

## S- I 臨床前動物試驗替代與減量方案研討會

### 國內實驗動物執行現況與推動替代方案的契機及方向

江文全科長

行政院農業委員會 畜牧處 動物保護科

2017 年我國動物科學應用機構之實驗動物照護及使用委員會或小組(IACUC)所核准動物實驗申請案計 8,976 件，實驗動物(不包括胚胎)使用量為 160 餘萬隻，其中以啮齒類動物及魚類占大宗。秉於尊重科學創新及兼顧動物倫理，台灣的動物科學應用管理是以 IACUC 為核心進行自主管理，配合內部及外部查核機制之方式進行。IACUC 功能發揮攸關機構 3R(替代、減量、精緻化)的落實，其中精緻化部分可透過法規(指引)規範或訓練予以加強，替代及減量則與科技密切有關。面臨近年來歐美動物替代議題之發展趨勢，台灣在法規調和、替代技術科研及實驗倫理觀念，尚有相關的努力空間。農委會於今(2018)年修訂實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法，以及新訂實驗動物照護及管理指引，已將動物替代作法或觀念明確列為各科學應用機構落實重點。考量替代方案的推動涉及跨部會、跨領域及國際接軌、目前已著手盤點相關國內法規及規劃整合性計畫展開；盱衡先進國家推動動物替代目的及路徑，不僅是減少實驗動物的使用，往往亦將其視為新創技術或新興產業發展的機會之窗，生醫產業為我國策略性發展重點，如何在我國半導體、光電及資料科學雄厚基礎下，整合資源接軌國際，以發展具市場價值的動物替代做法，應也是台灣契機及方向。

## S- I 臨床前動物試驗替代與減量方案研討會

### 產品上市前動物測試替代方法研究

陳燕輝主任

中央研究院 生物醫學科學研究所 實驗動物中心

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環節。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月對於化妝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，台灣化妝品業者，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(NC3Rs)及美國21世紀毒理學計畫(Tox21)之發展歷程，以及「歐盟參考實驗室(EURL)歐洲替代方法確效中心(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、化妝品、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。

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。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、分階段補助或納入政策型計畫以採用替代方案的測試，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。**

## S- I 臨床前動物試驗替代與減量方案研討會

### 應用動物減量原則於農藥毒理登記之現況與展望

蔡韋任\*、盧欣怡、張敬宜、吳偉嘉、李悅怡  
行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所 應用毒理組

本文內容主要說明近年來應用動物減量原則在農藥登記所需動物毒理試驗項目之情形，為與國際接軌 3R 原則的毒理試驗趨勢，筆者等從 2009 年開始陸續規劃動物減量的農藥登記毒理測試項目，並與農藥管理權責單位相互配合與提供科學佐證資料，使涉及動物試驗的農藥「理化性及毒理試驗準則」（簡稱本準則）第三條附件二，歷經 2013、2017 及 2018 年的三次修正，讓動物減量能逐步落實在法規面的修訂及實行。首先從農藥本質的特性區分，依不同類型繳交不同的毒理要項資料，一方面可減免部分試驗項目達到動物減量的目的，另一方面讓高安全性農藥可取代部分風險性高的藥劑，以加速風險低的生物性農藥登記時效；其次從學理層面採用等同性評估標準，參考歐盟 2011 年 SANCO 1987 之規定原則，同一化學性農藥原體其來源不同時，依其成分分析含有具危害疑慮的新不純物或不純物增量程度，低於 0.1% 時得免提供毒理試驗資料；最後導入與接受國際新版動物減量之毒理測試技術與方法及相互承認 GLP 毒理資料，如以致變異性試驗結果篩選農藥開發的風險，可避免先進行非必要性的致腫瘤動物試驗、或如導入急毒性 OECD 425 與 OECD 442B 口服與過敏性測試技術規範，試驗上可減少 50-80% 動物使用量，統計與比較從 2010 至 2016 年間，筆者等所出具 171 份 GLP 動物毒理試驗報告文件顯示可減少約 4,600 隻動物。

實驗動物在現代生醫與毒理研究領域扮演著極重要角色，而持續推動 3R 原則以落實動物福祉，一直是目前各先進國家在遵守動物實驗倫理與重視人道的重點工作之一，接軌此國際趨勢，除了可避免被視為未尊重生命權的落後國家或地區外，亦可避免植物保護產品與生醫相關產業的發展受阻，尤其是歐盟已率先拒絕接受未依動物減量毒理測試規範所出具的農藥動物毒理試驗報告，因此，展望未來只要善用國內眾多專業的生醫與毒理人才，持續導入國際間認可的動物減量測試技術，及研習先進國家或自行開發的動物替代測試方法與替代方法的驗證工作，將可持續提昇動物福祉的要求並與國際接軌及支援國內產業的發展。

關鍵字：動物減量、毒理資料需求、國際趨勢

## S-II 動物試驗替代方案與國際趨勢

### 條件性重編程細胞培養與測試系統的相關性

Dr. Quanshun Zhang (張全順博士)

Senior Scientist & Program Leader, Education and Outreach Programs  
Institute for In Vitro Sciences

今天的毒理學家擁有令人震驚的可選擇的分析工具和技術。先進的分析方法允許研究者檢測在複雜的生物介質中的微量的代謝產物；基因組學、代謝組學和蛋白質組學提供了由於多個毒理學通道擾動的生物學變化的極其豐富的數據文件；而且處理這些數據的生物信息學分析能力呈指數急劇擴大。目前較簡單的易於獲取的"低掛的果實"非動物試驗方法已被接受於監管體系中，用來評估皮膚和眼睛的刺激腐蝕、皮膚過敏和光毒性。這些監管機構接受的方法密切反映了人體的真實曝露和生物應答場景。然而，儘管 21 世紀分析技術廣泛應用於解決尤為複雜的毒理學問題，但是為什麼安全和毒理學的預測經常會失敗？部分答案可能在於所用的模型試驗系統的相關性。無論該模型是動物模型、簡單的 2 D 細胞模型、複雜的重構的三維組織模型還是先進的微流體技術支持的微生理系統（如人體芯片模型），必須確保設計的模型最密切重現體內預期發生的事件，同時要了解模型的局限性及其對毒理學預測結果的影響。為了使用當前數據，化學家和生物學家需要確認並使數據有意義。如果不充分解決測試系統的相關性，先進的分析工具和技術的應用不會改善測試方法的準確性也不會使其結論得到廣泛的接受。在此，將以條件性重編程細胞培養作為例子來說明測試系統的相關性和正確的暴露模型的重要性，其次是建議彙集理想的專家團隊來開發相關的測試系統和開發正確的分析工具和技術。

## S-II 動物試驗替代方案與國際趨勢

### 皮膚過敏和不良反應信號通道

Dr. Quanshun Zhang (張全順博士)

Senior Scientist & Program Leader, Education and Outreach Programs  
Institute for In Vitro Sciences

皮膚過敏分為兩個階段：誘導階段和反應階段。隨著基礎研究的深入，目前對於皮膚過敏的不良反應信號通道已經非常清晰了。在過敏的檢測方面，在傳統的動物實驗（包括豚鼠實驗，LLNA）的基礎上已經開發了一系列的體外檢測方法：DPRA，KeratinoSens（LuSENS），H-CLAT 等等。並且依據實際的需要探索出了不同的組合實驗策略。為了解決生產實際過程中的實際問題，有一些更實用的方法也進入了驗證的管道如 k-DPRA 和 SENS-IS。本講座將詳細地介紹過敏檢測的起源，目前的狀況以及未來的發展方向。

## S-II 動物試驗替代方案與國際趨勢

### 以人工智慧作為動物試驗替代方法

#### **Artificial Intelligence as Alternatives to Animal Testing**

童俊維 副教授

高雄醫學大學 藥學系

在目前國際 3R(Replacement, Reduction, Refinement)理念的推廣下，開發替代方法(Alternative Methods)取代或減少動物試驗的研究與應用成為目前趨勢，不論學術研究與管理法規都逐漸接受或要求優先使用替代方法。替代方法又可分為試驗(Testing)與非試驗(Non-testing)方法，相較於試驗方法如體外試驗(*in vitro*)與化學試驗(*in chemico*)方法仍需耗費大量時間與經費，非試驗方法利用資訊技術能快速進行大量化學品分析。這些非試驗的計算方法(*in silico*)大致可以分為以化學知識建構的結構警示(Structural alerts)規則與基於資料庫建立的預測方法，這些預測方法中，除了傳統仰賴專家進行交叉比對(Read-across)之外，應用現代人工智慧方法建構的定量構效關係(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)預測模型具有高準確度與高覆蓋率(Coverage)的特性，並且能快速判斷適用域(Applicability domain)了解待測化合物是否適用特定模型。雖然有部分法規如 REACH 與 ICH 已經納入 QSAR 作為替代方法，然而實際採用的數目卻不如預期，部分原因是對於這些人工智慧方法應用的時機與其限制不了解，導致錯誤判讀，唯有深入了解這些方法的特性、限制與法規要求才能成功應用人工智慧預測方法進行管理與研究。另外 QSAR 與危害結局路徑(Adverse outcome pathway)的整合與應用也是目前的趨勢，預期將能更進一步提升模型預測能力，並建立實驗假說進行實驗驗證。

## S-II 動物試驗替代方案與國際趨勢

### Development of skin equivalent as alternatives to animal testing

#### 仿生皮膚於替代性動物試驗之研發

陳婉昕博士/副組長

工業技術研究院 生醫與醫材研究所 再生醫學技術組

Safety evaluation is required for marketing cosmetics as well as for the registration of the new ingredient. Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) also required the toxicological assessment. Animal-free toxicological assessments are the trend of 21st century toxicology. Animal testing of cosmetic ingredients and finished products is currently banned in the European. *In vitro* cellular, tissue-based and computational assay models serve as a replacement. Many alternatives to animal testing addressing relevant endpoints for cosmetics have been developed and some are validated, including eye and skin irritation, skin corrosion, skin sensitization, percutaneous penetration, and photo-toxicity. More *in vitro* and *in silico* safety evaluation methods/tools are developing worldwide now. All these method must be verified for transferability, robustness and predictive power after initial success. Once the assays are verified by ECVAM or other national validation authorities to be adequate as replacements of the animal tests, OECD test guidelines may be adopted. Aiming at assisting cosmetic industry in Taiwan to meet the regulation of animal ban, Industrial Technology Research Institute (ITRI,工業技術研究院) developed epidermal skin equivalent for skin corrosion and skin irritation assay following OECD guideline. We also performed the international validation study required for OECD validation. The execution results present here including 1. The stable scale-up technology for producing around 300 ITRI's epidermal skin equivalent, named EPiTRI, each batch. The quality of EPiTRI was good to meet the criteria of OECD guideline; 2. The preservation and transportation technology for EPiTRI; 3. the transferrable irritation and corrosion protocol fitting OECD guideline 431 and 439; 4. Accomplishment of international multi-lab validation study using EPiTRI as skin irritation and skin corrosion testing model. The validation results including intra and inter lab reproducibility, sensitization, specificity, accuracy meet the criteria of OECD guideline 431 and 439. In conclusion, we developed epidermal skin equivalent , EPiTRI, for skin corrosion and skin irritation assay following OECD guideline and successfully accomplished international multi-lab validation study. EPiTRI now can provide companies/research organizations for evaluating the skin irritation and corrosion during cosmetic product and new ingredient development. In addition EPiTRI also can provide as percutaneous penetration assay model.

### S-III 健康食品使用動物試驗論壇

#### 從法規面談國內外健康食品認證採用人體試驗之趨勢

江孟燦教授

國立臺灣海洋大學食品科學系

最近部分團體質疑政府公告的健康食品中，多數實驗結果的「保健功效」宣稱只來自「動物實驗」而非人體試驗證據，並希望比照國際上的 Health Claims，以人體試驗為主，並廢除健康食品的動物試驗，事實上，國際上 Health Claims 與我國健康食品保健功效在概念及管理方式均不同，不能一以概之。對於採行 Health Claims 標示的國家/組織，是對某類產品或成分與健康/疾病風險/機能的相關性經審查通過後公開，即可被業者引用標示於產品上，因此其審查階段要求人體數據。而我國健康食品是採取個案產品審查制度，不同產品試驗結果，無法完全互相取代，雖然產品執行試驗時如果以人體食用研究為佳，但動物試驗仍可以做為人體互相支持的證據。此外考量目前人體食用研究模式受限較多(例如：受試者招募、IRB 申請、研究經費等)或執行不易，且有多項保健功能試驗很難以人體試驗實施(如護肝功能、免疫調節及部分腸胃道功能保健)。為補強以動物模式案件之人體有效性佐證證據，除加強要求提供並審查人體有效性文獻，對於健康食品功效試驗模式的立場已朝向：健康食品個別產品功效判定以「人體食用研究」為主(如改善腸道菌相及抗疲勞功能即將廢除動物試驗)並要求業者提供人體有效的文獻佐證，並提供科學化實驗結果(可接受動物模式)以綜合評判。此外要求執行動物實驗者應落實「取代(Replace)」、「減量(Reduce)」、及實驗「精緻化(Refine)」3R 原則，以符合實驗動物福祉，尋求實驗設計優化，並定期受農委會有關動物保護規範之查核，並於申請健康食品查驗時提供 3R 規劃的文件。



## S-III 健康食品使用動物試驗論壇

### 實驗動物於健康食品產業之應用與審查現況

汪徽五小組長

財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心 健康食品小組

為了管理具有保健功效之食品，「健康食品管理法」於 88 年 8 月 3 日正式生效施行。健康食品須經科學化之安全及保健功效評估試驗，證明無害人體健康，且成分具有明確保健功效。健康食品查驗登記採雙軌制審查。第一軌-個案審查產品安全/功效試驗及品質，逐案發證；第二軌-規格標準，審查產品對象係經傳統長久供飲食經驗安全無疑慮，功效機轉明確，有效成分明確，已建立有效成分之分析方法(現僅有紅麴、魚油納入管理項目)。目前第一軌累計核發功效許可證共 355 件次；動物試驗共計 229 項；人體試驗共計 101 項；人體+動物試驗共計 27 項；第二軌許可證共 65 件次。目前第一軌-個案審查有 13 項保健功效可供申請，新增功效則可依循「健康食品保健功效評估方法提案申請作業指引」，提供人體/動物功效評估方法，經審查後列入公告。

第一軌-個案審查，健康食品安全性依風險等級分成四類，提供不同程度的安全性試驗供審：1.傳統食用原料以一般加工製成的食品形式，經評估其原料、組成成分及製程，與所提具之學術文獻報告具安全性後，可免除安全性試驗；2.傳統食用原料以非一般加工食品形式(萃取濃縮/發酵/株化/炮製)須提供基因毒性及 28 天餵食毒性試驗評估；3.非傳統食用原料須提供基因毒性、90 天餵食毒性及致畸試驗評估，4.若產品組成有致癌性之虞，須再增加致癌性及繁殖試驗評估。目前申請的健康食品產品類別多為安全性一/二類，三/四類安全性風險門檻高，國內廠商少有研發。

第一軌產品須經審議小組會議審查安全性/功效性試驗及產品檢驗與安定性評估。為達審查一致性及透明性，中央主管機關公告「健康食品查驗登記審查原則」，並定期修正，明文規定申請案執行之相關試驗，如動物實驗等，應有符合動物保護法等相關規定之證明文件。為確保評估試驗符合倫理與科學，可參考藥物非臨床試驗優良操作規範等。試驗計畫主持人應具備足夠之相關專業背景與研究經驗。產品功效評估試驗以人體進行時，得標示經人體食用研究結果證實字樣；為動物實驗時，則應標示經動物實驗結果證實字樣，以區分產品功效驗證相關性，並鼓勵業者採用人體試驗。為落實審查嚴謹度，申請案所附之安全性或功效評估報告，應檢附所有試驗個體之完整數據以供驗證，不得任意刪除數據。並應使用適當之統計方法進行實驗數據之分析。

104 年 CDE 承接健康食品審查業務後，召開多次安全性專家委員共識會，針對試驗動物減量/優化/替代(3R)進行討論，建議法規保持彈性，有採用國際 OECD 最新方法執行試驗之空間。定期辦理功效分組委員共識會議，以促進新舊委員間之審查一致性。建立審查基準量化查檢表，以明確量化基準進行審查。並建議推動試驗執行單位 GLP 認證制度，以增加試驗數據可信度。

## S-III 健康食品使用動物試驗論壇

### 健康食品認證採用人體試驗之可行性評估

林怡君博士後研究/兼任助理教授

國立臺灣大學動物科學技術系/國立臺灣大學獸醫專業學院

依據本國健康食品管理法之定義，健康食品指具有保健功效，可增進民眾健康及減少疾病危害風險，且具有實質科學證據證實其功效。過往多以實驗動物模式作為安全性及功能性評估，因為實驗動物具有明確品系、特殊遺傳特性、操作方便與經濟考量等因素，使得多數實驗以非人類動物實驗結果作為主要證據來源。

為了增加健康食品認證之可信度，國際食品法典委員會（Codex）、美國食品藥品監督管理局（FDA）以及歐盟食品安全域性委員會（EFSA）皆針對健康食品之功效認證機制提出建議。基於非人類實驗動物與人類之差異，建議在健康食品功效評估上，以人體試驗結果為主，非人類動物實驗以及體外實驗結果為輔。另外，依其功效評估需求，應採用人體干預實驗和人體觀察實驗，以確保科學證據的完整性。

相較於動物實驗及體外實驗，人體試驗之成果更能提供有效科學證據；然而，其尚有部分挑戰待各界一同克服。第一，臨床受試者相較於實驗動物有較大的基因歧異度，因此為了取得有效統計數據，樣本數量需具有一定規模，而國際規範亦未提出建議之數量；第二，健康食品的人體試驗幾乎等同於新藥開發之臨床試驗，因此同樣需通過人體試驗委員會之審核同意；第三，因其規模差異，所需之成本亦即增加。

國際健康食品審查指引已有建議人體試驗之需求，以提高保健功效之可信度；然而，針對人體試驗之設計與規範，未來應提出較為實際及嚴謹的建議指南。

## S-III 健康食品使用動物試驗論壇

### 依人體試驗取得健康食品認證之案例分享 (含牙齒、腸道、骨質、血脂等功效試驗)

吳明芳總經理

振翔生物科技有限公司

#### 前言

民國 88 年 8 月是台灣健康食品產品重要分水嶺，8 月以前「健康食品」一詞僅為商業用的普通名詞，8 月以後《健康食品管理法》正式生效施行後，則轉變為賦予法律效力之法律名詞，健康食品為介於食品與藥品之間具有保健功效的食品。其存在的目的非要取代藥品，而是要幫助民眾保持健康，以減少醫療支出。依照法規規定，凡申請健康食品認證，均須經經過功效實驗確認其效果，才可通過審查。

#### 健康食品功效實驗現況

健康食品為介於食品與藥品之間具有保健功效的食品，但健康食品本質仍屬食品，為避免業者過於誇大功效，造成消費者誤信其具有療效，延誤就醫，「健康食品管理法」規範所有上市前產品均須透過動物實驗或人體臨床試驗，提交保健功效評估報告，保障消費者權益。目前，衛生福利部公告的健康食品保健功效共計 13 項，包括：(1)調節血脂功能；(2)調節血糖功能；(3)輔助調節過敏體質功能；(4)免疫調節功能；(5)不易形成體脂肪功能；(6)抗疲勞功能；(7)骨質保健功能；(8)延緩衰老功能；(9)腸胃功能改善；(10)護肝功能(針對化學性肝損傷)；(11)牙齒保健功能；(12)輔助調節血壓功能；及(13)促進鐵吸收功能。各項保健功效另行頒布評估方法確認試驗對象、試驗項目及核可依據，評估方法細膩且完整，兼顧動物實驗推估與人體臨床實證模式，其中除「輔助調節血壓功能」必須做「人體試驗」，「護肝保健功效」及「延緩衰老保健功效」必須做「動物試驗」外，其餘 10 種保健功效的評估，都是讓廠商自行選擇「動物實驗或人體試驗擇一」。為契合健康食品是人吃的食品的訴求，衛福部更大力提倡健康食品保健功效評估，在條件許可下以人體臨床試驗為主要核准依據，創造一個真正人吃得健康並具功效的食品。

#### 比較人體或動物試驗取得健康食品認證之差異

截至 107 年 2 月衛福部公布審核通過功效評估之健康食品，其數量與功效分析如下，取得許可者，共 345 個證號，扣除廢止、註銷、失效、併證，目前可合法販售的健康食品證號共有 298 個。其中 253 個證號取得 1 項保健功效宣稱，40 個產品取得 2 項保健功效宣稱，僅有 5 個產品同時通過 3 項保健功效宣稱。只做動物實驗者占 70.7%；只做人體試驗者占 23.0%；選擇動物試驗及人體試驗都做

者占 4.9%；沿用試驗報告者占 1.4%。比較單執行人體臨床(牙齒保健功能)；單執行動物實驗(骨質保健功能)；同時執行人體臨床+動物實驗(腸胃功能改善、調節血脂功能)，通過健康食品許可之難易。

## 結語

綜觀而言，動物實驗在健康食品之前期開發與認證有其不可取代性，而人體臨床試驗對於保健功效驗證有其絕對證據力。故衛福部公佈之健康食品的保健功效評估方法即明定：「若所提產品的相關科學研究證據不甚明確時，宜同時進行『動物實驗』和『人體試食試驗』，以加強證據之可信度」。希望透過本次演講內容，分享健康食品不同保健功效項目認證過程及試驗內容(人體試驗或動物試驗)之難易與挑戰。期能有助於相關產業欲取得健字號之參考。

## S-IV 臨床前試驗-產業界經驗談

### 豬模式的臨床前動物試驗

王耀宏<sup>1</sup> 助理教授/<sup>2</sup> 負責人、王子瑄<sup>2,3</sup> 獸醫師

1. 元培醫事科技大學護理系
2. 豬博士動物科技股份有限公司
3. 國立屏東科技大學獸醫學系

生技醫療產業為創新研發型的產業，為加速臺灣產業轉型升級，政府提出5+2 產業創新計畫，「生醫產業」為其產業成長的核心之一，希望能為經濟成長注入新動能，並跨領域技術結合，研發增進健康福祉之技術與產品。因此在研發新藥物、醫療器材和技術產品時，必須先進行臨床前動物實驗評估後，才能申請進行「人體臨床試驗」，所以選擇合適的實驗動物是重要課題。然而，豬隻無論在生理解剖、心血管系統、神經系統及骨骼結構等皆和人相似，若以生理性成熟的蘭嶼迷你豬進行生技醫療試驗，體型與人更相近，利於相關試驗操作，不會引發保育與倫理之爭議。

豬模式動物試驗以豬隻做為臨床前及生物醫學研究之試驗動物，針對不同合作對象，發展出各式客製化之豬模式動物試驗平台，提供生醫研究、醫療器材之臨床前研究試驗之應用，促進生技醫療產業研發，並配合政府新南向政策，增進國民健康，造福人類。

## S-IV 臨床前試驗-產業界經驗談

### 小動物在醫材食品化學品的毒理與生物相容性應用

曹銘陽負責人兼實驗室主管

亮宇生物科技有限公司 生物相容性實驗室

針對醫材產業上市前的小動物安全評估與功效評估應用，包含各種生物相容性試驗與功效試驗。

本次介紹較特殊的隱形眼鏡兔眼配戴試驗(ISO9394)，這是針對隱形眼鏡與其附屬保養品所需要的安全性測試，需在兔眼上直接配戴，之後再輔以切片分析判斷。

另外再介紹兔子骨植入試驗，包含 ISO10993-6 的要求與特殊功效試驗，如在兔股骨髁(Femoral condyles)手術建立約直徑 7 \* 深 7~10 mm cylinder，再搭配 CT 與組織切片來進行試驗物質降解與骨修復效果評估。

## S-IV 臨床前試驗-產業界經驗談

### 新藥發展於非臨床階段之分析方法開發

陳佳壕博士  
世宸生物科技

如何有效成功地執行的臨床前期研究，或是生物藥物劑學和臨床藥理學研究，其關鍵在於採用具選擇性與靈敏度的分析方式，來定量評估分析藥物及其代謝物。本講題將先針對生物檢體分析方法確效指導手冊進行介紹，探討如何在測量檢品(如：血液、血漿、血清或尿液檢體)中的標的分析物的含量時，其檢測過程係呈現出可靠性與再現性。接著將介紹生物檢體分析方法確效的基本確效參數包含：準確度、精密度、選擇性、靈敏度、再現性與安定性。最後搭配部份實例來讓與會成員們更加了解分析方法之開發與建立在新藥發展上的重要性。

## S-IV 臨床前試驗-產業界經驗談

### 毒理病毒理於臨床前試驗的應用

陳建豪 獸醫師 / 協理  
樂斯科生物科技股份有限公司

隨著時代的進步與生物技術日新月異，藥物研發與製程也比以往更加精進，但隨之而來的是與人體健康危害相關的風險評估，臨床前試驗是評估試驗物質（藥物、原物料、化學品、農藥、健康食品及醫療器材等）對人體有無不良反應的重要測試，毒理病理則是臨床前試驗中一個重要的工具，如何使用病理分析方法、試驗結果交叉比對與臨床病理數據推理，進而求得試驗物質無不良反應的劑量與說明並探討毒理試驗結果中所發現的問題，這是毒理病理從業人員或獸醫師的困惑與難度。毒理病理除了在臨床前試驗上扮演重要角色，在一般藥物研發的動物模式上也有許多應用，如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)動物模式、胰臟炎動物模式、大腸癌動物模式、慢性阻塞性肺病(COPD)與自體免疫性皮膚炎(AD)模式等。報告中除了介紹一般臨床前試驗毒理病理分析以外，也有目前常用臨床動物模式所使用的病理分析項目，所提及的毒理病理相關技術與方法及經驗，可做為臨床前試驗人員或實驗動物人員試驗執行上參考。



## S-IV 臨床前試驗-產業界經驗談

### 數位病理的趨勢與未來：病理大數據

丁偉能總經理

商之器科技股份有限公司

隨著資訊產業的蓬勃發展，同時也意味著數位化時代濶觴，這股風潮當然也吹進了影像的版圖，了解到影像數位化所帶來的便利性與延伸價值，在醫療界的影像應用也有了突破性的發展，最早的放射照影機於 1895 年問世，帶來世界上第一片 X-ray 影像，直到 1993 年出現了 DICOM 協會制定影像層級結合病患資訊統一檔案格式，方便傳輸、儲存、調閱。

醫療應用上病理科影像數位化腳步似乎較緩，事實上這個議題也醞釀了十多年之久，由於各方面限制，讓病理切片數位化發展窒礙難行，首先光是切片掃描儀就需要投入數百萬至千萬元的經費，產生之圖像單檔物件大小依解析度又有 1~20GB 的級距，衍生而來的就是在大型醫院病理科，每年將會發生需要創建 PB 級資料庫來放這些數位檔案，儲存成本便是一大挑戰。

然而，將切片的病理資訊轉換成像素的數位應用，從 2015 年起便有爆發性的成長。除了限制門檻漸漸降低外，主要是因為用顯示器呈現病理變化比顯微鏡好，電腦螢幕可透過像素點呈現切片的所有病理生理現象。數位化系統還能提供檢索功能，為以後快速找資料提供極大便利。2017 年美國食品與藥物管理局(FDA)開始受理病理切片數位化方案，更加速了產業的發展，在病理學上也是劃時代的開始。

建構將數兆像素的組織圖譜應用於疾病診斷，是未來必然的趨勢，醫療發展根本於研究，研究與教學更是相輔相成，現在的數位病理切片影像平台已能夠提供相當完整的服務，在未來，可望結合 A. I. 輔助剖析更多元的病理影像。

## 我的動物還好嗎？談實驗動物健康監測

萬灼華 副教授

國立臺灣大學 獸醫專業學院 分子暨比較病理生物學研究所

近年來因應生物與醫藥科技產業與相關研究發展所需，實驗動物的使用量急速增加。並且有更多研究使用基因改變或免疫不全的動物作為動物模式，或需要排除所有可能對試驗設計測試項目的干擾因子(包括所有傳染性病原)，因此更需要確定實驗動物的健康情形。常用的疾病監測項目包括臨床外觀症狀觀察、寄生蟲檢查、解剖組織病理檢查、血清抗體檢測、微生物培養及分子生物病原基因檢測等。近期，除了常用的疾病監測方法，有許多新型或改良方式被研發且應用於實驗動物的例行性健康監測，不只可增加病原監測的敏感性、特異性及正確性，有些更可利用多重性(multiplex)檢測方式來改良監測效率，或利用測試實驗動物相關環境檢體以確定實驗動物族群的帶原情形。

## S-V 健康監測之創新思維

### 以自製裝置進行 EAD 監測經驗分享

陳燕輝主任

中央研究院 生物醫學科學研究 實驗動物中心

近年來，獨立通氣式籠架 (Individual Ventilated Cages system, 簡稱 IVC 系統) 受到實驗動物應用機構廣泛使用，因為其每個籠位獨位通氣的特性，可以防止疾病擴散，或進行不同感染性試驗而不相互干擾。然也因為這個特性，造成動物健康監測的困難，傳統的隨機採樣方式無法達到監測的目的，進而大部分的動物設施採用髒墊料衛兵鼠進行健康監測。髒墊料衛兵鼠的方式是收集所有 IVC 系統上各鼠籠內使用過的墊料給衛兵鼠使用，以期望病原可以經由墊料傳播給髒墊料衛兵鼠。髒墊料衛兵鼠也有其限制性，許多文獻指出並非所有病原均能藉由髒墊料傳播，特別是空氣傳播的病原，有些病原則是經髒墊料傳播的效力不佳，如 *Helicobacter* 等。

以 IVC 系統排出空氣中的灰塵 (Exhaust Air Dust, 簡稱 EAD) 進行健康監測是一種新的健康或環境監測的方法，此法收集 IVC 系統各鼠籠排出氣體中的灰塵，理論上病原也會一併被收集到，再將這些灰塵進行病原 PCR 檢驗，以檢測 IVC 系統籠架內的動物是否有病原感染。此法在歐美已有許多動物設施開始試用，除了因為 EAD 偵測病原的敏感性可能較髒墊料衛兵鼠更高外，如果得以全面實施，更可以取代髒墊料衛兵鼠，而促進 3Rs 中的替代和減量，進而提升動物福祉。

本主題將介紹中央研究院生物醫學科學研究所實驗動物中心暨病理核心實驗室建立 EAD 監測方法的過程，包含用來吸附灰塵的材質測試，此材質需能夠吸附足夠的灰塵 (病原) 供後續分析使用，以及操作方便，節省試劑使用量等特性；此外，也將提供敝單位以此建立的 EAD 監測方法和一般髒墊料衛兵鼠監測方式比較的初步結果，測試的病原包含 *Helicobacter* spp., *Pneumocystis* spp., MNV, *Tricomonas* spp. 以及 pinworm (*Aspiculuris tetraptera*, *Syphacia obvelata* and *Syphacia muris*) 等。

## S-V 健康監測之創新思維

### 替代性健康監測-EAD®衛兵鼠計畫

蔡寧遠獸醫師/副總經理  
樂斯科生物科技股份有限公司

近幾十年來，啮齒動物設施中使用 IVC 系統的情況有所增加。在這些微隔離飼育盒內，每個飼育盒為單獨通風，因此代表單獨的微生物相。傳統對於 IVC 的健康監測，利用暴露於污染墊料的衛兵鼠，每季監測仍是最常用的方法，但當動物為免疫缺陷或動物數量低等這些因素會阻止直接動物採樣。所以目前動物研究設施正朝著無衛兵鼠系統發展，以減少實驗動物的使用並改善為生物監測，符合 3R 減量原則。傳統衛兵鼠計畫利用墊料間接曝露接觸，感染動物，但礙於有些病原無法在環境中存活，大大降低感染機率。現在開發藉由更靈敏的方法，利用排風濾網（EAD 從環境，而不是動物樣本篩選®）或環境 PCR，來檢測病原微生物，讓您減少或消除對衛兵鼠動物的需要。另外，EAD 也可配合檢疫的需求，動物飼育 7 天後，可以可靠地鑑定出病原微生物。而以傳統檢測方法及 EAD 衛兵鼠計畫配合共同對該族群微生物能更精確的監控，減少對實驗的干擾，符合 3R 原則。

## S-VI 動物科學應用機監督查核經驗分享

### 書面審查

李震東研究員(退休)

中山科學研究院

農委會為提升監督及管理動物科學應用之成效，於 105 年度大幅改變查核執行方式，分為二階段進行。經篩選之受查機構寄送相關資料後，第一階段分別由各縣市政府動物保護檢查員進行動物房舍實地查核及審查委員執行資料之書面審查。第二階段則是根據實地查核及書面審查結果，至少篩選四十家後，再由查核小組赴現場進行重點查核。綜合前述查核結果，決定監督查核評比結果，分為優、良、尚可、較差四個等級。評核為較差等級者，列為隔年優先查核對象。

書面審查表分為 4 大項，每一大項再細分為 5~6 項目，合計 22 細項目。書面審查結果分析顯示：缺失與待觀察事項最多之項目為「1. 落實審核該機構進行實驗動物之應用科學」之「1.2 建立程序動物實驗申請表之審查作業，且落實執行」及「1.1 IACUC 成員確立機構政策與職責」。缺失與待觀察事項次多之項目為「3. 計畫審核後之監督(Post Approval Monitoring)包含:取得、飼養管理、實驗、繁殖」之「3-2 稽查實驗執行是否符合核准實驗計畫」及「3-1 定期派員至實驗動物設施(包括動物飼養區與供應區域、儀器與設備及動物手術或實驗場所)查核」。

分析主要之缺失與待觀察事項內容，發現多與 IACUC 之組織不健全、任務遂行作業不完備及執行不落實所致。建議須提升 IACUC 位階、強化成員能力及提供充分資源，方能使 IACUC 善盡督導該機構進行實驗動物科學應用之責任，並提昇與確保動物福祉。

## S-VI 動物科學應用機監督查核經驗分享

### 實地查核

洪昭竹顧問

進階生物科技股份有限公司

「動物保護法」執行以來，動物科學應用一直為農委會執行查核之重點。近年來，對於實驗動物之照護及使用有明顯的改善，尤其是對於動物福祉之增進更是有目共睹。農委會依「動物保護法」第十六條第三項之規定特訂立「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」及「動物科學應用機構監督及管理執行要點」，以利對於動物科學應用機構進行查核輔導。「動物科學應用機構監督及管理執行要點」係制定農委會執行書面或實地查核之相關規定。內部查核則由各機構之實驗動物照護及使用委員會或小組(以下簡稱照護委員會，IACUC)，依據「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」所訂定之內部查核規定，每半年查核乙次以利於該機構動物設施之營運及管理。查核小組由該機構轄區動物保護檢查員(以下簡稱動檢員)、實驗動物相關專家及動物保護團體代表組成查核小組，依該要點進行實地查核。

辦理實地查核時，農委會應通知受查機構，指派該機構實驗動物照護及使用委員會召集人於現場引導說明，並備妥下列文件：

- (一)照護委員會或小組成立、異動、作業流程與規章及會議等相關文件。
- (二)五年內之動物實驗申請表及審核紀錄。
- (三)動物飼養管理基準作業程序相關文件。
- (四)動物房舍及坪數一覽表。
- (五)五年內之照護委員會或小組年度監督報告。
- (六)五年內之動物科學應用機構內部或外部查核表。

實地查核結果由農委會彙整後，函請直轄市或縣(市)主管機關轉受查機構據以改善。

前項實地查核結果經評核分為優、良、尚可、較差四個等級。評核為較差等級者，列為隔年優先查核對象，並由直轄市或縣(市)主管機關依據實地查核結果之建議改善事項，督導受查機構於三個月內將改善後書面資料報送直轄市或縣(市)主管機關核轉本會。

受查機構未依前項規定期限報送書面改善資料或經審查仍不合格者，由本會函請該機構之目的事業主管機關協助輔導改善，並得作為審查該機構相關計畫或評鑑等行政措施之參考。

## S-VI 動物科學應用機監督查核經驗分享

### **AAALAC International Accreditation Process – Myth and Fact**

Montip Gettayacamin, DVM, DACLAM

Senior Director for Southeast Asia, AAALAC International

AAALAC International is a private, nonprofit organization that promotes humane treatment of animals in science through a voluntary international accreditation program. AAALAC International has been recognized around the world as a symbol of high quality animal care and use for research, teaching and testing, as well as promoting animal welfare and safety. All animals owned and used for research, teaching and testing by the institution are covered in the accredited program. More than 1000 animal care and use institutions in 47 countries around the world (almost 200 institutions in 12 countries in the Pacific Rim region) have earned AAALAC International accreditation. There are 20 accredited programs in the Taiwan R.O.C.

Understanding accreditation process and expectation is the key to success. The AAALAC International Council on Accreditation (CoA) evaluates overall performance and all aspects of an animal care and use program, involving an in-depth, multilayered, confidential peer-review process. The evaluators (site visitors) consider compliance with applicable local animal legislation of the particular country, institutional policies, and use a performance approach for evaluating the program. In the region, recommendations of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Research Council 2011) serve as the primary and minimal standard to be followed along with relevant Reference Resources ([www.aaalac.org/accreditation/resources.cfm](http://www.aaalac.org/accreditation/resources.cfm)).

AAALAC International office is compiling new trend data. Some common misunderstanding and deficiencies identified in the Pacific Rim region; as well as AAALAC International CoA expectation how to address the deficiencies will be discussed.

## **Veterinary Specialties in Laboratory Animal Medicine What are available?**

Montip Gettayacamin, DVM, DAACLAM

Senior Director for Southeast Asia, AAALAC International

Laboratory animals are distinguished from other animals by their intended use in research, teaching, or testing. Laboratory animal veterinarians are those veterinary professionals who specialize in the care of laboratory animals. While basic veterinary education imparts some of these specialized skills and information necessary to care for laboratory animals, the diversity and complexity of the laboratory environment, and the species used within that environment requires additional experience and training. Veterinarians undertaking the practice of laboratory animal medicine may demonstrate their competency by becoming certified by an established group of specialists (also referred to as a college of laboratory animal medicine). Certified laboratory animal veterinarians (diplomates) have set forth specific skills and knowledge that each member possesses. Colleges of laboratory animal medicine exist on a country or a limited regional basis.

The International Association of Colleges of Laboratory Animal Medicine (IACLAM, <http://www.iaclam.org/about.html>) brings together national and regional Colleges of Laboratory Animal Medicine. Members are; the American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM), the European College of Laboratory Animal Medicine (ECLAM), the Japanese College of Laboratory Animal Medicine (JCLAM) and the Korean College of Laboratory Animal Medicine (KCLAM). The most recent college was formed in Philippines,

Status of all certifying organizations regarding certification requirements, application and study tools will be discussed. Other laboratory animal training opportunities will also be provided such as ICLAS scholarship program for veterinarians in laboratory animal science and medicine, and a list of programs that offer Certificate in Laboratory Animal Medicine.



## 美國實驗動物照養技術人員認證制度介紹與經驗分享

嚴令璇獸醫師/專案經理  
恆旭生物醫學股份有限公司

美國實驗動物學會(American Association for Laboratory Animal Science; AALAS)為了對從事實驗動物科學領域中的動物照護及操作技術人員的能力資格做有效的認證，因此針對實驗動物科學領域技術人員提供三個層級的資格認證，由初級至最進階分別為：

- (1)Assistant Laboratory Animal Technician (ALAT)；
- (2)Laboratory Animal Technician (LAT)；
- (3)Laboratory Animal Technologist (LATG)；

其技術檢定範圍涵蓋實驗動物飼養、健康、福利等實驗動物照護所應具備的各項專業知識，以及在實驗動物設施行政管理方面所需的專業認知，愈高層級涵蓋範圍愈廣。各階段的資格認證，除了必須具備基本學歷程度之外，更重要的是對於技術人員在實際動物照護機構工作的時間及經驗要求，以確保獲得認證的技術人員同時擁有知識及實務經驗。

AALAS 推行技術人員認證的主旨在於設立一個實驗動物科學相關領域的專業技術標準，藉由檢定考試合格與否，以瞭解受試人員的技術專業知識水準，並提供一個具有公信力的權威認證。此一認證制度在美國已行之有年，已然成為美國實驗動物照護人員普遍所應具備的專業證明，且該認證制度不僅在美國受到廣泛肯定，目前在亞洲也已有數個國家的動物技術人員參與考核並獲得資格認證。本次演講除了介紹此一認證制度，亦會分享參加美國實驗動物照養技術人員(LAT)資格考試的實際經驗。

## S-VII 獸醫師論壇-NOW & What's new

### 小型齧齒類動物病原感染經驗分享

莊子林 獸醫師

財團法人國家衛生研究院實驗動物中心

在 2017 年第二季健康監測中，小鼠飼養房的衛兵鼠肛門貼片檢測結果出現蟲卵，證實為小鼠蟯蟲(*Syphacia obvelata*)蟲卵。擴大篩選並尋找其他檢驗方法、思考追蹤可能的感染源、移除源頭動物避免擴大污染的風險、擬定全面性環境消毒計畫，是本次疾病爆發時的工作重點。糞便 PCR 檢驗具有較高的敏感性可證實蟯蟲感染，但在特殊情況下，仍必須配合其他檢驗方法釐清 PCR 偽陽性與偽陰性的問題。

## S-VII 獸醫師論壇-NOW & What's new

### 國際會議心得分享與實驗動物獸醫師的未來展望

賴政分獸醫師

長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院實驗動物中心

2018年5月代表學會前往日本北陸的富山市(Toyama)，參加日本實驗動物學會 (Japanese Association for Laboratory Animal Science, JALAS)第65屆年會，3天的議程中探討了實驗動物應用於老化、結腸癌、中草藥，實驗動物設施(藥廠、供應商、研究單位) 品質維護等相關議題；主辦單位亦邀請了南韓的講者，針對南韓實驗動物相關法律及規範進行說明。因富山市以背著藥箱販售藥品為主要行業，故藥品販售為富山主要的財政來源，本次年會中針對富山市的醫藥歷史與現況特別安排一個課程，相當具有教育及歷史意義。中華實驗動物學會提供了一個名額予論文競賽優勝者參加第65屆年會的國際賞 (International Award 2017)，由國立陽明大學鄧元淇博士代表學會前往演講與授獎，其他的獲獎者來自於中國、南韓、印尼及馬來西亞。另於2018年6月代表學會前往泰國曼谷參加泰國實驗動物學會 (The Thai Association for Laboratory Animal Science, TALAS) 與國際實驗動物管理評鑑及認證協會 (AAALAC International) 共同舉辦之「The 12th TALAS International Conference」，研討會主題為：進階實驗動物照護及使用委員會訓練，取代性及責任性科學與微生物。全程英文授課，會中邀請多位國際實驗動物專家，課程內容包含：動物實驗技術之替代性與精緻化，實驗動物模式與當前議題，登革熱實驗動物模式，齧齒類實驗動物模式及微生物研究。對於實驗動物從業者的持續教育有極大的幫助，會中有多位來自於台灣、新加坡、南韓、馬來西亞等地的參加者，極具國際交流意義。

國內對於實驗動物獸醫師專業認證、進修管道、未來展望及如何與國際接軌，仍有進步空間。經歷參與兩次國際性研討會後發現，國際藥廠、生技產業等都需要獸醫師的專業支持，獸醫師如何處理包括飼養、管理、設施等層面的工作內容，毒理、實驗動物、器具販售、飼料及墊料、委託研究機構 (Contract Research Organization, CRO)、藥理、病理等項目都含括在內；甚至是法規面的參與，如優良操作實驗室規範 (Good Laboratory Practice, GLP) 的動物實驗、醫療器材、健康食品等，或是國際認證事務的參與，可以從事這麼多相關行業，專業實驗動物獸醫師實為相當寬廣的路。個人建議有志朝向實驗動物獸醫師這

一條路發展的同志們多參加國際實驗動物組織年會，例如 JALAS，TALAS，AALAS 等。同時多請教國內實驗動物學會的前輩們，例如洪老師昭竹，戴部長元基，陳理事長炯東，余主任俊強，王主任明升，梁長老善居等人。他們在實驗動物學至少皆有 20 年以上經驗，會給年輕學子或獸醫師指出一條明路，同時謝謝中華實驗動物學會，我們一定會越來越好！