

200500270A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成18(2006)年 4月

厚生科学研究費補助金
長寿科学報告研究事業

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

平成18(2006)年 4月

目次

I. 総括研究報告	
高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した 適正な薬物治療の基盤整備に関する研究	-----1
渡邊 裕司	
II. 分担研究報告	
1. 米国 Vanderbilt 大学における薬理遺伝子学研究の現状と 高齢者についての検討	-----8
渡邊 裕司	
2. 高齢結核患者における抗結核治療の遺伝子多型における影響	-----30
大橋 京一	
3. 糖尿病薬使用症例の分析	-----34
景山 茂	
4. オメプラゾール薬物動態を指標とした生体内 CYP2C19 活性への加齢への影響	-----38
立石 智則	
5. 高齢者におけるファーマコゲノミクスの受容に関する インターネット調査	-----42
津谷喜一郎	
6. 中枢神経薬使用症例の分析	-----46
野元 正弘	
7. 薬物動態解析・薬物代謝関連遺伝子解析	-----54
橋本 久邦	
8. 循環器病薬使用症例の分析	-----65
林 登志雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----70
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班
平成 17 年度総括研究報告書

主任研究者 渡邊裕司 浜松医科大学医学部教授

研究要旨

高齢者では青壮年者に比べ有害反応や薬物相互作用が出現しやすい。薬物有害反応の出現に薬物代謝関連遺伝子の多型が関与する事が明らかになっているが、その関与の程度が、青壮年者と高齢者では異なるのかについては未だ明らかではない。平成 17 年度研究では、臨床上、高齢者に投与される機会の多い薬物を対象として、これらの薬物を投与中の青壮年者と高齢者における薬物有害反応出現の特性や頻度を比較分析するとともに、薬物代謝関連遺伝子多型の関与について検討した。また、遺伝子情報（ゲノム情報）に基づく薬物治療に関する意識調査を、青壮年者と高齢者でインターネットを利用し実施した。さらに、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラム立案、日本における高齢者のためのテーラーメイド医療実現に必要な政策基盤を明らかにするため、米国の政策および研究の状況を調査分析した。

A. 研究目的

薬物代謝関連遺伝子情報は薬物治療時の薬物有害反応、薬物相互作用を回避する上で重要とされる。本研究では、臨床的に高齢者に投与される機会の多い薬物を対象薬として選定し、対象薬投与時の薬物有害反応出現の特性や頻度を青壮年者と高齢者間で比較分析するとともに、phenotype データ（薬物有害反応の特性）と genotype データ（薬物代謝関連遺伝子多型性）の相関性について検討を加える。これまで明らかでなかった高齢者薬物治療における薬物代謝関連遺伝子情報のインパクトについて解析し、今後の高齢者を対象にした臨床試験の実施可能性についても調査する。本研究の成果は、高齢者に対する適正な薬物療法の

推進に寄与するものであり、高齢者医療の質の向上に資するものと考えられる。得られたデータに基づき高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラムの開発が可能となれば、高齢者において薬物治療の個別化が図られ、不必要な投与量、投与計画が減少し、医療経済的なメリットをもたらすものと思われる。

B. 研究方法

本研究では、浜松医科大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、東京慈恵会医科大学附属病院、弘前大学医学部附属病院において、高齢者に投与される機会の多い下記薬物を対象薬として選択し、高齢者と青壮年者間

における薬物有害反応出現の特性を比較分析した。

- 1) 循環器用薬として高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ジギタリス、および I 群の抗不整脈薬、
- 2) 免疫抑制薬としてシクロホスファミド (CYC)、
- 3) 中枢神経系薬としてパーキンソン病や脳血管障害治療薬であるアマンタジン、
- 4) 糖尿病治療薬としてインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリド、
- 5) 抗結核治療薬としてイソニアジドを対象薬とした。
- 6) また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を対象とした調査では、文書同意の得られた患者について、薬物トランスポーターOATP 遺伝子多型と脂質低下作用の関連、およびカルシウム拮抗薬との薬物相互作用について検討した。
- 7) 遺伝的多型性の存在と、多型性により薬物代謝酵素活性が変化する事が知られている CYP2C19 を対象とし、CYP2C19 の基質となるオメプラゾール薬物動態を指標とした生体内 CYP2C19 活性を青壮年者と高齢者間で比較検討した。
- 8) 高齢者の薬物治療に関して各疾患別に厚生労働省から公表されている統計資料を用いて医療経済的分析を実施するとともに、インターネットを利用しゲノム医療に関する意識調査を青壮年者と高齢者間で実施した。
- 9) 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラム立案、日本における高齢者のための「テーラーメイド医療」実現に必要な政策基盤を明

らかにするため、米国の政策および研究の状況を調査分析した。

C. 研究結果

【1】各領域治療薬の高齢者での薬物有害事象発生要因の検討

1) 高脂血症治療薬

①HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関する研究では、スタチン服用患者の OATP-C (A388G および T521C) と OATP-B (C1457T) 遺伝子多型を解析し、各遺伝子型で TC 低下率および LDL-C 低下率を比較した。これらトランスポーターの遺伝子型によりスタチンのコレステロール低下作用に有意な差は認められず、他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。また、薬物相互作用の研究では、高齢者に併用される機会の多いカルシウム拮抗薬と HMG-CoA 還元酵素阻害薬シンバスタチン間で、有意な薬物相互作用が生じ、高用量使用時には有害事象発生の可能性を看過できない事を報告した。

②糖尿病罹患者を対象として、高脂血症治療薬の投与実態を分析した結果、4014 名の糖尿病罹患者のうち高齢者は 60.4% に上り高脂血症合併率は 75.9% であったが、治療効果の指標とされる学会管理基準達成率は 32.7% にすぎなかった。

2) ジギタリス

ADL 自立高齢者 776 名を対象として強心配糖体ジギタリスの投与実態を分析した結果、ジギタリス使用率は 9% であり、適応は心不全と心房細動が同程度で、併用薬は抗凝固薬 41.5%、利尿薬 22.6%、亜硝酸薬 48%、抗不整脈薬 6.6%、スタチン 29.2% であった。血中濃度測定は 23% に測定され

るのみであり、1.0mg/dl 以上を内 18%に認めた。

3) 抗不整脈薬

抗不整脈薬の体内動態に及ぼす変動要因の解析では、クラス I 群薬のピルジカイニド、ジソピラミド、メキシレチン、シベンゾリン、フレカイニド、リドカインを対象とした。クラス I 抗不整脈薬の血中濃度は個体差が大きく、治療域内に入っていないものは約 50%であった。高齢者で治療域を外れる例が多く、ピルジカイニド及びシベンゾリンは治療域より高濃度となり、一方、メキシレチンは低濃度となる例が多かった。ピルジカイニド及びフレカイニドでは血中濃度の上昇と加齢に伴う腎機能の低下とに相関性が認められ、高齢者でピルジカイニドの血中濃度が上昇した例では QTC、QRS 幅の延長が認められた。

4) 免疫抑制薬

主に CYP2B6 で代謝される免疫抑制剤シクロホスファミド (CYC) の体内動態の変動要因では、CYC の代謝は遺伝的多型である CYP2B6*6 の影響は認められず、薬物代謝に青壮年者と高齢者間で有意な差を認めなかった。

5) 中枢神経系薬

中枢神経系薬としてはパーキンソン病、脳血管障害等の高齢者に多い疾患に用いられるアマンタジンの血中濃度の個体差について検討し、加齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下と相関して血中濃度が増加することを明らかにした。加齢により血中濃度が 2000mg/dl 以上に増加した 2 例において興奮、幻覚が認められた。アマンタジンの生物学的利用率は腎排泄が大きな関与を示し、個体差に反映されると考えられた。

また、パーキンソン病治療薬の L-dopa は高齢者では胃酸の分泌が低下し、吸収が低下する傾向が認められた。

6) 糖尿病治療薬

インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンとスルホニル尿素類グリメピリドを対象とし、使用成績調査に基づく副作用情報を収集・分析するとともに、使用頻度の高い経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素類のグリベンクラミドおよびグリメピリド、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニド、 α グルコシダーゼ阻害薬のアカルボースおよびボグリボース、インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾン、およびビグアナイド類のメトホルミンを対象に添付文書での高齢者の扱いについて調査した。ピオグリタゾンの安全性評価対象例 20,493 例中、心不全の発症あるいは増悪例は 65 例であった。発現頻度は 65 歳未満では 11,308 例中 13 例 (0.11%)、65 歳以上では 9,185 例中 52 例 (0.57%) であった。年齢別の層別解析では 75 歳以上では 64 歳未満および 65 歳~74 歳に比較して男女を問わず心不全の発現頻度は有意に高かった。また、浮腫についても発現頻度は 65 歳以上と 65 歳未満を比較するとオッズ比は 1.20 (95%CI 1.06-1.35) で高齢者において有意に高かった。重篤な肝障害には年齢との関連は明らかではなく劇症肝炎・肝不全は認められなかった。グリメピリドについては、使用成績調査における安全性解析対象症例 3,164 例であり、副作用は 139 例に認められたが、65 歳以上の高齢者と、64 歳未満で両群間に有意な差は認められなかった。添付文書での高齢者の扱いについては、メトホルミンのみで高齢者に対する使用は禁忌となっているが、

他の薬剤ではいずれも慎重投与とされていた。

7) 抗結核治療薬

イソニアジドを対象とした研究では、肝毒性の発現、N-acetyltransferase (NAT2) 遺伝子多型および加齢の関係を明らかにすることを目的とし、高齢結核患者 10 名 (年齢 79.6 ± 7.9 歳、体重 48.6 ± 10.5 kg、Mean \pm SD) と若年結核患者 28 名 (年齢 40.7 ± 12.7 歳、体重 54.0 ± 8.6 kg) を対象とした。肝障害発現患者は、高齢結核患者では 2 名、若年結核患者では 3 名であり、肝障害はイソニアジドの Rapid acetylator では認められなかったが、Intermediate acetylator において高齢患者群 5 名中 2 名で認められ、若年患者群では認められなかった。一方 Slow acetylator では若年患者群 2 名中 1 名に肝障害を認めた。肝障害非発現患者群のイソニアジドの AUC は、高齢患者群と若年患者群間に有意な差を認めなかったが、肝障害発現患者群では高齢患者の方が高値の傾向を示した。これは NAT2 遺伝子多型による影響に、加齢がさらに影響する可能性を示唆していると思われた。イソニアジドによる肝障害発現の防止のためは、NAT2 遺伝子型の情報にさらに加齢の因子を加味して投与量を設定することが必要であると思われた。

8) 抗潰瘍薬

遺伝的多型性の存在と、多型性により薬物代謝酵素活性が変化する事が知られている CYP2C19 を対象とし、若年者と高齢者間における薬物動態上の変化と genotype の関連を検討した。CYP2C19 の基質となるオメプラゾールをプローブ薬として、その薬物動態と CYP2C19 の genotype の関係を 23

名の若年者 (40 歳以下) と 28 名の高齢者 (65 歳以上) 間で比較解析した。オメプラゾール (OPZ) を静脈内投与後、経時的に採血し、血漿中 OPZ とその水酸化代謝物 (OPZ-OH) を HPLC にて測定した。年齢、遺伝子型、性別等の中からそれぞれの OPZ 薬物動態値に関連ある因子を多変量解析により求め、その因子を用いた分散分析により薬物動態値を解析した。AUC はそれぞれ若年者群、高齢者群において各遺伝子型の間で有意の差を認めた (若年者群: $p < .001$; 高齢者: $p < .05$)。総クリアランス、水酸化係数、平均滞留時間、除去半減期いずれにおいても変異遺伝子の数および年齢が有意の因子となっており、それぞれの薬物動態値を年齢と遺伝子型の 2 因子による 2 元配置分散分析で比較すると両因子および 2 因子の交互作用が有意であった。それぞれの薬物動態値において homozygous extensive metabolizer (EMs) と poor metabolizers (PMs) の平均値の比を求めたところ、いずれの比も高齢者群が若年者群に較べ低値を示した。以上より、高齢者群においては薬物代謝活性が高い事が予想される genotype を有する homozygous EMs のなかにも、PM と類似の低い薬物代謝活性を示す EM が存在することが明らかとなった。

【2】高齢者医療経済の現状と高齢者のゲノム情報に関する意識

1) 高齢者医療経済の現状

厚生労働省から公表されている統計資料を用い、高齢者医療 (70 歳以上) において疾患毎に現在費やされている医療費・投薬注射費を解析した。高齢者医療で特徴的な高額疾患は脳梗塞、高血圧性疾患、腎不全、骨折、糖尿病などであった。高血圧性疾患

は、一般も含めた全体で考えると第一位の高額疾患(1兆4,147億円)であるが、高齢者医療のみでは脳梗塞(9,700億円)が最も高額であった。投薬注射費では高血圧性疾患が最高額(2,304億円)であり、脳梗塞(1,239億円)がこれに次いだ。今後個別の疾患において検討するため、疾患毎の疫学調査の必要性が示唆された。

2) ゲノム医学に対する高齢者アンケート調査

本アンケートはYahoo!リサーチ・モニター(会員数 約40万人)の中から性/年齢別にゲノム医学についての意識を調査することを目的に、高齢者65~69歳および70~79歳について各50サンプルの回収を目標とした。合計1612人にアンケートを発信し、811人から回答を得た。性/年齢別には各層52~63人の回答者数となった。ゲノム医学や遺伝子情報の意義や活用法などについて、多項目の質問を行ったが、得られた回答に年代間の大きな差は存在しなかった。しかし、男性高齢者ではゲノム医療への期待が高く、診療が身近な世界だけに現実的な効果も含めて前向きな姿勢が認められた。また青壮年者に比較して、個人情報やプライバシーに対する抵抗感が低い事が示唆された。

【3】海外調査

1) Vanderbilt 大学における視察調査結果

①米国では、高齢者に特化した薬物代謝関連遺伝子についての研究、および薬物治療プログラム開発は積極的に進められていないが、一方、高齢者を対象とした公的保険制度の給付を受ける医療行為については、その処方と医療記録が電子化され、薬剤疫学データベースが構築されている。このデ

ータベースは公的な研究資源として、広く研究利用されている。

②本研究班のめざす薬物代謝関連遺伝子が既知となっている薬剤について、高齢者と若い集団を、それぞれにつきPM (poor metabolizer)・EM (extensive metabolizer) に層別化し、反応性の差異を検討する、といった方法による研究は、世界的にも先進的な取り組みであると考えられた。また、国民皆保険制度により高齢者に対して手厚い医療提供体制が整備されるべきとする、わが国の価値観と期待に合致するプロジェクトであるとも考えられた。

③Vanderbilt 大学では、来院した患者すべての医療記録とDNAサンプルを長期保管し、匿名化した上でリンクさせて研究利用できるようにするシステムの構築を進めており、ほぼ完成している。また、臨床試験においては包括同意の下、ほとんどの場合に、遺伝子解析を行っているか、または遺伝子解析をできるように試料の保管を行っている。

2) 米国の政策および研究の状況調査

米国の政策および研究の状況を、I. 遺伝学的側面: 薬理遺伝学の方法論の検討状況、II. 非遺伝学的側面: 従来の老年医学(内的要因)および高齢者の置かれている社会経済的側面(外的要因)の検討状況について分析した。IについてはPGx研究成果を医薬品の添付文書の記載や検査方法の承認へと結実させていく方向性が明確化されていた。IIについては、高齢者にとっての公的医療保険の給付状況は十分ではないという環境の中で、薬物代謝酵素活性についての分子レベルの研究を、遺伝子レベルへと細分化するというよりは、生理学的なレベル、もしくは社会医学的なレベルへと発展

させようとしている様子が伺われた。こうした視野の広がりには、医薬品開発においても、非臨床・臨床開発と市販後の、一貫性のあるリスクマネジメントのためのプランを求める近年の政策と直結していることが示唆された。

D. 考察

薬物治療が主たる治療手段となる高齢者において、薬物代謝関連遺伝子情報は薬物有害反応、薬物相互作用を回避する上で必要である。さらに、この遺伝子情報を利用することにより、薬物治療の個別化が図られ、不必要な投与量、投与計画が減少し、医療経済的なメリットをもたらすものと思われる。しかし、高齢者において薬物治療における genotype と phenotype を結ぶデータは欠落していた。

今回の研究により、高齢者において、薬物有害事象の発生が青壮年者に比較し、高頻度となる事がいくつかの薬物で明らかにされた。その要因としては、薬物排泄経路である腎機能の低下が重要であるが、薬物代謝関連遺伝子多型の影響が加齢によりさらに修飾される可能性も示唆された。高齢者では CYP2C19 に関して、薬物代謝活性が高いと予想される genotype 群でも、実際の薬物代謝酵素活性は低く、その結果、推定される以上の薬物血中濃度を示す場合が多い事を明らかとなった。これらの知見は、高齢者においてその genotype が、必ずしも phenotype を予測する指標とはなり得ないことを示しており、青壮年者のデータから設計されたゲノム情報に基づくテーラーメイド治療が、安易に高齢者において適用できない可能性を示唆している。

エビデンスに乏しい高齢者の薬物治療の現状を考慮すると、今後、高齢者を対象とした臨床試験を実施し、適正な薬物投与プログラムを構築するための科学的基盤を整備することが急務と思われる。インターネットによる意識調査結果からは、高齢者ではゲノム医学をはじめとする最新医学に対する期待が高く、みずから被験者として薬物代謝関連遺伝子検査に参加する事に対しても抵抗感は大きくない事が示唆された。研究の目的や成果(安全性の向上を含む)が明確で、自身にとっての治療に役立つならば、高齢者は遺伝子解析を含む臨床研究への参画姿勢が高い。これは、高齢者ほど自らが現在または近い将来に薬剤治療をうけることが多いために、薬剤の有効性や安全性の問題に現実感を持っているため、と考えられる。今後求められるのは、ファーマコゲノミクス研究の目的や成果を明確にし、種々のメディアで高齢者の研究への参画を促し、その結果としてエビデンスを積み上げ、さらに明確な研究成果を創出していく好循環を作り出すことである。

一方、今後の研究の発展のための基盤整備や政策的な課題という観点からは、わが国の状況は米国に著しく遅れている側面があることも重視しなければならない。米国では、Vanderbilt 大学もそうであるように、多くの医療研究機関で患者の遺伝子情報を大量に収集し、DNA をバンキングし長期保存し、電子化された医療情報と連結可能匿名化してリンクさせて研究者が様々な研究に活用できるようにするという環境整備を積極的に行っている。また、ほとんどの臨床試験において遺伝子解析研究を行っていた。しかし、Vanderbilt 大学でも学内のセ

キュリティシステムの整備を含めて、実際に稼動するまでには数年を費やしており、わが国でも科学的倫理的な合意形成とともに、DNA バンキングシステムを含む infrastructure を整備する事が急務と思われる。

E. 結論

高齢者において、薬物有害事象の発生が青壮年者に比較し、高頻度となる事がいくつかの薬物で明らかにされた。その要因として、薬物代謝関連遺伝子多型の影響が加齢により修飾される可能性が示唆される。しかし、薬物代謝関連遺伝子情報と、薬物作用については健常青壮年者を対象とした研究が大部分であり、高齢者において、薬物治療における genotype と phenotype を結ぶデータは欠落している。本研究を通じて、青壮年者では genotype と phenotype が良く相関する CYP2C19 に関して、高齢者ではその genotype が薬物代謝活性を予測する指標とはなり得ないことを明らかとなった。この結果は、青壮年者のデータから設計されたゲノム情報に基づくテーラーメイド治療が、必ずしも高齢者においては適用できない可能性を示唆するものである。高齢者ではゲノム医療をはじめとする最新医学に対する期待が高く、みずから試験参加者として遺伝子解析を含む臨床研究に参加する事に対しても抵抗感は大きくはない。今後、高齢者の薬物治療において、ゲノム情報に基づく薬物投与設計が実施可能な領域と不可能な領域を特定し、高齢者における適正な薬物投与プログラムを構築するために、高齢者を対象とした臨床研究を適正に実施しエビデンスを集積していくことが必要で

ある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada H., Tateishi M., Harada K., Ohashi T., Shimizu T., Atsumi T., Komagata Y., Iijima H., Komiyama K., Watanabe H., Hara Y., Ohashi K.: A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Disabled Elderly Patients. JAMDA, February: 79-83, 2006

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班
平成 17 年度分担研究報告書

米国 Vanderbilt 大学における薬理遺伝学研究の現状と高齢者についての検討

分担研究者 渡邊 裕司 浜松医科大学教授
分担研究者 景山 茂 東京慈恵会医科大学教授

研究要旨

米国において臨床薬理学研究を最も先進的に行っている Vanderbilt 大学臨床薬理学部において学部長以下著名な研究者らを訪問し、米国における薬理遺伝学研究、中でも高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を応用した研究および高齢者薬物治療プログラムの開発状況を把握するためのインタビューを行った。その結果、本研究班で実施している高齢者に特化し薬物治療プログラム開発までを視野に入れた薬理遺伝学的研究は、米国では着目すべきものは行われておらず、世界的にみても先進的であり、国民皆保険制度で高齢者に手厚い医療を提供しようとするわが国に特徴的な研究課題であると考えられた。一方、米国では公的保険給付を受ける高齢者の医療情報のデータベース化、高齢者に限らず研究医療機関における患者の遺伝子情報のデータベース化と DNA バンキング、遺伝子解析を伴う臨床試験について全般的に著しく基盤整備が進んでおり、また、高齢者の特殊性は外的要因に着目しようとする傾向がみられた。今後、本研究をさらに発展させるためには、本研究の先進的な側面を活かしつつも、遺伝的因子の表現型に影響する外的要因についても着目し、検討を重ねることが重要であると考えられた。

A. 研究目的

米国における薬理遺伝学的研究の進捗状況を全般的に把握し、その中で、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報と表現型との関連性についての探索、その検討結果に基づいた高齢者薬物治療プログラムの開発状況を把握するため、米国において最大規模で臨床薬理学的研究が行われている研究機関の一つである Vanderbilt 大学臨床薬理学部門を訪問し、同研究機関におけるこの

分野の研究の状況、ならびに同研究機関の研究者からみた米国全般におけるこの分野の研究状況の展望について、情報収集することを目的とした。さらに、これら情報収集の結果に基づき、わが国において高齢者の薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した薬物治療プログラムを開発するにあたり必要な研究基盤、研究戦略の方向性を明らかにすることを、本研究の目的とした。

B. 研究方法

2006年2月12日(日)より2月15日(木)まで米国テネシー州ナッシュビル市に滞在し、同市内のVanderbilt大学臨床薬理学部門を訪問、以下のスケジュールで情報収集およびインタビューを行った。

①2月12日(日)現地時間夜到着、インタビュー準備として訪問先の研究者による公表論文等につき検討、インタビュー項目の再吟味を行った。

②2月13日(月)訪問先のうち以下3名の研究者と面会、自由討論による意見交換。

- Jason D. Morrow, M. D., Chief, Division of Clinical Pharmacology

- C. Michael Stein, PhD, Associate Professor, Medicine, Pharmacology.

- Richard Kim, M. D., Professor, Medicine and Pharmacology

③2月14日(火) Vanderbilt大学にて、以下のスケジュールで各研究者らを訪問、意見聴取。

- 8:00am Jason D. Morrow, M. D., Chief, Division of Clinical Pharmacology

- 8:30am Grand Rounds in Clinical Pharmacology

- 9:45am C. Michael Stein, PhD, Associate Professor, Medicine, Pharmacology.

- 10:15am Richard Kim, M. D., Professor, Medicine and Pharmacology

- 10:40am Gordon Bernard, M. D., Assistant Vice-Chancellor for Research, Director, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine.

- 11:00am Lynda Lane, MS, Senior Associate in Medicine, Administrative Director, General Clinical Research

Center.

- 11:30am Italo Biaggioni M.D., Professor, Medicine, Pharmacology, Director, Clinical Trials Center.

- 12:00pm Lunch with Clinical Pharmacology Fellows.

- 1:30pm James V. Gainer, M. D., Assistant Professor, Medicine.

- 2:30pm Kyoko Sato Visiting Research Professor, Autonomic Dysfunction Center. (break)

- 4:00pm Dan Roden, M. D., Professor, Medicine, Pharmacology, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics.

③インタビューにおいては、下記の項目を主要なポイントとしたが、構造化した質問とはせず、各研究者の関心領域に応じて自由に語ってもらうこととした。

【質問の主要なポイント】

●高齢者のための医薬品使用についてのプログラムが存在するか否か、ある場合には、いかにしてそれを開発したか。また、医薬品選択における選択基準、エビデンスの活用方法など。

●医薬品選択における薬理遺伝学的情報の活用状況、これに影響する薬理遺伝学を応用した臨床試験の進捗状況。

●遺伝学的因子(特に代謝・薬物運搬に関連する SNIPs など)と副作用発現や薬物相互作用などの表現型との関連性に年齢差が影響するという科学的知見があるか否か、またこれについての見解。

なお、以下に記す結果記載のうち、学部全体としての研究規模等に関する叙述については研究者によって差異が生じている場合

もあるが、想定している範囲が各人によって異なるためであり、研究事業の規模の把握等は本研究事業の直接の目的ではないため、これら差異については特に調整せず、各人の叙述のままに記載している。

C. 研究結果

上記「B. 方法」に記したようなスケジュールで訪問・インタビューを行った。いずれにおいても、薬理遺伝学的研究の進捗状況のみならず、大学における臨床試験の基盤整備に関する貴重な情報を収集することが出来た。以下に、最初に総括的な結果を記した上、続いて個別のインタビューで得られた内容につき、特に本研究と関係が深いと思われる部分を抽出して、訪問した研究者ごとに記載する。

〔総括的結果〕

米国臨床薬理学の最前線である Vanderbilt 大学の臨床薬理学部門において、学部長をはじめとして最も指導的な立場にある研究者らを訪ねてインタビューをした。その結果、共通して得られた見解をまとめると以下のようである。

①米国において、高齢者に特定して、薬物代謝関連遺伝子情報と表現型との関連性を探索し、若年層・青壮年層との差異を明確にした上で、その検討結果に基づいた高齢者薬物治療プログラムを明確に目標として定めて進めている研究プロジェクトには、広く知られる着目すべきものは存在しない。
②その意味で、本研究班において実施したような、薬物代謝関連遺伝子が既知となっている薬剤について、高齢者と若い集団を、それぞれにつき PM (poor metabolizer)・EM (extensive metabolizer) に層別化し、

反応性の差異を検討する、といった方法による研究は、世界的にも先進的な取組みであると考えられた。また、国民皆保険制度により高齢者に対して手厚い医療提供体制が整備されるべきとする、わが国の価値観と期待に合致するプロジェクトであるとも考えられた。

③米国では、高齢者に特化した薬物代謝関連遺伝子についての研究、および薬物治療プログラム開発は積極的に進められていないが、一方、高齢者を対象とした公的保険制度の給付を受ける医療行為については、その処方と医療記録が電子化され、薬剤疫学データベースが構築されている。このデータベースは公的な研究資源として、広く研究利用されている。

④米国では、高齢者に限らず、前向きに層別化した薬理遺伝学的研究はあまり際立って進捗してはいないが、Vanderbilt 大学では、来院した患者すべての医療記録と DNA サンプルを長期保管し、匿名化した上でリンクさせて研究利用できるようにするシステムの構築を進めており、ほぼ完成している。また、臨床試験においてはほとんどの場合に、遺伝子解析を行っているか、または遺伝子解析をできるように試料の保管を行っている。

⑤高齢者において、遺伝学的因子と表現型との相関性が高くなるものと低くなるものと、薬物代謝酵素関連遺伝子の種類によって様々であるが、いずれも、内的要因としての遺伝子情報と、外的要因としての、多剤併用や薬物相互作用などを含む医療環境、医療以外の環境的因子、食物などが、いかにして薬剤に対する反応性に影響するか、ということについて検討を深めていくこと

が重要であると考えられた。

以上が、訪問の総括的な結果である。

以下に、個別の訪問先でのインタビューの結果をまとめる。

〔個別のインタビューの結果〕

1. Jason D. Morrow M.D. Chief, Division of Clinical Pharmacology

Morrow氏は、Vanderbilt大学臨床薬理学部の学部長であり、今回の訪問の企画全般について尽力され、同大学における臨床薬理学部の全般的な状況について概説された。また、2005年春には、健康食品の安全性と規制に関する問題提起を、米国臨床薬理学会の声明文のような形で刊行しているが、これの筆頭著者となっている(Morrow JD, et al, American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Task Force on Dietary Supplements. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Position Statement on dietary supplement safety and regulation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 113-22.)。臨床薬理学会全体で国民の健康・保健に関する重要な問題を取り上げ、学術論文の形で見解を発表する姿勢は敬意を表すべきものと感じられた。

Vanderbilt大学は退役軍人病院と隣り合わせた場所にあり、広大な敷地の中に、研究医療センターと基礎医学研究用の実験室を備えている。臨床薬理学部門だけでも、年間200万ドル(約24億円)の公的助成金を得ているということである。

2. C. Michael Stein, PhD, Associate Professor, Medicine, Pharmacology.

【政策提言への関与】

Stein氏は、現在世界で最も権威ある臨床薬理学の学術誌である *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 誌の編集長であり、分担研究者である景山は同誌の editorial board member をつとめていることから、これまで投稿論文についての意見提出等の形で交流を持っていたが、今回初めて直接面会し意見交換する機会を得ることとなった。同氏は、今回訪問直前の2006年1月16日に刊行された *New England Journal of Medicine (NEJM)* 誌に、”Reform of Drug Regulation: Beyond an Independent Drug-Safety Board” (354: 194-201.) とする論説を寄せている。本論は、米国FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局) が、近年医薬品副作用管理規制を強化する動機となった複数の副作用被害の事例について、マスメディア・市民団体等から、製薬企業との利益相反を指摘されていること等を受けて、独立の副作用監視機構の設立の必要性を論じたものである。13日(月)の自由討議においても、米国の臨床薬理学の研究者が、学問としての医学研究に従事するのみならず、医学研究を適正な形で促進し、その成果を日常診療に適切に還元していくための政策基盤の確立に対する提言を、熱心に行っている実情が伝えられた。

【医療記録データベースの活用】

Stein氏によれば、米国の大学では、特に大学として高齢者の薬物治療プログラムを持っているところはないと思われる、とのことであった。米国の医療保険制度は、主として雇用者が加入する民間保険会社によって保険給付が行われるものだが、部分的な公的保険制度として、高齢者(65歳以

上) をカバーするメディケア、低所得者層をカバーするメディケイドがある。これら公的保険給付を受ける医療については、医師の診断・処方箋は全てコンピュータに記録され、処方箋は DRG (diagnosis related group) コードとリンクし、臨床的アウトカムと関連づけられる。このため、これらの人々を対象とする薬剤疫学データベースが存在し、このような情報源があるため、高齢者を対象とする多くの研究は、こうしたデータベースの情報を使って行われている。

個別の研究プロジェクトとして高齢者を対象としたものは複数あり、例えば、バルチモアでは「バルチモア長期加齢プロジェクト」(Baltimore Longitudinal Aging Project) と称する長期コホート研究が NIH (National Institute of Health) によって実施されている。このプログラムでは、血圧、運動、心拍数、ストレスの検査値、動脈硬化など、膨大な表現型のデータを集積している。検査項目によって、毎年または 2 年ごとなどの頻度で測定を繰り返す。このデータベースは、米国の研究者の誰もが研究仮説を明確にした自らの研究プロジェクトを持って、この研究プロジェクトを担っている研究者にアプローチすれば、利用することができる、公的データベースである。多くの研究がこのデータを活用して行われている。

また、退役軍人庁 (Veterans Administration) の病院も、同じようなコンピュータ化された患者データを保有している。これについては、全ての退役軍人が同じシステムで医療を受けているとは限らず、また管理体制が官僚的でもあるため、利用しづらい面がある。しかしいずれにし

ても、豊富な研究資源である。

朝の講義の中で John A. Oates 教授が発表していたように、NIH の公的資金を利用した研究であれば、他の研究者はその生データや研究データを活用して再解析を行うことも可能となっている。私企業の資金による研究は出資者の判断によって異なるが、公的資金による研究は、そこから生み出されたデータはより公共性が高いものとして扱われる。

【処方集】

Vanderbilt 大学病院には、高齢者薬物治療プログラムは存在しないが、医薬品全般についての処方集は存在する。処方委員会がこれを検討しているが、処方を制限するというよりは、危険な薬物を排除することに重点が置かれていると思われる。

退役軍人庁では非常に厳格な処方集を持っている。例えば、プロトンポンプ阻害剤を処方しようとした場合に、omeprazole しか使えない、といった具合である。しかし昨年は rabeprazole が使えるようになった。これは価格が安いからである。2 年後には rabeprazole しか使えないことになるかもしれない。このように、退役軍人庁では、臨床的ベネフィットが理由ではなく、経済的要因が理由で処方が制限される。

退役軍人病院における薬剤の選択は、対費用効果分析に基づき、広域を包括する国家レベルの委員会で行われ、さらに個々の地域で変更されている。例えば慢性関節リウマチに対して anti-TNF を処方しようとした場合に、年間 \$15,000 の費用がかかるので、これを処方する際にはその理由を記載して薬局に提出しなければならない。Aspirin は処方集にのっているが

epinephrine はのっていない。このように、比較的価格の高い薬剤を処方する際には書式に従って理由を記載しなければならない。

【薬理遺伝学の活用】

薬理遺伝学的情報の活用状況については、現在のところ薬剤選択や処方集のレベルの選択に使われるほどに十分なデータは得られてはいない。しかし、薬剤に対する患者の反応性をみる研究では使われている。実際の臨床実践への応用は、抗腫瘍薬の領域で利用可能なものがあるくらいで、他の領域においてはまだ臨床実践については検討の対象外と考えられる。

薬理遺伝学的情報を利用した臨床試験については、Stein 氏が関与しているものはないが、FDA が warfarin についての試験を開始しているようである。しかし、2C9 についてしか検討していないため、時代遅れのものとなりつつあり、他の因子についても検討を開始しようとしている。薬理遺伝学的情報に基づいて層別化したランダム化比較試験については、Stein 氏は情報を持っていない。心血管についてのアウトカムと関連した遺伝子型を後ろ向きに探索する、warfarin についてのアウトカムと遺伝子型の関係性をみるための観察研究といったようなデザインの研究は数多く行われている。抗腫瘍薬、抗てんかん薬などに関してもこうしたタイプの研究は多い。しかし、前向きに層別化するというものは、まだあまり行われていない。

民族的な傾向としては、コーカシアンにとっては、2C9 はあまり関連しないが、2D6 は関連している。CAST 研究はその点が影響しているのではないか、とこの分野の研究者らは考えている。今回の訪問で最後に訪

ねた Dan Roden 氏は CAST 研究 (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) に参加していたが、DNA を採取しておけばよかったと後悔しているようである。当時は、80 歳代、90 歳代の対象者から DNA サンプルを採取しておくことは一般的ではなかった。彼は、死亡した後であれば DNA を取得することの同意は不要であるので、それを試みようと考えているかもしれない。CAST 研究について 2D6 に関する解析を行うことは興味深い課題である。

【外的要因の重要性】

全般的に言えることは、薬理遺伝学は、医学研究の中で今後重要な位置を占めていくことになると思われるが、同時に、懸念されることは、薬理遺伝学的な因子に関心が向きすぎることによって、それ以外の、長い年月において蓄積されてきた表現型としての兆候やデータを見逃してしまうことになってはならない、ということである。PM、EM といった特性については我々は 40 年来、表現型によって既に知っており、遺伝学的な検査結果を用いなくても、患者の背景情報や病歴からこれらについて知ることができる。2D6 についても、既に知っているといえる。遺伝子型については、ごく最近になって知見が得られたに過ぎない。薬物の血漿濃度は、EM と PM の間で 80 倍ほど異なるということ、我々はすでに知っているのである。しかし我々は、2D6 について、一般の診療所でデータを得ることは、まだできない。2D6 はコーカシアンの 8%ほどに存在し、よく知られた遺伝子型であるが、それを臨床で活用することは、今のところは出来ないのである。抗精神薬、抗うつ薬についての文献をみても、臨床実践におい

て 2D6 を測定するべきだと確信する記述は未だ存在しない。他に探索することが有用な遺伝子型はあると思われるが、2D6 については、その多型を持つ患者を標的にして薬剤を開発する製薬企業が現われるとは、現在のところ考えられない。

【企業のインセンティブ】

企業は、それぞれの企業に特徴的な開発戦略を持つので、それら全てに共通する考え方として論じることはできないが、企業はリード化合物を選択するときに、化合物の代謝、トランスポーター、生物学的同等性、半減期、薬物動態などについてランク付けを行っている。もし、薬物が数多くの代謝排泄経路を持っていれば、その薬物は候補物質としては、より魅力的なものとなるだろう。2C19 に特異的にしか持っていなければ相互作用を起こしやすいという意味で懸念の材料になるだろう。このように、代謝経路が多い薬物のほうが候補化合物としては好ましいということになる。しかし、候補化合物は限られているので、選り好みを出来ない場合もある。

【DNA データベース】

臨床試験で DNA サンプルを集めているかといえば、ほとんど全ての臨床試験でそれを行っている。企業にとって、ある薬剤がある遺伝子型を持つ人にとっては悪く作用するということが明らかになり、患者に使用する前に遺伝子型を調べてある種の遺伝子型を持つ患者にはそれを使用してはならない、ということを FDA の指示によって添付文書に記載しなければならなくなるとすれば、それは好ましいことではないだろう。仮に 2 つの同種同効薬があって、A は遺伝子型を調べる必要があり、B はその必要が

ない、ということがあれば、医師は B を選ぶだろう。企業は DNA についての研究結果によって添付文書の記載を変更しなければならないことを懸念している。このため、DNA サンプルは収集されているが、それをどのように使うかについての考え方は、まだ明確にされてはいない。DNA 解析は、市販後に行うかもしれないし、臨床開発の段階で行うかもしれない。例えば開発段階である被験者に黄疸が出れば、QATP 変異があるかどうかを調べるかもしれない。企業はこのような手法を次第に頻繁に使うようになってゆくだらう。

【包括的同意】

DNA サンプルを集めるときには、5 年、10 年後にどのような研究をする可能性があるかということ、可能な範囲で同意説明文書に記載して、DNA サンプルを保管することについての同意を得ている。しかし、保存されたサンプルについて将来どのような遺伝子型を調べるか、収集する時点では明らかでない。このため、同意取得時に、将来様々な可能性があることを想定して同意を得ておく必要がある。同意説明時に、beta-1 受容体の R389 変異 beta-1 receptor R389 variant を調べるとして同意を得れば、その遺伝子しか調べることができない。心拍数または血圧に影響する、あるいは心血管系のアウトカムと関連する遺伝子を調べるとして同意を得れば、それに関連する様々な遺伝子を調べることができる。それは同意説明文書の記載によるのであって、現在知られている遺伝子と将来調べる必要が出てくる遺伝子は異なるのだから、そのような形で同意取得する必要がある。Vanderbilt においては、そのような形での

同意取得について倫理委員会で承認を得ることができる。こうした問題については、Roden 氏が自身の研究プロジェクトの必要性から、体制整備を行った。Vanderbilt に来る患者は全て、DNA サンプルを採取し保存するようになっている。Vanderbilt に来る患者は、DNA が医学研究に利用されることについて同意する署名を行うようになっている。DNA は匿名化された形で研究利用される。例えば私が病院に行けば、私の DNA はバンキングされ、私の医療記録はコンピュータに記録される。誰かが研究をする際に私の DNA や医療記録が利用されるかもしれないが、匿名化されているので、それが私の DNA であるということ、その血圧のデータが私のものであるということを、研究者は知ることができない。Roden 氏がこの件については詳しいが、守秘についての懸念があったため、こうしたシステムについての皆の合意が得られるまで2年かかったということである。

【プライバシー規則】

こうした形態を可能にするための制度整備の一つとして、2003年に、HIPA法（(The Health Insurance Portability and Accountability Act: 健康保険に関する携行性および説明責任に関する法律）という法律に基づく「プライバシー規則」と称する行政規則が施行されたということがある。この方規則は、個人情報保護法を、医療分野に適用する際の法規則であるが、その中で、患者が受信時に自らのデータが研究等に使用されることを認める旨についての了承を患者から署名付で得ていれば、研究プロジェクトごとに同意を取得しなくてもデータを研究利用できるよう設計されている。

このように、研究目的と特定して同意を与えるのではなく、どのような研究に使われるかわからないままに将来の研究までも含めて同意を与えることを、「包括的同意」というが、この概念は米国では良く機能している。遺伝学に関して言えば、個々の研究で特定された遺伝子のみについて調べるということは、科学の進展の見地からすれば成立しないことである。

3. Richard Kim, M. D., Professor, Medicine and Pharmacology

【薬理遺伝学的研究の状況】

Kim氏からは、Vanderbilt大学臨床薬理学部における薬理遺伝学的研究の全般的な状況、Kim氏自身が特に関心を持って進めているトランスポーターに関する研究の概略を伺った。

Vanderbilt大学臨床薬理部門の中では、大きく分けて4つの研究グループがある。それは、薬剤の特性、代謝、トランスポーター、薬物動態である。薬理遺伝学、食品、環境などの領域についても、それらの因子が従来の薬理学、薬学にいかに関与を及ぼすか、という意味で関心の高い領域である。薬理遺伝学の領域の中で、Kim氏らの研究グループでは、P450のうち、2C9、2C19について研究している者もいる。Kim氏らの研究グループでは、2C9におけるSTAR5という多型を発見し、それについては4年前に論文発表した。これはアフリカ系アメリカ人の対象者のみに存在する。

【トランスポーターの研究】

トランスポーターについても、主要なテーマとして関心を持っており、日本の杉山雄一氏（東京大学）と似た領域の研究をしている。杉山氏は薬物動態と細胞ベースの研

究に関心を持っているようだが、Kim 氏らの研究プロジェクトでは、薬剤の取り込み、トランスポーター、肝臓トランスポーター、これらのトランスポーターが薬物への反応にもたらす影響などについて研究している。Kim 氏らの研究グループは、pravastat のような薬物についての肝臓トランスポーターの変異を同定した最初のグループでもある。これについては、5年前に *JCP (Journal of Clinical Pharmacology)* に論文発表した。その後、杉山氏を含む他のグループが、このデータを使って、pravastat の薬物動態と遺伝子型を比較する研究を行った。現在さらにこの領域に関するデータを集めている。

また、グレープフルーツジュースの影響についても研究している。腸において CYP3A4 を阻害することが知られているが、しかしそれは腸における薬物の運搬を阻害するのではない。もしグレープフルーツジュースをとって薬物の血中濃度があがれば、予測できない毒性が出る。このような意味から、食物、環境因子に興味を持っている。ハーブも同様で、セント・ジョーンズ・ボートはうつ病治療に使われているが、これには CYP3A4 の表現を増加させる要素がある。

トランスポーターについては、P450 ほどにたくさんの種類の多型はない。数多くのトランスポーターがあるが、薬剤の運搬に関するものはそれほど多くはない。中枢神経系の毒性に関して影響があるだろう。例えば、血液が脳に運ばれるのを阻害する、などである。

Kim 氏らのグループは横紋筋融解症とトランスポーター、OATPC 多型との関連性についても発見した。statin 系薬剤を使う人は

非常に多く、横紋筋融解症の発症や CYP PK レベルで検討すべきことが多い。

2D6、2C9、2C19 については企業が注目している。ほとんどの薬剤は一つの経路しか持たないものではない。2D6、2C、3A など、それぞれに少しずつ関連している。例えば、イーライ・リリー社が注意欠陥障害について注目していた遺伝子がある。しかし臨床研究によって関連がないことがわかった。

【年齢による影響】

薬理遺伝学的要因の年齢による差異という問題は、大変興味深い課題であるが、Kim 氏自身はこの点について特別な見解を持ってはならず、また、研究対象者は健康ボランティアが主であるので、高齢者に特定した研究は行っていない、ということであった。

高齢者にとって P450 多型が毒性にいかに関与するか、といった設問は Kim 氏にとっても大変興味深い問題であるが、高齢者については、遺伝的差異によって説明できるよりも、さらに多くの、広範囲にわたる、影響を及ぼす因子があるだろう、という意見であった。1つの代謝経路に大きく依存している薬剤については別であろうが、そうした薬剤については既に毒性の出方が異なる状況というのはほとんど同定されているとあってよいと思われるので、今後さらに研究を深めることによってより多くの有用な情報が得られるかどうかは難しいところである。ある遺伝的差異については、高齢者がより高い感受性を示すかもしれない。トランスポーターの経路に関する遺伝的な因子はまだよくわかっていないので、今後これについて調べることは意義があるかもしれないが、P450 2C9 2C19 についてはす