

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 ……	124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 ……	129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 ……	134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 ……	142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 ……	148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 ……	152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 ……	156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 ……	160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 ……	167
第3分野			
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 ……	175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 ……	185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 ……	194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 ……	200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 ……	210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 ……	218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 ……	226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 ……	235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 ……	243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 ……	252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 ……	257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ ……	261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンス
に関する研究

医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と 応用（平成17年度報告）

所 属 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
研究者 頭金 正博

研究要旨 *CYP3A5* 遺伝子の一塩基置換による多型に関する情報を統合したデータベースを作成し、遺伝子多型が薬物動態に与える影響について調査したところ、現時点で報告されている情報からは、正確な薬物動態パラメーターを予測することは困難であった。また、ゲフィチニブとドセタキセルの併用第 I 相臨床試験を実施し、安全性、有効性、相互作用と薬物動態の関係を検討した。

分担研究者

1. ノバルティスファーマ（株） 川合 良成
2. 国立がんセンター中央病院 山本 昇
3. ファイザー（株） 関口 金雄

A. 研究目的

ヒトでの薬物動態には個体差が存在し、この個体差が医薬品の有効性や有害事象の個人差の大きな原因となっていることは広く認識されている。従って、個別の患者に最適な薬物療法を行うためには、ヒトでの薬物動態の個人間変動を定量的に予測することが最も重要になる。

薬物動態の個人差が生じる原因の一つとして薬物代謝酵素遺伝子の一塩基置換による多型（SNPs）の関与が指摘されている。そこで、薬物代謝酵素遺伝子を含むヒトゲノム上の SNPs を網羅的に探索する大規模プロジェクトが我が国を含む世界各国で行われている。その結果、ヒトゲノム上の SNPs に関しては、膨大な量の情報が集積されつつある。この情報を利用して、薬物動態の個人間変動を定量的に予測するためには、薬物代謝酵素遺伝子 SNPs が薬物動態学的パラメーターに与える影響を解析することが、最も重要であるが、そのためには変異型遺伝子を保有する被験者を用いる臨床薬物動態試験の実験が必要である。しかし、すべての薬物代謝酵素遺伝子 SNPs について、薬物動態パラメーターにおよぼす影

響を十分に調べることは膨大な労力が必要であり、現時点では事実上不可能である。そこで、我々は新たに実施する臨床薬物動態試験は最小限にとどめて、これまでに実施された臨床薬物動態試験から得られた知見を利用することによって、薬物代謝酵素遺伝子の SNPs が薬物動態パラメーターに与える影響を推定する可能性を検討した。

また、薬物動態の個人間変動には病態等の要因が大きな影響を及ぼすことが指摘されている。そこで、がん患者での薬物動態を定量的に評価するための臨床薬物動態試験を計画した。

具体的は、以下の項目を平成17年度の目的とした。

（1）これまでに実施された研究プロジェクトから公表されている薬物代謝酵素遺伝子の SNPs に関するヒトゲノム上の位置と薬物動態学的パラメーターを収集し、これらの情報を統合したデータベースを構築する。

（2）進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした、ゲフィチニブとドセタキセルの二剤併用療法における最大耐量、推奨用量、安全性、薬物動態、薬剤間相互作用、有効性、*CYP3A4* 活性の変動などを検討する。

B. 研究方法

本研究における臨床研究はすべて各研究者が所属

する研究機関に設置されている研究倫理委員会によって実施の許可を得ている。実際の実験実施にあたっては被験者に十分な実験内容に関する説明をした後、被験者から文書による自発的な同意を得た。

(1) *CYP* 遺伝子の SNPs 情報の統合と薬物動態パラメーターに与える影響についての網羅的情報検索
ヒトゲノム SNPs に関するデータベース (National Center for Biotechnology Information : NCBI, The SNP Consortium LTD : TSC, A database of Japanese Single Nucleotide Polymorphism : JSNP, National Institute of Health Sciences : NIHS) に示されている *CYP3A5* 遺伝子の一塩基置換に関する位置情報を翻訳開始点からの位置情報に書き換える作業を行った。具体的には、まず各データベースにおける表記方法での翻訳開始点を明らかにした。続いて、各 SNPs が翻訳開始点より上流域に位置するのか、あるいはエキソン上またはイントロン上に位置するのかを明らかにし、翻訳開始点より上流域に位置する場合は翻訳開始点からの塩基数をマイナスで表記した。さらにエキソン上に位置する塩基置換については cDNA 塩基配列における位置として表示した。イントロン上に位置する塩基置換については、もっとも近傍のエキソン・イントロンジャンクションからの塩基数を近傍のエキソン情報とともに表示した。例えば第 1 イントロン上にある SNPs で、第 1 エキソンと第 1 イントロンのジャンクションから 171 番目の塩基に置換がある場合は「IVS+171」と表示し、同じく第 1 イントロン上に存在する SNPs で第 1 イントロンと第 2 エキシソンのジャンクションから 41 番目の塩基に置換がある場合は「IVS1-41」と表示した。さらに、*CYP3A5* に関する文献を抽出し、被験者の背景因子 (人種、性別、年齢、体重、病態) 並びに *CYP3A5* 遺伝多型と薬物動態パラメーターを統一したデータフォーマットに入力することにより、データベースを構築し、背景因子と薬物動態パラメーターとの関連付けを試みた。また、*CYP2A6* については本酵素により主に代謝される薬物であるテガフルル、並びに代謝経路の一部に *CYP2A6* が関与するカフェインに関する文献を検索し、*CYP3A5* と同様の検討

を試みた。

(2) ゲフィチニブとドセタキセルの併用時における薬物動態

臨床病期 IIIB、IV 期または術後再発が確認され、20~74 歳、PS 0、1 と十分な主要臓器機能を有し、文書にて本試験の参加に同意が得られた非小細胞肺癌患者を対象として、ドセタキセルとゲフィチニブ (イレッサ) の併用投与を実施した。1 コース目は day 1 にドセタキセルを投与し、day 2 からゲフィチニブを投与する。2 コース目は day 1 に両薬剤の投与を行う。各コースは原則 3 週間として、2 コース以上の治療を試みる。薬剤投与量レベルは、レベル 1 : ドセタキセル 45mg/m²、ゲフィチニブ 250mg/day、レベル 2 : ドセタキセル 60mg/m²、ゲフィチニブ 250mg/day の 2 用量とした。1、2 コース目ともにドセタキセルとゲフィチニブの薬物動態を検討するため、経時的に各々 10、7 ポイントの薬物血中濃度採血を実施した。予定症例数は 9 例 (レベル 1 : 3 例、レベル 2 : 6 例) とした。

C. 研究成果

(1) *CYP* 遺伝子 SNPs 情報の統合と薬物動態パラメーターに与える影響についての網羅的情報検索

今回調査対象とした各データベースで表示されている *CYP3A5* 遺伝子の SNPs に関する位置情報を cDNA 塩基配列に基づく統一された位置情報に書き換えた。この情報をもとにして、各データベースでの SNPs 情報の重複をチェックしたところ、*CYP3A5* の報告されている SNPs 数は 90 個であった。これは *CYP3A4* 遺伝子で報告されている SNPs の 126 個 (2005 年時点) に比べて少なかった。*CYP3A5* 遺伝子において、最も頻度の高い多型は *CYP3A5*3* であるが、この多型には A から J までの 10 個の亜型が報告されていた。*CYP3A5*3* は Splicing defect (欠損型) であることから、タンパク質は生成されない。従って、*CYP3A5*3* の亜型は、すべて *in vitro* での酵素の活性が「Severely decreased」と記載されていた。また、頻度の人種差については、G6986A (タンパク質を生成する遺伝子型、すなわち *CYP3A5*3* 以外の遺伝子型) の頻度がコーカシア人種で 5% であることに対

して、アジア人種では30%前後、アフリカ系アメリカ人では73%と報告されていた。

CYP3A5 および SNP および薬物動態をキーワードとして検索を行った場合の文献数は39報であり、さらに *in vivo* での薬物動態パラメーターを含む文献に絞った場合には20報のみであった。薬物動態パラメーターを記載している文献には被験者の平均年齢、性別、病態は記載されている場合が多いものの、分布容積に影響する可能性のある体重や、遺伝子多型に関連する可能性のある人種についての情報は記載されていないものが認められた。また、化合物毎に詳細を検討すると、複数の報告があったのはミダゾラムの5報、シクロスポリンの4報のみであり、これら2化合物以外は1報ずつのみの報告であった。また、CYP3A5 は CYP3A4 や p 糖タンパク質と基質特異性が類似しているため、これらの因子に関する情報も同時に集積することが重要であると思われるが、検討されていない、あるいは検討されていても例数が僅かであるために評価が困難であるものが大多数であった。一方、CYP2A6 については *in vivo* 薬物動態パラメーターをキーワードに検索して得られた文献はカフェインで1報、テガフルで2報のみであり、*in vitro* 代謝を測定した遺伝子多型に関する多くの報告があるにもかかわらず、背景因子が及ぼす薬物動態への影響に対する詳細な検討は現時点では不可能であることが示唆された。

(2) 肺がん患者でのゲフィチニブとドセタキセルの併用時における薬物動態

本試験は2004年5月27日より症例登録開始となったが、2006年3月末現在、レベル1に3例の登録が完了しているものの、研究の進捗が大幅に遅れている。レベル1に登録された3例のうち、2例は許容範囲の毒性であったが、1例にDLTに該当するgrade3の肝機能障害が発現したため、研究計画に従い同一用量レベルに3例の追加を予定した。また、レベル1の3例中2例においてPRに相当する腫瘍縮小効果が得られている。薬物動態の解析については、レベル1の登録が完了した時点で開始する予定である。

D. 考察

薬物動態に影響する因子を特定するためには、背景の異なる被験者を対象に試験を行い、得られた結果を因子毎に層別して比較検討する必要がある。しかしながら、試験規模を大きくすることには限界があり、文献の多くは特定の集団のみを対象として検討している。このような場合、複数の試験結果を統合してメタ解析を実施することが有用であると考えられる。そこで、まず公表されている CYP3A5 遺伝子の SNPs 情報から薬物動態への接点を明らかにすることを目的として、まず各データベース上の SNPs 情報の統一化を試みた。位置情報を含むヒトゲノムの SNPs 情報に関しては標準化されたフォーマットでの情報発信が2005年のバイオデータ相互運用性国際会議等で合意され、世界的なレベルで試みられているが、現時点では各データベースは独自のフォーマットでの情報発信を継続している。そこで、薬物代謝酵素の遺伝子に限定した標準化フォーマットの作成を本研究で行った。薬物代謝酵素の遺伝子に限定することによって、位置情報の統一化のみならず、生理活性に与える薬理活性の情報の優先度についても明確になったと考えている。標準化された薬物代謝酵素の遺伝子に関する SNPs 情報は、薬物動態研究者にとって有用性の高いツールになることが期待される。本研究で研究対象とした CYP3A5 遺伝子の SNPs に関して、最も頻度の高い CYP3A5*3 の酵素活性に対する影響についていくつかの研究グループから報告されていた。CYP3A5*3 の場合、欠損型であることから酵素自体は生成されず、CYP3A5*3 の酵素活性の測定は不可能であるが、この遺伝子型を保有するヒト肝ミクロソームを用いた活性測定に関する情報が記載されていた。これらの報告によると、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究では、CYP3A5 遺伝子多型の影響が認められるが、現時点までに実施された臨床薬物動態試験の結果からは薬物動態パラメーターに影響をおよぼす CYP3A5 遺伝子の多型は報告されていなかった。CYP3A4/5 の基質となる医薬品の代謝には個人差が大きいと言われている。この

個人差の一部に CYP3A5 発現の個人差が関与している可能性も考えられるが、医薬品によって CYP3A4 と CYP3A5 に対する基質特異性が異なっていることから、個人差が生じる機構での CYP3A5 の関与についても医薬品毎に異なっていると考えられる。そこで、化合物毎に試験間でのデータ比較を試みたものの、一化合物当りの報告数が現時点では少ないためメタ解析に使用できる情報はほとんど集積されていなかった。患者背景因子を明確にした上でのモデル化合物を用いた薬物動態試験結果の全世界規模での集積が強く望まれる。

進行・再発非小細胞肺癌を対象としてゲフィチニブとドセタキセルの併用を行い、両薬剤併用による最大耐量、推奨用量、安全性、薬物動態、薬剤間相互作用、有効性、CYP3A4 活性の変化などを検討する併用第 I 相試験を実施中である。ゲフィチニブは非小細胞肺癌に対して適応承認された最初の分子標的薬剤であり、一部の症例においては劇的な腫瘍縮小効果が認められる。しかしながら、ゲフィチニブのみで肺癌を治癒せしめることは不可能で、より効果の高い治療開発が必要であることは言うまでもない。今回、われわれはゲフィチニブとの併用薬剤において、非臨床データ、欧米での臨床試験結果、毒性プロファイルなどからドセタキセルを選択した。両薬剤併用による治療効果向上を目指し、研究を進めているものの症例登録ペースは遅々としている。これは、最近発表されたゲフィチニブの治療効果と EGFR 遺伝子変異の関係が大きく影響している。すなわち、ゲフィチニブを対象薬剤とする臨床試験において、肺癌細胞中の EGFR 遺伝子変異検索の必要性の議論が高まりつつある。とはいえ、EGFR 遺伝子変異のみがゲフィチニブの効果を規定しているという最終的な結論が得られたわけではなく、少なくとも現時点では患者選択基準の必要性はないと判断した。一方、レベル 1 において、DLT に該当する grade3 の肝機能障害が 1 例に発現し、両薬剤が代謝経路を共有することによる毒性増強が懸念された。ただし、他の 2 例については問題となる毒性は見られず、薬物動態試験の解析結果が待たれる。さらには、薬物

代謝酵素の遺伝子多型などによる影響も今後、検討すべき課題であると考えられる。現在、欧米では肺癌に対するゲフィチニブの効果を疑問視する意見も散見されるが、日本人を含む東洋人の患者では奏功率が高い傾向にあり、肺癌の治療成績向上に寄与すべく引き続き本臨床試験を遂行していく。

E. 結論

CYP3A5 遺伝子の SNPs に関する情報を網羅的に収集した。その結果、(1)CYP3A5 に関して 90 個の SNPs が公表されていること、(2)薬物動態パラメーターに与える影響に関する情報は極めて少ないことがわかった。従って現時点での情報からは CYP3A5 の関与する薬物動態を予測することは困難であると考えられた。

F. 研究発表

1. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract. in press*.
2. Maekawa K, Fukushima-Uesakaa H, Tohkin M, Hasegawa R, Kajio H, Kuzuya N, Yasuda K, Kawamoto M, Kamatani N, Suzuki K, Yanagawa T, Saito Y, and Sawada J. Four novel defective alleles and comprehensive haplotype analysis of CYP2C9 in Japanese. *Pharmacogenetics and Genomics in press*.
3. Tohkin M, Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. 13th North America ISSX meeting 2005

G. 知的所有権の取得状況

無し

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社