

公開シンポジウム

平成 25 年度厚生労働科学研究補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「ヒト iPS 分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」研究班

ヒト iPS 細胞の創薬プロセスへの応用 ～国際情勢を見据えた新規試験法開発を目指して～

ヒト iPS 細胞から作成される臓器細胞を用いた新規試験法の開発は、医薬品の安全性評価の分野で注目されている。本シンポジウムでは、心臓安全性評価における ICH ガイドラインを取り巻く最新の情報を提供するとともに、神経、肝臓における安全性評価への応用に向けた班研究の成果を報告する。

日時： 2014 年 2 月 13 日(木)

開場 13:00 開演 13:30～17:15

会場： 東京大学弥生講堂 一条ホール

〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1 東京大学農学部内

<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/yayoi/map.html>

参加費無料《申し込み不要》

主催： 国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

薬理部

協賛： 日本動物実験代替法学会

【お問い合わせ先】

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター 薬理部

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

Tel. : 03-3700-9692 Fax. : 03-3700-1452

プログラム

13:30～ 開会の辞

奥田 晴宏(国立医薬品食品衛生研究所 副所長)

13:35～ はじめに

「医薬品のヒト特異的有害反応評価系開発への期待」

関野 祐子(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

セッション1. 心臓安全性評価にかかわる ICH ガイドラインを取り巻く最新情報

座長:佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

13:45～ 「薬物性催不整脈作用の統合的予測システム」

杉山 篤 (東邦大学 医学部 薬理学)

14:15～ 「ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価法の現状と今後の展望」

諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

14:45～ 「医薬品のインシリコ催不整脈リスク評価における現状と課題」

古谷 和春 (大阪大学大学院医学系研究科・分子細胞薬理)

15:15～ 「Clinical Pharmacology in Integrated Cardiac Safety」

深瀬 広幸 (一般財団法人メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院)

休憩 15分

セッション2. 創薬プロセスにおける分化細胞の応用可能性と課題

座長:諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

16:00～ 「hiPSC-ニューロンで神経特異的有害反応は予測可能か」

佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

16:35～ 「hiPSC-肝細胞とインシリコのデータ融合による安全性予測/メカニズム 解析に向けた考察」

湯田 浩太郎(株式会社 インシリコデータ)

石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

17:10～ 閉会の辞

光岡 俊成(厚生労働省 医薬食品局 審査管理課)

薬物性催不整脈作用の統合的予測システム

杉山 篤

東邦大学・医学部・薬理学

様々な薬物が、QT 間隔を延長し、torsades de pointes (TdP)といわれる致死性心室不整脈を誘発し得る。これを薬物性 QT 延長症候群という。すなわち QT 間隔の延長作用は致死性不整脈誘発性のバイオマーカーとも言える。しかし、患者における薬物性 QT 延長症候群の発生リスクを、従来の非臨床試験の結果から正確に予測することはきわめて困難であった。ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和国際会議)は、2005 年 5 月、薬物性 QT 延長症候群の発生を回避するためのガイドライン (S7B および E14)をステップ 4 として調印し、非臨床試験・臨床試験の内容・役割を明確に規定した。これらのガイドラインは国内では 2009 年 10 月、厚生労働省医薬食品局からより強制力を有するステップ 5 として通知された。S7B および E14 発効後、TdP 誘発リスクを有する新規化合物数は激減したが、本当は催不整脈作用がないにも関わらず、S7B または E14 ではリスク陽性と判定され開発中止になった薬物が少なからず存在することも明らかになってきた。S7B には記載されていない QT 延長の機序として薬物によるイオンチャネルのトラフィック抑制作用が判明する一方で、QT 延長以外の機序を介して発生する不整脈も数多く存在することが明らかとなってきた。例えば、イオンチャネルの阻害や活性化で発生する不整脈 (Brugada 症候群、心房細動、QT 短縮症候群)、2 次的な Ca^{2+} overload に起因する心室頻拍 (カテコラミン、ジギタリス、PDE3 阻害薬) および完全房室ブロック (Ca 拮抗薬、S1P 受容体修飾薬) が知られている。これらすべての不整脈の発生リスクを正確に評価するためには新しい予測システムの開発が必要である。すなわち、従来の *in vitro* I_{Kr} および *in vivo* QT アッセイに加えて、各イオンチャネルに対する作用の個別評価、iPS 由来心筋細胞を用いた多チャネル同時評価、*in silico* 解析、intensive phase I ECG 評価などを適宜併用した催不整脈性リスクの定量評価の実施が考えられる。シンポジウムでは、現在の科学技術をいかに活用すれば各不整脈の発生リスクを正確に予測できるかに関する最近の理解を紹介する。

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価法の現状と今後の展望

諫田 泰成

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

ヒト iPS 細胞は、今まで入手が困難であったヒト細胞のソースとして注目されている。創薬において、創薬プロセスの早い段階でヒトにおける医薬品候補化合物の安全性や有効性を評価できれば、研究開発コストの削減、被験者の安全性確保、臨床試験の削減などの実現が期待される。

医薬品による有害反応の中で、催不整脈作用のリスク評価は極めて重要である。ICH S7B ガイドラインの hERG 試験では K^+ チャネル (IKr) 阻害による QT 延長を一定の精度で予測できるが、催不整脈リスクの評価には不十分であると考えられる。ヒト iPS 細胞由来の分化心筋細胞は K^+ チャネルに加えて Na^+ チャネルや Ca^{2+} チャネルなどの他のイオンチャネルを発現していることからマルチチャネルに対する薬理作用を総合的に評価することができるため、催不整脈リスクの予測性が高まると考えられる。

しかしながら、分化心筋細胞を用いた試験法の確立に向けては問題も少なくない。ヒト未分化 iPS 細胞は標準化が検証された結果、株間、継代数、ラボ間などによって性質が異なることが明らかになっている。分化心筋細胞は国内外の複数の会社から販売されているが、規格化の作業が手付かずであり、分化誘導の標準プロトコルや分化心筋細胞の標準的な機能評価法など確立されていない。さらには、研究者間で薬理試験法も異なっていたために実験データの比較検討ができず、分化心筋細胞を用いた薬理試験の再現性、信頼性を評価することが難しい。

そこで本シンポジウムでは、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた安全性評価に関して現状を共有し、将来的なガイドライン化も見据えて整備すべき課題について議論したい。

医薬品のインシリコ催不整脈リスク評価における現状と課題

古谷 和春

大阪大学 大学院医学系研究科 分子・細胞薬理学

心臓研究者は、不完全であるとはいえ、様々なコンテキストで得られたデータを統合し、不整脈といった心臓の電気現象を理解しようと試み続けてきた。心臓の構造と機能は、様々な階層で分けられ、再現性と定量化に優れた実験アプローチやシステム生物学的アプローチによって、個々の相互関係が明らかとされてきている。このようなアカデミアでの基礎研究は、心臓病の医療や創薬の方法を革新的に発展させる応用に繋がると期待されている。

現在、医薬品の心臓安全性評価に関わる ICH ガイドラインの見直しが進められている。新たなガイドラインは、現行のガイドラインが制定された 2005 年当時とは異なる現在の学術・科学技術レベルを反映したものとなるはずである。新たなガイドライン制定に向けて、近年開発されたヒト iPS 細胞を用いた医薬品の有効性や安全性の検査の実現可能性が検討されている。それと同時に、高騰する医薬品開発費、種差などに起因する非臨床試験（動物実験）と臨床試験でのデータの不一致や低い外挿性などを背景として、コンピューターシミュレーション、すなわちインシリコのアプローチを医薬品の心臓安全性評価に用いていこうという動きがある。

本講演では、インシリコにおける医薬品催不整脈リスク評価の実現性に関して議論するために、現在の心臓機能シミュレーション技術の現状と課題について紹介する。この分野の世界的な動向を概説し、さらに我々が行っている研究プロジェクトで得られた成果を紹介する。薬物の催不整脈リスク評価の一つとして、hERG チャンネル阻害作用が検査されているが、阻害作用のみならず、その他の作用も統合して、インシリコで解析できることを示す。また、医薬品開発におけるインシリコによる新規試験法の位置付けや実現に向けた今後の課題に関して、研究教育機関としてのアカデミアの立場から考察する予定である。

医薬品安全性のインシリコ試験は、得られた実験データの意味を従来にない明快さで説明することを可能にするものであり、非臨床試験や臨床試験に取って代わるものではない。同時に検討されているヒト iPS 細胞の創薬プロセスへの応用などと併せて考えれば、医薬品のヒトへの安全性評価法のブレイクスルーとなるであろう。

セッション1. 心臓安全性評価にかかわる ICH ガイドラインを取り巻く最新情報

座長 佐藤 薫
石田誠一

Clinical Pharmacology in Integrated Cardiac Safety

深瀬 広幸

一般財団法人 メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院

2014年1月11日(土)～1月12日に開催された第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2014 in 霧島(霧島会議)の Clinical Pharmacology Working Group のディスカッションでは、FDA が提唱する New Paradigm を見据え、臨床試験、特に初期臨床試験における心臓安全性評価はどうあるべきかが論点となった。いかに前臨床試験の予測性が高まろうとも 100%の予測性はあり得ず、最終的には臨床試験における綿密な安全性評価が必要であることは議論の余地はない。コンピューターシミュレーション、iPS 細胞といった新技術が前臨床試験の予測性を飛躍的に高めることが期待される中、今後の初期臨床試験における安全性評価が果たすべき役割とは？初期臨床試験において具体的にどのような安全性評価が必要か？急速に進化をとげつつある、コンピューターシミュレーションを使った安全性評価、幹細胞、特に iPS 細胞を使った安全性薬理試験が近い将来、心臓安全性評価の方法に革新をもたらすのは間違いない。あたらしい時代の Integrated Cardiac Safety における初期臨床試験はどうあるべきか？批判は承知の上で私見を述べてみたい。

hiPSC-ニューロンで神経特異的有害反応は予測可能か

佐藤 薫

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

ヒト iPS 細胞 (human induced pluripotent stem cells: hiPSC) から分化誘導した神経細胞 (hiPSC-ニューロン) は非臨床試験においてヒトニューロンの使用を可能とすることから、ヒト神経特異的な有害反応の予測性向上に期待が寄せられている。hiPSC-ニューロンによる評価系からより多くの有意義な情報を得るためには、神経特異的有害反応を予測できる *in vitro* 実験系の開発も同時に進めなければならない。

中枢神経系は神経層・神経核といった特定の機能を担った神経集団によって成り立っており、神経層・神経核は興奮性神経細胞、抑制性神経細胞からなる領域特異的な神経回路から成り立っており、さらに、それぞれの神経細胞どうしはシナプスという構造で接合している。シナプスは、特定条件で興奮性神経伝達物質グルタミン酸の放出確率が上昇するといった、伝達効率の変化＝シナプス可塑性を生み出すマシナリーがあり、記憶や学習といった高次中枢神経機能の基盤となっている。その一方で、シナプス可塑性に関わる NMDA 型グルタミン酸受容体が、過剰なグルタミン酸刺激によって引き起こされる興奮毒性の原因となっている。これは神経特異的な毒性メカニズムであり、実はこの興奮毒性が非常に多くの神経障害共通のメカニズムとなっている。従って、シナプス機能、神経回路機能を再現した hiPSC-ニューロンによる *in vitro* 試験系を実現することによって、神経特異的有害反応、さらには高次中枢神経機能に対する有害反応を初期的・高効率にとらえられる可能性がある。

国立医薬品食品衛生研究所薬理部はこのような背景をふまえ、アカデミア、hiPSC メーカー、製薬企業の協力を得、国内外で入手可能な hiPSC-ニューロンが当研究所に集まる体制を整備した。また、終末分化 (terminal differentiation)、神経回路形成に至るどのステージまで機能的分化がすすむか、という点について共通のパラメーターによって比較可能な標準化プロトコルを確立した。このプロトコルに従い、我々は種々の製法によって調整された hiPSC-ニューロンについて機能的分化到達度データを蓄積している。本シンポジウムでは、これらのデータの一部を紹介し、hiPSC ニューロンでの神経特異的有害反応の予測可能性について考察する。また、現状での問題点について整理・確認し、今後目指すべき方向性についても議論する。

hiPSC-肝細胞とインシリコのデータ融合による安全性予測／メカニズム解析に向けた考察

湯田 浩太郎¹、石田 誠一²

1. (株)インシリコデータ、2. 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

化合物毒性が及ぼす重篤な影響は生体毒性のみならず環境毒性も含まれる。この結果、医農薬および機能性化合物等のヒトや生物が関与する殆ど全ての化合物が毒性スクリーニングの対象となる。さらに、動物愛護の観点による 3Rs を目指す動物実験代替法においても化合物毒性スクリーニングの重要性は急速に増大している。

現在の毒性スクリーニングは適用分野の広がりのみならず、スクリーニングコストの高騰やスクリーニング対象化合物数の急激な増大という問題に直面している。また化粧品等の分野では、EU 圏内では動物を用いた実験データが規制当局への申請には使えなくなっている。さらには、実験動物や *in vitro* の実験データを用いた解析結果の人への外挿という、人間への投与が最終目的である限り、避けて通れない極めて困難な問題も存在する。

本考察は、現在の毒性スクリーニングが抱える上記の二つの大きな問題を同時に解決し、さらにはインシリコによるメカニズム解析の実施を目指す。すなわち、毒性スクリーニングにインシリコ(コンピュータ)技術を適用することで、第一の問題である、コストや大量化合物処理問題を解決し、同時にインシリコによるバーチャル(仮想)実験により、動物実験における 3Rs をより理想に近いものとする。また、第二の問題に関しては、hiPSC-肝細胞を用いた実験より得られるデータを用いた解析により、従来手法では解決が極めて困難と考えられてきた実験動物からヒトへの外挿性に関する問題の解決が可能となる。さらにインシリコによるデータ解析の適用により、種々の生体反応をメカニズムレベルで議論することが可能となる。

現在までに展開されてきた毒性スクリーニング技術としてインシリコ主体の技術(ドライ実験)と実験動物等を用いて毒性評価を行う技術(ウェット実験)の二つがある。これらドライとウェットの基礎研究内容が大きく異なることから、これらは互に独立して展開されてきた。しかしながら、現在の毒性スクリーニングに求められる要求内容は、従来と比較して極めて高度で様々な要因が深く関与し複雑になっている。このような問題解決のためにも、今後展開される毒性スクリーニング技術はドライ実験側とウェット実験側との高度な連携が必須である。本講演では、基礎研究分野の異なるドライおよびウェット研究者が分野の枠を超えて問題解決するための連携手法や項目／内容等についても考察する予定である。

インシリコ毒性スクリーニングを取り巻く環境は大きく変化している。また、hiPSC-肝細胞の利用により、動物実験や *in vitro* 実験結果のヒトへの外挿問題の解決への糸口が見えてきている。hiPSC-肝細胞データを用いたインシリコ毒性スクリーニングが創薬等の研究現場に及ぼす効果は極めて大と考え、我々が行っている市販 hiPSC-肝細胞の評価結果の報告とも併せて考察を試みる。