

動物用藥品檢驗標準部分條文修正總說明

動物用藥品檢驗標準(以下簡稱本標準)於六十四年十一月二十一日訂定發布,期間歷經六十二次修正。本次依據「清除豬瘟暨口蹄疫所需疫苗之種類及其管理辦法」調整乾燥兔化豬瘟疫苗及乾燥兔化豬瘟組織培養活毒疫苗安全及效力試驗之動物條件,並基於動物保護精神,參考國際動物藥品檢驗規範,將部分動物試驗刪除或以分子生物學方法取代,並將「發痘價試驗」修正為「病毒含有量試驗」。同時,因應雞沙氏桿菌活菌苗登記上市,需訂定其檢驗標準,爰修正「動物用藥品檢驗標準」部分條文,共計十條,其修正要點如下:

- 一、 基於動物保護精神,參考世界動物衛生組織陸生動物疾病診斷與疫苗手冊及美國聯邦法規相關規範,將乾燥兔化豬瘟疫苗及乾燥兔化豬瘟組織培養活毒疫苗之認定試驗及部分病毒迷入試驗以分子生物學方法取代動物試驗;另依「清除豬瘟暨口蹄疫所需疫苗之種類及其管理辦法」、「動物保護法」及美國聯邦法規規範,調整安全及效力試驗之動物條件、注射劑量、攻毒劑量及攻毒後對照組豬隻判定標準。(修正條文第六十四條及第六十六條)
- 二、 配合馬立克病活毒疫苗及雞痘疫苗製造方法發展,修正其檢驗標準適用範圍。(修正條文第八十七條及第八十九條)
- 三、 參考日本及美國疫苗檢驗規範,刪除馬立克活毒疫苗安全試驗之小鼠及天竺鼠等非對象動物接種試驗,並減少對象動物之雞隻數量。(修正條文第八十八條)
- 四、 因應雞痘疫苗不同劑型產品上市之檢驗需求,增列真空試驗及含濕度試驗,並參考歐洲、美國、日本及世界動物衛生組織相關規範,修改「發痘價試驗」為「病毒含有量試驗」及增訂以胚胎蛋製造且以非注射方式(Non-Parenteral)投予疫苗之無菌試驗標準。(修正條文第九十條)
- 五、 考量雞痘疫苗及雞腦脊髓炎活毒疫苗有效病毒含有量隨產品不同而不同,不宜以單一數值判定合格與否,爰以「每劑量病毒含有量不可少於其疫苗標示」為標準。(修正條文第九十條及第

九十四條)

- 六、 參考美國聯邦法規之動物用疫苗檢驗標準，於豬黴漿菌肺炎不活化菌苗安全試驗增列小鼠皮下注射方式。(修正條文第一百六十條)
- 七、 增訂雞沙氏桿菌活菌苗檢驗標準適用範圍。(修正條文第一百八十二條之四十一)
- 八、 增訂雞沙氏桿菌活菌苗檢驗合格標準。(修正條文第一百八十二條之四十二)

動物用藥品檢驗標準部分條文修正條文對照表

修正條文	現行條文	說明
<p>第六十四條 被檢乾燥兔化豬瘟疫苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學之性狀</u>，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之病原細菌，而且每劑量中無病原性細菌不得超過<u>十個</u>。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離<u>五毫米</u>以內以 Tesla Coil 行無極放電時，瓶內須有放電，但填充氣之製劑，不在此限。</p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為<u>四%</u>以下。</p> <p>五、安全試驗：選<u>三至六週齡無特定病原 (Specific pathogen free, SPF)</u> 豬<u>二頭</u>，每頭肌肉注射<u>十劑量</u>，經<u>十日</u>觀察均須無任何不良反應而健存。</p> <p>六、效力試驗：<u>選三至六週齡 SPF 豬三頭</u>，隨機取<u>二頭</u>以肌肉注射<u>百分之一劑量</u>(經查驗合格之疫苗於規定有效期限內抽查送檢者，依該疫苗<u>十分之一劑量</u>)為</p>	<p>第六十四條 被檢乾燥兔化豬瘟疫苗須符合左列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學性狀</u>，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之病原細菌，而且每劑量中無病原性細菌不得超過<u>一〇個</u>。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離<u>五公釐</u>以內以 Tesla Coil 行無極放電時，瓶內須有放電，但填充氣之製劑不受此項限制。</p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為<u>四%</u>以下。</p> <p>五、安全試驗：選體重<u>一八至二五公斤</u>八週齡以上未經豬瘟免疫之健康豬<u>四頭</u>，任取一頭為對照，其餘<u>三頭</u>分別皮下注射<u>二〇劑量(一頭)、一〇〇分之一劑量(二頭)</u>(經查驗合格之疫苗於規定有效期限內抽查送檢者，依該疫苗<u>一〇分之一劑量</u>)，經<u>一〇日</u>觀察均須無任何不良反應而健存。</p> <p>六、效力試驗：將前款安</p>	<p>一、第一項序文、第一款及第二款配合法制作業用語酌作文字修正。</p> <p>二、配合經濟部標準檢驗局於一百零九年十二月印製「法定度量衡單位使用指南」，修正第一項第三款及第八款之長度、容積及攝氏溫度單位。</p> <p>三、第一項第五款及第六款修正理由如下： (一) 參考「清除豬瘟暨口蹄疫所需疫苗之種類及其管理辦法」第十條所定仔豬疫苗施打時間，調整安全及效力試驗之豬隻週齡，並將疫苗投予方式修正為肌肉注射。 (二) 為減少試驗干擾，規範安全及效力試驗使用無特定病原豬。 (三) 參考美國聯邦法規有關「Swine safety test」規範，將第一項第五款安全試驗之注射劑量修正為十劑量，並刪除對照組；另將注射百分之一劑量之試驗移列第一項第六款前段。</p>

<p><u>免疫組，其餘一頭作為對照組。注射後十日分別於免疫組及對照組肌肉注射豬瘟強毒毒血（ALD株）$5\sim 8\times 10^{5.0}$ FAID₅₀（50% fluorescent antibody infectious dose），觀察十四日，免疫組須無任何不良反應或呈輕微反應而健存，對照組須呈典型急性豬瘟病症。</u></p> <p>七、<u>認定試驗：以反轉錄聚合酶鏈反應（Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR）檢測呈現兔化豬瘟病毒株特有基因片段。</u></p> <p>八、<u>病毒迷入試驗：本劑一劑量以稀釋液稀釋成一毫升後與具有一千倍以上抗豬瘟家兔免疫血清等量混合液，經三十七攝氏度感作一小時後分別接種於豬腎、兔腎等株化細胞，經培養五日，須無細胞變性效應（Cytopathic effect, CPE），並經次代同源細胞繼代培養七日，亦須無細胞變性效應，且以一%之天竺鼠及雞紅血球分別進行紅血球吸附試驗，均須</u></p>	<p>全試驗合格之豬三頭肌肉注射豬瘟強毒毒血（ALD株）一〇、〇〇〇 MLD，觀察二週，均須無任何不良反應或呈輕微反應而健存。對照豬一頭，經肌肉注射豬瘟強毒毒血（ALD株）一〇、〇〇〇 MLD後，一四日內須呈典型急性豬瘟病症而斃死。</p> <p>七、<u>認定試驗：選體重二・〇至二・五公斤兔出血熱抗體陰性健康家兔四隻，任取三隻為試驗組，分別以靜脈注射本劑一劑量（以稀釋液稀釋成二公撮）。另一隻為對照組，以靜脈注射稀釋液二公撮。注射後試驗組連同對照組，每天於固定時間內測量體溫變化，觀察一週，於觀察期間試驗組須有二隻呈兔化豬瘟病毒對家兔之特殊熱型反應，而對照組須無任何不良反應而健存。</u></p> <p>八、<u>病毒迷入試驗：本劑一劑量以稀釋液稀釋成一公撮後與具有一、〇〇〇倍以上抗豬瘟家兔免疫血清等量混合液，經攝氏三十七度感作一</u></p>	<p>(四) 為與第一百八十二之八第一項第五款規定一致，效力試驗之攻毒劑量調整為 $5\sim 8\times 10^5$ ⁰FAID₅₀，爰修正第一項第六款。</p> <p>(五) 依據動物保護法第十七條第一項「科學應用後，應立即檢視實驗動物之狀況，如其已失去部分肢體器官或仍持續承受痛苦，而足以影響其生存品質者，應立即以產生最少痛苦之方式宰殺之。」，為符合前述實驗動物人道終點原則，效力試驗之對照組僅需呈典型急性豬瘟病症即可執行人道終止，毋須待其發病致死，爰修正第一項第六款。</p> <p>四、基於動物保護精神，減少實驗動物使用，認定試驗改以反轉錄聚合酶鏈反應方法確認待測疫苗含有兔化豬瘟病毒株，爰修正第一項第七款。</p> <p>五、參考世界動物衛生組織（OIE）陸生動物疾病診斷與疫苗手冊有關「Detection of virus in biological material</p>
--	---	--

<p>呈陰性反應。<u>另本劑以分子生物學方法檢測不得檢出兔出血熱病毒。</u></p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>小時後分別接種於豬腎、兔腎等株化細胞及兔出血熱抗體陰性之健康家兔五隻。<u>細胞培養者</u>經培養五日，須無細胞變性效應（Cytopathic effect），並經代同源細胞繼代培養七日，亦須無細胞變性效應，且以1%之天竺鼠、鵝及雞紅血球分別進行紅血球吸附試驗，均須呈陰性反應。<u>家兔接種者</u>，任取三隻為試驗組，每隻靜脈注射二公撮，另二隻為對照組，每隻靜脈注射稀釋液二公撮，觀察二週，均須無攝氏四〇·五度以上之熱反應或兔出血熱症狀而健存。</p> <p>前項試驗確定困難時應予複檢。</p>	<p>s」及美國聯邦法規有關「Detection of cytopathogenic and/or hemadsorbing agents」規範，刪除病毒迷入試驗之鵝紅血球吸附試驗，並基於動物保護精神，減少實驗動物使用，改以分子生物學方式檢測兔出血熱病毒，爰修正第一項第八款，並酌作文字修正。</p> <p>六、第二項文字酌作修正。</p>
<p>第六十六條 被檢乾燥兔化豬瘟組織培養活毒疫苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學之</u>性狀，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之活菌。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離<u>五毫米</u>以內，以T</p>	<p>第六十六條 被檢乾燥兔化豬瘟組織培養活毒疫苗須符合左列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學</u>性狀，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之<u>細菌、真菌及黴漿菌</u>等活菌。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距</p>	<p>一、第一項序文及第一項第一款配合法制作業用語酌作文字修正。</p> <p>二、為與第一百八十二條之八第一項第二款無菌試驗內容一致，爰修正第一項第二款。</p> <p>三、配合經濟部標準檢驗局於一百零九年十二月印製「法定度量衡單位使用指南」，修正第一項第三款及第九款之長度、容積及攝氏溫</p>

<p>eslar Coil 行無極放電時，瓶內須有放電。<u>但填充氮之製劑，不在此限。</u></p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為四%以下。</p> <p>五、病毒含有量試驗：被檢疫苗依其特性，以下列方法任選一種測定其病毒含有量：</p> <p>(一) 試驗管或培養盤之 END 法試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$TCID₅₀ (<u>50% Tissue culture infective dose</u>) 以上之病毒。</p> <p>(二) 培養盤之斑點形成試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$PFU (<u>Plaque forming units</u>) 以上之病毒。</p> <p>(三) 螢光抗體染色法試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$ FAID₅₀ (<u>50% Fluorescent antibody infectious dose</u>) 以上之病毒。</p> <p>(四) 家兔感染力價試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$RID₅₀ (<u>50% Rabbit infective dose</u>) 以上之病毒。</p> <p>六、認定試驗：<u>以反轉錄聚合酶鏈反應 (Reverse transcription p</u></p>	<p>離五公釐以內，以 T eslar Coil 行無極放電時，瓶內須有放電，但填充氮之製劑不受此項限制。</p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為四%以下。</p> <p>五、病毒含有量試驗：被檢疫苗依其特性，以下列方法任選一種測定其病毒含有量：</p> <p>(一) 試驗管或培養盤之 END 法試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$TCID₅₀ 以上之病毒。</p> <p>(二) 培養盤之斑點形成試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$PFU 以上之病毒。</p> <p>(三) 螢光抗體染色法試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$FAID₅₀ 以上之病毒。</p> <p>(四) 家兔感染力價試驗：每劑量須含 $10^{3.5}$RID₅₀ 以上之病毒。</p> <p>六、認定試驗：選體重二·〇至二·五公斤兔出血熱抗體陰性健康家兔四隻，逢機取三隻為試驗組，分別以靜脈注射本劑一劑量(以稀釋液稀成二公撮)。另一隻為對照組，以靜脈注射稀釋液二公撮。注射後試驗組連同對照</p>	<p>度單位。</p> <p>四、第一項第五款各目之「TCID₅₀」、「PFU」、「FAID₅₀」及「RID₅₀」加註英文全稱，以臻明確。</p> <p>五、基於動物保護精神，減少實驗動物使用，認定試驗改以反轉錄聚合酶鏈反應方法確認待測疫苗含有兔化豬瘟病毒株，爰修正第一項第六款。</p> <p>六、第一項第七款及第八款修正理由如下：</p> <p>(一) 參考「清除豬瘟暨口蹄疫所需疫苗之種類及其管理辦法」第十條所定仔豬疫苗施打時間，調整安全及效力試驗之豬隻週齡，並將疫苗投予方式修正為肌肉注射。</p> <p>(二) 為減少試驗干擾，規範安全及效力試驗使用無特定病原豬。</p> <p>(三) 參考美國聯邦法規有關「Swine safety test」規範，將第一項第七款安全試驗之注射劑量修正為十劑量，並刪除對照組；另將注射百分之一劑量之試驗移列第一項第八款前段。</p>
---	--	--

<p><u>olymerase chain reaction, RT-PCR) 檢測呈現兔化豬瘟病毒株特有基因片段。</u></p> <p>七、安全試驗：<u>選三至六週齡無特定病原 (Specific pathogen free, SPF) 豬二頭，每頭肌肉注射十劑量，經十日觀察，均須無任何不良反應而健存。</u></p> <p>八、效力試驗：<u>選三至六週齡 SPF 豬三頭，隨機取二頭以肌肉注射本劑百分之一劑量(經查驗合格之疫苗於規定有效期限內抽查送檢者，依該疫苗十分之一劑量)為免疫組，其餘一頭作為對照組。注射後十日分別於免疫組及對照組肌肉注射豬瘟強毒毒血(ALD 株) $5\sim 8\times 10^{5.0}$ FAID₅₀ (50% fluorescent antibody infectious dose)，觀察十四日，免疫組須無任何不良反應或呈輕微反應而健存，對照組須呈典型急性豬瘟病症。</u></p> <p>九、病毒迷入試驗：<u>本劑一劑量以稀釋液稀釋成一毫升後與具有一千倍以上抗豬瘟家兔免疫血清等</u></p>	<p>組，每天於固定時間內測量體溫變化，觀察一週，於觀察期間試驗組須有二隻以上呈兔化豬瘟病毒對家兔之特殊熱型反應，而對照組均須無任何不良反應而健存。</p> <p>七、安全試驗：<u>選體重一八至二五公斤八週齡以上無特定病原 (SPF) 豬五頭，逢機取一頭為對照，試驗豬四頭，皮下注射一〇〇劑量及一〇〇分之一劑量(經查驗合格之疫苗於規定有效期限內抽查送檢者，依該疫苗一〇分之一劑量)各二頭，經一〇日觀察，均須無任何不良反應而健存。</u></p> <p>八、效力試驗：<u>將前項安全試驗合格之豬四頭，於疫苗接種後第十日，皮下注射豬瘟強毒 ALD 株一〇、〇〇〇MLD 攻擊，觀察二週，均須無任何不良反應而耐過健存，但對照豬須於二週內呈典型急性豬瘟病症而斃死。</u></p> <p>九、病毒迷入試驗：<u>本劑一劑量以稀釋液稀釋成一公撮後與具有一、〇〇〇倍以上</u></p>	<p>(四) 為與第一百八十二之八第一項第五款規定一致，效力試驗之攻毒劑量調整為 $5\sim 8\times 10^5$ FAID₅₀，爰修正第一項第八款。</p> <p>(五) 依據動物保護法第十七條第一項「科學應用後，應立即檢視實驗動物之狀況，如其已失去部分肢體器官或仍持續承受痛苦，而足以影響其生存品質者，應立即以產生最少痛苦之方式宰殺之。」，為符合前述實驗動物人道終點原則，效力試驗之對照組僅需呈典型急性豬瘟病症即可執行人道終止，毋須待其發病致死，爰修正第一項第八款。</p> <p>七、參考世界動物衛生組織 (OIE) 陸生動物疾病診斷與疫苗手冊有關「Detection of virus in biological materials」及美國聯邦法規有關「Detection of cytopathogenic and/or hemadsorbing agents」規範，刪除病毒迷入試驗之鵝紅血球吸附試驗，並基於動物保護精神，減</p>
---	---	--

<p>量混合液，經三十七攝氏度感作一小時後分別接種於豬腎、兔腎等株化細胞，經培養五日，須無細胞變性效應 (Cytopathic effect, CPE)，並經次代同源細胞繼代培養七日，亦須無細胞變性效應，且以一%之天竺鼠及雞紅血球分別進行紅血球吸附試驗，均須呈陰性反應。另本劑以分子生物學方法檢測不得檢出<u>兔出血熱病毒及豬環狀病毒</u>(包括一型及二型)。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>抗豬瘟家兔免疫血清等量混合液，經<u>攝氏三十七度感作一小時</u>後分別接種於豬腎、兔腎等株化細胞及<u>兔出血熱抗體陰性之健康家兔五隻</u>。細胞培養者經培養五日，須無細胞變性效應 (Cytopathic effect)，並經次代同源細胞繼代培養七日，亦須無細胞變性效應，且以一%之天竺鼠、鵝及雞紅血球分別進行紅血球吸附試驗，均須呈陰性反應。<u>家兔接種者，逢機取三隻為試驗組，每隻靜脈注射二公撮，另二隻為對照組，每隻靜脈注射稀釋液二公撮，觀察二週，均須無攝氏四〇·五度以上之熱反應或兔出血熱症狀而健存。</u>本劑以<u>包括分子生物學在內之方法</u>亦不得檢出豬環狀病毒(包括一型及二型)等<u>豬瘟疫苗以外的任何病毒</u>。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>少實驗動物使用，改以分子生物學方式檢測兔出血熱病毒，爰修正第一項第九款，並酌作文字修正。</p>
<p>第三十三節 <u>馬立克病活毒疫苗檢驗標準</u></p>	<p>第三十三節 <u>雞馬列克病活毒疫苗檢驗標準</u></p>	<p>依據一百零一年二月十日農防字第一〇一一四七二二三六號公告「動物傳染病分類表」，修正雞馬列克病為馬立克病。</p>

<p>第八十七條 本標準適用於火雞或雞來源疱疹病毒 (<u>Herpesvirus</u>) 以雞或鴨胚胎組織培養後加適當乳劑，經凍結或真空冷凍乾燥方法製成製劑之檢定。</p>	<p>第八十七條 本標準適用於火雞或雞由來疱疹病毒 (<u>Herpes Virus</u>) 以雞胚胎組織培養後加適當乳劑，經真空冷凍乾燥方法製成製劑之檢定。</p>	<p>配合疫苗製造方法發展，修正本標準適用範圍。</p>
<p>第八十八條 被檢馬立克病活毒疫苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學之性狀</u>，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之活菌。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離<u>五毫米</u>以內，以 <u>Teslar Coil</u> 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充<u>氣或凍結之製劑</u>，不在此限。</p> <p>四、安全試驗：選一日齡<u>無特定病原 (Specific pathogen free, SPF)</u> 雞七隻，隨機取二隻為對照組，其餘五隻於背頸部皮下注射本劑<u>十劑量</u>，接種後觀察三週，均須無任何不良反應而健存。</p> <p>五、病毒含有量試驗：將本疫苗培養於雞胚胎纖維母細胞 (<u>Chicken embryo fibroblasts, CEF</u>) 時，每劑</p>	<p>第八十八條 被檢雞馬列克病活毒疫苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學的性狀</u>，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之活菌。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離<u>五公釐</u>以內，以 <u>Teslar coil</u> 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充<u>氣之製劑</u>，不受此項限制。</p> <p>四、安全試驗：<u>依左列方法注射本劑，而各該試驗動物經七日觀察，須均不呈顯著症狀或死亡。</u></p> <p>(一) <u>選體重一五至二〇公克健康白鼠三隻，各皮下注射本劑使用量濃度稀釋液〇·五公撮。</u></p> <p>(二) <u>選體重三〇〇至四〇〇公克健康天竺鼠二隻，各皮下注射</u></p>	<p>一、第一項序文及第一項第一款配合製作業用語酌作文字修正。</p> <p>二、配合經濟部標準檢驗局於一百零九年十二月印製「法定度量衡單位使用指南」，修正所用長度單位；另因應凍結製劑特性，不適用真空試驗，爰修正第一項第三款，並酌作文字修正。</p> <p>三、基於動物保護精神，刪除安全試驗之小鼠及天竺鼠等非對象動物接種試驗，爰刪除第一項第四款第一目及第二目規定。另參考日本及美國馬立克疫苗檢驗規範，將雞隻數量減為七隻，其中二隻為對照組，觀察期延長至三週，爰修正第一項第四款第三目規定，並列為第一項第四款。</p> <p>四、修正病毒含有量試驗所用細胞之中、英文名稱，並加註「PFU」英文全稱，爰修正第一項第五款，並酌作文字修正。</p>

<p>病毒含有量須達一千 PFU (Plaque forming units, PFU) 以上。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>本劑使用量濃度稀釋液二·〇公撮。</p> <p>(三) 選一日齡健康雛雞二〇隻，各於背頸部皮下注射本劑使用量一〇倍濃度稀釋液〇·二公撮。</p> <p>五、病毒含有量試驗：將本劑培養於雞胚胎組織細胞時每一劑量，須含有一、〇〇〇PFU 以上。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	
<p>第八十九條 本標準適用於<u>減毒雞痘病毒 (Fowlpox virus)</u> 或<u>鴿痘病毒 (Pigeonpox virus)</u> 以雞胚胎蛋或細胞培養方式，取其感染材料加適當乳劑，以真空冷凍乾燥或其他適當方法製成製劑之檢定。</p>	<p>第八十九條 本標準適用於雞胎化鴿病毒 (Pox virus ovium) 粗苗或減毒雞痘培養液加適當乳劑後製成製劑之檢定。</p>	<p>配合疫苗製造方法發展，修正本標準適用範圍，並酌作文字修正。</p>
<p>第九十條 被檢雞痘疫苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學之性狀，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</u></p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之<u>活菌。但屬胚胎蛋製造且以非注射方式 (Non-Parenteral) 免疫者，每劑量所含非病</u></p>	<p>第九十條 被檢雞痘疫苗須符合左列條件：</p> <p>一、特性試驗：須呈帶黃褐色濃厚液體，含有組織並帶有蛋味外，不得含有異物及異常氣味。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之病原細菌，而且每公撮中無害細菌不得超過二〇個。</p> <p>三、安全試驗：選體重三</p>	<p>一、第一項序文配合法制作業用語酌作文字修正。</p> <p>二、為與第八十八條第一項第一款規定一致，爰修正第一項第一款。</p> <p>三、非注射方式 (Non-Parenteral) 免疫指靜脈、肌肉及皮下注射等方式以外之免疫方式，如點眼、點鼻、噴霧及飲水投予等免疫方式，因非屬直接侵入體內之</p>

<p>原菌不得超過一個。</p> <p>三、<u>真空試驗</u>：於暗室距離五毫米以內以 <u>Teslar Coil</u> 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充氣或非冷凍乾燥之製劑，不在此限。</p> <p>四、<u>含濕度試驗</u>：含濕度須為四%以下。但非冷凍乾燥之製劑，不在此限。</p> <p>五、<u>安全試驗</u>：選三至五週齡無特定病原 (<u>Specific pathogen free</u>，SPF) 雞七隻，隨機取二隻為對照組，其餘五隻，依疫苗用法用量注射於翼部三角膜，觀察二十一日。觀察期間除局部發痘外無其他任何異狀，而且不得形成痂皮或轉移。</p> <p>六、<u>發痘試驗</u>：依前款方法試驗雞隻須於注射後五至十日，接種位置開始出現腫脹、結節甚至結痂，之後逐漸消退，二十一日內須完全恢復。</p> <p>七、<u>病毒含有量試驗</u>：依下列方法擇一進行試驗，每劑量病毒含有量不可少於其疫苗標示。</p> <p>(一) <u>雞胚胎蛋</u>：將疫苗行十倍稀釋，每稀釋階段接</p>	<p>○○至六○○公克，未經種痘健康雞五隻，於外股部拔毛後擦入本劑，每隻約〇·二公撮(如為穿刺用疫苗時，按其用量、用法穿刺於翼部三角膜)，種痘雞除局部發痘外無其他任何異狀，而且不得形成痂皮或轉移，其發痘須於種痘二週後恢復。</p> <p>四、<u>發痘試驗</u>：依前款方法試驗雞隻須於種痘後第二日開始發痘，第六至第七日達發痘極期，以後次第消退，至第一四日完全恢復，且須無發生其他異常者，認為善感發痘。但穿刺用疫苗應於種痘後第一〇日至一四日逐漸消退，至二一日完全恢復。</p> <p>五、<u>發痘價試驗</u>：將疫苗行十進稀釋為 10^{-2} 至 10^{-4} 各稀釋液〇·一公撮分別注射於一〇日雞胚胎漿尿膜上各五個再孵五日，求出其 EID_{50} 須在 $10^3 EID_{50}$ 以上。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>投予方式，故國際間對該等疫苗無菌試驗要求較低，加上以胚胎蛋製造疫苗，實務上不易達到完全無菌，爰參考歐盟、美國、日本及世界動物衛生組織有關動物用疫苗無菌試驗規範，並參照第九十四條第一項第二款規定，爰修正第一項第二款。</p> <p>四、因應本疫苗不同劑型生產上市之檢驗需求，增列真空試驗及含濕度試驗，爰增訂第一項第三款及第四款。</p> <p>五、第一項第五款自現行條文第一項第三款移列，並為下列修正：</p> <p>(一)參考現有疫苗劑型種類及免疫方式，將安全試驗雞隻條件調整為三至五週齡，刪除股部注射試驗，並為減少試驗干擾，規範使用無特定病原雞。</p> <p>(二)參考日本雞痘疫苗檢驗規範，增加二隻為對照組，以監控動物狀況、試驗操作流程及飼養環境。</p> <p>六、第一項第六款自現行條文第一項第四款移列，並參考日本雞痘疫苗檢驗規範，修正發痘試驗之結果及歷程，並</p>
---	--	--

<p><u>種於五枚九至十一日齡雞胚胎漿尿膜上，每枚接種〇·一毫升，經繼續孵化五日，觀察漿尿膜上出現痘斑(Pock)情形，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量。</u></p> <p>(二) <u>雞胚胎纖維母細胞 (Chicken embryo fibroblasts, CEF): 將疫苗行十倍稀釋，每稀釋階段接種於雞胚胎纖維母細胞，接種後七日觀察其細胞變性效應 (Cytopathic effect)，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量。</u></p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>		<p>酌作文字修正。</p> <p>七、第一項第七款自現行條文第一項第五款移列，並為下列修正：</p> <p>(一) 參考歐洲藥典、美國聯邦法規及日本雞痘疫苗檢驗規範用詞，將「發痘價試驗」修正為「病毒含有量試驗。</p> <p>(二) 現行條文第一項第五款後段之含量標準移列至第一項第七款序文後段，並考量本類疫苗有效病毒含有量隨產品不同而不同，爰不以單一標準規範之，改以「每劑量病毒含有量不可少於其疫苗標示」為標準。</p> <p>(三) 現行第一項第五款前段之雞胚胎漿尿膜檢驗方法移列第一項第七款第一目，並酌作文字修正。</p> <p>(四) 考量本類疫苗現有不同產品間之病毒培養方法或有不同，爰增訂第一項第七款第二目「雞胚胎纖維母細胞」檢驗方法。</p>
<p>第九十四條 被檢雞腦脊髓炎活毒疫苗須符合下</p>	<p>第九十四條 被檢雞腦脊髓炎活毒疫苗須符合下</p>	<p>一、配合法制作業用語，第一項第一款酌作文字</p>

<p>列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學之</u>性狀，且無異物及異常氣味。加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之活菌。但屬胚胎蛋製造且以非注射方式(Non-Parenteral)免疫者，每劑量所含非病原菌不得超過一個。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離五毫米以內以 Tesla Coil 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充氮或液態之製劑，不在此限。</p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為四%以下。但液態之製劑，不在此限。</p> <p>五、安全試驗：選三至五週齡無特定病原 (Specific pathogen free, SPF) 雞七隻，隨機取二隻為對照組，其餘五隻依疫苗用法各接種十劑量，接種後觀察三週，觀察期間均須無任何不良反應而健存。</p> <p>六、病毒含有量試驗：依下列方法擇一試驗：<u>每劑量病毒含有量不可少於其疫苗標示</u>：</p> <p>(一) 供試疫苗以十</p>	<p>列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有<u>理學的</u>性狀，且無異物及異常氣味，加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可能檢出之活菌。但屬胚胎蛋製造且以非注射方式(Non-Parenteral)免疫者，每劑量所含非病原菌不得超過一個。</p> <p>三、真空試驗：於暗室距離五毫米以內以 Tesla Coil 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充氮或液態之製劑，不在此限。</p> <p>四、含濕度試驗：含濕度須為四%以下。但液態之製劑，不在此限。</p> <p>五、安全試驗：選三至五週齡無特定病原 (Specific pathogen free, SPF) 雞七隻，隨機取二隻為對照組，其餘五隻依疫苗用法各接種十劑量，接種後觀察三週，觀察期間均須無任何不良反應而健存。</p> <p>六、病毒含有量試驗：依下列方法擇一試驗：</p> <p>(一) 供試疫苗以十倍稀釋法稀釋成 10^{-1} 至 10^{-4} 後，以其一毫升腦</p>	<p>修正。</p> <p>二、考量本類疫苗有效病毒含有量隨產品不同而不同，爰不以單一標準規範之，刪除第一項第六款第一目「每劑量須為 $10^{3.0}CID_{50}$ (50% Chick infective dose) 以上」及第二目「每劑量須為 $10^{2.5}EID_{50}$(50% Embryo infective dose) 以上」文字，改以「每劑量病毒含有量不可少於其疫苗標示」為標準，爰修正第一項第六款序文。</p>
--	---	--

倍稀釋法稀釋成 10^{-1} 至 10^{-4} 後，以其一毫升腦內注射於一至四日齡 SPF 雞雛，每稀釋階段至少注射五隻，觀察三週，計算各稀釋階段呈運動失調之雞雛數，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量。

- (二) 供試疫苗以十倍稀釋法稀釋成 10^{-1} 至 10^{-4} 後，以其 0.1 毫升注射於六日齡 SPF 雞胚胎卵黃囊內，每稀釋階段至少注射五個，注射之雞胚胎經孵化至十八日齡，計算各稀釋階段呈異常之雞胚胎數，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量。另無接種之同日齡對照雞胚胎七十五% 以上須無異常。

七、病毒迷入試驗：以未經稀釋之供試疫苗 0.1 毫升與等量抗雞腦脊髓炎血清(中

內注射於一至四日齡 SPF 雞雛，每稀釋階段至少注射五隻，觀察三週，計算各稀釋階段呈運動失調之雞雛數，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量，每劑量須為 $10^{3.0}$ CID₅₀ (50% Chick infective dose) 以上。

- (二) 供試疫苗以十倍稀釋法稀釋成 10^{-1} 至 10^{-4} 後，以其 0.1 毫升注射於六日齡 SPF 雞胚胎卵黃囊內，每稀釋階段至少注射五個，注射之雞胚胎經孵化至十八日齡，計算各稀釋階段呈異常之雞胚胎數，並以 Reed and Muench 法計算病毒含有量，每劑量須為 $10^{2.5}$ EID₅₀ (50% Embryo infective dose) 以上。另無接種之同日齡對照雞胚胎七十五% 以上須無異常。

<p>和指數二·五以上之抗體價) 中和後，注射於六日齡 SPF 雞胚胎卵黃囊內五個以上，經注射之雞胚胎於第十八日齡時檢查均須正常。</p> <p>八、力價試驗：選三至五週齡 SPF 雞十二隻，隨機取二隻為對照組，其餘十隻依疫苗之用法用量各接種一劑量，經疫苗免疫後第三至四週採取血清，以雞腦脊髓炎病毒抗原行瓊膠沈澱反應 (Agar gel precipitation test)，免疫組之血清須八十%以上呈陽性反應。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>七、病毒迷入試驗：以未經稀釋之供試疫苗〇·一毫升與等量抗雞腦脊髓炎血清(中和指數二·五以上之抗體價) 中和後，注射於六日齡 SPF 雞胚胎卵黃囊內五個以上，經注射之雞胚胎於第十八日齡時檢查均須正常。</p> <p>八、力價試驗：選三至五週齡 SPF 雞十二隻，隨機取二隻為對照組，其餘十隻依疫苗之用法用量各接種一劑量，經疫苗免疫後第三至四週採取血清，以雞腦脊髓炎病毒抗原行瓊膠沈澱反應 (Agar gel precipitation test)，免疫組之血清須八十%以上呈陽性反應。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	
<p>第一百六十條 被檢豬黴漿菌肺炎不活化菌苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有理學之性狀，且無異物及異常氣味。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可檢出之活菌。</p> <p>三、防腐劑含有量試驗：菌苗製程使用酚(Phenol)、甲醛(Formaldehyde)或硫柳汞(Thi</p>	<p>第一百六十條 被檢豬黴漿菌肺炎不活化菌苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有理學之性狀，且無異物及異常氣味。</p> <p>二、無菌試驗：不得含有任何可檢出之活菌。</p> <p>三、防腐劑含有量試驗：菌苗製程使用酚(Phenol)、甲醛(Formaldehyde)或硫柳汞(Thi</p>	<p>一、參考美國聯邦法規(Code of Federal Regulations, CFR)第9章第113.100節「General requirements for inactivated bacterial products」規定，安全試驗增列小鼠之皮下注射方式，爰修正第一項第四款第一目。</p> <p>二、第一項第四款第二目、第五款第一目之一、第</p>

<p>merosal)者，酚含有量須為○·五%以下；甲醛含有量須為○·五%以下；硫柳汞含有量須為○·○一%以下。</p> <p>四、安全試驗：依下列方法擇一試驗：</p> <p>(一) 選體重十至十五公克健康小鼠十二隻，隨機取二隻為對照組，其餘十隻各以本劑腹腔或皮下注射四分之一劑量，觀察二週，均須無任何不良反應而健存。</p> <p>(二) 選五週齡無特定病原(Specific pathogen free, SPF)小豬七頭，其中一頭肌肉注射本劑五劑量，另四頭依其用法用量免疫注射，其餘二頭注射等量磷酸緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)作為對照組，最後一次菌苗注射後觀察二週，供試驗豬隻均須無任何不良反應而健存。</p> <p>五、效力試驗：</p>	<p>merosal)者，酚含有量須為○·五%以下；甲醛含有量須為○·五%以下；硫柳汞含有量須為○·○一%以下。</p> <p>四、安全試驗：依下列方法擇一試驗：</p> <p>(一) 選體重十至十五公克健康小鼠十二隻，隨機取二隻為對照組，其餘十隻各以本劑腹腔注射四分之一劑量，觀察二週，均須無任何不良反應而健存。</p> <p>(二) 選五週齡無特定病原(Specific pathogen free, SPF)小豬七頭，其中一頭肌肉注射本劑五劑量，另四頭依其用法用量免疫注射，其餘二頭注射等量磷酸緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)作為對照組，最後一次菌苗注射後觀察二週，供試驗豬隻均須無任何不良反應而健存。</p> <p>五、效力試驗：</p> <p>(一) 安全試驗選用</p>	<p>五款第一目之二及第五款第一目之三，酌為標點符號修正。</p>
---	--	-----------------------------------

<p>(一) 安全試驗選用小鼠者，依下列方法擇一試驗：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗原相對效價試驗：依原廠提供之試劑、抗體、陰性對照品、陽性對照品與標準抗原進行測試，測試後之吸光值以計算抗原相對效價 (Relative Potency, RP) 值，RP 值須符合原廠廠規。 2. 血清間接血球凝集 (Indirect hemagglutination, IHA) 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小鼠，再補強免疫一次四分之一劑量，第二次免疫後二週採血，檢測 IHA 抗體力價，免疫組七十五%以上須具有 IHA 抗體十六倍以上，而對照組須均為 IHA 抗體八倍以下。 	<p>小鼠者，依下列方法擇一試驗：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗原相對效價試驗：依原廠提供之試劑、抗體、陰性對照品、陽性對照品與標準抗原進行測試，測試後之吸光值以計算抗原相對效價 (Relative Potency, RP) 值，RP 值須符合原廠廠規。 2. 血清間接血球凝集 (Indirect hemagglutination, IHA) 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小鼠，再補強免疫一次四分之一劑量，第二次免疫後二週採血，檢測 IHA 抗體力價，免疫組七十五%以上須具有 IHA 抗體十六倍以上，而對照組須均為 IHA 抗體八倍以下。 3. 血清酵素連 	
---	---	--

<p>3. 血清酵素連結免疫吸附分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小鼠，再補強免疫一次四分之一劑量，第二次免疫後二週採血，以 ELISA 檢測套組測定豬肺炎黴漿菌抗體。依據套組內標準陰性血清、陽性血清與待測血清進行吸光值測定及計算，判定待測血清抗體力價，免疫組應至少有七十五%以上呈現抗體陽性，對照組須為陰性。</p> <p>(二) 安全試驗選用小豬者，依下列方法擇一試驗：</p> <p>1. 血清 IHA 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小豬四頭及對照</p>	<p>結免疫吸附分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小鼠，再補強免疫一次四分之一劑量，第二次免疫後二週採血，以 ELISA 檢測套組測定豬肺炎黴漿菌抗體。依據套組內標準陰性血清、陽性血清與待測血清進行吸光值測定及計算，判定待測血清抗體力價，免疫組應至少有七十五%以上呈現抗體陽性，對照組須為陰性。</p> <p>(二) 安全試驗選用小豬者，依下列方法擇一試驗：</p> <p>1. 血清 IHA 抗體力價試驗：經安全試驗通過之小豬四頭及對照組二頭，一次</p>	
--	--	--

組二頭，一次
免疫後四週
或補強後二
週採血，檢測
IHA 抗體，免
疫組七十五
%以上須具
有 IHA 抗體
十六倍以上，
而對照組須
均為 IHA 抗
體八倍以下。

2. 血清 ELISA
抗體力價試
驗：經安全試
驗通過之小
豬四頭及對
照組二頭，一
次免疫後四
週或補強後
二週採血，以
ELISA 檢測
套組測定豬
肺炎黴漿菌
抗體。依據套
組內標準陰
性血清、陽性
血清與待測
血清進行吸
光值測定及
計算，判定待
測血清抗體
力價，免疫組
應至少有七
十五%以上
呈現抗體陽
性，對照組須
為陰性。

3. 攻毒試驗：經

免疫後四週
或補強後二
週採血，檢測
IHA 抗體，免
疫組七十五
%以上須具
有 IHA 抗體
十六倍以上，
而對照組須
均為 IHA 抗
體八倍以下。

2. 血清 ELISA
抗體力價試
驗：經安全試
驗通過之小
豬四頭及對
照組二頭，一
次免疫後四
週或補強後
二週採血，以
ELISA 檢測
套組測定豬
肺炎黴漿菌
抗體。依據套
組內標準陰
性血清、陽性
血清與待測
血清進行吸
光值測定及
計算，判定待
測血清抗體
力價，免疫組
應至少有七
十五%以上
呈現抗體陽
性，對照組須
為陰性。

3. 攻毒試驗：經
安全試驗通

<p>安全試驗通過之小豬四頭及對照組二頭，一次免疫後四週或補強後二週，連同對照組，以每毫升含1.0×10^8至2.0×10^8 CCU 豬肺炎黴漿菌強毒菌株，行氣管內接種二·〇毫升，經四週後，試驗豬進行病理解剖，檢查肺部之病變，對照組與免疫組豬隻之肺炎病變平均點數差，須大於或等於四·〇。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	<p>過之小豬四頭及對照組二頭，一次免疫後四週或補強後二週，連同對照組，以每毫升含1.0×10^8至2.0×10^8 CCU 豬肺炎黴漿菌強毒菌株，行氣管內接種二·〇毫升，經四週後，試驗豬進行病理解剖，檢查肺部之病變，對照組與免疫組豬隻之肺炎病變平均點數差，須大於或等於四·〇。</p> <p>前項試驗確定困難時，應予複檢。</p>	
<p>第一百零一節 雞沙氏桿菌活菌苗檢驗標準</p>		<p>一、<u>本節新增</u>。</p> <p>二、因應雞沙氏桿菌活菌苗製劑檢驗需要，爰增訂該類動物用藥品檢驗標準。</p>
<p>第一百八十二條之四十一 本標準適用於代謝漂移突變體 (Metabolic drift mutations) 之雞源沙氏桿菌 (<i>Chicken Salmonella enteritidis</i> or <i>Salmonella typhimurium</i>) 經培養後，以真空冷凍</p>		<p>一、<u>本條新增</u>。</p> <p>二、明定本標準適用範圍。</p>

<p>乾燥方法製成製劑之檢定。</p>		
<p>第一百八十二條之四十二 被檢雞沙氏桿菌活菌苗須符合下列條件：</p> <p>一、特性試驗：須具固有理學之性狀，且無異物及異常氣味，加所附稀釋液溶解後須濃度均一。</p> <p>二、純粹試驗：除沙氏桿菌外，不得含有其他能檢出之活菌。</p> <p>三、認定試驗：將本疫苗接種於營養培養基（Nutrient agar）進行抗生素耐受性測試，<i>Salmonella enteritidis</i> 應對 streptomycin 具耐受性；<i>Salmonella typhimurium</i> 應對 nalidixic acid 具耐受性。</p> <p>四、真空試驗：於暗室距離五毫米以內，以 Tesla Coil 行無極放電時，瓶內須有放電。但填充氮之製劑，不在此限。</p> <p>五、含濕度試驗：含濕度須為四%以下。</p> <p>六、活菌數試驗：每劑量活菌數不得少於該疫苗標示。</p> <p>七、安全試驗：選一至五日齡無特定病原（Specific pathogen free，SPF）雞十二隻，隨機取二隻為對照，</p>		<p>一、本條新增。</p> <p>二、規定檢驗雞沙氏桿菌活菌苗製劑須符合之條件。</p>

<p>其餘十隻口服投予 本菌苗十倍劑量，觀 察三週，均須無不良 反應而健存。 前項試驗確定困難 時，應予複檢。</p>		
---	--	--