苗產品，如鮭魚)、越南 (豬隻與水生動物疫苗產品)、烏拉圭 (反芻獸疫苗產品) 及澳洲 (反芻獸疫苗產品)。但其目前於中國大陸並無設置研發部門與 GMP 工廠，僅設立子公司，營運方式是將歐洲產品於中國大陸進行登記註冊後，再以進口方式進行銷售販賣。未來亦將規劃以獨資策略進攻中國大陸市場。

交流會議後，參訪團邀請 Virbac 總經理兼企業發展執行副總裁 Christain KARST 博士參與明年度農科院所舉辦之動物用疫苗產學研聯盟，並進行專題演講，冀望讓國內聯盟會員深入瞭解國際動物疫苗產業之發展動態。

## 2. Virbac 疫苗廠與實驗室參訪

於 Virbac 尼斯總部參觀 GMP 工廠、試量產實驗室、GLP 實驗室及動物試驗中心之重點摘要如下：

(1) 參觀 GMP 工廠：進入 GMP 工廠時須穿著實驗衣、鞋套與頭套，期間

僅透過參觀走道之玻璃窗瞭解不活化疫苗與次單位疫苗之製造流程與動線規劃。另亦參觀種毒與種菌製造環境。GMP 廠區依其功能分為三個區塊，包括「抗原製備與劑型混合區」、「藥瓶清洗區」、及「殺菌區與藥劑裝填區」，各區塊以地板顏色作為區分。生產運作期間為確保生產過程之清淨度，於生產線區域皆放置培養基進行落菌試驗，以了解廠區無菌狀況。生產完畢後，須進行生產線管路之清洗，以避免產品之交叉汙染。

- (2) 參觀試量產實驗室：主要瞭解發酵槽設備、濃縮系統、純化設備、種毒與種菌保存及空調滅菌方式。欲量產之產品可先於試量產實驗進行小規模試製，以作為大量生產製程之參考依據。Virbac 所製備之種毒和種菌皆加入特殊之保護劑，並保存於溫度精密監控之冷凍庫中；於固定時間點會進行取樣測試，以評估種毒與種菌之穩定性。
- (3) 參觀 GLP 實驗室：主要參觀 DNA 與 RNA 萃取區、聚合酶連鎖反應區(病毒驗證)、狂犬病 BSL3 操作區、器具清潔管理區、細胞培養區、蛋白質試驗區及冷凍櫃區。實驗室內之管理制度嚴謹，所有儀器皆會定期進行確效，且人員操作過程皆須符合標準作業程序。各空間皆進行溫度監測，亦建立耗材管理系統，由專人進行試驗耗材的標示與補充。各實驗區工作劃分明確，其中狂犬病 BSL3 操作區，設有進出管制系統，人員皆需免疫狂犬病疫苗方才能進入操作，所有試驗廢棄物品皆於操作區內進行滅菌，且廢水處理與空調皆為獨立系統。
- (4) 參觀動物試驗中心：主要參觀倉鼠試驗區、鉤端螺旋體試驗 BSL3 區及 SPF 貓隻飼養區。該動物中心之設置已長達 23 年，共有 25 位員工，每位皆有完整之人員履歷表，主要為受訓核可之 3 名獸醫師與 16 名飼育員。設施內可進行貓、狗、小鼠、天竺鼠及雪貂等動物試驗。監控機台室可調控每間動物舍之溫度與壓力，設有專人每日記錄，且該機台位於設施之最外層，若需維修可減少汙染之風險。動物試驗中心中



以 BSL3 區域之設施與防護裝備等級最高，並使用特殊之紀錄紙筆，可於試驗結束後以 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 進行消毒。在試驗動物犧牲方面，由獸醫師專責管理安樂死管制藥品，並於試驗結束後由獸醫師將藥品銷毀。

### (三) 9 月 14 日

#### 1. 農科院技術與技術移轉討論會議

農科院與 Virbac 於 14 日交流會議中，農科院主要說明「重組蛋白質表現技術」、「第二型豬環狀病毒次單位疫苗技術」、「豬鼻黴漿菌次單位疫苗技術」、「豬肺炎黴漿菌與第二型豬環狀病毒疫苗技術」、「豬生殖與呼吸道症候群病毒 (PRRSV) 次單位疫苗技術」、「豬生殖與呼吸道症候群病毒攻毒模式」、「混合感染攻毒模式」及「農科院 GLP 實驗室服務能量」等技術或服務。

會議過程中，Virbac 公司對於農科院疫苗技術與產品甚感興趣，後續將會持續討論共同開發多價疫苗之可行性。於「豬鼻黴漿菌次單位疫苗技術」討論過程中，Virbac 提供開發多價疫苗之建議。次於「PRRSV 次單位疫苗」討論過程中，Virbac 對於重組抗原之生產技術、實驗數據及技術是否侵權進行提問；對於技術侵權部分，農科院說明重組抗原之胺基酸組成、抗原種類及生產技術不同於現有專利，並將提供 Virbac 全球 PRRSV 專利檢索結果。另於「PRRSV 攻毒模式」項目中，Virbac 主要針對技轉內容、技轉合約及後續合作進行討論。續於「混合感染攻毒模式」中，Virbac 與農科院交流亞洲與歐洲田間豬隻混合感染發生之情形，此可作為市場需求之參考依據，以利後續相關疫苗之開發與布局。Virbac 於會議中亦提出三項疫苗委託試驗之合作機會，顯見雙邊交流可有效促進彼此合作之契機。

#### 2. 狂犬病疫苗討論會議

畜衛所與 Virbac 14 日交流會議中，畜衛所先介紹組織架構、研

發能量及研發成果，接續針對狂犬病疫苗進行討論。於狂犬病疫苗討論過程中，畜衛所主要說明臺灣目前狂犬病疫情仍局限於野生動物，長期目標為大規模投放口服疫苗並逐步撲滅疫情。野生動物餌料攝食率討論議題中，Virbac 指出攝食率雖依餌料之吸引力與標的動物之生活習性而略為不同，但在歐洲將一般餌料疫苗釋放於野外後，野生動物約在 2 天內可找到餌料疫苗並進行攝食。關於野外投餌議題中，討論到由於臺灣林相致密，餌料疫苗釋放可能卡於緻密之矮樹叢中，而影響攝食率。Virbac 回應只要是鼬獾可攀爬之高度，應該毋須擔心疫苗之攝食，提升餌料之吸引力與適口性才是目前重要之議題。

### 3. 狂犬病疫苗製程參訪

於狂犬病餌料疫苗議題討論後，亦實地參訪 Virbac 狐狸用口服狂犬病餌料疫苗製程。該疫苗中所使用之狂犬病病毒與餌料係於不同廠區進行生產。病毒生產區之生物性防護層級 (Biosafety Level, BSL) 為第三等級，餌料製造區則屬於第一等級，皆依 GMP 規範進行生產。餌料製備區又細分成原物料區、成分混合區及餌料灌注區。疫苗生產製程共分為四大步驟，包括 (1)SAG2 狂犬病病毒懸浮液生產 (病毒培養)。(2) SAG2 狂犬病疫苗液製造。(3)SAG2 狂犬病疫苗充填於鋁箔包裝 (以上三步驟之生產廠區等級屬 BSL3)。(4)SAG2 餌料製造與病毒包覆。疫苗成品上貼有標示條碼，於抽樣檢查時先進行掃描，再進行包覆完整性檢查。此外，成品上亦貼有宣導貼紙，使民眾了解此為投與疫苗，勿任意撿拾。對於我國狂犬病國家計畫中各專家提出之投餌計畫設計與四環黴素之評估，Virbac 共提供 2 份公開資訊供我方參考。

## 伍、心得與建議事項

- 一、我國動物疫苗廠商與國際 Zoetis、Elanco、Virbac 及 Ceva 等大公司之成立時間點相近；但因國內廠商主要以生產低獲利之傳統疫苗為主，無法如同國外動物疫苗廠商持續強化研發投入與製造品質。此外，國際動物疫苗法規之持續更新，亦使國內疫苗之製造品質與國際標準產生落差。雖然近年來國內疫苗廠商藉由國內外資金技術之流入與代工運作模式逐漸提升我國疫苗製造品質與國際法規接軌。但有關軟硬體設備之改善、人員之教育訓練與管理、疫苗產品與製程之持續開發、產品品質之持續提升、國際法規之研析及國際行銷之布局仍為我國動物疫苗產業需聚焦之課題。
- 二、目前臺灣動物用疫苗製造廠大多為產業鏈生產經營模式，由量產試驗到行銷通路皆由製造廠一手包辦，產業鏈之各階段如研究開發、量產試驗、生產製造、品質檢定及上市仍有持續精進之空間。此次藉由政府單位與研究單位共同赴法參訪國際標竿廠商 SEPPIC 與 Virbac，可瞭解國際標竿廠商之管理制度、工廠軟硬體設備規劃及行銷布局策略並洞悉決勝關鍵。參訪相關紀錄與心得可作為我國用動物疫苗研發端與產業發展之參考依據。此外，由政府單位與研究單位共同瞭解國外標竿廠商之發展，可藉他山之石，分析我國產業發展之缺口與建構產官學研合作體系，以作為戮力推動我國動物疫苗產業發展與擘劃永續經營/國際化發展策略之參考依據。
- 三、國際標竿廠商於全球市場之決勝關鍵包括：1.產品具差異性，市場定位清楚。2.注重產品品質，建立優質產品特色。3.注重人員訓練、人員管理及文件管理。4.注重軟硬體設備之規劃、建置及管理。5.持續強化內部研發能量並以開放態度積極促成與外部研發單位合作之機會。6.以專業知識提供完整服務，有效解決客戶面臨之問題，可建立良好客戶關係與提高客戶忠誠度。7.依不同市場需求提供產品與附加服務。8.注重全球行銷布局與通路，並於全球設置子公司、研發中心、製造工廠或客戶服務中心。
- 四、疫苗之效力除與抗原有關外，佐劑亦扮演重要之角色。良好佐劑可減少疫苗

之用量，亦可延長疫苗之保護效果。於疫苗產品之研發過程中，佐劑之選擇條件包括高安全性、在低濃度下即可協助抗原刺激免疫反應、方便使用、品質優良且規格穩定之成份、生物可分解性 (Biodegradable)、易於儲藏及便宜等等。目前國內動物用疫苗製造廠所使用之佐劑來源有二，分別為國內生產之鋁膠佐劑及購自國外之水質或油質佐劑。法國 SEPPIC 公司為全球知名之佐劑供應商，其所生產之佐劑產品已廣泛運用於動物疫苗產品中。此次參訪 SEPPIC 公司之紀錄，可作為未來佐劑研發與疫苗生產製造之參考依據。

五、參訪團隊與 SEPPIC 及 Virbac 雙邊交流會議中，共促成五項合作機會，包括「與 SEPPIC 公司共同成立臺灣佐劑技術訓練基地合作案」、「Virbac 公司三項產品之效力評估委託試驗」及「鼬獾用口服狂犬病餌料疫苗開發討論」；顯見參訪交流可促進和諧友好關係之建立，緊密扣合雙邊關係，並帶動未來合作之契機。

六、對於 SEPPIC 工廠之規劃、職業安全之重視及對環境保護之積極態度印象深刻，可作為臺灣疫苗廠學習之標的。其品質管制實驗室對於產品品質監控之嚴謹態度，值得研發端與疫苗廠學習。於交流過程中，了解 SEPPIC 樂意提供客戶免費之佐劑產品進行測試，具有達到雙贏互惠之效果，可有效強化雙方合作之機會。由於 SEPPIC 在中國大陸上海市已有實驗室據點，未來若規劃於臺灣成立佐劑訓練中心，建議在規劃前期即派員至 SEPPIC 上海據點觀摩與交流，進行人員訓練與中心能量儲備。

七、Virbac 公司對於人員之教育訓練、文件管理及環境維護相當確實，尤其實驗室分區規劃、系統性管理以及分工明確之運作模式可作為研發實驗室與臺灣動物疫苗廠商之學習榜樣。Virbac 對於工廠、實驗室及動物舍之建築與設備規劃非常注重，於建置規劃初期即考量完備，例如維修通道與動線設計等，並於嚴謹之風險評估下規劃可操作人畜共通病原（包括狂犬病與鉤端螺旋體）之實驗室與生產線，是未來臺灣新建廠房與動物舍之參考對象。此外，Virbac 對於試量產與研發相當注重，可作為臺灣動物疫苗廠商之參考。建議研發與

認證實驗室可多與 Virbac 進行交流與學習，以利實驗室之永續經營與發展。

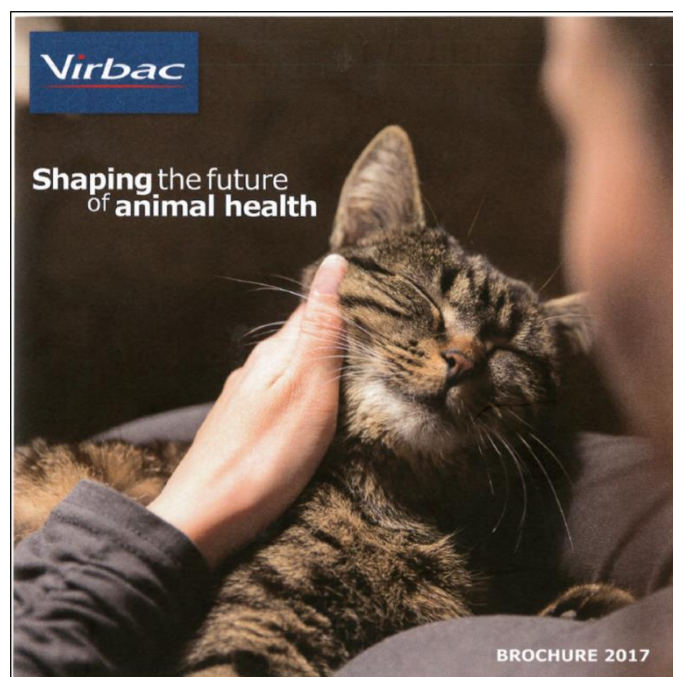
八、畜衛所與 Virbac 進行交流討論後，瞭解野生動物口服疫苗之餌料製造過程與開發中應考量之要點。其中病毒濃縮倍數、餌料之吸引性及適口性為鼬獾用口服狂犬病餌料疫苗之開發重點。未來將持續與 Virbac 保持交流合作，以仿效歐洲地區之狂犬病疫情控制機制，逐步撲滅臺灣野生動物狂犬病疫情。

## 陸、攜回資料名稱與內容

- 一、SEPPIC 品質系統操作手冊 (SEPPIC Quality System Handbook)。主要針對 SEPPIC 公司對於品質管控之策略進行說明。



- 二、Virbac 公司簡介手冊。以「Shaping the future of animal health」為主題，介紹公司沿革、願景、組織架構及研發領域。



## 柒、參訪照片



圖一、拜訪 SEPPIC 公司及參觀工廠



圖二、與 SEPPIC 公司進行交流討論





圖三、參訪團對 SEPPIC 公司表達感謝之意



圖四、拜訪 Virbac 公司並進行交流討論



圖五、參觀 Virbac 動物中心



圖六、參訪團對 Virbac 公司表達感謝之意

## 附件、VIRBAC 公司所提動物疫苗相關問題

Virbac 公司	農委會回應
<p>1. 未來是否可以針對【新藥】提前制定檢定標準，針對即將完成"登記註冊"的產品建立批次放行的檢驗標準？如此加速商品化。法規先期參與，檢驗方式納入委託試驗。</p>	<p>新藥必須在檢驗登記階段才逐步進行草案擬訂，本會動植物防疫檢疫局收到檢驗標準草案後，即依程序辦理審查與法制作業。</p>
<p>2. 臺灣對狂犬病防疫的短中長期目標？由於狂犬病生產線不宜與其他疫苗共同生產。因此，目前是否已有預定規劃之製造廠？</p>	<p>我國狂犬病目前仍侷限於野生動物，因此目前防疫策略，短期目標就是避免疫情跨物種傳播至犬貓及避免民眾被感染，將透過持續動物疫情監測、提升犬貓疫苗接種、加強犬貓管理、強化人員防疫、邊境檢疫、疫苗整備、教育宣導、國際合作及研究發展來進行防疫；中程目標將設置鼬獾狂犬病防疫帶，以阻止疫情繼續向北擴散；而長期目標，則為大規模投放口服疫苗並逐步撲滅疫情。另我國尚未規劃適宜之製造廠進行包裝生產。</p>
<p>3. Virbac 公司預定要建構新的、符合歐盟 GMP 規格的廠房。臺灣要蓋這樣的廠房目前困難度高，且花費時間久。目前國外已經有 Self-contained unit (又稱為 module)，就是用貨櫃屋當成組合積木的概念。Module 的目的是以歐盟規格的藥廠等級，直接空運來台後，在地進行接水接電等等。Module 的好處是容易因應產能需求而增加。目前是否有法規可適用？</p>	<p>依動物用藥品管理法第 16 條規定，動物用藥品製造廠應依動物用藥品製造廠設廠標準設立，並依有關法規辦理工廠登記；同法 12 條規定，中央主管機關得以動物用藥品優良製造準則，作為核發動物用藥品許可證之基準。綜上，若 Virbac 公司貨櫃屋擬於我國設立動物用藥品廠，須符合我國工廠登記、動物用藥品製造廠設廠標準及動物用藥品優良製造準則等相關規定，並通過相關目的事業主管機關之審查。</p>
<p>4. 在歐盟目前允許，臺灣廠商輸出【抗原】半成品至歐盟，由歐盟國家的疫苗廠進行疫苗成品製造、登記註冊、銷售。臺灣是否有法規，可以套用相同模式，由國外進行製造抗原，在臺灣登記註冊，最後在臺灣製造疫苗成品製造、登記註冊、銷售？</p>	<p>生物樣材輸入我國須符合我國檢疫相關規定。若輸入後擬供作動物用疫苗原料，其製造場所及製造過程應另符合我國動物用藥品製造廠設廠標準及動物用藥品優良製造準則。</p>