

## ヒト iPS 細胞の分化技術進歩と医薬品安全性評価試験法ガイドライン改訂

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部長 関野祐子

ライフサイエンス分野の大発見である iPS 細胞の作成は、創薬の試験法を変えるかもしれない。創薬の現場ではヒト iPS 細胞そのものを用いることはあまりなく、必要な臓器細胞に分化誘導して、その組織の特徴を有する細胞モデルを作成して、利用する。今後、ヒト iPS 細胞から分化誘導した各種の臓器細胞を用いて薬効薬理試験、毒性試験、安全性薬理試験などの非臨床試験法が開発されると考えられる。ヒト iPS 細胞の作成法の発見が 2006 年であり、その後 10 年の間により効率の良い作成法が次々に登場し、今では iPS 細胞作製キットが登場するまでにいたっている。日本国内では再生医療への応用に重点的に研究費が配分されていたこともあり、創薬応用のための分化細胞の作成法開発については若干世界に出遅れたが、現在その遅れを取り戻すべき勢いで、創薬応用のための細胞誘導法の開発が始まった。

ヒト iPS 細胞由来の分化細胞を用いた種々の試験法の開発が今後進むと予想されるが、現在もっとも公的試験法として確立する可能性が高いのは、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法である。我々が調査研究を開始した 5 年前には、実験室ごとに違う細胞、違う実験方法、違う化合物が利用されており、デファクトスタンダードとなるような実験方法は生まれてこないことが危惧された。そこで我々は平成 24 年から厚生労働科学研究費の補助を受けて、公的試験法としての利用を目指した安全性薬理実験プロトコルの確立に着手した。誰もがなるべく容易に再現できる方法として採択したのは、多点電極の上に高密度に心筋細胞を培養し細胞外電位を記録する方法である。まず小規模の施設間バリデーションという検証実験を行って、同じ標本を使って同じ薬物を評価してそのプロトコルの再現性を確認した。平成 26 年度には、日本安全性薬理研究会、製薬協コンソーシアムなど、企業の協力を得て産官学の体制でより大規模な検証実験に取り組んだ。安全性薬理試験法として公定化のためには、各研究施設で同一の化合物について同等な実験結果が得られるかどうかを検証したうえで、催不整脈リスク予測に利用できるかどうかに関する検証実験を行う必要がある。さまざまな研究施設で同じ品質の細胞を使えるかどうかを検証実験実施の鍵となる。数年前までは各研究室レベルで分化誘導して使っていた分化細胞が、今では製品として利用できるようになり、同じ品質のものを大量に入手できるようになったので、試験法プロトコルを標準化することができた。

特に最近 FDA が提案した ICH E-14 の廃止と S7B の改訂の動きがある。ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験の有用性をどこまで科学的に立証していけるのかが実用化のカギを握っている。このような急激な国際状況の変化に対して、国の研究機関として日本の対応が後手に回ることがないよう、迅速に検証実験体制を整えデータを収集し、海外への情報発信おこなっている。現時点で FDA の提案に遅れることなく日本のプレゼンスを示すことに成功し、現在国際協調に向けて大規模な検証実験を行っている。