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）

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7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

山口東京理科大学　工学部医薬工学科　教授

研究要旨

非ヒト霊長類（NHP）の需給問題と代替法の動向を把握するため、国内外の関連学術集会や国際機関から情報収集を行った。日本毒性学会やレギュラトリーサイエンス学会、日本抗体学会等において、New Approach Methods (NAMs) に関する発表・議論を通じ、NAMs の活用とその適格性評価の重要性が明らかとなった。さらに、医薬品規制調和国際会議（ICH）などの国際機関や欧米規制機関における NAMs の国際的な規制受容状況に関する情報収集を行った。

今年度は、2025 年 4 月、米国食品医薬品局（FDA）が Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies を発表し、10 月には欧州医薬品庁（EMA）も医薬品の安全性試験における NAMs の活用と、特に NHP の利用削減に関するリフレクション・ペーパーを発表した。これらを契機に、医薬品医療機器総合機構（PMDA）も NAMs に関する見解を公表した。さらに FDA では 2025 年 12 月に NHP の不必要な利用を回避しつつ、統合的な知識に基づくリスク評価を導入することで医薬品開発の効率化を図ることを目的として、ガイドライン案「Monoclonal Antibodies: Streamlined Nonclinical Safety Studies」を公表した。NHP の利用削減に向けて行政機関が動いた一年であった。

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。

国内で必要な 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。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、国内外の関連学術集会での発表や国際機関からの情報を通して、関連団体における供給状況及び対応の実態を調査した。

B. 研究方法

B.1.　学会等における情報収集

以下の国内外の学術会議等に参加し、シンポジウム等で発表・意見交換を行うとともに、関連団体における供給状況及び対応の実態に関する情報収集を行った。

- 第 72 回日本実験動物学会総会（2025.5.22, 名古屋）
- 第 52 回日本毒性学会学術年会（2025.7.3, 沖縄）
- 第 15 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2025.9.5, 東京）
- 17th International Congress of Toxicology (2025.10.16, Beijing, China)
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA）主催シンポジウム「国民が必要とする医薬品/医薬部外品への速やかなアクセスに向けて―NAMs の明日について考える―」(2025.10.31, 東京)
- iPark MPS Day 2025（2025.11.26, 藤沢）
- 第 4 回 日本抗体学会学術大会 (2025.12.1, 埼玉)
- 第 146 回日本薬学会（2026.3.27, 大阪）

B.2.　国内外の情報収集

非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する動向を把握するため、医薬品規制調和国際会議（ICH）など国際機関や米国食品医薬品局（FDA）, 欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの情報収集に努めた。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

C.1　学会等における情報収集

上記学会の発表において、NAMs の中でもオルガノイドや生体模倣システム（MPS）を用いた研究が世界的にも進んでいることが示された。一方で、それらの試験系が明らかに出来るとする使用目的（context of use, COU）に即した適格性評価が重要と発表した。

C.2.　国内外の情報収集

2025 年 4 月 10 日に FDA が Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies を発表した。

この中には、モノクローナル抗体(mAb)の安全性において、オルガノイド/MPS は、制御されたヒトのマイクロ環境で特定の標的効果及びオフターゲット効果を評価できる。例えば、もし mAb が免疫に起因するメカニズムにより肝障害を引き起こす可能性がある場合、免疫細胞を統合した肝臓チップがサイトカインの放出や肝細胞の損傷を検出できる。また、mAb が心血管リスクを持つ場合（例えば、心組織のオフターゲットに結合する場合）、心筋組織チップやヒト幹細胞由来の心筋細胞アッセイが不整脈誘発効果をスクリーニングできるなど、これまで NHP で評価されてきた安全性評価における動物試験の削減が期待できると記載されている。さらに、FDA は 12 月に非臨床安全性試験におけるモノクローナル抗体のガイドライン案を

発表した。NHP の不必要な利用を回避しつつ、統合的な知識に基づくリスク評価を導入することで医薬品開発の効率化を図ることを目的としており、非げっ歯類を用いた 3 ヶ月を超える試験を不要とする条件や、長期毒性試験が不適切となるケースの例示が含まれている。

一方、EMA も 2025 年 10 月、医薬品の安全性試験における NAMs の活用と、特に NHP の利用削減に関するリフレクション・ペーパーをまとめた。EU では、動物使用の段階的廃止を長期目標とした政策が継続的に推進されており、欧州委員会は化学物質安全性評価における動物実験削減ロードマップの策定を進めている。

国際的には、ICH で NAMs の利活用に関するリフレクション・ペーパー(RP)策定が計画されており、ICH NAMs RP drafting team を 2025 年末にかけて立ち上げた。今後、ICH が策定される際の指針としての活用が想定される。

PMDA では、NAMs への取組を公表する web ページ（https://www.pmda.go.jp/review-services/0071.html）を開設し、NAMs を「従来の動物モデルを用いない医薬品等の有効性、安全性及び薬物動態を評価するためのツールであり、*in silico*、*in chemico*、*in vitro*、*ex vivo* アプローチを含むあらゆる技術、方法を指す」と定義した。また、PMDA 内に各部横断的な NAMs 検討ワーキンググループの設置や国内外の関係機関との連携を打ち出している。加えて、NAMs に関するシンポジウムを 10 月 31 日に主催した。

このシンポジウムに先立ち、PMDA は医薬部外品の評価における NAMs の利用において、ステークホルダーと連携し、これまでに検討されている NAMs の事例について精査し、個別の NAMs についてのガイダンスを 9 月 25 日に公表していた。更に、産学官による本邦での医薬部外品の開発に係る新たな NAMs 開発の加速化に貢献するため、NAMs を開発・活用する際に考慮すべき点を明確にすることや、NAMs を用いた評価に関する新たな相談枠等の設置を目指して、下記の活動を行うとした。1）国内外における NAMs の検討情報（生データ等も含む）を積極的に収集する。2）MPS 等、既存の手法のみならず、新たな方法の登場にも留意し、ニーズを確認の上、速やかに新たな NAMs の検討を開始する。これらの活動を介して、種差による反応性の相違等、動物実験における限界を克服した合理的かつ効率的な医薬部外品開発が進められる環境創出に尽力していきたいとされている。

また、非臨床安全性評価における weight of evidence（WoE）の考え方（early consideration）をまとめて 10 月 24 日に公表している。PMDA ではこれまで、個別の医薬品等の治験相談、審査等を通して、開発段階や対象疾患に応じて、WoE アプローチを活用した非臨床安全性評価及びヒトにおける安全性確保の方策について助言等を行ってきたところであるが、上述の状況も踏まえ、NAMs から得られたデータの活用を含む WoE アプローチを用いた非臨床安全性評価を推進し、科学的根拠に基づいた迅速でより正確なリスク評価、3Rs 及び医薬品等の効率的な開発に貢献するため、更に下記の活動を行うとされている。

- **WoE アプローチを活用した非臨床安全性評価に関する相談事例の蓄積や AMED 研究班・学会等における議論を通して、医薬品等における WoE アプローチを活用した非臨床安全性評価についての考えを整理する。**
- **NAMs から得られたデータの非臨床安全性評価への活用とその課題について機構**

内外の関係者と議論し、NAMs から得られたデータの受入れについて検討する。

- **WoE アプローチを活用した非臨床安全性評価の具体的事例について、学会、論文、PMDA のウェブページ等を通じて機構の考え方を提示する。**

さらに、同日、PMDA は「バイオテクノロジー応用医薬品の NHP を用いた生殖発生毒性試験の代替としての WoE アプローチの利用について」を発表した。ヒトへの安全性を評価する上で、NHP が唯一の適切な動物種であるときのバイオ医薬品の生殖発生毒性のリスク評価に関して、NHP を用いた生殖発生毒性試験の代替としての WoE アプローチの利用についての機構の考えを提示したものである。

D. 考察

本研究を通じて、NHP の代替手法に関する国内外の最新情報を収集・分析し、現状の課題と今後の対応の方向性を明らかにした。オルガノイドや MPS を含む NAMs の研究と規制的受容に向けた国際的な動きも加速しており、今後の動物実験削減に資する有力な技術として NAMs が注目される。特に米国 FDA や EMA の発表したロードマップは、ヒト関連性の高い評価系への転換が現実的な選択肢となりつつあることを示唆している。これらの動向を踏まえ、我が国においても、NHP の適正な使用とともに、代替法の研究促進と実用化を強化することが求められる。今後も、国際動向の把握と関係機関との連携を通じて、科学的妥当性と倫理性を両立した安全性評価体制の確立に貢献していきたい。

E. 結論

2025 年 4 月、FDA が Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies を発表し、EMA 及び PMDA も NHP の削減を念頭にした NAMs に関する見解を示した。行政機関の NAMs に関する見解が表明された一年であった。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

1. Inoue K, Hirabayashi Y, Azuma K: Detailed hazard assessment of ethylbenzene to establish an indoor air quality guideline in Japan. Environ Health Prev Med 2025, 30:34. doi.org/10.1265/ehpm.24-00415
2. Matsushita K, Tsuji G, Akane H, Ishii Y, Takasu S, Ogawa K, Ito T, Yokoo H, Sennari G, Iwatsuki M, Hirose T, Hanaki H, Demizu Y, Hirabayashi Y, Saito Y, Honma M, Toyoda T: A 28-day subacute toxicity study of puberulic acid in Crl:CD(SD) rats. J Toxicol Pathol 2025, 38:223-36.

F.2 学会発表

1. 平林容子、LAS セミナー2：動物実験がなくなる？代替法の可能性と限界を知る、動物試験代替法利活用の現状と展望、第 72 回日本実験動物学会総会（2025.5.22, 名古屋）
2. 平林容子、シンポジウム：International symposium on the 3Rs in Asia-New Approach Methodologies(NAMs)、日本における化学物質等の安全性評価における NAMs、第 52 回日本毒性学会学術年会 （2025.7.3, 沖縄）
3. 平林　容子、シンポジウム：日本における医薬品開発ツールの適格性認定策定に向けた取り組み・展望について、日本における Drug

Development Tool の適格性認定策定に向けて、第 15 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2025.9.5, 東京）

4. Yoko Hirabayashi, Perspective on Qualification of the Microphysiological Systems for Regulatory Use, 17th International Congress of Toxicology (2025.10.16, Beijing, China)
5. 平林容子、NAMs 導入に向けた 国内外の動向、医薬品医療機器総合機構（PMDA）主催シンポジウム「国民が必要とする医薬品/医薬部外品への速やかなアクセスに向けて ―NAMs の明日について考える―」(2025.10.31, 東京)
6. 平林容子、総合討論「MPS の医薬品開発における利活用推進&行政受け入れに向けた本邦の課題と展望」（モデレーター）、iPark MPS Day 2025 （2025.11.26, 藤沢）
7. 平林容子、抗体医薬品の非臨床試験：NAMs 利用に関する現状と課題 第 4 回 日本抗体学会学術大会 (2025.12.1, 埼玉)
8. 平林容子、一般シンポジウム：抗体医薬品の非臨床薬物動態・安全性評価に関する最新動向と今後の展望～新しい時代の幕開け、非臨床安全性評価の国際動向と抗体医薬品評価における新規評価法（NAMs）活用への展望、第 146 回日本薬学会（2026.3.27, 大阪）

G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし