

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を応用した医薬品の心毒性評価法の開発と国際標準化に関する研究

(英語) Development of cardiac safety assessment using human iPSC-derived cardiomyocytes toward international standardization

研究開発実施期間: 平成 30 年 4 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 諫田 泰成
(英語) Yasunari Kanda

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・部長
(英語) Head, Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

ヒト iPS 細胞は創薬プロセスに大きな変革をもたらし、ヒト iPS 細胞から作成された臓器細胞は創薬の探索から安全性評価まで広く利用されている。特に、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (以下、ヒト iPS 心筋) は、hERG チャネルなどヒト心臓組織に発現するイオンチャネルを兼ね備えていることから、医薬品による催不整脈作用の発生リスクを予測できるツールになることが考えられる。これまでオールジャパンのコンソーシアム Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) では、ヒト iPS 心筋を用いて医薬品による致死性不整脈の発生リスクの評価法を開発してきた。ヒト iPS 心筋の電気活動を多点電極アレイシステムにより解析する標準的な方法を作製し、世界に先駆けて大規模な多施設検証試験を実施して、臨床データベース Crediblemeds を用いてコンコーダンス解析を行うことにより催不整脈作用のリスク予測における有用性を提示した。

このような背景のもと、本研究では、米国 FDA 等による国際コンソーシアム Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) が実施した国際検証試験のデータセットをもとに CiPA 会議 (2018 年 5 月) などで議論して、論文として公表しました (Ksenia et al., Cell Reports, 2018)。また、これらの国内外の検証試験をもとに HESI 心毒性会議や国際安全性薬理学会などのセッションにおいて CiPA-JiCSA のデータセットの比較などの国際的な議論を行い、ヒト iPS 心筋を用いた評価法は非常に有用であることを明らかにした。また、JiCSA 独自の解析により、ヒト iPS 心筋の TdP リスク予測にはフリー体の濃度を用いる方が高精度であることを明らかにした (Kanda et al., J Pharmacol Sci, 2018; 平成 30 年 10 月 23 日に

AMED よりプレスリリース)。

検証試験と並行して、ヒト iPS 心筋の解析には、細胞膜電位測定、膜電位イメージング、カルシウムトランジェント、インピーダンスなど様々な方法があり、各評価法にはそれぞれ利点と課題などがあるため、今までのデータを整理したうえで試験法の有用性と課題を議論した。ICH S7B IWG とも連携しながら、米国 FDA 等と国際共同でヒト iPS 心筋を用いた催不整脈評価に関するベストプラクティスを作製した (Gary et al., *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020; 2020 年 8 月 20 日に AMED よりプレスリリース)。今後、試験法を利用するうえで考慮すべき点として、以下のような項目を整理した。

1. MEA システムなど様々な機能解析法の利点と課題
2. 目的に応じたヒト iPS 心筋の機能解析
3. ヒト iPS 心筋を利用するための具体的な方法

以上のように、ヒト iPS 心筋を用いた薬剤誘発性の不整脈評価法のベストプラクティスにより、試験法のばらつきの要因などが少なくなり、非臨床試験におけるインビトロ試験法としてヒト iPS 心筋の活用が進むことが期待される。

上述したようにヒト iPS 心筋の活用が期待される一方で、実用化に向けて様々な課題が残っていることから、本研究班でも精力的に取り組んだ。

ヒト iPS 心筋は未成熟で医薬品の薬理作用の影響が懸念されることから、成熟化法の開発に取り組んだ。様々なアプローチにより生体組織に近いヒト iPS 心筋の開発を行った結果、成熟化を誘導する化合物、基材、ペーシング、配向性プレートなどを見出した。

次に、ウェットのデータを補完するためにインシリコモデルは重要であり、国際的にも様々な取り組みが進められている。我々はヒト iPS 心筋の薬理作用をインシリコで記述する上で重要なパラメーターを見出した。ヒト iPS 心筋はペーシングにより筋原繊維を整列させると最大弛緩期電位が深くなり成熟化が誘導されるが、virtual iPS 心筋によるシミュレーションの結果と一致することを明らかにした。

また、非臨床と並行して、抗がん剤の臨床情報データに関しても検討し、抗がん剤の左心室機能低下および心電図異常に関する後ろ向き研究を進めた。国立がんセンター病院のデータをもとに、ドキソルビシン、トラスツズマブのいずれか、またはドキソルビシンとトラスツズマブの併用投与を行った患者を対象とし、薬剤投与および心電図変化の連関について後ろ向きカルテ調査を行った。その結果、心エコーと心電図のどちらもがそろった症例数が非常に少なく、同院のカルテでは加えて左心機能低下と心電図異常の複合障害と心不全発症との関連性についても十分な情報が記載されていないことが明らかとなった。今後、前向き臨床研究のプロトコルを作成し、左室駆出率低下と心電図変化の複合障害について解析を進める予定である。

以上の研究により、2020 年頃までの達成目標とされていた「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」(健康・医療戦略、平成 26 年 7 月 22 日閣議決定)を達成した。今後、さらなるヒト iPS 心筋の実用化に向けて、不整脈以外の様々な薬剤性の心毒性に対する利用法を推進すべきである。特に、FDA 等も抗がん剤の心毒性に非常に注目していることから、機能的障害、器質的障害など慢性毒性に関して国際検証試験を行う予定である。引き続き、FDA や HESI 心毒性委員会など国際連携のもと、新たな評価法を開発するとともに、臨床情報データなどの整備をさらに進めて、より有効で安全な医薬品をより早く患者さんのもとに届けられるように取り組みたい。

Human iPSC cells have revolutionized the drug development and have been widely used from drug discovery to safety issue. In particular, the evaluation of cardiotoxicity is the most advanced among the various application. Japan iPSC Cardiac Safety Assessment (JiCSA), all-Japan consortium, has developed a standardized method using multi-electrode array (MEA) technology to evaluate the proarrhythmia risk using human iPSC cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs). Furthermore, by conducting the large-scale validation study using 60 compounds with different TdP risk, we have shown that the new method using iPSC-CMs has high reproducibility and predictability to predict TdP risk.

We have participated in the international validation study organized by an international consortium Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA), and published an original paper with US-FDA and HESI cardiac safety committee (Ksenia et al., Cell Reports, 2018). Based on these domestic and international validation studies, we have discussed at sessions of the HESI-CiPA meeting and Safety Pharmacology Society, and clarified that the evaluation method using iPSC-CMs is reproducible and reliable to assess TdP risk. We also found that free concentrations provide a more predictivity of TdP risk (Kanda et al., Journal of Pharmacological Sciences, 2018).

In addition, we have published a best practice paper for the evaluation of proarrhythmia using human iPSC-CMs in collaboration with the FDA (press release from AMED, August 20, 2020). Some key points to consider are as follows: 1) the advantages and disadvantages of different approaches, such MEA system, 2) the need for robust functional characterization of iPSC-CM preparations to define “fit for purpose” applications, and 3) adopting standardized best practices to guide future studies with evolving iPSC-CMs. The best practice would be helpful to enhance the clinical translation of iPSC-CM models in drug safety evaluations and support their growing role in regulatory filings.

On the other hand, we worked on various issues to improve the applicability of iPSC-CMs. Human iPSC-CMs are well known to exhibit immature property. We tried to develop protocol for further maturation using iPSC-CMs. As a result, we found several compounds, substrates and electrical stimulation to make mature human relevant iPSC-CMs. In silico modeling is also important to bridge the iPSC data and clinical data. We found that action potential waveforms in iPSC-CMs with alignment can be described by virtual iPSC-CM simulation. In parallel with the non-clinical studies, we examined the clinical information regarding anti-cancer drugs. We performed retrospective study on anti-cancer drug-induced left ventricular dysfunction and ECG abnormalities. Based on data from the National Cancer Center Hospital, we selected patients who received either trastuzumab, doxorubicin, or the combination of trastuzumab and doxorubicin. The results showed that the number of patients with both echocardiograms and ECGs were limited, and the medical records at the hospital did not contain sufficient information on echocardiogram and ECG. In the future, we are planning to develop a prospective clinical study to analyze LVEF, ECG and blood biomarkers.

In summary, we have achieved our healthcare policy to propose a cardiac safety method using human iPSC-CMs. In the future, it is necessary to apply human iPSC-CMs to various drug-induced cardiotoxicities other than proarrhythmia. In particular, we are planning to perform international validation study for cardio oncology. We will continue our international collaborations to develop and standardize new methods for evaluating cardiotoxicity by anti-cancer agents.