

Cardiac Safety Evaluation Service

NeXST

Next Xight Screening Test

NEXEL's Cardiac Safety is the New Paradigm

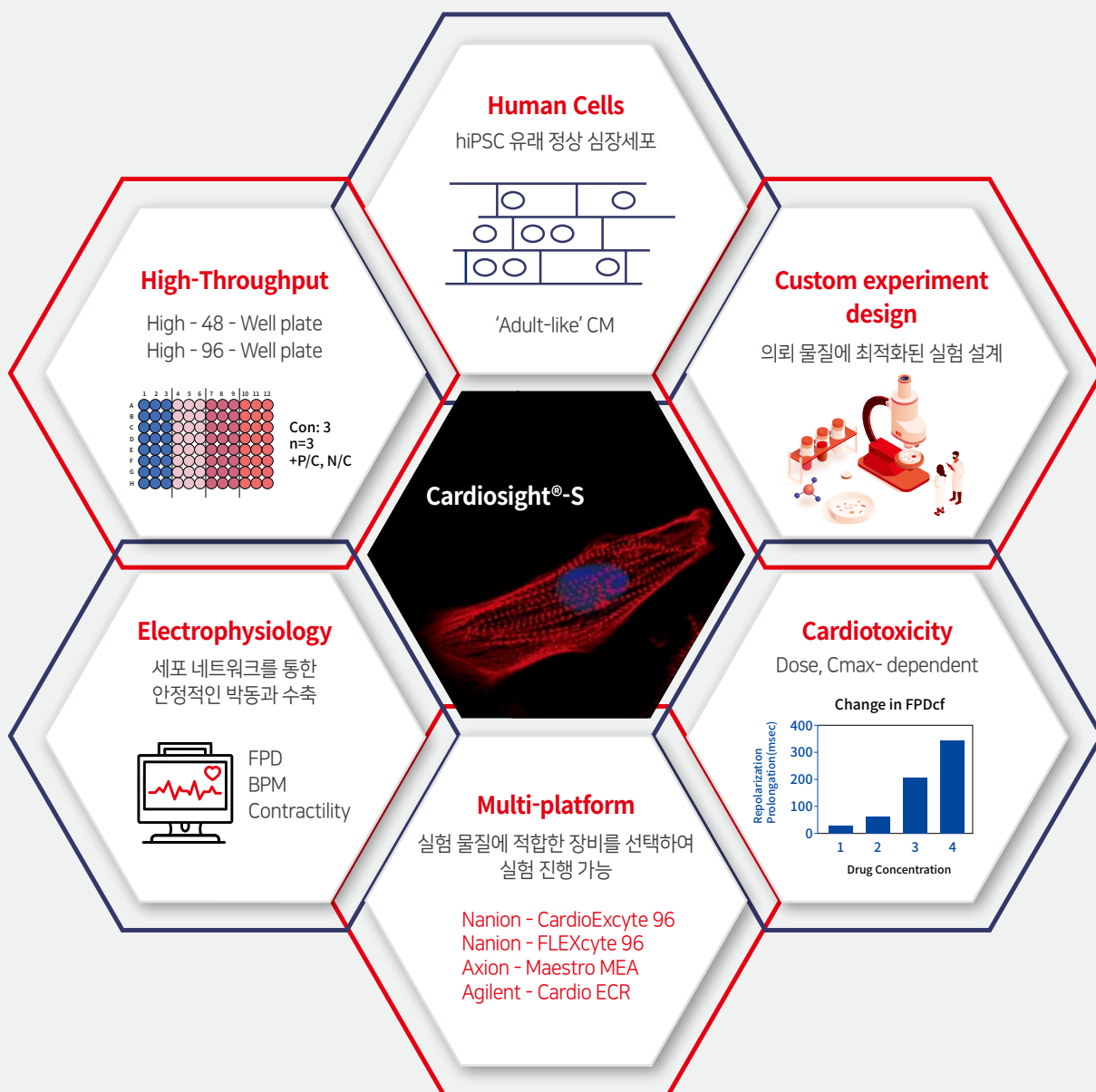


NeXST service

NeXST (Next Xight Screening Test)-(Cardiac Safety Evaluation Service)

NeXST는 보다 효율적인 신약개발이 가능하도록 hiPSC-CM을 이용하여 사람심장에 대한 위해성과 유해성을 예측·평가 하는 넥셀의 심장 안전성 약리시험 서비스입니다.

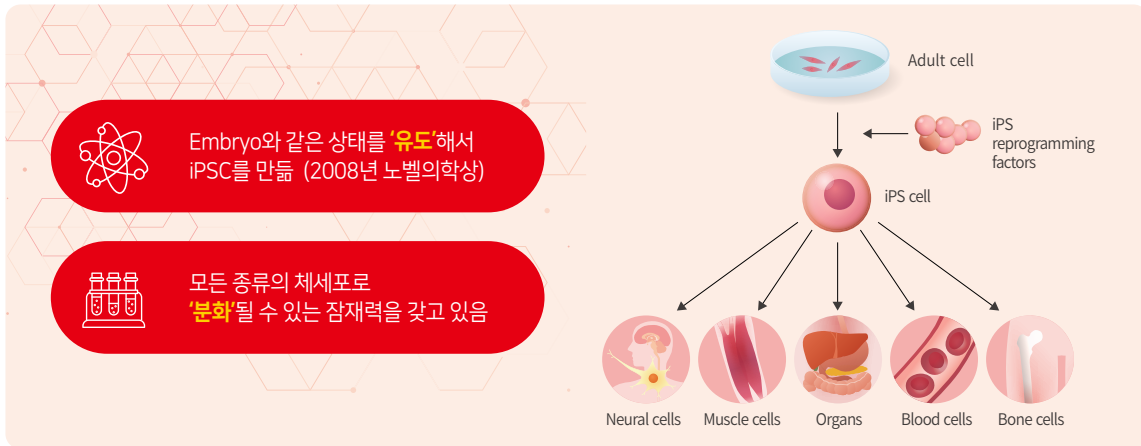
(주)넥셀은 HESI CiPA Working Group의 일원으로 ICH가이드라인 개정에 참여하고 있는 국내 유일의 기업입니다. 당사의 심장 안전성 약리시험 플랫폼은 다양한 표준시약을 이용하여 정확한 결과의 도출을 검증하였으며, 자체 생산 iPSC 유래 심근세포인 Cardiosight®-S를 사용한 서비스를 제공하여 유연한 실험설계와 합리적인 비용을 제안합니다.



iPSC : induced Pluripotent Stem Cells

induced Pluripotent Stem Cells ?

유도만능 줄기세포 (induced Pluripotent Stem Cell, iPSC cells/iPSC)는 다능성이 없는 성인의 피부세포와 같은 체세포에 역분화를 일으키는 특정 factor를 이용하여, 배아줄기세포와 같은 다능성을 갖게 유도된 세포를 말합니다.



- Embryo와 같은 상태를 '유도'해서 iPSC를 만들 (2008년 노벨의학상)
- 모든 종류의 체세포로 '분화'될 수 있는 잠재력을 갖고 있음

독성 평가의 새로운 패러다임

	결과의 정확성	윤리적 문제	배치간 변이	배양 용이성	대량 생산	유전자 변형	시험법 확립
동물 모델	비 정확 (중간 차이)	있음	있음	해당 없음 (단, 사육비용 높음)	노동 및 비용 집약적	없음	있음
Human Primary Cells	정확	있음	있음	어려움	불가능	없음	없음
Immortalized Cell lines	비 정확 (정상 세포 아님)	없음	없음	용이함	용이함	있음 (정상세포 아님)	없음
인간 iPSC-유래 세포	정확	없음	없음	용이함	용이함	없음	ICH 개정 중



넥셀의 iPSC 유래 세포제품

- ✓ 새로운 독성 실험 모델
- ✓ 한계점 극복
- ✓ 인간 기능성 세포!
- ✓ 재현성 up!

Cardiosight®-S
심근세포

Neurosight®-S
신경세포

Hepatosight®-S
간세포

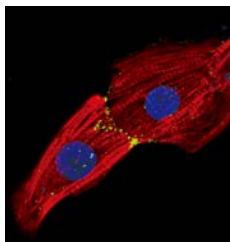
Cardiosight[®]-S

넥셀은 최적화된 자체 iPSC 유도분화 기술을 이용하여 실제 인간세포와 유사한 기능을 가진 고품질의 심근세포 제품 Cardiosight[®]-S를 제공합니다.

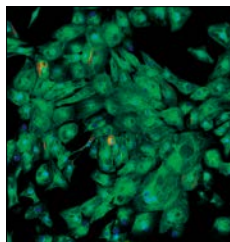


- **High Sensitivity**
 - 심근 독성/안전성 평가에 적합한 약물 반응성
 - 인간심근세포 이온채널 발현
- **Consistent Quality**
 - ISO9001 인증 및 분자/전기생리학 실험을 통한 품질관리
 - ICH 심장안전성 평가 가이드라인 개정을 위한 연구에 사용
- **Ready To Use**
 - 해동 후 7일만에 전기생리학 실험 가능
 - 재고 항시 보유, 대량주문 가능
- **Technical Support**
 - 적극적인 현장 기술지원
 - 기술지원 담당연구원이 직접 신속한 대응
- **사용분야**
 -  전기생리학 실험
 -  다양한 세포 응용 실험
 -  약물 독성 및 안전성 실험

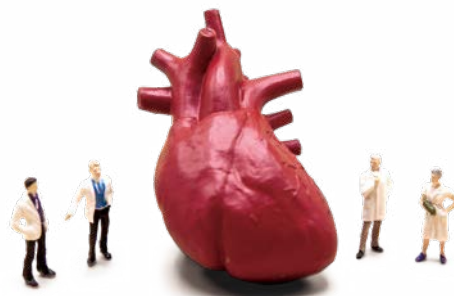
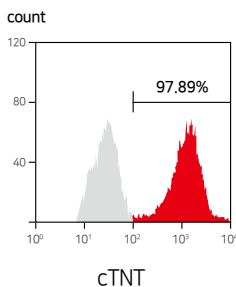
고순도 심근세포



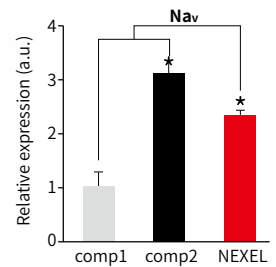
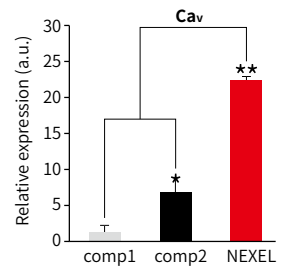
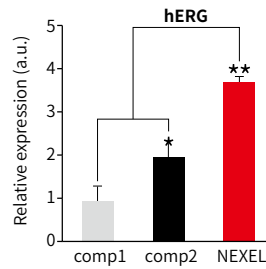
cTNT connexin43 DAPI



MLC2A MLC2V DAPI



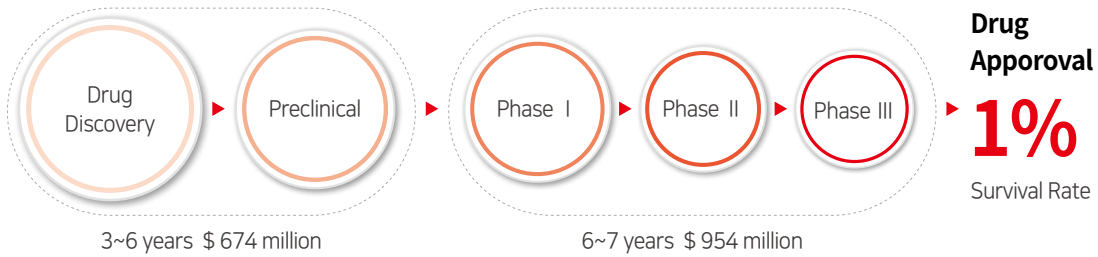
심근세포 이온채널 관련 유전자 발현



By the post-hoc Tukey test, **: p<0.01 * : p<0.05

심장독성평가의 중요성

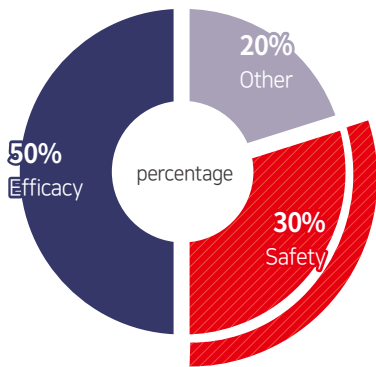
새로운 신약이 성공적으로 시장에 진출하는데 1~2조원 · 9~13년이 소요됩니다.



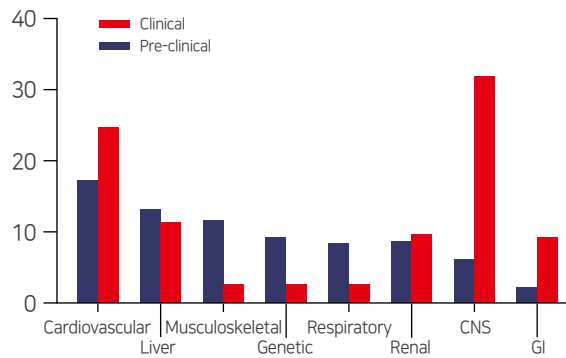
Adapted from Scannell et al. 2012

탈락되는 신약 후보물질들 중 50%이상은 미미한 효과, 30% 이상은 안전성 문제로 후보물질에서 배제됩니다.

A: Drug development discontinuation Reason

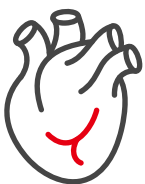


B: Drug safety failures by organ system



A: Safety Pharmacology Society industry survey, 2000-2016 (Valentin & Redfern 2017). B: AstraZeneca data, 2005-2010 (Cook et al. 2014)

심장 독성은 여전히 신약의 안전성 기준미달과 부작용의 주요 원인입니다.



Cardiotoxicity is the leading cause for drug attrition (Car, 2006)



45% of all drug withdrawals are related to **cardiovascular** issues (Stevens and Baker, 2009)

ICH S7B (심혈관계 안전성 약리시험)

I 안전성 약리시험

의약품 개발 시 원래 의도한 치료효과와는 무관하게 나타나는 약물의 효과 및 제한적인 장기 기능을 가진 사람들에 있어 나타날지도 모르는 약물의 위해성을 평가하는 시험

I ICH Guideline S7B

- ① 시험물질 및 대사체의 심실 재분극의 지연 가능성 규명
- ② 시험물질 및 대사체의 농도와 심실 재분극 지연 정도의 상관성 규명



hERG 채널 차단제는 심실 근세포에서 APD의 연장을 일으키고, 심장에서는 실신 및 급사를 초래 할 수 있는 QT 간격 연장 증후군(drug-induced long QT syndrome)을 유발합니다.



QT 간격 연장 증후군은 재분극 이상에 의한 결과로, 빠르면서 무질서한 다형 심실빈맥(Torsade de pointes, TdP)을 일으켜 사망에 이르게 하는 치명적인 결과를 초래할 수 있습니다.



QT 간격을 연장하거나 심장 부정맥을 유발하는 부작용으로 인해 승인된 여러 약물이 1990년부터 2006년까지 전체 퇴출 약물 중 34%를 차지하였으며, 사용이 엄격하게 제한되었습니다.

장점 Highly sensitive

- ① 위험한 hERG 채널 차단제가 시장에 판매되는 것을 방지하는데 효과적이다.
- ② 매우 민감하여 QT간격의 작은 변화도 감지가 가능하다.

단점 Not specific

- ① 상당한 시간과 비용이 소요된다.
- ② 부정맥 위험 정확도가 떨어진다.

hERG inhibition



APD prolongation



QT prolongation



TdP



CiPA의 ICH S7B 개정안

CiPA(Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) 의 ICH S7B 개정안

- 기존 심장 재분극 지연(QT 간격연장)에만 초점을 맞춘 것과는 다르게 **부정맥에 초점**을 맞추어 평가 실시
- 환자 심장의 위험도에 대한 보다 **균형 잡힌 평가** 제공

1

modified from Hoekstra et al., 2012

여러 심장 이온 전류에 대한
약물 효과를 평가

2

$$I_{stim} = C \frac{dV_m}{dt} + I_m$$

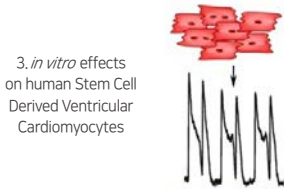
데이터를 *in silico* 모델링을 사용,
통합하여 심실활동 재구성

3

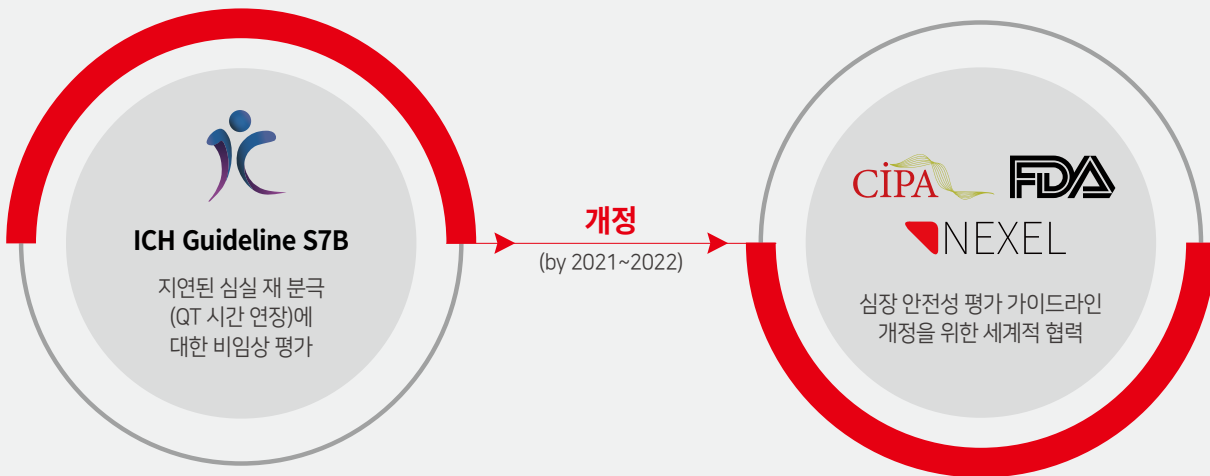
McEwen Cntr for Regen Med., Toronto

인간줄기세포 유래 심근세포를
활용하여 EADs 및 재 분극 안전성 확인

인간 유도만능 줄기세포 유래 심근세포를 이용한 분석 (3rd CiPA pillar)

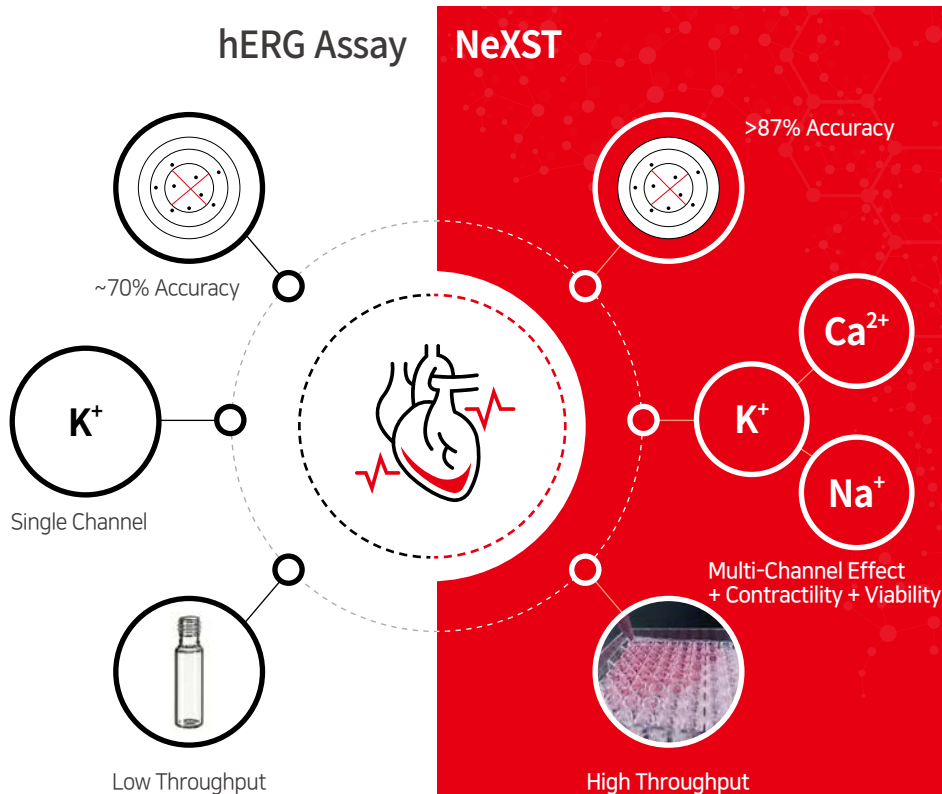


- CiPA의 세번째 파이프 라인은 인간 심장과 유사하여 실험 모델 역할을 할 수 있는 iPSC-CM을 사용하고 있으며, 다양한 분석방법을 통해 검증할 수 있도록 설계되었습니다.
- hiPSC-CM은 자발적인 AP firing 과 beating 을 하며 약물에 대한 심근세포의 전기생리학적 반응을 확인하는데 용이합니다.



NeXST - Cardiac Safety Evaluation Service

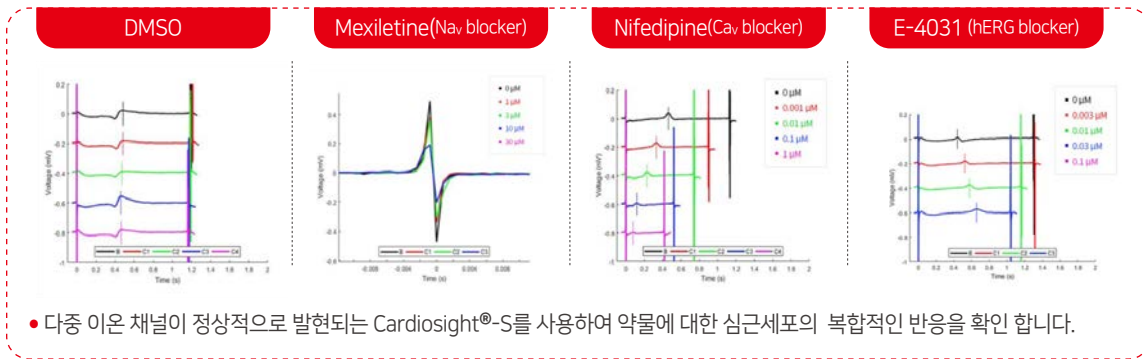
CIIPA ICH S7B 개정안을 준수한 넥셀만의 심장안전성 서비스 제공



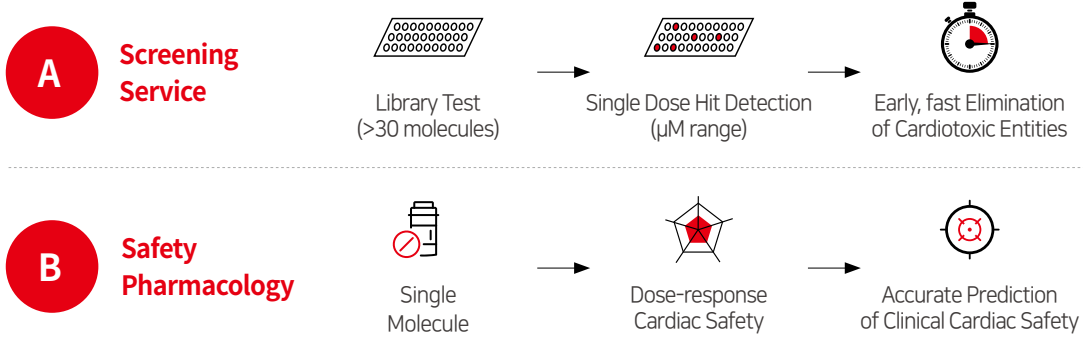
	hERG Assay	NEXEL Cardiac Safety
Target	Single Channel Effect	Multi-Channel Effect + Contractility + Viability
Result	hERG Inhibition Curve	QT(FPD) Prolongation + Proarrhythmic Risk
Accuracy	~70%	>87% (Blinova et al.) 100% (Clyde)
Toxicology	Acute Effect Only	Chronic Effect (optional)
Specificity	Low (False Positive, e.g. Verapamil)	High
Throughput	Low-1 drug per day (n=5)	High-96-Well plate

NeXST – Cardiac Safety Evaluation Service

NEXEL provides its Cardiac Safety Service using its own **Cardiosight®-S**

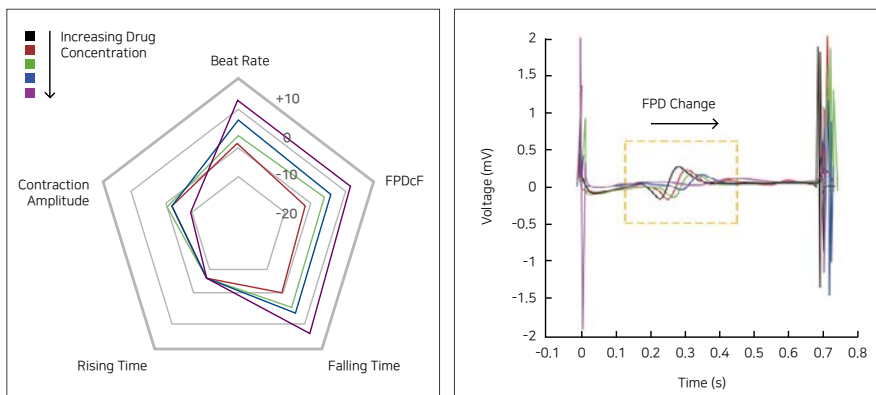


NEXEL is your **Specialist** in Cardiac Safety




• 약물 후보물질들의 안전성을 신속하고 정확하게 *in vitro*에서 확인하여 위험을 제거합니다.

Example results (relative changes to vehicle)



NeXST에서는 TdP 부정맥뿐만 아니라 Beat Rate, Contraction Amplitude 등을 분석하여 약물에 대한 이해도를 높일 수 있습니다.



Multi-Platform

	Facilities			
	Axion Maestro MEA	Nanion CardioExcyte 96	Nanion FLEXcyte 96	Agilent Cardio ECR
Toxicity Service				
Field Potential Duration	0	0		0
Pulsewidth, Rise & Fall Time		0	0	0
Contractility		Δ (Impedance)	0	Δ (Impedance)
Beat Rate	0	0	0	0
Long-term Assessment	0	0		0
Pacing		0		0

※ 의뢰하신 신약 후보물질에 가장 적합한 실험 장비를 선택하여 서비스 진행이 가능합니다.



Cardio ECR






Maestro MEA






CardioExcyte 96

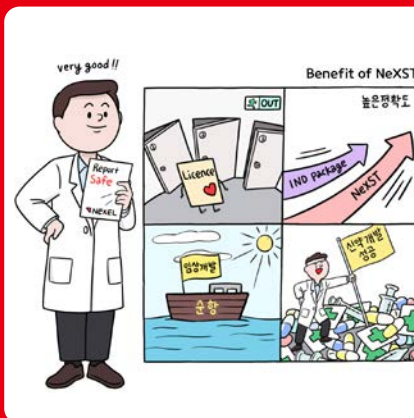
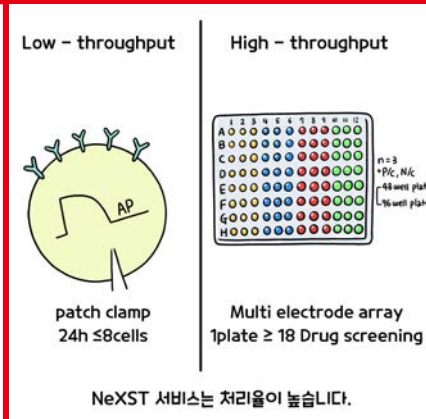
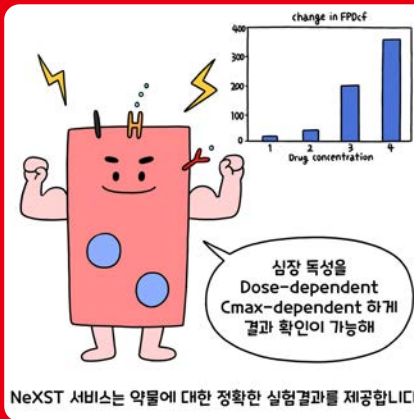
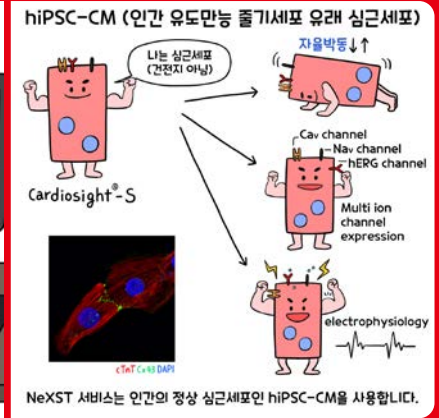
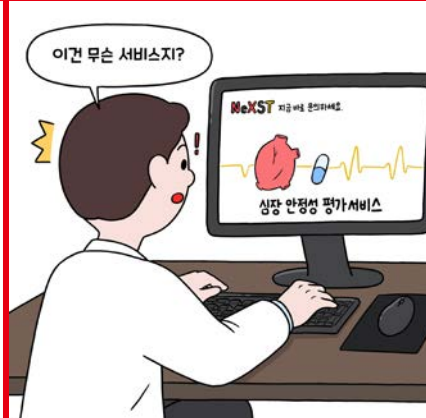
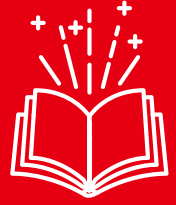


FLEXcyte 96



백신약 연구원의 신약개발 성공 스토리

그림 : 는지 / 글 : 김선생



서울특별시 강서구 마곡동로 55
마커스빌딩 8F, (주)넥셀

Tel : 02-2088-8886
E-mail : sales@nexel.co.kr
https://www.nexel.co.kr