

臨床試験における PGx 情報利用に関する調査

分担研究者 渡邊裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座教授

研究要旨：ファーマコゲノミクス (PGx) 情報の活用により、合理的な薬物療法の発展を促すことが期待される。しかし、PGx 情報が臨床試験の段階でどの程度利用されているかについては明らかではない。国際的な PGx 情報利用の現状を調査し、将来 PGx 情報を有効に活用するための基礎資料を取得する事を目的とし、本研究では、PubMed から臨床試験と PGx に関する発表論文を網羅的に検索し、どのような種類の PGx 情報に注目し臨床試験が実施されているかを解析した。さらに、米国における PGx 情報の活用の状況について Vanderbilt 大学臨床薬理学部門研究者からインタビュー調査した。PGx 情報の取得やその前提となる DNA サンプルの収集は、被験者からの包括的同意の下に、海外では積極的に行われている。しかし、その大きな目的は、薬物に関連すると思われる有害事象が発生した時点で、速やかに対応するための準備策と認識されていた。PGx 情報の臨床への適用可能性と費用対効果を左右する要因は、対象集団における各多型の相対的頻度と治療アウトカムの重要性や重篤度であり、今後、どのような疾患領域や対象集団において PGx 情報が有用であるのかを、前向きな臨床試験を重ね検証する事が望まれる。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクス (PGx) 情報の活用により、ある特定の医薬品から最も効果が得られそうな人々を特定し、一方、深刻な薬物有害事象を発症する危険性のある人々に対してはそれらの薬の投与を控えるなど、合理的な薬物療法の発展を促すことが期待される。しかし、PGx 情報が臨床試験の段階でどの程度利用されているかについては明らかではない。国際的な PGx 情報利用の現状を調査し、将来 PGx 情報を有効に活用するための基礎資料を取得する事を目的とし、本研究では、PubMed から、臨床試験と PGx に関する発表論文を網羅的に検索し、どのような種類の PGx 情報に注目し臨床試験が実施されているかを解析した。さらに、米国において最大規模で臨床薬理学的研究を実践する研究機関の一つである Vanderbilt 大学臨床薬理学部門研究者から、米国における PGx 情報の活用の状況についてインタビュー調査した。

B. 研究方法

1) PubMed を利用し、PGx と Clinical Trial の検索語により、文献サーチを行い、対象遺伝子が特定可能だった臨床試験について、その対象となる遺伝子をチトクロム P450 関連代謝酵素、P 糖蛋白、トランスポーター、各種受容体などに分類した。

2) 米国 Vanderbilt 大学臨床薬理学部門の以下の研究者に PGx 利用の現状についてインタビュー調

査を行った。

- C. Michael Stein, PhD,
Associate Professor, Medicine,
Pharmacology.
- Dan Roden, MD,
Professor, Medicine, Pharmacology, Director,
Oates Institute for Experimental
Therapeutics.

C. 研究結果

1) PGx 情報の臨床試験については、その対象遺伝子を特定できたものが 54 試験あり、約 1/4 が薬物代謝酵素チトクロム P450 を対象とし、次に P 糖蛋白 (9%) や OATP などの薬物トランスポーター (6%) があわせて 15% となり、β 受容体関連のものが 11% と続いた。

チトクロム P450 に属する酵素 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 など)	1 3
P 糖蛋白質 (MDR-1)	5
β アドレナリン受容体	6
アンジオテンシン変換酵素 (ACE)	3
セロトニン輸送担体 (5-HIT)	3
トランスポーター	3
グルクロン酸抱合転移酵素 (UGT1A1)	2
ロイコトリエン合成酵素	1
FSH 受容体	1

エストロゲン受容体	1
CD14 エンドトキシン受容体	1
ドーパミン受容体	2
TNF 受容体	1
AT II 受容体	1
白血球抗原クラス II	1
apoA I	1
CTLA4 結合分子	1
アデニルシクラーゼ	1
カテコール-O-メチル転移酵素	1
グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (M1, T1)	1
NADPH	1
グリコーゲン合成キナーゼ	1
エポキシドヒドラーゼ (EPHX)	1
リポプロテインリパーゼ	1
逆転写酵素 V118 I	1

受容体の PGx 情報と薬剤応答の関連性を示した臨床試験としては、喘息の治療薬として用いられている Albuterol について薬剤応答を予測するハプロタイプマーカー (HAPMarker) を特定することが出来るかどうかを検証する臨床試験が実施されている。この試験では、Albuterol の標的遺伝子である $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子を 121 名の治験に参加した喘息患者について解析し、Albuterol が良く効く患者集団とあまり有効でない患者集団を識別するハプロタイプマーカーのペアを特定した。その後、開発された計 6 個の SNPs のアッセイを行い主要な $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子のハプロタイプを特定し、薬剤応答予測が可能となる事が示されている。

2) 米国 Vanderbilt 大学臨床薬理学部門の両研究者に PGx 利用に関する以下の項目についてインタビュー調査を行った。

- C. Michael Stein, PhD, Associate Professor, Medicine, Pharmacology.
- Dan Roden, MD, Professor, Medicine, Pharmacology, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics.

2)-1. 薬理遺伝学の活用

薬理遺伝学的情報の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、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、CYP2C9 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。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観察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、CYP2C9 はあまり関連しないが、CYP2D6 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。

2)-2. 表現型の重要性

一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。CYP2D6 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、CYP2D6 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。CYP2D6 はコーカシアンで 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。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 CYP2D6 を測定す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、CYP2D6 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。

2)-3. 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、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。

CYP2C19 に特異的にしか持っていない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。

2)-4. DNA データベース

現在、米国ではほとんど全ての臨床試験で DNA サンプルの収集を行っている。一方、DNA サンプルは収集されてはいるが、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、OATP 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ろう。

2)-5. 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にされてはいない。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、 β -1 受容体の R389 変異 β -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 大学においては、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、Dan Roden 教授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 大学に来る患者は全て、DNA サンプルを採取し保存するようになっている。Vanderbilt 大学に来る患者は、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、研究者は知ることができない。Roden 教授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。

2)-6. 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。この法規則は、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、患者が受診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。

D. 考察

PubMedから検索した結果、臨床試験でのPGx情報の対象遺伝子としてはチトクロム P450 が最多であった。チトクロム P450 の遺伝子多型性は、薬物動態を変動させる要因となり、最終的な薬物作用にも影響を与える事が広く知られている。チトクロム P450 の中では、CYP2D6 の多型性頻度がコーカシアンでは高く、6-9%が PM とされる。このような人種的な特徴から欧米での研究では CYP2D6 に関する研究が多い。臨床的には、副作用頻度の高い精神疾患治療薬の場合に、CYP2D6 に関する PGx 情報を利用する事で治療前に適切な薬と適切な投与量を選択できるようになる事が予想されている。最近の米国の調査によると、CYP2D6 の基質である精神病薬を処方された患者のうち、CYP2D6 の PM である患者の全てになんらかの副作用が観察される事が報告されている。一方、CYP2D6 に関する PGx 情報の利用により神経遮断薬の安全かつ効果的な服用がどれだけ促進されるのかを疑問視する意見も存在する。PGx 情報の利用に関し賛否両論ある中で、Kirchheiner ら (Acta

Psychiatr Scand 2001; 104: 173-192)は CYP2D6 及び CYP2C19 によって代謝される数多くの医薬品の処方に遺伝子型/表現型別の投与計画を導入するための予備的ガイダンスを報告しており、重要な提言と考えられる。

チトクロム P450 遺伝子多型に関しては、薬物応答性に対する影響を検討した研究ばかりでなく、それ自身が疾患発症にも係る遺伝子となりうる事が示唆される報告が含まれている。これまでチトクロム P450 などの薬物代謝関連遺伝子は、疾患感受性遺伝子とは異なるものと認識され、その点で、遺伝子解析も社会的に許容されやすかったが、ゲノム研究の発展により、薬物感受性遺伝子と疾患感受性遺伝子の境界を明確にする事がむしろ困難となる事態も予想される。

米国では、遺伝子サンプルの取得に際し、対象遺伝子を特定せず包括的同意を得る事が多く、積極的に DNA サンプルのバンキングがなされている。一方、解析対象遺伝子を特定し DNA サンプルを取得したとしても、その遺伝子情報の意味が、薬物応答感受性に関与するものから疾患感受性をも含むものによって変わって行く可能性はある。同意説明文書に薬物応答に関連する遺伝子を検査する事しか説明されておらず、その後疾患発症にも係る事が判明したような場合、DNA サンプルの取り扱いにも問題が生じる。科学の進歩に伴い、遺伝子情報が持つ意味がさらに広がり、新たな知見が加わってくるのであれば、包括的同意を取得する方が、科学的に正直な姿勢かもしれない。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2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

PGx 情報の取得やその前提となる DNA サンプルの収集は、被験者からの包括的同意の下に、海外では積極的に行われている。しかし、その目的は、レスポンスの選択や薬物投与量の決定よりも、むしろ、薬物に関連すると思われる有害事象が発生した時点で、速やかに対応するための準備策と認識されているように思われた。

PGx 情報の臨床への適用可能性と費用対効果は、対象集団における各多型の相対的頻度と治療アウトカムの重要性や重篤度に依存している。また信頼性、汎用性が高く、かつ安価な DNA 検査サービス体制の整備も必要となる。PGx 情報の活用に関しては、現時点ではレトロスペクティブな調査研究と、対象者を限定した臨床研究が主体であり、今後、どのような疾患領域や対象集団において

PGx 情報が有用であるのかを、前向きな臨床試験を重ね検証する事が望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Watanabe H. Role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. The 12th Annual Meeting of Pacific rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005), Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.
内田信也, 大橋京一, 山田静雄, 渡邊裕司. ベンズブロマロンの薬物動態及び尿酸排泄促進作用に及ぼす薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型の影響. 第39回日本痛風・核酸代謝学会総会, 京都, 2006.2.9. 抄録集 p.42.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発

分担研究者 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
研究協力者 白岩 健 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学修士課程

研究要旨：本研究は PGx のパブリックアクセプタンスを促進するため、一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発、公開を行った。抗癌剤のイリノテカン为例にとり、PGx の意味と役割について平易に解説した。今後は、構築したサイトを用いて日本における PGx の合理的使用のための議論に活用したい。

A. 研究目的

ファーマコゲノミクス (PGx) は、今後の医薬品開発において重要な役割を担うと考えられる。しかし、日本においては「遺伝」という単語のネガティブなイメージもあり、PGx のパブリックアクセプタンス（社会的受容）が進んでいるとは言い難い。一般の人々を対象に、PGx に関する正確な情報をわかりやすく提供することは社会的受容に向けた第一歩であり、そのためのマテリアルを研究開発した。

B. 研究方法

2005 年 12 月に発行された「ファーマコジェネティクス-薬物治療の改善を目指して」（津谷喜一郎監訳）をコンテンツのベースに用いて、一般の人々向けの WEB サイトを制作した。

研究協力者の白岩と研究班の有志メンバーが WEB コンテンツ原案を作成し、2 回の研究班会議においてコンテンツを批判的に吟味し、内容の修正を行った。PGx とイリノテカンについてはその販売会社である第一製薬の担当者から話を伺い、その内容をまとめた。

C. 研究結果

作成された WEB ページは「私たちの暮らしの中の薬と遺伝-ファーマコジェネティクスとは？」と題し、<http://pgsi.umin.jp/index2.htm> において公開されている。Draft ver. 0.1 は 2006 年 1 月 11 日に公開され、現在 draft ver. 0.6 までアップグレードされている。

コンテンツは以下の 10 項目からなっている。

- (1) 薬は万人に同じように効いて、安全なのではないか？
- (2) 喜寿から生まれたイリノテカン
- (3) がんの特効薬のはずが…
- (4) 副作用の原因は遺伝的要因にあった？
- (5) 日本人研究者による副作用と遺伝子多型の相

関性研究

- (6) 薬理遺伝学的テストの意味
- (7) 医薬品開発の道り
- (8) 薬理遺伝学的テストと倫理
- (9) 遺伝子例外主義
- (10) 「遺伝」のネガティブイメージを解いて、よりよい医療を目指す

「(1)薬は万人に同じように効いて、安全なのではないか？」から「(4)副作用の原因は遺伝的要因にあった？」では抗癌剤のイリノテカン为例にとり、その副作用（下痢）発現の背景に UGT1A1*28 多型が関わっていることを説明した。

「(5)日本人研究者による副作用と遺伝子多型の相関性研究」、「(6)薬理遺伝学的テストの意味」では、2005 年 7 月に FDA が、PGx 情報に基づいてイリノテカンの添付文書情報変更を行ったことから、PGx test の意味と役割について概説した。また、イリノテカン添付文書の変更の背景に日本人の行ったレトロスペクティブ研究があったことを紹介し、その内容をわかりやすく解説した。

「(7)医薬品開発の道り」では医薬品開発の過程を、「(8)薬理遺伝学的テストと倫理」では、インフォームド・コンセントについて守るべきとされる 13 のルールを明示した。

「(9)遺伝子例外主義」では、遺伝情報を特別視し「保護すべき」だとする遺伝子例外主義と、「遺伝情報」も特別視するのではなく他の医学情報と同じよう扱うべきという反遺伝子例外主義の動きを取り上げ、遺伝情報をどう扱うべきかという問題を提起した。

D. 考察

日本では、PGx に関する総合的な情報サイトがほとんど存在しない。また既存のサイトも製薬企業が作成したものが多く、その情報の中立性に疑問があった。このような状況下で、中立な立場か

ら PGx に関する一般の人々向け啓発 WEB ページを作成することは大きな意味があったと考えられる。

PGx の実用化に向けては、PGx を用いた臨床試験に一般患者が積極的に参加することが不可欠である。このような WEB ページが一般の人々のパブリックアクセプタンスを進め、PGx 理解を促進することによって、PGx 分野の今後の発展につながっていくと考えられる。

E. 結論

一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発を行い、情報提供を行った。今後、バージョンアップを重ね、より見やすくわかりやすいサイトを構築し、これらの情報を日本における PGx の合理的使用の議論の材料としたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

PGSI

ファーマコゲノミクス社会インフラ研究会
Pharmacogenomics Social Infrastructure Society

(draft ver.0.1 2006.1.11) draft ver.0.6 2006.2.8

本PGSIホームページは、日本におけるファーマコゲノミクス(pharmacogenomics: PGx)の合理的発展を目的とし、ファーマコゲノミクス社会インフラ研究会によって開設されたものです。

本ホームページは一部、平成17年度厚生労働科学研究「ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究」によって、開設(2006.1.11)、運営されています。

1. 私たちの暮らしの中の薬と遺伝 (draft ver.0.6 2006.2.8)
2. pharmacogenetics and pharmacoeconomics
3. 関連するwebサイト
4. others

私たちの暮らしの中の薬と遺伝

-ファーマコジェネティクスとは?-

(draft ver.0.1 2006.1.11) draft ver.0.6 2006.2.8

ファーマコゲノミクス社会インフラ研究会

pdf 版

1 薬は万人に同じように効いて、安全なのでしょうか?	…2
2 喜樹から生まれたイリノテカン	…2
3 ガンの特效薬のはずが……。	…3
4 副作用の原因は遺伝的要因にあった?	…3
5 日本人研究者による副作用と遺伝子多型の関連研究	…4
6 薬理遺伝学的テストの意味	…5
7 医薬品開発の道のり	…6
8 薬理遺伝学的テストと倫理	…7
9 遺伝子例外主義	…11
10 「遺伝」のネガティブイメージを解いて、よりより医療を目指す	…11

1. 薬は万人に同じように効いて、安全なのでしょうか？

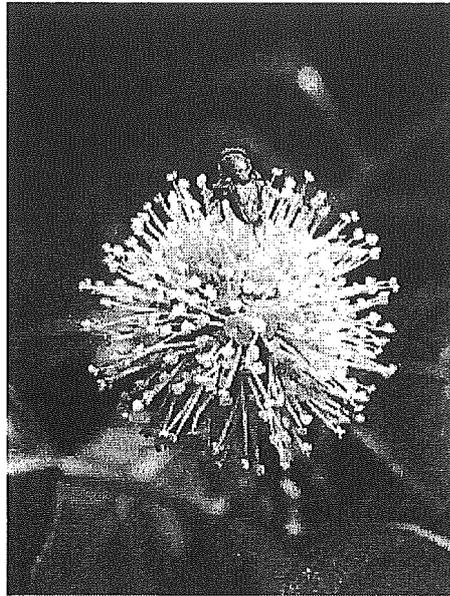
現在使われている薬の大半が 20 世紀の後半に開発されました。私たちはそれらの薬から多大な恩恵を受けています。しかし一方で、治療効果や副作用の現れ方には患者によって大きなバラツキのあることもわかってきました。つまり、標準的な量を投与しても、かなりの割合の人に反応がまったくみられない、あるいは部分的にしか認められないという状況が発生しているのです。このような状況は身近な例からも明らかです。

たとえば、花粉症の薬。同じく薬を同じ量だけを飲んでいても、効果の現れ方や眠気などの副作用は人により様々です。その背後には、どのようなメカニズムがあるのでしょうか。また、体質はどのようにかかわっているのでしょうか。最近、遺伝子との関係で話題になっているイリノテカンという抗ガン剤を例に取り上げて、話を進めていくことにしましょう。そこから、一人ひとりの治療効果をあげる薬の投与方法についても考えてみることにします。

2. 喜樹から生まれたイリノテカン

イリノテカンは、日本で開発され正式には塩酸イリノテカンと称されています。日本では、大腸ガンや肺ガンなど、さまざまなガン種に使われているこの薬剤は、世界的にもきわめて重要な抗ガン剤として知られています。

イリノテカンは、中国原産の喜樹(カンレンボク)などの植物に含まれるカンプトテシンから化学的に合成されたことから、一般的には、漢方由来で高い安全性を有する薬剤と思われるかもしれませんが、しかし、薬である以上、漢方由来であるなしにかかわらず、万人に副作用なく効果をあらわすことはありえません。「毒にもなれば薬にもなる」という言葉に象徴されるように、劇的な効果の得られる人がいる一方、重篤な副作用が生じる人もいます。効果と副作用は表裏なのであります。



喜樹 (カンレンボク) *Camptotheca acuminata*

3. ガンの特効薬のはずが……

切れ味がシャープな抗ガン剤と言われるイリノテカンにも、時には死に至るほどの重篤な下痢や白血球減少などの副作用を引き起こす可能性があります。実際、これまでに副作用による死亡例が新聞で報道され、使用においては厳しい安全対策が講じられてきました。

一方、海外では治療効果についてのエビデンス (根拠となる研究結果) が急速に確立されてきています。現在では日本でも、小細胞肺ガン、大腸ガンなどの治療に使われています。その治療の有用性をあげるためには、副作用の原因を究明することにより副作用を減らすことが課題となることは言うまでもありません。

4. 副作用の原因は遺伝的要因にあった?

近年、さまざまな研究から、副作用にはさまざまな遺伝的要因が関与することがわかってきました。すなわちある特定の遺伝子の多型 (注 1) は薬物を代謝 (注 2) する酵

素の活性低下を引き起こし、予測できない副作用を生ずることが、国内外で報告されているのです。イリノテカンの代謝酵素に関係する最も重要な遺伝子の多型は UGT1A1*28 というものです。日本人を含むアジア人では、これに加えて UGT1A1*27 もしくは UGT1A1*6 をあわせもつ人に、より強い副作用が現れやすいとの研究結果も出ています。

(注 1) 同じ生物にもかかわらず、形質(生物の持っている性質:例えば大きさ、形など)の異なるものを「多型」という。1%以上の頻度で存在する場合「多型」と呼ばれるが、1%以下の場合「変異」と呼ばれる。

(注 2) 医薬品は体内にはいると様々な酵素により化学変化を受け、体外に排出しやすい形に変化していく。これを代謝(metabolism)と言う。この過程を担う酵素活性が低ければ、医薬品は体外に排出されにくくなるため、血中濃度が上昇し、副作用などが現れやすくなる。

5. 日本人研究者による副作用と遺伝子多型の相関性研究

世界に先駆けてイリノテカンの副作用と遺伝子多型の相関性を大規模臨床研究により証明したのは、安藤雄一氏(現埼玉医科大学)らの名古屋大学を中心とした研究チームです。この研究は、「イリノテカンの副作用と遺伝子多型に関するレトロスペクティブ(過去の症例調査による)研究」と題され、2000年にがんの専門誌(注2)に掲載されました。そのデータをみてみましょう。

イリノテカンを投与開始した118人が調査対象ですが、ここでは結果を理解しやすいように、118人を1000人に換算、さらにオリジナルのデータでは3種類記載されている遺伝子多型のカテゴリーを2種類(シンプルに多型の有無に大別)にして話を進めます。下記の通りです。

イリノテカンを投与した1000人中221人に重篤な副作用があらわれたため、遺伝子多型の有無を調べる薬理遺伝学的テストを行ったところ、多型のある人が102人、ない人が119人。副作用のなかった人についても同様に調べると、多型のある人で副作用の出ない人は110人、逆に多型のない人で副作用の出ない人は669人いました。

現状では多型をもつ人で副作用の出る人、出ない人の割合にはさほど差がありませんが、他の多型をあわせもつケースも調べればテスト結果の精度は高まり、その差はもう少し開くと予想されます。

ちなみに安藤氏の論文以来、同様の研究がシカゴ大学やヨーロッパでも進められ、複数の論文が発表されています。

UGT1A1*28	重篤な白血球減少または下痢		合計
	あり	なし	
あり(変異型)	12(102)	13(110)	25(212)
なし(野生型)	14(119)	79(669)	93(788)
合計	26(221)	92(779)	118(1000)

陽性適中率:48%(12/25)、陰性適中率:85%(79/93) *内は、1000人に換算した場合の数値

(注2) Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000; 60(24): 6921-6.

6. 薬理遺伝学的テストの意味

薬の効き目や副作用と遺伝子の関係をみるために薬理遺伝学的テストをして、多型がある 212 人の投与量を減らせば、副作用を予防できる可能性があることが、上記の結果からわかります。このことには大きな意味があります。

なぜなら、副作用が起これば余分な治療費が発生し、生活の質が損なわれ、時には寿命が縮むこともあるからです。また、副作用が原因でその薬が市場から消えてしまうと、その薬によって治療効果を得られたはずの人が損失を被ることもあるからです。

しかし、その一方で 110 人は副作用が出ないにもかかわらず、多型を持つために投与量が減らされてしまいます。このことにより薬物治療の有効性が低下してしまうかもしれません。

薬理遺伝学的テストの目的は、副作用発症リスクが高い人と低い人とでは、遺伝的プロフィールにどのような違いがあるのか、を特定することにあります。またこのテストは副作用予防のために実施されることもあれば、対象となる薬の有効性を調べるために実施されることもあります。イリノテカン[®]は、薬理遺伝学的テストの結果をうけて、FDA(米国食品医薬品局)が2005年7月に薬の効能書き(添付文書)を変更しました。この措置は、薬全体でイリノテカンが2つ目の例にすぎませんが、今後テストの普及により、増えていくと思われます。

薬理遺伝学的テストから得られた情報を診療に応用すれば、人それぞれに、適した薬とその投与量が決定でき、それにより薬の安全性が高まり、速やかな治療も実現できるのです。

7. 医薬品開発の道のり<

医薬品の開発には長い時間と膨大な労力がかかります。厚労省の「医薬品産業ビジョン」によれば、1品目を上市させるために必要な期間は約11~12年、開発費は約260億~360億円とされています。

薬の開発は主に「候補化合物の探索」「非臨床試験」「臨床試験」の3段階に分かれています。

候補化合物の探索の段階では、製薬会社で薬として見込みのありそうな化学物質をさがします。そして、薬になりそうな化合物が発見されれば次に「非臨床試験」の段階に入ります。

非臨床試験では、実際に人に投与する前に動物実験により安全性などを調べます。動物を使って安全性を調べる「毒性試験」、薬物の体内への吸収、分布、代謝、排泄(これら4つをまとめてADMEという)を調べる「薬物動態試験」、作用メカニズムや用量反応性を調べる「一般薬理試験」「薬効薬理試験」があります。

非臨床試験が終わるといよいよ臨床試験に入ります。臨床試験は第I相から第III相に

分かれており、第I相では少人数の被験者を対象に、安全性や用量・副作用などを確かめます。第II相では、限られた被験者を対象に有効性や安全性の評価を行います。そして第III相では大規模な被験者を対象に有効性や安全性をさらに調査します。厚生労働省はこのようにして集められたデータにもとづき医薬品の承認を行います。

このような長い治験の道のりの中で多くの化合物は振り落とされるため、候補化合物から見ると成功確率はわずか 11,300 分の 1 (=0.009%) です。候補化合物を見つけ、非臨床試験をスタートさせてから上市までの成功確率は 0.13%と言われており、医薬品を開発するのがいかに大変な作業かがわかります。

8. 薬理遺伝学的テストと倫理

1) なぜ研究をするのか?

「その研究にはどのような意味があるのか」「そもそも研究を行うための基礎研究が十分にあるのか」について具体的に書かれている必要があります。薬理遺伝学についての説明も含まれていなければなりません。

2) 提供した遺伝子(サンプル)からどのような遺伝情報を調べるのか?

あなたが提供したサンプルにはあなたの遺伝情報すべてが含まれています。ですから、薬理遺伝学的テストを行う際には、あなたの「どの」遺伝情報を調べるかが重要になってきます。

インフォームド・コンセントには、事前に調べる遺伝子が明示されている「限定的」同意の場合と、明示されていない「包括的」同意場合があります。前者の場合、同意した遺伝子しか解析はされませんが、後者の場合、研究上必要になった遺伝子はすべて解析の対象となります。

また、解析される遺伝情報の「範囲」も塩基一つだけの場合からすべての遺伝情報(全ゲノム)まで様々です。

もちろん、解析対象となる遺伝子の範囲が狭ければ狭いほど、問題も起きにくくなりますが、一方で範囲を限定してしまうと医学研究にとってはマイナスになると考える

人もいます。

3) いつまでサンプルが保管されるのか?

あなたが提供したサンプルが「いつまで」保管されるのかも重要になってきます。一般にサンプルはその後何年間か、時には何十年も冷凍庫の中で保管されます。

一般に薬の開発は何年もかかる長丁場です。また、薬の副作用は、販売され多くの人が使うようになってから明らかになる場合も少なくありません。問題が明らかになってから、遺伝子と副作用の関係を分析するためにはどうしても長期間遺伝子を保管する必要が出てきます。

4) プライバシーはどのように守られるのか?

あなたのプライバシーを守るため、誰の遺伝子かわからないようにして遺伝子(サンプル)は管理・保管されます。このような作業を「サンプル・コーディング」と呼びますが、「誰のサンプルか二度とわからなくする(連結不可能匿名化)」「適切な手続きによりサンプルが誰のものかわかる(連結可能匿名化)」場合などサンプル・コーディングの種類は様々です。

このようなサンプル・コーディングの強さはプライバシー保護の程度と強く関係しているので注意が必要になるかもしれません。

5) 同意を撤回することはできるか?

例えば、ある時点であなたがサンプル提供に同意したとしても、何らかの理由(「不利益を受ける可能性がある」など)で同意を撤回したくなるかもしれません。同意を撤回したくなったときのために、同意撤回の選択肢があることには大きな意義があります。

しかし、サンプル・コーディングの過程で「誰のサンプルか二度とわからなくする(連結不可能匿名化)」場合、当然ながらどのサンプルがあなたの遺伝子かもわかりません。その場合はそもそも同意の撤回は不可能です。

もちろん同意撤回はできる方が望ましいのですが、すべての研究で同意撤回を可能にすると、連結不可能匿名化はできなくなるジレンマに陥ります。この「サンプル撤

回権の放棄」をインフォームド・コンセントで迫ることは、容認できないという専門家もいる一方で、同意文書に明記されていれば「サンプル撤回権の放棄」も可能だという見方もあり意見は分かれています。

6) サンプルを提供した人にはどのような利益があるのか？

ほとんどの場合、サンプルを提供することの直接的な利益はありません。例えば、薬理遺伝学的テストを受けることによって、あなたが今、よりよい医療を受けることができるかはわかりません。ただし臨床試験の結果が明らかになって、よりよい医療が提供されるようになるという間接的な利益(その結果あなたに利益があるかもしれません)を得る可能性はあります。

7) 薬理遺伝学的テストを受けることによってどのようなリスクがあるのか？

薬理遺伝学的テストを受けることによるリスクには、「直接的なもの」と「間接的なもの」があります。前者には、遺伝子取得の際に生じるもの(血液採取にともなう事故など)、後者にはプライバシーの侵害にかかわるものがあります。インフォームド・コンセントにおいてはこれらのリスクが明記されていなければなりません。

8) 薬理遺伝学的テストの結果は教えてもらえるのか？

インフォームド・コンセントでは、薬理遺伝学的テストの検査結果があなたに伝えられるかどうか明記されている必要があります。ただし、研究段階にある薬理遺伝学的テストでは、そのような検査結果に意味がないことも少なくありません。また、サンプルが「誰のサンプルか二度とわからなくする(連結不可能匿名化)」よう処理されている場合、あなたに結果を伝えることは不可能です。

しかし、要求があれば基本的に検査結果は参加者であるあなたに知らせなければなりません。合理的な理由なしに、検査結果を伝えなくてすむようなインフォームド・コンセントを求めることは認められないという考え方もあります。また、検査結果をただ知らせるだけでなく、あなたには結果を「知らないでいる権利」があることも記載されていなければなりません。

9) 研究結果から得られる利益は誰かに還元されるのか？

遺伝子(サンプル)を提供した個人や集団(コミュニティ)に研究から生じる直接的な利益(開発された医薬品の提供、金銭など)を還元するかどうかは問題になることもあります。しかし、一般的に臨床研究は「自分の利益でなく人のために参加する(利他的な)もの」であり、利益が還元されるべきという考え方は不適切です。インフォームド・コンセントの際にもこの点が明確になっていた方がよいでしょう。

10) 誰が遺伝子(サンプル)を所有し管理するのか？

薬理遺伝学の研究では研究者や研究参加者など様々な人間が関わります。あなたが提供したサンプルをいついざそれが所有・管理すべきかについては意見が分かれています。少なくとも誰がサンプルを所有し管理するかについて明確になっていなければなりません。

11) 誰がデータを所有し管理責任を負うのか？

薬理遺伝学的テストにより得られるデータや知的所有権(特許など)について、あらかじめインフォームド・コンセントの段階で取り決めておく必要があります。

12) 提供した遺伝子(サンプル)と得られたデータはどのように扱われるのか？

あなたが提供したサンプルと研究から得られたデータは、分析、保存、監査の追跡、第三者、規制当局への提出など様々な過程で取り扱われます。インフォームド・コンセントの文書には、適用される制限や法的要請を含めて、サンプルやデータがどのように扱われるのかについて書かれているべきです。

13) 問題が起こった際の責任は？

薬理遺伝学的テストによって、あなたや参加者の健康に悪影響が現れたり、損害が及んだりするかもしれません。そのような万が一の場合に研究者やスポンサーはどのような責任を負うのか明確になっている必要があります。口頭であれ文書であれ、法

的な権利を放棄させたり、責任のがれを意味する表現が含まれるべきではありません。

9. 遺伝子例外主義

薬理遺伝学的テスト実施にあたって、上記のように倫理上のルールが設定される背景には、「遺伝情報は他の医学情報と同じなのか異なるのか」をめぐる生命倫理にかかわる議論があります。

そのなかで、遺伝情報を特別視し「保護すべき」だとする考えは、「遺伝子例外主義」と呼ばれています。一方、それに反論を唱える考え方は「反遺伝子例外主義」と呼ばれます。この主張の骨子は以下のようなものです。

すなわち「遺伝情報」は、日本においてはしばしば「究極の個人情報」と呼ばれ、誤解に基づき形成された「遺伝子」に関する人々の認知が、人々の健康（パブリックヘルス）に好ましくない影響をもたらしています。重要なことは、その情報が「遺伝子情報」であるかないかではなく、「情報」内容そのものであるということです。そこで、「遺伝情報」も特別視するのではなく他の医学情報と同じようにセンシティブに扱われるべきなのです。

残念なことに、日本では、臨床、研究、メディア、いずれにおいても、遺伝子例外主義をめぐる議論はあまり行われてはいません。一方、欧米では、個人情報保護の整備に伴い、遺伝情報をHIV情報のような医療センシティブ情報の一つとして理解する傾向が高まり、医療従事者、法学者から遺伝子例外主義をめぐる議論が起きています。

今後は日本でも、薬理遺伝学的テストの結果に基づいて行われる「個別化医療」などを進めるためには、遺伝子例外主義について議論する必要があるのではないのでしょうか。

10. 「遺伝」のネガティブイメージを解いて、よりより医療を目指す

「遺伝」という言葉が一般に与えるイメージは、今のところ、ネガティブなものである

ことは否定できません。そのような状況では、薬理遺伝学的テストが、あたかも逃れることのできない「遺伝的」要因を調べるテストのように誤認されるのも無理からぬことでしょう。しかし、ここまで述べてきたように、薬理遺伝学的テストは、遺伝子の多型をもつ人において、副作用などの事象がどのくらい起こるのか（あるいは起こらないのか）を調べる一つの手段なのです。

治療の失敗を回避し、副作用と毒性を最小限に抑えるためには、個々人に適した薬と投与量が選択されねばなりません。そのために、薬理遺伝学的テストが有用な知見をもたらしてくれる可能性をもつものであることを、イリノテカンの例からみることができました。

ファーマコジェネティックスの分野で、さらなる研究が積み重ねられ、よりより医療、患者一人ひとりのニーズに応える医療が実現されることが待ち望まれています。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 (Book)

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	Tsutani K [as a member of CIOMS Working Group]		CIOMS Working Group	Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines	CIOMS	Geneva	2005	
2			津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	
	黒瀬光一 (訳)	第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探求	津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	37-61
	藤尾慈 (訳)	第5章 創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト	津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	63-78
	渡邊裕司 (訳)	第6章 既存の治療法の改善	津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	79-92
	東純一 (訳)	第8章 遺伝子検査実施、遺伝データ、遺伝情報	津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	103-17
	増井徹 (訳)	第9章 倫理的課題	津谷喜一郎 (監訳)	ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー	テクノミック	東京	2005	119-38