

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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目指した臨床研究
2. 研究開発代表者： 富澤 一仁
3. 研究開発の成果

① tRNA^{Lys}(UUU) チオメチル化修飾のコンパニオン診断薬としての検証 (P-1/2 試験)

昨年度作成した臨床研究プロトコールに則り、臨床研究を実施した。今年度は、20 名の患者に対して、エペリゾンの投与を開始した。その内の 4 名が、後観察まで終了した。現在のところ、有害事象は認めていない。

今年度実施した臨床研究のデザインは、以下のとおりである。

i. 臨床研究デザイン

本臨床研究は、2 型糖尿病と診断され治療を受けている患者を、2 型糖尿病の危険因子である Cdkal1 遺伝子のリスクアレル保有群、ヘテロ・非リスクアレル保有群、もしくはホモ・非リスクアレル保有群に分類し、各群の患者にエペリゾン錠（商品名ミオナール錠）50 mg を 1 日 3 回 12 週間継続して経口投与したときの安全性を検討する。さらに、各群間において有効性に差が認められるか、また tRNA^{Lys}(UUU) の 37 番目のチオメチル化修飾率と有効性に相関が認められるか検討する、第 1 相、2 相臨床研究を実施する。

本臨床研究では、2 型糖尿病と診断治療中で、適格性判定の結果、適格と判定された被験者を Cdkal1 SNP(rs7756992)のアレルにより、3 群に割り付ける。各群の被験者にエペリゾンを連続 12 週間経口投与する。臨床研究期間は、観察期 4 週間、治療期 12 週間及び後観察期 2 週間の計 18 週間とする。被験者は、臨床研究に組み入れられた後、観察開始期（-4 週）から治療期終了時まで 4 週毎に来院し、後観察期終了時として 13 週に来院する（計 6 回）

ii. 主目的

2 型糖尿病患者を対象にエペリゾン錠（商品名：ミオナール錠）50 mg を 1 日 3 回毎食後 12 週間経口投与したときの安全性および有効性を検討する。

② 既存薬エペリゾンの適応拡大と Cdkal1 コンパニオン診断薬の同時開発 (CoDx) (P3 試験)

i. コンパニオン診断薬のキット化

平成 26 年度にコンパニオン診断薬の診断方法の条件設定（採血量、血液の保管、RNA 精製方法、PCR 機器の設定、PCR 条件など）、および診断プロトコールの標準化を行った。平成 27 年度は、この標準化されたプロトコールや設定条件に沿った tRNA^{Lys}(UUU) チオメチル化修飾診断薬のキット化を行った。

1) コンパニオン診断薬試作キットの作製

コンパニオン診断薬メーカーに試作キットの作製を委託した。

2) 試作キットの評価と改良

試作キットを用いて、Cdkal1 の各アレル保有者の末梢血から tRNA^{Lys}(UUU) チオメチル化修飾を解析した。その感度、精度、データの安定性、簡便性などについて評価した。とくに感度と精度については、質量分析法のデータと比較検討した。これらデータを集積し、その情報についてキアゲン社と議論しながら、改良を加えた。

ii. 医師主導治験の準備

既存薬エペリゾンの適応拡大と Cdk11 コンパニオン診断薬の同時開発に関する医師主導治験について、製薬関連コンサルティング会社に相談をした。