



# 動物用疫苗檢驗登記簡介

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
詹逞洲



# 報告大綱

---

- 106年第1季國外動物用疫苗動態
- 動物用生物藥品定義及法源依據
- 動物用生物藥品檢驗登記
- 動物用藥品新藥試驗辦法-基因改造動物用生物藥品
- 動物用生物藥品產業之輔導
- 專供輸出許可證



# 106年第1季國外動物用疫苗動態

---

- 南韓動物疫苗製造商KBNP 表示，其目前正在進行豬用疫苗平台技術開發，藉以防治亞洲地區常見的相關疾病，比如豬黴漿菌性肺炎(swine mycoplasma pneumonia)、豬流行性下痢(porcine epidemic diarrhea, PED)、大腸桿菌所引起的豬水腫病(edema disease)、口蹄疫(foot-and-mouth disease)與豬生殖與呼吸道綜合症(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, PRRS)等。



# 106年第1季國外動物用疫苗動態

---

- 歐洲藥品管理局獸醫藥品委員會 (CVMP) 建議核發百靈佳殷格翰公司(Boehringer Ingelheim)針對第二型豬環狀病毒(porcine circovirus type 2, PCV2)所開發的Ingelvac PCV FLEX 疫苗銷售許可證。
- 美國奧本大學的Joseph Giambrone 博士所帶領的研究團隊，接受美國禽蛋協會和美國家禽基金會資助，針對傳染性喉頭氣管炎(infectious laryngo-tracheitis, ILT)與新城病(Newcastle disease)進行新款重組疫苗開發之研究。



# 106年第1季國外動物用疫苗動態

---

- Global Salmon Initiative (GSI)表示，有鑑於全球鮭魚養殖越來越重視永續發展，未來將與全球動物用藥品廠商更加緊密合作，除了強化相關研究能力外，更希望能提供新穎類型、高效力的防治方式，而目前優先開發的品項，則是針對鮭魚立克次體(salmonid rickettsial septicemia, SRS)進行疫苗開發，藉以減緩相關疫情。



# 動物用生物藥品定義及法規



# 動物用生物藥品定義

---

動物用藥品管理法第三條第一款，依微生物、免疫學或分子生物學學理製造，專供預防、治療動物疾病之生物藥品。



# 動物用生物藥品種類

- 預防特定病原之**疫苗**：包括傳統活疫（菌）苗、傳統不活化疫（菌）苗、類毒素疫苗、寄生蟲疫苗、次單位疫苗及其他基因工程技術疫苗。
  - 不活化疫苗（Inactivated vaccines）
  - 減毒疫苗（Live, attenuated vaccines）
  - 次單位疫苗（Subunit vaccines）
  - 載體疫苗（Recombinant vector vaccines）
- 供治療之**免疫血清**：動物經反覆多次注射同種抗原後，動物體中產生大量對抗此種抗原之抗體，採取動物血液並分離血清所製成之製劑。





# 動物用生物藥品檢驗登記之法源依據

## □ 登記依據

- 動物用藥品管理法第十二條明定，製造或輸入動物用藥品應向中央主管機關（防檢局）申請檢驗登記，經核准發給製造或輸入動物用藥品許可證後始得製造或輸入。
- 未經核可擅自製造或輸入動物用藥品者，處一年以上七年以下有期徒刑，得併科新臺幣四百五十萬元以下罰金。



# 申請疫苗試製及田間試驗

- 動物用藥品第十四條之三，學術研究機構或動物用藥品製造業者試製動物用藥品樣品，經中央主管機關同意者，得免申領動物用藥品許可證，並應於同意試製之動物用藥品樣品容器上黏貼中央主管機關核發之專用標籤
- 申請所需文件：
  - 試製疫苗種類、包裝及數量之說明
  - 田間試驗計畫書
  - 畜牧場同意書



# 動物用藥品檢驗登記審查準則

---

- 動物用藥品管理法第十二條第二項，檢驗登記應遵行事項之準則，由中央主管機關定之。
- 104年3月13日發布「**動物用藥品檢驗登記審查準則**」。
  - 第七條：申請動物用生物藥品之檢驗登記，其應檢附之資料如附件三。
  - **附件三：申請動物用生物藥品檢驗登記應檢附之資料。**



# 動物用藥品資訊服務網

http://163.29.152.42/Animal/

Firefox

163.29.152.42/Animal/

最常瀏覽 新手上路 Google 地圖 筆視WEB公文製作登... 全國法規資料庫入口... Mail2000郵件系統 動物用藥資訊服務網 電子檔案管理系統 Registration Guidelines... 動物用藥資訊服務網 動藥管理

iGoogle 行政院公報資訊網 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局  
Bureau of Animal and Plant Health Inspection and Quarantine, Council of Agriculture, Executive Yuan



## 動物用藥品資訊服務網

目前位置: 動物用藥品資訊服務網 > 最新消息

### 最新消息

- 動物用藥品法規
- 動物用藥品公告
- 動物用藥品相關網頁
- 動物用藥品主管機關
- 動物用藥品公會
- 動物用藥品許可證查詢
- 資料下載
- 常見問題
- 申請許可證展延
- 申請許可證變更
- 動物用藥品檢驗登記

- 法律
- 法規命令
- 行政規則
- 法規函釋

### 消息

	發布日期
<a href="#">動物相關產品是否歸屬動物用藥品管理法管理範圍及需否辦理動物用藥品檢驗登記之相關規定</a>	2012-01-19
<a href="#">藥品使用執照與登記證核發及管理辦法</a>	2011-11-23
<a href="#">觀賞魚藥品檢驗登記簡化措施說明-含處方依據(100/M1.07更新)</a>	2011-10-05
<a href="#">公告動物用藥品專門管理技術人員應接受之繼續教育</a>	2010-12-13
<a href="#">觀賞魚診療動物醫院名冊</a>	2010-11-24
<a href="#">觀賞魚診療公務機關名冊</a>	2010-11-24
<a href="#">「獸醫師(佐)處方藥品販賣及使用管理辦法」第二條附表修正令</a>	2010-11-23
<a href="#">請各縣市政府於每月5日前提供前月「畜水產品藥物殘留監控措施」(水產養殖部分)辦理情形紀錄表</a>	2010-01-11
<a href="#">領證/展延/變更申請時，建議提供標籤仿單內容電子檔案，協助建立完整資料庫，加速檢驗登記時間</a>	2009-11-24
<a href="#">公告註銷裕元興業股份有限公司持有之製造動物用藥品許可證共1張</a>	2012-04-30

1 2

動物用藥品資訊管理系統

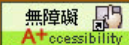
業者版

動物用藥品資訊管理系統

機關版

動物用藥品資訊管理系統

總局版





# 動物用生物藥品檢驗登記



# 動物用生物藥品檢驗登記

## 研發前期

- 種毒確認
- 配方確認
- 劑量決定
- 免疫適期  
確認
- 安全效力  
試驗

## 試製及標準化

- 種批管理  
系統
- 製程確認
- 原料及成  
品檢驗方  
法及規格

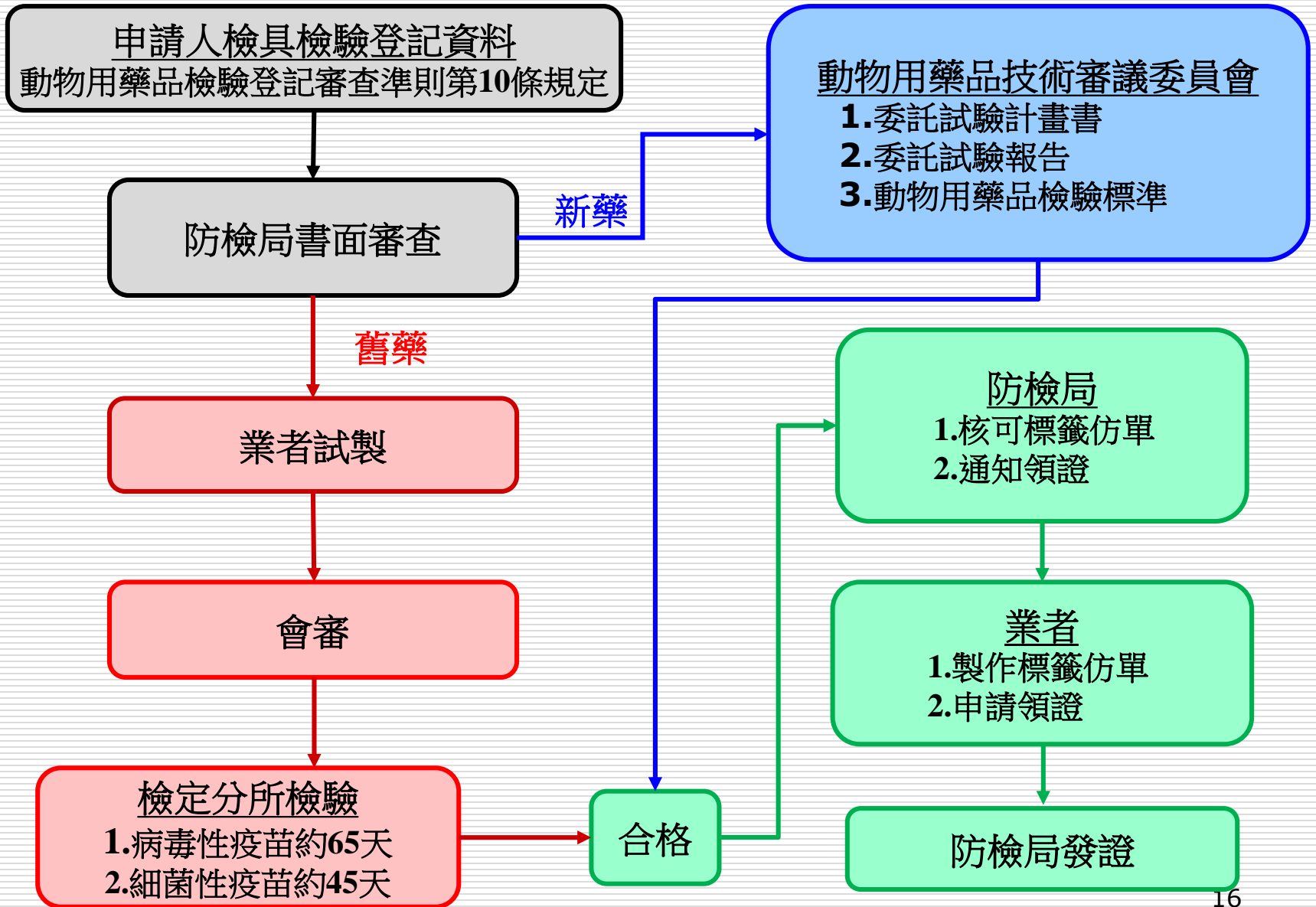
## 疫苗安全效力

- GMP廠疫苗
- 安全試驗
- 毒力回歸  
試驗
- 效力試驗
- 田間試驗
- 安定性試  
驗

# 動物用生物藥品檢驗登記應檢附之資料

項次	應檢附資料
1	製造（輸入）動物用藥品檢驗登記申請書一式五份
2	標籤及仿單黏貼表五份
3	擬命名動物用藥品中外文或中英文名稱卡片一份
4	原料之檢驗規格、檢驗方法及其檢驗成績書各二份
5	成品檢驗方法、依據、檢驗規格及其檢驗成績書各二份
6	製造及品質管制資料
7	安定性試驗資料
8	處方依據
9	工廠登記證明文件影本一份
10	製程及最終產品未使用經公告為牛海綿狀腦病疫區之反芻獸來源原料之證明文件
11	研究開發概要
12	製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法
13	實驗室試驗報告（包括疫（菌）苗開發各項基礎試驗、安全、效力試驗等應註明製造日期、批號、檢驗日期、檢驗人員及負責人簽名）
14	田間試驗報告（包括安全及效力試驗）

# 動物用生物藥品檢驗登記流程







# 動物用生物藥品檢驗登記

---

## □ 申請檢驗登記廠商資格

- 製造動物用藥品：依法辦理工廠登記取得「經濟部工廠登記」之動物用藥品製造業者。
- 輸入動物用藥品：依法取得「動物用藥品販賣業許可證」之動物用藥品輸入業者。



# 動物用生物藥品檢驗登記

---

## □ 登記要件

- 以GMP動物用藥廠量產之動物用疫苗所執行之試驗資料，方可申請檢驗登記。
- 以實驗室試製之動物用疫苗所執行之試驗資料，無法申請檢驗登記。



# 動物用生物藥品檢驗登記

- 新藥：經中央主管機關審查認定屬新成分、新複方、新效能、新使用途徑、新劑型或新用法用量。
  - 以新成分為例：
    - 依傳統方法製造者
      - 國內完成登記以同一菌（毒）株製造者在二年內或以不同菌（毒）株製造者在三年內均視為新藥。
    - 依遺傳工程方法製造者
      - 不論年限均依新藥認定之。
    - 依其他方法製造者得提經防檢局技審會認定之。
    - 為防疫上特殊需要之疫苗，得提經防檢局技審會認定之（如FMD, HC, PR, PRRS, ND, IB, IBD等）<sup>8</sup>。



# 動物用生物藥品檢驗登記

## □ 登記要件

### ■ 製造業者申請檢驗登記時應檢附下列文件

#### ■ 基本資料

1. 製造動物用藥品檢驗申請書。
2. 製造動物用藥品標籤仿單粘貼表。
3. ~~切結書~~。
4. 原料及成品之檢驗方法、規格及紀錄表。
5. 擬命名藥品中外文名稱卡片（基因改造）。
6. 工廠登記證明文件。
7. 製程及最終產品未使用經公告為牛海綿狀腦病疫區之反芻獸來源原料之證明文件



# 動物用生物藥品檢驗登記

---

## □ 登記要件

### ■ 製造業者申請檢驗登記時應檢附下列文件

#### ■ 技術資料

1. 研究開發概要
2. 製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法
3. 製造及品質管制資料
4. 實驗室試驗報告
5. 田間試驗報告
6. 安定性試驗報告



# 生物藥品標籤及仿單（使用說明書）

- 動物用。
- 劑型。
- 動物用藥品名稱。
- 許可證字號。
- 主要成分及含量。
- 包裝。
- 主治效能。
- 用法、用量。
- 批號。
- 製造日期及有效期間，或失效日期。
- 貯藏方法及使用上應注意事項，包括禁忌、副作用、停藥期及獸醫師（佐）處方藥品之使用類別。
- 製造業者或輸入業者名稱及地址。
- 製造廠名稱及地址。

動物用

普豬威<sup>®</sup>豬萎縮性鼻炎不活化菌苗 DF

生物製劑(液體)

PORCILIS<sup>®</sup> AR-T DF

動物藥入字第 06834 號

## 1. 成分以及其他組成的說明：

每劑量(2 mL)含：

活性成份：

-dO 蛋白 (巴斯德桿菌(*Pasteurella multocida*) 皮壞死性毒素(dermonecrotic toxin) 的去毒性(non-toxic deletion)衍生物)  $\geq 6.2 \log_2$  TN titre<sup>1</sup>

-不活化的支氣管敗血性博德氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)  $\geq 4.2 \log_2$  Aggl. titre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 藉由對兔子以減半劑量重複免疫後所得的平均毒素中和力價(Mean toxin neutralising titre).

<sup>2</sup> 藉由對兔子以減半劑量單次免疫後所得的平均凝集力價(Mean agglutination titre).

佐劑：dl- $\alpha$ -tocopherol acetate 150 mg

保存劑：Formaldehyde  $\leq 1$  mg

## 2. 效能：

藉由疫苗主動免疫母豬以提供仔豬攝取初乳的被動免疫，用以降低仔豬漸進性萎縮性鼻炎的臨床症狀。

## 3. 禁忌：無。

## 4. 副作用：

在免疫當日或隔日，通常會偵測到豬隻的平均體溫上升 1.5 °C，於一些豬隻體溫上升可達 3 °C。於疫苗施打當日，活力降低以及缺乏食慾是很常見的，並且 / 或者，在兩週以內於注射部位可見腫脹（最大的直徑：10 公分）。

如果您注意到任何嚴重的反應或者效應是於本仿單上沒有記載的，請知會您的獸醫師。

## 5. 適用的動物種別：豬（母豬以及女豬）

## 6. 各種別的劑量、給藥途徑以及給藥的方式：

每劑量 2 mL 藉由肌肉內注射給予 18 週齡以上的豬隻。疫苗適合注射位置就在耳朵後方的部位。

疫苗計畫：

初次免疫：每頭豬注射一劑量（2 mL），在第一次免疫（2 mL）後四週進行第二次注射（2 mL）。第一劑量注射應該在預產期六週前進行。

補強免疫：單次注射一劑量（2 mL）應該在之後每胎產仔前二到四週進行。

## 7. 正確給藥的建議：

使用前，讓疫苗回復到室溫。在使用前以及每次使用間充分地將疫苗搖勻。避免疫苗的污染。

## 8. 停藥期：零天

## 9. 特殊儲存注意事項：

遠離孩童可接觸或目光所及的位置。

儲存於冰箱（2 °C-8 °C）

仿單



# 生物藥品標籤及使用說明書

## □ 標籤及仿單之語文規定

- 僅核定中文標籤及仿單。
- 依動物用藥品檢驗登記審查準則第16條規定，業者得自行增印外文標籤或仿單，無須提出申請，但須符合下列規定：
  - 依動物用藥品優良製造準則規定，訂定書面作業程序，並製作紀錄留存備查。
  - 外文標籤及仿單內容，應與中文標籤及仿單內容相符，且其字體與版面，不得大於中文字體及版面。
  - 輸出動物用藥品，依輸入國之要求，於標籤、仿單上增列項目，但不得於國內贈與或販售。



# 檢驗規格及紀錄

- 原料檢驗方法、規格及紀錄
- 種毒(菌)株、佐劑、稀釋液
- 成品檢驗方法、規格及紀錄

大豐 豬微漿菌肺炎雙價不活化菌苗		代號 My CO2-G	
批 號 Z	批 量 50 Dose x 2.50 瓶	檢驗依據 QD-57	分析號碼 6829-04
抽樣地點 倉庫	抽樣人 [Redacted]	抽樣日期 96. 8. 29	抽樣量 5 瓶
檢 驗 項 目	檢 驗 規 格	檢 驗 結 果	檢 驗 者 · 檢 驗 日 期
<b>特性試驗</b> (1)顏色 (2)異物 (3)氣味 無菌試驗(培養) (1)細菌 (2)黴菌 防腐劑含量試驗 福馬林含量  <b>安全試驗</b> (1)小白鼠 (12 隻) (2)天然鼠 (3 隻)  <b>效力試驗 (力價試驗)</b> 免疫組共 10 隻小白鼠 (免疫 0.5ml · 2 次)  對照組共 2 隻小白鼠	振盪後呈淡紅棕色均勻懸濁液。 無異物。 無異味。 不得檢出任何活菌。 不得檢出任何活菌。 須含 0.5% 以下。  腹腔注射 0.5ml · 2 次均須無任何 不良反應且健存。 背部皮下注射 1ml，須無任何不 良反應且健存。 上述對照鼠皆健存無異樣。	特性試驗 振盪後呈淡紅棕色均勻懸濁液。 無異物。 無異味。 無菌 test Negative Negative 0.17% 安全試驗 (1)小白鼠無不良反應且健存 (2)天然鼠無不良反應且健存。 上述對照鼠皆健存。 效力試驗 免疫組： IHA 價 (M.hy)： ⇒ 256x(6), 128x(4) G.M.T. = 194 x 32 倍以上之%：100% IHA 價 (M.hr)： ⇒ 256x(5), 128x(5) G.M.T. = 181 x 32 倍以上之%：100% 對照組： IHA 價 (M.hy)： ⇒ <2x(2) IHA 價 (M.hr)： ⇒ <2x(2)	[Redacted] 8/30 [Redacted] 8/30 ~ 9/3 9/3 [Redacted] 8/30 ~ 9/3 ~ 9/17 [Redacted] [Redacted] 96. 9. 17

判定結果 **合格** 判定者 [Redacted] 判定日期 96. 9. 17







# 未使用經公告為牛海綿狀腦病疫區之反芻獸來源原料之證明文件

- 為防止動物用生物藥品可能遭受牛海綿狀腦病（Bovine Spongiform encephalopathy）污染之危險，請說明使用反芻獸來源原料之時機及其來源國家，以供審核。

動物傳染病	發生之國家（地區）名稱
牛海綿狀腦病	亞洲：日本、以色列 歐洲：荷蘭、法國、丹麥、芬蘭、瑞典、奧地利、西班牙、波蘭、英國、比利時、捷克、義大利、愛爾蘭、德國、瑞士、葡萄牙、盧森堡、列支敦斯登、希臘、斯洛伐克、斯洛維尼亞 美洲：美國、加拿大、巴西

- 得依自美國輸入牛血清之檢疫條件，使用美國12月齡以下牛隻血清



# 研究開發概要

- 包括該生物藥品欲預防之疾病名稱、使用種株之來源及特性，簡略製程，實驗室安全性及效力試驗與田間試驗摘要及結論。

## 0. RATIONALE

### INTRODUCTION

Porcilis PCV is an inactivated adjuvanted subunit vaccine developed as an aid in the protection of pigs against the consequences of an infection with Porcine circovirus type 2 (PCV2), i.e. the post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS).

PMWS is a serious disease affecting the global swine industry.

Porcilis PCV is a subunit vaccine containing one viral protein of PCV2, the ORF2 (capsid) protein. The PCV2 ORF2 protein is produced in a recombinant baculovirus /insect cell system. The ORF2 protein is mixed together with the adjuvant microsol Diluvac Forte. The adjuvant microsol Diluvac Forte is an oil-in-water emulsion.

Pigs can be vaccinated with Porcilis PCV either with a single vaccination from an age of 3 weeks onwards or with two vaccinations: the first vaccination given from an age of 3-5 days onwards, the second at a 2 to 3-week interval. The volume of a single dose is 2 ml to be injected by the intramuscular route.



# 製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法

- 種毒（菌）株應有種批管理系統(seed lot system)
- 避免種毒（菌）經多次繼代後，造成種毒（菌）性質的變化
  - 種毒來源：何處分離、何處分讓、繼代方式及代數（例：經雞胚繼代50代）
  - 鑑定試驗：形態、生化性狀、基因序列、血清型
  - 純粹試驗：細菌、黴漿菌、真菌污染、病毒迷入
  - 安全試驗：對象動物、投予途徑、投予劑量
  - 免疫原性試驗：病毒第1代及第5代、抗體反應、細胞免疫反應、攻毒



# 製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法

---

## □ Bacterial seed lots:

- 記載所用種菌學名、來源、分離日期、鑑定結果、繼代資料、貯存狀況及編號
- 檢驗規格及成績
- 驗證所用種菌在繼代過程中其特性無改變

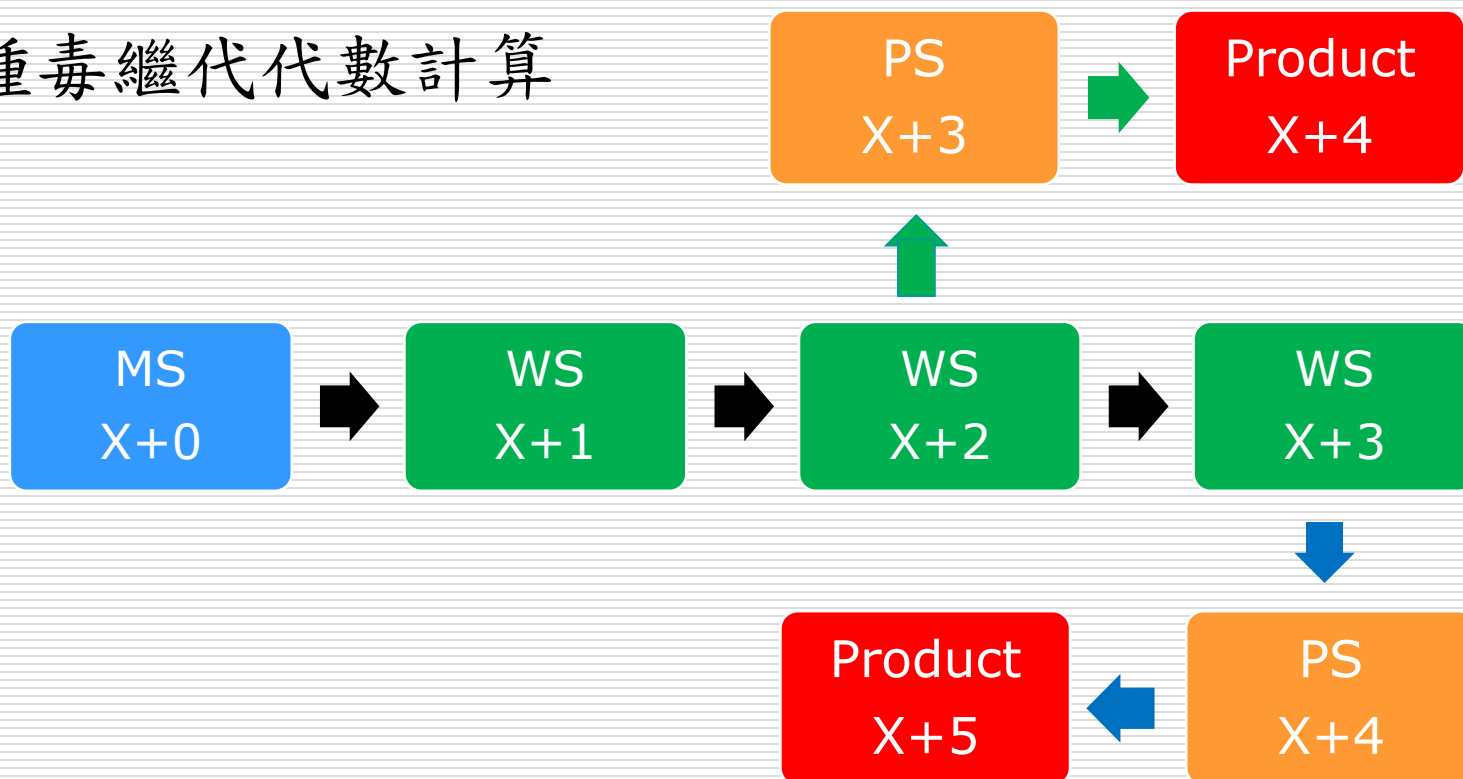
## □ Virus seed lots:

- 記載所用種毒學名、來源、分離日期、鑑定結果、繼代資料、貯存狀況及編號
- 檢驗規格及成績
- 製造疫苗所用之種毒繼代數不得超過5代



# 製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法

種毒繼代代數計算





# 製造方法概要

應含製造流程表、製造方法和製程管制等

- 製程
- 病毒（細菌）含有量
- 佐劑說明
- 不活化劑名稱

## 製程管制說明

- 應載明製成管制之詳細項目（包括：Master seed、Working seed、Bulk）之管制及其內容



# 不活化疫苗製程

人用疫苗為例

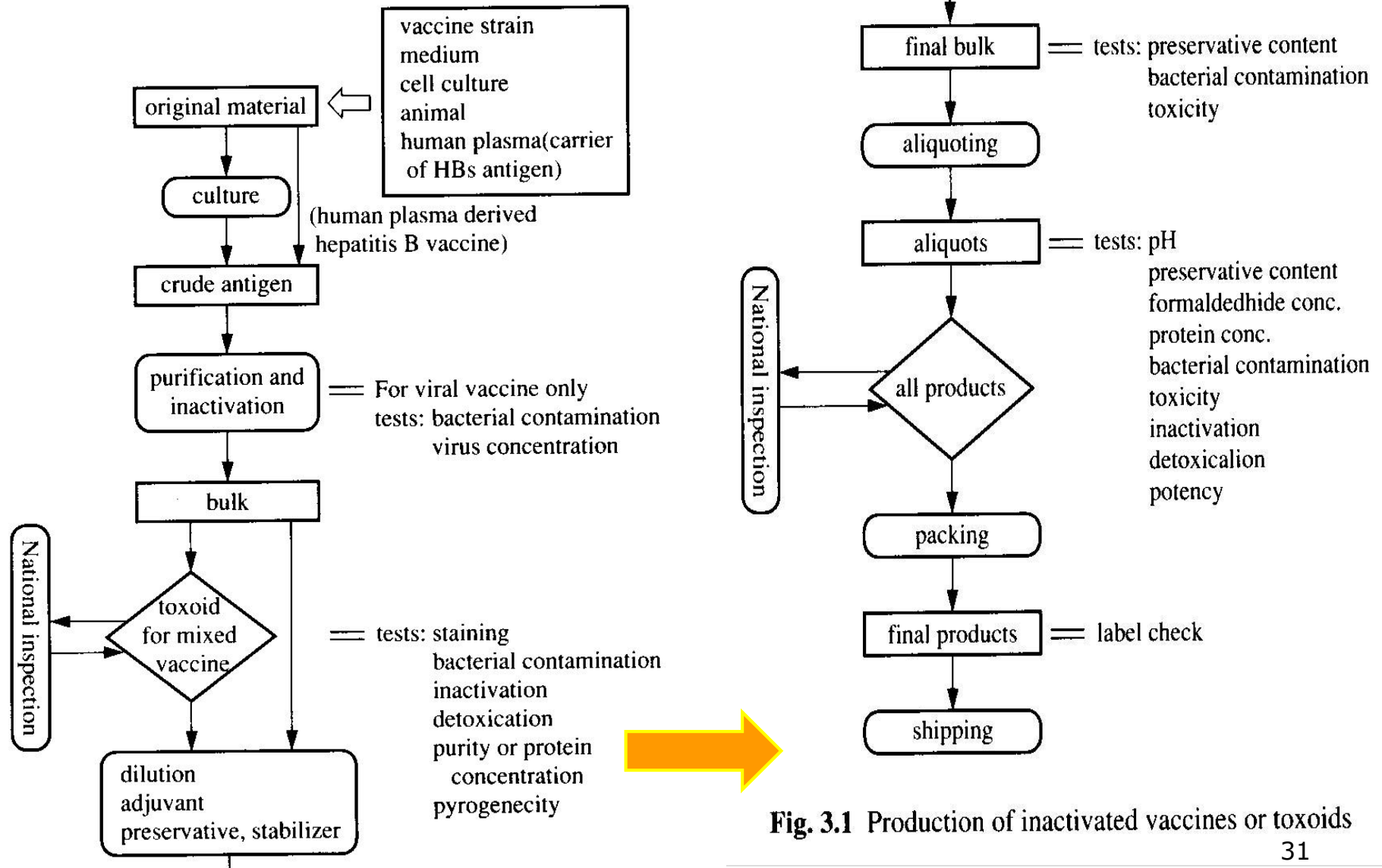


Fig. 3.1 Production of inactivated vaccines or toxoids



# 活(毒)疫苗製程

## 人用疫苗為例

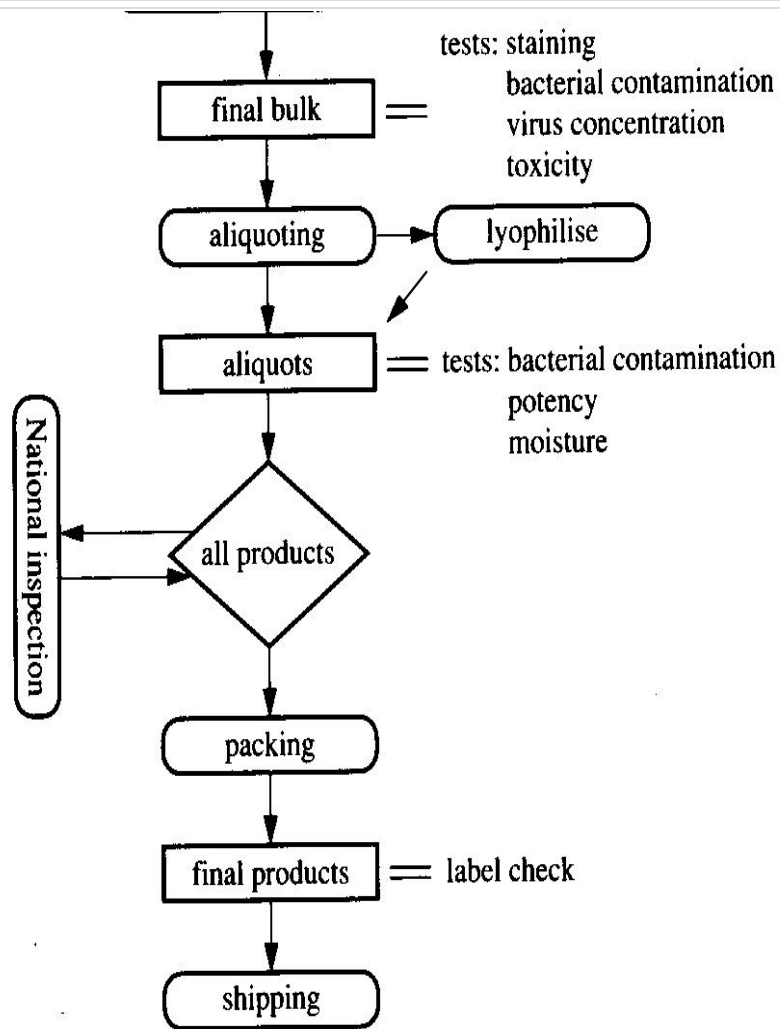
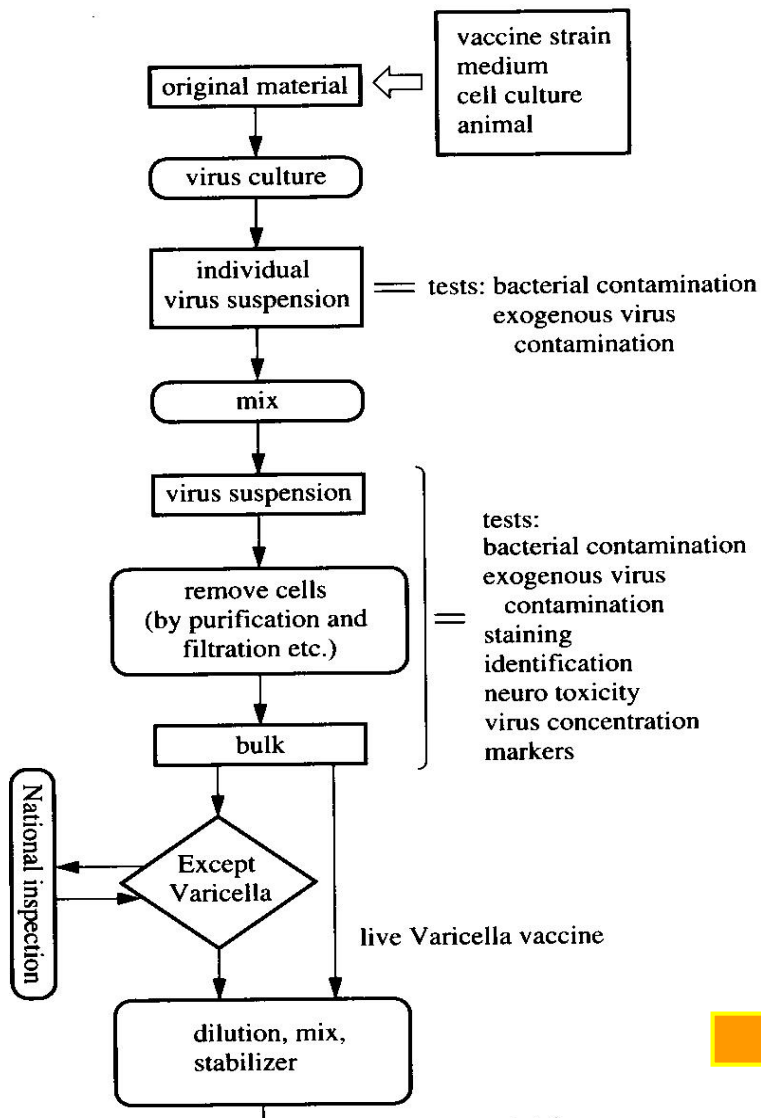


Fig. 3.2 Production of live viral vaccines





# 實驗室試驗

---

- 研發前期
  - 劑量決定試驗
  - 免疫適期試驗
  - 其他相關試驗
- 實驗室試驗報告（GMP廠成品）



# 實驗室試驗報告

---

- 特性試驗
- 無菌試驗
- 微生物含量試驗
- 迷入試驗（純潔試驗）
- 防腐劑含有量試驗
- 種株力價
- 不活化試驗
- 安全試驗（含毒力回歸試驗）
- 效力試驗
- 安定性試驗
- 其他試驗



## 安全試驗：

---

### □ 歐洲藥典：

- 不活化疫苗進行單一劑量試驗（依用法用量）
- 活毒(菌)疫苗進行10劑量試驗
- 以對象動物進行實驗
- 混合疫苗可依不同成分分別進行試驗，若不可行，可依實際情況進行調整
- 在一定觀察期間不得有異常之局部或系統性反應



## 安全試驗（毒力回歸試驗）

活毒（菌）種株應連續接種於對象動物最少五代  
進行無毒力試驗（毒力回歸試驗）

OIE Terrestrial Manual 2008

### INCREASE IN VIRULENCE TESTS

With live vaccines, there is concern that the organism might be shed from the host and transmitted to contact animals, causing disease if it retains residual virulence or reverts to virulence. Therefore, all live vaccines should be tested for virulence by means of passage studies. Vaccine organisms are propagated *in vivo* by inoculating a group of target animals with master seed, in principle; this inoculation uses the natural route of infection for that organism that is most likely to result in infection and reversion and, if possible, that represents a recommended route of administration of the vaccine manufactured from this master seed. The vaccine organism is recovered from tissues or excretions and is used directly to inoculate a further group of animals, and so on. After not less than four passages, i.e. use of a total of five groups of animals (more for poultry products), the isolate must be fully characterised, using the same procedures used to characterise the master seed. Regulatory authorities opinion varies in whether or not it is acceptable to propagate *in vitro* between passages organisms that otherwise cannot be passaged five times because of their degree of attenuation. The vaccine organism must retain an acceptable level of attenuation after propagation in this way.



# 效力試驗

---

## □ 動物疫苗效力試驗：

- 以攻毒試驗為原則
- 以疫苗成品進行實驗
- 以對象動物進行實驗
- 以替代動物或血清抗體力價判定時，須先建立前述方式與保護力之關係



## 田間試驗

---

- 世界各先進國家如美國、歐盟及日本，對於新藥核准檢驗登記前，皆有新藥田間試驗制度，以驗證產品之安全及效能。
- 田間試驗是以標籤仿單所載之用法用量，在對象動物實際飼養的環境中，使用疫苗之試驗。
- 目前各國對於田間試驗使用之實驗動物數量並無統一之規範，我國原則上豬用疫苗以每試驗組100頭為最低限制，仍可依試驗之需求而訂定。
- 田間試驗內容須包括安全試驗、效力試驗及攻毒試驗。



# 田間試驗

---

## □ 安全試驗：

- 以數倍劑量或重複投予對象動物，並於疫苗投予後觀察對象動物在田間飼養環境下是否有局部或系統性的不良反應或其他副作用。

## □ 效力試驗

- 田間效力試驗用來確認實驗室試驗的結果，以攻毒試驗為原則。

## □ 攻毒試驗

- 其抗原或疫苗株的選擇須與該動物傳染性疾病在我國流行病學的現況或國際公認之強毒株相符，以確認疫苗之效力，且攻毒試驗必須於實驗室內進行。



# 田間試驗範例

## 田間試驗

### 田間安全試驗

本試驗的目的在評估本疫苗於田間條件下使用之安全性。

試驗動物分成 4 組，3 組以蛋內注射方式免疫接種，1 組以皮下注射方式免疫接種。皮下注射部位為頸背部皮下，蛋內注射使用自動注射器。免疫接種後所有雞隻每日觀察是否有不良反應。試驗中不給予其他藥物。

結果所有試驗動物在試驗過程中皆未出現馬立克病或傳染性華氏囊病的症狀，雞隻整體整齊度及健康狀況皆良好。

因此證實本疫苗在田間條件下，無論是皮下或蛋內注射投予，對雞隻都是安全的。

### 田間效力試驗（含攻毒試驗）

#### 試驗一

本試驗的目的在評估於田間條件下本疫苗以蛋內注射方式投予 18 日齡雞胚胎蛋後，對傳染性華氏囊病病毒攻毒的保護力。

一組 160 個 18 日齡雞胚胎蛋，蛋內注射本疫苗；另一組 160 個蛋不注射疫苗做為對照。

3 天後 94.4% 的免疫組及 93.8% 的對照組孵化出雛雞，隨機分成 20 組，每組 5 隻雞。7 日齡及 10 日齡時，4 組免疫組及 2 組對照組雞隻眼內接種一般毒或強毒之 IBD 病毒。攻毒後 4 天，以一般毒 IBD 病毒攻毒之雞隻及 15 隻未攻毒雞隻犧牲，剖檢觀察 IBD 病灶。攻毒後 10 天，以強毒 IBD 病毒攻毒之雞隻犧牲，剖檢並記錄華氏囊／體重比例。

95% 經本疫苗免疫雞隻，在 7 及 10 日齡以一般毒 IBD 病毒攻毒時皆可獲得保護，100% 未免疫對照組雞隻，經一般毒 IBD 病毒攻毒後，皆出現傳染性華氏囊病症狀。

統計分析華氏囊／體重比例，發現免疫組與免疫後於第 7 天或第 10 天攻毒組間，並無明顯差異。但與未免疫且未攻毒組及未免疫且攻毒組間，有明顯差異。

雞隻在孵化後及其後定期採血，IBD 抗體結果證實在孵化時已有移行抗體，並持續降低。

本試驗證實本疫苗以蛋內注射方式投予 18 日齡雞胚胎蛋，對於在第 7 及 10 日





## 田間試驗範例

### SUMMARY

A trial was carried out to confirm the safety of ██████████ for swine under field conditions according to Ph. Eur. and EC guidelines (III/3362/92).

One hundred and sixty piglets on four commercial swine farms in Hungary were randomly assigned to one of two groups: ██████████ (T) or placebo control (C) in the ration 2:1. One hundred and six animals received a primary vaccination with H ██████████ and 54 received an injection with phosphate buffered saline (diluent for freeze-dried vaccines; group C) at 36±3 days of age, followed by a second vaccination 14 days later.

The animals were observed for local and systemic reactions until 14 days after each vaccination. The rectal temperature was taken before and after the vaccinations, and the weight gain during the trial period was determined by measuring body weights one day before first vaccination and the last day of observation (14 days after second vaccination).

To achieve blinding, staff unaware of the treatment of the animals (T or C) performed the observations.

Mild local reactions were observed after both first and second vaccination with ██████████ (██████████ on farm 2 and 4 only. The reactions consisted mostly of a small (<2.5 cm) and not painful local swelling. An increase in rectal temperature was observed at 2 hours after both vaccinations, mean 0.9 and 0.5 °C after first and second vaccination respectively. The temperature returned to normal within 24 hours.

Some mild and transient loss of activity was observed in a few animals from both the ██████████ and the control group on farm 4 at 2 hours and/or one day after first vaccination, most probably, related to the increased rectal temperature and/or vaccination stress.

Minor or more severe signs of diseases (diarrhoea and/or respiratory symptoms) were observed at various times on farm 2. Signs of suspected *S. suis* infection (shivering, bristling and tremor) occurred on farm 4. Because of their nature and the time of observation, these signs of disease on farms 2 and 4 were considered unrelated to vaccination.

Weight gain was not affected by the vaccination.

From the results of the present field trial, it is concluded that ██████████ is safe for piglets of 5 weeks of age.



# 安定性試驗

---

□ 安定性試驗計畫書其內容記載項目應包括：

- 藥品名稱
- 產品批號：應提供3批
- 貯存條件
- 製造日期
- 試驗始末及試驗間隔
- 檢驗日期、檢驗人員及覆核人員簽名
- 檢驗項目及檢驗結果
- 依檢驗結果推定有效期限：  
    檢驗結果需超過有效期限3個月



# 動物用藥品新藥試驗辦法 (100/3/29)

---



# 基因改造動物用生物藥品新藥試驗

依管制**生物體**之特性，分為下列三類：

- **第一類基改生物藥品**：死毒、死菌、次單位疫苗、單株抗體、基因重組蛋白質及不具複製能力之載體等產品。
- **第二類基改生物藥品**：將基因**剔除**之活菌(毒)疫苗產品。
- **第三類基改生物藥品**：帶有外源基因**插入**載體之活菌(毒)疫苗產品。

除第一類基改生物藥品，得由中央主管機關依第七條之學者專家及機關代表審議結果，決定是否進行基改生物藥品試驗外，其餘均應進行基改生物藥品試驗。



# 基因改造動物用生物藥品提送技術審議委員會所需文件

---

- 一般技術文件資料
- 風險評估文件
  - 品質文件
  - 安全性及風險評估文件

註：不活化疫苗（第一類基改生物藥品）可以品質文件為主



# 基因改造動物用生物藥品提送技術 審議委員會所需文件

## □ 品質文件：

- 用於生產種株的原始材料：避免使用抗生素抗藥性基因為標記（marker），不能容許抗藥性基因轉移至基因工程疫苗最終產品。
- 構築載體使用的遺傳物質
- 載體
- 插入的核酸序列
- 基因工程疫苗最終產品的特性：重組載體之基因型（genotype）和表現型（phenotype）的資訊、基因工程疫苗在製程中的安定性、基因工程疫苗表現的蛋白質的特性、能區分原始載體和基因工程載體疫苗的技術方法。



# 基因改造動物用生物藥品新藥試驗

---

- 第一階段：基改生物藥品試驗
  - 基改生物藥品試驗機構內執行
  - 計畫書須先經審查通過，包括下列內容：
    - 對象動物安全性及有效性
    - 隔離試驗措施
    - 管制生物體毒力有關之安全性與風險評估試驗。



# 基因改造動物用生物藥品提送技術 審議委員會所需文件

---

- 安全性及風險評估文件
  - 危害鑑定
    - 動物安全性
    - 公共衛生安全性
    - 環境安全性





# 基因改造動物用生物藥品新藥試驗

---

- 第二階段：基改生物藥品田間試驗
  - 基改生物藥品試驗成績通過後
  - 計畫書須先經審查通過，包括下列內容：
    - 對象動物安全性及有效性
    - 田間試驗畜牧場周邊環境
    - 動物健康監測計畫



# 基因改造動物用生物藥品提送技術 審議委員會所需文件

- 安全性及風險評估文件
  - 田間安全性試驗前對環境釋放的評估
    - 釋放地點的位置
    - 釋放地點的特性人員
    - 實驗設計
    - 擴散和散播的潛力
    - 在環境中存活的潛力
    - 監測
    - 不良事件的應變計畫
  - 風險鑑定
    - 可能性等級
    - 後果等級
    - 風險等級
    - 對風險的討論



審查項目		自行審核	頁次	
品質文件		<input type="checkbox"/>	P	
	用於生產種株的原始材料	<input type="checkbox"/>	P	
	構築載體使用的遺傳物質	<input type="checkbox"/>	P	
	載體	<input type="checkbox"/>	P	
	插入的核酸序列	<input type="checkbox"/>	P	
	基因工程疫苗最終產品的特性	<input type="checkbox"/>	P	
安全性及風險評估文件		<input type="checkbox"/>	P	
	危害鑑定		<input type="checkbox"/>	P
		動物安全性	<input type="checkbox"/>	P
		對象動物之安全性	<input type="checkbox"/>	P
		非對象動物之安全性	<input type="checkbox"/>	P
		公共衛生安全性	<input type="checkbox"/>	P
		環境安全性	<input type="checkbox"/>	P
	田間安全性試驗前對環境釋放的評估		<input type="checkbox"/>	P
		釋放地點的位置	<input type="checkbox"/>	P
		釋放地點的特性	<input type="checkbox"/>	P
		人員	<input type="checkbox"/>	P
		實驗設計	<input type="checkbox"/>	P
		擴散和散播的潛力	<input type="checkbox"/>	P
		在環境中存活的潛力	<input type="checkbox"/>	P
監測		<input type="checkbox"/>	P	
	不良事件的應變計畫	<input type="checkbox"/>	P	
風險鑑定文件		<input type="checkbox"/>	P	



## 基因改造動物用生物藥品新藥試驗

- 國內學術研究機構或動物用藥品業者進行基改生物藥品之研發，需進行基改生物藥品試驗及基改生物藥品田間試驗等研究，應依第一項、第三項及第二點第一項規定檢具相關資料，經中央主管機關同意後，始得進行；相關試驗，應於基改生物藥品試驗機構及基改生物藥品田間試驗機構進行。



# 動物用生物藥品產業之輔導

---



## 國產新藥委託試驗簡化措施

---

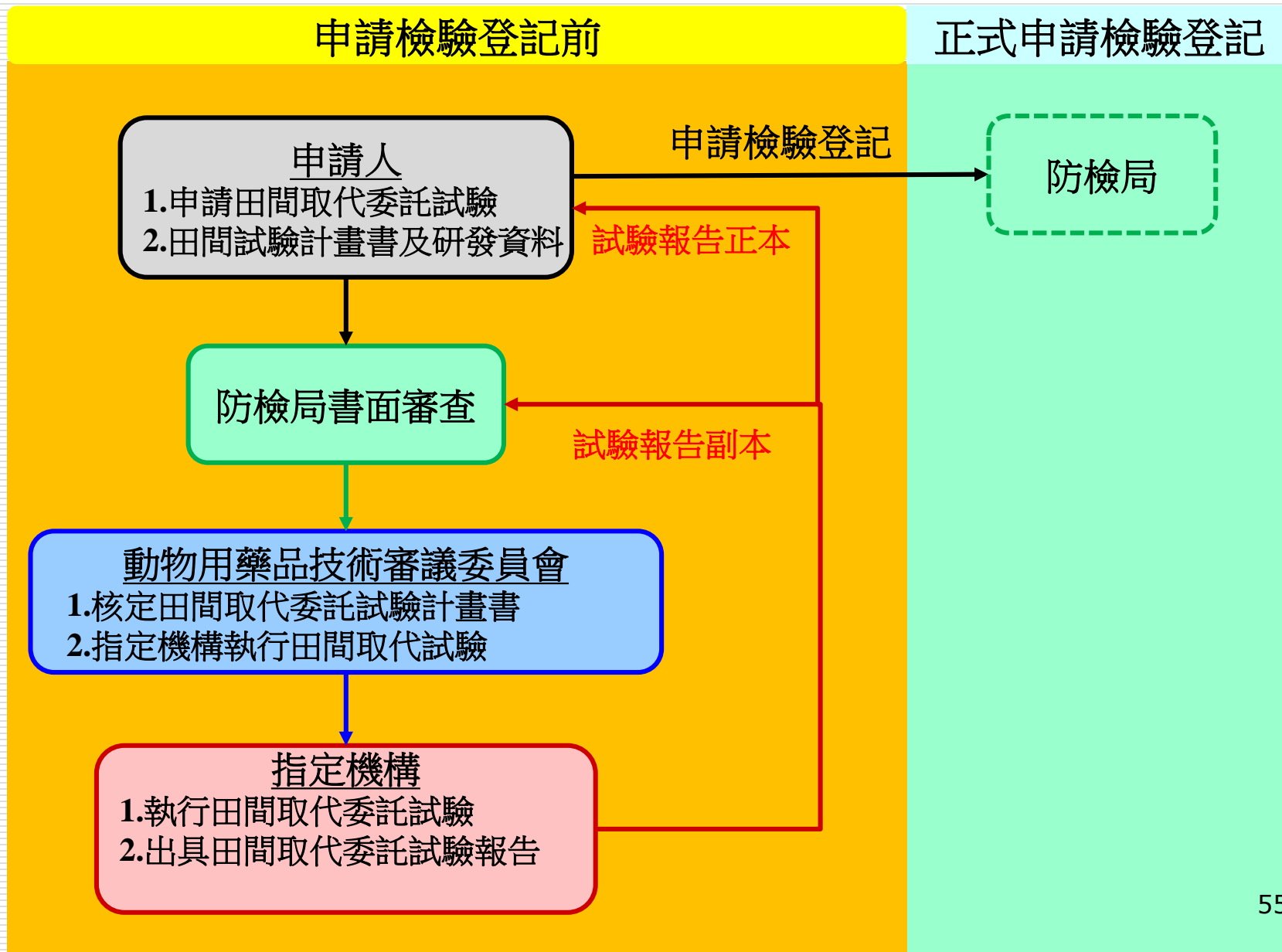
**目的:**簡化新藥檢驗登記程序、鼓勵國內動物用生物藥品廠進行新藥研發。

**對象:**國內動物用生物藥品廠研發之不活化疫（菌）苗。

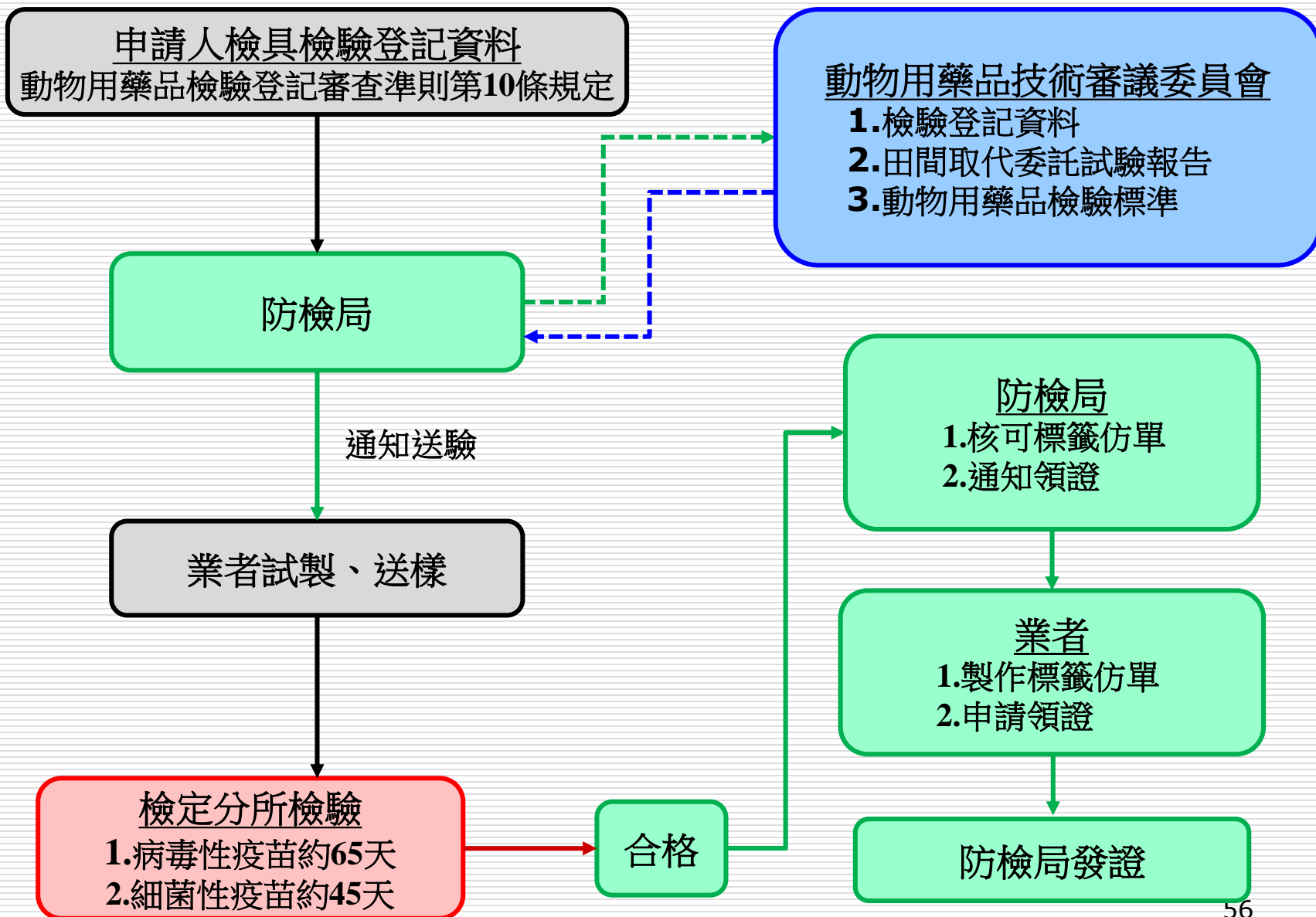
**方式:**國產不活化疫（菌）苗申請檢驗登記前，需檢附其有關田間試驗計畫書，提經防檢局技審會審議通過，並依核定計畫書內容進行試驗。

**優點:**田間試驗成績可取代委託試驗成績，節省進行新藥委託試驗時間。

# 國產不活化疫（菌）苗新藥田間取代委託試驗流程



# 國產不活化疫（菌）苗新藥田間取代委託試驗流程







# 簡化專供輸出動物用藥品檢驗登記流程

- 動物用藥品管理法第12條第4項
- 動物用藥品檢驗登記審查準則第13條
  - 不得於國內販賣或移作他用

項次	應檢送資料
1	專供輸出切結書一份
2	製造動物用藥品檢驗申請書一式五份
3	標籤及仿單黏貼表擬稿五份
4	工廠登記許可證明文件影本一份
5	成品之檢驗規格、檢驗方法及其檢驗成績書各二份
6	動物用藥品之批次製造紀錄
7	製造用種株之名稱、來源、性狀及繼代保存方法



---

# 檢驗登記案常見問題（製造篇）



# 申請書之成分含量不完整

---

## □ 應填列成品中各成分名稱

- 主要成分：病毒、細菌、抗體、次單位蛋白
- 佐劑：Liquid paraffin, MONTANIDE ISA 720
  - 勿使用水性佐質、油質佐質等概括性名詞
- 溶劑：Water, NaCl
- 稀釋液：Water, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>



# 原料檢驗規格、方法及成績不完整

---

- 成品中各成分皆應有對應之檢驗規格、方法及成績
- 應提供原始檢驗成績書，具檢驗者、複審者簽名、日期
  - 不得以摘要性報告代替
  - 不得以供應商檢驗報告代替



# 試驗材料不是GMP藥廠試製疫苗

---

- 實驗室試製疫苗（前期試驗）
  - 最小劑量決定試驗
  - 用法用量試驗
  
- GMP藥廠試製疫苗（檢驗登記所需試驗）
  - 實驗室試驗
  - 田間試驗
  - 安定性試驗



# 試驗設計未符合標籤宣稱內容

---

- 試驗疫苗有效成分含量和標籤不一致
  - 標籤： $10^3$ /劑量；試驗： $10^4$ /劑量
- 試驗用法用量和標籤不一致
  - 標籤：1劑量；試驗：1劑量後4週補強1劑量
- 試驗投與方式和標籤不一致
  - 標籤：肌肉或皮下；試驗：皮下
- 試驗動物和標籤不一致
  - 標籤：鴨或鵝；試驗：鴨



# 實驗室效力試驗未進行攻毒試驗

---

- 動物用藥品檢驗標準不代表實驗室試驗
  - 實驗室試驗在驗證疫苗之安全及效力，提供檢驗登記所需資料
  - 基於實驗室試驗及田間試驗已合格前提下，適當簡化試驗項目，訂定動物用藥品檢驗標準，作為逐批檢驗之放行標準
  - 缺乏完整實驗室試驗情況下，單以動物用藥品檢驗標準執行結果，無法代表疫苗之安全效力
- 實驗室效力試驗僅檢測抗體力價未執行攻毒試驗



# 試驗報告缺乏條理

---

## □ 建議：

- 摘要 (Summary)
- 目的 (Goal)
- 材料 (Material)
- 方法 (Method)
- 結果 (Result)
- 討論 (Discussion)
- 結論 (Conclusion)





# 試驗合格標準有所矛盾

---

## □ 效力試驗合格標準：

- 實驗室試驗：攻毒後，對照組死亡率100%，免疫組存活率70%
- 田間試驗：攻毒後，對照組死亡率100%，免疫組存活率80%
- 成品規格：攻毒後，對照組死亡率100%，免疫組存活率70%



# 試驗圖表內容不夠清楚

**Table 2**

Histopathologic lesions and antigen levels for PCV2 and PRRSV in different groups at 21 dpc<sup>a</sup>

Group no.	Histopathology score		PCV2 antigen level		PRRSV antigen level	
	Lung	Lymph node	Lung	Lymph node	Lung	Lymph node
1	0.5 ± 0.53 <sup>b</sup>	0.37 ± 0.51 <sup>c</sup>	7 ± 5.09 <sup>b</sup>	17 ± 6.05 <sup>c</sup>		
2	2.12 ± 0.64 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.74 <sup>c</sup>	6.5 ± 5.44 <sup>b</sup>	20 ± 6.87 <sup>c</sup>	26.5 ± 5.44 <sup>b</sup>	4.5 ± 2.03
3	0.87 ± 0.64 <sup>b</sup>	0.5 ± 0.53 <sup>c</sup>			14.75 ± 4.03 <sup>c</sup>	5.5 ± 1.29
4	2.75 ± 0.7 <sup>a</sup>	3.87 ± 0.83 <sup>a</sup>	44 ± 5.29 <sup>a</sup>	61 ± 8.2 <sup>a</sup>	40.5 ± 3.69 <sup>a</sup>	6.5 ± 2.08
5	0.4 ± 0.23 <sup>b</sup>	0.45 ± 0.42 <sup>c</sup>	8 ± 6.91 <sup>b</sup>	22 ± 10.28 <sup>c</sup>	16.5 ± 4.38 <sup>c</sup>	4 ± 2.63
6	0.75 ± 0.7 <sup>b</sup>	2.12 ± 0.64 <sup>b</sup>	13.5 ± 5 <sup>b</sup>	43.5 ± 8.69 <sup>b</sup>		
7	2.25 ± 0.7 <sup>a</sup>	0.5 ± 0.53 <sup>c</sup>			27.75 ± 3.77 <sup>b</sup>	8.5 ± 2.64
8	2.87 ± 0.64 <sup>a</sup>	4.25 ± 0.7 <sup>a</sup>	53 ± 4.24 <sup>a</sup>	67.5 ± 8.38 <sup>a</sup>	41.75 ± 5.9 <sup>a</sup>	7.5 ± 2.64
9	0.25 ± 0.46 <sup>b</sup>	0.25 ± 0.46 <sup>c</sup>				

<sup>a</sup>Data are means ± standard deviations. The antigen level in the lung means the number of positive cells per unit area (0.95 mm<sup>2</sup>). The antigen level in the lymph node means the number of positive cells per unit area (0.25 mm<sup>2</sup>). Different letters (a, b, and c) indicate significant ( $P < 0.05$ ) differences between groups.



# 未說明統計方法

---

- 依數據性質選擇不同之統計方法
  - 有母數分析：t-test, ANOVA等
  - 無母數分析：Chi-square test, Likelihood Ratio Chi-square test, Fisher exact test 等
- p值
  - 無差異 ( $>0.05$ )
  - 顯著差異 ( $<0.05$ )
  - 極顯著差異 ( $<0.01$ )



# 未檢附基改風險評估報告

---

- 基改生物藥品須檢附風險評估報告
- 第一類基改生物藥品（不活化疫苗、次單位疫苗）可先僅提供實驗室風險評估結果
  - 不能容許抗藥性基因轉移至最終產品
  - 不能容許外源基因散布至環境之風險
    - 證明最終產品不含外源基因
    - 最終產品雖含外源基因，但證明該外源基因不具流布之風險

*Thank you for Your Attention*

---

