

200500270B

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16年度～17年度 総合研究報告書

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16年度～17年度 総合研究報告書

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-----1
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究
渡邊 裕司
- II. 資料
資料1 高齢者のためのテーラーメイド医療に関する米国政策調査-----10
資料2 PGxに関するインターネット調査(高齢者編)
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表
- IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総合研究報告

（総合）研究報告書

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

主任研究者： 渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授）
分担研究者： 大橋 京一（大分大学医学部臨床薬理学 教授）
景山 茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授）
立石 智則（弘前大学医学部臨床薬理学 教授）
津谷喜一郎（東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 教授）
野元 正弘（愛媛大学医学部臨床薬理学 教授）
橋本 久邦（浜松医科大学附属病院薬剤部 教授）
林 登志雄（名古屋大学医学部附属病院老年科学 講師）

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。このような背景から諸外国では、高齢者に対する医薬品使用のデータベースを構築し、解析データをもとに高齢者独自の薬物治療プログラムの開発が進められている。一方、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。本研究では、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-ATP 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。

10) 研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 7 回の研究班会議を開催し、1 回の海外視察調査を実施した。また、1 回の一般向け研究成果発表会を開催した。

(1) 班会議

①平成16年度

第1回研究班会議 平成16年9月17日
静岡

第2回研究班会議 平成17年1月14日
東京

②平成17年度

第1回研究班会議 平成17年4月22日
東京

第 2 回研究班会議 平成 17 年 7 月 9 日
浜松

第 3 回研究班会議 平成 17 年 11 月 26 日
東京

第 4 回研究班会議 平成 18 年 1 月 14 日
浜松

第 5 回研究班会議 平成 18 年 3 月 4 日
東京

(2) 海外視察調査

米国視察調査：平成 18 年 2 月 12 日－
平成 18 年 2 月 16 日

訪 問 先：Vanderbilt 大学

(3) 一般向け研究成果発表会

日 時：平成 18 年 1 月 14 日

場 所：アクトシティ浜松コンgresセンター（浜松）

出席者 163 名

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

群が若年者群に比べ低値を示した。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、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、自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る。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 が良く関連する 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

該当する事項は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Uchida S, Satoh H, Hayashi H, Ishizaki T, Ohashi K :Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension .Life Sciences,76: 281-292, 2004
- 2) Nishio S, Watanabe H, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K :Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertension Research, 28:223-227, 2005

- 3) 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

- 4) 内田信也、渡邊裕司、後藤真寿美前田利夫、橋本久邦、中野眞汎、大橋京一:HMG-CoA還元酵素阻害薬 Pravastatin 服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査. 臨床薬理, 36 (2) :81-87 , 2005

2. 学会発表

- 1) 山本知広、内田信也、鈴木吉成、寺田肇、渡邊裕司、林秀晴、大橋京一、橋本久邦:クラス I 抗不整脈薬の薬物血中濃度と臨床効果. クラス I 抗不整脈薬の薬物血中濃度と臨床効果, 3月 8-10 日, 2004

- 2) Hiroshi Watanabe, Hiroshi Satoh, Shinichiro Nishio, Shinya Uchida, Akihiko Uehara, Hideki Katou, Hajime Terada, Takashi Ishizaki, Hideharu Hayashi, Kyoichi Ohashi:Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolaemia and hypertension. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 3月 27-29 日, 2004

- 3) 内田信也、渡邊裕司、後藤真寿美、前田利男、中野眞汎、大橋京一:HMG-CoA還元酵素阻害薬投与による臨床検査値の変動. 第 25 回日本臨床薬理学会年会, 静岡, 9月 17 日, 2004

- 4) 内藤隆文、高山達也、内田信也、宮本康敬、渡邊裕司、鈴木和雄、大園誠一郎、大

橋京一、橋本久邦:ミコフェノール酸および
そのグルクロン酸抱合体の同時定量法の確
立と腎移植後早期の体内動態の変動. 第 2
5 回日本臨床薬理学会年会, 静岡, 9 月
17 日, 2004

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. 資 料

高齢者のためのテーラーメイド医療に関する米国政策調査

研究要旨

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を開発し、高齢者のための「テーラーメイド医療」を実現させるために必要な政策基盤について、米国の政策の調査・分析により検討した。その結果、高齢者に特化した薬物治療プログラム開発、薬理遺伝学的研究は、米国よりも日本のほうが詳細な検討が行われている可能性があると考えられた。その一方で、米国においては、薬理遺伝学の医薬品開発における位置づけ、リスクマネジメントのあり方などの政策は格段に整備され、また、高齢者を対象とした長期コホート研究、薬物代謝酵素の表現型に及ぼす影響の年齢差、社会医学的な側面の研究は幅広く行われ、これらの情報を容易に統合できる研究基盤が確立している状況が見出された。今後の方向性としては、より広範囲な高齢者医療についての視野の中で、薬理遺伝学的研究の持つ位置づけを明確化しつつ、米国にみられるような、政策的な基盤整備、および研究環境の整備を行っていくことが必要であると考えられる。

A. 研究目的

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を立案するためには、

I. 遺伝学的側面

II. 非遺伝学的側面

の双方を検討する必要がある。

Iに関しては、薬理遺伝学 (pharmacogenetics/pharmacogenomics) の方法論、IIに関しては、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) を検討し、さらにIとIIの相互関係を分析する必要がある。

本研究事業では、I、IIの両側面について、高齢者薬物治療に大きく影響しうる、あるいは高齢者薬物治療の向上を目指した、米国における政策および学術的検討状況を

調査することによって、日本において、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ことを目的とする。

B. 研究方法

米国において、高齢者薬物治療に大きく影響しうる、あるいは高齢者薬物治療の向上を目指した政策立案および学術的検討がどのように行われているかについて、本年度は以下の点に着目して調査を行った。

I. 遺伝学的側面：

薬理遺伝学 (pharmacogenetics/pharmacogenomics) を薬物治療の実践へと応用するための政策

II. 非遺伝学的側面：

II-A. 医薬品開発におけるリスクマネジメントに関する政策

II-B. 高齢者薬物治療に影響しうる非遺伝

学的な、内的要因・外的要因についての検討状況

調査の手法としては、文献調査、有識者ヒアリング、研究会参加等による情報収集を主とした。

調査対象国は米国としたが、必要に応じて、欧州、日本の政策との比較分析を行うこととした。

C. 研究結果

I. 遺伝学的側面：

薬理遺伝学 (pharmacogenetics/pharmacogenomics) を薬物治療の実践へと応用するための政策

1. 背景

米国では、1990年から開始された「国際ヒトゲノム計画」の成果として、2003年にヒトゲノム解読修了の宣言を行った後、遺伝学を医薬品開発、ひいては薬物治療へと応用し、“personalized medicine”の概念を実現化するための方法論についての検討を、産・官・学の間で重ねてきた。その成果として、米国保健福祉省内の食品医薬品庁 (food and drug administration: FDA) では、薬理遺伝学 (pharmacogenetics/pharmacogenomics、以下、両者の区別が必要でない場合には「PGx」と記す) を応用した医薬品開発のための、以下二つのガイダンス文書を発行した。

Pharmacogenomic Data Submissions. March 22, 2005. (「ファーマコゲノミクス・データ提出」(以下、「PGx データ提出ガイダンス」)
Drug-Diagnostic Co-Development -Preliminary Draft Concept Paper. April 8, 2005. (「医薬品と診断方法の同時開発ガイダンス案」以下、「同時開発ガイダンス案」)

「PGx データ提出ガイダンス」は、PGx の手

法を応用した臨床試験データを FDA に報告することを促すことによって、FDA において PGx に関する情報を蓄積し、承認審査や市販後の管理に応用できるようにすることを意図したものである。ガイダンスでは、遺伝学的要因によって被験者を層別化したり特定の患者集団を除外するなど、遺伝学的マーカーを試験デザイン立案 (対象者選択・用量設定・層別化など) の際に用いた臨床試験はその情報を提出することが義務付けられ、承認審査の対象とされ、添付文書の記載に反映されるが、遺伝学的マーカーによる層別化や除外などを行わず、後ろ向きに解析した場合には、提出義務はないものとされている。

また、マーカーが検証されているレベルに応じて以下のような段階を設けている。

①「妥当性のあるバイオマーカー (Valid Biomarker)」:

②「既知の妥当なバイオマーカー (Known Valid Biomarker)」:

③「妥当な可能性のあるバイオマーカー (Probable Valid Biomarker)」:

承認申請時には、試験デザインに用いることはしなくても、②③については提出義務が加わるが、簡略報告でよいとされる。

さらに、Voluntary Genomic Data Submission (VGDS) と称する任意のデータ提出枠も設け、情報が FDA に集まるようにしている。

このガイダンスに示される考え方は、特に新しく PGx に特定した法的規制を設けたことによるものではない。従来の臨床試験に適用される行政規則から当然に導かれる考え方を PGx に焦点をあててまとめたものである。すなわち、臨床試験のデザインの

根拠とした被験者集団、層別化などについては従来の行政規則において当局に提出義務があり、審査対象とされ、添付文書記載に反映されるものであったことから、PGxの手法に基づいてこれらが行われれば、同様に扱われる、という考え方を示したに過ぎない。しかしながら、これらの考え方を整理し、任意の提出枠を設けたことは、規制当局の判断における重要な情報リソースとなる。

「同時開発ガイダンス」は、PGxの手法においては、遺伝学的マーカーを同定するための検査手法と、その手法を用いることによってベネフィット／リスク比が高められる薬物治療とを、同時進行で開発するための考え方を示したものである。遺伝学的マーカーを同定するための検査手法の開発とはすなわち、診断薬・診断機器の開発を意味する。新規化合物の臨床開発の初期の段階では、その薬物に対する反応性の悪い可能性のある患者を除外する、または層別化して異なる用量を設定する、等の方法を用いることによって、臨床試験中の安全性をより高めることができる。しかしながら、化合物の開発の初期においては、その化合物への反応性を予測するための診断手法の妥当性評価も十分ではない可能性がある。このガイダンスは、化合物の臨床的効果、反応性を予測する診断手法の双方が、開発の初期にある段階から、FDAが申請者とシステマティックに共同作業を行っていくことによって、開発中の安全性を高めつつ、承認まで導くための戦略を描いたものである。合わせて、診断方法の妥当性評価のための方法論の概要も示している。

こちらのガイダンスも、米国においては

取り立てて新しい手法を開発したことを意味するものではない。FDAが申請者との共同作業によって開発の各段階を進めていく手法は従来どおりのものであり、その中で、臨床開発の各段階において、遺伝学的マーカーの妥当性、分析機器の妥当性、開発中の医薬品と分析機器を組み合わせた臨床的有用性、といった評価の段階がどのように進められていくか、という考え方を示したに過ぎない。また、診断方法の妥当性評価の方法論は、従来どおりの臨床検査の妥当性評価の方法論を明示したものであって、特に新しい評価方法が示されたものではない。

「PGxデータ提出ガイダンス」「同時開発ガイダンス」のいずれをとっても、日本の場合のように医薬品の承認申請を目的とする「治験」のみに該当するものではなく、研究者主導の臨床試験であっても、試験薬がinvestigational new drug (IND: 研究用医薬品)の定義に該当するものであれば、ガイダンスの考え方はそのまま適用されることになる。

どちらのガイダンスも、既に行政規則や従来の手順規定において定められている事柄をPGxを応用した開発戦略に焦点をあてて解説し直したに過ぎないものであるが、PGxを応用した医薬品開発を進めていくにあたって、なくてはならない教則本のような役割を果たしている。

この領域について、欧州医薬品庁 (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMEA)の医薬品専門委員会 (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products)では、PGxの用語の定義についてのポジション・ペーパーを

2002年に発行、その後、バイオバンク（生体試料保存）に関するポジション・ペーパーの考え方についての案を2005年に発行している。このように、米国と欧州の医薬品庁においては、互いに作業を分担し、共通の目標に向かって、いわゆる regulatory science としての PGx についての検討を深めていったかのように見える。

そうした共同作業の一つの成果として、CIOMS（Council for International Organization of Medical Sciences：国際医学団体協議会）では、日米欧三極の産・官・学関係者が参加し、“Towards improving treatment with medicines”と題する小冊子がまとめられ、2005年に刊行された。これは、FDA、EMA 双方の政策と、PGx の学術的発展段階の総括を教則本のような形でまとめたものである。FDA のガイダンスは、CIOMS の小冊子が発行された後に最終版が刊行されたこともあり、完全には反映されていない部分も含む。

これらの成果物は、近いうちに日米欧三極の ICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米 EU 医薬品規制調和国際会議）のトピックとされることが関係者の間で予想されていたが、2006年3月現在、ICH における委員会は未だ設けられていない。

日本の厚生労働省では、2005年3月、米国 FDA の「PGx データ提出ガイダンス」の基本的な考え方を、薬事法上の「治験」についてのみ適用する形で、「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」と題する通知を発行した（薬

食審査発第 0318001 号）。

以上が、PGx を薬物治療の実践へと応用するための政策の中でも、医薬品開発に関する日米欧三極の当局および製薬業界の考え方を明らかにしている、一連の政策文書の概要である。

PGx を臨床実践に応用するための政策に関しては、PGx に用いられる診断方法自体が、広く利用可能なものとなっていないため、具体的な政策文書や政府主導のプログラムが構築されるには至っていない。CIOMS の小冊子が唯一、臨床実践までを視野に入れた PGx 応用の考え方を示したものであるが、基本原則を示したものであって、具体的な治療プログラムを示したものではない。この CIOMS による小冊子や、英国の生命倫理政策研究シンクタンクである Nuffield Council が 2003 年に発行した生命倫理の観点からの報告書“Pharmacogenetics: ethical issues”では、既に市販承認を得て市場で使われている医薬品についての PGx 研究の重要性も検討されている。

また、英国王立協会は、2005年9月にまとめた報告書の中で、“personalized medicine”が臨床実践に応用できるようになるまでには、この先 15~20 年を要する、とする考え方を述べている。このことは、ヒトゲノム解読に向けての国際的共同作業が完了し、これが即座に薬物治療の適正化に結実するものではないことに対する一般社会の失望への予防線として、息長い社会の支援を得るための戦略を軌道修正するものであると考えられる。

2. 現状

次に、米国 FDA が上述したような PGx に

関する政策を進める中で、科学的なデータをまとめ、考え方を示しているプロセスの一部として、薬物代謝酵素関連遺伝子に関する考え方をどのようにまとめているか、以下に概要を記す。(なお、これら薬物代謝酵素関連遺伝子に限らず、マイクロアレイの妥当性を評価し、フリーのソフトウェアを構築していこうとする試みもみられる。)

・FDA では以下のように概念をまとめている：

- pharmacogenetics :

薬剤の特性、安全性、認容性、効果を含む、薬剤応答性についての差異

- pharmacogenomics :

ゲノム・サイエンス (ゲノミクス) をヒトの薬剤応答性の差異についての研究に用いること

これは、上述したような欧米における複数の政策文書の中で様々に記述された用語の定義を、FDA による教育用の資料の中で、わかりやすくまとめ直したものであると考えられる。

・遺伝子多型が臨床的に重要であるとされるのは、以下のような場合であるとしている。

- 対応する蛋白質のアミノ酸のシークエンスを変更する場合 (機能的)

- 遺伝子のエクソンまたはプロモーター領域に起こりがちである場合

- 標的集団において相当な発生率で起こる場合

・薬物代謝酵素の中でも cytochromes P450 について以下のようにまとめている。

- 56 の異なる active な遺伝子がある

- 17 の異なるファミリーがある

- CYP1, CYP2, CYP3 が主として薬物代謝に関連している

- CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 が、臨床的に重要な薬剤反応性に関連している

-以下についての反応がある

- Aliphatic oxidation

- Aromatic hydroxylation

- Sulfoxide formation

- N-oxidation and N-hydroxylation

- N-/O-/S-dealkylation

- Oxidative or reductive dehalogenation

-薬物の効果に関連する P450 多型は CYP2C9, 2C19, 2D6 に関するものであり、CYP3A については十分に理解されていない。

- CYP 対立遺伝子の異常は、酵素の活動を欠損させるか、活動を弱まらせるか、または強める。CYP2D6 については遺伝子型が表現型を予測しうる。

- CYP2D6 に関する表現型は以下に分類

Poor Metabolizers

機能的酵素の欠損

Intermediate Metabolizers

1 つの機能的および 1 つの遺伝子欠損のある代謝につきヘテロである

代謝を決定する 2 つの部分的な遺伝子欠損のある対立遺伝子を持つ

Extensive Metabolizers

2 つのノーマルな対立遺伝子を持つ

大部分の人口集団

正常な代謝

Ultra-Rapid Metabolizerd

2D6 遺伝子が重複し、極端に代謝が早い

・医薬品開発における PGx は、以下のような手順で行う、としている：

- DNA サンプルを取得する。もし、1つの酵素が、代謝経路として顕著であれば、慣例とする
- 安全性マージンの狭い化合物
- 標準的な用量で血中濃度が高くなることに依存する副作用のリスクを減らす
- PM、ultra-rapid を除外する
- 治療領域を広くする
- PGx 検査によって用量設定を行う
- Subpopulation のデータによって承認の機会を増加させる
- 化合物と代謝が同じ活動であれば重要性は低くなる
- 副作用や効果の低かった患者について後ろ向き解析を行う
- 民族差による違いを考慮
 - ・ラベルについての規則は、従来どおりの規則が適用される (21CFR201.57「疾患を持つ集団の中の選択的な集団においてのみ薬剤についての安全性・有効性のエビデンスがあるのであれば、添付文書には、そのエビデンスを明記し、その医薬品を必要とする患者を選択し観察するための検査について記載しなければならない。」)

以上が FDA の考え方のまとめである。FDA ではすでに CYP2C19, 2D6 を測定する DNA チップを承認しており、2005 年 1 月の Wall Street Journal では、これにより副作用を 20%減らすことができるだろう、と報じている。この後に最終版となった「PGx データ提出ガイダンス」の分類による「妥当なバイオマーカー」に該当するのは、CYP2C9、2D6、TPMT であると FDA が考えていることがこれら一連の文書からわかるが、この認識は学術的な専門家集団の認識とほぼ一致

しているといえる。さらに、医薬品開発における PGx の活用として、PM を除外して早期に承認を得て、市販後にさらに検討を重ねる、という戦略が明示されている。

すなわち、一方では測定手段としての PGx 検査方法、一方では薬剤使用方法における PGx 検査方法の利用、という形で、それぞれが双方向的に妥当性を評価されながら開発が進められ、添付文書に記載され、承認されていくことによって、これら手法の有用性が確定されていく。FDA の解説資料の中に、いくつかの PGx を応用した添付文書の記載例が挙げられている。以下に、FDA が例示している一連の添付文書記載例を挙げる。

<凡例>

①商品名 (一般名)、承認時期
②添付文書の欄
③添付文書の記載

<以下、記載例>

①HERCEPTIN (trastuzumab) August 2002
②適用および用法
③HERCEPTIN は、HER2 蛋白の過剰についての妥当性のある検査によって評価された腫瘍の患者について使用されるべきである (予防措置 (precautions) : HER2 検査および臨床検査 : HER2 検査の欄を参照)。

①Purinethol (6-Mercaptopurine) July 2004
②警告 用量および投与方法
③TPMT (thiopurine S-methyltransferase) 遺伝子を遺伝的に欠損しホモである個人は、mercaptopurine の骨髄抑制効果に対する感受性が格別が高く、治療開始後に急速な骨髄抑制を起こす傾向がある。… (用量および投与方法の欄を参照) 遺伝的に thiopurine S-methyltransferase (TPMT) を欠損しているか機能の弱い患者は、mercaptopurine を通常の用量で投与すると、PURINETHOL の重篤な毒性が発生する

リスクが増加するため、相当に低用量で投与する必要がある。ホモ欠損の患者に対する初回投与時の至適用量は確立していない（副作用の欄を参照）。

① (thioridazine) July 2003

②禁忌

③Thioridazine は、…人口の 7%ほどになる、P450 2D6 の活性のレベルを下げるような遺伝的欠損のある患者に対しては禁忌である（警告および警告の欄を参照）。

①Strattera (atomoxetine)

March 2003

②薬物相互作用 (Drug-Drug Interactions Laboratory Tests)

③EM の患者に atomoxetine を投与した場合に、CYP2D6 が阻害されていると、PM の患者の場合と同様に、血中濃度が上昇し続けることになる。このため、paroxetine, fluoxetine, quinidine など、CYP2D6 を阻害する薬剤と併用する場合には、Strattera を EM の患者に投与する場合においても用量調整が必要となる（副作用の欄を参照）。

FDA は、これら添付文書の記載例を示しながら、開発の時点で試験デザインに PGx を応用したものに限らず、市販後に専門家集団から提起された問題を当局が検討し、添付文書に記載している例に、TPMP のケースがある。そのプロセスについて、FDA は以下のように説明している。

・TPMT の遺伝子多型がもたらす転帰として、TPMP が低ければ、thiopurine の毒性が増加するか、または二次的な悪性新生物のリスクが高まる。TPMT が高ければ、臨床的効果が減少する。

・6-Mercaptopurine と TPMT 多型の関係について、以下のように検討された。

- 添付文書について：CPSC と小児がん小委員会では 2003 年 4 月と 7 月に PGx の情報が添

付文書に記載されていないことが検討された。

- 添付文書の改訂：スポンサーが FDA と相談し、TPMT 活性を欠損している患者については重篤な骨髄抑制のリスクが増加するというデータを追加した。

- 6MP を用いる臨床家に対しては TPMT 検査を行うよう情報提供した。

さらに、PGx 情報に基づいて添付文書を改訂していく一般的なプロセスを FDA は以下のように示している。

検討すべき設問を明確化する

入手可能なエビデンスを把握する

エビデンスを抽出し要約する

試験の質を評価する

エビデンスの強さを評価する

添付文書改訂に関するその他の要因を検討する

添付文書に記載すべき文言を決定する

この手順は、一般的な evidence-based medicine (EBM) の手順と同じである。ここにおいても、PGx の手法は特別なものではなく、従来どおりの科学的エビデンスのレベルを検討していく手順 (EBM のステップ) の中で、その有用性が評価されるものであることがわかる。

また、いかなる場合にも、エビデンスとは様々な複合的な医学判断の中の一つであり、遺伝学的要因は他の様々な内的・外的要因野中の一つである。FDA は、Hillman らの論文 (Pharmacogenetics 2004; 14(8): 539-47.) を引用して、薬物治療に影響する要因について以下のように提示している。

Genetics 20%
Age 15%
Other Enzymes 8%
Gender 5%