

## 2016 至 2018 年牛流行熱不活化疫苗品質檢討

謝政橘\*、吳詩南、周俊杰、李燕霖、曾俊憲

行政院農業委員會家畜衛生試驗所

**摘要** 牛流行熱是目前國內重大的牛隻疾病之一，罹病的牛隻健康及生命受到危害，產乳量會大幅下降，亦會引起流產，加上治療成本高昂、必須廢棄藥物殘留生乳等，造成酪農經濟損失。目前主要以牛流行熱不活化疫苗來控制此疾病發生。良好的疫苗品質管制，有助確保疾病防疫的成效。本次針對 2016 至 2018 年所生產之牛流行熱不活化疫苗共 9 批（約產製 30 萬劑量）進行品質檢討，檢討項目包含：製程品質管制及品質管制半成品及成品檢驗結果，檢討結果皆符合標準，再次確認本產品之品質及製程管制。

**關鍵詞：**牛流行熱、牛流行熱不活化疫苗、製程管制、品質管制

### 緒言

牛流行熱由牛流行熱病毒（bovine ephemeral fever virus, BEFV）感染所引起，國內目前已呈常在流行，主要藉由吸血庫蠓（糠蚊）及其他節肢動物作為媒介的急性傳染病 [1, 2]，可感染於乳牛、黃牛及水牛等，罹病牛隻生命會受到危害。國內牛流行熱曾於 1967 年、1984 年、1989 年、1996 年、1999 年和 2001 年爆發過大流行，流行週期間距不僅縮短，而且流行期越來越長 [3, 4]，皆造成相當大經濟損失。

發病牛隻常見精神沉鬱、呼吸急促、喘息，發燒（輕微至 41~42°C），常見流涎現象、口鼻分泌物增加、泌乳量下降，有些病牛可見肌肉震顫、僵直，病牛因關節疼痛而跛行或躺臥不起。嚴重牛隻可見瀰漫性肺氣腫，最後因心肺功能衰竭死亡 [5, 6]。

現階段牛流行熱疫情之防疫有賴於疫苗的施打，因此本所提供品質優良之疫苗產品供農民使用。依免疫適期落實疫苗注射，仔牛於 4 至 6 月齡時落實 2 劑牛流行熱疫苗（間隔 4 週）的基礎免疫，其後每半年（3 月及 8 月）補強注射 1 劑疫苗，確保牛隻抗體保護力。另外，加強落實病媒防治，強化牧場環境及衛生管理，因為庫蠓（糠蚊）為媒介疫情主因，密度高易造成疫

情蔓延，應隨時做好牧場周邊環境清潔、疏通溝渠、滅蚊等衛生管理措施，並監視牧場蚊蟲密度及吊掛足量捕蚊燈，以降低蚊蟲數量。

製程管制是指在製造過程中，利用生產熟練知識和資料累積統計，將製造條件加以標準化；並將任何不符合規格之缺點，予以即時發現矯正。製程管制亦稱為「在製品之品質管制」(in process quality control, IPQC)，有時又稱為「製程品質管制」(process quality control, PQC)。製程管制的範圍是自原料上線開始至製品全部完成包裝妥善後為止。而製程管制的目的在於製造過程中，依作業標準與方法進行管制，以確保製品品質，並重視變異，以防範不良品之再度發生，使製品能在規定之使用環境中，發揮預期之機能。

因考量國際動物用藥品產業趨勢及因應產業發展需求，農業委員會於 103 年 10 月 22 日修正動物用藥品優良製造準則 [7] 第 23 條「藥廠應執行全部藥品之下列相關確效作業。……前項確效作業全部完成之藥廠，得向中央主管機關申請檢查，並由中央主管機關公布檢查合格者名單。」讓動物用藥品優良製造基礎再予以改良，進一步提升製藥水準及品質。同時基於協助動物用藥廠執行動物用藥品管理法第 12 條第 3 項規定的動物用藥品優良製造確效作業，明確規範

\*抽印本索取作者  
行政院農業委員會家畜衛生試驗所

動物用藥廠執行確效作業項目及申請檢查程序，要求自104年1月1日起新登記的動物用藥品製造廠應執行確效作業，顯示對製程管制之要求越來越高。

另動物用藥品優良製造準則第35條第3項規定「藥廠每年應至少辦理一次產品品質標準之評估……，以決定產品之規格、製造或管制作業程序是否需要改進。」從製程管制的過程中，可以顯示產品品質趨勢，並分析產品與製程之改善事項，持續改進。

製程能力是指「製程」在固定生產條件並在穩定管制下的產品生產品質能力。若欲判斷一群體品質的良窳，可依下列數據資料進行分析，評價主要亦是從這四方面來評估。

一、製程準確度指標Ca (capability of accuracy) 表示製程品質中心位置偏移程度，Ca值越大偏移越大，當Ca值=0即不偏移，等級評定如表1 [8]：

$$Ca = \frac{|\text{實績中心值} - \text{規格中心值}|}{\text{規格容許差}} \times 100\% \\ = \frac{|\bar{X} - \mu|}{(T/2)} \times 100\%$$

$$T = \text{SU} - \text{SL} = \text{規格上限} - \text{規格下限} \text{ (或公差)}$$

二、製程精密度指標Cp (capability of precision) 表示製程品質穩定性、均勻一致性衡量指標 (metrics)，Cp值越大越集中，越小越則越分散，等級評定如表2 [2]：

$$Cp = \frac{\text{規格容許差}}{3\sigma} \text{ (標準差)} = \frac{\text{規格公差}}{6\sigma}$$

三、綜合評價 (不合格率P) 為超出規格之不良率 [8]：

$$Z1 = -3Cp (1 + Ca) \dots\dots \text{由} Z1 \text{查常態分配表得} P1\%$$

$$Z2 = 3Cp (1 - Ca) \dots\dots \text{由} Z2 \text{查常態分配表得} P2\%$$

$$P\% = P1\% + P2\% \dots\dots \text{即為推定群體超出規格上下限之不合格率}$$

四、製程能力指數 (總合指數) Cpk (process capability index) 為同時考慮製程品質一致性與偏移程度之衡量指標，Cpk值越大表示綜合製程能力越佳，等級評定如表3 [2]：

Cpk是總合Ca和Cp二值之指數，計算式為：

$$Cpk = (1 - |Ca|) \times Cp$$

目前於品質管理上評估製程能力最常利用到的為Ca、Cp及Cpk等三個指標，為維持良好的製程能力，則須具備在製程中所有的步驟都必須有標準作業程序 (standard operating procedures, SOP) 及在製程中各項檢測值都必須在穩定的管制下。

## 材料與方法

### 製程管制

牛流行熱不活化疫苗製造分裝作業中，於分裝前、中、後段測定分裝量是否正確並調整之；同時記錄於分裝作業紀錄表內，繪製成計量管制圖。

### 產率計算

依分裝作業中測定之 (實際分裝量×分裝支數/理論產量) ×100% 則為產率，理論產率值為97~102%。

### 檢測樣本

本實驗是統計分析2016至2018年本所生產牛流行熱不活化疫苗批次紀錄及品管檢測結果，評估產品品質檢討進行分析。檢測項目係依據動物用藥品檢驗標準及本所牛流行熱不活化疫苗製造管制標準書 [9-10] 相關規範，分別進行分析試驗並繪製成圖表以利分析判定。

### 實驗動物

實驗動物是向財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心購買，體重約13~15公克之健康小白鼠及體重250~300公克之健康天竺鼠進行品管試驗，並經本所實驗動物照護及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committees, IACUC) 審查同意 (同意書編號：A05007、A06010、A07001)。

### 病毒力價

牛流行熱病毒原液以1倍MEM細胞培養液作連續10倍稀釋至 $10^{-8}$ ，接種於BHK-21細胞於96孔細胞培養盤，於37°C、5%CO<sub>2</sub>培養箱中，培養5天觀察細胞有無病變作用 (cytopathic effect, CPE)，並依Reed and Muench法計算TCID<sub>50</sub>，病毒力價必須達 $10^{6.0}$  TCID<sub>50</sub> /mL或以上。

## 無菌試驗

檢體分別接種於Thioglycollate (TGC) 及Tryptic Soy Broth (TSB) 各1支，並充分混合均勻。將TGC置於33°C，TSB置於22°C，培養14日。其間於培養後2日、4日、7日、10日及14日各觀察1次並予記錄。觀察最終若有細菌發育嫌疑，或由於疫苗本身使培養基混濁時，應再移植於新培養基，置原溫度再培養14日，觀察並記錄。

## 病毒活性

接種不活化病毒液（疫苗製程中，將量產病毒上清液添加福馬林（35.5%）成0.2% (v/v)，充分混合之，並置37°C暖房中感作16小時，使其不活化）之BHK-21細胞，不得發生細胞CPE。

## 特性試驗

須具固有理學性狀之均勻懸濁液，且無異物及異常氣味。

## 安全實驗

### (1) 小白鼠：

選10隻體重13~15公克之小白鼠以本劑0.5 mL肌肉注射，觀察14天，須無任何不良反應而健存。

### (2) 天竺鼠：

選2隻體重250~300公克之天竺鼠以本劑2 mL肌肉注射，觀察10天，須無任何不良反應而健存。

## 效力試驗

選20隻體重13~15公克之小白鼠，間隔2週，以本劑0.5 mL肌肉注射2次，第2次注射後7天採血，任4隻血清混合為1組，共5組行中和試驗，80%以上須具2倍以上中和抗體。

將非動化處理過的待測血清於96孔細胞培養盤中進行2倍連續稀釋，每孔再加入含 $100 \times \text{TCID}_{50}$ 的牛流行熱病毒液，置於37°C感作1小時後，每孔種入 $3 \times 10^4$  BHK-21細胞，於37°C培養3-5天，觀察細胞有無CPE，進行中和抗體力價判定。

有關品管各項檢測項目及檢驗規格，如表4。

## 結果

### 半成品檢測

#### 病毒力價

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗半成品進行病毒力價檢測，病毒力價皆達 $10^{6.0} \text{TCID}_{50} / \text{mL}$ 以上，如表5。

#### 無菌試驗

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗半成品進行無菌試驗，結果發現未含有任何可能檢出之細菌。

#### 病毒活性

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗半成品進行病毒活性試驗，接種不活化病毒液於BHK-21細胞皆未發生CPE。

### 成品檢測

#### 製程管制

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗製造分裝作業中，於分裝前、中、後段測定分裝量；同時紀錄於分裝作業紀錄表內，繪製成 $\bar{X}$ -R管制圖（quality control chart），如圖1；另有關Ca、Cp、Cpk值計算分析，如表6。

#### 產率計算

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗測定產率，產率皆高於97%，產率符合理論產率值97~102%，如表7。

#### 特性試驗

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗進行特性試驗，結果發現均具固有理學性狀之均勻懸濁液，且無異物及異常氣味。

#### 無菌試驗

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗進行無菌試驗，結果發現未含有任何可能檢出之細菌。

### 安全試驗

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化

疫苗各批疫苗進行安全試驗，小白鼠及天竺鼠無任何不良反應而健存。

## 效力試驗

依2016至2018年所生產之牛流行熱不活化疫苗各批疫苗進行效力試驗，各組中和試驗均具2倍以上中和抗體以上。

## 討論

製程能力分析的目的在於可隨時監控並判斷生產流程的品質狀況，進一步減少變異性，以提升產品良率，並滿足客戶之需求。進一步說明，製程能力指標是指：「用簡單量化的指標評估生產流程，以符合產品規格界限之程度。」製程能力指標可以監控產品生產流程的品質狀況，以驗證可否達到產品規格要求的品質水準，以及生產流程是否偏離目標值，據以判斷生產流程之穩定性。

本次品質檢討可發現各批牛流行熱不活化疫苗之 $|Ca|$ 值皆 $\leq 12.5\%$ ，屬A級操作人員遵守作業標準操作並達到規格之要求，須持續維持； $Cp$ 值 $\geq 1.33$ ，屬A級製程甚為穩定，可以將規格容許差縮小或勝任更精密之工作； $Cpk$ 值皆 $\geq 1.33$ ，屬A級製程能力足夠。另再檢視半成品之病毒力價、無菌試驗、病毒活性及成品之特性試驗、無菌試驗、安全試驗、效力試驗皆顯示符合檢驗標準，顯示牛流行熱不活化疫苗的品質及穩定性。綜觀上述，當 $|Ca|$ 值小（準確度佳）及 $Cp$ 值大（精密度佳）時，製程條件控制極佳，品質受到管控。若縮小規格容許差則可達到更精密規格。而製程能力指數 $Cpk$ 數值越大，表示製程實績中心位置的偏移程度越小，製程一致性程度越大，因此製程能力就越高。

一般掌握製程管制的主要因素，主要可以分為下列方面探討：

人員方面：人人有足夠的品質意識，且瞭解品質的重要性，進一步瞭解自己工作之品質重要性，能有責任意識，願意將品質做好，進行自我檢查等工作。更進一步，操作者能有品管之能力，主管能給予完整的檢驗說明、適當的儀器、設備、工具，並給予檢驗訓練，如：測定值讀取方法、測定器正確的使用法，

能清楚判斷基準。最後，能有良好的管理，使士氣高昂。

材料方面：要有優良的協力廠商，選擇品質意識高，有信用，有完整品管制度的廠商承製，並有適當之廠商鼓勵辦法（激勵、考核），盡可能整合協力廠商，使依存度提高。另要求廠商交貨品質之確保，有清楚明確之品質要求，並有相關的認定辦法。廠商應自我品質保證，交貨時應繳付檢查成績表，並對廠商定時、不定時進行信賴性監查。

儀器設備方面：備有適當的儀器設備，精密度要足夠，性能要穩定。另有完善之設備管理規定，訂有年度保養計畫，有計畫的保養。保養人員需有足夠的教育訓練以提升保養技能，另對儀器設備的管理，有關保養、製程資料應該能活用，並有正確的操作步驟及設備缺失之改善措施。

工作方法方面：須具備完整之作業標準書（指導書），須與現實作業完全相符，並適時修訂，使成為目前所知最佳合理的方法。另操作人員須充分瞭解作業標準書之內容，且能嚴格遵守作業標準書的內容；主管要有決心、耐心及嚴格的指導；幹部也應落實核檢及確認之工作。

所以本次檢討結果顯示，牛流行熱不活化疫苗的製程穩定，乃有賴於從品質之設計開始，包括原物料、儀器設備、作業方法、操作者之技能、檢驗設備、檢驗方法、檢驗檢查之技能等因素，有相當的穩定程度，才能達到上述A級的製程能力。

近年，動物疫苗市場的產值也逐年增加，根據MarketsandMarkets市場研究調查指出，2016年動物疫苗產值66億美元，預估2021年成長至77億美元。若以全球各地區來看，歐洲是動物疫苗最大市場，2016年佔全球市場33.2%，其次為北美地區佔31.2%，亞洲地區為21.3% [11]。其中以亞洲地區市場成長最快，規模預計至2021年可達19.26億美元，年複合率（2016~2021年）達8.9%，是動物疫苗的潛力市場，成長的主要原因在於豬、禽、水產動物飼養量的增加，許多主要的業者更在亞洲區紛紛推出新產品並增加投資，特別是印度、中國和泰國。此外，飼主對於動物健康的重視以及防疫的意識逐漸

提升、人畜共通傳染病案例增加、動物對於疾病抵抗能力下降、疫苗技術創新等因素，持續的帶動動物疫苗市場的成長。另國內2016年動物用疫苗總產值評估達60億新臺幣，其中禽用及豬用疫苗為市場規模最大。且東南亞及中國動物疫苗需求每年成長10%以上，臺灣有著地緣關係及技術人才等優勢，是投入研發、量產的絕佳時機。而我國自加入WTO後，依WTO規範貿易自由化且任何措施均不得造成貿易障礙，歐美主要大規模動物用藥廠早已符合cGMP或PIC/S，而東協國家也已開始評估動物用疫苗生產標準提升至cGMP或PIC/S GMP。且依據「動物用藥品優良製造準則」第23條規定自104年1月1日起，因應國際動物用藥品產業趨勢及發展需求，提升製藥水準及品質，規定國內動物用藥品製造廠(所)，於取得工廠登記設立後，應向中央主管機關申請符合cGMP規範。本所

目前積極推動動物用疫苗先導工廠的建置，完成後可符合cGMP或PIC/S GMP規範，輔導國內動物用疫苗產業升級外銷全球，擴展新興市場，增加農企業國際競爭力。

對於動物用藥品品質的觀念是日新月異，從70年代的「品質是經由QC檢驗來確認」，80年代的「品質是經由製造而來」，直到21世紀後是強調整個系統觀，也就是說品質是透過對於產品生命週期之品質管理系統之建立與維持，來持續達成產品之品質目標。為確保國內動物疫苗品質，提升水準，國內藥廠目前面臨cGMP標準國際化，如何建立防火牆與國際接軌，增加競爭力、開拓國際市場，唯有符合21世紀系統觀下，加強規範國產品質，為國內疫苗找出新的出路。

表 1、製程準確度指標 Ca 等級評定。

等級	分級基準	處理原則
A	$ Ca  \leq 12.5\%$	操作人員遵守作業標準操作並達到規格之要求，須持續維持。
B	$12.5\% <  Ca  \leq 25\%$	有必要盡可能將其改進為 A 級。
C	$25\% <  Ca  \leq 50\%$	操作人員可能看錯規格，或不按作業標準操作，應檢討規格或作業標準。
D	$50\% <  Ca $	應採取緊急措施，全面檢討所有可能影響之因素，必要時得停止生產。

表 2、製程精密度指標 Cp 等級評定。

等級	分級基準	處理原則
A	$1.33 \leq Cp$	此一製程甚為穩定，可以將規格容許差縮小或勝任更精密之工作。
B	$1.00 \leq Cp < 1.33$	有發生不良品之風險，必須加以注意，並設法維持不要使其變壞及迅速追查。
C	$0.83 \leq Cp < 1.00$	檢查規格及作業標準，可能本製程不能勝任如此精密之工作。
D	$Cp < 0.83$	應採取緊急措施，全面檢討所有可能影響之因素，必要時應停止生產。

表 3、製程能力指數 Cpk 等級評定。

等級	分級基準	處理原則
A	$1.33 \leq Cpk$	狀態良好維持現狀。
B	$1.00 \leq Cpk < 1.33$	製程能力尚可，應再努力，改進為 A 級。
C	$0.67 \leq Cp < 1.00$	製程不良較多，必須提升其能力。
D	$Cp < 0.67$	製程能力差，考慮修改設計製程。

表 4、品管各項檢測項目及檢驗規格。

檢驗項目	檢驗規格
半成品	
一、病毒力價	病毒力價必須達 $10^{6.0}$ TCID <sub>50</sub> /mL 或以上。
二、無菌試驗	不得含有任何可能檢出之活菌。
三、病毒活性	接種不活化病毒液之 BHK-21 細胞，不得發生 CPE。
成品	
一、特性試驗	須具固有理學性狀，且無異物及異常氣味，加所附稀釋液後須濃度均一。
二、無菌試驗	不得含有任何可能檢出之活菌。 (一) 小白鼠： 選 10 隻體重 13~15 公克之小白鼠以本劑 0.5 mL 作肌肉注射，觀察 14 天，須無任何不良反應而健存。 (二) 天竺鼠： 選 2 隻體重 250~300 公克之天竺鼠以本劑 2 mL 作肌肉注射，觀察 10 天，須無任何不良反應而健存。 選 20 隻體重 13~15 公克之小白鼠間隔 2 週以本劑 0.5mL 肌肉注射 2 次，第 2 次注射後 7 天採血，任 4 隻血清混合為 1 組，共 5 組行中和試驗，80% 以上須具 2 倍以上中和抗體。
三、安全試驗	
四、效力試驗	

## 2016 至 2018 年牛流行熱不活化疫苗品質檢討

表 5、2016 至 2018 年家畜衛生試驗所所生產各批之牛流行熱不活化疫苗半成品病毒力價結果，病毒力價均達  $10^{6.0}$  TCID<sub>50</sub> /mL 以上：

批次	半成品批號	檢驗結果
0043	115	$10^{6.8}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	116	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0044	117	$10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	118	$10^{6.8}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	119	$10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0045	120	$10^{7.2}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	121	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0046	122	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	123	$10^{7.3}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0047	124	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	125	$10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0048	126	$10^{7.2}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	127	$10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	128	$10^{7.0}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0049	129	$10^{7.3}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	130	$10^{7.2}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	131	$10^{6.8}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0050	132	$10^{7.0}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	133	$10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /mL
0051	134	$10^{7.0}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	135	$10^{7.2}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	136	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	137	$10^{6.9}$ TCID <sub>50</sub> /mL
	138	$10^{6.6}$ TCID <sub>50</sub> /mL

註：批次生產劑量不同，半成品批次亦不同。

表 6、2016 至 2018 年家畜衛生試驗所所生產各批之牛流行熱不活化疫苗製程管制之 Ca、Cp、Cpk 值結果：疫苗於分裝作業前、中、後段測定分裝量，計算分析其 Ca、Cp、Cpk 值。

批次	Ca (%)	Cp	Cpk
0043	0	> 1.33	> 1.33
0044	-9.38	1.65	1.81
0045	-6.25	2.71	2.88
0046	0	> 1.33	> 1.33
0047	0	> 1.33	> 1.33
0048	0	> 1.33	> 1.33
0049	0	> 1.33	> 1.33
0050	0	> 1.33	> 1.33
0051	0	> 1.33	> 1.33

表 7、2016 至 2018 年家畜衛生試驗所所生產各批之牛流行熱不活化疫苗於分裝作業前、中、後段測定分裝量，算出平均分裝量，再計算其產率〔（實際分裝量×分裝支數/理論產量）×100%〕。

批次	產率 %
0043	99.43
0044	99.69
0045	99.65
0046	98.20
0047	99.35
0048	99.60
0049	99.89
0050	99.66
0051	99.90

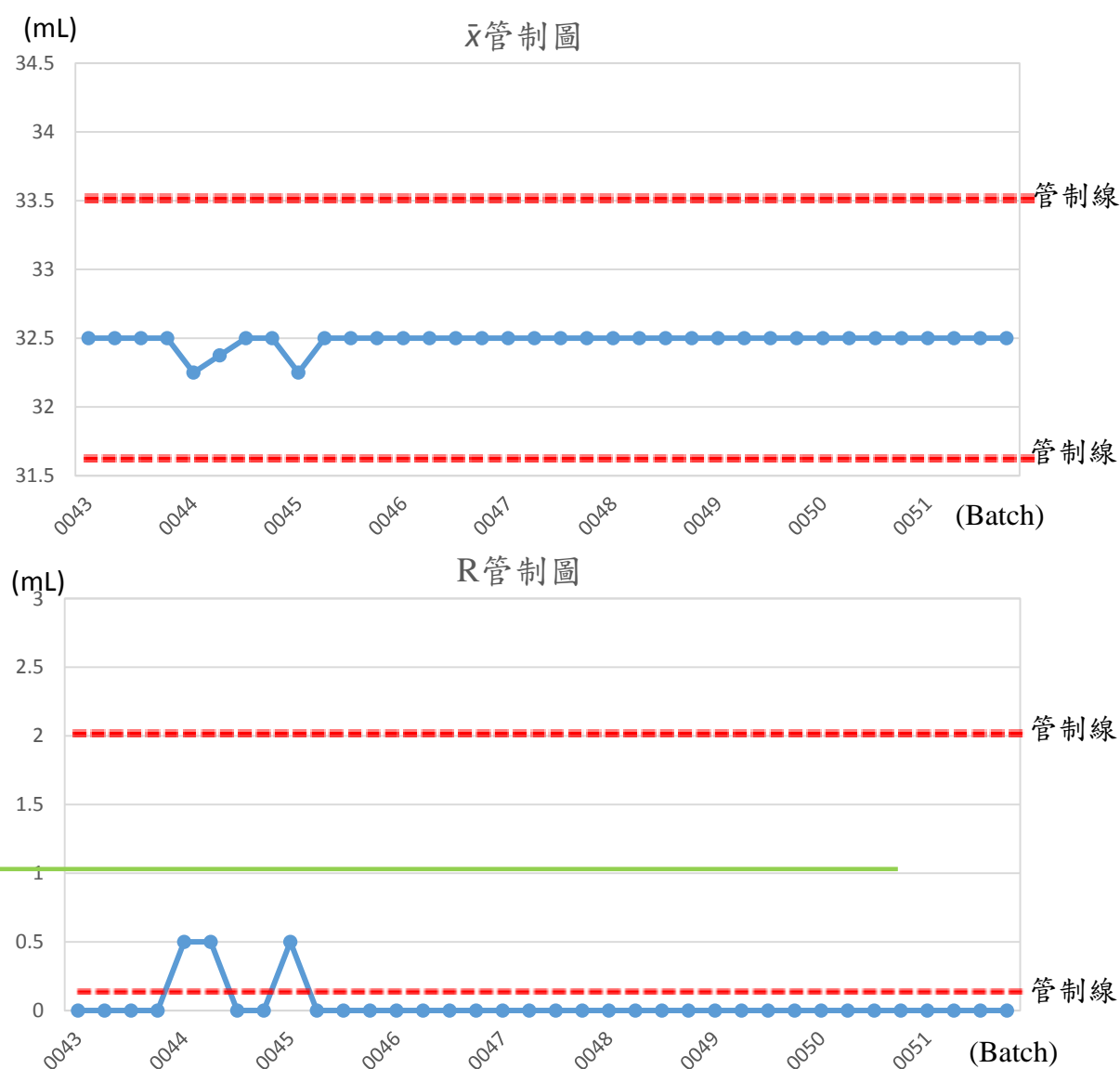


圖 1、2016 至 2018 年家畜衛生試驗所所生產各批之牛流行熱不活化疫苗計量管制圖 Quality Control Chart ( $\bar{X}$ -R 管制圖)，疫苗於分裝作業前、中、後段測定分裝量是否正確並調整，同時記錄  $\bar{X}$  值及 R 值。



## 參考文獻

1. Walker PJ, Byrne KA, Cybinski DH, Doolan DL, Wang YH. Proteins of bovine ephemeral fever virus. *J Gen Virol*, 72( Pt 1): 67-74, 1991.
2. Wunner WH, Calisher CH, Dietzgen RG, Jackson AO, Kitajima E W, Lafon M F, Leong JC, Nichol ST, Peters D, Smith JS. & Walker PJ. Rhabdoviridae. In *Virus Taxonomy. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, pp. 288-293, 1995.
3. 丁履紉、李敏旭、郭舒亭、鄭明珠、蕭終融。牛流行熱疫情監控及免疫適期之探討。行政院農業委員會家畜衛生試驗所研究報告 38:1-8，2002。
4. Liao YK, Inaba Y, Li NJ, Chain CY, Lee SL, Liou PP. Epidemiology of bovine ephemeral fever virus infection in Taiwan. *Microbiol Res*, 153(3): 289-295, 1998.
5. Davis SS, Gibson DS, Clark R. The effect of bovine ephemeral fever on milk production. *Aust Vet J* 61: 128, 1984.
6. St George TD. Studies on the pathogenesis of bovine ephemeral fever in sentinel cattle. *Virology and serology. Vet Microbiol* 10: 493-499, 1985.
7. 動物用藥品優良製造準則，2019年1月14日修正。
8. 房克成、林清風。管制圖與製程管制（十版）。台北，中華民國品質學會，215-226，2017。
9. 行政院農業委員會家畜衛生試驗所，牛流行熱不活化疫苗製造管制標準書，第9版，2018。
10. 房克成、林清風。管制圖與製程管制（十版）。台北，中華民國品質學會，227-288，2017。
11. 楊家琳。全球動物疫苗產業市場現況與趨勢。財團法人農業科技研究院。2017。

## Quality Review of Bovine Ephemeral Fever Inactivated Vaccine from 2016 to 2018

CC Hsieh\*, SN Wu, CC Chou, YL Lee, CH Tseng

Animal Health Research Institute, Council of Agriculture, Executive Yuan

**Abstract** Bovine ephemeral fever is one of the major animal diseases in Taiwan. The diseased cows are endangered by their health and life. Bovine ephemeral fever can cause a significant drop in milk production and may also cause abortion. In addition, the cost of medical care is high, and raw milk should be discarded due to the drug residues in it, which often causes economic losses to the farmers. At present, the disease is mainly controlled by bovine ephemeral fever inactivated vaccine. Good vaccine quality control ensures satisfactory disease prevention. A total of nine batches of bovine ephemeral fever inactivated vaccines produced from 2016 to 2018 (approximately 0.3 million doses produced) were subjected to a quality review. The reviewed items included process quality control and quality control inspection results. The review results were in line with standards to reconfirm the quality of this product.

**Keywords:** *bovine ephemeral fever, bovine ephemeral fever inactivated vaccine, process quality control, quality control.*