

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 生体模倣システム (MPS) の新規ヒト型 in vitro 医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究

(英語) Study contributing to the standardization of the Microphysiological Systems (MPS) as a novel human in vitro drug test method and to the development of infrastructure for international standardization

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 石田 誠一
(英語) Ishida Seiichi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 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・客員研究員
(英語) National Institute of Health Sciences・Center for Biological Safety and Research・Guest Researcher

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

最先端のヒト型 in vitro 細胞アッセイ法である MPS 技術を活用した医薬品の品質、有効性及び安全性の評価ガイドライン提案に必要なデータを充実させることにより、医薬品開発に係る評価法について世界に先駆けた規格・基準を提示することを目標に3年の期間で研究を実施した。研究開発には国立医薬品食品衛生研究所並びに崇城大学が参加した。

生体模倣システム (Microphysiological System: 以下 MPS) とは、「培地の灌流などで生じる効果を利用し生体環境の細胞機能を再構成した微小空間での培養システム」である。製薬業界では創薬プロセスのさまざまなフェーズで MPS に期待が寄せられている (薬物動態、安全性、毒性、有効性の分野)。新薬開発過程において、動物実験は高コストでありながらヒト外挿性が不十分である点が長らく指摘されており、ヒト臓器細胞を搭載した MPS によりこの問題が解決に向かう可能性が高い。MPS の創薬プロセスへの利活用 (社会実装) に向けて、欧米では既に複数のコンソーシアムが立ち上がっており、学会等も整いつつある。アカデミア発のベンチャー企業が複数存在しており、それらのデバイスを欧米の製薬会社が社内検討のためにすでに利活用している。また米国 FDA は MPS を創薬に応用するため、

MPS を用いた肝毒性評価系の論文を発表し、行政的受容のための議論を開始している。国内では H29 年度から AMED「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」で AMED-MPS プロジェクトが立ち上がり、産官学で MPS 開発と社会実装に取り組んできた。日本における *in vitro* ヒト型 MPS 試験系の活用は端緒についたところであり、これまでの成果に基づいて社会実装を進めることにより国内における行政的受容、さらには国際標準化が望まれている。

そこで、本研究開発課題では、国立衛研がレギュラトリハブとなり、国産 4 デバイスや市販デバイスの規制適用との調整を進めた。また、崇城大の協力の下、MPS サプライヤー、ユーザー企業、アカデミア研究室と協力体制を構築し、種々の MPS の品質基準、使用基準について情報集約、実験検証を実施した。さらに、欧米コンソーシアムや学術団体などの活動動向を調査し、デバイス開発企業および MPS ユーザーである製薬企業等とともに MPS を用いた評価法の利活用方針の国内整備を関係機関と意見交換をしつつ進めた。

本研究開発課題は、AMED 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“AMED-MPS”の成果を活用し、“AMED-MPS2”と緊密な連携をしつつ実施された。

研究開発項目 1 “MPS の技術検証”では、小腸－肝臓の初回通過効果モデルを OECD 提案する方向で、検討を進めた。デバイスは AMED-MPS2 プロジェクトで課題 1 が手順書の整備を進める MS-plate（伸晃化学）並びに KIM プレート（現在 BioStellar™ Plate として住友ベークライト社より市販）を対象とした。KIM プレートについては、アクセリード社から手順書の整備実施の申し出を受けた。秘密保持契約書を締結し、令和 5 年度から小腸－肝臓の初回通過効果モデルの標準プロトコル作成を開始した。アクセリード社と培養プロトコルについての打ち合わせを経て、ヒト肝キメラマウス由来肝細胞とヒト iPS 細胞由来小腸粘膜上皮細胞を用いた共培養の検討を進めた。（詳細については、秘密保持契約のため非公開）。KIM プレートでの培養技術は、国衛研、崇城大にて施設移管性検証等の試験を実施できるよう整備した。初回通過効果試験の多施設検証に向けて、BCS（Biopharmaceutics Classification System）クラス分類に基づく化合物選定を検討した。

研究開発項目 2 “MPS の開発動向の情報収集”では、MPS World Summit 等への学会参加（3 年間で合計 132 件）や、学会でのシンポジウム開催（3 年間で 7 件）を通じて情報の収集に努めた。研究期間中、MPS 開発や規制利用で重要な活動を進める米国 NCATS（The National Center for Advancing Translational Sciences）、TEX-VAL（代表：Dr. Ivan Ryusin：NIH の予算で 2016-2020 に運営されていた Tissue Chip Testing Center が Grant 終了後、官民共同研究型コンソーシアムの運用へ切り替えたもの）、OK-MPS（Osong-Korea MPS, Dr. Choi, Chihoon：韓国 Osong に設置された MPS のテストセンター）などと交流し、情報収集を進めた。これらをもとに、FDA CDER の IStand（Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs）Pilot Program 担当官と PMDA との打ち合わせを企画・実施し、FDA の進める Drug Development Tool の qualification について議論を進めている。

研究開発項目 3 “MPS の規制調和に関する情報発信”では、日本動物実験代替法学会英文誌（Alternatives to Animal Testing and Experimentation：AATEX）紙上でのアプリケーションノートの受け入れについて編集委員会、理事会と意見交換を行い、受け入れていく方針を確認した。日本発の MPS アプリケーションノートの発信の場となることが期待される。アプリケーションノートとしては、肝臓 MPS に用いる肝細胞資源として、ヒト凍結肝細胞やヒト iPS 細胞由来肝細胞の取り扱いについてのまとめ（Consideration of Commercially Available Hepatocytes as Cell Sources for Liver-Microphysiological Systems by Comparing Liver Characteristics. *Pharmaceutics*, 2022, doi:10.3390/pharmaceutics15010055）、肝臓 MPS に用いる肝細胞資源である凍結ヒト肝細胞についての毛細胆管形成能のロット間差の比較（Formation of functional, extended bile canaliculi and

increased bile acid production in sandwich-cultured human cryopreserved hepatocytes using commercially available culture medium. Arch Toxicol. 2024. doi: 10.1007/s00204-024-03757-8.) など論文発表した。また、MPS World Summit 2023 に先立ち開催された「Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT) t4 Workshop」に石田が招聘され、MPS を巡る世界情勢の分析を行った。成果は Uwe Marx (TissUse)、Adrian Roth (Roche)、Thomas Hatung (Johns Hopkins 大) が中心となり、論文として発表された (Biology-inspired dynamic microphysiological system approaches to revolutionize basic research, healthcare and animal welfare. ALTEX. 2025, doi: 10.14573/altex.2410112.)。また、MPS に関する世界動向や国内動向を総説としてまとめ、Drug Metabolism and Pharmacokinetics 誌にて公表した (Yamazaki D, Ishida S. Global expansion of microphysiological systems (MPS) and Japan's initiatives: Innovation in pharmaceutical development and path to regulatory acceptance. Drug Metab Pharmacokinet. 2025, doi: 10.1016/j.dmpk.2024.101047.)。これらの活動を広く発信する場として、MPS 実用化推進協議会の運用を開始した (https://www.nihs.go.jp/phar/lab/MPS-kyogikai_HP/index1.html)。事務局を国立衛研が担当し、年 1 回の学術シンポジウムの開催やウェビナーの企画、ホームページでの情報発信を行っている。

以上、欧米コンソーシアムや学術団体などの活動動向を調査し、デバイス開発企業および MPS ユーザーである製薬企業等とともに、MPS を用いた評価法の利活用方針の国内整備を PMDA と意見交換をしつつ進めた。それらをもとに、MPS の評価要件・技術要件・規制要件を明確化するための科学的エビデンスを蓄積するとともに、開発・活用環境における問題点を整理した。その結果として、MPS の行政的受容のために現在使用可能な MPS デバイスについて、評価・技術要件の明確化に貢献し、国内における MPS 開発と規制調和を相乗的に推進する体制作りと国内の規制当局、学術団体およびコンソーシアムとの密接な連携を推進することができた。

英文：

A three-year research project was conducted to propose guidelines for evaluating the quality, efficacy, and safety of pharmaceuticals using Microphysiological Systems (MPS), an advanced in vitro human cell assay technology. The study, involving the National Institute of Health Sciences (NIHS) and Sojo University, aimed to establish global-leading standards for pharmaceutical evaluation by enhancing necessary data. MPS, defined as a “culture system in a microspace that reconstructs in vivo cellular functions using effects like medium perfusion,” is highly valued in the pharmaceutical industry for its potential in drug discovery processes, including pharmacokinetics, safety, toxicity, and efficacy. Unlike animal testing, which is costly and lacks sufficient human extrapolation, MPS with human organ cells offers a promising solution. In Europe and the US, consortia and academic societies are advancing MPS applications, with venture companies’ devices already in use by pharmaceutical companies. The US FDA has published papers on MPS-based liver toxicity evaluation and initiated regulatory acceptance discussions. In Japan, the AMED-MPS project, launched in 2017 under the AMED “Infrastructure Technology Development for Regenerative Medicine and Gene Therapy,” has driven MPS development and social implementation through industry-government-academia collaboration.

The project, conducted in collaboration with AMED-MPS2, saw NIHS act as a regulatory hub, coordinating regulatory acceptance (or use) for four domestic and commercial MPS devices. With Sojo University’s support, partnerships were formed with MPS suppliers, user companies, and academic labs to validate quality and usage standards. The study also investigated global trends through participation in 132 conferences, including the MPS

World Summit, and hosting seven symposia over three years. Interactions with organizations like the US NCATS, TEX-VAL, and OK-MPS provided insights into MPS development and regulatory use. Discussions with the FDA's ISTAND Pilot Program and Japan's PMDA advanced the qualification of Drug Development Tools.

Under Research Item 1, a small intestine-liver first-pass effect model was developed for OECD proposal, using devices like the MS-plate (Shinkoh Kagaku) and KIM plate (now BioStellar Plate from Sumitomo Bakelite). Accrelead Corporation contributed to standard protocol development for the KIM plate under a non-disclosure agreement, using human chimeric mouse-derived hepatocytes and iPS cell-derived intestinal cells. Culture technology was established for facility transferability tests at NIHS and Sojo University, with compound selection based on the BCS classification considered for multi-site validation. Research Item 2 focused on gathering information through global conference participation and exchanges with key organizations. Research Item 3 facilitated the acceptance of MPS application notes in the Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments' journal (AATEX), publishing studies on hepatocyte sources for liver MPS and bile canaliculi formation. A review article in **Drug Metabolism and Pharmacokinetics** summarized global and domestic MPS trends, and the MPS Practical Application Promotion Council, managed by NIHS, was established to disseminate findings.

These efforts clarified evaluation, technical, and regulatory requirements for MPS, addressing development challenges and promoting regulatory harmonization in Japan through collaboration with authorities, academic groups, and consortia, advancing MPS toward regulatory acceptance and international standardization.