

# CROにおける MPS (Microphysiological Systems) の活用について

株式会社新日本科学 安全性研究所

諏訪 喜昭



01

**背景**

02

**MPSを取り巻く現状**

03

**新日本科学における取組み**

## 医薬品モダリティの変化



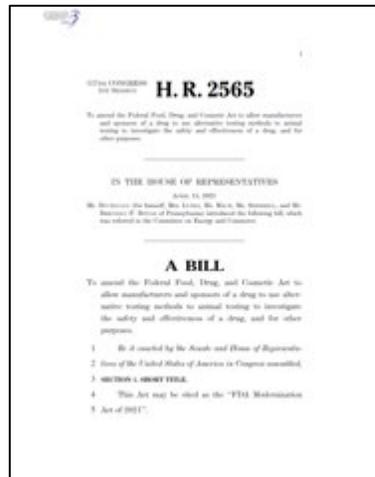
## 3Rs



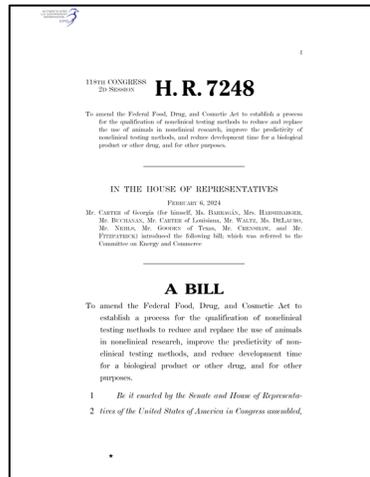
The 3Rs Collaborative (<https://3rc.org/>)

ACS Medicinal Chemistry Letters  
2020, 11(3); 228-231

## FDA近代化法 2.0/3.0



<https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/2565>



<https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/7248/text>



Science 2023,  
379(6628); 127-128

- 医薬品モダリティの多様化
- 2022年末：FDA近代化法 2.0が発出
- 2024年2月：FDA近代化法 3.0が米国下院に提出



## Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

### Executive Summary

This roadmap outlines a strategic, stepwise approach to preclinical safety studies with scientifically validated new approaches, including computational modeling, and advanced *in vitro* and *in vivo* through ICCVAM, FDA can accelerate the validation of new approaches while improving predictive accuracy while reducing animal use and streamlining drug development and ensuring safety. FDA is a global leader in modern regulatory science and

### Background

There is growing scientific recognition that animal models are not always predictive of human disease.<sup>1</sup> Over 90% of drugs that appear safe and effective in humans predominantly due to safety and/or efficacy concerns in humans (4). Some medications may have never passed animal testing (5). Convulsions have been lethal in human trials (5). The use of animals and other animal species.

Due to the limitations of animal testing as well as an increased focus within the scientific community on *in vitro* human-based systems, *in silico* modeling, and the evaluation of immunogenicity, toxicity, and pharmacokinetics, the predictive relevance of preclinical drug testing is being questioned. The enormous cost saving potential (6).

Recent legislative changes have signaled Congress. In late 2022, Congress passed the FDA Modernization Act 2.0, which includes animal alternatives (cell-based assays, computational modeling, and “remove[d] a requirement to use [BLA] (7). This landmark policy empowered FDA to evaluate the predictive relevance of preclinical drug testing and the use of scientifically validated NAMs.<sup>3</sup>

Public sentiment is also supportive of this transition. Both Democratic and Republican-identifying adults favor the use of more modern methods.<sup>4</sup> Together, scientific advances and public support chart a roadmap to reduce animal testing.

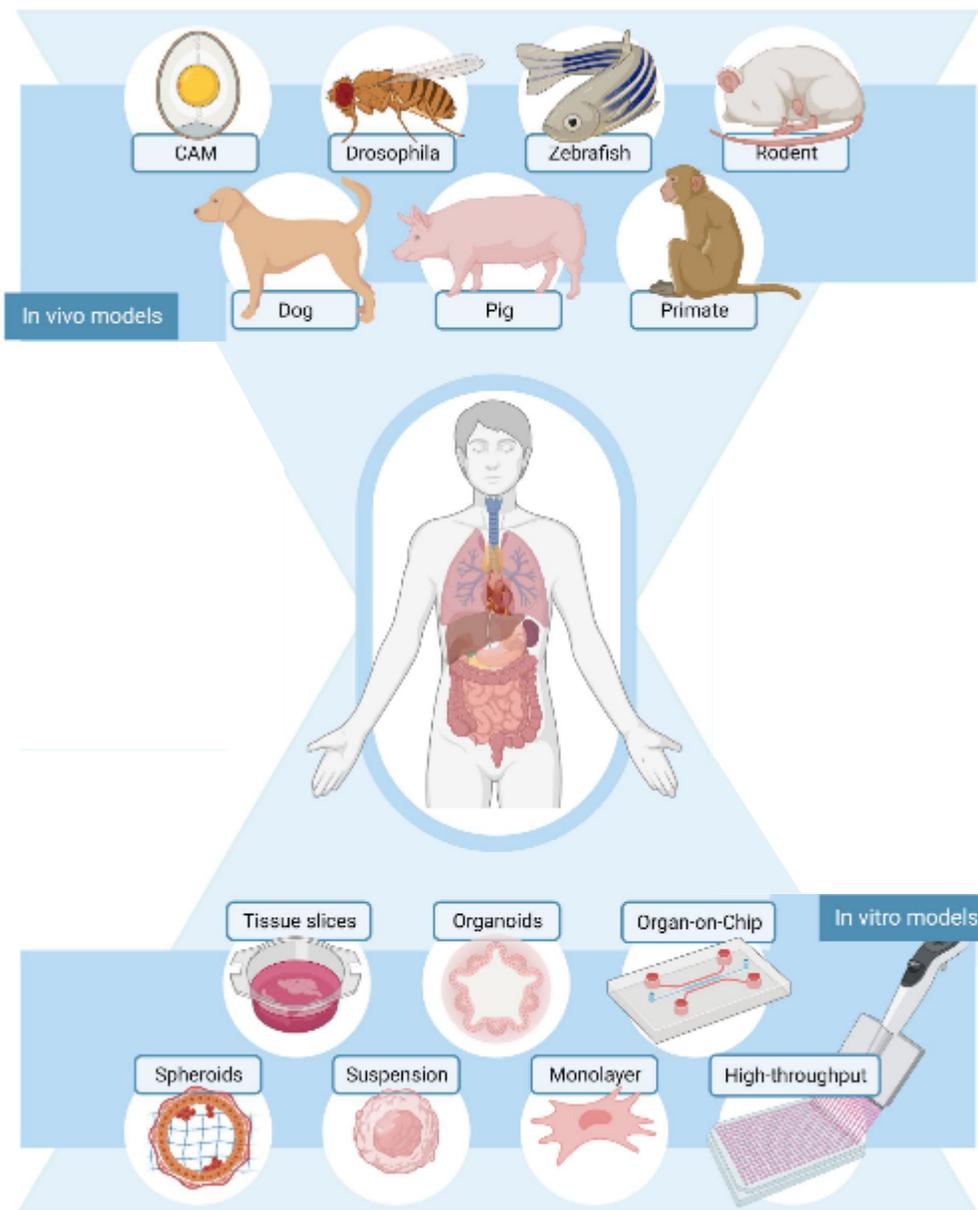
<sup>1</sup> [https://www.acfd.od.nih.gov/documents/presentations/H.R.2565-117thCongress\(2021-2022\):FDAModernizationAct2.0](https://www.acfd.od.nih.gov/documents/presentations/H.R.2565-117thCongress(2021-2022):FDAModernizationAct2.0)  
<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/media/182478/download#:~:text=to%20use>  
<sup>3</sup> <https://pccm.widen.net/s/qzfxth7bw/animal-testing-st>

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

The screenshot shows the NIH News Release page for the announcement dated Tuesday, April 29, 2025. The headline is "NIH to prioritize human-based research technologies" with a sub-headline "New initiative aims to reduce use of animals in NIH-funded research." The main text states that NIH is adopting a new initiative to expand innovative, human-based science while reducing animal use in research. It mentions that this aligns with the U.S. Food and Drug Administration's (FDA) recent initiative to reduce testing in animals. A key quote from NIH Director Dr. Jay Bhattacharya is: "By integrating advances in data science and technology with our growing understanding of human biology, we can fundamentally reimagine the way research is conducted—from clinical development to real-world application. This human-based approach will accelerate innovation, improve healthcare outcomes, and deliver life-changing treatments. It marks a critical leap forward for science, public trust, and patient care." The text also notes that some research has been inconclusive on translating animal models to human diseases, such as Alzheimer's and cancer. A bulleted list of technologies includes organoids, tissue chips, *in vitro* systems, computational models, and real-world data. The page also features a sidebar with contact information for the NIH Office of Communications and Public Liaison and options to connect via RSS or email.

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-prioritize-human-based-research-technologies>

- 医薬品モダリティの多様化
- 2022年末：FDA近代化法 2.0が発出
- 2024年2月：FDA近代化法 3.0が米国下院に提出
- 2025年4月：FDA 及び NIH から声明が発出
- 社会情勢の変化、科学技術の発展と相まってNAMs の開発、実用化が進んでいる
- NAMs のひとつである MPS への関心が高まっている



## in vivo モデル

- 全身での反応を評価することができる
- 次世代への影響を評価することができる
  
- 遺伝的なバックグラウンドを考慮する必要がある
- ヒトとの動物種差を考慮する必要がある  
⇒ 臨床試験・市販後の毒性発現に繋がる

## in vitro モデル

- ヒト由来の細胞を用いた評価を行うことができる
- 評価系としてコントロールが行い易い
  
- 生体内の複雑な環境を再現することが難しい
- 細胞の由来についての考慮が必要  
(人種、性別、正常/病態、増殖性、採取・構築条件 等々)

**動物 → ヒト への外挿性を高める必要がある**



01

背景

02

**MPSを取り巻く現状**

✓ MPSへの期待、現状、課題（海外・国内）

03

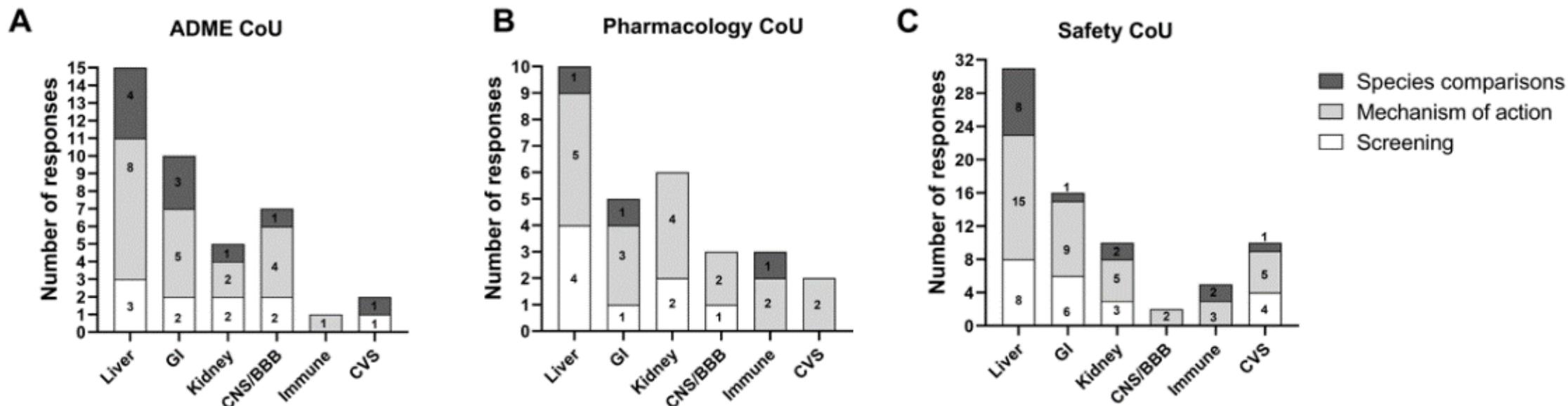
新日本科学における取組み

## The Current Status and Use of Microphysiological Systems by the Pharmaceutical Industry: The International Consortium for Innovation and Quality Microphysiological Systems Affiliate Survey and Commentary

Thomas K. Baker, Terry R. Van Vleet, Prathap Kumar Mahalingaiah, Taraka Sai Pavan Grandhi, Raymond Evers, Jason Ekert, James R. Gosset, Silvi A. Chacko, and Anna K. Kopec

Drug Metabolism and Disposition March 2024, 52 (3) 198-209; DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.123.001510>

### A) ADME, B) 薬理 and C) 安全性領域における対象臓器とCoU (Context of Use)

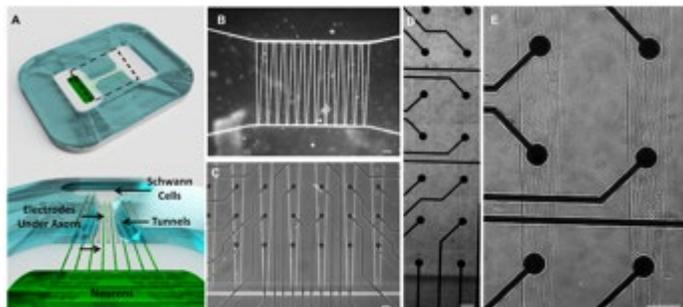


\* サーベイ期間: 2020. 11 ~ 2021. 2

Servicer/Developer型	Manufacturer/Supplier型
<ul style="list-style-type: none"> <li>アカデミア発ベンチャーが多い</li> <li>MPSデバイス開発、培養方法、評価系の開発を行っている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>デバイスメーカーが多い</li> <li>MPSデバイス、流路系、周辺装置（ポンプ等）の開発・販売を行っている</li> </ul>

- Servicer/Developer型企业において、評価系開発サポート、受託測定サービス等のサービスを展開している会社も見られる
- MPSを用いて得られた結果をIND申請の補足資料として用いた例も出始めている

## Case 1 : 慢性炎症性脱髄性多発神経炎



RESEARCH ARTICLE

ADVANCED  
THERAPEUTICS  
www.advtherap.com

### Classical Complement Pathway Inhibition in a “Human-On-A-Chip” Model of Autoimmune Demyelinating Neuropathies

John W. Rumsey, Case Lorange, Max Jackson, Trevor Sasserath, Christopher W. McAleer, Christopher J. Long, Arindom Goswami, Melissa A. Russo, Shruti M. Raja, Karissa L. Gable, Doug Emmett, Lisa D. Hobson-Webb, Manisha Chopra, James F. Howard Jr., Jeffrey T. Guptill, Michael J. Storek, Miguel Alonso-Alonso, Nazem Atassi, Sandip Panicker, Graham Parry, Timothy Hammond, and James J. Hickman\*

自己免疫による末梢神経モデルを用いて、TNT005（補体経路阻害するモノクローナル抗体）による薬効データを示し、IND申請の補足資料として利用

## Case 2 : 変形性関節症

Efficacy assessment of novel anti-OA therapeutic drug candidates within an advanced mechanically active osteoarthritis-on-chip model

[MPS World Summit 2023]



[<https://www.biomimx.com/>]

関節モデルを用いて、SYN321（ヒアルロン酸 + ジクロフェナクの局所徐放製剤）の薬効メカニズム（サイトカイン抑制作用）を解析し、IND申請の補足資料として利用

## Case 3 : (詳細不明)

### MIMETAS Contributes with Human Organ-on-Chip Data to IND Application by argenx

Leiden, July 11, 2024 – MIMETAS, a global leader in organ-on-chip-based disease models for drug discovery and development, announce an Investigational New Drug (IND) filing by argenx, supported by data from MIMETAS.

The preclinical collaboration focused on investigating the effects of a novel candidate in a human *in vitro* disease assay in MIMETAS' OrganoPlate platform. Its results contributed to an IND application by argenx, representing an important milestone for both companies. The research seamlessly aligns with the goals set forth by the 2022 FDA Modernization Act 2.0, emphasizing the use of *in vitro* models to investigate the safety and effectiveness of drugs.

“By embracing advanced human *in vitro* models over traditional methods like 2D cell culture and animal models, we can bridge a critical gap towards advancing new therapies.” states MIMETAS CEO Jos Joore, “This project exemplifies our unwavering dedication to advancing new therapies and improving patient outcomes in collaboration with such outstanding partners as argenx.”



[<https://www.mimetas.com/en/news/819/mimetas-contributes-with-human-organ-on-chip-data-to-ind-application-by-argenx.html>]

# MPSの活用に関する現状（国内）：AMED事業

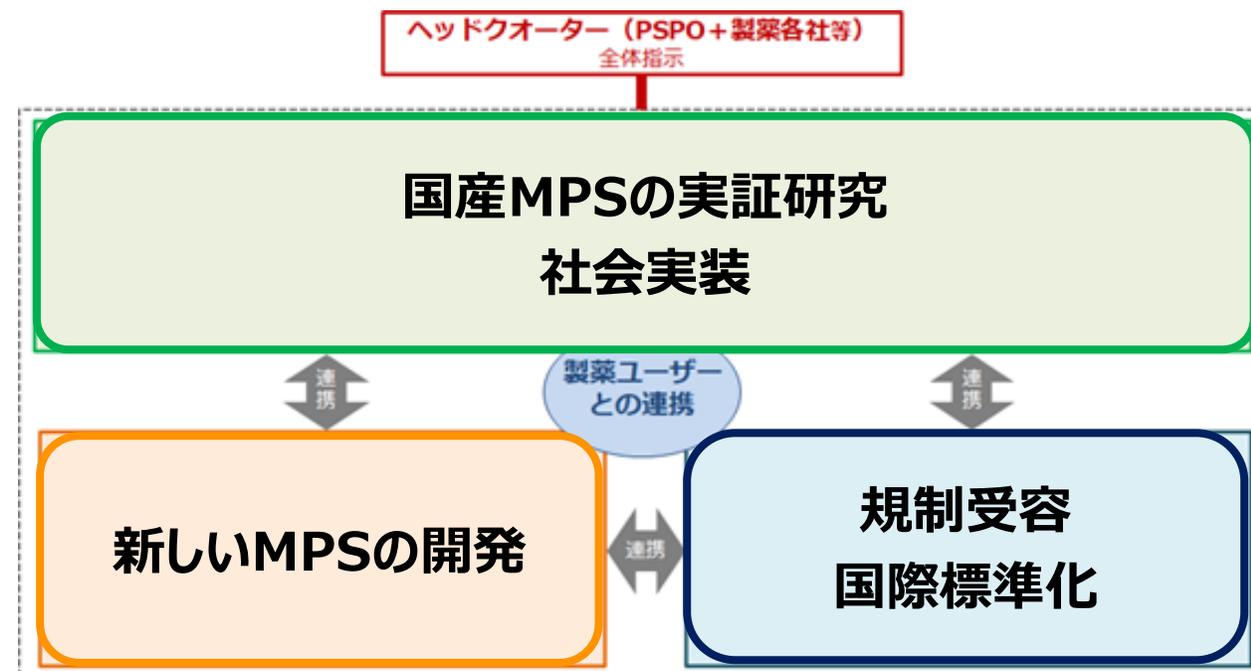
## AMED-MPS事業（2017.4～2022.3）

名称	設計／製造		特徴
MS-Plate (松永デバイス)		名市大・松永研/ 伸晃化学	2臓器連関
Fluid3D-X (木村デバイス)		東海大・木村研/ 東京応化工業	膜上／膜下培養 透過性モデル
PD-MPS		産総研/ 住友ベークライト、島津製 作所、SCREENホール ディングス	2臓器連関 インサート導入により組み 合わせ変更可能
Bio-Stir (酒井-木村デバイス)		東京大学・酒井研、東海 大学・木村研/ 住友ベークライト	多臓器連関可能 スターラー式ポンプ

<http://www.scetra.or.jp/business/>（一部改変）

**4種類のデバイスが開発され第二期事業へ継承**

## AMED-MPS2事業（2022.4～、進行中）



AMED (<https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/012.html>)

**国産MPSの社会実装を目指して進行中**

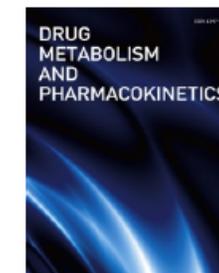


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Drug Metabolism and Pharmacokinetics

journal homepage: [www.journals.elsevier.com/drug-metabolism-and-pharmacokinetics](http://www.journals.elsevier.com/drug-metabolism-and-pharmacokinetics)



### Opportunities for microphysiological systems from the view of Japanese industries



Hitoshi Naraoka<sup>a,b,\*</sup>, Takuma Iguchi<sup>a,c</sup>, Kosuke Harada<sup>a,d</sup>, Toru Usui<sup>a,e</sup>, Yoshiaki Suwa<sup>a,f</sup>, Masamitsu Ando<sup>a,g</sup>, Takeshi Sakura<sup>a,h</sup>, Tomoki Ohkubo<sup>a,h</sup>

<sup>a</sup> Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells (CSAHi), MPS team, Japan

<sup>b</sup> Astellas Pharma Inc., 21 Miyukigaoka, Tsukuba, Ibaraki, 305-8585, Japan

<sup>c</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd., 1-16-13 Kita-Kasai, Edogawa-ku, Tokyo, 134-8630, Japan

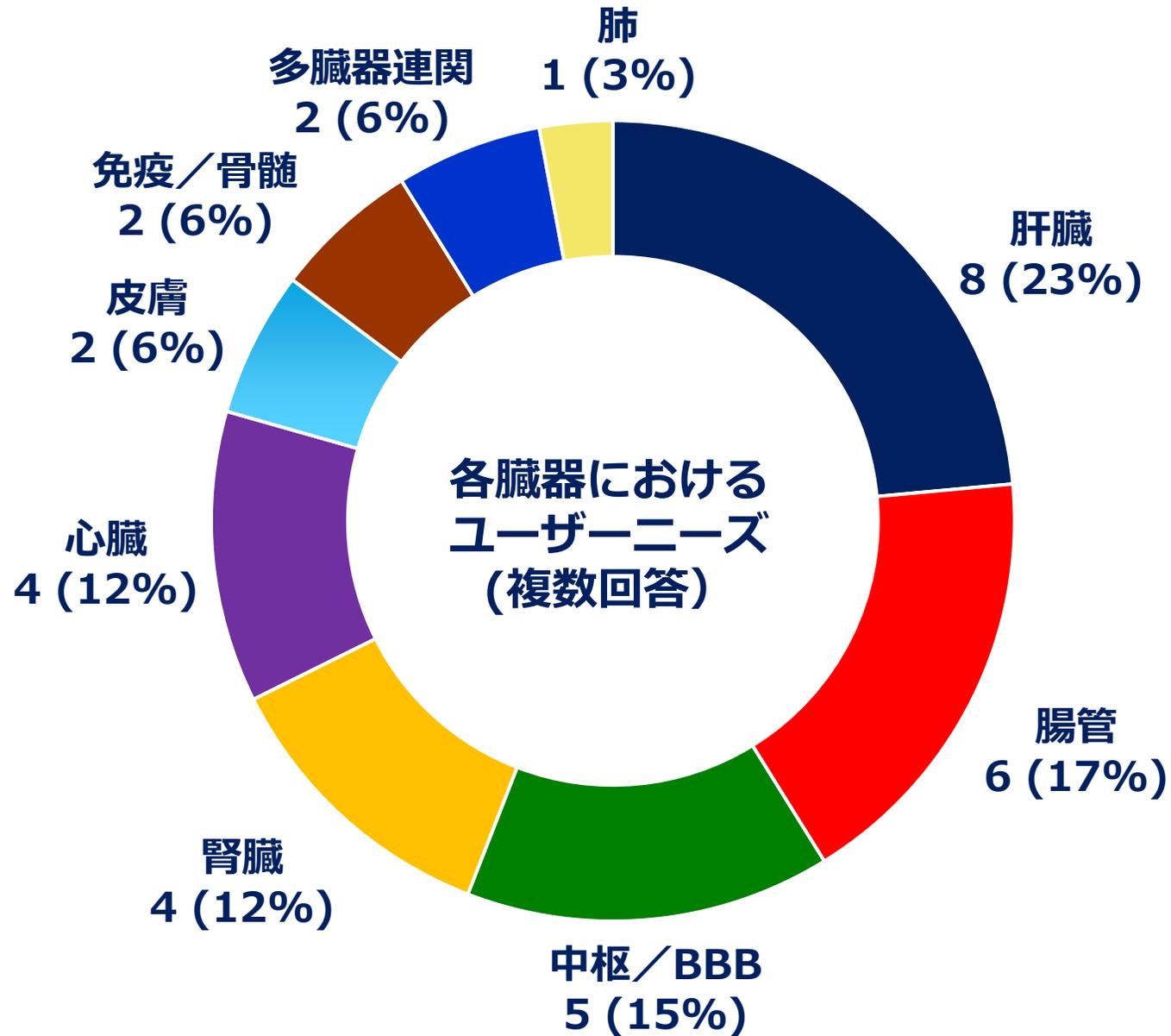
<sup>d</sup> Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251 8555, Japan

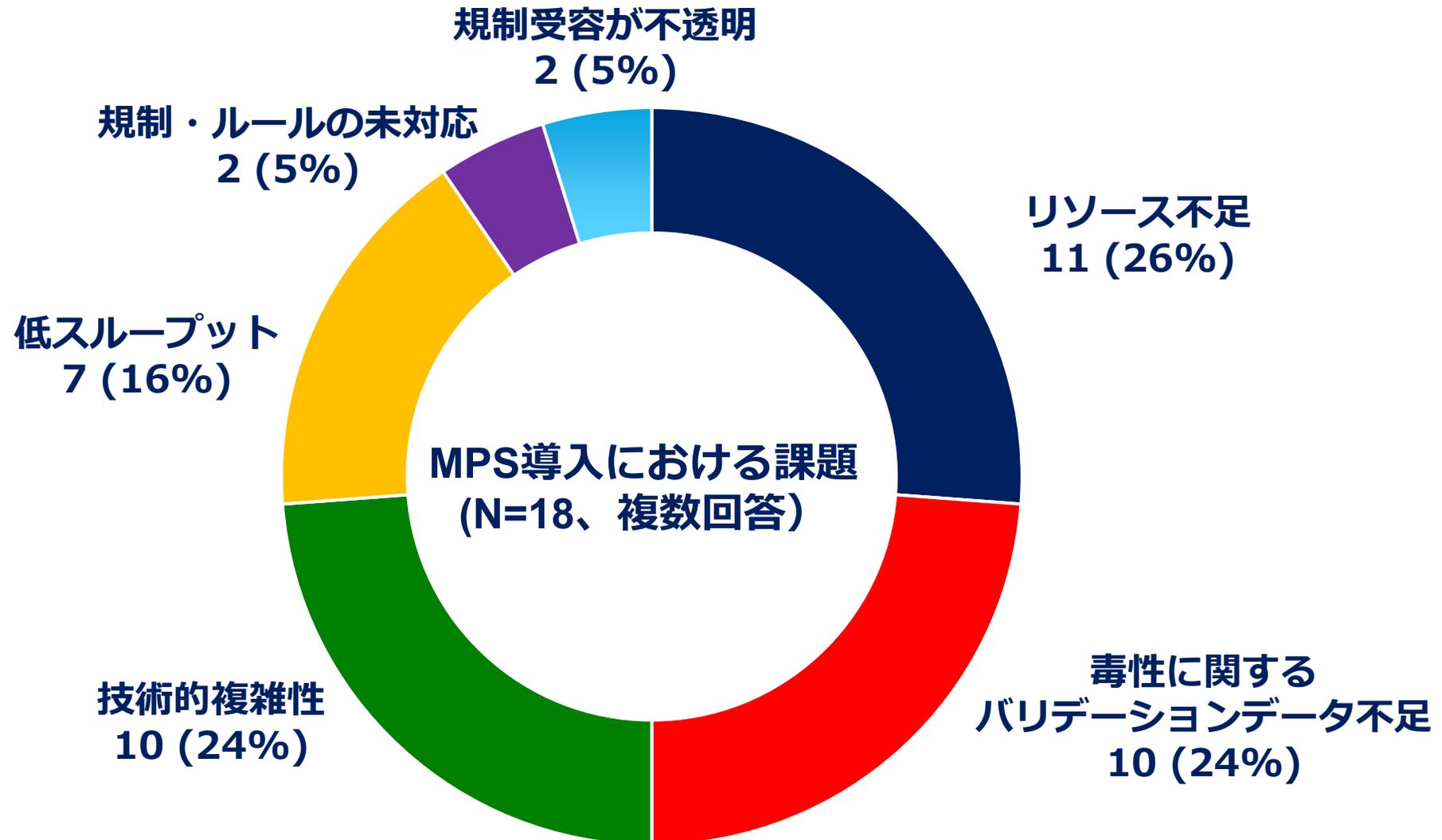
<sup>e</sup> Sumitomo Pharma Co., Ltd., 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka, 554-0022, Japan

<sup>f</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., 2438, Miyanoura, Kagoshima, 891-1394, Japan

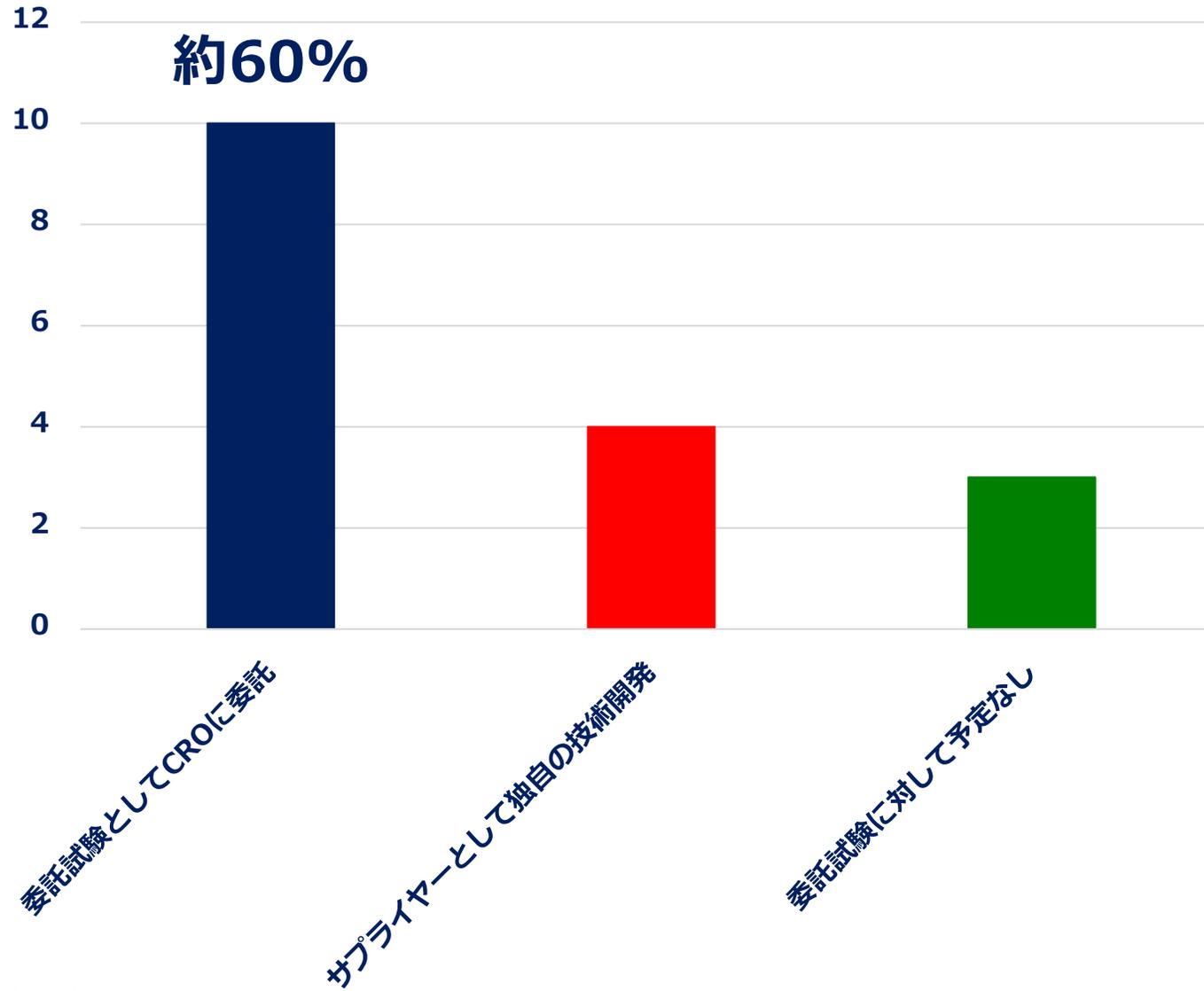
<sup>g</sup> Nikon Corporation, 1-5-20, Nishioi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140-8601, Japan

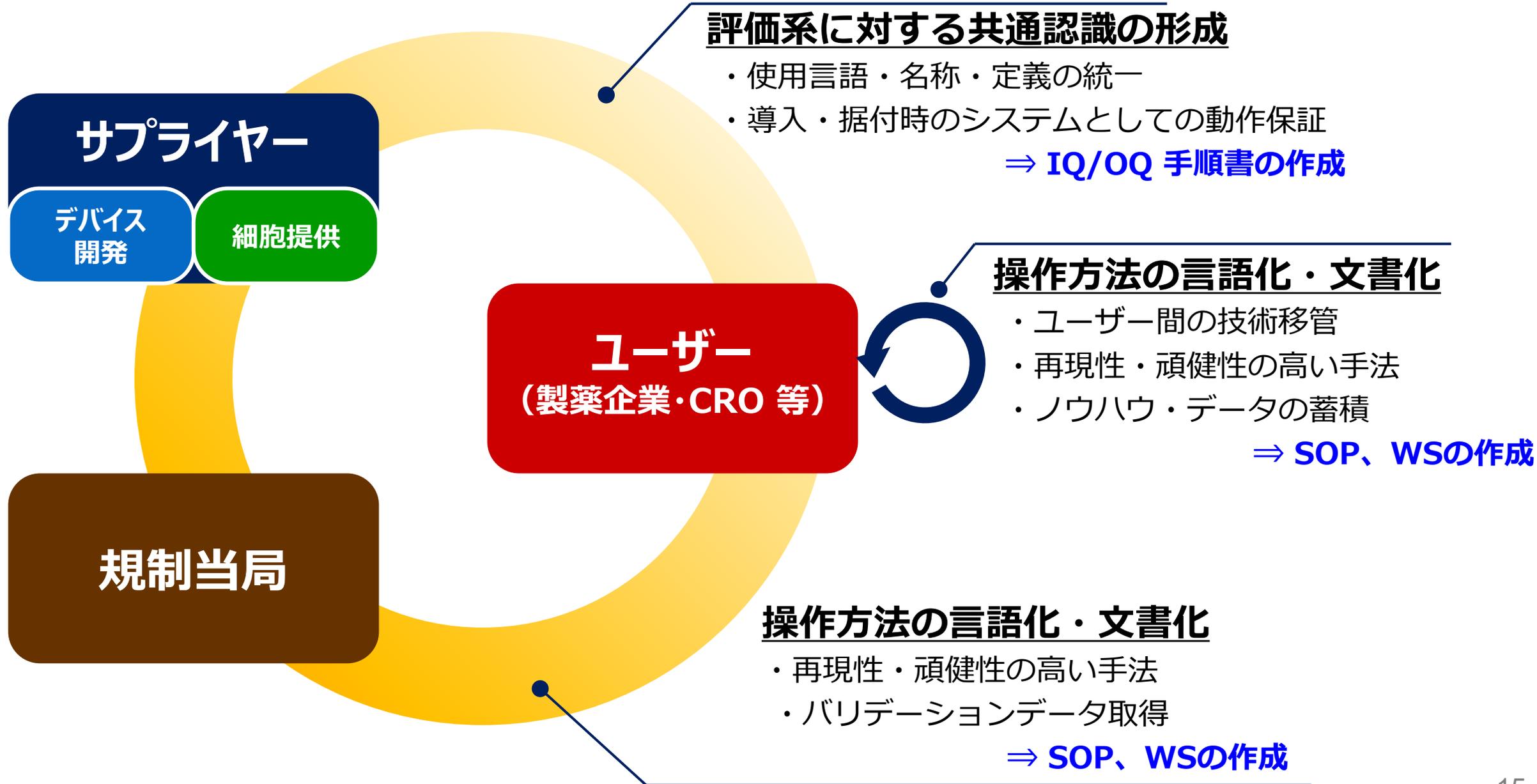
<sup>h</sup> Shimadzu Corporation, [3-9-4, Hikaridai, Seika-cho, Soraku-gun, Kyoto, Japan

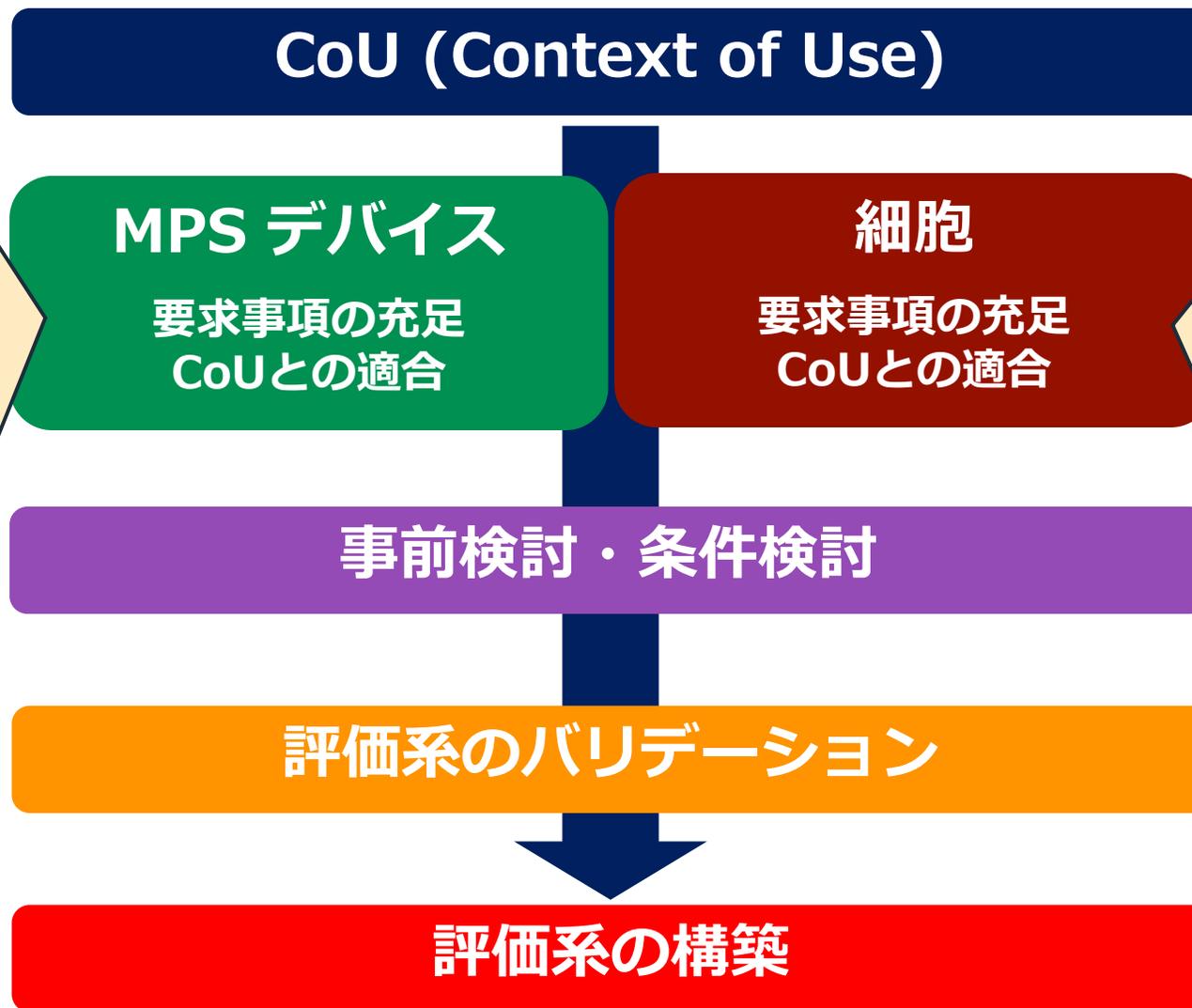




## CROサービスへの期待







## ・要求事項

- ・単培養/共培養
- ・スループット
- ・デバイスの材質

## ・頑健性

- ・再現性
- ・信頼性

## ・一般利用／商業利用

- ・購入の容易さ
- ・均一性・統一性
- ・使い勝手が良い
- ・継続的に購入できる
- ・ライセンス

## ・要求事項

- ・酵素活性
- ・トランスポーター
- ・免疫反応の再現

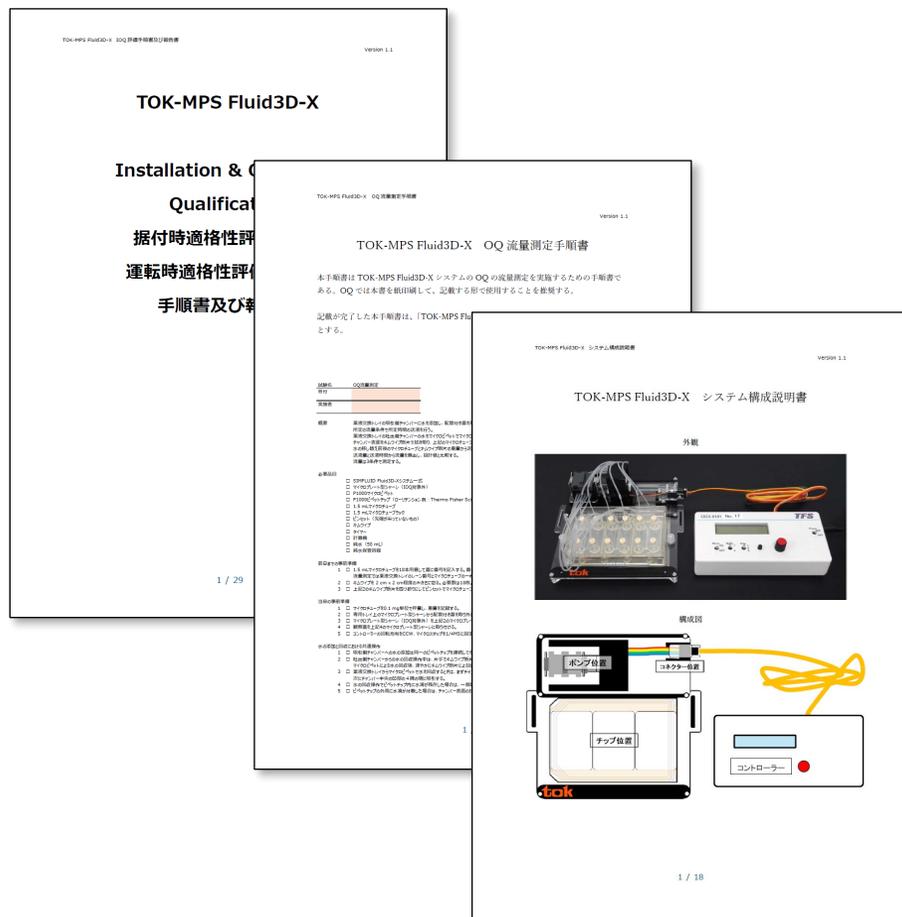
## ・頑健性

- ・再現性
- ・信頼性

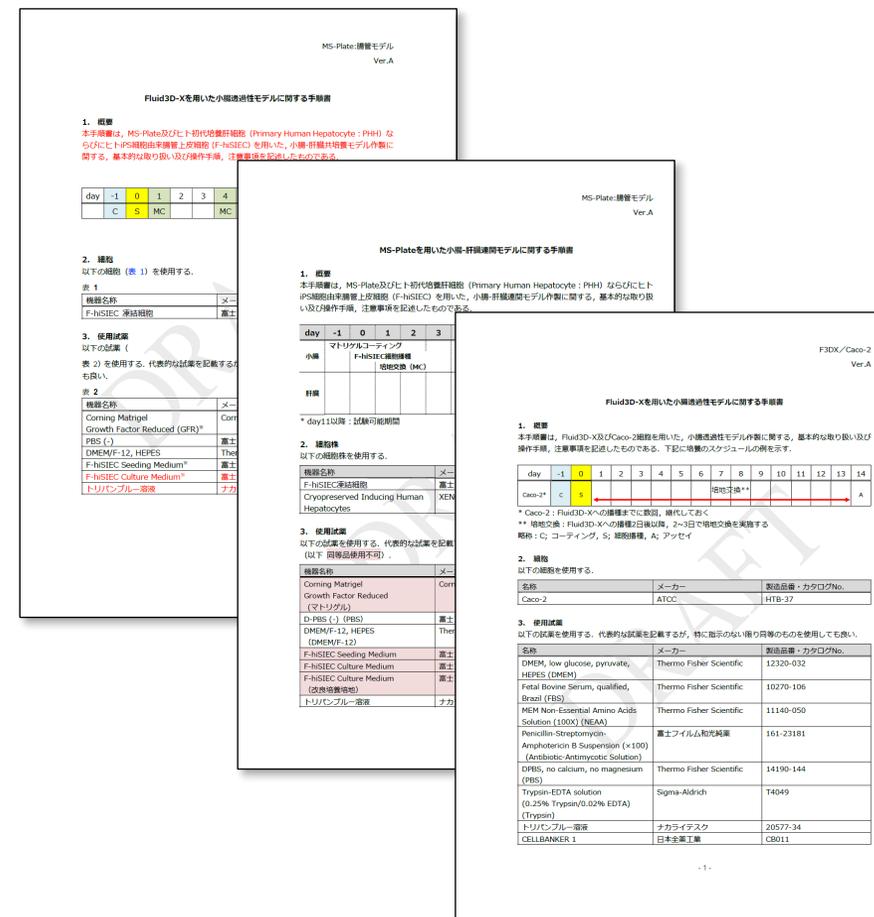
## ・一般利用／商業利用

- ・購入の容易さ
- ・均一性・統一性
- ・継続的に購入できる
- ・ライセンス

## IQ/OQ手順書



## SOP



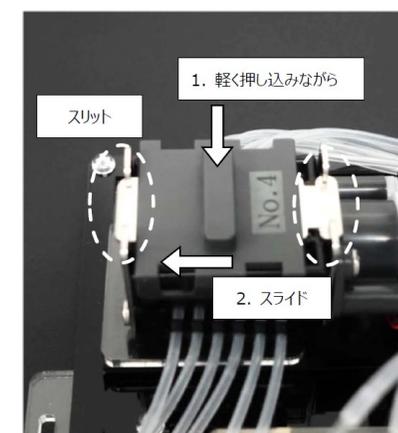
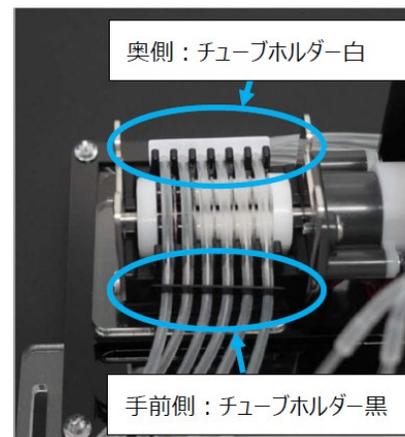
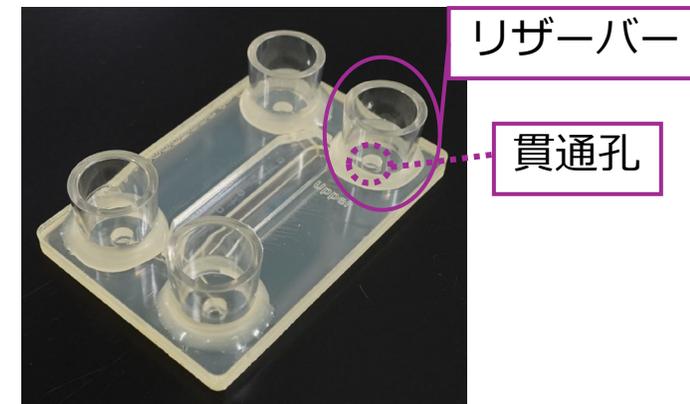
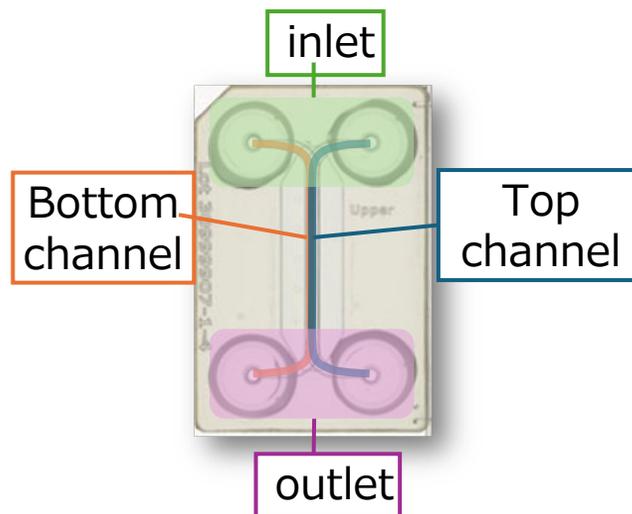
- \* IQ (Installation Qualification/据付時適格性確認)
- \* OQ (Operational Qualification/運転時適格性確認)
- \* SOP (Standard Operating Procedure/標準操作手順書)

- MPSを「システム」と捉えてIQ/OQを実施
- 実際に使用しながら改訂を繰り返すことで、再現性及び頑健性の高い評価系を作り上げていく

## 手順書作成時の注意点

- 使用する言語の定義付け
- 使用する言語の統一
- デバイスの各パーツの名称付け
- 具体的（定量的）な記載の使用
- クライテリアの設定
- 使用機器の指定
- 図や写真を挿入する
- 全体の流れが把握できる、簡易プロトコル

etc...





01

背景

02

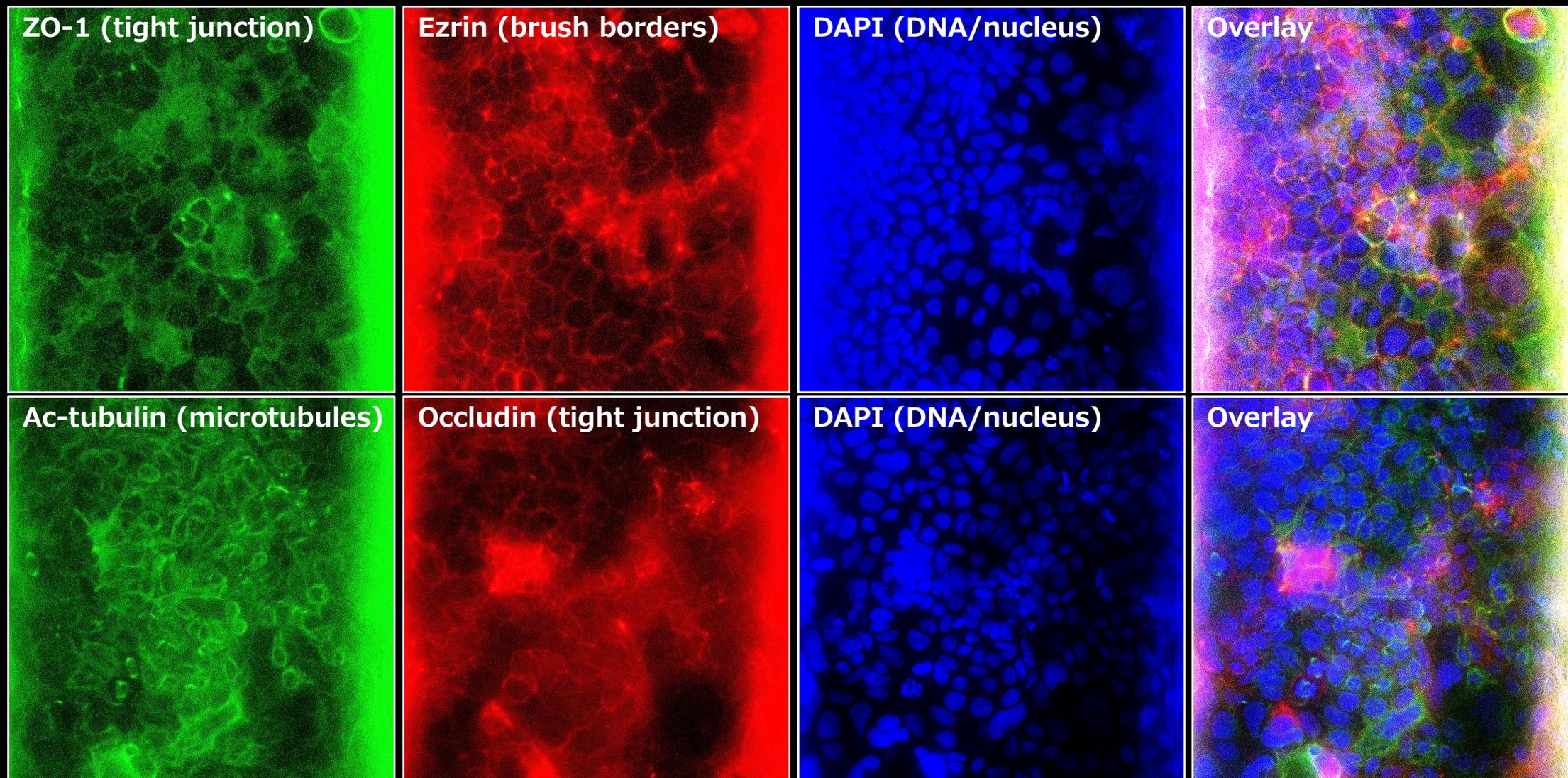
MPSを取り巻く現状

03

**新日本科学における取組み**

# Caco-2細胞を用いた腸管管腔モデル

## Immunofluorescence



Tight Junctionの形成を確認

# Caco-2細胞を用いた腸管管腔モデル

## 膜傷害試験

Staurosporine

0  $\mu$ M

0.01  $\mu$ M

0.1  $\mu$ M

1.0  $\mu$ M

10  $\mu$ M

TRITC-dextran  
(4.4 kDa)



TRITC-dextran  
(70 kDa)



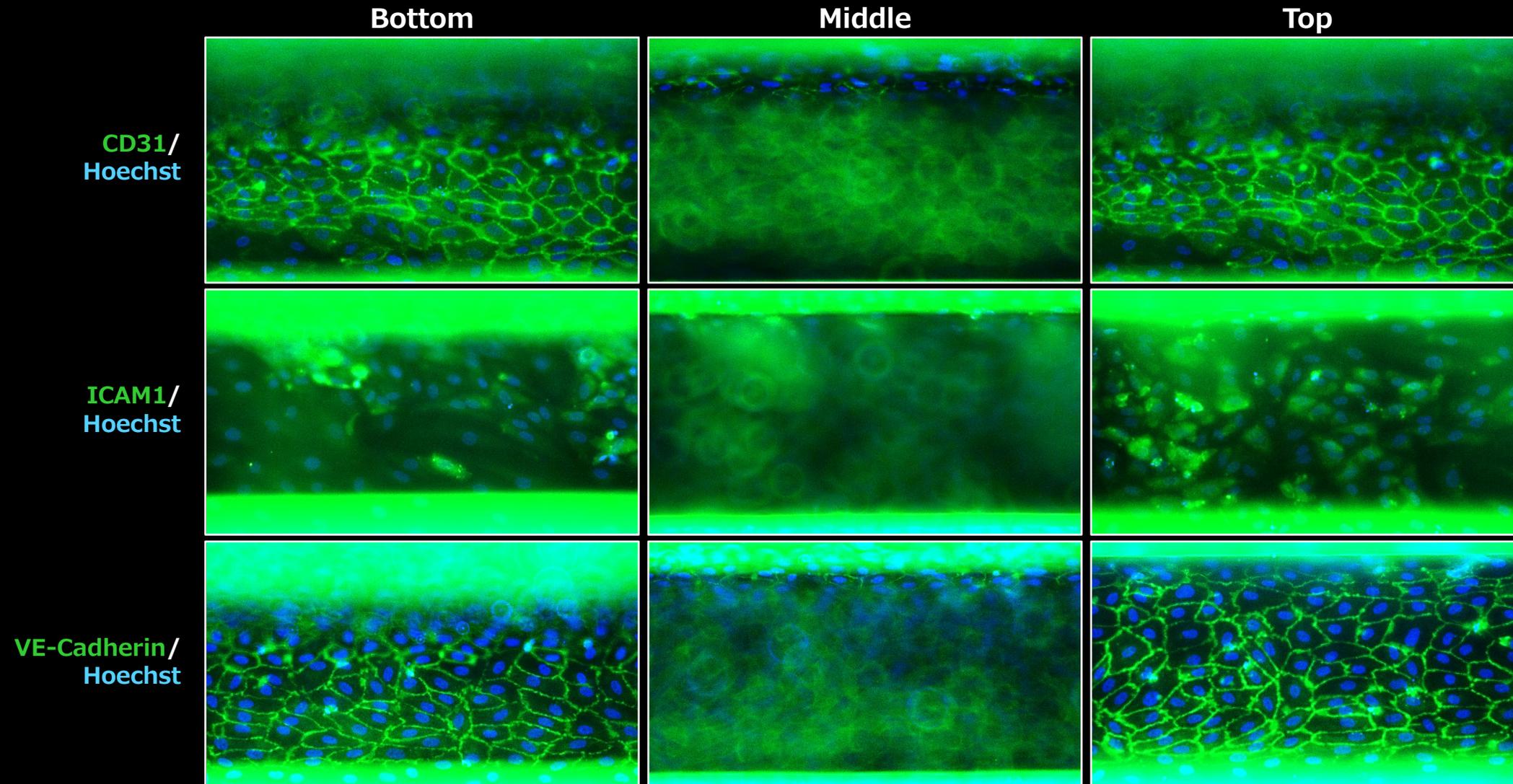
FITC-dextran  
(150 kDa)



\* Staurosporine treated for 24 hr at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>

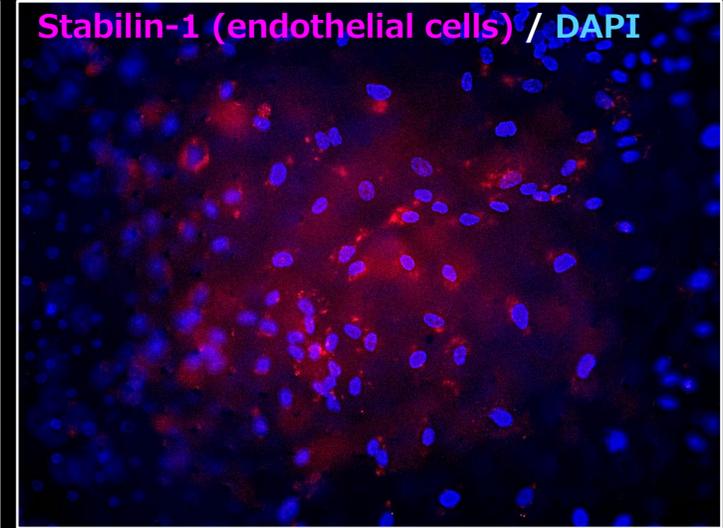
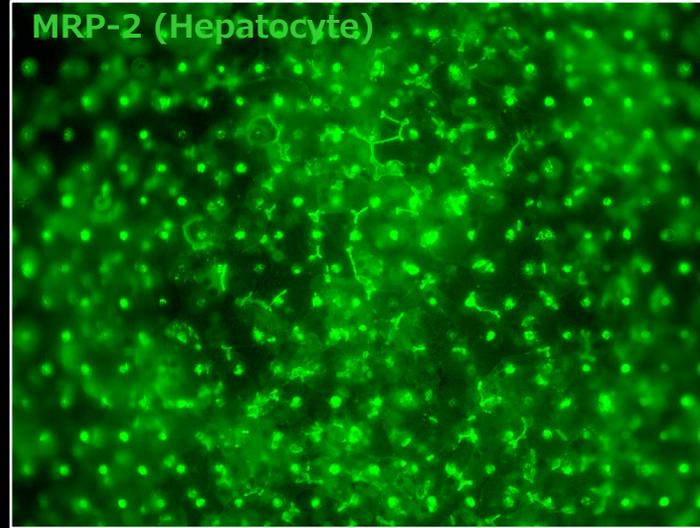
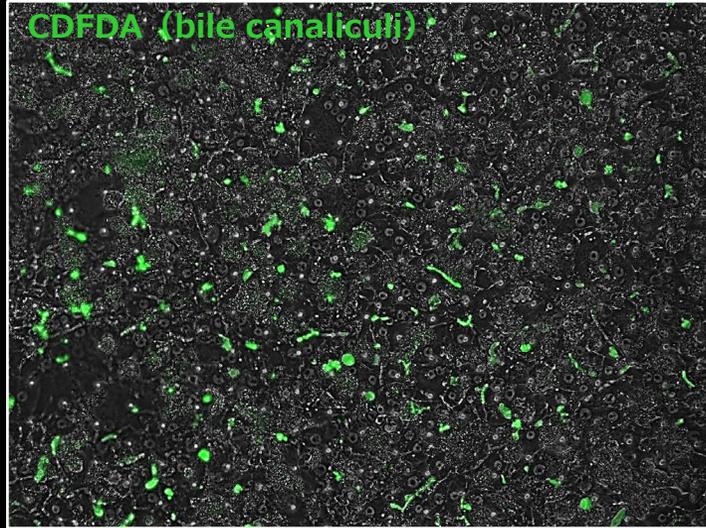
# HUVECを用いた血管管腔モデル

Immunofluorescence (Z-stack: bottom -> top)

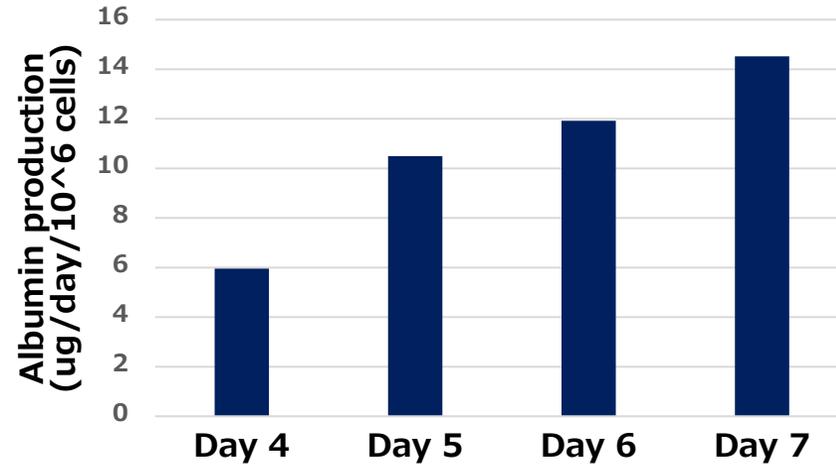


管腔構造の形成を確認

## Immunofluorescence



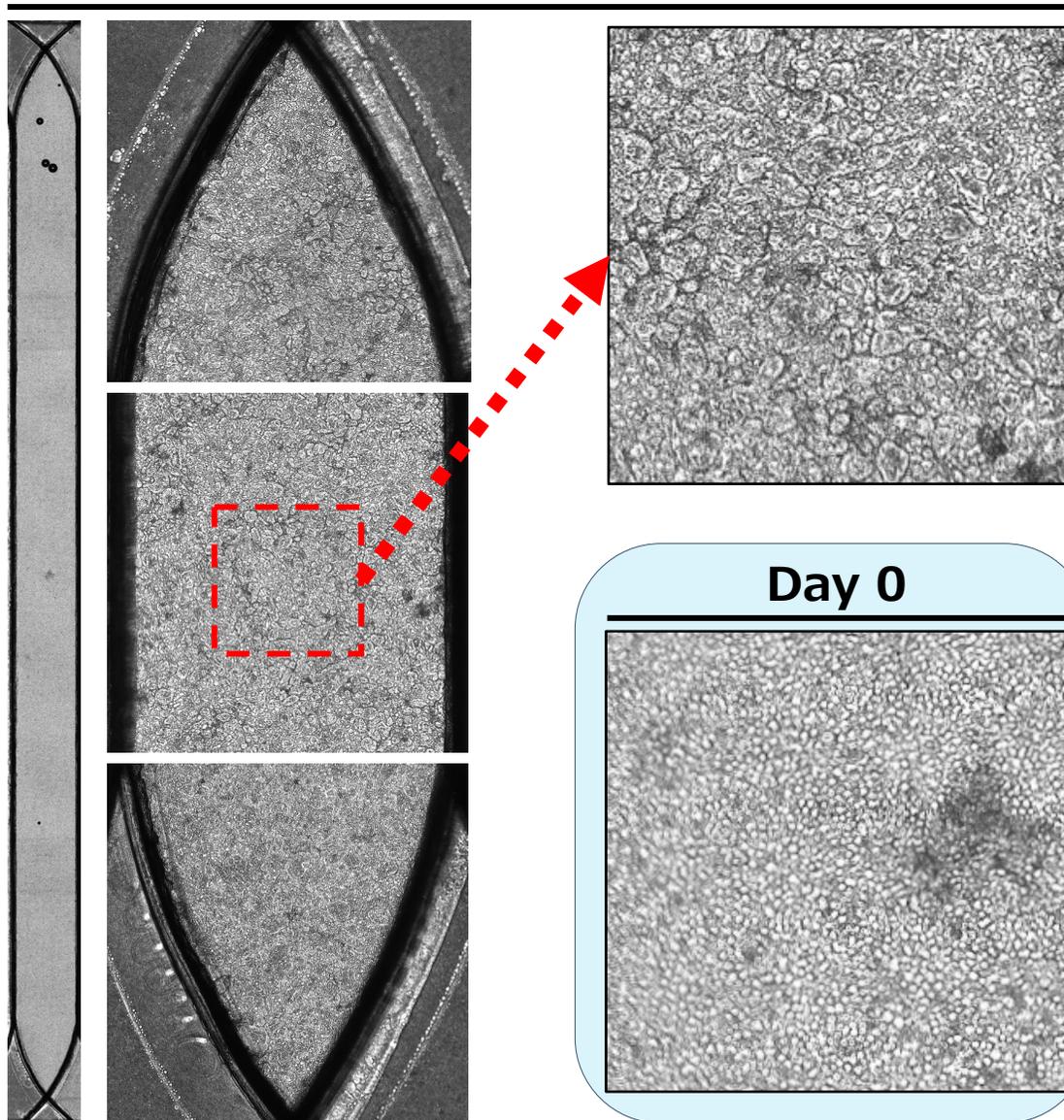
## アルブミン産生



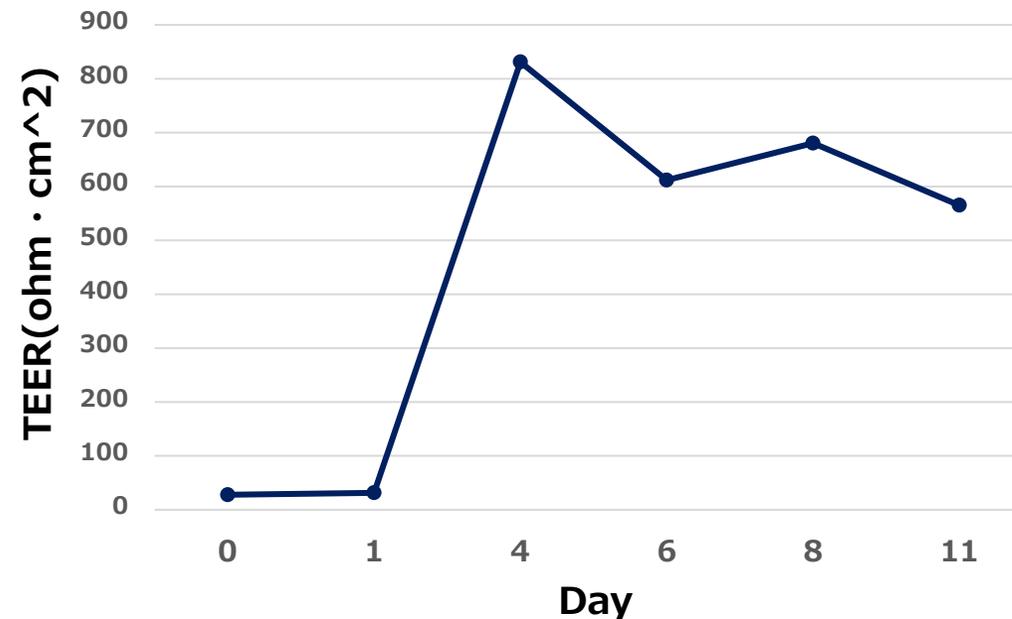
培養日数依存的な  
アルブミン産生の増加を確認

# F-hiSIECを用いた膜透過性モデル

Day 11



TEER



LY Permeability Test (day11)

Papp (x10 <sup>-6</sup> cm/sec)	% LY Flux
0.0487	0.0102

膜構造 (バリア構造) 形成を確認



## 筑波大学

伊藤 弓弦  
安東 治  
新聞 陽一  
佐藤 琢  
長崎 玲子  
豊田 裕子  
矢ヶ部 康子  
石井 秀春  
野末 綾佳  
相木 泰彦  
豊澤 佳子  
西村 蓉子  
深谷 祐子



## 東海大学

木村 啓志  
後藤 智美  
中村 寛子



## 名古屋市立大学

松永 民秀



## 大阪大学

水口 裕之  
乾 達也



## 株式会社 新日本科学

角崎 英志  
蓑毛 博文  
佐部田 智華  
川崎 理聖  
千場 璃奈  
田中 萌  
牧野 涼平  
大山 雅  
窪田 陽介  
池田 光悦  
白石 綾  
鶴田 和也

And all SNBL members

ご清聴頂きありがとうございます



株式会社 新日本科学

環境、生命、人材を大切にしている会社であり続ける。  
Committed to the Environment, Life and People.