平成24,25年度における成果 (東北大学)

東北大学発創薬

ガイドラインに基づいた開発

(1) PAI-1 阻害薬の開発

非臨床 (H24,25年度)

サルでの毒性 試験

バイオマーカー の設定

第 I 相臨床試験 (H25年度)

- ・単回投与において 安全性確認
- ·高用量単回投与試 験開始



<u>PMDA</u>

- 薬物動態、毒性、投 与量設定等に関する 助言
- セミナー、論文共著

TM5509の薬物動態に関する ゲノム薬理学的解析

- (1) 標的分子(東北大)
 - * PAI-1 4G/5G 多型簡易検出系の確立
- (2) 薬物動態・安全性:
 - ·代謝酵素解析(in vitro) (東北大)
 - *主要代謝酵素の同定 (CYP1A2, 2C9)
 - *酵素誘導作用、阻害作用
 - *代謝物の構造決定、化学合成
 - *酵素特性(Km. Vmax, CL)の解析
 - ・ 多型影響の解析 (東北大)
 - *バリアント酵素の発現系構築
 - 動態解析(体内分布)(東北大)
 - *標識化合物の合成
 - *ラットの ARGによる体内分布
- <u>・トランスポーター解析 (NIHS)</u>
 - * P-gp (MDR1), BCRP, MRP2との相互作用

多型に基づくリスク推定および薬物相互作用推定

先進技術の医療応用に向けた解析

- (1) 次世代シークエンサーを用いた 未知遺伝子変異の同定 (東北大・NIHS)
 - * ヒトゲノムDNAの品質要件
 - * CYP1A2、2C9の解析条件
 - * ダイレクトシークエンス法との 比較(精度評価)(進行中)
- (2) SNP アレイを用いた網羅的解析 (東北大)
 - * DMET plus の精度検定
 - * 臨床試験被験者の薬物動態関連 遺伝子の網羅的解析 (DMET plus)
- (3) 前臨床における副作用・毒性予測 (NIHS)
 - *オフターゲット蛋白との結合性 評価系の開発(進行中)

<u>臨床サンプルにおける解析(東北大)</u>

- ・薬力学的・薬物動態学的パラメーター解析
- •標的分子、薬物動態関連遺伝子多型解析

先進技術を医療に適用するためのRS



コンセプトペーパー案

(東北大·PMDA·NIHS)

医薬品の非臨床および早期臨床試験における薬物動態関連ゲノムバイオマーカーの評価方法