

法規毒理測試(regulatory toxicology testing)

「應優先採用非動物替代方案」說明

台灣動物社會研究會/2019.9.10

一、我國化學物質動物實驗簡介

(一) 法規與登錄現況

- 我國化學物質採登錄制度進行管理，分為「新化學物質」及「既有化學物質」，其中新化學物質的「標準登錄」及既有化學物質的「標準登錄」，須提供毒理、生態毒理資訊，涉及動物實驗。
- 截至 108 年 9 月 2 日，新化學物質登錄有效共 2,084 筆，既有化學物質登錄有效共 183,359 筆¹，國內流通與運作的既有化學物質則有約 27,000 種²。
- 化學局已指定第一期共 106 種既有化學物質應完成標準登錄，意即此 106 種既有化學物質，將於二至三年內，進行大量動物試驗。目前已完成標準登錄之新化學物質及既有化學物質，共計 36 筆。

(二) 使用動物數量

- 進行化學物質毒理、生態毒理試驗的機構，屬動物科學應用機構中的「試驗研究機構」範疇。根據農委會 106 年《實驗動物人道管理年報》，試驗研究機構共 64 家，佔 31%。當年試驗研究機構使用動物總數 453,383 隻，其中齧齒類 308,523 隻，兔 10,722 隻，魚 76,884 隻。
- 由於化學物質登錄資料公開不完全，無法得知實際應用於化學物質測試的動物數量。

(三) 現況分析

- 化學物質毒理、生態毒理資訊，依法應採用 OECD 或環保署環檢所的測試規範為主³。然於母法「毒性化學物質管理法」及子法「新化學物質及既有化學物質資料登錄辦法」、「新化學物質及既有化學物質資料登錄工具說明第一版」中，均未提及須盡量避免動物實驗，優先採用替代方案，並且避免重複動物實驗。
- 部分試驗雖允許替代方案與動物實驗雙軌並行，或允許採「二階段試驗法」或直接進行動物實驗，但替代方案並不具有優先權，如此一來業者極有可能選擇慣行的動物模式進行毒理測試，於替代、減量並無助益。
- 部分國際間已有替代方案的毒理試驗，例如「皮膚過敏性」試驗，OECD 至少已有二種非活體試驗方法(TG 442D 及 442E)，化學局卻規定必須進行動物試驗，明顯落後國際。

二、國際推動化學物質以「替代方案」進行測試現況

(一) 歐盟化學物質規範(REACH)

- 優先考慮替代方案：
 - 人類毒性試驗須優先採用非脊椎動物的替代方案，例如體外試驗、結構活性關係模式、相似化學物質資料(分類、交叉比對)⁴。若無替代方案，才可進行動物實驗。(Article 13)
 - 試驗方法須定期檢討，以減少動物數量，並符合動物實驗 3R。(Article 13)

¹ 化學物質登錄資訊公開查詢平台 <https://tcscachemreg.epa.gov.tw/Epareg/OpenData/content/Index.aspx>

² 登錄制度沿革及政策目標 https://tcscachemreg.epa.gov.tw/Epareg/content/Introduction/Page1_2.aspx

³ 新化學物質及既有化學物質資料登錄工具說明第一版

⁴ Regulation (EC) No 1907/2006

- 主管機關歐洲化學總署(ECHA)辦理替代方案的教育訓練、發布相關指引
- 化學物質資料公開
- 不允許重複進行動物實驗：
 - 脊椎動物實驗是最後手段，也應避免重複實驗。(Article 25)
 - 已註冊過的化學物質，廠商可使用相關資料。(Article 13)
 - 化學物質在過去 12 年內註冊過者，註冊者應向之前的註冊者要求提供動物試驗資料。(Article 27)
- 替代方案追蹤系統(TSAR)提供最新資訊：
 - TSAR (Tracking System for Alternative Methods towards Regulatory Acceptance)，完整匯集各驗證機構的資料，可查詢所有替代方案驗證進度與各國法規接受情況⁵。
 - 只要在 TSAR 上顯示已被法規採用者，即可作為 REACH 化學物質毒性試驗的方法。

(二) 韓國 K-REACH

- 2018 年 1 月 1 日起生效的修訂版，明定由主管機關制定法規，發展、使用替代方案(Article 4)。廠商須優先採用非脊椎動物替代方案(Article 5)。脊椎動物實驗應減到最低，盡量採用替代方案，同一化學物質不應重複進行試驗(Article 16-2)⁶。

(三) 美國毒性物質管理法(TSCA)

- 2016 年修訂生效的新版 TSCA 明文要求美國環保署：
 - 盡量減少、取代脊椎動物進行化學物質測試。
 - 促進不使用脊椎動物的替代方案及評估策略等「新途徑方法」(NAMs)的開發與應用。
 - 制定減少動物實驗的策略計畫(strategic plan)，每五年向國會提交一次實施進度報告⁷，該策略計畫已於 2018 年公布⁸。

三、規範優先採用替代方案之益處

(一) 加快與聯合國「國際化學物質管理策略方針」接軌

- 以毒性預測軟體取代動物實驗，將是未來毒理研究的趨勢；甚至在化學物質被創造出來之前，就先以軟體做安全性篩選，確保只有無毒的物質才被會被製造⁹。
- 例如美國約翰霍普金斯大學「動物實驗替代方案中心」(CAAT)發表的化學物質毒性預測軟體，比做動物實驗更加準確快速。目前該軟體已開始提供給民間做產品送審前的毒性篩檢¹⁰。
- 採用替代方案能加快我國朝聯合國化學品管理策略方針 SAICM 2020、2030 年的目標邁進，包括計畫性逐年推動化學品管理制度的建置與落實，減少有毒化學物質的釋出，鼓勵綠色安全產品，實踐全球公民責任的國家政策，發展創新經濟等¹¹。

(二) 提高安全性評估之準確性，有效掌握化學物質毒性

- 國際間對動物實驗預測率低的批評不斷。例如根據 NIH 的統計，藥品、醫療器材從研發階段到

⁵ <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-methods>

⁶ http://www.hsi.org/news/press_releases/2018/04/korea-k-reach-chemical-testing-040218.html

⁷ <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/alternative-test-methods-and-strategies-reduce>

⁸ <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/strategic-plan-reduce-use-vertebrate-animals-chemical>

⁹ Database analysis more reliable than animal testing for toxic chemicals. Jul 19, 2018. John Hopkins Bloomberg School of Public Health.

<https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2018/database-analysis-more-reliable-than-animal-testing-for-toxic-chemicals.html>

¹⁰ Software-based Chemical Screen Could Minimize Animal Testing. Jul 13, 2018. The Scientist.

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/software-based-chemical-screen-could-minimize-animal-testing-64491>

¹¹ 化學物質登錄制度的必要性 https://tcscachemreg.epa.gov.tw/Epareg/content/Introduction/Page1_1.aspx

上市，失敗率超過 95%¹²，其中有 30% 是因為對動物無毒、對人類卻有毒而被淘汰¹³。

- 研究指出，替代方案等新途徑方法(NAM)比傳統動物實驗(TAM)出現偽陰性、偽陽性的機率較低，準確率較高，能夠更有效和快速的發現新化學物質、更準確的預測產品安全性、幫助製造出更好更安全的產品¹⁴。

(三) 接軌國際法規，提升國際形象

- 國際推動物實驗減量、替代，首要目標即是針對「法規實驗：安全性測試」，予以減量、廢除。
- 我國法規參考歐盟、韓國、美國，此三國均明訂須優先採用替代方案進行化學物質毒性試驗，並要求廠商間資料共享，避免重複進行動物試驗。
- 推動採用替代方案進行毒性試驗，將有助於與國際法規接軌調和，有利於產品外銷，暢通國際貿易，並提升國際形象。

(四) 幫助產業轉型，創新經濟

- 根據 MarketsandMarkets 統計，2017 年體外毒理試驗(in vitro toxicology)的市場為 63 億美元，已超過動物毒理試驗(in vivo toxicology)的市場(44 億)。
- 預估到 2022 年，體外毒理試驗的市場為 87.4 億美元，動物毒理試驗的市場則為 61.4 億美元。
- 數據顯示，替代技術已形成一經濟體系，且已超越傳統動物實驗市場¹⁵。

四、建議

(一) 修正「毒性及關注化學物質管理法」第30條，新增一項：「登錄化學物質需提供毒理、生態毒理資料時，應優先採用國際認可之動物測試替代方法，經舉證無替代方法時，才可使用活體動物進行測試。」

(二) 配合修訂「新化學物質及既有化學物質資料登錄辦法」第10、17條及其附表二、七，「新化學物質及既有化學物質資料登錄工具說明第一版」：

1. 修訂「新化學物質及既有化學物質資料登錄辦法」第10條第1項、第17條第1項，增列「登錄須提供毒理、生態毒理資料時，各登錄人應協議共同使用資料，或以國際認可之動物測試替代方法進行測試；不得重複進行動物試驗。」
2. 修訂「新化學物質及既有化學物質資料登錄辦法」附表二、附表七，新增「登錄須提供毒理、生態毒理資料時，應優先採用國際認可之動物測試替代方法；經舉證無替代方法時，才可使用活體動物進行測試。」
3. 修訂「新化學物質及既有化學物質資料登錄工具說明第一版」，增列「毒理、生態毒理試驗如涉及動物試驗，應優先採用OECD認可之動物測試替代方法；經舉證無替代方法時，才可使用活體動物進行測試。」並配合修正測試相關要求、資料繳交規定、評估終點與測試規範建議（表3.3.3、3.3.5、3.4.2、3.4.3）

¹² National Institute of Health. NIH-Wide Strategic Plan Fiscal Years 2016-2020.

<https://www.nih.gov/sites/default/files/about-nih/strategic-plan-fy2016-2020-508.pdf>

¹³ National Center for Advancing Translational Sciences. About Tissue Chips. <https://ncats.nih.gov/tissuechip/about>

¹⁴ Meigs L, Smirnova L, Rovida C, Leist M, Hartung T. Animal testing and its alternatives - the most important omics is economics. ALTEX. 2018;35(3):275-305. <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/1134>

¹⁵ Meigs L, Smirnova L, Rovida C, Leist M, Hartung T. Animal testing and its alternatives - the most important omics is economics. ALTEX. 2018;35(3):275-305. <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/1134>