別添 4.

厚生労働科学研究費補助金

（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）

令和 7 年度 分担研究報告書

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
コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する研究

研究分担者　松下　幸平

国立医薬品食品衛生研究所病理部　室長

研究代表者　小川　久美子

星薬科大学　薬学部　毒性学研究室・教授

研究要旨

カニクイ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が、世界的に供給不足と価格高騰が生じている。コモンマーモセットは国内で実験動物として繁殖されている NHP であり、医薬品開発における非臨床試験に適用することができれば、これらの問題を解決する一助となることが期待される。そこで本研究では、コモンマーモセットの実験動物としての適格性を検証する一環として、小児医薬品の安全性・有効性評価における有用性を検討した。ヒトの思春期および成人期に該当する 13 か月齢および 20 か月齢のコモンマーモセットに生理食塩水あるいは SARS-CoV-2 RNA ワクチン（6 µg/0.06 mL/animal）を Day 0 および 21 に筋肉内投与し、Day 57 に安楽死処置および剖検を行った。実験期間中の一般状態観察、体重測定および血液学的検査において、13 および 20 月齢の動物ともにワクチン投与の影響はみられなかった。抗 S1 スパイクタンパク質-IgG 抗体価の測定では、両月齢の動物において Day 14 から抗体価の上昇が認められ、実験終了時まで高値を示した。フローサイトメトリー法による IFN-γ の測定を試みたが、正確な測定を実施することが困難であった。胸腺、脾臓、下顎リンパ節および腸間膜リンパ節の病理組織学的検査において、両月齢の動物にワクチン投与の影響はみられなかった。以上の結果から、RNA ワクチン投与による液性免疫獲得の評価において、コモンマーモセットが有用である可能性が示された。今後、細胞性免疫獲得の評価系を構築するとともに、ヒトの小児に該当する月齢の動物を用いて同様の検討を行うことにより、コモンマーモセットの実験動物としての適格性検証がさらに進むと考えられる。

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 NHP を用いた安全性試験は、抗体医薬品など近年開発が目覚ましい個別化医療の開発に必須とされている。国内で必要な NHP

の多くは海外からの輸入に依存しているが、COVID-19 のパンデミック以降、ワクチン等の開発における NHP の需要が急増するとともに、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。本件は一過性の事象ではなく、パンデミック後も、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。このまま現状の供給不足が続いた場合、我が国での医薬品の開発・承認にも支障が生じるため、喫緊の対応が必要である。

コモンマーモセットは小型（体重 250-500 g）で繁殖が容易（1.5 歳で性成熟に達し、1 回の産子数は 1–3 匹）という特徴を持つ NHP であり、国内でも実験動物として繁殖されている。よってコモンマーモセットを医薬品開発における非臨床試験に適用することができれば、NHP の海外からの供給不足及び価格高騰の問題を解決する一助となることが期待される。既に一部の医薬品開発においてコモンマーモセットを用いた非臨床試験が行われているが、その多くは薬理試験であり、安全性試験に用いる実験動物としての適格性に関する基礎情報は限られている。

小児用医薬品の開発における非臨床安全性評価において、「ICH S11：小児用医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」に基づき、幼若動物を用いた試験が求められる場合には、一般に若齢のげっ歯類が使用される。一方、げっ歯類は生後から離乳・性成熟までの期間が数週間と短く、投与期間の確保やヒトへの外挿性など潜在的な問題がある。コモンマーモセットは性成熟に 1.5 年を要し、寿命は約 15 年という特徴を有することから、げっ歯類を用いた小児用医薬品の安全性評価の問題を克服できる可能性がある。そこで本研究では、コモンマーモセットを用いた小児医薬品開発における安全性・有効性評価の有用性を検証することを目的とし、ヒトの思春期および成人期に該当する 13 か月齢および 20 か月齢のコモンマーモセットにコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンを投与し、生体影響を確認した。

また、国内外の医薬品開発におけるコモンマーモセットの利用状況についても、情報収集をおこなった。

B. 研究方法

B-1　コモンマーモセットを用いた試験

本研究は動物実験および抗 S1 スパイクタンパク質（S1）-IgG 抗体価測定を日本クレア株式会社、インターフェロン（IFN）-γ 測定を公益財団法人 実中研、病理標本作製および鏡検を国立医薬品食品衛生研究所病理部にて実施した。

13 か月齢および 20 か月齢の雄コモンマーモセットに生理食塩水（0.06 mL/animal）あるいは SARS-CoV-2 RNA ワクチン（6 μg/0.06 mL/animal、コミナティ、ファイザー）を Day 0 および 21 に筋肉内投与した（各群 n = 5）。実験期間中は毎日一般状態観察を行い、経時的に体重測定および採血を行った（Day -8、0、14、21、28、35、42、56）。Day 57 に 0.04 mg/kg メデトミジン（ドミトール、日本全薬工業）、0.4 mg/kg ミダゾラム（ドルミカム注射液 10mg、アステラス製薬）、0.4 mg/kg ブトルファノール混合液（ベトルファール 5 mg、Meiji Seika ファルマ）を筋肉内投与し、鎮静した後に 1-3％イソフルラン（ファイザー、キャリアガス O_2）のマスクによって麻酔を維持し、腹大動脈より採血した後に放血して安楽死処置とした。実験期間中および剖検時に得られた血液を用いて、血液学的検査、ELISA

による抗 S1-IgG 抗体価測定およびフローサイトメトリー法による IFN-γの測定を行った。剖検時に全身諸臓器を肉眼的に観察し、肝臓、心臓、腎臓、肺、脾臓、脳、胸腺、副腎および精巣の重量を測定した。重量測定臓器を含む全身臓器を採材して10%中性緩衝ホルマリン液にて固定し、リンパ組織について病理組織学的検査を行った。

（倫理面への配慮）

本実験は「日本クレア株式会社 動物福祉委員会」および「公益財団法人実中研 動物実験委員会」による試験計画書の審査ならびに「国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規定」を遵守して動物実験計画書を作成し、同動物実験委員会による承認を得た上で、関係法令を遵守して実施した。動物愛護の精神に則って動物飼育を行い、動物の処置は倫理規定に十分配慮して熟練者が実施し、実験終了時、動物はすべて鎮静・麻酔下で大動脈からの脱血により安楽死させ、動物に与える苦痛を最小限に留めた。

B-2 コモンマーモセットの使用状況

新規医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用状況について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医療用医薬品添付文書等情報検索(https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/) のインタビューフォーム検索を用いて検討した。インタビューフォームにおいて、薬効薬理、薬物動態、毒性試験のいずれの項目でコモンマーモセットが使用されたか確認した。

（倫理面への配慮）

文献等調査に基づく研究であるため、該当しない。

C. 研究結果

C-1 コモンマーモセットを用いた試験

実験期間中の一般状態観察および体重測定において、13 および 20 月齢の動物ともにワクチン投与の影響はみられなかった（図 1）。またディフィシル腸炎を発症する個体も認められなかった。

血液学的検査では、両月齢の動物においてワクチン投与の影響は認められなかった。

抗 S1-IgG 抗体価の測定では、両月齢の動物において Day 14 から抗体価の上昇が認められ、Day 35 にピークを示した後に減少傾向がみられたが（図 2）、実験期間終了時まで高値を示した。IFN-γ の測定ではフローサイトメトリー法による測定を試みたが、血液サンプル中の細胞数が少なく、正確な測定を実施することが困難であった。

両月齢の動物において剖検時の肉眼観察および臓器重量測定の結果にワクチン投与の影響は認められなかった。胸腺、脾臓、下顎リンパ節および腸間膜リンパ節の病理組織学的検査において、両月齢の動物にワクチン投与の影響はみられなかった。

C-2 コモンマーモセットの使用状況

インタビューフォーム検索上（図 3）、2016 年から PMDA への医薬品申請資料への記載が認められ、2022 年には 9 件の申請においてコモンマーモセットが用いられていた。2023 年は 1 件であったが、2024 年は 3 件に使用されていた。2025 年も 3 件（オデビキシバット水和物、セピアプテリン、リメゲパント硫酸塩水和物）あり、その内、重複を含めて薬効/安全性薬理試験での使用が 2 件、毒性試験での使用が 2 件、薬物動態試験が 1 件であった。リメゲパン

ト硫酸塩水和物については、薬効薬理試験にはマーモセットが用いられ、毒性試験にはカニクイザルが用いられていた。

D. 考察

D-1　コモンマーモセットを用いた試験

実験期間中、13 および 20 月齢の動物ともに死亡、一般状態の悪化およびディフィシル腸炎の発症はみられず、動物実験を完遂することができた。

両月齢において、ワクチン 1 回投与後から S1-IgG 抗体価の上昇が認められ、2 回目の投与によりさらに上昇し、試験期間終了時まで高値を示した。よって、RNA ワクチン投与による液性免疫獲得の評価において、コモンマーモセットが有用である可能性が示された。

一方、本研究において細胞性免疫獲得の評価としてフローサイトメトリー法による IFN-γ の測定を試みたが、血液サンプル中の細胞数の不足のために実施することができなかった。今後、測定に供する血液量を増やす、あるいは抗体を検討してフローサイトメトリー法の感度を向上させるなどの検討が必要と考えられた。

D-2 コモンマーモセットの使用状況

現在のところ、医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用は限定的ではあるが、少数ながら NHP として受け入れられていると考えられた。バルサルタンのように薬物代謝などの面から、使用が合理的と考えられる化合物も認められた。コモンマーモセットは、入手のしやすさ、低体重であるため被験物質が少量で検討可能となることなどのアドバンテージがある。引き続き、成長発達の反応や免疫反応など基礎的なデータの不足を補う研究が必要と考えられた。

E. 結論

E-1　コモンマーモセットを用いた試験

本研究においてヒトの思春期および成人期に該当する月齢のコモンマーモセットを用いて検討を行った結果、RNA ワクチン投与による液性免疫獲得の評価にコモンマーモセットが有用である可能性が示された。今後、細胞性免疫獲得の評価系を構築するとともに、ヒトの小児に該当する月齢の動物を用いて同様の検討を行うことにより、コモンマーモセットの実験動物としての適格性検証がさらに進むと考えられる。

E-2 コモンマーモセットの使用状況

医薬品開発において、コモンマーモセットを用いた安全性評価は限定的ではあるものの、PMDA においても評価資料として用いられている。不足する基礎的データを補うことにより、他の NHP よりも適切な場合の代替となる潜在性があると考えられた。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

該当なし

F.2 学会発表

1. 井上 亮、松下 幸平、西銘 千代子、豊田 武士、畠山 雅彦、文随 友花、山本 大地、小川 久美子、鈴木 雅実．コモンマーモセットを用いた免疫毒性評価におけるT細胞依存性抗体産生試験．第52回日本毒性学会．2025/07/02

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

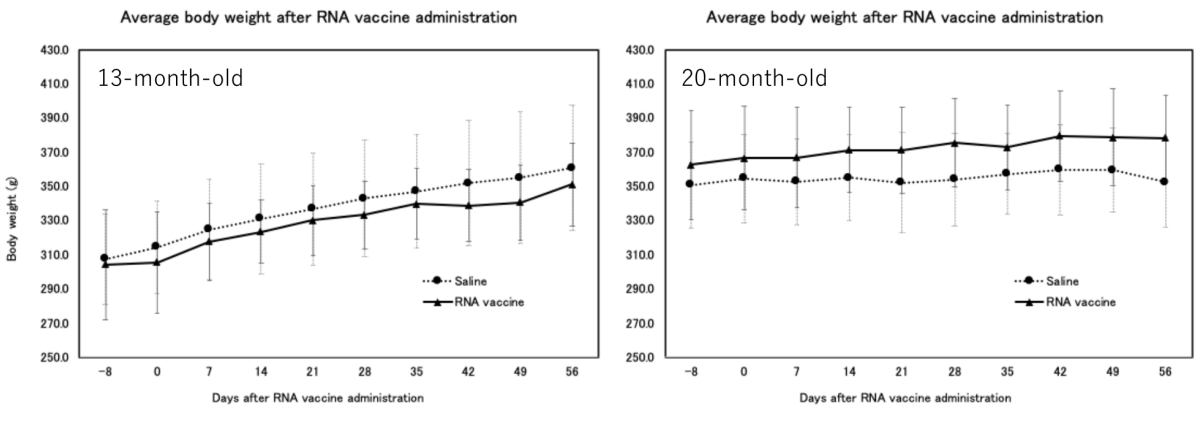


図 1. 体重の推移

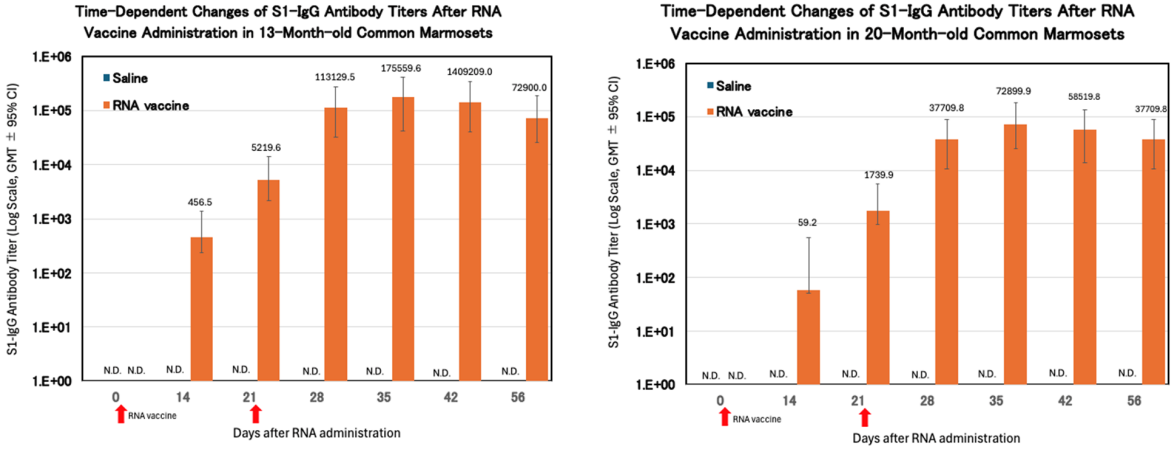


図2. 抗S1スパイクタンパク質（S1）-IgG抗体価

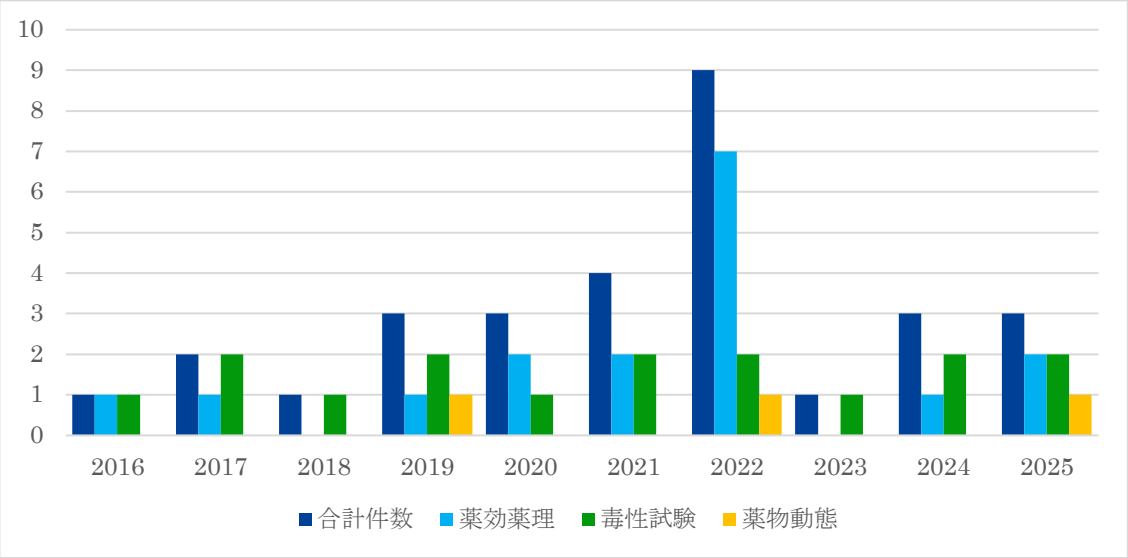


図 3. 医薬品医療機器総合機構におけるコモンマーモセットを用いた評価件数の推移