非藥品等級化合物(Non-Pharmaceutical-Grade Compounds)使用規範

115 年 3 月 26 日實驗動物照護及使用委員會會議通過

非藥品等級化合物(Non-Pharmaceutical-Grade Compounds，簡稱 NPG)，物質成分不一，且非經過標準化的檢測，使用在實驗動物身上可能會因配置的比例、濃度差異或配製時發生汙染，而產生不同效果及甚至負面傷害，對實驗結果的準確度及動物福利帶來許多影響，本使用規範將條列 NPG 使用時機及準則，供研究者依循。

背景說明

在第八版 GUIDE for Animal Care and Use of Laboratory Animals 中，要求所有動物相關操作使用的化合物應為藥品等級，如因無法取得而須使用非藥品級化藥，應在研究計畫中說明解釋。

與藥品等級化合物相比，非藥品等級化合物不但缺乏可供參考之標準資料，亦較難保證製造品質，但在動物科學應用中仍經常有使用非藥品等級化合物之需求。由於 IACUC 成立的宗旨乃是保護動物健康與福祉，並引導研究者將實驗中潛在干擾最小化、再現性最大化，因此，我們必須評估與檢討這些化合物的使用。

定義-藥品等級化合物(Pharmaceutical-Grade Compounds)

「任何在國際認可的國家或地區藥典中(如中華藥典、美國藥典、英國藥典、國家處方集、歐洲藥典、日本藥典)有建立其純度標準之活化或不活化的藥物、生物製劑或反應物」，藥廠依這些標準來生產具有適當的純度、品質、劑型之藥品，以確保藥品穩定安全且有效。

使用時機與準則

1. 臨床使用—用於臨床以治療動物或減少/消除其痛苦之化合物。只要能使用藥品等級化合物，就絕不可以用非藥品等級化合物。
2. 研究利用—用以達到研究科學目標之化合物。若藥品等級化合物適用且可取得，最好優先使用。若要使用非藥品等級製劑，必須考量以下幾點：

(1) 化合物之使用必須依循法規以及相關經費提供者要求之規範。
(2) 具有科學應用理由。
(3) 無法取得具有合適濃度、配方或賦形劑對照的藥品等級化合物。
(4) 研究本身需要使用該化合物的實驗數據，或需要此數據來與先前的研究結果比較。
(5) 所用化合物的化學性質（如純度、等級、在溶劑中或溶劑外之穩定性、賦形劑特性、pH 值、滲透壓、在最終製劑中與其他成份的相容性等）適用於該項研究及投藥方式。有時所用化合物之純度等級可能等於或高於藥品等級化合

物。

(6) 為維持所用製劑的穩定性及品質（避免感染原或其他物質之汙染），其製備方式、製備及使用紀錄、投藥及儲存等應妥善考量。

IACUC 的審查依據

IACUC 將酌情考慮以下內容進行審核：

- 建議的等級和純度
- 最終產品的配方
- 無菌
- 熱原性(內毒素 endotoxin)
- 穩定性
- pH 值
- 滲透壓濃度
- 給予的位置和途徑
- 藥物動力學
- 生理的相容性
- 儲存和品質控制

研究者應在動物實驗計畫書的內容中，遵守 IACUC 核准的相關規範、對於該物質 IACUC 的使用建議配合進行修改、確保以人道的方式關懷和使用實驗動物、確保所有實驗人員均已完成所需的培訓，並向 IACUC 報告有關該物質使用後的任何不良反應事件。

常用的化合物使用指引

1. Tricaine (MS-222)：是大多數魚類和兩棲動物浸潤式麻醉的首選麻醉劑，目前亦有製藥級化合物，商品名為 Finquel®或 Tricaine®-S，除非提供科學依據並得到 IACUC 的核准外，研究者應以使用製藥物 TMS 為優先選擇。
2. Pentobarbital sodium：因價格成本的增加，近期已減少被以 Non-PGCs 來使用，試劑級(reagent grade)或分析級(analytical-grade)的 Pentobarbital 粉末，需藥師或其他具專業知識的人員，例如，化學家、獸醫或相關研究人員來製備，使用及保存都需要經 IACUC 核可。
3. Tribromoethanol (Avertin®)：是注射用麻醉劑 2,2,2-tribromoethanol 的商品名，過去 Avertin®曾經是醫藥級藥物，但因其帶來刺激性、腹腔沾黏及可能導致腸阻塞使動物死亡等副作用，目前 IACUC 已禁止其使用。
4. Urethane（ethyl carbamate, 烏拉坦）為一種長效型化學麻醉劑，其特點為對自主神經反射影響較小，可維持長時間穩定的生理參數，適用於需長時間觀測之終點性實驗（terminal procedures）。然而，Urethane 已被證實具有致癌性（carcinogenic potential），且代謝緩慢、恢復時間長，不適用於存活性手術或長期觀察之動物實驗，目前 IACUC 已禁止其使用。

參考資料

1. NIH Office of Animal Care and USE, Guidelines for the Use of Non-Pharmaceutical Grade Compounds in Laboratory Animals (Last Revised, 2013).
2. Boston University IACUC: Use of Pharmaceutical Grade and Non-Pharmaceutical Grade Substances in Vertebrate Animals.
3. 食品藥物管理署管制藥品管理資訊系統: https://cdmis.fda.gov.tw/
4. The criteria above are extracted from the FAQ page of AAALAC International.
5. 國防醫學院 Animal Use Protocol ver 9.0 版