



in vivoとin vitroによる 統合的な医薬品評価と 今後の展望

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

諫田 泰成

1. はじめに

最近、医薬品や化学物質の評価において代替法の動きが国際的に加速しており、New Approach Methodologies (NAM) やFDA近代化法2.0などが非常に話題である。筆者は日本、海外の薬理学会と代替法学会の理事をそれぞれ務めて深く関わっていることから、心臓安全性を具体的な事例に挙げながらレギュラトリーの見え方や今後の展望を述べたい。なお、組織としての考え方ではないことを申し添える。

2. レギュラトリーサイエンス

医薬品の開発プロセスは、図1Aに示すように、候補化合物を探索したあと、動物や細胞で化合物の薬理作用や毒性、臨床試験でヒトにおける有効性や安全性などを調べて承認され、市販後調査によるフォローアップという流れである。「リスク」と「ベネフィット」のバランスのもと、医薬品の品質、有効性、安全性を評価する必要がある。このような考え方はレギュラトリーサイエンス（規制科学）と呼ばれ、1987年に国立衛生試験所（現 国立衛研）の副所長でおられた内山充博士によって初めて提唱された。その後、第4期科学技術基本計画（2011年）において、レギュラトリーサイ

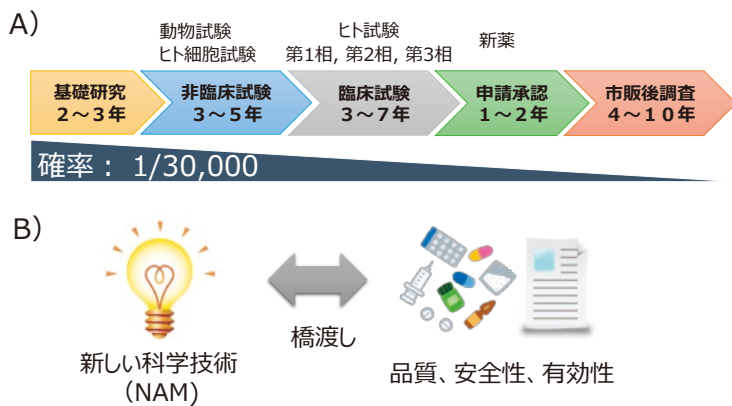


図1 NAMによる医薬品プロセスの改革
(A) 医薬品の開発プロセス
(B) 新しい科学技術 (NAM) とレギュラトリーサイエンスの橋渡し

エンスは「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」であると定義され、内閣府の健康・医療戦略にも国の責務であることが明記された。

また、ここ数年、新型コロナウイルス感染症のパンデミックが発生し、革新的なmRNAワクチンの有効性や安全性に関して広く議論され、ますますレギュラトリーサイエンスの重要性が増していると考えられる。米国食品医薬品局 (FDA) や欧州医薬品庁 (EMA) など海外の規制当局でもレギュラトリーサイエンスの推進が記載されており、まさにグローバルに連携して取り組む必

要がある。

3. New Approach

Methodologiesの国際動向

では、新たな医薬品を患者さんに一刻も早く届けるためには、一体何が必要だろうか？ 医薬品の成功確率が下がり、研究開発のコストが高騰していることが報告されている中で、創薬プロセスの変革が必要である。また、現在の試験法は国際的に運用されて大きな問題がおきていないと考えられるが、臨床試験や市販後に予測できない有害事象が懸念されることなどから、さらにヒトにおける予測性を向上する余地がある。

これらの問題解決のため、最近、新しいアプローチや方法論 (New Approach Methodologies;

NAM) を活用してヒトにおける医薬品の作用をより正確に予測できるようなモデルの開発や議論が世界的に盛んである(図1B)。NAMとして、in vitro、in silico、人工知能(AI)など様々なアプローチが検討されており、最先端のイノベーションを医薬品審査の出口に反映させることが期待される¹⁾。

国際的な動向として、FDAは2017年にPredictive Toxicology Roadmapを公表し、2019年に代替法ワーキンググループを発足して情報収集を行い、2021年に米国における動物実験代替法に関する文書を公開した。2022年末には、医薬品開発に動物実験が必須ではないとするFDA Modernization Act 2.0 (FDA近代化法2.0) にバイデン大統領がサインして、非常に話題となっ

ている。図2に示すように、これまで以上に動物実験の3Rs原則(Reduction、Refinement、Replacement)を推進して、細胞を用いるアッセイ、ヒト細胞をチップ上で培養しヒト生体機能を模倣する臓器チップ、AIなどの代替法を推奨している^{2, 3)}。またEMAはInnovation Task Forceなどを通じて、3Rs原則に基づいたNAMの開発や実施を促進しており、欧米を中心に動物実験代替法の流れが加速している。さらに、2023年6月に米国NPO法人である環境保健科学研究所(HESI)とイギリス代替法センター(NC3Rs)によりジョイント会議が開催され、NAMの定義や今後の方向性などが議論され、筆者もパネリストとして参加した。2023年8月にカナダで開催された国際代替法学会WC12でもNAMのセッション

が相次ぎ、筆者も日本における代替法の現状と今後の方向性を講演する機会をいただいた。

このようにNAMのスローガンのもと国際的な代替法の議論が進められているが、すべての動物実験をin vitroやin silicoに置き換えるのは現実的であろうか?そもそもNAMを使用する際、ヒトにおける医薬品の投与量やヒトの予測性などどこまで担保できるのか懸念されており、さらに議論を行う必要がある。

4. 医薬品の安全性薬理試験

筆者らは、NAMとしてヒトiPS細胞を用いて新たな安全性薬理試験法を開発してICHガイドラインまで到達したので、NAMの事例としてご紹介したい。

医薬品に関する試験は、医薬品規制調和国際会議(以下、ICH)のガイドラインとして記載されている。その中で、安全性薬理試験は、被験物質の潜在的な望ましくない薬力学的作用を検討する試験として定義され、医薬品が主要な臓器(心血管系、中枢神経系、呼吸器系)に対して重篤な急性作用を引き起こさないのかを判断する試験である(ICH S7A安全性薬理試験ガイドライン、平成13年6月21日)。

特に、心室再分極遅延(QT間隔延長)および不整脈の発生リスク評価は重要な課題であり、コアバッテリー試験として動物を用いて血圧、心拍数、心電図に対する医薬品の影響を評価するin vivo試験法、心筋細胞の再分極遅延に対する影響を評価するin vitro試験法を組み合わせることにより、統合的に心臓安全性リ

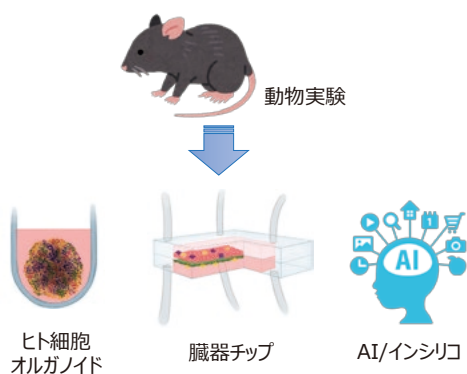


図2 FDA近代化法2.0の考え方
医薬品開発に必ずしも動物実験が必須でないこととされ、NAM(ヒト細胞、臓器チップ、AIインシリコなど)の利用が推奨されている(文献3より改変)。

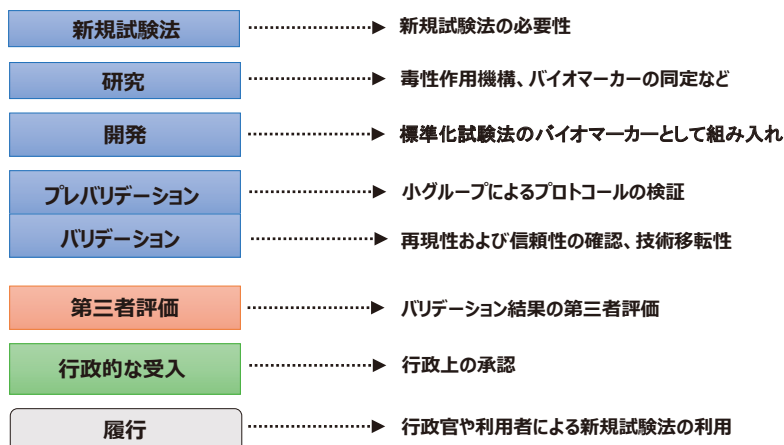


図3 新たな試験法ができるまでのプロセス

スクを判断する内容である。1990年代から2000年初めにかけて致死的な薬物誘発性多形成心室性頻脈 (Torsade de Pointes; TdP) が多数報告され、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドなどの医薬品が市場から撤退した。その後、医薬品の心室再分極および不整脈発生リスクに及ぼす影響が活発に研究され、TdPは心筋細胞に発現するヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子hERG (human ether-a-go-go related gene) を阻害することが主な原因であること、また、QT間隔延長がTdPのサロゲートマーカーになることが明らかになり、「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価」(ICH S7Bガイドライン、平成21年10月23日) および「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(ICH E14ガイドライン、平成21年10月23日) が厚生労働省より通知された。

現在のICH S7ガイドラインは一定の成功を収めて、致死的不整脈TdPの発生リスクを回避できている。しかし、hERG試験法の感度が高すぎて、有用な医薬品候補化合物が脱落していることなどの問題点が指摘されてきた。

5. ヒトiPS細胞由来心筋細胞による催不整脈リスク評価の開発と標準化

ヒトと動物で心筋に発現するイオンチャネルが異なるため、臨床における心毒性の予測性向上の観点から、NAMとして「ヒト細胞」すなわちヒトiPS細胞から作

製したヒトiPS細胞由来心筋細胞 (以下、ヒトiPS心筋) が利用できるのではないかと期待された。筆者らは、新たな試験法を作るプロセスに従って (図3)、医薬品の不整脈発生リスクを予測する評価法の開発と標準化に取り組んだ。

国立衛研が中心となりオールジャパンのコンソーシアムJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) を組織化して、ヒトiPS心筋の電気活動を多点電極アレイ (Multi Electrode Array; MEA) システムにより測定し、QT間隔延長とそれに伴う不整脈リスクの新たな評価法を開発した^{4, 5)}。また、FDAらによるComprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) の国際検証試験に参加して、ヒトiPS心筋を用いた催不整脈リスク評価法の再現性や予測性を明らかにすることに成功した⁶⁾。さらに、国際検証試験のメンバーにより、ヒトiPS心筋を用いた催不整脈リスク評価法のベストプラクティスを作製した⁷⁾。

以上の成果により、図4に示すような心臓安全性リスクの考え方が整理され⁸⁾、ICH S7Bガイ

ドラインのQ&Aに収載された (「QT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関するQ&A、令和4年7月22日発出)。

さらに最近、FDAの審査において、実際にヒトiPS心筋が不整脈発生リスクに利用されていることが報告された⁹⁾。今後、ヒトiPS心筋の試験法を運用しながら、さらに予測性や有用性の理解を深め、必要に応じて見直すことになると考えられる。しかし、ヒトiPS心筋は心臓に対する直接作用を調べるため、間接的な心毒性作用や薬物代謝の影響などは評価できないので、適用限界に注意する必要がある。また、抗体医薬や核酸医薬など新たなモダリティ (カテゴリー) の医薬品に対する利用可能性についても議論が進められている。

6. in vivo QT試験のベストプラクティス

質の高い安全性薬理試験法を実施するためヒトiPS心筋のベストプラクティスと並行して、in vivo QT試験のベストプラクティスも議論された。ヒトにおける化合物の安全性予測のために十分

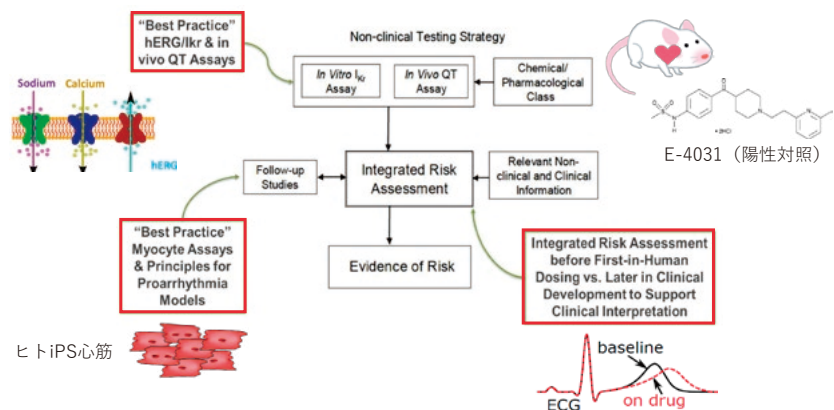


図4 QT間隔延長の統合的リスク評価
各イオンチャネル、ヒトiPS心筋等の利用による統合的なリスク評価 (文献7より改変)

な動物を実験に供しなければならないが、その一方で使用する動物数を必要最小限に抑える必要があるため、綿密な試験デザインが求められる。

具体的には、安全性薬理試験および非げっ歯類の毒性試験は同一の動物種を使用して心血管系の薬力学的作用と心臓に対する器質的作用を理解すること、血中濃度を測定して臨床試験における最大血中濃度(C_{max})をカバーする十分な濃度で実施すること、覚醒自由行動下のテレメトリー機器を装着した動物を使用するが心拍数の変化・バイオアベイラビリティの限界などに対応するために麻酔下等も利用可能であることなどがあげられる。

また、不整脈発生リスク評価とは異なるが、最近、FDAから血圧のガイダンス案が示された¹⁰⁾。医薬品による血圧の上昇が臨床では死亡率につながる懸念があるため、非臨床試験で血圧を十分に考慮する必要があるとの内容であり、in vitroでは対応が難しいと考えられる。

以上のように、統合的な心毒性評価に向けて、in vitro試験とin vivo試験を適切に実施し、統合的なリスク判断を行う必要があると考えられる。

7. 臨床の心電図

医薬品によるQT間隔延長の評価に関する臨床研究として、5種類のQT延長の陽性対照化合物と1種類の陰性対照化合物を用いたIQ-CSRC prospective early phase I studyが実施され、小規模な試験でも入念な心電図の解析を実施することによりQT間隔

延長の評価が可能であることが示唆された¹¹⁾。

一方、性差や個人差などは現在の非臨床試験ではカバーされていない。これまでone-size-fits-allの考え方であったが、すべての患者に副作用が認められるわけではないので、今後は患者の層別化などが求められる²⁾。またAIや機械学習などを利用して、さらに精度を高めることも期待される

8. 今後の展望

本原稿では、ヒトiPS細胞を活用した薬理評価法の事例を紹介しながら、医薬品開発における動物実験代替法の動向と展望を概説した。

創薬において国際的にin vitro、in silicoなど先進的な代替法試験の流れが加速しており、心臓安全性以外にも、神経毒性、肝障害などを含めて全身的な毒性を理解する必要がある。そのためヒト細胞などNAMの活用により医薬品効率の向上や被験者の有効性・安全性の確保、審査の迅速化などが促進できることが期待される。しかしながら、NAMと出口となる医薬品審査の間にはまだ大きなギャップがある。現時点では、すべての動物実験を置き替えるわけではなく、特定の使用目的(Context of Use)に対してNAMを利用すると考えられ、産官学で連携しながら、具体的な活用方法を考える必要がある。また、海外の規制当局とのハーモナイゼーションも大事な視点であり、日本からも積極的に考え方を発信して国際調和を図る必要がある。

今後も、国内外で密に連携しながら新たな評価法を構築し、安全

で有効な医薬品の開発促進に貢献し、患者さんに還元できるように取り組んでいきたい。

引用文献

1. Avila A.M. et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2020;114:104662.
2. Ahmed S.M. et al. Circulation. 2023;148(4):309-311.
3. Ribeiro A.J.S. et al. Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul;106(1):139-147.
4. Ando H. et al. J Pharmacol Toxicol Methods. 2017;84:111-127.
5. Kanda Y. et al. J Pharmacol Sci. 2018;138(4):233-239.
6. Blinova K. et al. Cell Rep. 2018;24(13):3582-3592.
7. Gintant G. et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2020;117:104756.
8. Strauss D.G. et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):319-333.
9. Yang X. et al. Toxicol Sci. 2022;190:117-126.
10. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-pressor-effects-drugs-guidance-industry>
11. Darpo B. et al. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(4):326-35.

謝辞

本稿の執筆の機会を与えていただき、関係者の皆様に深く御礼申し上げます。本研究は、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化」(JP21mk0101189)、文部科学省科学研究費補助金・基盤研究(B)「成熟したヒトiPS細胞由来心筋細胞の開発と創薬への展開」(21H02634)などのサポートにより実施され、多くの方々との共同研究の成果によるものです。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

(日動協ホームページ、LABIO21カラーの資料の欄を参照)