別添 3

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）
総 括 研 究 報 告 書（令和 7 年度）

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

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、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。本課題では、国内における NHP の使用実態や代替法等に関する調査・研究をもとに、対応の提案を目的としている。

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。現時点ではインタビューフォーム検索上、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、少数ながら NHP として受け入れられていると考えられた。

また、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。

一方、非ヒト霊長類（NHP）の使用が倫理的・制度的・実務的観点から困難になりつつある現状を踏まえ、フェレットに着目してヒト感染症モデルとしての有用性を調査した。その結果、フェレットはヒトと類似した呼吸器構造と受容体分布を有し、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 をはじめとする呼吸器ウイルスに対して自然感受性を示すことから、感染成立様式や伝播動態を解析する上で極めて有用なモデルであることが確認された。特に、飛沫・空気感染の再現やヒト様の臨床症候を呈する点など、他の小型動物モデルにはない重要な特性を持つことが確認された。一方、フェレットは全身性病態や免疫応答の詳細解析において制約があるため、NHP の完全な代替とはなり得ない。しかし、フェレットは NHP を部分的に代替・補完する動物モデルとして位置付けることで、NHP の使用数を削減し、持続可能なヒト感染症研究体制の構築に貢献し得ると考えられる。

キーワード：非ヒト霊長類、マーモセット、代替法、実態調査

研究分担者：松下　幸平
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病理部 室長
研究協分担者：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
研究分担者：花木　賢一

国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所 安全管理研究センター長
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

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。

A1. コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

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。

A2. 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

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。

A3. 感染動物モデルとしてのフェレットに関する調査研究

ヒト感染症の発症機構や病態、ならびに治療薬・ワクチンの有効性を評価するためには、ヒトの生理学的特徴や免疫応答を高い精度で再現可能な動物モデルが不可欠である。これまで NHP は、ヒトと進化的・生物学的に近縁であることから、感染症研究において極めて重要な役割を担ってきた。しかし、NHP を用いた動物実験は、倫理的配慮の高度化と国際的な規制強化、飼育・管理に伴う高額なコスト、さらには世界的な需給バランスの悪化による入手難易度の上昇などにより、実施が年々難しくなっている。この状況は、今後の感染症研究の継続性や新興感染症に対する迅速な危機管理対応に大きな悪影響を及ぼす可能性がある。一方、ヒトへの伝播力が高い新興・再興呼吸器感染症の頻発が、世界的な喫緊の課題となっている。2019 年末に出現した SARS-CoV-2 は、その高い感染力により社会構造を激変させた。また、近年では、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1 等）の哺乳類適応が進行しており、米国での乳牛への感染やそれに伴うヒトへの感染例が報告されるなど、パンデミックの潜在的リスクが極めて高い状況にある。こうした呼吸器感染症については、単なる発症機序の解明に留まらず、個体間の伝播様式を精密に評価できる系が不可欠である。COVID-19 や H5N1 インフルエンザの研究において、フェレット（*Mustela putorius furo*）はヒトに近い受容体分布を持つことから、感染・伝播評価の要を担ってきた。今後も出現する新興呼吸器感染症に対しても、NHP に依存しすぎない、実用的かつ精度の高い評価基盤の確立が強く求められる。

本研究では、これらの背景を踏まえ、昨年度に続きフェレットについて調査した。フェレットは呼吸器の解剖学的構造や受容体分布がヒトに近く、インフルエンザウイルスをはじめとするヒト呼吸器感染症に対して高い感受性を示すことが知られている。また、発熱や鼻汁、嗜眠（活動性低下）など、ヒトに類似した臨床症候を呈し、さらに飛沫やエアロゾルを介した自然感染経路の再現が可能である点で、小型実験動物にはない優れた利点を有する。

本研究の目的は、フェレットをヒト感染症

モデルとして体系的に評価し、その有用性と生物学的な限界を明らかにすることである。具体的には、病態再現性、感染成立様式、免疫応答の特徴などを既存の動物モデルと比較検討し、NHP の使用を補完、あるいは一部代替し得る有力な実験モデルとしての適性を検証する。

B. 研究方法

B1. コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

B1-1　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。

B1-2 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のインタビューフォーム検索(https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)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。

B2. 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

B2-1　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）

B2-2　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

B3. 感染動物モデルとしてのフェレットに関する調査研究

直近 10 年間に発表されたフェレットを用いた感染症研究に関する原著論文および総説を中心に、必要に応じて基盤的な重要文献も含めて PubMed で検索し、NHP との比較という観点からフェレットモデルの位置付けを検討した。

（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

C1. コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

C1-1　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。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、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。

C1-2 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、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。

C2. 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

C2-1　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。

C2-2　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。

C3. 感染動物モデルとしてのフェレットに関する調査研究

フェレットはインフルエンザウイルスおよび SARS-CoV-2 などの呼吸器感染症を中心に、NHP とは異なる特性と強みを有する補完的モデルとして評価されている［Belser JA, et al. J Infect Dis. 2018; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。複数の動物モデル比較レビューでは、NHP は全身性病態や免疫応答の再現性に優れる一方、実験規模や条件設定に大きな制約があることが強く指摘されている［Hemmink JD, et al. Methods Mol Biol. 2018; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。これに対して、フェレットはヒトに類似した呼吸器解剖学的構造とシアル酸受容体分布を有し、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 に対して自然感受性を示す点が高く評価されていた［Belser JA, et al. J Infect Dis. 2018; Xiao F, et al. Viruses. 2025］。特に、発熱、鼻汁、活動性低下といったヒトと共通する臨床症候を呈すること、飛沫・空気感染を含む伝播様式を実験的に再現できることは、マウスやハムスターなどの小型実験動物では実現できないフェレット特有の利点である［Maines TR, et al. Nature. 2011; Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。

インフルエンザ研究分野では、フェレットは長年にわたり伝播研究の標準モデルとして位置付けられてきた。パンデミックリスク評価を扱った総説では、NHP はヒトへの外挿性という点で重要である一方、実験実施の現実性や再現性を考慮すると、ウイルスのヒト適応性や伝播能の初期評価にはフェレットモデルが最も実用的であると結論付けられていた［Fouchier RAM, et al. Science. 2012; Belser JA, et al. Emerg Infect Dis. 2018］。さらに、病理学的比較研究においても、フェレットは上気道を中心とした感染様式やウイルス排出動態の解析において、NHP と同等に有用な情報を提供できることが示された［Kirk NM, et al. Pathogens. 2024］。

SARS-CoV-2 に関する研究においても同様の傾向が認められた。NHP はヒトに近い免疫応答を示し、ワクチンや治療薬の最終の非臨床評価に適しているが、感染・伝播実験の実施数には限界がある［Munster VJ, et al. Nature. 2020; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024］。一方、フェレットは感染後の臨床症状が比較的軽度であるものの、上気道におけるウイルス複製と個体間伝播を安定して再現できることから、感染動態や伝播阻止効果の評価に有用なモデルとして位置付けられている［Zhao Y, et al. Zool Res. 2023; Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024］。これらの総説では、フェレットは NHP の完全な代替ではなく、研究目的を限定することで NHP を機能的に代替し得るモデルであると明確に整理されていた［Chen Z, et al. Cell Mol Immunol. 2024; Xiao F, et al. Viruses. 2025］。

マールブルグウイルス（MARV）に関する研究では、2025 年に大きな進展があった。従来、野生型 MARV をフェレットに接種した場合、感染成立および抗体産生は認められるものの、ウイルス血症や臨床症状、致死性は認められないことが一貫して報告されている［Cross RW et al. J Infect Dis. 2018; Schiffman Z et al. J Infect Dis. 2023］。そのため、フェレットは野生型 MARV による自

然発症マールブルグ病のモデルにはならないことを昨年度の研究報告書で言及した。この非感受性の分子機構については、詳細な解析が行われている。MARV はフェレット細胞への侵入自体は可能であり、単純な受容体欠如が原因ではないことが示されている［Schiffman Z, et al. J Infect Dis. 2023］。さらに、MARV glycoprotein（GP）をエボラウイルスに組み込んだ組換えウイルスは、フェレットで致死的疾患を引き起こすことから、病原性の不成立は GP 単独の問題ではなく、非構造タンパク質や宿主免疫制御との相互作用に起因すると考えられている［Schiffman Z, et al. J Infect Dis. 2023］。すなわち、フェレット体内では MARV の複製効率が極めて低く、自然免疫を十分に回避できないことが病原性欠如の主要因と推定されている。一方、2025 年に発表された研究論文により、この従来の理解を部分的に修正する重要な知見が示された［Schiffman Z, et al. npj Viruses. 2025］。齧歯類馴化 MARV を用いることで、フェレットにおいて初めて致死的マールブルグ病モデルが成立することが報告された。特に、モルモット馴化 MARV では、フェレットは高ウイルス血症、血小板減少、凝固異常、皮下出血、免疫応答の破綻といった、ヒトのマールブルグ病に高度に類似した病態を呈し、ほぼ全例が致死的経過を示した。この成果は、フェレットを用いたマールブルグ病研究の可能性を大きく拡張するものである。

免疫学的観点からは、フェレットモデルは NHP やマウスと比較して利用可能な免疫試薬や遺伝子改変技術が限られるという制約を有することが指摘されている［Wong J, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2019］。しかし、倫理的・社会的負担を相対的に低減しつつ、ヒト呼吸器感染症の病態および伝播様式を高い再現性で解析できる点において、フェレットは実験可能性と生物学的妥当性のバランスに優れたモデルであると評価されていた［Wong J, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2019; Subbarao K, et al. Nat Rev Microbiol. 2020］。

D. 考察

D1. コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

D1-1　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。

D1-2 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。

D2. 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

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。

D3. 感染動物モデルとしてのフェレットに関する調査研究

NHP はヒト感染症研究において依然として高い外挿性を有する重要な動物モデルであるが、その使用をめぐる倫理的、制度的、実務的困難が近年顕在化している。特に、動物福祉意識の高まりや国際的規制の強化、飼育・管理コストの増大、供給不安定性は、NHP を用いた研究の持続性に重大な制約を与えている。このような背景において、NHP の役割を一部でも補完し得る代替モデルの探索は、感染症研究の継続性を確保するために必要である。本研究で整理した文献からは、フェレットが特に呼吸器感染症領域において、NHP と異なる強みを有するモデルとして確固たる地位を築いていることが確認された。フェレットはヒトと類似した呼吸器解剖学的特徴と受容体分布を持ち、インフルエンザウイルスや SARS-CoV-2 に対して自然感受性を示す点で、マウスや他の小型動物モデルに対して明確な優位性を有する。加えて、発熱や鼻汁といった臨床症候や、飛沫・空気感染を含む伝播様式を再現可能であることは、ヒト集団における感染動態を理解する上で極めて重要であり、NHP の使用が制限される状況において特に高い価値を持つ。

一方、フェレットが NHP の完全な代替となり得ないことも一貫して指摘されている。フェレットでは重症化や多臓器障害といった全身性病態の再現性が限られており、免疫学的解析においても、利用可能な試薬や遺伝子改変技術が制約となる場合が多い。この点において、NHP はヒト免疫応答との近縁性という点で依然として不可欠なモデルであり、とりわけワクチンや治療薬の最終非臨床評価段階では、その重要性は揺るがない。また、マールブルグ病研究において、フェレットモデルは宿主適応 MARV を用いることで大きく進展した。しかし、宿主適応ウイルスはゲノム上に複数の変異を蓄積しており、その病原性はヒトや NHP における野生型 MARV 感染と完全に同一ではないと考えられる。したがって、宿主適応 MARV を用いたフェレットモデルは、ヒト類似の致死的病態を再現できる補完的モデルと位置付けられる。以上のことから、NHP とフェレットの関係は「代替」ではなく「役割分担」として捉えることが妥当である。すなわち、フェレットは感染成立様式、上気道におけるウイルス複製、個体間伝播、感染阻止効果の評価といった初期～中期評価において中核的役割を担い、NHP はその知見をヒトに外挿するための最終確認モデルとして位置付ける。このような多層的モデル戦略は、倫理的・社会的負担を軽減しつつ、科学的妥当性を維持する現実的アプローチである。

フェレットはヒト呼吸器感染症研究において高い病態再現性を示す一方、免疫学的解析手法や遺伝子操作技術が十分に整備されていないという技術的制約がある。今後、フェレットモデルを継続的かつ社会的に受容可能な形で発展させ、NHP の使用を必要最小限に抑えるためには、倫理的配慮と規制遵守を前提とした技術的高度化が不可欠である。その一つの有効な方策として、フェレット由来 iPS 細胞の作製と活用が挙げられる。iPS 細胞技術は、動物個体を用いない *in vitro* 解析系を構築できる点で、Replacement（代替）と Reduction（使用数削減）の観点から倫理的意義が高い。フェレット体細胞から iPS 細胞を樹立し、気道上皮細胞や免疫関連細胞へ分化誘導することが可能になれば、生体感染実験に先立つスクリーニングや機構解析を *in vitro* で実施できるようになる。これにより、生体フェレットの使用数を減らしつつ、実験計画の精度を高めることが可能となる。また、同一個体由来のフェレット iPS 細胞と *in vivo* 感染モデルを組み合わせた解析は、非近交系実験動物であるフェレッ

トの個体差の影響を低減しつつ情報価値を最大化する手法として有用であり、Reduction と Refinement の両立に資する。遺伝子組換えフェレットの作製については、特に、ACE2 やインターフェロン関連分子など、NHP で解析されてきた重要経路をフェレットで部分的に再現できれば、NHP 使用の代替・削減に貢献できる点で倫理的意義は大きい。

E. 結論

E1. コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

E1-1　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。

E1-2 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。

E2. 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

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。

E3. 感染動物モデルとしてのフェレットに関する調査研究

本研究では、NHP の使用が倫理的・制度的・実務的観点から困難になりつつある現状を踏まえ、フェレットに着目してヒト感染症研究モデルとしての有用性を調査した。その結果、フェレットは、飛沫・空気感染の再現やヒト様の臨床症候を呈する点が他の小型動物モデルにはない重要な特性である。一方、フェレットは全身性病態や免疫応答の詳細解析において制約があるため、NHP の完全な代替とはなり得ないことが確認された。しかし、フェレットは NHP を部分的に代替・補完する実用的モデルとして位置付けることで、NHP の使用数削減に貢献できると考えられる。

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. 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
2. 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）
3. 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）

4. 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）
5. Yoko Hirabayashi, Perspective on Qualification of the Microphysiological Systems for Regulatory Use, 17th International Congress of Toxicology (2025.10.16, Beijing, China)
6. 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)
7. 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）
8. 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)
9. 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

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし