

110-113 應用推展3Rs替代測試核心技術協助產業界完成化學物質註冊登錄(3/3)

114-116 推展3Rs替代測試核心技術加值我國產官學研界的實質應用(1/3)

國科會產學技術聯盟合作計畫

3Rs 替代測試產學小聯盟

3Rs Alternative Testing Industry-Academia Alliance

計畫主持人：王應然 特聘教授

共同主持人：陳容甄 副教授

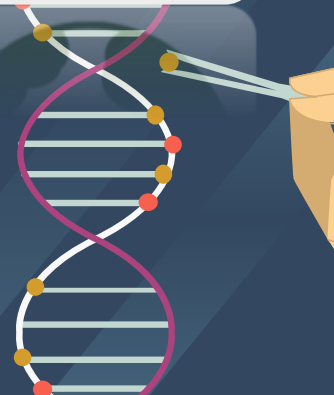
產業界顧問：羅世宗 總經理



國立成功大學

3Rs替代測試產學聯盟

3Rs Alternative Testing Industry-Academia Alliance



3Rs 原則發展沿革

3Rs: Replacement, Reduction, and Refinement

取代、減量、精緻化/優化

- 隨著化學工業的發展，化學物質的合成難度下降，各種化學物質在日常生活中廣受應用，但部分物質可能對生態環境及人體健康構成危害。為對化學物質建立適當管理措施，須瞭解物質特性，其中**毒理及生態毒理學數據**資訊可藉動物試驗取得。
- 動物試驗在科技發展過程中扮演極為重要的角色並提供巨大貢獻，但其**道德爭議及動物福祉**相關議題與日俱增。
- 西元1959年，William Russell和Rex Burch提出與動物試驗相關之取代、減量及精緻化（優化）(Replacement, Reduction, and Refinement, 3Rs)原則，自此，世界各國及組織團體逐步接受3Rs原則，並依此發展動物替代測試方法來取代不符合3Rs原則的傳統動物試驗。
- 除了符合3Rs的測試方法，隨著生物技術與大數據分析技術的進步，發展出計算毒理學(Computational toxicology)和可分析大量基因表現、蛋白表現和代謝物濃度等不同面向的體學(Omics)技術，相關技術也慢慢投入評估化學物質的危害。利用毒物基因體學、計算科學以及資訊技術等非測試方法，計算與預測化學物質未知的毒理資訊，成為替代方法的新興選擇。

3Rs 原則涉及領域及法規

- 動物測試替代方法發展至今實際應用範疇多元，包含化粧品、農業用藥、生技製藥、醫療器材、化學物質、食品添加物、飼料或疫苗等領域的安全性評估都有涉及替代測試方法。

歐洲化學總署(European Chemicals Agency, ECHA)

建議應儘可能考量使用非動物方法滿足所需資訊，並規範脊椎動物試驗應為最後選擇。

- 化學品註冊、評估、許可和限制法規(Regulation, Evaluation and Authorization of Chemicals, REACH)
- 歐盟殺生物劑產品法規(Biocidal Products Regulation, BPR)
- 物質分類、標示與包裝法規(Classification, Labelling and Packaging, CLP)

我國法規也跟進採納**以替代測試為數據填補之優先**，例如：

- 環境部化學署-既有化學物質標準登錄、新化學物質標準登錄
- 衛服部食藥署-化粧品產品資訊檔案建置、人源外泌體化粧品申請
- 農業部農業藥物毒物試驗所-農藥登記申請個案審查

3Rs 產學小聯盟成立目標

- 為落實3Rs原則，扮演產官學研界的溝通角色，初期從協助化學物質運作廠商完成化學署為源頭管制設立的既有化學物質標準登錄開始，建立多項替代測試方法，並一站式協助廠商完成必要安全資訊之提供，完善化學品生命週期資訊之風險評估，進而達成保護國人健康以及環境安全之目標。

發展目標



發展3Rs動物替代測試核心技術，協助產業界完成以替代測試為優先的毒理/生態毒理試驗及後續相關的危害及暴露評估。



協助廠商會員規劃特定化學物質可豁免項目、可繳交測試計畫書項目及可採替代測試之項目並執行委託替代測試，減低企業成本提升競爭能量。



協助國內製造或輸入業者完成既有化學物質資料登錄。

- 隨著替代測試的應用及法規需求越加廣泛，本聯盟積極掌握各部會的政策走向並關注產業需求，藉由現已建立的多種OECD標準替代測試指引核心技術，將有助於針對需滿足我國各種法規需求的廠商，包含多種工業、化學品、化工、化粧品產業，不僅進行替代試驗，也建立毒理相關衍生業務的一站式服務平台，致力於提升國內產業競爭力。
- 此外，也積極推動國際化合作，期以加入台灣替代方法驗證中心**TaiCVAM**，並推動台灣加入國際替代方法驗證組織**ICATM**。

聯盟核心技術

細胞

替代測試

- ✓ OECD TG 439/431 體外皮膚刺激/腐蝕性 - 重組人類表皮試驗
- ✓ OECD TG 487 基因毒性 - 體外哺乳動物微核試驗
- ✓ OECD TG 491 眼睛刺激性 - 體外短時間暴露試驗
- ✓ OECD TG 442C/D/E 皮膚過敏性替代試驗
- ✓ OECD TG 455/456/458 雌/雄性激素受體活化與類固醇合成試驗
- ✓ OECD TG 432 體外3T3 NRU光毒性試驗 (建置中)

斑馬魚

替代測試

- ✓ OECD TG 203 魚類急性毒性試驗
- ✓ OECD TG 236 魚類胚胎急性毒性試驗
- ✓ OECD TG 249 魚鰓上皮細胞株急性毒性試驗
- ✓ OECD TG 229 魚類短期繁殖試驗
- ✓ OECD TG 250 斑馬魚胚胎內分泌活性檢測試驗

動物

減量試驗
傳統試驗

- ✓ OECD TG 420/402 急性吞食/皮膚毒性 - 固定劑量法
- ✓ OECD TG 442B 皮膚過敏性 - 局部淋巴結試驗
- ✓ OECD TG 407/408 啮齒類動物28/90天重覆劑量吞食毒性試驗
- ✓ OECD TG 414 生殖發育毒性 - 胎兒時期發育毒性試驗
- ✓ OECD TG 474 基因毒性 - 哺乳動物紅血球的微核試驗

生態

毒理試驗

- ✓ OECD TG 201 藻類生長抑制試驗
- ✓ OECD TG 202 短蚤類急性活動抑制試驗
- ✓ OECD TG 211 短蚤類繁殖試驗

可應用領域 客製化討論需求





細胞替代測試

皮膚刺激/ 腐蝕

OECD TG 431/439: EPITRI-SIT test (3D 皮膚組織)

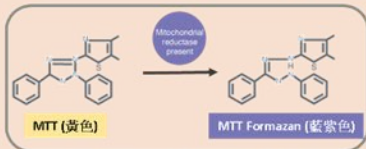


暴露測試化學品

後處理培養

- 屏障功能
- 組織敏感性
- 細胞存活率 (%)

存活細胞



檢測細胞毒性影響進行分級

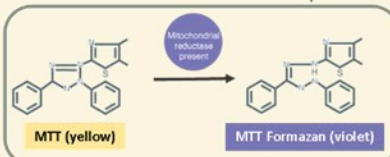
眼睛危害測試

OECD TG 491: STE test

SIRC cells
(兔子眼角膜細胞)STE test
(短時間暴露試驗)

暴露測試化學物質

(細胞毒性試驗)



預測導致眼部損傷的潛在不良反應

基因毒性微核試驗

OECD TG 487: MNvit test



細胞

+ 測試化學物質

給予外源代謝活化系統(+S9)

- 短時間暴露處理

無外源代謝活化系統(-S9)

- 短時間暴露處理

- 連續暴露處理

+ Cyto-B 阻斷胞質分裂

微核 (MN) ?

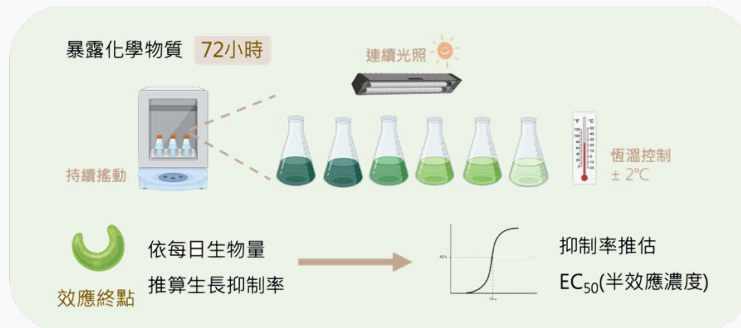
使用高通量方法進行分析



生態毒理替代測試

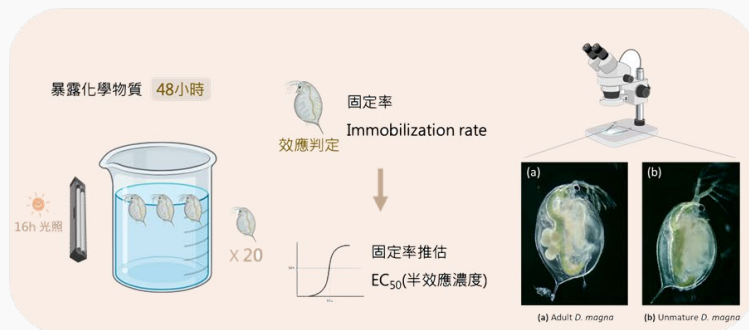
對淡水藻類毒性

OECD TG 201: Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test



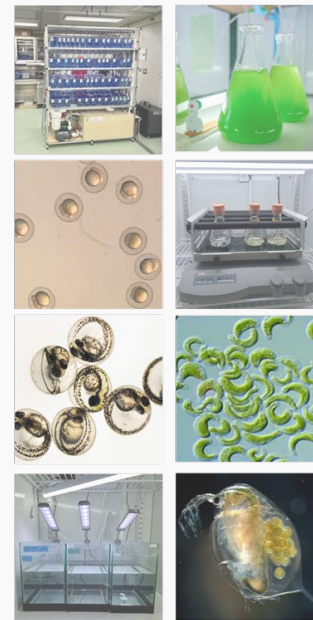
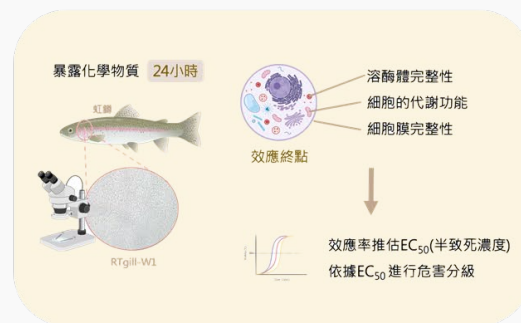
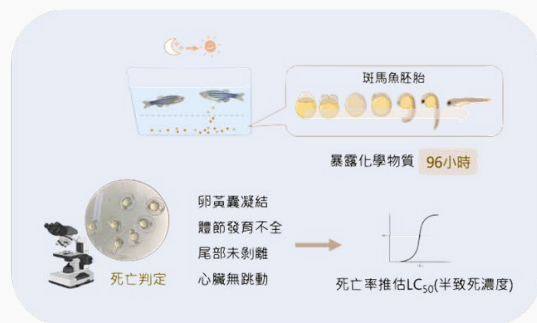
非脊椎動物短期毒性

OECD TG 202: Daphnia sp. Acute Immobilisation Test



魚類短期毒性試驗

OECD TG 236 : FET test
OECD TG 249 : Fish Cell Line Acute Toxicity



聯盟專家團隊

聯盟主要成員



王應然

成功大學 環境醫學所
特聘教授

- 環境及奈米毒理學
- 生態毒理測試
- 替代毒理測試



陳容甄

成功大學 食安所
副教授/毒理學家

- 毒理學
- 替代毒理測試
- 細胞分子生物學



羅世宗

翔宇生技顧問公司
總經理

- 食品安全風險評估
- 醫療器材安全風險評估

化學品與化妝品產業服務

化妝品產業服務



李宥萱

中國醫藥大學 藥用化妝品系
副教授

- 毒理學
- 奈米醫學
- 皮膚免疫學



楊靜欽

SGS 台灣檢驗科技股份有限公司
主任

- 化妝品PIF認證
- 替代性安全評估測試

化學品產業服務



陳柏霖

瑞昶科技股份有限公司
專案經理/毒理學家

- 食品安全性評估
- 化學物質危害性評估
- 化妝品產品資訊建置

GLP認證實驗室及替代測試驗證聯盟建構團隊

GLP認證實驗室



吳炳慶

成大大學 生物醫學工程學系 教授
成大奈米醫學中心 產學組組長

- 光動力療法
- 高值醫材設計與新創
- 轉譯奈米生物醫學



蔡宗霖

成大醫院 腫瘤醫學部 助理教授
成大奈米醫學中心 服務推廣組組長

- 分子生物學
- 奈米生醫應用
- GLP 實驗室法規與應用

替代測試驗證聯盟



鄭獻仁

國家實驗研究院 副研究員

- 替代測試方法與策略
- 法規安全性測試評估
- OECD 化學測試規範

服務提供

替代測試委託

- 細胞替代測試
- 斑馬魚替代測試
- 動物傳統/減量試驗
- 生態毒理測試

物化特性分析

- 化粧品胞外泌體分析
- 奈米粒子追蹤分析儀**NTA**代檢
- 穿透式電子顯微鏡**TEM**代檢
- 奈米粒子動態光散射**DLS**代檢

法規申請文件

- 化粧品產品資訊檔案**PIF**
- 既有化學物質標準登錄
- 新化學物質標準登錄
- 其他毒理衍生法規個案申請

其他客製需求

- **ISO 10993**醫療器材刺激性測試
- 商品功效性測試
- 農藥/奈米/粧品/食品/醫材檢測
- 個案諮詢顧問服務