

実験動物の安楽死の課題 安楽死処置に用いるバルビツール酸 誘導体の国内における規制と倫理的問題

花井 幸次 (沖縄科学技術大学院大学)

岡村 匡史 (国立国際医療研究センター研究所)

黒澤 努 (鹿児島大学)

はじめに

安楽死処置とは、苦痛を伴うことなく、速やかな意識の消失と、不可逆的に心肺機能を停止させることにより、死を誘導する人道的な殺処分行為である。非終生飼養である実験動物では、繁殖生産施設における退役動物や実験への使用が終了した動物に加え、動物福祉の観点から実験等の過程で通常の鎮痛措置では軽減できない苦痛を示す動物が、安楽死処置の対象となる。バルビツール酸誘導体のなかでもペントバルビタール (PB) は、催眠作用が強力で、心臓血管系および呼吸器系の抑制作用が強く、さらに作用時間が長く、かつ即効性が期待できるため、実験動物の安楽死処置に長く用いられてきた。しかしながら、2007年にネンプタールが、続いて2019年に動物用医薬品として販売されていたソムノペンチルが販売終了となり、国内で医薬品グレードのPBを入手することができなくなった。PBに替わる安楽死薬が求められているが、バルビツール酸誘導体の医薬品は全て「医薬品、医療機器等の

品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (以下、“薬機法”という)」で習慣性医薬品として管理されるうえ、向精神薬に分類される薬剤もあり、適切な管理が必要である。本稿では、国内におけるバルビツール酸誘導体に関する法規制、および安楽死処置に用いるときの注意点について概説したい。

安楽死薬としてのバルビツール酸誘導体

米国獣医師会の動物の安楽死処置に関する指針 2020年版¹⁾によると、安楽死処置を評価する際に考慮すべき事項として、(1) 最小限の痛みや苦痛で意識の喪失と死を誘導する (2) 意識消失までの時間 (3) 信頼性 (確実な死) (4) ヒトへの安全性 (5) 不可逆性 (6) 目的に適している (7) 実施者等の感情への配慮 (8) 安楽死後の検査への適合性 (9) ヒトの乱用の危険性 (10) 種、年齢、健康状態への適合性 (11) 器具・機材のメンテナンス (12) 捕食者が残骸を捕食したときの安全性 (13) 法規制 (14) 残骸が残ったときの自然界への影響、

以上を総合的に評価し、選択することを提唱している。

バルビツール酸誘導体は、GABA_A受容体のサブユニットに存在するバルビツール酸誘導体結合部位に結合し、中枢神経系を抑制する。この作用により強い鎮静・催眠作用を示し、過剰投与により呼吸中枢および循環機能を強く抑制するため、安楽死薬として推奨される¹⁾。特にPBは、効果が強力で長く続くこと、刺激性がなく、溶液内で安定であり、高価ではないことから安楽死薬として非常に適しているとして、実験動物の安楽死に広く使用されてきた。また、セコバルビタールの過剰投与も付加条件なしに許容される安楽死処置法であるとされる¹⁾。なお、PBは過去には実験動物の外科麻酔に使用された経緯があるが、鎮痛作用がほとんどなく、適切な麻酔深度に達しないため、単独投与による全身麻酔は適切ではない^{2) 3)}。

国内におけるバルビツール酸系麻酔薬の法規制

バルビツール酸誘導体、チオバルビツール酸誘導体およびそ

これらの塩は全て薬機法で習慣性医薬品に指定され（厚生省告示第十八号）⁴⁾、習慣性医薬品は全て処方箋医薬品に指定されている。これは、作用の強弱に関わらずバルビツール酸系麻酔薬には習慣性があるために厳重な管理が必要であり、医師、歯科医師又は獣医師から処方箋の交付を受けたもの以外には販売又は授与が行えないように規制されていることを意味する。ただし、動物実験への使用に関しては、例外規定として「学術研究のための使用を行う教育研究機関」および「法令に定められた試験検査のための使用を行う試験検査機関」に対しては処方箋を必要とせず入手が可能である（薬食発 0318 第 4 号）⁵⁾。また、バルビツール酸系麻酔薬は劇薬に指定され、盗難、紛失、不正使用がない厳重な管理が必要である。

一部のバルビツール酸誘導体は更に麻薬及び向精神薬取締法（以下、“麻向法”という。）により向精神薬に指定されている（麻向法施行規則別表第一）⁶⁾。向精神薬は、麻薬・覚せい剤よりは一般的に依存性の程度が低く、その中で睡眠薬、抗不安薬等のように医療上の有用性が高いものも含まれる。医師の適正な指示がないまま濫用すると、やがて向精神薬依存状態に陥り、その使用を自制することが困難となることから、向精神薬は保管、納入記録等に関する規定が麻向

法に設けられている。学術研究又は試験検査のため向精神薬を製造し、又は使用する施設の設置者は、地方厚生（支）局長又は都道府県知事への登録が必要で、保管は施設管理が義務付けられる。麻向法第 50 条の 23 第 3 項及び第 4 項により、第 1 種向精神薬又は第 2 種向精神薬を譲り受け、譲り渡し、又は廃棄したときは、(1) 向精神薬の品名（又は販売名）・数量、(2) 譲り受け、譲り渡し、又は廃棄した年月日、(3) 譲受け又は譲渡しの相手方の営業所等の名称・所在地を記録し、この記録を最終記載の日から 2 年間保存しなければならない。第 3 種向精神薬については、譲受の記録、在庫管理が推奨されている。なお、いずれの向精神薬も施設内で施用のために交付した場合、および施用のために譲り受けた向精神薬の廃棄については詳細な記録は求められない（麻向法施行規則第 42 条⁶⁾、試験研究施設における向精神薬取り扱いの手引き⁷⁾）。すなわち、麻薬や覚せい剤とは異なり使用毎の詳細な記録は残すことを求められてはいない。これは、当局による「向精神薬には、医療及び学術研究に広く使用され、医療上有用な薬品として用いられることが多く、その有害性の程度も麻薬、覚せい剤などと比較しても一般に低いため、本来の目的である医療及び学術研究の活動に大きな支障がないよう、その譲り受けや使用については、

麻薬ほど厳しく規制されていない。」との説明で明確にされている（麻薬等関係質疑応答集：平成 21 年 厚労省医薬食品局）⁸⁾。ただし、これは管理が不要ということではなく、適切に使用・管理が行える方法を各施設が設定する必要がある。

向精神薬の分類

PB は第 2 種向精神薬、PB に代わる安楽死用の薬剤として期待されているセコバルビタールは第 1 種向精神薬に分類される（参考：三種混合麻酔薬に用いられるミダゾラムは第 3 種向精神薬、鎮痛剤として用いられるブプレノルフィン⁹⁾は第 2 種向精神薬）（表 1）。この分類は、1971 年の国連で採決された「向精神薬に関する条約（Convention on Psychotropic Substances, 1971）」において、医療上の有用性と濫用された場合の危険性の程度を考慮して分類された、4 つの分類（付表 I～IV）に基づいている。我が国でも、批准国として条約を履行するために国内法を整備し、国際法と同様の分類方式に従って、第 1 種、第 2 種、第 3 種向精神薬に分類された。第 1 種向精神薬は、濫用の危険性があり医療価値があまり高くない薬剤、第 2 種向精神薬は、濫用の危険性があり医療価値が比較的高い薬物、第 3 種向精神薬は濫用の危険性が低い薬物、として分類されている。向精神薬輸出入業者が輸出入する際には、

第1種向精神薬と第2種向精神薬で規制が異なるが、学術研究あるいは教育に関わる研究者等にとって管理の必要な業務、すなわちそれらの譲り受けや使用については上述のとおりであり、保管時の施錠及び記録の保管等、規制に違いはなく第3種向精神薬に比べて厳しい管理を必要としている⁶⁾。

ペントバルビタールの代替薬としてのバルビツール酸誘導体

PBの代替薬となり得るバルビツール酸誘導体を表2にまとめた。セコバルビタールは第一種向精神薬、チオペンタールとチアマミラールは超短時間作用型であり、向精神薬には分類されていない。医薬品グレードの薬剤がある場合、非医薬品グレードの薬剤を用いるべきではないが⁹⁾、米国においては医薬品のPBは、非常に高価であるため“unavailable category”に分類されており、複数の機関で非医薬品グレードのPBの使用が承認されている。そのため、PBを調整するためのプロトコールも公開されている^{10) -12)}。国内においては、「向精神薬製造製剤業者でなければ、向精神薬を製造し、製剤し、又は小分けしてはならない（麻向法第50条第15号）」。
しかしながら、例外事項として、「向精神薬試験研究施設において、学術研究又は試験検査に従事する者が、学術研究又は試験検査のため製造し、製剤し、又

表1 バルビツール酸系麻酔薬の法規制

向精神薬	輸出入の規制		保管管理の規制	バルビツール酸誘導体の例	その他の薬物の例
	輸出入業者	研究者等			
第1種	許可 (年1届出)	許可 (年1届出)	施錠、記録(*)2年保管	セコバルビタールNa	
第2種	届出	許可 (年1届出)	施錠、記録(*)2年保管	ペントバルビタールNa アモバルビタール	ブプレノフィン
第3種	不要	許可 (年1届出)	施錠(譲受の記録、在庫管理を推奨)(#)	フェノバルビタール バルビタール	ミダゾラム
習慣性医薬品	N/A	N/A	(製品に表示が必要)	全てのバルビツール酸誘導体とその塩	上記+ プロポフォール テクスメトミジン

*): 記録: ①向精神薬の品名・数量、②譲り受け、譲り渡し、又は廃棄した年月日
③譲受け又は譲渡しの相手方の営業所等の名称・所在地

(施行規則第42条) 記録が不要な場合
・施設内で施用のために交付した向精神薬(譲渡し、譲受け双方とも)
・施用のために譲受た向精神薬の廃棄

使用について記録は必要なし
(#)(試験研究施設における向精神薬
取り扱いの手引き)

表2 ペントバルビタールの代替薬となり得るバルビツール酸誘導体

	ペントバルビタール (ネブタール)	セコバルビタール (アイオナール)	チオペンタール (フボナール)	チアマミラール (イソナール)
作用時間	短時間作用型	短時間作用型	超短時間作用型	超短時間作用型
製剤形態	液剤(5%)	用時溶解型粉末製剤 バイアル瓶	用時溶解型粉末製剤 ガラスアンプル	用時溶解型粉末製剤 バイアル瓶
液量	50mL(5%)	4mL(0.2g, 5%)	20mL(0.5g, 2.5%)	20mL(0.5g, 2.5%)
溶液安定性	室温3年	室温24時間:99.5% 冷蔵24時間:99.4%	室温24時間:99.1% (類縁物質の増加により24 時間は規格外) 冷蔵24時間:99.9%	室温24時間:96.7% 冷蔵24時間:96.1%
添加剤	エタノール、 プロピレングリコール、 pH調整剤	なし	炭酸ナトリウム 塩化ナトリウム、 pH調整剤	炭酸ナトリウム pH調整剤
pH	9.5(9.4)	9.7~11.0(10.2)	10.2~11.2(10.9)	10.5~11.5(11.0)
摘要(iv, im)	-	全身麻酔、麻酔導入、 不眠症、不安緊張	全身麻酔、麻酔導入、 痙攣(破傷風等)等	同左
法規制	(劇薬、向精神薬(2種)、 習慣性医薬品)	劇薬、向精神薬(1種)、 習慣性医薬品	劇薬、習慣性医薬品	劇薬、習慣性医薬品
注意事項			im:2%溶液とする	im:2-2.5%溶液とする

は小分けする場合」はこの限りではない。国内において、医薬品のPB製剤を入手することは不可能であるため、表2に示したバルビツール酸誘導体と共に、非医薬品グレードのPBの使用も選択肢となり得るかもしれない。しかしながら、非医薬品グレードの薬剤を使用するためには、代替薬および代替安楽死法の適用等について、動物実験委員会等で十分な議論が必要であり、非医薬品グレードのPBの使用を無条件に推奨するものではない。

実験動物の安楽死はより倫理的に施行しなければならない

動物を死に至らしめる行為に

関しては倫理的な観点から社会一般の目は厳しい。臨床獣医学の分野では国際的に重篤な疾病に陥った動物に関しては安楽死も獣医療の一部として考えることが勧められている。これを援用して実験動物の安楽死に安易に適用することは必ずしも適当ではない。まれには実験動物も重篤な疾病に自然に陥ることもあるが、ほとんどの場合は研究目的で意図的に重篤な疾病を惹起させたり、傷害を与えた実験動物に対して安楽死処分が行われるからである。研究者の中には“安楽”死処分さえ不要だと考える者もいるが、昨今の動物実験反対運動の底にはこうした

研究者の倫理観を欠如した考え
方への批判が含まれることを十
分注視する必要がある。まして
や生産過剰動物、とくに死亡が
必要のない実験動物の安楽死処
分には十分な配慮が必要である。
たとえば伴侶動物として一般的
なイヌやネコでは実験終了後は
安楽死するのではなく、一般の
飼い主を探して、いわゆる里親
を見つけて譲渡することも欧米
では一般的になってきている。
いずれにせよ実験動物では研究
目的等で意図的に疾病や傷害を
惹起させているのであるから他
の動物の安楽死より、より倫理
的な方法を選択し施行しなければ
ならない。

安楽死に適した薬剤ではその
薬効薬理に関しても深い考察が
必要となるが実験動物の安楽死
においてはそれに加え、倫理的
側面からの深い考察が必要とな
る。AVMAの動物安楽死の指針¹⁾
では薬剤の選択のための条件が
示されているが、倫理的な観点
からは薬物の濫用防止も挙げら
れている。こうした倫理的な観
点から安楽死用薬剤の選択が求
められている。例えば、麻薬を
大量に投与して安楽死を施行す
ることに関しては薬理薬効の観
点からは他の薬剤よりも相当優
れた安楽死法となる可能性がある。
苦痛も少なく、多幸福感の中
で死に至らしめるのであるから、
本来の安楽の考え方からはより
良い選択であると考えても一見
問題がないように思いがちであ

る。しかし、安楽死を施行する
という行為自体が高い倫理性の
もとで行われることが前提であ
り、人の薬物の濫用を防止する
ため種々の規制法が制定されて
いたり、国際条約が設けられて
いることを考えると、より規制
の強い薬剤をことさらに選択す
ることは控えるべきである。薬
剤の濫用防止のための規制法は
種々制定されているが、良く知
られている法律以外にも麻薬特
例法（国際的な協力の下に規制
薬物に係る不正行為を助長する
行為等の防止を図るための麻薬
及び向精神薬取締法等の特例等
に関する法律）もある。

今回の議論は実験動物の安楽
死薬として長年使われてきた医
薬品としてのPBが市販されなく
なったことからその代替薬剤で
適当なものはないかという点で
ある。PBは第2種向精神薬であ
ることを考えると、倫理的な観
点から適切な代替の薬剤を求め
るのであれば、より規制の少な
い薬剤が推奨される。ただ薬剤
の規制は各国の法制により違い
が大きく、単純に諸外国での推
薦薬剤を選択することには注意
が必要である。国際条約では向
精神薬は4つに区分されPBはブ
プレノルフィン、ペンタゾシン
などともにスケジュール3とさ
れている。スケジュール4には
バルビタール、ジアゼピン、ミ
ダゾラムなどが列挙されている。
ちなみにセコバルビタールはス
ケジュール2とされている。わ

が国では医療などへの影響を考
慮して、国際条約に基づいた向
精神薬分類はしたものの、第1
類と第2類の取り扱いには区別を
設けていない。したがって我が
国の法律だけを検討して、取り
扱いは同じなのでPBが第2類だ
ったので取り扱いが同じ第1類
の向精神薬を代替安楽死薬とす
るのは、取り扱いの簡便さだけ
に注目すると使用したくなるが、
国際的にも国内法でもより規制
の強い薬剤とされていることから
PBの代替としては倫理的には
適当ではない。また前述の通り、
規制薬は世界各国でその取扱い
が大きく異なることから、たと
えAVMAの動物安楽死指針に記
載されていたとしても、それは
米国国内法を主に検討して記載
されている可能性がある。学術
論文は国際的に使用されること、
およびARRIVE指針¹³⁾などでは
投与した薬剤は安楽死薬も含め
記載することを求めていること
などを勘案すると、安楽死法
の選択とりわけ安楽死薬の選択
に当たってはAVMAの動物安
楽死指針に記載されているからと
いう理由だけで決定するのでは
なく、より倫理的な薬剤、すな
わち国内法、国際条約なども勘
案の上、より規制の少ない薬剤
の選択が求められていると考え
られる。また薬剤の選択では
その背景、根拠に関しても説
明責任が求められることは当
然であり、PBの代替薬剤とし
て、より規制の強い薬剤を選
択した場合にはその説明責任は論

文著者にあることは間違いない。セコバルビタールをPBの代替薬剤として使用する場合は、他の薬剤では適当ではない、規制がより強くとも薬理薬効などからそれを凌駕する利点などを、より慎重に検討する必要がある。とくに実験動物の安楽死薬は十分な背景知識が無い者も使用することも多く、倫理的により厳格な考慮の上で選択しなければならない。

引用文献

1. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition
2. Flecknell, P. Laboratory Animal Anaesthesia 3rd ed., Academic Press, London, 2010.
3. Kawai, S., Takagi, Y., Kaneko, S. and Kurosawa, T. Effect of three types of mixed anesthetic agents alternate to ketamine in mice. *Exp. Anim.* 60: 481-487, 2011.
4. 厚生省告示第十八号(1961)：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第五十条第十一号の規定に基づき慣性があるものとして厚生労働大臣の指定する医薬品
5. 薬食発 0318 第4号(2014)：薬局医薬品の取扱いについて
6. 麻薬及び向精神薬取締法施行規則(1953)：厚生労働省
7. 試験研究施設における向精神薬取扱いの手引 (2012) 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
8. 麻薬等関係質疑応答集(2009) 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
9. 実験動物の管理と使用に関する指針第8版, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th ed., 2010
10. UCDAVIS office of research; <https://research.ucdavis.edu/policiescompliance/animal-care-use/iaucuc/use-of-non-pharmaceutical-grade-sodium-pentobarbital-for-anesthesia-of-laboratory-animals/>
11. University of MARYLAND School of Medicine; <https://www.medschool.umaryland.edu/media/SOM/Offices-of-the-Dean/OAWA/docs/non-usp-grade-pentobarbital-policy.pdf>
12. ROSALIND FRANKLI University; <https://rfums-bigtrees3.amazonaws.com/files/resources/non-pharmaceutical-grade-pentobarbital-use19.pdf>
13. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *Plos Biology* 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>