

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究

令和5年度 分担研究報告書

関連団体における供給状況及び対応の実態調査に関する研究

研究分担者 平林容子

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長

研究協力者 小島 肇

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター安全性予測評価部

研究要旨

世界的に NHP の需要が逼迫し、入手困難かつ価格高騰から、開発研究の進捗に支障をきたしている事態への対応の一環として、先行研究で収集した国内関連施設に対する NHP の動物実験代替法に関する動向調査および開発に向けた基礎情報を元に、NHP の代替となる *in vitro* 試験や *in silico* の研究を実施しているとの回答を得た対象者への NHP を用いない動物実験代替法に関する追加のアンケートを実施した。

アンケート調査により、非臨床安全性評価においても利用可能な動物個体を用いない様々な代替法が考案されつつある一端が垣間見られた。一方、現状としては *in vitro* や *in silico* への代替には限界があり、個体評価は不可欠である。必要な動物試験が実施可能な体制の維持強化についても有効な対策が望まれる。

A. 研究目的

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類 (NHP: non-human primates) は、医薬品開発における有効性、安全性等の評価において重要な役割を果たしている。特に標的特異性の高いバイオ医薬品や新規モダリティの開発には、NHP を用いた安全性試験が必須とされている。

国内に必要な NHP の多くは海外からの輸入に依存しているが、パンデミック以降、ワクチン等の開発における NHP の需

要が増すとともに、これまで主要な輸出国であった中国が輸出を停止したこと等により、現在、世界的に NHP の供給不足と価格高騰が生じている。今後も、バイオ医薬品の世界的な開発ペースの加速化に伴い、NHP の需要は引き続き高止まりすると予測されることから、我が国での医薬品の開発・承認に支障が生じないよう喫緊の対応が必要である。

本課題への対応として、まず国内における不足の実態調査や海外の需給に関す

る調査については、別途研究班でまとめられている。また、先行研究「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(22CA2036)」(代表:足利太可雄 令和4年4月~令和5年11月)で、国内関連施設に対して、NHPの動物実験代替法に関する動向調査および開発に向けた基礎情報の収集を行った。本研究では、その成果を基に、製薬企業や医薬品開発業務受託機関(CRO: Contract Research Organization)におけるNHPの需給ギャップへの今後の対処方針に資する調査研究を行うことを目的としている。

B. 研究方法

本年度は、先行研究で行った日本製薬工業協会及び一般社団法人日本安全性試験受託研究機関協議会に加え、独立行政法人医薬品医療機器総合機構および日本実験動物学会の代表者へのアンケート調査結果を基に、NHPを用いない動物実験代替法に関する追加のアンケートを実施した。

(倫理面への配慮)
特になし。

C. 研究結果

先行研究でNHPを用いない動物実験代替法に関するアンケート調査に回答のあった76件のうち、NHPの代替となる*in vitro*試験や*in silico*の研究を実施しているとの回答のあった15件(産7、学6、官2)に対し、その実施内容についてより具体的な情報を収集することが有用と考えた。そこで、設問内容を検討し、追加のアンケート調査を実施したところ、5件(産3、学1、官1)の回答が得られた。回答数が少ないため、特段の解析はしなかった。

設問とその回答は以下の通りであった。

設問1 研究内容をご教示ください

安全性研究全般、代替試験法開発(生体模倣システム(MPS)、ゼブラフィッシュの利用やQSAR、など)、安全性薬理評価(特に心毒性・中枢毒性)、消化管吸収率予測

設問2 ご発表歴(学会発表または論文)がございましたら、お教えください。

学会発表

日本安全性薬理学会、日本毒性学会、実験動物代替法学会、国際安全性薬理学会、World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences、MPS World Summit

誌上発表

Regenerative Medicine 誌、雑誌名の特定なし

設問3 代替対象となる薬効評価または毒性試験名がございましたら、お教えください。なお、基礎研究の場合には、無記載で結構です。

- サルでも確認出来ない場合のあるミトコンドリア毒性や、日本人のSNPsの差による副作用を事前に検出し、治験でダウンする率を下げたり、患者さんへのテーラーメイド対応を可能にすること。
- hiPS細胞由来心筋細胞を用いたFDAアッセイ、hiPS細胞由来心筋細胞を用いた収縮評価、ラット培養神経細胞及びMEAを用いた痙攣リスク評価系など
- 安全性薬理試験および生殖発生毒性試験

設問4 研究に取り組むに至った動機をお教えください。

- EUが規制をテコに戦略的に産業振興を進めているので、アメリカの動きが決定的ではあるものの、日本もそうした戦略に臨機応変に対応する必要があるとの判断。
- 製薬企業としてリスクの最小化が重要な心毒性及び中枢神経毒性であること、過去のプロジェクトで臨床においてQT延長や痙攣発生などの経験がある。
- 消化管吸収の動物間の種差を明らかにしたいというモチベーションから、げっ歯類から大動物+ヒト消化管検体から幹細胞を調製し、分化細胞をとることで吸収性の種差の原因探索をできると考えたため。
- 候補化合物選択、臨床予測性向上、社会的貢献
- 大学院と入社した製薬企業が研究していたため。
- 研究目的で使用する際のヒト由来臓器検体へのアクセスについて国として整備してほしい。
- 動物実験代替法にかかる研究に対して、国としてもっとバックアップ体制があってもいいのではないか？
- 経団連は2023年度規制改革要望として、内閣府へ「医薬品開発における先端技術利用の促進」を提出している。背景としては動物実験代替への取組推進を医薬業界含む産業側から要望したものとなる。欧米はすでに推進を後押しする規制を定め、新規技術を医薬品開発に導入しやすくする仕組み作りを行っており、是非厚労省にも本要望について前向きにご検討頂きたい。

設問5 厚生労働省担当部署またはAMED等の行政機関に伝えたいことがございましたら、お教えください。

- MPSなどの経済産業省主導の研究プロジェクトの成果を活用し、政策実現が進めば、国民にとっても産業界にとっても大きな貢献が可能と考える。
- サルを実験に使用しにくい環境は今後も変わらないと考えます。そのために、代替法の研究の促進は必須です。一方、サルの使用はゼロ（0）にはならないと考えていますので、安定供給・安定入手できるようなサポートをいただけますと心強いです。

D. 考察

回答者は、本人ないしは共同研究者が安全性評価における代替法試験に関連する研究業務に携わっており、国内外の安全性薬理学会・動物実験代替法学会・毒性学会などで研究成果の発表をおこなっている。研究対象はヒトでの安全性予測向上を企図した、ミトコンドリア毒性、心毒性、中枢毒性、生殖発生毒性などであった。また、研究推進の原動力としては、国際的な動物試験廃止の動きに呼応するところは大きいものの、動物実験結果のヒトへの外挿性に起因するリスクに根本的に対処するためにヒトでの予測性能の向上を目指すところも大きいことがわかった。行政機関に対しては、代替試験法開発に対する更なる多面的な支援や代替評価の行政利用の推進といった要望が寄せられた一方、必要な動物試験が実施可能な体制の強化に対しても積極的な関与が期待されている。

E. 結論

アンケート調査により、回答数は限られたものではあったが、非臨床安全性評価においても利用可能な動物個体を用いない様々な代替法が考案されつつある一端が垣間見られた。欧米では、化学物質等の安全性やリスク評価において、試験動物を使用しない評価法へのパラダイムシフトを加速しようとしており、グローバルな市場を考慮すれば、対応は必須である。一方、現状としては *in vitro* や *in silico* への代替には限界があり、個体評価は不可欠である。必要な動物試験が実施可能な体制の維持強化についても有効な対策が望まれる。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

3. J. Strickland, E. Haugabrooks, D.G. Allen, L.B. Balottin, Y. Hirabayashi, N.C. Kleinstreuer, H. Kojima, C. Nishizawa, P. Prieto, D.E. Ratzlaff, J. Jeong, J. Lee, Y. Yang, P. Lin, K. Sullivan, W. Casey, International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies. *Crit Rev Toxicol.* 2023, 53(7), 1-27
4. 小島肇夫, 平林容子. 創薬開発に期待される New Approach Method の行政的な受け入れについて 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 158, 269-272, 2023.

F.2. 学会発表

4. Hirabayashi, Y.: New Approach Methods (NAMs) in Japan., Satellite Meeting SOT of the 63rd Annual Meeting organized by the Center for Alternative to Animal Testing and the Human Society International/Animal-free Safety Assessment Collaboration, Salt Lake City, Mar 15, 2024
5. Hirabayashi, Y., Kojima, H., Ashikaga, T.: Update on recent activities at JaCVAM. 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12), Niagara Falls, Canada, 31 Aug., 2023
6. Hirabayashi, Y.: Initiatives for New Approach Methods at Japanese Center for the Validation Methods (JaCVAM). MPS World summit 2023, Berlin, 27 Jun., 2023

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