

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の確立に関する研究	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－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－（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（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（総合研究報告）

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

期 間 平成16年4月～平成18年3月

研究要旨 糖尿病患者およびがん患者での臨床薬物動態試験を実施し、被験者の背景因子と薬物動態における個人差との関係を検討した。また、薬物代謝酵素の遺伝子多型に関する文献情報を網羅的に調べたところ、多数の遺伝子多型情報が公表されているにもかかわらず、薬物動態との関連を明示する情報は限られていることがわかった。

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

ヒトでの薬物代謝活性や薬物輸送活性は遺伝的背景のみならず食生活等の環境因子や病態等の影響により変動することから明らかになっている。従って、薬物動態に影響をあたえる因子には個人差があると考えられている。一方、薬物動態が医薬品の安全性に大きな影響を与える場合があることから、医薬品を適正に使用するためには、個別の患者での薬物動態に影響を与える因子を正確に評価することが必要になる。また新薬の開発段階で行われる臨床薬物動態試験においては、その精度を高めるために被験者の薬物動態に関連した遺伝的因子や環境因子等の被験者背景を明らかにすることが、今後は求められるものと考えられる。そこで、本研究では、糖尿病患者やがん患者等の特別な背景因子を有している被験者での臨床薬物動態パラメーターを測定し、被験者背景因子が薬物動態に与える影響を検討した。また、ヒト薬物動態の個体間変動における遺伝的背景の関与を明らかにすることを目的として、公表されている薬物代謝関連酵素の *CYP3A4* と *CYP3A5* 遺伝子

における一塩基多型（SNPs）に関連する情報と薬物動態パラメーターに関する文献を網羅的に収集し、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手法を検討した。

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) 糖尿病患者でのグリメピリドの薬物動態パラメーターに対する *CYP2C9* 遺伝型の影響

グリメピリドの臨床薬物動態試験に参加した被験者の選抜は *CYP2C9* の遺伝型の他に、肝機能および腎機能が正常で、*CYP2C9* の代謝基質となる併用薬を服用していない等を考慮した。被験者には午前7時から午前9時まで間に 100 mL 以上の水とともにグリメピリド 1mg を服用してもらい、服用前および服用後 45 分、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間の時点で、末梢血を 3mL 採血し血漿グリメピリド濃度を測定した。各時点での血漿中濃度から WinNonLin Ver5.0 解析ソフトを用いて薬物動態パラメーターを算出した。

(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, 十分な主要臓器機能を有し、本試験の参加に文書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 からイレッサを投与する。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, イレッサ 250mg/day, レベル 2: ドセタキセル 60mg/m², イレッサ 250mg/day の 2 用量とした。1, 2 コース目ともにドセタキセル, 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。

(3) ヒト薬物代謝酵素遺伝子の SNPs と薬物動態に与える影響に関する網羅的文献調査

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 *CYP3A4* および *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「IVS1-41」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、*CYP3A4* と *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 *CYP* 遺伝子多型と薬物動態パラメーターを統一した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。

C. 研究成果

(1) 糖尿病患者でのグリメピリドの薬物動態パラメーターに対する *CYP2C9* 遺伝型の影響

抗糖尿病薬グリメピリドによる低血糖の発症メカニズムの解明と予防を目的として、薬物代謝酵素の遺伝的多型がグリメピリドの薬物動態に与える影響について検討した。グリメピリドは主に *CYP2C9* によって代謝不活性化されることが知られていることから、2 型糖尿病と診断されグリメピリドの処方を受けている患者のうち、文書による本研究への参加意思を表明した 140 名の *CYP2C9* 遺伝子型について TaqManPCR 法を用いて解析した。その結果、2 名の *CYP2C9**1/*3 遺伝子型を有する患者を見いだした。*CYP2C9**2 遺伝子型は日本人を含む東洋人ではこれまでに見いだされていないことから、残りの 138 名の遺伝子型は *CYP2C9**1/*1 であると推定される。*CYP2C9**1/*3 型被験者 (男性 1 名、女性 1 名) および *CYP2C9**1/*1 型被験者 (男性 2 名、女性 2 名) にグリメピリド 1 mg を服用してもらい、経時的に 8 時間後 (一部は 6 時間後あるいは 10 時間後) まで採血し血漿中グリメピリド濃度を測定した。測定した血漿中濃度から薬物動態モデルに依存しない解析方法と one-compartment モデルを使用した解析方法を用いて薬物動態学的パラメーターを算出した。その結果、いずれの解析方法を用いた場合でも、*CYP2C9**1/*3 型被験者の AUC は *CYP2C9**1/*1 型被験者の 2~3 倍程度に増加しており、クリアランスは半分程度にまで減少していた。以上の結果より、*CYP2C9**1/*3 型被験者においてはグリメピリドの消失速度が低下し、体内で長時間

にわたって高い血中濃度が維持されていることがわかった。グリコヘモグロビン (HbA1c) 値を血糖コントロールの指標としてグリメピリドの薬効を評価した。すなわちグリメピリドが処方される前と投与中の 6 ヶ月間の平均 HbA1c 値を CYP2C9*3 をヘテロ体で有する患者 (CYP2C9*1/*3) と用量や服用条件が同じ野生型 (CYP2C9*1/*1) の患者で比較検討した。その結果、CYP2C9*1/*3 患者における投与前 HbA1c は 10.7% で、投与後平均 HbA1c は 5.8% で 4.9% の低下がみられた。一方、CYP2C9*1/*1 遺伝型を有する患者での投与前後の HbA1c 値の変動は平均すると 1.8% であり、CYP2C9*1/*3 患者においてはグリメピリドの血糖低下作用が CYP2C9*1/*1 患者より強く発現していることがわかった。

(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 grade 3 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。

(3) ヒト薬物代謝酵素遺伝子の SNPs と薬物動態に与える影響に関する網羅的文献調査

CYP3A4 は多くの薬物の代謝酵素であることが知られているにもかかわらず、その一塩基置換と酵素活性と関連はほとんど明らかにされていないと言われている。そこでまず、CYP3A4 遺伝子の SNPs に関するデータを収集している 4 種類のデータベース (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) に掲載さ

れている SNPs 情報の統一化を行い、相互のデータベースでの SNPs 情報の重複等をチェックした。さらに CYP3A4 遺伝子の SNPs に関する文献情報を抽出し CYP3A4 遺伝子に関する遺伝多型と薬物動態との関連付けを試みた。現時点で公表されている CYP3A4 遺伝子の SNP は 126 個あり、そのうち 15 個が exon 内であり、アミノ酸置換を伴っている。今回得られた文献情報中 CYP3A4 の SNP と薬物動態パラメーターの検索条件によるものは 21 件のみであった、これらを詳細に検討していくと、10 件が他の分子と同時検討されているが、main factor ではなかった、9 件が代謝活性に影響はなかったという報告であり、CYP3A4 についてはデータに基づいた SNP と代謝活性、薬物動態への影響については未だコンセンサスは得られていなかった。

また、CYP3A5 遺伝子の SNPs に関する位置情報も同様に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関する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。

D. 考察

患者での薬物代謝酵素の遺伝子型や病態等の背景因子が薬物動態に与える影響を調べるための臨床薬物動態試験の開発を試みた。まず、薬物代謝酵素の遺伝的多型が抗糖尿病薬グリメピリドの代謝および薬理作用の発現に与える影響について調べるため臨床薬物動態試験を行った。その結果、CYP2C9*3遺伝子型を保有する患者では、グリメピリドの代謝活性の低下と血糖降下作用の増強が認められた。従って、グリメピリドの投与による低血糖を未然に防いで安全に使用するためには、CYP2C9遺伝子の多型解析はきわめて有用であることが明らかになった。

また、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、ゲフィチニブのみで完全寛解(CR)に至ることもまれである。今後、患者選択基準を再考しつつ、症例登録を進めていく。

現在、薬物代謝関連酵素の遺伝子に関するSNPsのデータが加速度的に蓄積している。しかしながら、これらの集積されたSNP情報をどのように新薬開発やより安全でより効果の高いいわゆるテーラーメイド処方へ応用していくかと行くことについては明確な指針が示されていないのが現状である。これは多くのSNPデータベースがbioinformaticsの専門化により作成、維持されており、他の周辺領域の研究者にとって非常に扱いにくいものとなっていることも原因の一つとして考えられる。そこで、本研究においてはすでに発表されているSNPsと薬物動態パラメーターを文献情報より関連付けて、データベースを作成し、将来的には薬物動態における個人差を評価する手法を確立することを最終目的とした。データベースから、多くの薬物代謝の過程に関与しているとされるCYP3A4とCYP3A5についてはすでに多数のSNPが明らかにされているのにも関わらず、その薬物動態学的な意義付けがほとんどできておらず、存在するデータも極めて乏しいのが現状であることがわかった。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。

E. 結論

1. 薬物動態の個人差に影響をあたえる因子を解析する上で特殊な背景因子をもった被験者集団をもちいる臨床薬物動態試験が有用であると考えられた。
2. CYP3A4とCYP3A5遺伝子のSNPsに関する塩基置換に関する情報は集積されつつあるが薬物動態パラ

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 CYP3A4 と 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. Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Saeki M, Sawada J, Tohkin M, Hasegawa R. Racial variability in haplotype frequencies of ugt1a1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686c> T (p229l) found in an african-american. *Drug Metab Dispos.* 2005 33(3):458-65.
2. 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. *Diabets Res. Clin. Pract.* *in press.*

3. 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.*
4. 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