

動物実験計画書の日米比較に見る日本の計画書の改善点

NPO法人 地球生物会議(ALIVE)

調査員 藤沢 顕卯

※本資料の著作権は NPO 法人地球生物会議(ALIVE)にあります。
引用される場合は出典元の明記などにご配慮ください。

【背景と目的】

- 動物実験計画書の提出と審査は、動物実験の自主管理体制において、実験動物福祉を担保するための要の制度の一つである。
- 日本の国立大学の動物実験計画書の様式(以下、計画書フォームと呼ぶ)は概ね2~3ページで、どの大学も似たような内容。
- アメリカの大学の計画書フォームは、ボリュームが膨大で内容が詳細なものが多く、大学による独自性もある。
- 日本の計画書フォームの改善点を探るため、日本の大学の計画書フォームと、アメリカの大学の計画書フォームとを、特に動物福祉の観点から比較し、分析を行った。

【調査対象】

アメリカの大学:

計画書フォームがインターネットで入手可能な大学のうち、Quacquarelli Symonds 社の世界大学ランキング(医学分野 2016 年度)の順位が高い順に3大学を選んだ。(Harvard 1位、Johns Hopkins 5位、Duke 16位。なお、この年、国内最高順位は東京大学の23位)(フォームの発行は2015-2016年)

日本の大学:

旧帝国7大学を選び、計画書フォームは各大学のホームページから、または取り寄せで入手した。(いずれも2016年9月時点での最新版)

【調査方法】

アメリカの大学の計画書フォームを翻訳し、概要項目の比較表作成や記述欄・選択肢の総数カウント比較などにより分析を行った。

【調査結果】

●日米計画書フォーム ボリューム比較

大学名	ページ数 (A4)	記述欄の 総数	記述欄の数 (動物福祉)	動物福祉の 割合(%)	選択肢の 総数	選択肢の数 (動物福祉)	動物福祉の 割合(%)
Harvard	36	256	157	61	180	139	77
Johns Hopkins	12	148	65	44	83	55	66
Duke	54	666	522	78	1197	1067	89
北海道大学	3	40	10	25	49	21	43
東北大学	4	45	10	22	38	20	53
東京大学	2	35	8	23	18	10	56
名古屋大学	2	42	9	21	32	18	56
京都大学	2	34	6	18	34	16	47
大阪大学	3	68	8	12	41	22	54
九州大学	3	54	13	24	46	24	52

●日米計画書フォーム 主要項目比較（動物福祉/3Rs や実験の正当性を中心に）

アメリカ	日本
------	----

※<>による分類は便宜上、発表者が考えたもの。

<実験を開始するための必要条件>

各スタッフごとのトレーニング、資格、経験、能力(主に記述式または詳細な選択式)	一部あり(教育訓練の有無や動物実験の経験年数)
(苦痛処置の代替に関する)データベース等閲覧の証明	なし
不必要な重複実験でないことの証明	なし
研究者の誓約/署名事項	なし

<動物の飼育環境>

環境エンリッチメント	なし
動物の個体識別	なし
群飼育(Social Housing)、単飼動物への配慮	なし
飼育密度	なし
馴化	なし
移動(輸送)	なし
繁殖	なし

<実験内容(全体)>

動物種、動物使用の正当性の記述	代替法有無の選択のみ
苦痛カテゴリーごとの動物使用数	実験全体で1つのカテゴリー選択
実験内容における時系列やフローチャート	時系列やフローチャートなし
動物福祉基準の免除(基準から外れる処置や取扱い)	なし
※個別の項目ごとに苦痛の軽減方法(主に記述式)	※実験全体で苦痛の排除方法(選択式)

<実験内容(個別)>

生存手術、非生存手術(術前、術中、術後ケア)、複数回手術	なし
拘束処置	なし
栄養や他の環境変化	なし
遺伝子操作(表現型、苦痛)、TG/KO 動物	なし
抗原投与(抗体作製、腹水法、アジュバントの使用含む)	なし
給餌給水制限	なし
まひ薬の使用	なし
非医薬品グレード物質の使用	なし

<実験終了時>

人道的エンドポイントの条件	3 大学があり 4 大学がなし
安楽死の方法(確実にするための物理的な 2 つ目の方法または確認方法あり)	確実にするための物理的な 2 つ目の方法または確認方法なし
最終処分の選択肢としての実験終了動物の里子出し	なし

●(参考)「実験動物のケアと使用に関する指針」(NRC 第8版 2011)より、動物実験計画書審査において考慮されるべき事項

- 動物を使用する論理的根拠と目的
- 時系列に沿った処置の説明
- 代替法の可能性と妥当性
- 動物種と使用数の正当性
- 不必要な重複実験(でないこと)
- スタンダードでない飼育要件
- 動物の well-being に関する影響
- 適切な鎮静・鎮痛・麻酔、手術処置(複数回手術を含む)
- 術後のケアと観察
- エンドポイントの説明と論理的根拠
- 研究からの動物のリタイヤまたは安楽死の基準とプロセス
- 安楽死または動物の処分方法
- スタッフの訓練と経験、役割と責任
- 危険物質の使用
- 実験上のエンドポイントと人道的エンドポイント
- 動物の well-being に影響を与える予想外の結果(例えば遺伝子改変動物の表現型の発現など)
- 身体の拘束
- 複数回の生存手術
- 給餌・給水制限
- 非医薬品グレード物質の使用
- 野外研究
- 家畜(の使用に関すること)

●ハーバード大学の例(計画書フォームの主な項目) ※番号は便宜上付けたもの

No.	大項目	小項目
1	表紙	筆頭研究者名、連絡先、研究タイトル、Funding Source、委員会の承認日付
2	危険物質開示シート	危険物使用の有無、使用する危険物の種類、物質名、Route、筆頭研究者の署名と日付
3	introduction (注意書き)	動物実験委員会の権限
4	動物利用	動物種と使用数(全体)
5		苦痛カテゴリー(実験処置の凡例選択あり)ごとの動物種と使用数
6		動物福祉基準から外れる処置の一覧(単飼、エンリッチメント、安楽死法、腹水採取、非医薬品グレード、術後鎮痛、ケージスペース、飼育密度、Toe-clipping、照明サイクル、その他)
7	動物使用の正当化	動物使用の正当性
8		種の選択の正当性
9		使用動物数の正当性
10		使用数削減および痛みや苦痛を最小限にするための戦略
11		繁殖コロニー(繁殖親の見積もり数、出産子の見積もり数、研究に使わずに安楽死させる子の見積もり数、研究に使わずに安楽死させる子の基準)
12	処置	目的と重要性
13		処置内容
14		(3年ごとの更新申請の場合)予期しなかった動物の死、変更点、研究進捗、過去3年間の出版と会議
15		実験処置のフローチャート

16	スタッフ(人事)	スタッフの名前、所属、資格、経験、連絡先
17		訓練記録が保管されている場所
18	飼育/実験場所	種ごとの飼育場所
19		種ごとの実験場所、予定処置、拘束時間
20		必要とするバイオセキュリティのレベル
21		動物の輸送先、輸送プラン
22		動物種ごとの個体識別方法と処置の詳細
23		群飼育をしない場合の科学的正当性、社会化の代替法、環境エンリッチメント
24		飼育密度がガイドラインを超える場合の科学的正当性
25	動物の処分	動物種ごとに、安楽死法、吸入ガスを用いる場合は二番目の方法、麻酔薬/鎮静薬名、投与量、投与経路、AVMA(米国獣医学会)ガイドラインを逸脱する場合は正当性
26		施設内への転用(transfer formを提出)
27		施設外への転用(動物種、転用先機関名・研究者名、輸送方法、輸送に関する誓約)
28		他のプロトコルへのダブルアサイン(プロトコル番号、動物種、使用数、苦痛カテゴリー)
29		里子に出す(学内関係機関の許可)
30	免疫(抗原投与)	免疫、抗体産生、アジュバントの使用(投与部位、投与箇所数、投与回数、アジュバントのタイプと投与量)
31		学内のガイドラインに合致しない場合は正当性
32		Complete Freund's Adjuvantを使う場合は正当性
33		足裏注射を行う場合は正当性

34	腹水産生	代替法のリスト
35		科学的正当性
36		不快・苦痛・痛みを避けるか最小限にする方法
37		動物の飼育場所
38		どのくらいの頻度で動物をチェックするか？
39	TG/KO 動物	表現型の詳細
40		表現型の発現や実験内容に関連する痛みや苦痛とその軽減方法
41		モニタリングスケジュール
42		表現型発現後の生存期間
43		動物の痛みや苦痛を判断する基準とモニタリング方法
44		TG 動物作成時は学内委員会の登録番号
45		外部から受け入れる場合はソースまたは学内委員会の登録番号
46	投与物質	全ての投与物質名とカテゴリ
47		微生物製剤、ヒトまたは霊長類の組織／細胞、ヒトES 細胞を使う場合はそれぞれ学内委員会の登録番号
48		物質の名称、量、濃度、投与経路、投与部位、回数、頻度、動物種、生存期間
49		動物が痛み、苦痛、病気を経験するならその軽減方法
50	非医薬品グレード物質	PH、純度、無菌状態、ラベリング／保管、有効期限に関する基準に従う誓約もしくは外れる際はその詳細
51		使用の理由と科学的正当性
52	危険／感染性物質	投与物質名とカテゴリ(化学的発がん性物質、毒性物質、微生物学製剤、放射性物質)(微生物製剤では学内登録番号とBSLレベル、放射性元素を使う場合はライセンス番号と半減期)
53		投与経路または Delivery Method

54		(血液、唾液、尿、糞)に排泄される(選択)
55		薬物の投与場所(建物名、部屋名)
56		治療後の生存期間
57		治療後の飼育場所
58		特別な飼育要件
59		(学内関係機関)への危険薬物使用の連絡の有無
60		(学内関係機関)との同意事項
61	手術	手術ごとの処置名、動物種、麻酔薬、量とルート、投与間隔(非生存手術の場合は投与から死までの期間)
62	非生存手術	手術の種類、場所、下準備、詳細、安楽死の方法
63	生存手術	手術の種類、場所、下準備、詳細
64		なぜ回復させる必要があるか？
65		術後の生存期間
66		術中および術後 4 日間の経過観察プラン
67		術後に起こる可能性がある障害、合併症や後遺症とその対処法
68		術後の痛みをどう扱うか、鎮痛薬名、投与量、経路、投与間隔、投与期間
69	複数回生存手術	(手術処置ごと時系列に)大規模／小規模手術の別、前回手術からのインターバル
70		複数回手術の科学的必要性
71	苦痛のある処置 (外傷、火傷、痛みの研究、電気ショック、まひ薬)	処置の詳細
72		痛みの回避または軽減方法
73		動物種ごとの麻酔薬、鎮痛薬、投与量、投与経路、インターバル
74		麻酔薬、鎮痛薬を使わない場合の正当性

75		モニタリングスケジュール
76		予想される障害
77		処置後の生存期間
78	まひ薬の使用	まひ薬の処置／使用の詳細
79		科学的な正当性
80		予想される障害
81		痛みの回避または軽減方法
82		痛みの評価基準(餌や水を摂れないなど)と痛み軽減のための処置
83		動物種毎の麻酔薬、鎮痛薬、投与量
84		動物が適切に排尿／排便できるか？できない場合は補助をどうするか？
85		モニタリングプラン
86		処置後の生存期間
87	行動制御、拘束、行動分析	拘束器具の詳細
88		拘束期間
89		拘束法の選択の説明(代替法の考慮含む)
90		実験に先立つ拘束器具への馴化についての説明(馴化をしない場合はその正当性)
91		馴化に失敗すると何が起きるか？
92		拘束中の動物観察についての説明(動物がストレスを感じてる場合の対処など含む)
93		延長拘束が必要な場合はその正当性
94		行動制御が食べ物や飲み物を奪うことを含むなら、その期間と福祉を保証する方法
95		行動制御が向精神薬の使用とその中止を含む場合、その期間と中止中のモニタリングプラン、福祉を保証する方法
96	栄養や他の環境変化(給餌制限、飲水制	実験の概要説明

	限、温度変化、照明サイクル変化、他の栄養学的変化)	
97		動物への健康影響
98		実験期間
99		給餌制限、飲水制限の期間と正当性
100		観察の詳しいスケジュール
101		実験終了の基準
102	薬剤と手術用具の管理プラン	「薬剤と手術用具の管理プラン」を実行することの誓約
103		薬剤が保管される建物名と部屋番号
104	痛みと苦痛の代替(わずかなあるいは瞬時の痛みや苦痛以上のものを伴う場合) ※代替手段がない場合	データベース等閲覧の証明(データベース名、検索日、使用キーワード、検索によってカバーされる期間)
105		会議の名前と日付
106		雑誌の名前
107		同僚への相談 名前、肩書、日付、議論の中身
108	痛みと苦痛の代替(わずかなあるいは瞬時の痛みや苦痛以上のものを伴う場合) ※代替手段が	なぜその代替手段では不十分か？

	あるが不十分な場合	
109		動物が絶対的に必要である以上の不快を感じないことを確実にするための手順
110		動物に不快を与える期間をできる限り短くすることを保証するための方法
111		観察と、問題が起きた時の対処法(例えば安楽死)のプラン
112	不快、痛み、苦痛の最小化	観察スケジュール
113		痛みや苦痛を判断する基準
114		痛みや苦痛を軽減するためのアクション
115		実験的エンドポイント
116		人道的エンドポイント
117		動物種ごとに使用する鎮痛剤の名前、量、投与経路
118	重複実験でないことの証明	実験が過去のものとなしに重複していないことの誓約
119		会議の名前と日付
120		雑誌の名前
121		同僚への相談 名前、肩書、日付、議論の中身
122		文献検索の名前とキーワード
123	筆頭研究者の誓約/署名	この計画書の作業についての責任を負う
124		自分とスタッフが(州や連邦政府のポリシーを含んだ)大学のポリシーに従う
125		計画書が継続更新申請(3年ごとの更新)の場合、基準からの例外的逸脱条件については IACUC へ再提出する

126		自分とスタッフが動物取扱技術に精通しているかまたは学内関係機関の助言・補助を受ける
127		全てのスタッフがこの申請プロトコルを全ての処置前に読んでいる
128		医薬品グレード物質に関する要件に従う
129		生存手術を行う場合には無菌技術要件に従う
130		過去の研究と不必要に重複した研究ではない
131		計画書の有効期間が1年で3年ごとに再審査が必要であることを理解している
132		IACUC のポリシーへの違反は研究の一時停止や取り消しの原因になり得ることを自覚している

●アメリカの計画書が優れていると思われる点（全体的な観点から）

○記述式の項目が充実しており、設問が合理的・具体的・詳細で紛れがない（動物実験委員会での見逃しを防いだり、審査が委員の質に左右されにくいという利点があると考えられる）。

○痛み、苦痛、不快の排除、軽減を重視

あらゆる処置において、動物の痛み、苦痛、不快の排除、軽減を重視して、その具体的方策を記述させている。

○動物の観察、モニター

動物に対して特に痛みや苦痛、不快が大きな処置や潜在的可能性がある処置については、処置後の動物観察やモニターを行わせ、観察／モニターの期間や頻度、プラン、責任者などを記述させている。

○動物福祉基準からの逸脱や免除、動物に対して特に侵襲性が高い処置、動物の健康や福祉上懸念が大きい処置や飼育条件については、①あらかじめ申請書の前段で選択肢として選択させ、②後にそれぞれ独立した項目で固有の懸念事項について具体的注意点を挙げつつ、詳しい設問を設けて詳述させ、③逐一、科学的正当性を記述させている。

○獣医師の役割や獣医学的ケア

動物福祉上の有害事象への対処や安楽死の判断、処置などにおいて、獣医師への相談を重視しており、全体として獣医学的ケアの要請が高い。

【考察とまとめ】

- ✓ アメリカの計画書フォームは量、質ともに日本の計画書フォームより圧倒的に優れている。
- ✓ なお、アメリカの計画書は、米国研究協議会(National Research Council)の「実験動物のケアと使用に関する指針」の計画書審査の要求事項に概ね沿っていると考えられるが、日本でも参照されることが多いにも関わらず、日本の計画書はこれを反映していない。
- ✓ 今回の調査結果を参考にして、日本の計画書フォーム及び計画書審査が改善されることを期待する。

**※本資料の著作権は NPO 法人地球生物会議(ALIVE)にあります。
引用される場合は出典元の明記などにご配慮ください。**