

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目 2）

2 型糖尿病に対する新規治療薬の開発

担当責任者 富澤 一仁 熊本大学大学院生命科学研究部・教授  
荒木 栄一 熊本大学大学院生命科学研究部・教授  
下田 誠也 熊本大学大学院生命科学研究部・講師  
瀬ノ口隆文 熊本大学医学部附属病院・特任助教  
角間 辰之 久留米大学バイオ統計センター・教授  
井上 謙吾 静岡県産業振興財団ファルマバレーセンター・

名誉所長

研究要旨

【目的】本研究では、2 型糖尿病に対する個別化医療の実現化を目指し、タンパク質翻訳精度を向上させる効果を有する 2 型糖尿病に対する新規治療薬の開発と tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)のチオメチル化修飾を標的としたコンパニオン診断技術の開発のための臨床研究を実施することを目的とする。このうち、2 型糖尿病に対する新規治療薬の開発では、エペリゾンの 2 型糖尿病患者への有効性を検討する臨床研究を実施する。そのために当該年度は、同臨床研究のプロトコール作成と作成したプロトコールについて学内倫理委員会に申請し、承認を得ることを目的とする。

【必要性】2 型糖尿病においては、アジア人種の病態がヨーロッパ人種のものとは異なり、アジア人種、特に日本人では遺伝的素因に基づく膵 細胞のインスリン分泌能の低下が病態に関与すると考えられている。しかし、この病態を改善する糖尿病治療薬は存在せず、長期に安全でかつインスリン分泌を改善する作用を有する治療薬の開発のニーズが高い。

【成果】2 型糖尿病患者を Cdkal1 遺伝子に関してリスクアレル群とノンリスクアレル群に分け、両群にエペリゾンを投与し、HbA1c の変化量と tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)のチオメチル化修飾率を主要評価項目とした臨床研究に関するプロトコールを作成した。作成したプロトコールについて、PMDA と事前相談を行った。そして、そのプロトコールを基とした臨床研究について、学内臨床研究倫理委員会ならびにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会に申請し、承認を得た。臨床研究チームを発足し、臨床研究の手順書の作成が完了した。

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目 2）

A. 研究目的

本研究は、2 型糖尿病に対する個別化医療の実現化を目指し、タンパク質翻訳精度を向上させる効果を有する 2 型糖尿病に対する新規治療薬の開発と tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)のチオメチル化修飾を標的としたコンパニオン診断技術の開発のための臨床研究を実施することを目的とする。

このうち本業務項目は、エペリゾンの 2 型糖尿病患者への有効性を検討する臨床研究を実施する。そのために当該年度は、同臨床研究のプロトコール作成と作成したプロトコールについて学内倫理委員会に申請し、承認を得ることを目的とする。

B. 研究方法

2 型糖尿病に対する新規治療薬の開発

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究についてプロトコール作成

2 型糖尿病患者を Cdkal1 遺伝子に関してリスクアレル群とノンリスクアレル群に分け、両群にエペリゾンを 12 週間投与し、tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)チオメチル化修飾率と HbA1c の変化量の相関性を主要評価項目とした臨床研究に関するプロトコールを作成した。

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究について PMDA との事前相談で作成したプロトコールに準じた臨床研究計画について PMDA に事前相談し、プロトコールの修正に資した。

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有

効性に関する臨床研究の準備

、 で作成したエペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究プロトコールに準じた臨床研究について、学内臨床研究倫理委員会ならびにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会に申請した。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールおよびインフォームドコンセントフォームは、学内臨床研究倫理委員会に諮り、承認を得た。今後の臨床研究は、この倫理委員会に承認された手順で実施する。

C. 研究結果

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究についてプロトコール作成

「tRNA 修飾異常に起因した 2 型糖尿病のコンパニオン診断薬開発を目指した臨床研究」プロトコールを完成させた。詳細なプロトコールは、資料 1 を参照。

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究について PMDA との事前相談

下記のとおり、PMDA と事前相談を実施した。

相談日：2014 年 11 月 6 日 13 時～14 時

相談者：富澤一仁、井上謙吾

助言内容：

・まずは POC にて試験の感触を確かめるこ

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目2）

とを勧める。

・患者の組み入れに汎用の試薬を使用することは、バリデートされていない（信頼性のない基準で診断する）ものなので難しいと考える。もし、汎用の試薬を使用する場合は、別の試薬を併用するなど、クロスチェックを行い最低限のバリデーションを行う必要があると考える。コンパニオン診断薬メーカーと共同でバリデートされたキットの開発を行い、そのキットを用いて医師主導治験を実施すべきである。

・コンパニオン診断薬のガイドラインは5つ出ているので、PMDAのHPからダウンロードして参照すること。

エベリゾンの2型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究の準備

、で作成したエベリゾンの2型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究プロトコルに準じた臨床研究について、学内臨床研究・医療技術倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会、ならびに臨床研究利益相反審査委員会に申請した。申請書類についてこれら委員会で審議が行われ、また学内臨床研究・医療技術倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会ではヒアリングも行われ、下記のとおり、承認された。

a. 臨床研究・医療技術審査結果

受付番号：先進第1927号

課題名：tRNA修飾異常に起因した2型糖尿病のコンパニオン診断薬開発をめざした臨床研究

実施責任者：富澤一仁

決定日：平成27年2月9日

決定内容：許可

b. ヒトゲノム・遺伝子解析研究審査結果

受付番号：ゲノム第275号

ゲノム第275号（変更）

課題名：tRNA修飾異常に起因した2型糖尿病のコンパニオン診断薬開発をめざした臨床研究

実施責任者：富澤一仁

決定日：平成26年7月28日

一部変更申請決定日：平成26年8月14日

決定内容：許可

c. 臨床研究利益相反審査結果

課題名：tRNA修飾異常に起因した2型糖尿病のコンパニオン診断薬開発をめざした臨床研究

実施責任者：富澤一仁

決定日：平成26年7月28日

審査結果：問題なし。

D. 考察

今回臨床研究プロトコルを作成している途中に、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が刷新されるということが判明した。当初、同倫理指針が公布されるのを待って、その指針に沿ったかたちで臨床研究を実施することを考えていた。しかし、新倫理指の公布が遅れたため、公布されるのを待っていると本研究の進捗が図れないため、医師主導治験に準じたプロトコルを作成した。労力はかかったが、将来的に製薬企業と提携し

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目 2）

て上市を目指すためには良かったと思われる。

当初の計画どおり本臨床研究について倫理委員会の承認が得られたことは、来年度以降速やかに臨床研究に移ることができる。

E．結論

エペリゾンの 2 型糖尿病治療薬としての有効性に関する臨床研究についてプロトコルの作成が終了した。作成したプロトコルについて、PMDA と事前相談を行った。そして、そのプロトコルを基とした臨床研究について、学内臨床研究倫理委員会ならびにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会に申請し、承認を得た。臨床研究チームを発足し、臨床研究の手順書の作成が完了した。

F．健康危機情報

業務主任者ならびに業務担当者の健康に危機を及ぼすようなことは無かった。

G．研究発表

1．論文発表

該当無し。

2．学会発表

該当無し。

H．知的財産権の出願・登録状況

該当無し。