

社團法人台灣動物社會研究會函

機關地址：台北市羅斯福路四段 162 號 3 樓之 4

電話：(02) 22369735-6

聯絡人：林岱瑾

電子郵件：dching.lin@east.org.tw

受文者：行政院衛生福利部食品藥物管理署

發文日期：中華民國 109 年 05 月 13 日

發文字號：動社研(109)字第 10905130012 號

速 別：

密等及解密條件或保密期限：

檢附資料：【附件】台灣動物社會研究會針對「健康食品安全評估方法」預告草案修訂建議

主旨：貴部 109 年 3 月 16 日預告修正「健康食品安全評估方法」草案(衛授食字第 1081304216 號)，請納入本會意見，跟上國際「法規測試」動物實驗(Regulatory test)以非動物之替代方法優先的腳步，以利落實我國動物保護法動物科學應用「替代、減量、精緻化」(3R)原則，詳如說明及附件。相關意見辦理情形，敬請回覆本會。

說明：

一、「健康食品安全評估方法」應採替代方法優先原則，避免不必要之動物實驗。

(一)「健康食品安全評估方法」應明確定義何為「傳統食用」(例如：人類食用歷史 25 年以上)及「通常加工食品形式」(例如：濃縮、萃取、凍乾...)，避免造成業者誤解，增加不必要之動物實驗。

例如衛署健食字第 A00222 號田原香原味滴雞精，分類為第一類，但仍有廠商以 50 隻小鼠進行「齧齒類週邊血液微核試驗」之基因毒性試驗，顯無必要。

(1)、請於草案中增列：「申請人應盡量避免動物試驗，非經主管機關要求，不得執行產品分類規定以外之動物試驗；但以非動物或非活體方式進行試驗者，不在此限。」

(2)、請於草案中清楚定義「傳統食用」及「通常加工食品形式」，以利遵循。

(3)、請於草案中增列：「若原料與製程相同，新產品申請上市可引用已經主管機關審查之其他健康食品實驗數據，不須重複實驗。」

(二) 國際間非動物之安全試驗方法與日俱進，如 OECD、歐盟、美國等國際組

織或國家均持續驗證、採納新穎之安全試驗方法。我國健康食品之安全評估不應侷限舊式動物試驗方法，應優先接受國際認可之非動物試驗方法，以促進國內安全試驗創新發展，及動物減量。

- (1)、請於草案中增列：「應優先採用國際已認可之非活體試驗方法；如無非活體試驗方法可替代，但已有國際認可之減量、減低痛苦或縮短時程之活體試驗方法時，亦應優先採用。」

二、「健康食品安全評估方法」應要求參照國際 OECD 化學品測試指引方法，及歐盟新穎食品、食品添加物所採取之「分層試驗法」(Tiered Approach)，以符動物實驗減量原則：

- (一) 依照「OECD TG 407 齧齒類 28 天重複毒性試驗」，每劑量組僅需使用雌、雄各 5 隻；「OECD TG409 非齧齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」，每劑量組僅需使用雄、雌動物各 4 隻。現行「健康食品安全評估方法」卻要求每劑量組需有雄、雌各 10 隻，顯為不必要之動物浪費。

- (1)、請於草案中修改「28 天餵食毒性試驗」方法，每劑量組僅需使用雄、雌各 5 隻。

- (2)、請於草案中修改「90 天餵食毒性試驗」方法，增列「若使用非齧齒類哺乳動物進行試驗，則每劑量組使用雄、雌至少各 4 隻動物。」

- (二) 現行「健康食品安全評估方法」及修正草案中，「動物體內基因毒性試驗」、「28 天餵食毒性試驗」、「90 天餵食毒性試驗」、「致畸胎試驗」、「繁殖試驗」均須執行三個以上劑量組。其中中、高劑量組為引起毒性作用之劑量。然許多健康食品、非傳統性食品，於低、中、高三劑量組試驗，均不會產生任何毒性反應或症狀(例如：衛署健食字 A00062 號養生液)。

根據「OECD TG 407 齧齒類 28 天重複劑量口服毒性試驗」、「OECD TG 408 齧齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」、「OECD TG 409 齧齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」、「OECD TG414 胚胎發育毒性試驗」及「OECD TG443 延伸單一子代繁殖毒性試驗」方法，若經評估，於餵食劑量達 1000 mg/kg bw/d 之「極限」時，動物無任何不良反應，則可進行「極限試驗法」。此法能大幅減少實驗動物數量，並降低動物不適程度。

- (1)、請於草案中納入 OECD 「極限試驗法」(Limit Test)。

- (三) 歐洲食品安全局(EFSA)以「分層試驗法」進行毒理試驗之指引，例如：

1. 基因毒性試驗 (Genotoxicity)：先做體外試驗、細菌試驗，若有陽性反應才做動物試驗。
2. 致癌性試驗：視基因毒性及 90 天毒性試驗結果，經評估有需要才做。
3. 生殖及發育毒性試驗：視藥動學、毒性試驗、交叉分析法的結果，經評估有需要才做。

- (1)、請於草案中增列：「進行『基因毒性試驗』，應先做體外試驗、細菌試驗，若有陽性反應才做動物試驗。」
- (2)、請於草案中增列：「進行『致畸胎試驗』，應視基因毒性、90天毒性試驗結果，並參考相關科學文獻，經評估有需要才做。」
- (3)、請於草案中增列：「進行『致癌性試驗』，應視基因毒性及90天毒性試驗結果，經評估有需要才做。」
- (4)、請於草案中增列：「進行『繁殖試驗』，應視基因毒性、90天毒性試驗結果，並參考相關科學文獻，經評估有需要才做。」

三、進行「健康食品安全評估方法」相關動物實驗，應符合農委會「實驗動物照護及使用指引」，落實動物每日觀察、疼痛及緊迫之評估與緩解、人道終點及安樂死等相關規範。

- (1)、請於草案中各試驗方法「觀察與檢測」項下增列：「應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。並應避免動物於試驗期間直接死亡。」

另以「管餵」為例，若操作不當，可能造成動物喉頭受傷、食道穿刺，甚至使試驗物質誤入氣管而造成動物死亡。餵食管材質有硬質的金屬管、及軟質的矽膠、橡膠管，軟管造成傷害的風險較低，也較不會造成動物不適，已廣為國際間所採用。

- (2)、請於草案中增列：「進行動物試驗操作時，應使用造成動物疼痛或傷害最低之材質，操作人員應經適當訓練。以『管餵』為例，應使用軟管餵食，且操作人員須經保定與軟管餵食訓練。」

四、健康食品安全評估攸關消費者權益及動物保護法益，相關動物實驗報告及審查過程應完整公開，以符食品安全之風險溝通與民主治理原則。

- (1)、請於草案中增列：「健康食品安全評估相關動物實驗資訊及審查記錄，將完整公開於衛福部網站。」

五、本會針對「健康食品安全評估方法」修正草案之逐條及細部意見，詳如附件。

正本：行政院衛生福利部食品藥物管理署

副本：立法院林淑芬委員國會辦公室

執行長

朱增宏

附件

台灣動物社會研究會針對「健康食品安全評估方法」預告草案
修正建議

2020.5.12

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
壹、前言	<p>二、健康食品安全評估分類及評估項目</p> <p>(一) 第一類，指下列二種情形之一者，得免執行安全評估試驗：</p> <p>1. 產品之原料為傳統食用且以通常加工食品形式供食者。<u>(「傳統食用」定義為：...；「通常加工食品形式」包括.....)</u></p> <p>2. 產品或其原料具有完整之毒理學安全評估學術文獻報告及長期供食用之紀錄，且其原料組成成分及製造過程與所提具之學術文獻報告相符。</p> <p>(二) 第二類，指產品之原料為傳統食用，但產品或原料非以通常加工製備者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 28 天餵食毒性試驗</p> <p>(三) 第三類，指產品之原料非屬傳統食用者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 90 天餵食毒性試驗</p> <p>3. 致畸胎試驗</p> <p>(四) 第四類，指產品之原料非屬傳統食用且含有致癌物之類似物者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 90 天餵食毒性試驗</p>	<p>二、健康食品安全評估分類及評估項目</p> <p>(一) 第一類，指下列二種情形之一者，得免執行安全評估試驗：</p> <p>1. 產品之原料為傳統食用且以通常加工食品形式供食者。</p> <p>2. 產品或其原料具有完整之毒理學安全評估學術文獻報告及長期供食用之紀錄，且其原料組成成分及製造過程與所提具之學術文獻報告相符。</p> <p>(二) 第二類，指產品之原料為傳統食用，但產品或原料非以通常加工製備者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 28 天餵食毒性試驗</p> <p>(三) 第三類，指產品之原料非屬傳統食用者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 90 天餵食毒性試驗</p> <p>3. 致畸胎試驗</p> <p>(四) 第四類，指產品之原料非屬傳統食用且含有致癌物之類似物者，其應檢具下列項目之安全評估試驗資料：</p> <p>1. 基因毒性試驗</p> <p>2. 90 天餵食毒性試驗</p> <p>3. 致畸胎試驗</p> <p>4. 致癌性試驗</p>	<p>1. 為避免業者進行產品分類規定未要求之動物試驗，或重複進行動物試驗，應明確規範不得執行產品分類規定以外之動物試驗。</p> <p>2. 為方便業者釐清產品屬於何類，避免混淆誤解，增加動物試驗成本，應明確定義何為「傳統食用」原料及「通常加工食品形式」。</p> <p>3. 例如衛署健食字第 A00222 號田原香原味滴雞精，分類為第一類，但仍以 50 隻小鼠進行「嚙齒類週邊血液微核試驗」之基因毒性試驗，明顯為不必要之動物試驗。</p> <p>4. 健康食品安全評估攸關消費者權益及動物保護法益，相關動物實驗報告及審查記錄應完整公開，以符食品安全之風險溝通與民主治理原則。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<p>3. 致畸胎試驗 4. 致癌性試驗 5. 繁殖試驗</p> <p>主管機關受理健康食品查驗登記申請案，其安全評估分類及評估項目，除依上述規定辦理外，必要時得依產品配方組成、風險特性或食品相關管理規定，變更其分類判定或要求申請人執行其他安全評估項目或內容，並得要求申請人提供相關之文件或資料。</p> <p><u>申請人應盡量避免動物試驗，非經主管機關要求，不得執行產品分類以外之動物試驗；但以非活體方式進行試驗者，不在此限。</u></p> <p><u>若原料與製程相同，新產品申請上市可引用已經主管機關審查之實驗數據，不須重複實驗。</u></p> <p><u>健康食品安全評估相關動物實驗資訊及審查記錄，將完整公開於衛福部網站。</u></p>	<p>5. 繁殖試驗</p> <p>主管機關受理健康食品查驗登記申請案，其安全評估分類及評估項目，除依上述規定辦理外，必要時得依產品配方組成、風險特性或食品相關管理規定，變更其分類判定或要求申請人執行其他安全評估項目或內容，並得要求申請人提供相關之文件或資料。</p>	
<p>貳、健康 食品安全 評估試驗 之規範</p>	<p>一、試驗操作規範</p> <p>健康食品安全評估試驗應符合衛生福利部食品藥物管理署訂定公告之「非臨床試驗優良操作規範」，或其他經主管機關認可國際組織或國家公告之非臨床試驗優良實驗室操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)執行，並妥善保存所有觀察結果、原</p>	<p>一、 試驗操作規範</p> <p>健康食品安全評估試驗應符合衛生福利部食品藥物管理署訂定公告之「非臨床試驗優良操作規範」，或其他經主管機關認可國際組織或國家公告之非臨床試驗優良實驗室操作規範 (Good Laboratory Practice, GLP)執行，並妥善保存所有觀察結果、原</p>	<p>應優先採用 OECD 等國際組織認可之非動物或非活體試驗方法，以符合國際暨我國動物保護法動物科學應用「替代、減量、精緻化」(3R)原則。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<p>始數據及文書紀錄，確保各項試驗數據之品質，及試驗之完整性與可信度。</p> <p><u>應優先採用國際已認可之非活體試驗方法；如無非活體試驗方法可替代，但已有國際認可之減量、減低痛苦或縮短時程之活體試驗方法時，亦應優先採用。</u></p> <p><u>如無上述之替代方案，或非活體試驗方法顯示有急性疑慮須以活體試驗釐清，則需以適當之實驗動物來進行，試驗前應先經執行單位之實驗動物照護及使用委員會或小組審查通過；試驗計畫主持人所屬單位與試驗執行單位不同者，應取得試驗執行單位之實驗動物照護及使用委員會或小組之同意書後，始得為之。</u></p> <p><u>進行健康食品安全評估相關動物實驗，應符合「實驗動物照護及使用指引」；採用使動物疼痛或傷害程度最低之材質；操作人員應經適當訓練。並應保留動物每日觀察、疼痛及緊迫之評估與緩解、人道終點及安樂死紀錄等，至少五年備查。</u></p>	<p>始數據及文書紀錄，確保各項試驗數據之品質，及試驗之完整性與可信度。</p> <p>健康食品安全評估試驗需以適當之實驗動物來進行，試驗前應先經執行單位之實驗動物照護及使用委員會或小組審查通過；試驗計畫主持人所屬單位與試驗執行單位不同者，應取得試驗執行單位之實驗動物照護及使用委員會或小組之同意書後，始得為之。</p>	
貳、二、動物實驗受試產品給予途徑	<p>(一) 受試產品以口胃管餵食 (Oral gavage) 模式根據每隻動物定期測量 (至少每週一次) 之體重換算出餵食之受試產品劑量，以口胃管餵食。執行</p>	<p>(一) 受試產品以口胃管餵食 (Oral gavage) 模式根據每隻動物定期測量 (至少每週一次) 之體重換算出餵食之受試產品劑量，以口胃管餵食。</p>	<p>操作方法應精緻化，盡可能降低動物緊迫。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<u>時，應使用軟管餵食，且操作人員須經保定與軟管餵食訓練。</u>		
貳、三、動物飼養試驗之基本規範	<p>三、動物飼養試驗之基本規範</p> <p>實驗動物應在營養充足之條件下進行試驗，原則上，每日餵食受試產品的總體積不應影響動物之正常進食，避免受試產品之每日總飲食量佔比大於5% w/w，導致實驗動物之營養不良。安全評估試驗有對照組者，其飼料之熱量、蛋白質、脂肪、礦物質及維生素應與試驗組近似等量。</p> <p><u>為避免飼養試驗過程中因故造成動物承受嚴重疼痛、健康不良，進而使生命品質受損與實驗數據失準等情形，應建立臨床觀察時機與項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法。</u></p>	<p>三、動物飼養試驗之基本規範</p> <p>實驗動物應在營養充足之條件下進行試驗，原則上，每日餵食受試產品的總體積不應影響動物之正常進食，避免受試產品之每日總飲食量佔比大於5% w/w，導致實驗動物之營養不良。安全評估試驗有對照組者，其飼料之熱量、蛋白質、脂肪、礦物質及維生素應與試驗組近似等量。</p>	<p>考量動物福利與實驗動物3R原則，防止動物福利受到嚴重侵害，進而造成實驗品質不良，應建立臨床觀察項目、疼痛與緊迫評估與緩解方法，並附紀錄以供備審。</p>
	<p>四、健康食品安全評估試驗之項目與方法</p> <p>除本評估方法所列之安全評估試驗項目及方法外，亦得依經濟合作暨發展組織 (Organization of Economic Cooperation and Development, OECD)化學品測試指引之方法 (Guidelines for the Testing of Chemicals) 辦理。<u>應優先採用國際已認可之非活體試驗方法；如無非活體試驗方法可替代，但已有國際認可之減量、減低痛</u></p>	<p>四、健康食品安全評估試驗之項目與方法</p> <p>除本評估方法所列之安全評估試驗項目及方法外，亦得依經濟合作暨發展組織 (Organization of Economic Cooperation and Development, OECD)化學品測試指引之方法 (Guidelines for the Testing of Chemicals) 辦理。</p>	<p>考量實驗動物福祉之減量原則，當試驗方法有OECD指引核可之非活體試驗方法，則應以該指引為優先辦理。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<u>苦或縮短時程之活體試驗方法時，亦應優先採用。</u>		
貳、四、 (一)、 基因毒性 試驗	(一) 基因毒性試驗 基因毒性試驗須以體外(in vitro)測試為優先，若有陽性反應才做動物試驗。 <u>體外測試應至少完成微生物基因突變分析及體外哺乳類細胞基因毒性分析。</u> 另依受試產品的性質，得增加其他之基因毒性測試， <u>但須檢附說明。</u>	(一) 基因毒性試驗 基因毒性試驗可分為體內(in vivo)與體外(in vitro)測試，應至少完成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。另依受試產品的性質，得增加其他之基因毒性測試。	應採用階層試驗法，以活體外試驗為優先，若有陽性反應才做動物試驗。刪除動物體內基因毒性分析試驗要求，並應搭配OECD 指引增列體外哺乳類細胞基因毒性分析分法。
	2. 體外哺乳類細胞基因毒性分析 一般使用體外哺乳類細胞的染色體異常分析法 (In vitro Chromosomal aberration test with mammalian cells in culture)、體外鱗鼠淋巴瘤tk 分析法 (In vitro mouse lymphoma tk assay)、 <u>體外哺乳類細胞的基因突變試驗 (In vitro mammalian cell gene mutation tests) 或體外哺乳類細胞的微核試驗 (In vitro mammalian cell micronucleus test)。</u>	2. 體外哺乳類細胞基因毒性分析 一般使用體外哺乳類細胞的染色體異常分析法(In vitro Chromosomal aberration test with mammalian cells in culture)或體外鱗鼠淋巴瘤tk分析法(In vitro mouse lymphoma tk assay)。	根據「OECD TG 476 與 OECD TG 490」(2016)，新增體外哺乳類細胞的基因突變試驗方法。 根據「OECD TG 487」(2016)，新增體外哺乳類細胞微核試驗，可以提供完整基因毒性資訊。
	2.3 體外哺乳類細胞的Hprt、xpirt基因突變試驗		新增「OECD TG 476 體外哺乳類細胞的 Hprt、xpirt 基因突變試驗」(2016)，操作方法應依照此指引。
	2.4 體外哺乳類細胞的胸苷激酶基因突變試驗		新增「OECD TG 490 體外哺乳類細胞的胸苷激酶基因突變試驗」(2016)，操作方法應依照此指引。
	2.5 體外哺乳類細胞的微核試驗		新增「OECD TG487 體外哺乳類細胞的微核試驗」(2016)，操作方法應依照此指引。

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<p>3.7 觀察與檢測</p> <p>3.7.1. 臨床觀察 <u>每天觀察試驗動物至少2次(兩次時間間隔不得少於6小時)，以確定是否有痛苦、垂死或死亡情形；另每天應於餵食後產品作用的高峰期，觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u></p> <p>3.7.2. 食物攝取量與試驗動物體重之測量</p> <p>3.7.2.1. 試驗開始前及試驗期間每週至少測量體重1次。</p> <p>3.7.2.2. 試驗期間，原則上每週至少同時測量1次每隻或每籠動物之食物投予量、剩餘量及掉落量，計算食物攝取量。</p> <p>3.7.2.3. 受試產品以混入飼料或飲水之方式給予者，並應依貳、二、(二)之規定辦理。</p> <p>3.8 測試方法</p>		<p>新增動物體內基因試驗之動物觀察與檢測。</p>
<p>貳、四、(二)、28 天 餵食毒性試驗</p>	<p>2. 動物數量與年齡 每個劑量組使用雄、雌至少各<u>5</u>隻動物；若須進行試驗中期剖檢或復原測試，動物數量須視剖檢或復原測試之次數適量增加。試驗終結時，並應有足夠數量之存活動物進行</p>	<p>2. 動物數量與年齡 每個劑量組使用雄、雌至少各10隻動物；若須進行試驗中期剖檢或復原測試，動物數量須視剖檢或復原測試之次數適量增加。試驗終結時，並應有足夠數量之存活動物進行</p>	<p>根據「OECD TG 407 齧齒類 28 天重複毒性試驗」，每劑量組僅需使用雄、雌各 5 隻。現行「健康食品安全評估方法」要求每劑量組需有雄、雌各 10 隻，顯為不必要之動物浪費。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	適當之毒性評估。開始給予受試產品之動物週齡為5~6週為宜。	適當之毒性評估。開始給予受試產品之動物週齡為5~6週為宜。	
貳、四、 (二)、 28 天餵食毒性試驗	<p>5. 劑量範圍</p> <p>5.1. 為使毒性試驗能夠顯示受試產品的不良影響，瞭解劑量與毒性間的關係，並預估NOAEL。試驗中原則上要有三個劑量組：(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作用的劑量；(3)中間劑量為足以引起最低毒性作用(如血中酵素值改變或體重成長速度下降)的劑量。此外，還要包括載體對照組或空白對照組，若試驗需要，可加入參考對照組。劑量選擇之依據應加以說明。</p> <p>5.2. 為考量動物福祉，高劑量得為功效劑量100倍以上；中間劑量，得為50倍以上。其因產品形式等因素無法達到此要求劑量時，應檢附說明。</p> <p><u>5.3. 極限試驗法：若劑量已達每日1000 mg/kg甚至更高，而動物沒有可觀察到的不良反應，且經文獻或與結構相似的化合物比較，評估該物質為無毒性，則可進行單一劑量實驗。若人體資料顯示需調高實驗劑量，才需調高劑量或執行三劑量組。</u></p> <p>5.4. 給予受試產品之總劑量不得顯著影響試驗動物之基本營養需求。以受試產品計，其重量不得超過</p>	<p>5. 劑量範圍</p> <p>5.1. 為使毒性試驗能夠顯示受試產品的不良影響，瞭解劑量與毒性間的關係，並預估NOAEL。試驗中至少要有三個劑量組：(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作用的劑量；(3)中間劑量為足以引起最低毒性作用(如血中酵素值改變或體重成長速度下降)的劑量。此外，還要包括載體對照組或空白對照組，若試驗需要，可加入參考對照組。劑量選擇之依據應加以說明。</p> <p>5.2. 為考量動物福祉，高劑量得為功效劑量100倍以上；中間劑量，得為50倍以上。其因產品形式等因素無法達到此要求劑量時，應檢附說明。</p> <p>5.3. 給予受試產品之總劑量不得顯著影響試驗動物之基本營養需求。以受試產品計，其重量不得超過該隻動物前3天平均每天總飲食攝取量之5% (w/w)。</p>	<p>根據「OECD TG 407 齧齒類 28 天重複劑量口服毒性試驗」、「OECD TG 408 齧齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」及「OECD TG 409 非齧齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」，若經評估，於餵食劑量達 1000 mg/kg bw/d 時，動物無任何不良反應，則可進行「極限試驗法」(Limit Test)。法規應納入此試驗方法，方為符合實際狀況、國際做法、且真正考量動物福利之措施。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	該隻動物前3天平均每天總飲食攝取量之5% (w/w)。		
貳、四、 (二)、 6.觀察與 檢測	6.1臨床觀察 每天觀察試驗動物至少2次(兩次時間間隔不得少於6小時)，以確定 <u>是否有痛苦、垂死或死亡情形</u> ；另每天 <u>應於餵食後產品作用的高峰期</u> ，觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。 <u>應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u>	6.1. 臨床觀察 每天觀察試驗動物至少2次(兩次時間間隔不得少於6小時)，以確定死亡情形；另每天觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。	1. 進行健康食品安全評估相關動物實驗，應符合「實驗動物照護及使用指引」，採用使動物舒適之材質，並附動物每日臨觀察時機與項目、疼痛及緊迫之評估與緩解方法、人道終點及安樂死紀錄備審。 2. 依據農委會公告之「實驗動物照護及使用指引」附件二「實驗動物疼痛評估、人道終點及安樂死方法指導原則」，應避免動物於試驗中直接死亡：「在科學研究中，如動物的死亡是可預期或必然的實驗結果，則研究者應依據病理、生理或行為面詳加敘述動物實驗的終點(end points)，除非安樂死確實影響實驗結果，並經過實驗動物照護及使用委員會或小組審核同意，否則應在動物呈現痛苦、垂死、死後組織自體溶解、或死後被籠內其他同類啃食前，以人道的方式解決。」 3. 根據「OECD TG 407 齧齒類 28 天重複劑量口服毒性試驗」，應

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
			於餵食後產品作用應於餵食後產品作用的高峰期，觀察試驗動物的臨床症狀 1 次以上。
貳，四、 (三) 90 天餵食毒 性試驗	2. 動物數量與年齡 <u>若使用齶齒類哺乳動物進行試驗</u> ，每個劑量組使用雄、雌至少各10隻動物； <u>若使用非齶齒類哺乳動物進行試驗</u> ，則每劑量組使用雄、雌至少各4隻動物。若須進行試驗中期剖檢或復原測試，動物數量須視剖檢或復原測試之次數適量增加。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。開始給予受試產品之動物週齡為5~6週為宜。	2. 動物數量與年齡 每個劑量組使用雄、雌至少各10隻動物；若須進行試驗中期剖檢或復原測試，動物數量須視剖檢或復原測試之次數適量增加。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。開始給予受試產品之動物週齡為5~6週為宜。	根據「OECD TG 409 非齶齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」，每劑量組使用雄、雌至少各 4 隻即可。法規應明確區分齶齒類、非齶齒類動物隻數。
貳，四、 (三) 90 天餵食毒 性試驗	6. 觀察與檢測 6.1 臨床觀察 每天觀察試驗動物至少2次(兩次時間間隔不得少於6小時)，以確定 <u>是否有痛苦、垂死或死亡情形</u> ；另每天 <u>應於餵食後產品作用的高峰期</u> ，觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。 若發現腫瘤生長，則記錄每個肉眼可觀察到或觸摸到的腫瘤發現時間、部位、大小、外觀及成長過程。並同時觀察動物行為的改變、自主官能控制失調及其他神經系統不良影響。	6. 觀察與檢測 6.1 臨床觀察 每天觀察試驗動物至少2次，以確定死亡情形；另每天觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。若發現腫瘤生長，則記錄每個肉眼可觀察到或觸摸到的腫瘤發現時間、部位、大小、外觀及成長過程。並同時觀察動物行為的改變、自主官能控制失調及其他神經系統不良影響。	同「28 天餵食毒性試驗」，根據農委會「實驗動物照護及使用指引」、「OECD TG 408 齶齒類 90 天重複劑量口服毒性試驗」進行修訂。

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	<u>應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u>		
貳、四、 (四)、 致畸胎試驗	<p>(四) 致畸胎試驗 (Teratogenicity Study) 致畸胎試驗係測試受試產品對胚胎發育之影響、探討其造成畸胎之可能性。</p> <p><u>進行『致畸胎試驗』，應視基因毒性、90天毒性試驗結果，並參考相關科學文獻，經評估有需要才做。</u></p> <p><u>得參考歐盟ECVAM確效之非活體試驗，初步評估不造成畸胎，再行動物實驗，以利減少動物使用量。</u></p>	<p>(四) 致畸胎試驗 (Teratogenicity Study) 致畸胎試驗係測試受試產品對胚胎發育之影響、探討其造成畸胎之可能性。</p>	<p>對照「OECD TG414 胚胎發育毒性試驗」操作。</p> <p>引入歐洲食品安全局 (EFSA) 的「分層試驗法」，評估是否需做致畸胎試驗。</p> <p>歐盟 ECVAM 已確效三種非活體試驗，可提供致畸胎活體動物試驗前評估使用。(見補充資訊)</p>
貳、四、 (四)、 6、觀察與檢測	<p>6.1 臨床觀察 每天觀察試驗動物至少2次(兩次時間間隔不得少於6小時)，以確定<u>是否有痛苦、垂死或死亡情形</u>；另每天<u>應於餵食後產品作用的高峰期</u>，觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。<u>應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u></p>	<p>6.1. 臨床觀察：觀察試驗動物之臨床症狀，每日至少1次，並記錄試驗動物死亡、臨床症狀或不良影響之情形，包括影響之開始時間及過程。</p>	<p>同「28天餵食毒性試驗」，根據農委會「實驗動物照護及使用指引」、「OECD TG414 胚胎發育毒性試驗」進行修訂。</p>

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
貳、四、 (四)、 致畸胎試驗	受試產品屬安全評估分類第四類者， <u>須依照OECD</u> 或其他國際相關指引，將致畸胎試驗及繁殖試驗整合設計成單一試驗，減少不必要之動物使用。	受試產品屬安全評估分類第四類者， <u>得參考OECD</u> 或其他國際相關指引，將致畸胎試驗及繁殖試驗整合設計成單一試驗，減少不必要之動物使用。	替代、減量為我國動保法實驗動物保護之基本原則。
貳、四、 (五)、 致癌性試驗	<p>(五)、致癌性試驗執行致癌性試驗的目的在於確認受試產品在動物產生癌症的情形，並據此評估其在人類產生癌症的危險性。</p> <p><u>應視「基因毒性試驗」與「90天餵食毒性試驗」結果，經評估有需要才進行致癌性試驗。</u></p> <p><u>可以OECD公布之體外細胞轉化試驗(CTAs)作為部分動物試驗的替代及減量。</u></p>	<p>(五)、致癌性試驗執行致癌性試驗的目的在於確認受試產品在動物產生癌症的情形，並據此評估其在人類產生癌症的危險性。</p>	<p>新增「OECD GD214 (2015)、GD231 (2017)體外細胞轉化試驗(CTAs)」作為部分動物試驗替代與減量之選項。</p> <p>引入歐洲食品安全局(EFSA)的「分層試驗法」，評估是否需做致癌性試驗。</p>
貳、四、 (五)、 致癌性試驗	<p>1.活體測試</p> <p>1.1. 試驗動物品種 根據動物對感染性疾病之抵抗力、動物的生命期、先天性腫瘤自然發生率及動物對致癌性物質之敏感度，選擇適當之試驗動物品種。試驗必須使用大鼠及鼯鼠各一種，雄雌各半。試驗開始之時機為動物在6~8週齡。 ……(下略)</p>	<p>1. 試驗動物品種 根據動物對感染性疾病之抵抗力、動物的生命期、先天性腫瘤自然發生率及動物對致癌性物質之敏感度，選擇適當之試驗動物品種。試驗必須使用大鼠及鼯鼠各一種，雄雌各半。試驗開始之時機為動物在6~8週齡。 ……(下略)</p>	區隔活體測試與活體外試驗，其餘項目下移。
貳、四、 (五)、 1.活體測試	<p>1.6.觀察與檢測</p> <p>1.6.1.臨床觀察 每天觀察動物<u>臨床症狀</u>至少2次，以確定<u>是否有痛苦、垂死或死亡情形</u>；<u>若以口胃管餵食，應於餵食後產品作用的高峰期，增加臨床觀察1次以上</u>，並</p>	<p>6.觀察與檢測</p> <p>6.1臨床觀察 每天觀察動物至少2次，以確定死亡情形；另每天觀察試驗動物的臨床症狀1次以上，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。</p>	根據農委會「實驗動物照護及使用指引」及「OECD TG 451致癌性試驗」，進行修訂。

章節	台灣動物社會研究會 修正建議	預告草案內容	建議理由／備註
	記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。 <u>應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u>		
<u>貳、四、(五)、2.體外試驗</u>	<u>2. 體外細胞轉化試驗</u> <u>2.1 CTAs in Bhas 42 Cell</u> <u>2.2 CTAs in Syrian Hamster Embryo cells (SHE)</u>		新增「OECD GD 214、GD231 體外細胞轉化試驗」作為部分動物試驗的替代與減量之選項，操作應依此指引。
<u>貳、四、(六)、繁殖試驗</u>	繁殖試驗係測試動物自交配前(雄性/雌性動物)，經交配，迄至受精卵著床過程中，受試產品給予造成之毒性影響或干擾作用。 <u>若受試產品應做致畸胎活體試驗，則繁殖試驗應與之合併進行。</u>	繁殖試驗係測試動物自交配前(雄性/雌性動物)，經交配，迄至受精卵著床過程中，受試產品給予造成之毒性影響或干擾作用。	替代、減量為我國動保法實驗動物保護之基本原則。
<u>貳、四、(六)、繁殖試驗</u>	6.觀察與檢測 6.1.臨床觀察 每天觀察試驗動物之臨床症狀至少2次，以確定 <u>是否有痛苦、垂死或死亡情形；若以口胃管餵食，應於餵食後產品作用的高峰期，增加臨床觀察1次以上</u> ，並記錄臨床症狀或不良影響，包括影響之開始時間及過程。 <u>應建立臨床觀察項目、疼痛及緊迫評估指標及緩解方法、人道終點及安樂死方法，並保留完整紀錄至少五年備查。應避免動物於試驗期間直接死亡。</u>	6. 觀察與檢測 6.1. 臨床觀察：觀察試驗動物之臨床症狀，每日至少1次以上，並記錄試驗動物死亡、臨床症狀或不良影響之情形，包括影響之開始時間及過程，以及動物的死亡率。	據農委會「實驗動物照護及使用指引」進行修訂。

補充資訊：

致畸試驗目前尚無可完全取代活體實驗，可做獨立證據之替代方案。但應要求先進行下列替代方案，初步評估不造成畸胎，再行動物實驗，可有助於減少動物使用量：

替代活體動物實驗的方法	實驗種類	ICCVAM/EURL ECVAM/ 其他
Whole rat embryotoxicity assay 大鼠胚胎毒性試驗 A morphological scoring system is used to assess signs of malformation or retardation in embryos exposed to the test compound over a 48 hr period as well as embryonic death	<i>Ex vivo</i> (Uses embryos from killed animals)	ESAC 2001年聲明，ECVAM 2000年確效。
Micromass embryotoxicity assay 微團胚胎毒性試驗 The micromass test evaluates effects of a test substance on the differentiation and growth of micromass cultures of rat limb bud (INVITTOX protocol). The limb bud cultures are a model that represents various developmental processes in cartilage histogenesis such as cell proliferation and differentiation, as well as cell-cell communication.	<i>Ex vivo</i> (Uses embryos from killed animals)	ESAC 2001年聲明，ECVAM 2002年確效。
Embryonic stem cell test for embryotoxicity 胚胎幹細胞試驗 The EST uses two cell lines and three endpoints to predict embryotoxic chemicals (INVITTOX protocol). The cell lines are mouse embryonic stem cells (ES) and mouse 3T3 fibroblast cells. The assay endpoints are inhibition of differentiation of the ES cells, inhibition of ES and 3T3 cell viability, and inhibition of ES and 3T3 cell proliferation.	<i>In vitro</i>	ESAC 2001年聲明，ECVAM 確效

參考資料：

1. 行政院農業委員會，2018。「實驗動物照護及使用指引」：
<https://animal.coa.gov.tw/download/labaratory/180626-1.pdf>
2. OECD (2008), Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>.
3. OECD (2018), Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070707-en>.
4. OECD (1998), Test No. 409: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070721-en>.
5. OECD (2018), Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070820-en>.
6. OECD (2018), Test No. 451: Carcinogenicity Studies, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071186-en>.

7. OECD (2016), Test No. 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpprt genes, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264809-en>.
8. OECD (2016), Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.
9. OECD (2016), Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264908-en>.
10. OECD (2015), Guidance Document on the In Vitro Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation Assay, Publication Series on Testing & Assessment No.214, OECD Publishing, Paris, <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/Guidance-Document-on-the-in-vitro-Syrian-Hamster-Embryo-Cell-Transformation-Assay.pdf>
11. OECD (2017), Guidance Document on the In Vitro Bhas 42 Cell Transformation Assay, Publication Series on Testing & Assessment No.231, OECD Publishing, Paris, [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2016\)1&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2016)1&doclanguage=en)
12. Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal 2016;14(11):4594. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4594>