

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D (A-STEP)

研究開発課題名 : (日本語) P2X4 受容体を標的とする神経障害性疼痛治療薬
(英語) Neuropathic pain medicine targeting P2X4 receptor

研究開発担当者 (日本語) 日本ケミファ株式会社 取締役執行役員創薬研究所長
山川 富雄

所属 役職 氏名 : (英語) Director and Corporate Officer, General Manager of Discovery
Research Laboratories, Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Tomio Yamakawa

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 神経障害性疼痛バイオマーカーの探索と P2X4 受容体マーカーの開発
開発課題名 : (英語) Search for neuropathic pain biomarker and development of P2X4
receptor molecular probe

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 教授
谷内 一彦

所属 役職 氏名 : (英語) Professor, Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine,
Kazuhiko Yanai

分担研究 (日本語) ヒトに外挿可能な P2X4 受容体の発現を伴う神経障害性疼痛バイオマーカーの探索
開発課題名 : (英語) Search for neuropathic pain biomarkers with expression of P2X4 receptors
that can be extrapolated to humans

研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院薬学研究院 ライフイノベーション分野 教授
津田 誠

所属 役職 氏名: (英語) Professor, Department of Life Innovation, Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, Kyushu University
Makoto Tsuda

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- 平成 28 年度は、初めてヒトに投与する臨床試験(FIH)として第 I 相単回投与試験を実施した。試験実施に先立ち独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との治験相談を行った。また、第 I 相試験の準備として、治験薬の製造と規格及び試験方法の設定ならびに安定性試験、臨床サンプル測定のためのヒト血漿及び尿中の薬物濃度測定法バリデーションを実施した。
- 安全性に関しては、より長期の毒性試験として、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。また、代謝物の安全性試験を追加実施し、安全性の評価をさらに進めた。
- 薬理試験に関しては、多発性硬化症(EAE)モデルでの薬効の裏付けとして、本モデルでの薬物の中枢移行性について検討し、薬効を示唆する結果を得た。
- 適応症及びバイオマーカーの探索では、昨年度の研究をさらに進め、病態モデルにおける神経障害性疼痛と P2X4 受容体発現の関係を示唆するデータを蓄積した。また、適応症の探索では、帯状疱疹モデルマウスで生じる神経障害性疼痛の発症機序が Chung 変法モデルと同様であることを明らかにし、帯状疱疹が臨床における POC を確認するための対象疾患として有用であることを支持する結果を得た。
- 製造法の改良では、製造コストが低廉化できる可能性を示唆する結果を得た。
- In FY2016, we conducted the phase I clinical trial (FIH) administered the drug to human by single oral doses. Before the clinical trial, we had carried a clinical trial consultations with Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In relation to the clinical trial, we had manufactured the investigational drug, and established the specifications of the investigational drug and the setting of the test method for the stability test. We also conducting the validation of the drug concentration measurement method in human plasma and urine for clinical sample measurement.
- In safety assessment, a 13-week repeated oral dose toxicity study in rats followed by a 4-week recovery period was conducted to confirm safety for longer-term administration. In addition, safety study of metabolite was conducted. We further evaluated the safety of drug.
- In pharmacological studies, CNS transitivity of drug was shown as a support for the efficacy in multiple sclerosis (EAE) model.
- In searching for indications and biomarkers, we further advanced the research of last year. In searching for indications, we clarified that the mechanism of onset of neuropathic pain occurring in herpes zoster model mouse is the same as that of modified Chung model, and the result that herpes zoster is useful for confirming POC in clinical.
- In the improvement of the manufacturing method, we showed the possibility of cost reduction.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 1件)

1. Yuta Matsumura, Tomohiro Yamashita, Atsushi Sasaki, Eriko Nakata, Keita Kohno¹, Takahiro Masuda, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Toshiyasu Imai, Yasushi Kuraishi, Makoto Tsuda & Kazuhide Inoue. novel P2X4 receptor-selective antagonist produces anti-allodynic effect in a mouse model of herpetic pain. *Scientific Reports* | 6:32461 | DOI: 10.1038/srep32461

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. News Release (プレスリリース)、九州大学、AMED、JST 及び日本ケミファの共同、各ホームページ上、2016年6月17日、国内
2. ポスター発表、BioJapan 2016、2016年10月12日～14日、パシフィコ横浜
3. NCP-917, a novel P2X4 receptor antagonist, attenuates mechanical allodynia in experimental autoimmune encephalomyelitis rats.、ポスター発表、小川 亨、16th World Congress on Pain、2016年9月26日～30日
4. Novel P2X4 receptor antagonist NC-2600 attenuated allodynia induced by sciatic nerve injury.、ポスター発表、今井 利安、16th World Congress on Pain、2016年9月26日～30日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願
公開は希望しません。