



シンポジウム8: *In vitro*を用いた創薬安全性評価と その外挿性

小島 肇(国立衛研)

堀井郁夫(ファーマー株式会社)



In vitro toxicology testingに関する 主なプロジェクト

- Seurat-1
- Tox21
- OECDによるAOPプロジェクト
- iPS細胞プロジェクト
- METI project

Seurat-1 Research Initiative

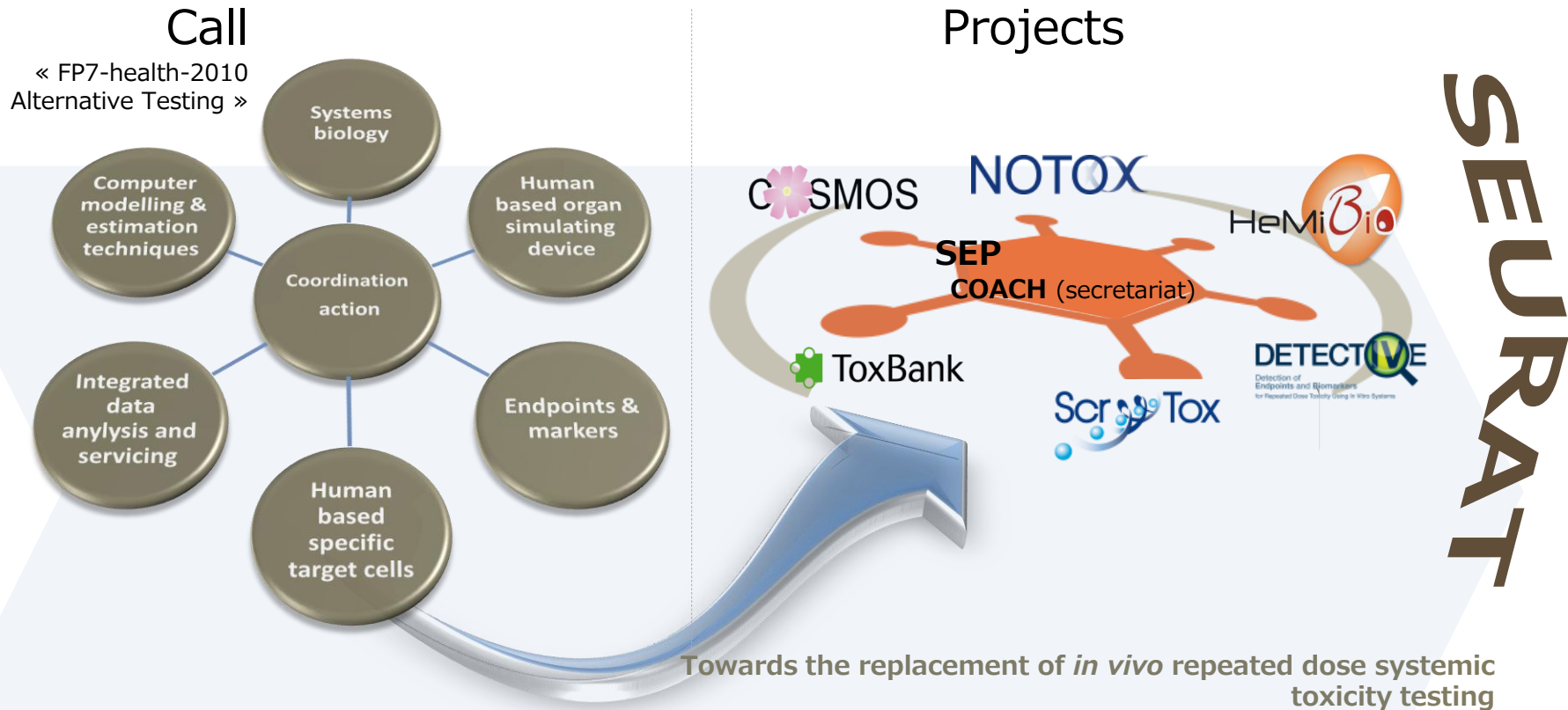
First step in long term goal : „Towards the replacement of *in vivo* repeated dose systemic toxicity testing“

- Joint funding by the European Commission and a specific industrial sector (cosmetics industry / Colipa)
- € 25 million EC & € 25 million Colipa

- **OBJECTIVES**
- Development of an **innovative concept for repeated dose systemic toxicity testing**.
- **∴ Proof of concept** for a future full implementation of a **mode-of-action** strategy.
- **∴ Development of innovative testing methods** more predictive than existing testing procedures.

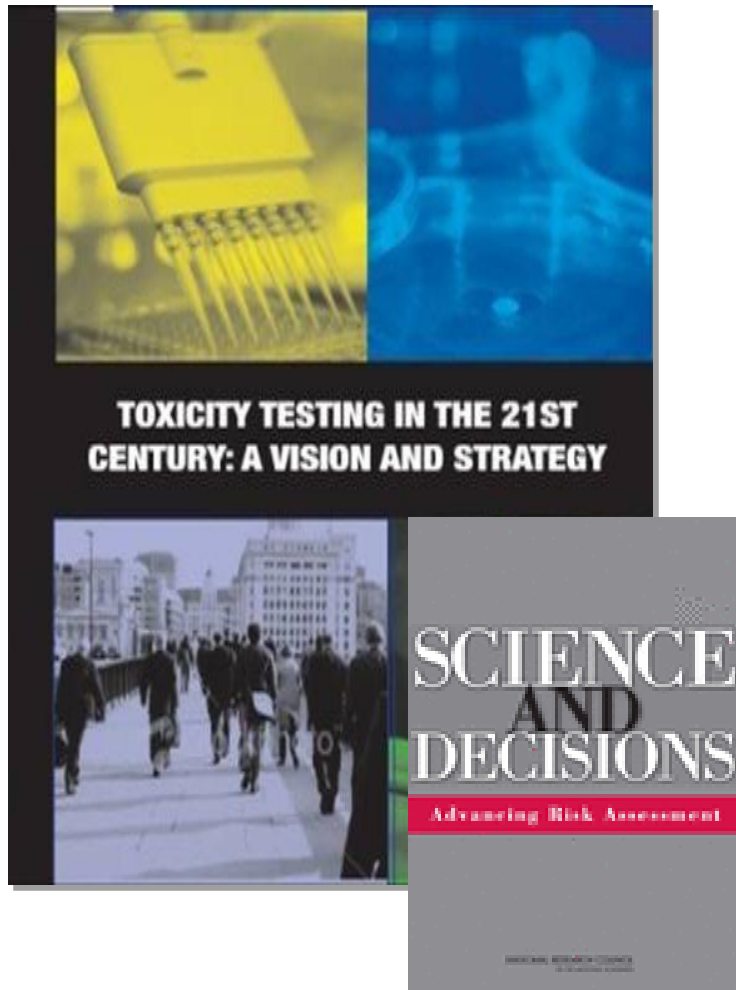
More information and access to SEURAT-1 Annual Report : www.seurat-1.eu

The Building Blocks of SEURAT-1



- **SCR&Tox**: Stem cell differentiation for providing human-based organ specific target cells
- **HeMiBio**: Development of a hepatic microfluidic bioreactor
- **DETECTIVE**: Identification and investigation of human biomarkers
- **COSMOS**: Delivery of computational tools to predict the effects of chemicals based on *in silico* calculations and estimation techniques
- **NOTOX**: Development of systems biological tools for organotypic human cell cultures
- **ToxBank**: Supporting integrated data analysis and servicing of alternative testing methods in toxicology

The NTP Roadmap are consistent with the recent NAS Report

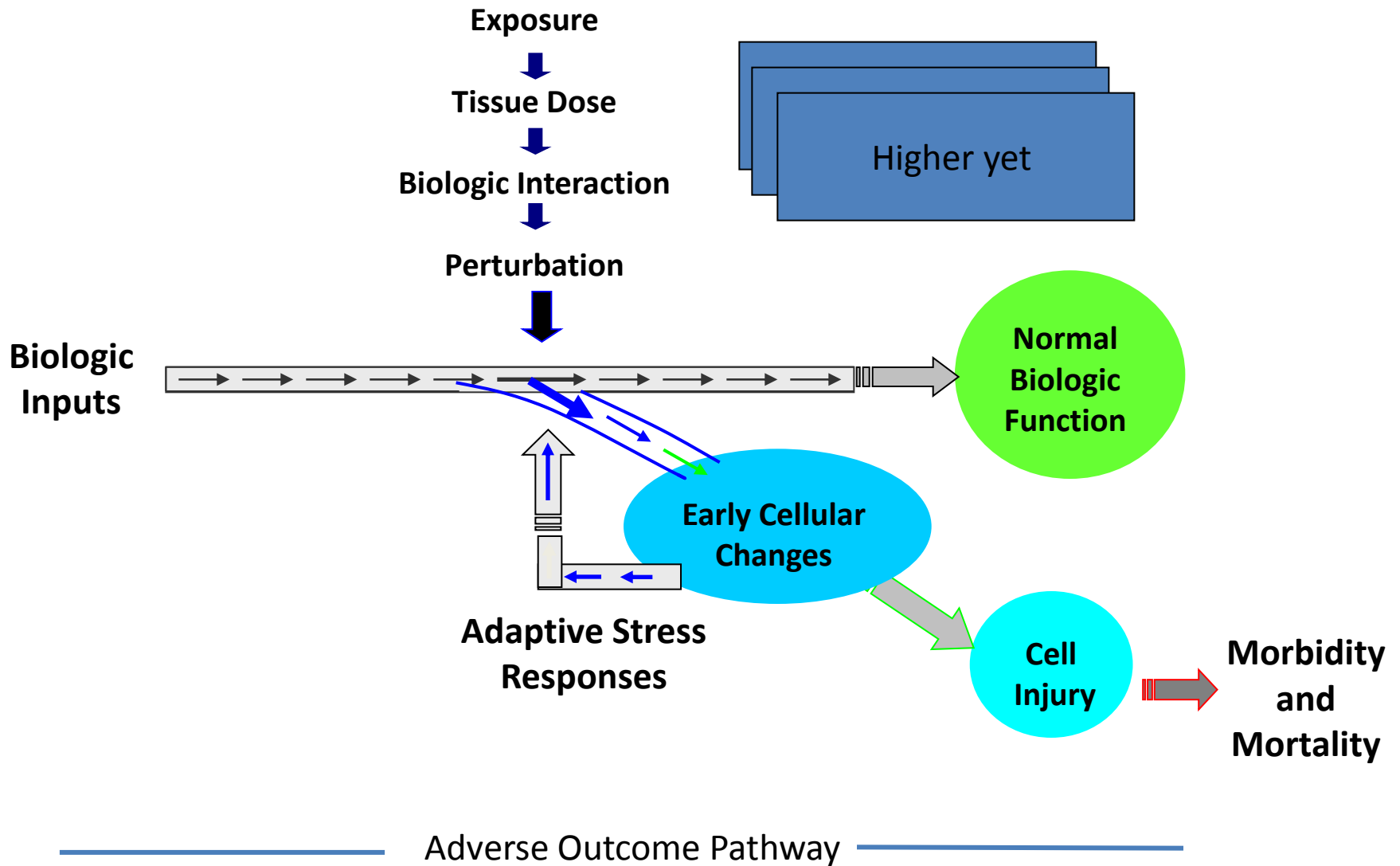


⑩ 2007 NRC Report:

- Calls for transforming toxicology: *“from a system based on whole-animal testing to one founded primarily on in vitro methods that evaluate changes in biologic processes using cells, cell lines, or cellular components, preferably of human origin.”*
- Envisions pathway-based toxicology, where pathway perturbations are used to predict adverse effects
- **2009 NRC report:** *“the realization of the promise [of the 2007 report] is at least a decade away”*

National Research Council. 2007. Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: National Academy of Sciences. Available: http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=11970

Perturbation of Toxicity Pathways

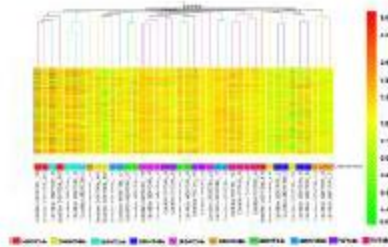
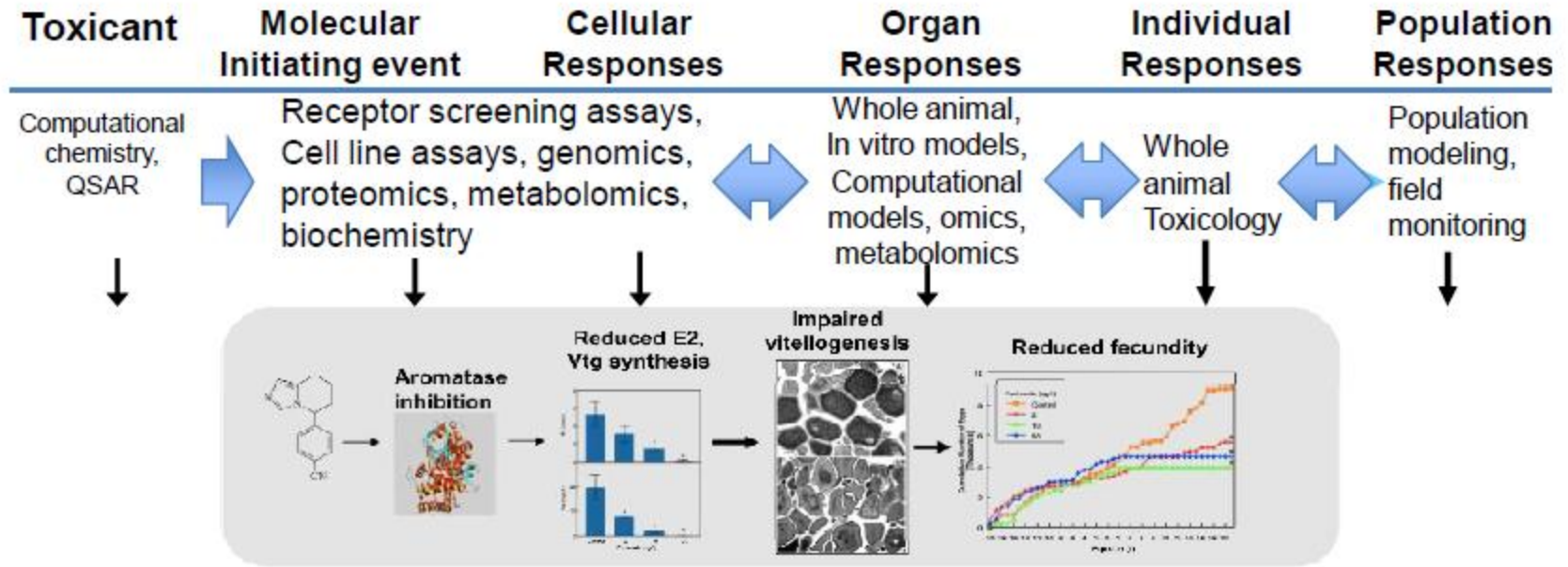




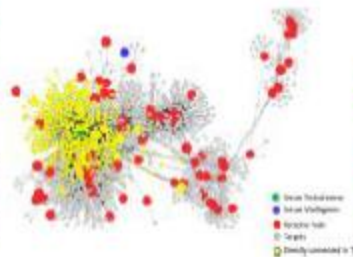
ToxCast Projects

- ToxCast / Tox21 is a large-scale *in vitro* screening program
 - ToxCast: 1,000 chemicals in ~500 assays
 - Tox21: 10,000 chemicals in ~50 assays (drugs+EPA+NTP chemicals)
- Reverse toxicokinetics (RTK) approach for estimating maximum “no bioactivity” dose estimate
- Input for Endocrine Screening Prioritization and other programs
- Models for Prioritization of Targeted Testing
 - Test examples have known MOA, activity
 - Goal is to qualify *in vitro* assays for use in prioritizing testing of untested compounds

AOP and alternative animals in human health assessment



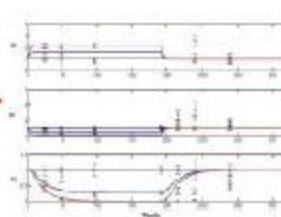
Screening for toxicological effects and chemicals



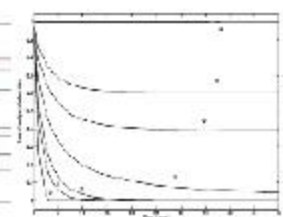
Pathway and network impacts



Mechanistic modeling

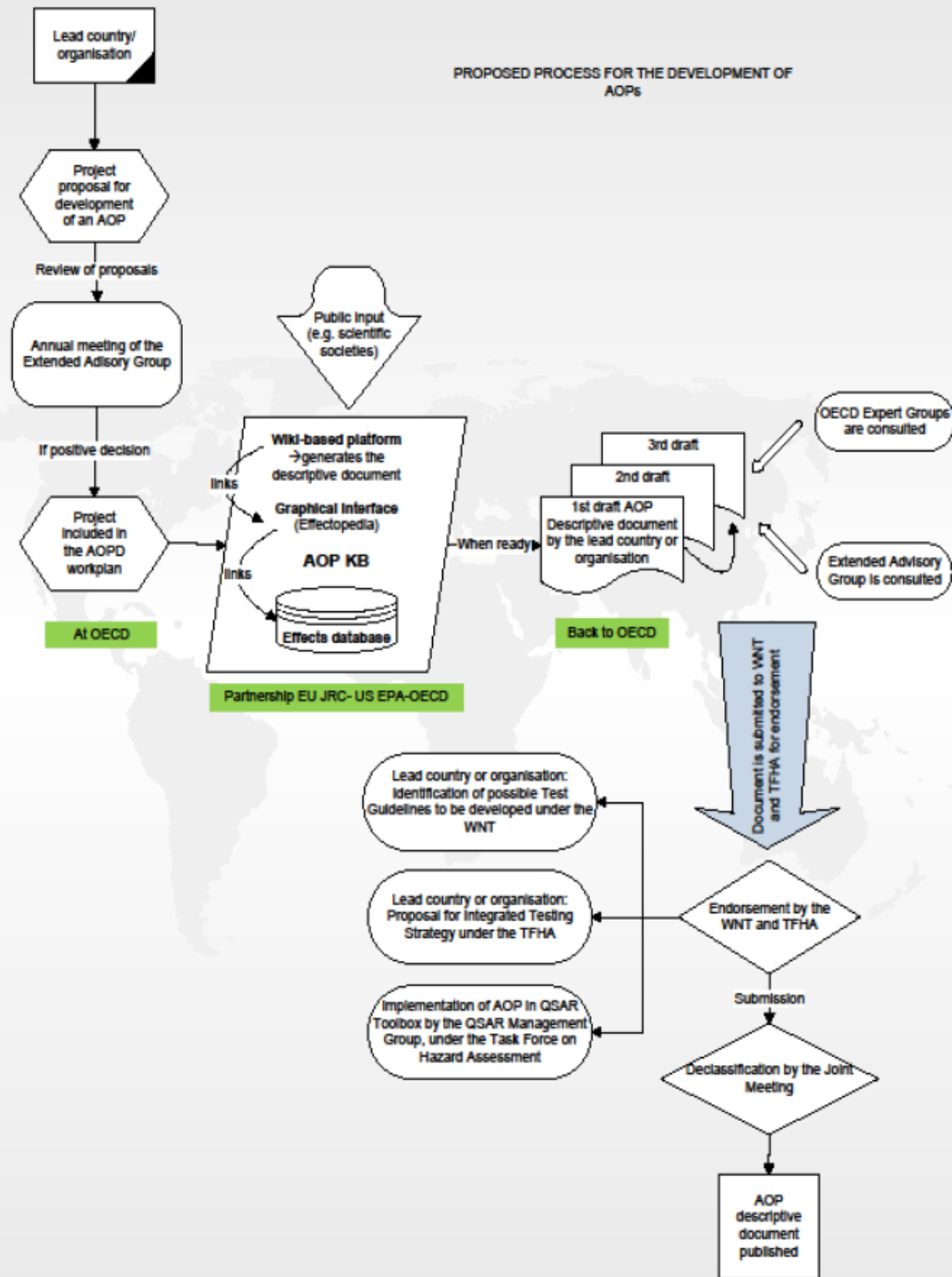


Predicted effect



Population impact

PROPOSED PROCESS FOR THE DEVELOPMENT OF AOPs



(2)

ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築

水口裕之（独立行政法人医薬基盤研究所 研究戦略部）

事業の概要

新規in vitro 毒性評価系の構築

- iPS細胞の品質管理法開発・標準化等評価系構築の基盤整備
- ヒトiPS細胞を用いた新規評価系を構築し、
世界で初めて目的細胞(肝細胞等)ごとに
あらゆる毒性をハイスループットでスクリーニングする

毒性試験ガイドライン案の作成

- 薬事法上の新薬承認審査基準に反映させる

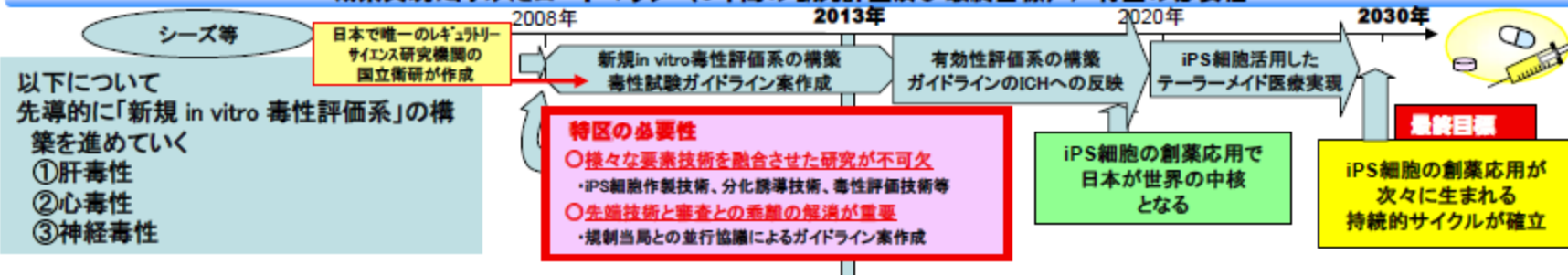
iPS細胞の実用化第1号へ

目指す成果の社会的意義・有用性

- 日本の製薬企業の国際競争力の強化
新薬開発中止原因の20%が「毒性の判明」
新規毒性スクリーニング系構築で開発コスト削減(数千億円)
- 動物実験に代わる新規スクリーニング系の構築
動物実験における「種差の壁」を克服
生体組織との性質・機能の乖離が少ない
- テーラーメイド医療の実現へ
個々人の体質の違いによる医薬品の副作用を事前に予測

日本がiPS細胞の創薬応用で世界をリード

成果実現に向けたロードマップ（5年間の研究計画及び最終目標）／特区の必要性

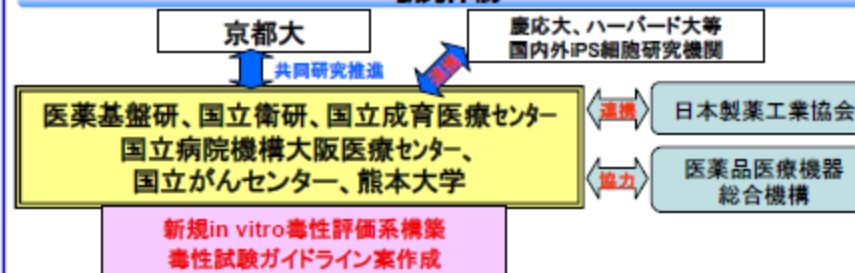


基盤となる特許・シーズ等の強さ（獨創性・国際競争力等）

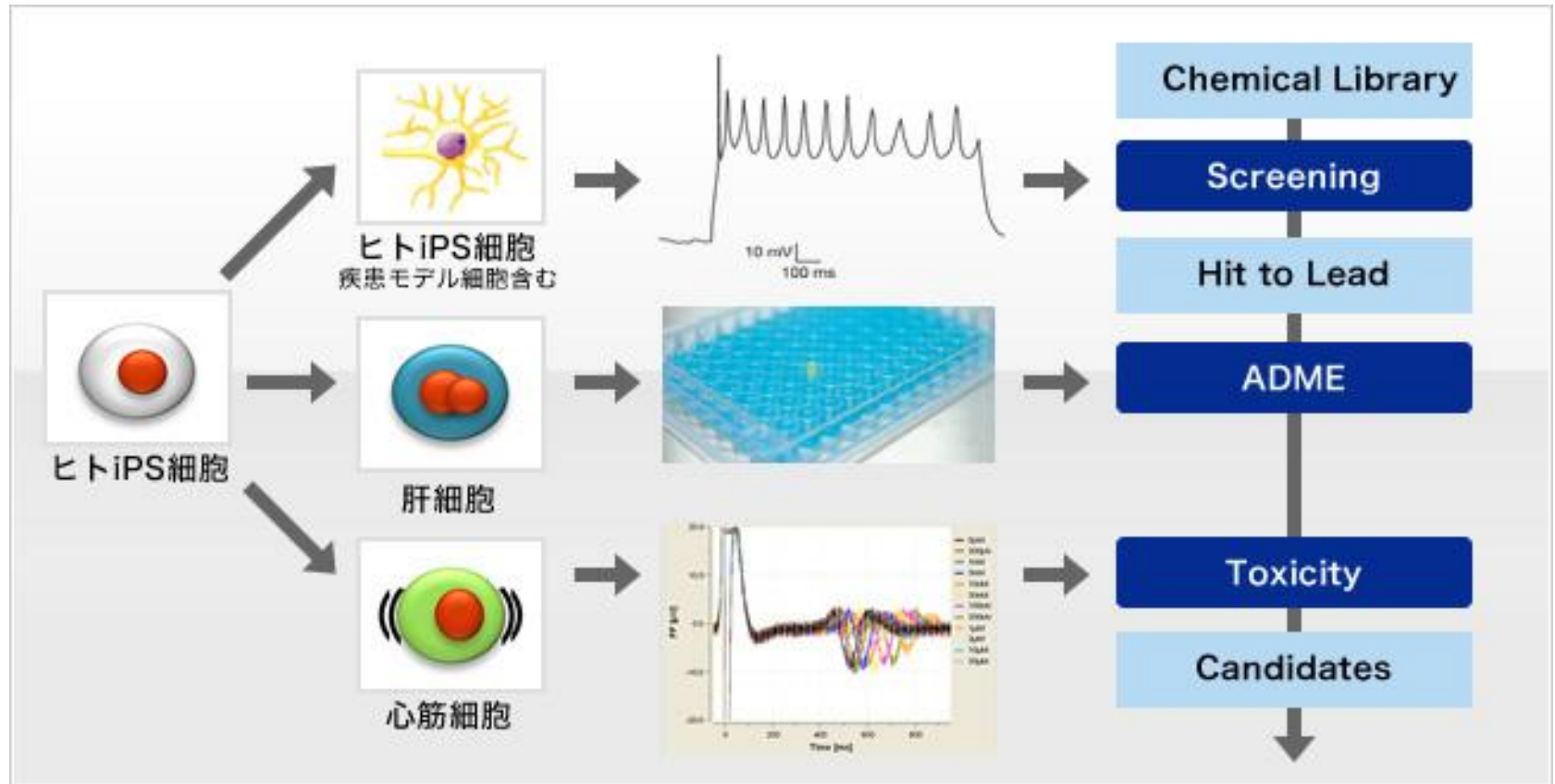
- 世界最大規模(8億件)のトキシゲノクス(毒性と遺伝子発現)のデータベース所有
- 日本の化学物質(薬剤等)の分子毒性解析技術は世界屈指
- 20年以上の公的細胞バンクの実績(高品質の細胞管理技術)
- 従来の100倍の高効率の改良型アデノウイルスベクター(国際特許取得)
- 総合科学技術会議から「革新的技術」の位置づけ:iPS細胞活用毒性評価技術

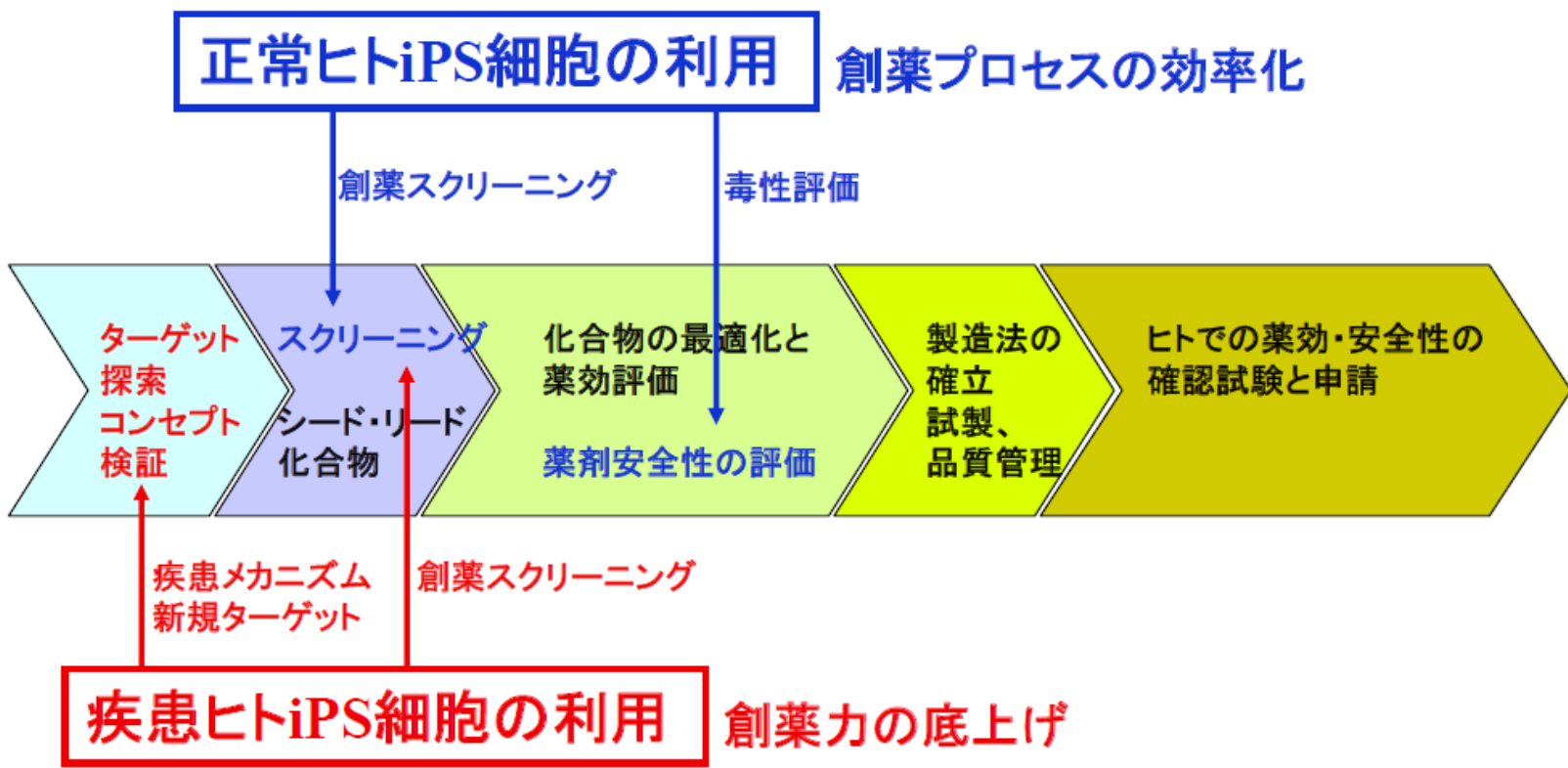
世界との競争に勝てるポテンシャル
世界の新薬開発国が参加するICHのグローバル・スタンダードへ

研究体制



iPS細胞 創薬支援技術の全体図





Takeda Pharmaceutical Company Limited

Japanese Project “ARCH-Tox” for the Future Chemicals Management Policy: Research and Development of *in vitro* and *in vivo* Assays for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods

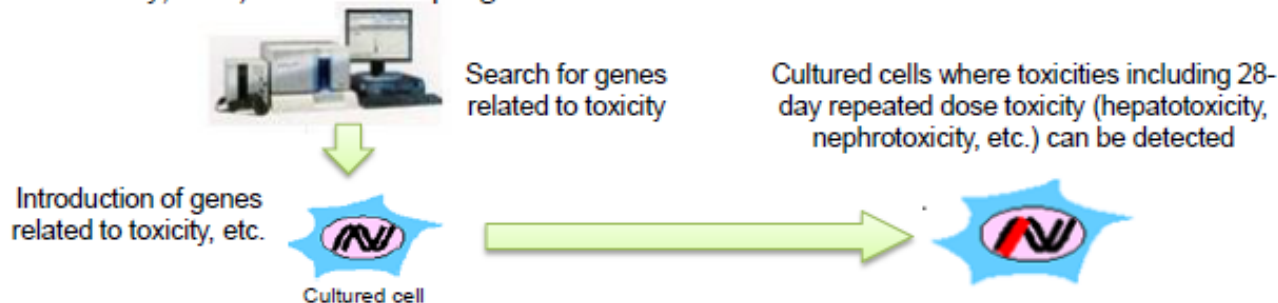
Contents of project (2) (Development of cell assays to detect toxicities, including target organ toxicity and metabolic function)

Targets of the project

To aim at establishing *in vitro* test methods to speedily and efficiently assess the endpoints of 28-day repeated dose toxicities (hepatotoxicity, nephrotoxicity, etc.)

Contents of the projects

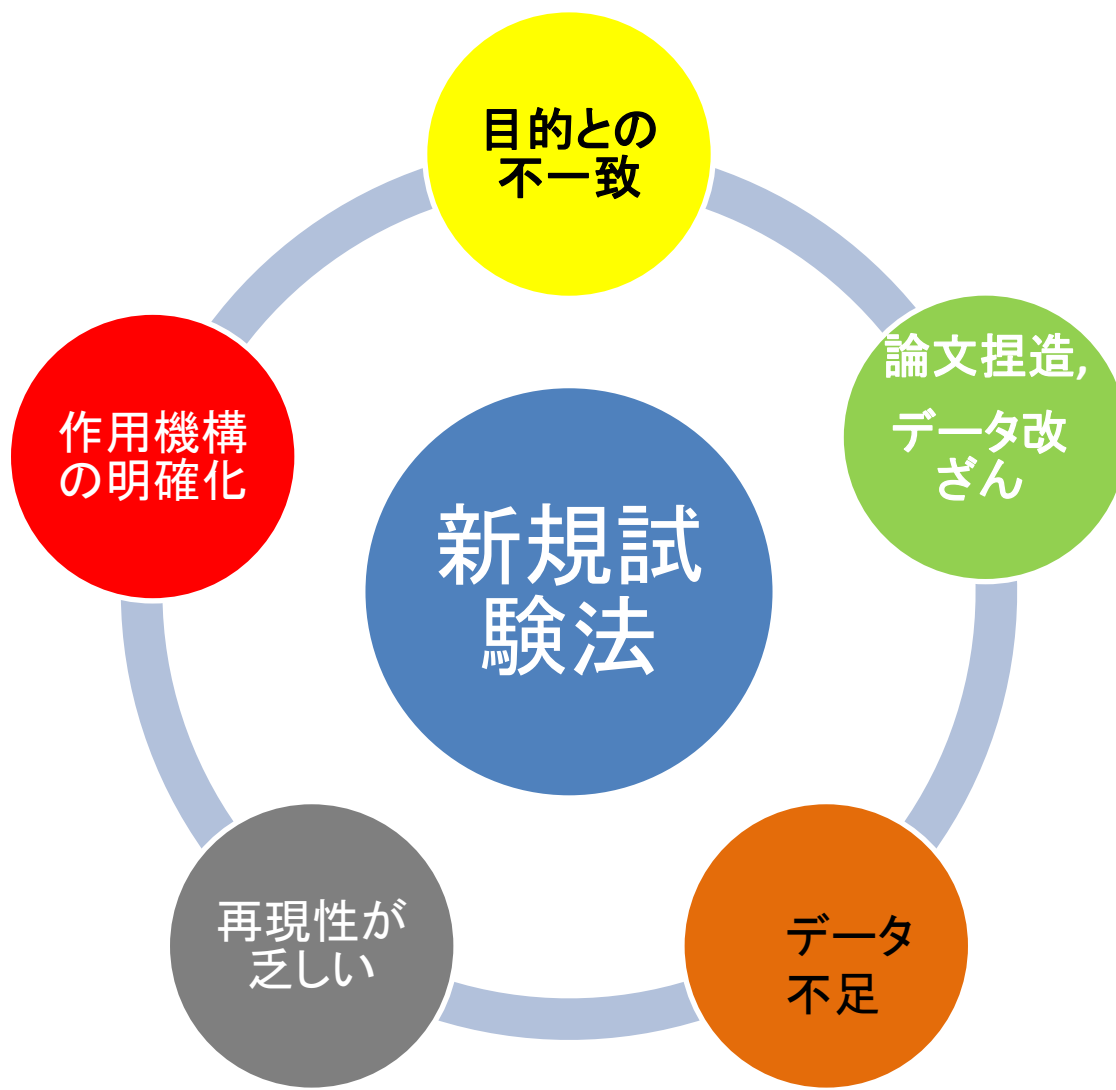
Detecting genes related to toxicities including 28-day repeated toxicity (hepatotoxicity, nephrotoxicity, etc.) and developing cultured cells where these toxicities are detected



Expected deliverables and their application

- Developing cells and establishing assessment methods that can speedily and efficiently assess 28-day repeated dose toxicities (hepatotoxicity, nephrotoxicity, etc.)
- By applying the chemical substance to the cells developed in the project, 28-repeated dose toxicity, etc., can be assessed.
- Application to the risk assessment of substances of known toxicity in the CSCL (about 20,000 substances), etc.

新規試験法にバリデーションが必要な理由



科学論文とレギュラトリーサイエンスは異なる

In house バリデーションの勧め

- **社内開発** 施設内の再現性確認
- **同業他社**との共同研究
 - 1) プロトコルの検証
 - 2) 施設内・施設間の再現性の確認
 - 3) 予測性の確認(被験物質の選択で変わりうる)
- *In vitro*試験は使い方により、その高い偽陽性率から誤って有用な候補物質を脱落させてしまうか、または、高い偽陰性率から重大な安全性上の懸念を見落とす可能性を持っている。

S8-1 *in vitro*によるスクリーニング(総論)

○小島 肇

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 薬理部 新規試験法評価室

S8-2 *In vitro*系による心毒性評価とその外挿性

—動物primary心筋細胞の系, ヒトiPS細胞由来心筋細胞の系の現状—

○井上 智彰

中外製薬(株) 研究本部 安全性研究部

S8-3 *In vitro*による薬物代謝スクリーニングの現状と留意点

○荻原 琢男, 井戸田 陽子

高崎健康福祉大学 薬学部

S8-4 人工染色体を用いた腎臓幹細胞からの臓器作製技術によるHTS毒性評価法の開発

○喜多村 真治

岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科

S8-5 創薬安全性評価においてiPS細胞由来肝細胞に望まれる特性とは？

○石田 誠一

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薬理部