

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国内外の動向調査および開発に向けた 基礎情報の取得に資する研究

令和 4 年度 分担研究年度終了報告書

非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国際動向調査

研究分担者 足利太可雄

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

研究要旨

安定的な医薬品開発には、供給不足となっている非ヒト霊長類(NHP)の使用数の削減、他の代替動物への置換、および *in vitro/in silico* 試験法（動物実験代替法）の開発が重要である。そこでこうした動物実験代替法等の取り組みについて、国際的な動向調査を検討した。具体的に本年度は、調査委託のための準備を行い、調査委託先を決定した。またアメリカ第 62 回 SOT (Society of Toxicology) 年次総会に参加し、関連演題の調査を行った。その結果、NHP 関連演題の多くが使用数の削減(Reduction)や他の代替動物への置換あるいは倫理面からの実験条件の改良(Refinement)であることが明らかとなった。

A. 研究目的

非ヒト霊長類(NHP)は、医薬品開発における有効性、安全性等の評価のための非臨床試験において重要な役割を果たしているが、現在世界的に NHP の供給不足と価格高騰が生じているため、NHP の安定的な供給を確保するための手段を検討するとともに、NHP の使用数の削減、他の代替動物への置換および苦痛の軽減、さらに *in vitro/in silico* 試験法の開発が必要である。そこでこうした動物実験代替法等の取り組みについて、国際的な動向を把握することを目的とした。

2023 年 3 月 19 日－23 日に開催された第 62 回 SOT (Society of Toxicology) 年次総会に参加し、要旨集から関連する発表を収集し、整理した。具体的には、SOT のアプリより、発表の abstract において NHP (Non-human primates)を検索し、ヒットした演題について、演題番号、筆頭発表者の国籍、所属機関、および発表内容をまとめた。

（倫理面への配慮）
特になし。

C. 研究結果

1. 調査委託先の選定

調査実施内容は、NHP を用いる動物実験について、使用数の削減、他の代替動物への置換および *in vitro/in silico* 試験による代替法が検討されており、こうした検討に関係する文献を収集し、動向を整理することとした。調査対象として以下の機関を定めた。

•ICCVAM (The Interagency Coordinating

B. 研究方法

1. 調査委託先の選定

NHP を用いた動物実験に関する代替法開発に関する調査を委託するにあたり、調査内容、調査対象、調査項目などを定めた。

2. アメリカ毒科学会(SOT)における関連演題調査

Committee on the Validation of Alternative Methods)

- EURL ECVAM (EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing)
- FDA (U.S. Food and Drug Ministration)
- NIH (National Institute of Health)
- EMA (European Medicines Agency)
- 日本実験動物学会
- 日本毒性学会
- SOT (American Society of Toxicology)
- AAPS (The American Association of Pharmaceutical Scientists)

•EUROTOX (European Society of Toxicology) 調査項目は以下のように定めた。

- ・医薬品開発における非ヒト霊長類 (NHP) を用いる動物実験の現状
- ・欧米の医薬品開発の規制に関する非ヒト霊長類を用いる動物実験代替法の動向
- ・上記のうち特に使用動物数の削減や繁殖が比較的容易な種への置き換えの検討状況

以上の委託使用に基づき、委託機関を選定した。

2. アメリカ毒科学会(SOT)における関連演題調査

表1に、SOTにおけるNHP関連演題の概要を整理した。全演題の要旨に関して“NHP”で検索したところ、19題がヒットした。登録された要旨の数は約2460題であることから、NHPに関連する発表は多くはないと考えられた。筆頭発表者の所属国はアメリカがほとんどであった(19題中14題)が、中国、カナダ、イギリスも散見された。

また筆頭発表者の所属は企業がほとんどだった(19題中16題)が、FDA、大学も散見された。

ヒットした19題中、11題が動物実験代替法関連と考えられ、残り8題はNHPを

用いた毒性研究と考えられた。

D. 考察

代替法関連演題と考えられる11題の内訳は以下のものであった。9題がRefinement(ウサギやミニブタへの置換、拘束条件の改良など)であった。3題がReduction(対象群の削減や転用などによる使用動物数の削減)であった。1題は上記2点両方の要素を含んでいた。またReplacement(動物を使用しないin vitroまたはin silico試験への置換)の発表はなかった。以上より、FDAや製薬企業のグループ、個別企業などが、NHPの供給不足に対応していることが伺え、それらはウサギやミニブタへの置換や、苦痛の軽減、試験デザインの工夫による動物数の削減であった。一方、NHPで検索した限りにおいて、in vitroおよびin silico研究は見当たらなかった。今回のSOTにおいても、in vitroおよびin silicoアプローチによる動物実験代替法の関連演題は数多く見られており、直接NHPを用いる動物実験に言及していないだけと考えられた。

E. 結論

NHPを用いた動物実験に関する動物実験代替法開発に関する調査委託先を決定した。アメリカ第62回SOT(Society of Toxicology)年次総会に参加し、関連演題の調査を行った。その結果、NHP関連演題の多くが使用数の削減や他の代替動物への置換あるいは倫理面からの実験条件の改良であることが明らかとなった。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

該当なし

F.2 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1 第 62 回 SOT (Society of Toxicology) 年次総会における NHP 関連演題

演題番号	所属国	所属機関	概要	代替法との関係性
1164	USA	企業(CRO)	ウサギは、胚・胎児発生研究とワクチン開発以外に、医薬品開発に何に使用できるか?ウサギは成熟が遅いため、幼若動物の研究での使用は NHP に匹敵する。	○ Refinement
1165	USA	FDA	医薬品開発のための代替の非げっ歯類種としてのウサギの使用に関する規制の展望 Covid-19 の流行はNHPの供給破壊をもたらした。一般毒性評価におけるウサギの使用について考える。	○ Refinement
3053	USA	製薬企業多数	非臨床医薬品開発のためのミニプタの使用における課題と機会 NHP供給不足を背景とした、非げっ歯類としてのミニプタの非臨床試験における使用の課題について整理	○ Refinement
3114	China	不明	ミニプタの皮膚組織病理学的構造の比較 非げっ歯類の非臨床試験として、ミニプタはイヌやNHPに劣るものの、生理学的特徴から皮膚の使用が注目される。	○ Refinement
3115	China	企業	安全性薬理学および一般的な毒物学研究で観察された bama ミニプタにおける一般的な不整脈の発生率 ミニプタの皮膚組織病理学的構造の比較 非げっ歯類の非臨床試験として、ミニプタはイヌやNHPに劣るものの、生理学的特徴から不整脈研究が注目される。	○ Refinement
3121	Canada	企業(CRO)	前臨床吸入研究における非げっ歯類拘束の改良 イヌとNHPの吸入試験における拘束条件の改良	○ Refinement
3157	USA	企業と大学	NHPにおけるQTc評価の感度に対する異なる心拍数補正方法の影響の比較 心毒性評価	×
3158	USA	企業と大学	NHPにおけるQTc評価の感度に対する異なる心拍数補正方法の影響の比較 (3157との関連演題)	×
3719	USA	企業	前臨床バイオマーカー分析用の sc5b-9 商用キットの検証 NHPの血清使用	×
3720	USA	企業	NHP T 細胞におけるフローサイトメトリー phospho-stat5 アッセイの開発 NHP末梢血を用いた免疫毒性試験の開発	×
3848	USA	企業	NHPで2つの拘束法を使用して収集された毒物学評価基礎データの比較 NHPのストレス軽減を目的として、拘束法による基礎データの取得を行った。	○ Refinement
3861	USA	企業	アデノウイルスベクターを利用した遺伝子治療: 共通の課題を特徴付け、改良の機会を特定するためのレビュー 遺伝子治療におけるアデノウイルスの安全性評価はNHPが必要だが、数の削減と改良の可能性がある。	○ Refinement and Reduction
3862	USA	企業	毒性試験における動物数を減らすための戦略: 齧歯類と大型動物研究の比較アプローチ コントロールのデザインの工夫などにより、NHPの数を減らせるのでは?	○ Reduction
3906	USA	企業	レトロスペクティブ分析による毒物学研究における非齧歯類予備動物の使用実態 社内におけるイヌとNHPの動物実験における予備動物の実態調査と、削減・転用の可能性考察	○ Reduction
4028	Canada	企業	ビーグル犬におけるMRIを使用したリアルタイムの実質内投与 イヌを用いた試験法の開発	×
4065	USA	企業	NHPの全血と PBMC によるサイトカイン放出アッセイの比較 末梢血あるいはPBMCを用いたサイトカイン放出アッセイはin vitroの免疫毒性試験として注目されている。NHPの血液を用いて検討した。	○ Refinement
4436	USA	企業	遺伝子治療研究を受けているプレスクリーニングされたNHPにおけるAAV NAb抗体のセロコンバージョン	×
4584	UK	企業	NHPを用いた吸入曝露試験に使用するマスクの設計	×
5053	USA	大学	AAV遺伝子治療におけるラット、サル、マウスの違い	×