

New Approach Methodologies (NAMs)
－社会実装を見据えた挑戦

NAMsを巡る国内外の動向



国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長
平林容子



本日の話題

- Introduction – NAMsの正式名称/定義
- 効率的な評価法としてのNAMsの開発
- NAMsによる行政判断手法
- 医薬品開発におけるNAMsの利用
- NAMsとして扱われる試験法とその評価

NAMsの「正式」名称？

New/Novel	None-
Approach/Alternative	Animal
Methodologies/Methods	Methods

NAMsの定義

→ 共通の定義は無い

効率的な評価法としての NAMsの開発

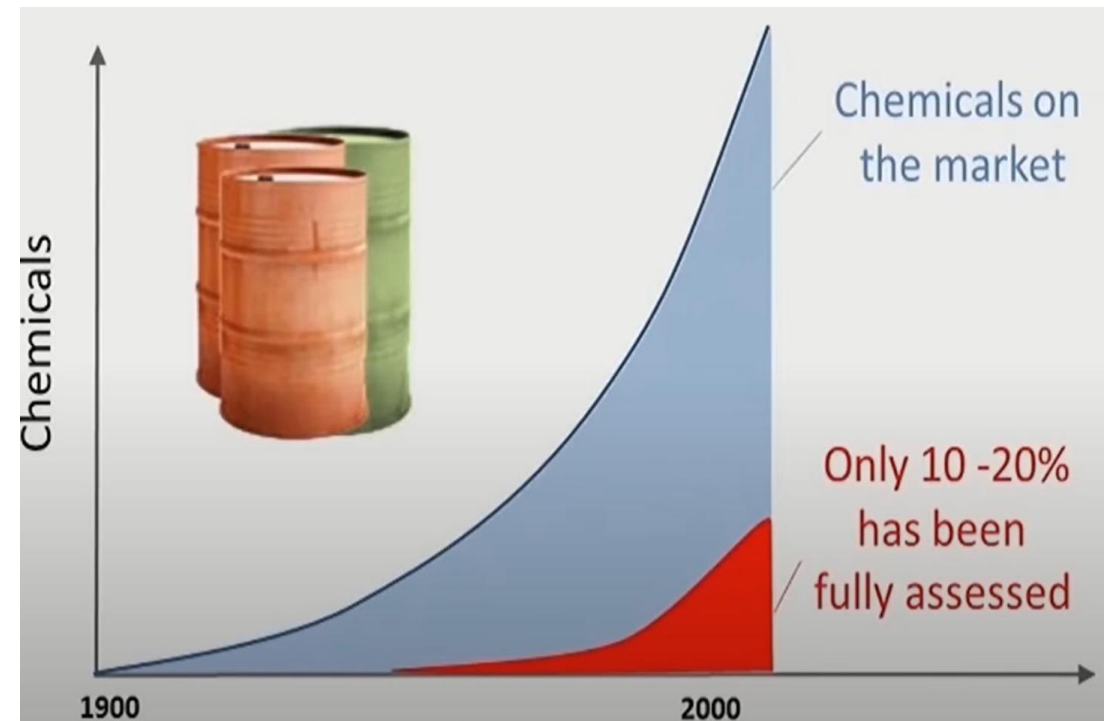


毒性試験の課題

動物数・時間・コスト、十分に評価されない物質

Standard toxicity testing is costly, time consuming and requires many animals

Growing concern over lack of toxicological data



Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy

米国国家研究会議（**National Research Council**）の報告書（2009）

新たな分野や技術の活用

ハイスループット技術、システム生物学

「毒性経路」を理解することに依存した、
新たな毒性試験システムを構想



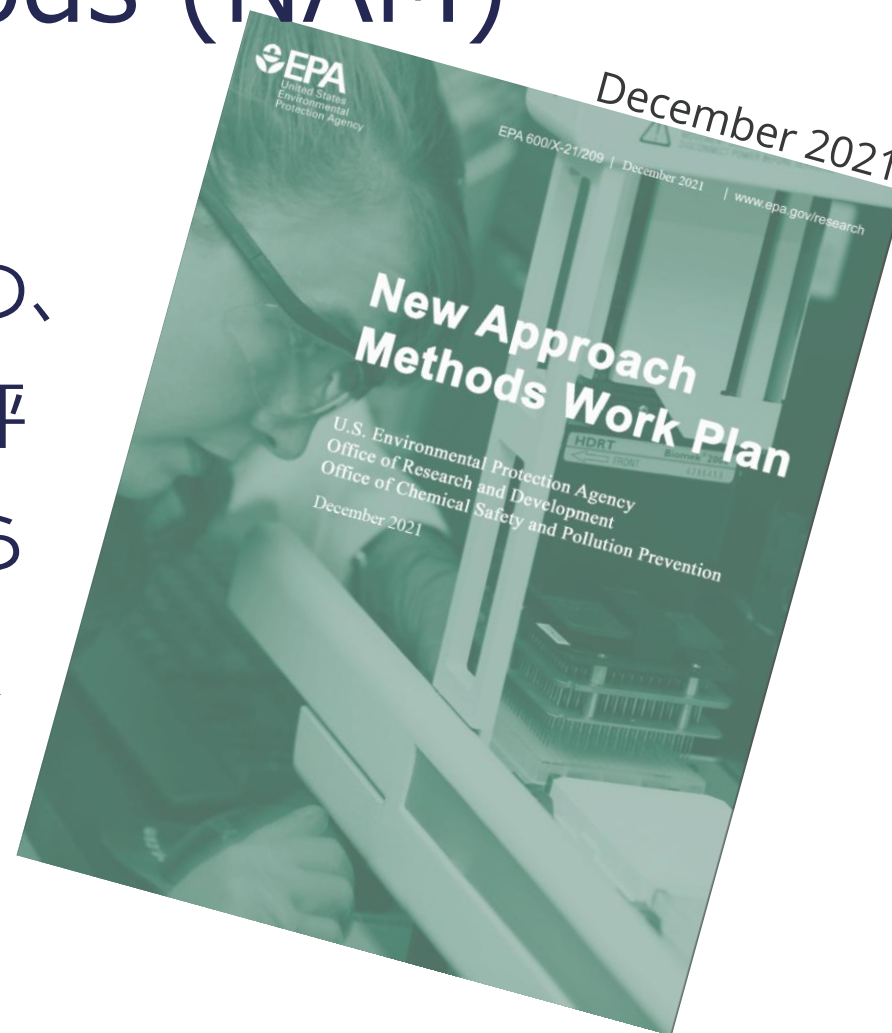
Tox21 Consortiumによる代替法の推進
(米連邦政府の研究協力*)

* U.S. Environmental Protection Agency (EPA), National Toxicology Program (NTP) headquartered at the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), and Food and Drug Administration (FDA)



米国環境保護局（US EPA）が公表した 動物を用いない新たな評価手法 New Approach Methods (NAM)

実験動物の使用を回避するための、
化学物質の有害性およびリスク評
価に関する情報を提供できるあら
ゆる技術、方法論、 アプローチ、
またはその組み合わせ



NIHにおけるNAMsの開発と利用の推進

- 新しい代替法の開発と利用を促進するための作業部会の発足 (2022.12)
- NAMsの開発と利用を促進するための勧告(2023.12)
Catalyzing the development of novel alternative methods
https://acd.od.nih.gov/documents/presentations/Working_Group_Report.pdf
- NAMsの社会実装に向けた官民共同パートナーシップの発足 (2026.4)
<https://commonfund.nih.gov/complementarie/news/partnership-aims-increase-adoption-and-implementation-new-approach>

EU-ToxRiskによる代替法開発の取り組み

- *funded by the European Union's Horizon 2020 (2016~2021)* <https://www.eu-toxrisk.eu>

RISK-HUNT3R : EU-ToxRiskの後継プロジェクト (2021~)

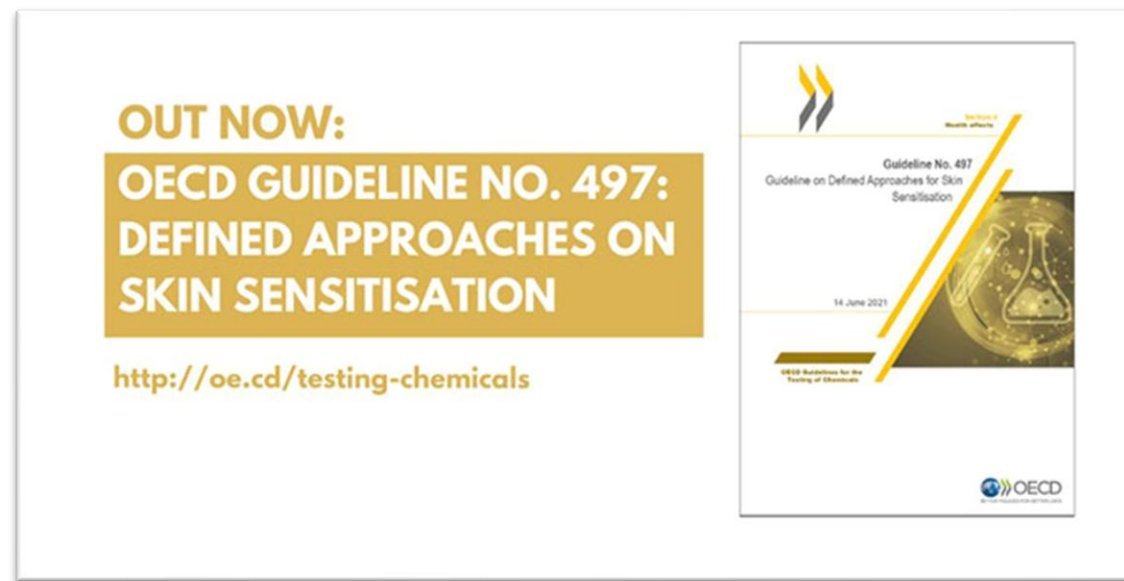
- *NAMsに基づくNGRA戦略* <https://www.risk-hunt3r.eu>

NAMsによる行政判断手法

OECDでのディファインドアプローチとIATA評価フロー
本邦の化審法にかかる検討状況

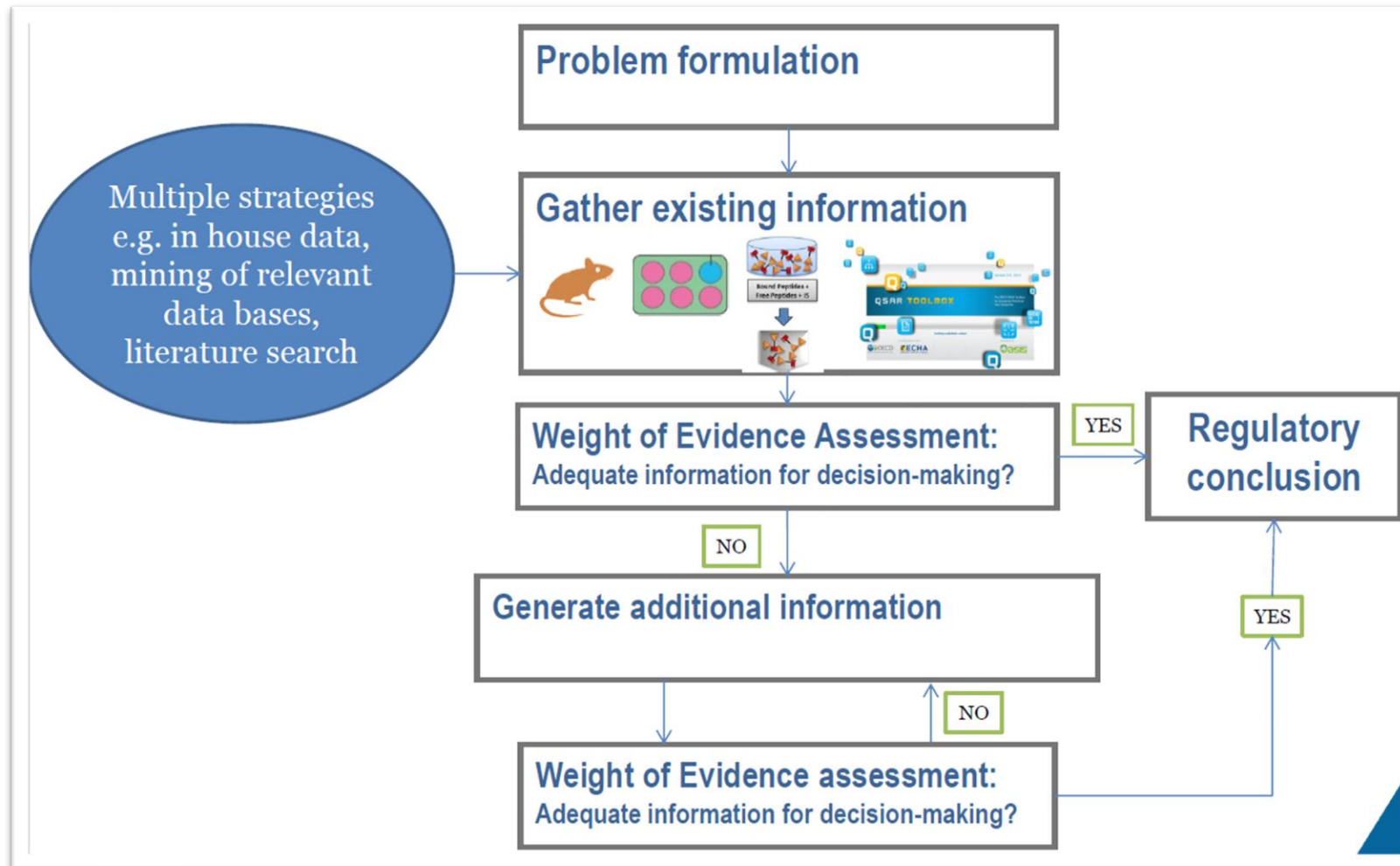
Defined approachesによる評価

- 皮膚感作性試験のディファインドアプローチによるテストガイドライン制定 (GL497; June 14, 2021)
 - ✓ 化学物質が皮膚アレルギーを引き起こすかどうかを予測するために、複数のin vitro試験やin silico試験を組み合わせるためのデータ解釈の手順



IATAによる評価フロー

(Integrated Approaches to Testing and Assessment : 情報を統合するためのフレームワーク)



化審法におけるリスク評価・NAMsに関する3省有識者検討会

- 厚労省、環境省、経済産業省の有識者での非公開会議
 - 化審法における新しい評価手法（NAMs）の考え方
 - 化審法におけるリスク評価の課題について



- 化審法における新しい評価手法（NAMs）の言語化(案)を策定

化学物質審査規制法における化学物質の動物試験の代替となる評価手法に関する調査一式

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001700192.pdf>

医薬品開発におけるNAMsの利用



従来試験法では評価できない ヒト特有の有害性

■ 標的特異性が高い新規医薬品

- ✓ バイオ医薬品や核酸医薬品など、結果的に動物試験では適正な評価ができない

■ 動物とヒトの生理機能の相異

- ✓ ヒト化抗CD28モノクローナル抗体によるサイトカインストームの誘発（TGN1412事件、2006）
- ✓ アンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）やアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）による胎児腎障害に起因する胎児毒性（2023）

FDAにおける対応

代替法の推進

- *Predictive Toxicology Roadmap*の発行 (2017)
- *Alternative Methods Working Group*発足 (2019)
- *Advancing New Alternative Methodologies at FDA*の発行 (2022)
- *New Alternative Methods Program* (\$5 million in 2023)

The FDA Modernization Act (FDA近代化法)

- Ver.2 (2022.12)
- Ver.3 (2025.12 上院通貨/2026.7 下院通過)

Roadmap to reducing the animal testing in preclinical safety studies (2025.4) <https://www.fda.gov/media/186092/download>

欧州における対応

欧州医薬品局（EMA）：

- *Reflection paper on non-human primates in safety testing of human medical products and opportunities for 3Rs implementation (2025.10)*

https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-human-primates-safety-testing-human-medicinal-products-en_0.pdf

英国医薬品医療製品規制庁（EMRA）

- *Animal testing to be phased out faster as UK unveils roadmap for alternative methods (2025.11)*

<https://www.gov.uk/government/news/animal-testing-to-be-phased-out-faster-as-uk-unveils-roadmap-for-alternative-methods>

- *Approach to medicines using non-animal methods (2026.3)*

<https://www.gov.uk/guidance/mhra-approach-to-medicines-using-non-animal-methods>

医薬品規制調和国際会議（ICH）における 非臨床安全性評価

有効性・安全性を損なうことのない範囲での不必要な動物試験の削減

基本は2種の動物種による毒性試験 vs. 動物福祉の3Rsの尊重

- 試験数や使用動物数を減らす為の試験実施のタイミングや新たな動物試験法：
ICH M3(R2) (2010) / ICH S6(R1) ePPND法 (2012)
- In vitro試験（代替法）の利用：
ICH M3(R2) (2010) / **ICH S10 (2014)** / ICH S5(R3) (2021)
- Weight of Evidence (WoE) による評価：
ICH S1B(R1) (2023) / ICH S11 (2021)

PMDAの対応

<https://www.pmda.go.jp/review-services/0071.html>

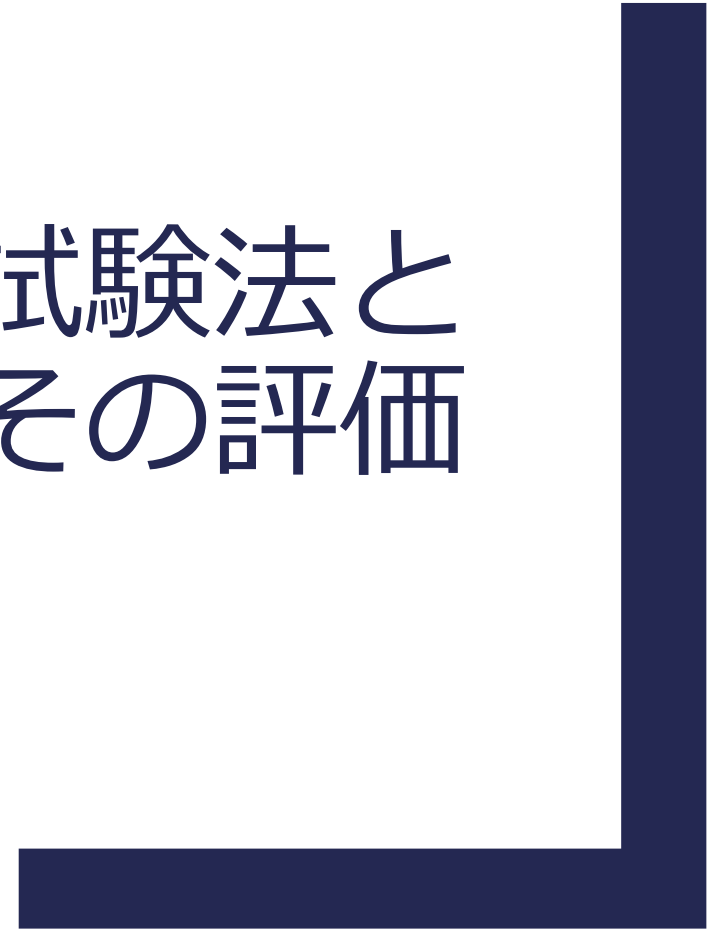
- NAMs検討ワーキンググループの設置
 - 国内関係機関との連携
 - FDAやEMAなど海外規制当局との連携
 - Early Considerationの公表
-
- 本邦の医薬品及び再生医療等製品の開発における新規アプローチ手法（New Approach Methodologies）の使用実態調査（第53回日本毒性学会学術年会）

医薬部外品

医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について
(厚生労働省医薬食品局審査管理課通知、2011年2月4日)

評価項目	試験名	発出時期		ガイダンス名
皮膚感作性	LLNA法	2012年4月26日	厚生労働省医薬食品局 審査管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
	LLNA:DA法	2013年5月30日	厚生労働省医薬食品局 審査管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA:DAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
	LLNA:BrdU-ELISA法	2013年5月30日	厚生労働省医薬食品局 審査管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA:BrdU-ELISAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
	in vitro組合せ評価法	2018年1月11日	薬生薬審発0111第1号	医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組み合わせた評価体系に関するガイダンス
	in vitro/in silico 組合せ評価法	2025年3月28日	医薬薬審発0328 第2号	ディファインドアプローチによる皮膚感作性評価法を医薬部外品・化粧品の安全性評価に活用するためのガイダンス
皮膚刺激性	RhE法	2021年4月22日	薬生薬審発0422第3号	医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性を評価するための評価体系に関するガイダンス
経皮吸収	In vitro経皮吸収試験	2016年11月15日	薬生薬審発1115第1号	In vitro皮膚透過試験（In vitro経皮吸収試験）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
眼刺激性	BCOP法	2014年2月4日	薬食審査発0204第1号	眼刺激性試験代替法としての牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
	動物実験	2015年2月27日	厚生労働省医薬食品局 審査管理課 事務連絡	眼刺激性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するための留意事項
	ICE法	2015年11月16日	薬生審査発1116第3号	眼刺激性試験代替法としてのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
	STE法	2018年12月18日	薬生薬審発1218第1号	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間暴露法(STE法)に関するガイダンス
	RhCE法	2019年6月24日	薬生薬審発0624第1号	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としての再構築ヒト角膜様上皮モデル法(RhCE法)に関するガイダンス
光毒性	3T3-NRU-PT	2012年4月26日	厚生労働省医薬食品局 審査管理課 事務連絡	光毒性試験代替法としてのin vitro3T3-NRU光毒性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
光安全性	試験法組合せ	2022年10月27日	薬生薬審発1027第1号	医薬部外品・化粧品の光安全性試験評価体系に関するガイダンス
急性毒性	In vitro細胞毒性試験	2021年4月22日	薬生薬審発0422第1号	医薬部外品・化粧品の単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンス

NAMsとして扱われる試験法と その評価



NAMsとして扱われる 試験法の例



Environment International Volume 178 August 2023 Article 108082

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

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

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)

Tissue/organ engineering

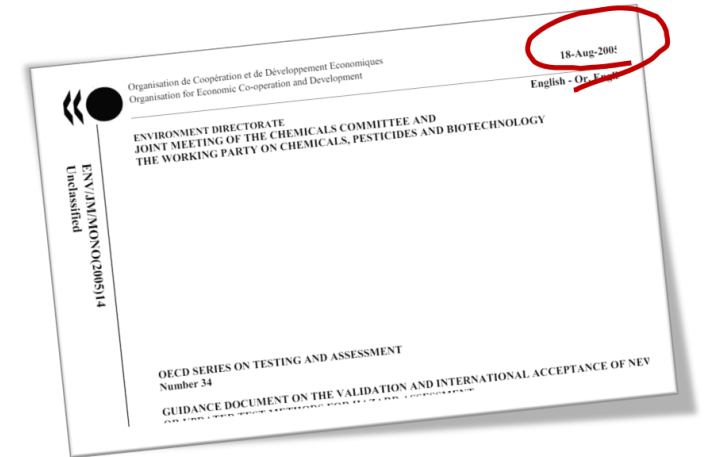
Organoids
Microphysiological systems (MPS)
Organ-on-a-chip, human-on-a-chip

Fig. 1. List of methods, techniques, tools, applications and systems commonly encompassed under the umbrella of NAMs.

OECDガイダンス文書 GD34の改定

新規試験法を開発する際のバリデーションや評価に関する手順，手法が記載されている

- 改訂にあたり、準備要件（readiness criteria）の明確化の議論が行われている。
- *in silico*の準備要件を示す文書のひな型については
 - ✓ OECD QAF (incl. QMRF, QPRF, model checklist) を基にする方針
 - ✓ ただし、統計モデルに基づくQSARを超えた、将来性のあるテンプレートを構築したいという要望があり討議中



2029年4月に、WNTに改定版が提出される予定

米・EUの医薬品開発に使用される試験法の 適格性認定にかかるガイドライン

	FDA DDT Qualification Program	EMA Qualification of novel methodologies for drug development
共通点	- 必要な手続きと書式、審査プロセスについて記載 - 対象は非臨床から臨床まで幅広い - 審査の基準は設定したContext of Use (CoU)に依存（具体的な記述はない） - 国際協調への言及はない	
相異点	- 新薬研究開発促進 3段階の審査過程の初期段階からの情報公開	- 薬事規制管理 - Qualification adviceは非公開／ Qualification opinionsは公開



DDT /NAMS検討チーム（AMED-ICH研究班内）において、

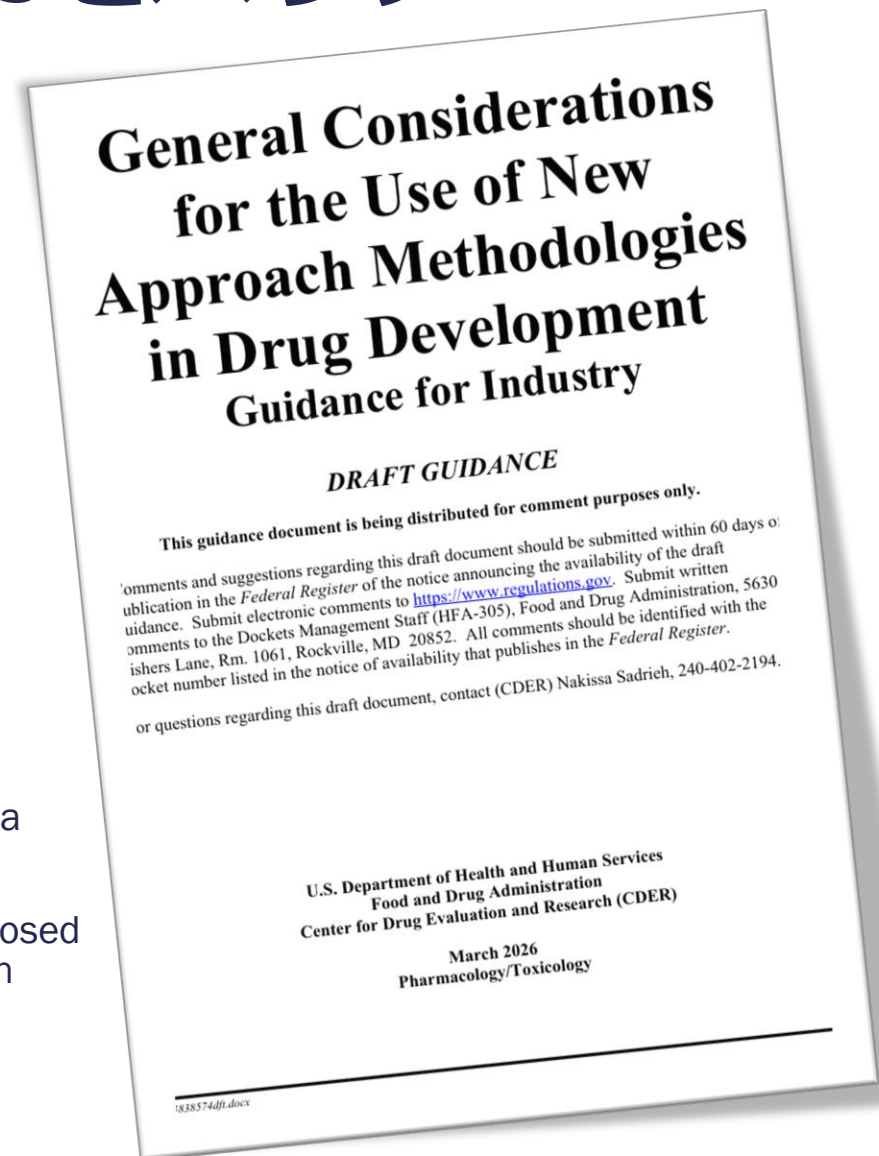
日本のガイドライン案を検討中

医薬品開発に使用するNAMsをバリデーションする際の考慮事項

- (1) context of use (COU)
- (2) human biological relevance
- (3) technical characterization
- (4) fit-for-purpose

FDA (CDER) では

- **Validation** is a process by which the accuracy, reliability, and relevance of a procedure are established for a specific context of use (COU).
- **Qualification** is a determination that a drug development tool and its proposed COU can be relied upon to have a specific interpretation and application in drug development and regulatory review.



本日の話題

- Introduction – NAMsの正式名称/定義
- 効率的な評価法としてのNAMsの開発
- NAMsによる行政判断手法
- 医薬品開発におけるNAMsの利用
- NAMsとして扱われる試験法とその評価

ご静聴ありがとうございました

