

新薬開発における動物実験の問題点

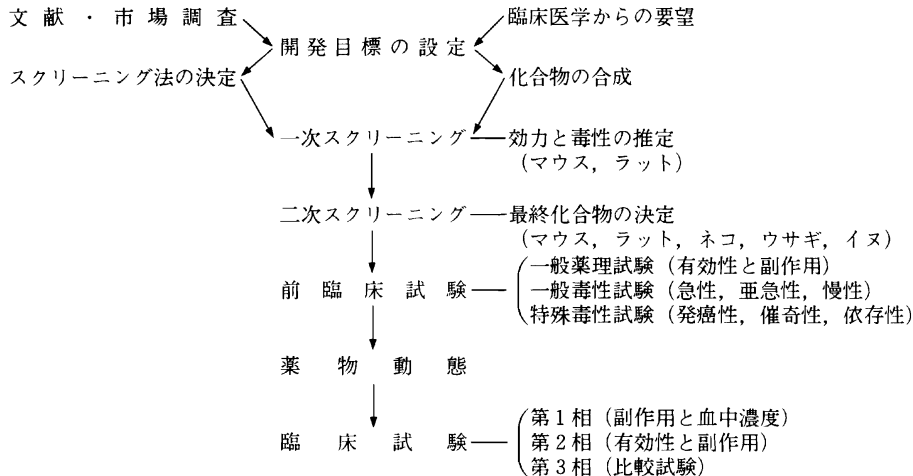
亀井 千晃・田坂 賢二

岡山大学薬学部薬物学教室

新しく医薬品を開発する際、新規に合成された化合物もしくは天然物から抽出された物質について、ヒトに適用する前に、まず有効性や安全性を充分検討する事は必須である。図1は新薬開発のプロセスを簡単に記述したものである。臨床医学

である。このスクリーニングでは、マウスやラット以外にネコ、イヌ、ウサギ及び必要に応じて各種の疾患動物や病態モデル動物も使用する。このスクリーニングで、最終的に開発しようとする化合物が決定される。その後、前臨床試験、即ち、

図1 新薬開発のプロセス



からの要望もしくは文献や市場調査により開発目標を設定する。そして、開発しようとする薬物の有効性を判定するのに最適なスクリーニング方法を検討し、合成された化合物について生物検定を行なう。一次スクリーニングというのは、合成された数多くの検体について医薬品としての可能性の有無を判定する基準として、特定の薬理作用についての強弱や薬理作用の全体像をおおまかに把握する為の実験の事である。この一次スクリーニングには、マウスやラットが使用されることが多い。このスクリーニングが終った段階で医薬品として使用されうる可能性が見い出された時点で、二次スクリーニングに進む。これは選別された数個の検体について、定量的な薬理実験を行なう事

更に詳しい薬理作用の機序説明、一般薬理試験、一般毒性試験及び特殊毒性試験を行なう。この試験にはサルやビーグル犬を使う事もある。これらと並行して、ラットやウサギを用いて、薬物の吸収、分布、代謝、排泄など生体内における薬物のうごき、即ち、動態を調べ、安全性と有効性が動物で充分確認されてはじめてヒトでの使用に移ってくる。このように医薬品の開発に当っては、動物実験の占める割合は非常に高く、また大変重要なものである。従って、動物実験は慎重な上にも慎重を期さねばならない。厚生省薬務局は、新医薬品の承認申請等の際に添付される動物実験データ等の信頼性を一層高める為、GLP即ち“医薬品の安全性試験の実施に関する基準”なるものを

制定し、各製薬メーカーに通達している。GLP基準の動物飼育施設及び動物用品供給施設に関する条項を引用すると、

動物飼育施設等

第10条 試験施設は、適当な広さ及び構造を持ち、かつ温度、湿度、換気、照明等環境条件設定のために必要な機器を備えた動物飼育施設を有しなければならない。

第10条の2 動物飼育施設は、必要に応じ次の各号に定める機能を果たしうるに十分な数の動物室又は区域を有しなければならない。(1)種別又は試験系列の分離飼育、(2)研究計画ごとの分離飼育、(3)動物の検疫、(4)通常の又は特殊な動物飼育。

第10条の3 試験施設は、揮発性物質、エアゾール、放射性物質等の被験物質又は対照物質を用いる試験及び感染因子等のバイオハザードとして知られているものを試験系に用いる試験について、他の試験と隔離して実施しうる特別な動物室又は区域を有しなければならない。

第10条の4 試験施設は、疾病動物の隔離及び治療ができる設備を有しなければならない。

動物用品供給施設

第11条 試験施設は必要に応じ、飼料、床敷、補給品及び機器の保管場所を有しなければならない。この場合において、飼料及び床敷の保管場所については、試験系の飼育場所とは分離し、かつ、汚染を防止するとともに、腐敗しやすい補給品又は飼料のため、冷蔵設備を設けなければならない。また、**動物の飼育管理**については、第21条に記載されている。即ち、外部から新たに受け入れた動物については、他の動物への汚染を防ぎうる飼育施設に収容し、異常の有無を観察、記録し、その健康状態を評価しなければならない。

第21条の2 前項の観察中に試験の目的又は実施に支障を来たすような疾病又は病的状態のみられた動物については、健康な動物から隔離するとともに、これを試験に使用してはならない。

第21条の3 試験の経過中に試験の目的又は実施に支障を来たすような疾病又は病的状態の動物がみられた場合には、当該動物を他の動物と隔離

しなければならない。

第21条の4 前項の規定により他の動物と隔離した動物については、必要に応じ、試験に支障を来たさない限り試験責任者による治療処置の承認を受けて治療を施すことができる。この場合において、治療を必要とした理由、当該治療処置の承認、治療法、治療薬剤、治療の日付、治療結果等を記録し、保管しなければならない。

第21条の5 動物は、試験を始める前に適当な期間、試験環境に順応させなければならない。

第21条の6 試験に用いられる動物には、必要に応じ、いれずみ、耳パンチ、耳鑑札、色分けコード等適切な識別を施さなければならない。

第21条の7 試験に用いられる動物については、収容の誤りを防止するため、必要に応じ、室内で各動物を識別するための情報を飼育動物のケージ、檻又は架台の外部に明示しなければならない。

第21条の8 異種の動物は、原則として別々の飼育室に収容しなければならない。

第21条の9 同一の飼育室に同種の動物を収容し、異なる試験に使用する場合には、空間をおいた適切な区分及び識別を施さなければならない。

第21条の10 動物のケージ、檻、架台及び附属装置については、清浄かつ衛生的に保持されるよう適切な間隔で所要の措置を講じなければならない。

第21条の11 動物のケージ又は檻に使用される床敷については、試験の目的又は実施に支障を来たすものであつてはならず、かつ、動物を乾燥した清潔な環境に置くため、必要な頻度で取り替えなければならない。

第21条の12 動物の飼料及び水については、試験に支障を来たす可能性があり、かつ、その存在が予期され得る混入物が試験計画書において設定されたレベル以上に存在しないことを確認するため、定期的に分析されなければならない。この場合において、その分析の記録は、生データとして保管されなければならない。

第21条の13 試験に支障を来たすような洗剤又は殺虫剤は、これを使用してはならない。

第21条の14 洗剤又は殺虫剤を使用した場合には、その事項を記録しておかななければならない。

GLPでは前臨床試験の一般毒性試験及び特殊毒性試験の実施に当り、以上のように規定している。スクリーニング及び一般薬理試験については、現在のところGLPは適用されていないが、近い将来、適用されるものと思われる。製薬メーカーのように数多くの動物飼育専任のスタッフが確保出来たり、動物施設のスペースが充分あればGLP基準を遵守する事は容易であろうが、そのいずれにも恵まれない大学でも維持すべく最大限の努力を払わなければならないのは勿論である。

さて、我々が日頃、薬物の薬効評価の目的で実験動物を使用する際、感ずる2、3の問題点をあげてみたい。大きく分けると次の4点になる(図2参照)。まず、**実験動物の飼育、管理に関する**

図2 薬理学における動物実験の問題点

- (1) 実験動物の飼育、管理に関する問題点
- (2) 実験動物の病気と実験者の健康
- (3) 薬理実験を行なう際の問題点
- (4) 病態動物の飼育、管理とその有用性

問題点としては、実験動物飼育施設的环境条件があげられる。現在我々は、マウス、ラット及びウサギについては、温度25℃、湿度40—50%の条件で飼育している。しかし、年間を通して、この環境条件を保つには **running cost** も大きく、消エネ時代の昨今では問題となっているのは確かである。しかし、薬物の効果を左右し得る大きな要素の一つである動物飼育では、この条件は必須である。動物の飼育ケージとしては、マウスはアルミケージ(22×30×11cm)に木くずを敷いて10匹程度、ラットも同じくアルミケージ(47×34×18cm)に木くずを敷いて5匹程度もしくは、ステンレス製金網ケージ(37×26×19cm)に5匹程度収容して飼育している。一般に動物は集団で飼育した場合と個別で飼育した場合とでは、動物の行動に差が生ずる事がある。即ち、ラットを個別で飼育すると、狂暴性をおびる事があり、マウスをラットのケージ内に入れると、これをかみ殺す行動(mouse-killing behavior)がみられる事もある。従って、動物は集団で飼育する事が望ましい。また、動物一匹当りの専有面積についても注意を払わなければならない。例えば、一つのケージ内に多数の動物を収容すると、その中の1~2匹は飼料を食べ

る事が出来ず、体重の増加率が他の動物に比較して著しく低くなったり、衰弱が目立つ動物が現われてくる。一方、ケージの交換又はケージの床敷の交換の際の動物の取り扱いについても留意する必要がある。動物の取り扱いが粗雑になると、動物は被刺激性の増大、狂暴性、freezingをおこす事がある。

次に**実験動物の病気と実験者の健康**について言及する。マウス、ラットの飼育時に、時折観察される実験動物の疾病としては、異常呼吸音の発生と衰弱がある。このような動物を殺して剖見してみると、非常に多くの場合、肺炎に罹患している。肺炎に似ている感染症として、コリーネバクテリウム症がある。この疾患も罹患率が高いといわれているが、我々が通常購入しているマウスやラットで発症している頻度はきわめて低い。しかし、SHR即ち、自然発症高血圧ラットでは、この罹患率が高い。コリーネバクテリウム症では肺や肝臓等に化膿性壊死性病変がみられ、ステロイドホルモンの注射、ストレスの付加等により顕性化し、発病するといわれている。我々は、現在肺炎もしくはコリーネバクテリウム症が疑われる動物は直ちに処分する事になっている。一方、ダニの発生も動物の管理飼育の際、遭遇するやっかいな問題の一つである。しかし、これは、床敷の交換、ケージの洗浄をこまめに行なえばそれなりの防止効果はある。我々は毎日の動物室の清掃以外に週1回、床敷の交換、ケージの洗浄をこころがけた結果、ダニの発生はほとんどみられなくなった。実験者の健康管理という面からみると、ウサギやモルモットの毛によるアレルギーの症状、即ち皮膚表面の痒み、くしゃみ、鼻汁の流出等をおこす実験者がいる。マスクをかけて動物室へ入室する事を心がけるとかなり防げる。白癬菌感染や流行性出血熱も問題である。白癬菌感染については、どうやら洗剤等で荒れた皮膚でマウスやラットを取り扱うと感染し易いようである。これは、手指の皮膚に水疱や鱗屑が出来て、非常な痒みを伴う。流行性出血熱は韓国性出血熱ともいわれた病気で、ラットを使用していた実験者に熱性疾患が続発して問題となった。しかし、最近はあまり聞かれなくなった。

次にこれらの実験動物を用いて、**薬理実験を行なう際の問題点**について述べてみると、動物は一般に夜行性であるのに、動物実験は昼間行なっているという矛盾がある。この点について行動薬理学を専攻する研究者の一部は、昼間に消灯、夜間に点灯して、動物のバイオリズムを逆転させた昼行性動物を作成して、動物の行動を観察しているが、まだ実験データは充分蓄積されたとはいえない状況にある。更に、薬物は疾患時に用いるのに、動物実験を行なう場合には正常動物を用いているというギャップがある。これらの欠点を補う為、最近では数多くの疾患モデル動物が作成され、薬物の評価判定に用いられている。しかし、これらの**病態動物の飼育、管理**は正常動物のそれらよりもはるかに複雑である。例えば、SHRは京都大学の岡本教授により開発された自然発症高血圧ラットで、現在、世界の多数の国で高血圧の発生機序や降圧剤の作用検定に広く用いられている。SHRは血圧が高く維持されている必要があるので、血圧を定期的に測定し、高い血圧を示す動物を交配に使用しなければならない。また、前述した如く、SHRは肺炎やコリーネバクテリウム症

に罹患し易いという欠点もあり、SHRの繁殖、飼育は大変な労力を要する。EIマウス、これは国立予研の今泉博士によって見出されたけいれん易発マウスである。振動により、けいれんをおこすので抗けいれん薬の作用検定に用いられている。このEIマウスの雄性は20週以後尿閉をおこし、死亡する例が多いので早めに繁殖させる必要がある。また、床敷やケージの交換の際、手荒く取り扱うとけいれんをおこしてしまうので、その直後には実験に用いる事が出来ない。このように、EIマウスも他のマウスと比べると繁殖、飼育がかなり難しい。しかし、薬物の作用評価に病態動物を使用する必要性が高くなりつつあるので、病態動物の飼育、管理についても十分な知識が必要となる。これと関連して、病態動物では有効だった薬物が、ヒトに使用した場合にあまり有効でなかったという報告もある。しかし、全般的にみれば、やはり病態動物は新薬の開発に非常に有用な武器であることは間違いない。

以上、新薬開発における実験動物の重要性とそれに関連する種々な問題について記述した。