

產品上市前
動物測試替代方法
研究報告

主辦單位：中華實驗動物學會

補助單位：行政院農業委員會

中華民國 107 年 12 月

目錄

摘要	P 2
第一章 前言	P 5
第二章 英國(NC3R)與美國(Tox21)動物試驗測試替代發展	P 9
一、英國國家動物3R研究中心(NC3Rs)簡介	
二、美國21世紀毒理學計畫(Tox21 Program) 簡介	
三、小結	
第三章 歐盟參考實驗室「歐洲替代方法確效中心」簡介	P33
一、EURL ECVAM 驗證替代方法探討	
二、EURL ECVAM驗證過程	
三、EURL ECVAM替代方法資料搜尋法	
第四章 我國產品上市前動物測試法規盤點	P57
一、藥品(含中草藥)	
二、健康食品	
三、化學品	
四、化粧品	
五、醫療器材	
六、動物用藥及疫苗	
七、農藥、飼料添加物(含藥、一般)、動物保健	
第五章 結論與建議	P110
第六章 參考文獻	P138
第七章 附件	P140

摘要

動物實驗的目的，是在動物身上模擬或複製人的生理與疾病狀況，以便進行後續分析及治療相關的研究。實驗動物對人類醫學的進步有著密不可分的關係，而為了保障病人的權益，我們很難完全避免使用動物來進行測試，因此，1959年羅素和伯齊(Russell and Burch)發表3R原則概念--替代(Replacement)、減量(Reduction)及精緻化(Refinement)，將遵守動物實驗倫理成為保障動物福祉的最重要原則。隨著科技的進步及動物保護觀念的提升，歐美各國相繼投入動物替代方法具體技術化，尤其近年來強調精準醫療的同時，亦反思各項動物試驗的必要性。歐盟2013年3月對於化粧品實施動物試驗禁令，我國追隨世界潮流，避免貿易技術壁壘，亦於2016年通過《化粧品衛生管理條例》修正案，台灣化粧品業者，將不得再對成品、原料進行動物試驗(除非特殊必要性)，預計2019年正式實施。

本研究將以英國國家動物3R研究中心(National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research, NC3Rs)及美國21世紀毒理學計畫(The Toxicology in the 21st Century program, Tox21)之發展歷程，以及「歐盟參考實驗室(European Union Reference Laboratory, EURL)歐洲替代方法確效中心(European Centre for the Validation of Alternative Methods, ECVAM)」之要求進行研究分析，並藉此進行國內產品上市前動物測試相關之法規盤點(包括藥品、健康食品、化學品、化粧品、醫療器材、動物用藥及疫苗、農藥等)，以尋找實驗動物替代方法之良好實踐方案，促進動物福祉技術發展並與國際接軌，減少生醫產業貿易之技術壁壘。

本研究將上述各產品相關法規盤點的結果及3R建議彙整於各表，我國各產品上市前動物測試相關法規盤點及3R修訂建議於表5-1、毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表於表5-2，並提供目前國際上已驗證的替代方案參考於表5-3。另外，汲取英國國家動物3R研究中心(NC3Rs)補助3R研究、美國21世紀毒理學計畫(Tox21)跨部會合作計畫的優點，並參考美國食品和藥物管

理局(FDA)發表預測毒理學路徑圖(FDA'S Predictive Toxicology Roadmap)、美國環境保護署(EPA)促進有毒物質控制法(Toxic Substances Control Act ,TSCA)替代測試方法的開發和實施的戰略計畫(Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program),顯示相關主管部門採用漸進式步驟來採用和整合新途徑方法(New Approach Methodologies ,NAMs),提升毒理學預測能力,並儘可能地減少動物試驗的使用的戰略及落實方法。例如(i)計算毒理學和生物信息學;(ii)高通量篩選方法;(iii)測試化學物質的種類;(iv)階層式測試方法;(v)體外研究;(vi)系統生物學;(vii)由替代方法驗證機構間協調委員會(ICCVAM)或經濟合作與發展組織(OECD)等驗證機構確定的新方法或修訂方法;或是(viii)產業界聯盟根據該標題開發提交的信息。而認證一項替代測試的概念與複雜程度,都與臨床試驗相仿,歐盟參考實驗室替代方法確效中心(EURL ECVAM)的驗證過程包含4個主要步驟,而利益相關方、國際合作夥伴以及測試方法提交者都將參與到關鍵階段。所以,動物測試替代方法涉及研發、確效和後續法制化,此過程絕非單一部會所能擔當,須產官學研界及動保團體凝聚共識,強化跨部會協調,整合資源,以短中長程規劃構建國內動物實驗替代研發推廣共識平台,以利後續推動生技醫藥、醫療器材及植物保護等產業化,提高國際競爭力。因此,綜合上述研析,本研究提出2點結論及4項建議,以利各相關主管單位參考研究。

結論一：我國各部會主管部門已參考國際趨勢，接受 OECD 建議之動物測試替代方法，增加毒理資訊測試評估之彈性。

結論二：動物替代測試方法驗證不易，須整合相關資源長期投入，並輔以推廣教育改變觀念。

建議一、利用跨部會計畫，建立主管機關合作平台，規劃多年期目標及路徑。

建議二、接軌歐盟參考實驗室替代方法確效中心，系統化導入國際最新技術與觀念，建立相關資料庫。

建議三、分階段補助採用替代方案的測試或納入政策型計畫，並鼓勵新測試方法之研發，推動生技產業發展。

建議四、強化 IACUC 教育訓練，落實計畫書審查機制。

第一章 前言

實驗動物科學是臨床醫學與基礎科學的橋樑，自開始發展以來，即見證了許多人類醫學的重要發展。所謂「實驗動物科學」可視為一種「運用動物來模擬人類在面對遺傳、疾病、治療等反應的科學與技術」，其應用可追溯至 130-200 A.D.，由古希臘醫生 Galen of Pergamum 利用動物解剖來探討人類解剖生理，從此逐漸開始了動物實驗與人類醫療體系共榮共退的情勢。

實驗動物對人類及生技研究的貢獻不勝枚舉。人類進入二十世紀以後，實驗動物科學的發展，可謂一日千里。1912 年法國外科醫師 Alexis Carrel 用狗研究神經的縫合，開啟了器官移植劃時代的第一步。迄今我們由動物試驗學到如何進行肝臟、腎臟及骨髓的移植，及如何避免器官排斥。1924 年荷蘭生理學家 Willem Einthoven 以狗進行先驅實驗，開發了現今臨床醫學廣泛使用的心電圖，人類心血管疾病之診療立即進入一個新的里程碑。而現在醫學的進步，我們也能做到心瓣膜的置換、矯正先天的異常、清除冠狀動脈的栓塞等手術，造福了許多罹患心血管疾病的患者。1973 年基因重組的實驗研發成功，及 1975 年融合瘤技術 (hybridoma technology) 首度製成單株抗體 (Monoclonal antibody)，奠定了生物技術進入生物產業的基礎。首先是基因重組的胰島素 (Insulin) 問世，繼而是干擾素 (Interferon)、B 型肝炎疫苗、紅血球生成素 (EPO) 的量產上市，這些全都仰賴動物的先驅試驗，才能有所成就。1980 年第一隻基因轉殖小鼠的出現，及 1989 年基因標的技術與幹細胞的應用，使全球生物醫學再創高峰，從此開啟了疾病模式研究的風潮，在短短數十年間，許多疾病因此解碼，使得遺傳疾病及不治之症都因此而有了治療的希望。1997 年複製羊的成功，又掀起全球性的轟動，在生物產業中的「基因轉殖動物」領域裡又增一新頁。

而當代實驗動物更進一步廣泛用於疾病研究、疫苗開發、藥物毒理安全性測試、抗癌研究、與基礎生物醫學研究、診斷、實驗技術及教育等範疇，這些皆是實驗動物對人類福祉的重大貢獻。由此可知，在現代生命科學研究的領域中，實

驗動物是不可缺少的一環，且扮演著極重要的角色；尤其對於醫學研究、生命科學及生物科技等的水準提升，擔任一個重要的指標。

動物使用倫理乃要求研究人員需要有嚴謹的思維、判斷和分析以決定是否使用動物進行科學研究。其實際方法為 1959 年 W.M.S. Russell 和 R.L. Burch 發表的 3R 精神-替代(Replacement)、減量(Reduction)、精緻化(Refinement)，以作為研究人員在考量及設計動物試驗時之參考。數十年來，國際間已公認 3R 為研究人員在決定使用動物進行研究時與在設計動物實驗時、以及為實驗動物照護及使用委員會成員在審查動物實驗計畫書時，需要採取的考量與措施。

國際上多國家有動物保護法世界上已有不少國家和地區立法保護動物，比如中華民國、香港、新加坡、歐洲大多數國家、澳洲、紐西蘭等。某些國家的憲法還對動物權利加以規範，例如德國、巴西、澳洲、印度、瑞士都將保護動物納入憲法中，被稱為歐盟憲法的條約也有保護動物的規定。20 多年來，歐洲乃至全球動物福祉的形勢已發生了很大的變化。首先，動物福祉已經成為歐洲核心價值不可或缺的一部分，如 1997 年的歐盟《阿姆斯特丹條約》和 2007 年的歐盟《里斯本條約》均包含了動物福祉條款。2013 年 1 月 1 日開始，歐盟 27 國將實施新的保護試驗用動物指令----2010/63/EU(DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes)。其次，實驗動物科學的技術進步，傳統使用動物研究模式的變革和行業法規對動物試驗的約束等變化，也要求指令中與動物福祉相關的技術進步有所體現，如化粧品、化學品、食品、藥品領域毒性測試新方法和標準的不斷出現。

動物實驗的目標，是在動物身上模擬或複製人的生理與疾病狀況，以便進行後續分析及治療相關的研究。例如：使用高血壓大鼠、糖尿病小鼠等人類疾病模式鼠，來進行藥物試驗；或利用超音波、斷層掃描等和人類臨床醫學相同的診斷方式，來進行腫瘤的追蹤等，目的都在建立實驗室的先趨試驗，以便未來應用在

人類臨床診療上。進行動物實驗是為了確定產品的有效性及安全性，在未經實驗證明安全有效前，是無法給人使用的。其中不只牽涉技術層面的要求，也挑戰了道德的難關。我們可以發現道德尺標隨著數量、物種、感情游移不定。雖然有研究探討替代方案與減量，但並非所有實驗都可以輕易被替代：例如以鱈血或人血來取代兔熱原實驗，代價是更高的實驗成本，消費者便要承擔更高的價錢，需要消費市場的支持；有的替代方案也有其侷限，以培養出來的上皮細胞進行皮膚敏感性試驗，僅能測出單一功能，無法檢測組織間的交互作用，還是需要進行其他實驗來達到完整的檢驗效果。由此可知，動物實驗對人類醫學的進步有著密不可分的關係，而為了保障病人的權益，我們很難完全避免使用動物來進行測試，也因此，遵守動物實驗倫理成為保障動物福祉的最重要環節。

我國動物實驗主管機關行政院農業委員會於 1998 年 11 月 4 日公布實施「動物保護法」進行實驗動物科學應用之審核管理，嗣後又於 2001 年 7 月與 2003 年 7 月分別制訂「動物實驗管理小組設置辦法」及「動物科學應用機構查核輔導要點」等法規，並持續於 2006 年、2010 年及 2013 年進行修訂，將「動物科學應用機構查核輔導要點」，修正為「動物科學應用機構監督及管理執行要點」，建立實驗動物科學應用機構內部自主管理之制度，並強化外部機關之查核。2018 年亦公告「實驗動物照護委員會或小組設置及管理辦法」修正條文，強化實驗動物照護委員會或小組組成及職能，持續推動實驗動物保護並提高動物福祉要求。

國際間歐美日過去二十年相繼投入動物替代方法研究，將羅素和伯齊 (Russell and Burch) 於 1959 年發表的 3R 原則概念--替代(Replacement)、減量(Reduction)、及精緻化(Refinement)，具體技術化。而歐盟針對用動物實驗的新化粧品禁令 2013 年 3 月生效，也希望說服美國和中國大陸等貿易夥伴跟進，推論未來動物福祉將成為新的貿易技術壁壘，限制進出口之商品範圍擴大並非不可能，我國若不積極促進技術與國際接軌，對外貿易將受阻礙。

國際間動物測試替代方法研究與確效實驗室運作方式根據所謂的索爾納原

則(1996年 OECD 在瑞典索爾納舉行的研討會)，進行一組「前置認證」的研究，來評估某個替代測試的潛能，並找出其步驟中的瑕疵加以消除。一旦通過前置認證，通常會經由參考實驗室對這個替代測試方法進行確效，針對某項特定的動物實驗，這些實驗室會同時評估許多種可能的替代方法。接著由跨部會利益相關者(stake holder)組成的諮詢委員會再針對最後的測試結果進行裁定，如果某個替代方法確實可以有效評估化學品的相關性質，而且不同實驗室得到的結果一致且可以再現，該委員會就會正式加以批准。最後送至 FDA 或 OECD 核定頒行。

根據歐盟的規定，認證一項替代測試的概念與複雜程度，都與臨床試驗相仿。臨床試驗是「以證據為基礎」，必須嚴謹證明藥物的效用；同樣的，認證測試也必須證明，某個替代測試可以達成它所要達到的目的。因此動物測試替代方法涉及研發、確效和後續法制化，此過程絕非單一部會所能擔當，須產官學研界及動保團體凝聚共識，強化跨部會協調，整合資源，以短中長程規劃構建國內動物實驗替代研發推廣共識平臺，以利後續推動藥品與醫療器材產業化，提高國際競爭力。

本研究將以英國國家動物 3R 研究中心 (National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research, NC3Rs) 及美國 21 世紀毒理學計畫 (The Toxicology in the 21st Century program, Tox21) 之發展歷程，以及「歐盟參考實驗室 (European Union Reference Laboratory, EURL) 歐洲替代方法確效中心 (European Centre for the Validation of Alternative Methods, ECVAM)」之要求進行研究分析，並藉此進行國內產品上市前動物測試相關之法規盤點，以尋找實驗動物替代方法之良好實踐方案，促進動物福祉技術發展並與國際接軌，減少生醫產業貿易之技術壁壘。

第二章 英國與美國動物試驗測試替代發展

一、英國國家動物 3R 研究中心(NC3Rs)簡介

(一)、國家動物 3R 研究中心的任務

國家動物 3R 研究中心(The national centre for the replacement, refinement, and reduction of animals in research, 以下簡稱 NC3Rs)是一家總部位於英國的科學組織，致力於研究和測試中動物替代、精緻化和減量的使用 (3Rs)。NC3Rs 是基於 2004 年在上議院專家委員會科學程序動物報告，該報告建議設立一個國家中心以增加對 3R 的關注。NC3Rs 成立於 2004 年，是英國 3Rs 的國家組織，與國內外生命科學領域的科學家和組織合作，包括大學、製藥、化學和消費品行業、其他研究資助者和監管機構。他們的策略是通過關注科學的影響和優勢來推進 3Rs，並重新定義了標準的 3Rs 定義，以便它們更能反映當代科學實踐和發展。並通過資助研究和早期職業發展，支持開放式創新和 3Rs 技術的商業化以及刺激政策，法規和實踐的變革，支持科學界對 3Rs 的承諾。

動物在許多重要領域為人類做出貢獻，包括疾病研究，新藥開發和安全性測試。為了理解解剖學和生理學的基礎知識以及理解人體健康和疾病，動物的常規研究已經成為科學的基礎。動物的廣泛使用使動物在實驗過程中可能遭受的痛苦問題更為突顯，並且這可能大大超過了動物研究的潛在益處。在大多數國家，嚴格的規定管理動物的使用，這確保動物只用於動物必要時並在實驗之前，期間和之後妥善處理。在 1959 年首次出版的“人道實驗技術原理”一書中，W.M.S. Russell 和 R.L. Burch 提出了 3 個 R 的概念：

1. 替代(replacement)：替代是指直接替換或避免在其他情況下使用的實驗中使用動物的技術或方法。多年來，研究動物一直用於回答重要科學問題，包括與人類健康有關的問題。動物模型往往昂貴且耗時，並且取決於目前科學局限性的研究問題，例如與人類生物學相關性差。替代模式可以解決一些這些問題。在過

去的十年左右，科學技術的進步意味著現在有機會取代動物的使用。他們將替代分為兩個關鍵類別，全部替代和部分替代。完全替代是避免使用任何研究動物。它包括使用人類自願者，組織和細胞，數學和計算機模型以及建立的細胞。部分替代包括使用一些基於當前科學有些動物被認為不具有感受痛苦的思想。這包括無脊椎動物(註 1)，例如果蠅、線蟲和社會變形蟲，以及未成熟的脊椎動物(註 2)。部分替代還包括使用從完全為此目的殺死的動物(即未用於導致痛苦的科學程序)的原代細胞(和組織)。

註 1：注意頭足類動物如章魚和魷魚受英國 1986 年動物(科學程序)法的保護。

註 2 根據 1986 年英國“動物(科學程序)法案”，胚胎和胎兒形式的哺乳動物，鳥類和爬行動物在妊娠或潛伏期的後三分之一期間受到保護，一旦它們可以獨立餵養，魚類和兩棲動物得到保護，而頭足類動物孵化。如果胚胎和胎兒的形態要超越上述階段，那麼胚胎和胎兒的形態就不會受到早期發育階段的保護，而且在這些階段發展到這一階段後，這些過程可能會導致他們的痛苦，痛苦，困擾或持續傷害。

2.減量(reduction)：減量是指最大限度地減少每個實驗或研究所用動物的數量與科學目標一致的方法。動物減量的研究必須進行適當的設計和分析，以確保可靠和可重複的結果。減量還包括使實驗中每隻動物收集的信息最大化的方法，以減少使用額外的動物。這樣的例子包括使用允許在同一動物中進行縱向測量的一些成像模式(而不是例如在特定時間點剔除動物組群)或血液微量取樣，其中小體積能夠在相同動物中重複取樣動物。在這些情況下，重要的是要確保減少使用的動物數量與可能由於反復使用造成的額外痛苦相平衡。在研究小組和組織之間共享數據和資源(例如動物，組織和設備)也可以有助於減少。

3.精緻化(refinement)：精緻化是指減少研究動物可能經歷的疼痛、痛苦或持久傷害並改善其福利的方法。精緻化適用於動物使用的所有方面，從其設施環境、飼育管理到對其進行的科學程序。改進的例子包括確保給動物提供允許表達物種特定行為的設施環境，使用適當的麻醉和鎮痛來使疼痛最小化，並且訓練動物與程序合作以最小化任何痛苦。有證據表示，疼痛和痛苦會改變動物的行為、生理和免疫學。這種變化會導致實驗結果的變化，從而損害研究的可靠性和可重複

性。

NC3Rs 是一個自主的機構，負責制定和實施其戰略和資源的使用。它不是一個獨立的公共機構，而是在醫學研究委員會（Medical Research Council，以下簡稱 MRC）的框架下運作，因此它使用一些 MRC 管理系統。執行長和 NC3Rs 團隊負責制定和確保 NC3Rs 戰略的實施。董事會提供支持並根據 NC3R 的使命就戰略提供建議，以及監督執行情況，以確保財務規劃和風險管理穩健。NC3Rs 董事會成員在動物和非動物研究，動物福祉和 3R 方面具有專業知識。目前主席是南安普敦大學(University of Southampton)MRC 臨床醫學教授和榮譽顧問醫師 Stephen Holgate CBE 教授。董事會成員以個人身份任命三年，並可能再延長兩年。他們被要求聲明任何可能或可能被認為與 NC3Rs 的利益相衝突的私人，專業或商業利益。

NC3R 的年度預算約為 1000 萬英鎊，主要是從醫學研究委員會（MRC）和生物技術與生物科學研究委員會（Biotechnology and Biological Sciences Research Council，以下簡稱 BBSRC）收到核心資金。另外亦接受來自慈善和商業部門的特定計畫的資金以及其他研究資助方的共同資助。

NC3Rs 之前已經公佈了 2015 年至 2025 年 3R 的願景，目標著重於五個相互關聯的主題：

1. 在生物科學實踐：影響動物使用的當前和未來趨勢。(Practice in the biosciences: current and future trends affecting animal use)；
2. 動物程序：了解研究對動物福利的影響及其對科學質量的影響。(Procedures on animals: understanding the impact of research on animal welfare and its relevance to scientific quality)；
3. 生物科學中的人員：支持個人加速變革。(People in the biosciences: supporting individuals to accelerate change)；
4. 進行動物研究的地方：將 3Rs 嵌入組織文化。(Places conducting animal

research: embedding the 3Rs in the organisational culture) ;

5.與動物研究有關的政策：影響全球環境。(Policy related to animal research: influencing the global environment)。

在此總結了 NC3R 在未來三年（2017 至 2019 年）提供五個“Ps”的戰略。該戰略以他們迄今為止取得的成功為基礎，為高質量 3R 研發提供資金，與研究資助者，監管機構和投資早期職業研究人員，為 3Rs 培養多學科和團隊科學方法，解決影響動物研究重現性的主要問題，提供全面的建議和信息資源，並支持跨公司和跨部門的數據共享。在戰略中，他們主要關注加快“成熟”3Rs 影響的路線。根據經驗，提供成熟的 3R 影響是一個漫長而復雜的過程，需要多個利益相關者進行影響。即使 3Rs 模型或方法發布並適合用途，影響成功的因素仍然很多。這些因素包括在 1.個人層面上，例如，由於擔心疏遠審稿人，他們不願意從既定的“黃金標準”轉變；2.在實驗室層面上，因為技能、資金和設備的可用性；3.在機構層面上，因為積極參與 3Rs 在職業發展中很少被認識到；4.在國家和國際層面上，由於不同的監管要求和對動物福祉重要性的認知。

NC3Rs 工作的核心是通過改善設施環境、飼育管理和程序來促進實驗動物福利的高標準。高標準不僅對於所使用的動物是重要的，而且因為動物福利可以影響科學結果，包括作為人類疾病模型的動物的有效性以及研究的可重複性。他們在一個關於“疾病模型：可重複性和可轉譯性(Disease Models: Reproducibility and Translation)”的實驗動物的特刊中描述了其改善研究動物福利的策略，包括通過資助研究、數據共享和提供在線資源。例子包括一系列物種（從青蛙到猴子），程序（從血液微量採樣到使用食物和流體控製作為認知任務的動力），學科（從神經科學到心血管研究）和技術創新（從群居的小鼠飼育籠監測進行齧齒動物情感狀態的自動化測試）。他們鼓勵所有參與對人道、高質量體內研究以及相關議題感興趣的人參閱 NC3R 論文和特刊。

他們對動物研究中的主要問題提供了相當詳細的描述。共同資源包括各種標

準數據庫，關於麻醉，安樂死，道德問題和立法的信息。該中心主導的計畫鏈接提供 3Rs 研究資助機會的信息，以及關於動物使用各方面的各種想法。針對多系統反射研究替代動物的方法，即迄今為止僅在有意識的動物上進行的噁心和嘔吐，咳嗽和胃食管疾病。還深入討論了組織工程作為體外研究和動物替代手段的範圍。NC3RS 還審查了向英國學術機構的主要研究機構提交的所有提案，以清除對動物的不道德，肆意和不合理使用並提出替代方案。

製藥業是研究動物的主要用戶之一。該組織的一項國際倡議與來自歐洲，美國和日本的科學家和工作小組合作，以確定和開發機會，以最大限度地減少動物在急性毒性研究，新藥管理毒性研究，單株抗體發現過程，藥代動力學預測研究和研究藥物濫用的可能性。

(二)、國家動物 3R 研究中心的影響力

NC3Rs 影響的範圍很廣，從政策和監管變化到新技術和方法的開發及採用。在其官方網站(www.nc3r.org.uk)，提供了他們在英國機構資助的研究案例研究，以說明其支持的科學的廣度和所提供的利益。該機構已經將英國置於全球 3Rs 努力的最前線，資助尖端研究和世界級科學家一直是這方面的關鍵。高影響力項目包括癲癇和癌症研究方面的新發現，對檢測內分泌干擾化學品的國際規定的變更，以及解決製藥行業面臨的主要挑戰。

NC3Rs 的科學計畫分為以下幾個關鍵領域：

1. 通過撥款和早期職業獎勵來進行研究。
2. 破解開放式創新平台，將 3R 技術商業化。
3. 由 NC3R 工作人員領導的以辦公室為主導的活動，重點是促進數據共享和知識交流，在政策，實踐和法規方面發展循證變革，並推動 3Rs 方法的採用。

最近 NC3Rs 亦彙整了一些審查案例以供參考：1. 2017 年博士學位審查：案例研究展示了我們的博士學位計畫的科學和 3R 影響，該計畫將 3Rs 嵌入到培養

新一代研究生中。2.與製藥行業十年的合作（2004 - 2014 年）：案例研究通過破解(CRACK IT)展示了跨公司數據共享和開放式創新的 3R 影響。3.2013 年研究回顧：12 個案例研究說明了我們項目資助從癲癇研究到肉毒桿菌毒素測試等各種學科的 3R 影響。4.2011 年研究回顧：對我們資助的研究產生的 3R 影響進行了 14 個案例研究。

NC3Rs 是英國 3Rs 研究的主要資助者，自 2004 年以來投入超過 5800 萬英鎊，有一系列計畫來支持項目，基礎設施，培訓和職業發展。除了提供有助於提高對人類疾病的理解，開發有效和安全的藥物以及保護環境的知識之外，資助的科學提供了 3R 的益處。下表 2-1-1 為 NC3Rs 探索的科學分類領域，使用科學規則或技術/方法，每個項目都有目標，主要影響和出版物的總結。對於其資助的研究，亦提供應用程序的原始技術摘要。

表 2-1-1 NC3Rs 探索的科學分類

科學分類	項目
PHARMACEUTICALS AND CHEMICALS 藥物和化學品	Biologics 生物製劑 Ecotoxicology 生態毒理學 Efficacy 功效性 Pharmacology 藥理學 Safety 安全性 Toxicology 毒理學
NEUROSCIENCE AND BEHAVIOUR 神經行為和行為	Animal welfare 動物福祉 Basic neurobiology 基礎神經生物學 Behaviour 行為學 Cognition 認知學 Neurodegenerative disease 神經退行性疾病 Neurological disorders 神經障礙 Pain and analgesia 疼痛和鎮痛
TECHNOLOGIES AND APPROACHES 技術與方法	Behavioural modification / monitoring / testing 行為修改/監測/測試 Bioinformatics 生物信息學 Engineering 工程科學 Genetic modification / sequencing / screening 基因修飾/測序/篩選 In vitro techniques 體外技術 Imaging 影像科學 Improved study design 研究設計的改進 Mathematical and computer modelling 數學和計算機模型 Non-vertebrate models 非脊椎動物模型 Resources sharing 資源共享 Species substitution 物種替代 Stem cells 幹細胞 Synthetic biology 合成生物學 Systematic review 系統評價

	Tissue engineering 組織工程
CELLS AND SYSTEMS 細胞和系統	Cancer 癌症 Cell biology 細胞生物學 Developmental biology 發育生物學 Genetics 遺傳學 Physiology and disease 生理和疾病
INFECTION, IMMUNITY AND INFLAMMATION 感染，免疫和炎症	Basic immunology 基礎免疫學 Host-pathogen interactions 宿主 - 病原體相互作用 Immunity and immune tolerance 免疫和免疫耐受 Infectious agents 傳染劑 Inflammation 發炎 Vaccines 疫苗

資料來源：NC3Rs(2018)

NC3Rs 每年都會頒發由葛蘭素史克(GlaxoSmithKline)公司贊助的獎項，以彰顯過去三年發表的 3Rs 中科學和技術進步的傑出貢獻。該獎項包括 28,000 英鎊的獎金和 2 千英鎊的個人獎。高度讚揚的參賽作品獲得 4 千英鎊的獎金和 1 千英鎊的個人獎金。

1.資格：任何研究機構歡迎來自學術界或工業界的應用。這場比賽對國際組織開放，英國以外的機構也有資格申請。

2.合格：3Rs 獎是針對過去三年在同行評審雜誌上發表的一項主要研究成果，並向任何研究人員，學術界或業界開放。該獎項授予首席研究員，研究小組負責人或其他提名作者。應用程序由一個專門的小組進行評估，該小組也會選擇獲勝者。選擇是基於已發表研究的質量及其對 3Rs 的影響。出版物包含促進或有可能推進 3Rs 的主要研究的期刊論文是合格的。以 2017 年為例，截止日是 12 月 4 日，該作品必須在 2014 年 9 月 1 日至 2017 年 9 月 1 日期間發表在同行評議的期刊上。2017 年 9 月 1 日前發表的論文也將予以考慮。

3.評估程序：參賽作品由 3Rs 獎品評選小組根據以下標準評估：(1).是否推進了一個研究領域。(2).對 3Rs 的影響。(3)3Rs 的影響如何傳播。(4).是否使用獎勵撥款支持 3R 的進一步發展。

請參閱表 2-1-2 NC3Rs 資助的研究案例。

表 2-1-2 NC3Rs 資助的研究案例

題目	研究方向	資助金額
3D micro-cancers reduce animal use in drug development 3D 微型癌症減少了動物在藥物開發中的使用	3D 腫瘤模型以減少早期臨床前癌症研究中動物的使用。	£291,388
Oncology research with the fruit fly 用果蠅進行腫瘤研究	模擬果蠅中的結腸直腸癌以最小化小鼠的使用。	£350,528
A bioreactor to predict the efficacy of antifungal therapies 生物反應器預測抗真菌治療的功效	使用人類肺泡的體外模型來研究抗真菌劑。	£210,664
Minimising fish use in immune studies 盡量減少魚類在免疫研究中的使用	一種新的魚類疫苗和免疫學研究抽樣方案。	£435,700
Social amoebae for epilepsy research 社會阿米巴癲癇研究	使用 Dictyostelium 篩選和鑑定潛在的抗癲癇藥物。	£415,248
A multi-chamber device for studying neural degeneration 研究神經變性的多室裝置	用於研究和操縱軸突變性的多室體外系統。	£210,884 + £181,068
Reducing infection risk in monkeys used to study the control of movement 研究運動控制的猴子減少感染風險	一種新型遙測設備，用於消除與猴子當前 EMG 記錄方法相關的重複感染。	£149,176 + £71,994
Using facial expressions of pain in animals 動物面部痛苦表情的應用	在實驗室小鼠，大鼠，兔子和獼猴中使用面部表情評估疼痛。	£247,800
Improving rodent welfare during euthanasia 改善安樂死期間的啮齒類動物福利。	評估實驗室啮齒動物的氣體安樂死技術的人性化。	£295,595
Better genotoxicity assays to reduce animal use 更好的遺傳毒性分析以減少動物的使用	一種新的人類細胞基因毒性測定法，用於減少動物在藥物開發中的使用。	£133,012
Testing chemicals for endocrine disruption using fewer fish 使用更少的魚測試內分泌干擾的化學物質	減少用於測試化學品對性發育影響的魚的數量。	£398,680
New assays for botulinum toxin testing 新的肉毒桿菌毒素檢測方法	新的細胞檢測方法用於檢測肉毒桿菌毒素。	£337,708
A refined animal model of multiple sclerosis 精緻化的多發性硬化症動物模型	聚焦於視神經而非嚴重運動障礙的多發性硬化的新小鼠模型。	£368,512
An in vitro model of spinal cord injury to replace the use of rodents 一種替代使用啮齒動物的脊髓損傷的體外模型	模仿脊髓損傷關鍵方面的體外模型。	£294,404
A tissue engineered model of the human asthmatic airway pathway 人類哮喘氣道通路的組織工程模型	避免使用動物研究遺傳和環境對哮喘的影響。	£299,875
Replacing the use of animals with kidney cell lines 用腎細胞系取代動物的使用。	使用胚胎細胞系來研究腎臟發育而不使用小鼠。	£364,044
Refinement of a mouse model of pulmonary embolism 精緻化栓塞小鼠模型	避免嚴重的終點並減少使用的動物數量。	£149,180
iPS cells to reduce animal use in motor neurone disease research 在運動神經元疾病研究以 iPS 細胞減少動物使用	用誘導性多能幹細胞取代原代運動神經元的使用。	£216,696
Replacing animal use to study β -cell dysfunction in diabetes 替代動物用於研究糖尿病中的 β 細胞功能障礙	在糖尿病研究中改進和驗證假小葉模型作為使用原發性胰島的替代方法。	£387,732
A new tissue-friendly head implant for neuroscience studies with monkeys 減少頭部種植猴感染的可能性。		£16,996

一種用於猴子神經科學研究的新型組織友好頭部植入物		
New in vitro assays for studying the biology of cancer stem cells 用於研究癌症幹細胞生物學的新型體外試驗	替代使用小鼠異種移植進行癌症幹細胞研究。	£345,092
Developing in vitro assays to replace animal tests for clostridial vaccine antigens 開發體外試驗以取代梭菌疫苗抗原的動物試驗	新的體外測定法比以前使用的小鼠測試更加靈敏和準確。	£111,903
A refined mouse model to study systemic amyloidosis 用於研究全身性澱粉樣變性的精緻化小鼠模型	轉基因小鼠模型避免了在動物中重複注射和廣泛炎症的需要。	£302,128
A new ex vivo mouse model of periodontal disease 一種新的牙周病體外小鼠模型	下頷的體外三維模型。	£193,680
Exploiting bioluminescence in mouse studies of bacterial infection 利用生物發光在小鼠細菌感染研究中	使用生物發光成像來精緻化和減少細菌感染的動物研究。	£276,722
Refinement of a rat epilepsy model 精緻化大鼠癲癇模型	減輕痛苦的新模式更好地模仿人類疾病。	£152,048

資料來源：NC3Rs(2018)

衡量和評估 NC3Rs 的影響是一項持續不斷的重要活動，因為它可以幫助 NC3Rs 確保其利用金錢資助提供的科學計畫的戰略是有效的，並且在 3R 的基準上發展的價值正在按計畫進行。主要的衡量和評估的內容包括：

1. 研究經費：獲得資助計畫和贈款或合同的數量；獎勵金額。
2. 培訓和發展：頒發的學生和獎學金數量；獎勵金額；理學學士，理學碩士和博士生的講座次數。
3. 數據共享論壇：參與的數據共享項目，個人和研究機構的數量；每個數據共享項目的藥物/化學品/協議的數量。
4. 研討和其他事件：舉辦科學研討會，研討會和其他活動的次數。
5. 與其他組織合作：研究和內部計畫的合作項目和合作夥伴數量；共同資助研究或活動的組織數量；在內部計畫中與 NC3R 合作的人員數量。
6. 信息資源：網站和指南的數量。
7. 政策建議：主要出資者審查的贈款申請數量；制定的準則數量；委員會制定政策的成員數量。
8. 收入和實物捐助：投資於 NC3R 的金額；資助 NC3Rs 的組織數量和範圍；實物捐助的範圍和價值。

二、美國 21 世紀毒理學計畫(Tox21 Program)

(一)、美國 21 世紀毒理學計畫任務

21 世紀毒理學計畫 (The Toxicology in the 21st Century program, 簡稱 Tox21) 是美國幾個聯邦機構之間的特別合作計畫, 旨在使用非動物方法測試數千種環境化學物質。就是開發新的方法來快速測試化學物質是否會影響人體健康, 目前 Tox21 正在使用機器人技術和其他測試方法來更有效地預測化學物質如何影響人體健康。

最初, Tox21 成立的目的是為了確定當代使用的數千種化學物中哪一些最有可能危害人體健康, 並做為優先化驗的化學物質。由於使用動物的傳統化學測試昂貴並且耗時, 因此 Tox21 還開發基於細胞的測試和生物化學方法, 其測量生物體中產生的化學物質。最終, 這些新策略將有助於快速評估數千種化學品, 並就化學品安全性作出監管決策。Tox21 成立的宗旨在:

- 開發使用人體細胞的新測試方法, 稱為體外方法。
- 擴大測試化學品的數量。
- 減少與測試相關的時間、精力和成本。
- 讓參與 Tox21 的聯邦合作夥伴, 盡量減少使用的實驗動物的數量。

目前美國有 4 個政府機構將其獨特的專業知識、資源和工具導入 Tox21 進行協同合作。包括:

- 美國國家環境衛生科學研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS)/國家毒理學計畫 (National Toxicology Program , NTP), 美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH), 美國衛生和公共服務部 (U.S. Department of Health and Human Services)。
- 國家推進轉化科學中心 (National Center for Advancing Translational Sciences , NCATS), 美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH)
- 美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA), 美國衛生和

公共服務部(U.S. Department of Health and Human Services)。

- 國家計算毒理學中心(National Center for Computational Toxicology, NCCT)，
研究與開發辦公室(Office of Research and Development)，美國環境保護局
(U.S. Environmental Protection Agency, EPA)。

1. Tox21 Program 的歷史：

Tox21 成立的歷史主要是在 2005 年的時候，美國環境保護局(EPA)在國家環境衛生科學研究所國家毒理學計畫(NIEHS / NTP)的支持下，要求國家研究委員會(NRC)制定毒性測試的長期願景和實現該目標的戰略計畫。國家研究委員會(NRC)是全國領先的以提供有關科學、技術和醫學問題的獨立專家意見而聞名的組織。

國家研究委員會(NRC) 2007 年的報告“21 世紀的毒性測試：願景和戰略(Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy)”建議不要依賴動物研究，而應更多地關注體外方法，以評估化學物質對生物或過程中生物的影響。Tox21 聯邦合作於 2008 年正式通過合作備忘錄(MOU)進一步推進毒理學測試的新視野。2008 年 2 月 14 日，國家人類基因組研究所國家化學基因組學中心「(NIH Chemical Genomics Center, NCGC-現為國家推進轉化科學中心(NCATS)的一部分)」和環境保護局(EPA)國家計算毒理學中心(NCCT)納入為期五年的合作備忘錄。新的 Tox21 合作夥伴 Francis Collins 博士(NHGRI)、George Gray 博士(EPA)和 John Bucher 博士(NTP)在科學(Science)雜誌發表了“改變環境健康保護(Transforming Environmental Health Protection)”，描述了這種夥伴關係將如何改變環境健康保護，介紹了聯邦政府對國家研究委員會(NRC)建議的回應。

美國食品和藥物管理局(FDA)於 2010 年通過另一項為期五年的合作備忘錄加入了 Tox21 的合作。美國食品和藥物管理局(FDA)帶來了人類疾病、人類疾病動物模型、毒性通路分析和計算毒理學方面的經驗。美國食品和藥物管理局(FDA)

的積極參與是對其開發新方法以評估其調節物質的毒性的承諾的肯定。

2015年6月16日，Tox21第三個五年合作備忘錄，重申了對該計畫的承諾，包括為什麼我們需要改變我們如何測試化學品？傳統上依賴動物試驗識別可能危害人體健康的化學物質，這種方法已經教會了我們很多關於化學物質傷害人類的可能性，但是動物試驗通常是緩慢、昂貴的，並且結果並不總是易於從動物轉化為人類。聯邦合作夥伴同意繼續通過以下方式改善毒理學：

- 識別化學誘導生物活性的機制。
- 確定化學品的優先等級以進行更廣泛的毒理學評估。
- 開發更多預測模型的體內生物反應。

2. Tox21 研究階段：

(1).Tox21 研究-第一階段

Tox21 研究的第一階段（2005 - 2010 年），第一階段的目標很簡單，證明機器人測試可以為數千種化學品產生高質量的測試結果，並且認為這些信息可能最終會減少動物測試。合作夥伴利用國家人類基因組研究所國家化學基因組中心（NCGC）的高通量篩選（High-Throughput Screening, HTS）技術並進行定量高通量篩選（Quantitative High-Throughput Screening, qHTS）測試。國家化學基因組中心(NCGC)在超過 75 個 qHTS 分析中篩選出約 2800 種化合物，以確定該系統是否也可用於測試環境化學品。同時，環境保護局（EPA）國家計算毒理學中心(NCCT)通過其 ToxCast™計畫篩選了超過 500 種基於生化和細胞的化驗中的 309 種獨特化合物(主要是農藥)。這些化合物還在國家毒理學計畫(NTP)的“WormTox”實驗室中進行了測試，其中毒性篩選使用了蛔蟲秀麗隱桿線蟲（*Caenorhabditis elegans*）。科學家們並將體外測試結果與以前的動物測試進行比較。到 2010 年，科學家已經確定，使用機器人技術的高通量篩選能夠在傳統動物測試所需時間的一小部分時間內生成環境化學品的高質量數據。鑑於這些發現，2011 年 3 月，一台專門用於 Tox21 的機器人以 NIEHS / NTP 和 EPA 提供的資金

購買，並安裝在馬里蘭州的 NCATS 工廠。

(2).Tox21 研究-第二階段

Tox21 研究的第二階段（2011 - 2016 年），測試化合物的數量和使用的化驗類型大大增加。合作夥伴在國家推進轉化科學中心(NCATS)使用由國家毒理學計畫(NTP)贊助的 HTS 機器人系統測試一個化學品庫，從第一階段 2800 個擴大到超過 10,000 個化合物。並在美國和其他國家的 200 多個化學品和藥物數據庫選擇化合物測試並進行分析。這個化學品資料庫包括工業和消費品、食品添加劑、藥物和混合物。Tox21 合作夥伴隨後使用 42 種以上的化驗方法篩選了上述資料庫，其中大多數檢測了不死的癌細胞，或者細胞能夠無限分裂，並且產生了超過 6500 萬個測量值。科學家將 Tox21 篩查結果與 EPA 對 ToxCast 約 1,800 種化學品的評估結果結合起來，開發出一種高效的 18 次檢測電池，能夠識別類似雌激素或干擾雌激素等激素的化合物，稱為內分泌干擾物。EPA 正在使用這種稱為 ToxCast / Tox21 雌激素受體模型的電池來優先考慮需要測試潛在內分泌干擾的化學品。這是 EPA 首次提出使用基於機器人的結果代替動物測試。本階段建立全面的基於細胞的分析方法，以進一步定義和表徵在初始 qHTS 測試中確定的活動，其結果將提供信息幫助評估可能導致人體健康不良影響的生物過程。

(3).Tox21 研究 - 第三階段

Tox21 研究的第三階段（2014 年至今）旨在通過提高 HTS 分析中使用的人類細胞系的生物多樣性來更好地代表人類健康和疾病。第三階段計畫包括三維類器官(three-dimensional organoid)（或類器官）模型培養物和簡單模型生物，以解決化學物質代謝和評估更複雜生物系統中化學物質的影響。嘗試通過評估化學物質對細胞的影響來預測人類疾病，如肝臟、心臟或大腦等人體器官。

第三階段研究還增加了中高通量轉錄組學分析以測試化學物質對基因表達的影響。這些第三階段篩選試驗將著眼於多個終點和過程，以更好地識別可能對人體健康產生不利影響的化學物質。Tox21 合作夥伴已經在人體細胞和組織中鑑

定出了對有毒化學物質產生反應的基因組，產生的人類 S1500+ 基因組包含約 2750 個基因，將用於評估化學暴露引起的基因表達變化。正在開發類似的基因組用於篩選來自大鼠、小鼠和斑馬魚的細胞和組織。在一個新的測試中使用這些基因組，第三階段將研究核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 信息水平的變化，稱為轉錄組(transcripts)，它們攜帶來自我們的 DNA 的信息，是細胞生存所必需的蛋白質。人類 S1500+ 基因組提供關於細胞反應的轉錄組信息，這些細胞反應不依賴於細胞類型或物種，以及那些由器官和/或細胞類型特異的細胞反應。Tox21 科學家正在以低成本、高通量的方式測量細胞內的所有 RNA 信息，這可能有助於闡明化學物質如何影響我們基因的功能。

最終，研究人員希望創建可靠的計算模型，以更好地預測化學物質是否對人體有毒。如果一種化學物質的結構與已知毒物的結構類似，科學家就可以預測毒性。他們希望當化學物質具有不同的結構，但具有相似的生物學功能時，還能預測毒性。有了這些計算模型，未來化學測試可能會大大減少。

3. Tox21 工具箱

Tox21 工具箱包含用於訪問和可視化 Tox21 定量高通量篩選 (qHTS) 10K 資料庫數據以及與其他公開數據集成的有用工具。

(1).NIEHS / NTP 工具

- Tox21 數據分析 - 這些工具旨在促進 Tox21 數據的分析和可視化。
- BMDExpress 2：用於執行基因組劑量響應分析的工具，目的是鑑定基因組/通路水平效價估計值。
- Tox21 數據可視化 - 這些工具專注於提供快速，易於使用的 Tox21 qHTS 數據訪問、可視化和集群。
- Tox21 曲線瀏覽器 - 測試版：可以將一種或多種感興趣的化合物的濃度 - 反應曲線可視化，並能夠將每種化合物的化驗結果疊加起來以便於比

較。

- Tox21 Activity Profiler - beta version：通過化合物結構和/或 Tox21 qHTS 數據活動聚類可視化對化合物進行優先排序。情節和數據可供下載。
- Tox21 數據整合 - 這些工具提供 Tox21 化合物與結構和生物活性等數據之間的快速關聯，以及使用高通量毒代動力學建模數據提供數據整合輸出，以提供每日劑量估算。
- Tox21 Enricher - beta 版本：加載一組化合物，並從來自許多生物數據源（如 DrugMatrix®，PubChem，比較毒理基因組學數據庫和 Leadscope）的上傳化合物中找到任何富集的毒理學特徵。
- Tox21 IVIVE 劑量當量 - beta 版：提供使用 Tox21 數據和高通量毒代動力學建模進行體內人類生物相互作用可能性的劑量估算。
- DrugMatrix® 和 ToxFX® - 這些工具可提高毒理學評估過程的效率。
- DrugMatrix®：數據庫包含有史以來組裝的世界上最大的毒理學參考資料之一。
- ToxFX®：Companion 數據庫到 DrugMatrix®，並包含一個報告系統，可在幾分鐘內創建完全註釋的報告。

(2).外部工具

PubChem 允許訪問大規模的篩選數據（包括但不限於 Tox21 qHTS 數據），以及確定化學探針來研究基因、細胞和生物化學途徑的功能所必需的藥物化學和信息學。PubChem 被組織為 NCBI Entrez 信息檢索系統中的三個鏈接數據庫。這些數據庫是 PubChem 物質、PubChem 化合物和 PubChem 生物檢定(BioAssay)。

- Tox21 數據瀏覽器 - 測試版：訪問化學質量控制信息。該工具由國家推進轉化科學中心（NCATS）開發。
- EPA 為 Tox21 和 ToxCast 程序以及 EPA iCSS 儀表板收集平面文件。文件包括化驗和化學描述，HTS 數據和其他相關文件。

4. Tox21 毒性檢測方式

世界上有數以萬計的化學品，我們對此知之甚少。因此需要先篩選較少量的化學品進行充分評估，以確定對人類有潛在毒性。有幾個因素使 Tox21 與以前的化學毒性測試方法有所不同，新方法旨在確定生物途徑，如果受到損害，可能會導致人體產生不良反應或疾病。生物通路是細胞中的一系列生化步驟，導致產生新的分子產物或改變細胞。毒性或疾病途徑是生物途徑，當充分干擾或損害時可能導致不利的健康影響，這方面的一個例子可能是接觸導致腫瘤形成的化學物質。科學家們正在努力儘可能確定和繪製這些途徑，然後他們將使用 Tox21 方法來測試化學物質是否與各種物質相互作用重要的途徑，以預測其毒性。科學家用來預測毒性的一些工具包括：

- 使用機器人進行的基於生物化學或基於細胞的分析或測試。
- 檢測不同人體組織和器官的三維模型。
- 檢測比大鼠和老鼠更簡單但仍然複雜的生物體，如蠕蟲和魚。
- 分析和解釋生成的數據的計算方法，稱為預測建模。

Tox21 利用快速移動的機器人手臂進行稱為高通量篩選(HTS)分析的快速實驗。數千種化學品在不同的濃度下同時進行測試，使用 3 英寸×5 英寸的塑料托盤或盤子，其中 1536 個小孔的長度小於 0.04 英寸，每孔容納極少量的液體。對於基於細胞的測定，每孔加入 1,000-2,000 個細胞，然後將平板儲存在恆溫培養箱中。接下來，機器人手臂將培養板上的培養板移至一個加工化學藥品的針工具裝置。每種化學品濃度都使用不同的板。板的總數取決於化學品的數量和測試濃度的數量。添加化學藥品後，機器人手臂將平板放回培養箱一段時間，從幾小時到幾天，以模擬化學暴露。然後機器人手臂將合適的平板轉移到多孔分配器中，該分配器為化學反應添加溶液，並將平板移動到適當的儀器以測量細胞如何響應。結果顯示哪些化學物質可能導致感興趣的生物通路發生變化。Tox21 機器人系統使用 1,536 孔板需要三天的時間，但同樣的人員使用標準的 96 孔板，每天工作

八小時，每週五天，工作時間約為 12 年的工作量。



圖 2-2-1 Tox21 機器人系統圖

資料來源：美國環境保護局(2018)

基於細胞的測試可能無法完全取代實驗動物在毒性測試中的使用，例如一些複雜的人類疾病和疾病過程（如神經系統疾病）很可能很難在體外或通過使用蠕蟲和魚類等生物體進行模擬，但是，科學家預計會大大減少對動物試驗的依賴。雖然國家研究委員會(NRC)報告預測毒性測試的完全轉變可能需要 10 到 20 年時間，但是，目前已經取得了一些重大進展，而且其他改進可能比預計的要早得多。

5. Tox21 的成果與影響力

21 世紀的毒理學（Tox21）是美國聯邦研究合作組織，它正在開發替代性的非動物方法，以快速有效地測試成千上萬種化學物質的潛在健康影響。這些方法利用機器人技術的進步來測試化學物質破壞人體過程的可能性。

自 2008 年成立以來，Tox21 已在 70 多項快速檢測中篩選出約 10,000 種化合物，稱為“定量高通量篩選檢測(Qhts)”。這個包括工業過程和消費品中使用的化學品以及食品添加劑，批准和研究藥物以及化學混合物。

(1). Tox21 方法為製定有關化學品安全的政策和監管決定提供信息：

- 美國環保局的內分泌干擾篩選計畫（EDSP）正在使用 Tox21 檢測作為 18 種高通量篩選檢測方法的一部分，這些檢測方法測量雌激素受體途徑不同部分的活性。18 個測試小組的結果被納入一個計算模型，以確定有可能導致內分泌干擾的雌激素活性的化學物質。計算模型和分析已由科學顧問小組進行審查，並在當前的 EDSP 一級檢測中被接受為替代檢測要求。
- 歐洲化學品管理局的文件“為搜索潛在的令人關切的物質而實施的情景”突出顯示了可用於識別潛在的內分泌干擾化學物質的 Tox21 測定。
- 加州環境保護局已將 Tox21 數據納入選定的農藥評估中，明尼蘇達州衛生部正在使用 Tox21 數據評估與水污染物相關的健康風險。
- 世界衛生組織的國際癌症研究機構（IARC）使用 Tox21 數據作為評估致癌作用證據的較大框架內的一個證據區域。
- 公司在提交歐洲化學品註冊卷宗時正在使用 Tox21 數據。

(2). 科學界對 Tox21 方法的接受程度更高：

- Tox21 在大約 55 種期刊上發表了 200 多篇科學同行評議文章。文章最常見於毒理學，環境健康展望，毒理學化學研究和環境科學與技術。
- 排名前 5 的 Tox21 文章平均被引用次數超過 100 次。
- 美國國家科學院報告中引用了超過 80 種 Tox21 出版物。

(3). 數以百萬計的 Tox21 數據點可以公開獲取，為科學和決策提供信息：

- Tox21 篩選了約 70 種高通量檢測方法中的數千種化學物質，覆蓋了身體中的 125 個重要過程，並產生了超過 7000 萬個數據點。
- Tox21 數據可通過國家醫學圖書館的 PubChem，美國環保局的計算毒理學儀表板和 NTP 在生物系統中的化學效應公開獲得。
- EPA 的計算毒理學網站（www.epa.gov/comptox）和 NIH 的 tripod 網站

(<https://tripod.nih.gov/tox21>) 上公開提供詳細的化驗註釋、方案和性能統計數據。

(4.) 未來五年的戰略構想：

Tox21 合作的主要研究活動一直在開發和應用高通量篩選來進行毒性測試。2017 年 Tox21 合作者制定了新的戰略願景和運營計畫，擴大了合作範圍，納入了其他新興毒理學方法，並將這些科學進展納入政策和監管決策。Tox21 合作的主要目標仍然是集中精力開發新的工具和方法，以便更加高效和可靠地預測化學物質是否對人體有毒。進一步開發和使用這些方法將繼續顯著減少動物用於化學測試的用途，並提供數據以更好地保護公共健康。

新戰略構想和運營計畫下的研究活動將側重於以下領域：

- 開發和部署預測人體毒性和劑量反應的替代測試系統。
- 解決目前高通量篩選系統的主要技術局限性。
- 整合化學圖書館管理和開發更加專注的圖書館。
- 篩選和表徵遺傳動物毒性研究，以繼續與高通量篩選結果進行比較。
- 驗證高通量測定，集成測定電池，計算模型，三維器官樣模型系統以及其他新興的 Tox21 方法。
- 精煉和部署高通量方法來表徵藥代動力學，以更好地預測目標組織濃度與化學物質外部劑量之間的關係。

(二)、國家毒理學計畫 (National Toxicology Program, NTP)

由於 Tox21 乃由美國環境保護局(EPA)在國家環境衛生科學研究所國家毒理學計畫(NIEHS / NTP)的推動下持續擴大的跨部門計畫，因此本研究亦進行國家毒理學計畫(NTP)的簡介，以資我國推動動物試驗測試替代發展之參考。

1.NTP 的設立與運作

在美國有超過 80,000 種化學品註冊使用，每年估計有 2,000 種新產品被用於

食品、個人護理產品、處方藥、家用清潔劑和草坪護理產品等日常用品中。我們不知道這些化學物質對我們健康的影響，但我們可能會在生產、分配、使用和處理這些化學物質時，或者它們在我們的空氣、水或土壤中成為污染物時接觸到它們。雖然在目前的認知上只有相對較少的化學物質對人類健康構成重大風險，但是，為了保護公眾的健康，我們需要儘可能了解其毒理學，確定這些化學物質的作用以及它們可能對人體產生危害的程度。

NTP 於 1978 年由衛生、教育和福利部長 Joseph A. Califano, Jr. 成立（今日稱為衛生與公共服務部），並於 1981 年 10 月由 Richard S. Schwiker 部長授予 NTP 永久身份。NTP 是一個跨部門計畫，其使命是通過開發和應用現代毒理學和分子生物學工具來評估公共衛生問題的代理人。該計畫在處理毒理學的關鍵問題時保持客觀，運用科學的方法，並致力於使用優先考慮、設計、實施和解釋其研究的最佳科學。為此，NTP 不斷發展，以保持在科學研究的前沿，開發和應用新技術。該計畫的創建是為了：

- 協調聯邦政府內的毒理學測試項目。
- 加強毒理學科學基礎。
- 開發和驗證改進的測試方法。對健康監管和研究機構、科學界和醫療界以及公眾提供有關潛在有毒化學品的信息。
- 對 NTP 等計畫的需求是由於科學，監管和國會對我們環境中化學製劑對人類健康影響的擔憂日益增加而產生的。許多人類疾病被認為與化學暴露直接或間接相關，因此，人們認為減少或消除人類接觸這些化學品將有助於防止某些人類疾病和殘疾。

NTP 總部位於美國國家環境健康科學研究所（NIEHS）。NIEHS 是為 NTP 活動提供支持的三個核心機構之一。另外兩個機構是美國食品和藥物管理局（FDA）的國家毒理學研究中心（National Center for Toxicological Research, NCTR），以及國家職業安全與健康研究所（National Institute for Occupational Safety and

Health, NIOSH) 疾病控制和預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)。

NTP 執行委員會為 NTP 主任提供方案和政策監督。執委會每年在封閉式論壇上舉行一次或兩次會議。該委員會的成員包括以下聯邦機構的負責人 (或其指定人員): 消費品安全委員會、國防部、環保局、食品和藥物管理局、國家癌症研究所、國家環境衛生中心/有毒物質和疾病登記處、國立環境衛生科學研究所、國家職業安全與健康研究所、職業安全與健康管理局。

NTP 科學顧問委員會 (Board of Scientific Counselors, BSC) 是一個聯邦特許諮詢委員會, 其成員由秘書 HHS 任命。BSC 向 NTP 主任提供科學建議, 並評估 NTP 的各項研究和合作項目的科學價值。理事會技術報告審查小組委員會是 NTP BSC 的常設小組委員會, 該委員會在 2010 年之前提供了對 NTP 技術報告草案的同行評審。同行評審 NTP 技術報告草案現在由特設技術報告同行評審小組完成。

替代毒理學方法科學諮詢委員會 (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Method, SACATM) 是一個聯邦特許諮詢委員會, 是為了響應 2000 年 ICCVAM 授權法案於 2002 年成立, SACATM 取代了替代毒理學方法諮詢委員會 (Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, ACATM)。SACATM 為替代方法驗證機構間協調委員會 (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, ICCVAM), NTP 替代毒理學方法評估機構間中心 (NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, NICEATM) 和 NIEHS 主任就 ICCVAM 法定職責和 NICEATM 活動提供諮詢。SACATM 就開發、驗證、科學評估、監管接受及實施, 以及國家和國際協調新的修訂的和替代的毒理學測試方法提供優先事項和活動方面的建議。替代方法是那些減少、改善 (減輕或避免疼痛和/或痛苦), 或替代測試中動物的使用。SACATM 還提供有關如何促進與感興趣的各方建立

夥伴關係和交流的意見。NIEHS 主任任命有投票權的成員參加 SACATM，並且 2000 年 ICCVAM 授權法案對成員進行了定義，包括來自學術界、州政府、產業界和動物保護組織的代表。SACATM 通常每年召開一次會議。

NTP 根據需要使用特設科學專家（稱為特別重點專家組（Special Emphasis Panels, SEPs）），針對具體問題提供獨立的科學同行評審和建議。這些問題包括科學證據表明特定環境或職業暴露可能造成傷害的科學證據的強度，識別毒理學知識差距和數據需求，以及評估新的/經修訂的替代毒理學方法的多機構興趣可能會改善或減少，改進或替代動物的使用。這些小組有助於確保項目的透明、公正和科學嚴謹的輸入，以用於製定有關人類健康危害的可信決策，設定研究和測試優先事項以及評估毒性篩查的測試方法。關於致癌物的報告，衛生評估和翻譯辦公室以及替代毒理學方法評估 NTP 機構間中心使用 SEPs 進行評估。特別重點會議通常會公佈並向公眾開放。

2.NTP 願景和路線圖

20 世紀的最後十年和 21 世紀的轉折，已經在分子生物學和計算機科學方面取得了戲劇性的技術進步。在此期間，科學家們越來越多地發現了導致對毒物產生不良反應的關鍵細胞和分子事件（機制）。NTP 認識到，在接下來的十年中，疾病的生理、生化和分子基礎知識的不斷擴大將提高我們預測環境因素對毒理學影響的能力。作為聯邦政府提供有關潛在有害物質信息的聯絡中心，NTP 尋求利用這些進展，確定並將更多機制方法納入其毒理學評估。

21 世紀的毒理學：國家毒理學計畫(TOX21)的作用是支持毒理學從主要”觀察”科學在疾病特定模式轉到主要”預測”科學的演變，重點在於廣泛包含目標特异性機制基於生物學的觀察。NTP 願景的目的是擴大公共衛生決策對環境因素潛在毒性的科學依據。

NTP 制定了實施 NTP 願景的“路線圖”或框架，認為該戰略將戰略性地將該

計畫定位於提供科學數據和指導這些數據的解釋以最大限度地影響公共衛生的前沿方面。該路線圖更加重視使用替代分析方法來定位關鍵途徑，分子事件或與疾病或損傷相關的過程，並將其納入研究和測試框架。NTP 路線圖定位為公共衛生決策提供科學數據和這些數據的解釋。作為路線圖的合乎邏輯的結果，NTP 建立了高通量篩選（HTS）計畫，代表了毒理學測試的新範例。

三、小結

英國與美國對動物試驗測試替代發展各有其異同之處，本研究在本小結僅進行部份內容的比較與對照，如表 3-1 英國與美國動物試驗測試替代發展表。未來我國可依資源的投入狀況，結合並利用上述平台之資源及數據，逐步強化我國動物試驗測試替代發展，接軌國際潮流。

表 3-1 英國與美國動物試驗測試替代發展表

	英國國家動物 3R 研究中心	美國 21 世紀毒理學計畫(Tox21)
成立時間	2004 年	2005 年(NTP 1978 年)
發起	上議院專家委員會科學程序動物報告，建議設立一個國家中心以增加對 3R 的關注。	美國環境保護局(EPA)在國家環境衛生科學研究所國家毒理學計畫(NIEHS / NTP)的支持下，要求國家研究委員會（NRC）制定毒性測試的長期願景和實現該目標的戰略計畫。
架構及資源	在醫學研究委員會（MRC）的框架下運作。年度預算約為 1000 萬英鎊，主要是從醫學研究委員會（MRC）和生物技術與生物科學研究委員會（BBSRC）收到核心資金。亦接受來自慈善和商業部門的特定計畫的資金以及其他研究資助方的共同資助。	4 個政府機構將其獨特的專業知識、資源和工具導入 Tox21 進行協同合作。 1.美國環境保護局(EPA) 2.衛生和公共服務部(HHS) 3.國家衛生研究院(NIH) 4.美國食品和藥物管理局(FDA)
任務核心及未來發展	NC3Rs 工作的核心是通過改善設施環境、飼育管理和程序來促進實驗動物福利的高標準，作為人類疾病模型的動物的有效性以及研究的可重複性。	第一階段（2005 - 2010 年）利用定量高通量篩選技術(qHTS) 篩選出約 2800 種化合物、利用 ToxCast™計畫篩選了超過 500 種基於生化和細胞的化驗中的 309 種獨特化合物(主要是農藥)，並將體外測試結果與以前的動物測試進行比較。
	為高質量 3R 研發提供資金，與研究資助者，監管機構和投資早期職業研究人員，為 3Rs 培養多學科和團隊科學方法，解決影響動物研究重現性的主要問題，提供全面的建議和信息資源，並支持跨公司和跨部門的數據共享。 1.通過撥款和早期職業獎勵來進行研究。2.破解開放式創新平台，將 3R 技術商業化。3.由 NC3R 工作人員領導的以辦公室為主導的活動，重點	第二階段（2011 - 2016 年）擴大到超過 10,000 個化合物，並在美國和其他國家的 200 多個化學品和藥物數據庫利用 42 種以上的化驗方法選擇化合物測試並進行分析，開發 ToxCast / Tox21 雌激素受體模型的電池來優先考慮需要測試潛在內分泌干擾的化學品。

	是促進數據共享和知識交流，在政策，實踐和法規方面發展循證變革，並推動 3Rs 方法的採用。	
	2015 年至 2025 年 3R 的願景，目標著重於五個相互關聯的主題：1.在生物科學實踐：影響動物使用的當前和未來趨勢。2.動物程序：了解研究對動物福利的影響及其對科學質量的影響。3.生物科學中的人員：支持個人加速變革。4.進行動物研究的地方：將 3Rs 嵌入組織文化。5.與動物研究有關的政策：影響全球環境。	第三階段(~迄今) 在人體細胞和組織中鑑定出了對有毒化學物質產生反應的基因組，產生的人類 S1500+ 基因組包含約 2750 個基因，將用於評估化學暴露引起的基因表達變化。開發三維類器官模型培養物和簡單模型生物，以解決化學物質代謝和評估更複雜生物系統中化學物質的影響。
影響力	NC3Rs 是英國 3Rs 研究的主要資助者，自 2004 年以來投入超過 5800 萬英鎊，有一系列計畫來支持項目，基礎設施，培訓和職業發展。除了提供有助於提高對人類疾病的理解，開發有效和安全的藥物以及保護環境的知識之外，資助的科學亦提供了 3R 的益處。	Tox21 是美國聯邦研究合作組織，它正在開發替代性的非動物方法，以快速有效地測試成千上萬種化學物質的潛在健康影響。 Tox21 已在 70 多項快速檢測中篩選出約 10,000 種化合物。 (1). Tox21 方法為製定有關化學品安全的政策和監管決定提供信息。 (2). 科學界對 Tox21 方法的接受程度更高。 (3). 數以百萬計的 Tox21 數據點可以公開獲取，為科學和決策提供信息。
挑戰	即使 3Rs 模型或方法發布並適合用途，影響成功的因素仍然很多。這些因素包括在 1.個人層面上，例如，由於擔心疏遠審稿人，他們不願意從既定的“黃金標準”轉變；2.在實驗室層面上，因為技能、資金和設備的可用性；3.在機構層面上，因為積極參與 3Rs 在職業發展中很少被認識到；4.在國家和國際層面上，由於不同的監管要求和對動物福祉重要性的認知。	集中精力開發新的工具和方法，以便更加高效和可靠地預測化學物質是否對人體有毒。以此減少動物以用於化學測試的用途，並提供數據以更好地保護公共健康。 •開發和部署預測人體毒性和劑量反應的替代測試系統。 •解決目前高通量篩選系統的主要技術局限性。 •整合化學圖書館管理和開發更加專注的圖書館。 •篩選和表徵遺傳動物毒性研究，以繼續與高通量篩選結果進行比較。 •驗證高通量測定，集成測定電池，計算模型，三維器官樣模型系統以及其他新興的 Tox21 方法。 •精煉和部署高通量方法來表徵藥物代謝動力學，以更好地預測目標組織濃度與化學物質外部劑量之間的關係。

資料來源：本研究整理(2018)

第三章 歐盟參考實驗室「歐洲替代方法確效中心」簡介

歐盟參考實驗室 (European Union Reference Laboratory, EURL) 歐洲替代方法確效中心 (European Centre for the Validation of Alternative Methods, ECVAM) 最初於 1991 年成立，並於 2011 年更名 The European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM)。

歐洲替代方法確效中心(ECVAM) 依據歐洲委員會整合研究中心(European Commission Joint Research Centre ,JRC)，改善並推廣有關動物研究與測試替代方案的資訊宣傳，如歐盟指令 2010/63/EU 針對保護用於科學目的之動物。其提出一項基本概念，基於法律、道德與科學理由，任何研究員規劃或使用動物進行實驗或其他科學目的使用，必須清楚地被告知研究領域最新技術發展狀況。尤其是為了迎合法律與道德規範，動物應該只能在所有可能之替代物不充足的情況下用於研究與測試之用。

一、EURL ECVAM 驗證替代方法探討

本研究利用下列問答方式來說明歐盟參考實驗室 (EURL) 歐洲替代方法確效中心 (ECVAM) 對於動物實驗替代測試方法的演進、驗證、推廣與未來努力方向等議題做個探討，如表3-1-1。

表3-1-1 EURL ECVAM動物實驗替代測試方法問答表

Q1、什麼是3Rs？
“3R”代表動物實驗中的“替代、減量和精緻化”，1.替代(Replacement)是指避免或替代動物在其他地方使用動物的方法。2.減量(Reduction)是指動物使用最小化的方法，使研究人員能夠從較少的動物獲得可比較的資訊水平或從相同數量的動物獲得更多資訊，從而減少未來動物的使用。3.精緻化(Refinement)是指在實際或潛在的疼痛、痛苦，或持續傷害減至最小的情況，或者在動物不可避免的情況下提高動物福祉的改善。
Q2、什麼是“替代測試方法”？
動物實驗的3R原則：替代、縮量和精緻化，其意涵為另一種方法可以完全取代動物試驗，減少測試中所需動物的數量，或改進動物測試程序以減輕疼痛和痛苦。 減少或替代動物實驗的替代測試方法通常基於體外系統或基於電腦運算的模型。體外測試(In vitro)方法使用重建的組織，全細胞或部分細胞。基於細胞的研究的最新進展包括開發模擬人體內細胞和組織的二維和三維細胞培養物。“重組(omics)”技術（例如基因重組學，蛋白質重組學和代謝重組學）與

體外測試系統的結合使用可以在分子水平綜合分析化學物質的影響，並可以指示可能導致不利健康影響的潛在毒性途徑。

基於電腦運算的方法（通常稱為電腦運算或非檢測方法）正在變得越來越強大，可以有效地用於預測化學物質的基本性質的毒性。電腦運算模型也是高效整合從體外和電腦晶片方法中獲得的毒理學資訊的重要工具。例如，在工業化學品安全評估中經常使用的非測試方法被稱為“read-across”技術，其中預測一種化學品的毒理學效應使用來自另一種化學品的相同毒理學效應的數據，其被認為是在化學結構，物理化學性質或生物活性方面類似。

Q3、歐盟立法減少動物試驗的努力的歷史背景是什麼？

早在20世紀80年代，歐盟承諾繼續努力取代用於實驗的動物，並改善那些仍在使用的動物的福祉。這導致1986年通過了關於保護用於實驗和其他科學目的的動物的指令（86/609 / EEC）。除了與使用實驗動物相關的措施，如設施環境和健康照護，對人員和機構授權的要求，以及減輕疼痛和痛苦。該指令還要求在使用替代（非動物）方法時合理和切實可行的，以及在需要使用動物的情況下，需要使用最少數量的方法，並對動物造成最小的疼痛、痛苦和持久傷害。它還呼籲鼓勵研究開發和驗證替代方法。但是，案文並未明確提及3Rs的原則。

2008年，歐盟委員會通過了修訂指令86/609 / EEC的提案。在此之後，2010年11月，通過了一項新的，更為詳細和全面的指令（2010/63 / EU），從2013年1月1日起取代了之前的指令。修訂後的指令闡明了3R的原則，符合使用替代方法的法律要求，並要求委員會和成員國為替代方法的製定和驗證做出貢獻。它還規定了歐盟動物實驗替代品參考實驗室（EURL ECVAM）的法律依據，並提出了進一步的措施以促進接受和推廣替代方法。

此外，REACH法規(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)構成了保護實驗動物的一個步驟。該法規的目標之一是規定為監管目的對脊椎動物進行測試只能作為最後手段進行，並且測試的重複應該是有限的。此外，該法規旨在促進制定評估物質危害的替代方法。其他相關立法包括化粧品指令及其修正案，關於植物保護產品的指令91/414 / EEC，植物保護法規1107/2009，生物殺滅指令98/8 / EC，未來殺菌劑法規和指令2004/10 / EC關於良好實驗室規範的原則。

Q4、EURL ECVAM的授權是什麼？

歐洲委員會聯合研究中心歐洲替代方法驗證中心（ECVAM）最初成立於1991年。然而，最近它的作用已被擴大，並在立法中被明確採用，即2010/63 / EU號指令保護用於科學目的的動物。在此背景下，ECVAM已被更名為歐盟參考實驗室（EURL）歐洲替代方法確效中心（ECVAM），其新縮寫為EURL ECVAM。根據該指令，EURL ECVAM的主要任務是：

1. 促進監管測試領域替代品的開發和使用，並促進生物醫學研究；
2. 在歐洲層面協調替代方法的驗證工作，也涉及新成立的位於成員國的歐盟驗證實驗室網絡（EU-NETVAL），並參與其自己的實驗室參與評估和驗證測試方法；
3. 通過數據庫（DB-ALM）和其他媒體傳播有關替代測試方法的資訊；
4. 作為發展，使用和接受方法的資訊交流中心，並促進該領域所有相關參與者之間的對話。

為此，EURL ECVAM通過其諮詢機構促進與歐盟成員國主管當局和歐盟機構（例如European Chemicals Agency, ECHA；European Food Safety Authority, EFSA；European Medicines Agency, EMA）就所提議的方法（所謂的EURL ECVAM's Network for Preliminary Assessment of Regulatory Relevance, PARERE）的監管相關性進行對話，並與其利益相關者通過歐洲行業協會，非政府組織（如動物福祉

組織)和學術研究協會聚集在一起的ECVAM利益相關方論壇(ECVAM Stakeholder Forum, ESTAF)。

Q5、EURL ECVAM已經驗證了哪些替代方法？

EURL ECVAM在皮膚刺激，皮膚腐蝕，皮膚吸收/滲透以及光毒性等毒理學領域驗證了完全替代方法。EURL ECVAM還驗證了在眼睛刺激，眼睛腐蝕，皮膚過敏，基因毒性，致瘤性，生殖毒性(胚胎毒性和內分泌干擾)和急性口服毒性等方面部分替代和減少動物試驗的方法。除了用於研究之外，這些經過驗證的方法中的許多方法已被納入歐盟法律和其他形式的國際認可的測試方法，如OECD(經濟合作與發展組織)和歐洲藥典的測試指南。

Q6、哪些是驗證替代方法的主要步驟？

EURL ECVAM的驗證過程包含4個主要步驟，每個步驟都涉及與利益相關者和國際合作夥伴的廣泛互動：

通常情況下，該過程始於ECVAM科學家提交的測試方法及其科學和技術評估。如有必要，ECVAM科學家可以要求ECVAM科學諮詢委員會(Scientific Advisory Committee, ESAC)就科學/技術問題提出建議，並與其監管機構和利益相關方機構(PARERE和ESTAF)就所提交的方法在特定情況下的適用性進行交流例如用於化粧品，植物保護產品或工業化學品等不同監管部門的安全評估)。

此外，ECVAM涉及其他國際驗證組織在一個名為“國際合作替代測試方法(International Collaboration on Alternative Test Methods, ICATM)”的總括合作協議下進行合作。與ICATM合作夥伴磋商是衡量歐盟驗證測試方法的潛在全球可用性的關鍵要素，也就是判斷測試方法一旦經過驗證後，歐盟公司是否可以使用這些測試方法來生成關於其物質的數據，例如美國或日本的法律。

一旦測試方法已經完全定義，下一步就是設計和執行一個驗證研究，包括一個環形試驗，以解決定義的測定目的。在這一步，ECVAM將決定實驗室在歐盟成員國(例如EU-NETVAL實驗室)或其他地方的參與。

一旦研究完成後，由ESAC進行同行評審，ESAC向ECVAM提供關於研究質量和該方法潛在用途的獨立科學意見；考慮到ESAC的意見，EURL ECVAM制定了其建議書，總結了驗證研究的結果，包括對方法的總體性能，適用性，局限性和在不同情況下的潛在用途的描述。在公佈這一建議之前，ECVAM與其監管機構和利益相關方機構ICATM進行磋商，並邀請測試方法開發人員(“有權發表意見”)和公眾聽取意見。(詳細請參閱本章二、EURL ECVAM驗證過程。)

Q7、為什麼驗證通常需要很長時間？

雖然驗證是科學過程的內在組成部分，但它也是監管接受程度的基本先決條件。驗證必須嚴格和公正，以便說服監管機構和最終用戶，與傳統方法相比，替代方法可以提供與人類健康和環境相同或更高水平的保護。

通常驗證的方法通常根據其可靠性和相關性進行評估。就可靠性而言，一種方法必須首先在一個實驗室內保持穩定和可重複性，然後在至少兩個其他尚未執行此方法的實驗室中顯示可轉移和重現。由於技術和管理的複雜性，這樣的“循環試驗”可能難以建立和執行。測試化學品的選擇，採購和分銷以及實驗室人員的培訓通常會帶來相當大的挑戰。此外，試驗“預驗證”試驗往往需要優化和完善測試協議。驗證研究完成後，結果將進行獨立的科學同行評審。

儘管如此，EURL ECVAM仍在不斷尋求機會，以簡化其驗證流程，以最大限度地提高效率，同時保持高水平的質量和嚴謹。

Q8、除驗證替代方法外，EURL ECVAM還有什麼成就？

除了協調歐盟的替代方法驗證之外，委託給JRC和EURL ECVAM的任務還包括歐盟委員會對經合組織試驗指導方案的貢獻，體外和電腦運算方法的研究和開發，體外GLP的操作測試設施，傳播和推廣方法，替代方法培訓，向其他委員會服務和機構提供直接支持，組織專家研討會，為歐洲替代動物實驗方法（EPAA）夥伴關係項目提供捐助，以及參與國際替代試驗方法合作組織（ICATM）。

EURL ECVAM也對與驗證替代測試方法有關的國際標準作出了重大貢獻，現已載入全球適用的經合組織關於驗證和國際認可測試方法的第34號指導文件。JRC和EURL ECVAM還參與了歐洲化學品立法（REACH法規）的實施，參與製定用戶指南以描述測試方法和策略，通常涉及可用於生成資訊的非動物測試為REACH檔案。最後，為EURL ECVAM工作的科學家參與並仍然參與歐盟關鍵的研究項目，旨在制定安全評估方法和替代方法。

Q9、歐盟為促進替代方法的研究和驗證做了什麼？

歐盟委員會正在盡其所能指導和支持非動物方法的開發、驗證和推廣，以用於法規安全評估和作為生物醫學研究的工具。像SEURAT-1和EPAA這樣的公私合作夥伴關係在整合產業界、學術界、政府和非政府組織的努力中起著非常重要的作用，因此每個人都朝著同一個方向前進。聯合研究中心（Joint Research Centre, JRC）及其EURL ECVAM將繼續尋求創新方法，將科研成果轉化為有用的有效工具，可顯著減少社會對動物實驗的依賴，同時確保對人類健康的最高水平的保護，保持歐盟的環境和保持產業和經濟競爭力。

Q10、什麼是EPAA？

歐洲替代動物實驗方法（European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing, EPAA）的目標是促進開發新的'3R'方法(替代、減量、精緻化)，作為在動物安全評估中使用動物的替代方法。

Q11、是否有文化障礙阻止更多的替代方法的擴散？

過去，監管機構在考慮使用替代方法進行安全評估時一直保持謹慎。然而，今天在毒理學界存在壓倒性的共識，即替代測試方法確實是一種強大的工具，能夠在許多監管環境中提供有用的相關資訊 - 特別是如果經過ECVAM等國際和獨立機構的驗證。

Q12、哪些科學挑戰仍然限制了動物實驗的減少？

減少動物試驗的主要挑戰是充分推進毒理學和生物醫學科學的許多領域，以提供完整有效的非動物解決方案，以檢測化學物質可能對生物體造成的所有可能的不利影響。

例如，人類繁殖涉及多個器官，組織和細胞以及作用於整個身體水平的荷爾蒙系統。因此，對繁殖具有潛在毒性的化學品可能通過許多不同的機制以各種方式發揮作用。這種複雜程度很可能不能在一個體外測試中模擬，但需要通過使用多個良好的非動物測試和電腦運算模型來重述。

Q13、替代方法與動物試驗相比有什麼科學優勢？

目前毒理學標準的動物實驗已經在幾十年前開發出來，因此不是基於現代毒理學或最新的生物醫學技術。儘管在世界範圍內使用動物測試來保護人類健康和環境方面有相當多的經驗，但動物測試存在許多缺點。首先，動物和人體生理學在某些方面可能會有很大的不同，這使得從動物研究結果推斷到人類背景困難。而且，大多數動物試驗僅基於觀察由化學物質引起的不利影響（例如損傷或腫瘤）而不是觀察潛在原因。因此，以傳統方式進行動物實驗並不能幫助我們全面了解毒性或預測它的任何可能性。許多動物試驗需要很長時間才能進行（例如在某些情況下有幾年）並且很昂貴。

體外方法經常使用人類細胞，它比人類更能代表人類對毒素的反應；一旦開發和驗證，它們大部分實現起來便宜且實用。

Q14、我們為什麼尋找替代品的驗證 - 動物測試本身從未被驗證過？

過去，對動物進行測試一直是許多工業部門進行風險評估的最佳選擇和最可靠的來源。儘管動物測試方法沒有經過與其他替代方法相同的驗證，但獲得了長期的使用經驗，並且已納入歐洲測試方法法規。因此，在很多情況下，它們是法律規定的。動物試驗當然有其局限性，因此非動物方法的開發和驗證不僅從道德的角度來看很重要，而且最終為保護人類健康和環境提供更好的安全評估框架也很重要。

Q15、歐盟已經禁止對化粧品進行動物測試嗎？

是的，在歐盟不能進行化粧品目的檢測。成品化粧品的動物測試自2004年起在歐盟被禁止，並且自2009年3月11日起已禁止化粧品成分的動物測試。從2009年3月起，無論其來源，禁止在歐盟市場銷售含有成分的化粧品在動物身上進行測試。這適用於一系列要測試的方面，以證明化粧品的安全性，如皮膚和眼睛的腐蝕/刺激，急性光毒性，皮膚滲透，基因毒性和急性全身毒性。對於最複雜的三個方面（重複劑量毒性，包括皮膚致敏和致癌性；生殖毒性；毒性代謝動力學），銷售禁令於2013年3月11日生效。

Q16、對於一些不利的健康影響，替代方法是否還不可用？

正確的來說，替代測試方法尚未充分開發以完全取代標準動物測試如下列的不利健康影響或“毒理學終點”：

1. 重複劑量毒性（與長期重複接觸化學品有關的問題）。
2. 皮膚過敏（與具有導致皮膚過敏的內在能力的化學物質相關的毒理學影響）。
3. 致癌性（物質引起癌症的能力）。
4. 生殖毒性（指由於一次或多次暴露於有毒物質，包括對生育能力，性行為，胚胎植入的影響而可能在生殖週期內不同階段發生的各種不良反應）。
5. 毒性代謝動力學（毒素物質的滲透、入侵和消除，包括其吸收，分佈，代謝和排泄）。

Q17、委員會如何確定動物實驗的替代方案？

2010年7月23日，衛生與消費者總局就“化粧品檢測替代（非動物）方法報告草案：現狀和未來前景 - 2010”草案發起了公眾諮詢。該報告由利益攸關方和ECVAM提名的專家工作組起草。專家是以個人專家身份任命的，而不是利益相關者代表。專家組的發現發表在同行評議的科學雜誌上：“化粧品檢測的替代（非動物）方法：現狀和未來展望-2010”(Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010)。

Q18、今天有哪些經過驗證的替代方法？

驗證的替代方法可用於識別腐蝕性物質，皮膚刺激物和嚴重的眼睛刺激物，皮膚光毒性和皮膚滲透以及評估基因毒性。此外，在減少測試中使用的動物數量方面也取得了重大進展，例如與急性毒性相關的動物數量。

然而，基於更複雜的過程的某些毒理學效應尚未或未被替代方法完全覆蓋。這些涉及非常複雜的生物過程，為此，完全取代動物試驗的科學依據還沒有完全建立。它們主要涉及：

1. 重複劑量毒性（與長期重複接觸化學品有關的問題）
2. 皮膚過敏（與具有導致皮膚過敏的內在能力的化學物質相關的毒理學影響）
3. 致癌性（物質引起癌症的能力）
4. 生殖毒性（指由於一次或多次暴露於有毒物質，包括對生育能力，性行為，胚胎植入的影響而可能在

生殖週期內不同階段發生的各種不良反應)

5.毒性代謝動力學(有毒物質在體內的滲透和命運,包括其吸收,分佈,代謝)。

儘管對於這些終點尚未完全替代,但部分替代策略有可能減少使用的動物數量。欲了解更多資訊,請參閱報告“化粧品測試的替代(非動物)方法:現狀和未來展望-2010”。

Q19、仍然需要哪些科學改進來解決最複雜的情況?

我們仍然缺乏對化學品如何導致毒理學效應的基本科學認識。評估化學物質對抗複雜系統性健康影響的一個常見挑戰是簡單地預測化學物質在體內的結束位置以及它停留在那裡的時間。此外,化學物質通常在體內轉化並分解,有時轉化產物(代謝物)實際上是毒性的來源。

了解化學物質在體內的命運,即如何吸收、分佈、代謝(轉化)和排泄,以及其所謂的毒理學“行動模式”至關重要。在毒性途徑中確定關鍵事件將有助於有針對性地開發專門的測試方法,以產生確定化學物質是否會引發不利結果所需的資訊,以及希望的是,這種效應在生物體中的強度。

在這種情況下,將不會有一種替代方法替代一種動物測試方法。需要綜合使用測試和電腦運算模型的組合來預測全身毒性效應。

Q20、如果禁止在動物身上進行化粧品測試,那麼歐盟的動物仍在進行哪些測試?

自2009年3月以來,沒有任何化粧品目的的動物實驗可以在歐盟進行。但是,動物實驗仍然可以用於其他幾個目的。根據委員會向理事會和歐洲議會提交的關於歐盟成員國用於實驗和其他科學目的的動物數量統計的第六份報告,歐盟每年約有1200萬隻動物用於歐盟2008年進行實驗。8.7%(約100萬)用於毒理學測試和其他安全評估,約15%用於人類和獸醫藥品的生產和質量控制,而絕大多數用於科學(生物學和醫學研究與開發)。自2009年以來,這些實驗中使用的動物數量減少將難以量化。就歐盟用於所有領域測試的動物總數而言,即使在2009年禁令之前,用於化粧品測試的動物數量也非常低:2005年為5500,2007年為1818,2008年為1510。

Q21、歐洲以外的國家對化粧品進行動物測試嗎?

歐洲在化粧品動物測試方面堅持全球最嚴格的地位。沒有其他國家禁止化粧品檢測,並且許多國家(例如中國)明確要求提供動物檢測數據,以便將化粧品成分投放市場。

Q22、哪些動物用於化粧品測試?

用於化粧品測試的動物是兔子、大鼠和豚鼠。

Q23、如何知道我購買的化粧品不在動物身上進行測試,如果它來自歐盟以外的?

消費者可以確信,自2004年以來,沒有成品化粧品產品在歐盟進行過動物測試。消費者也可以確定,自2009年以來,已經沒有任何化粧品成分在歐盟進行化粧品目的的測試。這個所謂的“禁止測試”是在所有化粧品成分或同一日期之後在歐盟以外地區進行測試的產品都受到“銷售禁令”的強化。唯一的例外與更複雜的毒理學效應(終點)的動物測試有關,例如重複劑量毒性,生殖毒性和毒代動力學,截止日期定為2013年3月11日。因此,消費者從即日起可以確定還有進口的化粧品沒有在動物身上進行測試。

然而,重要的是要認識到,化粧品中使用的許多成分也用於其他目的 - 例如在藥品、洗滌劑、食品、塗料等中,因此它們可能會受涵蓋這些產品的立法中的動物測試要求。

Q24、無動物測試標籤對化粧品有什麼意義?

無動物測試標籤通常意味著在某個(截止日期)之後,未對化粧品中的任何成分進行動物測試。然而,這並不一定意味著所有的成分從未在動物身上進行過測試,因為在某些情況下,生產公司仍然

可能依靠截止日期之前生成的老動物測試數據。
Q25、歐盟是否在國際層面推廣替代方法？
在國際層級，歐盟委員會促進合作，以促進替代方法的發展和驗證，以及我們的主要貿易夥伴的認可。美國、日本、加拿大和韓國在一個名為“化粧品監管國際合作”（International Cooperation on Cosmetic Regulation, ICCR）的監管對話中建立了一個合作框架，促成了國際替代檢驗方法合作組織（International Cooperation on Alternative Test Methods, ICATM）。
Q26、REACH法規對動物進行測試的物質是否可用作化粧品成分？
大部分化粧品成分也會落入REACH的範圍之內，這意味著它們可能必須成為動物實驗的對象才能滿足REACH的要求。但是，重要的是要注意，所有立法領域的測試要求都不相同。例如，REACH不要求對低噸位（1至10噸）生產的工業化學品進行兩代再生毒性試驗或重複劑量毒性試驗。對物質進行此類測試並將其附加到REACH註冊中，唯一的目的是允許將該物質用作化粧品成分，這可能會面臨法律挑戰。
Q27、根據歐盟關於化學品的法規，REACH是否接受其他替代方法？
一般來說，REACH支持使用任何現有的資訊來確定物質的毒理學特徵。這包括使用例如體外方法，結構 - 活性關係，傳讀和化學類別（將給定化學物質與其他可獲得毒理學資訊的化學物質進行比較）產生的“非標準”資訊。因此，實際上在許多情況下，REACH的資料要求可以通過結合來自替代來源的各種證據的“證據權重”方法來滿足，從而避免了預期的動物測試。
Q28、EURL ECVAM是否驗證過基於人類胚胎幹細胞的方法作為動物實驗的替代方法？
迄今為止，EURL ECVAM尚未收到任何基於人類胚胎幹細胞（human embryonic stem cells, hESC）的檢測報告，也沒有對基於hESC的體外檢測方法進行任何驗證活動。此外，EURL ECVAM目前的政策是不參與對依賴hESC的方法的驗證。
EURL ECVAM專注於驗證與監管安全測試相關的替代方法。驗證是在歐洲和世界範圍內接受化學品危害評估毒理學測試方法的先決條件，因此驗證過程有助於全球共同接受毒理學數據。
關於基於hESC的測試方法可能會被提出用於監管安全評估，這種方法不可能被所有歐盟成員國所接受，因為在使用hESC方面的觀點存在差異。因此，相互接受hESC衍生的毒理學數據是不可能實現的。
擺脫這種困境的一種方式是發現誘導多能幹細胞（induced pluripotent stem cells, iPSC），其具有hESC的相似特徵。這些細胞通過人類細胞的遺傳操作產生，例如，源自皮膚，並使任何人類胚胎的破壞變得多餘。iPSC具有體外方法的巨大潛力，既可用於確定治療目標又可用於早期安全性評估。特別是，由於人類代謝能力（多態性）的細微差異，iPSC可以成為理解和考慮藥物的特殊副作用的有力工具。然而，iPSC技術仍然相當新穎，處於快速發展階段，得到了行業和歐盟委員會的研究框架計劃的支持。迄今為止，ECVAM尚未收到任何基於iPSC的體外方法提交，但我們意識到其發展涉及許多研究措施。
Q29、ECVAM的工作如何與21世紀毒性測試的新視角相關聯？
毒理學危害評估的範式轉變，例如在美國所謂的Tox21倡議的核心，是從傳統的基於動物研究的影響觀察數據驅動的方法，我們使用我們對毒理作用模式的理解來合理設計適合特定監管目的/終點的綜合評估和測試系統。世界衛生組織國際化學品安全方案特別推動了在監管背景下採用基於行動方式的知識和資訊，同時也由經合組織牽頭，該組織最近宣布了一項新的“不利於成果之路（Adverse Outcome Pathways, AOP）“將於2013年1月正式啟動。

整個JRC和EURL ECVAM正積極參與這一重要工作，包括負責AOP計劃的經合組織分子篩選和毒理基因組諮詢小組的聯合主席。我們如何將AOP用作開發綜合測試系統（integrated test systems, ITS）的知識庫的第一個具體指示是皮膚致敏領域。OECD已經公佈了與該終點相關的綜合AOP，EURL ECVAM已經提出使用這個指導體外測試方法和電腦運算工具（例如QSAR-定量結構活性關係模型）的最佳組合來鑑定和表徵皮膚支持各種化學品立法的敏感化危害。目前，這些ITS中包含的許多相關體外方法正在接受ECVAM的驗證，以評估其個別表現。

Q30、是否有可能考慮未來動物測試沒有必要？

過去20至30年間，在開發替代方法方面取得了很大進展，特別是在化學品和生物製品的常規毒性和安全性測試領域。可以想像，在中期內，大多數安全測試可以通過非動物測試方法，電腦運算模型和綜合方法的智能組合來完成。而且在基礎研究領域，非動物模型可以用來推進我們的知識。但是，還原系統的使用是有限的。例如，很難想像如何在不研究整個器官的情況下真正理解大腦功能。然而，在這裡，非侵入式方法如高級成像技術也有很大的潛力。

資料來源：EURL ECVAM(2015)

二、EURL ECVAM 驗證過程

EURL ECVAM的任務和活動（如關於保護動物用於科學目的的指令2010/63/EC所述）涵蓋了替代方法的整個生命週期，即從驗證發展到監管接受，國際認可和正確的科學應用。這些活動的核心是EURL ECVAM驗證過程。驗證是在測試方法開發/優化和監管驗收/國際認可之間的窗口，並確保對測試方法和方法（如綜合測試策略，ITS）進行科學和認真評估，獨立於特定興趣，建立其整體表現和適合某一特定目的，即其科學有效性。

EURL ECVAM驗證過程允許執行所有EURL ECVAM驗證研究並包含四個關鍵步驟，如圖3-2-1。

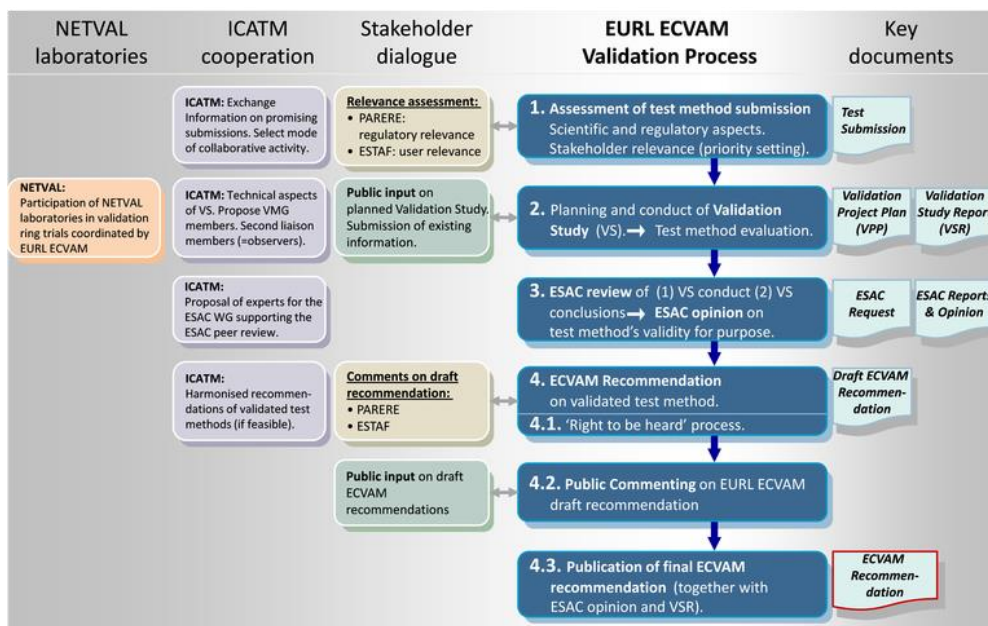


圖3-2-1：EURL ECVAM驗證過程

資料來源：EURL ECVAM(2018)

在此過程中，利益相關方、國際合作夥伴以及測試方法提交者都將參與到關鍵階段，以盡可能地考慮他們的觀點以及他們的技術和科學投入。

第1步驟 - 評估提出的（提交的）測試方法和優先等級設置

- 1.對提交給EURL ECVAM的測試方法提案進行科學評估。
- 2.徵求EURL ECVAM磋商機構PARERE和ESTAF對於提交的測試方法的監管和利益相關者相關性的意見。
- 3.如果需要，請向EURL ECVAM科學諮詢委員會（ESAC）提供具體的測試方法建議，例如以確定提出的推定的相似測試方法（也稱為“我也是方法（me-too methods）”）是否確實與已驗證的方法足夠相似，以便可以通過基於性能標準的驗證來驗證它們。
- 4.與其他國家/地區的驗證機構在替代方法國際合作框架（ICATM）中的互動。其目的是協調驗證工作並就各種法規要求交換意見和訊息。
- 5.個別測試方法或綜合方法的優先次序，特別考慮到歐盟監管要求和緊急情況。

6. 優先測試方法可能包含在由EURL ECVAM協調的驗證研究中（步驟2）。

第2步驟 - 規劃和執行驗證研究

1. 公眾對計劃的驗證研究提供的意見（例如通過調用數據和協議），以確保在驗證設計和執行之前考慮所有相關的現有資訊。
2. 驗證研究的設計和建立，包括研究目標的事前定義和測試方法的目的（例如，在ITS或監管環境中的特定用途）
3. ICATM合作夥伴就計劃驗證研究提供科學，技術和監管意見。
4. 與歐洲ECVAM驗證原則和歐洲經合組織第34號指導文件中關於驗證替代方法的概述一致，設立國際驗證管理小組。
5. 驗證研究（即多實驗室試驗）的協調，在可能的情況下，由EURL ECVAM運行的驗證實驗室網絡（NETVAL）的實驗室。

第3步驟 - 協調由EURL ECVAM協調或評估的驗證研究的科學同儕評審

1. EURL ECVAM科學諮詢委員會（ESAC）完成的驗證研究經過獨立科學同儕評審。
2. ESAC的專業工作組（pecialised Working Groups, WGs）設立專門工作組以準備ESAC同行評議並在“ESAC工作組報告”中記錄他們的發現。工作組通常由ESAC成員和外部科學家組成（由ESAC，EURL ECVAM和ICATM合作夥伴提名）。
3. EURL ECVAM負責協調ESAC工作組和ESAC同行評審流程，確保所有評審工作採取一致的方法。
4. ESAC的成果在於“ESAC意見”，其中總結了給予EURL ECVAM的科學建議。

第4步驟 - 制定EURL ECVAM關於測試方法有效性狀態的建議

1. 起草EURL ECVAM建議書，考慮ESAC意見，EURL ECVAM自己的評估

和其他相關資訊，總結測試方法的有效性狀態，其機制相關性，性能，限制和適用性。

- 2.對利益相關者（PARERE，ESTAF）和ICATM合作夥伴提出的建議草案提供意見（“限制性評論(restricted commenting)”）。
- 3.來自測試方法提交者的意見（“待判決(right to be heard)”程序）對建議書草案的意見。
- 4.徵求公眾對建議書草案的評論意見（建議書草案現階段在EURL ECVAM的網站上發布）。EURL ECVAM建議書的完成以公正的方式平衡了EURL ECVAM自己的立場和所有其他收到的意見（ESAC、利益相關者、測試方法提交者、公眾、國際合作夥伴）
- 5.在IHL主持EURL ECVAM之後，發布最終的EURL ECVAM建議書。

這個過程（圖2-21藍色部份）包含四個關鍵步驟。與利益相關者（PARERE和ESTAF），ICATM和NETVAL實驗室的互動表示在流程的左側。主要輸出文件在右側。處理步驟是：

- 1.考慮利益相關者和ICATM投入的測試方法提交的評估；
- 2.可能與NETVAL實驗室合作進行驗證研究的規劃和實施；
3. EURL ECVAM科學諮詢委員會（ESAC）對獨立科學同行評議的協調；
- 4.制定EURL ECVAM關於考慮利益相關者和ICATM投入的測試方法的有效性狀態的建議。

第4步進一步細分：

- 4.1測試方法提交者可以在發布ECVAM建議草案之前對其進行評論（“待判決過程(Right-to-be-heard process)”）；
- 4.2徵求公眾意見；
- 4.3考慮到收到的意見，最終確定ECVAM建議書。最後，在EURL ECVAM網站上發布ECVAM建議書。

三、EURL ECVAM 替代方法資料搜尋法

歐洲替代方法確效中心(ECVAM)針對動物實驗替代方法建立並管理一項擁有使用者服務的公開數據庫，該線上服務已有超過 2000 位來自 75 個國家的註冊用戶，其涵蓋與所有替代方法領域相關的專業人士。然而，許多資訊檢索程序與/或文獻搜尋過程，持續被視為一種負擔，有很多文獻記載，由於一般平均數據資料庫的使用者，也許並不具備高效率且有效搜尋專業知識，並試圖搜尋卻難以取得與所提研究主題相關之全面性資訊，因而使得該情況日益惡化。

搜尋及考慮相關資訊的能力是任何新科學計畫之健全方法的一部份，並且，搜尋 3R 替代方案的資訊是建立產生新的動物測試數據正當性，以及規劃或評價任何動物使用提案的合理性的組成份之一。因此，為了提供委員會決策的解決辦法，歐洲替代方法確效中心(ECVAM)建立數據庫服務搜尋指南(The EURL-ECVAM Search Guide)讓科學家們及其他使用者可藉由網際網路全球資訊網來考量 3R 概念，而且它還提供可適用於生物醫學科學中任何資料檢索程序的基本要素。EURL ECVAM 搜尋指南導引讀者找尋適合的途徑、選擇適當的工具與資源，並且將會提供可追蹤搜尋記錄的方法。它是設定給參與規劃、倫理審查、授權與進行動物實驗的科學家、監督員及倫理委員會來使用。EURL ECVAM 搜尋指南將會指導該於何處與如何尋找高品質及相關的替代方法資訊。您將會確實學到如何從頭到尾地規劃與進行您的搜尋計劃，並使用可靠及測試過的工具與來源。那些已有過相同經驗的人們將會發現避免犯類似錯誤的方法。目標是在進行全面性的搜尋時，將各種不同要素連結在一起考量，並藉著“七個黃金步驟”來提供一份指導方針。

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

多數個別的網路資源有效檢索資訊的重大阻礙是其內容、結構、搜尋工具與規則的多樣性。因此，EURL ECVAM 搜尋指南根據資訊品質與類型將 3R 資訊資源彙整如下表 3-3-1，並結構化以利科學家及其他人能快速且確實地識別與他

們對 3R 資訊之特殊需求中最有價值的資訊來源。

表 3-3-1 3R 資訊品質與類型

期刊	專注於3R與實驗動物科學之同行審查期刊，並經由公認的資料庫，如：MEDLINE、BIOSIS等編列索引。
資料庫	結構化搜集資料組織起來以利透過搜尋引擎執行搜尋與檢索。
書庫資料庫	包含專業期刊、會議報告、研究報告、書籍、報紙文章與論文等的3R文獻參考資料之資料庫。
附加價值資料庫	提供根據系統化與完整文獻回顧的原始3R文獻之描述與評價(evaluation)資料庫。附加價值資料庫包含現成(ready-to-use)的資訊。
元資料(中繼資料)庫	在單一搜尋平台中，與3R（例如：書庫資料庫、專利資料庫，以及網頁）相關之不同的資訊彙集。
資料庫主機	同時由不同提供者提供的大量 3R 資料庫檢索。 開放存取資源 在未訂閱的情形下，存取完整全文的同行審查之3R研究文獻。
開放存取資源	在未訂閱的情形下，存取完整全文的同行審查之 3R 研究文獻。
組織與服務	3R 組織提供網路資源予科學家、動物福祉官員、管理當局與大眾。可取得的資訊包含可使用的研究資金、線上學習資源、專業檔案與資料庫、活動行事曆、關聯性連結、支援網路等。
網路搜尋引擎	一份針對廣泛使用的普遍與專業網頁搜尋引擎、元資料網頁搜尋引擎，以及專注於 3R 檢索的語義搜尋引擎等，所作評論。

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

(一)、資料檢索程序基本原則

1. 資訊要到何處去找？

(1). 搜尋科學資料庫

已建立的科學實例，例如：DB-ALM（動物實驗替代方法之資料庫服務），與 AnimALT-ZEBET，以及文獻資料庫，例如：MEDLINE® 與 EMBASE，其提供了有關替代方法的高品質及最新系統化資訊。最佳的資料庫是與他人發表的內容互補而非抄襲，但若基於該原因而假設它們是可互換的也不正確，而且只搜尋一個這樣的資料庫通常是不足夠的。

(2). 瀏覽並搜尋網際網路資料

網際網路提供能夠取得大量 3R 資訊的管道，它來自於廣大範圍的線上資料來源，其包含以網路為基礎的文獻、實體資料庫，以及提供有關動物研究替代方法資訊的特定網站。附加價值資料庫（例如：DB-ALM、AnimALT-ZEBET 與 NORINA）包含專家評估的資訊和/或評論。有效的搜尋包含資料庫與網站。有

三個主要問題需牢記在心：由於有很多有用的資訊，因此必須小心規劃，將檢索到的相關資訊達到最大化，並且將獲得的不相關的資訊降到最少；許多可獲得的資訊有不同程度的品質；以及網際網路資源以不同方式安排所含的資訊，並提供不同的搜尋工具。

(3).存取隱形網路

有人預估隱形網路為可公開網路的好幾倍大。被稱為“隱形網路（Invisible Web）”的關鍵詞泛指存在於網際網路全球資訊網中的內容由慣用的搜尋引擎（例如：需要線上註冊訂閱的資料庫），以及無法由普通的搜尋引擎（其無法存取不相容格式的文件）搜尋得到的。有些免費軟體套件提供讀取隱形網路的管道—例如 Scirus，它是由科學文獻出版集團 Elsevier 運作的一套搜尋引擎。

2.如何尋找資訊？

(1).搜尋引擎

搜尋引擎支援了大範圍的搜尋操作符，像是布林操作符（Boolean Operators）（例如：AND、OR、NOT）其決定搜尋請求的範疇。搜尋操作符的本質與功能的有效性，以及搜尋結果，會因搜尋引擎不同而異，而當搜尋操作符用於資料庫中時，相同情形也會發生。

目前有大量的網路搜尋引擎可協助使用者取得資訊，然而，正如上面所解釋過的，沒有任何一個搜尋引擎可以讀取整個網際網路。每一個搜尋引擎均使用自己獨特的演算法則來決定其取得及顯示出來的網頁之關聯適當性。其他成果特定的差異包含搜尋深度、顯示搜尋結果的速度，以及索引內容更新的頻率。

(2).搜尋引擎的下一個世代

語義學(semantic)技術提供智慧型的資料檢索界面。語義學的搜尋引擎不僅僅只是在資訊來源中搜尋關鍵字。他們解析使用者的要求，並分析與比較由問答者提供的敘述辭彙所衍生出的概念，然後再搜尋考慮到的預測來龍去脈及關聯性。語義學的網路科技是下一代搜尋引擎的進步科技。它們模擬特定的專業知識，並

認出階層式團體“概念”的網絡，例如與主題領域相關的事物，不只是對生物醫學現象，也與特定的研究領域相關。

(3).正確搜尋關鍵詞的選擇

一套健全的替代方法搜尋程序需要選擇已知的合適搜尋關鍵詞，這些與擬議動物使用的特定目標，潛在方法，和 3R 原則可能的機會相關的關鍵詞。有時，這種情形可能會被缺乏導向所有可能替代方法的標準關鍵詞所阻礙：不同的資料庫、網路與期刊使用不同的與 3R 相關的資料。此外，替代方法的資訊也許無法如資料庫般編列索引——尤其是若參考資料並沒有針對 3R 與替代方法編列精確的參考條目時。結果，這些學術文章也許便無法根據替代、減少，或改善動物實驗來編列索引——因此也限制這些詞彙作為搜尋關鍵詞的價值。

(4).跟上資訊的流通

科學資訊很快地便會過期，而跟上最新的專業文獻對每一位科學家來說都是一項挑戰——對目前研究技術與全新科學成果相關的資訊而言都是。相似地，資訊搜尋也很快就過期了，並且其必須為了正在進行之工作的主要要素而被重複。進行有品質的科學研究需要團隊合作，以及大範圍的技術能力——包含資訊管理。在 3R 中訓練生物醫學科學家，以及如何使用資訊資源是很重要的。

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

(二)、成功搜尋的七大黃金步驟

步驟 1：清楚限定並留意您具體的資訊需求

(1).知識水平與現有技術

計劃任何研究或測試程序極重要的一環為蒐集並審查可用資訊，該資訊為與具體的研究目標、潛在的研究策略及方法有關的當今知識水平——其目的便在於鑑定並正確地使用適當的方法，藉此替代、減少或改善所推薦之動物用途。除非，並且直到完成以上所述之程序，否則便無法準備進行撥款評估的文件、也無法得到地方倫理委員會，或國家管理當局的批准。

(2).必要性

當一項研究提案包含使用需由管理當局批准的動物時，申請者便有義務執行關於經由合理努力而尋找且重視 3R 機會的精準審核。在計劃階段執行資訊搜尋時的關鍵目標為鑑定另類選擇的可行性與適用性，並提供證據證明所推薦的動物用途是達成科學目標最人道的的方法。達到任何已定義的科學目標不能視動物實驗為不可缺少的，除非確定及直到找不到可用的合適的替代方法。科學家必須根據 3R 的原則提供現今無可用的替代方法之資料。此外，他們還可能要解釋為何一些看似相關的替代方法並不適合。

步驟 2：辨識您科學方法之基本組成架構

任何針對特定資訊而進行的搜尋程序均始於一張白紙！在使用電腦連接搜尋引擎或資料庫主機前，正在追求的特殊科學目標，以及潛在策略與達成這些目標的方法必須被清楚地限制。這一步便是您將來規劃搜尋的一部份。然後便可思考最恰當的資訊資源；與最有影響力的搜尋詞彙；以及初步資訊搜尋結果的潛在限制。

(1).調查領域

特殊的調查領域（例如：動物健康、風險評估、教育，或基因功能研究）均與首選的資訊來源相應。個別的資料來源普遍只著重於特定領域，而於其他領域內顯得較不專精。

(2).目標

直到已清楚定義一個研究計劃的特定目標後才可選擇相關的搜尋詞彙。在這一階段，您應將精力放在科學目標上，而非優先選擇動物模型，其允許每一項搜尋查詢能夠同時引發以不同系統方法接收的資訊、部分替代的選項，以及可能涉及已定義的科學目標，但這些資訊先前卻不為查詢者所知。其也同時揭露了與動物使用計劃充分接近的原始科學結果，因此額外的研究便顯得很多餘。

(3).方法與模型

策略、研究設計與所用模型的規範同時也在推論相關搜尋詞彙中提供了莫大的協助。與衍生自科學目標的搜尋詞彙相比之下，由方法衍生詞在接收記述特定系統方法變化與衍生的文件中顯得尤其重要。因此，搜尋到的文件便可能成為減少與改進選項特別良好的來源。然而，在一個 3R 特定的搜尋環境內，方法衍生之搜尋詞彙也可將已發展的另類選擇作為目標，藉以代替相關的動物方法。

步驟 3：選擇最恰當的資訊資源

正如先前所述，資訊來源的選擇遵循已定義的資訊需求。適當的附加價值資源應成為您的優先選擇：這些由專家以一種系統法來評估的清單資訊使您能更輕易地截取到最適合您需求的文件。資訊資源篇——這一章節的總則為介紹根據 3R 資訊資源包含的資訊品質與類型進行分類。資訊資源總結（請參考“資訊資源一覽表”）在協助選擇最佳資訊資源，以達到特殊的資訊需求上提供了清晰的概觀。為了幫助科學家們尋找並評估重要的 3R 資訊，EURLECVAM 搜尋指南有關資訊資源的篇章提供了針對不同類別的動物使用，而提出的關鍵資訊資源中最重要特質的結構化概要。

步驟 4：彙編重要且必要的搜尋詞彙

搜尋詞彙是根據其重要性與專指程度而選擇。理想的相關詞彙同時也必須是您科學方法基本成分的獨特標示符（請參考步驟 2），藉此將其與其他相似但不相關的方法區別開來。您必須思考何時，及是否該使用由文章上下文預設（其伴隨著資訊資源）的合成搜尋詞彙：

(1).若您已選擇一項 3R 特定資源，因此，既然您的搜尋背景已由所選資源假定，那麼再額外附加“3R 主題定義專業術語”於視上下文而定的詞彙（請參考章節“搜尋詞彙及其用法”）上便顯得沒有必要。

(2).若您偏好使用像是容納大量生物醫學文獻的 MEDLINE 資料庫這類資源，您將會需要限制搜尋針對由專業文獻進行分類的 3R 相關文件子集（請參考章節“基本搜尋原則，進階搜尋”）。此後，使用額外的“3R 主題定義專業術語”便無其

必要性。

(3).在“覆蓋範圍廣大”的環境內沒有既定的 3R 分類，因此視上下文而定的詞彙必須與 3R 主題定義詞結合。

(4).在某些情況下，結合視上下文而定的詞彙也許只是試著將目標指向阻礙工作，而非與 3R 有關的潛在重要資訊。雖然運用此方法並不一定會找到重要資料—但您可以確定毫不相關的資訊都可以搜尋的到。

步驟 5：在一項 3R 的特定文章內以簡單的查詢來開始您的搜尋

有效的搜尋均遵循一條有系統與結構的途徑；其利用已嘗試結構化之資訊，並且投入專業人力。這些努力在不均勻的原始資料“海”中創造了明確定義的“孤島”，以及結構化的資訊，如圖 3-3-1，以及健全的搜尋策略目標都指向這些資源。

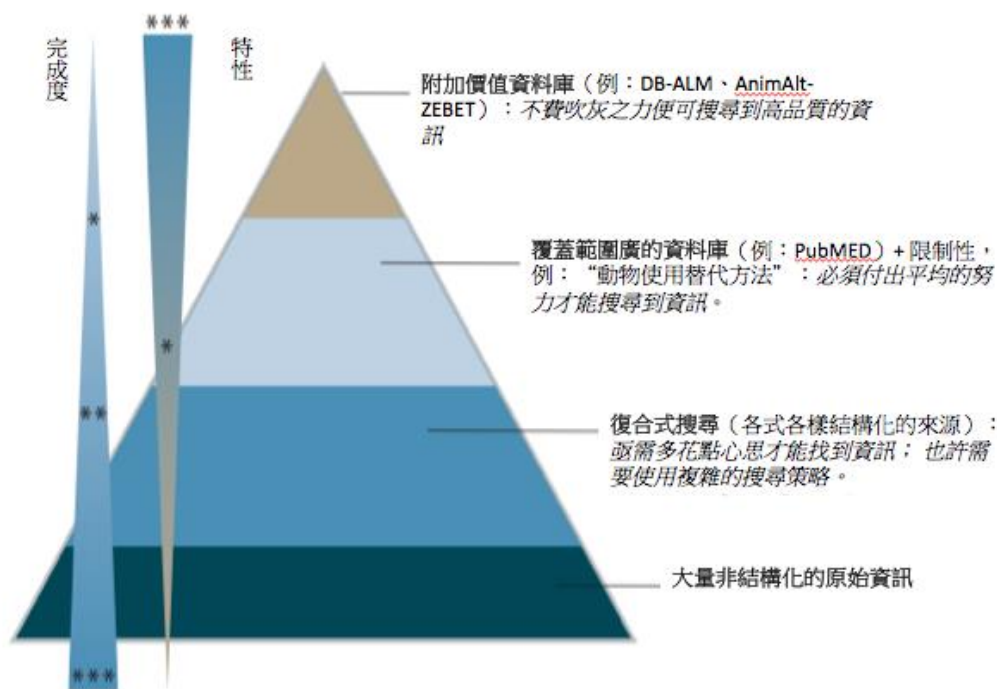


圖 3-3-1 資料庫特性

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

當您的目標為有效截取相關另類選擇的品質定製資訊，您的起點通常都是一個擁有附加價值的 3R 特定資料庫。在這些資料庫內，可使用的文件數（有時少

於 1,000 份)都可輕易作搜尋、也已預設上下文背景,且也已通過一些專業審查,並且運用的搜尋策略與搜尋詞彙的選擇相對上都很明確。有時,獲得所有文件可能是必要的,但您僅只需要嘗試幾個搜尋詞彙,或甚至只是瀏覽編制目錄也行。在某些情況下,也許在這一刻已符合您的資訊需求。

步驟 6：自較廣泛的資源中限制搜尋結果

若附加價值資料庫並不適用於您的需求時,您應使用較低層級、範圍較廣的生物醫學資料庫。隨時選擇能夠讓您使用合適搜尋詞彙與工具的資料庫,藉此限制與 3R 相關之可搜尋文件子集的範圍。於進階模式查詢(請參考基本搜尋原則)中使用 3R 相關的索引詞典衍生字(請參考索引詞典及 3R 原則之關聯性)將只會截取到由專業索引系統個別分派標題之文件。範例:於 2012 年 11 月,索引詞典衍生之搜尋詞彙動物使用之另類選擇(MeSH)已於 PubMed 中產生 2,600 份與 3R 相關的文件。像這樣相對不怎麼具體(就一項特定的科學目標而言),但還是有其關聯性的文件清單可透過使用提出各別目標之搜尋詞彙而顯得更為精簡及精確。

為了體驗 MeSH 詞彙的完整潛力,PubMed 提供了搜尋 MeSH 詞彙樹狀圖的選項(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?itool=sidebar>,該網站於 2012 年 11 月 8 日正式啟用)。其辨識出與所感興趣之主題最相符的詞彙,接著便使用這些詞彙於 PubMed 中進行搜尋。該結果便是一份限制主題的文件清單。大多數搜尋引擎均提供選項以不同方式整理這份清單。在 PubMed 中,您可根據出版日期、期刊、作者姓名或標題分類這些文件。根據出版期刊整理這些文件使您能夠著重於出自 3R 相關期刊的出版刊物。(請參考 ECVAM 搜尋指南期刊篇:資料表)

在這一階段,截取到並已分類的文件內容必須藉由掃描標題、摘要,以及指定關鍵詞(例如:選擇 PubMed 中的“引文”以揭露一份文件的“MeSH 專有詞彙”)加以評估。請謹記概述於步驟 1 針對“僅限摘要”之文件的主要限制,並且也請牢記當資訊資源與完整文件有關聯時,資料與部分方法也許具有特別利益。

步驟 7：擴大搜尋水平

資訊太少？如果您已進行到這一步驟，但仍找到太少或不重要的特定資訊時，您必須先暫停手邊工作，並思考在您的搜尋進度中可能的不足之處。有些較為普遍的問題如下：(1).選擇太過特殊的搜尋詞彙，或最不尋常的同義字。(2).布爾運算符、上下文運算符或括號的不當使用。(3).太過規定搜尋限制（例如：出版年、出版類型...等）。

第一份清單中最重要文件可能替已改善的搜尋專門用語提供了一些線索。既然已反映出資訊太少（其正如截取到太多資料的情形）的理由，您將可以更加地進行一項補充搜尋。改善一項搜尋完成度的技巧包含藉由運用較大量的資訊來源以擴大搜尋水平，並減少限制那些自搜尋作業中被排除的資訊。在擁有較少限制的更廣泛資源中重複進行步驟 6。您也許可獲得更為廣泛的資源（例如：元資料庫）。您最後也許會使用較為普遍的資料庫，或目標性質的網路搜尋引擎將先前成功的搜尋詞彙作結合：請確保您也找到了限制適當文章內容的方法。同時，也請考慮限制上上所述的文件，或充分運用像是“Go3R“這類創新的語義搜尋工具（請參考資訊資源篇內關於網頁搜尋引擎的段落）。

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

(三)、七大黃金步驟搜尋範例-肉毒桿菌毒素的效力試驗

1.背景

肉毒桿菌會產生一些最為強烈的神經毒素。其特別且選擇性地阻礙神經傳遞介質向突觸（presynaptic）隔膜釋放運動神經元，遂因此造成自主肌肉癱瘓。毒素的七種類型或血清類型（A、B、C、D、E、F，以及G）都已分門別類。人體內的肉毒桿菌為血清類型A、B，以及E，而毒素類型C與D則對動物造成影響。

肉毒桿菌毒素效用測試的標準方法為歐洲藥典7.2專題論文2113“肉毒桿菌毒素類型A之注射”（07/2011：2113，3613-3615，2011），以及專題論文2581“肉毒桿菌毒素類型A之注射”（07/2011：2581，3615-3616，2011）針對小鼠半數致死劑量（LD50）化驗的結果。於專題論文內提及的替代方法：一旦該替代方法經科學確效為與小鼠半數致死劑量之化驗相關的特別治療用產品，其便可能用來

替代以小鼠為實驗目標之試驗。

2. 案例

一間公司正打算發表大批生產的肉毒桿菌毒素產品：其將需要接受活性物質的效用測試。該公司需要評估小鼠半數致死劑量化驗潛在的合適替代方法之可行性與確效狀態。

步驟 1. 資訊需求

明確定義您的特殊資訊需求：

是否有肉毒桿菌毒素效用測試的替代方案？

步驟 2. 您方法的組成要素

辨識您科學方法的基本組成要素。

a. 研究領域：

特殊治療用產品的效用測試

b. 特殊目標：

在肉毒桿菌毒素 A 每一批新產品的開發進行與最終階段判斷其活性

c. 方法/模型：

老鼠半數致死劑量 (LD50) 化驗報告

註：將您的搜尋範圍由效用測試縮小為判斷肉毒桿菌毒素 A 之活性很重要。食品衛生與診斷程序與此無關。

步驟 3. 適當的資訊資源

選擇最適當的資訊資源。

a. 具附加價值的資源：

AnimAlt-ZEBET

b. 可限制 (3R 文件子集) 的廣大覆蓋範圍：指出您欲於 b (例如：以 MeSH 為基礎的詞彙：動物使用替代方法 (*animal use alternatives*) 中使用何種限制。

書目資料庫：MEDLINE、BIOSIS Previews、EMBASE

組織：AltTox、Altweb、EURL ECVAM、ICCVAM、NC3Rs 等

c. 無限制的廣大覆蓋範圍

由... 允許存取之免費網頁

註：請參照資訊資源篇—這一冊 (原文第 28 頁) 的總則，以查詢針對 3R 資訊資源的討論。資訊資源—目錄篇 (請參考這一冊原文第 34 頁) 根據主題範圍、類型及其 3R 特性編制了清單與查詢表。EURL ECVAM 搜尋指南第二冊則提供了每一項 3R 資訊資源的資料

表。

註：就您的搜尋而言，最恰當的資料庫為 MEDLINE，以及需付費的 BIOSIS Previews 與，以及 EMBASE。

步驟 4. 相關搜尋詞彙

彙整最能辨識您科學方法及 3R 概念的搜尋詞彙。

考慮不同特徵/廣度水平的搜尋詞彙。

考慮使用索引詞典詞彙，以及進階查詢。

a. 研究領域：

效用測試、生物製品、藥品、生物材料等

b. 目標：

梭狀肉毒桿菌、梭狀肉毒桿菌毒素 A、毒素、肉毒桿菌中毒等

c. 安排方法/模型：

老鼠半數致死劑量化驗報告、LD50 化驗報告、替代方法、替代方法程序、
試管內試驗、細胞培養、人到終止點等。

註：請參照搜尋詞彙及其用法篇進一步討論搜尋詞彙的分層組織，以及可能的 3R 相關詞彙表。

步驟 5. 於 3R 特殊背景下以一項簡單的查詢展開您的搜尋作業

於擁有附加價值的 3R 來源內展開您的搜尋，並於一項簡單的查詢中試著使用不同的搜尋詞彙，若可以的話，請再瀏覽一遍清單目錄（分類圖表）

1. 請於您瀏覽器的網址搜尋列輸入 AnimAlt-ZEBET 的網頁位址。

2. 請於簡易搜尋欄位中輸入“梭狀肉毒桿菌（Clostridium Botulinum）”（於文內搜尋...）

3. 您將會得到一系列替代方法。附加價值資料庫 AnimAlt-ZEBET 提供了關於替代方法合適性的資訊。

評估檢索到的文件。

是否有達成您科學目的方法之替代方法的足夠相關資訊？

註：請參考七大黃金步驟（原頁數 92 頁）針對為何於 3R 特殊背景下開始您的搜尋所提出的解釋。請別忘記諮詢 EURL ECVAM 網頁的“方法確效”區，以查詢是否有已通過確效的方法可使用。請參考資訊資源：資料庫的文章段落以查詢 EURL ECVAM 與 AnimAlt-ZEBET 的網頁位址。

您已有了足夠資訊。目前有幾項半數致死試驗的替代方法已開發完成並發表。

然而，其必須適合確效為與半數致死劑量化驗報告相關之特殊產品。

若您無法藉由該資訊得到適合的替代法，請進行步驟 6。

步驟 6. 自廣泛的資源內限制搜尋結果

若於一系列附加價值文件內仍未偵測到合適的替代方法，請於有限的更廣泛資源內持續進行您的搜尋作業。

MEDLINE 便是資源。

試著運用不同種類的 3R 相關限制（例如：以 MeSH 詞彙為基礎、以期刊為基礎...等）以針對重要且可管理的文件列表結果進行限制。評估其結果，並考慮是否有可能藉由附加不同詞彙與布林運算符來改善您的查詢程序。

- 1.請於您瀏覽器的網址搜尋欄位內輸入 PubMed 的網頁位址。PubMed 是搜尋 MEDLINE 的其中一項界面。
- 2.您已預先選擇了搜尋詞彙，例如：“梭狀肉毒桿菌”，以及“替代方法”，請參考步驟 4。
- 3.您已決定使用由 PubMed 提供的 MeSH 詞彙搜尋方式。
- 4.請點選“MeSH 資料庫”。輸入您預先選擇的搜尋詞彙。接著其將會得出優先選擇的 MeSH 詞彙。選擇並傳送適當詞彙至搜尋欄位。最後，請點選“搜尋 PubMed”以執行“梭狀肉毒桿菌”[MeSH]，以及“動物使用替代方法”[MeSH]的搜尋程序。
- 5.搜尋結果將會顯示一系列相關的出版刊物。

評估檢索到的最相關文件。

註：請參考步驟 3 的註。當然，您也可搜尋需付費的資料庫 BIOSIS Previews 或 EMBASE。除此之外，如前所示，您可將您的搜尋程序延伸至網頁，如：於步驟 3 所選擇的 ECVAM 或 NC3R。

註：請參考基本搜尋原則篇針對基本搜尋原則所作的解釋。請牢記每一個資料庫搜尋引擎，或網際網路搜尋引擎均針對如何搜尋預設了特定的規則。

您或許已獲得足夠資訊。您已於書目資料庫以及網站上檢索許多出版刊物及報告。讓我們在此假設您無法於如書目資料庫 MEDLINE、ECVAM 或 NC3R 的網站這樣龐大的資源內找到您欲找尋的資訊。那麼，您便可進行步驟 7，因為他們也許會注重替代方法的其他領域。

步驟 7. 擴大搜尋水平

若在預設的 3R 相關限制下限制搜尋後仍找不到適合的替代方法，請於擁有普遍限制種類（其遵循您的科學專業與目標）的龐大資源內重複步驟 5。

請使用任何搜尋引擎連上網際網路。在不失去重要文件的情況下，將搜尋詞彙與運算符結合，並試著限制文件清單的結果。

再一次地評估檢索到的文件。

註：請參考基本搜尋原則與搜尋詞彙及其用法篇章中提及的，如何使用搜尋詞彙，以及如何將其與運算符結合。

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

第四章 我國產品上市前動物測試法規盤點

一、藥品(含中草藥)

(一)、藥品產業簡介：

我國藥品(含中草藥)的主管機關為衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)，藥品產業價值鏈長，其產品從藥物探索、先導藥物最適化、動物實驗等臨床前試驗，至向主管機關新藥臨床試驗申請(Investigational New Drug Application, IND)，從而執行第一期至第三期臨床試驗等研發投入，所需時間長且資金耗費龐大。

依據2018年生技產業白皮書，我國製藥產業概分為西藥製劑、原料藥、中草藥及生物製劑等領域。西藥製劑為製藥產業最大的領域，其次為原料藥，中草藥及生物製劑產業規模則相對較小。2017年我國製藥產業營業額為新臺幣801億元，約較2016年微幅成長0.7%，以下簡述各領域發展現況。

1.西藥製劑：指利用化學合成製造的小分子藥品，並依據專利與否分為專利藥與已逾專利保護期限的學名藥。為配合自由化、國際化的推動，同時提升國產藥品的品質，政府分階段推動優良藥品製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)及國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) GMP，促使我國藥品品質可達到國際水準，並維護國人用藥安全。另一方面，配合行政院核定之「加強生物技術產業推動方案」，運用研發補助措施，導引廠商投入新藥開發，也造就一批從事新藥開發的廠商。依據衛生福利部食品藥物管理署之統計，截至2018年5月，我國共有138家製藥工廠通過PIC/SGMP查核。我國西藥製劑公司長期以來深耕國內市場，尤其在健保藥品市場，供應數量約占50%，對健保財務的穩健發展扮演重要的角色。然而，隨著國內藥品市場環境改變，國產藥品在國內市場的占有率逐年下降，以及國產藥品品質提升已達國際水準，國內西藥製劑公司轉而朝國際化發展，加強國外市場的拓展。依據中華民國海關進出口統計資料顯示，2017年我國西藥製劑出口金額為新臺幣111.31億元，與2016年的新

臺幣118.31 億元，約減少 5.92%。由於我國新藥開發數量與品項仍少，多數治療用藥仍須仰賴跨國醫藥公司的提供，隨著國內持續引進新藥，促使西藥製劑的進口值持續攀升，2017 年我國西藥進口值已達到新臺幣 996 億元，較 2016 年的新臺幣 906 億元成長 9.84%。

資料來源：經濟部工業局(2018)

2.原料藥：西藥製劑一般是將具有活性物之原料藥，經添加賦形劑後做成製劑產品販售，因此原料藥為西藥製劑產業最為關鍵的一環，國內已有 26 家原料藥工廠通過 PIC/S GMP 查核。2017 年我國原料藥出口值為新臺幣42.38 億元，與 2016 年的新臺幣 49.37 億元，減少 14.16%。2017 年我國原料藥進口金額為新臺幣 63.59 億元，約比2016 年的新臺幣 58.48 億元，成長 8.74%。

資料來源：經濟部工業局(2018)

3.生物製劑：我國生物製劑涵蓋生物藥品(含生物相似性藥品)、疫苗、血液製劑及過敏原藥品等。其中生物藥品由於分子量大且結構複雜，開發難度遠高於小分子藥，政府已將生物製劑列為重點推動項目，已有許多品項於國內外進行臨床試驗，並已達後期臨床試驗階段，同時疫苗開發亦已有產品獲得上市銷售。隨著歐美等國陸續核准生物相似性藥品上市，國內投入生物相似性藥品開發的廠商也持續增加。國內目前從事人用疫苗開發，主要為流感疫苗、腸病毒疫苗等。

資料來源：經濟部工業局(2018)

4.中草藥製劑：我國採集具有療效的動植物做為藥引，用於疾病治療及預防保健，已有悠久的使用經驗。許多彙編成冊的中藥書籍更詳細記載各種中藥材的用途及使用方式，自 2005 年已全面實施中藥 GMP規範，目前共有 91 家中藥製劑工廠通過查核。2017 年我國中藥製劑產業營業額約為新臺幣 84.49 億元，較 2016 年的新臺幣 82.3 億元，微幅成長 2.7%。出口總額達約新臺幣 8.4 億元，較 2016 年的新臺幣 7 億元，約成長 20%。進口值為新臺幣 4.5 億元，主要是日本漢方製劑及中國大陸的中藥材。

資料來源：經濟部工業局(2018)

(二)、法規盤點說明：

藥品在臨床前試驗部份是依據優良實驗室操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)/人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)，以衛生福利部食品藥物管理署出版之中華藥典第八版(2015年)之要求進行審核。

藥品非臨床試驗安全性規範第五版(2014年)在前言中闡示實驗動物之品質宣言，強化了農業委員會的動物保護法及3R觀念。食品藥物管理署藥品組表示其『主要負責新藥、生物藥品及學名藥之查驗登記。以「增進人類福祉」為主要目標，也逐步盡力確保動物福利作為實驗動物為人類健康付出時，人類社會應盡之義務。經由鼓勵新藥及生物藥品的創新研發，以幫助病患能取得安全及有效的治療或預防之藥品。或經由學名藥的上市，在與原廠品質相同的規格下，推動已過專利保護之藥品使用，幫助更多病患能取得價格合宜的藥品。由於新藥的開發，仍須經由動物實驗來保障臨床試驗受試者的安全保障。未來食藥署仍將密切觀察國際醫藥法規協合會議(International Harmonization Conference: ICH)，經由美國、歐洲及日本等全球目前主要研發國家之製藥產業的努力，逐步建立全世界共同認可的動物實驗替代方案，也可提升我國製藥產業實驗動物保護的品質及科學技術與倫理觀念的進步。』

資料來源：藥品非臨床試驗安全性規範(2014)

目前，在藥物開發這部份對於動物試驗替代的接受度較為有限，但在減量、合併實驗及動物再應用方式來處理的發揮比較大，國際上亦以動物使用的精緻化和減量為藥物開發的趨勢。目前主管機關在觀念上應用OECD減量方法的接受度很高，依上述中華藥典，其中有一些重覆給藥的部份，以及癌症藥物直接應用在病人臨床研究，在實務上，低於法規用量的動物測試申請案也都可以通過。

在減量、合併實驗部份，衛生福利部透過國際合作平台參與全球藥物研發，精進其審查流程與機制-加速試驗用新藥(Investigational new drug, IND)審查，鼓勵多國多中心IND在台執行。藉由台灣醫學中心級醫院的參與執行，與十大醫藥先進國

之一（美國、加拿大、日本、德國、英國、法國、瑞士、比利時、瑞典、澳洲）進行相同計畫編號之IND，將標準審查時間由30天加速為15天。

衛生福利部今(2018)年6月預告「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」（簡稱特管辦法）草案，開放已有初步療效的自體免疫細胞治療、自體間質幹細胞移植、自體周邊血幹細胞移植、自體免疫細胞移植、自體脂肪幹細胞移植、自體纖維母細胞移植、自體骨髓間質幹細胞移植及自體軟骨細胞移植共6項治療，並於9月4日公告上路。適應症方面，此六項細胞治療開放的病症則涵蓋癌症、腦中風、下肢缺血、困難傷口與大面積燒傷、皮膚缺損、脊椎損傷等，其中，在自體免疫細胞治療部分，新制將開放至1至3期經標準治療無效的實體癌症患者，以及血液惡性腫瘤經標準治療無效的患者。所謂細胞治療，即是抽取人體血液或組織，分析出所要取用的細胞，如T細胞、NK細胞或幹細胞等，並由專業人員在GMP實驗室中按程序複製出一定的量後，回輸人體，以達到治療的目的。

另外，因應細胞治療即將上路，現已完成研擬「再生醫療製劑管理條例草案」（原為細胞及基因治療管理法草案），且已進入行政院審議階段，將建立捐贈者合適性評估、有條件期限許可制度及加強上市後安全監控等規範，確保再生醫療製劑品質、安全性及有效性，以維護病人權益，促進發展再生醫療製劑。

資料來源：經濟部工業局(2018)

藥品(含中草藥)相關法規盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表4-1-1。

二、健康食品

(一)、健康食品產業簡介：

從動植物及礦物等資源中利用生物技術萃取具保健功效的成分，製成可供人類食用的機能性食品或保健食品，其具有較高的營養保健成分，有助於提升食品

的附加價值。自民國88年因實施「健康食品管理法」後，健康食品之定義即為「具有保健功效，並標示或廣告其具該功效，且須具有實質科學證據，非屬治療、矯正人類疾病之醫療效能為目的之食品」，產品需向主管機關衛生福利部申請查驗登記許可後才可以宣稱保健功效（產品包裝上可見小綠人標章）。目前由衛生福利部食品藥物管理署所公告的健康食品保健功效共有13項，分別為護肝保健功效、延緩衰老保健功效、不易形成體脂肪保健功效、骨質保健功效、調節血脂功效、調節血糖功效、輔助調整過敏體質功效、血壓功能評估、促進鐵吸收功效、抗疲勞功效、胃腸功能改善、免疫調節功效、牙齒保健功效等。

我國保健營養食品產業已擁有完善的產業鏈，自原料端、製造廠及通路行銷商，各具特色。例如：臺灣保健營養食品使用素材以植物類、動物類、微生物為主，除了原料的種源篩選，最適化栽培與繁殖技術外，相關之微生物發酵、生物工程、萃取濃縮純化、水解奈米化、造粒、微晶化、菌類包覆等技術皆已成熟並應用於產品開發，已開發多元成品。尤以生物技術為核心所開發的保健營養食品市場需求逐年增加，市場規模有增無減。另外，代工服務及素材應用廠商專業服務層次提升，產業鏈分工細緻，產品多元且上市快，並已建立品牌，拓展國內外市場。

依據中華民國海關進出口統計資料，包含維他命錠、冬蟲夏草提取物及葡萄糖胺發泡錠等錠劑、膠囊狀食物製品在內的進口稅則第21069099 號之其他未列名食物調製品，2017年進口金額為新臺幣102 億元，與2016 年進口金額相近。其中美國、日本、南韓、紐西蘭及新加坡為我國保健食品前五大進口國家。從美國進口的金額略有減少，其他4 個國家則持續增加。出口金額亦從2016 年的新臺幣104.19 億元，增加到2017 年的新臺幣108.85 億元，約成長4.47%，其中對中國大陸出口的金額最高，達到新臺幣34.96 億元。美國則以新臺幣13.01 億元居次，其後依序為香港、馬來西亞、越南等地區。

資料來源：經濟部工業局(2018)

(二)、法規盤點說明：

主管機關衛生福利部食品藥物管理署為加強健康食品之管理與監督，維護國民健康，並保障消費者權益，公布實施「健康食品管理法」對於未辦理查驗登記之食品，不得稱為健康食品。同時，亦公布健康食品的功效性能評估，做為廠商申請健康食品審查依據。

健康食品依其食用目的、方式、製造加工方法、流程、最終產品形式及攝食量等因素，將安全評估分為四類，各類之安全評估項目如下：

- 1.第一類：屬下列二種情形之一者，得免再進行毒性測試。
 - (1).產品之原料為傳統食用且以通常加工食品形式供食者。
 - (2).產品具有完整之毒理學安全性學術文獻報告及曾供食用之紀錄，且其原料、組成成分及製造過程與所提具之學術文獻報告完全相符者。
- 2.第二類：產品之原料為傳統食用而非以通常加工食品形式供食者，應檢具下列項目之毒性測試資料。
 - (1).基因毒性試驗
 - (2).28天餵食毒性試驗
- 3.第三類：產品之原料非屬傳統食用者，應檢具下列項目之毒性測試資料。
 - (1).基因毒性試驗
 - (2).90天餵食毒性試驗
 - (3).致畸試驗。[OECD對致畸試驗teratogenicity study (test)已在2010前改為出生前發育毒性Prenatal developmental toxicity study (test)]
- 4.第四類：產品之原料非屬傳統食用且含有致癌物之類似物者，應檢具下列項目之毒性測試資料。但目前市場上無第四類健康食品。
 - (1).基因毒性試驗
 - (2).90天餵食毒性試驗
 - (3).致畸試驗(出生前發育毒性)

(4).致癌性試驗

(5).繁殖試驗

資料來源：健康食品安全性評估方法，880802衛署食字第88037803號公告

實驗動物操作及動物的使用之3R精神「取代(Replace)」、「減量(Reduce)」及「精緻化(Refine)」已成為動物實驗研究之基本原則，進行動物實驗時必需尊重生命，並以同理心對待所有實驗動物。當動物試驗必要去進行時，各試驗單位應依據「動物保護法」規定設置「實驗動物照護及使用委員會 (IACUC)」確實審查、監督實驗室所進行之動物實驗狀況及動物飼養情形。健康食品查驗登記時須依照規範須提出該產品之安全性及功效性試驗數據以佐證產品之功效與食用安全無疑慮。

健康食品安全性評估方法中，試驗須使用動物的項目及修訂建議請參閱彙整於本章最後之表4-2-1，包含口服急毒性試驗、28天餵食毒性試驗、90天餵食毒性試驗、嚙齒類微核測試、致畸試驗(出生前發育毒性)、致癌試驗及繁殖試驗。毒性試驗部分由於生物動力學 (biokinetics)、代謝 (metabolism) 和標靶器官毒性 (肝臟、腎臟、中樞神經系統、內分泌系統等) 且體外系統無法獲得「無可見作用劑量NOAEL (No Observed Effect Level)」等因素，目前國際上尚無規範提出可行之替代方案。

基因毒性方面，測試方法有：

1.以基因突變為參考指標的測試方法：

- (1).Gene mutation test with bacteria
- (2).Gene mutation test with mammalian cells in culture
- (3).Test with *Drosophila melanogaster*
- (4).Spot test with mice
- (5).Specific locus test with mice

2.以染色體變異做為參考指標的測試方法：

- (1).Chromosomal aberration test with mammalian cells in culture

- (2).Chromosomal aberration test with bone marrow cells of rodents
 - (3).Micronucleus test with rodents
 - (4).Chromosomal aberration test with genocytes of rodents
 - (5).Dominant lethal test with rodents
 - (6).Reciprocal translocation test with mice
- 3.以基因受損為參考指數的測試：
- (1).Phage induction test with bacteria
 - (2).DNA repair test with bacteria
 - (3).Unscheduled DNA synthesis test (UDS) with mammalian cells
 - (4).Sister chromatid exchange (SCE) test with mammalian cells
- 4.其他測試：
- (1).Mitotic recombination and gene conversion test with yeast
 - (2).Sperm abnormality test

但依據規範「試驗物質須進行三種以上的基因毒性測試，包括：微生物基因突變分析，體外哺乳類細胞基因毒性分析，及動物體內基因毒性分析。」建議將動物體內基因毒性分析視為非必要項目，唯體外基因毒性試驗出現不確定或陽性結果時才需進行。

在健康食品功效性評估方面的盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表4-2-2，由於其主要檢驗產品經生物體內吸收及利用後產生具特定的功效，且健康食品為複合性配方物質，非水溶性物質成分多，因此活體外試驗暫時無法取代功效性試驗。其中不易形成體脂肪保健功效、促進鐵吸收功能、抗疲勞功能、調節血壓功能、骨質保健功效、調節血脂功效、調節血糖功效、輔助調整過敏體質功效、延緩衰老保健功效、胃腸功能改善功效、牙齒保健功效及免疫調節功效等可進行人體試驗或動物實驗（基本為二擇一）。但廠商因價格因素，多數健康食品都以動物試驗為主，是否鼓勵功能性試驗以人體進行，以人體實驗的結果來證

實該產品對人體有效？

三、化學品

(一)、化學品產業簡介：

化學工業是指以有機原料或無機原料為原料，製造中間材料、下游製品等化學品的工業。化學品依其應用特徵，可分為大宗化學品(Commodity Chemicals)、精細化學品(Fine Chemicals)與特用化學品(Specialty Chemicals)三大類。精細化學品是按其所含之化學成份來銷售的，而特用化學品則是按其功能來銷售，而非其成份。然而，國外一般對特用化學品與精細化學品這兩名詞通用，其界限相當模糊，故國內亦將特用化學品與精細化學品視為相同產品。國內亦將特用化學品與精細化學品視為相同產品。大宗化學品由於組成成份簡單、用途較廣加上生命週期較長，故可大量生產，然其附加價值最低；特用化學品之組成則較複雜，多為客製化產品，相對用途較窄，產品生命週期亦短，然其附加價值最高。

特用化學品可定義為用於製程上或最終產品，以改進產品特性為目的，或具特殊性能之高附加價值化學品，其常為複合物或配方物，產品功能受到成份的影響。特用化學品是化學工業當中最富技術深度與市場創新力的領域，也是化學工業支援電子、機械、航太、紡織、資訊、生技、汽車、環保等產業發展的關鍵性材料。廣義的特用化學品工業，涵蓋原料藥、染顏料、植物保護用藥、電子化學品等傳統認為屬於特用化學品工業的範疇，更包括化粧品、觸媒、奈米粉體、酵素等範圍廣泛的各種材料。一般探討特用化學品產業包括：塑膠添加劑、染顏料、塗料、接著劑以及界面活性劑與清潔用品等5個主要領域。2017年我國特用化學品產業產值約為新台幣2,200億元。

資料來源：經濟部技術處(2018)

歐盟REACH法規（EC Regulation No.1907/2006, concerning Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, 以下簡稱REACH法規）於

2007/06/01公告實施，鼓勵以較不危險的化學物質取代現有危險化學物質並提供研發安全化學物質的誘因以及整合生態、經濟與社會等方面的發展，達成永續發展的目標。此全面性改革之歐盟化學品管制系統之架構及流程系統，宣告歐盟境內或是輸歐的廠商，都必須重新開始省思化學品對人類和生態環境的影響，以及企業應擔負的責任。因此，自2007年6月1日起，進口至歐盟的高關注度物質或將需要授權。製造商和進口商對於進口到歐盟且年進口量在1噸以上（含1噸）的貨物必須在歐洲化學品管理署（ECHA）進行註冊。若進口至歐盟的物質被歸類為高關注物質(SVHC)，或將需要授權。若有任何超過0.1%以上的高關注物質且該物質的年進口量超過1噸者，則歐盟製造商或進口商必須通知歐洲化學品管理署（ECHA）。根據歐洲經貿辦事處統計，臺灣出口至歐盟會員國的主要貿易產品中，單就化學製品、鋼鐵、紡織成衣和非農產品原物料等產品類的出口值就高達23億歐元，折合新臺幣約1千多億元的出口值。若國內輸歐廠商不積極瞭解REACH法規之相關規定或無因應策略，將有喪失商機的可能。

資料來源：經濟部工業局(2018)

(二)、法規盤點說明：

行政院環保署「毒性化學物質管理法」，於2013年12月11日公布修正條文，內容共計44條。「毒性化學物質管理法」第7條之1明訂關於新化學物質與既有化學物質資料登錄之規定，附屬法規為「新化學物質與既有化學物質資料登錄辦法」。根據「新化學物質與既有化學物質資料登錄工具說明」所提，進行化學品標準登錄時須提供毒理與生態毒理資訊內容，其詳細資訊內容之測試評估終點與建議利用之經濟合作暨發展組織(OECD)測試規範(Testing Guidelines, TG)，請參閱彙整於本章最後之表4-3-1。

我國已經開始要求製造輸入出化學物質需進行登錄，需要登錄毒理資料，且外銷至歐洲也需要登錄資料，環境保護署毒物及化學物質局已積極進行國際接軌及法規盤點，且接受部分替代方法毒理試驗結果之登錄。歐洲對於化學品亦採尊

重當地國的態度接受其法規要求。

目前國內法規已與國際接軌，完全接受經濟合作暨發展組織(OECD)的3R替代測試方法，包括接受吞食及吸入急性毒性、致癌性及生殖毒性的減量體內試驗，接受皮膚刺激、腐蝕及過敏、眼睛刺激體外及離體替代試驗，基因毒性體外試驗，化學品少量登錄也接受QSAR，定量結構關係(Quantitative structure-activity relationship, QSAR)分析為電腦模擬預測，在國衛院國家環境毒物研究中心網站已可參考應用，當中可能有些偽陽性較高的部份及生態毒理在各國接受度的其他限制，此部份亦在表4-3-1有補充及備註。

四、化粧品

(一)、化學品產業簡介：

依據主管機關衛生福利部食品藥物管理署107年5月2日修訂的「化粧品衛生安全管理法」第三條第一項：「指施於人體外部、牙齒或口腔黏膜，用以潤澤髮膚、刺激嗅覺、改善體味、修飾容貌或清潔身體之製劑。但依其他法令認屬藥物者，不在此限。」

經濟部統計處2018年1月15日日發布產業簡訊，國內化粧品製造業廠商從96年582家，逐年成長至104年達753家，化粧品品牌商及代理商則是超過上千家；另從產業統計資料觀察，近年成長快速的3大類，分別是面膜、面霜、乳液、化妝水等保養品、口紅、眼影、粉底、睫毛膏、香水等化粧品、洗面、洗手、沐浴乳等等清潔用化粧品。統計處分析，我國化粧品產業大部分均供國內使用，海外主要銷往中國大陸及香港為等主要市場，近4年每年出口均超過6億美元，去年年出口達7.3億美元，創歷年新高，年增率13.2%，其中中國大陸因經濟崛起消費力大增，是我國化粧品產業主要出口市場，106年對中國出口4.2億美元，占整體56.7%，對美國0.8億美元占10.9%，及對東協0.7億美元占8.9%。

產品類別，保養品出口最多，占比近六成，金額達4.2億美元，化粧品2.5億

美元居次，占比逾三成。統計處指出，保養品出口年成長速度達22.2%，主因為面膜業者遵循進口國法規和國際驗證，產品材質獨特、c/p值高，並採創新行銷模式，廣受國際青睞。進口部分，我化粧品2017年進口14億美元，主要來自日本4.1億美元，占比近三成，法國2.7億美元，占比近二成，分別年增5.1%及2.4%。另外，因韓劇帶動，去年自韓國進口化粧品1.3億美元。

資料來源：經濟部統計處(2018)

(二)、法規盤點說明：

主管機關衛生福利部食品藥物管理署107年5月2日修訂的「化粧品衛生安全管理法」第六條第四項：「化粧品業者於國內進行化粧品或化粧品成分之安全性評估，除有下列情形之一，並經中央主管機關許可者外，不得以動物作為檢測對象：一、該成分被廣泛使用，且其功能無法以其他成分替代。二、具評估資料顯示有損害人體健康之虞，須進行動物試驗者。」第五項：「違反前項規定之化粧品，不得販賣。」第六項：「第四項以動物作為檢測對象之申請程序及其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。」

歐洲是化粧品產業和主要化粧品出口國的全球領導者。化粧品產業具有高度創新性，在歐洲提供了大量就業機會。歐盟的參與主要涉及市場准入，國際貿易關係和監管趨同的監管框架。這些都旨在確保最高水平的消費者安全，同時促進該部門的創新和競爭力。歐盟委員會還與歐盟和國際層面的化粧品利益相關者保持聯繫，這種合作有助於信息交流，並確保在該部門更順利地實施歐盟要求。歐盟在化粧品產品安全和立法的要求是無論製造工廠或銷售通路為何，歐盟市場上的化粧品必須是安全的。製造商對其產品的安全性負責，並且必須確保在銷售之前進行專業的科學安全評估。在一個特殊的數據庫「CosIng」，包含化粧品和成分信息，可以輕鬆查看這些物質的數據，包括法律要求和限制。

歐盟層面的化粧品立法還包括：

- 要求所有在歐盟上市的產品必須在進入市場之前在化粧品網站（CPNP）中

註冊。

- 要求一些化粧品受到監管機構的特別關注，因為它們具有科學的複雜性或對消費者健康的潛在風險較高。
- 確保禁止動物測試用於美容目的。
- 使歐盟國家對國家層面的市場監督負責。

歐盟法規1223/2009關於化粧品動物實驗監管，進口化粧品原料動物測試禁止歐盟消費者市場的禁令，或要求進行以替代方法進行試驗。在2013年歐盟執行進口化粧品原料禁止動物測試的禁令後，我國接軌歐盟規範，但因國際市場部份國家如中國仍要求要有動物測試資料，故採正向表列的方式，若有含藥原料才進行動物測試，不過中國已開始建立其替代實驗室，未來皮膚替代試驗亦不遠。目前化粧品產品幾乎沒什麼需要進行動物測試的案件。化粧品上市前動物測試相關法規盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表4-4-1。

五、醫療器材

(一)、醫療器材產業簡介：

依據藥事法第13條：「本法所稱之醫療器材：係用於診斷、治療、減輕、直接預防人類疾病、調節生育，或足以影響人類身體結構及機能，且非以藥理、免疫或代謝方法作用於人體，以達成其主要功能之儀器、器械、用具、物質、軟體、體外試劑及其相關物品。」

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署(2018)

醫療器材主要以維持與促進人類健康為目的，協助人類進行疾病預防、診斷、減緩、治療與復健的民生必要性工業，需要整合生物醫學、電子電機、半導體、資訊、軟體、光學/精密儀器、化工、材料、機械等跨領域技術產業。依據我國藥事法的定義來界定醫療器材的研究範圍，並參照衛福部公告之「醫療器材分類分級」，以「功能」為主，「用途」及「構造」為輔的分類方式，將醫療器材分

為診斷與監測用醫療器材、手術與治療用醫療器材、輔助/修補用醫療器材、體外診斷器材與其他類醫療器材；此外，因應預防保健意識興起，而帶動醫療保健器材的發展，因此廣義的醫療器材(隱含保健概念)，亦將預防疾病與健康促進之設備及用品也納入範圍。依據BMI Research 公司的研究報告指出，2017年全球醫療器材市場規模約為3,598 億美元，預估2020年可成長至4,253 億美元，2017~2020年之複合年成長率約5.7%。2017 年我國醫療器材產業營業額為新臺幣1,463 億元，較2016 年的新臺幣1,415 億元成長3.4%。

美國是全球最大醫療器材市場，完整的法規制度以及擁有開放的環境匯集許多創新科技與人才能量，皆使得許多醫材創新技術與產品源自於美國，成為醫材研發的技術領先國，分析我國醫材申請美國食品藥物管理局(FDA)之通過現況，自2011年至2017年11月底止，臺灣醫療器材共計取得美國食品藥物管理局(FDA)許可證達408張。依據獲證產品之類別可以發現，臺灣醫療器材以體外診斷類醫材、骨科醫材、牙科醫材、醫用耗材及輔助器材為前五大獲證數量最多的類別。

另外，歐洲國家將實行新版的醫療器材法規，未來醫療器材將依據新法規進行審查，即使已通過現行法規審核的醫材亦需再次審核，該法規將分別於2020年及2022年正式實行。未來，醫療器材的國際標準規範(ISO)將朝更為嚴謹的規範進行，並提高產品的精準度要求。此外，中國大陸也於2017 年提出「醫療器械網路安全註冊技術審查安全指導原則」，只要第二類或第三類醫材產品有牽涉到網路連接功能者，該醫療器材的註冊人皆需提交相關網路安全報告，以保護數據的安全性及機密性。該法規已於2018 年正式實行，此規範將使得未來具有連接網路功能的醫療器材廠商在向中國大陸提出上市申請時會受到較嚴格的監督，廠商應重視取證時程與成本壓力的相關影響。

資料來源：經濟部工業局(2018)

(二)、法規盤點說明：

由於醫療器材的安全及效能攸關人類生命，產品受到嚴謹的法規管理，依其

對人體的可能危害程度的風險分成三種等級，並進行不同規格的審查與認證程序，產品在上市前，除了必須藉由各種實驗室、動物或人體試驗等測試，來確保器材的安全性、可靠性及有效性之外，更需通過衛生主管機關核准後才能販售，產品獲准上市後，仍有一系列的上市監督規範，像歐美地區，產品上市後若發生意外，則必須立即回報並統計。

主管機關衛生福利部食品藥物管理署參照廣為國際衛生主管機關、學界和業界所使用的 ISO 10993 系列為規範標準，而醫療器材管理辦法主要參考美國食品藥物管理局(FDA)，將醫療器材依據風險程度，分成三種等級，「第一等級：低風險性；第二等級：中風險性；第三等級：高風險性。」只有第三等級和部分的第二等級產品上市前需執行臨床試驗，而這類醫療器材在申請臨床試驗時，也需要提供相關資料暨文獻，例如由符合優良實驗室操作規範 (GLP) 的實驗室提供臨床前試驗結果報告及非臨床安全性評估(生物相容性)以證明產品之安全性及品質。

依據ISO 10993-1，「醫療器材生物學評估：第一部分：風險管理流程中的評估和測試」是評估醫療器材和材料生物相容性的最廣泛使用的標準，並為規劃生物評估及確定適當生物相容系步驟提供了一個框架。具體測試取決於醫療器材或者材料的類型及其設計使用目的，同時取決於醫療器材和身體之間接觸的性質和持續時間。依據該標準，關於醫療器材或者材料和人體的接觸，其生物反應的評估可能包括細胞毒性、過敏、刺激或皮內反應、全身毒性、亞慢性毒性、基因毒性、植入、血液相容性等。

國外規範主要以ISO10993生物相容性規範為主，並採用經濟合作暨發展組織(OECD)的3R替代方法。在進行侵入性試驗時才會用到動物。醫療器材上市前動物測試相關法規盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表4-5-1。

六、動物用藥品及疫苗

(一)、動物用藥品及疫苗產業簡介：

依主管機關農業委員會動植物防疫檢疫局105年11月09日修訂之「動物用藥品管理法」第三條「本法所稱動物用藥品，指下列各款之一之原料藥、製劑及成藥：一、依微生物學、免疫學或分子生物學學理製造，專供預防、治療動物疾病之生物藥品。二、專供預防、治療動物疾病之抗生素。三、經中央主管機關公告指定專供診斷動物疾病之診斷劑。四、前三款以外，專供預防、治療動物疾病，促進或調節其生理機能之藥品。」

動物用疫苗係專供預防特定病原之動物用生物藥品，其種類包括：傳統死毒（菌）疫苗或活毒（菌）苗、類毒素疫苗、寄生蟲疫苗、次單位疫苗及其他基因工程技術產製之疫苗。

資料來源：農業委員會動植物防疫檢疫局(2018)

全球對畜禽及水產產品需求持續成長，畜禽及水產養殖朝密集化發展，使疾病發生風險增高，根據世界動物衛生組織(World Organisation for Animal Health, OIE)估計，動物疾病每年造成全球20%經濟動物死亡，產值損失高達3,000 億美元。對於過去使用動物用抗生素所帶來的細菌抗藥性問題，OIE與歐盟EMA，皆提出以動物疫苗作為「提升動物健康，替代抗菌劑使用」之措施。利用動物用疫苗建立完善防疫措施，可有效防治疾病發生，並減少藥品使用，以維護食品安全及穩定供應民生需求。

全球動物疫苗發展與畜牧量及養殖觀念的改變有關，畜牧量的增加，其相對使用的動物疫苗數量也愈多；養殖戶提升預防疾病發生的飼養觀念，可提升動物疫苗的施打普及率，增加動物疫苗市場規模。動物疫苗種類可分為經濟動物用與寵物用動物疫苗，其中經濟動物用疫苗包括了豬用、牛用、羊用、家禽和水產用等動物疫苗。目前全球動物疫苗市場以豬用、牛羊用和家禽用動物疫苗為主。2017年全球動物疫苗市場約61億美元。由於亞洲國家的畜牧量成長快速，但疾病預防的養殖觀念不如歐美國家，使得疫苗施打普及率低，然隨著各國政府強化動物疫

苗施打，亞洲國家動物疫苗市場成長將較歐美地區快速。動物疫苗方面，已完成單劑型豬肺炎黴漿菌死菌疫苗、豬胸膜肺炎放線桿菌死菌、豬肺炎黴漿菌次單位疫苗、豬環狀病毒次單位疫苗和豬鼻黴漿菌次單位疫苗的開發。

國內現有動物用藥產業仍以經濟動物為主，尚無寵物新藥。

資料來源：經濟部工業局(2018)

(二)、法規盤點說明：

依動物用藥品管理法第18條第一項「動物用生物藥品，於製成或輸入報關完稅後，製造業者或輸入業者應逐批向直轄市或縣（市）主管機關申請抽樣檢驗，經該管主管機關派員抽取樣品，查驗合格並封緘後，始得出售。」

動物用生物藥品部份，主要區分動物用藥品檢驗標準、新藥試驗辦法二部份，家衛所進行相關的3R建議及說明。依動物用藥品管理法第18條業者應”逐批”向主管機關申請抽樣檢驗，歷年動物用生物藥品檢驗合格率皆為97%以上，若能修訂將可大量降低動物用量。

動物用藥品及疫苗動物測試相關法規盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表4-6-1。

七、農藥、飼料添加物(含藥、一般)、動物保健

(一)、農藥、飼料添加物(含藥、一般)、動物保健產業簡介：

根據美國國家農藥資訊中心(National Pesticide Information Center, NPIC)定義，農藥乃指任何能夠預防、摧毀、驅逐或減輕有害生物之混合物。我國農藥管理法的定義，則指用於防除農林作物或其產物之有害生物者，或用於調節農林作物生長或影響其生理作用者，或用於調節有益昆蟲生長者。依農藥之防治對象，國外分類為殺菌劑、殺蟲劑、除草劑、殺蟎劑、殺鼠劑、殺線蟲劑、植物生長調節劑、除螺劑、除藻劑等。

資料來源：國研院科政中心(2016)

在全球有機農業發展及安全用藥與合理化施肥觀念興起趨勢下，生物性農藥與肥料以安全性高、對環境友善及較無殘毒或污染問題等特性蓬勃發展，目前年成長率超過10%，2017年生物農藥和生物肥料全球市場規模推估為53 億美元。

動物飼料添加物是動物除了飼料之外所需要的飲食，而這些添加物是為了增加動物肉品的產量，降低動物疾病的發生或是其他增進動物經濟價值的功效。因應全球減(停)用預防性抗生素的法規趨勢，以及人類對肉品需求的增加，非藥物飼料添加物及多功能飼料添加物產品市場亦持續成長，並朝向取代抗生素之新興成分、多功能飼料添加物產品及寵物保健產品等趨勢發展，全球動物飼料添加物市場規模約176 億美元，而市場仍以北美地區最大，其次為歐洲市場。由於飼料添加物是較為成熟的產業，因此成長率相對較為緩慢。

飼料添加物以使用物種分類，大致可分為豬、家禽、牛、水產等用途，近年由於食用白肉的族群逐漸增加，導致家禽的飼料添加物需求增加，占整體市場的38%，預估複合年成長率為4.2%；豬用及牛用飼料添加物合計占整體市場的54%，主要市場為美國、歐洲及拉丁美洲地區；水產部分，預計2020 年全球水產用飼料添加物市場將達到11 億美元，複合年成長率為4.1%。未來飼料添加物產業面臨之挑戰則包括：飼料原料短缺、法規及規範複雜性逐漸增加、替代性產品的競爭日趨激烈、須建立畜牧業者對飼料添加物產品之信心及畜牧疾病造成需求動盪等。

面對可耕面積不斷減少且人口增加下，各國不斷提高耕地之農作物產能及栽培技術，但環境及栽培條件易受病蟲害、雜草及鼠類危害，因此使用農藥為保持農作物品質與產量之主要方式之一，美國是農作物和農藥生產大國，但在農藥使用量上非常的少且農藥效率好，功歸於嚴格的法規及生物技術的發展，如生物農藥和基改作物。歐洲國家因為1991年通過Council Directive 91/414/EEC(農藥上市登記規範法規)以及其他相關的農藥規範，又厲行農藥減量政策，雖然荷蘭、義大利的氣候及作物型態讓農藥使用率偏高，但大致上歐洲農藥使用量是逐漸降低

的。亞洲國家除了中國大陸為農作物生產大國，農藥使用量相對提高之外，日本、韓國和台灣農產量占世界比例低，農藥使用量卻偏高，這歸咎於農藥效率不高之外，溫暖多濕環境、密植栽培技術、一年多次採收農作物等，也是造成農藥使用率高的原因。農藥的使用可促進農作物產量及品質提升，但亦造成環境汙染及擾亂生物賀爾蒙作用，國際市場和大環境的改變，農藥管理及環保日趨嚴格。

資料來源：國研院科政中心(2016)

(二)、法規盤點說明：

農藥及飼料添加物部份，農藥管理法近年來不斷進行涉及動物毒理試驗的修正，藥毒所也從 2009 年開始陸續規劃與國際接軌的毒理測試趨勢，後續將依盤點出之 3R 建議進行修訂及落實。

農藥管理法第十條對農藥生產業或販賣業者，於申請核准登記農藥前，該農藥應先經中央主管機關所定農藥標準規格檢驗合格，並經理化性與毒理試驗及田間試驗資料審查通過，其中涉及動物試驗者明訂於理化性及毒理試驗準則（簡稱本準則）第三條附件二，本準則於 93 年 9 月 30 日訂定發布，歷經 97 年 7 月 23 日、102 年 11 月 8 日及 106 年 3 月 17 日共三次修正。

為加速農藥登記時效，避免重複試驗並兼顧農藥安全之目的，針對不同農藥類型區分繳交不同項目的毒理資料、新增等同性評估原則符合者得減免毒理試驗項目及接軌與接受國際毒理測試方法，均可減少實驗動物的使用量。歐洲議會更在 2010 年通過新的指令 (Directive 2010/63/EU) 規定，歐盟各國主管機關必須在同意採用動物實驗時，應評估其他研究方式的可能性進行倫理評估，如需採用動物實驗時，應盡量減少動物的痛苦，以加強動物的福祉。藥毒所也從 2009 年開始陸續規劃與國際接軌的毒理測試趨勢，分別建立基因毒性試驗-體外哺乳動物細胞微核測試 (OECD 487)、動物減量技術口服急毒性-定比劑量致死推定法 (OECD 425 及 USEPA 870.1100) 及皮膚過敏性-小鼠局部淋巴結細胞增殖分析 (OECD 442B) 等三種試驗。今年(2018 年)防檢局與藥毒所為符合動物保護法之

規定及實驗動物指導原則，修正本準則條文第三條附件二附表一，增列以狗為試驗動物進行亞慢毒性 90 日餵食毒性之試驗資料得取代狗之長期餵食毒性試驗之規定，都是持續朝 3R 理念進行。

國際上對農藥動物需求毒理試驗資料涉及 3R 的做法：

1. 農藥原體：在常要求的 6 項急毒性(口服、皮膚、呼吸、皮膚與眼刺激及過敏)試驗上，目前國際上朝向免除皮膚急毒性試驗需求，此乃因少有皮膚急毒性在急毒性分類等級低於口服急毒性等級，再者歐盟已在過敏性試驗採取小鼠動物減量試驗規範不再接受使用天竺鼠的規範的試驗報告及在刺激與過敏性試驗朝體外試驗替代方案。在亞慢性試驗改採多試驗組合策略，將一個試驗同時以得到多個評估指標為目標，將神經、免疫、致變異性及亞慢性餵食試驗朝合併一起進行規畫。在長期試驗上出生前發育毒性(致畸試驗)改採試驗物混拌於飼料中餵食，減少以胃管灌注的緊迫，已繳交 90 天狗餵食試驗者可免除狗 1 年餵食試驗及朝免除小鼠致腫瘤性試驗
2. 成品農藥：在常要求的 6 項急毒性(口服、皮膚、呼吸、皮膚與眼刺激及過敏)試驗上，目前國際上朝採用由原體資料推估方式擬不再進行成品農藥口服、呼吸及皮膚急毒性試驗，成品農藥同樣的皮膚過敏性試驗上歐盟已採用小鼠動物減量試驗規範不再接受使用天竺鼠規範的試驗報告及在刺激與過敏性試驗朝體外試驗替代方案規畫。

我國與飼料添加物管理相關的法規主要分飼料管理法、動物用藥品管理法和動物保護法。依照適用對象來分，用於經濟動物之家畜、家禽、水產動物的飼料添加物，有可能會進入食物鏈中者由飼料管理法管理；而含藥物飼料添加物則歸屬於動物用藥品管理法管理；適用於犬貓等伴侶動物者屬於寵物食品，歸動物保護法管理。

根據飼料管理法定義之飼料添加物，係經中央主管機關公告，為提高飼料效用，保持飼料品質，促進家畜、家禽、水產動物發育，保持其健康或其他用途，

添加於飼料且不含藥品之非營養性物質。目前經中央主管機關公告可用之飼料添加物區分為詳細品目和正面表列物質；屬於正面表列物質而不屬於詳細品目者，毋須辦理製造或輸入登記證，只要辦理販賣登記證；屬於詳細品目者須辦理輸入或製造許可登記證。

其中宣稱飼料或飼料添加物具特殊效果者，應檢附動物飼養效果之試驗報告 2 份；飼料添加物含有胜肽、蛋白質、核酸等使用基因工程或分子生物技術產製之物質者，應檢附基因改造飼料添加物特性基本資料、安全性說明書、相關研究報告及其一覽表，因此在宣稱功效上與基因改造飼料添加物安全上等部分才有涉及到動物科學的應用與使用。

綜上目前飼料添加物或動物保健產品，尚無詳細公告相關涉及動物使用的試驗準則，且動物保健一詞並無任何可對應的法規，因此暫無針對此部分做產品上市前動物測試法規盤點。

農藥測試相關法規盤點及修訂建議，請參閱彙整於本章最後之表 4-7-1。

表 4-1-1 藥品(含中草藥)相關法規盤點及修訂建議

測試項目	國內法規名稱 及動物測試項目	國外規範之參考 及替代方法	3R 建議及說明	備註
藥品非臨床試驗安全性規範第五版(FDA 藥字第 1031405812 號)				
新藥非臨床試驗：				
<p>1.所有新藥進入人體臨床試驗之前，必須提供其安全性評估資料，包括：(1)非臨床動物試驗數據，可以推衍至此藥物實際產生的作用；(2)臨床試驗數據或在其他國家的藥物使用情況證明。非臨床試驗包括藥理與毒性試驗，藥品非臨床安全性試驗之執行，應符合非臨床試驗優良操作規範(GLP) [非臨床安全性試驗是指(包括)安全性藥理試驗和毒理試驗]。</p> <p>2.雖然所有的新藥都經由上述的上市申請程序，但是每個藥品通過上市申請的過程及試驗的內容，包括非臨床試驗與臨床試驗之試驗型態與數量都不甚相同，須視每個新藥的性質、劑型、用途、及給藥方式等情況而作調整，並且促進與國際 ICH 法規的標準一致。</p> <p>3.長期毒性試驗及臨床試驗非常費時，為加速臨床試驗進程，依據 3R(減少/精簡/取代)原則，減少動物使用及製藥研發所需資源，非臨床與臨床試驗的時程可相互並行。</p> <p>4.依序臨床試驗時程及產品特性進行：藥理試驗(藥效學、藥動學、安全性藥理學試驗)、毒理試驗(單一劑量毒性試驗、重覆劑量毒性試驗、基因毒性試驗、生殖與發育毒性試驗、致癌性試驗、皮膚過敏性試驗、皮膚感光過敏性試驗、皮膚刺激性試驗、眼睛刺激性試驗、毒理動力學試驗、免疫毒性試驗)</p>				
藥效學-- 安全性藥理 試驗	<p>1.隨著科技的發展，廠商應選擇最新穎的方法與技術進行安全性藥理試驗。</p> <p>2.測試系統可分成下列 4 種：(1) 活體動物；(2) 離體的器官與組織；(3) 血液與其組成份；(4) 細胞與其組成份。</p> <p>3.選擇適於進行試驗的動物，例如，大鼠、鼯鼠、天竺鼠、兔子、貓、狗等動物，此外動物的品種、性別、年齡等也須列入考量。</p> <p>4.一般試驗須包含陰性(溶劑)對照組及/或陽性(參考藥物或衍生藥物)對照組。</p>		請參閱	表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表
藥動學	<p>1.以支援藥理試驗、毒理試驗及預期人體臨床試驗所需之劑量為原則，選擇適當的動物品種。</p> <p>2.吸收與排除的試驗，每組應至少有 4 隻動物。除非在特定情況下，一般不限制性別。若有性別差異時，則每種性別皆須包含四隻動物。若選用非啮齒類動物，可減少動物數量。</p>		請參閱	表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表
毒理試驗規範				
1.單一劑量 毒性試驗	<p>1.使用至少 2 種的哺乳類動物，當試驗許可時，應包含 1 種非啮齒類動物[說明 1]。動物須包含雄、雌兩性。</p> <p>2.啮齒類動物每個劑量組使用 10 隻(5 雄、5 雌)或以上動物；非啮齒類每個劑量組使用 6 隻(3 雄、3 雌)或以上動物。</p>		請參閱	表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表

	<p>3.劑量範圍須包含不會產生不良反應及足以顯示毒性症狀(造成死亡)之劑量。此外，還要包括載體對照組、及/或空白對照組。若試驗物質毒性很低，則以試驗物質許可之最高極限劑量進行 [說明 3]。</p> <p>說明 1：若具有初步單一劑量毒性試驗或短期重覆劑量毒性試驗的試驗結果，且其劑量範圍及臨床觀察已被確定，則可刪除非啮齒類動物的單一劑量毒性試驗。</p> <p>說明 3：依動物保護原則，試驗設計應以最少的動物數量來獲得最大量的資訊，不建議使用龐大的動物量來計算致死率的參數(例如，LD50)。</p>	
<p>2.重覆劑量毒性試驗</p>	<p>1.使用至少兩種的哺乳類動物，一種為啮齒類，另一種為非啮齒類動物，最常使用的動物為大鼠和狗。雄、雌兩性動物的數量須相同。</p> <p>2.對啮齒類動物，依個別毒性試驗長短之有不同的要求：6 個月以下的毒性試驗，啮齒類動物每個劑量組使用雄、雌各 10-20 隻或以上動物；6 個月或以上，每個劑量組使用雄、雌各 20 隻以上動物。非啮齒類，原則上每個劑量組使用雄、雌各 3-5 隻或以上動物。若須進行試驗中期解剖或復原測試，動物數量須視解剖的次數適量增加，而每次試驗中期解剖，每組啮齒類動物雄、雌各 10 隻或以上。</p> <p>3.試驗中至少要有 3 個劑量組：(1)高劑量為該劑量足以使試驗動物產生毒性症狀，但不造成死亡；(2)低劑量為不會引起毒性的劑量；(3)中間劑量為足以引起最低毒性作用(例如，血中酵素值改變或體重成長速度下降)。此外，還要包括載體對照組，若此載體無足夠的毒性顯示其不會影響試驗結果，則必須增加空白對照組。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
<p>3.基因毒性試驗</p>	<p>1.一般試驗物質須進行 3 種以上的基因毒性測試，以評估其基因毒性，基因毒性試驗包括：</p> <p>(1)細菌基因突變分析(A test for gene mutation in bacteria)；</p> <p>(2)體外哺乳類細胞的染色體損傷分析法或體外鱈鼠淋巴瘤 tk 分析法；</p> <p>(3)啮齒類動物造血細胞的動物體內染色體損傷分析法；</p> <p>(4)其他體內基因毒性分析：最常被發表並建議的方法為 DNA 鏈斷裂分析，一般常用為哺乳動物肝細胞非程序 DNA 合成分析。</p> <p>2.啮齒類動物體內造血細胞的染色體損傷分析法：使用動物，大鼠、鱈鼠皆可用，但若分析周邊紅血球細胞時，建議使用鱈鼠。一般而言，使用單一性別即可。一般使用雄性鱈鼠[說明 10]。測試至少三個劑量組，每劑量組至少 5 隻動物。</p> <p>3.DNA 斷鏈分析法：動物通常採用大鼠，也可使用其他哺乳動物。通常至少設 2 個劑量組，高劑量應足以產生明顯毒性，低劑量一般為高劑量的 50%~25%。每劑量組至少 3 隻動物，同時進行的陰性和陽性對照組需用 1 隻或 2 隻動物。</p> <p>說明 10：若雄性與雌性動物在代謝或毒性上有明顯的差異時，則須同時使用雄、雌動物進</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>

	<p>行試驗。若試驗物質為特別針對某種性別時，則應使用該性別進行試驗。周邊血液微核試驗只在雄性齧齒動物內經過確效。</p>	
<p>4. 生殖與發育毒性試驗</p>	<p>一般生殖與發育毒性試驗將懷孕至離乳時期共分為 3 個試驗階段進行，有關試驗動物的一般建議：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 動物的種類與品系之選擇，須考慮其健康情形及生殖之相關資訊，包含生育力、生殖力、先天性畸形自然發生率及胚胎死亡率。 2. 通常採用和其他毒性試驗相同的哺乳類動物種類及品種，並選擇先天性畸形自然發生率低的種類與品種，最常使用大鼠做為主要齧齒類試驗動物的理由是因為其實用性、可與此動物種類其他實驗發現結果進行比較，並且有大量累積的背景資料庫。 3. 生殖與發育毒性試驗第一、二及三期均使用相同種類與品系之動物。 4. 在同一試驗內及不同試驗間所使用的動物，在試驗開始時應該有可以互相比擬的年齡、體重及生產次數；最簡單方法就是使用年輕成熟的動物，並且和未交配過的雌性動物進行交配。 5. 傳統上，在胚胎毒性的試驗中需要使用另一種哺乳類動物，兔子是”非齧齒類動物”的最佳選擇。在不適合使用兔子的狀況下，可以選擇另一種非齧齒類或第二種齧齒類動物，並應依照案件的原則個別考慮。 <p>測試方法，可進行單一試驗設計(齧齒類動物)、雙試驗設計(齧齒類動物)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 第一期試驗：懷孕前與懷孕初期之生育力與胚胎發育試驗。若以大鼠、鼯鼠(mouse)進行試驗，每劑量組使用雌雄各 16-20 隻動物[說明 1]。 2. 第二期試驗：器官形成時期之胚胎發育試驗。使用至少 1 種雌性齧齒類及非齧齒類動物，一般最常使用鼠和兔子。每劑量組需要 16-20 隻動物[說明 1]。 3. 第三期試驗：週產期前後之幼胎發育試驗。若以大鼠、鼯鼠進行試驗，每劑量組使用雌雄各 16-20 隻動物[說明 1]。 <p>說明 1：. (1) 此處的動物數目在第一期試驗中是指用來交配的動物，而在第二、三期是指懷孕成功的雌性動物。 (2) 若試驗採用大鼠、鼯鼠、兔子以外的動物，則動物使用數量要能足以評估試驗結果。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
<p>5. 致癌性試驗</p>	<p>基本的致癌性測試組合包含一個齧齒類長期致癌性試驗加上另外一個試驗，此一試驗應能提供長期致癌性試驗以外的資訊。</p> <p>(一)初步致癌性試驗：本試驗的目的是決定長期致癌性試驗的劑量範圍，若已有充足的有效數據時，則以下試驗可部分或全部刪除：1. 單一劑量毒性試驗；2. 重覆劑量毒性試驗。</p> <p>(二)長期致癌性試驗：</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>

	<p>1.使用 1 至 2 種的齧齒類動物，雄、雌兩性並用。</p> <p>2.每組使用雄、雌動物各 50 隻或以上。若須進行試驗中期解剖，動物數量須視解剖的次數適量增加，而每次試驗中期解剖，每組雄、雌各 10 隻或以上。動物的分組應以動物體重分類，再以適當的隨機取樣方法分配。</p> <p>3.每個性別進行至少 3 個劑量組及對照組。</p>	
6.皮膚過敏性試驗	<p>1.使用皮膚敏感性高的動物，一般以天竺鼠作為試驗動物。</p> <p>2.一般包含測試組、陽性對照組與陰性對照組。</p> <p>3.每組至少 5 隻動物。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
7.皮膚感光過敏性試驗	<p>1.使用皮膚敏感性高的動物，一般以天竺鼠作為試驗動物。</p> <p>2.一般包含測試組、陽性對照組與陰性對照組。</p> <p>3.每組至少 5 隻動物。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
8.皮膚刺激性試驗	<p>1.一般使用大白兔進行試驗。</p> <p>2.每組至少 3 隻動物以上，可使用雄性與/或雌性動物。</p> <p>3.在同一隻動物另選擇相同大小的皮表，給予溶劑作為溶劑對照組，及/或不給予任何試驗物質作為空白對照組。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
9.眼睛刺激性試驗	<p>若試驗物質經過評估後可能需執行動物眼睛刺激性試驗，亦應先執行體外或體內皮膚刺激性試驗，再決定是否需執行動物眼睛刺激性試驗。</p> <p>1.一般使用大白兔進行試驗。</p> <p>2.每組至少 3 隻動物以上，可使用雄性與/或雌性動物。</p> <p>3.測試組及空白對照組。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
10.毒理動力學試驗	<p>1.一般而言，較大動物的毒理試驗數據是由主要試驗而得，而較小動物(齧齒類動物)的數據可由衛星試驗組而得。</p> <p>2.需要的動物數目以能得到適當的毒理動力學數據為原則。一般皆需要有雄性與雌性動物來預測曝露量，除非有某些特殊理由方可只選用 1 種性別動物。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>
11.免疫毒性試驗	<p>1.基本上所有的人用新藥都應該評估其造成免疫毒性的可能，採用方法包括標準毒性試驗組及額外的免疫毒性試驗。</p> <p>2.標準毒性試驗可初步篩選潛在的免疫毒性，可從短期到較長期的齧齒類和非齧齒類重覆劑量試驗設計中，增加下列觀察項目。</p>	<p>請參閱 表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表</p>

生物藥品之非臨床試驗規範

- 1.基於生物藥品的多樣性，而生物活性亦隨結構的變化而改變，因此當傳統的毒性測試方法不適用於此類產品時，則可考慮採用較彈性的方式，依試驗物質特性而進行評估。
- 2.由於生物藥品不同於一般藥品，其藥效活性具有品種或組織的特異性，因此標準毒性試驗使用的動物品種(例如，鼠與狗)在此並不一定適用，雖然一般藥品的安全性評估須使用至少 2 種哺乳類動物，某些情況下，可以考慮只進行 1 種動物試驗，但須提出說明。此外，雖然短期毒性試驗可能要求要在兩種相關的動物品種執行，若這兩種動物所得到的毒理結果相似，則長期試驗可考慮只使用其中最合適的 1 種動物。
- 3.若生物藥品的結構及藥理作用，特別是藥動特性與市售品相似，則可減少毒性測試的項目。主要包括藥理試驗(藥效學、藥動學、安全性藥理學試驗)、毒理試驗(單一劑量毒性試驗、重覆劑量毒性試驗、免疫毒性試驗、生殖與發育毒性試驗、基因毒性試驗、致瘤性試驗、局部耐受性試驗)。

抗癌新藥非臨床試驗規範

- 1.抗癌新藥的毒性易發生於代謝旺盛的組織，通常毒性作用大，安全係數小，具有蓄積性和延遲性，因此與其他小分子藥物相比，其安全性試驗具有一定的靈活性和特殊性。本章提出的各項非臨床安全性試驗考量，絕大部份是基於目前癌症病人缺少有效的臨床治療手段，預期生存期較短，但事實上不同類型癌症的臨床治療現況並不完全一致。因此在對特定的藥物進行安全性試驗時，應考慮到臨床預期適應症和給藥人群的特性，不能簡單套用之。
- 2.由於動物癌細胞轉殖模型與臨床療效之間的相關性不強，僅可用於候選新藥的初步篩選。一般狀況下，建議以人類癌細胞異體轉殖模型試驗結果來評估抗癌新藥的有效性。
- 3.試驗設計一般包括高、中、低 3 個給藥劑量組、陽性對照組和陰性對照組。
- 4.對維持生命重要器官的功能評估(包括心血管、呼吸和中樞神經系統)與體外 hERG 分析結果，應該在臨床試驗開始前提供；這些參數評估可納入在一般毒理試驗中進行，在支持癌症末期或有疾病轉移惡化病患的臨床試驗，試驗藥物可不需要進行單獨的動物安全性藥理試驗。惟在對安全性藥理試驗有疑慮的情況下，應將 ICH S7A 描述的核心系列及/或後續補充性試驗納入考慮。
- 5.為支持第一期臨床試驗，至少一項非臨床試驗應該在試驗給藥試驗結束後加上恢復期，以評估毒性的可恢復性或在停止藥物處理後毒性繼續惡化的潛力。適當的情況下，應該進行毒理動力學評估試驗。包括：單一劑量毒性試驗、重覆劑量毒性試驗、基因毒性試驗、致瘤性試驗、生殖毒性試驗、局部耐受性試驗、免疫毒性試驗、藥動學/毒理動力學試驗。

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署(2015)

表 4-2-1 健康食品相關法規盤點及修訂建議-安全性評估方法(動物實驗部分)

測試項目	國內法規名稱 及動物測試項目	國外規範之參考 及替代方法	3R 建議及說明	備註
1.口服急毒性試驗	健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。 動物數量:組別至少包含劑量組與對照組,每組至少 10 隻 (5 雄、5 雌),劑量範圍需包含不會產生不良作用及足以顯示毒性症狀 (造成死亡)之劑量,至少需 20 隻動物。測試項目包含臨床毒性症狀觀察、死亡率。	OECD 420(2001) Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure OECD 423(2001) Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method OECD 425(2008) Acute Oral Toxicity - Up-and-Down-Procedure (UDP)	建議使用單一性別動物,採用階段式投予法,可達動物減量效益,若為低毒性物質可使用極限劑量進行測試。	
2. 28 天餵食毒性試驗	健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。 動物數量:每組劑量組至少 20 隻 (10 雄、10 雌),至少測試三個劑量,劑量範圍需包含高劑量足以產生毒性症狀,但不造成死亡、中劑量足以引起最低毒性作用、低劑量則不會引起毒性症狀,至少需 80 隻動物。測試項目包含臨床觀察、體重與食物消耗量、剖檢 (肉眼觀察)、測量主要臟器重量、臨床病理檢驗 (血液檢驗、血清生化檢驗、尿液檢驗、眼睛檢查)、組織病理檢驗等。	OECD 407 (2008) Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents. 目前尚無替代方法。	由於健康食品屬於食品類,毒性較低,若已有文獻或食用安全歷史,建議該產品僅需以單一劑量 (高劑量)進行測試。	
3.90 天餵食毒性試驗	健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。 動物數量:每組劑量組至少 20 隻 (10 雄、10 雌),至少測試三個劑量 (低、中、高劑量),若須進行試驗中期解剖或復原測試,動物數量須視解剖的次數適量增加。試驗終結需有足夠數量存活之動物以進行適當之毒性評估,至少需 80 隻動物。測試項目包含臨床觀察、體重與食物消耗量、剖檢(肉眼觀察)、測量主要臟器重量、臨床病理檢驗 (血液檢驗、血清生化檢驗、尿液檢驗、眼睛檢查)、組織病理檢驗等。	OECD 408 (1998) Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. 目前尚無替代方法。	由於健康食品屬於食品類,毒性較低,若已有文獻或食用安全歷史,建議該產品僅需以單一劑量 (高劑量)進行測試。	第三類及第四類才需進行。

4. 齧齒類微核測試	<p>健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。</p> <p>一般使用雄性鼯鼠，每組至少五隻動物，測試三個以上劑量組，組別須包含負對照組及正對照組，至少需 25 隻動物。測試項目包含動物體重變化、臨床症狀觀察及計數紅血球中網狀紅血球數目與網狀紅血球中微核數目。</p>	OECD 474 (2016) Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test.	可先行以 OECD 487 (2010) <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test. 作替代，顯示無基因毒性者，可不必做 <i>in vivo</i> Micronucleus Test.	
5. 致畸試驗 (出生前發育毒性)	<p>健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。</p> <p>動物數量：每個劑量組使用 40 隻 (20 雄、20 雌) 動物以上。進行三個以上劑量組(最高劑量要能造成毒性症狀，若試驗物質沒有顯示出毒性時，則以技術上可給予的最高劑量作為最高劑量。最低劑量則以對雌性動物或胚胎不產生不良影響之劑量，而中間劑量則取最高劑量與最低劑量之幾何平均值及陰性對照組。至少需 160 隻動物。測試項目包含臨床觀察、體重與食物消耗量、全部雌性動物進行剖檢(肉眼觀察)、檢測其懷孕成功率、胎兒的死亡率、黃體數目等。存活的胎兒則進行體重測量並檢驗其外觀、每胎中 1/2 的新生兒進行內臟組織檢查、每胎中 1/2 的新生兒進行骨骼檢查等。</p>	OECD 404 (2001) Prenatal Developmental Toxicity Study	由於健康食品屬於食品類，毒性較低，若已有文獻或食用安全歷史，建議該產品僅需以單一劑量(高劑量)進行測試。	第三類及第四類才需進行。
6. 致癌試驗	<p>健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。</p> <p>動物數量：每個劑量組使用雄、雌動物各 10 隻或以上。個別性別進行 3 個以上劑量組及對照組 (至少 80 隻動物)。測試項目包含測試項目包含測試項目包含臨床觀察、體重與食物消耗量、剖檢(肉眼觀察)、測量主要臟器重量、臨床病理檢驗 (血液檢驗、血清生化檢驗、尿液檢驗、眼睛檢查)、組織病理檢驗等。</p>	OECD 451 (2009) Carcinogenicity Studies	目前為止尚無需要進行致癌試驗的健康食品。	第四類才需進行。但目前無第四類產品。

7.繁殖試驗	<p>健康食品安全性評估方法 (880802 衛署食字第 88037803 號公告)。</p> <p>動物數量：每個劑量組使用 40 隻 (20 雄、20 雌) 動物以上。進行三個以上劑量組(最高劑量要能造成毒性症狀，若試驗物質沒有顯示出毒性時，則以技術上可給予的最高劑量作為最高劑量。最低劑量則以對雌性動物或胚胎不產生不良影響之劑量，而中間劑量則取最高劑量與最低劑量之幾何平均值及陰性對照組，至少需 160 隻動物。測試項目包含臨床觀察、體重與食物消耗量、剖檢(肉眼觀察)、檢查黃體數目、胚胎的著床與被吸收數目、胚胎死亡率等，若發現任何組織變化，保存其器官及對照組的相對器官，若試驗需要可進行組織病理檢驗、保存生殖系統臟器 (睪丸、副睪、卵巢及子宮，若試驗需要可進行組織病理檢驗)、計算交配指數與生育力指數等。</p>	<p>OECD 422 (2015) Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction /Developmental Toxicity Screening Test.</p> <p>目前尚無替代方法。</p>	<p>目前為止尚無需要進行繁殖試驗的健康食品。</p>	<p>第四類才需進行。但目前無第四類產品。</p>
--------	--	---	-----------------------------	---------------------------

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署(2007)

表 4-2-2 健康食品健康食品相關法規盤點及修訂建議-功效性評估

測試項目	國內法規名稱及動物測試項目	國外規範之參考及替代方法	3R 建議及說明	備註
1.護肝保健功效評估	<p>健康食品之護肝保健功效評估方法 (衛署食字第 1031304063 號公告修正)</p> <p>(A)化學性肝損傷模式 動物數量：40 檢測項目：AST、ALT、TG、TC、Albumin 及肝臟中各氧化酵素活性(SOD、GSH、GPx、GRd、CAT)及肝臟中脂肪(TG、TC)及 肝臟組織病理切片觀察。</p> <p>(B)酒精性脂肪肝模式 動物數量：50 檢測項目：AST、ALT、TG、TC 及肝臟中各氧化酵素活性(SOD、GSH、GPx、GRd、CAT)及肝臟中脂肪(TG、TC)， 肝臟組織病理切片觀察。</p> <p>◎ 高脂飼料誘導非酒精性脂肪肝模式 動物數量：小鼠每組至少 10 隻，組別包含正常對照組、負對照組及 2 個劑量組，共 4 組，需至少 40 隻動物。 檢測項目：體重，肝臟重，死亡率，血清(AST、ALT、TG、TC、Glucose)及肝臟(TG、TC)肝損傷相關指標，肝臟組織病理切片觀察。</p>	無	<p>因護肝保健功效評估方法中(A)化學性肝損傷模式.(B)酒精性脂肪肝模式其程大約兩個月，是否可以先進行少量動物之預試驗，就某些指標及肝臟切片進行評估若為具有功效性則進行正試驗以達到 3R 精緻化之成效。</p> <p>(C) 試驗期間長達 18 週，建議選用適當採血方式，以及適當期中採血次數。</p>	

2.延緩衰老保健功效評估	<p>健康食品之延緩衰老功能評估方法 (衛署食字第 1041302343 號公告修正)</p> <p>(A)老化動物模式 動物數量：雌、雄性每組 10 隻，組別包含對照組及 3 個劑量組，共需 40 隻動物。 檢測項目：腦部組織老化之生物活性指標、動物記憶學習能力試驗、抗氧化生化指標測定。</p> <p>(B)存活期試驗-大、小鼠模式及低等動物模式(果蠅、線蟲) 動物數量：小鼠雌、雄性每組至少 20 隻，組別包含對照組及 3 個劑量組，共需 160 隻動物。若使用大鼠模式則雌、雄性每組至少 15 隻，組別包含對照組及 3 個劑量組，共需 120 隻動物。 檢測項目：從 6 個月開始投予，直到死亡。</p>	無	存活期試驗應盡可能使用低等動物模式。	存活期試驗可使用低等動物模式，例如線蟲、果蠅。若進行人體試驗，則可不必做動物實驗
3.不易形成體脂肪保健功效評估	<p>健康食品之不易形成體脂肪保健功效評估方法 (衛署食字第 1021301338 號公告修正)</p> <p>動物數量：雄性 SD (較佳) 或 Wistar 大白鼠，每組實驗動物至少 12 隻，組別包含正常組、HE 組(高熱量飼料)、HE1X 組(高熱量飼料+1 倍劑量之受試樣品)、HE2~5X 組(高熱量飼料+2~5 倍劑量之受試樣品) 及 HE < 1X 或 > 1X 組(高熱量飼料+低於或高於 1 倍劑量之受試樣品)，共需至少 60 隻動物。 檢測項目：攝食量與食物利用率、體重、體脂肪率、血脂質、肝臟脂質、血糖、肝功能(血中 GOT、GPT 活性)、腎功能(血中尿酸、肌酸酐濃度)、血中酮體濃度、電解質平衡狀態等指標。</p>	無	減少動物使用數量或組別。	可以人體試驗取代動物試驗。
4.骨質保健功效評估	<p>健康食品之骨質保健功效評估方法 (衛署食字第 1011304250 號修正發布)</p> <p>動物數量：雌性大鼠每組 8 隻 (若使用小鼠則每組 12 隻)，組別包含對照組及 3 個劑量組，共需 32 隻大鼠 (48 隻小鼠)。 檢測項目：骨密度、骨小樑測定、生物力學分析、OB、OC 代謝生化指標</p>	無		

5.調節血脂功能評估	健康食品之調節血脂功能評估方法 (衛署食字第 0960403114 號公告修正) 動物數量：50 檢測項目：血清中 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C，肝臟中 TC 及 TG	無	因調節血脂功能評估方法其程大約 1.5 個月，法規亦可以使用人體試驗作替代具有 3R 中替代之原則，或是否可以先進行少量動物之預試驗，就某些生化指標進行評估若為具有功效性則進行正試驗以達到 3R 精緻化之成效。	可以人體試驗取代動物試驗。
6.調節血糖功能評估	健康食品之調節血糖功能評估方法 (衛署食字第 0960403114 號公告修正) 動物數量：40 檢測項目：空腹血糖值測定、葡萄糖耐量測定，選測尿糖值、餐後血糖值、空腹及餐後血漿胰島素...	無	可以人體試驗取代動物試驗。或是直接使用及病模式老鼠以減少誘發不成功之動物之數。進而符合 3R 之原則。	可以人體試驗取代動物試驗。
7.輔助調整過敏體質功能評估	健康食品之輔助調整過敏體質功能評估方法 (衛署食字第 0960403113 號公告號公告) 動物數量：小鼠每組至少 10 隻，組別包含正常組、負對照組及 3 個劑量組，共 5 組，需至少 50 隻動物。 檢測項目：血液抗體濃度、過敏原誘發的特異性抗體產生、脾臟細胞或是淋巴結細胞的細胞增生反應、細胞激素分泌、呼吸道肺沖洗液之分析、肺功能測定或其他過敏相關有效之指標測定、自然殺手細胞活性、吞噬細胞活性等。	無		可以人體試驗取代動物試驗。
8.調節血壓功能評估	健康食品之輔助調節血壓功能評估方法 (衛署食字第 0950405557 號公告) 動物數量：對照組動物為 WKY；試驗組大鼠為 SHR，每組至少 8 隻動物，組別包含對照組及 3 個劑量組，共需 32 隻大鼠。 檢測項目：收縮壓及舒張壓測定。	無		以人體試驗結果為主。
9.促進鐵吸收功能評估	健康食品之促進鐵吸收功能評估方法 (衛署食字第 0950405557 號公告)。 動物數量：(大鼠血紅素再生實驗)Wistar 雄性大鼠(4 週齡)每組 6~7 隻，組別包含基礎飼料組 1 組、標準對照組 4 組、試驗組 4 組，共需 54~63 隻動物。 檢測項目：血紅素增加量、血紅素總鐵量及血紅素鐵增加量等鐵可用率指標。	無	盡可能使用規範所列之體外試驗方法，如下： 1.體外消化—Caco-2 細胞攝鐵實驗 2.體外消化透析法	可以人體試驗取代動物試驗。

10.抗疲勞功能評估	<p>健康食品之抗疲勞功能評估方法 (衛署食字第 0920401629 號公告)</p> <p>動物數量：小鼠每組至少 8 隻，組別包含對照組及 3 個劑量組，共 4 組，需至少 32 隻動物。</p> <p>檢測項目：運動能力測定(游泳或跑步機)、血尿素氮測定、肝臟肝醣測定、血乳酸濃度變化。</p>	無	建議採用人體試驗。	可以人體試驗取代動物試驗。
11.胃腸功能改善評估	<p>健康食品之胃腸功能改善評估方法 (衛署食字第 0920401629 號公告修正)</p> <p>動物數量：可分為促進消化吸收試驗、改善腸內細菌菌相、幫助(改善)胃腸道運動試驗及有助於胃黏膜保護作用。大鼠每組至少 8 隻，小鼠每組至少 10 隻。依產品特性選用適合的功效性評估。</p>	無	人類與齧齒類消化酵素活性與腸道菌叢不同，建議採用人體試驗。	動物實驗與人體實驗，兩者可責醫施行。
12.免疫調節功能評估	<p>健康食品之免疫調節功能評估方法 (衛署食字第 88037803 號公告)</p> <p>(A)非特異性免疫</p> <p>動物數量：每組至少 10 隻，負對照組及 3 個劑量組，共 4 組，需至少 40 隻動物。</p> <p>分析項目：脾臟或是淋巴結細胞增殖反應、抗體分泌實驗、細胞激素分泌實驗、分離脾臟細胞及表面標記分析、自然殺手細胞活性及吞噬細胞活性等。</p> <p>(B)特異性免疫</p> <p>動物數量：每組至少 10 隻，正常組、負對照組及 3 個劑量組，共 5 組，需至少 50 隻動物。</p> <p>分析項目：OVA 誘發的特異性抗體產生、OVA-特異性的 T 細胞增殖反應、OVA-特異性的細胞激素製造等。</p>	無	非特異性免疫與特異性免疫功能評估試驗可於同一批動物完成。	可以人體試驗取代動物試驗。
13.牙齒保健功能評估	<p>健康食品之牙齒保健功能評估方法 (衛署食字第 88037803 號公告)</p> <p>動物數量：在動物引發齲齒之細菌和蔗糖來引發齲齒，每組 40 隻大鼠(齲齒誘發成功)，負對照組及 3 個劑量組，共 4 組，需 120 隻動物。</p> <p>檢測項目：Keyes caries score 之記錄、觀察白齒之頰側、舌側、咬合面、鄰接面及牙溝之齲齒變化、觀察牙溝、齲齒之嚴重程度判定。</p>	無	建議採用人體試驗。	

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署(2007)

表 4-3-1 化學品相關法規盤點及修訂建議

行政院環保署「毒性化學物質管理法」，於 2013 年 12 月 11 日公布修正條文，內容共計 44 條。 「毒性化學物質管理法」第 7 條之 1 明訂關於新化學物質與既有化學物質資料登錄之規定，附屬法規為「新化學物質與既有化學物質資料登錄辦法」。 根據「新化學物質與既有化學物質資料登錄工具說明」所提，進行化學品標準登錄時須提供毒理與生態毒理資訊，其詳細內容之測試評估終點與建議利用之 OECD 測試規範(Testing Guidelines, TG)如下：				
毒理資訊項目	動物(體內)測試方法	替代方法	試驗分類 替代方式	最後版本 修正日期
急毒性-吞食	OECD TG 401 急性吞食毒性 (2002.12.20 刪除) Acute Oral Toxicity 1.至少使用兩種動物: 一般實驗動物使用小白鼠 (mouse)、大白鼠 (rat)、天竺鼠 (guinea pig)、兔子或狗等。 2.動物數目>10，實驗動物雌雄兩性都要使用。	OECD TG 420 急性吞食毒性-固定劑量法 Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure	體內試驗 減量	2002.02.08
		OECD TG 423 急性吞食毒性-急性毒性級別法 Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method	體內試驗 減量	2002.02.08
		OECD TG 425 急性吞食毒性-上下增減劑量法 Acute Oral Toxicity - Up-and-Down Procedure	體內試驗 減量	2008.10.16
急毒性-吸入	OECD TG 403 急性吸入毒性 Acute Inhalation Toxicity 1.得以一種哺乳類動物進行試驗，以大鼠為佳。 2. Sighting study：每種濃度不應超過 3 隻雄性和 3 隻雌性（可能需要 3 隻動物/性別來確定性別差異）。 3. Limit test：一組三隻雄性和三隻雌性以極限濃度暴露於測試物品。 4. Main study：通常每個濃度使用 5 隻雄性和 5 隻雌性（或 5 隻易感受性動物，如果已知的話）進行，具有至少 3 種濃度。	OECD TG 433 急性吸入毒性-固定濃度法 Acute Inhalation Toxicity - Fixed Concentration Procedure	體內試驗 減量	2017.10.09
		OECD TG 436 急性吸入毒性-急性毒性級別法 Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method	體內試驗 減量	2009.09.07
皮膚刺激性/ 腐蝕性	OECD TG 404 急性皮膚刺激/腐蝕 Acute Dermal Irritation/Corrosion 1.得以一種動物進行試驗，以白兔為佳。 2.最初試驗 1 隻動物。 3.確認試驗 2 隻動物，或再追加第 3 隻。	OECD TG 430 體外皮膚腐蝕-透皮電阻試驗 In Vitro Skin Corrosion - Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)	體外試驗 替代	2015.07.28
		OECD TG 431 體外皮膚腐蝕-人體皮膚模型試驗 In Vitro Skin Corrosion - Human Skin Model Test	體外試驗 替代	2016.07.29
		OECD TG 435 皮膚腐蝕：體外膜阻隔試驗法 In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion (Corrositex)	體外試驗 替代	2015.07.28

		OECD TG 439 體外皮膚刺激-重組人表皮試驗 <i>In Vitro</i> Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method	體外試驗 替代	2015.07.28
		OECD GD 69 指導文件：定量結構活性關係模型之驗證 Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models [註 1]	電腦模擬 替代	2007.05.30
眼睛刺激性	OECD TG 405 急性眼睛刺激/腐蝕 Acute Eye Irritation/Corrosion 1.得以一種動物進行試驗，以白兔為佳。 2.最初試驗 1 隻動物；在進行第二隻動物的確證試驗之前，觀察應該允許確定嚴重性和可逆性。 3.確認試驗最多不超過 2 隻。	OECD TG 437 牛角膜混濁和通透性試驗 Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants)	離體試驗 替代	2017.10.09
		OECD TG 438 離體雞眼試驗 Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants [註 2]	離體試驗 替代	2018.06.25
		OECD TG 460 螢光素滲漏測試法：鑑別眼睛腐蝕與嚴重刺激物 Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	體外試驗 替代	2017.10.09
		OECD TG 491 短時間暴露體外試驗：鑑別 i)導致眼睛嚴重損傷的化學物質與 ii)不需分類眼睛刺激或嚴重眼睛損傷的化學物質 Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	體外試驗 替代	2017.10.09
		OECD TG 492 重建人類角膜上皮細胞(RhCE)試驗法：鑑別不需分類與標示眼睛刺激或嚴重眼睛損傷的化學品 Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage [註 2]	體外試驗 替代	2018.06.25
		OECD Daft 細胞傳感微生理紀錄儀試驗 The Cytosensor Microphysiometer (CM) Test Method	體外試驗 替代	納入草案
		OECD GD 69 指導文件：定量結構活性關係模型之驗證 Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models [註 1]	電腦模擬 替代	2007.05.30
皮膚過敏性	OECD TG 406 皮膚過敏 Skin Sensitisation 1.得以一種動物進行試驗，以天竺鼠或小鼠為佳。	OECD TG 429 皮膚過敏：局部淋巴結試驗 Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay [註 3]	體內試驗 替代	2010.07.22
		OECD TG 442A 皮膚過敏：局部淋巴結試驗:DA	體內試驗	2010.07.22

	<p>2.治療組至少使用 10 隻動物，對照組至少使用 5 隻動物。</p> <p>3.當使用少使用 20 隻試驗和 10 隻對照天竺鼠時，且不可能斷定試驗物質是敏化劑，強烈建議在另外的物種動物進行試驗，總共至少 20 隻試驗動物和 10 隻對照動物。</p>	<p>Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA</p>	減量	
		<p>OECD TG 442B 局部淋巴結試驗: BrdU-ELISA 或 BrdU-FCM Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA or -FCM [註 2]</p>	體內試驗 減量	2018.06.25
		<p>OECD TG 442C 皮膚過敏化學試驗：直接肽反應測試(DPRA) <i>In Chemico</i> Skin Sensitisation Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)</p>	化學試驗 替代	2015.0204
		<p>OECD TG 442D 皮膚過敏體外試驗：偵測危害結局路徑(AOP)關鍵事件-角質細胞活化 <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays Addressing the AOP Key Event on Keratinocyte Activation [註 2]</p>	體外試驗 替代	2018.06.25
		<p>OECD TG 442E 皮膚過敏體外試驗：偵測皮膚過敏危害結局路徑(AOP)關鍵事件-樹突細胞活化 <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays Addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation [註 2]</p>	體外試驗 替代	2018.06.25
基因毒性	<p>OECD TG 474 哺乳動物紅血球微核試驗 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test</p> <p>1.優選的啮齒動物物種是大鼠，但也可以使用其他啮齒動物物種。</p> <p>2.每個劑量水平應使用至少 10 隻動物（5 隻雌性和 5 隻雄性）。如果計劃進行臨時安樂死，則應該在研究完成之前計劃安樂死的動物數量增加數量。</p> <p>2.應考慮在對照組和最高劑量組中增加 10 隻動物（每性別 5 只）的附加衛星組，以觀察治療後至少 14 天的可逆性，持續性或延遲發生的毒性作用。</p> <p>OECD TG 475 哺乳動物骨髓染色體異常試驗 Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test</p> <p>1.通常使用大鼠，儘管小鼠也可能是合適的。如果報告中提供了科學依據，可以使用任何其他適當的哺乳動物物種。</p>	<p>OECD TG 471 細菌回復突變試驗 Bacterial Reverse Mutation Test</p>	細菌試驗 替代	1997.07.21
		<p>OECD TG 473 體外哺乳動物染色體異常試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test</p>	體外試驗 替代	2014.09.26
		<p>OECD TG 476 體外哺乳動物細胞基因突變試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test</p>	體外試驗 替代	2015.07.28
		<p>OECD TG 487 體外哺乳動物微核試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test</p>	體外試驗 替代	2016.07.29
		<p>OECD TG 489 哺乳動物體內試驗：鹼性彗星試驗分析 <i>In Vivo</i> Mammalian Alkaline Comet Assay</p>	體內試驗 減量	2016.07.29
		<p>OECD TG 490 體外哺乳類細胞基因突變試驗：胸腺嘧啶核苷激酶基因 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene</p>	體外試驗 替代	2016.07.29

<p>2.建立研究開始時的群體規模，每組提供至少 5 種可分析的一種性別動物，或每組二種性別。如果人體暴露於化學物質可能會因不同性別而有差異，例如某些藥物，則應進行適當的性別測試。</p> <p>3.作為最大典型動物要求的指南，兩個採樣時間的骨髓研究，三個劑量組和一個陰性對照組，加上一個陽性對照組（每組由五個單一性別的動物組成），將需要 45 隻動物。</p> <p>OECD TG 486 哺乳動物體內肝細胞非程序 DNA 合成試驗(UDS) Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells In vivo</p> <p>1.可以使用任何合適的哺乳動物物種，但通常使用大鼠。</p> <p>2.應使用足夠數量的動物，以考慮測試反應中的自然生物變化。動物數量應為每組至少 3 隻可分析動物。</p> <p>3.在積累了重要的歷史數據庫的情況下，併發的陰性和陽性對照組僅需要 1 或 2 隻動物。</p> <p>OECD TG 488 轉殖啮齒類動物體細胞與生殖細胞基因突變試驗 Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays</p> <p>1.目前可獲得多種轉基因小鼠基因突變檢測模型，並且這些系統比轉基因大鼠模型更廣泛地使用。如果大鼠顯然是比小鼠更合適的模型（例如，當研究僅在大鼠中看到的腫瘤的癌發生機制時，與大鼠毒性研究相關，或者如果已知大鼠代謝更能代表人類新陳代謝）應考慮使用轉基因大鼠模型。</p> <p>2.每組至少包括五隻動物；但是，如果統計效率不</p>			
--	--	--	--

	足，則應根據需要增加動物數量。 3.通常應該使用雄性動物。但可能存在單獨測試雌性的情況，例如，在測試人類女性特異性藥物，或在調查女性特定的新陳代謝時。如果兩性在毒性或代謝方面存在顯著差異，則需要雄性和雌性。			
致癌性		OECD TG 451 致癌性研究 Carcinogenicity Studies	體內試驗 減量	2009.09.08
		OECD TG 453 結合慢性毒性/致癌性研究 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies	體內試驗 減量	2009.09.08
生殖毒性	OECD TG 415 一代生殖毒性研究 (2017.12.12 刪除) One-Generation Reproduction Toxicity Study	OECD TG 443 擴展的一代生殖毒性研究 Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study	體內試驗 減量	2012.10.02
生態毒理資訊項目	水生生物測試方法	替代方法	試驗分類 替代方式	最後版本 修正日期
非脊椎動物 (如水蚤)之 短期毒性		OECD TG 202 蚤類急性活動抑制試驗 Daphnia Acute Immobilisation Test	體外試驗 替代	2004.11.23
對水生藻類 及藍綠藻的 毒性		OECD TG 201 藻類生長抑制試驗 Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test	體外試驗 替代	2011.07.28
魚類之短期 毒性	OECD TG 203 魚類急性毒性試驗 Fish Acute Toxicity Test 1.每個試驗組至少 7 隻魚。 2.至少 5 種濃度的測試物質組和 1 種未處理的對照組，或再增加 1 次重複。	OECD TG 236 魚胚胎急毒性(FET)試驗 Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test	體外試驗 替代	2013.07.26
生物蓄積： 水生生物/底	OECD TG 305 生物蓄積-流水式魚類試驗 Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure	OECD TG 319A 體外利用冷凍保存虹鱒肝細胞測定肝固有清除率 Determination of <i>in vitro</i> intrinsic clearance using cryopreserved rainbow trout hepatocytes (RT-HEP) [註 4]	體外試驗 替代	2018.06.25

泥	<p>1.生物濃縮魚測試包括兩個階段：暴露（攝取）和暴露後（淨化）。</p> <p>2.在攝取階段，一種魚的一組魚以一種或多種選擇的濃度暴露於測試物質（取決於測試物質的性質），以及對照組。最小化是更少的魚類取樣。</p>	<p>OECD TG 319B 體外利用虹鱒肝 S9 亞細胞萃取液測定肝固有清除率 Determination of <i>in vitro</i> intrinsic clearance using rainbow trout liver S9 sub-cellular fraction (RT-S9) [註 4]</p>	<p>體外試驗 替代</p>	<p>2018.06.25</p>
<p>[註 1]： 定量結構關係(Quantitative structure-activity relationship, QSAR)分析為電腦模擬預測(<i>in silico</i>)方法之一，亦為替代方法。相較於台灣目前只在毒理資訊項目中的眼睛刺激與皮膚刺激/腐蝕項目可以接受 QSAR 分析報告；歐盟、美國接受以 QSAR 預測生態毒理的分析報告並無限制特定項目，但預測結果須經過美國環保署專家評估過後才可以接受；而日本僅接受生物累積性的預測項目；中國則未開放 QSAR 之預測，除非在動物實驗無法評估時，或其他特殊狀況才得以使用 QSAR 預測；目前韓國接受 QSAR 分析報告的項目較多，包含毒理資訊項目的急毒性(吞食與皮膚)、皮膚刺激性/腐蝕性、皮膚過敏性與基因毒性等項目，以及生態資訊項目的水中生物降解性、魚類與水蚤短期毒性試驗項目。</p> <p>[註 2]： OECD 於 2018 年發佈 OECD TG 438、TG 492、442B、442D 與 442E 等測試規範之更新。TG 438 為改善試驗之預測效力；TG 492、442B 與 442D 則是分別納入相似或改良的 Me-too 試驗；而 442D 與 442E 因為納入 Me-too 試驗而將測試規範名稱改以 AOP 為主題，在台灣「新化學物質與既有化學物質資料登錄工具說明」內尚未更名。</p> <p>[註 3]： PETA 國際科學聯合會(PISC)表示，LLNA 試驗建議只在管理機構要求時才使用，盡可能使用現有的非動物測試方法。</p> <p>[註 4]： OECD TG 319A 與 319B 為 OECD 於 2018 年發佈屬於體外試驗的新測試規範，用以改善待測化學物質於魚類中生物積蓄之電腦模擬預測效果，目前尚未內入台灣化學品登錄的建議測試規範。</p>				
<p>[參考資料]：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OECD 化學物質測試規範，http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm，經濟合作暨發展組織(OECD)，2018 年 6 月 25 日最後更新。 2. 國際上已驗證的替代方案，https://www.piscltd.org.uk/alternatives/，PETA 國際科學聯合會(PISC)，截至 2017 年。 3. 美國管理機構已接受的替代方法，https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/accept-methods/index.html，美國國家毒理學計畫(NTP)，2018 年 7 月 9 日最後更新。 4. 已驗證與接受的替代方法，http://alttox.org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/，毒理學測試中使用非動物方法(AltTox)，2016 年 11 月 20 日最後更新。 5. 「106 年化學物質登錄之毒理及生態毒理資訊項目測試方法評估計畫」期末報告。行政院環保署，2017 年 12 月。 6. 「新化學物質及既有化學物質資料登錄工具說明」(第一版)，https://chemicalwatch.com/downloads/GuidanceforNewandExisting.pdf。行政院環境保護署-化學物質登錄中心，2015 年 8 月。 				

資料來源：環境保護署(2016)

表 4-4-1 化粧品相關法規盤點及修訂建議

<p>1. 歐盟 (EU) 從 2009 年開始通過後幾乎完全禁止銷售經過化粧品動物實驗，和禁止化粧品相關動物測試。</p> <p>2. 在 2013 年，歐盟法規 1223/2009 關於化粧品動物實驗監管，進口化粧品原料動物測試禁止歐盟消費者市場的禁令，但仍然可以賣給歐盟以外的國家。</p> <p>3. 挪威同時與歐盟禁止化粧品動物實驗。</p> <p>4. 台灣衛福部也公布自 108 年 11 月 9 日起施行修正化粧品衛生管理條例部分條文，依同條例第 23 條之 2 第 3 項規定，化粧品製造、輸入或販賣業者於國內進行化粧品或化粧品成分之安全性評估，均不得以動物作為檢測對象。除該成分被廣泛使用，且其功能無法以其他成分替代，或具評估資料顯示有損害人體健康之虞，須進行動物試驗者，其申請程序及其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。</p>		
國內法規名稱 及動物測試項目	國外規範之參考 及替代方法	備註
<p>急性毒性試驗 (Acute systemic toxicity)</p> <p>OECD TG 401 急性吞食毒性 (2002.12.20 刪除)</p> <p>1. 至少使用兩種動物：一般實驗動物使用小白鼠 (mouse)、大白鼠 (rat)、天竺鼠 (guinea pig)、兔子或狗等。</p> <p>2. 動物數目 > 10，實驗動物雌雄兩性都要使用。</p> <p>OECD TG 403 急性吸入毒性</p> <p>1. 得以一種哺乳類動物進行試驗，以大鼠為佳。</p> <p>2. Sighting study：每種濃度不應超過 3 隻雄性和 3 隻雌性 (可能需要 3 隻動物/性別來確定性別差異)。</p> <p>3. Limit test：一組三隻雄性和三隻雌性以極限濃度暴露於測試物品。</p> <p>4. Main study：通常每個濃度使用 5 隻雄性和 5 隻雌性 (或 5 隻易感受性動物，如果已知的話) 進行，具有至少 3 種濃度。</p>	<p>OECD TG 423- Acute toxic class method(ATC)</p> <p>OECD TG 436- Inhalation toxicity- acute toxic class method</p>	
<p>皮膚刺激試驗 (Skin irritation) OECD TG 404</p> <p>1. 得以一種動物進行試驗，以白兔為佳。</p> <p>2. 最初試驗 1 隻動物。</p> <p>3. 確認試驗 2 隻動物，或再追加第 3 隻。</p>	<p>OECD TG 435- corrositex skin corrosivity test</p> <p>OECD TG 431-EPiSkin corrosivity test</p> <p>OECD TG 431-EPiDerm corrosivity test</p> <p>OECD TG 431-Skin Ethic RHE skin corrosivity test</p> <p>OECD TG 431-EST-1000 Skin corrosivity test</p> <p>OECD TG 431-Rat TER Skin corrosivity test</p> <p>OECD TG 439-Reconstructed human epidermis (RhE) test</p>	
<p>眼睛刺激試驗 (Eye irritation) OECD TG 405</p>	<p>OECD TG 432- 3T3 NRU Phototoxicity Test</p>	

<p>1.得以一種動物進行試驗，以白兔為佳。</p> <p>2.最初試驗1隻動物；在進行第二隻動物的確證試驗之前，觀察應該允許確定嚴重性和可逆性。</p> <p>3.確認試驗最多不超過2隻。</p>	<p>OECD TG 437- Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test Method</p> <p>OECD TG 438-Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method</p> <p>OECD TG 492- Reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method (e.g. EpiOcularTM)</p> <p>OECD TG 491- Short time exposure (STE) <i>in vitro</i> method.</p>	
<p>皮膚敏感試驗 (Skin sensitization) OECD TG 406</p> <p>1.得以一種動物進行試驗，以天竺鼠或小鼠為佳。</p> <p>2.治療組至少使用10隻動物，對照組至少使用5隻動物。</p> <p>3.當使用少使用20隻試驗和10隻對照天竺鼠時，且不可能斷定試驗物質是敏化劑，強烈建議在另外的物種動物進行試驗，總共至少20隻試驗動物和10只對照動物。</p>	<p>OECD TG 429- Murine local lymph node assay (LLNA) for skin sensitization (20% reduction)</p>	

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署(2018)

表 4-5-1 醫療器材相關法規盤點及修訂建議

國內法規名稱 及動物測試項目	國外規範之參考 及替代方法	3R 建議及說 明	Reference citation 替代方法標記為粗體 國外規範無另標記
刺激性試驗： 動物皮膚刺激試驗	<p>3R替代方法： Reconstructed human epidermis (RhE) test (OECD TG 439, revised in 2015)</p> <p>國外規範： 1.ISO 10993-10 Tests for irritation and skin sensitization 2.OECD #404 Acute dermal irritation/corrosion</p>		<p>OECD TG439 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method_9789264242845-en OECD #404 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264070622-en</p>
刺激性試驗： 動物眼刺激試驗	<p>3R替代方法： 1.Reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method (e.g. EpiOcularTM) (OECD TG 492, published in 2015) 2.Short time exposure (STE) <i>in vitro</i> method. (OECD TG 491, published in 2015) 3.Bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method (OECD TG 437, revised in 2013) 4.Isolated chicken eye (ICE) test method(OECD TG 438, revised in 2013) 5.Fluorescein leakage test method (OECD TG 460)</p> <p>國外規範： 1.ISO 10993-10 Tests for irritation and skin sensitization 2.OECD #405 Acute eye irritation/corrosion</p>		<p>OECD TG 492 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-492-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-identifying-chemicals-not-requiring-classification-and-labelling-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264242548-en OECD TG 491 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-491-short-time-exposure-in-vitro-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264242432-en OECD TG 437 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-437-bovine-corneal-opacity-and-permeability-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264203846-en OECD TG 438 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-438-isolated-chicken-eye-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264203860-en OECD TG 460</p>

			https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-460-fluorescein-leakage-test-method-for-identifying-ocular-corrosives-and-severe-irritants_9789264185401-en OECD #405 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion_9789264185333-en
皮內刺激性試驗: 動物皮內下刺激試驗	國外規範: 1.ISO 10993-10 Tests for irritation and skin sensitization 2.OECD #404 Acute dermal irritation/corrosion		OECD #404 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264070622-en
過敏反應試驗: 天竺鼠極大化試驗(GPMT) 局部淋巴結分析測試 (LLNA)	3R替代方法: 1.ARE-Nrf2 luciferase test method (e.g. keratinoSens™ assay) (OECD TG 442D, published in 2015) 2.Direct peptide reactivity assay (DPRA) (OECD TG 442C, published in 2015) 3.Human cell line activation test (h-CLAT) (OECD TG 442E, revised in 2017) 4.IL-8 Luc assay (OECD TG 442E, published in 2017) 5.U937 Skin Sensitization Test (U-SENSTM) (OECD TG 442E, published in 2017) 國外規範: 1.ISO 10993-10 Tests for irritation and skin sensitization 2.OECD #406 Skin sensitization 3.OECD #429 Skin sensitisation		OECD TG 442D https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation_9789264229822-en OECD TG 442C https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442c-in-chemical-skin-sensitisation_9789264229709-en OECD TG 442E https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation_9789264264359-en OECD #406 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-406-skin-sensitisation_9789264070660-en OECD #429 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skin-sensitisation_9789264071100-en
血液相容性試驗: 4小時犬科動物靜脈無肝素 模型 4-hour canine non-anticoagulated venous implant (NAVI) model	國外規範: 1.ISO 10993-4 Selection of tests for interactions with blood		
系統性毒性試驗: 急性系統性毒性試驗	3R替代方法: “Organ-on-a-chip” systems – microchips seeded with		Organ on a chip FDA announcement https://www.fda.gov/food/newsevents/constituentupdates/ucm5515

	human cells – offer one approach to replace acute systemic toxicity testing on animals (The US NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) is sponsoring a multi-year program to identify and validate <i>in vitro</i> replacements for <i>in vivo</i> acute systemic toxicity tests. The US medical device industry is participating in this process) 國外規範: ISO10993-11 Tests for systemic toxicity		<u>03.htm</u>
重覆劑量亞急性/亞慢毒性試驗: 亞急/亞慢毒性試驗	國外規範: ISO10993-11 Tests for systemic toxicity		
慢毒性試驗: 慢性毒性試驗	國外規範: 1.ISO10993-11 Tests for systemic toxicity 2.OECD #452 Chronic Toxicity Studies		OECD #452 <u>https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-452-chronic-toxicity-studies_9789264071209-en</u>
熱原性試驗: 兔子熱原性試驗	3R替代方法: 1.Human monocyte activation tests(MAT) (European Pharmacopoeia (EP)Chapter 2.6 .30)) 2.Limulus amoebocyte lysate (LAL) test 國外規範: USP 151 Pyrogen Test	LAL test 缺點在於無法做為 non-endotoxin pyrogen 類的熱原性試驗	
植入試驗: 皮下,肌肉, 骨組織植入試驗	國外規範: ISO 10993-6 Tests for local effects after implantation		
基因毒性試驗: 啮齒類骨髓細胞染色體異常測試法 啮齒類骨髓細胞之微核測試法 啮齒類周邊血液之微核測	3R替代方法: 1. <i>In vitro</i> micronucleus test (OECD TG 487, revised in 2016) 2.Bacterial reverse mutation test (OECD TG 471, revised in 1997) 3. <i>In vitro</i> mammalian chromosome aberration test (OECD TG 473, revised in 2016) 4. <i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation test (OECD		OECD TG 487 <u>https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_9789264091016-en</u> OECD TG 471 <u>https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en</u> OECD TG 476 <u>https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-test_9789264071322-en</u>

試法	TG 476, revised in 2016) 5. <i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation tests using the thymidine kinase gene (OECD TG 490, published in 2016) 國外規範: 1. OECD #475 Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test 2. OECD #474 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test		OECD TG 490 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-490-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-tests-using-the-thymidine-kinase-gene_9789264242241-en OECD #475 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-475-mammalian-bone-marrow-chromosomal-aberration-test_9789264264786-en OECD #474 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_9789264264762-en
生殖與發育毒性試驗: 產前發育毒性試驗	國外規範: OECD #414 Prenatal Developmental Toxicity Study		OECD #414 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en
生殖與發育毒性試驗: 單代生殖毒性試驗	國外規範: OECD #415 One-Generation Reproduction Toxicity Study		OECD #415 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-415-one-generation-reproduction-toxicity-study_9789264070844-en
生殖與發育毒性試驗: 兩代生殖毒性試驗	國外規範: OECD #416 Two-Generation Reproduction Toxicity Study		OECD #416 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity_9789264070868-en
致癌性試驗: 啮齒類長期致癌性生物分析	3R替代方法: <i>In vitro</i> cell transformation assays (CTA) (OECD GD 214, published in 2015; OECD GD 231, published in 2016) 國外規範: 1. OECD #451 Carcinogenicity Studies 2. OECD #453 Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies		OECD GD 214 http://www.oecd.org/env/ehs/testing/Guidance-Document-on-the-in-vitro-Syrian-Hamster-Embryo-Cell-Transformation-Assay.pdf OECD GD 231 https://www.oecd.org/env/ehs/testing/ENV_JM_MONO(2016)1.pdf OECD #451 https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies_9789264071186-en OECD #453 https://www.oecd-ilibrary.org/search?value1=test+no.+453%3A+combined+chronic+toxicity%2Fcarcinogenicity+studies&option1=quicksearch&facetOptions=51&facetNames=pub_igoId_facet&operator51=AND&option51=pub_igoId_facet&value51=%27igo%2Foecd%27

資料來源：美國食品藥物管理局(2013)

表 4-6-1 動物用藥品及疫苗相關法規盤點及修訂建議

產品項目	國內法規名稱及動物測試項目	國外規範之參考及替代方法	3R 建議及說明	備註
動物用生物藥品	<p>動物用藥品管理法第 18 條 「動物用生物藥品，於製成或輸入報關完稅後，製造業者或輸入業者應逐批向直轄市或縣(市)主管機關申請抽樣檢驗，經該管主管機關派員抽取樣品，查驗合格並封緘後，始得出售。」</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.除美國及日本外，其他國家無規定需逐批檢驗。 2.美國為逐批申請，抽樣檢驗。日本施行種批檢驗制度，同一批種毒生產的最終產品不做檢驗。 3.以市場的不良反應回報制度監控藥品品質。 4.不定期抽查市面販售產品檢驗品質。 5.嚴格執行查廠制度，監控動物藥品製造廠生產品質。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.建議修改動物用藥品管理法第 18 條為「動物用生物藥品，於製成或輸入報關完稅後，<u>製造業者或輸入業者應向直轄市或縣(市)主管機關申請逐批查驗，經該管主管機關查驗合格並封緘後</u>，始得出售。」 2.可大量減少實驗動物之使用，預計每年減少 5,000 隻以上之動物使用量。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.歷年動物用生物藥品檢驗合格率皆為 97% 以上，目前所施行的逐批檢驗制度，政府耗費大量人力、物力及動物，檢驗廠商每批生產之產品品質，然產品品質應由廠商負責，而非由政府為其背書。 2.政府應以風險管理的方式監控動物用生物藥品品質，以逐批查驗但抽樣檢驗方式監控上市前藥品品質，上市後產品以市場抽樣檢驗及不良反映回報制度，加強監控，並嚴格執行查廠制度，加強製造端的品質監控。
	<p>動物用藥品檢驗標準 依據動物用藥品檢驗標準各章節內容，檢驗項目中須以動物試驗進行包含有安全試驗、效力試驗、力價試驗、認定試驗、發痘試驗等。</p>	<p>一、SEP(豬黴漿菌性肺炎)不活化疫苗:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.日本檢驗標準:以小鼠為試驗對象動物，免疫組經免疫後 4 週採血，將免疫組及對照組所得之血清實施 Indirect ELISA。 2.歐洲藥典:依廠規進行疫苗相對效價試驗。 <p>二、PCV2(第二型豬環狀病毒)不活化疫苗</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.日本檢驗標準:依據依疫苗種類不同，可依下列方法擇一試驗，包括:(1)抗原相對效價試驗(2)血清相對效價試驗及(3)抗原含有量試驗，過程中皆未使用豬隻，而以 	<p>一、取代-以體外試驗取代動物試驗</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 以生菌數試驗或細胞株中和抗體取代實驗動物效力試驗，舉例如家禽基改大腸桿菌活菌苗 2.豬瘟認定試驗，以分子生物學方式(PCR)取代兔子發熱試驗 <p>二、精緻化-以血清抗體檢測方法取代攻毒試驗，或以小動物替代對象動物效力試驗</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 如 SEP(豬黴漿菌性肺炎)不活化疫 	

		<p>ELISA 方式取代效力試驗</p> <p>三、疫苗安全試驗:</p> <p>1.歐洲藥典:取消逐批檢驗中對象動物安全試驗</p> <p>(In the interest of the 3Rs (replacing, refining and reducing the use of animals in tests), the European Pharmacopoeia Commission also adopted the deletion of the target animal batch safety test (TABST) from the European Pharmacopoeia for all veterinary vaccines. The deletion of the TABST goes a step further than the option, available since 2004, of waiving use of the TABST for established vaccines)</p>	<p>苗)以血清抗體檢測取代攻毒試驗</p> <p>2.牛流行熱不活化疫苗效力試驗以兔子血清中和抗體取代</p> <p>3.新城病免疫後攻毒試驗以血球凝集抑制試驗抗體評估取代</p> <p>三、減量-減少實驗動物使用數量</p> <p>1.如 SEP(豬黴漿菌性肺炎不活化疫苗)以相對效價試驗(Relative Potency Assays)取代攻毒試驗,減少豬隻使用量。</p>	
	<p>動物用藥品新藥試驗辦法-動物用生物藥品新藥試驗規範</p> <p>1. 試驗項目包含:特性試驗、無菌試驗、防腐劑含有量試驗、真空度試驗、微生物含有量試驗、力價試驗、純潔試驗、毒力回歸試驗、安全試驗及效能試驗。</p> <p>2. 其中與動物試驗有關項目為安全試驗、毒力回歸試驗、效能試驗及及防檢局技審會委員要求試驗項目。</p>	<p>1.參考疫苗原廠試驗模式,評估動物效力試驗與非動物試驗之間(如病毒含有量、細菌含有量、蟲卵數、抗原含有量等、相對效價試驗及抗體力價評估)是否有顯著關聯性,後續疫苗評估模式可以非動物模式取代。</p>	<p>精緻化、減量:</p> <p>1.評估及審查疫苗原廠技術資料、試驗模式及其試驗數據,新藥試驗前所撰寫之委託試驗計畫書或田間試驗取代委託試驗計畫書中,可估算最少具統計意義所需之動物數量,避免過度使用,亦可同時評估原對象動物攻毒試驗模式是否可由後續血清抗體或其他不須試驗動物評估模式取代。</p> <p>2.以使用較低等的生物、免疫學的方法及統計方法的精進而減少動物的使用量。</p>	
	<p>動物用藥品新藥試驗辦法-基因改造動物用生物藥品新藥試驗規範</p> <p>包含前款動物用生物藥品新藥試驗內容及具隔離試驗措施與管制生物體毒力有關安全性與風險評估試驗。其中與動物試驗有關</p>		<p>精緻化、減量:</p> <p>1.評估及審查疫苗原廠技術資料、試驗模式及其試驗數據,新藥試驗前所撰寫之委託試驗計畫書或田間試驗取代委託試驗計畫書</p>	

	項目為安全試驗、效力試驗、力價試驗、回歸試驗及防檢局技審會委員要求試驗項目。		中，可估算最少具統計意義所需之動物數量，避免過度使用，亦可同時評估原對象動物攻毒試驗模式是否可由後續血清抗體或其他不須試驗動物評估模式取代。 2.以使用較低等的生物、免疫學的方法及統計方法的精進而減少動物的使用量。	
動物用 一般 藥品	<p>一、 動物用藥品新藥試驗辦法-動物用一般藥品新藥試驗規範</p> <p>A. 動物測試項目：藥物殘留試驗</p> <p>B. 動物數目：至少應有足以分成4個不同時間之16隻試驗動物進行取樣，或足以評估藥物原形及其代謝物殘留消退趨勢之取樣動物數目進行試驗；其各類動物應取樣隻數如下：</p> <p>a.組織殘留試驗：牛、豬及羊之屠宰，每間隔時間點至少4隻；家禽之屠宰時間，至少應有6個樣本組織。</p> <p>b.乳汁殘留試驗：至少應從所有泌乳階段之畜群，隨機挑選8隻為樣本。</p> <p>c.蛋類殘留試驗：每間隔時間點，隨機收集6個至10個雞蛋。</p> <p>d.魚類殘留試驗：每個採樣時間，至少應從6隻至20隻中，隨機採集5個至6個樣本。</p>	對象動物殘留性試驗 VICH GL48 (2016)- <u>Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods</u>	<p>1. 依據 VICH GL48 (2016)對象動物殘留試驗規範一次試驗所需實驗動物數量，牛、豬及羊至少各需16頭以上與家禽至少24隻以上，與國內動物用藥品新藥試驗辦法-動物用一般藥品新藥試驗規範所需實驗動物數量相同。</p> <p>2. 對象動物殘留試驗為實際評估藥物停藥期與制定最大殘留容許量(MRLs)，對國內用藥安全和食品安全政策推行有關，現尚無其它體外培養的細胞、組織、器官及電腦模擬等方式，可取代殘留試驗；實驗動物減量方面，國內試驗規範所需實驗動物數量與VICH規範相同，受試動物之數量已達到足供統計分析之數量，故無法減少實驗動物數量。在精緻化方面，應著重人員純熟操作技術、精準實驗設計，以及人道實驗管理，以精確評估藥物原形及其代謝物殘留消退之趨勢。</p>	
	二、 動物用藥品新藥審議資料-一般藥品新	1. 安全性試驗	1. 動物用藥品新藥審議資料-一般	

<p>藥品試驗基準 (2004.8.31 劉朝鑫博士校正)</p> <p>1. 安全性試驗基準</p> <p>(1) 實驗動物毒性試驗</p> <p>A. 急性毒性試驗：所需實驗動物總數，小白鼠及大白鼠至少各需 40 隻，共需 80 隻。</p> <p>B. 短期毒性試驗：所需實驗動物總數至少需 40 隻。</p> <p>C. 慢性毒性試驗：所需實驗動物總數至少需 80 隻。</p> <p>D. 致癌性試驗：所需實驗動物總數至少為 400 隻。</p> <p>E. 致畸胎性試驗(出生前發育毒性)：所需實驗動物總數，大白鼠或小白鼠至少需 80 隻，或者兔子至少需 32 隻。</p> <p>F. 一世代生殖毒性試驗：所需實驗動物總數，大白鼠或小白鼠至少需 160 隻。</p> <p>(2) 對象動物毒性試驗</p> <p>A. 毒性試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 12 頭，禽類至少需 40 隻，水產養殖動物至少需 80 尾。</p> <p>B. 忍受性試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 4-8 頭，禽類至少需 4-8 隻，水產養殖動物至少需 4-8 尾。</p> <p>2. 殘留試驗基準</p> <p>(1) 實驗動物代謝試驗：所需實驗動物總數，具統計學上意義至少需 6 隻以上。</p> <p>(2) 對象動物殘留試驗：所需實驗動物總數，牛、豬及羊至少各需 16 頭、家禽至少 24 隻，養殖水產動物至少 24-80 尾。</p> <p>3. 效果試驗基準</p>	<p>(1) 重覆劑量毒性試驗 VICH GL31(2004)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Repeat-dose (90 days) Toxicity Testing</u></p> <p>(2) 重覆劑量慢性毒性試驗 VICH GL37(2005)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Repeat-dose (chronic) toxicity testing</u></p> <p>(3) 生殖毒性試驗 VICH GL22(2014)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Reproduction Testing</u></p> <p>(4) 懷孕及胚胎毒性試驗 VICH GL32(2004)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Developmental Toxicity Testing</u></p> <p>(5) 基因毒性試驗 VICH GL23(2015)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Genotoxicity Testing</u></p> <p>(6) 致癌性試驗 VICH GL28(2006)-<u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drug in human food: carcinogenicity testing</u></p> <p>(7) 對象動物安全性試驗 VICH GL43(2009)-<u>Target Animal Safety for Pharmaceuticals</u></p> <p>2. 殘留性試驗</p> <p>(1) 實驗動物藥物代謝試驗替代模式 VICH GL47(2012)-<u>Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing</u></p>	<p>藥品新藥試驗基準，所列安全、殘留及效果試驗所需實驗動物數量，建議如下：</p> <p>(1) 實驗動物毒性試驗各項試驗所需試驗動物數均已符合 VICH 規範，應參考體外培養的細胞、組織、器官等方式，以替代實驗動物試驗，惟需進行試驗方法相關確效評估。</p> <p>(2) 「對象動物毒性試驗」中的忍受性試驗，可依據 VICH 相關規範評估是否需執行，或者將對象動物「毒性試驗」和「忍受性試驗」合併進行，以減少試驗動物數量。</p> <p>(3) 殘留試驗基準中「實驗動物代謝試驗」，可參照 VICH GL47 替代模式進行，以減少實驗動物數量。</p> <p>(4) 抗蠕蟲劑效果試驗，現行國內基準為各組使用哺乳動物至少 10 頭、禽類至少 20 隻。建議依據 VICH GL7、12-16 及 19-21 相關規範，各劑量組應選擇至少 6 隻哺乳動物或家禽作為試驗動物。</p> <p>2. 動物用藥品新藥審議資料-一般藥品新藥試驗基準中，所列相關動物測試項目，為新藥開發階段，業者所需負責進行。業者需擬定符合基準之試驗計畫，送交</p>
---	---	---

<p>(1) 抗菌劑效果試驗</p> <p>A. 有效劑量選定試驗：所需實驗動物總數至少需 48 隻。</p> <p>B. 有效劑量確認試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 10-200 頭、禽類至少需 40-200 隻。</p> <p>C. 畜牧場效果試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 20-400 頭、禽類至少需 80-400 隻。</p> <p>(2) 抗蠕蟲劑效果試驗</p> <p>A. 有效劑量選定試驗：所需實驗動物總數至少需 48 隻。</p> <p>B. 有效劑量確認試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 20 頭，禽類至少 40 隻。</p> <p>C. 畜牧場效果試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 40 頭，禽類至少 80 隻。</p>	<p><u>animals: Comparative metabolism studies in laboratory animals</u></p> <p>(2) 對象動物殘留性試驗 VICH GL48 (2016)-<u>Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods</u></p> <p>3. 抗蠕蟲劑效果試驗</p> <p>A. 綿羊 VICH GL13 (2001)</p> <p>B. 牛 VICH GL12(2001)</p> <p>C. 山羊 VICH GL14 (2001)</p> <p>D. 馬 VICH GL15 (2002)</p> <p>E. 豬 VICH GL16 (2002)</p> <p>F. 犬 VICH GL19 (2002)</p> <p>G. 貓 VICH GL20 (2002)</p> <p>H. 禽 VICH GL21 (2002)</p>	<p>防檢局藥品技術審議委員會審查試驗內容。建請防檢局於藥品技術審議委員會，遵循實驗動物 3R 原則嚴格審查試驗計畫。</p> <p>3. 衛生福利部食品藥物管理署於民國 87 年公告「藥品非臨床試驗安全性規範」，藉由非臨床安全性評估瞭解毒性作用的標靶器官、劑量依賴性、與曝露量的關係，及適當地評估毒性作用的可恢復性，並依據 3R(減少/精簡/取代)原則，減少動物使用及製藥研發所需資源。建議防檢局應配合 OECD、VICH 等國際相關規範，研擬「動物用藥品非臨床試驗安全性規範」，以落實實驗動物 3R 精神。</p>	
<p>三、動物用藥品檢驗標準-第六節注射劑安全試驗：</p> <p>1. 試驗動物：體重 15 至 20 公克健康小白鼠。</p> <p>2. 動物數目：小白鼠 5 隻。</p> <p>3. 一次試驗所需實驗動物總數，小白鼠需 5 隻；如有一隻以上死亡者，須另取體重 20 至 25 公克健康小白鼠 5 隻重行試驗，故共需 10 隻。</p>	<p>藥品成品檢驗依據藥典規範並大幅度減少執行安全試驗(急毒性試驗)。因製程改進，原料品質相對穩定安全，製劑是否遭污染則由無菌試驗及內毒素試驗判斷。</p>	<p>1.法規未修正之前，建議廠商依能力放大注射劑產品批量，可減少安全試驗試驗次數。</p> <p>2.廠商亦可考慮委託 GLP 實驗室集中試驗，減少實驗動物使用。</p> <p>3.未來法規修正後，注射劑檢驗標準可望符合國際潮流依照藥典執行內毒素試驗並捨棄安全試驗。</p>	
<p>四、動物用藥品生體可用率及生體相等性試驗基準(草案)第八條第六款： 交叉試驗：動物總數需等於或大於 12 隻。</p>	<p>VICH GL52 (2016)- <u>Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study</u></p>	<p>防檢局尚未正式公告「動物用藥品生體可用率及生體相等性試驗基準」，建議參考 VICH GL52 制定該基準，並規範業者執行試驗前，應</p>	

	平行試驗：動物總數需等於或大於 24 隻。		將相關計畫書提交防檢局藥品技術審議委員會審查，以符合實驗動物 3R 原則。	
--	-----------------------	--	---------------------------------------	--

資料來源：行政院農業委員會動植物防疫檢疫局 (2017)

表 4-7-1 農藥相關法規盤點及修訂建議

產品項目	國內法規名稱及動物測試項目	國外規範之參考及替代方法	3R 建議及說明	備註
1.有機化學製劑農藥	口服急毒性	OECD 2001 TG 420 (Fixed Dose Procedure)/2001 TG 423 (Acute Toxic Class Method)/2008 TG 425 (Up and Down Procedure) 減量規範(單一性別)；OECD acute toxicity waiver guidance 237 (2016)	1.依產品測試時間要求申請農藥登記者須繳交符合減量規範試驗報告。 2.強化國內各測試單位採用減量規範。 3.建議農藥主管機關對由原體資料推估方式不再進行成品農藥試驗。	農業藥物毒物試驗所(藥毒所)已可出具符合減量規範試驗報告
	皮膚急毒性	OECD 2017 TG 402 (Fixed Dose Procedure)減量規範(單一性別)；OECD acute toxicity waiver guidance 237 (2016)；Rarely dermal classification lower than that for oral (Creton <i>et al</i> 2010, Moore <i>et al</i> 2013)	1.依產品測試時間要求申請農藥登記者須繳交符合減量規範試驗報告。 2.強化國內各測試單位採用減量規範。 3.建議農藥主管機關對由原體資料推估方式不再進行成品農藥試驗。 4.國際朝可免除皮膚急毒性試驗需求(口服急毒性低者)	
	呼吸急毒性	OECD 2009 TG 403/ OECD 2018 TG 433；OECD acute toxicity waiver guidance 237 (2016)	建議農藥主管機關對由原體資料推估方式不再進行成品農藥試驗	
	眼刺激性	OECD 2017 TG 405 精緻化規範，增加麻醉劑使用(2012)；OECD 2018 TG 438 取代，使用雞隻屠體後分離其眼睛使用	1.依產品測試時間要求申請農藥登記者須繳交符合減量規範試驗報告。 2.強化國內各測試單位採用減量規範。 3.建議農藥主管機關待未來國內外此取代技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	藥毒所已可出具符合精緻化規範試驗報告
	皮膚刺激性	OECD 2016 TG 431/OECD 2016 TG 439 取代規範，體外皮膚腐蝕性(OECD 431)與刺激性(OECD 439)試驗為使用重組人類表皮(reconstructed human epidermis, RHE)之測試方法	建議農藥主管機關待未來國內外取代技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	
	皮膚過敏性	OECD TG 2010 429/OECD 2010 TG 442A/OECD 2018 TG 442B 減量規範，以小鼠取代天竺鼠，歐盟不再接受使用天竺鼠的規範的試驗報告 OECD 2018 TG 442C(In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay, DPRA) 利用直接胜肽反應性之測試方法/OECD 2018 TG 442D(in vitro skin sensitisation assays addressing the aop key event on	1.依產品測試時間要求申請農藥登記者須繳交符合減量規範試驗報告。 2.強化國內各測試單位採用減量規範。 3.建議農藥主管機關待未來國內外取代技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	藥毒所已可出具符合減量規範試驗報告

	keratinocyte activation)利用皮膚角質細胞之測試方法，取代規範		
90 日餵食毒性	OECD 2018 TG 408 減量與精緻化規範，在結果量測分析上增加內分泌干擾相關的評估指標：甲狀腺素相關的指數為必要量測數據，其他性腺相關的指數則鼓勵量測以達到動物利用最大化。	1.其目的不僅為精緻化現有的試驗方法，更可以減少為了量測試驗物質內分泌干擾作用而再進行的動物試驗，降低動物使用量。 2.建議農藥主管機關待未來國內外此技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	
90 日呼吸毒性	OECD 2018 TG 413 規範無特別精進方法		
哺乳動物細胞遺傳學體內試驗	OECD 2016 TG 474 規範無特別精進方法		
長期餵食毒性	OECD 2018 TG 452/453, Kobel <i>et al</i> (2010, 2014) 減量與精緻化規範，已繳 90 日餵食毒性試驗者可取代狗之 1 年餵食毒性；齧齒類(大小鼠)試驗期間可縮短為 12 月。	已建議及提出修訂理化性及毒理試驗準則，加入已繳 90 日餵食毒性試驗者可取代狗之 1 年餵食毒性試驗	
致腫瘤性	OECD 2018 TG 451/453, Billington <i>et al</i> (2010) 減量規範，免除小鼠致腫瘤性試驗	建議農藥主管機關修訂理化性及毒理試驗準則	
生殖毒性	OECD 2018 TG 443 規範無特別精進方法		
出生前發育毒性	OECD 2015 TG 414/ Hannas <i>et al</i> (2016)精緻化規範，飼料餵飼取代胃管強迫灌食。 OECD 2018 TG 414 減量與精緻化規範，在結果量測分析上增加內分泌干擾相關的評估指標：增加量測母鼠的甲狀腺素相關指數和胎兒的泌尿生殖道距離等。上述增測部分目前只針對大鼠體系，不適用於兔子。	1.其目的不僅為精緻化現有的試驗方法，更可以減少為了量測試驗物質內分泌干擾作用而再進行的動物試驗，降低動物使用量。 2.建議農藥主管機關待未來國內外此技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	
水生生物毒性-魚類急毒性	OECD 1992 TG 203；替代方法 OECD 2013 TG 236 魚胚胎急毒性 (Fish Embryo Acute Toxicity Test)	建議農藥主管機關待未來國內外取代技術成熟時修訂理化性及毒理試驗準則	
水生生物毒性-水蚤急毒性	OECD 2004 TG 202；OECD 2011 TG 235 搖蚊急性活動抑制試驗 (<i>Chironormus sp.</i> , Acute Immobilisation Test) 規範無特別精進方法		
蚯蚓急毒性	OECD 1984 TG 207 規範無特別精進方法		
蜜蜂口服急毒性	OECD 1998 TG 213 規範無特別精進方法		
蜜蜂接觸急毒性	OECD 1998 TG 214 規範無特別精進方法		

資料來源：行政院農業委員會動植物防疫檢疫局 (2017)

第五章 結論與建議

國際間歐美日過去二十年相繼投入動物替代方法研究，將羅素和伯齊(Russell and Burch) 於1959年發表的3R原則概念--替代(Replacement)、減量(Reduction)、及精緻化(Refinement)，具體技術化。以往動物試驗之成果，約50-60%無法轉譯、複製至人類應用，因此在近年來強調精準醫療的同時，亦反思各項動物試驗的必要性。歐盟針對用動物實驗的新化粧品禁令2013年3月生效，也希望說服美國和中國大陸等貿易夥伴跟進，推論未來動物福祉將成為新的貿易技術壁壘，限制進出口之商品範圍擴大並非不可能。我國立法院於2016年10月21日三讀通過《化粧品衛生管理條例》修正案，法案預計在2019年正式上路，此後，台灣化粧品業者，將不得再對成品、原料進行動物實驗。

除了上述化粧品外，如本研究第二章所示，歐美各國皆要求其相關部會積極發展動物測試替代方案，荷蘭亦提出2025年不用動物試驗(除非特殊原因)，加拿大則是2040年，日本厚生省、韓國衛福部及大陸官方亦設立動物替代研究中心，積極朝此目標邁進，宣誓其價值觀之實踐。我國亦須積極跟隨此國際動物保護潮流，強化我生醫發展能量，因此本研究提出下列2點結論及4項建議，以利各相關主管單位參考研究：

結論一：我國各部會主管部門已參考國際趨勢，接受OECD建議之動物測試替代方法，增加毒理資訊測試評估之彈性

本研究在第四章盤點各產品動物測試的相關法規後，發現近年來我國各部會主管機關已積極接受歐盟的替代測試方法，並持續於修訂的各項辦法中揭示動物保護3R觀念。例如，103年公告的藥品非臨床試驗安全性規範(第五版) 前言中即闡明實驗動物之品質宣言，表達動物之科學應用主要以 3R 為福利準則，未來食藥署仍將密切觀察國際醫藥法規協會會議(International Harmonization Conference: ICH)，經由美國、歐洲及日本等全球目前主要研發國家之製藥產業的努力，逐步建立全世界共同認可的動物實驗替代方案，提升我國製藥產業實驗

動物保護的品質及科學技術與倫理觀念的進步。在新藥、生物藥品、抗癌新藥非臨床試驗規範也說明了藥品的多樣性，而生物活性亦隨結構的變化而改變，則可考慮採用較彈性的方式，依試驗物質特性而進行評估，並依據 3R 原則，減少動物使用及製藥研發所需資源，非臨床與臨床試驗的時程可相互並行。

環境保護署毒物及化學物質局亦強調毒理資訊之測試評估終點與測試規範建議，以經濟合作暨發展組織(OECD)的3R替代測試方法(Testing Guideline, TG)為主，化學品少量登錄也接受電腦模擬預測-定量結構關係(QSAR)的分析。其他部會主管機關亦採類似的3R觀念，增加毒理資訊測試評估之彈性。我國各產品上市前動物測試相關法規盤點及3R修訂建議，彙整如表5-1；毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表，如表5-2。

結論二：動物替代測試方法驗證不易，須整合相關資源長期投入，並輔以推廣教育改變觀念

認證一項替代測試的概念與複雜程度，都與臨床試驗相仿。臨床試驗是「以證據為基礎」，必須嚴謹證明藥物的效用；同樣的，認證測試也必須證明，某個替代測試可以達成它所要達到的目的。歐盟參考實驗室替代方法確效中心(EURL ECVAM)的驗證過程包含4個主要步驟，而利益相關方、國際合作夥伴以及測試方法提交者都將參與到關鍵階段。驗證的方法根據其可靠性和相關性進行評估，一種方法必須首先在一個實驗室內保持穩定和可重複性，然後在至少兩個其他尚未執行此方法的實驗室中顯示可轉移和重現，其技術和管理的複雜性有一定的難度。此外，試驗“預驗證”試驗往往需要優化和完善測試協議，驗證研究完成後，結果亦須進行獨立的科學同行評審。目前國際上已驗證的替代方案參考，如表5-3。

另外，英國國家動物3R研究中心也提出了一些動物測試替代的挑戰，即使3Rs模型或方法發布其適合用途，影響成功的因素仍然很多。這些因素包括在1. 個人層面上，例如，由於擔心疏遠審稿人，他們不願意從既定的“黃金標準”轉變；

2.在實驗室層面上，因為技能、資金和設備的可用性；3.在機構層面上，因為積極參與3Rs在職業發展中很少被認識到；4.在國家和國際層面上，由於不同的監管要求和對動物福祉重要性的認知。

因此，動物測試替代方法涉及研發、確效和後續法制化，此過程絕非單一部會所能擔當，須產官學研界及動保團體凝聚共識，強化跨部會協調，整合資源，以短中長程規劃構建國內動物實驗替代研發推廣共識平台，以利後續推動生技醫藥、醫療器材及植物保護等產業化，提高國際競爭力。

建議一、利用跨部會計畫，建立主管機關合作平台，規劃多年期目標及路徑

本研究參考第二章英國與美國動物試驗測試替代發展歷程，建議我國可採用如美國21世紀毒理學計畫(Tox21)的模式，制定毒性測試的長期願景和實現該目標的戰略計畫，整合4個政府機構將其獨特的專業知識、資源和工具導入Tox21進行協同合作。後續如2017年12月美國食品和藥物管理局(FDA)發表預測毒理學路徑圖(FDA'S Predictive Toxicology Roadmap)、2018年6月美國環境保護署(EPA)公布促進有毒物質控制法(Toxic Substances Control Act ,TSCA)計畫內替代測試方法的開發和實施的戰略計畫(Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program)，顯示相關主管部門積極研發新的方法和技術並提升毒理學預測能力，並儘可能地減少動物試驗的使用的戰略及落實方法。(請參閱表5-4美國食品和藥物管理局(FDA)參與毒理學科學的六部分架構；表5-5 美國環境保護署(EPA)實施有毒物質控制法(TSCA)戰略計畫的步驟。)

例如，美國環境保護署(EPA)認識到該戰略計畫必須描述一個多年期的過程，其中採用漸進式步驟來整合和應用新途徑方法 (New Approach Methodologies ,NAMs) ，這些步驟整合且適合於制定有毒物質控制法(TSCA)決策，例如 (i) 計算毒理學和生物信息學； (ii) 高通量篩選方法； (iii) 測試化學物質的種類； (iv) 階層式測試方法； (v) 體外研究； (vi) 系統生物學； (vii)

由替代方法驗證機構間協調委員會(ICCVAM)或經濟合作與發展組織(OECD)等驗證機構確定的新方法或修訂方法；或是 (viii) 產業界聯盟根據該標題開發提交的信息。

因此，本研究建議在此主管機關合作平台下建立包括下列之任務：

- 1.建立合作平台之使命、願景、目標、組織架構及任務(如專家會議、技術研發、確效實驗室、法規調適、教育推廣等)。
- 2.分析國際趨勢，提供產官學研之交流與合作平台(分析、評估與建議國內可行之替代試驗項目，藉以推動技術研究、法規調適及產業發展。)
- 3.引導各相關部門對其監管任務採用和整合如上述美國新途徑方法(NAMs)，使各種物質對人類、動物和環境的反應能有更好地預測，進而達到3R目標。

建議二、接軌歐盟參考實驗室替代方法確效中心，系統化導入國際最新技術與觀念，建立相關資料庫

本研究第三章說明歐盟參考實驗室替代方法確效中心(EURL ECVAM)的驗證過程包含 4 個主要步驟，在此過程中，利益相關方、國際合作夥伴以及測試方法提交者都將參與到關鍵階段，以盡可能地考慮他們的觀點以及他們的技術和科學投入。步驟包括：1.評估提出的測試方法和優先等級設置；2.規劃和執行驗證研究；3.協調由 EURL ECVAM 協調或評估的驗證研究的科學同儕評審；4.制定 EURL ECVAM 關於測試方法有效性狀態的建議。由上述可知，驗證是在測試方法開發/優化和監管驗收/國際認可之間的窗口，並確保對測試技術和方法進行科學和認真評估，建立其整體表現和適合某一特定目的，即其科學有效性。

對各部會監管機關而言，合理的監管決策並保持公眾信任的關鍵包括 1.高質量的數據；2.徹底、公正、透明的科學審查程序；3.對用於證明安全性和評估風險的工具充滿信心。監管機構必須能夠評估該系列測試（性能標準）的適用性、限制、相關性、可靠性、可重複性和靈敏度，以確認該系列測試已經過適當的驗證或合格。目前正式的驗證方法涉及冗長且昂貴的過程，這些過程對於特定測試

的所有使用可能不是必需的。因此，最好的方法就是接軌歐盟參考實驗室替代方法確效中心，應用其符合經濟合作暨發展組織(OECD) 發布的測試規範(Testing Guidelines, TG)做為主要的依據，並結合國際上各國研發、整合的新途徑方法(NAMs)等，做為我接軌國際並進行後續研發之基礎。另外，亦可整合、公告符合經濟合作暨發展組織(OECD)優良實驗室操作規範((Good Laboratory Practice, GLP)認證之實驗室、全國認證基金會 (TAF)認證 GLP 符合性登錄之實驗室、經中央主管機關指定公告之實驗室，表列其各項符合哪些測試項目之能力。

因此，本研究建議在提升技術能力及建立資料庫應包括下列之任務：

- 1.培訓驗證審議專家群，系統化導入國際最新技術與觀念。
- 2.進行替代試驗分析、評估，提供驗證審查規範建議。
- 3.建立驗證資料庫，以便全國交叉比對與分析，比較不同驗證方法之優缺點。
- 4.公告相關測試實驗室，並適時指導其提升技術能力。

建議三、分階段補助採用替代方案的測試或納入政策型計畫，並鼓勵新測試方法之研發，推動生技產業發展

EURL ECVAM 在皮膚刺激、皮膚腐蝕、皮膚吸收/滲透以及光毒性等毒理學領域驗證了完全替代方法。EURL ECVAM 還驗證了在眼睛刺激、眼睛腐蝕、皮膚過敏、基因毒性、致癌性、生殖毒性（胚胎毒性和內分泌干擾）和急性口服毒性等方面部分替代和減少動物試驗的方法。除了用於研究之外，這些經過驗證的許多方法已被納入歐盟法律和其他形式的國際認可的測試方法，如經濟合作與發展組織（OECD）和歐洲藥典的測試指南。

本研究盤點相關法規後，在上述結論一說明我國各部會主管部門已參考國際趨勢，接受 OECD 建議之動物測試替代方法，增加毒理資訊測試評估之彈性，因此，後續的問題是如何擴大替代方案的使用，進而推動新測試方法的研發及產業化。

因此，本研究建議可採用如英國國家動物 3R 研究中心研究補助的概念，分

階段補助採用替代方案的測試或納入政策型計畫，並鼓勵新測試方法的開發，其可能包括下列之發展方向：

- 1.前三年採用替代測試方法者，提供測試所需之替代材料全額補助或納入補助計畫，第 4-6 年則提供半額補助或納入延續型的計畫，以利測試技術及材料達到一定的規模經濟，降低相關採用成本，以加速學習曲線發展。
- 2.鼓勵皮膚刺激性/腐蝕性、眼睛刺激性、皮膚過敏性等國際上常用替代試驗所需非活體動物之生醫材料研發，例如：離體豬角膜的研發與商品化。
- 3.鼓勵替代實驗測試用仿生皮膚研發及商品化。
- 4.鼓勵 IPS 與 ES CELL 技術研發與商品化。
- 5.鼓勵經濟動物疫苗、寵物疫苗生產製造之動物替代研發，及其損害利益評估 (harm-benefit analysis)。
- 6.鼓勵體外毒理學應用-呼吸道吸入毒性測試的替代方法研發。
- 7.鼓勵電腦硬軟體模擬系統之研發 (醫學院、藥理學與獸醫學之藥理學/生理學相關軟體，外科手術人員之 3D 影像 Virtual Reality/Augmented Reality 訓練及微创手術訓練相關硬體與軟體)。
- 8.鼓勵人體或動物模型研發(血管注射，仿生皮膚縫合等外科基礎訓練)。

建議四、強化 IACUC 教育訓練，落實計畫書審查機制

本研究主要是進行產品上市前動物測試替代的法規盤點，其中對於新的毒性物質測試，以及對於採用何種測試方法的各項考量，乃屬各單位實驗動物照護及使用委員會或小組(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)委員依 3R 原則進行計畫書審查及建議。除此之外，國內的動物科學應用，有一大部份是研究類別，若能針對各單位 IACUC 委員提供更專業 3R 知識及教育訓練，在督導該機構進行實驗動物之科學應用時更能考量各項替代方案及損害利益評估，並引導研究人員實驗設計的嚴謹性，藉以推動 OECD TG 替代方案及新途徑方法 (NAMs)的應用。

因此，本研究對於強化 IACUC 教育訓練，落實計畫書審查機制方面，提供下列建議方向：

- 1.建置動物倫理相關專業知識及 IACUC 外部委員人才庫。
- 2.提升動物實驗申請書的審查內涵，建立損害利益評估機制（計畫審查與 IACUC 教育訓練）。
- 3.推廣與國際間替代試驗測試方法之執行及其結果審查等學術及實務經驗之交流
- 4.舉行醫學教育及替代方案研習會(Work Shop)。
- 5.持續強化動物試驗設施之品質提升(動物設施品質評估與認證、內外部監督查核之教育訓練、較差之動物設施改善或裁撤)。

表 5-1 我國各產品上市前動物測試相關法規盤點及 3R 修訂建議

項目	法規	法則盤點說明及 3R 修訂建議
藥品(含中草藥)	藥事法 -- 藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)	<ol style="list-style-type: none"> 1.藥物開發這部份對於動物試驗替代的接受度較為有限，但在減量、合併實驗及動物再應用發揮比較大。主管機關在觀念上應用 OECD 減量方法的接受度很高，包括重覆給藥的部份，在實務上，低於法規用量的動物測試申請案也都可以通過。 2.生物藥品其藥效活性具有品種或組織的特異性，可考慮只進行 1 種動物試驗，藥動特性與與市售品相似，則可減少毒性測試的項目。 3.抗癌新藥部份，動物癌細胞轉殖模型與臨床療效之間的相關性不強，僅可用於候選新藥的初步篩選，建議以人類癌細胞異體轉殖模型試驗結果來評估抗癌新藥的有效性。 4.癌症藥物直接應用在病人臨床研究，如特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法、再生醫療製劑管理條例草案皆進行預告或審議階段。 5.毒性測試評估 3R 修訂建議請參閱表 5-2。
健康食品	健康食品管理法-- 健康食品安全性評估方法	<ol style="list-style-type: none"> 1.第 2-4 類須做安全評估，在基因毒性方面建議將動物體內基因毒性分析視為非必要項目，唯體外基因毒性試驗出現不確定或陽性結果時才需進行。 2.因健康食品屬於食品類，毒性較低，若已有文獻或食用安全歷史，建議該產品僅需以單一劑量(高劑量)進行測試。 3.在功效性評估部份，由於生物動力學、代謝和標靶器官毒性且體外系統無法獲得「無可見作用劑量」等因素，目前國際上尚無規範提出可行之替代方案。僅建議以低等動物、減量或直接採用人體試驗，請參閱表 5-2。
化學品	毒性化學物質管理法 -- 新化學物質與既有化學物質資料登錄辦法	<ol style="list-style-type: none"> 1.國內法規已與國際接軌，完全接受經濟合作暨發展組織(OECD)的 3R 替代測試方法，包括接受吞食及吸入急性毒性、致癌性及生殖毒性的減量體內試驗，接受皮膚刺激、腐蝕及過敏、眼睛刺激體外及離體替代試驗，基因毒性體外試驗。 2.我國化學品少量登錄、眼睛刺激與皮膚刺激/腐蝕項目接受電腦模擬預測-定量結構關係(QSAR)分析。歐盟、美國無限制特定項目，但需專家評估，日、韓亦部份開放，而中國未開放。 3.毒性測試評估 3R 修訂建議請參閱表 5-2。
化粧品	化粧品衛生管理條例	<ol style="list-style-type: none"> 1.自 108 年 11 月 9 日起施行修正化粧品衛生管理條例部分條文，化粧品製造、輸入或販賣業者於國內進行化粧品或化粧品成分之安全性評估，均不得以動物作為檢測對象。除該成分被廣泛使用，且其功能無法以其他成分替代，或具評估資料顯示有損害人體健康之虞，須進行動物試驗者，依化粧品或化粧品成分安全性評估申請動物試驗辦法，檢附單位 IACUC 同意書，中央主管機關必要時，得邀集專業領域之專家與學者協助評估，提供審查建議。 2.若須進行動物試驗，請參閱表 5-2 毒性測試評估 3R 修訂建議。

醫療器材	醫療器材查驗登記審查準則 — 醫療器材安全性與功效性基本規範及技術文件摘要	<ol style="list-style-type: none"> 1.只有第三等級和部分的第二等級產品上市前需執行臨床試驗，並提供相關資料暨文獻，例如由符合優良實驗室操作規範 (GLP) 的實驗室提供臨床前試驗結果報告及非臨床安全性評估 (生物相容性) 以證明產品之安全性及品質。 2.國外規範主要以 ISO10993 生物相容性規範為主，並採用經濟合作暨發展組織(OECD)的 3R 替代方法。在進行侵入性試驗時才會用到動物。 3.若須進行動物試驗，請參閱表 5-2 毒性測試評估 3R 修訂建議。
動物用藥品及疫苗	動物用藥品管理法 — 動物用藥品檢驗標準、 動物用藥品新藥試驗辦法 一般藥品新藥試驗基準	<ol style="list-style-type: none"> 1.依動物用藥品管理法第 18 條業者應「逐批」向主管機關申請抽樣檢驗，歷年動物用生物藥品檢驗合格率皆為 97% 以上，若能修訂每年將可減少約 5000 隻以上的動物用量。美國為逐批申請，抽樣檢驗；日本施行種批檢驗制度，同一批種毒生產的最終產品不做檢驗；其他國家無規定需逐批檢驗。 2.建議防檢局應配合 OECD、VICH 等國際相關規範，研擬「動物用藥品非臨床試驗安全性規範」，以落實實驗動物 3R 精神。 3.主要區分動物用藥品檢驗標準、新藥試驗辦法、一般藥品新藥試驗基準三部份，相關之安全、殘留、效果二部份，相關之毒性測試評估 3R 修訂建議請參閱表 5-2。
農藥及飼料添加物	農藥管理法 — 理化性及毒理試驗準則	<ol style="list-style-type: none"> 1.針對不同農藥類型(農藥原體、成品農藥、飼料添加物)區分繳交不同項目的毒理資料、新增等同性評估原則符合者得減免毒理試驗項目及接軌與接受國際毒理測試方法，均可減少實驗動物的使用量。 2.建立基因毒性試驗-體外哺乳動物細胞微核測試 (OECD 487)、動物減量技術口服急毒性-定比劑量致死推定法 (OECD 425 及 USEPA 870.1100) 及皮膚過敏性-小鼠局部淋巴結細胞增殖分析 (OECD 442B) 等三種試驗，增列以狗為試驗動物進行亞慢毒性 90 日餵食毒性之試驗資料得取代狗之長期餵食毒性試驗之規定，都是持續朝 3R 理念進行。 3.飼料或飼料添加物若宣稱功效或基因改造飼料添加物安全部分，才有涉及動物科學應用。 4.若須進行動物試驗，請參閱表 5-2 毒性測試評估 3R 修訂建議。

資料來源：本研究整理(2018)

表 5-2 毒性測試評估之動物用量及國外替代方法規範彙整表

測試項目	動物測試用量概估	國外規範之參考及替代方法	3R 建議及說明	適用產品別
藥效學-- 安全性藥理 試驗	1.測試系統可分成下列 4 種：(1) 活體動物；(2) 離體的器官與組織；(3) 血液與其組成份；(4) 細胞與其組成份。 2.若採活體動物約使用 10 隻以上。	1.隨著科技的發展，廠商應選擇最新穎的方法與技術進行安全性藥理試驗。 2.根據 ICH S7A 和 S7B 規定，為減少實驗動物的使用，可考量於一般毒性試驗中同時評估。	儘可能選擇不採用活體動物。	藥品、 健康食品
藥動學	1.以支援藥理試驗、毒理試驗及預期人體臨床試驗所需之劑量為原則，選擇適當的動物品種。 2.若採活體動物約使用 8 隻以上。	建議利用動物及人類生物檢體進行體內或體外試驗，以及藥品在試驗物種的全身性曝露結果進行評估(ICH S3A)。	儘可能選擇不採用活體動物。	藥品、 健康食品
毒理試驗規範				
單一劑量毒 性試驗	急毒性-吞食 1.使用至少 2 種的哺乳類動物，動物須包含雄、雌兩性。 2.若採活體動物約使用 20 隻以上。	OECD TG 420 急性吞食毒性-固定劑量法 Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure	體內試驗 減量	藥品、 健康食品、 化學品、 農藥
		OECD TG 423 急性吞食毒性-急性毒性級別法 Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method	體內試驗 減量	
		OECD TG 425 急性吞食毒性-上下增減劑量法 Acute Oral Toxicity - Up-and-Down Procedure	體內試驗 減量	
			US FDA Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations Guidance for Industry(2018)	體內試驗 減量
	急毒性-吸入 1.採活體動物約使用 40 隻以上。	OECD TG 433 急性吸入毒性-固定濃度法 Acute Inhalation Toxicity - Fixed Concentration Procedure	體內試驗 減量	化學品、 農藥
		OECD TG 436 急性吸入毒性-急性毒性級別法 Acute Inhalation Toxicity - Acute Toxic Class Method	體內試驗 減量	化學品
		OECD acute toxicity waiver guidance 237 (2016)	建議農藥主管機關對由原體資料推估方式不再進行成品農藥試驗。	農藥
急毒性-系統性	Organ on a chip FDA announcement	體外試驗 替代	醫療器材	

	急毒性-皮膚	OECD 2017 TG 402 (Fixed Dose Procedure)減量規範(單一性別)；OECD acute toxicity waiver guidance 237 (2016)；Rarely dermal classification lower than that for oral (Creton et al 2010, Moore et al 2013)	體內試驗 減量	農藥
重覆劑量毒性試驗	28 天餵食毒性試驗 1.使用至少兩種的哺乳類動物，雄、雌兩性數量須相同。 2.若採活體動物約使用 60 隻以上。	OECD 407 (2008) Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents.	目前規範是試驗中期組須不同性別各 10 隻，建議試驗中期解剖及復原測試組不同性別各 5 隻應該足夠。	藥品、 健康食品
	90 天餵食毒性試驗 1.使用至少兩種的哺乳類動物，雄、雌兩性數量須相同。 2.若採活體動物約使用 60 隻以上。	OECD 408 (1998) Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents.	目前規範是試驗中期組須不同性別各 10 隻，建議試驗中期解剖及復原測試組不同性別各 5 隻應該足夠。	藥品、 健康食品、 農藥
	90 日呼吸毒性	OECD 2018 TG 413 規範	無特別精進方法。	農藥
	長期餵食毒性	OECD 2018 TG 452/453，Kobel <i>et al</i> (2010, 2014) 減量與精緻化規範，已繳 90 餵食毒性試驗者可取代狗之 1 年餵食毒性；齧齒類(大小鼠)試驗期間可縮短為 12 月。	藥物慢性毒性試驗研究建議在齧齒動物 6 個月，狗 9 個月應該已足夠支持。 已建議及提出修訂理化性及毒理試驗準則，加入已繳 90 日餵食毒性試驗者可取代狗之 1 年餵食毒性試驗	藥品、 農藥
齧齒類微核測試	一般使用雄性鼯鼠，每組至少五隻動物，測試三個以上劑量組，組別須包含負對照組及正對照組，至少需 25 隻動物。	OECD 474 (2016) Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test.	在藥品安全性試驗，動物體內基因毒理試驗可併入關鍵毒性研究，降低所使用之動物數量。 可先行以 OECD 487 (2010) <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test.作替代，顯示無基因毒性者，可不必做 <i>in vivo</i> Micronucleus Test。	藥品、 健康食品、 農藥
基因毒性試	1.一般試驗物質須進行 3 種以上的基因毒性測試：	OECD TG 471 細菌回復突變試驗	細菌試驗	藥品、

驗	(1)細菌基因突變分析； (2)體外哺乳類細胞的染色體損傷分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法； (3)齧齒類動物造血細胞的動物體內染色體損傷分析法； (4)其他體內基因毒性分析：最常被發表並建議的方法為 DNA 鏈斷裂分析。 2.若採活體動物約使用 6-20 隻以上。	Bacterial Reverse Mutation Test	替代	健康食品、 化學品、 醫療器材
		OECD TG 473 體外哺乳動物染色體異常試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test	體外試驗 替代	
		OECD TG 476 體外哺乳動物細胞基因突變試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test	體外試驗 替代	
		OECD TG 487 體外哺乳動物微核試驗 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test	體外試驗 替代	
		OECD TG 489 哺乳動物體內試驗：鹼性彗星試驗分析 <i>In Vivo</i> Mammalian Alkaline Comet Assay	體內試驗 減量	
		OECD TG 490 體外哺乳類細胞基因突變試驗：胸腺嘧啶核苷激酶基因 <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene	體外試驗 替代	
生殖與發育 毒性試驗	一般生殖與發育毒性試驗將懷孕至離乳時期共分為 3 個試驗階段進行： 1.第一期試驗：每劑量組使用雌雄各 16-20 隻動物。 2.第二期試驗：使用至少 1 種雌性齧齒類及非齧齒類動物，每劑量組需要 16-20 隻動物。 3.第三期試驗：每劑量組使用雌雄各 16-20 隻動物。	OECD TG 443 擴展的一代生殖毒性研究 Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study	體內試驗 減量	藥品、 化學品、 醫療器材、 農藥
繁殖試驗	每個劑量組使用 40 隻 (20 雄、20 雌) 動物以上，進行三個以上(劑量高中低)及陰性對組，至少需 160 隻動物。	OECD 422 (2015) Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction /Developmental Toxicity Screening Test.	體內試驗 減量	健康食品、
致癌性試驗	(一)初步致癌性試驗：決定長期致癌性試驗的劑量範圍，若已有充足的有效數據時，則以下試驗可部分或全部刪除：1.單一劑量毒性試驗；2. 重覆劑量毒性試驗。 (二)長期致癌性試驗： 1.使用 1 至 2 種的齧齒類動物，雄、雌兩性並用。 2.每組使用雄、雌動物各 50 隻或以上，每個性別進	OECD TG 451 致癌性研究 Carcinogenicity Studies	體內試驗 減量	藥品、 化學品 醫療器材、 農藥
		OECD TG 453 結合慢性毒性/致癌性研究 Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies	體內試驗 減量	藥品、 化學品 醫療器材

	行至少 3 個劑量組及對照組，至少需 400 隻動物。	OECD 451 (2009) Carcinogenicity Studies	體內試驗 減量	健康食品，但目前無第四類產品。 醫療器材
		OECD GD 214 / GD231 In vitro cell transformation assays	體內試驗 替代	醫療器材
出生前發育 毒性 (致畸試驗)	每個劑量組使用 40 隻 (20 雄、20 雌) 動物以上，進行三個以上(劑量高中低)及陰性對組，至少需 160 隻動物。	OECD 404 (2001) Prenatal Developmental Toxicity Study	健康食品屬於食品類，毒性較低，若已有文獻或食用安全歷史，建議該產品僅需以高劑量進行測試。	健康食品，第三類及第四類才需進行。 醫療器材
皮膚過敏/ 皮膚感光過 敏性試驗	1.使用皮膚敏感性高的動物，一般以天竺鼠作為試驗動物。 2.每組至少 5 隻動物，一般包含測試組、陽性對照組與陰性對照組，至少需 15 隻動物。	OECD TG 429 皮膚過敏：局部淋巴結試驗 Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay [註 3]	體內試驗 替代	藥品、 化學品
		OECD TG 442A 皮膚過敏：局部淋巴結試驗:DA Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA	體內試驗 減量	藥品、 化學品、 農藥
		OECD TG 442B 局部淋巴結試驗: BrdU-ELISA 或 BrdU-FCM Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA or -FCM [註 2]	體內試驗 減量	藥品、 化學品、 農藥
		OECD TG 442C 皮膚過敏化學試驗：直接胜肽反應測試 (DPRA) <i>In Chemico</i> Skin Sensitisation Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)	化學試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材、 農藥
		OECD TG 442D 皮膚過敏體外試驗：偵測危害結局路徑 (AOP)關鍵事件-角質細胞活化 <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays Addressing the AOP Key Event on Keratinocyte Activation [註 2]	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材、 農藥

		OECD TG 442E 皮膚過敏體外試驗：偵測皮膚過敏危害結局路徑(AOP)關鍵事件-樹突細胞活化 <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays Addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation [註 2]	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材
皮膚刺激性 試驗	1.一般使用大白兔進行試驗。 2.每組至少 3 隻動物以上,可使用雄性或雌性動物。 3.在同一隻動物另選擇相同大小的皮表,給予溶劑作為溶劑對照組,及/或不給予任何試驗物質作為空白對照組。	OECD TG 430 體外皮膚腐蝕-透皮電阻試驗 <i>In Vitro</i> Skin Corrosion - Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)	體外試驗 替代	藥品、 化學品
		OECD TG 431 體外皮膚腐蝕-人體皮膚模型試驗 <i>In Vitro</i> Skin Corrosion - Human Skin Model Test	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 農藥
		OECD TG 435 皮膚腐蝕-體外膜阻隔試驗法 <i>In Vitro</i> Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion (Corrositex)	體外試驗 替代	藥品、 化學品
		OECD TG 439 體外皮膚刺激-重組人表皮試驗 <i>In Vitro</i> Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材、 農藥
		OECD GD 69 指導文件：定量結構活性關係模型之驗證 Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models	電腦模擬 替代	藥品、 化學品
動物皮內下 刺激試驗	ISO 10993-10 Tests for irritation and skin sensitization OECD #404 Acute dermal irritation/corrosion 1.以白兔為佳,最初試驗 1 隻動物,確認試驗 2 隻動物,或再追加第 3 隻。			醫療器材
眼睛刺激性 試驗	若試驗物質經過評估後可能需執行動物眼睛刺激性試驗,亦應先執行體外或體內皮膚刺激性試驗,再決定是否需執行動物眼睛刺激性試驗。	OECD TG 437 牛角膜混濁和通透性試驗 Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants)	離體試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材

	<p>1.一般使用大白兔進行試驗。</p> <p>2.每組至少 3 隻動物以上，可使用雄性與/或雌性動物。</p> <p>3.測試組及空白對照組。</p>	<p>OECD TG 438 離體雞眼試驗 Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants</p>	離體試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材、 農藥
		<p>OECD TG 460 螢光素滲漏測試法：鑑別眼睛腐蝕與嚴重刺激物 Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants</p>	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材
		<p>OECD TG 491 短時間暴露體外試驗：鑑別 i)導致眼睛嚴重損傷的化學物質與 ii)不需分類眼睛刺激或嚴重眼睛損傷的化學物質 Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage</p>	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材
		<p>OECD TG 492 重建人類角膜上皮細胞(RhCE)試驗法：鑑別不需分類與標示眼睛刺激或嚴重眼睛損傷的化學品 Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage</p>	體外試驗 替代	藥品、 化學品、 醫療器材
		<p>OECD Daft 細胞傳感微生物紀錄儀試驗 The Cytosensor Microphysiometer (CM) Test Method</p>	體外試驗 替代	藥品、 化學品
		<p>OECD GD 69 指導文件：定量結構活性關係模型之驗證 Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models</p>	電腦模擬 替代	藥品、 化學品
毒理動力學 試驗	<p>1.一般而言，較大動物的毒理試驗數據是由主要試驗而得，而較小動物(啮齒類動物)的數據可由衛星試驗組而得。</p> <p>2.需要的動物數目以能得到適當的毒理動力數據為</p>			

	原則。一般皆需要有雄性與雌性動物來預測曝露量，除非有某些特殊理由方可只選用 1 種性別動物。			
免疫毒性試驗	1.基本上所有的人用新藥都應該評估其造成免疫毒性的可能，採用方法包括標準毒性試驗組及額外的免疫毒性試驗。 2.標準毒性試驗可初步篩選潛在的免疫毒性，可從短期到較長期的齧齒類和非齧齒類重覆劑量試驗設計中，增加下列觀察項目。			
藥物殘留試驗	1.組織殘留試驗：牛、豬及羊之屠宰，每間隔時間點至少 4 隻；家禽之屠宰時間，至少應有 6 個樣本組織。 2.乳汁殘留試驗：至少應從所有泌乳階段之畜群，隨機挑選 8 隻為樣本。 3.蛋類殘留試驗：每間隔時間點，隨機收集 6 個至 10 個雞蛋。 4.魚類殘留試驗：每個採樣時間，至少應從 6 隻至 20 隻中，隨機採集 5 個至 6 個樣本。	實驗動物藥物代謝試驗替代模式 VICH GL47(2012)- Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Comparative metabolism studies in laboratory animals	殘留試驗基準中「實驗動物代謝試驗」，可參照 VICH GL47 替代模式進行，以減少實驗動物數量。	動物用藥品
		對象動物殘留性試驗 VICH GL48 (2016)- Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods	國內試驗規範所需實驗動物數量與 VICH 規範相同，無法減少數量。在精緻化方面，應著重人員純熟操作技術、精準實驗設計，以及人道實驗管理，以精確評估藥物原形及其代謝物殘留消退之趨勢。	動物用藥品
安全性試驗基準	1.實驗動物毒性試驗 A.急性毒性試驗：所需實驗動物總數，小白鼠及大白鼠至少各需 40 隻，共需 80 隻。 B.短期毒性試驗：所需實驗動物總數至少需 40 隻。 C.慢性毒性試驗：所需實驗動物總數至少需 80 隻。 D.致癌性試驗：所需實驗動物總數至少為 400 隻。 E.致畸胎性試驗(出生前發育毒性)：所需實驗動物總數，大白鼠或小白鼠至少需 80 隻，或者兔子至少需 32 隻。 F.一世代生殖毒性試驗：所需實驗動物總數，大白鼠	1.安全性試驗 (1).重覆劑量毒性試驗 VICH GL31(2004)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Repeat-dose (90 days) Toxicity Testing</u> (2).重覆劑量慢性毒性試驗 VICH GL37(2005)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Repeat-dose (chronic) toxicity testing</u> (3).生殖毒性試驗 VICH GL22(2014)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary</u>	1.實驗動物毒性試驗各項試驗所需試驗動物數均已符合 VICH 規範，應參考體外培養的細胞、組織、器官等方式，以替代實驗動物試驗，惟需進行試驗方法相關確效評估。 2.「對象動物毒性試驗」中的忍受性試驗，可依據 VICH 相關規範評估是否需執行，或	動物用藥品

	<p>或小白鼠至少需 160 隻。</p> <p>2.對象動物毒性試驗</p> <p>A.毒性試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 12 頭，禽類至少需 40 隻，水產養殖動物至少需 80 尾。</p> <p>B.忍受性試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 4-8 頭，禽類至少需 4-8 隻，水產養殖動物至少需 4-8 尾。</p>	<p><u>drugs in human food: Reproduction Testing</u></p> <p>(4).懷孕及胚胎毒性試驗 VICH GL32(2004)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Developmental Toxicity Testing</u></p> <p>(5).基因毒性試驗 VICH GL23(2015)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Genotoxicity Testing</u></p> <p>(6).致癌性試驗 VICH GL28(2006)- <u>Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drug in human food: carcinogenicity testing</u></p> <p>2.對象動物安全性試驗 VICH GL43(2009)- <u>Target Animal Safety for Pharmaceuticals</u></p>	<p>者將對象動物「毒性試驗」和「忍受性試驗」合併進行，以減少試驗動物數量。</p>	
效果試驗基準	<p>(1).抗菌劑效果試驗</p> <p>A.有效劑量選定試驗：所需實驗動物總數至少需 48 隻。</p> <p>B.有效劑量確認試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 10-200 頭、禽類至少需 40-200 隻。</p> <p>C.畜牧場效果試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 20-400 頭、禽類至少需 80-400 隻。</p> <p>(2).抗蠕蟲劑效果試驗</p> <p>A.有效劑量選定試驗：所需實驗動物總數至少需 48 隻。</p> <p>B.有效劑量確認試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 20 頭，禽類至少 40 隻。</p> <p>C.畜牧場效果試驗：所需實驗動物總數，哺乳動物至少需 40 頭，禽類至少 80 隻。</p>	<p>抗蠕蟲劑效果試驗</p> <p>1.綿羊 VICH GL13 (2001)</p> <p>2.牛 VICH GL12(2001)</p> <p>3.山羊 VICH GL14 (2001)</p> <p>4.馬 VICH GL15 (2002)</p> <p>5.豬 VICH GL16 (2002)</p> <p>6.犬 VICH GL19 (2002)</p> <p>7.貓 VICH GL20 (2002)</p> <p>8.禽 VICH GL21 (2002)</p>	<p>抗蠕蟲劑效果試驗，現行國內基準為各組使用哺乳動物至少 10 頭、禽類至少 20 隻。建議依據 VICH GL7、12-16 及 19-21 相關規範，各劑量組應選擇至少 6 隻哺乳動物或家禽作為試驗動物。</p>	動物用藥品
注射劑安全試驗	<p>一次試驗小白鼠 5 隻；如有一隻以上死亡者，須另 5 隻重行試驗，故共需 10 隻。</p>	<p>藥品成品檢驗依據藥典規範並大幅度減少執行安全試驗(急毒性試驗)。因製程改進，原料品質相對穩定安全，製劑是否遭汙染則由無菌試驗及內毒素試驗判斷。</p>	<p>未來法規修正後，注射劑檢驗標準可望符合國際潮流依照藥典執行內毒素試驗並捨棄安全試驗。</p>	動物用藥品

生體可用率及生體相等性試驗基準	交叉試驗：動物總數需等於或大於 12 隻。 平行試驗：動物總數需等於或大於 24 隻。	VICH GL52 (2016)- Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study	防檢局尚未正式公告「動物用藥品生體可用率及生體相等性試驗基準」，建議參考 VICH GL52 制定該基準，並規範業者執行試驗前，應將相關計畫書提交防檢局藥品技術審議委員會審查，以符合實驗動物 3R 原則。	動物用藥品
生態毒理資訊項目	水生生物測試方法	國外規範之參考及替代方法	試驗分類替代方式	適用產品別
非脊椎動物(如水蚤)之短期毒性		OECD TG 202 蚤類急性活動抑制試驗 Daphnia Acute Immobilisation Test	體外試驗替代	化學品、農藥
對水生藻類及藍綠藻的毒性		OECD TG 201 藻類生長抑制試驗 Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test	體外試驗替代	化學品
魚類之短期毒性	OECD TG 203 魚類急性毒性試驗 Fish Acute Toxicity Test 1.每個試驗組至少 7 隻魚。 2.至少 5 種濃度的測試物質組和 1 種未處理的對照組，或再增加 1 次重複。	OECD TG 236 魚胚胎急毒性(FET)試驗 Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test	體外試驗替代	化學品、農藥
生物蓄積：水生生物/底泥	OECD TG 305 生物蓄積-流水式魚類試驗 Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure 1.生物濃縮魚測試包括兩個階段：暴露（攝取）和暴露後（淨化）。 2.在攝取階段，一種魚的一組魚以一種或多種選擇的濃度暴露於測試物質（取決於測試物質的性質），以及對照組。最小化是更少的魚類取樣。	OECD TG 319A 體外利用冷凍保存虹鱒肝細胞測定肝固有清除率 Determination of <i>in vitro</i> intrinsic clearance using cryopreserved rainbow trout hepatocytes (RT-HEP) [註 4]	體外試驗替代	化學品
		OECD TG 319B 體外利用虹鱒肝 S9 亞細胞萃取液測定肝固有清除率 Determination of <i>in vitro</i> intrinsic clearance using rainbow trout liver S9 sub-cellular fraction (RT-S9) [註 4]	體外試驗替代	化學品

蚯蚓急毒性	OECD 1984 TG 207 規範		無特別精進方法	農藥
蜜蜂口服急 毒性	OECD 1998 TG 213 規範		無特別精進方法	農藥
蜜蜂接觸急 毒性	OECD 1998 TG 214 規範		無特別精進方法	農藥

資料來源：本研究整理(2018)

表5-3 國際上已驗證的替代方案參考表

毒性終點	替代、減量、或精緻化方法	監管單位相關文件		
		ICCVAM / EURL ECVAM / 其他	OECD	
皮膚腐蝕性	檢測和評估的綜合方法 Integrated approach on testing and assessment (IATA)	透過 OECD	OECD 2013和2014年指導文件(GD)	
	Corrositex 體外膜阻隔試驗法 In vitro membrane barrier test Corrositex	ICCVAM 1999年報告並向美國機構推薦; ESAC 2000年聲明	OECD 2015年改版測試指南(TG) 435	
	人體皮膚模型試驗 Reconstructed human epidermis (RhE) test	EpiSkin™ (法國 L'Oréal)	ICCVAM 2002 年報告; ESAC 1998 年聲明	OECD 2016 年改版 TG 431
		EpiDerm™ (美國 MatTek)	ICCVAM 2002 年報告; ESAC 2000 年聲明	OECD 2016 年改版 TG 431
		SkinEthic™ (法國 L'Oréal)	ESAC 2006 年聲明	OECD 2016 年改版 TG 431
		epiCS® (德國 Cell Systems)	ESAC 2009 年聲明	OECD 2016 年改版 TG 431
大鼠透皮電阻試驗 Rat skin transcutaneous electrical resistance (TER) test	ICCVAM 2002 年報告; ESAC 1998 年聲明	OECD 2015 年改版 TG 430		
皮膚刺激性	檢測和評估的綜合方法 Integrated approach on testing and assessment (IATA)	透過 OECD	OECD 2014 年 GD 203	
	人體皮膚模型試驗 Reconstructed human epidermis (RhE) test	EpiSkin™ (法國 L'Oréal)	ESAC 2007 年聲明	OECD 2015 年改版 TG 439
		EpiDerm™ (美國 MatTek)	ESAC 2007 和 2008 年聲明	OECD 2015 年改版 TG 439
		SkinEthic™ (法國 L'Oréal)	ESAC 2008 年聲明	OECD 2015 年改版 TG 439
		LabCyte EPI-Model (日本 J-TEC)	透過 OECD	OECD 2015 年改版 TG 439
皮膚吸收穿透性	體外擴散法 In vitro diffusion method	透過 OECD	OECD 2004 年 TG 428	
皮膚過敏性	皮膚過敏性的有害結局路徑 Adverse outcome pathway (AOP) for skin sensitisation	透過 OECD	OECD 2012年測試和評定系列文件 168	

	針對用於IATA限定方法和個別資訊來源報告的指導 Guidance on reporting of defined approaches and individual information sources to be used within IATA	--	OECD 2016 年 GD 256 (附件 1 和 2)
	ARE-Nrf2 螢光酶試驗 ARE-Nrf2 luciferase test method (eg, KeratinoSens™ assay)	EURL ECVAM 2014 年建議	OECD 2015 年 TG 442D
	直接胜肽反應試驗 Direct peptide reactivity assay (DPRA)	EURL ECVAM 2013 年建議	OECD 2015 年 TG 442C
	人體細胞株活化試驗 Human cell line activation test (h-CLAT)	EURL ECVAM 2015 年建議	OECD 2016 年 TG 442E
	IL-8 螢光酶試驗 IL-8 Luc assay	--	OECD 2016 年 TG 草案
	U937 皮膚過敏試驗 U937 Skin Sensitization Test (U-SENS™)	--	OECD 2016 年 TG 草案
	小鼠局部淋巴結試驗* Murine local lymph node assay (LLNA)*	簡化 LLNA Reduced LLNA (rLLNA)	ICCVAM 2008年報告, 2010年對美國機構推薦; ESAC 2007年聲明 OECD 2010 年改版 TG 429
		LLNA	ICCVAM 1999年報告, 1999年對美國機構推薦 OECD 2010 年改版 TG 429
		LLNA: BrdU-ELISA, 非放射性	2010 年對美國機構推薦 OECD 2010 年 TG 442B
		LLNA: DA, 非放射性	2010 年對美國機構推薦 OECD 2010 年 TG 442A
*LLNA試驗只該在監管機構要求的情況下使用。研究人員該盡可能使用現有的非動物測試法。			
眼睛腐蝕性	檢測和評估的綜合方法 Integrated approach on testing and assessment (IATA)	透過 OECD	OECD 2017 年 GD 263
	螢光素滲漏試驗 Fluorescein leakage (FL) test method	透過 OECD	OECD 2012 年 TG 460

	細胞傳感器微生理記錄儀試驗 Cytosensor microphysiometer (CM) assay	ESAC 2009年聲明; ICCVAM 2010年報告, 2010年向美國機構推薦為篩選用試驗	--
	重建人類角膜上皮細胞試驗 Reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method	--	OECD 2015 年 TG 492
	短時間暴露體外試驗 Short time exposure (STE) <i>in vitro</i> test method	--	OECD 2015 年 TG 491
	牛角膜混濁和通透性試驗 Bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method	ICCVAM 2006年報告, 2007年向美國機構推薦	OECD 2013 年改版 TG 437
	離體雞眼試驗 Isolated chicken eye (ICE) test method	ICCVAM 2006年報告, 2007年向美國機構推薦	OECD 2013 年改版 TG 438
眼睛刺激性	檢測和評估的綜合方法 Integrated approach on testing and assessment (IATA)	透過 OECD	OECD 2017 年 GD 263
	螢光素滲漏試驗 Fluorescein leakage (FL) test method	透過 OECD	OECD 2012 年 TG 460
	細胞傳感器微生理記錄儀試驗 * Cytosensor microphysiometer (CM) assay*	ESAC 2009年聲明; ICCVAM 2010年報告, 2010年向美國機構推薦為篩選用試驗	--
	重建人類角膜上皮細胞試驗* Reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method (eg, EpiOcular™)*	--	OECD 2015 年 TG 492
	短時間暴露體外試驗 Short time exposure (STE) <i>in vitro</i> method	--	OECD 2015 年 TG 491
	牛角膜混濁和通透性試驗 Bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method*	ESAC 2007 年聲明	OECD 2013 年改版 TG 437
	離體雞眼試驗 Isolated chicken eye (ICE) test method	ESAC 2007 年聲明	OECD 2013 年改版 TG 438
	*EPA 對抗菌清潔產品已經建立了一套體外刺激性試驗, 利用 CM、BCOP、和 EpiOcular™ 等方式。此表下方連結有更多相關資訊。		

其他眼睛毒性	兔子點眼試驗時永遠要採取麻醉、止痛、及人道終止點 Always use anaesthetics, analgesics, and humane endpoints in the Draize eye test	2010 年向美國機構推薦	--
急毒性	用 3T3 中性紅細胞毒性試驗識別不需要分類的物質 3T3 neutral red uptake (NRU) cytotoxicity test to identify substances not requiring classification	EURL ECVAM 2013 年建議	--
	用 3T3 中性紅細胞毒性試驗預估口服(吞食)急毒性的起始劑量 3T3 NRU cytotoxicity test to estimate starting doses for oral acute systemic toxicity	ICCVAM 2006年報告, 2008年向美國機構推薦	OECD 2010 年 GD 129
	用 NHK 中性紅細胞毒性試驗預估口服(吞食)急毒性的起始劑量 NHK NRU cytotoxicity test to estimate starting doses for oral acute systemic toxicity	ICCVAM 2006年報告, 2008年向美國機構推薦	OECD 2010 年 GD 129
	定比劑量致死推定法(或 上下增減劑量法) Up and down procedure (UDP)	ICCVAM 2001年報告, 2003年向美國機構推薦; ESAC 2007年聲明	OECD 2008年改版TG 425; OECD TG 401 已刪除
	固定劑量法 Fixed dose procedure (FDP)	透過 OECD; ESAC 2007 年聲明	OECD 2002 年改版 TG 420
	急性毒性級別法 Acute toxic class (ATC) method	透過 OECD; ESAC 2007 年聲明	OECD 2002 年改版 TG 423
	急性吸入毒性法 Inhalation toxicity ATC method	透過 OECD	OECD 2009 年 TG 436
基因毒性/致突變性	體外哺乳動物微核試驗 <i>In vitro</i> micronucleus test	ESAC 2006 年聲明	OECD 2016 年改版 TG 487
	細菌回復突變試驗 Bacterial reverse mutation test	透過 OECD	OECD 1997 年改版 TG 471
	體外哺乳動物染色體變異試驗 <i>In vitro</i> mammalian chromosome aberration test	透過 OECD	OECD 2016 年改版 TG 473
	體外哺乳動物細胞基因突變試驗 <i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation test	透過 OECD	OECD 2016 年改版 TG 476
	體外哺乳類細胞基因突變試驗:胸苷激酶基因 <i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation tests using the thymidine kinase gene	透過 OECD	OECD 2016 年 TG 490

致癌性	體外細胞轉化試驗 <i>In vitro</i> cell transformation assays (CTA)	EURL ECVAM 2012 和 2013 年推薦	OECD 2015 年 GD 214; OECD 2016年GD 231
	結合慢性毒性與致癌性試驗 Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies	透過 OECD	OECD 2009 年改版 TG 453
致熱性	單核球活化試驗 <i>In vitro</i> monocyte activation tests (MAT)	ICCVAM 2008年報告; ESAC 2006年聲明; 2009年納入歐洲藥典	--
	細菌內毒素試驗 Limulus amoebocyte lysate (LAL) test	美國藥典一般章節第85; 歐洲藥典一般章節第2.6.14; ICH附錄14	--
血液毒性	CFU-GM 試驗 CFU-GM assay	ESAC 2006 年聲明	--
光毒性	3T3 NRU 光毒性試驗 3T3 NRU phototoxicity test	ESAC 1997 年聲明	OECD 2004 年 TG 432
生殖毒性	胚胎幹細胞試驗 Embryonic stem cell test (EST)	ESAC 2001 年聲明	--
	微團胚胎毒性試驗 Micromass embryotoxicity assay	ESAC 2001 年聲明	--
	大鼠胚胎毒性試驗 Whole rat embryotoxicity assay	ESAC 2001 年聲明	--
	擴展的一代生殖毒性研究 Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS)	透過 OECD	OECD 2012 年改版 TG 443
	結合重覆劑量毒性研究與生殖/發育毒性篩選試驗 Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test	透過 OECD	OECD 2015 年改版 TG 422
內分泌干擾物篩選	雌激素 α 受體轉錄激活試驗 Oestrogen receptor-alpha transcriptional activation assay	透過 OECD	OECD 2016 年改版 TG 455
	H295R 類固醇合成試驗 H295R steroidogenesis assay	透過 OECD	OECD 2011 年 TG 456

	BG1 螢光酶雌激素受體試驗 BG1Luc oestrogen receptor method	透過 OECD	OECD 2012 年 TG 457
	穩定性轉染人類雄激素受體轉錄激活試驗 Stably transfected human androgen receptor transcriptional activation assay	透過 OECD	OECD 2016 年 TG 458
	成效指標試驗指南: 用人類重組雌激素受體體外試驗來檢測有結合親合力的化學物 Performance-based test guideline for human recombinant oestrogen receptor (hrER) <i>in vitro</i> assays to detect chemicals with ER binding affinity	透過 OECD	OECD 2015 年 TG 493
水生生物毒性	魚胚胎急毒性試驗 Fish embryo acute toxicity test (FET)	透過 OECD; EURL ECVAM 2014 年建議	OECD 2013 年 TG 236
	簡易指引: 魚類急毒性之閾值檢定法 Threshold approach, tiered testing strategy	ESAC 2006 年聲明	OECD 2010 年 GD 126
	淡水藻類和藍藻生長抑制試驗 Freshwater alga and cyanobacteria growth inhibition test	透過 OECD	OECD 2011 年 TG 201
	淡水無脊椎生物(水蚤)急毒性試驗 <i>Daphnia</i> sp. acute immobilisation test	透過 OECD	OECD 2004 年 TG 202
全終止點	化學物分類的指引 Guidance on the grouping of chemicals	透過 OECD	OECD 2014 年 GD 194
	作為人道終止點的臨床症狀 Clinical signs as humane endpoints	各個 ICCVAM 和 EURL ECVAM 推薦的方法	OECD 2000 年 GD 19
	考量免除或縮減哺乳動物急毒性試驗的指引 Guidance on considerations for waiving or bridging of mammalian acute toxicity tests	--	OECD 2016 年 GD 237
	描述非指南體外試驗法的指引 Guidance for describing non-guideline <i>in vitro</i> test methods	--	OECD 2014 年 GD 211
	用於IATA定義方法報告的指引 Guidance on the reporting of defined approaches to be used within IATA	--	OECD 2016 年 GD 255

生物製劑測試	體外鉤端螺旋體疫苗效力試驗 <i>In vitro</i> leptospirosis vaccine potency assay	USDA 補充試驗法 (SAM) 624、625、626、和 627	
	體外丹毒疫苗效力試驗 <i>In vitro</i> erysipelas vaccine potency assay	USDA SAM 612 和 613	
	體外梭菌疫苗效力試驗 <i>In vitro</i> clostridial vaccine potency assay	USDA SAM 草案 220	
	體外破傷風類毒素效力試驗 <i>In vitro</i> tetanus toxoid potency assay	USDA SAM 217	
	體外重組和單株抗體製造法 <i>In vitro</i> recombinant and monoclonal antibody production methods	USDA、NIH、和 EURL ECVAM 背書	
	疫苗攻毒試驗的人道終止點 Humane endpoints for vaccine-challenge methods	USDA CVB 通知 12-12	
	狂犬病疫苗攻毒試驗之動物麻醉 Anaesthesia for rabies vaccine challenge assay		
	獸醫目標動物批次安全試驗 Veterinary target animal batch safety test (TABST)	證明合規後可以免除，USDA CVB 備忘錄 800.116	
對於全終止點，必須隨時使用內部研發的體外測試方法。			

資料來源：People for the Ethical Treatment of Animals (PETA)

關於此文件提到的指導文件和試驗等相關詳細資訊可以在以下網站找到：

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals	OECD Adopted Guidance and Review Documents, Series on Testing and Assessment
EURL ECVAM Validation & Regulatory Acceptance	EURL ECVAM Recommendations
USDA Listing of Supplemental Assay Methods	ICCVAM Test Method Evaluations and Recommendations
Alternate Testing Framework for Classification of Eye Irritation Potential of EPA-Regulated Products	

表 5-4 美國食品和藥物管理局(FDA)參與毒理學科學的六部分架構

1. 組織委員會	<p>美國食品和藥物管理局(FDA)已成立了一個資深層級的毒理學工作小組，以 (1) 促進美國食品和藥物管理局(FDA)產品中心和研究人員之間的加強溝通；(2) 利用美國食品和藥物管理局(FDA)資源促進新興預測毒理學方法和新技術與監管安全和風險評估的整合。</p> <p>工作小組的活動包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 進行與美國食品和藥物管理局(FDA)審查相關的研究討論； • 訪視內部數據庫以利用數據並識別當前測試範例中的差距，其中較新的方法對於減輕不確定性至關重要； • 開發使用的脈絡(context of use)的案例； • 接受更新的毒理學方法（例如，將更多預測模型納入監管風險評估的標準）。 <p>這些活動將有助於確定需要進行研究的領域，並可減少美國食品和藥物管理局(FDA)內外的重複工作。</p>
2. 培訓	<p>繼續對新的預測毒理學方法進行持續教育對美國食品和藥物管理局(FDA)監管機構至關重要。為此，美國食品和藥物管理局(FDA)的毒理學工作小組已經建立了全機構的教育活動日程表和毒理學研討會系列，以介紹新的概念，更新毒理學方法和毒理學相關主題。</p> <p>在這個複雜的領域發展和保持尖端的能力涉及廣泛的技能。美國食品和藥物管理局(FDA)將努力確保廣泛的學科，專業知識和個人參與開發或採用適當的預測毒理學方法和技術。此外，美國食品和藥物管理局(FDA)將繼續在開發過程中對新的測試方法進行培訓，以便監管機構在將這些方法納入監管申請之前了解這些方法的基礎。</p>
3. 繼續溝通	<p>美國食品和藥物管理局(FDA)將繼續重申其對將新的合格毒理學方法的數據納入監管提交的承諾和支持，並鼓勵與利益相關方進行討論，作為監管提交流程的一部分。美國食品和藥物管理局(FDA)產品中心將鼓勵贊助商提交科學有效的方法，以便在監管過程早期使用新方法，並與機構進行頻繁溝通。這種相互作用對於最終確保新的毒理學方法可用於監管風險評估至關重要。</p>
4. 合作	<p>美國食品和藥物管理局(FDA)將繼續其長期的做法，促進國家和國際跨部門和學科的合作。一個例子是國防高級研究計劃局(DARPA) / 美國食品和藥物管理局(FDA) / 國家推進轉化科學中心 (NCATS) 的伙伴關係，它是為了開發體外微生理系統而形成的，也稱為晶片上的器官。美國食品和藥物管理局(FDA)認為這些類型的伙伴關係對確定需求，保持優勢和建立社群以支持新發布的預測毒理學方法至關重要。</p>
5. 研究	<p>美國食品和藥物管理局(FDA)的研究計劃將確定數據差距，例如了解動物和人類反應（即毒性生物標誌物）之間的一致性，以及了解這些標誌物的表現及其解釋在不同器官系統和物種之間以及人群內的變化（即，精準醫學）。美國食品和藥物管理局(FDA)支持內部和外部研究，以確保最有前途的技術得到識別、開發、驗證並整合到產品線中。</p>
6. 監督	<p>每個美國食品和藥物管理局(FDA)中心代表的毒理學工作組將跟踪這些建議的進展情況，並每年向首席科學家報告。其主要目標是確保不同美國食品和藥物管理局(FDA)中心和機構利益攸關方之間的持續溝通和協作。工作小組將幫助促進機構在國內和國際上的合作，並將對保持路線圖目標的優勢至關重要。工作小組還將確保透明度、促進分享想法和知識的機會、展示技術，並標示開發和測試新方法的合作。</p>

資料來源：美國食品和藥物管理局 (2017)

表 5-5 美國環境保護署(EPA)實施有毒物質控制法(TSCA)戰略計畫的步驟

實施有毒物質控制法(TSCA)戰略計畫的步驟			
圖1組成 時間框架	識別，開發和整合新途徑方法 (NAMs)	建立信心 (確保相關性和可靠性)	在有毒物質控制法 (TSCA)下實施新途徑方法 (NAMs)
近程 (Now – 3 Years)	制定新途徑方法 (NAMs) 清單(有毒物質控制法 (TSCA)第4節(h)(2)(C)) (June, 2018)	審查現有的新途徑方法 (NAMs) (1st Qtr, 2019)	繼續使用新途徑方法 (NAMs) 處理新的和現有的化學品 (Ongoing)
	確定所要求的信息 (回顧性分析) (2nd Qtr., 2019)	維護請求信息數據庫 (Ongoing)	啟動有毒物質控制法 (TSCA) 新途徑方法 (NAMs) 網站 (3rd Qtr, 2018)
	識別有毒物質控制法 (TSCA)內部庫存並維護內部CBI文件 (2nd Qtr, 2019)	維護有毒物質控制法 (TSCA)內部庫存數據庫 (Ongoing)	
	建立資訊平台 (Ongoing)		
	開發案例研究 (Ongoing)		
	確定有毒物質控制法(TSCA)特定的知識差距/研究需求 (Ongoing)		
中程 (3-5 Years)		擴展並維護新途徑方法 (NAMs) 列表 (Ongoing)	新途徑方法 (NAMs) 將越來越多地用於優先排序活動和定量風險評估 (Ongoing) 新途徑方法 (NAMs) 將加強新化學品類別文件 (Ongoing)
	制定和維護教育和宣傳目標 (Ongoing)		
	確定有毒物質控制法(TSCA)特定的知識差距/研究需求 (Ongoing)		
長程	採用新途徑方法 (NAMs) 制定有毒物質控制法(TSCA)決策 (例如，確定優先次序，優先次序，風險評估和其他基於風險的決策的候選者)，以減少並最終取代脊椎動物試驗的使用。		
註1：在這個戰略計畫的實施過程中，與各種利益相關方的合作以及監管機構和利益相關方的教育和培訓將保持一致。已成立有毒物質控制法(TSCA) 新途徑方法 (NAMs) 團隊以確保成功實施這個戰略計畫。			

資料來源：美國環境保護署(2018)

第六章 參考文獻

一、中文部份

1. 陳炯東等人。(2017)。實驗動物福祉評估指標研究報告。中華實驗動物學會。臺北市。
2. 張維正等人。(2015)。國際實驗動物人道管理監督查核及訓練制度研究報告。中華實驗動物學會。臺北市。
3. 張章得等人。(2016)。2016 在教育中看見動物福祉：動物實驗替代方案。中華民國生命關懷協會。臺北市。
4. 行政院衛生福利部食品藥物管理署公告。(2014)。「藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)」。臺北市。
5. 行政院衛生福利部食品藥物管理署公告。(1999)。「健康食品安全性評估方法」。臺北市。
6. 行政院環境保護署。(2016)。新化學物質與既有化學物質資料登錄工具說明(第一版)。臺北市。
7. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局。(2017)。農藥理化性及毒理試驗準則第三條附件一農藥理化性試驗項目修正規定。臺北市。
8. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局。(2017)。動物用藥品檢驗標準。臺北市。
9. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局。(2011)。動物用藥品新藥試驗辦法。臺北市。
10. 翁志弘。(2016)。農藥市場發展現況及趨勢。國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心。臺北市。
11. 美國食品藥物管理局。(2013)。運用國際標準 ISO-10993：醫療器材生物性評估第一部分：評估與測試。
12. 經濟部工業局。(2018)。2018 生技產業白皮書。臺北市。

二、外文部份

1. Annett J. Roi, Jon Richmond .(2013).The EURL ECVAM Search Guide - GOOD SEARCH PRACTICE on Animal Alternatives .European Commission.
2. Bayne, K., Howard, B. R., Kurosawa, T. M., & Nájera, M. E. A.(2011). An Overview of Global Legislation, Regulation, and Policies, Handbook of Laboratory Animal Science, Volume II, Third Edition: Animal Models, Jann Hau and Steven Shapiro, eds, 3 ed.,CRC Press.
3. Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents, National Research Council. (2007). Toxicity Testing in the 21st Century:A Vision and a Strategy. Washington, DC: National Academies Press.

4. Collins FS, Gray GM, Bucher JR. (2008). Transforming Environmental Health Protection. Science 319(5865):906-907.
5. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations. Washington, DC: National Academies Press.
6. Eduati F, Mangravite LM, Wang T, Tang H, Bare JC, Huang R, Norman T, et al. (2015). Prediction of human population responses to toxic compounds by a collaborative competition. Nat Biotechnol 33:933–940.
7. Procurement & Integrated Services Company.(2017).PISC_AltMethods-updated-2017.08.09-traditional-Chinese.
8. U.S. Food and Drug Administration.(2017).FDA’S PREDICTIVE TOXICOLOGY ROADMAP.
9. United States Office of Chemical Safety and Pollution Prevention Environmental Protection Agency.(2018). Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program

三、參考網頁

1. 英國國家動物 3R 研究中心網站
<https://www.nc3rs.org.uk/>
2. 美國國家環境衛生科學研究所國家毒理學計畫網站
<https://ntp.niehs.nih.gov/results/tox21/history-index.html>
3. 美國環境保護局 21 世紀毒理學計畫網站
<https://www.epa.gov/chemical-research/toxicology-testing-21st-century-tox21>
4. 人道主義團體的持續挑戰能否撼動動物實驗？網頁
<https://read01.com/NJ6y3N.html#.WqcyxmpuaUk>
5. 歐盟參考實驗室「歐洲替代方法確效中心」問答網頁
https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/faqs_animal_testing_2013#q1
6. 歐盟參考實驗室「歐洲替代方法確效中心」驗證方法網頁
<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance/eurl-ecvams-validation-process/eurl-ecvams-validation-process>

第七章 附件

附件 3-1 3R 特質與類型所分類的組織表

附件 3-2 資料庫特質表

附件 3-3 資料庫與元資料庫編列索引的期刊表

附件 3-4 縮寫詞彙表及簡介

附件 4-1 產品上市前動物測試法規盤點表

附件 3-1 3R 特質與類型所分類的組織表

組織	3R 特質						類型				
	研究 資金	研究與 認證	教育	記錄與 通知	時事	通訊	學術 界	政府 組織	行業	聯合 組織	非政府 組織
3R Research Foundation Switzerland	•				•					•	
Akademie für Tierschutz		•		•							•
AltTox.org				•		•				•	
Altweb				•	•		•				
AWIC			•		•			•			
CAAT	•		•	•	•		•				
CARDAM		•	•	•							•
Dr Haden Trust	•			•	•						•
ECEAE				•	•						•
ecopa				•	•					•	
EPAA	•			•	•					•	
ESTIV				•	•	•					•
EURL ECVAM		•		•	•			•			
FRAME		•		•	•						•
HSUS				•							•
ICCVAM		•		•				•			
IIVS		•	•	•	•						•
InterNICHE			•	•							•
IVTIP									•		
JSAAE		•					•				
NC3Rs	•			•	•			•			
NKCA				•			•				
UCCAA				•			•				•
UFAW			•	•							
ZEBET	•	•		•				•			•
zet		•		•							

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

附件 3-2 資料庫特質表

資料庫	主題範圍					類型		管道
	農業	生物醫藥	教育	藥理學與毒理學	獸醫醫藥	書目資料庫	附加價值資料庫	免費資料庫
AGRICOLA	●	●			●	●		●
AGRIS	●	●			●	●		●
ALTBIB		●		●		●		●
AnimALT-ZEBET		●		●	●		●	●
BIOSIS Previews	●	●		●	●	●		
CAB Abstracts	●	●			●	●		
EURL ECVAM DB-ALM							●	●
EMBASE		●		●		●		
HSYMA's Alternatives in Education Database			●	●			●	●
LAD		●			●	●		●
MEDLINE		●			●	●		●
NORINA			●				●	●
PED		●			●	●		●
ScienceDirect	●	●		●				
SciSearch	●	●		●		●		

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

附件 3-3 資料庫與元資料庫編列索引的期刊表

期刊	資料庫							元資料庫		
	AGRICOLA	BIOSIS Previews	CAB Abstracts	EMBASE	MEDLINE	Science Direct	Sci Search	PubMed	Scopus	Web of Science
動物試驗的替代選擇 (AATEX)										
動物實驗的替代辦法 (ALTEX)				●	●		●	●	●	●
實驗室動物的替代方案 (ATLA)				●	●		●	●	●	
動物科技與福利 (ATW)										
動物福利期刊			●	●			●	●	●	
實驗室動物資源協會 (ILAR)	●			●	●			●	●	●
動物科學期刊 (JAS)	●		●		●			●		●
應用動物福利科學期刊 (JAAWS)	●	●	●	●	●		●	●	●	●
實驗動物	●	●			●			●	●	●
實驗室動物			●	●	●			●	●	●
體外毒理學		●		●	●	●	●	●	●	

資料來源：EURL ECVAM 搜尋指南(2013)

附件 3-4 縮寫詞彙表及簡介

A	AATEX	動物試驗與實驗的替代方法 (Alternatives to Animal Testing and Experimentation)
	AGRICOLA	農業用網路 (Agricultural Online Access)
	AGRIS	農業資訊系統 (Agricultural Information System)
	ALTBIB	於生物醫學研究與試驗中使用之活體脊椎動物替代方法相關書目 (Bibliography on Alternatives to the Use of Live Vertebrates in Biomedical Research and Testing)
	ALTEX	動物實驗替代方法 (Alternatives to Animal Experimentation)
	Altweb	網站上動物實驗的替代方法 (Alternatives to Animal Testing on the Web)
	ATLA	實驗室動物的替代方法 (Alternatives to Laboratory Animals)
	ATW	動物科技與福利 (Animal Technology and Welfare)
	AWIC	動物福利資訊中心 (Animal Welfare Information Center)
C	CAAT	約翰霍普金斯動物試驗替代方法中心 (John Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing)
	CARDAM	替代方法進階研究與發展中心 (Centre for Advanced Research & Development on Alternative Methods)
D	DB-ALM	EURL ECVAM 的動物實驗替代方法資料庫服務 (DataBase service on ALternative Methods to animal experimentation of EURL ECVAM)
	DHT	Dr Hadwen Trust
	DIMDI	德國醫學記錄與資訊協會 (German Institute of Medical Documentation and Information)
	DOAJ	公開期刊的目錄 (Directory of Open Access Journals)
E	EC	歐洲委員會 (European Commission)
	EURL ECVAM	歐洲聯盟參照實驗室動物試驗替代方法 (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing)
	ECEAE	終止動物實驗的歐洲聯盟 (European Coalition to End Animal Experiments)
	ecopa	歐洲替代方法的輿論平台 (European Consensus-Platform for Alternatives)
	EMBASE	醫學文摘資料庫 (Excerpta Medica Database)
	EPAA	動物試驗替代方法的歐洲合夥團體 (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing)
	ESTIV	歐洲體外毒物學協會 (European Society of Toxicology In Vitro)
	EU	歐洲聯盟 (European Union)
eurca	較高等教育中的替代方法歐洲資源中心 (European Resource Centre for Alternatives in Higher Education)	
F	FRAME	醫學實驗替代動物基金會 (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments)
H	HSUS	美國人道協會 (Humane Society of the United States)
I	ICCVAM	機構間替代方法確效協調委員會 (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)
	IHCP	健康與消費者保護協會 (Institute for Health and Consumer Protection (IHCP))
	IIVS	試管實驗科學協會 (Institute for In Vitro Sciences)
	ILAR	實驗室動物研究期刊協會 (Institute for Laboratory Animal Research Journal)
	InterNICHE	人道教育國際網絡 (International Network for Humane Education)
	IVTIP	試管試驗工業平台 (In Vitro Testing Industrial Platform)
J	JAS	動物科學期刊 (Journal of Animal Science)
	JAAWS	應用動物福利科學期刊 (Journal of Applied Animal Welfare Science)
	JACVAM	日本替代方法確效中心 (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)
	JRC	整合研究中心 (Joint Research Centre)
	JSAAE	日本動物實驗替代方法協會 (Japanese Society for Alternative to Animal

		Experiments)
L	LAD	實驗室動物改進資料庫 (Laboratory Animal Refinement Database)
M	MEDLINE	線上醫學文獻分析與檢索系統 (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
	MeSH	醫學主題詞表 (Medical Subject Headings)
N	NALT	國立農業圖書館索引詞典 (National Agricultural Library Thesaurus)
	NC3Rs	國立動物研究替代、改進與減少中心 (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research)
	NKCA	荷蘭動物使用替代方法知識中心 (Netherlands Knowledge Centre on Alternatives to Animal Use)
	NORINA	挪威視聽的詳細目錄 (Norwegian Inventory of Audiovisuals)
P	PED	靈長類動物環境改善—靈長目動物豐富資料庫 (Environmental Enrichment for Primates – Primate Enrichment Database)
	PMC	中央 PubMed (PubMed Central)
R	REACH	化學物品登記、評估、授權與限制 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)
S	STN	科學與技術資訊網絡 (Scientific & Technical Information Network)
T	tpa	每一年的總噸數 (tons per annum)
	TSAR	在歐洲化學物品規章的背景下，替代試驗方法追蹤系統的審查、確效與批准 (Tracking System for Alternative test methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals)
U	UCCCAA	加州大學戴維斯分校動物替代方法資訊中心 (UCDavis Center for Animal Alternatives Information)
	UFAW	大學動物福利聯盟 (Universities Federation for Animal Welfare)
	URL	網頁地址 (Uniform Resource Locator)
Z	ZEBET	動物實驗替代方法記錄與評估中心 (Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments)
	zet	動物試驗替代方法與補充方法中心 (Centre for Alternative and Complementary Methods to Animal Testing)

107 年產品上市前動物測試替代方法研究專家小組

單位	姓名
國家衛生研究院生技與藥物研究所	陳炯東研究員兼所長 (本專家小組主席)
中山科學研究院第四研究所(退休)	李震東博士
中央研究院生物醫學科學研究所	陳燕輝主任
中華實驗動物學會	范淑君博士
行政院農業委員會動植物防疫檢疫局	謝宗發科長
行政院農業委員會家畜衛生試驗所	杜文珍所長
行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢 定分所	葉修如分所長
行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢 定分所(退休)	李淑慧博士
行政院農業委員會畜牧處動物保護科	江文全科長、翁瑋瑋技正
行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所	蔡韃任組長
昌達生化科技股份有限公司	陳筱苓資深總監
麥德凱生科股份有限公司	洪志駿總經理、謝逸璇博士
國家衛生研究院國家環境醫學研究所	林嬪嬪副所長
國家衛生研究院生技與藥物研究所	葉凱嘉助理研究員
國家實驗研究院實驗動物中心	張維正博士、吳建男獸醫師