

事務連絡

令和 8 年 5 月 13 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

モノクローナル抗体の一般毒性評価についての考え
(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。

この度、総合機構審査センター毒性領域では、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）の推進及び近年の **New Approach Methodologies** の進展を踏まえ、モノクローナル抗体の一般毒性評価についての考えを別添のとおり、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

一般社団法人日本血液製剤協会

モノクローナル抗体の一般毒性評価についての考え
(Early Consideration)

令和8年5月13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

モノクローナル抗体は、高い標的及び種特異性を有することから、標的分子との十分な結合性が認められ、かつヒトと同様の薬理作用が期待できる実験動物がサルに限定される場合が多い。モノクローナル抗体における毒性は、その大部分が目的とする作用機序に関連するものであり¹、オフターゲット毒性のリスクが低いことが知られている。近年、従来型のモノクローナル抗体を含むバイオテクノロジー応用医薬品について、サルを用いた短期及び長期一般毒性試験成績をレトロスペクティブに比較・解析した研究結果が複数報告されている。これらの研究では、多くの場合、短期及び長期一般毒性試験のいずれにおいても、過剰な薬理作用や免疫原性といった予測可能な毒性所見のみが観察されており、3カ月の一般毒性試験は臨床開発を支持する上で十分な情報を提供し得ることを示唆するデータが得られている^{2,3,4}。このようなバイオテクノロジー応用医薬品の特性や安全性情報の蓄積を踏まえ、European Medicines Agency（欧州医薬品庁）及びU.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）では、モノクローナル抗体の毒性試験の合理化やNew Approach Methodologies*（以下、NAMsという）等を利用した毒性評価の代替アプローチについて言及する文書が発出されている^{5,6,7}。

2. モノクローナル抗体の一般毒性評価について

本 Early Consideration では、上記の背景を踏まえ、従来型のモノクローナル抗体（-tug、未修飾免疫グロブリン）⁸を対象に、一般毒性評価の合理化及びNAMsから得られたデータの活用を含む Weight of Evidence（以下、WOE という）アプローチ**を利用した毒性評価に関する機構の考えを示す。

抗体薬の開発にあたっては、動物を用いた一般毒性評価を実施するとともに、その他の試験として、組織交差反応性試験、必要に応じて免疫活性化を介したサイトカイン放出のリスク評価及びオフターゲット結合に伴う潜在的な二次的影響の評価を実施した上で、被験者の安全性を担保することが求められる。また、これらの評価に NAMs を活用することも考えられる。

バイオテクノロジー応用医薬品の一般毒性評価においては、まず、当該医薬品が薬理作用を示す適切な動物種の有無を検討することが重要である¹。適切な動物種が存在する場合と存在しない場合とでは、一般毒性評価の基本的な考え方が大きく異なる。本項では、まず、適切な動物種がサルのみである場合の反復投与毒性試験の投与期間の考え方を示し、次に、適切な動物種が存在しない場合の一般毒性評価の考え方について述べる。

2.1 適切な動物がサルのみである場合における反復投与毒性試験期間の考え方

2.1.1 サルにおける6カ月反復投与毒性試験の要否に関連する WOE 要素

6 カ月反復投与毒性試験の実施の要否を検討するにあたっては、WOE 要素として、以下を総合的に考慮すべきである。

- ✓ 開発対象となるモノクローナル抗体に関する情報
 - これまでに実施されたサル3カ月反復投与毒性試験成績を含む毒性試験成績（トキシコキネティクスデータを含む）
 - 作用機序および薬理学特性に係るデータ
 - 標的分子に関連する潜在的な毒性に係る文献情報及びデータベースの情報
 - その他の非臨床データ（例：NAMsから得られたデータ）
 - これまでに取得されている臨床試験における安全性及び薬物動態に係るデータ
- ✓ 同一標的に対する他のモノクローナル抗体に関する情報
 - 非臨床試験成績
 - ヒトにおける安全性情報

2.1.2 サルにおける6カ月反復投与毒性試験の要否の考え方

2.1.1 項の WOE 要素を踏まえて、サルにおける6カ月反復投与毒性試験の要否の考え方を、以下に例示する。

一般的に、以下に該当する場合は、6 カ月反復投与毒性試験が必要となる可能性が高い。

- 毒性試験において、薬理作用又はクラスエフェクトでは説明ができない、機序不明の毒性所見が認められた場合
- 毒性試験において、ヒトで適切にモニターできない毒性所見が認められた場合
- 標的分子の発現・分布が多数の器官・組織に及び、多様な毒性影響が生じ得ると考えられる場合
- 薬理標的に前例が乏しく、既存の知見に基づくリスク予測が困難な場合

一方で、上記のいずれにも当てはまらない場合、又はサルにおける反復投与毒性試験成績において免疫原性の影響が大きく、毒性評価の解釈が困難と判断される場合には、6カ月反復投与毒性試験を実施することによる情報の追加価値は限定的となり得る。したがって、当該試験の実施意義については、WOEアプローチによるリスク評価結果を基に、個別に検討することが重要である。

2.2 適切な動物種が存在しない場合の一般毒性評価の考え方

ICH S6 (R1) ガイドラインでは、当該抗体が薬理作用を示す適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物、又は当該動物種における相同タンパク質等を用いることについて検討すべきであるとされている¹。また、トランスジェニ

ック動物モデル及び相同タンパク質のいずれも用いることができない場合には、1種類の動物種を用いて、重要な機能に関する評価項目（例えば、心血管系、呼吸器系等）を含めた、14日以内の反復投与毒性試験の実施について言及されている¹。

2.2.1 標的分子が外来性因子（細菌、ウイルス等）である場合

一般的に主薬理作用に起因する毒性は想定されず、主としてオフターゲット作用に関連する懸念が評価対象となる。このため、ICH S6 (R1) ガイドラインに示されている、薬理作用を示さない1種の動物種を用いて独立した反復投与毒性試験を実施する意義は小さい。したがって、効力又は薬物動態の評価を目的として実施される動物試験において、重要な機能に関する評価項目（例えば、心血管系、呼吸器系等）に対して特段の懸念がないことを確認することで、十分と考えられる。

2.2.2 標的分子がヒトにのみ存在する場合、又は薬理標的のオーソログは存在するものの、動物において十分な薬理作用が認められない場合

トランスジェニック動物又は相同タンパク質を用いた毒性試験を実施し、薬理作用に関連したハザードの評価を行うことが考えられる。また、標的分子の生物学的情報（標的の生理機能、関与する経路、タンパク質及び遺伝子発現）、遺伝学的情報（遺伝子改変動物の表現型、ヒトの遺伝子アノテーション）等の情報を含めたTarget Safety Assessment^{9,10}の考え方が参考となる。さらに、薬理作用から想定される潜在的リスクを検討する目的で、特定のエンドポイントの評価に焦点を当てたNAMsを活用した評価を組み合わせることも考えられる。

一方、トランスジェニック動物又は相同タンパク質を用いた毒性試験のいずれも実施できない場合には、一般毒性評価に利用可能な情報は限定的となる。このような場合には特に、類薬の非臨床及び臨床における安全性情報を含む利用可能なすべての関連情報を最大限活用し、WOEアプローチに基づいた毒性評価を行うことが重要である。また、2.2.1項と同様に、いずれかの動物試験において、重要な機能に関する評価項目に対して特段の懸念がないことを確認する必要がある。

3. 結論

科学技術の進展、従来型のモノクローナル抗体に関する安全性情報の蓄積を踏まえると、従来型のモノクローナル抗体の非臨床安全性評価については、科学的根拠に基づき合理化を検討し得る環境が整いつつある。医薬品開発者においては、サルでの長期反復投与毒性試験の実施の要否、NAMs から得られたデータの活用を含む WOE アプローチを利用した毒性評価について、治験相談等を積極的に活用し機構と適宜議論することが奨励される。機構は、ヒトにおける安全性確保を前提に、3Rs の原則を推進し、従来型のモノクローナル抗体の一般毒性評価の合理化及び WOE アプローチを活用した毒性評価について、ケースバイケース

で検討を進めたい。

【用語解説】

以下の用語について、本文書においては、以下のように定義する。

* New Approach Methodologies

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

** Weight of Evidence 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(OECD, 2010. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 129 GUIDANCE DOCUMENT ON USING CYTOTOXICITY TESTS TO ESTIMATE STARTING DOSES FOR ACUTE ORAL SYSTEMIC TOXICITY TESTS)、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 (厚生労働省・経済産業省・環境省、2025. 化審法リスク評価における生分解性評価のためのWeight of Evidence の実施マニュアル)。

【引用文献】

1. 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)
2. Chien HT, Prior H, Andrews L, van Aerts L, Cauvin A, Clarke DO, et al. Re-evaluating the need for chronic toxicity studies with therapeutic monoclonal antibodies, using a weight of evidence approach. *Reg Tox Pharm.* 2023; 138: 105329.
3. Rana P, Hollingshead B, Mangipudy R. Rethinking the necessity of long-term toxicity studies for biotherapeutics using weight of evidence assessment. *Reg Tox Pharm.* 2024; 153: 105710.
4. 西村拓也、大久保佑亮、直田みさき、鈴木唯、鈴木睦、渡部一人ら. バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価の課題と展望—本邦の承認事例に基づく ICH S6 ガイドライン改定に向けた考察—. *Trans Reg Sci.* 2026 in press.
5. FDA 2025, Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies.

6. FDA 2025, Monoclonal Antibodies: Streamlined Nonclinical Safety Studies, Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE
7. EMA 2025, Reflection paper on non-human primates in safety testing of human medicinal products and opportunities for 3Rs implementation. EMA/CHMP/55697/2025
8. WHO 2021, New INN monoclonal antibody (mAb) nomenclature scheme. INN Working Doc. 21.531
9. Amano Y, Jeffy B, Anayama H, Goodwin J. Incorporation of target safety review in drug discovery. *J Toxicol Sci.* 2025; 50: 593–599.
10. Emmerich CH, Martinez Gamboa L, Hofmann MCJ, Bonin-Andresen M, Arbach O, Schendel P, et al. Improving target assessment in biomedical research: the GOT-IT recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; 20: 64-81.

以上