

第三章 動物實驗計畫管理

有關動物實驗計畫管理，可分三大項來討論

一、法源依據:

瞭解「實驗動物照護及使用委員會或小組(IACUC)」成立和功能及填寫「動物實驗計畫申請表」之法源依據。

二、動物實驗計畫申請表:

「動物實驗計畫申請表」須填寫之項目及填寫注意事項。

三、實驗動物照護及使用委員會或小組:

「實驗動物照護及使用委員會或小組」如何審查「動物實驗計畫申請表」及審查時須留意之事項。

一、法源依據

為因應國際趨勢及提升國人對保護動物之意識，行政院農委會於 87 年 1 月 4 日頒佈了動物保護法(099.01.27 修正)，其中和動物實驗人員較相關的條文有 第三條第三項、第四項及第十六條，原文如下:

第三條定義

第三項、實驗動物：指為科學應用目的而飼養或管領之動物。

第四項、科學應用：指為教學訓練、科學試驗、製造生物製劑、試驗商品、藥物、毒物及移植器官等目的所進行之應用行為。

第十六條

進行動物科學應用之機構，應設置實驗動物照護及使用委員會或小組，以督導該機構進行實驗動物之科學應用。實驗動物照護及使用委員會或小組之組成、任務及管理之辦法由中央主管機關定之。並於『實驗動物照護及使用委員會或小組設置辦法』(099.06.03 修正) 中述明，法源依據(第一條)、規定組成之必要成員(第二條)及其任務(第三條)及

第四條：『利用動物進行科學實驗者，其需採用之實驗動物種類、品種、數量及實驗設計應先申請，經管理小組審議核可，使得進行，變更時，亦同。』

第五條：『本管理小組發現該機構行實驗動物之科學應用，違反本辦法相關規定時，經限期改善，屆期仍未改善者，得終止其實驗動物之使用，情節重大者應通報所屬直轄市或縣(市)政府核轉中央主管機關。』其內容條文細節詳見『實驗動物照護及使用委員會或小組設置辦法』(099.06.03 修正)全文。所以，若不事先填寫動物實驗申請表送審就進行動物實驗，不僅觸犯法規，IACUC 也有權停止其動物實驗。目前申請國科會計畫中，若有進行動物實驗者，申請時須一併將 IACUC 核可編號一併附上，否則不予審查，所以動物實驗計畫書撰寫之詳實與否，不但對 IACUC 委員之審查及對研究人員執行後續之實驗計

畫，都有重大之影響。

二、動物實驗計畫申請表

一般動物實驗計畫申請表格式，由各單位之 IACUC 依需求製作，農委會網站有提供「動物實驗申請表」範本可供參考下載。

(一)填寫原則

應詳細填寫申請表之各項內容，並對其填寫內容負責。

1. 一項動物實驗計畫應填寫一份申請表。
2. 動物實驗主計畫書下掛子項目。

但很多 CRO 公司(藥物及臨床前測試、健康食品測試、醫材測試...等)及生技製藥公司(生產醫材、葡萄糖、生理食鹽水、維他命針劑...等)，其所涉及之動物實驗均有相關之法規規定可依循，如:CRO 公司進行之測試試驗(急毒、亞急毒、慢性毒性試驗...等)及生技製藥公司進行之測試試驗(熱原、安全性試驗...等)。故相同性質之動物實驗，唯一不同的是測試物質、投藥途徑、投藥劑量...等，故建議其常用之試驗項目可寫一個基本範本，經 IACUC 核可通過後，以後相同性質之試驗經些微修改後，快速核可通過(只經 IACUC 主任委員核可即可通過，並以主計畫書下掛子項目，作為區隔各次之申請案)，以節省大家的時間。但此範本一般 2~3 年需重新送審核可以，確保其時效性

3. 核可後若其中內容有修正如下需再填寫「動物實驗申請表修正單」
 - (1) 進行動物實驗之執行期限變更。
 - (2) 實驗中所需動物變更(請說明所需更改之品種、數量及理由)。
 - (3) 研究計畫所進行之動物實驗之內容、方法、劑量與步驟之變更(含動物固定、注射麻醉、手術及術後照顧等)。
 - (4) 但如計畫主持人或計畫名稱變更，須重新填寫一份動物實驗申請表

(二)填寫注意事項

因填寫申請表主要之目的，是方便 IACUC 委員審查動物實驗，是否符合動物福祉及 3R(Replace, Refine, Reduction)精神及後續之監督，故填寫時要逐一詳實，且須特別留意某些項目(如限制食物及飲水、限制動物活動、手術、疼痛評估、安樂死...等)，且此亦為委員審查時之重點。

(三)填寫內容及須知

1. 基本資料

- (1) 實驗名稱。
- (2) 實驗期間。
- (3) 實驗負責人(職稱/職等、單位/研究室地址、聯絡電話、經費來源)。
- (4) 單位主管簽名認可以示負責。

2. 實驗使用動物之理論基礎

- (1) 簡述選擇使用活體動物做實驗之理論基礎。
- (2) 敘述選擇使用這些品種品系活體動物之理論基礎。
- (3) 是否有充分考慮無其他替代方案(如利用 1.較不具侵害性之步驟 2.其他物種 3.使用已分離之器官 4.細胞或組織培養 5.電腦模擬) ，後才決定選擇使用活體動物做實驗。

3. 參與實驗人員之基本資料

因為參與動物實驗之人員，其動物實驗技術之熟練度，不但影響實驗之成敗，對實驗動物受痛苦的程度也有絕對之影響，故不可不重視。被認可之技術訓練方式可為：

- (1) 正式實習之演討會(workshop)。
- (2) 委請專業人士至機構教學。
- (3) 研究人員相互教學。
- (4) 操作人員收看實驗動物技術教育光碟

但是於授完課後一定要經過考核，確定實驗技術沒問題，並留有授與之証照或教育訓練紀錄備查。

若資料填寫為「待聘中」，一般而言應擱置此申請書待聘到合格人員後再審，但有些申請書有時效之問題(如申請國科會計畫)，可先給予有條件之通過審查，但一定要等到合格人員聘到，通知 IACUC(可利用「動物實驗申請表修正單」)，核可後才可進行實驗。

(四) 使用動物條件及非標準之動物房環境及照護要求

1. 若使用 GM(Genetically modified)動物，必須有機構之生物安全委員會核可(基因重組申請書)之案號，方可使用此 GM 動物做實驗，以確保其生物安全性，此外 GM 動物大部分均有遺傳缺陷，故需詳述於實驗期間，其將可能發生之症狀疾病變，也須特別留意評估其人道終點。
2. 飼養動物是否有特殊需求
 - A. 溫、濕度、光照週期之特別要求。
 - B. 限水、限飼料期限。於特殊飼養條件飼養動物時，需考慮到動物福祉。

(五) 詳述所使用動物之詳細資料

包括:品種、品系、年齡、體重、數量、性別、來源、飼養及實驗位置。

(六) 動物保定

1. 動物若進行長時間之保定必須詳述

- (1)動物保定之形式。
- (2)保定之持續時間。
- (3)動物保定前之狀況。

2.保定之重要指導原則

- (1)保定器械不可視為常態之飼養方法，並須於申請書中說明使用之正當性。
- (2)保定器械不可輕易做為動物操作或管理之用。
- (3)必須考慮可替代之物理保定方法。
- (4)以最短之保定時間完成實驗目的。
- (5)動物必須經過訓練(正面鼓勵之方式)後，才可使用保定設備，以適應執行人員及設備。
- (6)若動物無法適應，則必須從此實驗中移除。
- (7)依 IACUC 所決定之適當期間，必須設定動物觀察規範。
- (8)保定期間若發現動物有受傷或病痛，必須給予獸醫治療；若發生受傷、病痛或明顯之行為改變時，則必須暫時性或永久將動物從保定設備移走。
- (9)必須將保定之目的及所持續之時間，明確解說給參與實驗之人員瞭解。

(七)動物進行手術操作

1.手術操作可分為

- (1)重大手術操作(Major Surgical Procedure):穿透或暴露體腔之操作程序，或所執行之步驟最終會導致身體或生理功能遭受損害者。
- (2)輕微手術操作(Minor Surgical Procedure):所實施之操作步驟不會暴露體腔，且對身體功能不會產生損傷或僅造成些微地損害者。
- (3)非存活性手術操作(Non-Survival Surgical Procedure):動物在麻醉狀態復原前即被處以安樂死。
- (4)存活性手術操作(Survival Surgical Procedure):動物會自手術麻醉狀態中甦醒。

2.手術操作，為 IACUC 審查時須特別留意之事項之一，其所關注之議題包括:

- (1)手術操作程序的細節內容(例如:實際操作項目、手術前後動物之管理、無菌操作技術、操作步驟執行之先後順序)。
- (2)執行該項技術操作所選用之動物品種是否恰當。
- (3)執行手術操作程序的人員資格是否符合要求。
- (4)是否具備針對動物種類或特定手術程序所應有的設施。
- (5)在手術期間及手術後對動物監督照顧之措施。
- (6)有關人員職業健康與安全之注意事項。

3.對於計劃書中採用複合性重大手術操作(Multiple Major Surgical Procedure)需注意

- (1)IACUC 及獸醫師必須逐案評估。
- (2)不建議於不同之計畫書中，對單一動物進行此性質之手術操作。
- (3)必須評估了解此操作對單一動物其福祉之影響。
- (4)於一件申請案中，必須載明所有手術之步驟，且為此案之基本部分。
- (5)研究人員經過科學之驗證確定其執行之必須性。
- (6)有臨床上需求之理由。
- (7)核可後，IACUC 委員需特留意此案件，並經由持續評估瞭解突發狀況對動物福祉之影響。
- (8)只單為省錢，不可成為須做複合性主要存活性手術操作之理由。
- (9)術後照顧及觀察包含建立處理後及術後之動物狀況評估表。

(八)麻醉劑、止痛劑、鎮定劑之使用

- 1.若有使用，則需詳細填寫
 - (1)動物之品種、品系。
 - (2)使用之藥劑、劑量及投與途徑。
 - (3)操作人員。
 - (4)使用藥物時，必須考慮不會影響實驗之科學目的。

(九)有生物安全危害疑慮之物質(感染性、放射性、具毒性/致癌性之物質)之使用

- 1.使用感染性物質
需向機構生物安全委員會申請核可書(如:感染性生物材料輸出(入)使用同意申請書，或第二等級(含)以上染性生物材料易動(核備)單)之影本當附件。
- 2.使用放射性物質
 - (1)須向原委會申請「放射線物質許可單」才可進口放射性物質。
 - (2)人員須有操作核可證(如:原能會輻射防護人員認可證書，原能會放射性物質或可發生游離輻射設備操作人員輻射安全證書，考試院醫事放射師高考及格證書，財團法人中華民國輻射防護協會操作人員輻射安全訓練班結訓證書...等)才可操作相關之儀器設備。
- 3.使用具毒性/致癌性之物質
須提供學術性數據物質安全資料表(MSDS)，及/或文獻載明使用物質經體內代謝及/或分泌出動物體外後已不具毒性/致癌性之證明文件。
- 4.使用非醫療等級之化學物質及其他物質
 - (1)必須確保毒性及不想要之副作用，不會因為處理實驗動物而導入實驗中。

(2)必須考慮物質之等級、純度、無菌程度、PH 值、熱原反應性、滲透壓、穩定性、導入之位置及途徑、成份結構、相容性、導入之化學品或物質之藥物動力性、動物福祉及和使用物品相關之科學發表文章。

(十)疼痛或焦慮

亦為 IACUC 審查時須特別留意之事項之一

- 1.如何確認。
- 2.監測及減輕之評量標準。
- 3.使用降低疼痛或焦慮之措施，必須考慮不會影響實驗之科學效率性。
- 4.可參考農委會網站之「實驗動物疼痛程度之評估方法」。

(十一)動物提前中止實驗之標準(Criterion a for early removal)，即人道終點

- 1.一般均會要求研究人員提供於實驗過程中，對身體孱弱動物提前中止實驗之具體標準(如: 動物體重減輕%後、行動緩慢或沒有正常性之反射動作、無法進食或飲水...等)。
- 2.若以瀕臨死亡狀態作為動物實驗中止時機，則有許多臨床徵候是可以作為瀕臨死亡動物之判斷指標。這些典型徵候包含下列幾種現象:
 - (1)行動能力出現障礙，致使動物無法獲取食物及飲水。
 - (2)體重失重過多或消瘦。
 - (3)身體或精神感官反應遲頓。
 - (4)呼吸困難。
 - (5)無法保持站立姿態。

(十二)動物數量(Number of animals)

- 1.詳述實驗設計中各種實驗動物品種、品系及所需之隻數。
- 2.可提供計算表格，包括實驗組別、實驗物質劑量及各組所需之動物隻數...等計算欄位方便審查委員瞭解實驗設計及動物使用量之合理性。

(十三)實驗步驟敘述(Protocol description)

採間單扼要方式敘述實驗設計重點，如:使用活體動物做實驗/處理之方法，其中包括:實驗步驟、手術程序、術後照護、採血量、投藥劑量及導入途徑資料、任何產生疼痛或焦慮之步驟、毒性物質...等資料。

(十四)計畫摘要(Abstract)

簡潔明瞭的敘述實驗中使用動物之步驟，使所有委員能輕易理解實驗目的。

(十五)實驗結束後動物之處置方式

1.復原處置

- (1)復原後，若動物重複使用，需經獸醫師評估認可後才可執行。
- (2)實驗結束後，照護生命週期較長之物種之計畫書。
- (3)動物資源珍貴，若需將剩餘動物轉讓給其他實驗使用時，機構應建立轉讓機制(如:填寫動物轉讓申請書)，並於申請新實驗計畫書時當附件。

2.執行安樂死

- (1)不同品種動物，建議及禁止使用之安樂死方法，可參考農委會網站之「脊椎動物適用及禁用之麻醉及安樂死方式」
- (2)基於 American Veterinary Medicine Association(AVMA)委員會之建議內容，可被接受之安樂死方式，其認定標準包含
 - A. 引發最少疼痛、焦慮、不安或恐懼之感受。
 - B.在喪失知覺前所需之時間最短。
 - C.具有可靠性及非為可逆性之作用機制。
 - D.操作人員之安全性，人員情緒上之影響。
 - E.採用之方式對實驗之要求及目的不衝突，其中包括未來動物身體組織之利用性。
 - F.採用方式與動物種類、年齡及健康狀況不相衝突。
 - G.需考慮藥物若使用取得之方便性，為淪為人類濫用之可能性。
- (3)若有執行安樂死，則需詳細填寫
 - A.動物之品種。
 - B.執行安樂死之方式。
 - C.若使用藥物執行安樂死需再填寫:藥物之藥劑、劑量及投與途徑。

3.屍體處理方法

- (1)可自行處理:掩埋、化製、焚化...等。
- (2)委外處理:找合格處理廠商，以感染性廢棄物方式處理，其單據須留底存檔。
- (3)但均必須符合法令之規定。

三、實驗動物照護及使用委員會或小組

組成成員可包括

- (一)獸醫師/或有受過實驗動物科學及醫學訓練資歷/或有實務經驗/或於單位使用過相同品種動物之人員。

IACUC 獸醫師所擔任的角色依每個單位而異，有下列幾種模式:

- 1.動物實驗計畫書的第一個把關者:有些機構的 IACUC 委員並不一定有相關動物實驗的經驗，因此所有動物實驗計畫申請書，都先經獸醫師

初審或提供意見(如:手術麻醉、操作、疼痛評估、實驗技術、安樂死...等)後，才送 IACUC 委員審查。可請機構獸醫師先行初審。

2.PAM 執行監督者: 在計畫執行的過程，碰到關於實驗操作的人道考量(如保定、採血、投藥與腫瘤接種...等)、手術、麻醉與安樂死都需獸醫師提供諮詢及進行監督。

3.與 IACUC 其他委員一樣，獸醫師也可以是計畫審查委員。

4.機構的監督報告最後的審閱者。尤其在動物安樂死的部份。

(二)有動物實驗實務經驗之研究人員。

(三)非科學背景之內聘或外經驗人員。

(四)能代表對動物照護及使用有興趣，但非實驗動物使用者之公眾人物。

農委會之『實驗動物照護及使用委員會或小組設置辦法』(099.06.03 修正)中述明，IACUC 組成之必要成員(第二條)，應包括獸醫師或經中央主管機關指定動物實驗管理訓練合格之專業人員。

IACUC 成立的主要目的之一，就是「審核該機構進行實驗動物之科學應用。」(第三條、第一項)，而審查動物實驗申請書須留意以下之事項

(一)審查動物實驗申請書基本原則:

1.審查方式可依機構的組織架構做調整。

2.計畫審查應在透明、公開化的方式下運作。

3.因單位之 IACUC 成員可能為無給職，成員對 IACUC 之任務，應以不影響其在單位內之正常運作為主要考量。

4.IACUC 須設有執行秘書，接受申請案，匯整委員審查後之意見交給申請人，最後意見之總整理...等，文件之往返及彙總。

5.只有一份正式文件。

6.審查時最好採匿名方式。

7.審查案件時採利益迴避，即委員有參予之案件不可當審查委員。

(二)動物實驗申請書依屬性，審查方式可分為:

於行政院農業委員會，「實驗動物照護及使用委員會或小組」疑義釋(99年7月版)「二、為建立各機構照護委員會或小組之審查及年度監督報告提報機制：」中提及:

1.各機構之計畫若為單一計畫，由計畫提送機構照護委員會或小組負責審核申請表、發給審查同意書及提報年度監督報告。

2.若為統籌計畫，所有計畫執行及協辦(合作)機構，均須檢附申請人所屬機構照護委員會或小組審查同意書，其中至少1件應為實質審查者，其餘形式審查即可。監督報告自行協商由執行機構或1所實質審查機構提報，惟應避免重複或遺漏。

3.前項所謂實質審查係指對動物實驗申請表逐項審查者；形式審查則係指其他機構照護委員會或小組已作實質審查，且貴機構參考動物飼養

及應用地點判斷無須再作實質審查者，即可出具形式審查同意書；惟形式審查者不可填寫同意書英文部分或發給英文審查同意書，亦不可作為刊登國內科學學術期刊時證明之用。

案例：

1. 實質審查：動物實驗在機構內之動物房進行，則機構之 IACUC 需審查申請書。
2. 形式審查：動物實驗以動物飼養地點作為實質審查之機構，若動物實驗在 A 機構外之動物房進行，但 A 機構之研究人員有參與此計劃，可要求 A 機構研究人員將進行此計劃動物實驗之 B 機構的 IACUC 審查核可文件，提供給 A 機構之 IACUC 進行形式審查，但 A 機構之 IACUC 成員亦可到 B 機構的動物房，瞭解此計劃動物實驗進行之狀況或動物房飼養管理之軟硬體狀況。
3. 不審查：動物實驗完全委外(與 CRO 公司簽約)，則單位之 IACUC 不需審查申請書，但一般為確保實驗品質，則會派員(包括品保(QA)人員)至接受委託之機構的實驗室及動物實驗場所，進行相關之軟硬體稽核，並可要求該機構將此委託之動物實驗 IACUC 審查核可文件作為附件。年終送農委會之監督報告由接受委託之機構呈報即可。

(三)動物實驗申請書依參與審查人員形式，可分為：

1. IACUC 全員參予審查
2. 指定 IACUC 成員審查(最好是 2 人以上)，但其他成員亦可提供意見，若有重大狀況(如：複合重大手術，或動物使用量偏大的計畫)，可加開臨時會討論或改由全員參予審查。
3. 外聘專任審查委員審查，(如：國家衛生研究院(1)採付費方式(2)只參與案件審查，但不參與單位 IACUC 之其他任務)。
4. 外聘兼任審查委員審查，(一般 IACUC 之外聘委員，除參與案件審查也參與機構 IACUC 之其他任務)。

(四)動物實驗申請書依寄送方式，可分為：

1. 書面審查。
2. e-mail 審查。
3. 兩者並行審查。

(五)動物實驗申請書依時間順序，可分為：

1. 事前審查：
為一般原則即進行動物實驗前，須先向機構 IACUC 提出申請書，經核可後，才可訂購動物並進行實驗。
2. 實驗期中查核：(Postal Approval Management；PAM)

IACUC 成員或獸醫師於計劃申請書核可後，至實驗場所或動物房實地了解，研究人員是否有依計畫書執行動物實驗，尤其是關於動物福祉(手術、麻醉、安樂死...等)及人道早期終點部份。所以 IACUC 委員、獸醫師、動物照護者及符合規定之工作人員均可參與 PAM 此過程也可被用作為一種教育方式

(1)PAM 執行之方法有:

- A.申請書之持續複閱
- B.實驗區域之稽核(可視同規範要求之稽核或獨立執行稽核)
- C.獸醫或 IACUC 委員檢視選出之實驗步驟
- D.由動物照護人員、獸醫師及 IACUC 委員進行動物觀察

(2)有效之監督策略包括

- A.檢查手術執行區域，包括麻醉設備使用、適當的無菌技術及管制物質之處理和使用
- B.審查和計畫書相關的健康和安全問題
- C.審查麻醉和手術記錄
- D.定期檢討影響動物的不利或意外的實驗結果
- E.審查實驗室之執行及程序和核可之計畫書內容是否一致

3.年底審查:

於每年年底時，填寫「動物實驗管理小組監督報告」，將單位今年度之實驗相關內容提報農委會，須特別留意預實驗前預估和實際使用動物隻數之差異。

由以上之敘述可知實驗計畫書之填寫詳實與否及 IACUC 審查實驗計畫申請書之效率及方式，都將影響到進行動物實驗之研究計畫，故不可不小心處理。