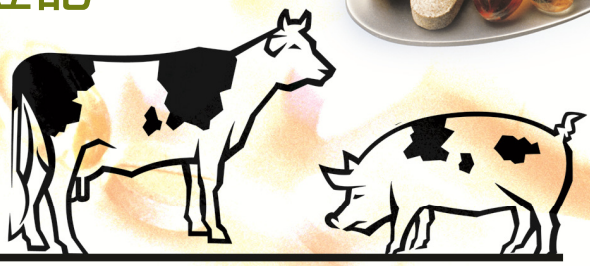
國際動物用藥品檢驗登記



陳瑞祥　本所動物用藥品檢定分所

前言

歐、美日等先進國家對於動物用藥品之上市前核准登記、許可製造、自由銷售、上市後監視、以及臨床使用的管理甚為嚴謹，各國均列為重點工作以確保動物用藥品品質、安全、有效且使用在產食性動物（food-producing animal）不造成殘留，影響國民健康。國際間動物保健公司開發一產品行銷各國，每一國家均需檢附該國規定的要件資料供審查，並檢驗或試驗完成，方可取得上市許可，所需時間冗長、經費龐大，影響動物用藥品之流通與上市使用。世界動物衛生組織（OIE）透過區域型組織推動檢驗登記一致化，以縮短各國繁瑣檢驗登記程序，加速動物用藥品上市，促進產業發展。

不當使用動物用抗生素造成抗藥菌問題，為當前各國關切之公共衛生重要議題，國際間對於抗菌劑在產食性動物之使用更趨於謹慎，因而衍生替代性產品，尤其草藥(herbal medicine)與益生菌（probiotics）之檢驗登記產品日益增多。另外生物科技產品之種類日新月異，其檢驗登記規範也將成為未來的挑戰。

動物用藥品檢驗登記

動物用藥品檢驗登記其目的在確保動物用藥品品質，保證動物用藥品的有效性，保障消費者，並保護經核准使用對象動物及環境生態之安全。為達到前揭目的，必須透過立法，藉由法律及其相關子法規定，由政府部門依法嚴格執行政府公權力來管理之。可從四方面著手：上市前登記制度、上市後流通販賣管理制度、使用管理制度、上市後監視制度與再評價。歐盟、日本及美國均有專責檢驗機構制定藥典，負責品質檢驗與查緝取締抽驗工作。

歐、美、日動物用藥品管理

一、 歐盟

1995 年於倫敦成立歐盟藥品評估局(European Medicines Evaluation Agency；EMEA)，下設人用藥品委員會及動物用藥品委員會（The Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP），而 CVMP 下設藥品安全、品質、有效性、環境風險評估、免疫產品、藥品上市後監視及科學建議共 7 個執行小組與 1 個抗藥性科學顧問組等科學委員會，依據藥品之品質、安全性、有效性等試驗結果，來決定動物用藥品可否在歐盟取得許可證而順利上市。CVMP 其主要工作是建立最大殘留容許量(MRLs)、核准動物用藥品上市、制定相關準則、提案建議立法、上市後監視及採樣與檢驗、製藥廠檢查。運用電腦系統（http://eudrapharm.eu），建立與其合作組織的有效聯繫管道，建置藥品審查運作模式，達到「一致化」的法規與技術資料，以利資源的有效利用與分享效率。

歐盟對於動物用藥品上市許可，經由下列 4 種途徑：1.向各國主管機關申請(National)、2.相互承認（Mutual Recognition Procedure）、3.分散式審查程序（Decentralized Procedure）、4.中央集中化的審查程序（Centralized Procedure）。以上 4 種程序所要求文件內容與藥品品質安全與有效性之標準均一致。

動物用藥品廠之管理方面，歐盟各會員國之國內稽查結果與 EMEA 稽查具有同等效力，各會員國間無須跨國執行重複稽查；如有必要亦不得未經他國同意稽查他國藥廠。通過 GMP 稽查的工廠，由各會員國主管機關核發 GMP 製造許可證(Manufacturing Authorization 或 Manufacturer's License)，對非屬歐盟之國家，則發給 GMP 製造證明文件(certificate)。

歐盟的 GMP 稽查體系，稽查員需具有藥品製造業經驗，並符合歐盟 GMP 法規中 Qualified Person 的資格。Qualified Person 為製造廠中對藥品放行的授權人員，負有產品的法律責任，須經過理論與實務養成之訓練。而稽查實務訓練由稽查見習開始，其後在監督下練習主導稽查，再透過內部個案討論稽查所見缺失，了解該稽查員對法規解釋及運用的能力，最後認證成為主導稽查員；稽查員證書還須每年換證，評估其實地稽查技巧及稽查報告品質來決定是否繼續認證。

歐盟對於生物藥品定義為任何動物用藥品投與動物後可以產生免疫或診斷免疫狀況者均屬之。因此有些可以影響生理作用的化合物如去勢胜肽在歐盟直接歸類於此，與傳統性動物用疫苗的觀念不同。

二、 美國

(一) 動物用一般藥品

美國之動物用一般藥品、飼料及飼料添加物之製造販賣管理由美國食品藥物管理局的動物用藥品中心（Center for Veterinary Medicine, CVM）依據食品藥物與化妝品管理法（Food Drug and Cosmetics Act）再依據該法每年修正發布在 Code of Federal Regulation (CFR)執行。其內容包括法規、核准藥品名稱、使用方法及檢驗方法等。

一項藥品由研究開始至核准上市均需經 INADA(Investigation New Animal Drug Application）與 NADA 兩個階段。申請登記 INADA 之目的在於該國未經 CVM 核准登記，禁止流通輸送及銷售。必須完成 NADA 之登記手續，始得上市、販賣。

藥廠申請新動物用藥時，CVM 要求藥廠檢附有關安全、效果、安定、殘留等試驗資料供審，尤其效果試驗必須在三個不同環境之下進行。藥廠在開始進行該等試驗之前，必須將該等試驗計畫，設計內容等送核，始可進行試驗。藥廠依經核准之 INADA 之計畫依據優良實驗室操作準則（Good Laboratory Practices, GLP）完成試驗後所有資料送該中心評估審查。

(二) 動物用生物藥品

動物用生物藥品之登記、製造、販賣及工廠管理與檢驗由美國農業部動植物防疫檢疫署(Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service; APHIS)之 CVM。任何製造業者於擬製售動物用生物藥品前，須依規定先向 APHIS 之動物用生物藥品部門申請登記並領得動物用生物藥品工廠登記證及動物用生物藥品製造許可證後始得出售。動物用生物藥品分為(1)抗血清、抗毒素及一般血清（2）疫苗、菌苗、抗原、類毒素。此外，動物用生物科技產品（Biotechnology）則依其生物特性及安全性分成三類：第一類：經由生物技術衍生而來的死毒、死菌、次單位疫苗產品。第二類：經由生物技術衍生而來並將致病基因剔除的活毒產品。第三類：經由生物技術衍生而來帶有外源基因插入載體的活毒產品。不論傳統生物藥品或生物科技產品其檢驗登記要件均包括：安全性、力價、純度、效力與風險分析資料等。其檢驗部門負責動物用生物藥品之檢定工作，開發檢定方法、提供標準品及試劑以及製藥廠之訓練工作。

動物用生物藥品之檢定制度包括核准登記上市前及上市後之檢定，各廠產品核准上市後，應逐批將自家品管成績函送動物用生物藥品部門，並將樣品送到檢驗部

門，檢驗結果作為放行依據。每批送到檢驗部門之疫苗係由電腦決定是否檢驗，如果該廠合格率高，則抽驗率約百分之五至十。如果發生檢驗不合格，則採取逐批檢驗連續四批均合格為止。

(三) 動物用藥品之使用管理

美國分為處方藥品、非處方藥品、Extra-lable use 及 Minor uses and minor species（MUMS）四種。

(四) 動物用藥品上市後監視制度

由於新藥核准登記前所進行之各項試驗（INADA）所使用之試驗頭數有限，當該新藥正式核准上市後經廣範圍使用，難免因動物個體、品種與氣候等因素，發生非預期之任何不良反應，如情況嚴重，則由政府通知藥廠回收。

三、 日本

(一) 日本動物用藥品管理與人用藥品均依據「藥事法」，所有動物用藥品檢驗登記後始得上市，動物用藥品檢驗登記不分水產與陸生均由農林水產省消費安全局審查核准。如屬新藥經動物醫藥品檢查所初審後再送中央藥事審議委員會審查。

(二) 動物用藥品使用，均需依據規定投藥，並嚴守停藥期，確保禽畜水產品無藥品殘留發生。

(三) 動物用藥品再評估制度

每 6 年就動物用藥品品目逐一成分之副作用報告，並依據電腦資料庫、學術研究報告，送中央藥事審議會審查。進行定期再評估作業。

(四) 動物用藥品檢定

由動物醫藥品檢查所負責動物用藥品檢驗，包括生物學製劑之國家檢定、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、新動物醫藥品再審查、動物醫藥品再評價及其副作用報告收集等。

動物用藥品區域型檢驗登記一致化

國際間基於促進區域內自由貿易，在相同衛生貿易措施及動物用藥品市場的公平競爭，動物用藥品檢驗登記一致化已成為區域貿易協定的一部份，茲將中南美洲、非洲、中東及東南亞概述如下：

一、 中南美洲

中美洲藉由中美洲關稅同盟於 1993 修正時，將動物用藥品檢驗登記一致化的推動工作列入區域內重要工作項目，並於 2008 年制定動物用藥品登記、製造與管控等規定。

OIE 美洲區辦公室（Americas Committee of Veterinary Medicines, CAMEVET）技術性工作小組自 1992 年起推動相關動物用藥品檢驗登記一致化，藉由 2008 年成立南美洲國家聯盟（the Union of South America Nations, UNASUR）推動該項工作。

二、 非洲

非洲國家中以西非經濟與貨幣聯盟（Western African Economic and Monetary Union, WAEMU）為主體，該聯盟基於經濟共同體、貨幣統一之區域性組織，推動西非地區動物用藥品檢驗登記法規、品質檢驗實驗室、核准上市登記等動物用藥品檢驗登記一致化工作。

三、 中東

OIE 與聯合國糧農組織（FAO）於 2009 年在敘利亞召開會議推動中東動物用藥品檢驗登記一致化工作。

四、 東南亞

OIE 東京局，在東南亞國協推動動物用生物藥品之檢驗登記一致化工作，參考歐洲藥典，美國 CFR 及日本動物用醫藥品檢驗，建立動物用疫苗品質管制與檢驗標準。且制定動物用疫苗工廠 GMP 製造規範以及動物用疫苗檢驗 GLP 實驗室認證，最近將制定東南亞國協動物用疫苗檢驗標準手冊、東南亞國協動物用疫苗檢驗登記規則與程序手冊、東南亞國協動物用疫苗優良製造規範（GMP）手冊、東南亞國協動物用疫苗檢驗實驗室認證基準手冊及動物用疫苗儲存、運輸及使用處理臨床使用手冊。

國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化

VICH（International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products）全稱為國際動物用藥品檢驗登記技術資料一致化，由 OIE 於 1996 年 4 月開始推動，並由歐盟、日本與美國之三邊合作計畫聯合推動，加拿大與澳洲為觀察員。其目的為協調動物用藥品檢驗登記技術資料一致化。以建立動物用藥品檢驗登記要件一致化，並符合高品質、安全及有效的標準，來減少試驗動物使用與開發動物用藥品之經費。目前已制定 45 種 VICH 準則。

OIE 支持 VICH 鼓勵會員國採用 VICH 制定之準則，將該等準則草案，分送會員國提供意見後始公布施行。要求各會員國建立國家動物用藥品聯絡窗口，並建置國家之檢驗登記主管機關與專家之通信與網絡。在 2010 年 78 屆 OIE 年會已討論推動計畫。

結論與建議

我國動物用藥品檢驗登記迄今 49 年，管理制度尚稱完善，惟限於人力，動物用藥品檢驗登記、動物用藥品製造廠管理、再評價制度及產品上市監視制度須持續強化。動物用藥品檢驗登記管理為食品安全之重要的一環，衡平食品安全之源頭管理與上市後管理之機關人力，有如天壤之別，適逢我國政府組織改造，宜擴充處於弱勢之動物用藥品行政管理與檢驗之人力與資源，期使動物用藥品檢驗登記國際化，推動國與國間相互認證，促進動物用藥品產業發展。

發展生醫藥產業為我國生物科技發展重點，動物用藥品屬於生醫藥產業之一部份，也為現階段發展精緻農業－動物用疫苗產業的重要項目，其研發成果除供應國內市場外，應如電子等高科技產業以國際市場為主。生醫藥產業產品與高科技產業產品最大差異，在於產品上市程序需符合各國法規規定，且經安全、安定及效果等試驗評估，取得許可證始得於輸入國銷售。鑒於 OIE 主導並推動動物用藥品檢驗登記一致化，且以區域性經濟合作、貨幣關稅同盟等組織為主體，在區域組織成立動物用藥品檢驗登記小組進行推動工作。我國畜禽生產未來仍以自給自足為目標。動物用藥品市場有限，開拓中國大陸及東南亞等國際市場仍為最迫切需要的課題。因此，如何使國內動物用藥品檢驗登記直接與國際接軌；動物用藥廠與國際同步實施 cGMP （Current Good Manufacturing Practices） 或參與歐盟之 PIC/S（Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme）認證制度；在檢驗與試驗須實施 GLP 與優良臨床試驗準則（Good Clinical Practices, GCP）；積極參與東南亞國協舉辦之動物用藥品檢驗登記會議，提供我國動物用藥品檢驗登記經

驗，建立良好互動等對產業的發展密不可分，也期望我國的動物藥品登記制度能藉由新觀念新措施的政策施行，進而使我國的動物用藥品產業得以蓬勃發展。

參考文獻

1. 詹東榮。動物用生物藥品管理現況與展望。農業生技產業季刊，財團法人台灣經濟研究院生物科技產業研究中心。2008 年。
2. 蔡清恩。獸醫藥品標籤外使用機制及資料之建立-次要動物標籤外使用機制及停藥期資料。國立屏東科技大學獸醫學系。2008 年。
3. 黃文徹、柯浩然、陳啟銘。動物用疫苗生物技術。行政院研究考核委員會。2000 年。
4. 陳瑞祥。出席國際畜疫會動物用藥品檢驗登記會議報告書。行政院研究考核委員會。1997 年
5. 境 政人。日本動物用藥品管理研討會。行政院農業委員會。1995 年。
6. 陳聰周。研修動物用藥品之管理。行政院研究考核委員會。1993 年。
7. 陳雨新。赴美國研習動物用藥品管理報告書。行政院研究考核委員會。1992 年。
8. OIE Conference on Veterinary Medicinal Products in the Middle East: "Towards the harmonisation and improvement of registration, distribution and quality control". Damascus (Syria) 2-4 December 2009. available at：http://www.oie.int/eng/manifestations/VETDAMAS2009/VETDAMAS_presentations.htm
9. OIE Conference on Veterinary Medicinal Products in Africa "Towards the harmonisation and improvement of registration and quality control". Dakar (Senegal), 25-27 March 2008. available at：http://www.oie.int/eng/manifestations/VETMED08/VETMED_presentations.htm
10. Medicines Regulation in the EU EMEA Veterinary Medicines Webpage http://www.ema.europa.eu/indexv1.htm
11. VICH http://www.vichsec.org/
12. The European Medicines Regulatory Networking Model http://eudrapharm.eu/eudrapharm/welcome.do
13. Veterinary Mutual Recognition Index http://www.hma.eu/vmri.html
14. Centralised Procedure http://www.emea.europa.eu/htms/vet/epar/eparintro.htm

15. European Medicines Agency/IFAH-Europe Info day, **"The Latest developments - Scientific review, marketing authorisation procedures and legislation".** London, 11-12 March 2010. http://www.ifaheurope.org/upl/4/default/doc/EMA%20Infoday10.pdf and http://www.ifaheurope.org/upl/4/default/doc/InfoDay%20-%20Programme%20with%20presentations.pdf

16. OIE Regional Workshop on International/Regional Harmonisation of Veterinary Medicinal Products (Bogor, Indonesia, 6-10 November2006) http://www.oie-jp.org/representation/programme_d/workshop_001_html

17. OIE Regional Workshop on Harmonisation of Veterinary Vaccines (Pakchong, Thailand, 21-25 January 2008) http://www.oie-jp.org/representation/programme_d/workshop_002_html

18. OIE Regional Workshop on Risk Analysis for Import, Distribution and Handling of Animal Vaccines in collaboration with Malaysian Department of Veterinary Services (Kuala Lumpur, Malaysia, 3-5 November 2009) http://www.oie-jp.org/representation/programme_d/workshop_004_html

19. 美國動物用一般藥品檢驗登記 http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CVM/CVMFOIAElectronicReadingRoom/default.htm

20. 美國動物用生物製劑檢驗登記 http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/

21.歐盟動物用藥品檢驗登記 http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-6/index_en.htm#h2-volume-6a---procedures-for-marketing-authorisation