

# 112 年度工作研究報告

題目：實驗動物 3R 之策略推升計畫專案研究報告

撰寫人：單位 主秘書

職稱 副研究員

姓名 李婉瑩

如有意願參加本會獎勵科技行政研究發展評獎 (有意願者請打勾)

單位主管評語	
推薦參加本會 獎勵科技行政 研究發展評獎	(請打勾)
單位主管簽章	

備註：

- 一、報告內容以 10 頁為原則。
- 二、本篇工作研究報告，如有意願參加本會獎勵科技行政研究發展評獎，請依本會獎勵科技行政研究發展作業要點規定辦理。

# 實驗動物 3R 之策略推升計畫專案研究報告

## 一、背景、緣起

3Rs 係指取代 (Replacement)、減少 (Reduction)、精緻化 (Refinement)，希望藉由此種方式促成動物實驗前之優化，降低實驗動物使用隻數，減少動物使用及優化實驗流程，促進動物福祉並提供實驗數據之準確性。1959 年出版 Three Rs (3Rs) 一書為 1954 年補助學者進行人道科學研究分析並於 1956 年所提出分析報告之結晶，作為進行動物相關實驗之指南，並使研究人員運用動物時有所依循。鑒於動物實驗的數量日趨增加，且目前多個國家將 3R 精神加入動物保護相關法令規定，為保護動物且符合國際趨勢，國科會主動規劃實驗動物 3R 策略之推升計畫。

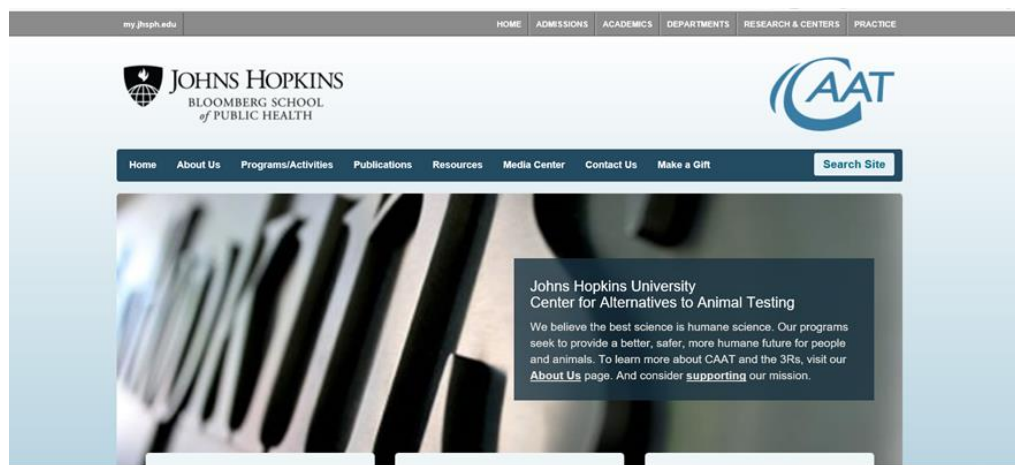
### (一) 國際推動現況

為了推動 3R 精神，提高動物實驗品質及動物福祉，全球多個國家已成立 3R 推動機制。形式多元的 3R 推動機制，可由政府補助成立，或由民間經營，其設立目的大致可分為二類：

#### 1. 3R 研究中心

3R 研究中心大部分由政府補助學校、特定機構，或由跨機構專家組成學會或協會組成，目標為鼓勵 3R 相關研究、提供替代方法資訊及訓練，例如美國動物試驗替代中心 CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing) 以及英國國家實驗動物 3R 研究中心 NC3Rs (National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research)。

#### ● 美國動物試驗替代中心 CAAT 網頁:

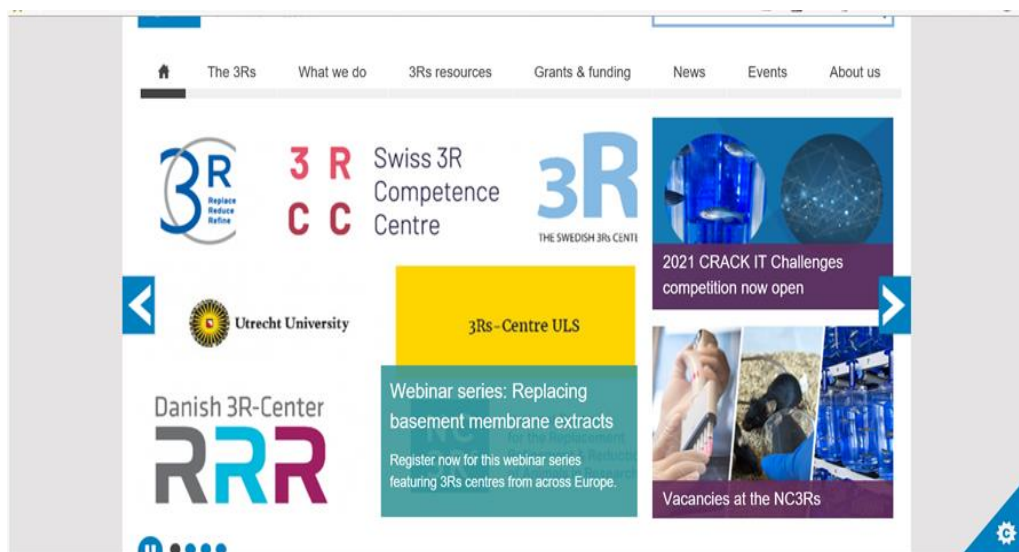


CAAT 的使命：

- (1) 促進和支持發展體外試驗和其他動物實驗替代方案的研究。
- (2) 發揮論壇功能，鼓勵不同團體之間的討論，進而增加動物實驗替代方案的施行率和接受度。
- (3) 為學術界、政府、業界和一般大眾提供替代方案相關的科學、哲學以及政策上的正確資訊。
- (4) 提供應用動物實驗替代方案的教育和培訓課程。

目前 CAAT 在生物醫學研究、產品安全測試和教育培訓方面，有關 3R 方法的開發和實施均處於世界領先地位。中心亦尋求政府、業界與學術界的合作來發揮影響力，以發展新的非動物替代方案，減少必要的動物數量，或改進方法以減輕實驗動物的痛苦或壓力。隨著歐洲分部的建立，CAAT 成為推動 3R 的第一個跨大西洋中心，聚集美國和歐洲的相關機構，以達成共識、協調政策並推動科學創新。

● **NC3Rs 網頁：**



NC3Rs 的使命是：

- (1) 支持發展並鼓勵使用具預測性、可重複性和符合成本效益的替代動物實驗技術。
- (2) 提高實驗動物使用時的標準，優化模型選擇及研究設計，並儘可能減少動物的痛苦。
- (3) 透過將 3R 融入政策、法規和作為以及提供培訓課程，宣導 3R 的重要性。
- (4) NC3Rs 透過研究補助、前期職業教育、支持開放式創新和 3R 技術的商業化，來

支持學術界對 3R 的承諾；並同時促進政策、法規和條例的修正。NC3Rs 也為英國主要的學術研究補助機構提供 3R 同儕審查和建議，包括 MRC、Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)、Wellcome Trust 和 Association of Medical Research Charities (AMRC)。

## 2. 替代方案驗證實驗室

為了確保替代方法的效力等同或超過原採納的動物實驗並納入相關法規，替代方案驗證實驗室應運而生，替代方案驗證實驗室大部分由官方成立，或由官方指定機構執行，以確認驗證過程嚴謹且具有公信力，其目標是確保替代方法可滿足法規要求之安全性，並完成國際認可的技術能力，目前以歐盟動物試驗替代方案驗證中心 EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing) 及美國替代方案驗證跨部會協調委員會 ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) 為代表。除歐美外，亞洲的日本、韓國及中國目前都已成立官方的驗證實驗室。簡單介紹如下：

- (1) ECVAM：成立於 2011 年，其重點為促進動物試驗確實執行 3R，並致力於動物試驗替代方法的開發和推廣，尤其在化學藥劑安全性評估及生物製劑(如疫苗)效力評估中，達到實驗動物使用 3R 目的。
- (2) ICCVAM：成立於 2000 年，由 17 個美國聯邦管理和研究機構的代表組成，在規範、使用、製作或宣傳毒理上及安全測試的資訊，共同開發評估新的替代測試方法。
- (3) 替代測試方法國際合作組織 (International Cooperation on Alternative Test Methods, ICATM)：成立於 2009 年成立，目前成員包括 EURL ECVAM、ICCVAM、日本替代方法驗證中心 (JaCVAM)、加拿大衛生部、韓國替代方案驗證中心 (KoCVAM)、巴西替代方案驗證中心 (BraCVAM)、中國(現為國家食品藥品監督管理總局、國家食品藥品監督管理總局、廣東省疾病預防控制中心)。

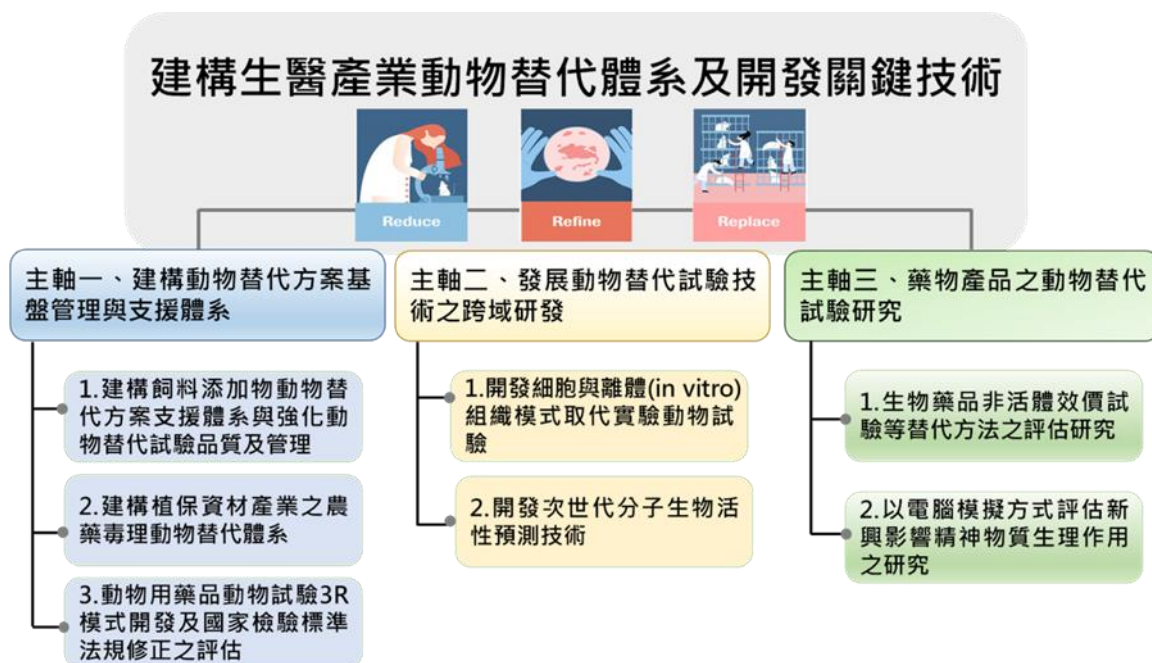
ICATM 的目標是：在驗證研究、獨立同儕審查和制定協調建議等關鍵領域建立國際合作，以確保替代方案/策略在全世界更容易被接受；建立必要的國際合作在科學上可行的前提下取代、減少或改進(減少痛苦和緊迫)動物使用，以確保為管理使用而採取的新替代測試方法/策略將為人類、動物和環境提供同等或更好的保護。

## (二) 國內發展沿革與推動現狀

### 1. 建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術跨部會計畫(109~112)

由於 107 年立委關切 3R 相關事宜，科技會報辦公室爰於 107 年召開研商會議，並於 107 年起規劃挹注科技預算，辦理動物替代關鍵技術發展，該跨部會政策額度計畫由行政院農委會主責，包含衛福部、環保署 (計畫名稱:建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術，期程為 109~112 年) 主要專注於法規調適、盤點及國際技術導入。

農委會於 110 年 9 月 16 日以視訊會議方式舉行 110 年跨部會「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術」期中分享會，其中國動中心秦咸靜主任分享目前國家 3R 中心推動與布局；農委會針對飼料添加動物替代試驗技術及豬誘導多能性幹細胞於人類血管疾病模式作報告；此外台灣農業科技資源運籌管理委員說明生物藥品產業對實驗動物替代方案之調研結果；亦有來自學界及生技公司對人類器官晶片、實驗動物減量智慧平台及整合化學品動物替代測試檢驗能量報告研究成果；衛福部則著墨於建構藥物與新興影響精神物質之動物替代試驗評估體系之建立。



下表為農委會、衛福部及環保署對 3R 之法規導入及重要成果

部會	涉及動物實驗項目	法規導入	重要成果
農委會	農藥、動物用藥、飼料添加物、寵物食品	OECD TG OCSPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>盤點導入 EURL-ECVAM 的實驗室能力。</li> <li>建立動物替代方案檢測量能與國際合作機制。</li> <li>成為美國 ICCVAM-NICEATM 之國際合作夥伴。</li> <li>已規劃修訂相關法規，減少動物使用。</li> </ul>
衛福部	藥品、醫材、化妝品、健康食品	OECD TG	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康食品- 安全性試驗需由 GLP 實驗室進行、預告優先採用 OECD 等非活體試驗方法。保健功效則朝向人體食用研究模式方向修正。</li> <li>熱原試驗應以非活體動物替代方式優先。</li> </ul>
環保署	化學品	OECD TG REACh, BPR, CLP	<ul style="list-style-type: none"> <li>避免重複測試與減少動物實驗，推動資料豁免及多元繳交方式。</li> <li>目前接受替代方法繳交資料者共 13 項，已有 57 案通過申請。</li> </ul>

**OECD TG**, Organization for Economic Cooperation and Development Test Guideline ;  
**OCSPP**, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention; **REACh**, Regulation (EC) No. 1907/2006 on Regulation, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals);  
**BPR**, Biocidal Products Regulation; **CLP**, EU Regulation (EC) No. 1272/2008 on Classification, Labelling and Packaging of Chemical Substances and Mixtures)

110 年科技部(國科會前身)在計畫核定時要求申請人需針對所提計畫內容對動物福祉 3R 的影響進行評估說明，並提供機構開立的動物實驗同意書，若未提供同意書則不予補助。此外，為積極推廣動物實驗落實 3R 精神，亦已於「補助專題研究計畫作業要點」第二十六點第(八)項載明：申請之計畫中涉及動物實驗者，申請機構須依動物科學應用機構監督及管理執行要點相關規定辦理查核，其機構評比結果為較差等級且未改善者，本部得不補助該研究計畫。科技部就增進動物福祉部分，當時持續進行跨領域替代技術發展，於生科司新興領域學門加入規劃重點及涵蓋範圍，徵求以動物實驗替代為主要的研究，例如：人工智慧分析、器官晶片、3D 細胞培養等科研技術，期待未來能發展更貼進臨床需求、更符合人道標準的測試平台，減少動物實驗的使用。

## 二、構想、理念、目標、及規劃過程

政策依據:(1)生醫產業創新推動方案—完善生態體系;(2)總統接見 2020 全國 NGOs 環境會議環保團體代表建議之列管事項(要求成立 3R 中心)。

### (一) 研擬階段(110~111 年)

為推動動物實驗優化、發展離體替代模式，加速精準健康之推動，符合國際之趨勢，科技部(國科會前身)於 110 年 8 月 11 日成立「3R 推動小組」，由林敏聰次長擔任「3R 推動小組」召集人，生科司陳鴻震司長、前瞻司陳國樑司長、國研院吳光鐘院長及國研院動物中心秦咸靜主任為小組之成員。並責成國家實驗動物中心(以下稱國動中心)負責推動執行，其任務有三\_籌組 3R 策略諮詢委員會:就我國 3R 推動方向提出建議、建立驗證平台/實驗室服務聯盟:盤點部會替代方案導入需求，輔助潛在研究成果落地應用及 3R 業務推廣:就國內 3R 發展現況、困難進行跨部會交流討論，同時提出未來發展規劃。並於 111 年提前推動，由國動中心設置 3R 推動辦公室，盤點國內現狀及建立教育體系。

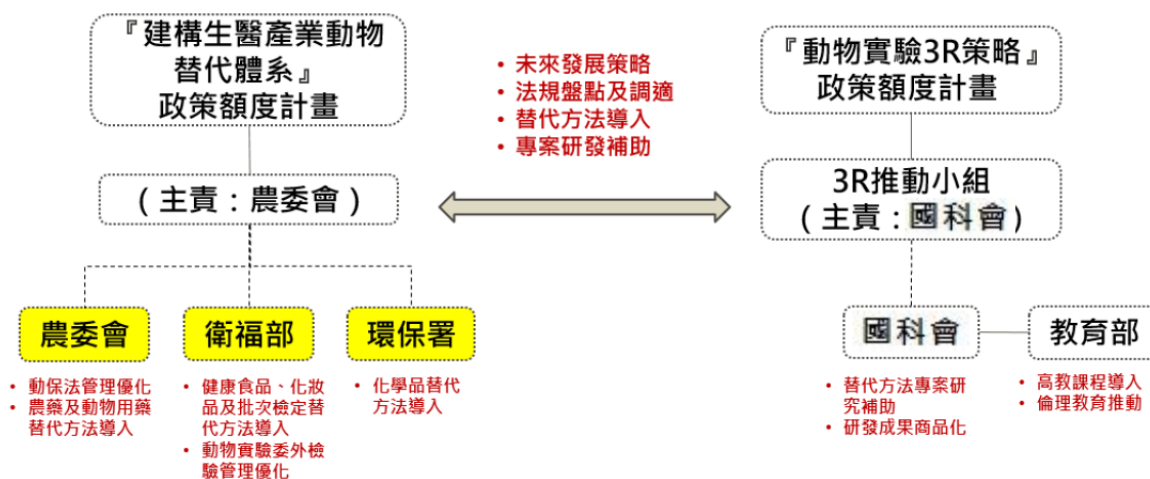
1. 110 年 11 月 20 日國動中心聯合中華實驗動物學會及台灣動物社會研究會共同舉辦「挑戰與地圖—推動台灣動物實驗 3R 替代」線上研討會，研討會邀請美國國家衛生研究院(NIH)國家新穎轉譯科學中心(NCATS) Danilo Tagle 博士進行專題演講(其於 NIH 擔任專案計畫副主任，負責整合微生理系統或器官晶片發展及 3D 生物列印於藥物研發的應用等工作)，並邀請國內實驗動物科學、生醫研發、毒理學產學研學者專家，共同討論台灣動物實驗 3Rs 替代方案推動的現況與挑戰，替代技術研發困境與市場分析、法規政策調適，計有 700 多人參加。會中 Tagle 博士介紹美國 NIH 器官晶片計畫於安全性與功效測試之現況與成果、中研院張瑛芝研究員分享利用病患腫瘤細胞發展體外 3D 細胞培養之成果及其在精準醫療藥物篩選的應用以及多位學者介紹類器官在生物醫學應用之潛力，及多種毒理學/生態毒理學替代方法在化學品安全性評估的國際現況與未來發展。

2. 110 年 9 月 16 日農委會召開 110 年度建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術期中分享會，國動中心秦咸靜主任首次以 3R 推動小組成員參與並分享國家 3R 中心推動與布局。

3. 3R 推動小組於 111 年 12 月 2 日舉辦器官晶片之發展趨勢及應用研討會，邀請產、學、研、醫等各界菁英與會，就臺灣發展器官晶片的現況與發展進行演講與交流討論，搭建跨域討論的平台，期將臺灣優質的學術研究成果、完善的醫療系統及強大的 ICT 產業鏈，透過交流激盪，了解目前領導產品的模式與機會，加速推動動物實驗替代科技之附加價值產品發展、帶動臺灣 Bio ICT 落地應用，推進國際。

## (二) 112 年新興政策額度計畫\_實驗動物 3R 策略之推升政策計畫

本會已爭取 112 年之實驗動物 3R 策略之推升政策計畫（編列 1.12 億元，規劃每年投入約 1.6 億元，4 年計 5.92 億元），以加速實驗動物 3R 之推動。112 年核定數為 1.12 億元(112 法定數為 1.069 億元)。112 年度推動重點為：鼓勵替代方案創新研究，包含建立 OECD 已公告之替代技術量能、強化替代方法落地應用及發展前瞻非活體替代方法。針對不可替代的動物實驗，將建立實驗動物專業人員訓練機制，以提高動物實驗品質及動物福祉，並進行動物實驗與替代方案教育推廣。另將建立跨部會的動物實驗 3R 協作機制，進行國內 3R 策略整合、研究成果與技術能量的盤點，推動離體試驗系統之導入。初步架構如下所示：



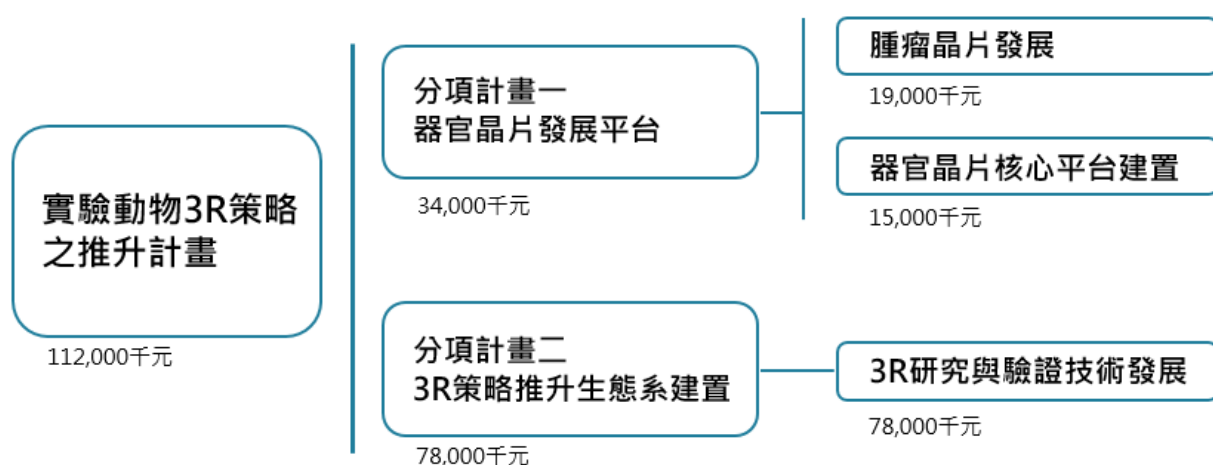
### 目標：

透過跨領域及跨部會合作，發展國際前瞻之 3R 替代技術，同時導入國際替代方法，加速替代方案之落地應用，減少實驗動物使用，增加臨床前試驗能量。本計畫之目標

在藉由落實取代、減量、精緻化之 3R 精神，促進跨領域前瞻技術與動物實驗優化及替代方案整合，發展更符合人道、更能回應人類臨床需要的臨床前測試體系，期望引領跨領域科研能量投入動物實驗 3R 推升，發展新興的科研價值。動物實驗的應用範圍廣泛，包括人類醫療、動物健康、農業與環境用品等，動物實驗 3R 策略之推升，將有助於同步優化整個健康一體（One Health）戰略，符合國際科研發展趨勢，也將回應社會文化對於動物保護的期待。

### 三、 架構、特色、內容重點

本計畫預定於 112 至 115 年間執行，計畫架構及 112 年經費需求如下圖。



計畫實施內容為：藉由落實取代、減量、精緻化之 3R 精神，促進跨領域前瞻技術與動物實驗優化及替代方案整合，引領跨領域科研能量投入動物實驗 3R 推升，完備國內 3R 發展環境。

1. 發展腫瘤晶片及建置器官晶片核心平台，並藉此串接產業價值鏈，促使國內器官晶片之研究與商品化順利推動。
2. 與農委會政策計畫「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術」合作，由本計畫負責策略整合、研究成果盤點及替代方案發展、國際合作及教育推廣。
3. 以專案補助鼓勵國內研究團隊針對可替代或可優化的動物實驗，建立離體毒性測試、器官晶片、電腦模擬等替代方法，同時建立源自病患腫瘤離體測試平台、生醫晶片服務平台，加速研究成果商品化。

國科會就增進動物福祉部分，持續進行跨領域替代技術發展，先前於生科處新興領域學門加入規劃重點及涵蓋範圍，徵求以動物實驗替代為主要的研究，目前將以專案計畫

補助國內研究團隊針對可替代或可優化的動物實驗，例如：人工智慧分析、器官晶片、3D 細胞培養等科研技術，期待未來能發展更貼進臨床需求、更符合人道標準的測試平台，減少動物實驗的使用。

#### 四、推動策略及執行方式

##### (一) 「實驗動物 3R 策略之推升計畫」專家討論會議

經 111 年 9 月 8 日召開「實驗動物 3R 策略之推升計畫」專家討論會議，確認前瞻技術研究方向：

1. 可取代現有的法規規定的動物實驗，或優化現有的法規使用之動物實驗而達到減量目的。
2. 可被學界廣泛接受之替代方式及使用平台，據以發表文獻作為學界運用之依循，以減少學研界使用實驗動物數量。敘述該項業務所採取推動的策略及執行方式。

112 年重點補助領域如下圖所示：

## 112年計畫重點補助領域

### • 法規要求的安全性評估技術方法

- (1) 皮膚致敏試驗/ 皮膚刺激試驗/ 眼刺激試驗
- (2) 毒性試驗 (各系統)/ 生殖毒性試驗

### • 轉譯醫學研究採用的動物實驗替代策略

- (1) 疾病模式與功效驗證評估
- (2) 疼痛預測或福祉評估方法
- (3) 藥物不良反應評估 (肝/心/呼吸道等)
- (4) 高通量早期藥物篩選或電腦模擬演算

### 替代實驗系統可採用的方式

#### • 體外試驗

- (1) 細胞/ iPS/ PDX
- (2) 類器官/ 球狀細胞/ 微生理系統

#### • 活體試驗

- (1) 替代物種：斑馬魚/ 線蟲/ 果蠅等
- (2) 優化方法：減量策略、疼痛預測

#### • 電腦模擬

- (1) 演算法
- (2) 資料庫

# 112年計畫重點補助領域

## 計畫目標設定：

### 取代 Replacement

利用不使用活體動物的技術方法, 取代傳統動物實驗

### 減量 Reduction

採用任何可以減少動物使用, 但能得到相同層次實驗資訊的策略

### 精緻化 Refinement

改善動物的飼育及實驗流程, 優化實驗模式, 減少疼痛, 提高福祉

## 計畫產出：

### 取代 Replacement

新方法的指標與實證

### 減量 Reduction

減量的策略與實證

### 精緻化 Refinement

福祉的指標與實證

## 實證：

1. 新舊方法的比對, 或新方法與人類臨床資料之比對、
2. 成本效率之優勢說明

## (二) 「實驗動物 3R 策略之推升計畫」啟動會議

由農委會委辦之台灣農業科技資源運籌管理學會, 先前即負責農委會主政之「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術」中綱計畫之跨部會業務, 包含環保署及衛服部的分工事項、撰寫計畫彙整、成果考評等, 其為該計畫所建置之整合平台。由於該計畫於 112 年即將執行結束, 國科會於 112 年啟動實驗動物 3R 策略之推升計畫, 其中重要的目標即是跨部會協調整合, 並將各部會現有之能量整併, 整合跨部會 3R 推動工作, 形成單一推動計畫, 研擬 113 年新的中綱計畫。

故此, 上述學會於 111 年 6 月 20 日邀請 3R 計畫推動辦公室主持人\_秦成靜主任報告「動物實驗 3R 推升計畫」之成立背景暨科技部推動現況, 及研提新計畫作業表單說明; 就 113 年新興政策額度計畫相關部會之分工事項進行討論, 俾利形成 3R 推動綱要計畫前之「構想書」。並規劃於 7 月辦理第二場次(視訊/實體)工作坊, 由提案單位分享計畫構想, 提出預算經費。惟因尚無政策依據, 各部會對爭取預算不樂觀, 建議應先訂定藍圖, 建立跨部會共識, 並依規劃方向推動之。

## (三) 3R 推動小組第一次會議

3R 推動小組於 111 年 3 月 31 日召開第一次工作會議, 主要係討論跨部會之推動架構與是否成立指導委員會及報告 111、112 年工作重點、現況及 113 年政策額度計畫啟動。會議決議宜於科技部改組後再籌組跨部會指導委員會, 並建議 113 年籌畫與規劃

里程，應以宏觀角度分析計畫背景、國際趨勢及法規、跨領域技術整合及跨部會合作方式，並可以國際上其他標竿組織對照說明。建議生科司專案計畫補助時放寬申請資格，以串接既有之核心實驗室或驗證實驗室進行 3R 工作，納入本計畫預算額度編列考量，惟政策計畫完成後，長期應回歸核心設施之服務及各自經費。建議邀請 NGO 加入對談討論，建立良性互動。

#### (四) 113 年度「建置臺灣實驗動物 3R 前瞻研發與服務量能」計畫跨部會協調會議

為了整合科技部「實驗動物 3R 策略之推升計畫(112-115 年)」及農委會「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術(109-112 年)」各執行單位，合作研提 113 年新興綱要計畫進行討論並確認各單位規劃之工作項目與預算額度，於 111 年 7 月 13 日召開跨部會協調會議。本次會議由 3R 推動辦公室於會前收集相關部會之提案規劃，於彙整後進行提案說明報告。

上述會議邀請行政院科技會報辦公室、教育部、經濟部、行政院農業委員會、衛生福利部、行政院環境保護署、本部前瞻應用司、生科司、國動中心參與，經與會代表發表意見與溝通交流，會議決議略以：應研擬科技計畫架構，連結各部會工作項目，以利研發前瞻 3R 相關技術、建立合作機制模式及建置驗證平台；會後應另研商各協力部會之跨處室組別以確定其業務分工及參與單位。建議各部會研擬未來五年 (112-116) 3R 計畫發展藍圖，規劃全國動物實驗 3R 發展策略、盤點國內外相關研究技術與取代方案、具體列出優先發展的主軸項目，擬訂策略性步驟並設定具體可期之工作目標。本次會議由於出席人員層級不高，且非各部會主政窗口，無法就 3R 未來規劃提出全面及明確方向，建議應成立跨部會協調平台，由上而下(top-down)指示各部會應推動規劃項目，才能有效整合並推動之，另，藥品醫材牽涉到研究、法規及國家發展趨勢等多面向考量，建議須有上位研擬相關政策及配套措施以利法規調適，支持 3R 精神能真正確實落地應用。

#### (五) 跨部會協調會議\_113 年新中綱確定移至科技辦公室主政擊劃

111 年 7 月 27 日依行政院整體組改規劃，科技部改制為國家科學及技術委員會，將由國科會科技辦公室扮演連結各部會之科技幕僚，執掌國家上位科技政策研擬、協調、整合。同年 8 月 24 日生科處向主委報告 113 年度綱要計畫提案，針對 113 年度規劃之「建置臺灣實驗動物 3R 前瞻研發與服務量能」跨部會合作計畫，包含農委會、衛

福部及國科會等單位，主委指示本案請科技辦公室進行跨部會協調及預算整合，留待科技辦協助後續作業。

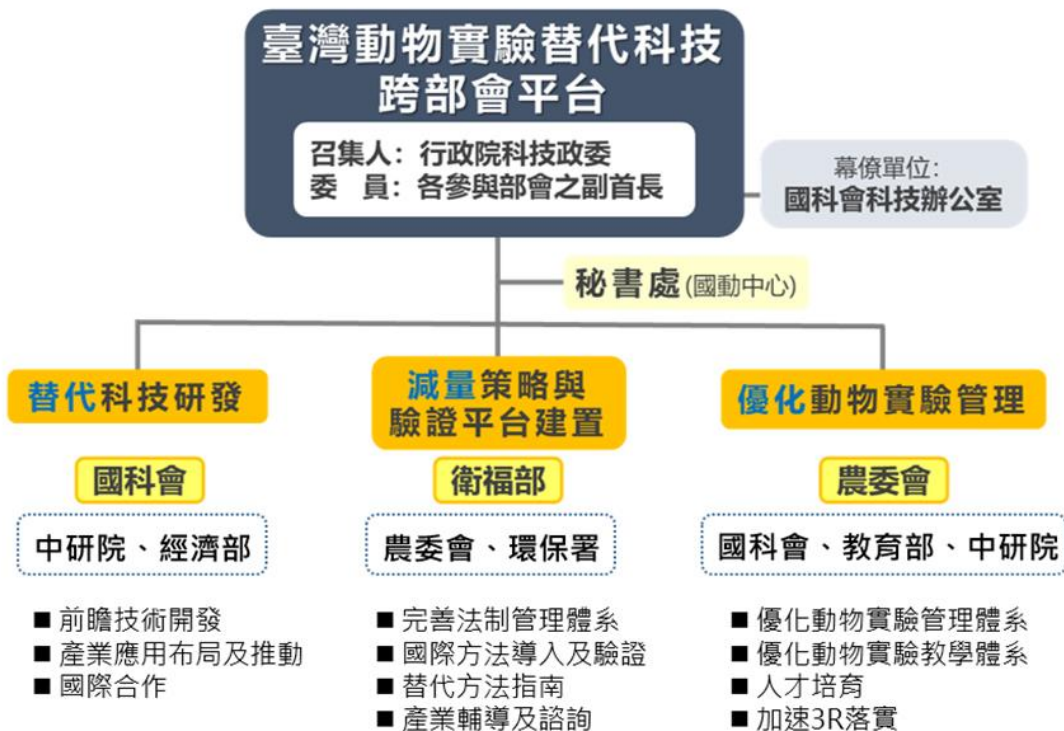
科技辦公室於 9 月 15 日舉辦「臺灣動物實驗 3R 跨部會協調平台啟動會議」，目的為推動及制定我國整體動物替代方案之推動政策，希望透過本次會議瞭解現行相關計畫之執行成果與未來規劃重點，研商並建立跨部會協調平台，以啟動後續推動策略及計畫整合之相關作業。當日請農委會及 3R 推動辦公室(國動中心)分別就「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術」執行成果及 3R 推動辦公室規劃進行報告。

會議決議由科技辦公室規劃建立 3R 跨部會政策協調架構，指定農委會、環保署、衛福部、經濟部、教育部、中研院與國科會共同參與，國家實驗動物中心由計畫辦公室轉型擔任科技辦的秘書處，並定期召開推進檢視會議同時須調查國際推動 3R 趨勢及產業發展情形，盤點國內 3R 發展現況，以提供整體藍圖規劃。後續決定「建置臺灣實驗動物 3R 前瞻研發與服務量能計畫(1/4)」由生科處主提跨部會計畫，113 年國科會經費包含生科處 0.8 億及國動中心 0.6 億。

#### (六) 臺灣動物實驗 3R 政策跨部會平台進度檢視會議

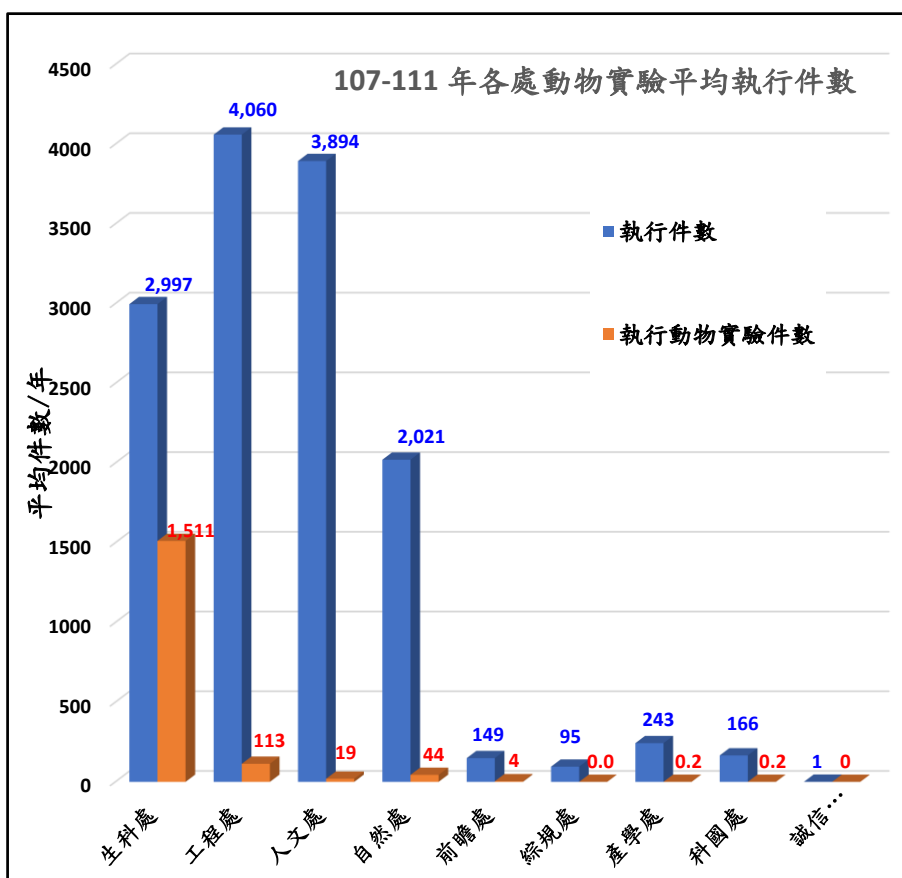
依據 111 年 9 月 15 日由政委主持之「臺灣動物實驗跨部會協調平台」啟動會議決議，需跨部會共同推動 3R 政策，並依循臺灣具科技及人力素質優勢盡速掌握切入契機，帶動新興產業發展，故於同年 10 月 25 日召開跨部會會議，邀請各機關副首長參與本會，俾利整體政策規劃。由國科會科技辦公室報告我國 3R 政策跨部會推動架構規劃；國研院國動中心報告國內外 3R 發展現況及我國發展策略藍圖。會議決議建請各部會依跨部會平台之各主軸分工，展開後續推動策略及計畫整合之相關作業，並預計後續召開定期進度檢視會議。建議各部會依整體 3R 推動政策目標之規劃分工架構擬具共識。113 跨部會架構如下圖所示：

# 跨部會推動架構

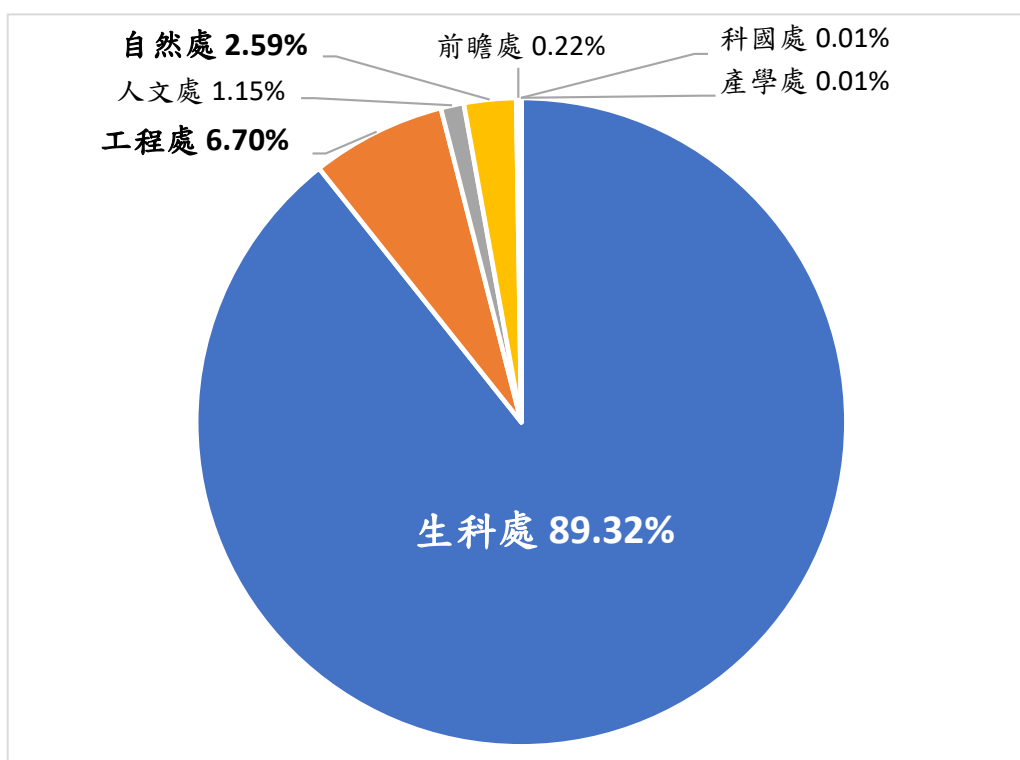


## 五、國科會 107-111 年補助計畫之動物實驗執行概況

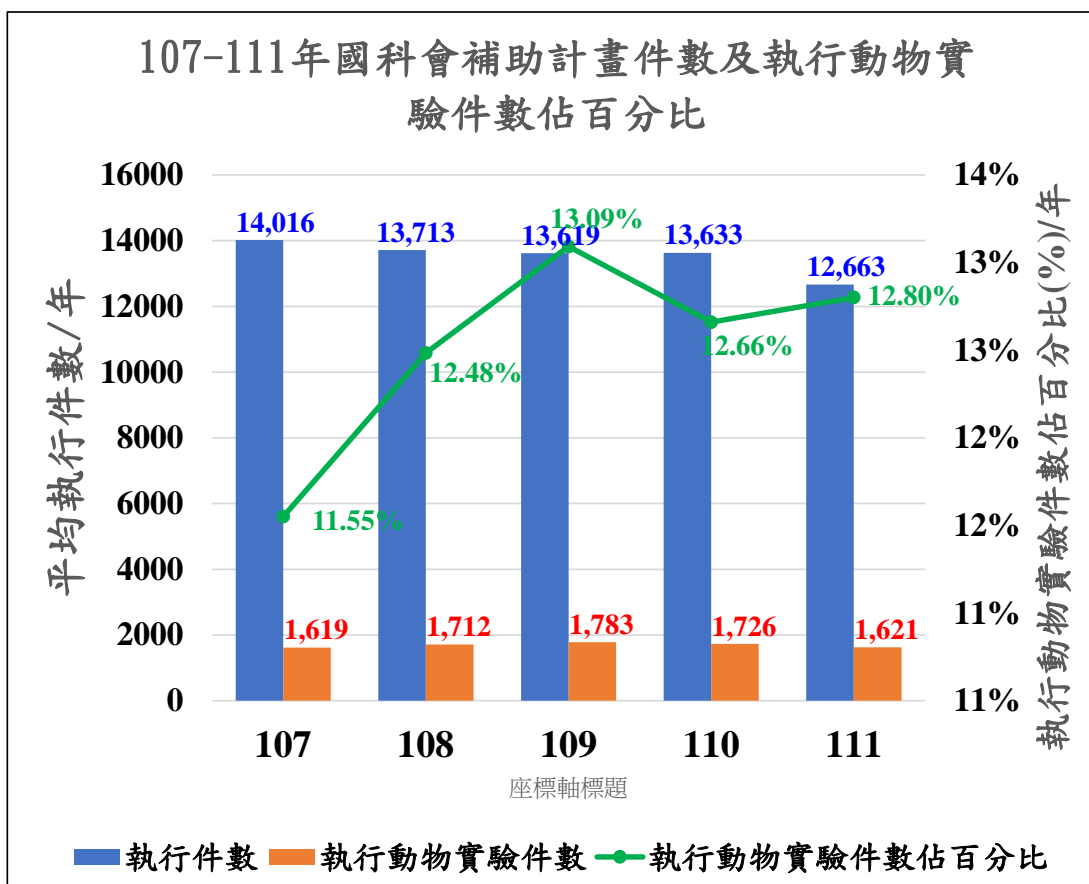
### 1. 107-111 年各處平均執行件數及執行動物實驗件數



## 2. 107-111 年國科會各處占國科會總執行動物實驗件數百分比



## 3. 107-111 年國科會補助計畫件數及執行動物實驗件數占百分比



結論：107-111 年國科會每年補助涉及動物實驗相關研究之件數約 1,600~1800 件，約

占國科會專題研究計畫總件數約 11~13%，其實不是很高，生科處因屬生命科學領域範疇，使用動物實驗比例最高，占全會使用動物計畫件數的 89.32%，占全處核定計畫的 50.76%。國科會涉及動物實驗計畫件數若對比農委會年度實驗計畫數，約占全國基礎及應用研究之動物實驗件數約 25%，顯示國內大部份動物實驗的執行係由機構自行補助或計畫主持人自籌經費(民間委辦計畫)為主，真正取得國科會補助的比例並不如外界想像的高。

## 六、參考英國 NC3Rs 補助 3R 研究計畫之執行策略

生科處推動前瞻研究計畫將參考英國動物實驗 3R 中心(National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research, NC3Rs)模式，針對國內動物實驗發展進行 3R 策略之優化。

回應英國上議院特別委員會關於科學程序中的動物的報告，該報告建議建立一個國家中心，NC3Rs 於 2004 年應運而生，其支持發現和採用可預測、可重複且具有成本效益的動物替代方案。開發有助於減少動物使用的新成像模式和方法，或建立評估實驗動物福利的新方法。NC3Rs 主要使命是加速研究中動物使用的替代、減少和優化。提高需要使用動物的標準，優化模型選擇和研究設計，並儘可能減少動物痛苦。提供培訓課程並致力將 3R 納入政策、實踐和法規，並在國內和國際科學界宣傳 3R 的重要性。

在不可避免地使用動物的情況下，努力減少每次實驗中使用的動物數量，對於開發替代動物使用的工具和方法的項目，在大多數情況下，若必須針對動物模型進行測試以進行比較，皆會使用歷史動物數據。並將動物可能經歷的任何痛苦降至最低(優化)，不僅適用於對動物進行的科學試驗，亦適用於動物的飼育、運輸、飼養和照顧方式。

### (一) NC3Rs 主要透過六種方式實現 3Rs：

1. 補助 3Rs 研究，透過向學研界科學家提供資助和獎勵年輕研究學者來支持新模型、工具和技術的開發。
2. 透過 CRACK IT Challenges 資助競賽支持 3R 領域的創新。將大企業與中小型企業和學術研究人員串聯起來，開發可商業化的產品與服務的 3R 方法。
3. 培訓年輕研究人員，使他們從職業生涯開始理解並執行 3R。

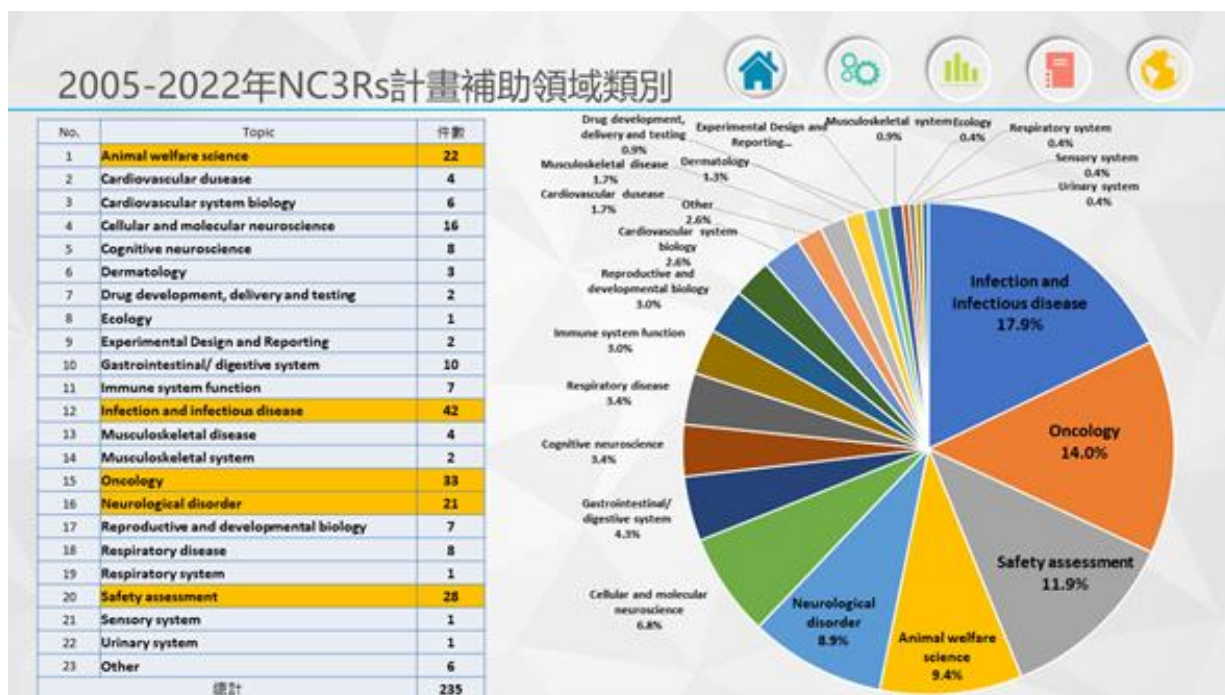
4. 以 NC3Rs 員工為主導的計畫，包括改進動物實驗的設計、分析和報告的工作，支持動物福利的專門活動，以及與產業合作的一系列項目，目的為將 3R 引進化學品、藥品和消費品的安全評估中。
5. 為其他組織提供服務。包括向資助者提供的專業評審和建議服務，以幫助進行研究的提案中，確保 3R 完全應用於所使用的狗、貓、馬、豬或非人類靈長類動物。
6. 提供全面的線上訊息，幫助研究人員、動物照護人員、獸醫以及科學界的其他成員付諸實踐 3R。包括協助實驗設計等專業工具，以助研究人員使用最少數量的動物設計實驗。

## (二) 統計分析 2005~2022 年 NC3Rs 的補助資料

### 1. NC3Rs 主要補助類別：

他山之石可以攻錯，以 2005~2022 年統計分析 NC3Rs 的補助資料，下圖(圖 1)顯示，其主要補助類別分為 23 項:動物福利科學(animal welfare science)、心血管疾病(cardiovascular disease)、心血管系統生物學(cardiovascular system biology)、細胞和分子神經科學(cellular and molecular neuroscience)、認知神經科學(cognitive neuroscience)、皮膚科學(dermatology)、藥物開發交付和測試(drug development delivery and testing)、生態(ecology)、實驗設計和報告(experimental design and reporting)、胃腸/消化系統(gastrointestinal/ digestive system)、免疫系統功能(immune system function)、感染和傳染病(infection and infectious disease)、肌肉骨骼疾病(musculoskeletal disease)等等，共計補助 235 件。分析結果顯示以下列項目獲得補助計畫件數，前五名依序分別為感染和傳染病(infection and infectious disease)(42 件)、腫瘤學(oncology)(33 件)、安全性評估(safety assessment)(28 件)、動物福利科學(animal welfare science)(22 件)及神經系統疾病(neurological disorder)(21 件)；占比依序為 17.9%、14%、11.9%、9.4%及 8.9%。

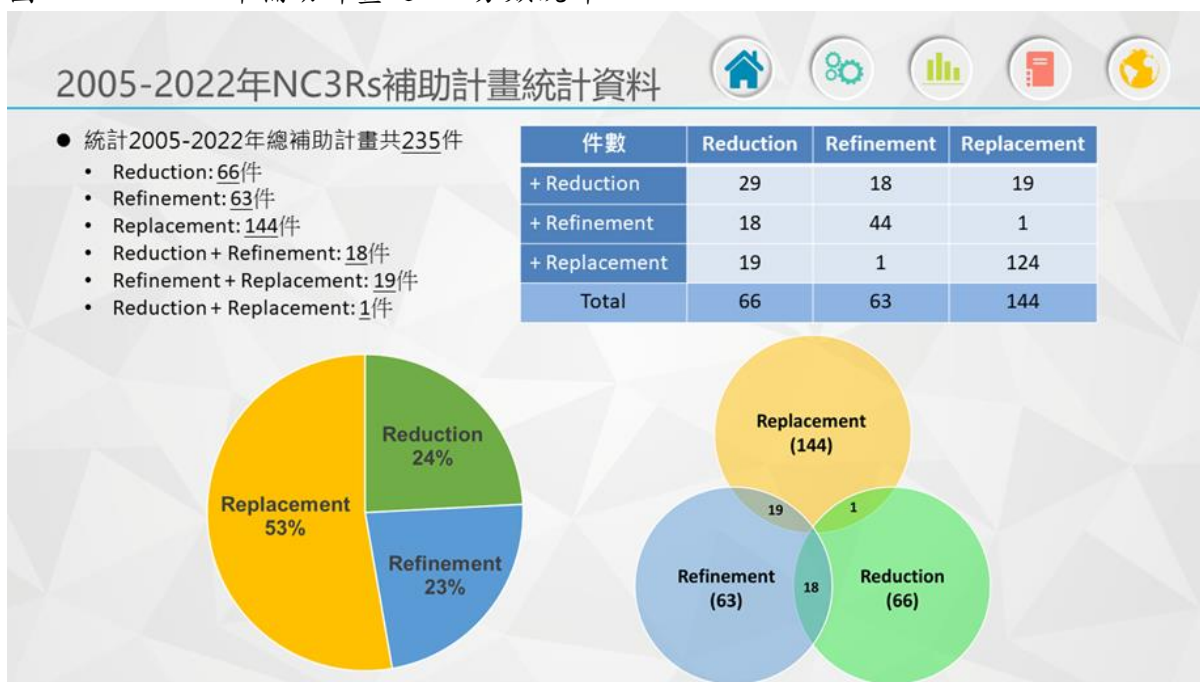
圖 1: 2005~2022 年計畫補助領域類別



2. NC3Rs 補助計畫以 3R (reduction、refinement、replacement)的範疇分類：

若以符合 3R(reduction、refinement、replacement)的範疇分類(圖 2)，其中實驗動物 3R 相關之減量佔 24%(66 件)、取代佔 53%(114 件)及精緻化佔 23%(63 件)。同時符合 2R 的件數，依序為取代+精緻化:19 件，減量+精緻化:18 件及取代+減量:1 件。

圖 2:2005~2022 年補助計畫之 3R 分類統計



### 3. NC3Rs 以補助經費分類：

NC3Rs 總補助經費為 21,195,188 英鎊，約為新台幣 7 億 3 千 6 百萬元，共計補助六種類別(一般計畫 project grant、試驗研究 pilot study grant、基礎設施 infrastructure grant、策略計畫 strategic grant、技能與知識轉移 skills& knowledge transfer 及技術工具 technologies to tools)。以類別分類，每年補助總金額以 project grant(一般計畫)最高，為 14,624,078 英鎊(約為台幣 527 萬)，其次為 Strategic grant(策略計畫) 2,247,805 英鎊，最少為 technologies to tools(技術到工具) 127,141 英鎊(約台幣 458 萬)。若以每年每件平均金額計算，最高為 Infrastructure grant(基礎設施) 115,100 英鎊(約台幣 414 萬)，次高為 project grant 一般計畫 100,856 英鎊(約台幣 363 萬)。若不計類別，每年每件平均補助金額為 90,192 英鎊(約為台幣 325 萬)。

圖 3:2005~2022 年依計畫類別補助經費情形(經費單位:英鎊)



### 4. NC3Rs 依補助重點項目(topic)分類：

以補助重點項目(topic)查看其補助金額，共計補助 23 項重點，則可發現(右下圖，圖 4)每年補助總經費最高之五名依序為感染和傳染病(infection and infectious disease) (3,788,070 英鎊)、腫瘤學(oncology) (3,147,229 英鎊)、安全/評估 safety/assessment (2,499,880 英鎊)、神經系統疾病(neurological disorder) (1,875,680 英鎊)及動物福利科學(animal welfare science)(1,861,864 英鎊)。各項主題的每年每件平均經費最低為感覺系統(sensory system) 62,240 英鎊(約為台幣 225 萬)，最高為呼吸

系統(respiratory system) 141,182 英鎊(約為台幣 510 萬)。不計主題的話，每年每件平均金額為 90,192 英鎊(約為台幣 325 萬)。

圖 4:2005~2022 年依計畫主題補助經費情形(經費單位:英鎊)



### (三) NC3Rs CRACK IT Challenges

NC3Rs 另一補助重點為 NC3Rs Challenges(圖 5)，CRACK IT Challenges 是一項獨特的資助競賽，重點為新技術的開發和商業化，主要為針對最終用戶需求的 3R 產品和服務之科學基礎發展。鼓勵重點行業、中小企業和學術界進行交流合作，解決涉及使用動物的具體挑戰而提供獨創的方法，以促成 3R、改善藥物和化學品開發管道，並加速生命科學領域的產業發展。

CRACK IT 是一項以挑戰為主導的競賽，資助產業、學術界和中小企業之間的合作，解決商業及科學挑戰，透過改善業務流程或開發商業產品來實現 3R 利益。2011~2022 期間補助有關器官晶片、電腦模擬、細胞及其他物種及活體實驗優化等相關計畫計有 43 件，其中 16 件已有產品產出可供使用。

舉例而言，生物製劑約佔全球藥物管線的 30%，在臨床前研究中主要使用食蟹猴評估由這些藥物引起的免疫反應，包括所需的藥理學和不良事件。然而，食蟹猴對人體中抗體誘導的細胞因子釋放潛力的預測能力很差，由於物種的差異，可能是由於抗原(如 CD28) 表達的差異、食蟹猴 FcR(抗體接收器) 對人 Fc 的親和力較低或存在人類缺乏的調節信號分子，導致新一代模型的需求產生。南安普頓大學的團隊驗證了其中一種檢測方法，其可評估各種 mAb(單株抗體) 的毒性，且對細胞因子釋放測定 (CRA) 測定具有高度可重複性，並正確預測 TGN1412 等標靶 T 細胞的 mAb 與 Avastin

等非 T 細胞(癌細胞)標靶 mAb 相比，可能會導致更嚴重的毒性，從而減少對臨床前動物試驗的需求，並提供正確有效的預估方式。

圖 5:2011~2022 年 CRACK IT Challenges



2011-2022年NC3Rs Challenges

- CRACK IT Challenges 是一項獨特的資助競賽，重點為新技術的開發和商業化，主要為針對最終用戶需求的 3R 產品和服務之科學基礎發展。
- 重點行業、中小企業和學術界合作為解決涉及使用動物的具體挑戰而提供獨創的方法，以提供 3R 影響、改善藥物和化學品開發管道，並促進生命科學領域的企業發展。
- CRACK IT 是一項以挑戰為主導的競賽，資助產業、學術界和中小企業之間的合作，解決商業及科學挑戰，透過改善業務流程或開發商業產品來實現 3R 利益。

**器官晶片**

- 器官晶片(Organ-on-chips)
- 微流技術(Microfluidics)

**電腦模擬**

- 電腦預測模型與軟體 in silico modeling and prediction
- QSAR for Fish LC<sub>50</sub>
- Collaborative Acute Toxicity Modeling Suite (CATMoS)

**細胞及其他物種**

- iPSCs, 2D culture
- 3-D列印與培養
- 組織工程如器官體(Organoid)、胚胎體 (Embryoid)

**活體實驗優化**

- 行為監測系統 App monitors
- TaiNi記錄小鼠大腦神經活動的超輕量級無線設備

目前已完成計畫並有產品上市如下表(表 1、圖 6)所示，總獎金由 10 萬英鎊到 110 萬英鎊不等，其計畫期程設立考核點，多年期計畫先撥給一部分獎金，若執行第 6 個月進行檢視，達到計畫里程碑(milestone)則撥給後續 3 年的獎金，總計畫期程為 3.5 年，補助期程由 1 年至 3.5 年不等。

其中一項挑戰的目的是開發和表徵非哺乳動物檢測方法，以提供對哺乳動物(包括人類)發育和生殖毒性潛力的指標，減少和改進哺乳動物體內測試。此一挑戰由 Raymond Pieters 教授領導的風險評估科學/毒理學研究所的團隊成立了一家名為 Vivaltes 的公司，該公司結合了三種替代的非哺乳動物測試系統(斑馬魚、線蟲和社會變形蟲\_盤基網柄菌)來預篩選化合物的發育和生殖毒性(developmental and reproductive toxicity, DART)並確定作用機制，若結合三個測試系統可將靈敏度提高到 92%。

另一個例子則是由 Jos Joore 博士領導的 MIMETAS BV 團隊開發了一種微流控細胞培養平台，稱為 NeuroScreen 3D，該平台使用 OrganoPlate® 系統以及來自 Cellular Dynamics International 的人類誘導的多能幹細胞衍生神經元和星形膠質細胞的共同培養。培養物可形成神經元網絡並表現出通過鈣成像(calcium imaging)測量的爆發活

動(burst activity)。測量鈣成像測量的高低，NeuroScreen 3D 可以區分由贊助商選擇的具有已知癲癇發作活性的化合物。該平台提供了將鈣成像分析與神經突生長和細胞活力測量進行多重分析的能力，用於評估神經毒性和癲癇發作的可能性。可作為癲癇發作活性的體外模式，並篩選開發早期治療之藥物。

表 1:通過 Crack it challenges 的計畫所研發之產品項目及總獎金經費(單位:英鎊)

No.	產品	描述	總獎金	總年限
1	Semi-automated spontaneous recognition tasks	A continuous trials apparatus for rats and mice that allows multiple trials with no handling in between or within trials	500k	3 years
2	Human respiratory irritation model	An in silico QSAR-based tool that reliably predicts the human respiratory irritancy potential of chemicals	500k	3 years
3	Maximise Toxicology Prediction Tool	Online platform that incorporates a toxicological database and in silico approaches to better predict the GHS classification category for acute oral, skin and eye irritation in the development of agrochemical formulations	1m	3 years
4	IVF Micro - in vitro microfluidic embryo culture	Microfluidic system to support the culture of fertilised embryos from single cell through to blastocysts	600k	3.5 years
5	In vitro retina model for better prediction of in vivo outcomes	Retinal organoids containing key retinal cell types generated from human iPSCs	850k	3.5 years
6	TestAVec genotoxicity testing platform	TestAVec offers hInGeTox as a non-clinical viral vector safety assessment service for gene therapy producers	1.1m	3.5 years
7	iSafeRat® Skin/Eye Irritation/Corrosion Prediction Model	iSafeRat® Skin/Eye Irritation/Corrosion Prediction Model is a set of high accuracy QSARs for predicting the skin and eye irritation and corrosivity potential of petrochemical substances and mixtures	1.1m	3.5 years
8	Human CNS toxicity model	A 3D human stem cell-based model for the assessment of neurotoxicity and seizure liability	1.1m	3.5 years
9	Leishmania Virtual Laboratory	A virtual platform that models mouse spleen sections and the host response to chronic infection by leishmania parasites	1.1m	3.5 years
10	Human kidney model	A kidney-on-a-chip that can mimic the structural, mechanical, transport, absorptive, and physiological properties of the human kidney	1.1m	3.5 years
11	Physiologically-relevant cardiomyocyte platform	Access the cells and technologies used in the InPulse Challenge	100k	1 year
12	Tau pathology iPSC-neurons	Human induced pluripotent stem cell (iPSC) lines with tau gene (MAPT) mutations as a human-relevant model to study tau pathology	800k	3.5 years
13	C. elegans for DART testing	Vivaltes offers the model organism C. elegans as an experimental model to assess Developmental and Reproductive Toxicity	1.1m	3.5 years
14	Home Cage Analyser	ActualHCA offers 24/7 automated monitoring of socially grouped animals in their home-cages.	100k	1 year
15	Bipolar disorder iPSCs	Human induced pluripotent stem cell (iPSC) lines from multiple family members affected by bipolar and major depressive disorder	100k	1 year
16	Wireless neural recording	Ultra lightweight wireless neural recording systems for mice	100k	1 year

圖 6:2011~2022 年 Crack it challenge 衍生產品



簡言之，Crack it challenges 是 NC3Rs 的一個特殊競賽機制，透過特定的選題，NC3Rs 在網站上公布背景介紹、對 3R 的益處、總體目標、合作需求、主要成果、贊助廠商與其提供的實質幫助、預定補助經費及期程等相關資訊，吸引學界投入技術及研發能量，而因有贊助廠商的參與，無論是廠商提供原有的 R&D 支援、商業化計畫、潛在客戶需求或與產業相關社群的串接，都大大提高了產品商化的成功率，建議國內的 3R 計畫可以採取此一推動機制，加速成果的產業化。Crack it Challenges 補助的經費從台幣 400 萬/年到 1300 萬/年不等。相較於目前實驗動物 3R 推升之策略計畫，約為 200 萬~300 萬/年，因 112 年為先導自由型計畫，若要推動研究成果商品化，所投入之經費勢必提高。

#### (四) NC3Rs 其主要推動方向包括：

1. 鼓勵發展優化的動物實驗方法：主要目標在運用實驗動物進行科學應用，但減少實驗對動物造成的傷害，發展各項非侵入性、可即時觀察及遙測、可改善福利、可降低麻醉劑量及改善人道終點、可減量等之方法。此類研究大多由生物相關團隊申請補助，計畫數較少，經費補助額度折合新台幣由每年 20 萬至 850 萬元不等。
2. 鼓勵發展不使用活體動物的替代方法：此類計畫件數較多，補助金額大約每年 130 萬元至 800 萬元。動物實驗替代方案相關技術包括生物晶片、人工智慧、遙測技術、

電腦模擬、3D 列印技術、3D 細胞培養、幹細胞及類器官、人體細胞活組織庫之發展及運用等。目前一般的臨床前開發路徑包括在兩種動物中進行測試，一種是啮齒類動物，另一種是非啮齒類動物。英國 NC3Rs 持續研究將第二種物種納入毒性測試以及探討可能有哪些替代品。

#### (五) NC3Rs 的策略

NC3Rs 於 2022 年 8 月公布其未來三年發展策略(2022~2024)，強調與現行並行的長期項目共同推展的新的重點領域，並預計由英國醫學研究理事會 (Medical Research Council, MRC) 及生物技術和生物科學研究委員會 (Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC) 取得 3030 萬英鎊的經費(2022~2024 年)投入相關活動與研究計畫。其目標為:更加關注替代技術及提倡動物研究高標準，擴展替代技術的關注焦點，關注在 5 個主題:支持替代技術的技能基礎、提升可供學術界和業界部署的替代技術利用性、聚焦替代方法採用緩慢的領域、制定體外(*in vitro*)研究標準及促進有關替代技術資訊的取得。

NC3Rs 預計提高 75%的預算金額，即每年提供至少 600 萬英鎊(約 2 億 4000 萬台幣)，以補助每年至少 8 件新計畫，同時透過 Crack it Challenges 鎖定特定領域，包括建立毒性測試的虛擬物種或增強對使用 MPS (Microphysiological Systems) 微生理系統的信心，並成立專家指導小組提供應優先推薦領域之建議。未來三來希望吸引 500 萬英鎊，投入 Crack it Challenges，以提供更多測試與商化機會。

在 3R 人才的養成教育上，NC3Rs 將改進原有的博士生獎學金計畫，每年投入 180 萬英鎊，支援 3~4 年，補助 12 個博士，外加 6 個由共同資助者安排提供支持，給予替代技術的開發與應用方面的培訓，並提供由 NC3Rs 鏈結的業界網路所給予之額外的培訓機會。除此之外，為了幫助培育並積極致力於 3R 的科學團隊，NC3Rs 將開發 3Rs 培訓框架(3Rs training framework)，於 2023 年啟動，其中一部分是為一年級博士生開設區域培訓學校，以使他們從職業生涯開始即給予 3Rs 堅實的培訓，NC3Rs 希望到 2024 年底達成 200 名學生進行培訓。同時 NC3Rs 也會繼續對博士後研究進行定制培訓，以維持其科學工作，並提供博士生和博士後研究人員傳播活動基金，以推廣其所開發的 3Rs 模型、工具與技術，冀望於 2024 年底有 20 個獎項被推廣出去。

網站的建立攸關 3Rs 的宣導與推廣是否成功，NC3Rs 的網站已擁有數十萬的用戶，提供基於證據的資訊及動態的傳播策略，在 2022~2024 的發展策略中，預定目標為將網站流量從每年 30 萬訪客增加 20%，並使頁面瀏覽量增加一倍達到 1 年 150 萬次。除了網路外，並制定實用指南，支持研究人員如何有效、輕鬆地尋找替代技術。

NC3Rs 啟動一項新的工作計畫，以了解研究人員使用那些替代訊息平台、使用替代技術到何種程度及其中的落差為何，方能提供最好的搜尋結果給使用者，預計於 2023 年底完成此項工作。同時透過網站的更新系統與優化，增加在線實驗設計助手的註冊用戶數量 1 倍(達到 20,000 名)，以促使更多人使用此平台，完善實驗設計減少動物的使用。另為解決實驗設計中的知識落差，NC3Rs 將針對影響研究內部有效性的主要因素(包含實驗設計與統計等)開發電子學習模組(e-learning modules)，預計於 2024 年底推出樣本量(samples)計算模組，以有效降低動物使用量。NC3Rs 另設有 NC3Rs gateway，其主要與出版商 F1000 Research 合作，讓 NC3Rs 的補助者可以利用此專門平台發表方法與驗證研究。2023 年此平台更開放給其他補助 3R 計畫的組織，希望整個 3R 行業能夠在公共領域提供方法學供相關人員參考。

## 七、微流體微生理系統 (Microphysiological system, MPS)的國際研究情況

十幾年前，第一個微流體微生理系統 (MPS) 進入學術界，被認為是人類體外 (病理) 生物學的一項技術，可作為藥物開發和學術研究中的實驗動物的替代方法，其中器官晶片即屬於 MPS 的一種技術。目前，該領域每年大約有一千多篇學術論文發表。但 MPS 方法目前既沒有被製藥工業廣泛採用，也沒有達到監管單位的藥物授權化過程，因此，希望在未來 5 到 10 年內，製藥行業將採用越來越多的符合專用目的 MPS，進行產品的合格檢測，使候選新藥和先進療法的監管授權數據進入新藥臨床試驗 (Investigational New Drug, IND)和試驗用藥品文件 (Investigational medicinal product dossier, IMPD) 備案，使法規單位可以接受 MPS 的模型，進一步減少藥物開發中實驗室動物的使用。隨後，在未來 15 年內，對選定的 MPS 的檢測方法進行驗證，以取代現有的關於使用實驗室動物的國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 指南。後續在化學品和化妝品領域，預計將採用類似的流程來替代基於實驗動物的經濟合作暨發展組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)

指南。

MPS 開發重點主要放在為未滿足醫療需求且缺乏相關動物模型的領域提供新的尖端藥物之檢測，如同之前先進的療法如 CART 細胞基因再生幹細胞療法即是一個成功的典型例子。另，有些其他的領域也考慮使用 MPS，如研究妊娠、兒科和罕見疾病或基於患者來源的 MPS 檢測，而不採用患者來源的異種移植小鼠。無論如何，MPS 的人類疾病模型反饋到基礎生命科學研究，使得 MPS 模型具有成為替代實驗動物的潛力。MPS 模型以歐美研究為主，各國亮點簡述如下：

#### 美國：

發展一些 MPS 成功用於難以研究的人群（罕見疾病、兒科、懷孕）和/或動物模型中遺漏的結果的例子。(1) Wyss Institute 開發多個器官晶片模型，包括肺小氣道模型，小腸、大腸、腎小球、腎近端小管、肝臟、骨髓和血腦屏障等。最近一些臨床相關的例子，包括利用人類小氣道晶片的細胞，依據分子和轉錄組表現上的測量，了解香煙煙霧的臨床反應或使用臨床相關藥物和輻射劑量證明藥物和輻射毒性；(2)利用人類骨髓晶片進行人體臨床試驗藥物 PK 檢測；(3)使用由三個物種（大鼠、狗和人類）的細胞製成的肝晶片複製物種特異性肝毒性；(4)人體腸道晶片，內襯為來自患者來源的類器官細胞；(5)開發上皮缺氧梯度晶片，於其中培養多天的複雜人類腸道微生物組；(6)心肌細胞的晶片心臟：模擬與 Barth 綜合症相關的粒線體心肌病，這是一種罕見的遺傳病，使用帶有來自患者和基因工程 iPSC 的細胞發分化而成的心肌細胞作為晶片；(7)血管 MPS：研究 Hutchinson-Gilford 早衰綜合症，其為一種罕見的加速衰老疾病，MPS 重現了該疾病的主要特徵並模擬對藥物的反應；(8)人體胰島晶片模型：可接受同步刺激和連續胰島素感應。

#### 歐洲：

1. 德國：由柏林工業大學所引導的德國 GO-Bio 多器官生物反應器計畫，發展了許多單器官晶片及多器官晶片，包括 (1)健康肝臟和皮膚；(2)肝臟和神經元組織；(3)肝臟和胰島；(4)腸、血管系統和肝臟；(5)腸、肝、皮膚和腎臟的建立，以評估器官模型的生理交互作用(cross talk)，並測試化合物的初級和次級毒性；(6)人類皮膚模型與腫瘤的共培養物，用於同時評估抗 EGFR 抗體的安全性和毒性；(7)符合基於生理的藥物動力學 PBPK(Physiologically based pharmacokinetic) 的四器官晶片建置，其由單一個

體之 iPSC 分化所形成之腸、肝臟、神經元和腎臟模型，用於 ADME（吸收、分佈、代謝和排泄）分析和毒性測試。

2. 荷蘭：人體器官和疾病模型技術研究所和荷蘭器官晶片計畫等發表了以下科學研究亮點：(1)可以量產之 MPS：模擬三維血管；(2) iPSC 所衍生的內皮細胞在微流體控晶片中的炎症反應和屏障功能；(3) Cytostretch：一種材質為矽的客製化器官晶片平台；(4)血栓模型；(5)毒副作用預測；(6) 3D 血管生成萌芽的高通量模型；(7)癌症轉移中腫瘤微環境的晶片模型。

由實驗室研發之成果商化轉為 MPS 供應商行業，依據 2017 年的調查結果顯示，已有 28 家 MPS 供應服務商遍佈於各個市場環節，列舉下列幾家 MPS 供應商由學界發展成立：TissUse（德國柏林工業大學）、Emulate（波士頓 Wyss 生物啟發工程研究所）、Mimetas（萊頓大學）及 Nortis（華盛頓大學）。尚有一些供應商從學界獲得 MPS 技術授權，例如：CN Bio 獲得 PhysioMimix 平台許可（麻省理工學院）、InSphero 獲得多組織板平台許可（蘇黎世聯邦理工學院）及 Hesperos 使用的開發技術（康奈爾大學及中部佛羅里達州大學）。

上述的晶片成功開發，政府的投資功不可沒。以美國為例，國家衛生研究院 NIH 與 FDA 於 2010 年開始共同補助推進監管計畫、2012 年國防高級研究計畫局(DARPA)開放支持系統性 MPS 的補助計畫、同年國家轉化科學推進中心(NCATS)領導的 NIH 與 FDA 及 DARPA 共同合作，針對利用人體細胞和組織所模擬的 MPS 器官模型進行補助，即美國組織晶片計畫（2012 年~2017 年），至 2017 年計畫結束前，已開發出十幾個人體器官和組織晶片，並發表了 500 多篇的相關文獻。目前 NIH 正補助用於疾病模型建立及功效研究的組織晶片計畫，包含糖尿病、阿滋海默症與失智症的疾病模型，及相對較複雜且難度高的晶片（免疫系統、傷害感受、成癮和過量劑量及臨床試驗）。美國環境保護署(EPA)則發展促進及監管風險評估的新方法，如 MPS，並宣布 2035 年取消所有哺乳動物研究的補助。歐洲的德國及荷蘭，分別透過 GO-Bio 計畫、及荷蘭器官晶片聯盟(the Dutch Institute for Human Organ and Disease Model Technologies, hDMT)與晶片計畫支援器官晶片技術開發及人體組織的模式建立。

除了上述所提的荷蘭 hDMT，歐洲還建立了許多國家網路，如：英國器官晶片(OoC)技

術網路、芬蘭人體晶片研究卓越中心(Body-on-chip)及挪威混合技術中心及融合環境器官晶片和奈米儀器活動。目前已有數個歐洲國家以 MPS 為重點，形成交流與協作框架，稱為 ORCHID (Open project Organ-on-Chip In Development)，包含 6 個歐洲國家和 7 個夥伴組織。ORCHID 每年發行兩種期刊，一份期刊主要刊載 MPS 當前未滿足需求、挑戰、障礙及願景，並定義歐洲器官晶片路線圖(road map)；另一份期刊則描述路線圖的 6 個組成部分如何實施、歐洲器官晶片協會(the European Organ-on-Chip Society, EUROoCS)的腳色及器官晶片的經濟影響與新的商業模式等。EUROoCS 為非營利組織，是 ORCHID 發展之下的產物之一，由超過 17 個國家的研究小組所組成，連結器官晶片研究者形成龐大網路，除了舉辦年度會議，並提供互動平台，聚集了化學、生物學、醫學、工程學和物理學的學者共同參與，培育跨領域人才，鼓勵跨域合作及培訓年輕的科學家。近年來由於活動蓬勃發展，歐盟已將 MPS 技術整合至 H2020 (Horizon 2020 Future and Emerging Technologies Open Project)工作計畫中，例如奈米、先進材料等計畫。

鄰近的日本也在 2017 年啟動國家 MPS 計畫(AMED-MPS)，由日本醫學研究與開發機構(the Japanese Agency for Medical Research and Development, AMED)所支持，進行三項研究項目—設備製造、細胞供應與模式建立、及標準化。目前正在開發肝臟、腸、腎臟及腦血管屏障四種人體器官模型。值得關注的是日本的國內藥廠相關的藥物動力學和安全性/毒性領域的研發人員也參與了此計畫，其好處是可以從使用端提供決策與建議，有利於修正方向，加快產品上市的速度。

MPS 的未來挑戰是在未來的 5 到 10 年，具備整合血管系統、神經支配及系統免疫能力的模型產生，最終目標是在 2030 年完成生物體層次動態平衡(organismal homeostasis)模型，即 Body-on-Chip 或 Human-on-Chip。隨者各利益相關者的合作與交流，MPS 模式有望從健康的器官到疾病模式，從安全性分析到功效分析和晶片臨床試驗研究(精準健康)，製程完備與產品上市也會提高監管單位的監管意識，刺激 MPS 也許能夠在 10 到 15 年後取代現有實驗室動物的 ICH 指南的分析形式。

## 八、 檢討、自評與建議

職參與此計畫的整體規劃與推動，完成了 112 年度綱要計畫的申請與核定，規劃研究計畫時程、工作項目及辦理事項，並透過跨部會連結參與規劃 113 年的跨部會計畫，同時也戮力了解此項業務的相關訊息，積極參與相關研討會及線上演講，研讀期刊文獻，並取得相關會議的學習認證，在此業務中學習甚多。職借調陳政副主委室後，目前該計畫已完成徵求計畫、審查及核定作業。以下有幾點建議提供參考：

### 1. 國科會徵求 3R 計畫

申請計畫件數不如預期的多，且有學界表示不知此計畫的徵求。建議於徵求計畫時應考量對學界的廣宣，實體的會議及多地點的計畫公告徵求，會比線上會議效果較卓著。建議國科會除了計畫的徵求，鼓勵自由型的計畫進案，亦可仿效 NC3Rs 的做法，即採用 Crack it Challenges 徵題競爭方案。NC3Rs 與各大藥廠及業界出題，吸引學界與廠商合作，合力解決特定的實驗突破，符合 3R 的範疇，最終能將成果商品化，嘉惠於業界或學界。而衍生出來的商品，亦會促成法規的修正與調適，落實實驗動物 3R 之精神。國動中心於 112 年 7 月 18 日召開之 112 年國際科技情勢報告暨討論會議報告「動物實驗替代科技發展趨勢與我國策略」，會議結論中提及：建議未來生科處推動與 3R 有關之專案，可借鏡國際趨勢，並建立適合我國發展之優勢項目，由上而下進行後續徵案檢視與規劃，與職先前之想法不謀而合，應借鏡國外的做法，如前述之 Crack it Challenges，從起初即找尋學者與業界共同針對特定的實驗需求，以 top-down 的方式徵求計畫，加速研發成果落地。

學術界雖有長期累積豐富的研究成果，然而應用在動物替代技術上卻有一定的落差，建議應多蒐集與參考國內外機制加以研析應用，並適時舉辦腦力激盪會議，讓申請計畫的主持人，不管有無獲得推薦，皆可以目前的計畫進行專家學者的討論與交流改進，且介接需要驗證的實驗、平台或模式于國家實驗動物中心驗證平台，甚或透過計畫辦公室轉介給國內的 CRO 驗證平台，可以加速上游修正研發方向，有效地交下第二棒給驗證平台，最終造成整個價值鏈的串接，研發成果落地產業及完善生態系。建議上一年度計畫核定後，也應於年底召開檢討會議，經過檢視並修正，作為下一年度執行的依據，滾動式調整計畫的目標與徵求重點。

於 112 年 7 月 10 日召開之「實驗動物 3R 策略之推升計畫」啟動會議，國家實驗動物

中心的王繼廣顧問談及對國研院聯合其所屬五個中心:動物中心、儀科中心、半導體中心、國網中心及科政中心成立國研院多元驗證平台，協助計畫主持人作驗證，包括產品最適化、製程標準化、少量規格化生產、量測指標驗證及法規串接，或媒介適合的廠商，希望能導向產品商品化與鏈結國際，對計畫主持人而言是好的開始。建立替代方法多元驗證平台、籌組第三方驗證實驗室聯盟，促使研發的取代方法可與目前已被美國 FDA 核可之方法做比較，或由驗證平台或聯盟做比較，目前已知取代方法相對於動物實驗只有 85%的準確性，農委會需與國科會扣合發展驗證平台。美國 FDA 對於毒理試驗已完全以肝晶片(liver chip) 取代動物實驗。國際組織對建立新興替代方法(new alternative methods, NAMs)科學信念在於需有適用性評估、是否可以代表人類系統、技術規格的明確性、獨立的第三方驗證及數據的可信度，這些要件缺一不可。建議驗證平台的建立，除了應提供計畫申請人友善的使用平台，除了技術的成果的驗證，另應具諮詢及查證的服務，提供計畫申請人的技術評估，是否已符合 OECD 認證或是新的方法，同時橫向應與法規單位密切聯繫，適時提供必要的法規解釋與調和。

上述的機制讓職想到在生技製藥國家型計畫時，當時即有臨床前試驗計畫，自 93 年起委託國內外擁有該項研究且具信譽之專業機構進行臨床前委外試驗: 一般藥理、毒理、藥物動力學及 94 年增加化合物製備委託項目，委託廠商分別為汎球藥理研究所(MDS)\_一般毒理；財團法人生物技術開發中心(DCB)\_藥物動力學；世宸生物科技顧問股份有限公司-執行毒理實驗及台耀化學股份有限公司執行增加化合物製備(量化)以加快藥物研發之腳步。3R 的計畫除了由國研院聯盟驗證平台，亦可尋找民間有信譽之廠商作 CDMO，以加速 3R 產品的上市，減少動物使用，增進動物福祉。建議各部會可所盤點 3R 推動技術瓶頸及需強化訓練之課程，提供給推動辦公室，以納入國科會專題計畫補助或訓練課程之開設。

## 2. 3R 推動辦公室的定位

國家實驗動物中心最初作為推動 3R 之計畫辦公室，111 年國科會補助 1000 萬元推動 3R 的規劃、跨部會協調及 3R 的教育推廣與訓練。112 年成為科技辦公室下的秘書處，作為幕僚，協助政委由國家的高度親自督導跨部會的協作。112 年 6 月陳椒華立委對國科會 3R 專業辦公室的法制化提出質疑。職建議若要維持良好的跨部會合作，且獲得各部會的首長支持，建議還是應維持現有架構，原因為成立之平台於政委的督導下

有較高的位階，並且現由政委親自召集，顯示已將替代科技納入重要決策。

### 3. 建置相關 3R 網站

仿效德國大學的作法，以獸醫、藥理學家、藥學家、圖形設計及數據分析專家為團隊，設計 3R 網站，以教育研究者及學生，並鼓勵研究者能以此網站查詢是否有替代方法，以減少動物之犧牲同時又能精進實驗的可信度；或學習英國 NC3Rs 建構完備的網站平台，供計畫申請人、民眾、法規制定者或學生可以搜尋 3R 相關技術與平台，進一步更可建立如 NC3Rs 的在線實驗設計助手，學習如何設計實驗，運用正確的動物數量及物種，達到有效的實驗設計，減少動物的用量。

### 4. 建置資源中心

以美國為例，國家轉化科學推進中心(the National Center for Advancing Translational Science, NCATS)授予成立兩個組織晶片測試中心(Tissue Chip Testing Centers, TCTC)，分別位於麻省理工學院及德克薩斯 A&M 大學，除此之外，不只設立測試中心，同時設立中央資料庫中心(central database center)，用以處理微生理系統(MPS)平台的相關資訊、細胞來源、獨立複製來自於各種器官晶片已發表的實驗結果等等。優質細胞的來源及保存很重要，臺灣應具備自己的原始細胞(primary cell)及建置原始細胞資料庫(primary cell bank generation)，其中包含胞外間質來源(extracellular matrix, ECM)、培養基來源(medium source)、基質支架來源(architecture source)、入庫方法(banking methods) 及 驗證方法(validation methods)，須全面盤點並整合資源。除了積極建立原始細胞資料庫，另應分享資源(data sharing)，透過資源的分享與交換可以得到前人實驗結果減少動物犧牲。

實驗動物 3R 策略之推升計畫目前剛啟動執行，冀望 113 年其他部會的技术整合與協作，能夠有豐碩的成果產出，部會應建立未來四年 (113-116) 的發展藍圖，調和法規，鏈結國際，落實 3R 精神，讓動物用在對的地方，增進動物的福祉，也讓人道的倫理概念，藉由教育體系扎根，內化人心。

## References:

1. Javier G. (2014) *Laboratory Animals Regulations and Recommendations for Global Collaborative Research*, Elsevier Inc.
2. Kathryn B. (2014) *LABORATORY ANIMAL WELFARE* American College of Laboratory Animal Medicine Series, Elsevier Inc.,
3. Taylor K., Rego L. (2019). An Estimate of the Number of Animals Used for Scientific Purposes Worldwide in 2015. *Alt. to Lab. Anim.* 47:196-213.
4. Arrowsmith J. (2011) Phase II failures: 2008–2010. *Nat Rev Drug Discov* 10, 328–329.
5. Freedman L.P., Cockburn I.M., Simcoe T.S. (2015) The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. *PLOS Biol.*13(6): e1002165.
6. 藥品非臨床試驗安全性規範第五版(FDA 藥字第 1031405812 號)
7. 中華實驗動物學會 2018 年「產品上市前動物測試替代方法研究報告」
8. Marx U, Akabane T, Andersson TB et al (2020) Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development. *ALTEX* 37:365–394.
9. Sieber S, Wirth L, Cavak N et al. (2018). Bone marrow-on-a-chip: Long-term culture of human haematopoietic stem cells in a three-dimensional microfluidic environment. *J Tissue Eng Regen Med* 12, 479–489.
10. 110 年度政府科技發展年度綱要計畫書：「建構生醫產業動物替代體系及開發關鍵技術（24）」
11. 動物實驗替代方案成立 3R 中心之可行性評估(財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心)
12. <https://www.nc3rs.org.uk/>
13. <https://caat.jhsph.edu/about/>

14. <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam>
15. <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/iccvam/index.html>
16. <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/advisory-bodies/icatm>
17. Perrin S. (2014) Preclinical research: Make mouse studies work. *Nature* 27;507 (7493):423-5.
18. Kilkeny C., Browne W.J., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G. (2010) Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother.* 1(2):94-9.
19. NC3Rs 2022-2024 三年策略(2022)。鄭獻仁博士編譯。
20. 112 年度政府科技發展年度綱要計畫書：「實驗動物 3R 策略推升計畫(1/4)」  
(法定版)。
21. Landis S.C. et al. (2012) A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490 (7419):187-91.
22. Prescott M.J., Lidster K. (2017) Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. *Lab Anim (NY)*. 46(4):152-156.
23. Rorsman P., and Ashcroft F.M. (2018) Pancreatic  $\beta$ -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men *Physiological Reviews* 98:1, 117-214.
24. Doke S.K., and Dhawale S.C. (2015) Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 23, 223–229.
25. 111 年度工作研究報告