

New Approach Methodologies (NAMs)

— 社会実装を見据えた挑戦

社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

川岸裕幸

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験センター薬理部

07/28/2026

医薬品開発における非臨床試験の役割

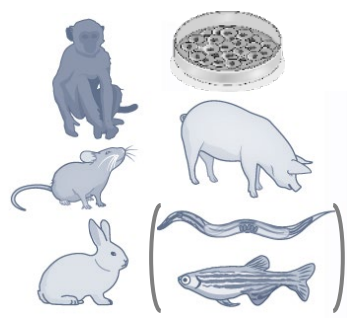
医薬品開発の流れ



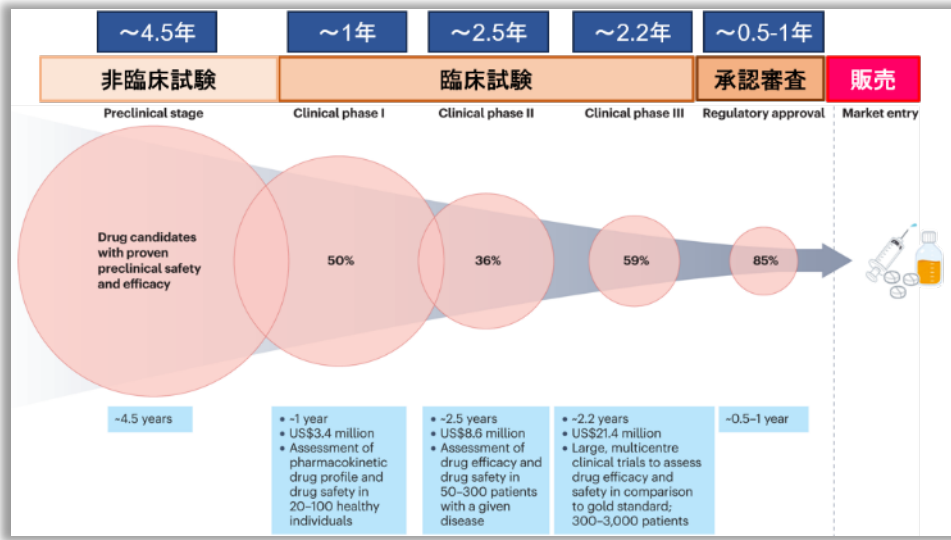
▲
医薬品候補の
探索

▲
医薬品候補の
有効性や安全性を
ヒト以外で評価

▲
医薬品候補の
有効性や安全性
をヒトで評価



Loewa A et al., Nat Rev Bioeng., 2023. modified



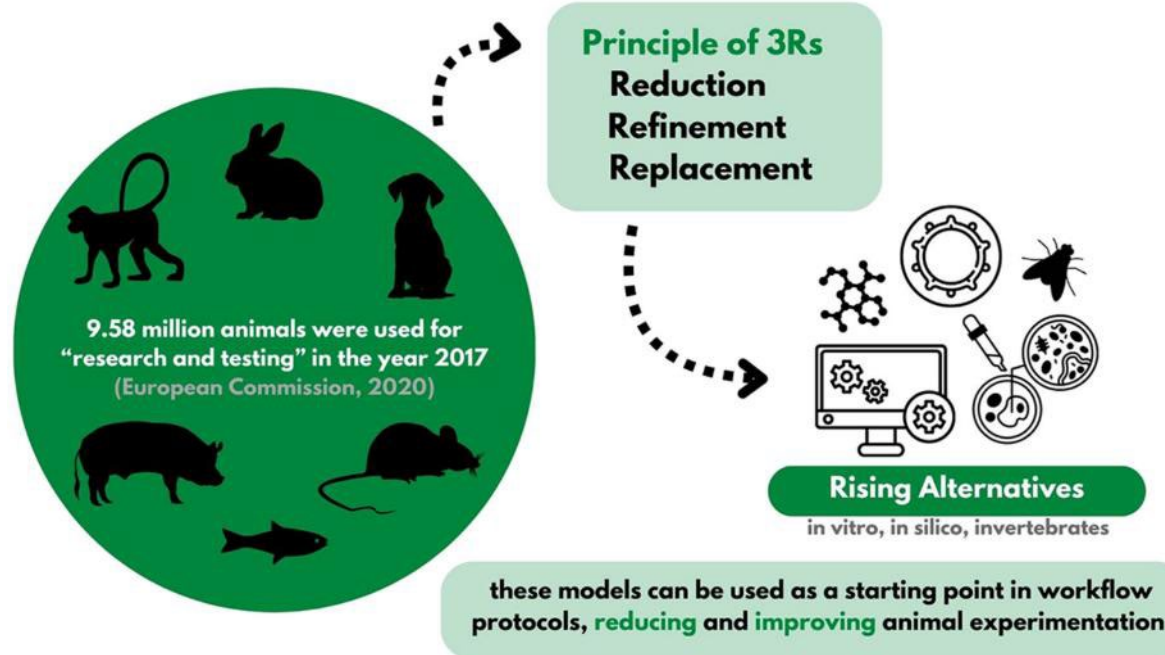
- 細胞や動物を用いた非臨床試験により、医薬品候補化合物の有効性・安全性をヒトに投与前に評価する。
- 非臨床試験では、用量-毒性関係や有害事象を事前に検討することで、**臨床試験の被験者へのリスクを低減**し、安全な医薬品開発に貢献する。

動物実験代替法

動物実験代替法



The Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments
一般社団法人日本動物実験代替法学会



Editorial > [Eur J Neurosci](#). 2025 Jan;61(1):e16651. doi: 10.1111/ejn.16651.

Are Animal Models Necessary? Exploring (Dis)advantages and Alternatives

Ana Isabel Guimarães ¹ ²

動物実験代替法に関する国際的な動き



米国「Modernization Act 2.0」について

- 動物実験代替法として、必要に応じたNAMs (New approach methodologies; ヒト細胞やオルガノイド等のin vitroアッセイやin silicoモデリング)の利用を考慮する。

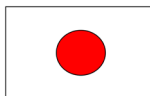


- 「動物実験が不要というミスリードになった」とのコメントがあった。
- 現在、Modernization Act 3.0が議会で審議(上院可決)されている。



欧州EMA「EMA Regulatory Science strategy to 2025」より

- ヒト細胞やオルガノイドを用いた試験法やin silicoモデリングなどの非臨床モデルは、医薬品の早期開発や有効性評価のサポート、動物実験の3Rsなどに貢献する。



PMDA

- PMDA内の横断的なメンバーにより、「新しいアプローチ方法論(NAMs)」に関する様々な課題について、議論を進めるNAMs検討ワーキンググループが設置された。
- 規制当局における考え方を早期に示す「Early Consideration」を通じ、NAMsに対する考え方を発信していく。

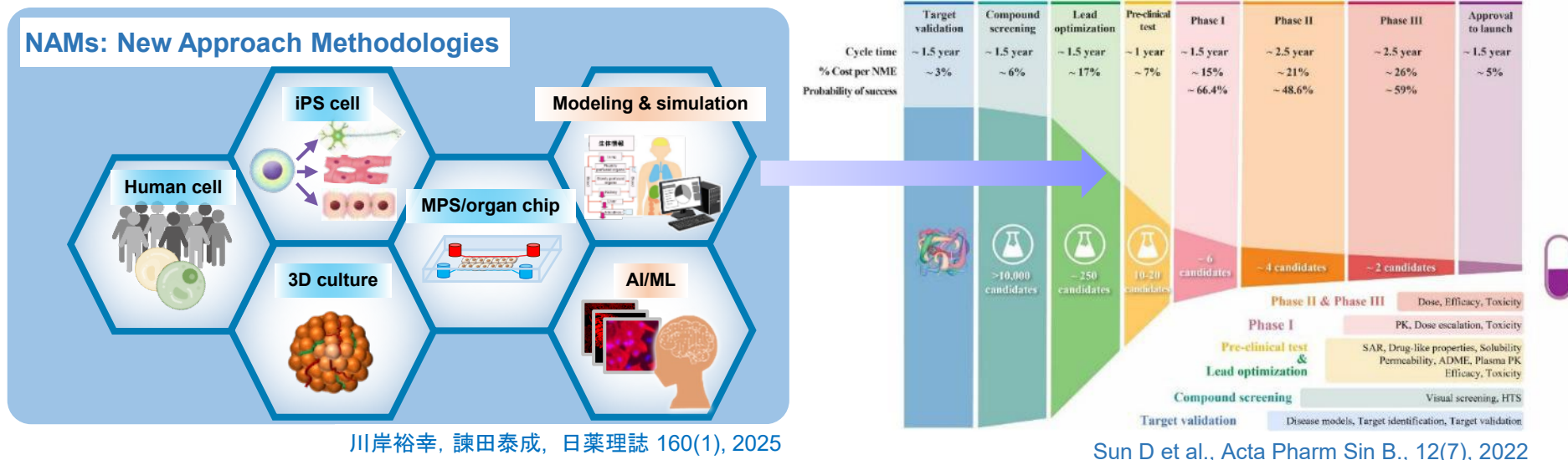
New Approach Methodologies : NAMs

US FDA Modernization Act

- The FDA Modernization Act 2.0 (and 3.0) encourages the use of NAMs (New Approach Methodologies) in studies required for drug approval applications.

-Qualifying methods must be intended to **replace or reduce animal testing** and to either **improve the safety and efficacy of nonclinical testing** or **reduce the time to develop a drug**.

H.R.7248 - FDA Modernization Act 3.0, Congress.gov



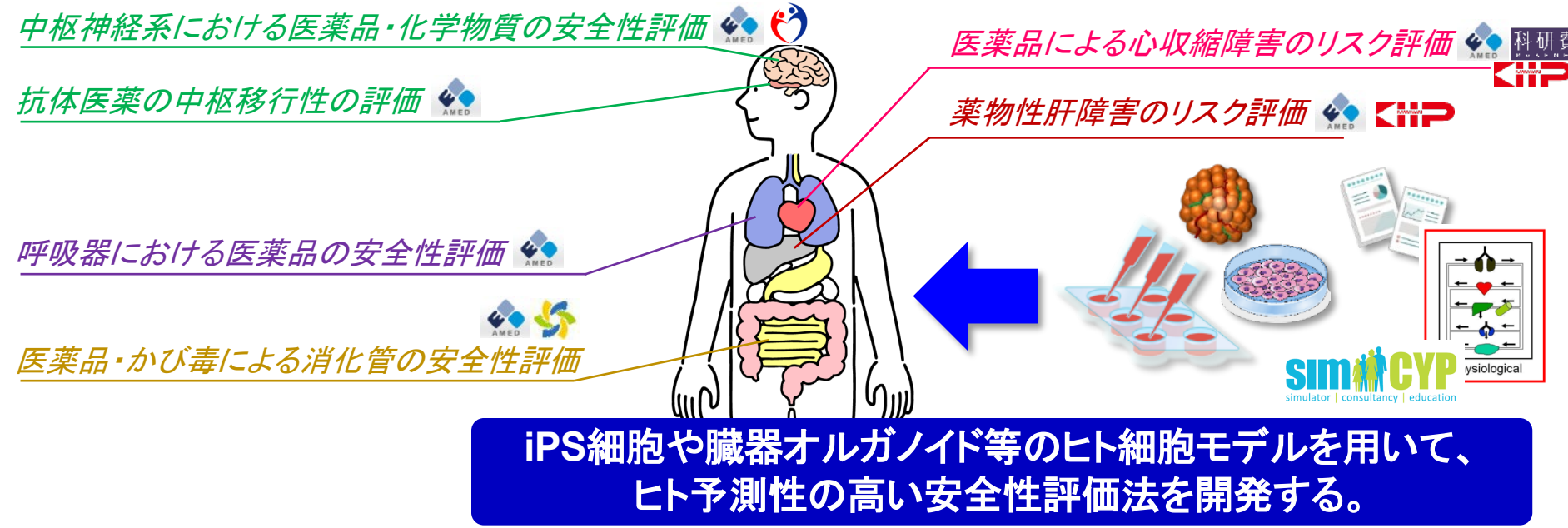
- ヒト細胞やオルガノイド技術等を活用することで、開発の早期から**ヒト生理・薬理学的データの取得が可能**になり、ヒトにおける安全性や有効性の予測性向上が期待できる。

NAMsを利用した非臨床評価法の開発～実装

NAMsを活用することで、ヒトにおける安全性や有効性の予測性向上が期待



社会実装を見据えた安全性評価法の開発



ICH S7Aガイドライン

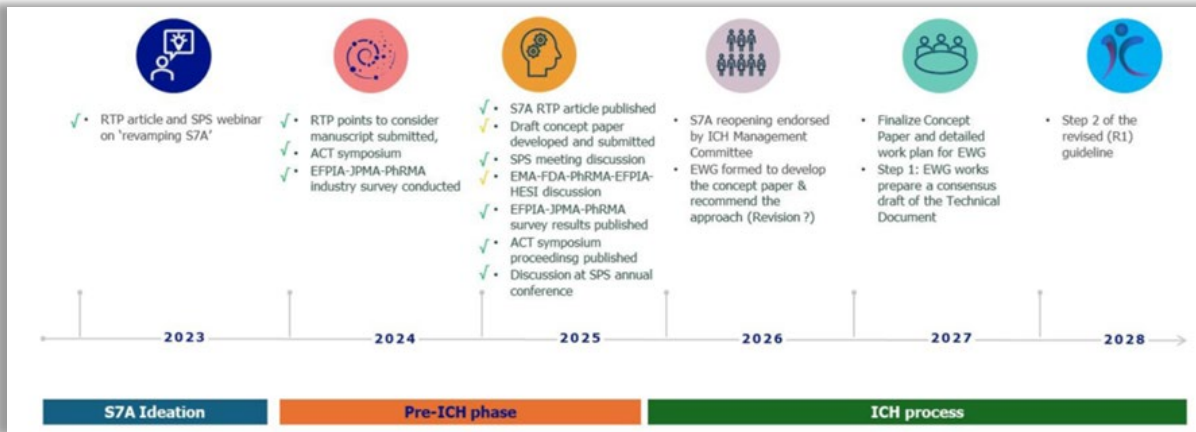
安全性薬理試験（「治療用量及びそれ以上の曝露に関連した被験物質の生理機能に対する潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討する試験」と定義）に関するガイドラインであり、NAMsなどの活用を踏まえた改定に向けた動きが加速している。

安全性薬理コアバッテリー試験

- 中枢神経系
- 心血管系
- 呼吸系

補足的安全性薬理試験

- 腎/泌尿器系
- 胃腸管系
- 免疫及び内分泌機能など



社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

ヒトiPS細胞技術を活用した医薬品の心臓安全性評価

薬物性肝障害(DILI)のin vitroリスク評価法

小児用医薬品の非臨床評価への取り組み

社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

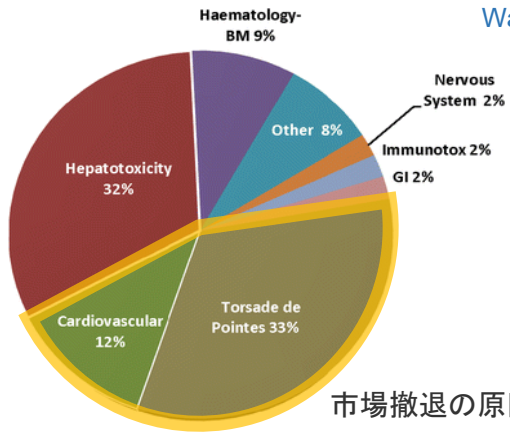
ヒトiPS細胞技術を活用した医薬品の心臓安全性評価

薬物性肝障害(DILI)のin vitroリスク評価法

小児用医薬品の非臨床評価への取り組み

医薬品による心毒性

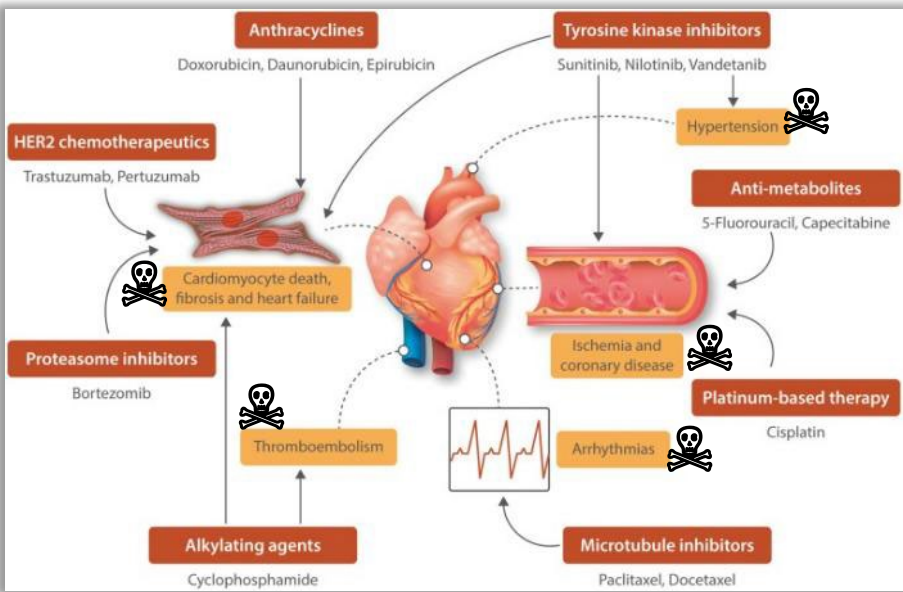
- 医薬品の市場撤退の原因として、心臓(致死性不整脈、心血管障害)における有害事象が多く報告されており、長年問題視されている。



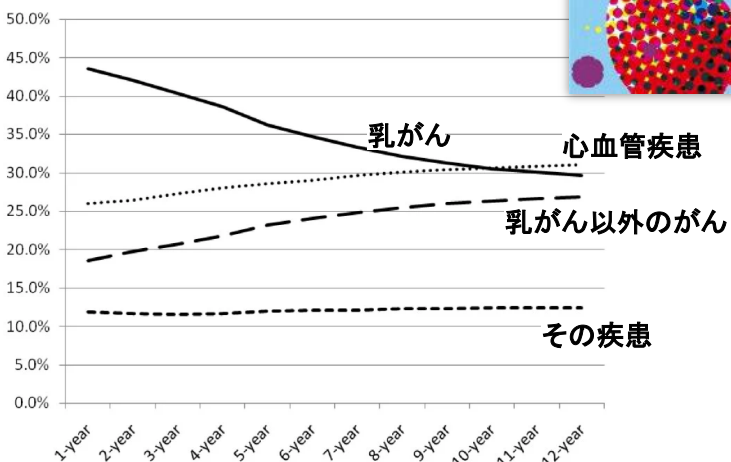
Watkins PB et al., Drug Saf., 37. 2014

市場撤退の原因毒性(1975-2007年)

- 対がん療法の進歩により増加した「がんサバイバー」の慢性的な心毒性が問題となっており、腫瘍循環器学の研究や診療が重要視されている。



Sayed N et al., Cardiovasc Res. 115. 2019 (modified)



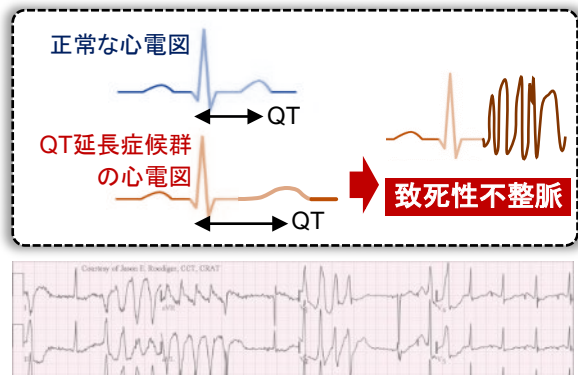
乳がんと診断された米国女性患者(約63,000名)の診断後1-12年の死因

Patnaik JL et al., Breast cancer Res, (2011) 一部改変

① ヒトiPS心筋を用いた薬物性不整脈リスクの評価

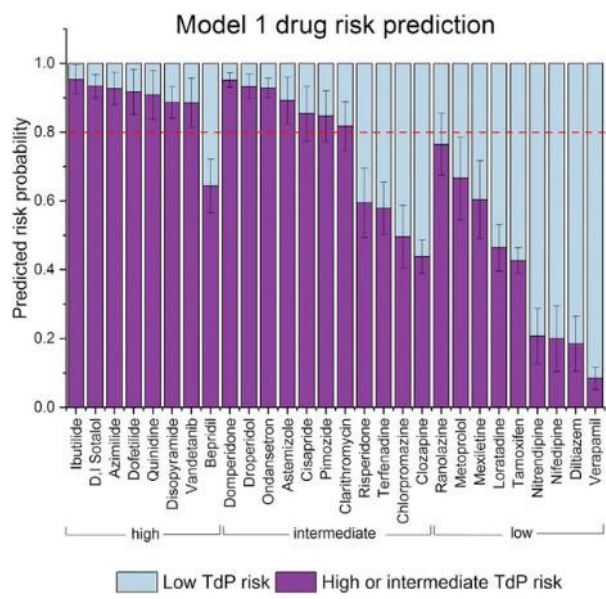
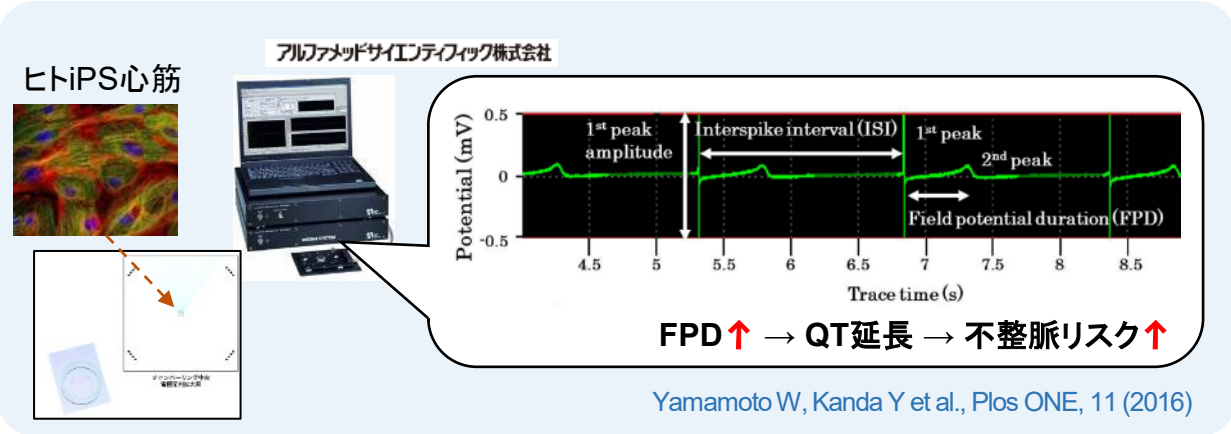
- S7Bガイドラインでは、hERGチャネル活性と動物の心電図QT間隔を指標にQT延長や致死性不整脈リスクを評価する。
- しかし、hERGチャネル阻害が必ずしも致死性不整脈を誘導しないことが明らかになり、より予測性の高い評価法が求められていた。

AMED プレスリリース：
ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品の致死性不整脈の発生リスクに関する国際検証試験の成果より



多点電極アレイ(MEA)による細胞外電位測定

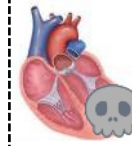
- ヒトiPS心筋を用いたMEAによる細胞外電位測定法が開発された。
- 国際検証試験の結果、QT延長リスクの高い予測性が証明された。



➤ 2022年にICH-E14/S7BのQ&Aに収載され、
国内外の承認申請で利用が進んでいる。

② ヒトiPS心筋を用いた心収縮障害リスクの評価

- 医薬品による心収縮障害も、致死性の心毒性である。
- S7Aガイドラインでは、コアバッテリー試験として実験動物を用いた血圧、心拍数の評価、ならびにフォローアップ試験として心拍出量、心室収縮性における作用を検討することとされている。
- これまでに標準化されたin vitro試験法はなく、様々な方法が開発中である。



心筋収縮力低下
心臓線維化



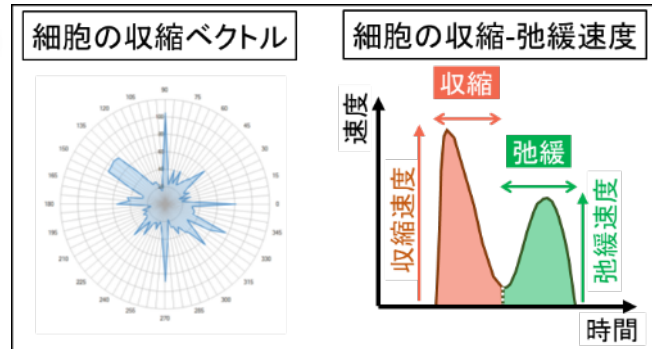
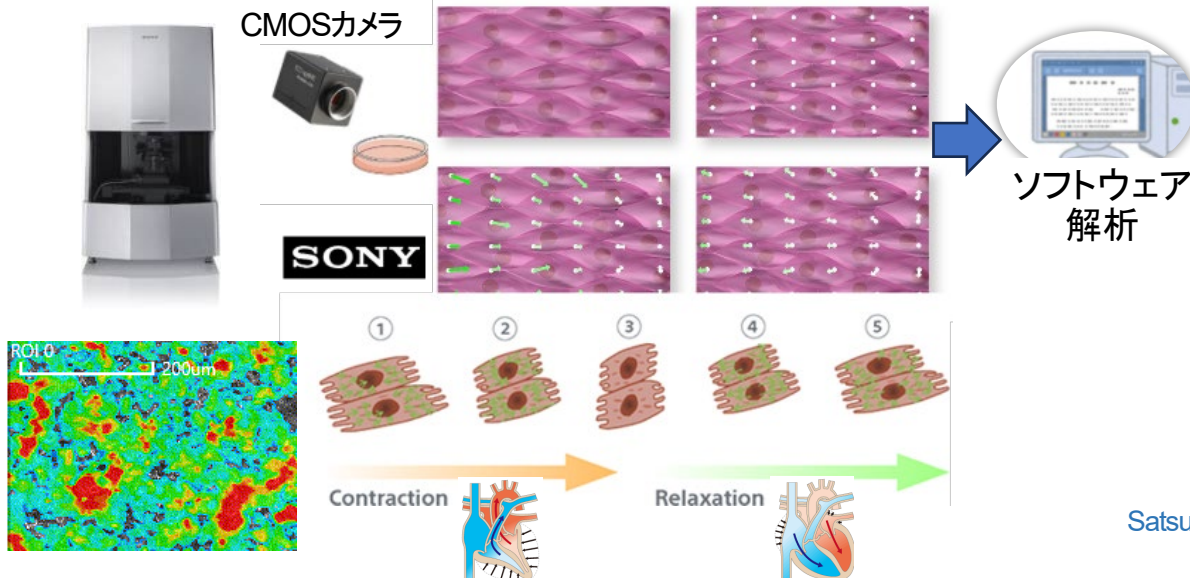
心収縮障害

京都大学 医学部
目黒区立心臓クリニック



ライブセルイメージングによる細胞収縮評価

高解像度カメラで撮影したヒトiPS心筋シートの動き(収縮)動画から、拍動数や収縮速度、収縮ベクトルなどが解析・定量する。

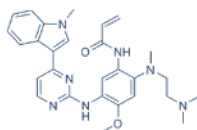


Hayakawa, Kanda et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 77, 2014
Satsuka, Kanda et al., J Pharmacol Toxicol Methods. 118, 2022

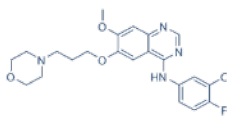
抗がん剤による心収縮障害のリスク評価

Yanagida, Kawagishi, Kanda et al., Clin Transl Sci., 18(8), 2025

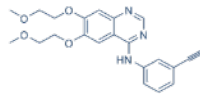
EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)



Osimertinib



Gefitinib

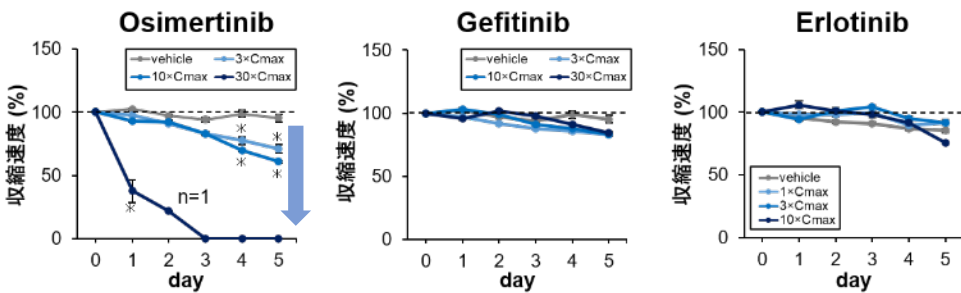
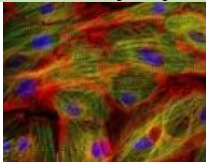


Erlotinib

世代	第3世代	第1世代	第1世代
主な標的	活性型EGFR変異 (L858R等+T790M)	活性型EGFR変異 (L858R等)	活性型EGFR変異 (L858R等)
承認時期 (日本)	2016年	2002年	2007年

Image-based motion analysis

iCell cardiomyocytes 2.0

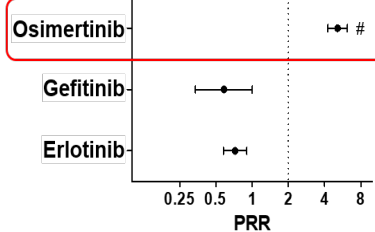


FAERS解析

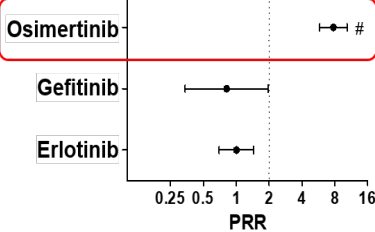
FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard

The FAERS Public Dashboard is a highly interactive web-based tool that will allow for the querying of FAERS data in a user friendly fashion. The intention of this tool is to expand access of FAERS data to the general public to search for information related to human adverse events reported to the FDA by the pharmaceutical industry, healthcare providers and consumers.

心筋症



駆出率の減少



- EGFR-TKIによる心収縮障害の評価に関して、ヒトiPS心筋による評価データとFAERSデータベース解析による心収縮障害シグナルの相関が確認された。
- ヒトiPS心筋の収縮に対する医薬品の影響評価は、臨床における心収縮障害の発生リスク予測に有用であることが示された。

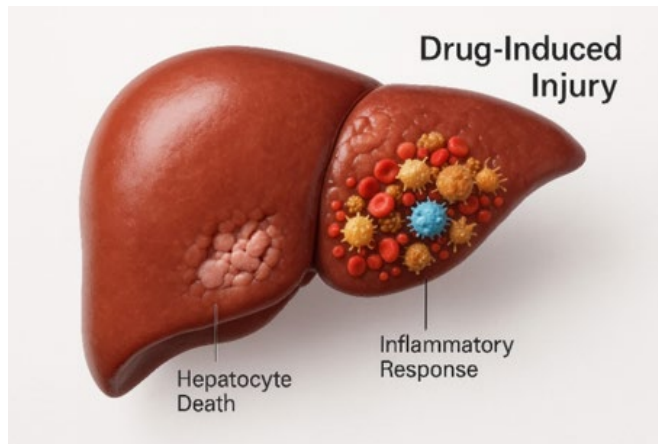
社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

ヒトiPS細胞技術を活用した医薬品の心臓安全性評価

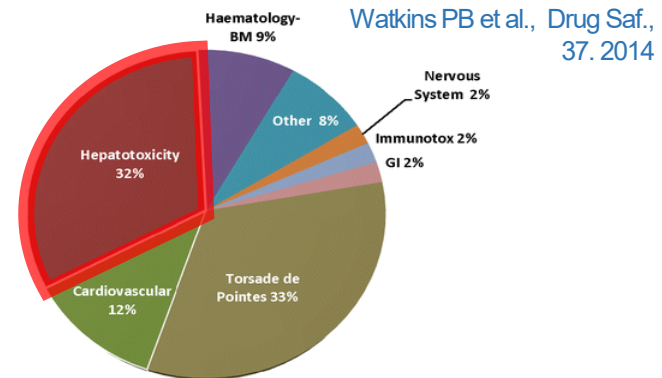
薬物性肝障害(DILI)のin vitroリスク評価法

小児用医薬品の非臨床評価への取り組み

薬物性肝障害(DILI; Drug-Induced Liver Injury)



- 薬物性肝障害(DILI)は、医薬品の開発中止や市場撤退の原因として知られており、近年でもDILIを原因とした開発中止事例が報告されている。



市場撤退の原因毒性(1975-2007年)

- DILIは、医薬品もしくはその代謝物によって引き起こされる肝機能障害であり、被疑薬の服用中止により改善するケースも多い一方で、治療のために服薬継続が必要な場合もある。
- DILIのリスクは、非臨床試験において実験動物を用いた血液検査や病理組織学的解析により評価されるが、ヒト予測性は十分ではない。



DILI評価におけるNAMsの利用

New approach methodologies (NAMs) for drug-induced liver injury (DILI): Where are we now?

Shivangi Shrimali, Minjun Chen, Dongying Li*, Weida Tong



National Center for Toxicological Research, U.S. Food and Drug Administration (FDA), 3900 NCTR Road, Jefferson, AR 72079, USA

Drug Discov Today. 30(9), 2025

- 米FDAは、従来の動物試験では重篤なリスクを予測できず開発中止となる典型例としてDILIを挙げており、予測性と信頼性を備えた評価法を求めている。

Yao J et al., Int J Toxicol. 10915818251384270, 2025

- NAMsによるDILIの非臨床評価では、**毒性メカニズムを踏まえた評価を可能とすることが重要である。**

■ISTAND Program

Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Program



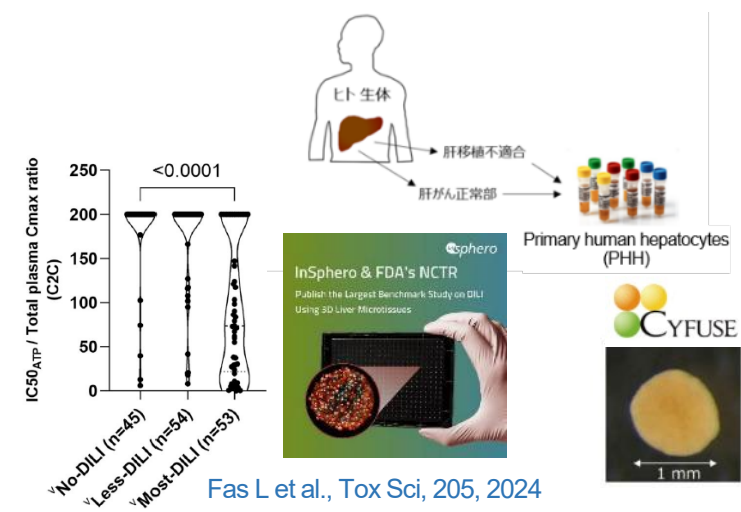
医薬品開発ツール(NAMsを含む)の適格性審査制度において、2026年1月現在、評価目的を臓器別に分類すると肝臓の申請件数が最も多い。

CDER & CBER Drug Development Tool Qualification Project Search

- 肝臓 6件**
- 中枢神経系 3件
- 心臓・循環系 2件
- その他(多臓器含む) 9件

■ヒト肝細胞の三次元培養モデル

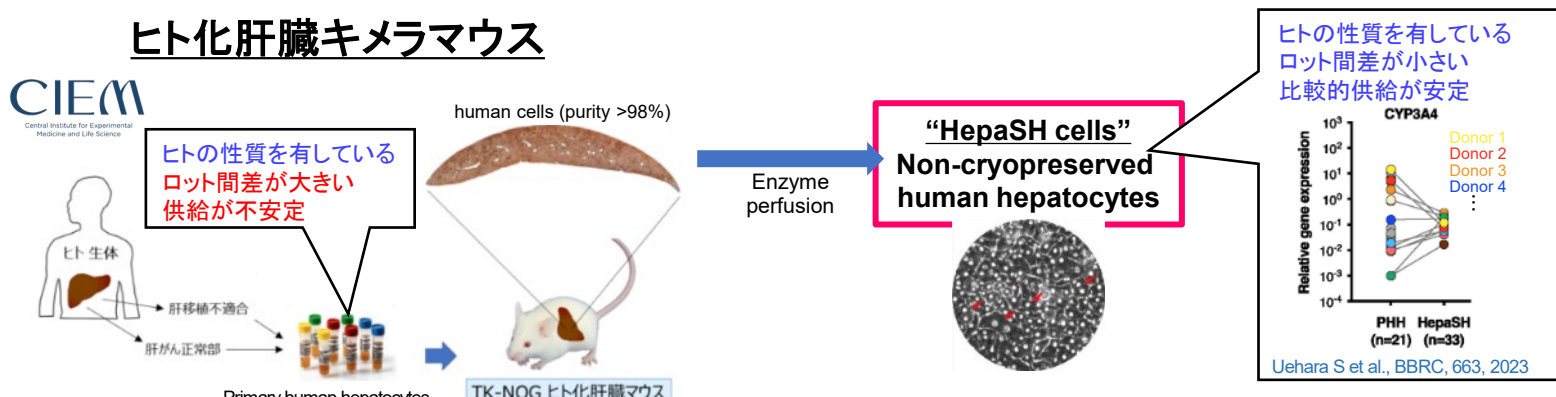
- ヒト初代培養肝細胞(PHHs)は、in vitroでの薬物動態や肝毒性評価において広く用いられている。
- 三次元培養したPHHs(スフェロイド・オルガノイド)**は、従来の平面培養細胞に比べ、高い肝機能を維持でき、肝傷害性薬物に対する感受性が高いことが報告されている。



Fas L et al., Tox Sci, 205, 2024

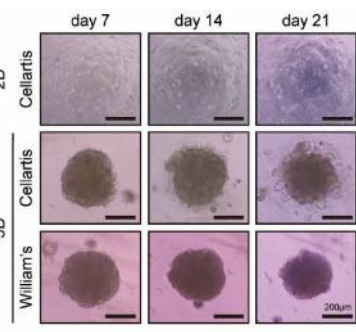
HepaSH細胞を用いたin vitro DILI評価法の開発・検証

Liu, Kawagishi et al., J Appl Toxicol, 45(12), 2025

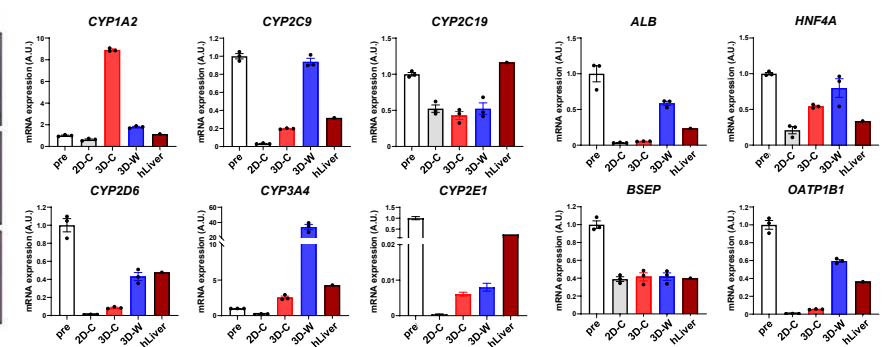


医薬通信社「マウスの体内でヒト肝細胞を培養し、安定的・継続的に均質な実験用細胞を供給する」2024.01.26. (modified)

形態

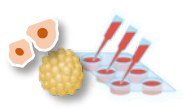


遺伝子発現



細胞毒性試験

	Compound	Severity Class	Cellartis		
			2D-Cellartis	3D-Cellartis	3D-William's
High-risk	Amiodarone	8	■	■	■
	Diclofenac	8	■	■	■
	Indomethacin	8	■	■	■
	Tamoxifen	8	■	■	■
	Troglitazone	8	■	■	■
	Valproic acid	8	■	■	■
Middle-risk	Acetaminophen	5	■	■	■
	Famotidine	3	■	■	■
	Imipramine	3	■	■	■
	Methotrexate	3	■	■	■
	Prednisolone	3	■	■	■



➤ HepaSH細胞由来スフェロイドを用いた細胞毒性試験は、有用なDILIリスク評価法となる。

社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

ヒトiPS細胞技術を活用した医薬品の心臓安全性評価

薬物性肝障害(DILI)のin vitroリスク評価法

小児用医薬品の非臨床評価への取り組み

小児のドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロス



小児治験ネットワーク Pediatric Clinical Trials Network

2010年4月～2015年3月に新薬として承認された薬



図1 小児に対する適応取得状況

図2 小児医薬品(調剤薬)適応外使用の状況



内閣府 第3期健康・医療戦略 (令和7年2月閣議決定)

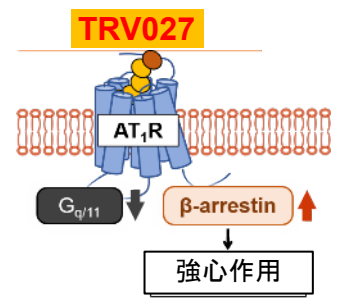
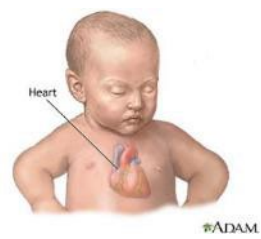
- **小児を対象とした開発計画の策定促進**等により、研究開発に早期着手するとともに、研究開発の裾野を広げる。



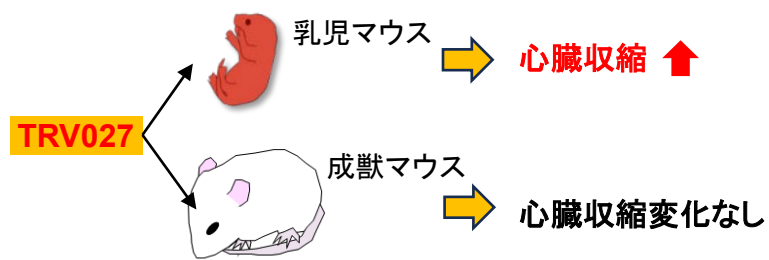
厚生労働省 成育医療等基本方針(中略)について (令和5年3月閣議決定)

- 小児がんや小児慢性特定疾病等に係る新たな**小児用医薬品・医療機器等の開発を推進**する(後略)。

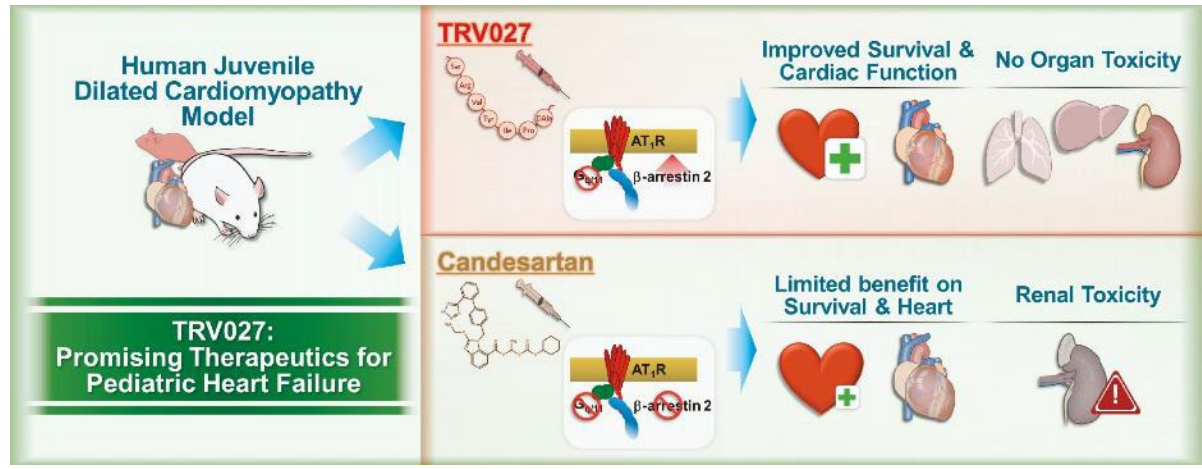
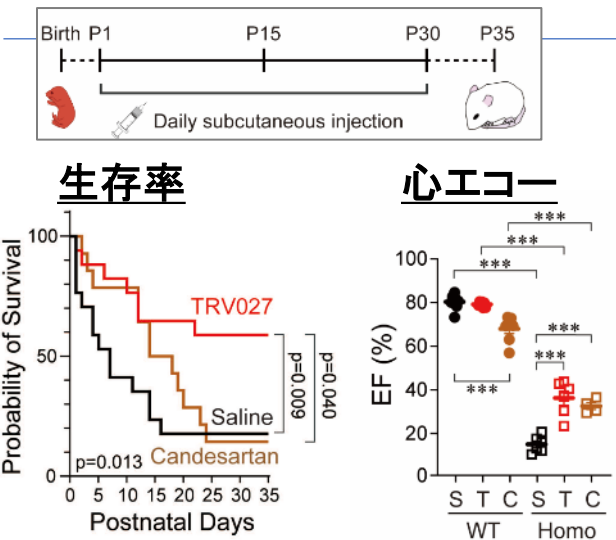
Pediatric heart failure



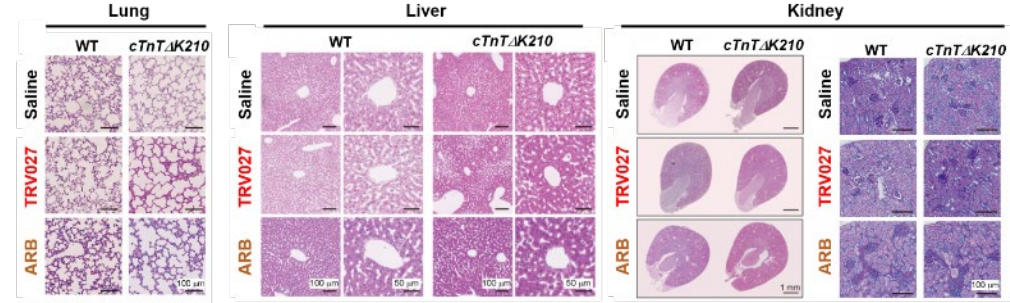
#Kawagishi, Kanda, #Yamada et al., Biomed Pharmacother, 200, 2026



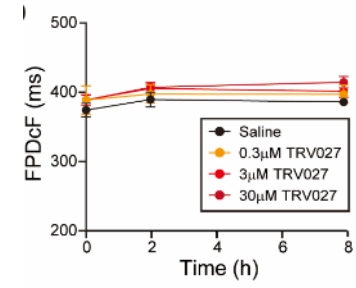
発達・成長段階特異的な心臓薬理作用



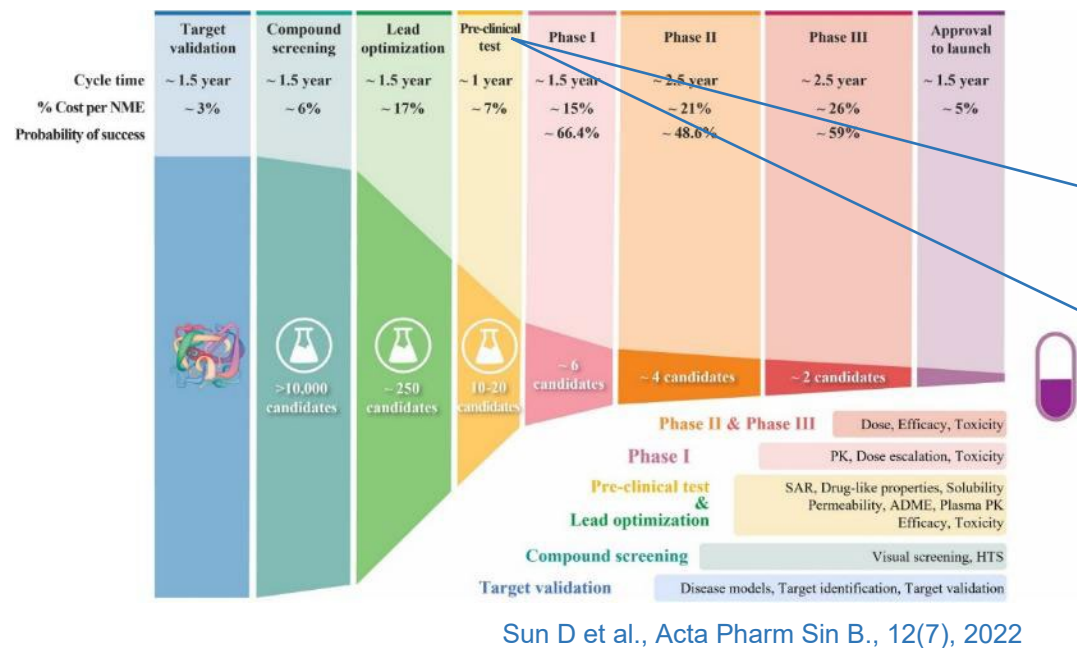
病理検査 ARB: Candesartan



ヒトIPS心筋による不整脈リスク



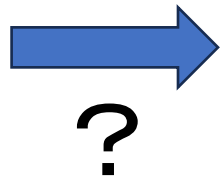
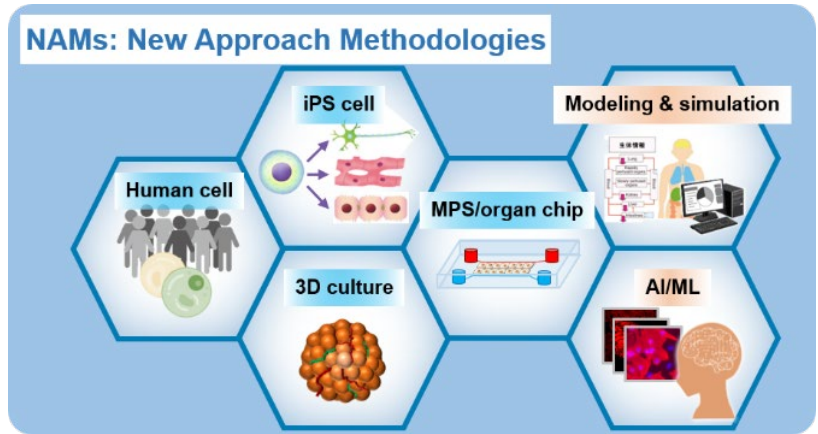
小児用医薬品の非臨床評価



ICH HARMONISED GUIDELINE
NONCLINICAL SAFETY TESTING IN SUPPORT OF
DEVELOPMENT OF PAEDIATRIC PHARMACEUTICALS
S11
ICH Consensus Guideline

DESIGN OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL STUDIES.

- 3.8.1 Core Endpoints
- 3.8.1.1 Mortality and Clinical Observations..
- 3.8.1.2 Growth
- 3.8.1.3 Food Consumption.....
- 3.8.1.4 Sexual Development.....
- 3.8.1.5 Clinical Pathology
- 3.8.1.6 Anatomic Pathology
- 3.8.1.7 Toxicokinetics.....



WoE Factors	Further Studies Likely	Further Studies Unlikely
Youngest Intended Patient Age	Neonates (<1 Month)	Infant (1-23 Months) Child (2-11 Years) Adolescent (≥12 Years)
Effects on Developing Organ Systems	Yes	No
Amount/Type of Existing Data	No Nonclinical or Clinical Data	Adult Nonclinical Only Adult Clinical Pediatric Clinical
Pharmacological Target has Role in Organ Development	Yes	No
Selectivity and Specificity of Pharmaceutical	Low	High
Clinical Treatment Duration	Chronic Use	Acute Use

FDA workshop for “Pediatric Developmental Safety Assessment”



Pediatric Developmental Safety Assessment and New Approach Methodologies



*A Hybrid Workshop sponsored by the U.S. Food and Drug
Administration and the Triangle Center of Excellence in
Regulatory Science and Innovation*

Friday, December 5, 2025
Great Room, White Oak Campus (with Remote Option)



<https://www.fda.gov/about-fda/visitor-information>

Topic 1: Identifying Secondary Targets for Pediatric Developmental Safety

Moderator: Dr. Rebecca Racz, Office of Clinical Pharmacology, CDER, US FDA

Topic 2: **Preclinical Tools** for Pediatric Developmental Safety Assessment

Moderator: Dr. Jeffrey Fisher, ScitoVation LLC, Research Triangle Park NC

Topic 3: Experience with Developing Tools for Specific Toxicology Screening

Moderator: Dr. Paul Watkins, Distinguished Professor, Eshelman School of Pharmacy, UNC Chapel Hill and Co-Director, Triangle CERSI

Topic 4: Using Prior Experience + **Modeling & Simulation** for Pediatric Developmental Safety

Moderators: Dr. Aaron Pawlyk, Chief, Obstetric and Pediatric Pharmacology and Therapeutics Branch, National Institute of Child Health and Human Development and Dr. Gilbert Burckart

J.CANDY

Japan Consortium for Advanced Non-Clinical Development for Young and Pediatric Patients

小児適応を見据えた開発医薬品に関して、非臨床試験でその有効性や安全性を高度に評価可能にするために、試験法の開発や高度化を目指す産官学コンソーシアム



AMED医薬品等規制調和・評価研究事業

J.CANDYキックオフシンポジウム

小児用医薬品の 拡充に向けた取り組み

小児用の薬は開発が難しく、海外で使える薬が日本では使えないなどの問題があります。J.CANDYシンポジウムでは、研究者や医師、製薬会社、行政の専門家が集まり、子どもの身体や病気の特徴を踏まえた創薬研究や開発、小児試験の最新状況など、安心して使える薬を育てるための取り組みを紹介します。

日時 2025年12月4日(木)
13:00~17:30 (受付開始12:30)

場所 ビジョンセンター東京駅前 705会議室
〒103-0028 東京都中央区八重洲1丁目8-17 新板ビル 7F
(JR東京駅 八重洲北口・中央口 徒歩1分)

参加登録  <https://forms.gle/5eGSz4E4yWB2utWQA>

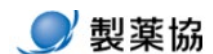
参加費無料

講演

- テーマ1 小児医薬品開発推進のためのアカデミア・医療現場の取り組み
中村 秀文 国立成育医療研究センター研究開発推進部 開発企画主幹
- テーマ2 小児の生理的特性を考慮した新規心不全治療薬の開発
山田 充彦 信州大学医学部発達薬理研究グループ 特任教授
- テーマ3 小児用医薬品開発における非臨床からの視点
鈴木 睦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎部会 部会長
- テーマ4 小児医薬品の開発推進における規制当局の取り組み
岡本 圭祐 独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部
- テーマ5 J.CANDYのポテンシャルと波及的展開に向けて
佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 副所長



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



社会実装を見据えたヒト細胞による 医薬品安全性評価法の開発

ヒトiPS細胞技術を活用した医薬品の心臓安全性評価 薬物性肝障害(DILI)のin vitroリスク評価法 小児用医薬品の非臨床評価への取り組み

- ✓ 創薬分野において、ヒト細胞モデルを含むNAMsの活用が進んでいる。
- ✓ NAMsによる医薬品評価には、評価目的 (Context of use) を明確にし、目的に適した (fit-for-purpose) 試験法が必要である。そのためには、試験法の開発と検証を繰り返すことで、その予測性や適用範囲を明らかにすることが重要である。
- ✓ ICH S7Aガイドライン改定に向けて、国際的な枠組みの中でNAMsの社会実装に取り組んでいく。
- ✓ 試験法の開発から社会実装に至るレギュラトリーサイエンス研究を推進し、小児を含む多様な患者に適切な医療を届けることで、本邦の創薬力向上と国民の健康・福祉の増進に貢献する。

