

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JAG 1 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	生薬及び漢方処方の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的确立に関する研究	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－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

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

所 属 大阪大学大学院薬学研究科
研究者 東 純一

研究要旨

本研究の目的は、薬効ゲノム情報に基づく臨床薬理学的な治療上のエビデンスを創出するための指針となる成果の提供およびそれら臨床研究を支える基盤の整備である。臨床的な表現型として肝障害を取り上げ、そのモデル薬物は、結核治療薬イソニアジド、解熱鎮痛薬アセトアミノフェン、肺高血圧症治療薬ボセンタン、および高尿酸血症治療薬ベンズブロマロンとした。最適な Pharmacogenomics (PGx) 試験および Toxicogenomics (TGx) 試験の実施にむけた諸問題を検討する。平成 17 年度は、各モデル薬剤に関して 1) 臨床試験フィールドの環境整備と検証的な PGx 試験、2) 探索的な疫学調査、4) 探索的な PGx 臨床薬理試験を実施した。

イソニアジドについては、短期化学治療を行う肺結核患者を対象に NAT2 遺伝子解析を伴う前向き比較試験のプロトコルを確定し、臨床試験を開始した。一方、前向きの PGx 臨床試験に特有の科学的・倫理的側面に十分に配慮した実施体制と臨床試験管理システムを構築した。これにより、臨床試験は円滑に運営されている。また結核治療薬に起因する副作用に関連する分子の遺伝子解析を行った。国際的な標準結核療法の確立に向け、ドイツの研究者との合同会議でグローバル臨床研究について討議した。

アセトアミノフェンは予備調査を終了し、ボセンタンは浜松医科大学を含む 11 施設の症例を対象に、遺伝的背景因子の探索を目的とした疫学調査を開始した。

ベンズブロマロンについては、ヒトでの代謝経路および CYP2C9 の遺伝的多型性が薬物動態に及ぼす影響を解明するため、臨床薬理試験を実施し、CYP2C9*3/*3 保有者では、ベンズブロマロンの血中濃度が著明に上昇することを明らかにした。本多型が肝障害発生因子となることは否定できず、疫学的検討が今後の課題である。

本年度は、それぞれの薬剤特性に合わせ、異なるアプローチで、遺伝子解析を伴う臨床研究の方法論を吟味した。昨年度から整備してきた臨床研究フィールドで実施した研究の成果が得られ始めた。今年度の研究を通じて、臨床研究計画には重大な問題がなく、完遂は可能であることが判明した。しかし、良質な研究成果を得るには、実施医療機関の環境整備が緊急課題であることが新たに浮き彫りにされた。

分担研究者

- (1) 国立病院機構刀根山病院 横田 総一郎
- (2) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 坂谷 光則
- (3) 浜松医科大学 渡辺 裕司
- (4) 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 高嶋 哲也
- (5) 東京慈恵会医科大学 景山 茂
- (6) 薬効ゲノム情報株式会社 伊藤 継孝

A. 研究目的

本研究の目的は、遺伝子情報に基づく臨床ゲノム薬理学的な治療上のエビデンスを創出するための指針となる成果を提供すること、およびそれら臨床研究を支える基盤を整備することである。具体的には、正確で均一な臨床データ収集のための方法論の提案および実践のための基礎データの構築、臨床研究ネットワークの構築、臨床データの管理とその取扱いに関する提案、遺伝子の保管とその運用システムの構築、臨床応用可能なデータベースの整備などである。さらには、臨床応用に直結する薬物治療指針の策定である。

B. 研究方法

本プロジェクトの全体構想は、日本臨床薬理学会でワーキンググループを発足させ、これを拠点として基盤技術を整備し、産学官の連携による医薬品適正使用の推進を図ることである。そこで、臨床的な表現型として肝障害を取り上げ、そのモデル薬物として、結核治療薬イソニアジド、解熱鎮痛薬アセトアミノフェン、および肺高血圧症治療薬ボセンタン、および高尿酸血症治療薬ベンズプロマ

ロンの4薬物を対象薬とした。肝障害に関する疫学調査の結果に基づき、最適なPGx (Pharmacogenomics) 試験(効果と遺伝子多型: SNPs)およびTGx (Toxicogenomics) 試験(安全性と SNPs)の実施にむけた諸問題を取り上げる。また、その解決法を検討し、試験デザインに適切に盛り込む。

研究は以下の方法論に分けられる。

● 探索的なPGx/TGx 臨床研究

観察研究(レトロスペクティブ、プロスペクティブ): イソニアジド、アセトアミノフェン、ボセンタン、ベンズプロマロン
介入研究(プロスペクティブ): ベンズプロマロン

● 検証的なPGx 臨床研究

介入研究(プロスペクティブ): イソニアジド

いずれの試験においても、臨床試験に参加した被験者を対象として遺伝子解析を行い、候補分子の遺伝的多型と肝機能変化との関連を解析する。すなわち、被験者に対し、本研究による遺伝子解析の説明を行い、遺伝子解析に関わる文書同意を取得する。文書同意が得られた被験者より、採血を行い、冷凍保存した試料を大阪大学および浜松医科大学で遺伝子解析を行う。その後、臨床試験時の肝機能の変化と候補分子の遺伝子多型との関連を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の精神に基づき、「ヒトゲノム・遺

伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する指針」、「臨床研究に関する指針」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守して実施する。また臨床試験については、GCP の理念に準拠し、試験の科学的な質と信頼性および安全性の確保に努める。研究計画については、施設内または然るべき機関に所属する倫理委員会において研究計画の承認を受けるものとする。

薬剤反応性遺伝子多型の解析を計画しているが、疾患の発症感受性を規定する遺伝子の同定に至る可能性は否定できない。本プロジェクト内で行われるすべての研究は遺伝子情報を伴うため、試料等の取り扱いや個人情報の保護には細心の注意を払い厳重に管理する。試料提供者が遺伝情報の開示を希望した場合、遺伝子判定結果の通知を試料提供機関の研究責任者や主治医が行うなど、第三者に情報が漏洩しないように配慮する。

INH のランダム化比較試験においては、被験者が対照群（従来の治療法）と試験群（新しい治療法）の何れに割り付けられても不利益を被ることがないように配慮し、試験中の被験者の安全性確保に努める。

大阪大学では、本研究における個人情報を保護するために、大阪大学の個人情報識別管理者が個人情報を連結可能匿名化し研究遂行者に提供する。薬効ゲノム情報に基づく臨床試験を行う上で医療施設との迅速な相互連絡と個人情報管理が必要不可欠であるため、結核治療に関わる臨床研究に、新たに

構築したインターネットを利用した臨床試験管理システムを用いる。本システムの概要は平成 16 年度に報告した。なお、今回構築したシステムは、平成 16 年 12 月 28 日に全部改正されたヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針の内容に合致するものである。

C. 研究結果

平成 17 年度は、各モデル薬剤に関して以下を実施した。

- 1) 臨床試験フィールドの環境整備と検証的な PGx 臨床試験
- 2) 探索的な疫学調査
- 3) 探索的な PGx 臨床薬理試験

① イソニアジド（INH）による肝障害：

PGx 情報を活用した結核標準化学療法に適正化に向け、肺結核患者を対象にした多施設による前向き比較試験を開始した。本研究は、NAT2 遺伝子多型に基づいた治療法と従来法との有効性と安全性を評価するためのランダム化比較試験である。研究実施計画書の確定に際しては、事前に実施したコホート研究、臨床薬理試験、忍容性試験の成績ならびに現在の標準的治療法等を勘案した。また、市販後医薬品の自主臨床試験であることから、今回の PGx 臨床試験はオープン試験とし、エンドポイント評価の客観性を保つため、エンドポイント評価者を盲検化する PROBE（Prospective Randomized Open Blinded Endpoint）デザインを採用した。また、エンドポイントは客観性のあるハードエンドポイントとした。

平成 17 年 6 月末より国立病院機構刀根山病院で、10 月より大阪府立呼吸器・アレル

ギー医療センターで試験を開始した。多施設共同による臨床研究を大阪大学で一括管理するために、昨年度から構築してきた専用ネットワークシステムは円滑に機能し、コンピュータシステムを用いた症例登録、割付、進捗管理も順調に行われている。

また、医療機関で試験を担当する医師の負担を軽減するため、施設ごとに適正化したワークシートや手順書の雛形を大阪大学の研究事務局で作成した。一方、医療機関においては、治験管理室のCRCによる研究支援、臨床試験スケジュールに合わせたクリティカルパスの作成、プロトコル上必要となる検査項目を組み込んだ院内オーダリングシステムの作製など、各施設の現状に応じた様々な工夫がなされた。実施準備中の施設においても、院内各部門との調整作業が実施された。

本研究について、それぞれの医療機関および大阪大学における倫理委員会において承認を得た。また、Clinical Trials.govに登録した。

一方、これまでにコホート研究に参加した肺結核患者を対象に、副作用に関連する分子の遺伝子解析を行った。少数例の結果であるが、一部の遺伝子多型においてリスク因子になる可能性を示唆した。

● 海外研究機関とのグローバル研究：

提案する治療法が民族差を超えた国際的な標準結核療法と成りうることを実証するため、NAT2 遺伝子多型に基づく結核の個別化適正治療法の確立に向けたグローバル臨床試験を実施する。本研究計画について、ドイツ・ケルン大学の Fuhr 教授らと相互の試験プロトコルを交換し、詳細な検討を重ねて

きた。平成 17 年 6 月にはケルン大学で会議を開き、双方の進捗状況や今後の方針を協議した。また、世界最大の結核発症国であるインドの Rana 教授（医学研究所 PGIMER）からの研究協力要請に応じ研究指導を行っている。これまでのパイロット研究を踏まえ、本格的な共同研究のための倫理審査を申請中である。

● 臨床試験の実施・運営体制の構築：

NAT2 遺伝子解析を伴う前向き比較試験を効率的に遂行するには、医療施設との迅速な相互連絡と個人情報管理が必要不可欠である。そのため、独自の臨床試験管理システムを構築し、検体の輸送体制を整備した。また、研究事務局と遺伝子解析部門との連携、厳密な個人情報管理、遺伝子解析の精度管理などの実施運営体制も迅速かつ円滑な割付に不可欠である。そのため、遺伝子解析を伴う臨床試験で遵守すべき倫理指針を踏まえ、本研究計画の特性に適した標準作業手順を策定した。

② アセトアミノフェン中毒および肝障害：

府立母子医療センターおよび国立病院機構での予備調査を終了した。今年度までの調査結果に基づき、長期的展望で該当症例の集積を行うことにした。

③ ボセンタンによる肝障害：

ボタンセンは新たな経口肺高血圧治療薬であるが、一定の頻度で肝障害の発現が観察されており、遺伝子情報に基づく、その原因解明が適正投与に繋がると考えられる。ボセンタンによる肝障害発症のメカニズムに関

与する可能性のある薬剤反応性分子として、胆汁酸塩の蓄積に関わるトランスポーターである MRP2、BSEP、MDR3 を候補し、その解析方法を確立した。新規承認薬と有害事象の早期把握と「有害事象回避を目的とし遺伝子情報の活用」を目指し、市販後の副作用調査の一貫として 11 カ所の共同研究機関で疫学調査を開始した。

④ ベンズブロマロンによる肝障害

高尿酸血症治療薬として広く用いられるベンズブロマロンによる重篤な肝障害が注目されている。本薬は *in vitro* の実験系でその代謝過程に CYP2C9 が関与することが示唆されているが、ヒトでの代謝経路および CYP2C9 の遺伝的多型性が薬物動態に影響を及ぼすかについては明らかではない。そこで、CYP2C9 多型と肝障害発生の関連性を明らかにし、遺伝子情報により将来の有害事象発生を回避することを目的とし、今年度は、その基盤となる健康成人を対象とした臨床薬理試験を実施した。

本研究の結果、ベンズブロマロンが CYP2C9 の代謝を受け、CYP2C9*3/*3 保有者ではベンズブロマロンの血中濃度が著明に上昇することをはじめて明らかにした。具体的には、ベンズブロマロンの AUC は、CYP2C9*3/*3 では 113 hr・ $\mu\text{g/mL}$ と CYP2C9*1/*1 群の 3.2 倍高値を示した。また、CYP2C9*1/*3 群及び CYP2C9*3/*3 における 6-水酸化ベンズブロマロンとベンズブロマロンとの AUC 比は、CYP2C9*1/*1 における AUC 比のそれぞれ 92% 及び 36% であった。一方、ベンズブロマロン投与後の尿中尿酸排泄量増加率には各遺伝子型間に差異は認められなかった。

D. 考察

ゲノム薬理学研究の進展につれて、多種多様な薬効ゲノム情報が報告されている。これらの情報を整理し、真に臨床の場で活用できるエビデンスを構築するための基盤研究が期待されている。

平成 17 年度は、本研究で取り上げた 4 薬物のうち、イソニアジドとベンズブロマロンについて堅実な成果が得られた。

イソニアジドについては、従来の結核化学療法と NAT2 遺伝子多型に基づいたゲノム与薬法の比較試験を行うに際し、前向き PGx 臨床試験に特有の科学的・倫理的側面を十分に検討して、新たな実施体制を構築した。遺伝子解析施設での個人情報管理にも万全を期し、臨床試験は円滑に運営されている。

本研究では、臨床薬理学会のワーキンググループで多角的に方法論を吟味し、自主臨床試験の実施基盤の整備も平行して行ってきた。そのため、当初の研究計画からは 1 年以上の遅れを生じた。しかし、本研究を通して、医療者や一般市民に対する PGx 研究の啓発活動や、PGx 臨床研究者や支援者の育成などの副次的な社会貢献度も高く、時間的な遅れを補うに余りある無形資産が得られつつある。これらを総合的に評価すると、最終段階では、検証的な PGx 臨床試験のモデル研究に相応しい成果が期待される。今後の研究推進に向け、医療施設で PGx 臨床研究の実施を支援する共同研究者の育成が重要な課題である。

一方、ベンズブロマロンの研究は、臨床薬理的視点から薬効ゲノム情報を活用し、薬剤性肝障害の発症要因を解析するものであり、将来の有害事象発生を回避するための貴

重な臨床研究である。探索的な前向き PGx 臨床試験という方法により、本薬の代謝経路に CYP2C9 が関与し、CYP2C9 の遺伝子多型によりその薬物動態が変化する事をはじめて立証した。CYP2C9 の遺伝的変化に基づくベンズプロマロンの薬物動態の変化が肝障害発症の要因となる可能性が示唆され、今後、我が国における有害事象発生者での遺伝子多型解析、有害事象発生率とアレル頻度の相関解析も重要な研究課題と考えられた。

E. 結論

モデル薬物につき、それぞれの特性に合わせて異なるアプローチで、遺伝子解析を伴う臨床研究の方法論を検討、実施した。今年度の研究を通じて、臨床研究計画には重大な問題がなく、完遂は可能であることが確認された。しかし、良質な研究成果を得るには、実施医療機関の環境整備が緊急課題であることが新たに浮き彫りにされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

R. Kubota, M. Ohno, M. Yasunaga, S. Yokota, R. Maekura, J. Azuma. Tentative treatments for tuberculosis based on N-acetyltransferase gene polymorphism. *Jpn J Therapeutic Drug Monitoring* 2005; 22(4): 336-340.

田邊智子、福田剛史、大野雅子、景山茂、東純一. 遺伝子多型情報に基づく投与指針作成に向けて -CYP2C9-. *臨床薬理* 36(5) 2005: 255-260.

2. 学会、シンポジウム発表

Azuma J, Ohno M, Kubota R, Furutsuka M, Nakayama S, Yokota S. : Pharmacogenomic clinical trial for the selection of drug dosing or safety and effectiveness of isoniazid: NAT2 gene polymorphism and hepatotoxicity. The 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005), Apr 17-18, 2005 (Kyoto, Japan)

中山哲, 大野雅子, 窪田竜二, 古塚深雪, 蓮沼智子, 飯島肇, 山田宏美, 武部雅人, 東純一: Rapid acetylator (NAT2*4/*4) に対するイソニアジド標準投与量の妥当性. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2005 年 7 月 16 日~17 日 (鹿児島)

古塚深雪, 大野雅子, 福田剛史, 窪田竜二, 中村奈緒子, 橋本幸二, 源間信弘, 東純一: ベッドサイドでの遺伝子型判定に向けて -NAT2 判定 DNA チップの有用性評価-. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2005 年 7 月 16 日~17 日 (鹿児島)

大野雅子, 窪田竜二, 福田剛史, 藤尾滋, 古塚深雪, 岩田宙造, 武部雅人, 景山茂, 東純一: Pharmacogenomics 臨床試験システムの構築~結核臨床試験を例として~. 第 26 回日本臨床薬理学会年会. 2005 年 12 月 1 日~3 日 (大分)

中山哲, 大野雅子, 窪田竜二, 古塚深雪, 徳田愛理, 横田総一郎, 前倉亮二, 山本裕子, 東純一: 抗結核薬イソニアジドの薬物性肝障害と CYP2E1 遺伝子多型. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 2005 年 12 月 1 日~3 日(大分)

東純一: ヒト N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子多型の臨床研究. 医薬基盤研究所連携フォーラム, 2005年12月19日(千里ライフサイエンスセンター)

内田信也, 大橋京一, 山田静雄, 渡邊裕司: ベンズブロマロンの薬物動態及び尿酸排泄促進作用に及ぼす薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型の影響. 第 39 回日本痛風・核酸代謝学会総会, 抄録集 p. 42, 2006 年 2 月 9 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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