

動物用疫苗檢驗導入實驗動物3R模式

1 柯依廷

1 張家禎

一、前言

我國動物用疫苗依法應由中央主管機關（行政院農業委員會動植物防疫檢疫局，簡稱防檢局）核准登記，製造或輸入後再依動物用藥品管理法規定，向各縣市動物防疫機關申請逐批查驗，將抽樣樣品送至行政院農業委員會（簡稱農委會）家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所檢驗合格後再核發成績書，黏貼合格封緘後才可上市販售。因此，農委會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所（簡稱畜衛所檢定分所）每年受理超過1,000批各類經濟動物及伴侶動物使用疫苗之查驗申請，依



註1：行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所。

據「動物用藥品檢驗標準」所列各類疫苗應檢驗項目進行檢驗。動物疫苗的檢驗項目又包括實驗室檢驗（例如無菌試驗、防腐劑試驗、含濕度試驗及含量試驗等）及動物試驗（例如安全試驗、效力試驗及力價試驗等）；前者可於一般生物實驗室及化學實驗室內完成，但後者就需使用到實驗動物，在特定規格的動物試驗設施中執行。

近年因動物保護意識抬頭，實驗動物福祉也備受關注，農委會除發行「實驗動物照護及使用指引」，作為國內實驗動物飼養管理與科學應用之規範及工具書，亦規範所有使用實驗動物之機關、研究機構、學校、醫院及藥廠均須成立實驗動物照護及使用委員會或管理小組（Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC），對機構內所有應用實驗動物案件進行審查及監督，以落實實驗動物應用的3R原則：減量（Reduction）、取代（Replacement）及精緻化（Refinement）。

畜衛所檢定分所作為國家動物用藥品檢驗機關，為了確實對動物用疫苗進行品質把關，每年應用許多各類動物進行試驗，自然亦須遵循實驗動物管理及應用規範。自109年起亦辦理「動物用藥品動物試驗3R模式開發及國家檢驗標準法規修正之評估」計畫，盤點現行動物用藥品檢驗標準，開發動物試驗替代方案，降低實驗動物使用數量，並依據計畫執行成果修

正動物用藥品檢驗標準，以導入實驗動物3R原則並落實法規之推動。

二、動物用疫苗檢驗導入實驗動物3R模式之評估流程

畜衛所檢定分所執行動物疫苗檢驗皆依據我國「動物用藥品檢驗標準」進行各項試驗，如需修改檢驗方法，必須先修正標準後才可據以執行。該檢驗標準於64年訂定，迄今雖已歷經64次修正，但早期修正目的大多是因應新型疫苗上市而新增條文，或因原訂定檢驗方法不足以因應多種型別或製程之疫苗時，方參考國際間法規或原廠提供之試驗資料，由畜衛所檢定分所對該方法評估或驗證之後，提送修正草案至防檢局審議，審議通過後才進行法制程序；因此其中仍可能有許多章節長年未經檢討，使用之檢驗技術較為傳統，而此些傳統技術或許已有新技術可取代。近年為導入實驗動物3R模式，已不僅是因應新型產品上市需求而被動進行標準修正，而是進一步依據評估結果，將減量、取代及精緻化之原則導入檢驗標準當中，由畜衛所檢定分所主動發起法規修正程序。動物用疫苗檢驗導入實驗動物3R模式之評估方式，又依據疫苗性質可大略分成下列兩種方式：

（一）國內已有之疫苗類型

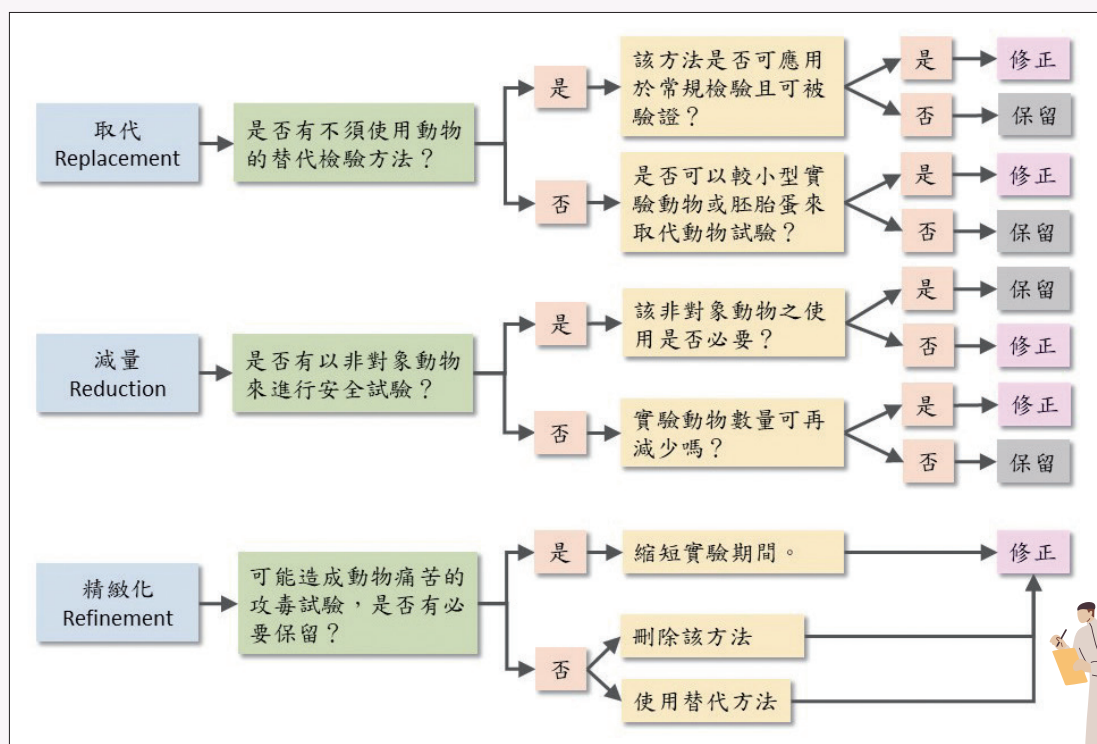
國內目前有超過500張動物用疫苗許可證，其中大多數是國

內已使用多年的疫苗類型，其進行檢驗所依據的檢驗標準亦大部分已行之有年；例如新城病活毒疫苗依據檢驗標準第3章第33節「乾燥新城病活毒疫苗檢驗標準」進行檢驗，現行國內生產製造或國外輸入進口之該類疫苗共計48張有效許可證，理應皆符合現行檢驗標準；如為導入實驗動物3R模式而貿然修正該檢驗標準，卻使部分疫苗產品無法符合新標準而無法順利上市，就本末倒置了。因此針對已有之疫苗

類型，須在擬定出新方法後，先盤點適用該項方法所有疫苗產品項目，並逐項進行測試，以確認所有的產品項目皆能符合該項新方法之要求，才能據以正式提出檢驗標準修正草案。

(二) 新申請之疫苗類型

有時因應國內防疫或市場需求，廠商會開發或引進新型動物疫苗，該項產品若無適用之檢驗標準章節，就需為該類疫苗制定新的檢驗標準。例如雞沙氏桿菌活菌苗申請檢驗登記時，因國內



3R 導入檢驗標準法規修正盤點流程。

圖片提供：畜衛所檢定分所生物藥品檢定研究系。



未曾制訂過該項檢驗標準，因此需參考該項產品原廠之技術資料及國際標準或規範，以使用最低數量之實驗動物、盡可能使用替代方法之原則訂定檢驗標準，並提出檢驗標準修正草案。

三、執行現況

畜衛所檢定分所自 109 年起辦理「動物用藥品動物試驗 3R 模式開發及國家檢驗標準法規修正之評估」計畫，基於實驗動物之取代、減量及精緻化原則，針對歷年逐批檢驗批量較多，或使用中、大型動物為試驗動

物之檢驗標準進行動物疫苗檢驗技術盤點，以科學驗證方法及歷年疫苗檢驗結果為依據，評估各項檢驗標準之動物使用量之合理性，以進行動物減量；開發分子生物學技術或活體外細胞試驗方法，取代動物試驗；並開發血清學試驗來取代動物之攻毒試驗，以減少試驗期間動物承受之痛苦。

目前已執行之項目如下：

- (一) 豬產氣莢膜芽孢梭菌類毒素不活化疫苗檢驗標準，基於動物保護精神，安全試驗刪除天竺鼠，改以小鼠或豬擇一進行，並參考原廠技術資料，可選擇不進行小鼠攻毒試驗以免隻血



清學試驗取代（109年3月12日行政院農業委員會農防字第1091470723號令修正發布）：

1. 安全試驗：改為可以小鼠5隻或豬2隻二擇一，可減少大型動物之使用，提升動物飼育品質。（精緻化）

2. 效力試驗：改為小鼠攻毒試驗可選擇以免隻免疫血清中和毒素試驗二擇一，可不需進行動物攻毒。（精緻化）

（二）豬瘟活毒疫苗檢驗標準：基於動物保護精神，參考世界動物衛生組織（World Organisation for Animal Health, WOAH）陸生動物疾病診斷與疫苗手冊及美國聯邦法規（Code of Federal Regulations, CFR）相關規範進行修正（111年3月16日行政院農業委員會農防字第1111470914號令修正發布）：

1. 認定試驗：以分子生物學技術取代注射實驗兔之熱反應試驗；每批疫苗檢驗可節省4隻兔。（取代）
2. 病毒迷入試驗：以分子生物學技術偵測疫苗是否遭受污染，取代免隻試驗，每批疫苗檢驗可節省4隻兔。（取代）
3. 效力試驗：豬隻攻毒後對照組僅出現典型豬瘟症狀即可判定攻毒成立，不需待其發病致死，可提前進行人道中止，縮

短豬隻發病後承受痛苦之時間。（精緻化）

（三）狂犬病不活化疫苗檢驗標準：基於動物保護精神，刪除安全試驗之免隻及天竺鼠等非對象動物接種試驗；效力試驗小鼠數量以最低可進行計算之數量訂定（110年1月7日行政院農業委員會農防字第1091472946號令修正發布）：

1. 安全試驗：刪除天竺鼠2隻及家兔2隻之試驗，僅保留小鼠。（減量）

2. 效力試驗：每批疫苗檢驗之小鼠由90隻減量至30隻。（減量）

（四）雞腦脊髓炎活毒疫苗檢驗標準，基於動物保護精神，刪減安全試驗及力價試驗之雞隻數量，並參考歐盟、日本檢驗規範，以病毒含有量試驗及力價試驗取代攻毒試驗（110年1月7日行政院農業委員會農防字第1091472946號令修正發布）：

1. 安全試驗：雞隻數由25隻減至7隻。（減量）

2. 攻毒試驗：刪除，僅作力價試驗。（精緻化）

3. 力價試驗：雞隻數由30隻減至12隻。（減量）

（五）雞傳染性貧血症活毒疫苗檢驗標準，基於動物保護精神，刪減安全試驗及力價試驗之雞隻數量（110年1月7日



在仍無法免除動物試驗的當下，如何達到精緻化使動物過得舒適是重要的目標。
圖片提供：畜衛所檢定分所生物藥品檢定研究系。

行政院農業委員會農防字第
1091472946號令修正發布)：

1. 安全試驗：雞隻數由14隻減至5隻。(減量)
 2. 力價試驗：雞隻數由30隻減至14隻。(減量)
- (六) 馬立克病活毒疫苗，參考日本及美國疫苗檢驗規範，刪除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(111年3月16日行政院農業委員會農防字第

1111470914號令修正發布)。

安全試驗：刪除小鼠3隻及天竺鼠2隻之試驗，僅保留雞隻試驗，並由20隻減至7隻(減量)

- (七) 水禽小病毒抗體製劑檢驗標準：配合新產品檢驗登記，參考WOAH規範，以接種鴨胚蛋進行抗體含有量試驗，測定每劑量病毒中和指數來判定是否達到預期效能，免除以鴨隻進行攻毒之效力試驗，並依據此結果完成水禽小病毒抗體製劑

檢驗標準制訂（110年6月10日行政院農業委員會農防字第1101471458號令修正發布）。

（八）雞沙門氏菌活菌疫苗檢驗標準：配合新產品檢驗登記，參考原廠技術資料，以活菌數試驗來作為效力評估，不使用動物進行攻毒，據以完成雞沙門氏菌活菌疫苗檢驗標準制訂（111年3月16日行政院農業委員會農防字第1111470914號令修正發布）。

（九）豬假性狂犬病不活化疫苗檢驗標準：參考日本及歐盟標準，刪除安全試驗之小鼠及天竺鼠等非對象動物接種試驗，並刪除使用17隻家兔進行攻毒試驗，改使用2頭豬隻免疫2次後，

以血清學試驗檢測疫苗保護力（111年10月19日行政院農業委員會農防字第1111472392號令修正發布）：

1. 安全試驗：刪除小鼠12隻及天竺鼠3隻之試驗，僅保留豬4隻。（減量）
2. 效力試驗：沿用安全試驗豬隻進行血清力價試驗替代兔隻（17隻）攻毒試驗。（減量、精緻化）

（十）牛流行熱不活化疫苗檢驗標準：刪除安全試驗之小鼠及天竺鼠等非對象動物接種試驗，並依據畜衛所檢定分所對多批疫苗進行之試驗數據分析結果增訂以兔隻進行血清學試驗之選項（111年10月19日行政院農





業委員會農防字第1111472392
號令修正發布)：

1. 安全試驗：刪除小鼠10隻及天竺鼠2隻之試驗。(減量)
2. 效力試驗：改為血清中和抗體試驗可以免(3隻)或牛(2隻)二擇一，可減少大型動物之使用，提升動物飼育品質。(精緻化)

四、結語

實驗動物3R原則導入動物疫苗逐批檢驗是國際間當前致力推動的議題，對於我國目前仍須使用實驗動物執行動物疫苗逐批檢驗之管理模式，更是刻不容緩的課題。就近年已完成

的幾項檢驗標準修正，已可大幅減少畜衛所檢定分所例行檢驗中實驗動物使用量，國內動物疫苗製造廠於廠內品管檢驗時亦可遵循新修正的法規，而受惠於實驗動物減量。惟動物用疫苗檢驗標準之修正，除參照國際相關規範登載之檢驗技術及畜衛所檢定分所開發之檢驗方法來進行評估外，同時要顧及市面上已核可登記的所有許可證產品可否適用，以此方法之反覆驗證及每項產品檢驗數據，是檢驗方法修改前相當重要的過程。畜衛所檢定分所將持續盤點、檢討，並投入人力及物力進行新檢驗方法開發、國際方法導入及法規調適工作，以逐步提升檢驗品質及實驗動物福祉。