

## แนวทางการประเมินโครงการพิษวิทยา (Guidelines for Evaluation of Toxicology Protocols)

การประเมินโครงการพิษวิทยามีปัจจัยที่ควรคำนึงถึง 13 ปัจจัย คือ

### 1. การประเมินข้อมูลทางพิษวิทยาที่มีอยู่แล้ว (Evaluation of the existing toxicology information)

ถ้ายึดเอาสารเคมีที่ต้องการศึกษาเป็นตัวกำหนด การค้นหาฐานข้อมูลของสารเคมีนั้นๆ ควรพิจารณาจากวิธีการให้สารเคมีเข้าสู่ร่างกาย สูตรโครงสร้างและสารที่ใช้เป็นพาหะ เนื่องจากปัจจัยเหล่านี้มีแนวโน้มที่จะเกี่ยวข้องกับการก่อให้เกิดความเป็นพิษและผลกระทบต่อร่างกาย เมื่อต้องการข้อมูลด้านอื่นๆ อาจขอความช่วยเหลือจากผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการทบทวนเอกสารและฐานข้อมูลพิษวิทยา

### 2. การทดลองต้นแบบ (Use of pilot experiments)

ถ้ามีการทดลองที่ต้องให้สารเคมีที่ยังไม่ทราบข้อมูลความเป็นพิษเข้าสู่ร่างกายสัตว์ และต้องใช้สัตว์ทดลองเป็นจำนวนมาก ควรมีการทำทดลองต้นแบบที่ใช้สัตว์ทดลองจำนวนน้อยก่อน ซึ่งต้องพิจารณาถึงการก่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่ทราบสาเหตุให้น้อยที่สุด การศึกษาที่ให้ผลลัพธ์เป็นช่วงอาจเหมาะสมกับการระบุถึงระดับความเป็นพิษของสารเคมี รวมทั้งการให้สารเคมีความเข้มข้นต่ำก่อนการให้สารเคมีความเข้มข้นสูงเข้าสู่ร่างกายจะช่วยลดความไม่แน่นอนที่อาจเกิดขึ้น

### 3. การได้รับคำปรึกษาด้านการดูแลสัตว์ (Veterinary medical consultation)

เมื่อมีการทดลองที่คาดว่าจะมีผลกระทบเกิดขึ้นกับสัตว์ทดลอง หรือการให้สารเคมีเข้าสู่ร่างกายสัตว์ จำเป็นต้องมีการดำเนินการที่มากกว่าการบังคับสัตว์ตามปกติ การทดลองนั้นควรได้รับการทบทวนจากนายสัตวแพทย์ที่มีหน้าที่รับผิดชอบเพื่อให้เห็นใจว่ามีแผนการดูแลสุขภาพสัตว์ด้วยระยะเวลาและวิธีการที่เหมาะสมกับชนิดสัตว์นั้นๆ รวมทั้งมีวิธีที่ทำให้สัตว์เกิดความเครียดและความเจ็บป่วยให้น้อยที่สุดตามข้อปฏิบัติและมาตรฐานวิชาชีพสัตวแพทย์

### 4. การมีผู้เชี่ยวชาญเพื่อเป็นที่ปรึกษาที่เหมาะสม (Use of appropriate consultants)

ควรมีผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์เป็นพิเศษเป็นที่ปรึกษา เช่น ผู้เชี่ยวชาญด้านชีวอนามัยซึ่งสามารถให้คำปรึกษาในกรณีที่เกิดความขัดแย้งในแง่ของสวัสดิภาพสัตว์กับความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานในขณะที่ให้สารเคมีที่เป็นพิษและอันตรายเข้าสู่ร่างกายสัตว์ อาจรวมถึงผู้เชี่ยวชาญด้านชีวสถิติและนักพิษวิทยาที่มีประสบการณ์ในการออกแบบการทดลองเพื่อให้มั่นใจว่ามีการใช้สัตว์ทดลองจำนวนน้อยที่สุดในการทดลองที่ให้ผลที่เชื่อถือและยอมรับได้ตามวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์

#### 5. การมีเจ้าหน้าที่ที่มีประสบการณ์ (Use of experienced personnel)

เจ้าหน้าที่ควรได้รับการฝึกอบรมด้านการจับและบังคับสัตว์ รวมทั้งการให้สารเคมีเข้าร่างกาย สัตว์ทดลอง ประสบการณ์ของเจ้าหน้าที่ที่ทำหน้าที่ให้สารเคมีแก่สัตว์ควรได้รับการระบุในข้อเสนอโครงการอย่างชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการให้สารเคมีที่มีพิษเข้าสู่ร่างกายสัตว์

#### 6. การระบุถึงวิธีการและสาเหตุการสิ้นสุดการทดลอง (Determination of methods and causes for termination from study)

ก่อนการเริ่มให้สารเคมีต่อสัตว์โดยการกิน สูดหายใจหรือนิดเข้าร่างกาย หัวหน้าโครงการวิจัยควรระบุเกณฑ์การสิ้นสุดการทดลองในสัตว์อย่างมีมนุษยธรรมด้วยวิธีการที่เหมาะสม ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าว และลำดับสายการตัดสินใจควรระบุไว้อย่างชัดเจนในเอกสารโครงการวิจัยก่อนที่จะเริ่มต้นการทดลอง

#### 7. การกำหนดวิธีปฏิบัติในการสังเกตอาการสัตว์ภายหลังการให้สารเคมี (Established procedures for postdosing observations)

การมอบหมายให้เจ้าหน้าที่ที่มีความคุ้นเคยกับพฤติกรรมของสัตว์ชนิดนั้นๆ เป็นอย่างดีเป็นผู้ดูแลสัตว์ ภายหลังการได้รับสารเคมีจะทำให้มั่นใจว่าการฟื้นตัวหลังการได้รับสารเคมีเป็นไปอย่างเหมาะสม อย่างน้อยที่สุดควรมีการสังเกตอาการทันทีที่สัตว์ได้รับสารเคมี หลังได้รับสารเคมีช่วง 30-60 นาที เข้าวันรุ่งขึ้นหลังได้รับสารเคมี และมีการสังเกตอาการต่อไปเป็นระยะอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง กำหนดการและวิธีการสังเกตอาการรวมทั้งชนิดของผลลัพธ์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ควรถูกกำหนดโดยผู้เชี่ยวชาญสารเคมีที่อยู่ระหว่างการศึกษา

#### 8. การตรวจร่างกายสัตว์ที่อยู่ระหว่างการศึกษา (Clinical monitoring of animals on study)

การจัดเตรียมการตรวจร่างกายสัตว์ที่อยู่ระหว่างการศึกษา โดยรวมถึงการชั่งน้ำหนักสัตว์ การตรวจดูการกินอาหารและน้ำ ควรดำเนินการในการศึกษาสารเคมีที่ยังไม่ทราบความเป็นพิษ นายสัตวแพทย์ที่รับผิดชอบควรให้คำปรึกษาเมื่อมีปัญหาเกี่ยวกับความอยากอาหารของสัตว์ในกลุ่มที่ศึกษา หรือเมื่อพบว่าสัตว์มีน้ำหนักลดลง (น้อยกว่า 10% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม) หรือสัตว์มีอาการขาดน้ำ

#### 9. การระบุถึงปัจจัยที่มีผลกระทบต่อผลการทดลอง (Determination of factors responsible for adverse outcome)

เมื่อมีการให้สารเคมีที่นำไปสู่ผลกระทบที่ไม่ได้คาดไว้หรือไม่มีกำหนดการสิ้นสุดการทดลองในสัตว์ ให้นายสัตวแพทย์ที่รับผิดชอบเป็นผู้พิจารณาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ผลสรุปของการพิจารณานี้ให้ส่งถึงคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อทบทวนอีกครั้ง

### 10. กำหนดการและวิธีการให้สารเคมีเข้าสู่ร่างกาย (Schedule and method of substance administration)

วิธีการและปริมาณของสารเคมีที่ให้เข้าสู่ร่างกายสัตว์แต่ละชนิดควรถูกกำหนดอย่างเหมาะสม เมื่อมีการฉีดสารเคมีเข้าสู่ร่างกายควรคำนึงถึงความปลอดภัย ความระคายเคือง และการก่อให้เกิดไข้ในสัตว์ รวมทั้งควรใช้สารเคมีที่มีความเข้มข้นเท่ากับความเข้มข้นของเลือดรวมทั้งเข้ากันได้ดีกับส่วนประกอบเลือดด้วย ถ้ามีการใช้สารเคมีที่มีค่าแตกต่างจากเลือดมาก ควรมีผลการศึกษาในหลอดทดลองมาก่อนล่วงหน้าเพื่อประกอบเป็นข้อมูลเบื้องต้น

### 11. การจับบังคับสัตว์ (Physical restraint)

การจับบังคับสัตว์ควรมีน้อยที่สุดและจำเป็นเฉพาะต่อการให้สารเคมีเข้าสู่ร่างกาย สัตว์ควรถูกจับบังคับในวิธีการหรือเครื่องมือจับบังคับสัตว์ช่วงหนึ่งเพื่อให้สัตว์ปรับตัวและคุ้นเคยก่อนการให้สารเคมี การให้เวลาสัตว์ปรับตัวก่อนล่วงหน้าควรกระทำเมื่อมีการใช้กรงสัตว์ชนิดตรวจวัดอัตราการเผาผลาญพลังงานในร่างกาย (metabolism cage) วิธีการที่จะนำมาใช้ในการจับบังคับสัตว์เป็นเวลานานควรปรึกษานายสัตวแพทย์ที่รับผิดชอบก่อน

### 12. เครื่องมือ (Equipment)

เครื่องมือและวิธีการที่ใช้ในการให้สารพิษกับสัตว์ควรมีการยินยอมให้สัตว์ได้รับการพักระหว่างการให้สารพิษเมื่อมีการศึกษาสารพิษที่ไม่ทราบข้อมูลความเป็นพิษมาก่อนหรือมีแนวโน้มที่อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อร่างกาย

### 13. เอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงาน (Standard operating procedures)

ในกรณีที่มีการทดลองโดยใช้สารเคมีชนิดใดชนิดหนึ่งในสัตว์ทดลองเป็นประจำ ควรมีการเขียนเอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงานสำหรับสารเคมีต่อสัตว์ทดลองชนิดนั้นๆไว้ ซึ่งเอกสารมาตรฐานการปฏิบัติงานนี้ควรถูกทบทวนโดยคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และนายสัตวแพทย์เป็นระยะ

### ทางเลือกอื่นที่มีต่อวิธีปฏิบัติที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดทรมานในสัตว์ (Alternatives to painful procedures)

ข้อกำหนด - หัวหน้าโครงการวิจัยต้องจัดทำเอกสารที่ระบุถึงว่ามีทางเลือกอื่นที่จะลดความเจ็บปวดทรมานในสัตว์นอกจากวิธีปฏิบัติที่ระบุนี้หรือไม่

**วิธีทำ** - ต้องมีการพิจารณาถึงทางเลือกอื่นของแต่ละวิธีปฏิบัติที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดทรมานในสัตว์ โดยค้นหาจากแหล่งข้อมูลต่างๆ เช่น Biological abstract, Index medicus, Medline, The Current Research Information Service (CRIS), The Animal Welfare Information Center (AWIC)

ต้องมีการจัดทำเอกสารที่อย่างน้อยที่สุดต้องระบุถึงฐานข้อมูลที่ทำให้การค้นคว้าหรือแหล่งข้อมูลที่ได้มาวันที่ทำการค้น และช่วงปีพ.ศ.ที่ค้น รวมทั้งคำสำคัญที่ใช้ค้นหรือวิธีการที่หัวหน้าโครงการวิจัยใช้ในการค้นหาข้อมูลเมื่อมีการระบุในโครงการวิจัยว่า ไม่มีทางเลือกอื่นที่ใช้ในการทดแทนวิธีปฏิบัติที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดทรมานในสัตว์ตามที่ระบุไว้ หัวหน้าโครงการวิจัยควรมั่นใจว่าแหล่งข้อมูลที่ระบุมานั้น คณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์สามารถเข้าถึงข้อมูลดังกล่าวได้และเห็นว่ามีประสิทธิภาพและจำนวนเพียงพอต่อการค้นคว้าสำหรับวิธีการนั้นๆ

หัวหน้าโครงการวิจัยต้องระบุเรื่องทางเลือกอื่นไว้ทั้ง 3 ทางเลือก (3Rs) คือ การลดจำนวนสัตว์ในการทดลอง การแทนที่สัตว์ทดลองด้วยวิธีการอื่น และการเลือกใช้ชนิดสัตว์และสายพันธุ์ที่มีความจำเพาะต่อการทดลอง ไม่ใช่เป็นการระบุเฉพาะการแทนที่สัตว์ทดลองด้วยวิธีการอื่นเท่านั้น

### **การแก้ไขโครงการวิจัย (Amendment)**

#### **การแก้ไขโครงการวิจัยในส่วนย่อย (Minor amendment)**

หัวข้อต่อไปนี้เป็นกรณีการแก้ไขโครงการวิจัยในส่วนย่อย ควรถูกทบทวนโดยบุคคลตามที่ระบุไว้

รายละเอียดโครงการวิจัยที่ขอแก้ไข	ควรถูกทบทวนโดย
เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานยกเว้นหัวหน้านักวิจัย	หน่วยฝึกอบรมของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง
ชื่อโครงการ แหล่งเงินทุน	หน่วยธุรการของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง
จำนวนสัตว์ ถ้า $\leq 5\%$ ของจำนวนที่ได้รับการอนุมัติแล้วและไม่อยู่ในเกณฑ์ระบุความเจ็บปวดในระดับ E	ประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง
ใช้ยาเพิ่มเติมจากที่เคยระบุไว้ โดยใช้วิธีการปฏิบัติแบบเดิม และยานั้นไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษ	ประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง

รายละเอียดโครงการวิจัยที่ขอแก้ไข	ควรถูกทบทวนโดย
สายพันธุ์สัตว์ โดยเป็นชนิดสัตว์ชนิดเดิม เช่น เปลี่ยนสายพันธุ์ knockout หรือเปลี่ยนจาก SD เป็น Wistar	ประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง
เพิ่มระยะเวลาการทดลอง โดยไม่ใช่การเพิ่มระยะเวลาดูแลสัตว์หลังผ่าตัด เช่น การติดตามผลของยาในสัตว์เพิ่มจาก 2 เป็น 4 สัปดาห์ หรือ การติดตามดูการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งจาก 4 เป็น 8 เดือน	นายสัตวแพทย์
วิธีการเก็บเลือดสัตว์ โดยต้องเป็นวิธีการที่คณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลองของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์รับรองแล้ว	หน่วยฝึกอบรมของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง
วิธีการติดตามพฤติกรรมสัตว์ เช่น การเพิ่มระยะเวลาสังเกตอาการเคลื่อนไหวจาก 5 เป็น 10 นาที	ประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง

หัวข้อที่เลือกมาดังกล่าว มักเป็นหัวข้อที่ถูกเปลี่ยนแปลงบ่อย ซึ่งไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดทรมานต่อสัตว์

## การแก้ไขโครงการวิจัยในส่วนใหญ่ Significant amendment

หัวข้อต่อไปนี้เป็นกรณีการแก้ไขโครงการวิจัยในส่วนใหญ่ ควรถูกทบทวนโดยประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง ยกเว้นที่ระบุไว้เพิ่มเติม

รายละเอียดโครงการวิจัยที่ขอแก้ไข	ควรถูกทบทวนโดยประธานหรือรองประธานของคณะกรรมการดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ทดลอง หรือ
หัวหน้านักวิจัยย้ายไปหน่วยงานอื่นที่ยังมีสถานะภาพที่ดี	
วิธีการผสมที่ไม่รวมถึงวิธีทางกายภาพ	นายสัตวแพทย์
ยาสลบ โดยต้องเป็นยาที่รับรองว่าใช้กับชนิดสัตว์นั้นๆได้	นายสัตวแพทย์
จำนวนสัตว์ ที่ $\geq 5\%$ แต่ $\leq 25\%$ ของจำนวนที่ได้รับอนุมัติแล้ว	
เกณฑ์ระบุความเจ็บปวดเพิ่มเป็นระดับ E	นายสัตวแพทย์
เพิ่มระดับการปฏิบัติการรบกวนร่างกายสัตว์หรือทำให้สัตว์ไม่สบายกาย	
ใช้ยาระงับปวด	นายสัตวแพทย์
เปลี่ยนแปลงระยะเวลา ความถี่ หรือจำนวนของวิธีการปฏิบัติต่อสัตว์	

## การแก้ไขโครงการวิจัยในส่วนใหญ่ที่ต้องการการขออนุมัติใหม่ Significant amendments requiring a full application ตามหัวข้อต่อไปนี้

- เปลี่ยนชนิดสัตว์
- เปลี่ยนจำนวนสัตว์  $\geq 25\%$
- เปลี่ยนวัตถุประสงค์การทดลอง
- เพิ่มเดิมการผ่าตัดแบบรอดชีวิต ในกรณีที่ไม่เคยมีการระบุว่าการผ่าตัดแบบรอดชีวิตในโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติแล้ว

### เอกสารอ้างอิง

1. <http://www.nc3rs.org.uk>
2. <http://www.lasa.co.uk>
3. Animals (Scientific Procedures) Act 1986: Guidance on the conduct of regulatory toxicology and safety and evaluation studies (Home Office, 14/09/2005).
4. Report of the FELASA working group on pain and distress. Laboratory Animals, 28, 97-112 (1994)