



アニマルハッピー！連続講座第3回 ～ 動物実験の実像と課題 ～

2016.11.20

NPO法人 地球生物会議(ALIVE)
調査員 藤沢 顕卯



目次

1. 動物実験とは？
2. 動物実験の代表例
 - ①疾患モデル
 - ②薬剤開発
 - ③生命操作
3. 動物実験の課題
4. 動物実験よくある誤解Q & A





1. 動物実験とは？



※写真はIAAPEA
(The International
Association
Against Painful
Experiments on
Animals)より



1. 動物実験とは？

■動物実験は人体実験の代替法

多くはヒトの疾患や、ヒトの生理メカニズム、ヒトの体に対する薬剤の反応を調べたいが、ヒトを実験に使うことが倫理的に許されないという理由で代わりに動物を用いて行われる。



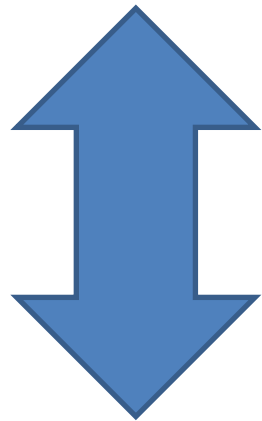
ALIVE

All Life In a Viable Environment

1. 動物実験とは？

■動物実験が行われる領域(分野)

医学、獣医学、歯学、薬学…… <応用>



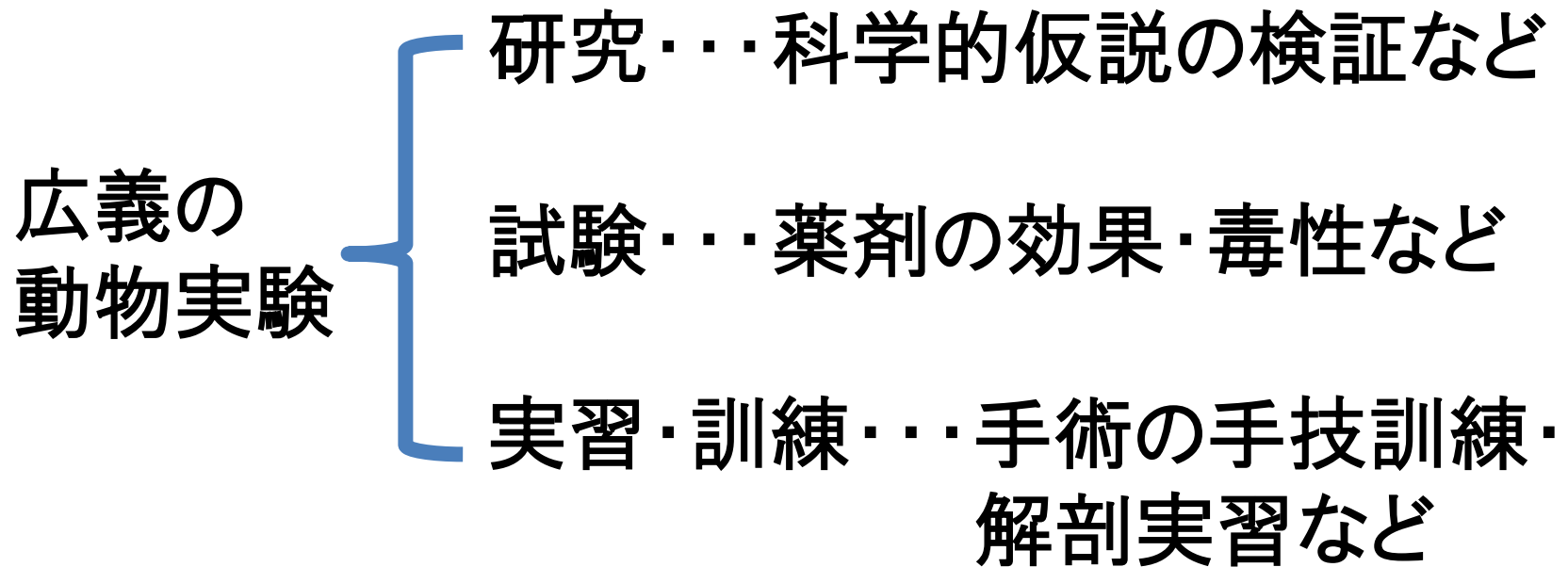
生命科学
(ライフサイエンス)

生理学、神経科学、免疫学 <基礎>
薬理学、毒性学、感染症……



1. 動物実験とは？

■ 動物実験の種類



※研究、試験には、動物に対して何らかの処置を加えてその反応を検出するもの(＝狭義の動物実験)と、その他(臓器・組織採取、抗体・ワクチン作製、生態学的研究など)がある。



1. 動物実験とは？

■ 動物実験の歴史

◆ 19世紀

麻酔薬(エーテル)の開発(1842)

クロード・ベルナール 「実験医学序説」(1865)

イギリスで動物実験を規制する法律(1876)

細菌学、感染症研究、ワクチン

◆ 20世紀～

抗生物質

医薬、農薬、食品添加物など化学物質の急増

実験動物の純化、系統化

各種疾患モデル動物開発

遺伝子改変動物(主にマウス)の増加

臓器移植、生殖医療、再生医療などの先端医療



1. 動物実験とは？

■ 動物実験につきまとう2つの大問題

1. 科学上の問題

人と動物の間には遺伝学的、生理学的な違い(種差)があり、人の反応を動物の反応から正確に予測することができない。

(ときには全く正反対の結果が出てしまうこともある。)

2. 倫理上の問題

人に対して行ってはいけない行為を人に近縁な動物(哺乳類や脊椎動物)に対しては行ってもよいのか？

(人に対する倫理は動物には適用されないのか？)



1. 動物実験とは？

■研究者は動物実験をどう考えている？

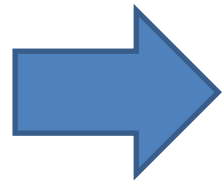
ー クロード・ベルナール(仏 19c 生理学者)

「動物での実験は、いかに動物にとって苦痛であろうと、人間にとって有益である限り、道徳にかなっている」

動物愛護について懸念する人たちの声について、
「俗人の発する感情の叫び」

「科学的発想に無理解な人たちがするところの抗議」

「学者は自分を理解する学者の意見についてのみ顧慮し、各自の良心から行為の規範を引き出せばよいのである。」



今日ではこんなことを公言する研究者はいないと思われるが、本音のレベルではどうか？

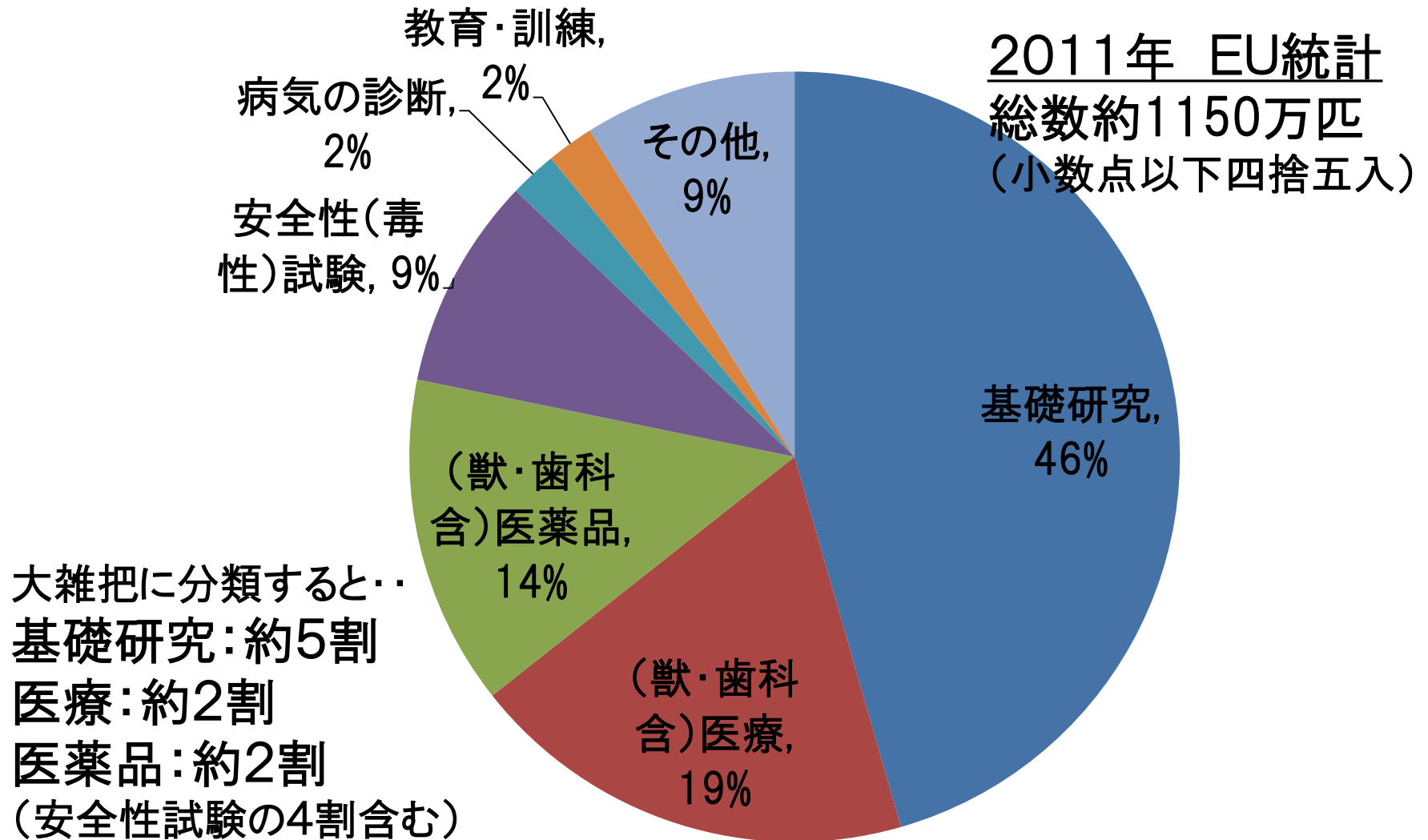


ALIVE

All Life In a Viable Environment

1. 動物実験とは？

■ 動物実験の目的(EU)

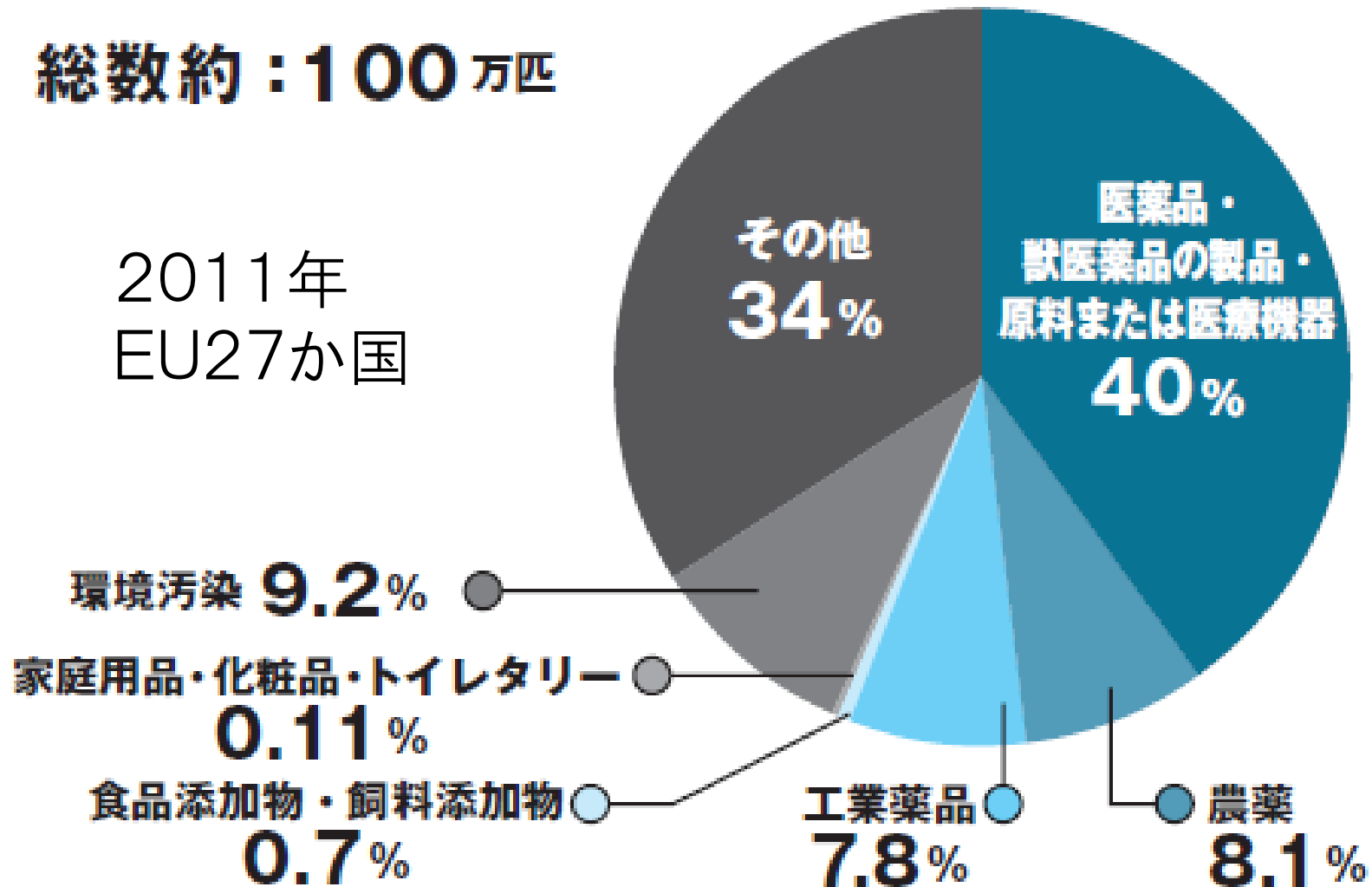


1. 動物実験とは？

■安全性(毒性)試験の目的内訳(EU)

総数約：100万匹

2011年
EU27か国



1. 動物実験とは？

■ 化学物質等の法規制(日本)

(新規化学物質使用時などに動物実験データが求められる)

規制対象品	根拠法	担当官庁	備考
医薬品	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (旧薬事法)	厚労省	品目毎に大臣承認
医療機器			品目毎に大臣承認
医薬部外品			品目毎に大臣承認
化粧品			新たな原料を使用する際は大臣へ要請
動物用医薬品 (医療機器・医薬部外品)		農水省	品目毎に大臣承認



1. 動物実験とは？

■ 化学物質等の法規制(日本)(続き)

(新規化学物質使用時などに動物実験データが求められる)

規制対象品	根拠法	担当官庁	備考
新規化学物質	化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)	経産省、厚労省、環境省	品目毎に大臣へ届出(年間1トン以上の製造・輸入)
農薬	農薬取締法	農水省	品目毎に登録
特定保健用食品(トクホ)	健康増進法	消費者庁 厚労省	品目毎に大臣の許可
食品添加物	食品衛生法	厚労省	新たな原料を使用する際は大臣へ要請
飼料添加物、飼料	飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(飼料安全法)	農水省	新たな原料を使用する際は大臣へ要請



1. 動物実験とは？

■実験動物の年間使用数(EU)

両生類、
爬虫類
0.3%

魚類
12%

鳥類
6%

その他の
哺乳類
7%

ラット
14%

マウス
61%

2011年 EU統計
総数約1150万匹
(小数点以下四捨五入)

その他の哺乳類
内訳(主な動物)

ウサギ:3%

モルモット:1.5%

ブタ:0.7%

ウシ:0.3%

ヒツジ:0.3%

ハムスター:0.2%

イヌ:0.2%



ALIVE

All Life In a Viable Environment

1. 動物実験とは？

■実験動物の数(日本)(哺乳類のみ) (参考)

※学会や業界団体の調査で、全てを網羅した数値ではない。

	日本 (2009) アンケート数値 飼養数	日本 (2013) アンケート数値 販売数
マウス	9,533,781	3,962,028
ラット	1,363,612	1,220,645
モルモット	198,075	101,042
ウサギ	50,230	59,803
犬	8,995	6,440
猫	1,098	554
サル	11,426	2,966
豚	1,507	2,806
哺乳類合計	11,303,963	5,371,726

飼養数は(公社)日本
実験動物学会調べ、
販売数は(公社)日本
実験動物協会調べ



ALIVE

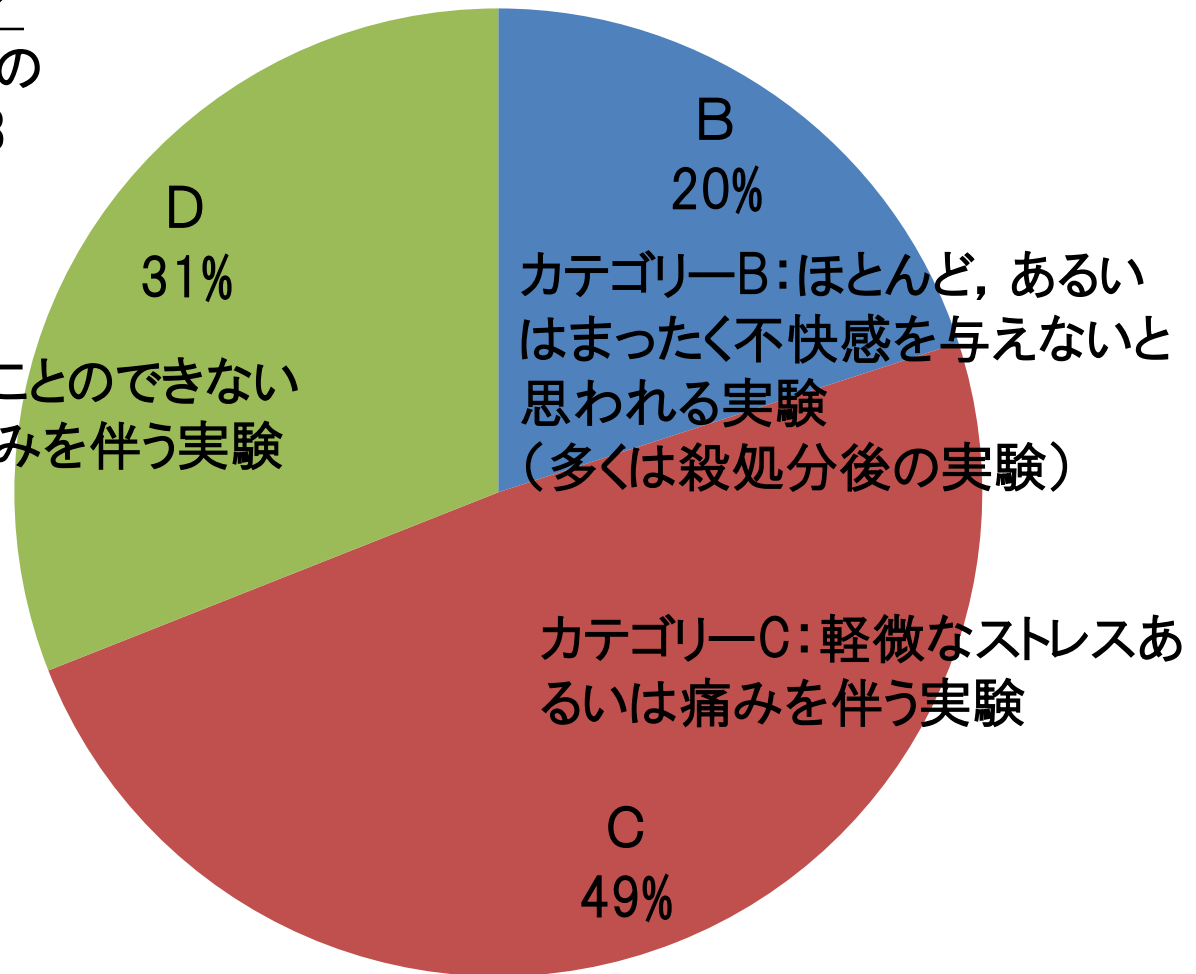
All Life In a Viable Environment

1. 動物実験とは？

■ 動物実験の苦痛度(日本) — 苦痛を与える実験が8割

国立8大学の医学部／
大学院医学系研究科の
動物実験計画書(H23
年度)80件より集計

カテゴリーD: 避けることのできない
重度のストレスや痛みを伴う実験



1. 動物実験とは？

■ 動物実験を行う機関

- ◆ 大学、高等専門学校
(解剖実習は中・高でも)
- ◆ 研究所
理化学研究所、放射線医学総合研究所、生理学研究所、感染症研究所、医薬品食品衛生研究所・・・
- ◆ 製剤、原料メーカー
医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品、農薬、工業薬品、食品添加物、飼料添加物、飲食物品・・・
- ◆ 受託企業
安全性(毒性)試験、薬理試験・・・



1. 動物実験とは？

■ 動物実験に関わる人々

- ◆ 研究者・・・科学研究の手段として動物を用いる（実験の主体）
- ◆ （獣医師）・・・実験動物の獣医学的ケア、獣医学的観点から研究者へのアドバイス、動物実験施設の管理など
- ◆ （技術者）・・・実験動物の専門的な管理、動物実験手技の補助など
- ◆ 飼育者・・・受託業者など

※実際には1人で複数業務を兼務もある。



1. 動物実験とは？

■実験動物はどこから来る？

◆ 専門業者(ブリーダー)から購入

- ✓ 業界団体加盟は国内で数十社(大手は数社とみられる)
- ✓ 特定の遺伝子型、遺伝子改変動物、疾患モデル動物も販売
- ✓ 動物実験受託や飼育受託などを併せて行っている企業も
- ✓ 動物愛護法で登録対象の動物取扱業から除外されている

◆ 自家繁殖

特定系統の維持、遺伝子改変動物や疾患モデル動物の作成

◆ 他の研究施設(or リソースセンター)からの譲渡

海外の研究施設や遺伝資源の保存を目的とするナショナルバイオリソースプロジェクト(マウス、ラット、ニホンザル)なども

◆ 輸入(サルなど)

※マウス・ラットなどは個体差をなくすために近親交配を繰り返した系統が用いられる。



1. 動物実験とは？

■マウスとラット

	体長 (頭胴長)	体重	性成熟 (繁殖適期)	妊娠期間	産仔数	寿命
マウス	7cm	20-40g	40-60日	20日前後	5-10数 匹	2-3年
ラット	20-25cm	200-400g(雌) 300-700g(雄)	50-80日			



(ハツカネズミ)

(ドブネズミ)

写真は中釜, 北
田, 城石編
(2007)
『マウス・ラットなる
ほどQ&A』
羊土社 より

1. 動物実験とは？

■なぜマウス・ラットか？

- ◆ ヒトと同じ哺乳動物で最も小さく安価
- ◆ 世代間隔が短く産子数が多い
- ◆ 全ゲノム情報が得られており、ゲノム配列がヒトとの間で極めて類似している
- ◆ データベース情報が容易に得られ、リソースセンターが設立されている
- ◆ 多くの系統や疾患モデルが樹立されている(主にマウス)
- ◆ 遺伝子操作技術が確立されている(主にマウス)



1. 動物実験とは？

■実験処置の例

- ◆ 薬剤投与(経口、吸入、経皮、静脈内・・・)
- ◆ 外科的処置
(血管結紮、靱帯/アキレス腱切断、カテーテル/電極挿入・・・)
- ◆ 細胞・臓器移植
- ◆ 細菌・ウイルス感染
- ◆ 放射線照射
- ◆ 抗体作製
- ◆ 電気刺激
- ◆ 臓器・組織採取、採血、各種身体測定
- ◆ 行動解析(迷路、強制水泳、ホットプレート・・・)
- ◆ 繁殖(系統維持、遺伝子改変・・・)
- ◆ 殺処分(麻酔薬、放血、頸椎脱臼、炭酸ガス・・・)



1. 動物実験とは？

■ 殺処分(頸椎脱臼)～材料採取～遺体処理



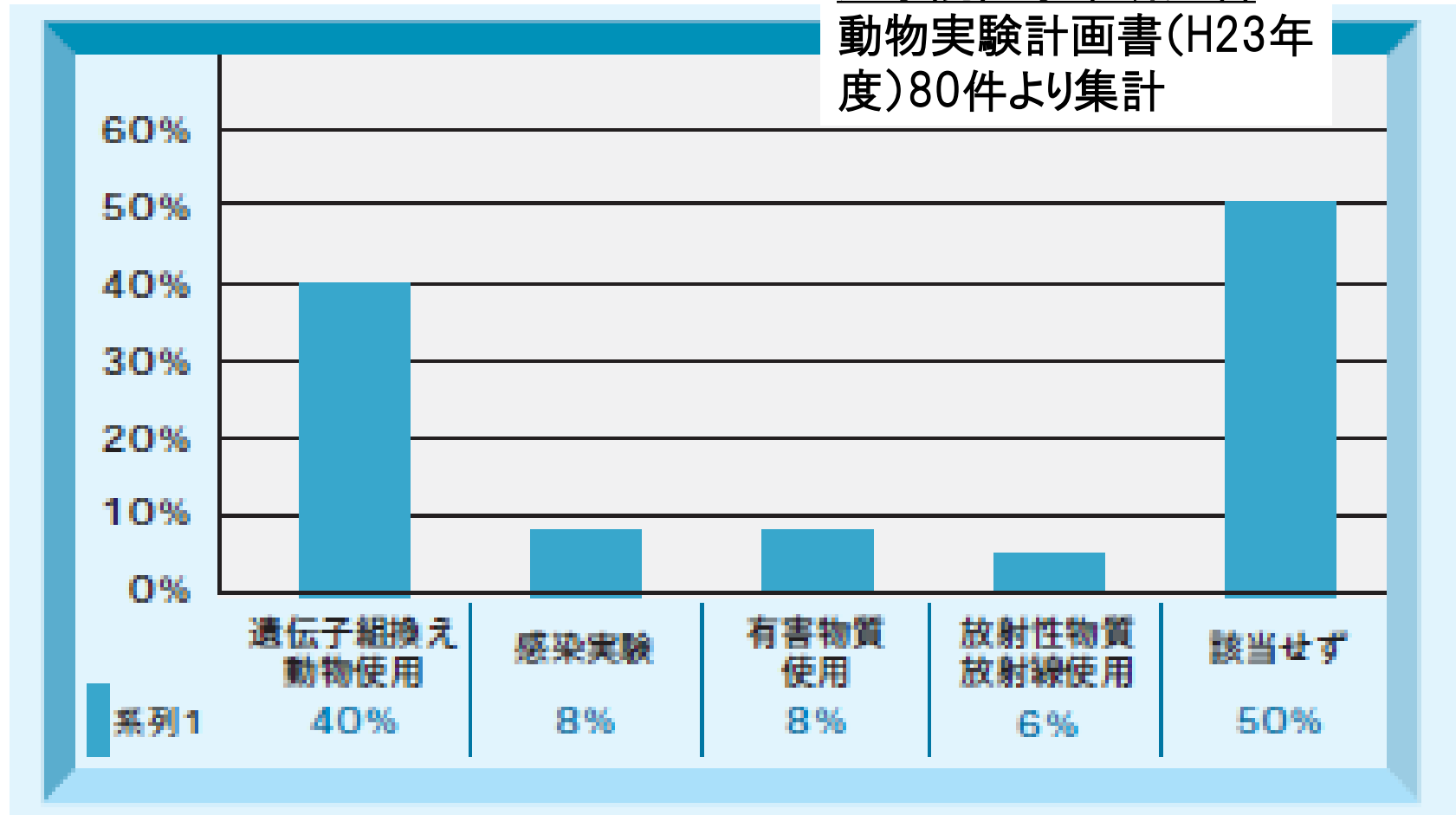
大上泰弘(2005)
『動物実験の生命
倫理』(1.5.1動物
実験の流れ)
東信堂 より



1. 動物実験とは？

■安全管理を要する動物実験

国立8大学の医学部／
大学院医学系研究科の
動物実験計画書(H23年
度)80件より集計

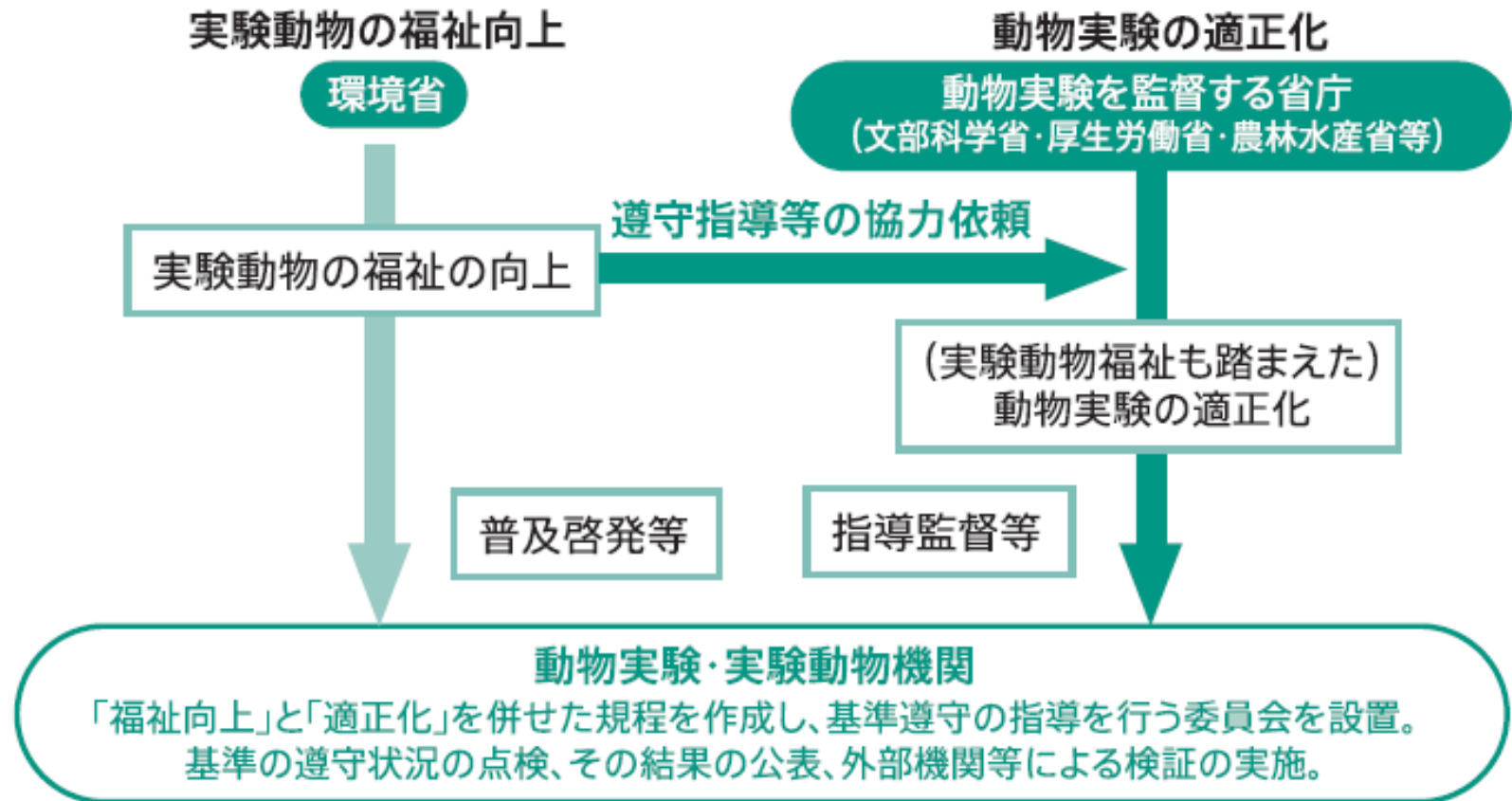


ALIVE

All Life In a Viable Environment

1. 動物実験とは？

■日本における自主管理の仕組み ① 行政



環境省作成パンフレット「実験動物の適正な飼養保管等を推進するために」より



1. 動物実験とは？

■日本における自主管理の仕組み ② 法律、基準、指針

- ◆ 動物の愛護及び管理に関する法律（環境省） 3Rs
- ◆ 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（環境省） 適切な飼養保管、教育訓練、記録、輸送、苦痛軽減、安楽死等
- ◆ 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） ほぼ同じ内容（委員会、機関内規程、実験計画、教育訓練、自己点検・評価、情報公開等）
- ◆ 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
- ◆ 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



1. 動物実験とは？

■日本における自主管理の仕組み ③ 機関内動物実験委員会

- ◆ 動物実験／実験動物の学識経験者で構成
(動物実験を行う部局の教授、獣医師・・・)
- ◆ 動物実験計画書の審査が主な任務
- ◆ 教育・訓練の実施
- ◆ (規程、ガイドライン、マニュアル整備)
- ◆ (自己点検・評価)
- ◆ (情報公開)
- ◆ (動物慰霊祭)



1. 動物実験とは？

■動物実験計画書の日米比較(ハーバードvs東大)

	ハーバード	東大
A4ページ数(全体)	35	2
記述項目数(全体)	256	35
記述項目数(動物福祉に関する項目)	157 (全体の61%)	8 (全体の23%)
選択肢数(全体)	180	18
選択肢数(動物福祉に関する項目)	139 (全体の77%)	10 (全体の56%)

ハーバード: ハーバード大学医学大学院(2015.11現在の書式)

東大: 東京大学大学院医学系研究科(2016.9現在の書式)

を比較 (2016ALIVE調査)



1. 動物実験とは？

■日本と海外の法規制比較表

国	 EU (※1)	 アメリカ (※2)	 オーストラリア (ビクトリア州)(※3)	 日本 (※4)	 韓国
実験者	許可	(訓練義務)	登録	なし	(要件記載)
実験施設	許可 (機関単位)	登録	免許	なし	登録
実験計画 (※5)	許可	あり	あり	なし	あり
繁殖・販売業者	許可	免許	免許	なし	登録
外部査察	あり	あり	あり	なし	あり
委員会 (※6)	あり	あり	あり	なし	あり
教育・訓練	あり	あり	あり	なし	あり
記録	あり	あり	あり	なし	あり
罰則	あり	あり	あり	なし	あり

※表は法的拘束力の有無の観点でまとめたもの

作成：NPO法人 地球生物会議 (ALIVE)



1. 動物実験とは？

■ **3Rs** — 実験動物福祉の国際スタンダード

イギリスの研究者ラッセル(動物学)とバーチ(微生物学)がUFAW(動物福祉のための大学連合)の依頼に応じて1959年に著した「人道的な実験技術の原理」の中で提唱。

◆ **Replacement**(置き換え・代替)

生きている意識ある高等動物に代えて、生命のない、もしくは意識のない生命体を用いる。

※ヒトや動物由来の培養細胞や細菌などを用いる方法(in vitro)が代表的。

◆ **Reduction**(使用数削減)

一定の量と正確さを持った情報を得るために用いる動物の数を減らす。

◆ **Refinement**(手法の洗練・苦痛の軽減)

用いざるを得ない場合には、動物への非人道的手技の発生と過酷さを減少させる。

※麻酔薬や鎮痛薬の使用が代表的だが本来は手技選択を含む広い概念。



1. 動物実験とは？

■ 実験動物福祉の重要(基本?)キーワード

- ◆ 麻酔薬
一手術前など
 - ◆ 鎮痛薬
一手術後など
 - ◆ 人道的エンドポイント
一人道的観点から実験を終了し殺処分
 - ◆ 安楽死(殺)
一麻酔薬、麻酔下で放血、炭酸ガス、頸椎脱臼(マウス)・・・
 - ◆ 環境エンリッチメント
一空間、床敷、玩具、隠れ場、群飼育、運動、おやつ・・・
- Refinement



1. 動物実験とは？

■実験動物福祉の重要(基本?)キーワード(続き)



環境エンリッチメントの例

(写真はEPS益新株式会社HPより

<http://www.epsekishin.co.jp/lsg/service/ssp/index3.html>)



1. 動物実験とは？

■ 動物実験代替法(置き換え: Replacement)

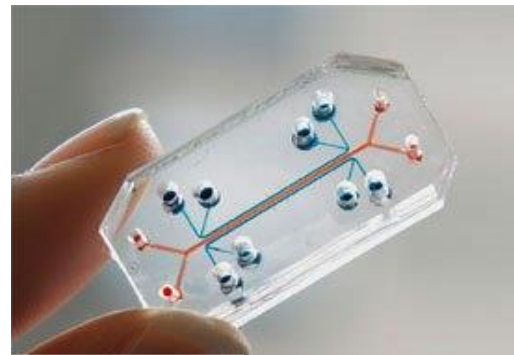
動物実験の代わりにヒトや動物由来の培養細胞や組織、微生物(in vitro)、昆虫、コンピュータ・シミュレーション(in silico)などを用いる。

安全性(毒性)試験の一部で実用化されているが、圧倒的多くの基礎研究の分野で確立された代替法はほとんどない。

< 将来的に期待されている代替法 >

- ◆ iPS細胞による疾患モデル作成、培養臓器
- ◆ 工学的構築手法(3Dバイオプリンターなど)による人工組織／臓器
- ◆ 臓器チップ(マイクロ流体デバイス使用)など

Wyss InstituteのHP
(<http://wyss.harvard.edu/viewpage/461/>)より



1. 動物実験とは？

■ 動物実験に関する主な海外／国内情勢

海外	日本
1876 イギリスで世界初の動物実験規制法（動物虐待防止法）	
1966 アメリカで実験動物福祉法	
1978 スイスで動物実験禁止法の国民投票（7:3で否決。以降全4回実施）	1973 動物保護管理法（実験動物の苦痛軽減）
1986 EUが旧・実験動物保護指令を策定	1980 実験動物の飼養及び保管等に関する基準
2001－2004 OECDの化学物質テストガイドラインで代替法の採択進む（LD50の削除含む）	2005 動物愛護管理法によりようやく3R原則がそろう
2004 イギリスが国立3Rセンターを設立	2006 文科、厚労、農水が動物実験基本指針を策定
2010 OIE（世界動物保健機関）が実験動物福祉基準を策定	2006 自治体による犬猫の実験払下げが全廃になる
2010 EUが新・実験動物保護新指令を策定	
2013 EUが動物実験された化粧品品の輸入・販売を禁止。以降イスラエル、インドなどで同様の動き	

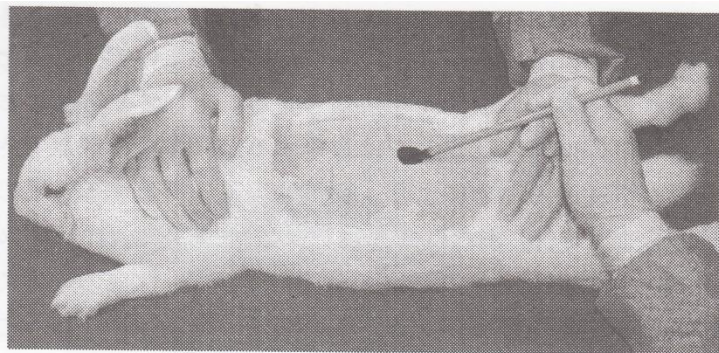


1. 動物実験とは？

■ 動物実験に関する国際的な規約／ガイドラインなど

- ◆ 『実験動物の管理と使用に関する指針』(1963初版、2010第8版)
by ILAR(実験動物研究協会)
- ◆ 『医学生物学領域の動物実験に関する国際原則』
(1985初版、2012改訂) by CIOMS(国際医科学団体協議会)
 - ー 各国が「実験施設や実験者、実験計画の免許や登録のような認可制度」などの「監督システムを導入すべき」としている。
- ◆ ボロニア宣言(1999) by 世界動物実験代替法会議
 - ー 「全ての国が・・・3Rの原則を積極的に組み入れるための法的な枠組みを作るべきである。」
- ◆ 実験動物福祉基準(2010) by OIE(世界動物保健機関)
 - ー 加盟国の担当官庁の役割として、「施設、研究者、実験計画の免許または登録のような認可システム」を挙げている。
- ◆ ICH(医薬品規制調和国際会議)が医薬品の試験に関して、
VICH(動物用医薬品規制調和国際会議)が動物用医薬品の試験に関して、
ISO(国際標準化機構)が医療機器の試験に関して、
OECD(経済協力開発機構)が化学物質全般の試験に関して、
それぞれ代替法や3Rs/動物福祉を含むガイドラインを策定している。

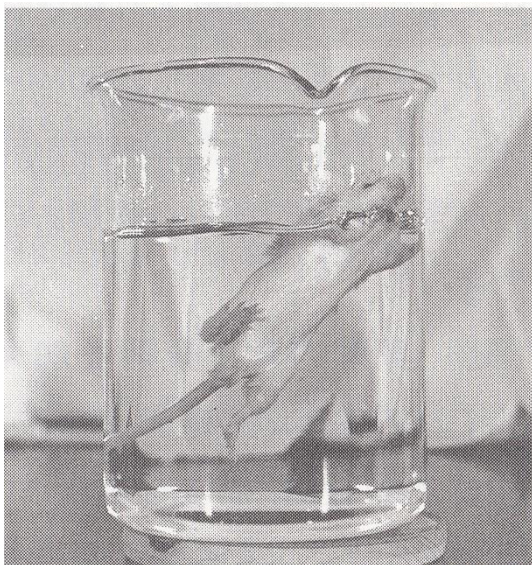




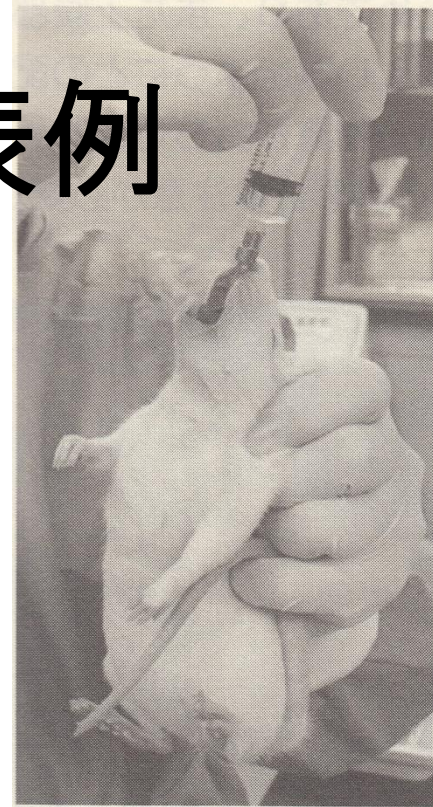
(社)日本実験動物協会・編集(2008)『実験動物高度技術者養成研修会 実習テキスト ウサギ』より
ウサギ皮膚への塗布投与

笠井一弘(2007)『アニマルマネジメント』大和田一雄監修
アドスリー より
ラットへの強制経口投与

2. 動物実験の代表例



安藤隆一郎/降矢強・編著
(1994)『バイオメディカルリサーチマニュアル〈4〉生理・薬理・栄養・安全性』養賢堂 より
マウスの強制水泳試験



2. 動物実験の代表例

■①: 疾患モデル動物作成 — 医学研究

手術や薬剤投与、遺伝子操作によって人の疾患の疑似モデルを動物で作成。疾患のメカニズムの解明や治療法の開発に使用する。

免疫疾患、皮膚炎、心筋梗塞、癌、高血圧、動脈硬化、脳卒中、糖尿病、リウマチ、大腸炎、腎不全、肝硬変、眼疾患、アルツハイマー、パーキンソン病、精神疾患……

＜疾患モデル動物作成の問題＞

作成された疾患あるいは身体の異常に起因する動物の苦痛
(麻酔による意識喪失は術中のみ。鎮痛薬は実験内容によって使えない／使われない場合も)



2. 動物実験の代表例

■①: 疾患モデル動物の作成法種別と例

- ◆ 自然発症
免疫不全(ヌードマウスなど)
- ◆ 遺伝子改変
ALS: 筋萎縮性側索硬化症
- ◆ 薬物投与
パーキンソン病(開頭して神経毒を打ち込む)
大腸炎(デキストラン硫酸ナトリウムを自由飲水)
- ◆ 外科処置
脊髄損傷(脊髄をメスで切断または錘落下で挫滅)
脳梗塞(中大脳動脈を電気メスで焼灼またはクリップで結紮)
- ◆ その他
てんかん(脳に電極を埋め込み、海馬に連続電気刺激)
PTSD(コニカルチューブ内で固定されたマウスの首まで浸水)



2. 動物実験の代表例

■①: 疾患モデル動物を使った実験の流れ

- ① 疾患モデル作成（または他所から導入）
- ② 実験処置（処置群と無処置群）
薬剤投与、外科処置、細胞・臓器移植、細菌・ウイルス感染、電気刺激……
- ③ 観察・解析
採血、採尿、体重測定、心電図計測、X線・CT、腫瘍サイズ計測、運動・行動解析……
- ④ 殺処分後に材料採取し、組織学的解析



2. 動物実験の代表例

■①: 疾患モデル動物の作成例

◆脊髄損傷、脳挫傷、脳梗塞 他

「＜脊髄損傷＞脊髄をメスで切断または錘落下で挫滅、＜脳挫傷＞脳を錘落下で挫滅、＜脳梗塞＞中大脳動脈を電気メスで焼灼またはクリップで結紮」他(マウス5800匹使用)

◆てんかん

ラットの脳に電極を埋め込み、「海馬に90分間の連続電気刺激を行い、脳波変化を記録し、痙攣所見を観察する。・・・以上の実験はラットに対し著明な苦痛と長時間の拘束を必要とするが、・・・生体での実験が不可欠である。」(ラット24匹使用)

◆パーキンソン病

ラットの頭を「開頭して線条体に6-OHDA(神経毒)を2か所打ち込んだのち縫合して数週間飼育し、ドーパミン産生神経細胞の細胞死を待つ。」(ラット250匹使用)

(H21-H23 国立大学大学院医学系研究科の動物実験計画書より)



2. 動物実験の代表例

■①: 疾患モデル動物を使った実験の実例 — 肝硬変モデル

ラットをcontrol群、肝硬変群、肝硬変＋脾摘群の3群に分ける。まず、全群に開腹手術(麻酔)を行い、肝硬変群、肝硬変＋脾摘群については総胆管を露出したのち結紮・切離する。

・・・3週間後に全群に開腹手術(麻酔)を行い、肝硬変＋脾摘群には脾摘術を施行する。

・・・1週間後に麻酔を行い、開腹する。血圧・門脈圧・肝組織血流量を測定した後、肝臓・脾臓を摘出し冷凍保存・ホルマリン固定を行う。臓器を摘出後、ラットは腹部大動脈を切断・放血し安楽死させる。

術後の状態観察上、術後7日間で25%以上の体重減少や持続的なうずくまり、横たわり、その他瀕死状態・前瀕死状態の兆候が認められた際には、実験を中止し人道的エンドポイントを適用しジエチルエーテル(吸入麻酔)にて安楽死させる。

control群: 無処置群

結紮: 縛って結ぶこと 脾摘: 脾臓摘出

総胆管: 肝臓から十二指腸へ胆汁が通る管

苦痛カテゴリ: D

ラット30匹使用

国立大学大学院医学系研究科の
動物実験計画書(H21)より



ALIVE

All Life in a Viable Environment

2. 動物実験の代表例

■②:薬剤開発 — 効果や安全性(毒性)

新規(化学)物質の製造・販売時などに実施。法律で義務付けられているものや、企業が自主的に行う場合がある。

＜薬剤開発、特に安全性(毒性)試験の問題＞
投与された薬剤の毒性発現による動物の苦痛

- ✓ 毒性により死亡に至る場合も。試験に影響を与えるため、通常は麻酔薬や鎮痛薬は使用不可
- ✓ ヒトには投与しない毒物や、ヒトに投与する数百～数千倍の用量(体重当たり)を投与することも



2. 動物実験の代表例

■②:薬剤開発 — 安全性(毒性)試験の流れ

- ① 予備試験で用量段階(3~5)(群)を決定
- ② それぞれの用量段階について数匹から数十匹の動物を使い、経口や経皮、静注、吸入等の経路で動物に投与
- ③ 所定の期間、投与を繰り返す。
- ④ 試験中は動物の一般状態を観察したり、体重や摂餌量、尿や血液を検査
- ⑤ 試験が終了した動物は解剖し、病理学的検査を行う。



2. 動物実験の代表例

■②:薬剤開発 — 安全性(毒性)試験の典型的症状

◆経口投与の試験

嘔吐、震戦(細かいふるえ)、流涙、流涎(よだれ)、よろめき歩行、自発運動低下、腹這い、尿失禁、脱毛、立毛、るいそう(削瘦:激やせ)、努力性呼吸、円背姿勢、浮腫(むくみ)、横臥、腹臥等

◆経皮投与の試験

皮膚の紅斑(紅い斑点)・浮腫(むくみ)・落屑(はげ落ち)・痂皮(かさぶた)・潰瘍(欠損・穴)等

◆眼刺激性試験

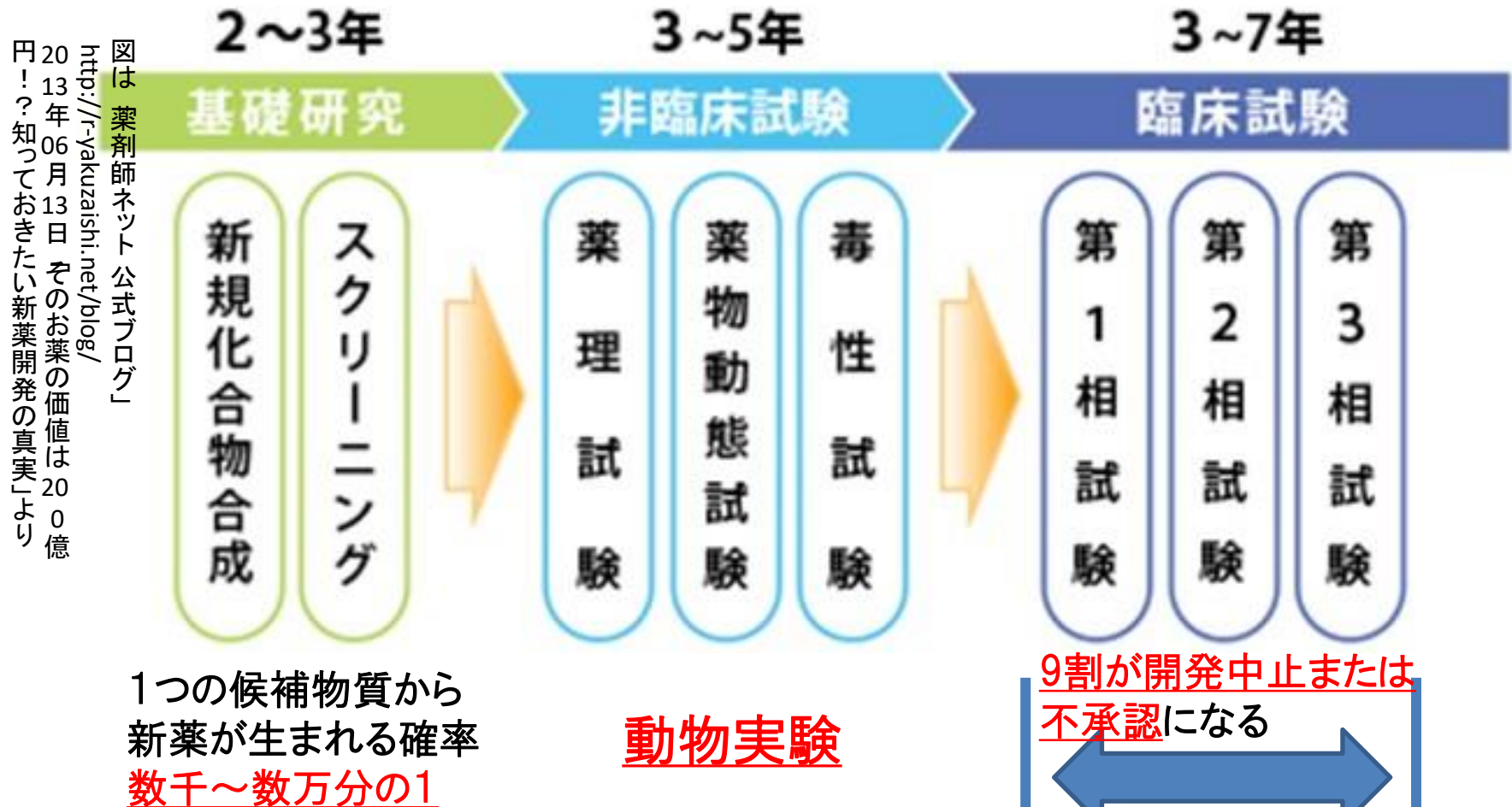
結膜(白目を覆う膜)の発赤(充血)・浮腫(腫れ)・分泌物、角膜(黒目を覆う膜)の混濁(濁り)等



2. 動物実験の代表例

■事例②: 薬剤開発 — (参考) 医薬品開発プロセス

1つの新薬開発に10数年の歳月と数百～1千億円の費用



2. 動物実験の代表例

■事例②:薬剤開発 — (参考)医薬品開発に求められる試験のうち動物実験データを必要とする項目

ニ 薬理作用に関する資料 <u>薬効・薬理試験</u>	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 <u>薬物動態試験</u>	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 <u>安全性(毒性)試験</u>	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //

『医薬品の承認申請について』
(H26.厚生労働省医薬食品局長通知)より



2. 動物実験の代表例

■②:薬剤開発 — 安全性(毒性)試験の例

◆急性毒性試験／単回投与毒性試験

- ✓ 高用量の被験物質を1回もしくは複数回投与して致死量や急性毒性を調べる。
- ✓ 2種以上の動物を使用して14日間観察。
- ✓ 動物の致死率が高い。

◆発がん性試験

- ✓ 2種類のげっ歯類を用いて約2年間毎日投与。
- ✓ 少なくとも400匹以上の動物を使用。
- ✓ 腫瘍発生率が高い。

◆皮膚刺激性試験／眼刺激性試験（局所刺激性試験）

- ✓ 被験物質を皮膚(眼)に投与したときの刺激／腐食反応を調べる。
- ✓ 皮膚の紅斑・痂皮(かさぶた)・浮腫(腫れ)、角膜の混濁度、結膜の発赤(充血)・浮腫等をスコア化して採点。



2. 動物実験の代表例

■②:薬剤開発 — 主な安全性(毒性)試験の一覧

毒性試験の種類	毒性試験名称	主な使用動物
一般毒性試験	急性毒性試験 (単回投与毒性試験)	ラット、マウス
	慢性(亜急性)毒性試験 (反復投与毒性試験)	ラット、イヌ、ブタ、サル
生殖・発生・胎児に関わる試験	生殖発生毒性試験	ラット、ウサギ
遺伝子突然変異等に関わる試験	遺伝毒性試験	(細菌)、(哺乳類培養細胞)、 マウス、ラット
	発がん性試験	ラット、マウス
免疫、アレルギーに関わる試験	免疫毒性試験	モルモット、ウサギ他
	(感作性試験)	モルモット、マウス
	(光感作性試験)	モルモット
皮膚や眼に対する刺激性試験	局所刺激性／腐食性試験	ウサギ
	光毒性試験	モルモット、ウサギ



2. 動物実験の代表例

農薬(アバメクチン)の
審査報告書(H25農林
水産省消費・安全局
農産安全管理課)より

■②: 薬剤開発 — 安全性(毒性)試験の実例

18 週間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各3 匹)を用いた強制経口(原体:0、0.25、0.5、2.0 及び8.0 mg/kg 体重/日、溶媒:ゴマ油)投与による18 週間(126 日間)亜急性毒性試験が実施された。

8.0 及び2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始直後に死亡例が認められたので、それぞれ1 及び3 回で投与を打ち切った。

各投与群で認められた毒性所見は表2.3-12 に示されている。

各投与群の死亡例では、肝細胞び漫性空胞化及び胆のう浮腫が認められた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全身筋肉振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日 (投与1回)	・死亡(2例) ・徐脈	・死亡(1例) ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日 (投与3回)	・死亡(2例)	・死亡(1例)
0.5 mg/kg 体重/日	・全身筋肉振戦、歩行失調、散瞳、 流涎、瞳孔の対光反射遅延、嘔吐、 強直性痙攣	・死亡(1例) ・全身筋肉振戦、歩行失調、散瞳、流 涎、瞳孔の対光反射遅延、嘔吐、強直 性痙攣 ・体重増加抑制
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし



ALIVE

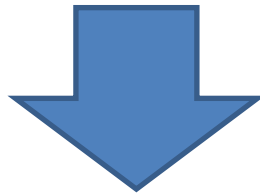
All Life In a Viable Environment

2. 動物実験の代表例

■③: 生命操作が行われる研究領域

(基礎)

- ◆ 遺伝子工学 — 遺伝子導入、遺伝子破壊
- ◆ 発生工学 — 胚の分割・集合、核移植
- ◆ 生殖工学 — 体外受精、胚移植、精子・胚の凍結保存



(応用)

- ◆ 再生医療 — iPS/ES細胞を利用した各種組織・臓器再生など
- ◆ 動物工場 — 医薬品や抗体など人に有用な物質を動物体内で生産
- ◆ 臓器工場 — ヒト移植用臓器を動物体内で生産



2. 動物実験の代表例

■③: 生命操作で生まれる動物

- ◆ 遺伝子導入動物(トランスジェニック動物)
 - ー 外部から特定の遺伝子を導入した動物
 - ー 受精卵に特定の遺伝子を注入するなどして作成
- ◆ 遺伝子ノックアウト動物
 - ー 特定の遺伝子を欠損させた動物
 - ー 標的遺伝子組換え技術を利用して作成
- ◆ キメラ動物
 - ー 異なる生物体の細胞で構成される動物
 - ー 異なる個体の細胞を胚へ注入する等により作成
- ◆ クローン動物
 - ー 特定個体と同一の遺伝情報を持つ動物
 - ー 核を除いた未受精卵に特定個体の体細胞の核を移植するなどして作成(体細胞クローン)

遺伝子改変動物
(主にマウス)

※ マウス総飼養数の
1/3強が遺伝子改変
マウス
(2009実験動物学会
調べ)

※ ヒト遺伝子導入動物やヒト-動物キメラなど ヒト化動物 の作成も。
(安全性試験やヒト疾患研究、動物工場/臓器工場などに利用)



2. 動物実験の代表例

■③:生命操作 — ヒト化動物

筋の異常症状というのは、ヒトに限らず他の動物にも認められるものだが、突然変異によって発症した、いろいろな種類の動物(ニワトリ、イヌなど)を探索・収集して、そのなかのどれかが、ヒトの進行性筋萎縮症の実験用のモデルにならないかと——それを捜していたわけだ。約二十年間、相当な資金をと要員を投入した。しかしその結果、最終的に分かったことは、ヒトの筋萎縮と他の動物の筋萎縮とは発症のメカニズムがまったく違うという事実だった。これは手痛い教訓だった。

その結果、ヒトの病気の研究のためには、マウスにせよ、ラットにせよ、それらの実験動物の体内に、人の病気を引き起こす遺伝子そのものを導入するか、あるいは導入でなくても遺伝子関連の何らかの操作をほどこす——それによって、人の病気と同じ症状を実験動物に発症させなければならない。そのような「モデル動物」を人為的に作り出さない限り、ヒトの病気の解明には役に立たない——そのことを私たちは手痛い教訓として知らされたのだった。

野村達次, 飯沼和正(2008)『イン・ビボ実験医学を拓く: 実中研からの報告1990-2008』慶應義塾大学出版会より

—野村達次 元実験動物中央研究所長の話

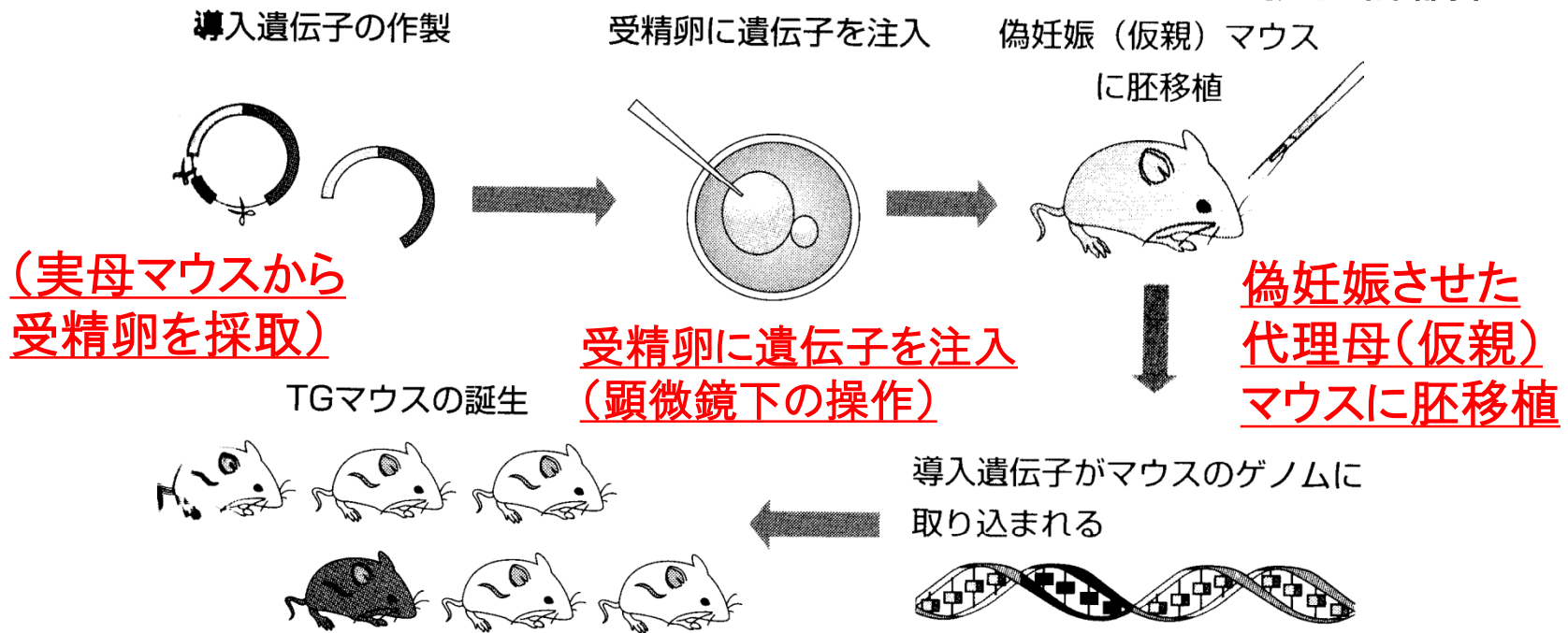


2. 動物実験の代表例

■③:生命操作(例1) 遺伝子導入マウスの作製

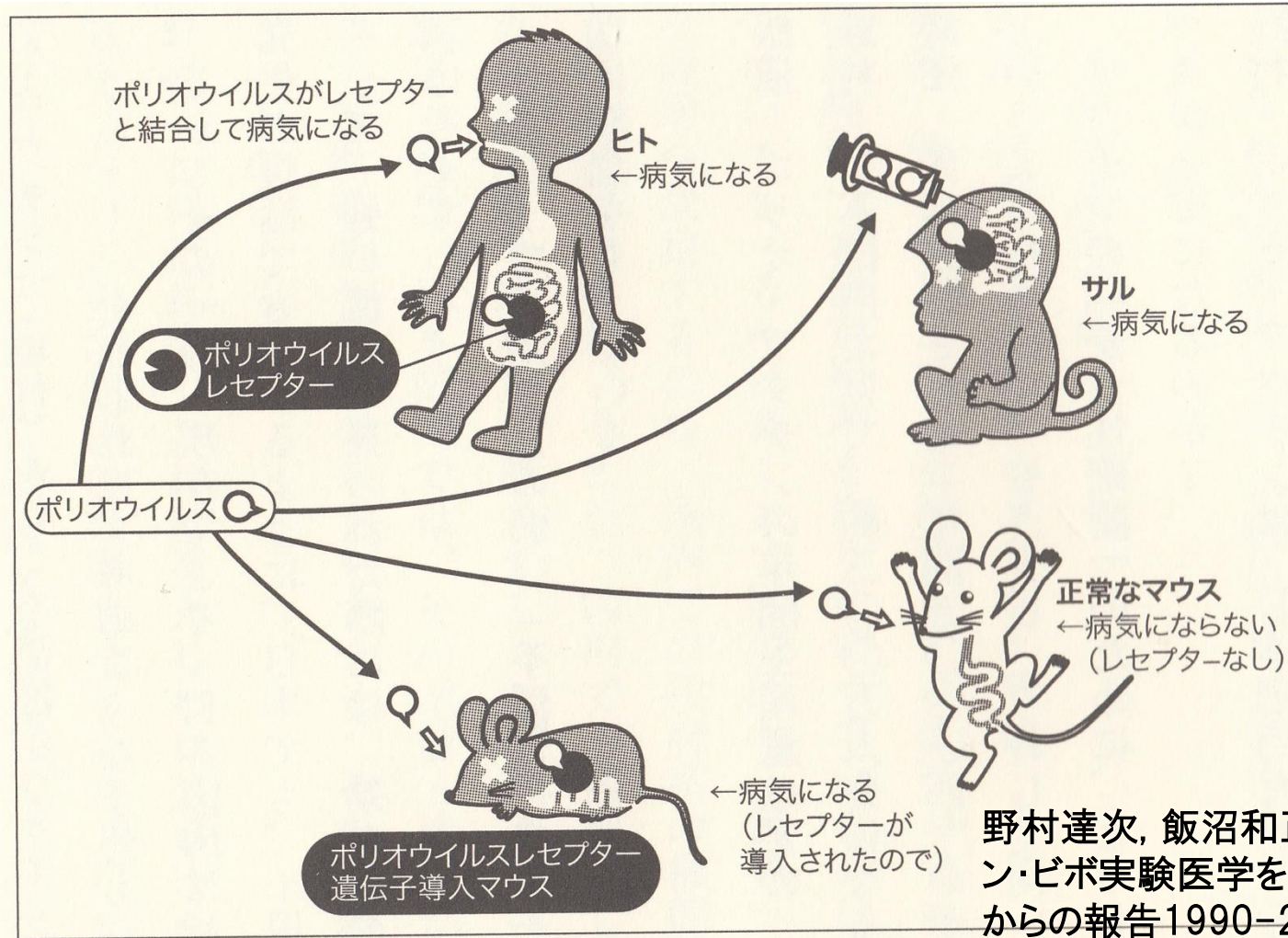
- ✓ 目的の遺伝子導入マウスが生まれる確率は2～3%
(1匹を確実に作製するために少なくとも200～300個の受精卵を準備)
- ✓ 一匹の実母マウスから6～10個程度の受精卵を採取
(ホルモン注射で一度に30個以上排卵させ、体外受精することも。)

八神健一(2010)
『ノックアウトマウス
の一生』
技術評論社 より



2. 動物実験の代表例

■③:生命操作(例2) ヒト遺伝子導入動物



野村達次, 飯沼和正(2008)『イン・ビボ実験医学を拓く: 実中研からの報告1990-2008』慶應義塾大学出版会より



2. 動物実験の代表例

■③:生命操作(例3) 臓器工場(ヒトー動物キメラ)

ヒトの臓器、動物体内で作製 政府が研究容認
へ 移植用に利用できる可能性

…(前略)…

動物を使った「臓器工場」については安全面
や倫理面での課題も多い。総合科技会議は研
究に一定の歯止めをかけながら慎重に進める
べきだとしており、解禁する際の研究ルールを
今後詰める。

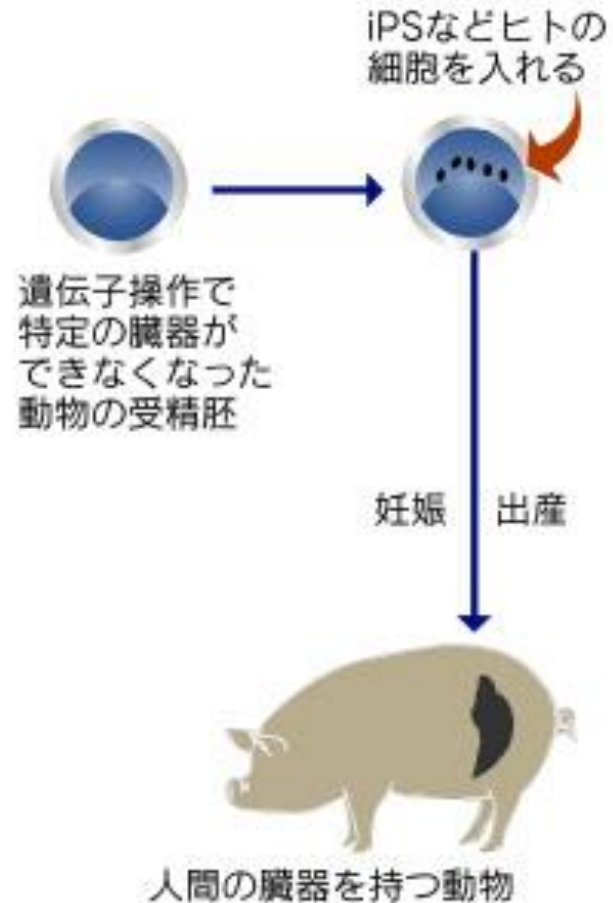
あらかじめ特定の臓器ができないように遺伝
子操作した動物の受精胚に、iPS細胞などから
作ったヒトの細胞を入れた「動物性集合胚」を
作製。この集合胚を動物の母体内に戻して出
産させると、生まれた子はヒトの細胞でできた臓
器を持つとされる。

これまでも動物の受精胚の操作はできたが、
母体内に戻すことは認めていなかった。ヒトの肝
臓を持ったブタなどを作ることができ、移植医療
への利用に道を開くことになる。

…(後略)…

2013/6/18 日本経済新聞より

ヒトの臓器を持つ動物の作り方



ALIVE

All Life In a Viable Environment

2. 動物実験の代表例

■③: 生命操作の問題点

◆ 動物の健康と苦痛

- ✓ 流産、死産、早死、先天異常、奇形
- ✓ 異種移植には免疫不全動物を使用
- ✓ 遺伝子改変による疾患モデル動物は生まれながらに疾患を抱える
- ✓ 目的の動物を得るために多くの不要な動物が発生(殺処分)

◆ その他

- ✓ 生命倫理(ヒトや動物の尊厳)
- ✓ 生態系への悪影響(バイオハザード)
- ✓ 人への安全性
- ✓ 社会的モラルの低下



3. 動物実験の課題



3. 動物実験の課題

■ 日本の動物実験の問題

- ✓ いつ、どこで、誰が、どんな動物実験を行うことも法的に規制されていない。(国の指針と「自主管理」があるだけ。)
- ✓ 国も自治体も動物実験施設や実験動物生産業者の数や場所、飼養実態、動物の飼育数・使用数などを把握していない。
- ✓ 3R遵守・促進のための具体的で実効性のあるルール・枠組みがない。
- ✓ 市民に情報が公開されていない。
- ✓ 動物の犠牲と動物実験による成果を事前および事後に評価・査定する仕組みがない。
- ✓ 実験動物福祉の視点で関与する職員の不在



3. 動物実験の課題

■日本の動物実験の課題

- ✓ 目的の限定 — 化粧品や日用品、軍事目的の禁止
- ✓ 使用動物種の限定 — 野良動物や野生動物使用の禁止
類人猿、霊長類使用の規制
- ✓ 苦痛度の規制 — どのような利益が得られるとしても許されるべきでない苦痛レベルの設定（ボロニア宣言参照）
- ✓ 情報公開と市民参加 — 何のために、どんな動物を、どれだけ使って、どれほど苦痛を与えたかを公表
動物実験委員会へ市民の代表を入れる
- ✓ 行政による実態把握と査察
- ✓ 施設、実験者、実験計画の認可・ライセンス
- ✓ 代替法の情報収集と開発、義務化、3Rセンター
- ✓ データベース共有による重複実験チェック
- ✓ コスト・ベネフィットの事前審査と事後評価（薬剤の社会的有用性含む）



3. 動物実験の課題

■ 喫緊の課題(政策提言)

- ① 施設の届出／登録制(ブリーダー含む)
- ② 文科、厚労、農水の動物実験基本指針に定められている委員会、機関内規程、教育訓練、情報公開等を法律で義務化
- ③ 獣医師や技術者による「実験動物福祉担当職員」の設置
- ④ 3Rs、特に代替法優先使用の義務化
- ⑤ 家庭用品／化粧品／医薬部外品の動物実験禁止
- ⑥ 国が3Rsに関する科学的知見や国際情勢等の情報を収集し公開
- ⑦ 国が実験動物基本情報(使用目的・種・数等)を収集・把握し公開



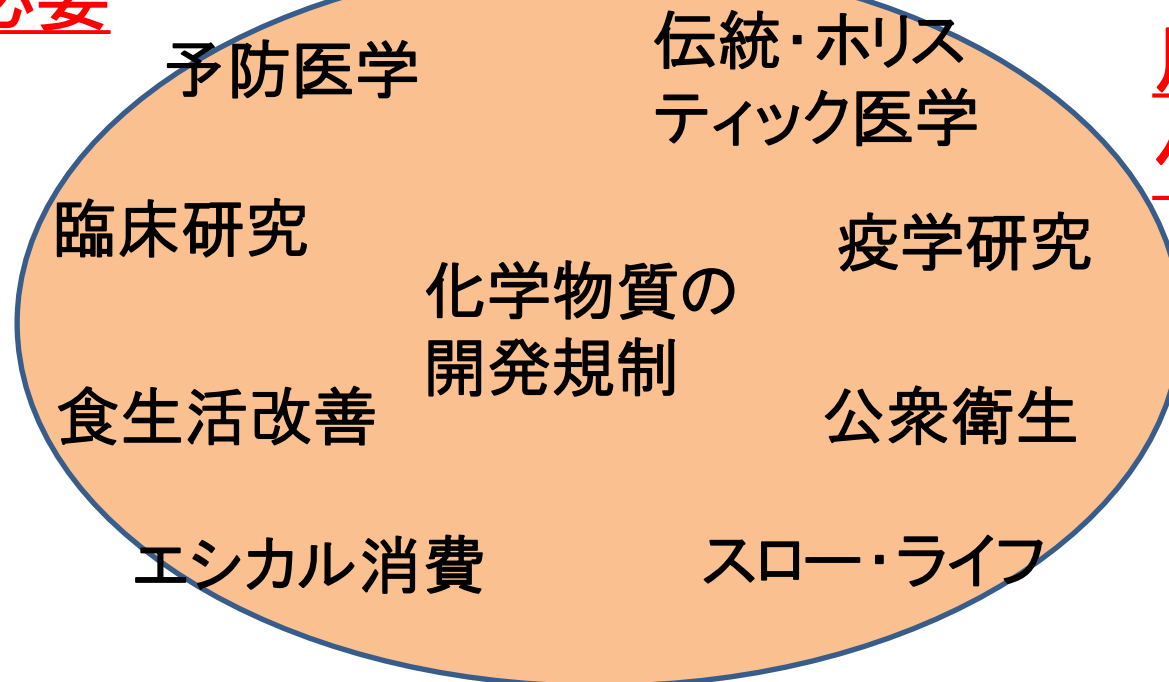
3. 動物実験の課題

■ 長期的な課題 — 狭義の代替法から広義の代替法へ

動物の代わりに細胞や組織、微生物などを用いる

狭義の代替法

ライフスタイルや
価値観の
転換が必要



広義の
代替法





4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q1. 動物実験は人の手術と同じだから残酷でない？

A1. 人の手術は身体を治すために行われますが、動物実験は逆に身体を怪我や病気にするために行われます(疾患モデル作成)。しかも(研究目的が達成されないので)動物には原則として治療は行われません。治療の実験であっても、実験には対照群といって、治療されない動物群も設定されますし、そもそも実験としての治療に効果がある保証もありません。

なお、外科的手術を伴う実験では麻酔が使用されることが一般的ですが、手術後に疾患(それも自然に発症した疾患ではなく人為的に生じさせられた疑似疾患)に起因する苦痛に耐えなければなりません。

遺伝子改変動物など、生まれながらに疾患に苦しむ動物もいますし、毒性試験のように、人に投与する数十倍から数千倍の用量(体重あたり)の薬剤を投与され、麻酔薬も鎮痛剤も使われず、安楽死さえされずに死亡に至る実験もあります。



4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q2. 動物が苦しむような実験は許可されない？

A2. 動物実験は、事前に動物が受けると予想される苦痛度の段階評価を含む実験計画書を、実験者が所属する機関の動物実験委員会に提出することになっていますが、国立8大学の医学部／大学院医学系研究科に動物実験計画書の開示請求を行った結果では、5割の実験が動物に軽度の苦痛、3割の実験が重度の苦痛を与える実験でした。これは他ならぬ実験者自身の自己申請に基づくものです。

また、「動物が痛がったり苦しむようでは実験にならない」などという言い方がされることもありますが、これは余計な苦痛が少ない方が実験データにも良い影響を与えるという程度の意味であり、動物が苦痛を受けないということではありません。

また、鎮痛剤や痛みそのものの実験のように、動物にわざと痛みを与える実験もあります。



4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q3. 日本には既に動物実験に関する法規制がある？

A3. これは動物実験関係者がよく行っている主張です。彼らの主張の根拠は、環境省の基準や文部科学省／厚生労働省の指針の中に、実験計画や委員会、教育訓練、記録、情報公開等に関する規定があることですが、これらの基準や指針はいずれも法的拘束力を持ちません。

先進諸外国の規制は法律やRegulation(規則)に基づいた法的拘束力・罰則を伴ったものであり、日本の仕組みとは違います。

実際、例えば動物実験を行っているいくつかの大学や多くの企業は国の基準や指針で定められている情報公開を行っておらず、国も法律ではないので強制できないと言っています。



ALIVE

All Life In a Viable Environment

4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q4. 病院に行ったり薬を飲んだら動物実験に意見できない？

A4. そんなことはありません。私たち市民は自分たちの生活が動物実験と深く関わりがあるからこそ、当事者として、納税者・消費者として、動物実験について考える義務があり、専門家任せにせずに議論し、発言していく責任があります。薬に限らず化学物質は基本的に新規のもののみ動物実験が必要になりますが、医薬品を含めてそもそも新規の科学物質の開発がこれ以上必要かどうかを真剣に議論し、精査する仕組みが必要です。WHOは「大部分の人口のヘルスケアニーズを満たすもの」として必須医薬品リストのモデルを作成しており、2015年版で約400品目を収載しています。一方で世界には数十万種類の医薬品が存在し、年間万単位の医薬品が生まれ、消えていくと言われています。しかもそのうち画期的な新薬は世界で年間たったの10数品目しか出ていないとも言われています。医薬品の価格(薬価)は国によって決められ(新薬の薬価は類似薬の薬価より高く設定される)、2年に一度改定され、改訂の度に引き下げられていきます。そのために革新性が乏しい「改良型新薬」が次々と生み出されるという構図があります。実際に新薬のほとんどは画期的な新薬ではなく、「改良型新薬」です。



4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q5. 動物実験の大半は医薬品と化粧品のために行われる？

A5. EUの動物実験に関する統計によれば、動物実験の多くは基礎研究（生命科学の理解と知見収集）の分野で行われています。医薬品の生産のための動物実験は約2割で、化粧品のための動物実験はEUが禁止する前のデータ（1999年）からでも1%未満と推測されます。（使用数ベース）



4. 動物実験よくある誤解Q & A

Q6. 代替法で動物実験は全て置き換えられる？

A6. 残念ながら現在、国際的に認められた(動物を用いない)代替法は、安全性(毒性)試験等の限られた分野の中で、さらに局所毒性等の限られた領域にしかありません。圧倒的多くの基礎研究の分野で確立された代替法はほとんどないのが実情です。

しかしこれは、現在行われている動物実験をそのまま他の方法(細胞や微生物、コンピュータの利用等)に置き換えようとした場合の話です。

元々動物実験が人体実験の代替であることを考えれば、(動物実験を置き換えることが必要なのではなく、)そもそも生体実験自体を他の方法(疫学調査、臨床研究、死体の利用等)に置き換えたり、研究の重点分野を治療から予防に振り替えたり、新規化学物質の必要性を厳密に精査することによる化学物質開発規制への政策の転換など(実験医学から広義の代替法へ)によって動物実験を減らしていくことは可能なはずです。



参考文献

- 中釜・北田・庫本編(2009)『マウス・ラット実験ノート』
羊土社
- 中釜・北田・城石編(2007)『マウス・ラットなるほどQ&A』
羊土社
- 日本実験動物協会編(2004)『実験動物の技術と応用
入門編』アドスリー
- 光岡・波岡・輿水・前島編(1990)『獣医実験動物学』
川島書店

