

出國報告（出國類別：實習）

赴韓國動植物檢疫局研習動物用疫苗
逐批檢驗制度及檢驗技術

服務機關：農業部獸醫研究所

姓名職稱：柯依廷副研究員

派赴國家：韓國

出國期間：113年11月25日至11月29日

報告日期：114年2月17日

赴韓國動植物檢疫局研習動物用疫苗逐批檢驗制度及檢驗技術

摘要

獸醫研究所動物用藥品檢定中心每年執行動物疫苗逐批檢驗大約 1000 批，面臨高額檢驗成本與經費短缺問題，因此希望借鑑韓國的經驗，優化我國逐批檢驗制度。

韓國動植物檢疫局（Animal and Plant Quarantine Agency；APQA）負責動植物防檢疫與獸醫藥品管理，與台灣的管理體系相似，韓國原亦有執行動物疫苗逐批檢驗，但近年已推行批次檢驗減免措施，並計畫導入疫苗種毒批次管理制度，以提升疫苗品質並降低檢驗成本。獸醫藥品和生物製劑組設有多個實驗室，其中主要由獸醫生物製劑實驗室負責疫苗國家批次放行、品質控制及檢驗標準制訂。韓國的動物用疫苗檢驗制度包括國家批次檢驗（national lot release；NLR）與其豁免系統（NLR assay exemption；NLRAE），當疫苗產品通過 10 批次檢驗後，可免除逐批檢驗，改為廠商自檢，政府則透過市場抽樣確保品質。該模式大幅降低政府負擔，轉而要求廠商具備高水準的自主管理能力。

韓國計畫於 2025 年推行的種毒批次管理制度（seed-lot system；SLS），要求疫苗生產者提交種毒與細胞庫的詳細技術數據，確保品質穩定。該制度已在美國、歐盟與日本推行多年，但韓國業者普遍擔憂實施初期的成本與管理負擔。APQA 規劃以 7 年分階段推動，期望未來可減少最終產品品管的檢驗需求，提升國際競爭力並減少實驗動物的使用。

本次亦赴韓國 Konkuk Human Animal Vaccine（KHAV）臨床研究機構進行參訪，該機構提供疫苗檢測、動物試驗與技術開發等服務，並承接進口疫苗的額外檢驗需求，以符合韓國國檢標準。此種由藥品進口業者委託研究機構辦理疫苗檢驗的模式，可更靈活地達成法規需求，降低政府檢驗負擔，提高檢驗效率。

韓國的動物用疫苗管理制度在逐步減少逐批檢驗、強化廠商自主管理方面值得我國參考，然而其即將實施的種毒批次管理制度雖有助於提升動物疫苗品質，但對業者的影響仍待觀察。本次研習建立了與 APQA 的聯繫管道，未來將持續關注其政策發展，作為國內動物疫苗檢驗制度改革借鏡。

目次

| | |
|--|----|
| 一、目的 | 4 |
| 二、行程 | 5 |
| 三、過程及研習內容 | 6 |
| (一) 韓國動植物檢疫局機關簡介..... | 6 |
| (二) 韓國動物用藥品管理規範..... | 12 |
| (三) 韓國動物用疫苗品質管制規範..... | 15 |
| (四) 動物用疫苗種毒批次管理制度草案簡介..... | 18 |
| (五) 臨床研究機構「Konkuk Human Animal Vaccine」參訪..... | 21 |
| 四、心得與建議 | 24 |

一、 目的

獸醫研究所動物用藥品檢定中心為國家動物用藥品檢驗機關，職掌動物用藥品登記檢驗、生物藥品上市前逐批檢驗及市售抽樣檢驗，每年檢驗動物用生物藥品約 1,000 批以上，檢驗所需營運成本約為 3,800 萬元，每年雖收取申請廠商繳納之檢驗費規費約 2,700 萬至 3,000 萬元，惟依規定須全數繳交國庫，無法應用於檢驗成本所需，檢驗所需經費皆需另以研提科技計畫之公務預算支應。因延續性科技計畫經費逐年刪減，多年來需新提其他科研計畫來補足檢驗成本，造成人力極大負荷。為解決歷年來檢驗經費不足的問題，本所持續以風險管控、檢驗成本與經費的方向協助以科學方式評估規劃未來抽樣檢驗方式，檢討逐批檢驗執行模式及檢驗項目減項方案，期能以有限之經費支應龐大之檢驗業務。

查目前全球僅少數國家仍執行動物用疫苗逐批檢驗，韓國即為其中之一，韓國動植物檢疫局（Animal and Plant Quarantine Agency；APQA）之獸藥與生物製劑部門（Veterinary drugs and biologics division），為韓國動物用藥品檢驗單位，其職掌與組織型態與我國獸醫研究所動物用藥品檢定中心相當。韓國原先針對動物用疫苗係辦理逐批檢驗，惟近年亦開始推行逐批檢驗減免方案（類似我國的生物藥品查驗減項措施），並即將啟動疫苗種毒批次管理制度系統，並有委託第三方公正單位研究機構協助辦理進口疫苗檢驗之方案。韓國之動物疫苗檢驗模式背景與我國相似，本次藉由 113 年雙邊農業交流研習計畫之執行，擬赴該單位就韓國動物用疫苗逐批檢驗制度及檢驗技術建立流程進行研習，期能透過借鏡韓國之逐批檢驗執行方式，於有限的資源下精進動物疫苗品質管控措施，為國內動物用疫苗品質把關。

二、行程

| 日期 | 星期 | 工作紀要 | 地點及時間 |
|-----------|----|--|------------------------------------|
| 113/11/25 | 一 | ◆ 去程（台北到仁川國際機場） | 桃園機場－首爾 15:45~19:15 (CI-162) |
| 113/11/26 | 二 | ◆ 赴韓國動植物檢疫局（APQA）研習 (1) 動物疫苗產品取得許可證的規定 (2) 動物疫苗逐批檢驗放行程序 (3) 動物疫苗上市後監測 (4) 動物疫苗批次檢驗豁免規定 | 首爾－金泉市 08:00~19:00 |
| 113/11/27 | 三 | ◆ 赴韓國動植物檢疫局（APQA）研習 1. 動物疫苗國家批次檢驗實驗室規劃 2. 動物疫苗種毒批次管理系統規劃及執行方案 | 首爾－金泉市 08:00~17:00 |
| 113/11/28 | 四 | ◆ 至韓國當地動物用藥品委託檢驗機構參訪： Konkuk Human Animal Vaccine | 首爾 09:00~16:00 |
| 113/11/29 | 五 | ◆ 搭機返國（仁川到台北） | 首爾－桃園機場 12:25~14:15 (CI-161) |

三、研習內容

(一) 韓國動植物檢疫局 (APQA) 機關簡介

1. 沿革

APQA 的歷史可以追溯到 1906 年，當時開始對進口水果、苗木和櫻桃樹進行植物檢疫。之後，隨著機構的發展和整合，經歷了多次更名和組織調整：1909 年 7 月設立牛隻出口檢疫中心；1911 年 4 月設立牛瘟血清實驗室；1962 年 5 月韓國農業食品農村事務部 (MAFRA) 動物檢疫中心成立；1998 年 8 月國家動物檢疫局成立；2007 年 11 月動物、植物和漁業檢疫檢驗局成立；2011 年 6 月畜產品衛生管制和漁產品安全部門移轉至食品藥品安全部 (MFDS) 和海洋漁業部 (MOF)；最終於 2013 年 3 月正式成立為韓國動植物防疫檢疫局。2016 年 5 月，APQA 總部遷至位於慶尚北道金泉市的現址。

2. 組織架構與人力

APQA 本部下設 3 個業務部門，分別是：

(1) 動物防疫檢疫部門 (Department of Animal Disease Control and Quarantine)：

業務職掌：透過徹底的檢疫，預防動物疾病和人畜共通傳染病，保護畜牧業及大眾健康；確保動物用藥品的安全性和有效性，支持獸醫製藥產業的發展；加強動物保護和及動物福利，改善公眾健康和尊重生命的文化；確保畜產品加工場所的衛生操作和嚴格執行 HACCP 以維護畜產品安全。

組織架構：設有動物疾病控制組、動物檢疫組、獸醫流行病學組、動物疾病診斷組、進口風險評估組、動物保護和福利組、獸醫藥品管理組、獸醫藥品和生物製劑組等 8 個業務組，本次研習的對象即為獸醫藥品和生物製劑組 (Veterinary Drugs and Biologics Division)。

(2) 植物檢疫部門 (Department of Plant Quarantine)：

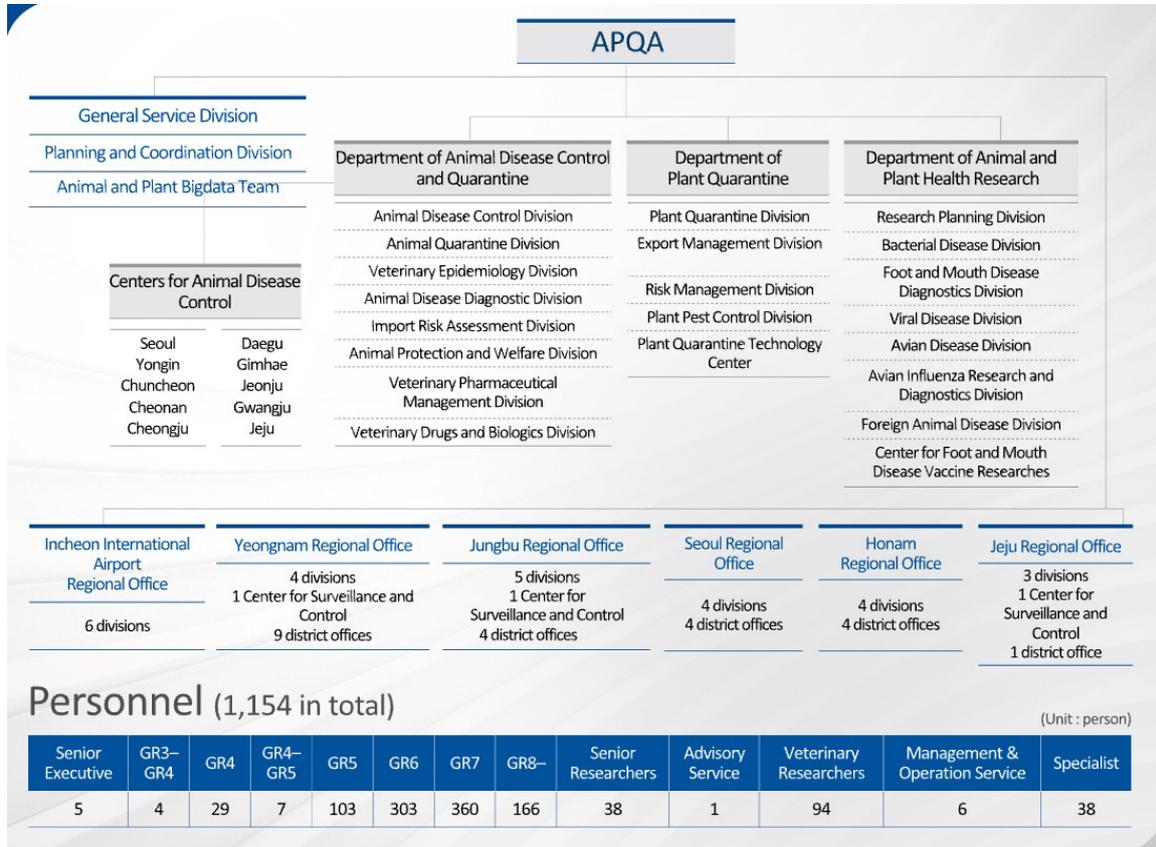
業務職掌：對進口植物的邊境管制以及風險評估、建立植物病蟲害進行主動監測系統、出口檢疫的談判以及開發植物檢疫技術等。

組織架構：設有植物檢疫組、出口管理組、風險管理組、植物病蟲害防治組、植物檢疫技術中心等 5 個業務組。

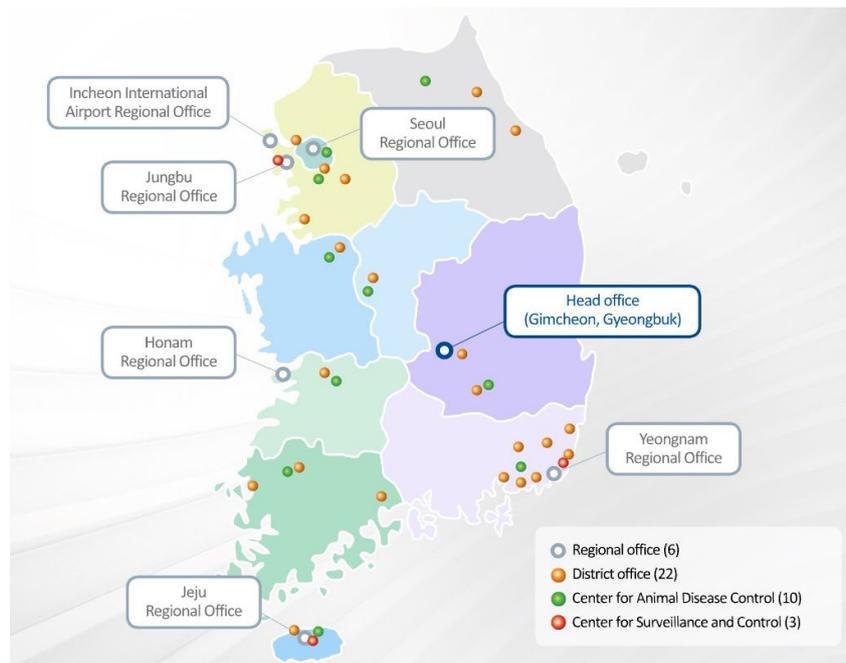
(3) 動植物衛生研究部門 (Department of Animal and Plant Health Research)：

業務職掌：針對非洲豬瘟 (ASF) 等惡性動物傳染病的檢測和研究、開發應對人畜共通傳染病和抗生素抗藥性的技術、以田間為導向的研究和技術支持、以及應對新興疾病的研究，開發技術以防止因氣候變遷而入侵之外來疾病。此外，動植物衛生研究部門運營著 7 個由世界動物衛生組織 (WOAH) 參考實驗室。

組織架構：設有研究規劃組、細菌疾病組、口蹄疫診斷組、病毒疾病組、禽病組、禽流感研究與診斷組、外來動物疾病組、口蹄疫疫苗研究中心等 8 個業務組。此外，APQA 在全國設有 6 個地區辦公室以及 10 個動物疾病控制中心，總員工數為 1,154 人。



APQA 的組織圖，本次研習對象為動物防疫檢疫部門（Department of Animal Disease Control and Quarantine）轄下的獸醫藥品和生物製劑組（Veterinary Drugs and Biologics Division）



APQA 的總部位於慶尚北道金泉市，屬於南韓的中南部，在各地則設有區域辦公室。

3. 設施

APQA 於 2016 年自京畿道安養市舊址遷至慶尚北道金泉市，此地為一原農業區域之創新城市，許多政府機關皆遷移至此，並建設新的辦公建築。APQA 現址佔地約 4.5 公頃，總建築物數為 21 棟，部分區域目前仍建設中尚未啟用（非洲豬瘟 BSL-3 設施以及植物衛生研究生物安全設施）。本次研習之部門位於 Veterinary Research Building，為一棟 5 層樓建築，狹長型的建築物中以走廊前後貫通，走廊之一側為員工辦公室，另一側為實驗室，大部分獸醫研究之生物安全生物安全第二等級以下之實驗室皆位於此建築，WOAH 參考實驗室也多位於此棟。大樓內每一區域進出皆需感應門禁卡，藉此管控進出人員；2 樓有空橋連接至 Main Building，為管理階層及行政部門所在區域。



Veterinary Research Building 的一樓大廳展示該棟所有的 WOH 參考實驗室

동물약품평가과
Veterinary Drugs & Biologics Division

농림축산검역본부
National Animal Quarantine Agency

과장 구현옥
T. 054-912-0549

생물학적제제연구실
Biologics Laboratory

나진주 연구관 T. 912-0561

김지연 연구사 T. 912-0555 김효비 연구사 T. 912-0553

장암초 연구사 T. 912-0552 정일 연구사 T. 912-0554

바이오사이드제연구실
Bioicides research Laboratory

정우식 연구관 T. 912-0563

김수정 연구사 T. 912-0575 송식 연구사 T. 912-0560

화학제제연구실
Pharmaceuticals Research Lab

박성원 연구관 T. 912-0558

이초연 연구사 T. 912-0565 이연비 연구사 T. 912-0559

이세아 연구사 T. 912-0554

독성평가연구실
Toxicology Evaluation Laboratory

윤선중 연구관 T. 912-0571

이희 연구사 T. 912-0572 전병석 연구사 T. 912-0573

잔류분석연구실
Analytical Toxicology Laboratory

박미영 연구관 T. 912-0577

홍종희 연구사 T. 912-0578 김세형 연구사 T. 912-0579

김순화 주무관 T. 912-0550

獸醫藥品和生物製劑組的編制與人員



APQA 所有大樓及設施之空照圖，本次主要實習地點為 ③Veterinary Research Building

4. 獸醫藥品和生物製劑組 (Veterinary Drugs and Biologics Division) 的組成

獸醫藥品與生物製劑組包含 5 個主要的實驗室，分別為毒理學評估實驗室 (Toxicology Evaluation Lab)、一般藥品實驗室 (Pharmaceuticals Research Lab)、殺菌劑研究實驗室 (Biocides Research Lab)、藥物殘留分析實驗室 (Positive List System Residue analysis Lab) 以及獸醫生物製劑實驗室 (Veterinary Biologics Lab)。本次研習期間安排各項課程、討論、參訪及資料提供者即為獸醫生物製劑實驗室，包含一名資深研究員、四名一般研究員、以及 12 名技術人員，主要職掌包括生物製劑的國家放行和品質控制、生物製劑安全性和有效性的技術審查、韓國國家檢驗標準的制修訂、疫苗種批管理系統的導入與運作、以及進行相關研究，其人員組成及業務職掌與我國動物疫苗國檢實驗室十分相似。

獸醫生物製劑實驗室為主要執行疫苗批次檢驗之實驗室，其規模與我國檢定中心生物藥品檢定實驗室之規模相當，差別主要在於房屋建築為新建，已有各項操作區隔於不同空間之規劃，而其疫苗留樣樣品以塑膠箱存放之方式、以及待驗疫苗專區之規劃為我檢定中心實驗室可參考學習的部分。



APQA 的獸醫生物製劑實驗室內部



PCR 檢驗實驗室



細胞操作區



細胞實驗室



存放待驗疫苗樣品之冷藏櫃



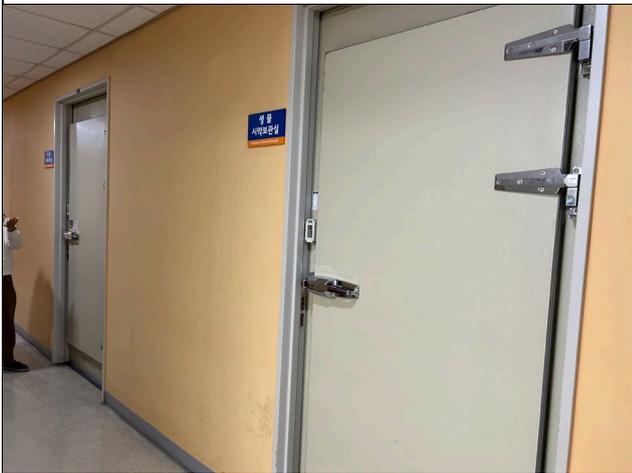
檢驗所需種毒、標準品及材料存放用冷凍庫



核酸萃取區



液態氮桶區 (馬立克疫苗亦存放於此)



疫苗留樣樣品保存冷藏庫



疫苗留樣樣品保存冷藏庫內部

(二) 韓國動物用藥品管理規範

1. 主管機關：

(1) 韓國動物用藥品由農業、食品暨農村事務部(Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, MAFRA) 轄下的 APQA 所管轄，人用藥品由食品藥物安全部 (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS) 所管轄，與我國類似；較不一樣的地方是，水產用藥是另外由海洋水產部 (The Ministry of Oceans and Fisheries, MOF) 所管轄。

(2) APQA 所屬的獸醫藥品管理組 (Veterinary Pharmaceutical Management Division) 執掌包括：

- A. 獸藥製造及輸入許可
- B. 獸藥生產企業及進口商監理專案審查及批准
- C. 支持獸醫產業發展

(3) APQA 所屬的獸醫藥品和生物製劑組(Veterinary Drugs & Biologics Division) 執掌包括：

- A. 確保獸藥產品的品質：獸藥的檢驗標準制定、批次檢驗放行、上市後監控及藥物警戒。
- B. 申請案件的審查及批准：疫苗安全性和有效性技術審查及批准、GMP、GLP、GCP 符合性評估、獸藥的重新評估及審查、新技術應用於獸藥之諮詢。
- C. 研究以及國際合作：各項研究計畫執行、與 WOAHA 及 VICH 等國際組織之合作。
- D. 確保食品安全：建立國家動物食品殘留安全檢測系統、透過技術審查進行獸藥環境影響評估。

2. 獸醫產品定義：

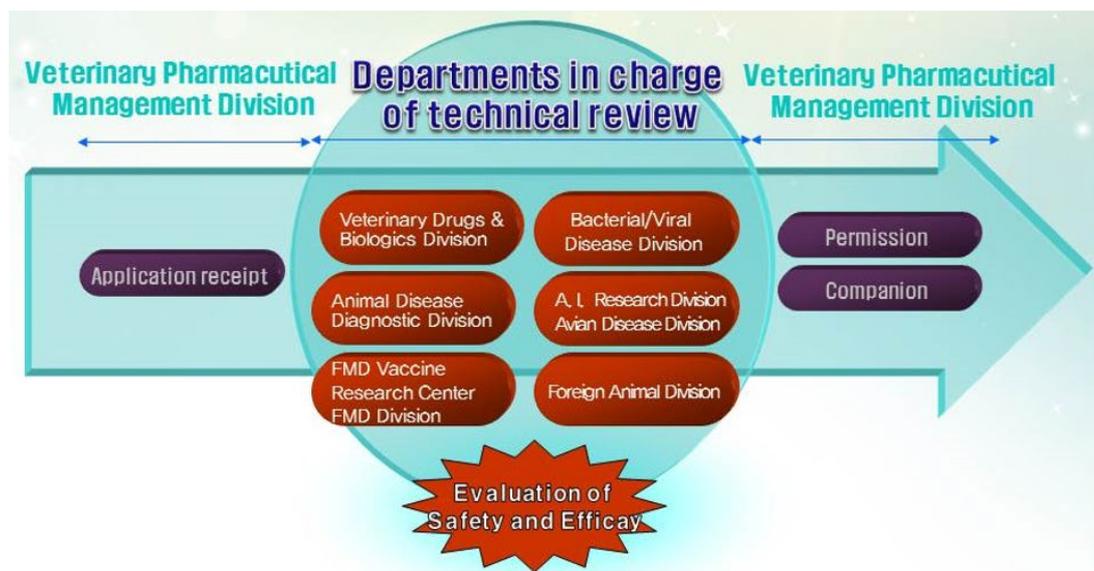
韓國將獸醫產品分為三大類納管：

- (1) 動物用藥品：例如抗生素、殺蟲劑、止痛藥、止瀉藥、止咳藥和祛痰藥。
- (2) 準動物用藥品：例如寵物清潔劑 (如口腔清新劑)、沐浴劑/清潔劑/除臭劑、動物舍消毒劑、殺蟲劑、維生素和衛材 (如手術巾)。
- (3) 動物用醫療器械：例如放射性診斷設備、物理治療儀器、血液分析儀、手術器械和射頻識別 (RFID) 等。

3. 動物藥品的檢驗登記的程序：

(1) 獸醫藥品管理組負責所提交申請文件的審查，依據生產及許可相關指引進行審查，並在 10 天內完成。

- (2) 如果產品文件符合標準，將進行安全性和有效性評估，此部分較需技術性的審查則是依藥品的性質、對象、用途等類型分派給相關的部門審查，包括獸醫藥品和生物製劑組、細菌疾病組、口蹄疫診斷組、病毒疾病組、禽病組、禽流感研究與診斷組、外來動物疾病組、口蹄疫疫苗研究中心等業務組皆參與審查。
- (3) 新藥申請案件審查評估時間為 90 天，其他案件申請的評估時間為 60 天。



韓國動物藥品的檢驗登記的程序及業務分工

4. 動物用藥品的品質管理規範：

韓國動物用藥品的品質管理規範，大致摘要如下表：

| 管理方法 | 取得許可證前 | 取得許可證後 | |
|-----------|----------|-----------|------------|
| | | 上市販售前 | 上市販售後 |
| 審核及放行 | ◎ (包括查廠) | | |
| 國家檢驗 | | ◎ (僅生物藥品) | |
| KVGMP 的運作 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 自我稽核 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 市售藥品隨機抽驗 | | | ◎ |
| 核准藥品的重新評估 | | | ◎ |
| 新藥的重新檢查 | | | ◎ (6 年內施行) |
| 召回有缺陷的產品 | | | ◎ |
| 對藥廠的行政裁罰 | | | ◎ |

(1) 法源依據：

- A. 獸藥生產及產品許可指引：生產製造許可標準的相關細節
- B. 動物藥品審查大綱：審查流程/期限/技術之審查委員會的運作

- C. 獸藥安全性及有效性審查：審查標的、所需資料等審查相關細節
- (2) 新產品取得許可證前，須提交申請資料（包括品質、安全及效力之評估）至 APQA 審核，並須完成依據 KVGMP 的查廠，以及業者須完成內部稽核並提交相關資料予 APQA 審核。
- A. 安全及效力之評估與審核：依據相關規範，對專案許可（變更）所提交的文件進行專案審查。需提交的文件包括：
- 來源及研發背景
 - 結構、物理及化學性質
 - 穩定性
 - 毒理性：急性/亞急性/慢性毒性數據、生殖毒性、致突變性和致癌性的數據，以及其他特殊毒性數據（局部和吸入毒性）。
 - 製程相關活動
 - 臨床試驗：對象動物安全試驗、MRL（最大殘留限量）、殘留分析和停藥期數據、對自然環境的影響；
 - 國外案例
 - 與國內類似產品比較
 - 殘留物質
- B. KVGMP（Korean Veterinary Good Manufacturing Practice）：提供有品質保證的藥品製造廠的所有流程和程序中必須遵守的與產品品質相關的標準，KVGMP 符合 WHO 的 GMP 規範。品質管制的標的包括：生產設備及原料管理、製造/包裝/儲存/分銷的控管、以及處理消費者在分銷和召回過程中的投訴。
- C. 藥廠自我稽核計畫：透過動物用藥廠和進口業者進行自我審核和品質控制，來提升動物藥品的管理品質。
- (3) 已有許可證藥品
- A. 後續仍需定期執行 KVGMP 查廠和自我稽核。
- B. 其中生物藥品上市前須完成國家批次檢驗才能放行至市面販售：此部分需由政府指定實驗室進行獨立檢驗。
- (4) 市售藥品持續進行監控及藥物警戒：
- A. APQA 負責：藥品及醫療設備製造廠及進口商的管理。
- B. 地方主管機關及區域分署負責：動物醫院、醫療設備銷售公司、動物藥品經銷商、動物藥品販售商等的管理

(三) 韓國動物用疫苗品質管制規範

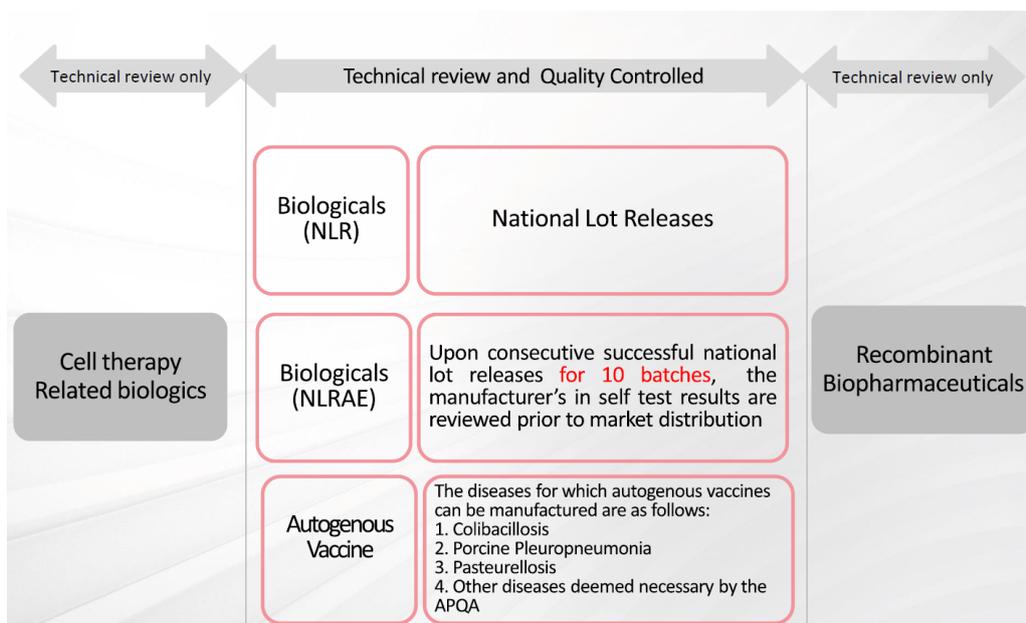
1. 動物疫苗國家檢驗標準

- (1) 包括 273 項檢驗標準：牛 36 項、豬 90 項、家禽（鴨除外）71 項、犬 36 項、貓 8 項、馬 8 項、兔 3 項、鴨 3 項、貂 3 項、其他類 8 項、通用檢測方法 8 項（例如，無菌試驗、濕度試驗、黴漿菌試驗...）；透過動物疫苗產業需求調查，每年修訂兩次。
- (2) 另外還有動物用生物製劑國家批次放行（National Lot Release；NLR）檢驗、NLR 檢驗豁免和儲存方法規定，包括 NLR 檢驗豁免產品管理、抽樣和儲存資訊；NLR 產品項目、NLR 檢測週期和檢測費用等規範。此部分亦透過動物疫苗產業需求調查，每年修訂兩次。

2. 適用範圍及管理方式

A. 各類生物製劑管理規範：

生物製劑的定義包括多種類型產品，如疫苗、血液和具血液成分製劑、致敏原、體細胞、基因治療藥物、組織和重組治療用蛋白。然而在生物製品中，只有需注射到動物體內的疫苗、抗血清和診斷劑等產品需納入國家批次放行的對象進行管理，而批次放行又包含逐批檢驗及 10 批次合格後豁免逐批檢驗；細胞治療藥物及應用重組生物技術製造之一般藥品僅需作文件審查，不須檢驗。



B. 韓國目前需檢驗之生物製劑許可證共有 1014 張，其中國產為 668 張、輸入為 346 張，顯見其所使用之動物疫苗以國產產品為主（台灣目前則是輸入許可證略高於國產許可證）。

C. 動物用生物藥品品質管理系統：

| 管理方式 | 取得許可證前 | 取得許可證後 | |
|------------------|-----------|--------|-------|
| | | 上市販售前 | 上市販售後 |
| 審核及放行 (技術性審查) | ○ 包含查廠 | | |
| 國家批次檢驗 | | ○ | |
| 國家批次檢驗豁免疫苗的品質管理 | | | ○ |
| 已取得許可藥品的重新評估 | | | ○ |

3. 國家批次檢驗放行 (NLR) 的流程

(1) 當某項生物藥品產品提出國家批次檢驗放行的申請後，由 APQA 依據國檢標準進行批次檢驗，合格後批准放行。

4. 國家批次檢驗放行豁免 (NLR Assay Exemption ; NLRAE) 系統

(1) 2000 年，為了啟動 KVGMP (韓國獸醫藥品 GMP 規範)，制定了一項法規，規定在 KVGMP 指定設施生產的獸藥產品可免於國家批次檢驗。(當時只有抗生素豁免於 NLR)。至 2007 年，NLR 檢測的豁免範圍擴大到生物製劑。

(2) 當該產品連續 10 批次通過國檢後，便可申請豁免 NLR 檢驗，由 APQA 核發豁免證明。後續該產品的所有批次僅需由廠商依據國檢標準提交廠內自檢報告，由 APQA 審核 (期限為 7 日)，通過後即可批准放行，無需進行國家批次檢驗。

(3) NLRAE 的產品雖無需在 APQA 進行批次檢驗，但仍須針對每批產品抽取一定數量之樣品送至 APQA 檢驗實驗室留存，並由檢驗實驗室抽取一定比例的樣品進行檢驗。

(4) 針對上市後的 NLRAE 產品的管理，每年 APQA 會抽取 150 批左右的樣品，進行品質檢測，抽樣的原則係依據疾病的重要性、生產/進口申報頻率，對產品進行優先順序和隨機性排序，每年約有 10% 的申報產品被抽樣以進行品質控制測試。

(5)若原已為 NLRAE 的產品檢測後有不合規的情況，採取行政措施，例如：暫停產品生產，以及召回和處置市面上的產品和庫存，並且需重新回到國家逐批檢驗的執行模式。

5. 委託第三方檢驗單位進行檢驗

- (1) 無論該項產品需進行國家批次檢驗放行（NLR）或豁免（NLRAE），業者都需提交依據國檢標準所進行之品管報告。但有些進口藥品其國外原廠的品管檢驗方法與韓國的檢驗標準不同，此時業者就需補齊該批產品品管報告所缺乏的檢驗項目，以備妥完整檢驗報告提交到 APQA 進行國家批次檢驗放行的申請。
- (2) 韓國境內有數家可進行動物藥品檢驗的臨床研究機構，通常是私人公司，業者進口一批產品後，會先抽樣送至所配合之臨床研究機構進行檢驗，由該公司完成所缺乏的試驗項目（通常是動物試驗）後，提交報告，業者再將原廠品管報告以及臨床研究機構執行的檢驗報告一並提交到 APQA 進行國家批次檢驗放行（NLR 或 NLRAE）的申請。

6. 批次檢驗導入實驗動物 3R 的措施：

韓國目前並未有計畫性地針對疫苗品質管理導入實驗動物 3R 措施，但其既有措施中，仍可見到一些動物減量之概念於其中，本次也就此主題進行簡單之分享：

- (1) 取代：大多數疫苗含量測定的方法在審查及批准階段時需要證明實驗動物與目標動物之間的相關性，後續便可據以導入基於使用參考標準的抗原相對效價概念的抗原含量測試。
- (2) 減量：在常規的動物試驗中已有減少對照組動物數量的措施，活毒（菌）疫苗執行力價試驗時可省略血清學試驗；對於 NLRAE 中的不活化疫苗，對象動物安全試驗可以省略，此外，一旦種批管理系統建立完備，將可省略動物安全試驗。
- (3) 精緻化：於動物試驗中的人道終點進行安樂死，並基於動物福利提供各種環境豐富化的內容。

(四) 韓國動物用疫苗種毒批次管理制度草案簡介

1. 簡介及目的

種毒(菌)批次(seed-lot)是指經過驗證具有統一品質的一批單一培養批次。它通常被定義為微生物的集合，但在韓國的種批管理計畫中，包括細胞庫。

疫苗是透過培養活體微生物(如細胞內的細菌、病毒)來生產的，本身就存在遺傳變異和外來微生物污染的風險。種批系統(seed-lot system; SLS)是一個符合嚴格的 GMP 標準的生產系統。它為疫苗種原和細胞建立了可接受的規格和代數限制，確保從原料階段開始進行品質控制。在疫苗製程中實施 SLS 並嚴格遵守 GMP，可確保最終產品始終如一的品質保證。

目前已實施種批管理制度的國家包括：美國(自 2001 年起)、歐盟(自 2001 年起)以及日本(自 2008 年起)；WOAH 則是有推薦應用種毒批次管理來生產高品質的動物用疫苗。東南亞、中東和非洲國家等韓國的主要外銷國雖尚未引入 SLS，但在韓國藥廠的內部產品審查批准和 GMP 檢查期間，要求 SLS 合規的趨勢日益明顯。韓國目前動物用藥苗的品質管制主要是集中在最終產品，在產品核准步驟中未對疫苗種毒和細胞的品質進行驗證，製造商之間的管理標準也各不相同，目前均由廠商自主實施。

2. GMP 生產設施各類種毒和細胞品質審查項目的適用對象

| Required quality tests | Live Virus Seed | | Inactivated Virus Seed | | Cell Bank | | Live Bacteria Seed | | Inactivated Bacteria Seed | |
|---|-----------------|----------|------------------------|----------|-----------|----------|--------------------|----------|---------------------------|----------|
| | New | Old | New | Old | New | Old | New | Old | New | Old |
| Items number (total count) | 10 | 7 | 7 | 6 | 7 | 5 | 8 | 5 | 4 | 4 |
| ① Identification | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ② Antigen Titration | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ③ Sterility | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | — | — |
| ④ Mycoplasma-free | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | — | — |
| ⑤ Extraneous viruses-free | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | — | — |
| ⑥ Extraneous Bacteria and Fungi free | — | — | — | — | — | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ⑦ Immunogenicity in target animal | ○ | — | — | — | — | — | ○ | — | — | — |
| ⑧ Safety in target animal | ○ | — | — | — | — | — | ○ | — | — | — |
| ⑨ Back mutation (Reversion) test | ○ | — | — | — | — | — | ○ | — | — | — |
| ⑩ Stability in genetic level | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ⑪ (Recombinant vaccine) Marker test | ○ | ○ | — | — | — | — | ○ | ○ | — | — |
| ⑫ Cell Characterization | — | — | — | — | ○ | ○ | — | — | — | — |
| ⑬ Animal Species identification | — | — | — | — | ○ | ○ | — | — | — | — |
| ⑭ Karyotype (Chromosome) | — | — | — | — | ○ | — | — | — | — | — |
| ⑮ Carcinogenicity/Tumorigenicity | — | — | — | — | ○ | — | — | — | — | — |
| ⑯ Inactivation verification test (In process-after inactivation) | — | — | ○ | — | — | — | — | — | — | — |

在新疫苗產品檢驗申請階段，在原先需提交的技術資料以外，再加上 SLS 相關的技術文件提交，以供主管機關審查其 GMP 藥廠所建立的種毒和細胞庫品質檢測結果的符合性。而對於已取得許可證且其安全性和有效性已符合標準的疫苗，主要審查抗原穩定性和確認無污染情況，可允許省略部分項目資料的提交。

3. 執行期程：

(1) 新產品：

新申請檢驗登記的疫苗，所有種毒（菌）和細胞都須提交資料，2025 年前開始針對單價不活化菌苗進行試辦，因其所需提交的檢測項目最少（僅 4 項），其中也包括至 2024 年 12 月 31 日前尚未批准的單價不活化菌苗。2026 年開始針對所有種類的新申請疫苗全面實施，其中也包括至 2025 年 12 月 31 日前尚未批准的新申請疫苗。考量每一項種毒（菌）和細胞僅需進行一次技術審查，第一次審查通過後，後續使用到相同種毒（菌）和細胞的產品，不論是新产品或已取證的產品，皆可免予再次審查。

(2) 已有許可證產品：

針對已完成檢驗登記的產品，特別批准延長變更期限（最長 7 年），期限結束後，需與新疫苗產品進行同樣的技術審查。第一階段（2026 至 2027 年，共 2 年）為細菌和真菌疫苗；第二階段（2026 至 2029，共 4 年）為不活化病毒疫苗與重組蛋白疫苗（包括植物來源重組蛋白疫苗）；第三階段（2026 為 2032，共 7 年）為所有活毒疫苗（單價、多價及混合）和寄生蟲疫苗。

執行期程整理如下表：

| 執行分期 | 疫苗產品類型 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 |
|--------------|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 前導期 | 新申請的不活化菌苗(單價) | | | | | | | | | | |
| 全面實施期 | 新申請的所有種類疫苗 | | | | | | | | | | |
| 舊產品特別批准延長變更期 | - 不活化混合菌苗 - 所有活菌苗 - 不活化以及活黴菌苗 | | | | | | | | | | |
| | - 不活化病毒疫苗 - 重組蛋白疫苗 | | | | | | | | | | |
| | - 活毒疫苗 - 寄生蟲疫苗（球蟲） | | | | | | | | | | |

4. 實施 SLS 前後在疫苗品質管理上最主要的不同：

| 類別 | 目前情況 (執行 SLS 之前) | 執行 SLS 之後 | |
|----------|---|---|--|
| 產品 核准 | 種批 (包括 Master seed 和細胞庫) | 根據藥廠內部標準進行自我檢測及管理。 Master seed 和細胞未指定 | <ul style="list-style-type: none"> - 通過技術審查後由 APQA 指定 Master seed 和細胞 - 任何變更均需經過批准變更 - Master seed 和細胞樣本可要求 APQA 驗證 (特殊情況, 如檢測結果為不符合) |
| | 中間製程 (Bulk material/ Final bulk material) | 生物原料 (包括 Master seed 和細胞) 的測試結果在製造過程中未經 APQA 驗證 | <ul style="list-style-type: none"> - 驗證生產過程中指定 Master seed 和細胞的使用情況 - 確認生產過程中所使用的生物原料 (如胎牛血清) 的管理和檢測結果 |
| | 臨床試驗疫苗 (最終產品) | 至少進行 3 批次, 測試結果由 APQA 評估 | <ul style="list-style-type: none"> - 和目前相同 |

5. 實施 SLS 預期將造成的影響

- (1) 執行初期, 廠商會有較大的額外支出費用, 並須投入時間及人力來準備廠內所有種毒 (菌) 批次及細胞批次的測試報告, APQA 亦須花費許多人力來對利害關係者進行政策溝通以及審查所有提交的文件, 對種批的符合性進行技術審查, 並驗證種批的儲存和製造紀錄。
- (2) 執行完成後, 廠商可減少最終產品的自檢項目 (如動物安全試驗), APQA 則可減少最終產品國家批次檢驗項目, 整體而言, 減少了每個最終產品批次所需的品質測試項目數量。
- (3) 預期效益包括: 提升疫苗品質, 提升國際競爭力, 建立合理的品質管制體系, 透過減少實驗動物的使用來改善動物福利等。

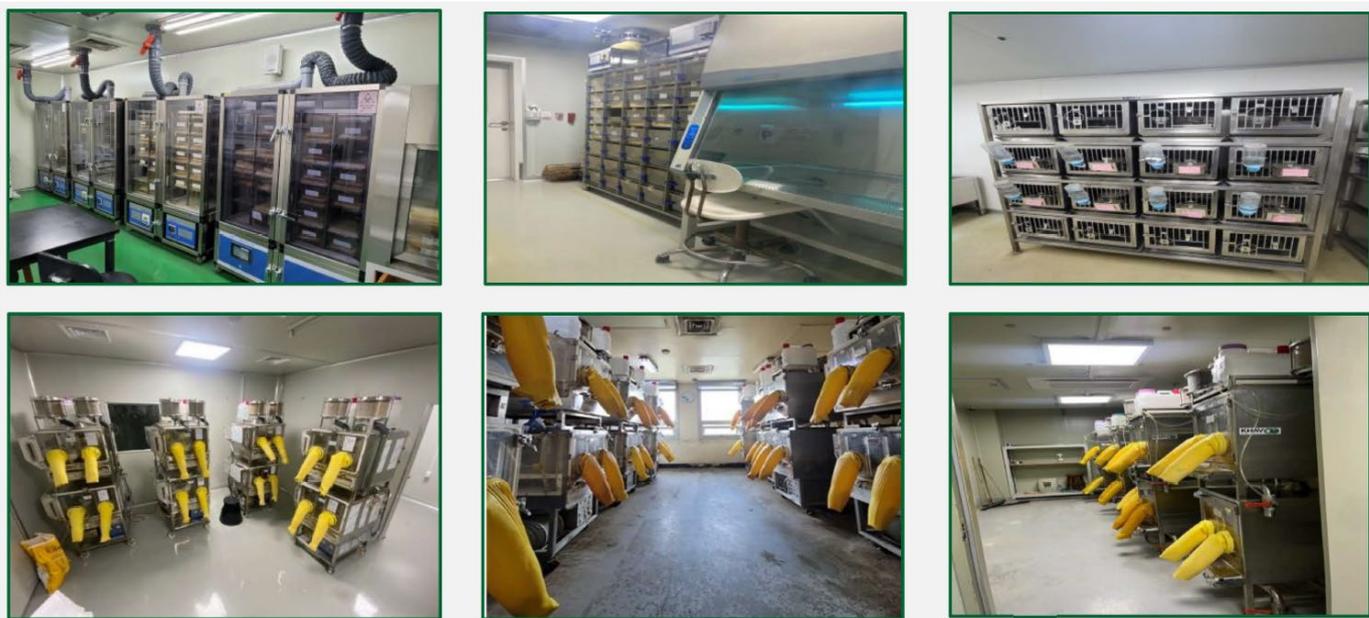


於戶外與參訪單位成員合影: 左起為 APQA 實驗室之研究員 Dr. I Jang、Dr. Yang-ho Jang、韓國 MSD 法規專員 Jin-young Hwang, 右起為 APQA 實驗室主管 Dr. Jin-Ju Nah 及台灣 MSD 法規專員李明紋

(五) 臨床研究機構「Konkuk Human Animal Vaccine」參訪

1. 簡介：

- (1)KHAV 公司為於韓國建國大學校區內，並承租校內的辦公廳舍及實驗室，主要業務除了為疫苗和相關生物產品提供專業測試與技術支援。
- (2)KHAV 公司也有自己開發疫苗產品，已取得許可證的產品包括雞傳染性支氣管炎活毒疫苗、重組新城病載體疫苗及家禽間質肺病毒感染症疫苗，仍在開發中的疫苗則包括高病原性禽流感(H5 亞型)、低病原性禽流感(H9 亞型)、豬環狀病毒感染症(PCV2d)疫苗等。從知識開發到技術與業務拓展，有完整發展階段模型並根據其技術成熟度分級(TRL)，逐步推進項目，確保創新性和可靠性。
- (3)因此公司設立於建國大學當中，除了承租辦公室，同時也承租生物安全第二等級(BSL-2)及生物安全第三等級(BSL-3)以及生物安全第三等級(ABSL-3)動物試驗設施，因此得以開發多項業務，包括人藥以及獸藥的實驗室試驗、臨床試驗、功效試驗、藥物篩選以及須進行手術之動物試驗皆可依顧客之需求完成執行，顧客包括人用藥公司及動物藥品公司。
- (4)所執行感染性試驗可包括豬、雞、嚙齒動物及貂，非感染性試驗則還可包括犬、兔及天竺鼠，基本上已可涵蓋所有動物疫苗試驗所需項目。
- (5)就動物疫苗部分，常規可執行之服務包括檢驗登記前之所有試驗、國家批次檢驗所需項目、臨床或田間試驗、動物疫苗開發及技轉等。

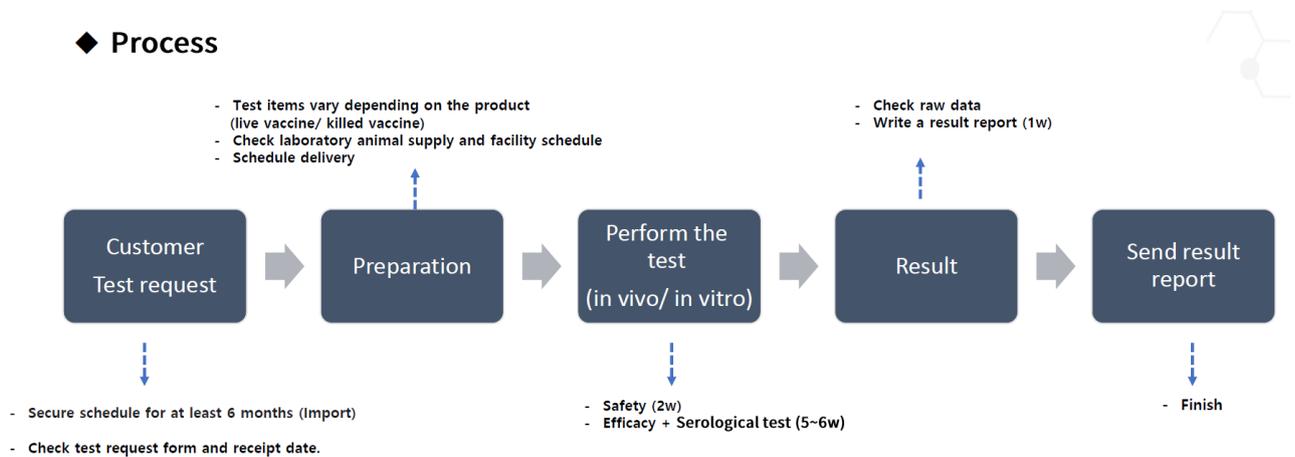


KHAV 公司動物試驗設施 (摘自 KHAV 簡介資料)

2. KHAV 公司的客戶委託測試流程如下：

- (1)客戶提交測試申請：公司會確認申請表格、收件日期和產品類型（活疫苗或不活化疫苗）。
- (2)公司檢查實驗室動物的供應情況和設施時間表，安排交付，並確保至少 6 個月
的安全庫存（進口）。
- (3)進行測試，包括安全性和有效性測試。安全試驗需要 2 週，效力試驗則需要
額外時間。
- (4)檢查原始數據並撰寫結果報告，這需要 1 週的時間。
- (5)將測試結果發送給客戶。
- (6)整個批次測試週期約為 2 個月。所有測試和程序均按照標準操作程序 (SOP)
執行。如果出現任何不合格或偏差，會在 48 小時內通知客戶。

◆ Process



KHAV 公司的客戶委託測試流程圖

3. KHAV 實驗室參訪照片



Konkuk Human Animal Vaccine 公司入口處



通往 KHAV 疫苗檢驗實驗室之走廊



KHAV 實驗室內部：一般操作區



KHAV 實驗室內部：入口區設有電子衣櫥



KHAV 實驗室內部：細胞實驗室



KHAV 實驗室內部：細胞實驗室操作區



KHAV 實驗室內部：冷藏、冷凍櫃及液態氮桶存放區



KHAV 實驗室
內部：孵化器

四、心得與建議

韓國的動物用疫苗批次檢驗實驗室與我國動物用藥品檢定中心的生物藥品檢定研究系規模相當，在員工數量、員工職級、實驗室大小皆十分相似，因此本次研習內容十分具參考意義。然而韓國的動物藥品管理制度和我國仍有很多的不同，例如其農業食品農村事務部（MAFRA）轄下的 APQA 就包含了行政面的管理及技術面的檢驗及研究工作，所有獸醫相關的動物防疫、疾病監測、藥品檢驗及管理，同屬一個機關執掌，在分工、協調及聯繫上或許會更有效率的多。而較特別的部分是，水產動物相關的防疫、疾病監測、藥品檢驗是另屬於海洋水產部（The Ministry of Oceans and Fisheries, MOF）所管轄，而非農業相關部門。

APQA 組改後於 2016 年遷至慶尚北道金泉市新址，建設新的辦公建築，所有辦公廳舍、實驗室、動物設施及高生物安全試驗設施皆依最新規範進行設計及建造，啟用至今 8 年餘，許多新式的人性化設計可令人感受到工作上的舒適，亦能切合實驗室動線規劃及生物安全管控的需求，亦有助於檢驗工作上的品質管控。

韓國動物用藥品的管理模式與我國相似，申請許可證前業者須提送一份包含產品研發背景、性質、穩定性、毒理性、臨床試驗數據（包含對象動物安全試驗、殘留限量、效力）、國外案例及與國內類似產品比較等數據資料至 APQA 審核，然而 APQA 在審查期間會整合相關業務部門（例如口蹄疫、禽流感及其他與該項產品相關部門）之人力進行技術面的審查，而非僅由藥品部門獨立審查，在分工及審查效率上較有優勢，因此審查期也可較為縮短；但並不像我國主管機關會例行召開由專家學者共同組成之技術審議委員會進行會議審查。在藥品申請階段 APQA 即會對廠商進行 GMP 查廠，此部分也包含進口藥品，因此 APQA 的業務包含國內外的查廠。另要求國內製造廠商及進口業者皆須定期辦理內部自我稽核，再提交稽核報告給 APQA 審核，以強化業者對自身於法規的符合度之檢討能力，這種提升業者自主管理的模式應是目前國內也有能力推行的方案。

韓國原先在動物疫苗是有國家逐批檢驗完成後才放行的制度，與我國現行制度相似。但自 2007 年後，韓國開始執行國家批次檢驗放行豁免（NLR Assay Exemption；NLRAE）系統，同一產品依國檢標準連續檢測 10 批次後即可不用再進行檢驗，僅需送一部分樣品至國檢實驗室保存，國檢實驗室可自主性地依風險管控原則每年抽取數批樣品進行特定項目之檢測。此措施可大幅降低國檢實驗室之營運成本。但取而代之的是，廠商必須完全依據國標準完成自檢報告，這部分在當地廠商沒有太大問題，但對

進口業者來說，很多產品類型依原產國的規範核發自檢報告，並不一定符合韓國國檢標準的項目。這也就演變成進口業者輸入一批疫苗後，需先在韓國當地找一家被 APQA 認可的 CRO 公司補齊所有韓國國檢標準的試驗（通常是動物試驗），才能提交 NLR 或 NLRAE 的申請，好處是私人公司對私人公司會有較大彈性，例如可以隨到隨驗、可以要求檢驗時限等等，而缺點在於對廠商來說會衍生出額外的成本，相較於我國，等於是把大部分的品質管理責任交還廠商本身，官方只需審查所提交的報告即可。逐批檢驗的簡化也意味著後市場端監控的重要性提升，APQA 每年抽查 150 件的市售疫苗樣品進行檢驗，此數量大約是我國市售疫苗抽驗件數的 3 倍。

APQA 規劃自 2025 年起開始推行種批管理制度，此系統在美國及歐盟已發展成熟，在日本也行之有年，APQA 整合各國的規範，研擬了韓國自己的種批管理制度，希望能從源頭提升疫苗產品品質。種批管理制度是依種毒（菌）為單位進行試驗報告提交，因此同一種毒不同劑型、已有單價疫苗的多價疫苗都不需再重複提交審查。然而對廠商來說，此措施會增加額外的支出以準備所需的資料，並提高廠內的管理成本；進口業者或許在原產國已有完善的種批管理制度，但可能因所需的檢驗包含項目不同而有補做試驗的需要；韓國在地廠商則產生更大的反彈，因此措施可能大幅更動廠內既有的流程，增加許多花費，亦可能產生部分檢驗項目無法由藥廠自行完成的情況。APQA 為了推行此制度已花費許多年規劃並擬定草案，亦召開多場說明會議與廠商進行協調，並將整體施行期程拉長到 7 年（2026 至 2032 年），希望能成功推行此方案，以從源頭控管疫苗產品品質。本次研習對此種批管理系統深入瞭解後，大致能夠體會為何 APQA 會面臨業者極大的反彈，但也能理解官方十分期待此措施一旦落實，將能減少最終產品批次檢驗所需的品質測試項目數量，並進一步降低檢驗成本及動物的使用，整體而言藥品管理效能是會大幅提升的，這也是 WOH 和歐洲藥典建議的推行方向。

歷年在審查進口動物疫苗申請文件時，已可見到許多國際大廠所執行的種批管理系統的內容數據；但以國內藥廠的現況來看，若要在國內推行種批管理制度可能還有很長的一段路要走，應該也會非常困難。本次赴韓研習後與相關部門建立了聯繫管道，或許未來可持續瞭解 APQA 後續推行的情況，將可作為國內動物用藥品管理制度的參考與借鏡。