

平成26年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品等規制調和・評価研究事業
「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／
第2回 心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2015合同公開シンポジウム

「統合的心臓安全性評価の新潮流」

—臨床試験の変革とヒトiPS細胞による新しい非臨床試験—

趣旨

QT延長を指標とするこれまでの医薬品の心臓安全性評価を見直し、統合的な催不整脈リスク評価を行おうという動きがある。この動きの背景には、これまでに蓄積された試験データの解析が進んだことや、iPS細胞由来心筋細胞や*in silico*などを用いた新しい科学的方法が登場したことがある。本シンポジウムでは、心臓安全性評価の新しい潮流に関する国内外の研究成果を紹介する。

主催 「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
Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)
霧島会議運営委員会

協賛 日本安全性薬理研究会

日時: 2015年2月19日(木)
開場11:30 開演12:15～18:00
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》

プログラム

総合司会 山崎 大樹

12:15～ 開会の辞

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 臨床試験の新しい潮流

座長: 関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

杉山 篤 (東邦大学 医学部 薬理学)

12:30～ 「Can the thorough QT study be replaced by ECG assessment in early phase clinical development?」

Borje Darpo (iCardiac Technologies) (WEBによる講演)

13:05～ 「薬物性催不整脈作用の統合的予測システムの現状と今後の展望 – CIPA Update Workshop CSRC-HESI-SPS-FDA Meeting / IQ-CSRC Meeting, December, 11,12 2014を中心として–」

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)

13:40～ 「マルチイオンチャネル作用評価における心臓シミュレータUT-Heartの有用性」

岡田 純一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)

14:15～ 「ER解析によりサラQT試験は不要になるのか? –統計学的視点から–」

古賀 正 (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)

14:50～ 休憩15分

セッション2 ヒト iPS 細胞による新しい非臨床試験

座長: 石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

15:05～ 「ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性次世代評価法について」

関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

15:25～ 「Successes and Evolving Challenges Posed by the Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)」

Gary Gintant (AbbVie Inc)

16:15～ 「JiCSA研究における、iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価のための実験条件改良と研究結果中間評価」

澤田 光平 (エーザイ株式会社)

17:05～ パネルディスカッション

17:50～ 閉会の辞

西川 秋佳 (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長)

セッション 1. 臨床試験の新しい潮流

座長 関野祐子、杉山 篤

Can the thorough QT study be replaced by ECG assessment in early phase clinical development?」

Borje Darpo (iCardiac Technologies)

Exposure response (ER) analysis has during the last years evolved as an important tool to evaluate a drug's effect on cardiac repolarization, the QTc interval. Extensive experience from thorough QT studies show a good correlation between the 'by timepoint' QTc effect mandated by ICH E14 and the predicted QTc effect using ER analysis. Based on this experience and occasional published case reports, it has been suggested that careful ECG evaluation in First-in-Human studies using ER analysis could replace or serve as an alternative to the E14 thorough QT study.

With the objective to validate this approach, the Clinical Pharmacology Leadership Group of the Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ) and the Cardiac Safety Research Consortium (CSRC) conducted a prospective study. Six marketed drugs with a well-characterized QT effect, of which 5 have been shown to be mildly positive, were evaluated in a study in healthy subjects designed to be similar to a conventional single- ascending-dose study. Drugs and doses were identified in collaboration with the US FDA, which also confirmed the results through an independent analysis. Each positive drug was given to 9 subjects (6 for placebo) in two dose levels chosen to cause 10 to 12 ms and 15 to 20 ms QTcF prolongation. Twelve-lead ECGs were extracted from continuous recordings predose and serially after dosing and ECG intervals were measured using the High Precision QT technique.

The slope of the concentration/change-from-baseline QTcF (Δ QTcF) was significantly positive for ondansetron, quinine, dolasetron, moxifloxacin and dofetilide and an effect above 10 ms could not be excluded for the lower doses of these drugs. For the negative drug, levocetirizine, a Δ QTcF effect above 10 ms was excluded at 6-fold the therapeutic dose. The known effect on cardiac conduction with quinine and dolasetron was also observed.

The study provides evidence that careful and precise QT assessment in early phase clinical studies can replace the thorough QT study. In addition to sharing the results from the study, potential clinical and regulatory implications will also be addressed.

セッション 1. 臨床試験の新しい潮流

座長 関野祐子、杉山 篤

薬物性催不整脈作用の統合的予測システムの現状と今後の展望 – CIPA Update Workshop CSRC-HESI-SPS-FDA Meeting / IQ-CSRC Meeting, December, 11,12 2014 を中心として–」

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)

2013年7月にFDA本部で開催されたCSRC/HESI Thinktank Meetingで、現行の心臓安全性評価におけるパラダイムは優れた感度を有するが特異度の観点からは改善の必要がある、との理由で、パラダイムの変更が提案された。

この会議で提案された新パラダイム、nonclinical proarrhythmia assessments (the Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assay (CIPA))、では、in vitro のマルチイオンチャンネルアッセイ(Voltage Clamp), in silico の細胞シミュレーション (Proarrhythmic Liability), ヒト心筋細胞 (iPS 細胞などの幹細胞由来心筋細胞) を用いた試験 (Confirmatory Electrophysiology Data) の結果を統合し、Proarrhythmia Score として催不整脈リスクを定量化することが提唱された。

2014年12月にワシントンにて2日間にわたり、上記 Thinktank Meeting のフォローアップ会議が開催された。1日目のCIPA Update Workshop CSRC-HESI-SPS-FDA Meeting では、Cardiac Safety Research Consortium: Compound Selection/Regulatory Group (IQ-Phase 1 ECG)、FDA: In Silico Working Group、ILSI-HESI: Myocyte Stem Cell Working Group、Steering Team/Project Mgmt. Safety Pharm. Society: Ion Channel Working Group、それぞれのグループから研究の進捗が報告された。

2日目の Can QT Assessment in Early Clinical Development be used to replace the TQT Study - Presenting Results from the Prospective IQ-CSRC Clinical Study においては、ER 解析の妥当性を検証するためのパイロット試験であるIQ-CSRC Prospective Study の詳細結果報告がなされ、第I相臨床試験におけるER解析のサラQT試験代替法としての可能性が議論された。

本講演では、上記2日間の会議の結果を総括し、現行のS7B/E14 paradigm (IKr assay): hERG → QTc → TdP risk から CIPA / Phase 1 ECG paradigm (multichannel assay): multi-channels → in silico → iPS → human ECG → TdP risk へと変わりつつある薬物性催不整脈作用の統合的予測システムの現状と今後の展望を考察する。

セッション 1. 臨床試験の新しい潮流

座長 関野祐子、杉山 篤

マルチイオンチャネル作用評価における心臓シミュレータUT-Heartの有用性

岡田 純一（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

薬剤の開発の際には、心臓に Torsade de Pointes (TdP) と呼ばれる致命的な不整脈を発生するリスクを評価する事が ICH-S7B、ICH-E14 により義務付けられている。現在、薬剤による TdP 発生リスク評価法として最も信頼性の高い方法は thorough QT 試験である。しかし試験のコストが高く、また多くの有効な薬剤候補が擬陽性により実用化への道を絶たれている可能性が指摘されている。そのため、より高精度で安価な評価法の開発が期待されている。

筆者を含む東京大学大学院新領域創成科学研究科・久田俊明教授、杉浦清了教授、鷺尾巧准教授の研究チームは、有限要素法に基づくマルチスケール心臓シミュレータ(UT-Heart)を開発してきた。UT-Heart では、約 2600 万個の細胞モデルを埋め込んだ心臓-プルキンエ線維の興奮伝播解析と胸郭領域の電気伝導解析の連成問題を解いているため、個々の細胞のイオン、膜電位から心電図の間のマルチスケールに亘る因果関係を明らかにする事が可能である。

最初に、UT-Heart を用いて 10 種類の薬剤に対して心臓毒性評価を試みた結果を報告する。これは TdP 発生から心電図までを再現した世界初のシミュレーションである。6 イオンチャネル (Ikr, IcaL, Iks, Ina, Ik1, Ito) に対する薬剤の応答をパッチクランプにより測定し、様々な薬剤濃度に対する各イオンチャネルの阻害率をシミュレータの細胞モデルに入力した。結果、従来の QT 間隔を基準にした評価法や、細胞の Ikr 阻害率のみを基準にした方法に比べ、高精度に各薬剤が TdP を発生させるリスクを評価する事に成功した。本研究は、エーザイの澤田光平氏、吉永貴志氏、東京医科歯科大学の古川哲史教授、黒川洵子准教授との共同研究により行なわれた。

次に、初期段階ではあるが心電図の形状変化とマルチイオンチャネル作用との関係について報告する。薬剤は、心電図の QT 間隔のみならず、T 波の形状(notch, asymmetry, flatness 等)にも影響を与える。過去の研究には、T 波の形状変化と不整脈発生リスクを統計的に結びつけた研究は報告されている。しかし、各イオン電流が心電図変化にどのような影響を与え、不整脈発生リスクとどのように関連しているのかについて臨床的に調べる事は困難であり、不明な点が多い。我々は、UT-Heart を用いてこれらの関係を明らかにするべく解析を行なっている。将来的には QT 間隔より正確に不整脈発生リスクを評価する事を可能にする心電図における新たな指標の提案をめざしている。本研究は、東邦大学の杉山篤教授、シーピーシー治験病院の深瀬広幸先生との共同研究により行なわれた。

セッション 1. 臨床試験の新しい潮流

座長 関野祐子、杉山 篤

ER解析によりサラQT試験は不要になるのか？-統計学的視点から-

古賀 正 (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)

現在の医薬品の臨床開発段階における心臓安全性評価は、ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)E-14 ガイドラインに基づき心室再分極遅延(QT 間隔延長)の潜在的可能性を評価することが主流である。日本でも同ガイドラインが 2010 年に通知されて以降、各製薬企業は、基本的に Thorough QT 試験を実施し臨床的評価が行われている。しかしながら 2013 年 07 月に開催された CSRC/HESI/FDA Think-tank Meeting で、FDA 担当者より ICH E-14 及び S7B ガイドラインに基づく評価が一定の感度を持つことを認めたとうえで、特異度の観点から 2015 年 7 月に E-14 を廃止、2016 年に S7B を改定するという目標が発表された。この発表を機会に様々な催不整脈性評価方法が国内外において現在検討され、新しい心臓安全性評価の枠組みづくりが始まっている。

それらの検討されている方法の 1 つに第 I 相試験で得られるデータをもとに ER (Exposure Response) 解析、もしくは C-QT (Concentration-QT) 解析と呼ばれる解析を行い、早期に QT 間隔を評価する方法がある。新しい統計解析手法と考えられることもあるが、薬物の血中、もしくは作用部位での濃度と有効性・安全性に関するエンドポイントの関係を統計的なモデルで表す考え方は、国内では E-14 ガイドライン通知以前より広く知られた考え方であり、早期の臨床試験では比較的多く応用されている考え方である。本発表では、IQ (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development) と CSRC (Cardiac Safety Research Consortium) が共同で 2013 年より計画・実施した健常人での前向き臨床試験の結果などをふまえ、初期臨床試験から得られるデータを使用し Thorough QT 試験から得られる情報と同程度の情報を得るために、試験デザイン、サンプルサイズ、用量、統計モデルに使用する変数・共変量、線形性、ヒステレシス、分析感度、意思決定基準などについて、Thorough QT 試験との違いを意識しながら統計学的視点より考察する。

セッション2. ヒト iPS 細胞による新しい非臨床試験

座長 石田 誠一、諫田 泰成

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性次世代評価法について

関野 祐子 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

新医薬品候補薬を臨床試験に移行する上で、安全性薬理試験による安全性評価は非常に重要な試験である。とりわけ心臓安全性評価法は重篤不整脈などのリスクを避けるために重要で、いまや創薬初期のスクリーニングにも利用されている。1990年代に報告された心電図 QT 間隔の延長を前兆とする Torsades de pointes (多形性心室頻拍) の発生事例をきっかけに、すべての新規医薬品の非臨床試験 (ICH S7B) と臨床試験 (ICH E14) で QT 延長作用を評価している。hERG チャンネル阻害が薬剤性 QT 延長症候群を引き起こすことから、ヒト型チャンネルタンパク質の発現細胞を使った hERG 試験法が行われる。しかし、hERG 試験のみではリスク評価は不十分で、さらに動物組織や個体を組み合わせた複合評価が非臨床試験で行われる。しかも、hERG 試験法は偽陽性率が高く、これが新薬開発のヒット率低下の原因ともいわれる。次世代の評価法には、ヒト心筋細胞の複数チャンネルへの作用評価と、高いリスク予測性が期待される。ヒト iPS 細胞が登場して以来、分化細胞を使った安全性評価法の確立に期待がよせられており、昨年度には国策として推進することが決定した。これは安全性試験法のレボリューションである。

現在あげられている問題点は、iPS 細胞株の分化指向性の違い、分化誘導条件の違い、培養条件・技術の差などで、細胞の生理学的薬理的性質が異なることである。我々の研究以前には共通的に利用出来る実験法が確立されていなかったために、分化細胞の個々のラインの性質を互いに比較することができなかった。我々は、「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 (H24-医薬-指定-030)」の中で、ヒト iPS 分化心筋細胞の安全性評価法への応用研究を産官学体制で開始して多点電極法プロトコルを確立し、研究施設間での実験結果の再現性を世界に先駆けて発表した。現在施設間検証実験の国際的方向性をリードしている。昨年は、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) を組織し、製薬関連企業コンソーシアム (CSAHi)、米国の FDA/HESI/CSRC/SPS のメンバーからなる Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) と連携し、心臓安全性次世代評価法の国際標準化を推進している。

本シンポジウムでは、実際に分化心筋細胞を使った薬理試験はどこまで可能になっているのか、技術的な課題、細胞供給体制の問題点をクローズアップし、次世代の心臓安全性評価法を考察する。さらに、最近 FDA が提案した ICH E14 の廃止と S7B の改訂の動きの中で、ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験の有用性をどのように科学的に立証していけるのか、議論したい。

セッション2. ヒト iPS 細胞による新しい非臨床試験

座長 石田 誠一、諫田 泰成

Successes and Evolving Challenges Posed by the Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)

Gary Gintant (AbbVie Inc)

It is well recognized that delayed cardiac repolarization (manifest as QT prolongation on the ECG) is a surrogate marker for Torsades-de-Pointes (TdP) proarrhythmia, and that many drugs that delay cardiac repolarization reduce iKr (hERG) current through the Kv11.1 potassium channel encoded by the KCNH2 gene. Preclinical and clinical strategies to detect such drug effects have effectively prevented compounds from further development (and thus stopped withdrawal of newly marketed drugs). This success has come with an additional cost of removal of novel drug candidates from the drug pipeline, as a) block of iKr current can be a gross oversimplification of a drug's effect on repolarization, and b) delayed repolarization-QT prolongation in preclinical models need not reflect clinical responses. The goal of the Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative is to provide a more robust early preclinical assessment of proarrhythmic risk of evolving drug compounds, thus minimizing the necessity of a thorough QT study (mandated by the ICH E14 guideline) to detect a 10 msec prolongation of the QTc interval (a surrogate marker of proarrhythmia). This goal will be accomplished by integrating a) effects of drugs on human cardiac ionic currents in heterologous expression systems, b) in silico reconstructions of human ventricular electrophysiologic responses linked to proarrhythmia, and c) confirmation of effects on ionic currents/ventricular electrical activity using human induced pluripotent stem-cell derived cardiomyocytes (hiPSC-CM's). This presentation will discuss progress made with the mechanistic CiPA paradigm, including the role of hiPSC-CM's in the overall integrated assessment of proarrhythmic risk. The goals and preliminary results from a pilot study with hiPSC-CM's using both microelectrode array and voltage-sensitive optical approaches will be discussed, along with challenges for the ionic current, in silico, and myocyte-based approaches in detecting cellular proarrhythmia. The potential of hiPSC-CM's for detecting proarrhythmic liabilities (beyond their role in CiPA) will also be discussed.

セッション2. ヒト iPS 細胞による新しい非臨床試験

座長 石田 誠一、諫田 泰成

JiCSA研究における、iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価のための実験条件改良と研究結果中間評価

澤田 光平 (エーザイ株式会社)

薬物性の QT 間隔延長は torsade de pointes (TdP) 発生リスク因子であり、非臨床試験においては、主に hERG チャンネル抑制作用および大動物の QT 間隔延長作用で、そのリスクが検討されている。これらの試験で陽性であった場合、TdP 誘発性の有無が不明確であっても、候補化合物の開発を断念することも少なくない。このような背景の中で、催不整脈作用リスク予測に焦点を絞った **Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)** 活動が CSRC/HESI/FDA を中心として開始された。この活動のポイントの 1 つがヒト心筋細胞を用いた催不整脈予測性の検討である。

日本では CiPA の活動に先んじて、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)、製薬企業およびアカデミアが共同で、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価法に関し標準的手法を提唱した。この検討結果を更に発展させる形で、平成 26 年度に厚生労働科学研究事業の 1 つとして、心毒性評価系の開発を目指した「ヒト iPS 細胞由来心筋細胞による催不整脈作用予測性の検証試験」を **Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)** 研究 (研究代表者 NIHS, 関野祐子) としてスタートさせた。JiCSA は日本安全性薬理研究会およびヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムの協力のもと、産官学のオール Japan 体制で推進されており、この研究で得られたデータを世界に発信し、ヒト iPS 細胞分化心筋細胞を用いた医薬品候補化合物の心毒性評価系の開発・標準化において世界を牽引することを目指している。

今回の検証試験では心筋細胞から電気シグナルを記録するために多点平面電極システム (Multi-electrode array: MEA) 法を用い、細胞外電位を記録し、細胞外電位に対する薬物の作用から催不整脈性の評価を行っている。MEA 法は電気シグナルが簡単に記録できるため催不整脈リスク評価に広く利用されるようになって来たが、心筋活動電位再分極相の解析条件や異常興奮の解釈などに関し、まだ十分確立されていなかった。そこで、種々実験条件の検討、最適なプロトコルの作成、細胞の選択をまず実施し、つづいて多施設による検証試験を開始した。MEA 機種として MED64 を用いた 4 施設において、4 つの基準化合物を用い施設間差がほとんどないことが確認された。次のステップとして、臨床で使用される医薬品の中から、TdP リスクが高いとされているものから、ほとんどリスクがないとされるもの、60 種類を選び出し評価を実施している。現時点で、ほぼ 2/3 の化合物の評価は終了し、細胞外電位での異常興奮発現を再不整脈性の指標とすると、TdP のリスクが高いものおよび低いものに関しては、よい相関が示唆されている。

「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／
第2回 心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2015合同公開シンポジウム

「統合的心臓安全性評価の新潮流」

—臨床試験の変革とヒトiPS細胞による新しい非臨床試験—

発行 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：03-3700-1141（代表）
薬理部 TEL：03-3700-9692 FAX：03-3700-1452

本書の内容を無断で複写・複製すると、著作権の侵害となることがありますのでご注意ください。