

厚生労働省所管の機関における動物実験関連基本指針の遵守徹底 および適正な動物実験等の方法の確立に向けた研究

研究代表者 山海 直 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
霊長類医科学研究センター 研究員

研究要旨

「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」（以下、「基本指針」とする。）の前文には、「動物実験等は、動物の生命又は身体の犠牲を強いる手段であり、動物実験等を実施する者はこのことを念頭におき、適正な動物実験等の実施に努める必要がある」と明記されている。令和元年度には、この基本指針に関連する動物の愛護及び管理に関する法律の一部が改正され同法附則において代替法の利用、使用動物数の削減等の動物の適正な利用の在り方について検討することとされている。

平成 28 年度の特別研究において動物実験に関わる実態調査を実施しているが、本研究でも類似の調査を行い、比較することで基本指針、ひいては「動物の愛護及び管理に関する法律」（以下、「動物愛護管理法」とする。）の理解と遵守の状況変化について解析した。その結果、動物実験を実施している機関は減少し、一方、外部機関に委託する機関が増加していることが判った。遵守状況については改善されていたが、引き続き、継続した啓蒙の必要性があると考えられた。

また、基本指針を遵守し、適正な動物実験を実行するために有用な自己点検、自己評価ツールを作成した。作成にあたり内容の充実に十分配慮し、さらに機能性を持たることを意識した。このツールが広く利用されることで基本指針の理解と遵守がより改善されることが期待される。

さらに、動物愛護管理法における「代替法の利用」と「使用動物数の削減」について、論文、ガイドライン等の情報を収集、整理した。加えて、ヒアリングにより専門家の意見を聞き、誰もが対応しやすい状況を構築することを目的として考え方を提示した。結論は次のとおりである。基本指針を遵守し、いわゆる適正な形での動物実験を実施すること、立案時からデータの解析までのすべての過程で意識し続けることが、「代替法の利用」、「使用動物数の削減」につながる。これらのことを踏まえた周知活動は継続しなければならない。概念は、時間をかけて継続検討すべきものであり、技術の進歩に合わせて考え方も進化しなければならない。

牛山 明	国立保健医療科学院・ 統括研究官
岡村匡史	国立国際医療研究センター・ 研究所・室長
高木篤也	国立医薬品食品衛生研究所・ 主任研究官
小木曾昇	国立長寿医療研究センター・ 研究所・室長
津村秀樹	国立成育医療研究センター・ 研究所・研究員
塩谷恭子	国立循環器病研究センター・ 研究所・特任動物実験管理室長

A. 研究目的

「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」（以下、基本指針とする。）の前文には、「動物実験等により得られる成果は、人及び動物の健康の保持増進等に多大な貢献をもたらしてきた」とある一方で、「動物実験等は、動物の生命又は身体の犠牲を強いる手段であり、動物実験等を実施する者はこのことを念頭におき、適正な動物実験等の実施に努める必要がある」と明記されている。この基本指針に関連する「動物の愛護及び管理に関する法律」（以下、動物愛護管理法とする。）の一部が改正され（令和元年6月19日公布、令和2年6月1日施行）、動物の不適切な取扱いへの対応等について強化され、動物愛護の観点が一層重要視されている。加えて、同法附則において、代替法の利用、使用動物数の削減等の動物の適正な利用の在り方について検討することとされている。また、統合イノベーション戦略2019や第二期の健康・医療戦略に基づく医療分野研究開発推進計

画においても、基本指針等に則り適正な動物実験等の実施について確保する旨が示されており、政府としても重要な位置づけとされている。そこで、動物愛護管理法および基本指針を踏まえた動物実験の適正な実施を推進していくために、「代替法の利用」、「使用動物数の削減」に対する考え方を整理して基本指針の遵守徹底に向けた調査研究を実施した。

基本指針の遵守に関する現状を整理し、課題解決の具体的な方向性を示すことは、科学的観点に基づく適正な動物実験を推進するために必須な喫緊の課題であり、厚生労働省は、基本指針に基づき、厚生労働省の所管する動物実験実施機関において動物愛護の観点に配慮しつつ科学的観点に基づく適正な動物実験等が実施されるよう周知徹底を図っている。平成28年度厚生労働科学特別研究においては、基本指針の遵守状況を把握するための大規模調査を実施し、基本指針を適正に理解し行動できるように外部検証や情報公開の具体的な手法についてまとめている。以後、厚生労働省の所管する研究機関等における対応状況等については、厚生労働省が毎年調査を行いホームページにて公表している。一方、その公表されている内容は大枠の事項に限られていること、前回の特別研究による調査から時間が経過していることから、あらためて実態の把握に努め、「代替法の利用」と「使用動物数の削減」の考え方を整理する必要があった。

本研究は、動物愛護管理法はもちろんのこと統合イノベーション戦略2019等に記載されているとおり我が国全体で対応が必要な課題に集中的に取り組むものであり、

基本指針の遵守徹底に資する効果が期待された。

B. 研究方法

本研究は、アンケート調査と論文調査により情報を収集し、現状を把握した上で分析を進めるという手法を採用したため、班員は、動物実験の在り方、とくに3Rs（「代替法の利用」、「使用動物数の削減」、「苦痛の軽減」）等に詳しい研究者で構成した。

以下に課題ごとの研究計画、研究方法を示した。なお、すべての課題は関連しているため構成メンバー全員で対応したが、主たる研究分担者を合わせて記載した。

1) 動愛法と基本指針の遵守について

1-1. アンケートによる現状把握 (主たる研究分担者：牛山、山海)

平成28年度の特別研究で実施したアンケート結果と比較できるように、調査項目はできるだけ変更しないよう配慮し、調査票を作成した。基本指針に明記されている動物実験に関する「自己点検」「外部検証」「情報公開」等について、平成28年度と今回の調査結果を比較することで基本指針の遵守状況の変化を解析した。調査対象機関は、「厚生労働省が所管する事業を行う法人」「厚生労働省指針に準ずるとされる自治体設置の試験研究機関・病院」「厚生労働省関連施設」であり、それぞれで集計、解析した。「厚生労働省関連施設」は、平成28年度の特別研究では、厚生労働省が同様の調査を実施していることから研究としての調査対象としていなかったが、基本指針遵守の対象機関であることから今回の調査で追加した。

実施にあたっては、匿名化を徹底して実

態を正確に把握することに努めた。地方衛生研究所全国協議会、全国市場食品衛生検査所協議会、全国自治体病院協議会、日本製薬団体連合会、安全性試験受託研究機関協議会、日本化粧品工業連合会、日本医療機器産業連合会等の協力を得ることで、目的の調査が実現した。連合会等の傘下にある機関の合計は7,000以上であったが、その中には明らかに動物実験を実施していない機関も含まれていたため、アンケート配布先の選定の判断は各連合会に委ねた。

調査内容は、「法令の理解、遵守」に関わるものであったが、本研究に直接的な関連がある「使用動物数の削減」や「代替法の利用」に関する項目を調査内容に加えた。得られた情報について、平成28年度の特別研究で得られた結果と比較し、その変化について把握できるよう整理した。

1-2. 自己点検、自己評価を促すツールの開発 (主たる研究分担者：岡村、津村)

自己点検、自己評価のための点検項目は、平成28年度厚生労働科学特別研究の成果である「自己点検自己評価表の内容」を基本とし、機能的で入力作業の利便性、効率性に配慮した自己点検評価システムの構築を目指した。その際、外部認証を実施している公益財団ヒューマンサイエンス振興財団^{*}の取り組みやILAR Guide, 8th edition等を参考にし、国際動向に対応できる内容を加えた。使う側サイドの観点から使いやすさを探求して、Excelを基盤とすることを前提とし、さらにWindowsとMacで対応できるようにした。入力操作をできるだけ簡便なものにするため、点検フォームに直接打ち込む形式とした。また、PDFファイルに自動で変換されるよう設計し、自己点検結果のホ

ホームページ等での公表に活用できるようにした。すなわち基本指針に記載されている情報公開への適用にも配慮している。さらに、第三者による検証を受ける際にも、この自己点検、自己評価シートがそのまま活用できるように考え、検証者がその評価内容を書き込めるようにした。

※公益財団ヒューマンサイエンス振興財団については令和3年3月31日に解散し、現在は一般財団法人日本医薬情報センターが外部検証を実施

2)「代替法の利用」「使用動物数の削減」の対応について

2-1.「代替法の利用」のための考え方の整理、提案（主たる研究分担者：高木、塩谷）

文献等の調査や1-1のアンケート項目に代替法の利用に関する項目を加えて情報を収集した。得られた情報から国内外での代替法の利用に関する現状について把握し、さらに、日本動物実験代替法評価センターの取り組みを確認した。方法としては、当該センターが配置されている国立医薬品食品衛生研究所の小島肇氏より国内外の代替法の利用への取り組みについてヒアリングを実施した。また、今年度はWEB開催となったが、日本実験動物代替法学会に参加し、最新の取り組みについて広く把握することに努めた。さらに、ICATMの取り組みやOECDガイドライン、ICH等の情報を収集し国内外の状況を分析、整理することで、今やるべきことを認識して、そこにたどり着くための考え方をまとめた。

2-2.「使用動物数の削減」のための考え方の整理、提案（主たる研究分担者：小木曾、山海）

論文調査により、国内外での使用動物数

の削減に関する現状について把握するとともに1-1のアンケートを活用して各機関の状況を把握することに努めた。得られた国内外の情報をもとに比較考察した。また、「使用動物数の削減」に繋がる主たる要素として、動物実験計画の立案、再現性ある実験方法、得られた結果の解析、使用する動物の状態等が深く関与してくるため、動物実験の立案手法に詳しい理化学研究所の綾部信哉氏、統計学に詳しい東京大学の野村周平氏のヒアリングを実施した。さらに、動物の状態に影響する環境エンリッチメントを実践し有用性についても考察した。これらのことを統括的に分析、整理することで、今やるべきことを認識して、そこにたどり着くための考え方をまとめた。

C. 研究結果

今回のアンケートにおいて、598機関から回答を得た。そのうち、動物実験施設を有し、かつ動物実験を実施しているのは200機関であった。この200機関のうち、半数以上である135が民間の機関であった。また、226機関が外部企業に動物実験を委託していることがわかった。平成28年度調査結果と比較したところ、動物実験を実施している機関が減少し、外部委託する機関が増加していた。また、基本指針を遵守する機関が増えていることを示す結果が得られた。

機能的かつ内容が充実した自己点検、自己評価シートを作成した。このシートは、記載された項目にチェックを入れることで、必須と考えられる項目を点検できるように配慮されたシートであり、WindowsとMacで起動することができ、Excelを基本とすることで操作性に優れたものとなった。このシ

ートの活用により、動物実験施設における基本指針の遵守のさらなる拡大が期待できる。

代替法の利用の実現には、情報収集のみならず、それを活用、応用する知識と開発力が必要となる。新規代替法の開発、既存の代替法の改良、国際的なバリデーションの実施などの検討であるが、ステップを踏んで取り組むことの重要性について確認した。

「使用動物数の削減」、「苦痛の軽減」など他の3Rsの項目と三位一体となり、動物実験との組み合わせによる代替法の利用を意識することの意義は大きいことも判明した。

使用動物数の削減は、様々な事項に配慮し熟考して動物実験に取り組むことで実現できることを確認した。動物実験の立案は極めて重要であり、動物種、系統、性別、年齢などの絞り込みから始まり、実験方法、得られた結果の解析方法などを十分に考えて実施する必要があることが示された。健全な環境で、実施する実験に適した動物を用いることは最小限の動物数で有用なデータを得ることにつながる。事前に論文やガイドライン等から情報を得ることは必須であり、さらにデータベースなどの活用も有用であることが示された。これらのことは、基本指針を遵守して適正な動物実験を実施するということを意味していた。

D. 考察

本年度は、世界的な新型コロナウイルスの蔓延により、計画を変更せざるを得ない事情があったが、概ね予定通りの成果をまとめることができたと考えている。最新の情報を収集し、動物実験の倫理、福祉に詳しい研究者らにインタビューする案があっ

たが、日本実験動物学会が誌上開催となり、日本動物実験代替法学会はWEB開催となった。その他、毎年実施されている研修会等にも影響があり、厚生労働省主催の動物管理者等研修会が中止、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会主催の研修会がWEB開催となり、個々の関係者との会話による情報収集が十分にはできなかった。しかし、アンケート調査は、平成28年度の特別研究において実施した経験があったことから、そのとき構築したネットワーク及び厚生労働省から各団体等への調査協力に関する依頼通知等を駆使することで各連合会等の協力を得ることができ、概ね問題なく実施することができたと考えている。

本研究では、動物実験の実態を把握したうえで議論を重ねて、現実的な考え方を提示することであったが、十分な議論がなされたとはいえないものであった。そのような状況ではあったが、基本指針は遵守しなければならないという基本的な姿勢のもと班員の考え方が一致しており、結果的には新型コロナウイルス蔓延という情勢の影響をうけることなく結論を導くことができたと考えている。

アンケート結果の解析により、動物実験を実施する機関が減少していることが判明したが、外部機関に動物実験を委託する企業が増加していた。動物実験は、安易に実施できないという理解が浸透している一方、責任回避につながる可能性があるという見方もできる。依頼する側には、委託先の基本指針の遵守状況などについて把握し、実際にどのような動物への処置がなされているかを知っているべきである。厚生労働省を始めとする関係省庁や動物実験に

関して主導的立場にある者はこれらのことを啓蒙していく必要があるかもしれない。すべての質問項目において、平成 28 年度の調査結果よりも改善されていることが判明したことは、動物実験に関わるわが国の体制が良好な方向に向かっていることを示している。厚生労働省や各機関の関係者の努力の結果であると評価できるが、基本指針はすべての機関での遵守を目指さなければならない。これまでと同レベルかそれ以上の頻度と内容で、研修会等を継続、実施すべきであると考え。基本指針の対象となる機関に多くの民間企業が含まれていることは、厚生労働省の特性と言える。その民間企業には、情報公開がなされていない機関が存在する。民間であるがために情報公開が企業の損益に繋がる可能性があると考えている企業があることが自由記載の内容等から読み取れた。ただし、民間企業と公的機関では、公開できる情報に差が生じることは理解できる。このことについては、平成 28 年度の特別研究において情報公開について議論した結果を報告書にまとめており、その報告書は公開されている。そこでは、第三者による検証を受け、その検証を実施したことを公開するという提案がなされている。本報告書の末尾の参考資料に改めて情報公開例を掲載することとした。

動物実験を実施する者、機関は、基本指針を遵守すべきであることは十分承知していると思われる。しかし、具体的にどのように対応して良いかがわからない場合があるように思われる。基本指針には自己点検を実施するよう記載されているが、具体的に何を点検する必要があるかは触れられて

いない。今回作成した自己点検、自己評価シートは必須であると考えられる点検項目が挙げられており、その項目は国際的にも通用するよう配慮された優れたものになっていると考えている。アンケートの結果から、未だ動物実験の実施体制づくりに困っている機関が存在することが推察できるが、まずはこのシートを使って自己点検を実施することを勧めたい。自ら点検することで、注意すべきポイント等を把握することができ、これは正しい動物実験の実施につながるものとなるであろう。さらに言えば、効率的に実験が進められ再現性ある結果を得ることになると考えられる。今回作成したシートを活用することで、基本指針の遵守に関わる意識がさらに向上することを期待したい。

代替法の利用、使用動物数の削減は 3 Rs のうちの二つであり、動物実験に関わる者は常にそのことを意識していなければならない。ただし、実際は具体的にどのように取り組めば良いのかわからないという者も少なくないかもしれない。本研究で関連情報を収集したが、実験ごとに対応が異なることも多く、まずは自分が計画している実験の関連情報を収集し、バリデーションの実施が重要となる。しっかりと意識して、代替法の利用、使用動物数の削減への取り組みを開始することが大切であり、その後はレベルを上げるという組織体制が必要になるのかもしれない。いきなり高いレベルの取り組みを考えていると具体的に動きづらくなる可能性が高い。また、代替法の利用、使用動物数の削減に取り組むことで、その実験が無駄になっては実験する意味がなくなる。すなわち、実験の立案、計画段

階の取り組みが重要となってくるため、その時間を惜しまないこと、そのときから3Rsの取り組みは始まっているということを知っていなければならない。

本研究を実施している過程で、各機関がもつ意識レベルは非常に高いということを感じた。とくに民間企業は、基本指針のみならず国際的な流れの中で構築されたルールに則って運営することを望んでいる傾向がある。しかし、十分な情報が得られないがために、具体的にどのようにすれば良いかの判断ができないこともあるものと思われた。動物実験の在り方は年月の経過とともに進化するものであるが、普遍的な考え方は存在するはずである。3Rsはそういった範疇にあると考えられるが、内容ごとに具体的な手法が異なる可能性があるため細かな部分にまで指示が出されていない現状がある。よって、啓蒙する立場にある者は、各人、各機関で対応できるよう考え方を示していくことが重要になってくると思われる。動物実験に関わる者が、もっとも身近で教育を受ける機会は、各機関で実施される研修会等かと思われる。動物実験分野においては、研修会の実施は各機関に任されているところが多く、研修内容の統一性に少なからずとも疑問がでてくる。人の材料を扱う者に対しては一般財団法人公正研究推進協会(APRIN, Association for the Promotion of Research Integrity)のeラーニングプログラムによる講習システムが広く浸透しており、研究費獲得時等には受講番号を提示する仕組みが構築されている。このようなシステムも決して完璧なものではないが、共通の講習を受講できるという大きな利点がある。動物実験分野に

においても類似のシステムを導入する時期がきていると思われる。省庁を超えての構築が理想であるが、厚生労働省の場合、厚生労働省関係研究機関協議会などの団体の協力を得ることで実現に近づくかも知れない。

本研究で実施した実態調査、自己点検、自己評価シートの作成は、動物実験の体制をこれまで以上に改善するきっかけになる可能性を秘めており、様々な考え方の提示は、今後も時間をかけて継続し、技術の進歩とともに考え方は進化させる必要があると考える。

E. 結論

平成27年に厚生労働省の基本指針が改正され現在に至っている。平成28年度の特別研究と今回の調査結果を比較したところ、すべての項目で改善されていることが判ったが、完璧を目指すべき事項であるため、厚生労働省や主導すべき立場にある者は決して満足することなく継続した啓蒙が必要である。

自己点検、自己評価することは意識の向上に繋がる。作成した点検、評価シートは、簡便かつ内容の充実したものであり広く活用されることが期待できる。

国際的に知られている3Rsのうちの「代替法の適用」と「使用動物数の削減」は、漠然とした印象があり、動物実験を実施する者が具体的にどのように取り組んで良いかわかりづらいところがある。結果的には、基本指針を遵守し、論文やガイドラインからの情報収集を怠らず、計画から解析までを正しい手法で実施することが適正な動物実験の在り方であり、「代替法の適用」や「使

用動物数の削減」の実現に繋がる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

適切な動物実験を実施するためには、基本指針を遵守し3Rsを理解したうえでの取り組みが必須となる。その環境整備のために本報告書が活用されることを願い、動物実験に関連する法律、基準、指針等を参考資料として添付する。

資料A-1

班会議記録

第1回班会議（WEB開催）

日程：令和2年5月20日（水）15時00分-17時00分

出席者：山海 直、牛山 明、岡村匡史、小木曾昇、高木篤也、津村秀樹、塩谷恭子

備考：新型コロナウイルスの蔓延によりWEB開催とした。主として年間予定と分担の内容について確認した。

第2回班会議（一部WEB参加）

日時：令和2年10月2日（金）15時00分-17時00分

場所：AP 東京八重洲会議室

出席者：山海 直、牛山 明、岡村匡史、小木曾昇、高木篤也（WEB参加）、
津村秀樹、塩谷恭子

オブザーバー：

厚生労働省担当官：川越匡洋、古宮裕子（WEB参加）

ウェブマンボウ（自己点検評価ツール作成企業）：佐々木真広

備考：会議室での開催であったが2名はWEB参加となった。主として自己点検評価ツールの作成状況を確認した。各班員の進捗状況を共有し意見交換を行った。

第3回班会議（WEB開催）

日時：令和2年12月15日（火）14時00分-15時00分

出席者：山海 直、牛山 明、岡村匡史、小木曾昇、高木篤也、津村秀樹、塩谷恭子

オブザーバー：

厚生労働省担当官：川越匡洋、古宮裕子

備考：各班員の進捗状況を確認し意見交換を行った。

第4回班会議（WEB開催）

日時：令和3年2月9日（火）16時00分-18時30分

出席者：山海 直、牛山 明、岡村匡史、小木曾昇、高木篤也、津村秀樹、塩谷恭子

オブザーバー：

厚生労働省担当官：川越匡洋、古宮裕子

備考：各班員の進捗状況を確認し、研究班のとりまとめに向けた意見交換を行った。

*新型コロナ渦での対応

上記の班会議とは別に、班員同士の打ち合わせをWEB会議システムで頻繁に実施することで研究活動を活性化させ、研究内容に影響がでないよう努めた。

資料A-2

ヒアリング記録

日時：令和2年12月15日（火）14時00分～17時30分

場所：WEB開催

出席者：山海 直、牛山 明、岡村匡史、小木曾昇、高木篤也、
津村秀樹、塩谷恭子

オブザーバー：

厚生労働省担当官：川越匡洋、古宮裕子

厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会：会員

ヒアリング対象者：小島 肇、綾部信哉、野村周平

小島 肇先生（国立医薬品食品衛生研究所）

日本動物実験代替法評価センター、代替試験法国際協力（ICATM）等についてその役割、動物実験の代替を考える上でのポイントについて意見を聞いた。

綾部信哉先生（理化学研究所）

動物実験を計画するときに重要なポイント等について、A PREPARE、ARRIVE ガイドライン等の意義について、また、動物実験の計画段階での対応等について意見を聞いた。

野村周平先生（東京大学）

サンプルサイズの設定の理論と実際について、また、実験の使用動物数を決めるときの考え方について、統計学の立場からの意見を聞いた。