

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

最終報告書（平成 24 年度～28 年度）

研究機関名：東北大学

研究事業名	ゲノム薬理学、バイオマーカーを用いた医薬品の有効性・安全性に関する評価方法
分類	医薬品主体
1. 研究の概要 東北大学発創薬である分子標的薬 plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 阻害薬 TM5509 の非臨床・臨床開発と、これと平行して、標的分子である PAI-1 及び薬物動態関連分子の遺伝子多型の検出、並びにその遺伝子多型影響についての解析を実施し、これらの臨床開発・研究の成果をもとに、非臨床試験及び第 I 相臨床試験においてゲノム薬理学的解析を実施するために必要な技術・品質要件、さらに臨床試験に活用するために必要な情報を記載したガイドライン案を作成することを目的とした。 まず非臨床試験において、DNA 試料の品質要件、先進解析技術の精度、当該薬物の標的分子、薬物代謝酵素・トランスポーターの遺伝子多型影響を精査した。さらに第 I 相臨床試験において、遺伝子多型情報と臨床データとの関連性を精査し、ゲノム薬理学的解析を非臨床試験及び第 I 相臨床試験にて実施する手順、並びに有効性を検証した。これらの研究成果から、第 II 相以降の臨床試験を効率的に進めるために、非臨床試験及び第 I 相臨床試験において主として薬物動態関連分子の遺伝子多型を解析する際の、対象遺伝子多型の種類とその標準的な解析方法、並びに留意点等に関し、科学的情報を整理して「医薬品の非臨床及び臨床第 I 相試験における遺伝子多型評価のための科学的情報」を作成した。	
2. 研究の概要及び成果について (1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 (平成 24 年度) (a) 臨床開発：臨床試験を開始するために、戦略相談（受付番号：戦 P39、実施日：平成 25 年 1 月 18 日）を行った。 (b) 薬物動態に関するゲノム薬理学的解析 - 標的分子である PAI-1 の 4G/5G 多型をヒト DNA サンプルから簡便、短時間に診断できる方法として、HybProbe 法を確立した。 ¹⁴C 標識 TM5509 を製造し、代謝種差（ラット、サル、ヒト）、薬物動態試験（ラッ	

トの体内分布)を実施した。

- ・サルにおける反復経口投与毒性試験において、300mg/kg で死亡例が認められたが、その病理学的解析により、胆道系を中心に障害が見られ、上行性の感染が死因であることが推測された。

(c) 先端技術の品質評価・開発

- ・ヒト血液由来ゲノム DNA を次世代シーケンサー及び遺伝子多型 (SNP) アレイにより解析し、その結果を臨床試験に適用するために、種々取り扱い条件による DNA 品質の変化を評価し、生体試料の取り扱い条件を確定した。

(平成 25 年度)

(a) 臨床開発

- ・TM5509 の第 I 相臨床試験 (単回投与) を開始し、健常成人において 30 mg 投与までの安全性を確認した。またその血中濃度は 30mg までは線形の増加を示したが、薬効を示すまでの濃度には至らなかった。そのため、PMDA の対面助言を経て、さらに高用量の第 I 相臨床試験を開始した。

(b) 薬物動態に関するゲノム薬理的解析

- ・ヒト肝細胞において TM5509 主要代謝物の構造を同定した結果、1 次代謝酵素による水酸化反応で生成する 4 位水酸化体と 3 位水酸化体であることが推定された。
- ・第 I 相臨床試験の被験者のゲノム DNA 用いて、SNP アレイ (DMET plus) で解析した。
- ・TM5509 の体内分布に関わる薬物トランスポーターとして P-gp (MDR1)、及び BCRP との相互作用を解析した。その結果、TM5509 は P-gp の基質とはならないものの、高濃度で阻害作用を持つこと、また、BCRP に対する阻害作用はないが基質となること、さらに他の基質に対して競合阻害的に作用することが示唆された。

(c) 先端技術の品質評価・開発

- ・CYP1A2 及び CYP2C9 の次世代シーケンサーによる遺伝子多型解析に活用するための条件、精度について解析し、臨床試験において DMET plus による既知 SNP の網羅的解析、ならびに次世代シーケンサーによる未知 SNP を解析するための準備が整った。
- ・DMET plus は薬物動態関連遺伝子 231 遺伝子上の 1936 の SNP、コピー数多型 (CNV) 及び挿入/欠損を解析できるが、その精度を確認した。
- ・オフターゲット評価法として、表面プラズモン共鳴法による HLA 複合体-薬物相互作用の検出システムの構築を目指し、HLA cDNA の変異型 cDNA を作製し、HMy2. C1R 細胞に発現させて可溶性 HLA を発現した。

(平成 26 年度)

(a) 臨床開発

- ・第 I 相臨床試験 (高用量ならびに食事の影響) を実施した (平成 26 年 1 月～7 月)。さらに、PMDA の薬事戦略相談での助言を得て、第 I 相臨床試験 (反復投与) を実

施した。

(b) 薬物動態に関するゲノム薬理学的解析

- SNP アレイ (DMET plus)により、第Ⅰ相臨床試験（低用量）の被験者の既知遺伝子多型を網羅的に解析し、薬物動態パラメータ $C_{max}/dose$ 等と比較し、硫酸抱合酵素 SULT1B1 ならびに有機アニオントランスポーターSLC01B3 の遺伝子多型が TM5509 の薬物動態個人差を予測するゲノムバイオマーカーになる可能性を示唆した。
- TM5509 の体内分布に関わる薬物トランスポーターとして MRP2 及び BSEP との相互作用を解析し、TM5509 は MRP2 及び BSEP の基質となることを明らかにした。

(c) 先端技術の品質評価・開発

- 被験者の CYP1A2 及び CYP2C9 の遺伝子多型を次世代シーケンサーで解析し、既知多型以外の遺伝子多型を検出した。さらにその薬物動態パラメータとの関連性を解析し、本法が SNP アレイではカバーできない遺伝子多型の影響の解析に有用であることを示した。
- 表面プラズモン共鳴法による HLA 複合体-薬物相互作用の検出システムの構築を継続した。

(平成 27 年度)

(a) 臨床開発

- PMDA の指導のもと、第Ⅱ相臨床試験を開始した。

(b) 薬物動態に関するゲノム薬理学的解析

- 被験者の標的分子 PAI-1 の遺伝子多型と PAI-1 活性を比較したが、明確な関連性は認められなかった。
- SNP アレイ (DMET plus)により、第Ⅰ相臨床試験（高用量）の被験者の既知遺伝子多型を網羅的に解析し、薬物動態パラメータ $C_{max}/dose$ 等と比較し、硫酸抱合酵素 SULT1B1 ならびに有機アニオントランスポーターSLC01B3 の遺伝子多型が TM5509 の薬物動態個人差を予測するゲノムバイオマーカーになる可能性を示唆した。
- TM5509 の 4-硫酸体が主要代謝物として同定され、すべての代謝物で線形性が認められた。
- In vitro で SLC01B3 の輸送活性を解析したところ TM5509 が典型的基質の輸送活性を抑制することを確認した。

(c) 先端技術の品質評価・開発

- 実際の臨床検体を用いた SNP アレイによる GWAS 解析の有用性を評価した。
- 表面プラズモン共鳴法による HLA 複合体-薬物相互作用の検出システムの構築を継続した。

(平成 28 年度)

(a) 臨床開発

- 第Ⅱ相臨床試験において高ビリルビン血症を示した一例について、本患者は、ビリ

ルビン輸送活性が低下する SLC01B1 並びに SLC01B3 の遺伝子多型を有することを明らかにした。さらに TM5509 がこれらの活性を阻害することにより、ビリルビンの輸送が低下した結果、肝障害を生じたのではなく、無症候性 Rotor 型高ビリルビン血症を示したと考察した。このように、早期臨床試験の段階でも PGx 解析により薬物動態や毒性発現の遺伝的個人差を特徴付けることができることが確認された。

(b) 薬物動態に関するゲノム薬理学的解析

- ・ TM5509 の主要代謝酵素である CYP1A2 ならびに CYP2C9 の遺伝子を次世代シーケンサーで解析し、既知の遺伝子多型とは異なる多型を検出し、その薬物動態パラメータとの関連性を解析した。

(c) 先端技術の品質評価・開発

- ・ 表面プラズモン共鳴法による HLA 複合体-薬物相互作用の検出システムの構築を継続し、その最適化のための問題点を整理した。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

- ・ 本プロジェクトで作成するガイドラインの方向性について確認した。

(平成 25 年度)

- ・ 「医薬品の非臨床及び早期臨床試験における薬物動態関連ゲノムバイオマーカーの評価方法」に関するコンセプトペーパー案の作成に、東北大学、NIHS、及び PMDA の共同作業として着手した。

(平成 26 年度)

- ・ 本研究における非臨床及び第 I 相臨床試験における薬物動態関連遺伝子の多型影響研究の結果ならびにその過程で明らかになった問題点・留意点、ならびに文献情報の調査に基づき、日本人を対象とする臨床試験で考慮する可能性が高い遺伝子多型の種類と基準となる方法、留意点を整理し、本研究チーム内の東北大学、NIHS ならびに PMDA の 3 者協議のもと成果文書案を作成した。

(平成 27 年度)

- ・ PMDA の薬物動態担当者への意見を聴取し、その意見を踏まえて文書案を修正した。

(平成 28 年度)

- ・ 日本製薬工業協会・医薬品評価部会、日本薬物動態学会・理事会及びレギュレーション部会の意見を収集し、これに基づき、CYP2B6 並びに OATP1B1 についてアリル頻度等追加、文言の修正を行い、最終案「医薬品の非臨床及び第 I 相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報(最終案)」を作成した。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・ プロジェクト代表である大島吉輝、副総括研究代表 平澤典保が所属する薬学研究科と総括研究代表宮田敏男が所属する医学研究科創生応用医学研究センターで密な共同研究体制をとるとともに、NIHS 医薬安全科学部長 斎藤嘉朗博士らとの共同研究を開始した。

(平成 25 年度)

- ・ 臨床研究推進のため、さらに治験実施機関である浜松医科大学附属大学病院 梅村和夫教授、東北大学病院臨床研究推進センター 池田浩治特任教授、高橋史朗特任准教授北里大学薬学部臨床開発分野 竹内正弘教授らの協力を得た。
- ・ 東北大学東北メディカル・メガバンク機構との連携により、当機構が開発するジャポニカアレイに PAI-1 の遺伝子多型を含めること交渉し、今後 PAI-1 遺伝子多型と疾患に関して 1000 人全ゲノムの活用と大規模コホート研究を実施可能とした。

(平成 26 年度)

- ・ 東北大学大学院薬学研究科内に NIHS と連携大学院「医薬品評価学講座」を設置し、NIHS との密な連携による大学院生のレギュラトリーサイエンス研究の推進を図った。
- ・ 東北大学大学院医学系研究科（臨床開発）と薬学研究科（薬物代謝酵素等のゲノム薬理学的解析）、NIHS（解析試料の品質要件、トランスポーターのゲノム薬理学的解析）及び PMDA の密な連携体制を構築、継続した（～平成 28 年度）

(平成 28 年度)

- ・ 東北大学と PMDA の包括的連携協定が締結され、レギュラトリーサイエンス教育・人材交流のための体制が本格化した。

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

(a) NIHS との人材交流：

- ・ NIHS 医薬安全科学部長 斎藤嘉朗博士及び同第三室長 黒瀬光一博士が、2012 年 10 月より東北大学大学院薬学研究科の客員教授に就任し、レギュラトリーサイエンスに関する講義を実施した。
- ・ 東北大学大学院薬学研究科助教 児玉進博士を 10 月より NIHS に派遣し、NIHS に常駐して斎藤、黒瀬両博士のもと本プロジェクトに参画した。

(b) PMDA 人材交流：

- ・ 東北大学大学院医学系研究科より、岡田典久博士が PMDA に 2013 年 1 月より転籍し、PMDA からは鳥谷部貴祥博士を非常勤研究員として受け入れた。

(平成 25 年度)

(a) NIHS との人材交流：

- ・ 東北大学大学院薬学研究科助教 児玉進博士が引き続き NIHS で本プロジェクトに

参画した。

- ・ NIHS 医薬安全科学部第三室長 中村亮介博士は8月より非常勤講師に就任、東北大学大学院薬学研究科の学部生、ならびに大学院生の講義を担当した

(b) PMDA 人材交流：

- ・ 柊寿珠氏及び渡邊加奈子氏が在籍派遣職員として参画した。
- ・ 東北大学でのセミナー「革新的医薬品創出に向けた PMDA の取り組み」（演者： 山本史 柊寿珠、渡邊加奈子）（平成 25 年 11 月 27 日）、「ゲノム薬理学を利用した個別化薬物療法の展開」（演者：平塚真弘）（参加者：柊寿珠、渡邊加奈子）（平成 26 年 1 月 29 日）、東北大学病院臨床研究推進センター見学（参加者：柊寿珠、渡邊加奈子）など交流を行った。

（平成 26 年度）

(a) NIHS との人材交流：

- ・ 東北大学大学院薬学研究科助教 児玉進博士が引き続き NIHS で本プロジェクトに参画した。
- ・ 東北大学と NIHS で連携大学院「医薬品評価学講座」を平成 26 年 4 月よりスタートし、6 月 3 日にキックオフシンポジウムを東京で開催した。
- ・ NIHS で特別講演会を実施した（演者：平澤典保）。

(b) PMDA 人材交流：

- ・ 東北大学大学院薬学研究科の林寛人は平成 26 年 4 月より PMDA に転籍・常勤し、本プロジェクトに参画した。
- ・ PMDA の派遣職員及び関連職員が大学病院での PET 検査室、腎透析室を訪問し、現場の医師、薬剤師と、現在の医薬品・医療機器の問題点、医薬品開発・臨床試験における現場の視点・問題点等について意見交換を行った。

（平成 27 年度）

(a) NIHS との人材交流：

- ・ 東北大学大学院薬学研究科助教 児玉進博士が引き続き NIHS で本プロジェクトに参画した。NIHS との連携大学院に大学院博士課程に 1 名が入学し、NIHS との連携によるレギュラトリーサイエンスの研究教育体制が整備、開始された。

(b) PMDA 人材交流：

- ・ 東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門で大学病院での臨床研究の推進に寄与している伊師賢樹が PMDA に転籍（常勤）し、本プロジェクトに参画した
- ・ PMDA からの派遣職員（高德敬之、平林啓司）を通じて、臨床試験の事前相談・戦略相談に向けた打ち合わせを頻繁に行い、第Ⅱ相臨床試験までの進捗がきわめてスムーズに進行させることができた。
- ・ PMDA の派遣職員は東北メディカル・メガバンク機構等を訪問し、日本人における遺伝子多型情報とその活用 の有用性・将来性等について意見交換を行い、現場の考え

方、規制側の考え方について相互に理解を深めた。

(平成 28 年度)

(a) NIHS との人材交流：

- ・ 東北大学大学院薬学研究科助教 児玉進博士が引き続き NIHS で本プロジェクトに参画した。

(b) PMDA 人材交流：

- ・ PMDA からの派遣職員（高德敬之、栗林秀明）を通じて、臨床試験における有害事象に対する対応に向けた打ち合わせを頻繁に行い、第Ⅱ相臨床試験を継続した。
- ・ 平成 28 年度 東北大学と PMDA の包括的連携協定が締結された。本プロジェクトの経験を元に、包括的連携協定に基づくレギュラトリーサイエンス教育・人材交流のための体制作りに参画している。

4. その他（論文等を含む）

- ・ 科学新聞 2012 年 12 月 7 日 寄稿「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」に採択されて（大島吉輝）
- ・ Drug discovery in renal disease -towards a more efficient framework Toshio Miyata, Tsuyoshi Ando, Hisami Hiragi, Kanako Watanabe, Fumi Yamamoto, Douglas E. Vaughan, Charles van Ypersele de Strihou, and Masahiro Takeuchi. *Nat Rev Nephrol* 10: 290-296 (2014)
- ・ 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー 斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、中村亮介 *薬学雑誌* 135: 589-595 (2015).
- ・ ヒト試料を用いたバイオマーカー開発のためのレギュラトリーサイエンス 斎藤嘉朗、齊藤公亮、児玉進、熊谷雄治、前川京子 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 (2014 年 12 月、松山)
- ・ 児玉 進、平塚真弘、中村亮介、平澤典保、斎藤嘉朗 次世代シーケンサーを用いた広領域多型解析に向けた解析試料の品質要件 日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月、神戸)
- ・ 斎藤嘉朗、前川京子、齊藤公亮、中村亮介、熊谷雄治 国内の動向：臨床試料を用いた安全性バイオマーカー探索と検証 第 42 回日本毒性学会学術年会 (金沢) 平成 27 年 6 月 30 日
- ・ Saito Y. Biomarker regulation and regulatory sciences in Japan. 11th International ISSX meeting 2016 (2016 年 6 月、韓国釜山)
- ・ Saito Y, Maekawa K, Nakamura R. Use of PGx information for prediction of severe adverse drug reactions: Current status and future perspectives. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2016 年 7 月、神戸)
- ・ 「医薬品の非臨床及び第Ⅰ相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報(最終案)」 (別紙)

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を

引き伸ばして記載願います。

2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。

3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。
最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。