

第 79 回関西実験動物研究会
腎疾患モデルと投与採血の指針

3. 被験物質の投与と採血に関するガイドライン

中井伸子（日本新薬㈱ 安全性研究部）

投与や採血は、動物実験における最も基本的な処置の 1 つであり、種々の科学的な研究に不可欠なものである。そのため投与や採血を扱った文献は多く、また、多くの研究所には長年の習慣や経験に基づいた独自の内部指針も存在する。そこで、これらの研究成果をまとめ動物愛護と科学的妥当性の両立をめざした基準作りが EFPIA(欧州連邦製薬工業協会)と ECVAM(欧州代替法バリデーションセンター)の主導によりなされ 2000 年 2 月に公開された¹⁾。本ガイドラインは欧州の製薬業界の研究者を対象として作られているが、基礎となる原則は、研究機関を問わず、動物に対し投与・採血等を行う全ての研究者が利用できるものでここで紹介する。

被験物質の投与：新薬の前臨床段階における安全性評価では、医薬品に要求される安全域を確立するため、複数段階用量を投与することが一般的である。毒性が低い化合物や難溶性の化合物では、学術上および規制上の要求を満たすため、投与容量を多量にしなければならず、一般的な投与容量を上回ることもある。

そこで、投与における動物愛護と科学的妥当性に関する基準を提供するため、通常の実験動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、マーモセット、ミニブタ）に対する各種投与経路（経口、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内）からの推奨投与容量および許容最大投与容量についての指針が提供され、同時に各経路からの投与を行う際の注意事項についても概説されている。

反復投与では、動物愛護に関してより注意が必要であり、投与容量が多くなる被験物質では処方にも注意が必要である。すなわち、投与容量を多くすると、それに対する生理反応が生じるため、試験期間は制限され科学的妥当性も揺らぎかねない。従って、試験計画書を作成し、それに基づき試験を開始する際には、これに先だって、査察機関や倫理審査委員会が倫理的な見地に立ってこれらの事項を熟慮することが必要不可欠である。

採血：実験用の哺乳類、鳥類からの採血法は BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement による最初のレポート(1993)に概説されているが、本ガイドラインでは最新情報に基づき、トキシコキネティクス試験等でも利用できる許容採血量の基準が提示されている。

許容採血量の計算は循環血液量に関するデータが正確かどうかにかかっているが、循環血液量に関するデータは、手法や、動物の系統、性などによりばらつきがあった。

採血量が限界に近づくにつれて動物愛護の問題が重要となるが、データの解釈や妥当性に影響を与えることから、動物の生理反応への影響も考慮しなければならない。また、トキシコキネティクス試験や薬物動態試験では、少量の採血を反復するため、結果として採血量が多くなり、大量の血液を採取すると血行動態に重大な影響が生じ、半減期の算出にも大きく影響する。

そこで、動物の正常な生理に著明な障害を与えない反復も含めた採血許容量の基準値、各種採血法の利点と欠点などが示されている。

伝統的な採血経路については、標準的文献に採血方法が記載されているが、外側足根静脈、耳介周囲静脈、舌下静脈、眼窩静脈叢等からの採血については特筆事項がある。特に眼窩静脈叢からの採血に関しては多くの検討がなされているが、眼窩静脈叢からの反復採血は、他の経路からの採血が不可能な場合に限り使用できるという結論が示されている。

更に、本ガイドラインでは被験物質の投与、採血に関連する技術の改良という継続的な要求も扱っており、その方法も提案されている。

動物実験の重複を避けるために各研究機関で積極的にデータを共有すべきであり、同時に動物愛護に関する経験的な技術及び過量投与等に起因する科学的な問題も共有すべきである。

1) A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes. Diehl K-H, Hull R, Morton D, Pfister R, von Rabemampianina Y, Smith D, Vidal J-M, van de Vorstenbosch C. J. Appl. Toxicol. 21, 15-23 (2001).