

出國報告（出國類別：考察）

參訪法國維克公司澳洲動物疫苗廠

服務機關：行政院農業委員會家畜衛生試驗所

姓名職稱：喻昭芳 助理研究員

派赴國家：澳洲

出國期間：107年6月2日至6月11日

報告日期：107年8月17日

摘 要

為加強本所動物疫苗量產技術與提升疫苗製造品質，且配合我國全面實施 cGMP 規範的國家政策，本次派員至世界第七大動物保健集團法國維克藥廠位於澳洲彭里斯市的動物疫苗廠，進行 5 天參訪與研習。此行透過實地觀摩、講解與討論，實際了解 PICs 等級藥廠廠區內部設施、生產製造流程、製程風險評估、原物料與疫苗檢驗、放行與系統管理、文件管控、人員訓練等運作模式，以及滅菌、清潔等製程確效，與無菌、生菌試驗等微生物分析方法確效。本次習得的經驗與資訊，將有助於提升國內確效作業人才培育，並以此作為後續本所自行建置確效作業的開端，以期逐步達成本所動物疫苗廠升級的終極目標。

目 次

	頁碼
壹、前言及目的	4
貳、行程紀要	4
參、法國維克製藥集團澳洲動物疫苗廠背景	5
肆、參訪會談與研習紀要	6
伍、可供我方仿效學習重點	10
陸、心得與建議	12
柒、致謝	13
捌、參訪相片	14

壹、 前言及目的

早年本所動物用疫苗製造技術領先，並陸續輔導各民營動物藥廠製造生產，經過我國優良藥品製造規範(GMP)全面實施後，民營藥廠已脫胎換骨，並頻與國際大廠合作與精進。反觀本所因經費限制與設備老舊，除了開發新藥能力已達國際水準外，製造部分已呈大幅落後跡象。此外，本所為配合國家政策推動，動物用疫苗廠未來將全面實施現行優良製造規範(cGMP)，本所 GMP 藥廠尚未達到此項標準，廠房硬體設施需整修與改裝外，軟體方面各項確效作業之建置與實施亦急需人才培育與能力養成。

台灣於 2013 年在野生鼬獾身上發現狂犬病本所積極參與狂犬病研究計畫，並與法國維克藥廠生產的狂犬病疫苗進行合作與測試，因而得此機緣，該公司同意本所派員前往其位於澳洲的動物疫苗廠進行 5 天參訪與研習，並以此作為本所後續自行建置作業程序的開端，以期早日逐步符合 cGMP 規範，並作為表率引領民營藥廠，共同提升我國動物用藥品品質。

貳、 行程紀要

本次赴法國維克製藥集團旗下位於澳洲彭里斯市動物疫苗廠進行參訪與研習，行程詳列如表一。

表一、維克澳洲廠參訪研習行程表

日期 (107 年)	行程內容	澳方參與人員
6 月 2 日 (六)	搭乘飛機由桃園機場起飛，夜宿機上。	
6 月 3 日 (日)	抵達雪梨機場，搭乘火車至彭里斯市市區入住旅館。	
6 月 4 日 (一)	上午: 赴維克公司澳洲動物疫苗廠，拜會該公司各級人員，雙方簡報簡介與業務交流會議。	上午: 亞太區總裁、澳洲廠廠長、品管經理、彭里斯製造廠首長、生物製劑

	下午: 參觀廠區(D 級區)、品管設施與實驗動物房等。	製造經理、品保部確效主管、工業發展首長、品保部放行品質經理、品保部系統品質經理。 下午: 廠長、彭里斯製造廠首長、品管經理。
6 月 5 日 (二)	品質管制:微生物分析方法包括細菌純化檢查、生菌數檢查、細菌不活化檢查之方法、控制、確效等介紹。	品管經理、品管監督人
6 月 6 日 (三)	上午: 疫苗製造:疫苗廠區內(C、D 級區)細菌發酵槽與其他生產設施、細菌純化檢查、批次紀錄等介紹。 下午: 確效:槽體原地滅菌、滅菌蒸氣品質、清潔確效、無菌充填等確效介紹。	上午: 生物製劑製造經理 下午: 品保部確效主管
6 月 7 日 (四)	上午: 確效:接續 6/6 確效部分。 下午: 疫苗製造:無菌操作、無菌充填、無菌環境監控、人員訓練等介紹。	上午: 品保部確效主管 下午: 彭里斯製造廠首長
6 月 8 日 (五)	上午: 品質保證:原物料、半成品、成品等入廠和出廠等之放行管制介紹。 下午: 確效:確效文件電腦管理、紙本文件管控等介紹。 品質保證:原料商與供貨商之資格審查、稽核、管理等介紹。	上午: 品保部放行品質經理 下午: 品保部確效主管、品保部系統品質經理
6 月 10 日 (日)	搭乘火車至雪梨機場，搭乘飛機返回台灣，夜宿機上。	
6 月 11 日 (一)	抵達桃園機場。	

參、 法國維克製藥集團澳洲動物疫苗廠背景

法國維克藥廠為世界排名第七的動物製藥集團，是前十大國際藥廠

中唯一獨立的動物藥品公司。成立於 1968 年，取病毒學(Virology)與細菌學(Bacteriology)合稱而命名為 VIRBAC，總部設立於法國尼斯，全球計 4,825 位員工，製造廠分布於 11 個國家，8 個研發中心遍布 5 大洲，33 個子公司，經銷網路已遍布全球超過 100 個國家，2017 年銷售額超過 862 萬歐元，其中 56%為伴侶動物使用，另 44%則來自經濟動物產品。

維克澳洲廠為澳洲第三大動物保健公司，人員編制約 260 位員工，其中製造部門約 200 人，行銷與客服部門分別約 40 和 20 人。該廠生產的動物保健產品多元，包括:抗寄生蟲藥、疫苗、營養補給品、抗生素、皮膚照護產品、生殖控制產品與口腔保健產品等。絕大部分產品供澳洲本地使用，少部分外銷至英國、歐洲、紐西蘭與幾個亞洲國家。澳洲廠分為三個廠區，本次參訪與研習地點為位於雪梨市近郊彭里斯市(Penrith)生產動物疫苗的疫苗廠，另兩廠位於 Crookwell 與 Milperra 則生產化學藥劑與其他生物製劑，Penrith 疫苗廠廠區鳥瞰圖如圖 1。

肆、 參訪會談與研習紀要

6 月 4 日第 1 天赴維克公司澳洲動物疫苗廠，拜會該公司各級相關人員，之後進行雙方簡介會議，與會人員包括:亞太區總裁 Xavier Celada、澳洲廠廠長 Martin Snowball、品保經理 Greg Mckay、彭里斯製造廠首長 Kaustubh Banhatti、生物製劑生產經理 Andrew Walbank、確效主管 Zaklina Stojanovska、工業發展首長 Peter Phillips、放行品質經理 Kirsty Wexler，以及系統品質經理 Phillip Wordsworth，以及台灣維克公司高雄廠品保經理賴貞利。雙方自我介紹後，由澳洲廠廠長進行簡報介紹該廠基本資訊、疫苗生產設備與流程，以及對該廠軟硬體設施的確效作業與實施進行說明。我方則提供本所與製劑研究組簡介簡報紙本，並簡單介紹本所製劑組現況，以及進一步說明此行參訪與研習的目的。

啟始會議後，由總裁、廠長與製造廠首長帶領參觀製造廠區(D 級區)。由原物料、成品倉庫進入，進行一次更衣後進入製造廠區，沿途依序參觀

器械準備室、培養基等原料配製室、發酵槽與桶槽室、充填與封蓋室等區域。雖然參觀生產區內疫苗製造流程可能有商業機密外洩等考量，廠方誠意十足，經詢問後全程允許我方拍照，以利我方帶回台灣學習與仿效參考。

下午接著由品管經理帶領，參觀品管實驗室與動物房。該品管實驗室負責澳洲廠包括疫苗廠、化學製劑廠與其他製劑廠的原物料、半成品、成品等所有品管檢測，又再細分為化學、免疫、微生物實驗室。之後參觀品管實驗室動物房，相較於本所 GMP 藥廠疫苗品管室，澳方實驗動物種類相當單純，僅包括小鼠、天竺鼠與兔子。

依照參訪行程表進度，6月5日第2天全日待在品管部門。品管經理首先提供美國注射劑協會(PDA；Parenteral drug association)出版的新微生物檢測方法評估、確效與實施技術報告(Technical report no. 33, evaluation, validation and implementation of new microbiological testing methods)，以及澳洲農藥和獸藥管理局(APVMA；Australian pesticides & veterinary medicines authority)出版的農用和獸醫用藥品分析方法確效指南，給予我方參考，並對其中的微生物分析方法確效概論簡單介紹。之後接著說明該廠疫苗生產過程中，採樣樣品進行的無菌檢查與不活化檢查操作流程與步驟。

下午更衣後由品管監督人帶領進入品管實驗室內，現場講解該廠採樣樣品無菌試驗確效方法、製造用原料入廠後進行生菌試驗(Bioburden test)(圖2)、培養基的培養基效能試驗(GPT；Growth promotion test)，以及水質內毒素(Endotoxin)檢測。

所有使用於檢測的培養基配製完成後，均需進行無菌檢測與培養基效能檢測。接種指定3種細菌與2種黴菌 10~100 cfu 菌數後進行培養，菌數回收率至少須達75%，表示該批配製培養基具培養細菌與黴菌的能力，該培養基始可供於無菌檢測等試驗使用。亦即無菌檢測結果為無任何細菌生長的陰性反應時，如該培養基沒有事先通過培養基效能測試的話，此次無菌檢測的陰性結果可能是偽陰性。

第3天6月6日上午由生物製劑製造經理帶領，著衣後進入製造廠區，沿途參觀D級區(三級區)器械準備室、種菌保存室等區域，途中適逢種菌主管與技術員正在領用種菌管，趁此實地觀摩種菌庫領用與記錄等程序。之後第二次更衣防護後進入發酵槽與桶槽室，我方針對發酵槽採樣、原地清潔(CIP)、原地滅菌(SIP)等細部操作多次提問進一步了解，採樣菌液於隔壁房間種菌培養室進行菌體染色顯微鏡下檢查、吸光值、酸鹼值與葡萄糖含量檢測，以及血液培養基畫線培養等試驗確認細菌純度。發酵槽培養完成後輸入不同桶槽，再繼續後續不活化、離心、過濾、半成品混和等步驟。離開製造區後，製造經理翻出藥品製造批次紀錄，以證其對疫苗製造過程均詳實保存紀錄，以供稽查與回溯。另因該廠製造疫苗品項中，會產孢子的梭狀桿菌(*Clostridium spp.*)佔多數，爰以福馬林煙燻方式徹底消毒廠區環境，以防止殘餘孢子污染環境。本次進入更高級區廠區內參觀，除了全程允許我方拍照外，針對我方多項提問，亦不吝於講解回答。

6月6日下午與6月7日上午則由確效主管對原地滅菌確效、清潔確效、無菌充填分裝，以及使用液體培養基模擬的無菌充填分裝確效(Media fill test)，進行書面講解與說明。期間確效主管展示滅菌確效用的即時溫度、壓力監測儀，該儀器具24個溫度偵測探頭線(Thermocouple)與2個壓力探頭(Probe)(圖3)，同時介紹與示範溫度、壓力探頭線於待滅菌桶槽放置位置與使用方法(圖4)。澳洲廠原地滅菌桶槽共約70個，容量從800~6,000公升，包括:細菌培養槽、不活化槽、暫存槽、抗原加工槽、半成品混和槽與充填分裝桶等桶槽，各桶槽分別進行滅菌確效，並依風險分析評估結果決定放置位置(最糟狀況)與放置偵測探頭數量。而廠內大型滅菌鍋的確效，不同滅菌鍋內放置不同數量器械物品，則各個設定不同滅菌條件(Cycle)，每個條件各別進行確效。

接著是清潔確效部分，廠區製造用所有大小瓶罐、器械均需執行清潔確效，即小至藥勺大至噸級桶槽，各別建立使用與清潔間之時間(Dirty holding time)以及清潔與再使用之時間(Clean holding time)，以確認儀器與瓶

罐、器械連續使用後清潔的難易度與清潔後的保存時間，前者考量的是該清潔程序對疫苗產品殘留物、分解產物、佐劑、清潔劑等的殘留議題，後者則為清潔後機器、瓶罐表面乾淨狀況時微生物含量議題。

之後則進行講解與說明以充填液體培養基方式，模擬液體產品的無菌充填分裝確效部分，選擇產品最大與最小尺寸容量疫苗瓶，如最大 500 mL 瓶的瓶口最寬、與最小瓶 15 mL 最容易傾倒(最糟情況)，進行分裝培養基(TSB)，分裝數量比照實際藥品分裝數量(5,000 瓶)。疫苗瓶分裝前、中、後分別取樣，正放、倒放於 20~25°C 與 30~35°C 培養 7~14 天。

6 月 7 日下午接著由彭里斯製造廠首長帶領，由透明視窗參觀正在進行疫苗的分裝情形，同時針對疫苗分裝、人員著衣訓練與無菌操作人員資格訓練等予以講解與說明。包裝兩層的無菌疫苗空瓶於 C 級區(二區)拆除最外層包裝塑膠袋後，放入具氣體過濾功能的傳送箱(Pass through)，另一端人員拆開內層包裝塑膠袋後進入 B 級區(一區)，之後疫苗空瓶才進入 A 級區(一區)進行疫苗充填。分裝的同時，選擇分裝室內活動最頻繁與風險最高區域，以及充填機正上方，分別放置落塵監測器(Particle counter)即時監測，該監測器即時監測數據則於外側即時列印顯示(圖 5)。此外，分裝室與充填機內亦放置多片培養基，進行落下菌檢查。

可進入廠區清淨區人員的教育訓練須完成包括:無菌著衣訓練、微生物學訓練以及無菌操作訓練。新進人員須連續通過 3 次考核，才取得資格，爾後每 2 年複查 1 次，才能再次取得可進入清淨區的資格。

參訪最後 1 天(6 月 8 日)上、下午則分別由品保部的放行品質經理與系統品質經理，分別書面講解原料進入廠區後採樣、檢驗與放行的流程與規範，以及對原料商、供貨商的資格審查、管理與考核。

入廠的原料依對疫苗製造影響的關鍵程度，再細分 0、A、B、C、D 級，zero 級指洗髮精等產品，直接放行；A 即為口服藥、局部藥使用的原料；B 級是不影響製程與終產品的原料；C 級為影響製程與終產品的關鍵原料，如佐劑、防腐劑；D 級則指會成為藥品有效成分的原料。檢驗的頻

率與時機再依風險度分為 α 、 β 、 γ 級， α 級為例行性每次檢測； β 級是批次前檢測； γ 級則指複測。部分原料為由品管部門自行檢測，部分原料為委託外部實驗室檢測。

最後是品質保證部門對提供原物料的廠商的資格審查、管理與考核部分，新原料商入原料時，前 3 批原料進行全部檢驗項目檢測。提供原料工廠如位於澳洲，維克品保部門會至該廠廠區稽核，如原料廠位於國外，則透過紙本問卷調查、風險評估等方法進行該原料工廠考核。

伍、 可供我方仿效學習重點

本次參觀維克公司澳洲廠內部廠區以及製程與微生物分析方法部分項目確效研習，可供我方仿效與學習重點綜述於下：

1. 廠方相當注重人員安全防護，參訪人員和工作人員只要進入廠區或實驗室，除了必要的工作背心或無塵衣帽外，都必須穿戴防護眼鏡與工作靴，以防止液體噴濺眼睛或重物掉落砸傷足部等意外發生。
2. 原物料等物品進入製造廠區時須通過緩衝室後，才可進入製造廠區內，原物料先放置於具氣體過濾功能的緩衝室，待全部氣體置換後，另一邊門才能開啟，此舉可有效預防原物料桶外的污物與粉塵夾帶入廠區(圖 6)。
3. 量測廠區不同級區房室的壓差紀錄儀為全部匯合於人員入口處外牆，一併的顯示壓差數值並予以紀錄，此設置方式與日本化學及血清療法研究所動物藥廠 PICs 藥廠一致。即人員由無分級區的區域進入分級區房間時，如內部壓差、溫度、濕度等量測數值異常時，即可迅速得知，並予以及時修正。
4. 製藥用各式瓶罐、器械、水、培養基等材料，經過不同處理流程的標示相當完整，如：血清瓶清洗過後貼上清洗專用貼紙(圖 7)，標示清洗時間與保存時間，而此洗淨玻璃瓶可使用的保存時間，是依照之前該玻璃瓶清潔後乾淨效果保持時間的清潔確效成績予以訂定。另外，配製

滅菌完成的培養基、生理鹽水等，亦有專用貼紙(圖 8)，標示該配製液體滅菌時間以及保存時間，此保存時間則是依據之前培養基配製完成後進行無菌測試與培養基效能測試的成績予以訂定。

5. 疫苗製造用的各式大桶槽，依疫苗製程流程一步步執行完成後，往下一流程專用桶槽輸送，桶槽間的管線銜接與輸入、輸出由桶槽間管線輸送站統一控制(圖 9)。由於該廠製造的疫苗品項含細菌類毒素(Toxoid)(多達 7 種梭狀桿菌)，疫苗培養完成後須先注射小鼠測試毒素含量，毒素不活化為類毒素後，又須再次注射小鼠確認無毒素殘留。疫苗的製造從種菌到抗原液需耗時約 9 周，抗原液至成品又再需 12 周(含成品檢驗時間)，因此，此種各式桶槽各自分工方式，可有效管理桶槽應用，且不耽誤製程時間。
6. 疫苗製造過程使用的水質檢測方面，注射用水(WFI)須進行內毒素等項目檢測，內毒素的檢測方法主要分為凝膠法、濁度法與呈色法、螢光法，各有其優缺點。特別的是澳洲廠例行性進行水質內毒素檢測的機器(圖 10)，不僅體積小、易於攜帶且操作簡單與反應快速，滴入樣品液後約 15 分鐘即可判定，相較於市面上其他檢測方法，無須專業檢驗人員即可操作，且亦不需事先製作標準曲線，惟檢測儀器與其檢測耗材較為昂貴。
7. 種菌保存室內種菌管的取用由雙人執行，技術員夾取種菌管後，再由種菌主管核對作再次確認(圖 11)，以確保菌種菌管無誤，供後續疫苗廠製造。種菌管放置於液態氮保存桶內保存，該廠另設置即時監控液態氮量裝置，以確保保存環境溫度恆定(圖 12)。
8. 疫苗的製造耗費將近半年，始能進入最終充填分裝階段。由空疫苗瓶傳送、人員無菌操作資格訓練，到分裝室內放置的即時落塵監測儀 2 台與多片落下菌培養基等可知，無菌室內充填分裝的過程極為嚴謹。另外，於種菌培養室內，亦比照分裝室等級，也就是於種菌培養室內風險高位置、以及無菌操作櫃內，各放置 1 台落塵監測儀即時監測。

9. 本次參訪澳洲廠，由於另一位同行人員為維克高雄廠品質保證經理，因此排入有關原料採樣、檢驗與放行、以及原料商管理與稽核等課程。此兩種領域對本所 GMP 廠人員相當陌生，且國內舉辦有關 cGMP 實施訓練等課程，相當缺乏此一領域。
10. PICs/cGMP 與 GMP 廠最大的不同，就是對包括:水、空調、分析方法、設備、製程、清潔與電腦等七大系統的實施進行確效與驗證，以提升最終藥品品質，同時確保藥品的有效性與安全性。澳洲廠品質保證的確效/驗證部門約 5~7 人，品質控制部門亦約 5~7 人，確效工作實施起來相當龐大繁複，澳方另具備確效工作執行與記錄用的客製化電腦軟體，供線上即時記錄、進度追蹤與管理。
11. PICs/cGMP 藥廠的文件分 4 階層，第一階為國家訂定的政策與準則，如 USP、EU 與 ICH 的 guideline 等；第二階為基準書或主計畫書，如 master file 等；第三階為各個項目的標準書、規格、作業程序等；第四階則是現場表單、紀錄與報告等。於澳方研習期間，主管(講師)們據以講解說明的各式文件均有管制，標示控制或無控制副本等字樣 (controlled copy, uncontrolled copy)，廠內的文件管制相當嚴謹。此外，於廠區參觀時，可見多種表單懸掛於牆上，用以即時記錄實際操作情形與檢測結果等紀錄表單，現場表單記錄詳實，該些表單最後將夾入該批疫苗的批次紀錄內予以留存。

陸、心得與建議

1. 澳洲廠實施 PICs 規範多年，當初由 GMP 廠升級為 PICs 廠時，依循著 USP、EU 與 ICH 的 guideline 實施，耗費許多金錢與人力，花費約 10 年才全部完成，期間跌跌撞撞的經歷許多錯誤與多次的測試與修正，再加上多次的藥廠查核，才逐步由查廠缺失慢慢改善與升級完成。兩相比較想想台灣現況，雖然動物用疫苗主管機關推行動物用藥廠實施 cGMP 多年，目前仍無藥廠可據以達成。藥廠升級所需耗費的金錢不

斐，且人員須具備足夠的知識與技術，始能建構與實施。建議主管機關可依七大軟、硬體設施與支援系統，對藥品最終品質影響的程度，據以列出實施確效與驗證的實施順序，供國內動物藥廠予以分階段實施完成，以避免現今藥廠礙於花費不貲而卻步，導致國內動物疫苗產業仍處於停步不前現象。

2. 疫苗量產製造與疫苗廠廠區軟硬體技術升級，絕非閉門造車所能成事。建議編列經費邀請國外動物疫苗產業專家來台指導，或至國外疫苗廠實際參訪研習，由經驗的分享予以借鏡與學習，可大幅減少自我摸索耗費的時間、人力與金錢，以達到提升國內動物用疫苗品質。
3. 國外先進疫苗廠均投入資金購買大規模量產設備，除可有效節省人力外，使用電腦操控介面控制，降低人員操作機會，在人力資源有限情況下，本所應積極改良製程，以發酵槽或生物反應槽生產疫苗，在最少資源下發揮最大效益。

柒、 致謝

感謝行政院農業委員會科技計畫公務預算計畫經費補助，同時感謝此行所拜會的法國維克公司澳洲動物疫苗廠大方允諾我方拜訪，以及廠內人員的熱情接待與不吝指導我方，並對我方提問問題予以說明與回復，使得本次訪澳參訪與研習得以順利完成。

捌、 參訪相片



圖 1、維克澳洲廠(Penrith)廠區內部位置鳥瞰圖



圖 2、生菌試驗(Bioburden test)用過濾幫浦與過濾杯

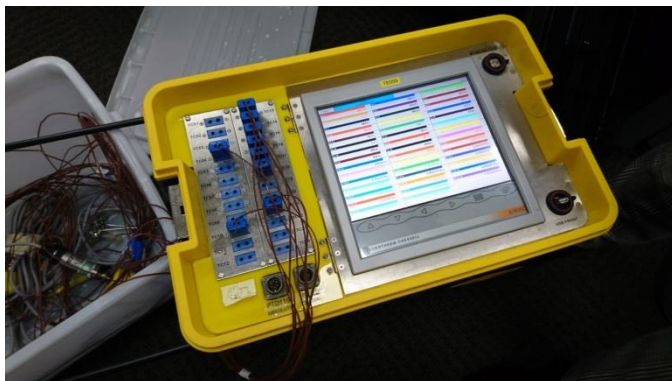


圖 3、滅菌確效用即時偵測溫度、壓力監測儀。

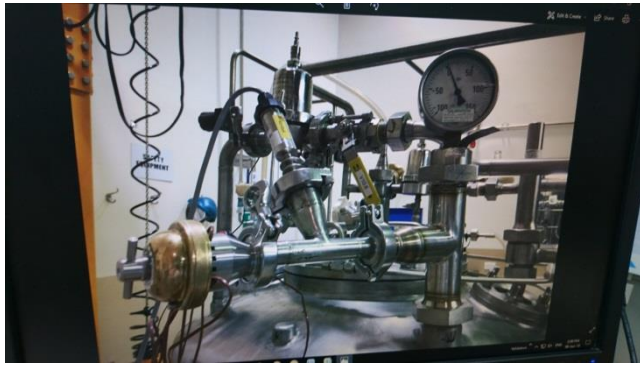


圖 4、即時偵測溫度、壓力探頭線裝設完成進行滅菌確效實況。

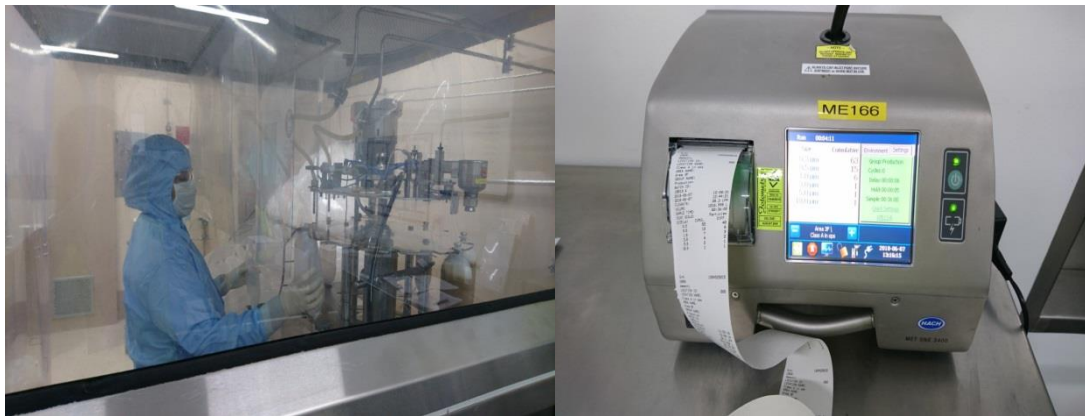


圖 5、疫苗充填室內部放置即時落塵監測儀，充填室外測房間即時顯示列印數據。

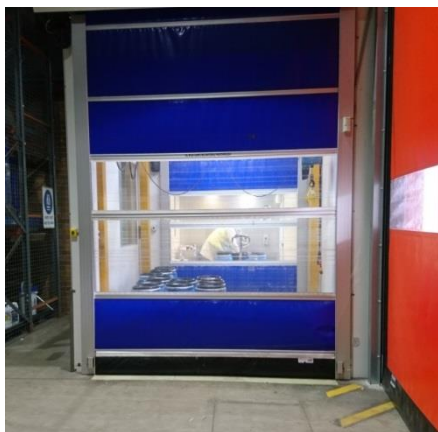


圖 6、原物料進入廠區先通過具氣體過濾與全部換氣體置換功能的緩衝室後，始進入廠區內。



圖 7、瓶罐、器械清洗完成後，貼上標註保存時間的專用貼紙。

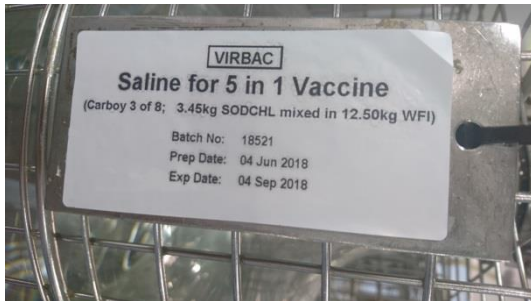


圖 8、食鹽水等製藥用緩衝液配製完成後，貼上標註保存期限的專用貼紙。



圖 9、製藥用各式大桶槽間的管線銜接、輸送統一控制站。



圖 10、檢測水質等液體中內毒素含量的體積輕巧、檢測快速的內毒素檢測儀。



圖 11、種菌室取用種菌管時雙人執行，確保種菌管內容無誤。



圖 12、種菌保存室即時監測液態氮保存桶氮含量，確保保存環境恆定。



圖 13、與亞太區總裁 Xavier Celada 合影留念



圖 14、與澳洲廠廠長 Martin Snowball 合影留念



圖 15、於廠區 D 級區與彭里斯製造廠首長 Kaustubh Banhatti 合影留念



圖 16、與品管經理 Greg Mckay 合影留念



圖 17、於品管實驗室與品管監督人 Catherine Elliott 合影留念



圖 18、於廠區 C 級區與生物製劑製造經理 Andrew Wallbank 合影留念



圖 19、與品保部確效主管 Zaklina Stojanovska 合影留念



圖 20、與品保部放行品質經理 Kirsty Wexler 合影留念



圖 21、與品保部系統品質經理 Phillip Wordsworth 合影留念