

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonics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 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
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 …… 30
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 …… 40
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 …… 100
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 …… 126
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 …… 144
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 …… 154
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 …… 168
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 …… 181
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 …… 196
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 …… 208
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 …… 221
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 …… 235
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 …… 247
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 …… 262
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 …… 286
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 …… 300
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 …… 310
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 …… 318

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 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非品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 …… 358
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 …… 373
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 …… 390
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 …… 402
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 …… 417
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 …… 435
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的手法の開発に関する研究	斎 藤 嘉 朗 …… 449
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 …… 466
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 謙 …… 481
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 …… 494
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 …… 509
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 …… 525
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 …… 537
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	網 脇 祥 子 …… 551
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 兒 …… 566
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 …… 576

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

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨

ファーマコゲノミクス (PGx) 情報に基づいた治療上のエビデンスを創出するため、イソニアジドやベンズブロマロン誘発性肝障害を回避しうる遺伝子多型を探索または検証するための試験を実施した。さらに、PGx 臨床試験を実施するための基盤構築を試みた。その結果、今後の PGx 臨床試験の指針となる方法論を確立し、向後、PGx 情報を取り入れる臨床開発試験においても、迅速な対応、運用が可能な基盤となるモデルシステムが構築できた。

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) 結核予防会大阪支部大阪病院 奥田 恭久
- (6) 東京慈恵会医科大学 景山 茂
- (7) 薬効ゲノム情報株式会社 伊藤 継孝
- (8) 大分大学 大橋 京一
- (9) 薬効ゲノム情報株式会社 岩田 宙造

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エビデンスを創出するための指針を提供すること、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。

B. 研究方法

本プロジェクトの全体構想として、産学官連携による医薬品適正使用の推進を図るため、日本臨床薬理学会でワーキンググループを発足し、これ

を拠点として基盤技術を整備した。

臨床的な表現型として肝障害を取り上げ、その対象医薬品として、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、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の4種を対象薬とした。肝障害に関する疫学調査の結果に基づき、最適な PGx (Pharmacogenomics) 臨床試験、すなわち臨床効果や安全性と遺伝子多型: SNPs との関連性の検討に向けた諸問題を取り上げた。また、その解決法を検討し、適切に試験デザインに盛り込んだ。

いずれの臨床研究においても、文書にて研究への参加に同意した被験者を対象とし、大阪大学または浜松医科大学で遺伝子解析を行った。臨床研究計画書に従って被験者の臨床情報を収集し、試験期間中の肝機能マーカーの変化と候補分子の遺伝子多型との関連を解析した。

倫理面への配慮: 本研究は、ヘルシンキ宣言やヒトゲノム研究倫理指針等のガイドラインを遵守し、GCP に準拠して実施した。各施設および遺伝子解析施設の倫理審査委員会において、研究計画が承認された後に実施した。

C. 研究結果

対象薬物4種のうち、アセトアミノフェンとボセンタンは、肝障害予測の候補分子を抽出しその解析方法を確立したが、予備調査の結果から長期的展望での疫学調査へ研究手法を変更し実施することとした(平成16~17年度)。イソニアジドとベンズプロマロンに関しては、臨床薬理的な視点からPGx試験の方法論や肝障害予測候補マーカーの意義を検討した。また、PGx検証試験を支える実施基盤や実施体制を整備し、その核となる新たな基盤技術を導入した。

I) イソニアジドによる肝障害(平成16~18年度)

薬剤性肝障害は、結核標準化学療法の重要な副作用である。これまでのプロスペクティブ研究により、多剤併用による結核標準治療を受けている患者において、*N*-アセチルトランスフェラーゼ2(NAT2:結核治療薬イソニアジドの代謝酵素)のSlow genotype患者では薬剤性肝障害の発現率が有意に高いことを見出している。一方、Rapid genotypeでは治癒の遅延が観察された。これらの成果を基に、NAT2遺伝子多型に基づく個別化適正治療が有効であることをランダム化比較試験により検証し、科学的根拠(エビデンス)に基づく肺結核治療法を確立するための臨床試験を実施、さらにプロスペクティブ比較試験を開始した。

◆結核標準化学療法におけるイソニアジドのランダム化比較試験(平成16~18年度)

① NAT2遺伝子多型別のイソニアジド用量(ゲノム与薬量)の薬物動態学的検証試験(平成16~18年度)

結核患者で検討した母集団薬物動態試験をもとに、イソニアジドのゲノム与薬量を設計した。その結果、NAT2 Rapid genotype保有者では増量の必要性が明らかとなり、高用量の安全性と動態パラメーターとの確認のため、2種のPGx臨床試験(論文投稿中)を実施した。健康成人(Rapid genotype)に対するイソニアジド漸増試験と、結核患者における忍容性試験である。これらを勘案し、NAT2遺伝子型に基づくイソニアジド用量を設定した。

② 研究実施計画書の策定(平成16~17年度)

日本臨床薬理学会のワーキンググループにおいて議論を重ね、本PGx検証試験の研究計画書の適正化を行った。多施設共同試験のデザインは、前向きランダム化オープン結果遮蔽(PROBE)法

によるPGx検証試験とした。結核の短期強化標準化学療法において、ゲノム与薬法(試験群)と現行の標準推奨法(対照群)の有効性と安全性を検証的に検討し評価する(Clinical Trials.gov. ID: NCT00298870)。

③ 臨床試験の実施(進捗中:平成17~18年度)

平成17年度から臨床試験を実施し、平成18年度中に全参加施設で被験者登録が開始された。試験期間終了者の症例報告書の回収、独立エンドポイント評価委員会における外部専門医による中央評価、データベースへの入力、血中薬物濃度測定を完了した。中間解析には至らなかったが、着実に症例が集積されている。イソニアジドの血中濃度の分布が、試験群では均一化しており、治療成績の向上が期待される。

④ PGx臨床試験を支える実施基盤/実施・運営体制の整備(平成16~18年度)

感染症を対象に、患者個人の遺伝子型を用いたランダム化割付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PGx研究を支える実施基盤の核として、独自の臨床試験管理システムを構築し(構築:平成16~17年度、運用:平成17~18年度)、検体・情報の輸送還元体制を整備した。これは、PGx検証試験の特性を十分に検討してデザインされ、ヒトゲノム倫理指針にも適合したものである。運用開始後、専用ネットワークシステムに問題は生じず、コンピュータを用いた症例登録、割付、進捗管理システムも順調に稼働している。この基盤技術により、多施設共同による臨床研究を大阪大学で一括管理することが可能となった。

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。このため、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実施体制を構築した。さらに、有害事象報告システムも整備した。また、PGx情報および臨床情報の保管システムとしてGenotype-phenotypeデータベース(基盤システム開発:平成18年度)を導入した。

一方、参加医療機関におけるPGx試験の実施基盤や実施体制についても、各施設の現状に応じた形で整備した(平成17~18年度)。今回のPGx試験のために構築した体制下で、臨床試験は円滑に管理・運営され、着実に進捗している。

⑤ 海外研究機関とのグローバル臨床試験（平成16～18年度）

ドイツ・ケルン大学の Fuhr 教授らと共同で計画してきたグローバル臨床試験が、まもなく欧州で実施される。この実施計画に、我々は中央委員会委員や海外コンサルタントとして参画し、先行する我々の臨床研究成績やプロトコル内容をもとに、相互に協議を重ね、漸く確定に至った。PGx 研究では、遺伝子多型の頻度差が常に問題になる。NAT2 遺伝子多型の頻度も欧州と日本とで有意に異なる。このため、両極で同一コンセプトの PGx 試験を実施することで、NAT2 遺伝子多型に基づくイソニアジドと薬療法に国際的なエビデンスが形成されることになる。

⑥ 薬剤経済学的検討（平成18年度）

NAT2 の遺伝子判定を実施することの費用対効果を評価するため、これまでに得た臨床試験成績をもとに、各イベント発生の推定期待値と診療報酬（レセプト含）から、結核治療に与える平均費用を推計した結果、遺伝子判定を用いた治療の方が、費用と治療効果の両面において優れているとの結論を得た。平成19年5月からドイツ・ケルン大学に研究協力者を派遣し、この治療法の経済効果を国際的視点で評価する。

⑦ 薬剤性肝障害のリスク因子の探索

前向きコホート研究により、結核治療における薬剤性肝障害の新たなリスク因子として新たにストレス関連分子が抽出された。今後、第二予測因子としての有用性を評価する。

⑧ 結核治療による結核菌免疫反応の変化

結核菌非排菌例では、結核治療の有効性に対する客観的な指標が無かった。本検討で、結核菌感染の特異的免疫診断法であるクオンティフェロン TB-2G が活動性結核の迅速診断、および抗結核薬の有効性の判断指標となることが明らかとなった。この結果を受け NAT2 多型との包括利用法を検討する新規プロジェクトを立ち上げることとなった。

II) ベンズブロマロンによる肝障害（平成16～18年度）

高尿酸治療薬として広く用いられるベンズブロマロンにより重篤な肝障害が発生する。ベンズブロマロンは強力な尿酸排泄促進作用を有し、30年以上臨床適用されているにもかかわらず、2002年に初めて尿酸の再吸収を担うトランスポーターで

ある urate transporter 1 (URAT1) を強力に阻害するという薬理作用が明らかにされた。さらにベンズブロマロンは代謝されて脱臭素体のベンザロンやプロモベンザロンが生成し、これらの代謝物が近年問題となっている重篤な肝障害発生の原因と考えられている。CYP2C9 および URAT1 遺伝子多型とベンズブロマロンによる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最終的な目的とし、ベンズブロマロン代謝に関与する CYP2C9 および尿酸排泄に関わる URAT1 の遺伝子多型が、健康成人におけるベンズブロマロン経口投与後の薬物動態および尿酸排泄促進作用に及ぼす影響について検討した。

浜松医科大学倫理委員会の承認の下、健康成人を対象とした臨床薬理試験を実施した。被験者にベンズブロマロン 100mg の単回経口投与試験を行い、CYP2C9 および URAT1 の遺伝子多型がベンズブロマロンの体内動態および尿酸排泄促進作用に及ぼす影響を検討した。

本研究の結果、ベンズブロマロン経口投与後における血漿中薬物濃度は、CYP2C9*3/*3 被験者において CYP2C9*1/*1 群に比著しく高値を示した。一方、尿酸排泄にベンザロンやプロモベンザロンなどの脱臭素代謝物は、今回の研究では検出されず、それらの物質が劇症肝炎の原因となる可能性は低いと考えられた。CYP2C9 および URAT1 の遺伝子多型により、尿酸排泄促進作用は変化しなかった。

CYP2C9*3 保有者はベンズブロマロンの血漿中濃度の上昇による副作用発現リスクの増加が懸念され、今後、副作用と CYP2C9 遺伝子型との関連を明らかにする大規模な検討が必要である。

D. 考察

PGx の究極の目標である個別化医療を実現するには、探索的な PGx 研究/試験で得られた成果を検証する必要がある。しかし、歴史の浅い PGx 試験においては、未だ開発すべき課題が多い。本研究では、取り上げた 4 種の対象医薬品のうち、2 種に集力して探索的な PGx 臨床試験から検証的な PGx 臨床試験までの方法論を検討し、臨床研究を支える実施基盤を整備した。

「ベンズブロマロンの劇症肝炎」については、我が国でも、関連が否定できない事例として6名の死亡例が報告されている。今回の臨床薬理試験（探索的PGx試験）の結果は、CYP2C9*3アレルを有する高尿酸血症患者への本薬物投与時に、血漿中

ベンズプロマロン濃度が高値となる可能性を示唆しており、ベンズプロマロン単独投与時のみならず、CYP2C9基質薬物の併用時にも副作用発現リスクが高まることが考えられる。今後、遺伝子多型が高尿酸血症患者に対して与える本薬物の体内動態や薬効への影響について、大規模臨床試験などの検討が必要と考えられる。

一方、「多施設によるイソニアジドのランダム化比較試験」は、実際に感染症治療を必要とする患者を対象に、患者個人のゲノム情報に基づいてランダム化する検証的臨床試験である。試料採取から遺伝子判定、ゲノム情報の臨床現場への還元までの迅速な対応が求められる。このため、臨床試験を支える基盤や実施体制を平成16年から継続的に整備し、充実させてきた。独自に開発した臨床試験管理システムの他、各種運用システムは円滑に機能しており、今後もこれを活用して臨床研究を継続する。

平成18年度までに、大阪府下の全ての参加施設で臨床試験の被験者登録が開始され、着実に症例が集積されている。現時点までの試験治療終了者の血中イソニアジド濃度より、試験用量に問題は無いと判断された。しかし、結核医療制度の変更、結核罹患者数減少や高齢化などの影響により、臨床試験の適格者基準に合致する者が予定数を下回ったため、新たに参加施設を追加して試験を完遂する予定である。

これまでに、遺伝子多型に基づいた薬物治療法の有効性と安全性とを検証的に検討、評価したPGx試験は、極めて少ない。結核化学療法におけるPGx検証試験は、日本化学療法学会からも注目され、第55回総会（平成19年）のシンポジウムに取り上げられた。本研究で構築し得られた成果は、検証的なPGx試験のモデルとして、抗菌薬のみならず種々の領域の臨床試験にも適用可能である。

さらに、欧州と共同計画したグローバル臨床試験がまもなく開始される。2極で実施されるPGxに基づく医療のみならず薬剤経済効果の国際比較により、提案する治療法の有用性を総合的に評価でき、国際的なエビデンスが形成される。この成果は、グローバルに問題化してきた結核治療の効率化に寄与するものである。

E. 結論

本研究では、モデル研究としてPGxの探索試験から検証試験までの一連の臨床研究方法を鳥瞰し、今後のPGx試験の指針となる方法論を確立し、実施基盤の構築を行った。向後、PGx情報を取り入

れる臨床開発試験においても、迅速な対応、運用が可能な基盤となるモデルシステムが構築できた。

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.

田邊智子、大野雅子、福田剛史、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—CYP2C19—。 37(6) 2006: 359-366.

2. 学会、シンポジウム発表

窪田竜二、大野雅子、古塚深雪、中山哲、田邊智子、蓮沼智子、飯島肇、山田宏美、武部雅人、東純一: Rapid Acetylator に対するイソニアジド増量試験。 第25回日本臨床薬理学会年会, 2004年9月17日~18日(静岡)

田邊智子、大野雅子、松本京子、安永実沙、窪田竜二、蓮沼智子、飯島肇、有沢紀子、高附真樹子、武部雅人、熊谷雄治、東純一: 血清ビリルビン値に影響を及ぼすUGT1A1遺伝子多型の臨床的意義。 第25回日本臨床薬理学会年会, 2004年9月17日~18日(静岡)

Ohno M, Kubota R, Yokota S, Azuma J: Population pharmacokinetics and pharmacogenetics trial of isoniazid. 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004, 2004年8月1日~6日 (Brisbane, Australia)

窪田竜二、大野雅子、横田総一郎、前倉亮治、山本裕子、古塚深雪、田邊智子、東純一: 結核治療の適正化に向けたイソニアジドのTDMに対する提言。 第21回日本TDM学会学術大会, 2004年6月5日~6日(大阪)

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

Ohno M, Yokota S, Kubota R, Nakayama S, Tokuda A, Azuma J. : Launched "Randomized

Controlled Trial of Isoniazid for Pharmacogenomics-based Tuberculosis Therapy". The 13th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2006 (PRACP2006), June 28-30, 2006 (Changsha, China)

大野雅子, 窪田竜二, 中山哲, 徳田愛理, 加茂里美, 高橋美佳, 横田総一郎, 高嶋哲也, 坂谷光則, 景山茂, 伊藤継孝, 東純一: NAT2 遺伝子多型に基づく結核治療法のランダム化比較試験の開始にあたって. 第27回日本臨床薬理学会年会, 2006年11月29日~12月1日 (東京)

窪田竜二, 大野雅子, 中山哲, 徳田愛理, 加茂里美, 高橋美佳, 蓮沼智子, 飯島肇, 有沢紀子, 山本明子, 武部雅人, 東純一: イソニアジド増量時の Rapid Acetylator の体内動態. 第27回日本臨床薬理学会年会 2006.11.29~12.1 (東京)

徳田愛理, 大野雅子, 古塚深雪, 窪田竜二, 中山哲, 横田総一郎, 前倉亮治, 東純一: 結核治療時の薬剤性肝障害とグルタチオン抱合酵素の遺伝子多型との関連性. 第27回日本臨床薬理学会年会, 2006年11月29日~12月1日 (東京)

島田佳代子, 内田信也, 和久田浩一, 三坂眞元, 乾直輝, 大橋京一, 山田静雄, 渡邊裕司: ベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用に及ぼす URAT1 遺伝子多型の影響. 第33回日本臨床薬理学会年会 2006年12月1日 (東京)

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18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19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