

行政院及所屬各機關出國報告（出國類別：其他）

參加第 10 屆國際動物用藥品檢驗登記  
技術資料一致化推廣論壇（VICH  
Outreach Forum）會議

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

施泰華/行政院農業委員會動植物防疫檢疫局/副局長/02-2343-1464

詹逞洲/行政院農業委員會動植物防疫檢疫局/技正/02-2343-1411

派赴國家：比利時

出國期間：107 年 6 月 24 日至 107 年 6 月 29 日

報告日期：107 年 9 月 21 日

## 壹、緣由及目的

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）由歐盟（European Union, EU）、美國及日本組成，於 1996 年正式成立，目的在調和會員國對於動物用藥品檢驗登記資料之要求。世界動物衛生組織（World Organisation for Animal Health, OIE）雖非 VICH 正式成員，但一直透過法國食品、環境及職業健康安全局（French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES）參與 VICH 之討論，並鼓勵其會員國參與及瞭解 VICH 制定基準（Guideline）過程，因此促成 VICH 推廣論壇會議（VICH Outreach Forum, VOF）之舉辦。2011 年 11 月於日本東京都舉辦之第 26 屆 VICH 指導委員會會議（Steering Committee meeting）同意舉辦 VOF，旨在邀請非 VICH 會員之國家或區域、OIE 及 VICH 指導委員會共同參與討論，作為 VICH 擬定及推動相關基準之參考。第 1 屆 VOF 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。

今（107）年 6 月 26、27 日於比利時布魯日召開 VOF 第 10 次會議，身為 OIE 會員國，我國亦獲邀參與。本次論壇就多項動物用藥品議題進行報告，包括抗蠕蟲藥效力試驗基準、含藥物飼料添加物相關基準、藥品不良反應通報系統、藥物代謝及殘留動力學基準、生體相等性基準等，並針對抗蠕蟲藥效力基準及 VICH 職掌、任務進行小組討論，有助瞭解 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。

## 貳、 議程

107年6月26日(星期二)		
時間	議程	主持人/主講人
2:00 - 2:10pm	開幕式及確認議程	EU及OIE
2:10 - 2:25pm	第 9 屆 VOF 議題辦理情形及 VICH Steering Committee 工作近況	VICH秘書處
2:25 - 2:40pm	OIE 動物用藥品相關活動報告(自第 9 屆 VOF 後)	OIE
2:40 - 3:20pm	<b>報告事項</b> 1. 非洲區域性動物用藥品許可證相互認證系統 (Mutual Recognition)	烏干達
3:20 - 3:45pm	茶敘	
3:45 - 4:15pm	<b>討論議題</b> 1. 抗蠕蟲藥效力試驗基準(Anthelmintic Guideline) 簡介	The French Agency for Veterinary Medicinal Products (ANMV)
4:15 - 6:00pm	討論及提問-抗蠕蟲藥效力試驗基準	全體與會人員
6:00pm	本日會議結束	

107年6月27日(星期三)		
時間	議程	主持人/主講人
9:00 - 10am	<b>專案報告</b> 1. 含藥物飼料添加物 (Medicated premixes) ● VICH 第 3 號及第 8 號基準 ● VOF 成員之需求	公益社團法人日本動物用醫藥品協會 (Japan Veterinary Products Association, JVPA) 及

	<p>2. 藥物不良反應通報系統 ( Pharmacovigilance system )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 藥物不良反應通報系統基本要求</li> </ul>	<p>Animalhealth Europe ( AHE )</p> <p>AHE</p>
10:00 - 10:30am	<p>討論議題</p> <p>2. VICH 之職掌及任務</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● VICH、Codex 及 OIE 之角色及任務</li> </ul>	OIE
10:30 - 10:45am	茶敘	
10:45 - 11:15am	<p>討論議題</p> <p>3. VICH 之職掌及任務</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● VOF 任務</li> </ul>	<p>日本農林水產省 ( JMAFF )、美國食品 及藥物管理局 ( FDA ) 及 AHE</p>
11:15am- 12:45pm	<p>小組討論</p> <p>對於 VOF 之期望及其未來組成與運作方式</p>	全體與會人員
12:45 - 2:00pm	午餐	
2:00 - 2:30pm	<p>報告事項</p> <p>2. VOF 提案之研處情形</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 專家工作小組 ( Expert Working Group, EWG ) 研擬複方藥品 ( Combination products ) 基準情形</li> </ul>	中國大陸
2:30 - 3:30pm	專案報告	

	3. 藥物代謝及殘留動力學基準 4. 生體相等性試驗基準 (Bioequivalence)	EU FDA
3:30 - 4:00pm	茶敘	
4:00 - 4:45pm	1. 小組討論結果報告 2. 對於第11屆VOF議題之建議	各小組報告者 全體與會人員
4:45 - 5:15pm	VOF成員對VOF會議之回饋意見及未來建議	全體與會人員
5:15pm	結論及閉幕式	主席

## 參、內容摘要報告

一、6月26日

### 第9屆VOF議題辦理情形及VICH Steering Committee工作近況

VICH秘書處Herve Marion博士就第9屆VOF建議事項及執行情形與VICH Steering Committee (SC)工作近況提出報告：

(一) 第9屆VOF建議事項及執行情形：本次會議議程及進行方式已依第9屆VOF建議事項規劃，包括VOF成員關注之基準介紹（如含藥品飼料添加物、藥物不良反應通報、藥物代謝及殘留動力學及生體相等性）、鼓勵VOF及SC成員間對於特定議題之意見交流（本次選定抗蠕蟲藥效力試驗基準）、討論VICH之職掌及任務範圍。

(二) SC工作近況：

1. Step 4（已完成基準草案，送交VICH會員表示意見）：

(1) 第57號基準草案：魚類殘留試驗基準，包括動物用藥品代謝及殘留動力學評估試驗、指標性殘留物質 (Marker residue) 排除試驗，用以建立動物用藥品於水生動物之停藥期。

- (2) 第 58 號基準草案：動物用藥品儲存於第三及第四氣候區之安定性試驗基準。
2. Step 6 (基準草案已完成意見彙整修正，送交 SC 同意)
  - (1) 第 56 號基準草案：蜂蜜殘留試驗基準，包括動物用藥品代謝及殘留動力學評估試驗、蜂蜜殘留標準及停藥期試驗設計建議原則。
3. VOF 成員參與基準草擬相關情形
  - (1) 複方藥品試驗基準專家工作小組：由 VOF 成員中國大陸擔任工作小組主席，並有阿根廷專家共同參與。
  - (2) 阿根廷專家參與蜂蜜殘留試驗基準草擬，美洲動物用藥品委員會 (The American Committee Veterinary Medicinal Products, CAMEVET)、中國大陸及摩洛哥專家參與第三及第四氣候區安定性試驗基準之草擬。

最後，Herve Marion 博士對於 VOF 舉辦時間提出新提案，目前 VOF 舉辦時間並不固定，平均間隔為 9 個月，未來將規劃為每 12 個月舉辦一次。

#### OIE 動物用藥品相關活動報告 (自第 9 屆 VOF 後)

Maria Szabo 說明 OIE 自 2017 年 11 月以來動物用藥品相關活動內容：

##### (一) OIE 提供之支援：

1. OIE Biological Standards Commission 於 2018 年 5 月選出 6 位委員，可與 VICH 進行科學性討論。
2. 將第 9 屆 VOF 及第 35 次 SC 會議摘要、建議及第 57 號基準草案送 181 個 OIE 會員國。
3. 將第 10 屆 VOF 邀請函發送 OIE 各會員國代表及動物用藥品聯繫窗口。

##### (二) OIE 協助 VOF 之相關活動

1. 舉辦第 5 回合之 OIE 動物用藥品聯繫窗口訓練研討會，內容包含防

範微生物抗藥性、檢驗登記制度調和、寄生蟲抗藥性等。研討會舉辦場次如下：

- (1) 2017 年 12 月 6 至 8 日於瑞士舉辦，參與國家為非洲英語系國家。
  - (2) 2018 年 1 月 16 至 18 日於象牙海岸共和國舉辦，參與國家為非洲法語系國家。
  - (3) 2018 年 3 月 20 至 22 日於泰國舉辦，參與國家為亞洲、遠東及大洋洲國家。
  - (4) 預計 2018 年 8 月 1 至 3 日為美洲國家舉辦研討會。
  - (5) 預計 2018 年 10 月 2 至 4 日為歐洲國家舉辦研討會。
  - (6) 預計為中東國家舉辦研討會，時間尚未決定。
2. 下一回合訓練研討會重點可能為抗寄生蟲藥使用管理、藥物不良反應通報系統之最低要求、防範偽、劣藥措施等。
  3. 2018 年 5 月 20-25 日 OIE 第 86 屆會員代表大會通過陸生動物技術手冊修正草案，修正重點如下：
    - (1) 修正第 1.1.8 章「Principles of veterinary vaccine production」，將 VICH 第 50 號及第 55 號基準納入疫苗逐批安全試驗之參考。
    - (2) 修正第 3.4 章「The role of official bodies in the international regulation of veterinary biologicals」，更新有關歐盟、日本及 VICH 相關文字。
    - (3) 修正第 3.7.2 章「Minimum requirements for the production and quality control of vaccines」。

(三) OIE 參與之會議，其內容可能和 VICH 有關者

1. 2018 年 4 月 23-27 日於美國舉辦之 Codex 會議，討論動物用藥品於食品之殘留。
2. 與迦納 OIE 代表進行 side meeting，有可能招攬迦納參加 VOF。

3. OIE 專家會議目前正在討論哪些反芻動物疾病可優先使用疫苗以降低抗生素使用量。

### 非洲區域性動物用藥品許可證相互認證系統 (Mutual Recognition)

烏干達動物用藥品主管機關 Noel M. Aineplan 以東非共同體 (East African Community, EAC) 經驗為例，說明目前非洲進行區域性動物用藥品許可證相互認證情形。

目前 EAC 成員有蒲隆地、肯亞、盧安達、坦尚尼亞、烏干達及南蘇丹。2010 年 Global Alliance for Livestock Veterinary Medicines (GALVmed) 在南非開普頓舉辦研討會，邀請非洲動物用藥品主管機關參與，旨在調和動物用生物藥品檢驗登記法規、訓練主管機關人員如何辦理動物用疫苗登記及建立相互認證系統。後續 EAC 工作小組調和 EAC 境內動物用藥品檢驗登記相關文件，包括文件項目、試驗基準、標籤範本、申請書格式等，共計有 20 種以上文件。接著辦理相關訓練班，包括訓練動物用疫苗業者如何準備檢驗登記資料、訓練主管機關人員如何審查，並邀請相關利益關係人舉辦 12 場 GMP 查廠訓練研討會。目前 EAC 動物用藥品許可證相互認證分為 2 種形式，一為新產品同時於多國檢驗登記，一為舊產品擬於原登記國以外檢驗登記，申請者必須選擇一國作為 Reference Country (RC)，向其提交檢驗登記資料，並選擇其他擬同時登記國家為 Concerned Country (CC)，由 RC 負責主要審查工作。EAC 推動相互認證情形如右：EAC 條約第 108 條授予 EAC 會員國間相互認證之法律基礎；EAC 農業及食物安全委員會於 2014 年採納相互認證流程之概念；2014 年 EAC 部長級會議決議採納相互認證系統；2016 年第 34 屆 EAC 部長級會議決議 EAC 會員國應落實相互認證流程並調和 GMP 基準；第 10 屆 EAC 農業及食物安全委員會會議決議 EAC 秘書處及各會員國應召開利益關係人溝通會議，EAC 秘書處應設立相互認證協調辦公室並編列固定經費執行相互認證相關活動。第一件動物用疫苗許可證相互認證已於 2018 年 6 月通過，同時於烏干達及盧安達取得許可證，尚有 2 件申請案預

定於 7 月及 9 月進行審查。EAC 相互認證協調辦公室也已成立。目前相互認證機制僅適用於動物用疫苗，已在規劃推廣至動物用藥品。

### 抗蠕蟲藥效力試驗基準（Anthelmintic Guideline）簡介

由 VICH 抗蠕蟲藥效力試驗基準專家工作小組之歐盟成員 Nathalie Bridoux 介紹 VICH 抗蠕蟲藥相關試驗基準。

VICH 抗蠕蟲藥相關基準共計 9 項，第 7 號基準規範一般性原則，第 12 號至第 21 號基準分別就牛、綿羊、山羊、馬、豬、犬、貓、家禽等動物種類予以規範。抗蠕蟲藥效力試驗基準包括三種試驗，分別為劑量決定試驗（Dose determination, DD）、劑量確認試驗（Dose confirmation, DC）及田間試驗（Field efficacy studies, FS），另外可執行效力持續試驗（Persistent efficacy studies），以決定再次投藥時間。所有試驗都須以製劑執行，不得以有效成分取代。執行 DD 時，須先確認指標性蠕蟲種類，該蠕蟲須有效反應劑量下降時之效果。每一種蠕蟲及其每一生活史階段都須執行 2 次 DC。FC 為田間環境下執行之大規模試驗。抗蠕蟲藥如果能透過生體相等性（Bioequivalence, BE）證實其效果與已核准者一致，可以不須執行效力試驗，否則都須執行效力試驗。效力試驗設計原則如下：

- (一) DD 及 DC 評估方式應基於解剖時成蟲及幼蟲數量之計算。
- (二) FS 評估方式可基於蟲卵數量或幼蟲的存在。
- (三) 同一試驗組個體間試驗結果差異過大時，應增加試驗動物數量。
- (四) 感染方式：
  1. 人工感染：如屬發生率低但具流行病學重要性之蠕蟲，如包生條蟲屬（*Echinococcus spp*），只能以人工感染執行試驗。用於人工感染之蠕蟲以最近田間分離者為佳，如果是實驗室保存之蠕蟲，須確認其來源、保存方法、藥物感受性及繼代代數等資料。
  2. 自然感染：至少有一項試驗須以自然感染方式執行。
- (五) 效能宣稱：

1. 對於宣稱具有療效之每一種蠕蟲，都須個別提供 2 次 DC 試驗報告。
2. 前述 DC 試驗中，至少有一次試驗地點須位於擬檢驗登記之地區內，而且 2 次 DC 試驗地點須足以代表擬檢驗登記地區之不同環境。

(六) 試驗樣本須符合隨機原則，田間試驗須設陰性對照組或/及陽性對照組。

(七) 每實驗組至少須有 6 隻動物，並須足以代表對象動物族群分布。

(八) 須確認有足夠之感染劑量。感染劑量可參考個別動物種類之基準，例如牛為 100 隻線蟲 (Nematodes)。

(九) 效力標準：

1. 計算蟲體或蟲卵之幾何平均數，須減少 90% 以上。
2. 實驗組及對照組間須具有統計上之顯著差異。

(十) 效力計算方式：

1. **Critical test**：實驗組同時為對照組。
  - (1) 總蟲數=治療後排出之蟲數+解剖後計算殘留於體內之蟲數。
  - (2) 效力=治療後排出之蟲數/總蟲數\*100%
  - (3) 適用性：無法用於反芻獸、豬及雞之藥品，可用於馬之大型線蟲成蟲藥品，如馬蛔蟲 (Parascaris equorum) 及馬蟯蟲 (Oxyuris equi) 或用於犬蛔蟲藥品之評估。
2. **Control test**：分為實驗組及對照組（比較推薦之方式）
  - (1) 比較實驗組及對照組蟲數之幾何平均數。
  - (2) 效力=(對照組蟲數幾何平均數-實驗組蟲數幾何平均數)/對照組蟲數幾何平均數\*100%。

在抗蠕蟲藥相關試驗基準外，Nathalie Bridoux 也提及抗蠕蟲藥之抗藥性議題。使用抗蠕蟲藥無可避免會引起抗藥性產生及移轉，為減少抗藥性產生，在藥品標籤仿單上應加註警語，如要避免重複且頻繁，或長時間給予同一類抗蠕蟲藥，同時要注意正確之用法及用量。透過可疑臨床病例之調查，也可以瞭解是否已產生抗藥性。

## 共同討論-針對抗蠕蟲藥效力試驗基準

針對前述報告案，主席請 VOF 成員就（1）本國是否訂有抗蠕蟲效力試驗基準及（2）對於 VICH 抗蠕蟲藥效力試驗基準疑義提出說明及討論。

有關訂有抗蠕蟲效力試驗基準部分，我國由施泰華副局長代表說明，臺灣已訂有抗蠕蟲藥效力試驗基準，整體架構和 VICH GL 7 一致，惟細節有所不同，例如：VICH GL 7 規範每組試驗動物數為 6 隻，我國規範則為哺乳類動物 10 隻，禽類 20 隻。兩者相異之處，尚須與我國利害關係人討論。其他 VOF 國家則對保護力水準、田間試驗地點要求及效力相等性等提出疑問。以田間試驗地點為例，VICH GL 7 要求須於當地執行田間試驗，有 VOF 成員詢問是否得以其他地區執行之田間試驗取代，Nathalie Bridoux 回答只要其他地區之地理及氣候環境與當地環境具有相等性即可，但其他 VOF 成員詢問環境相等性要如何評估時，VICH 則無相關基準可參考。

二、6 月 27 日

## 含藥物飼料添加物 (Medicated premixes)

因應 VOF 成員於上屆 VOF 會議提出之需求，由公益社團法人日本動物用醫藥品協會 (Japan Veterinary Products Association, JVPA) Hirotaka Makie 及 Animalhealth Europe 技術長 Rick Clayton 報告 VICH 含藥物飼料添加物相關基準。

首先 Hirotaka Makie 介紹 VICH 品質相關基準制定之背景。1996 年召開第 1 次 VICH SC 會議，交由品質專家工作小組評估國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 品質相關基準可否用於動物用藥品，包括安定性、分析確效及不純物。評估結果可能截取 ICH 基準部分內容，並針對動物用藥品特性加入取代性作法。若 ICH 基準無適合內容時，則自行制定適用於動物用藥品之基準。目前 VICH 安定性相關基準共有 7 項，與含藥物飼料添加物相關共 2 項，分別為 GL 3 及 GL 8。GL 3 為安定性試驗一般性作法，GL 8 則是針對

含藥物飼料添加物之額外規定。

現行 VICH 基準與含藥物飼料添加物有關的只有安定性試驗基準，但由於 VOF 成員於上一屆 VOF 會議提出對於含藥物飼料添加物相關基準之需求，Animalhealth Europe 技術長 Rick Clayton 代表 VICH 說明目前對於含藥物飼料添加物相關基準之規劃，VICH SC 已成立工作小組，討論在 VICH 原有任務範圍內應該訂定哪些含藥物飼料添加物相關基準，結果將在下次 SC 會議確認。但 Animalhealth Europe 代表也再次說明，VICH 討論主體為含藥物飼料添加物，並非含藥物飼料（Medicated feed）。

#### 藥物不良反應通報系統（Pharmaco-vigilance system）

對於部分 VOF 成員於上一屆 VOF 會議詢問如何依 VICH 基準進行藥物不良反應通報，由 Animalhealth Europe 技術長 Rick Clayton 介紹 VICH 相關基準及如何執行。

Rick Clayton 表示，2015 年 VICH 已於官方網站放置「PharmacoVigilance: Development of PhV systems and processes」教材簡報，介紹如何逐步建立動物用藥品不良通報系統，同時迄今已於 4 次 VOF 會議及 4 次研討會發表藥物不良反應通報相關簡報。VICH 認為建立藥物不良反應通報之國際基準，可避免各主管機關重新設計規劃之負擔，同時免卻動物用藥品業者須遵守個別主管機關不同規定之困擾。在單一系統架構及資料格式情形下，藥物不良反應通報資料可互相交換及彙整，VICH 期望未來能有全球單一資料庫。

VICH 藥物不良通報反應相關基準共有 5 項，分別為 GL24 Management of Adverse Event Reports（AERs）、GL29 Management of Periodic Summary Update Reports、GL30 Controlled list of terms、GL35 Electronic Standards for Transfer of Data 及 GL42 Data Elements for Submission of Adverse Events Reports。前二項基準屬管理性質，主要在調和建構藥物不良反應通報反應系統之基本觀念。後三項基準屬技術性質，主要在提供藥物不良反應通報資料電子交換標準格式。各基準

內容簡介如左：GL24 - Management of Adverse Event Reports (AERs) 在界定藥物不良反應通報系統之範圍，定義不良反應 (Adverse Event)、嚴重不良反應 (Serious Adverse Event)、非預期不良反應 (Unexpected Adverse Event)、不良反應報告 (AER)、定期不良反應報告 (Periodic Summary Update) 及國際最早核准日期 (International Birth. Date, IBD) 等名詞，並說明不良反應通報流程。不良反應報告至少須包含通報者、發生不良反應之動物或人、動物用藥品名稱及不良反應內容等資訊。GL29 Management of Periodic Summary Update Reports 定義定期不良反應報告之起始時間、報告頻率及內容。GL30 Controlled list of terms 訂定藥物不良反應通報所使用之名詞定義，有利通報資料之交換、彙整、分析及一致性。GL35 Electronic Standards for Transfer of Data 在建立藥物不良反應通報資料電子交換標準格式，便於動物用藥品主管機關和業者間進行快速、簡便之資料交換，同時便於 VICH 會員國間之資料交換。GL42 Data Elements for Submission of Adverse Events Reports 規範藥物不良反應通報資料項目。

Rick Clayton 表示，利用前述 5 項基準，可建構初步、完整之藥物不良反應通報系統，GL 24 及 29 可協助建立藥物不良反應通報系統之整體架構，GL 42 可建立藥物不良反應通報報告之格式，依據 GL 30 標準化之資料定義，可使用 Excel 或 Access 等軟體建立藥品不良反應通報資料庫。Rick Clayton 另提供美國 FDA 藥物不良反應通報格式 (<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM527320.pdf>) 供參。

Rick Clayton 列舉藥物不良反應通報常見問題及答案供與會人員參考，如：

1. 什麼是 IBD？

答：由於藥品在各國登記時間不同，為了避免動物用藥品業者在每一個國家都重新蒐集累積藥品不良反應通報資料，爰定義國際最早核准日期 (International Birth. Date, IBD) 作為藥物不良反應報告之起始時間。

2. 須規範通報藥物不良反應之法律義務嗎？

答：建議將其視為獸醫師專業，透過教育訓練鼓勵獸醫師通報，法律上鼓勵

通報，但未通報時並不違法，即「只有胡蘿蔔，沒有棍子」(Carrot and not stick) 策略。

### VICH、Codex 及 OIE 之角色及任務

因 VOF 國家於第 9 屆 VOF 提出多項議題已超過 VICH 現行職掌及任務範圍，故本次由 Jean-Pierre Orand 代表 OIE 報告國際食品法典委員會 (Codex Alimentarius, Codex) 及 OIE 之角色及任務，日本農林水產省動物醫藥品檢查所 Yuko Endo 代表 VICH 說明 VICH 之角色及任務，試圖說明動物用藥品相關國際組織各自不同之任務

首先由 Jean-Pierre Orand 報告。OIE 目的在促進動物健康及福利，以保護動物及保全人類未來。在全球一體 (One Health) 精神下，OIE 與聯合國糧食及農業組織 (The Food and Agriculture Organization, FAO) 及世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 簽署三方協定，認定 3 大優先工作為人畜共通流行性感冒、狂犬病及抗藥性。同時，OIE 認為動物用藥品是促進動物健康、公共衛生及食糧安全之重要工具，有必要建立動物用藥品安全、效力及品質標準，並透過強而有力法律架構予以管理。在前述理念下，OIE 透過建立動物用藥品相關標準來達成其目標，包括疫苗、抗藥性及抗寄生蟲藥相關標準。OIE 也透過對各會員國動物用藥品聯繫窗口 (National Focal Point for Veterinary Medical Products) 之訓練，協調各會員國對動物用藥品之管理作法，目前已完成 5 梯次之教育訓練。Codex Alimentarius 為拉丁文，譯文為食品法典，包括食品標準、基準及執行規定。Codex 於 1963 年召開第 1 次會議，目前有 189 會員國及 1 團體會員(歐盟)，目的在保護消費者健康，保障國際食品公平交易及協調食品標準。目前有 2 個委員會及 1 個專家工作小組與動物用藥品有關，分別為共同原則委員會、食品中動物用藥品殘留委員會及抗藥性工作小組。依據世界貿易組織 (World Trade Organization, WTO) 食品衛生檢驗及動植物檢疫 (Sanitary and PhytoSanitary, SPS) 協定，各國政府有權執行 SPS 措施以保護人體、動物及植物健康。SPS 措施須基

於適當風險評估及科學證據，WTO 鼓勵各會員國依國際標準採行 SPS 措施，食品安全依據 Codex，動物健康及人畜共通傳染病依據 OIE，植物健康則依據國際植物保護公約（International Plant Protect Convention, IPPC）。OIE 角色在於促進會員國提供有效安全之動物用藥品。

Yuko Endo 接著報告，VICH 角色在於調和動物用藥品檢驗登記之技術資料要求，並建立各項試驗及檢驗方法基準，與上市後安全監視基準，會員國須遵循同一基準。Yuko Endo 認為下列角色不是由 VICH 扮演，應由各國主管機關扮演：

- (一) 提供動物用藥品管理法規體系及上市許可法規之基準。
- (二) 決定最後須要哪些試驗資料才能取得上市許可。
- (三) 審查試驗資料或提供如何審查之基準。
- (四) 核發上市許可。
- (五) 建立安全標準。

Yuko Endo 說明 VICH 關注的標的為動物用藥品，包括一般藥品、生物藥品及含藥物飼料添加物，不包括飼料、飼料添加物及診斷試劑。法規相關議題都不在 VICH 任務範圍內，包括學名藥定義、試驗合格標準、市售藥品品質、違規殘留、抗藥性等。就非 VICH 任務範圍內工作，Yuko Endo 建議法規議題應由各國主管機關負責，有些議題 OIE 可提供幫助，另外 VICH 及 VOF 成員經驗也可提供參考。

### 小組討論

針對前述報告事項，將與會 VOF 國家分為三組就下列議題進行討論，將於本日會議結束前報告各組意見，並和 VICH 成員進行討論交流：

- (一) VOF 國家對 VOF 會議有何期望。
- (二) VOF 國家對參與 VICH 專家工作小組（Expert Working Group, EWG）之看法。
- (三) 對於未來 VOF 進行方式及議題之建議。

(四) 對於非屬 VICH 現行職掌及任務之議題，有何建議處理方式。



圖、我國與會人員行政院農業委員會動植物防疫檢疫局副局長施泰華（右三）及技正詹逞洲（右二）參與小組討論情形。

#### 專家工作小組（EWG）研擬複方藥品（Combination products）基準情形

本案排定由中國大陸報告，但中國大陸代表因故無法出席，故取消本報告事項。

#### 藥物代謝及殘留動力學基準

由歐盟藥物管理局(European Medicines Agency, EMA) Nick Jarrett 介紹 VICH 藥物代謝及殘留動力學相關基準。以原有基準共計 4 項，分別為：

- (一) GL 46：確認殘留物質特性及含量之代謝試驗基準。
- (二) GL 47：實驗動物比較性代謝試驗基準。

(三) GL 48：用以建立停藥期之指標性殘留物質消退試驗基準。

(四) GL 49：指標性殘留物質消退試驗之分析方法確效基準。

隨後又建立 2 項涉及特定主題之基準：

(一) GL 56：為建立蜂蜜中藥物殘留容許量標準及停藥期之殘留試驗設計建議。

(二) GL 57：用以建立水生動物停藥期之指標性殘留物質消退試驗基準。

一般而言，GL 46 及 47 和建立殘留容許量有關，GL 48、49、56、57 有部分也和建立殘留容許量有關，但比較聚焦於停藥期之建立。

GL 46 目的在辨認殘留物質及其特性，透過殘留物質的辨認，可協助選定指標性殘留物質，也協助確認要監測之目標組織。GL 46 提供之資料有助於停藥期相關試驗之設計，例如殘留物質消退之時間過程。通常會儘量使用放射標定藥物來監測所有可能之殘留。GL 46 提供指導的範圍包括：測試藥物、測試動物、分析標準、測試方法、監測時間點、數據報告、監測範圍、樣本蒐集等。所謂監測範圍是指只有主要殘留物質才須要監測，其範圍是指樣本中殘留量超過每公斤 10  $\mu\text{g}$  或 10%。樣本蒐集規範應包含標準組織（肌肉、脂肪、肝及腎）再加上其他認為相關之組織，如心、小腸等。

GL 47 目的在證實在實驗動物所見藥物代謝物和對象動物組織之殘留物質是否相同。如果兩者之主要殘留物質相同的話，可以說這殘留物質已被有效辨識。試驗所用藥物通常使用放射線標定，但如果對象動物之殘留物質能輕易在實驗動物驗出，則無需使用放射線標定。本試驗也可以試管內（*in vitro*）試驗為之。本基準涵蓋範圍包括實驗動物、測試材料、投予途徑、劑量、檢測樣本、放射性檢測、藥物代謝物區分、試驗內試驗等。

GL 48 目的在提供訂定停藥期所需資料，主要關注牛、羊、豬及家禽等主要產食動物，但相同原則也可應用於其他動物。除標準組織外，應視當地食用習慣檢測其他組織。本基準範圍包括測試材料、投予途徑、劑量、注射部位、外用藥物、乳房內使用藥物、測試動物、品種及數量、測試組織、採樣時間點等。

GL 49 關注在 GL 48 所使用分析方法之確效，確效範圍包括準確性

(Accuracy)、精確度 (Precision)、檢測極限 (Detection Limit)、定量極限 (Quantitation Limit)、線性 (Linearity)、耐用性 (Robustness)、矩陣穩定性 (Stability in Matrix)、樣本處理稱定性 (Process Sample Stability) 及選擇性 (Selectivity) 等。

GL 56 為 GL 48 之延伸，同樣為在提供訂定停藥期所需資料，只是因應蜜蜂及蜂蜜之特殊情形為相關之調整，包括養蜂環境、蜂巢中殘留、蜂蜜採樣原則等。GL 57 同樣為 GL 57 之延伸，標的物改為水生動物。本基準認為無須建立各種魚之試驗資料，在同一目中，只要有一種代表魚種之試驗資料，加上另一種魚種試驗資料予以確認，該資料可適用於整個目之魚種。

#### 生體相等性試驗基準

由 FDA 專家以視訊方式介紹 GL 52 生體相等性試驗基準。所謂生體相等性是指兩種具相同有效成分之藥物，在相同情況下，給予相同劑量，在目標組織能達到相同之有效成分濃度。使用血中藥物濃度作為生體相等性之檢測項目，是假設血中濃度無差異時，代表兩種藥物在體內具有相同之吸收效率及分布效率，故可達成相同之臨床效果。但各國試驗執行方式、統計分析方法、報告呈現方式皆不盡相同，故 VICH 訂定 GL 52 以調和生體相等性試驗相關差異。GL 52 僅針對能以血中濃度評估生體相等性之藥物，局部用藥、乳房內用藥或靜脈給予但不在血中釋放有效成分等產品，都不屬 GL 52 涵蓋範圍。生體相等性試驗不只可用於原廠藥及學名藥效力之比較，在產品研發前期也可作為評估方式之一，例如相同主要成分不同配方、不同投予方式或不同劑型間之比較。本基準指導範圍包括測試產品選擇、劑量選擇、投予途徑選擇、試驗設計 (交叉試驗、平行試驗、重複試驗、連續試驗、單一劑量試驗、重複劑量試驗)、受試動物、受試動物膳食、數據排除、樣本數、採血時間、檢測方法、檢測方法確效、統計分析及分析報告。有關生體相等性試驗資料之統計分析，VICH 另外提供「Supplemental Examples For Illustrating Statistical Concepts Described in the VICH Guideline #52」作為範例，

供 VICH 及 VOF 成員參考。

#### 小組討論結果報告及 VOF 成員對於未來 VOF 議題之建議

施副局長建議未來 VOF 能就藥物不良反應年度報告進行個案報告，其他國家則期望 VICH 能對含藥物飼料添加物、自家疫苗、益生菌、疫苗種毒株變更等議題進行研析。VICH 有成員表示，有些議題要重新思考是否屬於 VICH 之任務範圍。主席最後建議相關意見將於後續 VICH SC 會議進行討論。

### 肆、心得與建議

- 一、VICH 由歐盟、美國及日本組成，參與成員包括政府及產業代表，主要目的在調和會員國對於動物用藥品檢驗登記資料之要求，減少因技術文件要求差異所造成的問題。目前已完成 56 項基準之訂定與施行，另有 GL 57 及 58 草案尚未施行。但不介入會員國對於試驗結果之判定，亦不干涉會員國動物用藥品管理制度。近年來，VICH 積極邀請非會員國參與 VOF，鼓勵其他國家採認 VICH 基準，同時 VOF 成員也提出動物用藥品相關議題，期望 VICH 能提出相對應之基準或提供解決方案，但 VOF 成員提出之議題已逐漸超出 VICH 原設定之職掌及任務範圍。有些議題雖然可以移至 OIE 或 Codex 等其他國際組織討論，但有些議題，例如含藥物飼料添加物、自家疫苗、益生菌之定義及管理，恐須透過其他機制予以討論，或 VICH 須擴大現有任務範圍，以協助解決 VOF 國家面臨之問題。
- 二、隨著全球及區域經濟之整合，相應之貨品流通標準也逐步整合。在動物及其產品檢疫規定部分，有 OIE 訂定之陸生動物衛生法典相關規範。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，未來至少在試驗基準部分會領導動物用藥品相關國際規範之訂定。我國預定於 108 年施行之生體可用率及生體相等

性試驗基準為例，即參採 VICH GL 52 部分內容，以求逐步和國際規範接軌。在經費許可狀況下，建議我國持續參與 VOF 相關活動，以瞭解動物用藥品相關基準之國際發展趨勢，亦可透過 VICH 網站、OIE 訊息等管道持續關注 VICH 各項基準增修狀況，並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。