

# [CSAHi-MPSセミナー] 製薬企業におけるMPS活用の現状と期待

日本の産業界から見たMPSの可能性  
～製薬企業・CRO・サプライヤー企業の視点から～

October 16, 2025

第一三共株式会社 安全性研究所  
井口拓馬

# 利益相反（COI）の開示

発表者名：井口 拓馬

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反は以下のとおりです。

①社員、役員、顧問職	第一三共株式会社
②株保有・利益	なし
③特許使用料	なし
④講演料	なし
⑤原稿料	なし
⑥研究費または奨学寄附金（指定寄附金）	あり（第一三共株式会社）
⑦訴訟等の顧問料など	なし
⑧寄附講座等	なし
⑨その他の報酬	なし

## 製薬企業における活用状況

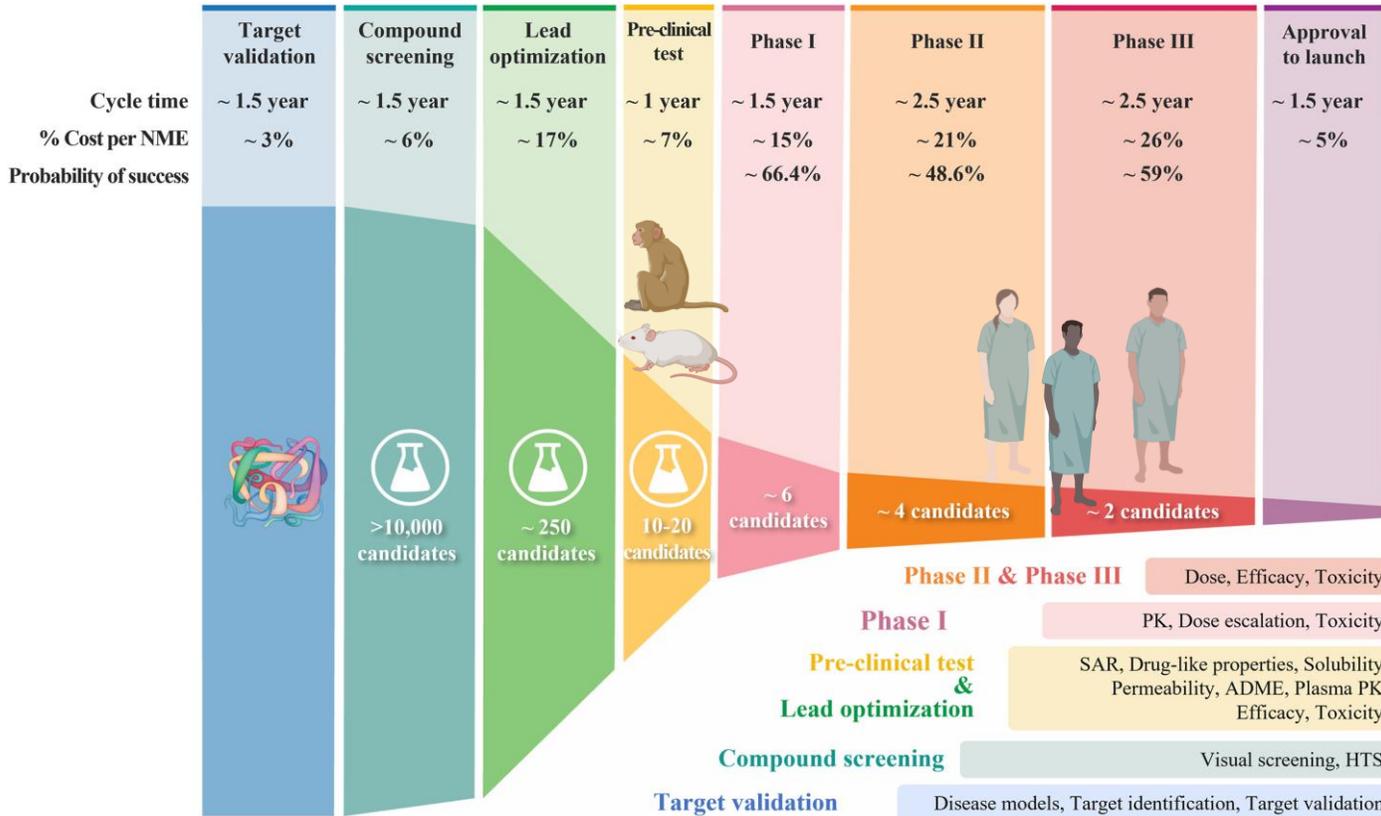
- 背景
- アンケート結果からみるMPSへの期待と課題

## 活用事例紹介

- 肝毒性評価
- 消化管毒性評価

# Background: 創薬開発における高い失敗率とその要因

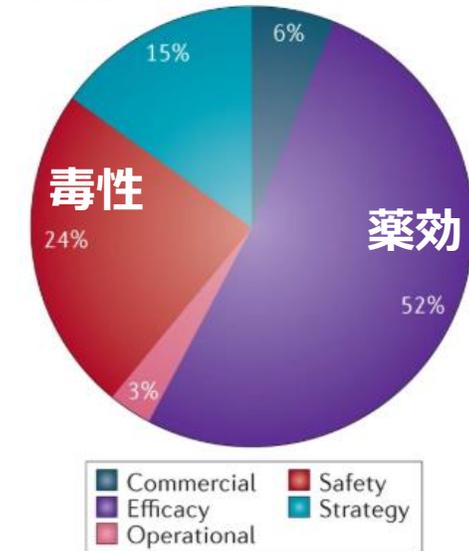
## 1. 創薬・開発プロセスと各段階の失敗率



Reference: Sun D, et al. *Acta Pharm Sin B*. 2022. 3049-3062.

## 2. 臨床試験失敗の要因 (2013~2015年)

a Reason for failure 2013-2015



Reference: Harrison RK. *Nat Rev Drug Discov*. 2016. 817-818.

### 課題

- 動物モデルとヒトの乖離
- 疾患組織/毒性標的臓器での濃度予測

- 失敗要因の多くは有効性と毒性であり、従来の非臨床試験では予測精度に限界があることが考えられる。
- 非臨床評価の予測精度向上には、よりヒトへの外挿性・予測性の高いモデルの導入が求められる。

# Background: 動物実験代替を加速する外部環境の変化

## 1. FDA近代化法2.0成立 (2022.12)

### The FDA Modernization Act 2.0 Allows Animal Trials Alternatives

The FDA Modernization Act 2.0, signed by President Biden, allows clinical trial leaders to use animal trial alternatives instead of traditional animal modeling for drug and biological development.

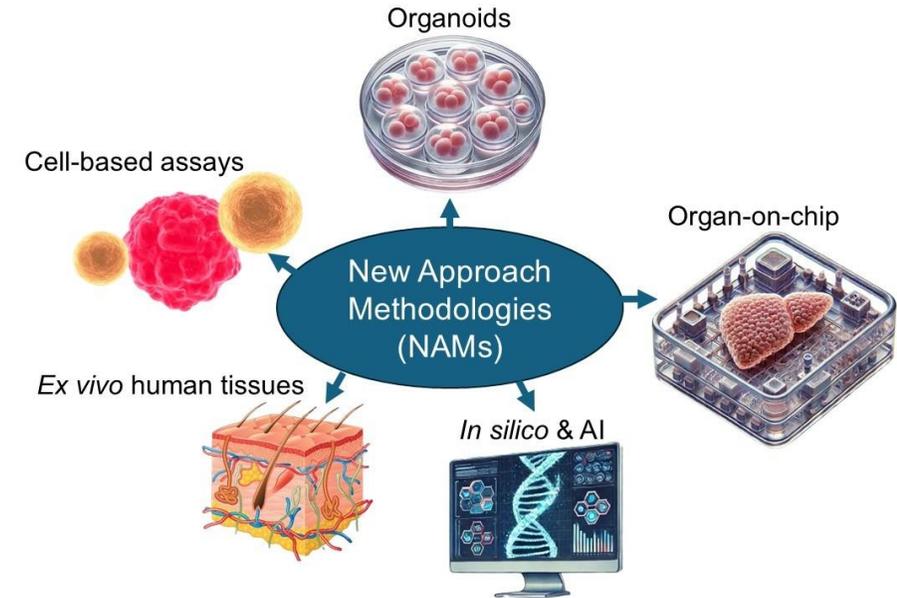
## 2. FDA Roadmap Announcement (2025.4)

### FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs

The U.S. Food and Drug Administration is taking a groundbreaking step to advance public health by replacing animal testing in the development of monoclonal antibody therapies and other drugs with more effective, human-relevant methods.

The new approach is designed to improve drug safety and accelerate the evaluation process, while reducing animal experimentation, lowering research and development (R&D) costs, and ultimately, drug prices.

## 3. NAMsの進展



Source: Marin Biologic Laboratories, Transforming Preclinical Safety Testing: The FDA's Roadmap to Replacing Animal Studies with Human-Relevant Models and Technologies, Available at: <https://www.marinbio.com/>

動物実験に依存した前臨床安全性試験をNAMsに置き換えることを  
目指した包括的なロードマップを策定。

- 外部環境の変化により、動物実験代替の実装が現実的な選択肢となり、企業の対応が急務となっている

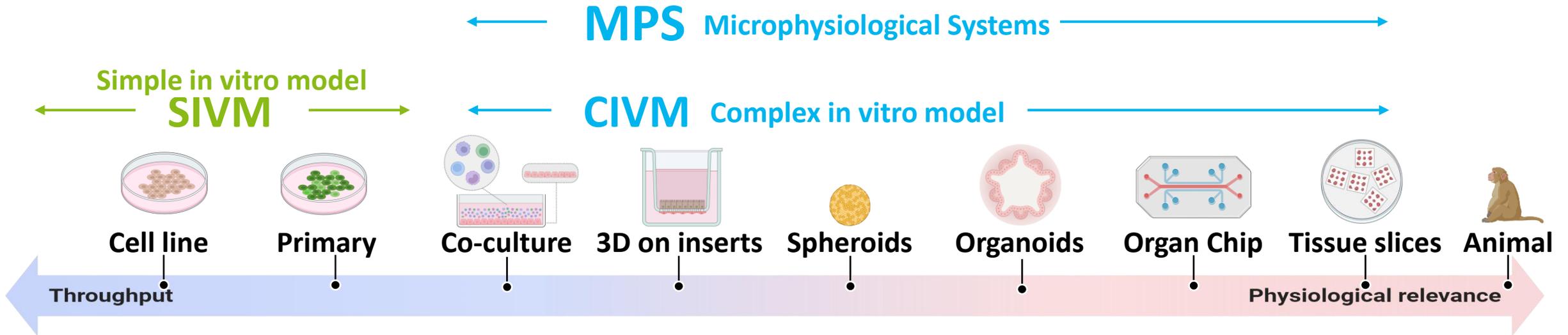
# Introduction: Microphysiological Systems (MPS)

## MPSの定義

➤ 複数の細胞で構成されるモデル and/or 3D構造を持つモデル

- ✓ 培養基材の伸縮や培養液の還流
- ✓ プライマリー細胞 or 幹細胞由来
- ✓ 免疫系システムを含む

IQコンソーシアムの  
MPSの定義

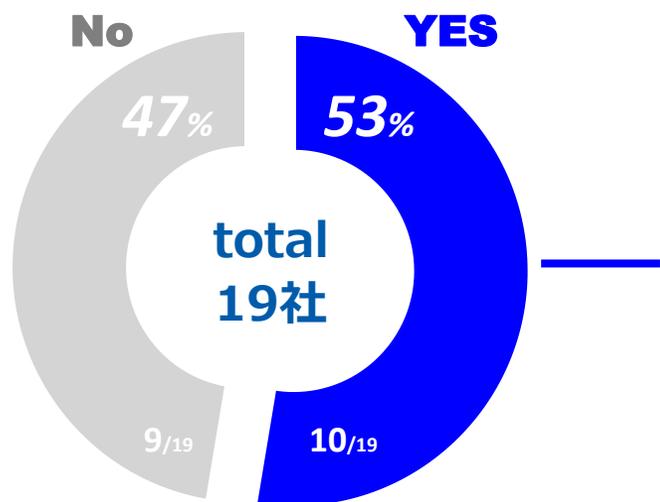


SIVM	
<p><b>Advantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 第一選択の評価系</li> <li>✓ 培養が容易</li> <li>✓ 低コスト</li> </ul>	<p><b>Limitations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 異なる細胞の相互作用</li> <li>✓ 利用できる細胞が限定</li> <li>✓ 代謝等の機能が弱い</li> </ul>

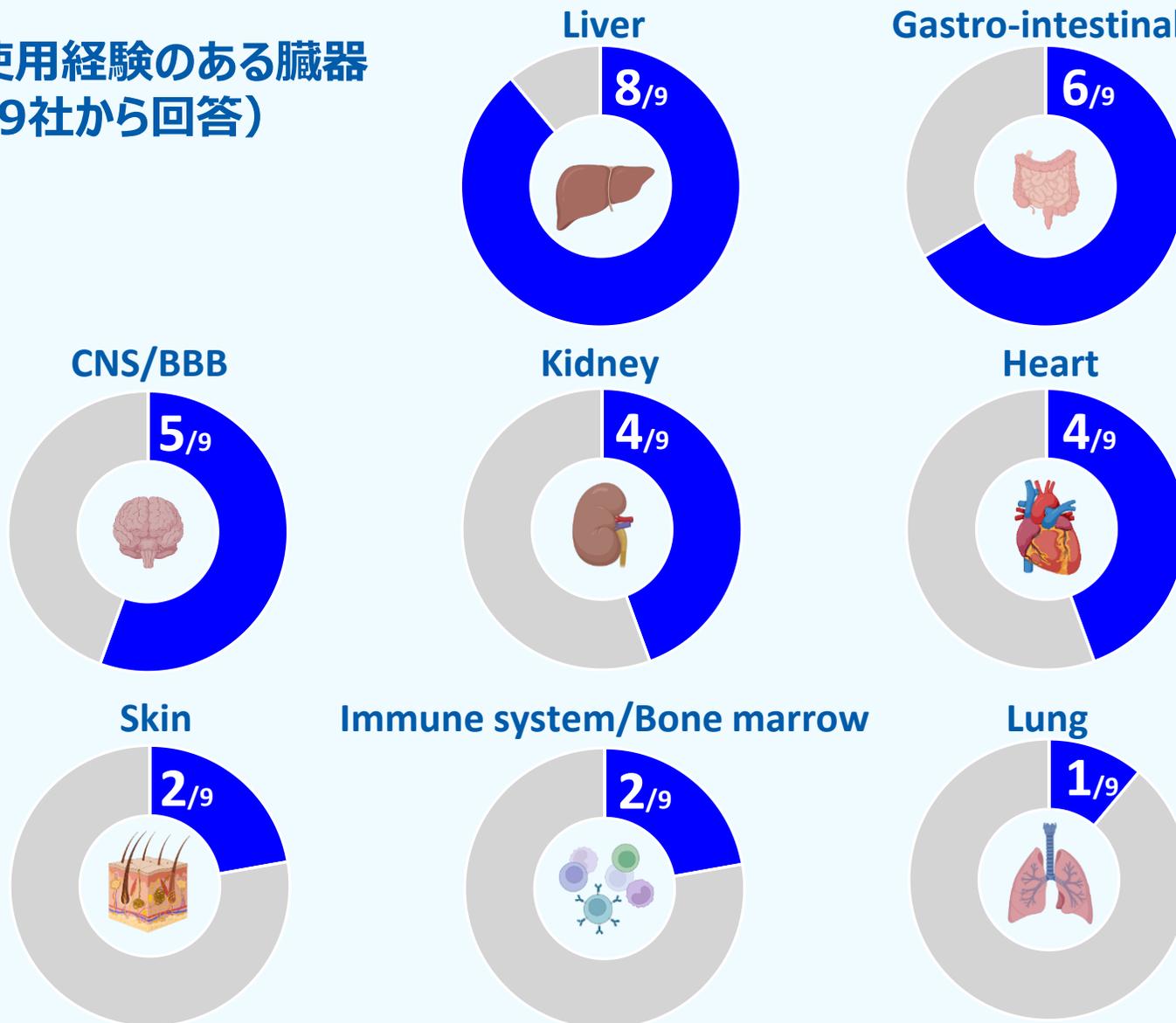
MPS
<p><b>Advantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 細胞間の相互作用を評価可能</li> <li>✓ 長期培養が可能</li> <li>✓ 従来系では培養・評価が難しい細胞の利用</li> <li>✓ 生体の機能を反映</li> </ul>

# Survey: 企業における活用状況

Q: MPSの使用経験は？

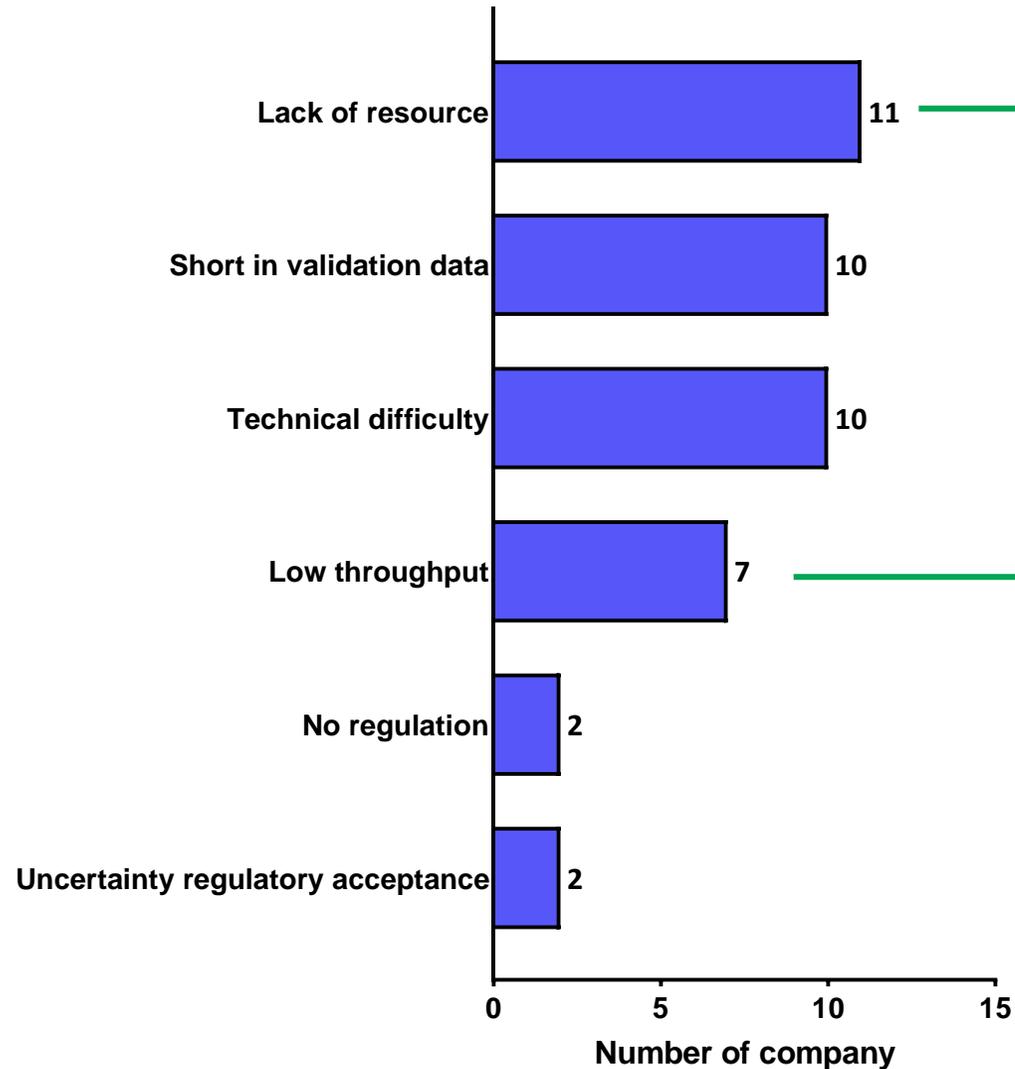


Q: 使用経験のある臓器 (9社から回答)

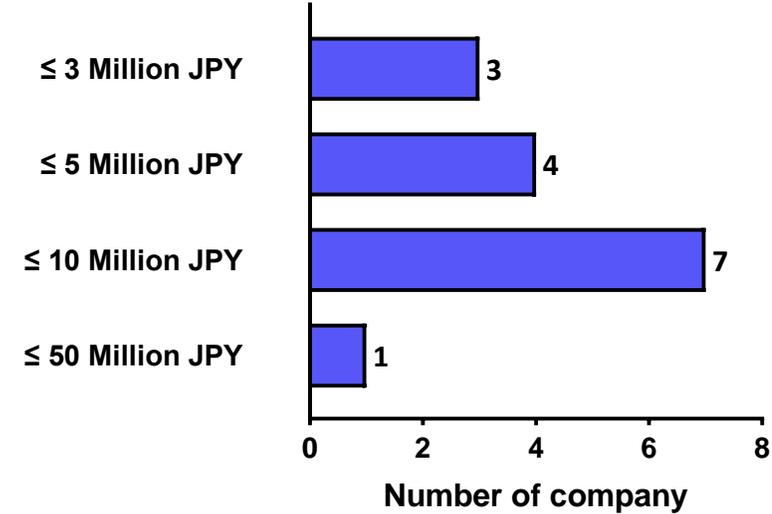


# Survey: MPSにおける課題と企業の期待

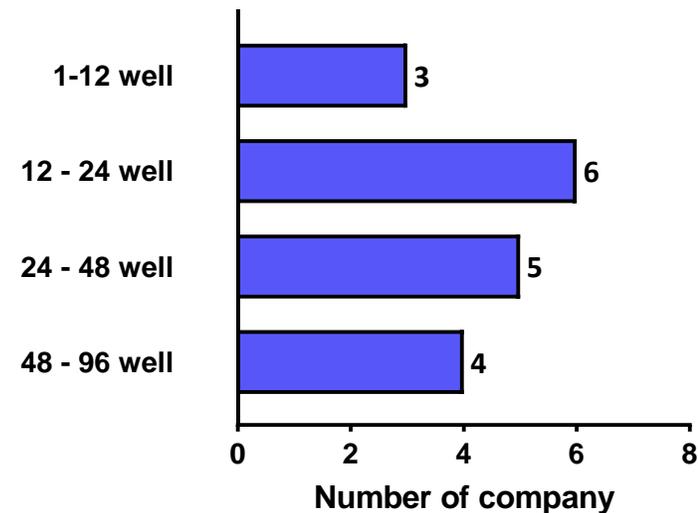
Q: MPS活用における障壁は？ (18社から回答)



Q: MPS導入時に許容されるコストは？ (15社から回答)

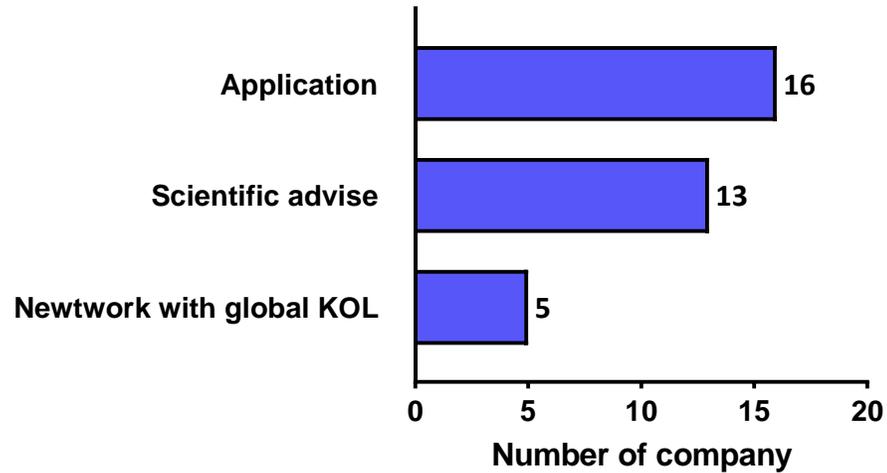


Q: MPSに期待するスループットは？ (18社から回答)

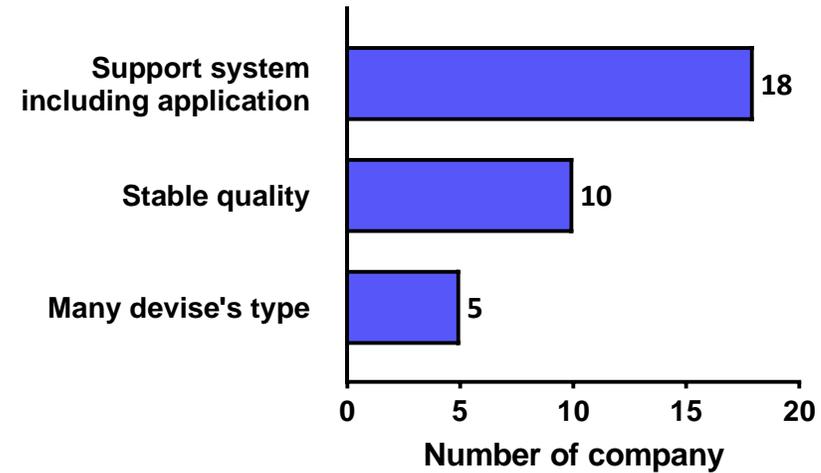


# Survey: 企業がステークホルダーに期待する役割

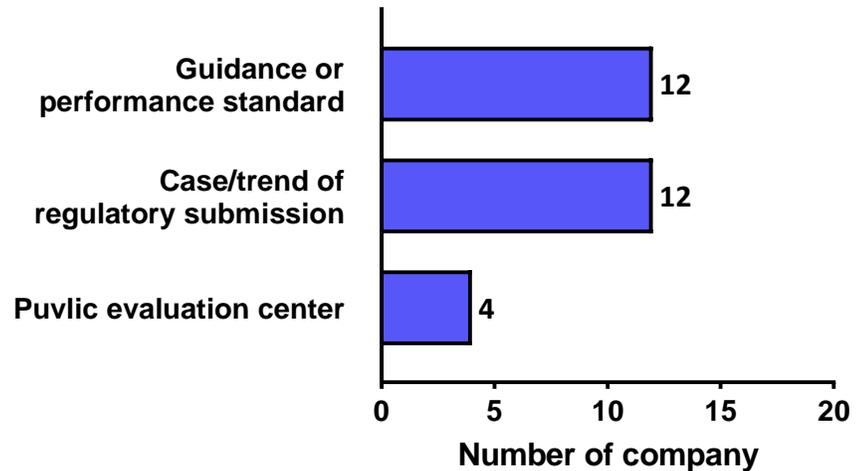
## Q: Academiaに期待することは？（19社から回答）



## Q: Developerに期待することは？（19社から回答）



## Q: Authoritiesに期待することは？（19社から回答）



- 企業は、アカデミアに対して応用研究と科学的助言を、当局に対してガイドラインや事例共有を、開発者に対してサポート体制と品質の安定性を強く求めている。
- MPSの普及には、産学官の連携強化と、標準化・応用支援の仕組みづくりが期待されている。

## 1. MPSの導入は進みつつあるが、普及は限定的

- 企業の約半数（53%）が使用経験があった。
- 主に肝臓モデル（8/9社）、消化管モデル（6/9社）で利用されている。

## 2. 導入障壁はリソース不足、データ不足、技術的ハードル

- 「リソース不足」（11社）、「検証データ不足」、「技術的困難」（10社）が主要因となっている。
- リソース不足とデータ不足が相互に依存し、導入を妨げる悪循環を生んでいる可能性が考えられた。

## 3. コストとスループットが普及の鍵

- 許容コストは**1000万円以下が大半（14/15社）**。
- 期待するスループットは**12～48ウェルが中心**で、化合物選抜への活用を想定していることが示唆された。

## 製薬企業における活用状況

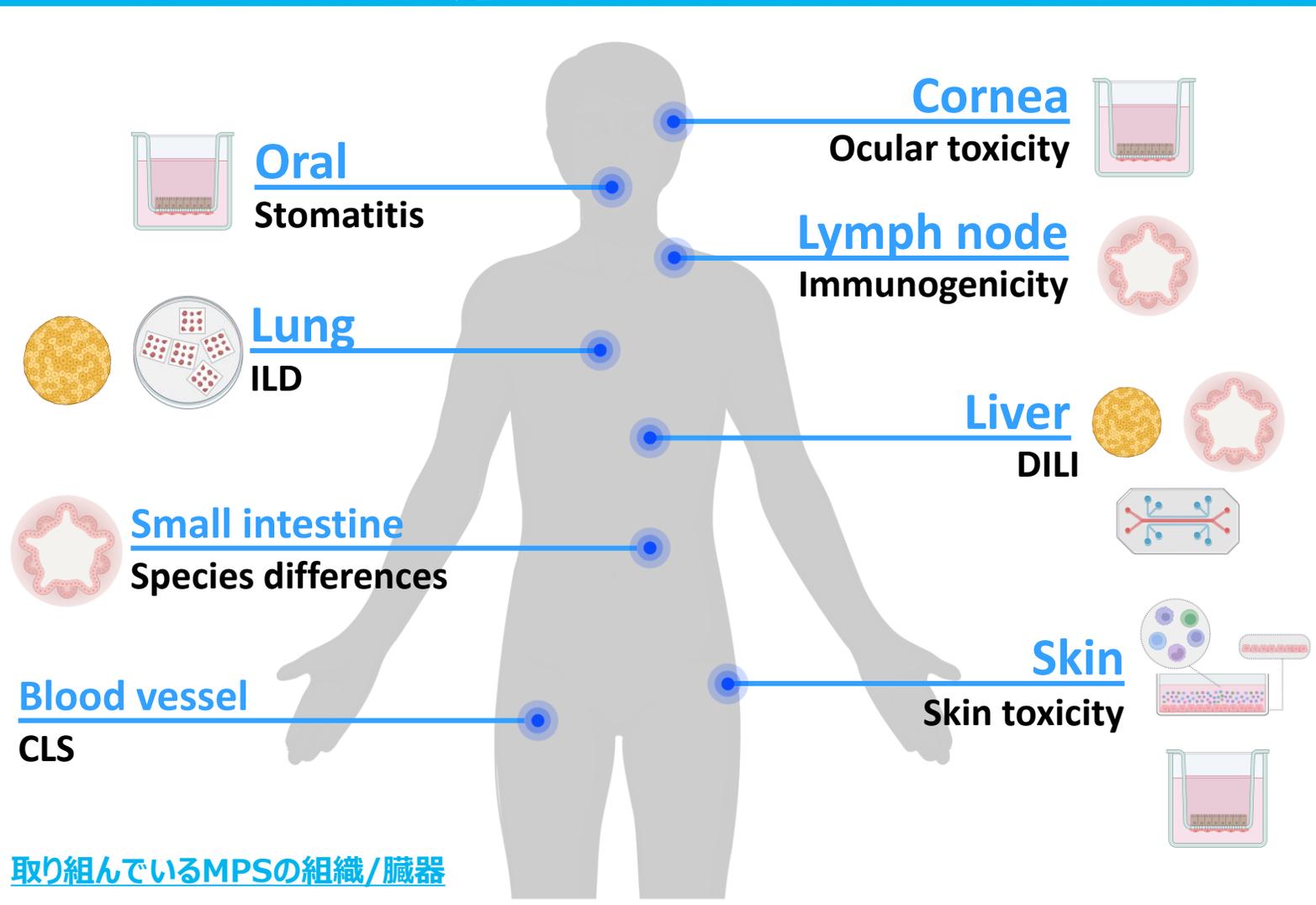
- 背景
- アンケート結果からみるMPSへの期待と課題

## 活用事例紹介

- 肝毒性評価
- 消化管毒性評価

# Aims & Issues in research with MPS

MPSの積極的な活用を通じてこれまで評価できなかった課題に対応する



## 使用目的

### ① Forward-translational approach

- 初期探索フェーズで活用
- 臨床試験前にヒトでのリスクを予測

### ② Reverse-translational approach

- 臨床試験で認められた毒性の精査
- 毒性の予測、予防
- 適切な治療法の提案

## 課題

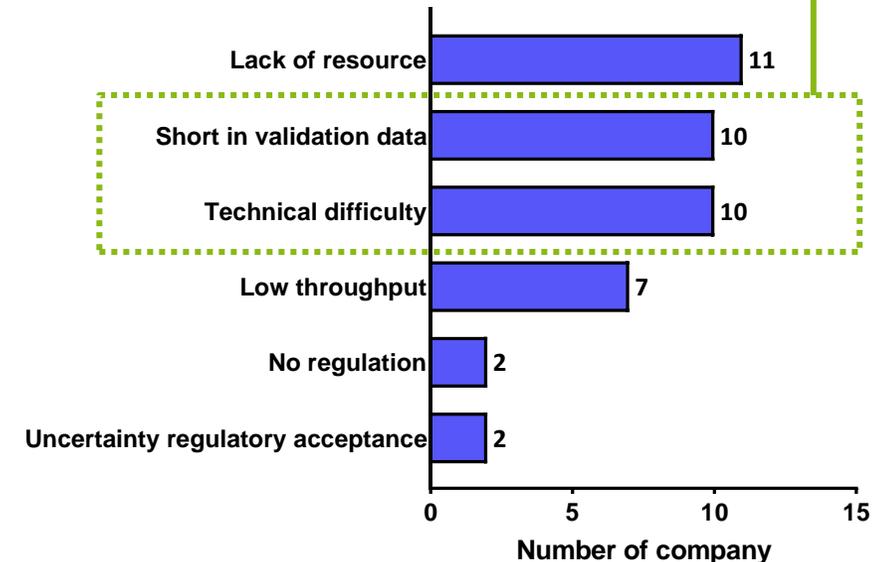
- 背景データが少ない
- どのモデルが適切か分からない
- リソースが必要

## 肝毒性評価

- 社内化合物評価への活用に向けた各CIVMの比較

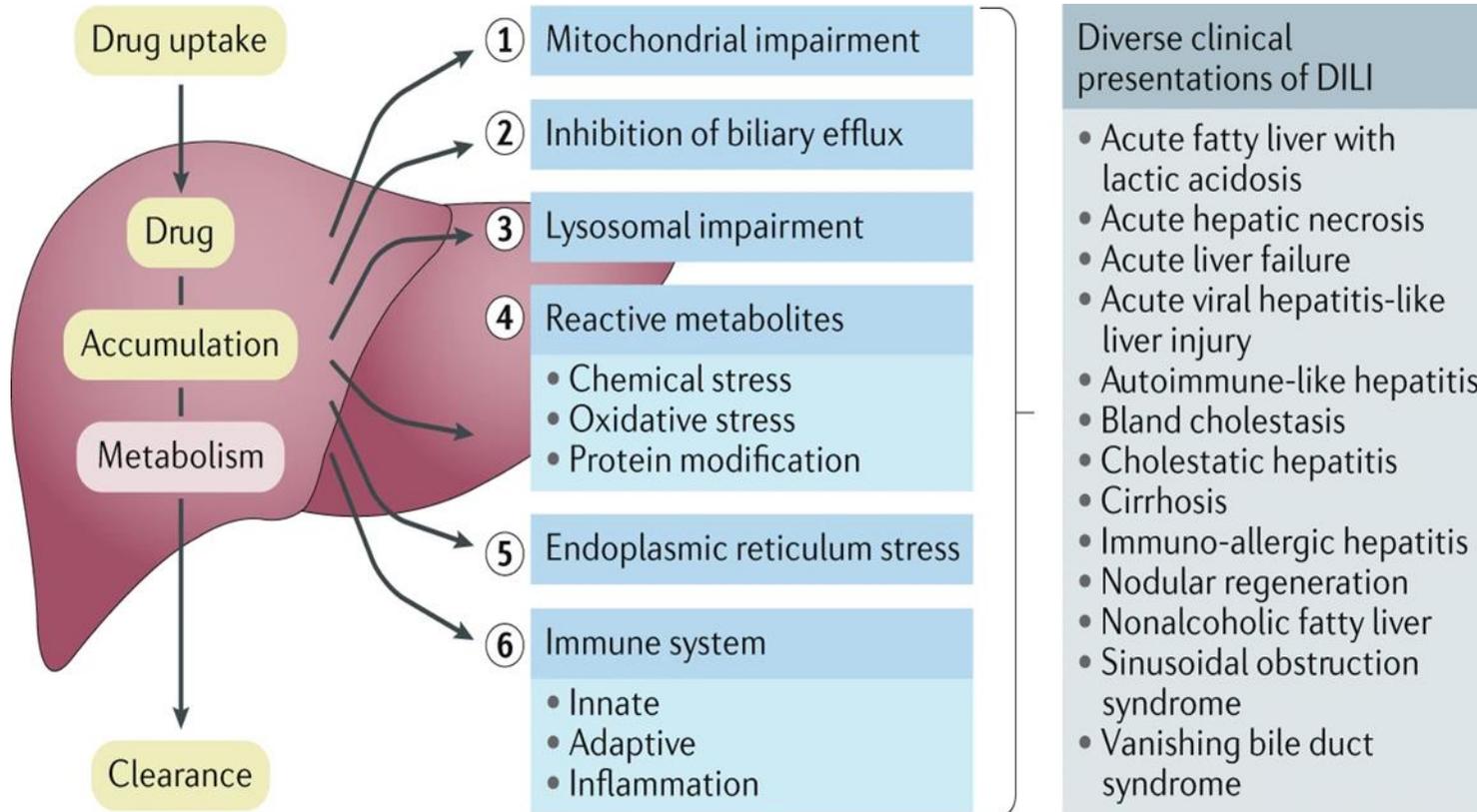
## 消化管毒性評価

- 種差が認められた社内化合物を用いた検証



# Basic information: Liver toxicity assessment

## 1. 薬物性肝障害 (drug-induced liver injury : DILI) の因子



Reference: Richard M, et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 19: 131-148. 2019

## 2. DILIの分類と特徴 Intrinsic DILI

- 予測可能
- 用量依存性あり
- 動物モデルでも認められる
- 短期間で発現

### Idiosyncratic DILI (iDILI)

- 予測が出来ない
- 用量依存性がない
- 動物モデルでは認められない
- 長期で発現
- 免疫細胞が関与する例がある
- 代謝が関連する例がある

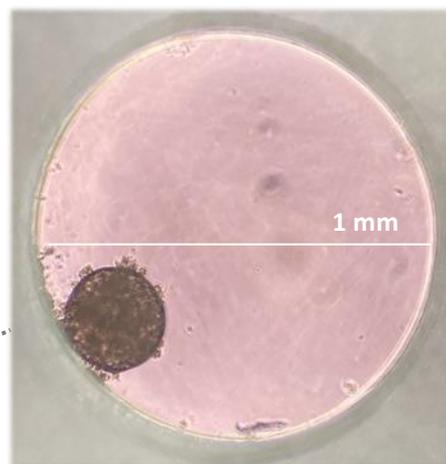
特異体質性肝障害の評価モデルが無く、  
発症機序は不明な点が多い

# Liver spheroids model

## Liver spheroids (InSphero 3D model)



Hepatocytes  
Kupffer cells  
Liver sinusoidal endothelial cells (LSEC)



Cited from InSphero (<https://insphero.com/>)

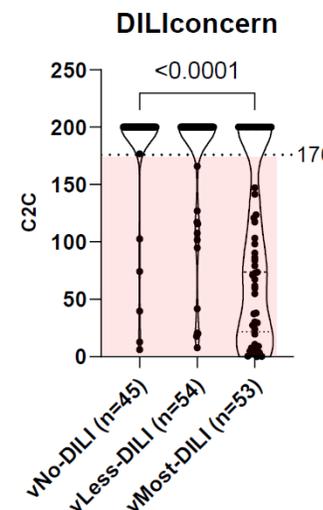
### Advantages

- ✓ スループットが高い
- ✓ ロット間差が小さい
- ✓ 長期培養が可能（～2週間）

### Note

- ✓ 各種アッセイが可能
- ✓ 動物モデルも販売

## Results of 152 compounds (provided by InSphero)



C2C: Cytotoxicity to total plasma Cmax ratio

$$C2C = \frac{IC50_{ATP}}{C_{max}}$$

**DILI Risk criteria:  $IC_{50}/C_{max} < 176$**

- Safe and hepatotoxic drugs have statistically significantly different C2C scores.
- A score of 176 effectively classifies safe from hepatotoxicity drugs in relation to their DILI concern class.

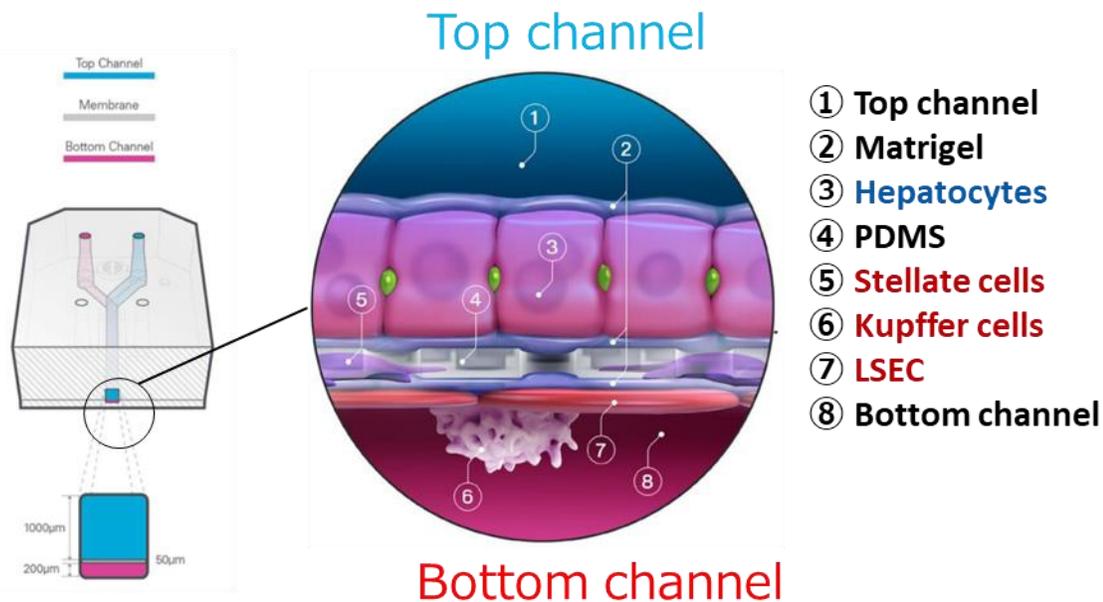
DILI concern class	152 orally administered drugs
vNo-DILI-concern (Negative drugs - Specificity)	40/45 (88.9%) <b>Specificity (TNR)</b>
vLess-DILI-concern (Positive drugs - Sensitivity)	12/54 (22.2%) <b>Sensitivity (TPR)</b>
vMost-DILI-concern (Positive drugs - Sensitivity)	38/53 (71.7%) <b>Sensitivity (TPR)</b>

Performance of a threshold value of 176 for C2C to classify drugs in relation to the DILI concern class. Negative drugs: number of true negative/number of drugs (% of true negative). Positive drugs: number of true positive/number of drugs (% of true positive)

Reference: Lola Fäs, et al. *Toxicological Sciences*, 2025:79-87.

# Liver on a chip model

## Liver Chip (Emulate model)



Cited from emulate site (<https://emulatebio.com/liver-chip/>)

### Advantages

- ✓ 生体に近いモデル
- ✓ 長期培養が可能
- ✓ I STAND\*として採択

### Note

- ✓ 各種アッセイが可能
- ✓ Chipへの播種が必要

\*Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs Pilot Program

## Results of 27 compounds (provided by Emulate)

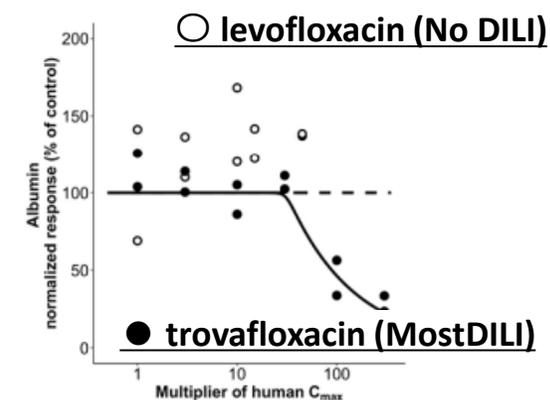
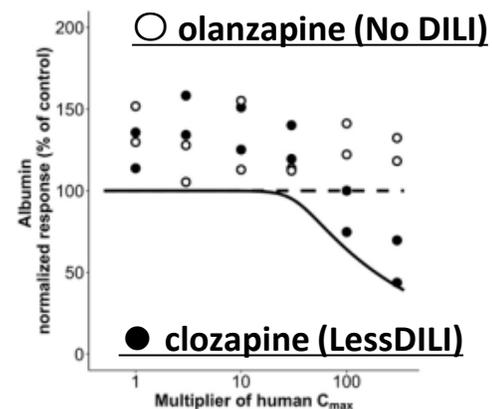


Table 6 Sensitivity and specificity determination.

Model	True positive	True negative	False positive	False negative	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Chip donor 1	17	5	0	5	77 [56.1-89.8%]	100
Chip donor 2	11	3	0	4	73 [47.5-89.0%]	100
Chip both donors	13	3	0	2	87 [61.5-96.0%]	100
Spheroid	9	3	0	10	47 [27.0-68.5%]	100

Predictive performance as determined by considering free (unbound) drug concentrations and setting the threshold on the MOS-like values at 375 for chips and at 2250 for spheroids. 95% confidence intervals are shown for the sensitivity values.

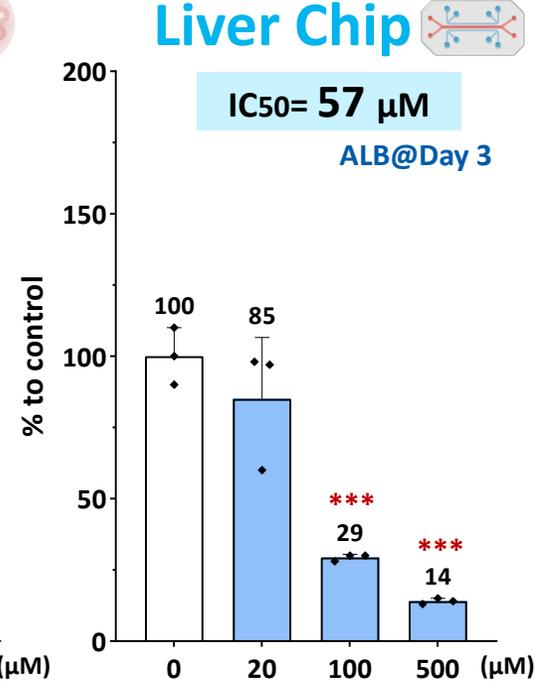
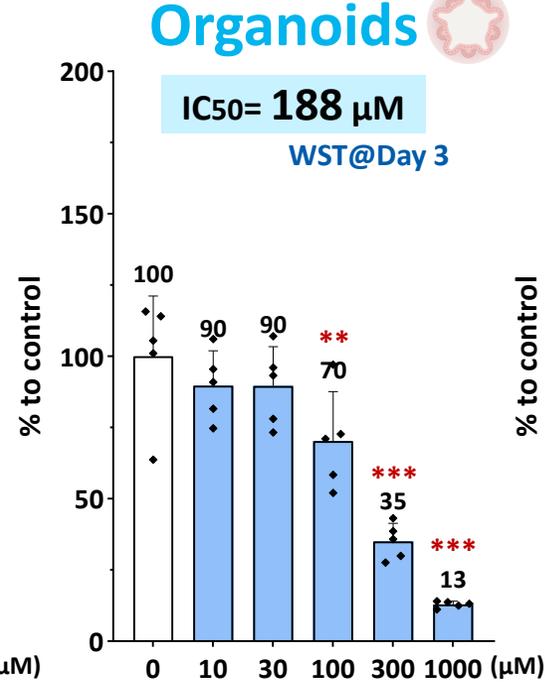
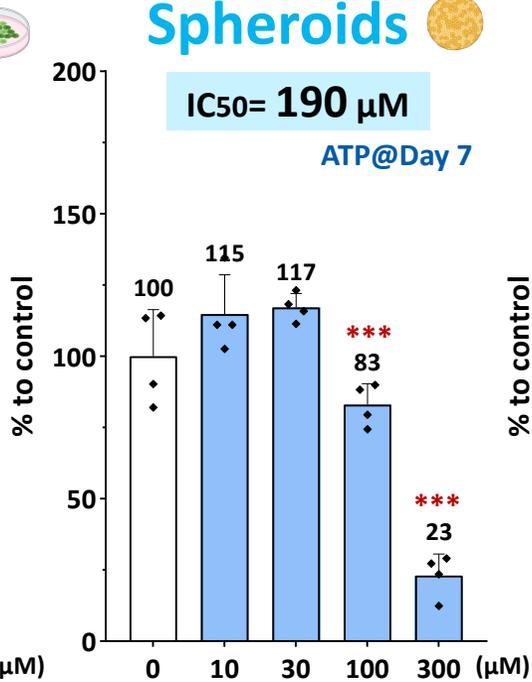
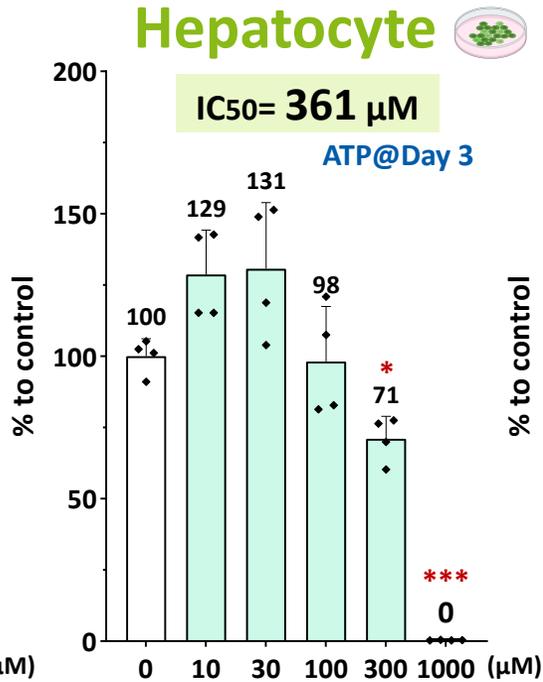
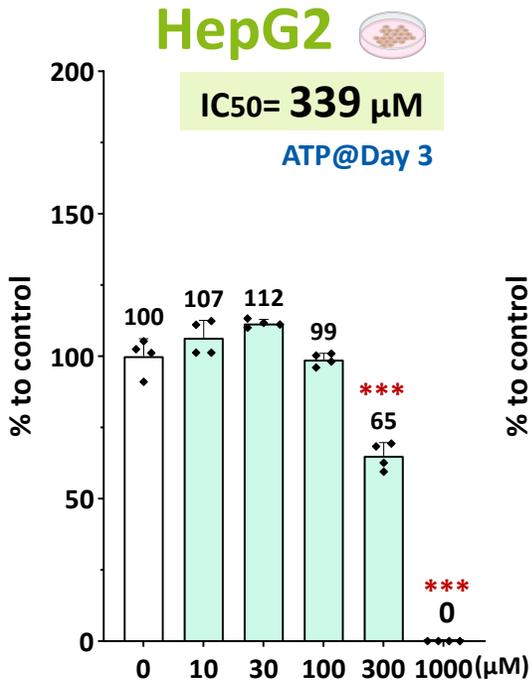
- Specificity (TNR) : **100%**
- Sensitivity (TPR) : **77%**

Reference: Ewart, L., et al. *Commun Med*, 2022:154.

# Result: Cytotoxicity of Compound X

## Compound X

- 肝毒性により臨床試験が中止
- 従来の2Dモデルによる評価では肝毒性を検出できなかった



DILI Risk criteria: IC<sub>50</sub>/C<sub>max</sub> < 176

**Positive** IC<sub>50</sub>/C<sub>max</sub> = 138

DILI Risk criteria: IC<sub>50</sub>/C<sub>max</sub> < 50

**Positive** IC<sub>50</sub>/C<sub>max</sub> = 36

## Results

- CIVMsのほうが2Dモデルよりも強い障害性を示した
- 肝スフェロイド及びLiver Chipでは肝毒性リスクを検出できた

# Result: Cytotoxicity of Diclofenac

## Diclofenac

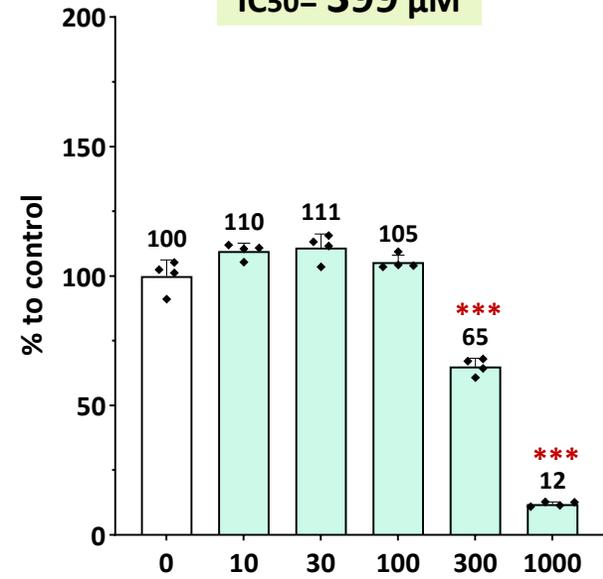
- iDILI化合物
- 従来の2Dモデルによる評価では肝毒性を検出できなかった

### HepG2

ATP@Day 3

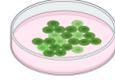


IC50= 399  $\mu$ M

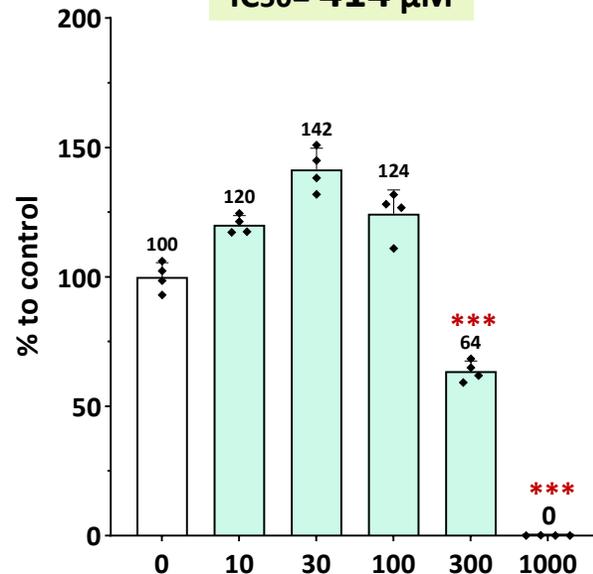


### Hepatocyte

ATP@Day 3



IC50= 414  $\mu$ M

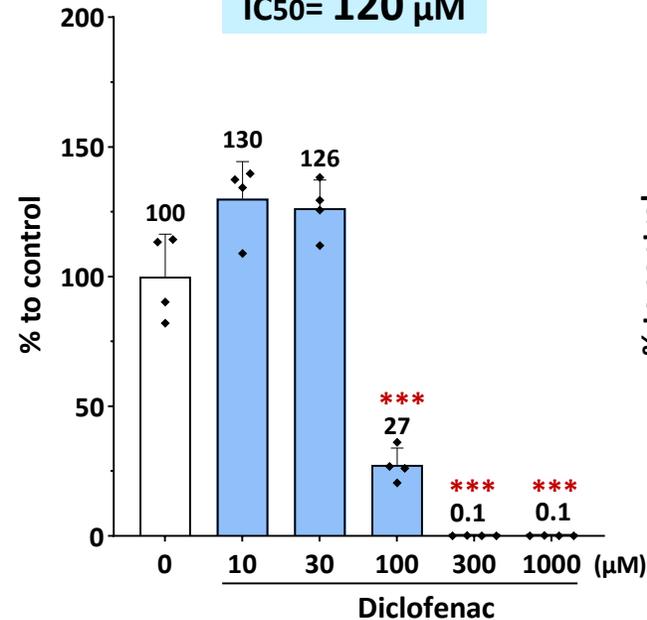


### Spheroids

ATP@Day 7



IC50= 120  $\mu$ M



DILI Risk positive criteria:  $IC_{50}/C_{max} < 176$

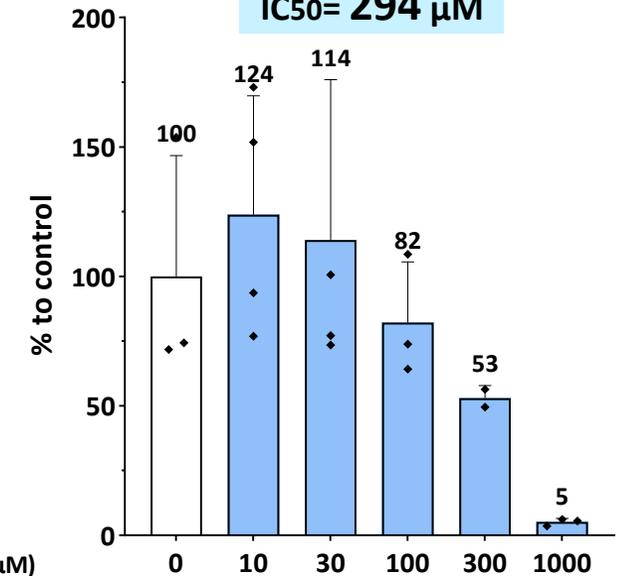
**Positive** 120/8.1 = 15

### Organoids

ATP@Day 3



IC50= 294  $\mu$ M



## Results

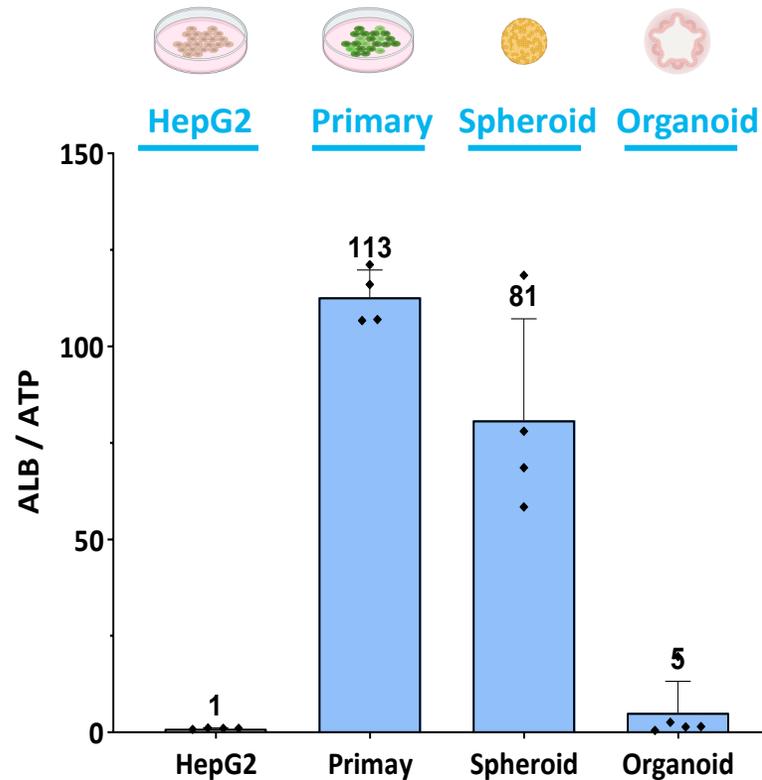
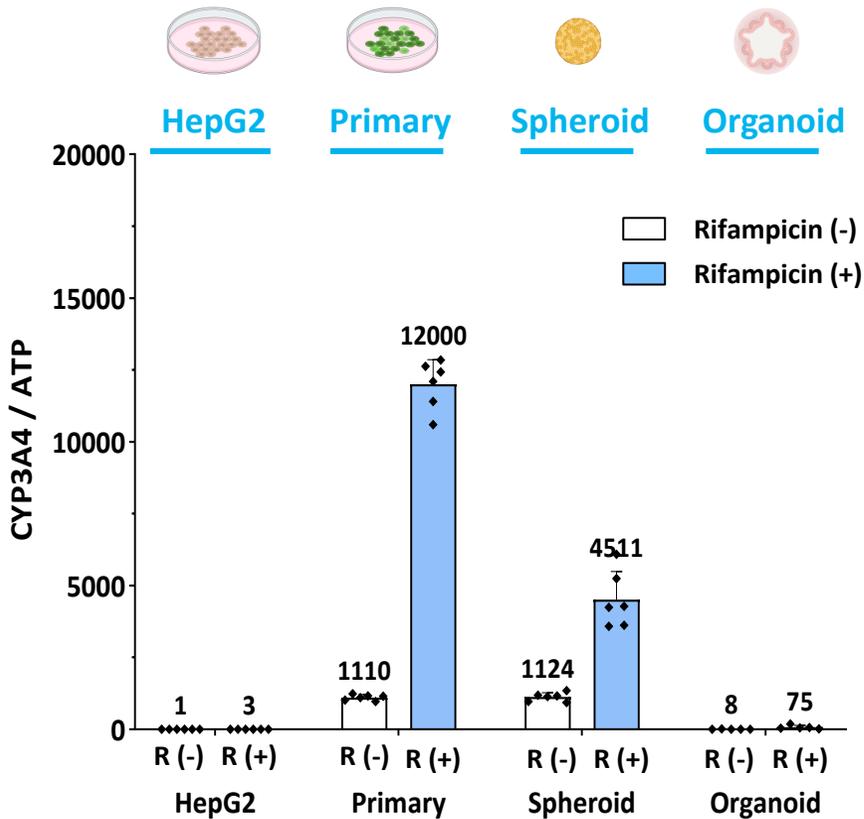
- CIVMsのほうが2Dモデルよりも強い障害性を示した
- 肝スフェロイドではオルガノイドや2Dモデルよりも低濃度から障害性が認められた
- 肝スフェロイドでは肝毒性リスクを検出できた

# Result: Characterization of each model

## CYP3A4 activity

## ALB production

## Gene expression



	HepG2	Primary	Spheroid	Organoid
CYP1A2	1	131	1371	1
CYP2B6	1	9978	10297	2649
CYP2C8	1	1001	790	79
CYP2C9	1	7548	8218	1611
CYP2C19	1	16568	16657	2951
CYP2D6	1	35	4	67
CYP2E1	1	2465	920	5
CYP3A5	1	115	134	14
CYP3A7	1	42	39	0
UGT1A1	1	1326	1555	30
UGT2B7	1	145	95	38
MDR1	1	1	0	0
NTCP	1	149	70	12
BSEP	1	466	2991	343

\*Relative to HepG2

### Results

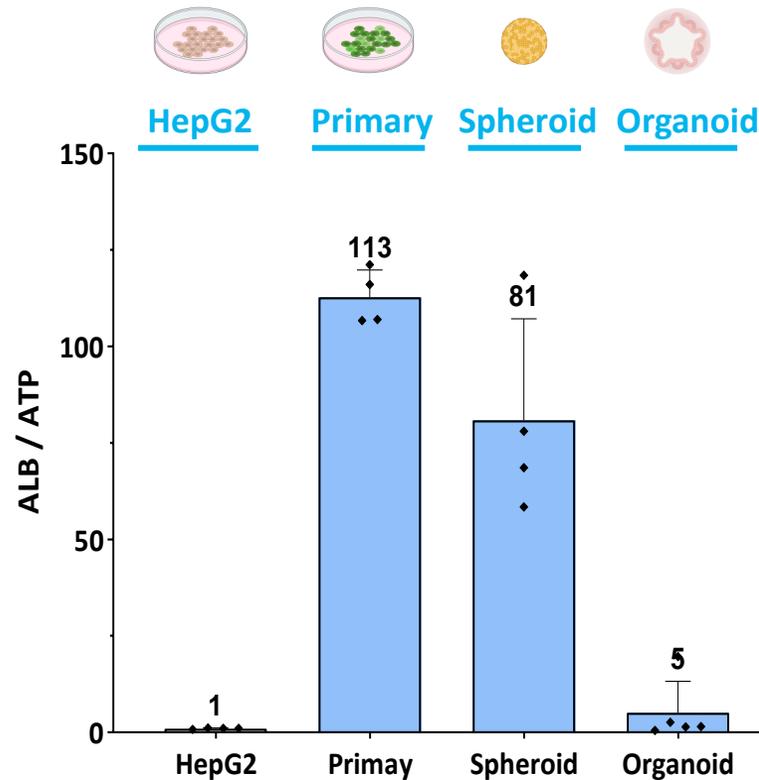
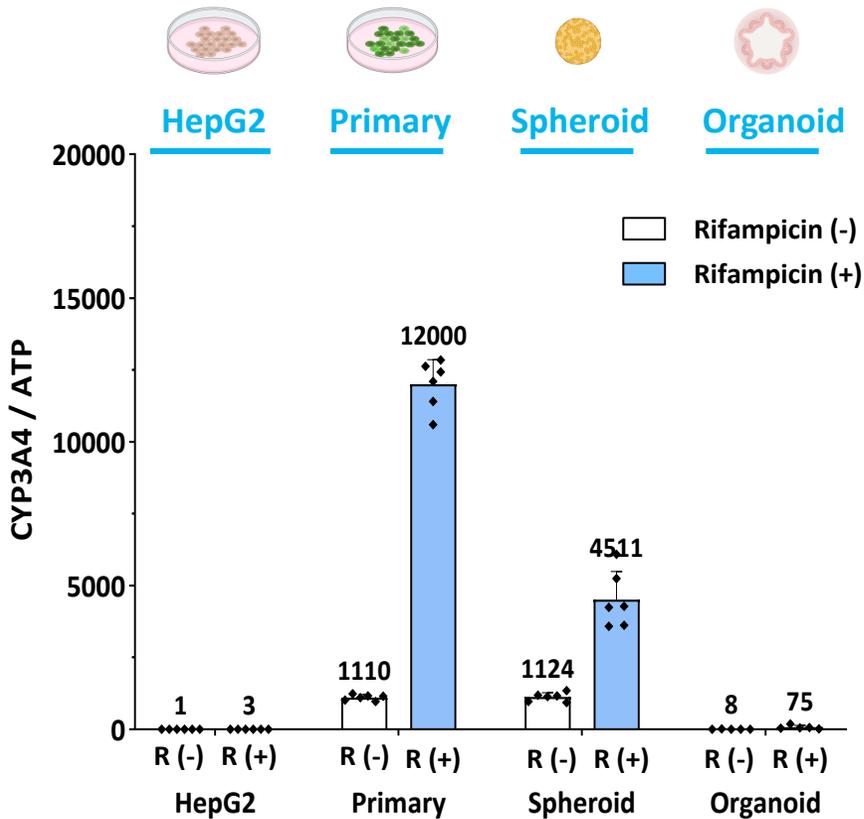
- 肝スフェロイドはオルガノイドよりも高いCYP3A4活性、ALB産生を示した
- 肝スフェロイドはプライマリー細胞と同程度の薬物代謝酵素（DMEs）の遺伝子発現レベルが認められた

# Result: Characterization of each model

## CYP3A4 activity

## ALB production

## Gene expression



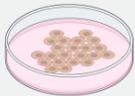
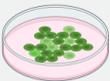
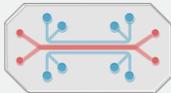
	HepG2	Primary	Spheroids	Organoids	Liver Chip
CYP1A1	1.0	1.3	3.5	3.2	5.9
CYP1A2	0.0	2.2	6.5	0.1	8.2
CYP2A6	0.0	4.3	5.8	0.0	7.0
CYP2B6	0.0	1.8	3.6	1.2	7.0
CYP2C8	0.0	2.5	3.4	0.2	5.5
CYP2C9	0.0	4.3	5.4	1.5	6.2
CYP2C19	0.0	2.3	2.9	1.1	2.6
CYP2D6	0.2	3.0	6.0	1.0	5.7
CYP2E1	0.0	2.6	3.3	0.0	4.5
CYP3A4	0.1	5.6	3.3	0.2	8.5
CYP3A5	1.1	7.5	7.8	3.2	7.5
CYP3A7	0.4	2.9	4.1	0.1	4.7
UGT1A1	0.0	4.0	4.5	0.3	6.9
UGT2B7	0.6	3.4	3.4	1.9	4.4
SULT1A1	4.5	1.8	2.2	0.9	2.7
GSTP1	0.0	3.8	3.7	7.5	7.3
MDR1	1.9	1.5	1.2	0.0	1.4
BSEP	0.0	0.4	2.4	0.4	2.5
MRP2	5.5	5.2	4.8	3.4	4.6
OATP1B1	0.0	2.4	3.9	0.0	3.4
NTCP	0.1	2.8	3.0	0.2	4.1
OAT2	0.8	2.3	5.9	0.1	5.6

All values in the table are presented as log<sub>2</sub>-transformed TPM values (log<sub>2</sub>[TPM + 1])

### Results

- 肝スフェロイドはオルガノイドよりも高いCYP3A4活性、ALB産生を示した
- 肝スフェロイド及びLiver Chipはプライマリーと同程度の薬物代謝酵素の遺伝子発現レベルが認められた

# Summary: Liver CIVMs

	HepG2	Hepatocyte	Spheroids	Organoids	Liver Chip
					
Comp X IC50	339 $\mu$ M	361 $\mu$ M	190 $\mu$ M	188 $\mu$ M	57 $\mu$ M
Diclofenac IC50	399 $\mu$ M	414 $\mu$ M	120 $\mu$ M	294 $\mu$ M	No data
Function (CYP3A4, ALB)	Poor (1, 1)	High (1110, 113)	High (1124, 81)	Low (8, 5)	No data
Expression of DMEs	Poor	High	High	Low	High
<b>Pros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・培養が容易</li> <li>・低コスト</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・培養が容易</li> <li>・肝機能がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スループット高い</li> <li>・複数細胞で構成</li> <li>・肝機能がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・社内で作製可能</li> <li>・複数細胞で構成</li> <li>・最適化可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期培養可能</li> <li>・複数細胞で構成</li> <li>・ISTANDとして採択</li> </ul>

- ・ SIVMsではLow risk判定となる化合物について、MPSでは低濃度から障害性が検出できた
- ・ 肝機能の指標となる薬物代謝酵素活性や遺伝子発現レベルなど、各モデルで特徴が認められた

## 肝毒性評価

- 社内化合物評価への活用に向けた各CIVMの比較

## 消化管毒性評価

- 種差が認められた社内化合物を用いた検証

# Basic information: Intestinal toxicity assessment

背景1: サルではマウスよりも強い消化管毒性が認められた

Compound Y	Mouse	Monkey
28日 反復試験		
GI TOX	300 mg/kg	10 mg/kg
Cmax	89 μM	2 μM

背景2: 従来の方法では消化管毒性評価が難しい

- プライマリー細胞：培養が困難
- Caco-2細胞：ヒト正常細胞と機能が異なる

背景3: ヒト消化管オルガノイドの有用性が報告されている

Toxicol In Vitro. 2020:104928

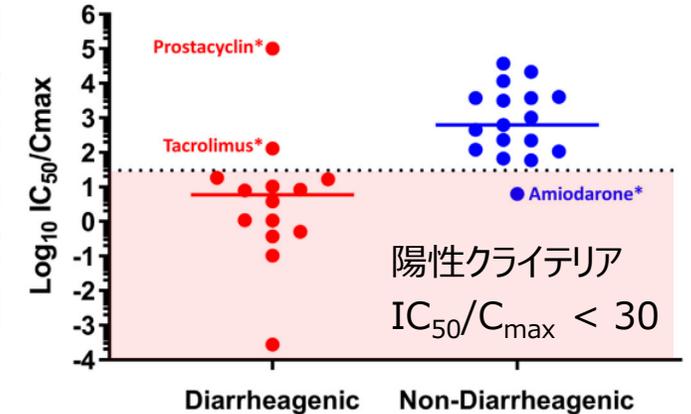
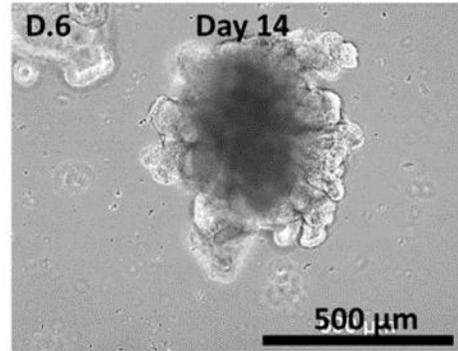


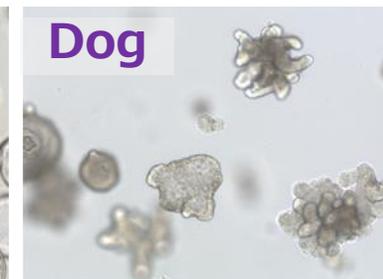
Fig. 3. Normalized  $IC_{50}/C_{max}$  ratios for the response of the 31 drug reference set in the enteroid viability assay. Data represent the mean  $IC_{50}/C_{max}$  ratio for each of the 31 drugs in the reference set, which were classified as either diarrhegenic or non-diarrhegenic based on clinical diarrhea incidence from Table 2. The  $IC_{50}$  values for each drug were determined by curve fitting as depicted in Fig. 2. The  $IC_{50}/C_{max}$  values for each drug are provided in Table 2. The dotted line represents a cutoff of  $IC_{50}/C_{max} < 30$  to define 'assay positives' in the enteroid viability assay. The asterisk (\*) denotes drugs that were similarly identified as either false positives or false negatives in the *in vitro* gut barrier model (Peters et al., 2019).

Results of 31 compounds

Specificity (TNR) : 91%

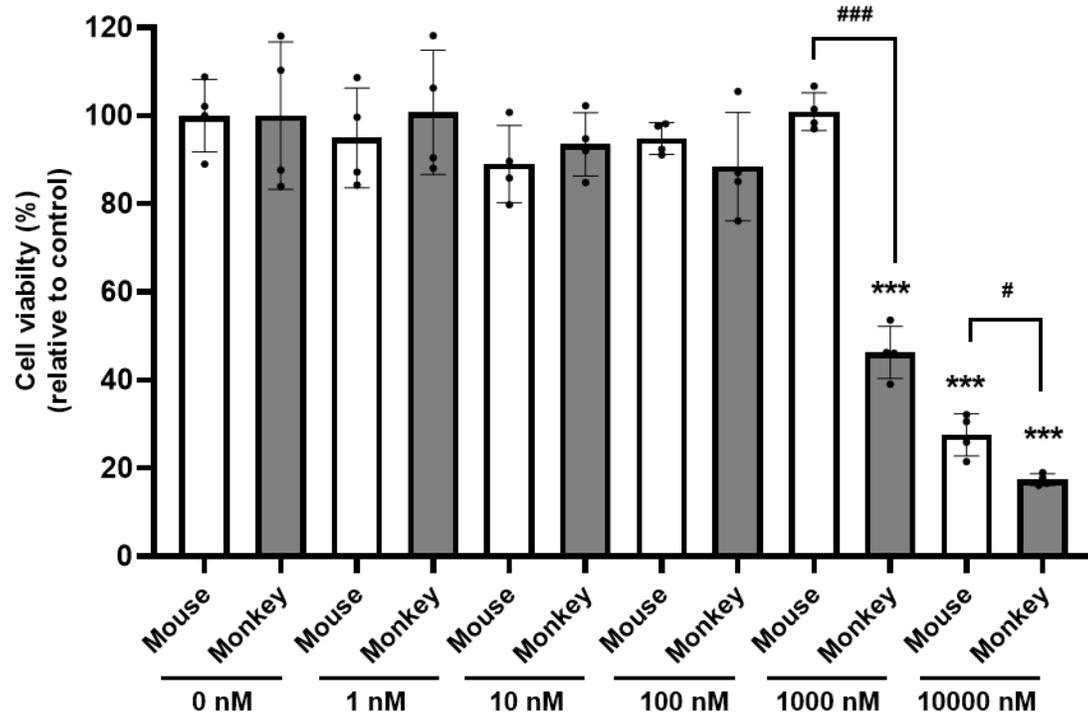
Sensitivity (TPR) : 89%

ヒトに対する安全性が不明な社内化合物について  
非臨床データからvitro-vivoの予測性を検証するため  
マウス、イヌ、及びサルから消化管オルガノイドを作成した



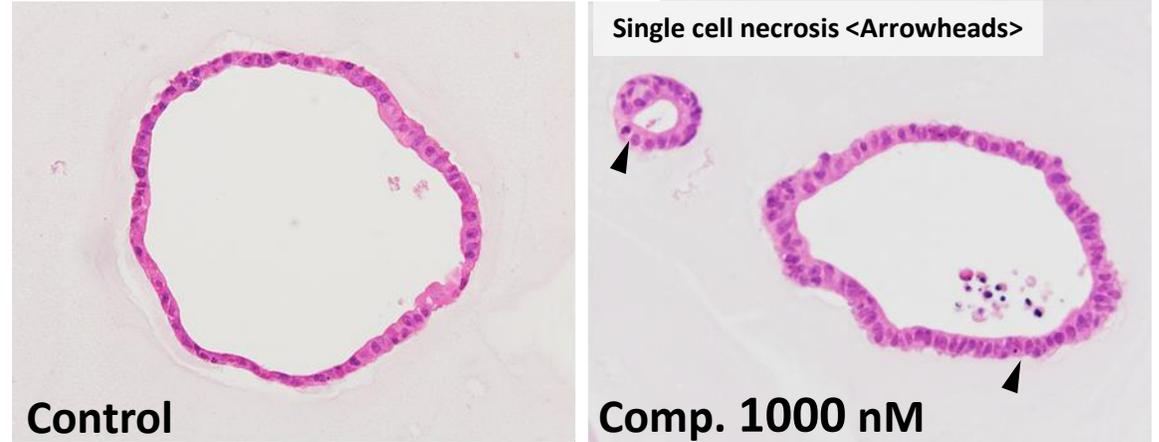
# Result: Cytotoxicity of Compound Y

## WST assay



Each column and bar represent the mean and standard deviation (n = 4). \*\*\**P* < 0.001: Significantly different from the concurrent vehicle control group (Dunnett's test). #*P* < 0.05 and ###*P* < 0.001: Significantly different between mouse and monkey organoids in the same concentration (Student's *t* test with Bonferroni correction).

## HE staining (monkey)



## IC50 calculation

	Mouse	Monkey
IC50 (in vitro)	8,472 nM	963 nM
GI tox Cmax (in vivo)	88,800 nM	1,660 nM

## Results

- ・サルオルガノイドはマウスオルガノイドよりも低濃度から障害性が認められた
- ・オルガノイドを用いた評価により、in vivoの毒性種差を補足できる可能性が示唆された

# Result: Transcriptome analysis and IHC

## Microarray (@1000 nM)



0.0	-2.8	LGR5
0.0	-10.7	AQP5
0.0	-69.4	MMP7
0.0	-10.2	SERPINA1
6.6	0.0	Reg3g
3.4	0.0	Defa23
0.0	3.9	ZG16
0.0	-2.6	MUC2
6.3	0.0	Clca3b
0.0	37.8	SI
2.3	25.5	ANPEP
0.0	25.3	ALDOB
0.0	7.5	MAOA
0.0	5.6	SLC26A3
0.0	2.7	VIL1
0.0	2.7	FABP2
-3.0	0.0	Slc2a2
-4.8	0.0	Apoc2

Stem cell

Paneth cell

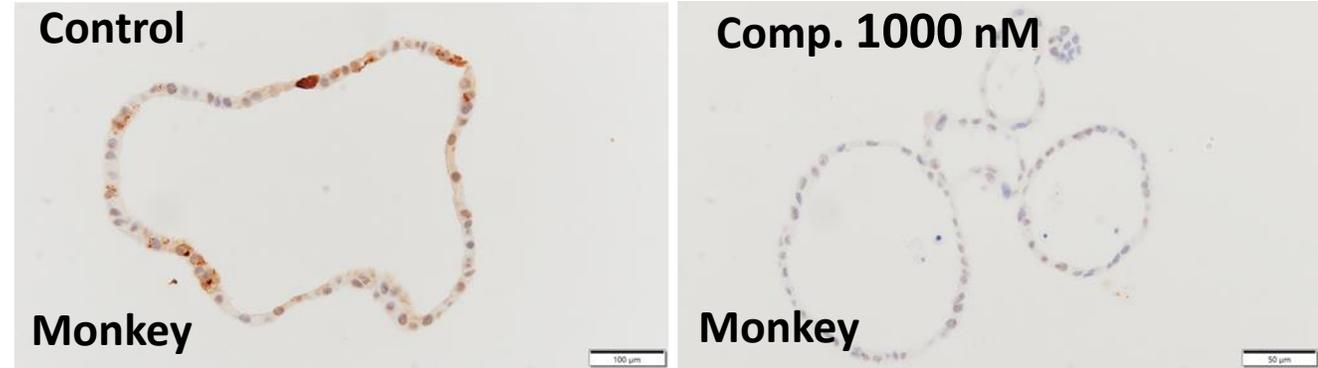
Goblet cell

Enterocyte

LGR5: leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5  
 AQP5: aquaporin 5  
 MMP-7: matrix metalloproteinase 7  
 Reg3g: regenerating family member 3 gamma  
 Defa23: defensin, alpha 23  
 ZG16: zymogen granule protein 16  
 MUC2: mucin 2  
 Clca3b: chloride channel accessory 3B  
 SI: sucrase-isomaltase  
 ANPEP: alanyl aminopeptidase, membrane  
 ALDOB: aldolase, fructose-bisphosphate B  
 MAOA: monoamine oxidase A  
 SLC26A3: solute carrier family 26 member 3  
 VIL1: villin 1  
 FABP2: fatty acid binding protein 2  
 Slc2a2: solute carrier family 2 member 2  
 Apoc2: apolipoprotein C2

Expression of cell type-specific marker genes that were altered in mouse or monkey intestinal organoids exposed to **Compound Y at 1000 nM** are shown in the Heatmap. The value in each column represents the fold change relative to that in the concurrent control group.

## IHC (MMP-7)



### Results

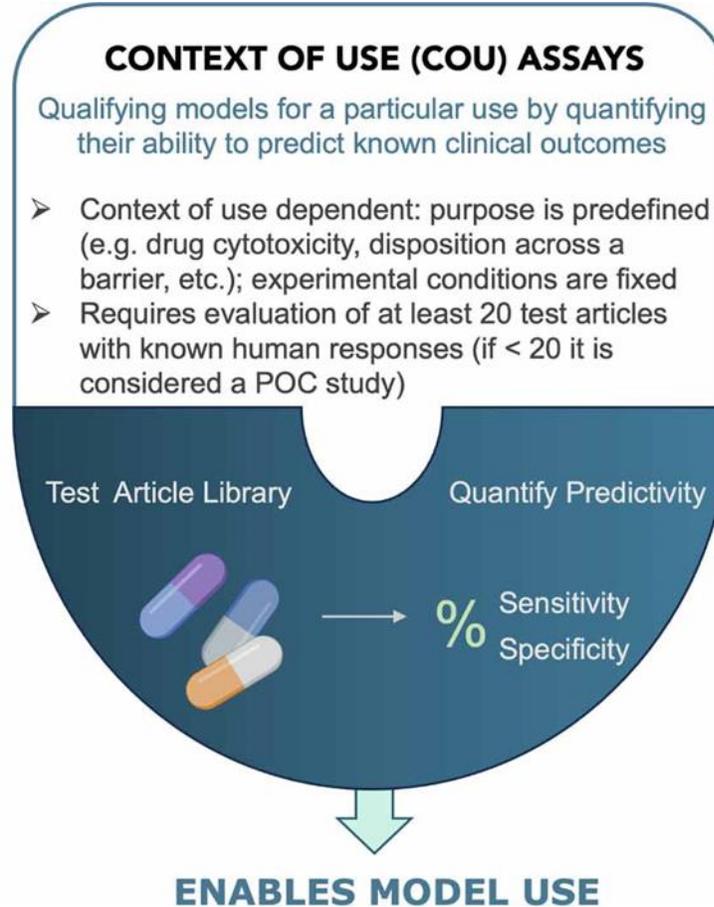
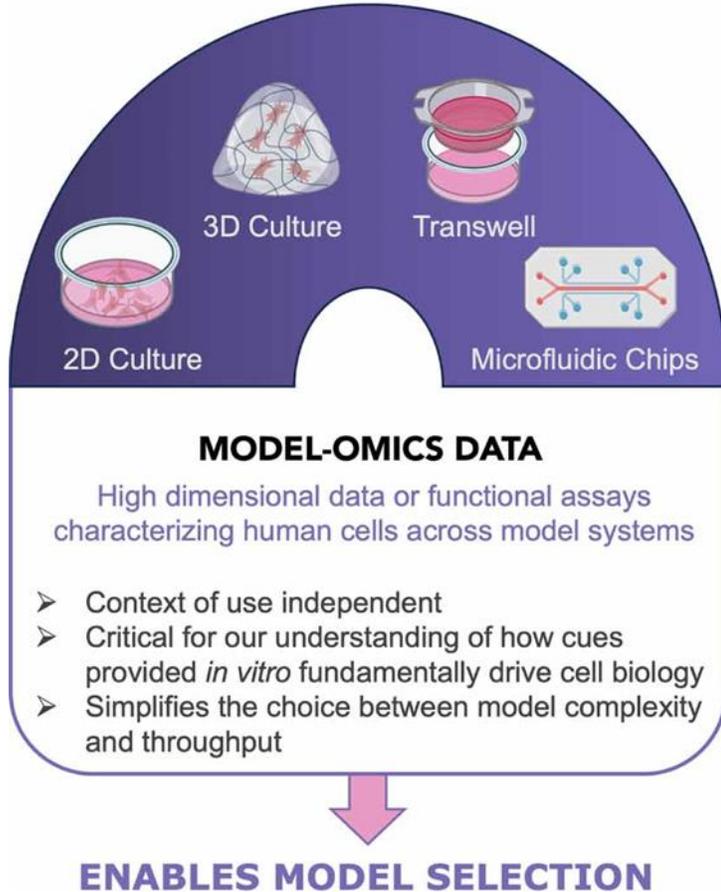
- サル消化管オルガノイドでは幹細胞及びパネート細胞のマーカー遺伝子の発現低下が認められた
- IHCの結果からMMP7陽性細胞の減少が確認された

### Discussion

パネート細胞は幹細胞の維持に重要な役割を担っていることから、化合物Yの消化管毒性はパネート細胞に対する影響が寄与していると考えられた

# Future strategy of MPS

Goal : 適切なモデルを選択し、適切なDecisionを出来るようにする



## 今後の取り組み

### ① 代表的なモデルの特性評価

- Omicsデータの取得
- 各モデルの機能の把握
- 複数化合物のデータ取得
- 既存モデルとの比較

### ② 評価系の拡充

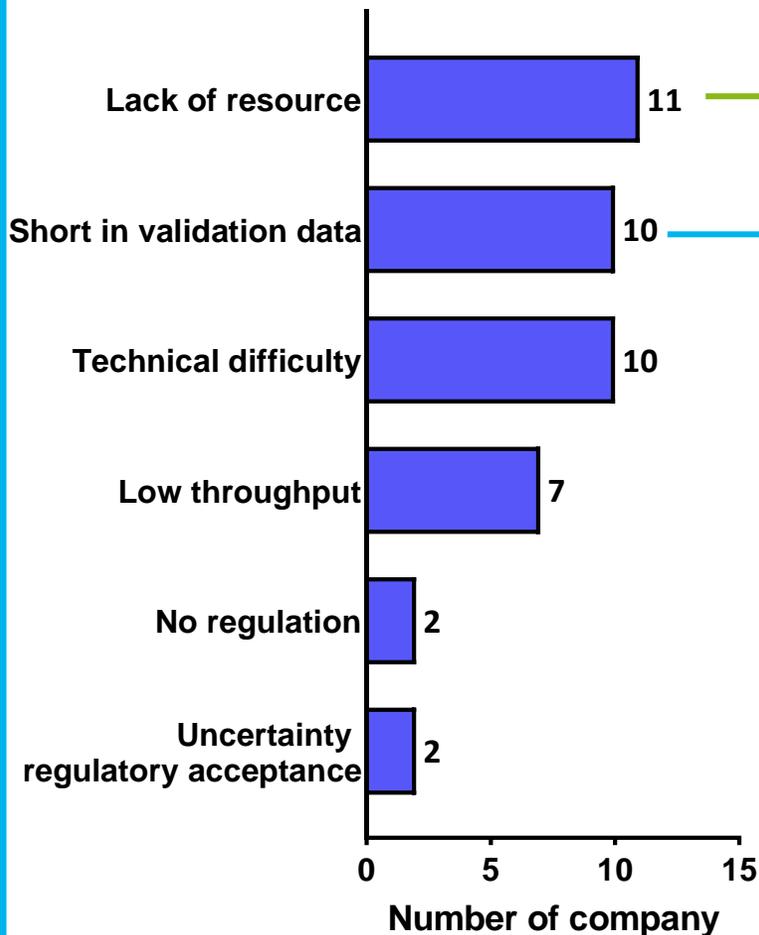
- 新しいモデルの評価
- 免疫細胞との共培養

## 課題

- 必要なバリデーションのレベル
- 新規化合物の予測性
- リソースが必要

# Summary: 社内事例をふまえたアンケート結果振り返り

## MPS活用における障壁



## 今後の取り組み

### ① モデルの特性評価

- Omicsデータの取得
- 各モデルの機能の把握
- 複数化合物のデータ取得
- 既存モデルとの比較

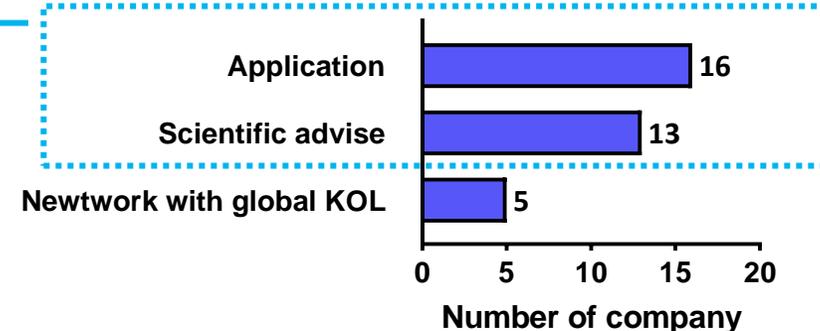
### ② 評価系の拡充

- 新しいモデルの評価
- 免疫細胞との共培養

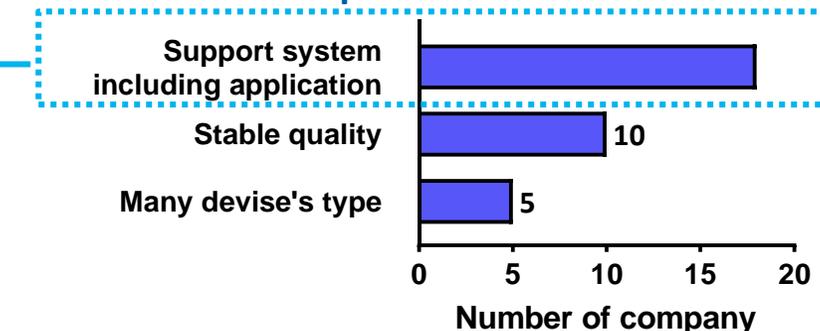
## 課題

- 必要なバリデーションのレベル
- 新規化合物の予測性
- リソースが必要

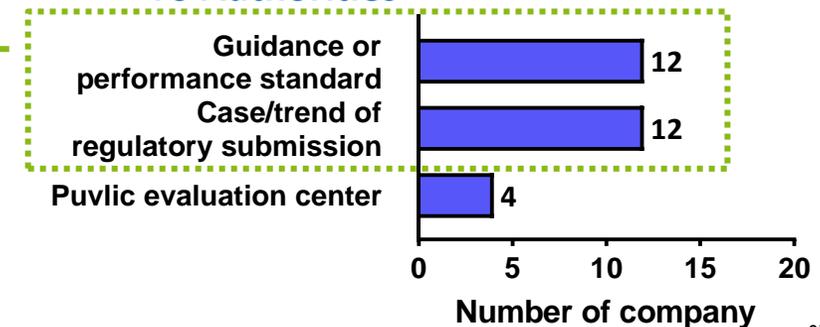
## To Academia



## To Developer



## To Authorities



# Acknowledgements

本研究にご協力、ご支援、ご尽力いただきました全ての皆様に、深く感謝申し上げます。

- CSAHi-MPSチームの皆様
- 和光純薬工業株式会社
- BioRender (The illustration is created with BioRender.com)
- 第一三共株式会社 安全性研究所メンバー