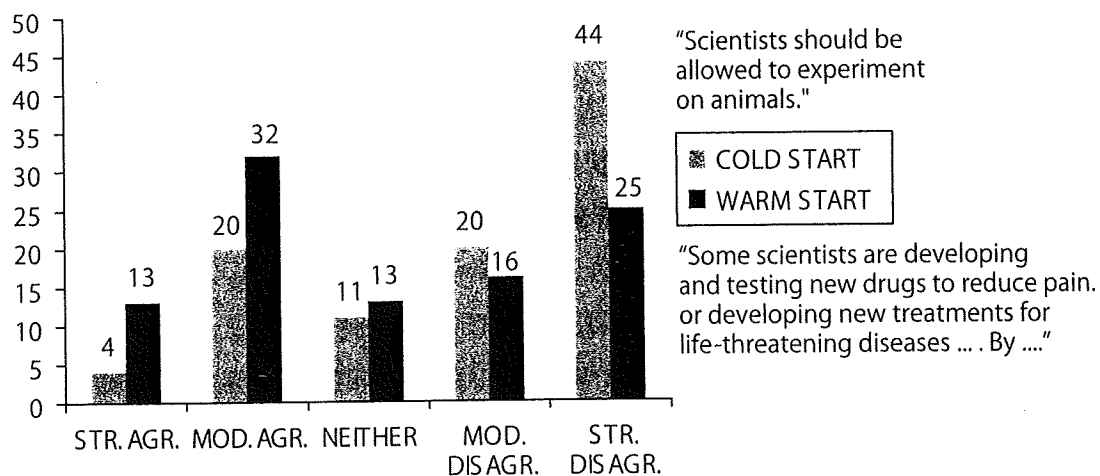


5 日本薬理学会の動物実験指針と動物実験の第三者評価について

(大野泰雄)

はじめに

最近の薬理学では確立された細胞株等を用いる 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。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適切に対応しなければならない。一方、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(図1)。薬理学研究においても、動物実験の必要性とその意義を社会に示し、科学的に必要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。



From Dr Rowan (2005)

From New Scientist, 22 May, 1999, pp. 26-31

図1 動物実験への一般人の反応 (New Scientist, 1999 May 22; 162(2187):26-31. 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.
 なお、縦軸は該当する回答の割合(%)を示す。

1] 動物実験についての法的規制

平成17年6月に改訂された「動物の愛護及び管理に関する法律」(動愛法)は、「動物の虐待の防止、動物の適正な取扱いその他動物の愛護に関する事項を定めて国民の間に動

物を愛護する気風を招来し、生命尊重、友愛及び平和の情操の涵養に資するとともに、動物の管理に関する事項を定めて動物による人の生命、身体及び財産に対する侵害を防止することを目的とし、「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。」という基本原則を示している。また、動物を科学上の利用に供する場合に関し、「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」、また、「その利用に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」をとること、さらに、使用后、回復の見込みのない状態に陥っている場合には、「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。」と規定している。さらに、「愛護動物をみだりに殺し、又は傷つけた者は、一年以下の懲役又は百万円以下の罰金に処する。」といった罰則規定が設けられていることにも留意する必要がある。なお、愛護動物には薬理実験に日常的に用いられているイヌなどの哺乳類に加え、鳥類、爬虫類も含まれている(資料1)。

即ち、薬理学分野においても、研究や教育、生産などに使用される動物を用いる方法を生きた動物を用いないものに置き換え、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、あるいは、同じ数の動物からより多くの情報を得ること(Reduction)、また、避けられない動物実験にあっては、動物に与える痛みや苦痛、不快感を最低限にし、動物の福祉を向上させること(Refinement)、という動物実験における3Rの原則を尊重すべきことが法的に義務づけられた。

更に、環境省、文部科学省、厚生労働省、および農林水産省では、それぞれ所管する分野を対象に動物実験に関する基本指針を作成し、平成18年4月から6月に通知・施行した(1-4)。また、日本学術会議も動物実験に関する詳細指針「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を作成した(5)。上記、省庁毎の基本指針の内容は、対象とする機関の相違に基づく、若干相違があるものの、要点はほとんど同じである。詳細については、それぞれの原本を参照されたい。ここでは、厚生労働省および農林水産省が指針を作成する際のモデルとされた文部科学省の指針を示した(資料2)。その要点は以下のとおり。

- 1) 研究機関等の長は、実施機関における動物実験等の実施に関する最終的な責任を有し、本指針に定める措置その他動物実験等の適正な実施のために、機関内規程の策定や動物実験委員会の設置、動物実験計画の承認、動物実験計画の実施結果の把握、教育訓練等の実施、自己点検及び評価、動物実験等に関する情報公開などについて、必要な措置を講じる責務を有する。
- 2) 動物実験委員会は、実施機関の長の諮問を受け、動物実験計画が本指針及び機関内規程等に適合しているか否かの審査を行い、その結果を実施機関の長に報告すると

ともに、動物実験計画の実施結果について、実施機関の長より報告を受け、必要に応じ助言を行う。

- 3) 動物実験等の実施においては、科学的合理性の確保とともに安全管理、代替法における3Rの原則を遵守する。
- 4) 実験動物の飼養及び保管においては、動愛法及び飼養保管基準に従う。

なお、文部科学省および農林水産省の指針では動物実験の第三者による検証に努めるよう、勧められているが、厚生労働省の指針には言及されていない。一方、厚生労働省の指針では、動物実験責任者に関する項を設け、その責務についても記載されている。

2 | 日本薬理学会の動物実験指針

日本薬理学会では上記の法的規制を踏まえて、従来の動物実験指針を改訂した(資料3)。その要点は以下のとおり。

- 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学会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。

3 | 動物実験の第三者評価

動物実験に対する社会的な関心が高まるなか、その適切性について自己点検のみでは、必ずしも社会に受け入れられない。そこで、文部科学省および農林水産省の指針では動物実験の第三者による検証に努めるよう勧めている。日本学術会議は第三者認証組織が持つべき性格は以下のようなものであると提言している(6)。

- 1) 任務：認証を求める機関の申請に対し、書類審査と実地審査を実施し、施設の認証、是正勧告または認証の取り消しを行なう。
- 2) 評価基準：上記の全国統一の動物実験ガイドラインに基づいて評価と認証を行なう。その認証は諸外国の類似認証制度との間の相互認証を目指す。
- 3) 評価対象：上記の全国統一の動物実験ガイドラインが定める基準項目を対象として評価する。この場合、認証を求める機関の責任体制、管理組織、施設・設備、動物

実験委員会、実験計画の審査方法、実験動物の健康、福祉、実験終了後の処置、労働安全管理など動物実験を適正に行なうための要件、などを対象として審査することになると考えられる。

- 4) 普及と実効性：本案の第三者評価制度は動物実験実施機関の自主的な申請によるものであり、その普及と実効性を高めるためには、第三者評価機関は社会的にも高い評価と理解が得られるものでなければならない。

現在、これらを満たす機関としては、AAALAC International (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, 国際実験動物愛護評価認証協会) の認証 (国際認証) があり、1965年に設立されて以来、米国のILAR (Institute for Laboratory Animal Research) の基準に従い、研究所規範と責任、動物の環境、住居および管理 (CARE)、獣医学的管理 (動物の搬入、輸送、疾病の予防、外科処置、疼痛、鎮痛、麻酔、安楽死)、および施設について検証し、2008年の時点で30カ国、750研究機関以上 (我が国は5機関) が認定された (黒澤努、私信)。一方、文部科学省関連のものとしては、大学に対する第三者評価機関として、国立大学法人動物実験施設協議会・公私立大学実験動物施設協議会による相互認証制度がある (www.kokudoukyou.org/kensyou/iken_bosyu/sougokensyou_03.doc)。また、農林水産省関連のものとしては、実験動物生産者に対する日本実験動物共同組合の制度がある。

一方、厚生労働省傘下の機関においても、第三者評価機関の必要性が認識され、ヒューマンサイエンス振興財団に動物実験実施施設認証センターが設立され、2008年8月より業務を開始し、これまでに6機関が認証された。この調査は、動愛法および厚生労働省や環境省の動物実験に関する基本指針 (飼養・保管基準を含む) を根拠法令とし、動物愛護に配慮しつつ、科学的観点に基づく適正な動物実験等の実施の推進を図るための自主管理に関する外部評価・検証することを目的としている。実際の審査においては、1) 施設の規程や動物実験委員会活動等、2) 動物実験計画の立案状況、3) 実験動物の飼養・保管、記録、内部監査の状況に関する書類審査と、その後に行われる実地調査による、1) 実施機関における動物実験実施にかかる運用、2) 機関の長の実務の状況、3) 実験責任者の実務状況、4) 動物実験委員会の審査・助言の状況等、5) 動物実験に関連する他法令の実施状況、6) 飼育管理・実験者の管理状況、7) 自己点検、公開情報等の文書における確認、8) ラボツアーによる動物実験の状況の確認、および9) 実施機関の長、動物実験委員会委員長等とのヒアリングを基礎としている。また、評価のポイントは、以下のように説明されている。

- 1) 実施機関における自主管理体制の整備

実施機関の長の指名、機関内規程の制定、動物実験委員会の任命、自主点検、自主点検結果の公表、飼養保管管理体制の構築等。

- 2) 動物実験委員会の機能発揮状況

実効性のある委員会の運用、審査の記録、機関の長への助言 (国内外の状況を勘案

し、飼養保管管理体制も含めて対応を考慮)。

- 3) 透明性，説明責任への配慮
当事者でない者からみて，理解できるものであることも考慮すべき
- 4) 施設の目的・規模，実施する動物実験の種類等種々の要因を踏まえた適切な方法での実施

外部評価・検証を行うことは，科学的・倫理的に適切な動物実験の実施につながる。また，動物実験に関して3省から通知された基本指針や「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」(日本学術会議)に示された「当該機関等以外の者による検証を行うことを考慮する」とされた内容の遵守につながるとともに，基本指針に示された自主管理に係る透明性を確保できる。更に，動物実験実施者が社会的責任を果たしていることを，社会に明示できるというメリットがある。薬理学会会員においても，法令および薬理学会の動物実験に関わる指針に研究機関が誠実に対応し，第三者評価によりそれが保証されることは，不必要な実験動物使用の回避や動物に与える苦痛の削減に対する努力が一般の人々に認められ，科学者に対する社会の信頼を得，研究に必要な動物実験への理解を高めるのに役立つものと考えられる。

謝辞：AAALACに関する情報は大阪大学医学部附属実験動物施設の黒澤努先生より，ヒューマンサイエンス振興財団の動物実験施設第三者認証に関わる情報は，当財団の佐々木弥生ヒューマンサイエンス技術移転センター長より提供を受けた。ここに感謝する。

文 献

- 1) 環境省告示第88号：実験動物の飼養及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)
- 2) 文部科学省告示第71号：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)
- 3) 厚生労働省通知 科発0601002号：厚生労働省の所管する実施機関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)
- 4) 農林水産省通知：農林水産省の所管する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)
- 5) 日本学術会議：動物実験の適正な実施に向けたガイドライン(平成18年6月1日)
- 6) 日本学術会議第7部報告：動物実験に対する社会的理解を促進するために(提言)(平成16年7月15日)

資料1

「動物の愛護及び管理に関する法律」抜粋

最終改正：平成18年6月2日法律第50号

第一章 総則

(目的)

第一条

この法律は、動物の虐待の防止、動物の適正な取扱いその他動物の愛護に関する事項を定めて国民の間に動物を愛護する気風を招来し、生命尊重、友愛及び平和の情操の涵養に資するとともに、動物の管理に関する事項を定めて動物による人の生命、身体及び財産に対する侵害を防止することを目的とする。

(基本原則)

第二条

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。

第五章 雑則

(動物を科学上の利用に供する場合の方法、事後措置等)

第四十一条

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。

- 2 動物を科学上の利用に供する場合には、その利用に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。
- 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。

第六章 罰則

第四十四条

愛護動物をみだりに殺し、又は傷つけた者は、一年以下の懲役又は百万円以下の罰金に処する。

- 2 愛護動物に対し、みだりに給餌又は給水をやめることにより衰弱させる等の虐待を行った者は、五十万円以下の罰金に処する。
- 3 愛護動物を遺棄した者は、五十万円以下の罰金に処する。
- 4 前三項において「愛護動物」とは、次の各号に掲げる動物をいう。
 - 一 牛、馬、豚、めん羊、やぎ、犬、ねこ、いえうさぎ、鶏、いえばと及びあひる
 - 二 前号に掲げるものを除くほか、人が占有している動物で哺乳類、鳥類又は爬虫類に属するもの

資料 2

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

文部科学省告示第七十一号

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を次のように定める。

平成十八年六月一日

文部科学大臣 小坂 憲次

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

前文

地球上の生物の生命活動を科学的に理解することは、人類の福祉、環境の保全と再生などの多くの課題の解決にとって極めて重要であり、動物実験等はそのために必要な、やむを得ない手段であるが、動物愛護の観点から、適正に行われなければならない。

このため、研究機関等においては、従前から「大学等における動物実験について（昭和 62 年 5 月 25 日文部省学術国際局長通知）」等に基づき、動物実験委員会を設けるなどして、動物実験指針の整備及びその適正な運用に努めてきたところであるが、今後も生命科学の進展、医療技術等の開発等に資するため、動物実験等が実施されていくものと考えられる。

一方、平成 17 年 6 月に動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律（平成 17 年法律第 68 号）が公布され、動物実験等に関する理念であるいわゆる 3R のうち、Refinement（科学上の利用に必要な限度において、できる限り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ことをいう。）に関する規定に加え、Replacement（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をいう。）及び Reduction（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、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすることをいう。）に関する規定が盛り込まれた。

このような動物実験等を取り巻く環境の変化を受け、研究機関等においては、科学上の必要性のみならず、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和 48 年法律第 105 号。以下「法」という。）及び実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成 18 年環境省告示第 88 号。以下「飼養保管基準」という。）の規定も踏まえ、科学的観点と動物の愛護の観点から、動物実験等を適正に実施することがより重要である。

このような現状を踏まえ、動物実験等の適正な実施に資するため、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（以下「基本指針」という。）を定める。

第 1 定義

この基本指針において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。

- (1) 動物実験等 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ことをいう。
- (2) 実験動物 動物実験等のため、研究機関等における施設で飼養し、又は保管している哺乳類、鳥類及び爬虫類に属する動物をいう。
- (3) 研究機関等 次に掲げる機関であって、科学技術に関する試験、研究若しくは開発又は学術研究を実施するものをいう。
 - ① 大学
 - ② 大学共同利用機関法人
 - ③ 高等専門学校
 - ④ 文部科学省の施設等機関
 - ⑤ 独立行政法人（文部科学省が所管するものに限り、独立行政法人国立高等専門学校機構を除く。）
 - ⑥ 民法（明治 29 年法律第 89 号）第 34 条の規定により設立された法人（文部科学省が所管するものに限り。）
- (4) 動物実験計画 動物実験等の実施に関する計画をいう。
- (5) 動物実験実施者 動物実験等を実施する者をいう。
- (6) 動物実験責任者 動物実験実施者のうち、動物実験の実施に関する業務を統括する者をいう。

第 2 研究機関等の長の責務

1 研究機関等の長の責務

研究機関等の長は、研究機関等における動物実験等の実施に関する最終的な責任を有し、動物実験委員会の設置、2 に規定する機関内規程の策定、動物実験計画の承認、動物実験計画の実施の結果の把握その他動物実験等の適正な実施のために必要な措置を講じること。

2 機関内規程の策定

研究機関等の長は、法、飼養保管基準、基本方針その他の動物実験等に関する法令（告示を含む。以下同じ。）の規定を踏まえ、動物実験施設の整備及び管理の方法並びに動物実験等の具体的な実施方法等を定めた規程（以下「機関内規程」という。）を策定すること。

3 動物実験計画の承認

研究機関等の長は、動物実験等の開始前に動物実験責任者に動物実験計画を申請させ、その動物実験計画について動物実験委員会の審査を経てその申請を承認し、又は却下すること。

4 動物実験計画の実施の結果の把握

研究機関等の長は、動物実験等の終了の後、動物実験計画の実施の結果について報告を受け、必要に応じ適正な動物実験等の実施のための改善措置を講ずること。

第3 動物実験委員会

1 動物実験委員会の設置

研究機関等の長は、動物実験委員会を設置すること。

2 動物実験委員会の役割

動物実験委員会は、次に掲げる業務を実施すること。

- ① 研究機関等の長の諮問を受け、動物実験責任者が申請した動物実験計画が動物実験等に関する法令及び機関内規程に適合しているかどうかの審査を実施し、その結果を研究機関等の長に報告すること。
- ② 動物実験計画の実施の結果について、研究機関等の長より報告を受け、必要に応じ助言を行うこと。

3 動物実験委員会の構成

動物実験委員会は、研究機関等の長が次に掲げる者から任命した委員により構成することとし、その役割を十分に果たすのに適切なものとなるよう配慮すること。

- ① 動物実験等に関して優れた識見を有する者
- ② 実験動物に関して優れた識見を有する者
- ③ その他学識経験を有する者

第4 動物実験等の実施

1 科学的合理性の確保

動物実験責任者は、動物実験等により取得されるデータの信頼性を確保する等の観点から、次に掲げる事項を踏まえて動物実験計画を立案し、動物実験等を適正に実施すること。

(1) 適正な動物実験等の方法の選択

次に掲げる事項を踏まえ、適正な動物実験等の方法を選択して実施すること。

① 代替法の利用

動物実験等の実施に当たっては、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、できる限り実験動物を供する方法に代わり得るものを利用すること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。

② 実験動物の選択

動物実験等の実施に当たっては、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、できる限りその利用に供される実験動物の数を少なくすること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。この場合において、動物実験等の目的に適した実験動物種の選定、動物実験成績の精度及び再現性を左右する実験動物の数、遺伝学的及び微生物学的品質並びに飼養条件を考慮する必要があること。

③ 苦痛の軽減

動物実験等の実施に当たっては、法及び飼養保管基準を踏まえ、科学上の利用に必要な限度において、できる限りその実験動物に苦痛を与えない方法によってすること。

(2) 動物実験等の施設及び設備

適切に維持管理された施設及び設備を用いて実施すること。

2 安全管理に特に注意を払う必要がある動物実験等

研究機関等の長は、安全管理に特に注意を払う必要がある動物実験等を実施する際には、次に掲げる事項に配慮すること。

- ① 物理的、化学的な材料若しくは病原体を取り扱う動物実験等又は人の安全若しくは健康若しくは周辺環境に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する際には、研究機関等における施設及び設備の状況を踏まえつつ、動物実験実施者の安全の確保及び健康保持について特に注意を払うこと。
- ② 飼育環境の汚染により実験動物が傷害を受けることのないよう施設及び設備を保持するとともに、必要に応じ、検疫を実施するなどして、実験動物の健康保持に配慮すること。

- ③ 遺伝子組換え動物を用いる動物実験等、生態系に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する際には、研究機関等における施設及び設備の状況を踏まえつつ、遺伝子組換え動物の逸走防止等に関して特に注意を払うこと。

第5 実験動物の飼養及び保管

動物実験等を実施する際の実験動物の飼養及び保管は、法及び飼養保管基準を踏まえ、科学的観点及び動物の愛護の観点から適切に実施すること。

第6 その他

1 教育訓練等の実施

研究機関等の長は、動物実験実施者及び実験動物の飼養又は保管に従事する者（以下「動物実験実施者等」という。）に対し、動物実験等の実施並びに実験動物の飼養及び保管を適切に実施するために必要な基礎知識の修得を目的とした教育訓練の実施その他動物実験実施者等の資質向上を図るために必要な措置を講じること。

2 基本指針への適合性に関する自己点検・評価及び検証

研究機関等の長は、動物実験等の実施に関する透明性を確保するため、定期的に、研究機関等における動物実験等の基本指針への適合性に関し、自ら点検及び評価を実施するとともに、当該点検及び評価の結果について、当該研究機関等以外の者による検証を実施することに努めること。

3 情報公開

研究機関等の長は、研究機関等における動物実験等に関する情報（例：機関内規程、動物実験等に関する点検及び評価、当該研究機関等以外の者による検証の結果、実験動物の飼養及び保管の状況等）を、毎年1回程度、インターネットの利用、年報の配付その他の適切な方法により公表すること。

附則

この基本指針は、平成18年6月1日から施行する。
(研究振興局ライフサイエンス課)

資料 3

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。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 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よう努めなければならない。

4. 具体的な指針

1) 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。

2) 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。

3) 動物実験の場所

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。

4) 実験動物の飼育と管理

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。

5) 実験計画の立案

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。

6) 実験実施上の配慮

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。

7) 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。

5. 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日文学情第141号 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。

6. 引用文献

- ① 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>)
- ② NIH：Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>)
- ③ 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).
- ④ 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.
- ⑤ 鈴木 真，黒澤 努：日本獣医師会雑誌。——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.

REACHにおける環境影響試験法

小島 肇 夫

Abstract : REACH is a new European Community Regulation on chemicals and their safe use. It deals with the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances. The aim of REACH is to improve the protection of human health and the environment through the better and earlier identification of the intrinsic properties of chemical substances. The REACH Regulation gives greater responsibility to industry to manage the risks from chemicals and to provide safety information on the substances. In this report, the testings for biotic systems and degradation and accumulation of the environment assessment on REACH were summarized.

Key words : REACH, environment, assessment, OECD テストガイドライン

1. REACH

REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) とは、すでに EU 市場に流通している既存化学物質および新規の化学物質に対し、その製造・輸入を行う事業者は安全性データなどを揃え、登録が義務つけられる規制を指す¹⁾。登録、評価、認可、制限の総称であり、2007年より施行され、2008年6月より運用が開始されている。2018年を目標にすべての既存化学物質の登録と試験を終えようというものである。本来なら、EU域内での問題ではあるが、経

済的にも安全性評価の面でもグローバル化が進む昨今、日本でも無関心ではいられない問題であり、産業界においても対策が進んでいる。この詳細は成書を参照されたい^{2)~6)}。

2. REACH の求める安全性資料

安全性評価はハザードベースでなく、リスクベース (ハザードと曝露評価) が基本である。2009年までに事前登録が行われた約180,000物質については、70%の試験を2011~2017年に実施しなければならない⁷⁾。

製造/輸入量に応じた実施すべき試験法のリストを表1³⁾⁴⁾に示す。これらの試験法の中で、少量生産の場合には有害性の同定だけでも構わないが、10t以上の新規化学物質の生産となると曝露評価まで求められる。これらの試験の結果を届け出ねばならないことから、試験法への精通は重要である。

そこで、本稿では、これらの中でも環境影響評価に関する試験法に絞って、以下に解説する。

3. 環境影響評価試験法の選択

環境影響評価といっても、大別すると4つに分

"Testings for the environmental assessment on REACH."

Hajime Kojima (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods : JaCVAM, Div. of Pharmacology, National Center for Biological Safety Research, National Institute of Health Sciences, 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部新規試験法評価室—158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1)

1982年岐阜大学農学部農芸化学科卒業、同年日本メナード化粧品㈱入社、1983~1985年国立遺伝学研究所留学、1996年長崎大学薬学部博士号取得、現在国立医薬品食品衛生研究所、安全性生物試験研究センター、薬理部新規試験法評価室室長、藤田保健衛生大学医学部客員講師、薬学博士。



表1 REACHで製造量毎に要求される試験名^{3)4)改変}

	健康	環境
1~10 t 優先物質	in vitro 眼刺激性試験 in vitro 皮膚刺激性 / 腐食性試験 皮膚感作性試験 遺伝毒性試験 (Ames) 急性毒性試験 (一つの投与経路)	無脊椎動物 (ミジンコ) 急性毒性 水生生物 (藻類) 生長阻害試験 生物的分解性
10~100 t	in vivo 眼刺激性試験 in vivo 皮膚刺激性試験 遺伝毒性試験 (マウスリンフォームまたは遺伝子突然変異) 遺伝毒性試験 (染色体異常または in vitro 小核) 急性吸入 / 皮膚毒性試験 亜急性毒性試験 (28 日間) 生殖毒性スクリーニング トキシコキネティックス評価	魚類急性毒性試験 活性汚泥呼吸阻害 吸着・脱離スクリーニング 非生物的分解性 -pH に伴う加水分解
100~ 1000 t	遺伝毒性試験 (in vivo 小核) 亜慢性毒性試験 (28 日または 90 日間) 更なる生殖毒性試験 (出産前生殖毒性および 2 世代試験)	無脊椎動物 (ミジンコ) 長期毒性試験 魚類長期毒性試験 さらなる生物的分解性 (表層水, 土壌, 底質シュミレーション試験) 陸生生物 (植物, 無脊椎動物, 土壌) 短期毒性試験 さらなる吸着・脱離試験 水生種 (魚) 生物濃縮度 分解生成物の特定
1000 t 超	遺伝毒性試験 (in vivo) 発癌性試験 慢性毒性試験 (12 カ月以上) 更なる生殖毒性試験	底生生物の長期毒性試験 さらなる環境運命, 分解生成物に関する挙動の研究 陸生生物 (植物, 無脊椎動物) 長期毒性試験 鳥類への長期毒性または生殖毒性試験

けられる。

- 1) 水生生物への影響試験
- 2) 活性汚泥呼吸阻害
- 3) 環境中運命および挙動
- 4) 陸生生物への影響

これらの中で、水生生物についての主な影響試験法一覧を表2に示す⁸⁾⁹⁾。1tを越える新規物質の場合、無脊椎動物を用いる急性毒性試験および水生生物を用いた生長阻害試験が必要となる。10tを越えると魚類を用いた急性毒性試験が必要となる。ただし、対象物質の溶解性が重要な指標であり、これが低い場合、急性毒性試験よりは長期の毒性試験が必要となる。この場合および100t以上となると、無脊椎動物および魚類を用いた長期毒性試験が必要となる。REACHに関する試験法では、生態系の機能に着目して生物群を選定し、その中で取り扱いが容易でかつ感受性が

比較的高いものを供試生物種として用いた試験がOECDテストガイドラインで推奨されている。関連するOECDテストガイドラインを表2に示すが、それだけでなく、表3に示すガイダンス文書も重要である⁸⁾⁹⁾。

4. 環境影響評価試験法の概要³⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾

4-1. 水生生物への影響試験

無脊椎動物、藻類、魚類を用いた毒性試験結果から水生生物への影響を評価する。急性毒性試験としては、無脊椎動物、藻類、魚類などに対する死亡または有害な影響が引き起こされる濃度であるEC (Effect Concentration) やLC (Leathal Concentration) が指標となる。一方、慢性毒性試験としては、致死のほか成長や繁殖などが指標として用いられる。

表2 OECDガイドラインに記載された生態影響に関するテストガイドライン⁸⁾⁹⁾

No.	ガイドライン名	改定 / 採択日
201	藻類生長阻害試験	2006/3/23
202	ミジンコ類急性遊泳阻害試験	2004/4/13
203	魚類急性毒性試験	1992/7/17
204	魚類延長毒性試験 - 14日試験	1984/4/4
205	鳥類摂餌毒性試験	1984/4/4
206	鳥類繁殖試験	1984/4/4
207	ミミズ急性毒性試験	1984/4/4
208	陸生植物生長試験	1984/4/4
209	活性汚泥呼吸阻害試験	1984/4/4
210	魚類初期生活段階毒性試験	1992/7/17
211	オオミジンコ繁殖阻害試験	1989/9/21
212	魚類胚・仔魚期短期毒性試験	1989/9/21
213	ミツバチ急性経口毒性試験	1989/9/21
214	ミツバチ急性接触毒性試験	1989/9/21
215	魚類稚魚成長毒性試験	2000/1/21
216	土壌微生物窒素無機化試験	2000/1/21
217	土壌微生物炭素無機化試験	2000/1/21
218	土壌中ユスリカ毒性試験	2004/4/13
219	水中ユスリカ毒性試験	2004/4/13
220	ヒメミミズ繁殖試験	2004/4/13
221	ウキクサ生長阻害試験	2006/3/23
222	ミミズ繁殖毒性試験	2004/4/13
227	陸生植物活性試験	2006/7/19

4-1-1. 無脊椎動物を用いた急性毒性試験

OECDテストガイドライン202では、オオミジンコ (*Daphnia magna*) を用いた急性遊泳阻害試験が推奨されている。化学物質に対する感受性が高いと言われているミジンコを用い、化学物質に48時間曝露した際のミジンコの遊泳（容器を動かしても15秒静止している状態）に及ぼす影響を調べる。段階的な濃度の化学物質を含む水中に、生後24時間以内のミジンコ幼体を入れ、24および48時間後の行動、致死、外見の変化を観察し、半数遊泳阻害影響濃度 (EC50) を求める。

4-1-2. 水生生物を用いた生長阻害試験

OECDテストガイドライン201では、藻類を用いた生長阻害試験が推奨されている。藻類としては、セレナストラ属やクロレラ属が多く用いられる。藻類は寿命が短く、短期間で急性および慢性毒性のどちらをも評価できると言われている。この藻類を用い、化学物質に72時間曝露した際の藻類の生長に及ぼす影響を調べる。段階的な濃度の化学物質を含む水中に、指数関数的に生長す

表3 OECDガイドラインに記載された生態影響に関するガイダンス文書等⁸⁾⁹⁾

No.	ガイダンス文書名
1	OECDテストガイドラインの作成のためのガイダンス文書
3	水生環境影響評価のためのガイダンス文書
5	鳥類毒性に関するSETAC/OECDワークショップ報告書
6	オオミジンコ繁殖毒性の最終リングテスト報告書
10	水生環境毒性データの統計解析に関するワークショップ報告書
11	農薬及び工業化学品の水生環境試験法に関する詳細レビュー文書
23	試験困難物質の水生環境毒性試験に関するガイダンス文書
27	水生環境に有害な化学物質の分類のための調和システムの利用のためのガイダンス文書
29	金属及び金属化合物の水媒体における溶解・変態に関するガイダンス文書
33	化学物質及び混合物の健康・環境有害性に関する調和された分類システム
34	有害性評価のための新規又は改正試験法の検証及び国際的な受け入れに関するガイダンス文書
44	化学物質の有害性・リスク評価に用いられる主要用語の解説
46	甲状腺活性物質の検出のための両生類変態試験に関する詳細レビュー文書
47	内分泌活性物質の検出のための魚類スクリーニング試験に関する詳細レビュー文書
49	(定量的) 構造活性相関の検証のための原則に関する専門グループ報告
50	トキシコゲノミクスに関するOECD/IPCSワークショップ報告書
53	淡水静水フィールドシミュレーション試験(屋外ミクロゾム・メゾゾム) 試験に関するガイダンス文書
54	生態毒性データの統計解析の現行のアプローチ：適用のためのガイダンス
55	発生、生殖、内分泌かく乱作用に重点を置いた水生節足動物のライフサイクル毒性試験に関する詳細レビュー文書
58	OECD加盟国における新規・既存化学物質の評価における(定量的) 構造活性相関の規制的使用及び適用に関する報告書
60	内分泌活性物質の検出のための魚類21日間スクリーニング試験の検証のための初期作業報告書(フェーズ1A)
61	内分泌活性物質の検出のための魚類21日間スクリーニング試験の検証報告書(フェーズ1B)

る藻類を入れ、光照射下にて72時間培養する。24時間毎に生物量または細胞数を測定し、得られた結果から半数生長阻害影響濃度 (EC50) または無影響濃度 (Non Observed Effect Concentration : NOEC) を求める。

4-1-3. 魚類急性毒性試験

OECD テストガイドライン 203 に代表される魚類を用いた急性毒性試験が実施されている。ヒメダカ (*Oryzias latipes*), ゼブラフィッシュ, ファットヘッドミノー, コイ, グッピー, プルーギル, ニジマスを用い、化学物質に96時間曝露した際の魚類に及ぼす影響を調べる。段階的な濃度の化学物質を含む水中に、稚魚 (0.1~5g) を入れ、96時間後まで死亡数を測定し、半数致死濃度 (LC50) を求める。

4-1-4. 無脊椎動物長期毒性試験

OECD テストガイドライン 211 に代表されるミジンコを用いた繁殖阻害試験が実施されている。化学物質に21日間曝露した際のミジンコの繁殖に及ぼす影響を調べる。比較的簡便に行える試験法であり、有害性の評価に多く用いられる。親ミジンコの毒性症状や初産日、仔虫産出数、死亡数、産仔幼体の生存および死亡数などを観察し、半数繁殖阻害影響濃度 (EC50) または NOEC を求める。

4-1-5. 魚類長期毒性試験

3つの試験法があり、REACH ではそのいずれかが必要である。

4-1-5-1. 魚類初期生活段階毒性

OECD テストガイドライン 210 に代表される受精卵からふ化して稚魚へ成長するまでの初期生活段階にて、化学物質を30日まで曝露し、慢性的な影響を評価する試験法である。ヒメダカ、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、シープスヘッドミノー、ニジマスの受精卵を水槽に入れ、対照区のすべての魚が自由に摂取するまで続ける。ふ化数、生存数、体型異常、行動阻害、体長・体重を測定または観察し、最少影響濃度 (Low Observed Effect Concentration : LOEC) または NOEC を求める。

4-1-5-2. 胚・仔魚段階における短期毒性

OECD テストガイドライン 212 に代表される

受精直後の卵からふ化して仔魚期の終わりまでに化学物質を曝露する試験法である。ヒメダカ、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、ニジマスの受精卵を水槽に入れ、いずれかの仔魚の卵黄が完全になくなるか、対照区で飢餓による死亡が出る直前まで行い、累積死亡率、健康な仔魚の数、ふ化開始までの日数、ふ化数、成長などを測定または観察し、LOEC または NOEC を求める。

4-1-5-3. 稚魚成長

OECD テストガイドライン 215 に代表される稚魚に化学物質を曝露する試験法である。ニジマスを用い、28日間化学物質を曝露し、体重を測定し、成長率に及ぼす影響から、LOEC または NOEC を求める。

ところで、魚類を言っても実験動物である。そこで、ECVAM (欧州動物実験代替法検証センター) では段階的な評価手順 (図1) を示し、極力魚類の使用を少なくするよう提言している¹²⁾。すなわち、第一段階として、ミジンコおよび藻類試験を実施し、そのECを参考にして、どちらか低い濃度を用いて第二段階で魚類を用いる限度試験を行い、その結果次第で、LCを求めるという提案である。

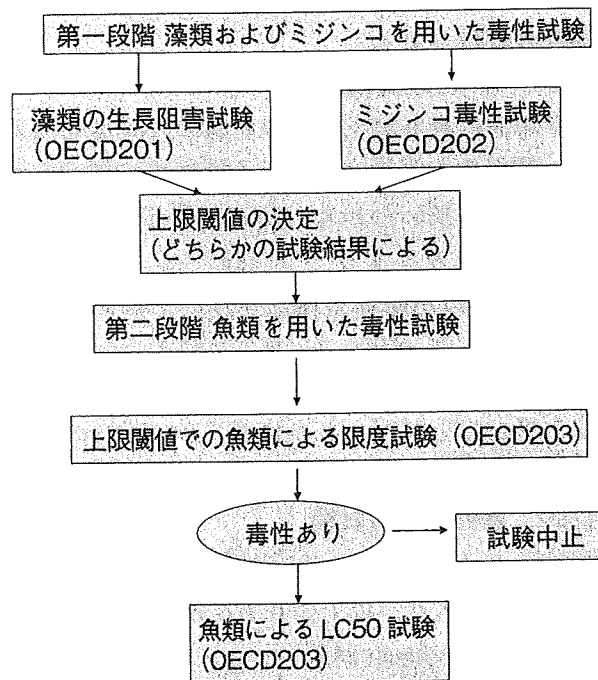


図1 ECVAM 環境毒性タスクフォース推奨するアプローチ¹²⁾

さらに、魚類細胞株を用いた細胞毒性試験や魚類胎児を用いた試験での置き換えを検討中である。

4-2. 活性汚泥呼吸阻害

活性汚泥を用い、化学物質の種々の濃度下で呼吸率（好気性汚泥または排水中の微生物の酸素消費量）を測定し、化学物質の微生物に与える影響を評価する試験法である。

下水処理場の活性汚泥を用い、30分および3時間後の酸素消費量を測定し、半数呼吸阻害濃度（EC50）を求める。なお、生分解性試験（OECDガイドライン301A-F）は、活性汚泥に対するEC50の1/10濃度で実施される。このため生分解性試験の濃度は、活性汚泥呼吸阻害試験のNOECとしても利用できる。

4-3. 環境中運命および挙動

化学物質の環境中における分解性、蓄積性などの環境運命に関するデータは、環境影響評価において長期にわたる影響を引き起こすかを判断する際や、PBT(Persistent, Bioaccumulative and Toxic chemical substances)/vPvB (Very Persistent and very Bioaccumulative) 評価するために重要である。非生物的分解の一つである加水分解試験、生物的分解性を調べる易分解性試験および生物濃縮係数（Bio Concentration Factor：BCF）を求める濃縮度試験がある。

4-3-1. 加水分解試験

化学物質の非生物的分解性に関する情報を得るため、環境中の表層水における残留性や運命を判断するために用いられる。加水分解はpHに依存する。OECDガイドライン111では、緩衝液のpH毎の加水分解速度を測定する。予備試験において、50℃にてpH4, 7, 9における5日間の反応が10%以下の場合に安定であると判断する。不安定であると判断された場合、0~40℃の間で選択した温度においてpH4, 7, 9にて試験する。

4-3-2. 易性分解性試験

OECDガイドライン301は易分解性スクリーニング試験であり、以下の6方法がある。

- A) DOC Die-Away 試験
- B) CO₂ 発生試験
- C) 修正 MITI 試験 (I)

D) Closed-Bottle 試験

E) 修正 OECD スクリーニング試験

F) Manometric Respirometry 試験

28日間曝露におけるDOCによる試験では70%以上、BODによる試験では理論的最高値の60%以上の生分解性が達成された場合、易分解性があると判断される。

4-3-3. 濃縮度試験

魚類を用い、化学物質が魚体内への濃縮度を調べる試験である。OECDガイドライン305では、コイまたはヒメダカが推奨されている。流水条件下で、少なくとも2濃度（魚類急性毒性試験で得られたLC50値の1/100~1/10000のうち分析可能な低い2濃度）を曝露する。適用期間は28日間または定常状態に達するまでとする。濃縮倍率を測定定数から求める場合には、取り込み期間終了後、排泄期間を設ける。

4-4. 陸生生物への影響

底性生物への影響として、ユスリカ毒性試験がOECDガイドライン218および219に定められている。底質に化学物質を添加後、セスジユスリカ（*Chironomus yoshimatsui*）を孵化後一齢幼虫から羽化まで化学物質に曝露した際の成長に及ぼす影響を羽化率等にて測定する。

また、鳥類を対象として、化学物質を20週間以上投与した際の親鳥および雛鳥への影響を把握するための鳥類繁殖試験がOECDガイドライン206として定められている。試験には1種またはそれ以上の種を用い、マガモ、コリンウズラ、ウズラが推奨されている。死亡、中毒症、親鳥および雛鳥の体重・摂餌量を測定またはNOECを観察するとともに病理検査を行い、LOECまたはNOECを求める。

4-5. その他

土壌に対する吸着を調べる試験として、10t以上の場合、吸着/脱着スクリーニング試験（OECDガイドライン121：高速液体クロマトグラフィ法によって土壌吸着係数）および、100t以上では吸着/脱着の追加試験（OECDガイドライン106：バッチ平衡吸着/脱着法）を実施する。

一方、100t以上では、表層水中での究極分解シミュレーション試験（OECDガイドライン

309), 土壤シミュレーション試験 (OECD ガイドライン 308) および底質シミュレーション試験 (OECD ガイドライン 307) がある。

5. おわりに

REACH の評価法として、環境影響はその中心である環境省や国立環境研究所では OECD に対する国際貢献の一環として、以下のような試験法の開発を支援している。

- ・ 魚類 21 日スクリーニング試験に関するテストガイドラインの作成
- ・ ミジンコを用いた試験法の開発
- ・ 魚類培養細胞を用いた試験管内試験法のレビュー
- ・ 両生類に関する検討への協力

このような状況下、多くの試験法がガイドライン化の途上にあり、関係者においては継続的な動向の把握をお願いしたいものである。

参 考 文 献

- 1) ECH, http://ec.europa.eu/echa/home_en.html (2008)
- 2) 風間良英 編, “REACH と欧州新化学品規則体制”, 化学工業日報社, 東京 (2007)
- 3) 財団法人 化学物質評価研究機構編, “EU 新化学品規則”, REACH が分かる本, 工業調査会, 東京 (2007)
- 4) 経済産業省 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/081104kaisetuso.pdf (2009)
- 5) 環境省 <http://www.env.go.jp/chemi/reach/reach.html> (2009)
- 6) 日本化学工業協会 <http://www.nikkakyo.org/reach/> (2009)
- 7) Hartung T., <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsae/20kai.html> (2006)
- 8) Chemicals Testing : OECD Guidelines for the Testing of Chemicals - Sections 2&3 : http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html (2009)
- 9) 戸田栄作 <http://www.nies.go.jp/risk/seminar/h190119/H190119text02.pdf#search> (2009)
- 10) 住野公昭, “環境化学物質の評価法および環境基準, 毒性試験講座 18, 産業化学物質”, 環境化学物質, 和田攻編集, 地人書館, 東京, p.23~38 (1991)
- 11) 石塚真由美, 岩田久人, 環境毒性, 日本トキシコロジー学会教育委員会編集, “トキシコロジー”, 朝倉書店, 東京, p.330~342 (2009)
- 12) ECVAM statement <http://ecvam.jrc.cec.eu.int/index.htm> (2008)

PMMAマイクロパウダー

マイクロフェアー Mシリーズ 真球マイクロビーズ

マイクロフェアー Sシリーズ ソフトタイプ球状・真球マイクロビーズ

マイクロフェアー UVシリーズ 紫外線吸収剤カプセルビーズ

感触改良

機能付与

性能改善

製造元 松本油脂製薬株式会社

販売元 **岩瀬コスファ株式会社**

大阪 : Tel.06-6231-3456 東京 : Tel.03-6202-2345

IWASE
COSFA
<http://www.cosfa.co.jp>

動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？

Necessity of Animal Data on an Application of a Quasi-drug

小島肇夫*

医薬部外品の許認可申請に求められる安全性試験において、動物実験データなしで、例えば、類似物質による過去のデータベース、構造活性相関、動物実験代替法（以下、代替法と記す）によって新規医薬部外品の申請および認可が行われるかをシミュレーションした。代替法として認められた公的な方法はまだ少なく、国内で医薬部外品の安全性評価における代替法の使い方についての検証が進んでいる現状において、代替法で申請された結果がどれほど認可されるかは断言できない。

1. 医薬部外品

薬事法では、医薬部外品は次のように定義されている。①法律で規定されている人体に対する作用が緩和なものであって、機器等でないものおよび②これらに準じる物で厚生労働大臣の指定する物をいう¹⁾。ただし、これらの使用目的のほかに、医薬品で規定されている用途に使用されることも併せて目的とされている物を除く。

(1) 法律の規定

- ①吐きけその他の不快感、または口臭若しくは体臭の防止
- ②あせも、ただれ等の防止
- ③脱毛の防止、育毛または除毛
- ④人または動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみ等の駆除または防止

(2) 厚生労働大臣の指定

- ①衛生上の用に供されることが目的とされてい

る綿類

- ②人体に対する作用が緩和なもの

この中で、法律で規定する使用目的のほかに、にきび、肌荒れ、かぶれ、しもやけ等の防止または皮膚若しくは口腔の殺菌消毒に使用されることもあわせて目的とされている物を薬用化粧品、薬用はみがき類という。

平成11年3月の規制緩和により、15製品群が医薬品から医薬部外品に移行し、一般小売店での販売可能な新規指定医薬部外品が増えた。さらに、平成16年7月には、整腸剤や殺菌消毒剤など15品目371品目が医薬品から医薬部外品に移行し、一般小売店での販売が可能な新範囲医薬部外品として取り扱われている。

2. 医薬部外品の許認可申請に必要な安全性試験

医薬部外品の許認可に求められる安全性試験の

*Hajime Kojima 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 新規試験法評価室 室長

表1 医薬部外品新添加剤の安全性資料

試験項目	添加物	製品
1) 単回投与毒性	○	△ ^{注1)}
2) 皮膚一次刺激性	○	
3) 連続皮膚刺激性	○	
4) 感作性	○	
5) 光毒性	○ ^{注2)}	
6) 光感作性	○ ^{注3)}	
7) 眼刺激性	○	△ ^{注4)}
8) 遺伝毒性	○	
9) ヒトパッチ	○	○

注1) 経口投与における概略の致死量が2g/kg以下の場合には、製剤についても実施すること。ただし、配合量等から考慮して安全と推定される場合には省略できる。

注2), 注3) 紫外部吸収スペクトル(290~400nm)の範囲で吸収極大が認められない場合には省略できるが、280~450nmの範囲で吸収極大の有無を確認すること。

注4) 角膜、虹彩の刺激反応が認められた場合または粘膜に使用されることがある製剤で、眼に入る可能性のあるものについては、製剤でも試験を実施すること。なお、最大配合濃度ではこれらの反応が認められないことを確認すれば、製剤についての試験は省略してよい。

*毒性についてより慎重に扱う必要があるものについては反復投与毒性試験等の資料が必要である。

一覧を表1に示す^{1,2)}。項目としては、医薬品に求められる試験種類より少ない。新規医薬部外品製剤には効能効果を訴求するための添加剤が必要であり、医薬品程の高い効能効果を必要としないが、明確な薬効が求められる。新規である添加剤には、単回投与毒性、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、感作性、光毒性、光感作性、眼刺激性、遺伝毒性、パッチテストに加え、毒性を慎重に取り扱う場合、反復投与毒性に関する資料が求められる。さらに、単回投与毒性、眼刺激性、ヒトパッチについては、原則として当該成分のほかに試験製剤についても試験が求められている。これらは毒性試験法ガイドラインおよび化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック2006の安全性試験の例に定められた試験方法に準拠して実施しなければならない¹⁻⁵⁾。

また、新たな防腐剤、紫外線吸収剤等に当たる成分を配合するためには、医薬部外品の添加剤に

表2 ポジティブリスト収載要領

No.	資料の範囲
1	単回投与毒性に関する資料 ^{注1)}
2	反復投与毒性に関する資料
3	生殖発生毒性に関する資料
4	皮膚一次刺激性に関する資料
5	連続皮膚刺激性に関する資料
6	感作性に関する資料
7	光毒性に関する資料 ^{注2)}
8	光感作性に関する資料 ^{注3)}
9	眼刺激性に関する資料 ^{注4)}
10	遺伝毒性に関する資料
11	ヒトパッチに関する資料
12	吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

注1) 当該成分の経口LD₅₀値が2g/kg以下の場合には、製剤についても実施すること。ただし、配合量等から考慮して安全と推定される場合には省略できる。

注2), 注3) 吸光度測定によって紫外部に吸収がない場合には省略できる。

注4) 角膜、虹彩の刺激反応が認められた場合または粘膜に使用されることがある商品に配合する場合には、試験製剤についても実施すること。

求められる以下の安全性試験を実施し、改正を厚生労働省に要請しなければならない⁶⁾。化粧品基準に、ポジティブリストとして掲載される防腐剤、紫外線吸収剤およびタール系色素、ネガティブリストに掲載されるポジティブリスト以外の配合禁止または制限成分がこれらに該当し、医薬部外品に限ったことではなく化粧品にも該当する。

その場合には、表2に示すような単回投与毒性、皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、感作性、光毒性、光感作性、眼刺激性、遺伝毒性、パッチテストに加え、反復投与毒性、生殖発生毒性、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料が求められる。さらに、単回投与毒性、眼刺激性、ヒトパッチについては、原則として当該成分のほかに試験製剤についても試験が求められている。これらは毒性試験法ガイドライン、各種毒性試験ガイドラインおよび化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック2006の安全性試験の例に定められた試験方法に準拠して実施しなければならない¹⁻⁸⁾。

3. 動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？

以上の医薬部外品の許認可申請に必要な安全性試験に対応するため、動物実験データなしで新規医薬部外品の添加剤および防腐剤、紫外線吸収剤等の申請はどこまで可能か考えてみたい。

まず、安全性の評価とは「実験ありき」ではない。昨今、ヒューマンサイエンス財団が実施している動物実験施設の第三者評価では⁹⁾、実験計画に事前調査や、動物実験代替法（以後、代替法と記す）の有無の明記が必要とされている。事前調査として、インターネットやソフトの発達で関連情報のデータベースは検索しやすくなった。これに加え、構造活性相関配合する製品の使用量、頻度、期間、曝露状況、通常使用の他に誤使用を想定した安全性確保など種々の情報を総合的に勘案して最終的な結論を出す必要がある^{10~12)}。申請ガイドブックの安全性試験の例に試験法があるからという「実験ありき」ではなく、調査が重要な時代であり、これにより無駄な実験を省けると考

える。

さて、では実験を行う必要性が明確になった場合、代替法はどこまで使用できるのか？ 2009年からのEUにおける化粧品規制を受け¹³⁾、日米欧中心にグローバルコンセンサスが安全性確保の考え方に確立されている昨今¹⁴⁾、欧州の化粧品規制や安全性評価の考え方は無視できず¹⁵⁾、代替法の導入は必須である。日本の対応の一環として、2006年に厚生労働省から通達があった「医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集(Q&A)」の中で、OECD等により採用された代替試験法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等に評価された方法に従った試験成績であれば申請資料として用いることは差し支えないとされている²⁾。

図1に示すように、バリデーション研究とは、その後で実施される専門家による第三者評価（以後、第三者評価と記す）を含むのであり、本来その後に行行政的な受け入れの検討が必要である。OECD等のガイドライン成立ではこの過程を経て公定化されており、「適切なバリデーションで

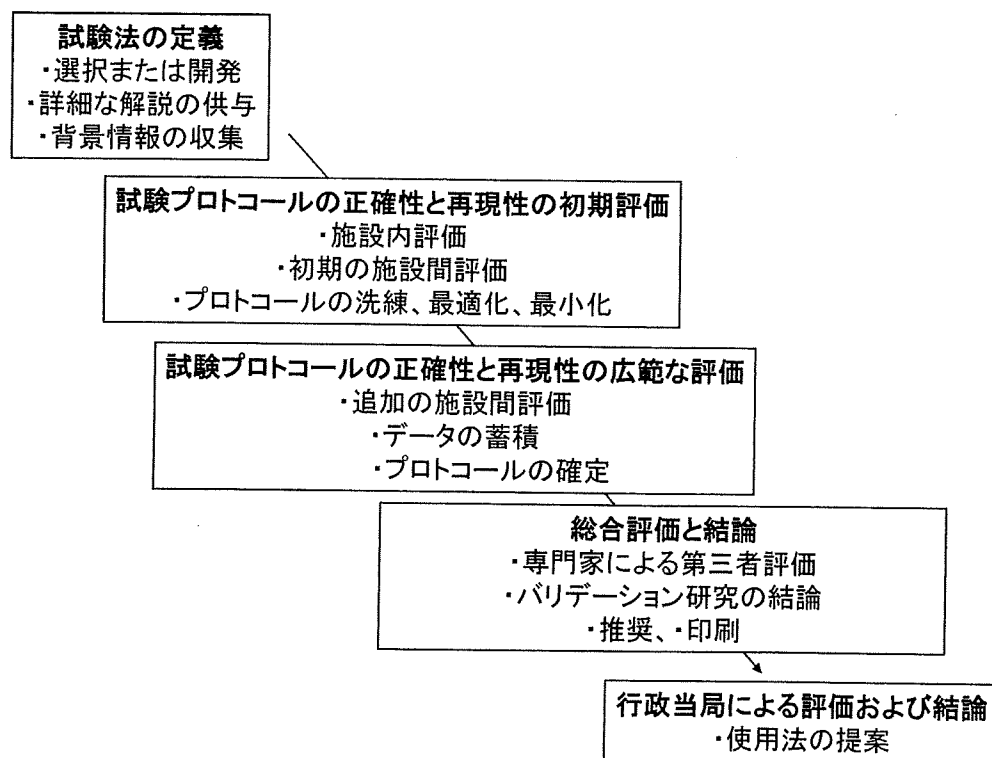


図1 新規毒性試験法におけるバリデーションおよび行政受け入れの過程