

事務連絡

令和 7 年 10 月 24 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

バイオテクノロジー応用医薬品のサルを用いた生殖発生毒性試験の代替としての
Weight of Evidence アプローチの利用について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

2021 年 11 月に開催された、American College of Toxicology において、バイオテクノロジー応用医薬品のサルを用いた生殖発生毒性試験の代替について、関係者と意見交換を行い、当該内容は International Journal of Toxicology 誌で取りまとめました (Int J Tox. 2023; 42: 467-79. DOI: 10.1177/10915818231200859)。この度、総合機構審査センター毒性領域では、当該内容を踏まえ、バイオテクノロジー応用医薬品のサルを用いた生殖発生毒性試験の代替としての Weight of Evidence アプローチの利用について、現時点の考え方を別添のとおり、整理しました。本 Early Consideration は令和 7 年 10 月 24 日付けの「非臨床安全性評価における Weight of Evidence アプローチの活用についての考え」の一つの事例となるものです。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

日本ワクチン産業協会

日本血液製剤協会

バイオテクノロジー応用医薬品のサルを用いた生殖発生毒性試験の代替としての

Weight of Evidence アプローチの利用について

(Early Consideration)

令和7年10月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査センター

1. 背景

バイオテクノロジー応用医薬品（以下、バイオ医薬品とする）は、高い標的及び種特異性から、標的分子との結合性が認められヒトと同様の薬理作用が期待できる実験動物がサルのみであることが多い。さらに、系統発生的並びに生理学的な特性、抗体の胎盤通過性等に関するヒトとの類似性¹という観点から、バイオ医薬品の生殖発生毒性試験にはサルが選択されることが多い。一方、サルを用いた生殖発生毒性試験は、一群あたりの動物数が少なく、群間のばらつきが大きい、流産が多い等¹によりハザード評価に限定²されうる。サルを用いた生殖発生毒性試験の限界や動物実験の 3Rs（使用動物数の削減、動物の苦痛軽減、代替試験法の利用）を考慮すると、サルを用いた生殖発生毒性試験の必要性をより慎重に検討する必要がある。

2. サルを用いた生殖発生毒性試験の代替試験法

サルのみが薬理作用を示すバイオ医薬品については、サルを用いた生殖発生毒性試験の実施を検討することとされている²。ただし、このような場合でも、科学的に適切であれば、サルを用いた生殖発生毒性試験を実施するのではなく、以下に提示する評価に基づき生殖発生毒性を評価することが可能な場合があると考え（図1）。

本 Early Consideration では、ヒトへの安全性を評価する上で、サル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、サルを用いた生殖発生毒性試験の代替としての Weight of Evidence（以下、WOE とする）アプローチの利用についての機構の考えを提示したい。

1) WOEアプローチによる評価

バイオ医薬品は、一般的に標的に対する特異性が高く、化学合成医薬品と比較し、オフターゲット毒性による生殖発生毒性の発現の可能性が低いと考えられる。したがって、胎盤通過性及び作用機序に基づく生殖発生毒性の検討や、ターゲットの生物学的特性に基づく生殖発生毒性評価のアプローチが可能と考えられる。公開されている情報（作用機序、標的分子の生物学的特性に関する詳細な情報、既存の遺伝子組換え動物の生殖発生に関する知見、類薬のヒトにおける生殖発生に関する情報など）を総合的に検討することで、生殖発生

毒性リスクを評価する上で十分な情報を得ることが可能な場合がある。以下にいくつかの事例を提示する。

- 胚・胎児発生に深刻な懸念が想定される場合

効力（作用機序）に関する非臨床試験、文献やデータベースを用いた評価、胎盤通過性の評価により、開発候補品が意図する薬理作用（例えば、血管新生阻害）により、臨床用量の投与で胚・胎児発生に深刻な懸念（例えば、胎児の形態異常、胚・胎児致死、流産）を引き起こすことが想定される場合がある。このような場合では、動物実験を行わずに胚・胎児発生への有害性情報を医療従事者及び患者に提供し²、妊婦への投与は原則的に避けるべきと考える。

- 既存の情報がリスク評価に十分と判断できる場合

生物学的特性がよく知られた内在性タンパク質を標的としたバイオ医薬品や、同じ標的をターゲットとした複数の類似製品がすでに承認され、類似製品を妊婦に投与した時の生殖発生毒性に関する情報が多く得られる場合では、入手可能な情報を総合的に判断すると、ヒトにおける生殖発生毒性のリスクは小さいと判断できるケースがありうる。ただし、得られたデータの信頼性、妥当性、一貫性を考慮し³、慎重に生殖発生毒性評価を実施する必要がある。

また、通常、抗体医薬品については、生殖発生毒性試験は承認申請時までには実施される⁴ことから、生殖発生毒性試験の実施前に臨床試験における薬物動態データが利用可能となる。例えば、硝子体内投与製剤のような局所に投与されるバイオ医薬品では、薬剤の全身曝露量が非常に少ない場合があり、ヒトの全身曝露量が推定最小薬理作用量より小さい場合、薬理作用に伴う生殖発生毒性の発生は予想されない。このような場合、生殖発生毒性のリスクは低く、生殖発生毒性試験は不要と考えられる。

2) 相同タンパク質や遺伝子改変動物を利用した動物試験による評価

WOEアプローチにより、生殖発生毒性のリスク評価を行う上で十分な情報が得られない場合には、生殖発生毒性試験の実施を検討する必要がある。その場合、サルを用いた試験の代替として、開発候補品の相同タンパク質（サロゲート抗体等）やヒト標的分子を発現する遺伝子改変動物を用いた評価も考えられる。相同タンパク質や遺伝子改変動物を利用した動物試験による評価を実施する場合、医薬品開発企業はその適切性を、例えば、相同タンパク質の標的分子に対する特異性、遺伝子改変動物における標的分子の生体内分布、被験物質を投与した際の薬理作用の種差、生理機能への影響等の観点から、説明する必要があると考える。なお、相同タンパク質と開発候補品の品質特性は異なること、また、遺伝子改変動物におけるヒト標的分子の発現量や機能がヒトと同等であるとは限らないことから、相同タンパク質や遺伝子改変動物を利用した試験では、リスク評価が困難である点に留意が必要

である。

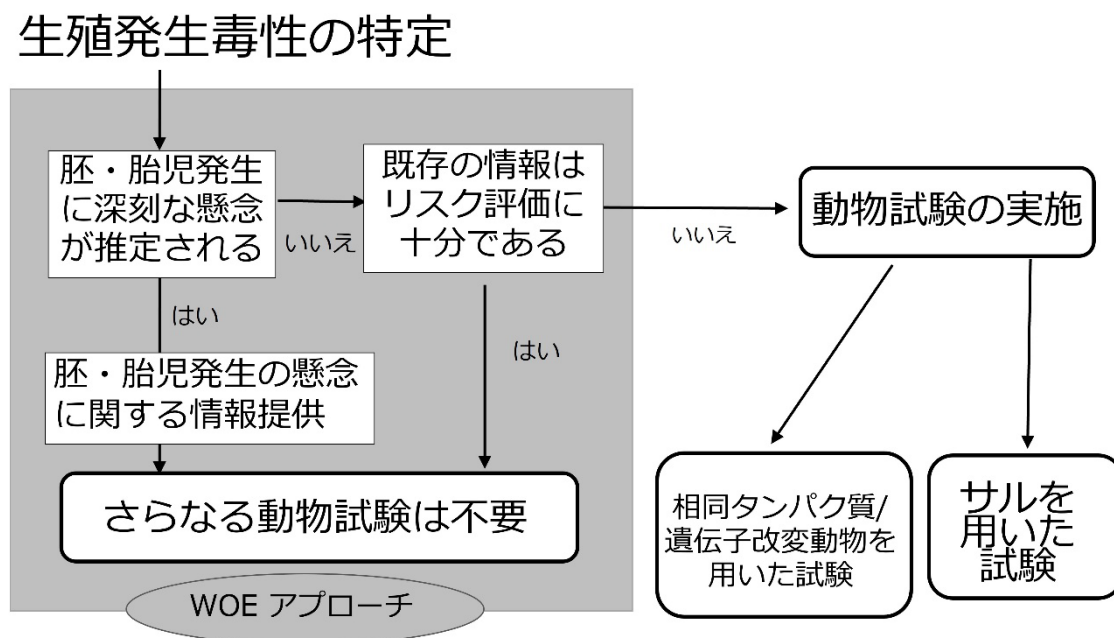


図1. 薬理作用を示す動物がサルのみであった場合の生殖発生毒性評価のスキーム

3. 結論

サルを用いた生殖発生毒性試験の限界や動物試験に関する倫理的な問題を考慮すると、バイオ医薬品の生殖発生毒性評価にサルを用いる場合には、開発候補品の作用機序に関する情報、類薬の生殖発生毒性に関する情報、医薬品の標的をロックアウトした動物の表現型などの蓄積された情報を活用し、WOEアプローチによる評価の活用や相同タンパク質等を用いた生殖発生毒性試験の実施を検討する余地があると考えられる。なお、生殖発生毒性試験の必要性は、妊娠率を変化させる集団の特性（例えば、年齢や疾患）、疾患の重篤性、本邦における治療法の選択肢等によって異なる可能性がある。これらのアプローチについては、治験相談等を積極的に活用・協議し、製造販売承認申請に影響が及ぶことのないよう、機構と合意を得ておくことが推奨される。

【参考文献】

1. ICH S5 (R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインについて」（令和3年1月29日付け薬生薬審発0129第8号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
2. ICH S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
3. EFSA, Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments, 2017, doi:

10.2903/j.efsa.2017.4971

4. ICH M3 (R2)「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試験の実施についてのガイダンスについて」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

【謝辞】

本 Early Consideration の内容の議論に当たり、多大なご協力及びご助言をいただきました日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 バイオ医薬品の安全性に関する研究班の皆様に深謝いたします。

以上