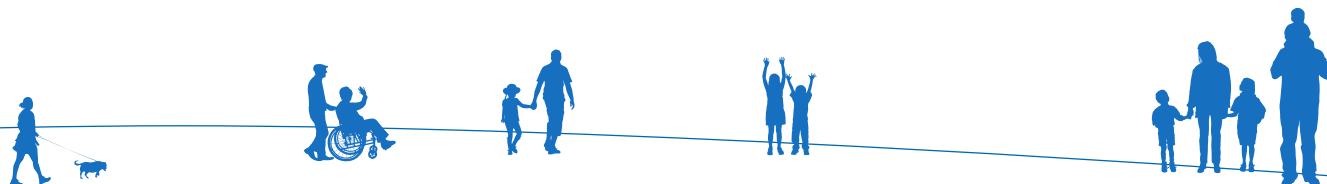


医薬品開発ツールとしてのNAMsに係る動向と 日本における今後の展望

（独）医薬品医療機器総合機構 毒性領域
星野 裕紀子



利益相反（COI）開示

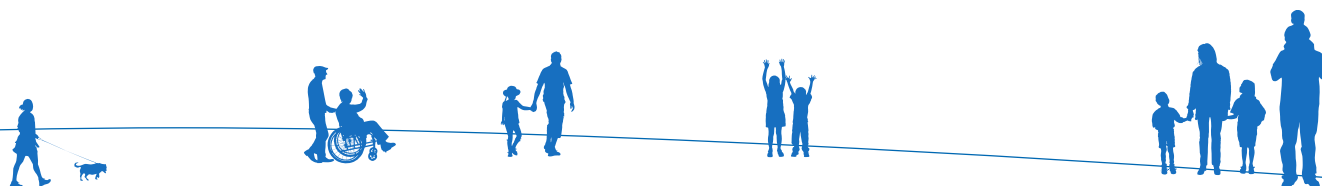
第65回 日本先天異常学会学術集会

演者：星野 裕紀子

所属機関：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

開示すべき利益相反：

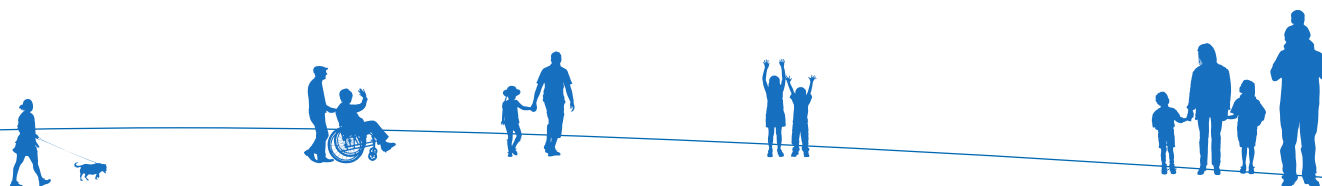
演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



Disclosure

発表演者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の職員です。

本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。



本日の内容

- NAMsについて
- NAMsに関する国内外の動向
- 医薬品評価におけるNAMsの利用



NAMsとは？

New **alternative** methodsもしくはNew **approach** methodologiesの略。

- New alternative methods :
既存の評価法を新しい評価法で置き換える意味合いが強く、3Rsを意図した動物実験代替法を指すことが多い。
- New approach methodologies :
これまでとは異なる視点や考え方の下(動物の使用を削減しつつ)、総合的に評価を行うという意味合いで使用。
前者より広義のイメージ。

早い段階から3Rsを推奨してきた欧州化学品庁では「**化学物質の危険性とリスク評価に関する情報を提供できる、*in silico*、*in chemico*、*in vitro*、*ex vivo*アプローチを含むあらゆる技術、方法論、アプローチ、またはその組み合わせ**」として定義。

ECHA,2016. New approach methodologies in regulatory science. Proceedings of a scientific workshop. Helsinki: European Chemicals Agency. doi:10.2823/543644



NAMsとは？

参考：ICH M3(R2)_2010年発出

- 現在では、NAMs = New approach methodologiesとして使用されるケースが多い。
- 3Rsの視点はICH（医薬品規制調和国際会議）においても重視されている。
- 医薬品開発の観点からは、3Rsに加え、**安全性と有効性に関する非臨床試験の予測性を向上させる、または、医薬品の開発時間を短縮させ得るものとしてのNAMs**が期待されている。

医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス

1. 緒言

1.1 ガイダンスの目的

本文書の目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、製造販売承認を得るために推奨される医薬品の非臨床安全性試験についての国際的な基準を勧告し、そのハーモナイゼーションを促進することである。

各種非臨床安全性試験のガイダンスのハーモナイゼーションによって、現在の要求事項が明らかにされ、実質的な相違が各地域間に存在する可能性が減少すると期待される。

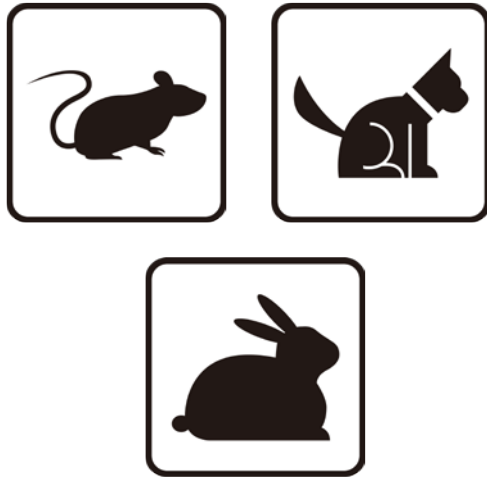
このガイダンスは、臨床試験の実施時期を適正化し、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、医薬品開発のための資源の有効利用に資するであろう。本ガイダンスでは論じていないが、安全性評価のための新しいインビトロ代替法の利用について考慮すべきである。これらの代替法は、バリデーションが完了し、全てのICH規制当局によって認められれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。

本ガイダンスによって、医薬品の安全で倫理にかなった開発が促進され、新医薬品を一層早く利用できるようになるであろう。

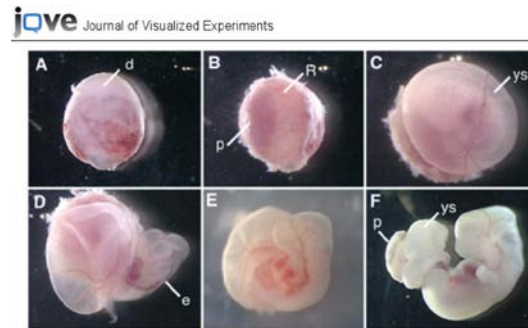


NAMsとは？

Traditional animal tests



Non-mammalian animal tests



J Vis Exp 2010 Aug 28:(42):2170

+

New Approach Methodologies (NAMs)

In silico, in vitro, ex vivo and in chemico approaches

Computational, modeling and read-across methods

Quantitative structure-
activity relationships
(QSAR)
Physiologically based
kinetic (PBK) models
Absorption,
distribution,
metabolism and
excretion (ADME)
In vitro to *in vivo*
extrapolation (IVIVE)
Machine learning and
artificial intelligence (AI)
Read-across

High-throughput screening (HTS) and imaging (HTI) bioassays

Advanced imaging/scanning techniques

Magnetic resonance
imaging (MRI)
Functional magnetic
resonance imaging (fMRI)
Computerized axial
tomography (CAT) with
three-dimensional
reconstruction
Positron emission
tomography (PET)

Omics applications

Genomics
Transcriptomics
Proteomics
Lipidomics
Metabolomics
Interactomics
Nutrigenomics
Epigenomics
Exposomics

Cell cultures

2D/3D Cell lines
Induced pluripotent stem
cells (iPSCs)
Multicompartmental fluid
bioreactors

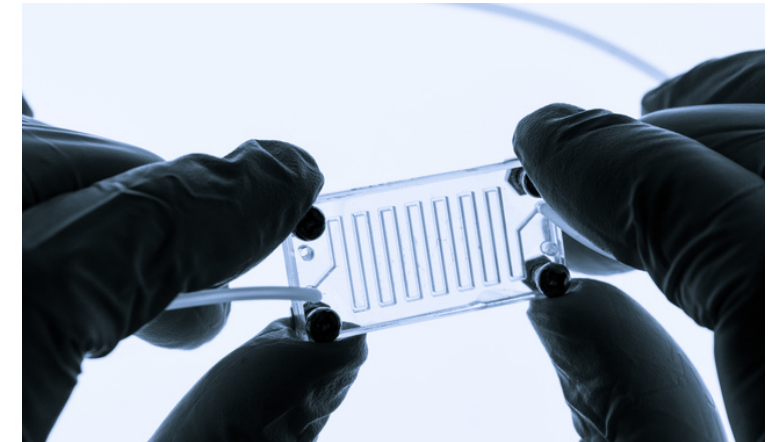
Tissue/organ engineering

Organoids
Microphysiological
systems (MPS)
Organ-on-a-chip,
human-on-a-chip

Schmeissers et al.,2023.
doi:10.1016/j.envint.2023.108082

MPS (Micro Physiological System)

年	トピックス
2009	・オランダHubrecht Institute / University Medical Center UtrechtのHans Clevers教授と佐藤俊朗氏（現在は慶應義塾大学医学部医化学教室の教授）らが、小腸オルガノイドを培養する方法をNature誌に報告
2010	・米Harvard UniversityのDonald Ingber教授らが肺のMPSをScience誌に報告
2012	・米国立衛生研究所（NIH）、米国防高等研究計画局（DARPA）、米食品医薬品局（FDA）が「Tissue Chip Program」を開始
2015	・オランダでMPSコンソーシアムのhuman organ and Disease Model Technologies（hDMT）が設立される ・米Johns Hopkins Universityの動物実験代替センター（CAAT）のワークショップ（CAAT EU t4 Workshop）が開催される
2017	・米食品医薬品局（FDA）が「PREDICTIVE TOXICOLOGY ROADMAP」を発表し、毒性予測の新しい手法としてMPSについて言及 ・欧州医薬品庁（EMA）がMPSのワークショップを開催 ・日本医療研究開発機構（AMED）の「AMED-MPS事業」（2017年度～2022年度）が開始 ・日本薬物動態学会がMPSのイニシアティブ・セッションを設置
2018	・MPSの社会実装を進めるための組織であるIQ MPS Affiliateが設立される ・欧州のMPS学会のEuropean Organ-on-Chip Society（EUROoCs）が設立される
2019	・NIHが「Clinical Trials on a Chip」構想を提唱 ・t4 Workshopがドイツで開催される ・米環境保護庁（EPA）が2035年までに動物実験を廃止する方針を発表
2020	・FDAが医薬品開発ツール認定プログラム「ISTAND Pilot Program」を開始
2021	・FDAが動物実験代替法を推進するリポート「Advancing New Alternative Methodologies at FDA」を公開 ・経済協力開発機構（OECD）がガイドライン内でMPSについて記載 ・ヒトIPS細胞応用安全性評価コンソーシアム（CSAHI）に安全性評価MPS応用チームが設置される
2022	・「FDA Modernization Act 2.0」が成立。医薬品開発において動物実験が必須ではなくなる ・「AMED-MPS2事業」が開始 ・「MPS-RS事業」が開始
2023	・国際MPS学会（International MPS Society）が設立される ・MPS実用化推進協議会が設立される ・日本経済団体連合会（経団連）が「2023年度規制改革要望」で、医薬品開発においてMPSなどの先端技術利用を促進することを要望
2024	・米議会で「FDA Modernization Act 3.0」が審議



日経バイオテク2025.3.31付け「特集◎本格化する生体模倣システムの創薬応用【前編】」の記事より引用



健やかに生きる世界を、ともに

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/report/16/082400016/032600385/?SS=viewimage&FD=1466035167>

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.



本日の内容

- NAMsについて
- **NAMsに関する国内外の動向**
- 医薬品評価におけるNAMsの利用



米国食品医薬品局（FDA）の動向



FDA NEWS RELEASE

FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs

Today, the U.S. Food and Drug Administration is taking a groundbreaking step to advance public health by replacing animal testing in the development of monoclonal antibody therapies and other drugs with more effective, human-relevant methods. The new approach is designed to improve drug safety and accelerate the evaluation process, while reducing animal experimentation, lowering research and development (R&D) costs, and ultimately, drug prices.

The FDA's animal testing requirement will be reduced, refined, or potentially replaced using a range of approaches, including AI-based computational models of toxicity and cell lines and organoid toxicity testing in a laboratory setting (so-called New Approach Methodologies or NAMs data). Implementation of the regimen will begin immediately for investigational new drug (IND) applications, where inclusion of NAMs data is encouraged, and is outlined in a roadmap also being released today. To make determinations of efficacy, the agency will also begin use pre-existing, real-world safety data from other countries, with comparable regulatory standards, where the drug has already been studied in humans.

...

FDA Announce :

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>



健やかに生きる世界を、ともに

- 本年4月、動物実験を段階的に廃止することを目標としてNAMsデータの使用を推奨する旨のアナウンスを発表。
- FDAが有するNAMsの適格性認定プログラムの活用や、動物実験代替法の評価を行う複数省庁合同の委員会（Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods : ICCVAM）と連携により進められる。
- 同日発表されたRoad mapには具体的な構想（例：モノクローナル抗体の非臨床安全性評価を今後1年以内を目途に動物を用いない方法とする等）も示されている。

Roadmap :

<https://www.fda.gov/media/186092/download?attachment>



米国食品医薬品局（FDA）の動向

- 2022年12月：FDA Modernization Act 2.0（FDA近代化法2.0）が成立し、それまで新薬開発に必須とされていた動物実験が必須ではなくなった。
- 2024年2月：FDA Modernization Act 3.0の法案が米国議会に提出・議論中。医薬品開発におけるNAMsの適格性認定（Development Tool Qualification）のプロセス等が具体的に示されている。

<例>

- ❑ 適格性確認の対象となる試験：動物試験を置き換える／削減する、安全性予測の可能性を向上させる／医薬品開発の時間を短縮させること等を目的とした試験。
- ❑ 適格性が確認されたNAMs：Context of Use（COU）内で医薬品開発に使用できる。
- ❑ 透明性の確保：適格性が確認された試験の種類、審査のタイムラインや動物の使用削減への影響などを、FDA の Web サイトで公開する。

A BILL

To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to establish a process for the qualification of nonclinical testing methods to reduce and replace the use of animals in nonclinical research, improve the predictivity of nonclinical testing methods, and reduce development time for a biological product or other drug, and for other purposes.

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled,

SECTION 1. SHORT TITLE.

This Act may be cited as the ``FDA Modernization Act 3.0``.

SEC. 2. NONCLINICAL TESTING METHODS QUALIFICATION PROCESS AT THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

(a) In General.--Subchapter A of chapter V of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 351 et seq.) is amended by inserting after section 507 the following:

``SEC. 507A. NONCLINICAL TESTING METHODS QUALIFICATION PROCESS.

``(a) In General.--

``(1) Process description.--The Secretary shall establish a process for the qualification of a nonclinical testing method, with respect to drugs, under which--

``(A) persons may request qualification of a nonclinical testing method for a particular context of use; and

``(B) the Secretary shall grant or deny such request in accordance with this section.

``(2) Initiation.--The Secretary shall initiate the process under paragraph (1) not later than 1 year after the date of enactment of this section.

``(b) Eligible Nonclinical Testing Methods.--To be eligible for qualification under this section, a nonclinical testing method shall--

``(1) be intended to replace or reduce animal testing; and

``(2) either--

``(A) improve the predictivity of nonclinical testing for safety and efficacy; or

``(B) reduce development time for a drug (including any biological product).

<https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/7248/text>



FDAのNAMs適格性認定プログラム

Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Pilot Program

Spotlight Events & Announcements

CDER Statement: "[FDA's ISTAND Pilot Program accepts a submission of first organ-on-a-chip technology designed to predict human drug-induced liver injury \(DILI\)](#)" (9/24/2024)

FDA published a new paper entitled, "[Artificial Intelligence and Medical Products: How CBER, CDER, CDRH, and OCP are Working Together](#)" (3/15/2024), which outlines specific focus areas regarding the development and use of AI across the medical product lifecycle.

CDER Statement: "[FDA's ISTAND Pilot Program accepts submission of first artificial intelligence-based and digital health technology for neuroscience](#)" (1/23/2024)



医薬品開発に資する可能性のあるNAMs = DDT(Drug Development Tool) の適格性を認定

<例>

薬物に関する理解を深めるツール

❑ 安全性や有効性評価するための組織チップ

❑ 新規非臨床薬理学/毒性学アッセイの開発

デジタルヘルステクノロジーを活用したツール

❑ 人工知能 (AI) ベースのアルゴリズムを使用した患者の評価・新しいエンドポイントの開発等

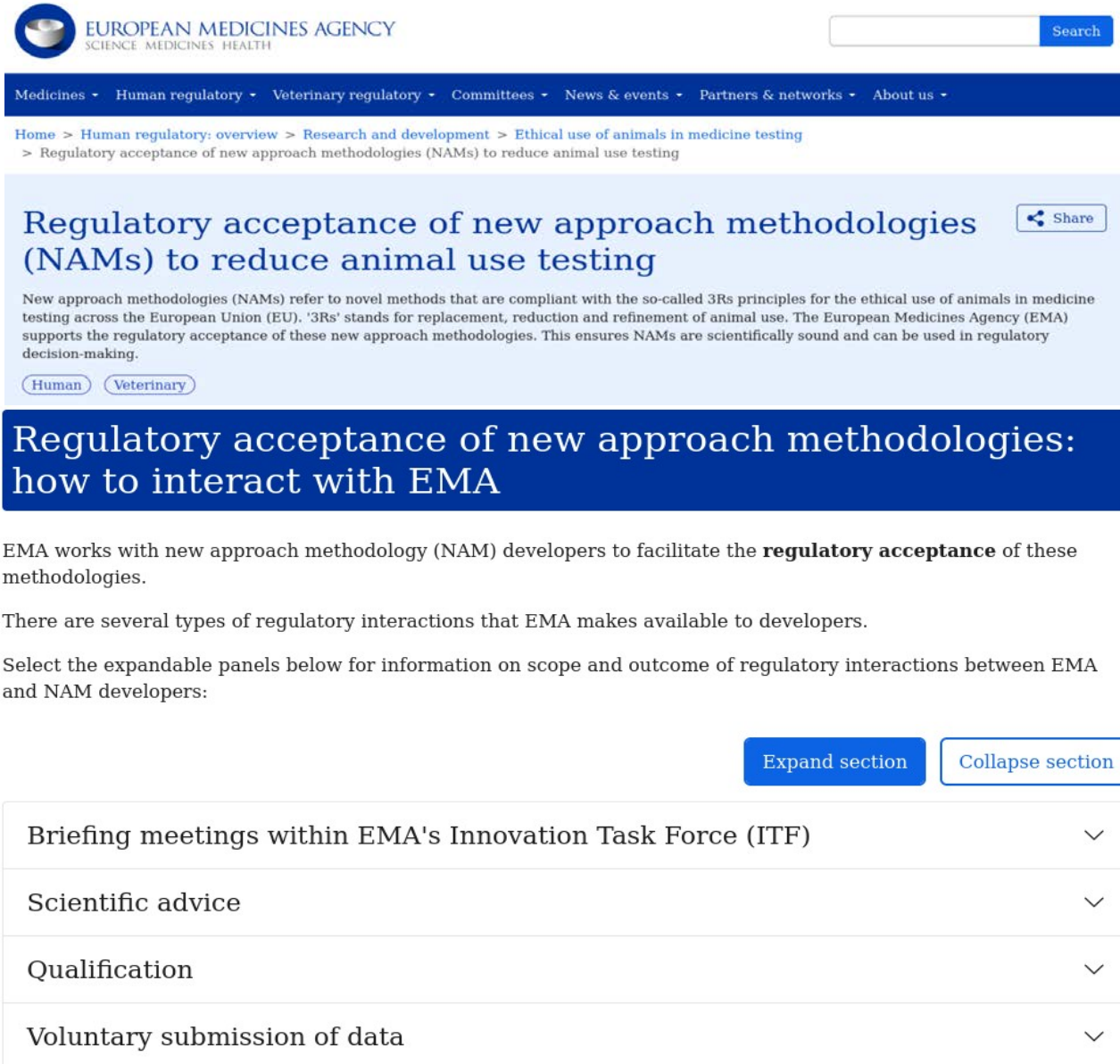
❑ 患者評価のためのデジタルヘルス技術

- 認定されると**定められたCOUの範囲内**で、あらゆる医薬品開発に利用可能（適格性の再検討や再確認を必要とせずに、臨床試験／承認申請のための資料として使用することが可能）。
- 広く公に利用可能なNAMs/DDTを目指す場合に申請。

<https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/innovative-science-and-technology-approaches-new-drugs-stand-pilot-program>



欧州医薬品庁（EMA）の動向



The screenshot shows the EMA website with the following content:

- Logo: EUROPEAN MEDICINES AGENCY, SCIENCE MEDICINES HEALTH
- Search bar
- Navigation menu: Medicines - Human regulatory - Veterinary regulatory - Committees - News & events - Partners & networks - About us
- Breadcrumbs: Home > Human regulatory: overview > Research and development > Ethical use of animals in medicine testing > Regulatory acceptance of new approach methodologies (NAMs) to reduce animal use testing
- Section title: Regulatory acceptance of new approach methodologies (NAMs) to reduce animal use testing
- Text: New approach methodologies (NAMs) refer to novel methods that are compliant with the so-called 3Rs principles for the ethical use of animals in medicine testing across the European Union (EU). '3Rs' stands for replacement, reduction and refinement of animal use. The European Medicines Agency (EMA) supports the regulatory acceptance of these new approach methodologies. This ensures NAMs are scientifically sound and can be used in regulatory decision-making.
- Buttons: Human, Veterinary
- Section title: Regulatory acceptance of new approach methodologies: how to interact with EMA
- Text: EMA works with new approach methodology (NAM) developers to facilitate the **regulatory acceptance** of these methodologies.
- Text: There are several types of regulatory interactions that EMA makes available to developers.
- Text: Select the expandable panels below for information on scope and outcome of regulatory interactions between EMA and NAM developers:
- Buttons: Expand section, Collapse section
- Expandable panels:
 - Briefing meetings within EMA's Innovation Task Force (ITF)
 - Scientific advice
 - Qualification
 - Voluntary submission of data

- 本年5月、規制当局によるNAMsの承認について記載した専用ウェブサイトを公開。
- EMAがNAMs開発者と連携可能な方法（EMAのイノベーションタスクフォースとのBriefing MG、科学的助言、適格性評価、そして自主的なデータ提出）について説明。
- 自主的なデータ提出以外はregulatory acceptance(臨床試験／承認申請での使用)を意図したNAMsが対象。

EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing/regulatory-acceptance-new-approach-methodologies-nams-reduce-animal-use-testing#achieving-regulatory-acceptance-of-new-approach-methodologies-what-to-consider-75932>



日本の動向

提 言

革新的医療製品の評価技術を迅速に 適格性認定するための5つの提言



令和5年（2023年）9月26日

日 本 学 術 会 議

<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-t353-1.pdf> :
日本学術会議HPより

Keidanren
Policy & Action

一般社団法人
日本経済団体連合会

ホーム

経団連について

Policy(提言・報告書)

Action(活動)

[トップ](#) > [Policy\(提言・報告書\)](#) > [産業政策、行革、運輸流通、農業](#) > 2023年度規制改革要望

Policy(提言・報告書) 産業政策、行革、運輸流通、農業

2023年度規制改革要望

—日本経済にダイナミズムを取り戻す—

2023年9月12日
一般社団法人 日本経済団体連合会

- No. 55. [スイッチOTC医薬品候補の総審査期間の設定](#)
- No. 56. [医薬品開発における先端技術利用の促進](#) 
- No. 57. [医薬品の臨床試験における治験薬管理者の要件見直し](#)
- No. 58. [医薬品の適正使用に資する情報提供の規制緩和](#)
- No. 59. [医療機器該当性判断の明確化](#)
- No. 60. [医療機器\(認証品目\)のサーベイランス審査制度の見直し](#)
- No. 61. [感染症指定医療機関における第一種病室の設置要件の緩和](#)
- No. 62. [有機シアン化合物及びこれを含有する製剤の包括的な劇物指定の見直し](#)
- No. 63. [新医薬品の毒薬及び劇薬の指定基準明確化](#)
- No. 64. [低リスク遺伝子治療用製品の開発における治験開始前の環境影響評価の免除](#)
- No. 65. [再生医療等製品及び医薬品の製造に使用する生物由来原料等に関する規制の合理化](#)
- No. 66. [遺伝子組み換えバイオ系次世代食品原料・食品添加物における安全性評価基準の緩和](#)
- No. 67. [農地所有適格法人の要件緩和](#)

<https://www.keidanren.or.jp/policy/2023/061.html> : 一般社団法人日本経済団体連合会HPより

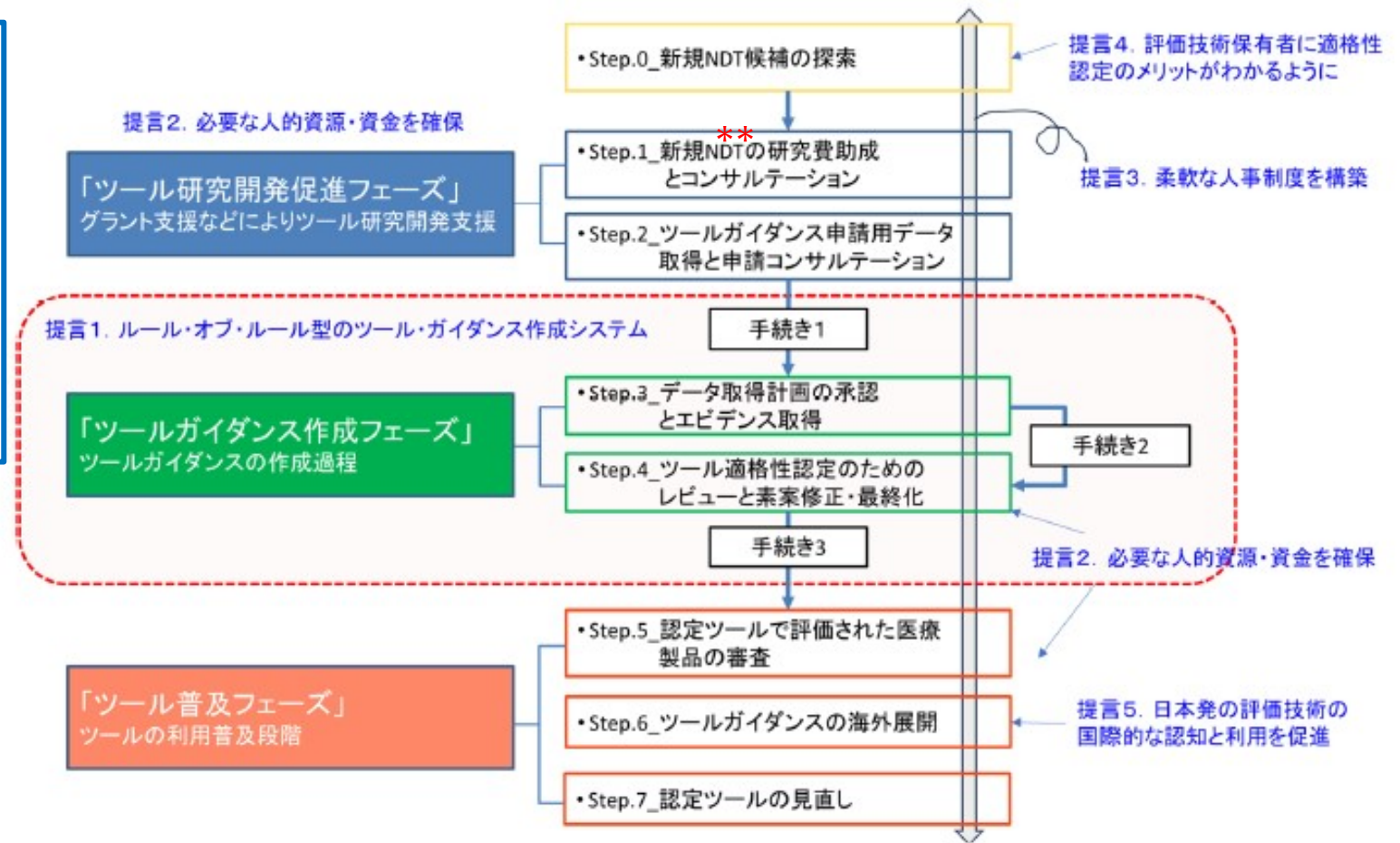


日本学術会議からの提言内容

1. **ルール・オブ・ルール^{*}型のガイダンス整備**
2. 必要な人的資源・資金の確保
3. 柔軟な人事制度の構築
4. **評価技術保有者に適格性認定のメリットをわかるようにすること**
5. 日本発の評価技術の国際的な認知と利用の促進

^{*}**ルール・オブ・ルール**：ルールを作成するルール。
ルールの作成段階を複数のプロセスに分けて定義し、各プロセスにおける実施内容、次のプロセスへの移行条件とその手続きを定める。

^{**}**NDT**：New Development Tool の略。
医療製品の有効性・安全性・品質を評価に利用できる評価技術のうち、非臨床試験、臨床試験に利用される評価方法。FDA では、医薬品の臨床開発における評価方法を「drug development tool」、医療機器の場合は「medical device development tool」と定義し、欧州EMA では「novel methodologies」と定義しているが、本提言では「NDT」と定義。



<https://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-t353-1.pdf>：日本学術会議HPより

効率的な利用ルールの作成＋利用体制の整備
⇒ 評価技術が利用されるためのエコシステムを構築



規制改革推進に関する答申（令和6年5月31日規制改革推進会議）

II 各個別分野における規制改革の推進

1. 革新的サービスの社会実装・国内投資の拡大

(6) 健康・医療・介護

(iii) 医療・介護等分野における基盤整備・強化

ク **先端技術を用いた医薬品開発ツールの要件の明確化**
【（前段）令和6年度措置、（後段）令和7年度結論】

厚生労働省は、医薬品開発のスピードや質の向上を図るとともに、医薬品開発における技術活用の予見可能性を高める観点から、**動物実験の代替となり得るMPS（Micro Physiological Systems：生体模倣システム）などの先端技術について、当該技術の要件の明確化に資するガイドラインの作成・公表などの具体的な方策について、**産業界やアカデミアの関係者との協議や海外における取扱い等の**必要な調査**を行う。**当該協議・調査を踏まえ、要件の明確化に資するガイドラインの作成・公表などの具体的な方策について検討を行い、結論を得る。**

<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/publication/opinion/240531.pdf>

上記の内容は規制改革実施計画として閣議決定済（令和6年6月21日）

https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/publication/program/240621/01_program.pdf

令和6年度～令和8年度のAMED研究班（医薬品等規制調和・評価研究事業、医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究、**今後の非臨床安全性評価の課題に関する研究（分班）、研究代表者 平林容子**）にて対応検討中。



本日の内容

- NAMsについて
- NAMsに関する国内外の動向
- 医薬品評価におけるNAMsの利用



ICHガイドラインにおけるNAMsの導入例

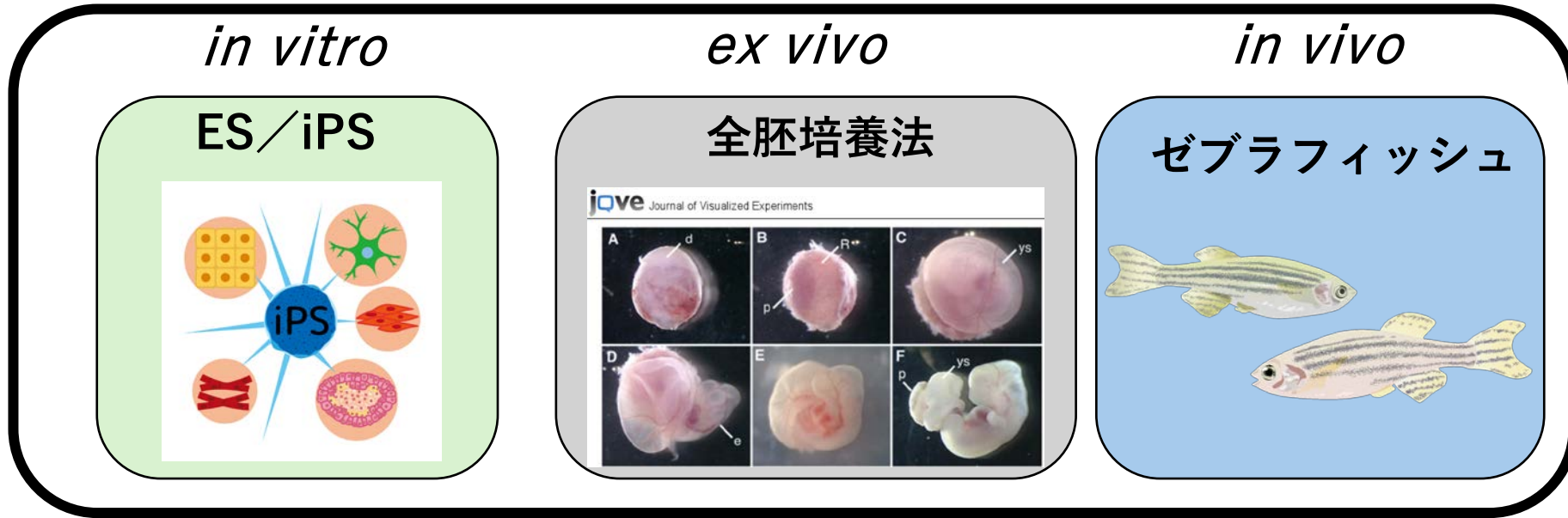


令和3年1月に
発出された
S5 (R3) では
代替法を用いる
EFD試験戦略につ
いて具体的に記載

- S1B (がん原性) - WOE解析
- S2 (遺伝毒性) - *in vitro*試験
(Ames試験、哺乳類細胞試験)
- S5 (発生毒性) - *in vitro, ex vivo* 及び
非哺乳類を用いた*in vivo*試験
- M7 (不純物) - *in silico*解析
- S10 (光安全性) - *in chemico/in vitro*試験
- E14/S7B Q&A
(QT延長) - hiPSC-CMsでの電気生理



ICH S5ガイドラインにおけるNAMs



J Vis Exp 2010 Aug 28:(42):2170

- ❑ 原則、GLP下で実施する必要がある
- ❑ 特定の試験法を推奨しない
- ❑ 適格性を確認する必要がある



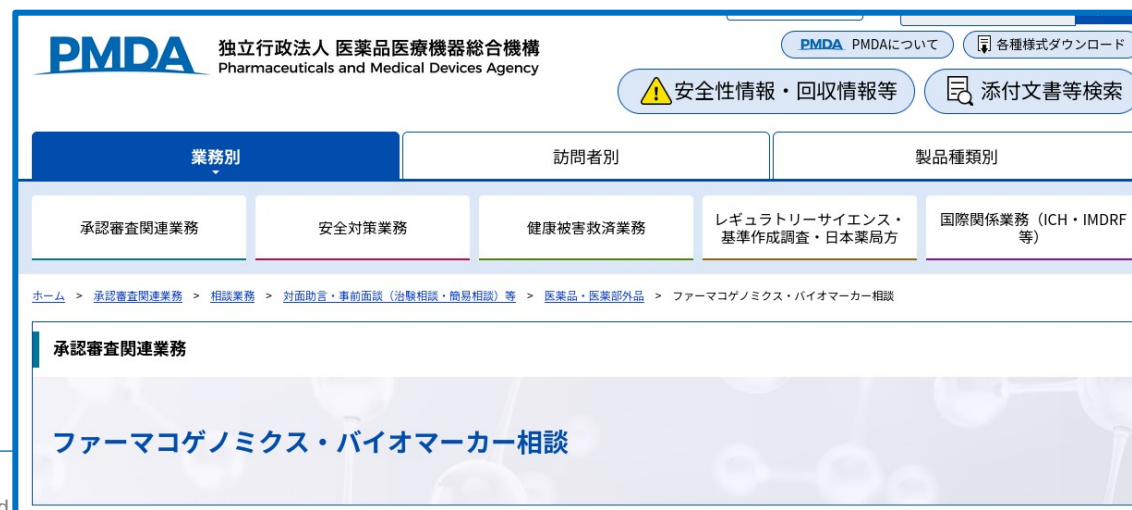
日本の医薬品開発におけるNAMs利用の状況

- 2025年7月時点でNAMs DART試験等をPivotal試験として使用し、承認された医薬品はない。

Q：NAMsの適格性を既存の相談枠で議論可能？

**A：NAMsの試験系のみを対象に適格性を評価する相談枠は現時点でない。
個別の開発品目に関連付けた相談が前提。**

※個別の開発品目に紐づかない相談枠として
ファーマコミクス・バイオマーカー相談はある



医薬品開発におけるNAMsの利用に向けて



Reproductive Toxicology
Volume 123, January 2024, 108513



Validation of a zebrafish developmental defects assay as a qualified alternative test for its regulatory use following the ICH S5(R3) guideline

A.M.J. Weiner^a , I. Irijalba^a, M.P. Gallego^a, I. Ibarburu^a,
C. Quevedo^a, A. Muriana^a

^a BBD BioPhenix SLU (BIOBIDE), San Sebastian, Spain

^b GAIKER Technology Centre, Basque Research and Technological Development, Leizor, Spain

研究成果／エビデンスの蓄積
論文として公表



ガイドラインへの取り入れ
幅広く医薬品開発に使用される可能性

The Journal of Toxicological Sciences (J. Toxicol. Sci.)
Vol.49, No.8, 337-348, 2024

Original Article

Validation of a new protocol for a zebrafish MEFL (malformation or embryo-fetal lethality) test method that conforms to the ICH S5 (R3) guideline

Kanako Mori¹, Yoshinobu Aoki², Fumito Mikashima³, Kazushige Maki³, Toshio Tanaka⁴,
Mai Hayashi⁵, Wataru Sugimoto⁵, Mizuho Ono⁶, Saaya Umekita⁶, Tatsuhiro Niino⁶,
Michio Fujiwara⁷, Tomonori Ebata⁸, Hiromi Hirata⁹ and Hajime Kojima^{10,11}

NAMsの利用に向けたPMDAの取り組み



IMRWG3Rs



医薬品規制調和・評価研究事業

厚生労働科学特別研究事業

医薬品開発における安全性予測の向上等に向け
今後ますます産学官の連携が大事



ご清聴ありがとうございました。



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

