

調査報告書

医薬品評価技術の新展開

～ヒト代替評価系の確立へ～

RESEARCH REPORT

Novel approach in Pharmaceutical assessment platform

Establishing Next-Generation Human Alternative assessment systems

エグゼクティブサマリー

本報告書は、医薬品開発における評価技術の研究開発潮流と今後の展望について、国内外の動向を分析した結果をまとめたものである。

第1章では、医薬品評価プロセスと評価技術を取りまく状況変化を中心に整理した。医薬品の社会実装には有効性と安全性の評価が不可欠であり、非臨床試験と臨床試験が必要とされる。非臨床試験では主に細胞と動物が用いられるが、種差や個体差によりヒトにおける反応の完全な予測は難しい。近年、新たな評価系として生体模倣システム（MPS：Microphysiological System）が注目されているが、まだ勃興期にあり、動物実験など従来の評価系を代替するには至っていない。

第2章では新規*in vitro*評価系（細胞評価系）の動向と展望をまとめた。MPSは、微小スケールの細胞培養プラットフォームを利用して特定の組織や臓器の機能的特徴を*in vitro*でモデル化するシステムである。研究開発/製品化動向から分類すると、デバイスに二次元培養した細胞を搭載したもの、デバイスに3次元培養した細胞を搭載したもの、或いはデバイスは用いずに3次元培養した細胞（オルガノイド）のみで評価系とするものが見られる。米国では2010年代から大型国家プロジェクトが推進され、MPSの基礎研究や製品化研究が加速した。日本でも2017年から経産省/AMEDによるMPSプロジェクトが開始され、現在、第2期のプロジェクトが進行中である。欧州では、例えばオランダのコンソーシアムを中心にMPS関連プロジェクトが動いている。欧米を中心に複数のスタートアップが独自の技術を製品化している。日本でも第1期MPSプロジェクトで4つのシーズについて開発が加速され、製品化に至ったものも見られる。

第3章では*in vivo*評価系（動物）の動向と展望をまとめた。創薬評価、特に安全性評価の段階では遺伝的にヒトと類似度が高い霊長類が利用される場合が多い。主にカニクイザルが用いられるが、2020年に最大の輸出国であった中国が輸出を停止したことで、世界的な需要供給バランスが崩れ、価格が高騰した。米国では国内繁殖施設の設置を検討するなど、輸入依存からの脱却を図っている。日本でも一部の民間企業がカニクイザルの繁殖体制の増強を表明している。タイでは国立霊長類研究センターが設立され、国際的なサービス提供を目指している。

第4章では、わが国でこれから重要になると考えられる方向性をまとめた。創薬を加速するための課題を、*in vitro*評価系、*in vivo*評価系、デジタルツイン、法規制の4つの観点で整理した。これらの課題に取り組むことで、より効率的で臨床予測性の高い医薬品評価系が確立し、わが国における医薬品開発の活性化につながり、かつ日本発の医薬品評価ツールの海外展開も期待される。

なお、MPSを含む、全ての創薬モダリティ技術の動向と展望について別途調査報告書を刊行（※）したところであり、ご参照頂きたい。

（※）JST-CRDS 調査報告書「創薬モダリティの潮流と展望」（2025年2月刊行）

「<https://www.jst.go.jp/crds/index.html>」

目次

1	医薬品評価プロセスと評価技術を取りまく動向	1
1.1	医薬品開発における医薬品評価系の必要性	1
1.2	医薬品開発プロセスと用いられる評価系及びその課題	2
2	新規<i>in vitro</i>評価系の動向と展望	4
2.1	<i>in vitro</i> の細胞評価系の歴史	4
2.2	MPSの定義と分類	5
2.3	日米欧のMPS関連政策動向	6
2.3.1	米国	6
2.3.2	日本	8
2.3.3	欧州	10
2.4	日米欧の主なMPS研究開発事例	10
2.4.1	米国、欧州	11
2.4.2	日本	13
3	<i>in vivo</i>評価系（動物）の動向と展望	16
3.1	霊長類	16
3.1.1	評価系としての霊長類	16
3.1.2	カニクイザル	17
3.1.3	マーモセット	19
3.2	その他動物	19
3.2.1	ヒト化マウス	19
3.2.2	ブタ	19

4 | わが国でこれから重要と考えられる方向性 21

4.1 *in vitro* 評価系 21

【課題1】基礎研究：次世代MPSの実現に向けた基盤技術開発 21

【課題2】応用研究：細胞と個体の相関性の向上を目指した
MPS技術シーズの洗練 21

【課題3】製品化研究：ユーザー〔企業、アカデミア〕のニーズを
反映した製品、サービスの実現 22

【課題4】法整備：わが国のMPS関連技術/
製品の国際標準化に向けた取組み 22

4.2 *in vivo* 評価系 22

【課題5】短期的観点：カニクイザル調達支援体制の整備 22

【課題6】長期的観点：カニクイザル繁殖・供給体制の整備 23

【課題7】長期的観点：霊長類を代替しうる代替方法の開発 23

1 | 医薬品評価プロセスと評価技術を取りまく動向

1.1 医薬品開発における医薬品評価系の必要性

世界の医薬品の市場規模は、直近30年で5倍以上に急成長〔1992年：15兆円→2022年：120兆円〕し、これからも更なる成長〔2028年：170兆円〕が見込まれる（図1-1）。世界各国で、医薬品市場の獲得を目指して巨額の研究開発投資がなされ、アカデミア、スタートアップ、企業（製薬、ヘルスケアなど）などが、激しい研究開発競争を繰り広げている。

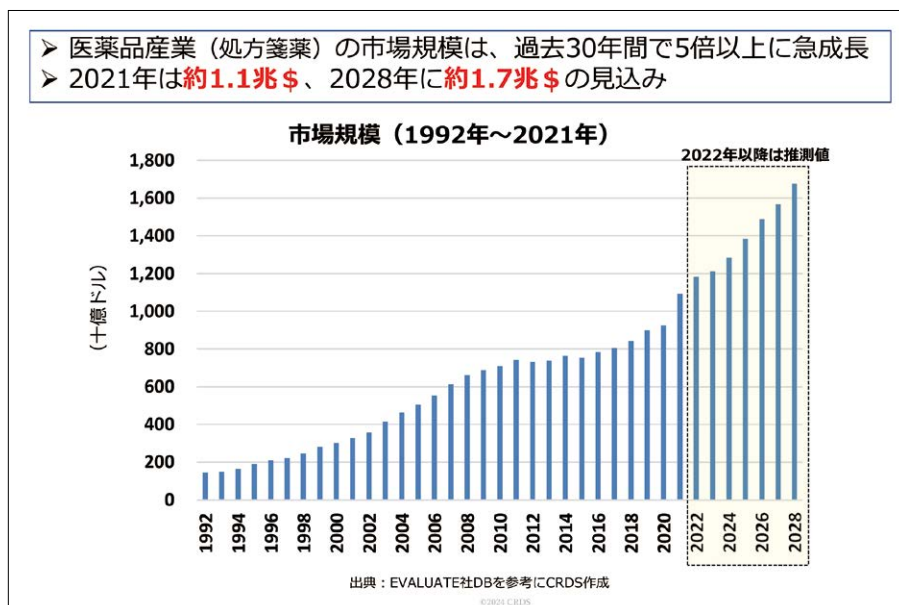


図1-1 医薬品の市場規模推移（1992年～2028年）

医薬品が社会実装されるまでには有効性と安全性の評価が必須である。ヒトでの臨床試験の前に非臨床試験（細胞や動物を用いた試験）が必要であり、これらの試験は国際的な会議体である医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）が作成したガイドラインによって定められている（図1-2）。ICHは医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議である。ICHガイドラインには、品質（Q）、安全性（S）、有効性（E）、複合領域（M）の各分野に関する詳細な試験項目が規定されている。

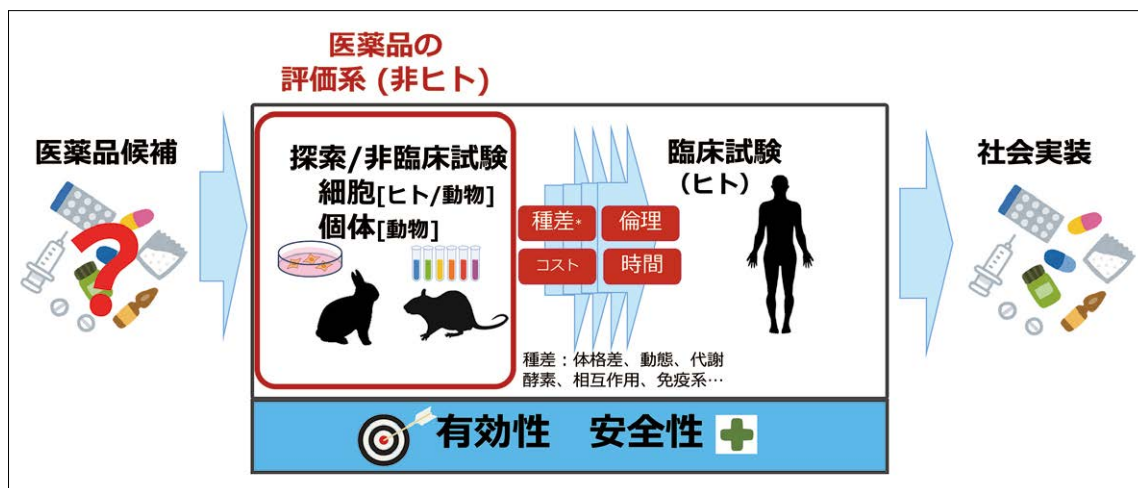


図1-2 医薬品評価系の必要性

1.2 医薬品開発プロセスと用いられる評価系及びその課題

医薬品は、探索研究、非臨床試験、臨床試験と合計9～17年の開発期間を経て社会実装に至る。医薬品の開発成功率は約30,000分の1と他産業に類を見ないほど低く、これも特徴の一つである¹⁾。創薬研究は、標的の確からしさやリード化合物を取得する探索研究から始まり、続いて薬物の体内での動態や安全性を評価する非臨床試験段階、それらをクリアすると、ヒトでの臨床試験段階に移行できる。

探索研究、非臨床試験の段階での有効性・安全性の評価には、主に培養細胞や動物が用いられる。しかしながら、培養細胞や動物を用いた評価で、ヒトにおける反応性の完全な予測は難しい。さらには同じヒトでも、人種差、個人差（遺伝的背景、環境要因、生活習慣など）で反応性が異なる場合もある。

これらの問題の解決に向け、近年、新たな評価系として生体模倣システム（Microphysiological Systems; MPS）が注目されている。MPSは既存の二次元培養された細胞よりもヒト個体に近い性質を示すことが多く、よりヒトに近い評価系である（図1-3）。これら新規の細胞評価系（*in vitro* 評価系）の詳細は2章で述べる。

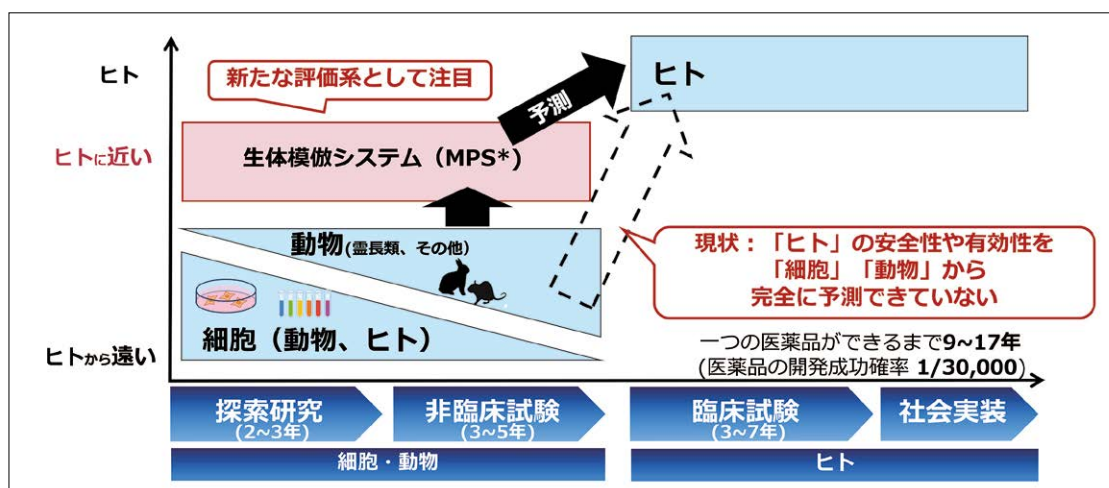


図1-3 医薬品開発プロセスの現状と新たに登場した評価系

一方で、これら新規の細胞評価系はまだ勃興期であり、米国の学術機関である全米アカデミーズの提言にもあるように、人体の複雑性を考慮すると動物以外の評価系ですべての生体内システムを完全に再現できる可能性はまだ低い²⁾。創薬の評価系に動物特に、霊長類（Non-Human Primate; NHP）の利用は未だ欠かせない（図1-4）。

しかしCOVID-19の蔓延を発端にNHP輸出大国の一つである中国が輸出を停止したことから、世界でNHPの高騰、不足が発生し、医薬品開発に大きな影響を及ぼしている。特に米国が最も大きな影響を受けているが、日本も価格高騰の影響を受けており対策が必要である。NHPを中心とした動物評価系（*in vivo* 評価系）の詳細は3章で述べる。

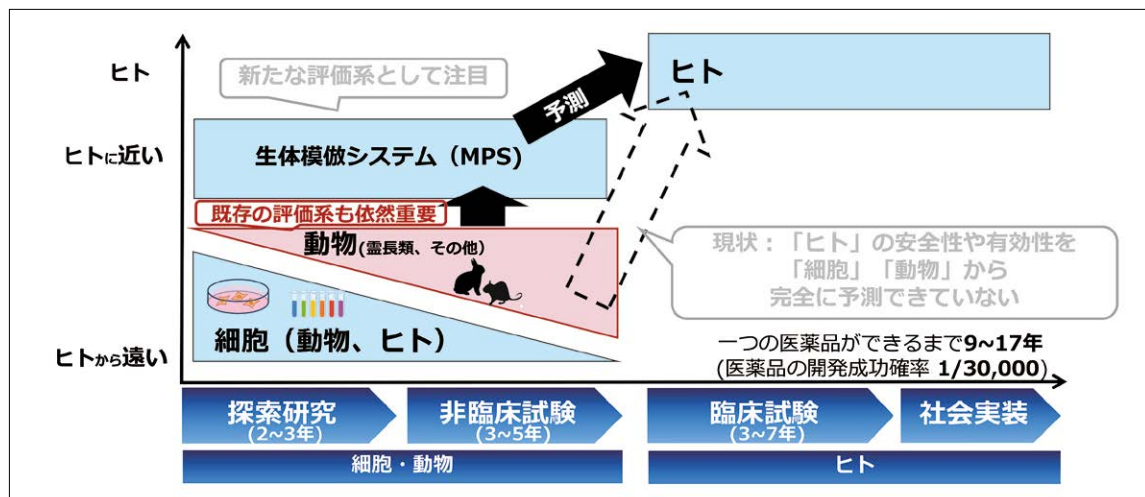


図1-4 医薬品開発プロセスにおける動物を用いた評価

1) 第1回医薬品開発協議会 日本製薬工業協会資料

(<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/iyakuhin/dai1/siryuu2-5.pdf>、2024年9月アクセス)

2) Olivia C. Yost, Autumn Downey, Kenneth S. Ramos, editors., Nonhuman Primate Models in Biomedical Research: State of the Science and Future Need, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. (2023)

2 | 新規*in vitro* 評価系の動向と展望

2.1 *in vitro* の細胞評価系の歴史

細胞評価系は医薬において重要な評価系の役割を果たしており、その歴史は深い。

細胞観察に欠かせないツールの一つである顕微鏡は16世紀にオランダのめがね職人によって発明された。当初は生物科学分野で利用されたが、17世紀にはレンズ磨きの腕が立った織物職人によって高解像度（270倍）の顕微鏡が作製され、様々な微生物や組織細胞の観察まで可能になった。しかし、医学界での普及には時間がかかった。18世紀の終わりに若い病理学者によって臓器の病的な解剖学・組織病理学的変化を図解した本が出版されたことで、その重要性が認められたか、ようやく浸透しはじめた。20世紀には位相差観察法、共焦点顕微鏡等の開発によって無染色での生体試料観察も可能になった^{1),2)}。

顕微鏡の進化によって、細胞培養技術も進化を遂げた。顕微鏡によって、19世紀にすべての生物と植物は細胞で形成されていることが初めて示された。その後、19世紀後半になると器官より小さい構成単位であるニワトリ胚の神経節の一部を体外の生理食塩水緩衝液中で数日間維持させることに成功させた。その後、血漿培地を用いることで細胞の継代培養・数ヶ月の期間の培養が、さらに無菌細胞技術やトリプシン処理技術の利用により均質な細胞株を容易に大量に得ることが可能になった。19世紀中旬には、最初の不死化細胞がマウスの皮下組織の繊維が細胞から作られ、その後子宮頸部腺がんから生検した細胞から世界初のヒト細胞株 HeLa が樹立された。その後、19世紀後半になり、CHO 細胞（Chinese Hamster Ovary）をはじめとする、多くの種類の動物の細胞株が樹立され、さらに輸送や代謝を評価可能とする Transwell をはじめとする新たなデバイス技術も開発され、今でも生化学分野で利用され続けている。

20世紀後半から21世紀になると、多分化能をもつ細胞が樹立された。胚盤胞からES細胞（Embryonic Stem Cell）が、続いて山中伸弥らを中心にiPS細胞（induced Pluripotent Stem Cell）が樹立された。その後、進化したデバイス技術であるマイクロ流路技術も相まって、微細な流路の上への肺の細胞の培養が成功し、呼吸時の物理的伸縮を再現した肺のチップ、Lung-on-a-chipが開発された。その後、様々な臓器のチップ（organ-on-a-chip）の開発が盛んに行われている。

21世紀には2次元（2D）から進化し、3D環境での培養技術も大幅に進化した。増殖・自己組織化して、さらには機能的な細胞タイプに分化することで体内の臓器の構造と機能を再現するオルガノイド（ミニ臓器）が出現した。最初に報告されたのは、笹井らによって脳オルガノイドであり、翌年2009年には佐藤らによる3D腸オルガノイドの発表が続いた。

このように細胞培養は19世紀後半から現在に至るまで、約一世紀半にわたって進化を続けている。そして創薬における評価系としても数多くが古くから数多く利用されている。特に、近年は第1章で述べたMPSといわれる生体模倣システムというカテゴリーの評価系が注目されている。

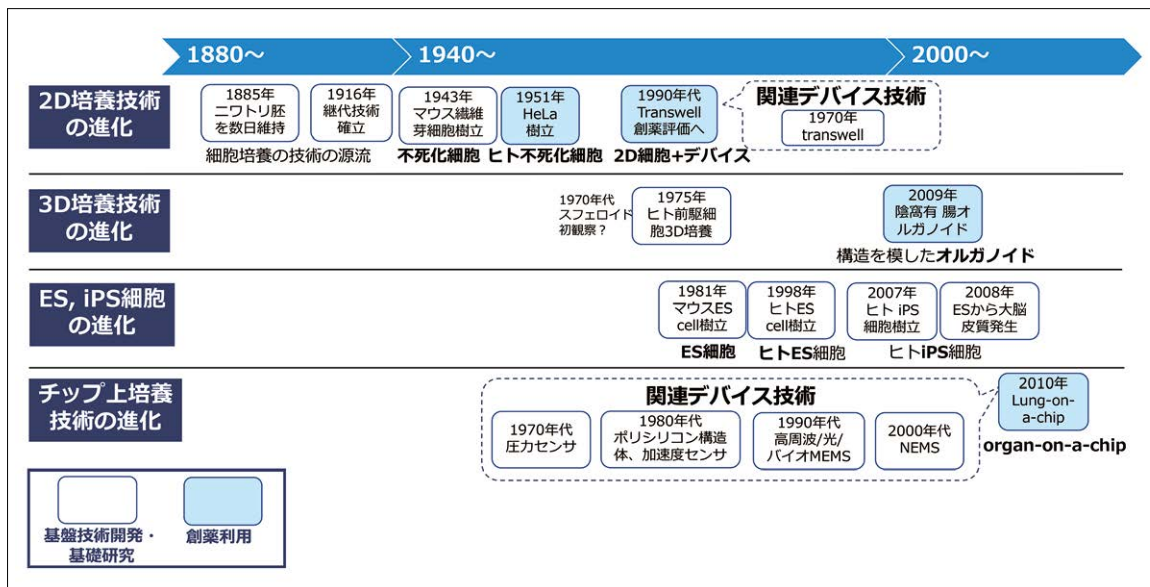


図2-1 細胞培養技術の歴史

2.2 MPSの定義と分類

MPSのFDAによる定義は以下の通りである。「特定の組織または臓器の機能的特徴を*in vitro*でモデル化するために、微小スケールの細胞培養プラットフォームを利用する。このシステムでは、細胞がその機能や病態生理的状态に重要な生理的側面を模倣した微小環境に曝露される。MPSの設計は、培養細胞に物理的（例：温度、pH、酸素）、生化学的、電気的、機械的（例：流れや伸展）、構造的、形態的条件を提供し、健康なまたは病気の臓器や組織の機能を定義する一連の特性を再現することを目指す場合がある。単一細胞培養、複数の細胞の共培養、組織/臓器由来の移植片の維持、および/またはオルガノイド細胞形成の含有を含むことがある」³⁾。つまり、2D細胞単体培養から、3D細胞のオルガノイド、されにこれらを小型の培養デバイスに載せたチップなど広義に定義される。

実際は、MPSに関わる国際学会や論文を分析すると、単純な2D細胞がMPSとして扱われることは少なく、主に2D細胞でかつデバイス有、3D細胞でデバイス有または無に分類されるものが多かった。これら分類毎に医薬品の評価利用の観点から特徴をまとめた（図2-2）。

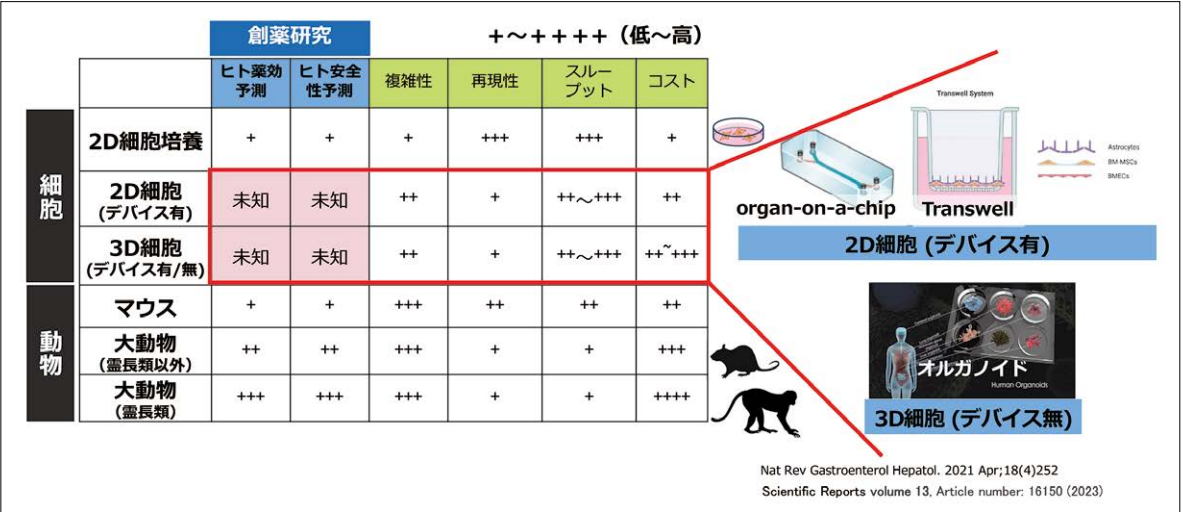


図 2-2 主な医薬品評価系の特徴

2D 細胞培養単体は先ほど述べたような長い歴史と豊富な実績があり、医薬品評価研究においても再現性が高く、スループットも向上している。一方で、2D 細胞のデバイス利用や3D 細胞培養は比較的新しい技術であり、医薬品評価でヒトの薬効や安全性予測に応用するには、さらなる検証が必要である。これら新技術は操作が複雑で、業界で広範に利用されるには再現性やスループット改善も課題の一つとなっている。本報告書では、特に実績は少ないものの技術開発が急速に進んでいる MPS 技術を中心に調査を進めた。

2.3 日米欧の MPS 関連政策動向

近年、MPS の分野では注目すべき進展が続く。2022 年には organ-on-a-chip の有効性データに基づいて臨床試験が開始され、規制当局も多く参加する国際学会 MPS World Summit が発足するなど MPS 関連の動向がさらに活発化した。また複数のメガファーマが自社のウェブサイトや SNS を通じて動物実験削減への取組みを公表している。

ここでは米国、欧州、日本における MPS に関する近年の政策動向について詳述する。

2.3.1 米国

米国では 2010 年代中心に国策として大型予算が投入された。主な MPS に関わる動向を表 2-1 にまとめた。米国では 2012 年に国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) と国防高等研究計画局 (Defense Advanced Research Projects Agency; DARPA) が共同で MPS 開発に対して大型予算を配分したことを契機に、MPS の基礎研究や製品化研究が大幅に加速した (図 2-3)。その後も後継プロジェクトとして 2017 年、2018 年に比較的大規模な予算が配分されたプロジェクトが進行した。当初は安全性評価を目的に様々な臓器のチップが開発され、これらに関連して多くの創薬支援スタートアップが設立された。近年のプロジェクトは疾患メカニズム解明や臨床予測を可能にするモデル開発にシフトしてきている。

2018 年には Roche 社や GSK 社など多くの大規模な製薬企業 (メガファーマ) を含む 26 社が IQ Microphysiological Systems (MPS) Affiliate という民間コンソーシアムを設立した。日本の製薬企業からは第一三共、アステラス、エーザイ、武田薬品の 4 社が参加している⁴⁾。設立の目的は、「MPS モデルの業界実装と認定を促進するために、製薬業界間の適切なコラボレーションとデータ共有の場を提供すること」

である。

近年の主な活動として、2022年にMPSの標準化やニーズについて議論するワークショップを開催し、総勢200名が参加した。主な参加者はIQ MPS Affiliateメンバーに加えてFDA（90名）、世界的な規制に関わる団体（EC-jRC, AMED、PMDA、カナダ保健省、NCATS等）であった。議論内容の詳細は2023年10月に発刊されたジャーナル⁵⁾にまとめられている。この中で、技術的進展、さらに創薬や規制への対応の必要性等について議論され、今後も継続的な対話の重要性が強調された。

また、10年にわたりNCATSから資金提供を受けて開発してきたピッツバーグ大のMPSデータベースは、2022年にスピンオフしてBioSystics, Incとして独立した（現Numa Biosciences, Inc）⁶⁾。本データベースはMPSだけではなく、*in vitro*や*in vivo*、ヒトの臨床試験データなども集約されていることが特徴である。

表 2-1 米国におけるMPSに関わる主なプロジェクト等まとめ

〈MPS関連の国家プロジェクト〉

- ◆ Tissue Chips 1.0 for Safety and Toxicity Testing⁷⁾ (2012年～2017年)
 - ・ 約1.5億ドル、5年間（NIHが7,500万ドル、DARPAが7,500万ドル）
 - ・ 目的：薬物の安全性と毒性をより正確に予測するヒト組織チップ開発
- ◆ Tissue Chips 2.0 for Disease Modeling and Efficacy Testing⁸⁾ (2018年～2022年)
 - ・ NIHを中心に様々なMPSイニシアティブが走っている（疾患モデル、痛み、オピオイド中毒、免疫システム、COVID-19、チップ上の臨床試験等）
- ◆ Tissue Chips in Space^{9),10)} (2018年)
 - ・ 約498万ドル、2年間（NCATS, NIBIB）
 - ・ 目的：宇宙の極限環境における病気のメカニズムと潜在的な治療法の有効性をより深く理解
- ◆ Tissue Chips in Space 2.0¹¹⁾ (2025年)
 - ・ 約560万ドルを予定、最大5年間（NCATS、NIA）
 - ・ 目的：宇宙でのより長い実験で、加齢に伴う機能低下や疾患などより優れたモデリングと介入の開発を可能にし、病態の解明につなげる



図 2-3 Tissue Chips 1.0 for Safety and Toxicity Testing 概要⁷⁾

(NIH HP 資料を一部改変)

2.3.2 日本

わが国では、2017年にAMED/経産省による第Ⅰ期MPSプロジェクトが開始され、2022年に第Ⅱ期プロジェクトが開始され、現在に至る（図2-4,2-5）。公募時予算から概算した予算はどちらも年間5億円前後（第一期3.4～7.9億円/年、第二期5.3～6.5億円/年）であった^{12),13),14)}。

第Ⅰ期では肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門の4つの領域でMPSが製品化された。しかし、第Ⅱ期では、よりロバストなアッセイ系の構築やニーズのマッチングに加え、国際標準化活動等も課題の中心に添えた活動が展開されている。

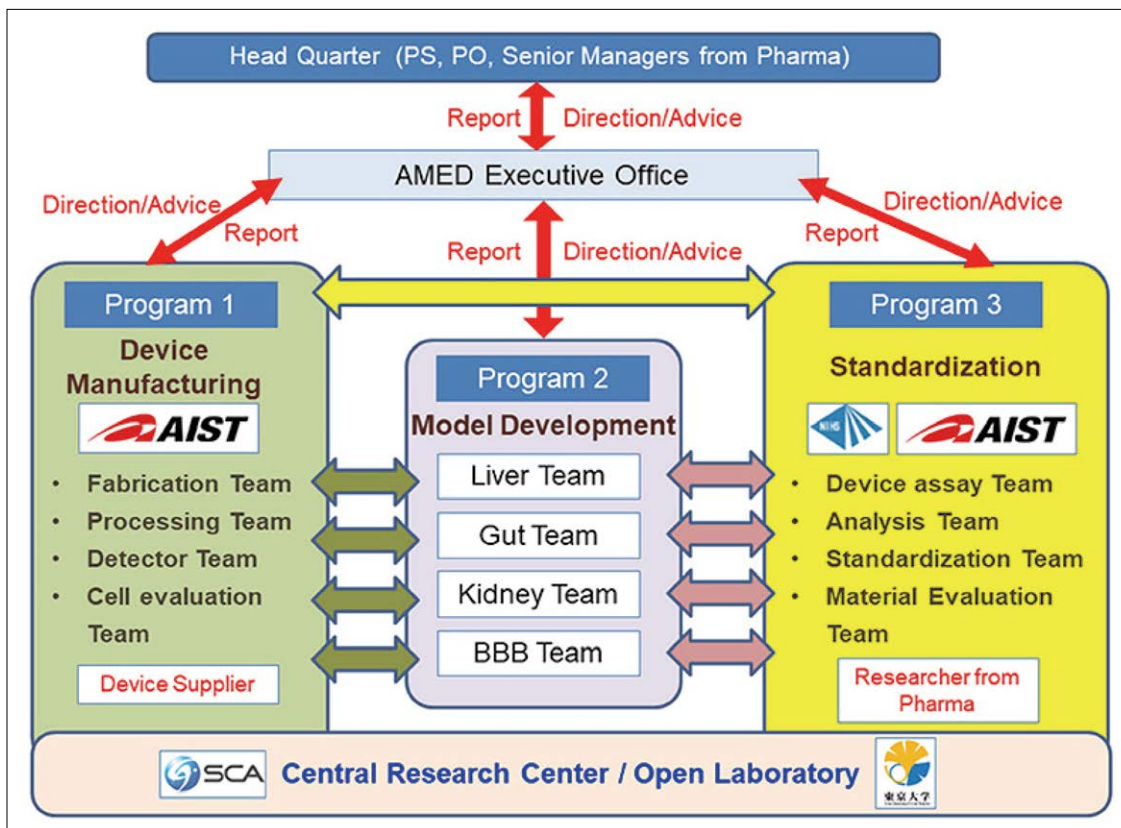


図2-4 MPSプロジェクト概要（第Ⅰ期、2017年～）¹⁵⁾

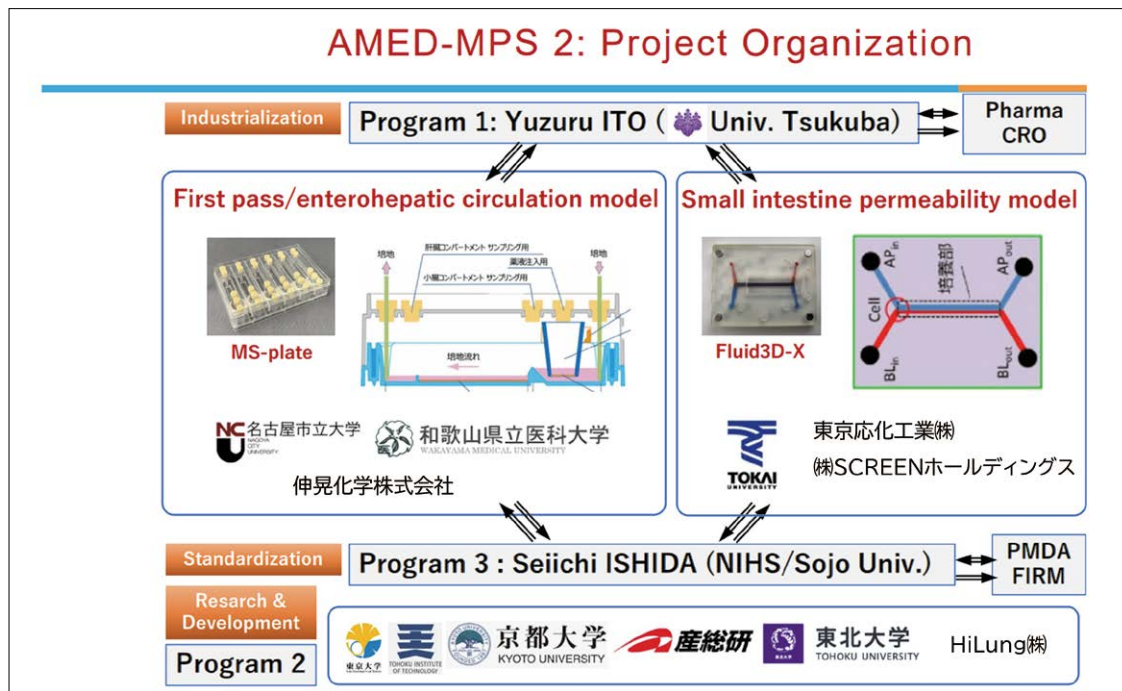


図2-5 MPSプロジェクト概要（第II期、2022年～）

（MPS実用化推進協議会キックオフシンポジウム 石田誠一先生資料を一部改変）¹⁶⁾

2024年1月にMPS実用化推進協議会が開催され、国内の薬事規制に係るメンバーも参加し議論が交わされた。特に日本発のMPSを製品化する際には国際標準に採用されることが重要であり、それに向けてアカデミアと企業等が進めるべき戦略案が協議会では共有された（図2-6）。

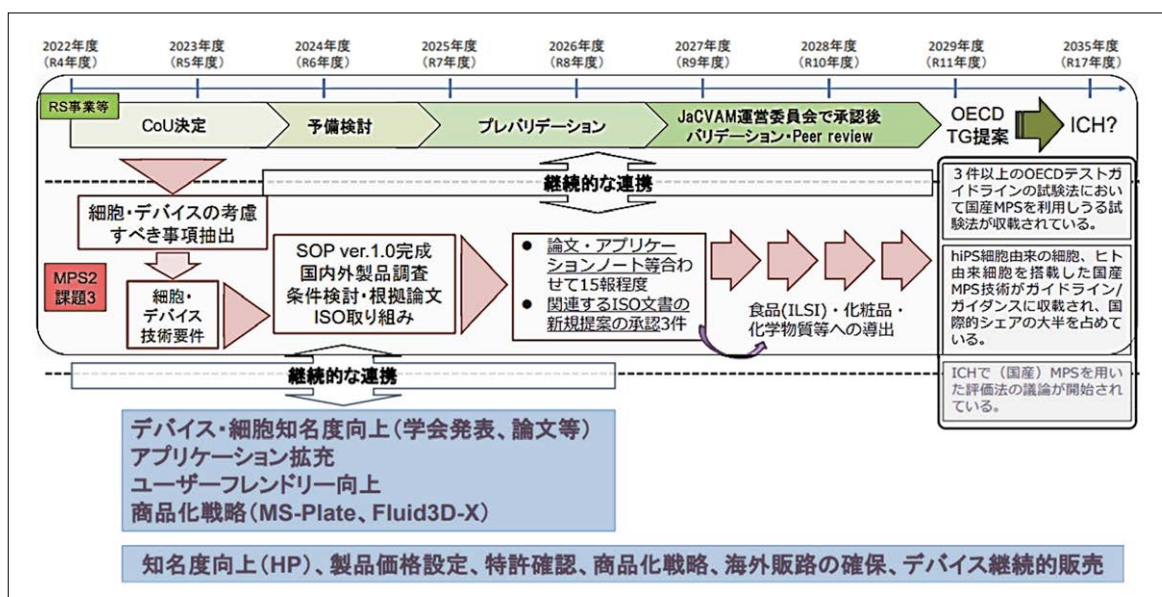


図2-6 わが国の製品の国際標準化に向けた工程表

（MPS実用化推進協議会 第一回学術シンポジウム 石田誠一先生資料を一部改変）¹⁷⁾

2.3.3 欧州

欧州は動物愛護の観点が強く、可能な限り動物を使用しない方法や試験を優先するように明確に規定されている。EUの法律の第4条と13条によって検証済みもしくは適切な *in vitro* 代替手段がある場合は *in vivo* 試験は実行できないとされる。

欧州の主なMPSの推進体の一つにオランダのHuman Organ and Disease Model Technologies (hDMT) がある。hDMTは財団や大学、大学医療センター、研究所などの組織からなるコンソーシアムである。ミッションはOrgan-on-Chip 技術に基づいて健康なヒト組織と疾患のあるヒト組織を模倣した細胞培養モデルを開発および認定し、その価値向上と実装を促進することである。

hDMTは、2017年から二年間にわたり実施されたOrgan-on-Chip In Development (ORCHID) プロジェクトを推進した。ORCHIDプロジェクトのゴールとして、organ-on-chip技術のロードマップ作製、アカデミア/研究所/規制当局/患者団体等とのネットワーク構築、普及活動とコミュニケーションによる認知度向上の3つを掲げている¹⁸⁾。ORCHIDには以下の5か国の大学や研究機関が7施設参加した。

- Leiden University Medical Center (オランダの大学)
- hDMT (オランダのMPSコンソーシアム)
- Fraunhofer (ドイツの研究機関) の Peter Loskill
- CEA (フランスの研究機関)
- Imec (ベルギーのナノ技術関連の研究機関)
- University Zaragoza (スペインの大学)
- TU Delft (オランダの大学)

2023年、EUの医薬品規制機関European Medicines Agency (EMA) は動物実験の代替規制を検討する専門家グループNon-Clinical and New Approach Methodologies European Specialised Expert Community (NAMs ESEC) を発足させた。主に急速に進歩している非臨床の新たな技術分野を含む、非臨床分野に関連する科学のおよび規制上の話題に関する情報共有とコミュニケーションのプラットフォームを提供することを目的としている。EMAはEU内において動物実験の削減をますます推進している。例えば、2025年に、医薬品の発熱性を制御するための要件として、従来のウサギ発熱物質試験(RPT)の使用が廃止される。

2.4 日米欧の主なMPS研究開発事例

MPSは、図2-7に示す通り①基礎、②応用・製品化、③法整備の3つの要素が重要である。本項では、主に①と②について、日米欧の研究開発事例を挙げる。

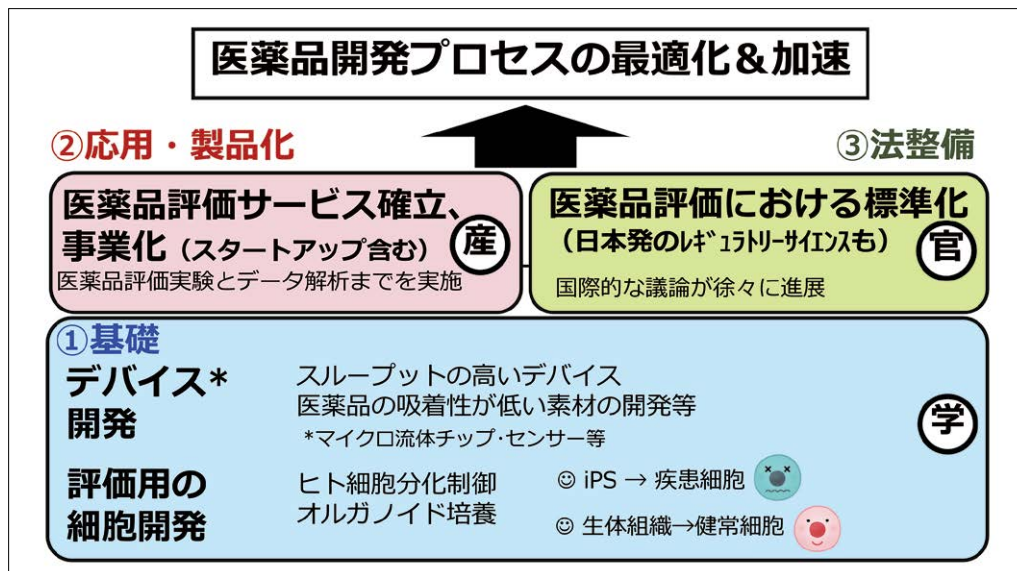


図 2-7 MPS 開発で取り組むべき 3 つの要素

2.4.1 米国、欧州

Emulate 社 (米)

米ハーバード大学Wyss研究所の所長であるIngberの技術の実用化を目指して2013年に設立されたスタートアップである。USBメモリスティックほどの大きさのEmulate社の生体機能チップは、柔軟なポリマーで構成されており、その中の微細な流路内にある多孔質膜の両側で、ヒト生体の臓器細胞と血管細胞を同時に培養し、肺や腸、肝臓などの複雑な臓器モデルが作製できる(図2-8)。流路には伸縮性のある素材を採用しており、体内の肺細胞の拡張・伸縮や腸細胞の蠕動運動といった臓器の動きを模倣できるなど、ヒト生体の臓器に近い機能を再現できる。2024年8月末現在に一般販売しているチップに乗せられる臓器の主な種類は、腎や肺、肝、十二指腸、結腸であり、医薬品候補化合物の安全性評価や薬物動態評価、薬物送達試験等に利用可能である。日本では富士フイルム和光純薬が日本での独占販売権を取得している。

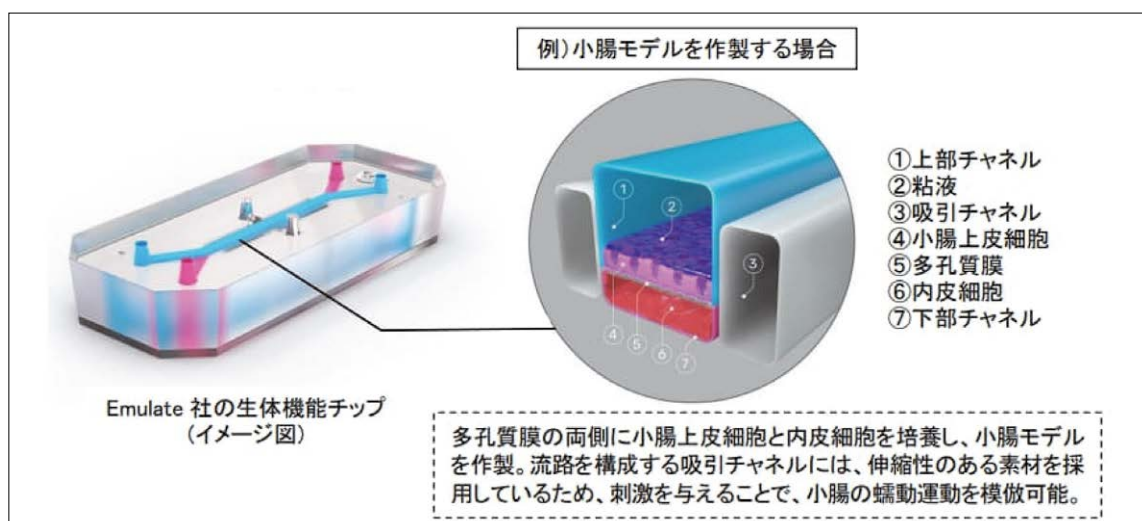


図 2-8 Emulate 社の代表的なチップのイメージ図

(富士フイルム HP より抜粋)¹⁹⁾

またEmulate社は、チップデバイスや臓器細胞の販売だけではなく、測定まで実施するサービス、さらには測定と解析結果を報告書にまとめるAll-in-oneのサービスも提供している。これらのサービスにおける臓器細胞の選択や解析方法等について、それぞれの顧客のニーズに合わせたカスタム化も可能となっている。Emulate社はこれらの技術と顧客のニーズを掴んだサービス展開によって21ものトップ製薬企業と取引をするなど高いシェアを占める。

MIMETAS（オランダ）

MIMETAS社は2013年にオランダのスタートアップとして設立された。独自のPhaseGuide™技術を利用した複数検体を同時測定可能なOrganoPlate®を軸に置いた高スループットサービスを展開している（図2-9）。PhaseGuide™技術とは膜を利用せずとも流路の液体の流れを制御する技術であり、これによって連続的な培地灌流による栄養素、酸素等の交換を簡便に可能にして高いスループットも可能にしている。同一プラットフォームに多様な細胞を多様な組み合わせで載せられる特徴があり、顧客のニーズに応じたカスタム化にも応じやすい。

またOrganoReady®という細胞まで播種されたReady to Useサービスも展開している。デバイスに乗せることが可能な細胞は、結腸オルガノイドや培養結腸細胞（Caco-2細胞）、ヒト臍帯静脈内皮細胞、培養脳毛細血管内皮細胞等であり、薬物動態や安全性評価、組織透過性評価などに利用が可能である。

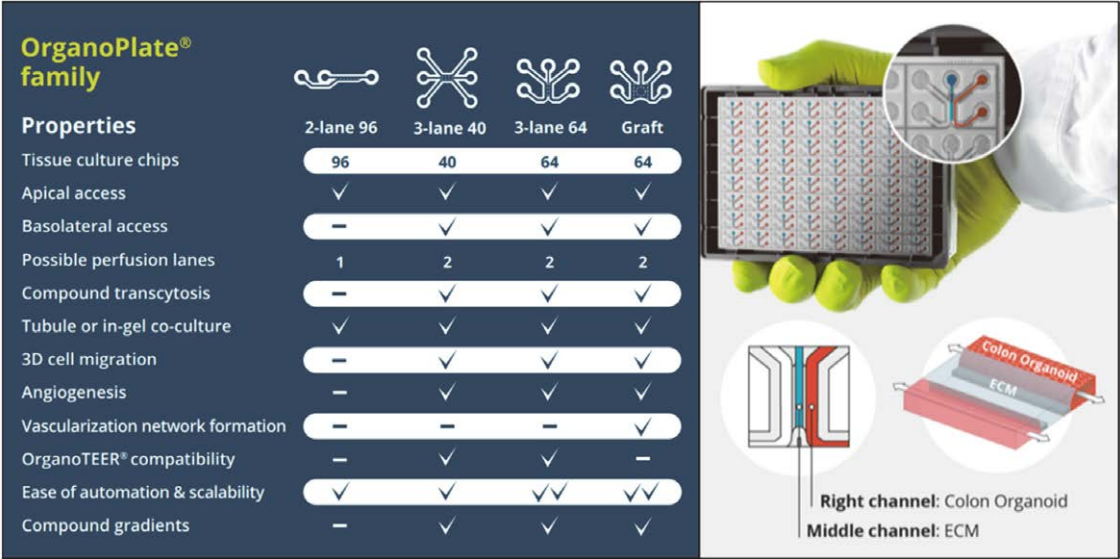


図2-9 OrganoPlateの種類とOrganoReady®結腸オルガノイドの例
(MIMETAS社HPより抜粋)²⁰⁾

CN Bio（イギリス）

2009年に設立されたCN-Bioの代表的な製品はPhysioMimix®マルチチッププレートであり、単一および複数の3Dの組織培養を灌流しながら、酸素、栄養素を供給しながら培養可能である。主なサービスはこれら製品を利用した他社同様の薬物動態予測や安全性試験に加えて、特徴的な部分としては肝と肺の疾患モデル（非アルコール性脂肪肝、B型肝炎、COVID-19）細胞を用いた有効性評価モデルも提供しているところである。

Institute of Human Biology (IHB)

世界的なメガファーマの一つ Roche 社が 2023 年に研究機関 IHB を立ち上げた。オルガノイド研究のパイオニアである Hans Clevers が率いる Roche 社の早期開発部門と密接に連携し、基礎研究からトランスレーショナル研究まで end to end でヒトモデルシステムを研究する。研究グループは以下の表 2-2 のように分類されており、世界中のオルガノイドに関する著名な研究者が集められている。

表 2-2 IHB の研究内容
(Institute of Human Biology の HP を参考に作成) ²¹⁾

探索研究グループ

- ・ Developmental systems & Computational Biology : 発生研究から疾患メカニズムに迫る (中枢、消化管中心)
- ・ Organoid Gene Editing : CRISPR 技術の生体幹細胞由来オルガノイドへの実装 (for 希少な腸細胞の生物学の探求)
- ・ Organoid Gene Editing : 次世代の CRISPR ツールを使用して、複雑な同質遺伝子疾患モデルを作成し、オルガノイドに合成機能を付与

バイオエンジニアリンググループ

- ・ Microtechnology : 培養・分析のためのマイクロエンジニアリングツール開発 (for 創薬初期の有効性・安全性予測)
- ・ Multi-Tissue Systems Engineering : 単一上皮⇒組織間相互作用のある organoid の樹立 (for 固形腫瘍模倣)
- ・ Organoid Engineering : よりヒトを模倣するミニ臓器化 (間質・免疫導入、免疫応答の解析を重点領域に)

トランスレーショナル&技術グループ

- ・ Applied Organoid Technologies : オルガノイドの非臨床・臨床アッセイへの昇華 (by 臨床結果の逆利用、モデル検証)
- ・ OrganoidFarm : オルガノイド培養の工業化 (標準化、自動化)
- ・ Phenotyping : ハイスループットスクリーニング (医薬品スクリーニング等)
- ・ Roche Cell & Organoid Banking : 患者由来オルガノイドバンクの拡張 (for ヒトモデル構築⇒創薬)
- ・ Translational & Strategy : Roche 全体での革新的なヒューマンモデルシステムの効果的な導入、IHB のトランスレーショナル戦略の進化を推進

2.4.2 日本

第 I 期 MPS 事業で製品化された代表的な製品について紹介する (表 2-3)。

①小腸/肝 連関モデル (名古屋市立大学 松永民秀氏ら)

デバイスに培地を流し、上流に腸管上皮細胞、下流に肝細胞を配置し、薬物の腸管吸収から肝臓での代謝までの動態やバイオアベイラビリティのデータを取得可能

②小腸透過性モデル (東海大学 木村啓志氏ら)

小腸単体の MPS であり多孔膜上に配置された腸管上皮細胞を挟み、内腔側、血管側の二層の流路が設けられ、片側に薬物を流すことで小腸通過時の吸収性や毒性を評価する。特にプロドラッグの評価に有用である。

表 2-3 MPS 第 I 期で製品化された MPS²²⁾

MPS device	Manufacturer	Target organ	Features
Matsunaga device	Shinko Chemical Co., Ltd.	Liver, Gut	- Multi-organ type
			- ANSI/SLAS Microplate Standard

Fluid3D-X®	TOKYO OHKA KOGYO CO., LTD.	Liver, Gut, Kidney, Blood brain barrier (BBB)	– Single-organ type
			– Microfluidic device style (double-layered microchannel)
			– Microporous membrane integrated
PD-MPS	SUMITOMO BAKELITE CO., LTD./ SHIMADZU CORPORATION/ SCREEN Holdings Co., Ltd.	Liver, Gut, Blood brain barrier (BBB)	– Multi-organ type
			– Pressure-driven pump
			– Microplate style
On chip pump integrated MPS	SUMITOMO BAKELITE CO., LTD.	Liver, Gut	– Multi-organ type
			– ANSI/SLAS Microplate Standard
			– On chip stirrer-based micropump

1) Steven I. Hajdu. The First Use of the Microscope in Medicine. Annals of Clinical and Laboratory Science. Clin Lab Sci 32 (3) : 309–315 (2002).

2) Magdalena Jedrzejczak-Silicka. History of Cell Culture. New Insights into Cell Culture Technology. (2017) (<https://www.intechopen.com/chapters/53566>)

3) FDAによるMPSの定義 (<https://www.fda.gov/science-research/advancing-alternative-methods-fda/about-alternative-methods>、2024年9月6日アクセス)

4) MPS Affiliate ホームページのメンバーより (<https://www.iqmps.org/about-us>、2024年8月30日アクセス)

5) Lindsay Tomlinson et al. Considerations from an International Regulatory and Pharmaceutical Industry (IQ MPS Affiliate) Workshop on the Standardization of Complex In Vitro Models in Drug Development. Volume8, Issue8 (2024)

6) University of Pittsburgh. Tissue chip testing center. (<https://upddi.pitt.edu/tissue-chip-testing-center/>、2024年9月6日にアクセス)

7) Danilo A. Tagle, Lucie Low, The NIH Microphysiological Systems Program: Tissue Chips for Drug Safety and Efficacy Studies. Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods Meeting, Sept 20th 2019, (https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/about_ntp/sacatm/2019/september/presentations/3-2-tagle-low-508.pdf、2024年9月6日アクセス)

8) Tissue Chip Projects & Initiatives, <https://ncats.nih.gov/research/research-activities/tissue-chip/projects> 2024年9月6日にアクセス

9) Tissue Chips in Space, <https://ncats.nih.gov/research/research-activities/tissue-chip/projects/space> 2024年9月6日にアクセス

10) 2018 Tissue Chips in Space Projects, <https://ncats.nih.gov/research/research-activities/tissue-chip/projects/space/2018> 2024年9月6日にアクセス

- 11) Tissue Chips in Space 2.0, <https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-TR-24-025.html>
2024年9月6日にアクセス
- 12) 平成29年度「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）」の採択課題について（AMED）
（https://www.amed.go.jp/koubo/01/02/0102C_00053.html、2024年9月6日アクセス）
- 13) 平成29年度「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）」に係る公募について（AMED）
（https://www.amed.go.jp/koubo/01/02/0102B_00053.html、2024年9月6日アクセス）
- 14) 令和4年度「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発）」に係る公募について（AMED）
（https://www.amed.go.jp/koubo/13/01/1301B_00018.html、2024年9月6日アクセス）
- 15) <https://www.frontiersin.org/journals/toxicology/articles/10.3389/ftox.2021.657765/full>
- 16) MPS 実用化推進協議会 キックオフシンポジウム 石田誠一先生資料
（https://www.nihs.go.jp/phar/lab/MPS-kyogikai_HP/kickoff/%E7%9F%B3%E7%94%B0_230821%20%E5%8D%94%E8%AD%B0%E4%BC%9A_%E6%88%A6%E7%95%A5.pdf、2024年9月12日アクセス）
- 17) MPS 実用化推進協議会 第一回学術シンポジウム 石田誠一先生資料
（https://www.nihs.go.jp/phar/lab/MPS-kyogikai_HP/1stforum/20240131%E7%AC%AC1%E5%9B%9E%E5%AD%A6%E8%A1%93%E3%82%B7%E3%83%B3%E3%83%9D%E3%82%B8%E3%82%A6%E3%83%A0%E7%99%BA%E8%A1%A8%E8%B3%87%E6%96%99%E7%BC%88%E7%9F%B3%E7%94%B0%E7%BC%89.pdf、2024年9月12日アクセス）
- 18) Janny van den Eijnden – van Raaij, Organ-on-chip Networking in Europe, EMA workshop Organ-on-Chip London 5 October 2017
（https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-organ-chip-networking-europe-j-van-den-eijnden-van-raaij_en.pdf、2024年9月12日アクセス）
- 19) 富士フイルム News release 2021年8月31日
（<https://asset.fujifilm.com/www/ffwk/files/news/2021-08/b0aa723daea8d08c52999952a75a850f/210831.pdf>、2024年9月12日アクセス）
- 20) MIMETAS 社 HP（<https://www.mimetas.com/en/our-technology/>、2024年9月12日アクセス）
- 21) Institute of Human Biology 社 HP, About the IHB,
（<https://institutehumanbiology.com/about-the-ihb/>、2024年9月30日アクセス）
- 22) 木村 啓志, マイクロ流体デバイス技術を基盤とする生体模倣システム（MPS）の実用化検討, 2023 年 143 巻 1 号 p. 39-44

3 | *in vivo* 評価系（動物）の動向と展望

3.1 霊長類

3.1.1 評価系としての霊長類

2章では新規評価系を紹介したが、これらはまだ勃興期であり、生体現象、さらには医薬品が引き起こす有効性や安全性すべてを評価できる域には達していない。2023年に全米科学アカデミーが発行した報告書にも「*in vivo*、*in vitro*、*in silico*のいずれにおいて、人体の複雑性を完全に模倣したり、対象患者集団の不均一性に一般化したりできるモデルはない」「複雑な生物学的システムや疾病プロセスを研究し、予防や治療のための新規アプローチを評価するために、…（略）…動物モデルのような完全な生物学的システムが必要」との記載がある¹⁾。また様々な医薬モダリティが出現し、その有効性や安全性の評価予測の難易度は上がり続けている。これらのデータが蓄積し、AIなどの革新的技術を利用することで将来的には動物を用いない医薬品評価が実現する可能性が高い。しかし、現状は多くの医薬候補品に対して、動物評価をスキップしてヒト試験を行うことのできるほどの知見がなく、一部は動物を利用することが現実的である。ここでは主な動物の評価系として、霊長類とその他の動物を順に取り上げる。

創薬評価、特に安全性評価の段階では遺伝的にヒトと類似度が高い霊長類が利用される場合が多い。その理由として、過去にヒトで重大な副作用を引き起こした医薬品サリドマイドの存在がある。サリドマイドは1950年代に催眠鎮静剤として販売されたが、妊婦初期で服用することで胎児に奇形が発生した。その後の研究で、マーモセットを含むサルなどの霊長類では同様の奇形が再現され、一方マウスでは再現されなかった。さらに研究が進み、マウスとヒトの代謝酵素の違いによる影響などが解明されつつある。このような事象があったことを踏まえ、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）は、新規医薬品の安全性の評価にかかわる技術的なガイドラインを以下のように定めている。特に、ICH-S6（R1）では「安全性試験（生殖毒性）：ヒト以外の霊長類（NHP）のみが適切な動物種である場合は、NHPのみで発生毒性試験を行うべきである」と規定されている。このガイドラインに基づき、認識部位の特異性が高く、霊長類以外との交差性がない候補医薬品（特に抗体医薬品、核酸医薬品、遺伝子医薬品など）は霊長類試験が必要とされる場合が多い。

生命科学分野で利用される霊長類の種類は幅広いが、創薬評価では主にカニクイザルが用いられる事例が多い（表3-1）。その理由はヒトに近い旧世界ザルであること、比較的小柄であること、季節性ではない周年繁殖性のため年間を通じて繁殖が可能であることなどが挙げられる。その結果、これまで多くの創薬評価に利用され、現在ではデータも多く蓄積されたことも主に利用される理由の一つになっている。また近年全ゲノム配列解析にも成功している²⁾。

表 3-1 創薬に利用されるサルの特徴

	創薬での利用	分類	体格	繁殖・妊娠期間 (日)	性成熟 (才)	一回産子数	平均寿命	分布	その他
カニクイザル	最多	旧世界ザル	雄3.5-8.3kg 雌2.5-5.7kg	周年 153-179	4	1	25-30才	東南アジア周辺	
アカゲザル	ややあり	旧世界ザル	雄5.6-11kg 雌4.4-10kg	季節性 146-180	3.4-4.5	1	20-30年	アジア	
ニホンザル	ほぼなし	旧世界ザル	雄12-15kg 雌8-13kg	季節性 161-180	4	1	20-25才	日本	高次脳機能評価可能
マーモセット	ややあり	新世界ザル	250-500g	周年 145-148	1.5	1-3	12-15才	ブラジル北東部	家族で子育て

3.1.2 カニクイザル

創薬で主に利用されるカニクイザルは東南アジアを中心に生息する。東南アジアの主な輸出国はカンボジア、ベトナム、タイ、他の地域ではモーリシャス、中国（～2020年）である。東南アジアではない島国モーリシャスには17世紀前に船乗りによって持ち込まれ定着したと言われている。また、中国は元来固有の野生種では存在しないが、東南アジアから輸入し人工的に繁殖させている。これらを主に輸入し利用しているのは創薬が盛んな欧米、日本、韓国である。

近年のカニクイザルの世界のワシントン条約（CITES）貿易データベースをみると年間輸出総数3万～6万匹を推移していた。しかし2020年に最大の輸出国であった中国がカニクイザルの輸出を停止したことで、世界的な需要供給バランスが大きく崩れた。その結果、カニクイザルの価格が高騰し、特に中国の輸入に大きく依存していた米国では申告な供給不足に陥り対応に迫られた。以下の図にカニクイザルを巡る世界情勢と輸出入国の施策をまとめた。主な国の施策について紹介したい（図3-1）。

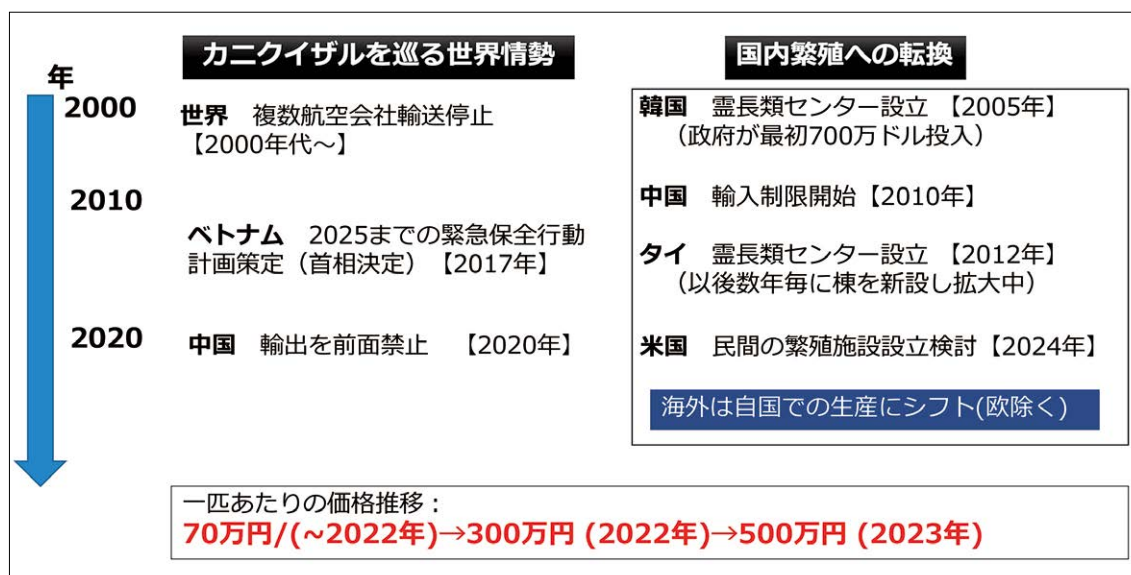


図 3-1 カニクイザルを巡る世界情勢

●米国

米国は2019年までカニクイザル総輸入量の半数以上を中国に依存していた。しかしCOVID-19を機に2020年に中国がカニクイザルの輸出を禁止したため、主な輸入先をカンボジアに切り替え数年をしのいだ。しかし2022年にカンボジアで関連組織が野生由来個体を輸出していた疑いが浮上し、カンボジアからの輸入も

停止した。

2024年初頭には、米国内の民間企業がジョージア州に3万頭のカニクイザル国内繁殖施設の設置を検討していることが報道された。今後米国は輸入のみに頼らず、国内繁殖にシフトしていく方針が読み取れる。

米国内には1960年代前後に多くの国立霊長類センターが設立され、現在は7つの施設が運営されている。しかし、これら施設ではカニクイザルだけではなくアカゲザルやチンパンジーなどが飼育されており、行動学研究など医学以外の用途も多く、必ずしも創薬がメインの用途ではない。

●日本

国内においても、COVID-19以降、カニクイザルの価格が高騰した。一方で、COVID-19が発生した2020年前後の霊長類の輸入数は、年間約5千匹（その大部分はカニクイザル）とほぼ一定を保っていた（図3-2）。この状況から推察するに、一定の規模を有する大手製薬企業などでは、価格高騰の影響は軽微であったと考えられる。一方で、アカデミアやスタートアップなど予算規模が決して大きくない研究機関では、大きな打撃を与えたと推察される。

国内には、国立大学や国立研究機関に属する複数の霊長類施設が存在するが、これらの施設は主に行動学や医学などの基礎研究を目的にしており、繁殖を主たる目的にはしていない。このような状況下で、2023年には国内の一部の民間企業が、カニクイザルの繁殖体制を増強と低額化を図る声明を発表した。

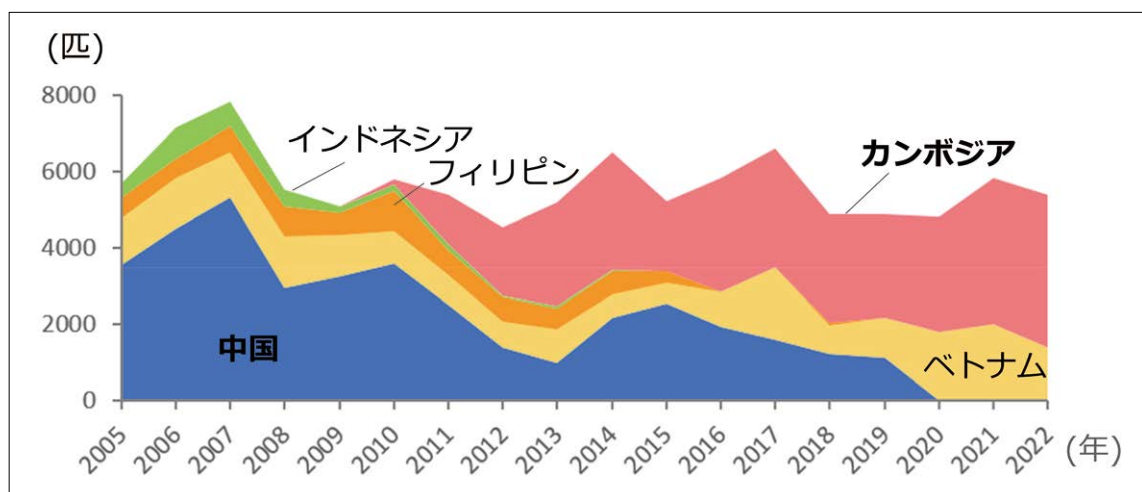


図3-2 わが国の霊長類の輸入数の推移

●タイ

タイでは2012年に国立霊長類研究センターが設立された。このセンターではカニクイザルを中心に、アカゲザルやマーモセットも飼育されている。センターは国内外の研究機関にサービスを提供することを目的としており、以下の3つの目標を掲げている。

- 1) 国際基準に認定された国立霊長類研究センターになること
- 2) アジアにおける霊長類の包括的な情報源となり、世界で最も充実した参考にされる情報源の1つとなること
- 3) ワクチン、医薬品、栄養補助食品の研究需要を満たすために、自立した十分な霊長類生産能力を持つセンターになること

今後さらなる拡張工事が予定されており、マーモセット飼育施設や繁殖施設の増築が計画されている。

3.1.3 マーモセット

カニクイザルが主流ではあるが、マーモセットも創薬評価に利用される。近年、全ゲノム解析解読が完了し、創薬評価だけでなく未知の疾患の発症メカニズム解析などにも広く利用される。本項では、関連する技術の進捗の一例を紹介する。

マーモセットは家族で子育てを行うなど、ほかの霊長類とは異なる小規模な社会単位を持つ。近年、AIを組み合わせることで非侵襲的にマーモセットの個体識別と行動内容の特定を可能にしたシステムが開発された。このシステムは顔識別において99%以上の精度を達成し、複数個体の行動を同時に継続的に追跡することが可能になった。この技術進歩によって、重篤な症状が出現する前のバイオマーカー同定や、新薬開発における行動薬理評価への応用が期待される。特にアルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性疾患研究において病態の早期検出や薬効評価に大きな貢献が期待される。これらの疾患では、微細な行動変化が初期症状として現れることが多いため、AIを用いた高精度の行動解析システムは、従来の方法では捉えきれなかった早期の病態変化を検出できる可能性がある。さらに、長期的かつ非侵襲的な観察が可能となることで、疾患の進行過程や治療効果の継続的な評価も可能となり、より効果的な治療法の開発に寄与することが期待される。

3.2 その他動物

3.2.1 ヒト化マウス

ヒトの遺伝子をマウスの遺伝子と置き換えたマウス（トランスジェニックマウス）や免疫不全マウスにヒトの細胞を移植したマウスのことを「ヒト化」マウスと呼ぶ。

マウスとヒトでは薬物輸送に関わる受容体やトランスポーターの種類や発現量が異なり、マウスとヒトとの薬物への反応は完全には一致しない。近年、多くの薬物のトランスポーターであるP糖タンパク質（P-gp）をマウスで欠損させ、ヒトのP-gpを導入したマウスにおいてヒトの腸管吸収の精密予測を実現するなどの事例も報告された³⁾。

3.2.2 ブタ

実験用ブタは主に畜産ブタとミニブタが利用される。畜産ブタは成熟時には200～350 kgにもなるが、ミニブタは30～95 kg程度のサイズである。近年はマイクロミニブタというさらに小さなサイズのミニブタも開発された。

2023年には欧州のライフサイエンスの官民パートナーシップの一つ Innovative Health Initiative (IHI) ではミニブタを用いたトランスレーショナルリサーチナレッジを拡大し、非臨床安全性試験において霊長類を代替する方法を模索するプログラムが開始された。アニマルウェルフェア意識の向上や、霊長類の不足への対応の観点から今後さらに代替動物研究は進展すると予想される。

引用

- 1) Olivia C. Yost, Autumn Downey, Kenneth S. Ramos , editors., Nonhuman Primate Models in Biomedical Research: State of the Science and Future Need, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. (2023)
- 2) Vasanthan Jayakumar et al., Chromosomal-scale de novo genome assemblies of

Cynomolgus Macaque and Common Marmoset. Scientific Data volume 8, Article number: 159 (2021)

3) Volume178, Issue21 Themed Issue: Molecular imaging - visual themed issue, November 2021, Pages 4335-4351

3

in vivo 評価系(動物)の
動向と展望

4 | わが国でこれから重要と考えられる方向性

4.1 *in vitro* 評価系

様々な新規評価系が開発されているが、ヒトにおける反応予測性の向上は未だに重要な研究開発課題である。わが国で推進すべきと考えられる研究開発課題として【課題1】～【課題4】を挙げる。

【課題1】基礎研究：次世代MPSの実現に向けた基盤技術開発

- (1) 細胞：MPSに実装する細胞系の開発
 - ア) 疾患iPS細胞の構築と利活用（疾患iPS細胞バンクの利活用含む）
 - イ) ヒト生体内の細胞と限りなく近い、iPS細胞分化誘導・培養技術の開発
 - ウ) ヒト生体内の組織・臓器の挙動をより高精度に再現したオルガノイドの開発
- (2) デバイス：次世代MPS技術の開発

わが国はiPS関連技術に強みを有し、また疾患iPSバンクの整備も重点的に進められてきた。今なお、メカニズムが不明な疾患や治療法が確立されていない疾患は数多く存在するが、疾患iPS細胞を用いた研究を進める事で、日本が世界をリードできる可能性がある（（1）-ア））。

現在の*in vitro*の評価系は、生体における反応を完全に再現することはできていない。MPSを中心とした新規技術が開発されているが、細胞およびデバイスそれぞれの技術の洗練が必要になる。細胞では、生理学的な状態をより再現したiPS細胞分化誘導・細胞培養技術の開発、iPS由来の細胞や患者由来の細胞を用いたオルガノイドの開発や構築などが重要になるだろう（（1）-イ）、（1）-ウ）。デバイスでは、組織構造や細胞間相互作用をより生体に近づけるような素材やシステムの開発は引き続き重要である。将来的には高スループット化対応デバイス開発等が必要となるだろうが、使用目的に応じたスケールでの開発が重要となる。（動態や安全性評価目的では大規模なスケールが有用であるが、疾患毎の有効性スクリーニング等の目的であれば小・中規模のスケールで十分である場合も多い。）

【課題2】応用研究：細胞と個体の相関性の向上を目指したMPS技術シーズの洗練

- (1) MPSのデータとヒト臨床データの比較解析（*in vitro*/*in vivo* 相関性）
- (2) バイオデジタルツインの構築（MPSデータを活用した、ヒト臨床予測へ）

様々なモダリティの医薬品が登場する中、臨床予測性の高い評価系の実現は重要となる。近年は医療ビッグデータの利活用が国内外で盛んであり、臨床試験や実際の治療から得られたデータを*in vitro*の評価系の設計や評価にフィードバックさせるリバーストランスレーショナルリサーチに期待が寄せられている。これらの目標を達成するためには、大規模なヒトデータに加えて、*in vitro*、*in vivo*から得られる有効性と安全性に関わる様々なデータを長期的に蓄積し、それらを統合的に解析することが重要である。わが国にもデータセンターを置き、各国のデータセンターと連携し、積極的に利活用を行うことも有用である。例えばピッツバーグ大では、臨床試験データとMPSデータ、さらには他の*in vitro*のデータや*in vivo*データをも蓄積させたMPSデータセンターを構築している。

また、MPSはバイオデジタルツイン技術にも親和性が高い。現在、バイオデジタルツイン研究は主に既存の医薬品の治療の最適化が行われている。MPSで個々の患者さんの生理的特性を仮想的に再現することがで

きるようになれば、開発中の医薬品がどのように作用するかを予測しやすくなり、革新的新薬が早く患者さんに届くようになるであろう。

【課題3】製品化研究：ユーザー〔企業、アカデミア〕のニーズを反映した製品、サービスの実現

- (1) 熟練技術者による完全受託
- (2) 多様なニーズを充足する商品・サービス開発
- (3) 一般ユーザーも利用可能になるように操作性・再現性改善

欧米発のMPS関連の企業は医薬品開発業務を受託する機関（CRO）の役割を果たすことも多い。しかし、現時点のMPSは、動物を完全に代替するほど幅広く利用されるには至っていない。MPS技術の高度化を踏まえつつ、わが国においてもCROがMPS等の測定サービスを一括で扱うことは重要になるであろう。有効性の評価など汎用性の低い用途にMPSが用いられる場合は、ユーザーと開発者の密な連携がより必要になる。ユーザーが試作品を利用して開発元へ結果をフィードバックし、開発元は改善を実施というサイクルを何度も回す必要がある。MPSは生きた細胞を扱うことから、より新鮮な状態であることが望ましく、ユーザーと開発元が立地的に近いことは重要な要素の一つである。

【課題4】法整備：わが国のMPS関連技術/製品の国際標準化に向けた取組み

- (1) PMDA、国衛研を中心にした国際標準策定（White paper、PIC/S等）
- (2) 国際的な認知度の上昇（国内学会の強化、国際学会での発表や誘致、国内製品の国内外への販売）

非臨床試験で求められるデータについては主に国際的な機関であるICHによる規定等に準ずることが多い。現在、さまざまな細胞やデバイス（素材）を用いたMPSを開発・提供するスタートアップが複数登場している。新規評価系がICHのガイドラインなどの国際標準として採用され、世界中で幅広く活用されるためには、製薬企業等と連携し開発を進める事で科学的なデータを蓄積し、FDA等の規制当局関係者も参加する国際学会等における発表・展示を通じて国際的な認知度を高めていくこと、さらには日本の規制当局は率先してそのルール作りを行うことが重要である。

4

4.2 *in vivo* 評価系

in vitro 評価系の開発がこれからの大きなトピックであるが、一方で*in vivo* 評価系はこれからも重要な役割を担い続けるものであり、わが国においてもなすべき事は多い。わが国で推進すべきと考えられる研究開発課題として【課題5】～【課題7】を挙げる。

【課題5】短期的観点：カニクイザル調達支援体制の整備

- (1) カニクイザルを用いた評価が不可欠な基礎研究や創薬研究に対する、カニクイザル調達等の支援（主に大学、国研、スタートアップなど）

in vitro 評価系の進歩は目覚ましいが、いまだ多くの場面で*in vitro* だけではヒトでの有効性や安全性を完全には予測できない。そのため、最低限のカニクイザルの確保は必要となる。わが国は、中国の影響でカニクイザルが大きく不足した米国と異なり、主な輸入国であるカンボジアとも長年の良好な関係が続いている。

国内では、ノウハウを持つ民間企業によってカニクイザルの繁殖と供給の強化が報じられたところであり、当分の間は、深刻な供給不足に陥る可能性は少ないと思われる。

世界的な霊長類の価格高騰の煽りを受け、わが国においてもカニクイザル調達にかかる費用は上がっており、特に大学、国研、スタートアップなどにおいては負担も大きくなる。それらの研究者が、カニクイザルにこれからもスムーズに入手し研究を実施できるよう、カニクイザルの入手を支援する仕組みの整備を多面的に検討していく必要がある（例えば、安価な価格で研究者へカニクイザルを提供）。

【課題6】長期的観点：カニクイザル繁殖・供給体制の整備

- (1) 5年後、10年後の世界のカニクイザル供給状況の予測
- (2) 国内繁殖・供給の必要頭数の割り出しと、繁殖設備・人材確保

現在、各国の輸入・繁殖状況が大きく変わりつつある。わが国において、例えば10年後、20年後といった長期的な観点からカニクイザルに対するニーズと供給状況を予測する調査研究を実施する。その上で、もし深刻な供給不足が見込まれる場合は、繁殖設備の増強と人材の確保・育成、或いは輸入国の見直しが必要となる。繁殖施設の増強・維持には多くの資金を要するため、その必要性を慎重に検討した上で、適宜取り組んでいくべき課題である。

【課題7】長期的観点：霊長類を代替しうる代替方法の開発

- (1) *in vitro* 評価系の探索・洗練と代替動物の検討
- (2) その早期応用実装のため臨床試験、医療現場の医薬品有効性・安全性データとの相関取得

in vitro 評価系の開発に加えて、倫理的観点から霊長類を代替するための重要な方策として、霊長類以外の動物モデル利用も注目されている。ヒト化動物（マウス等）の開発と医薬品評価への実装は、今後さらに重要性を増す。EUではブタを用いた創薬評価プロジェクトも立ち上がっており、その進捗をウォッチしつつ、ブタの重要性が高まった場合は、わが国においても新たな取り組みが必要である。ゼブラフィッシュやショウジョウバエなどの小型モデル生物も、重要な役割を果たしている。これらの生物は遺伝子操作が容易で繁殖サイクルが短いため、特定の疾患メカニズムの解明や薬物スクリーニングに効果的に活用できる。これらの代替動物モデルは、研究目的や段階に応じて適切に選択することで、霊長類を用いた実験の削減と研究の効率化を同時に達成するものであり、重要性は高い。

作成メンバー

永井 良三	上席フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
谷口 維紹	上席フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
船木 美歩	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
辻 真博	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット

調査報告書

CRDS-FY2024-RR-09

医薬品評価技術の新展開

～ヒト代替評価系の確立へ～

RESEATCH REPORT

Novel approach in Pharmaceutical assessment platform

Establishing Next-Generation Human Alternative assessment systems

令和 7 年 1 月 January 2025

ISBN 978-4-88890-960-0

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

なお、本報告書の参考文献としてインターネット上の情報が掲載されている場合には、本報告書の発行日の1ヶ月前の日付で入手しているものです。上記日付以降の情報の更新は行わないものとします。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

Please note that all web references in this report were last checked one month prior to publication.

CRDS is not responsible for any changes in content after this date.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



CRDS

<https://www.jst.go.jp/crds/>