

教育講演 1：探索安全性プロファイリング概説

中西 豊 (Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社)

創薬の初期段階からリード化合物の選抜に至るまで、医薬品候補化合物を総合的に評価し、候補化合物（開発化合物）を選抜することは、安全性に加え、薬効や物性などの多様な課題を同時に考慮しながら進める必要があるため、多数の化合物を対象とした評価が求められ、非常に多大な労力と時間を要する。その中で探索安全性評価では、限られた化合物量・短期間で効率的に評価することに加え、その後に続く *in vivo* 試験やガイドライン準拠試験に繋がる外挿性・予測性の高い評価系を選定することが求められる。しかしながら、探索段階での *in vitro* 安全性試験の実施内容には統一された基準がなく、各社の開発方針や化合物の特性に応じて設計されるのが実情である。当社では、リード・候補化合物の創出支援に際し、依頼元の評価方針を踏まえた上で、最適な評価系を提案している。

本講演では、当社が一般的評価項目として推奨している低分子および核酸医薬品における評価パッケージと、各試験の意義・特徴について解説する。低分子化合物では、一般毒性、遺伝毒性、QT 延長リスク、光毒性などの評価試験を紹介し、MicroAmes 陽性や hERG 阻害が見られた際の対応、評価時の留意点についても議論する。核酸医薬品では、非特異的結合性の確認、細胞毒性、サイトカインリリース、神経毒性、可視化法など、探索段階での主要な評価項目について述べる。

探索安全性評価では、各試験系の限界や毒性学的意義を正しく理解し、得られた知見を *in vivo* 評価へ適切に引き継ぐことが重要である。また、試験系の特性を無視して結果を過大に評価したり、解釈困難なデータによって化合物に不必要的懸念を付与することは、極力避けなければならない。

本講演を通じて、創薬段階における有効かつ合理的な探索安全性プロファイリングの考え方と進め方について、理解を深めていただければ幸いである。

教育講演 2 : in vitro 安全性プロファイリングは創薬に貢献できるのか

池山 佑豪 (田辺三菱製薬株式会社)

近年、動物実験を取り巻く環境は急速に変化しており、実験動物の使用や安全性評価スキームの最適化が求められている。最適化においては、細胞評価系を代表とする in vitro プロファイリングは、動物愛護の観点や医薬品開発のスピードや質の向上の観点から注目されている。さらに細胞評価技術は、iPS 細胞により細胞の多様性のみならず、生体模倣システム (Micro Physiological System: MPS) のように培養方法の多様性も向上しているため、これまで in vitro で再現できなかった生体現象を再現できることが期待されている。一方安全性評価では、標的分子への関与の有無に関係なく生体内で起こる変化を感度よく捉えることが求められている。オン/オフターゲット毒性や動物種差によって起こりうる毒性の全てを in vitro 安全性プロファイリングで代替することは現実的な対応とは考え難い。

弊社ではこれまで in vitro 評価への取り組みを積極的に実施してきた。具体的には各プロジェクトで動物に投与した際に、化合物横断的に課題となった毒性について後続化合物の毒性スクリーニングの効率化を目的とした in vitro 評価系の構築を実施している。本講演では、評価の効率化に成功した事例だけではなく、効率化につながらなかつた事例について共有したい。加えて上記のように in vitro 評価系の限界がある中で、どのように創薬プロセス最適化に寄与できるか議論したい。

教育講演3：多項目in vitro実験データを用いたDILI予測モデルの構築

藤野 亮（積水メディカル株式会社 研究開発統括部 つくば研究所 創薬分析グループ）

【背景・目的】薬剤性肝障害（DILI）は医薬品の市場撤退及び開発中止の原因となる重要な要因の一つである。また、DILIの発生メカニズムは多岐にわたるため、一つの実験系で発生予測を行うことが困難とされている。従っていくつかの実験を行い、総合的に判断することが精度の良いリスク評価につながることが報告されており、今日までに様々な取り組みがなされている。我々もこれまでにサンドイッチカルチャーを用いた薬剤性胆汁うっ滯、HepG2細胞を用いたミトコンドリア毒性、35Sシステイントラッピングによる反応性代謝物検出試験、酸化ストレス及びリン脂質蓄積評価の5項目を立ち上げてきた。

本発表ではこの5項目の試験系を紹介するとともに、これらin vitro試験結果を活用したマニュアルスコアリングや機械学習を用いたDILI予測モデル構築を試みたので合わせて紹介する。

【方法】マニュアルスコアリング法としては最もシンプルに上述5項目のうちどれか1つ以上が陽性判定と出たものをDILI陽性と判定した。機械学習ではin vitro試験項目に加えて臨床Cmax情報を追加してモデル構築を行った。採用した各アルゴリズムがどれくらいの感度、特異度を示すかを評価し、最後に複数アルゴリズムの多数決法を組み込んだモデルを構築した。

【まとめ】マニュアルスコアリング法と機械学習を用いた方法ではほとんど精度に差はなかったが、Cmax情報と多数決法を組み込むことで大幅に精度が改善した。一方、依然として偽陰性となる化合物も存在しているため、今後精度向上のため更なるin vitro評価法の追加に取り組む予定である。機械学習にてモデリングする際の様々な課題や注意点について紹介するとともに議論したい。

特別講演1：健康食品の実態と安全性評価における留意事項

梅垣敬三（静岡県立大学 客員教授）

健康食品は、健康の保持増進や不足しがちな栄養素の補給を目的に利用されているとされるが、実際には基礎疾患の症状緩和や治療的効果を期待して摂取される事例が少なくな。その結果、経済的損失だけでなく、健康被害の発生が国内外で報告されている。被害の内容としては皮膚症状、消化器症状、血液検査値異常などが多く、特に重篤な症例は、医薬品成分を混入した製品や、減量・筋肉増強・性機能改善を標ぼうするサプリメント形状の製品、さらにはインターネット販売品に集中している。消費者が医師や薬剤師に相談せず、自己判断で利用する実態も深刻である。

「健康食品」という用語は法令上の明確な定義を持たず、保健機能食品とそれ以外の多様な製品群を含む。保健機能食品は、国が審査を行う特定保健用食品、届出制の機能性表示食品、自己認証による栄養機能食品の総称であり、いずれも対象は病者ではない。一方で、それ以外の製品の中には、違法に医薬品成分を含むものや疾病の治癒・改善をうたうものが存在し、これらは無承認無許可医薬品に該当する。特定成分を高濃度に含むサプリメントは医薬品と誤認されやすく、成分情報と製品情報の混同も多く見られる。

健康被害防止のため、国は食薬区分による原材料規制、指定成分等含有食品の取り扱い、有害事象の収集・報告制度、サプリメント形状製品へのGMP導入などを進めている。市販後に収集された有害事象情報の分析は、特定成分や原材料に関する安全な摂取量の推定を可能とし、現実的な安全性確保策の一つとして活用できる。

しかし課題は依然として多い。安全性評価においては食経験や喫食実績、既存の安全性試験データ、さらには医薬品との相互作用の可能性を慎重に検討する必要がある。特にサプリメント形状製品は、通常の食品と異なり過剰摂取が容易であり、病者やハイリスク群においてはメリットよりデメリットが大きい場合も少なくない。今後は、生活習慣改善と並行した適切な利用、保健機能食品と医薬品の違いの周知、利用者自身による摂取記録と体調変化の把握、さらに医師・薬剤師とのコミュニケーション強化が求められる。消費者のメディアリテラシー向上と正しい理解の普及こそが、安全で効果的な健康食品利用の基盤となる。

さらに、科学的根拠に基づく保健機能食品の適切な利用は、個々人の健康の保持増進に資するだけでなく、生活習慣病などの予防や進行抑制を通じて医療費の削減にも大きく貢献し得る。この視点を踏まえた研究と社会的啓発の推進が、今後の重要な課題である。

特別講演2：自然言語処理AIの安全性評価への応用

宮本 実（株式会社FRONTEO ライフサイエンスAI事業本部）

創薬プロセスの最上流に位置する標的候補の探索・検証においては、薬効のみならず安全性の観点からも標的候補のプロファイリングを行うことが、医薬品開発の成功確率を高める上で極めて重要です。そのため、トキシコロジストが中心となって標的候補に関する安全性懸念を洗い出し、それらのprobability(発現確率)とimpact(影響度)に基づいてリスク評価を行い、de-riskingの優先順位を定める「target safety assessment(TSA)」が実施されます。

近年、創薬標的分子の枯渇化が進む中、競合との差別化を図る戦略として、first-in-classを志向した革新的な創薬標的への挑戦が求められています。しかしながら、このような新規性の高い標的に対してTSAを実施する場合、既存情報が乏しく、安全性懸念の抽出が困難であるため、ごく限られた情報をもとに毒性を予測する属人的アプローチに依存せざるを得ないのが現状です。

AIを活用した毒性予測の試みはこれまでに行われてきましたが、多くは化合物構造に基づいて、化合物が引き起こす可能性のある毒性を予測するものであり、標的そのものの毒性、すなわちon-target毒性を予測するものではありませんでした。

これに対し、自然言語処理ベースのAIを用いてon-target毒性を予測するアプローチも注目されています。例えば、FRONTEOが開発した自然言語処理AI「KIBIT」は、限られた情報から概念的な類似性を抽出する能力に優れており、新規標的探索においては「非連続な発見」を駆使した客観的かつ網羅的な解析により、論文未報告の標的候補を見出すことが可能です。現在、我々は薬効標的候補の探索において有用性が認められている「KIBIT」を活用し、自然言語処理ベースのon-target毒性予測モデルの構築を進めています。

本発表ではKIBITを基盤とした各種AI創薬ツールによる毒性機序解明の事例とともに、我々が開発中のon-target毒性予測モデルの現状と、TSAへの適用に向けた今後の課題についてご紹介いたします。

講義：一般毒性試験の古今

小野寺 博志（国立医薬品食品衛生研究所）

安全性を確認し、ヒトにおける安全を担保する方法として、通常は毒性試験が行われ、その結果に応じて種々の規制や対応が実施される。しかし、対象物質、用途、環境など目的により毒性試験の種類、検査項目、結果の評価（解釈）が異なってくる。一般毒性試験とは、AIによれば投与期間や投与経路は様々であるが、単回投与による急性毒性試験と、複数回投与による反復投与試験が含まれる、とある。一般毒性に対応する試験が特殊毒性で、通常行われる特殊毒性試験は遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性、アレルギー性、免疫毒性、光毒性、皮膚刺激、神経毒性、依存性試験などがある。現在、多くの試験でガイドラインが整備され試験の信頼性が得られる。日本初の毒性ガイドラインは1963年に発出された生殖試験に関するもので、その後、負のイベントが発生するたびに世間の要請に応じて新たな指針やガイドラインが発出されてきた。一般毒性試験の実施要綱についての詳細は「新版 医薬品 非臨床試験ガイドライン解説」（令和6年9月）を参照してほしい。医薬品における毒性試験はヒトに高濃度（薬効量）投与されることを前提としての評価である。しかし工業化学物質、農薬、食品添加物、環境汚染物質などの毒性は評価対象が異なり特殊な検討項目もあるが一般毒性試験の基本は同じである。また、その結果が毒性評価の一部である場合や、すべての評価を担うこともあり毒性試験を実施する目的を正しく理解することが重要です。