

日時: 2018 年 10 月 10 日 16:00-17:30

場所: 2 階 平安

ヒト iPS 細胞技術を用いた医薬品の新たな評価法の開発

ー国際標準化に向けた取り組みー

Development of drug safety assessment using human iPS cell technology - The challenge toward global standardization -

開催趣旨:

ヒト iPS 細胞の技術開発により、今まで入手が困難だったヒト細胞が in vitro 試験系に利用できることから、再生医療に加えて創薬への応用が大変注目されている。特に、ヒト iPS 細胞由来分化細胞を用いてヒトにおける安全性の予測性を更に高めることができれば、医薬品開発の効率化やコスト削減、被験者の安全性確保など創薬プロセスの変革が実現できる。政府の「健康・医療戦略」(2013 年 6 月 14 日)にも、「新薬開発の効率性の向上を図るため、iPS 細胞を用いた医薬品の安全性評価システムを開発する」と掲げられている。

ヒト iPS 細胞の実用化には、産官学が連携して一体となって評価法を開発して国際的なバリデーション(評価法の再現性、信頼性、妥当性の検証)を行うことが重要である。現在、ヒト iPS 細胞の応用は心臓安全性評価への実用が最も進んでおり、さらに心筋を先行モデルとして神経細胞や肝細胞など他の臓器細胞への期待も大きく、国立衛研が中心となり精力的に取り組んでいる。日本のプレゼンスを示しながらバリデーション研究を推進することにより科学的根拠を取得して、国際協調のもと新たな評価法の提案を目指す必要がある。

本セッションでは、ヒト iPS 細胞を用いた新しい安全性評価法の開発と国際標準化を行う「レギュラトリーサイエンス」の研究を紹介し、今後の展望を議論したい。

モデレーター: 諫田 泰成 Yasunari Kanda

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

1. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用の評価法の開発: JICSA と CiPA の国際協調

Development of proarrhythmia risk assessment using iPS cell-derived cardiomyocytes: international collaboration between JICSA and CiPA

諫田 泰成 Yasunari Kanda

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

Division of Pharmacology, NIHS

医薬品の心臓に対する安全性は QT 間隔延長作用をもとに評価されている。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドラインでは、非臨床試験で hERG チャネル発現細胞を用いた評価ならびに大動物の心電図 (QT/QTc 間隔) の評価を行い (S7B)、臨床試験で Through QT 試験が不整脈のサロゲートマーカーとして心電図の QT 間隔延長作用を検証している (E14)。ガイドライン施行後、医薬品による致死的不整脈 torsade de pointes (TdP) の発生のために市場から撤退した実例はなく、ガイドラインにより被験者を TdP のような重篤な不整脈から守るという観点では一定の成功をおさめた。しかしながら、hERG 試験の結果は TdP 発生リスクと一致しないこと、QT 延長は TdP 発生リスクとは異なること、hERG 試験は偽陽性が多く有用な医薬品候補化合物の開発が中止にいたる可能性などが指摘されており、催不整脈作用のリスク評価としてはまだ不十分で改善の余地があると考えられる。

このような背景のもと、政府の「健康・医療戦略」において「iPS 細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言」が 2020 年頃までの達成目標として掲げられた。国立衛研が中心となり産官学オールジャパン体制のコンソーシアムである JICSA (Japan iPS Cardiac Safety Assessment) を結成し、多点電極アレイ (MEA) システムを用いて催不整脈作用を検出するプロトコルを整備し、多施設間で検証を行った。また、海外においても、米国 FDA が中心となり、医薬品の心臓安全性評価における新規パラダイムとして統合的な心毒性評価 CiPA (Comprehensive in vitro proarrhythmia assay) が提案され、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた国際バリデーション試験が実施され、日本からも参加した (現在、論文投稿中)。さらに、JICSA と CiPA のデータセットを比較して試験法の再現性や信頼性などを検証中で、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 S7B ガイドライン改訂を視野に入れた議論が本格化している。

本講演では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の開発および国際標準化に向けたオールジャパンの取り組みを概説し、今後の展望を議論したい。

2. iPS 細胞から分化誘導したヒト神経細胞を用いた安全性薬理試験開発の取り組み

Attempts to develop non-clinical safety assessment systems using human neurons differentiated from iPS cells

佐藤 薫 Kaoru Sato

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

Division of Pharmacology, NIHS

動物実験で有望とされた新薬が、ヒトにおいて臨床的有意差を得るのは容易ではない。さらに、新薬開発において、神経系の副作用が臨床試験以降の開発後期によりやく明らかとなることも少なくない。臨床試験の潜在的リスクを低減し開発コストの莫大な損失を避けるために、非臨床安全性試験のヒト予測性向上が望まれる。そこで今、倫理的な垣根を越えたヒト神経細胞として注目されているのが、ヒト iPS 細胞から分化誘導した神経細胞 (hiPSC-neuron) である。我々は、hiPSC-neuron を使った *in vitro* 評価系でどのような中枢神経系リスク予測ができるかという課題に取り組むため、2014 年、iPS Non-clinical Experiments for Nervous System: iNCENS プロジェクトを立ち上げ、現在は、医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを定量的に予測可能な薬理評価系確立に取り組んでいる。この活動は PMDA との国内協調、米国シンクタンク との意見交換などと並行して進め、試験法提案を目指すものである。hiPSC-neuron に加えて、AI といった、日本発の新しい技術を結集し、ヒト予測性向上を実現した非臨床試験を日本から発信するべく挑戦を続けている。

3. ヒト iPS 細胞から分化誘導した肝実質細胞様細胞の薬物動態と肝障害評価試験への応用

Recent trend of application of hepatic parenchymal-like cells differentiated from human iPS cells to

pharmacokinetic studies and drug-induced hepatotoxicity tests

石田 誠一 Seiichi Ishida

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

Division of Pharmacology, NIHS

医薬品開発の非臨床試験における評価項目である薬物動態、薬物性肝障害において、肝実質細胞による *in vitro* 評価が広く用いられてきた。従来、肝細胞資源のゴールドスタンダードとされてきたヒト凍結肝細胞に代わり、iPS 細胞から分化誘導した肝細胞様細胞や HepaRG 細胞のような培養細胞系の開発が進み、細胞の供給源の多様化が進んできている。また、培地等の開発で必ずしも長期培養に適さないという状況からも脱してきている。いかにヒト体内の肝臓の機能を再現・維持できる評価系を *in vitro* で再現するかは古くからある課題であるが、ここ数年の細胞培養技術の進歩により新たな開発段階に入ってきていると考えられる。本講演では、特にヒト iPS 細胞から分化誘導した肝実質細胞様細胞の薬物動態と肝障害評価試験への応用を目指し、国立医薬品食品衛生研究所薬理部を中心とし国内で iPS 細胞の肝細胞分化研究をリードするアカデミア研究室と進める共同研究の成果を交え、最近の動向を紹介したい。