

## 平成26年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術部

## 1. 件名

国際基準化に向けた心毒性評価法確立のための細胞製造・計測技術の開発

## 2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号

## 3. 背景及び目的・目標

## (1) 研究開発の目的

## ① 政策的な重要性

幹細胞は様々な組織に分化する能力を有しており、その性質を用いて神経、心筋、膵臓β細胞等の様々な細胞を得ることができる。このような細胞の性質を利用し、従来は治療することが困難であった神経疾患や心臓疾患への新たな治療法の開発が現在進められている。また、創薬領域における研究においてもヒトの細胞を用いたスクリーニング法のほか、医薬品の安全性評価法として開発が期待されていることから、「健康・医療戦略」(平成25年6月14日)にも「新薬開発の効率性の向上を図るため、iPS細胞を用いた医薬品の安全性評価システムを開発する。」として、掲載されているものである。

本研究開発で、医薬品の安全性薬理試験に利用できるヒトiPS細胞由来心筋細胞を開発できれば、ヒトでの医薬品の有害反応の予測精度の向上と新薬開発の期間短縮による開発コストの削減が期待される。

## ② 我が国の状況

## (a) 現況

新薬の臨床開発では、有効性が確認できない、あるいは前臨床試験では予見できなかった副作用などが発生し、開発中止となるケースが多々あり、いかにこのような有効性あるいは毒性をより早期に予測できるかが開発の過程で重要な課題となっている。特に後者の毒性の中でも致死性不整脈に対する評価系の構築については世界的な問題となっており、ヒト胎児腎細胞にhERG (human Ether-a-go-go Related Gene)を導入した評価系や実験動物を用いた種々の試験法により対応が図られてきた。しかしながら、hERGを用いた評価系では偽陽性が出やすく、実験動物での試験ではヒトと相関しない場合があると共に、健常人に対する心電図QT間隔延長を指標とするtQT試験には多額の費用が必要とされる等の問題点があり、新たな方法の開発が必要とされてきた。このような中で、ヒトiPS細胞からヒト心筋細胞を樹立し、心毒性を評価する方法が開発されてきた。

現在、hERG試験中心の現行の安全性薬理試験ガイドライン(ICH-S7B)\*<sup>1</sup>を改訂して、より精度の高い催不整脈性予測を可能にする試験法を導入して臨床tQT試験を廃止しようとする国際的議論が開始された。その中でiPS細胞から作成した心筋細胞を利用した安全性評価法確立に向けた科学的根拠の提出が急がれている。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用した安全性評価が可能であることを日本が立証し、ガイドライン改訂に新規試験法の利用を盛り込むことができれば、日本発の技術であるヒトiPS細胞が、創薬応用分野で国際的マーケットを獲得することとなる。

#### (b) 取組と課題

日本国内では、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用した新規安全性薬理試験法プロトコルの標準化作業が急ピッチで進んでいる\*<sup>2</sup>。現在少数の被験物質を用いて多施設間検証試験が行われており、新規プロトコルの頑健性に関する検証作業が国立医薬品食品衛生研究所の関野らにより進められている。今後、種々のプレバリデーション試験を経たのち、被験物質をコード化した本格的なバリデーション試験が予定されている。試験結果は、専門家による第三者評価、顧問会議を経て、新規試験法としての公定化を目指す。また、日本のヒトiPS細胞技術を応用した心毒性評価法を、世界に提案し国際標準化するためには、試験法の確立だけでなく評価に用いる心筋細胞の供給体制を構築する必要がある。現在一化合物の毒性評価に最低15万個(1実験3万個を用い5実験実施)の心筋細胞が必要である\*<sup>1,3</sup>。iPS細胞を心筋細胞に分化させると周辺細胞も同時に分化誘導される。心筋細胞の純度から言うと、非心筋細胞の混入を5%以内にする必要がある。この条件に耐えうる品質の分化細胞製品の現在の国内購入価格は30万円程度であり、既知の被験物質であれば4-5化合物の評価を行うことができる\*<sup>2</sup>。実際には用量設定のための実験などが加わるために、実際の医薬品候補化合物の試験においては、その数倍の費用が必要となる。現在提案されている薬理試験プロトコルは1化合物1実験で1時間要しており、標本作製に比較的熟練を要する点が問題である。また、多点電極プローブにより細胞外電位を記録するため、記録波形の解析にも熟練が必要である。それらの理由から、本技術を候補化合物の探索スクリーニング段階では利用できず、幅広い産業応用につなげるためには、ハイスループット化に対応することが強く求められる。そのためには、安定した反応を示す、均一な試験用標本が短時間で大量に作製できることが必須となる。更に、解析に要する時間の大幅な短縮、薬理試験法に利用する機器の改良、光学技術を用いたハイスループット技術の新たな開発などと並行して、計測機器に対応する心筋細胞標本の作製が必須となる。現在、国際的シェアを得ているCDI社の心筋細胞では、QT延長に関しては多施設間で再現性は取れているものの、催不整脈リスク評価に関しては製造バッチ間のバラツキが認められ、細胞の品質を安定させることが課題となっている。

#### ③ 世界の取組状況

現在、日本から提案されている薬理試験法で利用している心筋細胞は、分化心筋細胞の販売で国際的なシェアのトップを得ている米国 CDI 社製のものである。数十億個の iPS 細胞を原料とし

て心筋細胞を製造するシステムを開発しており、製造された細胞の販売を行っている。この細胞を用いた心毒性の評価が現在様々な施設で行われているが、QT 間隔延長に関しては施設間再現性が高いことが認められている。しかし、不整脈を発生する用量については製造バッチ間に差のあることが指摘されている。そのため、これらの細胞を用いた心毒性評価試験での催不整脈性リスク評価には、いまだ細胞製品に対して改良の余地がある。ICH-S7B 改定時にヒト iPS 由来心筋細胞の安全性薬理試験法への利用可能性が認められることを目指して、①非心筋細胞の混入が5%以内で、薬理学的特性が安定して発現する細胞標本の作製、②催不整脈性リスク評価の再現性の高い細胞の開発という 2 点がクリアできれば、この領域の国際的な市場を獲得することができる。また、製造される細胞特性に適合した心毒性評価装置が開発されれば、生産された細胞と組み合わせた評価システムとして世界市場に提供できる。

#### ④ 本プロジェクトのねらい

本事業では、まず細胞の品質・均一性に重点を置き、その条件を満たす心筋細胞の製造技術の開発を行う。これにより、我が国の世界に先駆けた科学的成果であるiPS細胞等幹細胞を、いち早く産業応用に繋げることが期待できると共に、創薬研究のより早い段階において、開発候補薬の効率的で的確な絞り込みを行うことが可能となり、研究期間の短縮化、研究開発費の削減、更にはより安全性の高い医薬品の開発が期待される。

\*1: 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について 薬食審査発1023第4号 平成21年10月23日

\*2: 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」

\*3: ヒトiPS細胞の安全性試験法への応用 平成25年度国立医薬品食品衛生研究所  
シンポジウム

#### (2) 研究開発の目標

最終目標(平成 26 年度)

品質の保証された iPS 細胞を材料として、心毒性評価で求められる高品質で均一性のある心筋細胞の商業的製造を前提とした大量培養技術の開発を行うと共に評価に用いる計測装置のプロトタイプを開発する。

#### 4. 事業内容

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 薬理部長 関野祐子氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

##### 4.1 平成26年度事業内容

研究開発項目「心毒性評価用心筋細胞の大量製造技術・計測装置の開発」

###### (a) 心筋細胞の大量製造技術・品質試験法の開発

現在までに報告されている種々のプロトコルに準じて、品質並びに均一性の高い心筋細胞を商業的に安定供給するための製造技術を開発する。具体的には、心筋細胞を製造するのに適した商業利用可能なiPS細胞株を選定し、心筋細胞調製に必要な培地等の最適化検討を行った上で、心筋細胞の製造技術及び品質試験法を確立する。

製造された心筋細胞が安全性薬理試験ガイドライン改訂に資するものであることを確認するために、国立医薬品食品衛生研究所が主導する研究班\*4にそれらの細胞を提供し、細胞外電位記録又は光学的測定法などの薬理試験を通じて新規安全性薬理試験法に適した細胞であるか否かの評価を受けるが、そのポイントとなるのが、非心筋細胞の混入率(5%未満)、不整脈リスク評価の再現性の高さの2点である。提供した細胞がそれらの条件を満たしていない場合は、最適な細胞生産システムを構築するために製造技術や品質試験法の見直し等を行う。

###### (b) 計測装置の開発

製造された細胞の特性に適合した心毒性評価装置のプロトタイプを開発し、医薬品の製造過程において、幅広く利用でき、国際標準として利用される心毒性評価製品の開発を目指す。

なお、心筋細胞と共に、開発した計測装置についても国立医薬品食品衛生研究所が主導する研究班へ提供し評価を受けて、必要に応じて見直し等を行う。

#### \*4: 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」

##### 4.2 平成26年度事業規模

委託事業

一般勘定(運営交付金) 200百万円(新規)

(注) 事業規模については、変動があり得る。

#### 5. 事業の実施方式

##### 5.1 公募

###### (1) 掲載する媒体

「NEDOホームページ」及び「e-Rad ポータルサイト」で行う。

(2) 公募開始前の事前周知

公募開始前にNEDOホームページで行う。本事業は、e-Rad 対象事業であり、e-Rad 参加の案内も併せて行う。

(3) 公募時期・公募回数

平成26年7月に、1回行う。

(4) 公募期間

30日以上とする。

(5) 公募説明会

NEDO(川崎又は東京)において開催する。

## 5.2 採択方法

(1) 審査方法

e-Rad システムへの応募基本情報の登録を必須とする。

委託予定先の選定・審査は、公募要領に合致する提案を対象にNEDOが設置する外部有識者(学識経験者、産業界の経験者等)により構成された非公開の審査委員会で行う。審査委員会では、提案書の内容について評価を行い、その結果を参考とし、契約・助成審査委員会において、本事業の目標の達成に有効と認められる委託予定先を決定する。

提案内容について必要に応じてヒアリング等を実施する。

審査委員会は非公開のため、審査経過に関する問合せには応じない。

(2) 公募締切から採択決定までの審査等の期間

原則45日以内とする。

(3) 採択結果の通知

採択結果については、NEDOから提案者に通知する。なお、不採択の場合は、その明確な理由を添えて通知する。

(4) 採択結果の公表

採択提案については、提案者の名称、研究開発テーマの名称・概要を公表する。

## 6. その他重要事項

### (1) 評価の方法

NEDOは、政策的・技術的観点、事業の意義、成果、普及効果等の観点から、事業終了後に事業評価を実施する。ただし、本事業は健康・医療戦略推進本部決定の「平成26年度 第1回医療分野の研究開発関連の調整費の実行計画」に基づいて実施するため、当該本部の方針により、評価方法については今後変更もあり得る。

### (2) 運営・管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDOは、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、本研究開発の目的・目標に照らして、適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて設置されるプロジェクト運営会議等における外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、四半期に一回程度プロジェクトの進捗について報告を受けること等により進捗の確認及び管理を行うものとする。また、成果の早期達成が可能と認められた技術開発については、期間内であっても開発を完了させ、実用化へ向けた実質的な開発成果の確保と普及に努める。

### (3) 関連指針の遵守

本事業の実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」、「特定胚の取扱いに関する指針」、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」等、関連指針を厳守する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」を厳守する。なお、関連指針等が改正されたときは、改正後の指針を適用するものとする。

### (4) その他

NEDO 及び研究開発実施者は、厚生労働省が実施する事業との間で密接な連携を図ること等により、開発する心筋細胞の大量製造技術と計測装置の有効性等の評価・検証を行う。

## 7. スケジュール

平成26年6月中旬	公募予告
7月中旬	公募開始
7月下旬	公募説明会
8月中旬	公募締切
8月中旬～8月下旬	書面審査
8月下旬	採択審査委員会
9月中旬	契約・助成審査委員会、採択決定

8. 実施方針の改訂履歴

- (1) 平成26年7月、制定。
- (2) 平成27年1月、実施体制決定による改訂。

(別紙) 平成 26 年度 実施体制

