

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19390042  
 研究課題名（和文） 結核の個別化適正医療の実現に向けたクリティカル臨床研究の推進  
 研究課題名（英文） Advancing a critical clinical research to realize personalized medicine of tuberculosis  
 研究代表者  
 東 純一（AZUMA JUNICHI）  
 大阪大学・薬学研究科・教授  
 研究者番号：30144463

## 研究成果の概要：

本研究では、結核の個別化適正治療法を実現するために、国際規模で行うファーマコゲノミクス（PGx）臨床試験を核としたクリティカル臨床研究を実施し、以下の成果を得た。

NAT2 遺伝子型別の INH 投与法の妥当性（安全性と有効性）を従来の標準投与法と比較するため、検証的前向き PGx 臨床試験を日本及びドイツで実施し、症例を集積した。この過程で、ランダム化 PGx 臨床試験を支える実施基盤や臨床試験の管理運営体制を整備でき、今後、円滑な PGx 臨床試験を行うための基盤が形成された。

INH ゲノム与薬法の経済学的有用性を国際的に検討評価し、我々が提案するゲノム与薬法が費用対効果の面で優れることを明らかにした。

日本人で見出された *NAT2\*19* は臨床的に顕著な影響を及ぼす低活性型アレルであり、INH 代謝能が低いため薬剤性肝障害のリスク因子となることを明らかにした。

以上、結核の個別化適正医療の実現に向けた一連の研究を通して、「PGx アプローチによる医薬品評価のためのクリティカル・パス・リサーチ」システムを構築できた。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2008 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医療系薬学

キーワード：オーダーメイド医療、ファーマコゲノミクス臨床試験、isoniasid、結核治療、*N*-acetyltransferase 2 (NAT2)、遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

結核は世界最大の感染症で、我が国では今なお毎年約 3 万人の新規登録患者が発生している。近年、世界的に結核撲滅運動が展開される中、結核治療薬の用量-抗結核菌作用や

薬剤性肝障害との関連性を見直そうとする動きが活発化していた。結核治療中の重要な副作用である肝障害は治療中断による治療遅延に繋がるため、その事前予測法の開発が課題となっていた。一方、効果不十分な症例

や再発症例の中には、常用量では用量不足と判断すべき症例が存在した。

結核治療薬イソニアジド (INH) の体内動態は、主代謝酵素である *N*-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) の遺伝子多型によって左右され、3 峰性を示す。低活性型の変異遺伝子 (NAT2\*5、\*6、\*7、\*14) のみを 2 アレル有する者 (slow acetylator; SA) では、INH 代謝が遅延し、NAT2\*4/\*4 (野生型) 保有者 (rapid acetylator; RA) に比して血中 INH が高濃度域を推移する。そのため、NAT2 活性の低い遺伝子型 (SA) では肝障害の発症率が高いことが確認された。一方、RA では血中濃度が低いため効果不十分となる可能性が示唆された。

以上のことから、NAT2 多型に基づいて用量設定された INH の個別化適正投与方法 (ゲノム与薬法) は、薬剤性肝障害の回避のみならず治癒率の向上が期待され、その有用性の検証と実用化が待望されていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、結核治療における基礎的臨床研究の成果を一刻も早く医療現場に還元することを強く意図して計画された統合的 PGx 臨床研究であり、「PGx アプローチによる医薬品評価のためのクリティカル・パス・リサーチ」である。

最終目標は、結核の個別化適正治療法を国際標準として確立することであった。具体的には、国際規模で行う検証的な前向き PGx 臨床試験により、NAT2 遺伝子多型に基づく INH のゲノム与薬法のエビデンスを構築することを主目的とした。副次目的は以下とした：得られた研究成果を日常診療で使用可能な形にして社会に還元するため、提案する治療法の医薬経済学的な評価と遺伝子多型診断機器の開発を並行して行うこと。同時に薬剤反応性の予知因子を探索研究することで、新たなシーズの発見とさらなる適正化医療の提案に繋げる。さらに、これらの研究を通して、PGx アプローチによる医薬品評価のためのクリティカル・パス・リサーチシステムを構築すること。

## 3. 研究の方法

### (1) グローバルな検証的前向き PGx 臨床試験の実施

#### a) 日本国内における多施設臨床試験

NAT2 遺伝子型別の INH 投与方法の妥当性 (安全性と有効性) を検証するため、前向き PGx 臨床試験を実施した。また、ランダム化 PGx 臨床試験を支える実施基盤や臨床試験の管理運営体制について、新たな技術の

導入を含めて検討し、整備した。

#### b) グローバル臨床試験

欧州 (U. Fuhr) と日本 (J. Azuma) の研究グループが協力して計画立案した姉妹研究について、研究計画を確定し、試験を開始した。

(2) 提案する PGx 与薬法の医薬経済学的評価ならびに国際的視点からの検証 NAT2 遺伝子多型に基づく INH の個別化適正投与方法の経済学的有用性を検討評価するため、探索的検討とドイツにおける結核医療費の調査を行い、探索的に PGx 与薬法の費用対効果分析を行った。

#### (3) 臨床現場で使用可能な NAT2 遺伝子多型診断チップの開発

INH のゲノム与薬法を実用化するには、臨床現場で簡便、迅速、且つ正確に NAT2 遺伝子多型が判定できることが不可欠である。本研究では、これまでに共同開発してきた「NAT2 遺伝子チップ」の精度・確度の向上を図るとともに、従来 NAT2 多型に加え、今回新たに発見した多型を判定可能な「改良型 NAT2 遺伝子多型診断チップ」を開発した。

(4) 結核治療効果の予知因子の探索  
多剤併用の結核標準療法で観察される治療効果の個人差には、NAT2 単独で予知困難なものも存在する。そこで本研究では、NAT2-SA 群以外でみられる薬剤性肝障害に着目して、新たな予知因子となる遺伝子多型の探索を行った。

#### (5) 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。

## 4. 研究成果

抗結核薬イソニアジド (INH) の主代謝酵素である *N*-acetyltransferase 2 (NAT2) の遺伝子多型は、結核標準化学療法における臨床効果の個人差に顕著な影響を及ぼす。NAT2 活性の低い遺伝子型 (SA) 保有者では薬剤性肝障害の発症率が高く、変異遺伝子型を有さない者の中には効果不十分な例がある。一方、遺伝子多型頻度には人種間差が存在するため、PGx 臨床試験においては異なるポピュレーションによる評価が重要となる。本研究では、結核の個別化適正治療法を実現するために、国際規模で行うファーマコゲノミクス (PGx) 臨床試験を核としたクリティカル臨床研究を実施し、以下の成果を得た。

1) 検証的前向き PGx 臨床試験の実施:

a) 日本国内における多施設臨床試験  
NAT2 遺伝子型別の INH 投与法の妥当性(安全性と有効性)を従来の標準投与法と比較するため、我が国では多施設によるランダム化比較試験を実施し、症例を集積した。日本国内において実施中の多施設臨床試験は被験者登録を終了した。全症例報告書を回収次第、解析を行う予定である。  
一方、ランダム化 PGx 臨床試験を支える実施基盤や臨床試験の管理運営体制を整備でき、今後、円滑な PGx 臨床試験を行うための基盤が形成された。

b) グローバル臨床試験

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の実施計画を確定し、欧州での臨床試験を開始した。現在、ドイツでは症例集積中、ポーランドとロシアでは実施準備中である。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。

2) 医薬経済学的評価:

INH ゲノムと薬法の経済学的有用性を国際的に検討評価するために、ドイツにおける結核医療費を調査した。また、臨床研究データを基に Decision-Tree モデルを構築して検討した結果、提案するゲノムと薬法が費用対効果の面で優れることがわかった。国内の臨床試験終了後に再解析を行う予定である。

3) NAT2\*19 の臨床的意義の解明:

日本人で見出された NAT2\*19 は臨床的に顕著な影響を及ぼす低活性型アレルであり、INH 代謝能が低い薬剤性肝障害のリスク因子となることを明らかにした。

4) NAT2 遺伝子チップの開発:

NAT2\*5, \*6, \*7 に加え \*19 をも判別可能な遺伝子チップについて検討し評価した。

3) 予知因子の探索:

前向きコホート研究において、NAT2 単独で予知困難な薬剤性肝障害の PGx 因子を探索した結果、発現群と非発現群との間に有意な差を示す新規 CYP2E1 ハプロタイプおよび GSH 関連酵素の遺伝子多型を見出した。

以上、結核の個別化適正医療の実現に向けた一連の研究を通して、「PGx アプローチによる医薬品評価のためのクリティカル・パス・リサーチ」システムを構築できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1. 大野雅子、東純一. ファーマコゲノミクス試験の実例 isoniazid. (2008) 臨床と微生物 35; 135-140. 査読なし
2. Kubota R, Ohno M, Hasunuma T., et.al. Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylator genotype of arylamine N-acetyltransferase 2. (2007) Eur J Clin Pharmacol. 63; 927-933. 査読あり

[学会発表](計 10 件)

1. 高橋美佳、大野雅子、上村さやか、東純一、他. グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子のコピー数解析 結核治療患者を対象として 第 29 回臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 4 日 (東京)
2. M. Ohno, R. Kubota, S. Kamo, J. Azuma, et.al. Clinical impact of NAT2\*19, which works as a low-activity allele expressing slow acetylator phenotype. The IX<sup>th</sup> World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008 年 7 月 30 日 (Quebec, Canada)
3. 加茂里美、大野雅子、高橋美佳、東純一、他. NAT2\*19 が INH 代謝活性に及ぼす影響とハプロタイプ解析. 第 25 回日本 TDM 学会学術大会 2008 年 6 月 22 日 (東京)
4. 大野雅子、窪田竜二、加茂里美、東純一、他. NAT2\*19 は臨床的に顕著な影響を及ぼす低活性型アレルである 第 28 回日本臨床薬理学会年会 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (栃木)
5. 窪田竜二、大野雅子、Fuhr U、東純一、他. 遺伝子に基づく与薬は医療費を削減するか? - NAT2 遺伝子型に基づく肺結核治療の医療経済学的評価 - 第 28 回日本臨床薬理学会年会 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (栃木)
6. 徳田愛理、大野雅子、中山哲、東純一、他. 結核治療時の NAT2 高活性群における薬剤性肝障害と CYP2E1 遺伝子多型 第 28 回日本臨床薬理学会年会 2007 年 11 月 28 日~12 月 1 日 (栃木)
7. Tokuda A, Ohno M, Nakayama S., Azuma J., et.al. CYP2E1 gene polymorphisms are associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese population with high-activity of N-acetyltransferase 2. The 3<sup>rd</sup> China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology 2007 年 8 月 24 日 (Dalian, China.)
8. 高橋美佳、大野雅子、窪田竜二、東純一、他. イソニアジド血中濃度の肝障害発現域の推定医療薬学フォーラム 2007 2007 年 7 月 14 日 (山形)
9. 加茂里美、大野雅子、窪田竜二、東純一、他.

NAT2 遺伝子型に基づく肺結核治療の医療経済学的効果. 医療薬学フォーラム 2007 2007 年 7 月 14 日 (山形)

10. 大野雅子. 抗菌療法と Pharmacogenomics ~ 開発から臨床へ ~ ; Pharmacogenomics 臨床試験の実例 . 第 55 回日本化学療法学会総会 2007 年 6 月 1 日 (仙台)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

東 純一 (AZUMA JUNICHI )  
大阪大学・薬学研究科・教授  
研究者番号 : 30144463

### (2)研究分担者

大野 雅子 (OHNO MASAKO )  
大阪大学・薬学研究科・特別科学研究員  
研究者番号 : 50467528

### (3)連携研究者

なし

### (4)研究協力者

窪田 竜二 大阪大学・薬学研究科・  
博士課程後期  
加茂 里美 大阪大学・薬学研究科・  
博士課程前期  
高橋 美佳 大阪大学・薬学研究科・  
博士課程前期  
上村 さやか 大阪大学・薬学研究科・  
博士課程前期  
Uwe Fuhr ケルン大学・教授  
横田 総一郎 国立病院機構刀根山病  
院  
高嶋 哲也 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
坂谷 光則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
井上 幸二 結核予防会大阪支部大阪  
病院  
藤尾 慈 大阪大学・薬学研究科・准  
教授  
南畝 晋平 大阪大学・薬学研究科・助  
教  
伊藤 継孝 薬効ゲノム情報株式会社