

Fig. 1

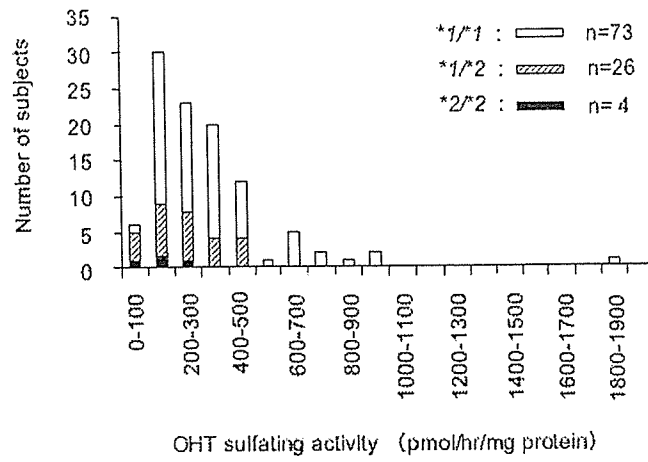


Fig. 2

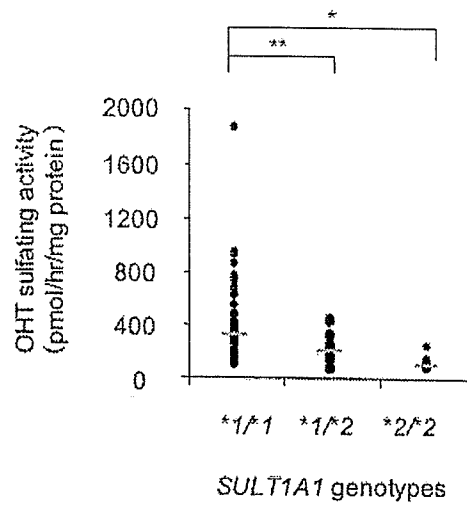


Fig. 3

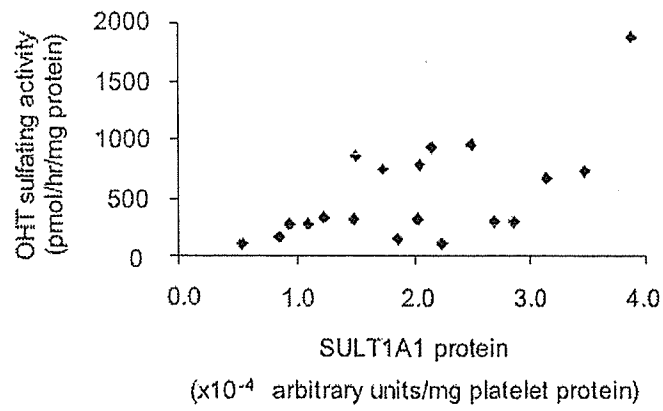
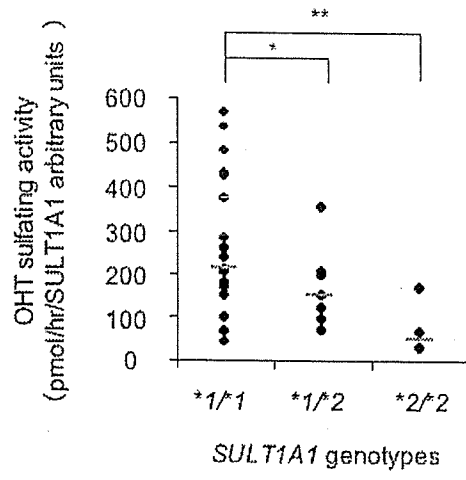


Fig. 4



日本薬理学会の奨める動物実験 —苦痛の評価と軽減— 「はじめに」および日本薬理学会の新動物実験指針

大野 泰雄

要約：動物実験に対する社会の関心の高まりに伴い、平成 17 年 6 月に「動物の愛護及び管理に関する法律」が改正され、動物実験における 3R の原則を組み込まれた。また、文部科学省等の関連指針が改訂された。これらを考慮し、日本薬理学会は倫理的な動物実験を推進するために動物実験指針を作成した。本稿ではこれを紹介した。

最近の薬理学では細胞株等を用いる in vitro 研究が多くなっている。しかし、依然として、動物実験や実験動物から採取した試料を用いた研究は薬理学研究に不可欠である (表 1)。しかし、動物福祉や権利に対する社会の関心が高まり、動物実験への反対運動もたびたび報道されている。一方、現在の科学研究には多額の費用が必要であり、公的な資金なしに研究を進めることはできない。日本薬理学会はこのような状況に

表 1 第 77 回日本薬理学会でのポスター発表で用いられた試験系

試験系の種類	例数
In vivo 実験	185
薬物等で処理した動物から組織試料を採取して研究	32
動物から摘出した試料を用いて研究	118
	(335 69.6%)
In vitro 研究 (細胞株等を用いた研究)	95
屠殺場から入手した試料を用いた研究	17
ヒト試料を用いた研究	19
アフリカツメガエル卵母細胞を用いた研究	7
	(138 28.7%)
その他 (臨床試験, 情報研究等)	8
	(8 1.7%)
合計	481

(2005 年 3 月 8 日および 9 日に発表されたものについての調査結果)

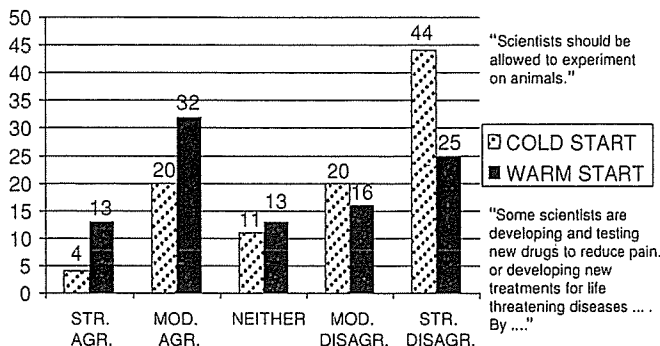


図 1 動物実験への一般人の反応 (New Scientist, 22 May, 1999, pp. 26-31, 1999 年英国での調査結果)

Cold Start: "Scientists should be allowed to experiment on animals." と説明した場合の反応

Warm Start: "Some scientists are developing and testing new drugs to reduce pain or developing new treatments for life-threatening diseases.... By...." と説明した場合の反応

STR.AGR: Strong Agreement
MOD.AGR.: Moderate Agreement, NEITHER: Neither
MOD.DISAGR.: Moderate Disagreement
STR.DISAGR: Strong Disagreement

適切に対応しなければならない。即ち、薬理学研究における動物実験の意義を社会に示し、科学的に必要なかつ倫理的に妥当な実験を行うことにより、我々の研究への社会の支持を得ることが不可欠である。図 1 に示したように、動物実験の必要性についての説明が十分になされることにより、科学的に必要な動物実験に賛同する者が確実に増加する。

日本薬理学会企画教育委員会では平成 16 年度より谷山紘太郎委員長の基、著者と昭和大学医学部の安原一教授および東京大学農学部の尾崎博教授からなるワーキンググループ (WG) が組織された。WG では、

キーワード：動物実験, 薬理学会動物実験指針

国立医薬品食品衛生研究所 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)

e-mail: ohno@nihs.go.jp 原稿受領日: 2006 年 10 月 2 日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Animal experiments recommended by the Japanese Pharmacological Society (evaluation and decrease of pain): introduction and new guidelines for animal experiments for the Japanese Pharmacological Society. Author: Yasuo Ohno

適宜、企画教育委員会の意見を求めながら、Bologna宣言（表2）で代表されるような動物実験に関する外国の状況や国内外の指針等を参考に、学会の動物実験指針の見直しを進めてきた。

一方、平成17年6月動物実験に関する3Rの原則が「動物の愛護及び管理に関する法律」（動愛法）に組み込まれ、薬理実験においても、研究や教育、生産などに使用される動物を用いる方法を他のものに置き換え、当初の目的を達すること（replacement）、特定の量と質を有するデータを得るために使用する動物を必要最小限にすること、また、同じ数の動物からより多くの情報をうること（reduction）、また、避けられない動物実験にあつては痛みや苦痛、および不快感を最低限にし、動物の福祉を向上させること（refinement）、が法的に義務づけられた（表3）。

更に、文部科学省、厚生労働省、および環境省ではそれぞれ所管する分野を対象に動物実験指針を作成し、平成18年4月-6月に通知した（環境省：「実験動物の飼育および保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年4月28日、環境省告示第88号）」、文部科学省：「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日、文部科学省告示第71号）」、厚生労働省：「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日、厚生労働省通知科発0601002号）」が示された。また、日本学術会議も動物実験に関する詳細指針を作成し、通知した（平成18年6月1日、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」）。日本薬理学会ではこれらを踏まえて、従来の動物実験指針を改訂した。平成18年3月の薬理学会総会では、平成17年12月13日の理

表2 ボロニア宣言

動物実験の削減、純化、および置き換え 代替法および実験動物法
第三回生命科学における代替法と動物使用に関する世界会議 において採択（1999, 8, 31 イタリア, ボロニア）
<p>Russell and Burchの「三つのR」、即ち削減（Reduction）、純化（Refinement）、および置き換え（Replacement）の源は1954年に開始された動物福祉のための大学連合（University Federation of Animal Welfare : UFAW）の活動にある。これが1959年にW.M.S. Russell and R.L. Burch (1) による「人道的な実験技術の原則（The Principles of Humane Experimental Technique）」の公刊につながっている。1978年にDavid Smythが代替法を三つのRとして定義して使用した (2)。</p> <p>著書の中で、RussellとBurchは「科学における最も偉大な業績は常に最も人道的であり、かつ最も美的に引きつけるものであり、最も成功した時には科学の枢要である美しさと優雅さを感じさせるものである」と述べている。彼らは以下のように定義している。</p> <p>代替法における削減（Reduction Alternatives）とは科学的手法においてより少ない動物から同等の情報を得るための方法、あるいは同じ数の動物からより多くの情報を得るための方法である。</p> <p>代替法における純化（Refinement Alternatives）とは痛みや苦痛、および不快感を弱めたり、最少限にし、動物の福祉を向上させるものである。</p> <p>代替法における置き換え（Replacement Alternatives）とは動物を用いた実験や他の科学的な手段を用いずに当初の目的を達成するものである。</p> <p>1. Russell WMS & Burch RL (1959). The Principles of Humane Experimental Technique. p.238. London: Methuen. 2. Smyth D (1978). Alternatives to Animal Experiments. p. 218. London: Scholar Press.</p> <p>第三回生命科学における代替法と動物使用に関する世界会議の参加者は1959年にRussell & Burchにより提起された原則を承認するとともに再確認するものである。人道的な科学とは善なる科学のための前提であり、かつ実験動物手法に関しては、三つのRを強力に推進し、適用することにより達成されるものである。</p> <p>三つのRは、全ての種類の科学、経済および人道主義的な便益を得るに際しての統一概念として、挑戦目標として、また、それらを得る機会として役立てるべきである。</p>

表3 改訂「動物の愛護及び管理に関する法律」抜粋

<p>第41条 動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供する場合には、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、<u>できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること等により動物を適切に利用することに配慮するものとする。</u></p> <p>2 科学上の利用に供する場合には、その利用の必要な限度において、<u>できる限りその動物に苦痛を与えない方法によってしなければならない。</u></p> <p>3 動物が科学上の利用に供された後において回復の見込みのない状態に陥っている場合には、その科学上の利用に供した者は、直ちに、<u>できる限り苦痛を与えない方法によってその動物を処分しなければならない。</u></p>


事会で承認を受けた案をもとに説明したが、今回、各省庁の通知を踏まえて、新指針を作成したので、ここに紹介する。旧指針との対象表を表4に示したが、大きなところは以下のとおり。

- 1) 薬理学研究における動物実験の意義を明示した。
- 2) 薬理学研究が社会に受け入れられるためには、科学的・倫理的に適正な動物実験を行う環境を醸成し、実施することが不可欠であることを明示した。
- 3) 「動物が命あるものであることにかんがみ、何人も動物をみだりに殺し、傷つけ、又は苦しめることのないようにするのみでなく、人と動物の共生に配慮しつつ、その習性を考慮して適正に取り扱うようにしなければならない」という動愛法第2条に示された基本原則を明記した。
- 4) 3Rの原則を明示した。
- 5) 日本薬理学会は本指針に反する研究の成果は本会の刊行する学術雑誌から排除することを明示した。
- 6) 動物実験を適切に行うために必要な研究機関の責任者や実験動物の専門家等の役割を明示した。
- 7) 動物実験委員会の役割を明示した。

なお、平成18年3月のシンポジウムではこの動物実験指針改訂案を示すとともに、適切な実験を行うための参考とするために、奈良先端科学技術大学院大学の佐藤公道先生（現：安田女子大学）に苦痛の薬理学と薬理実験法について、秋田大学医学部実験動物施設松田幸久先生に痛み・苦痛・安楽死の評価と基準について、昭和大学医学部第二薬理安原一先生と倉田知光先生に動物実験倫理委員会での審査の状況について、最後に大阪大学医学部動物実験施設黒澤努先生に欧米で一般化してきている動物実験施設の第三者による査察について報告していただいた。

著者プロフィール

大野 泰雄 (おおの やすお)



◇東京大学薬学系大学院博士過程修了、国立医薬品食品衛生研究所副所長、第六回国際動物実験代替法会議会長。
 ◇専門：薬物代謝と毒性、動物実験代替法。◇薬剤師、日本トキシコロジー学会認定トキシコロジスト。

表4 日本薬理学会動物実験指針新旧比較

	旧指針	新指針
前文		<p>生命科学の急速な発展と社会に与える影響の著しい拡大により、一般社会にとっても、生命科学がより身近なものになっている。また、研究は多額の公的資金によって支えられており、薬理学を含む生命科学の推進において社会の支持が不可欠の要素となっている。</p> <p>一方、動物を用いた研究は薬理学の発展に大きな役割を果たして来たとし、今後もその意義が失われることはないと考えられる。しかし、動物実験については、社会に様々な考え方が存在することも事実である。薬理学研究が社会に受け入れられるためには、科学的・倫理的に適正な動物実験を行う環境を醸成し、実施することが不可欠である。</p> <p>そこで、日本薬理学会では「動物実験ガイドラインの策定に関する勧告」（昭和55年11月5日総学庶第1513号日本学術会議会長）および「大学等における動物実験について（通知）」（昭和62年5月25日学情第141号文部省学術国際局長）に定められている事項のほか、日本薬理学会員（以下、会員という）が動物実験を計画、実施する際に、遵守すべき基本的事項を定め、平成4年と13年に「動物実験に関する日本薬理学会指針」を学会員に通知し、科学的、倫理的観点から適正な実験動物の飼養と動物実験の実施に努めてきた。一方、動物福祉への社会の関心が更に高まり、平成17年6月15日に「動物の愛護及び管理に関する法律（動愛法）」が改正され、動物実験に関する3Rの原則*の尊重が盛り込まれた。また、平成18年4月28日に「実験動物の飼育及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（環境省告示第88号）」が、平成18年6月1日に「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省告示第71号）」、「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針（厚生労働省通知科発0601002号）」、並びに日本学術会議から「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」が示されたことなど、わが国内外の動向も鑑み、指針を刷新することとした。</p> <p>日本薬理学会は本指針に従った動物実験が行われることを期待するとともに、これに反する研究の成果は本会の刊行する学術雑誌から排除する所存である。</p> <p>なお、遺伝子組換え動物に関しては、自然界への拡散を防止するため、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」ならびに「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号）」が定められているが、これらの規制に関わる事項は対象外とした。</p> <p>*：充分な倫理的配慮を行った上、科学上の利用の目的を達する事が出来る範囲において、動物に与える苦痛を最小限にし（refinement）、動物使用数を削減し（reduction）、また、動物を用いない代替法がある場合にはそれを利用すること（replacement）。</p>

	旧 指 針	新 指 針
目 的	動物実験に関する日本薬理学会指針（以下、指針という）は、日本薬理学会員（以下、会員という）が動物実験を計画、実施する際に、「動物実験ガイドラインの策定に関する勧告」（昭和55年11月5日 総学庶第1513号日本学術会議会長）および「大学等における動物実験について（通知）」（昭和62年5月25日 文学情第141号文部省学術国際局長）に定められている事項のほか、遵守すべき基本的事項を定め、科学的、倫理的観点から適正な実験動物の飼養と動物実験を実施することを目的とする。	この指針は、大学およびその他の研究機関において行われる薬理学研究のための動物実験を計画し、実施する際に遵守すべき事項を示すことにより、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的とする。
適 用 範 囲	この指針は、会員によって行なわれる実験動物を用いるすべての動物実験に適用されるものとする。	この指針は、会員によって行なわれる実験動物*を用いるすべての動物実験に適用されるものとする。 *：考慮の対象とする実験動物の範囲は基本的に生命を有する脊椎動物とその胚であるが、無脊椎動物が含まれることもある。また、これら以外も本指針を参考にする。
基 本 原 則		会員は「動物が命あるものであることにかんがみ、何人も動物をみだりに殺し、傷つけ、又は苦しめることのないようにするのみでなく、人と動物の共生に配慮しつつ、その習性を考慮して適正に取り扱うようにしなければならない」という動愛法第2条に示された基本原則を深く胸に刻み、ここに定められた事項を遵守するよう努めるとともに、動物実験に対する社会の動向や規制の移り変わりに留意し、常に適切な動物実験を実施するよう努めなくてはならない。 会員はヘルシンキ宣言のヒトを対象とする医学研究の倫理的原則（2002年追加）第12項に示された「研究に使用される動物の健康を維持し、または生育を助けるためにも配慮」や動愛法に示された動物実験に関する3Rの原則を尊重しなくてはならない。 薬理学研究を行う研究機関の責任者は、動物が適正に飼養され、適正な動物実験が行われるよう、施設を整備するとともに、研究機関毎の動物実験指針を策定し、研究者を教育しなければならない。また、動物実験委員会を設置し、研究機関内で行われる動物実験の法令や機関の定めた指針への適合性や科学的・倫理的妥当性を審査させるとともに、動物実験の実施結果の報告を受け、必要に応じて適正な動物実験実施のための改善措置をとらなければならない。 本指針の目的を達成することは、会員のみでの努力では困難である。研究機関の責任者や実験動物の専門家等の協力を得るよう努めなければならない。
実 験 者		動物実験を行おうとする研究者は動物実験を行うに際しての法令や規制・基準、倫理、麻酔法、鎮痛法、動物実験代替法についての教育、また、動物実験手技について訓練を受けていなければならない。
動 物 実 験 委 員 会		会員の属する研究機関においては、平成18年6月1日に示された文部科学省および厚生労働省の動物実験の実施に関する基本指針により、動物実験委員会を設置しなければならない。この委員会は動物実験が関係法令や機関の定めた指針に従い、科学的かつ倫理的に実施されるために動物実験計画を審査し、必要な助言を与え、また、適正な実施の監視を行う組織である。委員会は倫理的かつ科学的に妥当な動物実験を行う上で必要な知識と経験を有する実験動物の専門家、動物実験に関して優れた識見を有する者、その他必要と思われる者によって構成しなければならない。
動 物 実 験 場 所	動物実験は、適正に整備、管理された施設において、必要な設備のもとで行なわなければならない。	動物実験は、動物実験委員会が承認した、適正に整備、管理された施設において、必要な設備のもとで行なわなければならない。
実 験 動 物 飼 育 と 管 理	実験動物の取り扱いにあたっては、実験動物の生理、生態、習性ならびに飼育、管理方法に関する知識を十分にもたなければならない。	実験動物の入荷の際の検疫とその後の飼養については、そのための専門的な知識を有する動物管理責任者の協力を得て、適切な実験動物を確保すべきである。 動物実験の際の実験動物の取り扱いにあたっては、実験者自身も実験動物の生理、生態、習性ならびに飼育、管理方法に関する知識をもたなければならないが、それらの知識を十分にもつ専門家の助言を得ることも重要である。疾患モデル動物の作成や使用の場合においても同様である。

	旧 指 針	新 指 針
実験計画の立案	動物実験計画の立案にあたっては、その研究目的の達成に必要な最小限の実験にとどめ、適正な動物の選択および実験方法についての十分な配慮が必要である。また、適切な飼育環境（ケージの大きさ、収容動物数、温湿度、照明など）のもとに実験が実施できるよう実験計画を立案しなければならない。	動物実験計画の立案にあたっては、動物を用いないで、その研究目的を達成できる代替法の有無を考慮しなければならない。動物を用いる場合は、適正な動物種や系統を選択し、使用動物数と動物に与える苦痛を必要最小限にとどめるよう、実験方法についての十分な配慮が必要である。また、適切な飼育環境（ケージの大きさ、収容動物数、温湿度、照明など）のもとに実験が実施できるよう実験計画を立案しなければならない。 なお、実験計画は研究機関内の動物実験委員会による審査と承認を受けなければならない。
実験実施上の配慮	実験実施にあたっては、動物福祉の立場から、動物の不安や苦痛を、極力軽減するように務めなければならない。	動物実験は動物実験に熟達した者により、あるいはその指導のもとに行うべきである。また、動愛法および関連する規制・基準を遵守し、動物福祉の立場から、動物の不安や苦痛を、極力軽減するように努めなければならない。この際、国立大学法人動物実験施設協議会、NIHあるいはOECDの作成した安全性試験における人道的な指標に関するガイドラインが良い参考となる。 実験終了後の動物の取り扱いについては、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日 総理府告示第6号 平成14年5月28日一部改正）に従い、動物をすみやかに苦痛から解放するように努めなければならない。実験途中であっても、研究目的達成上不適切な強い苦痛が現れた場合には、動物をすみやかに苦痛から解放するように努めなければならない。 安楽死の方法については、国立大学法人動物実験施設協議会（2004）や日本獣医師会の解説（2000）を参照されたい。 動物実験および本指針遵守に関わる記録は適切に保管されなければならない。
実験終了後の処置	実験終了後の動物の取り扱いについては、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日 総理府告示第6号）に従い、動物をすみやかに苦痛から解放するように務めなければならない。	
安全管理上の配慮	物理的、化学的に注意を要する試料、または病原体を用いた動物実験を実施する場合には、施設管理者と協力し、一般留意事項、関係規則等を遵守して、安全の確保および環境汚染の防止のため十分な処置を講じなければならない。	物理的、化学的に注意を要する試料、または病原体を用いた動物実験を実施する場合には、施設管理者と協力し、一般留意事項、関係規則等を遵守して、安全の確保および環境汚染の防止のため十分な処置を講じなければならない。
その他	この指針に示されていない必要事項については、会員の所属する各研究機関における動物実験に関する諸規定、および「大学等における動物実験について（通知）」（昭和62年5月25日 文部省学術国際局長）を遵守するものとする。	この指針に示されていない必要事項については、会員の所属する研究機関における動物実験に関する諸規定、および「大学等における動物実験について（通知）」（昭和62年5月25日 文部省学術国際局長）を遵守するものとする。 日本学術会議第7部は2004年に「動物実験・施設の第三者評価機構の設置について」の提言を行っており、動物の飼育や管理、また、動物実験が適正に行われていることについて、第三者による認証を得ることも考慮しておく必要がある。 なお、動愛法の改正に伴い、文部科学省において動物実験指針の検討が始まった。それが完成した場合においては、必要に応じて本指針も改正しなければならない。
引用文献		国立大学法人動物実験施設協議会：動物実験処置の苦痛分類に関する解説、平成16年6月4日（ http://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/kokudou/rinri/pain.pdf ） NIH：Guide for the Care and Use of Laboratory Animals（ http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/ ） OECD：Guidance document on the recognition, assessment and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation. Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 19 (2000.11). 日本実験動物環境研究会：「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」についての日本実験動物環境研究会改正案。実験動物と環境 Vol.12 (1), 71-74, 2004. 鈴木真、黒澤努：日本獣医師会雑誌。一解説・報告—米国獣医師会：安楽死に関する研究報告 Vol.58(5)301-304, (6)357-359, (7)443-446, (8)521-524, (9)581-583, (10)649-651, (11)719-721, 2000.