

実験動物使用に代わる代替法実施の促進

Jasmijn de Boo and Andrew Knight
アニマル・コンサルタンツ・インターナショナル
英国ロンドン

要約

生物医学（バイオメディカル）研究や毒性試験においてヒトの代わりに動物モデルを使用すると、科学的問題や実験の準備・実施段階での問題が大きくなり、これらの問題についての認識が高まっている。また、実験動物を使用していることに対して一般社会が不安を抱き、その結果として当局が実験の規制を課していることも同様に知られている。こうした事実をよそに、いまだに莫大な数の実験動物が使用されている。2004年に日本では、基礎生物医学研究または臨床への応用を目的とした生物医学研究、毒性試験、あるいは教育目的で、推定 1115 万 4961 頭のヒト以外の生きた脊椎動物が使用された。これは米国に次いで多い数だ。さらに、遺伝子改変動物が使用されていることや、大規模な化学物質試験プログラムが実施されていることから、世界的に実験動物使用数が増えつつある。このような傾向を考えると、産官学において、3Rsの原則に関する意識を大幅に高め、3Rsの原則の遵守を促進する必要がある。3Rsの原則とは、動物を使用しない方法への置換、動物使用数の削減、動物の苦痛の軽減である。3Rsの原則は優良試験所基準（GLP）に不可欠であると一般的に考えられている。3Rsの実施は研究の質と研究結果の信頼性や安定性を高め、実験期間の短縮や実験資源消費の削減につながり、消費者、産業、実験動物のすべてにとって有利となる。このため、ここでは3Rsの原則とその実施促進方法を概説する。これから述べるような方法を組み合わせれば相乗効果が生まれ、科学研究結果と動物福祉の向上を両立できる。

キーワード：3Rs、代替法、動物実験、動物モデル、実験動物

実験動物の使用における傾向

これまで世界中で、ヒトの病気の治療法開発のための毒性試験や生物医学研究にて何百万頭もの動物が使用されてきた。公表された数字に基づき、Taylor と共同研究者等が行った推定では（2008年）、2005年に179ヶ国にて、基礎生物医学研究または臨床への応用を目的とした生物医学研究、毒性試験、あるいは教育目的で5830万頭のヒト以外の生きた脊椎動物が使用された。

米国では2005年に1730万頭の動物が使用されたが、日本は米国に次いで使用数が多かった。Taylor と共同研究者等の推定によれば、日本では2004年に上記の目的で1115万4961頭のヒト以外の生きた脊椎動物が使用された。この数字はJALAS と JSLAR の2つの調査の結果から得たデータであり、非回答率はそれぞれ対象機関の24.3%（JALAS, 2007）および3.0%（JSLAR, 2007）である。2005年の動物使用数の第三位は英国であり、190万頭であった。数字はすべて、欧州連合（EU）による動物および動物使用の定義に当てはまる数字を採用した。

実験用細胞組織を入手するために殺処分された動物、遺伝子改変種（GM）の系統を維持する

ために使用された動物、あるいは、実験用に繁殖されたが余剰動物として殺処分された動物を含めると、2005年の世界の脊椎動物の推定使用数は合計1億1530万頭である。より正確な加重平均値を用いると合計1億2690万頭にも上る（Knight, 2008a）。

しかし、いくつかの要因により、これらの推定数は非常に低く見積もられていると考えられる。例えば、Taylorと共同研究者等による推定では、米国での生きた脊椎動物の使用数は1730万頭であるが、この数字は米国農務省のAPHIS（Animal and Plant Health Inspection Service）の推定数である3100万～1億5600万よりもはるかに少ない。APHISの数字は2000の研究機関のうちの50のみを対象とした調査結果から全体数を推定したものである（米国農務省、2000）。

世界的な実験動物使用数の増加の背景には2つの要因がある。一部の国では遺伝子改変動物の使用数の激増によって、以前は順調に減少していた傾向が近年逆転してしまった。遺伝子改変種の生産維持には大規模な繁殖が必要であり、これがさらに動物使用数を増やしている。例えば英国では1976年以降、総使用数が順調に減少していたが、1990年代初頭に下げ止まり、その後増加に転じた。2007年には310万頭の生きた脊椎動物とタコ一種が使用された。これは約15年間で最も多い数だ（内務省、2008）。1995年に内務省の規制対象となっている動物実験のうち、遺伝子改変動物が使用されたのは8%であった。しかし、2007年までにその数は36%になっている（内務省、2008）。遺伝子改変動物の使用数の増加はドイツ（Sauer et al., 2005）やスイス（Anon., 2007）でもみられる。両国では総使用数も増加している（Anon., 2007; Rusche, 2003）。

また、最近いくつかの化学物質試験プログラムにおいて、前例のないほど動物使用数を増やすことが提案されている。提案の目的は、欧州または米国で特に大量に製造または輸入される化学物質、あるいは、特に問題となるような化学物質の毒性に関する情報格差を是正することである（Combes et al., 2004; Green and Goldberg, 2004）。このような化学物質試験プログラムが提案された理由は、広範囲にわたる環境化学物質、産業化学物質、消費者向け化学製品の潜在的毒性について、一般社会、政界、規制当局の間での懸念が大きかったためだ。

動物モデルの科学的問題

基礎研究または臨床への応用を目的とした研究や毒性試験は、動物モデルをヒトの代わりに使用することに頼っているが、動物モデルには広範囲にわたる顕著な科学的問題があり、この問題は広く知られている。このような問題の一つとして種差と性別差があり、毒物動態や薬物動態（体内分布、特に、吸収、分布、代謝、排泄の研究）あるいは、薬理作用（作用メカニズムや薬効の研究）に影響を及ぼす。また、非現実的な投与量や曝露期間が使用されるという問題もある。さらに、同系交配種の使用、若年動物の使用、単一の性への限定、不適切な群サイズの使用によって、実験結果における生物的差異や実験結果の予測性が損なわれることもある。同時罹患率やヒトに対する危険因子も考慮されていない。そして、動物がストレスによって生理学的・免疫学的誤差を生じることもある（Hartung, 2008a-b; Matthews, 2008）。

例えば、P450依存性モノオキシゲナーゼについては種間のばらつきがあることがよく知られている（Guengerich, 2006）。P450依存性モノオキシゲナーゼは主要な異物代謝酵素族の一つである。つまり、薬剤や毒素など異物である化合物の酸化（すなわち代謝）に触媒作用を起こす酵素である。酵素の主な働きは、腎臓または他器官の排泄に適した非毒性血液可溶性代謝物（通常、肝臓による代謝の生成物）を生成することである。代謝経路、代謝速度、代謝生成物において種間のばらつきが生じると、医薬品の有効性が低下したり、毒性を生じたりすることもあり、医薬品開発における臨床試験での高い失敗率の主因となっている（DiMasi et al., 2003）。事

実、動物試験で合格となった候補薬剤のうち、米国食品医薬品局によってヒトへの使用が認可されたのはわずか 8%であった (Crawford, 2004)。

動物モデルの有用性は繰り返し疑問視されてきた。最近の広範囲にわたる文献検索で、ヒトの臨床における実用性を体系的に調査した評論記事が 20 件見つかったが、そのうち、動物モデルが臨床治療法の開発に役立つ可能性が高いとわかったのは 2 件だけであった。また、そのうちの 1 件については異論もある。また、別の 7 件の記事では、発癌性や催奇性など、ヒトの毒性試験結果を確実に予測できるかどうかについて有用性は示されていない。動物モデルによる結果はあいまいなことが多く、ヒトでの結果と一致しなかった (Knight, 2007)。

これらの記事は信頼性が高い。なぜなら、これらの記事は多数の動物実験や処置を調査対象としており、無作為抽出や同様に偏りのない秩序立った方法で体系的に調査対象を選択しているからだ。各記事では主に書籍、雑誌等の参考文献に基づく引用分析を行い、同時に適切な実験を個々に調べることにより、ヒトへの有用性を評価している。これらの記事から、今後の出版物においては多くの動物実験が引用されることはないということがわかる。また、生物医学研究や毒性試験における動物実験の有用性は、多くの場合、予想よりも低いことがわかる。

同様に、製薬会社 18 社からなる欧州作業部会は、最近、74 の化合物についての急性毒性試験をデータに基づいて評価した。このような動物試験は通常げっ歯類を使用して行われ、ヒトに使用する医薬品の認可前に必要な試験であった。急性毒性試験は致死性をエンドポイントとする唯一の試験である (Robinson et al., 2008)。しかし、これら 74 の化合物に関する急性毒性データは、次のいずれの場合にも使用されなかった。(i)薬剤開発の中止、(ii)その後の反復投与動物試験のための投与量選択の裏付け、(iii)動物試験前に少数行われることもあるヒト臨床試験における、投与量の設定、標的臓器の識別、モニタリングのためのバイオマーカーの指示。これら (i)~(iii)のいずれにおいても急性毒性データは使用されなかったのである。2006 年に米国、日本、欧州の規制当局代表者らが議論し、ヒトの初回臨床試験前に急性毒性試験は必要ないという結論に達した。また、ヒトに当てはまる適切な投与量にて行われた他の実験から十分な情報が得られ、この情報入手は既に薬剤開発過程の一部となっているという結論に達したのだ (Robinson et al., 2008)。

動物モデルの規制上の問題

生物医学研究や毒性試験において侵襲的な動物実験を行うことに対する一般社会の不安が高まっており、多くの国や地域で関連法や規制の改正が進められている。(要約：http://www.vetmed.ucdavis.edu/Animal_Alternatives/policies®s.html を参照。)これらの関連法や規制は、動物実験の実施を、動物を使用しない代替法が科学的に不相当であると思われる場合のみに限定し、動物の使用が正当化できるほど重要であるのかどうかを調査することを目的としている。例えば、米国では動物福祉法 (1966 年 AWA、1990 年最終改正) に関連する規制により、「ヒトにとって、わずかなあるいは一時的な痛みや苦痛を感じる以上の状態を生じると合理的に予想される処置のいずれに対しても、」代替法を考慮したということを立証する必要がある。主に鳥類、マウス、ラットなど動物種は例外となるが (後者のげっ歯類は実験動物の圧倒的多数を占めているにもかかわらず) 温血脊椎動物の一部は保護されている。鎮痛剤や麻酔剤を使用するか否かとは無関係に代替法を考慮する必要があり、過去に行われた実験を不必要に重複して行ってはならない (米国政府印刷局、1985; Kulpa-Eddy, 2006; Larson, 2006)。

日本の動物保護法も同様に 2005 年に改正され、代替法の重要性を強調している。2006 年に文

部科学省、厚生労働省、農林水産省が関連ガイドラインを発表した。ガイドラインによれば、倫理委員会の承認がある場合以外、動物実験を行わないという責任が研究機関にはある。研究者への 3Rs の原則（後述）についての教育も行わなければならない（Ohno, 2008）。

代替法の考慮に関する問題点

しかし、産官学の一部では代替法の使用に対する抵抗がいまだに強い。1999 年の英国の調査によれば、ほとんどの動物実験者が代替法に肯定的な姿勢を示したが、道徳的または倫理的理由で代替法使用を支持したのは 20%程度であった。多くの動物実験者は、動物を使用しない方法へ置換える代替法では、動物実験で得られる情報に匹敵する科学的情報は得られないと考えていた（Purchase and Nedeva, 2001）。

また、2000 年の米国の調査により、広範囲において研究者が動物福祉法関連の規制を遵守していないことが判明した。もっとも多かったのは代替法の考慮が不十分であること（600～800 の研究施設）であり、4 番目に多かったのは不要な実験の重複（約 250 の施設）であった。また、他の問題点としては、動物数が妥当ではなかったことや、痛みや苦痛の徴候について研究者が正しく認識していないことが判明した（米国農務省 APHIS-AC, 2000）。

そして、2007 年に行った日本の 24 の医薬品研究所と大学に対する調査によれば、代替法の考慮や動物の痛みや苦痛についての考慮が不十分であり、代替法の原則、痛みや苦痛の評価方法および軽減方法、殺処分方法に関する研究者への教育が不適切である、といった問題が挙げられた（Ohno, 2008）。

実験動物使用に対する、このような研究者の傾向からは次のことがわかる。まず、動物モデルの実験結果をヒトに適用した場合の有用性について、科学的問題があることが考慮されていない。次に、動物実験を行うことに対して一般社会の不安があることが考慮されていない。そして、処理量の多い（高スループットの）化学薬品試験を行う場合に動物モデルに頼ると、実験の準備・実施段階で前例のない課題が当然発生するが、この準備・実施段階での課題が考慮されていないのである。また、動物を使用しない新たな方法が今後開発される可能性があること、そして、動物を使用しない方法が既に利用可能であることがほとんど理解されていない。このため、代替法の再検討や代替法の実施を促進する適切な計画の再検討が急務である。

3Rs の原則

今や科学研究、製品に対する試験、その他の技術的処置において 3Rs の原則に従うことは優良試験所基準の基本であると考えられている。3Rs の原則とは 1959 年にラッセルとバーチが初めて提案したものであり、以下のとおりである。

1. 可能な場合は必ず、動物を使用しない方法へ置換すること
2. 動物使用数を可能限り最小限に削減すること
3. 動物が活着している間に受ける痛み、苦痛、その他の悪影響を回避または最小限に抑えるとともに動物福祉を向上させるために動物の苦痛を軽減すること

これに加えて、別の R 原則を提案している研究者もいる。まず、動物の再使用（Re-use）または再利用（Recycling）は総使用数の削減を目指している。また、リハビリテーション（Rehabilitation）は処置終了後の動物の保護とケアを確実にを行うことを目的としている（Anon, 1986; Pereira and Tettamanti, 2005）。

動物を使用しない方法への置換

生物医学研究や毒性試験においては、様々な手段によって、動物を使用しない方法への置換を促進することができる。促進のための手段について我々は最近詳細な調査を行った (Knight, 2008b)。まず、新たな試験を行う前に既存データの共有や評価を高める仕組みが挙げられる。また、構造活性相関 (SARs) やエキスパートシステムなど使用した生理化学評価やコンピュータ化モデルもある。系統発生的に下位にある動物、脊椎動物で初期発達段階にあって感覚が少ない動物、微生物、高等植物の使用も考えられる。

構造活性相関 (SARs) の場合、分子構造に基づいて毒性等の生物活性を予測する。コンピュータ化エキスパートシステムというのは、ある特定の化合物に関する生理化学情報等と、毒性を左右する要因についての既知の規則に基づいて、毒性専門家の判断と似た判断結果を出すものである。エキスパートシステムは、代謝経路等、毒性および毒性に関連する生物学的結果を予測することができる。

不死化細胞系、胚幹細胞や成体幹細胞、器官培養物等、様々な組織培養物も利用可能である。また、広範囲のエンドポイントを用いた毒性試験や他の試験として、細菌、酵母、原生動物、哺乳類、ヒトの細胞培養物を使用したインビトロ・アッセイがある。培養物は静置培養でも流動培養でもよく、個別に使用しても、テストバッテリーとして組み合わせてもよい。ヒトの肝細胞培養物や代謝活性システムを使って代謝活性を評価することもできる。これは毒性評価の際に考慮すべき重要な点である。

マイクロアレイ技術により、多数の遺伝子の同時評価が可能になり、遺伝子発現データ (試験対象化合物への曝露により生じる遺伝子活性の過剰発現または発現低下) を検出することができる。こうすれば毒素検出速度を速め、侵襲的エンドポイントに至る前に検出できる。

マイクロドーズ、時間差投与、被験者数の増員、曝露期間の延長などにより、ヒト臨床試験での多様な患者に対する安全性や予測性を高めることができるはずだ。ヒト組織代用物、高度のイメージング方式、ヒトの疫学、心理学、社会学研究等はすべて、病因の因果関係や発病経路の解明を促し、安全で効果的な薬理治療法や他の治療法の開発を促進することができる。

特にヒトの組織を使用した場合、このような非動物モデルの方が迅速かつ廉価に試験結果を得ることができ、その試験結果をヒトに適用したときの予測性は高い。また、ヒトの生化学反応についても詳しい情報や知識が得られるだろう。こうした点を考慮し、米国環境保護局 (EPA) と他 2 つの連邦機関とが 2008 年に重要な共同計画を発表した。米国国家毒性プログラム (NTP) の「Roadmap for the Future (未来へのロードマップ)」(NTP, 2004) や米国研究評議会 (NRC) 環境化学物質毒性試験評価委員会の報告書「Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy (21 世紀の毒性試験：ビジョンと戦略)」(NRC, 2007) にて、高スループットの分子・細胞ロボットスクリーニング法など、動物を使用しない代替法の役割を大幅に高めることが提案されたが、共同計画の目的は、これらの提案を実施することによって今後の EPA と NTP の毒性試験のニーズに合うようにすることである (Collins et al., 2008; Hartung and Leist, 2008; Leist et al., 2008)。

このようなインビトロ試験法は、SAR による予測、インシリコ生物動力学モデル、ゲノム科学やシステムバイオロジー等、さらに新しい開発途上技術と組み合わせることにより、今後の毒性試験において主要な役割を果たすと考えられる (Blauboer, 2008)。

動物使用数の削減

実験動物使用数の削減を達成するための手段は3段階で実施することができるが、これについて我々は最近詳細な記事を書いた (De Boo and Hendriksen, 2005)。

まず「各実験の枠内での動物使用数削減」は、直接、実験の段階で実施することができる。実験計画や統計解析を改善すれば、実験動物数を削減できることが多い。現在はサンプル数が不十分であるがために多くの研究が効力を欠き、研究結果の統計が有効にならないことがある。また、実験を繰り返す必要が生じた場合、動物の命やその他の資源も無駄になる。多くの動物実験者は統計知識が比較的乏しいために、動物実験のサンプル数の選択が不適切であることが多い。解決策としては、研究者に統計学に関する訓練を行うことや、実験計画やデータ解析に関する情報を直接統計学者から提供してもらうことが挙げられる。

また、統計的検出力を大きく低下させずに動物数を最小にすることも考えられる。多因子を用いた乱塊法のメタ分析では、多数の実験から好適なデータを集め、統計解析を行う。目的によっては、処置グループ (treatment group) と対照グループ (control group) を組み合わせて、グループ数を最小限にすることができる。

また、動物を使用しない代替法で試験対象化合物を予めスクリーニングしておけば、動物使用数を大幅に削減できる。サンプルサイズや反応の変動に関する情報が既にわかっている場合、小規模で焦点を絞った研究が適切であろう。例えば、専門知識を強化し、処置の標準化を行い、生来的に変動が少ない動物が利用可能になれば、ルーチン試験を修正して動物使用数を削減できるはずだ。パイロット試験データを解析することによりデータのばらつきに関する情報を得て、この情報を用いてサンプル数を計算することができる。

実験環境や実験計画の差異を最小限に抑えれば、データの変動が少なくなり、ひいてはサンプル数を増やす必要が少なくなる。これは次の方法により達成することができる。i) 劣悪な実験施設やストレスの多い処置によって生じる生理学的、心理学的、行動学的ばらつきを減らすため、実験環境を適切に改善すること。ii) 可能な場合、変動が比較的低い変数を測定すること。iii) 遺伝的に同質の動物種 (同質遺伝子または同系交配) あるいは特定の病原体がない動物種を使用すること。iv) 明らかな誤差や外れ値の未処理データをスクリーニングすること。

次に「各実験の枠を超えての動物使用数削減」では、実験実施の背景を変える必要がある。例えば、実験計画や統計に関する研究者の訓練といった教育や訓練を改善しなければならない。動物倫理委員会への「指定統計学者」の参加も必要だ。繁殖余剰動物を削減することも挙げられる。また、試験要項を批判的に分析し、再策定することも必要である。

動物の再使用または再利用 (いわゆる「4つ目のR」) の推進は、実験の枠を超えての動物使用数削減の特殊な例である。多数の処置を行うことによって実験が長期化し、処置グループの実験動物自体が自らの対照グループの役割も果たすことがある。こうすれば、対照グループの動物を並行して使用する必要がなくなり、その期間中の死亡もなくなる。しかし、この場合、再利用される動物への影響は大きくなる。このため、ケースバイケースのコスト・ベネフィット評価を行い、動物が受ける影響が大きくなったことのコストが使用数削減の利点を上回らないようにしなければならない。例えば、多数の動物に少ない影響を及ぼす場合の方が、少数の動物に深刻な影響を及ぼす場合よりも、高い動物福祉と倫理基準を達成できるかもしれないから

だ。

研究機関の各部門あるいは全部門にわたり、研究計画を改善するとともに、研究プログラム間で協力し、資源を共有することにより、さらに動物使用数を削減することができる。

最後に「実験外での動物使用数削減」についてであるが、実験自体から離れた部分での改善手段により達成する。例えば、研究または生産戦略を改善すれば、医薬品の高品質、一貫性、安全性を実現でき、データの変動や被験グループ規模を縮小することができる。また、動物試験の「必要性」を少なくすることができる。

ワクチン等の生物製品の生産のための品質管理製造工程の開発が良い例だ。この場合、製造管理及び品質管理規則（GMP）や、生産系統の各チェックポイントでの試験実施を含む品質保証基準の目的は、製品ロットごとの一貫性を確実にし、最終製品に必要な安全性試験および有効性試験を削減することである（Hendriksen, 2006; Knight, 2008b）。

動物の苦痛の軽減

実験動物の苦痛の軽減策として、重要な実験結果に大きな影響を与えないような鎮痛法および麻酔法を使用することが考えられる。このような方法はまだ十分に活用されていない。例えば、英国内では実験処置の約60%が麻酔剤を使用せずに行われている（Hudson and Bhogal, 2006）。麻酔剤や鎮痛剤の使用が通常の生理機能を変化させることは疑いない。しかし、生理機能の変化が研究仮説に重大な影響を与えてしまうため、麻酔剤や鎮痛剤を排除すべきだ、という主張は慎重に吟味しなければならない。例えば、苦痛を伴う刺激に対する生理的変動の方がより重大な結果を生むこともある。

他の苦痛軽減方法としては、非侵襲的イメージング（透視）法の使用や、遠隔的に情報を取得する遠隔計測装置の使用が考えられる（もっとも、こうした装置自体、手術による外傷や動物の体内または体の上に置かれる装置の重量によって、動物福祉が損なわれるため、ケースバイケースの評価が必要である）。また、便の分析もある（例えば、血液サンプルを採取する必要がない場合、便のコルチゾールを分析すればよい）。さらに、動物（特に霊長類）に対して物理的または化学的抑制手段を用いるのではなく、モニタリングに参加させるように（例えば、血液サンプル採取の静脈穿刺のために腕を差し出してもらう）動物を訓練するなどの正の強化法を用いることができる。環境を改善することも考えられる。そして、社会性を持つ動物については可能な限り、仲間になれる同種動物と接触する機会を提供することが挙げられる（De Boo et al., 2005）。

代替法の相互作用

研究課題や計画を組み立てる際、特定の処置それぞれではなく、実験全体を考えて当てはまるすべての代替法を考慮することが望ましい。3Rsの原則うちの一つを用いる場合、他の2つのRの一方または両方と相互に作用する場合がある（De Boo et al., 2005）。例えば、担当者に対する教育訓練プログラムを導入すれば、動物のケアを改善し、福祉上の問題の早期発見を助け、実験結果のモニタリングにも役立つ。これにより、動物のストレスを軽減するだけでなく、実験結果の記録の改善にもつながる。その結果、実験結果の変動が少なくなり、必要な動物の数も削減できる。

実験手順や法律で定められる安全性試験の国際ハーモナイゼーションは、各国で実施が必要な

動物実験の数を削減するための重要な手段となる。また、国際ハーモナイゼーションより、時代遅れで侵襲的な動物試験の代わりに、知覚がない材料を用いた最新技術を使用することができるようになる。

同様に、生きた動物を用いた毒性試験の代わりに動物の組織や細胞の培養物を使用すれば、使用動物数を削減できるだけでなく、使用動物への被害も最小限に抑えることができる。結果として、費用の削減、期間の短縮、ヒトに対する予測性の向上も達成できる。このような場合、3Rsの3つすべてが統合されて、科学、産業、消費者、動物の利益となる。

3Rsのうちの一つを実施することが、有益と思われる別の代替法と対立してしまうような場合、研究者や倫理審査委員会は、一方を優先した場合の影響を評価することになる。代替法の優先順位付けに関する難しい決定をしなければならない場合もある。例えば、生きた動物を使用する代わりに、インビトロ・アッセイとしてウシ胎児血清が一般的に使用されているが、血液採取によって胎児に苦痛を与える可能性がある。採取方法を変更するか血清不使用の培養物を使用すれば、科学的利益が得られる（Evan et al., 2006）。動物使用数の削減（より少数の動物からより多くのデータを取得する）と、動物の苦痛の軽減におけるもう一つの対立例は、遠隔計測装置を使用した場合である。前述のように、遠隔計測装置は福祉上の問題を生じることがあるのだ。

代替法実施の促進

他の様々な方法でも3Rsの原則の遵守を促進することができる。多くの場合、ある研究施設で特定の代替法を開発し、実用に成功しても、他の施設に技術提供をすることは非常に少ない。開発した代替法を十分な説明し、標準化することにより、再現性と技術提供を支援することができる。専門誌の紙面は限られているため、Gruber と Hartung（2004）は一般からのアクセスが可能な代替法データベースの確立を提案した。このデータベースから各記事へのリンクが得られる。技術的には簡単なことである。

また、規制当局が求める動物試験にこれまで使われていた公的資金を、代替法のさらなる開発と実施に使えるように（Gruber and Hartung, 2004）。

しかし、Gruber と Hartung が述べているように、より根本的な問題が存在するよう思われる。このような問題とは、動物モデルをヒトの代わりに使用することは実用性があるという誤った前提や、動物使用に代わる代替法追求への関心の欠如である。代替法の考慮または使用を定める適切な動物福祉関連法を今よりも厳格に遵守することが、研究資金提供、倫理委員会の承認、研究結果発表の必要条件となるかもしれないし、そうなるべきである。そのためには、動物モデルの問題点と代替法の可能性について、資金提供機関、倫理委員会、専門誌編集者に対する教育と協力が必要であろう。

結論

生物医学研究や毒性試験においてヒトの代わりに動物モデルを使用すると、科学的問題や実験の準備・実施段階での問題が大きく、この問題についての認識も高まっている。また、実験動物の使用に対して一般社会が不安を抱き、その結果として当局が実験の規制を課していることも同様に知られている。こうした事実をよそに、いまだに莫大な数の実験動物が使用されている。遺伝子改変動物が使用されていることや、大規模な化学物質試験プログラムが実施されていることから、世界的に実験動物使用数が増えつつある。

このような傾向を考えると、3Rs の原則に関する意識を大幅に高める必要があり、3Rs の原則を遵守する必要がある。動物福祉の観点からと倫理的理由、また、研究の質と研究結果の信頼性や安定性を高めるためにも、3Rs の原則は優良試験所基準にとって不可欠であると世界的に認められているのだ。

参考文献

- Anon. (1986). On the re-use of laboratory animals. *Altern Lab Anim* 13(3), 153-155.
- Anon. (2007). Swiss animal use statistics for 2005. *Pain & Distress Report* 7, 2.
http://www.hsus.org/animals_in_research/pain_distress/pain-distress-report.html (accessed 19 Dec.2008).
- Blaauboer, B.J. (2008). The contribution of *in vitro* toxicity data in hazard and risk assessment: current limitations and future perspectives. *Toxicol Lett* 180(2), 81-84.
- Collins, F.S., Gray, G.M. and Bucher, J.R. (2008). Transforming environmental health protection. *Science* 319, 906-907.
- Combes, R.D., Balls, M., Bansil, L., Barratt, M., Bell, D., Botham, P., Broadhead, C., Clothier, R., George, E., Fentem, J., Jackson, M., Indans, I., Loizou, G., Navaratnam, V., Pentreath, V., Phillips, B., Stemplewski H. and Stewart J. (2004). The Third FRAME Toxicity Committee: working toward greater implementation of alternatives in toxicity testing. *Altern Lab Anim* 32 (Suppl. 1B),635-642.
- Crawford, L.M. (2004). Speech before Cleveland Clinic Foundation's 2004 Medical Innovation Summit. FDA, 20 October, 2004.
<http://www.fda.gov/oc/speeches/2004/cleveland1020.html> (accessed 19 Dec. 2008).
- De Boo, J. and Hendriksen, C. (2005). Reduction strategies in animal research: a review of scientific approaches at the intra-experimental, supra-experimental and extra-experimental levels. *Altern Lab Anim* 33(4), 369-377.
- De Boo, M.J., Rennie, A.E., Buchanan-Smith, H.M. and Hendriksen, C.F.M. (2005). The interplay between replacement, reduction and refinement: considerations where the Three Rs interact. *Anim Welf* 14, 327-332.
- DiMasi, J.A., Hansen, R.W. and Grabowski, H.G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 22(2), 151-185.
- Even M., Sandusky C. and Barnard N. (2006). Serum-free hybridoma culture: ethical, scientific and safety considerations. *Trends Biotechnol* 24(3), 105-108.
- Green, S. and Goldberg, A.M. (2004). TestSmart and toxic ignorance. *Altern Lab Anim* 32(Suppl. 1A), 359-363.
- Gruber, F.P. and Hartung, T. (2004). Alternatives to animal experimentation in basic research. *ALTEX* 21(Suppl. 1), 3-31.
- Guengerich, F.P. (2006). Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS*

- J* 8(1), E101-E111.
- Hartung, T. (2008a). Food for thought... on animal tests. *ALTEX* 25(1), 3-9.
- Hartung, T. (2008b). Thoughts on limitations of animal models. *Parkinsonism Relat Disord* 14(Suppl.2), S81-S83.
- Hartung, T. and Leist, M. (2008). Food for thought...on the evolution of toxicology and the phasing out of animal testing. *ALTEX* 25(2), 91-96.
- Hendriksen, C.F. (2006). Towards eliminating the use of animals for regulatory required vaccine quality control. *ALTEX* 23(3), 187-190.
- Home Office. (2008). *Statistics of Scientific Procedures on Living Animals: Great Britain 2007*, London, UK: The Stationery Office.
- Hudson, M. and Bhogal N. (2006). An analysis of the Home Office Statistics of Scientific Procedures on Living Animals, Great Britain 2004. *Altern Lab Anim* 34(1), 85-103.
- Japanese Association for Laboratory Animal Science (JALAS). (2007). The number of live animals used in experiments after breeding in research facilities in 2004—results of survey. *Exp Anim* 56, 11.
- Japanese Society for Laboratory Animal Resources (JSLAR). (2007). *Survey on the Total Number of Laboratory Animals Sold from April, 2004 to March, 2005*. <http://jsla.lin.go.jp/pdf/sale-16.pdf> (accessed 21 Feb. 2008).
- Knight, A. (2007). Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *Altern Lab Anim* 35(6), 641-659.
- Knight A. (2008a). 127 million non-human vertebrates used worldwide for scientific purposes in 2005. *Altern Lab Anim* 36(5), 494-496.
- Knight A. (2008b). Non-animal methodologies within biomedical research and toxicity testing. *ALTEX* 25(3), 213-231.
- Kulpa-Eddy, J.A. (2006). Overview of the regulatory requirements for the consideration of alternatives. *ALTEX* 23(Spl. Issue), 200-202.
- Larson, J.A. (2006). The animal welfare information center: helping the community meet the information requirement of the 3Rs. *ALTEX* 23(Spl. Issue), 192-196.
- Leist, M., Hartung, T. and Nicotera, P. (2008). The dawning of a new age of toxicology. *ALTEX* 25(2), 103-114.
- Matthews, R.A. (2008). Medical progress depends on animal models – doesn't it? *J R Soc Med* 101, 95-98.
- National Research Council (US) (NRC). (2007). *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC, US: National Academies Press.

- National Toxicology Program (US) (NTP). (2004). *A National Toxicology Program for the 21st Century: A Roadmap for the Future*. NC, US: NTP, National Institute of Environmental Health Sciences.
- Ohno Y. (2008). [Importance of research on alternatives to animal experiments in pharmaceutical sciences] [Japanese]. *Yakugaku Zasshi* 128(5), 735-740.
- Pereira, S. and Tettamanti, M. (2005). Ahimsa and alternatives — the concept of the 4th R. The CPCSEA in India. *ALTEX* 22(1), 3-6.
- Purchase, I.F. and Nedeva, M. (2001). The impact of the introduction of the ethical review process for research using animals in the UK: attitudes to alternatives among those working with experimental animals. *Altern Lab Anim* 21(6), 727-744.
- Robinson, S., Delongas, J.L., Donald, E., Dreher, D., Festag, M., Kervyn, S., Lampo, A., Nahas, K., Nogues, V., Ockert, D., Quinn, K., Old, S., Pickersgill, N., Somers, K., Stark, C., Stei, P., Waterson, L. and Chapman, K. (2008). A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. *Regul Toxicol Pharmacol* 50, 345-352.
- Rusche, B. (2003). The 3Rs and animal welfare—conflict or the way forward? *ALTEX* 20(Suppl. 1), 63–76.
- Russell, W.M.S. and Burch, R.L. (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique*. London, UK: Methuen.
- Sauer, U.G., Kolar, R. and Rusche, B. (2005). [The use of transgenic animals in biomedical research in Germany. Part 1: Status Report 2001–2003] [German] *ALTEX* 22, 233–246.
- Taylor, K., Gordon, N., Langley, G. and Higgins, W. (2008). Estimates for worldwide laboratory animal use in 2005. *Altern Lab Anim* 36, 327–342.
- US Department of Agriculture (USDA). (2000). *Rats, Mice and Birds Database: Researchers, Breeders, Transporters, and Exhibitors. A Database Prepared by the Federal Research Division, Library of Congress Under an Interagency Agreement with the United States Department of Agriculture's Animal and Plant Health Inspection Service*. Washington, DC, US: USDA-Animal and Plant Health Inspection Service. <http://www.aphis.usda.gov/ac/locreport.html> (accessed 21 Feb. 2008).
- US Department of Agriculture-Animal and Plant Health Inspection Service-Animal Care (USDA-APHIS-AC). (2000). *Animal Care Survey: USDA Employee Survey on the Effectiveness of IACUC Regulations*. Riverdale, MD, US: USDA-APHIS-AC.
- US Government Printing Office. (1985). *The Animal Welfare Act as Amended*. 7 US Code §§2131-2159. Washington, DC, US: U.S. Government Printing Office.
- Zucco, M.F., Botti, C., Stamatii, A., Vitale, A., Pollo, S., Hendriksen, C., De Boo, J., Vorstenbosch, J., Buchanan-Smith, H.M. and Rennie, A. (2005). *Alternative methods in animal experimentation: evaluating scientific, ethical and social issues in the 3Rs context (Anim.AL.SEE). Final Report and Recommendations, D8. QLG6-2001-00028*. Brussels, Belgium: European Commission – Research

Directorate-General; Directorate E – Biotechnology, Agriculture and Food.
<http://www.inemm.cnr.it/animalsee/Finalresult.html> (accessed 19 Dec. 2008).

連絡先著者:

Jasmijn de Boo and Andrew Knight
Animal Consultants International
91 Vanbrugh Ct.
Wincott St.
London SE11 4NR
UK
Contact via:
www.AnimalConsultants.org