

平成27年度までの成果（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) TM5509 の開発

非臨床 (H24-26)

- ・サルでの毒性試験
- ・サルでの主要代謝物の同定
- ・バイオマーカーの設定

第 I 相臨床試験

- ・低用量単回投与 (H25) 安全性確認
- ・高用量単回投与 (H26) 安全性、主要代謝物確認
- ・反復投与 (H26)

第 II 相臨床試験 (H27)

(2) TM5614の開発

第 I 相臨床試験

- ・低用量単回投与 (H27)

(3) ピリドキサミン

臨床試験の検討(H26~)

PMDA/NIHS

- ・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
- ・RS教育の推進

TM5509の薬物動態に関する ゲノム薬理的解析

(1) 標的分子 (東北大)

- * PAI-1 4G/5G 多型簡易検出系の確立 (H24)
- * 被験者の4G/5G多型解析 (H25, 26)

(2) 薬物動態・安全性:

・代謝酵素解析 (in vitro) (東北大) (H24, 25)

- * 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)

- * バリエント酵素の発現系構築 (H24-26)
- * 被験者における遺伝子多型 (SNPアレイ) と薬物動態パラメーターの関連性 (H26)

・動態解析 (体内分布) (東北大) (H24, 25)

- * 標識化合物の合成
- * ラットの ARG1による体内分布

・トランスポーター解析

- * P-gp (MDR1), BCRP, MRP2, OATP1B3との相互作用 (NIHS) (H24-27)
- * 被験者における遺伝子多型と薬物動態パラメーターの関連性 (東北大) (H26-27)

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) 次世代シーケンサーを用いた

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 (H24-26)
- * CYP1A2、2C9の解析条件 (H24-26)
- * ダイレクトシーケンス法との比較(精度評価) (H24-26)

- * 被験者のCYP1A2、2C9の遺伝子解析 (H26)

(2) SNPアレイを用いた網羅的解析 (東北大)

- * DMET plusの精度検定 (H25-27)
- * 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) (H25-27)

(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 (H24-27)

臨床サンプルにおける解析 (東北大)

- ・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網羅的多型解析
PGxマーカーとしてSLCO1B3を示唆
- ・次世代シーケンサーによる新規多型探索 (H25-27)

先進技術を医療に適用するためのRS

ガイドライン原案の作成 (H25-27)

医薬品の非臨床および第 I 相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報(案)

PMDA在籍派遣担当者のコメントをもとに修正さらに協議 (H27)

研究成果に基づくガイドライン案作成と目標（東北大学）

PAI-1 阻害薬の開発と研究成果

非臨床 (H24-26)

- (1) 標的分子の多型解析
- (2) 主要代謝酵素の同定と多型影響解析
- (3) 主要トランスポーターとその多型影響解析
- (4) HLA蛋白との結合予測系の開発
- (5) 「日本人で多型頻度1%以上の主要遺伝子多型」調査
- (6) 「薬物動態・標的分子関連分子の遺伝子多型の民族差」調査

第 I 相臨床試験 (H25-26)

- (1) SNP アレイを用いた既知SNPの網羅的解析
- (2) 次世代シーケンサーを用いた未知SNPの網羅的解析
- (3) 薬物動態パラメーターと遺伝子多型評価

第 II 相臨床試験 (H27)

ガイドライン案の構成

医薬品の非臨床および第 I 相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報(案) (H26)

* 各項目のもとになった研究成果は同じ色で示している

2. 非臨床段階での解析

2.1 遺伝子多型解析方法

2.1.1 候補遺伝子多型解析

2.1.2 特定遺伝子の網羅的多型解析

2.2 主な既知の遺伝子多型とin vitro機能影響解析方法

2.2.1 シトクロムP450

2.2.2 グルクロン酸転移酵素および他の薬物代謝酵素

2.2.3 薬物トランスポーター

2.2.4 薬物標的分子

3. 非臨床試験結果に基づき、第 I 相臨床試験のデザインを行う場合の留意点

4. 薬物動態・標的分子関連分子の遺伝子多型の民族差表 薬物代謝酵素・トランスポーターに関し、日本人で1%以上の主要遺伝子多型

今後の計画・目標

薬効発現・薬物動態パラメーターと遺伝子多型評価 (H26-28)

新規多型 (H27-28)/日本人特有SNPリスト(H28)

HLA蛋白との結合予測系の開発 (H27-28)

ピリドキサミンの臨床試験 (H27-28)

TM5614の第 I 相臨床試験 (H27-28)

追加修正

PMDA在籍派遣担当者との協議、追加・修正 (H27-28)
製薬協・学会、HP公開による意見募集 (H28)

上記意見募集に基づく追加・修正 (H28)
最終案作成と審査管理課における検討 (H28)

ガイドライン案の有効性・適合性検証

ガイドラインの公開 (H28)