

出國報告（出國類別：實習）

台日水產動物用藥品檢驗管理研析

服務機關：行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥

品檢定分所

姓名職稱：林俊達助理研究員、陳昱憲助理研究員

派赴國家：日本

出國期間：105年12月18日至105年12月23日

報告日期：106年2月10日

摘要

我國動物用藥品檢驗機關為行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所，日本相對應職掌之檢驗單位為動物醫藥品檢查所(National Veterinary Assay Laboratory, NVAL)，隸屬於農林水產省(Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, MAFF)之獨立機關，負責日本國家獸醫藥物製品管理，藉由此次參訪，兩方國家檢驗單位就水產動物用藥品之發展現況，包含動物用藥品檢驗標準制定、藥品檢驗相關制度及流程、水產疫苗檢驗內容包含魚隻免疫方式、攻毒模式、攻毒菌數測定、後續血清學抗體力價檢測及攻毒試驗結果判讀等實際操作及討論，並參訪其水產魚用疫苗檢定動物舍，了解其動物舍例行管理及生安管控措施，續赴日本本地動物用疫苗製造廠參訪，了解其疫苗製造、品管及相關檢驗，互相交流將有助於提升國內動物疫苗檢驗能力與國際接軌。

目次

壹、目的	4
貳、行程紀要	5
參、內容摘要	6
(一)日本動物用醫藥品檢查所簡介	6
(二)日本動物用醫藥品分類及管理相關資料	10
(三)一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品 申請登記及檢驗資料	12
(四)生物製劑產品申請登記及檢驗資料	13
(五)種批管理制度	15
(六)水產動物用藥品現況	17
(七)參訪水產魚用疫苗檢定動物舍	21
(八)水產疫苗檢驗操作	22
(九)簡介日本動物用一般藥品管理及中草藥類製品管理	28
肆、參訪松研藥品工業株式會社	30
伍、心得與建議事項	32
陸、致謝	33

壹、目的

近來食安問題演變成台灣重大議題，相關畜禽水產品品質及用藥狀況亦受國人矚目重點，一直以來台灣水產養殖產業品質備受國際好評，台灣養殖產業單位面積飼養量大，養殖區域趨於集中，高密度飼養環境下容易導致罹病率增加，養殖業者備受病毒性與細菌性疾病困擾，包含虹彩病毒、神經壞死病毒、弧菌及鏈球菌等，導致魚苗大量損失，影響養殖業者生計。目前國內已上市之水產動物疫苗有石斑魚虹彩病毒不活化疫苗及金目鱸瓶鼻海豚鏈球菌不活化菌苗，疫苗免疫對象魚種包含點帶石斑、龍膽石斑及金目鱸，現行國內許多研究機構、大學院校與生技公司等，皆致力於研究水產動物疫苗，已經有許多水產團隊組成，此外國外亦有水產動物疫苗向我國中央主管機關申請檢驗登記，預計將來會有更多水產動物疫苗上市，可供水產養殖業者使用。因此各類水產動物疫苗檢驗技術建立、檢驗標準評估及檢驗設備適用性等皆為將來面臨到之問題，而日本水產魚用疫苗檢驗標準共計有21個章節，上市疫苗共計有17種劑型(28種產品)，病原種類包含有虹彩病毒(Red sea bream Iridovirus)、神經壞死病毒(Nervous necrosis virus)、弧菌(*Vibrio sp.*)、鏈球菌(*Streptococcus iniae*、*Lactococcus garvieae*、*Streptococcus dysgalactiae*)、愛德華氏菌(*Edwardsiella tarda*)及發光桿菌(*Photobacterium damsela subsp. Piscicida*)等，疫苗檢驗之對象魚種包含了真鯛、七帶石斑、香魚、鮭魚、比目魚及青甘鱈等魚種，藉由本次參訪交流活動，瞭解日本水產魚用疫苗登記制度與研習相關檢驗標準項目，包含魚隻免疫方式、藥物投予方式、安全及效力評估模式及後續血清學檢測等，做為將來水產魚用疫苗登記時田間試驗及檢驗標準制定之參考模式，以因應未來國內水產魚用疫苗登記所需。

貳、行程紀要

日期	星期	行程內容
12/18	日	由桃園機場出發至日本東京成田機場
12/19	一	(一)赴日方動物醫藥品檢查所(National Veterinary Assay Laboratory, 簡稱NVAL) (二)研習動物用藥品檢驗技術管理訓練 1. 日方NVAL業務簡報 2. 概述日本核准水產疫苗檢驗登記 3. 參觀日本水產魚用疫苗檢定用魚舍設施及飼養管理簡介 4. 研習水產魚用疫苗攻毒試驗-攻毒試驗前準備工作
12/20	二	研習水產魚用疫苗攻毒試驗 1. 攻毒試驗用溶液配製 2. 魚隻攻毒接種技術 3. 疫苗接種技術 4. 血液樣本採集技術 5. 病理解剖(疫苗反應確認) 6. 血清分離及不活化技術 7. 攻毒試驗細菌數計算(稀釋及培養)
12/21	三	(一)研習水產魚用疫苗攻毒試驗-魚隻攻毒後外觀觀察 (二)研習日本水產魚用疫苗檢驗標準作業程序 1. 弧菌凝集試驗技術 2. 神經壞死病毒(viral Nervous Necrosis, VNN)中和試驗 (三)簡介日本動物用藥品登記程序 (四)簡介日本動物用藥品檢驗標準建立 (五)簡介日本動物用一般藥品管理及中草藥類製品管理
12/22	四	(一)研習日本水產魚用疫苗檢驗標準作業程序-凝集反應測定(弧菌) (二)綜合討論
12/23	五	(一)參訪日本松研藥品工業株式會社 1. 藥廠業務簡介 2. 製造及實驗室設施設備參訪 (二)日本東京機場搭乘中華航空至桃園機場

參、內容摘要

(一)日本動物用醫藥品檢查所簡介

此次參訪起始會議日方參加人員由所長山本 実(Director General Minoru Yamamoto)會同日方同仁包含檢查第一部部長大石 弘司(Director Koji Oishi)、檢查第二部部長遠藤 裕子(Director Yuko Endo)、檢查第一部細菌學的檢查領域總括上席研究官永井 英貴(Dr. Hidetaka Nagai)、檢定檢查品質保證科長荻野 智絵(Dr. Tomoe Ogino)及協助安排此次會議之檢查第一部免疫學的檢查領域主任檢察官中島 奈緒(Dr. Nao Nakajima)共同與會，首先由中島 奈緒博士進行日本動物用醫藥品檢查所之業務介紹(如附錄一)。



圖 1、主辦單位與參訪單位於起始會議合影。主辦單位左起分別為檢查第二部部長遠藤 裕子、檢查第一部部長大石 弘司及所長山本 実，右起分別為主任檢察官中島 奈緒、檢查品質保證科長荻野 智絵及總括上席研究官永井 英貴。

在日本人用藥品及動物用藥品分屬於不同主管機關，人用藥品屬厚生勞動省(Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW)管轄，動物用藥品的主管機關為農林水產省(Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, 簡稱 MAFF)，負責單位為農林水產省下之消費安全局畜水產品安全管理課(Animal Products Safety Division, Food safety and Consumer Affairs

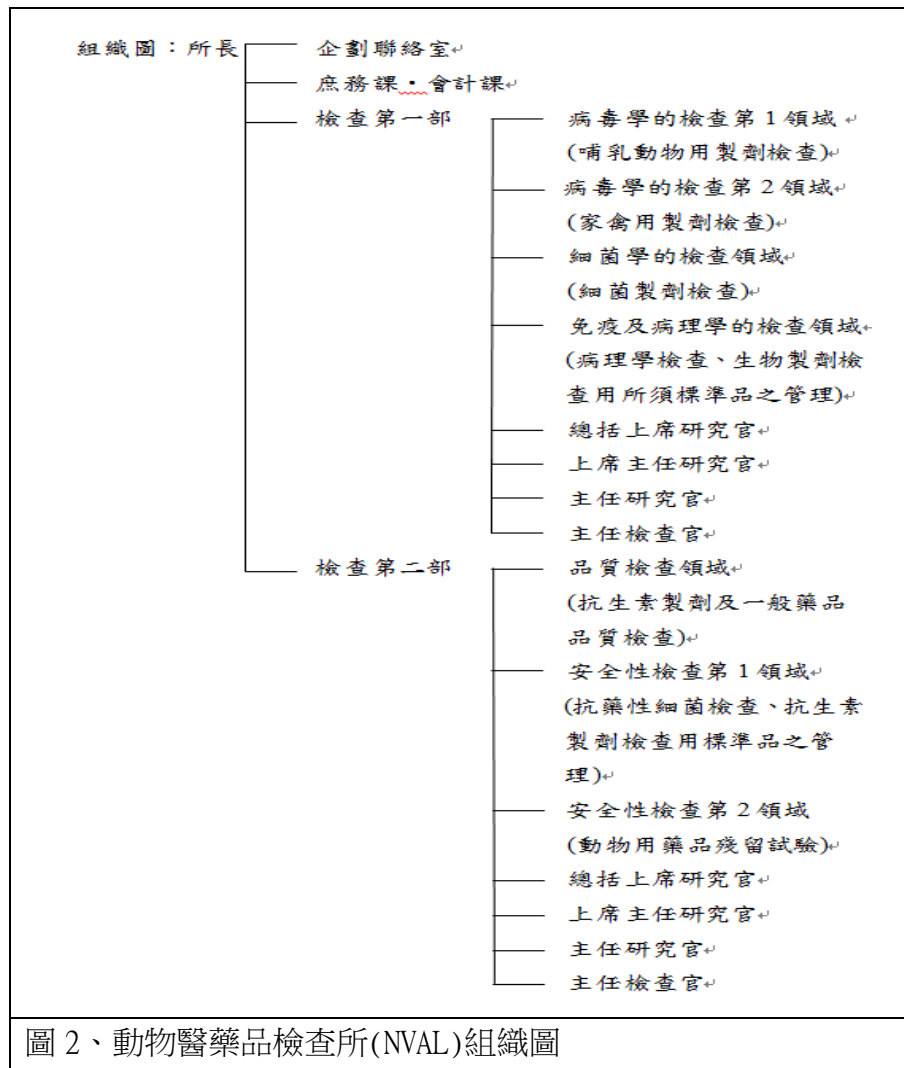
Bureau)，試驗進行單位為農林水產省下之動物醫藥品檢查所(National Veterinary Assay Laboratory, 簡稱 NVAL)。

一、沿革：

1. 動物醫藥品檢查所(NVAL) 成立於 1948 年，隸屬於國家動物衛生研究所(National Institute of Animal Health, NIAH)動物用生物學製劑之國家檢定部。
2. 1950 年農林省畜產局 (現農林水產省生產局畜產部)設立藥事課(Veterinary Drugs Administration Division, VDAD)負責國家動物用藥品檢定業務。
3. 1956 年農林省畜產局藥事課終止，設立動物醫藥品檢查所，設置有業務部、庶務課及調查課。
4. 1959 年動物醫藥品檢查所搬遷至位於國分寺市之新建大樓。
5. 1960 年制定藥事法，並於次年開始執行。
6. 1968 年動物醫藥品檢查所業務部及調查課重新整編為檢查第一部(Assay Division I)及檢查第二部(Assay Division II)。
7. 2010 年動物醫藥品檢查所與日本國家動物衛生研究所(NIAH)共同成立世界動物衛生組織(OIE)於亞洲之動物疾病診斷控制及動物醫藥品評估合作認證中心。

二、組織架構及業務職掌

1. 動物醫藥品檢查所組織架構主要於所長下劃分為企劃連絡室、庶務課、會計課、檢查第一部及檢查第二部(如圖 2)。企劃連絡室分為企劃調整課、審查調整課、技術指導課及檢定檢查品質保證科。檢查第一部分為病毒學的檢查領域、細菌學的檢查領域、免疫及病理學的檢查領域。檢查第二部則分為品質檢查領域及安全性檢查領域。



2. 企劃連絡室

- (1) 企劃調整課又分為企劃調整系及技術聯絡系。企劃調整系負責動物用醫藥品公司檢查業務之企劃及聯絡協調事宜；技術聯絡系負責動物用醫藥品相關的資料收集及檢查技術講習。
- (2) 審查調整課分為生物學製劑系、一般藥品系及抗菌性物質製劑系。生物製劑系負責生物製劑之製造、販賣申請及原料藥登錄申請等技術審查；一般藥品系負責生物製劑及抗生素製劑以外之動物用醫藥品製造、販賣申請及原料藥登錄申請等技術審查；抗菌性物質製劑系負責抗菌性物質之製造、販賣申請及原料藥登錄申請等技術審查。
- (3) 技術指導課分為技術審查系及調查指導系。技術審查系負責動物用醫藥品之再評估(許可證到期後之再評估)以及同等性評估；調查指導系負責動物用醫藥品之各種基礎研究及臨床試驗資料。

(4)企劃連絡室之檢定品質保證科則分為品質保證系及標準品管理系。品質保證系負責動物用醫藥品檢定成績之評估；標準品管理系負責動物用醫藥品相關之標準品檢定成績之評估以及病原微生物之管理。

3. 檢查第一部

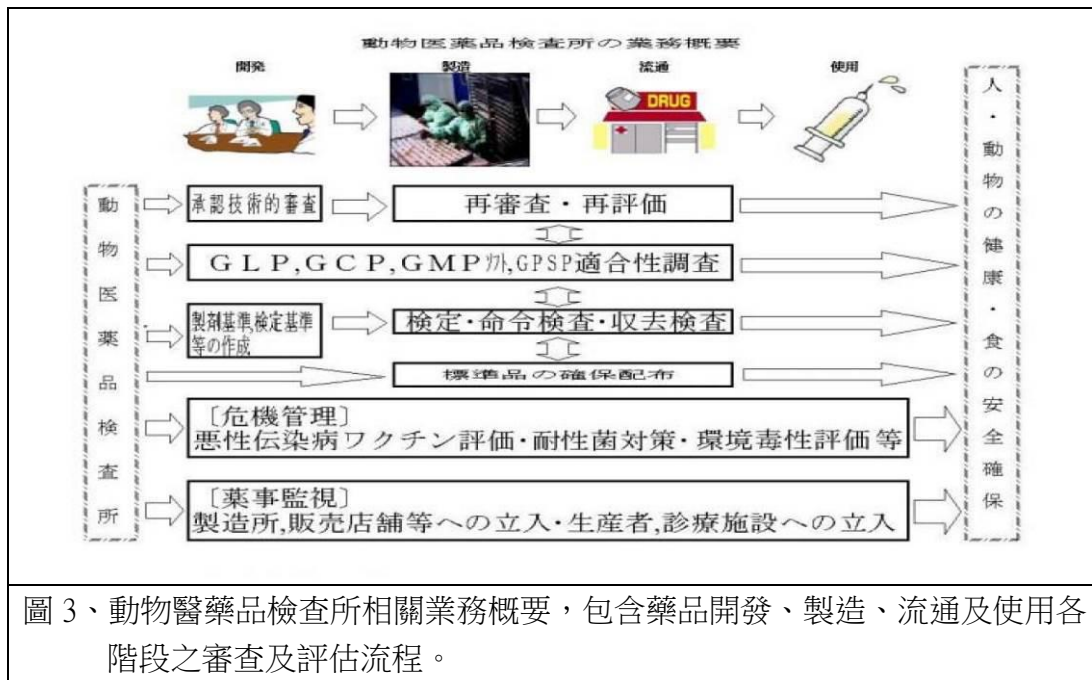
- (1)病毒學的檢查領域負責哺乳動物及家禽動物用病毒製劑之檢查。
- (2)細菌學的檢查領域負責所有細菌製劑之檢查，包含水產用疫苗。
- (3)免疫及病理學的檢查領域則負責病理學檢查、生物製劑檢驗用之標準品管理、異常毒性試驗、毒性限量試驗及家禽疫苗檢驗用所須之初代細胞製備。

4. 檢查第二部

- (1)品質檢查領域負責抗生素製劑以及一般藥品的品質檢查。
- (2)安全檢查領域則負責安全試驗、抗藥性細菌檢查、抗生素製劑檢查用標準品、菌株之管理及動物用藥品殘留試驗。

三、主要任務

- 1.我國動物用藥品檢定的唯一機關為行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所，日本相對應職掌之單位即為動物醫藥品檢查所(NVAL)，隸屬於農林水產省(MAFF)之獨立機關，負責日本國家獸醫藥物製品管理，從動物藥品製造/進口、批發、零售及牧場使用端，監督其質量、效力和安全性(圖3)，並由日本農林水產省授權動物醫藥品檢查所負責執行獸醫國際協調會議(Veterinary International Conference on Harmonization, VICH)以及OIE 聯絡工作站事務。
- 2.負責動物用藥品檢驗，包括生物學製劑的國家檢定、市售藥品抽驗、畜產品中殘留藥物試驗、標準品配售並執行動物用藥品檢驗方法開發與改良研究等，此外，執行動物醫藥品申請者之登記審查、動物醫藥品再評估及副作用報告收集等。
- 3.針對動物用藥品、醫藥部外品(Quasi-drug)以及醫學儀器進行技術檢測及調查，並且提供標準及建議在動物用藥品、醫藥部外品以及醫學儀器生產之各個階段，以確保動物用藥品、醫藥部外品以及醫學儀器之品質、有效以及安全。
- 4.針對不同性質及來源之危機須有處置管理之安全對策，包含海外惡性傳染病、動物來源細菌之抗藥性問題及動物用藥品對於環境影響評估等。



(二) 日本動物用醫藥品分類及管理相關資料

1. 日本依據藥事法(Pharmaceutical Affairs Law)進行所有動物用醫藥品之檢驗登記，登記後始得上市，動物用醫藥品分類包括生物製劑、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑、一般藥品以及醫藥部外品(Quasi-drug)。
2. 其中在日本官方准許上市的生物製劑約有 650 種(包括疫苗、血清及診斷試劑等)、抗生素製劑約有 650 種(Penicillin 及 Oxytetracycline 等)、合成之抗微生物製劑約 300 種(Enrofloxacin 及 sulfadimethoxine 等)、一般藥品約 1400 種(荷爾蒙、維生素、殺蟲劑及腸胃用藥等)、醫藥部外品(Quasi-drug) 約 1,000 種(具殺外寄生蟲效果之頸圈等)。
3. 日本動物用醫藥品的管理分為四階段(圖 4)(附錄二)：
 - (1) 第一階段為上市許可管理(Marketing Approval)，此階段審核標準包括各國藥典規範、日本國家檢驗標準規範、優良實驗室操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)、優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice, GCP)以及優良產品製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)，廠商須準備相關動物用醫藥品檔案資料送交動物醫藥品檢查所，依產品種類分屬不同的醫藥品審議委員會(Committee on Veterinary Products)審核，申請之動物用醫藥品須具備其聲明之效果、不具有害之副作用以及不具公共衛生上的不良效果。

- (2)第二階段為販賣及製造商品質管理(Manufacturing and Quality control)，此階段審核標準參照優良品質規範(Good Quality Practice, GQP)、優良警戒規範(Good Vigilance Practice, GVP)以及優良產品製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)，若為國外製造廠則需至國外廠進行現場查廠，通過審核之製造商及販賣商可得到「製造販賣業許可證(Marketing Approval Holder License, 簡稱 MAH License)」，許可證須每五年重新審查一次。廠商取得製造及上市之許可後，製造之動物用醫藥品需由日本動物醫藥品檢查所進行國家檢定後始得上市。
- (3)第三階段為經銷管理(Distribution control)，藥局或零售業者需取得販售動物用醫藥品販賣許可，始得販售動物用醫藥品。
- (4)第四階段為上市後藥物再評估制度(Evaluation control)，主要分成幾個評估方式，首先新藥物登記後登記販賣之業者應收集藥物上市後 6 年內市場上之有效性及安全性相關結果，做為審議委員會再審查(reexamination)之內容；動物醫藥品檢查所定期收集登記後之藥品相關文獻，對於有疑義之藥品進行篩選，依其收集資料及其重要性移送審議委員會進行再評估；獸醫師則收集臨床上藥物使用後之副作用資訊做為基礎資料，亦可依其重要性提送審議委員會再評估。

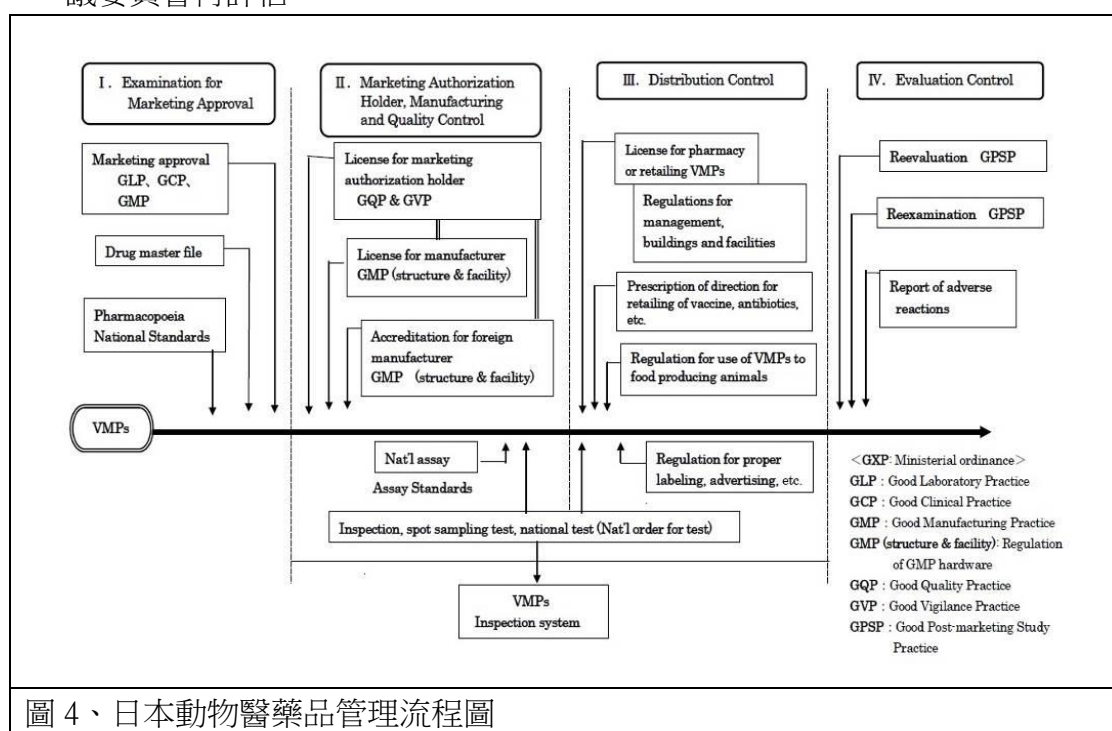


圖 4、日本動物醫藥品管理流程圖

(三)一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品申請登記及檢驗資料

1.檢驗登記申請：此類相關產品於日本申請登記上市時，須檢附資料包含來源及開發之經過、物理、化學或生物學之性狀、製造方法、安定性(連續三批製程資料)、毒性試驗、對象動物的安定性、藥理試驗、吸收等試驗(吸收、分布、代謝及排泄等有關試驗)、臨床試驗(兩個場所以上設施進行之試驗，其中一個須在日本國內進行試驗)及殘留性試驗等(圖 5)。

Data Required for the Application of Approval of Veterinary Medicinal Products (VMPs) Except Biological Products.					
Category and type of data*	Class of VMPs for application**				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
A. Origin or discovery of drug, condition of use in foreign countries, etc.	○	○	○	○	×
B. Data on physical and chemical properties (e.g. data on determination of structure, data on physical and chemical properties, data on specification and test method, etc.)	○	△	△	○	△
C. Data on production	○	△	△	△	△
D. Data on stability (e.g. data on long-term storage test, data on severe test, data on acceleration test, etc.)	○	△	△	○	△
E. Data on toxicity					
1. Data on acute toxicity	○	○	×	○	×
2. Data on sub acute and chronic toxicity	○	○	×	△	×
3. Data on special toxicity (e.g. mutagenicity, local irritation, etc.)	△	△	×	×	×
F. Data on safety for target animal	○	○	△	○	△
G. Data on pharmacological action					
1. Data on effectiveness	○	△	△	○	×
2. Data on general pharmacology	○	×	×	○	×
H. Data on absorption, distribution, metabolism and excretion	○	△	△	○	△
I. Data on results of clinical trials	○	○	○	○	×
J. Data on residue study	○	△	△	○	△

* Contents of each data: See Appendix 1.

** Class of VMPs for application

(1) VMPs containing a new active ingredient

(2) VMPs in new route of administration

(3) VMPs in new dosage and providing a new indication

(4) New combination VMPs

(5) VMPs in similar formulation of products already approved

○: Data shall be submitted.

×: Data may be omitted.

△: Data submission shall be determined depending upon the conditions of each VMP.

圖 5、日本一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品申請登記所須檢附資料

2.上市前國家檢驗：新藥之抗生素製劑以及用於血型診斷之動物藥，每 30 批或每兩年於上市前需進行國家檢驗，非新藥之抗生素製劑、合成之抗微生物製劑、一般藥品以及醫藥部外品，上市前無須進行檢驗。

3.市面抽樣檢驗機制：一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品每年隨機從市場抽樣進行監控，其檢測項目依據日本藥典，包括分子量測定

(Molecular weight)、成份測定(Content)、定性測定(Description)、認定試驗(Identification)以及 pH 值、無菌試驗、密度等檢測。

4. 檢驗單位：一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品之檢驗主要是由檢查第二部之檢查品質領域負責，目前這領域共包含 3 位職員（1 位獸醫及 2 位藥劑師）及 2 位臨時人員。

(四) 生物製劑產品申請登記及檢驗資料

1. 檢驗登記申請：生物製劑產品於日本申請登記上市時，須檢附資料包含來源、開發之經過及已核准使用國家、種毒菌性狀、製程資料、安定性(連續三批製程資料)、對象動物安全試驗資料、藥理試驗資料(包含免疫期程及效力資料)及臨床試驗(兩個場所以設施進行之試驗，其中一個須在日本國內進行試驗)(臨床試驗對象動物雞隻數量須大於 200 隻，哺乳動物數量須大於 60 隻)資料等(如圖 6)。

Data Required for the Application for Approval of Veterinary Biological Products							
Category and type of data*	Class of drugs for application**						
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
A. Data on origin, details of discovery, use in foreign countries, etc.	○	○	○	○	○	○	×
B. Data on physical and chemical properties, etc. (e.g. data on preparation of seed, data on physicochemical and biological properties, data on specification and test methods, etc.)	○	△	△	△	△	○	△
C. Data on production	○	○	△	△	△	○	△
B. Data on stability (e.g. data on long term storage test, data on stability at usage condition, etc.)	○	○	△	△	△	○	△
E. Data on safety for target animal	○	○	○	△	△	×	×
F. Data on pharmacological action (e.g. data on effectiveness, data on time for immunization and the duration, etc.)	○	○	△	○	○	×	×
G. Data on results of clinical trials	○	○	△	○	×	×	×

* Contents of each data: See Appendix 2
 ** Class of biological products for application
 (1) Products containing a new active ingredient or a new combination prescription drugs
 (2) Products in new composition of the approved ingredient
 (3) Products in new route of administration
 (4) Products providing a new indication
 (5) Products in new dosage
 (6) Though a seed for production is different, the property of the seed is judged to be equivalent to those of the approved one at the National Veterinary Assay Laboratory.
 (7) Products in similar formulation of products already approved
 ○: Data shall be submitted.
 ×: Data may be omitted.
 △: Data submission shall be determined depending upon the conditions of products.

圖 6、生物製劑產品申請登記所須檢附資料

2. 上市前國家檢驗：生物製劑產品於上市前須經國家檢驗，由都道府縣之藥事監視員(Pharmaceutical inspector)至製造業者進行抽樣後送動物醫藥品檢查所檢驗，檢驗流程如圖 7 及附錄三。

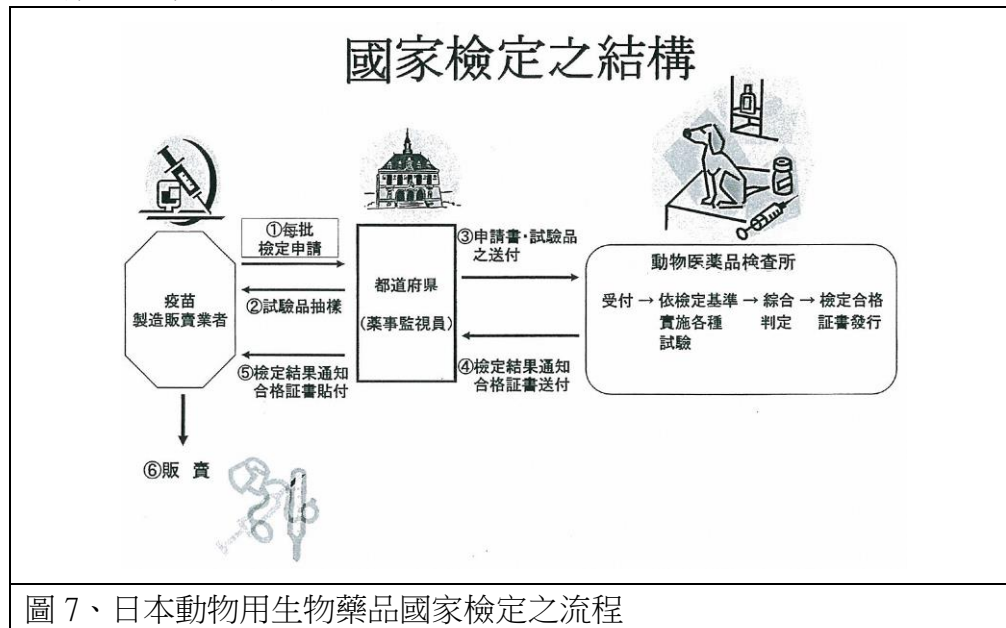


圖 7、日本動物用生物藥品國家檢定之流程

日本相關動物用生物製劑檢驗項目及檢驗標準可於其官方網頁上進行資料查詢，網頁名稱為「動物用生物学的製劑基準名等・手数料・採取数・標準処理期間の一覧」，網址為：<http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>，其查詢網頁摘錄畫面如下：

動物用生物学的製劑基準名等・手数料・採取数・標準処理期間の一覧

血清種 ワクチン（シードロット製劑を除く。）の部 ワクチン（シードロット製劑）の部 診断液の部 一般試験法 試薬・試液等 規格

平成28年9月30日現在

平成28年9月30日 下記の項目を更新しました。

動物用生物学的製劑基準

- ▶ 通則を一部改正
- ▶ 一般試験法のうち、無菌試験法、外来性ウイルス否定試験法及び対象動物を用いた免疫原性試験法を一部改正
- ▶ 一般試験法に、組換え遺伝子等安定性確認試験法を追加
- ▶ 規格のうち、シードロット規格を一部改正

番号	基準名等	Internet		手数料 (単位円)	試験品の採取数(単位本、包、組又は箱)			保存用品の採取数(単位本、包、組又は箱)	標準処理期間
		製劑基準ファイル名	検定基準ファイル名		最終小分容量1本の内容量が5mL未満の場合	最終小分容量1本の内容量が5mL以上20mL未満の場合	最終小分容量1本の内容量が20mL以上の場合		
1	通則	stusoku-1.pdf	ktusoku.pdf	ロット 分注区分	-	-	-	-	-

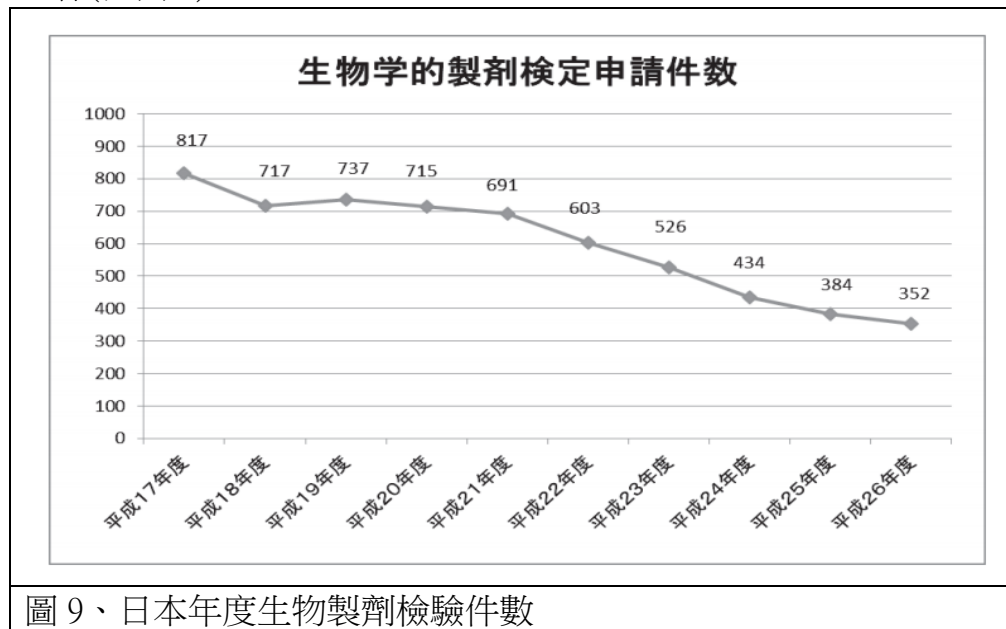
圖 8、日本動物用生物製劑檢驗標準官方查詢網站頁面

頁面所敘「製劑基準ファイル名」內容包含此疫苗之種毒菌株種類、性狀、繼代培養及製程過程、最終成品之檢驗項目及標準，檔案名稱為 SV 開頭；「檢定基準ファイル名」則為則為動物醫藥品檢查所國家檢驗項目及標準，檔案名稱為 KV 開頭。當疫苗廠商向 NVAL 申請登記疫苗通過時，其疫苗廠商的自家檢驗方法會提供給 NVAL，NVAL 依據廠商的方法制定檢定基準，並與廠商協商確定後續依據此方法進行國家檢驗。

3. 市面抽樣檢驗機制：同一般藥品、抗生素製劑、合成之抗微生物製劑及醫藥部外品之市售再檢驗機制，每年平均抽驗 3 至 5 批疫苗進行檢驗。
4. 檢驗單位：由動物醫藥品檢查所檢查第一部負責，包含 1 位部長、4 位總括上席研究官、3 位上席主任研究官、7 位主任研究官、8 位技能職員及 7 位檢驗同仁，共計 30 位。

(五)種批管理制度(Seed Lot System)

1. 日本動物用生物製劑產品(包含血清、疫苗及診斷試劑)檢驗制度和台灣相同為逐批檢驗，從 2005 年(平成 17 年)至 2008 年(平成 20 年)間，每年約檢驗 700 批至 800 批，然日本從 2008 年(平成 20 年)起建立生物製劑產品之種批管理系統，其檢驗件數逐年開始減少，至 2014 年(平成 26 年)檢驗件數為 352 件(如圖 9)。



2. 種批管理制度將疫苗製造用之毒株及菌株，分為 Master Seed(MS)、Working Seed(WS)及 Product Seed(PS)，不同階段所需進行之檢驗略有不同(圖 10)。

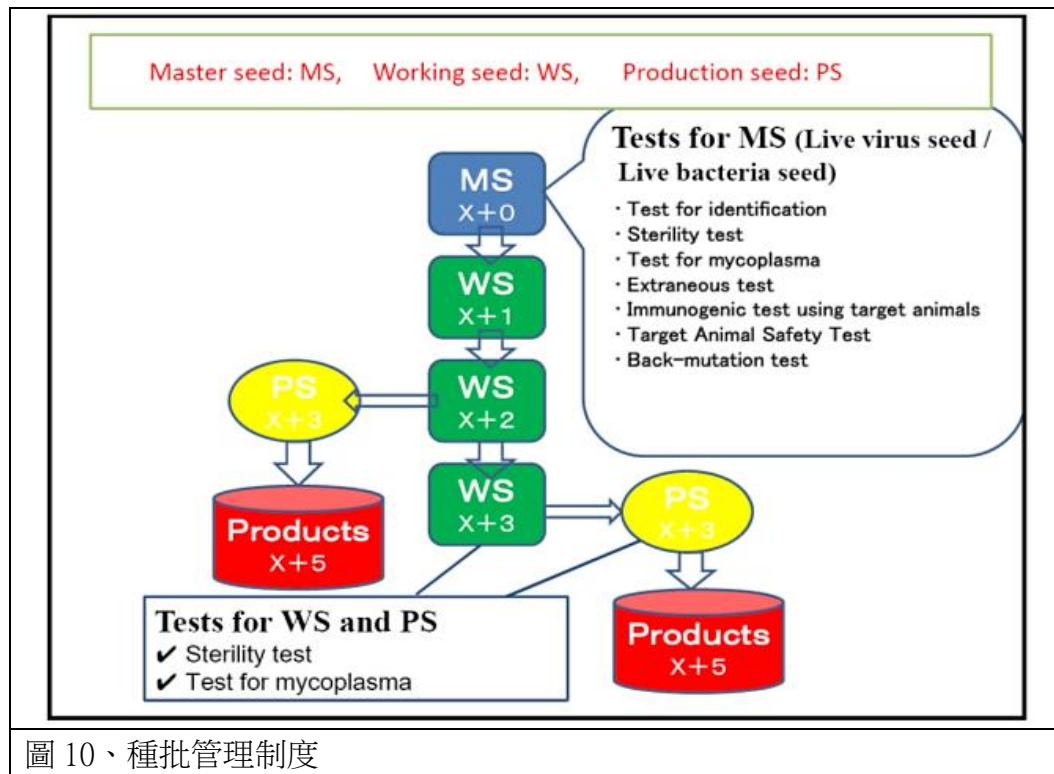


圖 10、種批管理制度

廠商向 NVAL 提出申請，共有 6 種申請文件，包含(1)以細胞培養製成之活毒疫苗、(2)以雞胚胎蛋製成之活毒疫苗、(3)活菌疫苗、(4)以細胞培養製成之不活化疫苗、(5)以雞胚胎蛋製成之不活化疫苗及(6)不活化菌苗等，NVAL 依據廠商所提供之資料進行審核，針對製造疫苗所須毒株及菌株其 Master Seed(MS) 需要進行的試驗包括特性試驗(Test for Identification)、無菌試驗(Sterility test)、黴漿菌試驗(Test for Mycoplasma)、迷入試驗(Extraneous test)、免疫抗原性試驗(Immunogenic test using target animal)、對象動物安全試驗(Target Animal Safety test)以及毒力回歸試驗(Back-mutation test)等。

3. 免疫抗原性試驗主要是要確保 MS 繼代之後其抗原性不會改變，試驗方法是將 MS 及 MS 連續 5 次繼代之後之病原依建議注射方式接種於適當數目之動物體(哺乳類每組使用 3 頭，禽類每組使用 10 頭)，兩組需呈現相同之攻毒結果或抗體反應。
4. 對象動物安全試驗主要是要確認 MS 對於對象動物不具有致病性，試驗方式為將 MS 依建議注射方式接種於適當數目之動物體(哺乳類至少 4 頭，禽類至少 20 頭)，觀察 14 天不可有不良反應。

5. 毒力回歸試驗則是要確保 MS 在對象動物經過多次繼代後，其病原毒力不會恢復，試驗方法是將 MS 依建議注射方式接種於至少 2 隻之對象動物，接種後由臟器分離病毒再次接種對象動物，須連續繼代 4 次，在將最後一次分離之病毒與原先 MS 接種於至少 8 頭之對象動物，觀察 21 天，最後一次分離之病毒其毒力不可比 MS 來的高。
6. 廠商若申請種批管理系統經審核通過後，連續 6 年內生產之疫苗若皆合格並通過再審查(reexamination)之程序，後續生產之疫苗便可免去逐批檢驗。未申請種批管理系統之疫苗以及特殊動物傳染病之疫苗，包含牛瘟、流行性腦炎(如日本腦炎及西尼羅病毒感染症)、豬瘟、高病原性禽流感、新城病及狂犬病等，則每批皆須進行國家逐批檢驗。

(六)水產動物用藥品現況

1. 日本之水產用藥品主要區分為抗菌製劑(Antimicrobials)、一般性藥品及生物製劑(疫苗)等。抗菌製劑目前共計有20種有效成分，一般性藥品中其驅蟲劑(anthelmintic)有6種、消毒劑(antiseptic)2種、麻醉藥劑(anesthetic)1種及維生素(vitamin)6種等。在使用對象設定部份，抗菌製劑、驅蟲劑及消毒劑此三種是以魚種分類學中之目(order)做為其使用分類，如鱸型目、海水鯡目、淡水鯡目等，藥品登記所須試驗時則以該目之代表魚種做為試驗對象，例如海水鯡目之代表魚種為銀鯡、淡水鯡目代表魚種為虹鱒及香魚(如表一)。麻醉藥劑及維生素則可適用於全體魚種。疫苗之給予是以魚種做為分類指標，但鰺魚類則是以屬(Genus *seriola*)做為分類(附錄四)。

表一、日本水產醫藥品之對象魚種分類

對象魚種分類	代表魚種
海水鯡目魚類	銀鯡
淡水鯡目魚類	虹鱒、香魚
鯉魚目魚類	鯉魚
鰻魚目魚類	鰻魚
鱸魚目魚類	鰺魚、真鯛、真鱸
杜父魚目魚類	眼張魚
鰈形目魚類	比目魚

河豚目魚類	虎河豚
十腳目甲殼類	斑節蝦

2. 日本的水產疫苗發展流程，首先於1988年研發上市香魚及虹鱒浸泡免疫用之弧菌不活化疫苗，為日本第一個上市之水產疫苗，續於1990年上市青甘鱒格式乳酸球菌(*Lactococcus garviae*)不活化口服疫苗及注射型真鯛虹彩病毒(Iridovirus)不活化疫苗，2000年開始有油質佐劑疫苗及多價疫苗研發上市，包含2004年上市比目魚魚鏈球菌(*Streptococcus iniae*)不活化疫苗、2008年上市發光桿菌症(Photobacteriosis)不活化疫苗、2010年上市紅甘鱒無乳鏈球菌(*Streptococcus dysgalactiae*)不活化疫苗，至2013年比目魚的愛德華氏病(*Edwardsiella*)注射型不活化疫苗研發上市，目前日本已核准上市之水產疫苗一共有17種劑型(共計28種水產疫苗產品)，皆為不活化疫苗，可依其疫苗劑型、佐劑種類、抗原種類、免疫方式等予以區分。

(1)依疫苗劑型可分成單價疫苗(monovalent vaccine)、雙價疫苗(Bivalent vaccine)、三價疫苗(Trivalent vaccine)及四價疫苗(Quadvalent vaccine)等。

(2)依佐劑有無及種類區分主要分成無佐劑(Non-adjuvant)、油質佐劑(Oil adjuvant)及褐藻醣膠(Fucoidan adjuvant)等。

(3)依其疫苗免疫方式，則有浸泡免疫、口服投與、腹腔注射及肌肉注射等方式。

3. 日本以水產疫苗進行細菌性及病毒性疾病預防及控制成效良好，以青甘鱒格式乳酸球菌感染症(Lactococcosis)為例，此病症從1990年起病例數開始增加至1997年達到最高峰，單是大分縣(Oita)其感染魚隻病例數便達380萬尾，為治療此細菌感染症其巨環類抗生素(Macrolide)之使用量便大幅攀升，然抗生素使用量之增加並未顯著減少乳酸球菌感染症之病例數，直至1997年起格式乳酸球菌不活化疫苗開始施打，隨著每年魚隻疫苗施打數之增加，其格式乳酸球菌感染症病例數及巨環類抗生素使用量呈現大幅減少，至2004年降至最低。

4. 目前日本相關水產疫苗檢驗標準共計有21章節，明細如表二，病原種類包含有真鯛虹彩病毒(Red sea bream Iridovirus)、神經壞死病毒(Nervous necrosis virus)、弧菌(*Vibrio sp.*)、鏈球菌(*Streptococcus iniae*)、*Lactococcus garviae*、*Streptococcus dysgalactiae*)、愛德華氏菌(*Edwardsiella tarda*)及發光桿菌(*Photobacterium damsela*)

subsp. Piscicida)等，疫苗檢驗之對象魚種包含了真鯛(Red seabream)、七帶石斑(Sevenband grouper)、鮭魚(Salmonidae)、比目魚(Olive flounder)、青甘鰲(Yellowtail)、紅甘鰲(Amberjack)及鰺屬(Genus *seriola*)等魚種。

表二：日本水產疫苗相關檢驗標準之原文名稱及中文翻譯名稱

番号	基準名等	中文翻譯	Internet		手数料	
			製剤基準ファイル名	検定基準ファイル名	(単位円)	
					ロット	分注区分
225	イリドウイルス病不活化ワクチン	真鯛虹彩病毒感染症不活化疫苗	SV16400b.pdf	KV16400c.pdf	351,600	23,800
226	イリドウイルス病(油性アジュバント加)不活化ワクチン	虹彩病毒感染症不活化疫苗(油性佐劑)(鰺魚)	-	KV16420.pdf	484,800	23,800
227	まはたウイルス性神経壊死症不活化ワクチン	石斑魚神經壞死病毒不活化疫苗	-	KV16450.pdf	350,100	23,800
228	あゆピブリオ病不活化ワクチン	鮎魚弧菌症不活化疫苗	SV16500.pdf	KV16500.pdf	393,300	23,800
229	さけ科魚類ピブリオ病不活化ワクチン	鮭科魚類弧菌症(Vibriosis)之不活化疫苗	SV16600.pdf	KV16600.pdf	437,800	23,800
230	ひらめエンドワジエラ症(多糖アジュバント加)不活化ワクチン	比目魚愛德華氏病(edwardsellosis)(添加多醣佐劑)之不活化疫苗	-	KV16625.pdf	519,800	23,800
231	ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン	比目魚β溶血性鏈球菌症之不活化疫苗	SV16650.pdf	KV16650b.pdf	407,000	23,800
232	ぶりα溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン	鰺魚α溶血性鏈球菌症之不活化疫苗	SV16700.pdf	KV16700d.pdf	395,400	23,800
233	ぶりα溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(注射型)	鰺魚α溶血性鏈球菌症之不活化疫苗(注射型)	SV16800.pdf	KV16800d.pdf	376,100	23,800
234	ぶりα溶血性レンサ球菌症(酵素処理)不活化ワクチン	鰺魚α溶血性鏈球菌症之不活化疫苗(酵素處理)	SV16900.pdf	KV16900e.pdf	395,400	23,800
235	ぶりα溶血性レンサ球菌症2価不活化ワクチン	鰺魚α溶血性鏈球菌症雙價不活化疫苗	-	KV16925.pdf	702,100	23,800
236	ぶりピブリオ病不活化ワクチン	鰺魚弧菌症(Vibriosis)之不活化疫苗	-	KV16950.pdf	393,100	23,800
237	ひらめストレプトコッカス・パラウベリス(I型・II型)感染症・β溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	比目魚鏈球菌(Streptococcus parauberis)(I型・II型)感染症・β溶血性鏈球菌症混合不活化疫苗	-	KV16975.pdf	970,000	23,800
238	ぶりα溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	鰺魚α溶血性鏈球菌症・類結節症混合(添加油性佐劑(Adjuvant))之不活化疫苗	-	KV16995.pdf	627,500	23,800
239	ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	鰺魚弧菌症(Vibriosis)・α溶血性鏈球菌症混合之不活化疫苗	SV17000b.pdf	KV17000e.pdf	514,200	23,800
240	ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症混合不活化ワクチン	鰺魚弧菌症・α溶血性鏈球菌・無乳鏈球菌感染症混合不活化疫苗	-	KV17010b.pdf	1,012,600	23,800
241	ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	鰺魚弧菌症・α溶血性鏈球菌・類結節症混合(油性佐劑(Adjuvant))不活化疫苗	-	KV17025.pdf	940,100	23,800
242	イリドウイルス病・ぶりα溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	真鯛虹彩病毒(Iridovirus)感染症・鰺魚α溶血性鏈球菌症混合之不活化疫苗	SV17050b.pdf	KV17050e.pdf	662,300	23,800
243	イリドウイルス病・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン	真鯛虹彩病毒(Iridovirus)感染症・鰺魚弧菌症(Vibriosis)・鰺魚α溶血性鏈球菌症混合之不活化疫苗	SV17075.pdf	KV17075g.pdf	1,001,900	23,800
244	イリドウイルス病・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(多糖アジュバント加)不活化ワクチン	虹彩病毒症、弧菌症、α溶血性鏈球菌症、類結節症混合(添加多醣佐劑)不活化疫苗	-	KV17077.pdf	1,140,000	23,800
245	イリドウイルス病・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン	真鯛虹彩病毒(Iridovirus)感染症・鰺魚弧菌症(Vibriosis)・鰺魚α溶血性鏈球菌症・類結節症混合(添加油性佐劑(Adjuvant))之不活化疫苗	-	KV17079.pdf	813,600	23,800

5. 日本一年針對水產疫苗檢驗批數約為 20-25 批，為配合當地水產養殖業者魚苗生產及給予疫苗之時節，疫苗廠商大多集中於當年度之 1 月至 6 月進行水產疫苗生產，續由動物用醫藥品檢查所進行疫苗檢驗，檢驗後提供於水產養殖業者進行魚隻免疫用，於下半年度基本上各疫苗廠商並不製造水產疫苗，亦無相對應之檢驗業務。

6. 日本水產用醫藥品之使用管控，主要由各都道府縣下之動物藥事局、水產局及食品衛生局共同合作。動物藥事局負責指導及檢查醫藥品販賣業者所販賣之藥

品及養殖業者所使用之藥品是否合法，水產局做為指導機關，協助養殖業者魚隻疫病診斷及治療指導，並與漁業協會合作舉辦講習會指導養殖業者醫藥品正確使用方法及使用記錄登載，食品衛生局則依據食品衛生法進行水產品之藥物殘留檢測。水產養殖業者若希望施打疫苗，須向指導機關水產局提出申請，先行檢查魚隻狀況，交付水產用疫苗使用指導書，疫苗販賣業者憑指導書販賣疫苗於養殖業者，養殖業者須依指導機關之指導使用疫苗，並進行使用時狀況紀錄，指導機關則後續進行疫苗使用後之安全狀況觀察並檢查養殖業者之使用紀錄。

7. 廠商在申請水產疫苗檢驗登記時，可分別提出此疫苗針對不同對象魚種其評估方式及安全效力評估結果，不同對象魚種之間其評估方式及指標並不會完全相同，資料提出經審核通過後即可使用於多項魚種。舉例來說如石斑魚虹彩病毒不活化疫苗，此疫苗之免疫對象魚種包含真鯛(或稱嘉鱺魚，red seabream)、縱帶鰺(Striped jack)，馬拉巴石斑(Malaber grouper)、點帶石斑(Orange-spotted grouper)及鰺屬類(Genus *Seriola*)魚種等，國家檢驗時其檢驗魚種為真鯛，疫苗檢驗內容中其效力試驗評估方式為疫苗免疫後以強毒株 10 倍稀釋進行三階段攻毒，其疫苗合格評估指標為當其中一階段對照組死亡率高於 60%時，免疫組存活率須比對照組高 40%以上。除了疫苗檢驗對象魚種真鯛可符合其疫苗效力試驗評估標準外，其餘魚種並不須符合其評估標準。

(七)參訪水產魚用疫苗檢定動物舍

1.日本水產疫苗檢定動物舍分成海水魚試驗區及淡水魚試驗區(如圖 11)。



圖 11、海水魚(左)及淡水魚(右)飼養試驗區外觀

2.日本目前國內並無無特定病原(SPF)試驗魚隻，水產疫苗檢驗所使用之魚隻來自田間養殖魚場，魚隻購入後先行觀察飼養 1 週以上無異常時才進行後續試驗。試驗所須淡水為抽取地下水使用，海水部分則是由外部購買而來，視須求亦使用海水素(人工海水)調配使用。

3.其試驗魚隻飼養設備採取共同水體循環方式(如圖 12)，其每缸水體經由管路共同彙整至後方大型過濾槽，水經由濾棉過濾大體積雜質及飼料殘渣，在經後端之臭氧及紫外燈進行水體消毒後重複使用，試驗期間若因疫苗免疫或攻毒前後須調控水體溫度，則有溫度控制系統可控制(如圖 13)。



圖 12、試驗魚隻飼養魚缸 (左圖為 500 公升魚缸，右圖為 200 公升魚缸)

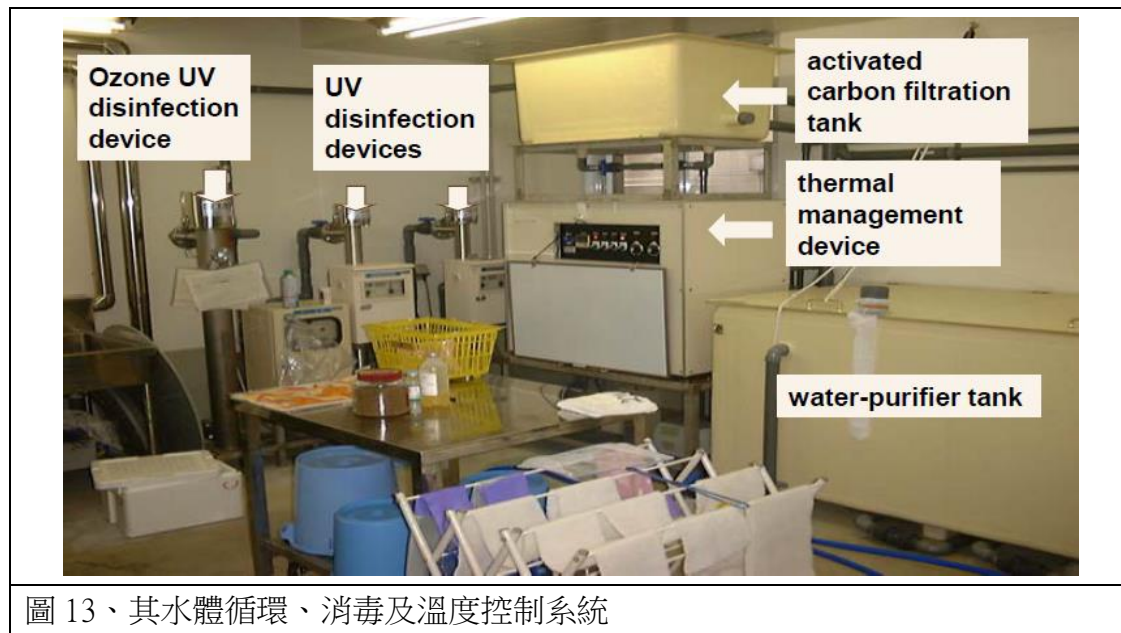


圖 13、其水體循環、消毒及溫度控制系統

4. 魚隻試驗不同於家禽及家畜疫苗試驗模式，試驗成敗常取決於水體狀況及其穩定度，水產疫苗試驗期間，每日飼養管理包含餵飼及食慾觀察、免疫後魚隻臨床症狀觀察、水體顏色、體積及溫度量測紀錄，確保試驗狀況，並以商品化水質檢測套組(包含氨氮檢測、殘餘臭氧檢測及鹽度檢測)檢測水質狀況。
5. 在日本核准 FA-100(含 10%丁香酚(Eugenol))做為魚類及甲殼類麻醉劑，魚類部分以飼養水稀釋 5,000 至 20,000 倍浸泡使用，甲殼類則稀釋 2,000 至 4,000 倍使用，魚類停藥期須 7 天以上，甲殼類則須 10 天以上。
6. 試驗後水體及設備消毒則依據 OIE 水生動物操作手冊規範，以次氯酸鈉(Sodium hypochloride)濃度 50mg/L 進行處理。

(八)水產疫苗檢驗操作

1. 此次參訪由動物醫藥品檢查所負責水產疫苗檢驗之同仁，安排相關水產疫苗檢驗項目之實作，包含疫苗接種、魚隻解剖確認疫苗施打位置、攻毒試驗前準備工作、魚隻攻毒接種技術及攻毒後觀察、攻毒試驗細菌數計算(稀釋及培養)、血液樣本採集及非働化及弧菌凝集試驗操作等。
2. 此次操作所接種之疫苗為虹彩病毒感染症. 弧菌症. α 溶血性鏈球菌症. 類結節症混合(添加油性佐劑)之不活化疫苗，為四價疫苗，其安全及效力試驗評估方式如圖 14。

Example of Fish Vaccine Tests

Iridovirus infection/Vibriosis/Lactococcosis/Pseudotuberculosis

(Oil adjuvant) Inactivated Vaccine

1. Safety Test

【Test animals】 Yellowtail (B.W. 15-100 g)

【Groups】 ①Vaccination group; N ≥ 40, ②Control group; N ≥ 40

【Vaccination】 0.1mL i.p. (①Vaccine or ②PBS)

→ check for clinical abnormalities (25°C, 14 days)

On the last day of the safety test, 10 fish each are taken blood and dissected to confirm the lack of notable abnormalities in the injection site (reaction of injection site is within the acceptable limit).

2. Efficacy Test

2-1. Iridovirus infection

→ ELISA titers are measured using serum.

2-2. Vibriosis

→ *Vibrio* agglutination antibody titers are measured using serum.

【Evaluation】 The geometric mean of the antibody titers in the vaccination group must be $\geq 16 \times$, while that of the control group must be $\leq 4 \times$.

2-3. Lactococcosis

【Challenge】 i.p. challenge with highly virulent *Lactococcus garvieae* to the fish (15 or more per group) that have undergone the safety test.

→ Survival rates are monitored (25°C, 14 days).

【Evaluation】 Provided that 60% or more of the control fish died, the survival rate of the vaccination group must significantly exceed that of the control group ($p < 0.05$, Fisher's exact probability test).

2-4. Pseudotuberculosis

i.p. challenge with highly virulent *Photobacterium damsela* ssp. *piscicida* to the fish (15 or more per group) that have undergone the safety test.

3. Sterility Test

The vaccine is inoculated to a medium and tested for the lack of growth of bacteria or fungi.

圖 14、虹彩病毒感染症、弧菌症、 α 溶血性鏈球菌症、類結節症混合(添加油性佐劑)之不活化疫苗安全試驗及效力攻毒試驗評估內容

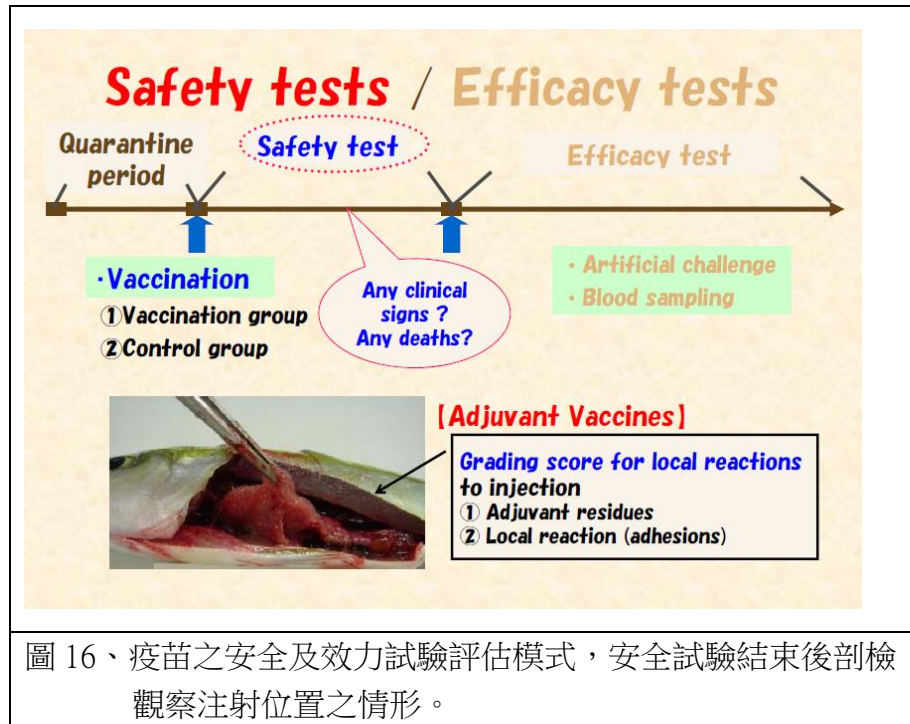
疫苗免疫對象魚種為青甘鰲(*Seriola quinqueradiata*)，疫苗接種方式為腹腔注射 0.1mL，位置於魚的腹側，胸鰭尖端後方(如圖 15)。



圖 15、魚隻腹腔注射位置處

3. 免疫前以 FA-100 麻醉魚隻避免掙扎，免疫時可避免針扎傷魚隻及操作人員。
4. 免疫後之魚隻飼養於水溫 25°C 之循環飼養系統，觀察 14 天，做為安全試驗，每日餵飼及臨床症狀觀察紀錄，除初期可能因疫苗免疫注射引起之短暫食慾不振外，不可有因疫苗因素造成魚隻異常狀況。14 天安全試驗結束後進行魚隻

採血及剖檢，觀察疫苗注射位置之狀況及疫苗佐劑殘留之情形(如圖 16)，若注射部位有因疫苗注射造成之異常情形則須重新檢驗確認。



5. 此四價疫苗安全試驗後之效力試驗執行方式，依其疫苗抗原種類試驗內容可區分為攻毒保護力評估及抗體力價評估等兩種，攻毒保護力評估方式使用於 α 溶血性鏈球菌及類結節保護力評估，抗體力價評估則包含虹彩病毒 ELISA 抗體測定及弧菌凝集抗體力價測定等。此次日方安排製備 α 溶血性鏈球菌之攻毒液及弧菌凝集抗體力價測定等操作。
6. α 溶血性鏈球菌攻毒評估方式，是以可造成對照組魚隻 80% 以上死亡率做為攻毒菌液，其合格標準為攻毒後對照組死亡率達 60% 以上時，免疫組存活率須高於對照組，且具有統計學上顯著差異(Fisher' s exact test, $p < 0.05$)，其菌液之製備流程及菌數測定操作如圖 17、圖 18。

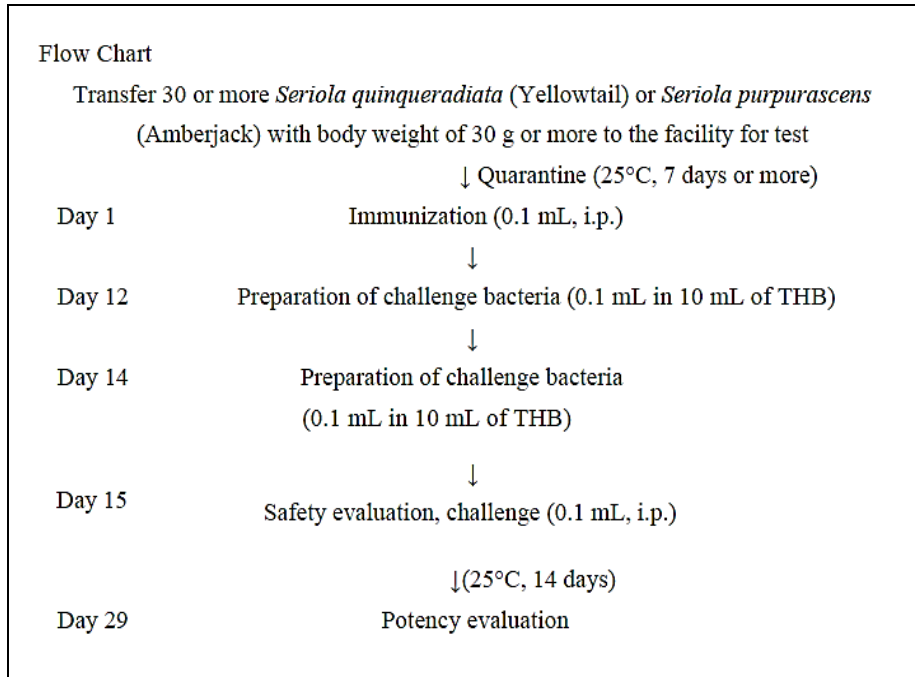


圖 17、α 溶血性鏈球菌攻毒菌液製備流程

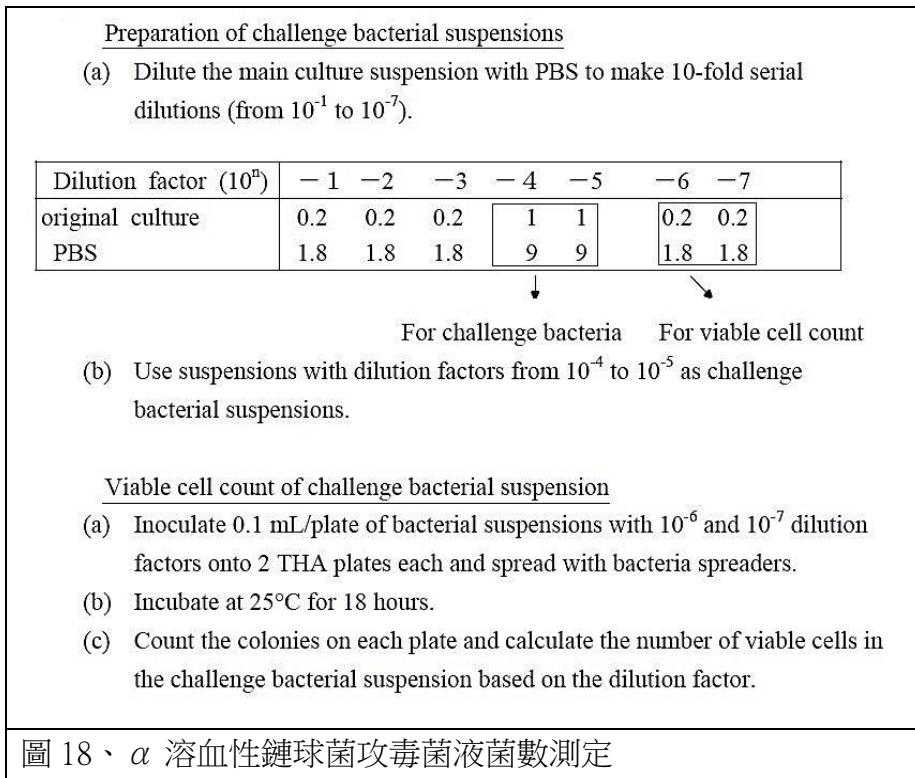


圖 18、α 溶血性鏈球菌攻毒菌液菌數測定

7. 安全試驗後魚隻以心臟採血(如圖 19)方式採集疫苗免疫後之魚隻血清，其血清非動化之方式為經 45°C、20 分鐘處理(如圖 20)，與一般家畜禽免疫後血清經 56°C、30 分鐘之非動化處理流程有所不同。



圖 19、魚隻心臟採血

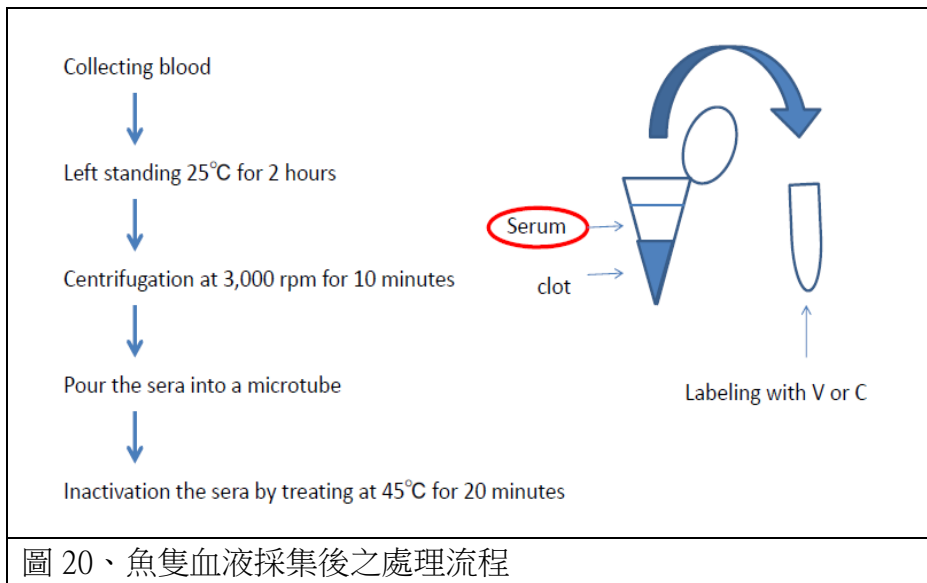


圖 20、魚隻血液採集後之處理流程

8. 以鰻弧菌 (*Vibrio anguillarum* PT-213) 製備弧菌凝集試驗用抗原，製備流程如圖 21。弧菌凝集抗體力價測定操作步驟如圖 22，使用 96 孔 U 型盤進行操作。凝集抗體力價試驗判定時，為方便操作者觀察凝集狀況可使用特殊設備，其凝集情形可反射到下方鏡中直接判定 (如圖 23)。判定方式如圖 24，陽性呈現均勻狀，陰性則會有菌體沉澱，依此疫苗判定標準，疫苗免疫後之弧菌凝集抗體力價須達 16 倍以上，對照組須 4 倍以下。

Preparation of vibrio antigens for the agglutination test

1. *Vibrio anguillarum* PT-213 (the Japanese strain for the agglutination test) is cultured onto 1.0% NaCl Tryptic Soy Agar plate for 16-24 hrs at 25°C.
2. Several colonies are picked up and suspend into a tube containing 30 mL of PBS.
3. The solution is centrifuged at 6000 rpm for 10 min.
4. The supernatant is discarded and 30 mL of PBS are added in the tube.
5. The solution is centrifuged at 6000 rpm for 10 min.
6. The supernatant is discarded and 30 mL of PBS are added in the tube.
7. The solution is centrifuged at 6000 rpm for 10 min.
8. The supernatant is discarded and 10 mL of PBS are added in the tube.
9. The solution is boiled for 1hr.
10. The concentration of Vibrio antigens is adjusted by using the positive reference serum (the agglutination antibody titer must 256 or 512 dilution).

圖 21、弧菌凝集試驗用抗原製備流程

Agglutination test as potency test for vibriosis

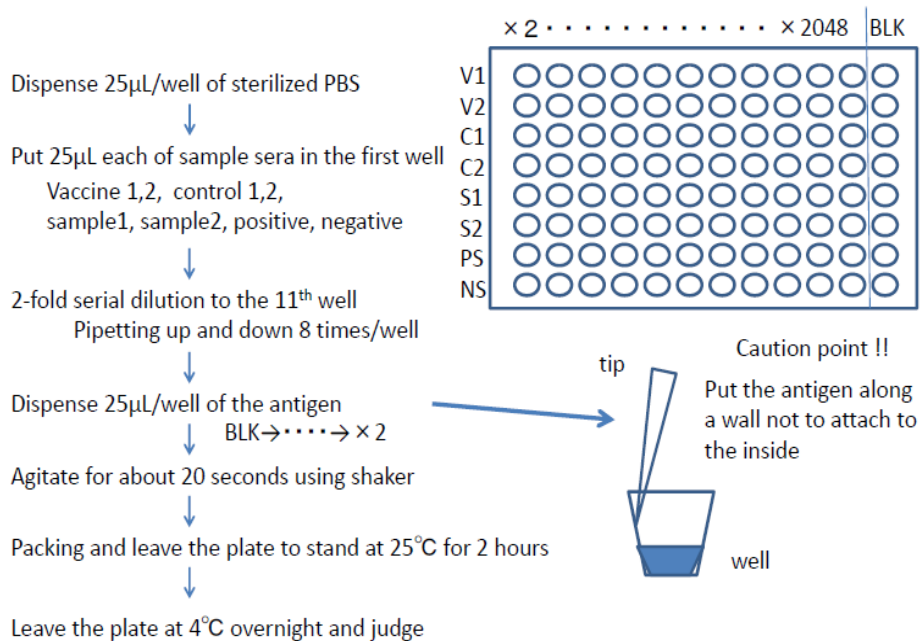


圖 22、弧菌凝集抗體力價試驗流程

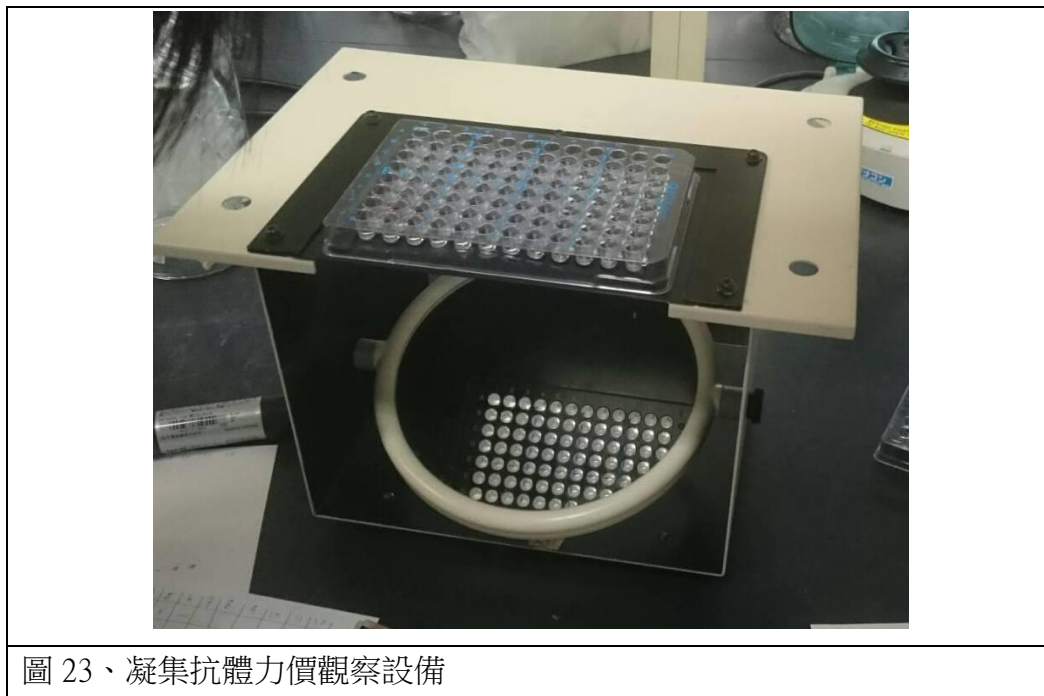


圖 23、凝集抗體力價觀察設備

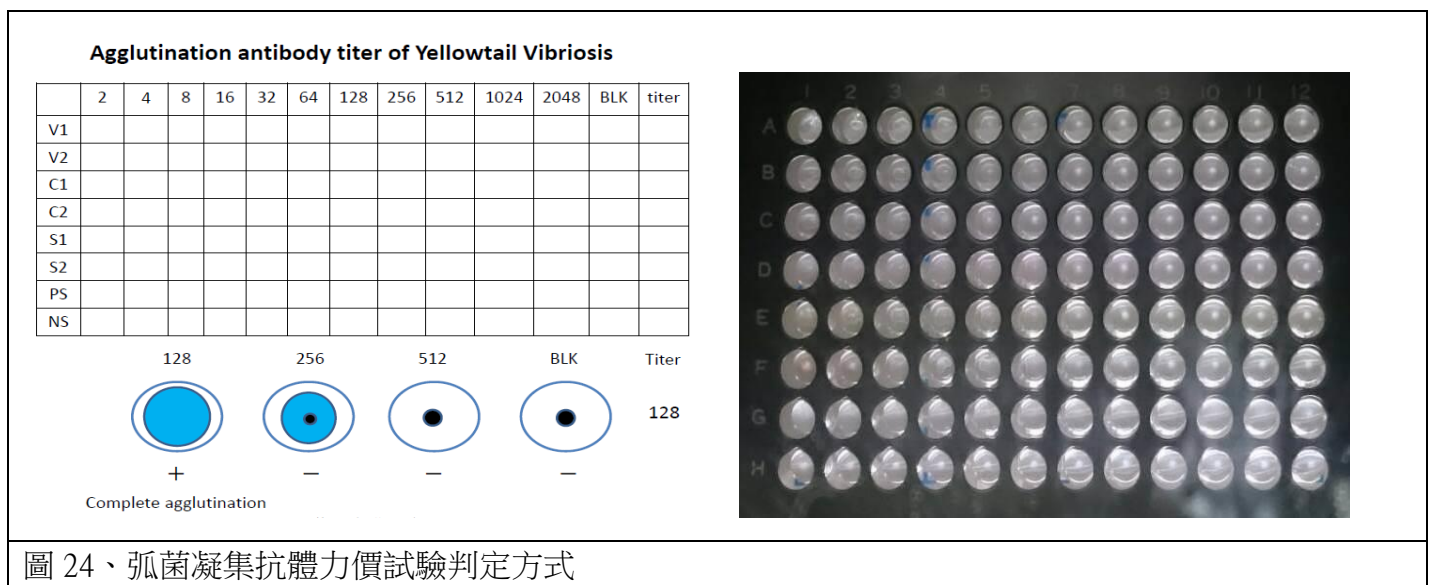


圖 24、弧菌凝集抗體力價試驗判定方式

(九)簡介日本動物用一般藥品管理及中草藥類製品管理

1.日本動物用一般藥品管理制度(附錄五)

動物用一般藥品管理上分為(1)申請審查(2)上市後抽驗及(3)不定期稽核等。

(1)申請審查：台灣於新申請之一般動物用藥品仍須審查後再經過國家檢定實驗室檢驗合格後使得核發許可證，而日本對新申請產品採用文件審查方式，申請廠商需備妥所需文件：如原料、產品檢驗規格與報告，產品研究資料，如毒理、安全、效果等試驗或其他審查機關認定所需檢附資料，經文件審查合

格後，即可取得許可證並可生產販售。

(2)上市後抽驗：日本因採良善管理制度，動物用藥品製造廠對產品品質要求往往超過政府所規範，故政府檢驗單位執行上市後產品品質抽檢，僅針對足以影響產品品質之檢驗項目進行試驗，如鑑別、水分或含量等，毋須執行產品全項試驗，故 NVAL 檢查第二部品質領域實驗室儀器需求依執行市面抽驗檢驗項目配置，設有 4 台高效能液相層析儀(HPLC)、1 台氣相層析儀(GC)、1 台感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)。

(3)不定期稽核：針對動物用一般藥品及生物製劑，依照特性需進行 GMP、GLP 及 GCP 稽核，由 NVAL 專家所組成團隊對全日本所有動物用藥品製造廠執行查核業務，查核頻率約 10~15 場次/年。

2. 中草藥類製品管理

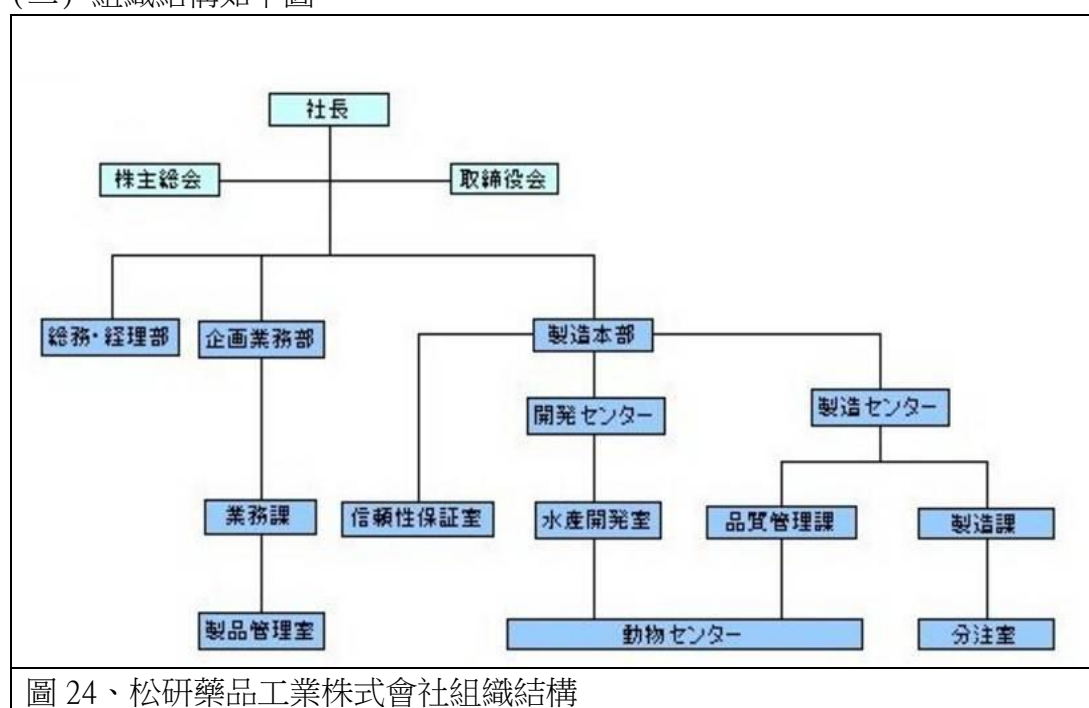
(1)日本動物用中草藥製品目前約已核准約 50 件產品，用途如產食動物消化促進或伴侶動物外耳炎治療、心絲蟲防治等。因中草藥為混合物，且單一產品內中草藥種類眾多，無法逐一進行成分含量檢驗，僅對部分規範檢驗標的，如大黃檢驗其內麻黃鹼含量。惟本類申請案件數量稀少，頻率約數年至十數年始有一件新案申請，且同一般動物用藥品採文件審查，通過後領證。

(2)上市後，與其他藥品相同須接受市售動物用藥品抽驗，但並非所有產品內中草藥定有明確之檢驗標的，故於是市售藥品抽驗時，僅進行部分一般性試驗。

肆、松研藥品工業株式會社(Matsuken Pharmaceutical Industry Co., LTD)

(一)沿革：松研藥品工業株式會社成立於 1957 年 4 月，座落於東京都小金井市，同年取得厚生勞動省及農林水產省之許可，允許人用醫藥品及動物用藥品之製造及販賣。1987 年起開始進行組織培養狂犬病不活化疫苗之生產，1990 年 6 月與荷蘭英特威公司簽訂合約，由該公司引進導入其疫苗相關技術，1990 年 7 月取得水產疫苗之生產核准。

(二)組織結構如下圖：



(三)其生產疫苗品項包括豬用疫苗、犬用疫苗及水產疫苗等。

(1)豬用疫苗主要之相關技術主要是由荷蘭英特威授權及技術轉移，種類包含：豬丹毒活菌苗(小金井 65-0.15 株)、豬胸膜肺炎放線桿菌不活化疫苗(包含外毒素 ApxI、ApxII、ApxIII 及菌體外膜蛋白(Outer Membrane Protein ; OMP)、豬丹毒不活化菌苗(血清型 2 型)、豬假性狂犬病基因缺損活毒疫苗及豬鏈球菌不活化疫苗(P1/7 株)等。

(2)犬用疫苗為狂犬病不活化疫苗(RC.HL 株)。

(3)水產疫苗包含： α 溶血性鏈球菌症不活化疫苗(Lactococcosis vaccine)、比目魚 β 溶血性鏈球菌症不活化疫苗(β -haemolytic

streptococcosis vaccine)及比目魚鏈球菌(I型·II型)感染症· β 溶血性鏈球菌症混合不活化疫苗(β -haemolytic streptococcosis/*streptococcus parauberis* combined vaccine)等。

(四)為拓產國際市場，該公司積極向國外申請水產疫苗檢驗登記，亦有意向台灣提出檢驗登記申請。目前已向南韓及中國大陸申請登記比目魚鏈球菌(I型·II型)感染症· β 溶血性鏈球菌症混合不活化疫苗，南韓已檢驗登記完成上市而中國大陸則正在審查中，此疫苗在日本免疫對象魚種為比目魚，疫苗免疫方式為腹腔注射(圖 26)，比目魚的體型特殊腹腔位置偏腹側前方，跟一般魚隻位於腹鰭末端有所不同，且比目魚皮膚較厚注射時須確認針頭有穿透的感覺。



圖 25、比目魚飼養情形



圖 26、比目魚腹腔注射位置(如箭頭標示)

伍、心得與建議事項

- 一、水產疫苗之檢驗方法建立，會隨著國家不同的防疫政策、疫病傳播方式、抗原之種類、使用對象動物之生物特性，甚至是產品劑型的不同或製造廠商特有的專利技術等，而有不同的檢驗方法。以日本弧菌疫苗檢驗方式為例，其多種疫苗抗原皆為鰻弧菌(*Vibrio anguillarum*)，但針對不同疫苗其效力評估方式則有浸泡攻毒效力評估、腹腔攻毒效力評估及免疫後血清抗體力價測定等三種不同方式，每一種不同的試驗方法就有不同的實驗動物需要量，試驗所需之時間也各不相同，這都影響檢驗之實驗設計。我國水產魚用疫苗檢驗標準中在一般試驗包含特性試驗、無菌試驗、真空試驗及防腐劑試驗等除可沿用現行陸生動物之檢驗標準外，在安全試驗及效力試驗等動物試驗，仍須針對台灣特有魚種及病原，建立其動物試驗平台、檢測方式及標準作業程序。
- 二、台灣水產養殖業魚種眾多，且多屬溫水魚種，如石斑、烏魚及鱸魚等，與日本之真鯛、比目魚、鰺魚及香魚及歐、美之冷水性鮭鱒魚等品種不同，即使相同水產病原對於不同魚種之間，其病原感受性亦有所差別，且由於他國流行之病毒株或菌株仍與本國有所差異，國外欲輸入之水產疫苗，若要使用於本國水產養殖產業，是否真能提供足夠之保護效力，仍須以台灣本土分離株進行效力試驗或其抗體力價測定方式加以評估，但其原廠廠規之檢測評估方式，仍可做為國家水產疫苗檢驗之參考。
- 三、目前我國已上市之水產魚用疫苗，包含行政院農業委員會家畜衛生試驗所自行研發上市的石斑魚虹彩病毒不活化疫苗及國外輸入的金目鱸瓶鼻海豚鏈球菌不活化疫苗等，但目前國內有許多機關學校及生技產業等團隊正積極研發水產疫苗，亦有國外疫苗廠商評估我國市場，且參考日本的經驗，水產疫苗之使用可大幅減少因疫病而須投與之抗菌藥品，相信後續我國仍有許多水產相關製劑產品會上市嘉惠水產養殖業者，提升魚體免疫力減少藥劑使用，亦保障民眾食的安全。

陸、致謝

感謝日本動物醫藥品檢查所（NVAL）及松研藥品工業株式會社(Matsuken Pharmaceutical Industry Co.,LTD)熱誠接待及協助本次參訪行程。