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 合 研 究 報 告 書（令和 5-7 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、免疫毒性試験である T 細胞依存性抗体産生試験（TDAR）へのコモンマーモセットの適用性について検討することを目的として、コモンマーモセットの血中抗 keyhole limpet hemocyanin（KLH）抗体価を適切に測定することのできる ELISA 法を確立した。本法を用い、KLH（2 mg/kg 体重/日, sc, 2 回）あるいは免疫抑制剤であるシクロスポリン（25 mg/kg 体重/日, sc, 28 日間）をそれぞれ単独あるいは併用投与したコモンマーモセットにおける抗 KLH 抗体価を測定した。その結果、KLH 単独投与群では抗 KLH 抗体価の上昇が認められ、KLH 及びシクロスポリンの併用投与群では抗体価の上昇はみられなかった。以上の結果はコモンマーモセットの TDAR への適用性を示すものと考えられた。さらに、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。

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、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およびホームページや文献情報等から情報収集をおこなった。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 3 件、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）に使用されており、少数ながら NHP として受け入れられていると考えられた。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。

また、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、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。その結果、非臨床安全性評価においても利用な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。その後も継続して、非ヒト霊長類（NHP）の需給問題と代替法の動向について、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。2025 年度 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 NMAs 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。2025 年は NHP の利用削減に向けて行政機関の動きが見られた。

さらに、代替動物として、フェレットの国内外の利用状況とヒト感染症動物モデルとしての実績調査を行った。フェレットの利用状況は日米欧について調査した結果、何れも具体的数値としては確認できなかったが、実験動物としては使用数の少ない NHP よりもさらに少なく、日本では 10 分の 1 程度であった。そして、その多くは国立感染症研究所で使用されていた。フェレットはインフルエンザの研究で不可欠な実験動物であるが、実験動物種としては一般的ではなかった。ヒト感染症動物モデルとしては、エボラウイルス属ウイルスについてヒト、マカク属サル以外で馴化させることなく感染してヒトの病態に似た反応をする動物である。また、ヘニパウイルス属ウイルス、重症熱性血小板減少症候群ウイルスでもヒトに近い病態を示すことが報告されていた。従って、フェレットはヒト感染症動物モデルとしての知見が蓄積され、試薬や解析技術が開発されることによって NHP に代わりうることが期待された。

2024 年 3 月には厚生労働省から「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」の改訂が公表され、長崎大学では BSL4 施設の試運転が行われていること等を踏まえ、NHP がゴールドスタンダードとなっている一類感染症の動物モデルについて調査を行った。対象とした感染症はクリミア・コンゴ出血熱、エボラウイルス病、マールブルグウイルス病、ラッサ熱で、NHP に代わるモデルとして「ウイルス野生株+免疫不全マウス」と「マウス馴化ウイルス+野生型マウス」が利用されていた。しかし、BSL4 実験環境ではマウスは小型で扱いにくい等の難点があり、その解決方法としてマカク属サルとマウスの間の大きさに位置するフェレットを用いた新たな感染動物モデルの作出が考えられた。さらに、ヒト感染症モデルとしての有用性を調査したところ、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は、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。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が、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うると考えられた。

キーワード：非ヒト霊長類、マーモセット、フェレット、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。

免疫毒性試験にはげっ歯類が用いられることが多いが、ヒトにおける免疫反応がげっ歯類よりもNHPに近いと考えられる場合には、NHPが適用されることも考えられる。また、抗体医薬等の開発においては、免疫原性の評価も必要であることから、妥当な免疫応答を示す動物で評価する必要がある。本年度は代表的な免疫毒性試験であるT細胞依存性抗体産生試験（TDAR）へのコモンマーモセットの適用性について検討するため、免疫原であるKLH（keyhole limpet hemocyanin）及びアジュバントであるAlumを用いた動物実験を実施し、血漿中の抗KLH抗体価を測定した。

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

実験動物学の黎明期には様々な動物の実験動物化、多様化が試みられた。日本で開発されたトガリネズミ科ジャコウネズミ属のスンクスは、マウスやラットではみられない嘔吐反応を示すことから抗がん剤をはじめとする種々の薬物の動揺刺激研究に用いられた。しかし、需要が限定的であり、大手実験動物繁殖事業者が取扱を中止したことから、限られた研究者間の授受により維持されている。また、遺伝子改変技術の普及により様々なマウスモデルが作出されるようになって、実験動物希少種であったマストミスの系統が途絶える等、実験動物の種の多様性が失われた。

デンマークでは毛皮を採取するための家畜としてミンクが飼育されているが、2020年11月にSARS-CoV-2 の変異種がミンク農場で確認されてヒトへ感染していたことを受け、国内の全ミンク約1,700万頭の殺処分が実施された。そして、ミンクの近縁種の実験動物であるフェレットもSARS-CoV-2への感受性を示し、COVID-19の研究に利用されている［Zhao, et al. Zool Res. 44:323-330, 2023］。フェレットはイタチ属イタチ科の動物で、実験動物としての歴史は長く、1926 年にイヌの感染症であるモルビリウイルス属ジステンパーウイルスの研究に初めて用いられた［Dunkin & Laidlaw. J Comp Pathol Ther. 39:213–221, 1926］。1933年にはフェレットはインフルエンザウイルスに感染し、感染個体から未感染個体へウイルスが伝播することが実証され［Smith, et al. Lancet. 222:66-68, 1933］、その後、インフルエンザの研究に汎用されるようになった。フェレットを用いた最も著名な研究としてトリインフルエンザウイルス（A(H5N1)）の機能獲得変異研究がある［Imai, et al. Nature. 486:420-8, 2012; Herfst, et al. Science. 336:1534-41, 2012］。しかし、大学等の動物実験に関する情報公開によると、代表的な国立大学法人である北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、九州大学ではフェレットは飼養されていな

かった（令和 3 年度または令和 4 年度実績）。ただし、理化学研究所と金沢大学では令和 3 年度の飼養実績としてフェレットをそれぞれ 31 頭、36 頭を報告しており、脳科学の分野で利用されている。このように、日本においては実験動物としてのフェレットの飼養実績は乏しいものの、新たなヒト感染症動物モデルとして NHP に代わる可能性が期待される。そこで、本研究では国内外での実験動物としてのフェレットの飼養・使用実績を調査し、フェレットの実験動物としての利用状況を把握する。そして、フェレットがヒト感染症動物モデルとしてインフルエンザ以外でも実績があるかについて、英文総説と原著論文を検索して整理した。

世界保健機関（WHO）は、COVID-19 パンデミックに先立つ 2018 年 2 月に公衆衛生上の緊急事態を引き起こす可能性があり、有効な治療薬やワクチンが存在しないことから研究開発を加速する必要がある 7 つの疾患を発表した［研究開発（R&D）ブループリント］。7 つとは、クリミア・コンゴ出血熱、エボラウイルス病とマールブルグウイルス病、ラッサ熱、中東呼吸器症候群（MERS）と重症急性呼吸器症候群（SARS）、ニパウイルス感染症とヘニパウイルス感染症、リフトバレー熱、ジカウイルス感染症である。また、2024 年 3 月 27 日に改訂された「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」では、感染防御能の評価は「ヒトでの感染・疾病を反映する動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原性微生物による感染又は発症の防御を評価項目とすることが望ましい。」とし、多くのヒト感染症モデルのゴールドスタンダードと位置付けられる NHP 以外の動物モデルでも許容されることが示された。本研究では、WHO の公表した R&D ブループリントの内、BSL4 施設のみで取り扱うことができる一類感染症の病原体の動物モデルについて文献調査を行った。

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。これまで非ヒト霊長類（Non-Human Primates; 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免疫毒性試験

本動物実験は公益財団法人実中研で実施し、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。

実験 1：合計 8 頭の雄コモンマーモセット（21～46 ヶ月齢）を 4 群（各群 2 匹）に配し、免疫原である KLH（keyhole limpet hemocyanin）あるいは免疫抑制剤であるシクロスポリンをそれぞれ単独あるいは併用投与した。KLH は媒体を PBS として 2 mg/kg 体重/日の用量で 2 回（Day 7 及び 21）皮下投与し、シクロスポリンは生理食塩水を媒体として 25 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間皮下投与（Day 1-28）した。KLH 及びシクロスポリンの投与用量及び回数はカニクイザル等の文献情報からそれぞれ免疫を誘導あるいは抑制することが十分に可能であることが予測される条件を設定した。また対照群にはそれぞれの媒体を同様に投与した。試験期間中は毎日一般状態を観察し、体重測定は被験物質投与開始日及び採材日を含め週に 1 回以上とした。

Day 29 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）を筋肉内投与して鎮静後に 1-3%イソフルラン（ファイザー、キャリアガス O_2）のマスク吸入によって麻酔を維持し、腹大動脈より採血して安楽死処置とした。採取後の血液から血清を分離し、対照群及び KLH 投与群について ELISA 法により抗 KLH 抗体の抗体価を測定した。また剖検時に全身諸臓器を採材し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、脳、胸腺、副腎及び精巣については重量を測定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬し室温で保管・固定後、定法に従って切出し・標本作製を行い、病理組織学的検査を実施した。

実験 2：合計 6 頭の雄コモンマーモセット（22～24 ヶ月齢）を 2 群（各群 3 匹）に配し、KLH を 2 あるいは 10 mg/kg の用量でアジュバントの Alum と共に試験開始時から 2 週間毎に計 4 回皮下投与した。KLH 投与前及び実験開始 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 週後に大腿静脈より約 0.3mL を採血し、血漿を分離した。

実験 3：実験 1 の KLH 最終投与日から約 3 ヵ月間の休薬後、同動物を再び 2 群（各群 3 匹）に配し、1 群については KLH 以外の免疫原であるヒツジ赤血球（SRBC）に対する抗体産生能を確認するため、SRBC を単回尾静脈内投与（10^9 cells/animal）した。他の 1 群については免疫抑制剤であるシクロスポリンを 25 mg/kg の用量で 1 日 1 回、28 日間反復皮下投与し、Clostridium difficile 感染による腸炎が発症するかどうかを検討した。いずれの群も試験開始より 29 日後に剖検した。

試験期間中は毎日一般状態を観察し、体重測定は被験物質投与開始日及び採材日を含め週に 1 回以上とした。

剖検時には、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）を筋肉内投与して鎮静後に 1-3%イソフルラン（ファイザー、キャリアガス O2）のマスク吸入によって麻酔を維持し、腹大動脈より採血して安楽死処置とした。

実験期間中及び剖検時に採取した血液から抗 SRBC 抗体価を測定するために血漿を分離した。また全身諸臓器の病理解析を行うため、剖検時に各臓器を採材し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、脳、胸腺、副腎及び精巣については重量を測定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬した。

B1-2　コモンマーモセットを用いた RNA ワクチン反応性試験

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。

B1-3 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 各種団体へのアンケート調査

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。

B2-2 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 71 回日本実験動物学会総会シンポジウム“動物実験における 3Rs の現在地：国際的なガイドラインと科学的な進歩、その運用について”
  - 発表内容：経済協力開発機構（OECD）が進める New Approach Methods（NAMs）を用いたリスクアセスメント
- Singapore International Food Forum, Recent Initiatives of JaCVAM for Regulatory Acceptance of Safety Evaluation of NAMs including MPS.

- 発表内容：微小生体模倣システム（MPS）の行政利活用の為の安全性評価の考え方を含む NAMs を巡る JaCVAM の活動

■ 第 14 回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム“動物実験代替法の行政的な受け入れ”での発表
- 発表内容：代替法の行政的受け入れにかかる JaCVAM の役割

■ 日本動物実験代替法学会第 37 回大会シンポジウム“実験動物としての NHP（非ヒト霊長類）の現状と動物実験代替法開発の取り組み”でのパネリスト
- 発表内容：各演者の発表を踏まえ、カニクイザルの需要と供給や、NHP の置換えに関する意見交換

- 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）

B2-3　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

B3-1　国内のフェレットの飼養・使用実績及び研究報告調査

国内のフェレットの飼養・使用実績は、日本実験動物協会が公表する国内販売実績を参照した。海外については、米国は農務省（USDA）が公表する Research Facility Annual Reports とフェレットの福祉活動を行う Ferret Association of Connecticut（FACT）の提供情報、欧州連合（EU）は欧州委員会（EC）が公表する Summary Report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union and Norway in 2020、英国は政府が公表する Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain 2022 を参照した。

フェレットによるヒト感染症に関する研究論文は Ferret models of viral pathogenesis（総説）［Enkirch & von Messling. Virol. 479-480:259-70, 2015］を参考にして引用元の論文を確認した。また、本総説の出版後に発表された重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス［Park SJ, et al. Nat Microbiol. 4:438-446, 2019］、インフルエンザウイルス［Belser JA, et al. Am J Pathol. 190:11-24, 2020］、フィロウイルス［Schiffman Z, et al. ILAR J. 61:62-71, 2022］、エンテロウイルスD68［Vermillion MS, et al. J Virol. 96:e0083322, 2022］、結核菌［Gupta et al. Front Cell Infect Microbiol. 12:873416, 2022］、SARS-CoV-2［Zhao, et al. Zool Res. 44:323-330, 2023］等の原著論文を確認し、ヒト感染症動物モデルとしての利用可能性を評価した。

B3-2　感染症動物モデルの開発または動物モデルを用いた研究論文調査

WHO が 2018 年 2 月に発表した R&D ブループリントに挙げられた 7 つの疾患のうち、感染症法により一類感染症に指定されているのは、以下の 4 疾患である。

クリミア・コンゴ出血熱

エボラウイルス病
マールブルグウイルス病
ラッサ熱
これらについて、動物モデルの開発または動物モデルを用いた研究論文を PubMed で検索し、原著論文等を調査した。

B3-3　フェレットを用いた感染症研究報告調査

直近 10 年間を中心に、必要に応じて基盤的文献も含め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対象として 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免疫毒性試験

実験１：シクロスポリン＋KLH 群の 1 例に Clostridium difficile による腸炎が認められ体重の減少が認められたものの、その他の個体において一般状態観察及び体重測定において異常は観察されなかった（表 1）。血中 KLH 抗体価の測定では、対照群及び KLH 群ともに十分な吸光値は得られなかった（表 2）。

臓器重量測定において被験物質投与の影響と考えられる明らかな変化は認められなかった（表 3）。病理組織学的検査においては、腎臓における進行性腎症など自然発生性病変が全群において認められたものの、被験物質投与の影響は観察されなかった（表 4）。

実験 2：KLH 10 mg/kg 群の 1 例（I8199M）において 3 回目の投与以降に体重減少傾向が認められたため、同個体では KLH の投与回数を 3 回に変更した（図 1）。その他の個体の体重に KLH 投与による明らかな影響は認められなかった。

コモンマーモセットの血漿中から抗 KLH-IgG 抗体価を適切に測定することのできる ELISA 法を確立して解析を行った。その結果、2 及び 10 mg/kg 群ともに 2 回の投与後から明らかな抗 KLH-IgG 抗体の力価の上昇が認められた（図 2）。また本 ELISA 法を用いて昨年度に実施した動物実験より得られた血漿サンプルについて解析を行った。その結果、KLH 単独投与群（2 mg/kg、2 回投与、アジュバントなし）において抗 KLH-IgG 抗体価の明らかな上昇が認められ、KLH 及びシクロスポリン（25 mg/kg、28 日間皮下投与）併用投与群では抗 KLH-IgG 抗体価の上昇は確認されなかった（図 3）。

実験 3：体重測定では SRBC 及びシクロスポリン投与による明らかな影響は認められず、Clostridium difficile 感染による腸炎の発症も観察されなかった。現在、血漿中の抗 SRBC 抗体の測定方法を検討しており、さらに剖検時に採材した全身諸臓器についても病理解析を進めている。

C1-2　コモンマーモセットを用いた RNA ワクチン反応性試験

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 4）。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 5）、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。

C1-3 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（表 5、図 6）。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。

米国の医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用実態については、内容の確認が不十分であるが 50 品目において申請資料に"common marmoset"の用語が用いられていた。日本で承認されている品目は、同様の申請書が提出されていると考えられる。NHP を用いた非臨床試験について、2022 年に FDA から発出されていた COVID-19 パンデミックに起因する NHP の供給不足を緩和するために、NHP を用いる試験の限定を要望する業界向けガイダンス https://digirepo.nlm.nih.gov/master/borndig/9918451285806676/9918451285806676.pdf は、2023 年 5 月に取り下げられており、https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230023001174

今後も一定数の NHP を用いた試験が実施されると考えられる。また、医薬品開発に限らない、科学研究については、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health ；NIH）が支援する研究における NHP の使用に関する調査の結果、https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37184189/

神経科学及び神経変性疾患、予期せぬ感染症、免疫療法、生殖、老化、慢性炎症性疾患などの領域では、NHP の使用を増やす必要があると考えられ、特にアカゲザルとカニクイザルのマカク属及びマーモセットの使用増加が考えられるとされている。文献検索では、パーキンソン病のモデルとしての使用例も複数認められた。

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 各種団体へのアンケート調査

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。

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。
- 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。

C2-2　学会等における情報収集

上記学会の発表中､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目的（context of use, COU）に即した適格性評価が重要との発表も多かった。

また、日本動物実験代替法学会シンポジウムにおいてパネリストとして､発表者とともに､カニクイザルの需要と供給、マカク属の NHP に代わる動物種への置き換えなどが議論された。即ち､コロナパンデミック以降に関連団体において NHP の供給が不足したとされる問題については､輸入統計調査による輸入数で見る限り、パンデミック前後での輸入数の顕著な落ち込みもなく推移しているものの、その輸入元の国の大幅な変化があったことや流通に課題があったこと、入手可能な動物の若齢化による適正な試験実施への影響がみられること、価格の高騰によりアカデミアにおける研究の継続性にも、製薬企業の新薬開発コストにも影響が及んでいることなどの実態が紹介された。こうした課題に対して、カニクイザルの国内供給体制の確立を含む適切な流通体制の確立が望まれること、コモンマーモセットや、フェレットなどへの置換えの可能性、動物を使わない評価方法開発への期待などが議論された。

C2-3　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

本研究では、フェレットの実験動物としての利用可能性を、①国内外の飼養・使用実績、②既存の感染症モデルとしての利用実績、③NHP との比較に基づく代替・補完の可能性の 3 点から整理した。

C3-1　国内のフェレットの飼養・使用実績及び研究報告調査

実験用フェレットを国内の動物実験施設で自家繁殖しているという情報がないため、実験動物取扱事業者の販売数は国内の飼養・使用実績を反映すると考えた。実験動物の販売実績は日本実験動物協会が 3 年に 1 度、国内の事業者へアンケート調査を行って取りまとめて報告している。直近 3 回の調査結果（抜粋）を表 6 に示す。

フェレットは販売数が NHP に比べて一桁少なく、NHP 同様に調査する度に減少している。一方、ハムスターは 2022 年度に激増しているが、これは COVID-19 研究の動物モデルとしての需要増が主因と考えられた。感染研では実験動物の使用頭数を当該年度の殺処分数と年度末飼養保管数との合算で算出しているが、フェレットは 2016 年度 : 143 頭、2019 年度 : 87 頭、2022 年度 : 150 頭、2015〜2022 年度の 8 年間の平均は 99 頭/年であった。従って、国内で販売された実験用フェレットの多くが感染研で使用されていると推定された。米国では USDA に登録されている各研究施設と連邦研究施設に対して、動物福祉法 (AWA) に基づいて試験、研究、教育、手術等のための動物の使用を記録した年次報告書を提出することを義務付けており、それを集計して公表している。登録様式には「イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ウサギ、NHP、ヒツジ、ブタ、その他農場動物、その他動物」の 10 区分で登録することになっており、フェレットは「その他動物」として登録される。なお、AWA は実験用マウスとラットを対象外としているため、使用数集計の対象となっていない。最新データは 2019 年分で、動物実験に使用された NHP は 68,257 頭であったが、フェレットの使用数は確認することができなかった。そこで、他に情報を求めた結果、FACT のウェブサイトで「研究室に毎年約 6,500 頭が飼育されている」とあった。EC は EU27 カ国とノルウェーの動物使用状況を集計しており、最新データは英国離脱後の 2020 年分である。その集計では‘Number of procedures’を使用しており、同一個体に複数回の処置を行った場合にはその処置回数で集計されている。対象国の初回処置のみの集計でフェレット : 1,250 回、NHP : 4,784 回（カニクイザル : 4,220 回、アカゲザル : 227 回、バブーン : 53 回、ベルベット : 34 回、マーモセット・タマリン : 196 回、原猿類 : 54 回）であった。英国では EC 同様の集計を行っており、最新データは 2022 年分である。初回処置のみの集計でフェレット : 285 回、NHP : 1,820 回（カニクイザル : 1,701 回、アカゲザル : 56 回、マーモセット・タマリン : 63 回）であった。実験動物としてのフェレットの飼養・使用は日本が極端に少ないというわけではなく、調査した米国、EU 加盟国とノルウェー、英国でも同様の傾向であった。

実験動物を用いたヒト感染症モデルを考える

場合、以下の 4 つに分類することができる。

1. ヒトの症状に近い反応を示す
2. ヒトの症状の一部を再現する
3. 感染するが発症しない
4. 感染しない

そこで、ヒト感染症の起因微生物 23 種に対するフェレットの反応について、文献情報を基にこの分類に当てはめると以下の通りであった。

1. には、エボラウイルス属ウイルス（ザイール、レストン、スーダン）、ヘニパウイルス属ウイルス（ニパウイルス、ヘンドラウイルス）、狂犬病ウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、SFTS ウイルス、結核菌が含まれた。

2.には、ヒトパラインフルエンザウイルス２、レスピロウイルス属ウイルス（ヒトパラインフルエンザウイルス 1 及び 3）、ベータコロナウイルス属ウイルス（SARS-CoV, SARS-CoV-2）が含まれた。

3.には、ムンプスウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルスが含まれた。

4.には、マールブルグウイルス属ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ベータコロナウイルス属 MERS-CoV が含まれた。

C3-2　感染症動物モデルの開発または動物モデルを用いた研究論文調査

クリミア・コンゴ出血熱

ブニヤウイルス科ナイロウイルス属クリミア・コンゴ出血熱ウイルス（CCHFV）を病原体とし、主にヒアロマ属のダニによって媒介される。クリミア・コンゴ出血熱（CCHF）は、媒介ダニの地理的限界である北緯 50 度線以南のアフリカ、バルカン半島、中東、アジア諸国に蔓延している。ヒトはダニに刺咬されるか、感染した動物の屠殺中または屠殺直後に血液や組織に接触することで感染する。多くの野生または家畜哺乳類種が CCHFV に感染するが、一部の哺乳類種は高いウイルス血症と抗体レベルを示すにもかかわらず発病しない。免疫正常（野生型）マウスも発病しないが、STAT-1$^{-/-}$マウス［Bente DA, et al. J Virol. 84:11089–11100, 2010］と IFNAGR$^{-/-}$マウス［Aligholipour FT, et al. Viruses. 11:237, 2019］が発病モデルとして使用されている。これらのモデルでは致死的感染がみられ、多くの組織で高レベルのウイルス血症とウイルス播種を認める。また、ヒトの感染でみられることがある肝酵素の上昇、リンパ球減少、肝臓病変などの特徴もみられる［Garrison AR, et al. Viruses. 11:590, 2019］。2021 年にはマウスに馴化した CCHFV 変異株が作出され、野生型マウスで CCHF の重篤なヒト症例に近いモデルが樹立された［Hawman DW, et al. Elife. 10:e63906, 2021］。野生型ハムスターは CCHF を発症しないが、STAT-2$^{-/-}$ハムスターは致死的な CCHF 疾患のモデルとして使用できること、肝腎機能障害を示唆する血液学的、生化学的パラメータの変化を伴うこと、リバビリンなどの抗ウイルス薬の有効性を評価するためにも使用できることが示された［Ranadheera C, et al. Sci Rep. 10:12378, 2020］。ただし、免疫不全マウス並びに免疫不全ハムスターモデルは CCHFV 感染における免疫応答の研究に制約があることに留意する必要がある。CCHFV はモルモットへ実験的に感染させても発病しないが、CCHFV 自然感染ダニを用いてモルモットに CCHFV を感染させると重篤な症状と高い死亡率を示したという報告がある［Garrison AR, et al. Viruses. 11:590, 2019］。しかし、CCHFV を人工的に感染させたダニではモルモットを発症させなかった［Shepherd AJ, et al. Am J Trop Med Hyg. 40:326–331, 1989］。

CCHF 研究に最適なモデルは、感染経路によっては最大 75%の致死率を示す可能性があるカニクイザルモデルと考えられる［Haddock E, et al. Nat Microbiol. 3:556–562, 2018］。CCHFV 感染カニクイザルでは顕著な出血がみられ、高レベルのウイルス血症、肝臓と腎臓の機能障害もみられた。しかし、その後の研究では、感染後 28 日目まで精巣にウイルス抗原と RNA が残留するなど、軽度から中等度の症状が報告されている［Smith DR, et al. PLoS Pathog. 15:e1008050, 2019］。複数の CCHFV 株の感染でも軽度の疾患を引き起こすことが示されており、カニクイザルモデルの致死率は変動するが、ヒトの CCHF の広い臨床スペクトルを反映していると考えられる

［Cross RW, et al. PLoS Negl Trop Dis. 14:e0008637, 2020］。CCHF に関するフェレットモデルの報告は確認できなかった。

エボラウイルス病とマールブルグウイルス病

フィロウイルス科には 3 つの属があり、そのうち最も重要なのはオルソエボラウイルス属とオルソマールブルグウイルス属である。オルソエボラウイルス属は 6 種のウイルスが確認されている。その内、エボラウイルス感染症（EVD）を引き起こすエボラウイルス（EBOV）、スーダンウイルス病（SVD）を引き起こすスーダンウイルス（SUDV）、ブンディブギョウイルス病（BVD）を引き起こすブンディブギョウイルス（BDBV）の 3 種がアウトブレイクを引き起こすことが知られており、それぞれの動物モデルが報告されている。オルソマールブルグウイルス属にはマールブルグウイルス（MARV）とラヴンウイルスがあり、これらの動物モデルも報告されている［Siragam V, et al. Zool Res. 39:15–24, 2018］。フィロウイルスの多くの研究では、入手のしやすさ、低コスト、取り扱いの容易さ、解析試薬が豊富なことからマウスモデルが利用されている。しかし、マウスはフィロウイルス野生株に感染しないため、マウス馴化株の作出が必要である。マウスとマウス馴化 EBOV の組み合わせにより、肝臓と脾臓におけるウイルス複製、血液凝固障害、肝臓と腎臓の機能障害、感染時のマクロファージと単核食細胞への標的化など、エボラウイルス病患者に類似した特徴を再現できる［Bray M, et al. J Infect Dis. 178:651–661, 1998; Siragam V, et al. Zool Res. 39:15–24, 2018］。フィロウイルス感染マウスモデルの欠点は、ウイルスを腹腔内感染させる必要があり、フィロウイルスの自然感染経路ではないことである。マウス馴化ウイルス株を用いたマウスモデルは、EBOV と MARV のワクチンや治療法の非臨床研究開発に用いられており、VSV-EBOV ワクチンやエボラウイルス感染症治療用モノクローナル抗体など、重要な知見の獲得に貢献している［Jones SM, et al. J. Infect. Dis. 196(Suppl. 2):404, 2007; Qiu X, et al. PLoS Negl Trop Dis. 6:e1575, 2012; Banadyga L, et al. ACS Infect. Dis. 4:673–685, 2018; Rahim MN, et al. PLoS Pathog. 15:e1007564, 2019］。また、インターフェロン α/β 受容体（$IFNAR^{-/-}$）、インターフェロン α/β/γ 受容体（$IFN\text{-}\alpha/\beta/\gamma R^{-/-}$）、またはシグナル伝達および転写活性化因子 1（STAT1）を欠損した免疫不全マウスがフィロウイルス感染モデルとして用いられている［Bray M J. Gen Virol. 82:1365–1373, 2001; Falzarano D. and Bente DA. Clin MicroBiol Infect. 21S:e17–e27, 2019］。これらのマウスはフィロウイルス野生株に感受性があるため、新規分離株を用いた動物実験やその新規分離株による感染症の対策研究に有用である。マウス以外の小型動物モデルでは、シリアンハムスターの報告がある。マウス馴化 EBOV はシリアンハムスターにも感染し、感染後 5 日以内に発症して死亡した［Ebihara H, et al. J Infect Dis. 207:306–318, 2013］。また、ハムスター馴化 MARV はマールブルグウイルス病研究に適したモデルと考えられている［Marzi A, et al. Sci Rep. 6:39214, 2016］。モルモットはフィロウイルス感染モデルとしても広く用いられてきた。EBOV［Volchkov VE, et al. Virology. 277:147–155, 2000］、MARV［Cross RW, et al. J Infect Dis. 212(Suppl. 2):258, 2015］、SUDV［Wong G, et al. J Virol. 90:392–399, 2015］のモルモットモデルがある。ただし、致死的な感染症を引き起こさせるためにはモルモット馴化株が必要である。感染症の進行を研究するためにはマウスよりも個体が大きく入手しやすいことは利点であるが、詳細な免疫学的研究ではマウスに利点がある。そのため、モルモットモデルは、マウスモデルに加えて二次的な解析へ用いることに有用性がある。フェレットは EBOV、SUDV、BDBV の野生株を感染させると発症し、ヒトのエボラウイルス病の特徴を再現する。そのため、小動物モデルよりも優れた動物モデルである［Cross R.W., et al. J Infect Dis. 214:565–569, 2016; Siragam V., et al. Zool Res. 39:15–24, 2018］。ただし、免疫学的研究を行うために必要な試薬が十分に入手できない欠点がある。加えて、MARV とラブンウイルスには感染しないことが報告されている［Cross R.W., et al. J Infect Dis. 18(suppl_5):S448–S452, 2018］。

NHP は、フィロウイルス感染症のゴールドスタンダードモデルであり、カニクイザル、アカゲザル、アフリカミドリザル、マーモセットなどが感染モデルとして使用されている［Siragam V, et al. Zool. Res. 39:15–24, 2018; Falzarano D and Bente DA. Clin MicroBiol Infect. 21S:e17–e27, 2019］。ヒトの病態を忠実に再現することからワクチンや治療薬の開発に用いられている。ウイルスの馴化を必要とせず、感染の全経過と免疫応答を研究するために必要な様々なマカク属用試薬が利用可能であることが大きな利点である。その内、カニクイザルはワクチン研究に最もよく使用され、アカゲザルは治療薬の評価に頻用されている。この使い分けは、カニクイザルの疾病の経過がアカゲザルのそれよりも若干短いことに起因する［Geisbert TW, et al. J Infect Dis. 212 Suppl 2(Suppl 2):S91–S97, 2015］。

ラッサ熱

アレナウイルス科には、げっ歯類媒介性ウイルスの 2 つのグループ：アフリカに生息するラッサウイルス（LASV）などの旧世界アレナウイルスとアメリカ大陸に分布する新世界アレナウイルスに分類され、南米で発見される出血熱を引き起こすウイルスを含む。LASV は世界中で最も一般的な出血熱の原因ウイルスであるが、マチュポウイルス、フニンウイルス、サビアウイルス、チャパレウイルス、グアナリトウイルスなど、出血熱を引き起こす南米アレナウイルスも発見されている［Shao J, et al. Pathogens. 4:283–306, 2015］。ラッサ熱を研究するための多くのモデルが開発されて特徴づけられており、その多くはワクチンや治療薬の開発に利用されている。フィロウイルスの場合と同様、野生型マウスは LASV に感受性がない。しかし、IFNAR$^{-/-}$と STAT1$^{-/-}$マウスの感染モデルが報告されている。LASV に曝露されると、IFNAR$^{-/-}$マウスは高いウイルス力価を示し、逆立った毛と活動性の低下、体重減少を認めた。しかし、発熱、致死はみられなかった［Yun NE, et al. J Virol. 86:3389–3392, 2012］。野生型骨髄細胞を移植した放射線照射した IFNAR$^{-/-}$マウス［Oestereich L, et al. PLoS Pathog. 12:e1005656, 2016］と STAT1$^{-/-}$マウス［Yun NE, et al. J Virol. 87:10908–10911, 2013］は、LASV の致死感染モデルとなるが、その使用は限られている。モルモットは LASV 感染の最も汎用されている動物モデルであり、非近交系ハートレーモルモットと近交系モルモット strain 13 が病因研究と治療薬やワクチン開発のための重要なモデルとなっている［Warner BM, et al. Drug Des Dev Ther. 12:2519, 2018; Stein DR, et al. Npj Vaccines. 4:1–7, 2019; Warner BM, et al. Curr Opin Virol. 37:84–90, 2019］。LASV の複数の株が近交系モルモット strain 13 に感染するが、致死率は様々である。ハートレーモルモットでは均一な致死感染のために条件検討が行われている［Safronetz D, et al. J. Infect Dis. 207:1316–1327, 2013; Safronetz D, et al. Sci Rep. 5:14775, 2015］。アレナウイルス科ウイルスに関するフェレットモデルの報告は確認できなかった。

NHP は LASV 研究においてもゴールドスタンダードモデルであり、アカゲザルとカニクイザルの致死感染モデルが病態研究や治療薬とワクチンの評価に用いられている［Warner BM, et al. Curr Opin Virol. 37:84–90, 2019］。また、マーモセットやオマキザルなどの他の NHP も用いられている［Yun NE, et al. Viruses. 4:2031–2048, 2012; Warner BM, et al. Curr Opin Virol. 37:84–90, 2019］。NHP の LASV 感染はヒトの疾患をよく再現し、肝臓、副腎、脾臓の壊死や神経系への影響などの特徴的な症状を示す。

C3-3　フェレットを用いた感染症研究報告調査

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 が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.］。ヒト感染症モデル比較（特に呼吸器ウイルス研究）を表 7 にまとめた。

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免疫毒性試験

DAR は KLH 等の投与により抗体産生を誘導し、それに対する被験物質の影響を評価する試験法である。本研究における一般状態観察及び体重測定では、全ての被験物質群投与において投与の影響は認められなかったことから、シクロスポリンは本投与条件にて TDAR へ適用可能と考えられた。一方、KLH 群における血清中の抗 KLH 抗体価に対照群との差は認められなかったため、抗 KLH 抗体の産生を誘導する KLH の投与条件を検討する必要があると考えられた。

全身諸臓器の病理組織学的検査では、腎臓における進行性腎症など種々の自然発生性病変が観察された。これらの基礎的な知見はコモンマーモセットを免疫毒性試験等の安全性試験に適用するうえで重要な情報となることが期待される。

引き続き、抗 KLH 抗体の産生を誘導する KLH の至適投与条件を検討することを目的とし、KLH とともにアジュバントとして Alum を併用投与する実験を計画した。当初の計画では本年度中に実験を終了する予定であったが、日本クレア株式会社から動物実験中央研究所に動物を導入したところ、Clostridium difficile による下痢及び体重低下を示す個体が認められたため、計画通りに実験を実施することが困難となった。Clostridium difficile の毒素産生例が見られたため、全例にバンコマイシン投与及び糞便移植を行うことによって症状は改善されたため、来年度には実験を遂行可能と考えられた。

改良したプロトコールに沿ってコモンマーモセットに KLH を投与した結果、アジュバントの有無に関わらず 2 mg/kg の KLH の投与により明らかな抗 KLH 抗体の産生が認められ、さらにその産生は免疫抑制剤であるシクロスポリンの併用投与により抑制されたことが示された。これらの結果はコモンマーモセットの TDAR への適用の可能性を示すものと考えられた。

これまでコモンマーモセットを用いた実験では、Clostridium difficile 感染による腸炎が発症し、それによる下痢や体重減少のため実験の継続が困難になることがあった。一方、今回の実験においては免疫抑制剤であるシクロスポリンを 28 日間投与した群においても Clostridium difficile 感染による腸炎は観察されず、実験を完遂することができた。Clostridium difficile 感染症が発症しなかった理由として、動物の導入時に実施した糞便移植の効果によるものと推察された。

今後は引き続き SRBC の測定を行いコモンマーモセットの TDAR への適用性をさらに検証するとともに、本実験から得られた全身諸臓器の病理解析を実施して背景データを収集する予定である。

D1-2　コモンマーモセットを用いた RNA ワクチン反応性試験

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。

D1-3 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

D2-1 各種団体へのアンケート調査

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。

D2-2 学会等における情報収集

D2-3 国内外の情報収集

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

D3-1 国内のフェレットの飼養・使用実績及び研究報告調査

フェレットは90年を超えるインフルエンザ動物モデルとしての実績がある。しかし、日米欧の主要国の実験動物としてのフェレットの使用状況は、使用数が少ないNHPよりもさらに少なく、近年の日本ではNHPの10分の1未満であった。そのため、フェレットの感染症研究における利用では、インフルエンザに限定されていると考えられた。しかし、報告数は限られるもののインフルエンザ以外の感染症研究におけるフェレットの有用性が検討されており、ヒトの症状に近い反応を示す病原体としてエボラウイルス属ウイルスが確認された。このことについて、Schiffman Z, et al.（ILAR J. 61:62-71, 2022）Fig.1を改変してその特長を整理したものが表Aである。



対象	ヒト	マカク属サル	フェレット	モルモット	ゴールデンハムスター	マウス
ウイルス馴化の必要性	不要	不要	不要	必要	必要	必要
感染発症確認株（馴化株）	EBOV SUDV BDBV TAFV MARV RAVV	EBOV SUDV BDBV TAFV RESTV MARV RAVV	EBOV SUDV BDBV RESTV MARV	GPA-EBOV GPA-SUDV GPA-MARV GPA-RAVV	MA-EBOV HA-MARV	MA-EBOV MA-MARV MA-RAVV
致死性	~45%	~100%	100%	100%	100%	~100%
ウイルス血症	高度	高度	高度	高度	高度	高度
血液凝固障害	あり	あり	あり	あり	あり	なし/限定的
入手性・費用	ー	難・極めて高価	普通・高価	容易・安価	容易・安価	容易・安価
取り扱いやすさ	ー	難	普通	容易	容易	容易
解析手段&試薬	ー	多い	少ない	少ない	少ない	多い
動物実験倫理	ー	高い	普通	低い	低い	低い

EBOV：ザイールエボラウイルス　SUDV：スーダンエボラウイルス　BDBV：ブンディブギョエボラウイルス　TAFV：タイフォレストエボラウイルス　RESTV：レストンエボラウイルス
MARV：マールブルグウイルス　RAVV：ラブンウイルス
GPA：モルモット馴化　HA：ハムスター馴化　MA：マウス馴化

表A. フィロウイルス感染症動物モデルの比較

フィロウイルス科（エボラウイルス、マールブルグウイルス）の研究において、マカク属サルはヒトに近縁で、感染して類似の病態を示すことから第一選択肢とされている。しかし、基礎研究ではウイルスをモルモット、ハムスターまたはマウスに馴化させることによりヒトの病態に近い動物モデルとして利用されている。ただし、馴化が必要という点で新たな野生株の性状解析へ直ちに利用できない欠点がある。フェレットはエボラウイルス属ウイルスを馴化させることなく感染し、ヒトに近い病態を示す。また、ヒトへの病原性が確認されていないレストンエボラウイルスに対してマカク属サル同様の感受性を示す。一方、マールブルグウイルス属ウイルスには感受性を示さないことが報告されている［Cross et al. J Infect Dis. 218(suppl_5): S448-S452, 2018］。従って、エボラウイルス属ウイルス研究では、フェレットはマカク属サルに代わる有望な動物モデルと考えられる。

フェレットをエボラウイルス属ウイルス研究に用いる利点は、NHP（カニクイザル：500 万円前後）に比べて非常に安価（4 万円前後）で入手が容易であること、小柄でヒトに馴れることである。一方、欠点としては利用可能な試薬と解析技術等が NHP に比べて限られることが挙げられる。なお、「ヒトの症状の一部を再現する」、「感染するが発症しない」に分類された病原体についてもフェレットへ馴化させることでヒトの病態に近い動物モデルを作出できることが考えられる。また、CRISPR／Cas9 を用いたゲノム編集がフェレットについても報告されており［Kou et al. Cell Res. 25:1372-5, 2015］、本来フェレットには感染しない MERS-CoV をはじめとする病原体による感染動物モデルを作出できることが期待される。

令和 4 年にワクチンや治療薬の研究開発を加速させるために「重点感染症（暫定）」が新たに指定された。これにより重点感染症に対するワクチンや治療薬の開発が積極的に行われと思われる。本研究で評価した病原体の内、重点感染症のグループ B（定期的または突発的に国内外で一定レベル以上の流行を起こす既知の感染症、グループ A と近縁な病原体による感染症）に分類され、且つフェレットに感染する病原体として、エボラウイルス属ウイルス、ヘニパウイルス属ウイルス、SFTS ウイルス、SARS-CoV、RS ウイルス、エンテロウイルス D68 がある。これらについてフェレットモデルの知見を増やし、ヒトの症状の再現が乏しいものはウイルスの馴化株を作出し、ゲノム編集技術によりフェレットに感受性を賦与し、利用可能な試薬と解析方法等を整えることで、NHP に代わる動物モデルとして需要を満たすことが期待される。

D3-2　感染症動物モデルの開発または動物モデルを用いた研究論文調査

本研究では一類感染症の原因ウイルスに対象を絞って、NHP と他の動物の感染モデル調査を行った。この調査の背景には、長崎大学に BSL4 施設（高度感染症研究センター実験棟）が建設されて試運転を行っており、厚生労働大臣により特定一種病原体等所持施設として指定されることが念頭にあった。そして、2025 年 1 月 24 日に厚生労働大臣が長崎大学を特定一種病原体等所持者として、また、国立大学法人長崎大学内の高度感染症研究センター実験棟を特定一種病原体等所持施設として指定した。特定一種病原体の所持にはさらに時間を要すると思われるが、一類感染症に関する基礎から応用研究の展開が予想される。なお、長崎大学 BSL4 施設はスーツ型 BSL4 動物実験室を整備し、マカク属サル（カニクイザル）とマウス等の小型げっ歯類を飼育可能としている。

CCHFV、オルソエボラウイルス属ウイルス、オルソマールブルグ属ウイルス、LASV の研究では NHP は動物モデルとしてゴールドスタンダードであるが、その代替として免疫不全マウスが用いられ、ウイルス野生株に感受性を示す。しかし、免疫不全動物モデルでは免疫学的研究に制約がある。それを補うものとして、マウス馴化株と野生型マウスを組み合わせたモデルが開発されている。これら 2 つのマウスモデルにより、NHP の代替を担うことが期待される。しかし、

BSL4 実験環境では対象動物が小さいということは作業上の制約になり、事故も起きている［Kortepeter MG, et al. Emerg Infect Dis. 14:881–887, 2008; Günther S, et al. J Infect Dis. 204 Suppl 3:S785–S790, 2011］。また、ウイルス野生株はマウスに感受性を示さないことも、新たなウイルス株の出現への対応で後れをとることになる。この点では、オルソエボラウイルス属ウイルスについてはフェレット、アレナウイルス属ウイルスについてはモルモットが NHP に代わる動物モデルとなると考えられる。しかし、CCHFV とオルソマールブルグウイルス属ウイルスではウイルス野生株が免疫正常動物に感染、発症するモデルが NHP に限られる。これらのモデル動物の選択肢を広げる手段として遺伝子改変動物の作出がある。フェレットでは CRISPR-Cas9［Yu M, et al. Sci Rep. 9:1971, 2019］や TALEN［Johnson MB, et al. Nature. 556:370–375, 2018］によるゲノム編集により遺伝子組換えフェレットが作出された実績がある。そのため、CCHFV と MARV の野生株を感染させて発症する遺伝子組換えフェレットモデルの作出は、それらウイルス研究の進展に寄与すると思われる。その際には、免疫学的解析に必要なフェレット用試薬の充実も不可欠である。さらに、フェレット感染実験を可能にする BSL4 動物実験室の整備も必要になる。

D3-3　フェレットを用いた感染症研究報告調査

NHP が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可能な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 使用を代替・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免疫毒性試験

TDAR へのコモンマーモセットの反応性/適用性を検討する目的で実験を実施した。糞便移植による Clostridium difficile 感染症のコントロールにより、試験が適切に行われ、コモンマーモセットの TDAR への適用の可能性及び適切な免疫応答能が示された。

E1-2　コモンマーモセットを用いた RNA ワクチン反応性

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。

E2-3 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

E2-1　各種団体へのアンケート調査

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。

E2-2　学会等における情報収集

E2-3　国内外の情報収集

本研究を通じて、非ヒト霊長類（NHP）の需給状況やそ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。パンデミック以降の NHP 供給における国別構成や流通の変化、価格高騰などが、医薬品開発やアカデミアの研究活動に与える影響は大きく、NHP の安定供給体制の構築が喫緊の課題であること

が確認された。一方で、オルガノイドや MPS（生体模倣システム）を含む新規代替法（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注目される。特に 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。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。

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

E3-1　国内のフェレットの飼養・使用実績及び研究報告調査

フェレットは日米欧において主要な実験動物ではない。しかし、フェレットはインフルエンザ以外にエボラウイルス属ウイルス感染症、ヘニパウイルス属ウイルス感染症、SFTSウイルス感染症、結核の動物モデルとして有望であることが確認された。そのため、フェレットの動物モデルとしての特性に関する知見の蓄積、利用可能な試薬と解析技術等を整えることでNHPの代替動物として普及することが期待された。

E3-2　感染症動物モデルの開発または動物モデルを用いた研究論文調査

BSL4施設で取り扱う必要がある一類感染症の原因ウイルスの動物モデルは、NHPが最良である。それに代わる動物モデルとして「ウイルス野生株+免疫不全マウス」と「マウス馴化ウイルス+野生型マウス」がある。しかし、マウスモデルは個体が小さいことによる実験上の制約があり、目的によってより大きな動物モデルが求められる。フェレットはNHPに代わるEBOV感染動物モデルとして優れていることから、他の一類感染症の原因ウイルスの感染発病モデルとしても期待が大きい。それを実現するためには、ゲノム編集技術による遺伝子組換えフェレットの作出が必要と考える。

E3-3　フェレットを用いた感染症研究報告調査

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. 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
2. 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.
3. 平林容子，足利太可雄，小島肇夫, 非臨床安全性評価に用いられる非ヒト霊長類の供給不足をめぐる動き,医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，2024:55(3);195-197. https://doi.org/10.51018/pmdrs.55.3_195.

4. Y. Okubo, Y. Hirabayashi, J. Fukuda. Advances in Genomic Toxicology: In vitro Developmental Toxicity Test based on Signal Network Disruption Dynamics. Current Opinion in Toxicology 2024; Volume 39, 100489.
5. 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
6. 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. 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
2. Hirabayashi, Y: Initiatives for New Approach Methods at Japanese Center for the Validation Methods (JaCVAM). MPS World summit 2023, Berlin, 27 Jun., 2023
3. 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
4. 平林容子：経済協力開発機構 (OECD) が進める New Approach Methods を用いたリスクアセスメント　第 71 回日本実験動物学会総会 (2024.5.31, 京都)
5. 平林容子：代替法の行政的受け入れにかかる JaCVAM の役割　第 14 回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2024.9.13, 東京)
6. Hirabayashi Y. Recent Initiatives of JaCVAM for Regulatory Acceptance of Safety Evaluation of NAMs including MPS. Singapore International Food Forum (2024. 8.1, Singapore)
7. Hirabayashi Y. Initiatives for the regulatory use of alternative methods to animal testing. Next generation nonclinical safety evaluation– Alternatives to animal testing in drug discovery and development – Nonclinical toxicology related event, (2024.11.13, 藤沢)
8. 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
9. 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）
10. 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）
11. 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）
12. Yoko Hirabayashi, Perspective on Qualification of the Microphysiological Systems for Regulatory Use, 17th International Congress of Toxicology (2025.10.16, Beijing, China)
13. 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)

14. 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）
15. 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)
16. 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

表 1. 体重の推移

Group	Animal No.	Days before administration (Day)											
		-4	1*	3	5	7	10	14	17	21	24	28	29
control	I7824	328	314	316	322	319	318	324	320	320	323	320	320
	I7260	365	360	370	375	372	369	370	366	368	365	358	356
Ciclosporin 50 mg/kg, 4wks, s.c.	I7400	380	365	370	384	382	380	381	377	370	367	367	361
	I7292	310	295	295	298	297	302	306	303	297	303	300	308
KLH 2 mg/kg, two doses, s.c.	I7294	318	315	318	327	328	326	330	334	333	335	345	335
	I7280	338	328	327	326	335	332	336	334	327	327	325	320
Ciclosporin+KLH	I7821	328	330	325	327	313	310	313	306	298	296	285	280
	I7284	345	335	345	352	352	355	368	364	358	353	360	340

* : First administration day

unit : g

表 2. 血中抗 KLH 抗体価の測定

KLH 投与 検体番号	希釈倍率	吸光値	コントロール 検体番号	希釈倍率	吸光値
17294	x50	0. 004	17824	x50	0. 003
	x100	0. 011		x100	0. 009
	x1000	0. 043		x1000	0. 049
17280	x50	0. 002	17260	x50	0. 001
	x100	0. 004		x100	0. 007
	x1000	0. 034		x1000	0. 033
希釈液		0. 050	希釈液		0. 060

表 3. 臓器重量

Group / Organs	control		Ciclosporin 25 mg/kg, 4wks, s.c.		KLH 2 mg/kg, two doses, s.c.		Ciclosporin+KLH	
	I7824	I7260	I7400	I7292	I7294	I7280	I7821	I7284
Brain	7.47	7.09	7.59	7.24	7.40	7.61	7.28	7.57
Thymus	0.28	0.33	0.25	0.07	0.09	0.15	0.07	0.12
Heart	1.83	2.37	2.42	1.93	2.73	2.09	1.68	2.22
Lung	1.44	1.70	1.99	1.43	1.49	1.56	1.38	1.90
Liver	12.53	13.28	12.20	14.10	15.26	13.01	9.60	12.25
Spleen	0.42	0.36	0.33	0.49	0.23	0.38	0.41	0.34
Kidnry (right)	1.04	1.07	1.01	0.96	1.21	0.96	0.77	1.27
Kidnry (left)	1.07	1.05	1.03	0.88	1.14	0.96	0.73	1.38
Adrenal gland (right)	0.08	0.07	0.10	0.07	0.07	0.06	0.06	0.10
Adrenal gland (left)	0.02	0.04	0.10	0.07	0.07	0.07	0.05	0.07
Testis (right)	0.42	0.73	0.66	0.68	0.60	0.68	0.49	0.58
Tesis (left)	0.40	0.83	0.56	0.63	0.55	0.64	0.52	0.54

unit : g

表 4. 病理組織学的検査

		群	コントロール		シクロスポリン		KLH		シクロスポリン +KLH	
		個体番号	I7824	I7260	I7400	I7292	I7294	I7280	I7821	I7284
		年齢	1歳8ヵ月	3歳8ヵ月	3歳2ヵ月	3歳7ヵ月	3歳7ヵ月	3歳7ヵ月	1歳8ヵ月	3歳7ヵ月
腎臓	進行性腎症	±	−	−	−	−	−	−	−	○
		+	−	−	−	−	○	−	−	−
十二指腸	潰瘍	+	−	○	−	−	−	−	−	−
副腎	髄外造血	±	○	○	○	−	−	○	○	○
		+	−	−	−	−	○	−	−	−
	皮質細胞の空胞化	+	−	○	−	−	−	−	−	○
		++	−	−	−	−	−	○	−	−
甲状腺	異所性胸腺	±	○	−	−	−	−	−	○	○
	限局性の濾胞上皮の小型化	±	−	−	−	−	−	−	○	−
		+	○	−	−	○	−	−	−	○
	単核球浸潤	±	○	−	−	−	○	−	−	○
		+	−	−	−	○	−	−	−	−

(±) Mild, (+) Slight, (++) Moderate, (+++) Marked, (++++) Severe

表5. PMDA申請資料中のマーモセットの使用状況

番号	日付	一般名	販売名	製造販売業者等	クラス	試験	結果
1	2016-07-06	デフェラシロクス	エクジェイド懸濁用錠125mg	製造販売／ノバルティスファーマ株式会社	鉄キレート剤	薬効薬理VI. 2. 毒性試験IX. 2.	2. 鉄排泄経路（マーモセット） 鉄負荷マーモセットにデフェラシロクス14、28、56又は112mg/kg（150μmol IBE/kg）を経口投与したところ、用量依存的な鉄排泄作用が認められ、主に糞中に排泄された17)。 ②肝臓鉄への影響（マーモセット）21) 非鉄負荷雄マーモセットにデフェラシロクス20、40又は80mg/kgを1日1回39週間経口投与したところ、肝臓の鉄含量は対照群と比較して、それぞれ79%、87%及び95%低下した。一方、肝臓の銅及び亜鉛含量は低下しなかった。 (2)反復投与毒性試験 ・マーモセット[20、40、80mg/kg（標準飼料）、80mg/kg（3倍量鉄添加飼料）、39週間、4週間回復、経口投与] 80mg/kg/日投与群（両飼料群）では、一般状態、体重及び摂餌量に影響がみられ、その結果、3匹の動物が死亡/瀕死状態に至った。また、これらの動物では、デフェラシロクス投与に関連する病理組織学的変化として、胆嚢の変性あるいは急性炎症、肝臓内胆管細胞の空胞化、腎皮質尿細管の空胞化あるいは変性、並びに髄質尿細管及びボーマン嚢腔の拡張が認められた。20mg/kg/日投与群の雌を除き、すべての用量で著明な肝臓及び腎臓中鉄濃度の減少が認められた。この所見（期待される薬理作用と一致する）を除き、40mg/kg/日投与群における変化は軽微であったことから、40mg/kg/日が無毒性量と判断した。
2	2017-09-01	バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤	エックスフォージ配合錠	製造販売／ノバルティスファーマ株式会社	選択的AT1 受容体ブロッカー/持続性Ca 拮抗薬合剤	毒性試験IX. 1. <

番号	日付	一般名	販売名	製造販売業者等	クラス	試験	結果
7	2019-12-02	バルサルタン	ディオバン錠20mg	製造販売／ノバルティスファーマ株式会社	選択的AT1受容体ブロッカー	毒性試験IX. 2.	(1)単回投与毒性試験 マーモセット 各2頭、0.5 Tween80 を含む 0.5 CMC 溶液に溶解、強制経口単回投与 600mg/kg、および 1000mg/kg で 死亡は みられなかった。1 000mg/kg では 、嘔吐が観察されているが剖検では異常 を認めなかった 。 (2)反復投与毒性試験 〇マーモセット 17 85 ヵ月齢、0.5 Tween80+0.5 CMC 懸濁溶液、強制経口投与 3ヵ月投与試験：600mg/kg 投与例については、投与 11 日目頃から一般状態悪化のため 400mg/kg に 減量し投与を継続した。200mg/kg 以上の群で、バルサルタンの 苦味 によるも のと考えられる 嘔吐、ストレスによるものと考えられる 皮膚弾性低下、体重及び摂餌量の減少傾向が観察された。血液学的検査では、200mg/kg で赤血球系パラメーターの減少、血液生化学的検査では、200mg/kg 以上で尿素窒素、クレアチニンの上昇が観察され 病理組織学的検査では、腎臓 の尿細管上皮の変性・好塩基性化及び間質性腎炎が 200mg/kg 以上で みられていたが、多くは 1ヵ月の休薬後に回 復又は回復傾向 を示した 。従って、本試験における無毒性量は 20mg/kg と考えられた。 12ヵ月投与試験：バルサルタン投与に起因する 死亡は みられなかった。40mg/kg 以上で嘔吐が 投与直後より 3 時間までに観察された。また、投与期間の後半に中程度の脱水状態を示す 皮膚の弾性低下が認められ、嘔吐と関連しているものと考えられた。軽度の摂餌量の減少が雄の 120mg/kg および雌の 40mg/kg 以上で観察された。血液生化学的検査 では 、尿素窒素の 軽度増加が雌の 120mg/kg で みられた。病理組織学的検査では、雌の 120mg/kg で腎糸球体の 輸入細動脈肥厚が 認められた。摂餌量の減少および 腎糸球体輸入細動脈の 肥厚は 1ヵ月間の回復期間終了 時にも観察された。本試験における無毒性量は 12mg/kg と考えられた。しかしながら、この無毒性量の 設定 根拠 である 嘔吐は投与直後より 観察されていること、マーモセットを用いた 静脈内投与（100mg/kg）では観察されていないことから本薬の中枢への影響を示唆するものではなく、投与液の 苦味 による物理的刺激に 起因するものと考えられ 臨床使用時には 起こりにくい 変化と思われる。なお、40mg/kg では、これらの 所見以外に薬剤に起因した異常は みられず、この用量は臨床用量160mg/body ）より約 15 倍高い 投与量に相当する。 (7)その他 2)その他（類縁物質の毒性） ［Ⅳ5．混入する可能性のある夾雑物］の項で記載のある合成不純物について検討。類縁物質－Ⅰについては、ラット及びマーモセットを用い、反復投与毒性試験と同様の方法で 14 日間強制経口投与し、亜急性毒性の検討を行った。その結果、特記すべき異常はみられなかった。類縁物質－Ⅱおよび類縁物質 －Ⅲについては、マーモセットを用いた 14 日間反復投与毒性試験と 遺伝毒 性試験（細菌を用いた復帰変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験）を実施し、異常がなかったことを確認している。
8	2020-06-29	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	エンレスト錠50mg	製造販売／ノバルティスファーマ株式会社，提携／大塚製薬株式会社	アンジオテンシン 受容体 ネプリライシン 阻害薬(ARNI)	毒性試験IX. 2.	(2)反復投与毒性試験 （ラットよりもNOAEL低いが、カニクイザルと同等） LCZの反復投与毒性試験として 、ラットでは 26 週間まで、カニクイザルでは39 週間までの投与期間で試験を実施した。 AHUの反復投与毒性試験として 、ラットでは 26 週間まで 、マーモセットでは 52 週間までの投与期間で試験を実施した。
9	2020-09-01	カベルゴリン	カバサール錠0．25mg	製造販売元／ファイザー株式会社	ドパミン作動薬	薬効薬理VI. 2.	①プロラクチン分泌に対する作用（ラット、マーモセット）27）、28） 雌性ラット及びマーモセットを用いた各種高プロラクチン血症モデルにおいて、血清中プロラクチン濃度を用量依存的に低下させた。 ③高プロラクチン血性排卵障害に対する作用（ラット、マーモセット）28）、30） ラットあるいはマーモセットにおいて、高プロラクチン血症が持続することにより誘発される排卵障害を改善した。ラットの高プロラクチン血性排卵障害モデルを用いた単回投与試験及び反復投与試験において、0.003mg/kgより用量依存的に 無排卵状態を改善した。
10	2020-10-01	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	製造販売元／KMバイオロジクス株式会社，販売元／Meiji Seika	ウイルスワクチン類	薬効薬理VI. 2.	（2）薬効を裏付ける試験成績 マーモセットにA型肝炎ウイルスを感染させると、トランスアミナーゼが上昇し、発症するが、あらかじめ不活化A型肝炎ワクチンを4週間隔で2回皮下に 接種し、能動免疫を与えた後に強毒A型肝炎ウイルスを経口及び静脈内投与したところ、発症が予防された6)。 不活化A型肝炎ワクチンによって 能動免疫を獲得したマーモセットの免疫グロブリン画分でマーモセットを受動免疫した後、強毒A型肝炎ウイルスを経口 投与したとき、発症が予防された7)。
11	2021-06-03	サブロプテリン塩酸塩	ビオプテン顆粒2．5%	製造販売元／第一三共株式会社	天然型テトラヒドロビオプテリン製剤	毒性試験IX. 2.	(2)反復投与毒性試験 ラット、マーモセットを用いた13週間及び52週間の反復経口投与試験において、ラットでの無毒性量は13週間投与で400mg/kg、52週間投与で40mg/kgであり、マーモセットではいずれの投与期間においても320mg/kgであった。
12	2021-09-01	アポモルヒネ塩酸塩水和物	アポカイン皮下注30mg	製造販売元／協和キリン株式会社	抗パーキンソン剤	薬効薬理VI. 2.	アポモルヒネは、MPTP を処置したリスザル及びコモンマーモセットにおいて、パーキンソン病様の運動症状を改善することが報告されている。
13	2021-09-07	ナラトリプタン塩酸塩	アマージ錠2．5mg	製造販売元／グラクソ・スミスクライン株式会社	5-HT1B/1D受容体作動型片頭痛治療剤	毒性試験IX. 1.	中枢神経系影響 経口：10mg/kg 以上で散瞳、後肢の運動失調、自発運動低下、30mg/kg で鎮静 静脈内投与：1.0mg/kg 以上で後肢の運動失調、自発運動低下、3.0mg/kg で嘔吐、散瞳
14	2021-09-28	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0．4mL	製造販売元／アッヴィ合同会社，販売元／エーザイ株式会社,プロモーション	ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤	薬効薬理VI. 2.	②TNFα 中和作用の種特異性 TNFα 誘発細胞傷害に対する中和作用を指標に，ヒト及び異種動物（アカゲザル，チンパンジー，ヒヒ，カニクイザル，イヌ，マーモセット，ブタ，マウス，ウサギ及びラット）由来のTNFαに対するアダリムマブの種特異性を検討したところ，アダリムマブは，霊長類及びイヌ由来のTNFαによる誘発細胞死に対して，高い中和作用を示し，ヒトにおける作用と近似した．一方，ウサギにおける作用は弱く，ブタ及びマウスにおいては，試験で用いたアダリムマブの最高濃度でも50%の中和作用は得られなかった．
15	2022-01-28	デュピルマブ（遺伝子組換え）	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	製造販売元／サノフィ株式会社，提携先／リジェネロン社	ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体(遺伝子組換え)	薬効薬理VI. 2.	1)ヒト及びその他の動物種のIL-4Rαに対する結合親和性（in vitro） アカゲザル IL-4Rα（MmIL-4Rα）及びコモンマーモセット IL-4Rα（CjIL-4Rα）単量体への結合親和性も同程度に弱かった。
16	2022-03-18	チカグレロル	ブリリンタ錠60mg	製造販売元／アストラゼネカ株式会社	抗血小板剤	毒性試験IX. 2.	(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、マーモセット） (2) 反復投与毒性試験（ラット、マーモセット） 3) マーモセット3カ月間経口投与試験 4) マーモセット12カ月間経口投与試験
17	2022-03-18	ロピニロール塩酸塩	レキップCR錠2mg	製造販売元／グラクソ・スミスクライン株式会社	徐放性ドパミン Ｄ	薬効薬理VI. 2.	1）抗パーキンソン病作用（マーモセット）7） 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）処置後のパーキンソン病様症状を呈したマーモセットにおいて、ロピニロールは0.15mg/kg 以上で有意かつ用量依存的に自発運動を増加させ、0.3mg/kg 以上で巧緻運動を改善した。また、L-dopa と併用した場合には、L-dopa 単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。
18	2022-04-08	イストラデフィリン	ノウリアスト錠20mg	製造販売元／協和キリン株式会社	アデノシンA2A受容体拮抗薬	薬効薬理VI. 2.	イストラデフィリンはパーキンソン病モデルである1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）処置マーモセットの自発運動量を増加させ、運動機能障害を改善した。イストラデフィリンをレボドパと併用すると、レボドパの作用は増強され、レボドパの作用持続時間が延長された。 イストラデフィリンはMPTP 処置マーモセットのレボドパによる不随意運動の強度に影響しなかった。
19	2022-04-08	ロピニロール塩酸塩	ハルロピテープ8mg	製造販売元／久光製薬株式会社，発売元／協和キリン株式会社	経皮吸収型ドパミン作動性パーキンソン病治療剤	薬効薬理VI. 1.	追加の記載 マウス、ラット及びマーモセットにおいて抗不安作用及び抗うつ作用を示した。
20	2022-06-15	ロチゴチン	ニュープロパッチ2．25mg	製造販売元／大塚製薬株式会社	ドパミン作動性パーキンソン病治療剤・レストレスレッグ症候群治療剤	薬効薬理VI. 2.	⑥パーキンソン病サルモデル症状改善作用19） MPTP処置サルモデルにおいて、ロチゴチン（0.01875～0.3 mg/kg）を皮下投与した時の自発運動量に対する作用及び運動機能障害改善作用を検討した。ロチゴチン皮下投与によりMPTP処置サルの自発運動量は顕著な増加を示し、その作用持続時間は用量依存的に持続した。また、運動機能障害スコアを指標とした場合，ロチゴチンは全ての用量で改善作用を示し，その効力は用量依存的に持続した。

番号	日付	一般名	販売名	製造販売業者等	クラス	試験	結果
21	2022-07-29	アリスキレンフマル酸塩	ラジレス錠150mg	製造販売元／株式会社オーファンパシフィック	直接的レニン阻害剤	薬効薬理Ⅵ. 2. 毒性試験Ⅸ. 2.	マーモセットにおけるPRA（血漿レニン活性）阻害作用20） マーモセットに実験1 週間前から実験期間終了まで低ナトリウム食を与えた軽度低ナトリウム処置マーモセットと、さらに利尿薬のフロセミドを実験開始2 日前から飲水投与（6mg/kg/日）し、被験薬投与20 時間前にも筋肉内投与（9mg/kg）した重度低ナトリウム処置マーモセットを用い、アリスキレンのPRA 阻害作用を検討した。重度低ナトリウムマーモセットにアリスキレンを単回経口投与（0.3、1、3、10mg/kg）したときの、血漿中アリスキレン濃度とPRA 阻害率は下表のとおりであった（PRA 阻害率は、各個体における薬物投与前のPRAを基準値とした）。経口投与後、血漿中アリスキレン濃度は用量依存的に上昇し、0.3mg/kg 投与群では、1.5 時間及び3 時間後にPRAは完全に阻害され、投与6 時間後のPRA 阻害率は87%であったが、24 時間後にその効果は消失した。アリスキレン3 及び10mg/kg 投与群では、24 時間PRAを完全に阻害した。 ②マーモセットにおける降圧作用 ⅰ）単回経口投与20） 重度低ナトリウム処置マーモセットに、アリスキレン0.3、1、3 又は10mg/kgを単回経口投与し、無麻酔・無拘束下のテレメトリー法で平均動脈圧（MAP）と心拍数（HR）を測定した。アリスキレン投与により、MAPは用量依存的に低下し、最大のMAP低下が3mg/kg 投与群で認められ（30±3mmHg、p<0.001 vs 溶媒対照群）、20mmHgを超える低下が約6 時間持続した。10mg/kg 投与群では、最大のMAP 低下は3mg/kg 投与群と同程度であったが、20mmHgを超えるMAP の低下は16 時間持続した。 ⅱ）反復経口投与18） 軽度低ナトリウム処置マーモセットに、アリスキレン3 又は10mg/kgを1 日1 回、8 日間反復経口投与し、無麻酔・無拘束下にて降圧効果を検討した。アリスキレン3mg/kgは、初回投与直後から平均動脈圧（MAP）を10mmHg 程度低下させ、その後も作用は持続した。アリスキレン10mg/kgの初回投与において、MAP は約13mmHg 低下し、投与を反復すると、変動はあるもののMAP の低下が認められた。アリスキレン投与中止後、MAP は緩徐に上昇する傾向を示した。心拍数（HR）はいずれの群においても有意な変化を認めなかった。アリスキレンの降圧効果は、反復投与で維持され、投与を中止してもMAP の反跳現象を誘発しなかった。 (1)単回投与毒性試験 2)マーモセット（雌雄各2 例、精製水に溶解、強制経口投与） 非げっ歯類における急性毒性については、投与量漸増試験の結果を用いて評価した。アリスキレンの20 及び50mg/kgを各4 日間、100mg/kgを7 日間、投与量を漸増し強制経口投与した結果、死亡はみられなかった。一般状態の変化としては、100mg/kg 投与において嘔吐、軟便または下痢が散見された以外に変化はみられず、良好な忍容性が認められた。以上のことから、単回経口投与によるマーモセットにおける概略の致死量は100mg/kg 超と考えられた。 (2)反復投与毒性試験　2)マーモセット（ラットに比較してNOAELが低い？）・13 週間反復投与毒性試験／39 週間反復投与毒性試験
22	2022-09-08	ラサギリンメシル酸塩	アジレクト錠0．5mg	製造販売元／武田薬品工業株式会社,提携／Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	パーキンソン病治療剤（選択的MAO-B 阻害剤）	薬効薬理Ⅵ. 2.	5）MPTP 神経毒性に対する保護作用（コモンマーモセット）8） コモンマーモセット（Callithrix jacchus）にラサギリンメシル酸塩及びセレギリン（いずれも10mg/kg）を反復投与（皮下投与：15 日間）したとき、行動学、組織学及び生化学的に、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）による神経毒性が減弱された。
23	2022-09-16	三酸化二ヒ素	トリセノックス注10mg	製造販売元／日本新薬株式会社,Licensed from／Cephalon, Inc.	再発・難治性急性前骨髄球性白血病治療剤	薬物動態Ⅶ. 4.	＜参考＞ ヒ素は血流の多い組織に迅速に分布し、各種動物で肝臓、腎臓、脾臓などで高濃度に達した。皮膚や頭髪には他の組織に比べてより長期にわたって残存したが、ラットの赤血球及びマーモセットの肝臓を除き、どの動物種の組織にも顕著な蓄積は認められなかった。
24	2022-11-16	スペソリマブ（遺伝子組換え）	スペビゴ点滴静注450mg	製造販売元／日本ベーリンガーインゲルハイム	ヒト化抗ヒトIL-36 レセプターモノクローナル抗体製剤	薬効薬理Ⅵ. 2.	スペソリマブは0.5μMの濃度までマウス，ラット，ハムスター，ミニブタ，マーモセット及びアカゲザルのIL-36R との結合は示さず，カニクイザルIL-36R に対してごく弱い結合がみられただけであった。
25	2023/6/20	サブロプテリン塩酸塩	ビオプテン顆粒2．5%	製造販売元／第一三共株式会社	天然型テトラヒドロビオプテリン製剤 テトラヒドロビオプテリン（BH4）欠乏に基づく異型高フェニルアラニン血症に対	毒性試験Ⅸ. 2.	(2)反復投与毒性試験 ラット、マーモセットを用いた13 週間及び52 週間の反復経口投与試験において、ラットでの無毒性量は13 週間投与で400mg/kg、52 週間投与で40mg/kgであり、マーモセットではいずれの投与期間においても 320mg/kgであった。
26	2024/2/29	セレギリン塩酸塩	エフピーOD錠2．5	製造販売元／エフピー株式会社	パーキンソン病治療剤（選択的MAO B 阻害剤）	薬効薬理Ⅵ. 2.	2 薬効を裏付ける試験成績 4)線条体ドパミン濃度の増加作用＜ラット、サル＞ ラットを用いた脳内微小透析法による検討にて、セレギリン塩酸塩の単回投与（10.0 mg/kg、腹腔内）、3 週間の反復投与（0.25 、1.0 m g/kg/日 経口 又は0.2 5 m g/kg/ 日 腹腔内）のいずれにおいても線条体細胞外ドパミン量の有意な増加が確認された（p <0.05 Shirley Williams test 15）。 コモンマーモセットにセレギリン0．1 m g/kg、腹腔内 を2 週間反復投与後、カルビドパ2．5 m g/kg 及びレボドパ10．0 m g/kg を投与し、脳内微小透析法 を用いて線条体の細胞外ドパミン濃度を測定した。セレギリン群の 線条体細胞外ドパミン濃 度はコントロール（レボドパ単独）群と比較してレボドパ投与後 30～150 分において有意に高かった (p<0.05, Mann Whitney U test)。また、ドパミンの脳内検出時間もコントロール群が 150 210 分であるのに対し、セレギリン群は 330～630 分となった 16)
27	2024/3/18	オセルタミビルリン酸塩	タミフルカプセル75	製造販売元／中外製薬株式会社	抗インフルエンザウイルス剤	毒性試験Ⅸ. 2.	2019-10-17と同じ 追加のデータ マーモセットにおける反復投与試験62) マーモセットに対する7 日間（100、500、1,000、2,000mg/kg/日）、4 週間（100、300、1,000mg/kg/日）、9 カ月間（50、200、1,000mg/kg/日）反復経口投与試験において、7 日間投与試験の2,000mg/kg/日群で投与直後の著しい嘔吐・流涎がみられ、投与2 日目に死亡例が発現した。4 週間及び9 カ月間試験では薬物に起因する死亡例はみられなかった。 7 日間投与試験の2,000mg/kg/日群の2 日目死亡例では、胃腸管に変化（粘膜の出血、潰瘍等）がみられた。一般症状としては、流涎、嘔吐が各試験の中・高用量群にみられた以外、特に著変はみられなかった。無毒性量は4 週間試験では1,000mg/kg/日、9 カ月間試験では200mg/kg/日と推定された。ラットでみられたような腎臓の異常所見はマーモセットではみられなかった。
28	2024/3/26	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	エンレスト錠50mg	製造販売（輸入）／ノバルティスファーマ株式会社,提携／大塚製薬株式会社	選択的AT1 受容体ブロッカー	毒性試験Ⅸ. 2.	2019-12-02　と同じ（内容は微妙に更新されている） 2020-06-29と同じか LCZの反復投与毒性試験において、ラットでは100mg/kg/日、カニクイザルでは300mg/kg/日まで良好な忍容性がみられ、無毒性量はいずれの動物種においても30mg/kg/日と考えられた。AHUの反復投与毒性試験では、AHU投与による新たな毒性標的器官は認められなかった。 LCZによる消化管への影響として、ラットでは腺胃のびらん及び炎症が、カニクイザルでは嘔吐及び下痢が観察された。胃の病理組織学的変化はAHUを投与されたラット及びマーモセットにおいても認められることから、LCZによる胃炎は主としてAHUの局所刺激性によるものと考えられる。 LCZによる腎臓への影響として、カニクイザルで傍糸球体細胞の肥大及び二次的変化（網状赤血球数及び赤血球数の低下）が認められた。同様の変化はVALの非臨床毒性試験でも認められており、AT1受容体拮抗作用に関連したものと考えられる。 心臓重量の低下がLCZ及びAHUを投与されたラットで認められた。同様の変化はVALの非臨床毒性試験でも認められており、薬理作用である血圧低下によって心負荷が低下したことによるものと考えられる。 サクビトリルバルサルタン（以下LCZ）、サクビトリル（以下AHU） （LCZのカニクイザルの39週試験のNOAELは、30 mg/kg/day, ラットの26週試験のNOAELは30 mg/kg/day） （AHUのマーモセットは52週試験のNOAELは、25mg/kg/day, ラットの26週試験のNOAELは600 mg/kg/day）
29	2025-09-22	オデビキシビルペイ	製造販売元／IPSEN株式会社	回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒 販売開始：2025 年12 月18 日	Ⅶ．薬物動態 吸収 2．毒性試験 (2)反復投与毒性試験	マーモセットに単回経口投与（18.5 mg/kg）及び単回静脈内投与（7.4 mg/kg）した非臨床試験でのオデビキシパットの経口バイオアベイラビリティは、0.9%であった 9）マーモセットにおける7 日間経口毒性試験及び忍容性試験41） 本試験は、用量漸増忍容性試験とそれに続く反復投与試験から構成された。 忍容性フェーズにおいて、オデビキシパットを50 又は100 mg/kg/日の用量で雌雄マーモセットに3 日間連続経口投与した結果、有害な変化は認められなかった。259 mg/kg/日を7 日間続投与したとき、嘔吐、液状便/軟便、軽度の体重減少が観察された。これらの動物では14 日間の回復性試験期間中に同様の変化は認められず、試験終了時にはオデビキシパット投与に関連すると考えられる剖検所見は観察されなかった。 当該試験の反復投与フェーズにおいて、259 mg/kg/日の用量で雌雄未処置動物に7 日間投与したところ、雄あるいは雌で液状便/軟便及び体重減少（4～8%、投与1～8 日目）が観察された。これらの動物では、オデビキシパット投与に起因すると考えられる臨床病理学的変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

番号	日付	一般名	販売名	製造販売業者等	クラス	試験	結果
30	2026-03-18	セピアプテ	セピエンス	製造販売元／PTCセラピューティクス株式会社	フェニルケトン尿症治療剤 セピアプテリンの化学合成品 販売開始年月日：2026年3月18日	1. 薬理試験 (2)安全性薬理試験 2. 毒性試験 (2)反復投与毒性試験	心血管系　心電図評価　（14日～9ヵ月）投与に関連した心血管系への影響は認められなかった。 14日～39週間＋回復期28日：セピアプテリンに関連した毒性は認められなかった。
31	2025-11-14	リメゲパン	ナルティー	製造販売元／ファイザー株式会社 経口CGRP受容体拮抗薬 片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制を目的とする経口低分子カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP：calcitonin gene-related peptide）受容体拮抗薬である。	なし？ 販売開始年月日：2025年12月16日	VI.　薬効薬理 2.　薬理作用	8）マーモセットにおけるCGRP 受容体拮抗作用（サル）32） In vivo でのリメゲパントの有効性について評価するため、マーモセット（雌、n＝8/群）にhαCGRP をIV 投与（10μg/kg を45 分間隔で4回；-0.5、0.25、1 及び1.75 時間）後の、顔面血流の変化をレーザードップラーフローメトリーによりモニターした。1 回目のhαCGRP 投与後の顔面血流増加量をベースラインとし、その後リメゲパント（0.3、1、3 又は7mg/kg）又は化合物M（1、3 又は10mg/kg）を0 時間に皮下（SC）投与した。2～4 回目のhαCGRP 投与後の顔面血流増加量をベースラインと比較することによりin vivo でのリメゲパントによるCGRP 受容体拮抗作用を評価した。なお、本試験系では重度片頭痛中におけるCGRP 放出を模した10μg/kg のhαCGRP のIV 投与により顔面血流量は少なくとも75％増加した。

表 6, 集計年度毎の実験動物の国内販売数

	2016 年度	2019 年度	2022 年度
マウス	3.2 百万匹	3.0 百万匹	2.6 百万匹
ﾊﾑｽﾀｰ	8,465 匹	5,887 匹	20,022 匹
NHP	3,261 頭	2,320 頭	1,843 頭
ﾌｪﾚｯﾄ*	607 頭	175 頭	149 頭

*フェレットはスンクスとの合算

表 7. ヒト感染症モデル比較（特に呼吸器ウイルス研究）

項目	非ヒト霊長類	フェレット	マウス	ハムスター
ヒトの病態再現性	◎◎	◎	△	○
呼吸器構造の類似性	◎◎	◎	△	○
自然感染経路の再現	◎◎	◎	×	○
症状（発熱・咳など）	◎◎	◎	×	△
感染伝播モデル	◎	◎	×	△
遺伝子改変の容易さ	×	×	◎◎	△
実験コスト	非常に高い	高い	低い	低い
倫理・規制	非常に高い	中程度	低い	低い

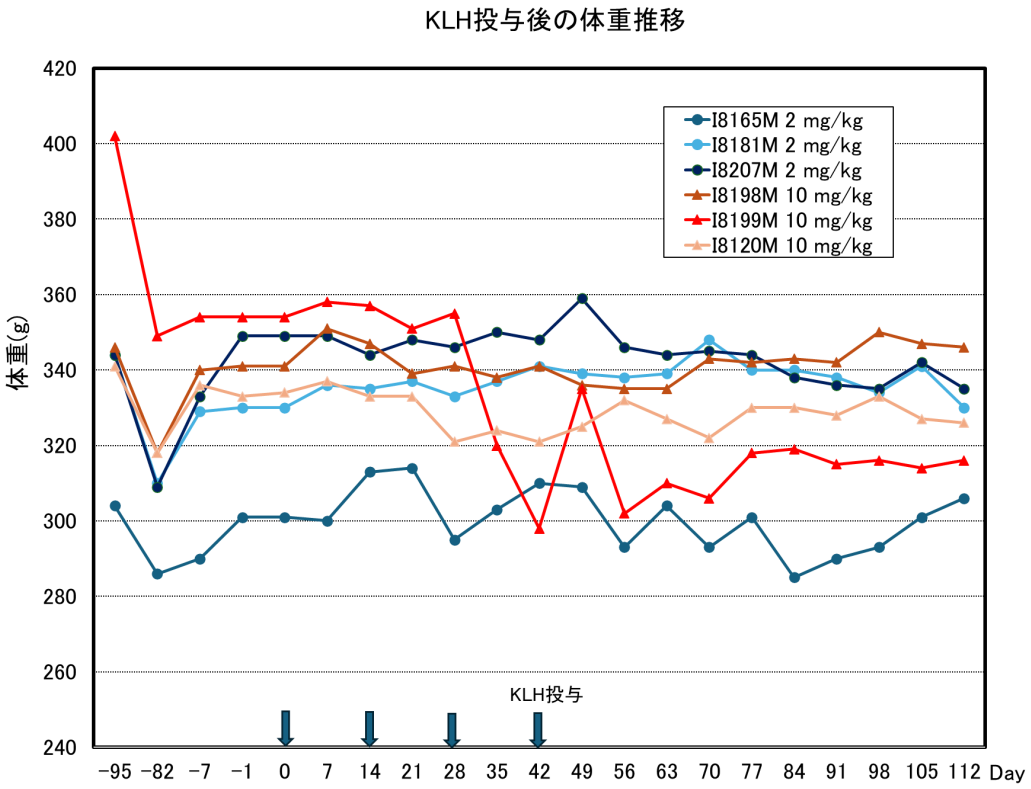


図 1. 体重の推移 (KLH 投与試験)

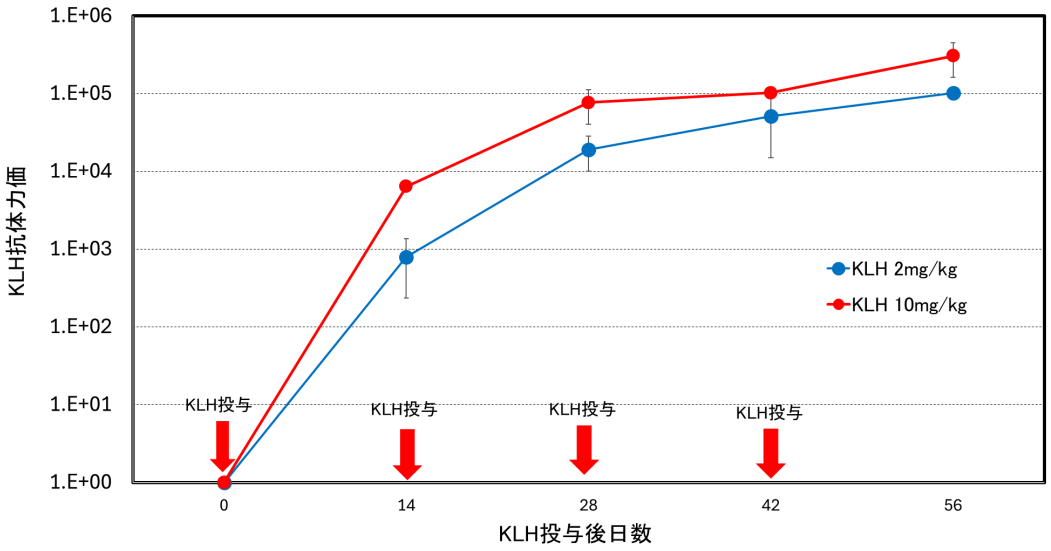


図2. 抗 keyhole limpet hemocyanin（KLH）-IgG抗体価

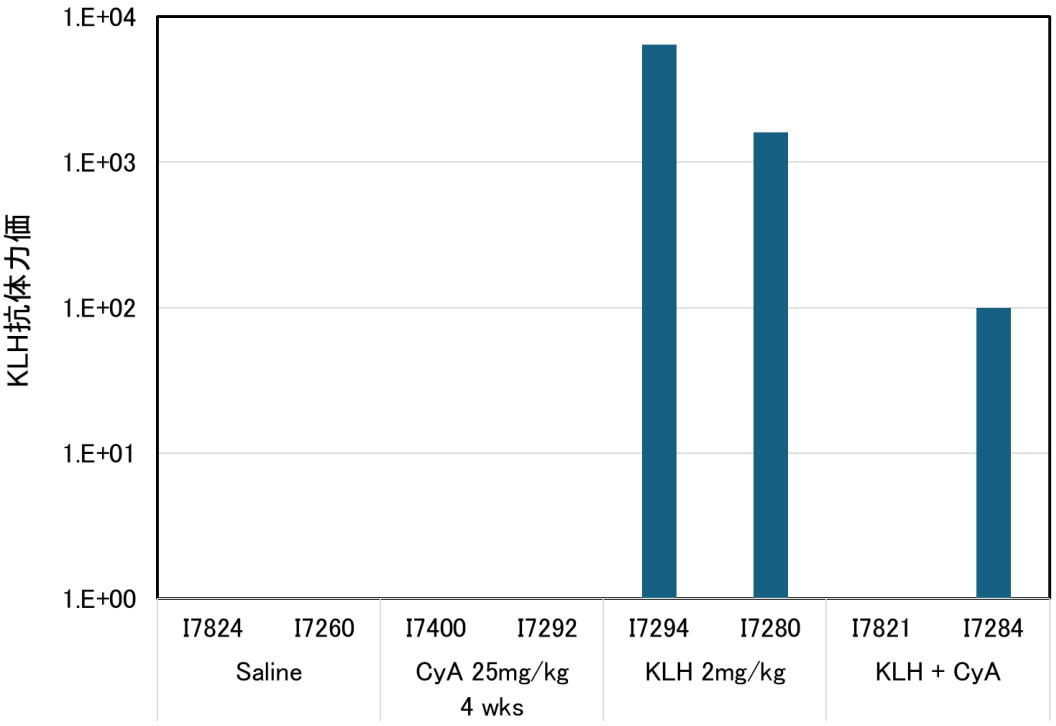


図3. keyhole limpet hemocyanin（KLH）及びシクロスポリン（CyA）の単独及び併用投与群における抗KLH-IgG抗体価

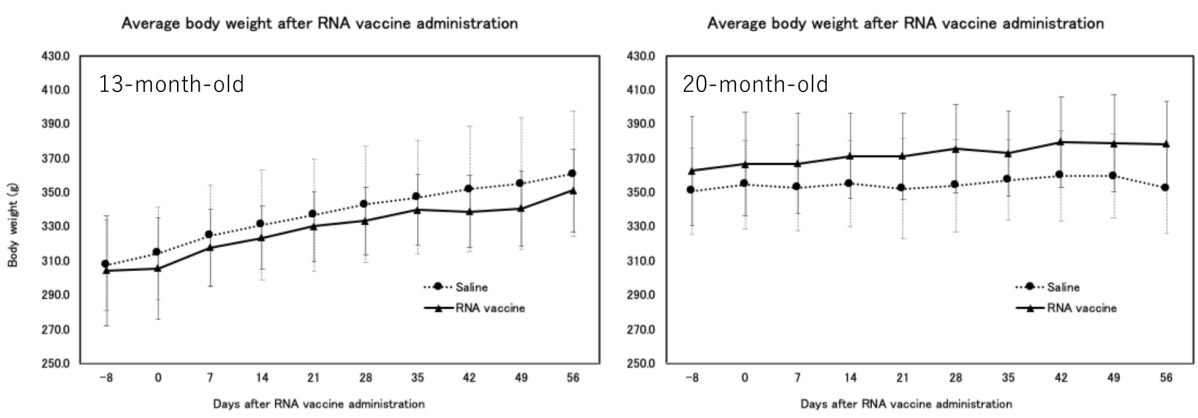


図 4 体重の推移　(抗 S1 スパイクタンパク質投与試験)

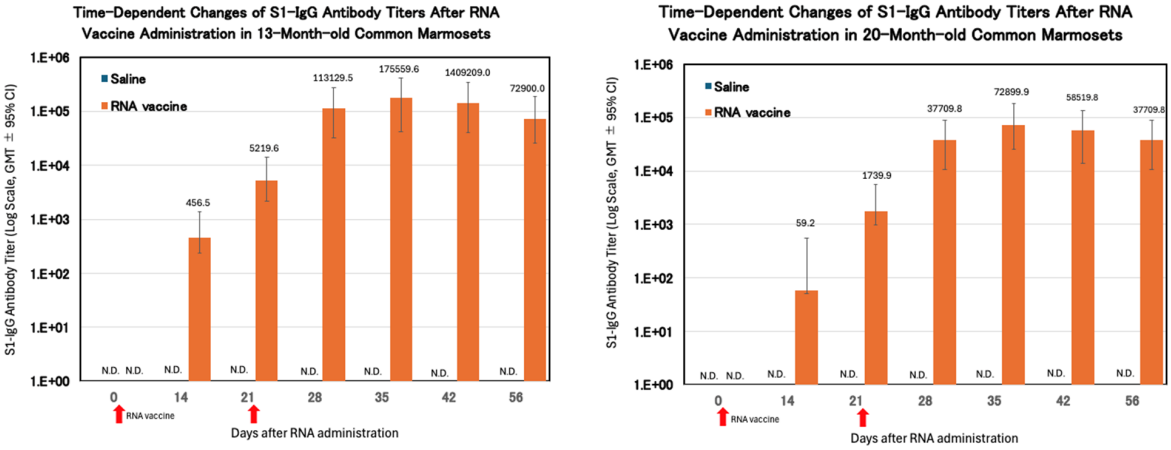


図5. 抗S1スパイクタンパク質（S1）-IgG抗体価

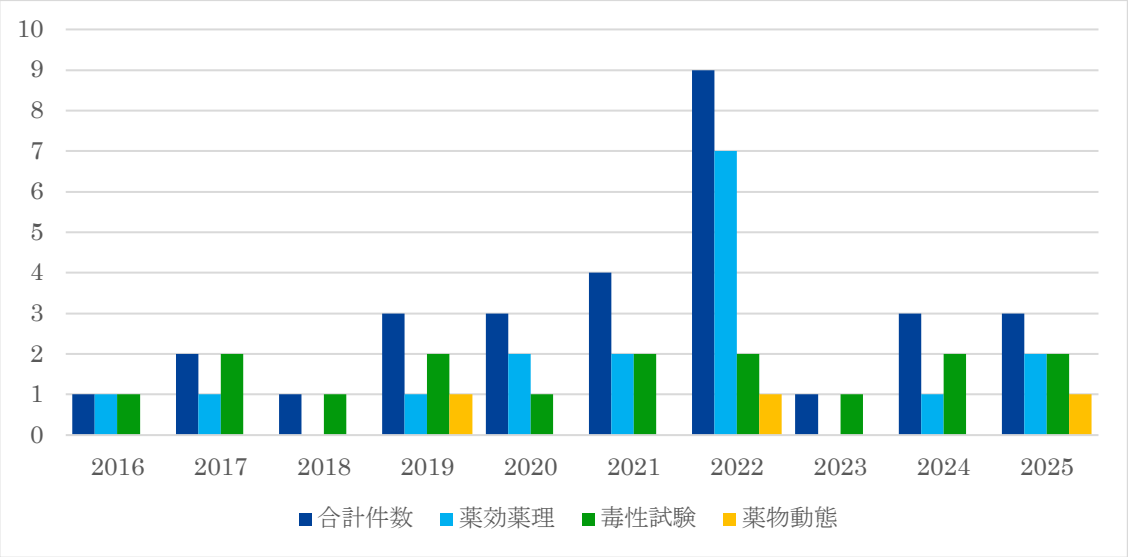


図 6. 医薬品医療機器総合機構におけるコモンマーモセットを用いた評価件数の推移