ISO における動物福祉

黒澤 努*

大阪大学大学院医学系研究科実験動物医学教室 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

In ISO/TC194 Biological evaluation of medical devices

Tsutomu Miki Kurosawa

The Institute of Experimental Animal Sciences, Osaka University Medical School
2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

はじめに

薬事法の規定では、国民の健康を守るために、医薬品、医療用具、医薬部外品および化粧品については厳格な安全性試験を行うことが、必要とされている。製造に用いられた原料、すなわち医用材料についても安全性試験は必須である。医薬品では、生物学的安全性試験だけでなく他の安全性試験に関しても画一的な方法がすでに確立していて、政府レベルの許認可のために ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) が組織された。しかし、医療機器 (平成 17 年より医療用具が改称された) は金属、高分子化合物 (ポリマーなど)、生物由来材料など極めて多様な医用材料で構成されている。したがって生物学的安全性試験に関しては医薬品と異なる点が多い。残念ながら、国内には大手の医療機器会社が少なかったためか、行政のこの点の認識は薄く、これまでは医療用具の安全性試験には厳格なものではなかった。行政指導がそれほど厳しくないことと実験動物福祉はかならずしも連動するものとは思われないが、医薬品において前臨床試験に関する行政の監視が強まると、そこに実験動物の専門家の関与が必要となったという事実がある。実験動物の専門家は単に GLP について詳しいだけでなく国際的な実験動物の現状も把

握していたことから、GLP の普及に伴い我が国の実験動物福祉も向上していった。現在我が国においては医療機器も医薬品と同等に安全性試験等を行う様、厚生労働省は行政指導体制を確立した。すなわち独立行政法人医薬品医療機器総合機構を設立し、医薬品とともに医療機器も同等に安全管理を行うこととしたのである。したがって医薬品の安全性試験において GLP 関連省令施行後に生じた実験動物福祉増進は医療機器業界にも波及することが予測される。

こうした状況の中で、医療機器の生物学的安全性試験については ISO/TC194 が定めた ISO10993 に基づいて行うよう我が国の関連規定が整備され始めた。ISO10993 にはその Part2 において実験動物福祉の文書が完成しており、この理解が重要である。逆にこの文書は ISO における最初の実験動物福祉に関する文書であることから、実験動物福祉に関する国際的な状況を理解する上で医療機器産業界だけでなく医薬品業界にも好都合な文書である。

ここでは動物福祉と安全性試験に関して、私が作成に直接関係し、現在もその改訂作業に関わっている ISO/TC194 における動物福祉に関する国際文書について解説する。

背 景

1990 年になり EC 統合が本格化すると、欧州では各国間の規制、規則の標準化が始まった。その際に、医療機器の安全性試験に関しては国際標準を併せて策定するべきであるとの考えから、ISO において医療機器ならびに

* E-mail: kurosawa@iexas.med.osaka-u.ac.jp

受付: 2005 年 5 月 24 日 受理: 2005 年 5 月 25 日

© 日本環境変異原学会

本稿は第 33 回日本環境変異原学会、第 18 回日本動物実験代替法学会合同学術会議、JEMS & JSAAE 合同シンポジウム 3「動物福祉と安全性試験」で発表された。

This paper was presented to the JEMS & JSAAE combination symposium 3 "Animal welfare and biosafety tests" at the 33rd JEMS annual meeting and the 18th JSAAE annual meeting, 2004.

医用材料の安全性試験の国際標準が策定されることとなった。

ISO とはそもそも工業製品の国際標準を策定するために作られた組織だが、医療機器の中にはあきらかに工業製品と考えられる製品が多数あり、代表例としてX線撮影装置、ファイバースコープなどもあり、また外科の銅製器具なども国際的に標準化した仕様で生産することが求められ、個別の国際標準が作られてきた。しかし、医療機器、医用材料では生物学的安全性試験が必要となり、これまでの工業製品の仕様の標準とは若干異なる医学的な国際標準を策定しなければならなかった。とりわけ、それまでの工業製品の国際標準と医療機器の生物学的安全性の違いは実験動物を使う点であった。すなわちISOでは多くの工業製品の国際標準化の中で、その性能、安全性などを規定する文書は多数作られていたが、生物学的安全性を求める医療機器では個々の製品について個別に定めた試験法はあったが、医療機器、医用材料全般にまたがる生物学的安全性試験法の文書は存在しなかった。したがって多くの試験では実験動物を用いることがなかったため、動物福祉に関する国際標準も作成の必要がなかったのである。それが医療機器全般の生物学的安全性試験の国際標準を作ろうとしたときに顕在化し、欧米先進国の提案に基づき実験動物福祉検討WGが設立されたのである。

ISO 文書の成立

ISO 文書(国際標準)は何らかの標準が必要と認識されると関係各国に対してNWIP(New Work Item Proposal)が提案され、賛成が得られるとTC(Technical Committee)あるいはSC(Sub Committee)が組織される。現在ISOには188のTCおよび546のSCがある。その下に課題毎にWG(Working Group)が結成されWD(Working Draft)が作成される。これをTC全体で討議し、CD(Committee Draft)が作成される。これを各国が持ち帰り討議した結果をDIS(Draft International Standard)として、さらに各国に示される。その際の意見を調整したのちFDIS(Final Draft International Standard)が作成され、残りの変更可能部分は文言だけとなり、ここにISO文書が成立する。こうして医療機器安全性国際標準が作成されるには通常3年間くらいを要している。現在ISO/TC194の最も新しい動きとして、医療機器にウシ由来の材料が多用されていたことから、BSEの安全性に関してのSCが設立され、活発な議論が始まっている。

ISO/TC194 Biological Evaluation of Medical Devicesは関連の文書作成を15年間にわたって行っている。我が国は当初より投票権をもつPメンバーとして参加しているが、最初の枠組みの中にWG3 Animal Protection Aspectが組み込まれた。医療機器の安全性試験では埋植試験が欠かせず、実験動物の使用は当たり前であった時

代に、それを保護する国際標準を策定すること自体が我が国では良く理解できないことであった。そこで私が実験動物学の専門家として招聘され、ISO国際標準の実験動物福祉文書を作成することに関わることとなった。

WG3の文書は1992年にISO 10993 Part2 Animal Welfare Requirementとしてすでに発効されていて、我が国の医療機器の安全性試験の関連文書に“実験動物の福祉を考慮した試験を行うこと”との表現があるが、それはこのISO文書の反映である。この文書は当時国際的に認定されていた関連文書であるCIOMS(WHOの一部でCOUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES; 医の倫理のバイブルとなっている、“ヘルシンキ宣言”の作成で著名)の生物科学におけるガイドラインの精神を多く取り入れた、技術標準というよりむしろ規範とでもいふべき文書となっている。

これに対しECの実験動物愛護団体が中心となって、改正案が一昨年(2004年)提案され、我が国の反対にもかかわらず、FDISが成立している。この内容には社会的な生活をしている実験動物の単飼の禁止、ウサギの床上の群飼など、我が国の安全性試験ではまったく実施されていない方法も含まれている。さらに原案では欧米で行われている実験動物福祉とりわけ実験動物飼育に関する基準等は欧米の文書を参照するように規定されている。したがって、この改定案が通ると、我が国における医療機器の生物学的安全性試験の方法は大幅に変更しなければならないこととなる。また新しい改正案では、当然、動物実験の前にすべての試験において、代替法をまず考慮しなければならないこと、および3Rの精神による試験計画の立案が具体的に規定されている。すなわち動物実験代替法の概念が明確に打ち出されている。“はじめに”の第2項に、医療機器の安全性試験において動物を用いない試験方法を推進することが謳われている。さらに動物実験は現行の倫理的、科学的原則に基づいて行うことが示されている。さらに第3項には実験動物福祉および実験動物飼育環境などに高度な水準で行うことにより、より確実な安全性試験ができることが記載されているのである。

本文の最初は全体的展望からISO文書は始まるが、その中でも第2項目に3Rsが明確に記載されている。また1992年の文書からの改正でとくに目につくのが用語の定義である。これは第3節の用語と定義の中に記載されているが、3.1はAlternative methodであり、これは3Rsに基づく実験方法にて構成されると定義されている。さらに3Rsはすべて明確に定義されている。すなわち世界中の最も中心的な工業製品の国際文書にて、動物実験代替法の定義がなされ、さらにその要素がReduction, ReplacementおよびRefinementの3要素であることが定義されているのである。

さらにこの改正案では付属文書Aの中に8項目の解説が附されているが、その第2番目は人道的な動物の看護と使用の原則となっており、第3番目から第5番目にかけて入念にReplacement, ReductionおよびRefinementが解説されているのである。

結 論

我が国でも動物愛護の精神から、動物実験に批判的な意見を持つ国民も多いが、科学者のこれまでの努力にもかかわらず、すべての安全性試験を動物実験なしで行うことが現在ではできない。しかし、それを理由に漫然とこれまでの試験法を繰り返すことは国際標準として許されなくなり、動物実験代替法への移行が求められている。厚生労働省は医療機器の安全性試験に関してはISO文書の一部をJIS化して、国内標準と国際標準を一致させることを決定している。しかし、我が国には未だ導入されていない技術を用いた試験法が国際標準となってしまうことに気づく者は少ない。

今後は国際的な標準づくりに専門家が積極的に参加し、我が国にも適用可能な安全性試験を国際標準として提案してゆくことが求められる。とりわけ新しい動物実験代替法の提案により、国民には安全な医療を提供しつつ、動物実験の3Rの精神に則った安全性試験の実施の両方が可能となるものと思われる。

こうした我が国に求められる国際化は徐々に法制に及び始めてきた。今から5年前に改正された動物愛護法は成立の付帯決議として5年後の見直しが謳われていた。最近、政党間での再改正案の調整が行われ、今国会に議員立法として提案される見通しとなっている改正案では、これまでできるだけ苦痛を軽減する方法(Refinement)だけが規定されていたが、これに加えて、できるだけ数を少なくし、可能であれば動物実験によらない方法を用いることが新たに規定されている。我が国における動物実験代替法の活動がますます活発化する情勢となってきた。

注：我が国の動物愛護法改正案は国会の審議を受け、修正なしで可決した。