

行政院及所屬各機關出國報告（出國類別：其他）

參加第 9 屆國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化推廣論壇（9th VICH Outreach Forum）會議

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

謝宗發/行政院農業委員會動植物防疫檢疫局/科長/02-2343-1413

馬英萍/行政院農業委員會動植物防疫檢疫局/技正/02-2343-1440

派赴國家：日本

出國期間：106 年 11 月 13 日至 106 年 11 月 16 日

報告日期：107 年 2 月 6 日

行政院及所屬各機關出國報告提要

出國報告名稱:參加第 9 屆國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化推廣論壇(9th VICH Outreach Forum)會議

頁數: 34 含附件: 否

出國計畫主辦機關/聯絡人/電話

農委會動植物防疫檢疫局/陸怡芬 /02-3343-2052

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

謝宗發/農委會動植物防疫檢疫局/科長/02-2343-1413

馬英萍/農委會動植物防疫檢疫局/技正/02-2343-1440

出國類別: 1 考察 2 進修 3 研究 4 實習 5 其他

出國期間: 106 年 11 月 13 日至 106 年 11 月 16 日 出國地區: 日本東京

報告日期: 107 年 2 月 6 日

分類號/目: F7/農產品檢疫及動物衛生

關鍵詞: 動物用藥品、疫苗、檢驗登記、藥品不良反應通報、細菌抗藥性

內容摘要: (二百至三百字)

國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化組織(VICH)主要致力於動物用藥品檢驗登記上市要求技術資料之規範與調和,該組織為使更多非會員國瞭解相關規範,並參與運作,於 2011 年和世界動物衛生組織合作共同成立「VICH 推廣論壇會議(VICH Outreach Forum)」,提供 VICH 相關基準(Guideline)、教育訓練,並鼓勵 OIE 會員國參加分享各國推動 VICH 經驗。

第 9 屆 VOF 會議於 106 年 11 月 14~15 日在日本東京召開,我國為 OIE 會員國,亦獲邀參與。本次論壇就多項動物用藥品議題進行報告及討論,包括區域性組織及技術合作、藥品不良反應通報、細菌抗藥性調查、應用自家疫苗替代抗生素、檢驗登記系統簡介、疫苗效力及安定性試驗等,並針對部分議題進行小組討論,有助瞭解 VICH 推動相關基準之現況及建議,可供我國擬定未來動物用藥品管理政策及檢驗登記文件要求之參考。

壹、緣由及目的

為能有效達成動物用藥品在國際貿易的流通上能夠更加順暢，並減少國與國之間對於動物用藥品檢驗登記技術水準的歧異性，同時能建立一套國際通用之技術指引，俾讓各國在制訂相關規範時能有所參考。因此，歐盟、美國及日本等 3 個國家(地區)於 1996 年合作正式成立了國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化組織(International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, VICH)，其設立目的主要為調和各會員國對於動物用藥品檢驗登記資料之要求水準，減少差異性，使各會員國間之標準能更趨於一致。

有鑑於動物用藥品品質之安全與否，與動物疾病防治及維護動物健康息息相關，而健康動物能生產安全衛生的肉、蛋、乳等，不僅是人類重要的蛋白質來源，同時衛生的肉品，也能確保人類不會因為食物鏈(Food Chain)的傳播，而感染人畜共通傳染病。此外，正確治療動物的疾病，免除動物因病受苦，也是維護動物福祉的重要手段之一。因此世界動物衛生組織(World Organisation for Animal Health, 簡稱 OIE)雖非 VICH 正式成員，但自 VICH 成立後，即透過法國食品、環境及職業健康安全局(French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES) 為代表參與 VICH 之討論，並鼓勵各 OIE 會員國也參與及瞭解 VICH 制定基準(Guideline)之過程，因此兩者共同促成 VICH 推廣論壇會議(VICH Outreach Forum, 簡稱 VOF)之舉辦。

2011 年 11 月於日本東京舉辦之第 26 屆 VICH 指導委員會會議(Steering Committee meeting)同意舉辦 VOF，旨在邀請非 VICH 會員國家或區域、OIE 及 VICH 指導委員會共同參與討論，以作為 VICH 擬定及推動相關基準之參考。第 1 屆 VOF 係於 2012 年 6 月在比利時布魯塞爾舉辦，而後每年配合 VICH 指導委員會會議舉辦時間，於會前舉辦 VOF。

VICH 在 2017 年 11 月 14 及 15 日於日本東京舉辦第 9 屆 VOF，身為 OIE 會員國，我國亦獲邀參與。本次論壇由 VICH 會員國及非會員國就多項動物用藥品議題進行報

告，包括區域性組織及技術合作、動物用藥品不良反應通報系統、應用 VICH 第 27 號基準執行細菌抗藥性監測之成效、研訂自家疫苗管理規範以取代使用抗生素、動物用藥品檢驗登記系統簡介、動物用生物疫苗效力及安定性試驗、VICH 生物性製劑基準之回顧評論等，同時針對部分議題進行小組及開放討論，有助參與成員瞭解 VICH 會員國動物用藥品管理趨勢及非會員國推動 VICH 基準現況及執行困難之處，相關結論及實務經驗，可供我國擬定未來動物用藥品管理政策及檢驗登記文件要求之參考。

貳、 議程

106 年 11 月 14 日(星期二)		
時間	議程	主持人/主講人
14:00	開幕式	日本農林水產省(JMAFF) 世界動物衛生組織(OIE)
14:10	報告事項： 第 8 屆 VOF 及第 34 屆指導委員會議重要工作報告	VICH 秘書處
14:20	報告事項： OIE 動物用藥品相關活動報告（自第 8 屆 VOF 後）	OIE
14:30	討論議題一： 1.區域性組織及技術發展合作之現況 1-1 美洲地區 1-2 東南亞國家協會 2.對 VICH 秘書處及觀察員推動經驗	美洲動物用藥品委員會 (CAMEVET) 東南亞國家協會(ASEAN) 歐盟(EU)
15:30	茶敘	
15:45	小組討論： 推動區域組織及技術合作發展	
17:15	小組報告	各討論小組
18:00	第一日議程結束	

106年11月15日(星期三)		
時間	議程	主持人/主講人
9:00	討論議題二 動物用藥品不良反應通報系統	美國食品及藥物管理局(FDA)
9:30	開放討論	全體與會代表
10:30	茶敘	
11:00	報告事項： 1.應用VICH第27號基準執行細菌抗藥性 監測之成效 2.研訂自家疫苗管理規範以取代使用抗 生素	JMAFF 泰國
12:00	動物用藥品檢驗登記制度： 1.奈及利亞之檢驗登記制度 2.辛巴威之檢驗登記制度 3.VICH 於汶萊辦理檢驗登記培訓研 討會之經驗回饋	奈及利亞 辛巴威 JMAFF
12:30	午餐	
14:00	特定議題 1.動物用疫苗之效力試驗及安定性研究 2.VICH 生物性製劑基準之回顧評論	美國農部(USDA) JMAFF
15:30	茶敘	
16:00	綜合討論：第10屆VOF議題之建議	全體與會代表
16:45	結論	JMAFF VICH 秘書處
17:15	閉幕式	

參、 內容摘要報告

一、 11 月 14 日

會議由日本農林水產省國家獸醫分析實驗室主任 Kenji Ohara 博士和法國世界動物衛生組織(OIE)獸醫藥品協會主任 Jean-Pierre Orand 博士共同主持(代表 OIE)。Dr. Ohara 在開幕式上歡迎與會者參加在東京舉行的第九屆 VICH 外聯論壇 (VOF) 會議。Dr. Orand (代表 OIE)向與會者說明這次會議與 2011 年 10 月第一次聯絡會議地點是相同的，在次年啟動了 VOF，OIE 認為這些會議非常重要，可支持全球協調一致從而提高動物用藥品的品質，並保持和改善動物的健康。VOF 會議的目標是交流訊息和經驗，建立全球合作的網絡。

第 8 屆 VOF 及第 34 屆指導委員會重要工作報告

VICH 秘書處 (VICH SC) 報告了第三十四屆 VICH 指導委員會在布宜諾斯艾利斯舉行的第八屆 VOF 會議與會者提出的問題的討論結果。根據收到的意見，第九屆 VOF 議程包括：

- VICH 秘書處和觀察員的經驗，描述歐盟在動物用藥品(VMP)授權方面的區域合作
- 討論如何發展區域組織和合作系統
- 藥物不良反應通報系統：VOF 成員的需求、全球電子系統、分享藥物不良反應系統資料
- 細菌抗藥性(AMR)以及 VICH GL 27 在日本使用情形
- 替代抗生素：在泰國如何進行管理規範自家疫苗
- 疫苗穩定性和免疫原性研究
- 關於生物製劑 VICH GLs 的審查
- 在汶萊舉行的東盟國家培訓研討會之經驗回饋
- 新的 VOF 成員註冊登記規範 (奈及利亞和辛巴威)

秘書處還特別強調了 VOF 成員的專家在不同的專家工作組活動中的積極作為。VOF 請與會者注意，在 2020 年之後，VOF（和 VICH SC）會議之間的時間間隔可能會從 9 個月變更為 12 個月。

世界動物衛生組織(OIE)動物用藥品相關活動報告(自第 8 屆 VOF 後)

OIE 與生物標準委員會專家對 VOF 活動持續支持。每次會議後還向 181 個 OIE 成員國提供 VOF 活動的訊息，並發送給 VOF 代表的邀請函同步放到國家獸醫產品協調中心(The National Focal Points for Veterinary Products)，並於 OIE 獸醫產品聯絡員培訓研討會上推動 VICH 的活動。OIE 強調世界動物衛生組織代表大會在 2017 年 5 月 21 日至 26 日舉行的第 85 屆大會上通過的幾項決議，這些會議決議對 VOF 有潛在的意義。

1.推動區域性組織及技術發展合作之現況

1-1 美洲地區(American Committee for Veterinary Medicines)

美洲獸醫藥品委員會（CAMEVET）是一個區域性組織，與 VICH 有相同目標，旨在促進成員國之間動物用藥標準和控制的調和，消除成員之間的微小差異及平衡動物用藥產品貿易之需求。該委員會是由 OIE 在美國的地區代表團於 1992 年創建，各成員國在不同開始條件下經過二十年發展基準的努力，讓各會員國差異縮小。

VICH 則是由美國、日本及歐盟官方與產業團體組成，發展各國類似的高層次規範(regulations)，該規定具有強制的政治協議力及人力、財力資源的可用性。而 CAMEVET 則是由 30 個官方及產業團體組成，不規範但製訂標準(standards)，但該標準適用沒有強制性，且該委員會缺乏人力和財力資源。

CAMEVET 調和的標準清單如下：

- 2002 年第 8 次研討會-建立良好的生產規範：包括 1.獸藥產品的良好生產規範
- 2.藥品審核指南 3.生物製品審核指南

2003 年第 10 次研討會-建立包括：1.自由銷售證明文件的範例 2.專供出口產品之證明文件範例

2004 年第 11 次研討會-建立包括：1.動物用藥品登記表格 2 生物藥品登記表格 3.動物用藥品標籤

2008 年第 14 次研討會-建立包括：動物用藥的良好使用規範

2010 年第 16 次研討會-建立包括：1.用於反芻動物和豬的內抗寄生物藥物的效力試驗 2.外寄生蟲用藥製劑生產規範 3.動物用藥品 GMP 審核指南（包括殺外寄生蟲劑）

2011 年第 17 次研討會-建立調和西班牙語國家之詞彙表

2012 年第 18 次研討會-建立包括：1.西班牙語國家之用辭等同協議 2.動物用藥品安定性試驗準則

2013 年第 19 次研討會-建立包括：1.牛皰疹病毒-1（牛鼻瘟病毒）減毒疫苗效力測定指南 2.生物技術衍生而來的次單位疫苗的註冊文件

2014 年第 20 次研討會-建立包括：1.動物組織中殘留物之確效分析方法指南 2.食用組織停藥期計算指南 3.發展代謝及殘留藥物動力學指南

2015 年第 21 次研討會-建立包括：1.膳食補充劑 2.牛副流感病毒 3 病毒疫苗效力試驗指南 4.牛死毒疫苗安全試驗指南。5.牛輪狀病毒減毒疫苗效力試驗指南

2016 年第 22 次研討會-建立包括：1.動物用藥產品的分銷、儲存和運輸準則 (GDP)2.生物相等性指南 3.順勢療法產品的註冊

CAMEVET 調查各會員國執行 CAMEVET 準則情形

CAMEVET 在 Google Forms 平台上開發調查問卷分送給 30 個美洲 OIE 地區成員國，每個統一準則提供了三個不同級別的答案：（1）在當地法規中不使用（2）用作技術指導，但不成為規定（3）法規的一部分。包括；阿根廷 (Argentina)，巴貝多 (Barbados)，貝里斯(Belize)，巴西(Brasil)，加拿大 (Canada)，智利(Chile)，哥斯大黎加(Costa Rica)，古巴(Cuba)，古拉索 (Curazao)，多明尼加共和國(Dominican Rep)，薩爾瓦多(EI Salvador)，美國

(United States of America)，瓜地馬拉(Guatemala)，墨西哥 (Mexico)，尼加拉瓜(Nicaragua)，巴拿馬(Panamá)，巴拉圭(Paraguay)，秘魯(Perú)，蘇利南(Surinam)，烏拉圭(Uruguay)，委內瑞拉(Venezuela)共 21 國的答覆。

1. 在動物用藥品的優良製造準則規定上，7 個國家在當地法規中不使用，8 個國家用作技術指導，但不成為規定，6 個國家為法規的一部分；
2. 動物用藥 GMP 審查準則（包括外寄生蟲劑），5 個國家在當地法規中不使用，13 個國家用作技術指導，但不成為規定，3 個國家為法規的一部分；
3. 專供輸出之產品證明文件，6 個國家在當地法規中不使用，7 個國家用作技術指導，但不成為規定，7 個國家為法規的一部分；
4. 生物藥品登記審查準則，10 個國家在當地法規中不使用，4 個國家用作技術指導，但不成為規定，7 個國家為法規的一部分；
5. 藥品登記審查準則，10 個國家在當地法規中不使用，4 個國家用作技術指導，但不成為規定，6 個國家為法規的一部分；
6. 動物用藥標籤，10 個國家在當地法規中不使用，5 個國家用作技術指導，但不成為規定，6 個國家為法規的一部分。

由調查的結果可以發現各會員國實施上有不同的程度，CAMEVET 的最初目標是對文件進行完整的統一，並發展制訂技術指導方針作為基礎，CAMEVET 下一步將更準確的分析並分析差異及其原因，並加強會員國參與 VICH，並將修改統一文件和指導方針實施情形（包括 VICH 指南）作為答案選項。

CAMEVET 的成員國家之間實施的 VICH 指南有不同的程度，CAMEVET 已成立了一個修訂協調文件和指導方針的工作小組，將使用 VICH GL 作為修改現有文件的參考。

1-2 東南亞國家協會(Association of Southeast Asian Nations, ASEAN)

東南亞國家協會(Association of Southeast Asian Nations, ASEAN，以下簡稱

東協)國際動物用藥品聯繫窗口負責人(National Focal Points of Veterinary Product, NFPVP) Sasi Jaroenpiroj 博士說明，東協為一整合型區域性經濟聯盟合作體系，其成員國包括有泰國、緬甸、柬埔寨、寮國、越南、菲律賓、馬來西亞、新加坡、印尼及汶萊等 10 個國家，在亞太地區之經濟發展上佔有相當的重要性。東協最近一次於 2010 年在柬埔寨舉辦之第 32 屆全體會員國會議中，已認知並發展一套針對豬瘟、新城病、豬繁殖及呼吸道症候群以及其他重要新興傳染病等之國家型應變計畫，以因應各個重要動物傳染病對於東協各成員國經濟的影響，同時也瞭解各成員國間必須緊密合作，來共同對抗新興疾病的發生，東協已成立了家畜工作小組部門(ASEAN Sectoral Working Group on Livestock, ASWGL)來協調各成員國對於預防及防治人畜共同傳染病的跨區域整合工作。

為推動各成員國最新動物用藥品之科技發展、抗生素用量調查、細菌抗藥性以及檢驗登記技術審查資料調和等區域合作關係，東協並成立了動物用藥品聯繫窗口工作小組(ASEAN National Focal Points of Veterinary Product, ANFPVP)，專責辦理東協各成員國之年度討論會議、發展動物用藥品共通審查標準、認證生物疫苗檢定實驗室及國際技術合作交流等重要事項，在 2014 年舉辦之第 1 屆 ANFPVP 會議中決議，應用 VICH 基準(作為動物用藥品審查及管理之參考、持續參與 VOF 並作為各成員國與 VICH 之聯繫管道，同意與 VICH 進行動物用藥品相關之合作訓練，導入 VICH 最新之藥品知識。在未來的發展上，ANFPVP 仍將致力於維持東協各成員國之合作關係，引進更多的動物用藥品技術合作，交流分享 VICH 及細菌抗藥性的知識，並在 ASWGL 的合作架構下，持續強化建立區域及流程整合工作，以謀求東協各成員國人民之安全與繁榮。

針對東協之藥品登記流程部分，主講人以動物用疫苗之檢驗登記為例說明，其基本規定與流程與我國大致相同，首先廠商須依照 ANFPVP 或各成員國主管機關規定之申請文件格式，備齊所有基本文件及相關技術資料文件後，向 ANFPVP 設立於東協各成員國之窗口提出申請，另該疫苗在東協之原生產國，必須為已完成登記核准之動物用藥品，如為輸入藥品則必須在東協至少 1 個國家中

已完成登記核准：相關文件在送交東協秘書處後，其初步審查會再交由 ANFPVP 在 90 個工作天內完成，並提交初步審查報告給東協秘書處，經書面審查通過，會通知廠商將疫苗樣品及檢驗費用，送交東協動物用疫苗檢定實驗室或東協認證之國家實驗室進行相關安全性及效力性試驗，如檢驗不合格者，必須再提送最新生產批號之疫苗進行複驗；此外，必要時可由 ANFPVP 及其成員國派員至原生產國之製造廠進行實地查核，以確認該製造廠符合東協動物用藥品優良製造準則 (Good Manufacturing Practice, GMP) 之相關規範；在樣品送驗通過後，再由東協秘書處發給製造或輸入許可證，即可製造或輸入，目前東協核准之藥品許可證其效期最長為 5 年，且每 5 年均須再申請展延許可證效期後，方得再製造或輸入。

2.對 VICH 秘書處及觀察員推動經驗

自 1957 年歐洲共同體成立以來，1995 年成立歐洲藥品管理局 (EMA)，從 6 個會員國到 2013 年已經有 28 個會員國，擁有 5 億多人和 24 種官方語言，這些規則也適用於歐洲經濟體 (EEA) 國家 (挪威，冰島和列支敦士登)。歐盟層面的決策包括各種機構，特別是：歐盟理事會由歐盟國家元首或政府主席組成，代表歐盟公民的歐洲議會 (EP) 則為直接選舉產生，代表歐盟政府的理事會 (EC) 代表整個歐盟的利益，歐洲理事會確定歐盟總體政治方向和重點，歐洲共同體提出新的法律，採納的是歐洲理事會。歐盟關於 VMP 的監督管理指令 2001/82 / EC 為歐盟動物用藥使用管理的核心立法。法規 (EC) 第 726/2004 號歐盟審查營銷授權，制定歐盟藥品授權和監督程序，並成立歐洲藥品管理局，上市許可證發放時，藥品只能在歐盟市場上銷售：由成員國的主管當局 (國家授權) 或授予整個歐盟的授權 (工會授權)。授權仍是根據品質、安全性和有效性標準授予。法規 (EC) 第 1234/2008 號、法規 (EC) 第 470/2009 號等等目前正在修訂中。

歐盟的授權程序

歐盟在 VMP 授權方面的跨國合作方法，總結了 4 個程序：

1. 集中程序 (Centralised Procedure ; CP)

EMA 的科學評估步驟，歐盟委員會在諮詢成員國委員會（comitology）之後授權。集中授權 1 個上市授權，在所有會員國均有效，所有成員國的產品名稱完全相同。集中程序評估由 EMA 獸醫藥品委員會（CVMP）完成，每個成員國主管當局提名一名成員據所需的具體專業知識可增加 5 名成員（增選成員）意見通常以協商一致方式辦理，否則通過表決。由 CVMP 初步評估意見（定量極限(LOQ)或意見的時間 120 天），第二階段的評估提給 CVMP 成員（時間 90 天），再次送 CVMP 重新提出意見(時間 210 天)，若公司有異議的情況下，可重新啟動審查程序。

2. 互認程序（Mutual recognition procedure；MRP）

一個成員國，參考成員國（Reference Member State；RMS）授權（時間 210 天），提交選定有關成員國(時間 90 天)，選定有關成員國(CMS)授權 30 天，如有分歧則至 CMD（v）/ CVMP（60+ 60 天）。

3. 分散程序(Decentralised Procedure；DCP)

同時提交幾個成員國申請上市許可，其中一個選為參考成員國(RMS)的上市許可，各國仍依據參考文獻，各自授予國家上市授權。RMS 的初步評估和 CMS 的評論（時間 120 天），第二階段的評估和成員國的立場（時間 90 天）CMS 中的授權(30 天內)，如有分歧轉介至 CMD（v）/ CVMP（60+ 60 天）。

4. 純粹國家程序(Purely national procedure；PNP)

僅適用於一個 MS 的產品，由國家主管部門決定。

每個歐盟國家都有自己的費用結構。集中程序僅限於創新/生物產品（通常每年 10 至 12 個產品）及其學名藥，而約 200 個產品每年通過分散或互認程序評估。歐盟強調，各國之間不僅要建立信任，而且要有堅實的法律基礎。歐盟的 28 個國家機構在政治和技術層面都應有一個機制共同改進程序。這種合作加強信任、知識轉移及共識。歐盟國家在 VICH GLs 的基礎上也有很多共同的標準。

推動區域組織及技術合作發展分組討論與報告

由 VOF 成員和 SC 成員組成兩個小組。每小組指定一名報告員和一名主持人。小組由以下 VOF 成員組成：

第一組：阿根廷，沙特阿拉伯，台灣，烏干達

第二組：巴西，中國，韓國，奈及利亞，泰國，辛巴威

兩個小組把討論的重點放在與 VICH 成員國的差異，以及根據 VICH GL 進行研究上。

第 1 組

參與者討論的結果，認為區域合作的重要，政治意願、信任、強有力的領導和資源，還要有經驗豐富的評估人員及培訓能力來協調準則的一致性，並解決語言問題。

第 2 組

認為區域的合作最主要需要有政治協議，技術標準相似，參考國能靈活的選擇，並需要地區當局的培訓，有共同準則的資源，並在需求、產品開發及可用性成本之間取得平衡。

結論為”信任” 是被認為最重要的成功關鍵因素。

二、11 月 15 日

動物用藥品不良反應通報系統

美國食品及藥物管理局(Food & Drug Administration, FDA)動物用藥品中心(Center for Veterinary Medicine, CVM) Linda Walter-Grimm 博士報告，依據 VICH 第 24 號基準之定義，所謂藥品不良反應係指動物用藥品在使用後，經檢驗或調查發現該藥品所產生之副作用而言，在動物主要以安全性及效力性之影響為主，在人類則以曝露在該藥品之安全性影響為主。VICH 透過專家工作小組制訂了相關藥品不良反應之標準化作業基準，包括了第 24 號基準--個別不良反應事件報告之管理、第 29 號基準--定期安全性更新報告之管理、第 42 號基準--個別不良反應事件報告日期之標準化及調和化、第 35 號基準

--電子資訊系統傳送日期之標準化等。VICH 並持續性進行各項與不良反應通報有關之字彙及代碼表的設計及標準化，同時也擴大在不良反應通報系統中所涉及之各個不同領域的系統整合工作。

美國 FDA CVM 參照 VICH 第 42 號基準，於 2015 年建置網路資訊傳送系統及安全性報告平台，據以執行不良反應事件電子化訊息之接收與管理等工作，在 2017 年，CVM 總計收到了超過 10 萬筆以上的藥品不良反應事件通報訊息，其中有 99% 的訊息通報是來自於電子化資訊系統，目前在 CVM 的藥品不良反應事件資料庫中已儲存了超過 75 萬筆以上的案件。為了使資訊透明化，CVM 也建置了 OpenFDA 的網頁平台，該網頁之應用程式提供了藥品不良反應事件資料的動態查詢功能，未來並將提供以試算表 (Excel) 格式之資料下載功能。此外，CVM 在該系統的不良反應通報大數據分析中，也應用了許多尖端工具，包括以頻率論 (Frequentist) 及貝葉斯統計法 (Bayesian statistics) 進行資料結構之不對稱性分析 (Disproportionality analysis)，也採用獸醫藥品主效作用活性物手冊 (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities, VeDDRA) 的分級制度中的臨床症狀頻率表，使得不良反應通報軟體的輸入更容易執行，更透過開發公用程式軟體 (如 EMBASE PV Wizard) 的應用，將不良反應通報資料與部份已完整公開之資料庫 (如 PubMed) 進行連結，讓相關文獻資料之搜尋變得更快速、更簡單。

在未來的發展趨勢上，當安全性報告平台已成為一種免費網路工具，並可將藥物不良反應事件匯出成具有調和性的試算表文件時，是否仍有其他更好的網路工具可被開發出來？已建構具有全球一致性的藥品手冊時？以及相關資料以各國皆可接受的格式來進行分享時？與會成員必須思考的是，各國可否在 VICH 之標準架構及公開技術的支持下，能夠建立一個全球性的不良反應通報事件資料庫，紙本報告是否仍有存在的必要性，在藥品安全性議題上，能否推動建立區域性或全球性的定期管理報告，以確保不良反應通報的訊息能完整傳遞，以上所提問題都是各國未來在不良反應通報系統規劃管理時必須考慮的重點。

- 動物用藥品不良反應通報系統

PhV EWG 主持人 Linda Walter-Grimm 博士介紹了藥物不良反應通報的討論主題，並概述了目前全球協調的情況，提供了對未來發展的了解。

VOF 成員要解決的問題如下：

1. 您的地區如何處理來自產業和消費者的不良藥物通報事件（ADE）？您所在地區的監管部門維護的個別報告病例是不良藥物事件資料庫嗎？是否利用定期安全更新報告或某種形式的定期分析或彙總報告？
2. 目前使用哪些其他藥物警戒資源/數據來分析？
3. 在您所在地區啟動藥物不良反應通報計劃的需求是什麼？（如：法規，獲取 ADE 數據，教育或培訓？）

沙烏地阿拉伯代表表示：還沒有真正的 PhV 報告，但已收集了農民的投訴然後進行調查，以確定報告是否涉及 ADE 或與藥物品質有關的問題。沙烏地阿拉伯打算在未來 5 年內實施一個 PhV 數據庫，如果可能的話想要成立一個數據庫，主要是鼓勵公司提出報告。

主席建議：報告可以提供方便隨時可用之表格，並提供回應，讓獸醫知道他們的報告已被使用。

辛巴威：人類藥物方面的報導已經開始，獸醫從業人員的訓練也已經開始。當局沒有收到很多報告，因為主要使用的是學名藥，很少有新藥。

辛巴威詢問在美國誰提供報告，以及是否有為從業人員提供培訓？

FDA 答覆：大多數報告都是由農民或獸醫提供製造商，然後由製造商將這些報告發給 FDA。FDA 對獸醫和技術人員進行了一些訓練工作，但是由於他們沒有時間或者沒有報告的意願，所以推測還是少報。

FDA 所使用的電子平台符合 GL 24。一些公司則已經開發自己的應用程序(app)。AHI 建議當局應提供獸醫額外的數據，以刺激他們的報告的興趣，通常獸醫只會報告嚴重的事件。且可能只會向公司或機構報告。

辛巴威認為開發報告應用程序(app)，這對地方獸醫來說是最簡單執行的方法。

中華人民共和國：雖然幾年前提出了一項法規，但尚未建立一個 PhV 體系，且尚未實施。重點將放在動物和使用該藥物的人的安全上。由於使用的佐劑，一些疫苗可能對動物產生嚴重的不良反應，例如結核病或布氏桿菌感染症，但由於缺乏產品和系統的知識，PhV 對獸醫服務是一個挑戰。中華人民共和國正在努力推進一個 PhV 體系。

台灣：已制定有法規要求公司向部門報告 ADE，但大多數報告與藥物的使用失敗有關。因大多數藥物是進口，所以非常依賴國際知識。目前國內還沒有數據庫的建立。

烏干達：設有國家的人體藥物 PhV 中心，但獸醫方面仍使用書面報告。大多數獸醫還沒有接受過培訓，並且報告有效性問題而不是 AER。除非動物很有價值，否則農民不會報告。接種疫苗的動物死亡時，疫苗的有效性可能會受到質疑。儘管烏干達正在向電子系統快速發展，但還沒有線上系統。公司並沒有強制性要提出報告。

烏干達詢問美國的人和獸醫產品是否強制使用 PhV ？

FDA 回復：確認這兩者都是強制性的，因為兩個法規都有相同的概念和原則。在歐盟情況也是如此。

奈及利亞：正在開發國家 PhV 中心和數據庫，但主要針對人類藥品。製造商必須報告任何 AER，但獸醫除寵物之外並無報告。在大規模接種疫苗失敗的情況下，可能對家禽反應進行通報。在這種情況下，農民或消費者會在社交媒體上傳播訊息，但不會直接傳給當局。將試圖獸醫建立在人類的 PhV 系統上。

韓國：正在試圖建立到人類的 PhV 系統，但專注於後市場報告。獸醫 PhV 系統將在明年開始。計劃選擇哪些產品將被審查。目前還沒有數據庫。韓國正試著從這次會議上了解到其他國家正在執行的情形。

阿根廷：公司法律上沒有報告的義務，雖然當局在審核公司的 GMP 時會審核該公司的不良反應通報情形。存在一個由獸醫自願報告的系統，但是獸醫沒有受到適當的訓練來報告，所以很難。該地區所有國家都擔心所有 CAMEVET 會議議程中的 PhV，CAMEVET 正在開發基於 VICH GLs 的 GLs。然而，PhV 非常依賴當地的需求和當地的立法，所以這些國家可能有不同的報告制度和不同的要求。關於 PhV 的培訓將是非常必要的。

巴西：已經制定了一項關於 PhV 的規定，正在進行公開徵詢意見，如果沒有電子系統 PhV 將是無效的。現在正建立一個這個系統的新規定，同時當局正在詢問哪些系統公司已經準備好接收 AER。

泰國：強制性的電子及手動 PhV 系統於今年實施，但僅限於人類醫藥產品。MAH 必須向當局報告。

世界動物衛生組織向 VOF 成員詢問，需要哪些培訓，是獸醫還是主管機關？

烏干達表示一開始集中現場對獸醫進行培訓，但後來發現農民才是首先向當局或獸醫報告的。因此，當局已經將農民納入培訓，因為他們才是最常在跟動物在一起的。然而，獸醫才有適當的能力可以區分是小事還是嚴重的不良反應。一般事件是產品外標籤的使用造成產品的錯誤使用，所以培訓農民也是非常重要的工作。

有人建議，關於 PhV 的培訓應該列是獸醫學校教育課程的一部分，OIE 應該支持。

歐盟的結論是，獸醫關注及了解 PhV 問題是非常重要的。報告必須通過不同的報告方式來簡化，報告的人員必須有回饋反應才能鼓勵報告。PhV 也有潛力開展區域性的合作，但這將增加彙報和分擔工作量。然而在區域合作上，語言可能是一個問題，所以各國需要使用相同的定義和專門術語。因此，區域組織應該支持使用國際標準，而不是創建新的標準。在建立一個系統的時候，國家不應該

立即開始建立一個大型的數據庫，而是一步一腳印，通過建立一個獸醫特定的且容易使用的系統，而這個系統不建議需要建立在一個複雜且現有的人類藥品系統中。

應用 VICH 第 27 號基準執行細菌抗藥性監測之成效

日本農林水產省(Minister of Agriculture, Forestry and Fisheries, MAFF)國家動物醫藥品檢查所(National Veterinary Assay Laboratory, NVAL) Yuko Endo 博士說明，在日本依據不同法規，動物用抗生素可分為獸醫治療用以及含低劑量之飼料添加物等 2 種，在藥品檢驗登記流程方面，由動物用藥品業者向 MAFF 提出申請後，有關效力、安全及安定性等試驗資料，會由 MAFF 之藥物技術及食品衛生諮議會進行審查，如為供產食用動物使用之藥品，則必須送厚生勞働省(Minister of Health, Labor and Welfare, MHLW)訂定相關食品中藥物之最大殘留容許量(Maximum Residue Level, MRL)，另因與食品安全有關，所以該申請案亦須送內閣官房之食品安全委員會(Food Safety Commission, FSC)，審查其每日攝取容許量(Acceptable Daily Intake, ADI)及殘留試驗結果等，最後再由 MAFF 綜合審查，核准後再發給許可證。其檢驗登記所需之基本及技術資料與我國之規定亦大致相同，包括藥品背景資料、理化性狀資料(含品質安全資料)、製程管制標準、安定性試驗、毒理資料、對象動物安全性試驗、效果試驗、藥物動力學、田間試驗及殘留試驗等，在市售標籤仿單登載部份，則會審查廠商所提供之有效成分、含量、用法及用量、主治效能、性能或適應症、副作用、禁忌及其他應注意事項、停藥期等記載事項。

VICH 第 27 號基準主要規範供產食動物使用之抗生素新藥在辦理檢驗登記時，必須審查之抗菌性技術資料內容。有鑑於不管在人、動物或植物使用抗生素，都有可能產生細菌抗藥性(Antimicrobial Resistance, AMR)，部份重要之人畜共通病原菌(如非傷寒沙氏桿菌、彎曲菌屬及腸溶血性大腸桿菌 O157 血清型等)有可能經由動物傳染給人類，因此有學者相信，具抗藥性之人畜共通病原菌或非人

畜共通病原菌或抗藥性基因，都有可能透過食物鏈的方式經由動物傳播給人類。然而，從各項研究數據顯示因為動物排泄物污染食品(如肉品、農作物及飲水等)所導致之細菌抗藥性傳播其程度及重要性都很低，此外，由於人類本身也是具抗藥性細菌之貯主，而且因產食動物所導致人類可能曝露於抗藥性細菌感染之事件也很難被評估量化。不過在供產食動物使用之抗生素的安全性上，是否會導致抗藥性細菌之產生，仍是藥品審查機關必須考量的重點，因此，藥品業者仍須依照規範提供完整的抗菌性資料給藥品主管機關審查，且其資料內容必須能有助於辨識該抗生素可能產生對人類健康具有重要性之抗藥性細菌的發展潛勢，同時也可作為該藥品對於人類健康影響之整體風險評估的一部份。

為了能有效評估供產食動物使用之抗生素可能產生細菌抗藥性之風險，因此，歐盟、日本及美國已依據第 27 號基準調和建立了一套技術規範，明確要求業者應提供之試驗及資料，至少應包括有 1)藥物屬性描述、2)產生抗藥性的原因及 3)對象動物腸道正常菌叢可能之曝露風險。此外，在該規範中雖未明文要求，但仍可能要業者提供的則有 1)在肉品加工或廚房衛生中對於人類健康影響的可能性、2)病原菌致病性研究、3)生態毒性研究、4)風險評估方式以及 5)每日攝取容許量(ADI)及抗生素殘留容許量之評估等。另外在水產動物方面，則會因生產系統、致病菌之流行性及對人畜共通公共衛生影響性之不同，所以不同魚種之差異性也必須被評估。廠商提供資料一般分成基本資料(一定要提供)及補充資料(可選擇部份或全部提供)2 種，基本資料部份包括有 1)抗生素分類、2)抗菌作用機轉及類型、3)抗菌範圍、4)產生抗藥性機轉及抗藥性基因、5)抗藥性基因傳播之發生及比率、6)交叉抗藥性機序、7)共同抗藥性機序以及 8)藥物動力學報告等，補充資料部份則有 1)藥品之建議使用範圍、2)投藥後動物之腸道菌叢可能曝露於抗生素之評估、3)人類可能曝露於抗藥性細菌或抗藥性基因之評估以及 4)該抗生素或同族藥品與人用藥品之重要性關聯，此外，廠商也可選擇性補充提供 1)體外基因突變率試驗、2)腸道抗菌劑活性試驗、3)其他動物試驗以及 4)其他參考文獻或研究報告等。該規範的目標係要求廠商能明確表示，使用該抗生素是否會導致對

人類健康有重大影響之細菌抗藥性的產生，所以廠商的技術資料要能明確論述，在該藥品的使用條件下投與對象動物後，其對於食媒性病原菌及正常菌叢可能曝露之風險。而審查機關在評估藥品安全性時，也必須併同考量該抗生素對於對象動物致病菌、食媒性病原菌及正常菌叢，在投藥後可能產生對人類健康所關注的抗藥性細菌，且該評估結果報告可作為該藥品對於人類健康影響之整體風險評估的一部份。

日本目前已將第 27 號基準導入在抗生素之效力試驗以及對於食品安全影響的抗藥性監測技術資料審查之中，而有關抗藥性對於人類健康影響之風險分析是由 FSC 在科學證據下來執行評估工作，並與 MAFF 進行風險評估資料之收集討論、意見公開與交流，也會與消費者保護署及藥品製造業者等進行風險溝通。在抗藥性監測方面，則是應用了依據第 27 號基準所設計之國家型細菌抗藥性監測計畫(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System, JVARM)資料庫，該監測計畫自 1999 年開始執行，並結合了從疾病動物分離之病原菌抗藥性調查、從健康動物分離之食媒性病原菌及指標菌抗藥性調查以及人類核准使用之抗生素用量調查等資料來進行評估分析。目前 FSC 之抗藥性風險評估基準為先確認在家畜禽使用抗生素後，其會對人類健康產生抗藥性細菌之風險因子，再分析風險因子於釋放、曝露及後續發展等 3 項危害點，最後再導論出評估結果，並分成高度、中度、低度及風險可忽略及無須風險評估等 5 級，目前動物用抗生素已評估屬中度抗藥性風險者有 7 種(例如在牛豬使用之 Fluoroquinolone 類藥物)、屬低度風險者有 3 種(例如在乳牛使用之 Pirlimycin)、屬風險可忽略及無須風險評估者各有 1 種(分別為乃卡巴精及氟甲磺氫黴素)。MAFF 會針對抗生素不同的風險等級會採行不同的強化管理措施，以高度風險來說可採行 1)廢止許可證、2)暫時禁止使用以及 3)限制藥品用法，以中度風險來說則可採行 1)縮短藥品之准用期、2)將用途限縮為第二線選擇用藥以及 3)提升該藥品之抗藥性監測頻率等措施，以防止細菌抗藥性之產生。此外，日本也在 2013 年公布了謹慎使用抗生素準則(Prudent Use Guideline for veterinary antimicrobials)，並期望能透過全球防疫

一體(One Health Approach)之架構下，來共同防範及延緩人類及動物細菌抗藥性之產生，其規範重點如下：

1. 良好飼養衛生、生物安全防護及疫苗免疫等，是預防疾病發生之必要管理措施。
2. 動物生病要由專業獸醫師進行診療，以確認感染病原並進行後續治療。
3. 選擇抗生素治療細菌性疾病前，必須先進行藥物敏感性試驗，以確認有效抗生素，而且極重要性抗生素(如氟喹諾酮類、第 3 代頭孢子素類等)僅能作為第二線選擇用藥。
4. 各機關間必須分享細菌抗藥性之資訊。

研訂自家疫苗管理規範以取代使用抗生素

泰國 畜牧業發展部 (Department of Livestock Development, DLD) Sasi Jaroenpioj 博士說明，有鑑於人類及動物使用抗生素造成細菌抗藥性問題日益嚴重，使用生物疫苗預防疾病之發生，已被世界各國視為是減少抗生素用量的重要作法之一，而除了商業化的生物疫苗產品外，針對個別畜牧場特定疾病所研發之自家疫苗，不管在學理上或實務上也被視為是預防動物疾病的可行作法之一。目前各國在自家疫苗的法規及管理上均各有不同，在美國係規範於第 9 號聯邦法規第 113 章 113 節之中，歐盟在第 2001/82 號法規中雖未見有自家疫苗的相關規定，但同意可由各成員國自訂管理規範，在加拿大則是由該國之食品安全檢查署 (Canadian Food Inspection Agency, CFIA) 動物用生物藥品中心 (Canadian Centre for Veterinary Biologics, CCVB) 來管理。在泰國有關自家疫苗之管理，則須依藥品管理法、DLD 之政策方針及獸醫委員會決議等相關規定來辦理。

在泰國，不管是人用或動物用藥品均須依藥品管理法之規範管理，所有與藥品相關之製造、輸入、販賣及檢驗登記均須依法取得許可證方可進行，不過，泰國在其藥品管理法中仍有一些例外規定，茲簡述如下：

1. 行政部門依法執行法定傳染病防治時，其製造、輸入及販賣藥品得不須取得許可證，且在此例外規定的授權下，行政部門經評估在特定標準及

特殊疫病情況下，可直接下令製造或輸入該藥品，而無須取得許可。

2. 如果疾病動物是經由臨床獸醫師之親自診療及開具處方箋時，則該獸醫師在藥品調劑及投藥時不須具有許可證。但獸醫與臨床患畜、飼主之醫病關係及開具處方箋型式等詳細規定，仍須依獸醫委員會及 DLD 之政策方針辦理。
3. 當獸醫師直接販賣藥品給其親自診療的疾病動物時，也不須具有販賣許可證。

泰國農業及合作社部(Ministry of Agriculture and Cooperative, MAC)部長於去年已正式函邀公共衛生部(Ministry of Public Health, MPH)部長，召開法規修正之研商會議，雙方已針對藥品管理法中某些例外規定之作法達成共識，並評估修正在某些特定標準或特殊疫病情況下，獸醫師可以被授權生產針對特定動物疾病防治用之自家疫苗，並收取必要之費用，且無須取得許可證。此外，最新的修正規定為動物用藥品之管理法規在新增修訂時，必須由 MAC 及 MPH 之首長共同會銜辦理，該規定並已取得各省議會之一致同意。

比較泰國與美國、歐盟及加拿大等國，在自家疫苗藥品管理法規之差異性方面，在生產製造相關規定上，美國、歐盟及加拿大皆未訂有優良製造準則之規定，但都要求須有製造許可證，且必須由藥品製造業者製造，並限制只有在特定病原菌和動物種別時，方可製造生產自家疫苗。但泰國則不須有製造許可證且不須依照優良製造準則之規範生產，無特定製造者資格，可由獸醫師或藥師直接生產製造，在特定疾病病原菌及動物種別方面，則規定相關業者須依 DLD 所公告之方針生產製造。在非藥品管理法所規範之使用標準方面，泰國與美國、歐盟及加拿大皆規定自家疫苗產品不用辦理檢驗登記，只要有獸醫師開具之處方箋即可使用，但是美國、歐盟及加拿大則規定只有在沒有合法准用之疫苗、或准用疫苗已無效、或是該病原血清型未包含在已核准疫苗之中時，方可同意使用自家疫苗，另所選用之抗原必須為已核准之血清型別，在泰國，相關業者主要仍須視 DLD 依據農業標準法中，有關自家疫苗之使用標準所定方針來辦理。泰國 DLD 已於 2015 年

與法國 ANSES 就自家疫苗之相關技術發展簽定雙邊合作備忘錄(MoU)，未來將與歐盟及法國就自家疫苗之相關法規進行雙邊諮商，在歐盟藥品管理署(EMA)及食品安全管理署(EFSA)聯合發表的官方報告中指出，荷蘭在 2011 年平均已有 11.72%的農戶及佔全國總生產量之 18.96%的豬隻是使用自家疫苗來預防疾病，主要用來防治的細菌性疾病有鏈球菌、葡萄球菌、巴氏桿菌、博德氏菌、放線桿菌、梭狀菌及大腸桿菌等，在家禽方面則主要以大腸桿菌之自家疫苗為主。而依據泰國官方報告亦指出，在近年來養豬產業應用自家疫苗預防場內細菌性疾病，對於提昇育成率、降低死亡率及減少抗生素使用量方面，亦有不錯的成效。

動物用藥品檢驗登記制度：

奈及利亞之檢驗登記制度

由 DVM Bukar Ali USMAN 報告，奈及利亞製造的動物用藥和疫苗註冊制度，註冊進口動物用藥和疫苗所需的文件，及註冊的費用和產品包裝上的標籤要求。

奈及利亞面積有 923,768 平方公里，8400 萬公頃的耕地，其中只有 40%的使用，人口約 1.7 億，為第八大人口大國，家畜及禽鳥有 1.95 億隻，奈及利亞根據 1993 年第 15 號訂定 National Agency for food and drug administration and control(NAFDAC) 法令，並於 1999 年第 19 號辦理法令修訂，2004 年 NAFDAC Act CAPN1 LFN 法令賦予 NAFDAC 權力為規範和控制食品、生物製劑和疫苗、化妝品、醫療器械、水和化學品的進、出口及製造、廣告及銷售和使用。而動物用藥品、生物製劑和疫苗的監督管理則於 2013 年開始，為了有效執行這些規定，機構分為 13 個部門。在 13 個部門中，獸醫和相關產品管理局 (VMAP)、註冊和監管事務局 (R&R)、實驗室服務總監 (LS)、藥物警戒和郵政營銷監督局 (PV / PMS) 及調查和執法局 (I&E) 全面參與動物用藥品，生物製劑和疫苗的登記管理。

2013 年 VMAP 成立時，對動物用藥嚴格監管，並根據 NAFDAC 的法律制

定了獸醫法規，以 VICH，UNFAO，Codex 和 OIE 指導方針為基礎制定了許多指導方針，目前從中國，印度，歐盟（荷蘭，比利時）及美國輸入有超過 500 個廠牌，大約 93 個產品登記註冊，並在 cGMP 的情況下實施風險管理。

對於進口的動物用藥和疫苗註冊，向註冊和監管事務局（R&R）主管部門申請，應填寫網上之申請表格，上傳關於公司的詳細資料，通過 NAFDAC 自動化產品管理和監測系統（www.napams.org）後完成，NAFDAC 檢驗登記申請程序包括：填申請表格、提供資料、生產前檢查、生產檢驗、檔案評估、實驗室評估、審查標籤/包裝、食品藥品監督管理委員會會議審查通過、食品及藥物管理委員會批准會議（Final-FDRC）、批准營銷授權/簽發 NAFDAC 註冊號碼。

標籤則要求要有藥品名稱和通用名稱、製造商的名稱和完整的地址、在產品標籤上提供 NAFDAC 註冊號碼、批號、生產日期和有效期、包裝和劑型、適應症、使用頻率，途徑和給藥條件、劑量、仿單、每單位劑量所有活性成分的定量、注意事項、產品的淨含量、僅限獸醫使用及停藥期。

包裝的規定為包裝不能看起來與已經註冊的產品一樣，在適用的情況下，它必須是防篡改的，必須適合要包裝的產品，使用的包裝材料必須能夠保護待包裝材料的完整性。

成功註冊後，NAFDAC 頒發產品註冊號碼，每五年可續期，但是，如果在五年之內獲得批准的情況發生變化，則可以在五年之前撤銷上市許可。此外，批准的產品不時從市場和進口的每批貨物中抽樣，以確保合乎規定。

辛巴威之檢驗登記制度

辛巴威由 Dr. Makoni 介紹了國家獸藥立法和獸藥管理機構的發展情況，並介紹了辛巴威藥品管理局對動物用藥產品的評估和註冊制度。Medicines Control Authority of Zimbabwe 負責藥品管理工作，目的為保護和促進人類與動物健康，並確保在國內銷售的藥品是安全、有效並有良好的品質。辛巴威立法於 1969 年，The Medicines and Allied Substances Control Act (MASCA) 依需求修訂，2014-2017

年動物用藥分開立法管理，檢驗登記規定依據 VICH GLs，並可至以下網站查詢 www.mcaz.co.zw，2016 年建立生物製劑之檢驗登記制度。檢驗登記透過檔案評估、GMP 查核、樣品檢驗分析，並透過專家評估品質(Quality)、安全性(safety)及有效性(efficacy)，最後以效益大於風險通過登記，上市後並進行後市場監測工作。

在汶萊舉辦 VICH 培訓班

由 Dr. Ken NODA 代表 JMAFF 報告 2017 年 4 月 26 日在汶萊舉辦的 VICH 培訓研討會，該研討會要回溯到第 4 屆 the ASEAN National Focal Points for Veterinary Products (ANFPVP) 會議，參加成員有七個東南亞區域聯盟國家的 VMP 管理機構，包括：汶萊，柬埔寨，馬來西亞，菲律賓，新加坡，泰國，越南及東盟秘書處及 OIE 東南亞區域代表。報告什麼是 VICH？為什麼參與及如何參與 VICH？並報告 VICH 的基本概念、總體原則和最新動態，並向每個國家傳遞正確的訊息，解決各國對 VICH 的誤解。但 VICH-GL 在法律上並不具有約束力，基於科學的公平理由可以使用不同的標準，VOF 及觀察員國家可以根據當地情況稍作修改標準。參予者認為這個培訓對於 VOF 成員來說是非常有價值的，特別是在那些沒有定期參加 VOF 會議的國家。

內容介紹日本抗菌劑核准系統 (AMs) 後，介紹 GL27 (抗菌劑耐藥性預先批准) 的內容，並討論政府組織在審批殘留監測和使用標準方面的角色，ADI 由食品安全委員會 (FSC) 決定，衛生部負責 MRL 的訂定，JMAFF 負責 VMP 的核准、在日本的使用 (劑量，適應症和停藥期)，以及上市後監督。有與會者提出“氟喹諾酮類動物用藥使用風險”的疑問，FSC 認為 JMAFF 不必禁止氟喹諾酮類藥物的核准，建議將其使用嚴格限定為第 2 線藥物，並加強對抗藥性的監測。

並說明日本的動物用抗藥性 (AMR) 監測概述 (JVARM)，東盟國家 AMR 的控制措施。並有成員提出疑問，日本分成國家監測與研究活動的不同之

處?國家監測是政府授權以全國抽樣性來了解國家的概況，並確保長期性的追蹤抗藥性，數據並可正式提交 OIE，而大學的研究是在研究經費限制下進行的。

並介紹 VICH GL50，在介紹 VICH GL50 前講者簡要介紹了日本疫苗產品的品質管控，並讓參與者了解 GMP，批次和處方系統，並強調 GL50 適用於過去已批准的產品的行政指引，通常 VICH GL 是註冊登記的要求，由於動物福利的 3R 原則，VICH 指導委員會在深入討論之後已經接受了這個例外。也有人提到不進行批次安全性試驗是每個政府的決定，而不是 VICH 的指導委員會。

培訓研討會可以補充缺乏信息和溝通不暢，且來自經常參加會員的 VICH 訊息交流是有限的。通過提供正確的信息可幫助建立對 VICH 的理解，代表強烈建議盡可能在所有 VOF 成員國或地區繼續舉辦此類培訓活動，以補充 VOF 會議。但目前沒有其他的培訓課程計劃，VICH 承諾只要預算由請求國提供，則可以同意培訓課程的請求。

動物用疫苗之效力試驗審查及安定性研究

美國農部(USDA)動植物防疫檢疫署(Animal and Plant health Inspection Service, APHI)動物用疫苗中心(Center for Veterinary Biologics, CVB)之專家說明，美國在動物用疫苗的登記審查方面，主要之審查項目包括有純度、安全性、效力及含量等，在技術文件規範上，主要參考第 800.50 號、第 800.200 號、第 800.202 號及第 800.203 號等 4 項備忘錄之要求，分別為基本審查條件、審查通則、效力試驗及文件符合條件等。實務上，效力試驗及力價(含量)試驗常被混淆，所謂效能(免疫原性)試驗指的是投與個體動物後所呈現的主要治療效能結果，通常是依對象動物之免疫攻毒試驗結果而定。力價試驗則指的是連續或批次的疫苗含量測試結果，在效能結果上，其呈現的可以是主要效能，也可以是次要效能。所以在疫苗力價表示上，活毒疫苗是以有效力價含量再分別加上 0.7 Log_{10} 及 0.5 Log_{10} ，抑或是有效力價含量加上安定性試驗中所喪失之力價量來表示；活菌疫苗以有效力價含量的 2 倍量表示；死毒或不活化菌苗則以效能試驗之連續或批次測定有效

力價含量結果再加上安定性試驗中所喪失之力價含量來表示。

在效力試驗之設計上，必須以該疫苗之正式量產試製批為主，提供產品開發概要、產品製程、種毒株及細胞片段、批量及品質管制文件等技術資料；在攻毒試驗設計上，可以採免疫攻毒、自然感染或是環境曝露等方式來進行。所以廠商在進行效力試驗設計時，必須考慮產品登記之標準、鑑別試驗、測試環境及實驗組數或實驗動物數等主題；在治療試驗分組上必須考量的有實驗對象，實驗分組、治療分組、分組比例及正確描述疫苗試驗過程等；另在實驗對象上亦必須考慮是被动或是主動免疫，例如係針對母畜疫苗接種後，產生之移行抗體對出生之幼畜具有被動性保護作用，或採母畜及幼畜同時疫苗接種，對其後出生之幼畜產生保護作用，或分別針對母畜及幼畜之個體進行疫苗接種，而分別產生了主動及被動性保護作用；在效力試驗觀察紀錄部份，應正確記錄全程觀察時間及觀察頻率，另應採盲樣測試或不標示實驗動物分組，以避免研究人員在臨床觀察、實驗室測試及死後檢查時有先入為主的看法；在試驗結果的部份，必須注意病例確診、病變嚴重性分類及自然比例測量，每一份原始紀錄之紙本必須分別標示，在臨床應用時，應進行綜合性觀察，所有的觀察數據都要用適當的統計方法進行分析，所使用的分析方法要具有適當性，也必須為試驗總結的標準設定一個合理的定義。效力試驗結果報告在提交時必須將所有結果數據、不良反應報告、實驗室檢驗流程以及血清學試驗結果之原始紀錄一併附上，以供檢驗登記審查之用，最後當該疫苗產品可核准上市時，其標籤仿單上必須載明接種疫苗之對象動物為何、免疫適期、保護期及可預防之疾病種類等詳細之使用資訊。

一般來說，疫苗效力之範圍仍須視對象動物、投藥方式、用法用量及主治效能等之不同而定，例如，如果來自母畜的移行抗體會干擾幼畜之免疫反應時，在試驗資料中必須顯示這些可預期存在之移行抗體的效力為何，也必須建議在移行抗體干擾消失後，再接種疫苗之免疫適期為何，此外，也必須注意某些特殊之免疫效能宣稱(例如對發病中之動物具有免疫保護力)，而且每一種疫苗產品的免疫保護期間也要分別標示清楚，例如，多數狂犬病疫苗之保護期，廠商之標仿可能

宣稱長達 2 年以上，但部份國家(例如我國)之法規可能規定每年必須施打一次。

因為疫苗之安定性試驗審查與力價試驗有關，所以先從力價試驗之審查架構談起，其中數據分析必須是經由實驗及觀察所得之結果來建立試驗標準，而不是採隨機性標準，對於基本文件要求之原則，要能涵蓋且適用於所有的分析方法及產品，在力價試驗中所有的變異因子必須要有適當的調和方法，以確保所有試驗之連續性。在力價試驗規格中有幾點必須注意：1)在全部時程之試驗紀錄中均需維持最低有效力價、2)放行批次紀錄中需維持最低有效力價、3)每一批次應分別標示從製造日起到最終取樣試驗日之間期有多久(等同於架儲期 shelf-life)。所以在力價試驗中，每一種規格的變動即會影響到其他規格的結果，在進行任一規格之變異因子分析時，更會影響到所有的規格之結果。所謂安定性試驗指的是，在不考慮其他產品特性情況下，該疫苗於特定保存條件下，於一定期間內對於力價變化的效應，且因大多數的力價試驗並不會呈現安定性結果，所以必須以安定性指數確認，說明其分析方法在整個安定性試驗期間，都能測定疫苗含量的變化，亦即安定性指示分析方法。通常有以下情況時，一定要進行安定性試驗，如 1) 確認新疫苗產品之有效安定期間、2)已核准之產品在變更其保存期限、放行日期或架儲期之廠規時、3)力價試驗方法有改變以及 4)產品特性有變化時。

在安定性試驗之設計方面，因大多數的力價試驗並不能真正呈現安定性結果，所以必須應用安定性指示分析方法，其中受測產品至少要有 3 批次，並在產品充填或製造完成後，立即開始執行試驗，試驗時間之序列應為 3、6、9、12、18、24 個月，其後如果需要延長有效期時，則每年僅需執行 1 次安定性試驗即可。在分析方法方面，要以檢測結果及製程變因來評估力價試驗之精準性，以及計算力價值衰退範圍的平均值。在力價試驗規格方面，針對有效期推估規範中，必須包含主要力價測定及其衰退變異之結果，在放行規範中，要具備在推估有效期內其力價喪失之平均值，或是設定一可容許的誤差範圍值。此外，如果相關力價分析方法是依據參考文獻設計時，在完成全部之安定性試驗之後，仍要持續針對後續生產批次之留樣疫苗產品，在快到有效期時進行安定性監測，而這個作法

可確認安定性試驗方法之穩定性。

VICH 生物性製劑基準之評論

JMAFF 國家動物醫藥品檢查所(NVAL) Kota Sato 博士說明，有關日本在動物用疫苗之品質管制(Quality control, QC)方面，其主要目的是為了確保產品及 QC 方法之品質，目前主要著重在產品製程管制、運銷、用法及後端監控等 4 大主題，並建立或執行相關評測或管制系統，以確保疫苗品之質安全，簡要分述如下：

1. 產品製程管制著重於疫苗之品質、安全及效能，包含了製造許可制度、藥品上市許可持有人制度、藥品上市前後之評估、依優良製造準則制定疫苗種批系統(Seed-lot system)、以及國家檢驗等。
2. 產品運銷著重於適當之儲存及運送方式(如冷鏈系統 cold chain)、販賣業者及依據獸醫師處方箋販售等項目，包含了販賣業許可制度、處方箋管理制度等。
3. 用法著重於獸醫專業諮詢及謹慎使用等項目，包含了處方箋查核及遵守使用準則。
4. 後端監控著重於不良反應及疫苗失效通報等項目，以藥品不良反應通報系統為主。

目前日本依藥事法規定，任何人從事動物用藥品製造，均需取得製造許可證，且每 5 年要展延許可證有效期，製造許可制度之審查，是為了確保業者在製造、檢驗及儲存藥品等之設備技術能力上，均能達於品質的要求；如果想要將動物用藥品在市場上流通，則需取得藥品上市許可持有人證，同樣每 5 年要展延許可證有效期，藥品上市許可持有人制度之審查，則是要求上市申請人需能完全符合藥品之品質管制及上市後之安全管理等標準；藥品上市前評估指的是生物疫苗必須先取得 MAFF 的核准後，方可上市販售，其審查技術文件包括有研究開發概要、理化及生物特性、產品製程、安定性試驗、對象動物安全試驗、效力試驗及田間試驗等，而藥品上市後評估主要針對新疫苗產品，是由藥品上市持有人於

該新疫苗核准後 6 年內，依據現場使用之效力及安全的調查所做之回溯性評估報告；疫苗種批系統係指從主種原批(Master Seed，第 X 代)，繼代到活化種原批(Working Seed，第 X+3 代)，再繼代到產品種原批(Production Seed，第 X+4 代)，再經過增殖成疫苗原液(Bulk)後，再製成最終疫苗產品批(Final Production，第 X+5 代)之整個疫苗種原的批次管理，在主種原批除了鑑別試驗外，尚須有純潔試驗、對象動物安全試驗、毒力回歸試驗、無菌試驗和黴漿菌污染試驗等，活化種原批及產品種原批雖可減免部份試驗項目，但至少須進行無菌試驗及黴漿菌污染試驗，最終疫苗產品批在上市前，必須經過 MAFF NAVL 的國家檢驗合格，並經查核該廠之種批管理及 GMP 是否符合標準，此外，從主種原批到最終疫苗產品批之繼代次數也有限制，一般繼代次數不得大於 X+5。

如要從事動物用藥品販賣業，申請人則須向地方政府申請取得販賣業許可證後，始得販售，每 6 年要展延許可證有效期，目前全日本已有約 2,000 位動物用醫藥檢查人員，專責辦理法規標準、藥品標籤仿單之未核准或不全或違法標示、誇大虛偽之藥品效能宣稱及違法販賣業者等之現場查核工作；在處方箋管理制度方面，MAFF 已公告疫苗、抗生素及荷爾蒙類之動物用藥品，必須取得獸醫師處方箋後，始得販售及使用，且獸醫師未在親自診療檢查下，不得開立處方箋，違反者可處相當於 2,000 美元之罰款，藥品零售業者未取得處方箋，不得販售疫苗、抗生素及荷爾蒙類之動物用藥品給飼主，違反者可處 3 年以下有期徒刑，併科相當於 30,000 美金之罰款。在使用規定上，獸醫師在未經親自診療下，不得任意提供疫苗給動物使用，並須依標籤仿單所載之用法用量使用，同時也禁止將疫苗與其他動物用藥品混合施打，以避免發生不可預期之副作用及延緩注射部位藥品團塊的消退。此外，因疫苗曝露在高溫環境中會嚴重影響其品質，所以必須注意在取出使用前，一定要維持適當之保存溫度；在不良反應通報系統的監控部份，當藥品上市許可持有者接獲任何不良反應訊息通報時，均須向主管機關陳報；而獸醫師依其專業認知，如果在現場發現有因疫苗投與所致之嚴重器官失能或致死等不良反應，抑或是當疫苗失效，而導致傳染性疾病嚴重危害動物健康及公共衛生

安全時，也必須立即向主管機關報告，有時候不良反應通報可以協助主管機關發現動物用偽藥。

在 VICH 的基準中，與疫苗規範有關的分別有第 26 號之水分含有量試驗、第 25 號之防腐劑含有量試驗、第 34 號之黴漿菌污染試驗、第 44 號之對象動物安全性試驗、第 50R 號之動物用不活化疫苗逐批對象動物安全試驗之減免及第 55 號之動物用活毒疫苗逐批對象動物安全試驗之減免等 6 種。其中第 50 號基準旨在調和各會員國在不活化疫苗(或死毒疫苗)減免進行對象動物逐批安全試驗之標準，主要係依據 2007 年 VICH 指導委員會(Steering Committee, SC)在美國召開之第 19 屆會議中重申藥品檢驗登記應減少動物試驗之意旨，並支持取代化(Replacement)、精緻化(Refinement)及減量化(Resuction)之 3Rs 原則，以維護動物福祉。

所謂的逐批安全試驗係指針對每一完整批之最終疫苗產品隨機取樣，以測試該疫苗在對象動物或實驗動物之安全性而言，由於疫苗可能在不同批次間發生安全及毒力上的改變，所以必須確保每一批疫苗之安全性，因此逐批試驗也一直被認為是共同性之安全性試驗，而透過此試驗，也可能發現疫苗是否有產生非預期性、不利性、局部性或系統性之安全變異反應。但由於近年來在原料品質、純化培養方法、分析試驗、GMP 之種批管理系統及優良實驗室操作準則(Good Laboratory Practice, GLP)之安全性試驗等技術的大幅提昇，已有效降低疫苗發生不良品質之比例，所以有必要考慮逐批安全試驗是否仍有繼續執行之必要。在 VICH 全部的基準中，第 50 號基準是最特別的一種，因為以往 VICH 的基準都是為了進行檢驗登記所設計之必要的技術文件規範，而逐批安全試驗在過去也被認為是必要的登記要式之一，但現今該基準則被設計為如何中止逐批安全試驗的管理性規範，並經由 VICH SC 之共識導入了 3Rs 原則。

本案最早是由歐盟於 2008 年所提議，經 VICH SC 同意將對象動物之第 50 號(不活化疫苗)及 55 號(活毒疫苗)以及與全部疫苗有關之實驗動物逐批安全試驗等基準，全部納入修正範圍，第 50 號基準已於 2014 年完成公告程序，第 55

號基準草案則於 2015 年已完成，在 2017 年會完成公告程序，目前僅剩實驗動物之逐批安全試驗基準修正草案仍在進行中。如前所述，目前雖只有 6 種基準是直接與疫苗規範有關的，但是藥品優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice, GCP)及不良反應通報系統等基準，也涵蓋了部份的疫苗規範，而且大多數的共通性基準仍可以部份適用在疫苗的規範中，而 VICH 刻正著手於減免進行實驗動物逐批安全試驗及純潔試驗(或稱外來病毒試驗)等基準草案之訂定，並非常感謝各 VOF 會員在各審查階段所提供的建議與看法。有關 VICH 對於生物性產品之分類標準及最新的第 50 號基準全文可上 VICH 官方網頁(www.vichsec.org)下載。

肆、心得與建議

VOF 成員一致認為 VOF 會議對於 VOF 國家 VMP 註冊標準的改進非常重要。並給予所有參與者提供表達意見和提出問題的機會。VOF 與會者在第十屆 VOF 會議上確定了以下討論主題：

VICH 培訓更新：

1. AMR：1)監測和監測計劃 2) AMR 的審查過程 3)如何建立人類食品安全標準 4)在各國的 AMR 上應用 OIE 資料庫 5)效力與抗藥性 6)殘留監測計劃。
2. 含藥物飼料添加物使用 VICH GLs。
3. 最大殘留限量：1)微生物 ADIs 以及如何建立 MRL2)在食品生產動物中推斷 MRLs，將 MRLs 擴展到現有產品的其他動物物種 3)殘留試驗 4)食物中的殘留量。
4. 殺寄生蟲藥：以殺體外寄生蟲為主。
5. 複方藥品標準更新。
6. 藥物不良反應系統：1)全球電子系統(最低要求和相容性，允許在需要的情況下交換數據) 2)藥物不良反應通報和上市後監督。
7. 相互承認程序

8. 其他話題：沙特阿拉伯介紹 6 個海灣合作委員會國家（GCC）新的集中管理程序。

就本次 VOF 提出之議題與我國現況比較如下：

1. 推動區域性組織及技術發展合作：依據東協之規定，所有動物用疫苗之生產、進口或銷售至東協各成員國，都必須向東協申請檢驗登記，取得許可證後則可自由銷往其他東協成員國，比較東協及其各成員國之檢驗登記制度和我國並無明顯差異，在文件要求方面，仍不脫離品質、安全、效力及安定性試驗等範圍，我國在某些技術文件的要求上，甚至比東協某些國家來得更加嚴謹，且由於我國實施 GMP 制度多年，在品質上已具一定水準，若要輸出東協國家，應無太大問題，但是否同意檢驗登記，仍需視各國主管機關之實質審查結果而定。為了提高我國產品之競爭力，未來仍應朝向 cGMP 制度之推動，提升軟、硬體之技術設施能力，俾與國際接軌。
2. 藥物不良反應通報系統：依據我國動物用藥品販賣業管理辦法第 12 條規定，動物用藥品販賣業者對於藥物不良反應案例，應作妥適處理並向所在地主管機關進行通報。爰我國現行之不良反應通報系統已具基本架構，另亦委託科研單位，協助收集國際間之不良反應通報事件訊息，目前僅有透過人用藥品之不良反應通報系統之國外通報或是國內業者通報本局，我再依通報內容調查，國外產品調查有無相同或類似產品輸入，並進行相關產品市售抽驗，以確保藥品品質安全，另國內之不良反應通報尚未見有通報實例，因此在實務上仍需相關業者能夠詳實通報與紀錄，未來應參考各國通報系統及作法，並加強業者之教育訓練，以落實不良反應通報工作，減少不良藥品危害之發生。
3. 細菌抗藥性風險評估：為配合全球防疫一體(One Health)行動方案之進行，我國已參考 OIE 之行動計畫綱領，由農方與衛生單位合作，預定於 2018 年完成我國對抗細菌抗藥性之行動計畫白皮書草案，並擬定以

下六大架構：1)增加社會大眾對 AMR 的警覺與認知，提升教育與專業訓練、2)持續監測 AMR 與抗菌劑使用，瞭解 AMR 的改變與傳播、3)納入預防與控制作為，避免抗藥菌傳播、4)在人類健康照護單位、畜禽水產養殖業強化正確使用抗菌劑、5)提升 AMR 之研究，發展前瞻技術來預防、診斷、治療抗藥菌感染以及 6)強化國際合作，並將持續評估刪除作為生長促進用之動物用抗生素(即抗菌劑類之含藥物飼料添加物)，作為我國藥物管理政策之參考依據，有效延緩 AMR 之產生，保護及延長抗生素使用壽命，確保動物及人類不受細菌性疾病之危害。

4. 研訂自家疫苗管理規範：目前我國尚無針對自家疫苗訂定相關之管理規範，依現行規定無法核准自家疫苗之申請，且因自家疫苗的產製過程無法標準化，也無法檢驗安全及效力之結果，尤其是有可能產生毒力變化或毒力回歸，進而導致現場疫病擴散等問題，因此並不鼓勵業者使用自家疫苗，仍建議畜禽業者應從加強飼養管理、自衛防疫、生物安全防護及正確用藥(疫苗)等措施，來預防治療疾病之發生，並應以謹慎合理使用抗生素，來達成減少使用抗生素、延緩細菌抗藥性之目標。如果畜牧場僅使用自家場內疾病動物所分離之病原材料製成餌料後，再反飼給自家場內其他動物使用以防治疾病，則暫不管制，但不得提供予其他業者使用，違反者將以製造動物用偽藥進行查處。
5. 動物用疫苗之效力及安定性試驗：比較我國與美國在效力及安定試驗之規範上，尚無明顯差異，但在安定性試驗方面，我國目前要求應檢附至少 3 個主批次之超過有效期間 3 個月以上之長期試驗資料，3 個主批次中的 2 批可以是先導性規模，第 3 個批次則應為量產批次，其批量可以較小，但廠商必須說明其合理性。
6. VICH 生物性製劑基準評論：依據動物用藥品管理法之規定，我國目前仍維持疫苗在完成製造或輸入時，必須依國家標準檢驗方法完成逐批檢驗通過，並黏貼合格封籤後，始得上市販售。我國自 104 年起開始實

施動物用藥品製造廠自願性申請 cGMP 查廠措施，目前尚未有動物用疫苗製造廠通過，在種批管理、製程確效及品管確效等自我管理上仍不如歐、美、日大廠。在國內動物用疫苗製造廠之製造水準未全面達 cGMP 要求時，仍須藉由逐批試驗來確認動物用疫苗之安全效力，以確保疫苗上市後之品質。另依實際案例顯示，2017 年本局曾接獲業者檢舉有未經逐批國檢通過之疫苗上市，後經配合檢調司法機關追查，破獲國內業者私製動物用疫苗之偽藥案，有效阻絕偽藥流入市面，保護動物健康及避免疾病傳播。

隨著全球及區域經濟之整合，動物用藥品流通標準也逐步整合。國際組織是「全球治理」的重要平台，參與國際組織是我國拓展國際空間，以及發揮軟實力的重要管道。我國作為地球村之一員，無法自外於國際社會，復以我國與國際社會經貿相互依存度甚高，為維護國家及人民利益與福祉，積極參與國際組織的會議、活動及機制，爭取及維護國家利益，乃為重要之工作目標。在人用藥品部分，則有國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)，由各國/區域藥政主管機關及製藥公會等組成，並為擴大影響力已依瑞士法於 104 年 10 月 23 日改制為法人實體(legal entity)，我國於 105 年 2 月 3 日正式成為 ICH 觀察員。在動物用藥品部分，則有 VICH 訂定之各項基準，雖然目前僅歐盟、美國及日本為 VICH 正式會員，但 VICH 已慢慢擴大其影響範圍，並已增加澳洲、紐西蘭、加拿大及南非為 VICH 觀察員，未來勢必領導動物用藥品相關國際規範之訂定。故我國應持續參與 VOF 相關活動以瞭解動物用藥品相關基準之國際發展趨勢，並持續關注 VICH 各項基準增修狀況，以配合國內動物用藥品產業現況及利害關係人意見，及早妥為因應。且為提升我國動物用藥品製藥水準，促產業發展，維護動物用藥品品質，達成動物用藥品管理規範與國際接軌之目標，應持續參與 VOF 之會議。