

A – S T E P「産学共同（本格型）」



幹細胞を用いた
化学物質リスク情報共有化コンソーシアム
Stem Cell-based Chemical Risk Information Sharing Consortium (scChemRISC)



細胞科学とAI技術による毒性・機能性効果予測のシステム開発

ES及びiPS細胞を用いた全身毒性予測実 用化研究に関する紹介

(20251225更新)

代表

UssioBIO 代表取締役

喜納 惟斗



UssioBIO 主任研究員

中村 文彬



早稲田大学 理工学術院

中尾 洋一



群馬大学 情報学部

加藤 毅



横浜薬科大学大学院薬学研究科

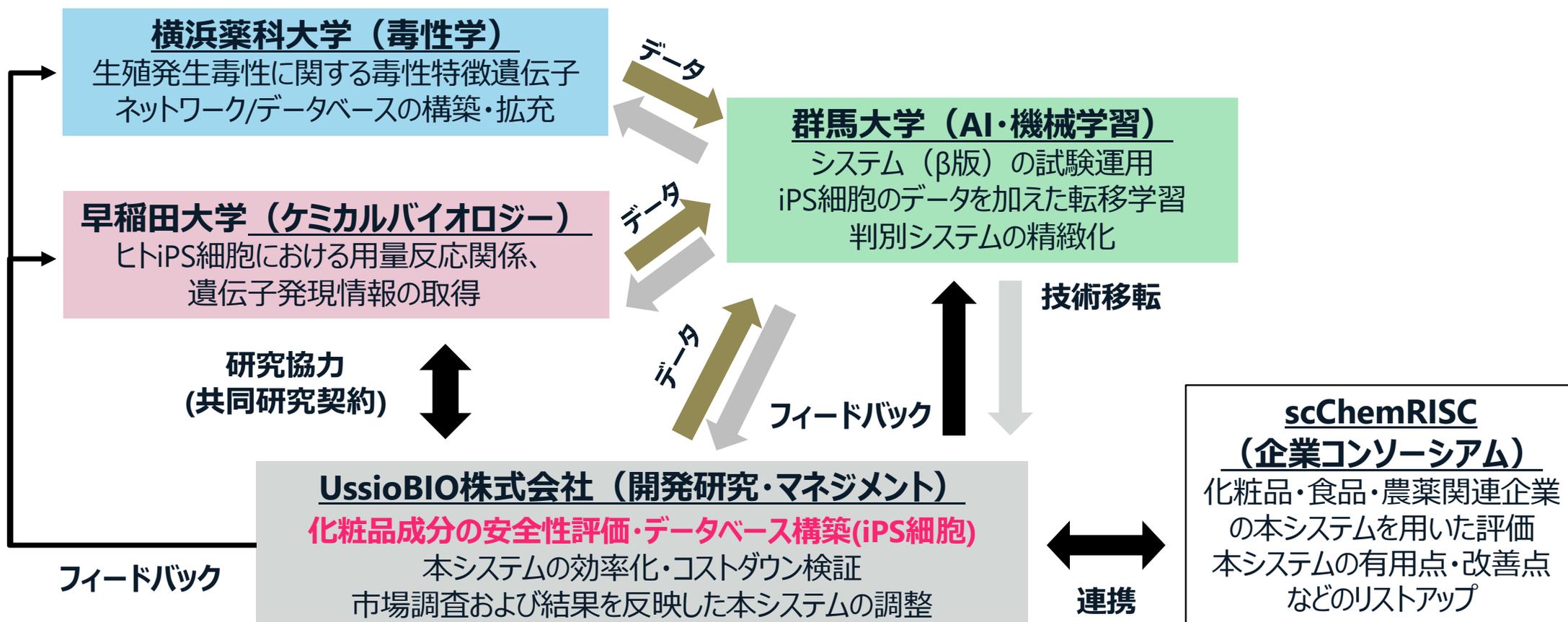
曾根 秀子



A - S T E P「産学共同（本格型）」

“細胞科学とAI技術による毒性・機能性効果予測のシステム開発”

研究体制



■ 毒性・安全性評価

- 実験動物を用いた評価がゴールドスタンダードだが、変革期にある

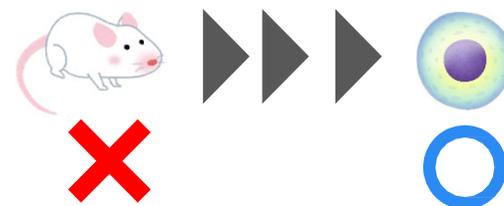


SOT | Society of Toxicology
academic.oup.com/toxsci

Toxicological Sciences, 2025, 203(1), 28–34
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae122>
Advance Access Publication Date: September 19, 2024
Forum

An industry perspective on the FDA Modernization Act 2.0/3.0: potential next steps for sponsors to reduce animal use in drug development

Sarah A. Carratt¹, Christina L. Zuch de Zafra², Elias Oziolor³, Payal Rana³, Nichole R. Vansell³, Raja Mangipudy³, Vishal S. Vaidya^{4,*}



Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

Executive Summary

This roadmap outlines a strategic, stepwise approach for FDA to reduce animal testing in preclinical safety studies with scientifically validated new approach methodologies (NAMs), such as organ-on-a-chip systems, computational modeling, and advanced in vitro assays. By partnering with federal agencies like NIH and VA through ICCVAM, FDA can accelerate the validation and adoption of these human-relevant methods, improving predictive accuracy while reducing animal use. This transition will enhance public health by streamlining drug development and ensuring safer therapies reach patients faster, while positioning FDA as a global leader in modern regulatory science and innovation.

Background

There is growing scientific recognition that animals do not provide adequate models of human health and disease.¹ Over 90% of drugs that appear safe and effective in animals do not go on to receive FDA approval in humans predominantly due to safety and/or efficacy issues (1). Animal-based data have been particularly poor predictors of drug success for multiple common diseases including cancer (2), Alzheimer's (3) and inflammatory diseases (4). Some medications which are generally recognized safe in humans, such as aspirin, may have never passed animal testing (5). Conversely, some compounds which have appeared safe in animal models have been lethal in human trials (5). These examples highlight basic physiologic differences between humans and other animal species.

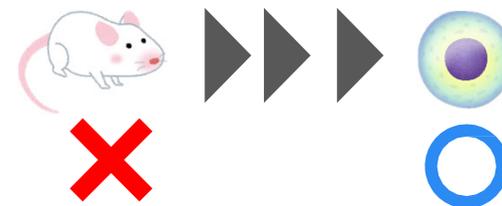
FDAの方針: 3~5年スパンで動物実験を削減・代替する方向性
※ 2025年4月10日発表

方向性: 米国FDAが新薬開発における動物実験の依存度を下げ、AIや培養細胞、オルガノイドチップなどのNAMs (New Approach Methodologies) を推進する方針を発表した。特にアルツハイマー病、炎症性疾患、がん研究領域では、動物実験の予測精度に限界があることが指摘されている。

背景

■ 毒性・安全性評価

- 実験動物を用いた評価がゴールドスタンダードだが、変革期にある
- 化粧品業界では、**動物実験が禁止**、他業界も追随
→代替として培養細胞を用いた*in vitro*試験法を用いているが...



■ 現状の課題

① 細胞を用いた従来の*in vitro*評価法

- | | |
|----------|-------------------------------|
| 1. 長期間 | • 評価する毒性項目ごとに、異なる細胞を用意する必要がある |
| 2. 高コスト | |
| 3. 低い再現性 | • 細胞ロット間の大きなばらつき |

② 生殖発生毒性試験の現状

***in vitro*試験研究は進んでいるが、
実験動物を代替する試験系は...**

- 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (FEED 試験、A~B)
- 2種の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験、C~D)
- 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (PPND 試験、C~F)

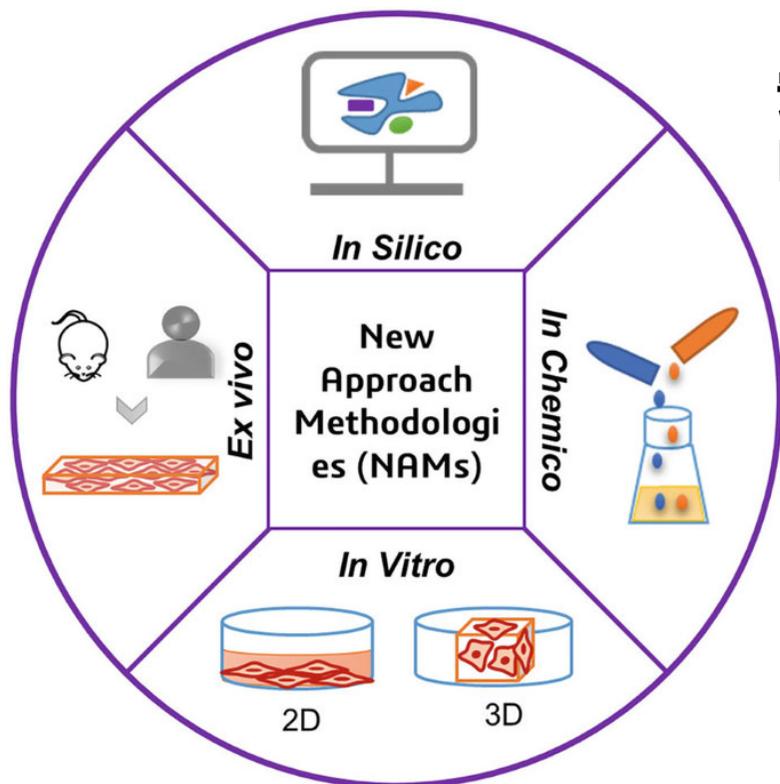
生殖発生ステージ

A: 交尾前~受精 B: 受精~着床 C: 着床~硬口蓋閉鎖 D: 硬口蓋閉鎖~妊娠終了 E: 出生~離乳 F: 離乳~性成熟

■ 技術ニーズ



安全性・毒性評価における NAMs (New Approach Methodologies) の推進



The need for implementation of NAM – based Safety assessment

Next generation Risk Assessment (NGRA)

New Approach (non-animal) methodologies (NAMs)



Non-animal NAMs strategies for 1-2-1 replacement – prediction of animal outcome

Development of **battery of assays aligned to AOPs**

Development of **High-throughput and broad coverage set of non-animal NAMs**

Prediction Hypothesis

Building NAMs/NGRA Confidence; End-to-End Case studies

About 40 compound

From vision toward best practice:
Evaluating in vitro transcriptomic point of departure for application in risk assessment using a xxx workflow.

448 compound

Utility of in vitro a lower bound decision of in vitro risk-based Prioritization

EPA

46 compound

Bioactivity Exposure ratio
Application in priority setting and risk assessment

Health Canada
March 2021

30 compound

Case studies
Cosmetics Europe
LRSS 2011 October

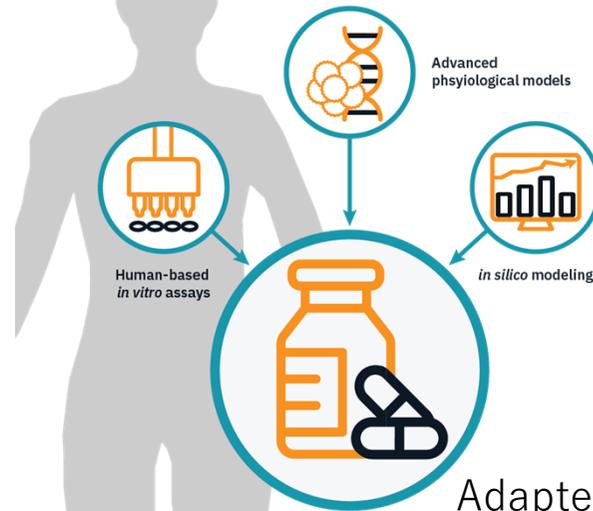
>70 compound

EUTOXRISK

Case study 16 reporting template

NAMs

New Approach Methodologies

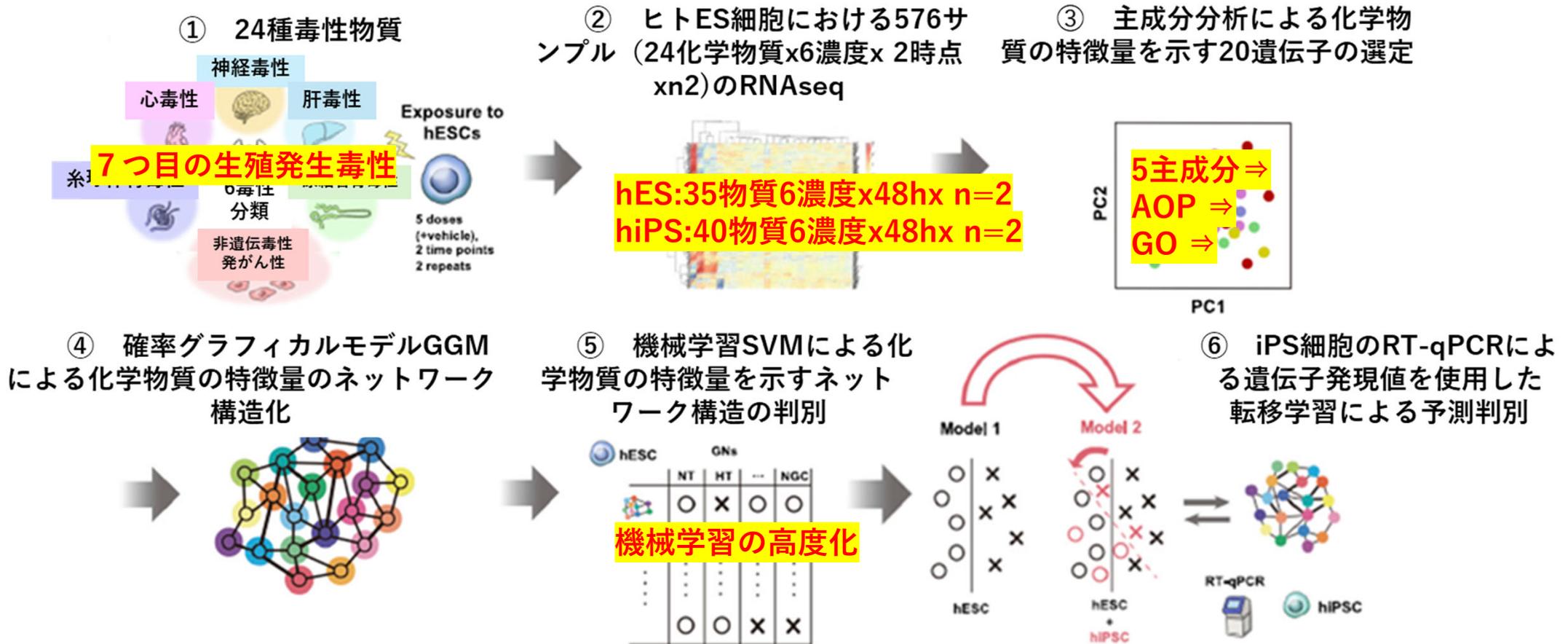


<https://www.axionbiosystems.com/new-approach-methodologies-nams-advances-preclinical-safety-studies>

Adapted from Unilever, ICTXVII /IUTOX, Beijing, 2025

Yamane et al.
iScience
2022

- 24物質を用いた高性能な**成人毒性判別**システムのPOCが完了
 - 全身毒性（神経・心・肝・糸球体・尿管・発癌）を検出
 - 総計576のRNA-seqデータはGEOから利用可能



データベース作成状況① (hES細胞)

生殖発生毒性物質のデータベース構築 (hES細胞)

24物質 (iScience全身毒性物質 : 6 毒性) **登録済**

+

35物質 (生殖発生毒性物質 : 1 毒性)

– 28物質/ICH-S5 35物質
(残り7物質**取得予定**)

**59物質のデータベース (7 毒性)
が完成予定 (2025年度中)**

生殖発生毒性物質リスト (ICH-S5)

No.	Chemical	ヒト怪奇形成 物質	ラットMEFL 試験陽性	ラビットMEFL 試験陽性	分類	Source
1	Acitretin	X	X	X	1	ICH-S5
2	Busulfan	X	X	X	1	ICH-S5
3	Carbamazepine	X	X	X	1	ICH-S5
4	Cyclophosphamide	X	X	X	1	ICH-S5
5	Fluconazole	X	X	X	1	ICH-S5
6	5-Fluorouracil	X	X	X	1	ICH-S5
7	Hydroxyurea	X	X	X	1	ICH-S5
8	Isotretinoin	X	X	X	1	ICH-S5
9	Methotrexate	X	X	X	1	ICH-S5
10	Phenytoin	X	X	X	1	ICH-S5
11	Thalidomide	X	X	X	1	ICH-S5
12	Topiramate	X	X	X	1	ICH-S5
13	Tretinoin	X	X	X	1	ICH-S5
14	Valproic acid	X	X	X	1	ICH-S5
15	Pomalidomide	推定陽性	X	X	1	ICH-S5
16	Aspirin	X	X		2	ICH-S5
17	Cytarabine	X	X		2	ICH-S5
18	Ibuprofen	X	X		2	ICH-S5
19	Trimethadione	X	X		2	ICH-S5
20	Vismodegib	推定陽性	X		2	ICH-S5
21	Ibrutinib		X	X	3	ICH-S5
22	Pazopanib		X	X	3	ICH-S5
23	Ribavirin		X	X	3	ICH-S5
24	Tacrolimus		X	X	3	ICH-S5
25	Bosentan		X		4	ICH-S5
26	Cisplatin		X		4	ICH-S5
27	Dabrafenib		X		4	ICH-S5
28	Dasatinib		X		4	ICH-S5
29	Imatinib		X		4	ICH-S5
30	Cetirizine dihydrochloride				5	ICH-S5
31	Saxagliptin				5	ICH-S5
32	Vidagliptin				5	ICH-S5
33	陰性化合物1				5	scChemRDB
34	陰性化合物2				5	scChemRDB
35	陰性化合物3				5	scChemRDB

データベース作成状況② (hiPS細胞)

化粧品関連安全評価データベース構築 (hiPS細胞)

目的 : iPS細胞の毒性予測精度向上のため
対象毒性 : 生殖発生毒性を含めた7毒性
DB構成 : 40種類 (うち15種類はICH-S5と同じ)

化粧品成分17物質 (化粧品会社 博士研究員 選定物質)
+
その他23物質 (全身毒性+生殖発生毒性物質 : 7毒性)

**iPS細胞用の40物質のデータベース (7毒性)
が完成予定 (2026年度中)**

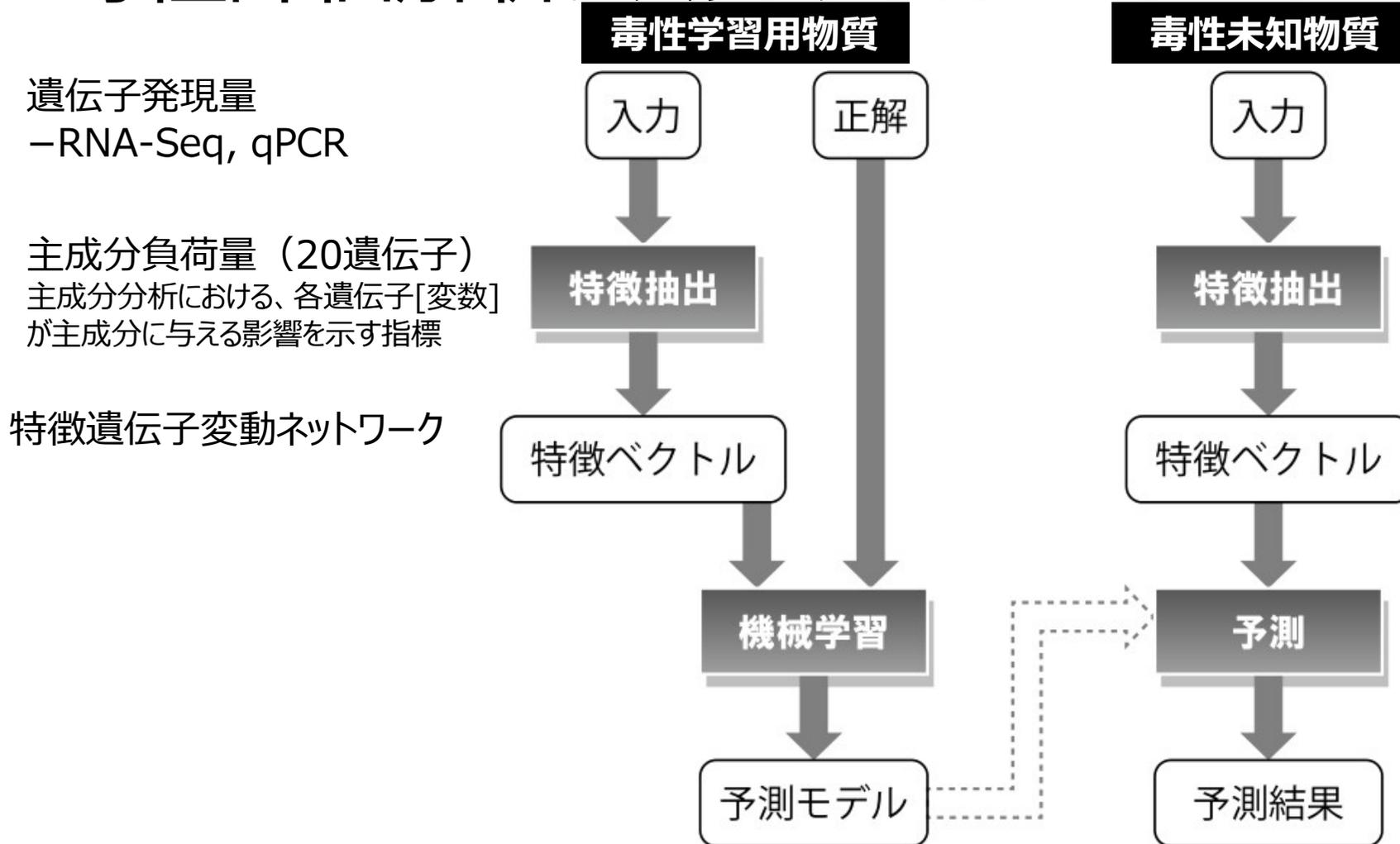
■ hiPSCにおける化粧品成分の安全性評価・データベース構築 + 研究から実用化へ

- 利用者の窓口をより広くすることを目的に、hiPSCを用いたデータベースの構築(hESCに比べて医学倫理面で自由度が高い)
 - HPS4138株
 - HPS0003株 (日本人由来・制限が少ない)

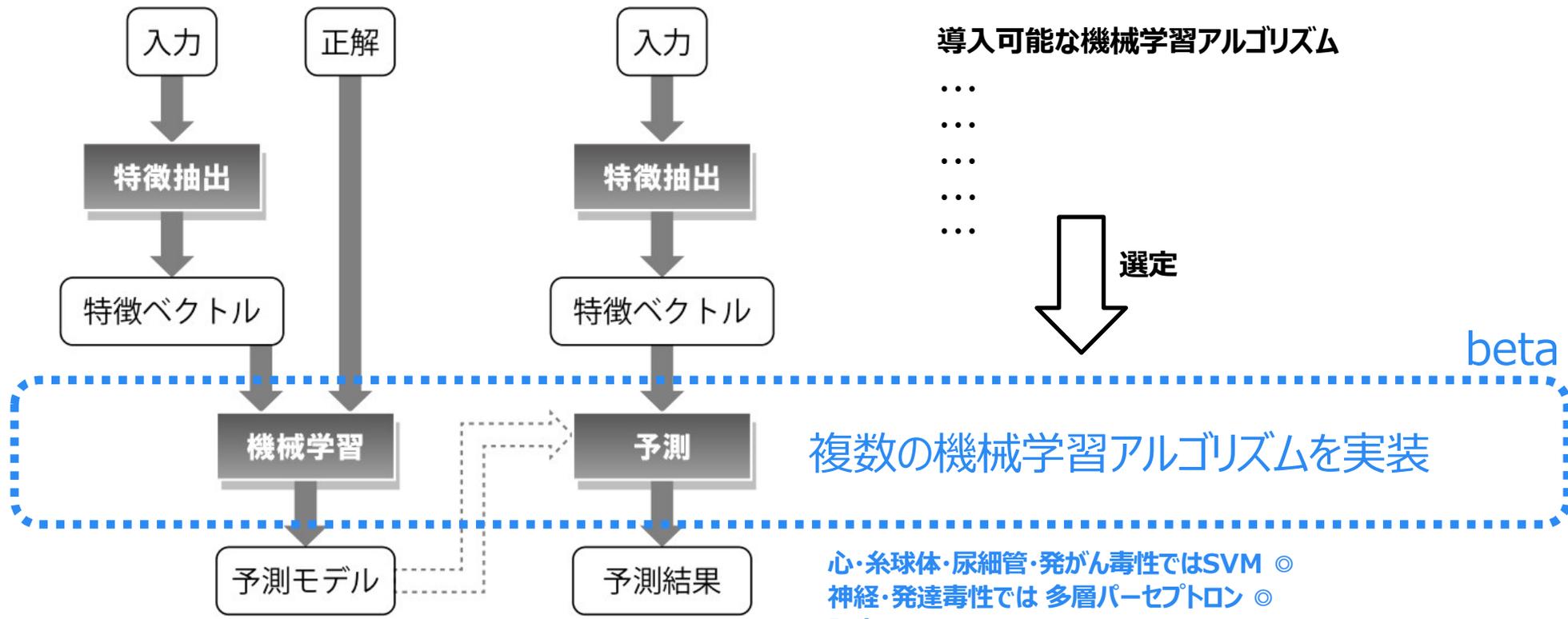
HPS0003

Female (日本人)、臍帯繊維芽細胞由来、
レトロウイルスベクター、
Oct3/4+Sox2+Klf4+c-Myc

毒性評価解析システム“StemPanTox”

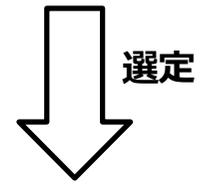


機械学習の最適化による予測精度の検証



導入可能な機械学習アルゴリズム

- ...
- ...
- ...
- ...
- ...



複数の機械学習アルゴリズムを実装

- 心・糸球体・尿管・発がん毒性ではSVM ◎
- 神経・発達毒性では 多層パーセプトロン ◎
- 肝毒では LightGBM ◎

beta

データベースを追加したことによる予測精度の検証 (hES細胞)

StemPanTox alpha*による解析

*StemPanTox法を実装したソフトウェア。

機械学習アルゴリズムにはLightGBMを使用

RNA-Seqデータを使用



解析条件	#	Cell	FC dataset	Chemical	Toxicity	Gene set
	0	ES	ES_full:1870	24	6	PCA-based 20 (Yamane et al., iScience 2022改変)
	1	ES	ES_full:1870	24+14=38	6	PCA-based 20
	2	ES	ES_full:1870	24+14=38	7	PCA-based 20
	3	ES	ES_full:1870	24+14=38	7	AOP-based 20
	4	ES	ES_full:1870	24+14=38	7	Dada-based 20

AOP/DADA-based 20 : 有害性発現経路/DevelopmentおよびAutophagyに関連する20遺伝子

評価指標	#	CT 心毒性	HT 肝毒性	TT 腎尿管毒性	GT 腎糸球体毒性	NT 神経毒性	NGC 非遺伝発がん性	DT 発生毒性
	0	0.92	0.98	1.00	1.00	0.84	0.89	-
	1	0.98	0.94	0.91	0.97	0.93	0.91	-
	2							0.88
	3							
	4							

特許出願中

AUC値 : 予測モデルの判別能を表す指標1に近いほど高い性能

- 0.9~1 : 非常に良い (excellent)
- 0.8~0.9 : 良い (good)
- 0.7~0.8 : まあまあ (fair)

新たにデータベースを追加しても、6毒性→7毒性の予測可能