

まえがき

本ガイドラインは、霊長類を用いた神経科学研究分野において近年国際共同研究がますます盛んに行われ、共同で実験を実施したり実験データを共有したりすることが頻繁になっている状況を鑑み、研究者が主体となって日本神経科学学会においてマカクザルおよびコモンマーモセットを用いた神経科学研究および行動研究の実施を念頭において作成したガイドラインである。本ガイドラインでは、表現の強さを3段階設けた。「～なければならない」は、是非守るべき内容を示す。「～強く推奨する」は、それぞれの研究機関ごとの状況によって対応が異なる場合もあるが基本的に強く推奨されるべき内容を示す。「～望ましい」は、目標として持っておき可能なら実現したい内容を示す。また、動物にとってより良い環境を考える際にウェルビーイングという語を用いた。「安寧」や「福祉」を用いる方が良いという意見もあるが、いずれも人間社会に偏重しているという声もあるため、ウェルビーイングとした。これは、National Research Council の Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (8th ed.) の翻訳でも訳語として当てられていることにもよる。

また、本ガイドラインでは、2つの主要な提案を盛り込んだ。1点目は、複数頭飼育が可能な設備（ケージ）の導入を進めるということである。これについては2030年を目処に実現することを目指す。ただし、ニホンザルでのペア飼育の長所・短所に関する知見・経験が乏しい（欧米での知見は基本的にアカゲザルとカニクイザルから得られたものであり、それがニホンザルにすぐに適用できるかわからない）ことから、約5年後を目途に、国内の実態調査等を行って、見直しが必要かどうかを検討する。2点目は、獣医学的管理に関して獣医師との連携体制を確立することである。これについては2025年を目処に実現することを目指す。

実験動物の適切な飼養および「3Rの原則」を遵守した動物実験の適切な実施に役立てていただきたい。

日本神経科学学会会長

柚崎通介

神経科学分野における霊長類を対象とする

実験ガイドラインの策定に関する専門委員会委員長

中村克樹

神経科学分野における霊長類を対象とする実験ガイドライン

令和2年8月6日
令和3年4月6日改訂

日本神経科学学会

目 次

序文	6
用語の定義	7
第Ⅰ章 マカクザル実験ガイドライン	9
第Ⅰ節 基本方針	9
1. 前文	9
2. 指針の適用の目標	9
3. 科学的根拠に基づいた飼養保管および使用	9
4. 3 Rの原則	9
第Ⅱ節 飼養環境と管理	10
1. 前文	10
2. 動物実験施設等と設備	10
3. 飼育室	10
4. ケージ	11
5. 給餌と給水	11
6. 特定動物および特定外来生物に係る飼養保管の方法並びに手続き	12
7. 個体識別と記録	12
第Ⅲ節 獣医学的管理	13
1. 前文	13
2. 動物の導入	13
3. 検疫と馴化	13
4. 疾病の監視と統御	13
5. 手術と術後管理	14
6. 麻酔と鎮痛	14
7. 疾患モデル動物および遺伝子改変動物の管理	15
8. 安楽死処置	15
第Ⅳ節 ウェルビーイング	15
1. 前文	15
2. 行動と心的状態への配慮	15
3. 環境エンリッチメント	16
第Ⅴ節 実験の計画と実施	17
1. 前文	17
2. 法令および原則	17

3.	飼養保管および研究に携わる者の健康・安全管理	18
4.	緊急時対応のための計画作成	18
5.	実験計画の審査と動物実験委員会	18
6.	制限を伴う実験の実施	19
7.	教育と訓練	20
8.	実験実施中の動物の健康管理とエンドポイント	20
9.	危険物質を使った実験の実施	20
10.	遺伝子組換え生物等を伴う動物実験の実施	21
第 II 章	マーマセット実験ガイドライン	22
第 I 節	基本方針	22
1.	前文	22
2.	指針の適用の目標	22
3.	科学的根拠に基づいた飼養保管および使用	22
4.	3 R の原則	22
第 II 節	飼養環境と管理	23
1.	前文	23
2.	動物実験施設等と設備	23
3.	飼育室	23
4.	ケージ	24
5.	給餌と給水	24
6.	飼養と繁殖	25
7.	個体識別と記録	25
第 III 節	獣医学的管理	25
1.	前文	25
2.	動物の導入	26
3.	検疫と馴化	26
4.	疾病の監視と統御	26
5.	手術と術後管理	27
6.	麻酔と鎮痛	27
7.	疾患モデル動物および遺伝子改変動物の管理	27
8.	安楽死処置	28
第 IV 節	ウェルビーイング	28
1.	前文	28
2.	行動と心的状態への配慮	28
3.	環境エンリッチメント	29
第 V 節	実験の計画と実施	30
1.	前文	30
2.	法令および原則	30
3.	飼養保管および研究に携わる者の健康・安全管理	30

4.	緊急時対応のための計画作成	31
5.	実験計画の審査と動物実験委員会	31
6.	制限を伴う実験の実施	32
7.	教育と訓練	33
8.	実験実施中の動物の健康管理とエンドポイント	33
9.	危険物質を使った実験の実施	33
10.	遺伝子組換え生物等を伴う動物実験の実施	34
別添資料 1. マカクザル関連資料		35
別添資料 2. マーモセット関連資料		46
謝辞		60
神経科学分野における霊長類を対象とする 実験ガイドラインの策定に関する専門委員会		61

序文

わが国では、「動物の愛護および管理に関する法律」（昭和 48 年）および「実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年）等に基づき、実験動物も含めて動物の取り扱いに関する方針が示されてきた。動物実験に関しては、法令ではなく行政指導の下、動物実験の重要性をもっとも理解している研究者が責任をもって自主的に規制することが望ましいと考えている。その一方で、動物実験の適正な実施に関して、一定レベルの基準を示して欲しいという声や、国際的な共同研究が活発に行われている現状から、諸外国に示すべき指針を求める声もある。文部科学省・厚生労働省・農林水産省は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年）、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年）、「農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年）をそれぞれまとめた。日本学術会議は文部科学省と厚生労働省の依頼により、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を公表した。各研究機関では、これらの法令や指針に基づき独自の規程等を定めながら機関管理を実施している。

今回、研究における国際化が進み、国際的な共同研究が加速している現状を踏まえ、研究者が主体となって特に神経科学研究と行動研究におけるマカクザルおよびコモンマーモセット（以下、マーモセット）を対象としたガイドラインを策定することとなった。本ガイドラインを参考に、各研究機関においてより適切な管理を実施いただきたい。動物実験に関わる者すべてが、科学的合理性に基づき、適正な動物実験の実施に努力しなければならない。

用語の定義

本ガイドラインにおいて用語の定義は、日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」の定義に基づく。それぞれ以下に定める通りとする。

動物実験等

動物を教育、試験研究または生物学的製剤の製造の用、その他の科学上の利用に供することをいう。

施設等

動物実験等を行う施設・設備をいう。

実験動物

動物実験等の利用に供する哺乳類、鳥類及び爬虫類に属する動物をいう。ただし、本ガイドラインではマカクザルもしくはマーモセットと同義である。

機関等

動物実験等を行う組織体（大学、研究所、独立行政法人、企業等）をいう。

機関等の長

動物実験の適正かつ安全な遂行に係わる、各機関等の統括責任者（学長、機関長、校長、理事長、社長、所長など）をいう。

動物実験計画

動物実験等を行うために事前に立案する計画をいう。

動物実験実施者

動物実験等を実施する者をいう。

動物実験責任者

動物実験実施者のうち、個々の動物実験計画に係る業務を統括する者をいう。

管理者

機関等の長のもとで、実験動物および施設等を管理する者（動物実験施設長、部局長など）をいう。

実験動物管理者

管理者を補佐し、実験動物の管理を担当する者をいう。

飼養者

実験動物管理者または動物実験実施者の下で、実験動物の飼養または保管に従事する者をいう。

管理者等

機関等の長、管理者、実験動物管理者、動物実験実施者および飼養者をいう。

指針等

動物実験等に関して行政機関の定める基本指針および日本学術会議が策定する「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」をいう。

規程等

各研究機関等が関連法令および指針等の趣旨をもとに、動物実験等の適正な遂行と実験動物の適正な飼養・保管のために定める機関内規程をいう。

第Ⅰ章 マカクザル実験ガイドライン

第Ⅰ節 基本方針

1. 前文

「マカクザル実験ガイドライン」（以下、本ガイドライン）の目的は、神経科学研究や行動研究において、マカクザルを用いた研究が科学的・人道的・倫理的に適切な方法で実施できるように研究者や研究機関を支援することにある。マカクザルは、健康に飼養するための知識や技術をもとに適切に扱わなければならない。マカクザルを飼養・管理・生産するものはすべて、マカクザルが行動的・身体的・心的に健康的であるよう責任を負わなければならない。一般市民の懸念を払拭するとともに期待に応え、適切な方法で実施された動物実験により、科学的に正しい結果を出すことができるように、本ガイドラインを策定した。本ガイドラインに示した遵守事項や推奨事項は、科学的根拠・専門家の見解・実践経験に基づくものであり、我が国においてマカクザルを用いた神経科学研究や行動研究を実施するために、各研究機関はマカクザルの管理や飼養さらに研究計画を立てるときの参考として活用してもらいたい。

2. 指針の適用と目標

本ガイドラインは、マカクザルを用いた神経科学研究および行動研究を対象として策定している。その他の研究分野においても、マカクザルを用いて同様の手技を行う場合には本ガイドラインを参照されたい。

本ガイドラインの目標は、マカクザルの人道的飼養管理と研究への使用を促すことである。科学的根拠に基づいた実験動物の人道的飼養管理と研究の質は深く関連していることを認識してもらい、研究者のみならず動物実験委員会や獣医師および関係者に、十分な経験に基づいた医学的・実験動物学的知識と技術についての情報を提供することを目指している。もちろん、科学的知見の進展により情報は更新される。本ガイドラインの内容も、最新の科学的知見に基づいて更新していくべきである。

各研究機関で定めた動物実験に関する機関内規程を遵守した上で、本ガイドラインに示した遵守事項や推奨事項を参照し、さらに独自の工夫を加えながら、マカクザルの飼養管理と使用の計画作成に活用してもらいたい。また、本ガイドラインをきっかけとして、他のさまざまな研究分野においてもマカクザルのガイドラインが策定されていくことを期待する。

3. 科学的根拠に基づいた飼養保管および使用

実験動物の飼養保管および使用に関しては、科学的根拠に基づくウェルビーイングの下で実施されなければならない。本ガイドラインでもさまざまな文献に基づき記載している。具体的な数値等は別添資料として記載した。ただし、マカクザルに関して十分なデータがない場合もある。そうした場合は、近縁種や他の実験動物のデータに基づき記載している。真にマカクザルに適切な条件は、今後一層探求される必要があり、そうしたデータに基づき本ガイドラインの内容も更新されなければならない。

4. 3Rの原則

「3Rの原則」とは、研究者が動物実験を計画する際に考慮すべき方策として、W. M. S. Russel と R. L. Burch が 1959 年に公表したものであり、Replacement（代替法の利用）、Reduction（使用動物数の削減）、Refinement（手技の洗練による苦痛の軽減）の頭文字をとり一般的に「3Rの原則」あるいは「3Rs」と呼ばれる。我が国では、平成 17 年 6 月に公布された「動物の愛護および管理に関する法律」の一部を改正する法律（平成 17 年法律第 68 号）において、「3Rの原則」に関する規定が盛り込まれた。本ガイドラインでは、その内容を第Ⅴ節 5 項に示した。この中で Refinement は「苦痛の軽減」と訳されることが多く、研究者のなかでも鎮

痛薬を投与することがRefinementであると限定的に理解している場合が多い。Refinementは洗練であり、実験や飼育の手技を洗練することにより苦痛の軽減を実現することを意味する。また、Reductionを理由に、苦痛やストレスをもたらす実験を同一個体に繰り返す「再利用」を安易に実施してはならない。再利用が本当に適切であるかどうかを慎重に検討しなければならない。動物の受ける苦痛やストレスを適切に評価し、実験終了時の計画的な殺処分および人道的エンドポイントを検討しなければならない。

第Ⅱ節 飼養環境と管理

1. 前文

実験動物の適切な飼養環境を整備することは、実験動物の成長・健康維持・ウェルビーイング等の動物福祉の観点から必須であるが、それに加えて信頼性の高い研究データを収集することや、動物実験実施者および飼養者の健康と安全にもつながる。飼養環境として考慮すべき点は多く、各々について遵守すべき具体的な推奨値を十分理解しなければならない。飼養環境の向上を図るため、現状を常に点検し、必要に応じて改善することにより、飼養・保管施設における実験動物の適切な管理を心がけることが重要である。ニホンザルは「特定動物」に、アカゲザルやカニクイザル等は「特定外来生物」にそれぞれ指定されているため、実験動物の飼養保管を行う各機関は関連法令に従い、必要とされる手続きを適正に行わなければならない。

2. 動物実験施設等と設備

(1) 動物実験施設等と他の区域との分離

実験動物の適正な飼養および管理と職員の健康および快適性を両立させるには、事務室・会議室・研究室等の職員区域を動物実験施設等（飼養保管区域や動物実験区域）から分離しなければならない。これにより動物やそれに由来する生体試料等による職員区域の汚染を防ぐとともに、職員等から実験動物への病原微生物の伝播も同時に防ぐことができる。また、実験動物の声・実験動物がたてる音・飼育作業に伴う騒音等が職員区域に影響を及ぼしたり、逆に職員区域に由来する騒音等が飼養保管区域や動物実験区域に影響を及ぼしたりすることも防ぐことができる。

(2) 動物実験施設等の構成

各機関の動物実験施設等は、実験動物を恒常的に飼養する飼養保管区域と動物実験を行う動物実験区域で構成されるが、その構成や内容は施設等の目的や規模などによって異なる。また、動物実験実施者および飼養者の衛生・健康面に影響をおよぼす感染等の危険性の高い作業と、そうした危険性の低い作業を別個に行うことができるよう必要な機能を有する設備を複数用意することが望ましい。作業区域を明確に区別し、これらの区域内・区域間ではヒト・動物・器具器材の動き（動線）に十分留意することが望ましい。それが困難な場合は、感染等の危険性の高い作業を行った後に部屋の燻蒸・消毒等により感染等の危険性を除去する等の対応を取ることを強く推奨する。

マカクザルの動物実験施設等は、資料 1-1 の条件を満たすことを強く推奨する。

3. 飼育室

飼育室は個々の実験動物が、実験目的の達成に支障をきたさない範囲で、自然な日常的動作を行うための広さを有し、過度なストレスがかからないような温度・湿度・換気・気流・照明・騒音・臭気等を保つことができる構造でなければならない。

マカクザル飼育室の環境条件として、温度・湿度・換気・気流・照明・騒音・臭気については資料 1-2 に推奨値を示す。

(1) 温度および湿度

飼育室の物理的環境において温度と湿度は最も重要な要素であり、実験動物の代謝や行動に影響する。導入したばかりの個体は環境に慣れていないため、温度と湿度には特に注意を要する。室内飼養の場合には冷暖房機器の温度調節能力について定期的に点検しなければならない。梅雨時の過湿と冬期暖房時の乾燥に注意し、それぞれ適切に除湿と加湿を行うことを強く推奨する。飼育室（マクロ環境：動物に対する二次囲い）の温度と湿度は必ずしもケージ内（ミクロ環境：動物に対する一次囲い）の温度と湿度を反映していないことがあるので、ケージ内の環境に注意を払うことを強く推奨する。

(2) 騒音

実験動物の発する声や音、あるいは飼育作業による騒音は避けられないものである。動物実験施設等を設計する際には音の制御を考慮することを強く推奨する。近隣住民への配慮も重要である。騒音を発生する可能性のある作業は、騒音の強度・頻度・持続時間・振動の可能性・可聴範囲などから評価し、必要に応じ作業者に聴覚保護具等を用意する。動物への影響を少なくするため、可能な限り飼育室から離れた場所で行うことが望ましい。飼育室で騒音の出る作業が避けられない場合には、一時的に動物を別の飼育室に移すことも検討すべきである。

4. ケージ

(1) ケージの構造

ケージはマカクザルの行動特性に配慮した構造でなければならない。資料 1-3 に挙げた点に注意して設計・製作することを強く推奨する。

(2) 飼育スペース

科学的合理性を勘案して個々の居住空間をできるかぎり広くすることはもとより、行動特性に配慮して空間利用の可能性を高めるよう配慮すべきである。資料 1-4 には、ペア飼育又は群飼育（複数頭飼育）の場合に必要な 1 頭あたりの最小スペースを示す。あくまで最低限必要なスペースであり、もっと広いスペースを用意することが望ましい。マカクザルは社会性の高い動物であるため、視覚・聴覚・触覚を介した他個体とのコミュニケーションが十分に取れるように配慮しなければならない。社会的関係の維持という非常に重要な行動と心的状態への配慮の観点から、複数頭飼育できる環境を整備することを強く推奨する（第 IV 節を参照）。一方で複数頭飼育には、相性の悪い個体を組み合わせると過度なストレスがかかる危険性もある。適当な個体がない場合には個別飼育が良い場合もある。従って複数頭飼育は個体同士の相性を十分に観察して実施することを強く推奨する。実験の都合あるいは獣医学的処置の都合で単飼育が必要な場合でも、できるだけ短い期間になるように配慮することを強く推奨する。その間も他個体と視覚・聴覚・触覚を介したコミュニケーションが可能な飼育形態にすることを強く推奨する。複数頭飼育可能な設備が導入されていない機関においても、ケージを連結するなどの方法で、複数頭飼育が可能な環境を整えるようにすることを強く推奨する。

5. 給餌と給水

(1) 給餌

実験動物には栄養管理と嗜好性に配慮して化学的かつ微生物学的に汚染されていない適切な飼料を与えなければならない。適切な給餌は、個体が正常に発育し、健康状態を維持するために必須である。体重 1kg 当りの基礎代謝率を資料 1-5 に示す。実験動物には主に市販されている固形飼料を与える。マカクザルは体内でビタミン C を合成できないため、ビタミン C を含有する飼料を与えるか、ビタミン C を含む捕食を与えなければならない。複数回に

分け少量ずつ給餌することが望ましい。また、エンリッチメントを目的として補食を与えることが望ましい。消化管内にガスが貯留して呼吸困難に陥る急性鼓張症という病態が知られている。急性鼓張症は餌の種類・環境変化・給餌時間の急激な変更、あるいは一度に多量の固形飼料と水を摂取することなどが原因で引き起こされると考えられている。日常的に一度に多量の固形飼料と水を摂取する個体や腹部が誇張しやすい個体に対しては、環境変化に十分配慮し、決まった時刻に複数回に分け、少しずつ給餌・給水しなければならない。実験上、給餌量（カロリー）や給水量を制限する必要がある場合は第Ⅴ節 6 項 9 目および 10 目に示す事項に注意しなければならない。

（２）給水

適切な給水は適切な給餌と同様に動物が正常に発育し、健康状態を維持するために必須である。実験動物が化学的かつ微生物学的に汚染されていない水を飲めるように随時点検しなければならない。自動給水装置を用いている場合にはフラッシングによる定期的な水の入れ替えと給水ノズルの詰まりの点検を、給水ボトルで与えている場合には漏れの点検を実施しなければならない。急性鼓張症に配慮し、特に給水制限を課している個体には一度に大量の水を飲まないように工夫することを強く推奨する。実験上やむをえず飲水量を制限する必要がある場合は、第Ⅴ節 6 項に示す事項に注意しなければならない。

6. 特定動物および特定外来生物に係る飼養保管の方法並びに手続き

ニホンザルは特定動物である。特定動物とは「動物の愛護および管理に関する法律」の第 26 条で定義された「人の生命、身体又は財産に害を加えるおそれがある動物として政令で定める動物」であり、環境省令で定めるところにより都道府県知事又は政令市の長の許可を得て飼養保管しなければならない。特定飼養施設の構造および規模、特定動物の飼養又は保管の方法に関しては、資料 1-6 に示す関連法令を熟知した上で適正に手続を行わなければならない。

一方、アカゲザルやカニクイザル等のマカクザルは特定外来生物である。特定外来生物とは「特定外来生物による生態系等に関わる被害の防止に関する法律（環境省、平成 16 年法律第 78 号）」によって規定され、生態系、人の生命・身体、農林水産業へ被害を及ぼすもの、又は及ぼすおそれがあるものとして指定されている。特定外来生物の飼養は、「特定外来生物飼養等許可申請書」を環境大臣に提出して許可を得なければならない。特定外来生物の飼養施設の構造や規模の基準等は、基本的には特定動物の場合のものを読み替えればよいが、特定動物の場合の手続き先が都道府県知事又は政令市の長であるのに対し、特定外来生物の場合は環境大臣である点異なる。また、輸入サルの飼育施設は、感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律第 54 条第 1 号の輸入禁止地域等を定める省令（平成 11 年厚生省・農林水産省令第 2 号）第 1 条第 1 項の表のサルの項の規定による指定を受けなければならない。そのためには、法に定められた申請書を厚生労働大臣及および農林水産大臣に各 1 通提出しなければならない。

マカクザルは、特定動物や特定外来生物に指定されているように、その生態を十分に理解した上で、知識や技術のあるものが飼養しなければならない。各々の機関や施設において、本ガイドラインを参照の上、特別な規程等を定めることが望ましい。

7. 個体識別と記録

特定動物や特定外来生物の個体識別は、入墨法や個体識別マイクロチップ法等で行わなければならない。また、個体 ID を記したケージラベルを貼付し活用することは作業上望ましい。管理者および動物実験責任者は資料 1-7 に示す各個体の基本情報を記録する個体カードを作成し、記入・保管しなければならない。

第Ⅲ節 獣医学的管理

1. 前文

獣医学的知識および技術に基づいたマカクザルの管理は、健康管理のみならず、動物実験実施者および飼養者の安全のために必須であり、また実験において信頼できる結果を得るためにも重要である。獣医学的管理は、管理者および動物実験責任者との密接な連携のもとに、獣医師自身あるいは獣医師との連携のもとで実験動物管理者・動物実験実施者・飼養者が実施しなければならない。このため、各機関には常勤または非常勤の獣医師を雇用または任命することが望ましい。これが実現できない場合には、外部の獣医師との連携体制を整備しなければならない。連携体制を築く外部の獣医師は、マカクザルを取り扱った経験を有していることが望ましい。獣医学的管理には資料 1-8 の事柄が含まれる。動物の健康や行動に異常が認められる、あるいはそのことが疑われる場合には、動物実験実施者あるいは飼養者は速やかに獣医師と連携して対処しなければならない。

動物の健康状態や受ける苦痛等から人道的エンドポイントを判断する必要があるが生じることがある。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載し、人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい。(第Ⅴ節 8 項参照)

2. 動物の導入

試験・研究の利用のために繁殖された出生と管理状態が明らかな実験動物を合法的に導入しなければならない。導入に先立ち、供給元の施設から動物の個体情報と検疫証明を入手して導入動物に問題がないことを確認しなければならない。また、実験動物の輸送に際しては、輸送手段・輸送時間・輸送容器・輸送中の給餌・給水などの輸送計画を事前に確認して、輸送中の動物の負担をできる限り軽減するよう配慮しなければならない。ニホンザルは特定動物、アカゲザルやカニクイザル等は特定外来生物に指定されているので、輸送に際して関連省庁や自治体等に対して必要な手続きをとらなければならない。導入直後の実験動物は、環境変化や過度のストレスのため健康を害する恐れがあるので、個体の状態を詳細に把握するように頻回の観察を行うことを強く推奨する。

3. 検疫と馴化

入荷検疫はすでに施設等において飼育されている実験動物への感染および人獣共通感染症の予防において重要である。導入するマカクザルは入荷元で検疫を受けるか、または入荷後にすでに飼育されているマカクザルや他の実験動物と隔離して検疫を行わなければならない。輸送によるストレスで不顕性の病原体が顕性となることもあるため、検疫中は導入した実験動物の健康状態を注意深く観察し、必要に応じて微生物学検査を行い、動物の状態に問題がないと判断された後に通常の飼育室に移動させることを強く推奨する。導入した実験動物が新しい飼育環境に生理学的・行動学的に適応するため、馴化期間を設けることが望ましい。動物実験実施者や飼養者は、実験動物との間に信頼関係を構築することが望ましい。それによって、よりばらつきの少ないデータが得られ、信頼性の高い動物実験が可能になると考えるべきである。

4. 疾病の監視と統御

すべての実験動物は疾病・損傷の兆候又は異常行動などを識別できるように訓練を受けた実験動物管理者・動物実験実施者・飼養者あるいは獣医師によって、毎日観察されなければならない。実験動物が疾病に罹患するか外傷を受けた場合には、速やかに獣医師と連携して治療することを強く推奨する。明らかな疾病や損傷がなくとも異常が認められた場合には獣医師に相談することが望ましい。また、定期的な体重測定・動物を捕獲しての視診・触診検査を実

施することを強く推奨する。

感染症の予防は実験動物の健康管理のみならず、作業者の安全管理のうえでも重要である。飼養する同種のマカクザル集団内、異種のマカクザル間、ヒトとマカクザルの間、さらにはマカクザルと他の動物種との間での感染症の伝播を予防するため、ヒトの入室制限や動線管理、適切な個人防護具（personal protective equipment: PPE）の着用、動物飼育区域内における消毒などの衛生管理など防疫対策を施さなければならない。

サル類はヒトに近縁であるので、人獣共通感染症について特に注意しなければならない。作業者の安全を第一に、マカクザルの糞便・血液・組織などの生体材料は病原体が存在していると考え適切に取り扱わなければならない。特にマカクザルは致死的な感染症を引き起こすBウイルス等を保有している可能性があるため十分な検査を実施しなければならない。一方で、ヒトからマカクザルへの感染症についても注意しなければならない。発熱・発咳・発疹など感染症が疑われる者の動物実験施設等への入室を制限しなければならない。感染症が疑われる個体は、速やかに管理者等および獣医師に連絡し、当該個体を動物実験実施者・飼養者および健康な実験動物から隔離するか、それに準じた対応をとらなければならない。マカクザルの疾病統御に関する注意事項を資料 1-9 にまとめている。

5. 手術と術後管理

外科的手術は、手術の内容（手技・侵襲度・時間）に応じて、術前における動物の健康状態の評価と術後管理計画に基づき、適切な麻酔・鎮痛法を適用し、無菌操作によって実施しなければならない。一般的に、体腔の侵襲・露出を伴ったり、物理的・生理的損傷を招来したりする大規模な存命手術は、そのための設備を用いて、訓練を受けた動物実験実施者あるいは獣医師の指導の下で行わなければならない。術後管理は、手術を受けた動物が麻酔から確実に回復するまでの観察と、鎮痛薬・抗生剤など必要な投薬および補液を含む処置をいう。温度・湿度・酸素濃度などを制御できる環境を用意することが望ましい。また、十分な回復期間を置き、その間詳細な監視と管理を行わなければならない。術前・術中・術後を通して、動物の苦痛を可能な限り軽減する処置を講じなければならない。外科的手術の手技や麻酔・鎮痛法は、最新情報に基づきより良いものを常に取り入れる姿勢が大切である。十分な訓練を受けた者が適切な処置を行うことが「3Rの原則」の1つである Refinement に繋がる。

6. 麻酔と鎮痛

動物の苦痛の軽減を目的として、麻酔薬・鎮静薬・鎮痛薬を適切に使用することは、動物福祉および科学的見地から必要であり、動物実験実施者の義務でもある。麻酔は使用する麻酔薬や麻酔法についての知識と技術を身につけた動物実験実施者あるいは獣医師が実施しなければならない。麻酔前には緊急時を除いて動物の健康状態を確認しなければならない。マカクザルは嘔吐しやすい動物であり誤嚥が起こりやすい。少量の嘔吐でも致死的な誤嚥が起こり得るため、麻酔前の絶食や制吐剤の投与により嘔吐を予防することが望ましい。麻酔中は呼吸・循環・体温等の生体指標を注意深くモニターしなければならない。麻酔深度によっては急激な低体温や呼吸・循環抑制が起こることもあるので、麻酔中の身体の保温・深麻酔時の気管挿管・緊急薬品の準備などの事前の対策を講じることが望ましい。

マカクザルの麻酔の注意点を資料 1-10 に、使用できる麻酔薬の例を資料 1-11 に、鎮痛薬を資料 1-12 に、それぞれ目安となる用量とともにまとめた。ケタミンをはじめとする麻酔薬・鎮静薬・鎮痛薬には麻薬および向精神薬が含まれるため、「麻薬および向精神薬取締法」（昭和 28 年 3 月 17 日 法律第 14 号、改正平成 18 年 6 月 14 日法律第 69 号）に従い、適切に管理しなければならない。動物の疼痛管理においては、外科手術による損傷の程度などから疼痛を予測して痛みの程度に応じて疼痛管理プロトコルを作成する。その上で、動物の疼痛が想定される場合には、動物の状態や行動を注意深く観察して痛みの程度の把握に努め、適切な鎮痛処置を施さなければならない。動物の不安が痛みを増大することから、疼痛が想

定される場合には寝床や隠れ場所などの動物が安心して過ごせるような環境を提供することも重要である。鎮痛薬の使用においては、痛みの刺激が加わる前に鎮痛薬を投与する「先取り鎮痛」と作用機序の異なる複数の薬剤を併用する「マルチモーダル鎮痛」を用いることを強く推奨する。また、高齢個体・罹患個体・疾患モデル個体に対しては更なる配慮が必要であり、獣医師に相談しながら実施することが望ましい。資料 1-13 に実際の麻酔の例を示した。

7. 疾患モデル動物および遺伝子改変動物の管理

医学および医学関連領域では、ヒト難治性疾患の原因究明・病態解明・治療法開発において、薬理学的手法や物理的障害、さらには遺伝子工学の手法を用いて、げっ歯類を中心とする小動物を使った疾患モデル動物の作出と利用が多く行われてきた。しかし、特に精神・神経疾患を研究する場合、ヒトの疾患への外挿を考えると、げっ歯類では生理・代謝機能が必ずしもヒトの機能を反映しないため、ヒトと類似した神経系の構造や機能を有するサル類の疾患モデルや関連する遺伝子を改変した動物の作製が必要となる。特に精神・神経疾患や中枢神経系の機能に障害をきたすモデル動物や遺伝子改変動物においては、ヒト疾患と類似した病態や症状を呈すると考えられるため、さまざまな行動上の制限が生じる可能性がある。疾患等が動物の日常生活に及ぼす影響の程度を十分に予見した上で、飼育ケージの適切な改変や動物の監視体制の強化、摂餌・摂水の補助、さらには人道的エンドポイントの判断基準など、十分な準備を行わなければならない。

8. 安楽死処置

実験終了時の計画的な殺処分や人道的エンドポイントに基づく殺処分は、安楽死処置によって行わなければならない。安楽死処置とは、できる限り苦痛やストレスを与えることなく、できる限り迅速に意識を消失させ非可逆的に死に至らせる処置をいう。安楽死処置を実施すべき場合を資料 1-14 にまとめた。また、安楽死処置の方法については、以下に記す。

過剰量の麻酔薬投与による方法が国際的に認められている。静脈内投与であればどのバルビツール酸誘導体を用いてもよい。静脈内投与が困難なときは腹腔内投与も許容されるが、必要に応じて投与量を増やさなければならない。試料採取を行う場合には十分な時間の経過後、呼吸停止・心拍動停止・瞳孔散大等を確認してから実施しなければならない。バルビツール系麻酔薬の目安となる用量を資料 1-15 に示した。灌流処理を行う際は基本的には外科的処置を実施する際の麻酔の手順に準じ、その後に放血と灌流を行う。

第IV節 ウェルビーイング

1. 前文

実験動物を試験・研究に利用する際には、管理者等は動物のウェルビーイングに責任を負わなければならない。動物は環境に対し機械的に反応しているものではなく、また行動を通して意思表示をできることが、科学的知識として理解されるようになってきた。したがって、特に霊長類であるマカクザルを飼養し取り扱っていくうえで、動物が身体的のみならず心的に良い状態で過ごせるように努めなければならない。

2. 行動と心的状態への配慮

動物福祉とは、動物が「自らの置かれた環境に対し”うまく対処する”ことが可能な状態」にあることを指す。その評価のためには、疾病・傷害あるいは苦痛の有無のみならず、生理学的あるいは心理学・行動学的指標が不可欠である。また、より良質の実験データを得るという点からも飼養環境を向上させなければならない。動物の心的状態をより良く保つには、動物の生来の生理・生態・習性が保たれることが重要である。特に、高い社会性を示すマカクザルは、

動物同士や動物とヒトとの社会的関係が心的状態に大きく影響する。そのため、実験動物が社会的に孤立することがないようにし、同居や周辺の実験動物同士の関係と実験動物とヒトとの関係が良くなるように配慮しなければならない。利用者は「動物の愛護および管理に関する法律」（動物愛護管理法）その他の法律を遵守するのみならず、常に動物福祉を念頭においた行動をとらなければならない。実験用マカクザルが本来の行動パターンを最大限発現できるように配慮するとともに、飼養環境や研究利用がもたらすストレスに起因する行動をできるだけ示さないよう、飼養環境や作業手順を工夫しなければならない。常同行動（同じ行動を過剰に繰り返す）や異常行動（毛抜き・過剰な毛づくろい・過剰なマーキング・過剰な威嚇・自傷など）あるいは過剰な肥満や消瘦が観察された際には、飼育環境の改善対策を行わなければならない。

具体的な目標を資料 1-16 にまとめた。こうした目標を実現するためには、現状に柔軟に対応し、かつ積極的に飼養環境の向上に取り組むことが望ましい。研究や飼養管理の目的や現実的な可能性を考慮し、それぞれの個体が置かれた状況の中で最大限の工夫をすることが望ましい。

3. 環境エンリッチメント

実験動物のウェルビーイングを増進するため、飼養環境に対しさまざまな機能を付加する「環境エンリッチメント」を積極的に取り入れることが望ましい。環境を充足することは、動物の生来の習性・行動を促すだけではなく、ストレスに対する緩衝として作用したり、異常行動の抑制や運動の機会を増加したり、さらにさまざまな運動能力、学習能力や社会的能力の発達や維持に役立つ。また、動物の主体的選択により飼育環境をコントロールできるように工夫することが望ましい。実験や環境の制約ですべての側面で満足な環境の充足を行えない場合は、実施可能な範囲で最大限の努力をすることが望ましい。たとえば社会的環境が制限されている場合は、採食環境や物理的環境を豊かにするエンリッチメントを行うなどの工夫をすることが望ましい。しかし無計画にさまざまな構造物等の導入を行うと、適切な効果が得られないばかりか、場合によっては外傷を増加させたり代謝異常などの生理的ストレスを引き起こしたりすることがある。そのため環境エンリッチメントを効果的に行うためには、さまざまな側面でのエンリッチメントを同時に行うことや、飼養管理にも配慮して行うことを強く推奨する。以下に具体的な環境エンリッチメントを記載する。

（1） 新奇性・不定性・選択可能性、制御可能性の導入

実験動物の飼育環境は変化に乏しい場合が多く、このことがさまざまな問題を引き起こす大きな要因の一つとなっている。そのため新奇性・不定性の導入といった操作や、実験動物の側の主体的な選択や制御を可能とする仕組みの導入が望ましい。物理的環境へのエンリッチメントも、単に遊具を導入するだけでなく、定期的に新しいものと交換したり多様な遊具を様々に操作可能な方法で導入したりすることで、環境に対する選択や制御の可能性を高めることも有効である。また、人や他個体から隠れることができる仕切りなどの導入も有効である。

（2） 社会的環境

マカクザルはきわめて社会性の高い動物であり、グルーミングを始めとする身体的接触や視覚・聴覚・嗅覚によるコミュニケーションは、生活の中で重要な要素となっている。したがって、できる限りこのような性質に適した社会的な環境で生活させることを強く推奨する。ただし、効果的なグループを形成するには、社会構造や社会行動の特徴を念頭に置き、個体間の親密度や社会的序列に留意したうえで、適切な個体関係を構築すべきである。また、形成後もそのグループが社会的に安定し、かつ個体間での適切な社会交渉が形成・維持されるように注意することを強く推奨する。同居が困難な場合でも、身体的接触や視覚・聴覚・嗅覚によるコミュニケーションが可能なようにケージの一部を繋ぐ等の工夫は可能である。

(3) 動物実験実施者や飼養者との関係の向上

個体へのストレスを軽減し、動物実験実施者および飼養者の安全性を高めるために、日常の業務を通じ実験動物との間に良好な関係を築くことが望ましい。こうした関係を築くことで、当該個体の行動の変化に気づきやすくなり、保定や採血など研究上必要とする操作に対し当該個体から積極的な協力さえ得られるようになる。また、研究上の理由で社会的環境を充足できない場合、ヒトとの良好な関わりが社会的関係の代償として幾分でも機能することになる。

さまざまな環境エンリッチメントの効果を高めるためには、性・年齢・来歴など個体ごとの違いに注目しなければならない。動物実験実施者や飼養者が、個体を詳細に観察することは当然の日常管理作業である。エンリッチメントは、実施するだけでなく、可能な範囲で行動を観察・記録して効果を評価することを強く推奨する。その評価に基づきさらなる環境改善を行っていくことが望ましい。はっきりとした異常行動を見せていない個体に対しても、環境を改善する努力を日々行うことが望ましい。動物の研究利用と動物福祉は相反するものでなく、両立するものとの認識を持ち、当初から飼養環境の整備を動物実験計画に組み入れるよう心掛けることが望ましい。

第V節 実験の計画と実施

1. 前文

動物を研究・教育に使用する場合は、つねに適切に飼養管理するだけでなく、その取り扱いに関しては人道的に十分配慮しなければならない。そのため、関連法規の内容を十分に理解し、動物実験の「3Rの原則」に則って適切な動物の取り扱いと適正な実験計画の立案、実施を心がけなければならない。「3Rの原則」は、動物実験における国際規範であり、常に検討されなければならない。代替法の利用 (Replacement)、使用頭数の削減 (Reduction)、および手技の洗練による苦痛の軽減 (Refinement) を考慮することは、動物実験計画の必要条件である。各機関は法令・指針等に基づいて機関内規定を設け、動物施設管理や動物実験委員会による動物実験計画の審査などの体制を整備しなければならない。

2. 法令および原則

国内における適切な実験動物の飼養保管と適正な動物実験を実施するうえで遵守しなければならない法令・基準・指針を資料 1-17 に示す。各指針への適合性については外部検証制度を適用することが、各々の機関を管轄する担当省庁から強く推奨されている。

動物実験の正当性は、動物の苦痛と動物実験がもたらす意義 (成果) の相対評価 (harm-benefit analysis) から判断される。そのために動物が受ける苦痛についての判断基準が必要である。実施される研究内容に応じて動物が被る苦痛は資料 1-18 の 5 つのカテゴリーに分類されている。この苦痛の分類は、北米の科学者の集まりである Scientists Center for Animal Welfare (SCAW) が作成した分類表をもとにしている。最新の科学動向・各機関における環境の変化を考慮しながら、各機関でマカクザル用に具体化してもよい。動物実験責任者は、各自該当する苦痛のカテゴリーを十分に理解して動物実験計画書を作成しなければならない。カテゴリー E に分類される計画に関しては、苦痛の程度と期待される成果を十分に検討し判断しなければならない。また、カテゴリー A に分類される計画でも、他の動物種への細胞移植等が含まれる計画に関しては、倫理面を含め審査しなければならない。また、細胞のみを用いる場合でも細胞の持つ危険性を十分に理解して実施しなければならない。危険物質を用いる実験や新たな薬剤等を使用する実験の場合も動物実験計画書に含めなければならない。

3. 飼養保管および研究に携わる者の健康・安全管理

マカクザルの実験は、個体への接触・侵襲性等の程度に応じて必要な知識や技術が異なるので、事前に必要な知識や技術に習熟しておかなければならない。また、マカクザルの疾患はヒトと共通のものが多く含まれているので、それらに関する十分な知識を有することは、実験実施者および飼養者からマカクザルへの感染およびマカクザルからヒトへの感染の防御という二重の意味において重要である。Bウイルスやサルレトロウイルス等のマカクザルで特に注意が必要な病原微生物、さらに感染症法で指定されている病原微生物や届出が義務付けられている病原微生物に関する知識も必要である。生物学的（病原体等）、化学的（毒物等）および物理学的（電磁波・放射性物質等）危険物質あるいは装置を用いる研究に従事する者は、危険物質あるいは装置の取り扱いに関する訓練を受け、必要に応じて資格を取得しなければならない。

実験動物の飼養保管と動物実験の実施に関係する者が疾病にかかることを予防するため、必要な健康管理を行わなければならない。実験動物に由来する疾病として、人獣共通感染症のほか動物アレルギー・咬傷・搔傷などの他、飼育管理作業や実験処置に伴い発生する外傷や疾病等もある。機関の長および管理者は、労働安全衛生上の危険因子を把握して、労働安全衛生法に則って関係者に必要な健康診断を受けさせなければならない。また、疾病の予防のため、作業内容に応じて専用着衣・マスク・手袋・各種保護具といった個人用防護具（PPE）の着用を義務付けることを強く推奨する。加えて、機関の長および管理者は、関係者の受傷や疾病の発生に備えて、救急医薬品の常備、応急処置と緊急時連絡のマニュアル整備、緊急時に受診可能な医療機関への連絡体制の確保といった準備をしておかなければならない。

4. 緊急時対応のための計画作成

自然災害・火災・長期停電等の緊急時に備えて、施設等において事前に緊急時対応マニュアルおよび緊急時連絡網を整備して、関係者に周知しておかなければならない。マカクザルは特定動物あるいは特定外来生物に指定されていることを念頭におき、緊急時には第一に施設等の関係者の安全確保を最優先とし、そのうえで研究遂行・動物福祉・周辺環境の保全に努めることが重要である。緊急対応マニュアルは資料1-19に示した点を考慮して作成することが望ましい。各機関が緊急時対応マニュアルを策定する際には、国立大学法人動物実験施設協議会の「緊急時対応マニュアル策定のための手引き（指針）」も参考に策定することが望ましい。緊急時連絡網は、実験室や飼養室前の廊下などに掲示しておき、緊急時に対応がとれるように備えることが望ましい。また災害時のために飼料備蓄・給水確保・非常時電源確保をしておくことを強く推奨する。

5. 実験計画の審査と動物実験委員会

動物実験は、目的や内容について科学的かつ倫理的・人道的な正当性が認められなければならない。機関の動物実験委員会による審査を受け、機関の長が承認した動物実験計画書に記された実験に限り実施が認められる。動物実験にあたっては、研究目的の科学や医学への貢献を十分に検討し、動物実験計画は以下に示す動物実験の「3Rの原則」に基づいて立案・審査されなければならない。

（1） Replacement（代替法の利用）

生体のマカクザルを用いるべき科学的な正当性が認められた場合にのみ実験に使用する。実験の計画に際しては、動物実験以外あるいは他の動物種での実験を検討したうえで、マカクザルの利用でのみ研究目的が達せられるかどうかを十分に検討しなければならない。生体のマカクザルの使用に際しては、実験の目的上可能であれば事前にマカクザルの臓器や細胞での予備検討をすることが望ましい。

（2） Reduction（使用動物数の削減）

研究の目的を損なわない範囲でマカクザルの使用数を必要最小限にするようデータの種類・量・質を向上させるよう実験計画を立案する。実験計画においては、マカクザルが系統化されたマウス・ラットのように遺伝的に均一な集団でないことを考慮して、個体ごとに実験操作の前後における継時的な変化を解析する、個体ごとに複数回の評価を行い解析するなど、実験結果の個体差をあらかじめ勘案したうえで少ない個体数で仮説検証できる実験デザインにすることを強く推奨する。また、投薬・採血・行動解析のみの低侵襲の実験や、非侵襲的な生体イメージング実験などの苦痛度の低い実験などの場合、実験終了後に休養期間を経て同一個体を別の実験に利用することが Reduction の観点からも望ましい。さらに、実験終了後の安楽死処置の際には当該実験に用いない臓器や組織は、本来の研究の目的を損なわない範囲でできる限り別の研究に有効利用することが望ましい。一方で、使用頭数を削減する目的で、大規模生存手術（例、開胸術、開頭術、開腹術など）を同一個体に何度も繰り返すことは推奨されない。

（３）Refinement（実験手技の洗練による苦痛の軽減）

動物実験においては、動物にできる限り、痛み・身体の障害・不安・恐怖といった苦痛を与えないように努めなければならない。そのために実験手技や飼育手技の洗練や改善をつねに心がけなければならない。「反証されない限り、ヒトにとって苦痛をもたらすような扱いはサル類にとっても苦痛であるとみなす」という基本原則に立たなければならない。実験による動物への身体的および心的な影響をあらかじめ予測して、マカクザルに適した手技と器具器材の選定と適切な麻酔・鎮痛処置、安楽死処置を計画しなければならない。実験実施者の技術が稚拙であることにより動物の苦痛が増すことを認識し、実験実施者は常に技術の向上を目指す姿勢を持たなければならない。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載し、人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい。（第Ⅴ節 ８項参照）単一個体に対する複数回の大規模で生存にかかわるような手術を含む実験計画は避けることを強く推奨する。一連の手術が単一の実験計画であり、かつ科学的合理性により必要不可欠と判断される場合、あるいは臨床的（獣医学的）な理由により必要と判断される場合、あるいは個体に対する苦痛の程度と動物実験がもたらす意義（成果）を十分に検討し適切だと認められた場合はこの限りではない。

平成 11 年度に公布された「情報公開法」に基づき、動物実験計画書などは、個人の権利および利益上支障となる部分を除き、要請に応じて外部にも公開される。申請に対する機関の長の承認は、研究計画が本指針に沿って審査されかつ実施されていることを対外的に保証するものである。したがって動物実験責任者は、実験の目的や意義を十分に検討し、動物実験計画書を作成することが求められる。

6. 制限を伴う実験の実施（制限を伴う実験、給餌・給水制限実験の実施と記録）

水・食物・特定の栄養素等の制限は、マカクザルの発育や健康状態に悪影響を与える可能性が高いため、可能な限りそのような操作を伴わない方法で実験を行うことが望ましい。また、マカクザルのようにヒトに近い情動応答を示す動物にとっては、動物の発育や健康状態に悪影響を与えるため、母子分離などの発達過程の幼少動物に対する社会的な制限や感覚器官の遮断や改変によってもたらされる制限も課さないことが望ましい。実験の目的上、代替法がなくこうした操作を加えなければならない場合には、実験計画書にもその必要性がわかるように詳細な説明を記載し、動物実験委員会において十分にその是非が検討されなければならない。承認されても、回数や時間を最低限に抑えるとともに、頻繁の観察や体重計測などにより個体の発育や健康に十分配慮しなければならない。摂餌量や摂水量の個体差は大きいので、実験開始前の各個体の体重および標準的な摂餌量や摂水量を計測し、それにあわせて制限量や実験スケジュールを調整すべきである。給餌制限や給水制限に関する注意点を資料 1-20 にま

とめた。制限中も体重や摂餌量や摂水量は頻繁に計測し、記録しなければならない。制限を伴う実験に未成熟個体や老齢個体を用いる場合は、特に注意が必要である。

給餌制限が健康に及ぼす影響は給水制限の場合と異なり、必ずしも短期間には現れない。しかし、低栄養状態は、発育や健康に重大な影響を及ぼすこともあるので、制限を行う期間と強度に応じて、回復期間をとらなければならない。給餌制限は動物種・発達段階・体重などに応じて求められる基礎代謝量（資料 1-5 を参照）を下回らないことを原則とし、絶食はごく短期に限らなければならない。

制限を伴う実験中のマカクザルの健康状態を評価する指標として、体重の増減・摂餌量の増減・摂水量の増減・糞便の量と状態・皮膚や毛並み・異常行動などがある。このような変化は、経験のあるものが良く観察しなければ見逃すこともある。少しでも異常が認められた場合、すぐに獣医師に相談することが望ましい。必要な場合には実験を中断し、当該個体の健康状態回復につとめなければならない。場合によっては人道的エンドポイントとしての安楽殺を検討しなければならない。人道的エンドポイントの目安を資料 1-14 にまとめた。

7. 教育と訓練

機関長および管理者は、実験動物管理者、飼養者および動物実験実施者に対して、作業従事前および定期的に適切な動物の飼養保管と適正な動物実験の実施のために必要な教育や訓練を実施しなければならない。特にマカクザルの動物実験実施者に関しては、マカクザルの生態や扱いさらには人獣共通感染症等に関する知識や技術習得したものだけが実験を実施することを強く推奨する。さらに、マカクザルに対する侵襲的な処置は、指導者の下で十分な指導を受け技術を習得したものだけが実施することを強く推奨する。これらに加えて、飼育管理や取り扱いに従事する者は、施設等の内外の研修への参加や関連の情報収集に努め、必要な知識や技術を身につけるとともに、日常の業務において専門的経験を蓄積させることが望ましい。

8. 実験実施中の動物の健康管理とエンドポイント

実験実施中の動物の健康管理は、第一に動物実験実施者および飼養者が、実験の処置に基づき個体ごとに注意深く観察することが必須である。体調不良や行動異常が認められた場合には速やかに獣医師と連携し適切な処置を施すことを強く推奨する。実験実施中の動物も他の動物と同様に適切な獣医学的管理の下に疾病の予防・治療を行うことを強く推奨する。動物に適した環境を与えることで、動物生来の習性や行動を促し動物の心身の健康（ウェルビーイング）の向上をはかることが望ましい。

実験実施中の個体に回復困難な体調悪化や回避不可能な苦痛等が認められる場合、動物実験責任者は獣医師と連携して人道的エンドポイントを決めなければならない。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載し、人道的エンドポイント判断を客観的に行えるよう、チェックすべき健康状態や評価項目等を明記し、各機関の動物実験委員会において審査を受けておかななければならない。動物実験実施者や飼養者が観察に基づき動物の状態を客観的に評価し、動物の状態が一定レベル以上に悪化を示した時点の人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい（資料 1-14 参照）。

9. 危険物質を使った実験の実施

マカクザルに限ったことではないが、生物学的（病原体等）、化学的（劇物・毒物、麻薬・向精神薬、覚醒剤）あるいは物理学的（電磁波、放射線等）危険物質を使って動物実験を行う場合（X線装置・PET・CT・MRI等の使用を含む）は、動物実験実施者・飼養者・実験動物をこれらの物質による汚染および被爆から守り、環境汚染を防ぐためのさまざまな設備と体制を整えなければならない。危険物質を使う実験には、専用の設備・器具を用いなければならない。そのような設備は、実験動物の飼養保管施設や実験室等から隔離した区域に設置され、危険区域であることを適切に表示しなければならない。これらの設備・器具を利用する者は、当該の

危険物質の取り扱いに対する資格を取得するとともに、事故が発生した場合の危険管理等の手順に熟知していなければならない。実験動物の飼養およびその汚物・死体の処理、危険物質の貯蔵、使用および管理については、作業担当者を危険から保護するために、安全な作業手順を明確に定めて提示するとともに、十分な教育と訓練を行わなければならない。作業担当者は取り扱う危険物質の特性をよく理解し、必要な防護手段に熟知していなければならない。汚染した可能性のある器具や廃棄物については設備内で適切に処理し、危険区域から危険物質が流出しないようにしなければならない。微生物等のバイオハザードやケミカルハザードを使用する実験を希望する研究者は、関連委員会に計画書を申請し、許可をもらわなければならない。感染実験を行う場合は、「国立感染症研究所の病原体等安全管理規程」に従った機関内規定を作成した上で関連法規を遵守して行わなければならない。

10. 遺伝子組換え生物等を伴う動物実験の実施

これもマカクザルに限ったことではないが、遺伝子組換え生物等の作製やその授受、遺伝子組換えウイルスの投与実験などの遺伝子組換え等実験の際には、「遺伝子組換え生物等の使用等を規制による生物の多様性確保に関する法律」（カルタヘナ法）に基づく「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止と措置等を定める省令」に従って、適正に実施しなければならない。遺伝子組換え生物等を伴う動物実験を行う場合、実験責任者は同法に基づき適切に機関申請あるいは大臣確認申請を事前に行い、その承認をもって実験を開始しなければならない。また、遺伝子組換え生物等を伴う動物実験は承認された実験区域内で実施しなければならない。

第Ⅱ章 マーモセット実験ガイドライン

第Ⅰ節 基本方針

1. 前文

「マーモセット実験ガイドライン」（以下、本ガイドライン）の目的は、神経科学研究や行動研究において、マーモセットを用いた研究が科学的・人道的・倫理的に適切な方法で実施できるように研究者や研究機関を支援することにある。マーモセットは、健康に飼養するための知識や技術をもとに適切に扱わなければならない。マーモセットを飼養・管理・生産するものはすべて、マーモセットが行動的・身体的・心的に健康的であるよう責任を負わなければならない。一般市民の懸念を払拭するとともに期待に応え、適切な方法で実施された動物実験により、科学的に正しい結果を出すことができるように、本ガイドラインを策定した。本ガイドラインに示した遵守事項や推奨事項は、科学的根拠・専門家の見解・実践経験に基づくものであり、我が国においてマーモセットを用いた神経科学研究や行動研究を実施するために、各研究機関はマーモセットの管理や飼養さらに研究計画を立てるときの参考として活用してもらいたい。

2. 指針の適用と目標

本ガイドラインは、マーモセットを用いた神経科学研究および行動研究を対象として策定している。その他の研究分野においても、マーモセットを用いて同様の手技を行う場合には本ガイドラインを参照されたい。

本ガイドラインの目標は、マーモセットの人道的飼養管理と研究への使用を促すことである。科学的根拠に基づいた実験動物の人道的飼養管理と研究の質は深く関連していることを認識してもらい、研究者のみならず動物実験委員会や獣医師および関係者に、十分な経験に基づいた医学的・実験動物学的知識と技術についての情報を提供することを目指している。もちろん、科学的知見の進展により情報は更新される。本ガイドラインの内容も、最新の科学的知見に基づいて更新していくべきである。

各研究機関で定めた動物実験に関する機関内規程を遵守した上で、本ガイドラインに示した遵守事項や推奨事項を参照し、さらに独自の工夫を加えながら、マーモセットの飼養管理と使用の計画作成に活用してもらいたい。また、本ガイドラインをきっかけとして、他のさまざまな研究分野においてもマーモセットのガイドラインが策定されていくことを期待する。

3. 科学的根拠に基づいた飼養保管および使用

実験動物の飼養保管および使用に関しては、科学的根拠に基づくウェルビーイングの下で実施されなければならない。本ガイドラインでもさまざまな文献に基づき記載している。具体的な数値等は別添資料として記載した。ただし、マーモセットに関して十分なデータがない場合もある。そうした場合は、近縁種や他の実験動物のデータに基づき記載している。真にマーモセットに適切な条件は、今後一層探求される必要があり、そうしたデータに基づき本ガイドラインの内容も更新されなければならない。

4. 3Rの原則

「3Rの原則」とは、研究者が動物実験を計画する際に考慮すべき方策として、W. M. S. Russel と R. L. Burch が 1959 年に公表したものであり、Replacement（代替法の利用）、Reduction（使用動物数の削減）、Refinement（手技の洗練による苦痛の軽減）の頭文字をとり一般的に「3Rの原則」あるいは「3Rs」と呼ばれる。我が国では、平成 17 年 6 月に公布された「動物の愛護および管理に関する法律」の一部を改正する法律（平成 17 年法律第 68 号）において、「3Rの原則」に関する規定が盛り込まれた。本ガイドラインでは、その内容を第Ⅴ節 5 項に

示した。この中でRefinementは「苦痛の軽減」と訳されることが多く、研究者のなかでも鎮痛薬を投与することがRefinementであると限定的に理解している場合が多い。Refinementは洗練であり、実験や飼育の手技を洗練することにより苦痛の軽減を実現することを意味する。また、Reductionを理由に、苦痛やストレスをもたらす実験を同一個体に繰り返す「再利用」を安易に実施してはならない。再利用が本当に適切であるかどうかを慎重に検討しなければならない。動物の受ける苦痛やストレスを適切に評価し、実験終了時の計画的な殺処分および人道的エンドポイントを検討しなければならない。

第Ⅱ節 飼養環境と管理

1. 前文

実験動物の適切な飼養環境を整備することは、実験動物の成長・健康維持・ウェルビーイング等の動物福祉の観点から必須であるが、それに加えて信頼性の高い研究データを収集することや、動物実験実施者および飼養者の健康と安全にもつながる。飼養環境として考慮すべき点は多く、各々について遵守すべき具体的な推奨値を十分理解しなければならない。飼養環境の向上を図るため、現状を常に点検し、必要に応じて改善することにより、飼養・保管施設における実験動物の適切な管理を心がけることが重要である。マーマセットの飼養保管を行う各機関は関連法令に従い、必要とされる手続きを適正に行わなければならない。

2. 動物実験施設等と設備

(1) 動物実験施設等と他の区域との分離

実験動物の適正な飼養および管理と職員の健康および快適性を両立させるには、事務室・会議室・研究室等の職員区域を動物実験施設等（飼養保管区域や動物実験区域）から分離しなければならない。これにより動物やそれに由来する生体試料等による職員区域の汚染を防ぐとともに、職員等から実験動物への病原微生物の伝播も同時に防ぐことができる。また、実験動物の声・実験動物がたてる音・飼育作業に伴う騒音等が職員区域に影響を及ぼしたり、逆に職員区域に由来する騒音等が飼養保管区域や動物実験区域に影響を及ぼしたりすることも防ぐことができる。

(2) 動物実験施設等の構成

各機関の動物実験施設等は、実験動物を恒常的に飼養する飼養保管区域と動物実験を行う動物実験区域で構成されるが、その構成や内容は施設等の目的や規模などによって異なる。また、動物実験実施者および飼養者の衛生・健康面に影響をおよぼす感染等の危険性の高い作業と、そうした危険性の低い作業を別個に行うことができるよう必要な機能を有する設備を複数用意することが望ましい。作業区域を明確に区別し、これらの区域内・区域間ではヒト・動物・器具器材の動き（動線）に十分留意することが望ましい。それが困難な場合は、感染等の危険性の高い作業を行った後に部屋の燻蒸・消毒等により感染等の危険性を除去する等の対応を取ることを強く推奨する。

マーマセットの動物実験施設等は、資料 2-1 の条件を満たすことを強く推奨する。

3. 飼育室

飼育室は個々の実験動物が、実験目的の達成に支障をきたさない範囲で、自然な日常的動作を行うための広さを有し、過度なストレスがかからないような温度・湿度・換気・気流・照明・騒音・臭気等を保つことができる構造でなければならない。マーマセット飼育室の環境条件として、温度・湿度・換気・気流・照明・騒音・臭気については資料 2-2 に推奨値を示す。

(1) 温度および湿度

飼育室の物理的環境において温度と湿度は最も重要な要素であり、実験動物の代謝や行動に影響する。導入したばかりの個体は環境に慣れていないため、温度と湿度には特に注意を要する。室内飼養の場合には冷暖房機器の温度調節能力について定期的に点検しなければならない。梅雨時の過湿と冬期暖房時の乾燥に注意し、それぞれ適切に除湿と加湿を行うことを強く推奨する。飼育室（マクロ環境：動物に対する二次囲い）の温度と湿度は必ずしもケージ内（ミクロ環境：動物に対する一次囲い）の温度と湿度を反映していないことがあるので、ケージ内の環境に注意を払うことを強く推奨する。

（２）騒音

実験動物の発する声や音、あるいは飼育作業による騒音は避けられないものである。マーモセットは特に音に敏感であるため、騒音には特に配慮しなければならない。動物実験施設等を設計する際には音の制御を考慮することを強く推奨する。近隣住民への配慮も重要である。騒音を発生する可能性のある作業は、騒音の強度・頻度・持続時間・振動の可能性・可聴範囲などから評価し、必要に応じ作業者に聴覚保護具等を用意する。動物への影響を少なくするため、可能な限り飼育室から離れた場所で行うことが望ましい。飼育室で騒音の出る作業が避けられない場合には、一時的に動物を別の飼育室に移すことも検討すべきである。

４．ケージ

（１）ケージの構造

ケージはマーモセットの行動特性に配慮した構造でなければならない。資料 2-3 に挙げた点に注意して設計・製作することを強く推奨する。

（２）飼育スペース

科学的合理性を勘案して個々の居住空間をできるかぎり広くすることはもとより、行動特性に配慮して空間利用の可能性を高めるよう配慮すべきである。資料 2-4 には、ペア飼育又は群飼育（複数頭飼育）の場合に必要なとされる 1 頭あたりの最小スペースを示す。あくまで最低限必要なスペースであり、もっと広いスペースを用意することが望ましい。マーモセットには上下運動が可能な環境が理想であるため、高さを十分に確保して、三次元構築物の設置・遊具の設置をするなどの工夫が望ましい。その際には飼養室内におけるケージの配置（対面条件やケージと室の床や天井までの距離）にも十分注意し、それぞれの飼養環境に合わせた工夫を行わなければならない。マーモセットは社会性の高い動物であるため、視覚・聴覚・触覚を介した他個体とのコミュニケーションが十分に取れるように配慮しなければならない。社会的関係の維持という非常に重要な行動と心的状態への配慮の観点から、複数頭飼育できる環境を整備することを強く推奨する（第Ⅳ節を参照）。一方で、複数頭飼育には、相性の悪い個体を組み合わせると過度なストレスがかかる危険性もある。適当な個体がない場合には個別飼育が良い場合もある。従って複数頭飼育は個体同士の相性を十分に観察して実施することを強く推奨する。実験の都合あるいは獣医学的処置の都合で単飼育が必要な場合でも、できるだけ短い期間になるように配慮することを強く推奨する。その間も他個体と視覚・聴覚・触覚を介したコミュニケーションが可能な飼育形態にすることを強く推奨する。複数頭飼育可能な設備が導入されていない機関においても、ケージを連結するなどの方法で、複数頭飼育が可能な環境を整えることを強く推奨する。

５．飼料と飲水

（１）給餌

実験動物には栄養管理と嗜好性に配慮して化学的かつ微生物学的に汚染されていない適切な飼料を与えなければならない。適切な給餌は、個体が正常に発育し、健康状態を維持するために必須である。体重 1 kg 当りの基礎代謝率を資料 2-5 に示す。実験動物には主に市販され

ている固形飼料を与える。野生のマーモセットは樹脂（ガム）・果実・昆虫・鳥の卵などを採食するため、動物の採食行動や嗜好を満たす天然物や加工食、すなわちアラビアガム・果物・ミルワーム・ゆで卵などを補助飼料として与えることが望ましい。飼育下でのマーモセットの栄養要件として、他の動物種と比較してタンパク質とビタミンDの要求量が高いこと、ビタミンCの生合成ができないことがあるため、補食で補給しなければならない。環境変化に十分配慮し、複数回に分け少量ずつ給餌することが望ましい。また、マーモセットの栄養要件は未解明の点もあり、現行の配合飼料が必ずしも動物の栄養要求と健康促進を完全に満たすものでないことも念頭においておく必要がある。マーモセットは糖分の多いものに嗜好性が高いが、好むもののみを摂食することのないよう栄養管理に注意しなければならない。実験上、給餌量（カロリー）や給水量を制限する必要がある場合は第Ⅴ節6項9目および10項に示す事項に注意しなければならない。

（2）給水

適切な給水は適切な給餌と同様に動物が正常に発育し、健康状態を維持するために必須である。実験動物が化学的かつ微生物学的に汚染されていない水を飲めるように随時点検しなければならない。自動給水装置を用いている場合にはフラッシングによる定期的な水の入替えと給水ノズルの詰まりの点検を、給水ボトルで与えている場合には漏れの点検を実施しなければならない。実験上やむをえず飲水量を制限する必要がある場合は、第Ⅴ節6項に示す事項に注意しなければならない。

6．飼養と繁殖

マーモセットはその生態を十分に理解した上で、知識や技術のあるものが飼養しなければならない。飼養や繁殖に関する注意点を資料2-6に挙げる。各々の機関や施設においてこれらの注意点を参照に規定を定めることが望ましい。

7．個体識別と記録

マーモセットの個体識別は、入墨法や個体識別マイクロチップ法等で行うことが望ましい。また、個体IDを記したケージラベルを貼付し活用することは作業上望ましい。管理者および動物実験責任者は資料2-7に示す各個体の基本情報を記録する個体カードを作成し、記入・保管しなければならない。

第Ⅲ節 獣医学的管理

1．前文

獣医学的知識および技術に基づいたマーモセットの管理は、健康管理のみならず、動物実験実施者および飼養者の安全のために必須であり、また実験において信頼できる結果を得るためにも重要である。獣医学的管理は、管理者および動物実験責任者との密接な連携のもとに、獣医師自身あるいは獣医師との連携のもとで実験動物管理者・動物実験実施者・飼養者が実施しなければならない。このため、各機関には常勤または非常勤の獣医師を雇用または任命することが望ましい。これが実現できない場合には、外部の獣医師との連携体制を整備しなければならない。連携体制を築く外部の獣医師は、マーモセットを取り扱った経験を有していることが望ましい。獣医学的管理には資料2-8の事柄が含まれる。動物の健康や行動に異常が認められる、あるいはそのことが疑われる場合には、動物実験実施者あるいは飼養者は速やかに獣医師と連携して対処しなければならない。

動物の健康状態や受ける苦痛等から人道的エンドポイントを判断する必要があることがある。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書

に記載し、人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい（第V節8項参照）。

2. 動物の導入

試験・研究の利用のために繁殖された出生と管理状態が明らかな実験動物を合法的に導入しなければならない。導入に先立ち、供給元の施設から動物の個体情報と検疫証明を入手して導入動物に問題がないことを確認しなければならない。また、実験動物の輸送に際しては、輸送手段・輸送時間・輸送容器・輸送中の給餌・給水などの輸送計画を事前に確認して、輸送中の動物の負担をできる限り軽減するよう配慮しなければならない。導入直後の実験動物は、環境変化や過度のストレスのため健康を害する恐れがあるので、個体の状態を詳細に把握するように頻回の観察を行うことを強く推奨する。マーモセットの場合、特に下痢を呈することが多くみられるので十分に注意し対応をとることが望ましい。小型であるため急激な体重減少や健康状態の悪化が死に至る可能性もあることを念頭に、特に導入直後の個体の状態を詳細に把握するように努めなければならない。

3. 検疫と馴化

入荷検疫はすでに施設等において飼育されている実験動物への感染および人獣共通感染症の予防において重要である。導入するマーモセットは入荷元で検疫を受けるか、または入荷後にすでに飼育されているマーモセットや他の実験動物と隔離して検疫を行わなければならない。輸送によるストレスで不顕性の病原体が顕性となることもあるため、検疫中は導入した実験動物の健康状態を注意深く観察し、必要に応じて微生物学検査を行い、動物の状態に問題がないと判断された後に通常の飼育室に移動させることを強く推奨する。導入した実験動物が新しい飼育環境に生理学的・行動学的に適応するため、馴化期間を設けることが望ましい。導入直後のマーモセットは、頻繁に動き回ったり、ヒトに対して攻撃的になったり、といった行動の異常が観察されることがあり、また、摂餌不良や下痢などの一般状態の異常が認められることもある。動物実験実施者や飼養者は、実験動物との間に信頼関係を構築することが望ましい。それによって、よりばらつきの少ないデータが得られ、信頼性の高い動物実験が可能になると考えるべきである。

4. 疾病の監視と統御

すべての実験動物は疾病・損傷の兆候又は異常行動などを識別できるように訓練を受けた実験動物管理者・動物実験実施者・飼養者あるいは獣医師によって、毎日観察されなければならない。実験動物が疾病に罹患するか外傷を受けた場合には、速やかに獣医師と連携して治療することを強く推奨する。明らかな疾病や損傷がなくとも異常が認められた場合には獣医師に相談することが望ましい。また、定期的な体重測定・動物を捕獲しての視診・触診検査を実施することを強く推奨する。

感染症の予防は実験動物の健康管理のみならず、作業者の安全管理のうえでも重要である。飼養する同種のマーモセット集団内、異種のマーモセット間、ヒトとマーモセットの間、さらにはマーモセットと他の動物種との間での感染症の伝播を予防するため、ヒトの入室制限や動線管理、適切な个人防护具（personal protective equipment: PPE）の着用、動物飼育区域内における消毒などの衛生管理など防疫対策を施さなければならない。

サル類はヒトに近縁であるので、人獣共通感染症について特に注意しなければならない。作業者の安全を第一に、マーモセットの糞便・血液・組織などの生体材料は病原体が存在していると考え適切に取り扱わなければならない。一方で、ヒトからマーモセットへの感染症についても注意しなければならない。発熱・発咳・発疹など感染症が疑われる者の動物実験施設等への入室を制限しなければならない。感染症が疑われる個体は、速やかに管理者等および獣医師に連絡し、当該個体を動物実験実施者・飼養者および健康な実験動物から隔離するか、それに準じた対応をとらなければならない。マーモセットの疾病統御に関する注意事項を資料2-9に

まとめている。

5. 手術と術後管理

外科的手術は、手術の内容（手技・侵襲度・時間）に応じて、術前における動物の健康状態の評価と術後管理計画に基づき、適切な麻酔・鎮痛法を適用し、無菌操作によって実施しなければならない。一般的に、体腔の侵襲・露出を伴ったり、物理的・生理的損傷を招来したりする大規模な存命手術は、そのための設備を用いて、訓練を受けた動物実験実施者あるいは獣医師の指導の下で行わなければならない。術後管理は、手術を受けた動物が麻酔から確実に回復するまでの観察と、鎮痛薬・抗生剤など必要な投薬および補液を含む処置をいう。温度・湿度・酸素濃度などを制御できる環境を用意することが望ましい。また、十分な回復期間を置き、その間詳細な監視と管理を行わなければならない。術前・術中・術後を通して、動物の苦痛を可能な限り軽減する処置を講じなければならない。外科的手術の手技や麻酔・鎮痛法は、最新情報に基づきより良いものを常に取り入れる姿勢が大切である。十分な訓練を受けた者が適切な処置を行うことが「3Rの原則」の1つである Refinement に繋がる。

6. 麻酔と鎮痛

動物の苦痛の軽減を目的として、麻酔薬・鎮静薬・鎮痛薬を適切に使用することは、動物福祉および科学的見地から必要であり、動物実験実施者の義務でもある。麻酔は使用する麻酔薬や麻酔法についての知識と技術を身につけた動物実験実施者あるいは獣医師が実施しなければならない。麻酔前には緊急時を除いて動物の健康状態を確認しなければならない。マーモセットは嘔吐しやすい動物であり誤嚥が起こりやすい。少量の嘔吐でも致死的な誤嚥が起こり得るため、麻酔前の絶食や制吐剤の投与により嘔吐を予防することが望ましい。麻酔中は呼吸・循環・体温等の生体指標を注意深くモニターしなければならない。麻酔深度によっては急激な低体温や呼吸・循環抑制が起こることもあるので、麻酔中の身体の保温・深麻酔時の気管挿管・緊急薬品の準備などの事前の対策を講じることが望ましい。また、マーモセットは麻酔により体内酸素濃度レベルが低下し低酸素血症になりやすいことが知られているため、吸入麻酔が望ましい。それが困難な場合には酸素を投与するなど対策が必要である。さらに、マーモセットは小型で代謝が早いため、麻酔深度によっては急激な低体温や呼吸・循環抑制が起こることもあるので、麻酔中の保温・深麻酔時の気管挿管・緊急薬品の準備などの事前の対策を講じることが望ましい。

マーモセットの麻酔の注意点を資料 2-10 に、使用できる麻酔薬の例を資料 2-11 に、鎮痛薬を資料 2-12 に、それぞれ目安となる用量とともにまとめた。ケタミンをはじめとする麻酔薬・鎮静薬・鎮痛薬には麻薬および向精神薬が含まれるため、「麻薬および向精神薬取締法」（昭和 28 年 3 月 17 日 法律第 14 号、改正平成 18 年 6 月 14 日法律第 69 号）に従い、適切に管理しなければならない。動物の疼痛管理においては、外科手術による損傷の程度などから疼痛を予測して痛みの程度に応じて疼痛管理プロトコルを作成する。その上で、動物の疼痛が想定される場合には、動物の状態や行動を注意深く観察して痛みの程度の把握に努め、適切な鎮痛処置を施さなければならない。動物の不安が痛みを増大することもあることから、疼痛が想定される場合には寝床や隠れ場所などの動物が安心して過ごせるような環境を提供することも重要である。鎮痛薬の使用においては、痛みの刺激が加わる前に鎮痛薬を投与する「先取り鎮痛」と作用機序の異なる複数の薬剤を併用する「マルチモーダル鎮痛」を用いることを強く推奨する。また、高齢個体・罹患個体・疾患モデル個体に対しては更なる配慮が必要であり、獣医師に相談しながら実施することが望ましい。資料 2-13 に実際の麻酔の例を示した。

7. 疾患モデル動物および遺伝子改変動物の管理

医学および医学関連領域では、ヒト難治性疾患の原因究明・病態解明・治療法開発において、

薬理学的手法や物理的障害、さらには遺伝子工学の手法を用いて、げっ歯類を中心とする小動物を使った疾患モデル動物の作出と利用が多く行われてきた。しかし、特に精神・神経疾患を研究する場合、ヒトの疾患への外挿を考えると、げっ歯類では生理・代謝機能が必ずしもヒトの機能を反映しないため、ヒトと類似した神経系の構造や機能を有するサル類の疾患モデルや関連する遺伝子を改変した動物の作製が必要となる。特に精神・神経疾患や中枢神経系の機能に障害をきたすモデル動物や遺伝子改変動物においては、ヒト疾患と類似した病態や症状を呈すると考えられるため、さまざまな行動上の制限が生じる可能性がある。疾患等が動物の日常生活に及ぼす影響の程度を十分に予見した上で、飼育ケージの適切な改変や動物の監視体制の強化、摂餌・摂水の補助、さらには人道的エンドポイントの判断基準など、十分な準備を行わなければならない。

8. 安楽死処置

実験終了時の計画的な殺処分や人道的エンドポイントに基づく殺処分は、安楽死処置によって行わなければならない。安楽死処置とは、できる限り苦痛やストレスを与えることなく、できる限り迅速に意識を消失させ非可逆的に死に至らせる処置をいう。安楽死処置を実施すべき場合を資料 2-14 にまとめた。また、安楽死処置の方法については、以下に記す。

過剰量の麻酔薬投与による方法が国際的に認められている。静脈内投与であればどのバルビツール酸誘導体を用いてもよい。静脈内投与が困難なときは腹腔内投与も許容されるが、必要に応じて投与量を増やさなければならない。試料採取を行う場合には十分な時間の経過後、呼吸停止・心拍動停止・瞳孔散大等を確認してから実施しなければならない。バルビツール系麻酔薬の目安となる用量を資料 2-15 に示した。灌流処理を行う際は基本的には外科的処置を実施する際の麻酔の手順に準じ、その後に放血と灌流を行う。

第IV節 ウェルビーイング

1. 前文

実験動物を試験・研究に利用する際には、管理者等は動物のウェルビーイングに責任を負わなければならない。動物は環境に対し機械的に反応しているものではなく、また行動を通して意思表示をできることが、科学的知識として理解されるようになってきた。したがって、特に霊長類であるマーモセットを飼養し取り扱っていくうえで、動物が身体的のみならず心的に良い状態で過ごせるように努めなければならない。

2. 行動と心的状態への配慮

動物福祉とは、動物が「自らの置かれた環境に対し」うまく対処する”ことが可能な状態”にあることを指す。その評価のためには、疾病・傷害あるいは苦痛の有無のみならず、生理学的あるいは心理学・行動学的指標が不可欠である。また、より良質の実験データを得るという点からも飼養環境を向上させなければならない。動物の心的状態をより良く保つには、動物の生来の生理・生態・習性が保たれることが重要である。特に、高い社会性を示すマーモセットは、動物同士や動物とヒトとの社会的関係が心的状態に大きく影響する。そのため、実験動物が社会的に孤立することがないようにし、同居や周辺の実験動物同士の関係と実験動物とヒトとの関係が良くなるように配慮しなければならない。利用者は「動物の愛護および管理に関する法律」（動物愛護管理法）その他の法律を遵守するのみならず、常に動物福祉を念頭において行動をとらなければならない。実験用マーモセットが本来の行動パターンを最大限発現できるように配慮するとともに、飼養環境や研究利用がもたらすストレスに起因する行動をできるだけ示さないよう、飼養環境や作業手順を工夫しなければならない。常同行動（同じ行動を過剰に繰り返す）や異常行動（毛抜き・過剰な毛づくろい・過剰なマーキング・過剰な

威嚇・自傷など)あるいは過剰な肥満や消瘦が観察された際には、飼育環境の改善対策を行わなければならない。

具体的な目標を資料 2-16 にまとめた。こうした目標を実現するためには、現状に柔軟に対応し、かつ積極的に飼育環境の向上に取り組むことが望ましい。研究や飼育管理の目的や現実的な可能性を考慮し、それぞれの個体が置かれた状況の中で最大限の工夫をすることが望ましい。

3. 環境エンリッチメント

実験動物のウェルビーイングを増進するため、飼育環境に対しさまざまな機能を付加する「環境エンリッチメント」を積極的に取り入れることが望ましい。環境を充足することは、動物の生来の習性・行動を促すだけではなく、ストレスに対する緩衝として作用したり、異常行動の抑制や運動の機会を増加したり、さらにさまざまな運動能力、学習能力や社会的能力の発達や維持に役立つ。また、動物の主体的選択により飼育環境をコントロールできるように工夫することが望ましい。実験や環境の制約ですべての側面で満足な環境の充足を行えない場合は、実施可能な範囲で最大限の努力をすることが望ましい。たとえば社会的環境が制限されている場合は、採食環境や物理的環境を豊かにするエンリッチメントを行うなどの工夫をすることが望ましい。しかし無計画にさまざまな構造物等の導入を行うと、適切な効果が得られないばかりか、場合によっては外傷を増加させたり代謝異常などの生理的ストレスを引き起こしたりすることがある。そのため環境エンリッチメントを効果的に行うためには、さまざまな側面でのエンリッチメントを同時に行うことや、飼育管理にも配慮して行うことを強く推奨する。以下に具体的な環境エンリッチメントを記載する。

(1) 新奇性・不定性・選択可能性、制御可能性の導入

実験動物の飼育環境は変化に乏しい場合が多く、このことがさまざまな問題を引き起こす大きな要因の一つとなっている。そのため新奇性・不定性の導入といった操作や、実験動物の側の主体的な選択や制御を可能とする仕組みの導入が望ましい。物理的環境へのエンリッチメントも、単に遊具を導入するだけでなく、定期的に新しいものと交換したり多様な遊具を様々に操作可能な方法で導入したりすることで、環境に対する選択や制御の可能性を高めることも有効である。また、人や他個体から隠れることができる巣箱などの導入も有効である。

(2) 社会的環境

マーモセットはきわめて社会性の高い動物であり、グルーミングを始めとする身体的接触や視覚・聴覚・嗅覚によるコミュニケーションは、生活の中で重要な要素となっている。したがって、できる限りこのような性質に適した社会的な環境で生活させることを強く推奨する。ただし、効果的なグループを形成するには、社会構造や社会行動の特徴を念頭に置き、個体間の親密度や社会的序列に留意したうえで、適切な個体関係を構築すべきである。また、形成後もそのグループが社会的に安定し、かつ個体間での適切な社会交渉が形成・維持されるように注意することを強く推奨する。同居が困難な場合でも、身体的接触や視覚・聴覚・嗅覚によるコミュニケーションが可能なようにケージの一部を繋ぐ等の工夫は可能である。

(3) 動物実験実施者や飼養者との関係の向上

個体へのストレスを軽減し、動物実験実施者および飼養者の安全性を高めるために、日常の業務を通じ実験動物との間に良好な関係を築くことが望ましい。こうした関係を築くことで、当該個体の行動の変化に気づきやすくなり、保定や採血など研究上必要とする操作に対し当該個体から積極的な協力さえ得られるようになる。また、研究上の理由で社会的環境を充足できない場合、ヒトとの良好な関わりが社会的関係の代償として幾分でも機能することになる。

さまざまな環境エンリッチメントの効果を高めるためには、性・年齢・来歴など個体ごとの違いに注目しなければならない。動物実験実施者や飼養者が、個体を詳細に観察することは当

然の日常管理作業である。エンリッチメントは、実施するだけでなく、可能な範囲で行動を観察・記録して効果を評価することを強く推奨する。その評価に基づきさらなる環境改善を行っていくことが望ましい。はっきりとした異常行動を見せていない個体に対しても、環境を改善する努力を日々行うことが望ましい。動物の研究利用と動物福祉は相反するものでなく、両立するものとの認識を持ち、当初から飼養環境の整備を動物実験計画に組み入れるよう心掛けることが望ましい。

第V節 実験計画と実施

1. 前文

動物を研究・教育に使用する場合は、つねに適切に飼養管理するだけでなく、その取り扱いに関しては人道的に十分配慮しなければならない。そのため、関連法規の内容を十分に理解し、動物実験の「3Rの原則」に則って適切な動物の取り扱いと適正な実験計画の立案、実施を心がけなければならない。「3Rの原則」は、動物実験における国際規範であり、常に検討されなければならない。代替法の利用（Replacement）、使用頭数の削減（Reduction）、および手技の洗練による苦痛の軽減（Refinement）を考慮することは、動物実験計画の必要条件である。各機関は法令・指針等に基づいて機関内規定を設け、動物施設管理や動物実験委員会による動物実験計画の審査などの体制を整備しなければならない。

2. 法令および原則

国内における適切な実験動物の飼養保管と適正な動物実験を実施するうえで遵守しなければならない法令・基準・指針を資料2-17に示す。各指針への適合性については外部検証制度を適用することが、各々の機関を管轄する担当省庁から強く推奨されている。

動物実験の正当性は、動物の苦痛と動物実験がもたらす意義（成果）の相対評価（harm-benefit analysis）から判断される。そのために動物が受ける苦痛についての判断基準が必要である。実施される研究内容に応じて動物が被る苦痛は資料2-18の5つのカテゴリーに分類されている。この苦痛の分類は、北米の科学者の集まりである Scientists Center for Animal Welfare (SCAW) が作成した分類表をもとにしている。最新の科学動向・各機関における環境の変化を考慮しながら、各機関でマーマセット用に具体化してもよい。動物実験責任者は、各自該当する苦痛のカテゴリーを十分に理解して動物実験計画書を作成しなければならない。カテゴリーEに分類される計画に関しては、苦痛の程度と期待される成果を十分に検討し判断しなければならない。また、カテゴリーAに分類される計画でも、他の動物種への細胞移植等が含まれる計画に関しては、倫理面を含め審査しなければならない。また、細胞のみを用いる場合でも細胞の持つ危険性を十分に理解して実施しなければならない。危険物質を用いる実験や新たな薬剤等を使用する実験の場合も動物実験計画書に含めなければならない。

3. 飼養保管および研究に携わる者の健康・安全管理

マーマセットの実験は、動物への接触・侵襲性等の程度に応じて必要な知識や技術が異なるので、事前に必要な知識や技術に習熟しておかねばならない。また、マーマセットの疾患はヒトと共通のものが多いため十分な知識を有することは、実験実施者および飼養者からマーマセットへの感染およびマーマセットからヒトへの感染の防御という点で重要である。生物学的（病原体等）、化学的（毒物等）および物理学的（電磁波・放射性物質等）危険物質あるいは装置を用いる研究に従事する者は、危険物質あるいは装置の取り扱いに関する訓練を受け、必要に応じて資格を取得しなければならない。

実験動物の飼養保管と動物実験の実施に関係する者が疾病にかかることを予防するため、必要な健康管理を行わなければならない。実験動物に由来する疾病として、人獣共通感染症の

ほか動物アレルギー・咬傷・搔傷などの他、飼育管理作業や実験処置に伴い発生する外傷や疾病等もある。機関の長および管理者は、労働安全衛生上の危険因子を把握して、労働安全衛生法に則って関係者に必要な健康診断を受けさせなければならない。また、疾病の予防のため、作業内容に応じて専用着衣・マスク・手袋・各種保護具といった個人用防護具（PPE）の着用を義務付けることを強く推奨する。加えて、機関の長および管理者は、関係者の受傷や疾病の発生に備えて、救急医薬品の常備、応急処置と緊急時連絡のマニュアル整備、緊急時に受診可能な医療機関への連絡体制の確保といった準備をしておかなければならない。

4. 緊急時対応のための計画作成

自然災害・火災・長期停電等の緊急時に備えて、施設等において事前に緊急時対応マニュアルおよび緊急時連絡網を整備して、関係者に周知しておかなければならない。緊急時には第一に施設等の関係者の安全確保を最優先とし、そのうえで研究遂行・動物福祉・周辺環境の保全に努めることが重要である。緊急対応マニュアルは資料 2-19 に示した点を考慮して作成することが望ましい。各機関が緊急時対応マニュアルを策定する際には、国立大学法人動物実験施設協議会の「緊急時対応マニュアル策定のための手引き（指針）」も参考に策定することが望ましい。緊急時連絡網は、実験室や飼養室前の廊下などに掲示しておき、緊急時に対応がとれるように備えることが望ましい。また災害時のために飼料備蓄・給水確保・非常時電源確保をしておくことを強く推奨する。

5. 実験計画の審査と動物実験委員会

動物実験は、目的や内容について科学的かつ倫理的・人道的な正当性が認められなければならない。機関の動物実験委員会による審査を受け、機関の長が承認した動物実験計画書に記された実験に限り実施が認められる。動物実験にあたっては、研究目的の科学や医学への貢献を十分に検討し、動物実験計画は以下に示す動物実験の「3Rの原則」に基づいて立案・審査されなければならない。

（1）Replacement（代替法の利用）

生体のマーマセットを用いるべき科学的な正当性が認められた場合にのみ実験に使用する。実験の計画に際しては、動物実験以外あるいは他の動物種での実験を検討したうえで、マーマセットの利用でのみ研究目的が達せられるかどうかを十分に検討しなければならない。生体のマカクザルの使用に際しては、実験の目的上可能であれば事前にマーマセットの臓器や細胞での予備検討をすることが望ましい。

（2）Reduction（使用動物数の削減）

研究の目的を損なわない範囲でマーマセットの使用数を必要最小限にするようデータの種類・量・質を向上させるよう実験計画を立案する。実験計画においては、マーマセットが系統化されたマウス・ラットのように遺伝的に均一な集団でないことを考慮して、個体ごとに実験操作の前後における継時的な変化を解析する、個体ごとに複数回の評価を行い解析するなど、実験結果の個体差をあらかじめ勘案したうえで少ない個体数で仮説検証できる実験デザインにすることを強く推奨する。また、投薬・採血・行動解析のみの低侵襲の実験や、非侵襲的な生体イメージング実験などの苦痛度の低い実験などの場合、実験終了後に休養期間を経て同一個体を別の実験に利用することが Reduction の観点からも望ましい。さらに、実験終了後の安楽死処置の際には当該実験に用いない臓器や組織は、本来の研究の目的を損なわない範囲でできる限り別の研究に有効利用することが望ましい。一方で、使用頭数を削減する目的で、大規模生存手術（例、開胸術、開頭術、開腹術など）を同一個体に何度も繰り返すことは推奨されない。

（3）Refinement（実験手技の洗練による苦痛の軽減）

動物実験においては、動物にできる限り、痛み・身体の障害・不安・恐怖といった苦痛を与えないように努めなければならない。そのために実験手技や飼育手技の洗練や改善をつねに心がけなければならない。「反証されない限り、ヒトにとって苦痛をもたらすような扱いはサル類にとっても苦痛であるとみなす」という基本原則に立たなければならない。実験による動物への身体的および心的な影響をあらかじめ予測して、マーモセットに適した手技と器具器材の選定と適切な麻酔・鎮痛処置、安楽死処置を計画しなければならない。実験実施者の技術が稚拙であることにより動物の苦痛が増すことを認識し、実験実施者は常に技術の向上を目指す姿勢を持たなければならない。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載し、人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい。(第V節8項参照) 単一個体に対する複数回の大規模で生存にかかわるような手術を含む実験計画は避けることを強く推奨する。一連の手術が単一の実験計画であり、かつ科学的合理性により必要不可欠と判断される場合、あるいは臨床的(獣医学的)な理由により必要と判断される場合、あるいは個体に対する苦痛の程度と動物実験がもたらす意義(成果)を十分に検討し適切だと認められた場合はこの限りではない。

平成11年度に公布された「情報公開法」に基づき、動物実験計画書などは、個人の権利および利益上支障となる部分を除き、要請に応じて外部にも公開される。申請に対する機関の長の承認は、研究計画が本指針に沿って審査されかつ実施されていることを対外的に保証するものである。したがって動物実験責任者は、実験の目的や意義を十分に検討し、動物実験計画書を作成することが求められる。

6. 制限を伴う実験の実施(制限を伴う実験、飲水・摂餌制限実験の実施と記録)

水・食物・特定の栄養素等の制限は、マーモセットの発育や健康状態に悪影響を与える可能性が高いため、可能な限りそのような操作を伴わない方法で実験を行うことが望ましい。また、マーモセットのようにヒトに近い情動応答を示す動物にとっては、動物の発育や健康状態に悪影響を与えるため、母子分離などの発達過程の幼少動物に対する社会的な制限や感覚器官の遮断や改変によってもたらされる制限も課さないことが望ましい。実験の目的上、代替法がなくこうした操作を加えなければならない場合には、実験計画書にもその必要性がわかるように詳細な説明を記載し、動物実験委員会において十分にその是非が検討されなければならない。承認されても、回数や時間を最低限に抑えるとともに、頻繁の観察や体重計測などにより個体の発育や健康に十分配慮しなければならない。摂餌量や摂水量の個体差は大きいので、実験開始前の各個体の体重および標準的な摂餌量や摂水量を計測し、それにあわせて制限量や実験スケジュールを調整すべきである。給餌制限や給水制限に関する注意点を資料2-20にまとめた。制限中も体重や摂餌量や摂水量は頻繁に計測し、記録しなければならない。制限を伴う実験に未成熟個体や老齢個体を用いる場合は、特に注意が必要である。

(1) 給餌制限が健康に及ぼす影響は給水制限の場合と異なり、必ずしも短期間には現れない。しかし、低栄養状態は、発育や健康に重大な影響を及ぼすこともあるので、制限を行う期間と強度に応じて、回復期間をとらなければならない。給餌制限は動物種・発達段階・体重などに応じて求められる基礎代謝量(資料2-5を参照)を下回らないことを原則とし、絶食はごく短期に限らなければならない。

(2) 制限を伴う実験中のマーモセットの健康状態を評価する指標として、体重の増減・摂餌量の増減・摂水量の増減・糞便の量と状態・皮膚や毛並み・異常行動などがある。このような変化は、経験のあるものが良く観察しなければ見逃すこともある。少しでも異常が認められた場合、すぐに獣医師に相談することが望ましい。必要な場合には実験を中断し、当該個体の健康状態回復につとめなければならない。場合によっては人道的エンドポイントとしての安楽殺を検討しなければならない。人道的エンドポイントの目安を資料2-14にまとめた。

7. 教育と訓練

機関長および管理者は、実験動物管理者、飼養者および動物実験実施者に対して、作業従事前および定期的に適切な動物の飼養保管と適正な動物実験の実施のために必要な教育や訓練を実施しなければならない。特にマーマセットの動物実験実施者に関しては、マーマセットの生態や扱いさらには人獣共通感染症等に関する知識や技術習得したものだけが実験を実施することを強く推奨する。さらに、マーマセットに対する侵襲的な処置は、指導者の下で十分な指導を受け技術を習得したものだけが実施することを強く推奨する。これらに加えて、飼育管理や取り扱いに従事する者は、施設等の内外の研修への参加や関連の情報収集に努め、必要な知識や技術を身につけるとともに、日常の業務において専門的経験を蓄積させることが望ましい。

8. 実験実施中の動物の健康管理とエンドポイント

実験実施中の動物の健康管理は、第一に動物実験実施者および飼養者が、実験の処置に基づき個体ごとに注意深く観察することが必須である。体調不良や行動異常が認められた場合には速やかに獣医師と連携し適切な処置を施すことを強く推奨する。実験実施中の動物も他の動物と同様に適切な獣医学的管理の下に疾病の予防・治療を行うことを強く推奨する。動物に適した環境を与えることで、動物生来の習性や行動を促し動物の心身の健康（ウェルビーイング）の向上をはかることが望ましい。

実験実施中の個体に回復困難な体調悪化や回避不可能な苦痛等が認められる場合、動物実験責任者は獣医師と連携して人道的エンドポイントを決めなければならない。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載し、人道的エンドポイント判断を客観的に行えるよう、チェックすべき健康状態や評価項目等を明記し、各機関の動物実験委員会において審査を受けておかななければならない。動物実験実施者や飼養者が観察に基づき動物の状態を客観的に評価し、動物の状態が一定レベル以上に悪化を示した時点の人道的エンドポイントとして設定しておくことが望ましい（資料 2-14 参照）。

9. 危険物質を使った実験の実施

マーマセットに限ったことではないが、生物学的（病原体等）、化学的（劇物・毒物、麻薬・向精神薬、覚醒剤）あるいは物理学的（電磁波、放射線等）危険物質を使って動物実験を行う場合（X線装置・PET・CT・MRI等の使用を含む）は、動物実験実施者・飼養者・実験動物をこれらの物質による汚染および被爆から守り、環境汚染を防ぐためのさまざまな設備と体制を整えなければならない。危険物質を使う実験には、専用の設備・器具を用いなければならない。そのような設備は、実験動物の飼養保管施設や実験室等から隔離した区域に設置され、危険区域であることを適切に表示しなければならない。これらの設備・器具を利用する者は、当該の危険物質の取り扱いに対する資格を取得するとともに、事故が発生した場合の危険管理等の手順に熟知していなければならない。実験動物の飼養およびその汚物・死体の処理、危険物質の貯蔵、使用および管理については、作業担当者を危険から保護するために、安全な作業手順を明確に定めて提示するとともに、十分な教育と訓練を行わなければならない。作業担当者は取り扱う危険物質の特性をよく理解し、必要な防護手段に熟知していなければならない。汚染した可能性のある器具や廃棄物については設備内で適切に処理し、危険区域から危険物質が流出しないようにしなければならない。微生物等のバイオハザードやケミカルハザードを使用する実験を希望する研究者は、関連委員会に計画書を申請し、許可をもらわなければならない。感染実験を行う場合は、「国立感染症研究所の病原体等安全管理規程」に従った機関内規定を作成した上で関連法規を遵守して行わなければならない。

10. 遺伝子組換え生物等を伴う動物実験の実施

これもマーマセットに限ったことではないが、遺伝子組換え生物等の作製やその授受、遺伝子組換えウイルスの投与実験などの遺伝子組換え等実験の際には、「遺伝子組換え生物等の使用等を規制による生物の多様性確保に関する法律」（カルタヘナ法）に基づく「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止と措置等を定める省令」に従って、適正に実施しなければならない。遺伝子組換え生物等を伴う動物実験を行う場合、実験責任者は同法に基づき適切に機関申請あるいは大臣確認申請を事前に行い、その承認をもって実験を開始しなければならない。また、遺伝子組換え生物等を伴う動物実験は承認された実験区域内で実施しなければならない。

別添資料 1. マカクザル関連資料 （[]内の数字は文献番号を示す）

資料 1-1 マカクザル動物実験施設の要件

- 飼養管理・衛生管理・行動管理に十分配慮されていること
- 感染動物等の隔離ができる飼育室あるいはヘパフィルタを有すアイソレータケージがあること
- 飼養保管区域に隣接もしくは近接して動物実験区域があること
- 施設内に専用の手術室および処置室等があること

資料 1-2 マカクザル飼育室の環境条件

環境要因	推 奨 値
温 度	20～28℃
湿 度	30～70%
換気回数	6～15 回/時間 [1]
気流速度	13～18 cm/秒（風が身体に直接あたるのを避ける）
照 明	150～300 ルクス（床上 40～85 cm） 照明時間は、明期 12～14 時間、暗期 12～10 時間をめやすとする
騒 音	60dB を超えない [2][3][4]
臭 気	アンモニア濃度で 20 ppm を超えない

資料 1-3 マカクザル飼育ケージの要件 [5]

- 動物が自由に行動し、通常の姿勢を保てる大きさを持ち、休息に適した構造であること
- 動物が餌や水を容易に摂取できる構造であること
- 飼育員による給水・給餌やそれらに用いる器具の清掃および交換が容易であること
- 個体を扱い易い構造であること
- 逃亡防止に配慮した構造であること
- 動物が外傷を受けにくい構造であること
- 動物の状態をモニターしやすいこと

資料 1-4 マカクザル 1 頭あたりの最小飼育スペース [1][6]–[11]

体 重 (kg)	床面積/頭 (m ²)	高さ (cm)
0.0–1.5	0.20	76.2
1.5–3.0	0.28	76.2
3.0–10.0	0.40	76.2
10.0–15.0	0.56	81.3

15.0－20.0	0.74	91.4
-----------	------	------

*単独飼育の場合はこの最低値よりも広くより高いケージを用いることが望ましい。マカクザルにおいても上下運動ができる環境が望ましい。

資料 1-5 マカクザルの基礎代謝 [12]

霊長類種と発育段階	基礎代謝率 ME intake (kcal/kg BW/day)
アカゲザル 成 体	83.8 [13]
アカゲザル 成 体	51.4 [14]
アカゲザル 思春期	71.3 [15]
ニホンザル 成 体	55 - 63 [16]
ニホンザル 成 体	57 - 62 [17]
	可消化率
アカゲザル 成 体	87.0 [13]

資料 1-6 関連法令

- 動物の愛護および管理に関する法律 第 26 条～第 33 条
- 動物の愛護および管理に関する法律施行令
- 動物の愛護および管理に関する法律施行規則 第 13 条～第 22 条および附則
- 特定飼養施設の構造および規模に関する基準の細目
- 特定動物の飼養又は保管の方法の細目

資料 1-7 マカクザル飼育に関する記録・保管情報

- 個体の基本情報：出生施設・性別・出生日・家系・繁殖情報・身体特徴・行動特性など
- 飼育期間中の所見の記録：観察所見・体重・検査結果・治療・病理解剖結果など
- 実験使用（処置や操作）の記録

資料 1-8 獣医学的管理 [18]

- 動物の健康と飼養環境を評価するため、すべての個体を毎日観察すること
- 疾病および外傷の予防・制御・診断・治療を行うこと
- 動物の適切な取り扱い・保定・採材・手術・麻酔・鎮痛・術後管理・安楽殺等に関して、講習等を通じて動物実験実施者および飼養者に教授したり、必要に応じて助言又は実施したりすること

資料 1-9 マカクザルの疾病統御に関する注意事項 [19][20][21]

マカクザルは結核菌に対する感受性が高いため、胸部 X 線撮影検査やインターフェロンガ

ンマ遊離試験などを用いて入室者が結核に罹患していないことの確認などの防疫対策が望ましい。また、入室者は麻疹の抗体が十分にあることを確認することが望ましい。(EIA 法 16.0 以上、PA 法 256 以上、中和法 8 以上を陽性の基準とする場合が多い。また、ワクチンを 2 回接種することで入室可とする場合が多い。) 他のサル類や動物とマカクザルの間での感染症の伝播にも注意する必要がある、動物実験施設等において飼育区域分けや作業動線分けを行うことが望ましい。特に SRV (サルレトロウイルス) は、カニクイザルやアカゲザルが保有しているが、ニホンザルに感染すると劇症化し多くの場合死に至ることが知られているため同室での飼養は避けるべきである。未知の感染症のことも念頭に置き、同じ部屋に異種のサル類を飼育することは可能な限り避けるべきである。数年以上に渡り動物を飼養する場合には、B ウイルスやサルレトロウイルスに加え、ツベルクリン検査および赤痢およびサルモネラ検査を含む定期健康診断を実施することが強く推奨される。

資料 1-10 マカクザルの麻酔処置に関する注意事項 [22][23]

筋弛緩薬または麻痺薬 (サクシニルコリンや他のクラーレ様薬) は麻酔薬ではない。鎮痛作用がない上、意識の消失も伴わないため、これらの単独投与により手術を行ってはならない。また、バルビツール系麻酔薬は、鎮痛作用が弱く、高用量では呼吸抑制や覚醒遅延がしばしば生じるため単独使用しない。イソフルラン又はセボフルランなどの吸入麻酔薬の単独使用も鎮痛作用が弱いため、鎮静薬・注射麻酔薬・鎮痛薬等を併用しなければならない。

資料 1-11 マカクザルに使用できる麻酔薬の例 [24][25][26]

分類	薬剤	容量	備考
解離性麻酔薬	ケタミン	5-10 mg/kg, IM	✓鎮静化・不動化 手術には単独で用いない ✓安全域広いが投与後調節不可 ✓呼吸器系への影響は少ない ✓血圧上昇、心拍上昇 ✓筋弛緩作用はほとんどない ✓強い鎮痛作用あり ✓抗コリン作動薬 (アトロピン 0.02-0.05 mg/kg, IM) を前投与する
解離性麻酔薬	ケタミン (K) + メデトミジン (M)	(K) 2.5 mg/kg+(M) 0.1 mg/kg 混合して IM あるいは (K) 5 mg/kg+(M) 0.05 mg/kg 混合して IM	✓拮抗薬アチパメゾール (0.25-0.5 mg/kg, IM) ✓(M)により、末梢血管収縮、血圧の一過性の上昇に続く低下、心拍低下、ときに不整脈 ✓麻酔時間 30-40 分

解離性麻酔薬	ケタミン (K) + キシラジン (X)	(K) 7 mg/kg + (X) 0.6 mg/kg 混合して IM あるいは (K) 10 mg/kg + (X) 0.5 mg/kg 混合して IM	✓ (K) + (M) の方がよりよい ✓ 拮抗薬アチパメゾール (あるいはヨヒンビン 1 mg/kg IM) ✓ 抗コリン作動薬 (アトロピン 0.02-0.05 mg/kg, IM) を前投与する ✓ 麻酔時間 30-40 分
バルビツール系麻酔薬	チオペンタール	25-40 mg/kg, IV	✓ (K) あるいは (K) + (M) で不動化したのち IV ✓ 投与後調節不可 ✓ 頻脈、呼吸抑制、血圧低下、脳圧上昇 ✓ 麻酔時間 20-30 分 ✓ 長時間の場合には静脈を確保して分注する
バルビツール系麻酔薬	プロポフォール	5-10 mg/kg/時, IV 全身状態を見ながら調節	✓ 呼吸循環抑制、腎障害、肝障害 ✓ 麻酔時間 30-60 分
吸入麻酔薬	イソフルラン	1-3% (1 MAC = 1.28%)	✓ 導入および覚醒が早く、調節性に優れる ✓ 呼吸抑制あり ✓ 血圧低下、心拍上昇
吸入麻酔薬	セボフルラン	2-4% (1 MAC = 2%)	✓ イソフルランよりも導入および覚醒が早い ✓ 調節性に優れる ✓ 呼吸抑制あり ✓ 血圧低下、心拍上昇 ✓ 異臭がほとんどない

IM：筋肉内投与、IV：静脈内投与

資料 1-12 マカクザルに使用できる鎮痛薬の例 [24][25][26]

分類	薬剤	用量	効果時間	投与経路	備考
非ステロイド性消炎鎮痛剤	アセトアミノフェン	10-15 mg/kg	6 時間	経口	✓ 消化管障害のおそれ
非ステロイド性消炎鎮痛剤	アスピリン	12-15 mg/kg	6 時間	経口	✓ 消化管障害のおそれ
非ステロイド性消炎鎮痛剤	カルプロフェン	4 mg/kg 1-2 mg/kg	12-24 時間	静注 皮下注射	✓ 消化管障害、肝障害のおそれ

				経口	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	メロキシカム	0.2 mg/kg	12-24 時間	経口 皮下注射	✓ 消化管障害、嘔吐のおそれ
オピオイド	ブプレノルフィン	0.01-0.02 mg/kg	8-12 時間	筋注 静注	✓ 軽度の呼吸抑制 ✓ μ 受容体に作用
オピオイド	ブトルファノール	0.1-0.2 mg/kg	3-4 時間	筋注	✓ 呼吸抑制の可能性 ✓ μ 受容体に拮抗、 κ 受容体に作用（ブプレノルフィンやモルヒネの作用に拮抗する）
オピオイド	モルヒネ	1-2 mg/kg	4 時間	筋注 静注 皮下注射	✓ 呼吸および消化管運動の抑制 ✓ μ 受容体に作用

資料 1-13 マカクザルの麻酔処置の例

いくつかの投与例を示す。また、ここに示した例では健康な個体を研究目的で麻酔することを前提としているが、高齢個体・罹患個体・疾患モデル個体に対しては更なる配慮が必要である。獣医師に相談しながら実施することが望ましい。

処置が短時間で侵襲の少ない場合は、ケタミンを使用することが多い。ケタミンを単独で使用する際には、唾液過剰や徐脈を防止するため、抗コリン作動薬（アトロピンあるいはグリコピロレート）の前投与を行う。副作用を軽減し良好な筋弛緩を得るために、キシラジンやメデトミジン等の鎮静薬をケタミンと併用することが多い。メデトミジンを投与した場合は、拮抗薬であるアチパメゾールを処置終了時に投与する。メデトミジンは一過性の血圧上昇作用（と持続的な血圧低下）があるため、抗コリン作動薬とは併用しない。メデトミジンによる循環動態への影響を考慮し、高齢の個体や衰弱した個体には量を減らすか、または使用しない。メデトミジンによる徐脈や血圧低下が問題となる場合はすみやかにアチパメゾールを投与する。ケタミンおよびメデトミジンは鎮痛作用があるが、ケタミンは内臓痛に対する鎮痛作用は弱いとされている。処置が長時間の場合は、バルビツール酸誘導体のチオペンタール、GABA 作動薬であるプロポフォール、あるいは吸入麻酔薬のイソフルランなどを使用することが多い。これらはいずれも鎮痛効果に乏しいので、侵襲性のある処置を行う際は適当な鎮痛薬を選択し、これらの麻酔薬と併用する。なお、チオペンタールなどのバルビツール系麻酔薬は、鎮痛作用が弱く、高用量では呼吸抑制や覚醒遅延がしばしば生じるため、単独で使用せず十分な経験を有したものが慎重に用いなければならない。

a. 塩酸ケタミン・吸入併用麻酔の場合

- 1) 動物の大腿ないし上腕の筋肉に、ケタミン単独、またはケタミンとメデトミジンあるいはケタミンとキシラジンの組み合わせによって麻酔導入する。
- 2) 麻酔が効き不動化されたら動物を手術台に移し、マスクまたは気管内チューブを介して吸入麻酔薬（イソフルレンなら導入：2～4%、維持：1～2%）を吸入させる。吸入麻酔は気化器の維持を慎重に行うとともに、操作法を熟知した獣医師又は動物実験実施者が実施する。動物実験実施者の安全のため、周囲の吸入麻酔薬濃度が 2 ppm 以上にな

らないように注意する。長時間の手術の場合、ケタミンの鎮痛作用が切れるので、追加するか他の鎮痛薬を用いる。

b. 塩酸ケタミン・チオペンタールナトリウム併用麻酔の場合

- 1) 動物の大腿ないし上腕の筋肉に、ケタミン単独、またはケタミンとメデトミジンあるいはケタミンとキシラジンの組み合わせによって麻酔導入する。
- 2) 麻酔が効き不動化されたら動物を手術台に移し、チオペンタールナトリウムを 25～40 mg/kg 程度静脈内注射する。チオペンタールナトリウムは急激に注入することにより死に至る場合がある。概ね投与量の半分を投与した時点で個体の呼吸頻度等を確認し、それ以降はゆっくりと投与する。個体により効き方が異なる場合があるので、疼痛反応等で麻酔深度を確認する。長時間の手術の場合、ケタミンの鎮痛作用が切れるので、追加するか他の鎮痛薬を用いる。

資料 1-14 マカクザルを安楽死処置にすべきケース [27][28][29]

- a. 摂餌・摂水困難、自傷行動、呼吸障害、長期の外見異常（下痢・出血等）、急激な体重減少（数日間で 20%以上）、腫瘍サイズの著しい増大（体重の 10%以上）等で、人道的エンドポイントと判断された場合。
- b. 実験その他の理由で、苦痛や疼痛が続き、鎮痛薬等では取り除くことができない場合。
- c. 危険度の高い病原体を用いた感染実験や毒性実験等で、動物が重篤な苦痛やストレスを受け、人道的エンドポイントと判断された場合。
- d. 苦痛度の高い実験で、動物が重篤な苦痛やストレスを受け、人道的エンドポイントと判断された場合。
- e. 研究目的上、殺処理を必要とする妥当な理由があり、かつ代替法が現時点では存在しない場合（実験殺）。

一定以上の苦痛を生じる試験については、人道的エンドポイントの判断基準を設定し、機関の動物実験委員会において審査を受けておくべきである。判断基準は、実験動物管理者・動物実験責任者・動物実験実施者および獣医師を含め動物実験委員会で十分に協議して決めることが望ましい。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載しておき、考えられる項目からなり動物の状態を客観的に評価できるよう健康状態をスコア化するスコアシートを作成し、機関の動物実験委員会において審査を受けておくべきである。動物実験実施者や飼養者がそのスコアに基づき動物の状態を客観的に評価し、動物の状態が一定レベル以上の悪化を示した時点を終点として設定しておくことが望ましい。

資料 1-15 マカクザルの安楽死処置の方法例 [30][31][32]

マカクザルの安楽死処置はバルビツール系麻酔薬の過剰投与（チオペンタールナトリウムであれば 100 mg/kg 以上）後の心停止、あるいは深麻酔期（チオペンタールナトリウムであれば 45 mg/kg 以上）に疼痛反射の消失を確認後の放血致死によって行う。チオペンタールナトリウム 100mg/kg では、心停止等に至らないことがあるので、必要に応じて投与量を増やさなければならない。

チオペンタールナトリウムはまだマカクザルでの実施例が少ないので、動物の状態を十分にモニターしながら使用する。

資料 1-16 ウェルビーイングに関する目標 [5][18][33][34][35]

- a. 姿勢の保持や移動が可能な居住環境での飼養
- b. 年齢・性・個体ごとの条件に応じ、採食や探索、あるいは対象の操作といった行動が発現できる機会の確保
- c. 社会的関係の維持
- d. ヒトとの適切な関係の維持
- e. 痛みやストレスの軽減

資料 1-17 動物実験に関連する法規・指針等

分類	法規・指針	発行機関	発行/最終改定年
国内法	動物の愛護および管理に関する法律（動物愛護管理法）	議員立法 環境省	1973 年 /2012 年
動物愛護管理法に基づく 基準・指針	実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準	環境省	2006 年 /2013 年
	動物の殺処分方法に関する指針	環境省	1995 年 /2007 年
動物実験の実施に関する 国内指針	研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針	文部科学省	2006 年
	厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	厚生労働省	2006 年 /2015 年
	農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針	農林水産省	2006 年
	動物実験の適正な実施に向けたガイドライン	日本学術会議	2006 年

資料 1-18 苦痛のカテゴリー [36]

カテゴリー	処置例
A 個体を用いない実験	✓ 生化学的研究 ✓ 微生物学的研究 ✓ 細胞培養 ✓ 剖検により得られた組織を用いた研究

B ほとんど、あるいはまったく不快感を与えないと思われる実験	✓ごく短時間（1分以内）、個体を保定すること ✓四肢および頭部を固定しない実験用ケージに短時間（2～3時間以内）拘束すること ✓あまり有害でない物質の投与あるいは少量採血等の簡単な処置 ✓十分な麻酔により意識のない個体を用いた実験で、処置後に不快感を伴わないこと ✓飼料や水分を短時間与えないこと・適切な処置により安楽殺処分すること ✓重篤な症状を伴わない非致死的（感染）動物実験
C 軽度のストレスまたは痛み（短時間持続するもの）を伴うと思われる実験	✓個体をモンキーチェアなどの器具に数時間保定拘束すること ✓麻酔状態で血管を露出させたり、カテーテルを長時間挿入したりする ✓麻酔状態における外科的処置で、処置後に軽度の不快感を伴うこと ✓苦痛を伴うが、それから逃れられる刺激 ✓重篤な症状を伴う非致死的（感染）動物実験
D 回避できない重度のストレスまたは痛み（長時間持続するもの）を伴うと思われる実験	✓行動学的実験において、故意にストレスを加えること ✓麻酔下における外科的処置で、処置後に著しい不快感が持続するもの ✓苦痛を伴う刺激を与える実験で、個体がその刺激から逃れられない場合 ✓数時間を超えて個体をモンキーチェアなどの器具に保定拘束すること ✓実験的に母子分離をおこなうこと、また感覚遮断をおこなうこと ✓攻撃的な行動をとらせ、自分自身あるいは同種他個体を損傷させること ✓麻酔薬を使用しないで痛みを与えること ✓個体が耐えることができる最大に近い痛みを与えること（激しい苦痛の表情を示す場合） ✓重篤な症状を伴う致死的（感染）動物実験
E 無麻酔下の動物を用いて、耐えうる限界に近い、またはそれ以上の痛みを与えると思われる実験	✓手術する際に麻酔薬を使わず、単にサル類を動かなくすることを目的として筋弛緩薬あるいは麻痺性薬剤、例えばサクシニルコリンあるいはその他のクラーレ様作用を持つ薬剤を使うこと ✓麻酔していない個体に重度の火傷や外傷をひきおこすこと。 ✓避けることのできない重度のストレスを与えること。与えて殺すこと ✓耐えうる限界に近い痛みや重度のストレスを与えることにより、精神病のような行動を起こさせること

資料 1-19 緊急対応マニュアル作成に際し考慮すべき事項

- a. 飼養しているマカクザルの保護・逸走防止と事故防止。（遺伝子改変動物や感染性の動物の扱い）
- b. 動物の飼料・飲水などの備蓄（確保）
- c. 停電やガス停止時の対応（非常用電源の確保）

d. 二次災害の発生のおそれのある研究機器や危険物の適正な管理

資料 1-20 マカクザルの給餌制限や給水制限に関する注意事項 [19][37]–[40]

マカクザルを用いた神経科学研究や行動研究では、認知課題をやらせるために、しばしば摂餌量や摂水量を制限する方法が用いられる。制限が厳しかったり、期間が長かったりすると、マカクザルの成長や健康に甚大な問題を引き起こすことがある。以下の点に十分配慮し、動物実験委員会で審査すべきである。

- a. すべての実験で必ずしも摂餌量や摂水量を制限する必要はない。代替法の有無を検討する。非常に嗜好性の高い報酬を用いることも有用である。
- b. 摂餌量や摂水量を制限する場合においては、実験前に個々のマカクザルの餌や水に対する嗜好性を調べたり、通常の摂餌量や摂水量を調べたりして、個性に合わせた個別のプロトコルを作成する。
- c. 多くの場合、極端に摂餌量や摂水量を減らすのではなく、餌や水を得られる時間が限られていることをマカクザルに認識させることにより、行動を制御できる。
- d. 万一、1日あたりの餌や水の必要量を満たせなかった場合、健康を維持するために、必要に応じて果実や野菜等を与える。
- e. 実験期間中は、日々の体重と健康をチェックする。安定した体重であることが健康チェックの重要な指標である（若い個体では成長分の体重増加が必要である）。

-
- [1] *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; 8th, Ed.*; National Academies Press. (2011) DOI:10.17226/12910
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
 - [2] Duarte, M. H.; Vecchi, M. A.; Hirsch, A.; Young, R. J. Noisy human neighbours affect where urban monkeys live. *Biol Lett* 7 (6), 840(2011) DOI:10.1098/rsbl.2011.0529
 - [3] Heffner, R. S. Primate hearing from a mammalian perspective. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281 (1), 1111(2004) DOI:10.1002/ar.a.20117
 - [4] Clough, G. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biol Rev Camb Philos Soc* 57 (Pt 3), 487(1982) DOI:10.1111/j.1469-185x.1982.tb00705.x
 - [5] Jennings, M.; Prescott, M. J.; Members of the Joint Working Group on, R. Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates: Ninth report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim* 43 (Suppl 1), (2009) DOI:10.1258/la.2008.007143
 - [6] Association of Primate Veterinarians' Socialization Guidelines for Nonhuman Primates in Biomedical Research. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58 (6), 753(2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6926400/pdf/jaalas2019000753.pdf>
 - [7] Doyle, L. A.; Baker, K. C.; Cox, L. D. Physiological and behavioral effects of social introduction on adult male rhesus macaques. *Am J Primatol* 70 (6), 542(2008)
DOI:10.1002/ajp.20526
 - [8] DiVincenti, L., Jr.; Wyatt, J. D. Pair housing of macaques in research facilities: a science-based review of benefits and risks. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50 (6), 856(2011)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228921/>
 - [9] Gilbert, M. H.; Baker, K. C. Social buffering in adult male rhesus macaques (*Macaca mulatta*): Effects of stressful events in single vs. pair housing. *J Med Primatol* 40 (2), 71(2011)
DOI:10.1111/j.1600-0684.2010.00447.x

- [10] Baker, K. C.; Bloomsmith, M. A.; Oettinger, B.; Neu, K.; Griffis, C.; Schoof, V.; Maloney, M. Benefits of pair housing are consistent across a diverse population of rhesus macaques. *Appl Anim Behav Sci* 137 (3-4), 148(2012) DOI:10.1016/j.applanim.2011.09.010
- [11] Baker, K. C.; Bloomsmith, M. A.; Oettinger, B.; Neu, K.; Griffis, C.; Schoof, V. A. Comparing options for pair housing rhesus macaques using behavioral welfare measures. *Am J Primatol* 76 (1), 30(2014) DOI:10.1002/ajp.22190
- [12] *Nutrient Requirements of Nonhuman Primates: Second Revised Edition*; The National Academies Press. (2003) DOI:10.17226/9826
<https://www.nap.edu/read/9826/chapter/1>
- [13] Lane, M. A.; Baer, D. J.; Tilmont, E. M.; Rumpler, W. V.; Ingram, D. K.; Roth, G. S.; Cutler, R. G. Energy balance in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) subjected to long-term dietary restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 (5), B295(1995) DOI:10.1093/gerona/50a.5.b295
- [14] Ramsey, J. J.; Roecker, E. B.; Weindruch, R.; Kemnitz, J. W. Energy expenditure of adult male rhesus monkeys during the first 30 mo of dietary restriction. *Am J Physiol* 272 (5 Pt 1), E901(1997) DOI:10.1152/ajpendo.1997.272.5.E901
- [15] Henderson, E.; Binienda, Z.; Paule, M. G. Estimating maintenance feeding requirements for individually housed rhesus monkeys. *Contemp Top Lab Anim Sci* 33 (5), 10(1993)
- [16] Hori, T.; Nakayama, T.; Tokura, H.; Hara, F.; Suzuki, M. Thermoregulation of the Japanese macaque living in a snowy mountain area. *Jpn J Physiol* 27 (3), 305(1977)
DOI:10.2170/jjphysiol.27.305
- [17] 「霊長類生態学」 杉山幸丸編 京都大学学術出版会. (2000)
- [18] NC3Rs guidelines: Non-human primate accommodation, care and use. (2017)
<https://www.nc3rs.org.uk/non-human-primate-accommodation-care-and-use>
- [19] Elmore, D.; Eberle, R. Monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*). *Comp Med* 58 (1), 11(2008)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703160/>
- [20] Michel, A. L.; Huchzermeyer, H. F. The zoonotic importance of *Mycobacterium tuberculosis*: transmission from human to monkey. *J S Afr Vet Assoc* 69 (2), 64(1998)
DOI:10.4102/jsava.v69i2.819
- [21] Huemer, H. P.; Larcher, C.; Czedik-Eysenberg, T.; Nowotny, N.; Reifinger, M. Fatal infection of a pet monkey with Human herpesvirus. *Emerg Infect Dis* 8 (6), 639(2002)
DOI:10.3201/eid0806.010341
- [22] Flecknell, P. *Laboratory Animal Anaesthesia (Fourth Edition)*; Flecknell, P.; Academic Press. (2016)
- [23] *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition)*; Fish, R. E.; Brown, M. J.; Danneman, P. J.; Karas, A. Z., Eds.; Academic Press. (2008) DOI:10.1016/B978-012373898-1.50005-X
- [24] Murphy, J. P. Primate Analgesia, *TNAVC 2001 Proceedings* (2001).
- [25] Jepson, L. *Exotic Animal Medicine: A Quick Reference Guide second edition*; Saunders. (2016)
- [26] Formulary of Anesthetics and Analgesics for Laboratory Animals, Johns Hopkins Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) (2016)
<https://researchanimalresources.jhu.edu/wp-content/uploads/2017/11/JHU-ACUC-FORMULARY-11-6-2016-CG.pdf>
- [27] 動物実験の適正な実施に向けたガイドライン 日本学術会議. (2006)
- [28] Association of Primate Veterinarians' Humane Endpoint Guidelines for Nonhuman Primates in

- Biomedical Research. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 59 (1), 6(2020)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978579/>
- [29] Tardif, S. D.; Coleman, K.; Hobbs, T. R.; Lutz, C. IACUC review of nonhuman primate research. *ILAR J* 54 (2), 234(2013) DOI:10.1093/ilar/ilt040
- [30] McCann, C.; Buchanan-Smith, H. M.; Jones-Engel, L.; Farmer, K. H.; Prescott, M. J.; Fitch-Snyder, H.; Taylor, S. IPS International guidelines for the acquisition, care and breeding of nonhuman primates, 2nd Ed. International Primatological Society. (2007)
http://www.internationalprimatologicalsociety.org/docs/ips_international_guidelines_for_the_acquisition_care_and_breeding_of_nonhuman_primates_second_edition_2007.pdf
- [31] Rennie, A. E.; Buchanan-Smith, H. M. Refinement of the use of non-human primates in scientific research. Part III: Refinement of procedures. *Animal Welfare* 15, 215(2006)
<http://www.euprimevets.eu/uploads/publications/public/RennieBSpt3.pdf>
- [32] Poole, T et al. Marmosets and Tamarins: In *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*; 7th Ed.; Wiley-blackwell. (1999)
- [33] Kelley, S. T.; Crockett, C. M. Laboratory Housing of Nonhuman Primates: In *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition)*; Abee, C. R.; Mansfield, K.; Tardif, S.; Morris, T., Academic Press. (2012) DOI:10.1016/B978-0-12-381365-7.00009-1
- [34] Buchanan-Smith, H. M. Environmental enrichment for primates in laboratories. *Adv Sci Res* 5 (1), 41(2011) DOI:10.5194/asr-5-41-2010
- [35] Schapiro, S. J. *Handbook of Primate Behavioural Management*; CRC Press. (2017)
- [36] Consensus recommendations on effective institutional Animal Care and Use Committees. *Lab Anim Sci* 37 Spec No, 11(1987)
<https://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/kokudou/rinri/category2.html>
- [37] Prescott, M. J.; Brown, V. J.; Flecknell, P. A.; Gaffan, D.; Garrod, K.; Lemon, R. N.; Parker, A. J.; Ryder, K.; Schultz, W.; Scott, L. et al. Refinement of the use of food and fluid control as motivational tools for macaques used in behavioural neuroscience research: Report of a Working Group of the NC3Rs. *J Neurosci Met* 193 (2), 167(2010)
 DOI:10.1016/j.jneumeth.2010.09.003
- [38] Association of Primate Veterinarians. Food Restriction Guidelines for Nonhuman Primates in Biomedical Research. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58 (2), 255(2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433364/>
- [39] Association of Primate Veterinarians. Guidelines for Use of Fluid Regulation for Nonhuman Primates in Biomedical Research. (2014)
<https://www.primatetvets.org/guidance-documents>
- [40] Gray, H.; Bertrand, H.; Mindus, C.; Flecknell, P.; Rowe, C.; Thiele, A. Physiological, Behavioral, and Scientific Impact of Different Fluid Control Protocols in the Rhesus Macaque (*Macaca mulatta*). *eNeuro* 3 (4), ENEURO.0195(2016) DOI:10.1523/eneuro.0195-16.2016

別添資料 2. マーモセット関連資料 （[]内の数字は文献番号を示す）

資料 2-1 マーモセット動物実験施設の要件

- 飼養管理・衛生管理・行動管理に十分配慮されていること
- 感染動物等の隔離ができる飼育室あるいはヘパフィルタを有すアイソレータケージがあること
- 飼養保管区域に隣接もしくは近接して動物実験区域があること
- 施設内に専用の手術室および処置室等があること

資料 2-2 マーモセット飼育室の環境条件

環境要因	推 奨 値
温 度	27-30℃ [1][2]
湿 度	30-70%
換気回数	10-15 回/時間[3]
気流速度	13-18 cm/秒（風が身体に直接あたるのを避ける）
照 明	150-300 ルクス（床上 40-85 cm）照明時間は、明期 12-14 時間、暗期 12-10 時間をめやすとする [4][5][6]
騒 音	60 dB を超えない[7][8][9]
臭 気	アンモニア濃度で 20 ppm を超えない

資料 2-3 マーモセット飼育ケージの要件 [6][10][11][12]

- 動物が自由に行動し、通常の姿勢を保てる大きさを持ち、休息に適した構造であること
- 動物が餌や水を容易に摂取できる構造であること
- 飼育員による給水・給餌やそれらに用いる器具の清掃および交換が容易であること
- 個体を扱い易い構造であること
- 逃亡防止に配慮した構造であること
- 動物が外傷を受けにくい構造であること
- 動物の状態をモニターしやすいこと

資料 2-4 マーモセット 1 頭あたりの最小飼育スペース [6][10][11][12]

床面積/頭*	高さ
0.20 m ²	76.2 cm

*単独飼育の場合はこの最低値よりも広くより高いケージを用いることが望ましい。ケージの天井は人の視線よりも高い位置に設定することが望ましい。

資料 2-5 マーモセットの基礎代謝 [13]

	基礎代謝率 ME intake (kcal/kg BW/day)
マーモセット 355 g	208 [2]
マーモセット 300 g	142 [14]
	可消化率
マーモセット 355 g	75% [2]

資料 2-6 マーモセットの飼養や繁殖に関する注意事項

- マーモセットは昼行性の動物であり、飼育下では通常 300lux 程度の明るさで 12 時間は明期を設けなければならない。明るさが足りないところで長期間飼育すると、繁殖率が低下したり社会行動に異常が認められたりすることもある。[4][5][6][15][16]
- 太陽光を浴びることができるようにすることが望ましい。それが難しい場合にはビタミン D を補うことを強く推奨する。[17]–[27]
- ヒトの視線より高い位置に隠れることのできる巣箱を設けることが望ましい。巣箱は寝床としても重要である。[12][18]
- 齧ったり匂い付け行動をとったりできるように木製のものを導入することが望ましい。[11]
- 行動が不安定になるため、1 歳未満で子を親から離すことは避けるべきである。同じ理由で特別な理由がない限り人工哺育は避けることが望ましい。[29]–[35]
- マーモセットは 2 歳で成獣になるので、2 歳を超えて親と同居させると争いを起こすことがあるため、1.5 歳までに親から離すことが望ましい。[36]
- 将来的に繁殖に用いる個体は、1 歳半程度まで親と同居させることが望ましい。特に、新生児の子育てを経験させてから離すことが望ましい。[10][36]–[38]
- マーモセットは出産後 10 日ほどで妊娠が可能である。しかし、母体の過度な負担を避けるため、出産後は母体の健康に十分注意して、必要に応じて PGF2 α 類縁体等を用いた妊娠調整を検討することが望ましい。[39][40][41]

資料 2-7 マーモセット飼育に関する記録・保管情報

- 個体の基本情報：出生施設・性別・出生日・家系・繁殖情報・身体特徴・行動特性など
- 飼育期間中の所見の記録：観察所見・体重・検査結果・治療・病理解剖結果など
- 実験使用（処置や操作）の記録

資料 2-8 獣医学的管理 [36]

- 動物の健康と飼養環境を評価するため、すべての個体を毎日観察すること
- 疾病および外傷の予防・制御・診断・治療を行うこと
- 動物の適切な取り扱い・保定・採材・手術・麻酔・鎮痛・術後管理・安楽殺等に関して、講習等を通じて動物実験実施者および飼養者に教授したり、必要に応じて助言又は実施したりすること

資料 2-9 マーモセットの疾病統御に関する注意事項 [42]-[50]

マーモセットはマカク属のようにBウイルスを保有しないことや結核菌に対する感受性が低いこと、また日本で繁殖飼養されているマーモセットは室内飼養されていることなどからマーモセットからヒトへの感染症のリスクは低いと考えられる。しかし、未知の感染症のことも念頭に置き、個体の取り扱いには十分注意して行い、同じ部屋に異種のサル類を飼育することは可能な限り避けるべきである。胸部 X 線撮影検査やインターフェロンガンマ遊離試験などを用いて入室者が結核に罹患していないことの確認などの防疫対策が望ましい。麻疹（はしか）や単純ヘルペスウイルスの集団感染でマーモセットの死亡例が報告されているので、入室者は麻疹の抗体が十分にあることを確認することが望ましい。（EIA 法 16.0 以上、PA 法 256 以上、中和法 8 以上を陽性の基準とする場合が多い。また、ワクチンを 2 回接種することで入室可とする場合が多い。）また、他のサル類や動物とマーモセットの間での感染症の伝播にも注意する必要がある、動物実験施設等において飼育区域分けや作業動線分けを行うことが望ましい。数年以上に渡り動物を飼養する場合には、ツベルクリン検査および赤痢およびサルモネラ検査を含む定期健康診断を実施することが強く推奨される。

資料 2-10 マーモセットの麻酔処置に関する注意事項 [51][52]

筋弛緩薬または麻痺薬（サクシニルコリンや他のクラーレ様薬）は麻酔薬ではない。鎮痛作用がない上、意識の消失も伴わないため、これらの単独投与により手術を行ってはならない。また、バルビツール系麻酔薬は、鎮痛作用が弱く、高用量では呼吸抑制や覚醒遅延がしばしば生じるため単独使用しない。イソフルラン又はセボフルランなどの吸入麻酔薬の単独使用も鎮痛作用が弱いため、鎮静薬・注射麻酔薬・鎮痛薬等を併用しなければならない。

資料 2-11 マーモセットに使用できる麻酔薬の例 [53]-[57]

分類	薬剤	容量	備考
解離性麻酔薬	ケタミン	5-30 mg/kg IM	✓ 鎮静化・不動化 手術には単独で用いない ✓ 安全域広いが投与後調節不可 ✓ 呼吸器系への影響は少ない ✓ 血圧上昇、心拍上昇 ✓ 筋弛緩作用はほとんどない ✓ 強い鎮痛作用あり ✓ 抗コリン作動薬（アトロピン 0.02-0.05 mg/kg, IM）を前投与する
解離性麻酔薬	ケタミン(K)+ メデトミジン(M)	(K) 1-3 mg/kg+ (M) 0.05-0.15 mg/kg 混合して IM	✓ 拮抗薬アチパメゾール (0.25-0.75 mg/kg, IM) ✓ (M)により、末梢血管収縮、血圧の一過性の上昇に続く低下、心拍低下、ときに不整脈 ✓ 麻酔時間 短時間
解離性麻酔薬	ケタミン(K)+	(K) 7-30 mg/kg+	✓ 拮抗薬アチパメゾール（あるいは

	キシラジン (X)	(X)0.5-2.5 mg/kg 混合して IM	ヨヒンビン 1 mg/kg, IM) ✓ 麻酔時間 30-40 分 ✓ 抗コリン作動薬 (アトロピン 0.02-0.05 mg/kg, IM) を前投与す る
神経ステロイド 系麻酔薬	アルファキサ ロン	5-12 mg/kg, IM	✓ 鎮痛作用は乏しい ✓ 呼吸器系、循環器系への影響は少 ない ✓ 軽処置や導入麻酔として使用 ✓ 麻酔時間短時間
神経ステロイド 系麻酔	アルファキサ ロン(A)+メ デトミジン (M)+ブトルフ アノール(B)	(A)4 mg/kg+ (M)0.05 mg/kg + (B)0.3 mg/kg 混合して IM	✓ 拮抗薬アチパメゾール (0.25 mg/kg, IM) ✓ 筋弛緩と鎮痛を必要とする短時間 処置に使用 ✓ 麻酔時間 短時間
神経ステロイド 系麻酔	アルファキサ ロン(A)+ジア ゼパム (D)	(A)12 mg/kg, IM + (D)3 mg/kg, IM	✓ アルファキサロンは抗コリン作動 薬(アトロピン 0.05 mg/kg) と混 合して IM ✓ ジアゼパムは混合せず IM ✓ 導入麻酔に使用
バルビツール系 麻酔薬	チオペンター ル	25-40 mg/kg, IV	✓ 鎮痛作用は乏しい ✓ (K)あるいは(K)+(X)で不動化した のち 10 分後に IV ✓ 投与後調節不可 ✓ 頻脈、呼吸抑制、血圧低下、脳圧上 昇 ✓ 麻酔時間 20-30 分(長時間の場合に は静脈を確保して分注する)
鎮静薬・鎮痛薬 の組み合わせ	メデトミジン (M)+ミダゾ ラム (M)+ブ トルファノー ル (B)	(M)0.04 mg/kg + (M) 0.4 mg/kg + (B) 0.4 mg/kg 混合して IM	✓ メデトミジン拮抗薬アチパメゾー ル (0.2 mg/kg, IM) ✓ (軽処置や導入麻酔として使用 ✓ 麻酔時間 短時間
鎮静薬・鎮痛薬 の組み合わせ	デクスメデト ミジン (D)+ ミダゾラム (M)+フェン タニル (F)	(D)0.1 mg/kg + (M) 1 mg/kg + (F) 0.001 mg/kg 混合して IM	✓ メデトミジン拮抗薬アチパメゾー ル (0.2 mg/kg, IM) ✓ 軽処置や導入麻酔として使用 ✓ 麻酔時間 短時間
吸入麻酔薬	イソフルラン	1-3%	✓ 導入および覚醒が早く、調節性に 優れる ✓ 呼吸抑制あり ✓ 血圧低下

吸入麻酔薬	セボフルラン	2-4%	✓ イソフルランよりも導入および覚醒が早い ✓ 調節性に優れる ✓ 呼吸抑制あり ✓ 血圧低下 ✓ 異臭がほとんどない
-------	--------	------	---

資料 2-12 マーモセットに使用できる鎮痛薬の例 [53]-[56] [58] [59]

分類	薬剤	用量	効果時間	投与経路	備考
非ステロイド性消炎鎮痛剤	アセトアミノフェン	5-10 mg/kg BID to QID	6 時間	経口	✓ 消化管障害のおそれ
非ステロイド性消炎鎮痛剤	アスピリン	5-10 mg/kg 4-6 時間ごと	6 時間	経口	✓ 消化管障害のおそれ
非ステロイド性消炎鎮痛剤	カルプロフェン	2-4 mg/kg SID or BID	12-24 時間	皮下注射 経口	✓ 消化管障害、肝障害のおそれ
非ステロイド性消炎鎮痛剤	ケトプロフェン	2 mg/kg	12-24 時間	筋注、 静注	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	メロキシカム	0.1-0.2 mg/kg 0.2 mg/kg, SID 0.1 mg/kg, BID	12-24 時間	経口、 皮下注射	✓ 消化管障害、嘔吐のおそれ
オピオイド	ブプレノルフィン	0.005-0.02 mg/kg BID to TID	8-12 時間	筋注、 皮下注射	✓ 重度の呼吸抑制のおそれ ✓ μ 受容体に作用 ✓ 拮抗薬ナロキソン (0.1 mg/kg, IM) ✓ 過敏なので低容量から確認
オピオイド	ブトルファノール	0.01-0.02 mg/kg BID to QID	3-4 時間	筋注、 皮下注射	✓ 重度の呼吸抑制のおそれ ✓ μ 受容体に拮抗、κ 受容体に作用 (ブプレノルフィンやモルヒネの作用に拮抗する)

オピオイド	レミフェンタニル	0.1-0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ IV 持続投与	持続投与中止 5-10 分後に作用が消失	静注	✓筋硬直・呼吸抑制・血圧低下・徐脈のおそれ ✓筋硬直に対しては、ベクロニウム臭化化合物等の筋弛緩剤を投与 ✓ベンゾジアゼピン系やバルビツール系の薬剤等との併用は相互に作用を増強させる可能性があり注意が必要 ✓ μ 受容体に作用
オピオイド	モルヒネ	1-2 mg/kg QID	4 時間	筋注、皮下注射	✓呼吸および消化管運動の抑制 ✓ μ 受容体に作用

資料 2-13 マーモセットの麻酔処置の例 [56][60]

いくつかの投与例を示す。また、ここに示した例では健康な個体を研究目的で麻酔することを前提としているが、高齢個体・罹患個体・疾患モデル個体に対しては更なる配慮が必要である。獣医師に相談しながら実施することが望ましい。また筋肉内投与の場合、マーモセットは体の大きさの割に投与量が多くなるため筋肉を損傷する可能性が高くなる。可能な限り細い注射針を用い、筋肉量の多い大腿四頭筋に複数の場所に投与することが望ましい。

処置が短時間で侵襲の少ない場合は、ケタミンやアルファキサロンを使用することが多い。ケタミンを単独で使用する際には、唾液過剰や徐脈を防止するため、抗コリン作動薬（アトロピンあるいはグリコピロレート）の前投与を行う。副作用を軽減し良好な筋弛緩を得るために、キシラジン等の鎮静薬をケタミンと併用することが多い。キシラジンを投与した場合は、拮抗薬であるアチパメゾールやヨヒンビンを処置終了時に投与する。また、アルファキサロン・メデトミジン・ブトルファノールの混合麻酔を用いることも多い。マカクザルと異なりマーモセットの場合、麻酔により体内酸素濃度が低下し低酸素血症を起こすことがある。記載したもので導入麻酔を行い、吸入麻酔薬のイソフルランやセボフルランを使用することが望ましい。イソフルランやセボフルランはいずれも鎮痛効果が弱いので、侵襲性のある処置を行う場合、適当な鎮痛薬を選択し持続投与することが望ましい。なお、チオペンタールなどのバルビツール系麻酔薬は、鎮痛作用が弱く、高用量では呼吸抑制や覚醒遅延がしばしば生じるため、単独で使用せず十分な経験を有したものが慎重に用いなければならない。

（麻酔例）

- 動物の大腿の筋肉に、アルファキサロン(4 mg/kg)・メデトミジン(0.05 mg/kg)・ブトルファノール(0.3 mg/kg)の組み合わせによって麻酔導入する。
- 導入麻酔が効き不動化されたら動物を手術台に移し、マスクまたは気管内チューブを介して吸入麻酔薬（イソフルランなら導入：2～4%、維持：1～3%）を吸入させる。吸入麻酔は気化器の維持を慎重に行うとともに、操作法を熟知した獣医師又は動物実験実施者が実施する。動物実験実施者の安全のため、周囲の吸入麻酔薬濃度が 2 ppm 以上にならないように注意する。長時間の手術の場合、鎮痛作用が切れるので、追加するか他の鎮痛薬を用いる。

資料 2-14 マーモセットを安楽死処置にすべきケース [33][61][62]

- a. 摂餌・摂水困難、自傷行動、呼吸障害、長期の外見異常（下痢・出血等）、急激な体重減少（数日間で 20%以上）、腫瘍サイズの著しい増大（体重の 10%以上）等で、人道的エンドポイントと判断された場合。
- b. 実験その他の理由で、苦痛や疼痛が続き、鎮痛薬等では取り除くことができない場合。
- c. 危険度の高い病原体を用いた感染実験や毒性実験等で、動物が重篤な苦痛やストレスを受け、人道的エンドポイントと判断された場合。
- d. 苦痛度の高い実験で、動物が重篤な苦痛やストレスを受け、人道的エンドポイントと判断された場合。
- e. 研究目的上、殺処理を必要とする妥当な理由があり、かつ代替法が現時点では存在しない場合（実験殺）。

一定以上の苦痛を生じる試験については、人道的エンドポイントの判断基準を設定し、機関の動物実験委員会において審査を受けておくべきである。判断基準は、実験動物管理者・動物実験責任者・動物実験実施者および獣医師を含め動物実験委員会で十分に協議して決めることが望ましい。動物実験責任者はあらかじめ実験内容や動物の受ける苦痛を予測し、それを実験計画書に記載しておき、考えられる項目からなり動物の状態を客観的に評価できるよう健康状態をスコア化するスコアシートを作成し、機関の動物実験委員会において審査を受けておくべきである。動物実験実施者や飼養者がそのスコアに基づき動物の状態を客観的に評価し、動物の状態が一定レベル以上の悪化を示した時点を終点として設定しておくことが望ましい。

資料 2-15 マーモセットの安楽死処置の方法例 [28][33][63]

マーモセットの安楽死処置はバルビツール系麻酔薬の過剰投与（チオペンタールナトリウムであれば 100 mg/kg 以上）後の心停止、あるいは深麻酔期（チオペンタールナトリウムであれば 45 mg/kg 以上）に疼痛反射の消失を確認後の放血致死によって行う。

チオペンタールナトリウム 100 mg/kg では、心停止等に至らないことがあるので、必要に応じて投与量を増やさなければならない。

チオペンタールナトリウムはまだマーモセットでの実施例が少ないので、動物の状態を十分にモニターしながら使用する。

資料 2-16 ウェルビーイングに関する目標 [11][36][64]–[68]

- a. 姿勢の保持や移動が可能な居住環境での飼養
- b. 年齢・性・個体ごとの条件に応じ、採食や探索、あるいは対象の操作といった行動が発現できる機会の確保
- c. 社会的関係の維持
- d. ヒトとの適切な関係の維持
- e. 痛みやストレスの軽減

資料 2-17 動物実験に関連する法規・指針等

分類	法規・指針	発行機関	発行/最終改定年
国内法	動物の愛護および管理に関する法律（動物愛護管理法）	議員立法 環境省	1973 年 /2012 年
動物愛護管理法 に基づく 基準・指針	実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準	環境省	2006 年 /2013 年
	動物の殺処分方法に関する指針	環境省	1995 年 /2007 年
動物実験の実施 に関する 国内指針	研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針	文部科学省	2006 年
	厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	厚生労働省	2006 年 /2015 年
	農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針	農林水産省	2006 年
	動物実験の適正な実施に向けたガイドライン	日本学術会議	2006 年

資料 2-18 苦痛のカテゴリー [69]

カテゴリー	処置例
A 個体を用いない実験	✓ 生化学的研究 ✓ 微生物学的研究 ✓ 細胞培養 ✓ 剖検により得られた組織を用いた研究
B ほとんど、あるいはまったく不快感を与えないと思われる実験	✓ ごく短時間（1 分以内）、個体を保定すること ✓ 四肢および頭部を固定しない実験用ケージに短時間（2～3 時間以内）拘束すること ✓ あまり有害でない物質の投与あるいは少量採血等の簡単な処置 ✓ 十分な麻酔により意識のない個体を用いた実験で、処置後に不快感を伴わないこと ✓ 飼料や水分を短時間与えないこと・適切な処置により安楽殺処分すること ✓ 重篤な症状を伴わない非致死的（感染）動物実験
C 軽度のストレスまたは痛み（短時間持続するもの）を伴うと思われる実験	✓ 個体をモンキーチェアなどの器具に数時間保定拘束すること ✓ 麻酔状態で血管を露出させたり、カテーテルを長時間挿入したりする ✓ 麻酔状態における外科的処置で、処置後に軽度の不快感を伴うこと ✓ 苦痛を伴うが、それから逃れられる刺激 ✓ 重篤な症状を伴う非致死的（感染）動物実験

D 回避できない重度のストレスまたは痛み（長時間持続するもの）を伴うと思われる実験	✓ 行動学的実験において、故意にストレスを加えること ✓ 麻酔下における外科的処置で、処置後に著しい不快感が持続するもの ✓ 苦痛を伴う刺激を与える実験で、個体がその刺激から逃れられない場合 ✓ 数時間を超えて個体をモンキーチェアなどの器具に保定拘束すること ✓ 実験的に母子分離をおこなうこと、また感覚遮断をおこなうこと ✓ 攻撃的な行動をとらせ、自分自身あるいは同種他個体を損傷させること ✓ 麻酔薬を使用しないで痛みを与えること ✓ 個体が耐えることができる最大に近い痛みを与えること（激しい苦痛の表情を示す場合） ✓ 重篤な症状を伴う致死的（感染）動物実験
E 無麻酔下の動物を用いて、耐えうる限界に近い、またはそれ以上の痛みを与えると思われる実験	✓ 手術する際に麻酔薬を使わず、単にサル類を動かなくすることを目的として筋弛緩薬あるいは麻痺性薬剤、例えばサクシニルコリンあるいはその他のクラーレ様作用を持つ薬剤を使うこと ✓ 麻酔していない個体に重度の火傷や外傷をひきおこすこと。 ✓ 避けることのできない重度のストレスを与えること。与えて殺すこと ✓ 耐えうる限界に近い痛みや重度のストレスを与えることにより、精神病のような行動を起こさせること

資料 2-19 緊急対応マニュアル作成に際し考慮すべき事項

- a. 飼養しているマーモセットの保護・逸走防止と事故防止。（遺伝子改変動物や感染性の動物の扱い）
- b. 動物の飼料・飲水などの備蓄（確保）
- c. 停電やガス停止時の対応（非常用電源の確保）
- d. 二次災害の発生のおそれのある研究機器や危険物の適正な管理

資料 2-20 マーモセットの給餌制限や給水制限に関する注意事項 [13][70][71][72]

マーモセットを用いた神経科学研究や行動研究では、認知課題をやらせるために、しばしば摂餌量や摂水量を制限する方法が用いられる。制限が厳しかったり、期間が長かったりすると、マーモセットの成長や健康に甚大な問題を引き起こすことがある。以下の点に十分配慮し、動物実験委員会で審査すべきである。

- a. すべての実験で必ずしも摂餌量や摂水量を制限する必要はない。代替法の有無を検討する。非常に嗜好性の高い報酬を用いることも有用である。
- b. 摂餌量や摂水量を制限する場合においては、実験前に個々のマーモセットの餌や水に対する嗜好性を調べたり、通常の摂餌量や摂水量を調べたりして、個性に合わせた個別のプロトコルを作成する。
- c. 多くの場合、極端に摂餌量や摂水量を減らすのではなく、餌や水を得られる時間が限られていることをマーモセットに認識させることにより、行動を制御できる。
- d. 万一、1日あたりの餌や水の必要量を満たせなかった場合、健康を維持するために、必要に応じて果実や野菜等を与える。

- e. 実験期間中は、日々の体重と健康をチェックする。安定した体重であることが健康チェックの重要な指標である（若い個体では成長分の体重増加が必要である）。
- f. マーモセットは小型霊長類であり、摂餌量や摂水量の制限が急激な体調の悪化を招きやすい。可能な限り、制限を加えない方法を検討すべきである。

-
- [1] Power, M. L.; Koutsos, L. Chapter 4: In *The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research*; Marini, R.; Wachtman, L.; Tardif, S.; Mansfield, K.; Fox, J., Eds.; Academic Press. (2019) DOI:/10.1016/B978-0-12-811829-0.00004-2
 - [2] Power, M. L. Digestive function, energy, intake and the response to dietary gum in captive callitrichids. University of California at Barkeley [Doctorial dissertation] (1991)
 - [3] *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; 8th, Ed.* National Academies Press. (2011) DOI:10.17226/12910
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
 - [4] Suchi, S.; Rothe, H. The influence of abiotic factors on the onset and cessation of activity of semi-free *Callithrix jacchus*. *Am J Primatol* 47 (3), 241(1999) DOI:10.1002/(SICI)1098-2345(1999)47:3<241::AID-AJP6>3.0.CO;2-B
 - [5] Schardt, U.; Wilhelm, I.; Erkert, H. G. Splitting of the circadian activity rhythm in common marmosets (*Callithrix j. jacchus* Primates). *Experientia* 45 (11-12), 1112(1989) DOI:10.1007/BF01950173
 - [6] Layne-Colon, D.; Goodroe, A.; Burns, M. *The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research*; Marini, R.; Wachtman, L.; Tardif, S.; Mansfield, K.; Fox, J., Eds.; Academic Press. (2019) DOI:/10.1016/B978-0-12-811829-0.00005-4
 - [7] Duarte, M. H.; Vecchi, M. A.; Hirsch, A.; Young, R. J. Noisy human neighbours affect where urban monkeys live. *Biol Lett* 7 (6), 840(2011) DOI:10.1098/rsbl.2011.0529
 - [8] Heffner, R. S. Primate hearing from a mammalian perspective. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281 (1), 1111(2004) DOI:10.1002/ar.a.20117
 - [9] Clough, G. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biol Rev Camb Philos Soc* 57 (Pt 3), 487(1982) DOI:10.1111/j.1469-185x.1982.tb00705.x
 - [10] Buchanan-Smith, H. M. Marmosets and Tamarins; In *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, 8th edition*; Kirkwood, R. H. J., Ed.; Wiley-blackwell. (2010) DOI:10.1002/9781444318777.ch36
 - [11] Jennings, M.; Prescott, M. J.; Members of the Joint Working Group on Refinement. Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates: Ninth report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim* 43(Suppl 1) (2009) DOI:10.1258/la.2008.007143
 - [12] Susanne, R.; Ann-Kathrin, O. Husbandry and Management of New World Species: Marmosets and Tamarins. *The Laboratory Primate*, 145(2005) DOI:10.1016/B978-012080261-6/50010-6
 - [13] *Nutrient Requirements of Nonhuman Primates, Second Revised Edition*, The National Academies Press. (2003)
<https://www.nap.edu/read/9826/chapter/1>
 - [14] Wirth, H.; Buselmaier, W. Long-term experiments with a newly-developed standardized diet for the New World primates *Callithrix jacchus jacchus* and *Callithrix jacchus penicillata* (marmosets). *Lab Anim* 16 (2), 175(1982) DOI:10.1258/002367782781110214
 - [15] Heger, W.; Merker, H.-J.; Neubert, D. Low light intensity decreases the fertility of *Callithrix jacchus*. *XIth. Congress of the International Primatological Society*, ABSTRACTS S42:

- Posters No. 48; p 260., (1986)
https://www.researchgate.net/publication/200152580_Low_light_intensity_decreases_the_fertility_of_Callithrix_jacchus
- [16] Buchanan-Smith, H. M.; Badihi, I. The psychology of control: Effects of control over supplementary light on welfare of marmosets. *Appl Anim Behav Sci* 137 (3), 166(2012) DOI:10.1016/j.applanim.2011.07.002
 - [17] Wissman, M. A. Husbandry and Medical Care of Callitrichids. *J Exotic Pet Med* 23 (4), 347(2014) DOI:10.1053/j.jepm.2014.07.014
 - [18] Bakker, J.; Ouwerling, B.; Heidt, P. J.; Kondova, I.; Langermans, J. A. Advantages and Risks of Husbandry and Housing Changes to Improve Animal Wellbeing in a Breeding Colony of Common Marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 54 (3), 273(2015) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460939/>
 - [19] Power, M. L.; Toddes, B.; Koutsos, L. Nutrient Requirements and Dietary Husbandry Principles for Captive Nonhuman Primates; In *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition)*; Abee, C. R.; Mansfield, K.; Tardif, S.; Morris, T., Eds.; Academic Press. (2012) DOI:10.1016/B978-0-12-381365-7.00010-8
 - [20] Olson, E. J.; Shaw, G. C.; Hutchinson, E. K.; Schultz-Darken, N.; Bolton, I. D.; Parker, J. B.; Morrison, J. M.; Baxter, V. K.; Pate, K. A.; Mankowski, J. L. et al. Bone Disease in the Common Marmoset: Radiographic and Histological Findings. *Vet Pathol* 52 (5), 883(2015) DOI:10.1177/0300985815589354
 - [21] Adams, J. S.; Chen, H.; Chun, R.; Gacad, M. A.; Encinas, C.; Ren, S.; Nguyen, L.; Wu, S.; Hewison, M.; Barsony, J. Response element binding proteins and intracellular vitamin D binding proteins: novel regulators of vitamin D trafficking, action and metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90 (1-5), 461(2004) DOI:10.1016/j.jsbmb.2004.03.016
 - [22] Chen, H.; Hewison, M.; Adams, J. S. Functional characterization of heterogeneous nuclear ribonuclear protein C1/C2 in vitamin D resistance: a novel response element-binding protein. *J Biol Chem* 281 (51), 39114(2006) DOI:10.1074/jbc.M608006200
 - [23] Hatt, J. M.; Sainsbury, A. W. Unusual case of metabolic bone disease in a common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Vet Rec* 143 (3), 78(1998) DOI:10.1136/vr.143.3.78
 - [24] Potkay, S. Diseases of the Callitrichidae: a review. *J Med Primatol* 21 (4), 189(1992) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527793/>
 - [25] Shinki, T.; Shiina, Y.; Takahashi, N.; Tanioka, Y.; Koizumi, H.; Suda, T. Extremely high circulating levels of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in the marmoset, a new world monkey. *Biochem Biophys Res Commun* 114 (2), 452(1983) DOI:10.1016/0006-291x(83)90801-x
 - [26] Suda, T.; Takahashi, N.; Shinki, T.; Yamaguchi, A.; Tanioka, Y. The common marmoset as an animal model for vitamin D-dependent rickets, type II. *Adv Exp Med Biol* 196, 423(1986) DOI:10.1007/978-1-4684-5101-6_28
 - [27] Yamaguchi, A.; Kohno, Y.; Yamazaki, T.; Takahashi, N.; Shinki, T.; Horiuchi, N.; Suda, T.; Koizumi, H.; Tanioka, Y.; Yoshiki, S. Bone in the marmoset: A resemblance to vitamin D-dependent rickets, type II. *Calcified Tissue International* 39 (1), 22(1986) DOI:10.1007/BF02555736
 - [28] Poole T. Marmosets and Tamarins; In *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, 7th edition*; Poole T, Ed.; Wiley-blackwell. (1999)
 - [29] Dettling, A. C.; Feldon, J.; Pryce, C. R. Repeated parental deprivation in the infant common marmoset (*Callithrix jacchus*, primates) and analysis of its effects on early development. *Biol Psychiatry* 52 (11), 1037(2002) DOI:10.1016/s0006-3223(02)01460-9

- [30] Dettling, A. C.; Feldon, J.; Pryce, C. R. Early deprivation and behavioral and physiological responses to social separation/novelty in the marmoset. *Pharmacol Biochem Behav* 73 (1), 259(2002) DOI:10.1016/s0091-3057(02)00785-2
- [31] Pryce, C. R.; Dettling, A. C.; Spengler, M.; Schnell, C. R.; Feldon, J. Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring. *Biol Psychiatry* 56 (2), 72(2004) DOI:10.1016/j.biopsych.2004.05.002
- [32] Dettling, A. C.; Schnell, C. R.; Maier, C.; Feldon, J.; Pryce, C. R. Behavioral and physiological effects of an infant-neglect manipulation in a bi-parental, twinning primate: Impact is dependent on familial factors. *Psychoneuroendocrinology* 32 (4), 331(2007) DOI:10.1016/j.psyneuen.2007.01.005
- [33] Rennie, A. E.; Buchanan-Smith, H. M. Refinement of the use of non-human primates in scientific research. Part II: Housing, husbandry and acquisition. *Animal Welfare* 15, 215(2006) https://www.researchgate.net/publication/228670741_Refinement_of_the_use_of_non-human_primates_in_scientific_research_Part_II_Housing_husbandry_and_acquisition
- [34] R.A.ハインド著, 桑原万寿太郎/平井久監訳 「行動生物学--ヒトの社会行動の基礎」 上・下 講談社. (1977)
- [35] Ash, H.; Buchanan-Smith, H. M. The long-term impact of infant rearing background on the affective state of adult common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Appl Anim Behav Sci* 174, 128(2016) DOI:10.1016/j.applanim.2015.10.009
- [36] NC3Rs guidelines: Non-human primate accommodation, care and use. (2017) <https://www.nc3rs.org.uk/non-human-primate-accommodation-care-and-use>
- [37] Snowdon CT, S. A. Psychological well-being of captive primates: General considerations and examples from callitrichids; In *Housing, Care and Psychological Well-Being of Captive and Laboratory Primates*; Segal, E. F., Ed.; William Andrew. (1989)
- [38] Tardif, S. D.; Richter, C. B.; Carson, R. L. Effects of sibling-rearing experience on future reproductive success in two species of callitrichidae. *Am J Primatol* 6 (4), 377(1984) DOI:10.1002/ajp.1350060408
- [39] Summers, P.; Wennink, C.; Hodges, K. Cloprostenol-induced luteolysis in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *J Reprod Fertil* 73, 133(1985) DOI:10.1530/jrf.0.0730133
- [40] Mustoe, A. C.; Jensen, H. A.; French, J. A. Describing ovarian cycles, pregnancy characteristics, and the use of contraception in female white-faced marmosets, *Callithrix geoffroyi*. *Am J Primatol* 74 (11), 1044(2012) DOI:10.1002/ajp.22058
- [41] Nievergelt, C.; Pryce, C. R. Monitoring and controlling reproduction in captive common marmosets on the basis of urinary oestrogen metabolites. *Lab Anim* 30 (2), 162(1996) DOI:10.1258/002367796780865781
- [42] Elmore, D.; Eberle, R. Monkey B virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*). *Comp Med* 58 (1), 11(2008) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703160/>
- [43] Via, L. E.; Weiner, D. M.; Schimel, D.; Lin, P. L.; Dayao, E.; Tankersley, S. L.; Cai, Y.; Coleman, M. T.; Tomko, J.; Paripati, P. et al. Differential Virulence and Disease Progression following Mycobacterium tuberculosis Complex Infection of the Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). *Infect Immun* 81 (8), 2909(2013) DOI:10.1128/iai.00632-13
- [44] Cadena, A. M.; Klein, E. C.; White, A. G.; Tomko, J. A.; Chedrick, C. L.; Reed, D. S.; Via, L. E.; Lin, P. L.; Flynn, J. L. Very Low Doses of Mycobacterium tuberculosis Yield Diverse Host Outcomes in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*). *Comp Med* 66 (5), 412(2016) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073067/>

- [45] Michel, A. L.; Huchzermeyer, H. F. The zoonotic importance of *Mycobacterium tuberculosis*: transmission from human to monkey. *J S Afr Vet Assoc* 69 (2), 64(1998)
DOI:10.4102/jsava.v69i2.819
- [46] Levy, B. M.; Mirkovic, R. R. An epizootic of measles in a marmoset colony. *Lab Anim Sci* 21 (1), 33(1971)
- [47] Casagrande, R. A.; Pannuti, C. S.; Kanamura, C.; Freire, W. S.; Grespan, A.; Matushima, E. R. Fatal *Human herpesvirus 1* (HHV-1) infection in captive marmosets (*Callithrix jacchus* and *Callithrix penicillata*) in Brazil: clinical and pathological characterization. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34, 1109(2014) DOI:/10.1590/S0100-736X2014001100013
- [48] Imura, K.; Chambers, J. K.; Uchida, K.; Nomura, S.; Suzuki, S.; Nakayama, H.; Miwa, Y. Herpes simplex virus type 1 infection in two pet marmosets in Japan. *J Vet Med Sci* 76 (12), 1667(2014) DOI:10.1292/jvms.14-0374
- [49] Huemer, H. P.; Larcher, C.; Czedik-Eysenberg, T.; Nowotny, N.; Reifinger, M. Fatal infection of a pet monkey with *Human herpesvirus 1*. *Emerg Infect Dis* 8 (6), 639(2002)
DOI:10.3201/eid0806.010341
- [50] Matz-Rensing, K.; Jentsch, K. D.; Rensing, S.; Langenhuyzen, S.; Verschoor, E.; Niphuis, H.; Kaup, F. J. Fatal Herpes simplex infection in a group of common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Vet Pathol* 40 (4), 405(2003) DOI:10.1354/vp.40-4-405
- [51] Flecknell, P. *Laboratory Animal Anaesthesia (Fourth Edition)*; Flecknell, P., Ed.; Academic Press. (2016)
- [52] *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition)*; Fish, R. E.; Brown, M. J.; Danneman, P. J.; Karas, A. Z., Eds.; Academic Press. (2008) DOI:/10.1016/B978-012373898-1.50005-X
- [53] Jepson, L. *Exotic Animal Medicine: A Quick Reference Guide second edition*; Saunders. (2016)
- [54] Formulary of Anesthetics and Analgesics for Laboratory Animals, Johns Hopkins Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). (2016)
<https://researchanimalresources.jhu.edu/wp-content/uploads/2017/11/JHU-ACUC-FORMULARY-11-6-2016-CG.pdf>.
- [55] Lee, R.; Doane C. J. APV Primate Formulary. Association of Primate Veterinarians. (2003)
- [56] Marini, R. P.; Haupt, J. Anesthesia and Select Surgical Procedures; In *The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research*; Marini, R.; Wachtman, L.; Tardif, S.; Mansfield, K.; Fox, J., Eds.; Academic Press. (2019) DOI:/10.1016/B978-0-12-811829-0.00011-X
- [57] Zeng, H. H.; Huang, J. F.; Chen, M.; Wen, Y. Q.; Shen, Z. M.; Poo, M. M. Local homogeneity of tonotopic organization in the primary auditory cortex of marmosets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116 (8), 3239(2019) DOI:10.1073/pnas.1816653116
- [58] Valverde Salzmann, M. F.; Bartels, A.; Logothetis, N. K.; Schuz, A. Color blobs in cortical areas V1 and V2 of the new world monkey *Callithrix jacchus*, revealed by non-differential optical imaging. *J Neurosci* 32 (23), 7881(2012) DOI:10.1523/JNEUROSCI.4832-11.2012
- [59] Abe, H.; Tani, T.; Mashiko, H.; Kitamura, N.; Hayami, T.; Watanabe, S.; Sakai, K.; Suzuki, W.; Mizukami, H.; Watakabe, A. et al. Axonal Projections From the Middle Temporal Area in the Common Marmoset. *Front Neuroanat* 12, 89(2018) DOI:10.3389/fnana.2018.00089
- [60] Konoike, N.; Miwa, M.; Ishigami, A.; Nakamura, K. Hypoxemia after single-shot anesthesia in common marmosets. *J Med Primatol* 46 (3), 70(2017) DOI:10.1111/jmp.12262
- [61] Association of Primate Veterinarians' Humane Endpoint Guidelines for Nonhuman Primates in Biomedical Research. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 59 (1), 6(2020)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978579/>
- [62] Tardif, S. D.; Coleman, K.; Hobbs, T. R.; Lutz, C. IACUC review of nonhuman primate research. *ILAR J* 54 (2), 234(2013) DOI:10.1093/ilar/ilt040
 - [63] McCann, C.; Buchanan-Smith H. M.; Jones-Engel L.; Farmer K. H.; Prescott M. J.; Fitch-Snyder H.; Taylor S. IPS International guidelines for the acquisition, care and breeding of nonhuman primates, 2nd edition. International Primatological Society. (2007)
http://www.internationalprimatologicalsociety.org/docs/ips_international_guidelines_for_the_acquisition_care_and_breeding_of_nonhuman_primates_second_edition_2007.pdf.
 - [64] Schultz-Darken, N.; Ace, L.; Ash, H. Behavior and Behavioral Management; In *The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research*; Marini, R.; Wachtman, L.; Tardif, S.; Mansfield, K.; Fox, J., Eds.; Academic Press. (2019) DOI:10.1016/B978-0-12-811829-0.00007-8
 - [65] Badihi I, M. K., Buchanan-Smith HM: The effect of complexity, choice, and control on the behavior and the welfare of captive common marmosets (*Callithrix jacchus*). University of Stirling. [Doctorial dissertation] (2006)
<https://dspace.stir.ac.uk/bitstream/1893/120/1/Badihi%20PhD.pdf>.
 - [66] Kelley, S. T.; Crockett, C. M. Laboratory Housing of Nonhuman Primates; In *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition)*; Abee, C. R.; Mansfield, K.; Tardif, S.; Morris, T., Eds.; Academic Press. (2012) DOI:10.1016/B978-0-12-381365-7.00009-1
 - [67] Buchanan-Smith, H. M. Environmental enrichment for primates in laboratories. *Adv Sci Res* 5 (1), 41(2011) DOI:10.5194/asr-5-41-2010
 - [68] Schapiro, S. J. *Handbook of Primate Behavioural Management*. CRC Press. (2017)
 - [69] Consensus Recommendation on Effective Institutional Animal Care and Use Committees Species. *Lab Anim Sci*. Special Issue:11-13, (1987)
<https://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/kokudou/rinri/category2.html>
 - [70] Winn, C. B.; Issa, E. B.; Curcillo, C. P.; Townes, C. A.; Burns, M. A.; Patterson, M. M. Daily Water Intake by Common Marmosets (*Callithrix jacchus*) and Recommendations Regarding Fluid Regulation. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58 (1), 16(2019) DOI:10.30802/AALAS-JAALAS-18-000046
 - [71] Association of Primate Veterinarians Food Restriction Guidelines for Nonhuman Primates in Biomedical Research. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58 (2), 255 (2019)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433364/>
 - [72] Association of Primate Veterinarians. Guidelines for Use of Fluid Regulation for Nonhuman Primates in Biomedical Research. (2014)
<https://www.primatevets.org/guidance-documents>
-

謝辞

本ガイドラインの策定にあたっては、委員会から依頼をさせていただいた有識者の方々や、研究者のコミュニティの多くの研究者から意見をいただきました。忌憚ないご意見に基づき、建設的な議論ができたことに感謝致します。また、日本神経科学学会事務局にも多大な支援をいただいたことに感謝致します。

神経科学分野における霊長類を対象とする
実験ガイドラインの策定に関する専門委員会

委員名簿

池田 和仁	大日本住友製薬株式会社
伊佐 正	京都大学
磯田 昌岐	自然科学研究機構 生理学研究所
井上 貴史	実験動物中央研究所
宇賀 貴紀	山梨大学
大塚 稔久	山梨大学
岡部 繁男	東京大学
黒田 公美	理化学研究所 脳神経科学研究センター
佐々木 えりか	実験動物中央研究所
竹村 文	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
中村 克樹	京都大学
丸山 めぐみ	自然科学研究機構 生理学研究所
三輪 美樹	京都大学

意見を聴取した有識者

浦野 徹	自然科学研究機構 生理学研究所
鍵山 直子	実験動物中央研究所
塩谷 恭子	国立循環器病研究センター
橋本 道子	アステラス製薬株式会社
板東 武彦	動物実験関係者連絡協議会