國立中央大學動物實驗申請表

「本表請留存於本校實驗動物照護及使用委員會備查，毋須報送農委會；惟如使用猿猴、犬、貓進行科學應用時，應提供審核通過之申請表影本列為年度監督報告之附件。」

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 一、計畫申請人： 職稱： 聯絡電話：  二、單位： 實驗地點：  三、計畫/課程/試驗名稱：  類型：□基礎研究 □應用研究 □產品上市前測試 □教學訓練  □製造生物製劑 □其他類別\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  種類：□醫學研究類 □藥物及疫苗類 □健康食品類 □農業研究類  □教學訓練類 □其他類別  四、經費來源：□國科會 □教育部 □其他單位\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ □自籌  五、執行期限： 年 月 至 年 月 (請填寫起訖年月，最長期限5年)  六、是否為跨機構合作計畫？ □否 □是。  ※確認執行後，請另附國立中央大學動物科學應用機構間動物試驗計畫聲明書一式三份。 | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 七、負責進行動物實驗之相關人員資料：   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | 姓名 | 職稱 | 參與實驗期限 | 通過動物實驗相關技術課程名稱及日期 | 實驗動物操作經驗年資 | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |   ※請檢附國立中央大學動物實驗計畫申請人教育訓練計畫書，包括基礎操作技能、實驗室專門技術技能及安樂死等項目。 | 委員一  □確認  □需複審  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 八、實驗所需之動物：  ※多年期計畫，請採分年度列述方式填寫，一年期計畫但有跨年度執行者，以兩年計。   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 分年度列述 | 動物別/性別/品系*a* /週齡或重量*b* | 使用量 | 動物來源*c* | 動物飼養場所*d* | 是否需要繁殖*e* | |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |   註a：保育類野生動物請加註，並另依野生動物保育法相關規定辦理。  註b：請說明動物週齡或重量，可以寫出需求範圍，例如週齡6~8週(或200-300 gm)。  註c：1.動物來源可能為國內外合法繁殖場(例如國家實驗動物中心，樂斯科生物科技有限公司，美國JAX實驗室…等)、其他國內外研究機構之轉讓與贈與(例如美國或歐洲的大學，EMMA…等)、小型私人繁殖場及野外捕捉等，請說明動物來源，再由照護委員會評估適當性與合法性。  2.自野外捕捉之動物請加註，並另說明來源地區、隔離檢疫方式及隔離期間；取自民間市場者，必要時須比照辦理。  **註d：如動物飼養於非本機構之其他場所，須提供該場所所屬機構名稱、地址及該場所核准營運之證明文件(租借場地進行)或審核通過之動物實驗申請表(委託或合作)。**  **註e：如需繁殖「實驗動物(指供作科學應用目的使用者)」，請填寫附錄一。** | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 九、動物飼養： □ 由動物中心專人負責  □ 由託養場所負責  □ 由實驗室人員負責  如由實驗室人員負責，請說明其對動物飼養之背景與訓練：   |  |  | | --- | --- | | 實驗室飼養人員姓名 | 動物飼養背景與訓練 | |  |  | |  |  | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 十、請簡述本研究之目的： | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 十一、請以動物實驗應用3Rs之替代及減量原則，說明動物實驗試驗設計、實驗動物需求、動物種別及數量之必要性：  ※3R 原則：減量( Reduction )、取代( Replacement )、精緻化( Refinement )  ※請優先至「非動物性替代方法資訊網」<https://taat.nhri.edu.tw/> 查詢是否有以驗證替代方法，並優先建議使用之。  （一）活體動物試驗之必要性，以及選擇此動物種別的原因：   * 1.使用活體動物試驗之必要性： * (必須陳述目前確實沒有替代方案或者該實驗必須在活體動物(如腫瘤試驗)方能進行或者已利用細胞培養、文獻探討等進行先期試驗，後期以活體動物進行應證或者以光學影像技術、體外實驗技術如類器官或器官晶片等技術減量動物使用等。) * 2.動物別選擇 * (必須說明選擇該物種的原因及理由。)   （二）參考文獻(請附註參考文獻來源或相關資料，以提供審核委員了解。)：  ※參考資料：  1.[農委會動物保護資訊網-實驗動物管理](https://www.moa.gov.tw/ws.php?id=5698)  2.[Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition](https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf)  3.[實驗動物照護及使用指引](https://animal.moa.gov.tw/download/file/181205-1.pdf)  4.[實驗動物技術人員訓練教材(第一級)](https://animal.moa.gov.tw/Frontend/Know/Detail/LT00000284?parentID=Tab0000002)  ※法源依據：  1.動物保護法第三條第三項(實驗動物的定義)  2.動物保護法第三條第四項(科學應用的定義)  3.動物保護法第十五條(科學應用中減量和精緻化)  4.動物保護法第十七條(人道終點判斷)  5.國立中央大學實驗動物照護及使用委員會設置辦法第七條  6.國立中央大學實驗動物照護及使用委員會設置辦法第八條  （三）說明動物實驗試驗設計(請詳述動物分組方法、每組使用動物數量等)：  實驗設計內容必須包含組數及每組隻數需求理由說明，每組別中隻數若不同，也請說明。  操作實驗次數=整個實驗過程操作完成X重複次數。  所有組別的數量總和=實驗所需之動物總數。  （四）請在以下表格統整動物實驗試驗設計動物分組及總使用隻數：  ※多年期計畫，請採分年度列述方式填寫，一年期計畫但有跨年度執行者，以兩年計。   |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 實驗設計項目 | 實驗分組/處理 | 性別 | 動物別/  品系 | 組數/  採樣點 | 每組隻數 | 操作實驗次數 | 數量 | | 1 |  |  |  |  |  |  |  | | 2 |  |  |  |  |  |  |  | | 3 |  |  |  |  |  |  |  | | 4 |  |  |  |  |  |  |  | | 5 |  |  |  |  |  |  |  | | 總使用隻數 | | | | | | |  | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 十二、請以實驗動物應用3Rs之精緻化原則，說明實驗中所進行之動物實驗內容：  （一）實驗物質之投予、採樣方法及其頻率：  ※實驗內容的陳述(包括給藥、投予、採血、試驗物質說明、手術等)必須和實驗設計內容相符。  （二）動物之保定、禁食、禁水、限制行動(如代謝籠、跑步機、行為實驗)的方法及時間：  （三）麻醉(鎮靜)方法、劑量、投藥、手術方式與麻醉(手術)後的照護：  （四）請評估本實驗(包括非外科手術之實驗)對動物造成的緊迫及疼痛程度，並簡述如何減輕動物緊迫、疼痛及人道終點評估(例如：使用鎮靜劑或止痛劑、添加環境豐富化物件等，並依疼痛標準級別與實驗目的，描述動物疼痛處理方式)：   1. 緊迫及疼痛等級：   □等級A：輕微疼痛但不需用藥緩解。  □等級B：短時間的輕微緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解。  □等級C：中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解。  □等級D：明顯疼痛但沒有給/止痛劑/麻醉劑/抗生素   1. 請說明實驗引起疼痛之可能原因： 2. 如何使動物減輕緊迫及疼痛：   （五）實驗預期結束之時機，以及動物出現何種異常與痛苦症狀時提前人道終止實驗：  □體重減輕 □喪失食慾 □虛弱(無法進食或飲水) □垂死/瀕死  □感染(包括細菌/病毒感染) □腫瘤生成終點評估  □出現器官嚴重喪失功能的臨床症狀且治療無效或經獸醫師判斷預後不佳  （六）請述明因實驗需求而犧牲的處置方式：  □CO2 □腹腔注射：藥劑\_\_\_\_\_\_\_\_、劑量\_\_\_\_\_\_\_\_  □麻醉後放血 □麻醉後靜脈注射KCl(1-2 meq/kg)  □麻醉後斷頸 □麻醉後頸椎脫臼  □無，請續填項目十三。 | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 十三、請說明實驗結束後動物之處置方式（如復原處置、安樂死、屍體處理方法、再利用或轉讓等；若為再利用或轉讓之實驗動物，請參考「國立中央大學實驗動物再利用或轉讓規範及其監督機制」及填寫「國立中央大學實驗動物轉讓申請書」）：  ※因實驗需求而犧牲的處置不再此限。  ※以動物別為基準，若同一種動物別使用超過兩種以上安樂死方式，需提出說明。  ※若安樂死方式為腹腔注射或靜脈注射，需填寫使用藥物種類及劑量。  ※實驗做完如果要額外練習，請另外填寫教育訓練用實驗動物申請書。   1. 有關實驗所使用的動物隻數及後衍生之生物醫療廢棄物已考量並符合減量之3R精神，妥適紀錄 數量並備查。 2. 衍生之生物醫療廢棄物及動物屍體貯存清運方法依照「事業廢棄物貯存清除處理方法及設施標準」並交由持合格證照的委外廠商協助處理。 3. 動物別：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_   □復原處置，請說明處置方式：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  □再利用或轉讓，請填寫「國立中央大學實驗動物轉讓申請書」。  □安樂死，請勾選下表選用適合且合法方式：  ※請參閱本校「實驗動物安樂死之標準作業流程」  □CO2 □腹腔注射：藥劑\_\_\_\_\_\_\_\_、劑量\_\_\_\_\_\_\_\_  □麻醉後放血 □麻醉後靜脈注射KCl(1-2 meq/kg)  □麻醉後斷頸 □麻醉後頸椎脫臼  □其他\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  請填寫以下資料：   |  |  |  | | --- | --- | --- | | 操作地點 | 操作人姓名 | 訓練紀錄及通過時間 | |  |  |  | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| 十四、有無進行危險性實驗，如生物危險（含感染性物質、致癌藥物）、放射線及化學危險（含毒化物）實驗？ □ 無 □有，請填寫下列事項：  （一）實驗之危險性屬於 □生物危險 □放射線 □毒性化學危險  1、進行危險物品實驗施用之方法、途徑及場所：  2、針對實驗人員、實驗動物以及飼養環境所採行之保護措施：  3、實驗廢棄物與屍體之處理方式：  4、實驗操作人員應先完成相關職業健康和安全相關訓練及證照資格：  （二）如屬生物危險實驗，請陳述：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  是否有生物安全委員會之核准資料： □ 無 □有  （三）如屬放射線或毒性化學危險實驗，請說明本案向主管機關之申請狀況：  （放射線物質實驗須經行政院原子能委員會認可；毒性化學實驗須經行政院環境保護署認可。）  □ 尚未申請。  □ 已申請，審核中。  □ 通過認可。  （四）是否於實驗進行時，使用非醫藥級物質於實驗動物身上，例如金屬合金、塑料品、化學品等試驗物質，需填報說明：  □ 無  □ 有，請說明試驗物質之資訊：   |  |  | | --- | --- | | 名稱 |  | | 成分 |  | | 來源 |  | | 用途 |  | | 特徵描述 |  | | 相關證明請附上CoA或SDS |  | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| **申請人保證以上所填資料完全屬實，並確認此申請案之執行與運作符合 「動物保護法」及相關法規之規定。**  **(若有申請補助計畫需檢附「申請動物實驗倫理3R說明」時，請填寫附錄二)**  申請人簽名： 日期：  單位主管簽名： 日期： | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| **附錄一(如有繁殖實驗動物時，請填寫本表。)**  **實驗動物繁殖表**  **一、請說明本研究計畫須繁殖動物的理由：**  **二、列舉所有需繁殖的動物品種與品系、數量等：**   |  |  |  | | --- | --- | --- | | 繁殖動物總量： | | 使用於實驗的子代數量 | | 品種/品系： | |  | | 種原數量： | 子代數量： |  | | 品種/品系： | |  | | 種原數量： | 子代數量： |  | | 品種/品系： | |  | | 種原數量： | 子代數量： |  |   **三、動物繁殖之負責單位：**  □ 由動物中心專人負責  □ 由實驗室人員負責，請說明其對動物飼養之背景與訓練：   |  |  | | --- | --- | | 負責繁殖人員姓名 | 動物繁殖飼養背景與訓練 | |  |  | |  |  |   **四、請說明種原動物與子代的淘汰策略：**  **五、未使用於實驗的動物之處置方法：**  □種原：  □子代：  **六、是否為基因改造動物?**  □否  □是：請填寫下列問題：  (一)請說明動物是否有任何特殊表現型或先天性異常?  □否  □是：請說明：  (二)是否需特殊照養?  □否  □是：請說明：  (三)請說明篩選基因用採樣方法與採樣時間： | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| **附錄二(若有申請補助計畫需檢附3R說明時，請填寫本說明。)**  **動物實驗人道管理替代、減量及精緻化(3R)說明**  本研究計畫涉及動物實驗，已考量「替代（Replace）」、「減量（Reduce）」及「精緻化（Refine）」之3R精神，將實驗設計最佳化，並說明如下：  **一、3R原則：**  □已評估且利用替代方案，請依以下項目選擇並說明：  □利用電腦模擬/模式  □利用無脊椎動物/低等動物  □利用細胞培養/組織培養  □利用文獻比較  □利用動物模型或模擬模型  □利用體外實驗技術  □其他：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  若有勾選以上項目，請說明：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  □經本人評估後，確無其他替代方案可利用。  □考量減量-本實驗計畫已經本人及機構內「實驗動物照護及使用委員會（或小組）」詳實審查，已使用最少數量動物。  □本實驗計畫已經本人及機構內「實驗動物照護及使用委員會（或小組）」詳實審查，已做到精緻化，或動物福利最佳化。包含：  □已考慮並要求執行動物疼痛評估  □已考慮並要求執行適當減輕動物痛苦方式（如：□麻醉劑、□止痛劑、□設定人道安樂死時機）  □其他(請說明)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿  **二、教育訓練：**為促進3R精神之落實，本研究實際負責進行動物實驗之相關人員之教育與訓練經歷：  □實驗動物人道管理(例如：動物福利、3R原則)  □實驗專業技術訓練、環境及流程改善  □其他(請說明) ：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿  **三、使用動物來源：**為確保本研究計畫實驗品質與效益，本實驗之動物來源為：  □AAALAC認證繁殖機構＿＿＿＿＿＿＿＿  □其他繁殖機構＿＿＿＿＿＿＿＿(請註明名稱及地址等)  □其他（請說明）\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  **四、監督機制：**為確保實驗品質與效益，本研究計畫相關動物實驗之監督機制為：  ■「實驗動物照護及使用委員會(或小組)」，隸屬機構層級\_\_校\_\_  ■主任委員職稱\_\_副校長\_\_\_\_\_  ■已設置專責專職獸醫師，並參與計畫審查及動物照護與管理  ■計畫審查已包括外部委員 | | 委員一  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_  委員二  □確認  □需複審  \_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **附錄三(若有單獨飼養、重複次數過多、使用氣體麻醉劑、自行泡製非藥物等級的化合物及安樂死方式過多者，請填寫本說明。)**  **一、動物單獨飼養持續超過1個月者：**  ※必須提出環境豐富化措施如提供玩具、迷宮或隧道等輔助器材及因應對策，若有其他需求，請提出說明。  **二、動物實驗重複次數超過3次者：**  ※若設計同一隻動物做相同實驗三次以上，請說明原因和理由，並提出科學的正當性說明。  **三、同一計畫內容，設計動物實施安樂死的方式超過2種者：**  ※請說明原因和理由，並提出科學的正當性說明。  **四、若實驗中有使用氣體麻醉劑者，請說明操作場所和操作方式：**  ※包括操作地點、人員安全、氣麻機如何操作和紀錄。如使用Isoflurane時，在抽氣櫃中操作，氣麻機配有廢氣吸收罐/秤重紀錄等。  **五、若實驗中有使用自行泡製的非醫藥等級的化合物，請說明使用理由和泡製方式：**  ※包括滅菌方式、pH值、保存方式、濃度、使用期限等。 | |  |
| **附錄四(若有進行外科手術時，請填寫本說明。)**  **一、外科程序**  □非存活性 (請續填二~五項)  □存活性的 (請續填二~十項)  二、動物品系：嚙齒類(小鼠)，品系\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  三、手術名稱、請描述手術過程，應包括術前準備、手術過程、術中監控、臟器或皮膚縫合過程及縫線材質、術後照護等：  四、請說明本次手術所造成的疼痛等級為何?  □等級A：輕微疼痛但不需用藥緩解。  □等級B：短時間的輕微緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解。  □等級C：中等至嚴重程度的緊迫或疼痛，需給予適當的藥物緩解。  □等級D：明顯疼痛但沒有給/止痛劑/麻醉劑/抗生素  五、進行手術地點、人員資訊及相關訓練和經驗：   |  |  |  | | --- | --- | --- | | 地點 | 操作人姓名 | 此次手術內容或麻醉相關訓練和經驗  (檢附相關教育訓練計畫書及通過證明) | |  |  |  |   六、進行存活性手術時，請描述無菌操作，包括器械的滅菌方式，外科切口/場所準備等：  七、麻醉劑的使用：  1.請提供藥物名稱、投予劑量、注射途徑和頻率：  2.若有使用其他藥物，如在手術過程中使用止痛劑、鎮靜劑、抗生素等或者支持藥物，請提供藥物名稱、投予劑量、注射途徑和頻率：  八、麻醉、手術和術後照護的紀錄：  ※所有動物經歷麻醉或手術過程必須有一致性的紀錄和有用的詳細紀錄包括麻醉的資料、侵入性手術的監控紀錄(麻醉部分必須提供每15分鐘的監控紀錄)及術後照護(請提供術後3天的觀察紀錄)等。  九、手術後，動物將存活多久時間?    十、動物將進行超過一次的存活性手術嗎?  □否  □是，請先評估對該動物福祉的影響並提供合理的科學正當性說明。 | |  |

審查結果（審查委員1）

□ 照案通過

□ 應改善後複審

□ 不通過

須改善或不通過之審查意見：

評 審 人 簽 章： 日期：

審查結果（審查委員2）

□ 照案通過

□ 應改善後複審

□ 不通過

須改善或不通過之審查意見：

評審人簽章： 日期：

國立中央大學

實驗動物照護及使用委員會審查同意書

Affidavit of Approval of Animal Use Protocol

National Central University

同意書編號：

計畫主持人(PI)： 職 稱：

單 位：

飼 養 地 點 ： 應用地點：

計畫名稱：

本計畫之「動物實驗申請表」業經實驗動物照護及使用委員會審查通過。

本計畫預定飼養應用之動物如下：

※多年期計畫，請採分年度列述方式填寫，一年期計畫但有跨年度執行者，以兩年計。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分年度列述 | 動物別/性別/品系/週齡或重量 | 數量 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

The animal use protocol listed below has been reviewed and approved by the Institutional Animal Care and Use Committee（IACUC）

Protocol Title：

IACUC Approval No：

Period of Protocol： Valid From:  **/ /**  To:  **/ /**  （mm/dd/yyyy）

Principal Investigator（PI）：

實驗動物照護及使用委員會主任委員

IACUC Chairman Date

**國立中央大學實驗動物照護及使用委員會**

**動物實驗申請審查表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **編號** (由本委員會填寫)**：** | | | | | | | |
| **計畫主持人** (單位、姓名、職稱) **：** | | | | | | | |
| **計畫名稱：** | | | | | | | |
| **實驗地點： 聯絡電話：** | | | | | | | |
| (以下由本委員會填寫) | | | | | | | |
| **收案日期** |  | | | **收件人**  **(請送至生科系葉如芳小姐)** |  | | |
| **審查委員1** | **□綦振瀛**  **□楊鎮華**  **□江康鈺**  **□張健揚** | | **□王健家**  **□黃佳瑜**  **□簡汎清** | **□胡威文**  **□蔡章仁**  **□吳宗遠** | **初審資料送出日期** | |  |
| **複審資料送出日期** | |  |
| **審查委員2** | **□綦振瀛**  **□楊鎮華**  **□江康鈺**  **□張健揚** | | **□王健家**  **□黃佳瑜**  **□簡汎清** | **□胡威文**  **□蔡章仁**  **□吳宗遠** | **初審資料送出日期** | |  |
| **複審資料送出日期** | |  |
| **IACUC通知申請人初審意見日期** | |  | | **申請人回覆初審意見遞交修改後申請表日期** | |  | |
| **審查通過日期** |  | | | **IACUC送出證明日期** | |  | |
| **備 註** | **IACUC審查原則上應於一個月內完成，包括下列各項審查：**  **(1) 獸醫師、行政秘書審查（2工作天）**  **(2) 初審（7~10工作天）、複審（3~5工作天）**  **(3) 全體IACUC委員複審（2~3工作天）** | | | | | | |



**國立中央大學實驗動物照護及使用委員會**

**動物實驗申請表送審收件證明**

計畫申請人：

單位： 職稱：

計畫名稱：

送件日期：

系所(院)核章：

**茲證明上述計畫案，本校實驗動物照護及使用委員會業已收到所送審之動物實驗申請表，目前尚在審查中，特核發此證明。**

國立中央大學實驗動物照護及使用委員會

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_