

- 17) Goettl M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoeconomic Drug Safety* 1997; 6 (Suppl 3): 79-90
- 18) Gonzalez-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADR) in hospitalized pediatric patients. A Prospective study. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1998; 36: 530-33
- 19) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05
- 20) Muehlberger N, Seghneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions causing hospital admission. *Pharmacoeconomic Drug Safety* 1997; 6: S71-S77
- 21) Venulet J. Methods of monitoring adverse reactions to drugs. In *Progress in Drug Research ed. E. Jucker, vol. 21*. Basel: Birkhauser Verlag; 1997. pp. 233-92
- 22) Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-40
- 23) Raschetti R, Morgutti M, Menotti-Ippolito F, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-63
- 24) Hallas J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug-related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 61-68
- 25) Mjondal T, Danell Boman M, Hög S, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoeconomic Drug Safety* 2002; 11: 65-72
- 26) Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V, et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996; 164: 659-62
- 27) Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-07
- 28) Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 355-61
- 29) Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-67
- 30) Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 442-47
- 31) Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study, French Pharmacovigilance Centres. *Br Med J* 2000; 320: 1036
- 32) Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases orientated internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181-86
- 33) Schneeweiss S, Hasford J, Götter M, Hoffmann A, Rietling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285-91
- 34) Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admissions to hospitals: prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-19
- 35) Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54
- 36) Shapiro S, Stone D, Lewis GP, Jick H. Fatal drug reactions among medical inpatients. *JAMA* 1971; 216: 467-72
- 37) Ferner RE, Whittington RM. Coroner's cases of death due to errors in prescribing or giving medicines or adverse drug reactions: Birmingham 1986-1991. *J R Soc Med* 1994; 87: 145-48
- 38) Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Svaar H, Brors O, Hilberg T. Drugs as a cause of death. A prospective quality assurance project in a department of medicine [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2369-72
- 39) Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med* 2000; 109: 122-30
- 40) Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-08
- 41) Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De-Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1373-79
- 42) Anon. The cost of adverse drug reactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997; 16: 75-78
- 43) Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 192-99
- 44) Anon. FDA to require bar codes for drugs. *Script* 2002; 2713: 17
- 45) Fung M, Thornton A, Mybeck K, Hsiao-hui Wu J, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets -1960 to 1999. *Drug Inform J* 2001; 35: 293-317
- 46) Jefferies DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New Active Substances authorised in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 151-56
- 47) Anon. Clinical time for NCEs approved in 1996-97 dropped 20%, Tuft data show. *The FDC Reports "The Pink Sheet"* 1999, 61: 25
- 48) DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-85
- 49) Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 4: Reports of significant adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1406-12
- 50) Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 1: Fatal adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1317-24
- 51) Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 2: Drug-induced permanent disabilities. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1325-29
- 52) Marcellino K, Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 3: Drug-induced threats to life. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1399-1405
- 53) Bhatt AD. Drug-related problems and adverse drug events: negligence, litigation and prevention. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 715-20
- 54) Anon. AHP's fen-phen settlement finalised. *Script* 2002; 2713: 17
- 55) Anon. Baycol international class action sought. *Script* 2002; 2713: 9
- 56) Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatr* 2003; 160: 1830-35

## 第3章

# 薬における異常反応(II) : 薬理遺伝学によるリスク軽減の可能性

Abnormal Drug Response (II)  
: Opportunities for Risk Reduction Through Pharmacogenetics

### 1. はじめに Introduction

副作用 (adverse drug reaction: ADR) は、薬物動態や薬力学的反応における遺伝的多様性など、さまざまなリスク因子に起因する。薬と薬、あるいは薬と疾患との間で相互作用を引き起こす薬の併用 (co-medication) や合併症 (co-morbidity) などの外的要因もまたADRに影響する重要な要素である。このような相互作用は、処方された薬の投与量が合わない、という形で現れる。臨床的に意味のある薬の相互作用は、相互作用を起こしている複数の薬のうち1つの血漿中濃度が高まって毒性をもつに至ることを言う。

投与量、年齢に応じた投与量の調整、薬-薬相互作用あるいは薬-疾患相互作用のリスクを有する集団に関する処方情報に十分注意を払うことにより、ADRの影響を最小限に抑えることは十分に可能である。しかし、どのようなアプローチを用いたにしても、1つのアプローチだけでADRを完全にすることはまず不可能である。

入手可能なデータによると、いくつかのADRには単一遺伝子や、複数の遺伝子が関係していることから、薬理遺伝学を活用することによってADRの発生率と重症度をよりいっそう軽減することが可能になるだろう。

本章では、薬物代謝酵素、薬理学的標的 (pharmacological target)、薬物トランスポーター (drug transporter) の多型に起因する薬における異常反応に関するデータを吟味する。少なくともいくつかの分野で、薬理遺伝学によっていかに薬物の毒性や治療失敗のリスクを最小限に抑えられるかを示してみた。

### 2. 薬理遺伝学と薬物代謝酵素

Pharmacogenetics and drug metabolising enzymes

数多くの薬物代謝酵素が遺伝子多型 (genetic polymorphism) を示す。すでに、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、N-7-セチルトランスフェラーゼ (NAT2)、チオプリン

ベルヘキシリンと同様に、UMは通常用量のノルトリプチリン (nortriptyline) では効果が得られないため、大量投与が必要となる。同様に、PMにおいては代謝物によってもたらされる治療効果が得られない。PMにおいてはコデイン (codein) やトラマドール (tramadol) の投与を受けても鎮痛効果がそれほど上がらず、エンカイニド (encainide) を服用しても抗不整脈効果が得られない。

表1 CYP2D6におけるPMとUMの臨床的帰結 (clinical consequence)

PMの臨床的帰結	
毒性のリスク上昇	
デブリスオキン (debrisoquine)	起立性低血圧 (postural hypotension)、身体的虚脱
スバルティン (sparteine)	子宮収縮効果
ベルフェナジン (perphenazine)	錐体外路症候群 (extrapyramidal symptoms)
フレカイニド (flecainide)	心室性不整脈拍?
ベルヘキシリン (perhexiline)	神経障害、肝毒性
フェンホルミン (phenformin)	乳性アシドーシス (lactic acidosis)
プロパフェノン (propafenone)	CNS毒性、気管支収縮
メトプロロール (metoprolol)	心臓選択性の喪失
ノルトリプチリン (nortriptyline)	低血圧、精神錯乱
テリカラント (terikalant)	過剰なQT間隔延長 (QT interval prolongation)
デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)	吐き気、嘔吐、頭痛
1-トリプトファン (1-tryptophan)	好酸球増多筋痛症候群 (eosinophilia-myalgia syndrome)
インドラミン (indoramin)	鎮静作用
チオリダジン (thioridazine)	過剰なQT間隔延長
薬物反応性における問題点	
コデイン (codeine)	鎮痛効果不良
トラマドール (tramadol)	鎮痛効果不良
アヘン薬 (opiates)	アヘンの経口摂取への依存からの保護
UMの臨床的影響	
エンカイニド (encainide)	不整脈?
コデイン (codeine)	モルヒネ毒性
薬物反応性における問題点	
ノルトリプチリン (nortriptyline)	通常投与量では効果不良
プロパフェノン (propafenone)	通常投与量では効果不良
トロピセトロン (tropisetron)	通常投与量では効果不良
オンダンセトロン (ondansetron)	通常投与量では効果不良

## 2.2 CYP2C9における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2C9

後向き症例研究 (retrospective case study) によると、CYP2C9の変異型 (特にCYP2C9\*3) があると、ワルファリン (warfarin) 投与によるリスクが著しく高まること

がわかっている。

S-メチル転移酵素 (TPMT)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)、ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ (DPD) など、遺伝子多型を示す薬物代謝酵素の働きを調べる候補遺伝子関連解析 (candidate gene association study) において、ADRには遺伝的素因が関与しているものが多いことが示されている。

ADRの発現に遺伝的素因 (genetic predisposition) が関わっていることから、薬物反応性 (drug response) に影響を与える遺伝的素因 (genetic factor) に関する知識が増えることにより、ADRを予防し、安全かつ効果的に薬を利用することが可能になるであろう。特に腫瘍学の分野では、遺伝子多型を示す遺伝子や遺伝子発現産物が、薬物治療最適化のためのマーカーとしての役割を果たす可能性を秘めている。

## 2.1 CYP2D6における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2D6

過去20年に実施された研究から、降圧剤であるデブリスオキン (debrisoquine) の代謝において、CYP2D6依存のヒドロキシル化反応の強弱により、どんな集団でも代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) と代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) の2つの表現型 (phenotype) に区分できることがわかってきた。EM型の集団の両極端には特に重要な意味合いをもつサブグループが存在する。

そのうちのひとつが超高速代謝型 (ultrarapid metaboliser: UM) と呼ばれるサブグループで、通常の代謝能力をもつ遺伝子のコピーを複数もっている人たちがこれに含まれる。もう1つのサブグループは中間代謝型 (intermediate metaboliser: IM) と称され、ヘテロ接合体遺伝子型 (heterozygous) をもつ人たちがこれに含まれる (遺伝子用量効果 gene-dose effect)。UMは薬の代謝が異常に速いため親化合物 (parent drug) の血漿中濃度が非常に低く、急速な代謝物の蓄積が起こる。IMは薬物代謝能力がやや低下している。

CYP2D6は、抗不整脈薬、βアドレナリン受容体遮断薬、抗狭心症薬、神経遮断薬、抗うつ薬、鎮痛薬など、60種類もの薬を代謝する酵素である。候補遺伝子関連解析によると、CYP2D6の基質となる種々の薬のADRは、CYP2D6の遺伝子型に起因する (表1)。

CYP2D6の遺伝子多型の臨床的意義、深刻な毒性との関連 (association) に関する初期の報告は、CYP2D6代謝に欠陥のある患者におけるベルヘキシリン (perhexiline) 誘発性の神経障害に関するものであった。ベルヘキシリンの推奨投与量は100mg TDS (1日3回服用) であるが、23名の患者を対象に実施した最近の研究によると、ベルヘキシリンの血漿中濃度を、治療効果が得られ、かつ毒性を発生しない範囲内に維持しようと思えば、PMには10-25mg/日、EMとUMにはそれぞれ100-250mg、300-500mgの投与が必要であることがわかった。ベルヘキシリンがPMやUMの患者に与えうるその他の臨床的影響について表1にまとめられた。

薬理遺伝学の応用は、薬の有効性改善にもつながる。ある特定の対立遺伝子 (allele) をもつ患者は、複数遺伝子の存在もしくは遺伝子発現の誘導が原因で代謝が異常に速いため、適切な薬の有効性を得られないことがある。

型もしくは表現型 (phenotype) に基づいて投与量を決定することにより、アザチオプリン誘発急性白血球減少症のリスクを大幅に減少できることが、数多くの研究によって示されている<sup>8,9)</sup>。

しかし当然、アザチオプリン誘発型の白血球減少症のすべてが遺伝的要因に起因するわけではない。93名の患者について実施されたある研究では、アザチオプリンが原因と考えられる胃腸への副作用はTPMTの遺伝子型とは無関係であることが示されている<sup>10)</sup>。通常のTPMT活性レベルを有するアトピー性湿疹患者への薬物治療を2.5-3.5mg/kgの投与レベルから開始することにより、骨髓検査や肝機能検査の実施回数を確実に減らせるというMurphyとAthertonの報告<sup>11)</sup>からも、TPMTの遺伝子型判定を実施する価値は十分にあり得るであろう。

## 2.5 UDP-グルクロン酸転移酵素における多型によるパラツキ

Polymorphic variation in UDP-glucuronosyltransferases

特に腫瘍学の分野において、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) によるグルクロン酸抱合 (glucuronidation) などのような抱合反応に注目が集まっている。グルクロン酸抱合はヒトにおける最も重要な抱合経路 (conjugation pathway) である。UGTは重複遺伝子群 (multigene family) によってコードされており、構造上多様な性質を呈する数多くの生体成分 (ビリルビン、ステロイドホルモン、胆汁酸) や外因性化学物質のグルクロン酸抱合を促すUGT酵素は比較的小数の数に限られる。

UGT遺伝子には遺伝的変異や一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) が非常に多くみられることから、UGTには大きな遺伝的個人差があると言える<sup>12-13)</sup>。UGT遺伝子多型の中には、薬による副作用への関与以外にも大きな薬理学的影響を有するものがある。

UGTの2大主要アインフォームであるUGT1A1、UGT1A9の作用には大きな遺伝的個人差のあることがわかっている。イリノテカン (irinotecan)<sup>14-15)</sup>、フラボピリドール (flavopiridol)<sup>16-17)</sup>、トラニラスト (tranilast)<sup>18)</sup>、アタザナビル (atazanavir)<sup>19)</sup> のような薬の代謝におけるUGT1A1アインフォームの役割を調べた研究から、これらの薬の安全性にかかわる問題 (骨髓機能抑制、下痢、高ビリルビン血症) について貴重な知見が得られている。

Phillipsらが実施したメタ分析 (meta-analysis)<sup>20)</sup>によると、具体的に131種の薬、55の薬剤分類 (drug class)、19の治療薬カテゴリー (therapeutic drug category) にADRとの関連が認められた。これらのうち3種を除くすべての薬が、米国で最も売れている200品目の薬に含まれている。発症率の高いADRとの間に関連性が認められた治療カテゴリーとしては、心血管作用薬、鎮痛薬、向精神薬、抗生物質などがあげられる。

このメタ分析には、薬の副作用に関する333件の研究から18件、変異型対立遺伝子に

入手可能なデータによると、CYP2C9\*3/CYP2C9\*3の遺伝子型をもつ患者では、経口抗凝固薬の服用直後、急激かつ過剰な抗凝固作用が現れるが、維持期間中の過量は主に環境因子によるものであるという見方が有力である<sup>23)</sup>。また、ワルファリンへの感受性における個人間のパラツキも環境要因に起因すると考えられている。ある研究によると、ワルファリンの必要投与量における個人差に、年齢とCYP2C9の遺伝子型がそれぞれ12%と10%の割合で関与していた<sup>4)</sup>。当然、その他の薬力学的要因 (標的酵素であるビタミンKエポキシド還元酵素における異常) や食生活もまた、投与量を左右する重要な要因となる。

ワルファリンの長期投与を受けている患者について実施された後向きコホート研究 (retrospective cohort study) によると、CYP2C9の6種の遺伝子型間でワルファリンの平均維持量 (mean maintenance dose) に大きなパラツキがあることがわかった。野生型遺伝子 (wild-type genotype) をもつ患者と比較し、1つでも変異型対立遺伝子 (variant allele) のある患者は安定投与量の到達に時間がかかり、なおかつ、深刻な、あるいは生命を脅かす出血のリスクが格段に高くなる。ただしこの研究では、いくつかの遺伝子型については該当患者が少なかった<sup>9)</sup>。

同様に、CYP2C9の変異型対立遺伝子が1つでもある患者には、フェニトイン (phenytoin) の効果的な血中薬物濃度レベルを達成するためには、野生型遺伝子をもつ患者より約37%少ない平均投与量が必要である (199mg/日 vs 314mg/日)<sup>6)</sup>。フェニトインは治療係数 (therapeutic index) が狭く、迅速かつ低コストで遺伝子型判定 (genotyping) の実施が可能であることから、CYP2C9の遺伝子型に基づいた用量調整は、特に治療開始時点においては有意義であると言える。このような遺伝子型判定を実施することにより、変異型対立遺伝子のある患者においてフェニトインの血中薬物濃度が原因で毒性が発生するリスクを軽減できる。

## 2.3 CYP2C19における多型によるパラツキ

Polymorphic variation in CYP2C19

CYP2C19はプロトンポンプ阻害薬の主要な代謝経路に関与している酵素である。この薬の治療効果は未変化体の濃度と相関していることから、ヘリコバクター・ピロリを除菌療法にはCYP2C19のPMの方が反応のよいことが、数多くの研究によって明らかにされている。EMでは投与量を増やす必要がある。大規模な前向き研究 (prospective study) において、これらの予備的研究から得られた所見を検証する必要がある<sup>7)</sup>。

## 2.4 チオプリンS-メチル転移酵素における多型によるパラツキ

Polymorphic variation in thiopurine S-methyltransferase

アザチオプリン (azathioprine) と6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine) は、チオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) によって代謝される。TPMTの作用は、白血球減少症のリスクと反比例する。たとえば、アザチオプリンの投与を始める際に、TPMTの遺伝子

#### 4. 薬理遺伝学と薬理学的標的

##### Pharmacogenetics and pharmacological targets

薬物代謝における薬理遺伝学の影響以外に、薬理学的標的における遺伝的変異から治療上有益な知見を得られる例が出ている。薬理学的標的としては、薬力学的反応を引き起こす、受容体、トランスポーター、酵素、チャネル、細胞内結合プロセッサなどがあげられる。数多くの研究でも多く取上げられているのが、心室性不整脈、喘息、うつ病、過敏反応におけるHLA抗原の遺伝子型に關係する薬理学的標的である。

これまでは、ADRに関する薬理遺伝学的研究においては薬物代謝酵素ばかりが目ざされてきた。しかし今日では、薬理学的標的の多型 (薬力学的多型 pharmacodynamic polymorphism) のほうが重要な意味合いをもつことが明らかになってきている。

5-HTR<sub>3B</sub> 受容体拮抗薬による制吐治療を受けた270名の痛患者について実施された研究では、試験参加者の約30%がその投薬後も吐き気や嘔吐に苦しんだ。トロピセトロン (tropisetron) の代謝が異常に速い (オンダンセトロン ondansetron ではさほどではない) 患者は、この薬から効果を得にくいのである<sup>30)</sup>。

同じ研究責任者らによって実施された他の研究によると、5-HTR<sub>3B</sub> 遺伝子のプロモーター部位がホモで欠失している患者は、その他の患者と比較してより頻繁に嘔吐に苦しむことがわかった<sup>31)</sup>。大うつ病 (major depression) を患う246名の高齢者におけるパロキセチン (paroxetine) とミルタザピリン (mirtazapine) を比較検討した薬理遺伝学的研究においては、パロキセチンによって誘発された副作用が原因による投薬の中断は、CYP2D6の遺伝子型というよりは、5-HTR<sub>2A/C/C</sub>に関連していた。C対立遺伝子の数と投薬中断の確率との間には有意な直線関係が認められた。パロキセチンによる治療を受けたC/C遺伝子型をもつ患者では副作用の重症度も大きかった<sup>32)</sup>。そのため、パロキセチンはCYP2D6によって代謝されるとは言うものの、パロキセチン誘発型の副作用の決定因子として重要なのはむしろ5-HTR<sub>2A</sub>の遺伝子多型のほうである。

##### 4.1 心臓のカリウムチャネルの多型 Polymorphisms of cardiac potassium channels

近年、QT間隔延長 (QT interval prolongation) する薬には大きな関心が集まっている。QT間隔は、心室筋の活動電位の振幅の大きさに一致する。活動電位の振幅を決定する重要な因子は、遅延整流型カリウム電流 (IKr) の早い成分である。数多くの薬が、心電図 (ECG) のQT間隔を延長させ、生命を脅かす可能性のある心室頻脈性不整脈であるトルサード・ド・ポワント (torsades de pointes: TdP) を誘発する危険性があるという理由で撤退している。

分子生物学、遺伝学、イオンチャネルの薬理学的发展に伴い、カリウムチャネルの発現を制御する遺伝子には種々の変異型があることが明らかになってきた。IKrなどのように、カリウムチャネルを形成するサブユニットにおける突然変異は珍しいものではなく、

関する61件のレビューから22件が採用されており、副作用に関する研究において使用頻度の高い薬を27種類特定した。このうち59%の薬の代謝には、低代謝を引き起こすことで知られている変異型対立遺伝子のある酵素が少なくとも1つかわわっている。

無作為に選択された薬では、わずか7%から20%のみが遺伝子多型を示す酵素によって代謝されていた ( $p=0.006<0.001$ )。この分析は、薬物代謝酵素における遺伝的個人差がADRの発現率に關与していることを示す。

#### 3. 薬理遺伝学とトランスポーター Pharmacogenetics and transporters

ほとんどの薬について、個々の患者でなぜ薬への感受性が違うのかは依然として解明されておらず、遺伝的感受性に関するデータは皆無に等しい。しかし、細胞への薬の輸送には組織特異的な有機アニオン (organic anion) や有機カチオン (organic cation) トランスポーター (transporter) が深く関与していることを示すエビデンスが増えてきている。分子遺伝学研究からは、肝細胞におけるこれらのトランスポーターに遺伝子多型があるというエビデンスが得られている<sup>21,22)</sup>。これらのトランスポーターをコードする遺伝子における突然変異は、ポリペプチドの機能不全を引き起こし、その薬物動態に影響を与えるばかりか、薬によっては肝毒性が誘発されてしまう可能性すらある<sup>23,24)</sup>。さらに、変異型対立遺伝子には民族間の差 (inter-ethnic difference) が認められることから<sup>22,23)</sup>、イブフェナク (ibufenac) などの薬が誘発する肝毒性に民族間に差があることも納得できる。肝毒性をきたした患者における上記のトランスポーターの研究は、薬によって誘発される肝毒性に関する薬理遺伝学の役割を模索する上で非常に有用な知見をもたらしてくれる。

上記のトランスポーターとP-糖タンパク質 (p-glycoprotein) は、ともに薬の体内挙動 (drug disposition) において重要な器官 (腸、肝臓、腎臓) に集中して存在する。P-糖タンパク質の発現はMDR1遺伝子によって制御されており<sup>26)</sup>、数多くの薬の体内挙動に重要な影響を及ぼしている。多剤耐性 (MDR) のプロセスにはかなりの個人間のバラツキ (inter-individual variability) と民族間のバラツキ (inter-ethnic variability) が認められる。たとえば、最近MDR1\*2と名づけられた変異型対立遺伝子 (相互にリンクした3つのSNPsの結果として) は欧米人の62%にあるが、アフリカ系アメリカ人では13%にしかないことがわわっている<sup>27)</sup>。

MDR1遺伝子とその変異型は、抗エイズ薬、抗腫瘍薬、抗HIV薬の有効性もしくはこれらの薬耐性の発現に大きく影響する要因である<sup>28-29)</sup>。

先天性のQT延長症候群 (long QT syndromes: LQTS) を誘発する。過剰なQT間隔延長は、場合によってはTdPを引き起こす<sup>33)</sup>。

臨床症状を呈することがなくともQT延長症候群の原因遺伝子の変異型をもつ人は多い。これらの人々は、心電図波形は正常でも、再分極の予備能力 (repolarization reserve) は少なく、シサプリド (cisapride)、アステミゾール (astemizole)、テルフェナジン (terfenadine)、ハロファントリン (halofantrine) などの薬が投与された場合、たとえ薬物代謝を阻害する物質が存在しなくても、通常の投与量で薬剤性のQT間隔延長ないしTdPを引き起こされる可能性がある<sup>34)</sup>。

シサプリド誘発型の心室性不整脈 (ventricular arrhythmia) に関する341件の報告の分析によると、38症例 (11%) においては明確なリスク要因も禁忌 (contraindication) も認められなかった<sup>35)</sup>。これらの人々は、カリウムチャネルに内在的な遺伝的欠陥を抱えているとみられる。

#### 4.2 β2-アドレナリン受容体、ALOX-5の多型

Polymorphisms of β2-adrenoceptors and ALOX-5

β2-アドレナリン受容体のArg16/Gly16もしくはGly16/Gly16変異のある人は、野生型であるArg16/Arg16型をもつ人と比べ、サルブタモール (salbutamol) による気管支拡張治療への反応が悪い。Gly16/Gly16とArg16/Arg16との間でFEV1反応に6.5倍の開きがある<sup>36)</sup>。5-リポキシゲナーゼのコアプロモーターに突然変異がある喘息患者は、ジロートン (zileuton) のようなALOX-5阻害薬への反応が悪い<sup>37)</sup>。

Kayらによると<sup>38)</sup>、心不全の患者ではβ2-アドレナリン受容体のGln27をホモでもつ患者は、Glu27をホモあるいはヘテロでもつ患者に比べてカルベジロール (carvedilol) に反応する割合が著しく低い (26%対63%, P=0.003)。

#### 4.3 セロトニントランスポーターの多型

Polymorphisms of the serotonin transporter

セロトニントランスポーター (5-HTT) のプロモーター部位における遺伝子多型は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミン (fluvoxamine) への反応を決定すると言われている。この多型に挿入変異 (長い対立遺伝子) のある人は、欠失変異 (短い対立遺伝子) のある人と比較し、脳内5-HTTの発現が高い<sup>39)</sup>。長い対立遺伝子のコピーを1つあるいは2つもつ患者 (1/1もしくは1/1s) は、短い対立遺伝子をホモでもつ患者 (s/s) と比較し、薬物反応性 (drug response) がよいと考えられる。妄想性のうつ病の治療におけるフルボキサミンの効果は、5-HTTの遺伝子型によって影響されることがわかっている<sup>40)</sup>。

#### 4.4 アバカビル誘発性の過敏反応とHLA遺伝子型

Abacavir-induced hypersensitivity reactions and HLA genotype

HIV-1感染症の治療薬の投与を受けた患者の5%に、アバカビル (abacavir) への過敏反応 (hypersensitivity reaction: HSR) が起こる。コーケシアンの患者において、HLA-B\*5701とアバカビルへの過敏反応との間に関連性が認められることが、3つの独立した研究グループにより明らかにされた<sup>41-44)</sup>。HLA-B\*5701の感受性は46-94%であった。これら3つの研究のうち2つは、コーケシアンの患者に対し、アバカビル投与前にHLA-B\*5701のスクリーニングを実施することには臨床的な意義があるとしている<sup>43-44)</sup>。

一方、さまざまな人種を対象とした最も大規模な研究では、ヒスパニック系の患者においてはHLA-B\*5701と過敏反応との間の関連性は低く、アフリカ系の患者においてはまったく関連性が認められなかった<sup>45)</sup>。これは、薬理遺伝学の可能性を示唆する興味深い研究である。しかし、HLA-B\*5701のスクリーニングの実施によって、アバカビルへの過敏反応に対処するために作られた非常に有効なリスク管理プログラムの管理体制が弱体化する危険性がある。つまり、過敏反応を示唆する遺伝マーカー (genetic marker) をもたない患者に対しては医師の監視体制が緩くなり、そのような患者にアバカビル過敏反応の症状が出てもすぐには察知されず、投薬の中断も行われないことから、深刻な命にかかわる過敏反応が起こる危険性がある。臨床上有益な、的中率の高いHSR関連遺伝マーカーを特定するために、ゲノム上の何千もの一塩基多型を分析する取組みが進んでいる<sup>46)</sup>。

#### 5. 薬理遺伝学と肝毒性

Pharmacogenetics and hepatotoxicity

肝毒性は、病気や死亡との関連性が強いだけでなく、薬の撤退 (withdrawal) 理由の中でも首位を占めている<sup>47)</sup>。いくつかの薬によって引き起こされる肝毒性には、肝細胞と胆管のインターフェースである毛細胆管におけるトランスポーターの関与以外にも、薬物代謝における遺伝子多型の関与があることを示す確証が存在する。

イソニアジド (isoniazid) については、毒性にかかわる遺伝的要因ははつきりしている。N-アセチルトランスフェラーゼの活性が低い患者 (NAT2スロウアセチレーター NAT2 slow acetylator) は、イソニアジド誘発性の肝毒性が発現する危険性が非常に高い。スロー・アセチレーターは、アセチル化によって排泄される中間代謝物を少量産生する。この中間代謝物を効率的に排泄できないと、新たに肝毒性のある代謝物を生じることになる<sup>48-49)</sup>。

ペルヘキシリンが撤退されるに至ったのは、ペルヘキシリンによって誘発される肝毒性が最も大きな原因であった。ペルヘキシリン誘発肝毒性にはCYP2D6活性の低下が関与している<sup>50)</sup>。この肝毒性が女性において特に発現しやすいことから、薬物性の肝毒性における遺伝的要因の関与がうかがえる。また、フェニトイン<sup>51)</sup>やイブプロフェン<sup>52)</sup>などには、それぞれ肝毒性に対する感受性に家族や民族による差が認められる、という報告がある。

## 6. 薬理遺伝学と薬物相互作用 Pharmacogenetics and drug interactions

薬物相互作用は遺伝子型の違いによって大きく左右される。(対立遺伝子が活性酵素を発現していない) CYP2D6 PMには、*in vitro*研究においてみられるような薬物相互作用が発現しない。阻害すべきあるいは誘発すべきCYP2D6活性能そのものが存在しないのだから当然である。同様に、UMIにおいても、阻害薬の高用量でなければ予測されるような薬物相互作用が認められないことがある。薬物相互作用が最も起こりやすいのは、普通の薬物代謝能力をもつ人々、あるいはCYP2D6の基質への低い、あるいは変化した親和性のCYP2D6対立遺伝子を受け継いだ人々である。

CYP2D6のレベルでは、基質であるコデイン<sup>53)</sup>、プロパフェノン (propafenone)<sup>54-55)</sup>、メキシレチン (mexiletine)<sup>56)</sup>、エンカイニド (encainide)<sup>57)</sup>、メトプロロール (metoprolol)<sup>58)</sup>、デシプラミン (desipramine)<sup>59)</sup>といった数多くの薬にかかわる薬物相互作用が薬物代謝酵素の表現型 (phenotype) によって影響されることがわかっている。前述した有機イオントランスポーター (organic ion transporter) とP-糖タンパク質は重要な薬物相互作用の別な例であり薬理遺伝学的要因はここでも重要である。

## 7. 予測的価値をもつ遺伝子型判定: 薬物反応性の改善とADRの低減

Predictive genotyping: improving drug response and minimising ADRs

候補遺伝子 (candidate gene) に対する予測的遺伝子型判定 (predictive genotyping) は、ADRの予防を可能にすることによって、薬物治療の10-20%になんらかの利益をもたらしと考えられている<sup>60-61)</sup>。

ADRの遺伝マーカー (候補遺伝子、SNPもしくはハプロタイプ) を特定でき、安価で迅速な遺伝子型判定の実施が日常的に可能となれば、ADRが罹患率や死亡率にもたらす(悪)影響を大幅に軽減できるだろう。

Veenstraら<sup>62)</sup>は、この費用対効果 (cost effectiveness) 分析をレビューし、薬理遺伝学応用の費用対効果を向上させるための5つのポイントを見出した。

- (1) 遺伝子型と薬物反応性のよく確立された相関性
- (2) 問題となる変異型遺伝子は比較的一般的なものであること
- (3) 比較的安価で迅速な遺伝子検査
- (4) 薬物反応をモニタリングすることの困難さ
- (5) 薬理遺伝学的情報を利用しないことによる重症の臨床あるいは経済的帰結

Rioux<sup>63)</sup>もまた同様の見解を示しており、治療に薬理遺伝学を応用することの費用対

効果は、変異型対立遺伝子の頻度で決まると強調している。

薬理遺伝学の可能性を検証したその他の研究者は、治療への薬理遺伝学の応用には「時として」費用対効果があり、その効果は主として、何年にも及ぶ長期治療を回避できるかもしれない慢性疾患に認められるだろうとしている<sup>64)</sup>。

## 8. 限界 Limitations

ここで薬理遺伝学の応用がADRの問題を完全に払拭できると示唆する意図はない。近年、Kirchheinerらは、遺伝子型/表現型別の投与計画の導入を見据え、CYP2D6とCYP2C19によって代謝される数多くの薬に関する予備的ガイダンスを発表した<sup>65)</sup>。

不適切に高い投与量を推奨すれば、薬理遺伝学によってもたらされる利益は容易に相殺される。また代謝阻害薬の併用はEMをPMに変える。このことから、薬の撤退原因の首位を占めるのが薬物相互作用であることは、驚くべきことではない。

CYP2D6遺伝子型が血漿中薬物濃度と薬物反応性にどのように関与しているか/いないかを調べるために1995年-2000年に発表された統合失調症治療に関する17研究 (症例数1,350以上) を分析したある未発表の報告では<sup>66)</sup>、CYP2D6が主要な代謝酵素であると考えられている薬については遺伝子型と血漿中薬物濃度との間に関連性が認められたが、遺伝子型内のバラツキ (intra-genotypic variability) が大きいため、血漿中薬物濃度を測定する臨床的有用性は曖昧になっている。

一方、遺伝子型と薬物反応性 (薬の効果が得られないなど) の間に関連性は認められなかった。遺伝子型、特に日本人におけるCYP2D6\*10対立遺伝子の存在と、遅発性ジスキネシア/錐体外路症候群 (tardive dyskinesia and extrapyramidal syndrome) の重症度との間には若干ではあるが正の関連性が認められた。神経遮断薬の多くには活性代謝物があるため、これはそう驚くべきことではない。

日常的な臨床業務に薬理遺伝学を応用する場合、代謝物とその未変体の薬理作用、多型を示す経路によって消失される部分、その薬の治療係数 (therapeutic index) を考慮することが肝要となってくる<sup>67)</sup>。

人においては、ジクロフェナク (diclofenac) の代謝によって4'-水酸基 (OH)、3'-OH、5'-OHを含む代謝物が産生される。CYP2C9の多型は、ジクロフェナクの代謝による4'-OHジクロフェナクと3'-OHジクロフェナクの産生に関与している。しかし、CYP2C9遺伝子型は、ジクロフェナク誘発の肝毒性やCOX-1、COX-2の阻害には関与していない<sup>68-69)</sup>。

また、ALOX-5遺伝子 (ALOX-5 gene) における遺伝子型の変異が原因で5-リポキシゲナーゼが欠損している喘息患者は5-リポキシゲナーゼ阻害薬に反応しない。しかし、5-リポキシゲナーゼ阻害薬に反応しない患者の多くが正常なALOX-5遺伝子をもっていることから、反応が現れない理由は他の要因、恐らく喘息そのものの性質に起因するものと考え

えられる。

遺伝子型/表現型の関連性を証明できれば、薬理遺伝学はADRを軽減するための重要な手法を新たに提供してくれよう。推奨投与量を慎重に設定し、相互作用のある薬の併用における危険性に対する臨床的認識を高めていくべきであろう。

薬剤投与を開始する前に遺伝子型判定を実施することにより、薬の効果が最も高く得られる患者やADRの発症リスクの高い患者を特定することが可能となり、それによって重要な薬の選択と安全かつ効果的な薬の利用が促されるようになるだろう。このような手法を実施することで、ADRの治療に費やされている医療資源や経済資源を大幅にしかも即座に削減できる。

たとえ遺伝子型と表現型との間の関連性が証明されても、だからといって薬に由来する問題が完全に払拭されるわけではない。遺伝子型と相互作用したり薬物反応性に影響する非遺伝的な外的要因が数多く存在するためである。また、一見シンプルな関連性を複雑にする要因はその他にも多く存在する。これについては、第4章の「創薬と開発における薬理遺伝学の探究」、第12章の「未解決の問題と発展への障害」、を参考にするとよい。

## 9. 結論 Conclusions

本章では、服用量や個人の特異性に起因するADRの発症率を低減する上で薬理遺伝学が果たしうる役割についてまとめた。ADRについて言えば、薬理遺伝学の研究目的は、ADRの発症リスクが、ないと考えられる患者と比較し、高いと考えられる患者にはどのような特徴があるのか遺伝的プロファイルを特定することにある。この知識を診療に応用することにより、患者個人に適した薬と投与量が決定でき、その結果、薬の安全性が高まることになる。

また、薬理遺伝学の原則を薬の安全性確保のために適用することにより、薬の効力も高められるだろう。投与計画は往々にして副作用の発現から制約を受ける。最もリスクが高いと考えられる遺伝子型の高用量の投与を廃止することにより、その他の遺伝子型における高用量の投与によって新たに得られる利益を評価することが可能になるだろう。

バイオテクノロジーの発展により、患者における遺伝的個人差を迅速かつ低コストで特定し、個別治療を提供できるようになるだろう。またな運発性の副作用に関する調査を含め、薬理遺伝学の役割については医薬品開発段階から市販後に至るまで一貫して検討する必要があるだろう。そうすることで、ADRによる罹患率 (morbidity) と死亡率 (mortality) を最小限に抑えるという目的での薬理遺伝学の応用は、現実的かつ有意義なものになるだろう。

## 参考文献 References

- 1) Sallustio BC, Westley JS, Morris RG. Pharmacokinetics of the antianginal agent perhexiline: relationship between metabolic ratio and steady-state dose. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 107-14
- 2) Verstyft C, Robert A, Morin S, et al. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 739-45
- 3) Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM, Moia M, Mannucci PM. CYP2C9 genotype and dose requirements during induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 198-203
- 4) Loebstein R, Yonath H, Peleg D, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin--Nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 159-64
- 5) Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-98
- 6) van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 287-91
- 7) Chong E, Ensom MHH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: A systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 460-71
- 8) Regueiro M, Mardini H. Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 240-44
- 9) Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30
- 10) Schwab M, Schaffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 429-36
- 11) Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-15
- 12) Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 136-58
- 13) Burchell B. Genetic variation of human UDP-glucuronosyltransferase: Implications in disease and drug glucuronidation. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3: 37-52
- 14) Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 43-47
- 15) Routis E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guerin O, Morel A, Gamein E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5151-59
- 16) Innocenti F, Stadler WM, Iyer L, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Flavopiridol metabolism in cancer patients is associated with the occurrence of diarrhea. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3400-05

- 17) Ramirez J, Iyer L, Journault K, et al. In vitro characterization of hepatic flavopiridol metabolism using human liver microsomes and recombinant UGT enzymes. *Pharm Res* 2002; 19: 588-94
- 18) Danoff TM, Campbell DA, McCarthy LC, et al. A Gilbert's syndrome UGT1A1 variant confers susceptibility to tranilast-induced hyperbilirubinemia. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 49-53
- 19) Shaw P. Pharmacogenetic applications in clinical development. International Clinical Trials Symposium. Sydney:2002. p. 21-23
- 20) Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-79
- 21) Zhang L, Dresser MJ, Gray AT, Yost SC, Terashita S, Giacomini KM. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 913-21
- 22) Tirona RG, Laeke BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C. Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276: 35669-75
- 23) Murata M, Tamai I, Sai Y, et al. Hepatobiliary transport kinetics of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 1113-19
- 24) Fouassier L, Kinnman N, Lefevre G, et al. Contribution of mmp2 in alterations of canalicular bile formation by the endotoxin antagonist bosentan. *J Hepatol* 2002; 37: 184-91
- 25) Nozawa T, Nakajima M, Tamai I, et al. Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): Allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 804-13
- 26) Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-78
- 27) Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-99
- 28) Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-98
- 29) Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 285-307
- 30) Kaiser R, Sezer O, Papias A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-11
- 31) Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2147-55
- 32) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830-35
- 33) Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-80
- 34) Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: Potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Saf* 2004; 27: 145-72
- 35) Wysocki DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cispripide and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1698-1703
- 36) Lima JI, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Saif TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-25
- 37) Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22: 168-70
- 38) Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534-39
- 39) Weizman A, Weizman R. Serotonin transporter polymorphism and response to SSRIs in major depression and relevance to anxiety disorders and substance abuse. *Pharmacogenomics* 2000; 1: 335-41
- 40) Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-19
- 41) Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32
- 42) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-22
- 43) Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 1-8
- 44) Martin A, Cameron P, Nolan D, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4180-85
- 45) Hughes AR, Mosteller M, Bansal A, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 203-11
- 46) Roses AD. Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 541-49
- 47) Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JH, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets - 1960 to 1999. *Drug Inform J* 2001; 35: 293-317
- 48) Dickinson DS, Bailey WC, Hirschowitz BI, Soong S-J, Eidus L, Hodgkin MM. Risk factors for isoniazid (INH) -induced liver dysfunction. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 271-79
- 49) Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 883-89
- 50) Morgan MY, Reshef R, Shah RR, Oates NS, Smith RL, Sherlock S. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline liver injury. *Gut* 1984; 25: 1057-64
- 51) Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Goldstein DA, Herlong HF. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro. *N Engl J Med* 1981; 305: 722-27
- 52) Shah RR. Drug-induced hepatotoxicity: Pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 181-233

## 創薬と開発における薬理遺伝学の探究

Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development

## 1. はじめに Introduction

薬物動態 (pharmacokinetics) におけるパラツキの特定が第 I 相試験の一部になるとが増えてきた。しかし、第 III 相試験で用いられるのはそのうちの限られた用量である。これは、すべての患者が同質であるという前提で、対象集団全体にとって安全な投与量の範囲 (safety window) が採択されるためである。そして、全患者に対する「標準」投与計画が推奨されることになる。

この方法は、ある集団一般における新規化合物 (new chemical entity: NCE) の、用量-濃度-薬物反応性 (dose-concentration-response) の関係には大きなバラツキ (variability) が存在するという事実を考慮していない。パラツキのいわば両端に属する患者に「標準」用量を投与するとどういふことになるのかはあまりにも明らかである。

個人間のバラツキは、薬物動態と薬力学 (pharmacodynamics) という、用量-反応相関性 (dose-response relationship) における2つの重要な要素における個人間の違いに起因するものである。薬理学におけるこれら2つの要素における個人間のバラツキは、いずれも広義では遺伝的要因と非遺伝的要因の2つに起因するものであり、これら2つの要因は関連付けて考えられるべきだろう。医薬品開発プログラムにおいては、このような個人間のバラツキの特徴を総合的に捉えることが必要である。そのためには遺伝的要因と非遺伝的要因に関する特性が明らかにされなければならない。

## 1.1 非遺伝的バラツキ Non-genetic variability

薬物動態上あるいは薬力学上の個人間のバラツキにおける非遺伝的要因の影響は大きい。それらは以下に起因する。

- (1) 肝不全や腎不全などの合併症 (co-morbidity)
- (2) 指標となる薬 (index drug) との間で相互作用を起こしうる薬物併用 (co-administration)
- (3) 内分泌バランスや電解質バランスの乱れ

薬物動態は投与計画を決定する上で欠かせない要素であることから、合併症や薬物併

- 53) Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 413-22
- 54) Morike KE, Roden DM. Quinidine-enhanced beta-blockade during treatment with propafenone in extensive metabolizer human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 28-34
- 55) Dilger K, Greiner B, Fromm MF, Hofmann U, Kroemer HK, Eichelbaum M. Consequences of rifampicin treatment on propafenone disposition in extensive and poor metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 551-59
- 56) Turgeon J, Fiset C, Giguere R, et al. Influence of debrisoquine phenotype and of quinidine on mexiletine disposition in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 789-98
- 57) Turgeon J, Pavlou HN, Wong W, Funck-Brentano C, Roden DM. Genetically determined steady-state interaction between encainide and quinidine in patients with arrhythmias. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 642-49
- 58) Hamelin BA, Bouayad A, Methot J, et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 466-77
- 59) Brosen K, Hansen JG, Nielsen KK, Sindrup SH, Gram LF. Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 349-55
- 60) Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186-200
- 61) Sapone A, Paolini M, Biagi GL, Cantelli-Forti G, Gonzalez FI. The pressing need for combined genotype-phenotype analysis in clinical practice. *Trends in Pharmacol Sci* 2002; 23: 260
- 62) Veenstra DL, Higashi MK, Phillips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAFS Pharmacol* 2000; 2: Article 29 [http://www.pharmsci.org/]
- 63) Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 887-98
- 64) Lichter JB, Kurth JH. The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare. *Curr Opin Biotechnol* 1997; 8: 692-95
- 65) Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92
- 66) Shah RR. The potential value of pharmacogenetics in neuroleptic therapy. (manuscript in preparation)
- 67) Dahl M-L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: Useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-70
- 68) Aithal GP, Day CP, Leathart JB, Daly AK. Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 511-18
- 69) Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmoller J. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 51-61

じたかによって決まる。

調節領域 (regulatory region) の多型はP450の発現量に影響を与え、コード配列 (coding sequence) の多型は酵素活性の変化を引き起こす可能性がある。原則的には、多型そのものが及ぼす影響に個人間のバラツキはないが、転写因子やコアクチベーターやリプレッサーとの相互作用が人により異なる場合があるため、結果として同じ多型から個人間のバラツキを生じる可能性がある。

CYP2D6には遺伝子重複 (gene amplification) により代謝機能の亢進した「超高速代謝型」(ultrapid metaboliser: UM) の表現型 (phenotype) を示す多型がある。これについては十分な記載がある。多型の及ぼす影響は酵素の基質によってさまざまであり、薬物反応性に与える影響も一様ではない。たとえば、CYP2C9の多型であるCYP2C9 I359Lはワルファリン (warfarin) とジクロフェナク (diclofenac) の代謝を左右するが、トルブタミド (tolbutamide) の代謝には影響しない。この多型の臨床的関連性については十分な評価が必要である。

近年、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) を検出するためのハイ・スループット法 (high-throughput method) を開発しようという動きが高まっている。しかし、このアプローチには一つの問題がある。数多くのSNPsの中でタンパク質の機能に何らかの影響を及ぼすものはごくわずかなのである。

SNPの機能的意義を評価するための最も直接的な方法は、外来遺伝子発現系 (heterologous system) において変異型タンパク質を発現させ、その触媒能力 (catalytic property) を調べる、という方法である。しかし、外来遺伝子発現系にも限界がある。たとえば、チオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) の場合、変異体の発現を酵母発現系によって行っても、正常型のタンパク質機能を示す。

いずれにせよ、ある特定の表現型と研究対象となっているSNPsとの関連性の有無を調べるのが肝要であろう。すなわち、臨床試験においてSNPsとそのタンパク質の機能との関連を大規模に解析 (プローブ薬 probe やその他の薬を用いて) することは、間接的で確実性に欠けるが、補完的なやり方であると言える。

表1にCYPの変異型対立遺伝子の概略を示した。この表に掲載されている多型は、薬物動態に深く関与し、医薬品開発計画に影響する重大な要因である。創薬、開発、規制当局によるNCEの評価、そして市販後の期間において、薬理遺伝学がどのような役割を果たすのかを理解するためには、薬物代謝酵素 (たとえばCYP2D6のような) の活性に影響する遺伝的変異に注目してみたい。

デブリンキン (debrisoquine) をはじめとした、数多くの心臓血管作用薬や向精神薬の酸化作用をつかさどるCYP2D6の多型は、現時点で最も多くの研究実績が得られており、その臨床的意義についても明確になっている。ある特定の遺伝子型をもつ人々では、CYP2D6で代謝される薬の投与後にADRの発生するリスクの高いことが、逸話的報告

用の影響については、通常、薬の開発段階で検討される。検討される事項には、腎不全や肝不全の影響、ある薬の代謝を阻害もしくは誘発するような薬の併用に伴う薬物動態の変化が含まれる。その他にも、年齢 (特に小児や高齢者)、体重、体格指数 (body mass index: BMI)、性別などの要因が考慮される。これらの研究から臨床的に有意な結果が得られた場合、上記の事項について投与量の推奨 (recommendation)、禁忌 (contraindication)、警告、措置がなされる。

## 1.2 遺伝的バラツキ Genetic variability

薬物動態と薬理学は共に遺伝的要因による強い影響も受ける。変異型の対立遺伝子は往々にして、年齢、性別、疾患の併発や薬物併用などの要因をはるかに超える影響力を有する。薬物代謝酵素や薬理学的標的分子の遺伝子多型は、薬物反応性 (drug response) に影響を及ぼし、その結果、個人レベルでは副作用 (adverse drug reaction: ADR) が発生したり効果が得られないなどの事態が発生するため、集団レベルではバラツキが引き起こされる。

## 2. 薬理遺伝学的バラツキ Pharmacogenetic variability

### 2.1 薬物代謝酵素の多型 Polymorphisms of drug metabolising enzymes

薬の50-60%は代謝消失過程でチクロクロP450 (CYP) 薬物代謝酵素により代謝される。すべての遺伝子のDNA配列には102-103塩基ごとになんらかの変異があると考えられることから、すべてのCYP薬物代謝酵素は多型を示すと考えられる。ヒトのCYPの多型情報データベースは専用のwebsite [http://www.imm.ki.se/CYPallels/] から入手できる。すべてのCYP薬物代謝酵素には遺伝的変異があるが、それらがどのような機能変化をもたらすのかについては多くは、まだ明らかではない。

初期に検出された多型の大部分は、部分的もしくは全体的な遺伝子の欠損、mRNAのスプライシング異常 (splicing defect) ないしトランケーション (truncation)、mRNAのフレームシフトであった。CYP2D6やCYP2C19などにみられる典型的な多型からもわかるように、通常これらの変異は機能しないタンパク質を産生する。

CYP遺伝子のタンパク質コード領域 (protein coding region) におけるアミノ酸置換を伴う多型は、活性の消失から変化までのタンパク質の機能変化を引き起こす原因となる。そのような例はCYP2D6やCYP2C19の変異型においてみられてきた。しかしたとえばCYP2C9のような他のCYP薬物代謝酵素でも同様に機能の変異 (functional variant) が多く見つかっている。

ある酵素のDNA配列の変異の存在は、必ずしもその酵素活性の機能的変化をもたらすわけではない。機能的変化がある場合、アウトカム、は塩基配列上のどの部位に変化が生

表1 *In vitro*での薬物代謝の多様性とこれまでに人の肝臓から検出されているCYP酵素の異型対立遺伝子 (variant allele) の数 [脚注の1,2)も参照のこと]

酵素	「典型的」なパラッキ (倍率) 1)	パラッキの最大値 (倍率) 1)	変異型対立遺伝子の数2)	備考
CYP1A2	8-18	50-100	12 (5つの5'上流変異型を含む)	十分に解析されているものはない
CYP2A6	23-28	164	15 (3つの大損変異型を含む)	Aジア系における欠損変異の頻度~15%
CYP2B6	20	50	6	十分に解析されているものはない
CYP2C8	>10	大	5 (2つの5'上流変異型を含む)	<i>in vitro</i> でバクテリオセル代謝に変化を及ぼす
CYP2C9	5-15	40-100	5	エクソン領域にSNP 2個 (*2, *3): 基質によっては代謝低下
CYP2C19	7-10	>155	10	ほとんどの変異型に酵素活性なし アジア系における低代謝型の頻度~15%
CYP2D6	5-18	>80	約75	民族差あり 活性の上昇、不変、低下、消失などを伴う典型的な多型性を示す
CYP2E1	6-10	20-50	13 (5つの5'上流変異型を含む)	十分に解析されているものはほとんどない
CYP3A4	8-15	30-100	24 (6つの5'上流変異型を含む)	実質的に十分に解析されているものはない
CYP3A5	?	?	最低11	<i>in vivo</i> で活性のないスプライシング欠損変異型4種

1) 倍率で示したパラッキ (variation) はあくまでも概算である。「典型的」なパラッキは、過去にCYPに影響しうる大きな要因をもたない人々を含めた数値を示したものである。一方、「パラッキの最大値」は、CYPに影響しうる非遺伝的要因 (喫煙、誘導物質、重度の肝疾患など) をもつ人々を含めた数値を示したものである。

2) <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>に掲載されているCYP対立遺伝子の命名法に基づく。実際には、変異型対立遺伝子の多くは複数のヌクレオチド変異を含んでいる。

(anecdotal report) もしくは後向き (retrospective) 候補遺伝子関連解析からではあるが (ただし、ベルヘキシリン perhexiline) に関しては十分な研究がなされている)、示されてきた (表2参照)。

少数の個人における遺伝型によるADR発生確率は、そのADRの臨床的帰結 (clinical consequence) に応じて集団レベルでのNCEのリスク/ベネフィット評価に大きな影響を及ぼすであろう。

多型的に代謝される薬物動態に遺伝子型によるパラッキがあるという事実を考えると、このことは驚くべきことではない。表3は、CYP2D6の遺伝子多型による各種薬物動態パラメーターのパラッキの典型的な推定値である。しかし、実際のパラッキにはもつと

極端な例が多い (場合によっては20倍など)。親化合物 (未変化体) の曝露は、代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) のほうが代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) よりもかなり高いことは明らかである。

オーストラリアでは、CYP2D6の遺伝子型判定検査を実施しなくても、薬物血中濃度に基づいた用量設定が行われていれば、ベルヘキシリンの使用にかかわる臨床上の問題は発生しないと報告されており、この点は言及に値する。このことから、薬によっては薬物血中濃度のモニタリングがきわめて重要であると言える。

表2 CYP2D6におけるPMとUM (超高速代謝型 ultrarapid metaboliser: UM) の表現型が示す臨床的帰結 (clinical consequence)

PMの臨床的帰結	
テブロンキン (debrisoquine)	起立性低血圧 (postural hypotension)、身体的虚脱 <sup>3)</sup>
スバルチエン (sparteine)	子宮収縮効果 <sup>4)</sup>
ペルフェナジン (perphenazine)	錐体外路症候群 (extrapyramidal symptoms) <sup>5)</sup>
フレカイニド (flecainide)	心室性不整脈拍の可能性 <sup>6)</sup>
ベルヘキシリン (perhexiline)	神経障害、肝毒性 <sup>7,8)</sup>
フェンフェタミン (phenformin)	乳性アシドーシス <sup>9)</sup>
プロパフェノン (propafenone)	CNS毒性、気管支収縮 <sup>10,11)</sup>
メトプロロール (metoprolol)	心臓選択性の喪失 <sup>12)</sup>
ノルトリプチン (nortriptyline)	低血圧、精神錯乱 <sup>13)</sup>
テリカラント (terikalant)	過剰なQT間隔延長 (QT interval prolongation) <sup>14)</sup>
デクスフェンフルアミン (dexfenfluramine)	吐き気、嘔吐、頭痛 <sup>15)</sup>
L-トリプトファン (L-tryptophan)	好酸球増多筋痛症候群 (eosinophilia-myalgia syndrome) <sup>16)</sup>
インドラミン (indoramin)	鎮静作用 <sup>17)</sup>
チオリダジン (thioridazine)	過剰なQT間隔延長 <sup>18)</sup>
薬物反応性の消失	
コデイン (codeine)	鎮痛効果不良 <sup>19)</sup>
トラマドール (tramadol)	鎮痛効果不良 <sup>20)</sup>
アヘン薬 (opiates)	アヘンの錠口摂取への依存からの保護 <sup>21)</sup>
UMの臨床的帰結	
薬性のリスク上昇	
エンカイニド (encainide)	不整脈の可能性 <sup>22)</sup>
コデイン (codeine)	モルヒネ毒性 <sup>23)</sup>
薬剤応答性における問題点	
ノルトリプチン (nortriptyline)	通常投与量では効果不良 <sup>24,25)</sup>
プロパフェノン (propafenone)	通常投与量では効果不良 <sup>26)</sup>
トロピセトロン (tropisetron)	通常投与量では効果不良 <sup>27)</sup>
オンダンセトロン (ondansetron)	通常投与量では効果不良 <sup>28)</sup>

表3 CYP2D6の多型が薬物動態に及ぼす影響<sup>28)</sup>

親化合物 (未変化体)	パラメーター	EMと比較した場合のPMの影響度*
生体利用率 (bioavailability)		2-5倍
全身曝露 (systemic exposure)		2-6倍
C <sub>max</sub>		2-5倍
AUC		2-6倍
半減期 (half life)		0.1-0.5倍
代謝クリアランス (metabolic clearance)		

\*EM: extensive metaboliser

\*PM: poor metaboliser

## 2.2 薬理学的標的の多型 Polymorphisms of pharmacological targets

薬理遺伝学的要因は、薬力学的レベルにおいても臨床上大きな影響力をもつ。薬力学レベルとは、酵素、チャネル、受容体、(セロトニン)のような神経伝達物質)のトランスポーター、細胞内結合プロセス、のレベルのことである。遺伝子多型の影響を最も如実に反映する薬理学的標的としては、喘息、うつ病、不整脈に關するものがあげられる。

$\beta$ 2-アドレナリン受容体のArg16(Gly16)もしくはGly16(Gly16)をもつ人は、野生型であるArg16/Arg16型をもつ人と比べ、サルブタモール (salbutamol) による気管支拡張治療への反応が悪い<sup>29)</sup>。この多型によって、通常の吸入 $\beta$ -アゴニスト治療での気道の反応にも差異が生じる。サルブタモールを規則的に使用するArg16/Arg16型の患者は、朝のピークフロー値 (AM PEF) が若干低かった。16週間後、サルブタモールを規則的に使用していたArg16/Arg16型の患者は、必要時に間欠的にのみサルブタモールを服用していたArg16/Arg16型の患者と比較し、AM PEFが $30.5 \pm 12.1$  L/min ( $p=0.012$ ) 低くなっていた<sup>30)</sup>。

セロトニントランスポーター (5-HTT) のプロモーター部位における遺伝子多型は、選取的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミン (fluvoxamine) への反応を決定すると言われている。この多型に挿入変異 (長い対立遺伝子) のある人は、欠失変異 (短い対立遺伝子) のある人と比較し、脳内5-HTTの発現率が高い。長い対立遺伝子のコピーが1つあるいは2つある患者 (U)のホモもしくはヘテロ)は、短い対立遺伝子がホモの患者 (s/s) と比較し、薬物反応性がよいと考えられる<sup>31,32)</sup>。妄想性のうつ病の治療におけるフルボキサミンの効力は5-HTTの遺伝子型と相関があることがわかっている。同様のデータは同じ分類に属する他の薬 (フルオキサセチン fluoxetine, セルトラリン sertraline, パロキセチン paroxetine) でも報告されている。

不整脈関連の薬理学的標的の中でこれまで広く研究されてきた対象は、電位依存性カリウムチャネルの多型、つまりは、先天性のQT延長症候群 (long QT syndromes: LQTS)に關する多型である。LQTSは、少なくとも6個の異なる遺伝子座における突然変異が原因で生じる一連の疾患の総称であり、心室再分極の遅延や静止状態での心電

図 (ECG) におけるQT間隔延長、可能性のある心室頻脈性不整脈、すなわちトルサド・ド・ポワント (torsades de pointes: TdP) の誘発リスク上昇などを引き起こす。先天性LQTSである、LQT1、LQT2、LQT5、LQT6の4種は、それぞれ、カリウムチャネルのサブユニットであるKvLQT1、hERG、minK、miRP1における変異が原因で発症する。一方、LQT3は心臓のナトリウムチャネルであるSCN5Aの変異が原因で発症する。LQT7は心臓 (もしくは骨格筋) における内向整流カリウムチャネルをコードする遺伝子の変異が原因で発症する。LQT4は膜アダプター (membrane adapters) のファミリーに属するアンキリン-Bをコードする遺伝子 (ANKK2) の変異が原因で発症する。LQTSのこれらのサブタイプのすべては、再分極の予備力 (repolarization reserve) の減弱によって説明される。

QT間隔延長を制御することで治療的効力を発するIII群抗不整脈薬の標的となるのは、外向き電流 (遅延整流型カリウム電流=IKrの早い成分) による再分極をつかさどるカリウムチャネルである。

過去10年間にわたって、数多くの非抗不整脈薬が、QT間隔延長の可能性を秘めているために、臨床専門家や規制当局の大きな関心を集めてきた。数多くの非抗不整脈薬が心室再分極においてこの望まない活性を有し、また、TdPを引き起こすことがわかっている。これら大部分の薬における第一の標的はカリウムチャネルのhERGサブユニットである。先天性LQTSは米国民の5,000人に1人が発症すると言われている。(http://www.sads.org/LQTS.html)

しかし、カリウムチャネルの発現を制御する遺伝子の変異型対立遺伝子の多くは浸透度が低いことを考えると、チャネルの機能に異常をきたしている人々の数は、心電図の記録のみで診断されるよりはるかに多いと考えられる。これらの人々は、心電図波形は正常でも、再分極の予備力は少なく、他の場合では安全である通常の投与量でも薬剤性のQT間隔延長ないしTdPが引き起こされる可能性が高い。

薬剤性のTdP誘発における遺伝的要因の関与については他所で述べられている<sup>33)</sup>。TdPを伴う場合と伴わない場合、とを含め、薬剤性のQT間隔延長を発症する人に遺伝子型判定 (genotyping) が実施されることは少ないが、入手可能なエビデンスからは、薬剤性のLQTSのほとんどは先天性LQTSの「不完全型」(forme fruste) に相当するであろうと考えられる。

創薬段階で薬物標的分子の遺伝的変異性を把握することにより、それによってNCEの標的分子に対する親和性やNCEへの薬物反応性が変わることがないかを前臨床段階で評価した上で、さらに診療場面においてその評価をしていくことが可能となる。

このデータは適切な投与対象患者の選択、安全性の監視、さらにはNCEの作用に影響を及ぼしうるさまざまな要因を評価する上で重要となるだろう。たとえば、あるNCEについては、LQT遺伝子であるhERGとの結合親和性の有無 (QT間隔延長の予測因子) が評価される。

当然のことながら、CYP2D6を主要代謝酵素とすることが理由で実際にどれだけの数の化合物が開発打ち切りに追い込まれたのかについて情報を把握するのは困難である。

このような、代謝に多型性がある候補薬物を排除するというアプローチは、資源を無駄にするばかりか、非生産的であり革新的なNCEのバイプラインの数の低迷につながる可能性がある。したがって、薬理遺伝学の適用は、NCEの開拓を促進するようないかなる決定につながるかもしれない。

近年、CYP3A4による代謝もまたマイナスイオンであることが明らかになった。それら薬物(たとえば、QT間隔延長を引き起こす薬やHMG-CoA還元酵素阻害薬の多く)が薬物相互作用 (drug interaction) の影響を受けやすいからである。

最近では、過去に市販されていた薬において、ラセミ体のうち片方の異性体 (isomer) の代謝に多型代謝酵素が関与しているために投与量が同じでもAUCに大きなバラツキが生じたような場合、必要な異性体のみを分離することで安全性の高い薬を開発する方法が主流となってきた。

このように、ラセミ体から片方の異性体を除去し、効力がありかつ多型代謝酵素の影響が少ない異性体のみを投与することにより、上記のようなバラツキを減らし、有効性をよりよく予知できる。たとえばオメプラゾール (omeprazole) の場合、CYP2C19のPBMとEMでのAUC比は (+)-(R)-オメプラゾールでは7.5、(-)-(S)-オメプラゾールでは3.1である<sup>35)</sup>。このうち (-)-(S)-オメプラゾールは承認プロセスを通過し、エソメプラゾール (esomeprazole, ネクシアム® Nexium®) として市販されている。しかし、このようなバラツキの軽減が臨床実用上実際に意味があるか否かは今後解明されるべきであろう。また薬それぞれについてケースバイケースの判断がなされるべきであろう。

ここで述べるべきは、医薬品開発のプログラムにおいては、場合によってはNCEの薬理的見地からの立体選択性の問題も念頭にいた上で遺伝的要因を検討していかなければならない、ということである。

### 3.2 薬理遺伝学に基づくラベル表示の制限

Pharmacogenetically driven labelling restrictions

規制上のさまざまな要件を遵守するために、NCE開発のスポンサーは、正式な第I相試験を、薬物動態に及ぼす薬理遺伝学的要因の影響を調べるために遺伝子型判定を施した健康な志願者を対象としてしばしば実施する。

しかし残念ながら、そのような研究から得られた所見が第II相もしくは第III相の試験デザインや組入れ基準 (enrolment criteria) を改善するために活用されることは稀である。第II相用量設定試験 (dose-ranging study) で、ランダム化された被験者の遺伝子型に関する情報が用いられることはまずない。この省略は、薬理遺伝学上、さまざまな性質をもつ人々によって構成される集団を対象に実施する第III相試験における適当な投与量 (appropriate dose) の選定を困難にする。

しかし当然のことながら、薬理学的標的において新たに検出された多型がNCE開発にどのような影響を及ぼすのかを正確に評価するためには、まずその多型の機能や特徴を完全に理解しなければならぬ。それなくして、遺伝子型と薬物反応性を関連付けるのは難しいだろう。しかし、医薬品の開発と提供において有用なマーカーとして活用するためには、多型の機能が完全に解明されていなければならないとすのは間違いない。現時点では、たとえば脂質レベルなどバイオマーカーの薬物標的 (drug target) については、それが医療改善に役立つマーカーであることは周知の事実であるが、まだ完璧に解明されていない。

薬物代謝酵素の多型より、薬理学的標的の多型のほうが臨床で重要な意味合いをもつことが明らかになっている。

大うつ病 (major depression) を患う246名の高齢者を対象にパロキセチンとミルタザピン (mirtazapine) を比較検討した薬理遺伝学的研究の結果によれば、パロキセチンの副作用による投薬中断には、CYP2D6よりは5-HT<sub>2A</sub>のC/C遺伝子型のほうが深く関与していた。C対立遺伝子の数と投薬中断の確率との間には有意な線形関係が認められた。パロキセチンによる治療を受けたC/C遺伝子型をもつ患者においては、副作用の重症度 (severity) も大きかった<sup>34)</sup>。そのため、パロキセチンはCYP2D6によって代謝されるものの、パロキセチン誘発型のADRの決定因子としては、むしろ5-HT<sub>2A</sub>の遺伝的多型のほうがより重要である。

## 3. 薬理遺伝学：薬の開発、承認、ラベル上の制限

Pharmacogenetics: Drug development, approval and restrictions

### 3.1 薬の開発中止 Termination of drugs from development

ヒトゲノムプロジェクトが完了し、遺伝的に決定付けられている薬物反応性に関与するSNPsを検出するためのゲノム解析技術が登場するまでは、製薬企業は概して遺伝的変異性の大きい薬の開発執行には消極的であった(今でもその傾向はある)。たとえば、CYP2D6を主要代謝酵素とするNCE候補は問題視され (2D6-liability)、1980年代と1990年代初期には数多くの化合物がそれを理由に開発が中止となった。

その代わり、CYP2D6による代謝の関与が少なく、構造的に類似するリード化合物に開発努力が注がれた。同様の状況が現在でも、カリウムチャネルの阻害によるQTc延長作用が危惧されるNCE (QTc liability) について起こっている。

III群抗不整脈薬であるテリカラント (terikalant) はCYP2D6によって代謝される。テリカラントに誘発されたQT間隔延長は、CYP2D6の代謝消失能力における欠陥の度合いと高い相関を示すことがわかっている<sup>14)</sup>。このような、遺伝的要因から生じるリスクの管理が困難であるという理由で、結局テリカラントの開発は打ち切りになった。

#### (4) セレコキシブ celecoxib

経口タイプのCOX-2選択的阻害薬であるセレコキシブは、変形性関節症や関節リウマチの症状緩和のために使用される薬である。セレコキシブは主にCYP2C9で代謝されるため、CYP2C9の代謝能力の低い患者にこの薬を投与する際には注意が必要である。CYP2C9を阻害するフルコナゾール (fluconazole) はセレコキシブの平均Cmaxを60%、AUCを130%上昇させる。そのため、フルコナゾールの投与を受ける患者にはセレコキシブの投与量を通常の半分に設定するよう推奨されている。また、セレコキシブの薬物動態に民族間の差が認められることから、アフリカ系の患者には投与開始時において低めの用量（1日当たり200mg）を用いるよう推奨されている。投与量は、必要であれば1日当たり400mgまで増やすことが可能である。

#### (5) アトモキシチン atomoxetine

新たなデータが入手可可能である場合、あるいは将来入手可能になった場合、処方情報その他のセクション（特別警告 special warning、使用上の注意 precautions for use、薬物相互作用 drug interaction、ADRなど）において、投与対象患者の薬理遺伝学的プロファイルを掲載する必要性が出てくるだろう。

このような、処方情報の複雑性を如実に示す例として、最近承認されたばかりのアトモキシチンという薬が挙げられる。2002年12月に米国FDAによる承認を受けたこの薬は、注意欠陥多動性障害を適応とする薬であり、主にCYP2D6を介して代謝される。

CYP2D6の多型は薬の安全性だけでなく、有効性にも影響を及ぼす。PMは、CYP2D6による代謝物を介して治療効果が現れるような薬を投与された場合、その薬の有効性を得られない危険性がある。コデイン (codeine) やエンカイニド (encaimide) などが例としてあげられる。PMは、コデインやトラマドール (tramadol) の投与を受けても鎮痛効果があまり現れず、エンカイニドの投与を受けても抗不整脈作用は現れない。

これらの薬の治療効果 (therapeutic effect) は、その代謝物であるモルヒネ、トラマドールの (+)-M1代謝物とO-デスマethylエンカイニド (ODE) によってあらわれる。一方、UMには代謝物の急速な蓄積によるリスクがある。また親化合物 (未変化体) を介して治療効果を実現する薬 (たとえば、通常用量のノルトリプチリン nortriptyline やペルヘキリン) の場合に有効性が低くなることもある。

Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) の結果を受け、I群抗不整脈薬の適応は著しく制限された。CASTにおけるフレカイニド (flecainide)、エンカイニド、モリジジン (morizine) の使用による死亡リスクの上昇は、代謝酵素の多型に起因していたのか、あるいはイオンチャンネルの変異に起因していたのかを後向き (retrospect) に推測することは興味深い。同様に経口d-ソタロール (oral d-sotalol) 服用後の生存率に関する研究 (Survival With Oral d-Sotalol SWORD study) において観察されたd-ソタロールと

ある薬が多型を有する代謝酵素によって代謝されることがわかっている場合、第II相の用量設定試験には重要な表現型をもつすべてのサブグループが含まれることを保証するために、あらかじめスクリーニングされた幅広い被験者を組み入れる必要がある。それが医薬品開発の効率にインパクトを与えることとなる。薬理遺伝学を開発に取り入れることが今や大きな流れとなっているのは好ましい。

薬理遺伝学的要因に起因する重篤な毒性が危惧される場合、NCEの臨床的安全性を確保するためには、薬理遺伝学的要因による影響について詳細な情報をラベル表示に加える必要がある。薬の安全かつ効果的な処方をするために、候補遺伝子 (candidate gene) に関する薬理遺伝学的情報をラベル表示に加える規制当局の取り組みは、特に以下に述べる5種の薬からうかがうことができる。

#### (1) チオリダジン thioridazine

チオリダジンはCYP2D6によって代謝される薬であり、CYP2D6の代謝能力の低い患者は親化合物 (未変化体) の血漿中濃度が高くなる。人によっては過剰なQT間隔延長やトルサード・ド・ポワントが誘発される。そのため、米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA) は現在、CYP2D6の代謝能力が低い患者に対してはチオリダジンの使用を禁止している。

#### (2) セルチンドール sertindole

非定型神経遮断薬であるセルチンドールは主にCYP2D6によって代謝される。PMはセルチンドールの代謝にCYP3A4を介するパスウエイを使う。この薬の投与に際して患者の遺伝子型判定が実施されることは少ない。そのため、CYP3A4によるパスウエイが阻害されている状況でPMの患者にこの薬を投与すれば、危険である。そのため、CYP3A4の強力な阻害薬であるケトコナゾール (ketoconazole) とイトラコナゾールと共にセルチンドールを併用することは禁止されている。

#### (3) S-シタロプラム S-citalopram

抗うつ薬のS-シタロプラム (効き目の強い選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin re-uptake inhibitor: SSRI) は、エスシタロプラム (escitalopram) として承認された。その代謝には主にCYP2C19がかかわっている。通常1日当たりの投与量は10mgとされているが、最大1日当たり20mgまで増やすことが可能である。しかし、CYP2C19の代謝能力の低い患者については、治療開始後の最初の2週間はまず1日当たり5mgの用量で投与を開始するよう推奨されている。そして薬物反応性をみながら、1日当たり10mgまであれば投与量を増やしていいことになっている。

死亡率上昇の関連性にカリウムチャネルの変異がどの程度関与していたのかも興味深い。特定のSNPsやSNPsハプターン (ハプロタイプ haplotype) と薬物反応性に相関があることが証明されれば、将来的には処方情報に薬物代謝酵素や薬の標的分子に関する記載のみではなく、SNPsやハプロタイプについての記載も含めなければならなくなるだろう。

### 3.3 薬理遺伝学と薬の撤回

Pharmacogenetics and drug withdrawals  
重篤な毒性のケースには、慎重なラベル表示の変更をしても臨床上のリスクを回避できない場合があり、その場合、薬の市販を続行すべきかどうかの判断を下さなくてはならない。さまざまな状況が複雑に絡み合った結果、薬の撤回という措置がなされることになる。撤回や臨床開発中止の背景には、遺伝的要因とその他の要因 (合併症や薬剤併用など) とが重なり合っている。

1980年代後半のベルヘキシリンとフェンフォルミン (phenformin) の撤回は、遺伝的要因を介した毒性の発生が原因であったことはほぼ間違いない。これらはいずれもほぼCYP2D6のみによって代謝される薬であり、その服用によって深刻な神経障害や肝毒性 (ベルヘキシリン)、さらに乳酸アシドーシス (lactic acidosis, フェンフォルミン) が引き起こされる可能性がある。既存のエビデンスはすべて、CYP2D6が2つの薬のリスク要因である可能性が非常に高いと示している。過去に撤回したその他の薬の数多くについても、エビデンス全般を吟味してみると、遺伝的要因が大きなき原因であった可能性が高い。エンカイニド (CYP2D6)、テロジリン (terodiline, CYP2D6とカリウムチャネル変異)、プレニラミン (prenylamine, CYP2D6とカリウムチャネル変異)、テルブエナジン (terfenadine, カリウムチャネル変異)、シサプリド (cisapride, カリウムチャネル変異)、レバセチルメタドール (levacetylmethadol, カリウムチャネル変異) などがある。

## 4. 規制の枠組み

### Regulatory framework

前述のとおり、研究開発 (R&D) からNCEの市販後調査に至るすべての段階で薬理遺伝学的要因の及ぼす影響を考慮することが肝要である。規制当局は、さまざまなガイドライン (guidance notes) を通じて、医薬品開発段階において遺伝学的要因を検討する必要性について明確な提言をしてきた。医薬品の規制当局による評価、市販後の使用において、薬理遺伝学的要因の及ぼす影響を評価することは、非常に重要なことでもある。薬理遺伝学的要因に起因するパラツキに対して適切な措置を講じることができなかった場合は、承認前のNCE開発の打ち切り、承認プロセスにおけるラベル表示への厳しい制限、そして承認後の臨床使用中止、の処置をすべきだろう。

このように、遺伝的要因を検討する必要性について、さまざまな規制機関がさまざまな表現を用いて主張してきたが、薬物反応性 (drug response) における薬理遺伝学的パラ

メツキの影響が明らかになれば、薬理遺伝学的情報の収集と資料化を求める声はますます大きくなるだろう。欧州医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP) [訳註: 2004年5月からCommittee for Medicinal Products for Human Use: CMPHに名称変更]、米国FDA、ないし日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization: ICH) などが出しているガイドラインは、NCEの開発過程で遺伝的要因を検討する必要性について直接的もしくは間接的に言及している。表4に、CPMPとICHが発行しているガイドラインを示した。

表4 薬理遺伝学とCPMPとICHのガイドライン

#### 薬物動態における遺伝的要因

1. ヒトの薬物動態に関する研究 (Pharmacokinetic Studies in Man) <sup>36)</sup>
2. 薬物相互作用 (Drug Interactions) <sup>37)</sup>
3. ICH: 海外臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因 (ICH: Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data) <sup>38)</sup>
4. 生体利用率と生物学的同等性 (Bioavailability and Bioequivalence) <sup>39)</sup>
5. ICH: 用量-反応性に関する情報 (ICH: Dose-response information) <sup>40)</sup>  
"...代謝多型 (metabolic polymorphism) ..."

#### 薬力学的作用における遺伝的要因

6. ICH: 用量-反応性に関する情報 (ICH: Dose-response information) <sup>40)</sup>  
"...薬力学的応答におけるパラツキ (variability in pharmacodynamic response) ..."

CPMPの「ヒトの薬物動態に関する研究」(Pharmacokinetic Studies in Man) ガイドラインは、薬物代謝研究は、薬物代謝酵素における遺伝的欠損によって薬物代謝能力にどの程度の支障がきたされるか、通常の投与量で非線形薬物動態を引き起こすような代謝的飽和が起こりうるかどうか、などを示す必要があるとしている。

CPMPの「薬物相互作用」(Drug Interactions) に関するガイドラインは、代謝における薬物相互作用を調べる生体内 (in vivo) 研究を実施する際は、代謝をつかさどる酵素の中に一つでもその対象集団内で遺伝的変異性を示すものがある場合は、被験者に対し遺伝子型判定もしくは表現型分析を実施すべきであると強調している。

集団全体の一部にのみ臨床的に有意な薬物相互作用が認められる場合もある。たとえば他の代謝経路を阻害されたPMや中間的な代謝能をもつヘテロ接合体遺伝子型 (heterozygous) のEMである。

1997年4月、米国FDAは「医薬品開発プロセスにおける薬物代謝/薬物相互作用に関する研究: 試験管内研究」(Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro) <sup>41)</sup> というガイドライン (guidance) を発行した。そこには以下のように記されている。

「遺伝子多型、あるいは年齢、人種、性別などのような容易に判別可能な要因に基づいて、ある患者群における代謝能力の違いを明らかにすることによ

け入れの際に考慮すべき民族的要因」(Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data)に関するICHのガイドライン【訳註: ICH E5のこと。http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e5/e5step4.pdf日本語はhttp://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e5/ka.pdf】は、規制当局への提出書類に、以下を含むよう推奨している。

- (1) ある地域の集団における、薬物動態、薬力学的作用、用量-反応性 (dose-response)、有効性と安全性に関する適切な特性記述 (characterisation)
- (2) 新地域における、薬物動態、薬力学的作用、用量-反応性に関する特性記述

またこのガイドラインは、ある薬の臨床使用に民族間の差が現われるかどうかの判断を下す際、遺伝的要因の役割と用量-反応曲線の勾配を考慮するよう示している。

「生体利用率と生物学的同等性」(Bioavailability and Bioequivalence)に関するCPMPの手引書は、安全性あるいは薬物動態学的理由から、被験者の表現型分析ないし遺伝子型判定を実施することを検討するよう推奨している。

外国臨床データを新地域の住民集団に外挿するために新しい国や地域で実施されるブリッジング試験 (bridging study) のような、グローバルな医薬品開発プログラムにおいて、遺伝情報活用はこれからますます活発になっていくであろうし、それは、規制当局にとっても関心の高い問題である。

## 5. 医薬品開発における薬理遺伝学的影響の研究

### Investigating pharmacogenetic influence during drug development

本節では、遺伝的要因に起因するバラツキや、薬物反応性への遺伝的な影響について探索し特性を明らかにすることに重点を置くが、医薬品開発においては非遺伝的要因の関与も軽視してはならない。

#### 5.1 前臨床研究 Preclinical studies

前臨床段階では、試験管内 (*in vitro*) 実験や生体外 (*ex vivo*) 実験から数多くのデータが生成される。これらのデータは、研究中の化合物がもつ薬理遺伝学的重要性を間接的もしくは直接的な形で表すものである。米国FDAとCPMPは、薬物相互作用を調べるための *in vitro* の研究デザインと実施に関する提言において、薬物代謝酵素の遺伝子多型に具体的に言及している。

最新の *in vitro* アプローチをもってすれば、実質的にどんなNCEについても、開発のかかり早い段階で、その主要代謝物と主要代謝経路を触媒する酵素を暫定的に特定すること

り、その患者群を対象とした薬量測定研究 (dosimetry study) にどのようなデザインのものが適しているのかが明らかになるだろう。また、こうした情報から製品ラベルに記載される推奨投与量がより詳細なものとなり、投与量にどのような調整が必要となるのかを処方者が予測できることから、薬の安全かつ効果的な使用が促されることになるだろう。毒性の予測や予防ができなかった場合に、受け入れがたいレベルの毒性を発現する可能性のある薬でも、その毒性を回避し、投与量にどのような調整を加えるべきなのかわかれば、市販が可能となる場合もある」

日本の厚生省【訳註: 2001年1月6日から厚生労働省となった】も2001年にガイドラインを発行し<sup>42-43</sup>、チトクロムP450で代謝される薬については、その開発プログラムにおいて遺伝子型判定を実施するよう推奨した。

「医薬品の登録に必要な用量-反応性に関する情報」(Dose-Response Information to Support Drug Registration)に関するICHのガイドライン【訳註: ICH E4のこと。http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e4/e4step4.pdf日本語はhttp://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e4/e4.html】によると、血中薬物濃度が同じでも薬力学的反応に個人間のバラツキが生じる可能性がある場合、あるいは代謝多型のあるもしくは薬物動態的相互作用が発生する確率の高さから薬物動態に個人間バラツキが生じると予測される場合は、開始用量 (starting dose) 設定方法が変わる。

規制当局が発行するさまざまなガイドラインでは、ADRの中には、遺伝的要因が薬物動態に異常をきたすことで発生するタイプのものであることから、薬の動態における異常が原因でADRが発生する可能性が考えられる場合は、薬物動態機構を解明するためにあらゆる手段を講じる必要があるとされる。

臨床試験の対象集団の人口統計学 (demography) における重要なポイントは、その集団における遺伝的要因、薬物動態、薬力学的作用のバラツキが、目標母集団のそれとどの程度忠実に反映しているか、である。規制当局が発行するガイドラインや手引きにおいては、薬物動態や薬力学的作用における民族間の差 (inter-ethnic difference) の重要性が認識されている。

この民族間の差は、非遺伝的な外的要因が原因で生じることもあれば、薬物代謝酵素や薬理学的標的の対立遺伝子 (allele) の頻度におけるグローバルな異質性 (global heterogeneity) が原因で生じることもある。このようなグローバルな異質性は現在非常に重要視されており、最終的な目標母集団とは、あえてかけ離れた集団を対象にして研究を実施するスポンサーも少なくない。

このようにグローバルな取り組みは、コストを削減し、医薬品開発を迅速化し、グローバルな処方に欠かせないグローバルな医薬品開発への条件を満たす。「海外臨床データを受

表5 薬と新規化合物 (NCE) の代謝を調べるための *In vitro* アプローチ: 多型を有する薬物代謝酵素の関与を予測する

<i>in vitro</i> の系	NCE に関する <i>in vitro</i> 情報の種類	有用性 / 問題点
ヒト肝ミクロゾーム	*代謝産物のパターンと経路 *遺伝的阻害薬や抗体による、各代謝経路へ関与する酵素の特定 *酵素のキネティクス *薬物相互作用の調査	*酵素レベルでの変異性と相互作用の予測 *遺伝子多型の関与の予測 *第1相のみ、UGTの存在
ヒト肝細胞	*時間の関数としての代謝産物のパターンと経路 *代謝の濃度依存性 (キネティクス)	*さまざまな経路 (特に多型酵素によって触媒される経路) が薬物動態に与える影響を予測 *生細胞では肝細胞全体の酵素が発現
ヒトの組織	*代謝物のパターン *酵素のキネティクス *器官 / 組織に特有な代謝と酵素に関するデータ	*代謝における個々の酵素の特定 *特定の臓器疾患を患う患者における薬物動態の予測 *標的臓器における代謝の予測
ヒト化ラトスジェニックス動物 (実際には <i>in vivo</i> の系)	*導入遺伝子 (transgenic) 特異的代謝とその結果	*導入遺伝子に多型がある場合、ヒトに何が起るかの予測 *動物個体において単一の酵素
コンピュータを用いた ( <i>in silico</i> ) モデリング	*代謝物のパターン *酵素の関与	*ただ単にその他の研究に対する警告としての役割 *量的データの取得はほぼ不可能
動物肝臓の <i>in vitro</i> の系	*代謝物のパターンと活性と関与している酵素	*ヒトのデータと動物のデータの比較 (外挿可能性の問題)

が可能である。  
臨床環境に対して適切ではない外挿は行うべきではないが、*in vitro* での研究は、NCE の代謝における多型酵素の関与の有無を直接的に示唆してくれる (表5)。  
多くの薬物代謝酵素は胃壁などの肝臓以外の組織でも発現しており、これらが薬の消失に深く関与していることから、肝ミクロゾームを用いて得られた前臨床データには当然のことながら限界がある。

NCE の *in vitro* の薬物動態における多型酵素の関与に関する質的・量的情報に基づき、開発を「継続が打ち切りか」(go/no-go) の判断が下される。継続の判断が下された場合、*in vitro* 実験から得られた代謝に関するデータは、(たとえばCYP2D6やCYP2C19など) に関する遺伝子型判定の実施を経た健康な志願者ないし患者を対象に薬理学的 (薬理遺伝学的) 研究と臨床研究を計画する、合理的基盤 (rationale base) を提供してくれるだろう。

これらの研究では、研究対象となっている化合物の体内における薬物動態や薬力学的作用に多型酵素がどのような影響を与えるのかを調べる。実際に、薬理遺伝学的要因が

薬物動態に与える影響についての所見に基づき、薬が開発を打ち切られたり、ラベル表示に制限を加えられたり、撤退したりしている。

開発の初期段階で得られた薬理遺伝学的データ (clinical relevance) が証明されなくなると、これらの臨床上の重要性に基づき、これらのデータは、適応、投与計画、禁忌、使用上の注意、あるいは単に薬利情報の提供、の形でラベルに表示される。

前臨床研究は、開発のかなり早い段階で、薬物相互作用を引き起こす可能性について NCE を調べる機会を提供してくれる。たとえば、開発段階のある NCE の代謝を *in vitro* 実験で調べたところ、実験用の CYP 基質を加えたヒト肝臓の培養細胞において、この NCE は CYP2D6 に高い親和性を示したが、CYP2C19 や CYP3A4 への親和性は低かった。この事実、また生体内濃度との関連から、この NCE は CYP2D6 で代謝される薬との間で生体内相互作用を起こす可能性があることが後に、当該患者を対象とした薬物動態試験で確認された。この予測は正しかったことが後に、当該患者を対象とした薬物動態試験で確認された。さらに、この NCE は主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C19 や CYP2D6 の関与は少ないことが明らかになった。このことから、この NCE の効果には大きなパラッキが予測され、CYP3A4 の誘導物質 (inducer) や阻害物質 (inhibitor) によって薬の効果が大きく影響されると予測された。事実、これらの予想は臨床的にも裏づけられた。

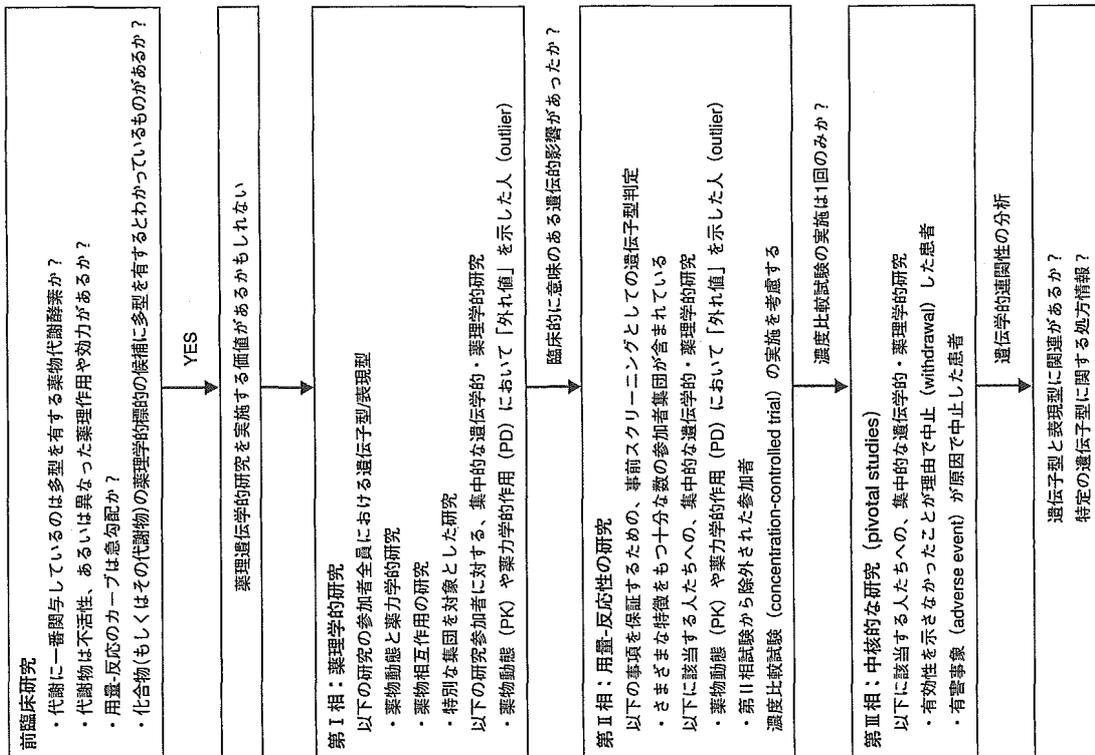
## 5.2 臨床研究 Clinical studies

医薬品開発の過程で、薬物反応性における遺伝的要因の関与を調べるために、臨床試験に参加するすべての被験者と患者に対して遺伝子型判定を実施しようという動きが盛んになっている。明らかに、治療係数 (therapeutic index) が非常に狭い薬において特にその傾向は強い。

現時点では、1つの NCE の開発コストは 8.02 億米ドル (約 870 億円) に上ると推定されている。臨床試験に参加する全被験者に対して遺伝子型判定を実施することから生じる追加的コストの増加は、開発コスト全体からみればわずかなものには過ぎない。薬の安全性と有効性について有用な情報が得られるとすれば、これは費用対効果の高い投資であると言えらるが、倫理上や実施面での障害はかなり大きいと考えられる。

上記以外の方法で薬物反応性における薬理遺伝学的要因の関与を調べる方法としては、ある規制や評価を行う上で有用な情報が得られるであろう患者に、あらかじめ対象遺伝子 (関連する薬物代謝酵素や薬理学的標的の遺伝子) を定めた上での事後的 (post-hoc) 遺伝子型判定や集中的な薬理学的調査を実施する、という方法がある。これについては図1に説明している。また、事前対策手段として、議論はあるかもしれないが、すべての臨床試験のプロトコールに「薬物動態および薬力学的作用におけるパラッキ」というセクションを含める方法もあるだろう。

図1 創薬と開発への薬理遺伝学の組み込み



(1) 第I相 Phase I

第I相では、健康な志願者における薬の動態に遺伝子型がどのような影響を与えるかを特定することを目的に据えるべきである。合併症 (肝疾患など) や併用薬 (薬物代謝の阻害薬あるいは誘導薬) の非遺伝的要因が及ぼす影響についても調べるべきであり、このような非遺伝的要因に起因する個人間のバラツキを、遺伝的要因に起因する個人間のバラツキと比較して検討する必要がある。

遺伝的パラツキが薬物動態に実際にどのような影響を及ぼすのかを正確に特定するためには、個人間のバラツキのみではなく、同一個人内におけるバラツキについても調べる必要がある。これには、遺伝子型判定を経て選択された健康な被験者を対象とした反復デザイン (replicate design) が適している。

前臨床研究や試験管内研究の過程で、主要な薬物代謝酵素、薬物 (未変化体) とその代謝物の標的分子 (治療効果や毒性の原因となる) が特定されなければならない。これらのいずれかに多型のあることがわかっている場合、少なくとも1本の単用量試験と1本の複数用量試験に参加する被験者については、適切に遺伝子型判定検査を実施し、そのデータを分析して薬物動態と薬力学的作用における遺伝的要因の関連性を調べる必要がある。

また、薬物相互作用を調べる試験に参加する被験者についても、遺伝子型判定を実施し、薬物相互作用の有無と、ある特定の遺伝子型の存在との間に関連があるか否かを確かめる必要がある。合併症により、遺伝的影響に変化が生じたり、遺伝的效果が模造 (reproduce) されたりすることがある。たとえば、薬物代謝酵素が阻害されることにより (フルオキセチンによるCYP2D6の阻害など)、EMにおいても疑似的にPMの表現型を示すことがある。

第I相において、薬物動態や薬力学的な「外れ値」(outlier) を示す人々に対して集中した薬理学的/薬理遺伝学的研究をすることは、特に重要な意味をもつ。

(2) 第II相 Phase II

健康な志願者を対象とした上記第I相試験の研究を受け、第II相試験で、遺伝子型によって定義された患者のサブグループを対象に用量-反応性の関係を調べる必要性が生じることがある。

その場合には、さまざまな薬物代謝能力をもつ患者を網羅すべく大規模な研究を実施すべきである。前臨床研究や *in vitro* の研究から多型を有する薬理学的標的のエビデンスが得られている場合は、薬理学的標的における多型の問題性を調べるために、濃度比較試験 (concentration controlled trial) を最低1回は実施することを検討すべきである。

第II相試験では、あらかじめ遺伝子型判定を実施して一連の遺伝子型/表現型をもつサブグループを一通り試験に組み入れられることにより、すべての患者に対する標準投与

量ではなく、さまざまな遺伝子型に適した投与量の設定を可能とすべきである。第II相試験において、特定の投与量に対して過剰ないし過少、すなわち「外れ値」を呈した人々 (outlier) を対象にした薬理遺伝学的研究は特に重要な意味をもつだろう。

第I相試験と第II相試験の結果は、最も重要な位置付けにある第III相試験のデザインと用量設定に影響を及ぼすことがあるかもしれない。

### (3) 第III相 Phase III

薬物反応性における薬理遺伝学的要因の関与について決定的なエビデンスが提供されることが第III相試験である。予測に反する薬物反応性を示す患者 (薬の有効性や安全性が期待できない患者たち) については、その薬物代謝酵素や薬理学的標的分子に対する多型性を調べるために遺伝子型が判定されるべきである。この検査で確認したいのは、治療効果を達成できない、血中薬物濃度などの要因に起因する深刻なADRが発生する、といった反応を示す患者である。このいずれかに遺伝子型との関連 (association) が認められた場合、その患者における薬の薬理作用を調べるための集中的な研究を実施しなければならぬ。

遺伝子型と薬物反応性の関係性 (relationship) を確立したり、診断検査のベネフィットを評価したりするのに必要な知識を得るためには、大規模な第III相試験の実施が望ましい。また、第III相試験の実施によって、薬物反応性における非遺伝学的要因の関与についてさらなる知見が得られるだろう。

しかし、第II相試験から得られたデータに基づき、つぎの段階の試験において特定の患者群 (subpopulation)、たとえば特定の遺伝子型をもつ群を、選択 (inclusion) または除外 (exclusion) する場合がある。この「エンリッチメントデザイン」 (enrichment design) の研究には特有の問題もあり、これらに対処しなければならぬ。

### (4) 第IV相 Phase IV

医薬品の臨床開発段階において、すべてのADRが明らかになるわけではないため、市販後の医薬品の効果的なファーマコビジランス (pharmacovigilance) システムが不可欠である。実行は難しいかもしれないが、第IV相試験において、選発性のあるいはまれなADRを呈した患者については、遺伝子型を分析できるように、また、これらの患者における薬の薬理作用における異常な特徴を調べられるように、その血液ないしDNAサンプルを収集しておくことは有用であろう。

## 6. 遺伝子型判定対表現型判定 Genotyping versus phenotyping

薬理遺伝学で重要視されるのは患者の遺伝子型判定であるが、表現型判定からも貴重

な知見が期待できるばかりか、場合によっては遺伝子型判定よりも効果的なツールとなりうる。患者の薬物代謝能力における表現型は、代謝を調べるためのプローブ薬 (metabolic probe) として適切な基質薬 (substrate drug、たとえばCYP2D6に対してはデキストロメトリアン dextromethorphan) を用いて調べられる。

患者をEMもしくはPMに分類する際の基準となるのは、ある定められた時点における血中薬物濃度、もしくはある期間を通して採取された尿のサンプルにおける親化合物 (未変化体) もしくは代謝物の濃度である。

遺伝子型判定のメリットは、以下の3点である。

- (1) 対象となっている薬を検査するために妥当性の確認された検査 (validated assay) を実施する必要がない。
- (2) プローブ薬を投与する必要がない。
- (3) 相互作用を及ぼす他薬の影響がなく、その薬を中断する必要がない。

たとえば、CYP2D6の代謝阻害薬の存在下でも、遺伝子型判定の場合は正確にEMを判別できるが、本来はEMである患者が表現型判定では、誤ってPMであると判別されてしまう (phenocopy) 可能性がある。現時点では、ほとんどの薬理学的標的に対して、遺伝学的要因の関与を調べるための唯一の手段は遺伝子型判定である。最近になって、エピネフリン (epinephrine) ・チャレンジ・テストの実施が丸QTIのサイレント変異の保因者 (carrier) における心電図診断を確立する手段として発表されている。

## 7. 薬理遺伝学の最大限の利用

### Maximising the application of pharmacogenetics

医薬品開発や臨床業務に薬理遺伝学を応用することの意義は、一言では説明できない。

薬の投与から反応に至るまでの経路における遺伝子多型の存在は、たとえ遺伝子に変異がある人でも、必ずしもリスクパネフイットパラメータにマイナスの影響を及ぼすとは限らない。治療係数の広い薬、あるいは親化合物 (未変化体) と同様の活性を代謝物が示す薬であれば、そのような遺伝的特徴の影響は小さくなるからである。

薬物反応性への遺伝的影響にはつぎの2通りのモデルがある。1) 遺伝的要因が強く環境要因の弱いケース、2) 遺伝的要因が弱く環境要因の強いケース、である。遺伝子は、影響力が大きいもの (major)、中程度のもの (moderate)、小さいもの (minor) に分類される。薬の相互作用における交絡因子 (confounder) についても前述の通りである。

また、薬理遺伝学の適用にあたっては、毒性の性質や有効性を示せなかった帰結につい