



動物用疫苗檢驗登記之實務操作 (國內製造)

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局
詹逞洲



報告大綱

- 前言
- 動物用生物藥品檢驗登記實務操作
 - 從研發到產品化
- 動物用生物藥品檢驗登記實務操作
 - 從產品到許可證
- 製造動物用生物藥品簡化措施
- 附錄：疫苗登記事項變更



前言

- 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。



前言

□ 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
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	2012-01-19
藥品使用執照與登記證核發及管理辦法	2011-11-23
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)	2011-10-05
公告動物用藥品專門管理技術人員應接受之繼續教育	2010-12-13
觀賞魚診療動物醫院名冊	2010-11-24
觀賞魚診療公務機關名冊	2010-11-24
「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	2010-11-23
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	2010-01-11
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	2009-11-24
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	2012-04-30

1 2

動物用藥品資訊管理系統

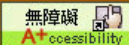
業者版

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



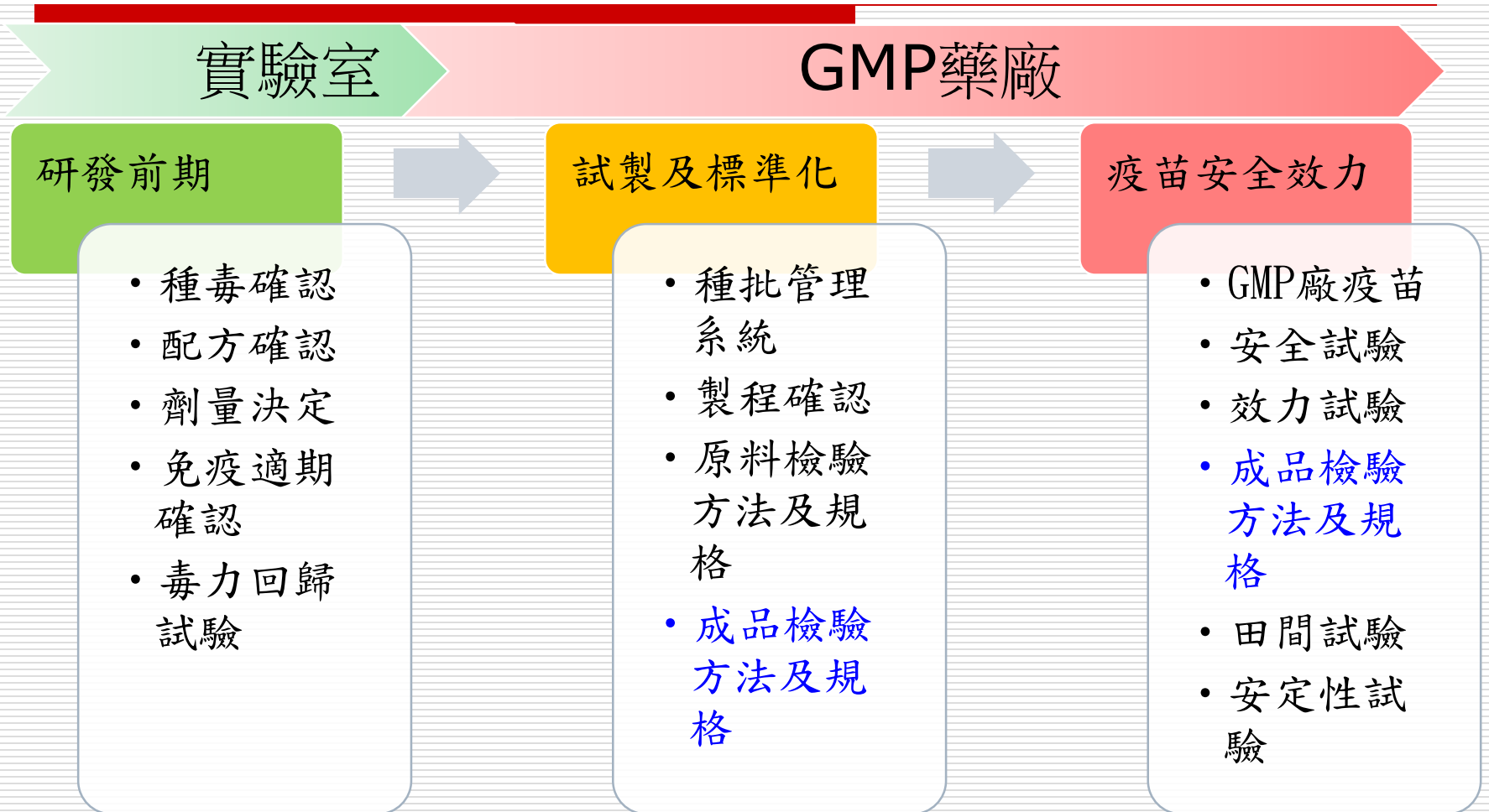


動物用生物藥品檢驗登記實務操作 -從研發到產品化

(以新城病活毒疫苗為例)



動物用生物藥品商品化流程





實驗室階段：首先是種毒選擇

- 種毒來源：○○年自彰化肉雞場病例分離
- 種毒鑑定：經○○、○○等方法鑑定為新城病毒B1株
- 繼代過程：經雞胚胎連續接種○○代，預定為疫苗用種毒（MS 0）



實驗室階段：測試種毒是否合適

- 劑量及配方決定試驗：每劑量應含多少病毒？
添加佐劑？何種佐劑？
- 毒力回歸試驗：連續於對象動物繼代5代
- 免疫原性試驗：病毒第1代及第○代、抗體反應、細胞免疫反應、攻毒

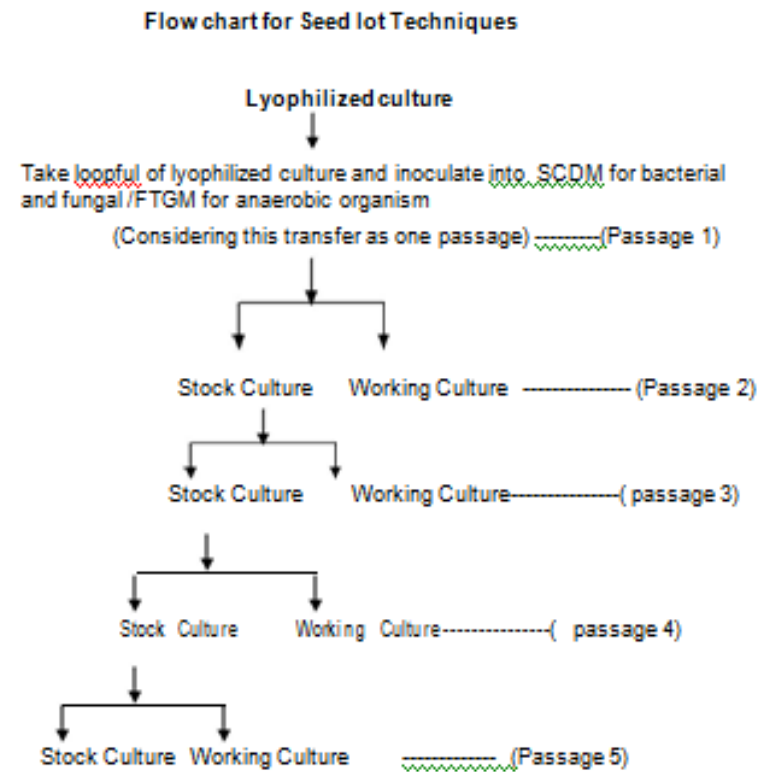
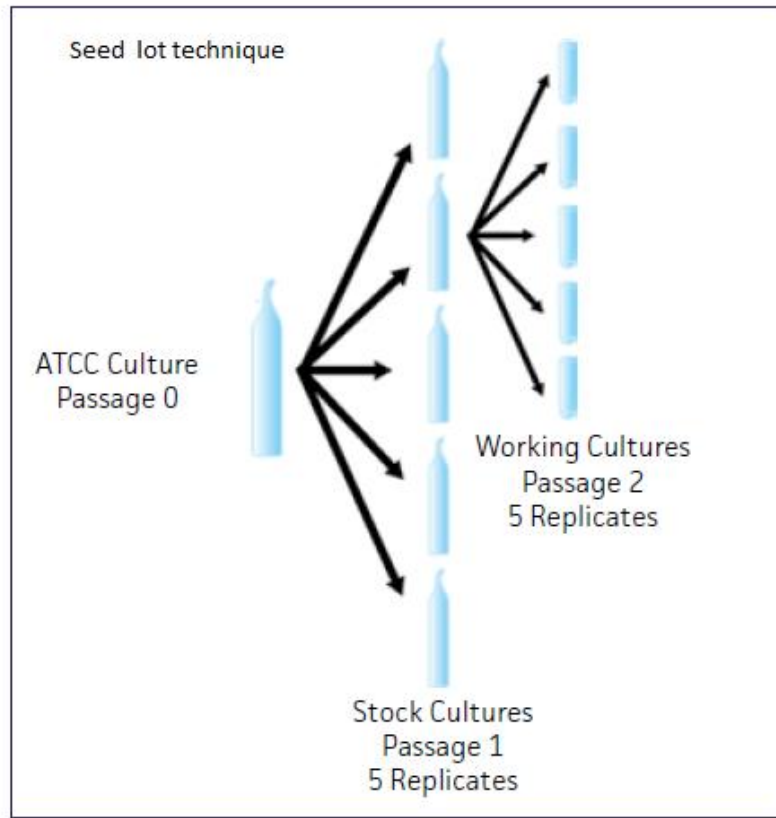


GMP藥廠階段：種批管理系統

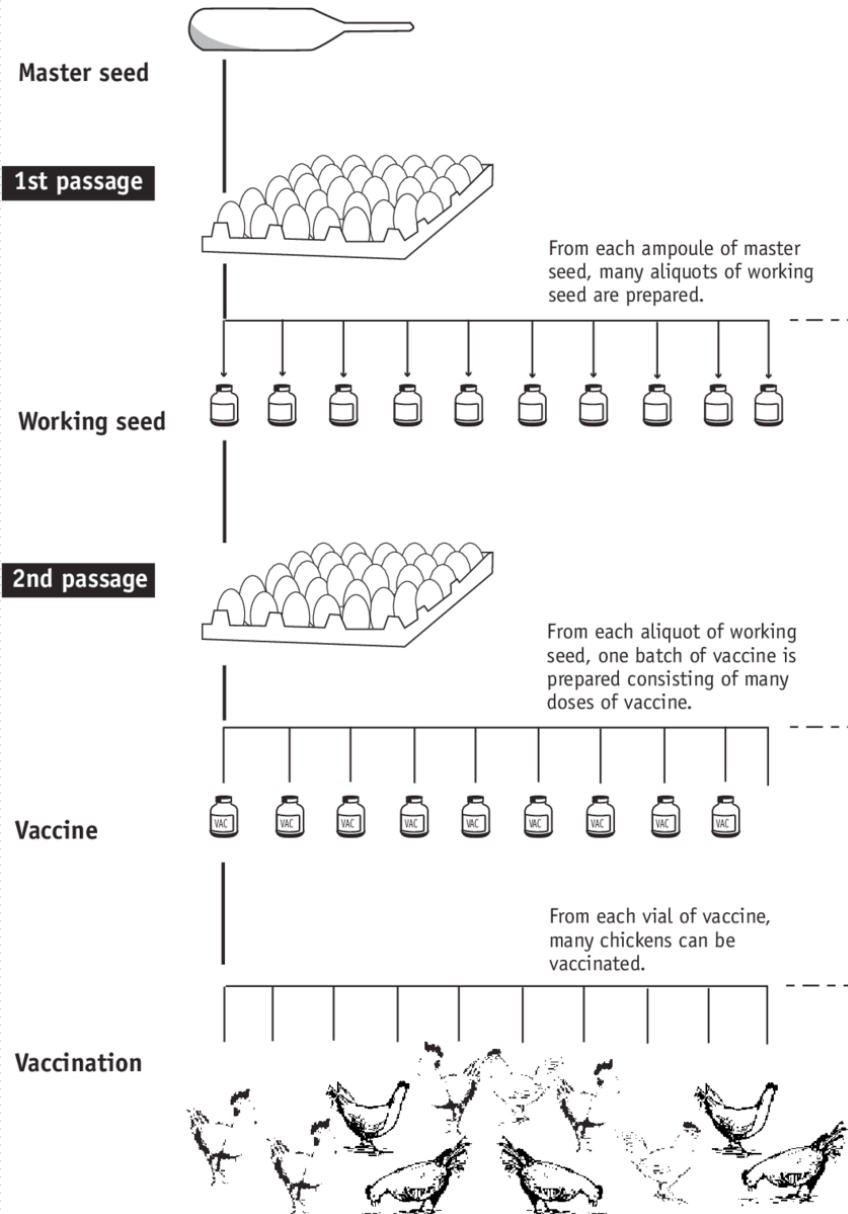
- 種毒（菌）株應有種批管理系統(seed lot system)
- 避免種毒（菌）經多次繼代後，造成種毒（菌）性質的變化
- Seed lots:
 - 記載所用種毒學名、來源、分離日期、鑑定結果、繼代資料、貯存狀況及編號
 - 檢驗方法、檢驗規格、檢驗成績
 - 製造疫苗所用之種毒繼代數不得超過5代
 - 超過5代者，提供所用種毒在繼代過程中其特性無改變



GMP藥廠階段：種批管理系統



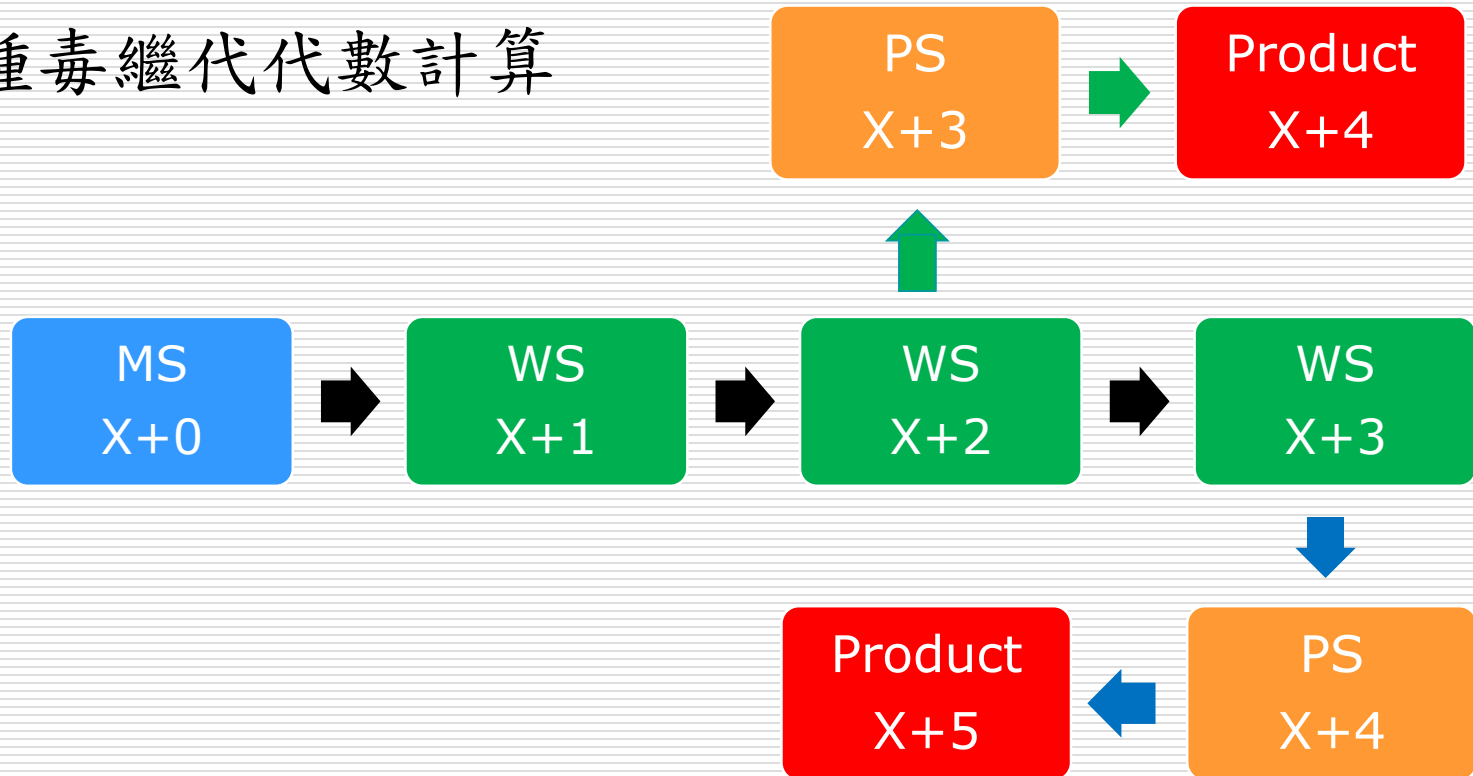
Seed lot system





GMP藥廠階段：種批管理系統

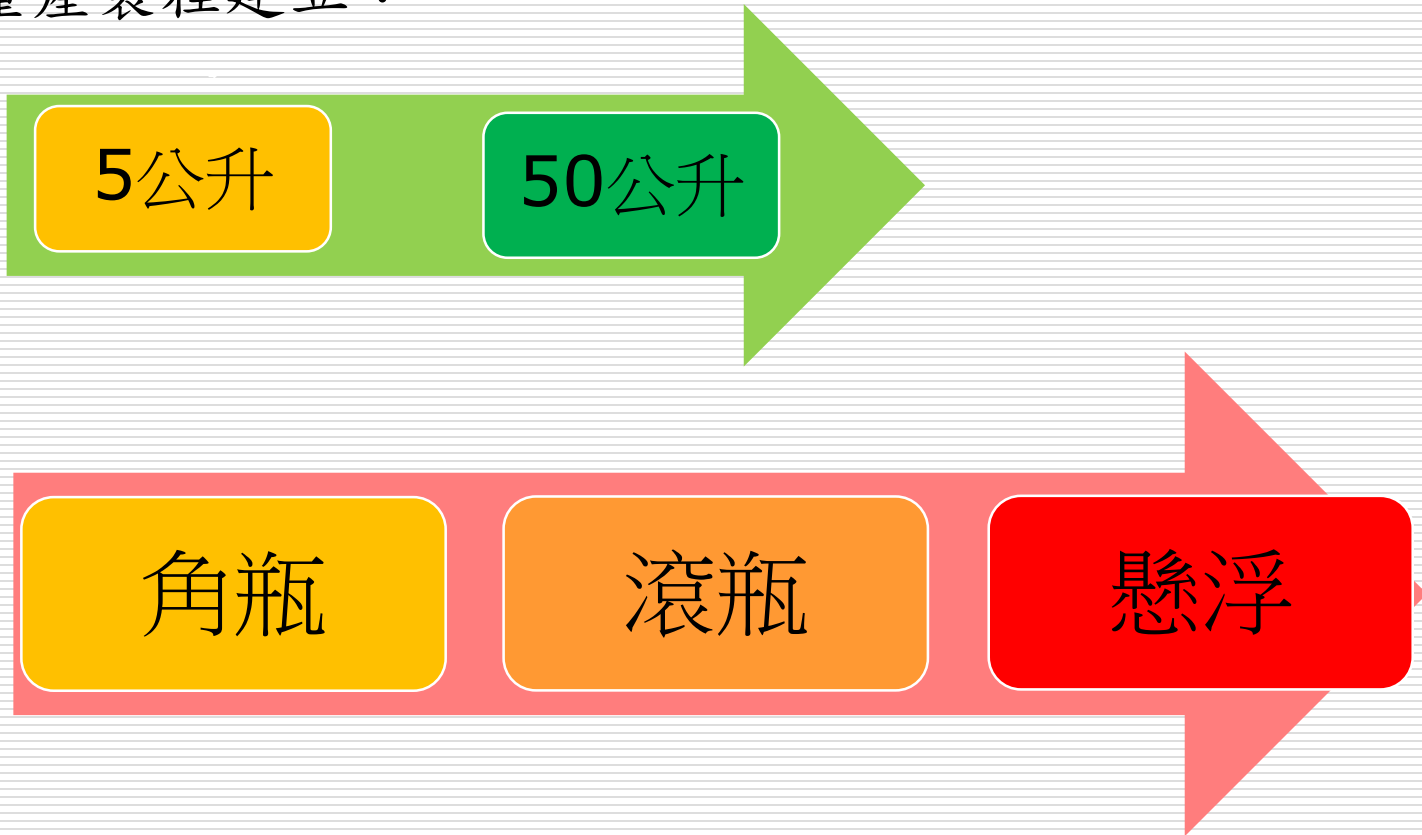
種毒繼代代數計算





GMP藥廠階段：量產及標準化

□ 量產製程建立：





GMP藥廠階段：量產及標準化

- 原料標準化：原料檢驗方法及允收標準。
- 製程標準化：製造標準書。
- 品管標準化：
 - 製程管制項目、檢驗方法及合格標準。



活(毒)疫苗製程

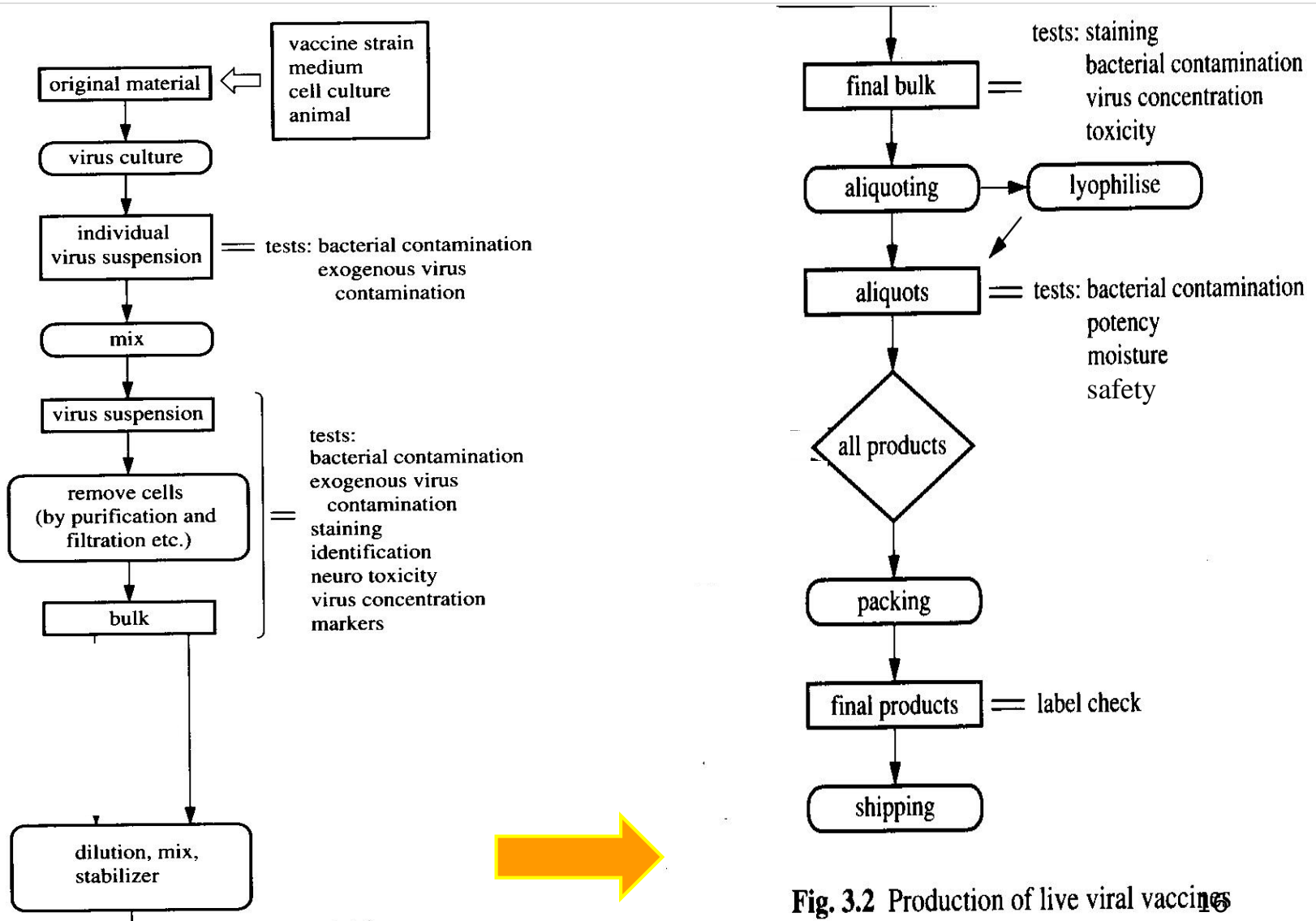


Fig. 3.2 Production of live viral vaccines



申請疫苗試製及田間試驗

- 動物用藥品管理法第十四條之三，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：
 - 種毒種類及來源
 - 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
 - 安全性試驗資料（對象動物安全試驗、回毒試驗、基改生物藥品風險評估報告）



GMP藥廠階段：實驗室試驗

- 安全試驗
- 效力試驗



GMP藥廠階段：實驗室試驗(安全試驗)

□ VICH Guideline 44：

- 材料：GMP藥廠試製批或量產批之疫苗
- 動物：最具敏感性之對象動物（8隻）
- 倍數劑量：批次放行最大含量之10倍劑量
- 重覆劑量：1劑量，間隔可縮短為14天
- 投藥途徑：每1種
- 觀察期間：每天觀察，持續至少14天
- 觀察項目：不得有局部（注射部位）或全身性異常反應



GMP藥廠階段：實驗室試驗(安全試驗)

VICH Guideline 44：

生殖安全試驗

疫苗可用於懷孕動物時

用法用量：至少依標籤仿單宣稱

觀察期間：每天觀察，至少到分娩時

觀察對象：母畜及仔畜

應設置對照組



FINAL REPORT

疫苗名稱

Safety trial – Reversion to virulence – comparative study of the fifth passaged virus recovered in SPF chickens versus the unpassaged vaccine virus

Nature:
Safety

Author:
作者姓名

Protocol:
計畫書編號

Origin:
廠商名稱及地址

TABLE OF CONTENTS

COMPLIANCE STATEMENT	3
RESPONSIBLE PERSONNEL	4
SUMMARY	5
1. OBJECTIVE	6
2. STUDY DATES AND LOCATIONS	6
3. MATERIALS AND METHOD	6
3.1 Materials	6
3.1.1 Product under test	6
3.1.2 Reagents	6
3.1.3 Animals	6
3.1.4 Equipment and supplies	7
3.2 Method	7
3.2.1 Test in animals – constitution of groups	7
3.2.2 Vaccination	7
3.2.3 Clinical monitoring	7
3.2.4 Bodyweight gain	8
3.2.5 Necropsy and sexing	8
3.2.6 Summary of different operations	8
OPERATIONS	9
3.2.7 Data analysis	9
4. DEVIATIONS / OBSERVATIONS	9
5. RESULTS AND STATISTICAL ANALYSIS	9
5.1 Clinical follow-up	9
5.2 Weighing results	10
5.3 Necropsy results	12
6. DISCUSSION	12
6.1 Methodology	12
6.2 Results	12
7. CONCLUSION	12
8. ARCHIVES	13
9. REFERENCE	13



COMPLIANCE STATEMENT

This study was conducted as to comply with OECD Principles of Good Laboratory Practice

These study data have been reviewed by the Sponsor, who certifies that the results reported herein are consistent with and supported by the study raw data.

實驗負責人簽名

日期



GMP藥廠階段：實驗室試驗(效力試驗)

- 材料：GMP藥廠試製批或量產批之疫苗
- 動物：最具敏感性之對象動物
- 劑量：批次放行最小含量
- 用法用量：依標籤仿單宣稱
- 效力評估：攻毒試驗，攻毒株須符合我國流行病學現況或國際公認之強毒株相符
- 評估項目：依疾病種類而定，包括死亡率、發病率、臨床症狀指數、病變指數等
- 應設對照組



GMP藥廠階段：成品檢驗規格

- 成品檢驗項目、檢驗方法及合格標準
 - 原則基於實驗室試驗方法及結果
 - 可開發簡化或替代方法，惟須證明和實驗室方法及結果具有正相關性。
 - 10隻動物 vs 5隻動物（簡化數量）
 - 豬 vs 小鼠（替代動物）
 - 攻毒試驗 vs 相對抗原效價（替代方法）



檢驗紀錄表

檢驗規格及紀錄

■ 成品檢驗方法、規格及紀錄

- 五、安全試驗：選1週齡新城病抗體陰性之健康小雞15隻，任取10隻按其用量用法接種後，觀察3週，均須無任何不良反應而健存，另混飼對照雞5隻，亦須無感染發病情事。
- 六、效力試驗：選4至5週齡未經新城病免疫健康雞12隻，任取10隻按其用量用法接種，餘2隻為對照組，於疫苗接種2週後，連同對照組2隻，以新城病強毒（佐藤株）1000 MLD 行肌肉注射攻擊，觀察2週。試驗雞須有75%以上不呈反應或呈輕微反應後耐過而健存，對照雞須呈典型新城病病症而斃死。

藥品名稱	中文 雞新城病活毒疫苗	外文		劑型	生物製劑 (固體)
批號	試製 Lot 1	包裝	1000 劑量/瓶	製造日期	92.5.8
檢驗依據	參考行政院農委會編印「動物用藥品檢驗標準」第三十節制定			檢驗日期	92.6.9
No.	試驗項目及規格	檢驗結果	檢驗人員	審查人員	
一.	特性試驗: 1. 須具固有理學性狀，為白色固體。 2. 不得含有異物及異常氣味。 3. 加所附稀釋液溶解後，須濃度均一。	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格 <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格 <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格			
二.	真空試驗: 於暗室距離5公釐以內，以 Teslar Coil 行無極放電時，瓶內須有放電。	<input checked="" type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative			
三.	含濕度試驗: 含濕度須為4%以下。	2.13%			
四.	無菌試驗: 不得含有任何可能檢出之活菌。	<input type="checkbox"/> Positive <input checked="" type="checkbox"/> Negative			
五.	安全試驗: 選1週齡新城病抗體陰性之健康小雞15隻，任取10隻按其用量用法接種後，觀察3週，均須無任何不良反應而健存，另混飼對照雞5隻，亦須無感染發病情事。	試驗組： <u>10/0</u> 健存 對照組： <u>5/5</u> 健存			
六.	效力試驗: 選4至5週齡未經新城病免疫之健康雞12隻，任取10隻按其用量用法接種，餘2隻為對照組，於疫苗接種2週後，連同對照組2隻，以新城病強毒(佐藤株)1000 MLD 行肌肉注射攻擊，觀察2週，試驗雞須有75%以上不呈反應或呈輕微反應後耐過而健存，對照雞須呈典型新城病病症而斃死。	試驗組： <u>10/0</u> 健存 對照組： <u>100%</u> 斃死			
檢驗結果	合格	負責人		檢驗人員	



檢驗規格及紀錄

- 日本腦炎不活化疫苗檢驗標準

效力試驗：選二至三週齡（體重七至九公克）健康白鼠三〇隻，腹腔內注射本劑一〇倍稀釋液，〇·一公撮，三日後注射同劑量，第二次注射後第四日，以日本腦炎病毒中山株 10⁻¹次方腦乳劑〇·二公撮注射於腹腔內……。

- 豬環狀病毒感染症不活化疫苗

效力試驗：依下列方法擇一試驗：

- （一）抗原相對效價試驗（ELISA）
- （二）血清相對效價試驗（ELISA）
- （三）抗原含有量試驗（ELISA）
- （四）抗體力價試驗（血清抗體）



GMP藥廠階段：量產及標準化

- 原料標準化：原料檢驗方法及允收標準。
- 製程標準化：製造標準書。
- 品管標準化：
 - 製程管制項目、檢驗方法及合格標準。
 - 成品檢驗項目、檢驗方法及合格標準。



GMP藥廠階段：田間試驗

- 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及效力試驗（攻毒試驗）。
- 效力試驗以血清抗體力價判定時，須先建立前述方式與攻毒保護力之關係



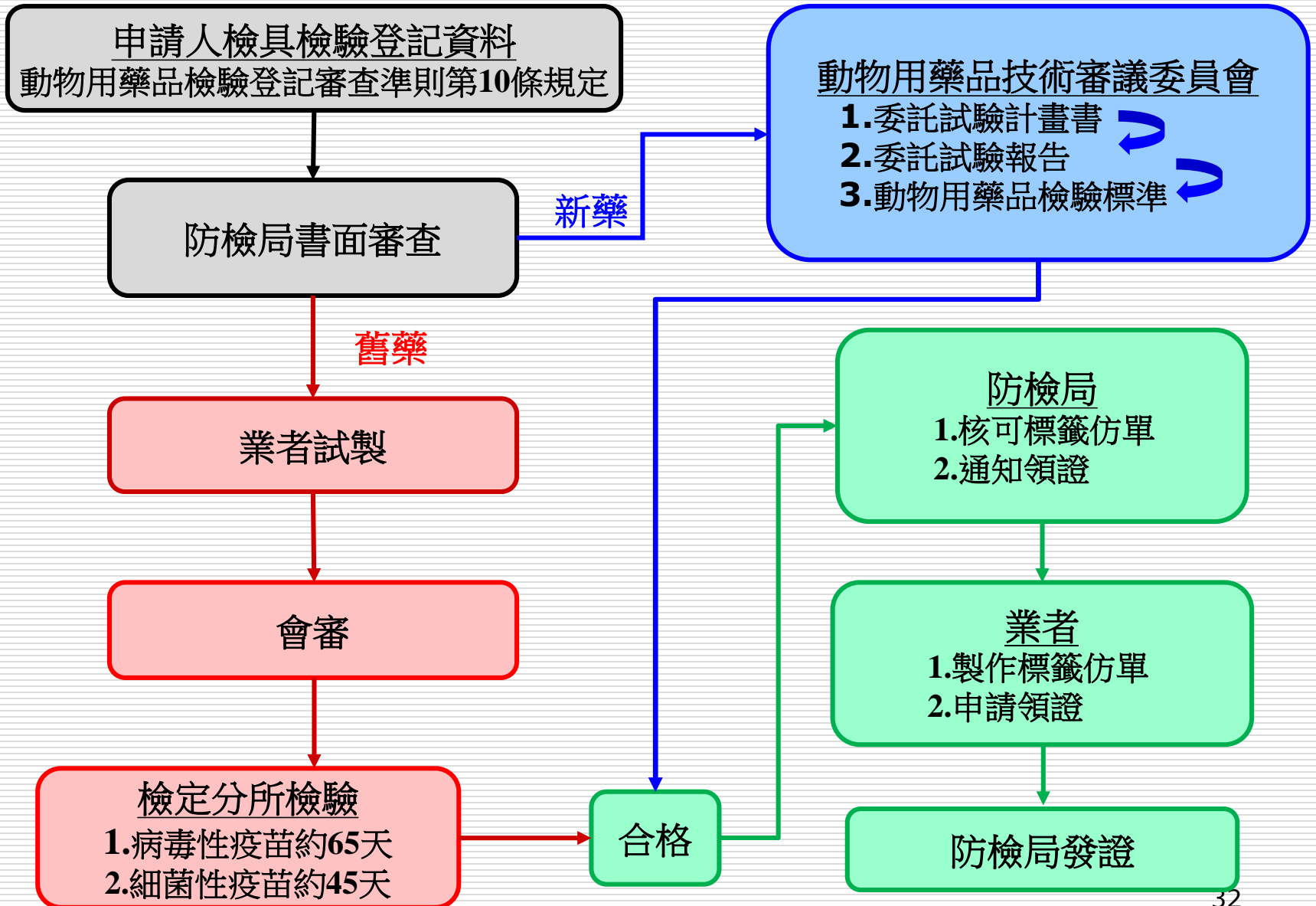
GMP藥廠階段：安定性試驗

- 安定性試驗計畫書應包括：
 - 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**



動物用生物藥品檢驗登記實務操作 - 從產品到許可證

動物用生物藥品檢驗登記流程





何謂新藥

- 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。
例：ILT virus：Serva strain、A20 strain
 - 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）。



製造動物用生物藥品簡化措施



國產新藥委託試驗簡化措施

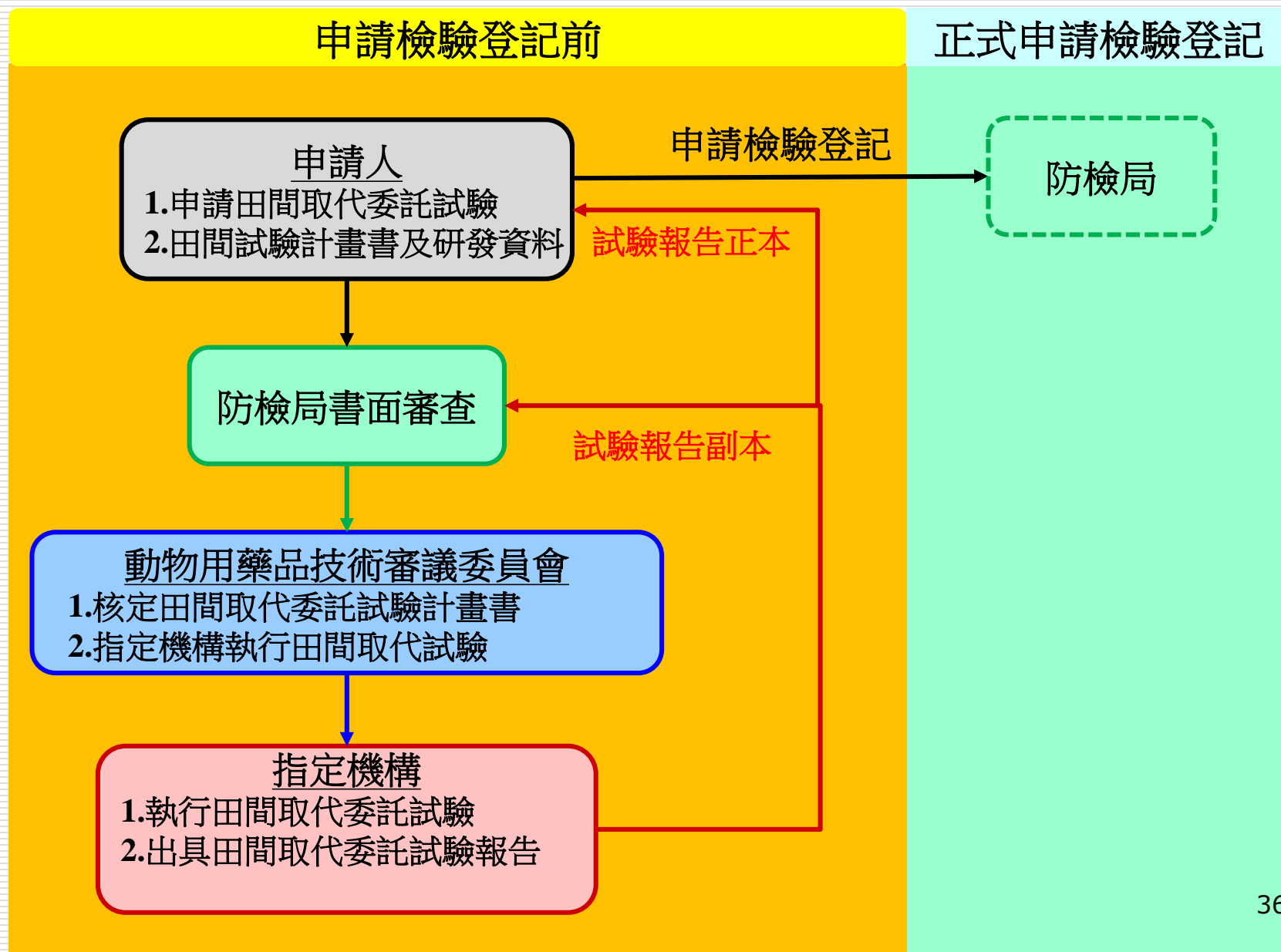
目的:簡化新藥檢驗登記程序、鼓勵國內動物用生物藥品廠進行新藥研發。

對象:國內動物用生物藥品廠研發之不活化疫（菌）苗。

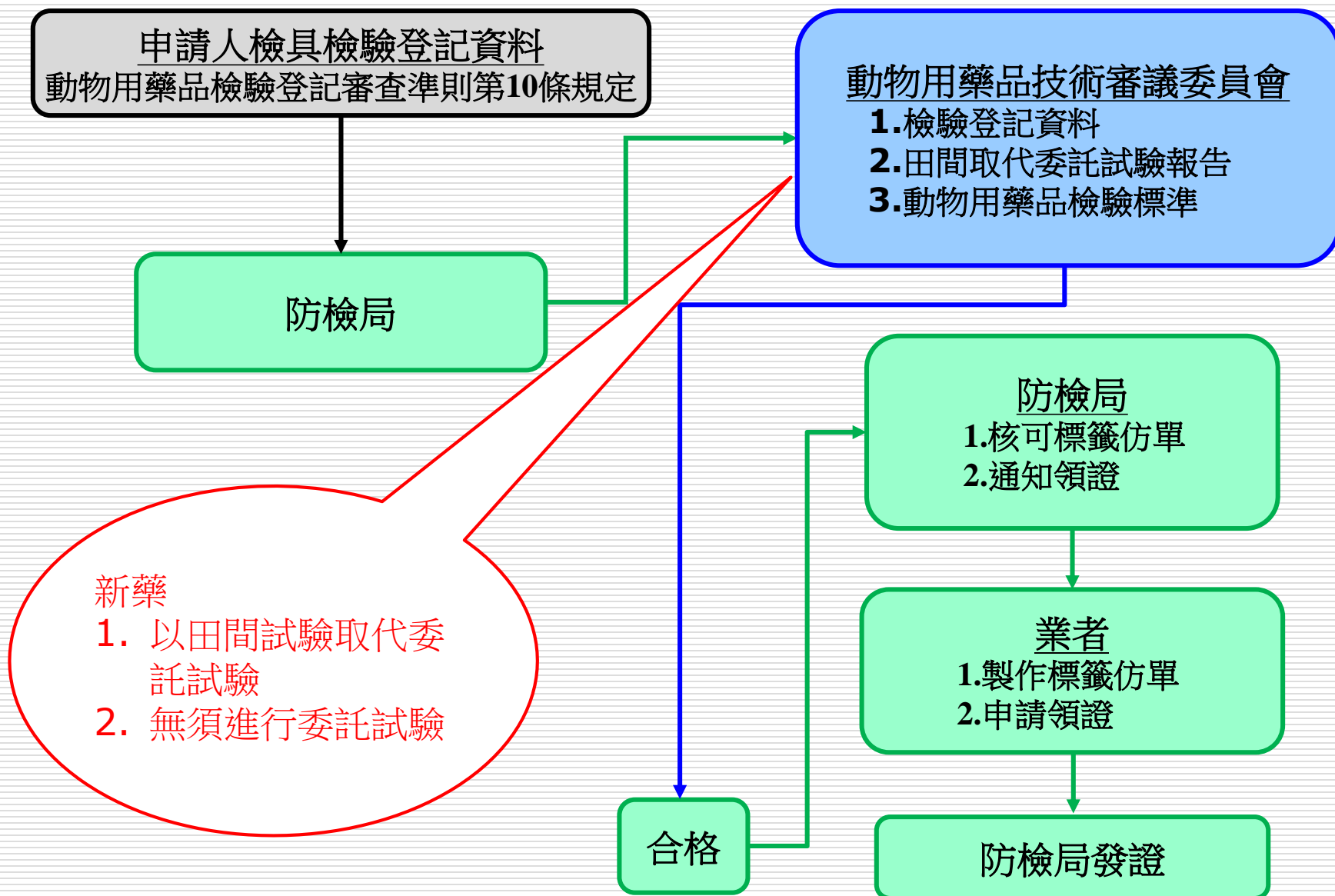
方式:國產不活化疫（菌）苗申請檢驗登記前，需檢附其有關田間試驗計畫書，提經防檢局技審會審議通過，並依核定計畫書內容進行試驗。

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



附錄：疫苗登記事項變更

- 主成分：無法變更
- 賦形劑
- 劑量
- 投與途徑：皮下、肌肉、飲水、點眼…
- 使用方法：第1劑後○週補強
- 適用對象：仔畜、公畜、母畜、懷孕母畜
- 其他：保存期限、注意事項…






疫苗成分變更-主成分

- 主成分：病毒、細菌、次單位等
- 變更項目
 - 主成分本身：無法變更，須申請新證
 - 新城病LaSota株  Ulster 2C株
 - 主成分含量：可以變更，須提供試驗資料
 - 10^5 TCID₅₀/劑量  10^4 TCID₅₀/劑量



疫苗成分變更-主成分

- 每劑量含量變低：
 - 10^5 TCID₅₀/劑量  10^4 TCID₅₀/劑量
 - 應無安全疑慮，但可能影響效力
 - 評估重點：是否影響原有效力
 - 評估標的：所有主成分
 - 直接證據：攻毒試驗，保護力和原疫苗一致，無差異。
 - 間接證據：抗體力價，免疫反應和原疫苗一致，無差異。
 - 須以統計學方法分析。



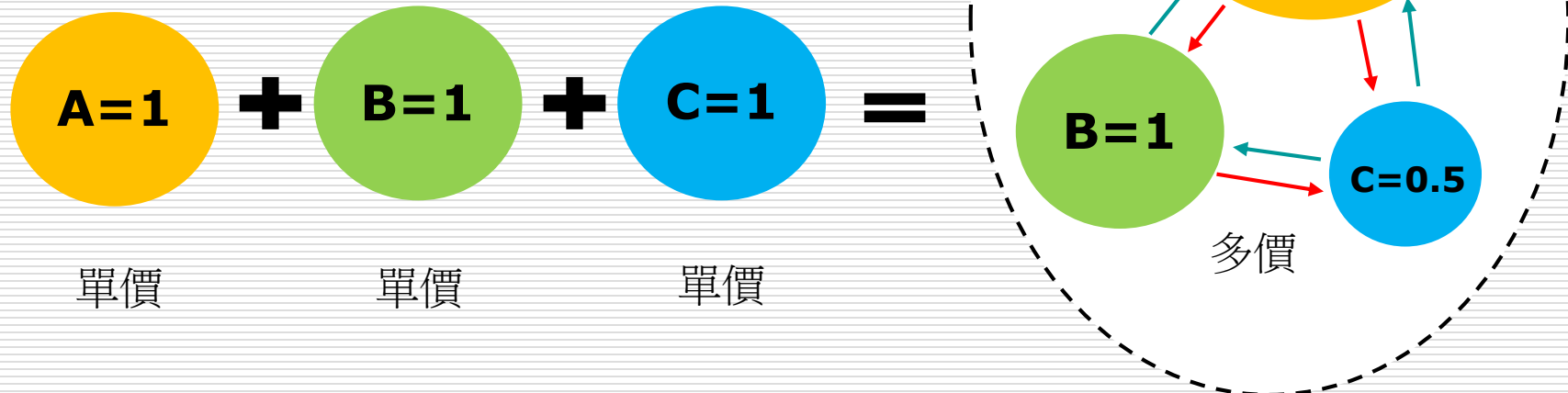
多價疫苗各成分間之影響

■ 多價疫苗各成分不是單一關係

■ $1+1=2$


■ $1+1>2$

■ $1+1<2$





疫苗成分變更-主成分

- 每劑量含量變高：
 - 10^5 TCID₅₀/劑量  10^6 TCID₅₀/劑量
 - 以單價疫苗而言，應無影響效力，可能有安全疑慮
 - 以多價疫苗而言，可能同時影響安全及效力
 - 評估重點：是否影響原有安全及效力
 - 安全：1劑量（不活化）或10劑量（活毒（菌））
 - 效力：與劑量含量變低時之評估原則相同



疫苗成分變更-賦形劑

- 賦形劑：主成分（抗原）以外之成分
 - 溶劑（稀釋液）
 - 安定劑（保護媒）
 - 佐劑
 - 其他
- 變更後是否影響疫苗之安全及效力



疫苗成分變更-賦形劑

- 以保護媒變更為例：
 - 保護媒作用：冷凍乾燥過程中，保護病毒活性
 - 安全考量：
 - 新保護媒成分是否具有毒性？
 - 是否執行安全試驗？
 - 效力考量：
 - 新保護媒對於病毒活性保護力是否維持不變？
 - 是否執行效力試驗？攻毒或測抗體？

***Thank you for Your
Attention***