



全ゲノム配列解読・分子イメージング 技術を組み合わせた革新的創薬研究 手法の開発と個別化医療の実現

国立がん研究センター中央病院

副院長 / 乳腺科・腫瘍内科科長

藤原康弘

【背景】

- マイクロドーズ試験導入によりヒトに望ましい薬物動態を示す候補化合物の選択は可能になりつつある
- ヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス(平成24年4月2日、薬食審発0402第1号)では、有効性と安全性の評価を目的に薬物動態・薬力学に関する情報活用を指摘されている。しかし、最大耐用量に基づき至適投与量が設定される抗がん剤では、マイクロドーズ試験で得られる情報は限定的であり、至適投与量での薬物動態・薬力学試験が必要である
- 分子イメージング技術革新により標的組織における未変化体および代謝物の到達分布レベルは放射性核種・抗体を用いないマトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)にて可視化可能になりつつあり、島津製作所が世界のトップランナーである
- ミクロレベルの薬物分布を可視化する顕微質量分析装置は既存の薬物動態の概念を一新し、ブラックボックスであった小分子ならびに抗体薬の標的細胞での薬物送達を可視化できるため、革新的な薬物動態・薬力学解析手法として期待できる
- 次世代型高速シーケンサーを用いた短時間で廉価な全ゲノム解析の実現に伴い、薬理遺伝学(ファーマコゲノミクス)も従来の薬物代謝酵素・トランスポータを対象とした個別遺伝子多型解析から全ゲノム配列解析へとパラダイムシフトが起きつつある

【目的】

全ゲノム配列解読・分子イメージング技術を組み合わせた革新的創薬研究手法の開発と個別化医療の実現

【方法】

- 臨床研究に適した顕微質量分析装置の改良と測定系の構築を実施し、動物実験モデルにおいて実用性・有用性を評価
- 臨床試験にエントリーされるがん患者を対象に、次世代高速シーケンサーを用いた血液ならびに原発・転移部位の全ゲノム解読、治療効果、毒性に関する医療情報のデータベース化
- 従来の薬物血中濃度解析に分子イメージング技術を用いた標的細胞での薬物動態を加えた多元的解析、 ^{64}Cu 標識抗体を用いた分子イメージング解析結果との相同性評価
- 既承認薬である小分子化合物と抗体薬を対象に本技術の有用性を確認後、未承認薬を対象とした医師主導治験を実施

全ゲノム解読データPGx、PK・PDデータと臨床情報を統合解析し、治療効果ならびに毒性を予測する遺伝子多型あるいは体細胞遺伝子変異の網羅的探索と革新的技術の臨床現場への導入に関するガイドライン策定のための情報収集

臨床試験

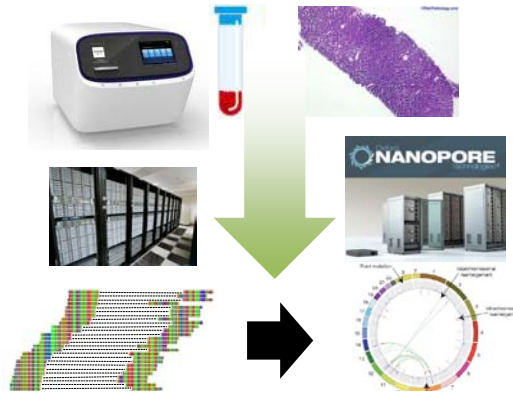


国際水準 (ICH-GCP 準拠) の臨床
 研究中核病院にて質が担保され
 た医師主導臨床試験の実施
 臨床試験に登録されるがん患者
 の治療効果・毒性発現プロファイル
 をデータベース化

臨床における薬力学試験
 (Pharmacodynamics, PD)

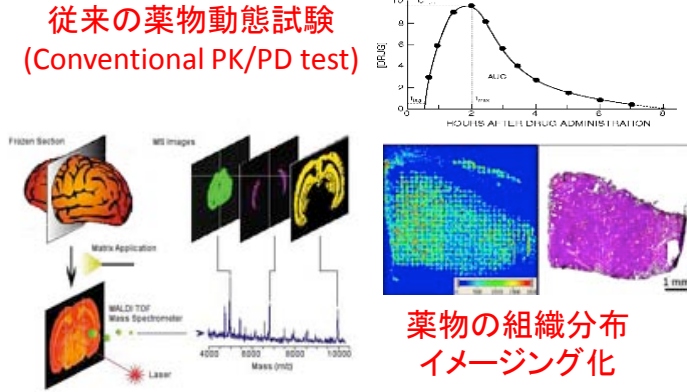
革新的技術開発とトランスレーショナルリサーチ

リンパ球・原発・転移部位
 における全ゲノム解析



全ゲノム解析による
SNPs・CNVs・SVs 同定
 (Next-gen pharmacogenomics, PGx)

標的組織中の薬物代謝物解析と薬物
 到達レベルの可視化



従来の薬物動態試験
 (Conventional PK/PD test)

薬物の組織分布
 イメージング化

分子イメージング薬物動態試験
 (Next-gen Pharmacokinetics, PK)

【期待される結果】

- わが国の分子イメージング技術の実用化と知的財産化
- 基礎から臨床への橋渡しが迅速化され、創薬研究のspeed up
- 薬剤感受性に関する体細胞変異の発見と個別化医療の実現

次世代PK/PD/PGx解析



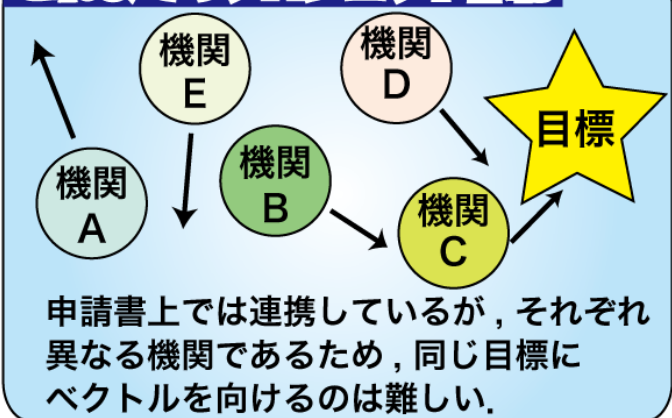
分子イメージング技術を活用
 した医薬品の有効性・安全性
 に関する評価方法の構築

革新的技術を用いた創薬研
 究ガイドラインの早期作成と
 わが国発の新薬開発促進

目標とする体制（離散から集合へ）

（全ゲノム配列解読・分子イメージング技術を組み合わせた
革新的創薬研究手法の開発と個別化医療の実現）

これまでのプロジェクト体制

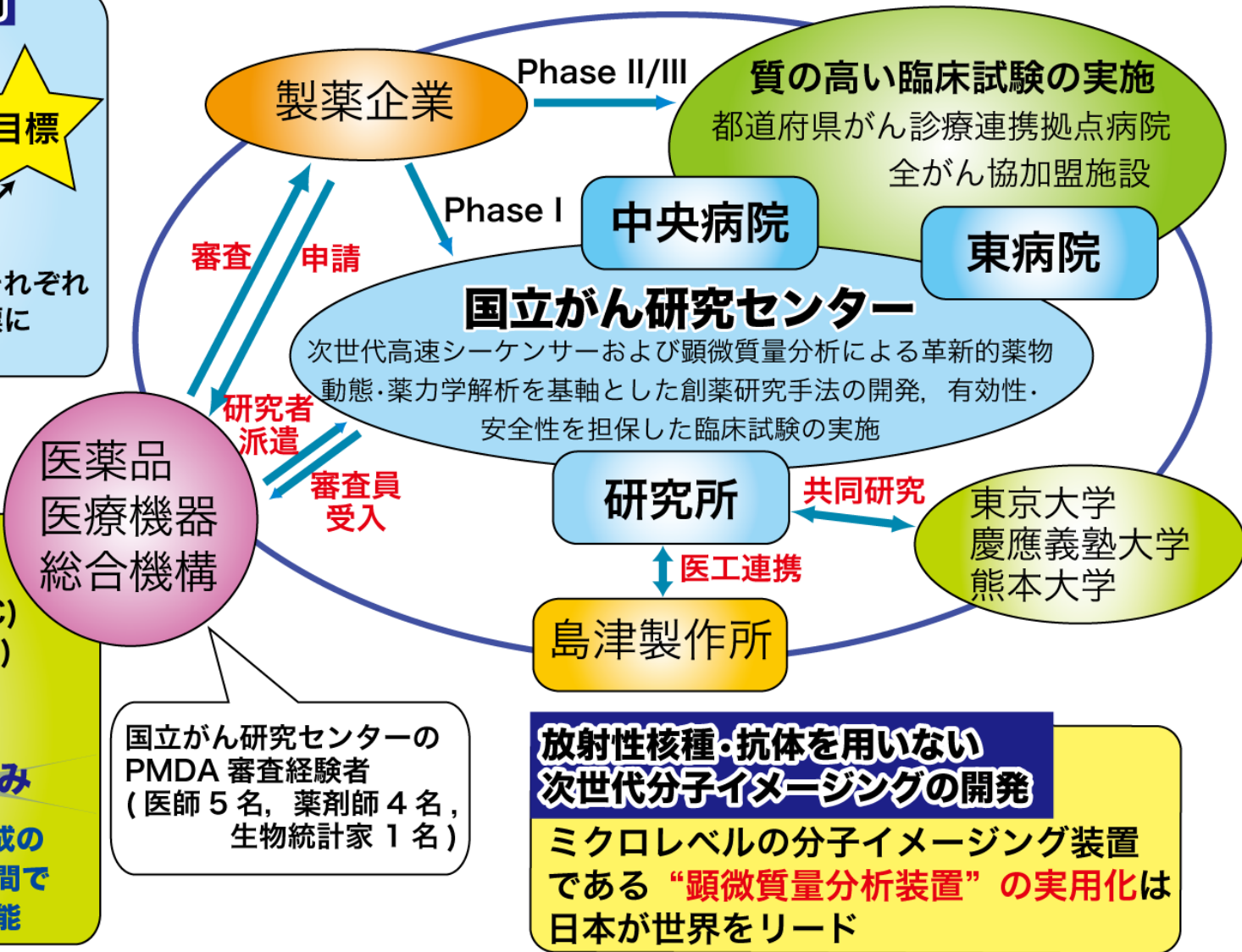


本申請のプロジェクト体制

国立がん研究センターを中心に、
・臨床試験を担当する医師 (NCC)
・研究者 (理工学, 生物学, 薬学)
・装置開発者 (島津製作所)
・規制当局派遣職員 (PMDA)
が集結

初の枠組み

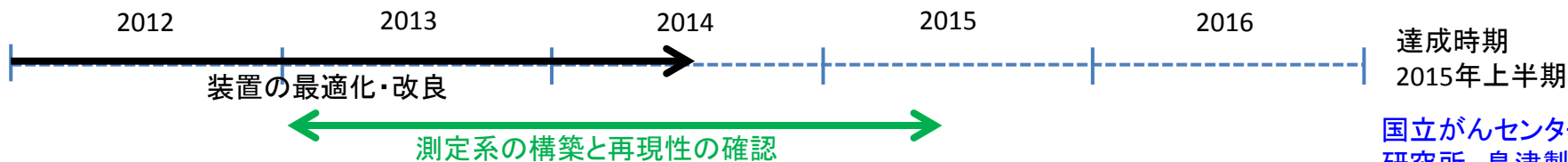
医療現場で相互に連携し、目的達成のための議論を行うことにより短期間で革新的技術の開発と人材育成が可能



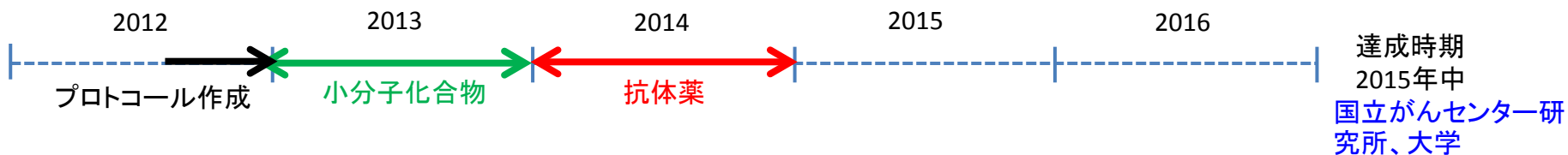
ロードマップ

基礎研究

①顕微質量分析(分子イメージング)装置の改良と測定系の構築



②実験動物モデルにおける分子イメージング装置の有用性検証

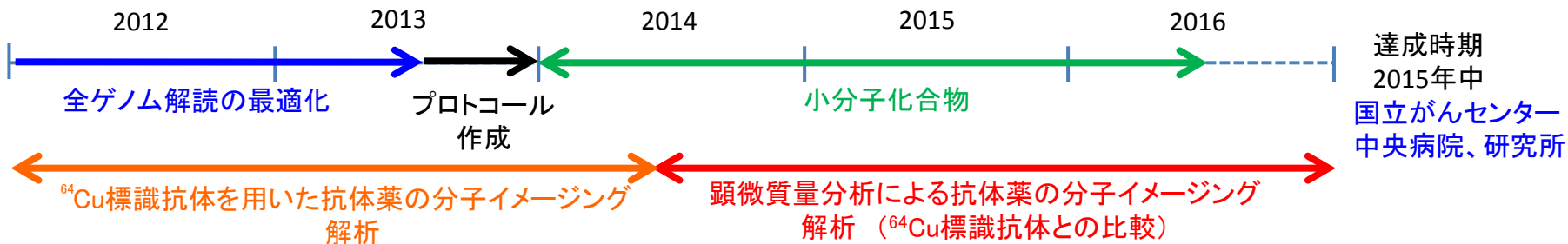


分子イメージング技術が基礎と臨床を繋ぐ
(腫瘍細胞内薬物送達解析)

動物モデルに移植されたヒト腫瘍細胞と臨床で得られた生体試料での薬物動態・薬力学解析の相同性評価(革新的PK/PD解析手法の検証)

臨床研究

③次世代高速シーケンサー・分子イメージング解析を用いた既承認薬を対象とした臨床試験



④次世代高速シーケンサー・分子イメージング解析を用いた未承認薬を対象とした医師主導治験

