

おける合理的専門的判断は、法的小および技術的な検討を根拠としている。国内外での有害性評価および分類システムは、有害性化学物質の出典リスト、主要エンドポイントに基づいた有害性の定義、または表示製品の情報量に一貫性がみられない(Ignatowski and Weiler、1995年)。製品および物質の有害性評価は、しかるべき科学の知識を持った専門家により実施されることが望ましい(Cote 他、1998年)。

多国籍企業において化学物質の製造やマーケティングのグローバル化を実施するには、国際的な危険有害性周知要件を遵守する必要があるが、これは複数存在したり、一貫性がなかったりすることも多い。有害性の定義における技術的な問題に加え、危険有害性周知では、独自データの保護、周知の形式、および文書を現地の言語に翻訳する必要性といった面で、その国独自の規則にも対処する必要がある。一般的に評価者は、全体としての調製や混合などではなく、物質や内容物に関する毒性データをまず信頼する必要がある。

手の加えられていない数多くの化学物質混合物では、以下に挙げる理由により、毒性を推定する標的試験を必要としない。1つ目の理由は、多くの製品が、特定の性質および消費者のニーズ(溶解度、さまざまな塗装面への親和性、色、臭いなど)に対する性能を向上させる目的で改良されており、これは「基本処方」の化学的変更を意味するからである。同じか類似した内容物を含む製品などの過去に積み重ねられてきた知見から、処方策定者は重要な毒性情報ベースを得ることができ、新製品の処方に応用できる知識を深めてきた。そして、類似した内容物を含む混合物間で毒性の「橋渡し」が頻繁に行われている。2つ目の理由は、(定量的)構造活性相関(SAR および QSAR)が進歩したことで、特定の化学物質種に対して、物理的、化学的、そして生物学的性質の予測が可能になったことである。EPI-SUITE(米国環境保護庁、2005年)が、化学物質成分の濃度評価をスクリーニングする際に広く用いられている QSAR 収集の一例である。3つ目の理由は、調査および安全性試験において、動物を無駄に使用しているという社会意識や懸念が高まっており、多くの企業が、類似の化学物質の組成や用途などに対する安全性試験の必要性を考慮するようになってきていることである。

有害性評価者は、訓練および経験に基づき、調製や混合が「各構成成分を足し合わせたもの」とどのように異なるか判断することをよく強いられており、さまざまな規制当局が異なる方法でこの問題に対処している。たとえば、カナダ保健省の作業場危険有害性物質情報システム(WHMIS)では、慢性毒性エンドポイント(発癌性、変異原性、催奇性、生殖発生など)で0.1%、その他の毒性基準で1%と定めるカットオフ濃度以上を含有する組成と同じ有害性プロファイルを有するものとして、未試験混合物を処理している。このため、発癌性の組成1種類を0.11%含んでいる混合物は、その同じ組成を99%含んでいるものと同じ有害性プロファイルを有すると想定され、実質上そこには1000倍もの差がある。この点においては、他国での有害性評価基準も同様である。こうした規則が原因で、多くの製品安全データシート(MSDS)では、最も毒性の高い内容物の組成を上位にとるという最悪のケースを示すことで配合物の有害性が過大評価され、こうしたものをより現実的な想定と区別することができていない。特定産業での使用や消費者用途と関連性のある専門的判断を用いない、このようなMSDSから得られた配合物の有害性の分類は、非常に不正確なものである。

経験的なデータのある物質でさえも、試験プロトコール間に内在する相違点および試験データの解釈により、有害性の特定を複雑なものにしてしまう可能性がある。たとえば、刺激反応の強さに対する皮膚病理学者間の視覚的評価の相違により、皮膚刺激物質の分類は主観的となる可能性が高い。プロトコールの相違は多く、特に過去のデータを現行の研究データと比較する際、OECDの急性皮膚刺激性/腐食性に関するテストガイドライン404(OECD、2002年)では、試験物質は4時間適用され、刺激性は暴露後4時間から72時間の間に観察された最も高い値として評価すると規定されている。対照的に、皮膚刺激性のドレイズ試験(Draize 他、1944年)では、暴露期間を24時間とし、24時間後に評価を実施するとしている。目への刺激性の評価でも同様に、OECDのテストガイドライン405などの試験手法と目へのドレイズ試験では、異なる評価システム、投与量、および接触時

間を基準としている。試験プロトコールに対して専門的に熟知していることが、複数の研究から得られたデータの解釈および比較に必要不可欠である。

試験プロトコールの相違は、哺乳類の研究に対してだけみられるものではない。たとえば、化学物質の生分解性に関する「準備試験」では、プロトコール間による試験結果の比較が、細菌バイオマス、栄養素添加、およびサンプリング時間での相違によりうまくいかないことが多い (Gerike および Fischer, 1981 年)。個々の環境試験の再現性、特に研究室間のものは、期待を裏切り続けているが、これは当然のことである (Jaworska 他, 2003 年)。さらに、ある種類の化学物質は、従来の試験システムで評価することが困難であり、これには難溶性物質、微粒子、金属、不特定組成物および生体物質が挙げられる。試験物質の特異性に関する専門的な知識が、特異性やアーティファクトから正確で妥当なデータを見分けるのに必要とされることが多い。

化学物質の分類および表示において、従来の「明確な境界」や「合否」基準に依存しているのは、さらに有害性評価が複雑なものになってしまう。こうした基準は規制目的で定められたものであり、機構的な毒性閾値を示すものでないのは明らかである。実際、米国学術研究委員会が明確にした用量反応評価の概念 (国立研究機構 (NRC)、1983 年) では、化学物質濃度と多くの毒性エンドポイントにおける強さの間に、連続性が存在していることが認識されている。たとえば、カナダ環境省の生物濃縮に関する分類基準 (生物濃縮係数は 5000 以上、 $\log K_{ow}$ は 5 以上) には、他の国際的な規則と一貫性がある (カナダ環境省、1995 年)。一般論として、カナダ環境省および科学コミュニティは、 $\log K_{ow}$ が 4.9 と 5.1 の化学物質の間に相違はほとんどないことを認めており、「明確な境界」による基準では、カットオフ値に近い値を持つ化学物質の分類の正確性について、常に問題がつかまとうことになる。

3. 従来の有害性評価において広く認知された専門的判断の役割

有害性の分類および表示に対するアプローチは、各国で、場合によっては 1 国の中の各機関で独立して発展してきた。その多くで、有害性評価に専門的判断 (専門家の意見) が重要な役割を果たしていることが認識されている。世界、国、地域レベルでの、多数の先端有害性評価システムにおいて広く認知されている専門的判断の役割を表 1 にまとめた。

3.1. 世界での有害性評価

さまざまな有害性評価の集大成として定められたという性格から、GHS は専門的判断の役割において最も広く認知されている。GHS は、国連、国際労働機関、および OECD が協力体制を取りながら構築され (国際連合、2005 年)、2002 年 12 月に正式に採択された。そして、欧州連合 (EU)、カナダ、米国 (U.S.) などの多数の地域や国々において、間もなく施行される予定となっている。GHS では、有害性評価における専門的判断の役割の幅広い認知など、既存の国や地域レベルでの分類システムにおける数多くの特徴が採用され、組み入れられている。

専門的判断に関する GHS ガイドライン (国際連合、2005 年) の見直しを行うことで、専門的判断が化学物質の正確な有害性評価および危険有害性周知に公認されている具体的な技術分野を多数特定した (表 1)。これには、試験手法の信頼性、根拠の重みの算出、データの質、暴露経路、および相乗/拮抗作用などが挙げられる。GHS で特定されている多くの技術分野は、他の規制管轄下で挙げられるものと一貫性を示している。

表 1

欧州、カナダ、米国の規制当局および基準設定団体から得られた、有害性評価における専門的判断に関する手引き

規制当局もしくは基準設定団体とその刊行物	主な抜粋点	関連する技術分野*
化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (GHS) を統括していた、化学物質の適正管理のための国際機関間プログラム (IOMC) の化学品分類システムの調和のための調整グループ	「ヒトの健康および環境の保護を目的として、既存情報が多くの混合物に対して可能なかぎり使用されるようにするために、混合物を分類するアプローチには、多分野にわたる専門家の判断を利用できる。また、物質の有害性を分類するデータを解釈する際にも、専門家の判断が求められる場合がある [中略]」 (1.3.2.4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • 職場環境以外での GHS の適用 (1.1.3.1.3) • GHS の選択可能方式という性質 (1.1.3.1.5.3) • 試験方法の信頼性 (1.3.2.4.2) • 物質および混合物の生物学的利用能 (1.3.2.4.5) • 根拠の重みの算出 (1.3.2.4.9.1) • データの質と一貫性 (1.3.2.4.9.3) • ヒトと動物のデータ間にみられる矛盾した結果 (1.3.2.4.9.3) • ヒトに關係する暴露経路、機構、および代謝の考察 (1.3.2.4.9.4) • カットオフ値もしくは濃度範囲の利用 (1.3.3.2) • 相乗作用もしくは拮抗作用 (1.3.3.3) • 非標準情報もしくは補足情報の利用 (1.4.6.3) • 秘密企業情報の取り扱い (1.4.8)
欧州委員会 危険物質の分類に関する委員会指令 2001/59/EC	「一部のケースで、特に専門家の判断が必要な場合に、妥当な基準の適用に疑念が持たれることがある」	<ul style="list-style-type: none"> • 物質に対する手引き基準の適用 (付録文書 VI、1.7.2) • 「実際の知見から得られる情報」といった分類と表示に関するデータ要件 (付録文書 VI、1.6.1)
経済協力開発機構、ENV/JM/MONO (2001年) 6、OECD の試験および評価シリーズ No.33	「多くのエンドポイントでは、この基準は半定量的もしくは定性的であり、分類目的でデータを解釈するには専門家の判断が必要となる」	<ul style="list-style-type: none"> • 旧試験から得られた既存のデータ品質に関する判断 (1.3 章、19) • 毒性の臨床兆候の確認、および動物研究での急性効果に関する情報の信頼性 (2.1 章、37) • 皮膚および目での刺激性に関する根拠の重みの算出 (2.3 章、76) • ヒトの生殖細胞の遺伝効果に関する試験結果の評価 (2.5 章、128 と 134) • 発育効果に関する分類基準の解釈 (2.7 章、188) • 動物データ、他の実験データ、および構造活性相関の妥当性 (2.7 章、200) • 即効性効果と遅効性効果の分類 (2.7 章、209) • カテゴリ 2 の対象となる内臓/全身毒性で、ヒトへの根拠が伴った物質の位置づけ (2.7 章、214) • 混合物の分類 (3.1 章、297~303)
カナダ環境省 作業場危険有害物質情報システム (WHMIS) の情報公報：製品安全データシートにおける毒物学的情報の開示に関するガイドライン (1997年)	「一般的に専門的判断では、特にデータが膨大であるか矛盾している場合に、暴露による有害性の程度および性質を特定することが求められる。意図された使用者が理解できるように、MSDS の作成者は有害性をまとめ、無関係な専門用語の使用を最小限にとどめる努力をすべきである」	<p>管理製品規則 (CPR) の IV 項もしくは危険物輸送規則 (TDGR) に列挙される基準に対して、専門的判断が適用される。以下にその例を挙げる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 毒性および非毒性基準に関連した規定および非規定の試験方法における一定しない試験結果の解釈 • データのある製品からない製品へのデータおよび分類の外挿 • 試験結果が生理的影響を示しているかどうかの判定 • CPR 参照リストにない物質や試験混合物が、発癌性として分類されるべきかどうかの判定 <p>物質や試験混合物が CPR もしくは TDGR の参照リストに含まれている場合、専門的判断は明確に禁止されている。</p>

(次ページへ続く)

表 1 (続き)

規制当局もしくは基準設定団体とその刊行物	主な抜粋点	関連する技術分野*
米国労働安全衛生局 (OSHA) の危険有害性周知基準、連邦規則集第 29 編 (CFR E、2006 年)	「有害性評価は、特に長期的な有害性において、評価者の専門的判断に大きく依存するプロセスである」	<ul style="list-style-type: none"> 健康有害性の定義 (発癌性物質、腐食性、高い毒性、刺激性、増感剤、毒性、標的臓器への影響など) (付録 A) 有害性の特定 (付録 B) トレードシークレットの定義 (付録 D) 事業主の法令遵守に関するガイドライン (付録 E)
米国規格協会 (ANSI) の予防表示 (ANSI Z129.1-2000)	「こうした (予防表示) 原則の具体化には、規制基準および各企業のポリシーへと組み込むために専門的判断が必要である」 (2.1) 「 [中略] 健康有害性の評価プロセスは、専門的判断に大きく依存している」 (3.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> 暴露における換算係数の外挿 (4 時間の暴露データから 1 時間の吸入暴露の推定など) (3.2.2 および付録文書の表 B.1、B、B.3 における注釈) 物質が急性もしくは慢性的のどちらの健康有害性を示すかを特定するデータの評価 (3.2.3) テキスト情報に何を優先して盛り込むか (4.3.1、付録文書 A) といった予防表示文章の選択 (4.2) 混合物内に存在する試験済み化合物に基づいた未試験混合物の表示 (5.3.2) ケースバイケースを原則とした、対象となる内蔵毒性に関する具体的で適切な記述 (表 2)、および発癌性物質、催奇形物質、生殖/発生毒性物質の有害性に関する記述 (表 3) の決定
米国 ANSI 製品安全データシート作成 (ANSI Z400.1-2003)	「専門的判断は、有害性を特定する際に重要な役割を果たす」	<ul style="list-style-type: none"> ヒトの健康データと健康有害性特定との関連性 (5.2.2) および環境データと環境有害性との関連性 (5.2.3) 応急治療および遅発効果に対する提言 (4.1) 対象者にとって有益な代表データの提示、および具体的な判断が示されていない毒性データの説明的解釈 (11 節) 有害性および物質の取り扱いに関する MSDS の内容の正確性 (4 節 2 項)
消費者製品安全委員会 (CPSC)、官報 Vol. 49, No. 105, 6/30/84	「他の代替情報源として、過去の動物試験結果や限定されたヒトへの試験結果、および専門家の意見を収録した文献が挙げられる」	特になし

* () は抜粋を含んだ関連する掲載部分の引用

3.2. カナダ

作業場危険有害性物質情報システム (WHMIS) では、カナダにおける規制原則、プロトコール、および有害性評価と危険有害性周知の基準が定義されている (カナダ保健省、1997 年)。WHMIS は、MSDS および労働者教育プログラムにおいて、カナダの連邦法、州法、地方法により協調的に実施されており、「WHMIS 規制製品」のコンテナ用予防表示を扱っている。サプライヤの表示および MSDS 要件は、カナダの危険有害性製品法の下で設定されている。

表 1 に示されるように、カナダ保健省は、特に「データが大規模もしくは矛盾する」場合に、WHMIS における専門的判断の使用に関して明確なガイドラインを示している (カナダ保健省、1997 年)。専門的判断を必要とする具体的な技術分野は、「規制製品」および輸送における基準の解釈、データ量に差がある化学物質間の類推、発癌可能性の解釈である。WHMIS の下では、参照リストに含まれる物質に対して、専門的判断が明確に禁止されている。こうした明確な禁止は、本分析で検討されたシステムの中では他に例を見ず、このリストに記載されている物質に関しては、確実に信頼できる有害性評価を実施することが義務づけられている。

3.3. 米国

規制の歴史全体を通して、米国では、国の独立機関により管理される数多くの有害性評価システムが発展してきた。このことにより、有害性評価者にとっては、非常に複雑な状況が生み出され続けることになった。職場での化学物質の暴露については、OSHA (Occupational Safety and Health Administration: 労働安全衛生局) の危険有害性周知基準 (HCS) により、産業施設において使用されるすべての化学物質および混合物の MSDS を作成し、公開することが求められている (連邦行政命令集、CFR E、2006 年)。住宅 (つまり消費者) での非農薬製品の暴露については、消費者製品安全委員会 (CPSC) が管理する連邦有害性物質法 (CFR A、2006 年) の下で、有害性評価が統制されている。農薬への暴露は、米国環境保護庁の農薬プログラム部が管理する連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法 (CFR F、2006 年) の下で統制されている。輸送中の有害性化学物質に対する暴露の可能性は、さらに別の機関である米国運輸省 (CFR G、2006 年) が統制している。

OSHA の HCS はその範囲が広くに及んでおり、有害性評価は「評価者の専門的判断に大きく委ねられている」と認識されている (表 1)。HCS で明示されている関連技術分野として、健康有害性の定義、有害性の特定、秘密企業情報の取り扱い、事業主の法令遵守に関するガイドラインが引用されている。

また、非政府系の基準設定団体も、有害性評価のガイドラインおよびプロトコールにおいて重要な役割を果たす。米国の例では、米国規格協会 (ANSI) が、コンセンサス主導のプロセスで自主的に基準を公表する基準設定団体であり、2 つの ANSI 基準が特に有害性評価に関連がある。1 つ目 (ANSI、2000 年) は、有害な産業用化学物質のコンテナ表示における予防情報、およびその他の予防と危険有害性周知に関する情報を含んだ文書である。2 つ目 (ANSI、2004 年) は MSDS の書式で、これは OSHA の HCS で定められた手引きを補足している。この両方で、予防表示および MSDS 作成における専門的判断の必要性が認識されている (表 1)。技術分野には、暴露に関する換算係数の外挿、急性および慢性の有害性の識別、適切な予防用文章の作成、未試験混合物の表示が挙げられる。

CPSC には、米国における (非農薬系) 消費者製品の予防表示に関する管轄権がある。「専門家の意見」は、動物実験およびヒトの臨床試験を補完する代替情報源として認識されているが、こうした専門家の意見が必要とされる場合について、具体的な技術分野は明示されていない。

4. 有害性評価における専門的判断について提唱されたガイドライン

有害性評価における専門的判断に関しては広く同意を得られているようであるが、専門的判断を実践していく方法についての手引きはほとんどない。ガイドラインには、MSDS および予防表示において、少なくとも保護、透明性、一貫性についての相対基準を確保することが要求されている (Ignatowski 他、1995 年)。ある専門的判断は、特に混合物の有害性に関して、別の専門的判断と大きく異なる場合があり、以下に挙げるような疑問点が生じる。自由裁量を行使することに対して、法的もしくは技術的制限があるか？判断を適用する基準はどうあるべきか？有害性評価において、記録として残っているより事実に基づく見解と専門的判断とをどのように差別化すべきか？

有害性評価者の指針として役立つ基本的な毒性学上の原理を適用することで、より現実的で意味がある安定した有害性評価を実現できる可能性がある。現在用いられている有害性評価システムを検討することで、国際的な規制を完全に遵守し、評価の厳格さに関して中立的な判断を示すと考えられる、6 つの基本となるガイドラインを抽出した (表 2)。化学物質の有害性評価および危険有害性周知において、産業的知見から得られた具体例とともにこれらを示した。

表 2

専門的判断を有害性評価および危険有害性周知に適用するために提唱されたガイドラインと具体例

提唱ガイドライン	説明と具体例
<p>安全性への取り組み: 専門的判断は、無理なく予測できる範囲内にある職場もしくは家庭での使用、誤使用、処理、輸送、貯蔵および/または廃棄に対して、化学物質の危険有害性周知をさらに正確で妥当かつ透明性の高いものとする事で、安全性の確保に貢献するべきものである。</p>	<p>ヒトおよび/または動物による摂取を防止する目的で、幅広い消費者製品に対して苦味剤が添加されている。たとえば、一部のエチレングリコールをベースとした不凍剤処方には、摂取を思いとどまらせる苦味剤が含まれており、これにより犬の肝不全を防止している。専門的判断は、苦味剤のような添加剤の有益な性質と予想される毒性の問題とを見分けるのに役立つ。噴霧型の消費者製品（ヘアスプレー、スプレー式塗料、洗浄剤）には、製品の誤用を防ぎ、意図的な製品の誤用による永久的損傷もしくは死亡を引き起こされることを伝える警告表示が多い。</p>
<p>暴露状況: 専門的判断は、関連性のある現実的な暴露状況を伴った、化学物質もしくは混合物の有害性プロファイルを解釈・整合する際に適用されるべきである。</p>	<p>メチレンブルーは一般的な染料であり、経皮暴露によりアレルギーや感作が引き起こされることは分かっている。しかし、この染料を診断目的で皮下注射もしくは静脈注射すると、アレルギー反応が生じる (Dewachter 他、2006年)。この注射に特有な影響は、ヒトへ注射されることのないメチレンブルーを含んだ製品と関連性がないことが、専門的判断では示される (Ramier 他 1999年)。 エタノールは、一部の洗浄用製品において低濃度で溶剤として使用される。こうした製品の経口摂取の可能性が低いと仮定すると、アルコールの誤用による慢性的な影響は、MSDS での記載とは関連性がないことになる。</p>
<p>用量反応に関する考慮事項: 有害性評価における専門的判断には、危険にさらされている可能性のある集団に対する、化学物質/混合物の用量反応に関する考慮事項を盛り込むべきである。</p>	<p>ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は、投与量に応じて、軽度から重度の幅広い目への影響を示す。25%の SDS 溶液により角膜損傷、5%溶液により一時的な結膜の発赤、1%溶液により目へのわずかな一過性の影響のみが引き起こされることがある。有害性の警告には、用量反応に比例した影響を参照としてつけるべきである。 消費者製品における高濃度 (10%以上など) の水酸化ナトリウム (NaOH) は、組織に対して腐食性を示す。しかし、低濃度では有害でなく、逆に有害な可能性のある酸溶液を弱めてくれる場合もある。 専門的判断では、製品の NaOH 濃度とアルカリ度に基づいて、関連する有害性を識別することが求められる。</p>
<p>根拠の重み: 専門的判断は、関連性、信頼性、およびデータ品質を考慮に入れつつ、代替の情報源から得られる十分な根拠の重みについての客観的な考察を推進し、反映するべきものである。</p>	<p>以前発癌性物質だと考えられていたメラミンとサッカリンは、発癌性の可能性を否定する、根拠の重みを増す新しいデータに照らし合わせた定義 (IARC (International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関)) により分類が見直された。 p-リモネンは、2u グロブリンが関係するメカニズムが原因で、雄のラットで腎腫瘍を発症させる。雌のラットおよび雌雄のマウスではその影響はみられない。収集データから、IARC は p-リモネンをグループ 3 の物質 (ヒトに対する発癌性については分類できない) として分類した (IARC、1999年)。</p>
<p>混合物および製品の特異的性質: 混合物が原因である有害性の専門的判断では、組成や内容物の性質が異なる混合物および配合物のいかなる特異的性質をも正確に表現するべきである。</p>	<p>一般に、消費者製品は、安全で長期間、信頼して使用できるよう開発されている。毒性の可能性のある原材料および内容物は、有害性の少ないより安定した混合物を作成する目的で、反応させられることがよくある。コンピュータ、テレビ、およびその他の機器の回路基板に使用される金属、そしてプラスチックの食器や飲料容器に使用されるポリマーは、最終的な製品の性質が組成の性質と異なるべき製品の具体例である。</p>
<p>一貫した危険有害性周知: 有害性評価における専門的判断では、対象者に対して、明確で理解できる危険有害性周知を推進すべきである。専門的判断は、文書化された基本原理とともに、そのようなものとして明確に識別されるべきものである。</p>	<p>特に 10 年以上前に作成された MSDS の多くには、高度な専門用語が定義や説明がない状態で使用されている。対象者向けの説明がないまま、最大許容濃度 (TLV)、許容暴露限界 (PEL)、ヘンリー則定数、オクタノール/水分配係数といった用語を使用しても、ほぼ意味をなさない。技術的なデータには、専門知識のない受け手に必要かつ妥当な程度の、一貫した説明を付随させる必要がある。</p>

4.1. 安全性への取り組み

専門的判断は、無理なく予測できる範囲内にある職場もしくは家庭での使用、誤使用、処理、輸送、貯蔵および/または廃棄に対して、化学物質の危険有害性周知をさらに正確で妥当かつ透明性の高いものとする事で、安全性の確保に貢献するべきものである。

有害性評価の主目的は負傷の回避および軽減であり、提供される有害性情報では、化学物質の有害性および損害を回避するのに必要な予防策が強調されすぎても、軽視されすぎてもいけない。安全性への取り組みは、他のあらゆる考慮事項を左右することになり、国際的な化学物質管理法により課される保護基準に基づいて決定される。

4.2. 関連性のある暴露状況

専門的判断は、関連性のある現実的な暴露状況を伴った、化学物質もしくは混合物の有害性プロファイルを解釈・整合する際に適用されるべきである。

安全性というのはリスクの低減と同義であるため、有害性評価は、暴露の状況および可能性を考慮に入れつつ解釈されるべきであり、関連性のある暴露状況を伴った有害性評価の整合が、危険有害性周知を効果的に進める上での鍵となる。理想的には、無理なく予測できる範囲内にある職場（もしくは家庭）での使用、誤使用、処理、輸送、貯蔵および/または廃棄などの複数の状況下において、専門家が化学物質もしくは混合物の有害性プロファイルを考慮すべきである（ANSI、2000年）。

ある暴露シナリオに対して起こりうる有害性は、化学物質、プロセスや使用者に依存していることが多い。評価者がまず実施する必要があるのは、予想される暴露経路（経口、吸入、経皮など）に基づき、適切な処理方法と不適切な処理方法とを見分けることである。さらに、化学物質や製品の意図された使用または予測される誤使用の間に暴露された集団を特定することが求められる。流出、火災、反応物質との偶然接触といった事故の可能性は、どこでどのように化学物質や配合物が使用されるかということと、危険にさらされている集団についての情報に基づいて予想される。企業における製品の有害性評価者は、以下に挙げるさまざまなソースから関連情報を得ることができる。マーケティング部から得られる消費者の習慣に関するデータ、消費者への意見調査や中毒管理センターとのやり取り、製品使用に関する消費者とのフォーカスグループ、家庭での使用調査、公共および民間（加入者のみ）の毒性データベースへのアクセス拡大などである。

4.3. 用量反応に関する考慮事項

有害性評価における専門的判断には、危険にさらされている可能性のある集団に対する、化学物質/混合物の用量反応に関する考慮事項を盛り込むべきである。

専門的判断には、危険にさらされている可能性のある集団の暴露シナリオに対して、動物試験から得られた用量反応データの関連性を評価することが求められる。評価者は、生物学的利用率、トキシコキネティクス、エンドポイントの関連性、および暴露経路といった毒性学的な考慮事項を比較検討する必要がある。米国学術研究会議が、用量反応評価を有害性評価における4つの基本要素の1つとして認めた（NRC、1983年）。

同じ化学物質や混合物でも、配合者、海運業者、消費者、もしくは処理/廃棄職員に対して、異なる有害性プロファイルを示すことがある。この集団のいずれもが、異なる経路からの暴露、異なる濃度による暴露、異なる頻度と期間による暴露、そして異なる予防措置および緊急対応の代案における暴露を被りやすい。このため、暴露を受ける可能性のある集団を早期特定することが、効果的な周知に対する有害性評価の焦点を合わせるのに必要とされ、そして、危険にさらされている集団に専門的な情報を与える方向へと持っていくべきである。通常、感受性の高い副次集団（子供など）がかかわる有害性評価では、より高い安全性のために、用量反応において別の考慮事項を適用する。

4.4. 根拠の重み

専門的判断は、関連性、信頼性、およびデータの質を考慮に入れつつ、代替の情報源から得られる十分な根拠の重みについての客観的な考察を推進し、反映するべきものである。

現在、有害性評価者には、幅広い、場合によっては多すぎるほどの有害性の特定に役立つ情報源があり、その一部のデータや情報源の信頼性は他のものよりも高いことが、多くのアプローチで認識されている。一般に、臨床研究、疫学データやバイオモニタリングデータ、代替種（ラットやマウスなど）における慢性の *in vivo* データ、代替種における急性データ、*in vitro* データ、QSAR、化学物質の類似性や「橋渡し」、そしてこれらに続くものとして専門的判断に高い信頼が寄せられている（信頼性の高い順）。

GHS（国際連合、2005年）では、以下に示すような代替データ源からの根拠の重みについて、明確な手引きを規定している。

「ヒトおよび動物試験の双方から根拠が得られ、その所見に矛盾がみられる場合、分類における問題点を解決するのに、双方のソースから得られた根拠の質および信頼性を評価する必要がある。〔中略〕暴露経路、機構的情報、および代謝研究は、ヒトにおける影響の関連性の決定と結びつきがあり、こうした情報がヒトでの関連性に疑問を投げかける場合、ランクのより低い分類が認可される。作用機構がヒトと関連しないことが明白な場合、その物質もしくは混合物は分類されてはならない」

この手引きは、特定の毒物に対して高い感受性を示す子供など、著しく影響されやすい副次集団の特定にも利用できる。場合によっては、専門的判断により、高い感受性を持つ副次集団に対して、大規模な注意を促す必要性が示されることもある。

4.5. 混合物および製品の特異的性質

混合物が原因である有害性の専門的判断では、組成や内容物の性質が異なる混合物および配合物のいかなる特異的性質をも正確に表現するべきである。

混合物および配合物の有害性評価は、製造時の配合中に生じる物理的・化学的变化のため、非常に複雑である（Ignatowski 他、1995年）。物理的変換、化学反応、および内容物の処理（抽出、精製、凝縮、凝集など）により、最終配合物の特性および有害性プロファイルが特異的なものへと変わってしまう。多くの有害性評価（特に MSDS）は、組成内容物の性質および有害性のみに限定される傾向にあり、最終製品の性質を反映していない。特に古いバージョンの MSDS の多くでは、混合物もしくは配合物の相、形態、色、臭いが曖昧であり、場合によっては記載されていないことさえもある。

法的な有害性評価アプローチ（HCS など）の多くでは、混合物とは濃度で 1%以上存在する内容物もしくは組成と同じ有害性を示すものという規則に従っている。このため、非現実的な有害性評価が実施され、異種の配合物間でみられる有害性の相違がかき消されてしまう。このような場合、混合物組成の形態および作用を見分け、最終配合物での可能なかぎり正確な有害性の特定を実施するために、専門的判断がその根拠となるのである。

近年、明示された規定上限である 1%および 0.1%を下回って混合物内に存在する化合物の報告義務について、OSHA（Fairfax、2005年）が見識を提案した。具体的な問題として、濃度 0.1%以下でさえも皮膚の増感剤として作用する、化粧品中の香料物質に関する MSDS 報告が浮かび上がった。HCS では、「〔中略〕特定の化学物質が従業員に健康リスクを及ぼすという科学的根拠がある場合、その製品に存在する化学物質の量に関係なく」、MSDS に記載されており、かつ従業員に健康リスクを及ぼすあらゆる組成について報告する必要があることを、OSHA は強く主張した。OSHA の論理では、混合物中で非常に低濃度であるが、それでも暴露された労働者に対して健康リスクを与える化学物質（増感剤）が基本

となっていた。

よって、専門家の考察を考慮に入れず、HCS で明示された閾値を遵守する評価者は、法律の意図するところに反している場合がある。有害性評価では、混合物もしくは配合物の正味の性質を表現した形で伝える閾値を、可能なかぎり高く設定すべきである。

4.6. 一貫した危険有害性周知

有害性評価における専門的判断では、対象者に対して、明確で理解できる危険有害性周知を推進すべきである。専門的判断は、文書化された基本原理とともに、そのようなものとして明確に識別されるべきものである。

専門的判断の程度が低いと危険有害性周知が効果的でなくなり、著しく有害な結果が引き起こされる可能性がある。おそらく最も深刻なものは、対象者（危険にさらされている集団）に情報が知らされず、防ぐことができる危険を回避する準備ができていない状態である。警告の回数が多すぎると、集団はこの「メッセージ」をありふれたものとして捉えたり、簡単に片付けてしまったりすることがあり、危険有害性周知という伝達手段を効果のないものにしてしまう。また、なじみのない用語、頭字語、略語（つまり専門用語）など、MSDS では理解困難な専門的・形式的な言語が使用されており、対象者に苛立ちを起こさせてしまう。

Kolp 他（1993 年）の研究から、MSDS で表示される 1/3 の情報は、製造工場の労働者にとって理解できないものであることが明らかとなった。これはなぜか？1 つ目の理由は、上述のような数多くの規制で要求される、危険有害性周知の持つ法的な性質が、このプロセスに過度な負担をかけてしまったことである。例を挙げると、MSDS では、調査中の製品との関連性に関係なく、多種類の有害性に関する主要情報を収めていることが法律により求められている。2 つ目の理由は、法的なリストおよび基準により有害性は定義されることが多く、これが管轄区域により大きく異なることである。有害性の定義および基準が国際的にうまく調和するまで、危険有害性周知の効果が高まることはない。

効果的なリスク伝達に役立つ多数の調査および手引きが利用可能であり（Chess、2001 年、Lundgren、1994 年）、その結論の多くは危険有害性周知にも同じように適用できる。有害性の警告や予防および緊急対応の勧告は、受け手に対して明瞭であり、実行可能なものである必要がある。危険有害性周知の書式は、有害性評価の内容および正確さと同じくらい重要なものであり、対象者が理解できるようにこれを脚色し、「翻訳」する必要がある。法的な遵守のために専門用語を使用する必要がある場合、専門知識のない対象者でも理解できる記述を付随させるべきである。

5. 概要および結論

専門的判断は、現在そして将来の有害性評価および危険有害性周知のプロトコールに組み入れることが可能である。合理的な毒性学上の原理に基づくことで、化学物質の有害性評価は、危険にさらされている集団の安全を確保し、負傷や病気の回避・緩和を効果的にし、さらにその範囲および適用が現実的なものとなる。有害性評価における専門的判断について、本論文では欧州および北米の主要な法律、規制、専門標準を評価することで、国際的な規制において共通するテーマを明確にした。我々は 6 つのガイドラインを提案し、専門的判断がより一貫して正確に適用されるよう、これらが有害性評価を扱う団体にとって役立つものであることを期待している。これらのガイドラインおよびその具体例は、国際的な規制に完全に準拠していること、評価の厳格さに関して中立的な判断を示していること、そしてより効果的で完全な危険有害性周知を構築する団結した取り組みを反映しているものであると考えている。

GHS による規制が急速に迫りつつある中で、有害性評価における専門的判断の役割を考察することは時宜を得ている。さらなる具体例やケーススタディを整備すること、および

有害性評価における合理的専門的判断を行使する方法について、さらに深く検討すること
に我々は賛成である。幅広い分野にわたって複数の関係者が話し合いを持つことで、一連
のさまざまな原則および有害性評価における専門的判断の適用を規定する実施要綱の統一
を正当化することができる。こうした話し合いによる情報が、国際的な採択の前に GHS の
手引きへ伝わることを期待している。

参考文献

- ANSI, 2004. American National Standard for Hazardous Industrial Chemicals – Material Safety Data Sheets – Preparation, American national Standards Institute, ANSI Z400.1-2004, New York, NY.
- ANSI, 2000. American National Standard for Hazardous Industrial Chemicals – Precautionary Labeling, American National Standards Institute, ANSI Z129.1-2000, New York, NY
- CFR A, 2006. Code of Federal Regulations, Title 16, Part 1500.3. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- CFR E, 2006. Code of Federal Regulations, Title 29, Part 1910.1200, Appendix B. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- CFR F, 2006. Code of Federal Regulations, Title 40, Part 156.10. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- CFR G, 2006. Code of Federal Regulations, Title 49, Part 173.115 to 173.140. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- Chess, C., 2001. Organizational theory and risk communication. *Risk Anal.* 21 (1), 179-188.
- Cote, R., Davis, H., Dimock, C., Korpan, M., Loewen, K., Segal, L.M., 1998. The evaluation and hazard classification of toxicological information for workplace hazardous materials information system Material Safety Data Sheets. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 27, 61-74.
- Dewachter, P., Mouton-Faivre, C., Trechot, P., Lleu, J.C., Mertes, P.M., 2006. Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth. Analg.* 101 (1), 149-150.
- Draize, J.H., Woodward, G., Calvery, H.O., 1944. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82, 377-390.
- Environment Canada, 1995. Categorization of the domestic substances list (DSL), criteria for persistence and bioaccumulation. <<http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/dsl/PBiTCriteria.cfm/>>. Accessed April 12, 2005.
- European Commission, 2006. Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals (REACH), European Commission - Environment, <<http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach.htm>>. Accessed April 12, 2005.
- Gerike, P., Fischer, W.K., 1981. A correlation study of bioavailability determinations with various chemicals in various tests, 2. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 5, 45-55.
- Health Canada, 1997. WHMIS Information Bulletin No. 12: Guidelines for the Disclosure of Toxicological Information on a Material Safety Data Sheet. Intergovernmental WHMIS Coordinating Committee, Product Safety Bureau, Health Canada, 1000 Wing, Statistics Canada Main Bldg., Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario K1A 0LZ.
- IARC, 1999. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 73:307. International Agency for Research on Cancer. <<http://monographs.iarc.fr/>>. Accessed March 21, 2005.
- Ignatowski, A.J., Hamilton, J.D., Weiler, E.D., 1995. Review of international criteria and mixture rules for health hazard classification. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 22, 231-242.
- Ignatowski, A.J., Weiler, E.D., 1995. Managing material safety data sheets world-wide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 56, 698-705.
- Jaworska, J.S., Comber, M., Auer, C., van Leeuwen, C.J., 2003. Summary of a workshop on regulatory acceptance of (Q) SARs for human health and environmental endpoints.

- Environ. Health Perspect. 22, 1358-1360.
- Kolp, P.W., Sattler, B., Blayney, M., Sherwood, T., 1993. Comprehensibility of Material Safety Data Sheets. *Am. J. Ind. Med.* 23, 135-141.
- Lundgren, R.E., 1994. Risk communication: A Handbook for Communicating Environmental, Safety and Health Risks, Battelle Press, Columbus Ohio, USA, 175 pp.
- NRC, 1983. Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C., 189 pp.
- OECD, 2002. OECD Test Guideline No. 404: Acute dermal irritation/corrosion, Updated Guideline, adopted 24th April 2002, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Environment Directorate, Organization for Economic Cooperation and Development. 2, rue Andre-Paseal 75775 Paris Cedex 16. France.
- OSHA, 2005. Letter from Richard E. Fairfax, Director, Directorate of Enforcement Programs, to Ms. Margarethe Jaroszewski, dated April 5, 2005. Published on OSHA's Standard Interpretations website at: http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=INTERPRETATIONS&p_id=25079. Accessed September 14, 2005.
- Pittinger, C.A., Badger, D.A., Brennan, T.H., Hakkinen, P.I., Fehrenbacher, M.C., 2003. Aligning chemical assessment tools across the hazard-risk continuum. *Risk Anal.* 23 (3), 529-535.
- Raimer, S.S., Quevedo, E.M., Johnston, R.V., 1999. Dye rashes. *Cutis* 63 (2), 103-106.
- U.S. EPA, 2005. Estimation Program Interface (EPI) Suite, EPI-Suite™, U.S. EPA Office of Prevention, Pollution and Toxics, <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/does/episuite.htm>. Accessed September 8, 2005.
- United Nations, 2005. Globally Harmonized System of Hazard Classification and Labeling of Chemicals, United Nations Economic Commission for Europe, http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev01/01files_e.html. Accessed April 24, 2005.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

著者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大野泰雄	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	日本薬理学雑誌	129	5-9	2007
大野泰雄	動物福祉と動物実験代替法への考慮の必要性について	Biophilia	3	4-5	2007
大野泰雄	動物実験代替法の国際動向	Fragrance Journal	10	20-28	2007
内藤真策、古田 盛、吉田武美、北田光一、笛木修、海野 修、大野泰雄、小野寺博志、河村信之、黒川美佐男、佐上文郎、篠田和俊、中澤隆弘、山崎恒義	医薬品開発における代謝物の安全性評価についての考え方	医薬品研究	38	495-498	2007
Naito S., Furuta S., Yoshida T., Kitada K., Fueki O., Unno T., Ohno Y., Onodera H., Kawamura N., Kurokawa M., Sagami F., Shinoda K., Nakazawa T, Yamazaki T	Current opinion: Safety evaluation of drug metabolites in development of pharmaceuticals.	J. Toxicol. Sci.	32	329-341	2007
大野泰雄	薬学研究における動物実験代替法研究の重要性とその問題点	薬学雑誌	128(5)	735-740	2008

IV. 研究成果の刊行物・別冊

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
動物から抽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)

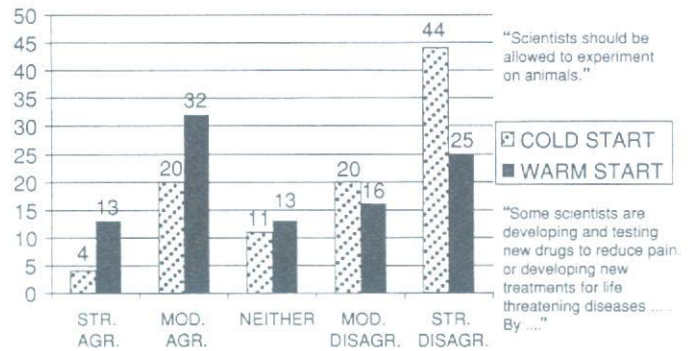


図 1 動物実験への一般人の反応

(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っては痛みや苦痛、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 ポロニア宣言

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
<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 において採択（1999, 8,31 イタリア, ポロニア）</p>
<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: Scolar 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、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。</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、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。</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、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。</p>

事会で承認を受けた案をもとに説明したが、今回、各府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、生命科学研究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研究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通告」（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 文部省第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>*：十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果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.

動物実験に関する日本薬理学会指針

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、生命科学研究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研究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。

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。

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 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、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。

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。

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。

*：十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）。

1. 目的

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。

2. 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。

*：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。

3. 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。

4. 具体的な指針