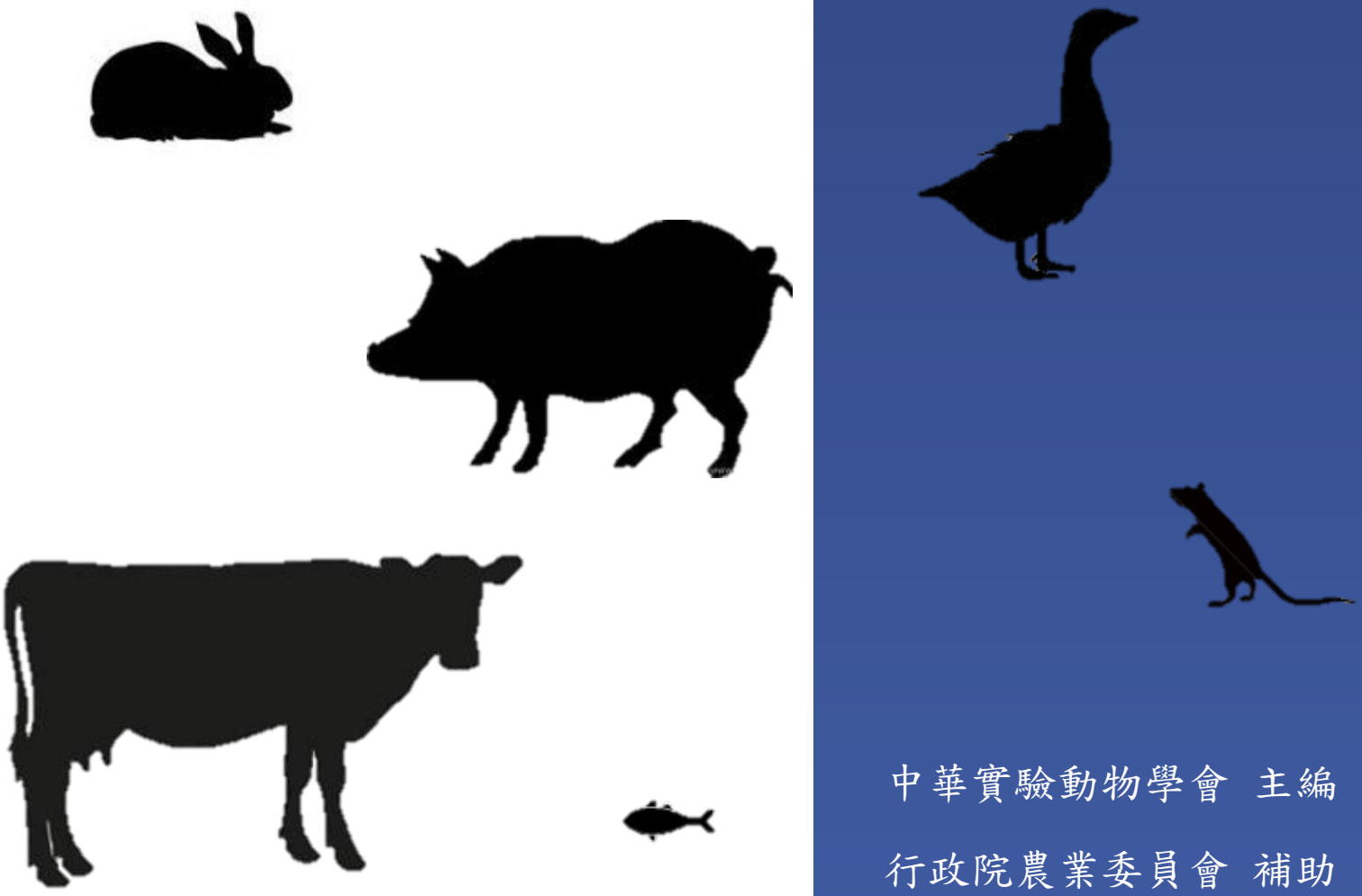
2018 年

實驗動物科學(基礎篇)



中華實驗動物學會 主編

行政院農業委員會 補助

目錄

序言 我的實驗動物之路-宋永義名譽教授……P 3

序言 貢獻所學，為我國開創實驗動物學以支援生技產業發展-洪昭竹博士…P16

第一章 緒論……...P21

第一節 實驗動物發展的歷史

1.1.1 國外實驗動物發展的歷史
1.1.2 國內實驗動物發展的歷史

第二節 實驗動物與生醫發展相關性及價值

第三節 實驗動物發展現況

1.3.1 國外實驗動物發展現況
1.3.2 國內實驗動物發展現況

第四節 實驗動物未來的發展

第二章 動物福祉.....……...P56

第一節 動物福祉的歷史演進

2.1.1 歐盟實驗動物保護及實驗管理規範
2.1.2 美國實驗動物保護及實驗管理規範
2.1.3 日本、韓國實驗動物保護及實驗管理規範

第二節 3 Rs 的內涵

2.2.1 替代
2.2.2 減量
2.2.3 精緻化

第三節 結語

第三章 管理篇.....……P83

第一節 實驗動物物種 ……P85

3.1.1 常見的實驗動物
3.1.2 國內特有的實驗動物物種

第二節 實驗動物的照護：標準訂定的理論基礎 ...……P101

3.2.1 總論
3.2.2 飼養與管理人員之編制與責任
3.2.3 飼養環境條件

3.2.4 營養

第三節 實驗動物的遺傳控制與育種 ……P126

3.3.1 育種／保種
3.3.2 常見囓齒類實驗動物遺傳模型
3.3.3 遺傳控制
3.3.4 紀錄
3.3.5 結論

第四節 實驗動物設施的功能及管理 ……P181

3.4.1 飼養設施管理
3.4.2 基礎飼養環境
3.4.3 動物飼養管理
3.4.4 物料管理
3.4.5 設施安全衛生
3.4.6 動物購買及健康檢疫
3.4.7 設施與物件潔淨
3.4.8 職業安全衛生
3.4.9 教育訓練

第五節 動物實驗設計 ……P204

3.5.1 前言
3.5.2 統計學
3.5.3 實驗設計
3.5.4 實驗設計的類型

第六節 計畫申請、審查與監督管理 ……P240

3.6.1 實驗動物使用與管理之法源及概況
3.6.2 實驗動物照護及使用委員會之組成與職責
3.6.3 動物實驗計畫書之申請與審查
3.6.4 審查通過之動物實驗計畫書的監督管理

第七節 醫療照護管理 ……P269

3.7.1 對實驗動物過敏以及人畜共通疾病的防範
3.7.2 醫療處置與照護
3.7.3 動物福祉的評量基礎以及苦痛的減緩、防範與終結
3.7.4 實驗動物的健康與疾病監測
3.7.5 手術

附件一 中英名詞對照表及辭彙注解 ……P311

編審委員 ……P325

序言 - 我的實驗動物之路

國立臺灣大學動物科學技術學系 宋永義名譽教授

一、初識小鼠

過去畜牧系出身者為改良家畜進行之動物實驗大多以其動物當實驗動物，至1963年2月進入日本東京大學家畜育種學教室(現獸醫繁殖育種學教室)就讀大學院修士課程(研究所碩士班)，發現研究室飼有3頭山羊與一間在地下教室的小鼠房，賞識以實驗動物替代進行改良經濟生產家畜之實驗研究。總之在市區內的大學只能做實驗室研究(lab. work)，而諸家畜飼養於離東京上野JR 98公里遠之岩間附屬牧場做牧場實習(field work)。研究室有技士工友負責動物飼養管理，有趣的是逢星期例假日技士愛休息，於學期開始時由教授(滿45歲前)、副教授、助教(PhD)與以下除技士外所有研究室之學生、研究生隨機配對訂定星期例假日之排班出勤，研究室學生不多，必定會與助教以上老師配對排班，也欣逢教授滿45歲之榮退，值班後還組成棒球隊遠赴岩間牧場與牧場隊交流比賽慶祝教授畢業排班。

時研究方向在如何增加泌乳量與泌乳效率。泌乳山羊每日擠乳時先以如測人血壓之包帶(bandage)包裹乳頭送氣加壓測出出乳時壓力為乳頭乳管括約肌收縮力大小，另以有刻度圓錐尖頭棒插入測定乳管口徑大小，收集乳頭之乳管要大與能鎖住大乳量之改進乳頭基礎資料。另一面，每週二上午要將山羊帶進實驗室上手術三角架上供教授手術開刀切下一小塊乳線組織，隨即分由諸研究生分別供組織切片、測定組織呼吸商(RQ)、DNA、RNA量等與泌乳週期有關資訊。

小鼠則供學生遺傳育種之實驗，諸如交配前母鼠生殖週期之膣抹片(smear)觀察、生殖細胞形成(Oogenesis & Spermatogenesis)染色體觀察等lab work。另於實驗室之field work方面則以大、小體型鼠雜交F1、F1自交與返交後F2之雜交優勢、與3~4代近親交配之衰退等各性狀之變方分析、求出遺傳率等諸方法為改良選拔經濟生產動物之理論基礎。高遺傳率性狀以個體選拔便有效，省錢省力。

對低遺傳率性狀之選拔則需以後代選拔或家系選拔較有效而需投入較多時間、物力、與人力。

研究室學生除應修學分(單位)外每週有 2 小時無學分讀書會，由一位博士班高年級生主持帶入室新生面對面輪讀，開始碰觸 D.S. Falconer(1960)著數量遺傳學入門(Introduction to Quantitative Genetics)。Falconer 繼 J. Hammond 教授之退休成為蘇格蘭愛丁堡大教授時名噪一時，因前者與後者時常在基因表現與選拔方式上針鋒相對。Hammond 理論上主張在優良環境下使基因盡量表現後選拔始有效，而 Falconer 且以多量小鼠的交配實驗與選拔，打破傳統理論發表在較差環境下選拔後改進其生長環境更能發揮優秀基因的表現。Falconer 亦曾師 R.A. Fisher 於實驗動物試驗之試驗設計與統計分析常引用 Fisher 文獻。 為節省動物試驗時之動物頭數而不失準確性時各處理組的組內頭數都落在 5,6~10 頭間，係依據樣品數與其樣品平均之標準偏差之變化變低而來。如圖 1 (模擬自 Fisher, 1990)。

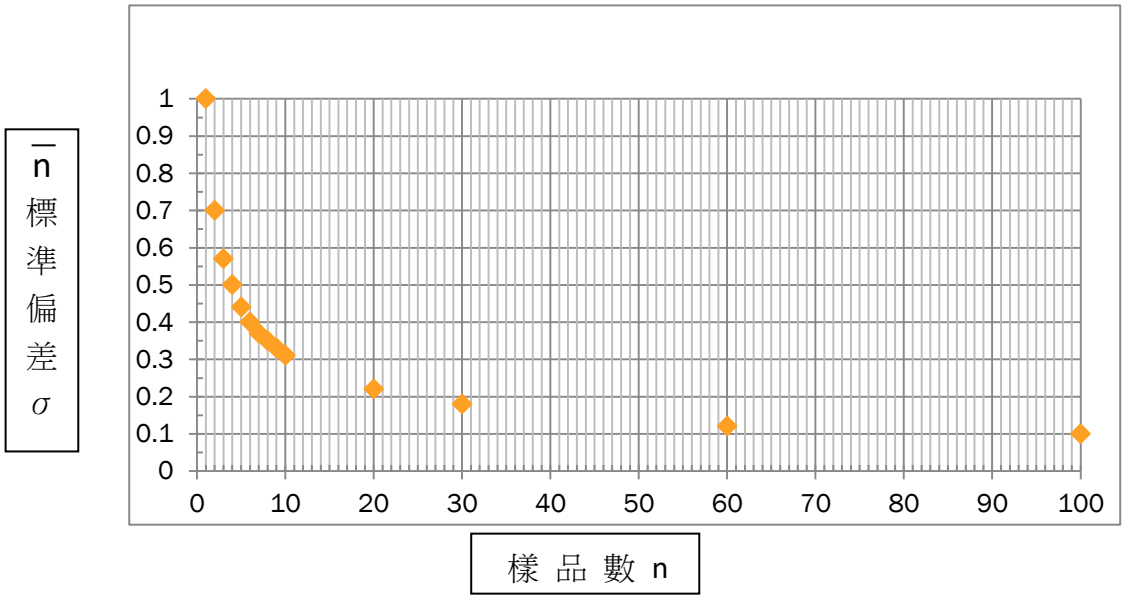


圖 1. 樣品數 n 與其樣品平均之標準偏差關係圖

如圖 1,樣品數愈多即 n 愈大其平均之標準偏差 σ 變小，亦即其樣品平均之準確度愈高。但 n 數自 10 頭增加到 20 頭其準確度之提高已有限(＜0.1σ)，尤將 n 增加到 30 以上時並不相對增加其準確度，意為已足以代表其母族群之結果故將此等族群稱孟德爾族群(Mendelian population)。

是時如何增加動物蛋白質之生產為研究室主方向。包括不殺生可得的蛋白質生產知以泌乳生產最符合經濟效益，早已瞭解小鼠乳腺發育生長與發情、性成熟、懷孕、分娩、泌乳、21 日之再發情等諸變化之變方分析與推估遺傳率為改進增加泌乳量與泌乳效率之手段。惟只剩下以實際歷代選拔結果應證過去紙上談兵的變方分析推估產乳遺傳率之正確性，此課題需在 4 年內完成以便在 1968 - Tokyo, Japan 之第 XII 屆國際遺傳會議(International Congress of Genetics, XII)由教授統轄幾十年來以小鼠乳腺增加泌乳效率成果做一總結。義不容辭我以「マウス乳腺の核酸とくにリボ核酸量に及ぼす選拔近交の效果 (The effect of selection and inbreeding on the ribonucleic acid content of mammary gland in mice.)」為題目完成碩士、博士學位論文。經博士後研究於 1969 年 11 月 1 日承台灣大學畜牧系李登元老師之邀回系任教，應聘長期發展科學委員會(簡稱長科會係國科會前身現科技部)客座副教授待遇至少 2 年，長科會以補助來回機票+每月研究津貼 NTD4,000 元之優惠待遇號召國外任博士後研究以上之學人歸國任教。

二、小耳種到李宋迷你豬

回台大入畜牧系李登元教授領導之畜產研究室當副教授，時自日本帶回許多 CFW 系(平均胎子數 7~8 頭)小鼠脫脂乾燥乳腺組織材料，立即申請長科會研究計畫失敗。因當時長科會以審核醫學與基礎生物為主，有關農業生產科技分由農復會(Sino-American Joint Commission on Rural Reconstruction，JCRR)；中國農村復興聯合委員會：現農業委員會)審核，且值經濟起飛如何提高諸家畜之生產力始謂王道，那愛以實驗動物當研究材料。

1970s 初，研究室李老師還曆研擬退休前大計畫，研究室同仁以李老師撰大學用書家畜各論(李, 1974)中提到本土豬有小耳種小型豬，因其經濟生產效率不如現普遍飼養之改良種洋豬似已滅種，尋找小耳種豬利用其小型豬優勢復育成生醫用實驗動物不失為 huge project，1974 年申請國科會計畫成功。1975 年 5 月幸逢系營養研究室楊清白教授率隊申請反共救國團南橫生物資源徒步探勘隊成功，

我帶研究室助理陳聯民(已故馬來西亞僑生係與戴謙研究生劉瑞珍助教同班同學)即時加入探勘隊，尋找在平地已消聲匿跡的小耳種在偏遠深山區原住民是否保有。5 月 26 日自屏東關山出發經利稻山莊、向陽、埡口山莊等利用救國團設施過夜，經天池、梅山 3 天行軍到旗山後搭乘客運公車經南化、新化回到台南。團隊人員及路徑如圖 2，惟只在梅山部落發現數頭圈養非小耳種豬外全程未見其他豬隻，驚惶課本上的小耳種小型豬已在台灣絕種。但如何完成國科會計畫茲事體大，最後寄望於封閉的離島蘭嶼。7 月初李老師、我加碩士班研究生戴謙自台東乘 9 人座小飛機到達蘭嶼，下塌海邊紅頭村旅館，發現達悟族部落滿地都是小耳種小型豬俯拾可得。立即拜訪老村長洽購 2♀1♂離乳小豬，單為此 1 小公豬費時近 2 小時，因達悟族的傳統只能賣出母豬給他部落，一旦賣出公豬全部落的豬都會跑往他部落云，最後以 3 隻 3,000 元高於台灣市價 5 倍成交完成引種。

圖 2. 台大畜牧系營養研究室組成南橫生物資源徒步探勘隊隊員、行程路徑。

小耳種小型豬進畜牧系豬舍後情況良好，急速連繫農委會畜試所台東種畜繁殖場施義章場長幫忙代購 3 隻蘭嶼小耳種母豬後由戴謙與劉瑞珍助教前往台東場接回，以此1♂5♀進行封閉式育種純化小耳種小型豬，開發為生醫用實驗動物，國科會生物處賡續計畫支持 7~ 9 年。其間已供應台大醫院胸腔外科醫師肝移植

前須通過大型實驗動物移植 10 例成功慣例，及汀州路三軍總醫院胸腔外科心臟移植前大型實驗動物移植試驗 10 例成功。1979 年畜產試驗所台東種畜繁殖場自蘭嶼大量引進小耳種小型豬進行異地保種並深入研發確立實驗動物用豬。1980 年台大小耳種豬導入白色大耳之藍瑞斯(Landrace)洋種豬，自 F1 選留白色者固定育成商業用白色小耳種實驗動物稱李宋豬(Lee-Sung strain)如圖 3。

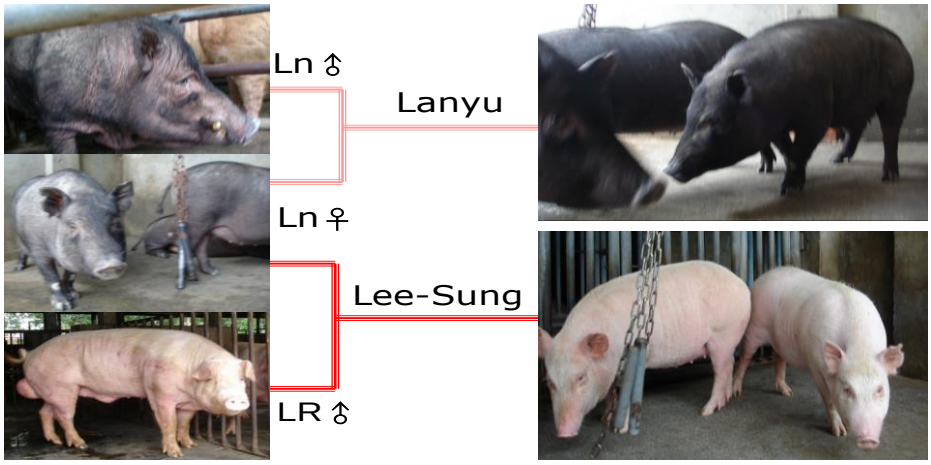


Fig.3. Lee-Sung strain is brought up in NTU

1983 年參加於東京召開之第 5 屆世界家畜生產大會(5th WCAP, Tokyo, Japan.)發表 " A new miniature pig Lee-Sung strain in Taiwan."(Proc. 5th WCAP,1:67-68. Tokyo, Japan.)做為我國實驗動物迷你豬的開發大計畫之總結，並感謝國科會的長期支持。5th WCAP(1983)公諸於世後隔年，承日本實驗動物誌邀稿李宋豬育成經過竟然成為封面標題如圖 4。

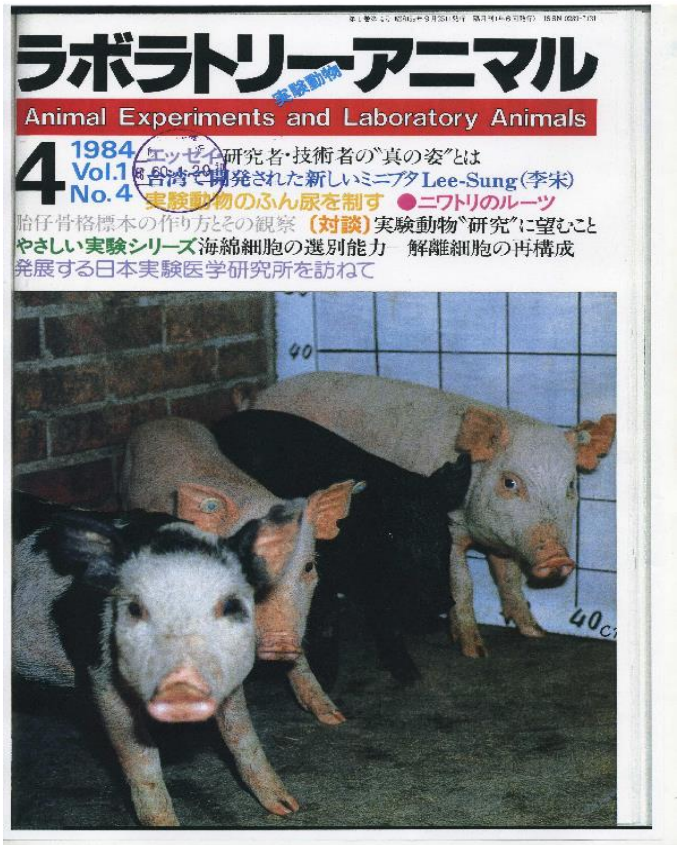


圖 4. 小耳種 B♀ X 蘭瑞斯 W♂→ F1(W) X F1(W)→ F2; 2W,1B,1 Spot.

1990 年為回答 Dr. I.L. Mason(editor of A World Dictionary of Livestock Breeds, Types and Varieties.)我國小耳種小型豬名稱何其多之釋疑，由畜試所遺傳育種組組長吳明哲博士提議因現存小耳種豬、小耳種小型豬、台灣迷你豬李宋豬等均來自台灣離島蘭嶼鄉故應以其棲息地命名正名為蘭嶼豬(Lanyu pig)。1995 年台大畜產系實驗動物小耳種迷你豬與李宋豬轉交台大農場畜牧組飼養管理，永續保種與支持實驗研究及推廣，2015 年台大動物科學技術系朱有田教授申請農委會「李宋豬」新品種命名登記成功，繼畜試所由蘭嶼豬所開發之「蘭嶼豬」、「花斑豬」、「迷彩豬」、「賓朗豬」，「李宋豬」正式列名入實驗動物迷你豬行列。

三、規劃國家實驗動物中心

1980s 初，由中研院動物所召集全國各大學有關動物科系老師 30 多人於國科會會議室開會決定於中研院內新徵收民地蓋國家實驗動物中心(實驗動物中心)，強調生物技術時代國內需有自己生產供應實驗動物之設施，大家贊成並同

意應及早籌建惟未提到編制人員問題。過幾年後未見國家實驗動物設施只聽聞國科會生物處田蔚城處長自美國邀請黃坤正博士回國規劃云。

1987 年 7 月國科會生物處來電希能規劃國家實動物中心，我回答我不願意蓋一無編制使用人員稼動之蚊子館研究棟，後由林榮耀處長接電話指需面談定奪。時國科會在廣州街我立即拜訪也見到要建立實驗動物中心設施行政院公事; 略謂『承台府字 xxx 號文 ---興建國家實驗動物中心計畫由國科會負責執行，中研院、教育部、衛生署協辦。』，行政院俞國華院長發函稱承台府字便知由中研院發文總統府轉交行政院執行，於國科會言等於是命令。深談後我以國家實驗動物中心計畫召集人(coordinator)受聘承接黃坤正辦公桌位，但上班時、日不限與萬雄博士(農學)及曾文賓醫學院教授兩顧問同一室。我決定答應徵召承接計畫首要在承諾可依規劃要求編制人員，其次是在國科會上班時、日不限的好處外另一方面是有關建築師與發包營建等事務已確定要我不必煩腦此等難題即刻專心規劃，惟設施規劃中費宗澄建築師(宗邁建築事務所)會隨時提供諮詢。不久，國科會搬入如今和平東路科技大樓，3 個月後須向陳履安主委提出計畫簡報。

事態緊急，迅速整理過去規劃檔案，幸好各種大小實驗動物需求量資料均在，也發現最初規劃案似由國外顧問公司所策劃，其規模之大如同建立猿猴中心(Monkey Center)，亦等同斯時立法院正通過行政院新設環保署，編制規模等龐大預算而未過。另一修正案以中研院為實驗動物中心所徵收土地面積規劃，同樣罹於規模過大供需不符而未通過。職是之故，立即拜訪主管國家實驗室之國科會鄧啟福副主委，請教年度國科會計畫最高款額限度? 鄧副主委親切指示大者如建於新竹的同步幅射裝置計畫大到數十億，但像蓋國家實驗動物中心算一般設施徵收土地費不計就是 3、4 億。很清楚，蓋國家實驗動物中心不是規劃好再找錢，而是看有多少錢再決定規模大小才是正道。

起初以生產囓齒目+兔形目規劃使用一半徵收土地(以下簡稱土地)，經平面圖比對所需面積已超過原 1/ 2 再加 1/4 土地，以坪數估計建築費也超過 5、6 億不符預算，只好放棄兔子決定以生產小鼠、大鼠、倉鼠與天竺鼠四類大宗囓齒目

使用 1/2 土地，並與中研院研究員家眷宿舍鄰接處留 50m 長樟樹林區屏障為設施北端邊界。規模既定，各鼠飼育區以需求量分別劃出大、小鼠、倉鼠、天竺鼠飼育房，加部分器具清洗區與通道為隔絕污染之乾淨區。一般設施之污染區包括排水與廢棄物處理在後端，進、出貨區在旁，行政辦公、會議室與人員進出大門位設施前端向南。地下 1 樓，地上 2 樓+半樓機器房，屋頂排氣處理機等完成平面簡圖。9 月於主委簡報室進行 15 分鐘設立國家實驗動物繁殖及研究中心(實驗動物中心)規劃簡報，陳履安主委首肯後即令速向行政院報備動用中美基金。

實驗動物中心建案既定，內部各鼠房隔間、大繁殖區與研究室配置與動線等，由生物處邀請 3 位美國教授與 1 位法國教授來台，承辦費宗澄建築師亦參與各次座談會檢視並修正規劃。1988 年 7 月行政院於圓山飯店召開國家建設研究會(國建會)，國科會生物處提名推薦 2 位美國學人，即主管實驗動物研究室之南卡大副教授洪昭竹博士、北卡大副教授張哲章博士回國參加國建會設立國家實驗動物中心研究小組之專家學者會議。總結國建會專家學者結論為因應生物技術時代，實驗動物設施係推動開發生物技術研究生技產品的必備基礎設施，國家亟需預先設立國家實驗動物繁殖及研究中心(國動)，拋磚引玉展示投資發展生物技術產業之決心。國建會後國動設施工程加速，時行政院第六組來電話要求人員進用須有逐年進用表。我於電話中感謝指正確實所言老鼠不可能一天就進滿，故飼養工愛依老鼠進住數量逐漸任用，惟高階(學、碩、博士)人員不易聘用須即時尋覓，翌日親自將人員逐年進用表送達行政院。第一批聘用黃彥智與林協興 2 位，並暗自竊喜國動真的會「動」耶。

國動設施工程進入尾聲，於國科會內偶遇林榮耀處長告知需使用中研院徵收之另一半土地規劃國動第二期設施。 第二期建設應以兔、狗、與小型豬之較大型實驗動物為主。經評估需求量與所需面積知只夠容納兔子與狗，小型豬則有賴畜產試驗所能供應。也請美、法各 1 位教授來會諮詢策劃平面構圖寫成計畫案，惟中研院吳大猷院長突來電召見陳履安主委略謂所餘土地中研院將自用，第二期規劃案自然歸零。

國動設施即將完成，為使用執照之需要中研院由研究員眷屬宿舍婦女會出面召開第 1 次聽證會或稱說明會，林處長率生物處資深專員 1 名及我與會。他們質疑怎能在院區內飼養眾多人人喊打的過街老鼠會影響居住環境，經我們以幻燈片秀出實驗用小鼠、大鼠的乾淨可愛與地板洩水孔防蟑螂侵入裝置保證環境絕對乾淨與生物安全，於部分釋疑與質疑下散會。第 2 次由社會所瞿海源所長召開說明會，對實驗用小鼠之乾淨度與生物安全已有共識，但質疑為何蓋在院區內? 經說明此設施自徵收土地至建立設施均由中研院發動以應院內實驗動物之需求，惟當日無動物所研究人員參加表示贊同故要求再一次召集有關使用實驗動物各所參加公聽會。天賜良機，第 3 次說明會研究院同人滿座，且發現中研院李崇道副院長亦在座。召集人社會所所長說明前 2 次經過與這次會議便須決定歡迎或拒絕後有研究員表示贊成，惟因設施機房稼動時影響環境噪音時如何解決。未待我們回答李崇道副院長發言「表明自己是獸醫病理學博士，欣慰大家對實驗動物的乾淨度已有共識，至於噪音實驗動物也有嚴謹規範，但若館外有影響環境寧靜時我們要求立即改善。」語畢響起掌聲，接著由國科會林處長回答稼動而影響環境時一定接受中研院意見立即改善。召集人見無其他意見下以若滿意國科會的回答請以掌聲表示歡迎，結果掌聲雷動、散會。在回國科會路上林處長告知規劃國動計畫要改為國動籌備計畫你的計畫召集人也改成國動籌備處主任，我回答當時是答應規劃沒談籌備，林處長曰「那你就要立即找人」。

國動籌備處主任人選於國建會提名推薦 2 位學人時便有腹案，於今能否自美國順利挖角才是問題。我國留美學人中不止南卡大與北卡大 2 位實際從事實驗動物研究室專職副教授外另有位教授 X。1988 年 8 月拜訪北卡大張哲章副教授咨詢人選時研究室教授也一起參加討論，結果當我問到教授 X 時教授很坦率的說 "He's like an eel"。美國教授坦率的一句話確定國動籌備處主任人選鎖定南卡大洪昭竹教授，概洪教授 5 年前曾回國應聘中興大學客座教授 2 年也熟悉國內行政事務。與林處長討論向美國挖角可能要有月薪近 10 萬才能開口，當時以最高客座教授待遇月薪 7 萬元起底，加長興街學人宿舍、生技中心顧問等、還要洪教授有

回國貢獻所學開創實驗動物學支援生技產業意志始克有功。天賜良機，1989 年成功徵聘洪昭竹教授回國接任國家實驗動物繁殖及研究中心(國動)籌備處主任，擔當建設國動使順利稼動運轉生產的重任。

1990 年春林處長告知我已改聘為不管計畫的顧問至年底止，於年內與日本交流協會合辦在日本召開台日實驗動物研討會(第 14 回日華科學技術協力 Seminar--實驗動物 Symposium)。我以台方召集人台灣大學教授函請東京大學河本 馨教授為日方召集人，後被日政府在日本打官腔說台大非東大對等大學，並換成明治大學實驗動物研究室長澤 宏教授為召集人，此 2 位教授都是東大同研究室前 2、3 期前輩。研討會邀請日方 3~ 4 人發表實驗動物有關研究課題。我方代表除我發表台灣的新迷你豬外，最重要的是要國動洪昭竹主任向國際秀出國動情況，陽明大姜安娜菜鴨之人 B 型肝炎抗體，榮總朱廣邦人第九因子轉植豬，屏科大張甘楠教授，畜試所戴謙所長等計 6 位於東京竹橋會館召開兩國 1 日研討會。開會前 2 天由日本核銷、後 3 天參觀行程由國科會支出。研討會後翌日前往京都特參訪東大同研究室大前輩京都大醫學院實驗動物研究室山田淳三教授後陸續返國，完成在國科會有關實驗動物的最後工作。

四、後　　語

2018/3/2 實驗動物學教科書編審小組第一次專家會議指示本人為實驗動物學教科書第一章緒論(王佩華教授撰寫)之 mentor 並愛有 5A 回憶錄，自 4/1 開始邊寫邊反省自己對實驗動物貢獻實鮮。惟聞國動將搬離至國家生技院區 G 棟國家實驗動物中心新設施，故該回憶的是回國學人洪昭竹教授接任國動籌備處主任後之披荊斬棘稼動國動生產的經緯，為使此第一國動的歷史不留白乃以「我的實驗動物之路」拙文共襄盛舉。

附錄"我的實驗動物之路"參考文獻

一・ 初識小鼠

(A)期刊論文：

1. 宋永義,1967.マウス乳腺の核酸とくにリボ核酸量に及ぼす選拔近交の效果 I.乳腺組織中の DNA,RNA 量の泌乳盛期における變化.日畜會報 (8):328-333.
2. SUNG,Y.Y.,1970. The effect of selection and inbreeding on the ribonuc-leic acid content of mammary gland in mice II. Effect of selection and inbreeding on the RNA/DNA ratio. Jap.J.Zootech.Sci.,41(4):197-208.

(B)研討會論文：

1. 宋永義,內藤元男,1967. マウス乳腺組織中の核酸,特に DNA 當り RNA 含量に及ぼす選拔近交と選拔の效果. 日畜會報 38(9,增):91.
2. NAITO,M., J. Nagai, M. Yosida, T. Chikamune, Y.Y. Sung,1968. Effectti-veness of selection and inbreeding upon growth and function of mammary gland in mice. Proc.12th ICG,1:282. Tokyo, Japan.

(C)專書及專書論文：

1. Falconer,D.S.,1960. Introduction to Quantitative Genetics. Oliver and Boyd, Scotland.
2. Fisher,R.A.,1990. Statistical Inference and Analysis / Selected Correspondence of R.A. Fisher, J.H. Bennet ed.,p234. Clarendon Press., Oxford.

二・小耳種到李宋迷你豬

(A)期刊論文：

1. 李登元,宋永義,劉瑞珍,1976. 小型豬選育 I.台灣省本地小耳種豬性能之初步觀察報告. 中畜會誌 5(1,2):30-42.
2. 李登元,宋永義,陳聯民,1977. 小型豬選育 II.本省小耳種豬自飼與手飼之生長發育比較. 中畜會誌 6(3,4):1-5.
3. 李登元,宋永義,1979. 小型豬選育 III.本省小耳種豬近親配種之近親系選拔. 中畜會誌 8(3,4):109-113.
4. 李登元,宋永義,黃添美,1980. 小型豬選育 IV.本省小耳種豬近親配種之近親系選拔(續). 中畜會誌 9(3,4):153-156.
5. 李登元,宋永義,黃添美,1982. 小型豬選育 V.本省小耳種豬近親配種之近親系選拔(續). 中畜會誌 11(1,2):41-44.
6. 李登元,宋永義,黃添美,1983. 本省小型豬商業化之雜交試驗. 科學月刊 11(10):939-944.
7. 宋永義,1984. 台灣で開發された新しいミニブタ Lee-Sung(李宋). ラボラ

トリーアニマル 1(4):3-8.
8. 宋永義,黃添美,李登元,1986. 開發本省小耳種豬為實驗動物之研究--諸生理值. 台大農研報 26(1):45-54.
9. 王佩華,劉英修,宋永義,鄭位明,姜延年,2004. 台灣本地小耳種蘭嶼豬及李宋系豬粒腺体 DNA 分切型之研究. 中畜會誌 33(2):117-125.
10. 王佩華,黃添美,宋永義,姜延年,2004. 台灣本地小耳種與外國種豬血型之研究. 中畜會誌 33(3):183-194.

(B)研討會論文：

1. LEE,T.Y., Y.Y. Sung, T.M. Huang,1983. A new miniature pig Lee-Sung strain in Taiwan. Proc. 5th WCAP,1:67-68. Tokyo, Japan.
2. 宋永義,李登元,劉瑞珍,陳聯民,1988. 改良台灣小耳種豬為實驗動物. 第一屆畜禽遺傳育種研討會專輯:118-134. 畜試所, 新化, 台南.
3. 宋永義,徐淑芳,楊世華,1988. 小耳豬李宋系種原庫之建立. 中畜會誌 17(3,4):120.
4. 劉英修,宋永義,l990. 李宋迷你豬睪丸粒腺体 DNA 之製備及限制分切型. 中畜會誌 19(增刊):9-10.
5. SUNG,Y.Y., T.Y. Lee, T.M. Huang, P.H. Wang, Y.H. Liu, 1992. Develop-ment and utilization of Small-ear pig and Lee-Sung miniature pigs in Taiwan. Proc. Intl. Synpo. on Chinese Pig Breeds,(ed.CHEN Runsheng):550-555. NE Forest. University, Harbin, China.
6. 鄭位明,宋永義,王佩華,吳東益,1996. 迷你豬牙齒萌發順序之研究. 中畜會誌 25(增刊):108.
7. 吳明真,王佩華,林德育,鄭位明,宋永義,1998. 小耳種李宋系迷你豬第二類淋巴球抗原基因多態性之研究. 中畜會誌 27(增):102.
8. SUNG,Yung-Yi, Hsien-Pin CHU, Pei-Hwa WANG, Wei-Ming CHENG, Yan-Nian JIANG, Kuen-Jaw CHEN, Ming-Che WU, 2010. The Past and Future of Lanyu Mini-Pig. Symposium of Minipigs in Biomedical Research, Aug.21~22, 2010. Medical College of National Cheng Kung Univ., Tainan, Taiwan.

(C)專書及專書論文：

1. Mason, I.L., 1969. A World Dictionary of Livestock Breeds, Types and Varieties. 2nd ed., Farnham Royal, Bucks, England. p174.
2. ibid, 1988. ibid. 3rd ed., CAB International. p210, p224.
3. Wu, M.C., H.L. Chang, C, Tai (eds), 1992. Genetic Resources Information of Native Livestock and Poultry Breeds in Taiwan. Taiwan Livestock Research Institute, Hsinhua, Tainan. 134pp.
4. Mason, I.L., 1996. A World Dictionary of Livestock Breeds, Types and Varieties.

4th ed., Wallingford; CAB International, p167, p170, p180.
5. Porter, V., 2002. Mason's World Dictionary of Livestock Breeds, Types and Varieties. 5 ed., p233, 234, 237, 281. CABI Pub., NY.
6. 李登元,1974. 大學用書家畜各論(下) p22, 國立編譯館出版,台灣書局發行。
7. 李登元,宋永義,1980. 小型豬選育. 台大畜牧 6:5.
8. 宋永義,1983. 參與第五屆世界畜產會議報告--綜合及其他. 中畜會誌 12(1,2):22-23.
9. 李登元,宋永義,黃添美,1983. 台灣新育成的李宋系統迷你豬. 農牧旬刊 57(12):12-14.
10. 宋永義,1984. 第五屆世界畜牧生產會議. 科學月刊 12(2):142-143.

三・規劃國家實驗動物中心

(B)研討會論文：

1. SUNG,Y.Y., T.Y. Lee, T.M. Huang, P.H. Wang,1990. A new miniature pig-Small ear and Lee-Sung strain in Taiwan. Proc. 14th Seminar on Sci. & Tech. --Laboratory Animals:1-15. Interchange Association Japan, Tokyo, Japan.

(C)專書及專書論文：

1. 洪昭竹,宋永義,李協興,1989. 國科會實驗動物繁殖及研究中心之規劃. 科學月刊 17(7):689-693.
2. 洪昭竹,宋永義,1990. 基因轉殖動物之研究及利用. 科學發展月刊 18(5):575-580.
3. 宋永義,1991. 第 14 回日華科學技術協力 Seminar--實驗動物 Symposium について(上). アニテックス 3:47-49.

序言-貢獻所學，為我國開創實驗動物學以支援生技產業發展

進階生物科技(股)公司 洪昭竹 博士

一、實驗動物學

何謂「動物實驗」? 凡使用動物進行任何科學研發之程序，皆可稱之動物實驗。而使用之動物，無論是脊椎或無脊椎動物，皆稱之實驗動物。大部分的動物實驗，以醫學、生物學、獸醫學及農學為主。在生物學、獸醫學及農學領域的動物實驗，皆以相關的動物品系為主，取得相關資料，以改善該生物品系之特性為目的。但大部分的實驗動物，皆應用於醫學研究及安全性測試，以動物來作為人類的替代品或特殊疾病模式。

西方的醫學起源於希臘。公元 400 年前，第一本醫學手冊 "Corpus Hippocraticum" ，即有描述解剖及生理實驗。高蘭 (Galen, 130 ~ 201 A.D.) 是第一位傑出的醫生和生理學家，它在羅馬執業時，即利用豬、猿猴及狗作為醫學研究的對象，而其研究結果被他利用來作為治療的基礎。到了 15 世紀文藝復興，實驗醫學及生物學慢慢活躍起來，從起初的單純解剖，到後來有生理學之延伸。進入 19 世紀之後，隨著醫學的進步及發展，動物實驗更是呈倍數成長，尤其一些重要的醫學發現及藥物開發，更促進實驗醫學及動物實驗之進步與互動。19 世紀末，大部分的實驗動物皆取之於家畜。但進入 20 世紀之後，由於多種純品系小鼠（mice）及大鼠（rat）之育成，因其具有特殊的遺傳特性及疾病模式，而成為生物醫學界的寵兒。目前在科學界，其所使用的實驗動物的數量及種類，都與該國家生物醫學的進展成正比。

二、國家實驗動物繁殖及研究中心之設立

1980s 國科會生物處規劃國家實動物中心，並於 1988 年邀請本人及相關專家學者回國參加設立國家實驗動物中心研究小組之專家學者會議，該次會議結論為實驗動物設施係推動開發生物技術研究生技產品的必備基礎設施，國家亟需預

先設立國家實驗動物繁殖及研究中心(國動)，拋磚引玉展示投資發展生物技術產業之決心。

本人在台灣大學唸獸醫系，畢業後到美國麻州大學繼續進修，於 1973 年取得博士學位後在 NIH Frederick Cancer Research Center 做研發工作數年。而後轉任南卡羅來納州醫學大學（Medical University of South Carolina）擔任副教授，教授「比較醫學」課程並主管實驗動物研究室。深感我國亟欲發展生物醫學之決心，故毅然回國貢獻所學，協助我國開創實驗動物學以支援生物科技產業發展。

行政院於 1988 年 12 月 5 日正式核准國科會擬訂之「國家實驗動物繁殖及研究中心興建計畫」，本人亦於當年 12 月 1 日回國主持此項興建計畫及日後之營運。此一動物中心興建於臺北市南港區中央研究院院區內，為一座二層共 2305 坪之建築，於 1991 年興建完工並開始生產供應無特定病原(Specific pathogen free，SPF)實驗動物，包括小鼠、大鼠、倉鼠及天竺鼠，提供給國內各大學及學術研究機構實驗或教學之用，此中心完成後大大提昇我國生物醫學之研究水準。

此外，為推動我國實驗動物之發展，亦協助財團法人生物技術開發中心建立毒理與臨床前測試營運中心，後來轉職到進階生物科技股份有限公司，同樣一手建立起臨床前試驗中心及所有標準作業程序，強化我國委託研究機構(Contract Research Organization，CRO)產業之發展。所謂委託研究機構(CRO)乃是接受藥廠或生技公司委託進行研究服務的機構，提供新藥開發時所需的非臨床與臨床試驗、數據分析、法規諮詢等專業服務。CRO 制度在國外已行之多年，它的優點是專業分工，藉由透過公正的第 3 方提供高品質的實驗數據，可以避免自行試驗引發的質疑，為藥廠、生技公司等生醫產業相關研究單位，在試驗研究、藥物及醫療器材開發上提供專業服務。

三、中華實驗動物學會之成立

實驗動物在醫學、農學等生命科學研究上應用很廣，近年來國內的研究正逐漸趕上國際水準，高品質的實驗動物更是受到重視，因此有關實驗動物的研究或

利用實驗動物作研究的人員愈來愈多。為整合對實驗動物科學應用相關的從業人員、廠商與學子，提供一個跨領域相互溝通的平台，成為成立中華實驗動物學會的契機。

1988 年與本人一起回國參加上述會議的張哲彰博士、徐兆光博士、葉明陽博士、林友直博士等人亦認為要先成立學會才能配合推動整個實驗動物科學水準的提升。其後在國科會的推動下於 1988 年 12 月間，召集各大學及相關單位的研究單位於國科會開會，其中一致同意成立實驗動物學會，參加人員當場簽名為發起人，並推舉楊照雄、朱瑞民、宋永義、盧國賢、賴秀穗、余玉林、吳福明、陳幸一、葉明陽、黃坤正、朱友梅、黃瑞禎等 12 人為籌備委員，並選出朱瑞民所長、楊照雄教授為代表，正式展開籌備工作。1988 年 12 月 27 日由朱瑞民博士具名向內政部申請成立，1989 年 2 月 13 日奉台內社字第 675921 號函准予籌備，經朱瑞民所長、楊照雄教授等 12 位籌備委員多方奔走，於 1989 年 10 月 24 日假台北市國立台灣大學應用力學研究所國際會議廳召開成立大會。

四、接軌國際，傳承經驗

1961 年，一群屬於芝加哥地區研究機構的獸醫師，組成了動物管理小組（Animal Care Panel，ACP）。隨後由該小組委派一個委員會負責替研究機構制訂動物管理使用的指南，並在 1963 年完成第一版的實驗動物管理與使用指南（Guide for the Care and Use of Laboratory Animals，簡稱 Guide），亦在 1965 年成立美國實驗動物管理認證協會（American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care），依照 Guide 的規定，至各研究機構評估其訂定的動物管理及使用作業標準，這個獨立的認證組織推動自願性實驗動物認證，於 1996 年更名為國際實驗動物管理評鑑及認證協會（Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International，AAALAC International），其使命是促進高標準的動物照護、使用和福祉，並加強生命科學、研究、測試和教育的提升，它象徵著高標準的動物實驗品質及良好的動物飼育環境。在 2015 年

它歡度 50 周年慶，在 32 個國家超過 950 個公司、大學、醫院、政府機構和研究機構參與此自願性實驗動物認證。本人自 2008 年有幸擔任 AAALAC International Council Member，致力推動實驗動物福祉 3Rs 與高品質科研數據的發展，從財團法人生物技術開發中心在 2000 年取得臺灣第一個 AAALAC 國際認證以來，我國動物科學應用機構日趨重視實驗動物照護及使用的管理制度，目前我個亦有 20 個機構取得 AAALAC 認證，接軌國際標準。

我國 1998 年 11 月 4 日公布實施「動物保護法」，動物科學應用機構監督及管理的主管機關為行政院農業委員會，陸續實施及修訂「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」及「動物科學應用機構監督及管理執行要點」等法規，建立動物科學應用機構內部自主管理之制度與責任，並強化外部機關之監督及管理。在這一晃眼就 30 年的過程中，本人亦有幸與農委會同仁及中華實驗動物學會的專家學者共同努力，陸續編撰實驗動物管理與使用指南第一、二、三版，做為國內機構進行動物科學應用之參考依據。2018 年亦以「實驗動物管理及使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)」第八版為原則，由中華實驗動物學會專家委員研討其必要(must)、重要(should)之指導原則，依國內現階段可執行之狀況並參考 AAALAC 之要求標準進行編修，完成我國農委會出版之「實驗動物管理及使用指引」，並在 2018 年藉由「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」之修訂，正式列為督導我國科學應用機構之依據。

我國「動物保護法」及其相關法規乃配合國際潮流持續修訂，為最上層之管理規範。中間層次為落實 2018 年修訂之「實驗動物照護及使用指引」，而最底層為本次農委會補助中華實驗動物學會邀請國內專家學者編撰之「實驗動物學教科書(2018 年基礎篇、2019 年技術篇)」做為基礎教育之札根，定位為 2 學分之大學課程及講義，提供實驗動物新進從業人員、實驗動物照護及使用委員會(IACUC)委員及動物保護檢查員在現場實務操作遇到問題時能從本教科書獲得基礎的概念及解決問題的邏輯思考，之後引導至更深入的資料蒐尋，強化相關從業人員之專業知識及教育訓練，希望未來新進的從業人員由觀念的改變審視其實驗動物的

基本理論，進而影響管理面的質變。

五、未來展望與感謝

本人自 1988 年學成歸國自今亦滿 30 年，回想一路走來與農委會、科技部、中華實驗動物學會及相關專家學者，共同努力與承擔我國實驗動物科學應用與動物福祉之提升，以支持生醫產業之發展，實感欣慰及與有榮焉。遙想未來，除強化各項教育訓練(如 IACUC 計畫審查與監督、執行秘書、動物照護人員、手術操作技術等教育訓練)落實上述各項動物保護法規、實驗動物照護及指引之要求，下一階段乃是協助我國實驗動物獸醫師接軌國際，參加國際實驗動物醫學學院的聯盟(The International Association of Colleges of Laboratory Animal Medicine，IACLAM)，藉由專業價值的提升，確保可及性和在實驗動物醫學和科學相關的資訊轉換之評鑑方法，以及確保核心知識和必要的實驗動物獸醫執業實踐技能。進一步引導年輕一輩的獸醫師投入實驗動物產業，不但可提升我國生醫產業之研發能量，更可強化動物福祉之要求。此外，隨著科技的進步及動物保護觀念的提升，歐美各國相繼投入動物替代方法具體技術化，尤其近年來強調精準醫療的同時，亦反思各項動物試驗的必要性。各項產品上市前動物測試替代方法的法規修訂、技術的導入及試驗數據的判讀，以及動物福祉要求及損害利益評估等，更進一步加深實驗動物科學的複雜性。

未來更加任重而道遠，此過程絕非單一部會所能擔當，須產官學研界及動保團體凝聚共識，強化跨部會協調，整合資源並建立平台，以利我國推動生技醫藥、醫療器材及植物保護等產業化，提高國際競爭力。

本序文撰寫時剛好是農曆 7 月，過幾天就到了中元節，基於人道的精神，本人在進階生技汐止蓋新廠時，也特別立了一個「慰靈碑」，而現在各機構動物實驗中心在中元節時，也會準備飼料，來祭拜這些為人類健康，做出奉獻的實驗動物。最後，謹以「感恩的心」來表達對各位先進及實驗動物的最高敬意。

第一章　　緒　論

本章課程安排時數：4 小時

本章學習目標：

1. 使讀者了解實驗動物對醫學發展的貢獻：過去、當今與未來。
2. 讓讀者對於我國接軌國際發展實驗動物的歷史有概念，進而引發其對實驗動物照護及使用的品質要求。

第一節 實驗動物發展的歷史

1.1.1 國外實驗動物發展的歷史

實驗動物(laboratory animals)被利用來作學術研究及教學上的工具，歷史十分悠久淵遠。在紀元前第四世紀時，生物學之父亞里斯多得(Aristotle 384 - 322 B.C.)已利用解剖不同的動物，來研究內部器官的不同。衣瑞斯川達斯(Erasistratus 304 - 258 B.C.)可能是世界上第一位使用活的動物來作試驗之用。他發現豬的氣管是一條通氣的管子，而肺臟是壓氣的器官。後來在紀元後第二世紀裡，高林(Galen 130 - 200 A.D.)解剖豬、猿猴及其他動物，進而宣稱要利用動物實驗才能瞭解事實及真理，才有其科學之進步。然而在高林之後的中世紀，進入所謂的科學黑暗期，那時教會禁止任何屍體解剖及動物實驗。一直到十六世紀，生物醫學才被注意及重視，維西利斯(Andreas Vesalius 1514 - 1564 A.D.)近代解剖學之父，利用狗與豬的解剖來作為公開講學之用，如此解剖學才能與生理學相呼相應。1628 年哈維(William Harvey)發表了他的巨作關於動物的心臟與血管的關係。在 18 世紀初年哈雷(Stephen Hales)發表利用馬來測血壓。在 19 世紀初年法國成為實驗生物學及醫學的中心，科學家如馬吉代(Fransois Magendie 1783 - 1855)和伯爾納(Claude Bernard 1813 - 1878)發展成實驗生理學。巴斯德(Louis Pasteur 1827 - 1895)利用動物試驗，對於傳染病下個明確的定義。同時利用微生物在動物上繼代培養，發展成功的疫苗如狗(狂犬病)、羊(炭疽病)等。研究動物疾病不但有助於動物，同時更有助於瞭解人類的疾病和病理。使用實驗動物之試驗 因而拓展了 19 世紀到 20 世紀初年實驗醫學的黃金時代。

二十世紀初年，沙門(D. E. Salmon)(美國第一位有學位獸醫)發現細菌性疾病可共同感染人類及動物，同時命名為沙門氏桿菌。達爾頓(John C. Dalton 1825 - 1889)利用實驗動物作為生理學上教學及研究之用，而在紐約醫學與外科學院設立世界上第一座實驗動物中心，因而促進生物醫學上的研究及進步。從古時候繼續延伸到目前，動物實驗一直為生物學上、醫學研究及教學上的主要工具。同時實驗動物學在未來生物醫學上的發展更要飾演一個重要的角色；如基因轉殖、遺傳工程、融合瘤、單株抗體、及基因治療等生物科技。在化學、放射學、藥理學、遺傳學、免疫學及其他基礎科學的長足進步下，提供了科學研究新的研究工具，這些進步也提供評估實驗動物之新的應用。以動物為基礎的研究增進了人類的健康，也影響了公共輿論支持科學家。1915 年，明尼蘇達州洛徹斯特(Rochester)梅約醫學中心(Mayo Clinic)的布林豪醫師(Dr. Simon D. Brimhall)成為第一個專業的實驗動物獸醫師。他經營動物設施，發展動物繁衍族群，研究實驗動物的疾病，以及參與各種共同和獨立的研究計畫。1950 年代顯示了人道意識的復活，也預告了實驗動物學成為一個有組織的研究領域的開始。這之所以會發生，大部份是因為政府投入醫學研究資金的增加，以及大眾越來越關心實驗動物在研究計畫中是否受到人道的對待。

世界上，目前最常用的實驗室小鼠(mice)起源於非洲，大鼠(rats)則起源於中亞。根據歷史記載，人類繁殖的小鼠的歷史至少有 3000 年。公元前 1100 年，中國古代書籍中記錄了斑點小鼠(spot mice)的繁殖。在十八世紀，中國和日本的花式老鼠(fancy mice)傳播到歐洲並與當地物種交配。這些交配的後代即為現代實驗室小鼠的主要來源。小鼠在科學研究中的應用歷史悠久。早在 1664 年，羅伯特胡克(Robert Hooke)就用小鼠來研究空氣的特徵。十八世紀在歐洲即出版記錄有關小鼠毛色遺傳的書籍。但是一般而言，在二十世紀之前，動物有系統性和連續性應用於科學研究仍不多。

1902 年，哈佛大學的威廉城堡(William Castle)教授開始繁殖和使用老鼠進行生物醫學研究。 當時，專門用於研究的小鼠主要來自馬薩諸塞州

(Massachusetts) Abbie Lathrop 所創建的農場。Lathrop 不僅將小鼠賣給了科學研究機構，還自行進行了生產和育種研究。她還成功地產生了自發性腫瘤(spontaneous neoplasm)小鼠品系。所以現代生物醫學研究中所使用的許多最常見的近親系多源自於屬於 William Castle 和 Abbie Lathrop 所培育的小鼠品系。

隨後 Castle 和他的學生 Clarence Little 利用孟德爾定律(Mendel's law)的應用於小鼠的生產上，開始使用育種制度生產小鼠品系。1909 年 Clarence Little 利用連續全同胞配種(full-sib mating)生產了世界上第一個近親系小鼠(inbred strain mice)-DBA. 其中 DBA 代表毛色基因，其中 D、B 及 A 分表代表稀釋(dilute)、棕色(brown)及非野鼠色(灰色)(non-agouti)的縮寫。在接下來的 10 年裡，Clarence Little 和其他科學家共同培育了幾個著名的近親系小鼠，如 A，C57BL，C3H，CBA，BALB / c，101,129 和 AKR。事實上，目前世界上最廣泛使用的近親系小鼠品系，基本上多是在 1920 年至 1930 年間培育建立的。1921 年由 Clarence Little 所培育生產的 C57BL / 6 小鼠被認為是世界公認的實驗室近親動物的“標準”。同時間，目前最常用的近親繁殖大鼠也在此期間繁殖育種。其中大多數，如 F344，M520，Z61，A732，是由哥倫比亞大學癌症研究所的 Maynie R. Curtis 和 Wilhelmina F. Dunning 所育種選育出來。到 1930 年，已有 12 個近親系的大鼠被培育出來。自 1906 年以來，美國農業部(United States Department of Agriculture, USDA)的 George Rommel 開始利用近親繁殖方式生產豚鼠(guinea pigs);此些近親品系的豚鼠至今仍然被廣泛使用。

根據國際小鼠標準化遺傳命名委員會(International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice)的最新統計數據，世界上有 478 種近親小鼠品系和 234 種近親大鼠品系(Festing：University of Leicester，UK，1998)。目前，世界上雖然不斷生產出一些新的近親系小鼠和大鼠，但是也有一些近親系小鼠和大鼠品系被逐漸的淘汰。

雖然目前在世界上培育了許多的小鼠和大鼠品系，但在生物醫學研究中，常用的品種(系)僅包括幾種小鼠品系，其主要包括有，例如 A，AKR，BALB / c，

CBA，C3H，C57BL / 6，DBA / 2,129 和 SJL。其 C57BL / 6 小鼠已用於基因組序列分析。而常用的大鼠品系主要包括五種或六種品系，例如 F344，IMAI(今井)，LEW，LOW，SHR 和 SD。也就是缺乏特殊生物學特性的近親品系動物，不論小鼠，大鼠或其它的囓齒動物是很少用於科學研究。有關世界近親系小鼠和大鼠的資訊，可以參考相關的網站(http://www.informatics.jax.org/external/festing)。近年來，除小鼠和大鼠外，近親系倉鼠、豚鼠、兔、雞和小型豬也很多已成功生產並應用於生物醫學研究。

實驗動物是生物醫學進步及人類疾病解碼之幕後英雄，也是近年來造成各國生物科技大幅成長的重要功臣。近年來由於遺傳工程技術的進步，生產了許多和人類疾病相仿的模式動物，提供醫學研究及藥物實驗更多的機會，也使許多疾病出現治癒的希望。而為了因應日益強大的實驗動物研究領域，各單位實驗動物中心投入無數人力、空間來進行分析、育種，以逐步進行疾病解碼。這樣的趨勢非但使全球注意到這些珍貴的動物資源，可能為人類健康帶來的正面效應，也使實驗動物福祉的課題更加受到重視，以避免因持續增加的動物實驗工作造成對實驗動物的傷害。在此要求下，一個好的實驗動物中心或動物照護計畫除了應有專業的實驗動物從業人員進行運作上的監督輔導外，也應以達到最高品質的動物福祉，並同時兼顧多元化的實驗需求與法規要求為目標，進行持續的改善。依此，許多國家都制訂了相關的法規，除了強制動物科學應用機構成立委員會進行動物實驗的人道管理外，也鼓勵運用具公信力的獨立單位進行動物設施的審核評估，以使動物實驗內容透明化、人道化、並能達到動物福祉 3Rs- 取代、減量、及實驗精緻化的最基本要求，(1)替代(replacement)—以無意識的被試動物替代有意識的脊椎動物，並儘量使用科學統計方法；(2)減量(reduction)—減少並控制被試動物數量至足夠得到事先確定的試驗量與實驗精度；(3)精緻化(refinement)—對實驗過程進行精煉，以使被試動物受到最少的傷害。

早在五零年代，實驗動物相關組織及飼育中心即在全球包括美國(1950 年)、英國(1947 年)、日本(1951 年)、法國(1953 年)、荷蘭(1955 年)及西德(1956 年)等

國家陸續成立，並於 1956 年在聯合國共同成立了國際實驗動物委員會(International Committee on Laboratory Animal, ICLA)，期望以完善的教育、研究、生產管理及應用制度，帶動實驗動物產業的發展。

國際上多國家有動物保護法世界上已有不少國家和地區立法保護動物，比如中華民國、香港、新加坡、歐洲大多數國家、澳洲、紐西蘭等。某些國家的憲法還對動物權利加以規範，例如德國、巴西、澳洲、印度、瑞士都將保護動物納入憲法中，被稱為歐盟憲法的條約也有保護動物的規定。德國在其憲法第 20 條 A 規定，在國家保護大自然的義務方面有需要立法保護動物。在巴西憲法中，就保護動物訂定各種規定，認為保護動物和遏制對動物作出暴力行為是政府的一項工作。瑞士憲法在第 80 條規定，聯邦應就保護動物制定規則，並在其第 120 條規定，聯邦應制定規則，尤其是在動物胚胎和遺傳物的使用方面，要顧及生物的尊嚴，人類、動物和環境的安全以及保護動物種類的遺傳多樣性。在訂定歐洲憲法的條約第 III-121 條規定，在訂定和執行農業、漁業、運輸、內部市場、科技和太空的研究和發展的政策上，歐盟和其成員國要全面考慮作為有感覺能力的生物/動物的幸福要求，並且同時尊重成員國的法律和行政規定以及習慣，尤其是在宗教禮儀、文化習慣和地區財產方面。另一條又提及保護人類和動物的健康和生命。

在國際法方面，已有多個保護動物的國際公約，例如《拉姆薩爾公約(Ramsar Convention)》、《歐洲保護寵物公約(European Convention for the Protection of Pets)》、《歐洲保護經濟動物公約(European Convention for the Protection of Animals Kept for Farming Purposes》、《動物權利宣言(Declaration of Animal Rights)》、在澳門生效的《瀕危野生動植物種國際貿易公約(Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora)》和《生物多樣性公約(Convention on Biological Diversity)》。動物福祉法律規範的性質因國家而不同，大致可分為兩類：(1)我國、美國、加拿大、日本、韓國的自主管理及外部監督。(2)歐盟各國、大陸、香港、新加坡的許可制，透過法規由政府部門負責監督。但無論是自主管理

系統或許可制政府監督系統，對於大多數動物科學應用機構的動物照護和使用之基線是建立在符合法律或其他政府要求，符合法律規範即合格。

世界各國有關動物實驗管理和行政的法律和法規，是基於國際醫學組織委員會(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)的動物生物醫學研究的國際指導原則(International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals)(CIOMS, 1985)訂定的國際原則，此原則要求重申並繼續推動 Russell & Burch 之 3Rs 原則(Replacement, Reduction, Refinement)，以及制定評估實驗動物遭受疼痛程度的指導方針以及加強這些機構的檢驗和審查動物實驗研究內容之功能，如表 1.1.1。

表 1.1.1 動物實驗和實驗動物主要的國際準則

<table>
<tr><th>準則名稱
(頒布年份/最新修訂的日期)</th><th>制定機構</th><th>指導方針之概要</th></tr>
<tr><td>世界醫學協會赫爾辛基宣言：人類主題的醫學研究倫理原則(1964/2004)(WMA, 2004)</td><td>18th World Medical Association(WMA) General Assembly 第十八屆世界醫學協會(WMA)全體代表大會</td><td>提倡所有人類和動物在生物醫學研究的倫理和福祉</td></tr>
<tr><td>動物實驗規範準則(Guidelines for the Regulation of Animal Experimentation 1974)(ICLAS, 1974)</td><td>國際實驗動物科學總會(ICLAS)International Council for Laboratory Animal Science(ICLAS)</td><td rowspan="2">1.形成現行動物實驗法律法規的基礎，規定倫理框架
2.強化 3Rs 的概念
3.明確規範每個設施負責人在參與動物實驗的責任，以確保進行的實驗是為獲得人類和動物健康改善和醫療保健所必須的，且更進一步指出在進行動物實驗時目標決策是非常重要的</td></tr>
<tr><td>動物生物醫學研究的國際指導原則(1985)(International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals 1985)(CIOMS, 1985)</td><td>國際醫學組織委員會(The Council for International Organizations of Medical Sciences,CIOMS)</td></tr>
<tr><td>博洛尼亞宣言：實驗動物減量，精緻和取代和替代程序(EU, 1999)</td><td>生命科學的動物取代替代和使用第三屆世界大會(3rd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences)</td><td>1.促進和重申 3Rs 原則的主張
2.提出科學和倫理合理化的法律法規的建議綱要(如建議評估實驗動物遭受疼痛程度，強化動物實驗管理委員會的影響)</td></tr>
</table>

資料來源：Omoe(2006)

實驗動物的使用是由一個法規、政策、指引和程序，相互聯繫的動態系統(NRC, 2010)。美國在聯邦法律動物福祉法(AWA)的基礎上創建了一個法定的機構負責人(Institutional Officer, IO)，首席獸醫(Attending Veterinarian, AV)和「機構動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care Use Committee, IACUC)」之機構監督機制，歐美日則以法令規範定義人員資格及職責，廣為世界各國所沿用(SCJ, 2006; Howard & Nevalainen, 2010; NRC, 2010)。機構實驗動物照護及使用委員會(IACUC)是由法規賦予許多職責，制定審查程序來審查和監督動物照護和使用計畫和設施、標準作業程序(standard operating procedures, SOP)的審查和批准。進行監測和評估動物疼痛的程序，及動物照護及使用的任何方面的業務都是 IACUC 的職權範圍。(ARENA/OLAW, 2002; Pinson & Hackman,2003; Kostomitsopoulos, 2004; SCJ, 2006; Howard & Nevalainen, 2010; NRC, 2010)。IACUC 的構想源自於人體實驗委員會(Institutional Review Board, IRB)的架構，至今由 IACUC 負責審查動物應用相關活動以確保動物福祉的觀念，已成為學術研究界間的一種共識。成立 IACUC 之宗旨為擔保各機構在執行動物實驗時，均以人道的方式來管理及使用實驗動物，並符合法規政策之要求，同時讓整個管理運作機制維持最大之彈性，以便能配合滿足機構本身特殊之需求(ARENA/OLAW, 2002)。

國際實驗動物管理評鑑及認證協會(Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC)起源於 1961 年，一群屬於芝加哥地區研究機構的獸醫師，組成了動物管理小組(Animal Care Panel, ACP)。隨後由該小組委派一個委員會負責替研究機構制訂動物管理使用的指南。該文件於 1963 年完成，此即為第一版的實驗動物管理與使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 簡稱 Guide)(NRC, 1996)。爾後版本的修訂發行均由國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)支持，並由實驗動物資源研究院(Institute of Laboratory Animal Resources, ILAR，後改名為實驗動物研究院 Institute for Laboratory Animal Research)贊助。

1963 年，動物管理小組(ACP)察覺到有必要依照 *Guide* 的規定，至各研究機

構評估其訂定的動物管理及使用作業標準，因而成立了動物評鑑委員會(Animal Accreditation Committee)。不久之後，該委員會認為其組織必須獨立於 ACP 之外以執行其功能，因而於 1965 年在伊利諾州成立了美國實驗動物管理認證協會(American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care)(ARENA/OLAW, 2002; Wolfle, 2003)。這個獨立的認證組織運作近 40 年自願性實驗動物認證，於 1996 年更名為國際實驗動物管理評鑑及認證協會(AAALAC)，反映了該非營利組織的活動範圍已遍及其他國家，其使命是促進高標準的動物照顧，使用和福祉，並加強生命科學，研究，測試和教育。目前在約 40 個國家近 1000 個公司、大學、醫院、政府機構和研究機構，取得 AAALAC International 認證(Wolfle, 2003; Guillen, et al., 2018)。

AAALAC 是以 1996 年第七版「實驗動物管理及使用指南」(*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*) (NRC, 1996)一書之原則為主要依據，但自 2011 年第三季起將使用 2010 年第八版「實驗動物管理及使用指南」(NRC, 2010)為主要依據，以及以「歐洲法令建立動物試驗相關法律與規範：歐洲使用脊椎動物進行試驗和其他科學用途的保護公約(European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Use for Experimental and Other Scientific Purposes, European Agreement)」(EU, 2005)和經濟動物指南(Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching)(FASS, 2010)，以及眾多的科學基礎的標準，稱為「參考資源」(AAALAC, 2010)，它解決具體的問題領域(如重組 DNA，外科手術，安樂死)，用於評估世界各地的動物照護和使用計畫(Bayne & Martin 1998; Bayne & Miller, 2000)。AAALAC 之訪視員(Site-visitor)由委員會成員(Committee member)及特設專家(Ad hoc)組成。在機構自主管理方面皆要求每半年召開一次 IACUC 並進行一次內部查核，但 AAALAC 要求機構建立執行標準操作程序(SOP)並要求自我評鑑(self study)，機構申請認證時需填寫計畫說明書(Program Description, PD)，委員可以事先了解機構業務狀況。AAALAC 之 site-visitor 認證考量的因素有申請認證單位/機構的執行成效：實驗動物設施及單位/機構軟硬體

設備，是否維持一定的國際水準，符合動物實驗之人道關懷、動物福祉以及工作人員職業健康及安全措施。IACUC 是否執行該委員會之職掌與功能；工作人員是否依據該實驗動物設施所發行的標準操作程序 SOP) 執行任務及工作；使用放射性物質、病原微生物或致癌物等進行動物實驗，如何處置及管理；防止實驗動物疾病的傳播，交互感染及人畜共通疾病之發生，緊急應變計畫書等。與國際標準化組織(International Organization for Standardization, ISO)認證過程同樣，AAALAC 國際認證過程由一種內部自我評估的形式開始。取得 AAALAC 認證後，每 3 年進行現場考察，並公佈。此外，還必須繳交年度報告的規定。認證標準和過程在該協會的認證規則中有描述。未獲全面認證，不符合 AAALAC 國際認證標準的會有正式通知結果，及提供糾正缺陷的時間表。持續 或嚴重不符合則可導致撤銷認證(Bayne et al., 2010)。

AAALAC International 擔任動物實驗與動物福祉間的橋樑，它象徵著高標準的動物實驗品質，及良好的動物飼育環境。AAALAC 國際認證之目標在達成動物飼育環境的標準化，並確保動物實驗符合人道精神，此認證主要涵蓋四個大項：設施管理規範之完整性、飼養管理、獸醫管理及硬體之維護，期望透過完整的管理體統，加上有系統的教育訓練，培養具工作熱誠的專業職員，來成就好的動物照護及實驗工作(梁善居，2009)。

1.1.2 國內實驗動物發展的歷史

臺灣的實驗動物發展，早期是以美國的合作為主軸，在 1955 年的時代，美國海軍第二醫學研究所在臺大醫學院成立研究中心，同時以臺灣的獼猴當作實驗的對象；另外從美國引進很多不同品系的囓齒類動物，所開發的大部分是熱帶醫學方面的研究，像臺灣的登革熱、流感、肝炎或其他特殊熱帶醫學的傳染病，對臺灣來講是使用實驗動物標準化的開始。由於中美斷交後，整個設施及營運交給大醫學院。這是國內對於實驗動物飼養管理及使用上取得很大的進展。1960s、1970s 左右，臺大獸醫系邀請曾於美國海軍第二熱帶醫學研究所工作的陳煒富教

授開設「微生物免疫學」，專門負責實驗動物飼養管理的專家江合祥教授，授課「實驗動物學」，亦開啟國內大學有正式選修「實驗動物學」之先。

後來國內對生物醫學研究的開發，需求更多的實驗動物，所以行政院在 1986 年全國第三次科技會議決議「籌設國家實驗動物中心」，並於 1988 年核定在中研院成立「國家實驗動物繁殖及研究中心」，所有的品系都需符合國際的標準。1994 年臺北中心建築物落成啟用，開始供應第一批無特定病原(specific pathogen free, SPF) 囓齒類(rodent)實驗動物，並開始對國內各大學院校及研究機構之實驗動物工作人員舉辦訓練課程，2000 年受農委會委託每年開辦全國性實驗動物人道管理訓練課程，後續亦持續提供如基因轉殖及基因剔除技術服務；微生物、病理與遺傳監測服務；建立隔離操作箱操作技術；開發綠色螢光鼠(fluorescent mouse)、開發無菌鼠(germ free mouse)；建立小鼠免疫表現型分析平台；建立 CRISPR/Cas 基因飛鏢技術；供應自然老化高齡鼠；建立醫學影像實驗室，提供造影及分析服務；建構實驗鼠種原分享與交流平台 - 國家實驗鼠種原庫(Rodent Model Resource Center, RMRC)。且於 2003 年改制為「財團法人國家實驗研究院實驗動物中心」，依國科會生技領域審查委員建議，以特殊品系實驗動物的研究及供應為定位，2008 年建置於南部科學工業園區之南部設施啟用，2015 年建置於南部科學工業園區之「臨床前手術及照護設施」啟用，並通過 AAALAC 國際認證、ISO17025「囓齒類實驗動物診斷實驗室 (TAF) 」、「國家實驗動物中心南部設施技術服務實驗室 (TAF) 」等認證，臺灣的生物醫學研究正式進入到更好的領域。

由於臺灣缺少大型製藥公司，新創的生技公司規模又太小，因此大部份的生物科技研發人才，都散落在學術與研究界，使得目前生物科技的研發能量，幾乎都蘊藏在研究與學術機構，例如中央研究院、國家實驗研究院、國家衛生研究院、農業科技研究院、生物技術開發中心、工業技術研究院生物醫學工程中心，臺大、陽明、成功、長庚、高醫等各大學醫學院，另外再加上各地的教學研究醫院等，蓄積之不少生技專業人才，而各機構之實驗動物中心則成為其不可或缺的後援角色。

另外，國內陸續成立數十家合約委託研究機構(Contract Research Organization, CRO)，進行毒理實驗、藥理實驗，或做一些特殊的用動物為模式的動物實驗，服務內容為臨床前測試、生體可用率／生體相等性實驗(BA/BE)、臨床實驗、分析實驗，也包括早期藥物發現、臨床文件、政策法規諮詢，生產和包裝、推廣、市場、實品開發和銷售，藥物經濟學、商業諮詢及藥效追蹤等，目前在臺灣的生技醫藥產業，佔了非常顯著的地位。

2009 年至 2012 年期間，政府啟動第一階段的「生技鑽石行動方案」，以強化生技產業的基磐建構為目標，生技起飛鑽石行動方案於強化產業化研發能量中明確點出，生技醫藥臨床前期核心平台建置，與國內相關合約委託研究機構(CRO)業者策略聯盟，進行人才、技術交流與能量、設施擴充，並進行跨業合作，整合實驗動物供應與動物試驗用藥、醫療器材的製程開發與量產的服務，確保實驗動物的供應品質、交期及降低量產成本，擴增服務能量與競爭力。

行政院農業委員會提出農業科技計畫，期望建構一個功能完整的國家實驗動物資源體系，提供多種類、高品質的軟、硬體資源及人才來進行精確動物試驗，並防範因動物試驗所衍生的動物福祉問題。唯有擁有這樣健全的動物試驗資源，才可強化臺灣生技產業基礎建設的完整性，提昇生技發展的公共安全，並藉著學術界與產業界的互動與互助，演化出適合我國生物技術發展的方向。2008 年度提出「生醫產業用畜禽動物供應體系之建立」計畫，納入農業部門的研發計畫體系而加以分年推動，藉由運用國內現有實驗動物設施管理經驗及取得 AAALAC 國際認證之經驗，邀請中華實驗動物學會及產官學研界專家學者，協助改善中、大型動物飼養管理的機制與規劃，完成無特定病原(SPF)兔、雞、豬及最少疾病(minimal disease,MD)兔、小型豬、鵝與鴨等 7 種實驗用畜禽生產設施及標準作業程序(SOP)，標準化畜禽生產體系及管理制度，改善其所生產之畜禽品質，以建立符合國際品質要求、國家生物醫藥研究及生物技術產業發展所需之畜禽數量及品質，逐步落實政策性科技計畫於應用的層面。冀望將原有的經濟用畜禽經由異業之結合與產業加值，提升至生醫用畜禽，厚植產業競爭力，落實科技成果產業

化、將產業經營科技化，使農業成為具國際競爭力的產業，成為我國推動「生技起飛行動方案」的基石。

農業委員會畜產試驗所臺東種畜繁殖場(MD 小型豬)於 2013 年獲得 AAALAC 國際認證，成為我國第一個以畜產動物轉型為生產供應實驗動物並獲國際認證的單位。財團法人農業科技研究院動物科技研究所(SPF 豬)亦已於 2017 年取得 AAALAC 國際認證。家畜衛生試驗所藥品檢定分所(SPF 雞、胚蛋)、畜產試驗所彰化種畜繁殖場(MD 鵝)、宜蘭分所(MD 鴨)亦分別獲得 ISO 9001:2008 品質認證。畜產試驗所新化總所(MD 兔)除了已獲得 ISO 品質認證外，並規劃爭取 AAALAC 國際認證，皆為確保高品質生醫用畜禽供應，接軌國際實驗動物供應體系而努力。

行政院陸續核定「加強生物技術產業推動方案」、「臺灣生技起飛鑽石行動方案」、「臺灣生技產業起飛行動方案」等生技政策，結合跨部會資源，建構生技產業發展所需的價值鏈體系，以能將學研機構累積之研發能量，向產業界擴散，提升產業研發能量，加速技術開發與商業化。同時也因應產業化需求，加速生技創新育成與產業聚落的推動。2017 年我國生技產業營業額已達到新臺幣 3,250 億元，約比 2016 年成長 3%；生技產業投資額達到新臺幣 526.16 億元，約成長 3%； 行政院國家發展基金截至 2017 年底共投資 14 家生技公司與 26 家生技創投事業，合計投資金額為新臺幣 109 億元。2017 年底我國已上 市櫃生技公司為 112 家，營收達到新臺幣 2,306 億元。另外，有 69 家生技公司於興櫃市場登錄，19 家生技公司登錄於創櫃版。 我國自 2007 年發布施行「生技新藥產業發展條例」，提供技術研發、人才培訓、資金等方面的租稅抵減優惠，鼓勵廠商投入生技新藥開發。截至 2018 年 5 月底，我國經審定為生技新藥公司的家數共計 134 家，審定屬生技新藥的品項達到 322 項，且已有 42 項取得上市許可證，預期隨著核准上市的品項增加，可望加快我國生技產業的成長力道。

如此的規模都需要以高品質之實驗動物及設施為主要研發基礎，2017 年止我國動物科學應用機構約為 200 個。為配合國家生技政策，同時為了能與世界實

驗動物組織接軌，我國眾多設有動物房設施之機構，除了必須符合國內的政府規範之外，也紛紛的向國際實驗動物管理評鑑及認證協會(AAALAC)申請認證，期許能以更為嚴謹的管理與飼養模式全面提升實驗動物的最佳化品質，至 2017 年國內共有 18 家動物設施通過國際認證；這代表我國使用實驗動物做為研發或測試皆已達到國際標準。在國人普遍重視動物保護的觀念之下，現在不僅實驗動物的基本權利受到人們的重視，政府也成立了特有生物保育中心及野生動物的動物保育機構，在尊重生命的強烈意識下，民間亦同步自發性的成立動物保護團體或機構，在社會全面的支持與認同下，將促使我國在動物保護的領域中，以積極的腳步達到穩定永續的成長。

第二節 實驗動物與生醫發展相關性及價值

實驗動物作為人類的替代品應用於生物醫學方面的試驗研究。而在現代生物醫學試驗研究領域，當在進行實驗的條件，主要可能涉及的四個基本要素為 AEIR，其中 A：代表動物(animals)、E：代表設備(equipment)、 I：代表資訊(information)和 R：代表試劑(reagents)，這當中動物永遠是最重要的元素。

在 20 世紀 50 年代許多的生物學或生物醫學家就指出高質量實驗動物和準確的動物實驗結果對於生物醫學研究是非常重要的一環。因此，實驗室動物和動物實驗的獨立專業應運而生。實驗動物科學的內容包括動物遺傳、育種，質量控制、疾病預防和近年來為全球所注重實驗動物福祉(animal welfare)。實驗動物科學是指動物實驗，以獲得動物福祉保證下的新穎科學實驗數據。實驗動物科學的一些主要任務是提供實驗動物，獲得準確，可重複的數據，並收集生物醫學研究的科學資訊。

動物實驗主要應用於醫學、生物學、獸醫學、動物科學和農業領域。就實驗中使用的動物數量而言，大多數動物用於醫學領域，包括教學和培訓、醫學研究、以及藥物，生物製品和食品的功能檢測和安全檢查。

實驗動物科學如同許多的生命科學，最主要是源自於孟德爾遺傳定律發現後

即迅速發展，隨著時間的演進及發展，遂發展成為一門新的獨立學科。1944 年，美國科學院首次將實驗動物標準化問題列入議事日程，這被視為現代實驗動物科學的起點。1966 年，「實驗動物科學」首次出現在科學文獻中。當然實驗動物科學相對於其它發展科學，如化學、物理學、醫學及生物學等，為一門年輕的(或新興的)科學。然而，「實驗動物科學」如前所述，自 1944 年後隨著許多的科學家的研究投入，也逐漸建立了一個完整的理論體系，並衍生出許多的子學科，如實驗室動物育種，實驗室動物微生物學，實驗動物環境生態學，實驗動物營養學，實驗動物醫學，比較醫學和實驗室畜牧業等。實驗動物科學具有重要意義。首先，它是研究生物醫學的重要方法，可以直接影響生物醫學項目的結果，實施和可靠性。其次，實驗動物科學的進步和發展使各種相關研究進入了一個新的視野，促進了生物醫學的發展。

實驗動物之廣泛使用於醫藥研發，與醫學的進步成正比。西醫主要起源於古希臘。早在公元前 400 年，第一本醫學手冊-語料庫(Corpus Hippocraticum)，裡用就有利用動物進行實驗的記錄。西元 130-201 年，古羅馬的物理學家和醫生 Claudius Galen 就曾使用豬、狗和猴子進行醫學生理學實驗及動物進行醫學研究。隨後自從基督教在羅馬發展並成為主導，許多的動物實驗研究幾乎完全消失停止。直到文藝復興時期，利用動物實驗進行醫學研究才又恢復，雖然當然大多數研究都是有關於解剖學方面的試驗研究。在這段時期，法國哲學家勒內·笛卡爾(René Descartes，1596-1650)通過純機械原理(pure mechanical principles)解釋了生命原則。他認為有靈魂與否是動物和人類之間的區別。他認為動物沒有靈魂，所以他們沒有意識(consciousness)。他還認為人類可以思考並感受到痛苦，但動物表現得像沒有感情的機器。Rene 的理論支持在當時研究中可以使用動物。到了十八世紀，人們逐漸意識到醫學實驗對改善人類生活方式和健康非常重要。因此，開始研究實驗醫學(experimental medicine)，且到現代醫學(modern medicine)僅 300 年。

實際上，從以下的實例中，可以很清楚地發現實驗醫學對現代醫學的貢獻。1878 年，德國科學家羅伯特科赫(Robert Koch, 1843-1910)觀察發現了肺結核病

(Mycobacterium tuberculosis)和結核分枝桿菌之間的關係，並且通過研究牛、羊疾病來研究此細菌和肺結核病之間的關係。有如在此時期，十九世紀末和二十世紀初，俄羅斯生理學家 Ivan Petrovich Pavlov(1849-1936)用來狗來進行消化生理學和更高等的神經活動的試驗研究，透過上述的狗隻的動物實驗結果，他提出了條件反射概念，並開始對高等神經活動進行生理學研究。在十九世紀末，德國細菌學家 Friedrich Loeffler(1852-1915)使用豚鼠和其他動物研究針對白喉棒狀桿菌(Corynebacterium diphtheria)進行動物實驗，由動物實驗結果，他發現是細菌毒素(bacterial toxin)而不是細菌本身才是動物死亡的真正原因，這樣的實驗結果，讓後來的醫學家發現可預防白喉的免疫療法(immunotherapy)，進而開闢了抗生素(antibiotic)治療的新紀元。

1914 年，Katsusaburō Yamagiwa 和 KōichiIchikawa 兩位生物醫學家在兔子的耳朵上塗上瀝青並誘導皮膚癌。進一步的研究發現瀝青中的 3,4-苯並芘(3,4-benzopyrene within asphalt)是一種化學致癌物(chemical carcinogen)，並證明了化學物質的致癌作用。法國生理學家 Charles Ricet(1850-1935)從動物實驗中發現了過敏的本質(the essence of allergies)是抗原 - 抗體反應(antigen–antibody reactions)，並為過敏性疾病的研究做出了巨大貢獻。1975 年，劍橋大學的科學家 GeorgesKöhler(1946-1995)和 CésarMilstein(1927-2002)通過融合瘤技術(hybridoma technique)成功地製備了單株抗體(monoclonal antibodies)，並為抗原鑑定，傳染病診斷和癌症研究及治療產生了革命性的變化。而現代生物醫學研究有重大的突破，其中最主要的就是實驗動物-BALB / c 小鼠品系及其能繼代骨髓瘤細胞(myeloma cells)的建立，上述的生醫研究的重大突破，即是利用對近親系小鼠建立的成熟技術搭配利用已導致將骨髓瘤細胞與免疫的 BALB / c 脾細胞融合的技術和單株抗體技術共同完成。

進入 21 世紀，在美國有 2,910 萬糖尿病患者，全世界有 4.15 億人患有糖尿病(diabetes)，佔成年人口總數的 8.3%。第 1 型糖尿病患者如果沒有使用胰島素(insulin)很快就會死亡。在 20 世紀初，Frederick Banting、Charles Best 和許多加

拿大科學家，就曾反複使用狗和兔子進行實驗，分離、純化和鑑定胰島素，以確定其功能。目前，世界上已有超過 3,000 萬糖尿病患者接受了治療，並通過胰島素注射延長壽命。另外高血壓患者(僅中國就超過 2.7 億例)也受益於動物實驗研究。科學家利用動物實驗發明了許多藥物來治療和預防高血壓(hypertension)，及高血壓所可能引起的中風和心臟病；而犬隻心臟手術和移植的成功實驗，使人們可以進行類似心臟方面的手術。現在進行癌症治療所使用的放射療法和化學療法(藥物)，許多都是通過使用雞、大鼠、小鼠和兔子的許多實驗開發出來。又如過去一些癌症治療藥物，會造成癌症患者在使用後，會有噁心和嘔吐反應等嚴重副作用。然而，使用雪貂所進行的抗癌症治療藥物研究，發現一種新藥可以預防噁心和嘔吐，如果沒有動物實驗，很難找到好的治療癌症的方法。

在 19 世紀，許多國家的管制毒品的法律相當寬鬆。例如：在美國，政府只能在公司所銷售藥物傷害客戶被起訴後，才能禁止公司使用及其所販賣的藥物。因此，毒理學測試在 20 世紀變得重要，如：美國國會通過了法律，要求公司在上市前的藥物，必須利用動物進行藥物安全檢測，其他國家也頒布了類似的立法。另一個藥物毒理學測試的案例為，在對沙利度胺(Thalidomide tragedy)的悲劇，各國所作出的反應，促成 20 世紀 60 年代通過了在出售藥物之前，需要對懷孕動物進行安全性測試的法律。

雖然生物醫學的研究成果，讓人類面對許多的疾病已經能處理及延長人類的壽命，但是人們對人類疾病和大量動物的了解仍然有限，許多的實驗仍在進行中。隨著人類長壽的增加，很多人們可能會患上像帕金森病(Parkinson’s disease)或癌症這樣的老年病、後天免疫缺陷綜合症(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) (愛滋病)、罕見疾病和遺傳病等都是非常重要，需要進一步被研究及解決的疾病。又如胰島素注射不是一個完美治療糖尿病的方法。科學家們一直在進行動物實驗，找到可能有助於治愈糖尿病的理想方法，例如緩慢釋放胰島素技術或組織移植。

在全球發展趨勢上，生技產業可分為三個階段：第一波為紅色生技，以醫藥

研發產業為主，預期在人類基因解碼任務完成後，將帶動以功能基因為基礎，產值超過一兆五千億美元的新健康產業，試圖瞭解基因功能並找出人類疾病的解決方案。此階段的發展重點為新藥開發，因此會同步帶動臨床前動物試驗、轉譯醫學(translational Medicine)、動物模式生產等與實驗動物相關的產業發展。第二波為綠色生技，以農業生技為主，期望能夠改善人類糧食安全與營養狀況，藉由基因改造技術、組織培養技術及動物胚胎移殖技術，加速改良動植物品種，因此，也會強化家畜禽的基因改造技術平台的應用。第三波為白色生技，是整合生命科技與其它高科技產業，使傳統產業昇級。在這個階段，主要是以新興生物技術用於工業、環保等議題，協助產業永續發展。由此可知，發展生物經濟牽動著人類的健康福祉，也關乎生活環境的品質。而一連串新生物科技的推動，都和實驗動物息息相關，因此，若說實驗動物科學是生物科技的基礎建設，實不為過。在 1901 年至 1980 年間，此階段是實驗動物科學進展神速的時期，也是實驗動物使用量最高的一個階段。不過，人類醫學也因實驗動物的科學，而有了驚人的進步，許多重要醫療技術的突破，不論在免疫調節、癌症醫學、分子遺傳學、傳染病醫學等領域，都有重要的貢獻。

家畜、家禽作為試驗動物用，常被應用於生物學、醫學、醫藥、生物技術、生物醫藥、營養學等領域的研究與發展，或者被應於生物技術、生物醫藥產品的檢驗與檢定上。

豬為重要的實驗動物之一，為豬病研發與診斷、豬用疫苗檢定(vaccine test)所必需，而以豬做為生醫產品之開發或疾病模式之研究，更開發了其無窮的用途與潛在的經濟價值。在許多實驗室，實驗豬已逐漸取代其他品種實驗動物進行轉譯醫學研究，它有與人類相似的心血管系統、泌尿道系統、消化道系統與表皮與骨骼系統。因此，SPF 豬近年來廣泛被應用於異種器官移植(xenotransplantation)研究上，高品質的 SPF 豬成為生醫研究與發展不可或缺的主角。體型小、容易飼養管理與操作之試驗用小型豬，近年來廣為生物醫學、臨床醫學與生技產業使用。國內生產免化豬瘟疫苗，兔子即為一重要之實驗動物材料。實驗研究、診斷

等兔子為其常用之實驗動物，生技醫藥產品常以兔子為藥毒理試驗之實驗動物，家禽廣泛使用於病毒研究、疫苗製造、疫苗檢定以及其他生醫方面之需要。

實驗動物廣泛使用於醫學研究、藥物研發、動物藥品開發、醫療器材試驗、疫苗生產、中草藥研發、健康食品研發、清潔用品/化妝品/家用商品毒性及熱源測試、獸醫學研究及訓練、畜牧學研究等各項生醫發展，如下表 1.2.1。

表 1.2.1 生技產業領域與動物試驗需求

產業領域	動物試驗需求
生技藥品	疫苗產製、藥物毒性測試
再生醫療	幹細胞、基因治療、醫材生物相容性試驗
醫用檢測	生物晶片、醫材生物相容性試驗、抗體製備
食品生技	健康食品功效試驗、健康食品毒性試驗
特用化學生技	化粧品生物相容性試驗, 安全性試驗
農業生技	動物用疫苗
生技/製藥服務	非臨床試驗技術、基因轉殖技術
環保生技	環境毒理試驗

資料來源: 生技中心 ITIS(2008)

表 1.2.2 生醫用畜禽相關領域所做的生醫研究

動物別	生醫研究
豬	1.心臟血管系統-先天性心臟病，肥厚性心肌病，冠狀動脈再狹窄、心房顫動、心肌栓塞、離體(*Ex vivo*) 心臟模式、急救流程與相關醫材研發、支架(stent) 設計與研發、血管之組織工程等。 2.移植-細胞、組織與器官移植、異種器官移植。 3.基因治療、幹細胞治療。 4.基因轉殖、基因剔除豬隻研發。 5.蛋白質藥物生產。 6.皮膚-經皮吸收與散佈效用、接觸性皮膚炎、皮膚培養模式、黑色素瘤。 7.腦部-中風模式、AIDS、癡呆、藥物結合點與交互作用。 8.胃腸道生理與營養學-腸道結構與代謝、肥胖相關研究、益生菌與腸道生理、食物過敏。 9.組織工程-軟骨修復、脊柱融合術、器官特異性的基因傳遞、白內障修復、牙齒發生學、聚合物支架材料(polymer scaffolds)。 10.呼吸道機能-新生兒呼吸窘迫症、氣喘。 11.醫療器材-膠囊內視鏡、負壓治療裝置。 12.繁殖系統-不孕症、母體與胎兒的交互作用。 13.骨質疏鬆症。 14.傳染性疾病-治療(疫苗研發、藥物治療、生物治療製劑等)、疾病發生學與交互作用、黏膜組織之反應與機制、宿主的反應機制。 15.外科手術練習。
兔	1.免疫學研究--抗體或疫苗的製作 2.生殖生理和避孕藥的研究。 3.膽固醇代謝和動脈粥狀硬化症的研究。 4.眼科的研究。 5.發熱、解熱和致熱源等實驗研究。 6.微生物學研究。 7.口腔粘膜病、牙周病及整形材料毒性試驗和唇裂、齶裂等畸型的研究。

	8.糖尿病模型研究。 9.快速性心律失常模型研究。 10.骨科研究。 11.腦水腫研究。 12.肌肉萎縮症研究。 13.膽石研究。 14.遺傳學研究。 15.腎絲球腎炎研究。
雞	1.動物用藥品檢定研究。 2.動物疾病診斷研究。 3.消毒水效力測試研究。 4.人類醫學之研究。 5.雞胚腎細胞研究。 6.雞胚肝細胞研究。 7.雞胚真皮細胞研究。
鴨	1.胚蛋供應水禽疫苗生產 。 2.雛鴨供應水禽疫苗的研發與檢定。 3.產蛋週期的調控。 4.遺傳學研究。 5.建立清淨番鴨種原供民間引種。
鵝	1.水禽疫苗之開發。 2.產蛋週期之調控。 3.遺傳學研究。 4.脂肪肝之研究。 5.病毒接種之研究。

資料來源：生醫產業用畜禽生產供應平台經濟效益評估(2013)

實際上實驗動物對生物醫學方面的研究越來越重要，有統計資料顯示大約70％的生物醫學研究是與實驗動物的使用有關。 一個多世紀以來所頒發的諾貝爾獎，以表彰世界上最偉大的生物醫學進步。在獲得生理學或醫學獎的 106 項諾貝爾獎中，有 95 項是直接依賴於以實驗動物的研究主題下所獲的成果而得到獎項。動物實驗不僅擴展了我們的科學知識，也大大改善人類和動物的健康。此些以實驗動物所獲得的生醫方面的研究究成果，自 1900 年，此些動物研究成果已經延長美國人的壽命大約 25 年。然而，另外有些人卻不贊成以各種實驗動物進行研究，因為他們認為這樣的實驗是昂貴且有害的動物。因此，1959 年 W.M.S. Russell 和 R.L. Burch 發表的 3Rs 精神中強調研究人員有責任找到一種基於 3Rs(替代、減量和精緻化)原則和動物福祉有效實施動物研究的方法。

第三節 實驗動物發展現況

1.3.1 國外實驗動物發展現況

目前，世界上有超過 150 萬種動物。基於自然分類，形態特徵，內部結構，生物發生和親緣關係，就一般所熟知的動物可分為界、門、綱、目、科、屬及種。此外，動物可以細分為亞門，亞類，亞目，亞科，亞屬和亞種等。物種(species)通常被定義為能夠交換基因或雜交的相似個體組成的一群生物，這是生物分類和分類等級的基本單位。 例如，C57BL / 6 近親系小鼠(inbred strain mice)，是現代生物醫學研究中最常用的實驗工具，屬於脊椎動物門(Vertebrata)，哺乳動物綱(Mammalia)，Eutheria 亞綱，囓齒目(Rodentia)，Myomorpha 亞科，鼠科，Mus 屬和 Mus musculus。目前，世界範圍內用於生物醫學研究的實驗室小鼠主要來源於四種亞種：小家鼠(Mus musculus domesticus)，小鼠(Mus musculus musculus)，日本小鼠(Mus musculus molossinus)和亞洲小鼠(Mus musculus castaneus)。雖然世界上有 150 萬種動物，但是只有少數動物用於目前的科學研究和動物實驗研究。這些被應用於科學研究的實驗動物中，除少數無脊椎動物外，絕大多數實驗動物是屬於脊椎動物門的哺乳動物。其中，囓齒動物的數量佔所有脊椎動物的 80％以上，而小鼠佔又佔了囓齒動物的 70％以上。

依據資料顯示，19 世紀末，大部分的實驗動物是使用家畜。進入 20 世紀之後，科學家育成許多種純品系的小鼠和大鼠，因為牠們具有特殊的遺傳特性和疾病模式，成為生物醫學界的寵兒。舉凡生物醫學越發達的國家，所使用實驗動物的數量和種類也越多。1990 年代，全世界實驗動物的使用量約 5,000 萬隻，其中美國約使用 2,200 萬隻，歐洲 1,180 萬隻，日本 250 萬隻，臺灣 60～70 萬隻。目前使用於醫學研究的動物種類，約 86%為大鼠、小鼠和其他囓齒類動物（如倉鼠、天竺鼠）， 9%為魚類， 1.7%為兔及貂， 2.4%為羊牛豬等家畜， 0.4%為犬貓， 0.2%為猿猴。應用於各科學領域的數量，藥物研發占 20～25%，疫苗研發及測試占 15～20%，毒理及安全性測試占 15～20%，癌症研發占 10～15%，另外大約 30% 供基礎生物醫學研發、遺傳、診斷、實驗外科及教育訓練之用。

據粗略估計，1960 年有 3000 萬脊椎動物用於科學研究。到 1970 年，這一數字乘以數倍，達到 1 億至 2 億。世界上各國通常每年對於該國的科學研究機構所利用科學研究計畫所使用的實驗動物(包括活體及胚胎)皆會進行使用數量及使用相關的議題進行調查，惟因為各國多因可能實驗動物數目過於龐大、使用的時間點不同或使用者無法精確的核報使用數量，因此常讓各國的實驗動物的使用量統計無法準確的估計，甚至差距很大。

英國是目前世界上咸認實驗動物統計數據最準確的國家之一。 1940 年，只有約 100 萬隻動物用於科學研究，但 1960 年的數量增加到 350 萬隻。1971 年，它達到 560 萬隻，幾年後仍然保持在 550 萬隻左右。自 1980 年以來，這一數字顯著下降，2001 年降至 262 萬，不到 1970 年使用量的一半(表 1.3.1)。近年來，英國的實驗動物數量有所增加。它在 2012 年增加到 411 萬，比 2001 年增加了 57％。越來越多的實驗動物給總理大衛卡梅倫聯合政府帶來了很大的壓力(2010-2016)。

根據用於科學研究的動物物種記錄，超過 70％的實驗動物是囓齒動物。2000 年，英國五大廣泛使用的實驗動物是小鼠，大鼠，魚類，鳥類和豚鼠，分別佔總數的 59.2％，19.7％，9.0％，4.6％和 2.6％。2001 年，囓齒動物佔英國研究動物的 82％;魚，兩棲動物，爬行動物和鳥類，佔 14％;小型哺乳動物(囓齒動物除外)，2.3％;大型哺乳動物，1.3％;狗和貓，0.4％;和非人類靈長類動物，0.1％。2014 年，最常用的動物是小鼠，魚類，大鼠，鳥類，其他動物和受特別保護的動物，佔總數的 60％，14％，12％，7％，6％和 1％。

由 2016 年英國使用實驗動物物種統計資料(Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain, 2016)顯示，英國共使用了 393.6 萬隻實驗動物(表)。其中，使用最多的為小鼠約 72.8%(286.6 萬隻)，其次為魚類約 13.6%(53.5 萬隻)，之後依序為大鼠約 6.3%(24.9 萬隻)、鳥類約 3.8%(15.1 萬隻)、其它約 3%(13.3 萬隻)，另外受特別保護的物種(specially protected species)的使用，主要是馬(8,900 個計畫)，狗(4,900 個計畫)，非人類靈長類動物(3,600 個計畫)和

貓(190 個計畫)。比較 2016 年和 2015 年的物種，在使用數量上有顯著變化，除了豚鼠(guinea pigs)，增加 20%(4,400 隻)至 26,000 隻(與 2014 年數量相當)及家禽，增加 9%(12,000 隻)至 138,000 隻外，在其它的動物如：兔子，增加 9%(1,300 隻)至 15,000 隻，綿羊，增加 3%(1,300 隻)至 48,000 隻外；其它如：大鼠，則減少 7%(19,000 隻)至 239,000 隻，與 2014 年的數字相當，小鼠則減少 4%(49,000 隻)至 122 萬隻；在魚類總體減少 2%(7,000 隻)至 287,000 隻，其中：斑馬魚使用的數量增加了 28%(42,000 隻)，“其他魚類”的使用則減少了 34%(49,000 隻)。

較值得注意的為，從 2007 年至 2016 年在英國前三大使用的實驗動物總類，小鼠、大鼠及魚類的使用數量觀察，顯示在英國此前三大使用的實驗動物數目，在 3Rs 觀念的倡導下，確實有使用數量逐年在減少的趨勢(圖 1.3.1.1)

表 1.3.1　2016 年在英國使用的實驗動物物種的統計

Species	Total Procedures	% of Total	% change from 2015
Mice	2,866,435	72.8%	-6%
Fish	535,819	13.6%	-5%
Rats	249,389	6.3%	-7%
Birds	151,403	3.8%	7%
Dogs	4,932	0.13%	6%
Primates	3,569	0.09%	-1%
Cats	190	0.005%	-9%
Other rodents	29,412	0.7%	16%
Other mammals	83,754	2.1%	5%
Other animals	11,820	0.3%	-40%
Total	3,936,723	100%	-5.0%

www.speakingofresearch.com

(資料來源: Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain, 2016)

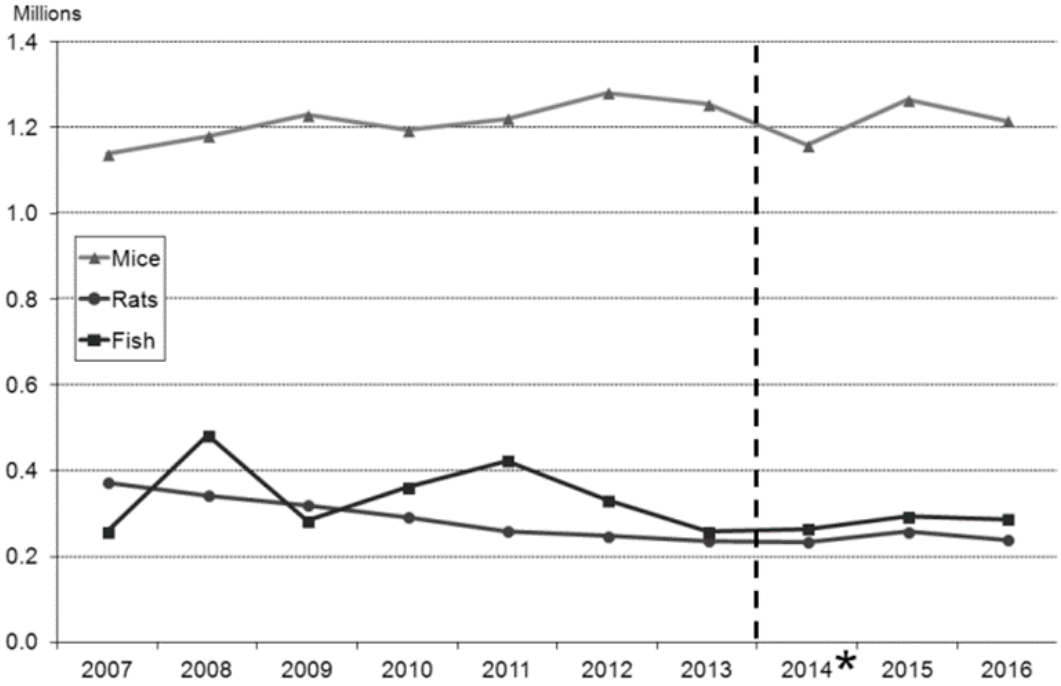


圖 1.3.1.1　2007 年至 2016 年英國使用小鼠、大鼠和魚類作為實驗動物數目的變化。

(資料來源: Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain, 2016)

另外分析實驗動物在進行實驗時其遺傳的狀態為基因改變動物(genetically altered animals)或非基因改變動物(not genetically altered animals)。2016 年在英國約有 729,000 個實驗動物涉及改變基因，此數量比 2015 年增加 1%(9,600 隻)，持續過去 9 年的增長趨勢。且自 2007 年以來使用改變基因動物進行試驗研究的數目增加了 36%(194,000 隻)。相反的，沒有涉及遺傳改變的動物的數量 2015 年至 2016 年期間下降了 5% 至 129 萬隻，繼續呈下降趨勢，若從 2008 年高峰的 165 萬隻計算則大約減少 21.8%(圖 1.3.1.2)。

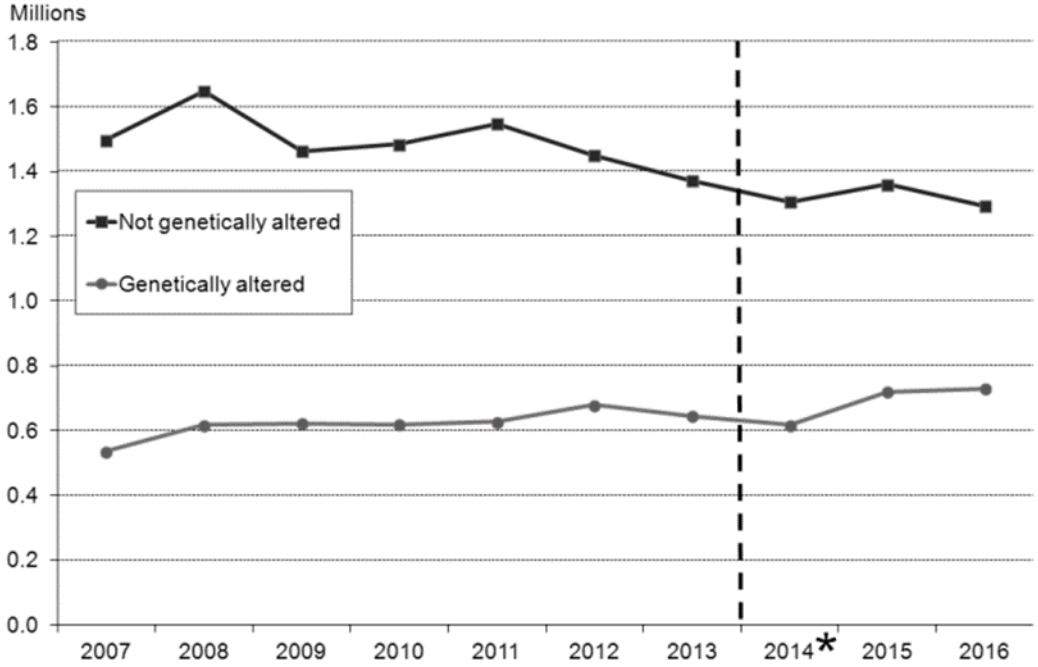


圖 1.3.1.2　2007 年至 2016 年，英國實驗動物在進行實驗時，其遺傳的狀態(基因改變過或未經過基因改變)。

(資料來源: Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain, 2016)

1.3.2 國內實驗動物發展現況

在國內實驗動物事務主管機關為行政院農業委員會，農委會為了有效的管理實驗動物相關事物及議題於 1998 年 11 月 4 日公布實施「動物保護法」，嗣後又於 2001 年 7 月與 2003 年 7 月分別制定「動物實驗管理小組設置辦法」及「動物科學應用機構查核輔導要點」等法規，並持續於 2006、2010 及 2013 年進行修訂，將「動物科學應用機構查核輔導要點」修正為「動物科學應用機構監督及管理執行要點」，並將「動物實驗管理小組設置辦法」修正為「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」，建立動物科學應用機構內部自主管理之制度與責任，並強化外部機關之監督及管理。另於 2018 年 6 月 22 日頒布「實驗動物照護及使用指引」的制定，提供資訊以協助動物科學應用機構主管、實驗動物設施管理人員、使用動物之科學研究人員、實驗動物照護及使用委員會或小組、獸醫師、監督管理機關、以及動物保護團體，在實施或監管實驗動物照護及使用管理制度時，符合實驗動物之人道照護基準規範。其內容在於鼓勵讀者透過縝密

的思維程序，作出使用動物為科學應用的決定；同時也可意識到動物之科學應用可能會產出下列貢獻，包括新的知識、新的倫理關切議題、以及動物使用的可行替代方案。動物科學應用機構應採用本指引的內容作為建立其機構內的實驗動物照護及使用管理制度，以及持續改進此管理制度的基礎。

動物使用倫理乃要求研究人員需要有嚴謹的思維、判斷和分析以決定是否使用動物進行科學研究。其實際方法為 1959 年 W.M.S. Russell 和 R.L. Burch 發表的 3Rs 精神-替代(replacement)、減量(reduction)、精緻化(refinement)，以作為研究人員在考量及設計動物試驗時之參考。數十年來，國際間已公認 3Rs 為研究人員在決定使用動物進行研究時與在設計動物實驗時、以及為實驗動物照護及使用委員會或小組成員在審查動物實驗計畫書時，需要採取的考量與措施。其中：1.替代是指採取不需使用動物的方法。此名詞包括絕對取代(即以非動物的系統替代動物，如電腦系統)，以及相對性取代(即以演化程度較低等的動物取代脊椎動物之使用)。2.減量涉及到使用一些策略，包括使用較少量的動物以獲取相對所需的資訊，或利用一定量的動物以獲取最大限度的資訊(在不增加疼痛或緊迫)。這類方法有賴於實驗設計的分析、應用較新的技術、使用適當的統計方法、對實驗動物飼養或研究區域的環境變因加以控制等。3.精緻化是指改良飼養或實驗操作的程序，強化人員教育與訓練，以減少或消除實驗動物的疼痛與緊迫狀態。

在國內的實驗動物發展，若就從並病原菌乾淨層次而言，國家實驗動物中心提供從 germ free、gnotobiotic 等級的小鼠及大鼠，國內一些實驗動物進口及繁殖公司(進口商)亦有提供小鼠、大鼠及兔隻等小型及中型實驗動物物，此外，國內另有農委會所轄下的家畜衛生試驗所提供 SPF 雞、雞蛋與 SPF 紐西蘭大白兔及畜產試驗所。由於 SPF 動物大多應用於科學試驗，為使對實驗結果的可能干擾減低到最少，必須將影響動物體生理狀況之內外病原以人為方式清除，將動物飼養在遠離病原之隔離動物房中，並以例行性檢驗監測動物微生物感染狀態，使動物維持無特定病原狀態。農委會為了認證 SPF 豬場，制定「無特定病原(SPF)豬場認證查核作業要點」，並於民國 100 年 6 月 17 日農防字第 1001473247 號

修正規定，對於供試驗研究及商業需求之生產制度訂定認證機制。國內歷年來有 5 個豬場申請通過 SPF 豬場認證，但目前符合規定者僅有一場，為臺灣動物科技研究所(簡稱 ATIT)之 SPF 豬場。

無特定病原豬所需具備之「無特定病原」種類，由農委會訂定之，目前我國 SPF 豬所清除(也就是不得感染或帶原)之特定病原為萎縮性鼻炎、黴漿菌肺炎、假性狂犬病、放線桿菌胸膜肺炎、豬赤痢與疥癬等六種疾病。必要時，得另再監測前款以外之其他疾病項目，包括豬瘟、口蹄疫、豬生殖與呼吸綜合症、第二型豬環狀病毒等，其檢驗方法由臺灣動物科技研究所定之。目前國內生醫研究用 SPF 豬的供應單位僅有 ATIT 之 SPF 初代豬與二代豬場，該場位於苗栗縣竹南鎮。SPF 初代豬實驗室於民國 94 年 9 月重新建立完成，建築面積 102 坪，內部設備包括有母豬繫留欄、剖腹生產手術室、仔豬接生室、保溫哺育室三間及餵養工作預備室等。每期剖腹產可飼養約 36 頭仔豬，一年可生產 4-6 批次 6-8 週齡的初代 SPF 豬約 150-220 頭。SPF 初代仔豬的取得乃採帝王切開術進行，仔豬由一般母豬的子宮取出後，經由消毒池進入接生室，接生室及哺育室內空氣完全由高效率空氣微粒(high-efficiency particulate air, HEPA) 過濾系統濾過加熱後送入，每個房間均呈陽壓狀態。SPF 初代仔豬由於未吃初乳，因此沒有抵抗疾病的能力，仔豬在保溫哺育室內以牛奶進行各別餵飼，奶量隨著日齡及實際食用量由每日六餐調整至每日三餐，奶量逐漸增加。仔豬於二週齡時開始嘗試餵飼粒狀的教槽料使它能漸漸適應乾飼料，並逐漸減少牛奶供應量，以漸進的方式完成仔豬斷奶的工作。SPF 實驗室每次飼養的 SPF 初代仔豬，養至 6～8 週齡約 16-20 公斤即可提供生醫研究用或移入 SPF 二代豬場作為更新種豬。初代 SPF 仔豬之生產均採統進統出(all-in, all-out)，一批豬隻育成送出後，全棟實驗室再經徹底消毒空置後，方進行下一批次的初代豬生產作業。

表 1.3.2.1 國內生產家畜禽實驗動物單位一覽表

生產單位	實驗動物種類
行政院農業委員會家畜衛生試驗所	SPF 雞及雞蛋、清淨兔
行政院農業委員會畜產試驗所	MD 及清淨兔
宜蘭分所	MD 鴨及蛋
彰化種畜繁場	MD 鵝及蛋
臺東種畜繁殖場	MD 小型豬
農科院動物組	SPF 豬及小型豬
國立臺灣大學農業試驗場畜牧組	小型豬

為了將科學研究中所使用的動物與其他動物區分開來，在動物保護法中第 3 條將所有動物根據現有狀態分類為實驗動物、經濟動物、寵物(伴侶動物)或野生動物。從定義而言，實驗動物通常被「指為科學應用目的而飼養或管領之動物」；而科學應用乃指「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」。

實驗動物被人工繁殖並轉化為標準化物種或株。根據定義，實驗動物應該具有以下三個特點：

從遺傳背景控制的角度來看：實驗動物必須來自確定遺傳組成之繁殖繁殖族群，經人工培育，並確定了遺傳背景。因此，實驗動物應屬於遺傳定義清楚的動物。一般按照遺傳背景，它們最主要可分為同基因動物(isogenic animals)和異質動物(heterogeneic animals)。同基因動物是指近親系(inbred strain)和 F1 雜交(F1 hybrid)動物。異源動物主要是遠親系(outbred strain)和 F2 雜交(F2 hybrid)動物。此外，近親品系動物包括常見近親系(common inbred strain)，同系近親系(congenic inbred strain)，同源近親系(coisogenic inbred strain)，重組近親品系(recombinant inbred strain)等。

從微生物控制的角度來看：實驗動物應嚴格控制所攜帶的微生物和寄生蟲。

以確保使用者的實驗結果，不會因為所使用的實驗動物因帶有某些微生物和寄生蟲而影響試驗結果的準確性。特別是敏感性和動物實驗的重複性，微生物學和寄生蟲學控制不僅可排除了動物疾病，還排除了無症狀感染和非致病性病原體，這些可能會干擾實驗結果。所以一般國家的實驗室動物依微生物控制的情況，主要被四個級別：常規(conventional, CV)，清潔(clean, CL)，無特定病原體(specific-pathogen free, SPF)，無菌(germ free, GF)和特定病原菌動物(gnotobiotic animals, GA)。SPF 攜帶的微生物和寄生蟲人工監測 GF 動物，動物本身必須通過人工剖宮產或胚胎移植進行糞便處理。

從應用的角度來看：目前所有實驗動物的最終目標是用於科學研究。不論是應用於生物醫學、製藥、化學工業、農業、畜牧業、環保、軍工或航空航天科學等。實驗動物不是人類，而是用來進行科學研究並驗證許多科學真理。由於複雜的生物現象，到目前為止可能有些仍沒有其他方法可以完全取代實驗動物的使用。

根據實驗動物的概念，小鼠、大鼠、倉鼠、豚鼠、兔子和狗已經完全成為合格的實驗室動物。然而，實驗室動物化對其他哺乳動物，鳥類，魚類和非人類靈長類(non-human primates, NHP)動物的工作正在進行中。因此，嚴格意義上它們實際上不是實驗動物。經濟動物也被稱為家畜，其多是經特定目標，繁殖和生產經濟性狀(肉、牛奶、雞蛋、毛皮、羊毛等)作為人工選擇的指標的育種選拔的馴化，以滿足人類社會生活的需要。許多經濟動物，如豬(小型豬)、綿羊、山羊、雞、鴨、鵝和魚，目前也有許多動物用於生物醫學研究。而且其中一些經濟動物已經非常接近達到嚴格的實驗室標準動物。然而，與“標準”實驗動物相比，如小鼠和大鼠，此類的動物的質量或許仍未符合傳統的實驗動物標準。

另外野生動物(Wild animals)是指生活在自然條件下的動物。有時為特定目的的生物醫學研究或教學，如野生魚類、無脊椎動物、鳥類和非人類靈長類動物等，會將這些動物從自然界捕獲到實驗室進行動物實驗研究，而不是進行人工繁殖或餵養。另外除少數情況外，青蛙、蟾蜍(Toads)和蠑螈(Salamanders)等野生動物，

亦廣泛用於生物醫學教學，也用於科學研究，而且通常也不是用於人工繁殖。

依照行政院農委會發表的 105 年度(2016)實驗動物人道管理年報 (財團法人台灣優良農產品發展協會，2017)資料顯示，2016 年在臺灣各類實驗動物於各科學應用機構使用數目，若扣除雞、鴨、鵝及魚胚的使用量外，在臺灣各科學應用機構使用最多，如同英國或其它世界各國一樣，仍以囓齒類(包括大鼠、小鼠及其它)動物最多，使用量約為 699,733 隻，約佔活體實驗動使用量的 65.33%(699733/1,071,112)；使用量次之的活體實驗動物，亦如同英國一樣為魚類的 243,605 隻，約佔活體實驗動使用量的 22.74%(243,605/1,071,112)。其後使用量排名，依序為雞的 73,116 隻，約佔 6.83%；兔的 20,837 隻，約佔 1.95%；鴨的 10,097 隻，約 0.94(表 1.3.2.2)。

進一步就科學應用機構使用實驗動物數目來看，顯示「試驗研究單位」及「專科以上學校」為使用活體實驗動物最多的兩個科學應用機構，在 2016 年分別共使用了 465,246 及 461,748 隻活體實驗動物，分別約佔整體使用量的 43.44 及 43.11%，合計 86.55%。由於「試驗研究單位」及「專科以上學校」其著重的為基礎試驗研究，因此所使用的實驗動物多為活體的實驗動物，因此由表表 1.3.2.2 的數據也可以發現此兩單位為臺灣活體實驗動物使用最多的兩科學應用機構。

而若就加計各類胚胎的使用數量，則可發現「生物製劑製藥廠」躍居實驗動物使用量的首位，共計使用共 2,056,975 隻，約佔 2015 年臺灣整體實驗動物使用量的 63.04%；其次才為「專科以上學校」及「試驗研究單位」的 17.18 及 15.41%，三者已佔 2016 年臺灣整體實驗動物使用的 95.63%。其中「生物製劑製藥廠」機構，因為臺灣在發展「生技產業」，鼓勵發展生物製劑製藥產業，因此「生物製劑製藥廠」機構，在實驗動物方面，所用了大量的雞胚(主要為 SPF 雞胚)用以發展及製成使用於人的疫苗，其中如：國光生物科技股份有限公司即為臺灣重要的生物製劑製藥廠，其每年皆使用許多 SPF 雞胚進行季節性流感疫苗、四價流感疫苗及日本腦炎疫苗等的研究開發及生產。另外在動物用藥的「生物製劑製藥廠」機構，也使用為數不少的 MD 等級的鴨胚進行鴨隻疫苗的研究開發及生產。

比照英國統計該國實驗動物使用申請案，歸屬於那一類的研究計畫進行分析。由圖 1.3.2 為 2016 年臺灣使用實驗動物之研究計畫類型分布(財團法人台灣優良農產品發展協會，2017)，數據顯示，2106 年在臺灣使用實驗動物最主要是應用於醫學研究類，約佔 65%；後依序為藥物及疫苗類，約佔 19%；健康食品類，約佔 7%；農業研究類，約佔 4%；最後為教學訓練類，約佔 7%。此顯示在臺灣使用實驗動物進行相關試驗研究，如同國際一樣多使用於生物醫學方面的基礎科學研究，其次為生物藥學疫苗及食品保健產品的研發及生產。

表 1.3.2.2　2016 年國內各類實驗動物於各科學應用機構使用數目一覽表

單位：隻

動物別 Species of animals	專科以上學校 Universities/ Colleges	動物用藥品廠 Animal drug companies	藥物工廠 Pharmaceutical companies	生物製劑製藥廠 Biotechnology companies	醫院 Hospitals	試驗研究機構 Research institutions	其他 Others	合計 Total	百分比 (%) Percentage
囓齒類 Rodent	283,502	12,004	8,826	16,163	72,883	304,184	2,171	699,733	22
兔 Rabbit	1,834	3,567	175	3,377	531	111,62	191	20,837	1
牛 Cattle	338	0	0	2	0	745	0	1,085	0
犬 [A] Dog	1,415	0	0	0	0	433	0	1,848	0
羊 Sheep/Goat	210	0	0	0	0	269	6	485	0
鳥類 [B] Bird	2,396	0	0	0	0	215	0	2,611	0
豬 Pig	1,131	0	0	634	774	5,981	0	8,520	0
馬 Horse	4	0	0	0	0	50	0	54	0
鹿 Deer	24	0	0	0	0	132	0	156	0
雪貂 Ferret	46	0	0	0	0	0	0	46	0
猿猴 Non-human Primate	32	0	0	0	0	8	0	40	0
貓 [C] Cat	549	0	0	0	0	1	0	550	0
鴨 Duck	953	0	0	319	0	8,825	0	10,097	0
雞 Chicken	43,555	990	0	5,498	0	23,073	0	73,116	2
鵝 Goose	42	0	0	2	0	1,026	0	1,070	0
魚類 Fish	122,279	0	0	0	1,717	105,479	14130	243,605	8
兩棲類 [D] Amphibia	2,295	0	0	0	0	194	0	2,489	0
爬蟲類 [E] Reptile	1,087	0	0	0	0	193	108	1,388	0
其他 [F] Others	56	0	0	0	0	3276	50	3,382	0
小計 Subtotal	461,748	16,561	9,001	25,995	75,905	465,246	16656	1,071,112	33
雞胚 Chicken embryo	1,750	0	0	1,551,145	0	1,386	0	1,554,281	48
鴨胚 Duck embryo	0	0	0	479,835	0	0	0	479,835	15
鵝胚 Goose embryo	0	0	0	0	0	1,316	0	1,316	0
魚胚 Fish embryo	91,194	0	0	0	0	29,240	0	120,434	4
小計 Subtotal	92,944	0	0	2,030,980	0	31,942	0	2,155,866	67
總計 Total	**554,692**	**16,561**	**9,001**	**2,056,975**	**75,905**	**497,188**	**16,656**	**3,226,978**	**100**

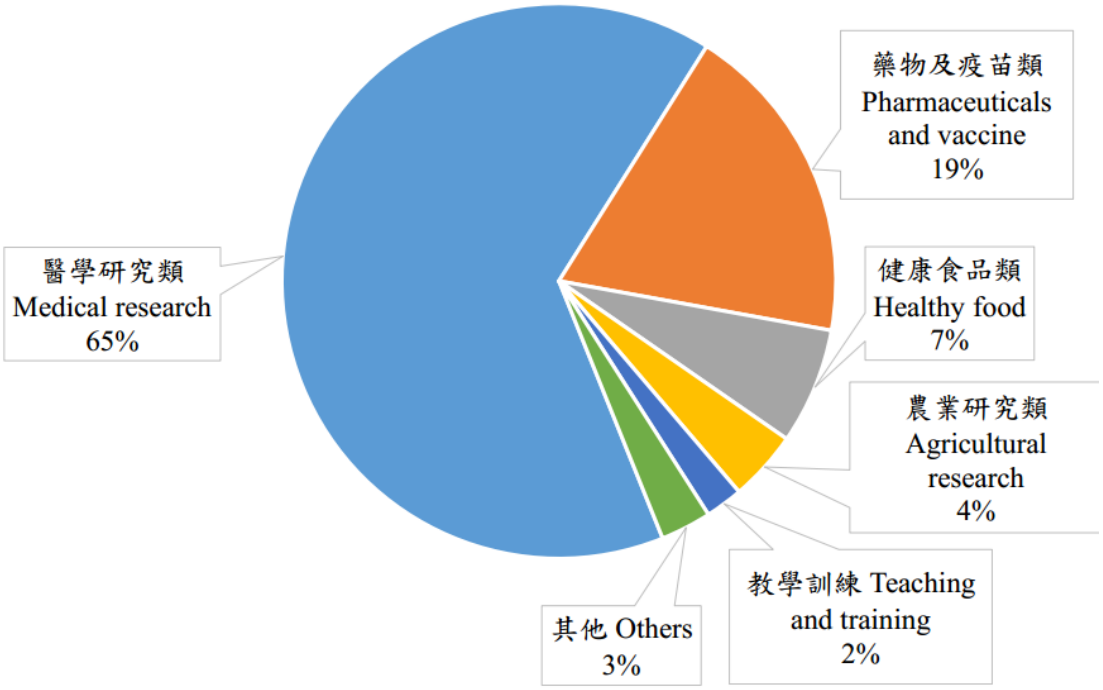


圖 1.3.2　2016 年臺灣使用實驗動物之研究計畫類型分布

第四節　實驗動物未來的發展

全球生技產業涵蓋醫療保健、農業生技、食品生技等領域，其中包含藥品、醫療器材及再生醫學在內的醫療保健領域，是現階段驅動生技產業成長的主力。另外，隨著飼料添加劑市場的規模持續擴張，以及基因轉殖作物種植面積屢創新高，動物用疫苗與生物性農藥及肥料等銷售增加，進一步擴大農業生技的市場規模，加大全球生技產業成長力道。

當代實驗動物更進一步廣泛用於疾病研究、疫苗開發、藥物毒理安全性測試、抗癌研究、與基礎生物醫學研究、診斷、實驗技術及教育等範疇，這些皆是實驗動物對人類福祉的重大貢獻。由此可知，在現代生命科學研究的領域中，實驗動物是不可缺少的一環，且扮演著極重要的角色；尤其對於醫學研究、生命科學及生物科技等的水準提升，擔任一個重要的指標。

近年來全球生醫研究發展迅速，各類生醫研究，特別是未來將應用於人類臨床上的醫療技術、植入性精密裝置與材料，需要體型對等適中，解剖生理學上物

種特性相近的實驗動物進行測試與評估。人類與豬隻的 DNA(deoxyribonucleic acid)有 83%的相似度，在心血管系統、泌尿道系統、消化道系統、表皮及骨骼之解剖生理特徵亦十分相似，適合進行轉譯醫學之研究。在人類疾病之動物模式-利用實驗動物模擬人類具有類似的生理反應或病理現象，進行生物醫學、行為試驗或經先天或誘發性導致之病理變化，用以作為疾病發生原因與治療功效參考，國際上很多的小型豬亦開發出骨質疏鬆症(osteoporosis)、糖尿病、肥胖、動脈粥狀硬化(atherosclerosis)等各類型的動物模式，甚至在異體移植、生物材料應用都有極大的成果。僅以小型豬為例，實驗動物未來的發展仍有很大的空間。

以我國生醫產業發展為例，政府打造三座指標性生技園區產業聚落。第一座為南港生物科技園區涵蓋南港軟體工業園區二期生技大樓，及由中央研究院規劃推動之國家生技研究園區。南港生技大樓係運用國內北部充沛的生技醫療研發資源，做為技術創新、技術移轉及育成之基地；於 2017 年完工之「國家生技研究園區」，係以研發(research and design, R&D) 為主的新一代國家型研究園區，將由中央政府相關單位共同進駐使用，園區內中研院將設置生醫轉譯研究中心、核心主題研究中心及生物資訊中心，以利將基礎研究銜接至動物及臨床試驗階段。「國家生技研究園區」為中央研究院結合衛生福利部食品藥物管理署、財團法人國家實驗研究院、財團法人生物技術開發中心、臺灣生技整合育成中心等政府及學研機構，推動成立之國內第一個由跨部會組成的生技新藥研發環境，各進駐單位將接力完成困難的新藥研發工作；試驗成功之藥品，可交由其他園區進行產品之進一步開發及量產，期許能夠為國內生技新藥發展帶來新希望。

第二座為「新竹生物醫學園區」以新竹生醫園區醫院、生醫科技與產品研發中心，以及產業及育成中心等核心設施之設立，積極引進國際知名的生醫業者與研究單位，結合新竹科學工業園區資通訊產業、工業技術研究院、國家衛生研究院及鄰近清華大學、交通大學等跨領域研究合作，預期將藉由磁吸效應及研發資源之共享，產生聚落效應，成為我國新藥及高階醫療器材發展之領航園區。

第三座為「南部科學工業園區」包含臺南與高雄 2 個園區，其中高雄園區

更設有生技醫療專區，以進行醫療器材產品創新研發，主要將以高階齒科器材、高階骨科器材、醫用合金、醫療美容與其他具市場潛力之醫療器材創新研究等五大領域進行技術研發。配合臺灣大學、成功大學、陽明大學、金屬工業研究發展中心等 11 所學研機構進駐園區設置研發中心，使整個南科生技醫藥產業聚落發展更完善。

動物實驗的目的，是在動物身上模擬或複製人的生理與疾病狀況，以便進行後續分析及治療相關的研究。實驗動物對人類醫學的進步有著密不可分的關係，而為了保障病人的權益，我們很難完全避免使用動物來進行測試，因此，1959 年羅素和伯齊(Russell and Burch) 發表 3Rs 原則概念--替代(replacement)、減量(reduction)及精緻化(refinement)，將遵守動物實驗倫理成為保障動物福祉的最重要原則。隨著科技的進步及動物保護觀念的提升，歐美各國相繼投入動物替代方法具體技術化，尤其近年來強調精準醫療的同時，亦反思各項動物試驗的必要性，要求其相關部會積極發展動物測試替代方案，荷蘭亦提出 2025 年不用動物試驗(除非特殊原因)，加拿大則是 2040 年，日本厚生省、韓國衛福部及大陸官方亦設立動物替代研究中心，積極朝此目標邁進，宣誓其價值觀之實踐。

歐盟 2013 年 3 月對於化妝品實施動物試驗禁令，我國追隨世界潮流，避免貿易技術壁壘，亦於 2016 年通過《化粧品衛生管理條例》修正案，臺灣化妝品業者，將不得再對成品、原料進行動物試驗(除非特殊必要性)，預計 2019 年正式實施。

臺灣的民情中，普遍相信眾生平等，所有的生命都應該受到尊重。在世界或者在臺灣早期的實驗動物在各項研究過程中，多僅被視為實驗材料的一環，而未能得到適當的尊重，然而經過多年來的努力與倡導，如今在實驗室裡，已廣泛地將實驗動物視為一群對人類有卓越貢獻的工作夥伴，因此在達到實驗目的之外，對於實驗動物的飼養環境、健康監測及基本生活福祉條件，都是大眾所高度關心與重視的課題。

臺灣實驗動物未來努力的目標與願景。如同世界上許多的先進國家，我國追

求進步的努力從來不曾停歇，未來我們仍有許多工作更得持續推動與倡導，落實動物保護法的精神，我們將繼續整合國內的技術資源，並積極拓展國際交流的管道，建立更有效率的系統平台以及發揮最大的加乘效益。尊重生命及追求實驗動物的福祉與人類的幸福生活是我們責無旁貸的使命;在此感謝實驗動物為人類所做的貢獻。創建實驗動物新體系，開拓醫藥生技新紀元。一個國家的文明與否，從對待動物的態度可知。

參考文獻與資料來源

1. 丁詩同，(2011)，實驗用畜禽之生醫用途研究及品質驗證制度之建立研究報告，國立臺灣大學，臺北。
2. 王明升，(2004)，「實驗動物中心在國家所扮演的角色」，國研科技第一期，財團法人國家實驗研究院，臺北。
3. 余俊強，(2008)，行政院農業委員會農業發展計畫-動物科學應用查核輔導建議，中華實驗動物學會，臺北。
4. 張維正。2015。生醫產業用畜禽生產技術平台導入-產業升級研究報告。中華實驗動物學會。臺北。
5. 張維正。2015。國際實驗動物人道管理監督查核及訓練制度研究報告。中華實驗動物學會。臺北。
6. 陳炯東，柯依廷，林意堅，陳錦萍。2006。動物在科學應用的重要性-國家衛生研究院電子報第 140 期。國家衛生研究院。苗栗。
7. 行政院科技會報。2009。臺灣生技起飛鑽石行動方案行動計畫。行政院。臺北。
8. 行政院農業委員會，(2017)，實驗動物人道管理一百零六年年報，中華實驗動物學會，臺北。
9. 洪昭竹，(2000)，「實驗動物設施取得國際認證以提升生物醫學研究水準」，科學發展月刊，29(3)PP.168-173，臺北。
10. 梁善居，(2009)，我國實驗動物資源體系規劃書，財團法人國家實驗研究院實驗動物中心，臺北。
11. 經濟部工業局。(2018)。2018 生技產業白皮書。臺北市。
12. AAALAC International(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International),(2018), http://www.aaalac.org/
13. ARENA/OLAW(2002) , Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook , 2nd ed.. The Office of Laboratory Animal Welfare(OLAW) and Applied Research Ethics National Association(ARENA).

14. Bayne, K., Morris, T. H. & France, M. P.,(2010), “Legislation and oversight of the conduct of research using animals: a global overview”, UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, Hubrecht R, Kirkwood J, eds, 8th ed., Oxford: Wiley Blackwell.
15. Omoe, H.(2006),” Recent Trends in Animal experimentation in Japan— On the Revision and Implementation of the Law for the Humane Treatment and Management of Animals —” , SCIENCE & TECHNOLOGY TRENDS, QUARELY REVIEW(21) October 2006, National Institute of Science and Technology Policy(Web version: www.nistep.go.jp/achiev/ftx/eng/stfc/stt021e/.../STTq R²101.pdf -,(2011/01/02).
16. NRC [National Research Council](2010), Guide for the care and use of laboratory animals, 8th Ed., National Academy Press, USA.
17. 臺灣大學宋永義教授敘述(2019)，「江合祥先生 1959 年台大獸醫畢服役後 1960s 代始可進台大美國 No.2。經獸醫系劉朝鑫教授(退休)確認江先生 1968(M57)首兼任講師(無薪)，1971 兼任副教授開實驗動物課，1972 便赴美。比江先生早一屆的陳煒富 1968 前便在美國 No.2 回系兼講師開微免課(無薪)，1973 變有薪副教授、教授。」

第二章　動物福祉

本章課程安排時數：4 小時

本章學習目標：

1. 使讀者了解何謂動物福祉?介紹各國動物保護法的演進及做法。
2. 介紹國際最新 3Rs 觀念、技術發展等相關資料。
3. 最後讓讀者思考動物福祉要做到什麼程度? 動物福祉該如何評估。

前言

在實驗動物領域中，開宗明義即闡述「所有照顧、使用或生產動物以進行研究、測試、或教學的人員，都必須對動物福祉承擔應負的責任」。在所有文化和歷史時期，關注動物應該如何被對待的問題非常普遍。在過去因為資訊傳播較慢，所以在世界各國的“動物福祉”運動也有時間上的差別，但隨著通訊技術的發展，活動日益活躍，動物福祉的討論也在全球廣泛的進行。人道對待與照護動物的標準相當複雜，涉及的層面包括法律，以及哲學、倫理和科學的專業守則。本章首先介紹促進動物福祉的一些重大事件的簡要歷史，以及 3 Rs 概念的提出及其內涵，並針對現今公認實驗動物福祉的指導原則 3 Rs 的內容及施行方式進行詳細的闡述，以期使研究人員了解 3 Rs 的內容及重要性，促進實驗動物的福祉。

第一節 動物福祉的歷史演進

歐洲實驗動物醫學院(The European College of Laboratory Animal Medicine ,ECLAM)表示，其他國家或歐洲和美國的部分地區在工業革命期間，人們移居到城市地區成為趨勢，因而遠離農業生活方式。此種生活方式的改變促成了對動物態度的轉變。在此時期，英國在 1822 年訂立了防止虐待牛的法案，一般也被稱之為「馬丁法案」(Martin’s Act)，內容包含對牛及羊的保護，防止其被不當對待。此後開啟了更多視動物為同伴的想法與作法，並且它們在城市環境中的應用(例如勞役馬，以及用於研究的動物)也受到越來越多的審查和批評。1824 年，英國成立了第一個有組織的促進動物人道對待組織，「英國防止虐待動

物協會(Royal Society for the Prevention of Cruelty Animals, RSPCA)」，類似的組織在美國於 1866 年成立。近百年後之 1960 年我國成立社團法人動物保護協會。

在維多利亞時代(Victorian Age)，英國人非常關心醫學中的痛苦，並且努力減少對患者造成的痛苦，對於相關問題與麻醉方面有相當多的進展。然而，使用動物進行研究越來越頻繁，包括活體解剖。雖然，研究成果使食物營養成分及生產效率提高，科學研究與新知也獲得進展，但也增加了道德問題。來自科學界內也有一些省思，達爾文提出的進化論(Theory of Evolution)，使人類和動物產生連結，且動物和人一樣會感受痛苦，它打破了笛卡爾的前提：動物是機器，不能感覺到疼痛。於是推動結束不人道的教學和研究的團體也因而產生，並且發生許多抗議行動。這導致英國皇家調查委員會對活體解剖進行了調查，於 1876 年「虐待動物法案」(Cruelty to Animals Act)通過，該法案授權研究人員使用動物，並且指出，只有在有益於人類健康的教學或研究的前提下，必要時才進行造成動物痛苦的研究，而且只要科學目的允許，就應該使用麻醉。然而，這並沒有緩解公眾的擔憂，抗議活動持續。其中最著名的是 1906 年的布朗狗事件。由於公開的衝突，許多在實驗室中使用動物的人都對解決公眾關注的需求有高度的認識，以便繼續在研究中使用動物。

下一個主要的變化時期發生在第二次世界大戰後。1954 年，動物福祉大學聯盟(the Universities Federation for Animal Welfare,UFAW)的創始人 Charles Hume 與 UFAW 理事會希望看到有關動物的實驗室技術變得更人性化，任命牛津動物學家 William Russel 博士負責研究這一課題。 UFAW 研究院士 Russell 博士連同他的實驗室助理與合作者 Rex Burch 在 1959 年發表，”人道實驗技術原理”(The Principles of Humane Experimental Technique)。他們提出“替代(replacement)、減量(reduction)、精緻化(refinement),3Rs”概念，替代、減量和精緻化，這個概念逐漸成長為保護實驗動物福祉的國際核心理論，被認為是全球研究實驗動物福祉的指導原則，現在許多國家的管理當局都要求動物科學應用機構遵守並實踐這 3Rs 原則。

由於實驗動物照護及醫學是一門專業科學，需要學界給予更多的關注及重視，美國實驗動物科學協會(American Association for Laboratory Animal Science ,AALAS)於 1950 年成立，各國實驗動物相關組織及飼育中心亦在同個時期陸續成立相關組織，如英國(1947 年)、日本(1951 年)、法國(1953 年)、荷蘭(1955 年)及西德(1956 年)等國家，並於 1956 年在聯合國共同成立了國際實驗動物委員會(International Committee on Laboratory Animal, ICLA)，期望以完善的教育、研究、生產管理及應用系統，帶動實驗動物產業的發展。

接下來美國實驗動物醫學院(The American College of Laboratory Animal Medicine, ACLAM)於 1958 成立，實驗動物醫學被公認為獸醫學的專業分科。接下來的幾十年裡，世界各地也陸續建立了實驗動物科學協會，如歐洲的實驗動物科學協會聯合會(Federation for Laboratory Animal Science Associations, FELASA，1978)，亞洲的亞洲實驗動物科學協會聯合會(Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations, AFLAS, 2003)等。歐洲並於 2000 年成立獸醫實驗動物專科學院，歐洲實驗動物醫學院(地區也陸續成立；而這些組織於 2012 年共同合作成立國際實驗動物專科學院協會(The International Association of Colleges of Laboratory Animal Medicine, IACLAM)，IACLAM 通過實驗動物專科獸醫師的認證，教育，與該領域相關的信息傳播以及作為研究合作夥伴，以促進實驗動物的福祉和負責任的使用。中華實驗動物學會(Chinese-Taipei Society of Laboratory Animal Science, CSLAS)在 1989 年成立，推動臺灣的實驗動物福祉及實驗動物科學知識的傳播；

國際上已有不少國家和地區立法保護動物，在國際法方面亦已有多個保護動物的國際公約。世界各國有關動物實驗管理和行政的法律和法規，是基於國際醫學組織委員會(CIOMS)訂定的國際原則，此原則要求重申並繼續推動 Russell & Burch 之 3Rs 原則，以及制定評估實驗動物遭受疼痛程度的指導方針以及加強這些機構的檢驗和審查動物實驗研究內容之功能。(詳請參閱第一章 1.1.1 國外實驗動物發展的歷史。)

2.1.1 歐盟實驗動物保護及實驗管理規範

1986年，歐洲共同體部長理事會通過了關於“試驗用或其它科學目的用動物保護”的委員會指令86/609/EEC(Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes)。彼時的歐洲還沒有正式的動物福祉要求，該指令的發佈為產品進入歐盟共同市場制訂了統一的法律。指令著眼於提高動物使用的質量控制，制訂了實驗動物設施、動物試驗操作和和監控應達到的最低標準。3Rs原則(減量、替代和精緻化)雖然沒有明確寫入指令，但把減少動物使用數量作為指令的目標之一，要求若存在著一種替代方法時，相應動物試驗應不得進行，並鼓勵開發和驗證動物試驗替代方法。在政策層面上提出控制實驗動物的使用、對從業人員的培訓以及對實驗過程的監督。鼓勵各歐盟國家尋求對動物實驗的替代方式，即在可以使用替代實驗方法的時候盡量減少涉及動物的實驗。該指導條文依照國際慣例措詞，沒有強制力，且具有很大的解釋空間，各成員國可以依據該指導來製定符合本國的法律法規。一些條文所具有的政治味道更甚於具體的法規。隨著基因改造、克隆(clone)等技術的出現，該指導條文也有待修訂。其後，歐盟理事會在1998 年又決議採納《歐洲使用脊椎動物進行試驗和其他科學用途保護公約》(European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes)成為歐盟法律的一部份，以使脊椎動物在實驗過程中可以受到更為人道的對待。

20多年來，歐洲乃至全球動物福祉的形勢已發生了很大的變化。首先，動物福祉已經成為歐洲核心價值不可或缺的一部分，如1997年的歐盟《阿姆斯特丹條約(Amsterdam Treaty)》和2007年的歐盟《里斯本條約(Lisbon Treaty)》均包含了動物福祉條款。歐盟成員國按照歐洲議會通過的歐洲法令建立動物實驗相關法律與規範：歐洲使用脊椎動物進行實驗和其他科學用途的保護公約(European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Use for Experimental and Other Scientific Purposes, European Agreement(ETS 123))(EU, 2005)和保護用於實驗和其他科學目的之動物(EU Directive 86/609/EEC)(ALTA, 2002)。歐盟成員國必須在

各自國內立法，建立一個直接由國家當局審查和批准包括實驗設施、實驗設計和負責進行測試人員取得資格之制度。

2006年，歐洲委員會啟動了“統一動物福祉行動計畫”，旨在適應歐盟東擴帶來的一系列政策調整的需要。其次，實驗動物科學的技術進步，傳統使用動物研究模式的變革和行業法規對動物試驗的約束等變化，也要求對舊指令中與動物福祉相關的技術進步有所體現，如化妝品、化學品、食品、藥品領域毒性測試新方法和標準的不斷出現。因此，2002年，在歐洲議會呼籲下，歐盟委員會啟動了指令修訂程序。在此期間，2007年歐盟委員會以指令的形式發布了實驗動物飼養和照護指南(2007/526/EC)，該指南成為制訂2010/63/EU的附件三的基礎。

2008年，在歐盟委員會環境總司領導下，成立了指令修訂聯合小組，由技術專家組(代表科學/學術界、產業界、各成員國、非政府組織和其他專家)和歐盟有關委員會組成，後者包括健康和消費者總司的動物健康和福祉科學委員會(Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, SCAHAW)、健康和環境風險科學委員會(Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER)，以及歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)動物健康和福祉工作組(Panel on Animal Health and Welfare, AHAW)。期間還進行了兩次互聯網的公眾諮詢。2010年9月8日，歐洲議會在第二次審議時通過了修訂的新指令。雖然新指令的最終目標是取代動物使用，但指令承認目前仍需要使用包括非人類靈長類(NHP)在內的動物試驗。重新修訂的條款明確承認動物的內在價值，第一次明確區別了動物與其他貨物和財產的重要理念。新指令的漫長修訂過程表明實驗動物福祉的話題即使是在歐洲也是同樣敏感和存在各方博弈，但新指令的最終通過表明歐盟致力於在全世界執行試驗用動物福祉的最高標準。指令發布的意義在於：在科學研究和安全測試中持續改善動物使用的狀況是非常必要的，在維持高水準研究的同時，又要致力於動物實驗替代方法的研究和應用。

2013年1月1日開始，歐盟27國將實施新的保護試驗用動物指令----2010/63/EU，取代實施了26年的86/609/EEC。請參閱附件1-1-1 歐盟實驗性或

研究用動物保護指令2010/63/EU(DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes)。

雖然指令只是規範歐盟內部動物實驗行為的法規，但是也體現了國際社會對實驗動物使用和管理的最新理念。特別是指令修訂的 10 年漫長過程中，協調歐盟內部各成員國的不平衡，妥協各方利益，適應社會、經濟和科技發展需要，對於我國實驗動物規範化管理，兼顧社會各團體的理念及產業發展非常值得借鑒。對條款的解讀也有助於實驗動物行業參與國際競爭和承接外包服務中有效應對國外動物福祉技術壁壘和替代技術壁壘的衝擊。

英國被認為擁有世界上最嚴苛的實驗動物保護法案，而且是唯一的在提出執照申請時需要做損害及利益評估(assessing harms and benefits)的國家。《動物法案1986》——Animals(Scientific Procedures)Act 1986(ASPA)，規定了在英國進行動物實驗需要獲得三種執照，分別是：A.機構許可證(establishment licences)——確認擁有足夠的實驗工具與人員。B.項目許可證(project licence)——核查動物種類、數量，實驗方法、目的以及執行的場所。C.個人許可證(personal licence)——確認每一位參與項目的科學家和技師執業資格。

2.1.2 美國實驗動物保護及實驗管理規範

在美國是由兩個主要的政府機構，美國農業部(USDA)和美國國家衛生研究院(NIH)公共衛生服務部(Public Health Service, PHS)透過許多法律、法規、政策和指導方針，監督以動物進行研究、實驗、教學的動物照護和使用(Bayne et al., 2011)。此外，全國統一的準則－實驗動物照護和使用指南(Guide)(NRC, 1996)，是由實驗動物研究中心(ILAR)所發行，這是國家科學院(National Academy of Sciences)的一個附屬組織。實驗室必須依據這個指南進行動物實驗。由國家衛生研究院(NIH)獲得資助的研究計畫，實驗必須嚴格遵守公共衛生服務部(PHS) 的實驗動物人道照護和使用政策(Policy on Humane Care and Use of Laboratory

Animals)(NIH, 2002)，每個動物實驗設施根據上述規定獨立管理自己的設施。國家衛生研究院(NIH)認可 AAALAC 實驗動物國際認證，符合一定標準的機構，鼓勵參加由實驗動物照護國際評鑑和認證協會提供的自願 AAALAC 實驗動物國際認證計畫，它提供機構外部同行審查，及進一步的品質保證(Bayne et al., 2011)。

對脊椎動物的實驗受限於 1966 年通過的《動物福祉法》(Animal Welfare Act)，該法案由美國農業部(USDA)下轄動植物衛生檢驗署(Animal and Plant Health Inspection Service, APHIS)的動物照護處(Animal Care Division)進行監督與維護。《動物福祉法》規定所有該法案限定的動物個體，在實驗中應給予明確符合標準的照料，但前提是制定的照料標準不能對“實驗過程或實驗方法的設計、流程概要與指導方針”相抵觸。到目前為止，《動物福祉法》只對哺乳類動物給予保護。2002 年，作為對《動物福祉法》第五次修正案的《農場安全法案》(Farm Security Act)，將為實驗目的而培育的鳥類、家鼠、田鼠等排除在受保護動物範圍之外。這樣的話，只有很少種類的實驗動物在美國得到立法保護。

農業部依據 1985 年頒布之《動物福祉法案》修正條文所訂定之規定，要求所有使用法案涵蓋物種的實驗院所，成立實驗動物照護與使用委員會(IACUC)，負責法案在本地的實行。IACUC 成員不得少於 3 人且必須有一位獸醫師。IACUC 的功能在於「成為機構中的專責單位，保證機構之運作會完全符合動物福祉法的規定」。此外，法律也規定 IACUC 成員中必須有一位是非隸屬於機構之人士，以代表社會民眾表達對實驗動物管理及對待之關注。IACUC 的構想源自於人體試驗委員會(IRB)的架構，至今由 IACUC 負責審查動物應用相關活動以確保動物福祉的觀念，已成為學術研究界間的一種共識。成立 IACUC 之宗旨為擔保各機構在執行動物實驗時，均以人道的方式來管理及使用實驗動物，並符合法規政策之要求，同時讓整個管理運作機制維持最大之彈性，以便能配合滿足機構本身特殊之需求。研究人員積極參與 IACUC 的運作，可將實驗人員對執行科學研究之特殊需求考慮進去；公眾人士的參與可將社會大眾所關注之議題融入管理制度中；

而獸醫師的參與則可提供適當之醫藥管理措施，確保動物之健康福祉。持續的教育訓練計畫是確保研究人員會持續以最高之標準去遵守動物管理及使用規範與倫理原則的必要條件。

依 PHS 規定，IACUC 有責任經由機構主管(IO)將機構之動物管理及使用計畫執行情形依序向主管機關報告。IACUC 中少數委員所提出之見解，亦需含在提送 PHS 報告內容之中。另外在 PHS 政策中亦要求機構對參與動物應用之科學家、動物操作技術人員及其他相關人員，給予適當之訓練與指示。課程內容應包含關於人道動物管理及使用方法的資訊，亦應包含如何在不影響正確結果之取得情況下，盡量減少動物使用量及減輕動物的焦慮(distress)。

90 年代的 IACUC 在履行其職責時，作法上有很大之變革。導致此變革的部分原因，在於 IACUC 本身漸漸累積起執行 PHS 政策及動物福祉法規(Animal Welfare Regulations, AWRs)的經驗；另一方面，則應歸功於新發布的文獻，例如 1996 年出版之 Guide，強調以執行成效取代條列式之技術操作準則，以及 1997 年由 ILAR 提出的「實驗動物管理及使用之職業健康與安全」(Occupational Health and Safety in the Care and Use of Research Animals)，其將職業健康計畫所關注的重點轉移至以風險評估為基準的制度。其他影響這個變革的因素則來自學術研究界，例如基因轉殖動物技術之開發，以及利用體外系統取代方式來產製單株抗體等。另外 IACUC 組織本身對於非從事科學研究之成員及與機構無關聯之成員，也漸漸了解其意義並且對其產生感謝。人道實驗終止時機(humane endpoint)及創新的非人類靈長類動物環境豐富化的方法亦在 90 年代蓬勃發展。IACUC 成員及動物使用者之訓練課程及資源也因而大幅的增加。

IACUC 的權責為法律所賦予的，其法源依據來自於 1985 年頒佈的健康研究擴充法(Health Research Extension Act, HREA)及動物福祉法(AWA)。依法各機構執行長(Chief Executive Officer , CEO)應指派任命 IACUC 成員，其職責則規範於法律、聯邦政策及法令中。實驗動物福祉室(OLAW)將執行長視同機構中階層最高的執行主管。執行長可依機構自訂規則將 IACUC 派任工作授權他人執行。

凡接受 PHS 經費補助從事脊椎動物研究之機構，或受動物福祉法(AWA)監督之機構，皆須照著一個有清楚權力及責任之「動物管理與使用計畫」來運作。這個「動物管理與使用計畫」內容必須包括：

(1).組織健全且功能完備之 IACUC。

(2).自我監督的機制。

(3).適切之獸醫管理計畫。

(4).職業健康與安全計畫(非 AWA 要求的項目)。

(5).人員訓練計畫。

(6).動物飼育環境、圈養及管理計畫。

(7).妥善維護管理的動物房舍及支援設施。

PHS 要求各機構在申請經費時，需將上述各項詳細內容填寫於「動物福祉保證書」中，經審查合格後才給予經費補助。USDA 則是要求各機構須依法註冊登記。

美國聯邦政府法規要求以 PHS(Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals,PHS Policy)及 USDA(Animal Welfare Regulations,AWRs)為主，並藉由 AAALAC 國際認證來協助實驗動物機構各項措施均符合 Guide 之規定，達到 IACUC 自主管理要求。

2.1.3 日本、韓國實驗動物保護及實驗管理規範

2.1.3.1 日本

日本行政架構背後的動物倫理和原則，於1973年進行修訂動物對待保護和管理法，最近一次修訂是在2005年及更名為動物的人道對待和管理法(日本環境省，2010)，依據涉及「動物」的特別規定之公告(實驗動物的照護和管理以及疼痛的解除標準)，以及「實驗」的通知(關於大學動物實驗等)，每一個實驗設施，必須獨立執行一個負責管理動物實驗制度。此外，在進行任何類型的危害評估測試的動物實驗情況下，其任何有關行為範圍將受藥事法，工業安全衛生法，有關化學

物質評估法和製造規範法律，以及農業化學品管理法等法律所規範(Omoe, 2006)。

日本科學委員會在2006年編寫的「動物實驗正當行為準則」(SCJ, 2006)，作為參考材料或研究機構依照前款的動物實驗基本方針和基本政策，編寫內部管理規範的範本。該準則要求建立機構動物實驗監督。研究機構的首長負責人，負責妥善進行動物實驗。機構首長須指定機構的實驗動物照護委員會(IACUC)，成員審查動物使用計畫書(potocol)，並監督管理機構的實驗動物照護計畫，類似於指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(NRC, 1996)(Bayne et al., 2011)。然而，IACUC的職責只限於審查protocol，但並不延伸到整個動物照護的監督程序。獸醫作為IACUC成員的參與是沒有說明的。在指南中，對於實驗室動物的獸醫照護及動物福祉都沒有特別說明獸醫師的職責。一般來說，在日本所謂的自律強調，法律限制在作為科學活動的研究被認為應該是被拆除的，所以對於實驗動物福祉的法律制度並不嚴格或強制性。

動物實驗法規在日本完全是一種自律系統。於 2000 年制定並於 2006 年修訂的《人道處置與管理動物法》(Law for the Humane Treatment and Management of Animals)僅包括一項與實驗動物有關的條款。該條款說明相關的實驗參與者應遵從 3Rs 原則，盡量少使用實驗動物，且盡量減少實驗動物所承受的痛苦。該法案並沒有規定政府要對動物實驗進行監管，實驗方也不必將其應用的動物數量上報。

然而，根據日本實驗動物學會調查結果，儘管法律並不強制實驗動物和牲畜設施的登記和法律上的監管，但幾乎所有的醫學院校和製藥公司，以及約三分之一的飼養者都建立了 IACUC 小組，日本實驗動物科學學會也自願進行每 3 年用於科學目的的動物的數量調查。因此，很明顯的日本實驗動物科學家也認同以無知覺生物材料的方式取代活體動物，以及減少所涉及的動物的數量的重要性。近年來，日本也一直在討論適當的策略，主要分歧想法在探討是否規劃未來的目標應該是朝著更嚴格的規定? 類似於歐洲國家，還是繼續目前像美國和加拿大的自

主管理系統?為了確保一個有說服力的自主管理系統，他們也認為需要再探討人們從事動物實驗的責任，界定 IACUC 的作用，並實現與科研需要兼容的動物福祉的做法。

2.1.3.2 南韓

在韓國有兩種關於動物實驗行為的法律。一個是由農業、食品和農村事務部(Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, MAFRA)管理的動物保護法(Animal Protection Act, APA)，詳如附件 4-2-1 韓國動物保護法；另一個由食品藥品安全部(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)管理的實驗動物法(Laboratory Animal Act, LAA)。APA 法案規定，動物設施必須有 IACUC 管理，並無論是飼養繁殖或動物試驗機構，都必須在政府單位登錄。機構人員必須獲得政府培訓合格證書才能工作。另外，動物實驗的研究 protocols 必須經由 IACUC 批准。政府開始指定優良的動物試驗設施通過引入認證計畫，以提高倫理和科學動物實驗價值。實驗動物設施基於 APA 及 LAA 法案建立自己的 guidelines，進行倫理規範、經營和維護動物設施。

動物保護法的目的，是要對包括實驗動物的動物提供足夠的保護和管理，防止它們被虐待和引導市民對這些動物的照護、安全和尊重。為了回應 MAFRA 對動物福祉政策的諮詢，MAFRA 建立了動物福祉委員會。這個委員會的成員是來自不同的 IACUC 在動物設施。動物福祉委員會將開展出了以下工作：(1)在動物福祉部份，建立並實施一個全面的通盤計畫；(2)指導和監督的動物實驗如 IACUC 的構置；(3)制定有關動物福祉政策的飼養管理和認證；及(4)關心動物福祉和保護的課題，如動物的救援和防止濫用動物。

韓國的替代方法驗證中心(Korean Center for the Validation of Alternative Methods, KoCVAM)在 2009 年 11 月成立於食品藥品安全綜合研究所內(National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, NIFDS)。KoCVAM 通過各種活動來建立與國內外機構的合作關係來尋求替代方法，並審查和驗證提出的替代方案。KoCVAM 還敏銳地打算為這些全球趨勢，推動由韓國組織發展的替代測試方

法。

在 APA，保護動物的原則是：(1)動物必須被維持，身體和正常生活習慣的原有方式；(2)免於飢餓和乾渴者隨時獲得新鮮水和營養的飲食；(3)自由表達正常的行為，而不是不便的體驗；(4)疼痛，傷害和疾病的自由；及(5)免於恐懼和緊迫。

這些原則是絕對與動物實驗對立的。在同一個法案，動物實驗從動物保護的原則不同的原則分別敘述如下：(1)動物實驗必須後才考慮促進人類福祉和動物生命的尊嚴進行；(2)考慮到在實驗中使用的動物時，替代必須是考慮為優選；(3)與動物實驗中，必須由具有在實驗動物中的倫理處理和科學的使用的知識和經驗來進行，並且應僅用於最小動物所需數量的；(4)低靈敏度動物應用於涉及疼痛的實驗，必須採取適當的措施，以減輕疼痛，使用該使用止痛劑，鎮靜劑，麻醉和獸醫的方法；(5)實驗結束後應立即檢查動物的狀況，如果動物持續性的遭受疼痛或傷害，那麼應當盡快以最無痛的方法進行安樂死。

依據 LAA，任何人誰打算建立動物試驗設施應向 MFDS 登錄。管理者被要求應該有合格的大學學位，以及在合格的實驗動物設施工作超過三年以上。MFDS 登錄需要文件證明管理者的資格和組織結構狀態，設施的佈局，以及區域。具體要求是，動物房必須依動物的類型分隔，並從實驗室或廢物儲藏室分開；地板和牆壁必須有適當的材料，以方便清潔和消毒；溫度和濕度必須能夠調整；實驗手術室、檢查室、廢物貯存室和動物屍體的房間應配備齊全。當然，消毒和飼育的標準作業程序也應準備。

當研究在動物試驗設施使用實驗動物，LAA 要求研究人員優先使用在動物試驗設施或優秀實驗動物生產設施生產的實驗動物。當研究人員打算利用從國外進口實驗動物，應當使用已獲政府或機構認證的實驗動物。任何人誰打算從事生產、進口、銷售或實驗動物的業務，應當向 MFDS 登記。然而，這不適用於以下情況，他/她提供在動物試驗設施維修或研究的過程中產生的實驗動物。實驗動物的供應商應管理實驗動物生產設施和實驗室動物，以免產生會造成健康、衛

生、安全等傷害；當他/她運輸實驗動物時，他/她須以適合此類實驗動物生態的方法進行。

第二節 3Rs 的內涵

關於在實驗動物進行科學應用中的替代(replacement)，減量(reduction)和精緻化(refinement)的概念可以追溯到英國的維多利亞時代。1839 年倫敦醫學公報社論建議不應使用活體動物；實驗技術的人道原則也出現在同一時期 Marshall Hall 在 1847 年的 Lancet 文章中：”在進行觀察能夠為我們提供所需訊息的情況下，我們就不應該進行動物實驗；在沒有明確的實驗對象，以及該實驗能產生真實和簡單的結果，就不應該進行實驗；我們不應該不必要地重複實驗，並儘可能減少痛苦，或使用最低等的動物並避免造成疼痛；我們應該設法確保適當的觀察，以避免重複實驗的必要性。

Russell 和 Burch 在 1959 年提供了一個概念，使實驗動物人道照護及使用是在需要的情形下進行，同時提高科學研究的品質。此概念要求進行一切合理與實用的方式來替代有感知的動物；減少動物的使用數量到必要的最小值；精緻化的動物生產、照護及使用，以盡量減少所造成的痛苦；並鼓勵與替代，減量和精緻化相關的研究。Russell 和 Burch 將替代、減量及精緻化作為人道實驗技術的原則，而非“替代方法”或“3Rs”。最早提到“3Rs”這個名詞來總括替代，減量及精緻化的是 David Smyth 的書“Alternatives to Living Animals”。

Russell 和 Burch 於 1959 年發表時的定義如下：

- **替代**為“採用無感知的物質取代以往使用有意識的活脊椎動物的科學方法”；
- **減量** 為“用獲得精確的資訊的使用動物數量以減至最少的手段”；
- **精緻化**為“將非人道地處置必須使用的動物方式的發生率或嚴重程度降低的措施”。

2.2.1 替代

替代的方法必須以良好的科學為根本，並且需與它所要取代的生物系統取得關聯性。替代方法的發展需要了解潛在的生物機制及其反應；並且通常需仰賴可靠的動物或人類參考數據的取得與合適的非動物技術。

由於科學技術的發展，替代技術也有較明確項目可進行。然而目前還沒有辦法在不影響研究和測試領域的科學進步的情況下取代所有的動物使用，但在基礎和應用生物醫學研究，法規已有部分可以用於測試的替代方法。另外，在於教育和訓練有關的領域，替代則有極大應用的可能性。替代通常也提供了比它們取代的動物模型一些優點，例如通常能比使用動物更快速地獲得結果，並且在某些情況下提供更多的科學見解。

到目前為止，替代模型的進展主要在於涉及由明確已知的單一機制相關的生物效應，並且有優良的人類或相關動物數據為佐證。以非動物模型進行動態及複雜的生物系統相互作用是更加困難的，目前雖已有些科學家有相關的發明，如器官晶片或多重器官晶片，然而仍需要進一步的驗證及確效。

2.2.1.1 替代的策略

(1). 修改法規要求和規定以免除非必要的測試：例如，對於臨床使用的一系列產品的評估，不再需要異常毒性試驗；另外，歐洲在 2017 年將異常毒性試驗(abnormal toxicity test)從歐洲藥典(European Pharmacopoeia)完全刪除。

(2). 協調國際驗證過程及法規的測試要求和決策，以消除在不同協議中，為單一毒理學終點在多個監管機構下重覆使用動物進行試驗的狀況。

(3). 重新制定科學目標，以便利用現有數據或新的非動物實驗數據而獲得相對應的見解。

(4). 重新檢視已發表的研究內容，以確保沒有忽視相關的現有數據，而無意中重複動物實驗。然而，在不必要的重複和有意識的重複之間存在重要的區別。當引入新的模型系統，評估程序變化，或者實驗室在很久沒有進行動

物實驗後重新開始，以及實驗室或關鍵人員變更時，重複實驗則是必要的。

(5). 共享以前相關研究且尚未發表的數據結果，例如原為供內部決策制定使用的研究結果，或含提交給法規單位檢驗的數據。

2.2.1.2 替代的方法

當有取得新數據的需求時，可以考慮的替代方法或模型：

(1). 利用物理化學特性來預測生物效應，以篩選或評估測試材料。包括使用 pH 和緩衝能力來預測潛在眼睛刺激性或腐蝕性的嚴重程度；電腦模型的使用，需先有可靠的活體實驗數據為依據，可進行分子結構與特定生物活性關聯性的探討。

(2). 使用無感知能力的生物。例如使用細菌來評估基因毒性。

(3). 使用不成熟形式的有感知的物種，其不會感覺疼痛或痛苦；例如，以魚的幼體評估水的毒性。

(4). 使用動物或人來源的離體和體外系統，如器官、組織切片、細胞培養/懸浮液或胞器等。如果是以不需要使用胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)維持的細胞培養材料，則可做到完全替代。

(5). 進行人體試驗，但需通過人體試驗審查委員會審查。人體試驗可以在志願者，臨床試驗，上市後監測或流行病學研究過程中收集數據，目前有一些新的技術(例如診斷影像的改善，以及臨床前的生物標記(biomarker))可以用人類為受試者的可能。

(6). 可以在教育與訓練中使用各種替代方式來表現生物現象、過程和相互作用；培訓參與者的技能及並培養解決問題的能力。這些包括模型、操作程序的影片、互動式模擬軟體與課程，以及虛擬實境的操作系統。

2.2.2 減量

減量即除了替代之外，減少對動物研究的需求，並最大限度地減少實現既定

研究目標所需的動物數量，以及從必須使用的動物獲得更多數據或產品。在減量的同時，也必須同時考慮到精緻化。一昧地專注於減少數量雖可以減少動物使用數量，但可能會對被使用的動物造成的痛苦不成比例的增加，所以必須謹慎。實驗設計的統計要素，如樣本大小、功效程度、異性精確度、以及適當統計方法的正確應用，是確定所需動物數量和解釋所產生數據的重要方法，在設計實驗時可以咨詢統計學家，以獲得符合科學目的的樣本大小。然而，同樣重要的非統計因素，例如選擇合適的實驗主題、飼養管理系統、操作程序細節以及控制和減少不必要的緊迫因素等，都是減少變因的方法。以下列舉一些減少動物使用數量的考量和方法：

(1). 認真審核實驗的目的及預期成果，並事先搜尋相關文獻，如果實驗的目的不明確，或是參考文獻後發現預期成果可能無法達成時，應該考慮停止實驗，或重新設計實驗。

(2). 應用分層實驗方法，早期排除不適合繼續發展的材料或假說，從而避免了不必要的動物研究。初期的研究或測試也可使用替代方案，有顯著正面的結果再進行動物試驗；另外，在小規模研究如果不能證明預期結果，則可以避免大規模研究的失敗。研究初期也可考慮先用體外試驗進行，進而減少動物使用量。初期的細胞毒性試驗(cytotoxicity test)可以用來計算毒性試驗時的劑量，以減少因測試劑量造成動物使用量增加。

(3). 先期實驗(pilot study)是一項小規模的初步研究，旨在研擬最終研究的可行性；一般情況下，其結果用於實驗設計改進及修正。改進及修正可包括以下方向：可能的個體差異和獲得完整科學結果所需的動物數量；最合適的劑量和取樣方式；了解可能產生的生理或行為變化和不良反應的性質、發生率、嚴重程度和時間點，以及如何避免及處理。重要的是，執行先期實驗的結果與修正，可以避免大規模研究時的非預期結果的產生及處理。

(4). 達到科學目標所需的動物數量反映了所需的精確度和確定性；因此，所需動物的數量不應超過實現科學目標所必需的數量。

(5). 適當的分組及對照組設置。陰性對照組的設置：陰性對照組可獲得的基準結果，並確認測試系統的基本條件無誤，能產生適當的陰性結果。陽性對照組的設置：陽性對照組可確認測試系統的基本條件無誤，能產生適當的陽性結果，即使實驗組沒有陽性結果產生。實驗進行時應注意，對照組和其他實驗組應暴露於相同的條件進行觀察和研究；對照組可作為比較標準，證明測試系統可正常運作，產出適當的結果，可以更加穩健地得出結果的相關性和重要性，且消除實驗結果產生不同解釋的情況。

在實驗會造成動物嚴重痛苦的情況下，可以減少實驗組中的動物數量，但增加對照組中的數量(超過實驗組中減少的數量)。此種設計可產生相同的統計效力，但實驗組中接受痛苦的動物得以減少。在某些情況下，可以使用單個對照組來同時評估一系列相同生物特性的測試材料，或使用對照組的歷史數據，可以大大地減少動物使用數量。例如，在同一天在同一實驗室中測試多種測試材料時，或是同一種試驗給多不同劑量或物質時，可以使用單一個對照組就足夠了。

(6). 實驗動物間的一致性及變異性是實驗所需數量的重要決定因素，所以應該儘量控制相關的遺傳和表觀遺傳因素的一致性。使用為特殊目的繁殖的動物可以對遺傳變異性和其微生物狀態的不同程度進行控制；並且使用近親近親(inbred)和同基因(isogenic)品系會比遠親(outbred)品系或隨機繁殖動物更少的樣本數量。再者，透過提供標準化的飼育環境可以進一步降低變異性，進而減少樣本數量。動物處於緊迫狀態會表現出不同的行為，甚至影響生理數值，所以除了減少環境的緊迫因子，操作人員也需有良好的訓練，減少對動物造成緊迫。

(7). 負責任的實驗動物再應用政策(reuse policy)，可減少動物的使用數量。所謂負責任的再應用是必須考慮動物曾經接受過的實驗及疼痛的程序，在不影響動物表現正常生理行為時，才同意讓其進行再應用的安排。有下列狀況時，動物不應再被應用於科學研究：一，若無科學依據，已進行主要存

活性手術(major survival surgery)操作之實驗動物不得成為另一項主要存活性手術計畫之動物。二，動物在先前研究中產生嚴重或是慢性疼痛、或是導致動物在維持正常生理、或是面對壓力來源的能力有明顯的改變時。三，動物的再應用案件連同先前試驗，造成動物承受超過單一個體可承受的疼痛不適程度。其他關於實驗動物再應用的相關內容可參考行政院農業委員會於 2018 年 6 月所公告之〔實驗動物照護及使用指引〕附件一。

(8). 將動物的生產考量以及動物組織的可應用性與已知或可能的需求相配對可避免浪費。常見的例子包括將暫時不使用的基因改造動物品系之生殖細胞或胚進行冷凍保存，而非維持一定族群以進行保種；另外建立機構內部動物組織共享方案，以及種畜接受人道安樂死時可收集其器官組織供研究人員領用，可減少被犧牲的動物。

(9). 實驗程序的精緻化將有利於減少動物使用數量。近年來有許多專用於實驗動物的儀器被開發出來，尤其是影像設備，其解析度大大的提升，如小鼠用的螢光或冷光顯示儀、超音波、電腦斷層、核磁共振影像設備等。這些設備使得長期非侵入性地觀察同一隻動物成為可能，有助於研究人員了解研究主題的發展歷程，免去以往必需分不同時間點犧牲一定數量的動物的情況，對於動物的減量有很大的助益。

2.2.3 精緻化

當有意為了實驗或其他科學目的而繁殖或飼養動物時，就要開始考量精緻化的課題。如果研究結果被認為是有意義的，那科學應用程序在啟動之前的動物應具有正常範圍內的生理參數和行為。並且在科學應用的過程中儘力減少動物所遭受的痛苦或持續性的傷害，一直到動物受到人道安樂死處理，每一個環節都需要仔細考慮。

(1). 所有參與實驗動物科學應用過程的人員都應具備適當的專業能力，實驗動物飼育人員、獸醫師以及研究人員，這些人員對於實驗動物飼養照護及操

作的專業能力，有賴於有系統的教育訓練課程；而人員的態度和技能是實現高動物福祉標準和開展健全科學的最重要因素。人工飼養的動物完全依賴於人的照護，以維持健康及正常的生理行為，除了技術能力之外，所有員工都必須發展並展現適當的“關心動物福祉的文化”。在科學應用中，最佳和最精確的精緻化需要多學科的團隊合作；實驗動物獸醫師，實驗室動物科學家以及動物照護人員必須同時發揮積極和專業的作用。工作人員必須接受訓練，以識別正常行為與疼痛和痛苦的跡象，既可以改善動物照護的面向，也可以促進對實驗結果的認識。

(2). 定期評估動物福祉的指標，建立動物福祉減損的評估系統。評估動物福祉首先要了解和認識什麼是“對動物有意義的”與“適合動物的”(Russell＆Burch 1959)。對動物異常狀態的鑑別取決於對觀察中的實驗動物物種及其和個體正常性的認識和熟悉。在沒有相反證據的情況下，可以假設任何在人類中產生疼痛和不適的刺激、經驗或病理，也可以在有感知的動物中觀察到或反應出來。動物福祉指標牽涉到各種動物物種的正常生理或行為，可參考行政院農業委員會的〔實驗動物個體福祉評估指標〕。動物福祉減損評估系統用於評估實驗動物的福祉，並評估改進措施的潛在影響。

(3). 實驗動物飼養環境和日常照護的許多因素影響動物的福祉，並且可能對實驗造成干預或不良反應，甚至可能影響科學研究的有效性和可重複性。實驗動物飼養環境和日常照護應標準化，基於儘可能為動物福祉應提供最佳的飼育環境，飼養空間必需讓動物可以表現其自然的生理行為；然而所謂最佳的飼育環境並無特定準則，所以目前各種指導方針和法規，都是規範最低可接受的標準。目前國內使用的準則為 2018 年行政院農業委員會於所公告之〔實驗動物照護及使用指引〕。

(4). 大部分的動物物種多為群居性的，在許多研究也顯示，成對或成群的飼養可以減少動物的緊迫感。因此，除了那些天生單獨生活的動物外，其他動物應該被安置在穩定的相容群體中，以滿足其社會化的需求；然而，也必

需注意確保配對和群體飼養的動物彼此相容；另外，群體密度和環境大小的關連性也必須注意，過密飼養可能導致弱勢動物的福祉受到損害，並且可能會影響動物的生理和心理狀態並影響實驗。群居動物如果需單獨飼養，則必須有科學上的理由，並由獸醫師、實驗動物照護及使用委員會或相關專家同意才可以執行。同時需供應動物所喜玩具分散其孤獨感。

(5). 環境豐富化涵蓋的範圍很廣，它可以與圈養動物相互作用，使動物能正常表達行為和心理活動，或是提供社交互動，藉此促進其身心健康，減少異常的行為。實驗室環境永遠無法重現動物自然環境的複雜性，環境豐富化的目的通常是模擬關鍵的自然環境因素，使正常或自然的動機行為得以表達。

環境豐富化可以有下列方式，第一種是社交豐富化，藉由提供足夠的空間以及空間的複雜性，使動物能與其他動物，或是人員進行互動；社交的豐富也通常比物質的豐富更加有效，且適當的早期社會經驗對於正常行為的發展十分重要。第二種則是物質的豐富化，包括提供足夠的結構空間，不同材質的玩具，感官刺激和多樣化飲食。為了預防或減少壓力誘發的行為，可透過鼓勵適當的體能鍛煉、覓食、操縱和認知活動。

(6). 適當的保定方法。保定(restraint)是指：在飼養和實驗操作的過程中，限制動物行動以使受試動物和操作者受傷的風險減到最小，並成功的執行程序。保定本身即可能造成緊迫，依據其性質，持續時間和約束程度將產生生理參數和行為的變化，特別是當受保定的動物從其居住籠舍或群體中移出時，影響更甚。適當的保定有賴於對操作程序熟悉以及保定方式或器具的改善以適合被保定的物種，適當的保定程序可將保定時間縮短，使動物受到的緊迫減到最小。除了人員需接受訓練，以熟悉保定程序；也可以藉由和動物的互動，讓動物逐漸熟悉被保定的感覺，進而減少產生生理和行為的變化。如果動物接受訓練，且適應人員操作程序，應鼓勵動物在不需要約束的情況下安全地執行常規程序。

(7). 動物個體識別方法的精緻化。無論是飼養、育種或用於科學研究，實驗動物經常都需要被標記以便於識別，識別和標記方法的選擇，應該使用對動物造成最小疼痛或痛苦的方法。如果只需短暫標記，可使用剪毛法，以不同的剪毛部位、方式或圖案識別，淺色動物可使用顏料標記法。需要永久標記時，傳統的標記方法如耳標或刺青仍經常被使用，因為其便於識別動物，然而耳標放置的部位應注意，耳標應放置在較接耳根處，應避免放置在靠耳尖處，因為容易使耳朵下垂，導致動物不適，甚至因不適而經常抓癢使整塊耳片掉落；刺青的方式則需考慮疼痛的問題。基因改造的動物因為需要 DNA 樣本進行基因鑑定，所以可考慮使用剪耳號或是剪爪；剪爪時應注意只剪除趾骨最尖端，即爪和小部分遠端趾，且必須在出生七天內施行；這種方式只試用於小鼠。以往所謂剪趾的方法是剪除大部分趾頭，此種方法目前已被大部分國家所禁用。除了傳統方式以外，可以考慮新的標記方法，如植入晶片、微型耳標、耳部血管識別系統及微型刺青等方法。

(8). 在機構之間或之內，甚至在房間內運輸動物，都會造成動物緊迫。所以在運輸過程中必須盡量避免或減少可能造成的緊迫；並且動物在運輸後，於進行科學應用之前應請動物有足夠時間適應新環境。運輸動物時，應盡量減少運輸時間，以最小緊迫的方式運輸，如通氣設備以及飲食飲水的提供，並制定適當的緊急應變計畫。在某些情況下，通過運輸卵子或胚胎而不是活體動物可以最大限度地降低福祉減損的程度，尤其是欲從不同或未知微生物狀態的設施中獲取動物時，這也是一種控制疾病的手段。

(9). 動物可能會感到疼痛和痛苦，所以在進行科學應用時，應先評估涉及動物疼痛的分級。所有參與研究中有使用動物的相關人員皆應有理解的道德和法律義務，只要這些評估疼痛的行為不干擾研究目標，就可以減少或消除研究動物的疼痛和痛苦。機構的實驗動物照護及使用委員會(IACUC)負有責任制定機構內政策，以確保所有受其監督的動物都按照法規和政策進行人道使用。評估疼痛或痛苦的存在或不存在的關鍵是能夠區分正常和異常

的動物行為，尤其有些疼痛和痛苦的表現，常常是非常細微的，而不同種類的動物對疼痛和痛苦表現也有顯著不同，因此評估的人員必須受過訓練。另外，疼痛和痛苦評分是一種將主觀動物觀察轉換為客觀評分系統的方法，這種評分方法有助於評估動物疼痛的程度。各種動物的疼痛表現可參考行政院農業委員會公告之〔實驗動物照護及使用指引〕附件二 實驗動物疼痛評估、人道終點及安樂死方法指導原則。

(10).全身麻醉劑會影響許多生理參數，必須注意確保其不會損害實驗數據或動物福祉。在整個手術過程中，應採取適當措施，監測和維持麻醉受試者的循環，呼吸功能和體溫在正常生理範圍內；而且從全身麻醉中恢復可能是危險的，應有專人看管，防止動物在意識不清時受到傷害，直至被麻醉的動物完全清醒；必要時應給予對症或支持性治療，以確保其安全。在麻醉恢復前應考慮給予第一劑鎮痛藥，因為當初始劑量的鎮痛劑的開始生效時間點先於動物感到疼痛的能力時，整個的手術後鎮痛處理的要求會降低。手術後鎮痛應該是常態，應該根據需要給予疼痛控制，以加速其恢復正常行為，如食物和水的攝入，從而縮短手術後的分解代謝階段。執行動物全身麻醉需要適當的觀察時間表及記錄，並且咨詢獸醫師，基於個體動物的情況和需要，有必要時給予適當的治療。

(11).實驗動物在科學應用中，無論是進行生產或用於科學實驗，最終通常需要人道安樂死。人道安樂死的方法，如果使用得當，通常可確保動物的意識迅速喪失而不會產生疼痛或痛苦的跡象，並導致動物死亡，使其身體和精神感受最少的痛苦。人道安樂死的執行需要專業知識與技術，這些專業知識與技術只能通過適當的教育訓練，以及提供和維護適當的設備才能執行。在執行人道安樂死後，應先確認動物已死亡，才能進行後續工作，如全採血、收集組織或屍體處理。

(12).人道終點是人道實驗技術與實驗程序中的一部分，也是精緻化的基石，它最小化合理的動物研究的直接福祉成本。人道終點包含所有合理和實際的

步驟，以避免或迅速發現和糾正實驗程序中產生的不必要的不利影響，藉以做到最大限度地減少動物的痛苦。人道終點有時不一定等同於實驗終點，在實驗終點未達成時，而動物已承受嚴重的痛苦，福祉遭受嚴重損害時，人道終點即必須介入。

人道終點必須在實驗申請時提出評估，實驗人員應透過文獻閱讀，設想實驗可能對動物福祉造成的影響。評估人道終點時需有多方面的考量，包括法律、道德、動物福祉和科學方面，涵括：即使沒有直接的福祉問題，但已經達到實驗目標，或已知實驗目標無法實現時；實驗對象經歷痛苦或持久傷害超出必要的範圍，這些終點通常在較低痛苦時即被介入引用。例如，體重減少通常可以被認為是明顯毒性的早期指標；當有併發問題時，例如次臨床背景感染，即使它們可能沒有損害動物的健康狀況，但會影響數據或產品的品質，例如，實驗小鼠遭受小鼠肝炎病毒的感染，小鼠可能沒有明顯的福祉問題，但它會產生非典型的免疫反應而影響實驗結果，這批動再繼續實驗也是沒有意義的。

人道終點必須以明確的文字敍述，當終點被確認已達到時，應 A.停止將動物繼續做為實驗主體；B.調整實驗方案以減少或消除不良反應的直接原因，使動物恢復；C.給予動物適當的支持性或系統性的治療；或 D.進行人道安樂死。

(13).實驗程序的精緻化可以減少動物可能承受的痛苦。近年來有許多專用於實驗動物的儀器被開發出來，尤其是影像設備，這些設備大多是非侵入性的或是小程度侵入性的檢查；有些設備如遙測系統，雖然需要先以侵入式手術植入偵測器或晶片，但植入後，動物在手術恢復後不受干擾，而研究人員即可透過遙測設備，收集想要的各種生理資訊。這些發展對於動物福祉的推展有很大的助益。

第三節 結語

重視實驗動物福祉，推動 3Rs 發展主要是由改善動物福祉的願望所驅動的，期望在 3Rs 的實踐中，獲得更好的動物福祉、提供更好的科學研究品質，並且推動生技醫藥產業發展和進步。替代、減量及精緻化看似簡單的文字，但也代表著複雜的問題，隱藏了必須仔細考慮和充分理解的意義與微妙之處。替代方法不僅僅是動物模型的取代：它們通常是更好的科學，更強大和多功能的選擇工具。例如，使用機器人技術和體外替代系統對潛在的新型化合物進行高通量篩選(high throughput screening, HTS)，這是以前使用動物模型無法實現的進展速度。減量是動物使用數量的最小化或優化；然而如果所要求的動物數量的原始估計值太少而無法滿足科學目標，則可能得出誤導性的結論，或者使用比原先估計的更多的動物。在某些情況下，為了最大限度地控制動物福祉的減損，必須在減量和精緻化之間取得平衡；有些較極端的實驗程序，重複地使用動物或實驗終點較不精確，雖可能允許使用較少的動物實現科學目標，但卻可能付出不成比例的福祉減損。這有賴於經驗和專家判斷來確定哪種方案在科學上是令人滿意的，並最大可能地減少動物的總體痛苦程度。

除了 3Rs 以外，許多學者提出更多的 Rs，例如，責任(responsibility)：強調所有從事實驗動物相關人員都要對動物福祉有責任感，尤其是科學家，更應對其實驗及福祉受到損害的動物負責；復原(rehabilitation)：應使動物結束實驗後能恢復其原有身心的健康狀況，並依不同動物種別採取不同措施，如野生動物可進行釋放(release)，犬或貓，或是經濟動物可以回到其原來的養成地或供民眾認養(rehoming)，亦或是由收容中心照養，讓動物退休養老(retirement)；以及其他 R 等。

此外，促進動物福祉也不能忽略動物五項自由(5 freedoms)，即免於飢渴的自由、免於不適的自由、免於疼痛傷害與疾病的自由、能表現自然行為的自由，以及免於恐懼與痛苦的自由。這五項自由是由英國政府的布蘭貝爾委員會(Brambell Committee)於 1965 年針對經濟動物所提出。時至今日，亦常常在討論

動物福祉時提到。然而，無論是 3Rs 或五項自由，都是讓我們在進行科學實驗並兼顧動物福祉時所要實踐的方針。

實驗動物福祉評估系統所依據的指標或參數(parameters)大致分為兩類，一類是以環境管理(environment-based)為評估指標，這種評分需要較少資源，比較能反應動物福祉的基本要求，相關內容可以參閱農委會於 2018 年公告的「實驗動物照護及使用指引」為基礎，做為整體性的評估標準。

另一類是以動物的表觀或行為表現(animal-based)為評估指標，以動物表現為依據，需要較多的時間與成本，紀錄也較為困難，但可直接反應環境與管理的問題。中華實驗動物學會亦於 2018 年以國內常見之實驗動物物種--囓齒類、實驗兔、實驗魚以及大家比較重視的實驗犬、貓、非人類靈長類，另外還有做為毒蛇血清的實驗馬以及生醫用畜禽動物，參考歐盟福祉品質計畫(Welfare Quality, 2009)，所擬定出來的良好飼養、良好房舍、良好健康、適當行為等四項動物福祉原則，展開成為 12 個評估要件，進行實驗動物個體表觀及行為為指標的福祉評估，詳細內容可參閱「實驗動物個體福祉評估指標分析」技術報告。希望無論是實驗動物設施管理者、照護及使用委員會或小組成員、動物照護人員、研究人員、動物保護檢查員、實驗動物專家學者、動物保護團體以及任何關心動物的社會大眾，共同為落實動物保護及福祉要求而努力。

參考文獻與資料來源

1. 張維正等人，(2014)，「國內外動物保護及動物實驗管理規範」，中華實驗動物學會，臺北。
2. 張維正等人，(2015)，「國際實驗動物人道管理監督查核及訓練制度研究報告」，中華實驗動物學會，臺北。
3. 陳炯東等人，(2018)，「實驗動物個體福祉評估指標分析技術報告」，中華實驗動物學會，臺北。
4. Ames, B.N., Lee, F.D. and Durston, W.E.(1973) An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 70, 782-786.
5. ASC [Animals in Science Committee](2014),Animals in Science Committee and

Animal Welfare and Ethical Review Bodies Workshop Report.,UK
6. AVMA(2001) 2000 Report of the American Veterinary Medical Association Panel on Euthanasia. Journal of the American Veterinary Medical Association, 218, 669-696.
7. Bayne, K., Morris, T. H. & France, M. P.,(2010), "Legislation and oversight of the conduct of research using animals: a global overview", UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, Hubrecht R, Kirkwood J, eds, 8th ed., Oxford: Wiley Blackwell.
8. Bayne, K., Howard, B. R., Kurosawa, T. M., & Nàjera, M. E. A.,(2011), "An Overview of Global Legislation, Regulation, and Policies", Handbook of Laboratory Animal Science, Volume II, Third Edition: Animal Models, Jann Hau and Steven Shapiro, eds, 3 ed., CRC Press.
9. Close, B., Banister, K., Baumans, V. et al.(1996) Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. Laboratory Animals, 30, 293-316.
10. Close, B., Banister, K., Baumans, V. et al.(1997) Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXI of the European Commission. Laboratory Animals, 31, 1-32.
11. Festing, M.F.W. and Fisher, E.M.C.(2000) Mighty mice. Nature, 404, 815.
12. Festing, M.F. & Altman, D.G.(2002) Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. Institute for Laboratory Animal Research Journal, 43, 244-258.
13. Hendriksen, C.F.M. and Morton, D.B.(eds)(1999) Humane Endpoints in Animal Experimentation for Biomedical Research. In: Proceedings of the International Conference, 22-25 November 1998, Zeist, The Netherlands. The Royal Society of Medicine Press, London.
14. Home Office(2007) Statistics of Scientific Procedures on Living Animals, Great Britain 2006. The Stationery Office, London.
15. Home Office. Consultation on options for transposition of European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Summary report and Government response. May 2012.
16. Poole, T.(1997) Happy animals make good science. Laboratory Animals, 31, 116-124.
17. Richmond, J.(1999) Criteria for humane endpoints. In: Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research: Proceedings of the International Conference, 22-25 November 1998, Zeist, The Netherlands. Eds Hendriksen, C.F.M. and Morton, D.B., pp. 26-32. The Royal Society of Medicine Press, London.
18. Richmon, J.(2000) The Three Rs: a journey or a destination? Alternatives to

Living Animals, 28, 761-773.
19. Richmond, J.(2010) The Threes. The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals. 8th Edition. Universities Federation for Animal Welfare. Blackwell Publishing, Oxford.
20. Russell, W.M.S. and Burch, R.L.(1959) The Principles of Humane Experimental Technique. Universities Federation for Animal Welfare, Potters Bar, England.
21. Smyth, D.(1978) Alternatives to Animal Experiments. Scholar Press, London.
22. Schwanig, M., Nagel, M, Duchow, K. and Kramer, B.(1997) Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the European Pharmacopoeia. Vaccine, 15, 1047-1048.
23. Wolfensohn, S. and Honess, P.(2005) Handbook of Primate Husbandry and Welfare. Blackwell Publishing, Oxford.
24. Stokes, W.S. and Marsman, D.S.(2014) Animal Welfare Considerations in Biomedical Research and Testing. Laboratory animal welfare. Elsevier Inc.

第三章 管理篇

實驗動物管理的目的在於以維護動物福祉為準則，從而進行生醫研究、測試、教學與其它活動，確保動物福祉並提升生醫研究的水準。動物實驗品質的良窳取決於多項因素與條件，而實驗動物管理良好與否為關鍵的條件之一。一個良好的實驗動物飼養管理，需建構在符合動物天性的基本需求之上，依據動物本身的生理條件與需要，並在符合政府相關法規的規範下，來興建合宜的動物設施與架構符合動物實驗需求的管理辦法，以達成維護動物福祉與提升實驗品質之雙重目的。

本章節管理篇主要的設計是國內實驗動物設施運作時的基本情境，希望現場實務操作遇到問題時能從本教科書獲得基礎的概念及解決問題的邏輯思考，之後引導至更深入的資料蒐尋。在內容的編排上及未來的教學使用上，建議先以簡單的情境介紹引導思考，再說明解決方案，較細節的內容則可引述「實驗動物照護及使用指引」、國內外相關的指南及文獻等參考資料。

六大章節內容及後續引導的方向如下：

1. 「實驗動物物種」，內容為常見的實驗動物、國內特有的實驗動物物種介紹，品系特性可連結到 Jackson website，概述引用所需要的資料、未來應用的層面等。
2. 「實驗動物的照護：標準訂定的理論基礎」，內容為飼養與管理人員之編制與責任、基本飼養環境條件、營養需求等，以效能標準(performance standards)為主，在第四節則以技術規範(engineering standards)為主。
3. 「實驗動物的遺傳控制與育種」，內容為育種／保種、常見囓齒類實驗動物遺傳模型、遺傳控制、紀錄等，後續思考國內引進國外基因剔除(gene knockout)的動物而想留種造成基因控制的問題，以及寶貴的品系如蘭嶼豬，避免發生傳染病時的異地保種規劃等。
4. 「實驗動物設施的功能及管理」，內容為飼養設施管理、基礎飼養環境、

動物飼養管理、物料管理、設施安全衛生、動物購買及健康檢疫、設施與物件潔淨、職業安全衛生、教育訓練等，在現場實務操作可能遇到的問題、注意事項，亦思考緊急應變計畫之人員及動物的處置狀況。

5.「計畫申請、審查與監督管理」，內容針對沒有統計學位或經驗的從業人員，希望應用統計數據來幫助他們得出有效可靠的結論最小化所需的動物數量。一個實驗研究的成功與否，除了有完備的科學邏輯設計外，是否具有意義的基本條件，便是該實驗設計及資料分析是否符合統計學方法。利用這些技術將會確保實驗以邏輯和方式進行有效的方法，應該導致可靠和可重複決定。倘若能最大化一個實驗所得的資訊，預期需使用的動物總量便可降至最低。

6. 「計畫申請、審查與監督管理」，內容為實驗動物使用管理之法源、實驗動物照護及使用委員會之組成與職責、動物實驗計畫書(animal use protocol)之申請與審查、審查通過之動物實驗計畫書的監督管理，亦請學生思考未來唸研究所如果要做動物試驗，該怎麼構思及申請，並由此反思為什麼要寫 animal use protocol? 引起其對我國動保法規、IACUC 自主管理機制、內外部查核的邏輯思考。

7. 「醫療照護管理」，內容為對實驗動物過敏以及人畜共通傳染病(zoonosis)的防範、醫療處置與照護、動物福祉的評量基礎以及苦痛的減緩、防範與終結、實驗動物的健康與疾病監測、手術前中後的照護計畫等，引導學生發想為什麼疼痛分類沒有 A？疼痛分類：例如行為學研究的電擊屬於第幾級？是否投藥?記憶與制約反應?不同案例要參考什麼？大魚、小魚的疼痛評估等，實例探討引發問題進而學習答案。

第一節 實驗動物物種

本章課程安排時數：2 小時
本章學習目標：

1. 使讀者了解常見的實驗動物有那些? 也對品種、品系有初步的概念。
2. 讓讀者對於平常聽到臺灣彌猴(Formosan macaque)、蘭嶼豬(Lanyu pig)，亦是臺灣特有的實驗動物物種，感到新奇，進而引發學生對實驗動物的定義、遺傳及飼育條件產生好奇。

在臺灣，依據動物保護法之第一章第三條第一項第一款之定義，實驗動物專指脊椎動物，於該項第三款中定義『實驗動物』指為科學應用目的而飼養或管領之動物。而科學應用在第四款中有明文定義: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。

目前全球每年各類型實驗動物的使用量共約 1 億隻，囓齒類以占八成使用量為最大，其中又以小鼠六成以上的使用量為最多，大鼠使用量約占 1 成 5 左右，其餘常見實驗動物物種為兔子、水生動物(含兩棲)，犬，非人類靈長類，經濟動物，野生動物。

3.1.1 常見的實驗動物

全球常見實驗動物物種，可概分為以下七大類:囓齒類，兔子，水生動物(含兩棲)，犬，非人類靈長類，經濟動物與野生動物，不同的物種與品系會依據實驗所需的研究條件與需求而進行選擇。

3.1.1.1 囓齒類

囓齒類實驗動物常見品種包括大鼠、小鼠、倉鼠、沙鼠和天竺鼠，大鼠與小鼠雖然在外觀上類似，但從演化的角度來看，大鼠與小鼠的差異，有如人類與舊世紀猴之間的差異性，其在實驗中所代表的意義也大不相同。

(1). 大鼠

大鼠自 19 世紀開始，褐鼠(Brown rat)，學名為 Rattus norvegicus，俗稱挪威大鼠、大鼠、街鼠等，首先作為實驗動物使用，而現代廣為使用的實驗動物

大鼠品系皆從白化症褐鼠中經過選育而成，首先育成的白色毛色的品系即為 Wistar，再從 Wistar 品系中接續培育或雜交出各式品系，如遠親系的 Sprague-Dawley、Long-Evans 與近親近親系的 SHR、WKY、Lewis 和 F344 等具有各自功能的白色毛色的大鼠品系。目前培育出數百個大鼠品系，常被使用於研究中的品系大約 20 種。

大鼠染色體為 22 對，外型與小鼠相似，小鼠同科(鼠科-Muridae)但不同種，雜食性動物，性情較為溫順，平均壽命為 2~3 年，大鼠缺乏膽囊，無嘔吐反應。

大鼠基礎生理資訊:80 日齡達性成熟，性週期約 4~6 日，懷孕期 21 日，產仔數:6~14 隻，出生體重約為 5 公克，哺乳期為 21 日，體溫為 38~39℃，血壓:60~90mmHg(舒張壓)/75~120mmHg(收縮壓)，心率:320~480 次/分，呼吸次數 85~110 次/分。

(2). 小鼠

小鼠(mouse)，學名為 Mus musculus，也稱為家鼠、鼷鼠，染色體 20 對，最早由 Clarence Cook Little、William E. Castle 與 Abbie E. C. Lathrop 共同育種出第一個近親系實驗動物鼠 DBA(Dilute, Brown and non-Agouti)，從此打開近親系的系統化育種大門，至今小鼠的品系已經超過 8000 個以上，並且因近年基因操作技術的快速進步，以遺傳操作方式建立特定性能的小鼠品系數量也快速上升，目前常見的品系有遠親系的 ICR(CD-1)、Nu/Nu，近親系的常見品系有: C57BL/6、BALB/c、C3H、CBA、DBA/1、DBA/2、FVB、129/Sv、SJL、BALB/c Nude 和 NOD-SCID。小鼠體型相對於大鼠明顯較小，體長約 100mm 左右，出生體種約 1.5g，成熟小鼠體種可達 30~40g，性情溫順，視力較差，強光噪音會造成小鼠不良反應。

繁殖:小鼠約在 7 至 8 周齡開始具有繁殖能力，母鼠在 20~40 日齡其動情期就開始，小鼠是屬多發情週期與自主性排卵類型，49~63 日齡開始性成熟，性週期約為 4~5 日，懷孕期為 21 日，產仔數為 4~12 隻 哺乳期約 21 日，體溫約為 36~37℃ 血壓:102~110mmHg(舒張壓)/133~160mmHg(收縮壓)，心

率:310~840 次/分 呼吸次數 84~230 次/分。血壓會因為使用的麻醉劑(anesthetic)不同導致不同的程度的血壓降低，因此在使用麻醉劑的條件下對於血壓的數據的解讀，需要額外的關注。

(3). 天竺鼠

天竺鼠(guinea pig) 學名為 Cavia porcellus，又名豚鼠、荷蘭豬，源自於中南美洲安地斯山脈，現有數十種遠親與近親品系。短毛的 Dunkin-Hartly 品系，在 1920 年代於英國育成後，為現今天竺鼠的來源，主要平均壽命 3~5 年，身長 220~350 公分左右，成年體重約 980 克(700 克~1,200 克)，天竺鼠以 5 到 10 隻群居的模式生存在自然環境中，性情溫順，這種較不易打鬥特性，可能受限於天竺鼠的活動能力，另一方面天竺鼠易受到驚嚇，當天竺鼠遇到突發狀況，會產生"靜止”不動的現象直到確認狀況解除後，才會動作。天竺鼠天生缺乏合成維生素 C 的能力，飼料中需要額外的補充維生素 C，另外天竺鼠具有食糞的特性，以維護其盲腸菌相的需求，因此天竺鼠的飼育籠應以實底籠舍為佳，避免天竺鼠無法維持食糞的需要。

雌天竺鼠約在 2 月齡即達性成熟，高繁殖性能從 3 月齡開始可維持至 20 月齡，公天竺鼠性成熟稍晚，在 3 月齡開始性成熟，4 月齡即可用於配種，發情期約為 2 周，懷孕期平均 68 天，產仔數 1~6 隻不等，平均為 3 隻，哺乳期為三周，第一周獲取初乳對仔鼠的生存率有很大的影響，另一方面因為懷孕時間較其它囓齒類動物長，出生後的幼鼠也相對較為成熟，出生眼睛就已打開，有牙齒，有體毛，能站立與進食飼料。體溫在 38.4℃~39.8℃，心率平均 150~400 次/分鐘，呼吸 69~104 次/分鐘，血壓 47/77mmHg。

天竺鼠對於抗生素具有敏感性，並且對於許多病原菌亦具有敏感性，包括沙門氏桿菌(Salmonella)，霍亂弧菌(Vibrio cholera)，白喉桿菌(Corynebacterium diphtheria)、鉤端螺旋體(Leptospira)與鼠疫桿菌(Pasteurella pestis)等，可做為此些病原的研究動物模型，並且，天竺鼠的皮膚也常用毒物刺激試驗，另外天竺鼠對於類固醇(steroid)也具有抵抗性，因此可作為組織相容性(histocompatibility)

免疫(immunology)研究的動物模型。

(4). 倉鼠

倉鼠(hamster)又稱地鼠，可約分為 6 或 7 個屬，約 25 個品種，實驗動物界最常使用的品系為敘利亞倉鼠(Mesocricetus auratus)，俗稱黃金鼠，1930 年代開始被培育與繁殖作為實驗動物使用，至今近親系、遠親系與以生技技術突變育種的品系超過 100 個品系，平均壽命 3~5 年，身長 12.5~12.7 公分，成年體重可達 150 克，倉鼠約在 45~60 日齡達到性成熟，母鼠動情週期約 4 天，懷孕期約 21 天，產仔數約 5~7 隻，泌乳期約 21 天。體溫在 37.4℃，心率約 380~410 次/分鐘，呼吸平均 74 次/分鐘，血壓平均 76mmHg。

雖然稱為黃金鼠，但毛色參雜黑色、肉桂色和白色等顏色。另外中國開發出黑線倉鼠(Cricetulus barabensis)，成年體型較敘利亞倉鼠小，體長只有 9.5 公分，體重 40 克，兩者的染色體數目也不相同(敘利亞倉鼠 22 對，黑線倉鼠 11 對)。倉鼠口腔中具有頰囊，會把食物儲存在其中，較為敏感，當受刺激時較易發生攻擊人的行為。

3.1.1.2 兔子

兔子(rabbit)，實驗用兔常見品系為歐洲穴兔(Oryctolagus cuniculus)，紐西蘭大白兔(New Zealand White)與荷蘭兔(Dutch)即為其中一種，另外臺灣常見的實驗兔品系還包含日本大白兔，實驗兔因體型中等，方便保定與操作，並且天性溫馴，常見於實驗使用。(rabbits.pdf)

兔子四個月開始有生殖能力，6 月齡適合開始配種，1 到 2 天發情一次，每次發情 4~17 天，兔子屬交配誘發排卵類型，容易受孕，大型兔子每胎仔數約為 6~8 隻，小型兔每胎仔數約為 2~4 隻，懷孕期平均為 31 天，體溫略高於人(39℃)，心率每分鐘 130~325 次。

實驗兔主要可用於 5 大部分：

(1). 免疫相關研究：兔子由於體積較囓齒類大，擁有較大的淋巴結與血清量，因此適合進行免疫血清的製備，另一方面兔子對於致熱原(pyrogen)，如

內毒素，具有高敏感性，體溫容易發生變化，因此過往被用在製造藥物與其它生物製劑時所需要的致熱原檢測上。

(2). 心血管疾病與認知研究：實驗兔可經由餵飼高膽固醇飼料，創造出具有動脈粥狀硬化(atherosclerosis)病徵的實驗兔以供實驗使用，另一方面，具有高膽固醇的實驗兔，亦會提高 β 澱粉蛋白(amyloid β, Aβ)、tau 蛋白(tau protein)與載脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)等與阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)有關的症狀，可用作阿茲海默症研究使用。

(3). 特定器官研究：兔子擁有相對大的眼睛，適合進行眼科相關研究，包含白內障(cataract)手術、人工水晶體(artificial intraocular lens)置換和角膜移植(corneal transplantation)。兔子相對於囓齒類實驗動物擁有較大的膝蓋，可藉由藥物誘發進行關節炎(osteoarthritis)研究。

(4). 感染性研究：兔子對於肺結核病(tuberculosis)亦具有感受性，尤其具有產生肺腔洞(cavitation)與潛伏性肺結核(arrested)等其它實驗動物不具備的特性，這讓研究人員可以針對肺部病灶與因免疫抑制而沒發病的晚期的潛伏性肺結核進行模擬研究。

(5). 其它研究領域：皮膚過敏性、微生物與寄生蟲研究、代謝性研究。

3.1.1.3 犬

犬(Canis lupus familiaris)俗稱狗，1 萬多年前開始訓化成陪伴人類的動物，狗品系非常多，每種狗都有獨特的行為特性與社交需求，現今米格魯(Beagle)與獵犬(Mongrels/Hounds)是最常見的實驗犬品系，米格魯性格溫馴，在品種上整齊度高，有利於獲得穩定的實驗結果，不同品種的犬隻有不同的疾病特性，適合不同的實驗需求。

犬在動物實驗中具有重要的生理特性，除了沒有前列腺癌(prostate cancer)與巴金森氏症(Prakinsonism)之外，狗在 400 種的遺傳性疾病上與人類高度相同，其基因鹼基數與人類相近，已經完成基本的基因定序，可供近一步研究與模式建立作為參考，並且有其牠囓齒類實驗動物所缺乏的完整免疫系統與能產生應對實

驗時所需的酶，讓狗具有更高的實驗用價值，另一方面，狗與人類的壽命比值為1:4~8，因此狗對於老化的研究也相當具有價值。

犬基本生理資訊: 狗大約從 10 月齡前後陸續性成熟，發情母狗一般每年會發情兩次，但也有些特殊的品系，每年發情次數只有一次或三次不等，母狗的發情前期約 5~9 天，並可能伴隨著因為雌激素的影響而出現些微滲血的狀況，發情會持續 4 到 13 天，在發情期第 4 天左右最接近排卵期，也是最適合的配種時期，發情間期約 60 天，發情後期約 90 至 150 天，懷孕期約 63 天，每胎可生 6~7 隻，哺乳期 2 個月，體溫略高於人(38~39℃)，心率每分鐘 77~150 次，血壓收縮壓在 120~130 mmHg，舒張壓 60~80 mmHg

實驗犬主要可用於 3 大部分：

(1). 各類人類相關疾病研究：因犬隻疾病與人類疾病的作用機轉類似，因此多數疾病皆能藉由實驗犬進行驗證，例如心血管疾病、免疫性疾病、腫瘤、血液相關疾病、骨質問題等。

(2). 藥物與醫材：實驗犬常被使用在潛在分子的藥理與毒理試驗，以獲得所需的各種使用安全性參數，另一方面，由於狗的體型較大，也會被用在醫材用品的開發測試使用。

(3). 基礎醫學研究：藉由與人類相近的犬隻生理研究可以獲得有價值的醫學參考資訊，並可經由手術，甚至器官移植以驗證醫學研究成果。

3.1.1.4 豬

豬(pig)的學名為 Sus scrofa domestica，為一般人常見與熟知的物種，其具有與人類相近的各種生理特性與結構，讓豬成為醫學與生技研究不可或缺的重要實驗動物，一般豬隻體型較大，需要較高的飼養成本，並較為不易操作，因此實驗用豬隻通常採用體型較小的迷你豬，目前全球約有 11 個迷你豬的品系，體重範圍從最小的 33~55 公斤的 Göttingen minipig 與 Yucatan Micropig，中等體型約 50~60 公斤的 Handford 與 Sinclair，最大體型約 70~90 公斤的 Hormel minipig、Yucatan minipig(Minipigs_in_the_safety_assessment_of_drugs.pdf)與國內有蘭嶼豬

與本土育種專家以蘭嶼豬(Lanyu pig)與藍瑞斯豬(Landrace swine)所育成的李宋豬(Lee-Song Pig)(http://leesung.atri.org.tw/)，國際常被使用的品系 Göttingen 迷你豬是由 Göttingen 大學使用三種品系雜交而成，豬隻與人類的生理性能相近，相對於非人類靈長類動物與狗更容易取得，成本也相對較低，對於生理研究、治療方法與藥物研發提供重要的貢獻。

以 Göttingen 迷你豬為例，公豬與母豬分別在 3~4 的月齡與 4~5 的月齡達到性成熟階段，1 歲以後，體重會到達 25~30 公斤左右，如果長期飼養，體重會擴增到 50~60 公斤，其它品系甚至會成長到 80 公斤。迷你豬的性週期大約 20 天，懷孕期約 110 天左右，仔豬頭數約 6 隻，出生後 60 天斷乳，正常體溫約 39℃，心率每分鐘約 70 次，呼吸每分鐘約 15 次。

實驗豬主要可用於 3 大部分：

(1). 各類人類相關疾病研究：豬隻因皮膚結構、腸胃消化道的結構與消化機制、心血管結構與機制、泌尿生殖系統、呼吸系統與遺傳結構和人類相近，因此利於在此相關疾病的研究上，另外在免疫性疾病、腫瘤與骨質研究中也是重要的動物模式。

(2). 安全性測試：豬隻不只與人類在生理與遺傳上相近，在產仔數方面更具有數量優勢，適合進行安全性測試，尤其有利於在致畸性試驗使用。

(3). 醫材開發研究：豬隻在生理條件與體型大小都接近人類，因此常見於醫材相關器材開發使用。

3.1.1.5 雞

雞(chicken)，學名為 Gallus gallus，雞本身與其雞蛋是重要的動物實驗標的物，由於過往對於雞的生理研究已經累積出大量的知識，因此對於研究人員而言，熟知生理條件動物就是良好的實驗動物對象，因此雞被作為一個重要的實驗動物，另一方面，也因為雞能生產巨大的單一細胞(卵/雞蛋)，研究人員可以藉由數量眾多的受精卵來進行發生學的相關研究，比如心臟缺損、神經細胞的在發育過程中的轉移路徑與病毒的感染與轉移能力上，雞蛋都能提供相當大的貢獻，而與大家

息息相關的疫苗製備(例如:流感疫苗與黃熱病疫苗),使用受精雞蛋來製備足夠量的病毒，經過滅毒、萃取、純化等步驟，是目前所知最成熟也最安全的方式，就能提供我們生命的安全保障，雞隻在過往其它研究貢獻上，Peyton Rous 首先發現與證實會造成癌症的 Rous sarcoma 病毒，可以因為其反轉錄的特性，讓接觸的雞隻生出肉瘤，這機制成為病毒致癌的發現先驅成果。

3.1.1.6 羊

羊為反芻類草食性動物，可以粗分成兩大類，綿羊(Ovis aries)與山羊(Capra hircus),綿羊與山羊為不同屬種的動物,綿羊的染色體數為 27 對,山羊為 30 對，羔羊體溫約 39~40.5℃，成羊體溫約低 0.5~1℃，羔羊心率平均 140 下/分鐘，成羊心率平均 75 下/分鐘，羔羊呼吸平均 56 下/分鐘，成羊呼吸平均 36 下/分鐘，平均壽命綿羊可達 10 至 15 年,山羊可達 8~12 年,綿羊發情週期約為 17~18 天，山羊發情週期約為 20~21 天，綿羊的受孕率高於山羊。

綿羊與山羊的天性不同，綿羊較山羊溫馴，並且有集體行動的行為，遇到危險會以集體躲避的方式應對，而山羊相對較具獨立性，遇到問題會以正面打鬥方式解決，也因為較不懼怕，山羊反而更容易與飼養人員互動，但也相對存在較高的危險度。山羊具有相對較好的運動能力，在飼養圍籬上需要較高的設計，以防逃脫的可能。

3.1.1.7 馬

馬(horses)學名為 Equus caballus，身為大型的經濟動物之一，因具備抗毒蛇毒液的能力，馬在動物實驗的主要功能之一就是提供毒蛇血清，以降毒的毒液施打至馬身上,經免疫反應後產生抗體,抽取馬血,進行血清分離來獲得毒蛇血清。但馬不是對每種蛇毒都能產生免疫反應，需先進行前期測試，4 個月未能產生抗體，就換成另外一種蛇毒進行試打測試，因此一旦確定該馬匹對於某種目標蛇毒有免疫反應，將持續施打同樣的蛇毒，以獲得足夠抗體的目標血清。正式收集血清時，每次抽血限定在體重的 1.5%，最多只能一次抽 10 公升的血液，一年抽血兩次，分離出的血球，另外輸入回馬隻體內，以維護馬的健康；除了作為血清的

提供來源外，國外也有利用馬隻作為人工關節的測試平台，檢驗人工關節的品質與耐用度。

母馬的動情周期約 21 天，發情期約為 4 到 10 天，發情間期為 14 天，懷孕期 11 到 12 個月，春夏為馬的交配季節，在北半球光照過短的地區，其冬天則無發情現象，這種冬天無發情的現象來自於冬天光照時間縮短，眼睛接受到的光照量不足，無法刺激大腦生成足夠所需的前驅物(precursor)或荷爾蒙(hormone)促進發情的產生而導致，當陽光充足的條件下，則發情依然維持。

3.1.1.8 牛

牛(cattle)為反芻類草食性動物，可分為 6 大屬: 牛屬(Bos)、水牛屬(Bubalus)、非洲水牛屬(Syncerus)、美洲野牛屬(Bison)、中南大羚屬(Pseudoryx)與旋角牛屬(Pseudonovibos)，染色體數為 30 對，犢牛體溫約 39~40.5℃，成牛體溫約低 1 度，犢牛心率約 120 次/分鐘，成牛心率平均 60 次/分鐘，犢牛呼吸平均 48 次/分鐘，成牛呼吸平均 24 次/分鐘，壽命可達 20~25 年，母犢牛在 8~10 月齡即到達性成熟階段，但一般會在 14~16 月齡才進行配種，發情週期平均為 21 天(18~24 天)，牛隻通常為單胎生產，極小的機會會出現雙胞胎的狀況。

牛隻為常見的經濟動物，因基因被定序完成，有利於對基因型與表現型之間關連性研究，並有研究表示，牛隻的一些基因突變所導致蛋白質變異與人類同基因變異所導致的蛋白質改變是相同的，這使牛隻作為研究人類疾病的動物模式具有特殊的價值，然而牛隻因為是草食性反芻動物，在消化研究上與人類特性較遠，體型較大，試驗成本較高，因此並非現今動物實驗常使用的實驗動物。

3.1.1.9 水生動物

水生動物(aquatic animal)，水生實驗動物特指以具有脊椎的水中生物如魚類(fish)、兩棲類(amphibians)如蛙類(frog)來進行實驗的生物，水生動物因對環境條件的高度敏感性、生理特性與人類相近、生長速率高，子代數量多、以及相對較低的飼養設施成本，被廣泛的應用在環境監測(environmental monitoring)、遺傳學(genetics)、生理學(physiology)、胚胎學(embryology)、藥理學(pharmacology)、

毒理學(toxicology)，行為學(praxiology)、比較病理(comparative pathology)以及腫瘤(neoplasm)等研究領域，並且藉由基因改造(genetic modification)技術，斑馬魚(zebra fish)尤其在生理學上的研究可以廣泛的去驗證基因在生理上的機制影響。

魚類常做為環境監測與毒理與藥理的動物試驗，國內外常見的物種包含鮭亞科的鱒魚類或鮭魚類，常見的魚種有虹鱒(Salmo gairdneri)、大西洋鮭(Salmo salar)、河鱒(Salvelinus fontinalis)、紅鮭(Oncorhynchus nerka)和非洲鯽魚或稱吳郭魚(Oreochromis mossambicus)等中型的實驗魚種，小型的實驗魚種常使用的有鯽魚(Carassius auratus)、胖頭鱥(Pimephale spromelas)、喬氏鱂(Jordanella floridae)、藍鰓太陽魚(Lepomis macrochirus)與斑馬魚等，過往中體型魚類常被使用於毒性檢測，近年小型魚種如斑馬魚因為方便取得與體積較小的條件下，也常被用於環境毒物的監控與檢測上，然而各地會因取用物種的方便度與適合度來選擇各魚種進行試驗，不限於上文所提到的屬種。

目前臺灣水生實驗動物主要為斑馬魚，原生於印度，體型大小約為3~5公分，生命週期約2~3個月，目前發掘出的基因數量已經超過2萬1千個，在許多基因的功能上與人類類似，從1981年開始被應用於基因改造動物模式，斑馬魚具有快速生長的優勢，卵受精後，4~8小時胚胎已經快速發育，從受精後1天的心臟與血液循環系統已經發育完成，2天內所有器官已經清晰可見，3天至5天可以自行游泳與覓食，在仔魚階段身體呈現透明狀，方便觀察內部器官的變化，這讓斑馬魚快速成為主要使用的水生實驗動物。在生殖部分，斑馬魚也會受到光週期的影響，日夜光照時間長短為亮14小時，暗10小時，此相對較長時間的光照能促進生殖效果，每對斑馬魚每周能產上百顆受精卵，以供研究使用，快速生長發育的特性，斑馬魚成為研究胚胎發育的良好動物模式，並且因為生命週期短，也適合用在老化方面的研究。

3.1.1.10 非人類靈長類動物

非人類靈長類動物(NHP)，依照發現順序非人類靈長類被分為舊世紀猴與新世紀猴，舊世紀猴主要是分布在歐亞非大陸上的猴，在世界大探索時期在中南美

洲發現的猴，被稱為新世紀猴，舊世紀猴的鼻孔距離較近，稱為狹鼻，尾部短，不具備捲曲的能力，臀有厚墊，獼猴(macaque)、眼鏡猴(tarsier)、狒狒(papion)、猩猩(pongidae)和長臂猿(gibbon)皆屬於舊世紀猴；新世紀猴鼻孔距離較遠，稱為闊鼻，尾部長且可彎曲，能用作攀附支撐使用，如狨猴(callitrichid)、松鼠猴(squirrel monkey)與蜘蛛猴(spider monkey)等即是。

臺灣大家較為熟知的猴類為獼猴，又稱為長尾猴(guenon)或恆河猴(rhesus monkey)，其學名為 Macaca mulatta，廣泛的分佈在日本，東亞與南亞大陸，各地獼猴於當地自行演化發展，成為當地特有種，比如臺灣獼猴，日本獼猴，孟加拉獼猴等。非人類靈長類動物與人類的遺傳相似度最高可到達 98.5%，其生理特性與人類高度相關，能從遺傳、免疫、生殖、營養、行為等各式各樣的人類疾病研究上進行貢獻。

非人類靈長類動物，以獼猴為例，如同人類，每胎通常只有一隻仔猴，性成熟需要 3~5 年，懷孕期約 166 天，8~14 個月離乳，發情周期約 30 天，體溫從 36℃~40℃，呼吸次數約 50 次/分鐘，心率約 105~150 次/分鐘。

非人類靈長類動物因屬於較高等生物，並與人類在遺傳上與行為上的相似度高，因此常被使用在免疫性相關疾病、行為、遺傳、毒理、病理、心血管疾病、老化、內分泌與腫瘤研究上。

3.1.2 國內特有的實驗動物物種

動物因其特殊性能而在實驗中成為實驗動物，多數的實驗動物皆是在國外育成，然而在臺灣我們依然擁有臺灣特有種比如臺灣獼猴、爬蟲類(毒蛇)，以及經由臺灣育種專家所培育出的臺灣珍貴的本土品系蘭嶼豬，以及由臺大李登元教授與宋永義教授以蘭嶼豬為基礎與藍瑞斯(Landrace)進行交配後育種得出的臺灣特有品系李宋豬。

3.1.2.1 臺灣獼猴

臺灣的獼猴(M. cyclopis)是臺灣原生種(native species)，也是臺灣本土唯一的

非人類靈長類動物，生活在臺灣 3 千公尺以下的地區，其外貌為頭圓，臉扁，臉部可略分為紅面與白面兩色，四肢較黑，毛厚，毛色為灰色或棕綠色，股間為紅色。臺灣獼猴是群居性動物，多以水果為主要食物來源，昆蟲與部分水生生物為其次要食物來源，具有社會位階的群體文化，目前臺灣獼猴雖然不列屬保育類動物，但依然不得任意捕捉野外獼猴用做實驗，對野外獼猴的捕捉，須依法向相關管理單位進行申請，並不得直接用做實驗用途，仍須進行人為飼養繁衍至 F2 後，才得以作為實驗動物使用，但因非人類靈長類與人類相似度極高，一方面具有高度實驗價值，卻同樣擁有較多的使用必須性的疑問，因此目前臺灣雖擁有臺灣獼猴這樣的原生種，但在作為實驗動物之用，科學界依然在討論之中。

3.1.2.2 蘭嶼豬

實驗動物除了需要生命週期短與飼養維護方便的小型動物之外，中大型動物因與人類更加相似的生理機能與器官大小，在動物試驗上同樣扮演舉足輕重且不可或缺的角色，豬就是其中一個重要的實驗物種，在之前的介紹中可以了解到，因操作與管理上方便的優勢，生醫研究所使用的豬隻皆以小體型豬隻為主，在臺灣，蘭嶼豬因天生體型較小，作為食用品系不具經濟價值，但作為實驗動物品系卻具有天生的優勢。

蘭嶼豬(Lanyu pig)是臺灣特有種黑色的小耳種豬，具有體型小、性成熟快、耐粗食與適應本地氣候等優勢，5 月齡體重不到 20 公斤，最重約在 70~80 公斤，臺灣本島原本有的小耳種豬在二戰後皆已遍巡不著，在 1975 年臺灣大學畜牧系(現動物科學技術學系)李登元教授與宋永義副教授團隊，發現在蘭嶼依然保存著黑色小耳種豬，即著手自蘭嶼先後共引進 1 公 5 母的蘭嶼豬來臺進行保種復育的重要工作，也讓蘭嶼豬成為臺灣本地實驗動物特有種的開端。

政府隨即在 1979 年由行政院農業發展委員會(現農委會)主導『迷你豬採種計畫』，為了要達成，『發展豬隻供作醫學研究用實驗動物』的目的，自蘭嶼 4 個村引進 4 公 16 母，交由畜產試驗所臺東種畜繁殖場進行保種與選育的重大工作，早期為了避免因小族群條件下，遺傳封閉導致過度近親交配而產生基因多樣

性降低的狀況，並增加基因漂變(genetic drift)對於群體性能的影響性，因此採取逢機配種(random breeding)制度來儘可能維持基因的豐富性，但長期在封閉條件下的逢機配種依然會趨向近親交配的結果，因此臺東種畜繁殖場在 2005 年與臺灣大學合作，以分子生物技術分析個體的遺傳標誌，作為配種依據，監控與維持族群的遺傳變異率，至今已完成蘭嶼豬品系育種與種原保存工作。

臺東種畜繁殖場在保種與選育蘭嶼豬(代號 Lanyu 200)的過程中，同時育成另外 4 個品系:

(1). 畜試迷彩豬(品種代碼：Lanyu 50)

(2). 蘭嶼豬 GPI-CRC-PGD 基因型純合品系(品種代碼：Lanyu 300)

(3). 畜試花斑豬(品種代碼：Lanyu 100)

(4). 賓朗豬(品種代碼：Lanyu 400)

迷彩豬從 1989 年開始，以蘭嶼豬與杜洛克進行雜交成為具有迷彩斑紋的品系，並於 2003 年完成品種登記。1992 年以蘭嶼豬進行基因型選育而成『蘭嶼豬 GPI-CRC-PGD 基因型純合品系』，具有抗緊迫、較佳繁殖能力，於 2008 年完成品種登記；花班豬是蘭嶼豬從 1993 年開始經由選育而成具有黑白斑紋的品系，2003 年完成花班豬品種登記，賓朗豬是 2001 年開始，使用花班豬針對皮毛顏色進行選育，於 2011 年正式確立白色品系(賓朗豬)。

3.1.2.3 李宋豬

李宋豬(Lee-Sung pig)是 1975 年臺灣大學李登元教授授自蘭嶼引進黑色小耳種的蘭嶼豬後，與臺大宋永義教授共同進行新品系的育種工作，以白色的藍瑞斯進行雜交，獲得第一代白色的雜交種，因體型變大再回交蘭嶼豬，獲得 75%蘭嶼豬與 25%的藍瑞斯豬種的雜交後代，以此作李宋豬育種的起始親代，再以全同胞與半同胞的近親交配育種，於 1980 年成功選育出白色皮毛的李宋豬，白色皮毛有助於進行試驗外體觀察所需，具有較高的實驗用價值，另一方面，李宋豬因帶有藍瑞斯豬種的大耳特性，因此改良了蘭嶼豬小耳所產生抽血不便的問題，成為臺灣實驗動物界第一個育成的白色迷你豬品系，1987 年農委會把李宋豬列為保

種族群，1988 李宋豬與蘭嶼豬同時被收錄於世界畜禽品種年鑑中，1996 年李宋豬與蘭嶼豬同時被收錄在聯合國糧食及農業組織(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)第四版家畜品種名錄中的迷你豬種項下。2015 年臺大動物科技系朱有田教授向農委會申請臺大李宋系迷你豬品種命名成功，目前 SPF 李宋豬豢養在財團法人農業科技研究院(Agricultural Technology Research Institute)動物學研究所(Animal Technology Laboratories)，提供研究需求使用，對國內外生醫研究做出許多貢獻。

參考文獻與資料來源

1. 丁詩同，(2011)，實驗用畜禽之生醫用途研究及品質驗證制度之建立研究報告，國立臺灣大學，臺北。
2. 余玉林，(2007)，「實驗動物管理使用指南(第三版)」，中華實驗動物學會，臺北。
3. 梁善居，(2009)，「我國實驗動物資源體系規劃書」，國家實驗動物中心，臺北。
4. 陳振忠，(2012)，2012 生技醫療產業政策總體檢-實驗動物資源之取得與應用，樂斯科生物科技股份有限公司，臺北。
5. 張維正，(2011)，「生醫產業用畜禽動物應用手冊」，中華實驗動物學會，臺北。
6. 張維正，(2012)，「生醫產業用畜禽動物生產供應作業指南(第二版)」，中華實驗動物學會，臺北。
7. (藥理實驗方法學第三版.pdf p159、p162、p163)
8. Forbes, Derek., H. Blom, N. Kostomitsopoulos, G. Moore, and G. Perretta.(2007).「EUROGUIDE on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes」, FELASA.
9. Holgate, B.,(2010),「Planning, design and construction of efficient animal facilities」 , UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, Hubrecht R, Kirkwood J, eds, 8th ed., Oxford: WileyBlackwell. p124-135.
10. JONES, C. Natural diets of wild primates. In: T-W-Finnes, R.N., ed. Pathology of simian primates. New York, NY: S. Karger, 1972.
11. NRC.(2011).「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th Ed., ILAR Commission of Life Science」, National Research Council, National Academia Press Washington, D.C.
12. https://www.heartspm.com/fascination-with/rats/laboratory-rats.php)
13. http://www.informatics.jax.org/inbred_strains/rat/STRAINS.shtml?new+window=target=
14. http://www.informatics.jax.org/inbred_strains/
15. http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/HandlingThe

_Laboratory_Rat-By_George_J_Krinke.pdf
16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4942174/pdf/jove-111-53991.pdf
17. https://en.wikipedia.org/wiki/Laboratory_mouse
18. http://www.informatics.jax.org/inbred_strains/mouse/STRAINS.shtml
19. (CCAC Guide to the Care and Use of Experimental Animals vol1.pdf)P123 (guinea_pigs.pdf))
20. http://www.cpr-nc.org/pet-care-info/guinea-pigs
21. https://zh.wikipedia.org/wiki/%E6%95%98%E5%88%A9%E4%BA%9E%E5%80%89%E9%BC%A0
22. https://zh.wikipedia.org/wiki/%E9%BB%91%E7%BA%BF%E4%BB%93%E9%BC%A0
23. http://hanhan.xxking.com/cuni_6breed.html
24. New Zealand/Dutch Belt or Dutch Belt http://kingfisherbiotech.com/newsletter/Rabbit_Animal_Model_Newsletter.pdf
25. (CCAC Guide to the Care and Use of Experimental Animals vol1.pdf)
26. https://www.cvcavets.com/diseases-conditions/systemic-hypertension/
27. (Minipigs_in_the_safety_assessment_of_drugs.pdf)
28. http://leesung.atri.org.tw/
29. (https://www.marshallbio.com/gottingen-minipigsr
30. http://www.animalresearch.info/en/designing-research/research-animals/chicken/
31. https://en.wikipedia.org/wiki/Chicken_as_biological_research_model
32. http://enews.nhri.org.tw/enews_list_new2_more.php?volume_indx=367&showx=showarticle&article_indx=7892
33. https://www.angrin.tlri.gov.tw/goat/gfa20/gfa20p2.htm
34. (Zebrafish as a Model to study Human Disease.pdf)
35. https://kknews.cc/zh-tw/news/52po5k.html
36. https://www.coa.gov.tw/ws.php?id=22390
37. https://www.csas.org.tw/upload/file/20150508164442972.pdf
38. http://minipigs.angrin.tlri.gov.tw/modules/tinyd0/index.php?id=23
39. https://ejournal.stpi.narl.org.tw/sd/download?source=10607-09.pdf&vlId=60e049686c0845b0a5e09d769b8d5ba6&nd=1&ds=1
40. http://leesung.atri.org.tw/
41. https://www.coa.gov.tw/ws.php?id=23454
42. https://www.angrin.tlri.gov.tw/pig/int_lany.htm
43. https://www.angrin.tlri.gov.tw/pig/lanyu.htm
44. https://scitechvista.nat.gov.tw/context/file/pdf/d7838fd08f88f05fa47f9845f2baa45cbbff1023f340def9a2ade218f23b9a2e.htm
45. https://ejournal.stpi.narl.org.tw/sd/download?source=10607-09.pdf&vlId=60e049686c0845b0a5e09d769b8d5ba6&nd=1&ds=1
46. (https://en.wikipedia.org/wiki/Five_freedoms)
47. (Guideline for the Care and Use of Laboratory Animals)
48. (CCAC Guide to the Care and Use of Experimental Animals vol1.pdf) P123、P124
49. Experimental_Animals_Vol1.pdf
50. Guidance on housing and care of Zebrafish.pdf
51. Experimental_Animals_Vol1.pdf
52. (Nutritional Requirements for Rabbits.pdf)
53. (AIN-93 Purified Diets for Laboratory rodentsFinalReport of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet.pdf)

54. (Nutritional Requirements for Rabbits.pdf)
55. http://hanhan.xxking.com/cuni_6breed.html
56. PIG NUTRITION AND FEEDING.pdf
57. (DOG)Guide to the Care and Use of Experimental Animals.pdf
58. Experimental_Animals_Vol1.pdf
59. http://www.labsupplytx.com/labdiet/labdiet-monkey-diet-jumble-and-monkey-diet /
60. https://articles.extension.org/pages/68178/basic-poultry-nutrition
61. http://agritech.tnau.ac.in/animal_husbandry/ani_chik_conventional.html
62. http://www.omafra.gov.on.ca/english/livestock/poultry/facts/introduction.htm
63. Nutrition for Horses - Arkansas Horse Nutrition.pdf
64. Guide for the care and use of agriculural animals in research and teaching.pdf
65. https://esc.rutgers.edu/fact_sheet/the-basics-of-equine-nutrition/
66. (Taking_good_care_of_Ellegaard_Goettingen_Minipigs_13.03.13.pdf)

第二節 實驗動物的照護：標準訂定的理論基礎

本章課程安排時數：2 小時

本章學習目標：

1. 使讀者從動物保護、動物福祉的概念引導至飼養與管理人員之編制與責任。
2. 實驗動物需要在所處的設施中對其環境進行控管，以避免會造成實驗偏差的變因，因此需要思考哪些基本的飼養環境條件、營養需求項目是必須被了解與管理?

3.2.1 總論

實驗動物的照護，需建構在符合動物天性的基本需求之上，並且符合政府相關法規的規範，英國在 1911 年即開始針進行設立動物保護法(Protection of Animals Act)對寵物照護加以規範，1934 年英國動保法擴增涵蓋的動物種類，而美國在 1966 年首次公佈動物福祉法(Animal Welfare Act)，1979 年英國進一步公佈了動物照護須滿足動物五種需求：

(1). 免於飢渴

(2). 免於不適

(3). 免於疼痛、受傷與疾病

(4). 能自由表現自然行為

(5). 免於恐懼與緊迫

資料來源：(https://en.wikipedia.org/wiki/Five_freedoms)

這五種需求不但是處於非動物試驗階段，所需達到的目標，另一方面，即使在試驗階段也應避免動物長期處於缺乏這五項需求的狀況，以維護動物的基本福祉，而進一步歸納這五種需求，我們可以從中了解到，飼養照護的核心重點就是關注於動物的生理與心理健康，良好的飼養管理，能讓動物獲得生理與心理的基本需求，提供良好的飼養管理的結果，同時也會讓研究人員能獲得動物正常對試驗項目的反應，而獲得較為準確試驗成果，如果實驗動物被飼養在一個擁擠、食物飲水不足、飼養空間存在嚴重打鬥狀況、溫濕度不佳等不良飼養環境條件下，

研究人員如何使用與期待這些實驗動物能提供研究人員可相信與可進一步使用的研究成果?因此為了動物的基本福祉與確保珍貴動物實驗資源能善加使用，這五種自由需求應落實在組織管理原則和標準作業程序之中。

除了對動物照護的理念之外，這五點基礎需求也被落實在國內動物保護法的第二章第五條的條文之中，明訂管領動物的飼主所需遵守的規範共 11 款，其中除第 7 款與第 11 款外，其餘皆為實驗動物照護較為需要注意與遵守的部分：

(1). 提供適當、乾淨且無害之食物及二十四小時充足、乾淨之飲水。

(2). 提供安全、乾淨、通風、排水、適當及適量之遮蔽、照明與溫度之生活環境。

(3). 提供法定動物傳染病之必要防治。

(4). 避免其遭受騷擾、虐待或傷害。

(5). 以籠子飼養寵物者，其籠內空間應足供寵物充分伸展，並應提供充分之籠外活動時間。

(6). 以繩或鍊圈束寵物者，其繩或鍊應長於寵物身形且足供寵物充分伸展、活動，使用安全、舒適、透氣且保持適當鬆緊度之項圈，並應適時提供充分之戶外活動時間。

(7). 不得以汽、機車牽引寵物。

(8). 有發生危害之虞時，應將寵物移置安全處，並給予逃生之機會。

(9). 不得長時間將寵物留置密閉空間內，並應開啟對流孔洞供其呼吸。

(10).提供其他妥善之照顧。

(11).除絕育外，不得對寵物施以非必要或不具醫療目的之手術。

在動物保護法第 30-1 條，『針對違反上述第一款至第十款情事之一者，可處新臺幣三千元以上一萬五千元以下罰鍰，並得按次處罰之』，因此在進行實驗動物照護的標準，不僅僅只是理念上的追求，更已經是法規上的規範項目，因此不論是專門的飼養管理人員或是實驗操作的人員都應該清楚了解其使用的實驗動物之特性，基礎性能，正常與非正常行為模式，以及動物所需的合宜飼養環境需

求，以符合動物福祉的目標與相關法規的要求。

3.2.2 飼養與管理人員之編制與責任

實驗動物的飼養管理，從早期無規範化的飼養模式，直至國內於 1998 年動物保護法公佈施行以後，飼養照護進入規範性時代，並在動物保護法的第三章第 16 條對實驗動物使用與管理監督做以下明文規定：

> *「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。*
> *中央主管機關應遴聘學者、專家、相關機關及立案之民間動物保護團體代表定期監督及管理動物之科學應用；其中至少應含獸醫師及民間動物保護團體代表各一人。*
> *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。」*

2001 年實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法正式公布，規範具有監督權利與職責的管理機構，在 2018 年修訂公布的設置辦法如下，

> *「第 2 條*
> *進行動物科學應用之機構，應組成實驗動物照護及使用委員會或小組(以下簡稱照護委員會或小組)；由三人以上組成，其中應包括獸醫師及非隸屬於該機構之人士(以下簡稱外部委員)各一人以上。*
> *前項之外部委員，應優先由非動物實驗研究背景者擔任，且不得具獸醫師資格。*
> *第一項照護委員會或小組應置執行秘書一人，由經中央主管機關指定之動物實驗管理訓練十二小時以上，並取得合格證書之照護委員會或小組成員兼任，負責第三條第一項各款任務之整合、協調及執行，並擔任照護委員會或小組之聯絡窗口。」*

因此，從 2001 年開始，所有進行動物科學試驗的機構，皆須成立實驗動物照護及使用委員會或小組，對其所屬機構的動物科學試驗申請進行審批，並對其機構之動物設施運作賦起監督職責，機構在動物科學試驗的自我監督與管理上，自此有了規範性的運作，而動物設施本身的運作管理，以機構內部自行設立的管理規範為準，其規範基礎需符合國內 2018 年修訂公布『實驗動物照護及使用指引』(Guideline for the Care and Use of Laboratory Animals)的基礎要求。

在實驗動物照護及使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)的第四章，針對獸醫照護管理開宗明義作以下定義：

> *「獸醫照護管理是動物管理及使用計畫中的必要組。獸醫師的首要職責在於監督用於研究、測試、教學和生產目的之動物的福祉和臨床照護。該職責更延伸至監控與提升該動物在整個使用期間和生命階段中的福祉。動物福祉之狀態是依身體、生理、及行為指標予以評估，這些指標會因物種不同而有所不同。(實驗動物照護及使用指南(第八版)；中華實驗動物學會翻譯出版)」*

雖然指南只有針對獸醫師在動物照護管理上的職責進行定義，然而文中所提到關於監督動物福祉、臨床照護與評估生理和行為指標等工作，卻也是動物照護人員與研究團隊共同的工作，尤其許多動物設施並無專職的獸醫師能提供動物機構每日的動物照護需求，更多的日常照護需由動物照護人員和/或研究團隊來執行，為了讓動物照護人員與研究團隊成員具備基本動物照護的能力與知識，國內『實驗動物照護及使用指引』(Guideline for the Care and Use of Laboratory Animals)中在『人員資格與訓練指導原則』部分，針對動物照護人員清楚指出，『所有參與管理制度的人員都應接受適當的訓練，具有實驗動物科學基本知識，以確保達成高品質的科學成果與動物福祉之目標』。研究團隊成員除了需要接受執行實驗所需的專業技能訓練之外，同時也需要了解與照護動物的健康狀態，尤其是小型的動物設施機構，可能只有研究團隊成員，並無設置專門的動物照護人員，此時研究團隊成員就更是必須兼負起日常動物照護職責與接受適當的訓練，具備實驗動物科學飼養管理的基本知識，以確保動物福祉。

3.2.3 飼養環境條件

作為一個飼養管理的一份子，哪些基礎飼養管理項目是必須了解與思考的?動物實驗需要在所處的設施中對其環境進行控管，以避免會造成實驗偏差的變因，不同的品系與物種，再加上不同的實驗目的，所需要飼養環境條件皆不相同，但所需要考量的基本因子卻是共通的，動物飼養管理的基礎就是提供與維持動物基礎所需，因此足夠的活動空間、充足的食物與飲水、穩定的溫度與濕度(除戶外

飼養的動物外)與合宜的光照週期、光譜與強度是維護動物生理需求首先需要關注的部分，而動物的群飼與獨飼的選擇關係著實驗動物的心理健康狀態，最後，實驗是一個需要管控的計畫，動物設施中會對動物造成健康風險的尚包括環境衛生與病蟲害，因此在環境衛生與病蟲害管制上也是日常飼養管理者需要用心著墨的部分。

3.2.3.1 空間

實驗動物的空間大小，需符合動物基本生理與行為需要，比如動物的站立、躺臥、伸展、進食、飲水、理毛、排糞尿等基本空間需求，在空間不足的狀況下，除了會影響動物的正常生理反應外，也會造成動物心理與行為上的異常狀態，例如出現攻擊性行為、體重的改變與動物性能的降低，而動物的基本生理與行為需求會因動物年齡、性別、品系/品種、使用目的與持續的時間長短而有所不同，空間的需由也會因此而有所差異，但不論何種因素，越大的空間代表越高的建置與營運成本，對於研究人員而言，需將空間大小決定在動物需求與成本之間的平衡點，因此多年來實驗動物科學界，對於動物空間的最低需求進行了長年的研究與討論，標準不斷更新，並在各重要刊物如 Guide to the Care and Use of Experimental Animals 與實驗動物照護及使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)等國際重要指南皆有對於空間需求的建議，國內行政院農業委員會於 2018 年出版的『實驗動物照護及使用指引』(Guideline for the Care and Use of Laboratory Animals)亦對動物的空間需求進行標準化建議(附件四常見實驗動物的最小建議空間需求)。

以室內的小鼠飼養模式為例，小鼠的飼養面積需要考量動物的體型大小與飼養目的，因體型與其體重成正相關，所以需要的飼養面積計算可以使用動物體重作為參考基礎，以實驗動物小鼠所使用的飼育盒底面積 554.6 cm2(29.5 cm x 18.8 cm)為例，15g~25g 的小鼠每隻需要的面積依據『實驗動物照護及使用指引』的建議為 77.4 cm2，因此這小鼠飼育盒可飼養最多 7 隻 15g~25g 小鼠，另一方面每飼養單位能飼養的動物數量亦會受飼養目的而改變飼養數量，譬如剛出生的仔鼠

需要母鼠哺乳餵養，且為了避免其它動物的干擾，因此每窩仔鼠會與母鼠飼養在單獨的飼育盒中，底面積最低需求為 330 cm2。除了底面積外，飼養空間的高度同樣重要，不足高度會影響動物正常姿態的需要，比如伸展或站立等基本生理與心理需求，以小鼠為例，高 12.7 cm 是飼養小鼠的最低高度，低於這高度會有礙小鼠攀爬直立的生理與行為需要，對於兔子與非人類靈長類動物，高度也同樣特別重要，因為多飼養在封閉式籠舍中，需要特別關注籠舍高度對動物的影響，譬如新的研究認為需要提供兔子更充分的伸展空間，在早期兔籠的建議高度為 35.56 cm，現今兔籠高度已經建議改為 40.5 cm，因此雖然目前有飼養空間對於各種實驗動物皆有尺寸建議，然而這並非是一個永久固定的數字而已，而是依據科學研究成果，提供一個客觀的最低參考數據，因此除非法律有明文數值規範，如能提出科學化數據以證明動物在特定空間與密度下的飼養，不會影響動物的生理與正常行為表現，其結果也能作為審查飼養空間是否足夠的一項依據。

在許多研究中已經發現飼養密度過高會導致許多負面效應，在囓齒類動物方面，飼養環境對於實驗動物性能有很大的影響，在緊迫的環境條件下，比如 C3H/He 品系的小鼠，會因為高飼養密度或高強度的育種計畫等原因讓動物產生緊迫現象，進而促使產生異常高比例的自發性腫瘤的產生，根據資料顯示，多達 90%的 C3H/He 小鼠在 400 日齡時因緊迫而導致產生腫瘤，遠高於正常飼養條件下的 10%的發生率。

當小鼠飼養在常見的飼養籠具中時，同時飼養 4 隻被認為是造成動物緊迫性最低的數量，低於只飼養兩隻或是 8 隻所產生的緊迫效應，因此小鼠在離乳期之後，無特殊理由或需求下，建議以每籠 4 隻的飼養密度進行飼養管理。成年的公鼠因具有競爭性，以群飼的方式進行飼養會因為爭奪地域主導權與社會位階而產生打鬥行為，在飼養密度較高的狀態下，更會激化打鬥的發生頻率。

水生動物的空間需求依據動物種類、動物大小、使用目的與維生系統的差異而有所不同，Vargesson(2007) 提出在具有水質處理過濾系統的水箱中，每公升水可飼養 5 隻成年的斑馬魚，在無水質處理系統地水箱中，每公升水以 1~2 隻的

密度為宜，當為了育種需要時，每公升水可養殖 2~3 隻斑馬魚。而 Matthews 等人(2002)提出 1.5 公升的水可養殖一對斑馬魚，2.3 公升的水可養殖 6 隻成年斑馬魚，平均而言，在有自動水處理設備的水箱中，每公升水養殖 5 隻斑馬魚是一個較為廣泛接受的密度建議，然而實際的飼養密度須依據不同的物種特性，並經由觀察動物行為表現來加以確定可接受的飼養密度。

3.2.3.2 食物與飲水

為了維護動物基本，避免動物發生不當飢渴狀況，違反動物基本需求，需提供動物清潔衛生的飲水與充足營養的食物，實驗動物中除囓齒類採任食外，其餘物種或因有過度採食的習性或為了維持體型需求，皆採定時定量餵飼模式，另外除了特殊實驗需求，譬如藥物試驗需要，經過 IACUC 審核通過下，才能進行短暫的禁食。食物與飲水也是管理人員最常是最重要的工作之一，而提供食物與飲水的方式與品質會因實驗動物種類與實驗動物的清潔度而有所差異，通常實驗動物可依清潔度分為 5 個等級與一個特殊分類：

第一級: 普通級動物 Conventional(CV)

第二級: 清潔級動物 Clean conventional(CL)

第三級: 無特殊病原體動物 Specific pathogen free(SPF)

第四級: 無菌動物 Germ Free(GF)

第五級: 已知菌動物 Gnotobiotic(GN)

特殊分類: 生醫用畜禽的最少疾病 Minimal Disease(MD)

此六個等級中，除了普通等級(conventional)外，皆有不同程度的微生物管控標準，普通等級的動物與環境皆無特定微生物管控，動物體表與體內微生物菌相無法掌握，比如過往常見於使用非規範性廠商來源的大小鼠，以一般飼育盒飼養在研究室內，或在開放性空間飼養的經濟動物等，都屬於普通等級的動物，雖然無管控特定微生物，但為避免動物因飲食與飲水導致罹患疾病，須提供潔淨水源與符合營養需求的飼料，其餘各等級動物因為對動物與環境皆有不同等級的微生物篩選與控管，因此在除了提供清潔的食物與飲水外，還需要做進一步的處理，

以確保食物與飲水不會影響動物的微生物控管等級，進而影響了實驗的準確性。

陸生動物在飲水部分，潔淨的水源可採取不同的處理方式，避免水質與內容物影響試驗結果，例如調整水質軟硬度、pH 值、並使用過濾(filtration)、紫外燈照射或滅菌(sterilization)(高溫高壓法/放射線法)，免除包含致病原等微生物存在的機會，飲水製備部分，過濾、殺菌或滅菌可以提供純淨的水源，然而經過滅菌的水源，仍然需要適當的保護，避免微生物汙染的發生，對於已經使用中的水瓶或水線，因為與動物有接觸，微生物會在水瓶內或水線內增殖，為了避免過量的微生物含量對動物健康與實驗造成影響，可以額外添加氯(chlorine, Cl)(5~15ppm)或鹽酸(hydrochloric acid)(pH 2.8~pH3.2)，維持水瓶中或自動水線內的水源的長期抑菌能力，如果動物的飲水無額外添加氯或鹽酸，飼養管理單位須確定水源滅菌效果，並且對儲存的滅菌水與使用中的水瓶進行微生物含量的調查，將有助於作為飼養管理單位訂定水瓶更換頻率或是否需要添加氯或鹽酸的依據。

囓齒類實驗動物的飲水主要使用水瓶供給，少數使用自動水線，而中大型動物多數使用自動水線，不論給予的設備種類，飲水頭的位置需以當動物站立時抬頭就能順利飲用水源為原則，另一方面供水設備需被固定於飼養籠架上，而水缽通常是可被移動的形式供水，容易被動物打翻造成飼養管理上的不便，然而使用水瓶依然要注意水瓶供水功能是否正常，水瓶的使用常見兩個問題，第一個問題是水瓶頭出水有困難，造成動物無法正常的飲取水源，飼養管理人員需要每日觀察水瓶的剩餘水量變化，確定水瓶是否有正常供水，另外一個問題是水瓶頭的止水作用失效，出現漏水狀況，漏水會造成墊料含水量過高，甚至形成『淹水』狀況，造成動物失溫，甚至危害出生仔鼠的存活。

在飼料部分，亦須經由滅菌程序(高溫高壓法/放射線法)，除去飼料中的微生物，避免動物因經進食而感染不被允許存在的微生物，甚至造成疾病，但如果使用高溫高壓滅菌法，會破壞飼料中的營養素成分，造成飼料中營養素含量的降低，如果不是使用可滅菌飼料，則須額外補充被破壞的營養素含量，以維持動物營養所需。

飼養管理人員在日常管理時，需觀察與確認飲水與飼料的變化狀況，比如小鼠正常每日飲水量約 3~7 c.c.，飼料進食量每日約 3~6g，大鼠每日飲水量約 20~45 c.c.，飼料進食量每日約 10~20g，飲食量的改變，是動物反應身體狀況的先行指標，管理人員可從飲水與進食量的變化，對動物的健康進行初步的判斷，這是飼養照護中重要的觀察項目之一。

水生動物需要高品質水質，水質不佳會造成水生動物產生緊迫、疾病與干擾繁殖能力，因此在高動管控的水生動物實驗，比如使用斑馬魚，即須要管控水質條件，包含 pH 值、含氧量、鈣、鎂、鐵與硒等離子，pH 值對於斑馬魚的生長與繁殖能力的影響，目前還未做出一個明確的結論，然而 pH 值維持在 6~8 之間是目前多數飼養單位所依循的範圍，管理人員需定期進行 pH 值的檢測，或以自動檢測儀器進行連續性監測。

另外須排除過量的氨、氮與氯，高濃度的氨、氮與氯會對水生動物造成傷害，過量的氮會降低動物對氧的使用能力，導致死亡。如果使用是一般水箱進行養殖，更換水箱水的頻率，在有使用過濾系統下，每周至少需要更換一半體積的水箱水量，或每日更換 1/3 水量，並過濾水箱底層糞便與殘餘飼料以維持較佳清潔度的需求，如果使用的水箱是水源循環再利用的形式，循環水需要以紫外燈進行滅菌，來降低疾病的散播速度。

水生動物的飼料以斑馬魚為例，斑馬魚是雜食性動物，幼魚階段，在孵化後的第五天，因為卵黃囊的營養與能量供給迅速下降，因此開始改為進食來獲取所需的能量與營養，成年的斑馬魚在自然環境下，所食用的食物包含甲殼類動物 (crustacean)、昆蟲的幼蟲，甚至包含水藻，目前有專門針對斑馬魚設計的商業飼料，但實際斑馬魚的營養標準尚在討論中，並無一個定論，飼料大小約為 1/4 英吋以下，在餵飼頻率部分，每日 2~3 次能滿足斑馬魚的需要，對於尚在幼體階段的斑馬魚，則需要更多的餵飼次數，每次給予飼料量以 15 分鐘內能進食完畢的量為參考量，過多的飼料會造成魚隻肥胖問題。

3.2.3.3 溫度與濕度

生物體的運作需要在一定合適的環境溫度條件下才能順利運行，各實驗動物物種有各自需要的最適溫度，當身體溫度過高時，陸生動物會以排汗或是以等同於水分蒸發的模式將身體過多的熱移除，然而當濕度過高時，藉由水分蒸發散熱的機制將受到阻礙，體內過多的熱將無法順利排除，導致體溫過高，造成動物各種不適症狀，甚至死亡，而當體溫過低時，動物需要提高自身代謝率，來產生額外的能量以因應維持體溫的需要，長期處於低溫狀態，亦會造成動物身體過度負荷，因此為了維持動物的正常表現，環境條件中的溫度與濕度需要進行管控。

而甚麼環境溫度是動物最合適的溫度呢? 在動物處於休息，無特別運動的狀態下，動物所處的環境溫度如果不會增加身體代謝率，來調解體溫需要，此時的環境溫度區間稱之為『熱中性帶(thermo-neutral zone)』，然而正常狀態下動物還是會有因為活動或是群飼產生的額外熱源，因此有專家學者建議，關於動物飼養的環境溫度需要低於熱中性帶 1℃~2℃，以補償因活動或是群飼所產生的額外熱源，另一方面，以現今實驗動物中廣泛被使用的大小鼠為例，大小鼠通常被飼養在飼育盒中，不論是否有使用獨立式隔離飼育盒(independent ventilated cage, IVC)，飼育盒內的溫度與濕度皆高於飼育盒外，因為動物所處的飼育盒環境(亦稱為微環境(micro-environment)或主要圍籬(primary enclosure))會受來自於動物房(亦稱為大環境(macro-environment)或次要圍籬(secondary enclosure))的溫度與濕度的影響，因此須注意大環境如動物房的溫度設定需依據動物房內的動物飼養數量，以及每盒飼養密度與動物行為表現結果來設定動物房溫度標準，推薦的溫濕度可參閱「實驗動物照護及使用指引」附件三常見實驗動物的大環境的環境乾球計溫度建議範圍之介紹。

動物在不同階段的最適宜溫度需求皆不相同，比如剛出生的動物與手術後的動物皆偏高的溫度，以避免動物失溫，符合動物的需求，調高溫度除調整大環境溫度外，也能藉由其它方式，對局部小環境範圍來提高溫度，比如使用保溫燈、保溫墊、甚至給予巢料等，都能作為提高動物體感溫度的方法，然而過高或過低的溫度亦會產生不良影響，比如環境溫度高於 26.7℃時，大、小鼠會產生熱緊迫

現象，另外，環境溫度對於動物腫瘤試驗中的腫瘤生長速率在特定品系上亦會造成影響；在濕度方面，當溫度過高，相對濕度卻低於 30%時，囓齒類動物中尤其是小鼠會出現環尾症(ring tail)的現象，並且過低的相對濕度會導致過度乾燥，對於飼料中與墊料中的粉塵產生靜電吸附的效果，可能會間接對動物呼吸道產生影響，而過高的相對濕度，則會加速飼料的腐敗，因此溫度與濕度的管控在室內類型的動物設施相當重要，除了經由設備直接控制溫濕度外，亦可藉由換氣率的調整來間接調整大小環境的溫濕度。

對於室外或是開放式飼養的環境下，在開放式畜舍內可使用灑水方式與加強通風，能直接降低環境溫度與動物的體感溫度，這樣的方式，對於牛、豬與羊都有效，但灑水降溫方式，對雞隻不適合，水直接接觸到雞隻，有可能會造成雞隻的死亡，對於牛隻還可以提供冷卻墊，供牛隻休息時以接觸性降溫的方式，降低熱緊迫的發生可能，如經濟動物飼養或活動在開放式牧場上，須提供遮陰的條件，比如能提供遮陰效果的樹木或是遮陽棚以達到降低熱緊迫(heat stress)的效果。

對於水生動物而言，所處的水溫比環境溫度對動物本身更加的重要，水生動物飼養的水溫度，以斑馬魚為例，斑馬魚是能耐溫度變化的魚種，從 6℃至 40℃的水溫皆能生存，但能生存不代表是斑馬魚最佳需求溫度，目前推薦溫度區間在 25℃至 28.5℃，在繁殖時所需水溫較高(28.5℃)，而水溫低至 22℃至 23℃將會降低斑馬魚的代謝速率，因此除非有特殊緊急狀況，水溫皆需控制在 25℃以上；另外，如水溫設定在 26℃，室內溫度需稍高於水溫，比如 27℃，來避免室內牆壁出現凝結水，甚至因此孳生黴菌。

臺灣位於熱帶與亞熱帶地區，通常對實驗動物管理者而言，高溫、高下雨頻率與冬天所帶來的低溫，造成了飼養管理上的挑戰，並提高營運管理上的成本，為了維護實驗動物的正常生理需求與飲食安全，從動物設施的規劃設計開始就應將溫濕度的影響考慮在內，飼養管理人員日常巡視時，可從異常飲水量、動物群聚的異常狀態、換氣頻率等等現象，推測動物對於溫度的感受，另一方面，設施不論是否有自動溫濕度監控系統，於動物房內放置傳統溫濕度計，有助於飼養管

理人員掌握現場的溫濕度狀況，並方便動物房巡視時的紀錄需求。

3.2.3.4 光照

光照對動物有著顯著的影響性，其作用可分為直接與間接，直接部分比如現代常用的小鼠或大鼠有許多白化症的品系，皮毛為白色，因為缺乏黑色素保護，眼睛為紅色，如果有過強的光線，將會直接傷害到動物的眼睛，在間接部分，光照的時間與強度皆會透過眼睛，間接影響動物生理調控機制，比如過短的光照會降低動物繁殖性能。

因此對於光照因素需要注意三個部分：光照週期(photoperiod)、光譜(spectrum)與光照強度(intensity)。光照週期指的是日夜時間的比例，通常實驗動物在飼養管理上會採用 12 小時日/12 小時夜的模式，以滿足大多數動物的日常生理需要，但也有管理單位採取的是 14 小時日/10 小時夜的模式，來獲得更顯著的繁殖成果，各物種有其最佳化光週期；光譜指的是動物可見的光波長，以大小鼠為例，因其眼睛的感光細胞缺乏對紅光的接收能力，因此在管理上可藉由此特性進行利用，譬如，在飼育盒中給予紅色透明的愛斯基摩屋給小鼠使用，小鼠在裡面因無法接受紅光，其感受如同黑色的作用，能增加動物的安全感，又不妨礙管理人員對動物的觀察，另外在動物房管理上，於夜間關燈的時段，如需進入動物房，可透過裝設紅燈，工作人員可以藉由紅燈看到現場基本狀態，而大小鼠卻不會被燈光的瞬間改變而受到驚嚇；在光照強度部分如同前面提到對眼睛的傷害問題，光的強度需注意三個部分：1.光的最高強度，以大小鼠為例，離地面一公尺處進行測量，400 流明(lumen, lm)為目前容忍上限，325 流明是目前推薦的使用上限。2.光強度的變化，有研究指出，動物房亮度有 130~270 流明的亮度改變亦會對動物造成刺激與傷害。3.動物房的光源方向通常為上至下單方面給予，並且有不同角度，動物房大小與樓頂高度會讓每個飼育盒或是動物所在位置所能接受到的光源強度有所不同，因此如需調整光照強度對動物的影響性，可藉由飼養位置的輪替或是以遮罩光源的方式，加以調整。

水生動物的光照，以斑馬魚為例，光照週期長短對斑馬魚的繁殖與生長具有

重要的影響，目前推薦的光照週期為 14 小時亮，10 小時暗，如光照時間過長會降低排卵的活動，導致繁殖力低落，甚至造成斑馬魚出現不正常的行為，而過長的暗，則會導致受精卵延遲孵化的問題，另一方面，為了避免突然的明暗轉換對於斑馬魚造成的緊迫，可使用階段式調整光強度的方式改變明暗，目前建議在每次明暗轉換可設定在 20~30 分鐘左右完成，在光譜部分，無需特別光譜區段，但須注意適合水藻生長的光譜區段可能會造成過量的水藻生成而汙染水源，而可接受光照強度的範圍較廣(水面上 54~324 流明)，然而如同光譜須注意的部分，較高的光照強度將促進水藻的生長，因此有些單位會採取在可接受光照強度中採取較低的流明數，避免促進水藻生長速率。

3.2.3.5 群飼或單獨飼養

多數動物皆是群體生活的動物，群居動物在長年的演化過程中，依靠群居演化出以群體活動來維持個體與群體的生存優勢，在這過程中產生出各種動物互動模式、獨特的群體與個體行為特性，以及個體的安全感，因此群飼(group housing/social housing)能在實驗動物管理時一定程度滿足天性需求，即使是為了試驗所創建的環境，動物無法完全獲得原生條件，但在一定程度讓個體的行為與身心反應更接近原生狀態，包含提供社交需求與心理安全感，因此實驗動物應以群飼為原則，除特殊需求，比如受傷狀態的動物、在群體中嚴重打鬥的動物、手術後的動物等，會需要隔離以維護個體本身或與其牠動物健康安全，則可採取暫時性單獨飼養(single housing)，或為了特殊實驗需要，經過 IACUC 的審核通過後，亦可採取單獨飼養，例如倉鼠(hamster)：成年的倉鼠較會打鬥，除配種與泌乳期適合群飼，當出現打鬥現象，並造成明顯的受傷，可以單獨飼養作為解決的方法。

什麼是群飼? 在實驗動物飼養環境中，因飼養設施的限制，無法提供動物如原生生活條件相同的環境，管理上能做的是讓動物在可接受的飼養密度下進行群體飼養，比如採取成對飼養法或採取三隻以上的的群體飼養法，舉例說明：非人類靈長類在動物設施中，適合以成對的方式進行飼養，符合該動物的社交需求，而沙鼠是較溫馴的群居性動物，並且具有一夫一妻制的習性，因此在飼養管理中，

在性成熟之前，以群體的方式群飼基本上，當性成熟後，從配種開始以成對的方式進行飼養為佳。而採取三隻以上的的群體飼養法的物種，如一般的大小鼠與天竺鼠，但實際運作中，依然有需要使用獨飼的需求，可以採取看得見、聞得到與聽得到的管理方針，來達成所需群飼效果，對於中大型動物而言，時常會飼養在單一籠架中，即使這種為了隔離需求而必須使用單一籠架的狀況，只要讓動物能看到附近有和自己一樣的動物，甚至可以聞到其牠動物氣味或聽到聲音，都能在一定程度上降低動物的緊迫，達到一定程度的群飼效果，另外在不影響動物試驗結果的條件下，中大型動物，例如兔子，為了避免群飼可能造成打鬥受傷或假性懷孕的現象，因此單獨飼養在一個獨立籠架中，可以定時從籠架中移至受管控的區域，讓彼此直接互動，增加互動與社交行為，另外如犬隻，如果籠架的空間小於建議空間的 2 倍大小，會建議須提供犬隻其它的運動空間，在此運動時段，也能讓犬隻彼此直接互動，提高群飼效益與促進動物福祉。

水生動物以斑馬魚為例，斑馬魚是具有高度群聚需求與社交行為的物種，因此除了特殊的科學與獸醫照護需求外，應以群飼模式進行飼養，其中雌斑馬魚特別傾向群體生活，喜歡與三隻以上的群體共同生活，但全雌性斑馬魚飼養在一起時，又會出現明顯的位階狀況，而雄性斑馬魚則具有地域性，在爭奪地域主導權時，亦會發生打鬥狀況，當提高雄性斑馬魚的飼養密度時，雄性斑馬魚因維護自身地域而產生的攻擊將會增加。在維持群飼時，可額外提供底棲使用的遮蔽物，提供魚群躲藏需求，提高安全感，強化群飼效果。

3.2.3.6 環境衛生與病蟲害管制

在前文中提到，實驗動物常見的微生物等級分為 5 個等級與一個特殊分類，為了維持微生物等級，除了使用適當飼育設備之外，動物房的環境衛生與病蟲害管制也是不可或缺，才能達成維護動物健康等級的目標，在施行方面須注意三個重點：A.動物設施管理單位須對於人員進出訂定清潔標準程序，並確切執行。B.地面、牆面與天花板需定期進行清潔與消毒。C.在動物設施內外需建置病蟲害管控設備。

A. 動物設施管理單位須對於人員進出訂定清潔標準程序，並確切執行。

飼養管理人員與實驗人員身上與隨身所攜入的物品皆可能帶有各種菌相，具有潛在的生物安全危害的風險，如動物設施是因動物試驗需求所設立，在包含 SPF 動物等級以下的微生物管控要求中，飼育人員或實驗人員進入動物房操作前，需進行洗手與換裝，並以 75%的酒精對手上的手套、足部的鞋套與攜帶進入的物品表面進行殺菌，如有較完備的設施，可將隨身攜入物品先放置傳遞箱 Pass box)中，以紫外燈進行殺菌，另外如有裝置空氣浴塵室(air shower)設備，可以強風吹落身上的塵埃，降低攜入不被允許的菌原進入動物房的機會，如動物設施是因專業動物繁殖需求所設立，且使用的設備非隔離包(isolator)系統，動物微生物等級又要求在包含 SPF 等級之上時，飼養管理須更加嚴格，人員進入動物房前需經過全身清潔與更換專業隔離衣，降低體表微生物造成環境與動物汙染的可能性，使用於動物房內的各類耗材皆須經由滅菌後才得以送入動物房使用。

另一方面，如動物設施中有飼養不同微生物等級的動物，或飼養不同免疫能力等級的動物時，人員在動物房的移動須依循從微生物管制等級高/免疫能力低的區域到微生物管制等級低/免疫能力高區域的原則，避免人員在不完善的消毒狀態下，將不允許的微生物從微生物管制等級低/免疫能力高區域帶入高微生物等級/免疫能力低的區域，進而提高影響動物健康的機會。

B. 地面、牆面與天花板需定期進行清潔與消毒。

環境衛生除了人員進出管控之外，環境本身的清潔與消毒同樣的重要，地面、牆面與天花板清潔需定期進行以減少因人員進出導致的微生物風險，日常清潔工作主要是地面的清潔消毒，地面範圍包含動物房內與動物設施內的走道，每日以拖把浸潤特定濃度的消毒水對地面進行擦拭。牆壁與天花板的清潔建議頻率每月進行一次，目前針對消毒劑的使用是否需要輪替使用，有不同的論點，其中一方認為消毒劑的長期使用可能會造成微生物的抗藥性，導致長期使用下將失去消毒的效果，另一方認為，只要正確使用有效的消毒劑，即可在每次消毒工作時，消滅清潔區域的微生物，因此並不存在抗藥性生成的機會，但不論哪一種論點，在

現場管理上，最重要的是每天確實的進行標準化清潔工作，落實日常管理，並在清潔消毒後確實登記紀錄，以完善管理工作。

除了日常的清潔消毒外，在執行特殊試驗後，或為確保下一批動物實驗的生物安全性時，可採取過氧化氫或二氧化氯的煙燻方式，對動物房的整間消毒，確保試驗與試驗間不會受到微生物因子的影響。

C. 在動物設施內外需建置病蟲害管控設備。

除了人員進出會有機會帶入被管制的微生物外，其它野生動物與昆蟲同樣有可能經由進入動物設施，導致微生物管控風險的提高，因此動物設施的管理上，需在設施四周放置誘捕設備，比如捕野鼠的裝置，避免外來野鼠入侵動物設施，而帶入管制微生物，另外在進出設施入口與動物房走道可裝設捕殺蚊蠅與昆蟲等裝置，比如捕蚊燈，降低可能帶菌的昆蟲進入動物設施，以上設備設立用意是防範外源性微生物入侵，另外動物房的走道區域，亦可由合法的廠商使用殺蟲劑進行定期的驅趕與消滅昆蟲問題，然而對於管理人員而言，更重要的是持續定期的檢查各防範措施是否有外來性動物與昆蟲，並落實在記錄管理上。

3.2.3.7 飼、墊料儲存管理

飼、墊料的管理是管理人員日常最主要的工作之一，動物飼料富含營養成分，需要良好的保存以避免腐敗變質，甚至受到黴菌汙染，因此飼料與墊料需放置在具有溫度濕度(<21℃，51%)管控的儲藏空間，當飼料原本保存期限低於 6 個月，表示飼料成分具有易於變化的性質，此種飼料應存放在4℃的儲藏室中，另外飼、墊料需避免直接接觸地面，因此可置在棧板上或架上，棧板與棧板之間或與牆壁之間皆相離 15 公分維持通風，避免過於靠近導致飼墊料溫度上升而產生腐敗現象。在使用管理方面，管理人員需掌握先進先出的管理原則，先進的飼、墊料需先行使用，需在飼、墊料的外包裝或是儲存裝置外清楚註明進貨日期、製造日期、保存日期與管理人員姓名等資訊，確保飼、墊料的使用先後的優先準確性。

3.2.3. 8 動物觀察

專業的飼養管理人員每日早晚皆需進入動物房進行動物觀察，或每周進行更

換墊料或是清潔動物飼育區時，可更直接的對動物進行近距離觀察，對於動物的外觀、行為反應、身體姿態、飲食飲水量、糞便數量與型態、墊料狀況進行初步觀察，如有異常狀態需在巡視紀錄簿中加註觀察現象，並與單位主管進行反應，在外觀上常見的異常狀態包括行動頻率減少或異常增加、皮毛狀態變差、身體出現外傷、皮膚出現疾病病兆、皮膚出現脫水皺褶、產生拱背現象、呼吸頻率改變、外表可見腫塊、眼睛分泌物、咳嗽與流鼻水等顯示動物處於非健康狀態，甚至已經到達安樂死的痛苦階段，因此觀察動物是飼養管理中非常重要的一環，除了能及時提供動物健康上的維護，也能藉此落實維護動物福祉的目標。

3.2.3.9 動物個體記錄管理

實驗動物飼養的區域都需要有明確的標示卡，此卡上標明實驗動物品名數、數量、性別、隻數、計畫名稱、計畫執行起訖日期、計畫主持人等資訊，如有繁殖需求，需再加個別動物的紀錄卡，並紀錄配種的動物標號、父母方來自於哪隻動物與出生動物的公母數量，用以追蹤動物血統與建立系譜，動物個體管理紀錄對於動物實驗相當重要，管理人員可經由比對動物卡上的資訊來確定該飼養區域的動物品種與數量是否相符，以確保動物房動物數量的正確性。

3.2.4 營養

3.2.4.1 營養元素

動物營養成分主要可分為 5 大元素：蛋白質、碳水化合物、脂質、礦物質與維生素。蛋白質是建構身體各種細胞、酵素與荷爾蒙的重要元素，至今已知超過 300 種氨基酸，其中只有 20 個氨基酸是主要氨基酸，以人類為例，其中有 10 種氨基酸因為人體無法自行合成，而被認定為必須由飼糧中提供，10 種必需氨基酸包含精氨酸(arginine)、離氨酸(lysine)、組氨酸(histidine)、白氨酸(leucine)、異白氨酸(isoleucine)、甲硫氨酸(methionine)、色氨酸(tryptophan)、苯丙氨酸(phenylalanine)、蘇氨酸(threonine)與纈氨酸(valine)，然而各種動物所需要的胺基酸種類略有差異，比如犬隻，除了以上的 10 種必需胺基酸外，半胱胺酸(cysteine)

與酪胺酸(tyrosine)也是必需胺基酸，需要注意飼料中的含量。碳水化合物做為動物能量的主要來源之一，可經由飼料中的澱粉類提供大量的能量，比如玉米澱粉就是一個常見的高能量飼料原料，另外，比如豬隻飼料中會添加糖蜜等其它碳水化合物，增加飼料的適口性；脂質除了作為的二線的能量來源外，同時能為吸收脂溶性營養素的載體，並增加適口性；維生素與礦物質作為動物體不可或缺的輔酶與生化代謝必須的元素來源，對維持動物體健康具有關鍵的重要性。

目前在國際上，各種常見的動物皆有其營養建議標準，在不同的階段(出生、成長、懷孕、泌乳與維持)，會有不同飼料來滿足該階段的營養所需，各品種因為其特殊的生理結構條件，所需要額外補充的各種營養素也不盡相同，而在實驗動物領域，營養的角色更加的重要與特殊，實驗動物之營養不像經濟動物的營養配方是在追求成長、發育、與生殖的最佳化而已，除此之外，更重要的是讓研究人員擁有共同基礎營養條件來進行試驗，使來自不同研究單位的試驗結果能夠進行合理的比較，以下將介紹常見實驗動物的營養標準與基本生理特性。

3.2.4.2 營養標準

(1). 囓齒類動物的營養：

囓齒類實驗動物的營養標準是從 1976 年開始，由美國營養協會(American Institute of Nutrition)為了讓營養實驗有比對的基礎標準而設立，AIN-76 是首先依據純化飼糧(purified diets)而設計的營養標準，於 1980 年，在 AIN-76 基礎上，添加維他命 K(500 mcg/kg)，成為新營養標準 AIN-76A，並廣為使用，於 1989 年，學者再度因研究的進步，而檢討營養標準建議，將配方成分的原料種類與型態進行調整，並將營養標準細分為兩類：生長期/繁殖期或懷孕期與泌乳期使用的 AIN-93G，維持期使用的 AIN-93M，相對於 AIN-76 配方，AIN-93G 將配方中碳水化合物來源蔗糖，以葡萄糖與玉米澱粉作取代，脂質部分，以大豆油取代玉米油，來增加次亞麻油酸的含量，另一方面降低磷的含量，避免雌鼠腎臟鈣化，以半胱氨酸取代甲硫胺酸，作為酪蛋白的替代物，鎂含量降低至 1/5，維他命 E、K 與 B-12 都提高含量，微量礦物質亦額外添加。AIN-93M 與 AIN-93G 的差異在

於 AIN-93M 的營養配方中脂質與蛋白質含量皆大幅調降，整體而言，AIN-93 的配方被認為比 AIN-76 的配方能提供更佳平衡的營養。

(2). 天竺鼠營養：

天竺鼠的飲食量隨著環境、年齡還有生理條件而有所不同，一般平均成熟的天竺鼠，每日的採食量約為 60g/Kg，市售的商業包裝飼料都有固定比例的配方，其中蛋白質維持在 20%，再依據不同的生長階段與需求調整蛋白質比例，纖維含量約為 16%，如果飼料中的纖維含量低於此比例，可以額外補充乾草或紅蘿蔔這樣高纖維的蔬果，足夠的纖維含量，在部分的研究顯示與天竺鼠的繁殖能力有關，此部分依然在學術討論中。天竺鼠每日的飲水約為 40ml，另外天竺鼠有玩飲水頭的習慣，一方面會造成水的浪費，一方面會造成”濕墊料”(wet bedding/flood)的發生，也因為此習慣，天竺鼠不適合使用自動水線。

(3). 兔子營養：

蛋白質(protein)：兔子是草食性動物，對蛋白質的消化能力，會隨著年齡的增長而降低，直到 9 周齡下降趨緩，但因為採食量的增加，彌補了因蛋白質消化能力降低所造成的影響。另一方，兔子的蛋白質來源部分會來自於食糞所得，當食糞的行為被禁止時，蛋白質的消化能力會顯著提高，以彌補身體所需的蛋白質總量，通常蛋白質需求量須維持在總飼料的 17%~18%。

碳水化合物(carbohydrate)提供主要能量來源之一，兔子可從兩方面獲取碳水化合物，一方面是飼料中的穀類，但過多的穀類會造成兔子罹患腸炎的機會，另一方面是飼料中的纖維素，纖維素可經由腸胃道菌間接提供能量，同時也對於兔子腸道健康相當重要。兔子每天進食量約 60~80 克/每公斤，食物消化吸收時間較短，約 19 個小時，因此即使是使用能量較低的飼料，也可依靠長時間進食與消化取得所需的能量需求。

脂肪(fat)亦是能量供應來源之一，每單位能量較碳水化合物高 2.25 倍，因為高能量密度，少量使用脂肪能降低碳水化合物(澱粉)的使用量，另一方面同時能提高適口性與幫助脂溶性維生素(A、D、E 與 K)的吸收，飼料中脂肪含量一般為

飼料量之 2%~5%為宜。維持期的能量需求為 2100~2200 大卡/公斤，繁殖期與懷孕期的需額外增加 300~500 大卡/公斤以供給所需的額外能量需求。

礦物質(mineral)：鈣(calcium)與磷(phosphorus): 鈣質與磷構建身體骨骼系統的主要成分，鈣與磷同時在傳遞生物電子訊號與各種生化反應中扮演重要的角色，因此鈣與磷廣泛影響動物活動與健康，鈣與磷在飼量中的比例為 1.5~2:1，通常的穀類飼料與苜蓿中所提供的鈣磷含量都足夠兔子所需，但當鈣含量高超過 15 克/公斤，將可能會產生軟骨的鈣化現象，磷含量高超過 9 克/公斤，會產生採食量降低與繁殖能力降低的現象。鎂(magnesium): 骨骼的主要成分之一，亦是在傳遞生物電子訊號與酵素作用的重要元素，鎂的元素量需與鈣的含量成正比，合適的攝入量為 0.3~3 克/公斤。鉀(potassium)、鈉(sodium)和氯(chloride): 此三礦物質與調節體液酸鹼值有關，鉀更是參與酵素的反應因子之一，當缺乏此些礦物質，會產生疲憊、呼吸緊迫與肌肉無力等症狀。正常的兔子飼糧原料中，皆富含這些礦物質元素，少見兔子缺乏此些元素，鉀與鈉的需求量為 6.5~10 克/公斤，氯的需求量為 1.7~3.2 克/公斤。

銅(copper)、鐵(iron)、鋅(zine)等微量元素參與生理代謝與生長，銅的需求量維持在 5PPM 到 300PPM 之間，缺乏銅會導致失智、生長不正常與黑色毛髮灰化的現象，鐵對氧氣的運送與能量代謝有重要的作用，鋅與繁殖能力與生長有相關，其它微量元素如:碘(iodine)與硒(selenium)等，對兔子而言通常不會缺乏，在常見飼糧中，這些成分都能滿足兔子的基本需求。

維他命(vitamin)：維他命有水溶性(維他命 B 群)與脂溶性兩類(A、D、E 與 K)，兔子的腸道菌能自行合成維他命 B 群，因此不需要額外的補充，脂溶性維他命中，維他命 A 與兔子的軟骨發育有關，耳朵的正常發育需要維他命 A，推薦量為 6,000 IU/公斤(一般)或 10,000 IU/公斤(種兔)，維他命 D 對鈣與磷的吸收有關，進而影響骨質的鈣化與動物的運動能力，過多的維他命 D 會產生毒性，日常建議量為 1,000~1500 IU/公斤。

(4). 迷你豬隻營養：

迷你豬的營養重點是維持小體型的性狀，高纖維且低能量的飼料配方為主要的模式，公豬的能量需求會略高於母豬，以 Göttingen 為例，每周的體增種以 500 克為基準，1 歲以上時，每周增重維持在 250 克，提供豬隻維持所需的能量為主，避免過度攝取能量導致體型大小過度的發展。7 個月以下，每天兩餐，7 個月以上，以每日進食一次為原則。豬隻特殊條件下如需進行口服的試驗或需要淨空胃部的試驗時，須避免給予粗纖維含量高的飼料，如有給予乾草類的墊料，也應先行移除以避免豬隻因咬食而進入胃部而干擾試驗。

(5). 狗的營養：

犬隻營養標準依循『Nutrient Requirements of Dogs and Cats"(U.S. NRC, 2006)』所公布的營養標準，飼料以乾式與半乾式型式為主，在實驗犬的專業飼料有兩個特點，1.具有高能量與高蛋白，能一次性符合繁殖、泌乳與生長等多階段需求，2.具有低營養素流失率，能長期維持飼料中的營養素含量，延長飼料的有效使用時間。

(6). 非人類靈長類動物：

市面上有針對舊世紀的非人類靈長類動物所推出的商業化飼料，亦屬高能量飼料，其粗蛋白含量為 15%，脂肪 5%，粗纖維 6%，在商業化飼料配方中，額外添加維他命 D3 與具有高穩定性的維他命 C，方便長時期使用，當需要自行調配飼料，除可參考市售產品的成分組成外，亦可參考 Jones(1993)年提出的營養需求標準，進行飼料配方調整與製備。

(7). 家禽營養：

家禽的必須氨基酸有 12 種，除了與人相同的 10 種外，甘胺酸(glycine)與半胱胺酸(cysteine)，是家禽另外需要的胺基酸，這 12 種必需胺基酸中其中又以精氨酸、離氨酸、甲硫氨酸、色氨酸與半胱胺酸，此四種胺基酸最為重要，然而飼料中最常見的能量來源即是玉米，玉米卻缺乏色氨酸，因此需要額外的添加於飼料中，如進行的動物研究與產蛋相關，則需調高飼料中鈣質的含量。在脂質部分，亞麻仁油酸(linoleic acid)是雞隻的必需脂肪酸，無法由飼料中其它的成分進行合

成，需要額外添加於飼料中。

(8). 牛羊的營養：

牛與羊皆屬草食性和反芻動物，其營養獲取方式與其牠實驗動物有所不同，並非直接獲取各類營養素，反芻動物主要的營養獲取來源是胃腸道的微生物發酵產物。不論是來自於新鮮的草料，乾草、精料或是青貯料經由食入的纖維經瘤胃微生物發酵後，將纖維素分解為乙酸、丙酸與丁酸，乙酸與丙酸可做為牛羊的能量來源，乙酸可供給肝臟、脂肪與肌肉當作能量使用，與適當蛋白質含量，丙酸可經肝臟進行糖生成作用轉換成葡萄糖，做為能量使用，未被瘤胃分解的纖維，會在盲腸與結腸的微生物幫忙下，分解出揮發性脂肪酸(volatile fatty acid, VFA)來做為熱能的提供來源或作為糖生成作用的原料；食物中的蛋白質並非直接由牛羊自身酵素分解後使用，牛羊的蛋白質來源是將食物中的蛋白質先經微生物消化後產生氨，微生物進一步使用氨來合成微生物蛋白，在腸道再進一步使用微生物蛋白質做進一步的分解利用，通常反芻動物能將食物中較低品質的蛋白質，經微生物轉化後，成為高品質蛋白質使用；碳水化合物也是主要的能量來源之一，但使用碳水化合物的方式也與一般動物不同，同樣是經由胃部的微生物分解轉換後，成為揮發性脂肪酸，作為能量使用；脂質同樣經由胃部微生物分解後形成各類型脂肪酸與甘油，並在腸道中進行吸收利用。

除了主要的營養素外，反芻類動物所需要的微量礦物元素如鈣、磷、碘、銅、鋅、錳、鐵和硒，可以經由提供鹽磚的方式，任由牛羊舔舐而獲得所需要的微量礦物元素，進而平衡電解質、降低異食癖、白肌病、高產牛產後癱瘓、幼畜佝僂病和營養性貧血的發生率。

(9). 馬的營養：

馬是草食性動物，但並非反芻動物，如同人類是只有單一胃，胃部容量較小，無法一次大量進食，如採取放牧模式，每日需要 10~12 小時在牧草區採食新鮮牧草，獲取所需的營養分，如無法長時間在牧草區，則需要給予相對量的牧草或一定量乾草(6.8 公斤/日)，每日的進食量約為體重的 1~1.5%，每日推薦的進食次數

為 2~3 次，少量多餐的模式可以幫助馬隻獲得較好的消化結果，另外因為馬隻相當敏感，餵飼時段要固定，對於非固定時段的餵飼法，會造成馬隻有飢餓感，導致進食過快，產生消化性問題。如果要更換飼料需花費較長的時間，以漸進式的方式進行飼料更換，以免造成馬隻胃部不適，對於成年的馬隻而言，每日可更換 0.454 公斤的飼料，在 7~10 天內可更換完畢。

維他命補充部分，馬隻能自行在腸道合成維他命 K 與 B 群，在肝臟合成維他命 C，如馬隻每日有接觸戶外陽光，則維他命 D 也能自行合成，如是飼養在動物房內，則需額外給予維他命 D，維他命 E 通常在富含於新鮮牧草之中，但在青貯料、乾草或是保存過久的牧草中，維他命 E 含量將會降低，需要額外的補充給予。

馬另外有三個特點，A.馬擁有較長的腸道，食物中纖維的利用是以腸道微生物發酵後的產物，再加以利用為主，此有異於反芻動物主在在胃部進行微生物發酵。B.馬缺乏膽囊，因此無法消化大量的脂質，馬日常飼料中能接受的脂質含量只能在 3~4%。C.馬缺乏嘔吐的能力，因此當食入過量食物或是食入有毒物質時，馬無法如其牠動物以嘔吐的方式將過多無法消化的食物或是有毒物質排出，會對馬隻造成嚴重傷害，因此馬匹需要乾淨的飼料與飲水，有的飼養單位會避免使用青貯料，因青貯料在發酵過程中可能會受到黴菌的汙染，對於無法將以嘔吐將有毒物質排出的馬隻而言，是具有致命的危險，因此如要使用青貯料前，先確定青貯料的安全性。

參考文獻與資料來源

1. 丁詩同，(2011)，實驗用畜禽之生醫用途研究及品質驗證制度之建立研究報告，國立台灣大學，台北。
2. 朱有田、李匡悌、李冠毅 ，(2017)，「 珍豬溯源 — 蘭嶼豬的起源與遺傳獨特性」， 科學發展(553)， p36-41。
3. 余玉林，(2007)，「實驗動物管理使用指南 (第三版)」，中華實驗動物學會，台北。
4. 吳明哲、宋永義、朱賢斌，(2017)，「 蘭嶼豬的保種與選育」，科學發展(535)，p48-52。

5. 吳鑫宏 ，(2010)， 「賓朗豬」新品種簡介」，農政與農情(第 221 期)。
6. 林聰賢等人，(2018)，「實驗動物照護及使用指引」，行政院農業委員會，台北。
7. 張之維、洪俊偉、張俊達、朱有田、林正鏞、吳明哲、朱賢斌， (2012)，「 賓朗豬之毛色遺傳與繁殖及生長性能」， 中國畜牧學會會誌，41(2)，p89~99。
8. 張維正，(2011)，「生醫產業用畜禽動物應用手冊」，中華實驗動物學會，台北。
9. 張維正，(2012)，「生醫產業用畜禽動物生產供應作業指南(第二版)」，中華實驗動物學會，台北。
10. 張維正譯，(2015)，「實驗動物照護及使用指南第八版」，中華實驗動物學會，台北。
11. 梁善居，(2009)，「我國實驗動物資源體系規劃書」，國家實驗動物中心，台北。
12. 陳振忠，(2012)，2012 生技醫療產業政策總體檢-實驗動物資源之取得與應用，樂斯科生物科技股份有限公司，台北。
13. Alam, M. A., Parks, C. & Mancarella, S. (2016). 「Long-term Blood Pressure Measurement in Freely Moving Mice Using Telemetry」, Journal of Visualized Experiments, Issue 111.
14. Felton, A. M., Felton, A., Lindenmayer, D. B. & Foley, W. J. (2009). 「Nutritional goals of wild primates. Functional Ecology, 23: 70 – 78
15. Forbes, D., Blom, H.J.D., Kostomitsopoulos, N., Moore. G. & Perretta, G. (2007).「EUROGUIDE on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes」, FELASA.
16. Glerup, P. (2014). 「Minipigs in the safety assessment of drugs」, Slides,
17. Retrieved October 12, 2018, from http://minipigresearchforum.org/fileadmin/filer/Presentations_2014/Minipigs_in_the_safety_assessment_of_drugs.pdf
18. Holgate, B. (2010).「Planning, design and construction of efficient animal facilities」, UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, Hubrecht R, Kirkwood J, eds, 8th ed., Oxford: WileyBlackwell. p124-135.
19. Jones, C. (1972). 「Natural diets of wild primates」, In: T-W-Finnes, R.N., ed. Pathology of simian primates. New York, NY: S. Karger.
20. Kemp, R. W. (2000). 「Handling and Restraint」, The Laboratory Rat, Academic Press.
21. Kemp, R. W. (2000). 「Handling and Restraint」, The Laboratory Rat, Academic Press.
22. Kingfisher Biotech Circular, 「Subject:Rabbit as an Animal Model，, Volume1; No.2. Retrieved October 12, 2018, from http://kingfisherbiotech.com/newsletter/Rabbit_Animal_Model_Newsletter.pdf
23. McGlone, J., Swanson, J., Ford, S., Underwood, W., Mitloehner, F., Mench, J., ... Salak-Johnson, J. (2010). 「Guide for the care and use of agricultural animals in research and teaching」, 3rd edition, Federation of Animal Science Societies.
24. NRC. (2011).「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th Ed., ILAR Commission of Life Science」, National Research Council, National Academia Press Washington, D.C.

25. Olfert, E. D., Cross, B. M. & McWilliam, A. A. (2017). 「Guide to the Care and Use of Experimental Animals」, Canadian Council on Animal Care, V1 & 2 edition.
26. Padje, S. van't (2007). 「Zebrafish as a Model to study Human Disease」, PrintPartners Ipskamp, Enschede.
27. Reed, B. & Jennings, M. (2010). 「Guidance on the housing and care of zebrafish, Danio rerio」, Research Animals Department, Science Group, RSPCA.
28. Reeves, P. G., Nielsen, G. H. & Fahey, G. C. (1993). 「AIN-93 Purified Diets for Laboratory rodents FinalReport of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet」, The Journal of Nutrition, p1939-1951.

第三節　實驗動物的遺傳控制與育種

本章課程安排時數：4 小時

本章學習目標：

1. 使讀者了解藉由控制和改變原物種或品系的遺傳物質、發育歷程和必要的環境條件，以成為實驗動物之育種/保種的概念。
2. 說明國內引進國外基因剔除(gene knockout)的動物而想留種造成基因控制的問題。

前言

動物育種最初是與選擇性育種有關，主要泛指使用雌性與雄性個體進行選擇性育種繁殖，這些行為基於一定的質量標準(或可量化)或性狀(phenotypic trait)來選擇，經由持續性的行為來改善該族群的平均質量標準或性狀。在歐洲動物育種最早有系統地被記錄與選擇起源於英國，Robert Bakewell 爵士(1725-1795)採用了準確的動物表現紀錄，使得客觀的選擇行為得以進行，他利用了近親繁殖(inbreeding)來確定動物的某些特徵，還導入後裔檢定(progeny test；在受控制的情形下，研究子代群體表現來評估某一個體之基因型或親代表現的方法)來選擇較佳的父代。此外，在 1791 年第一本賽馬血統系譜的登錄簿 (種畜登記冊，Herd book)建立，亦將有系統的記錄標的物種的血統系譜(pedigree)資料導入育種的行為裡，有意思的是這血統書的建立是在沒有任何遺傳學知識的情況下所產生，且離 1859 年達爾文出版的物種起源(On the Origin of Species)與 1865 年孟德爾發表的碗豆遺傳研究尚有一段時日。

我們目前所使用的動物育種理論多半源自於 20 世紀上半。英國統計與遺傳學家 Ronald Aylmer Fisher 爵士(1890-1962)在 1918 年發表的論文(The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance)說明表徵的多樣性可能取決於大量孟德爾遺傳因子的參與，與一些具有連續性變異的遺傳特徵，也可以符合孟德爾遺傳定律。他同時亦建立了以生物統計為基礎的遺傳學，以及著名的統計學方法--變異數分析(analysis of variance, ANOVA)；而現代動物育種之

父 Jay Laurence Lush(1896-1982)主張動物育種應基於定量統計和與遺傳訊息結合，而不是主觀的外表型，其 1937 出版的著作動物育種計畫(Animal breeding plans)便開始影響世界各地的動物育種，例如之後的美國統計學家和動物育種的先驅 Charles Roy Henderson(1911-1989)所開發的評估育種價(estimated breeding value, EBV)，讓所選擇的標的能更快地在幾代之間進行遺傳選育，之後更建立最佳線性無偏估測法(best Linear unbiased prediction, BLUP)進一步提高了評估育種價的準確性。

而最早將目前實驗動物中最常見的物種--小鼠(Mus musculus)作為實驗工具來利用的是法國遺傳學家 Lucien Cuénot(1866-1951)與美國遺傳學家 William Ernest Castle(1867-1962)。Cuénot 於 1902 年利用小鼠毛色的遺傳表現型比例，證明孟德爾遺傳定律亦適用於哺乳類動物；另外，Castle 是美國最早的孟德爾主義實驗遺傳學家之一，其最初的實驗著重於小鼠最明顯的毛色變異--白化(Albino)，這也是最早發現的小鼠遺傳基因，而 Castle 也是第一個使用果蠅(Drosophila melanogaster)進行研究的人，他的研究激發了 Thomas Hunt Morgan(1866-1945)使用果蠅來研究與建立獲得 1933 年諾貝爾獎的基礎。Castle 的學生 Clarence Cook Little(1888-1971)利用近親配種方式來固定遺傳基因，便開發了小鼠近親品系 B6、B10、C3H、CBA、BALB/c 與 DBA，並於 1929 年為了進行癌症研究，因而奠基了國際上重要的實驗動物供應與開發機構 The Jackson Laboratory(JAX)。之後科學家們為了探討遺傳學、胚胎發育、基因的功能性等，便利用各種技術來開發出非傳統育種產製模式的實驗小鼠，如 William Lawson“Bill” Russell(1910-2003)於 1951 年使用 X 射線誘導小鼠突變，亦於 1982 年使用 ENU(N-ethyl-N-nitrosourea)的致突變性取得了類似的成功。在 1960 年代起在分子生物學(molecular biology)的蓬勃發展下，Beatrice Mintz(1921-)於 1974 年成功製作了第一批的嵌合鼠(chimera mouse)，其將兩種不同品系的細胞在發育早期階段(八細胞期)融合在一起形成單個胚胎，隨後發育成嵌合體，並表現出各個品系的特徵。之後基因工程(genetic engineering)亦快速開發用於產出轉基因動物的技術，Gordon J.W.和

Ruddle F.H.於 1981 年成功使用 DNA 顯微注射(microinjection)應用在小鼠上，並首次使用轉基因(transgenic)這一個術語，隨著時間進展研究人員發現該技術的應用越來越多，因此基因工程動物(genetically engineered animals)的使用得到了迅速發展，例如 2011 年諾貝爾獎得主 Feng Zhang，便完善開發出現今的基因編輯技術 CRISPR/Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR)之核心技術，使得實驗動物的育種又快速往前邁進。

目前大多數家畜、實驗動物、寵物與商業性交易物種的育種是很多代人累積的成果，非一蹴可及的，所以在動物育種中應考慮下述幾個面向：

(1). 所選擇的質量標準或性狀是可遺傳的。

(2). 該族群遺傳背景是具有多樣性的。

(3). 選擇的方向是由人類所定義/人擇(artificial selection)，因為自然選擇/天擇(natural selection)的方向是適應環境。

(4). 能控制該物種生產繁殖。

(5). 育種是提升族群平均值，非個體水平。

(6). 持續性的表徵紀錄與血統系譜建立是重要的。

在遺傳方面，遺傳是指經由遺傳信息的傳遞，使後代獲得親代特徵的一種現象。除內在遺傳因子外，決定生物特徵的因素還有外部環境因子(在遺傳學上非遺傳性的均屬之)，及環境與遺傳因子的交互作用。外部環境因子包括人為可控制因子，如營養與飼養管理、飼育之微環境(主要圍籬：飼育籠盒、欄舍等)與大環境(次要圍籬：小動物房舍、農場氣候環境等)及動物實驗時之測定誤差等，與非可控制因子，如出生前的胎內生理環境、出生後之親代哺育能力與食仔行為等的胎外生理條件。故在進行動物實驗時為呈現試驗設計的控制變因時，必需將影響的內外源因子盡量減少或趨近於零，使其影響結果必為外在控制變因，該實驗結果方具可信度。而遺傳表現會直接影響到動物的生理、繁殖與行為，故在飼育實驗動物時，會依其物種與遺傳特性，來提供其適宜且穩定的飼育環境，如飼育環境的溫溼度、光照週期、飼料營養、飲水量、窩巢習性、環境豐富化物質給予

型態等，故確認實驗動物的遺傳特性，是有助於實驗動物的飼養管理與試驗進行。

承上文所述，會在下述章節衍伸說明現行實驗動物遺傳控制與育種方式與模式，以國內所使用的實驗動物為例，參照 105 年度實驗動物人道管理年報之各類動物使用數與百分比，在魚類、兩棲類、爬蟲類、魚胚及蛋胚使用不計入下，囓齒類實驗動物是國內所使用的實驗動物中最為大宗，占比約為 85.31%，鳥禽類約占 10.59%，兔、豬及犬約占 3.8%，故下述遺傳控制與育種之章節及段落會以囓齒類實驗動物為主要說明模型。

3.3.1 育種／保種

動物育種，是一個有目的性的改造、繁殖和培育具有特定遺傳背景的動物。藉由控制和改變原物種或品系的遺傳物質、發育歷程和必要的環境條件，並以人為手段選拔特殊的遺傳性狀，來改變和重建其生物學上特性，並採用不同的配種方式使遺傳性狀穩定和被維持及固定。主要的目的是育成各式各樣的動物品種和品系，例如篩選特殊突變性狀或表徵，來擴大其遺傳變異或特徵上的差異；或是培育成具有高度遺傳相似性純品系物種，如近親品系實驗動物能使實驗結果具有較高的可信度和再現性。

育種計畫的確立是育種工作循環鏈的開始，主要計畫架構如下所述：

(1). 定義生產制度

定義分析飼育動物的方式和目的。以遠親種群(outbred stock)實驗動物生產為例，該生產制度設計是為了避免近親化而設計的，所以維持遠親種群的基因多樣性(genetic diversity)是重要的。

(2). 定義育種目標

定義在下一世代中應該改善哪些特徵或性狀的問題，因為動物育種只有在繁殖目標明確，且持續被執行很多世代時才有效。育種目標的例子包括生產特性、產品的質與量、生理構造特徵、行為表現、生育等方面的改進。

(3). 收集及記錄資訊

了解育種目標後，應收集相關動物表現型(phenotypes)的資訊，可幫助確定該動物育種目標的價值。動物繁殖就是將遺傳物質從一代傳遞到下一代去，當你想要追踪或影響這種傳遞遺傳性狀的過程時，親代與後代的血統系譜記錄是至關重要的。

(4). 確立選擇性狀的標準

了解育種目標並記錄潛在父母的相關特徵後，必須選擇哪些動物確實可被選為繁殖配種對，以及哪些應當被排除在外，並基於該物種的遺傳模型，以統計或 DNA 訊息等方式來評估特徵的育種價，最低的育種價會對育種目標性狀產生負面影響，最高的將會改善育種目標的性狀。

(5). 選擇性狀和配種

在評估育種價後，必須實際進行繁殖配種對的選擇，當選擇了適當的繁殖配種對後將在下一代中給出積極的回饋。

(6). 傳播(Dissemination)效果

傳播的效果取決於育種計畫的結構。在大量生產的近親品系實驗動物育種計畫中，選拔是在育種計畫的頂部(如金字塔系統 pyramid system)進行，並通過下層的擴產族群將頂部獲得的選拔效果傳播到生產族群中。在動物繁殖技術中，人工授精技術將可廣泛的傳播標的基因，來產生大量的後代。另外在現行商業育種計畫中，例如家禽和肉豬(如三品種肉豬)，選擇特定品系的特定性狀，利用品系間雜交育種(crossbreeding)與後代雜交優勢(hybrid vigor)，組合每個品系性狀以獲得具有標的性狀後代。

(7). 定期評估

應定期評估育種計畫，並依需求重新開始審視及重新定義生產制度。

- 從遺傳改良(genetic improvement)觀點評估。是否有達到預期的目標？新一代動物在育種目標方面是否有更好的族群平均值？是否觀察到不必要的選拔效果？例如產乳量提高了，但難產現象也相對提升。

- 從遺傳多樣性(genetic diversity)觀點評估。新一代動物的近親係數是否提高了？是否減少了族群的遺傳多樣性？

圖 3.3.1-1 育種計畫架構循環圖

此外，育種計畫也可套用遺傳演算法(genetic Algorithm, GA)的模式來運作，該法則由美國的 John Henry Holland(1929-2015)教授在 1975 年提出，其源自於演化論“物競天擇，適者生存”的架構，由物種中選擇較好特性的母代(產生初始族群：initial Population)，藉由逢機相互交換位元資訊(遺傳物質)產生多組解(多樣性的子代)，經由雜交(crossover)、突變(mutation)、選種(selection)等方式，以期產生更優秀的子代，反覆進行下去，至產生適應性最強的最佳物種(滿足育種計畫終止條件)。其理論架構目前已被廣泛地應用於組合優化、人工智能學習、信號處理、自適應控制、人工生命和酵素改進等領域(2018 年諾貝爾獎得主 Fances H. Arnold 便是利用此理論模式建立酵素人工定向演化(directed evolution))。

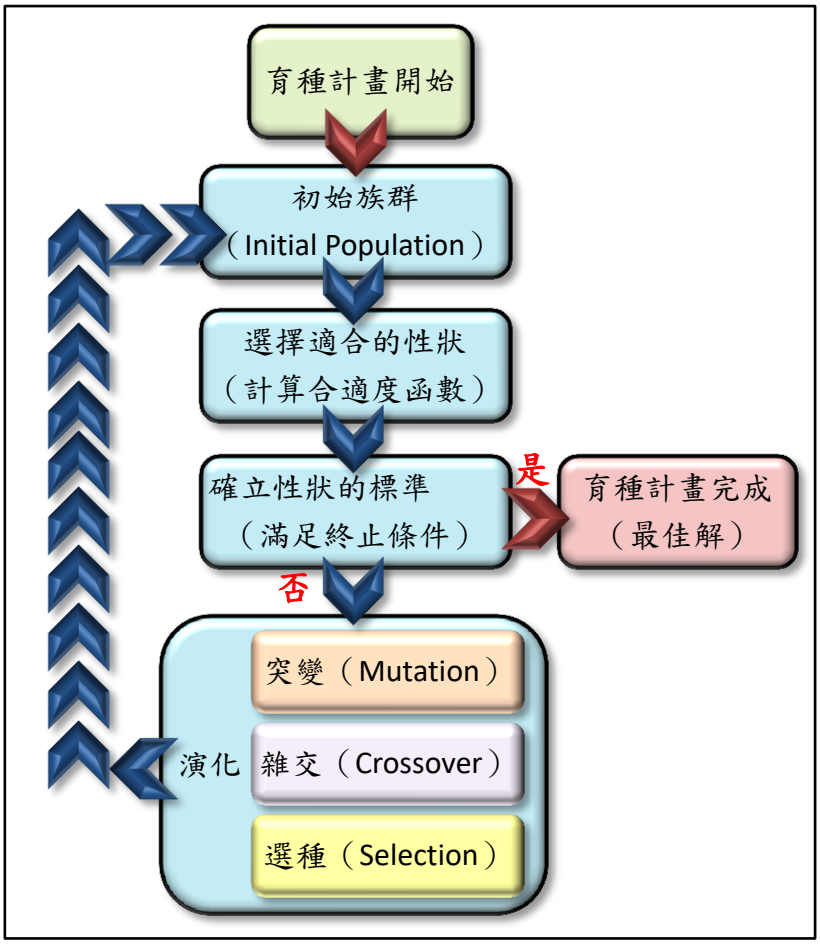


圖 3.3.1-2 演化式育種計畫概念架構

而保種，則是運用各種遺傳學知識及科學手段去監測、維持動物的遺傳性狀(物種及品系特性)。對於已培育而成的實驗動物品系或物種而言，其容易受到內外部各種因子影響而導致其生物學特徵、遺傳性狀等發生改變。因此，實驗動物保種就是根據不同對象的物種、品系、遺傳性狀(genetic character)等，採用近親配種(inbreeding)、防止近親化的計畫性配種、雜交(hybrid)、逢機配種(random mating)、增加族群基因流動(gene flow)等不同的保種方法，使得標的物種得以保持其遺傳組成、生物特徵能長期穩定不變異。

3.3.1.1 常見的族群育種／保種之繁殖配種策略架構

(1). 金字塔系統(Pyramid system)

主要應用在近親品系與商用物種大量生產供應的系統。近親品系金字塔配種生產制度的結構主要由三個階層組成：種原族群(foundation Colony, FC)、血統系譜擴張族群(pedigree expansion colony, PEC)和生產族群(production colony, PC／multiple colony, MC)。

- FC 層：該族群繁殖配種對只源自該族群，或該族群過去冷凍復育後的胚胎，並有明確血統系譜(pedigree)資料可溯源。近親品系配種模式為全同胞配種(full-sib mating)。
    - PEC 層：該族群繁殖配種對源自 FC 層，並有明確的血統系譜資料可追溯至 FC 層。近親品系配種模式為全同胞配種(full-sib mating)。
- PC / MC 層：該族群繁殖配種對源自 FC 和 PEC，其子代主要供應市場需求使用。近親品系配種模式為逢機配種(random mating)。

這種育種方法降低了累積遺傳漂變(genetic drift)的可能性，因為自發性突變較可能發生在較大的 PC／MC 層中，但該層並不會再向下繁衍，故可剔除遺傳漂變的影響。但使用者若購自該層的實驗動物，又自行繁殖使用，則遺傳漂變會產生在使用者自行建立的小型族群中，雖沿用相同的品種或品系名稱，但實質遺傳性狀可能有所差異，而遺傳因子對試驗的可信度與再現性便有其影響，故若要自行建立小型族群不可不深思熟慮。

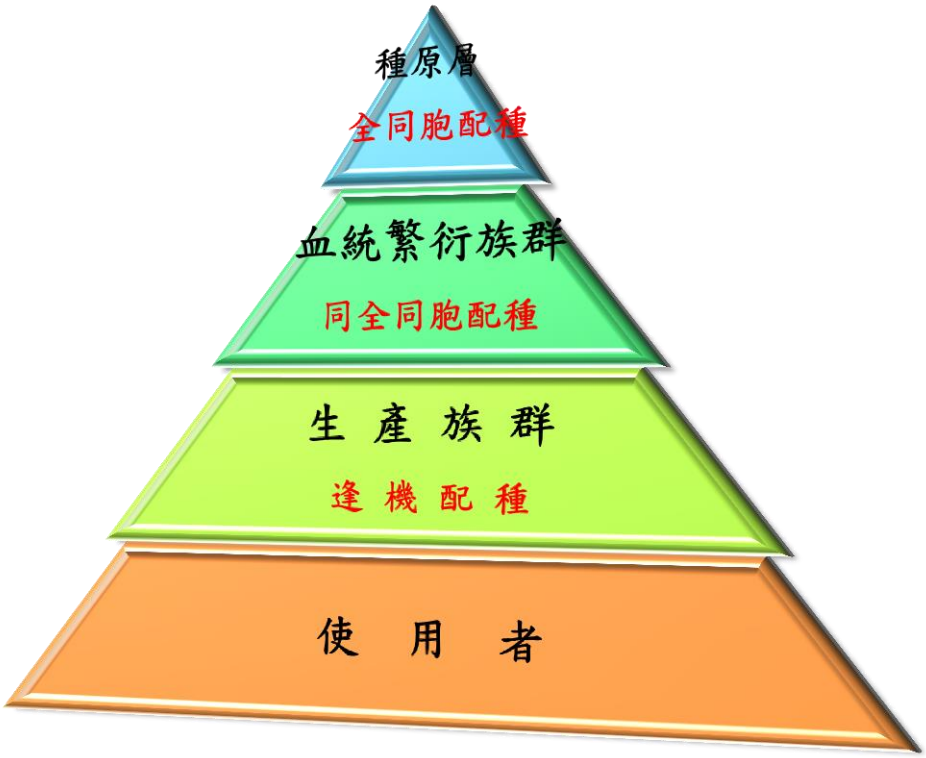


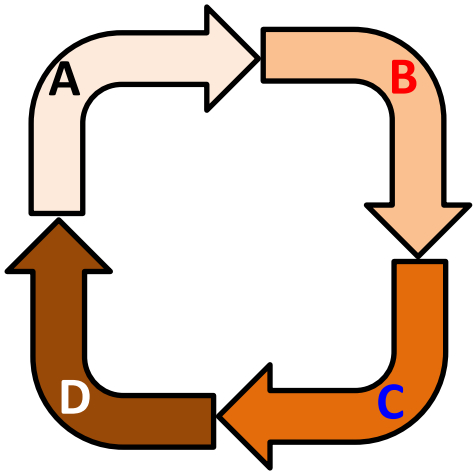
圖 3.3.1-3 近親品系金字塔配種生產制度

(2). 輪迴制度(Rotation system)

輪迴制度搭配逢機配種方式係為應用嚴謹的遠親種群(outbred stock)配種制度，使族群中的個體能維持遺傳的多樣性，這類配種制度設計是以盡量避免同胞、親代與子代間發生近親配種。因為在一個封閉族群中，因創始種原族群(foundation colony)數量有限，隨時間推移族群的繁殖代數(generation)增加，近親繁殖的機率亦會增加。理論上每進代一代族群就會增加 1/8(種母數+種公數)的近親係數(coefficient of inbreeding)，所以在逢機配種過程中，應儘量延長繁殖配種對換種時間，以減少族群代數快速增加。當族群採行逢機配種後，在將族群進行分組配種，依所需的產能與物種特性來決定分組數量，每組可有若干隻配種公與配種母，但總數最少要有 50 隻，且分組越多越不易發生近親交配，在依循系統配種配對方式，則可有效降低近親係數。

- Poiley 輪迴配種制度(Poiley rotational breeding system)該制度是 Poiley 於 1960 年所提出，目前被廣泛應用在遠親種群(outbred stock)

配種制度中，其運作模式為：先將種畜分成不同族群，來自 A 族群的雌性與來自 B 族群雄性交配，它們的後代被分配到 C 族群中；來自 B 族群雌性與來自 C 族群雄性交配，其後代分配到 D 族群中，過程中採逢機配種方式運作，透過 Poiley 輪迴配種制度，使得每代動物在不同族群中輪迴，確保降低近親係數；創始種原族群越多，則避免近親化的效益越好。



雌性族群	雄性族群	子代族群
A X	B =>	C
B X	C =>	D
C X	D =>	A
D X	A =>	B

圖 3.3.1-4 Poiley 輪迴配種制度示意圖

- 環形成對配種系統(circular pairing system)環型成對配種是將初始種原族群(foundation colony)分為多組，每組有若干隻繁殖配種對，當預計淘汰初始種原層時(第 0 代)，應將其所生育之子代(第 1 代)依運作模式分組，例如第 0 代 A 組所生育之繁殖用第 1 代預備種公仍屬 A 組，而 A 組所生育之預備種母則成為 B 組。其它各組在留種時，也依此相同原則運作，則可使發生近親配種的機率降至最低。

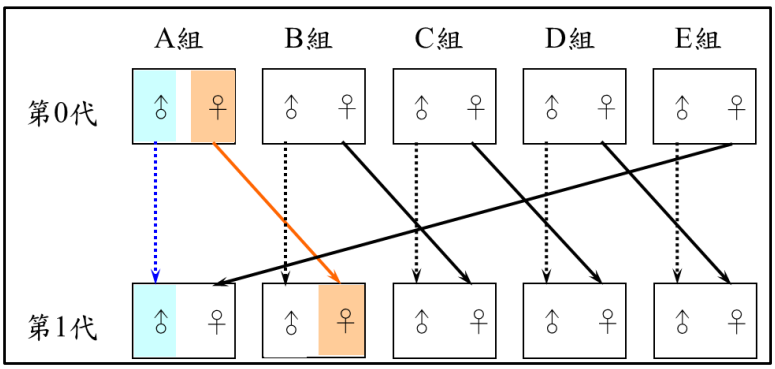


圖 3.3.1-5 環形成對配種系統示意圖。上圖為五組型態，將初始種原族群分成五個族群，在依其配種規則逢機配種產出子代。

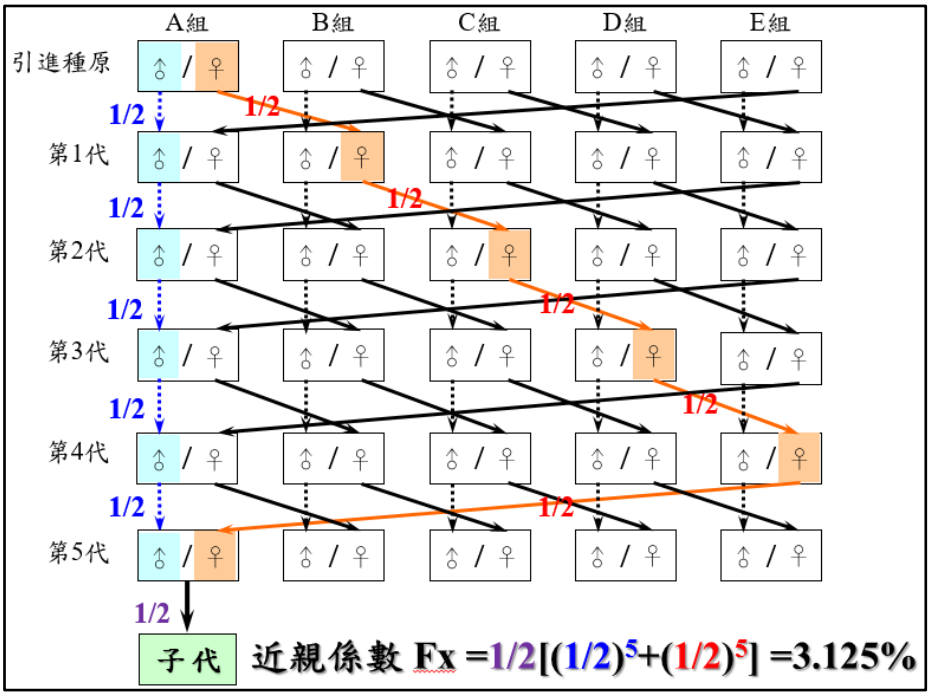


圖 3.3.1-6 環型成對配種系統應用在小族群上。將區分的各族群改為個體便可應用，若為 5 個配種對族群，自創立族群開始，在第五代後其近親係數便會增加，須考慮是否引進外部種原來避免族群封閉化及近親化。

(3). 動物遺傳資源的冷凍保存(Cryoconservation of animal genetic resources)

最早的冷凍保存歷史是在 1776 年，由義大利學者 Lazzaro Spallani 意外發現馬的精液在冬天結凍後再解凍時，精液仍可保有其功能開始，之後伴隨著人工採精、精子保存、人工授精、超數排卵、體外人工受精(in vitro fertilization, IVF)、顯微注射(microinjection)、胚胎移置(embryo transfer)、卵細胞質內單一

精蟲顯微注射(intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI)、玻璃化(vitrification)冷凍等的人工輔助生殖技術(assisted reproductive technology；ART)不斷的演進與開發，這方面的生殖操作與冷凍保存已成為一門專業的領域，故在此不便贅述。在實驗動物方面，隨著小鼠基因序列的解析及基因操控技術的成熟，研究人員產製出帶有不同基因缺陷的模式動物供生醫研究已非難事，故國內外各大實驗動物中心便常見到鼠滿為患，加上各研究計畫在執行時，有些實驗動物品系會暫時不需使用，便可採用冷凍保存技術先將珍貴品系胚胎冷凍保存，等到要使用時再行解凍復育程序，便可免除長期保種所需的昂貴花費。

在國內若有此種原冷凍保存的需求，但研究經費與技術上不許可，則可洽詢財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心的資源，其技術服務提供使用者以胚或精子冷凍方式，進行實驗小鼠的種原保存，以及淨化與復育等多種輔助生殖技術服務，其技術資源約略如下述：

- 冷凍保存
  - 胚冷凍(Embryo cryopreservation)

    由使用者提供已配種母鼠或新鮮胚、供精種公鼠、體外受精用公母鼠或配種用公母鼠，來進行該項作業。
  - 精子冷凍(Sperm cryopreservation)
- 解凍復育
- 動物淨化

  由使用者提供體外受精用公母鼠或配種用公母鼠，以胚移殖方式進行動物淨化，淨化後動物會成為無特定病原(SPF)等級。
- 種原拯救

  將有繁殖性狀不佳、有斷種疑慮的珍貴品系，以人工輔助生殖技術來拯救、保存與延續。

3.3.1.2 常用於育種之配種策略與觀念

下文會初步論及囓齒類實驗動物育種常用之配種策略，以及穿插各配種策略所常用的近親係數、異合子(heterozygote)的世代間遺傳變異量，與遠親種群(outbred stock)有效種群大小的評估方式。

(1). 近親係數(coefficient of inbreeding)是由 Dr. Sewell Wright 於 1922 年所定義，常見的應用公式如下所述：

- 應用於探討血統系譜圖(graph of the pedigree)繁殖配種路徑中，關係個體的親疏關係。一般而言，近親係數越高關係值越接近 100%，若兩個體血統系譜中無任意共祖，則近親係數值為 0%，個體與親代的近親係數通常為 50%(有性生殖個體遺傳物質，各半源自雌雄個體親本)。

  近親係數 Fx：

  FX＝Σ〔(1/2)n＋1(1＋FA)〕＝1/2Σ〔(1/2)n(1＋FA)〕

  FX：個體 X 之近親係數(%)

  FA：共祖之近親係數

  n ：個體 X 之父與母間的遺傳路徑數

- 應用於探討封閉族群逢機配種狀態下，該族群每代近親係數增加的百分率狀況

  近親係數增加率ΔF＝1／(8N_m)＋1／(8N_f)

  ΔF：近親係數增加率(%)

  N_m：族群配種公數

  N_f：族群配種母數

- 另外，根據 Crow 與 Kimura 於 1970 年的著作族群遺傳學理論導論(An Introduction to Population Genetics Theory)之異合子(heterozygote)百分率的世代間遺傳變異量，當世代數(t)趨近無限大時，封閉族群異型合子的百分率會趨近於零，近親係數則接近 1(100%)。

  異合子百分率 Ht＝(1－1／2Ne)t H0

Ht：異合子百分率(%)

Ne：有效族群大小(effective population size)，在一特定時間內能經由繁殖而對族群做出貢獻的個體數量。

t：世代數

H0：初始代的遺傳變異量

(2). 逢機配種(Random mating)與小族群管理之 50／500 法則

逢機配種顧名思義即是採行逢機方式，不經人為刻意挑選配種對而進行的配種方式，多用於遠親種群(outbred stock)與大量生產族群。但若該物種種原族群(foundation colony)個體太少且又無其他外源個體導入，則會變成閉鎖族群(closed colony)，故小族群管理便有 50／500 法則。

- 一個族群要維持永續不滅絕，其族群必需擁有的最少個體數，稱為最小存活族群數(minimum viable population size, MVP)。根據 Shaffer(1981)對 MVP 的定義：“MVP 是指任何棲地中任一隔離的物種族群，在可預期的族群數量、環境、遺傳變異和自然災害等因子影響下，有 99%機率能存活 1000 年的最小族群數量。”但不同物種其 MVP 也不相同，例如位於食物鏈頂層的物種，通常族群密度較低其 MVP 也較小，主要原因在於食物鏈頂層物種往往需要較大的生存領域，才能維持其生存所需。
- 50／500 法則是 Franklin 於 1980 年(Evolutionary change in small populations)依據果蠅實驗之突變率資料提出的小族群管理法則，其主要論點如下：
  - 為了防止族群在短期內出現近親衰退(inbreeding depression)的情形，族群中至少必須維持 50 隻個體為最小族群量(absolute minimum population)。
  - 由於圈養動物每代會喪失約 2%－3%的遺傳變異，因此長期而言族群中至少要有 500 隻個體，才足以保持族群的遺傳變異性。

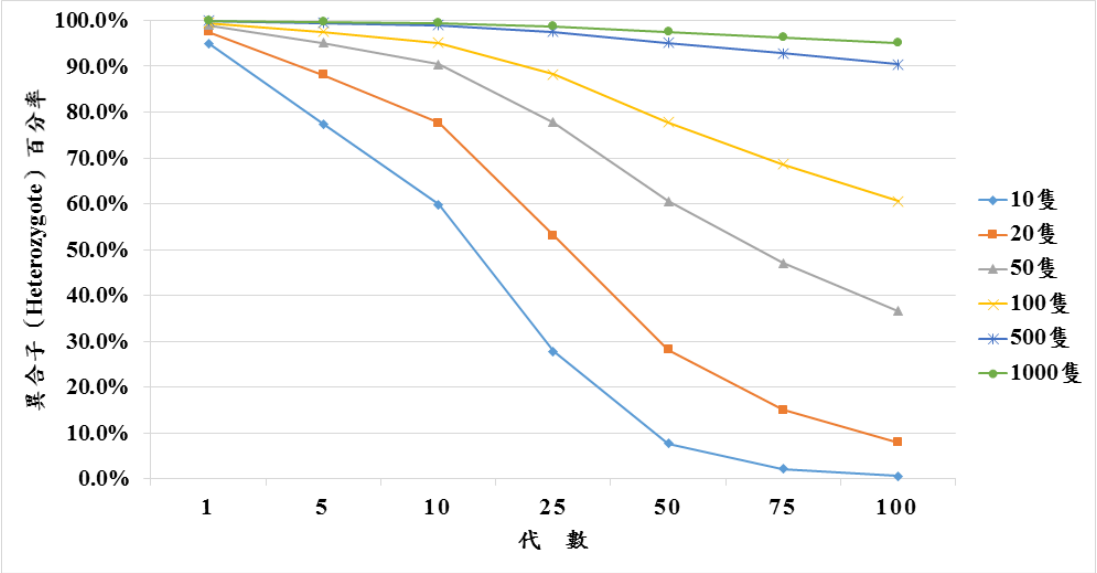


圖 3.3.1-7 不同族群大小的創始族群由 1 至 100 世代間的異合子百分率變化

(3). 依據交替基因(allel)狀況來做配種策略分類

我們可依據配種模式影響交替基因的狀況來做配種策略的分類，簡而言之，我們可假設一個基因座上有兩個交替基因”+”和”a”，進而衍生出具有兩個交替基因的三個基因型(+ / +、a / +和 a / a)，則大概可歸類為四種配種策略：

- Incrosses：相同純合子間的配種，如(+ / +)X(+ / +)與(a / a)X(a / a)。
- Crosses：不同純合子間的配種，如(+ / +)X(a / a)。
- Backcrosses：純合子和異合子間的配種，如(+ / +)X(a / a)、(a / +)X(+ / +)和(a / +)X(a / a)。
- Intercrosses：異合子間的配種，如(a / +)X(a / +)。

表 3.3.1-1 配種策略(Mating Scheme)

Mating type	Autosomal	X linked	Matings of
Incrosses	+ / + X + / +	+ / + X + / Y	Like homozygotes
	a / *a* X *a* / *a*	*a* / *a* X *a* / Y	
Crosses	+ / + X *a* / *a*	+ / + X *a* / Y	Unlike homozygotes
	a / *a* X + / +	*a* / *a* X + / Y	
Backcrosses	+ / + X *a* / +		Homozygote and heterozygote
	a / + X + / +	*a* / + X a / Y	
	a / + X *a* / *a*		
	a / *a* X *a* / +		
Intercrosses	*a* / + X *a* / +		Heterozygotes

(4). 全同胞配種(Full-sib mating)或親子 (Parent-offspring mating) 連續配種

採用全同胞或親子連續配種策略，這種常見的近親繁殖系統能有效地達到純品系化的目的，如下圖所示大約經過 4 代後便達到 50%的近親係數。

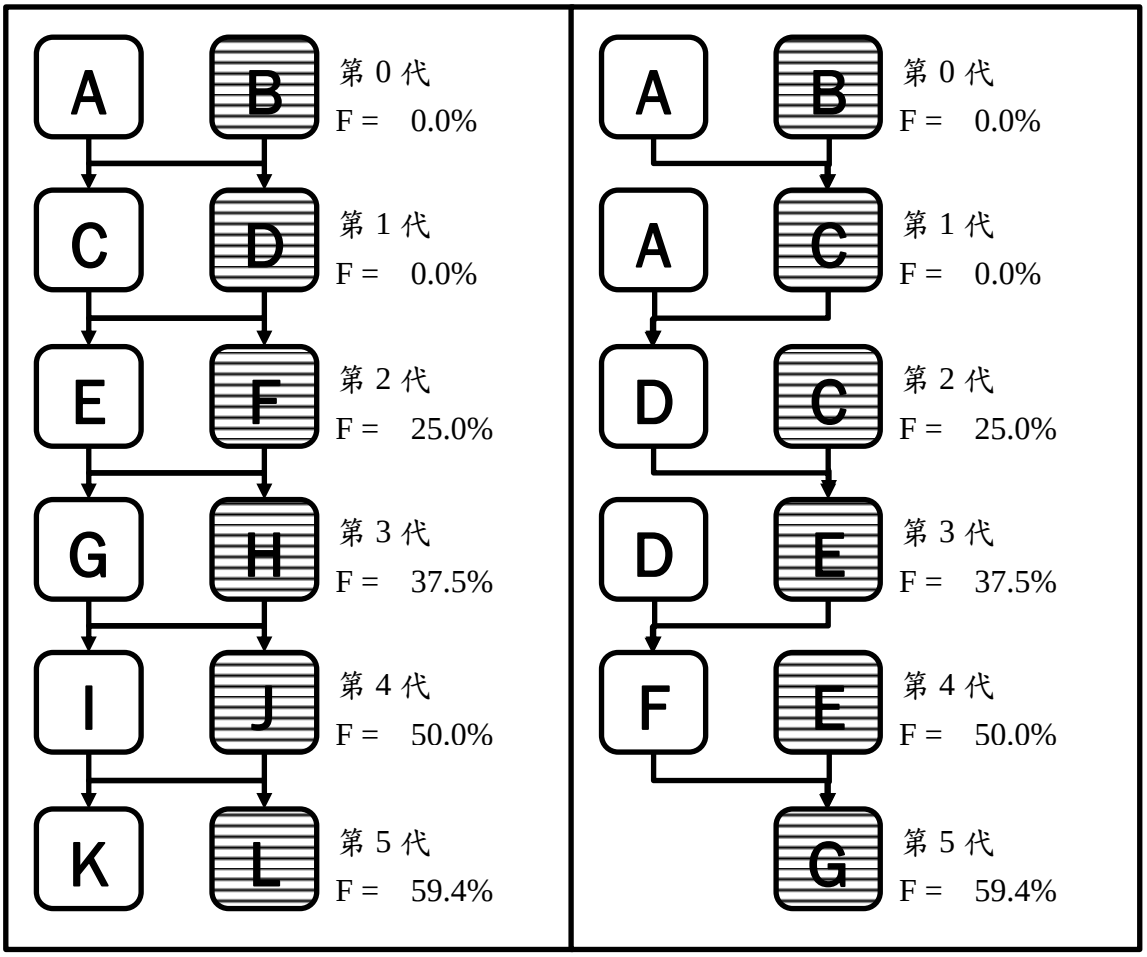


圖 3.3.1-8、全同胞配種及親子連續配種示意圖

(5). 連續和同一近親品系回交配種(Backcross mating system；Repeated backcrossing to an inbred strain)

其主要將標的基因由 A 品系導入到不同品系之背景品系 B 中，所採行的配種策略，若依此操作約經過 5 代便可達 96.9%的背景品系遺傳相似度，一般常見於同源近親品系(congenic strain)的育種。此外，通常以“N”來表示回交的世代數。

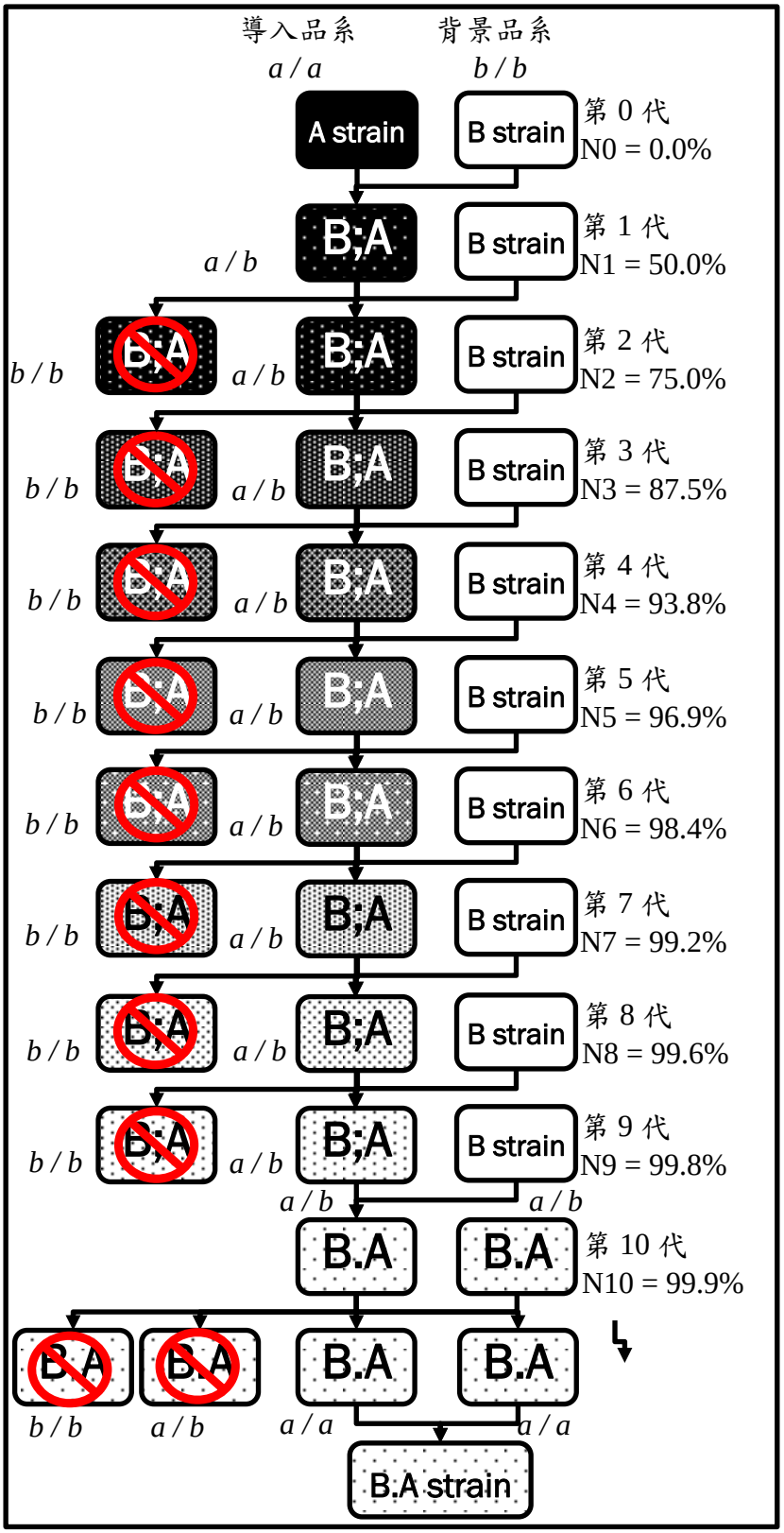


圖 3.3.1-9 連續和同一近親品系回交 10 代之配種示意圖。

表 3.3.1-2 不同近親配種方式的近親係數與代數間的變化

代數 Generation	全同胞(Full-sib mating) 或親子 (Parent-offspring) 連續交配	連續和同一近親品系回交(Repeated backcrossing to an inbred strain)
0	0	0
1	0.250	0.500
2	0.375	0.750
3	0.500	0.875
4	0.594	0.938
5	0.672	0.969
6	0.734	0.984
7	0.785	0.992
8	0.826	0.996
9	0.859	0.998
10	0.886	0.9991
11	0.908	0.9995
12	0.926	0.9998

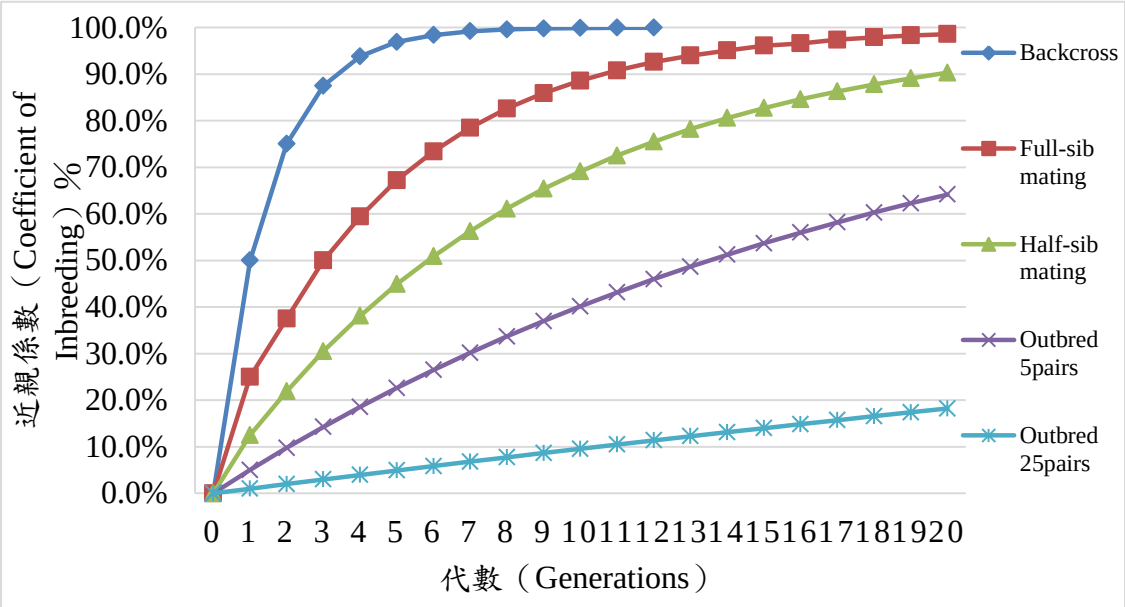


圖 3.3.1-10 實驗動物育種過程中，各種配種制度之各代間的近親係數相關性(遠親種群假定為封閉族群狀況下並採行逢機配種)。

(6). 連續回交兼互交配種系統(Backcross intercross mating system)

當導入的標的基因為隱性基因時，則需此較複雜的配種系統，在不影響實驗動物繁殖性能與生存狀態下，用以穩定純合子之隱性基因，來育成同源近親品系。此外，每完成一輪回交及互交方視為將背景品系之遺傳相似度往前推進一代，通常以“M” 來表示回交及互交的世代數。

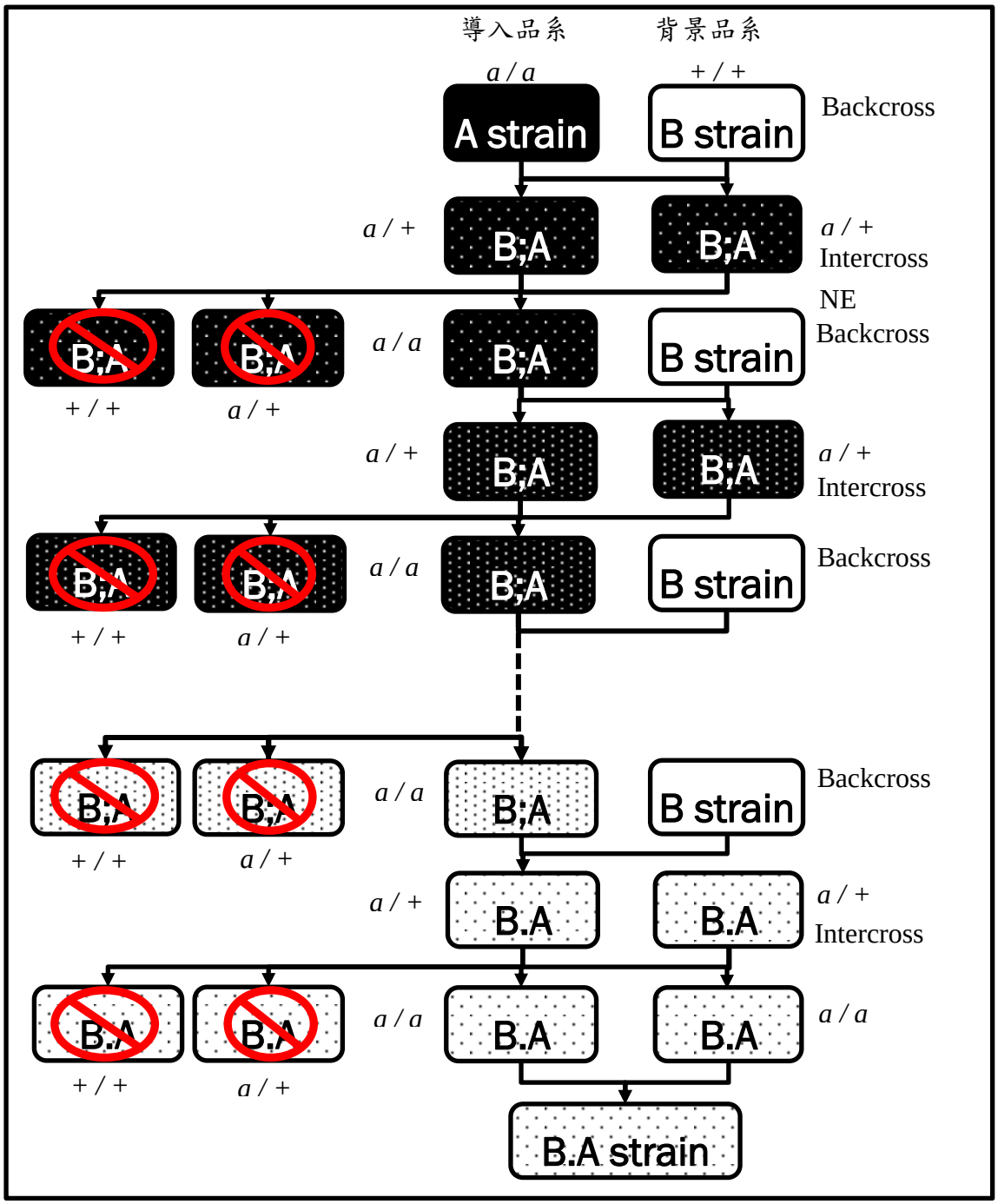


圖 3.3.1-11 連續回交兼互交配種系統(Backcross intercross mating system)示意圖

承上所述，無論是金字塔系統亦或是輪迴制度，應用在近親品系、遠親種群(outbred stock)或商用種畜等之上，其種原層的血統系譜圖建立與血統系譜資料長期持續的紀錄，及族群識別或個體識別方式都是系統運作成功的環節，方能降低避免人為操作錯誤，進而導致遺傳汙染或加速近親化。此外，建立上述的育種／保種系統需要一個團隊相互協助方能成功建立，小型且短期的試驗就不建議依循上述的方式建立族群，因為除創始族群亦受限而數量不足外，所購買的實驗動物並非供建立種原族群使用，遠親種群(outbred stock)會有近親化的疑慮，近親品系會有非同胞的情形產生，而商用經濟物種會有雜交分離的現象生成，均非預期中的簡單上手就能建立專門的生產繁殖族群。

3.3.2 常見囓齒類實驗動物遺傳模型

在說明實驗動物遺傳控制與育種前，先在此說明常見囓齒類實驗動物遺傳模型，因為囓齒類實驗動物體型小、生命週期短、繁殖力強且易於育種操作、應用範圍廣、相關索引的學術論文多，故其育種開發的種類多且細膩，非常適合做為實驗動物遺傳及育種的教材來探討。

3.3.2.1 逢機配種群或遠親種群(Random bred stock；Outbred stock)

採用遠親種群繁殖配種策略及逢機配種(random mating)方式，來降低族群發生近親配種的機會(減緩異型合子百分率下降)，並維持族群內個體間的基因異質性(genetically heterogeneous)、族群間基因頻率分布與多樣性。

(1). 常見應用於遺傳、毒理、藥理研究、抗體製備、大量試驗物質篩檢測試等。

(2). 閉鎖族群(closed Colony)

在探討逢機配種群或遠親種群時，會衍生探討到一個族群，便是閉鎖族群。該動物族群以非近親的方式配種繁衍達 5 年以上，但期間未曾從外部引進種原，而繼續於該封閉族群內繁殖生產而稱之。

- 族群需經 5 年以上之閉鎖。
- 以非近親的方式交配，且不能有人為的選拔行為。

- 繁殖族群有效大小需經常維持在 25 對以上。
- 近親係數會逐步上升，故必須控制群體內基因異質性程度的變化。

(3). 多樣性遠親種群(diversity outbred stock, DO stock)

多樣性遠親種群是一種被設計為具遺傳多樣性與探討遺傳多樣性的資源，可用作建立高分辨率遺傳圖譜(high resolution genetic mapping)、驗證與疾病易感性及耐藥性相關之數量性狀基因座(quantitative trait locous, QTLs)的工具、毒理基因組篩選與在遺傳多樣性群體中進行化合物評估。

- 由於父母遺傳貢獻不同，多樣性遠親種群個體具有高度異源基因組。
- 以逢機配種方式維持種群。
- 具廣泛的遺傳多樣性
- 現行在 JAX 所供應的 DO 種群，主要是經協同雜交(collaborative Cross, CC)的基因重組近親品系(recombinant inbred strain, RI)經逢機配種開發所產出。
- DO 種群的親代系(parental lines)構成，是通過雜交八種獨特和具遺傳多樣性的近親品系小鼠(A / J，C57BL / 6J，129S1 / SvImJ，NOD / ShiLtJ，NZO / HlLtJ，CAST / EiJ，PWK / PhJ 和 WSB / EiJ)，所建立的基因重組近親品系。

3.3.2.2 近親品系(Inbred strain)

(1). 近親品系(Inbred strain)

係指根據血統系譜(pedigree)紀錄，選擇有親屬關係的個體配種存系化而育成，如連續 20 代以上全同胞(full-sib mating)交配方式，或以親子連續交配達 20 代者等。一般來源不同的品系各保有不同的基因，尤其自野生動物新開發而產生的品系，含有新基因的可能性更大。

- 一般公認，是採行全同胞配種(full-sib mating)方式連續配種達 20 代以上，所育成的新品系。
- 通常以“F”來表示世代數。

- 每個個體都有可追溯至原始共同祖先的血統系譜紀錄。
- 常見應用：因為近親品系具有遺傳純合性(homozygosity)、遺傳同一性(isogenecity)和生物學上的特徵，被廣泛應用在生物、醫學、研究探索等領域。
- 優點
  - 具試驗反應一致性。
  - 具遺傳和表型均一性(genetic and phenotypic uniformity)。
  - 擁有大量國際研究期刊發表，可比較試驗結果。
  - 現行已有多種疾病模式動物可選擇。
  - 現行已有穩定的冷凍胚胎技術與多樣的基因轉殖技術。
- 缺點
  - 較遠親種群昂貴。
  - 具近親衰退(inbreeding depression)現象，例如繁殖能力、窩仔存活率等。

(2). 同源近親品系(Congenic strain)

該品系最早由 George D. Snell(1903-1996)於 1948 年所育成，初期應用在組織相容性(histocompatibility)基因的研究，並發現了小鼠主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)H-2 系統，之後以控制調節免疫反應之細胞表面的遺傳學基礎於 1980 年獲得諾貝爾獎。該品系是將標的基因和連帶一段染色體，自近親品系或非近親品系(donor strain，供體)，導入背景近親品系(recipient strain，受體)中，將背景近親品系的同位基因和連帶一段染色體置換掉，而育成的品系。

- 一般採行的特殊配種方式為連續回交(repeated backcrossing)或連續回交兼互交(backcross-intercross)方式。
- 連續 10 代以上採特殊配種方式育成。
- 基因導入品系(donor strain，供體)的基因片段殘留通常少於 0.01。

- 5≦N＜10 被認為是初期同種近親品系(incipient congenic)。
- 最早應用於組織相容性基因的研究，亦是標的基因功能研究與全基因組掃描鑑定 QTLs(quantitative trait locus)存在的有力工具。

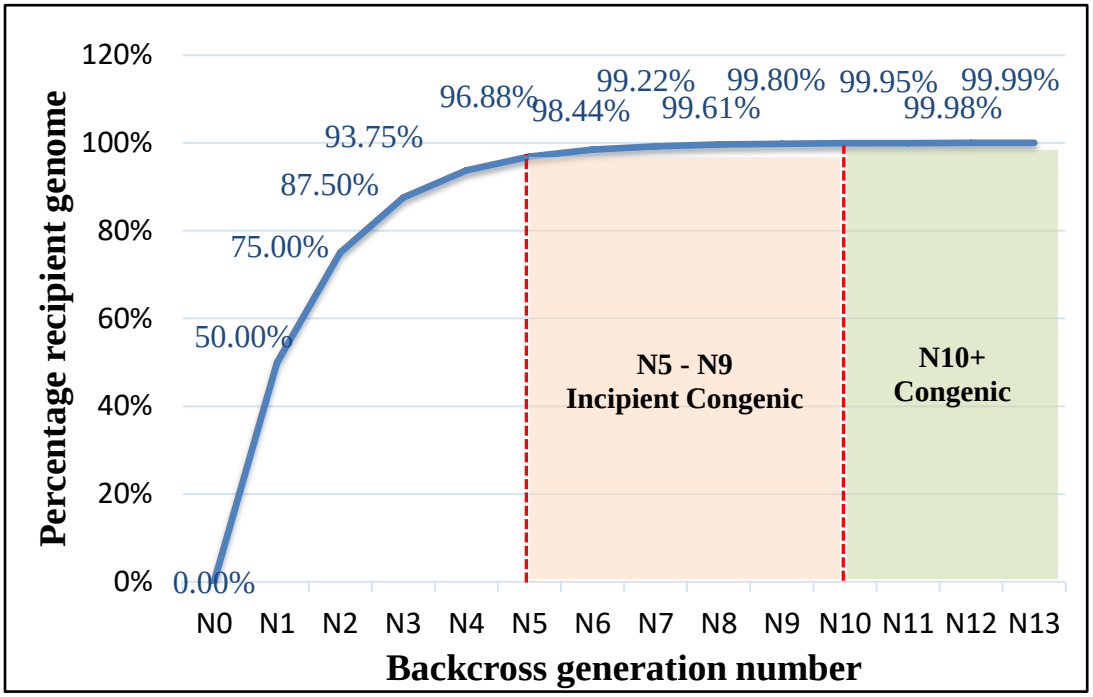


圖 3.3.2-1 隨著回交世代數增加，背景近親品系(recipient strain，受體)基因組的百分比。

(3). 突變同源近親品系(Coisogenic strain)

該品系是指基因突變發生在同一近親品系中，導致與原近親品系差異僅為一個突變基因座(locus)上的差別，其他背景基因均相同。

- 可通過異合子互交(intercrossing heterozygotes)繁殖以產生純合子(homozygotes)；如果這突變會影響到繁殖、存活或是致死性基因，則可以通過將異合子回交(backcrossing heterozygotes)到原始近親品係來維持品系。
- 育成方式是利用連續回交(repeated backcrossing)及連續回交兼互交(backcross-intercross)方式進行。

- 突變發生方式可以是自發性突變(spontaneous mutation)、化學或放射線誘發突變、標的突變(targeted mutations)或具有相同胚幹細胞(embryonic steam cell, ESC)背景的次品系間雜交。

(4). 同源染色體近親品系(Consomic strain)

該品系與同源近親品系最大的差異點在於，利用重覆回交(repeated backcrossing)的方式將“整段染色體”自近親品系供體(donor strain)，置換入背景近親品系受體(recipient strain)中。

(5). 同源粒線體近親品系(Conplastic strain)

是同源近親品系的另一種變異，將某一供體(donor strain)品系的細胞核或標的基因連同粒線體基因組(mitochondrial genome)移入受體(recipient strain)背景品系中；且在回交期間，整個粒線體基因都是由固定雌性親代品系提供(粒線體基因是母系遺傳)。主要有兩種產製方式：

- 將供體品系的標的基因連同粒線體基因組，通過供體雌性－受體雄性的回交方式，將遺傳物質導入受體近親品系之中。
- 另一種方式是通過顯微技術，直接將供體的細胞核轉移到去除細胞核的受體受精卵中，在以供體雌性－受體雄性的回交方式，將遺傳物質導入受體近親品系之中。

依上述方式所產製的第 1 代子代後，僅選留雌性子代，之後回交十代均是將雌性後代重複回交至雄性受體背景品系中。

(6). 基因重組近親品系(Recombinant inbred strain, RI)

是指從兩個已有的近親品系進行雜交(intercrosses)，由所產生的 F1 子代進行連續近親配種(inbreeding)或全同胞配種(full-sib mating)，不進行選拔，進而形成一系列的近親品系。

- 基因重組近親品系所有的遺傳基因都源自兩個祖代的近親品系(progenitor strain)。

- 兩種近親品系(A & B)雜交，所產生的 F1 子代進行互交(intercross)，由 F2 的個體中逢機選擇配對，再經過連續 20 代以上(近親係數可上升至 98.6 %)全同胞配種而得的不同重組近親品系系列(AXB01、AXB02、AXB03、AXB04 等)。
- 最初基因重組近親品系，主要用於針對檢定 H-2 以外之組織相容性基因座在染色体上的位置而開發。此外，對於探討數量性狀基因座(QTLs)在染色體上的定位、基因座的互換比率、基因的分離(segregation)和連鎖(linkage)率與建立新的動物模式上來應用。

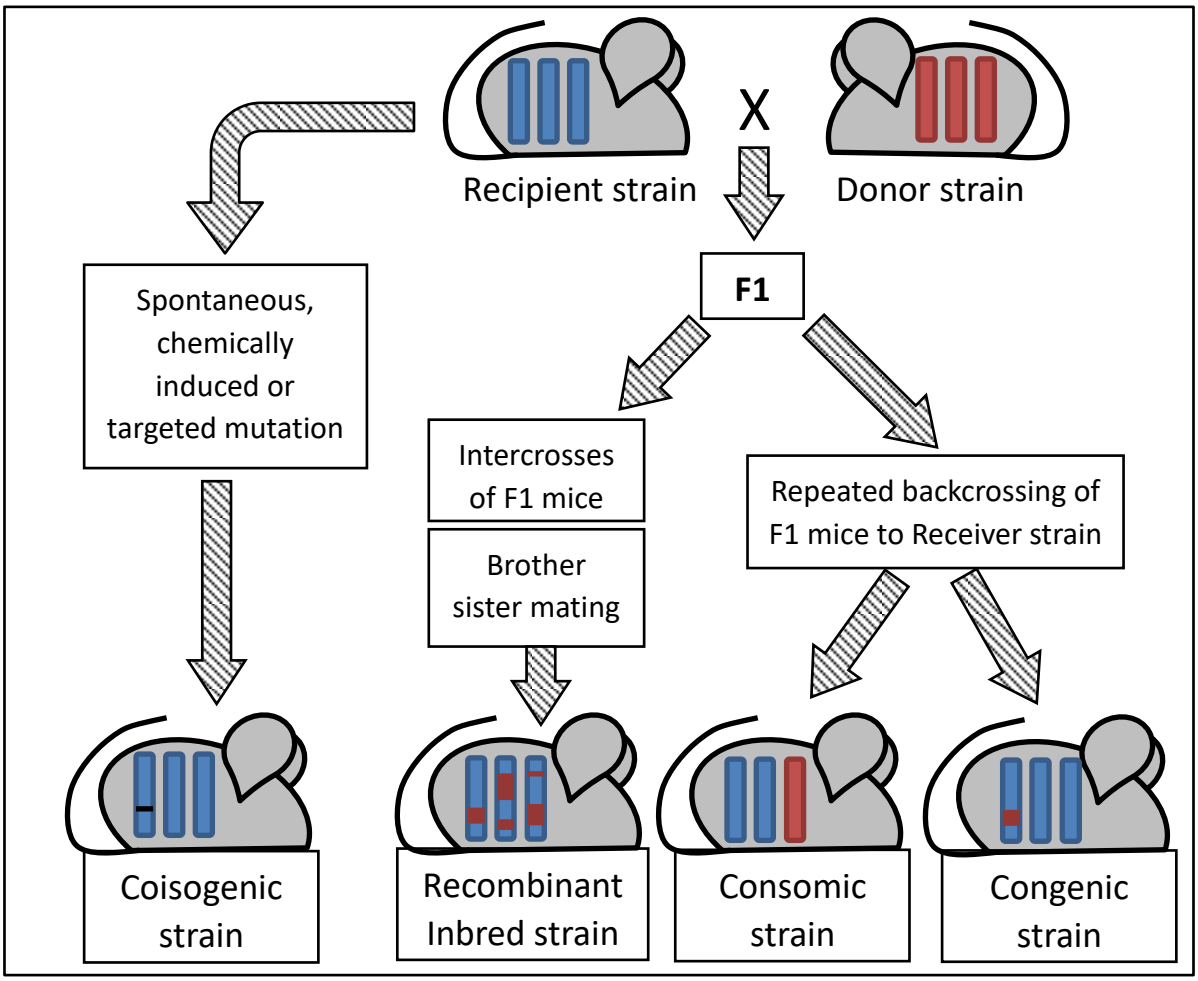


圖 3.3.2-2 同源近親品系、突變同源近親品系、同源染色體品系及基因重組近親品系示意圖。

3.3.2.3 雜交系群(Hybrid strain)

主要常見的是第一代雜交種(F1 hybrid)，是指由兩個不同的近親品系交配所生產的第一代子代，且子代均為異合子(heterozygotes)，若將父系與母系品系互相交換產生的雜交系群其特性各有不同(ABF1≠BAF1)。

- 優點：
  - 遺傳型(genotype)和表現型(phenotype)的一致性
  - 具雜交優勢(hybrid vigor)
  - 可接受任一親代品系動物的組織移植(transplantation)
- 缺點：F1 動物所產生的性狀無法穩定地遺傳給下一代。
  - 常應用於胚操作的代理孕母、生物檢定(bioassay)用途，如營養、藥物、生物學製品等。

表 3.3.1-1 近親品系、遠親種及第一代雜交種特性比較

特　　性	近親品系 Inbred	逢機配種群(Random bred stock)或遠親種群(Outbred stock)(Outbred stock)	第一代雜交種 F1 hybrid
純合子(Homozygosity)	很高	低	低
遺傳同一性(Isogenicity)	高	低	高
長期穩定性(Long term stability)	高	低	高
可識別性(Identifiability)	高	低	高
外表型整齊(Phenotypic uniformity)	中等→高	中等	很高
個體特性(Individuality)	高	低	?
活力(Vigor)	低	不同	很高

來源: 實驗小鼠遺傳彙編(1999)

3.3.2. 4 特殊性狀系群

(1). 突變系(Mutant strain)

指攜帶突變交替基因(mutated alleles)、自發性突變(spontaneous mutant)、化學誘導(chemical-induced)突變、基因組編輯(genome-edited)等的品系。突變系所具有之突變基因，大多為遺傳性疾病之基因，尤其以探討人類先天性遺傳疾病的動物模式居多。

(2). 基因工程品系(Genetic engineered strain)

近年來因基因工程及基因編輯(gene editing)技術突飛猛進，各種技術應用在實驗小鼠上來探討個別基因的功能、運作功能與協同機制，使得具特殊性狀的實驗動物品系持續增加中，也是目前所開發的實驗小鼠品系中佔比最大的一部份。事實上，這一類的實驗動物多採用同源近親品系的育種模式在進行，因研究人員常將基因工程技術操作完成的實驗動物，再將其標的基因導入常見近親品系實驗小鼠之中，利用其廣泛的學術研究資訊與以解析的全基因組圖譜，來達到其標的。

- 轉基因模式(Transgenesis)

  於原遺傳背景中添加新的遺傳物質(genetic material)，可使用原核顯微注射(pronuclear microinjection)、還原病毒基因導入(retrovirus mediated gene transfer)、基因標靶(gene targeting)等技術來達成，用於探索基因功能(Gene function)與建立疾病模式(Disease models)。

  - 原核顯微注射(Pronuclear microinjection)：利用顯微操作設備，將轉殖之標的基因 DNA 注射至小鼠受精卵之原核，再將其移植至代理孕母鼠體內，使其懷孕並產出攜帶轉殖基因之小鼠。

- 同源重組(Homologous recombination)

  在生物的生殖細胞系(germ line)中，導入基因改造(genetic modifications)能力一直是研究發育生物學的長期目標；在此方面，實驗小鼠是哺乳動物研究的最佳模型。自七十年代末以來，不僅可以將基因

添加到小鼠基因組中，還可進行基因置換和修飾。此外，使用重組系統(recombination systems)如 Cre / loxP 或 FRT / FLP，能夠在小鼠有限的生命週期內，於特定細胞類型或特定組織中有條件地誘導或抑制目的基因表達。呈上文，可藉由下述兩種技術來達成基因修飾的目標：

- 胚胎幹細胞(embryonic stem cells, ES)分離和培養技術。因其具備全能性幹細胞(totipotent stem cell)分化的能力，可定殖於宿主胚胎的所有組織，包括其生殖系中。
- 基因標靶技術(gene targeting)。該技術藉由將標的 DNA 序列導入生殖細胞系基因組(germline genome)中，使得因該技術而育成的小鼠成為基礎和醫學研究中不可或缺的實驗模型。DNA 序列可以通過同源重組隨機整合到基因組中或進入特定基因座(specific locus)，其可應用為：
    - ✧ 刪除或插入感興趣之基因片段的突變方式，用以確定該基因功能。
    - ✧ 將人類基因導入小鼠基因組中，生成能夠研究人類特異性基因(human-specific genes)和疾病的動物模式。
    - ✧ 藉由導入單個病原體基因或病原體基因組(如病毒)，來驗證這基因對於源病原體的發病機制貢獻。
    - ✧ 導入報導基因(reporter genes)來監測標的基因在活體內或體外的表達。

於 1989 年美國分子遺傳學家 Mario Capecchi、遺傳和物理生物化學家 Oliver Smithies 和英國生物學家 Martin John Evans，使用胚胎幹細胞及基因工程(genetic engineering)技術，製造出了第一隻基因剔除鼠(knock-out mice)，並於 2007 年被授與諾貝爾獎。該模式物種主要應用於產製疾病模式動物(disease models)、藥物開發(drug discovery)、條件誘變(conditional mutagenesis)等範疇。

- Knock-out：針對某個已知但功能未知的序列，藉由基因編輯技術來改變，令該基因功能喪失，進而影響連帶之部分生理機能被屏障，並依此推測出該基因的功能。
- Knock-in：該技術藉由 DNA 序列的一對一置換或添加基因座上未發現的遺傳信息來改變感興趣的基因座。因此，knock-in 可以被視為獲得功能基因的突變，但也可能涉及該功能基因座因置換而導致突變，進而影響其功能。
- Knock-down：與 knock-out 不同的點在於，藉由基因編輯技術改變後，使該特定基因功能下降，進而影響連帶之部分生理機能喪失或減低，並依此推測出該基因的功能。

基因剔除鼠產製時，於生物體外利用胚胎幹細胞進行基因標靶技術，將標的基因導入胚胎幹細胞中，再以顯微操作技術執行囊胚注射(blastocyst injection)，再移至代理孕母鼠體內使其懷孕，則可產製出帶有標的基因的嵌合鼠(chimeras)，經基因型篩選及檢測是否有導入嵌合鼠生殖系中，可成功地獲得具有生殖傳遞能力之嵌合鼠，在執行配種計畫來產製出所要的品系。基因剔除鼠能在帶有特定選殖基因(cloned gene)下，經誘導後可產生帶有無效突變(null mutations)的小鼠，這種模式改變了實驗小鼠生物學上的遺傳方法。近年來，由於基因剔除技術不斷的完善，基因標靶技術的範圍進一步擴大，現在更可創建其他類型的遺傳改造(gene modifications)模式，包括：

- 細微的突變(subtle mutations)，包含點突變(point mutations)、片段微缺失(micro-deletions)或片段微插入(micro-insertions)等。
- 染色體重組(chromosomal rearrangements)，如大的缺失(large deletions)、重複(duplications)、易位(translocations)。

- 隨機誘導致突變(Random mutagenesis)模式

使用化學物質，如 ENU(N-ethyl-N-nitrosourea)或輻射(irradiation)方式來隨機誘導致突變，再佐以基因篩檢、行為表現型分析等方式來初步篩選有產生變異的個體，再予以分類及討論是否具有研究及保種的價值。該模式優點在於初期誘導突變容易操作，但產製上最大的弊病在於需大量的飼育空間及人力來分析所產出的實驗動物，小型計畫是不容易執行的，需仰賴國家級的計畫、國際合作與國際資源共享等方式才能達成。

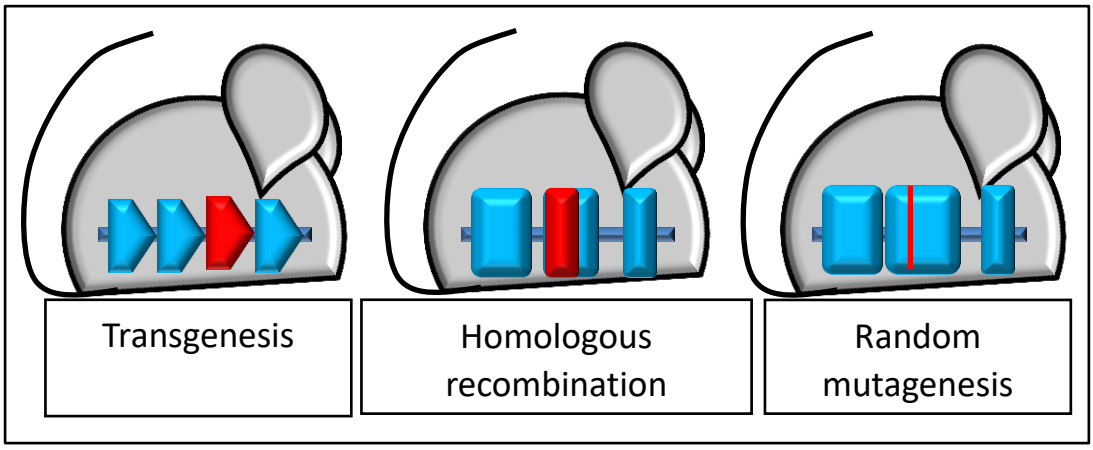


圖 3.3.2-3 基因工程品系示意圖。

- 基因編輯(Gene editing)

基因編輯與早期基因工程技術概念不同，基因編輯是將插入目標定位到位點特定位置，比基因工程技術更為精準。目前基因編輯以 ZFN(Zinc-Finger Nucleases)、TALENs(Transcription Activator-Like(TAL) Effector Nucleases)、Meganucleases 及 CRISPR/ Cas9(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/ CRISPR associated protein 9)技術為主軸，但在這之中的 CRISPR/ Cas9 技術，可將標的基因編輯導入實驗鼠的開發時程縮短，且經費需求降低與技術門檻相對較低，使得這領域在近代有爆發性的成長。研究人員在產製過程中，僅須將 Cas9 mRNA(Cas9 須搭配 guide RNA)以顯微注射方式注入受精卵，再移至代理孕母鼠體內並懷孕產出仔鼠，經 DNA 定序篩選後即可獲得基因剔除鼠，此舉大幅

縮短傳統產製過程所需漫長之標的基因構築、胚幹細胞篩選及小鼠繁殖配種的時間與空間。

- CRISPR/ Cas9 的全名為常間回文重複序列叢集關聯蛋白(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/ CRISPR associated protein 9)技術主要是源自細菌以及古菌身上的免疫系統，是用以對抗外源 DNA(如噬菌體)的入侵，Cas 蛋白會辨識外源 DNA 上的特徵，然後將其水解消滅。不過為了增進抗病的效率，多數的免疫系統均會發展出其獨特處，CRISPR 系統也不例外，外來病源 DNA 並不會完全被水解殆盡，而是經過加工後，鑲入細菌自己的基因體中，這個稱為 CRISPR array 的特殊區段能夠轉錄，成為一張外來病源的 RNA 片段清單，系統中的 Cas III 蛋白便會利用這些 RNA 片段來辨識，並消除吻合序列的目標。
- TALENs(Transcription Activator-Like Effector Nucleases)，是一種可標靶修飾特定 DNA 序列的酶，其源自於 Xanthomonas 屬植物病原細菌，可以感染多種經濟作物。研究人員利用此特性以人工構建出，融合 TAL(transcription activator-like)因子的結合區域和剪輯區域所產生的重組限制酶，可針對特定的 DNA 序列進行切割，之後進行非同源末端接合(non-homologous end joining, NHEJ)修復，可以製造出標的基因的突變，進而剔除該基因功能。
- ZFN(Zinc-Finger Nucleases)，鋅指核酸酶，其技術概念與 TALENs 相似，是通過將 Zinc-Finger DNA 結合區域與切割區域融合而產生的人工限制酶。可依需求設計 Zinc-Finger 結合區域，用以標靶特定的 DNA 序列，這使得鋅指核酸酶能夠標靶複雜基因組內的獨特序列。並利用內源性的 DNA 修復機制，可精確改變高等生物的基因組。

3.3.3 遺傳控制

為確保科學實驗結果的可信度、精確度及再現性，故實驗動物必須滿足科學實驗的基本需求，如能對實驗處理呈現敏感度、具有遺傳上的穩定性、對實驗處理的反應表現出個體均一性與其來源易取得。以實驗小鼠為例，人們已創造出許多品系並分布在世界各地，如近親品系(inbred strain)、遠親種群(outbred stock)、重組近親系和突變系等，且這些品系的世界性分布中又產生許多亞系，而在同品系的亞系之間往往又存在許多潛在性的遺傳差異，卻又保留著最初的命名。因此，當研究人員使用同一命名品系進行實驗時，可能得不到預期的再現性，故常把這不同的試驗結果歸責於環境因子、人為操作因子等，卻沒有體認到它可能是遺傳因子所造成，故為追求遺傳上的穩定性，遺傳控制便為實驗動物標準化管理中極其重要的環節。故國際上常見的實驗動物如近親品系及遠親種群囓齒類，為了保持其遺傳的完整性，在最大可能的限度下減少變異性及提高實驗再現性，制定及執行適宜的遺傳控制計畫便至關重要，常見策略有：

(1). 具標準化及定期查核機制之族群管理

(2). 制定及執行遺傳監測計畫

(3). 制定及執行遺傳漂變管理計畫

3.3.3.1 族群管理

以人類而言族群是指一群人彼此有相同的祖先、血緣、外貌、歷史、文化、習俗、语言、地域、宗教、生活習慣與國家體驗等，因此形成一個共同的群體；若將族群轉換為實驗動物，多半泛指被硬體設施及設備、隔離管制機制、動線管制措施、機構政策、衛生等級、育種模式、種原或生產目的等外在因素，在依其物種特性、品系特徵、表現型、基因型等不同內在因素所區隔產生的族群，並形塑出不同的族群管理模式。大致而言，實驗動物標準化族群管理常涉及到保種/育種、繁殖計畫、飼育環境、飼料、光週期、飼育設備、配種策略、生產模式、懷孕到離乳管理、定期更新配種對、環境豐富化等議題，且上述標準化議題若能完整呈現且詳細，對於試驗的再現性是有很大幫助，但在此處主要提及的是實驗

動物的繁殖計畫。

任何族群管理計畫的核心都是針對該物種、品系之表現型及基因型所建立適宜的繁殖計畫，以 Jackson Laboratory 建議的小族群近親品系實驗小鼠為例，需要考慮下述幾個要素：

A.保持至少 6-7 對繁殖配種對，並最好能代表族群的不同世代(祖父代、父代、子代)。若礙於空間、人力及維持成本，亦可搭配冷凍胚胎技術來保存一定量的安全種原，則活體動物的維持量可減少至 2-3 對來供試驗使用。

B. 該品系至少能保有兩代的族群，並且在下一代族群產生後再來調整族群(因此，一段時間後將維持三代族群)。

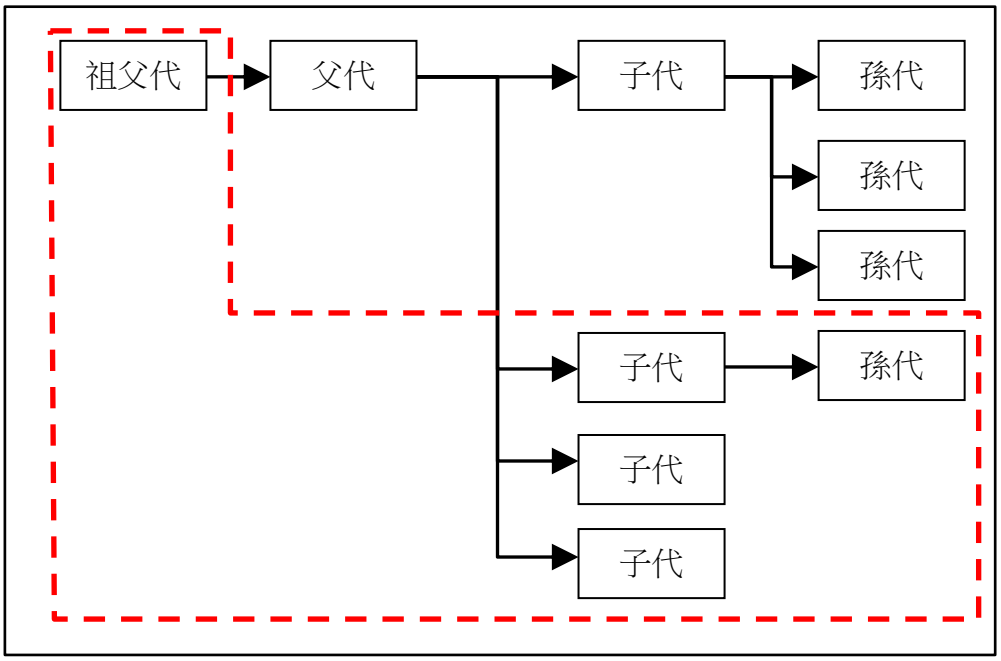


圖 3.3.3-1 族群調整示意圖。假設若已產生足夠的子代與孫代時，且間接證明所選留的子代具有生育力，則可考慮汰除祖父代，在將非核心的子代(虛線框圍處)移出種原層作為血統系譜擴展族群源頭使用，但其仍具備備位種原資格，若種原層有斷種風險威脅時可供取代使用。

C.保持繁殖配種對在適宜的生殖年齡範圍內，實驗小鼠適宜的年齡範圍在 2 到 8 個月之間。

D.密切觀察及記錄繁殖配種對的表現，如果繁殖性能下降，應及時介入管理與調整。

E.大約每 10 代回交(backcross)背景品系一次以防止亞種化(substrain)及減緩遺傳漂變影響。

F.應考慮冷凍保存珍貴或不易取得的品系，以防止繁殖性能下降、災難性事件(如火災或洪水)等風險威脅到繁殖族群而無法回復。

在維持實驗小鼠之基因修飾品系族群時是具有挑戰性的，因為一些基因改造品系在表現時會影響其繁殖力與生存活力，所要留意的有：

A.是否有較短的壽命或繁殖週期。若有較短的壽命或繁殖週期時，則須提早進行配種，並保有一定量的繁殖族群來因應。

B.純合子(homozygotes)是否會導致不孕、無法泌乳或泌乳量低。若純合子會導致不孕，則要考量採行半合子(hemizygotes；Tg / 0)與半合子配種，或半合子與非攜帶型或野生型(noncarrier；0/0 或 wild-type；+ / +)配種的模式來保種，但所產生的子代除該純合子與半合子均具有顯著的外表型可判別外，則其子代需作基因型鑑定來作為辨識與選留種依據；若無法泌乳或泌乳量低，則需考量以寄養方式在仔鼠出生時，用代養母鼠來哺育。

C.部分通過卵巢移植來維持的品系，其將卵巢從供體(donor)雌性移植到具組織相容性品系的受體(recipient)雌性中；此外為了快速擴大族群，亦可將供體卵巢四分之一移植到卵巢切除的受體雌性中。如果受體原有卵巢未完全切除，則會產生受體與供體基因的後代，為了區分這兩種類型的後代，一般會使用不同的顯性毛色基因品系作為接受者，這樣便能以毛色來區分子代。

D.具有兩個或更多個突變交替基因的雜交品系。某些品系必須通過雜交來自兩個品系來生產，在這種情況下必須保持三個族群：兩個親代品系族群和一個雜交品系 F1 族群。

E.cre-lox 品系維持。為了維持 cre-lox 品系族群，則必須維持其親代的 cre 及 loxP 品系族群。

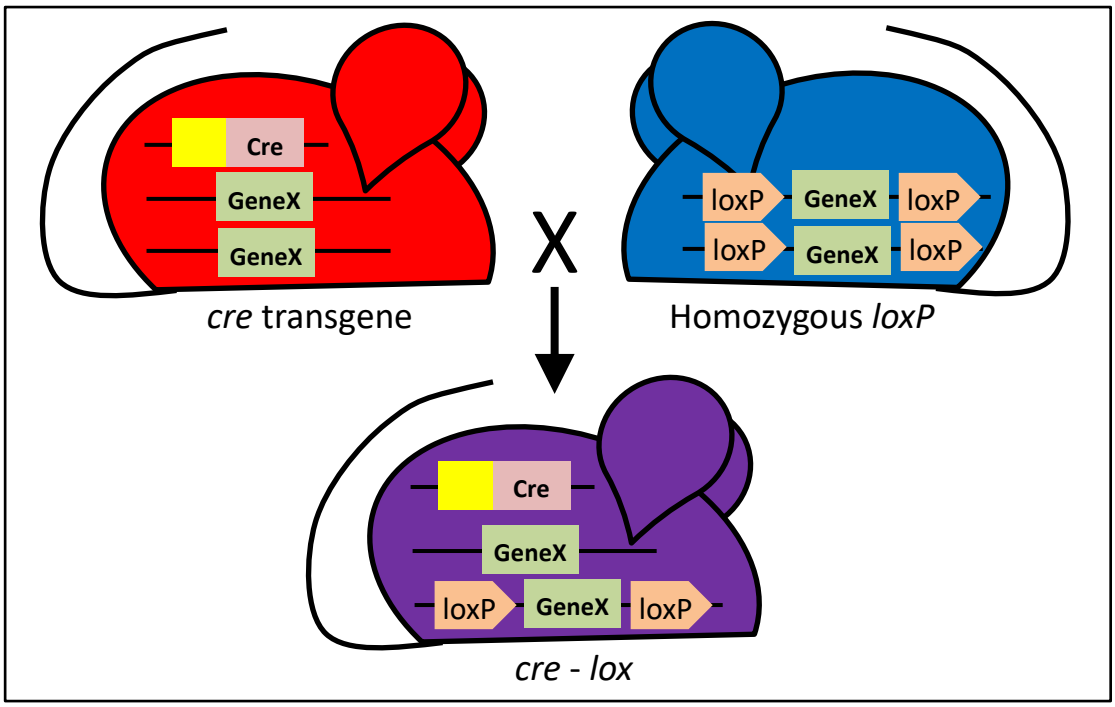


圖 3.3.3-2 Cre-loxP 品系示意圖

在維持小族群遠親種群(outbred stock)實驗小鼠時，遠親種群的遺傳多樣性是維持的重要環節，故為了保持其遺傳多樣性應避免近親配種，然而在相對規模較小且封閉的遠親種群族群中，隨著時間的推移與進代，近親繁殖係數會不斷堆高且無法避免。因此，在建立一個遠親種群族群時應考慮下列因素：

A.初始源頭族群數量要多且具遺傳多樣性。

B.建立明確的繁殖配種對個體識別與可溯性血統系譜資料以防止人為判斷失誤造成族群近親化。

C.建立最大限度減少近親繁殖的配種計畫並持續執行。

D.採行逢機配種方式，可使用亂數表或電腦系統輔助亂數選擇配種對，以減少近親配種產生。

E.將族群保持每代最少 25 對配種對的規模。

此外，常見中大型實驗動物兔、豬、犬等物種的族群管理與遠親種群的族群管理原則上是一致的，均是以維持遺傳多樣性為主要考量，但須配合定期自其他

族群引進新的種原(國際上許多大型實驗動物供應商在不同國家或地點設有實驗動物生產繁殖據點，抑或是進行國際交流)，來增加遺傳的多樣性以避免近親化。呈上文所述，光是建立一個遠親種群的小型實驗小鼠族群就建議需要 25 對配種對，且不含其他為了族群管理而需開支的成本，維持基本上就是一筆開銷了，故建議跟優良的實驗動物供應商購買即可，不建議自行建立族群，將心力、時間與成本投注在研究試驗上會是較佳的選擇。

3.3.3.2 遺傳監測計畫

遺傳監測是檢測物種變化的過程，可以通過評估基因中的遺傳標記來進行，其對近親品系的品質控制是重要的，能確保其基因的一致性，如國際上重要的實驗動物供應與開發機構 Jackson laboratory(JAX)，對所屬的實驗動物遺傳品質更有其專門的控制遺傳計畫(Genetic Quality Control Program, GQC)來管控。理論上凡經由遺傳決定的性狀都可成為遺傳監測的指標，但須考量到性狀的穩定性及監測方法的準確性和便利性，另外需搭配採檢有效的樣本量、定期或有計畫的監測頻度來執行，現行已有一些常見的常規方法，但每種方法只涉及到基因組內有限的位點，所以需要幾種方法同時使用，才能對品系的遺傳組成有較全面的了解。

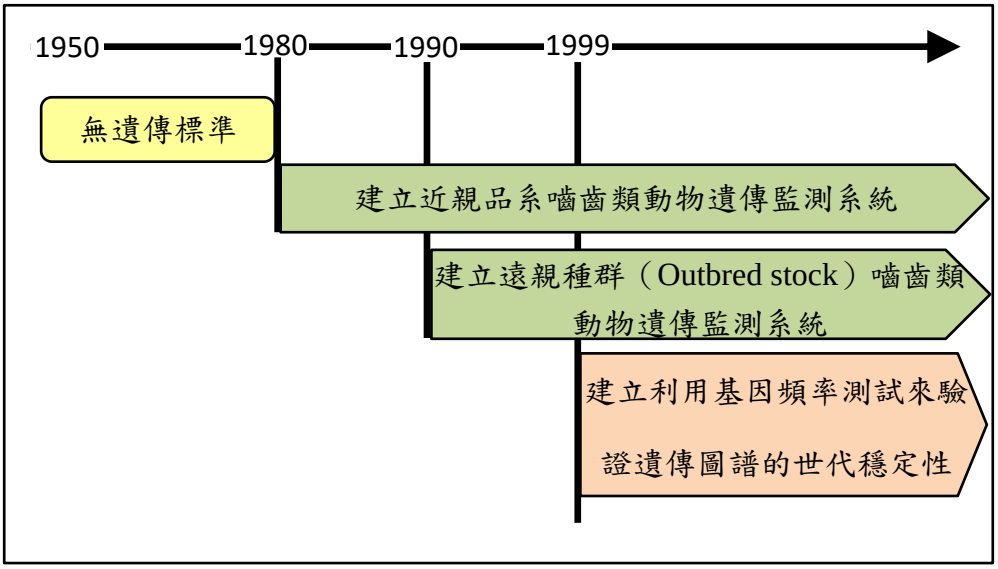


圖 3.3.3-3 嚙齒類動物實驗動物遺傳控制的歷史背景

主要常用的方法詳如下述：

A.分子生物學方法：用以監測 DNA 態樣。使用市售或國際上常用的 marker 位點來進行待檢測品系 DNA 態樣，如國際上實驗動物供應商常用的微衛星(microsatellite)DNA 分析與單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析，另外其他方法如 quantitative PCR、RFLP、STR、RAPD 等。SNP 是豐富的多態性分析類型，但在小鼠基因組 DNA 被定序前，於國際公開數據庫中很少可獲得小鼠 SNP 態樣，2004 年於 JAX 開發了一套快速、有效和可靠的 SNP 分析方法。其採用了 27 個標記位點來分析，幾乎包括了所有最常用的 JAX 小鼠近親品系，且 JAX 在 99%的 GQC 檢測中使用這些位點。此外，其他國外實驗動物供應商 Envigo，在其販售之近親品系種原層族群(FC)亦使用 48 個 SNP 標記位點來檢測，遠親種群更是達 96 個 SNP 位點；實驗動物供應商 Taconic 其近親品系與遠親種群之 SNP 檢測亦達 96 個標記位點。

- 微衛星(Microsatellite)DNA 分析

微衛星(microsatellite)，又稱簡單重複序列(simple sequence repeat)或短串聯重複序列(short tandem repeats, STRs)，是以約 1 至 10 個或 2 至 6 個鹼基對為重複單位，頭尾相接形成的小片段 DNA，是多型性的一種類型。由於重複單位及重複次數不同，使其在不同種群之間的分布具有很大的差異性，構成了 STR 遺傳多態性，故廣泛被應用於建立遺傳指紋圖譜(genetic fingerprinting)。

- 單核苷酸多態性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)分析

所有可能的 DNA 序列差異性(sequence differenciation)中，SNP 是最普遍發生的一種遺傳變異。以人為例，SNP 發生率大約是 0.1%，約每 1200 至 1500 個鹼基對中，就可能有一個 SNP。換言之每個人的 DNA 序列中，每隔 1kb 單位長度，就至少會發生一個單一鹼基變異。由於 SNP 發生頻率非常之高，故 SNP 常被當作一種基因標記(genetic marker)。從

演化的觀點來看，SNP 具有相當程度的穩定性，即使經過代代相傳，SNP 所引起的改變卻不大，故可用以研究族群演化。

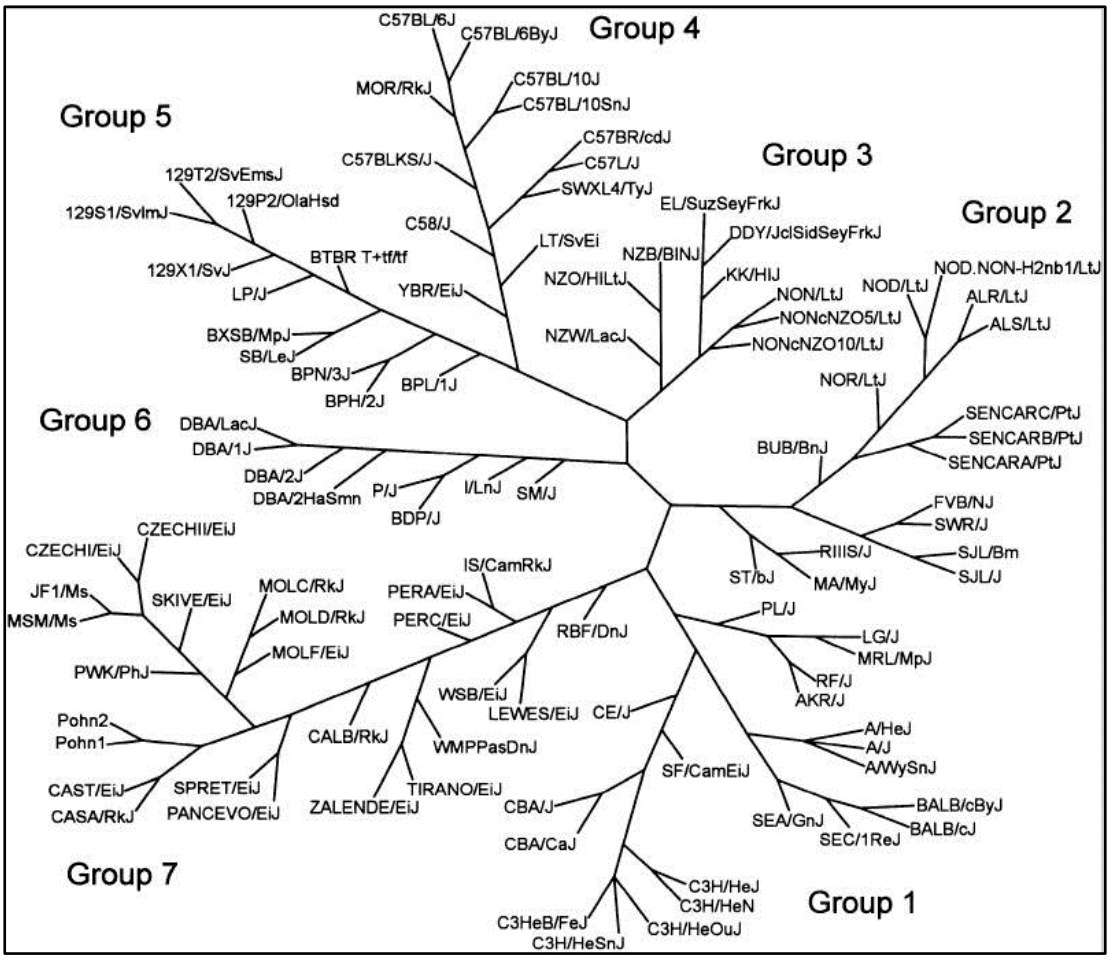


圖 3.3.3-4 圖源自文獻 An Efficient SNP System for Mouse Genome Scanning and Elucidating Strain Relationships.(2004) Petko M. Petkov.等人，分析 102 個小鼠品系，以 1,638 個 SNP 標記於所製作出的族譜(Family tree)。

B.生物化學方法檢測：利用生化標記來監測，通過電泳技術檢測待檢樣本，分析電泳圖譜來確定各待檢測位點的基因型態樣，並與各品系標準基因型態樣比對，列出相同與不同的位點，進而研判樣本品系的純合度。如同功異構酵素(isozymes)圖譜分析檢測，同功異構酵素是相同蛋白質的變體，其表現出不同的物理特徵，例如電泳遷移率、酵素活性等。許多同功異構酵素在多種組織中表達，並可從血漿或紅血球細胞裂解產物中被辨識，且具品系特異性，有作為生化標記的功用。雖然同功異構酵素分析辨識快速、技術簡單、易於重現且成本低，但它不能於活體小鼠上，分析採樣時需犧

牲小鼠。故僅用於退役種原層的繁殖配種對來進行分析，無法於種原層及時辨識到遺傳污染，所以會於 SNP 分析無法區別時，再搭配採行辨識。

C.統計學分析(適用於長期的繁殖計畫)：長期持續性的紀錄、收集動物個體與族群的生長及繁殖資訊，再予以統計分析，如：體重、體長、產胎數、窩仔數、離乳率等。

其他現行較少用的方法如：

A.免疫學檢測：用以監測免疫標誌，如：皮膚移植、紅血細胞抗原(erythrocytic antigens, Ea)、混合淋巴細胞培養試驗、多價抗體血清反應等方法。小鼠皮膚移植方法是監測純品系實驗小鼠遺傳品質的方法之一，利用小鼠主要組織相容性複合體(MHC)之 H-2 複合體，其位於第 17 條染色體上，決定小鼠主要組織相容性抗原(相當於人類的人體白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)系統)。由於組織相容性基因是共顯性的，所以能單獨在異合子中表現，且各組織相容性位點的抗原具有不同強度的抗原性，小鼠的 H-2 位點是強抗原，會引起對同種移植物產生強烈的排斥反應，而其餘的 H 位點都是弱抗原，這些位點對同種異體的移植僅能產生緩慢的排斥作用。故其施作在同品系實驗小鼠的特性就是具有基因型一致性，使得接受者對移植物抗原與供應者完全一致，不產生排斥反應。

B.形態學方法：下頜骨測定法。動物骨骼形態具有高度遺傳性，而各種骨骼的形態、大小及差異均可作為品系鑑定的方法。自一定標準體重的小鼠取得頭骨，經煮沸與酵素消化後洗淨，將下頜骨置於 L 形直角座標板上，測量下頜骨不同部位的骨性長度和高度，在將各測量點數值紀錄、計算後再與該品系標準可信度範圍數據做比較，落在範圍區間內表示檢測合格，區間外表示不合格。

C.毛色基因檢測：毛色基因是動物照護技術人員在進行表現型分析時，所觀察、尋找的第一個表徵。小鼠的毛色交替基因 A、B、C、D 分別位於第 2、4、7、9 條染色體上，對於相應的 a、b、c、d 交替基因而言是顯性的；

而 C 基因又是其它色素基因的上位基因，當 cc 隱性基因存在時，細胞內缺乏酪氨酸酶而不能合成色素，因此不論其它控制色素生成的基因是什麼，小鼠均表現為白化的毛色。所以根據遺傳學原理，可使用已知的復隱性交替基因小鼠 DBA/2(aabbCCdd)與被檢測小鼠交配，能從其 F1 仔鼠的毛色來推測被檢測小鼠的毛色基因型。

D.其他方法，如細胞遺傳學的染色體核型分析(karyotype analysis)、溶血補體(hemolytic complement；Hc-formerly C5)分析等。

上述的方法都是直接或間接檢測動物體內某些基因位點的變化，可是實際上不可能全部採用，但也不能以單一方法作為遺傳監測判斷的依據，應從分子生物學、生化標誌等方面綜合考量一個品系的遺傳概貌是否發生改變較為妥當。此外，遺傳監測適用於檢測遺傳污染上，但不能用於檢測自發性突變所引起的遺傳漂變。

3.3.3.3 遺傳漂變管理

談論到遺傳漂變(genetic drift)，就不能不論及族群遺傳學(population genetic)，該研究旨在探討於演化動力的影響下，交替基因的分布與改變。演化的動力包括自然選擇／天擇(natural selection)、非逢機配對/性擇(nonrandom mating)、遺傳漂變、突變(mutation)以及基因流動/遷移(gene flow／migration)五個面向。族群遺傳學家 Sewall Green Wrigh，於 1929 年首先提出了漂變的概念，並於 1931 年描述了漂變(drift)的過程，漂變的含義為基因頻率的隨機改變，是指族群中基因庫在代際過程中發生隨機改變的一種現象。由於任何一個個體的生存與繁殖都受到隨機因素影響，繁殖過程可看做一種抽樣，子代所攜帶的交替基因即是自親代中抽取的一種樣本。這一過程中的抽樣誤差使得子代中的交替基因頻率與親代並不相同，尤其在小族群中。在一個小族群中，基因頻率從一個世代到下一個世代的時間推移裡，物種隨機產生的突變被自然積累發生在群體中，這種基因演化的趨勢稱為遺傳漂變。尤其在小族群中，遺傳漂變可能改變某一交替基因的頻率，甚至會導致其完全消失，進而降低該族群的遺傳多樣性。一般而言，族群的個體數量

越少，遺傳漂變的效應就越強，其效應在近親品系中會讓基因亞種化與純系化，而遠親種群則是讓基因的多樣性喪失進而導致近親化與亞種化，對遠親種群的影響甚為深遠且無法回復。

遺傳漂變描述了群體中基因變異數量的波動，這些變異可能由各種機制所引起，例如瓶頸效應(bottleneck effect)、創始者效應(founder effect)、自發性突變和遷移，且許多遺傳改變都在非編碼 DNA 的區域中。在基因組的蛋白質編碼區域中可能發生較小但顯著的變化，並可能改變基因的表現，這可能會導致基因功能或表型的改變。

以瓶頸效應(而言，在小型且封閉的實驗動物族群中，當使用錯誤的種原族群、高繁殖性能的個體保有較多的子代或人為不自知的偏差行為篩選繁殖，如動物照護技術員偏好使用母性良好的雌性來進行配種，或使用溫馴的個體對來進行配種，長時間下來會讓封閉族群的遺傳多樣性降低，若無定期的引進外來種原或回交背景品系，會進而導致該族群亞種化。

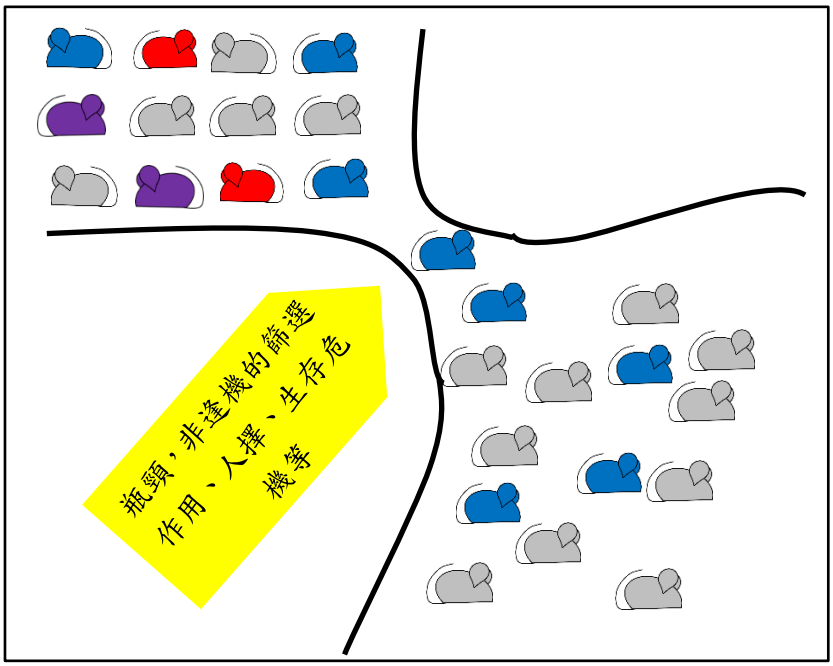


圖 3.3.3-5 瓶頸效應(Bottleneck effect)示意圖。若當原封閉族群物種具有四種基因型，但經由人為、生存危機或非逢機的篩選後，該物種僅剩兩種基因型殘存繁衍，新的封閉族群基因型態樣將會減少。

至於創始者效應方面，該效應是遺傳漂變的一種形式，是指攜帶有親代族群中部分交替基因的少數個體所重新建立的新族群，這個族群後來雖個體數量會增加，但受環境隔離、自然或人工屏蔽、人為管制等因素影響，未與其他同種族群體交配繁殖(基因流動)，故彼此之間的基因差異性甚小。這種情形容易發生在建立遠親種群實驗動物的初期，如囓齒類、兔、豬、犬等均會涉及，當建立的規模越小、引進的創始種原越少則其效應越強，會讓封閉族群的遺傳多樣性下降更快。此外，若一開始自實驗動物供應商處取得一批同齡或同體重規格的實驗動物，並將此作為創始族群來自行建立的小型實驗動物族群時，可能在該批實驗動物中會有同胞兄妹等近親的個體存在，因為同批時段產出且規格較一致的多半是同窩出生的實驗動物，則創始者效應亦更加影響該族群。

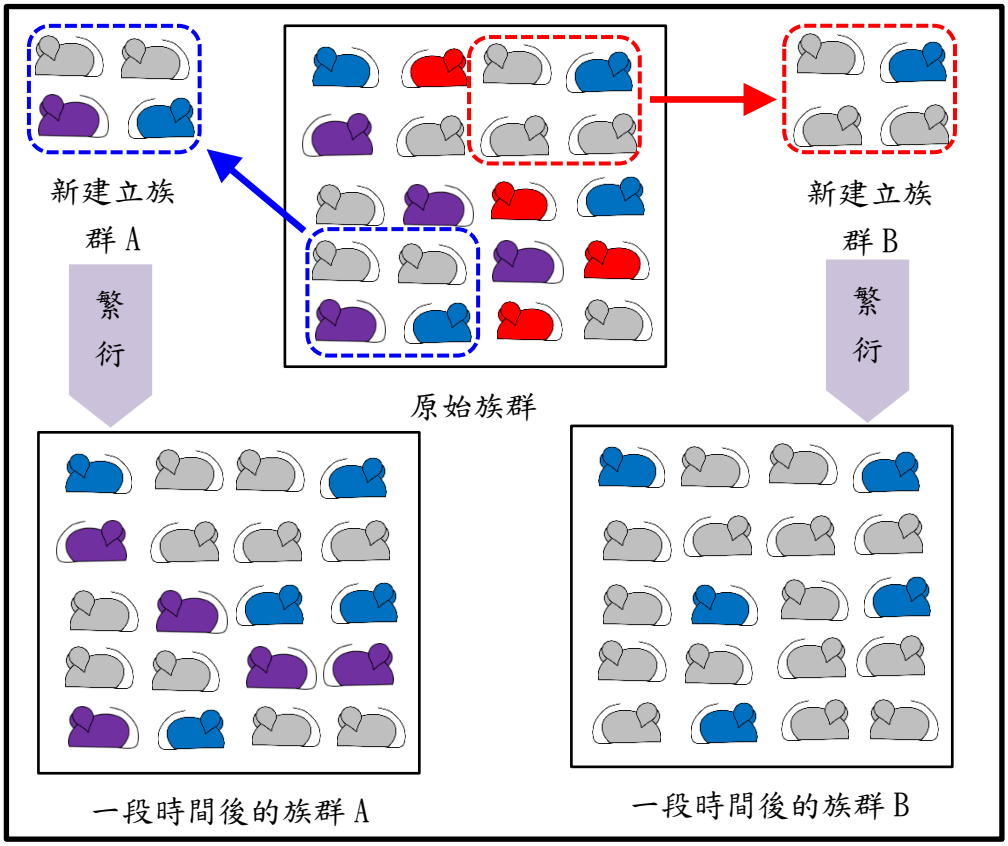


圖 3.3.3-6 創始者效應(Founder effect)示意圖。若該物種原始族群具有四種基因型態樣，但因人為選擇少量個體在封閉的區域建立新的族群 A 與 B，經一段時間的繁衍後，兩族群的基因型態樣組成會不盡相同，與原始族群相較亦會有差異產生。

為了避免上述的狀態發生，強烈建議研究人員除非有必要否則不要輕易自行

建立實驗動物繁殖族群，應自優良實驗動供應商處購買取得即可。至於實驗動物供應單位為了改善族群遺傳的現象，遺傳漂變管理計畫便是族群管理中另一個重要的環節，實驗動物供應與開發機構 JAX，便有其專利的遺傳穩定程序(Patented Genetic Stability Program, GSP)來改善，之後其他實驗動物供應商有如雨後春筍般建立相似的遺傳漂變管理計畫。用於近親品系的管理計畫架構大致如下述：

A.在種原族群創立初期以冷凍技術大量保存胚胎、精子或卵子。

B.種原層(FC)持續性的執行冷凍保種作業。

C.定期解凍早期的胚胎，進行復育及更替種原族群作業。

D.種原層更替過程中衍生的動物可向下更替各區域或設施的血統系譜繁衍族群(PEC)。

E.以血統系譜繁衍族群來建立逢機配種之生產族群(PC / MC)來供應使用者。

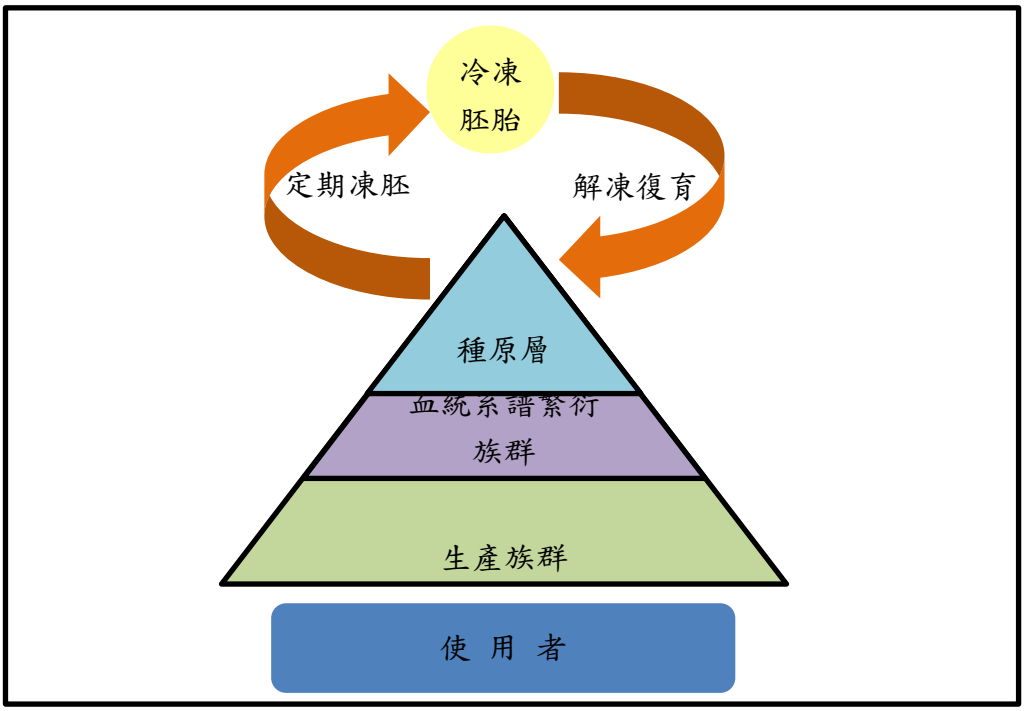


圖 3.3.3-7 常見的近親品系的遺傳漂變管理計畫架構圖

另外在遠親種群部分，其管理計畫架構會朝向增加基因流動為主，以實驗動物供應大廠 Charles River 開始執行應用的國際遺傳標準化計畫(International

Genetic Standardization, IGS)為例，主要是建立基因流動的機制，來打破因設施、區域、隔離檢疫條件等所造成的族群封閉化現象，並搭配遺傳監測來了解其遺傳多樣性：

A.建立大區域(北美、日本、歐洲等)據點來分擔風險。

B.建立基因流動機制，往前流動。每三年自核心設施種原層供應雄性種原給區域的種原層來更替 25%的種原族群。

C.建立基因流動機制，往後流動。每年自各區域的種原族群提供足夠的配種對來更替核心設施種原層 5%的種原族群。

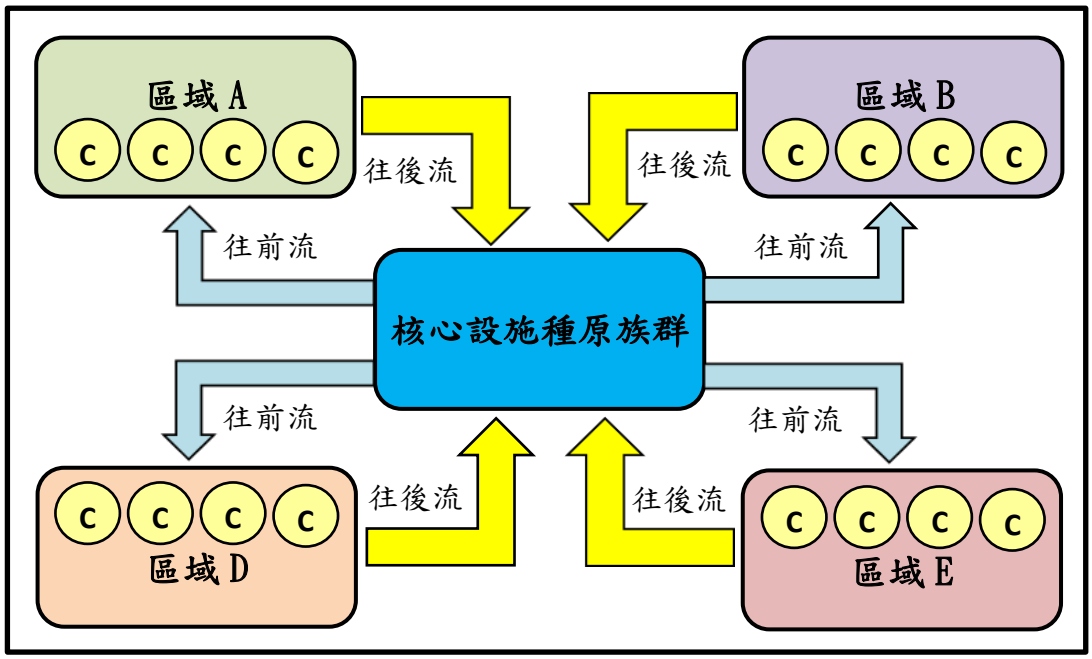


圖 3.3.3-8 遠親種群(Outbred stock)的遺傳漂變管理計畫架構圖

3.3.4 紀錄

保持有族群的基因型、繁殖性狀、育種特徵的血統系譜記錄，對於族群管理、育種及保種成功是至關重要的。血統系譜紀錄搭配個體或族群識別，並定期、持續性的紀錄，可將收集的資訊電子資料庫化，透過計算、統計和追踪特定的繁殖數據、生理參數、基因性狀狀態、血統系譜中的親疏關係等，來評估生產性能、繁殖性狀、近親係數的狀態，能讓族群避免遺傳污染、達到預期育種及保種的標的。而好的紀錄應有下列條件：

(1). 準確的記錄保存

可以是現場作業人員正確填寫在籠卡上的紀錄、動物房的溫溼度與壓差紀錄，或是巡房人員觀察到的行為、特殊現象，亦或是異常送檢的獸醫師報告等，均予以有計畫的歸納、歸檔收集。

(2). 定期持續的紀錄

各種紀錄表單都有其特殊的目的性，故可以有不同的紀錄時間與頻度，例如日、週、月、季、半年或年等頻度，但建議需要有固定的頻度且持續性的紀錄下去。

(3). 有族群與個體識別的方式

- 個體識別：可用耳標、耳刻(ear notch)號、趾(蹼)刻(toe web notch)號、刺青(tattoo)、無線射頻(radio frequency identification, RFID)或生物晶片(biochip)植入、籠卡(cage card)等方式。
- 族群識別：族群識別編碼與個體識別編碼整合、族群標示、分群分棟隔離飼育等。

(4). 量化所觀察到的資訊

量化是為了有系統的記錄、分析與統計使用，例如將此次配種是否有成功的是與否的質化選項，量化成成功配種與失敗配種的次數，最終可以統計其終生的配種成功率；亦或是活動力優良、佳、可、不良、劣的質化選項，量化成評分分數(1－5 分等方式)的量化選項。

(5). 應有繁殖育種紀錄資料

良好的繁殖育種紀錄資料應有下述明確的紀錄與親本溯源紀錄：

- 動物的物種、族群、品種或品系。
- 建立可溯源的族群血統系譜圖(pedigree)。
- 個體及親代識別編號。
- 性別、出生日、配種日、第一次分娩日、淘汰日等。

- 最終歸檔記錄的資料可用統計方式來產出：產胎次、懷孕率、平均出生及離乳窩仔數、平均離乳率、離乳窩仔性別比例等用以判定繁殖能力的數據。
- 其他：獸醫備註資訊、非預期與預期遺傳缺陷數據、窩仔基因型分布態樣等。

(6). 活用管理技巧來輔助紀錄

- 依功能與族群特性建立不同的識別籠卡／欄卡。
- 顏色管理：使用不同的顏色來識別，方便現場作業，讓操作者能一目了然，降低人為操作失誤風險，可用在籠卡／欄卡，或是色夾／色卡辨識系統、用顏色標記在動物身體來分類族群、動物狀態(懷孕、備用種畜、需獸醫師觀察)等。

(7). 電子化紀錄

電子化數據資料庫對於記錄保存有很大的價值,除了可大量備份免於紙本資料遺失、受潮毀損的風險外，搭配統計分析更可提高族群管理的功效。可以使用常見的 Office 作業軟體(例如 Excel 和 Access)來保存記錄，或者自網路尋求免費的實驗動物族群管理軟體，或採購商用或客製化的軟體系統來執行。

- 免費的囓齒類實驗動物族群管理系統 Jackson Laboratory Colony Management System (JCMS)，由 JAX 於 2015 年開放免費程式原始碼供需求者免費下載使用，下載位址：http://colonymanagement.jax.org/。

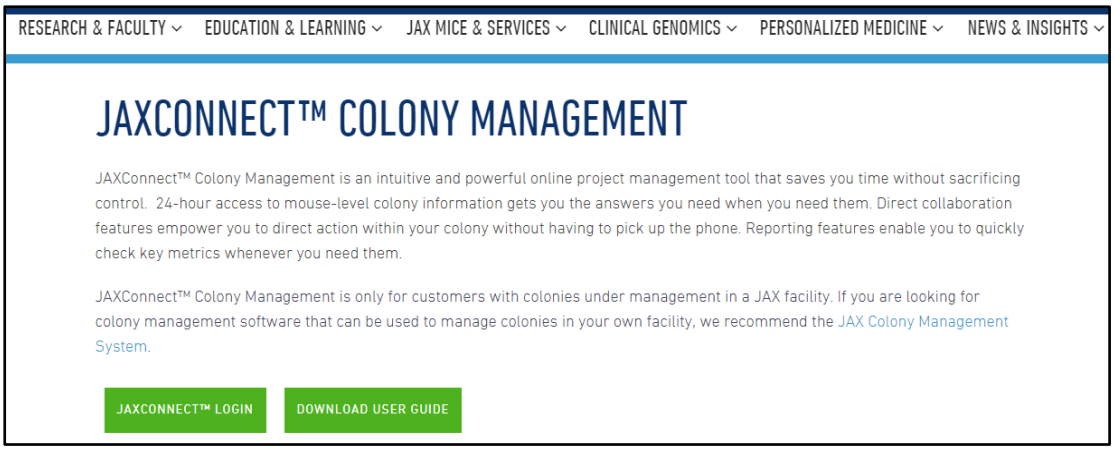


圖 3.3.4-1 可取得 Jackson Laboratory Colony Management System(JCMS)的網頁示意。

- 使用 Office 作業軟體 Excel 製作簡易型族群管理。利用其表格式、連結公式、超連結摺頁資訊等模式，將所需紀錄的資料依族群代數、族群別或個體獨立等形式，建立一張摺頁來保留及記錄資訊，並用輔助公式計算分析所需的數值，在以超連結模式將所需的資訊超連結到血統系譜圖的親源關係路徑圖中，可使血統系譜圖能跟隨動物紀錄資訊隨時更新所要觀察的性狀數值，達到即時監控管理的目的。
  - 個體資料頁面

    將現場之個體繁殖、配種、行為觀察或基因型等資訊(如籠卡紀錄、基因型分析資料等)，定期登錄予以電子化，或個體淘汰後一次性登錄。這一層次的紀錄資料是執行紀錄的基本面，初期並不容易看出其效益，但所累計的量達一定時，便可看出該族群的繁殖育種趨勢。
  - 集合個體頁面

    可將個體資料集合在一個頁面，並以超連結方式將個體資料予以統計方式(例如平均值、合計值、函數公式、指數加權等方式)處理來呈現，讓使用者能一目了然現行族群的概況。

系譜登錄表

品　系：XXXXX

組別	配種母兔編號	代數	配種公兔編號	親代編號 ♀	親代編號 ♂	出生日期	第1次配種日期	第1胎出生日	淘汰日期或計算時日期(未淘汰下)	配種母兔繁殖性能 總產胎數c	總出生窩仔數d	總出生窩仔重e	總離乳數g	離乳窩仔重h	胎距(天) a/c	平均窩仔數d/c	平均出生窩仔重e/d	平均離乳數g/c	平均離乳仔重h/g	PI (週) (e/a)*7
A		1	1A	1G8	1E1	2016/1/25	2017/3/23	2017/4/23	2018/4/23	5	38	2,020	32	16,675	79	8	53.2	6.4	521.1	0.57
A	1E1	1		1G8	1K3	2016/2/23	2017/3/23	2017/4/23	2018/3/27	2	18	1,025	16	8,450	185	9	56.9	8.0	528.1	0.30
A	1E2	1		1H9	1K3	2016/3/30	2017/3/23	2017/4/25	2017/6/29	1	1	0	0	0	98	1	0.0	0.0		
A	1E3	1		1G7	1K3	2016/7/25	2017/5/24	2017/6/25	2018/4/11	2	19	995	16	8,225	161	10	52.4	8.0	514.1	0.35
B		1	1B	4P6	1F3	2016/7/25	2017/1/19	2017/2/20	2018/6/12	10	51	2,940	38	20,475	51	5	57.6	3.8	538.8	0.52
B	1A1	1		1H6	1E1	2016/1/25	2017/1/19	2017/2/20	2018/6/12	5	29	1,425	17	8,095	102	6	49.1	3.4	476.2	0.23
B	1A2	1		1H8	1E1	2016/4/6	2017/3/23	2017/4/26	2018/6/12	3	10	750	10	5,970	149	3	75.0	3.3	597.0	0.16
B	1A3	1		1H7	1E1	2016/7/25	2017/5/24	2017/6/26	2018/4/11	2	12	765	11	6,410	161	6	63.8	5.5	582.7	0.24
C		1	1C	1E5	1G2	2016/2/9	2017/1/19	2017/2/20	2018/4/23	6	38	2,685	35	18,165	77	6	70.7	5.8	519.0	0.53
C	1B1	1		4P5	1F3	2016/2/2	2017/1/19	2017/2/20	2018/2/1	2	11	810	11	5,340	189	6	73.6	5.5	485.5	0.20
C	1B2	1		4P6	1F3	2016/7/25	2017/3/23	2017/4/24	2018/4/11	2	15	1,005	13	7,485	192	8	67.0	6.5	575.8	0.24
C	1B3	1		4P6	1F3	2016/10/18	2017/5/24	2017/8/28	2018/4/11	1	7	450	6	2,815	322	7	64.3	6.0	469.2	0.13
C	1B4	1		3Q2	1F3	2017/2/22	2017/9/28	2017/10/31	2018/4/23	1	5	420	5	2,525	207	5	84.0	5.0	505.0	0.17

第1頁

圖 3.3.4-2 以 Excel 軟體製作之血統系譜登錄資料之集合個體摺頁範例。

- 以世代或種群區隔的頁面

  以世代或種群來分類集合個體之資訊，例如同一世代的個體用同一個摺頁處理呈現，或同一個族群，如血統系譜繁衍族群 P1 層計為同一個族群處理、P2 層依此運作等，再以總表彙整，長期則可看出族群事件(是否有近親衰退現象、族群理的遺傳多樣性是否還存在等)與族群繁殖育種架構是否妥當。

- 血統系譜圖

  以一個獨立的摺頁來彙整種原層各世代的繁殖育種或基因型資料，每一個留種或於分支圖上紀錄的個體，都以超連結方式呈現集合個體摺頁的特定資訊，例如較關切的性狀、繁殖數值或公式函數計算得來的育種價(breeding value)。

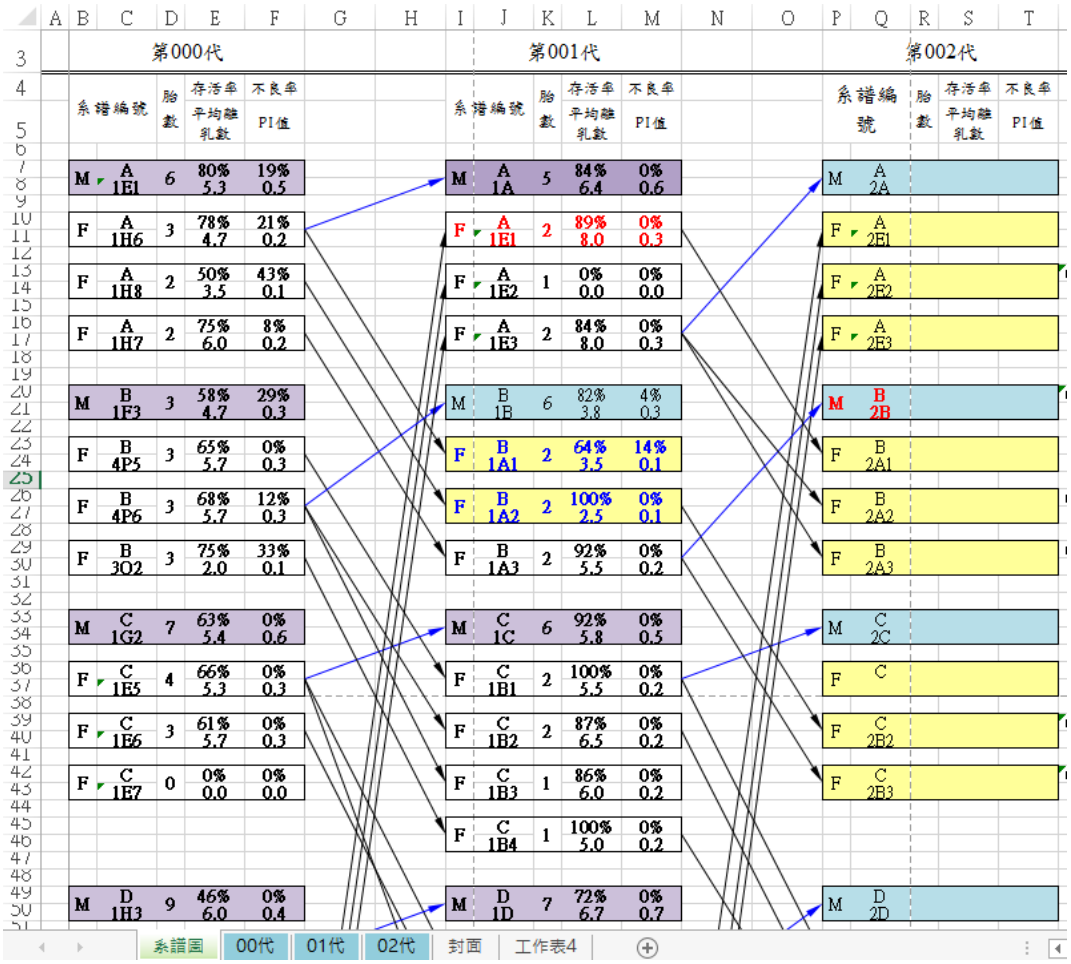


圖 3.3.4-3 以 Excel 軟體製作之血統系譜圖摺頁並超連結血統系譜登錄資料範例。

3.3.5 結論

無論是在實驗動物遺傳控制、族群管理、育種或保種上，各種品質提升及管理手段都是一門專業的學科與應用，亦是實驗動物族群維持的核心與成本所在。姑且不論為了族群遺傳品質所投入的冷凍胚胎與復育技術的人力、設備成本，以及防止遺傳漂變的跨區域物種交流、設施及運作維持成本，單就為了保留小族群繁殖所需所投入的飼養成本而論，為了每週可產出 25 隻公母不拘的離乳鼠可供試驗使用下，尚不計入初代種鼠的購置、退役鼠的安樂死與屍體處裡等費用，一年就可能需求 313,112 元的維持成本。

此外，為了研究而需特殊品系來進行試驗時，應當考量開發該特殊所需投入的時間、人力、基因工程(genetic engineered)、繁殖飼育、表現型分析技術等面向，這時需尋求資源來協助與共同合作會是最好的考量，在國內亦可尋求財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心的資源，其資源較為全面性的覆蓋，如實驗鼠種原保存交流與分享服務、基因改造鼠產製、實驗鼠代養、實驗鼠表現型分析等技術服務資源。下文簡述國家實驗動物中心提供的相關技術資源：

(1). 實驗鼠種原保存交流與分享

國研院實驗動物中心為進行國內珍貴實驗鼠資源的收集、保存與分享，並與國際交流合作，成立國家實驗鼠種原庫(Rodent Model Resource Center, RMRC)及線上資料庫平台，亦於國際小鼠品系資料庫(International Mouse Strain Resource, IMSR)登錄為全球第 19 個可提供基因改造鼠資源的種原庫。亦提供多種冷凍保存與輔助生殖技術、寄存分讓與進出口等服務項目，協助研究人員保存與取得實驗動物資源。

- 種原公開寄存與分讓

  提供原創品系公開寄存於國家實驗鼠種原庫，協助研究人員保存重要成果，並線上登錄公開於國際小鼠品系資料庫，提供研發成果能見度，增加國際合作機會。為鼓勵研究人員分享珍貴品系寄存，動物中心提供免費冷凍保存服務，同時透過生物材料移轉合約保障寄存人的權益。

- 種原進出口服務
  - 專案進口：自歐洲限制性老鼠突變計畫(European Conditional Mouse Mutagenesis Program, EuCOMM)進口胚幹細胞，及自南京大學模式動物研究所進口實驗鼠。
  - 包套進口：在有使用動物中心冷凍保存(胚或精子)、復育或淨化任一項服務時，可自 IMSR 登錄之種原庫進口種原。
  - 種原出口：目前僅提供已公開寄存於國家實驗鼠種原庫之品系出口。

(2). 基因改造鼠產製

提供設計與構築細菌人工染色體(bacterial artificial chromosome, BAC)質體(plasmids)與 CRISPR／Cas9 基因編輯，以及相對應之原核胚顯微注射服務。研究人員可以依需求，自行提供一般質體、蛋白質或 CRISPR／Cas 構築等作為注射材料，進行基因改造鼠(實驗大、小鼠)產製。

(3). 實驗鼠代養

國家實驗動物中心提供 SPF 等級飼育服務，飼育環境和管理制度皆經過 AAALAC 認證，由專業的技術人員進行實驗鼠的繁殖與飼育代養，減少人力和資源的耗費，提升動物試驗效率及實驗結果的準確性。其服務涵蓋：大鼠小鼠代養、繁殖、基因型鑑定、代養小鼠淨化復育及胚冷凍、試驗技術操作(一般注射、靜脈注射、顏面採血、心臟採血、管餵)等。

(4). 實驗鼠表現型分析

該分析技術支援基因改造鼠研究、疾病模式鼠開發、新藥篩選測試或手術成效評估等試驗領域，以穩定及標準化的技術執行各項檢測，藉由有效率的測試過程，分析實驗鼠的表現特徵。

- 行為學測試

  行為及外觀綜合檢測(Combined SHIRPA and Dysmorphology, CSD)、飼養籠內行為檢測(home Cage)、開放空間移動軌跡(open Field)、跑步測試

(rotarod)、拉力測試(grip strength)、冷熱痛覺測試(pain test - hot plate)、Bussey-Saksida 觸控板檢測(Bussey-Saksida Touch Systems)

- 能量代謝試驗

  小鼠呼吸代謝量測系統、小鼠代謝籠、非侵入式血壓量測儀與即時型全血生化檢測等服務。

- 生醫影像分析

  提供 3D 非侵入性活體影像系統及小動物電腦斷層掃描儀服務。

在日益高漲的動保意識下，實驗動物的開發、生產飼育、育種、保種、遺傳品質管控與族群維持，最好由專業、受政府監管合格且取得國際實驗動物人道認證的實驗動物供應商或機構來進行飼育繁殖，或尋求其協助與合作，可達到技術、領域、專業分層分工的經濟效益，不但可避免開發出現行已有的動物模式或轉基因動物，還可減少資源浪費，與避免需建立不熟稔領域期間的時間耗費，亦可達到減量、替代與精緻化的實驗動物應用之趨勢浪潮，建立這樣的思維與運作模式方是最好且負責任的實驗動物應用態度。

參考文獻與資料來源

1. 翟振綱(1999)，實驗小鼠遺傳彙編 Genetics of the Laboratory Mouse 第二版，行政院國家科學委員會國家實驗動物繁殖及研究中心編印(民國八十八年)
2. 實驗動物管理與使用指南編輯委員會(2010)，實驗動物管理與使用指南第三版(擴充版)，行政院農業委員會出版(民國九十九年)
3. 實驗動物技術人員訓練教材編輯委員會(2005)，實驗動物技術人員管理教材(第一級)，行政院農業委員會出版(民國九十四年)
4. 林翰佐(2015) 物種基因剔除技術爆炸性的新突破─CRISPR/Cas9 技術淺談，科學月刊 2015 年 12 月號 552 期
5. 財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心網站 http://www.nlac.org.tw/
6. Boch, Jens. 2011. TALEs of genome targeting. Nature Biotechnology. February 2011, 29(2): 135–6.
7. Bouabe H, Okkenhaug K. 2013. Gene Targeting in Mice: a Review. Methods Mol Biol.1064: 315–336.

8. Breeding Strategies for Maintaining Colonies of Laboratory Mice. 2007. A Jackson Laboratory Resource Manual.
9. Dana Carroll1, Wahl L. M.(Communicating editor). 2011. Genome Engineering With Zinc-Finger Nucleases. Genetics. 2011 Aug; 188(4): 773–782.
10. Eli Reuveni, Vasily E Ramensky, and Cornelius Gross. 2007. Mouse SNP Miner: an annotated database of mouse functional single nucleotide polymorphisms. BMC Genomics. 2007; 8: 24.
11. Ferenc Szabó, Á rpád Bokor, Péter Polgár J., and Szabolcs Bene. 2011. Animal breeding. University of Pannonia – Kaposvár University, 2011.
12. Genetic Stability Program(GSP)https://www.jax.org/jax-mice-and-services/find-and-order-jax-mice/why-jax-mice/patented-genetic-stability-program
13. International Genetic Standardization(IGS)program at Charles River. https://www.criver.com/sites/default/files/resources/InternationalGeneticStandardizationIGSProgram.pdf
14. International Mouse Strain Resource(IMSR) http://www.findmice.org/
15. Jackson Laboratory Colony Management System(JCMS) https://www.jax.org/jax-mice-and-services/breeding-and-rederivation-services/jax-connect
16. Kathleen R. Pritchett-Corning, Sonja T. Chou, Laura A. Conour, Bruce J. Elder. 2011. Guidebook on Mouse and Rat Colony Management. Charles River. January 2011.
17. Kor Oldenbroek, Liesbeth van der Waaij. Textbook animal breeding - Animal breeding and genetics for BSc students. 2014.
18. Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats. Proceedings of the 1999 US/Japan Conference(2000).
19. Mouse Genome Informatics(MGI) http://www.informatics.jax.org/
20. Mouse Phenome Database(MPD) at The Jackson Laboratory http://phenome.jax.org/
21. Patrick D. Hsu1, Eric S. Lander, and Feng Zhang. 2014 Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. Cell. 2014 June 5; 157(6): 1262–1278.
22. Petko M. Petkov, Yueming Ding, Megan A. Cassell, Weidong Zhang, Gunjan Wagner, Evelyn E. Sargent, Steven Asquith, Victor Crew, Kevin A. Johnson, Phil Robinson, Valerie E. Scott, and Michael V. Wiles. An Efficient SNP System for Mouse Genome Scanning and Elucidating Strain Relationships. Genome Res. 2004 Sep; 14(9): 1806–1811.
23. Rodent Model Resource Center(RMRC) http://www.nlac.org.tw/RMRC/

24. TACONIC - GENETIC MONITORING PROGRAM https://www.taconic.com/quality/genetic-integrity/genetic-monitoring-program/
25. Tatsuji Nomura. 1999. Concept for Establishment of Rat Outbred Global Standard Strains. Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats: Proceedings of the 1999 US/Japan Conference(2000).
26. Thomas Gaj, Charles A. Gersbach, and Carlos F. Barbas, III. 2013. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. Trends Biotechnol. 2013 Jul; 31(7): 397–405.
27. William J. White. 1999. Genetic Evaluation of Outbred Rats from the Breeder's Perspective. Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats: Proceedings of the 1999 US/Japan Conference(2000)

第四節 實驗動物設施的功能及管理

本章課程安排時數：6 小時

本章學習目標：

1. 使讀者了解一個實驗動物設施的基本設計、日常營運機制，如飼養設施管理、基礎飼養環境、動物飼養管理、物料管理、設施安全衛生、動物購買及健康檢疫、設施與物件潔淨、職業安全衛生、教育訓練等。
2. 希望讀者以「同理心」為出發點去感受動物的需求、喜好、不安，致力改善而營造出契合動物習性及行為的情境,並兼顧人員安全等環境,為「人道」及「友善」作最佳註解。
3. 在實務中常會遇到空間不足、機器故障、人為疏失而產生很多突發的緊急事件，因此希望能引導學生五流(動物流、人流、物流、空氣流、廢棄物流)的防疫概念，學習應變處理能力，達到避免交叉污染的狀況。

前言

我國生技醫藥產業及生物醫學研究開發蓬勃發展,實驗動物的貢獻功不可沒，優質實驗動物除完善品系、來源、育種外，端賴良好動物飼養設施管理制度、訓練有素且經驗豐富的獸醫與照護人員及各項管理作業具體落實。實驗動物設施日常管理工作龐雜，涵括設施環境、動物照護、人員訓練、職業安全衛生等專業事務，不僅是動物學、畜產學、生物學、獸醫學、公共衛生醫學及經營管理等科學匯萃,也成為尖端生物科技產業鏈重要關鍵之一。管理措施已跳脫口耳相傳窠臼，大步進展至明確的國際通用規範的層次,使全球各地動物設施管理作業者有共同語言及公認準則可依循。本章以筆者團隊從事實驗動物應用及設施管理 20 餘年來實務工作經驗，並汲取國內、歐盟、美國實驗動物照護規範為核心內容，著重動物設施、環境、人員、事務、場域等九類關鍵管理作業，期能優質化各項作業，提供讀者深入淺出的認識，協助推展友善、安全、衛生的實驗動物設施環境。

莊子「子非魚安知魚之樂」，雖為經典論辯名言，其含意深遠地隱喻人對動物的感同身受，實驗動物設施及使用者管理當捨棄「動物使用者為核心」的陳舊概念，以「同理心」為出發點去感受動物的需求、喜好、不安，致力改善而營造出契合動物習性及行為的情境，並兼顧人員安全等環境，為「人道」及「友善」

作最佳註解。

3.4.1 飼養設施管理

實驗動物設施依用途如繁殖、醫藥醫材測試、教育訓練及科學研究等單一或多元目的而異，設施及空間包括動物飼養、支援設備及人員活動場域等，空間需求依飼養規模、飼養器具週轉率、設備作業能量及人員進出頻率而異，場址周圍環境應避免交通頻繁、人聲鼎沸或機械運作嘈雜；場址內部應通風、潔淨水源、充足照明、人員進出易於管制；功能性隔間宜區分飼養區、實驗操作區、人員生活區及廢棄物存放區，且互不共用；人員、動物、物件移動進出及機具運作動態宜有紀錄。

3.4.1.1 空間與動線規劃

(1). 動線

實驗動物飼養設施的動線依防疫管理需求及場所可資運用空間而定，可有單走道或雙走道式動線設計，前者應確保動物或廢棄物進出充分隔絕，以避免動物在養或移動過程可能與人員或廢棄物造成交叉污染為原則。場域或物品潔淨或汙染風險等級概分為潔淨、準潔淨與非潔淨三類區分。潔淨者以物料、器材、房室或動物無汙染風險，如滅(殺)菌後器物、無菌動物及無特定病原動物及其飼養房等；非潔淨者則具有汙染源之虞，如廢棄物、實驗後動物及入駐飼養空間等，銜接兩者動線應避免直接交叉連接成為熱點(hot spot)，宜以準潔淨區作為緩衝，如空氣浴塵室(air shower)、傳遞箱(pass box)或隔離室(barrier rooms)等，於潔淨區及非潔淨區活動的人員應嚴守優先完成潔淨區作業始進入非潔淨區的原則。

(2). 空間需求

設施依其使用用途概分為飼養區、手術區、清洗區、物件存放區及工作人員生活區等。動物飼養區依實驗動物病原管制需求區分為無菌動物區、無特定病原動物區及一般動物區。飼養房內在養動物因不同動物種類體內常在微生物或潛在病原的風險不同，且日常習性與行為也各有特色，應以「物種分養」為原則，即

便飼養房空間侷限，仍應避免「鼠兔同籠」或「牛驥同皁」的狀況，如小鼠、大鼠、倉鼠、兔、犬、貓、豬等均應有各自專用飼養空間、環境及其專屬設備物件等。

此外，實驗手術後動物傷口感染、組織或器官功能變化，尤其是大型手術類如腹腔切開、器官移植、器官部分切除、冠狀動脈結紮或腦中風模式等高風險實驗，術後恢復程度均直接影響動物健康、行為，甚至存活率。基於降低感染及保護動物生命原則，宜設有術後動物飼養區，可提供密切照護及妥善獸醫管理。實驗動物設施當有防範外部動物交叉污染既有在養動物的阻隔功能，除採用來源明確及檢疫作業完備的動物外，宜設有外部攜回回歸動物專屬飼養區及檢疫隔離區，做為緩衝及區隔飼養與檢疫觀察之用。

(3). 門禁管理

動物設施管理措施應以預防交叉污染及不當外部侵擾，門禁與及時影像存錄系統可協助管理使用人員進出飼養房權限的合宜性。基於消防安全衛生需求，飼養房門宜設有小觀景窗，便於飼養人員以不驚擾動物的方式，可從門外巡視內部概況，窗口大小以不影響房室內燈光管制為原則。飼養房門可加設門禁感應器，控制進出房室人員流量，減少人員流動驚擾動物或頻繁出入增加動物感污染風險。人員進出飼養房的權限以「一人一房」為宜，避免同一人員接觸多類動物而影響飼養房防疫功能；在有限人力下，如需當日進出多間房室者，進出順序以潔淨區為優先，非潔淨區最後；依動物類別進出房室次序為小鼠➔大鼠➔中大型動物；依飼養房潔淨度的進出順序應以無菌動物房➔無特定病原房➔一般飼養房 ➔術後飼養房➔回歸飼養房➔中大型飼養房➔負壓飼養房等方式執行，可降低交叉污染風險。

3.4.1.2 基本設施條件確保

飼養環境以接觸動物程度概分為大環境及微環境，前者包括設施主體及飼養房土木、水、電及空調，後者則為動物直接接觸的籠具、空氣、水、飼料及墊料

等(如圖 3.4.1-1)，兩者環環相扣，不可偏廢。飼養房土木、水、電設置規格依動物用途及機構需求而異，概以符合建築法規、消防安全、醫療、生物安全及職業安全衛生法令為原則，其中以空調品質攸關實驗動物飼養最鉅，具有提供動物潔淨空氣及促進室內氣體流通，減少異味等職業安全衛生等多重功能。

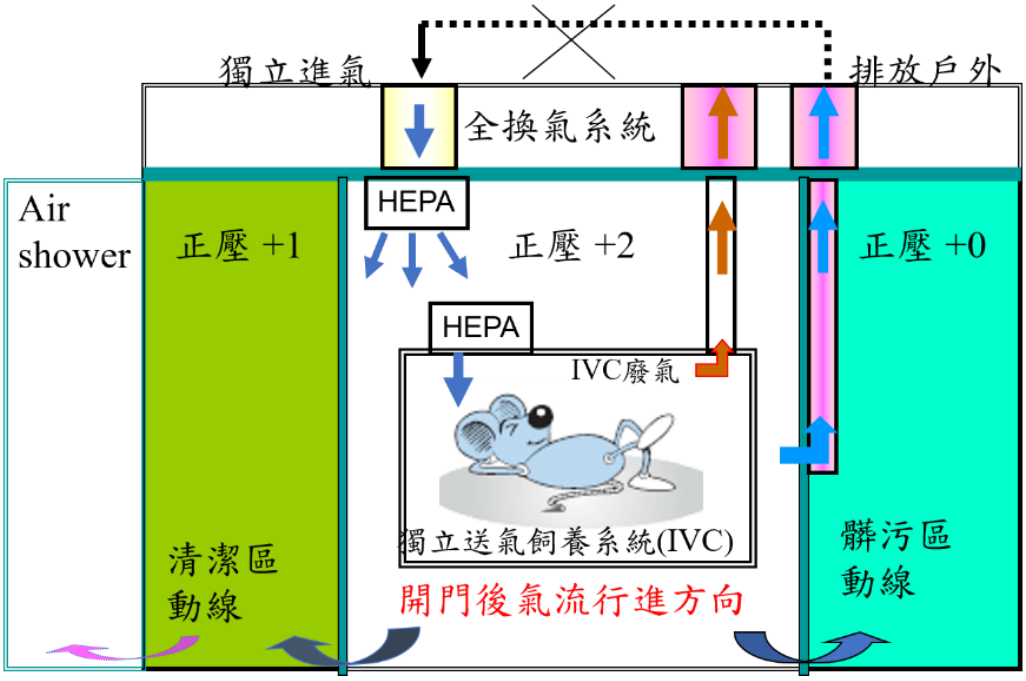


圖 3.4.1-1 飼養房動線規畫圖

配合實驗動物日常生理行為，以提供飼養設施穩定的恆溫恆濕及透過高效率空氣微粒(HEPA)濾網過濾的潔淨空氣為宜，定期更換超高效率濾網維持空氣品質。為確保空調機組如常運作，提供穩定潔淨空氣，宜設有緊急備用機組以避免歲修或不預期故障造成空調停滯，而影響飼養品質及工作環境空氣，確保實驗動物基本生活及品質。

空調機組運轉狀況及飼養房內空調狀況應有定時記錄以確保系統正常運作；飼養房數眾多者可設有中央監控系統統籌記錄各房室溫、濕度、燈光啟滅、空調機運作及門禁狀況等功能，除有及時記錄的優點外，更可減少人工記錄的工作負荷(如圖 3.4.1-2)。飼養房內或可裝置監視錄影裝置，提供動物保全佐證依據，術後動物尤其是大手術後動物生理狀況瞬息萬變對生命存續至關重要，可設置遠端監控照護系統輔助觀察動物復原狀況(如圖 3.4.1-3)。

圖圖 3.4.1-2　中央監控系統

圖 3.4.1-3 遠端監控照護系統

3.4.1.3 紀錄及保存

實驗動物設施日常運作千頭萬緒，有賴詳實紀錄提供查考、問題追蹤及再發防止的功能，常用紀錄分為設備運作、設施環境、動物照護及物料管理等相關作業，對其設備運作、設施環境及動物相關資料皆需詳實記錄並妥善保存。設備運作記錄包括設備使用前後的安全點檢、功能測試紀錄及定期保養維修紀錄等；設施環境記錄則概括飼養房空調、溫度、溼度、光照控制及氣流壓差，地面、水槽、燈具、壁面、天花板清潔狀況，飼養籠具進、排氣系統運作狀況等；動物相關記錄則涵括動物移動、手術、繁殖、研究、臨床資料、術後照護及檢疫紀錄等，尤其是中大型動物更需備有專屬飼養履歷、基本資料紀錄、群飼紀錄、獸醫用藥、病歷等。物料管理如動物飲用水、飼料、墊料及相關物件之庫存、清潔、消毒及

成分檢驗等均應充分紀錄。

除上述四大類記錄外，實驗動物設施工作團隊應有工作日誌登載主要事務及訪客紀錄以確保防疫安全，獸醫及照護人員亦應建立獸醫工作日誌。各項紀錄以人員、動物及設備三大類別編碼、編號、造冊歸檔保存，以供查核及問題追蹤。保存年限法規指定動物相關記錄者應至少保存六年，實驗紀錄應自公開發表後至少保存五年，或依紀錄需求而永久保存；例行性維護作業則可保存半年或一年後，依規定銷毀。

3.4.2 基礎飼養環境

動物飼養條件以維持穩定動物生理狀況舒適自然為原則，飼養房環境、飼養籠具或物件更動應力求週期性規律作業，應避免突然變動而干擾動物，引發不適或不安而改變體內恆定或內分泌，而影響其行為或生理活動。所設定飼養房條件應定期監測是否偏離及校正。

3.4.2.1 照明、溫溼度、空氣品質與噪音

陽光、空氣、食物、水為健康生活重要元素，實驗動物亦是如此。實驗動物以飼養於習性相似的環境為佳，除戶外自然環境外，飼養於室內人工設定飼養環境者應兼顧房室內空氣、水、光照、及溫度對動物的合宜性。

(1). 照明管理

充足及定時照明是保持動物生理時鐘及內分泌恆定不可或缺，室內照明亮度以 150~300 lux 為宜，並有週期性白天/黑夜 12/12 小時的燈光管制。夜間燈光管制至為重要，光源啟動開關宜有中央管制系統避免人為不當調整，如遇人員夜間需進入飼養房的情況，倘設施內飼養房數充足，該飼養籠應依需求事先安置於其他房室，或飼養房應設有夜間低亮度紅色光源備用照明，提供人員光源確保暗室行動安全且不宜逗留過久，可避免突破該房室在養動物慣有的燈光管制作息。以多層飼養籠架飼養囓齒類動物者，上下層架光照程度不同在所難免，宜採用透光性佳的籠具並定期輪流變換籠架及飼養籠具與光源的距離，以確保光照普及性。

(2). 溫濕度管理

飼養房室溫度 20~24℃，相對濕度 50~70％且換氣率維持在≧12 次/小時，即可提供動物極舒適環境，國內環境氣候常年高溫，北部冬季潮濕，南部夏季炎熱，飼養房空調、溫、濕度穩定與否，空調機組及冰水主機效率是重要關鍵，空調條件維持耗費設施能源成本甚大，場址選用、房室設計如何維持室內溫、濕度恆常及如何妥善運用回收潔淨空調再運用，確實是控制能源成本重要因素之一。

(3). 噪音及異味管理

飼養房周遭環境及設施應避免不當碰撞而產生突發性巨大或高頻聲響而驚嚇動物，鄰近機房或人員、物件移動頻繁的飼養房宜加設隔音建材，室內以維持 60 分貝以下為宜。

飼養房內異味多源自動物糞尿累積、或飼養房內動物隻數遠大於空調換氣功能負荷，導致異味氣體積滯於房室內，其中以氨最具刺激性；室內氨濃度過高更不利工作人員職業安全衛生，環境保護法規均有明訂其容許濃度，飼養房應保持空調進氣與排氣功能及負載量正常，貫徹定期更換墊料及清洗籠具的常規作業以保持飼養房內空氣自然無異常氣味，及氨濃度低於 20 ppm 以下。

3.4.2.2 環境監測

定期執行飼養環境監測以確保各項設定符合動物生活及健康，也可維護工作人員及動物使用人員職業安全衛生。監測項目依飼養條件設定而異，必要監測項目包括足以影響動物日常生活者，如光照、燈火管制機制、房室溫度、溼度、空調換氣率等；選擇性監測項目則依環境設施潔淨等級需求及機構職業安全標準而異，如空氣落塵量、氨濃度、落菌量，特殊作業場域如二氧化碳人道終止箱周邊環境二氧化碳濃度及噪音測定等。監測頻率及方法宜採用儀器分析以利客觀判斷及修正。

(1). 必要環境監測項目

運用照度計每季執行房室內光照強度是否介於 150~300 lux，測定方法可依儀器操作手冊指示；房室溫、溼度則以校準的標準溫溼度儀監測，並調校房室內

溫度計與中央監控系統間誤差；空調換氣率則以風罩型風量計測定房室內空調出風口風量多寡，並以飼養房容積量(長、寬、高)換算成換氣率。配置儀器自行監測者，所使用的標準溫溼度儀、光照儀及風量儀宜每年委託第三認證實驗室進行校準，以確保監測參數正確性，無儀器配置者可以委託代測完成。

(2). 選擇性環境監測項目

針對需嚴格防疫管制或感染預防的房室如手術房、無菌動物房或無特定病原動物房可每季運用微粒子計數儀測定房室內的落塵量，房室落塵量標準依用途而異，約 5000~100,000 粒/平方呎(=0.093 平方公尺=0.028 坪)；房室異味可運用特殊儀器，如離子層析儀每年定期測定氨濃度是否低於 20 ppm；房室噪音則每季以分貝機測定，房室內空調落菌數可運用落菌法每月針對手術房、生物安全操作櫃或指定場域進行檢測。所運用測定儀器宜每年進行校正。

3.4.3 動物飼養管理

動物生氣盎然、目光炯炯有神、毛色亮麗潔淨、行動自如、與同類自在接觸等，是樂居於良好飼養環境及管理的自然反應。在舒適空調、充足光照的環境下，提供動物充足空間、友善社交、妥善獸醫照護是確保動物健康活潑重要工作。實驗動物飼養技術不僅是動物福祉與保護的具體落實，也是生技醫藥產業重要指標之一。動物在養期間日常生活所需空間大小均已標準化且廣為國際採用，並衍生規格化飼養籠具產品，每個籠具的長、寬、高容積量可容許飼養隻數依動物種類、體型、生活習性及置入配屬物件而異，宜以體重總和為基準，並詳細參閱法規或國際實驗動物常用規範準則，不可逾越而便宜行事。飼養籠具及其物件需定期更換墊料及清洗，可杜絕交叉汙染及異味溢散，更是確保動物健康及工作人員職業安全衛生的基本要求；此外，提供豐富化物件及社交機會是降低動物在飼養籠具內的不適或不安的重要方法。

3.4.3.1 環境豐富化

環境豐富化在於人工模擬的飼養空間內兼顧動物生活習性，如包括覓食、築巢、探索或隱蔽等生物本能，提供物件使動物可展現其習性，以降低長期飼養其

間所引起的刻版行為或消弭因實驗手術後所衍生的不安感受。豐富化物件材質的前提必須是無毒、無害或可食用且易於清洗、滅菌。給予實驗動物環境豐富化物前，物件都必須經過清洗、消毒、滅菌並定期更換，重複利用的物件使用頻率至少每週定期清洗滅菌一次。

(1). 豐富化物件種類

實驗動物使用的豐富化物件依材質組成概分為有機性及人工合成材料，前者包括木類製品(木條、木屑、木絲等)、牧草類製品、棉麻繩製品或紙板製品等；後者則有塑膠、橡膠製品、不銹鋼製品等。造型及用途依動物體型、習性、飼養空間大小而異，如可提供小鼠圓形鼠屋、半圓形鼠屋、築巢片、巢料絲等；大鼠則有方形鼠屋 、巢料絲、木頭等可供選擇；跳板、啞鈴、鈴鐺球等可作為兔子用豐富化物件；豬隻可提供大蘋果、挑戰鏈球(圖 3.4.3-1)等。

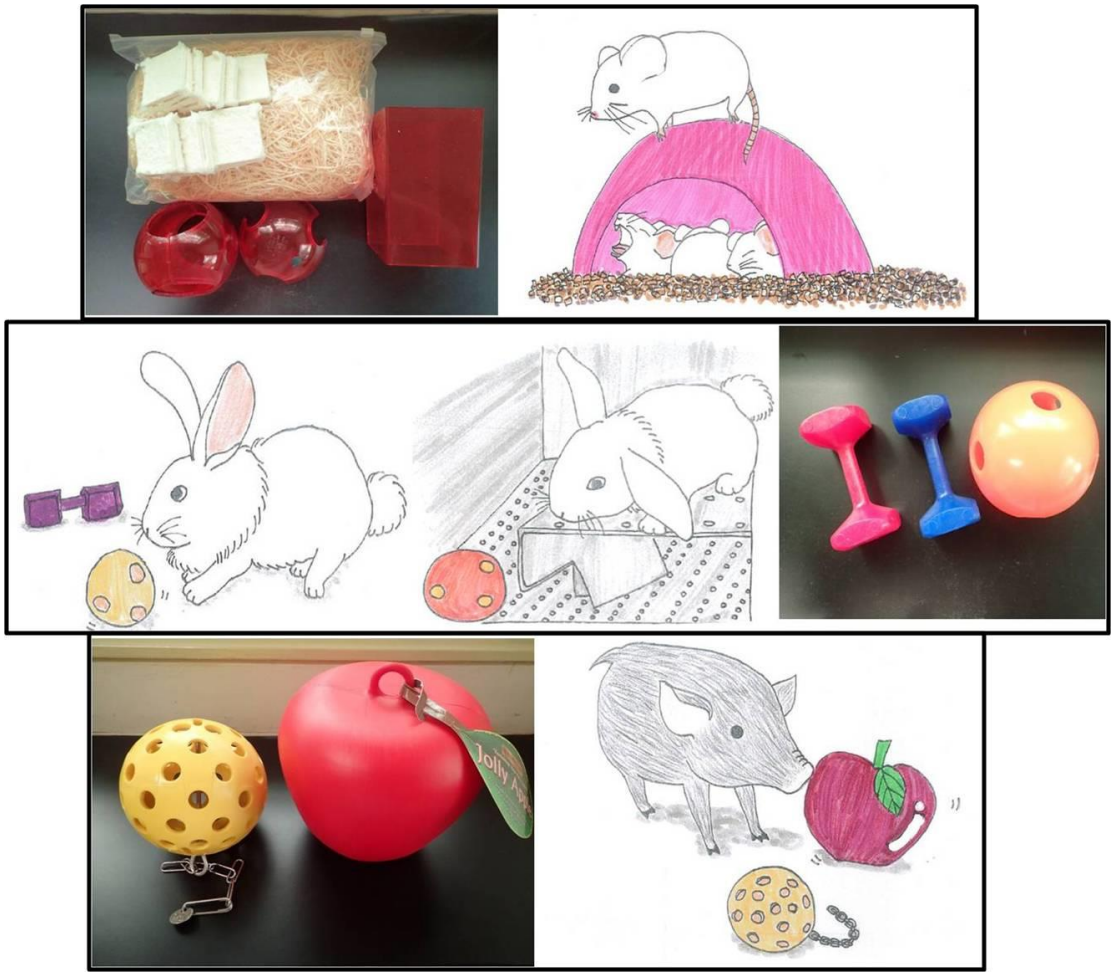


圖 3.4.3-1　豐富化物件照片

(2). 豐富化物件使用時機

提供豐富化物件的時機依據實驗動物現況及照護人員觀察評估，一般而言，僅於特殊情形下如打架受傷者、懷孕、帶仔哺乳、術後照護動物等單隻飼養者應給予豐富化物件，可提供動物躲藏、築巢、嬉戲的生活行為。因實驗需求而單隻飼養者，是否提供豐富化物件則依實驗設計而定，如文獻報告指出豐富化物件可能改變動物行為而影響神經學反應及行為分析。單隻飼養動物不提供豐富化物件者，應提出具體佐證文獻並由機構實驗動物使用及照護委員會審查核准，但實驗結束後則應即刻恢復群飼或提供豐富化物件。

3.4.3.2 群飼

動物彼此間仰賴同類相互碰觸、氣味、音聲及觀察等行為而有親近性及安全感，大多數實驗動物如囓齒類、犬、豬、兔群居行為實屬天性，不可剝奪。群飼可大幅減少動物不安及異常行為。飼養管理期間應提供充分群居的空間及環境。

飼養籠內除前述特殊情形外，應至少飼養 2 隻以上動物，群飼過程應密切觀察動物彼此間適應性，如遇打架、待產或罹病需盡速分離，保持單隻飼養並提供豐富化物件以免動物不安。大型動物如兔、豬、犬隻因設備限制不易執行群飼者，每天應提供動物定時同類動物接觸機會(partying)，並密切觀察及記錄動物行為及反應。

3.4.3.3 實驗動物識別

個別動物於群飼籠內可被明確辨識攸關動物照護普及與實驗執行成效，倘無適當的辨識記號而造成錯誤的混合時，可能造成整個實驗結果誤判，因此群飼於同一籠的動物應給予個別標識記號。配合每隻動物應有完整的實驗資料及識別標誌，將動物基本資料詳細登載於飼養籠具所附屬的標示配件，並詳實標明房室別、籠位、動委會計畫執行編號、進駐日期、動物種類、品系、性別、數量、來源、研究人員姓名、聯絡電話等。動物標識以能清楚辨識、不影響動物正常活動、不造成緊迫或疼痛為原則；犬、豬及非人類靈長類的個體臨床資料應包含有診察治療資料、疫苗接種記錄、實驗、手術及術後的照護記錄、實驗執行的資料等紀錄，

動物標記方法大致分為暫時性標示及永久性記號兩類：

(1). 短暫識別法

多用於短時間辨識，如頸圈、無毒或防水性的麥克筆塗於動物尾部、或於動物身上剃剪不同位置的毛髮，但標識色澤易日久模糊或毛髮再生而不易辨別。

(2). 永久標示法

包括耳洞、耳刻或耳號標示所使用器械應充分消毒，耳洞周圍皮膚需充分止血或防止感染；耳標則以印有編號之專用耳標金屬再以特殊耳標鉗固定於耳根部位，此二類方法多用於豬、囓齒類動物(圖 3.4.3-2)。尚有晶片植入法，但成本昂貴，多用於高價實驗動物如犬、非人類靈長類。任何動物標識在於有助於動物使用人易於辨別，仍需建立每一動物的飼養及實驗履歷紀錄始能發揮效果。

圖 3.4.3-2 耳洞、耳刻或耳號標示

3.4.3.4 實驗動物醫療及緊急照護

實驗動物在養期程依動物實驗設計而異，可有數週或經年歲月不等，提供動物日常生活所需及照護不因工作人員差假而中斷。機構應聘用充足專業獸醫人員及動物照護工作人員，執行日常照護及管理作業，平日工作時段如遇動物罹病或受傷可即刻給予適當醫療措施，夜間及假日時段應落實緊急照護流程，配置輪值人員執行必要醫藥或急救，執行狀況應詳載於動物緊急照護紀錄，如遇獸醫人員輪休，應有緊急聯絡專線，以利遠端提供專業獸醫處置指示，並於正常出勤時段

檢視動物狀況及確認動物緊急照護紀錄內容。參與緊急照護作業人員宜由曾接受專業獸醫訓練或指導或相關執行經驗者如熟稔輸液注射、手術縫合技術者擔任，以發揮及時救護效果。

3.4.4 物料管理

自主覓食及水源是動物求生本能，在養期間動物體重適當增加是健康指標之一，除機構實驗動物照護及使用委員會實質嚴格審查核准的特殊實驗外，日常在養動物不宜進行限水限飼，每日提供動物充足潔淨及營養的墊料、飲用水及飼料是維持動物健康的要素，妥善管理動物用物料也是重要工作項目之一。

3.4.4.1 飼料

飼料種類依動物種類、體重、年齡、生產活動及實驗規畫而異。購進前應先充分知曉飼料一般成分、熱量、微量營養成分是否符合動物需求，並向供應廠商索取成分分析及品質保證文件確認等。如有機會，宜每年安排一次訪視飼料廠對於所提供動物飼料、原物料保存包裝、品質管制檢驗及對所使用製品所遭遇的品質問題進行雙向交流。自行調配者除營養成分須符合需求外，飼料產品適口性應滿足動物需求及採實習性，如提供囓齒類動物硬質粒狀飼料等。飼料應有密封完整的包裝及明確製造日期及保存期限等標示；運送過程應嚴防蟲、鼠害或其他汙染物，飼料接收入場應注意外包裝有無破損髒汙，以確保飼料沒有蟲害、液體潑濺及其他物品汙染，清點後標註清晰可辨識的保存期限後入庫存放，並且遵守「先進先出」使用原則。

存放飼料的地點，應通風避免高溫、高濕或蟲害而加速飼料變質、結塊；國內氣候高溫高濕，動物飼料屬高蛋白有機物，存放於低溫冷藏地點可確保飼料品質。無菌動物或無特定病原動物基於防疫感染考量提供動物食用之前，可進行滅菌處理，但須考量飼料的微量營養成分如維生素是否減損，或採用非高溫的滅菌處裡如伽瑪射線照射之飼料製品；飼料拆封後宜盡速去化或儲放於有蓋密封的容器內，並標示拆封日期。

3.4.4.2 飲用水

飲用水提供方式依設施及動物種類而異，以飲水瓶供應者，應定期清洗消毒，飲用水充填採「統進統出」原則，不宜回補已飲用的水瓶，以確保潔淨。採用管路飲水頭供水者，應確認飲水頭定期清潔無飼料殘垢留存，並每週定期以洗滌用漂白水消毒，再充分洗淨後使用，飲水頭應定期檢修出水量。新進動物未熟稔飲水頭水源者，除工作人員耐心訓練使用，觀察飲水情況外，宜提供水盒以協助其適應期。

3.4.4.3 墊料

囓齒類動物具有挖洞、探索或隱藏本能，以籠具飼養者當提供墊料使其發揮既有習性，此外墊料亦具有吸濕及部分異味物質的功能，可吸附動物排放糞尿，可使有限飼養空間內保持乾爽，而避免籠具有過度潮濕而影響動物行為或健康。墊料、築巢片、木料、玉米梗顆粒或高分子可食性吸濕顆粒等依動物種類、需求、管理方式及預算選用適用的材質，並依籠具大小應給予足量及鋪設適當厚度的墊料，以供實驗動物在籠具清潔的一週期間內保持乾爽。

國內並非木質墊料生產地區，所需墊料大多仰賴進口，訂購前應向進口商索取墊料成分、墊料保存條件及檢驗報告等，尤其是農藥、殺蟲劑、甲醛及酚類成分，以避免誤用而影響動物。選用墊料時，應考量實驗需求並符合動物健康，如大小、形狀、吸水性、粉塵含量物質等；接收墊料時，應注意外包裝有無破損髒汙，以確保墊料沒有遭受汙染並註記保存期限，且遵守先進先出使用原則。

墊料更換頻率依籠具大小、動物隻數及動物生理狀況而異，宜至少每週一次更換潔淨全新墊料及籠具，如飼養代謝症候群疾病模式的動物，如糖尿病鼠呈現頻尿及多尿現象，墊料更換頻率則視其潮濕狀況而增加。

3.4.5 設施安全衛生

維持實驗動物設施內所有在養動物及人員的安全為實驗動物使用機構責無旁貸的使命，充分認知消防及急救設施存放地點或使用中的電、化學性、物理性

及生物性潛在危害，並定期提供人員教育訓練及危害防範演習，是確保設施及人員安全衛生重要工作。

3.4.5.1 消防安全

消防設備、緊急通報及消防任務編組設置，均應遵守消防法規及機構內安全衛生規定，並每日檢測其功能，人員應每半年執行不預期警消防演練。此外，因實驗需求，設施內可能使用具有化學性危害(酸、鹼、易燃化合物或毒性、有機溶劑)，物理性危害(機械性傷害及壓力、溫度、輻射)，生物性危害(感染性檢體如 B 型肝炎、C 型肝炎病毒、肺結核桿菌、臨床病原微生物或病人檢體)，動物實驗危害(動物咬傷、抓傷、過敏等)等潛在風險，應依據操作過程可能發生的危害種類及程度，訂定消防安全衛生計畫，提供相關安全管理作業及防護措施，並定期召集人員演練以熟稔應變措施，使意外傷害及損失降至最低，保障人員及動物的安全與健康。

動物實驗涉及化學危害物質、致癌性物質、臨床生物感染物質均須經機構安全衛生感染管制等管理部門核准申請儲放及使用，並應充分告知動物照護人員，並於指定實驗場所操作及清晰標示危害物質種類及警語，相關物件及廢棄物均應妥善回收處置或去危害作業，避免交叉汙染動物或人員

3.4.5.2 蟲害防治

實驗動物設施應避免外部動物如昆蟲、鼠或流浪犬、貓入內侵擾，以避免傳播外部汙染源至在養動物，除門戶常時緊閉外，應訂定蟲害防治計畫，定期於非飼養區或設施外部噴灑驅蟲劑，並記錄藥劑名稱及濃度，連通設施外的門口附近等區域放置捕鼠器及黏蟲片，並定期查看及更換；基於動物福祉普遍原則，即便捕獲野鼠仍應以人道方式中止生命。設施位於山區或多草區者，春初驚蟄或盛夏溽暑時期偶有蛇類出沒覓食或避暑，應注意門戶緊閉並檢查設施填補破口；排風口及排水口應加設細鋼網以防侵入。

3.4.5.3 生物安全

生物安全包括實驗涉及二級以上生物感染性材料，取自病人感染性檢體或具

有人畜共通感染疑慮之生物材料，實驗動物設施必須有嚴格管理措施及特定操作場域，並訂定生物安全操作規範及流程，包括實驗動物健康報告、接收檢疫流程，物品、消耗品、設備、動物飼養物料消毒滅菌作業，人員防護與廢棄物處理等以防止交叉汙染。

進行生物感染性實驗應於認證許可的二級生物安全實驗室操作，該區域應配備負壓空調、負壓飼養籠具、獨立操作櫃、滅菌系統及人員淋浴設備等，排水管路應獨立於設施內一般排水管路，設置專屬管路收集排放。實驗後動物應予人道中止，使用過器材、物料、廢棄物均應確認滅菌後始可移出，人員更換專屬防護衣後應淋浴除汙並抽血登錄備查。依據所需使用的病原微生物或生物毒素危害等級，提供符合的生物安全等級設備及個人防護裝備，制定相關作業準則，並定期提供訓練及測試合格者始得使用。

3.4.5.4 廢棄物管理

實驗動物設施廢棄物以廢墊料及飼料最大宗，動物實驗後屍體及術後器材廢棄物其次，依生物感染等級分類收集，廢墊料及動物屍體易於腐敗而異味或交叉汙染之虞，宜盡速火化處置或收集至指定冷凍儲存空間，定期清運火化。各種廢棄物均應依規定於適當的場所儲存，避免造成動物及人員污染的風險，廢棄物的處理應依國內有害事業廢棄相關規範執行。

3.4.6 動物購買及健康檢疫

購進實驗動物均應合法取得，嚴禁自街頭捕捉、市場、寵物店或不明來源購買。國內已有信譽卓著及國際認證之實驗動物供應機構，如國家實驗動物中心、樂斯科生物科技、行政院農委會新化畜產試驗所及行政院農委會臺東種畜繁殖場等可提供優質囓齒類動物、兔、豬等。應向實驗動物的供應者索取實驗動物健康報告，確實了解動物健康狀況，豬隻則須提供疫苗施打紀錄。動物於運輸過程中須確保動物有足夠的飼料、飲水及活動空間。參與運輸動物之工作人員應接受專業的動物保護、職業安全衛生等教育訓練，運輸車輛也應提供恆溫空調、水分以避免動物脫水。

除購進時需檢附健康檢疫報告外，動物在養期間必須定期監測健康狀況，確保動物健康，及早發現潛伏性病變，避免影響實驗過程，或引發在養群群聚感染。動物健康檢查項目可分為一般及實驗室診斷兩類，前者由獸醫人員目視檢驗動物外觀、毛色、活動力、排泄物；後者則以衛兵鼠制度進行檢體分析。以聚合脢聯鎖反應探針(polymerase chain reaction probe)、酵素免疫結合吸附分析法(enzyme linked immunosorbent assay, ELASA)、鏡檢、免疫螢光染色、微生物培養等方法，檢測病毒、細菌、寄生蟲，檢驗頻率依飼養數及動物種類而異。衛兵鼠健康監測慣用於囓齒類動物，於每一飼養籠架或每一實驗計畫設置一至二籠衛兵鼠，每次更換衛兵鼠墊料時，混入該籠架內所有飼育盒之髒墊料，六至八週後將檢測衛兵鼠病原有無，健康監測項目及頻率則視動物潔淨度需求、在養量及實驗計畫而定。囓齒類兔豬健康監測特定病源如表 3.4.6-1。

表 3.4.6-1 囓齒類、兔、豬特定病源

囓齒類常見病原	
一、病毒(Virus)	
肺炎病毒(Pneumonia virus of mice)	鼠肝炎病毒(Mouse hepatitis virus)
漢他病毒(Hantavirus)	小鼠腺病毒(Mouse adenoviru)
仙台病毒(SV)	囓齒類小病毒(MPV、MVM、RPV)
淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)	小鼠諾羅病毒(Murine norovirus)
里奧病毒(Reovirus 3)	大鼠腦脊髓炎病毒(Rat Theiloviru)
鼠痘(Mouse Pox)	克氏大鼠病毒(Kilham rat virus)
小鼠腦脊髓炎病毒(TMEV)	大鼠唾液腺淚腺炎病毒(SDAV)
二、細菌、黴漿菌及真菌(Bacteria,mycoplasma and fungi)	
螺旋桿菌(Helicobacter spp.)	庫氏棒狀桿菌(Corynebacterium kutscheri)
黴漿菌症(Mycoplasma pulmonis)	沙門氏菌(Salmonella spp.)
博德氏桿菌(Bordetella bronchiseptica)	
三、寄生蟲(Parasitosis)	
六鞭毛蟲 (Spironucleus spp.)estinal protozoa)	鼠蟯蟲(Aspiculuris spp.)
	小鼠蟯蟲(Syphacia obvelata)
梨形鞭毛蟲(Giardia spp.)	大鼠蟯蟲(Syphacia muris)
阿米巴原蟲(Entamoeba spp.)	外寄生蟲(Flea、Louse、Mite)
兔類常見病原	
一、病毒	

兔粘液病(Myxomatosis)	輪狀病毒(Rotavirus)
病毒性出血病(Viral hemorrhagic disease)	
二、細菌	
巴斯德桿菌(Pasteurella multocida)	梭菌性腸毒血症 (Clostridial enterotoxemia)
土拉倫斯病(Tularemia)	
博德氏菌症(Bordetella bronchiseptica)	綠膿桿菌(Pseuodomona spp.)
三、寄生蟲	
肝型球蟲(Eimeria stiedae)	腦炎小胞子蟲(Encephalitozoon cuniculi)
腸道型球蟲(E. perforans 、E. magna、E. media 及 E. irresidua)	兔子疥蟲(Sarcoptes scabiei)
豬隻常見病原	
一、病毒	
豬瘟(Classical swine fever virus)	假性狂犬病(Pseudorabies virus)
口蹄疫(Foot and mouth disease virus)	
二、細菌	
博德氏菌症(Bordetella bronchiseptica)	胸膜肺炎放線桿菌 (Actinobacillus pleuropneumoniae)
巴斯德桿菌(Pasteurella multocida)	
肺炎黴漿菌(Mycoplasma hyopneumoniae)	螺旋菌(Brachyspira hyodysenteriae)
三、寄生蟲	
疥蟲(Sarcoptes scabiei)	

3.4.7 設施與物件潔淨

維持動物用器具如飼養籠、飲用水瓶潔淨，飼養房內清潔及良好庫存品管理也是維持良好實驗動物管理例行工作之一，此類作業用於物件項目及數量繁多，有限人力情形下，宜配合設備支援作業以收事半功倍的效果。

3.4.7.1 飼育籠具清洗

更換完籠具後，應將籠具內髒墊料完全清理，凡經動物接觸後的籠具、鐵架、上蓋、水瓶、水瓶頭、玩具及卡牌進行清潔，以洗去附著於籠具上的污物及味道，乾燥後消毒備用。籠具更換規模及清洗數目依飼養量及更換頻率，當日更換即應當日洗滌完畢，不宜留置隔日造成異味瀰散或誘引蟲類或野鼠入侵的困擾。

清洗方式分人工或機械清洗，前者適用小規模飼養量，人力負荷可當日完成者，仍需顧及清洗用水量大，作業時間長及清洗效果不一致等現況。機器清洗者

依機型操作容量及籠具數量而定，常見為 walk-in 批式或隧道式機型，均以噴灑高壓高速水柱及強風吹拂的原理達到快速清洗及乾燥，確保清潔及節省人力、時間、用水的效果，機型選用依用途而異，walk-in 批式機組可容納大型器具如籠架或大體積物件，隧道式機型用於飼養盒及附屬配件等；飲用水瓶造型特殊，可運用水瓶清洗機具達到瓶身內外清潔效果。清洗用水水溫為籠具清潔成效的關鍵，洗滌後物件應有 80℃以上熱水淋洗，以確保潔淨。人工清洗者，倘清洗空間及熱水供應充足，可以熱水浸泡作法；自動清洗者目前市售籠具清洗設備均具有預泡、沖洗、熱水淋洗、乾燥等四階一貫化功能。

3.4.7.2 飼育籠具消毒

飼養籠具用品規格制式一致，可交互流用，清洗後物件再經徹底消毒殺菌，可確保潔淨，尤其是供應無菌或無特定病原飼養房物件應具體執行，以避免交叉汙染之虞，消毒殺菌作業依設備大致分為表面殺菌及滅菌兩類，殺菌效果依物件材質而異，籠具消毒方式可有物理性及化學性消毒兩類。

(1). 紫外線照射

利用紫外線可破壞微生物體的蛋白質，產生殺菌效果。將物品置於紫外線可照射下範圍內照射，此法具有易於操作、消毒效果快速等特色，但僅止於紫外線可照射到的部位，物件內部仍有未達消毒效果之虞，此法大多適用房室牆面、地板、平面物件消毒。此外，120 W 紫外線照射時間短暫 15-30 分鐘(http://nics.org.tw)，但經年累月以後，塑化製品、牆面、物件塗料極易脆化損壞，且對人員皮膚或眼睛潛在傷害性大，曝曬操作區域內應人員淨空並加掛警語提示。

(2). 燻蒸消毒

依消毒劑種類可有過氧化氫、甲醛、次氯酸及臭氧等類，操作原理是利用特製機組將消毒劑霧化並瀰漫於專用消毒艙內進行消毒程序，隨後再將艙內消毒水霧回收分解至安全容許濃度後，完成消毒作業。霧氣可隨處於管狀物品內或非平面物件流動有利於管路或大型物件消毒。以過氧化氫者將其分解，釋出氧自由基破壞微生物活性；甲醛、次氯酸有破壞微生物生長的功能；臭氧則分解超氧基產

生抑菌效果，消毒藥劑選用依物件及設施條件而定，各有獨特消毒效果，但後者較易有水氣凝結而滲透至物件內部，而有波及內部電子零件或機械等考量。值得注意的是，四類消毒藥劑均具有腐蝕性或生物傷害性，可影響人員皮膚及黏膜，使用時應有專屬燻蒸消毒艙並設有洩漏感應警報系統提示工作人員注意。

(3). 高溫滅菌

紫外線照射或燻蒸消毒適用於物件不耐高溫處理，如針劑藥品表面殺菌等，對於寄生蟲蟲卵或頑強芽胞微生物則效果有限。高溫高壓滅菌法消毒原理已廣用百餘年，以 121℃ 15-20 分鐘，1.5 大氣壓條件，使 99.999％微生物包括寄生蟲蟲卵及頑固芽胞菌等微生物死亡，達到無菌效果，此法可廣達物件表面及內部。操作時應先以真空測試包及生物指示劑(biological indicator, BI)測試機組，確認所設定高壓高溫條件是否達到滅菌效果始可執行作業。待消毒物件應貼上滅菌指示帶以辨識是否達到滅菌條件，滅菌後物件應以表面塗抹法並進行為生物培養做無菌確效。大型高溫高壓滅菌機組應取得高壓容器操作許可及安全檢查核可証號，操作人員應接受第一種壓力容器操作教育課程及通過檢定考試合格等嚴格勞工安全衛生規定(http://istsha.org.tw)。

3.4.7.3 支援性空間管理及潔淨

多功能實驗動物設施除飼養區外，依設施用途及實驗類別尚可提供清洗消毒、手術操作、動物影像及行為觀察區等技術性支援功能，管理要領在於保持潔淨，避免交叉汙染，維持作業安全等。

(1). 清洗消毒區

此區域是整體設施內最複雜區域，包括大量待清洗籠具、物件、水瓶、飲用水充填、清洗滅菌設備等，動線規劃應考量工作人員進出流暢性，避免交叉汙染熱點及作業安全等，「單走道」動線是最常用設計，將待清洗物件置於非潔淨區，經清洗設備洗淨後移入準潔淨區，再滅菌後移入潔淨區備用。設備擺置應避免人員碰撞，遠離飼養區而使噪音干擾降至最少。

確認機具擺設位置後，管線的設置，包括蒸氣管線、冷水注入管線、熱水排

放管線、RO 水管線、空氣管線、排風管、洗手槽及地面排水系統等的規劃應恆守不交叉汙染的原則。不同管線其所需材質應考量管線內物體；此區宜使用易清潔、吸水性佳且耐磨材質，避免人員發生滑倒的狀況；壁面採用耐高溫、耐濕及易清潔材質。清洗室為高溫高濕環境，機器設備運作過程釋出蒸氣，端賴良好的排風系統，以維持環境空氣品質及工作人員舒適。

(2). 手術操作區

實驗動物手術區域管理，應以避免感染為原則，位置不宜鄰進飼養房，避免動物及人員往來頻繁增加感染機會，除主要手術房外，尚有附屬支援空間，強化手術區的功能。恢復室可提供實驗動物術前處理及術後復甦觀察之用。更衣室應可提供手術人員更換手術衣;洗手檯可供手術人員進行手術前後的手部清潔及器械清洗，洗手檯應備有消毒碘液及洗手液，並設於外科手術房外，避免水器瀰散於內，增加污染之虞。手術區建材及設備，以平滑、無孔隙及不易沾染粉塵材質為主，應有足夠的照明設備及電源插座，以供手術及設備使用；此區宜有中央供氣系統，支援氣動手術設備所需的氣體及廢氣排除。

手術區內應提供足夠及合適的廢棄物容器用以承裝各類廢棄物，並且依照廢棄物處理規定分類收集。手術區應每日進行環境清潔消毒，並定期以紫外燈照射或移動式燻蒸機進行全區消毒，並進行消毒確效。

(3). 活體影像及行為觀察區

隨著科技的發達，諸多精密的非侵入醫療及實驗設備可提供研究人員觀察活體動物相關的實驗。儀器設備依其種類，以對人員安全的保護最為重要，如 X 光機應避免人員暴露在游離輻射源下，配合法規安全需求(http://erss.aec.gov.tw)，制定安全注意事項，人員接受專業訓練取得操作執照，操作空間應加設監視器及警報器，提供人員鉛衣或隔板防護等。

3.4.7.4 庫房物品管理

購入之物品、設備及儀器，皆須羅列清單，內容應含購買日期、數量及基本資料，並定期盤點及確認儀器設備運轉狀態，以便準確掌控現場物品及設備數量，

利於現場工作的安排及採購事宜。

3.4.7.5 緊急應變處置

因應不可預期天然災害、設施或動物重大事故，如火警、地震、斷電、大規模感染等，應訂有緊急應變處置流程，包括事故發現通報、疏散災損評估及復原等。事故應變處理以人身安全優先考慮，其次動物安全。動物疏散至指定安全場域後，應由獸醫人員評估可復原狀況、救護措施或人道中止作業，如遇大規模感染應即刻隔離人員進出，如發現有人畜共通傳染病者應依法令規定限時通報主管機關。所訂緊急處置流程貴在工作人員通曉運作，定期演習訓練。

3.4.8 職業安全衛生

實驗動物設施人員參與包括常態工作人員及動物使用人員，友善環境、安全設施、充分教育訓練及臨場演練是維持場域職業安全不二法門，設施內飼養房、手術房、二級生物安全操作區、清洗區、化學物品操作區週邊應設有洗手、洗眼及淋浴設施與簡易急救器材，如傷口清洗用生理食鹽水、止血包紮用品等。不論人員職別，進入該設施者應熟稔消防安全、滅火及急救器材位置、緊急逃生出口等基本事項，並依工作內容分別提供特定衛生安全教育及演練措施。

3.4.8.1 人員防護

常態工作人員因需接觸動物物件、廢棄物等，應提供適當安全防疫裝備，如手套(塑膠及隔熱手套)、帽套、口罩、隔離衣及防滑工作鞋、護目鏡、耳罩；緊急應變進入燻蒸艙應配戴防毒面具。傾倒廢墊料應有口鼻全罩式呼吸面罩避免吸入粉塵，地面潮濕場域應提供防滑鞋具；取扱高處物件應提供防滑登梯，物件堆積不宜高過肩膀並避免長時間彎腰作業或負重。

動物使用人員應有個人防護裝備，如隔離衣、手套、帽套、口罩、鞋套、手術衣、二級生物安全實驗室專用個人防護裝備等，機具或設備旁應檢附簡易操作手冊、設置緊急停止裝置及貼上相對應警示標語。各個區域或樓層也需依消防規定裝設滅火器、消防栓及緊急逃生出入口。

一般	清洗消毒	P2 等級
口罩	口罩/防毒面具	口罩
手套	手套/隔熱手套	手套
帽套	帽套	帽套
隔離衣	隔離衣/防寒衣	無塵衣
工作鞋	工作鞋	工作鞋/鞋套
	耳罩/護目鏡	

圖 3.4.8-1 防護裝備

3.4.8.2 人員關懷

實驗動物為活潑生命體，人與動物每日接觸，心情繫絆在所難免，機構應定期提供人員年度健康檢查包括理學、X 光、寄生蟲、過敏原測試及破傷風注射等，請參閱表 3.4.8-1。更重要的是提供人員就職前、中、後身心諮商，以協助調適動物來去所衍生的心理壓力。

表 3.4.8-1 人員健康檢查項目表

人員健康檢查項目		
理學檢查項目	**X 光檢查**	**血液檢查項目**
身高	胸部	白血球
體重		紅血球
視力	**寄生蟲檢查**	血色素
甲狀腺	蟯蟲	血小板
腰圍	阿米巴原蟲	膽固醇
血壓		三酸甘油酯
步態	**過敏原**	血糖
精神狀態	免疫球蛋白 E	尿素胺
		肌酸矸

3.4.9 教育訓練

完善設施及管理制度仍有賴人員充分認知與配合始能發揮預期效果，參與實驗動物使用、照護人員與獸醫工作人員均應定期完成固定時數的指定教育訓練。

3.4.9.1 教育訓練種類

依工作屬性及使用設施類別可有必要性及選擇性訓練二類，前者包括消防安全衛生、職業安全衛生、動物保護法令及機構政策、設施內動線及門禁管制要求、注射針、手術刀尖銳物紮傷、動物抓咬傷安全通報、緊急事故通報、動物福祉事件舉報等；選擇性教育訓練則著重於實驗動物照護要求，初、中、高階動物手術訓練、設備使用等。

3.4.9.2 訓練方式

例行性工作時段可以演講、小班課室教學或實施演練操作，亦可建置電子化、網路教學教材提供語音、文字、影像等作遠端教育訓練等。訓練後宜有測驗機制評估參訓人員理解程度，並接受課程回饋及建議作為改進根據。

參考文獻與資料來源

1. 余玉林，(2007)，「實驗動物管理使用指南(第三版)」，中華實驗動物學會，臺北。
2. 張維正，(2011)，「生醫產業用畜禽動物應用手冊」，中華實驗動物學會，臺北。
3. 張維正，(2012)，「生醫產業用畜禽動物生產供應作業指南(第二版)」，中華實驗動物學會，臺北。
4. 張維正譯，(2015)，「實驗動物照護及使用指南第八版」，中華實驗動物學會，臺北。
5. 林聰賢等人，(2018)，「實驗動物照護及使用指引」，行政院農業委員會，臺北。
6. NRC.(2011).「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th Ed., ILAR Commission of Life Science」, National Research Council, National Academia Press Washington, D.C.

第五節 動物實驗設計

本章課程安排時數：2 小時

本章學習目標：

1. 針對沒有統計學位或經驗的從業人員，希望應用統計數據來幫助他們得出有效可靠的結論最小化所需的動物數量。如果讀者希望更理解實驗設計和統計背後的數學分析，可閱讀更高級的教科書。
2. 一個實驗研究的成功與否，除了有完備的科學邏輯設計外，是否具有意義的基本條件，便是該實驗設計及資料分析是否符合統計學方法。
3. 利用這些技術將會確保實驗以邏輯和方式進行有效的方法，應該導致可靠和可重複決定。倘若能最大化一個實驗所得的資訊，預期需使用的動物總量便可降至最低。

3.5.1 前言

談及現今醫藥與生醫領域的蓬勃發展，動物實驗扮演關鍵的角色，是推動實驗醫學研究不可或缺的重要推手。執行動物實驗的目的就是希望以實驗動物代替人類，藉此測試科學家提出的科學假設，或驗證最新研發的藥物和療法的效果或安全性。倘若動物實驗的結果不準確或失真，將直接導致錯誤的科學結論進而誤導其他的科學研究者，甚或浪費研發資源投入開發錯誤或危險的療法與藥物。因此，動物實驗的設計是否完善與嚴謹，便是決定動物實驗成功與否的第一步，而一個嚴謹完善的動物實驗設計，取決於試驗者於動物實驗之前，是否針對整個實驗的目的 (aim)、材料方法 (materials and methods)、流程 (procedures)、統計學 (statistics) 還有動物福祉 (animal welfare) 有清楚與完整的全盤考量。

3.5.2 統計學

3.5.2.1 數據調查與檢視

一個實驗研究的成功與否，除了有完備的科學邏輯設計外，其結果是否具有意義的基本條件，便是該實驗設計及資料分析是否符合統計學方法 (statistical methodology) 的要求，此處所提及之統計學方法，並不單純指如何選擇最適當的統計分析工具，而是包含如何觀測與紀錄數據、數據的適用性、數據的呈現方

式、統計分析的結果與如何解釋結論與統計結果間的關聯性等技術，研究者若能熟悉這些複雜的技術，便可確保動物實驗能以較邏輯性與有效地方式進行，進而得到較可信賴與可重現的結果；特別是應用在實驗動物的 3R 精神：取代 (replacement)、減量 (reduction) 與精緻化 (refinement) ，倘若能最大化一個實驗所得的資訊，預期需使用的動物總量便可降至最低。

所有的研究者都知道，統計學作為一門專門學科，不只是所有研究的基礎，還是幫助研究者以客觀角度得出有效結論的工具。此外，有效地使用統計方法包括圖表和數字可以增加對動物實驗過程與結果的理解。例如，圖表工具可幫助研究人員理解動物實驗中的影響特質，並且釐清實驗數據的整體脈絡。不過，在正式應用統計工具於分析數據前，倘若沒有仔細以圖表的方式調查數據，有可能導致研究人員從中得出了錯誤的結論。以下這個案例 3.5.2.1，就是使用圖表和統計工具分析數據，但是沒有事先調查收集的所有的實驗資訊，於是得出錯誤的結論。

案例 3.5.2.1 降血脂藥 A 於降低小鼠血中膽固醇 (cholesterol) 之功效

一個藥廠想要檢驗一種新研發的化合物 A 對降低高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein; HDL) 膽固醇的效果，他們使用了基因改造的高血脂 C57BL / 6J 小鼠作為實驗動物。他們測量了投藥前動物血液樣本中的基礎 HDL 水平 (baseline)，然後將小鼠隨機分配 (randomization) 至藥物 A 組或對照組並給予藥物 A 或載體，每天兩次，持續 2 週。於實驗結束後犧牲動物，採集終末 (terminal) 血液樣本並測量樣本中的 HDL 水平。

由於該藥廠的科學家希望將基礎 HDL 水平應用在數據分析中，他們認為利用基礎 HDL 水平做基準的膽固醇百分比變化 (終末 HDL/ 基礎 HDL (%))，可適當反應投藥前後血液 HDL 升降的變化，並且有效消除動物-動物間的個體差異。

實驗結果發現給予藥物 A 組處理的動物，其終末血液樣本中 HDL 百分比變化減少 20%，而對照組的變化則減少 10%，雖然兩者有約 10%的差別，表示藥物 A 似乎有降低血脂的功用，但是使用非配對 t 檢定(unpaired t test) 結果不被

認為具有統計學意義(p= 0.191)。圖 3.5.2.1，每組試驗結果數據顯示方式為 mean±SEM (平均值±標準誤差)。

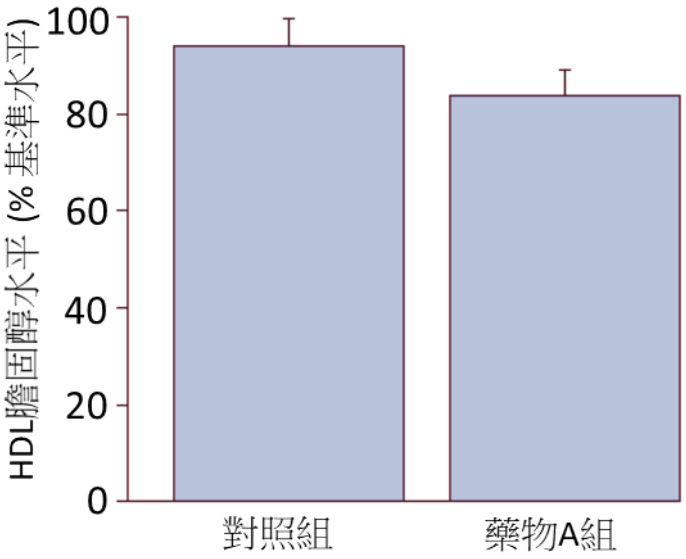


圖 3.5.2.1 案例 3.5.2.1 實驗結果之各組結果對比基礎 HDL 水平之平均值 (means) 與標準誤差 (standard errors)。

接著，科學家們另外分析了終末血液樣本裡面的 HDL 膽固醇濃度。不過從這次分析發現，藥物 A 處理組的動物，其終末 HDL 水平顯著性地高於對照組的動物 (圖 3.5.2.2 數據顯示方式為 mean±SEM，$p< 0.05$ 具統計意義)，這個結果暗示藥物 A 不只無法降低血脂反而會有顯著較高之血液中的 HDL 濃度。

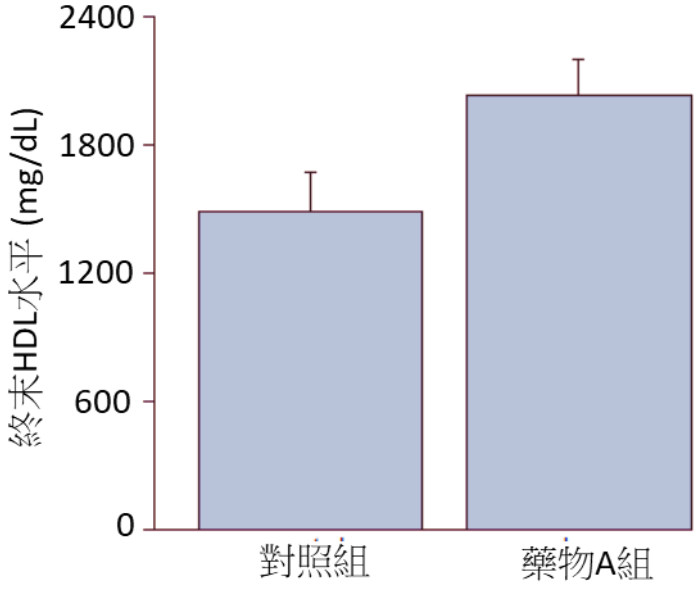


圖 3.5.2.2 範例 3.5.2.1 的各組終末 HDL 濃度平均值與標準誤差

為什麼同樣的數據會得到如此不同的統計結果，要回答這個問題，我們需要將終末 HDL 數據和基礎 HDL 水平數據以散布圖 (scatterplot) 的方式呈現 (圖 2.3)。根據圖 3.5.2.3，延 x 軸可以明顯發現 2 個各自集中的亞群組 (subpopulation)，我們可以從分析圖 3.5.2.3 中發現 HDL 的基準水平和終末水平之間似乎存在一定相關性，即大多數被分配至藥物 A 組的小鼠，其基礎 HDL 的水平都較高，這個差異極可能是影響結論的實驗結論最重要的特質。於是，在分析終末血液樣本時會發現較高的 HDL 濃度，就一點也不奇怪。顯然，這家藥廠的研究人員相當不走運，都已經於實驗中施行了了隨機分組，還意外地發生這樣基礎 HDL 水平於試驗兩組中分配不均的狀況。

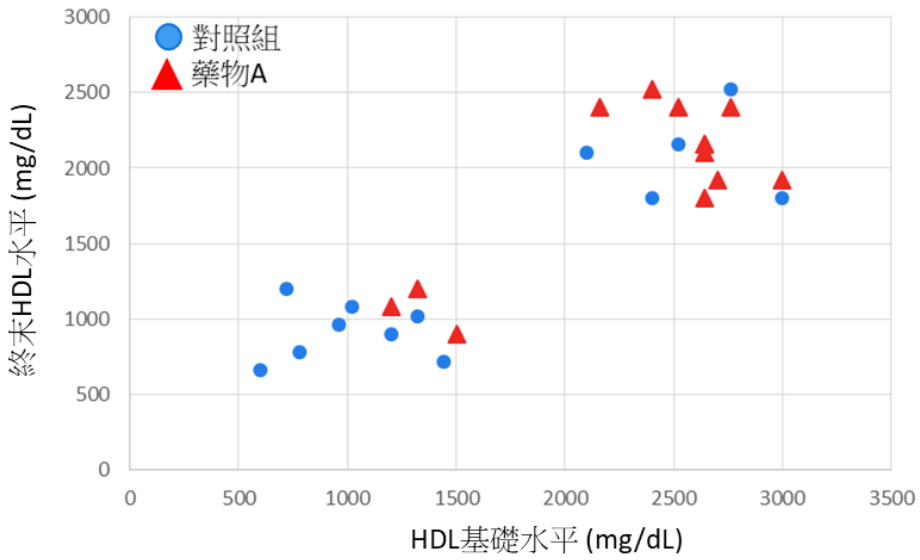


圖 3.5.2.3 範例 3.5.2.1 中 HDL 基礎水平與終末水平的散布圖

遇上這樣的狀況，是不是有解套的方法呢？當然有的，實際上這個問題得從兩個層面來解決：首先，最重要的是，研究人員應該嘗試釐清導致基準 HDL 水平差異的原因，然後我們可以在實驗設計中考慮如何消除這種導致分配失衡的效應；但是，倘若我們無法確定導致基準 HDL 水平失衡的原因，最直接的做法便是依據基準 HDL 水平的數據進行隨機化處理，讓兩個亞群組的基準 HDL 水平是相同的。

如果該藥廠的研究人員在執行實驗藥物處理之前，先做了圖 2.3 的散布圖，就可以很明顯地發現這個由於基準 HDL 水平差異產生的影響。但是，就因為沒有使用散布圖這樣的統計方法來調查數據，使得在數據分布尚未明確之前就做了實驗，導致了令人迷惑的實驗結果。因此執行實驗前，除了 p 值和統計分析工具，我們還需要注意數據收集的方法是否發生偏差，藉由圖表等統計方法調查和分析數據的分布狀況和特質，我們可以瞭解更多隱藏在數據中的信息。

實際上，今天所舉的這個觀察到分配失衡的案例是個相當極端的例子，會發生這樣的狀況表示也許當初的隨機分組並不是真正的隨機化，而是帶偏見的選擇。因此，應該注意的是，不管機會有多低，偶爾也會發生這種帶有偏見的隨機化進而導致基準線分配不均的情況；當然，只要隨機化的過程執行正確，那麼我們不應該太在意基準線影響處理效果的狀況，只是凡事小心點總是不會有壞處的。

3.5.2.2 統計學概念

統計分析於動物實驗中的主要作用，是為了讓科學家依據可靠的結果得出客觀的結論。統計學提供了一個可量化的信心指標，方便研究者可以依據這個量化的信心指標來進行決策。以下舉個例子 (案例 3.5.2.2)

案例 3.5.2.2 血糖變化的迷思

試想以下兩個實驗，目的在評估兩種藥物 A 和 B 在糖尿病小鼠中對血糖值的影響。實驗 1 中測試藥物 A，實驗 2 中測試藥物 B，這兩個實驗也包含對照組來評估處理的效果。兩個對照組的血糖都約為 285 mg/dL。動物投予藥物 A 後的平均血糖水平約為 225 mg/dL，而給予藥物 B 的動物血糖平均為 185 mg/dL。在沒有任何進一步的資訊下，似乎藥物 B 比起藥物 A 可以更有效地降低血糖水平。血糖實驗四個平均值的分布狀況如圖 3.5.2.4 所示。

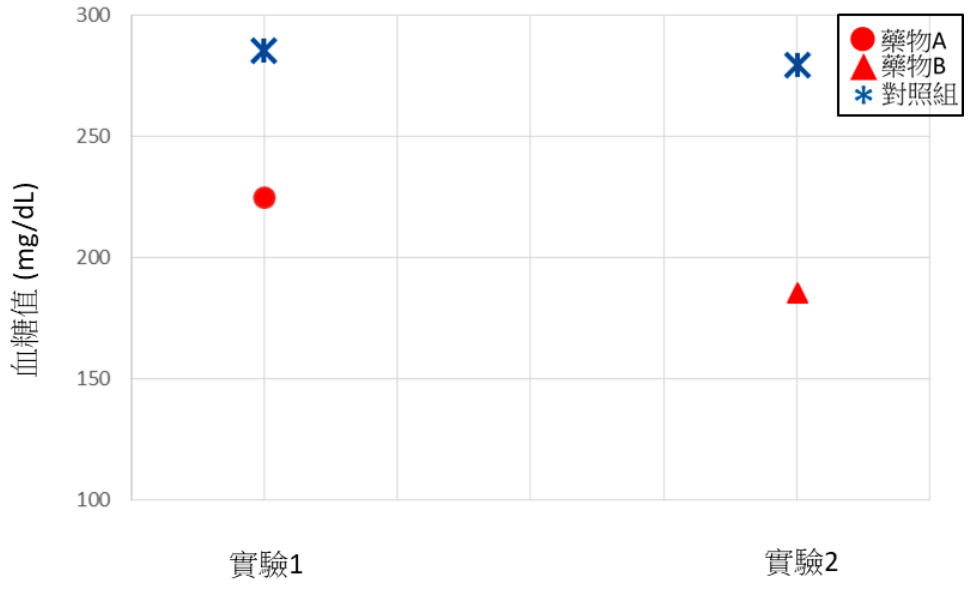


圖 3.5.2.4 案例 3.5.2.2 中 4 種處理的血糖平均值

所以，根據這樣的數據下這個結論是否正確？說實在的，即便對照組數據的水平類似，我們也總是很難比較不同實驗間的結果。每個實驗各有其獨有的影響因子，而實驗結果便可能會受到這些因子的影響。

假設今天這兩個實驗是由兩組不同的研究人員完成的，我們將個別動物的血

糖值以散布圖表示如圖 3.5.2.5。現在就可以比較清楚注意到，雖然藥物 B 組的血糖平均值為比藥物 A 組低約 40 mg/dL，但是藥物 B 組有一個很大的問題，就是藥物 B 組組內的變異性太大 (數據太分散)；相對地，藥物 A 組雖然血糖平均值降低得沒有藥物 B 來得多，但是藥物 A 組的組內變異性小 (數據較為集中)。推測造成這樣結果的原因，可能是執行藥物 A 組實驗的研究者比較有經驗，操作比較穩定；又可能是藥物 A 組的動物是來自同一窩的兄弟姊妹，由於遺傳背景的關係，所以牠們對於藥物的反應較為一致。因此，由於這種變異性的差異，因此結論反而是藥物 A 可能比藥物 B 更有降低血糖的療效，即便藥物 A 對血糖變化的生物性效果比較小。

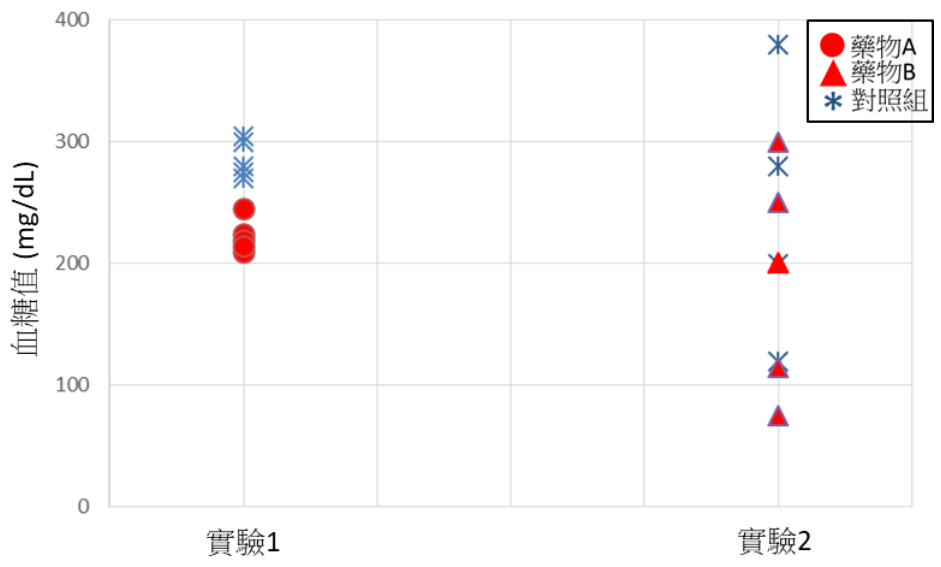


圖 3.5.2.5 案例 3.5.2.2 中個別動物血糖值的散布圖

雖然案例 3.5.2.2 只是一個是人為假設的情境，但它確實突顯了使用統計分析做決定時的一個要點，就是我們不僅要考慮生物效應 (信號; signal) 的大小，還要考慮該效應的變異性 (噪音; noise)，為此，我們計算相對於背景變異性的效應大小，稱為信噪比 (signal-noise ratio)。信噪比的計算就是現今許多正統統計試驗 (statistical tests) 的基礎。比率的大小反映我們對得出的結論的信心程度。比例越高，就更有信心確定我們的結論是正確的。

實務上，研究人員可以通過增加分子或減少分母兩種方式提高信噪比，從而提高實驗結論的可信度：

(1). 增加信號強度 (增加分子)：生物效應越大，信噪比越大。

(2). 降低噪音干擾 (減少分母)：變異性越小，信噪比越大。

因此，提高決策信心的關鍵在於理解 (然後控制) 研究中造成數據變異的來源。

統計方法學上，有各種技術可用於減少動物實驗結果的變異性，其中一些與實驗設計有關。例如，眾所周知，近交品系的動物間的基因與遺傳變異通常比雜交品系的動物來得小。研究人員還可以使用實驗設計 (和相應的統計分析) 來減低因為實際操作上所遇到的限制導致的干擾源。例如，如果一個實驗程序進行了 2 天，那麼就需要一個適合的實驗設計，來消除不同天之間操作對於可能增加實驗結果變異性的干擾。

舉一個可能發生在生活中的例子，設想你今天正在給一個講座，在這個情境下，信號就是從你口中說出傳遞給聽眾的演講內容。現在假設有一個警報 (噪音) 在響起，從而淹沒了你的聲音。你說話的音質不重要，重要的是如果警報比你的聲音大那麼聽眾就聽不到你的演講；同樣地，只要你能”叫”得警報還大聲，那麼聽眾就可以聽到你的演講，而警報的聲音如何就不那麼重要。因此，你有兩種方法可以提高演講被聽到的機會。你可以大聲說話 (增加信號) 或減少警報音量 (降低噪音)，例如關閉門窗。當然，在實際的動物實驗中，幾乎不可能只有一種警報 (噪音)，學會識別哪個警報最響，並嘗試優先關閉那個警報，是一個需要訓練的技能。事實上，研究中最大的變異來源往往不是源自動物與動物之間的個體差異，而是操作實驗時候有意無意帶入的干擾。

總而言之，要記住的是當設計實驗的時候，不要只關注實驗效應的大小，還得考量影響效應的潛在變異性，偏偏這兩者不總是帶給人同樣的印象。因此，在選擇實驗設計的時候，校準這兩種效果特別對樣本大小的選擇至關重要。一個精心設計的成功實驗，它的數據只會在發生真正生物相關性的時候達到顯著統計意

義。

3.5.2.3 假設檢定的概念

前面已經提過，統計學在動物實驗中的主要作用之一就是幫助研究人員進行決策。為了正確理解和使用適當的統計檢定工具，我們需要理解假設檢定的程序和概念：在實驗的初始規劃階段，我們會需要預設兩個假設，即虛無假設 (null hypothesis) 與對立假設 (alternative hypothesis)。

虛無假設一般我們縮寫作 H_0，其意義就是假設我們感興趣的實驗處理對所測量的反應毫無影響。例如，今天我們希望測試某個新化療藥物對肺腺癌的療效，假設這個化療藥物的療效可以通過比較給予化療藥物之實驗組 (experimental group) 與給予安慰劑的控制組 (control group) 的平均存活日數來評估，那麼虛無假設就是假定實驗組與控制組之間的平均存活日數並無差異，即：

H_0: 實驗組的平均值等於控制組的平均值

第二種假設叫做對立假設，縮寫做 H_1，表示反應受到新處理的影響。在測試新化療藥物對肺腺癌的例子中，對立假設即假定實驗組與控制組之間的平均存活日數不相同。即：

H_1: 實驗組的平均值不等於控制組的平均值

當這種狀況下的 H_1 假設適用雙尾檢定 (two-sided test)，因為實驗組的平均值可以大於控制組也可以小於控制組。如果研究者確定知道新處理會增加反應，如此 H_1 假設就變成實驗組的平均值大於控制組的平均值，這種情況下 H_1 假設適用於單尾檢定 (one-sided test)。在進行正統統計檢定的流程裡，我們一開始會假定 H_0 為真，然後嘗試收集證據來推翻 H_0 (一旦 H_0 被推翻即暗示 H_1 為真之可能)。因為檢定工具的假設前提都是傾向接受 H_0 為真，所以必須有足夠的證據才能推翻假設前提。

進行統計分析的決策可以有下面 2 種情況：

(1). 統計決策過程始終如一以傾向接受 H_0 為真為前提，欲證明對立假設為真，一定的得獲得”夠多”證據。

(2). 如果今天不能推翻 H0，並不一定意味著 H0 是真的。可能只是因為實驗不夠有力推翻 H0。這是可能發生的，如果研究中的樣本量不夠大，這樣即便 H0 為非，也不見得能推翻。

3.5.2.4 *p* 值 (*p*-value)v 的意義

一旦研究人員決定了合適的假設，就可以計劃實驗以便評估虛無假設，然後進行實驗、根據收集數據的性質選擇適合的統計分析工具，並且依據推翻虛無假設與否進行結論。結論的建立往往涉及依所選擇資料統計方法計算統計量及對應的 *p* 值，作為統計分析過程的一部分。

甚麼是 *p* 值呢？*p* 值是 1920 年代由英國統計學家 Ronald Fisher 所提出的概念，其定義為在假設虛無假設為真的前提下，觀察到檢定統計量比取樣得到的值更極端的機率；換句話說，倘若虛無假設為真，但由於機率 (運氣) 的關係實驗所得數據的統計量與虛無假設不吻合的機率就為 *p* 值。

近年來 *p* 值在統計分析中的價值受到不少質疑，問題並非出自 *p* 值本身的定義，而是習慣上 *p* 值常與預設的檢定結果的顯著與否連結，而研究者進而將 *p* 值誤用於二分判斷，也就是以統計顯著與否推測有沒有發現預期的結果。如同前面所述，*p* 值指的是如果虛無假設是對的，研究者「觀察到資料」的機率有多少，而 *p* 值並不代表虛無假設是正確的機率，也沒有告訴研究者他們的研究是正確的機會有多高，因此 *p* 值的高低所代表之意義應該視研究問題的性質而定；實際上，身為研究者最應該關心的事情，應該是在統計檢定結果顯著的情況下，虛無假設是正確的機率有多高，而非單單滿足於統計檢定結果之顯著與否。

有部分研究者在發表研究結果時候，將 $p < 0.05$ (5%)、$p < 0.01$ (1%) 與 $p < 0.001$ (0.1%) 標示為顯著、很顯著與非常顯著，這樣的標示會帶來誤導，似乎 *p* 值越小統計檢定越顯著，實驗反應的效果越強。事實上，*p* 值僅應用在判斷顯著與否的臨界值上，也就是說只有顯著與不顯著兩種差別，機率的大小本身無法直接推斷反應效果的強弱，有時亦會受到實驗過程樣本數大小的影響，因此研究者必須盡量避免此錯誤的標示和錯誤的數據解釋。

3.5.2.5 顯著水平 (significance level)

有了 *p* 值之後，研究者習慣上設定 *p* 值小於某個預設值 (通常為 5%或 0.05) 的時候，就可以拒絕虛無假設。當虛無假設為真的前提下，倘若觀測到另一統計值比現在更極端的機率< 0.05，一般研究者會認定這樣的極端機率夠小足以拒絕虛無假設。換句話說，觀測效應夠大足以否定虛無假設。我們將這個 5%或 0.05 的值稱作顯著水平 (significance level)，縮寫為α。

實際執行實驗的時候，我們無法完全排除錯誤拒絕真實虛無假設的可能性，也就是說不管如何觀測，總是有機會因為運氣的關係導致觀測到了生物效應，實際上卻根本沒有任何真實的效應存在，但倘若這樣的風險發生的機率只有不到 5%，習慣上認定這樣的風險是相當低的。讓我們舉個例子 (案例 3.5.2.3)

案例 3.5.2.3 評估兩種處理結果間平均值的差異

預設一個實驗包含了實驗組與對照組，每組有 11 隻小鼠，假定實驗結果呈現常態分佈 (normal distribution)，即統計檢定可使用非配對 t 檢定(unpaired t test)。起先預設虛誤假設為真的前提，我們可以標準化實驗組和對照組間的平均值差 (difference)：

$$\text{標準化平均值差} = \frac{\text{平均值差}}{\sqrt{s^2 / n}}$$

這裡 S^2 代表變異數，標準化的平均值差 (standardized difference) 則符合 t 分布成為一中央為 0 的鐘形分布圖 (圖 3.5.2.6)。

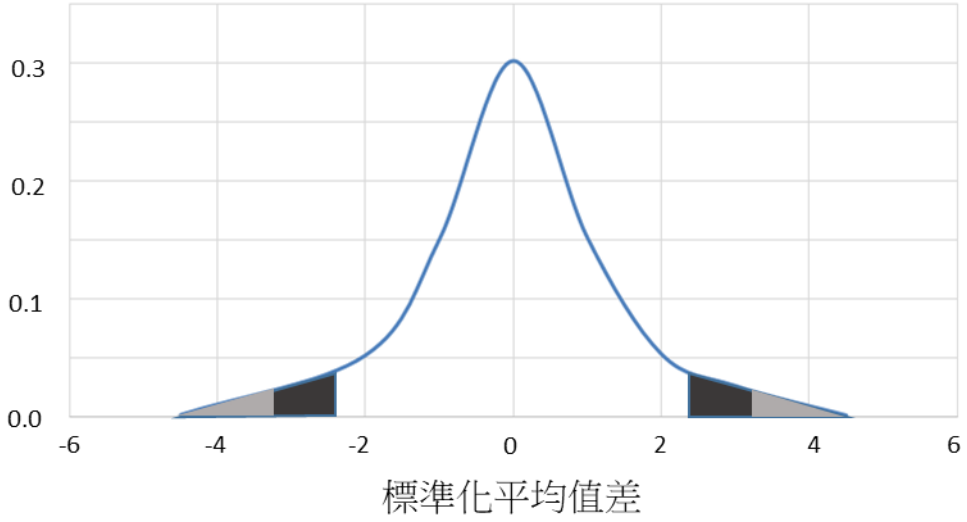


圖 3.5.2.6 中央為 0 的 t 分布圖 (案例 3.5.2.3)

深灰色與淺灰色區域為拒絕虛無假設的拒絕區 (雙尾檢定)，臨界值為±2.4。淺灰色部分代表，倘若標準化平均值差= 3 時候的 *p* 值。

當我們要利用顯著水平執行雙尾檢定 (two-sided test) 的時候，一般可以以下的方式進行：

(1). 我們可以先計算包含有拒絕虛無假設之標準化平均值差的 t 分布 (t distribution) 的區間面積，這些面積部分稱為拒絕區 (rejection region) (在圖 3.5.2.6 中標示為 4 個灰色網點的區域)。當我們把這些區域和 t 分布 (圖 3.5.2.6) 加在一起看的時候，會發現這些區域相當於就是顯著水平α(習慣上設定為 5%的分布曲線圖面積，雙尾檢定的情況下即在圖形兩側各佔 2.5%)，此時在 x 軸上定義這個拒絕區邊界的值我們稱作臨界值 (critical value)，在圖 3.5.2.6 的例子裡則為+2.4 與-2.4。

(2). 現在，假設我們觀測到經實驗結果所得的一個標準化平均值差比預設的臨界值(例如: +2.4 與-2.4)大或小，我們就可以下結論拒絕虛無假設，因為在虛無假設成立的前提下 (平均值差為 0)，能觀測到如此大或如此小的值的機會很低，因此我們可以認定虛無假設成立的前提不太可能存在。

3.5.2.6 第一型與第二型錯誤 (Type I and Type II errors)

當我們在進行統計檢定分析時候，一般而言有兩種判斷錯誤的機會需要被考

慮，我們這些錯誤判斷為第一型與第二型錯誤 (Type I and Type II errors) (細節見表 3.5.2.1)

表 3.5.2.1 第一型與第二型錯誤

		根據研究結果所下的結論	
		拒絕 H_0	接受 H_0
實情況	H_0 為真	錯誤判斷 (第一型錯誤)	正確判斷 I
	H_0 為非	正確判斷 II (power; 1- β)	錯誤判斷 (第二型錯誤; β)

第一型錯誤 (type I error)

甚麼時候會發生第一型錯誤？就是當研究者拒絕了虛無假設 (H_0)，可是被拒絕的虛無假設其實是成立的 (H_0 為真)，也就是實際上的結果沒有差異，卻被下了「有差異」的結論，相當於所謂的偽陽性 (false positive)。舉個比較生活化的例子，假設一個法庭上的情境，明明無罪的人卻被冤枉為有罪、判刑 (被認定有罪不代表真有罪)，發生像這樣的冤案就類似於我們所提到的第一型錯誤。

第二型錯誤 (type II error)

甚麼時候會發生第二型錯誤？就是當研究者接受了虛無假設 (H_0)，可是被接受的虛無假設其實是不成立的 (H_0 為非)，也就是實際上的結果真的有差異，卻被下了「沒有差異」的結論，相當於所謂的偽陰性 (false negative)。舉個生活化的例子，一樣假設一個法庭上的情景，有一個罪犯因為證據不足被當庭釋放，但是他明明犯下重罪只是因為沒有找到證據無法法辦 (無法證明有罪不代表真無辜)；再舉一個例子，假設某公司在醫院進行年度健康檢查，某員工經過驗血檢查之後並未發現大腸癌指標的癌胚抗原 (CEA) 升高的狀況，但是該名員工不久卻因為罹患大腸癌過世，發生這樣的誤診即類似我們所提到的第二型錯誤。

發生第二型錯誤的機率，我們一般以希臘字母β作為代表。由於一個檢定的統計檢定力 (statistical power) 決定我們有多少機率在虛無假設不成立的情況下，正確判斷拒絕虛無假設，就是表 2.1 中的正確判斷 II，因此我們可以得知統計檢定力和第二型錯誤的機率β之間，存在簡單的數學運算關係，即：

Statistical power = 1 –β

為了多解釋一點關於統計檢定力的概念，我們再回過頭來看看案例 3.52.3 和圖 3.5.2.6：

在案例 3.5.2.3，我們從設定假定虛無假設成立的前提開始 (實驗組與對照組的平均值並無差異，即平均值差為 0)，並且實驗反應呈常態分布 (normal distribution)，藉由標準化的轉換 (section 2.5)，我們可以決定標準化平均值差在虛無假設的前提下，應為一個中央為 0 的 t 分布鐘型曲線 A (圖 3.52.7 中左邊的鐘型曲線)。

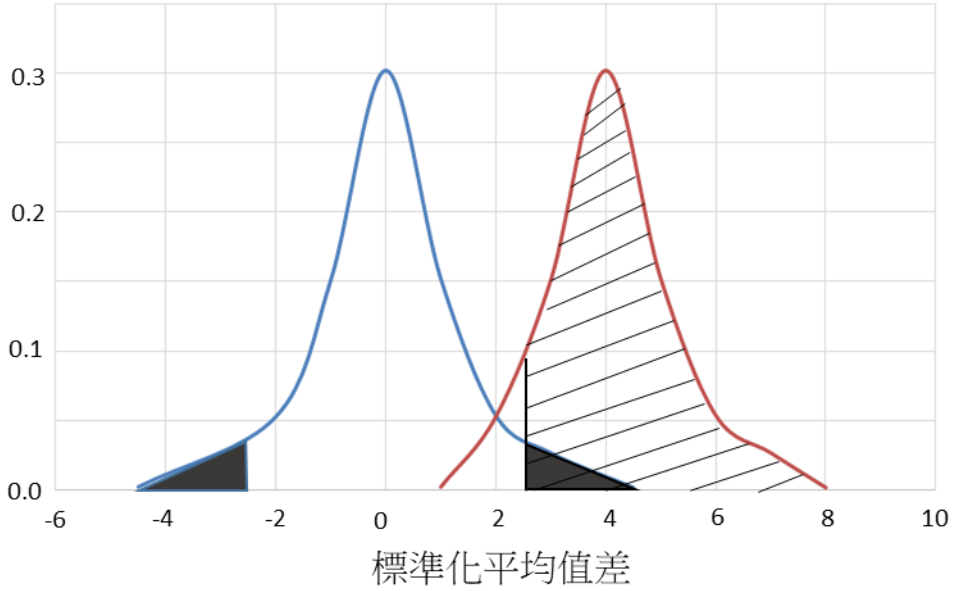


圖 3.5.2.7 案例 3.5.2.3 中的統計檢定力 (statistical power)

黑色區域為拒絕虛無假設的顯著水平，斜線部分則是當實際標準化平均值差為 4 的時候的檢定統計力範圍。

接著我們計算拒絕區 (rejection region) 的範圍 (圖 3.5.2.7 中黑色的部分)，此拒絕區所占面積等同於顯著水平α (預設為 5%)，然後只要標準化的平均值差

落在大於或小於顯著水平的臨界值±2.4，我們就可以合理地拒絕虛無假設。

假定今天案例 3.5.2.3 實際計算出的標準化平均差值為+4，我們可以根據常態分布再做一個以+4 為中心的 t 分布鐘型曲線 B (圖 3.5.2.7 中右邊的鐘型曲線)。

根據我們執行雙尾檢定的流程，只要標準化的平均值差落在大於或小於顯著水平的臨界值，我們就可以合理地拒絕虛無假設。由於實際算出的標準化平均值差+4 已經大於臨界值+2.4，所以我們可以合理拒絕虛無假設，在圖 3.5.2.7 曲線 B 的斜線部分都落在拒絕區內，而這斜線部分的比例面積就是統計檢定力 (power)。

從圖 3.5.2.7 裡面我們還可以針對第一型和第二型錯誤進行更多討論：

如果今天希望進行檢定時候減少犯第一型錯誤的機會，我們可以將顯著水平變小 (例如從 5%變成 1%，甚至 0.1%)，不過這樣帶來的後果就是：因為條件變得嚴苛，研究者需要收集更多證據 (可能得提高樣本數) 才能推翻虛無假設，此外檢定的統計檢定力 (斜線部分) 亦隨之變小，因為 Statistical power = 1 –β的關係，增加了犯第二型錯誤的風險 (β)，導致可能因此錯失真實的反應結果。因此，為了避免發生上述門檻過高的問題，一般而言將顯著水平訂為 5% (0.05) 就足夠了。

由於圖 3.5.2.7 中的兩個曲線圖都是 t 分布圖型，也就是圖型的形狀會受到樣本數的影響 (樣本數越多，峰度越高，圖型兩側越往中央靠近)，因此我們可以藉由調整樣本數 (動物隻數) 來確保統計檢定力夠高 (或者確保犯第二型錯誤的機會夠低)。如果欲增加統計檢定力，也會增加使用動物的隻數 (樣本數)。既然統計檢定力和樣本數關係密切，實務上我們也可以藉由設定統計檢定力、顯著水平和標準差等統計量來估計實驗所需樣本數，

3.5.2.8 探索型 (exploratory) 實驗與求證型 (confirmatory) 實驗

大部分的動物實驗都可以被歸類為探索型 (exploratory) 或是求證型 (confirmatory) 的實驗：如果實驗的目的是測試未知因子以建立假設，這就是探索型實驗；如果實驗的目的是欲直接驗證特定假設，這種實驗就叫做求證型實

驗。

雖然這兩種實驗都可以使用類似的實驗設計，但是在統計分析的方法上還是略有不同，研究者在發表實驗結果的時候最好能讓讀者清楚了解實驗的類型 (以及統計分析的方法)。

當研究者進行探索型實驗時，由於並未有任何特定想法建立以預設好的先驗假設，他們往往需要評估許多不同的實驗效應 (effects)、用不同的方法來探究數據、甚至得在各種數據中海撈適合的來用，因此當研究者如此處理數據的時候，最容易發生的狀況就是得到可能為偽陽性的結論。當這樣的情況時，我們建議研究者先不要進行多重比較的校正，單純接受得到的結論裡面可能有強烈偽陽性的趨勢，避免因為提高分析門檻導致第二型錯誤的產生 (錯失建立真正有意義的想法或假設)，反正新建立的想法或假設未來還需要以求證型實驗進行真偽驗證，不需要急於一開始就設下嚴苛的條件。

當研究者進行求證型實驗時，他們往往要驗證的是一個已預設好的先驗 (*a priori*) 假設，所以當執行實驗之前，研究者理論上已經清楚會有哪些效應 (effect) 影響實驗的結果，因此應該能架構一個適當的實驗設計來排除干擾和強化處理。所以這時候適當的統計分析策略應該被事先安排好，並且依據探索型實驗 (或者先導研究 pilot study) 所得的數據估計正式實驗結果的變異度 (variability)，以選擇最適合的樣本數 (動物數)，然後只統計分析事先計畫好的假設。如果需要執行多組統計檢定的時候，我們建議針對結果進行統計學上的校正，藉此降低發生偽陽性的機會。

案例 3.5.2.4 以磁振造影 (MRI) 技術分析 X 基因轉殖迷你豬的表現型 (phenotype)

有一個實驗希望比較 X 基因轉殖迷你豬 (transgenic mini-pig) 和野生種迷你豬 (wildtype min-pig)，兩者在大腦海馬迴等特定數個腦區的體積大小，研究者於 5 個時間點利用 MRI 觀測並且分析豬隻這些腦區的體積差異。

由於研究者假設 X 基因轉殖會導致豬隻特定腦區體積的變化，並且在不同

品系的豬隻間變化很大，因此這個實驗只觀測和比較基因轉殖迷你豬和野生種迷你豬的這些腦區，而這樣的實驗可視為是一種分析先驗假設的求證型實驗。

由於具有 MRI 技術，研究者才有辦法利用來 MRI 觀測豬隻特定的腦區。今天假定研究者不只想觀測比較基因轉殖動物和他們的野生種在特定腦區上的差異，他們還想調查其他腦區的差異，所以一旦收集好數據組，他們就可以分析是否有任何表現型的影響效應存在，這樣的實驗就可視為是一種探索型實驗。如果探索型實驗得到顯著性結果，研究者就可以進一步設計求證型實驗，去檢驗是否表現型會影響不只特定腦區，連其他的大腦部位也會受影響。

3.5.3 實驗設計

3.5.3.1 實驗設計的必要性

科學家老早就認識到使用實驗設計在生物醫學研究中至關重要的角色，在執行動物實驗方面，通過實驗設計我們可以更有效率地執行實驗，實驗設計讓我們可以最大化獲得實驗的數據和資訊量，同時減少所需要的動物數量；即便是簡單直接的實驗，如果能適當優化實驗設計，在某些情況下還是可能有助於減少所需動物的數量。如果科學家願意花時間好好考慮實驗設計的事情，我們相信更能系統性地解實驗上遇到的問題。實驗設計提供了一個具邏輯的框架，讓科學家能以更精緻的方式開發和了解動物模式。

好的實驗設計不但能減少動物數量，也能更有效率地選擇好的統計方法進行資料分析，並簡化資料分析的複雜性。研究人員若能仔細地、正確地規劃實驗，其實所需要的統計分析工具幾乎都是相對簡單常用的，事實上，許多統計分析的有效性都有賴於實驗的設計和隨機化處理。

3.5.3.2 實務上的應用

實驗設計如何幫助科學家提高實驗效率呢？舉個例子，區集設計 (blocking) 是一種常見的實驗設計技巧，善用區集設計可以讓科學家運行實驗時享有一定程度的靈活性：實驗可以安全地分好幾天進行、使用好幾件設備或好幾個技術人員

也不影響研究的科學完整性。

實驗設計可以讓科學家不只能調查那些可能影響或不影響實驗結果的因素，也讓他們有機會探討這些因子間彼此的交互作用和影響。實驗中某一些因素可能不具有直接意義，但是意識到它們的作用可以幫助研究人員改善他們對動物模式的理解，越理解動物模式，就越容易制定未來的實驗規劃來回答想問的問題。這些都能使研究者未來的實驗結果更可靠，從而減少所需動物的使用量。

案例 3.5.3.1 尼古丁 (nicotine) 的年齡相依效應 (age-dependent effect) 與成癮行為

由於嚴重菸癮患者通常都有在成年前接觸香菸的病史，因此有實驗希望評估不同年齡接觸尼古丁刺激對成癮行為的影響，在這個實驗中 SD 大鼠 (rat) 被用作這個實驗的模式動物。研究人員使用三種年齡的大鼠 (青春期早期 (28 日齡)、青春期後期 (38 日齡) 與成年 (90 日齡)，並且將這些大鼠分入 4 組實驗處理組中 (生理食鹽水、0.125 mg/kg、0.25 mg/kg 與 0.5 mg/kg)，每組 8-12 之動物。這些動物經生理食鹽水或不同濃度尼古丁腹腔注射後，置入環境喜好測試箱進行 20 分鐘的環境喜好行為試驗 (conditioned place preference (CPP) trial)。由於 4 個處理組所用的環境喜好測試箱都「完全一樣」，我們可以排除源自測試箱的影響效應，因此實驗中所有觀測到的大鼠行為差異應該都是受外來刺激 (尼古丁&年齡) 的影響。注意到這個額外的資訊，可能會增加研究人員對理解那些會影響動物對尼古丁反應的程序。此外，在決定如何執行多重環境喜好行為測試的實驗時候，這也可以幫助研究者思考得更全面。

3.5.3.3 統計上的應用：變異性 (variability)、信號 (signal) 與偏差 (bias)

我們在統計學的部分提過了信噪比 (signal-to-noise ratio)，我們可以透過增加信噪比的比率，然後可以減少使用動物的數量仍然達到相同的程度的統計精度，實驗設計就可以通過減少反應的變異性和/或增加信號強度來增加這個比率。藉由把導致變異性的干擾源因子納入設計，我們可以減少噪音 (noise) 提升信噪比。雖然有時會被忽視，但是實驗設計也可用於選擇實驗條件來增加信號強度，又可

以再次增加信噪比，這個過程也會讓我們更加了解動物模式。

(1). 減少變異性

如果我們發現干擾效應正在增加實驗結果的變異性，那麼也許我們通過把導致變異性的干擾源因子納入設計來減少這個效應造成的影響。舉個例子來解釋：假定我們發現在連續不同天收集的實驗結果間存在差異。實際上在許多行為的實驗中，在星期一做的實驗，所得到的數據往往會與其他測試日不同，因為相對於前 2 日的安靜周末，通常動物房因為上班日進行飼育作業的關係突然變比較吵雜；如果我們在規劃實驗和分析研究時沒有考慮到這個問題，這個源自不同日子操作實驗的效應就會增加實驗結果的變異性，因此降低了信噪比。但是，我們可以利用實驗設計 (和適當的統計分析) 以控制這種導致變異性的源頭，這種設計稱為區集 (blocking) 設計。

(2). 增加信號強度

實驗設計也可用於增加信號強度，或增加得到預期結果的機會。如果我們可以增加得到預期結果的機會，這可以讓科學家減少使用的動物數量的同時也不必擔心失去統計意義的風險。這些設計定義為多因子設計 (factorial design)，可用除主作用因子外，於評估哪個層次 (level) 的可控制因子 (譬如性別、年齡和劑量等) 應該被選擇用來最大化得到可預期結果的機會。例如，我們決定進行一項研究以評估某種藥劑在 DBA 或 BALB/c 品系小鼠所導致的炎症反應，在這個實驗中，我們應該選擇那種對該藥劑最敏感、最會發生炎症反應的小鼠品系，以便將來在實驗的時候擁有最較大得到預期結果的機會。

當建立全新動物模式的時候，在實驗初期階段做這些前導實驗 (pilot study) 看起來似乎有點浪費資源，但是放長遠來看，帶來的好處絕對遠超過初期的成本投入。

(3). 減少偏差

一個好的實驗設計，應該盡可能減少當與對照組相比時發生因任何未知的潛在因子導致偏向預期結果的風險。例如，如果科學家預期一種新型藥物要比傳統

的對照組藥物有效，所以他們將新藥治療組的反應的平均值與傳統藥物治療組的平均值比較。但這種比較是否真實反映該藥物的作用？是否受到某些干擾效應的影響？在最壞的情況下，干擾效應可能與我們預期的反應結果密不可分，或者彼此混淆，如果是這種情況就沒有辦法知道什麼是新藥治療後的效果，因為任何處理間的比較都受到干擾效應的影響導致偏差，而像這樣的實驗可能已經失去意義並且需要被重作重作 (假設已經確定找到問題的癥結)。

實驗偏差的問題實在不像調查信號強弱或確認反應的變異性那般簡單，就因為實驗偏差很難被識別出來，所以它是一個隱藏的危機。當一個實驗的結果變得異常或非預期，我們就得注意是否有不知名的干擾效應在影響我們的結果。

案例 3.5.3.2 一個治療效應與年齡效應彼此混淆的藥物研究

今天有一個藥物研究的實驗，研究者以非隨機的方式，把最老的動物放在對照組 (control group)，然後把最年輕的動物放在藥物處理組 (treatment group)。在這個情況之下，任何藥物處理組與對照組之間所觀測到的差異，都有可能是因為年齡不同的關係導致，所以我們無法由這樣的結果推論到底藥物有沒有療效，還是單純年老的動物身體比年輕動物虛弱的關係。當然，有點常識的研究者都不會做出這樣的實驗設計，但是我們怎麼確定實驗不會有任何些微的偏差產生呢？舉相同的例子來說，假定今天動物是以隨機的方式放入對照組與處理組，如果我們沒有特意去注意年齡與處理間的問題，有沒有可能就發生了對照組的動物平均年齡比處理組的動物稍長 (較多年長動物被分入對照組) 的情況。也許要避免這種狀況發生，最好的做法就是實驗設計要引進一個最適當進行隨機分組的方法。

3.5.3.4 實驗設計的組成

在開始討論不同類型的設計之前，我們必須建立一些基本概念，這些概念提供我們辨識與架構實驗設計的可實踐框架。所以，在進行研究設計之前，我們應該考慮以下幾點。

(1). 紀錄變數 (variables)

在規劃實驗時，首先要做的事情之一就是考慮甚麼樣的實驗反應 (response)

是我們感興趣的以及該如何量測，因為這會對如何進行實驗設計產生直接影響。在收集完數據之後，我們也該思考如何報告實驗反應以及採用甚麼樣的統計分析方式。

如同我們感興趣的實驗反應一樣，我們也應該考慮其他可能需要記錄的變數(variable)，如體重、飼育籠在籠架上的位置、健康狀況、操作員與處理者等，這些變數在我們分析數據和下結論時很有幫助。所以，在執行實驗之前，請好好花時間考慮這些變數並且把它們放進實驗計畫裡面，思考看看有沒有辦法掌握它們。

(2). 反應 (response) 的類型

選擇希望測量甚麼反應，對多數研究者而言似乎是相當顯而易見的，在實際上，選擇測量反應這件事其實就和統計分析一樣有很多「撇步」。再者，反應的類型也與未來選用的統計分析方法有關。我們希望欲測量的反應必須具有意義的生物效應的同時，也能對動物造成最低的傷害程度 (為了動物福祉的緣故)，所以不同的動物模式基本上要考量的實驗終點 (end point) 會各有不同。不過，要討論選擇實驗反應的時候，還是有一些和統計有點關係的事情需要先了解。

有鑑於大多數動物使用的樣本數都不大，研究人員的目標應該是盡可能地從有限的動物實驗中收集越多的資訊，而欲測量的反應種類會影響我們收集的資訊，所以應該選擇能造成最大化信噪比的反應類型。

一般而言，實驗反應可以分為以下幾種類型：

A. 連續性反應 (continuous responses)

連續性反應指的該反應具備可連續測量的數字尺度，例子包括體重、事件發生的時間、血液中的膽固醇水平等。「連續」兩個字表示這些反應可以被「數值化」，也就是對於任何兩個單獨的「連續性反應」中間總是可以找到一個可記錄的「值」。例如，如果一隻動物體重是 7 克，而另一隻重 8 克，那我們當也就可能可以找到第三隻重 7.5 克的動物。這樣的反應所包含最多的資訊量最大，因此只需要比較小的樣本數可以達到足夠的統計分析靈敏

度。

B. 分離性反應 (discrete responses)

分離性反應是可以計數，但只能以某些固定值的形式量測的反應。這樣的反應是有方向性的，所以反應越增加效果越加強。例如，如果這個反應計數某個比賽的數目，那麼所測量的值就只可能是某個「整數」(因為世界上沒有 1.5 個比賽這種東西)；不過我們有時候也可以將「計數式」的反應看做是連續性的，根據經驗法則，只要一個反應中計數的獨立「數值」總數超過 15 個以上，也可以被當作連續性反應來處理。一般而言，我們認為一個實驗組裡面必須有範圍廣泛的不同計數值存在，不過要是一個實驗組裡面的所有「值」都一樣，這樣的情況我們也就難以認定為連續性。舉個例子來說明(案例 5.3.3.3)：

案例 5.3.3.3 關節炎評估

今天我們有一個研究要評估新藥對於改善關節炎的效果，我們以小鼠關節炎模式作為動物模式來測試藥物療效。針對每隻小鼠的各個腳掌的關節炎嚴重程度，我們給予評分 0-4，因為一隻小鼠有四隻腳，所以每隻小鼠的關節炎評分加總起來就會介於 0-16 之間，這時候即便這個實驗的反應實際上是分離性的，我們還是會以連續性反應的統計分析方式來處理。

C. 排序式反應 (ordinal responses)

排序式反應只能被以非數字尺度的方式，或增強或減弱的形式來表示。例如，某種疾病的病情評估 (輕度/中度/重度)，或者動物的行為評估 (冷淡/正常/興奮)。雖然這些反應只能以特定的「分類標準」衡量，可是它們還是具有方向性，也就是說在不同分類別中的移動 (或前進或後退) 都有其生物意義的；當然這不代表或前或後的移動代表的意義都一樣，例如從輕度變成中度，它所代表的意義絕對和從中度變成重度不同，也不能用相同的維度來衡量。

D. 定義式反應 (nominal responses)

定義式反應和排序式反應有個相同點，就是都不能以數字尺度衡量，不過不若排序式反應，定義式反應沒有高低或強弱順序這些可供測量的水準。例如，有一個實驗要評估打針造成的緊迫，我們就決定來記錄在給予注射之後動物的行為反應；在這個實驗裡面，注射之後的行為變化可能有很多種，而我們可能無法去定義出現哪一種行為時候的緊迫比較大 (最有可能的狀況這些不同行為所代表的緊迫意義都相同)，也就是這些紀錄的行為可能並沒有強弱順序可言。所以，定義式反應就沒有如前面提到的三種反應般能提供比較多的資訊，也因此評估這樣的反應需要比較多的動物樣本數。

E. 二項式反應 (binary responses)

量測二項式反應的尺度只有兩種水平別，例如：是 (yes)/否 (no) 或 存在 (present)/不存在 (absent)。分析這種反應的方法學會比其他的方法來得不敏感，所以比起連續性的反應，這種反應的分析需要很大量的動物樣本數才可以達到統計意義。

一般而言，連續性反應雖然所得資訊較豐富，但需要更長時間和投入較多資源來量測。但是，我們必須謹記在心，如果選擇非連續性反應來量測，代表可能每個實驗組別都需要使用更多的動物，世上沒有白吃的午餐，有得就有失。舉個例子來解釋 (案例 5.3.3.4)：

案例 5.3.3.4 評估普拿疼對腎臟的傷害

今天有一個實驗希望用大鼠來評估普拿疼止痛藥對於腎臟功能的影響，研究者給予每隻大鼠靜脈注射 (intravenous injection) 20、40 或 60 mg 的普拿疼藥物，然後於注射後 24、48、96、1 周和 2 周後犧牲動物取出腎臟，將腎臟固定後進行病理檢查。

當研究者要進行腎臟傷害的分析時候，他們有以下幾種方式：

I. 量測記錄每隻動物整個腎臟切片中所有出現傷害的區域 (連續性反應)，這樣的作法所得到的資訊最多，但是最花時間。

II. 又或者研究者可以只針對每隻動物腎臟檢體的某個截面的切面，進行傷

害區域的量測紀錄 (比較簡單而且也應該是連續性反應)。

III. 再簡單一點，研究者可以針對某個切面的病理檢查結果給予評分：輕度、中度或重度 (排序式反應)。

IV. 或者再偷懶一點，只要記錄每個切片裡面有還是沒有腎臟組織的傷害及可 (二項式反應)。

後面兩個方式所需投入的時間和精力最少，但是要達到相同的統計敏感度，所需要的動物隻數會大得多。

(3). 實驗結果的呈現

報告動物實驗結果時必須注意得儘量提供越多的資訊，以方便讀者能夠判斷實驗結果的生物相關性。如果可能的話，最好能呈現原始數據，倘若無法提供原始數據，那麼應提供適當的摘要方法，這些摘要方法應該是有意義且可靠的。

例如，當實驗反應為連續性的數據時，比較常見且可靠用來評估數據的方法就是呈現樣本平均值 (mean) 與標準誤差 (standard error; SEM) 或標準差 (standard deviation; SD)，一般而言我們比較喜歡以 mean±SD 的方式摘要樣本之離散性質。在某些狀況下，平均值與 SD 沒那麼可靠的時候，我們也會使用中位數 (median)。不過，不管是甚麼樣的反應，最好都能呈現各個實驗的組別的樣本數，方便讀者做評估。

(4). 基礎水平值

在開始進行任何研究之前，研究者必須做出決定是否要進行任何基礎水平值的測量，因為基礎水平對統計分析蠻有幫助的。它們有時可以用來減少發生動物與動物之間差異導致的實驗變異。如果在研究的主要部分之前，可以對基礎水平值進行很好的測量，那麼在分配動物進實驗組別的時候，就可以採用分層隨機化的程序，解決前面所提及的案例 2.1 中發生對照組與實驗組之間 HDL 基礎水平值不同的問題。

(5). 紀錄實驗條件

在報告實驗結果的時候，研究人員也必須記錄和報告許多關於實驗動物的資

訊。其中一些狀況是實驗之前需要被考慮的，其他的則是在實驗過程中，一面做一面紀錄的。最重要的原則就是盡可能收集越多的資訊，然後基於道德和實際的考量，盡可能減少實驗動物的使用。

在大多數的動物實驗中，許多外部因素會影響實驗的反應，而我們會希望大部分的因素都能被控制，比如對每隻動物處理的方式。有些因素可提前被預測並且放入設計中，比如已經知道在紀錄動物行為的時候會有兩個觀察者來執行。然而，也有不少無法被預測而無法事前納入實驗設計中，因此在進行實驗的時候，盡可能多紀錄的外部影響因素的資訊非常重要，這樣可以方便研究者在未來對數據進行調查時候帶來幫助，並且協助改善未來的研究設計。

準確記錄研究中發生的事情，也可以作為我們篩選並剔除極端數據的依據。有很多狀況會導致觀測到極端數據，而且一旦觀測到極端數據，我們並不容易以統計方法將其排除，反而會對最後的統計分析造成影響導致偏差出現。

(6). 實驗組別的設定

一旦研究人員選擇好了要量測的變數，實驗設計的下一步就是要考慮實驗組別的設定。如果一個設計裡面包含太多組別，因為現實上不可能無限上綱增加動物的隻數，這樣動物樣本數有可能會減少到一個危險的低水平。

此外，研究人員還必須在實驗設計中決定採用哪些對照組/控制組 (control group)。花時間好好選擇適合的對照組絕對是必要的，記住：沒有對照組的實驗是一個完全不具價值的試驗，因為幾乎所有的實驗結論都取決於實驗組和它們的對照組比較的結果，所以沒有對照組就幾乎不可能下任何結論。

一個好的對照組可以讓我們在調查治療或處理效應的時候，可以去除任何已知和/或未知的實驗效應。因此一般我們都會以完全相同的方式對待對照組與處理組，不然的話極可能會為實驗引入偏差。

實務上，研究者常常通過比較處理後的結果與處理前的基礎水平值做比較，藉以量化處理效應的大小。這種比較方式看起來很可行，而且由於它們是屬於動物自身與自身比較，所以被認為有機會減少個體差異的問題：然而，這種設計有

時候也可能無法顯現真實的處理效應，例如，只要是和時間相關的處理效應就無法被準確觀測，特別是如果處理的效應會隨著時間的不同而發生些微改變，這個時候實驗就會出現偏差：也可能對照組與處理組從一開始的基礎水平值就不一樣，所以一直到實驗結束該基礎水平值的差異還在影響實驗的反應結果。

一般而言，我們在設計實驗的時候會考量以下幾種對照組：

A. 陰性對照組 (negative control)

採用陰性對照的目的，是確保某個未知的變數不會影響實驗結果，也就是在實驗結束後不能在陰性對照組觀測到任何可能的效應。使用這個對照可以幫助研究人員減少偽陽性結論。但是，我們會認為使用陰性對照處理可能有些道德上的疑慮，特別是做在人類患者身上的藥物臨床試驗上，不過在動物實驗上比較沒有這樣的疑慮，雖然在一般動物實驗中陰性對照的必要性也略有爭議。

B. 空白對照組 (vehicle control)

當實驗的代測物質必須溶在某種溶劑或媒介物中使用的時候，我們比較會使用這種對照處理：例如，對照組和處理組都有使用溶劑，只是處理組有待測物質溶在溶劑中，而對照組沒有代測物質。這可以讓研究者評估，今天看到的實驗反應是不是受到這些媒介物的影響。

C. 陽性對照組 (positive control)

相對於陰性對照，陽性對照在道德上的接受度比較高，必要性的爭議也比較少陽性對照的目的，是為了顯示某個實驗處理的效應和某已知效應的處理一樣好或者更好。通過與陽性對照組的比較，我們可以證明實驗是成功的，因為它至少能夠觀測到某已知的效應，如果今天陽性對照與陰性對照之間存在差異，那我們就一定能夠觀測到。陽性對照通常被使用的場合，通常是在建立效應的模式或者在改造動物模式的時候，我們會需要確認這些建立或改造的效應真實存在於實驗中。

考慮一下以下兩種情形：

I 某新研發之藥物的處理組和空白組之間的反應沒有統計差異。

II 陽性對照與空白組之間的反應存在統計差異。

從 II 得知，只要這個實驗存在任何一個處理的效應，我們都應該能觀測到；但是從 I 發現，藥物處理組和空白組之間無統計差異，也就是說新開發的藥物似乎沒療效，我們所發現的反應其實是媒介物導致的差異。

D. 偽 (假處理) 對照組 (sham control)

偽對照在意義上很類似空白對照，不過空白對照關注的是媒介物，偽對照關心的是實驗操作程序，例如實驗需要進行手術並且植入某治療用醫材，偽對照的設計就是只進行手術但是不植入該醫材。這樣的做法可以讓研究人員將醫材的治療效應與手術造成的效應分開。

E. 對比對照 (comparative control)

對比對照與前面提到的陽性對照相類似，通常用在對比式的研究 (comparative study) 上。當一個研究的目的是為了證明，某個新的藥物的療效和過去的傳統療效相當，甚至於更好，我們就會設計這樣的對照組。不過當使用對比對照進行統計分析的時候，需要特別注意虛無假設的前提；一般而言，虛無假設是建立在欲比較之雙方的反應毫無差異的前提下，然後看我們是否能推翻兩造毫無差異的假設；但是對比式研究比較傾向使用的虛無假設前提則是：兩造雙方的反應有差異，而我們的目標則是推翻有這個有差異前提的假設。

F. 無邪對照 (naïve control)

無邪對照就是所有的處理都不做的對照。特別是在行為學的研究上，我們會希望有無邪對照組的動物，讓研究者能確認所使用的動物的最基本情況，避免一些因為動物品系或物種選擇造成的偏差。

(7). 實驗單元 (experimental unit) 與觀測單元 (observational unit)

當進行實驗設計的時候，設定實驗單元與觀測單元是很基本也很重要的，因為它們是進行統計分析時候的關鍵。

甚麼是實驗單元呢？實驗單元指的是：實驗中任一個能夠執行實驗處理的最小單位。如果是動物實驗的話，動物就是實驗單元，因為每隻動物都會接受一個水平的實驗處理。

再舉一個例子，動物實驗裡面還有一個東西也有時候可以當作實驗單元，那就是飼育籠或飼育空間。倘若實驗得使用非得群飼在一個籠子的動物，如果我們將藥物放在水裡或飼料裡讓動物任食，這時候因為每隻動物接受處理的時間和劑量都不一定，基本上我們就會以整個籠子作為實驗單元，而非個別動物。這種情況在以魚作為模式動物的實驗比較常見，每一次的藥物處理都是以魚缸為單位，所以這時候魚缸就是實驗單元。

那觀測單元又是甚麼呢？觀測單元指的是：一個實驗中，能夠用來量測實驗反應的最小單位。有沒有可能實驗單元和觀測單元一樣，是有可能的，如果今天觀測的方式是計數有幾隻動物出現反應，這樣子動物 (隻數) 就變成觀測單元。不過就一般的動物實驗來說，研究者會偏向在動物身上收集資訊進行分析，例如將動物犧牲之後，取出標的器官進行切片和組織病理學檢查，這時候切片而非動物就是我們的觀測單元。在需要重複測量動物的實驗中，觀測單元對應於個別量測的方式就有所不同，但實驗單位取決於實驗設計的型態，可能仍然是動物。表 3.5.3.1 列舉了 7 重複量測動物的方式與實驗單元的關係：

表 3.5.3.1 重複量測動物的實驗

	情境描述	例子	各因子間的關係	實驗單元	實驗設計型態
1	動物被重複量測：需重複量測的因子的各層次 (levels) 組合在所有動物都一樣。	實驗中所有的動物都在 4 個時間點量測；實驗中所有動物的海馬迴、胼胝體都被量測。	重複因子在動物因子與處理因子上都有交叉 (crossed)	動物	重複量測設計 (repeated measures design)
2	動物被重複量測：需重複量測的因子的各層次 (levels) 組合並非在所有動物都一樣。	每隻動物執行不同的數個試驗；從一隻動物取得數種不同細胞分析。	重複因子嵌套(nested)於動物因子內，嵌套因子的各層次組合一旦出現在第一個動物，就不會出現在第二隻動物。	動物	嵌套設計 (nested design)

3	動物個體內 (within animal) 以隨機位置的方式進行處理	測試局部止痛藥物的效果，以隨機的方式在動物的皮膚上給予處理。	動物內的因子都發生交叉。	動物個體內的位置	區集設計 (blocking design)
4	兩種處理：動物內 (within animal)的處理層次以隨機位置的方式進行；動物間 (between animal) 的處理層次則每個動物各給予一種。	每隻兔子 (within animal) 隨機植入 4 種不同的醫材，術後兔子分組依 3 個不同時間點 (between animal) 犧牲分析植入醫材的安全性。	動物內的因子都發生交集，不過動物間的因子都是嵌套式 (nested) 呈現。	兩個實驗單元：動物 (whole plot) 還有動物內的處理 (subplot)	裂區設計 (split-plot design)
5	動物隨時間給予不同的處理，處理的順序是隨機安排的	測試好幾種不同飼育環境對於特定動物的福祉影響	動物因子與測試期間 (test period) 因子還有處理因子都發生交叉	動物還有測試期間	交叉設計 (crossover design)
6	動物隨時間給予不同的處理，而處理順序的安排為非隨機	毒性試驗中使用特定動物隨時間逐漸提高藥物劑量 (劑量只能由低到高，無法隨機安排)	動物因子與測試期間 (test period) 因子還有處理因子都發生交叉	動物還有測試期間	劑量遞增設計 (Dose-escalation design)
7	在一個動物身上進行多種參數 (parameters) 的量測。	動物實驗量測動物體重、器官重量等。			任何型態的設計

(8). 效應 (effect) 與因子 (factor)

實驗所獲得的結果會受到某些效應的影響，這些效應可能是研究者感興趣希望看到的，例如研究人員所控制和操縱的處理效應，或者是一些如不同動物房內的環境產生的干擾效應。在開始計畫研究時就我們就通過考量這些效應以調查和/或控制它們，藉此規劃實驗的階段和所希望看到的結果。一旦確定了有哪些效應，我們就會需要以科學方法量化它們，我們通過利用可呼應這些不同效應的實驗因子來規劃量化的方法。每個因子中的各層次 (level) 都可以用來產生實驗設計來評估各種效應。

譬如，一個藥物研究的實驗有兩個組，每組有 10 隻動物，然後我們會說這個研究有兩個因子：1. 處理因子有 2 個層面：藥物和對照；2. 動物因子 (層次

有 20 級：對應兩組共 20 隻動物)。科學家就是用這樣的方式，依照效應設定可以分析的因子，然後藉此以科學方法來量化希望看到的效應。

因子層次的標示技巧：在進行實驗設計的時候，建議可以有一些標示因子層次的技巧，這樣對於規劃實驗和選擇設計型態很有幫助，這邊我們示範一個標示方法：假如有一個實驗裡面每組最少需要 5 隻動物，如果每隻動物都接受實驗與對照處理，那在動物因子的部分的層次就是 5，然後實驗組動物標示為動物 1-5，對照組動物標示亦為動物 1-5；如果對接受照處理與實驗處理的動物不同批，那動物因子的層次就是 10，然後實驗組動物標示動物 1-5，對照組動物標示動物 6-10。這樣我們就可以很直觀地思考動物的總數，並且在規劃設計的時候清楚知道有沒有選錯設計。

在實驗設計中定義因子：一個實驗設計是由該實驗中的因子、因子的特性以及因子間交互作用來定義的：

I. 實驗因子可以被分類為隨機 (random) 和固定 (fixed) 兩種，而這兩種不同的特性會影響實驗使用的統計方法和結論。

II. 實驗因子也可以被分為類別型 (categorical) 與連續型 (continuous)，大部分在本章節所提的實驗因子都是類別型的。

III. 任何實驗中的因子對之間的關係都可以被歸類為 3 種：交叉型 (crossed)、部分交叉型 (partially crossed) 和嵌套型 (nested)。

了解這三種因子的特性的概念，對於研究者選擇正確的實驗設計與適當的統計分析工具大有幫助。

(9). 固定 (fixed) 因子與隨機 (random) 因子

一個實驗因子被定義為隨機或固定，基本上是由它所代表效應的本質還有研究者希望得到的結論來決定的。固定型因子表示該因子的各層次間的差異都是「固定的」，而隨機因子則是該因子的各層次間的差異都是「隨機的」

舉例來說，有一個猴子族群被養在一個動物中心內的不同動物房中，研究者相信不同動物房的環境會對實驗造成影響。假定今天要從這些動物房中挑選 2

間 (房間 A 和房間 B) 的猴子來做實驗，那我們就得調查看看這 2 間動物房有沒有甚麼整體上的差異。在這個例子裡，動物房就是一個有 2 個層次 (房間 A 與 B) 的固定因子，因為我們認定從這 2 間房選出來的動物進行實驗會有「固定」的變化 (具有該變化的結論僅固定 (限定) 於 A 與 B 兩間動物房，無法推論其它動物房間的差異)。但是如果我們改變實驗方式，改由眾多動物房中「隨機」選出 10 間動物房進行實驗，這時候動物房就變成隨機因子，而從動物房與動物房間所觀測到的差異就是呈一個隨機的趨勢，所以我們可以將這樣的結論推論到整個動物設施，因為這個觀測到的差異代表各房間之間的隨機變異性。

(10). 類別型因子與連續型因子

本章節所提到的例子幾乎都是類別型因子，類別型因子具有明確可區別的分類，例如性別 (公、母)、飼料廠牌 (A、B、C) 等。

不過有些因子擁有數值化 (numerical) 的層次，例如一個新藥的研究，使用了 4 種不同的劑量 (0、3、5 和 10 mg/kg)，我們可以認為這個劑量因子是個有 4 個層次的類別因子，然後將 3、5 和 10 mg/kg 的劑量實驗組與 0 mg/kg 的對照組比較，看看是否有顯著差異；不過，由於這個劑量因子具備的數值性，我們也可以把它看作是連續型因子，我們可以藉由建立劑量與反應間 (dose-response) 的關係與方向性，在這個 0-10 之間的範圍內估計任何劑量所導致的反應 (如估計 8 mg/kg 劑量會導致多少的反應)。

(11). 交叉因子 (crossed factor) 與嵌套因子 (nested factor)

任何實驗中的因子對之間的關係都可以被歸類為 3 種：交叉型 (crossed)、部分交叉型 (partially crossed) 和嵌套型 (nested)，由於部分交叉算是一種比較特別的交叉，所以我們就只將因子對間的關係分為交叉與嵌套兩種。習慣上，隨機因子會傾向與固定因子或其它的隨機因子彼此嵌套，但是固定因子則傾向與其它固定因子彼此交叉。

A. 嵌套因子 (nested factor)

即便是在最簡單的實驗設計，我們也可以找到嵌套式的因子對關係。舉例來

說，前面我們在因子的標示技巧中有提到一個每組最少需要 5 隻動物的實驗，這個實驗有 2 個分組：實驗組與對照組，並且有 2 個因子：實驗處理與動物。如果在這個實驗中，實驗組的動物與對照組的動物不同批，那我們就可以說動物因子嵌套於處理因子 (如圖 5.3.3.1)，而這種動物因子嵌套於處理因子的情況很常見。

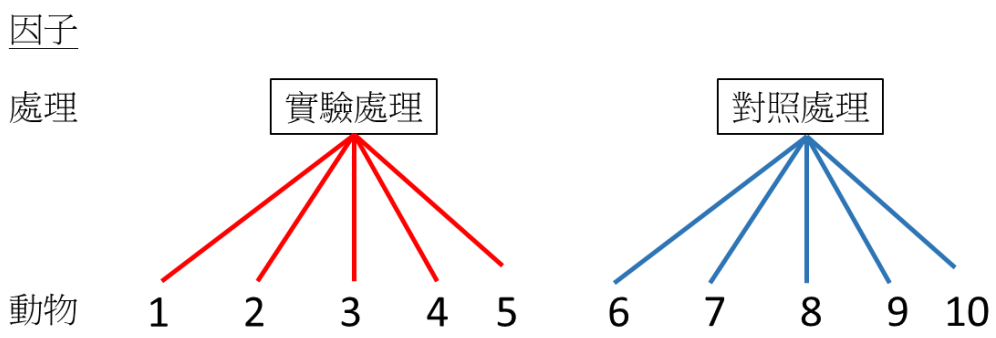


圖 5.3.3.1 具有 2 個因子 10 隻動物的嵌套設計

B. 交叉因子 (crossed factor)

關於交叉因子，我們一樣舉前面的例子來解釋：一個每組最少需要 5 隻動物的實驗，這個實驗有 2 個分組：實驗組與對照組，並且有 2 個因子：實驗處理與動物。不過在這次的實驗中，每隻動物都接受對照與實驗處理，所以這個實驗的動物樣本數為 5，而實驗內所有的處理和動物之間的關係都彼此交叉 (如圖 5.3.3.2 所示)，

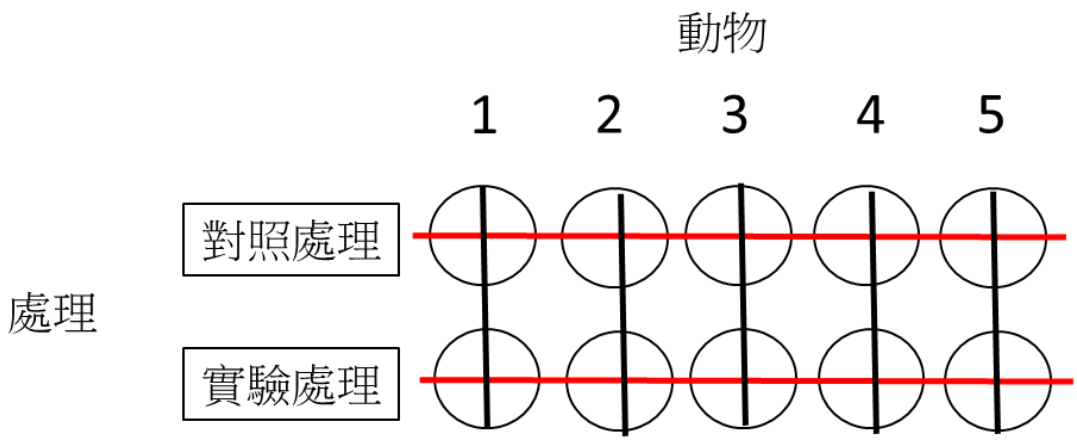


圖 5.3.3.2 具有 2 個因子 5 隻動物的交叉設計

每個圈都對應著 2 因子間不同層次間的交叉關係，並且每個動物-處理因子的交叉組合都彼此完整對應且只有 1 個觀測單元。

在實務上，兩個因子能夠彼此完整對應所需的條件其實相當嚴格，所以很少見。事實上在很多實驗中，它們的兩個因子之間的層次僅會有一定程度的交叉(不會完整對應)，觀測單元的數量在每個層次的交叉組合都可能都不相同。會發生這樣的情況，可能是因為實驗執行上的限制或者單純就是數據遺失，這種無法完整對應的情況就叫做部分交叉。舉個例子來解釋，假設今天有一個實驗計畫要執行 2 天，結果因為沒辦法兩天都給予相同數量的處理，所以時間因子和處理因子之間只能部分交叉。

3.5.4 實驗設計的類型

實驗設計可以分成若干個不同的類型。在這個章節中，我們將實驗設計分成四種不同類型的設計：區集設計 (blocking design)、劑量-反應設計 (dose-response design)、劑量遞增設計 (dose-escalating design)、重複量測設計 (repeated measures design)。這些類型的設計中的每一種都可以幫助我們減少動物的使用量並改善我們實驗的品質。

3.5.4.1 區集設計 (blocking designs)

區集設計是一類相當有用的設計，幾乎所有的動物實驗都可以用上，區集設計可以透過減少任何干擾效應的影響，減低數據的變異性，藉此提高實驗的精確度。為什麼叫做區集設計，這是因為在這樣的實驗中，實驗單元會依不同的條件劃分為成數個同質性高的小實驗單位或區集 (block)，每一個區集 (block) 都各自含有會影響實驗背景的不同干擾因子 (在這裡叫做 blocking factors 區集因子)，此外每個區集內都進行一樣的實驗處理，如此一旦特定區集內觀測到了差異，因為區集內均質性高的緣故，我們就可以排除特定干擾因子導致偏差的機會，藉此只探討我們有興趣的因子所造成的影響。

由於動物實驗上的限制或實用目的，往往會產生區集因子 (blocking factors)，如實驗上需要使用兩件設備，或者該研究需要進行 3 天。有些其他的區集因子被包含在設計中，是由研究人員的自行判斷決定的，如將動物體重作為區集因子。

這些決定往往將取決於研究人員先前的經驗、文獻證據和對那些可能影響結果並可能增加可變性的因子的知識。有些時候，動物也可能被當作區集因子，特別是動物在不同時間段分別暴露於不同處理的實驗 (crossover design 交叉設計)。

3.5.4.2 劑量-反應設計 (dose-response designs)

劑量-反應設計，顧名思義，就是探討預測試物質於不同劑量下所造成之實驗結果的反應關係。這些效應可以建模為一個簡單的線性關係，但在實際上往往都是非線性的關係。非線性的劑量-反應曲線關係的選擇可以基於：對潛在生物學的了解或在生成數據後再選擇。

3.5.4.3 重複量測設計 (repeated measures designs) 與劑量遞增設計 (dose-escalation designs)

對重複量測與劑量遞增這兩種設計來說，指示重複量測反應的因子 (也叫重複因子) 層次有以下兩個特質：

I. 實驗內所有的動物都接受到該因子的處理

II. 非隨機

在重複量測設計中，實驗單元在重複因子的每個處理層次都會被測量。例如，

每隻「動物」接受其中一種處理，然後在特定時間點測量。因此根據定義，動物是接受實驗處理的基本單位，所以「動物」是實驗單元，然後重複因子就是「時間點」，由於時間有先後順序，第一天接著就是第二天，不可能是第三天或者其他的時間，所以時間因子無法隨機指派入動物中。

在劑量遞增研究中，所有待測化合物的劑量都是以遞增方式給予每隻動物。對每隻動物而言，遞增的順序都是相同的 (非隨機)，所以一旦觀察到毒性作用或其中一個劑量有安全疑慮，我們就可以針對劑量的制定進行調整或減少。由於每種劑量的化合物都得有一個測試週期 (test period) 來作用，劑量因子不能與測試期因子 (重複因子) 分開估測，測試期間的每隻動物都是實驗單元。

重複量測與劑量遞增這兩種設計的區別在實驗單元的性質。重複量測設計中重複量測的是實驗單元本身 (通常是動物)；而劑量遞增研究中所關心的是，在不同重複因子層次間，實驗單元所發生的變化。

在介紹完這幾種型態的實驗設計後，那麼在實務上我們又應該如何應用呢？是否有可能一個研究全部用一種設計進行探討？答案是幾乎不可能。真實世界的實驗所要處理的問題往往很複雜，而每一種實驗設計都有它的限制，不太可能用一種實驗設計就可以完成一個研究，所以將上面那些設計進行多種組合，才是現實上我們最常做的方法。例如，研究者可以規劃一個區集交叉設計 (blocked crossover design) 的實驗，又或者一個因子設計但是包含有數個嵌套式因子。藉由這些實驗設計的彼此組合，我們可以設計出更複雜的實驗來回答更複雜的問題

總而言之，不論實驗設計是簡單還是複雜，我們追求的是規劃一個優秀的實驗設計，優秀的實驗設計可以帶來不少實驗上的利多，而優秀的實驗設計可以有以下幾個特徵：

(1). 減少系統性的誤差

優秀的實驗設計可以減少處理比較的偏差，研究者可以不用擔心任何非預期的效應會對實驗結果造成影響。

(2). 增加實驗結論的適用範圍

透過針對增加某因子的處理層次，例如，在實驗中使用雄性和雌性，而不僅僅是一個性別或使用各種體重的動物，我們所得的結論就可以適用於更寬廣的條件範圍。不過在選擇體重範圍或年齡範圍更廣的動物的時候，體重和年齡都會被導入成為一個因子，因此也要能適當分析和控制這些因子的變異性對實驗造成的偏差。

(3). 簡潔有力

一般而言，越直觀越簡潔的設計越好 (非不得已要納入眾多變數，以變數越少越好)，越複雜的實驗設計越容易犯錯，操作起來也更需要經驗和細心。

(4). 分析方法明確

一個優秀實驗設計的分析方法也一定很明確，不會讓研究者得到的數據的性質感到迷惑從而無法決定適當的統計方式 (實際上，要得到甚麼樣的數據和做甚麼樣的統計分析，在規劃實驗的時候就應該完成)。

(5). 對實驗變異性的估測可靠

一個優秀的實驗設計可以讓研究者有效估測造成實驗變數據異性的來源(若已成功排除任何預期的干擾，剩下非預期的干擾效應的來源就比較好釐清)。如果能有效評估並且減低實驗數據的變異性，我們也就可以減低動物的使用量，以符合 3R 的實驗精神。

參考文獻與資料來源

1. Bate, ST & Clark, RA. *The design and statistical analysis of animal experiments*. New York: Cambridge University Press. 2014.
2. Montgomery, DC. *Design and analysis of experiments*. 8th ed., international student version. United States: Wiley. 2014.
3. 陳振文、李根平、孫德明、鄭振輝。 *高級動物實驗專業技術員人員考試參考教材*。第一版。中國北京：中國農業大學出版社。2011 年。

第六節 計畫申請審查與監督管理

本章課程安排時數：4 小時

本章學習目標：

1. 了解國內實驗動物使用與管理之法源及概況。
2. 認識實驗動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)。
3. 了解提交動物實驗計畫書之目的、應注意之重點、審查的程序及動物實驗計畫書通過後之監督管理。

3.6.1 實驗動物使用與管理之法源及概況

我國動物科學應用之中央主管機關為行政院農業委員會(以下簡稱農委會)，於 1998 年 11 月 4 日公布實施動物保護法進行實驗動物科學應用之審核管理，並持續進行修訂，建立實驗動物科學應用機構內部自主管理之制度，並強化外部機關之查核。

因此，在國內使用動物進行教學訓練、科學試驗、製造生物製劑、試驗商品、藥物、毒物及移植器官等之科學應用，應依循「動物保護法」及其子法「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」之規定，其中央主管機關為(農委會)。進行動物科學應用之機構，應依動物保護法第 16 條之規定成立「實驗動物照護及使用委員會或小組(IACUC)」，以監督機構內實驗動物之使用符合動物保護法之規定：包括第 5 條及第 6 條(動物之一般保護)、第 15 條(使用實驗動物時之替代考量、數目減量與精緻化)及第 17 條(人道終止點、安樂死及動物再利用之考量與執行)。IACUC 每年需繳交監督報告至農委會，農委會透過審查各 IACUC 之年度監督報告與定期至各機構實地訪查之方式，以有效掌握與管理國內實驗動物之使用，並將全國各機構年度監督報告內容，以及查核輔導結果彙整成實驗動物人道管理年報公開於動物保護資訊網供大眾查閱。

註：1.動物保護法全文可參閱以下網址：

https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?PCode=M0060027

2.實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法全文可參閱以下網址：

https://law.coa.gov.tw/glrsnewsout/LawContent.aspx?id=FL014184#lawmenu

3.各年度實驗動物人道管理年報可參閱以下網址：

https://animal.coa.gov.tw/html/index_04_2.html

3.6.2 實驗動物照護及使用委員會之組成與職責

3.6.2.1 實驗動物照護及使用委員會之組成：

依據動物保護法第 16 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(以下簡稱 IACUC)，以督導該機構進行實驗動物之科學應用。」IACUC 負有檢視機構內實驗動物照護與使用計畫之責並定期評估執行成效。在委員會成立時或新任委員到職前，機構應提供 IACUC 適當的教育訓練、授予可利用的資源及參考資料，使委員能熟悉 IACUC 的職責及責任。

依據實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法第 2 條:「進行動物科學應用之機構，應組成實驗動物照護及使用委員會或小組；由三人以上組成，其中應包括獸醫師及非隸屬於該機構之人士(外部委員)各一人以上。外部委員應優先由非動物實驗研究背景者擔任，且不得具獸醫師資格。」

IACUC 應設置執行秘書一人，經中央主管機關指定之動物實驗管理訓練十二小時以上，並取得合格證書之 IACUC 成員兼任。執行秘書管理訓練合格證書之效期以三年為限，每三年應接受再教育，重新取得合格證書。執行秘書的工作為負責 IACUC 各項任務之整合、協調及執行，並擔任 IACUC 之聯絡窗口。

3.6.2.2 IACUC 之職責：

IACUC 在機構內之職掌，依據實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法第 3 條，涵蓋以下任務：

(1) 審核該機構進行實驗動物之科學應用。

(2) 提供該機構有關動物實驗設計之科學應用諮詢意見及訓練計畫。

(3) 提供該機構有關實驗動物管理標準作業程序及飼養設施之改善建議。

(4) 監督該機構實驗動物之取得、飼養、管理及是否確實依審核結果進

行動物科學應用。

(5) 提供該機構執行實驗動物科學應用之年度監督報告。

(6) 每半年應實施內部查核一次，查核結果應列為年度監督報告之附件，並應保存該查核結果六年以上備查。查核分為軟體查核：包括機構政策與職責、動物健康與照護及動物飼養管理；及硬體查核：包括動物飼養區域與供應區域、儀器與設備及動物手術或實驗場所。

(7) 使用猿猴、犬、貓進行科學應用時，應將審核通過之該等動物實驗申請表影本列為年度監督報告之附件。

(8) 受理該機構違反本辦法相關規定之動物科學應用爭議案件。

(9) 依中央主管機關所定實驗動物照護及使用指引，督導該機構之科學應用。

3.6.2.3 國內外實驗動物管理權責單位之比較：

1961 年時美國一群研究機構的獸醫師，共同撰寫出版了第一版的實驗動物照護及使用指南(Guide for the care and use of laboratory animals，簡稱 Guide)。此指南已出版至第八版，為美國境內實驗動物管理與使用的參考標準與準則，也是國際實驗動物管理評鑑及認證協會(the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC International)的授證標準。在 1960 年代，實驗動物已大量被應用於科學研究，為建立規範及順應社會的期待，美國動物福祉法(Animal Welfare Act)於 1966 年公布實施，成為第一個實驗動物管理法規，避免動物受到不人道對待。但動物福祉法並未完整規範實驗動物的照護和機構制度，美國公共衛生署為要求研究機構依循 Guide 的規範作為評鑑的標準，後來制定實驗動物人道管理及使用政策(簡稱 PHS policy)，便開始有 IACUC 的管理制度，IACUC 負責機構內部的動物實驗計畫書審查，確保使用實驗動物能遵守法規政策的要求，以人道方式執行。IACUC 內應有 1 名獸醫師和 1 名非科學研究領域的院外公正人士，IACUC 每半年應對內部機構做視察，並定期提出審查報告，如有違反 Guide 之規範，應向 NIH 報備。目前國內

實驗動物管理法規主要是遵循美國制度。歐盟法規(Directive 2010/63/EU)規範每間繁殖場、供應商和使用動物使用單位應設立動物福祉機構(Animal Welfare Body, AWB)，機構內應有 1 名獸醫師或對動物福祉和疾病治療的專業人員。

AWB 應對機構動物的使用、運輸及飼養環境等，提供符合動物福祉與實驗動物倫理 3Rs 之建議，建立機構運作流程，密切觀察動物實驗進行狀況，但 AWB 不具有動物實驗計畫書審查之職權，此權責屬於中央主管機關。如英國動物實驗計畫書之審查由中央主管機關(Home office)直接管理，動物實驗計畫書審查時會進行道德審查，對於動物實驗的必要性、有無動物實驗的替代方案，實驗動物倫理 3Rs 原則及對於傷害和利益的比較分析等都會進行全面性的評估。

3.6.3 動物實驗計畫書(Animal Use Protocol)之申請與審查

IACUC 要如何監督機構內使用動物進行科學應用呢？動物實驗計畫書之審核扮演了其一重要角色。「實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法」第 4 條規定：「照護委員會或小組審核該機構之動物科學應用時，應由利用實驗動物進行科學應用者事先提出申請，申請內容包括計畫名稱、計畫主持人、實驗動物種類、品種、數量、實驗設計、執行期限、負責進行動物實驗之相關人員名冊、依本法第十五條第一項規定所進行之替代、減量及精緻化之評估說明等資料，經照護委員會或小組審議核可，始得進行；經核可之內容變更時，亦同。」，該條文明確地指出，機構內欲進行動物之科學應用者應先向 IACUC 提出申請(即提交動物實驗計畫書/申請表)，經 IACUC 審議核可後才可進行；透過動物實驗計畫書/申請表之撰寫，可讓實驗動物使用者以更謹慎的態度來思考動物實驗的必要性、使用的數量、進行方式、實驗過程中及結束後動物的處置；IACUC 亦可透過動物實驗計畫書/申請表之審議，初步了解機構內實驗動物的使用是否顧全動物福祉及科學產出的平衡，及符合國內法規的規定。

3.6.3.1 動物實驗計畫書/申請表

動物實驗計畫書/申請表之格式，一般依各機構 IACUC 之需求製作，農委會

亦提供動物實驗申請表供下載參考(https://www.coa.gov.tw/ws.php?id=8564)。實驗動物使用者在填寫動物實驗申請表時，應詳實填寫各項目，並對填寫的內容負責；動物實驗計畫書/申請表撰寫範例可參考農委會網站(https://www.coa.gov.tw/ws.php?id=5698)，動物實驗計畫書填寫內容及須知可參考中華實驗動物學會出版之「實驗動物管理與使用指南(第三版擴充版)」第三章動物實驗計畫管理(https://animal.coa.gov.tw/html/index_04_3_1.html)。

想一想？

1. 下列情況是否需要向 IACUC 提交動物實驗計畫書？為什麼？
   甲、訓練實驗室新進人員之動物操作技能，而需使用動物？
   乙、大學實習課需使用動物？
   丙、取動物之組織進行後續離體初代細胞培養？
   丁、使用動物進行 pilot study？

3.6.3.2 動物實驗計畫書之審查

(1). 審查之程序

動物實驗計畫書依屬性審查程序可分為：A.實質審查：動物實驗在機構內之動物設施進行，則機構 IACUC 需對動物實驗計畫書逐項審查。B.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，但甲機構之研究人員有參與此計畫，可要求甲機構研究人員將此乙機構 IACUC 審查核可的動物實驗計畫書，提供給 甲機構之 IACUC 進行形式審查，但甲機構之 IACUC 成員亦可到乙機構動物設施訪查，瞭解此計畫動物實驗進行之狀況或動物設施管理之軟硬體狀況。C.委外審查(不審查)：可選擇與合約委託研究機構(CRO)簽合約或與大型實驗動物機構合作，則單位 IACUC 不需審查動物實驗計畫書或不需成立 IACUC。委託機構為確保實驗品質，可至接受委託之機構進行相關之軟硬查核。每年年初之監督報告由接受委託之機構呈報即可。

動物實驗計畫書依參與審查人員形式，可分為：A.IACUC 全員參與審查。B.指定 IACUC 成員審查：最好是 2 人以上進行審查，其他 IACUC 成員亦有權限提供意見,若有重大狀況或疑慮可改由全員審查或於 IACUC 會議中進行討論。C.外聘專任審查委員審查：IACUC 付費聘請外部審查委員進行動物實驗計畫書之審查，其不參與機構 IACUC 之其他任務。D.外聘兼任審查委員審查：為機構 IACUC 之外聘成員，除了參與動物實驗計畫書之審查外，亦參與機構 IACUC 之其他任務。IACUC 審查動物實驗計畫書之流程範例，請參考圖 3.6.3-1。

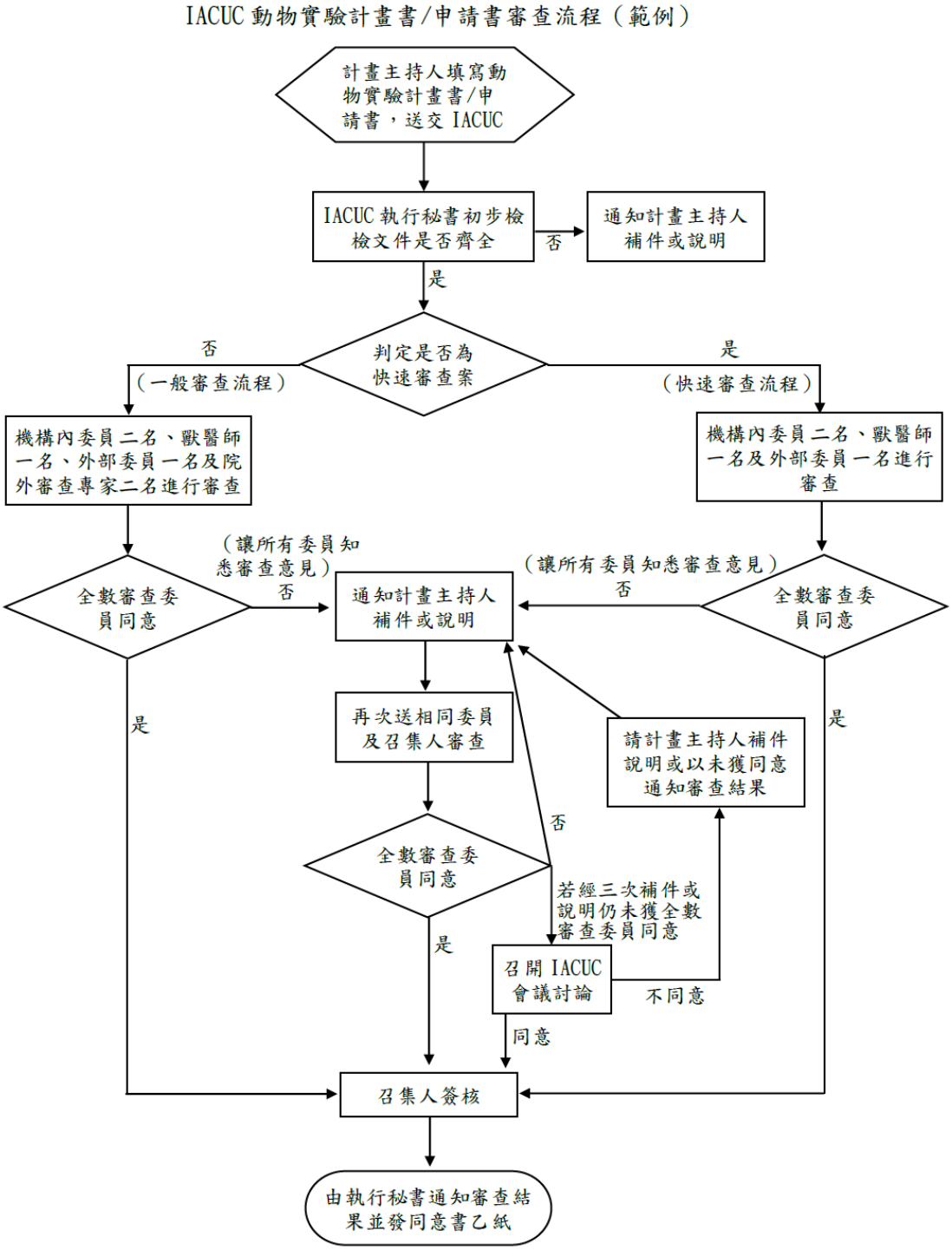


圖 3.6.3-1 IACUC 動物實驗計畫書/申請書審查流程(範例)

(2). 審查後 IACUC 決議之種類

IACUC 審查動物實驗計畫書後，如計畫書說明完備，審查後無任何問題，可直接照案通過，如有不詳盡或疑義之處，IACUC 委員會提出問題，待申請人

回覆問題及/或修正動物實驗計畫書後，再次審查，待委員都無任何問題，即可複審通過，當然問題的提出與回覆是沒有限制次數的，重要的是動物實驗計畫書有詳細完整的說明。如果動物實驗計畫書執行的正當理由不足或有重大問題無法得到回覆，IACUC 有權利不同意執行。

(3). 變更已核可計畫時之審查程序

當動物實驗計畫書通過後，在計畫書執行主體原則不變的條件下，部分內容是可准許提出變更申請的，例如飼養及實驗地點的改變、經費來源的變動、參與實驗人員的流動、動物品系的改變等，其未涉及動物實驗內容之變動，IACUC 可執行快速審查或授權執行秘書作審核；若涉及計畫書重大變更，如計畫目的變更、實驗內容變更、使用之動物品種或預定使用數量變更等，IACUC 需重新進行審查。

(4). 已核可計畫書之審查頻率

當動物實驗計畫書核可後，由 IACUC 或 IACUC 授權獸醫師、飼養人員執行計畫核定後之監督業務。監督內容應包括機構實驗動物之取得、飼養、管理及是否確實依照審查結果進行科學應用。IACUC 可不定期開會對動物實驗計畫書進行持續性審閱。審查範圍和深度可以是概略式進展追蹤，也可以安排全體委員就整個計畫進行審查。

3.6.3.3 審查之標準

(1). 替代措施-3Rs 之考量

1959 年 W.M.S. Russell 和 R.L. Burch 發表實驗動物 3Rs 精神-取代(replacement)、減量(reduction)、精緻化(refinement)，作為研究人員在考量及設計動物試驗時之參考。數十年來，國際間已將 3Rs 作為動物實驗計畫書的必備項目之一，動物保護法第 15 條也清楚呈現 3Rs 精神：「使用動物進行科學應用，應儘量避免使用活體動物，有使用之必要時，應以最少數目為之，並以使動物產生最少痛苦及傷害之方式為之。」取代指使用非動物實驗的方式或以演化程度較低等的動物取代脊椎動物之使用，例如歐盟禁止化妝品及其成分進行動物實驗，亦禁

止銷售任何進行動物實驗之化妝品成品。世界先進國家亦積極的推動與研發動物替代方案，如美國約翰霍普金斯大學成立「動物實驗替代方案中心」(CAAT)、歐盟成立歐洲替代方案確效中心(ECVAM)、加拿大在在溫莎大學成立「實驗動物替代中心」等。減量需要實驗設計與統計學的有效性，利用最少量的動物以獲取最大的資訊。生醫影像發展有效利用非侵入性的方式，在不犧牲動物的情況下，獲取實驗數據，達到動物減量。精緻化泛指一切精進動物實驗的方式，如更人道友善的實驗照護、減少動物實驗中的疼痛緊迫、給予環境豐富化物件、強化人員教育與訓練等。

(2). 可能會造成動物疼痛或緊迫之操作

任何研究計畫可能都會造成動物的疼痛或緊迫，即使是簡單的抓取保定，對動物就會產生緊迫。實驗因素外，動物的運輸、居住環境、動物社群、疾病表現型等都有可能造成動物的緊迫和疼痛。申請人應在計畫書中說明可能會造成動物疼痛或緊迫之操作及其疼痛等級；IACUC 審查計畫書時，應針對動物種別之特性及實驗操作之性質，來判斷申請人對於操作過程中對動物所造成之疼痛及緊迫之評估是否合理，及是否需要採取措施來減緩操作的疼痛或緊迫。

(3). 安樂死

動物承受的疼痛與痛苦超過規定範圍，嚴重影響動物生存品質，動物應立即執行安樂死。安樂死在定義上並非單純等同人道犧牲，一般科學研究結束、動物已無法繁衍或現有的實驗動物不符合研究需求，動物會進行人道犧牲，此人道犧牲是以實驗利益為出發點，安樂死的執行應考量實驗動物福祉，當動物生存品質受到影響、疼痛與痛苦超出設定程度，給予止痛劑或其他治療方式都無法減輕疼痛，應在科學研究終止前執行人道犧牲。申請人應於計畫書中說明動物安樂死的時機、方法、及使用該方法的理由；IACUC 審查計畫書時應確認申請人所使用的安樂死方法符合 AVMA 動物安樂死指引所述之方式、該方法是否讓動物遭受最少的疼痛或緊迫、該方法是否可讓動物快速失去意識及死亡，及該方法不會危害操作人員之安全及心理的健康。

(4). 實驗終止時機與人道實驗終止時機

實驗動物計畫書內應制定實驗終止時機與人道實驗終止時機，可幫助研究人員在設計動物實驗時能更精準的思考動物實驗的終點，也讓獸醫師能在動物出現異常時快速做出判斷。依據研究目的與動物採樣需求，選擇實驗終止的時機。除非安樂死確實影響實驗結果，否則應在動物呈現瀕死時進行人道犧牲；一般讓動物自行死亡作為實驗的終點是被嚴格禁止的。

執行動物安樂死的時機考量因素多，最主要是考量動物整體身心狀態已不適合繼續進行科學應用，例如動物體重嚴重下降、動物虛弱無法活動、感染、喪失食慾(小型囓齒類動物於 24-36 小時、大型動物於 5 天完全不進食)、器官功能明顯損傷、異常的中樞神經反應(抽搐、癱瘓等)、嚴重低體溫等。

(5). 減輕疼痛及焦慮

疼痛和焦慮影響動物福祉，也對動物生理、心理及行為產生改變。實驗動物可藉由外觀、生理表現與行為表現來判斷其疼痛和焦慮。因此實驗前，應先評估動物實驗可能對動物產生的疼痛強度及時程長短，預先做好疼痛管理。如果實驗涉及中等或高等強度的疼痛，止痛藥物的選擇是必要的。疼痛管理應包含疼痛預防與疼痛改善，除藥物治療之外，疼痛管理也包括優良的手術技巧、術後照顧、飼養管理等。麻醉劑、止痛劑及抗焦慮劑的選擇，必須考量動物人道精神，對動物是安全的，副作用對實驗的影響最低，使用非藥品等級藥物應經 IACUC 同意。各品種實驗動物的疼痛程度可以參考農業委員會出版的「實驗動物照護及使用指引」(https://animal.coa.gov.tw/html/index_04_3.html)。。

(6). 非預期之結果

動物實驗有時會出現非預期之結果，如動物突然出現異常症狀、不明原因造成動物飲食飲水量降低、嚴重甚至出現死亡之情形。探究非預期之結果其主要目的為調查新的實驗變因，當進行極度新穎之研究或基因改造操作時，可增加觀測動物之頻率，以觀察是否出現可能影響動物福祉之非預期結果。當非預期之結果達到足以影響動物生存品質時，應遵循動物保護法之規範，進行動物人道安樂

死。

(7). 實驗操作後之監測(Post-procedure monitoring)

申請人應於動物實驗計畫書中說明實驗操作後的監測計畫，包括觀測動物之期間及頻率、觀測的項目或方法等。IACUC 進行計畫書審查時，需留意使用動物之種別、實驗操作之特性、可能造成動物疼痛或緊迫的期間及程度、可能誘發之併發症及申請人設定之人道終止點等，以評估實驗操作後的監測計畫是否完整。

(8). 人員資格

進行動物實驗之研究人員應先取得相關技能，始能進行動物科學應用。IACUC 應確保所有參與動物管理及研究之人員都具備執行業務所應有的資格和能力。IACUC 應提供機構研究人員相關的教育訓練課程。如動物保護與福祉、職業安全與生物安全、動物行為觀察、動物抓取與保定等基礎課程。研究人員可依執行的研究計畫，選擇適合的訓練課程，或參考行政院農業委員會及中華實驗動物學會每年定期開辦的教育訓練課程。

(9). 獸醫師審查及諮詢

獸醫師為 IACUC 必要之成員必須參與動物實驗計畫書之審查，對計畫書中之試驗設計與執行提供建議、協助評估對動物造成疼痛或緊迫之操作及其疼痛分級是否適當、是否應採取減緩動物疼痛或緊迫之處置及其相關處置是否適當、協助確認手術操作人員之資格、手術方法、程序及手術前後動物之管理是否適當、協助辨別適當之實驗終止時機及人道終止時機，並且評估計畫書中預計採用之安樂死方法是否合適。

3.6.3.4 審查時其他應考慮之事項

項目	審查重點
非標準之圈養及飼育要求	1. 申請人是否清楚說明為何需要及如何調整飼育條件，如溫、溼度、光照週期、調節食物及飲水之期限(包含限制飲食或定時飲食等非動物任食之調整)等。 2. 飼育條件之調整是否有科學依據及是否影響動物福祉。

	3. 是否有監測動物生理狀況之措施。
物理性保定及長時間之保定	1. 申請人是否清楚說明為何需要使用保定器具、欲使用何種保定器具及保定的時間有多長。 2. 是否有讓動物適應保定器具之措施。 3. 動物在保定器具的時間是否已儘可能最短。 4. 動物在保定器具內是否可維持或調整正常體態。 5. 是否有適當的監測保定動物生理狀況之機制。 6. 針對無法適應保定器之動物，或因保定而引起動物的傷害或疾病時，是否有相關處置措施。 7. 若保定的時間需超過 6 小時而使動物無法進食及飲水，是否已說明何時及如何給予動物食物及水。 8. 操作動物保定器具之人員是否已接受適當之訓練。
基因轉殖動物	1. 使用基因轉殖動物是否已獲得機構內之生物安全委員會核可。 2. 是否有確認/監測/紀錄基因轉殖動物基因型及表現型之機制。 3. 當發現非預期之表現型時，是否有相關之處置措施。 4. 基因轉殖動物是否需要特殊之照護？及現有動物設施是否可以滿足基因轉殖動物之飼育需求？
使用危害性物質	1. 若是使用感染性生物材料、生物毒素或重組 DNA，是否已獲得機構內生物安全委員會核可。 2. 若是使用放射性物質，是否已向原子能委員會申請「放射線物質許可單」，操作人員是否已取得操作核可證。 3. 若是使用毒性或致癌性之物質，是否有提供物質安全資料表(material safety data sheet, MSDS)，及/或載明使用物質經動物體內代謝或分泌出體外已不具毒性/致癌性之文獻/證明文件。 4. 操作人員是否已接受適當之訓練。
鎮靜劑、麻醉劑或止痛劑之使用	1. 申請人是否清楚說明何項操作/何時需使用鎮靜劑/麻醉劑/止痛劑、欲使用之藥劑名、劑量、投予途徑、投予頻率等。 2. 操作人員是否已接受適當之訓練。 3. 鎮靜劑/麻醉劑/止痛劑之使用是否會影響實驗之科學目的。
手術操作	1. 申請人是否清楚說明手術之類型、手術操作程序/詳細內容、手術前、中、後動物之管理(包含使用之藥物及動物監測/照護措施)。 2. 執行手術所選用之動物品種是否適合。

	3. 執行手術之人員資格是否符合要求。 4. 是否具備執行該項手術所應具備之設施。 5. 若為多重存活性手術操作(multiple survival surgery)，申請人是否清楚說明其執行之必要性並提供科學證據，另外必須考量對動物福祉之影響。
繁殖族群	1. 申請人是否清楚說明繁殖動物之目的及必要性。 2. 是否清楚說明繁殖計畫，包括：種原數量、子代數量、繁殖總量、使用於實驗的子代數量、配種策略、種原及子代的淘汰策略/條件、未用於實驗之子代的處置方法等。
教學/訓練用之動物	1. 申請人是否清楚說明學習/訓練的目的為何，使用動物進行教學/訓練之必要性為何(例如，對教學/訓練活動的執行有何特殊的貢獻或價值)。 2. 是否清楚說明由學生/學員操作之項目、內容/程序。 3. 是否有任何的操作項目/程序會引發動物無法解除之疼痛及焦慮。 4. 所使用的動物隻數，是否為足夠完成教學/訓練活動目的之最少隻數。 5. 是否有其他學習之替代方式。
抗體產製	1. 申請人是否清楚說明使用動物產製抗體之理由及必要性。 2. 是否有體外細胞培養產製抗體之方法可以代替。 3. 進行動物免疫操作之人員是否已接受適當的訓練。 4. 是否使用弗氏佐劑、有無其他佐劑可以替代。 5. 是否清楚說明免疫時之施打部位、注射之體積、途徑及頻率，和腹水或血液採集的時機、採集之體積及頻率。 6. 是否有監測動物生理狀況及減輕疼痛之措施。
經濟動物	1. 如同其他實驗動物一樣，對於研究所需的經濟動物應該採取相同的倫理準則看待。 2. 動物實驗計畫書審查時，應依據使用經濟動物的研究類型(生物醫學研究 vs.農業研究)及研究目的，採取不同的標準進行評估。
田間試驗	1. 是否需要政府部門的許可。 2. 申請人是否清楚說明選定該族群或該種動物進行田間試驗之理由。 3. 該田間試驗的執行是否會對所觀察的族群或品種造成衝擊。

	4. 該項田間試驗是否會危及該處的動物及參與之工作人員。 5. 參與田間試驗之人員是否接受適當的訓練，並對人畜共通傳染病、相關安全事項、適用的法律或規範有相當程度的了解。 6. 田間試驗設計過程中是否有諮詢相關的專業學會或參閱相關的指導方針。 7. 若有涉及動物捕捉、個體標記、鎮靜、麻醉、手術、運輸、釋放或安樂死等操作時，是否有獸醫之參與/諮商。 8. 若需將動物帶離野外，是否已清楚說明動物返回棲地或最終處置措施。
臨床試驗	1. 在美國會建議執行動物臨床試驗的機構，成立動物臨床研究委員會(或類似名稱之委員會)以評估臨床試驗計驗設計和知情同意(informed consent)文件，並協助計畫主持人進行患者招募、數據收集和數據處理。監督過程應與機構內之 IACUC 協調，以確保審查的一致性以及明確劃分臨床活動和研究活動。 2. 招募用於臨床研究的私有動物，若臨床試驗過程中僅接受該疾病標準之臨床治療或護理，是不需要受到 IACUC 的監督；若設想進行額外的非標準治療/照護方法，則需要 IACUC 監督，並進行正式的 IACUC 審查。 3. 若動物臨床研究委員會內部對於某個臨床試驗計畫是否需要 IACUC 監督意見分歧未有共識，則應提交審議書以供 IACUC 審查。 4. 若臨床試驗計畫已通過動物臨床研究委員會審查，IACUC 審查時將著重在臨床試驗過程是否影響動物福祉、若臨床試驗方案對患病動物之病情無明顯的改善或造成惡化時的相關處置措施為何。
使用非醫藥級的化學藥品及其他物質	1. 是否已說明使用非醫藥級化學藥品及其他物質之必要性/科學依據。 2. 對動物福祉及科學研究是否會有影響。
動物之再利用	1. 申請人是否已清楚說明動物再利用之理由/必要性、何項實驗操作後的動物會進行再利用、再利用之動物預計進行之操作項目/內容為何。 2. 對於再利用之動物，申請人如何確定其已完全恢復生理功能。

動物實驗計畫書撰寫技巧～

動物實驗申請者最關心的問題就是：「為什麼動物實驗計畫書從送件到通過，都要花費很長的時間？」主要的原因為審查委員在初審時，常常遇到計畫書內容遺漏或描述不詳盡，審查委員提出問題後，再等待申請人回覆，計畫書會進行第二次甚至第三次複審，延長了審查的時間。以下提出幾點是審查委員常詢問申請者的問題，申請者撰寫計畫書時若能加以強化、清楚說明將會使動物實驗計畫書審查更加快速：

1. 當申請者提出動物實驗計畫書時，必須說明科學實驗的背景理由，並闡述實驗的設計方式和合理性，依據科學目的說明選擇動物品種、品系及動物模式的原因，使審查委員能在初審時就了解研究方向和內容。
2. 動物實驗計畫書中申請進行實驗的動物總數及每個試驗組及對照組之隻數(N 值)絕對是審查的重點，有時申請者提出的動物實驗計畫書，過多的重複組數及過高的 N 值，常會讓審查委員茫無頭緒，申請者應提出統計學的合理性及實驗的必要性，讓委員可以清楚了解每組實驗使用的動物數量、動物分組及重複實驗次數是否具備科學正當性及符合動物倫理 3R 的精神。
3. 實驗內容也是常被提出問題的地方，應清楚說明如何操作(描述所使用之藥物、藥物劑量、投予路徑、採樣的部位及方式等)、操作頻率(一天投予次數或採樣的頻率等)及操作原因說明(藥物劑量的評估、投予路徑的合理性、選用特殊麻醉藥物的理由等)，如果實驗會對動物造成中度至嚴重的疼痛或痛苦，應考量研究需求，選擇適當的麻醉、鎮靜及止痛藥物。

3.6.4 審查通過之動物實驗計畫書的監督管理

3.6.4.1 計畫核定後監督之目的

依據實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法第 3 條，IACUC 任務第 4 點為監督該機構實驗動物之取得、飼養、管理及是否確實依審核結果進行動物科學應用。因此，IACUC 為依法進行動物實驗計畫書核定後之監督，可確保動物之福祉及優化動物實驗操作，也可作為教育訓練的工具。

3.6.4.2 監督之方式

(1). 持續性的計畫審閱

通常持續性的動物實驗計畫書審閱包含年度資料的更新及審閱，IACUC 可不定期開會對動物實驗計畫書進行持續性審閱。審查範圍和深度可以是概略式進展追蹤，也可以安排全體委員就整個計畫進行審查。部分機構會利用年度計畫審查機會讓研究人員提出計畫變更申請、提出非預期事件的說明及提出工作進度報告，以作為動物實驗策略之改善依據。IACUC 也可決議針對三年期的計畫是否每年重新提出申請案，或同時要求過去一年或過去三年動物使用情況之報告或實驗成果。執行的方式建議考量 IACUC 及研究人員的業務載荷，以避免 IACUC 的審查流於形式，及研究人員提出符合操作狀況的變更申請或成果的意願低。

(2). 內部查核

A. IACUC 對動物設施之查核

依據實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法第 3 條，IACUC 任務第 6 點為每半年應實施內部查核一次，查核結果應列為年度監督報告之附件，並應保存該查核結果六年以上備查。查核分為軟體查核：包括機構政策與職責、動物健康與照護及動物飼養管理；及硬體查核：包括動物飼養區域與供應區域、儀器與設備及動物手術或實驗場所。因此每半年至少一次內部查核為基本要求，查核項目可依農委會於 2018 年公告之「實驗動物照護及使用指引」由機構自行訂定，或參考動物保護檢查員查核表(附件 3-5)為基礎，再依機構狀況增訂。考量部分實驗或實驗區域可能對動物或操作人員造成危害，或持續無法改善之處，則可能需要較頻繁的查核次數。

B.動物操作實驗室之查核

可在例行的動物設施查核中一併進行或獨自實施。由 IACUC 或獸醫師組成至少二人以上進行較客觀，必要時可請環安衛人員會同查核，以確保動物實驗操作與計畫書內容一致、確保動物福祉，同時確保實驗室之人員安全、動物安全及環境安全。

C.由 IACUC 成員及獸醫師就某些選定的操作項目進行觀察

IACUC 可依機構之動物實驗來選定操作項目進行觀察及記錄，這些也是具有效能的查核項目：

- 動物手術，可以包含檢查手術執行區域，包括麻醉設備使用、適當的無菌技術及管制物質之處理與使用及審查麻醉與手術紀錄。
- 動物繁殖，包含審查繁殖策略及確認繁殖情況。
- 審查計畫書相關的健康和安全問題。
- 檢討影響動物的不良或非預期的實驗結果。
- 檢查實驗室之執行及程序和核可之計畫書內容是否一致。

D.動物照護者或經訓練之工作人員、獸醫師及 IACUC 成員進行動物之觀察

由第一線人員進行異常動物之辨識與通報，獸醫師對異常動物進行評估、處理與紀錄，通知操作人員與 PI 及通報 IACUC，並持續追蹤動物試驗狀況。

(3). 外部查核

A.農委會

農委會執行實驗動物保護管理機制，依據「動物科學應用機構監督及管理執行要點」執行，將動物科學應用機構之查核流程分為三階段進行，包括 1.書面審查；2.實地查核；3.重點查核。最後舉辦評比會議，判定年度查核等級。其流程如表 3.6.4-1 及圖 3.6.4-1。

表 3-5-4-1 農委會動物科學應用機構查核流程表

機構遴選	依據農委會查核機構遴選原則(未查核週期較長、前一年度被評為較差者、監督報告遲交者等)，選出 80 家受查機構
第一階段 書面審查	查核委員依書面查核軟體項目
第二階段 實地查核	各縣市動物保護檢查員安排實地查核硬體項目(依動物保護法執行)
第三階段 重點查核	依據前 2 項審查結果遴選一定比例機構進行重點查核，查核委員包括專家學者、動保團體、政府機關代表。 查核內容為今年訂定之主要查核項目及委員審查後部分需重點查核項目。
評比會議	綜合書面審查、動檢員硬體查核及重點查核查核意見，判定年度查核等級

資料來源：農委會(2017)

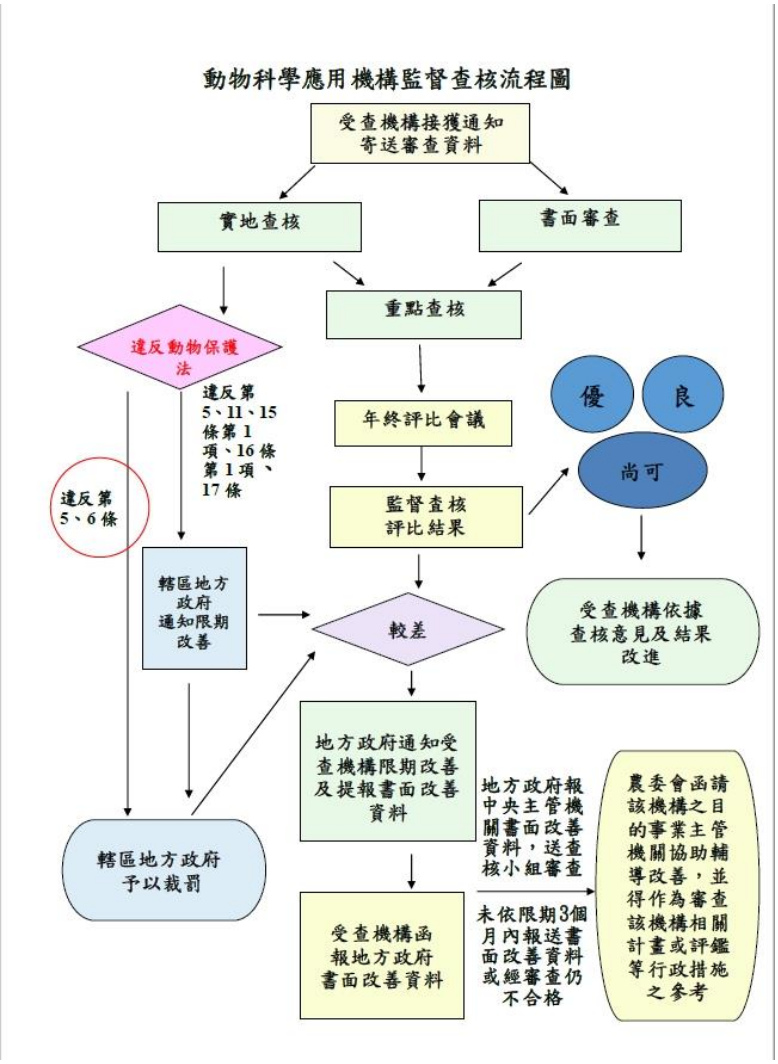


圖 3.6.4-1 動物科學應用機構機構監督查核流程圖

資料來源：農委會(2017)

B.其他管理部門的評鑑

AAALAC 之評鑑是國際通用之標準，機構可選擇藉由其評鑑來提升機構對於動物實驗之監督管理。財團法人全國認證基金會(Taiwan Accreditation Foundation, TAF)及優良實驗室操作規範(Good Laboratory Practice, 簡稱為 GLP)則為技能及管理的概念，對於組織的作業程序與實驗室的研究之計畫、執行、監督、記錄與報告等亦有幫助。

3.6.4.3 監督之項目(參照農委會查核項目)

(1). 動物的取得與追蹤

動物應取得自有執照的供應商或合法來源廠商。各機構須建立一套機制以監督與紀錄為配合計畫執行而取得或使用的動物物種、數量甚至品系或性別。有些機構已利用自動化系統來管理與追蹤，動物資料可追蹤自動物取得至移除，且當動物數量使用至特定比例時系統可自動通知，以避免動物使用數量超過核可數量。

而自行繁殖動物的追蹤情況較為複雜且困難，可以要求研究人員保留正確的繁殖族群紀錄，包含種原數量、子代數量與實驗使用數量等，定期提供給IACUC，以核對計畫核可數量。

(2). 動物之運輸

動物運輸機構應遵守國內、國外動物運輸相關法規。若動物供應商或運輸商等以動物專車進行動物運輸，則應確認其動物運輸流程包含動物包裝、適當等級之動物生物保全措施、車輛空調及車輛清潔消毒等可以維持動物福祉，達到動物安全、人員安全及環境安全。若機構內動物設施或研究人員以公共運輸系統或自家車輛運輸動物，則機構應建立相關規範供遵循，以維持動物福祉及動物安全、人員安全及環境安全。

(3). 麻醉與手術

成功的手術需包括術前規劃、人員訓練、麻醉、無菌和手術操作技術、動物

福祉的評估、正確使用止痛劑、於手術期間及術後照護階段。外科手術指導原則：

A. 執行手術者必須有經實驗動物照護及使用委員會或小組認可的訓練且合格。

B. 手術前需就手術計畫及成效進行完整評估。得明確列出參與成員術後監測、照護，紀錄保存及人員職責。

C. 麻醉劑及止痛劑使用建議有獸醫師參與討論，且藥品建議有使用及管理紀錄。

D. 所有存活手術都須遵守無菌操作原則。

E. 麻醉深度與動物生理功能需有監測及紀錄；水生及兩棲類動物需維持皮膚濕潤。

F. 術後動物需置於乾淨、舒適並易於觀察監測的場所，且需有醫療觀察照護紀錄。

G. 得就手術結果進行持續性與完整性的評估，以確信適當的程序有被遵循與及時的改善措施有被建立。

(4). 疼痛評估與控制

疼痛是一種緊迫因子，因此對試驗動物適切的使用麻醉劑及止痛劑來解除疼痛，在倫理與科學上的考量都是必要的。舒緩動物疼痛的基礎在於具備辨識特定物種臨床症狀的能力，因此建議疼痛評估列入人員基礎訓練中。而疼痛控制則為獸醫醫療照護制度中的重要的一環。疼痛評估與控制指導原則：

A. 獸醫師得依專業，選擇適當的麻醉劑及止痛劑，建立使用指引並定期更新，以符合臨床、人道與研究需求。

B. 所有涉及動物照護及使用業務應遵守國內人醫、獸醫及研究用藥相關法規。

C. 設施查核時得檢閱用藥及藥物儲存紀錄。

D. 提供疼痛、窘迫、麻醉及止痛和動物福祉評估分類準則作為教育訓練。

E. 手術前的止痛往往比術後止痛有效。

F. 麻醉劑和止痛劑應在有效期限內使用，並得以合法方式取得、儲存、登錄使用記錄、棄置，並應妥善保全。

(5). 人道安樂死

人道安樂死是一種人道宰殺動物的動作，此方式可以在無痛苦或焦慮的狀態下迅速將動物導入無知覺及死亡的狀態。人道安樂死可以被規劃在實驗計畫終止時執行，或者是當止痛劑、鎮靜劑、或其他治療都無法減輕疼痛或緊迫時所採用的方法。人道安樂死指導原則：

A. 選擇安樂死所使用的方法會依所涉及的動物物種、動物年齡、和實驗目的而定。除非有科學或醫學理由，安樂死措施應符合國內動物保護法規所列之安樂死指導原則。

B. 獸醫師與實驗動物照護及使用委員會或小組應規劃及核可安樂死方法。必要時規劃教育訓練。

C. 動物死亡的狀態應由受過足以辨識該種動物生命終止跡象訓練的人員進行判斷。輔助性或二次性的安樂死方法也可用以確保動物的死亡。

D. 安樂死動物可能對部分參與人員會造成心理上的壓力。

(6). 人員之資格與訓練

進行動物科學應用之機構應確保所有參與人員，皆能勝任其工作。所以必要依身分別給予人員適當的教育訓練及持續再教育。

A. 實驗動物照護及使用委員會或小組(IACUC)成員：能夠客觀地審查動物使用計畫、確保動物照護系統功能及適切的動物健康照護與生物保全，並可將應用動物於科學目的可能產生的職業安全衛生風險降至最低。

B. 獸醫與相關專業人員及動物照護人員：能夠落實動物人道照護、健康照護及生物保全，以達成科學家應用動物於科學的目的。

C. 研究團隊：包括研究人員、計畫負責人、研究助理、博士後研究人員、學生、訪問學者等，可設計出具備 3Rs 精神的動物科學應用計畫，在審慎評估無替代方案下，設計出動物使用數量最少；且應用期間確認人員

操作技能使動物可得精緻的照護與科學程序。

D. 人員訓練指導原則：

- 所有參與管理制度的人員都應接受適當的訓練，具有實驗動物科學基本知識，以確保達成高品質的科學成果與動物福祉之目標。訓練內容應記錄，機構亦應指派專人保存管理制度執行的相關紀錄。
- 機構應提供適當的訓練課程予研究團隊成員，以確保他們具備執行特定動物操作程序或使用特定動物時應有的知識及技能。
- 培訓課程內容應包括動物照護及使用的法令規範、實驗動物照護及使用委員會或小組(IACUC)的職掌與功能、動物使用倫理及 3Rs 的觀念、動物使用關注事件的通報制度、動物使用相關的職業健康及安全議題，另得依據研究團隊的特殊需求來設計，如動物操作技術、無菌手術技術、麻醉和止痛、安樂死及其他法令要求的主題課程。
- 機構得建立安全計畫，以評估危害物質、確定控制危害所需的安全保護裝置、確信人員具備必要的訓練與操作技能，以及確信有足夠的設施裝備來安全執行實驗計畫。

(7). 人員職業健康與安全

機構有責任為進行科學目的而從事動物照護、應用的工作人員設置職業健康與安全系統。人員職業健康與安全指導原則：

A. 機構應建立並維持一套職業健康與安全計畫，並符合國內法規要求。

B. 機構應符合國內相關法規(如動物生物安全實驗室規範)訂定書面政策、程序及監督流程，以管理使用生物性、化學性及物理性危害物質的試驗。

C. 機構應建立執行個人衛生的政策規範，並得提供適合的個人防護裝備，讓員工在動物設施或執行動物試驗場所中穿戴，以確保其健康與安全。

3.6.4 總結

計畫核定後監督的形式和強度應依照機構的規模和複雜度而訂定，且應有助於在機構內營造關注動物福祉的文化，使自然而然遵循法規。成功的計畫核定後

監督在無論何種方式、由誰執行或協調，IACUC 應以鼓勵在研究人員之間建立互動學習關係來取代處罰不合法之行為。當正向研究文化建立，所有人員都重視動物實驗 3Rs，則也許就不需要監督了。

參考文獻與資料來源

1. 張維正譯，(2007)，「機構動物管理及使用委員會作業手冊」，國家實驗研究院國家實驗動物中心，臺北。
2. 張維正譯，(2015)，「實驗動物照護及使用指南第八版」，中華實驗動物學會，台北。
3. 林聰賢等人，(2018)，「實驗動物照護及使用指引」，行政院農業委員會，台北。
4. NRC.(2011).「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th Ed., ILAR Commission of Life Science」, National Research Council, National Academia Press Washington, D.C.
5. 行政院農業委員會-實驗動物照護及使用委員會或小組設置及管理辦法相關資料網頁
   網址：https://www.coa.gov.tw/ws.php?id=8564

附件 3-5 動物保護檢查員查核表

◆第 5 條 動物之飼主，以年滿二十歲者為限。未滿二十歲者飼養動物，以其法定代理人或法定監護人為飼主。 飼主對於其管領之動物，應依下列規定辦理：		
第 5 條第二項第一款 提供適當、乾淨且無害之食物及二十四小時充足、乾淨之飲水。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
飼料	於保存期限內。	**3.7.1(1)**
	存放於溫溼度適宜之場所，離開地面與牆面，避免害蟲及汙染。	**3.7.1(1)**
水源	自來水或自行檢測之無污染水源。	**3.8.1(1)**
飲食	有足夠的空間和採食點。	**3.7.1(2)**
	飼料、飲水器具定期清潔無污染。	**3.8.1(3)**
	有飼育管理表，每天都有人員進行照護管理，確保食物與飲水的攝取。	**3.13.1(1)**
	限制食物與飲水的動物實驗應經實驗動物照護及使用委員會或小組核准。	**3.7.1(2)**
第 5 條第二項第二款 提供安全、乾淨、通風、排水、適當及適量之遮蔽、照明與溫度之生活環境。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
安全	動物設施具備適當的保全系統及門禁管制。	**3.1.1(1)**
	飼養動物之籠具與圍欄需採用耐蝕易清洗，牢固安全之材料。	**3.4.1(2)**
	不可基於方便或經濟考量而將動物飼養在實驗室，若因特殊狀況將動物飼養在實驗室時須特別考量飼養環境需符合相關條件，並經 IACUC 核准。	**3.1.1(2)**
乾淨	飼養環境及飼育用品定期清潔消毒或滅菌。	**3.10.1(1)**
	使用充足之墊料，以確保動物在墊料更換間隔內都能保持乾爽。	**3.9.1(2)**
通風	大環境需有足夠的換氣量。(各動物房大小及動物量不同，依現場效能標準(performance standards)判定。)	**3.3.1(2)**
排水	地板無積水。	**3.2.1(6)**
	排水管得具備存水彎。	**3.2.1(6)**

	長期不使用之排水系統，得加蓋和密封，以避免濁氣、害蟲或其他污染物之逆流與侵入。	**3.2.1(6)**
遮蔽	動物飼養於戶外的圍籬設施時，提供可避免使動物暴露在極端氣溫或其他惡劣天氣變化的欄舍與附屬構造或者照養機制。	**3.6.1(1)**
	遮蔽物之設置有足夠的空間以容納所有的動物。	**3.6.1(2)**
	有足夠的通風避免廢棄物及過量濕氣堆積	**3.6.1(2)**
照明	光源需很均勻地照射在整個動物飼養區內。	**3.3.1(3)**
	動物房內得採用定時控制之照明系統，並得定期檢視系統性能。	**3.2.2(3)**
	有備份電力供應系統或緊急發電系統供動物設施使用。	**3.2.2(2)**
溫度	動物被圈養在適合的溫溼度範圍內。(請參閱指引附件三)	**3.3.1(1)**
水生動物	依據水生動物計畫的規模建立機構或/及個別動物使用計畫書所需的維生系統及水質標準、適當的檢驗參數及檢驗頻率。	**3.3.3(1)**
空間	每隻動物所需之空間應足以讓動物表現正常姿態、隨意調整姿勢、不會碰觸到圍籬、籠壁或籠頂、可任意轉身、攝食與飲水等，並應提供動物可遠離糞尿沾污的休息區域。	**3.4.1(1)**
	符合常見的實驗動物最小建議空間需求(請參閱指引附件四)	**3.4.1(1)**
第 5 條第二項第三款 提供法定動物傳染病之必要防治。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
動物取得	建立檢疫策略，以評估新進動物的健康、病原微生物狀態及是否有人畜共通疾病。	**2.3.2(2)**
	所有動物合法取得，並評估供應者的動物品質。	**2.3.1(2)**
動物健康照護計畫	機構具備及實施疾病的預防、診斷及治療的適當作業程序與動物健康監測計畫。	**2.3.2(1)**
	獸醫師參與醫療及動物使用紀錄制度的建置、審查、監督。	**2.2.1(2)**
	獸醫師足夠的權限，包括探視所有的動物與提供資源以管理獸醫照護計畫。	**2.1.1(1)**
	有建立獸醫評估動物病情、治療或安樂死的步驟。	**2.2.1(9)**
	動物由受過訓練的人員至少每天進行一次觀察，以確認是否有疾病、受傷、或異常行為。	**2.3.2(4)**
	有獸醫師之巡房紀錄。	**2.2.1(3)**
人員	機構建立個人衛生的政策規範。	**1.4.1(3)**

防護	動物設施或執行動物試驗場所中，穿著適合的服裝與個人防護用具。	**1.4.1(3)**
環境物品	一般性、生物性或危害性的廢棄物依國內法規處理。	**3.11.1(1)**
	動物屍體及臟器殘骸存放在容易清理的適當低溫保存區。	**3.16.1(3)**
	定期安排蟲害防治和監控作業，並紀錄所使用殺蟲劑。	**3.12.1(1)**
第 5 條第二項第四款 避免其遭受騷擾、虐待或傷害。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
避免動物騷擾	社群動物物種採用恰當地配對或將相容個體群飼，空間亦考量社交需求。	**3.4.1(3)**
	提供可避免資源被具優勢動物壟斷的構造。	**3.6.1(2)**
	監控社群穩定性，若發生嚴重或持續的侵略行為，將不相容的個體予以隔離。	**3.5.1(2)**
第 5 條第二項第五款 以籠子飼養寵物者，其籠內空間應足供寵物充分伸展，並應提供充分之籠外活動時間。		**寵物相關規範**
第 5 條第二項第六款 以繩或鍊圈束寵物者，其繩或鍊應長於寵物身形且足供寵物充分伸展、活動，使用安全、舒適、透氣且保持適當鬆緊度之項圈，並應適時提供充分之戶外活動時間。		
第 5 條第二項第七款 有發生危害之虞時，應將寵物移置安全處，並給予逃生之機會。		
第 5 條第二項第八款 不得長時間將寵物留置密閉空間內，並應開啟對流孔洞供其呼吸。		
第 5 條第二項第九款 提供其他妥善之照顧。		
第 5 條第二項第十款 除絕育外，不得對寵物施以非必要或不具醫療目的之手術。		
第 5 條第三項 飼主飼養之動物，除得交送動物收容處所或直轄市、縣(市)主管機關指定之場所收容處理外，不得棄養。		
◆第 6 條 任何人不得騷擾、虐待或傷害動物。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
避免人員騷擾	機構建立、實施及維持「動物照護及使用管理制度」，要求所有照顧、使用或生產動物以進行研究、測試或教學的人員，都應對動物福祉負責，並進行教育訓練。	**1.1.1(1)**
	機構應建立通報與調查動物福祉事件的制度。所有通報事件與矯正行動都應予以記錄。	**1.2.3(3)**
◆第 11 條 飼主對於受傷或罹病之動物，應給與必要之醫療。		

動物之醫療及手術，應基於動物健康或管理上需要，由獸醫師施行。但因緊急狀況或基於科學應用之目的或其他經中央主管機關公告之情形者，不在此限。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
醫療	有動物治療及追蹤紀錄。	**2.2.1(3)**
藥品	遵守國內人醫、獸醫及研究用藥相關法規。	**2.5.1(2)**
	在可取得的情況下，應使用醫藥級化學品與試劑。	**1.2.2(8)**
	使用非醫藥級物質須經實驗動物照護及使用委員會或小組核准。	**1.2.2(8)**
	藥品於保存期限內。	**2.5.1(8)**
手術	獸醫師依專業，選擇適當的止痛劑與麻醉劑並定期更新使用指引。	**2.5.1(1)**
	所有存活手術都需遵守無菌操作原則。	**2.4.1(4)**
	麻醉深度與動物生理功能需有監測及紀錄。	**2.4.1(5)**
	水生及兩棲類動物需維持皮膚濕潤。	**2.4.1(5)**
	有醫療照護紀錄。	**2.4.1(6)**
緊急應變計畫	機構具有緊急應變計畫，訂定出必要的應變程序，以防止因為系統的失靈而導致動物產生疼痛、緊迫及死亡的情形。	**1.5.1(1)**
	動物發生緊急健康問題而未能連絡到計畫主持人或研究人員時，獸醫師應運用權限採取適當措施，以減輕動物嚴重疼痛或痛苦，必要時得執行安樂死。	**2.2.1(4)**
◆第 15-1 條 使用動物進行科學應用，應儘量避免使用活體動物，有使用之必要時，應以最少數目為之，並以使動物產生最少痛苦及傷害之方式為之。		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
3Rs 考量	實驗動物進行科學應用者應事先申請，說明替代、減量及精緻化之評估，經實驗動物照護及使用委員會或小組審議核可，始得進行。變更時，亦同。	**1.2.2(1)**
	使用麻醉或止痛藥劑，考量動物各項狀況。	**2.4.1(3)**
◆第 16-1 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。		

查核重點	查核項目	指引指導原則
組成與訓練	由三人以上組成，其中應包括獸醫師及非受僱於該機構之外部人士各一人以上。外部人士應以非科學背景者為優先，且不得由獸醫師兼任。	**1.2.1(1)**
	前項照護委員會或小組成員、執行秘書，自擔任照護委員會或小組成員、執行秘書之日起，應每三年接受十二小時以上經中央主管機關指定之動物實驗管理訓練，始得繼續擔任照護委員會或小組成員、執行秘書。	**1.2.1(2)**
	機構賦予實驗動物照護及使用委員會或小組權責與提供資源，以完成其職責。	**1.2.1(4)**
	所有參與管理制度的人員都接受適當的訓練，培訓內容得予以記錄。	**1.3.1(1)**
	機構應落實及督導管理制度的執行，並指派專人保存管理制度執行之相關紀錄。	**1.3.1(1)**
計畫審查	提供機構有關動物實驗設計之科學應用諮詢意見、訓練計畫。	**1.2.2(3)**
	參與申請案或有其他利益衝突的實驗動物照護及使用委員會或小組委員，規避該計畫的審核。	**1.2.2(4)**
	前項申請利用實驗動物進行科學應用之審查時，應優先運用非活體動物替代方式，得依據影響動物生理程度，由一位以上具備與申請利用動物科學應用專業有關或實驗動物福祉背景，且非隸屬於該機構之專家，提供諮詢意見。	**1.2.2(2)**
	機構如使用犬、貓、非人類靈長類進行科學應用時，應將審核通過之該等動物實驗申請表影本列為監督報告之附件。	**1.2.2(5)**
	任何例外情況需由照護委員會或小組予以明確定義及評估。	**1.2.2(9)**
	依動物保護法規每半年實施內部查核一次。	**1.2.3(1)**
計畫核定後監督	內部查核項目至少包含 A.軟體查核：機構政策與職責、動物健康與照護及動物飼養管理。B.硬體查核：動物飼養區域與供應區域、儀器與設備及動物手術或實驗場所。	**1.2.3(4)**
	配合主管機關進行外部查核，於辦理實地查核時，指派該機構實驗動物照護及使用委員會或小組召集人於現場引導說明，並備妥相關文件。	**1.2.3(5)**
	查核結果呈報機構負責人，並應視需求召開會議，做成紀錄。	**1.2.3(1)**
	查核結果應列為監督報告之附件，於年度結束後三個月內報中央主管機關備查，並副知所屬直轄市或縣(市)主管機關。並保存查核結果六年以上備查。	**1.2.3(1)**
	監督內容包括機構實驗動物之取得、飼養、管理及是否確依審核結果進行動物科學應用。	**1.2.3(6)**
◆第 17 條 科學應用後，應立即檢視實驗動物之狀況，如其已失去部分肢體器官或仍持續承受痛苦，而足以影響其生存品質者，應立即以產生最少痛苦之方式宰		

殺之。 **實驗動物經科學應用後，除有科學應用上之需要，應待其完全恢復生理功能後，始得再進行科學應用。**		
查核重點	**查核項目**	**指引指導原則**
術後照護	手術前需就手術計畫及成效進行完整評估。	**2.4.1(2)**
	術後動物需安置於乾淨、舒適並易於觀察與監測的場所，且需有醫療照護紀錄。	**2.4.1(6)**
安樂死	除非有科學或醫學理由，安樂死措施應符合國內動物保護法規所列之安樂死指導原則。	**2.6.1(1)**
	獸醫師與實驗動物照護及使用委員會或小組規劃及核可安樂死方法。	**2.6.1(2)**
重覆應用	重覆多次存活性手術應經實驗動物照護及使用委員會核准。	**1.2.2(6)**
	如要在單一動物個體進行重覆多次存活性手術，須事前評估對該動物福祉之影響。	**1.2.2(6)**
	機構若有再應用之實驗動物或犬、貓、非人類靈長類動物之使用，其實驗動物照護及使用委員會或小組應制定實驗動物再應用或退休、康復、認養、安置之政策及其監督機制。(請參閱指引附件一)	**1.2.2(7)**

第七節 醫療照護管理

本章課程安排時數：4 小時

本章學習目標：

1. 讓讀者了解實驗動物獸醫師的職責，包括動物防疫與調適、醫療處置與照護、動物福祉的評量基礎以及苦痛的減緩、防範與終結、實驗動物的健康與疾病監測、手術前中後的照護計畫等。
2. 引導學生感受疼痛等級及分類，例如行為學研究的電擊屬於第幾級？是否投藥?記憶與制約反應?不同案例要參考什麼？大魚、小魚的疼痛評估等，實例探討引發問題進而學習答案。

3.7.1 對實驗動物過敏以及人畜共通疾病的防範

3.7.1.1 說明及定義

實驗動物可能成為人畜共通傳染病的感染源，亦可能是引發過敏的生物性物質。實驗動物過敏為接觸實驗動物的工作人員持續承受的風險，瞭解過敏形成與發展可有效避免其發生。暴露於有機化合物的情況下，就算無引起過敏反應，亦會引發皮膚及呼吸道症狀。實驗動物相關的工作人員因接觸更多的皮膚或呼吸道的刺激物，如乳膠手套或化學藥品，可藉由謹慎的防範措施來減少接觸的風險。大部分有過敏反應的人員多發生在剛開始工作的前兩年。

人畜共通傳染病為由動物傳染至人類的疾病，大部分實驗動物帶有的生物體對動物及操作人員皆會造成傷害。有些特殊性的疾病會對特定的動物品系造成感染。良好的衛生及時時警惕可降低實驗動物工作人員感染人畜共通傳染病的機率。引起人畜共通傳染病的病原包含病毒、細菌、黴菌及寄生蟲，包含原蟲；傳染途徑可經由與動物接觸(如狂犬病)、經由污染的環境(如炭疽(Anthrax))、經由消化道染感染(如曲狀桿菌病 Campylobacteriosis)、或直接透過媒介體(vector)感染(如壁蝨(Tick))。

3.7.1.2 人畜共通疾病簡介

(1). 漢他病毒感染(Hantavirus 腎症候群出血熱與地方性腎臟病)

A.漢他病毒屬本雅病毒科(Bunyaviridae)，能引起劇烈出血性疾病。漢他病毒

廣泛分佈於大自然中，野生囓齒類為保毒者，此病的嚴重性依感染病毒株毒力強弱而異。產生腎性出血熱之病毒株普遍存於東南亞和日本且焦點集中歐亞兩洲。許多種類的囓齒類(Apodemus、Clethrionomys、Mus、Rattus、Pitimys 與 Microtus)與此疾病的爆發有關聯性。宿主包括以下的囓齒類：Rattus norvegicus、*Peromyscus spp.*、Microtus californicus、*Tamias spp.*與 *Neotoma spp.*。在實驗動物設施之工作人員，由於暴露在感染漢他病毒大鼠的環境中，曾經發生許多漢他病毒感染的病例，貓與囓齒類接觸後遭感染而成為潛在保毒者。

B.傳播方式：

- 經由感染者的呼吸飛沫，以及極短暫的暴露(約五分鐘)便可造成人類的感染。
- 囓齒類可由他們的呼吸分泌物、唾液、尿液和糞便散佈病毒達數個月。
- 經由動物的咬傷或當遭囓齒類污染之乾燥物質受翻攪，而使得傷口受污染，或由口腔食入等而發生感染。
- 在實驗動物飼養環境的病例則是與感染之實驗大鼠有關。在這種飼養環境，也應考慮經由細胞或組織移植而在動物間傳播此病毒的可能性。

C.臨床症狀與病毒株有關。此疾病的一種形式與地方性腎臟病相似，如發燒、背部疼痛和腎炎等，只引起輕微腎功能障礙，稍後會恢復；另一種則會出現古典型式之腎症候群出血熱症狀，特徵為發燒、頭痛、肌肉疼痛、點狀出血點及其他出血特徵、貧血、胃腸消化道出血、無尿、血尿、嚴重電解質異常和休克等。

D.從事實驗動物管理及使用之人員為防範漢他病毒感染人類，應於動物或其組織引進動物房前，先行隔離檢疫或消除感染之囓齒類或其組織，以預防此病毒之感染。動物和人類應進行血清學診斷測試。囓齒類腫瘤和細胞株可以用改造之大鼠抗體生成試驗(modified rat-antibody production test)來測

試漢他病毒之感染。疑似有漢他病毒感染的人們，在疾病發生早期以 ribavirin(一種抗感冒病毒藥)靜脈注射治療可能有效，保持患者血液流動和呼吸的順暢是相當重要的。

(2). 淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒 Lymphocytic Choriomeningitis Virus(LCMV)

A.淋巴球性脈絡叢腦膜炎(Lymphocytic choriomeningitis, LCM)病毒屬沙狀病毒科(Arenaviridae)，為單股 RNA 病毒。偏好以囓齒類為保毒者。很多實驗動物種類能自然感染，包括小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、靈長類、豬和狗。

B.病毒會由尿液，唾液及乳汁中排出，人類則是經由接觸病毒污染的組織、尿液或糞便，由黏膜及受損皮膚侵入而感染。被病毒感染的動物所污染的墊料及其他的病媒(如外寄生蟲等)則為潛在傳染源。

C.小鼠感染多為隱性無症狀，發病小鼠出現伴隨大量淋巴球浸潤的腦脊髓膜炎和肝炎。人類在 1 至 3 週的潛伏期後會有類似流行性感冒一樣之症狀，如發燒、肌肉疼痛、頭痛和身體不適，病情嚴重的病人可能會有斑丘疹、淋巴腺病變及腦膜腦炎，極少數會有睪丸炎、關節炎與心外膜炎。如果感染中樞神經系統會導致死亡。

D.感染 LCMV 會干擾實驗結果：

- 造成生化物質的污染。
- 造成小鼠體液免疫和細胞免疫下降。
- 增加誘發癌症之抵抗性。
- 在感染初期誘發天然殺手細胞的活性。
- 增加其他病原體的感染力。

E.預防：

- 針對新進無症狀動物以及內部具感染風險之飼養動物族群進行週期性的血清學監測，且針對動物體內繼代之腫瘤或細胞線進行淋巴球性脈絡

叢腦膜炎篩選。

- 盡量避免緊迫，給予良好的飼養環境。

F.大體而言靜脈注射 ribavirin 療法可降低感染賴薩熱(Lassa fever)病患之致死率，因此對於淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒感染之治療也可能有效。

(3). 疱疹 B 病毒

A.疱疹 B 病毒(Cercopithecine herpesvirus 1)是一種會造成人類嚴重腦脊髓炎等中樞神經系統疾病的人畜共通傳染性病原體，其自然感染宿主為獼猴屬(macaque) 之舊世紀猴，感染獼猴多呈潛在感染或輕微臨床症狀，感染流行並無特別的季節變化，一年四季皆可發生。人類感染途徑主要是被猴子咬傷或抓傷、皮膚(傷口) 或黏膜接觸到帶有病毒的猴子唾液而感染，人類感染之潛伏期從 5~21 天不等。

B.可能暴露 B virus 或其他病原後之緊急處置步驟： a.在最初幾分鐘內的傷口或黏膜沖洗清潔，有助於降低感染的風險。 b.被猴子抓咬傷時，馬上在流動清水下擠出血液並持續沖水，使用強效肥皂、碘液或 1:400 倍稀釋之漂白水快速、深入且徹底地來清潔消毒被猴子接觸的傷口，時間至少持續 15 分鐘以上，可視情況先以簡易醫療箱做初步的醫療處理。 c.眼睛或黏膜遭糞尿等排泄物噴濺時，戴隱形眼鏡者需取下，以免妨礙對眼睛的沖洗。以滅菌之生理食鹽水或清水小心的沖洗眼瞼底下或黏膜，至少 15 分鐘以上。 d.通報動物中心主管、獸醫師或其他人員，視情況先做初步的醫療處理，傷口較深或是接觸過有症狀的猴子的病人，應立即送往最近之醫療單位給予治療。

C.後續評估：猴房飼養照護人員或研究人員若被猴子抓咬傷或皮膚黏膜遭受可能的暴露時，須確實告知單位主管，並做後續的治療處理及追蹤；另針對咬傷人之實驗猴，也須持續監控其健康狀況。B virus 屬第四類法定傳染病，經醫師確診後，由醫師依規定通報衛生福利部疾病管制署。

(4). 狂犬病

A.本病是由狂犬病病毒(Rabies virus) 感染引起的一種急性腦脊髓炎傳染病，此病毒為彈狀病毒科(Rhabdovirida) 之狂犬病毒屬(Lyssaviruses)，是一 種單股 RNA 具套膜病毒，此病毒對溫度敏感，加熱 100℃(2 分鐘)，60℃(30 分鐘)或 40℃ (2 小時)，均可使病毒失去活性。此病毒對陽光、紫外線和超音波也敏感，化學劑如福馬林(formalin)、消毒酒精、乙醚(ether)等均可殺死病毒。本病毒能感染所有的哺乳類動物，在自然界中，患病的野生動物是主要傳染源和病毒的儲存宿主，而病犬和貓為人和家畜的主要傳染源。但在美加地區卻有部分蝙蝠能感染狂犬病。人對狂犬病具有感受性，最常見的感染途徑是被患有狂犬病的動物咬傷而經傷口感染，也有經呼吸道、消化道、黏膜接觸、角膜、器官移植，甚至於通過胎盤感染胎兒者。被狼、狐等野生動物咬傷或被犬、貓等家畜咬傷者佔大多數，但由於被患病動物咬傷的部位、傷的程度、病毒量及被咬者的免疫 狀況等不同，並不會全部發病。在使用狂犬病疫苗後，其發病率已降至 0.2~0.3%。本病有明顯年齡和性別特徵，青少年及兒童約佔 40%以上，男女比例為 2 :1。這可能與活動力及防禦力有關。

B.野生動物是狂犬病病毒的自然宿主，患狂犬病的動物是主要感染原，家畜和人由於遭受狂犬病動物的襲擊而感染。野生的囓齒類小動物，如野鼠、 松鼠等為狂犬病毒之主要宿主之一，在其族群間常有緩慢傳播。

C.本病的傳播方式主要通過咬傷，病毒隨唾液進入傷口而感染，也可通過含病毒的氣膠(aerosol)微粒經呼吸道感染，或經器官移植而造成感染。狗及其他大多數囓齒類動物的傳染力自臨床症狀出現前 3-5 天開始，至整個病程中均具有傳染力。狂犬病在人類的臨床病程常常是相當急性，從開始發病到死亡通常只有二到三週。潛伏期可以從數天到幾年的時間(平均 30 到 50 天)，潛伏期的長短可因感染的病毒株不同、傷口的大小(呈相反關係)、

傷口離中樞神經的距離而不同(因為病毒的體內傳染是依賴神經的傳導，其最終的感染部位為腦部，所以傷口離頭部愈近，潛伏期就愈短)。

D.一旦感染狂犬病病毒，並沒有針對病毒專一性的藥物。所以治療主要是避免併發症以及針對併發症治療。如果患者接受積極的支持性治療，從麻痺期到死亡平均為七天。一旦神經症狀產生，幾乎不可能存活。目前有紀錄的存活者,只有因為之前有接種疫苗或暴露後接受預防性疫苗的少數個案。整體的死亡率幾乎達 100%。屬第一類法定傳染病，醫師診斷後，須於 24 小時內通報衛生福利部疾病管制署。

(5). 結核病(Tuberculosis)

A.結核病是一種古老的傳染病，在 1882 年由德國醫師柯霍(Koch)發現， 其致病菌為結核分枝桿菌(Mycobacterium tuberculosis)，是一種耐酸菌， 為緩慢生長不具染色原的短桿狀細菌。除了結核分枝桿菌引起結核病外，牛型分枝桿菌(Mycobacterium bovis)亦為人類重要的病原菌，偶爾引起胸或腹部的肉芽腫病變。此外，其他分枝桿菌對人類亦有不同程度之致病力，對免疫功能正常的兒童，不會引起肺炎，但可能引起淋巴腺病變。

B.結核病目前仍普遍存在於全世界,全球約有近三分之一人口受結核菌感染，每年新發生的結核病患為八百萬人以上，死亡人數約三百萬人。雖然任何年齡的兒童都有可能感染結核病，但其中以嬰兒及青春後期的青少年危險性最高，接受卡介苗預防注射可以預防幼兒的結核病，尤其是結核性腦膜炎和瀰漫性結核病，減少死亡率。以發生率而言，男性比女性高，老年比年輕高，社會階層低的比社會階層高的高。結核病的傳染主要是因吸入開放性肺結核病患所咳出的結核菌而感染。臺灣目前有 50 ％的通報病人為大於 65 歲的老年人口，除了低社經地位的流動人口、原住民及兒童是屬於高危險群人口以外，再加上愛滋病，接受化療、免疫抑制劑等免疫不全的病患數量增加，為結核病防治上需要特別加強之處。

C.開放性肺結核病病人是主要傳染源，當病人之痰液每毫升含結核菌在十萬個以上時，病人家中之感染率可達 44%以上，且病人咳嗽、打噴嚏的噴出微滴，凡直徑在 2 um 左右之微滴皆可被吸入肺中而使人感染。結核菌在痰液中可以存活很久，經乾燥後，結核菌附在塵埃上隨風飛揚而引起感染。此外，受污染的食物、器具或感染結核病菌之動物均為感染源。開放性肺結核病患的接觸者，免疫功能若有問題者以及 12 歲以下的居家接觸者，均要做皮膚試驗及 X 光檢查。

D.非結核分枝桿菌：造成非結核分枝桿菌的人畜感染以分枝桿菌屬 Avium 複合體(Mycobacterium avium-intracellulare complex, MAC)和牛型分枝桿菌最為常見。臨床症狀和結核病類似，可造成肺部疾病、淋巴結、或是全身瀰漫性感染。牛型分枝桿菌感染在臺灣並不常見。全身瀰漫性 MAC 感染常見於愛滋病患。

E.對於疑似結核病患肺部感染，胸部 X 光檢查、痰塗片及培養是非常重要的診斷工具。肺外感染的診斷則需配合組織病理切片和相關培養結果。牛型分支桿菌，臨床症狀與結核菌類似，診斷仍以培養結果為主。在已開發國家，佔其結核病中 0.5-7.2%。而臺灣約有 0.5%結核菌分離株為牛型分支桿菌。

F.多重抗藥性結核病屬第二類法定傳染病，醫師診斷後，須於 24 小時內通報；結核病屬第三類法定傳染病，醫師診斷後，須於 1 週內通報衛生福利部疾病管制署。

3.7.1.3 盛行率、發生率

(1). 發生實驗動物過敏的因素包含：

與動物接觸，接觸到動物的分泌物、排泄物、飼料和墊料，及動物接觸的所有區域，20-30%與實驗動物接觸的工作人員會有實驗動物過敏的反應，5-10%的人會有氣喘的反應，而發生氣喘反應的人多為本身具有呼吸道過度反應。多發生

在處理或接觸動物的人員，如飼育員、運輸動物的人員、動物實驗操作人員，籠舍與房室的清潔人員，處理含有過敏原廢棄物的人員，空調或鼠籠濾網更換的人員。

(2). 為降低人畜共通疾病傳染給工作人員或研究人員的風險，除了遵守實驗室生物安全操作規範之外，對於所飼養或使用之實驗動物是否帶有人畜共通疾病也有很大的關連性，因此選擇健康無疾病帶原的動物，或是定期檢測動物是否帶有人畜共通疾病，均為必要之風險管理措施。

3.7.1.4 風險評估

可藉由人員以前的過敏病史或檢測結果中提高的免疫球蛋白 E(IgE)，以預測人員是否會對實驗動物蛋白產生過敏現象。進行實驗動物過敏風險評估時，應考量該人員若會對其他動物過敏，或該人員是否有動物過敏的家族病史，及抽菸的人員，發生實驗動物過敏現象的機率相對會提高；接觸實驗動物的頻率與時間長短亦應納入考量。通常有飼養寵物的人員較不易發生實驗動物過敏現象。但若該人員會對某種動物過敏，那該人員亦有可能會對其他動物產生過敏反應。不過對某些高危險族群來說，即使是接觸到低濃度的過敏原亦會引發過敏反應；依據與過敏原接觸的途徑，最常見發生症狀的部分為呼吸道及皮膚。

3.7.1.5 臨床表現

工作時因與實驗動物接觸造成的症狀，大部分由帶有特殊 IgE 的病原引起人員的實驗動物過敏反應。實驗動物引起的過敏症狀多發生在與過敏原初接觸的十分鐘內。過敏症狀會因人而異，但主要影響上呼吸道(如鼻子)、眼睛、胸腔與皮膚。最普遍發生的症狀為鼻炎(包含打噴嚏、鼻塞與分泌物)與結膜炎，結膜泛紅、搔癢感、流眼淚、皮膚紅腫或斑性丘狀發疹。若影響下呼吸道，會有氣喘、咳嗽、喘息、痰液產出、呼吸有濁音及呼吸急促等症狀。皮膚的反應主要為局部性，包括過敏反應周圍有紅色創傷、騷癢感、潰瘍及接觸性皮膚炎。典型的皮膚症狀為接觸過敏原的皮膚會迅速的出現局部創傷，如臉部、頸部及手臂，但局部的皮膚

反應可能擴及至全身性反應。在過敏原移除之前，人員過敏症狀持續的時間和顯現過敏症狀前潛伏的時間成正比。若人員產生的是下呼吸道的症狀，需要終生的氣喘治療。極少量的人員會發生過敏性休克，通常發生的很快也易致命，應立即治療。

(1). 減少接觸實驗動物的人員數量：

非必要的人員不要直接接觸動物，例如清洗區工作人員，參訪人員或稽核人員，行政人員，儀器設備之維修人員等，可減少實驗動物過敏反應發生。

(2). 動物數量：

單位面積內飼養符合環境尺寸標準數量的動物，避免動物過敏原濃度過高，例如依小鼠籠尺寸計算，可飼養 5 隻 25 克的小鼠，若飼養超過容許數量時會導致鼠籠內動物排泄物濃度增加，過敏原累計量增加，人員產生實驗動物過敏反應的機率相對也會增加。

(3). 環境清潔：

藉由移除沾染動物排泄物的髒墊料後更換乾淨墊料，及籠舍清洗消毒或滅菌來移除累積的過敏原，適當的清洗消毒或增將更換頻率可降低人員產生過敏反應的風險。動物實驗過程中採用布品或不織布覆蓋於操作桌面或環境，操作完畢後直接包裹丟棄或清洗，可減少動物操作過程中過敏原的留滯；手術室，動物實驗操作區域於飼育空間的清潔，處理完髒污龍具的清洗區的清潔，包含天花板、燈具、開關、牆面、地板等的位置，亦能有效消除殘留的過敏原。

(4). 設施內移動：

不同物種的動物不互相干擾，並儘量縮小動物移動範圍避免過敏原的散佈與混合。

(5). 門禁管制及訪客：

限制進入動物操作區域的人員性質與人數，如工程人員、維修人員、儀器設備廠商、參訪或查核人員、學生、臨時人員。

(6). 環境監測：

定時進行環境量測作業，如環境中二氧化碳、氨濃度等數值，用以評估原清潔消毒計畫之成效，並依量測結果決定是否調整或增加清潔消毒頻率或方法，已達到清潔消毒的實際效果。

3.7.1.7 人員教育訓練

人員在與動物接觸前，應接受完整的教育訓練，包含工作過程中可能接觸到的危險物質、過敏原、病原等，例如人畜共通傳染病、化學藥品、生物性材料或生理性的傷害(放射線或過敏原)、可能發生的異常情況、實驗中可能的危害(來自於人體的組織或免疫缺陷動物，針扎或動物咬傷等)、廢棄物處理等；確實地遵守各項操作程序才能確保人員的安全。正確並適時的配戴防護衣物(手套、工作服、隔離衣物、頭套)，呼吸防護裝備(口罩、面罩等)，保障工作過程中的安全性且降低與過敏原和污染物的接觸。工作前後適當的清洗雙手或進行淋浴作業亦能有效的去除髒污和感染源。防護裝備的維護、更換與拋棄。

3.7.1.8 職業安全衛生

機構的職業安全衛生部門，應依據法規針對該機構的動物使用與管理作業建立專屬的職業安全衛生計畫，明確定義工作中可能存在的危害因子，進行風險評估作業並定時更新之。建議與職業安全科醫師共同討論與建立風險評估作業。

3.7.1.9 預防措施

主要預防方法為降低與過敏原的接觸及減少感染原的散佈機會；如移動髒污籠具時，儘量將其以布品、塑膠袋或不織布覆蓋；正確並完整的配戴防護裝備；將工作的衣物留置在工作場所，避免將潛在的風險帶回家中。另外在動物飼養區域或實驗操作區域，應禁止飲食、飲水、抽菸、化妝或配戴隱形眼鏡的行為。動物手術前的剃毛作業時可採用吸塵器吸除剃下毛髮，能有效減少過敏原的散佈。定期針對動物飼養環境、手術區域及操作區域清潔消毒，去除過敏原的累積與散佈。

3.7.1.10 硬體

(1). 設施：

利用硬體空間進行區域實際分隔，減少動物人員、空氣、物料及廢棄物的交叉流動，降低乾淨區域與髒污區域間過敏原、病原或污染物的傳遞；如小型囓齒類動物的飼養區與中大型動物區隔，飼養區域與實驗操作或手術區區隔與動物解剖區域，乾淨物料走道與髒污走道區隔；處理髒污物品的清洗區與滅菌區域區隔；物料存放區與飼料墊料存放區域統一，動物屍體放置區與廢棄物處理區的統一。

(2). 設備：

利用空調系統的壓力差，限制飼養區空氣流動；並定時更換空調設備的濾網，有效隔絕空氣中過敏原或污染物的散佈；採用小鼠或大鼠的獨立通氣式飼養籠架，減少每籠動物之間的空氣或過敏原交流，亦可避免其散佈於飼育室中；小型囓齒類動物的籠具選擇有濾網附蓋的，可減少過敏原散佈。依實驗操作等級選擇生物安全操作櫃或無菌操作台，用以保護操作者實驗環境與實驗材料，避免暴露於操作過程中之濺出物或氣膠(aerosol)；在飼養量較大的動物設施，可將處理含大量過敏原的部分採用如機械手臂的自動化作業，進行髒汙鼠籠的處理，如傾倒髒墊料、鼠籠放置入洗籠機中、裝填乾淨墊料等，大大減少人員接觸過敏原的機會與頻率。

3.7.1.11 標準操作程序

藉由訂定每項作業之標準操作程序，保護操作人員之安全性，包含減少暴露於過敏原之人員數，動物飼養數量及繁殖量，設施內移動範圍與順序，防護裝備穿戴，門禁權限區分及參訪者可進入之區域，清洗消毒作業等。

3.7.1.12 人員定期健康狀態評估

針對實驗動物之工作人員，包含飼育員、清潔人員、獸醫師、研究人員、技術人員等，都應進行定期健康檢查，檢查項目建議包含肺功能測試與血中 IgE 濃度檢測；檢查結果可用於評估潛在性過敏發生率。針對已發生過敏反應的人員，

應進行工作內容的調換，讓其操作與實驗動物接觸較少的工作內容，降低與實驗動物過敏原接觸的機會與頻率，例如更換原本照護的動物種類，執行行政文書作業，飼料與墊料、乾淨籠具與水瓶準備。

3.7.2 醫療處置與照護

3.7.2.1 疾病診斷與治療

對於預期會對動物產生影響的實驗，研究人員應該確認實驗進程中有代表性的各項指標，當動物狀況惡化時，不論是否為預期中的效應，都必須人為介入以緩解並控管動物的痛苦及疼痛。若動物狀況惡化為實驗預期中的影響，研究人員應在實驗開始之前就提出有效的管理計畫來因應動物的惡化狀況，並於實驗中監控動物狀況及持續檢討，在不影響實驗結果的前提之下，應提供動物適當的醫療處置，以儘可能降低或消除不必要的不良影響。若尚未進行實驗即發現動物健康狀況不良或感染疾病，應將動物隔離並進行治療，但若評估治療後之動物已不適合繼續參與實驗，則應儘早自實驗中移除或進行人道處理。

3.7.2.2 獸醫師權限與責任

為了控管實驗對動物造成的傷害，在任何必要的時間點都應考慮人為介入，以維護動物福祉，這不僅是獸醫師的責任，也是研究人員應負起的責任。機構應賦予動物設施獸醫師足夠的權限，以了解機構中所有進行動物實驗的計畫及動物狀況。當動物承受極大痛苦時，獸醫師有權進行人道處理。

3.7.2.3 異常回報及處理

機構應制定動物異常回報機制，通常可由動物照護者或實驗人員擔任第一線動物觀察者，若發現異常，則先回報動物設施獸醫師進行判斷及處理，獸醫師可向研究人員確認動物經過哪些實驗操作，必要時得回報動物設施負責人並直接與計畫主持人討論，或陳報實驗動物照護及管理委員會及機構負責人。

3.7.2.4 醫療紀錄

所有對動物進行的醫療處置，都應告知研究人員，並留存醫療紀錄備查。為了兼顧研究結果與動物福祉，對於特定的研究計畫可能需要訂定一些特殊的策略來緩解動物的疼痛與不適，例如加強監測、提供輸液等支持療法、給予止痛劑、或提供特殊飼養環境等方式。

3.7.2.5 重大問題回報 IACUC

若動物設施獸醫師發現動物狀況異常肇因於研究人員未依實驗動物照護及管理委員會核准之實驗內容操作時，可立刻終止其實驗；若肇因於實驗預期或非預期結果，但研究人員無法同意獸醫師採行必要的醫療處置時，獸醫師應回報動物設施負責人、共同與計畫主持人討論可行方案，若無法達成共識，則提交實驗動物照護及管理委員會討論。

3.7.2.6 緊急情況(例假日)

動物如發生緊急狀況但無法與研究人員或計畫主持人取得聯繫時，機構應賦予動物設施獸醫師足夠的權限，以進行緊急醫療；當動物承受極大痛苦時，獸醫師有權進行人道處理。但為協助研究人員儘可能取得實驗結果或採集檢體，可先將動物屍體低溫冷藏，待研究人員採集實驗樣本，以免造成動物無謂之犧牲。

3.7.3 動物福祉的評量基礎以及苦痛的減緩、防範與終結

實驗動物除了經歷實驗操作之外，還有來自於日常飼養環境及社群關係的各種壓力，因此在評估動物福祉時，應該全面性考量動物一生中所需面對的各種狀況，才能有效維護或提升動物福祉。

3.7.3.1 動物福祉

美國獸醫師協會(American Veterinary Medical Association, AVMA) 針對動物福祉的定義為「讓動物如同生活在原來的狀態中。確保動物福祉是人類的責任，包含以所有角度考量動物是否幸福，如正確且合適的飼養、管理、營養、疾病預防與處置、照護、人道保定、及適時的人道安樂死。」以人道方式及高標準的飼

養與照護對待動物為倫理及道德上的責任，確保動物在科學應用上的福祉。生物醫學研究使我們更了解人類及動物的健康與疾病；亦有助於疾病處置與治癒的發展，改善人類與動物的生活。大部份的知識可經由培養細胞或組織的實驗獲得，或經由電腦模擬(依據先前動物實驗數據)獲得。美國獸醫醫學協會推廣實驗動物使用之取代方案。然而在必要條件下，使用動物作為研究用途，能提供無法從替代性實驗獲得的有價值的見解而有助於科學發展。獸醫師在實驗動物照護的領域及替代性試驗發展部分扮演著極為重要的角色。某種程度的緊迫不見得對動物有害，超出動物能承受的低程度生理緊迫可被認為是枯燥生活中的豐富化。生理上的緊迫指發生在動物正常生理限度內。動物會採用最低且通常不可查覺的反應。過度的緊迫通常導致過度的反應，但動物會隱藏或對此反應無知覺；可能會損害生理現象，如影響長期的生長。但若導致動物痛苦，須對承受到痛苦的動物進行改善方案。動物的緊迫與痛苦可能來自於會導致或不會導致疼痛的刺激，如實驗方法、環境、心理上的干擾；除了影響實驗結果外，易損害動物福祉。疼痛為感覺與情緒上不愉快的經驗，伴隨著潛在或實際上的組織傷害。可依據發生的時間後區分為急性與或慢性。所有動物在遭遇疼痛的刺激時會藉由高階中樞神經系統功能修正行為避免重複發生疼痛的現象。屬於自動保護的反應之一，亦同時會將此現象經由聲音或釋放費洛蒙，反映給同一族群的其他動物以確保生存。這樣的反應現象帶給周遭動物緊迫，特別是在動物無法如同一般情況下行動時，如脫逃到安全的地方。

3.7.3.2 動物福祉評估指標：

在實驗動物領域中，開宗明義即闡述「所有照顧、使用或生產動物以進行研究、測試、或教學的人員，都必須對動物福祉承擔應負的責任」。動物無法以語言表達疼痛，如同嬰兒或聾啞人士無法溝通。負責觀察實驗動物的人員必須熟知且能辨別不管是人類或動物承受痛苦時的徵兆。研究人員及動物技術人員有責任要學習辨別動物的不適，才能在動物不適時給予適當的治療和處置，例如提供疼

痛紓解的藥物，或將動物從實驗族群中移除，甚至是人道安樂死。動物不同的品系、性別和年齡基於遺傳背景會有不同的反應，導致不同的福祉結果。甚至顯然類似的環境可能被不同的動物照護者因經驗的不同，進而影響到動物的福祉問題。因此，持續地教育訓練、對動物的耐心觀察與照護才能不斷地提升動物福祉的品質。

3.7.3.3 人員訓練

飼育員，技術人員，研究人員或者是執行動物實驗的相關人員，都需經過動物疼痛評估觀察的教育訓練，除了能分辨動物在正常與異常狀態的差異性外，也要能夠適當分辨出動物疼痛的程度並在適當的時候給予適當的處置，如給予藥物或適當的治療等。獸醫師應規劃且參與人員的訓練課程，確保人員的專業程度。

3.7.3.4 造成疼痛的操作

在執行動物實驗計畫前，應針對預計操作的內容，評估哪些操作將造成動物何種程度的疼痛，動物體較易造成中等至嚴重疼痛之操作部位包含頭部、眼睛、耳朵、嘴、肛門周圍、骨頭、脖子周圍及頸椎、胸椎；產生較輕微疼痛之操作部位則包含腹部(腹腔)、外側胸部、胸椎和腰椎。若同樣的操作執行在人類身上，會造成我們疼痛及不適，則可以合理預期這樣的操作施行在動物身上，也會讓動物產生疼痛及不適。

3.7.3.5 疼痛分類、辨別、評估

若無法具體分辨出疼痛不適的案例，可經由綜合性層面一併討論。經臨床症狀判斷後給予評分，總和的分數可表現出動物承受不適的程度，開始評估的時候與動物保持適當的距離觀察期自然與異常姿態；接著接近動物，動物應有警覺且某種方式進行互動。可經由互動的方式與動物的反應判斷是否正常。最後可以使用臨床檢驗進行進一步的了解。如果動物無任何異常，即為 0 分，若為輕微的症狀，即為 1 分，；若有 1 項以上為 3 分，每項要再加 1 分。最高為 20 分。

指標	動物編號：xxxxxxxx	分數	日期/時間	日期/時間
外觀	正常	0		
	缺乏理毛	1		
	毛髮沾染，眼鼻分泌物	2		
	脫毛拱背	3		
飲食、飲水量	正常	0		
	體重下降＜5%	1		
	體重下降 10~15%	2		
	不攝食飲水	3		
臨床症狀	體溫、呼吸、心跳正常	0		
	輕微改變	1		
	體溫±1℃，心跳呼吸改變 30%	2		
	體溫±2℃，心跳呼吸改變 50%或過低	3		
正常行為	正常	0		
	輕微改變	1		
	活動力降低、有警覺性、獨處	2		
	發出聲音，自殘，焦躁，不移動	3		
面對刺激的行為	正常	0		
	輕微的沉鬱或反應激烈	1		
	預期中度的反應	2		
	反應過度或非常虛弱	3		
分數	若有 1 項以上為 3 分，每項要再加 1 分	2-5		
總計		0-20		

評斷:

0-4	正常。
5-9	持續觀察，應考慮使用止痛藥或其他處置。
10-14	動物承受痛苦，應提供舒緩方式，定期觀察，向獸醫師諮詢，考慮安樂死。
15-20	動物承受極大的痛苦。

(1). 外觀：

可經由動物的體態分級、活動力、毛髮/羽毛、皮膚、眼睛、耳朵、鼻子、

尾巴、外陰部/性器官、黏膜等來判斷動物的疼痛等級。

(2). 臨床症狀：

陸生動物疼痛的常見症狀包含不清理皮毛(皮毛粗糙無光澤)，外觀髒污(眼角分泌物)，毛髮或鬍鬚豎直，面部表情緊繃，食物及水分攝取量下降(脫水或消瘦)、尿液及糞便量減少，對人類觸碰的物理性反應異常(弓背、退縮、跛行、異常攻擊性、尖叫、夾緊腹部、脈搏和呼吸次數上升)，體重下降(原體重之 20-25%)，生長停滯(增重遲緩)，體質改變(惡病質 cachexia)，脫水，體溫異常(上升或下降)，脈搏和呼吸異常(上升或下降)，磨牙(常見於兔子及大型經濟動物)，流汗(馬)，自我攻擊，自我傷害疼痛部位(自殘)，疼痛部位之炎症反應，懼光、嘔吐或下痢，器官衰竭之具體證據(血液生化、超音波、生檢、肉眼病變等)。魚類疼痛的常見症狀包含游動/活動減慢(鱒魚、斑馬魚、鯉魚、鮭魚等大多數魚類)、拒食(鱒魚、鮭魚)、鰓蓋加速活動(鱒魚、斑馬魚)、血液中皮質醇(Cortisol)量增加(鱒魚、斑馬魚)、尾部異常擺動(斑馬魚)、在底部來回滾動(鯉魚、彩虹鱒魚)、摩擦疼痛部位(彩虹鱒魚、金魚)、游動時出現各種保護性的動作如防禦、照護、摩擦、或用嘴輕觸傷部等(鱒魚、斑馬魚、鯉魚、鮭魚等大多數魚類)。

(3). 行為

處在疼痛的狀態下，動物會顯現沈鬱並減少活動力，維持固定的姿勢，偏好捲曲在角落或陰暗處，不與同籠其他動物互動。

美國農業部(United States Department of Agriculture, USDA)疼痛分類

USDA　B 類	**USDA　C 類**	**USDA　D 類**	**USDA　E 類**
繁殖或種原維持	短暫或輕微的疼痛或不適，且未使用疼痛舒緩藥物，或是不會引起疼痛不適的操作，例如安樂死後的採樣；正常狀態下觀察動物；回饋獎勵計畫；日常操作；注射；採血。	可經由麻醉、止痛、鎮靜藥物或其他方式舒緩的疼痛或不適。	無法經由麻醉、止痛、鎮靜藥物或其他方式舒緩的疼痛或不適。
	實驗操作項目	實驗操作項目	實驗操作項目
	1. 教學、研究目的下保定動物或量測體重 2. 注射、採血、皮下血管植入導管 3. 刺青 4. 囓齒類動物打耳號 5. 例行性生理檢查 6. 動物行為觀察 7. 不會造成鄰床健康危害的餵食實驗 8. AVMA 核可的人道安樂死方式 9. 活體捕捉 10.　正向獎勵計畫	1. 診斷性操作如腹腔鏡、細針穿刺採樣 2. 非存活性手術 3. 存活性手術 4. 手術後疼痛或不適 5. 小鼠眼睛採血 6. 心臟採血 7. 任何會導致疼痛、不適、緊迫的操作，如導致攝食量減少、活動力降低、厭惡觸碰、開放性傷口、膿瘍、跛行、結膜炎、角膜水腫、畏光 8. 植入導管時露出血管 9. 麻醉狀態下放血 10.　麻醉、術後或操作後給予止痛藥情況下誘發感染或產製抗體	1.毒理學或微生物學實驗，持續直到臨床症狀產生或死亡的癌症研究或感染性疾病試驗 2.眼睛或皮膚的刺激性試驗 3.除了術前準備以外的限制飲食或飲水 4.給予毒性刺激如電擊，動物避免/躲避刺激、會導致動物傷害或記憶性的疼痛、不適 5.燙傷或創傷 6.長時間保定 7.需要給予止痛、鎮靜藥物的操作，因實驗目的無法給與麻醉藥物 8.因保定使用癱瘓或使動物無法移動的藥物 9.暴露於異常或極端環境 10.精神狀態異常的行為導致疼痛或不適 11.使用未經 AVMA 核可的安樂死方式

3.7.3.6 止痛

動物對疼痛的耐受性與人類不同，但外科手術或有侵入性之實驗對動物而言勢必會引起不同程度的疼痛反應。疼痛會引起一連串的生理反應，嚴重時會影響實驗結果。站在人道立場，在不影響實驗結果的條件下，建議在術前、術後 24 至 72 小時給予止痛劑。動物在疼痛時，其活動能力變差、性情改變、發出聲音(呻吟或異常叫聲)、行為或姿勢怪異、飲水及食量減少、呼吸速率改變，嚴重者會發生心衰竭性休克、周邊神經反射作用弱而緩慢、四肢及黏膜無血色、蒼白、冰冷、無彈性，此時已威脅生命，必須立刻處理。常用藥物為麻醉性鎮痛劑和非類固醇類抗發炎藥(non-steroid antiinflammatory drugs, NSAIDs)。

(1). 非藥物性

A.改善動物環境：

- 環境中的緊迫源，如光照強度、噪音、超音波、震動、室溫的變動、飼養操作、建築硬體等因素，皆可能造成動物的緊迫，應加以改善。
- 各種品種動物應飼養於其合適的溫溼度範圍內，兔子應避免遭受熱緊迫。
- 長期使用網狀籠飼養動物可能造成顯著的緊迫，甚至引發趾部潰爛或關節炎。
- 改用大量柔軟的軟木墊料、調整餵食策略、昏暗的照明、微高的飼養溫度等。
- 環境豐富化可減少焦慮與緊迫，使動物免於行為異常。
- 評估環境豐富化是否會對實驗結果造成影響，並盡可能提供動物多樣性的豐富化物件，滿足聽覺、嗅覺、觸覺、味覺、視覺多方面的需求。

B.改善飼養照護：

- 飢餓、脫水、暈眩、虛弱等因素會加速惡化動物的疼痛與痛苦。
- 恆定與輕柔的換籠程序與清潔作業，有助於降低動物的緊迫。
- 如採單獨飼養，容易造成動物的緊迫。

- 對於狗與非人類靈長類動物可採取正向增強訓練(positive reinforcement training, PRT)。
- 良好的操作訓練與對動物正常習性的了解，有助於迅速確認動物狀態，避免引發緊迫。

C.物理治療

- 主要使用於急性或慢性肌肉與骨骼的疼痛。進行這些治療方式前，人員應先接受適當的訓練。
- 冷療(cryotherapy)：受傷後 24~72 小時或急性發炎期，使用碎冰、冷敷袋、冰凍治療噴霧器進行局部冷療，減緩腫脹疼痛。
- 熱療：降低肌肉痙攣、減輕關節僵硬、減輕疼痛。
- 徒手治療(manual therapy)：透過撫摸與互動轉移或紓緩疼痛。
- 電刺激(electrostimulation)：經皮神經電刺激、干擾波電療、電針灸。

(2). 藥物性

A.鴉片類：Buprenorphine、Butorphanol、Morphine、Pethidine

Analgesic	Mouse	Rat	Guinea Pig	Rabbit	Dog	Pig	NHP
Buprenorphine	0.05-0.1 mg/kg SC, IP every 8-12 hours	0.05-0.1 mg/kg SC, IM, IP every 8-12 hours	0.05 mg/kg SC, IM every 8-12 hours	0.01-0.05 mg/kg SC every 8-12 hours	0.01-0.02 mg/kg IM, IV every 4-8 hours	0.005-0.02 mg/kg IM, IV every 6-12 hours	0.005-0.01 mg/kg IM, SC, IV every 6-12 hours
	0.01-0.02 mg/ml drinking water BID	0.01-0.02 mg/ml drinking water BID					
Butorphanol	1-2 mg/kg SC every 4 hours	1-2 mg/kg SC every 4 hours	0.025-0.4 mg/kg SC, IM every 4-12 hours	0.1-0.5 mg/kg SC	0.2-0.4 mg/kg IV, IM every 1-2 hours	0.05-0.2 mg/kg IV, SC every 3-4 hours	unknown
Morphine	2-5 mg/kg SC, every 4 hours	2-5 mg/kg SC, IM every 4 hours	2-5 mg/kg SC, IM every 4 hours	2-5 mg/kg SC, IM every 4 hours	0.3-1.0 mg/kg IM every 2-4 hours	0.2-1 mg/kg IM, every 4 hours	1-2 mg/kg SC, IM every 4 hours
Pethidine	10-20 mg/kg SC, every 2-3 hours	10-20 mg/kg SC, IM every 2-3 hours	unknown	10 mg/kg SC, IM every 2-3 hours	3-5 mg/kg IM every 1-2 hours	2 mg/kg IM, IV every 2-4 hours	unknown

B.非類固醇類抗炎症藥物(NSAIDs)：Ibuprofen、Ketoprofen、Flunixin、Meloxicam、Acetaminophen

Analgesic	Mouse	Rat	Guinea Pig	Rabbit	Dog	Pig	NHP
Ibuprofen	~50-80 mg/kg/day(10 ml Children's Motrin in 500 ml water)	~15 mg/kg/day(2.5 ml Children's Motrin in 500 ml water)	10 mg/kg IM every 4 hours	10 mg/kg IV every 4 hours	unknown	unknown	20 mg/kg, PO daily
Ketoprofen	2.5-5 mg/kg SC daily	2.5 mg/kg IM, SC daily	unknown	3mg/kg IM BID	2 mg/kg SC, IM, IV daily(up to 3 days)	3 mg/kg SC daily	5 mg/kg IM BID
Flunixin	2.5 mg/kg SC BID	2.5 mg/kg SC BID	2.5 mg/kg IM BID	1.1mg/kg SC, BID	0.25-1.0 mg/kg SC every 12-24 hours(for 1-2 treatments)	1 mg/kg IV, SC daily	0.3-1.0 mg/kg SC, IV, IM daily
Meloxicam	0.2-2.0mg/kg SC daily	0.2-1.0mg/kg SC daily	unknown	0.2mg/kg SC daily	0.2 mg/kg SC , IV daily	0.4 mg/kg IM daily(for 2 days)	0.1mg/kg SC daily
Acetaminophen	Not recommended	Not recommended	unknown	100-300 mg/kg every 4 hours, or 1-2 mg/ml drinking water	5-15 mg/kg PO BID to TID	unknown	5-10 mg/kg PO BID to TID

3.7.3.7 實驗終點、人道終點與安樂死

(1). 實驗終點(Experiment/study endpoints)：

實驗預計結束並獲得數據的時間點，於動物實驗計畫書申請時，就應設定好每個動物實驗的終點，例如執行存活性手術後幾週即進行動物安樂死，以收集實驗數據。在科學研究中，研究者應依據動物的病理、生理或行為面詳加敘述動物實驗的終點，除非安樂死確實影響實驗結果，並經過實驗動物管理及使用委員會審核同意，否則應在動物呈現痛苦、 垂死、死後組織自體溶解、或死後被籠內其他同類啃食前，以人道的方式處理之。安樂死不但可以避免動物遭受嚴重疼痛，並可透過完整的屍體解剖，更進一步了解動物的生理變化，有助於實驗數據之收集。

(2). 人道終點(Humane endpoints)：

在動物承受痛苦與不適的極限之前應被人道安樂死，避免等到動物實驗終點的死亡。依據動物使用情況而異，如行為、體溫、體態改變或體重降低。應持續修正與執行人道終點並改善之。藉由人道安樂死提早終止動物過度的承受痛苦與不適。設計良好的實驗可預知動物痛苦的徵兆且於指定的日期獲得適當的實驗數據，並確保動物承受最少的痛苦與不適。明確定義的人道終點的採用較核可的實驗完全執行時低的動物承受的痛苦。人道終點的執行。應依據臨床的症狀，動物承受痛苦的程度與獲得數據的多寡。了解與量化動物承受的痛苦與不適，正確、客觀地的評估之，在倫理道德及實驗基礎上，應將副作用降到最低。以下為常用來作為人道終點的評估項目：

A.體重下降：快速失去原體重的 15-20%、或成長期動物持續無增重、未監測體重但動物呈現惡病質及持續性肌肉消耗時。

B.食慾不振：小型囓齒類動物於 24-36 小時、大型動物於 5 天完全不進食時，或者小型囓齒類動物於 3 天、大型動物於 7 天僅攝食少量 食物時(僅攝取部分之正常需求)。

C.虛弱：無法自行攝食及飲水，人員需先排除是否為麻醉後動物甦醒期，再評估是否因疾病或實驗等因素導致動物虛弱。

D.身體器官的感染：呈現物理性指標及異常的血檢值，對藥物治療無良好反應且持續演變為全身性疾病時。

E.腫瘤：生長超過動物原體重的 10%，平均腫瘤直徑在小鼠超過 20mm、在大鼠超過 40mm，或者腫瘤轉移或快速增長至潰爛，造成感染或壞死時。

F.其他：器官臟器的失能，對治療無反應，或由機構獸醫師評估為預後極差者，如：

- 呼吸道系統：嚴重呼吸道感染、呼吸困難、發紺(cyanosis)。
- 循環系統：嚴重貧血、無法控制的出血現象、(PVC 低於 15%)、黃疸。

- 消化道系統：疾病或實驗造成嚴重持續性嘔吐或下痢、阻塞、腸套疊、腹膜炎、腹圍擴大。
- 泌尿生殖系統：腎衰竭、腹腔積尿。
- 肌肉骨骼系統：肌肉損傷、骨骼受損、四肢無法行走。
- 神經系統：異常的中樞神經反應(抽搐、顫抖、癱瘓、歪頭等)、無法有效控制疼痛。
- 其他：持續性的自殘行為、不癒合的傷口、嚴重影響動物進食飲水的病症、傳染性疾病末期、持續性低溫、明顯的器官及五官功能損傷、動物遭受窘迫及疼痛時的行為及生理現象等。

(3). 安樂死(Euthanasia)：

多使用於實驗終點或人道終點，某些繁殖機構會運用在品系不相符合的動物上。安樂死目的為使動物在無痛苦及焦慮的狀態下迅速將動物導入無知覺和死亡，理想的死亡狀態等同於人道終止動物的生命。選擇安樂死的方法因動物種類年齡及實驗目的而異，需經過機構實驗動物照護及使用委員會和獸醫師的核可。同時要考慮操作人員的感受和壓力，若短時間之內安樂死大量健康的實驗動物，更容易讓工作人員有情緒上的反應。建議參考美國獸醫師協會(American Veterinary Medical Association, AVMA)發表的 Guidelines for the Euthanasia of Animals:2013 Edition 裡面針對不同種類的動物給予適當的安樂死方法建議。執行安樂死作業後，也建議操作人員增加第二種輔助性的方式，來確認動物的死亡；例如囓齒類動物經二氧化碳安樂死後，可採用心臟採血或開胸手術等方式。為避免動物承受痛苦，應由受過訓練的人員確實確認死亡狀態，包含失去脈搏/心態、呼吸、角膜反射、對腳趾刺激的反應，使用聽診器無法聽到呼吸聲與心跳，粘膜面呈現灰白色，屍僵(死後變化)，上述的症狀除了屍僵外，不會單獨出現。故執行安樂死的人員可藉由上述的症狀來判斷動物是否真正的死亡，再進行後續屍體的處理，如採樣或焚化。

3.7.4 實驗動物的健康與疾病監測

3.7.4.1 臨床觀察

- 體態分級：body condition score 將動物體態由瘦至胖進行體態分級，基本評估方式包括以目視及觸摸方式在脊椎、肋骨、骨盆等處察覺骨骼突起之難易程度、肌肉附著程度及脂肪肥厚程度，一般而言可分五級：等級 1 為極度消瘦動物，可目視察覺全身各處骨骼明顯突出，且缺乏皮下脂肪及肌肉附著。等級 2 為消瘦動物，經觸摸可輕易察覺脊椎、肋骨及骨盆之突出。等級 3 為標準體態動物，各部位骨骼突出及脂肪肥厚程度依物種略有不同，評估時應以該物種之 BCS 圖表為準。等級 4 為肥胖動物，可見到原本在標準體態下能目視察覺之骨骼突起變得較不明顯，觸摸時需稍微按壓才能感覺到骨骼突起。等級 5 為極度肥胖動物，目視可以見到動物肥大圓滾、因脂肪累積而缺乏正常體態應有之凹凸曲線，即使按壓仍然難以摸到或無法摸到脊椎、肋骨及骨盆等突起。
- 活動力：正常動物應警醒且富有活力，能對外界刺激迅速反應。身體不適之動物可能呈現睡眼惺忪、雙眼緊瞇、不願移動、移動速度緩慢、動作姿勢不正常，對外界刺激反應遲緩或過度敏感等。
- 毛髮/羽毛：異常狀況如雜亂不平整、質地改變、斷裂、脫毛、油膩、顏色黯淡或灰白化。
- 皮膚：紅腫發炎、潰瘍、膿瘍、開放性傷口、皮屑、水腫、繭皮、水泡、皮疹、壞死。
- 眼睛：眼屎過多、淚斑、眼瞼紅腫、角膜/結膜炎、青光眼、白內障、鞏膜偏黃(黃疸)、眼球突出、眼球脫出、眼眶凹陷、眼瞼緊閉或無法閉合、虹膜對光反應異常。
- 耳朵：破損、紅腫發炎、耳垢過多、耳疥蟲。
- 鼻子：鼻涕、鼻水、流鼻血。

- 尾巴：末梢壞死、異常彎折/捲曲、咬傷、斷裂。
- 外陰部/性器官：異常分泌物、異常贅生物、紅腫、陰道/陰莖脫垂、陰囊/睪丸腫大。
- 黏膜等：如無色素，正常應為濕潤粉紅色，貧血時呈蒼白，缺氧時呈藍紫色(發紺)，黃疸時偏黃色。可按壓齒龈以觀察微血管回充時間(capillary refilling time, CRT)，犬貓正常 CRT 為 1.5 秒，如回充時間延長，顯示動物有效循環血量不足，處於休克或即將發生休克。

3.7.4.2 人員教育訓練

飼育員及研究人員接觸動物前，應對所使用或照護的物種有基礎了解，包括解剖構造、基礎生理、習性需求、相關人畜共通傳染病等，並學習正確之飼養、操作、保定及安樂死方式，以免產生實驗偏差、損害動物福祉，或危害人員安全。

3.7.4.3 動物取得

為確保實驗動物品質及一致性，應優先自專門培育實驗動物之合法供應商購買。例如國家實驗動物中心提供之大小鼠及倉鼠等。如利用野生動物進行實驗，必須依野生動物保護法規定向行政院農業委員會申請核可。動物運輸過程中，須妥善固定運輸容器，提供遮陽避雨並考慮動物密度及通氣狀況。

3.7.4.4 適應及檢疫

從供應商或其他單位取得動物之後，應讓動物對於新環境的一切，包含飼料適口性、墊料種類、飲水、環境之溫度、濕度、光照、音量及飼育員操作方式等有一段時間的適應期，待動物生理及心理達到適應平衡狀態後，再進行實驗操作。若從動物健康狀態不明或與本單位動物健康狀態相異的單位引進動物，為避免將未知病原引入隔離區內，導致疾病傳染與蔓延，應針對該動物進行適當的隔離檢疫作業；一般多採取隔離檢疫，即利用硬體設施來區隔新進動物與現有動物。各機構可依檢測的疾病種類自行訂定檢疫期間長短。

3.7.4.5 傳染性疾病(細菌、病毒、黴菌)

(1). 實驗動物常見病毒性疾病

A.小鼠肝炎病毒(Mouse hepatitis virus, MHV)：

- 屬冠狀病毒科。自然宿主為小鼠，也容易感染裸鼠與免疫缺陷小鼠。可引起多種型式的病症，發病時無症狀或昏睡，皮毛粗剛，厭食，或有神經症狀。傳染途徑依不同型分為飛沫傳染或經口傳染。
- 造成研究干擾有導致免疫抑制或免疫刺激，抑制淋巴球增殖反應，抑制小腸淋巴組織派亞氏淋巴叢(Peyer's Patch) 中 B 細胞免疫球蛋白的分泌。
- 控制方法：a.清除受感染的族群。b.利用剖腹產防止污染。c.殺死所有新出生的小鼠，停止繁殖，成鼠至少隔離 6-8 個星期，如此聚居地裡的病毒才可以完全消除。

B.仙台病毒(Sendai virus)：

- 屬 RNA 病毒中的副黏液病毒科第一型。可構成小鼠最常見的呼吸器官疾病，非常容易感染大鼠，通常不會產生明顯的臨床症狀，而多呈潛伏性感染。
- 感染途徑：由呼吸道進入體內，在上呼吸道複製後進入氣管及小支氣管中。在仔鼠或某些品系小鼠，如 DBA/2 往往受仙台病毒感染發生肺炎。大鼠感染後容易同時感染黴漿菌症，並大幅增加細菌性肺炎之發生率、降低免疫功能及傷害胎兒發育。
- 臨床症狀：皮毛粗剛，呼吸困難和發生氣管囉音。
- 預防及控制：避免讓感染進入動物房內，定期對供應商作健康狀況監視，隔離受感染之動物。

C.小鼠肺炎病毒(Pneumonia virus of mice, PVM)：

- 自然宿主：小鼠、大鼠和倉鼠。屬於副黏液病毒屬(paramyxoviridae)的肺病毒(pneumovirus)。小鼠常見的感染(感染率 > 50%)，通常無臨床症

狀。

- 病變：引起慢性鼻炎，間質性肺炎。 3. 控制：使用剖腹產及良好的環境障壁。

D.鼠痘 Mouse pox(肢不全畸形 ectromelia 病毒)：

- 屬 Poxviridae 之正黏液病毒屬。宿主為小鼠。鼠痘是非常嚴重的疾病，具高度傳染性及死亡率。傳染途徑：直接接觸和媒介物，例如小鼠組織、小鼠血清、轉移性小鼠腫瘤。
- 有抵抗力的品系(不明顯的感染)：C57BL/6 和 C57BL/10；易感染的品系(顯現臨床症狀)：BALB/c、A、DBA/2、CBA 和 C3H。
- 臨床症狀：可呈現急性、亞及性、慢性或隱性等型。包括面部水腫、皮下丘疹、腳、臉、耳和尾巴皮膚糜爛，或者是四肢和尾巴壞死腐脫。急性會死亡。
- 控制： a.對引進的小鼠和小鼠組織作隔離及檢測。 b.消除感染的小鼠和組織，以及消除房舍內的污染。 c.停止繁殖，懷孕期間子宮內的感染，導致剖腹產可能無法完全避免污染。

E.淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(Lymphocytic choriomeningitis Virus, LCMV)：

(詳請參閱 3.7.1.2 人畜共通疾病簡介(2).淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒 LCM)

F.其他病毒：

- 大鼠小病毒(rat Parvovirus，又稱克氏大鼠病毒 Kilham rat virus)、巨型細胞病毒(Cytomegalovirus)及大鼠輪狀病毒(Rotavirus)都可自然感染大鼠，一般皆無臨床症狀，但是可因外來緊迫或實驗程序而誘發臨床症狀及影響育種及研究。
- 小鼠也容易受到其他病毒感染，如 K 病毒、李奧病毒、小鼠肺炎病毒、泰氏腦脊髓炎病毒、小鼠腺病毒等。這些病毒都在健康小鼠體內呈隱性

感染，無臨床症狀。但是這些病毒仍會對研究造成影響。一般是以血清學上的檢驗(酵素免疫吸附分析法 enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)或病理學檢查來做病原確認。

(2). 實驗動物常見細菌性疾病

A.黴漿菌症(Murine mycoplasmosis)：

- 又稱慢性鼠類肺炎，為格蘭氏陰性菌，在囓齒目常見菌種有 Mycoplasma pulmonis。感染品種有大鼠、小鼠。在野鼠(Rattus norvegicus)、兔、 倉鼠與天竺鼠有時可分離到。在傳統飼養區動物常見，在 SPF 隔離區動物則可能有不顯性感染。單純感染本病為中高罹病率、中低死亡率。
- 感染途徑：飛沫傳染，子宮內垂直感染。臨床症狀稱病鼠症候群，包含拱背、皮毛粗糙、體重下降、活動力下降等。嚴重發病時呼吸急促、鼻明顯(鼻塞 snuffling)、歪頭、大鼠眼窩外與鼻部周圍有紅色分泌物使毛色呈微紅。
- 唾液腺淚腺病毒、仙台病毒、呼吸道桿菌或巴斯德桿菌等對呼吸道有親合性之病原，會加重黴漿菌感染的症狀。空氣中氨與二氧化碳(SO2) 濃度過高也可能促使動物發病。室溫太高、動物過度擁擠、通風不佳也可能增加發病的機率。
- 避免黴漿菌的傳播：針對環境因子作控制，增加籠舍清潔的頻率；降低籠舍飼養密度來減低籠舍內氨氣濃度。

B.葡萄球菌感染(Staphylococcal infection)：

- 金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)通常存在於鼻咽喉、下消化道，毛髮和皮膚上，在普通的動物和有良好屏障飼養的動物，包括小鼠、大鼠及人類都有。
- 致病性依照宿主狀況、衛生情況、皮膚和黏膜有否創傷等不同因素而異。

可以引起 a.小鼠皮膚炎及化膿，尤其是裸鼠的皮膚膿瘡。 b.在免疫充足的品系 C57BL/6Bd 引起臉部膿瘡。 c.對裸鼠造成眼眶和臉部皮膚膿瘡。 d.引起 C3H/HeN 品系包皮腺(preputial gland)膿瘡。 e.對年輕有攻擊性的公鼠造成自體陰莖切斷(毀損)。 f.大鼠潰瘍性皮膚炎。 g. 大鼠尾巴損傷。 h.大鼠創傷性足皮膚炎。

- 金黃色葡萄球菌的感染可能會造成宿主免疫反應的改變。控制方式：(1) 改善衛生狀況。(2) 消除可能造成皮膚傷害的設備。(3) 降低每個籠舍的動物數量。(4) 降低每隻公鼠負責交配的母鼠數。(5) 治療多半無效，因此建議定期檢查並淘汰感染小鼠。

C.皮炎鏈球菌(Streptococcus dermatitis)：

- 引起小鼠局部壞死性潰瘍性皮膚炎與全身系統性的感染。可以在頸部兩耳間、耳下與耳翼處見到潰瘍。全身感染則是敗血症及心內膜炎。
- 改進動物環境衛生或使用系統性抗生素療法，可以避免感染的機會。

D.肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae)：

- 肺炎鏈球菌是引起大鼠細菌性肺炎的主因，為格蘭氏陽性雙球菌。年輕的大鼠較易遭受感染，多在幼年時期即感染此菌，但需有外界的緊迫因素，例如長途運輸或動物房舍溫溼度改變等才會發病。
- 傳染途徑：飛沫傳播。
- 臨床症狀：急性或亞急性型包括呼吸困難、體重減輕、駝背姿勢、有黏液性化膿性鼻腔滲出液、呼吸性鼻塞音、眼屎及皮毛粗剛。
- 預防及控制：使用剖腹產及環境屏障避免污染及病原擴散。

E.泰瑞氏疾病(Tyzzer’s disease)：

- 梭狀桿菌(Clostridium piliforme)引起。常發生在惡劣環境或免疫抑制的小鼠。
- 傳染途徑為經口傳染(芽胞，糞便等)。小鼠之臨床症狀為水樣下痢、脫

水、食慾不振或無臨床症狀突然死亡。大鼠感染通常無臨床症狀，但衛生不佳、過度擁擠、運輸引起的緊迫、飲食的變化等因素都可導致疾病症狀顯現而引起水樣下痢或死亡。

- 預防： a.有良好的衛生，避免過度擁擠飼養。 b.食物和墊料用高溫高壓滅菌鍋消毒。 c.用 0.3 %的次氯酸鈉清毒房舍以滅少芽胞數量。

F.與纖毛相關的呼吸道桿菌：

- 天然的宿主為大鼠、家兔和小鼠。屬於格蘭氏陰性，棒狀桿菌。通常在感染黴漿菌的動物身上被發現。微生物依附在呼吸道的上皮細胞。
- 臨床症狀：在小鼠無症狀或輕度呼吸道症狀，如果有輕度囉音，易見於肥胖小鼠。在大鼠引起肺膿瘍，細支氣管塌陷以及肺膨脹不全。

G.沙門氏桿菌症(Salmonellosis)：

- 有 2 種血清型常見於小鼠和大鼠(S. typhimurium 和 S. enteritidis)，屬於人畜共同傳染病原。
- 感染途徑：糞便污染的墊料、食物及飲水，由口攝入感染。
- 臨床症狀：哺乳期的小鼠或食物和飲水被剝奪時容易導致感染而發病。大鼠感染通常無臨床症狀，或呈現高死亡率的急性疾病。
- 預防與控制： .a 清除受感染的動物，隔離受感染的飼養者，剖腹產。b.定期對囓齒類族群做健康監控，維持良好的隔離屏障。

H.庫微氏棒狀桿菌(Corynebacterium kutscheri)：

- 引起假性肺結核，為格蘭氏陽性桿菌。宿主：小鼠及大鼠。大鼠感染呈現隱性或亞急性症狀。
- 臨床症狀：呼吸症狀，包括呼吸困難、囉音、體重減輕、駝背姿。

(3). 實驗動物常見寄生蟲疾病

A.蟯蟲(Pinworms)：

- 可感染大小鼠的蟯蟲有三種，大鼠蟯蟲(Syphacia Muris)，鼠蟯蟲

(Aspiculuris tetrater)及小鼠蟯蟲(Syphacia obvelata)。大鼠蟯蟲在大鼠較為常見，後兩者則為小鼠常見。

- 感染途徑：食入蟲卵或受污染的食物、飲水和灰塵。
- 蟯蟲寄生在盲腸與結腸，輕微感染時無症狀，嚴重時會生長遲緩、下痢、腸套疊和脫肛等現象。
- 控制： a.定期的健康監測。 b.嚴格的環境消毒，飼料與墊料的滅菌。個別實驗室注意環境清潔，進行實驗後要清潔實驗區。 c.嚴重時定期且持續的投藥。 d.增加換籠的頻度。 e.感染嚴重時，可將比較珍貴的感染動物進行帝王切開術，再隔離飼養。 f.使用有濾網的籠蓋可防止籠間感染。

3.7.4.6 健康監測與診斷：

實驗動物品質及動物實驗之準確度，皆與動物健康狀況息息相關，因此必須進行動物之健康監測。建立健康監測計畫，首先要制定管制病原列表，接著依據欲監測之病原種類及特性，選擇適當的檢測方式及檢測頻率，並依飼養方式選擇合適的取樣方法。

- 管制病原列表：除了人畜共通病疾病及對動物健康有高危害性之疾病外，另應依據所進行的研究、所飼養動物之免疫能力，或配合其他單位之需求，列出專屬的管制病原清單。檢測頻率一般為每 3 個月進行一次。
- 病原檢測診斷方法：對於病毒，常用血清學(ELISA)偵測抗體或用聚合酶鏈反應(polymerase chain reaction, PCR)偵測抗原存在，可用間接免疫螢光法(indirect immunofluorescense assay, IFA)作為二次確認之檢測方式。對於細菌，除了上述方法以外亦可進行細菌培養。體內寄生蟲可用 ELISA、PCR 或鏡檢方式檢測，腸道寄生蟲可以進行糞檢，蟯蟲可用肛門貼片檢查法。體外寄生蟲可經由肉眼外觀檢查或採集毛髮以顯微鏡檢查。

- 取樣方式： a.全體採樣，族群數量少，且進行不須犧牲動物之檢測時適用。 b.隨機取樣，族群數量龐大，或進行需犧牲動物之檢測時適用。取樣時應注意平均採取不同性別及年齡層之動物，所需樣本數取決於事先預估之疾病盛行率(可參考動物來源單位之監測報告，或過去自行檢測之結果)，以及房舍動物飼養數量。 c.其他取樣方式，例如使用衛兵動物，或排氣粉塵檢測法(exhaust air dust testing, EAD)。
- 衛兵動物：常用於大小鼠飼養房之健康監測，作法是將欲執行健康監控之動物使用或食用過的髒墊料、水及飼料，於日常更換時，取一部分給予衛兵動物，並且定期犧牲檢測衛兵動物。若衛兵動物檢測結果為陽性，表示其所監控之動物很可能有感染，需進一步針對該動物群體進行隨機或全體檢測。此方法優點：平時只對衛兵動物進行檢測，適合用於族群稀少、珍貴，或是實驗中不宜犧牲之動物。此方法缺點：每籠只取一部分的髒墊料給予衛兵動物，可能稀釋潛在的病原數量，且糞口傳染疾病以外的病原，不容易藉由此方法傳播給衛兵動物，可能導致偵測漏洞。
- 排氣粉塵檢測法(EAD)：由於上述衛兵動物用在以獨立通氣式籠架(IVC)飼養之大小鼠容易有偵測漏洞，而發展出之替代/輔助方法。作法為在IVC 排氣通道中放置合適材質及大小之濾紙，定期更換並以 PCR 方式檢測病原，此方法可一次監測一個 IVC 籠架。優點是可監測所有飼養在 IVC 之動物，且敏感性高。缺點是偵測對象仍然侷限在能附著於粉塵傳播的病原(多為糞口感染)，在取出濾紙時如不夠謹慎可能反而傳播病原，以及當籠架排氣通道消毒不夠徹底時，即使已將病原自動物中清除，仍可能發生持續檢出病原之現象。

3.7.4.7 環境監測：

過冷、過熱、過度潮濕/乾燥、氨氣濃度太高，或是不夠潔淨之環境，皆可能對動物造成壓力，導致動物免疫力下降或引起其他生理代謝狀況之改變，進而

增加實驗變因，影響實驗品質，因此這些環境條件需要進行監測或調控。基礎之監測包括溫度、濕度、通風、光照、清潔打掃消毒之有效性等。溫濕度及光照應依據物種特性需求調整至合適的範圍。

3.7.4.8 處置：

若動物被檢測出疾病，便必須進行疾病之控制或排除，可採取的方式包括撲殺、淨化及治療。

- 撲殺：撲殺所有確診感染之動物，以消滅傳染源。如感染動物數量多，須把未感染之動物移置其他乾淨房舍，再將感染房進行徹底的滅菌清潔消毒，待確保環境中無殘留之病原後，再重新引進乾淨動物。此方法較常應用於實驗大小鼠房之疾病管控。
- 淨化：經由帝王切開術、胚移植、人工授精等方式，阻斷帶原親代傳染子代之途徑，而得到乾淨的子代動物。此方法常應用於稀少珍貴的實驗動物種群遭受感染之狀況。
- 帝王切開術：利用無菌手術技術將帶原之懷孕母獸剖腹產，取出完整子宮，經過消毒程序處理後，自子宮內取出胎兒，交由不帶原之乾淨母獸代理撫養。此方法可避免胎兒接觸帶原母獸體表及污染環境中潛在之病原，但無法排除經胎盤垂直傳染之病原。
- 胚移植：帶原種母進行超排卵及配種後，取出受精卵並移植至事先準備好之乾淨代理孕母體內。代理孕母需經過發情同期化並與乾淨結紮公獸交配，引起假懷孕現象，以利接受胚移植。此方法可排除經胎盤垂直傳染之病原。
- 人工授精：利用無菌手術技術取出帶原種公之成熟精子，為乾淨種母人工授精，以產出乾淨之子代。使用之乾淨種母為不同基因型之動物，後續子代仍需透過兄妹配種來恢復原有種群。
- 治療：由於淨化受限於嚴格排程及高度技術需求，投藥治療在不適合撲

殺的族群中是比較容易進行的疾病控制方式。嚴格執行投藥配合徹底環境消毒及持續監測，經過夠長的時間後可能達到排除病原的效果。必須注意的是，用藥期間檢測不出病原，可能只是藥物抑制病原表現，無法保證病原已經排除，必須在停藥後仍保持病原零檢出，才能確認成功排除病原。

3.7.5 手術

手術為侵入性的操作，若未妥當規畫可能會造成動物的疼痛與不適。研究人員或手術者必須與獸醫師討論，依據動物福祉選擇並適當的使用止痛藥或抗生素，以減少動物的疼痛與感染的發生。為了避免產生副作用，手術者使用正確的手術技術加上完善的手術設備與儀器。包含手術者須了解動物的生理學、解剖學。不論是囓齒類動物或是中大動物的手術，皆須遵循無菌操作的原則。手術種類可區分為存活性手術(survival surgery)非存活性手術(non-survival or terminal surgery)，主要存活性手術(major sruvival surgeries)：手術過程穿透並暴露出體腔，造成身體或生理學上永久的傷害，如開腹開胸或開顱手術，截肢；或次要存活性手術(minor sruvival surgeries)，未穿透體腔或使體腔暴露，並未造成動物身體或生理上永久的傷害，如皮下滲透式幫浦植入或皮膚活體組織檢查。

3.7.5.1 術前計畫：

為了降低手術的副作用，參與手術的所有人員皆須了解手術過程，並考慮各層面。事先準備好確認清單，對於周圍的工作人員及手術者是很實用的。手術進行前應有完整的術前計畫，評估項目建議包含動物生理狀態的評估，執行手術人員數量及是否具有完整的知識與經驗，對操作技術的熟悉度，麻醉藥、止痛藥、抗生素等藥物的選用與劑量，預計需要的手術時間。所有的存活性手術都應遵守無菌手術操作的原則。助理們通常會參與中大動物的手術，但其對於囓齒類動物手術的協助通常會被低估。例如可有人專門負責無菌手術過程中髒汙的工作，如

術前動物的準備及其他支援的部分。另外必須考慮的點包含執行手術的時間點，若安排為一天最後的工作或週五，會讓術後照護延續到夜晚或週末，若人員不足的話可能導致人員不便或術後動物的照護不夠充分。典型的確認清單如下：

選擇合適的動物：種類，品系，性別，年齡及需要的動物數量。
適應：習慣手術前的訓練。
術前評估動物的健康狀態：外觀，體重，活動力等。
確認手術及術前、術後的設備。
手術器材、設備的選擇、供應及滅菌。
需要支援的人數。
動物術前的準備：鎮靜、麻醉，剃毛、手術部位刷洗。
動物術後的管理，緊急情況，及後續長期的觀察與照護。
麻醉及手術操作的流程。
手術者的經驗，包含手術過程中器具使用及組織拿取的練習。
紀錄保存：手術紀錄及術後醫療紀錄。

3.7.5.2 軟硬體的術前準備

(1). 手術設施與硬體設備：

中大動物的無菌手術設施至少需要三個要件，手術室，動物準備室及人員準備室。三個區塊必須分開並有動線的管制。其他支援區域應包含儲存空間、動物恢復室及器材準備區；動物準備室及人員準備室也可兼具上述功能。地板、牆面和天花板需為不可滲透的材質且容易清潔消毒。手術室的燈光應採取天花板懸掛式，管線如能供應氧氣與抽吸或排氣用的真空更為理想。同時須提供氣體麻醉用的儀器，電燒機，體溫監測與心電監控。其他重要的儀器包含輸液設備，脈搏血氧機，血壓計，血氧儀，二氧化碳監控儀等。特殊操作情況下須要加護監控設備及心肺急救包。囓齒類動物應在指定的區域執行手術操作；應與其他區域區隔。存活性手術多在一個大空間內完成。空間中的一小區域可用來做為動物和人員準備與麻醉使用。另外的區域可做為術後甦醒的監控與復原。

(2). 手術用器具：

中大動物手術需要的儀器設備相當廣泛，一般來說，手術用器具套組應包含不同尺寸、直與彎等。器械每次使用完畢都應徹底清洗，去除沾黏的血液與組織；以布或其他能承受高溫高壓滅菌的材質包裹，再放置於金屬容器若滅菌袋中。以正確的方式滅菌，存放於乾淨乾燥的環境。若外包裝破損，應再執行一次滅菌作業。囓齒類動物使用的器械，因尺寸相近故多來自於兒科、眼科或神經外科使用的類別。縫合傷口的器具應包含不同持針器，縫針，不同尺寸及材質的縫線。縫合皮膚可採用自動縫合器與釘針。手術者使用的器具使用前皆須無菌。可使用蒸氣、加熱、放射線或 EO 等方式滅菌，依器具材質、方便性及安全性選擇滅菌方式。某些器具與配件，如縫針、縫線、手術用手套、覆蓋巾、刀片等，從供應商取得時已是無菌狀態。所有器具應事先包裝並滅菌好，並於外包裝標示滅菌後有效期限。非存活性的手術(如器官移植或忠實呈現實驗數據等)能須遵守無菌手術原則，同樣建議在術前計畫時與獸醫師詳細的討論，可允許的情況下使用乾淨但未完全滅菌的器械、超過保存期限的手術材料(縫線、手套、導管、繃帶、輸液、非急救用藥物如利尿劑、抗生素等)；但絕對不可在動物身上使用過期的麻醉藥、止痛藥、安樂死藥物或急救用藥物。清楚明確的標示過期的材料，建議統一放置或放置於特殊區域，與其他材料或藥品區隔開。

(3). 手術操作人員：

刷手前應將非滅菌的物品穿戴好，如口罩、鞋套、頭套等。用手術刷，優碘或抗菌劑刷洗，刷洗時間至少需要五分鐘，從指尖、手腕、手肘，在時間內可重複刷洗同一區域。刷洗完畢之後使用無菌毛巾擦乾雙手再穿戴手術裝備。為了確保無菌手術操作完整性，若無菌物品的包裝破損或過期，應立即更換。

3.7.5.3 動物於術前的準備與照護

術前準備作業建議於飼育室及手術室以外的特定的區域執行，為顧及動物感受及避免其他動物的恐懼，不建議在其他動物的面前執行。手術過程若需要給予

輸液，建議動物麻醉後先埋入靜脈留滯針，提早給予止痛藥物；眼睛可事先給予眼藥膏避免手術過程中角膜乾燥的情況發生。

(1). 剃毛：

剃毛為術前準備的首要工作，為了避免開創處的感染，剃毛範圍應包含手術及周圍區域，至少為手術區域的 2~3 倍大。可採用電剪剃刀或脫毛膏(小型囓齒類動物)，理想狀態為手術前除去所有的毛髮。

(2). 手術區域準備：

手術區域於剃毛後，應採用適當的消毒劑(優碘或其他的抗菌劑)及 70%酒精刷洗，刷洗應包含至少三次的上述消毒劑的交替使用。從手術區域的中心點逐漸向外圍進行，請注意不要重複接觸已經刷洗過的區域。眼睛周圍的區域請勿使用抗菌劑。

(3). 無菌布巾：

手術開始前採用無菌的布巾或是不織布覆蓋動物，顯露出手術操作區域。

(4). 麻醉深度：

手術操作前，藉由動物對刺激的反應(捏腳趾或眼瞼反射)，體態(豬的下顎)，生理數值(心跳、呼吸速率等)判斷動物是否到達合適的麻醉深度。可同時採用多項指標來評估動物的麻醉深度。

(5). 無菌手術操作：

請將雙手保持在布巾的無菌區域中，若雙手不小心觸摸到無菌區域以外或手術手套破損，請立即更換。無菌器械應放置於無菌布巾上，任何疑似被污染的物品都應立即更換。操作過程中確保布巾的乾燥與乾淨，並有足夠空間擺放洞巾鉗、縫線等工具。為了避免組織的感染傷口、癒合時間延長及切創處傷口裂開，請儘量減少手觸摸臟器的次數，小心並輕柔地拿取，或使用器具拿取，並記得定時濕潤暴露的腹腔臟器。選擇適當的縫線種類與尺寸及縫合方式，可避免傷口裂開與癒合時間延長。建議手術前可先與獸醫師討論相關細節，縫線的挑選應考量：傷

口尺寸，會依手術動物種類與手術類型而異，例如小鼠皮膚的傷口需要 4-0 或 5-0 的尺寸；狗皮膚的傷口需要 2-0 或 3-0 的尺寸。縫線的類型會依手術部位及組織特性來挑選。吸收性：可吸收線多用在組織縫合上，且縫合後無需移除；不可吸收線多用在皮膚的縫合，多在術後 7-14 天後拆除。縫線構造：單股的縫線因不會協助細菌滋長，建議使用在皮膚的縫合；多股的縫線因構造的關係，每一條線中間有縫隙，容易使細菌入侵，不會使用在皮膚或可能發生感染的臟器，如腸道或膀胱。縫合形式：最常使用的為簡單間斷地縫合(simple interrupted closure)，就算有幾針沒縫好，還是能將傷口完整的密合，可用於大部分的情況，在壓力較大的區域(如四肢或頭部)，建議使用其他的縫合方式。關閉傷口時，將每層組織確實地縫合可減少內部空間的死角(dead space)，若組織間殘留了空間，會充滿血液或體液，阻礙傷口癒合，可能導致感染或膿瘍的現象。若無法縫合下方的組織，可採用引流管將血液、體液引出，減少傷口癒合時液體的蓄積。獸醫師可建議手術人員採用皮內縫合、組織膠或金屬釘針來取代傳統的縫線，若皮膚的傷口裂開了，應立即通知獸醫師做進一步的處置。

(6). 麻醉藥物的選擇：

針對疼痛或緊迫的操作，讓動物局部或全身失去知覺呈現無意識的狀態，適當的麻醉藥應搭配適當的止痛藥物，正常的麻醉狀態下，可讓動物肌肉放鬆、喪失感覺及記憶。選擇合適的麻醉藥物有許多要考量的因素，基本原則為當動物體積越小、代謝速率快、藥物排除也快。體積較小的動物相較於體型較大的動物，會需要較高的麻醉藥物劑量來導入及維持麻醉狀態。年幼、年老、病危的動物，代謝麻醉藥的速度會較低，故藥物給與劑量藥適當的調整；肥胖的動物代謝速率同樣也較低，相較於體型偏瘦的動物，代謝藥物的時間也會較慢。攝食的行為可以加快代謝的速率及麻醉藥物的使用量；也要承擔動物嘔吐或其他併發症的風險。周圍環境溫度太高的話，亦會加速動物代謝的速率，反之環境溫度較低動物的代謝速率也會下降。動物的種類、品系、性別、年齡、生理現象、是否懷孕中或泌

乳中，諸多的因素決定麻醉藥物的選擇。通常執行小型囓齒類動物手術時會有許多的挑戰，如習慣一次手術執行多隻動物、周邊血管不易抵達、故研究人員習慣預先混合好麻醉藥物、藥物選用的偏好性(早期產製基因轉殖動物多選用三溴乙醇(tribromethanol;tribrom-ethyl alcohol;avertin)，但因此藥物為非藥品等級化合物，現已不建議使用)、動物種類繁多、品系差異性、倉鼠沙鼠或天竺鼠的資訊較缺乏等。這些問題多因於缺乏監測的指標，難以評估麻醉深度、止痛效果或肌肉狀態。可由藥物的效力、價格、取得性、設備支援程度及麻醉技術等來選定選擇何種麻醉藥物。可藉由以下的指標來監控麻醉的深度：評估動物的移動，對刺激的反應及反射(腳趾，眼瞼，尾巴，耳朵)，觀察胸壁的起伏，脈搏心跳及血壓，粘膜顏色如口鼻處腳趾耳朵舌頭，體溫，周邊血液量測(血氧及二氧化碳量)。

麻醉分期：給予麻醉藥物後，動物會經過不同的階段：

第一期	興奮，迷失方向，喊叫，排泄(糞或尿液)
第二期	失去意識伴隨著或無掙扎發出哀鳴，大部分反射動物仍存在但失去正位反射(righting reflex)，快速不規則的呼吸
第三期	麻醉的手術期，喪失反射，肌肉鬆弛，深層且規律的呼吸，
第四期	伴隨著呼吸停止的癲癇，血壓過低，死亡，採用心肺復甦和藥物來拮抗麻醉藥

可依據臨床需求(麻醉所需要的時間與深度)或過往使用的經驗，對研究影響最少及對動物造成最少的緊迫與不適，術後甦醒及復原良好等的考量，來選擇麻醉藥物，如設備允許的情況下採用氣體麻醉，可有效增加手術操作人員控制麻醉深度與時間，提高動物存活率。挑選動物可輕易代謝、轉化或排出的藥物，減少實驗數據的誤差值。氣體麻醉的廢氣對人體有副作用，應使用廢棄回收裝置。使用氣體麻醉需要特殊的設備，如汽化機、喉頭鏡、氣管內管、面罩、廢棄回收罐、氧氣等。氣體麻醉用的汽化機應每年校正。吸入性麻醉藥及注射性麻醉藥；混合性的麻醉藥物可減少副作用。天竺鼠的盲腸會儲存麻醉氣體。

(7). 中大型動物：

犬、貓、靈長類與豬在進行麻醉前 8 至 12 小時需禁食，或依動物及手術

種類而調整空腹時間，避免麻醉時因會厭軟骨失去吞嚥反射，萬一有嘔吐物誤入氣管而危及動物生命。

(8). 小型囓齒類動物及兔：

因代謝速率較快且不易嘔吐，術前不需禁食，但須注意其健康狀態，尤其有無呼吸道感染，避免麻醉時因呼吸道分泌物造成動物死亡。天竺鼠的唾液分泌較多，需多加注意。任何懷孕或健康不良之動物皆須審慎評估麻醉對動物的影響。加氧甲乙醚(methoxyflurane) 對 F344 大鼠會造成糖尿病樣徵候群(diabetes-like syndrome)。天竺鼠注射 innovar-vet 可能造成肌肉組織壞死。

(9). 水生動物、兩棲類動物：注意保持皮膚的濕潤。

3.7.5.4 手術監控：

動物於麻醉的清況，應進行持續監控，包含呼吸、體溫、血壓、心跳等基本生理數值，藉由生理數值的表現來判斷動物麻醉的深度與對手術操作的反應。由於囓齒類動物容易迅速的散失熱量導致體溫下降，應特別注意體溫的維持，如使用電熱毯、熱水袋、保溫燈(避免動物燙傷)等設備來進行保溫作業。尾部、耳朵和腳趾處也容易散失熱量，若動物體溫降低的話，會延長麻醉過程延長並提高併發症的風險。動物在手術過程中也有喪失大量體液的可能性，多發生在體腔暴露導致體液外流或蒸發，血液流失。囓齒類動物體型較小，體液含量較少，更容易發生體液流失的現象；為了避免體液流失，可皮下給予加溫的無菌等張輸液如生理食鹽水，給予量約為體重的 3-5%。手術過程中藉由使用電燒或血管結紮來控制血液的流失。動物手術後應持續監控飼料與飲水的攝取量及動物復原情況。

3.7.5.5 術後照護：

手術完成後動物處於甦醒期狀態中，應儘快脫離麻醉狀態，此時為重要的關鍵時刻，持續監控動物可避免不預期的併發症。建議將動物放置在乾淨、舒適、溫暖、光線陰暗且安靜的區域，例如小型囓齒類動物採用毛巾覆蓋取代墊料，中大型動物移除水瓶或環境豐富化物件。若動物於手術麻醉過程中，採用氣管內管

及呼吸器，手術後應持續觀察動物呼吸的情況，直到動物能自主呼吸為止才能移出呼吸輔助器具。應持續進行手術後的監控與醫療照護紀錄：紀錄項目可包含基本生理數值。特別要注意動物是否有持續流血或脫水的現象，判斷是否應給予輸液補充，傷口的清理、給藥與包紮，體溫的維持(保溫燈或加熱墊)及疼痛管理；紀錄應持續到動物完全甦醒，可自由行動並能飲食飲水為止；故手術後的觀察應維持至少三天，若為中大型手術或動物發生術後的併發症時，應延長觀察的天數。手術後疼痛與發炎現象會依手術的種類而持續不同的時間，未適時舒緩疼痛會讓動物減少活動力，可能導致動物攝食及飲水的慾望，阻礙手術部位的復原，故手術後止痛藥、抗生素、抗發炎藥及其他藥物需持續給予，直到動物能恢復正常活動為止。手術後 7-14 天應移除動物皮膚上的縫線或釘針，中大型動物可在手術後 10 天再評估是否可移除了。應在動物病例上記錄移除縫線的日期，此時可視為動物從手術中完全復原了。

參考文獻與資料來源

1. ACLAM [American College of Laboratory Animal Medicine]. 2001. Position Statement on Rodent Surgery. Available at www.aclam.org/education/guidelines/position_rodentsurgery.html; accessed January 7, 2010.
2. ASR [Academy of Surgical Research]. 2009. Guidelines for training in surgical research with animals. J Invest Surg 22:218-225.
3. AVMA [American Veterinary Medical Association]. 2002. A Report from the American Veterinary Medical Association Animal Air Transportation Study Group. Schaumburg, IL: AVMA.
4. AVMA. 2007. AVMA Guidelines on Euthanasia. Schaumburg, IL: AVMA.
5. FASS [Federation of Animal Science Societies]. 2010. Transport. In: Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching, 3rd ed. Champlain, IL: FASS. p. 54.
6. Field K, Bailey M, Foresman LL, Harris RL, Motzel SL, Rockar RA, Ruble G, Suckow MA. 2007. Medical records for animals used in research, teaching and testing: Public statement from the American College of Laboratory Animal Medicine. ILAR J 48:37-41.

7. Flegal MC, Fox LK, Kuhlman SM. 2009. Principles of anesthesia monitoring: Respiration. J Invest Surg 22:452-454.
8. Hedenqvist P, Roughan JV, Flecknell PA. 2000. Effects of repeated anaesthesia with ketamine/medetomidine and of pre-anaesthetic administration of buprenorphine in rats. Lab Anim 34:207-211.
9. Occupational Medicine 2003;53:371–377 DOI: 10.1093/occmed/kqg117
10. Roughan JV, Flecknell PA. 2000. Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. Pain 90:65-74.
11. Roughan JV, Flecknell PA. 2003. Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats. Eur J Pain 7:397-406.
12. Valverde A, Gunkel CI. 2005. Pain management in horses and farm animals. J Vet Emerg Crit Care 15:295-307.
13. https://www.ors.od.nih.gov/sr/dohs/Documents/III-12%20Laboratory%20Animal%20Allergies.pdf

附件一 中英名詞對照表

A

Abnormal toxicity test 異常毒性試驗 51
Absolute minimum population 最小族群量 121
Acquired immune deficiency syndrome(AIDS)後天免疫缺陷綜合症 18
Actinobacillus pleuropneumoniae 胸膜肺炎放線桿菌 179
Ad hoc 特設專家 10
Age-dependent effect 年齡相依效應 203
Agricultural Technology Research Institute 農業科技研究院 80
Albino 白化 109
Alternative hypothesis 對立假設 194
Alzheimer's disease(AD)阿茲海默症 71
American Institute of Nutrition 美國營養協會 100
American Association for Laboratory Animal Science(AALAS)美國實驗動物科學協會 40
American Veterinary Medical Association (AVMA)美國獸醫師協會 263,273
Amsterdam Treaty 阿姆斯特丹條約 41
An Introduction to Population Genetics Theory 族群遺傳學理論導論 120
Analysis of variance(ANOVA)變異數分析 108
Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS)動植物衛生檢驗署 44
Animal Care Division 動物照護處 44
Animal Care Panel(ACP)動物管理小組 9
Animal Protection Act(APA)動物保護法 48
Animal Technology Laboratories 動物學研究所 80
Animal use protocol 動物實驗計畫書 66,225
Animal Welfare Act (AWA)動物福祉法 44,83,224
Animal Welfare Body(AWB)動物福祉機構 225
Animal Welfare Regulations(AWRs) 動物福祉法規 45,46
Animals Scientific Procedures Act 1986(ASPA)動物法案 1986 43
Anthrax 炭疽 251
Apolipoprotein E(ApoE)載脂蛋白 E 71
Aquatic Animal 水生動物 75
Arenaviridae 沙粒病毒科 253
Arginine 精氨酸 99
Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations (AFLAS)亞洲實驗動物科學協會聯合會 40

Aspiculuris spp.鼠蟯蟲 178
Assessing harms and benefits 損害及利益評估 43
Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC International)國際實驗動物管理評鑑及認證協會 9,224
Atherosclerosis 動脈粥狀硬化 34,71
Attending Veterinarian (AV)首席獸醫 9
Amyloid β(Aβ) β 澱粉蛋白 71

B

Backcrossing heterozygotes 異型合子回交 131
Backcross-intercross 連續回交兼互交 130,131
Bacteria, mycoplasma and fungi 細菌、黴漿菌及真菌 178
Bacterial Artificial Chromosome(BAC)細菌人工染色體 159
Bacterial toxin 細菌毒素 17
Beagle 格魯 71
3,4-Benzopyrene within asphalt 3,4-苯並芘 17
Best Linear Unbiased Prediction(BLUP)最佳線性無偏估測法 109
Binary responses 二項式反應 208
Bioassay 生物檢定 134
Biochip 生物晶片 153
Biological indicator(BI)生物指示劑 181
Biomarker 生物標記 52
Bison 美洲野牛屬 75
Blastocyst injection 囊胚注射 137
Blocking 區集 202,204
Blocking design 區集設計 213,218
Body Condition Score 體態分級 274
Bordetella bronchiseptica 博德氏桿菌 178,179
Bos 牛屬 75
Bottleneck effect 瓶頸效應 149
Brachyspira hyodysenteriae 豬赤痢螺旋菌 179
Brambell Committee 布蘭貝爾委員會 61
Breeding value 育種價 109,156
Brown rat 褐鼠 67
Bubalus 水牛屬 75
Bunyaviridae 本雅病毒科 251

C

Callitrichid 狨猴 77
Campylobacteriosis 曲狀桿菌病 251
Capillary Refilling Time(CRT)微血管回充時間 275
Capra hircus 山羊 74
Carassius auratus 鯽魚 76
Cavitation 肺腔洞 71
Cercopithecine herpesvirus 1 疱疹 B 病毒 254
Chemical carcinogen 化學致癌物 17
Chemical-induced 化學誘導 135
Chimera mouse 嵌合鼠 109
Chinese-Taipei Society of Laboratory Animal Science(CSLAS) 中華實驗動物學會 40
Chromosomal rearrangements 染色體重組 137
Circular pairing system 環形成對配種系統 117
Classical swine fever virus 豬瘟 179
Clean conventional (CL) 清潔級動物 89
Cloned gene 選殖基因 137
Closed colony 閉鎖族群 121,128
Clostridial enterotoxemia 梭菌性腸毒血症 179
Clostridium piliforme 梭狀芽胞桿菌屬之 piliforme 梭菌 279
Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats(CRISPR) 基因編輯技術 110
Coefficient of Inbreeding 近親係數 116,120
Coisogenic strain 突變同源近親品系 131,133
Collaborative Cross(CC) 協同雜交 129
Combined SHIRPA and Dysmorphology(CSD)行為及外觀綜合檢測 159
Comparative pathology 比較病理 76
Conditional mutagenesis 條件誘變 136
Congenic strain 同源近親品系 124,130,133
Conplastic strain 同源粒線體近親品系 132
Consomic strain 同源染色體近親品系 132,133
Contract Research Organization(CRO)合約委託研究機構 13
Convention on Biological Diversity 生物多樣性公約 7
Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora 瀕危野生動植物種國際貿易公約 7
Conventional (CV)普通級動物 30,89

Cortisol 皮質醇 267

D

Declaration of Animal Rights 動物權利宣言 7
Deoxyribonucleic acid(DNA)脱氧核糖核酸 34
Diabetes 糖尿病 17
Diabetes-like syndrome 糖尿病樣徵候群 290
Directed evolution 定向演化 113
Directive 2010/63/EU Of the european parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes 歐盟實驗性或研究用動物保護指令 2010/63/EU 43
Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes 試驗用或其它科學目的用動物保護的委員會指令 86/609/EEC 41
Discrete responses 分離性反應 206
Disease models 疾病模式 135,136
Diversity Outbred stock(DO stock)多樣性遠交種群 129
Dose-escalating design 劑量遞增設計 218
Dose-response design 劑量-反應設計 218,219
Drosophila melanogaster 果蠅 109

E

Ectromelia 肢不全畸形 277
Effective population size 有效族群大小 121
Eimeria stiedae 肝型球蟲 179
Electrostimulation 電刺激 270
Embryo cryopreservation 胚冷凍 119
Embryo transfer 胚胎移植 118
Embryonic stem cells(ES)胚胎幹細胞 136
Encephalitozoon cuniculi 腦炎小胞子蟲 179
Entamoeba spp.阿米巴原蟲 178
Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)酵素免疫結合吸附分析 178
E. perforans、E. magna、E. media 及 E. irresidua 腸道型球蟲 179
Erythrocytic antigens(Ea) 紅血細胞抗原 147
Estimated Breeding Value(EBV)評估育種價值 109
European Conditional Mouse Mutagenesis Program(EuCOMM)歐洲限制性老鼠突變計畫 159
European Convention for the Protection of Animals Kept for Farming Purposes 歐洲

保護經濟動物公約 7
European Convention for the Protection of Pets 歐洲保護寵物公約 7
European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Use for Experimental and Other Scientific Purposes)(European Agreement (ETS 123))歐洲使用脊椎動物進行試驗和其他科學用途保護公約 41
European Food Safety Authority(EFSA)歐洲食品安全局 42
European Pharmacopoeia 歐洲藥典 51
Euthanasia 安樂死 273
Exhaust Air Dust Testing(EAD)排氣粉塵檢測法 282

F

Factorial design 多因子設計 204
False positive 偽陽性 198
Farm Security Act 農場安全法案 282
Fat 脂肪 101
Federation for Laboratory Animal Science Associations(FELASA)歐洲實驗動物科學協會聯合會 40
Fetal Bovine Serum(FBS)胎牛血清 52
Food and Agriculture Organization of the United Nations(FAO)聯合國糧食及農業組織 80
Foot and mouth disease virus 口蹄疫病毒 179
Formalin 福馬林 255
Formosan macaque 臺灣彌猴 67
Foundation Colony(FC)種原族群 115-117,121
Founder effect 創始者效應 149,150
Full-sib mating 全同胞近親繁殖

G

Gene flow 基因流動 114
Gene flow／Migration 基因流動/遷移 148
Gene knockout 基因剔除 65,108
Gene targeting 基因標靶 135,136
Genetic Algorithm(GA) 遺傳演算法 113
Genetic diversity 基因多樣性 111,113
Genetic drift 基因漂變 79,115,148
Genetic engineering 基因工程 109,136
Genetic fingerprinting 遺傳指紋圖譜 145
Genetic Quality Control Program(GQC)控制遺傳計畫 144

Genetically heterogeneous 基因異質性 128
Genetics 遺傳學 75
Genome-edited 基因組編輯 135
Genotype 遺傳型 134
Germ Free (GF)無菌 27,30,89
Germ line 生殖細胞系 135
Germline genome 生殖細胞系基因組 136
Giardia spp.梨形鞭毛蟲 178
Gibbon 長臂猿 77
Glycine 甘胺酸 103
Gnotobiotic (GN)已知菌動物 27,30,89
Gnotobiotic animals(GA)特定病原菌動物 30
Good Laboratory Practice(GLP)實驗室操作規範 240
Graph of the pedigree 系譜圖 120
Grip Strength 拉力測試 160
Guenon 長尾猴 77
Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching 經濟動物指南 10
Guide for the Care and Use of Laboratory Animals(Guide)實驗動物管理與使用指南 9,10,47,86,87,224
Guinea pig 天竺鼠、豚鼠 5,24,69

H

Hamster 倉鼠 70,95
Hantavirus 漢他病毒 178,251
Health Research Extension Act(HREA)健康研究擴充法 45
Heat stress 熱緊迫 93
Helicobacter spp. 螺旋桿菌 178
Heterogeneic animals 異質動物 29
Heterozygote 異型合子 120,134
High resolution genetic mapping 高分辨率遺傳圖譜 129
High throughput screening(HTS) 高通量篩選 61
High-density lipoprotein(HDL)密度脂蛋白 187
High-Efficiency Particulate Air(HEPA)高效率空氣微粒 28
Histidine 組氨酸 99
Histocompatibility 組織相容性 69,130
Hemolytic complement；Hc-formerly C5 溶血補體 148
Home Cage 飼養籠內行為檢測 159

Homologous recombination 同源重組 135
Homozygosity 純合性 130,134
Human Leukocyte Antigen(HLA)人體白血球抗原 147
Humane endpoint 人道實驗終止時機 45,272
Human-specific genes 人類特異性基因 136
Hybrid Strain 雜交系群 134
Hybrid vigor 雜交優勢 112,134
Hybridoma technique 雜交瘤技術 17

I

IgE 免疫球蛋白 E 258,261
Immunology 免疫 70
Immunotherapy 免疫療法 17
In Vitro Fertilization(IVF)體外人工受精 118
Inbred strain mice 近交系小鼠 5,22
Inbreeding depression 近親衰退 121,130
Inbreeding 近親繁殖 108,114,132
Incipient congenic 初期同源近親品系 131
Independent Ventilated Cage(IVC)隔離飼育盒 92
Indirect immunofluorescense assay(IFA)間接免疫螢光法 282
Institute for Laboratory Animal Research(ILAR)實驗動物研究院 9
Institutional Animal Care Use Committee(IACUC)機構動物照護及使用委員會 9
Institutional Officer(IO) 機構負責人 9
Institutional Review Board(IRB) 人體實驗委員會 9
Intercrossing heterozygotes 異型合子互交 131
International Committee on Laboratory Animal(ICLA) 國際實驗動物委員會 7,40
International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice 國際小鼠標準化遺傳命名委員會 5
International Genetic Standardization(IGS)國際遺傳標準化計畫 152
International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals 動物生物醫學研究的國際指導原則 8
International Mouse Strain Resource(IMSR)國際小鼠品系資料庫 158
International Organization for Standardization(ISO)國際標準化組織 11
Intra-Cytoplasmic Sperm Injection(ICSI)卵細胞質內單一精蟲顯微注射 119
Isogenecity 同一性 130
Isogenic animals 同基因動物 29
Isolator 隔離包 97
Isoleucine 異白氨酸 99

Isozymes 同功異構酵素 146
International Committee on Laboratory Animal(ICLA)國際實驗動物委員會 7,40
Intravenous injection 靜脈注射 208

J

Jordanella floridae 喬氏鱂 76

K

Kilham rat virus 克氏大鼠病毒 178,277
Korean Center for the Validation of Alternative Methods(KoCVAM)韓國替代方法驗證中心 48

L

Laboratory Animal Act(LAA)實驗動物法 48
Landrace swine 藍瑞斯豬 73
Lanyu pig 蘭嶼豬 67,73,78
Lassa fever 賴薩熱 254
Law for the Humane Treatment and Management of Animals 人道處置與管理動物法 47
Lee-Song Pig 李宋豬 73
Lepomis macrochirus 藍鰓太陽魚 76
Leptospira 鉤端螺旋體 69
Leucine 白氨酸 99
Linoleic acid 亞麻仁油酸 103
Lisbon Treaty 里斯本條約 41
Lymphocytic Choriomeningitis Virus(LCMV)淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒 253,277
Lymphocytic choriomeningitis(LCM)淋巴球性脈絡叢腦膜炎 253
Lysine 離氨酸 99

M

Macaque 學名為 Macacamulatta 獼猴 254,77
Mammalia 哺乳動物綱 22
Martin's Act 馬丁法案 38
Mendel's law 孟德爾定律 5
Mesocricetus auratus 敘利亞倉鼠 70
Methionine 甲硫氨酸 99
Minimal Disease(MD)最少疾病 89,13
Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs(MAFRA)農業、食品和農村事務部

48
Ministry of Food and Drug Safety(MFDS)食品藥品安全部 48
Monoclonal antibodies 單株抗體 17
MRI 磁振造影 201,202
Muridae 鼠科 68
Mycobacterium tuberculosis 肺結核病 17,256
Myeloma cells 骨髓瘤細胞 17

N

Naïve control 無邪對照 212
National Academy of Sciences 國家科學院 43
National Institute of Food and Drug Safety Evaluation (NIFDS)食品藥品安全綜合研究所內 48
National Institute of Health(NIH)國家衛生研究院 9
Neoplasm 腫瘤 76
Nested factor 嵌套因子 216
Nested 嵌套型 213-216
New Zealand White 紐西蘭大白兔 70
Nicotine 尼古丁 203
Nominal responses 定義式反應 207
Non-agouti 非野鼠色(灰色) 5
Non-Homologous End Joining(NHEJ)非同源末端接合 139
Non-human primates(NHP)非人類靈長類動物，我國動物保護法用詞為「猿猴」 30
Non-steroid antiinflammatory drugs(NSAIDs)非類固醇類抗發炎症藥物 269
Normal distribution 常態分佈 196,199
Null hypothesis 虛無假設 194
Null mutations 無效突變 137

O

Oncorhynchus nerka 紅鮭 76
One-sided test 單尾檢定 194
Open Field 開放空間移動軌跡 159
Ordinal responses 排序式反應 207
Oreochromis mossambicus 非洲鯽魚或稱吳郭魚 76
Oryctolagus cuniculus 歐洲穴兔 70
Outbred stock 遠交種群 111,116,120,121,128,134,140,143,152
Outbred strain 遠交系 29

Ovis aries 綿羊 74

P

Pain Test - Hot Plate 冷熱痛覺測試 160
Panel on Animal Health and Welfare(AHAW)動物健康和福祉工作組 42
Papio 狒狒 77
Paramyxoviridae 副黏液病毒屬 277
Parasitosis 寄生蟲 178
Parental lines 親代系 129
Parent-offspring mating 親子連續配種 124
Parkinson ' s disease 帕金森病 18
Pasteurella multocida 巴斯德桿菌 179
Pasteurella pestis 鼠疫桿菌 69
Patented Genetic Stability Program(GSP)專利的遺傳穩定程序 151
Pedigree Expansion Colony(PEC)系譜擴張族群 115
Performance standards 效能標準 65,245
Peyer ' s Patch 派亞氏淋巴叢 276
Phenotypes 表現型 112
Phenylalanine 苯丙氨酸 99
Photoperiod 光照週期 94
Pimephale spromelas 胖頭鱥 76
Pinworms 蟯蟲 281
Plasmids 質體 159
Pneumonia virus of mice(PVM)小鼠肺炎病毒 178,277
Pneumovirus 肺病毒 277
Production Colony(PC)／Multiple Colony(MC)生產族群 115
Poiley rotational breeding system 旋轉系統 116
Point mutations 點突變 137
Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals,PHS Policy 人道關懷和實驗動物使用政策，PHS 政策 43,46
Polymerase chain reaction(PCR)聚合酶鏈反應 281
Pongidae 猩猩 77
Positive Reinforcement Training(PRT)正向增強訓練 270
Prakinsonism 巴金森氏症 71
Praxiology 行為學 76
Preputial gland 包皮腺 279
Progenitor strain 祖代的近親品系 132
Progeny test 後裔檢定 108

Pronuclear microinjection 原核顯微注射 135
Protein 蛋白質 101
Pseudonovibos 旋角牛屬 75
Pseudorabies virus 假性狂犬病毒 179
Pseudoryx 中南大羚屬 75
Pseuodomona spp. 綠膿桿菌 179
Public Health Service(PHS)公共衛生服務部 43
Pyrogen 熱原 70

Q

Quantitative Trait Locus(QTLs)數量性狀基因座 131

R

Rabies virus 狂犬病病毒 255
Radio Frequency Identification(RFID)無線射頻 153
Ramsar Convention 拉姆薩爾公約 7
Rat Parvovirus 大鼠小病毒，又稱克氏大鼠病毒 Kilham rat virus 277
Rat Theiloviru 大鼠腦脊髓炎病毒 178
Recombinant Inbred strain(RI)重組近親品系 29,129,132
Reduction 減量 6,27,35,39,50,187,229
Refinement 精緻化 6,27,35,39,50,187,229
Rejection region 拒絕區 197,199
Reovirus 3 里奧病毒 178
Repeated backcrossing 連續回交 130-132
Repeated measures design 重複量測設計 213,218,219
Replacement 取代 6,27,35,39,50,187,229
Replacement 替代、Reduction 減量、Refinement 精緻化-3Rs 原則 27,39
Reporter genes 報導基因 136
Research and Design(R&D)研發 34
Rhabdovirida 彈狀病毒科 255
Rhesus monkey 恆河猴 77
Rodent Model Resource Cente(RMRC)國家實驗鼠種原庫 12,158
Rodent 囓齒類 12,22
Rotarod 跑步測試 160
Rotation system 旋轉系統 116
Rotavirus 輪狀病毒、大鼠輪狀病毒 179,278
Royal Society for the Prevention of Cruelty Animals(RSPCA)英國防止虐待動物協會 39

S

Salmo gairdneri 虹鱒 76
Salmo salar 大西洋鮭 76
Salmonella 沙門氏桿菌 69
Salvelinus fontinalis 河鱒 76
Sarcoptes scabiei 兔子疥蟲 179
Scatterplot 散布圖 189
Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare (SCAHAW)動物健康和福祉科學委員會 42
Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER)健康和環境風險科學委員會 42
SDAV 大鼠唾液腺淚腺炎病毒 178
Sendai virus 仙台病毒 276
Sham control 偽、假處理對照組 212
Short tandem repeats(STRs)短串聯重複序列 145
Signal-noise ratio 信噪比 192
Significance level 顯著水平 196
Single Nucleotide Polymorphism(SNP)單核苷酸多態性 145
Specific locus 特定基因座 136
Specific Pathogen Free(SPF)無特定病原 12,89
Spectrum 光譜 94
Sperm cryopreservation 精子冷凍 119
Spider monkey 蜘蛛猴 77
Spironucleus spp.六鞭毛蟲 178
Squirrel monkey 松鼠猴 77
Standard deviation(SD)標準差 209
Standard error (SEM)標準誤差 209
Standard Operating Procedures(SOP)標準作業程序 9
Staphylococcal infection 葡萄球菌感染 279
Staphylococcus aureus 金黃色葡萄球菌 279
Statistical methodology 統計學方法 186
Statistics 統計學 186
Streptococcus dermatitis 皮炎鏈球菌 279
Streptococcus pneumoniae 肺炎鏈球菌 279
Subpopulation 亞群組 189
Substrain 亞種 142
Syncerus 非洲水牛屬 75

Syphacia muris 大鼠蟯蟲 178,281
Syphacia obvelata 小鼠蟯蟲

T

Taiwan Accreditation Foundation(TAF)全國認證基金會 240
Tarsier 眼鏡猴 77
Tau protein　tau 蛋白 71
Terminal 採集終末 187
Thalidomide 沙利度胺 18
The American College of Laboratory Animal Medicine(ACLAM)美國實驗動物醫學院 40
The European College of Laboratory Animal Medicine(ECLAM)歐洲實驗動物醫學院 38
The International Association of Colleges of Laboratory Animal Medicine(IACLAM)國際實驗動物專科學院協會 40
The Principles of Humane Experimental Technique 人道實驗技術原理 39
The Universities Federation for Animal Welfare(UFAW)動物福祉大學聯盟 39
Threonine 蘇氨酸 99
Tick 壁蝨 251
TMEV 小鼠腦脊髓炎病毒 178
Totipotent stem cell 全能性幹細胞 136
Transgenesis 轉基因模式 135
Tribromethanol;tribrom-ethyl alcohol；Avertin 三溴乙醇 289
Tryptophan 色氨酸 99
Tularemia 土拉倫斯病 179
Two-sided test 雙尾檢定 194,197
Tyrosine 酪胺酸 100
Tyzzer ' s disease 泰瑞氏疾病 280

U

United States Department of Agriculture(USDA)美國農業部 5,268
Unpaired t test 非配對 t 檢定 187,196

V

Valine 纈氨酸 99
Vertebrata 脊椎動物門 22
Vibrio cholera 霍亂弧菌 69
Viral hemorrhagic disease 病毒性出血病 179

Vitrification 玻璃化 119
Volatile Fatty Acid(VFA)揮發性脂肪酸 104

W

X

Xenotransplantation 異種器官移植 19

Y

Z

Zinc-Finger Nucleases(ZFN)鋅指核酸酶 138,139
Zoonosis 人畜共通傳染病 66

107 年實驗動物科學(基礎篇)編審小組

單位	姓名
中央研究院生物醫學科學研究所	陳燕輝主任
中興大學獸醫學院	張照勤榮譽特聘教授兼獸醫學院院長
行政院農業委員會畜牧處動物保護科	江文全科長、翁瑋琤技正
花蓮慈濟醫院醫學研究部	戴元基部長**(總編召集人)**
亞洲大學獸醫學系	黃思偉助理教授
高雄長庚紀念醫院醫學研究部/實驗動物中心	王逢興 教授/實驗動物中心主任、 林宛青 研究助理技術師、 徐慧纓 研究助理技術師、 蔡雅鈴 研究助理技術師、 鄭玉光 資深執業獸醫師
國立臺灣大學動物科學技術學系	王佩華教授、宋永義名譽教授
國防醫學院動物中心	方美佐主任、李珈毓獸醫師
國家實驗研究院實驗動物中心	張維正博士、吳建男獸醫師 林維楨技術師
國家衛生研究院生技與藥物研究所	陳炯東研究員兼所長**(編審小組主席)**
國家衛生研究院實驗動物中心	吳欣穎獸醫師、莊子林獸醫師、 林雅玲獸醫師
基隆長庚紀念醫院實驗動物中心	賴政分獸醫師
進階生物科技(股)公司	洪昭竹博士
慈濟大學實驗動物中心	王明升主任
樂斯科生物科技(股)公司	陳振忠董事長、張鐳耀博士