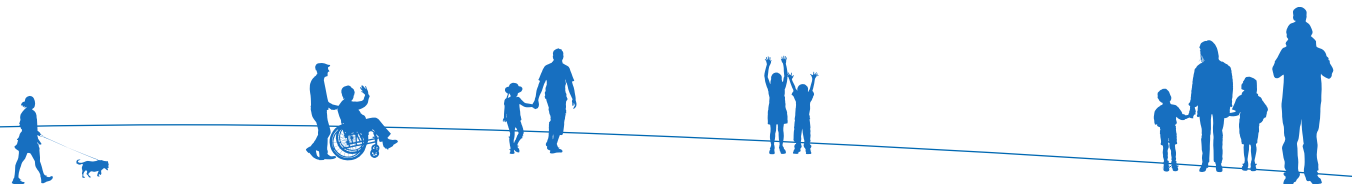


医薬品領域におけるNAM／Weight of Evidence（WoE） アプローチの利用促進に向けた取り組み

医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（毒性担当）
西村 次平



本日のお話

- 背景
- PMDAのNAMsに係る取組み
 - ✓ PMDAからの情報発信
 - ✓ 非臨床安全性評価のNAMs利用の現状把握
 - ✓ 非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進
- まとめ



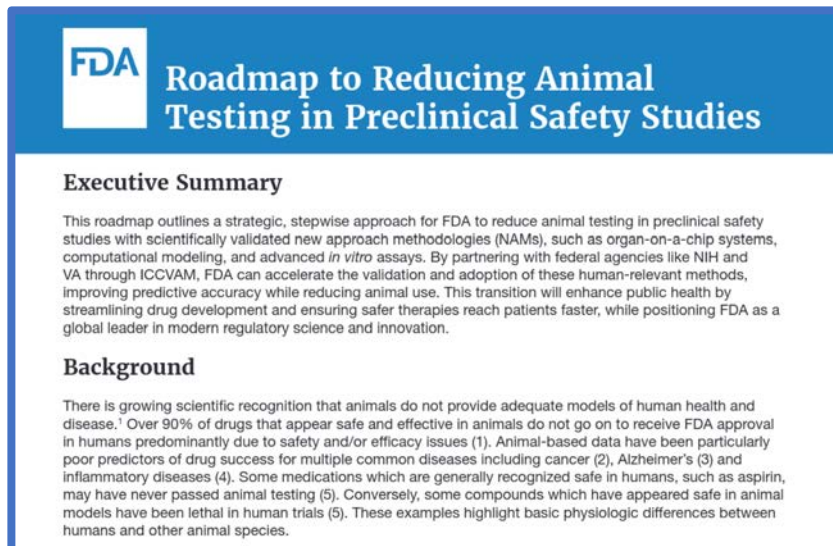
<背景>FDA近代化法（FDA Modernization Act）2.0（2022/12）

医薬品開発の非臨床試験に、動物実験に加え、非動物又はヒト生物学を基にした試験法の選択も可能とする法律

- 動物試験代替法の使用を明示的に記載。
- 「（動物試験を含む）前臨床試験」及び「動物試験」という文言を「非臨床試験」に変更するとともに、「非臨床試験」を新たに定義
- 非臨床試験：動物試験、細胞ベースのアッセイ、微小生理学的システム（MPS）、バイオプリントまたはコンピュータモデルなどの、動物またはヒト以外の生物学に基づいた試験方法

https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Kennkyuukaihatsu/saisei_idenshi/mpsresearch.pdf（経済産業省 HPより）を参考に、一部改変して使用

FDA Roadmap：動物実験を段階的に廃止（2025/4/10）



- 今後3年間にFDAで動物を用いた毒性試験の軽減を実施するために以下を実施。
 - ✓既存のヒトデータの活用。
 - ✓動物試験と並行して、NAMデータの提出を申請者に推奨
 - ✓動物およびヒトからの国際的な薬物毒性データを包括的に収集した、オープンアクセスのリポジトリの開発
 - ✓1ヶ月間の試験とNAM試験で懸念すべきシグナルを示さないmAbについては、通常の6ヶ月間の霊長類毒性試験を3ヶ月に短縮
 - ✓他の医薬品カテゴリーにも動物実験削減・代替法の枠組みを拡大
 - ✓毒性試験のモニタリング、隔年ベースで行い（追跡）、定量化

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

<背景>

なぜ、今、NAMsなのか

3Rsの原則を背景に、動物実験の代替法を検討（New Alternative Methodologies (NAMs)）

近年では、単に動物実験を代替するだけでなく、ヒトへの外挿性やその予測精度を高め、医薬品開発等における科学的な意思決定の質と成功確率を向上させる手法として、New Approach Methodologies (NAMs) という包括的な考え方が提唱

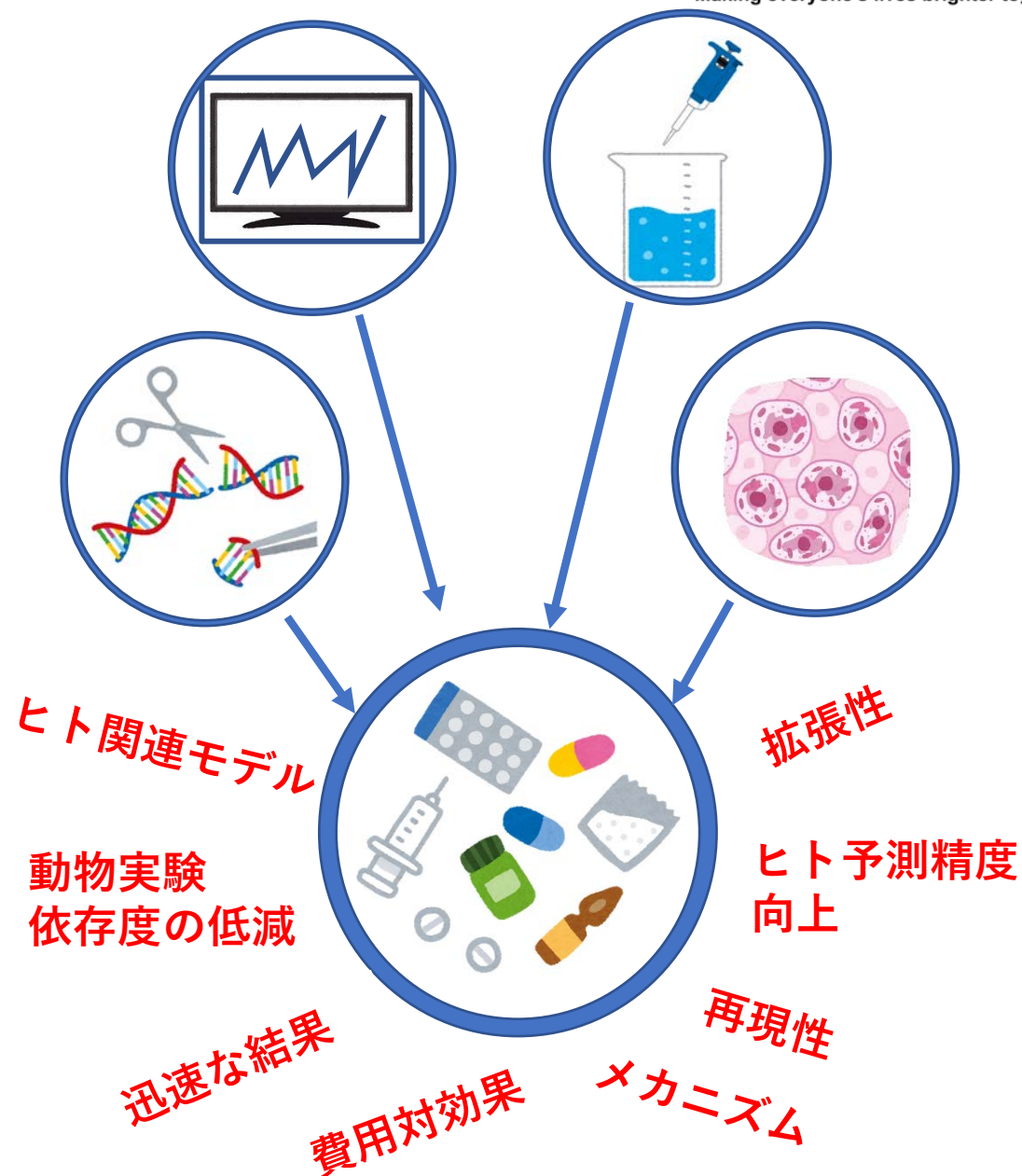
- in chemico
- in vitro（オルガノイド、MPS等）
- in silicoや計算モデリング
- 革新的な科学技術を活用した様々な新しいアプローチ

動物実験自体が適切でないモ
ダリティ、薬理学的機序を有
する品目の存在
（ヒトにしか作用しない）

いわゆる動物種差に
より、ヒトの予測に
資さないケース

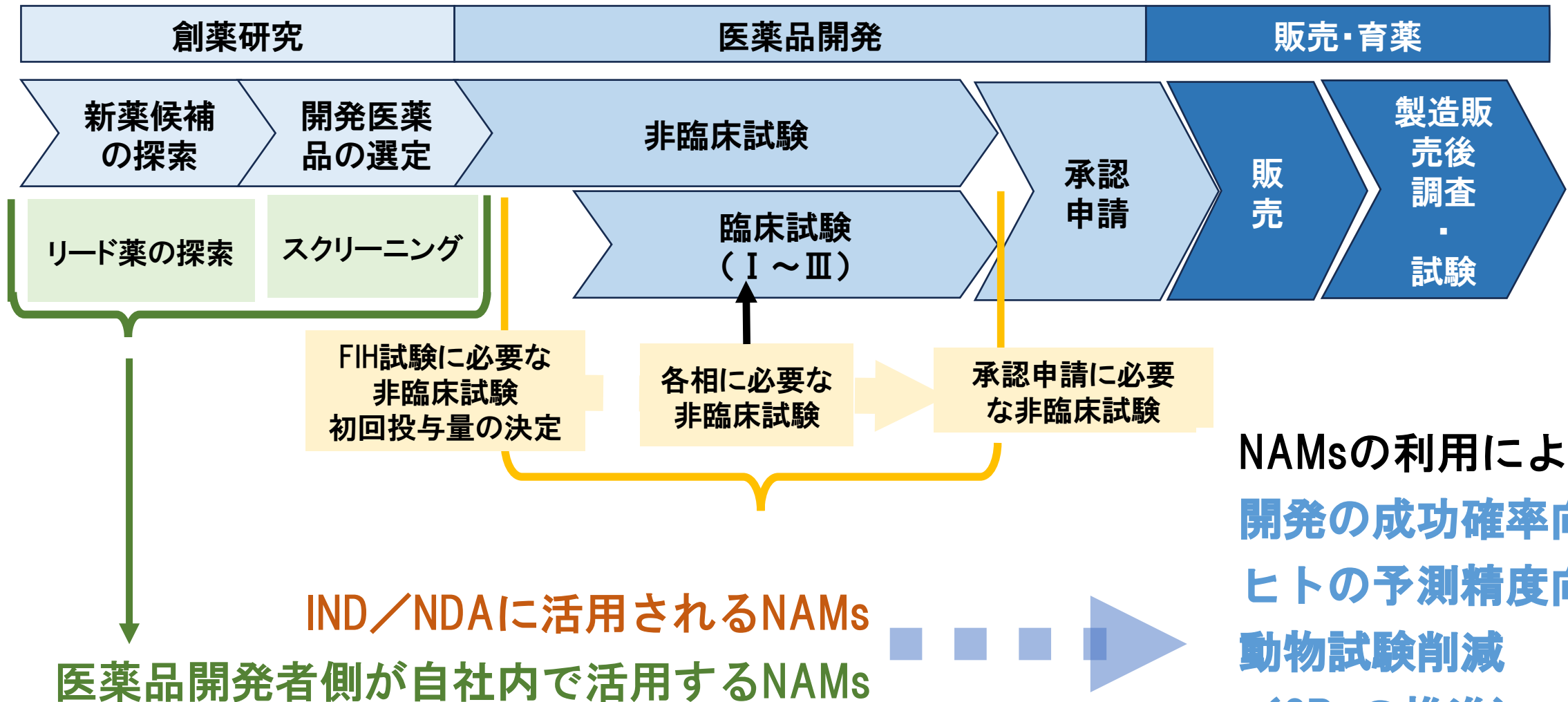
NAMsの利用

ヒトの安全性、有効性及び薬物動態等に係る予測可能性向上
動物実験の依存度を低減、人道的・社会的需要に貢献



<背景>

医薬品開発におけるNAMsの利用



NAMsの利用により
開発の成功確率向上
ヒトの予測精度向上
動物試験削減
(3Rsの推進)

※3Rs

Reduction: 使用動物数の削減 / Refinement: 苦痛の軽減 / Replacement: 試験法の置換

<PMDAのNAMsに係る取組み>

PMDA内にNAMsに係る情報発信としてWebsiteを開設

<取組み>

NAMs検討ワーキンググループの設置

新薬審査部、再生医療製品等審査部、ワクチン等審査部、一般薬等審査部、信頼性保証部門、医療機器審査部等の横断的なメンバーにより構成

国内関係機関との連携

国立医薬品食品衛生研究所／日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）、産業界、アカデミア等と連携

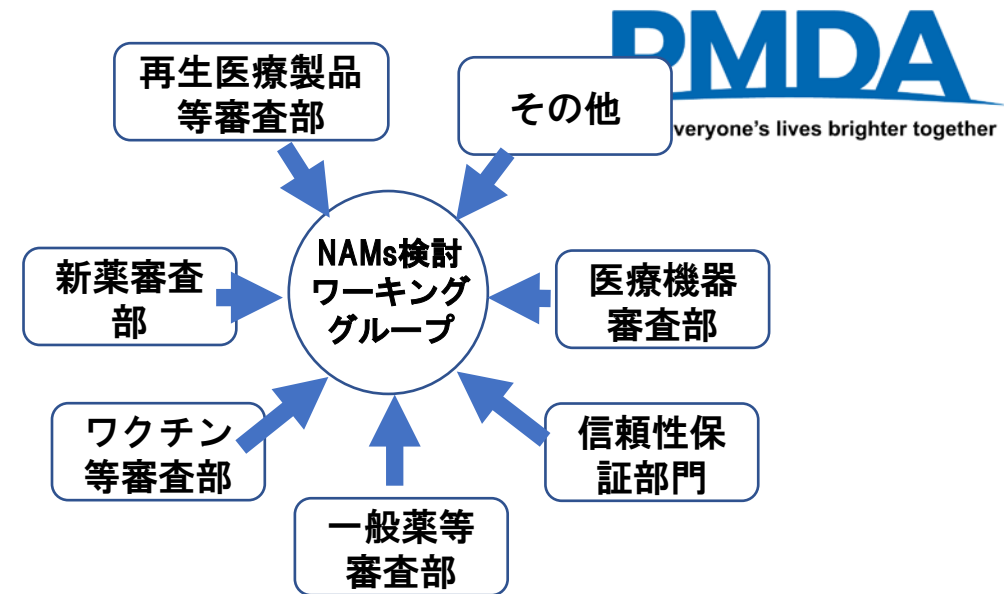
海外規制当局との連携

FDA、EMAとの連携

<活動>

発表資料等

- PMDAが行うNAMs絡みの講演発表資料等を随時UP
- NAMsに係るEarly Considerationも随時UP
- 部外品に係るEC、非臨床安全性に係るEC



<PMDAのNAMsに係る取組み>

非臨床安全性評価のNAMs利用の現状把握

これまでの医薬品開発におけるNAMsの利用実態を踏まえ、大まかに分類

<付加型①>

イメージ：低分子型

既存のICHフレームワークに基づく
非臨床安全性試験
パッケージ

(反復投与(短期～長期)
遺伝毒性、がん原性、
生殖発生毒性…)

+ α の
NAMs

<付加型②>

イメージ：抗体型

既存のICHフレームワークに基づく
非臨床安全性試験
パッケージ

(反復投与(短期～6M)
生殖発生毒性、組織交差
反応性…)

+ α のNAMs




<代替型>

イメージ：いわゆる代替型

既存のICHフレームワークに基づく
非臨床安全性試験
パッケージ

既存試験の
代替試験

非臨床安全性評価のNAMs利用の現状把握

タイプ	＜付加型①＞ イメージ：低分子型	＜付加型②＞ 抗体型	＜代替型＞ イメージ：いわゆる代替型
想定されるNAMs	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへの外挿性 ・機序解明に係る試験 ・ヒト安全性予測に資する試験 等 （所見の解釈をサポート）	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト素材を用いた試験 ・ヒト安全性予測に資する試験 等 （ヒトの安全性をサポート）	既存の毒性試験を代替するための試験 （参考：毒性試験を実施することなく、既存情報等に基づくWeight of Evidence(WoE)アプローチを活用し 毒性試験が免除される場合もある）
重要度	ケース・バイ・ケース 	ケース・バイ・ケース 	代替法の対象となる試験にもよるが、基本的に重要度は高い 
NAMs利用	＜事例＞ 肝毒性発現機序、腎毒性発現機序、発がん機序に係る試験 ... 等 <div> ＜その他＞ ウイルスベクターの遺伝子組込み部位を確認するTarget Enrichment Sequencing (TES)法 核酸医薬品のin silico解析／in vitro試験 ...等 </div>	＜事例＞ 結合特異性及びオフターゲット結合を評価するMembrane Proteome Array(MPA) ... 等	＜事例＞ 既存試験の代替試験の提出実績はほとんどない* *現時点でICHガイドラインに組み込まれている代替法や一部のOECDガイドライン(局所特化型)を除く ＜参考＞ <ul style="list-style-type: none"> ・ 参考資料として、マウス胚性幹細胞を用いた試験、ゼブラフィッシュを用いた試験等の提出事例あり ・ WoEアプローチを活用した毒性試験(ラットがん原性試験、幼若動物試験、胚・胎児発生毒性試験...)の免除実績はあり

非臨床安全性評価のNAMs利用の現状把握

タイプ	<付加型①> イメージ:低分子型	<付加型②> 抗体型	<代替型> イメージ:いわゆる代替型
IND/NDA	提出実績あり	提出実績あり	代替法の提出実績はほとんどない (現時点でICHガイドラインに組み込まれている代替法や一部のOECDガイドライン(局所特化型)を除く)

IND/NDAへの利用はこれまでも行われているところ
IND/NDAにおいて提出され、品目に紐づく形で、当該
試験成績の妥当性が評価される

NAMs利用促進のため
付加型NAMsの更なる利
用促進が望まれる

代替型NAMsの行政受
入れは議論が必要で、
時間もかかりそう…

規制上のインパクトは大きく、代替法の適格性が重
要。既存のICHフレームワークに加え、ヒトの安全性
に大きく影響する可能性があり、慎重な対応が必要

ICH M3(R2)ガイドラインの1.1ガイダンスの目的項:
「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」

NAMsの利活用を推進するための取組み/医薬品の効率
的な開発につながり得るその他可能なアプローチは？

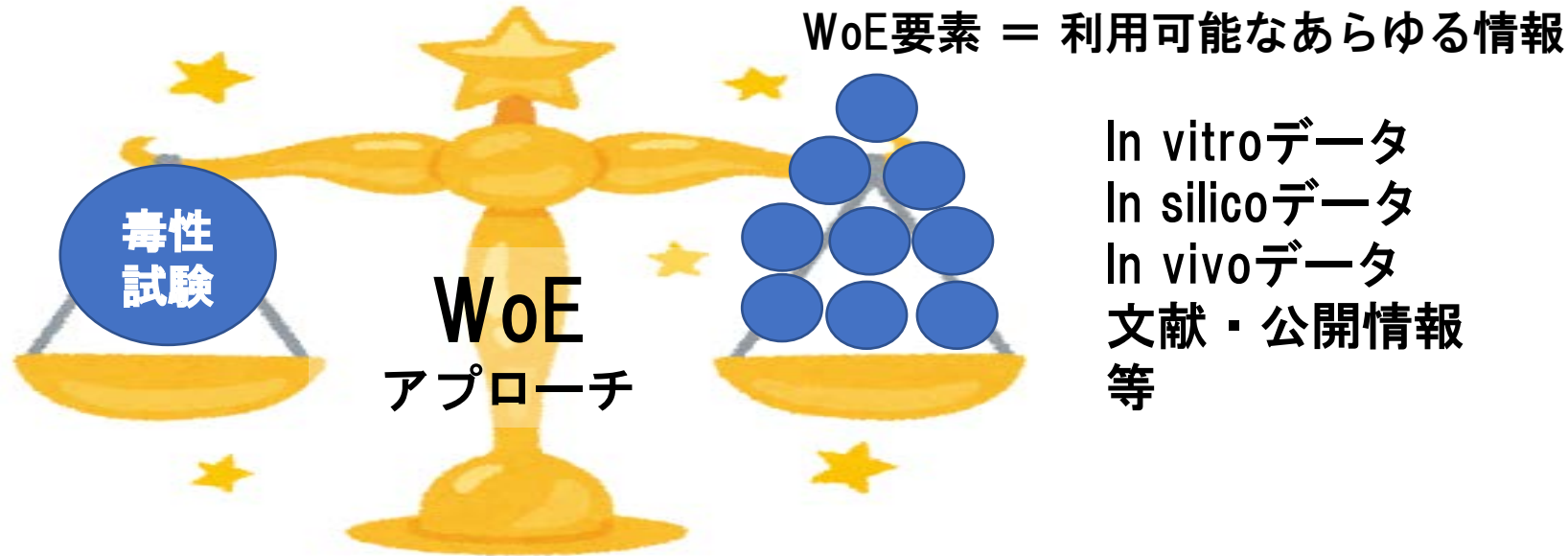
(OECDガイドラインの作成は10年、医薬品開発ツールの
適格性認証は海外では4~5年かかるとも…)

非臨床安全性評価のNAMs利用の現状把握



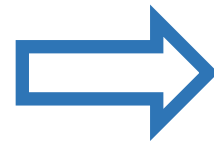
非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

WoEアプローチって何だろう？



Weight of Evidence (WoE) アプローチ：
一つのデータから明確にならない結論を得るために、複数の利用可能なデータや情報を組み合わせ、総合的に評価する考え方や手法

医薬品開発における科学的判断
を支える総合的な評価手法



科学的に妥当な
非臨床安全性評価

非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

非臨床安全性試験に係るICHガイドライン

		3Rsの記載	WoE	特記事項
S1A, S1B(R1), S1C	がん原性	○	○	適切な場合、WoE評価によりラットがん原性を免除できる新たな枠組み
S2(R1)	遺伝毒性		○	
S3A, S3A Q&As, S3B	TK及び薬物動態	○		マイクロサンプリングの導入
S4	毒性試験			
S5(R3)	生殖発生毒性試験	○	○	胚・胎児発生代替法、適格性導入
S6(R1)	バイオテクノロジー応用医薬品	○	○	要不要な試験を明確化
S7A - S7B, E14/S7B Q&As	薬理試験	○	○*	*:統合的リスク評価
S8	免疫毒性試験		○	
S9, S9 Q&As	抗悪性腫瘍薬の非臨床評価	○		要不要な試験を明確化
S10	光安全性評価	○		段階的対応の導入
S11	小児用医薬品開発の非臨床試験	○	○	JASの必要性をWoE評価により決定
S12	遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方	○		
M3(R2)	臨床試験のための非臨床試験の実施時期	○		試験の実施時期、必要な試験の明確化
M7(R2), M7(R2) Q&As	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理		○	段階的評価が可能であり、懸念なしの場合、更なる対応は不要
Q3A(R2), Q3B(R2)	原薬/製剤の不純物			

Weight of Evidence (WoE) アプローチ：一つのデータから明確にならない結論を得るために、複数の利用可能なデータや情報を組み合わせ、総合的に評価する考え方や手法

非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

がん原性

2年間ラット試験
免除可能

WoEアプローチによる
ラットがん原性評価

2年間ラット試験
免除非該当

ICH S1B(R1)

③ WoE評価に基づくラットがん原性試験の免除
＋ 長期マウスがん原性試験または短期のトランスジェニックマウスモデル

2種のげっ歯類を
用いたがん原性試験

ICH S1B

① 2種のげっ歯類を用いたがん原性試験
(ラット2年間＋マウス18カ月以上)

② 1種のげっ歯類を用いたがん原性試験(主に
ラット2年間)＋ 短期または中期 *in vivo*
げっ歯類試験



- ① 生物学的特性／薬理作用
- ② 副次的薬理作用
- ③ 慢性毒性試験の病理組織学的成績
- ④ ホルモン作用
- ⑤ 遺伝毒性
- ⑥ 免疫調節

探索的アプローチ
(非臨床試験アプローチ、
臨床データアプローチ)

<動物削減の例>

主試験群

各群60匹×4群×雌雄＝480匹

TK評価群

各群3匹×4群×雌雄×2時点
(初回・反復)＝48匹

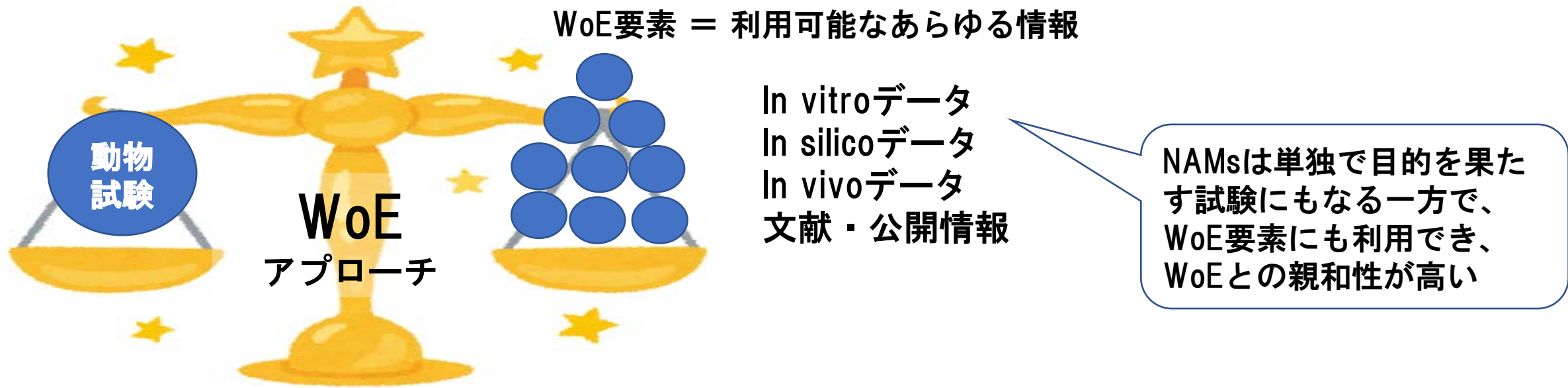
合計：528匹

非臨床試験アプローチの中で
『新技術によるデータ』に言及

⇒ NAMs 13

非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

総論：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（Early Consideration）



WoE事例蓄積、
関係者と議論し、
考えを整理

NAMsデータの活
用と課題を議論し、
NAMsデータの受
入れ検討

WOEアプローチの
具体例を公表
（学会、PMDA
Webページ等）

3Rsの原則を推進する
とともに、より安全
で有効な医薬品等の
開発を促進

各論：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)

EC

生殖発生毒性の特定

Early Consideration

胚・胎児発生に深刻な懸念が推定される

いいえ

既存の情報はリスク評価に十分である

いいえ

動物試験の実施

はい

胚・胎児発生に関する情報提供

サルのみが適切な場合でも

さらなる動物試験は不要

WOE アプローチ

相同タンパク質/遺伝子改変動物を用いた試験

サルを用いた試験

ICH S6(R1)

薬理的に適切な動物種がない場合

ICH S6(R1)

NHPのみが適切な場合、NHP試験を実施

サルのみが薬理作用を示すバイオ医薬品においても、科学的に妥当である場合には、以下の方法が選択できる可能性有り

① WoEアプローチ

- 胚・胎児に深刻な懸念が想定される場合（ICH S6(R1)と同じ）
- 既存の情報がリスク評価に十分と判断できる場合

② 相同タンパク質サロゲートや遺伝子改変動物を利用した動物試験による評価

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

非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

＜総論＞ (Early Consideration)

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

NAMsは単独で目的を果たす試験
にもなる一方で、WoE要素にも利
用でき、WoEとの親和性が高い

NAMsデータの活用と課題を議論
し、NAMsデータの受入れも検討

＜各論＞① (Early Consideration)

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

＜各論＞② (Early Consideration)

＜各論＞… (Early Consideration)

EC
の
発
出

NAMs／WoEアプ
プローチの活用を通し
た効率的な医薬品開
発の促進！！

＜参考＞

FDA Roadmap :

霊長類を用いた1ヶ月間試験とNAM試験で懸念すべきシグナルを示さない

モノクローナル抗体は、通常必要な霊長類を用いた6ヶ月間試験を3ヶ月に短縮
(これもWoEアプローチ…)

非臨床安全性評価へのNAMs／WoEアプローチの利用促進

<Action①>

- IND／NDA時にNAMs成績の自主的な提出を推奨する通知の発出
- 既承認品目の非臨床安全性試験へのNAMsの利用実態の調査の実施

企業側の自主的なNAMs利用の推進！

<Action②>

- WoE事例蓄積、関係者と議論し、考えを整理
- NAMsデータの活用と課題を議論し、考えを整理

事例蓄積→議論→整理
学会発表、論文化、EC等
機構側の考えをOPENに！

<Action③>

- 開発中のNAMsについての開発者側との意見交換

<産業界からの要望>

- 開発早期からのNAMsに係る面談システム構築
- 医薬品開発ツール（Drug Development tool）（仮称）の適格性認証システム構築

機構内外の関係組織と
議論・検討！

開発者側の立場から動物試験を減らすためにできること

- ガイドラインの適切な理解
 - ✓ 動物削減を意識した内容が、様々なICHガイドラインに盛り込まれている
- 開発品目の適切な理解、それらを踏まえた最適な毒性試験計画・パッケージの立案
 - ✓ 開発品目の薬理学的作用、標的の生物学的特性、対象疾患の病態、重篤な疾患・生命を脅かす疾患、臨床試験デザイン等の理解が、各々の開発品目に必要な毒性試験の最適な計画・パッケージ立案に繋がる
- 先々の開発を意識した毒性試験計画の立案（小児開発、生命を脅かす疾患→慢性疾患等）
- 既存情報を活用した効率的な開発の可能性の探索・探求



<まとめ>

- 日本の皆様が必要とする医薬品への速やかなアクセスに向けて、医薬品開発へのNAMs／WoE評価の利用を積極的に推進するために
 - ✓ NAMsの利用を促すための方策を計画し実施していきます。
 - ✓ NAMsと並行し、WoEアプローチの利用を推進していきます。
 - ✓ NAMs開発企業と積極的に意見交換を行っていきます。
 - ✓ 上記活動を通して、事例を蓄積し、議論・整理し、学会発表、論文化、Early Consideration等を活用して、機構側の考えを発出していきます。
- 国際的調和は非常に重要。海外規制当局との意見交換を積極的に行うとともに、ICHガイドラインの改定なども視野に入れて取り組んでいきます。
- 最後に、治療を目的とし意図してヒトに高曝露される医薬品の開発においては、ヒトの安全性が非常に重要。ICHのフレームワークを遵守しつつ、ヒトの安全性等を適切に評価・担保可能なNAMs／WoEアプローチの促進に努めたい。



Making everyone's lives brighter together

