

講演：製薬企業におけるMPS活用の現状と期待

質問	回答
許容されるコストは年間でのコストですか？1候補化合物に対してですか？	アンケート結果によると、「MPS導入時」に許容されるコストとして1000万円以下と回答した企業が多く見受けられました。ただし、「1化合物あたり」や「年間コスト」といった詳細な内訳については、現時点では調査が行われていません。今後、より具体的なコスト構造の把握が課題とされています。
FDAの取り組みに関してご紹介いただきましたが、PMDAのMPSへの受けとめは如何でしょうか。MPSの活用に関して例えばガイドラインの提示など、どのような施策がありますでしょうか。	MPSに関しては、製薬協やMPS実用化推進協議会、CSAHI-MPSなどのコンソーシアムを中心に、規制当局（PMDA）への提案や意見交換が進められています。現時点でPMDAから明確なガイドラインは示されていませんが、今後の施策や指針の策定に向けて、業界全体での連携が進められています。
reverse translational approach では実際の治験者の細胞（iPS）を用いた機序解析をどのように行うのでしょうか。	将来的には、実際の治験参加者由来のiPS細胞を用いた機序解析が期待されています。ただし、現時点ではモデルの妥当性や外挿性の検証、治験者iPS細胞を使用する意義の明確化、さらには準備面での課題など、いくつかのハードルが存在します。これらを順次クリアした上で、実用化が進むものと考えています。
特異体質性肝障害はドナーの遺伝子型も考慮しているのでしょうか	現時点では、ドナーの遺伝子型を考慮した検証には至っておりません。今後、特異体質性肝障害の再現性や予測精度向上のため、遺伝子型の影響を含めた評価系の確立が望まれますが、スループットやコスト面のハードルが予想されます。
マルチのMPSを使用することを検討されていますか？具体的にあれば教えてください。	複数臓器を組み合わせたマルチMPSは、よりin vivoに近い評価系として期待されていますが、弊社では現時点で導入しておりません。今後、シングルMPSでは評価が難しい事例や、マルチMPSによる新たな知見が蓄積されることで、導入の検討を進めていきたいと考えています。
腸管での副作用についての種差検討、興味深く拝見しました。ヒトどうなるかについては、どのように評価するのでしょうか。動物のin vitro試験で化合物を選抜するのでしょうか。	ヒトの腸オルガノイドを用いることで、ヒトにおける消化管毒性の予測を行っています。動物由来の in vivo および in vitro 試験に加え、ヒトオルガノイドを用いた in vitro 評価を活用することで、よりヒト in vivo での反応を予測した評価が可能になると考えています。
MPSでの評価の場合、実験者の手技が大きく影響するので、実験者のスキルに応じて評価結果が異なってくるのではないのでしょうか？	ご指摘の通り、MPSの種類によっては実験者間で結果に差が生じる場合があります。そのため、異なる実験者によるデータを比較する際には、陽性・陰性対照やベンチマーク化合物を組み合わせて評価するなど、標準化の工夫が重要とされています。
オルガノイドでの消化管毒性は何をクライテリアに陽性と判断されているのでしょうか。病理でしょうか。	消化管オルガノイドでは細胞障害性（ATP assayやWST assay）から得られるIC値を用いてクライテリアを設定しています。
2Dよりもマシな程度で、動物実験にはまだ全然及ばないという状態でしょうか？数週間の培養は可能なのでしょうか？	肝臓モデルでは、動物実験で検出できなかったリスクをMPSで検出できる事例も報告されています。消化管モデルについても、in vitro評価からin vivoに近い結果が得られる場合には、化合物選抜への活用や動物実験の代替が期待されています。培養期間についてはモデルによりますが、スライドやChipでは2週間から1か月程度の長期培養が可能です。
検証データは、どれだけ揃えれば十分と考えますか。	個人的な見解ですが、既に報告されているモデルを社内で導入する場合は、数化合物での検証データがあれば十分と考えています。一方、新規モデルでクライテリアを設定する場合には、より多く（数十化合物）のデータが必要と考えています。今後、業界全体での標準化やデータ共有も進めていくことが重要だと考えています。
阪大／Science Tokyoの武部先生が複数臓器をモデル化したorganoidを発表されていますが、このようなモデルに関連した活用はされていますでしょうか。	複数臓器を組み合わせたモデルは、臓器間相互作用を考慮した毒性評価や、標的臓器の特定に有用であると期待しています。ただし、弊社は現時点で具体的な活用には至っておりませんが、今後の技術進展や事例の蓄積を注視していきたいと考えています。
コストが高いのですが、具体的にどこのコストが高いのでしょうか。	MPSの導入に際しては、専用装置の購入費用が大きなコスト要因となっています。消耗品や維持管理費も無視できない要素ですが、初期投資が最もコスト面でのハードルが高いと感じています。
肝毒性の検出について、IC50の定量的な差でヒトを予測できるということでしょうか？	肝毒性リスクの評価では、SpheroidやLiver Chipのいずれのモデルでも、IC50/Cmax（曝露濃度に対する半数阻害濃度の比）が判定基準として用いられています。これにより、ヒトでの毒性リスクを定量的に予測することが可能とされています。
CmaxとIC50の比較でthresholdを設定する場合、臨床試験でのCmaxが不明だと評価が難しいと思うのですが、in silicoモデルなどで予測したCmaxを使うのでしょうか？	ご指摘の通り、新規化合物では臨床試験データがないためCmaxが不明な場合が多いです。そのため、PBPKモデリングなどのin silico手法を用いてCmaxを予測する必要があると考えています。
organ on chip, insert, spheroids, オルガノイドの中から使用するMPSを選択される際に、一番重要視する項目は何でしょうか	MPSの選択にあたっては、化合物のスクリーニング段階ではスループットやコストを重視しています。一方、開発候補化合物の毒性リスク評価では予測性（感度・特異度）、臨床試験で認められた毒性の機序説明には外挿性を最も重視しています。
オルガノイドで消化管毒性を評価していた化合物については、動物ではどのような毒性が認められていたのでしょうか？オルガノイドで認められる変化と類似性があつたのでしょうか。	動物実験では、下痢や軟便、嘔吐などの消化管症状が観察されており、病理評価でも腸管の委縮や潰瘍が確認されています。オルガノイドで認められた変化と動物での毒性所見には一定の類似性が見られました。
化合物スクリーニングに関しては、日本ではまだ普及していない状態ですか。	日本国内での普及状況については詳細を把握できておりませんが、弊社では24 wellや96 wellプレートを用いた化合物スクリーニング評価を進めています。今後、他社の動向も注視していきたいと考えています。
脳への毒性評価はオルガノイドにて行われるのでしょうか？	脳毒性評価については、目的に応じてオルガノイドや共培養モデルなど、適切なモデルを選択する必要がありますと考えています。そのためにも、陽性・陰性化合物による評価や各モデルの特性評価など、十分なデータの取得が重要だと考えています。
どの程度の化合物数のデータが集まれば、十分なデータといえるのでしょうか。また、臓器によっても違うのでしょうか。	個人的な見解ですが、既存モデルを社内導入する場合は数化合物、新規モデルでクライテリアを設定する場合は数十化合物のデータが必要と考えています。ただし、臓器によっては十分な検証用化合物が揃わない場合もあり、その際は化合物ごとのOmicsデータの取得など、他の評価手法との組み合わせも必要になると考えます。
消化管毒性の場合、1回にどれくらいの化合物を評価できるのでしょうか？	弊社では現在24 wellプレートを用いて評価を行っています。96 wellプレートでの評価も可能です。1プレートあたり4化合物の評価が可能であり、複数プレートを用いることでさらに多くの化合物を同時に評価できます。
高分子（抗体やADC）を評価されたことはありますか？セルカルチャーインサートやOrgan-on-a-chipでは膜構造にPETなどが使用されているかと思いますが、透過性に問題はないのでしょうか？	セルカルチャーインサートを用いてADCの評価を行った事例があります。透過性について懸念がありましたが、実際にはbasal側に曝露した後、apical側への分布も確認できたため、評価は可能でした。
前臨床のステージでMPSを用いた結果をもとに化合物の優先順位付けを行った事例は御社にいらっしゃいますか？	同一プロジェクト内で複数の社内化合物をMPSで評価し、その結果をもとに優先順位付けを行った事例がいくつかあります。今後もMPSを活用した化合物選抜の事例を積み重ねていきたいと考えています。
導入された際、今回は候補化合物が絞られた結果を示していましたが、実際に使用するにあたってどんな困難がありましたでしょうか？スムーズにMPSを使用することはできたのでしょうか？	導入時には、複数のMPSモデルの中から目的に合ったものを選定することに多くの時間と労力を要しました。また、自社化合物で認められた毒性を適切に捕捉できるかの検証や、社内で新たにモデルを確立する場合はそれを確立するまでの期間、市販モデルを利用する場合はコスト面が主な課題となりました。今後は、より効率的なモデル選定やコスト低減に向けた取り組みが必要と考えています。
肝毒性評価について、Hepatocyte系でも高濃度ながらレスポンスは見られないように見受けられました。判断には評価基準の設定も影響していると考えられますが、単にIC50が生体曝露濃度に近い濃度で生じることが重要なのかお教えいただくと幸いです。陽性陰性の判定であれば従来法でも可能な部分があるとも思えます。この点でMPSのアドバンテージがどこにあるか導入するうえでいつも考えてしまいます。	2D hepatocyte系でも高濃度で反応が見られましたが、ヒト臨床で想定される曝露濃度よりも高い濃度での反応であったこと、また動物in vivo試験で毒性が認められなかったことから、非臨床データのみでNoGo判断には至りませんでした。IC50と生体曝露濃度の関係はモデルごとに異なり、例えばspheroidモデルではIC50/Cmax < 176、chipモデルではIC50/Cmax < 50をリスク判定基準としています。2D系でも適切な閾値設定ができれば、コストやスループットの面で優位性があるため、第一選択となるモデルだと考えています。一方で、肝毒性評価においてMPSを活用するアドバンテージを明確に示すためには、さらなるデータ蓄積とモデル間の比較が重要です。各企業ごとの取り組みには限界があるため、各モデルで得られるデータの共有や協働の仕組みづくりも必要になると考えています。
肝毒性評価の観点で、スフェロイドとOoCとどちらを選択するのが良いと考えられるのでしょうか？	弊社では、化合物のスクリーニング段階でのCIVM活用を考えており、その段階ではスループットやコストが重要視されますので、スフェロイドを選択しています。
マルチオルガノイドを使用する検討などはされていますでしょうか。	複数臓器を組み合わせたマルチオルガノイドMPSは、よりin vivoに近い評価系として期待されていますが、弊社では現時点で導入していません。今後、シングルMPSでは評価が難しい事例や、マルチMPSによる新たな知見が蓄積されることで、導入の検討を進めていきたいと考えています。

講演：CROにおけるMPSの活用について

質問	回答
ヒト予測性（臨床とに比較）はされましたか？	まだ行っておりません。今後の課題とさせて頂ければと存じます。
御社のようなCRO関連の企業間で連携の動きはありますでしょうか。	連携のお話は聞いておりません。
MPS専用のインキュベーター装置はあれば良いでしょうか？	CO2インキュベーターのことと理解しております。 特に専用ということは必要ないかとは思いますが、デバイス（MPS機器）を格納するためにスペースを取る、開閉が頻繁に行われる場合がある等の状況が発生いたします。。これらの観点から、通常の培養細胞と共存されるかは各施設の運用に従って頂ければと存じます。
FDAロードマップで表明されているようにモノクローナル抗体の動物試験の段階的削減が目標とされています。モノクローナル抗体のin vivo評価の代替となるような試験系をMPSで構築するようなアイデアはありますでしょうか？	現状では低分子化合物が主に評価されているかと存じます。抗体薬を含めた高分子・ニューモダリティーの評価については今後の課題の一つであると考えております。
CROがMPSを導入する際に何を重視しますか。	他の機器と同様かと存じますが、何を評価する（できる）のが重要かと存じます。
核酸医薬や細胞医薬などのニューモダリティーはMPSで評価する必要性は今後増えていくのでしょうか？	新しい医薬品の評価ツールとして活用される場面は増えていくかと存じます。上記の通り、ニューモダリティーの評価におきましてもデータの蓄積等々が課題であると存じます。

講演：サプライヤーのMPSへの取り組み状況

質問	回答
各MPSシステムについて、専用培養培地が必要になるのでしょうか。汎用性培地があるものなのでしょうか。	MPS に搭載する細胞・組織の種類に応じて、最適な培養条件は大きく異なります。このため、弊社としてはデバイスだけでなく、使用する細胞に適した専用培地も合わせて提供する方向で開発を進めております。
御社のバイオイメージングラボでは撮影や解析の受託と受け取りましたが、MPSでの細胞培養はどこでどなたが実施するのでしょうか。各社のラボになりますか、それとも貴施設にレンタルラボがあるのでしょうか。	弊社が商用利用契約および商用利用が承認されているメーカーの製品であれば、社内で細胞播種から可能です。そうでない場合は、基本的にイメージング～解析のサービスとなります。対応メーカーに関しては、お問い合わせください。
気軽にいろいろなMPS製品に触れる場所を湘南に作ってほしいですが、状況はどのようになっているのでしょうか？	湘南会議「国際的バイオイメージング施設を考える会」というものが発足しており、受託事業/研修事業などを今後活動内容として進めていく予定です。企業様からの寄付で施設の充実を図るため、興味関心のある方からのお問い合わせをお待ちしております。
MPSのISO化について（ISO/TC 276SC2）、日本でもこれに準拠したものを開発する動きなんでしょうか。サプライヤーとして、デバイスの標準化は国内でも重要視していらっしゃいますか？それとも国内ではあまり気にされないのでしょうか。	標準化は日本国内においても本来は足並みをそろえて取り組むべきテーマであり、当社としてもその重要性は十分認識しています。しかしながら、現状では各社・各グループで技術的アプローチや開発方針が異なっており、国内全体として統一的にISO 準拠の枠組みを整える動きにはまだ至っていないのが正直なところです。当社としても状況を注視しつつ、可能な範囲で標準化に貢献していきたいと考えております。