



創立150周年記念シンポジウム

創立150周年を迎えた国立衛研の
レギュラトリーサイエンス

最新動向と展望

令和6年10月18日

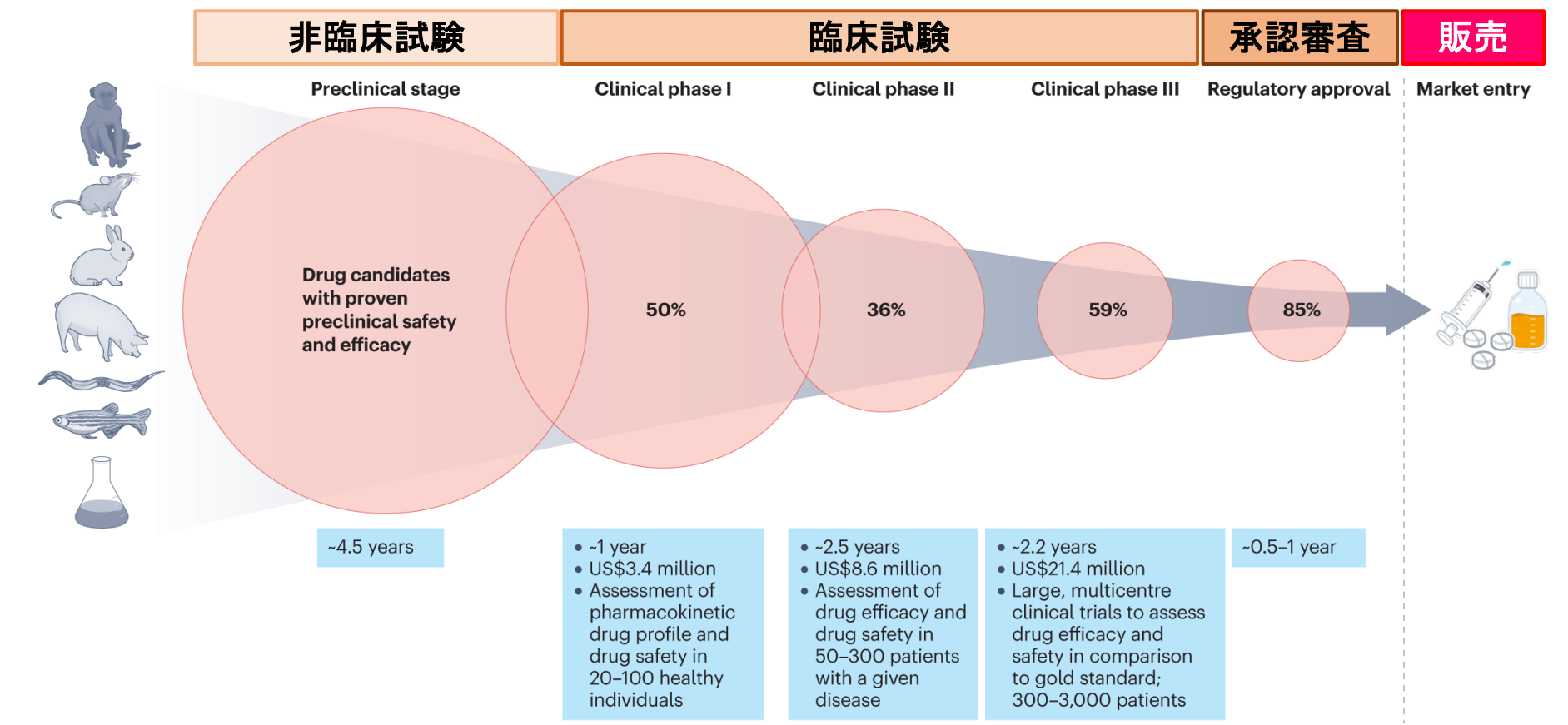
小児用医薬品の評価に向けた 動物実験代替法の応用

川岸 裕幸

安全性生物試験研究センター
薬理部 第三室長



医薬品開発における動物実験



➤ 非臨床試験で、動物モデルでの有効性、安全性が確認されているにもかかわらず、約9割の開発品が臨床試験でドロップアウトしている。

有効かつ安全な医薬品開発のための先端技術利用

ICH-M3

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための 非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」

- 本ガイダンスでは論じていないが、**安全性評価のための新しいin vitro 代替法の利用について考慮すべき**である。



GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS

1. INTRODUCTION

1.1 Objectives of the Guideline

The purpose of this document is to recommend international standards for, and promote harmonisation of, the nonclinical safety studies recommended to support human clinical trials of a given scope and duration as well as marketing authorization for pharmaceuticals.

Harmonisation of the guidance for nonclinical safety studies will help to define the current recommendations and reduce the likelihood that substantial differences will exist among regions.

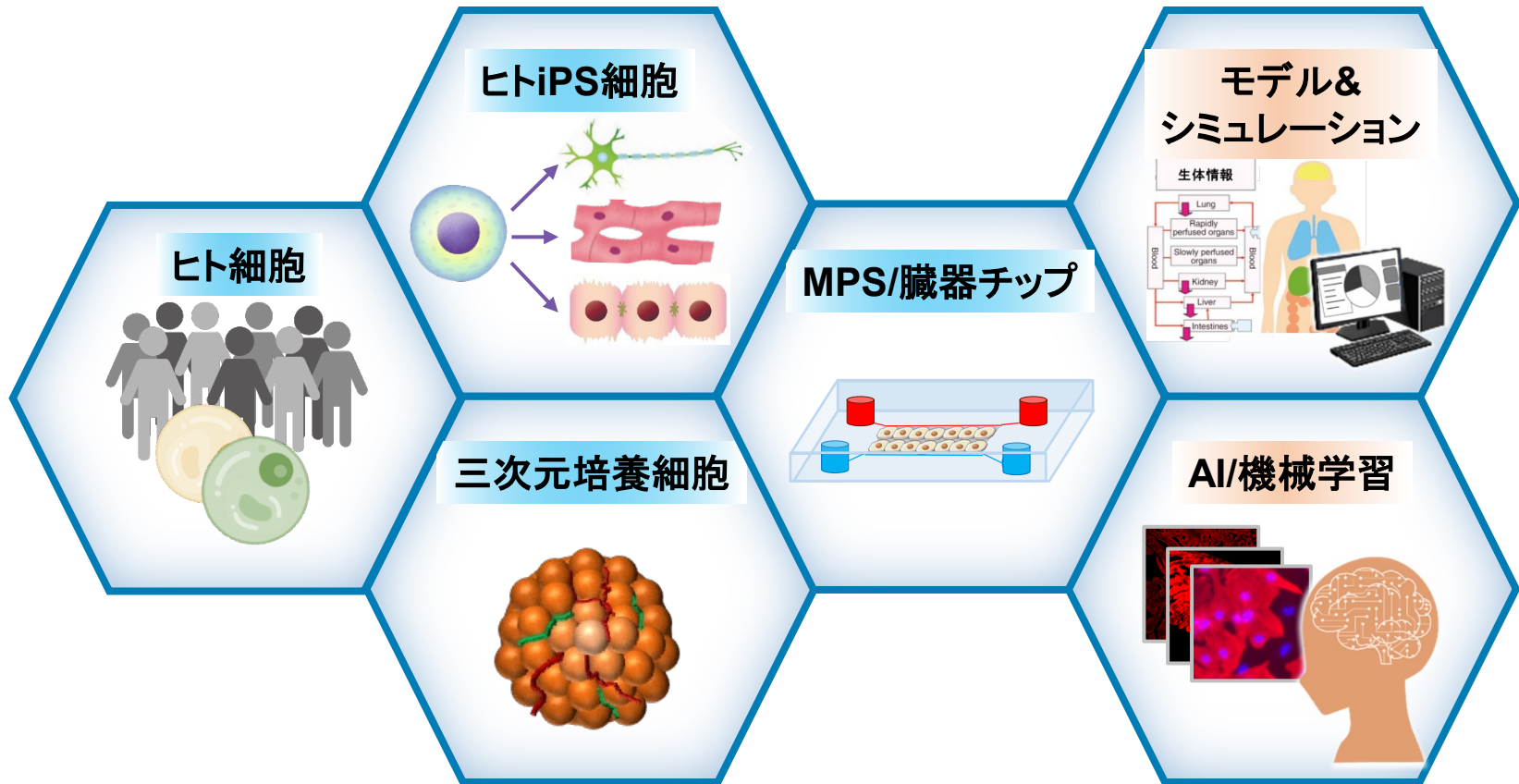
This guidance should facilitate the timely conduct of clinical trials, reduce the use of animals in accordance with the 3R (reduce/refine/replace) principles and reduce the use of other drug development resources. Although not discussed in this guidance, **consideration should be given to use of new *in vitro* alternative methods for safety evaluation.** These methods, if validated and accepted by all ICH regulatory authorities, can be used to replace current standard methods.

This guidance promotes safe, ethical development and availability of new pharmaceuticals.

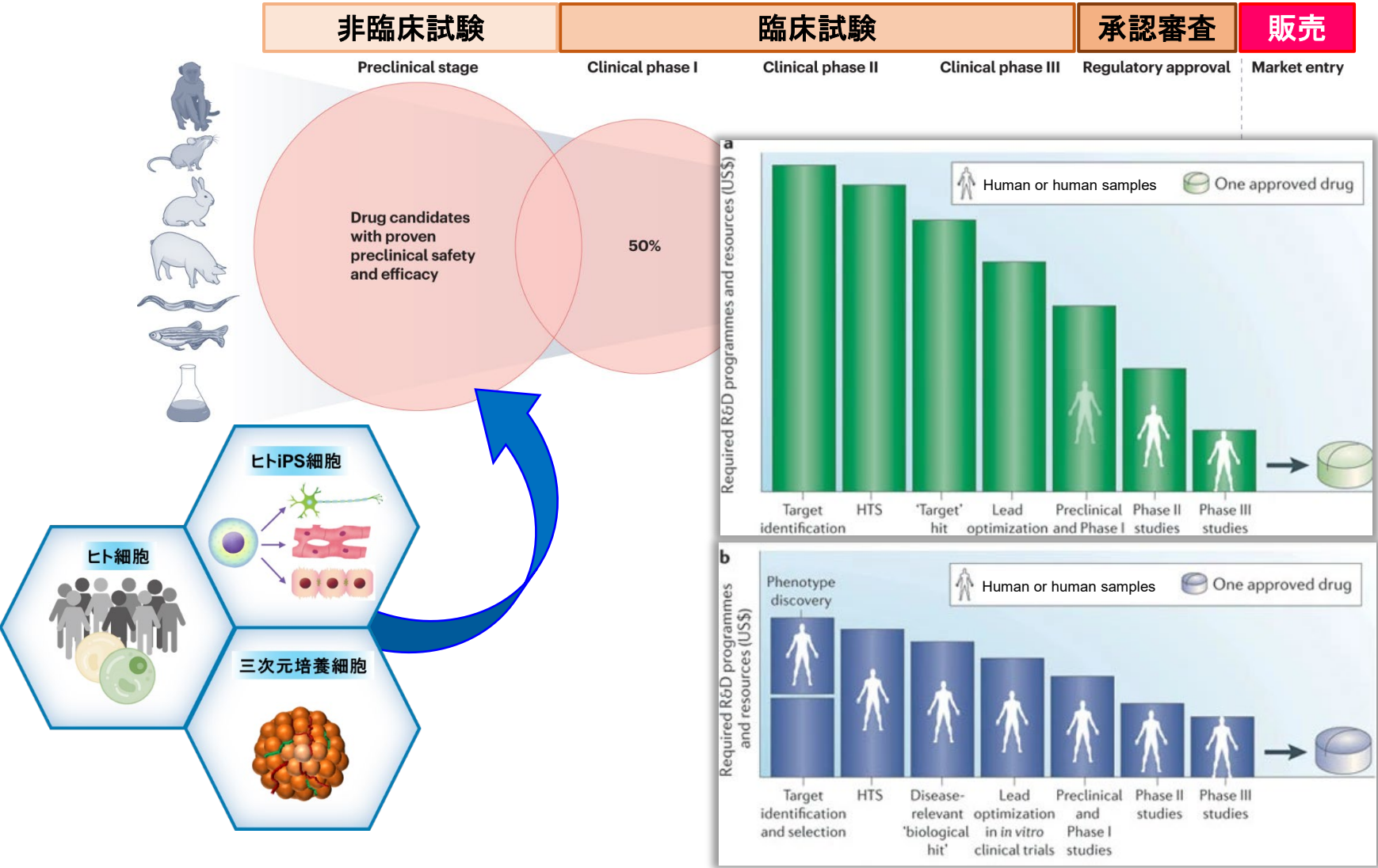
米国FDA Modernization Actについて

- Modernization Act 2.0 (3.0) では、医薬品の承認申請に必要な試験に関して、**先端技術 (NAMs; New approach methodologies)** の利用を推奨している。
- その目的は、開発医薬品のヒトにおける有効性・安全性をよりの確に評価し、適切な医薬品を患者に届けることにある。

NAMs (New approach methodologies)



NAMsの利用によるヒト有効性・安全性の早期予測

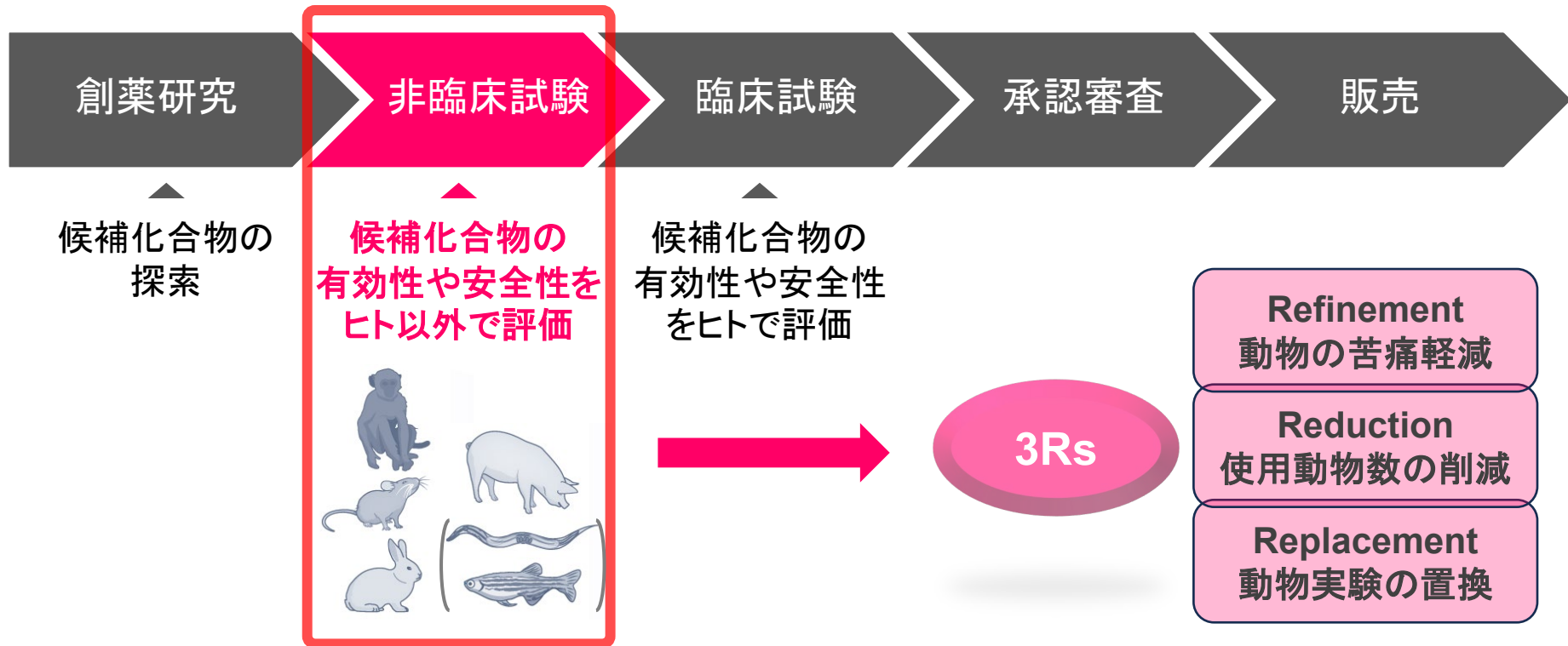


Grskovic M et al., Nat Rev Drug Discov., 10 (2011) modified

- ヒトiPS細胞技術等を利用することで、開発の初期段階から**ヒトデータの取得が可能になり、ヒトでの有効性・安全性の予測性向上**が期待できる。

医薬品開発における動物実験—3Rs

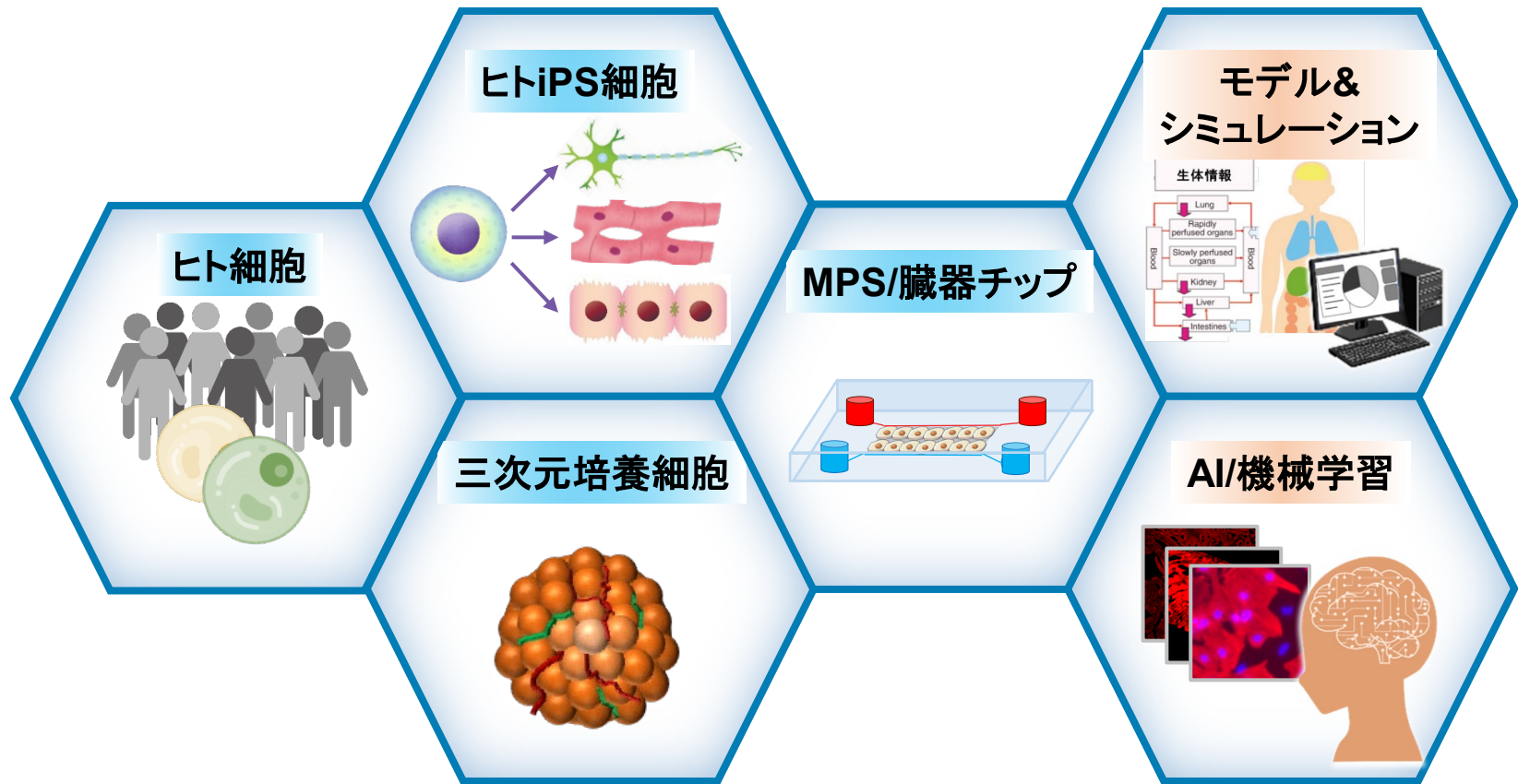
新薬開発の流れ



- 有効性や安全性が未知な化合物をヒトに投与する前に、動物実験で評価、判断する。
- 動物実験により、**臨床試験における被験者への危険を極力減らす**ことで、効率的な新薬開発が可能になる。

➤ 新薬の開発において、現状**動物実験は必要**である。

NAMsによる動物実験代替法の開発



- NAMsを利用することで、**ヒトでの有効性・安全性をよりの確に評価**し、また特定集団(患者、小児等)や新規モダリティに対応した評価法の開発が期待できる。
- NAMsを利用した動物実験代替法の開発が進むことで、**3Rsに貢献**できる。

小児用医薬品の評価に向けた NAMsを利用した医薬品評価法の開発

ヒトiPS細胞由来心筋細胞による医薬品の安全性評価

薬物性肝毒性(DILI)のin vitroリスク評価法

展望:小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

小児用医薬品の評価に向けた NAMsを利用した医薬品評価法の開発

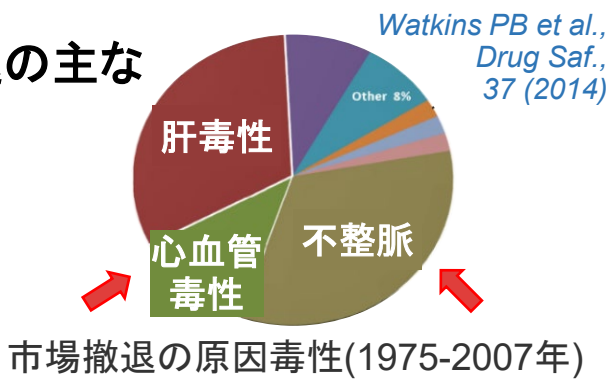
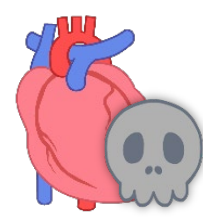
ヒトiPS細胞由来心筋細胞による医薬品の安全性評価

薬物性肝毒性(DILI)のin vitroリスク評価法

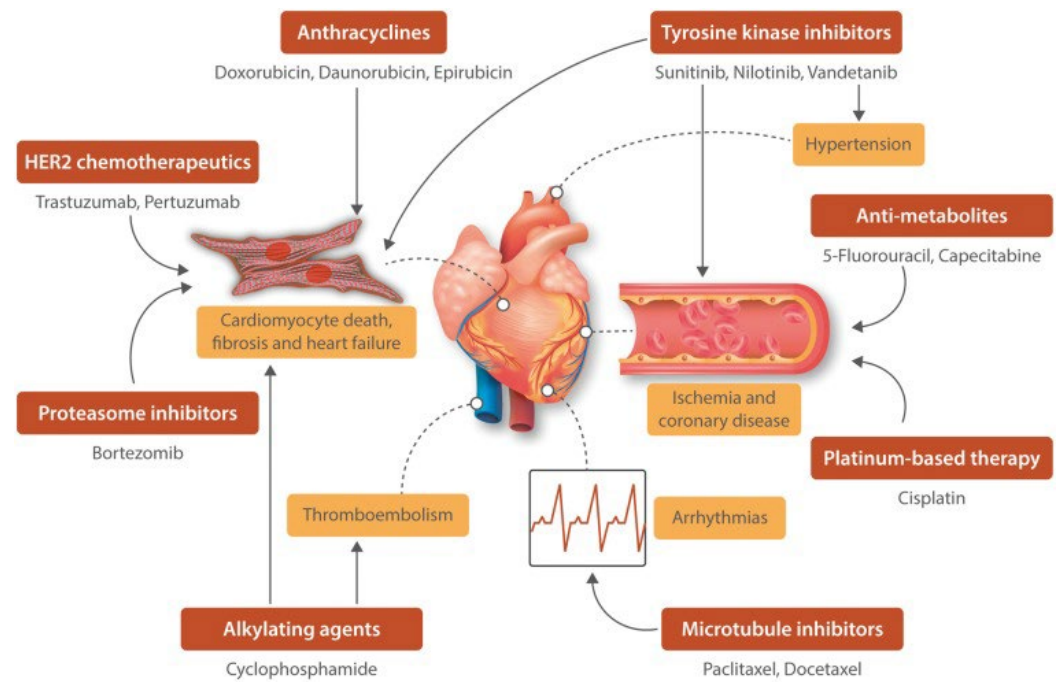
展望: 小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

医薬品による心毒性

- 医薬品による心臓への有害作用(心毒性)は、市場撤退の主な原因毒性のひとつである。

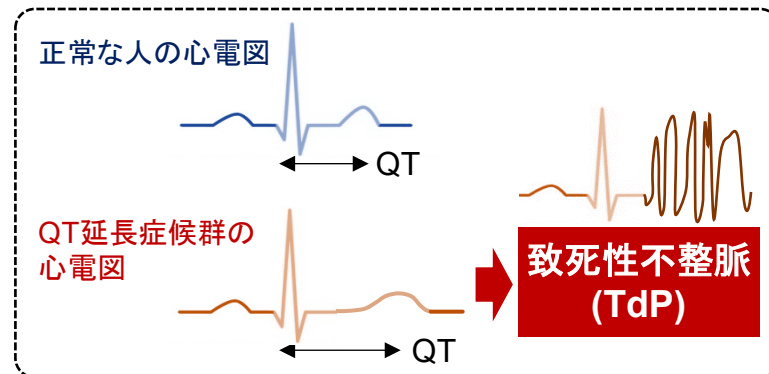


- 特に、対がん療法の進歩により増加した「がんサバイバー」で見られる抗がん剤心毒性が問題となっている。
- 主な心毒性としては、**不整脈**と**心収縮不全**がある。



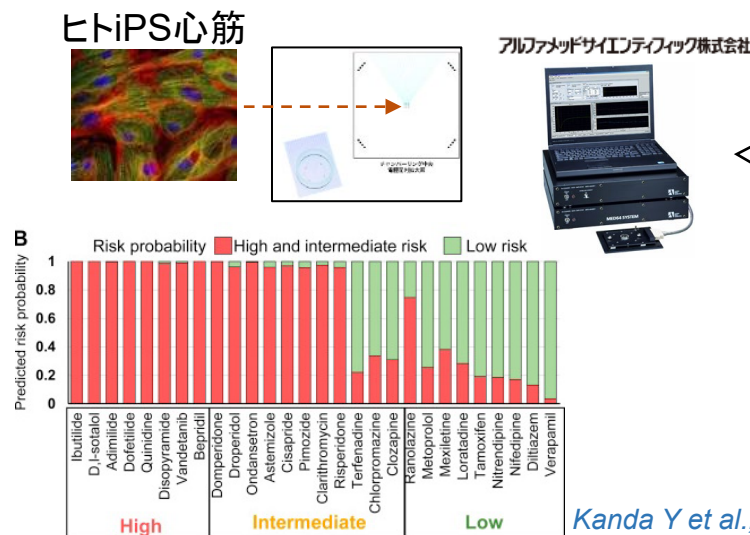
ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた不整脈リスク評価

- 医薬品によるTorsade de Pointes (TdP)と呼ばれる致死性不整脈が深刻な問題となっている。
- TdPは、心電図のQT間隔の延長が起因となるケースが多いため、**医薬品によるQT延長リスク**を評価する必要がある。

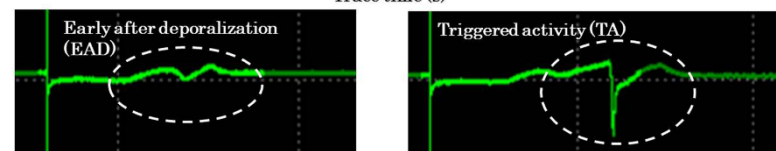
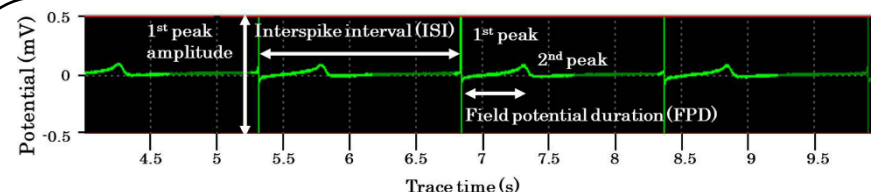


- QT延長をin vitroで評価する試験法として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (**ヒトiPS心筋**) を用いた多点電極アレイ (MEA) による細胞外電位測定法が開発され、国際検証試験が実施された。

Blinova K, Kanda Y et al., Cell rep., 24 (2018)



Kanda Y et al., J Pharmacol Sci., 138 (2018)



Yamamoto W, Kanda Y et al., Plos ONE, 11 (2016)

FPD↑ → QT延長 → 不整脈リスク↑

- 2022年に、ICHガイドラインのE14/S7BのQ&Aに収載され、国内外の医薬品承認申請で、**ヒトiPS心筋を用いた不整脈誘発リスク評価法の利用が始まっている。**

ヒトiPS心筋を用いた心収縮不全リスク評価

- 抗がん剤による心収縮不全も、致死性の心毒性である。



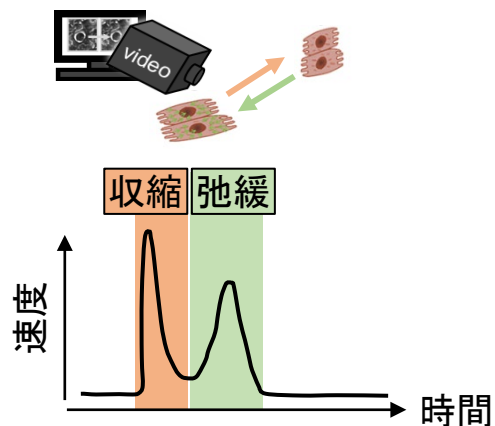
心筋細胞死
心筋収縮力低下



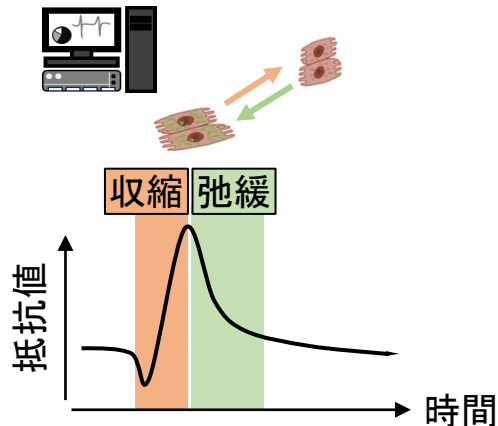
心収縮不全

- 抗がん剤による心収縮不全の評価は、臨床では主に心エコー検査により行われ、非臨床では動物の心エコーや摘出心臓を用いた試験等で評価されている。
- これまでに標準化されたin vitro試験法はなく、さまざまな方法の開発・検証が進んでいる。

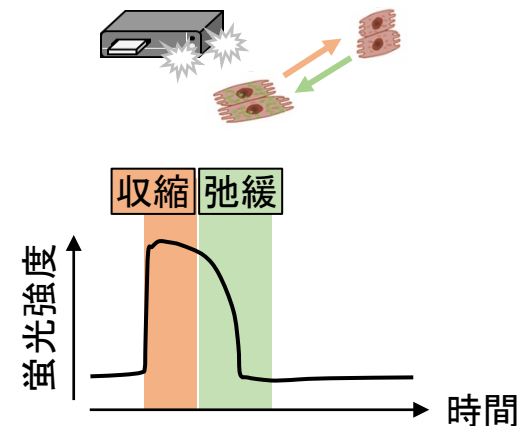
ライブセルイメージング



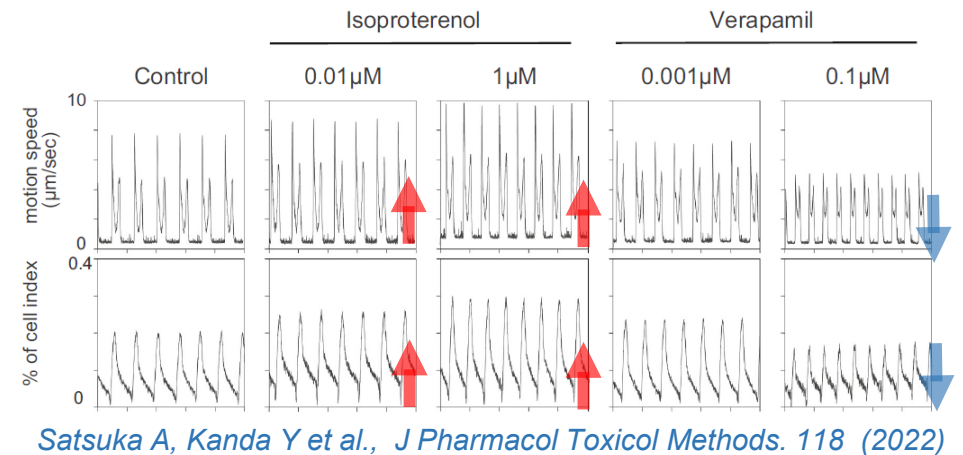
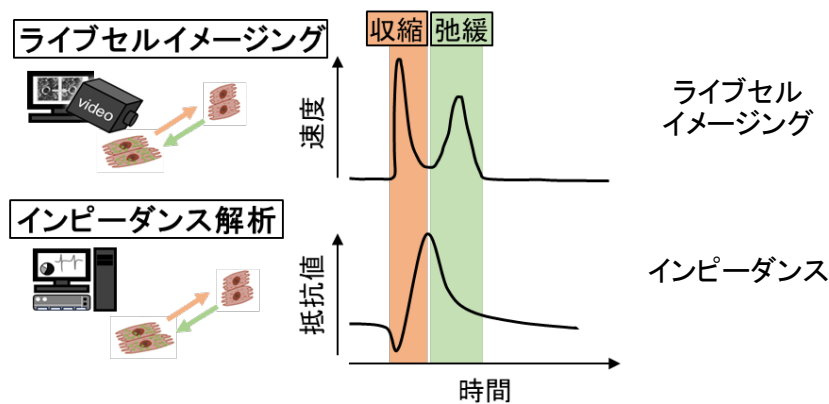
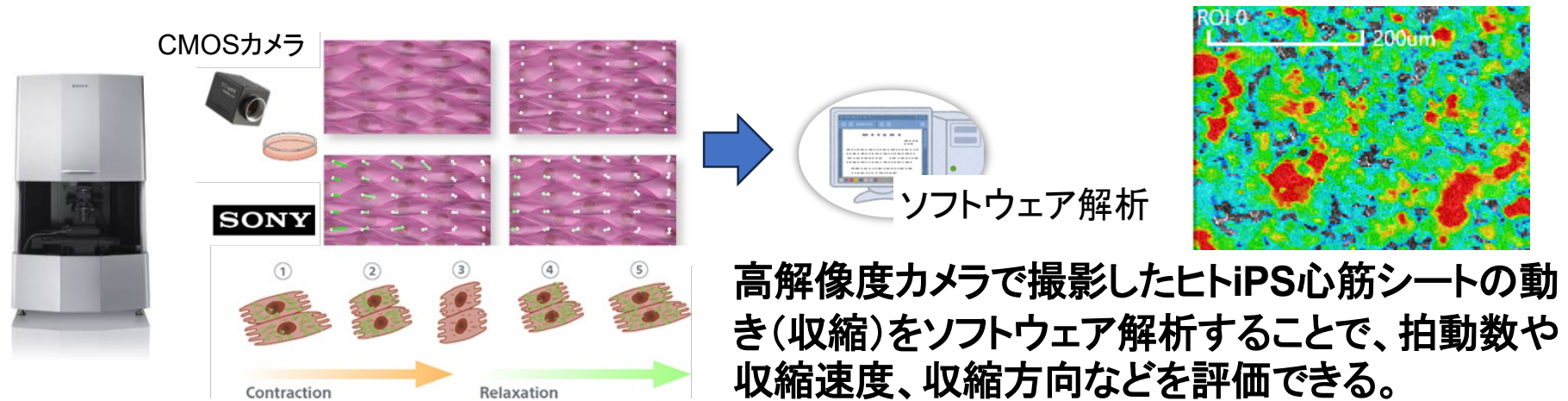
インピーダンス解析



膜電位測定



ライブセルイメージングによるヒトiPS心筋の収縮評価法開発



医薬品による収縮変化作用に関して、ヒトiPS心筋を用いた複数のin vitro収縮評価法が同様の結果を示した。

- ヒトiPS心筋を用いた心収縮不全リスク評価法の標準化のためには、国内外の検証試験を通じ、**試験法の予測性や適用範囲を明確にする**必要がある。

①多施設でのヒトiPS心筋による心毒性評価

医薬品慢性曝露による心毒性評価の国際多施設検証

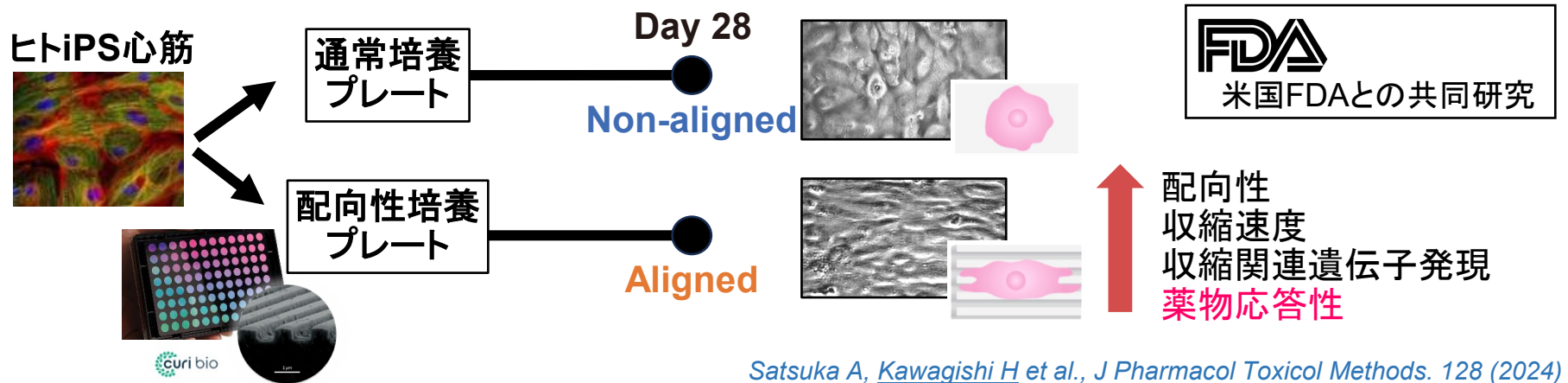
- 実施施設: 国内外22機関
製薬企業 (武田薬品、Bristol Myers Squibb、GlaxoSmithKlineなど)
政府機関 (国立衛研、FDAなど)
アカデミア (Stanford Univ.、Brown Univ.、Univ. of Glasgowなど)
- 試験化合物: 抗がん剤含む12化合物 (ブラインド)
ドキソルビシンなど
- 試験方法
収縮機能: ライブセルイメージング、インピーダンス解析など
催不整脈性: 多点電極アレイなど
細胞傷害性: アポトーシス検出など
その他: ミトコンドリア機能、バイオマーカー
- iPS心筋細胞: 3種類
iCell (Fujifilm CDI, Japan)
CardioSight (Nexel, South Korea)
Original CM models
- 試験デザイン
薬剤投与期間: 4-6日



②配向培養によるヒトiPS心筋の薬物応答性の向上

新しい技術(NAMs)を利用したヒトiPS心筋の薬物応答性の向上

- ヒトiPS心筋は、成人の心筋細胞と比較して、**未熟**であることが知られている。
 - ヒトiPS心筋を、底面にナノスケールの溝をもつ培養プレートで培養すると、より**成人の細胞に近い形質を示す**ことが報告された。
- 配向性プレート上で培養したヒトiPS心筋細胞は、医薬品による心臓収縮の変化を評価するための有用なツールとなるか？



- 配向培養したヒトiPS心筋は、医薬品による心臓収縮変化を評価する有用なツールとなる。

小児用医薬品の評価に向けた NAMsを利用した医薬品評価法の開発

ヒトiPS細胞由来心筋細胞による医薬品の安全性評価

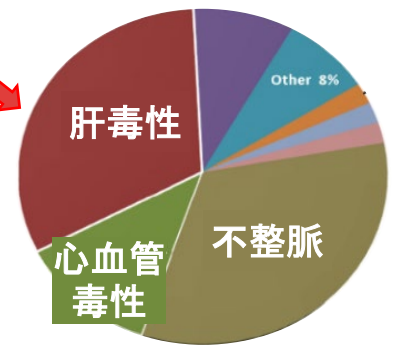
薬物性肝毒性(DILI)のin vitroリスク評価法

展望: 小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

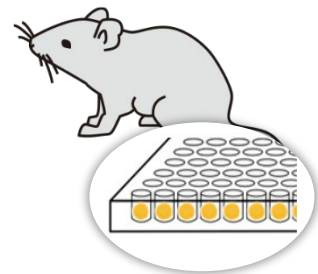
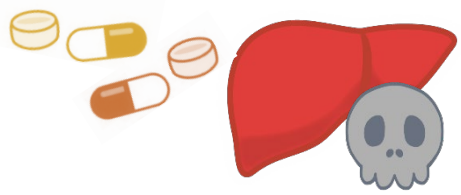
薬物性肝障害(DILI; Drug-Induced Liver Injury)のリスク

肝毒性は、医薬品の開発中止や市場撤退の主要因であり、非臨床での薬物性肝障害(DILI)リスク評価は重要である。

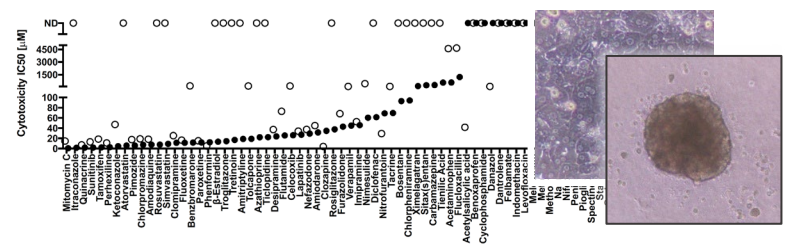
Watkins PB et al., Drug Saf., 37 (2014)



市場撤退の原因毒性(1975-2007年)



- 現在、非臨床試験におけるDILIリスク評価は、動物による病理組織学的検査等で行われている。
- ヒト肝細胞の三次元(3D)培養技術を利用したドラッグスクリーニングの研究が進んでおり、**DILIリスク評価の精度が向上している。**



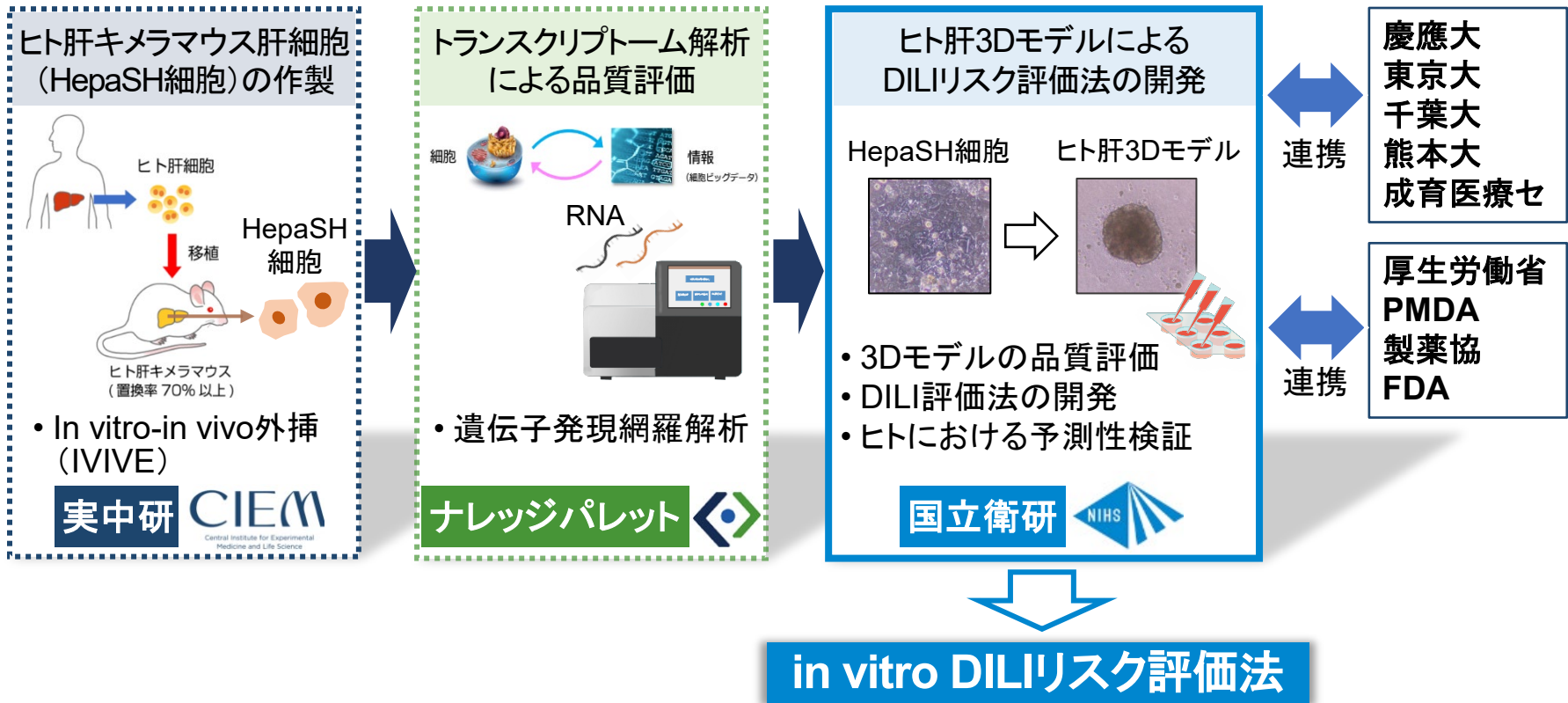
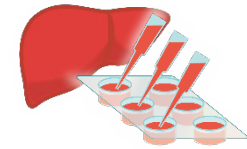
Proctor WR et al., Arch Toxicol, 91 (2017)
Vorrink SU et al., Tox Sci, 163 (2018)
Li F et al., J Pharm Sci., 109 (2020)
Shinozawa T et al., Gastroenterology, 160 (2021)
Segovia-Zafra A et al., J Hepatol, 81 (2024)
Fas L et al., Tox Sci, in press



- DILIの非臨床リスク評価に関しては米国FDAでも議論が進んでおり、Regulatory useを見据えた**in vitro DILI評価法の開発、検証**が必要である。

ヒト肝3D培養モデルによるDILIのリスク評価法の開発

ヒト肝キメラマウス肝細胞から作製したヒト肝3Dモデルを用いて、
新たなin vitro DILIリスク評価法の開発を産官学連携で進める。



- 新たなin vitro DILIリスク評価法を開発し、医薬品の安全性に関するガイドラインの改訂等を通じて、**より安全な医薬品の開発促進に貢献する。**
- 動物実験代替法による3Rsの促進も期待される。

小児用医薬品の評価に向けた NAMsを利用した医薬品評価法の開発

ヒトiPS細胞由来心筋細胞による医薬品の安全性評価

薬物性肝毒性(DILI)のin vitroリスク評価法

展望: 小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

政府 経済財政運営と改革の基本方針2023

- 創薬力強化に向けて、(中略) **小児用・希少疾病用等の未承認薬の解消**に向けた薬事上の措置と承認審査体制の強化等を推進する。これらにより、**ドラッグラグ・ドラッグロス**の問題に対応する。

厚生労働省 成育医療等基本方針に基づく評価指標及び計画策定指針について(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)。



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

新たに発売された医薬品全体

子どもに
使用できる医薬品
約30%

子どもの治療に
使用されているくすり全体

適応外使用の割合
約75%



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



➤ 小児用医薬品の拡充は喫緊の課題である。

小児用医薬品の拡充に向けた取り組み

資料 2

創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議 中間とりまとめ(案) — 副題 —

(戦略目標)

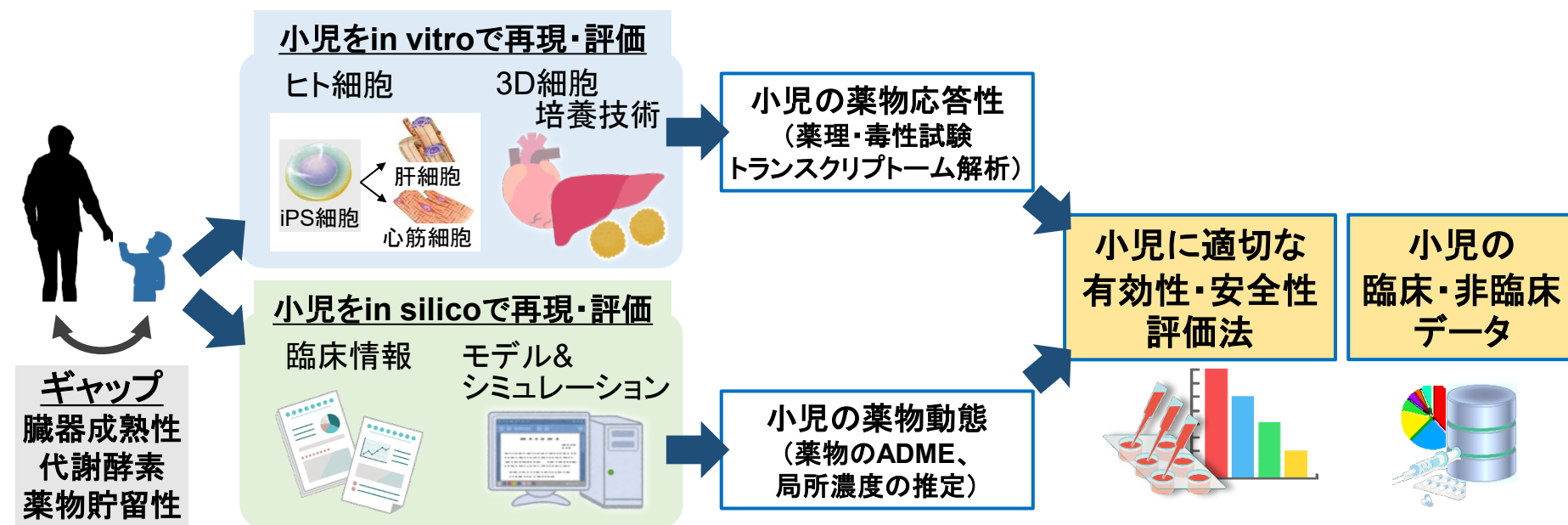
- これらの認識を踏まえ、創薬力の強化を図るに際して、何のために何をやるのか、基本的な方向性を定め、戦略目標として設定を行った。これらの戦略目標については、実際に政策が実行され成果を上げられるかが鍵となるため、適切な成果指標(KPI)を設定した上で、継続的に達成状況を評価し施策の適切な見直しにつなげていくことが重要である。
- **第一に、希少疾病など患者が少なく治療薬のまだない分野に光を当てるなど、治療法を求める全ての患者の期待に応えて最新の医薬品を速やかに届けることを目指すべきである。ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスが生じている多くの品目は、小児用医薬品や採算性が乏しい希少疾病用医薬品となっている。こうした医薬品も含め、国民に最新の医薬品が迅速に届くための施策を進める。**
- 第二に、我が国が世界に肩を並べる創薬の地となることを目指すべきである。創

安全な小児用医薬品の開発促進に向けて

- 安全な小児用医薬品の開発には小児治験が不可欠であるが、健康な小児による第Ⅰ相試験は事実上不可能な状況にある。
- ペプチド製剤や核酸医薬品等の新規モダリティは、従来の動物実験による安全性評価が適切であるとは限らない。

➤ **小児集団の評価が可能な、ヒト生体への外挿性の高い非臨床試験が必要。**

NAMsを利用した小児用医薬品の有効性・安全性評価法の開発、標準化



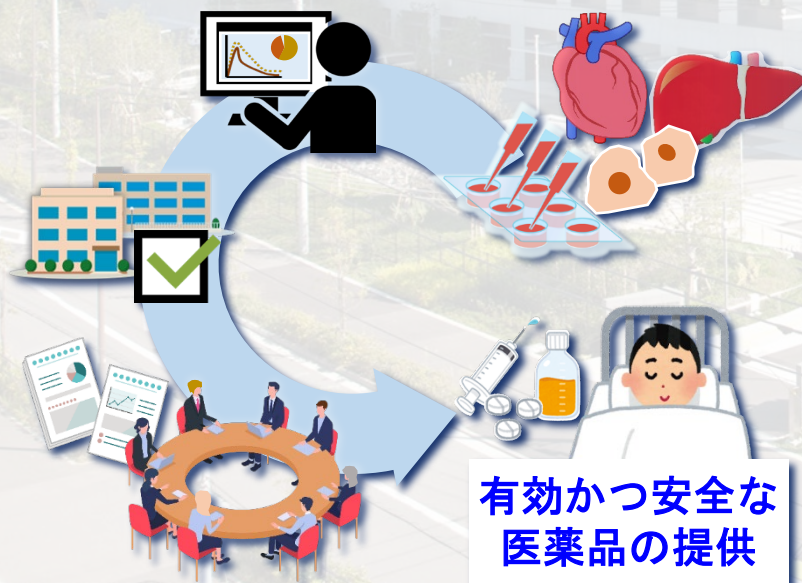
- 小児の特性に基づいて、**医薬品の有効性や安全性を適切に評価する試験法をメカニズムベースに開発する。**
- 医薬品開発に利用可能な**小児の臨床・非臨床データを蓄積し、公開する。**

小児用医薬品の評価に向けた NAMsを利用した医薬品評価法の開発

ヒトiPS細胞由来心筋細胞による医薬品の安全性評価

薬物性肝毒性(DILI)のin vitroリスク評価法

展望:小児用医薬品の拡充に向けた取り組み



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