

「藥毒所」有關藥物動物試驗及安全性評估簡介

行政院農委會農業藥物毒物試驗所

廖俊旺、黃振聲、王順成

農業藥物毒物試驗所成立於民國七十四年元月一日，其前身為臺灣植物保護中心，設立於民國六十年，原為政府與聯合國合作設立之機構，自從撤出聯合國後，經費則完全由政府負擔。由於在維護農藥安全正確使用，降低農藥用量、農藥管理以及在植物保護研究上，成就傑出，遂於七十四年正式納編為台灣省政府農林廳所屬專責農藥毒物及應用技術研究之機構，並於八十八年省府改制後，改隸行政院農業委員會。本所共分六系一室，即：殘毒管制系、農藥化學系、應用毒理系、公害防治系、生物藥劑系及農藥應用系等六系，從事研究工作；另設技術服務室，辦理技術性之綜合業務、資訊發展及推廣傳播工作。

本所應用毒理系主要工作目標為研究開發化學藥劑、生物製劑等對溫血動物之毒性測試技術，並據以評估藥物對溫血性動物潛在危害性，以支援政府農藥安全管理工作及協助業界產品之開發，以維護大眾及使用者之健康安全，並提升國產品外銷競爭力。為提升實驗動物品質及毒理試驗之國際標準化，本所於民國八十年乃斥資三千兩百萬新台幣，建造一棟占地兩百坪、具備有廿四小時溫度及濕度監控的實驗動物房。依飼育環境不同區分為傳統式(traditional)及無特定病原(specific pathogen free, SPF)動物房(圖一)，飼育六百多隻實驗用大鼠、小鼠及兔子。實驗鼠隻來源包括國科會、台灣大學及成功大學的動物中心；而目前進行試驗的動物種類，則以大鼠、小鼠、天竺鼠和兔子為主。動物房主要功能為支援藥物動物毒理實驗(圖二)，並不以生產繁殖動物為目標。傳統式動物房主要進行藥物短期動物毒性試驗，SPF 動物房則作為長期動物毒性試驗。

現就本所應用毒理系 SPF 動物房管理及從事的藥物對動物毒性毒理之相關試驗簡介如下：(網址：<http://www.tactri.gov.tw>)

一、毒理研究 SPF 動物飼養及環境設施微生物監測系統

- (一)目的：建立 SPF 動物飼養及環境監測系統，保持飼育環境之潔淨，以確保實驗動物品質，提供藥物對動物之各種毒性測試最標準狀況，以確保動物毒理試驗結果之準確性。
- (二)操作程序及觀察項目：為維護實驗動物不受病原微生物之感染，SPF 動物及相關設施必須具備嚴密之微生物監測系統，其中細菌監測系統流程進行純化及形態學鑑定，包括球菌、桿菌與革蘭氏陰、陽性菌及菌落在培養基上的顏色和大小之鏡檢觀察。鑑定流程主要有兩種系統，一是傳統生化培養鑑定法，另一是快速鑑定套組。黴漿菌及病毒監測系統則採用酵素結合免疫分析法(ELISA)，以檢測病原血清抗體。寄生蟲監測流程，包括以塗抹法、浮游法、離心沉澱法及 Trichrome 染色法進行內寄生蟲(腸道乳蠕蟲及原蟲)鑑定，另以皮膚刮取及鏡檢法進行外寄生蟲監測。

二、臨床生化及組織病理評估試驗

- (一)目的：建立各項臨床生化及組織病理檢驗方法與技術，探討藥物致毒標的部位及病理鑑定，以評估藥劑可能對哺乳動物之急性及慢性毒性傷害。

(二)操作程序及觀察項目：

- 1.血液相檢測項目，包括白血球計數(white blood cell count, WBC count)、紅血球計數(red blood cell count, RBC count)、血球容積比(hematocrit, Hct)、平均紅血球體積(mean corpuscular volume, MCV)、平均血紅素(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均血紅素濃度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、血紅素(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet)及白血球分類(differential leukocyte count)等項目。
- 2.血液生化值檢測項目，包括鹼性磷酸(alkaline phosphatase, ALP)、麩氨酸氨基轉氨(aspartate aminotransferase, AST)、麩氨酸丙酸轉氨(alanine aminotransferase, ALT)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、總蛋白(total protein, TP)、 γ -麩氨酸氨基轉氨(γ -glutamyltransferase, γ -GT)、葡萄糖(glucose)、乳酸脫氫(lactate dehydrogenase, LDH)、肌氨酸(creatinine)、澱粉(amylose)、肌酸激(creatine kinase)、總膽紅素(total bilirubin)、白蛋白(albumin)、膽固醇(cholesterol)、三酸甘油脂(triglyceride)、無機磷(inorganic phosphorus)、鉀離子(potassium)、氯離子(chloride)、鈣離子(calcium)及鎂(magnesium)等 20 個項目。
- 3.尿液檢測項目，包括比重(specific gravity)、膽紅素(bilirubin)、尿膽紅素原(urobilinogen)、酸鹼值(pH)、蛋白質(protein)、葡萄糖(glucose)、酮體(ketones)、硝基鹽(nitrite)、潛血反應(occult blood)、白血球(leukocyte)、紅血球(red blood cell)、上皮細胞(epithelial cell)、圓柱體(cast)、結晶體(crystal)及寄生蟲(parasite)等 15 個項目。
- 4.組織病理切片標本製作步驟，包括：切取組織、組織固定、組織脫水、組織透明、組織浸潤、組織包埋、組織切片、組織染色及封片等步驟。

三、藥物急性毒性之安全性評估

(一)目的：評估藥物單一劑量及不同途徑投予之急性毒性或其他傷害，求取半致死劑量 LD50 值，提供藥物上市之警告標識，藥物運輸安全之指示，及供短期接觸藥物之急性毒性參考資料。

(二)試驗項目及目的：

- 1.口服急毒性試驗：藥物使用者、生產者因誤用或意外食用過量藥物可能造成危險之評估。
- 2.皮膚急毒性試驗：藥物使用者、生產者皮膚短期暴露或接觸藥物可能產生危險之評估。
- 3.呼吸急毒性試驗：揮發性藥物對使用者、生產者因吸入藥物可能造成呼吸系統或全身毒害之評估。
- 4.眼睛刺激性試驗：測試藥物對使用者、生產者之眼睛造成刺激性傷害之評估。
- 5.皮膚刺激性試驗：測試藥物對使用者、生產者之皮膚造成刺激性傷害之評估。
- 6.皮膚過敏性試驗：測試藥物對使用者、生產者之皮膚造成過敏性反應之評估。
- 7.遲發性神經毒性試驗：測試特定藥物對使用者、生產者可能造成之遲發性神經毒性之評估。
- 8.鳥禽類口服急毒性試驗：藥物對鳥禽類誤食過量藥物可能造成危險之評估。
- 9.鳥禽類餵食急毒性試驗：藥物對鳥禽類重覆食用藥物可能造成危險之評估。

四、藥物慢性毒性之安全性評估

(一)目的：評估長期重覆接觸低劑量藥物，或長期食用含藥物殘留之蔬果，可能造成之危險性，以保障人體健康安全。

(二)試驗項目及目的：

- 1.慢性毒性試驗：主要評估藥物慢毒性，包括 28 天亞急毒性、90 天亞慢毒性及二年慢毒性或致癌性試驗，此類試驗需投入相當大人力及物力。主要評估低劑量藥物經長期餵飼鼠隻後，對肝、腎等體內各種臟器之傷害，以檢測上市前藥物之潛在慢性毒性，作為藥物上市前之安全性評估依據。
- 2.快速致癌性試驗：藥物致癌性之安全評估需二年慢毒性或致癌性試驗，耗費人力、物力甚巨，且不符合消費者快速求知要求，為縮短目前藥物致癌性評估之流程，因此建立此系統可在三個月內快速篩檢並評估可能致癌性藥物。本法利用部份肝切除法(圖三)，快速誘發鼠隻肝腫瘤(圖四)，並以血清 γ -GT 值及肝 γ -GT 酵素陽性灶面積為評估之生物指標，作為藥物是否具有潛在致癌性之參考依據。
- 3.致畸胎及生殖毒性試驗：消費者、生產者及使用者於懷孕期間，接觸藥物可能引發胎兒畸形，甚至產生不孕等生殖障礙。因此對可造成生育能力受損之藥物，需禁止上市。本試驗主要觀察存活及死亡胎數、著床數、仔鼠性別比率、母鼠肝/體重比、畸形種類及透明鼠骨骼異常現象。

本所應用毒理系歷經十餘年來，陸續建立上述相關毒性測試系統，過程儘管艱辛，但已建立完整藥物對動物毒理研究及安全性之評估體系，可支援國內藥物、食品、生物醫學及環保與工業產品等研發。日後將朝實驗動物品質之提升，加強國內與國際間動物毒理研究交流，持續研究開發各種藥劑產品對溫血動物之各種毒性及功能測試技術或實驗動物模式。未來我國加入世界貿易組織(WTO)後，可協助政府管理不良產品大舉輸入前進行把關工作，以保障國人健康，同時協助廠商製備各種產品之動物毒理資料及功能測試，以提升產品之競爭力，拓展國內產品外銷機會。