

- て注意深く考慮する必要がある。このことを、薬理遺伝学的検査の費用対効果 (cost-effectiveness) 研究に加えて考慮すべきである。重篤な副作用を回避できる可能性を考えると薬理遺伝学的検査は非常に魅力的なツールであると言える。しかし、当該集団における変異型対立遺伝子の頻度が費用対効果を達成するのに必要最低限のレベルに達していることが条件である。
- さらに、日常の臨床業務にいかんして薬理遺伝学を適用していくのかを考えなければならぬ。いずれにしても薬理遺伝学がどれだけ有益なものになるかは、信頼性が高く迅速に実施できる遺伝子型判定/表現型判定キットの登場と、医師が処方情報をどれだけ遵守するかにかかっている。

8. 結論 Conclusions

薬物代謝酵素の多型は、明らかに薬物動態に深く関与している。通常ではない薬物動態は、代謝能力が欠如している患者においては、意図しない過量投与という形となっており、また代謝物のほうに治療効果のある場合は、逆に投与量が足りず、という事態が発生する。薬理学的標的の多型もまた、他の大多数の人々においては治療効果が認められる薬物濃度であっても、その多型を有する人にとっては異常あるいは過敏な薬物反応性を示す原因となる。

これら多型の存在によって、変異を有する人々においては薬のリスク/ベネフィットバランスは変化するかもしれない。したがって、医薬品開発のかなり早い段階から遺伝的要因に関する影響について検討していくことが必須である。

遺伝的要因の影響が考えられる場合、医薬品開発のどの段階においても、その影響を質的、量的側面から調査し解明すべきであろう。これは特に、第II相の用量設定試験や、中核的な (privotal) 第III相試験の用量設定において重要となるポイントである。

参考文献 References

- 1) Pelkonen O, Maenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998; 28: 1203-53
- 2) Pelkonen O, Boobis AR, Kremers P, Ingelman-Sundberg M, Rane A. Interindividual variation of P450 enzymes in vitro and its causes. In: Interindividual variability in human drug metabolism Pacific GM, Pelkonen O editors. London: Taylor & Francis; 2001. p.269-332
- 3) Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R, Smith RL. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci* 1978; 22: 979-83

- 4) Eichelbaum M. Polymorphic oxidation of debrisoquine and sparteine. In: Kalow W, Goedde HW, Agarwal DP editors. Ethnic differences in reactions to drugs and xenobiotics. New York: Alan R Liss Inc; 1986: p.157-67
- 5) Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 327-31
- 6) Beckmann J, Hertrampf R, Gundert-Remy U, Mikus G, Gross AS, Eichelbaum M. Is there a genetic factor in flecainide toxicity? *Br Med J* 1988; 297: 1316
- 7) Shah RR, Oates NS, Idle JR, Smith RL, Lockhart JD. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline-neuropathy. *Br Med J* 1982; 284: 295-99
- 8) 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
- 9) Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Phenformin-induced lactic acidosis associated with impaired debrisoquine hydroxylation. *Lancet* 1981; 1: 837-38
- 10) Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB, et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987; 75: 785-91
- 11) Lee JT, Kroemer HK, Silberstein DJ, et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone. *N Engl J Med* 1990; 322: 1764-69
- 12) Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT, Woods HF. Oxidation phenotype-a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med* 1982; 307: 1558-60
- 13) Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Martenson B, Asberg M. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 1981; 1: 560-61
- 14) Billon N, Funck-Brentano C, Cohen A, Chauvel C, Le Liboux A, Jaillon P. Influence of CYP2D6 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of terkalant, a new K⁺ channel blocker. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 88
- 15) Gross AS, Phillips AC, Rieutord A, Shenfield GM. The influence of the sparteine/debrisoquine genetic polymorphism on the disposition of dexfenfluramine. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 311-17
- 16) Flockhart DA, Clauw DJ, Sale EB, Hewett J, Woosley RL. Pharmacogenetic characteristics of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 398-405
- 17) Pierce DM, Smith SE, Franklin RA. The pharmacokinetics of indoramin and 6-hydroxyindoramin in poor and extensive hydroxylators of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 59-65
- 18) Llerena A, Berecz R, de la Rubia A, Dorado P. QTc interval lengthening is related to CYP2D6 hydroxylation capacity and plasma concentration of thioridazine in patients. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 361-64
- 19) Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 289-95
- 20) Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in

- relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-44
- 21) Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 375-79
- 22) Winkle RA, Mason JW, Griffin JC, Ross D. Malignant ventricular tachyarrhythmias associated with the use of encaïnide. *Am Heart J* 1981; 102: 857-64
- 23) Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metaboliser of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-44
- 24) Dalen P, Dahl ML, Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444-52
- 25) Laine K, Tybring G, Harter S, et al. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 327-35
- 26) Jazwinska-Tarnawska E, Orzechowska-Juzwenko K, Niewinski P, et al. The influence of CYP2D6 polymorphism on the antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 288-92
- 27) Kaiser R, Sezer O, Papies 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
- 28) Idle JR, Smith RL. The debrisoquine hydroxylation gene: A gene of multiple consequences. In: Lemberger L, Reidenberg MM editors. Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Bethesda (Maryland): American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 1984. p. 148-64
- 29) Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 519-25
- 30) Israel E, Drazen JM, Liggitt SB, et al. Effect of polymorphism of the beta (2) -adrenergic receptor on response to regular use of albuterol in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 183-86
- 31) 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
- 32) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-11
- 33) 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
- 34) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830-35
- 35) Tybring G, Bottiger Y, Widen J, Bertilsson L. Enantioselective hydroxylation of omeprazole catalyzed by CYP2C19 in Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 129-37
- 36) Anon. Guidance on Pharmacokinetic Studies in Man. (Eudra/C/87/013). In: 'The Rules Governing Medicinal Products in the European Union' EudraLex, Vol. 3C, Guidelines for Official Publications of the European Communities; 1998. p.99 <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc3aen.pdf> [Accessed on 30 March 2004]
- 37) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions. (CPMP/EWP/560/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1997. <http://www.emea.eu.int/hums/human/ewp/ewpfn.htm> [Accessed on 30 March 2004]
- 38) Anon. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. (CPMP/ICH/289/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1998. <http://www.emea.eu.int/hums/human/ich/efficacy/ichfn.htm> [Accessed on 30 March 2004]
- [1998年2月5日となったICH E5トピックのこと。日本では厚生省 (現・厚生労働省)より1998年8月11日に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(医薬審発第672号) が公表されている。 <http://www.nih.go.jp/dig/ich/efficacy/e5/e5-ke.pdf>]
- 39) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. (CPMP/EWP/QWP/1401/98). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 2001. <http://www.emea.eu.int/hums/human/ewp/ewpfn.htm> [Accessed on 30 March 2004]
- 40) Anon. Note for Guidance on Dose Response Information to Support Drug Registration. (CPMP/ICH/378/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1995. <http://www.emea.eu.int/hums/human/ich/efficacy/ichfn.htm> [Accessed on 30 March 2004]
- [1994年3月10日にstep 4となったICH E4トピックのこと。日本では厚生省 (現・厚生労働省)より1994年7月25日に「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」(医薬審発第494号) が公表されている。 <http://www.nih.go.jp/dig/ich/efficacy/e4/e4.html>]
- 41) Anon. Guidance note on Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Maryland, USA: Studies *In Vitro*. Food and Drug Administration: Rockville; 1997. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 March 2004]
- 42) Anon. Guidance on Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals. ELD Notification No 796. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 1 June 2001. Japan [「医薬品の臨床薬物動態試験について」(医薬審発第796号, 2001.6.1) <http://www.nih.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010601-796/010601-769.pdf>]
- 43) Anon. Guidance on Methods of Drug Interaction Studies. ELD Notification No 813. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 4 June 2001, Japan [「薬物相互作用の検討方法について」(医薬審発第813号, 2001.6.4) <http://www.nih.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010604-813/010604-813.pdf>]

創薬と開発における 薬理遺伝学のインパクト

Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development

1. はじめに Introduction

過去30年で製薬業界は数多くの薬を開発・販売してきたが、それらは疾患のアウトカムの改善に貢献したばかりでなく、研究開発 (R&D) への投資から多額の収益を生み出した。しかし、以下に示すように、この10年間に、患者への新薬提供に影響を及ぼすような重要な要因もいくつが浮上している。

- (1) 臨床開発過程の複雑化による開発コストと開発期間の増加
- (2) 規制要件の変化
- (3) 開発過程での脱落率 (attrition rate) の増加に伴う、薬を市販に持ち込めないリスクの増加
- (4) 安全性の問題によって数多くの薬が撤退 (withdrawal) に追い込まれていることから、薬が市場に残れないリスクの増加
- (5) ヘルスケア提供者の満足を得るために治療の臨床的、社会的、経済的側面のインパクトをモデル化する必要性

研究方法の進歩と改良は、より安全で効果の高い薬を求める社会的要求の高まりに伴い、新薬開発に要するコストを増大させ続けている。

そのため、薬1つ当りの投資収益率は減少し、より重要なことに、患者に提供される新薬の数も先細りになっている。製薬会社はこの状況を打開するためにあらゆる手段を講じる必要があるが、その中で薬理遺伝学が有効な手段を提供する可能性がある。

また基礎的実験的段階にあるとはいうものの、すでに規制当局に薬理遺伝学的データが提出されはじめている。最近のCMRの調査では、すでに製薬会社9社が、薬理遺伝学的データやゲノム薬理学的データを含む申請書類を規制当局に提出したとされている。この9社のうち、4社は新薬治療許可申請資料 (investigational new drug [IND] application)、4社は臨床試験申請資料 (clinical trial [CT] application)、1社は新薬承認申請資料 (new drug application: NDA) に薬理遺伝学的データを盛り込んでいた。

本章では、薬物反応性 (drug response) のバラツキ (variability) を理解する上での遺伝的バラツキ (variation) の重要性に焦点を絞る。取り上げる問題には、その他のゲノム関連技術 (遺伝子やタンパク質の発現パターンなど) にあてはまるものもいくつかあるが、特に言及しない。

医薬品開発プログラムにおいて薬理遺伝学を推進していく上で、何が機動力 (driver) となり、何が障害 (hurdle) となるのかを特定し、医薬品開発プロセスにおいて薬理遺伝学が果たしうる役割について吟味する。薬理遺伝学は、追加的な効能情報 (claim information) とより改善された処方論拠 (rational) を提供し、薬の有効性と安全性の予測を可能にすることによって治療を改善すると考えられている。

本章では議論を、医薬品の臨床開発 (第I相~第IV相試験) における薬理遺伝学のインパクトに限り、近い将来、技術の進展に伴い、薬理遺伝学の導入によって新たにどのような複雑な開発ステップが必要となるかについて考える。

薬理遺伝学が、時間、リスク、パイプラインの全体的なコストにどのようなインパクトを及ぼしうるかという観点から、臨床開発の各相を考慮していく。可能であれば、新薬候補に関する基準的な (benchmark) データを用いた分析を実施する。医薬品開発における薬理遺伝学の応用に関する技術的詳細は、第4章の「創薬と開発における薬理遺伝学の探求」で取り上げている。

2. 現在のR&Dプロセスに関する概要

Summary of the current R&D process

製薬会社は1つの新薬開発に約8億米ドル (約900億円) の資金 (R&D) に要したコストを新薬の数で割ったものを投入し、新薬の発見から市販に至るまでのプロセスにおける15年の年月を費やしている。これらのコストの大半 (およそ70%) を占めているのは、開発の失敗 (failure) に費やされた額である。これは、開発過程での失敗がR&Dの資源に大きな影響を与えていることを示すありのままの統計である²⁾。

過去数十年の間に、新規化合物 (new chemical entity: NCE) の開発に要するコストは、1970年代には1.38億米ドル (約160億円)、1980年代には3.18億米ドル (約350億円)、1990年末には8.02億米ドル (約910億円) と加速度的に増えてきた。物価の上昇を考慮してもこの上昇傾向は明らかであり、この原因は臨床開発過程で脱落する化合物が増えたこと、大規模で複雑で複数回にわたる臨床試験を実施しなければならぬこと、にある³⁾。

薬理遺伝学は、臨床開発の経済面に特に大きな影響を及ぼすと予想されることから、ここでは特にR&Dの経済的側面に焦点を当てる。各開発段階の実際のコストやタイムリゲは、薬の種類、疾患/治療分野、候補薬がNCEなのか、それともすでに承認されている薬に新たな適応を付け加えるものなのかによって違ってくる。そこで、本章では、臨床プ

ロセスのコストを考慮した基準的なデータを、新薬候補物質にかかわる開発コストに焦点を当てる。

ある特定の薬を市販するまでに要する絶対的な開発コスト (つまり、その候補薬に費やされたあらゆる活動の総コスト) については文献によってさまざまな推計がされており、2.5億米ドル (約280億円) から6億米ドル (約680億円) 程度と想定される。そのうち、開発段階 (sector) 別の平均R&Dコストは、標的特定 (target identification) に1.65億米ドル (約190億円)、標的検証 (target validation) に2.05億米ドル (約230億円)、候補選択 (candidate selection) に0.4億米ドル (約45億円)、リード化合物の最適化 (optimization) に1.2億米ドル (約140億円)、前臨床 (preclinical) に0.9億米ドル (約100億円)、臨床 (clinical) に2.6億米ドル (約290億円) である⁴⁾。これらは、その開発段階までクリアしてきたすべての薬に要したコストに基づいて計算されていることから、後に失敗することになる薬に要したコストも含まれているとみられる。

第III相試験では、より初期の相と比べて、調査対象となる化合物の数が少なくなっているため、第III相試験に要するコストは、個々の医薬品開発プログラムにおいて、大きな負担となっていると考えられる。

医薬品開発プロセスの各段階でいくつもの化合物が消えていく。臨床試験までクリアし、承認と市販にまでこぎつけるものは全体の10%未満である。失敗の原因は多岐にわたり、その内容もさまざまであるため、薬理遺伝学だけに依存してすべての問題の解決を求め

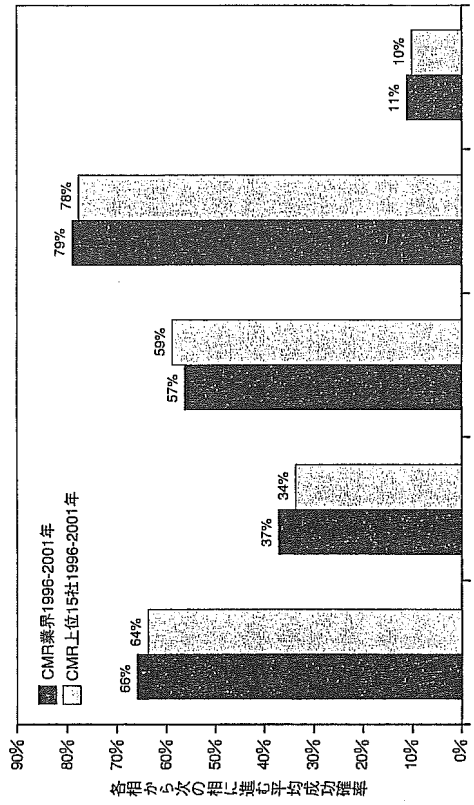


図1 1996-1998年間に臨床試験の相に進み、2001年までに開発継続に関する意思決定が下されたNCEの結末 (fate) を調べたコホートアプローチに基づくCMRデータ⁶⁾

めの研究にフィードバックする。

- (5) 情報に基づいた議論をサポートし、R&Dにおける意思決定を促す。
- (6) 従来広く定義されてきた集団 (all comers' foundation) におけるベネフィット/リスク・プロファイル (benefit-risk profile) を満たさない化合物に関する意思決定をガイドする。その結果、ある特定のサブグループに焦点を合わせた医薬品開発を可能にする。

薬理遺伝学に対しては、多くのいわば興奮 (excitement) がみられており、この技術は、臨床開発と薬の使用に大きな変化をもたらす潜在力を秘めている。しかし、薬理遺伝学はまだ発展途上の学問であり、期待は高いものの、開発や診療における意思決定に影響を与えてきた実際の例は、ごくまれであることは認識されなければならない。

チトクロムP450に関する数多くの文献が発表され、薬物動態におけるパラッキを理解する上での薬理遺伝学の明らかな役割も確立されてきたが、薬の有効性や有害事象 (adverse event) という、より複雑な表現型 (phenotype) を理解する上での、その価値は、いまだに明らかにされていない。

予備的データ (preliminary data) は、薬理遺伝学の将来性を期待させる。たとえば、あるSNPsがアバカビル (abacavir)⁸⁾ やトラニラスト (tramlast)⁹⁾ の副作用に深く関与していることは、遺伝的変異が副作用発現の強い予測因子であることを意味する。しかし、すでに確立された伝統的な臨床開発プロセスに薬理遺伝学的分析を追加することで費用対効果が上がることが確実にするためには、より多く実際の例が必要となるだろう。

薬理遺伝学の応用は、臨床的妥当性 (clinical validity) の観点から、臨床試験において検証 (validate) されなければならない。また、その関連性 (relevance) は、医薬品のラベルへの記載をガイドするために規制当局に対して明確に提示されなければならない。治療戦略や臨床アウトカムに関する薬理遺伝学の有用性 (utility) は、最終的にはその薬が市販され、処方されるようになった時点で確認されるであろう。

4. 薬理遺伝学と臨床開発プロセス

Pharmacogenetics and clinical development process

薬理遺伝学は新薬の開発や処方において影響を与えるためには、臨床開発の適当な相組み入れられるべきである。これは、すべての薬が薬理遺伝学的要素を含んで (あるいは薬理遺伝学的データに立脚して) 市販されることを意味するのではなく、薬物反応性 (有効性ないし安全性) の遺伝マーカー (genetic marker) が必要に応じて、特定され検証され、利用できるようになることを意味する。

薬理遺伝学は、よりすぐれた製品表示 (product claim) を提供し、開発コストを削減

も不可能であろう。

しかし、薬の10%が副作用 (ADR)、30%が有効性のなさ、39%が薬物動態や代謝における好ましくない特性が原因で失敗していることなどから、薬理遺伝学は、医薬品開発に少なからぬ影響を与えると期待される⁵⁾。

基準的なデータ (図1) によると、開発段階における第II相試験でプロジェクトが失敗する率が最も高く、成功確率 (probability of success: PoS) はおよそ35%とされている。しかし、第III相試験での成功率もまた重要で、それはおよそ60%である。第II相試験と第III相試験平均でそれぞれ0.4億米ドル (約45億円)、1.6億米ドル (約180億円) が注ぎ込まれていることを考えると、新薬開発の成功率を高めるには、医薬品開発の後期における脱落を減らすことが重要であることは明らかである。

3. 臨床開発における薬理遺伝学のインパクト

Impact of pharmacogenetics on clinical development

薬理遺伝学は、遺伝的パラッキを薬物反応性におけるパラッキと関連づける学問であり、薬物反応性における遺伝的要因の関与を調査することによって、薬の有効性と安全性の基礎を理解し、最終的には患者にとっての治療アウトカムを改善することを可能とするものである⁷⁾。薬理遺伝学は、従来のアプローチでは、把握することが不可能ではないまでも困難である薬物反応性のパラッキに関する科学的内実の認識 (scientific insight) を提供するものである。

薬理遺伝学が、医薬品開発において確実に応用され、処方においてその臨床的価値が確立されるためには、薬物反応性の違いを予測することのできるマーカー (またはマーカーの組合わせ) が特定されるべきである。それにより、ある適応におけるその薬のベネフィット/リスク比の包括的な改善が、処方における意思決定をガイドするのに十分なほど「頑健」(robust) なものとなる。何をもち「頑健」な薬理遺伝学的マーカーとみなすかの基準は、その治療分野や治療対象疾患に依存する。

薬理遺伝学は、医薬品開発プロセスの推進において追加的な情報を提供してくれるツールであり、薬の有効性や安全性に関連した薬物反応性の役割に関する科学的内実の認識を提供してくれるかもしれない。薬理遺伝学には以下のような形で活用の可能性がある。

- (1) 適切な患者群を特定する。
- (2) 臨床試験において患者を層別化する。
- (3) 診療での処方をガイドする (この場合、薬理遺伝学的検査の実施を含むであろう)。
- (4) 満たされていないニーズ (ノン・レスポンドー non-responder group) を特定するた

し、薬は迅速に市場に到達することで供給が促進されると期待されるが、そのためには、従来の開発パラダイムを変えなければならないであろう。

検出力の強化、対象集団の定義、試験期間などが考慮されるべきであろう。臨床開発プロセスにおける薬理遺伝学の活用方法はさまざまであることから、そのコスト、便益、インパクト、について一般化することは困難である。

このことは、特に、開発後期においてあてはまる。なぜならそこでは、薬理遺伝学の適用が、たとえば開発の初期段階で生成された探索的データに依存しているからである。

4.1 第I相 Phase I

第I相のトータルな目的は、基礎的な薬物動態学的パラメーター (pharmacokinetic parameter) を確立し (健康な志願者を用いる場合が多い)、当該化合物の開発継続を阻むような安全性についての懸念を払拭することである。薬力学的作用に関するなんらかの代理的 (surrogate) 情報が作り出されることはあるかもしれないが、第I相で有効性の情報が得られるのはまれである。

第I相までに至った化合物のPoSは65%である。大きな問題が特定されないかぎり、この相は完了できるであろう。試験期間は約14ヶ月、薬の種類や作用機序や治療分野にもよるが、コストは約0.6億米ドル (約70億円) である。第I相は試験規模は小さく、人のボランティアを対象に実施されるが、以下のような目的で薬理遺伝学的分析がなされるかもしれない。

- (1) 薬物動態の予期せぬパラツキの基礎を探索する。
- (2) 関連する (relevant) 標的に対する薬の作用が予測通りのものであるかを確認する。
- (3) *in vitro* 研究から予測される消失経路 (代謝ないし腎排泄) とその潜在力のある結果を確認する。
- (4) 既知の遺伝的変異に関連する安全性情報を提供する。

第I相における薬理遺伝学の主な貢献は、薬物動態学的な (あるいは、適当な場合には薬力学的な) 科学的内実の認識を提供することによって、開発継続にかかわる意思決定をより確固たるものにするにある。たとえば、薬物動態学的パラツキは吸収の悪さに起因しているのか (この場合、新たな剤形が必要となる)、それとも代謝におけるパラツキに起因しているのか。このような場合、まずその化合物の特性を把握し、つぎに、新たな剤形に時間や資源を投入しないで化合物の開発を継続できるか否かの判断が下される。

第I相に薬理遺伝学を導入しても、少なくとも短期的には、開発プログラムのタイムリゲイアやコストに大きな変化が生じることがないであろう。第I相の一部として広範囲な薬理遺伝学的データを生成する必要性が生じた場合は、第II相への移行に遅れが出ることになるであろう。しかし、それほど広範囲な遺伝子型判定実施が必要となるのは化合物に問題が浮

上した場合のみである。いずれにしても、開発プログラムには当然遅れが出ることになるだろう。

4.2 第II相 Phase II

第II相の主な目的は、安全で有効な投与量の探索的データを生成することにある。つぎに、収集されたデータに基づき、第III相試験に進むかどうかの意思決定が下される。医薬品開発のこの段階まで到達した化合物のPoSは35%となるため、開発プロセス全般を通して脱落のリスクが最も高いと言える。試験の期間は多くの場合20ヶ月、薬の種類や作用機序や治療分野にもよるが、コストは約0.4億米ドル (約45億円) である。

第II相における薬理遺伝学の目的は、投与量を選択し、追加的 (検証的 confirmatory) 試験への最適な組入れ基準 (enrolment criteria) を決定するためのデータを生成することにある。試験規模は第I相よりも大きい (100-500人)、薬の有効性と有害事象に関する薬理遺伝学的仮説を立案することも可能である。第II相の試験期間中に重篤な有害事象 (serious adverse event: SDE) が頻発し、薬理遺伝学的研究を行うことになる場合、その化合物のベネフィット/リスク・プロファイルはまず間違いなく容認できないものだろう。このように、薬理遺伝学が、特に有効性にバラツキがある化合物について、脱落の原因を理解するうえで重要な役割を果たすのは、第II相の期間である。

第II相における薬理遺伝学的試験は、従来の試験と同様、適切な投与量を決定するのに十分な安全性と有効性のデータを生成できるようデザインされなければならない。また、異なる集団/遺伝子型に対し異なる投与量を選択できるように、デザインされなければならない。期待されるアウトカムとは関係なく、薬理遺伝学を組み入れた第II相試験では以下のことが検出されるべきであろう。

- (1) 従来からの要求を満たすのに十分な安全性と有効性のデータを生成できる。
- (2) 薬理遺伝学的に特定された複数のサブグループに対する医薬品開発をサポートするのに足るデータを生成できる。
- (3) 薬理遺伝学的に特定された1つのサブグループのみに対する医薬品開発を考慮するのに十分なデータを生成できる。

ある薬物反応性との関連性が認められる遺伝マーカー (あるいは一連の遺伝マーカー群) が特定されると、追加的な第II相の実施、現在進行中のプログラムの修正、ないし計画段階にある第III相の修正、など別のデザイン・オプションが考慮可能となる。

デザインを考慮する際は、従来の方法 (traditional route、開発プログラムを変更するのに薬理遺伝学的データをを用いない) で開発プランを継続するのか、それともエンリッチメント法 (enrichment route、プログラムにおいて適切な薬物反応性を示す患者の割合を増やすために、ランダム化の前に遺伝子型判定を実施し薬理遺伝学的データを用いる)、あ

るいはより焦点を絞った方法 (focused route、低い有効性ないし安全性の問題などによる好ましくない薬物反応性を示す可能性のある患者を除外する) を用いるのかを考慮する必要がある。最終的な判断は、コストやラベル情報への影響などさまざまな要因に依存して下される。

規模の大きい新たな第II相臨床試験において、遺伝マーカーを第III相試験に組み入れることとの関連性 (relevance) を実証する (substantiate) ために、その遺伝マーカーに関する十分な情報を収集し照合することが必要となった場合、第II相試験に要するコスト (そしておそらく時間も) は増大する。しかし、ここで追加的に生じたコストは、第III相試験におけるPoSの増分、あるいは第III相試験が通常より小規模に実施されることで、相殺されるだろう。

第II相試験が終了する段階で薬物反応性 (有効性ないし安全性) の遺伝マーカーが特定されていない場合がある。この場合、他に支持する情報がなければ、その臨床開発プロジェクトは従来の開発法に沿って進められる可能性が高く、コストやタイムラインも従来とほぼ変わらないであろう。

4.3 第III相 Phase III

第III相の主たる目的は、薬の承認申請に向けて有効性と安全性を示す中核的な (pivot) エビデンスを提供し、追加的な対象集団/薬剤投与計画 (drug regimen) における有効性と安全性のパラメーターを確立することである。開発のこの段階まで至った化合物のPoSは60%である。試験の期間は、薬の種類や作用機序や治療分野にもよるが、通常約28ヶ月、コストは約1.6億米ドル (約180億円) である。

第III相への薬理遺伝学の導入によるアウトカムはつぎのような広がりをもつだろう。

- (1) 遺伝マーカーの妥当性 (validity) とその臨床的関連性 (clinical relevance) を検証し、薬理遺伝学的に特定された患者群に焦点を当てた開発を行う (安全性に関連する薬理遺伝学的マーカーにおいて、最もあてはまるだろう)。
- (2) 遺伝マーカーセット (genetic marker set) の妥当性とその臨床的関連性を検証し、なおより広い集団における有用性を示す。これにより、承認申請書類には、異なるサブグループにおける薬理遺伝学の役割と薬理遺伝学的検査の潜在的な使用 (入手可能ないし適用可能であれば) に関する処方情報 (prescribing information) が、従来の資料に補足として付け加えられることになるだろう。
- (3) 薬物反応性 (有効性や安全性) においてパラツキがないことを示す。この場合、従来の開発法に沿って試験が進められ、ラベル表示も従来と変わらない。第III相に薬理遺伝学を導入することによってどの程度コストを削減できるかについてはさまざまな意見がある。しかし、少なくとも短期的には、第III相に薬理遺伝学を組み入れたからといって、必ずしもサンプルサイズの減少や上市までの時間を短縮することが

約束されるわけではない。

- (4) 薬の有効性のために薬理遺伝学を利用する開発プログラムでは、その有効性を予測し、第III相に組入れる患者を選択するために遺伝マーカーを用いる場合、必要なサンプルサイズの減少が起さるであろう。減少の度合いは、選択された患者群と選択されなかった患者群との間に生じるであろう有効性の差による。つまり、この2群の差異が大きければ大きいほど、サンプルサイズは少なくてよい。しかし、これによってどれだけの時間を削減できるのかは、従来のデザインにおける研究期間によって、限定されるかもしれない。また、コストの削減は、試験へのエントリーに先立ち多数の被験者にスクリーニングを実施する必要があるため、薬理遺伝学的試験の規模が小さくなったとしても全体として少ないだろう。スクリーニングすべき患者の数は、一般的に対象集団の特定の遺伝型出現の頻度による。
- (5) 安全性データベースの本質にかかわる問題もある。多くの第III相プログラムでは、安全性データベースのサイズによって、第III相プログラムの規模が決まる。そのため、薬の有効性を期待できる患者を多く含むように設定した集団 (efficacy enriched population) を用いることによって検出力を高めても、試験規模を小さくできるわけではない。実際、選ばれなかった患者群に関する安全性データベースの必要性が問われる。このデータベース作成の意図は、薬理遺伝学によってサポートされた薬が出現するに伴って生じると予測されてきた適応外使用 (off-label use) の防衛策を講じるために、非適応者 (non-indicated) (もしくは禁忌例 contra-indicated) におけるリスク/ベネフィット評価を可能とすることにある。これは薬理遺伝学の発展にとって非常に重要な問題であり、徹底した議論が必要である¹⁰⁾。「適応のない」(non-labelled) 患者への薬の処方、一般的な適応外使用の背景と照らし合わせて議論されるべきである。なぜならば、これは薬理遺伝学固有の問題というよりは、ほとんどの薬で生じうる課題だからである。
- (6) 有効性の遺伝マーカーを用いた薬理遺伝学を応用した医薬品開発プログラムにおいて、第III相は薬の有効性を提示できるだけの検出力 (power) が一般に備わっていると考えられるが、安全性の面についても考慮 (address) されるべきだろう。治療を制限するADR (treatment-limiting ADR) のリスクが増加するような患者を特定するためにも、遺伝マーカーが使われる場合、試験に必要な被験者の数を縮小できたととしても、それはわずかなものに留まるだろう。従来の開発プログラムで必要な被験者数よりも多くの被験者をスクリーニングする必要があることから、開発に要するコストと時間が増加する可能性がある。
- (7) 従来のルートに沿った開発プロセスに薬理遺伝学的な側面を付加する場合、異なる集団間での薬物反応性の割合が観察されるかもしれないが、その違いに臨床的関連性 (clinical relevance) が認められるほど十分ではない、あるいはそれが異なる用量計画 (dosing regimen) を保証するほどではない、場合がある。いずれも、開発に

要する時間は従来と変わらないうが、遺伝子型判定 (genotyping) の実施により、従来の開発プログラムより多くの被験者とコストを要する。

第III相の最後の時点においては、薬物反応性 (安全性ないし有効性) との関連性を示す遺伝マーカーが十分に実証されていないかもしれない。この時点で、プロジェクトリーダーは、第III相に入る際に定めた論拠に基づき、従来のルートに沿った開発プログラムに必要な情報が十分にそろっているかどうか、もしくは追加的な研究が必要か否かについての意思決定を下さなければならぬ。

4.4 上市 Market launch

臨床開発中に実施された薬理遺伝学的研究において、薬の有効性ないし安全性に関連するマーカーが確認され、それが販売開始時にラベルに含まれる場合は、新薬の上市に伴う通常の業務としては、薬理遺伝学的データとその使用に関する追加的情報も含む必要があるだろう。

このようにして発生した新たな開発業務 (およびこれに要するコスト) は、必ずしもR&Dコストとしては扱われないが、追加的な支出を伴うものであることには違いない。特に、このことは、上市后、初期の期間にあてはまる。それは、臨床医、ヘルスケア提供者、患者が薬理遺伝学に立脚した処方になじみがないからである。

ラベルクレイム (labelling claim) をサポートするこれらの新しいテクノロジーを利用すると、競争的・財務的優位性を得られるかもしれないが、この点についてはハブブリックヘルスの観点から臨床上の利益を含み、ケースバイケースで考慮されるべきであろう。

薬理遺伝学ベースの開発/処方、長期的成功/有用性は、このような革新的な製品がどのように販売されサポートされるかにかかっている。医師、ヘルスケア提供者、患者が、新薬の利用法に関する認識、および (おそらく同じくらい大切なことだが)、新薬を正しく使用することで何が期待できるのかを認識しなければ、薬理遺伝学がもたらす約束が果たされることはないであろう。

薬理遺伝学ベースの医薬品の上市当初は、教育や製品サポートなどへの支出の追加は避けられない。

4.5 第IV相 Phase IV

上市后、教育や製品サポートが必要であることを考えると、第IV相研究は、薬理遺伝学ベースの医薬品開発の成功に影響する要素の一つであると言える。従来、第IV相ないし市販後研究は、より大きな集団で、また、実際の診療において、新薬の効用 (utility) を通常の臨床開発期間中より深く理解できるように設計されている。第IV相研究は、承認前の試験と比較し、サイズにおいても複雑性においても多様である (それはコストと期間にも反映される)。

第IV相における薬理遺伝学のインパクト (コスト、期間、リスク) におけるインパクト) のレベルは、薬理遺伝学が開発プロセスにおいてどのように利用され、最終的にラベルにどのように反映されたのかによって決まる。有効性にかかわる薬理遺伝学マーカーが特定されている新薬が上市された場合は、第IV相研究の実施によって、大きな集団におけるこれらのマーカーの適応性 (applicability) が確かめられることになる。さらに、より多くの対象と、より長期に及ぶフォローアップに基づきパブリックヘルス上の利益を立証する (substantiate) ために、薬理経済学的研究がデザインされ実施されるであろう。

薬理遺伝学によって強化された薬は、従来の薬の第IV相試験と同様に、さまざまな機会を経ることになる。その内容は、それまでに特定されていない他の遺伝子型を有する集団の特定の検証から、現時点ではラベルに記載されていない他の遺伝子型を有する集団の特定にまで及ぶ。

第IV相において、薬理遺伝学を用いて薬の特性を洗練し、さらなる開発を行うことも可能ではある。さらに利益となる薬理遺伝学の応用は、市販後はじめて現れ、現在では薬の市場撤退の原因ともなりうる稀な有害事象に関する科学的内実の認識を提供する。このことから、市販後調査が強化されるかもしれない¹⁰⁻¹¹⁾。

厳密にはこれは臨床開発から外れるが、薬理遺伝学を活用してこれらの有害事象に関する科学的内実の認識を提供していくことは、リスク管理計画の強化にもつながるのみならず、R&D全般の生産性 (その結果、費用対効果) に大きなインパクトを与える。

4.6 第IV相市販後調査システム Phase IV post-marketing surveillance systems

1975年-1999年に549種のNCEが承認されている。このうち56種 (10.2%) はラベル上に新たに黒枠の警告 (black box warning) が表示されたか、もしくは市場撤退となった。分析によれば、25年の間に薬が市場撤退する確率は20%と推測される。45種の薬 (8.2%) のラベルには、承認当初は存在しなかった黒枠の警告が1つ以上表示されていた。また、1975年-2000年に承認された薬のうち16種 (2.9%) が、同期中に市場撤退した。そのうち5種は、承認前に黒枠の警告表示がされていた。

市場撤退する薬の半数以上は、市販後5年以内のものであると推測される¹²⁾。さらに、1998年-2000年に市場投入された薬についてPhysicians' Desk Reference (PDR) に81件の記載変更があった。この半数以上が市販後7年以内の変更であった、との分析がある¹³⁾。

4.7 市場における薬に関連したADRの特定

Identifying drug-related ADRs in the market place

通常、0.1-1%もしくはそれ以上の頻度で発生するADRのみが臨床試験において検出される。薬の承認段階でのコホートは、平均3,000人から5,000人であることから、稀な事象に関するデータを得るのは不可能に近い。この問題における一つの解決策として、承認申

レームの提示を必要としないため、そのコストは医薬品開発に投じられる総コストより低くなる。

6. 薬理遺伝学を導入した場合のR&Dにおける投資および資源・リスクの分配

Investments and distribution of resources and risks in R&D when introducing pharmacogenetics

医薬品の活発な (viable) パイプラインを確保するため、製薬企業は、脱落率 (attrition rate) を補完できるだけの新薬候補をスクリーニング/開発するのみならず、臨床開発における投資を最適化する必要がある。薬理遺伝学が提供する新しいツールの使用は、パブリックヘルスの立場 (最適な有効性の応答とADR低減を狙った療法) からはベネフィットの予測、財政的な面からは、標的のパラツキの分析、開発過程における医薬品の脱落率減少、臨床開発のストリームライン化、を可能にすると思われる。

しかし、薬理遺伝学の導入が現実のものとなりつつある中、医薬品開発や医療における薬理遺伝学の本格導入に向けた移行を円滑に進めるためにも、適切な政策の枠組みの中で管理すべき法的、規制の、社会的、技術的要因が数多く存在する。薬理遺伝学という科学がパブリックヘルスや処方へのツールへと発展し、不適切な障害による制限を受けないよう、フレキシブルなシステムを通じ、全レベルで薬理遺伝学導入への移行が進められるべきだろう。

医薬品開発プロセスに薬理遺伝学を組み入れていくためには、社内におけるR&Dテクノロジーと科学的枠組みを適応させていけるようなあらゆるレベルでの特別な投資と意思決定が必要である。下記のとおりである。

- (1) ハイスループット (high-throughput) による正確で購入可能な (affordable) プラットフォームと遺伝子型検定法の提供
- (2) バイオインフォマティクス、統計的モデリング、分析などの、計数的能力 (computational capability)
- (3) 複数のコード表 (coding regimen) を管理維持するための追跡システムを含むデータベースの構築
- (4) グローバルな医薬品開発をサポートするのに必要な薬理遺伝学的パラツキに関する情報を参照するための、遺伝マーカー内立遺伝子の頻度に関するデータベースの構築
- (5) 専門知識のある人-R&D全般を通じた薬理遺伝学のスペシャリスト、の養成

請に必要なサンプルサイズを増やす方法が考えられよう。しかし、稀な事象を検出しようとするには試験の規模を大幅に拡大する必要があるので、開発に要する時間とコストは増大するばかりか、患者の新薬へのアクセスを遅らせるという結果を招く。たとえば、1万人に1人の割合で発生する副作用の場合、臨床試験中にその副作用を3症例検出するならば65,000人の被験者その薬に曝露する必要がある¹⁴⁾。

そのため、いったん薬が市場に出たら、稀な事象に対処するためのリスク管理プログラムを考慮しなければならぬ。薬理遺伝学にはリスク管理ツールの一つとして利用でき、稀なADRの調査を助ける可能性があるばかりか、利益を受けられる大多数の患者が存在する場合は、そのような患者への継続的アクセスを可能にするものである。薬理遺伝学ベースの調査プログラムは、既存の市販後調査プログラムやリスク管理プログラムを補完することができる。事象発生率 (event rate) の低い場合、特定の重篤なADRを薬理遺伝学的プロファイルと関連付ける作業には、かなりの時間を要する。症例 (そしてコントロール) を収集するためのロジスティック面の整備とリンクして、製薬会社-規制当局間での対話が必要であろう。

5. 薬理遺伝学的検査の開発 Development of a pharmacogenetic test

薬理遺伝学が診療において真価を発揮するためには、必要な場所で、医師が処方した時に、検査ツールが容易に使用できる状況が求められる。このパラダイムのためには、医薬品の開発と並行して、薬理遺伝学アッセイ/検査の開発が進められるべきであろう。検査法が医薬品の申請資料に含まれる場合は、開発コストの増大と市販開始の遅延を余儀なくされるだろう。では、どの程度コストがかかり、どの程度遅れが出るのだろうか。それは、遺伝マーカーがいつ特定され、その検査が既存のものなのか、新たに開発する必要があるのかにかかっている。

医薬品のR&Dに関する会社の多くは、診断薬 (diagnostic agent) の製造会社ではない。そのため、検査の開発は、外部との契約、あるいは、他者とのパートナーシップのことで実施せねばならぬだろう (第12章の「未解決の問題と発展への障害」を参照)。選択肢の一つとしてあげられるのは、分析ツールの開発を外部に委託し、臨床的な検証 (clinical validation) は共同スポンサーの形をとることである。

その他、社内でも同時開発する方法もある。ビジネスとなりうる薬理遺伝学的検査キットを同時開発することから生じる追加的な財政負担は、検査キットの開発を専門とする部門を設立して社内同時開発を行い、会社にもたらされる事業収益 (business return) の規模も考慮されるべきであろう。

しかし、医薬品開発に要する期間内に検査キットの開発を完了し、検査キットの開発が医薬品販売を遅らせることがなければ、一般的には、検査手法の開発は特定の臨床ク

学的標的、パスウェイ (pathway)、特異性、満たされていない医療ニーズや課題となっている疾患、によって決まるであろう。だが、第II相臨床試験の最適化によって、開発後期における承認前段階の臨床研究における全体としての期間や規模を短縮することは可能かもしれない。

R&Dに薬理遺伝学を組み込むことは、以下の観点からみれば、中期的にはグローバルな財政的利益をもたらすと考えられる。

- (1) 焦点を絞った、もしくは補完的なパイプライン。
- (2) 全体的な脱落率 (attrition rate) の減少、特に臨床開発過程後期において。
- (3) 薬理遺伝学によって医薬品開発に要するコストを (相対的に) わずかに増加させるかもしれない。コストの増加は最終的には薬の潜在的付加価値の向上によって相殺されるはずである。すなわち、個々の化合物に投入される資金は増加するが、開発期間は短縮し、開発中や上市後の失敗のリスクも低減する。
- (4) 適切な管理と計画のもとでは、薬理遺伝学が医薬品開発の期間を大幅に延長することはないはずである。

移行期間にある現在、開発段階における各医薬品のコスト削減のみに焦点を当てるのではなく、薬理遺伝学的アプローチを経て開発された医薬品が全体としてどのような付加価値と効用をもたらすのかにも焦点を当てなければならぬ。また、薬理遺伝学ベースの開発プログラムから得られる知識の価値を軽視してはならない。医薬品開発と並行して薬理遺伝学的検査ツールの開発と検証が行なわれる場合には特に、多額の資金を持続的に投資するためのR&D予算が組まれるべきであろう。

新たな開発やビジネス戦略へのアクセスを提供してくれる有用なツールとしての薬理遺伝学の可能性を否定する者は少ないだろう。その可能性を実現するためには、以下のことに取り組むことが勧められる。

- (1) 開発中と上市後の脱落率を減らすことを目的として、R&D戦略の一部として薬理遺伝学的マーカーの探索と検証を推進すること。これにより、専門知識や技能を啓くことが可能となるだろう。
- (2) 正式ルートとして、FDAへの「ゲノム・データの自発的提出」 (Voluntary Genomic Data Submissions: VGDS) やEMEAとのフリーフィードバック・ミーティングなどを通じ、製薬業界と規制当局の間でデータの生成と討議を継続させること。(第7章の「行政的立場からの薬理遺伝学」を参照)

これらの勤労が実施されれば、薬理遺伝学からもたらされるヘルスケアの利益を最大限にするために、テクノロジーの開発が適切で費用対効果に優れた形で推進され、さらには

現在用いられている薬理遺伝学的アプローチは候補遺伝子 (candidate gene) に重点を置くものである。候補遺伝子とは、事前仮説において薬理遺伝学的役割が示唆されている遺伝子、たとえば、薬物代謝や薬理学的標的に関与している遺伝子のことである。一方、今日、全ゲノムスクランのアプローチが探索されている。現時点では、このテクノロジーの有用性はまだ明らかになっていない。とはいえ、それにより、薬物反応性におけるパラメータに期待されている。もともと、このことは (現時点では) 開発段階においてかなりコスト増大が予想されることを意味する。

現在、医薬品開発コストやPoSに薬理遺伝学がどのような影響を及ぼすのかを示す実例は少なく、不完全なデータに立脚したモデルに基づいて議論が行われている。数値の検証には実例の登場を待つしかない。

ただし、そのような実例が登場しても、当初は意味のある回答は得られないかもしれない。なぜなら薬理遺伝学導入当初は、薬理遺伝学ベースの開発プログラムが最適な手順を踏んで実施されなければならない可能性があるからである (その理由は、最適な手順自体がいまだに決定されていないことにある)。

7. 結論と勧奨 Conclusions and recommendations

R&Dの改善を求める製薬業界内と市場からのプレッシャーと、R&D支出とヘルスケア予算の両面における費用対効果 (cost effectiveness) を求める声は、薬理遺伝学を含め新しい技術の応用と検証を促す力強い原動力となるだろう。

薬理遺伝学は、すでに利用可能な技術であり、R&Dにおいて上記のプレッシャーを緩和する上で手助けとなるような、さまざまな応用の可能性を有する。薬理遺伝学の潜在的利益を最大限に受け取るためには、臨床開発の初期段階から上市に至るまでのプロセスにおいて薬理遺伝学を適切かつ継続的に適用していくべきであろう。

薬理遺伝学という科学は、その期待可能な約束をまだすべて果たしているわけではないが、適切に利用されれば、開発後期における失敗のリスクは減少し、製薬会社の財政負担は緩和され、患者の治療のために安全かつ有効な薬の普及を促す役割を果たせるだろう。実際、開発過程や上市直後における薬の失敗は、治療やよりよい治療の機会の損失を意味する。

しかし、薬理遺伝学的アプローチの導入に伴う開発戦略の変更は、現時点では、短期的には個々の化合物に必要な財政投資を減らすことにはまっぴらなように思われる。臨床試験に組み入れる患者を選択する上での薬理遺伝学の応用方法や、試験のデザイン・パラメーター (すなわち、サンプルサイズ、必要なりスクレピング・ベネフィット比を示すのに要する患者組入れ時間など) へのインパクトのレベルは、必然的に問題の分子、薬理

参考文献 References

- 1) CMR International Institute for Regulatory Science, Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development. *R&D Briefing No. 40*, 2003; 5
- 2) Towse A. CMR International Institute for Regulatory Science. Workshop on regulating personalised medicine 2003.
- 3) DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG J. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-85
- 4) Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2000.
- 5) Smith AC. Preclinical, pharmacology and toxicology in cancer drug development. Toxicology Pharmacology Branch Develop. Therapeutic program NCI 2002
- 6) Ashton GA, Joshua PJ. Industry success rates 2002. CMR International Ltd
- 7) Roses A.D. Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 541-49
- 8) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-22
- 9) Danoff TM, Campbell DA, McCarthy LC, et al. A Gilbert's syndrome UGT1A1 variant confers susceptibility to tramitast-induced hyperbilirubinemia. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 49-53
- 10) Shah RR. Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2003; 46: 855-67
- 11) Roses A. Idiosyncratic reactions to drugs. Can medicine response profiles provide a dynamic drug surveillance system? *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 815-18
- 12) 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 Information J* 2001; 35: 293-317
- 13) Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215-20
- 14) Lewis JA. Post-marketing surveillance: how many patients? *Trends in Pharmaceutical Sci* 1981; 2: 93-94

第6章

既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies

1. はじめに Introduction

過去1世紀(特に過去50年間)で薬物治療は著しい発展を遂げてきたが、既存の治療法の中に100%の効果があまるものや100%安全なものも存在しない。事実、既存の治療法による治療を受けた患者のかなりが、その治療法からごくわずかな利益しか受けていない。治療法と反応率(response rate)を判断するのに用いたエンドポイントにもよるが、薬に有効性を示す率には25%から90%以上の開きがある。薬は服用した者すべてにとって利益があると一般的に広く認識されていることに反し、90%の人に有効性が得られるような薬はまれなシナリオである。

歴史的には、すべての成人は同質であるという前提で「万人対応」(one-size-fits-all)モデルの医薬品開発が行われてきた。1950年代になってはじめて、遺伝する酵素の欠損が予期しない、あるいは有害効果(harmful effect)すら生むことが明らかになった。

朝鮮戦争中に実施された研究から、ある抗マラリア薬の投与を受けた黒人(black)の軍人の10%が貧血を生じたことが明らかになった。しかし、この現象は白人(white)の軍人においては、ほとんどみられなかった。これはグルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)遺伝子変異が原因であることが明らかになった。この変異はアフリカ人の子孫において特に多く、そのため米国では、アフリカ系アメリカ人の住民には、溶血反応を引き起こすことで知られる抗マラリア薬投与前にG6PDの欠損をテストするのが通例となっている。

しかし、その後も、臨床応用や現実の医療へのこのような知識の利用は限られたものでしかない。とはいえ、規制当局によって承認された多くの適応に関する文書からは、規制当局が、薬の服用-反応関係(drug exposure-response relationship)についてよく理解した上で、適切な投与量を決定し、リスク/ベネフィット・バランスを最大にすることを重視していることがわかる。この結果は、ある特定の薬物療法に対してポジティブな、あるいはネガティブな、反応を示す患者のサブグループが薬のラベルに表示されるという明確な傾向となるものである。

本章での、「既存の治療法」(existing therapy)という用語は、人におけるある特定の疾患/適応の予防もしくは治療に用いられる薬として、正当な(competent)当局(医薬品規

制当局 drug regulatory authority) による承認を得た、すべての薬 (特許の有無を問わない) を指す。つまり、既存の治療法には、マルチソースの薬 (ジェネリック薬 generics) と、オリジナルの開発者 (originator) によって製造された薬 (革新的新薬 innovator) の両方によるものが含まれる。後者には特許をもっているものもあれば、そうでないものもある。また、場合によっては承認後に1ヶ所あるいはすべての市場から撤退し (withdraw) た薬、開発者が承認申請をしているもののまだ販売許可が下りない薬もまたこの定義に含まれる。

医薬品は、開発時にある特定の集団から得られた、安全性や有効性に関するデータの分析に基づき、また、既存の治療法あるいはそれが適切であればプラセボとの比較を行った上で、販売承認される。既存の治療法が横行されるのは多くの場合、より効果的で安全性の高い選択肢がないからである。そこで、ある集団の既存の治療法の総合的アウトカム (net outcome) がポジティブなものである、と一般に受け入れられることになった。しかし、それは、投薬を受けたすべての患者が治療の利益を受け、また、生命にかかわるかもしれない副作用を生じる患者が1人もいない、ということに興味しているのではない。患者によっては、既存の治療法の利益をまったく受けられないばかりか、重篤な副作用に苦しむ場合さえある。以下がその例である。

- (1) イソニアジド (isoniazid) をアセチル化する能力に基づき、患者はスロウ・アセチレーター (slow-acetylator) とラピッド・アセチレーター (rapid-acetylator) の2つのタイプに分類される。ラピッド・アセチレーターには薬の有効性を得られないリスクが、スロウ・アセチレーターには神経障害のリスクがある。イソニアジド誘発の神経障害の機序が明らかになり、スロウ・アセチレーターにピタミンB6サプリメントの補給がなされるようになった。このことにより神経障害がほとんど消失しつつある。また、週に2度投薬を受けた場合に薬の有効性が得られないのは、ラピッド・アセチレーターのみであることも明らかになった。
- (2) 低用量のアセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid: ASA, 75-325 mg) 投与が血栓性心血管疾患や脳血管疾患の二次予防に有効であることは周知の事実である。さらにこれは冠動脈疾患の血管イベントに対する一次予防薬としても多くの国々で承認されている。しかし、今日では、低用量のASA投与そのものが死に至るリスクのある胃腸管出血や脳出血のリスクを高めることがわかっている。適応さえ合えば全員が一樣に低用量のASA投与による利益を受けられると考えるのは早計である。しかしASAの投与による利益を受けられないばかりか重篤な副作用が発生するリスクのある患者の多くにASAの投与が行われている可能性は否定できない。この費用対効果 (cost effectiveness) にたいへん優れた治療法を薬理遺伝学を利用してリスクのない患者にのみ提供していくための解決法についてはまだ提案中である。
- (3) 薬理遺伝学は、使用頻度、適応範囲ともに拡大しつつあるアンジオテンシン変換

酵素 (ACE) 阻害薬の使用にかかわるリスクを軽減するであろう。現在、世界中で3,500-4,000万人の人々がACE阻害薬による治療を受けていると考えられている。ACE阻害薬は、うっ血性心不全 (congestive heart failure: CHF) や心筋梗塞などを脅かす (life-threatening) 疾患の治療にたいへん有効であることが明らかになっている。アクセスでさえすれば、この薬のグループが世界中の何百万人もの人々の命を救えることは間違いないだろう。国によっては、ACE阻害薬のいくつかはすでに特許が切れており、これから特許が切れるものも多い。しかし、先進国ですらACE阻害薬の投与を受けるCHF患者はわずか21-36%に過ぎず²⁴⁾、そのうち40%の患者は治療開始後6ヶ月以内に服用を中止している²⁾。この例からも、重篤な副作用のリスクが少なく、ACE阻害薬の利益を受けられる患者をあらかじめ特定する必要性があるのは明らかである。ACE阻害薬の副作用としてよく知られているのが血管浮腫 (angio-oedema) であり、その発生率は0.1-0.2%と報告されているが、この数字は実際よりかなり低くなっていると考えられる⁵⁾。ACE阻害薬を服用する黒人は副作用のリスクが3倍高く、致命的な血管浮腫の発生率も高くなっている⁶⁷⁾。しかし、血管浮腫の正確な発生率を特定するためには、重篤な副作用の発症リスクが高いことで知られている患者群のみではなく、すべての投与患者をモニターする必要がある。薬理遺伝学により予測可能性の高い検査が可能となり、血管浮腫を発症するリスクが高い患者を特定できれば、そうした患者については代替療法に切り替えることが可能となり、その結果、患者のモニターにかかる追加的コスト、罹患 (morbidity) や死亡 (mortality) によって生じる追加的コスト、を回避できる。この利益は予測のための検査に要するコストを上回ると考えられる。

2. 既存の治療法における薬理遺伝学の役割とは？

What can pharmacogenetics offer for existing therapies?

薬物反応性 (drug response) におけるパラツキは、臨床上大きな問題である。それは、治療効果が得られないという形で現れる場合もあれば、副作用、あるいは複数の薬を併用した場合の薬物相互作用という形で表面化することもある。中には壊滅的な (catastrophic) 結果を招くものもある。米国のある調査によると、処方薬の副作用が原因で年間106,000人の患者が死亡し、220万人の患者が障害を負っている⁸⁾。

薬理遺伝学を活用すれば、既存薬の処方における推測の作業 (guesswork) を減らし、治療的介入の開始時点から、適切な薬 (right drug) を、適切な投与量 (right dose) で適切な患者 (right patient) に処方できる尤度 (likelihood) が高まるだろう。また、試行錯誤しながら正しい治療計画 (therapeutic regimen) を特定するのに費やされる時間、努力、資源、を大幅に削減できる。ノン・レスポンド (non-responder) や副作用を発症

する可能性の高い患者への処方回避することにより、適切な投与患者に的を絞った薬物治療法、さらには個別化された薬物治療法までもが可能になる。

ほとんどの医師は患者に対し、推奨薬を標準的な推奨投与量で処方する。その薬に効果が見えなく、承認されている投与量が複数ある場合、医師は投与量を変え、代替治療への切り替えを行うかもしれない。ここでは、不要な通院、効果のない薬の投与あるいは未使用となった薬（通常転売は不可）に費やされたコストから、時間とお金の無駄が発生する。薬物反応性におけるバラツキの多くは遺伝するもので、同じ適応症を患っているようにみえる患者でも、全員が同じ治療から利益を受けるわけではないことが明らかになっている。

副作用から起きる問題の大きさ (magnitude) に関する一定の推計がなされているが、治療の失敗からどのような問題が生じるかを示すシステマティックな情報は皆無に近い。すでに確立されている治療法の多くが、どれほど効果のないものかを示す優れた比較試験 (well-controlled study) も存在しない。

心血管疾患による死亡を1件回避するためには、何年間にわたって何人の患者に対して「スタチン」による治療法を施せばいいのだろうか？ 入手可能な推計によると、1件の死亡を回避するには確実に10名以上の患者を少なくとも2年間にわたって治療しなければならぬ^{*}。高脂血症薬 (lipid-lowering drug) にまったく反応を示さない患者を高い確率で予測できれば (さまざまなケースがありうるが)、資源が大幅に節減できるばかりでなく、薬物療法に対して非現実的かつ過大な期待を抱く患者も少なくなるだろう。またそのような患者は、自分に合った、もっと効果的な代替治療法から利益を受けられるだろう。

* 【訳註】第10章でも述べられる1つのイベント発生を抑制するために介入しなければならぬ治療必要数、すなわちnumber needed to treat (NNT) を示したものである。NNTは、心血管疾患発症リスク (baseline risk) によって大きく異なり、どのような患者を対象にしたのかを定義しなければ比較はできないが、一般的に日本でのNNTの数値は欧米に比し大きくなると考えられる】

3. 遺伝子多型とヒトゲノム Polymorphisms and the human genome

近年の分子遺伝学とゲノム・シークエンスの進展に伴い、学界と一般社会の双方において薬理遺伝学に多大な関心が寄せられるようになってきた。これは、特定の遺伝子多型の迅速なスクリーニングを可能にする新技術の登場と、薬物反応性にかかわる、酵素、受容体、イオンチャネル、その他のタイプの薬理学的標的における遺伝子配列に関する知識の蓄積の賜物である。

ヒトゲノムプロジェクト (Human Genome Project) の終了、SNP (single nucleotide

polymorphisms) コンソーシアム (<http://snp.cshl.org>参照) といった公的イニシアチブの産物として、易罹患性 (disease susceptibility)、薬物動態 (pharmacokinetics)、薬学的作用に影響を及ぼす遺伝的変異に関する情報を含むヒトゲノム地図が完成した。しかし、一般的傾向として、SNPの特定が、遺伝子型を表現型 (phenotype) と関連付けるという臨床学上、より重要な作業に、先んじているのが現状である。

ゲノム薬理学と薬理遺伝学の研究は、主に2つの目的で実施される。1つ目は、さまざまな疾患との関連性をもつ遺伝子もしくは遺伝子産物 (それらは新薬ないし診断ツールの標的となりうるかもしれないが) の特定。2つ目は、薬物反応性に影響を及ぼす遺伝子や遺伝子のアレレル変異 (allelic variant) の特定である。

ヒトゲノムプロジェクトとの関連でさまざまな研究プログラムが発足した。その中にはDNAの塩基配列におけるわずかに1つの塩基対の違いであるSNPsが原因で生じる個人間の違いを調べるための全ゲノム配列の解析などが含まれる。SNPsは、癌、糖尿病、関節炎などさまざまな疾患に関連する特定の遺伝子をマッピングし特定するために利用できる。これらの遺伝子によってコードされるタンパク質の多くは、薬物療法の新たな標的になると期待されている。またこれによって診断能力が向上し、既存の治療に違う反応を示すかもしれない異質な診断群 (heterogeneous diagnostic group) を、より精度の高いサブグループに層別化することも可能になると考えられる。これらの遺伝子が多型解析を経て特定されたという事実は、これらを標的とした薬の効果は異なった患者で異なった効果を示すことを意味するであろう。選択すべき薬や投与量が患者の遺伝的ステータスによって変わる、いわゆる薬の層別化、もしくは個別化された薬物療法という概念は、このようにして生まれたと考えられる。

ゲノム解析によって、ヒト遺伝子の多型に関する膨大な情報が生成されてきた。公的なデータベースにはすでに400万ものSNPsが収録されており、これから数年間でその数はさらに増えると思込まれる。しかしこれからの課題は、多型を有するそれぞれの遺伝子、もつと正確に言えば、遺伝子産物とその変異型の具体的機能を解明していくことにある。一方、臨床上の有用性が認められるケースでは、多型の機能を必ずしも知る必要がないという点に留意すべきである。事実、多くの医薬品開発プログラムにおいて、化合物の臨床的有用性 (clinical utility) を検証する段階で、その化合物の作用機序 (mode of action) がまだ十分に解明されていないケースは少なくない。

しかし、毒物学上の重要性を明らかにするために、遺伝子産物の機能を特定しなければならぬ場合もあれば、個々の対立遺伝子の変異型に治療上重要な意味合いがあるかどうかを明らかにする場合もある。このような発見と機能のプロファイリングは、遺伝子型と表現型の相関性 (correlation) の評価を可能にするものであり、ゲノム薬理学の分野のさらなる進展に欠かせない技術として非常に重要視されている。

実際の診療現場で重要になるのは、既存の治療法の有効性と安全性を高めることを目的とした、個別の遺伝的変異性の特定である。薬の投与を受ける患者の中にはその薬の

利益を得られないケースもかなり多いことから、ある特定の個人がなぜ薬の利益を受けられないのかを特定する上で薬理遺伝学は有用であると言えるだろう。

一方、副作用は社会的にも経済的にも大きな問題であり、患者にとっては、自分に書のある薬のほうがより重大な関心事であると言える。そのため、薬理遺伝学のインパクトが薬の安全性を高める上で果たせる役割は、有効性を高める上で果たす役割よりも重要である、とまではいえないにしても、同程度に重要視されている。

薬物受容体、薬物トランスポーター、細胞への情報を伝達する経路を、コードする遺伝子における多型は、薬物反応性を決定する重要な要素であると言える。中でも、薬の代謝や薬物トランスポーターにかかわる多型 (CYP2D6やTPMTなど) は、診療との関連性が深く、ただちに有益な利用が可能であると考えられる。

これらの遺伝子における多型の働きにより、治療効果が得られない、予期せぬ臨床反応が起こる、副作用が発生することがある (表1)。

表1 多型を示す薬物代謝が薬物治療にもたらしうる影響

Potential effects of polymorphic drug metabolism on drug treatment
1. 副作用 (adverse drug reaction)
2. 薬物作用の持続 (extended pharmacological effect)
3. プロドラッグの活性化の欠如 (lack of prodrug activation)
4. 他の有害なバスターエウイでの代謝 (metabolisms by alternative, deleterious pathway)
5. 超高速代謝型代謝 (ultra-rapid metabolism) (たとえばCYP2D6の複製, e.g. duplicated CYP2D6)
6. 薬物相互作用における変化 (modification of drug-drug interaction)

詳細については第2章および第3章の「薬における異常反応」を参照のこと。
すでに人における20個の薬物代謝酵素に多型が確認されており、その頻度には大きな人種間の差が認められるものもある。これらのうちいくつかは表現型にもたらす影響は、治療アウトカムを決定する非常に重要な因子となる⁹⁻¹³⁾。チトクロムP450酵素やチオプリンS-メチル転移酵素における多型はその典型的な例である。

3.1 チトクロムP450薬物代謝酵素 Cytochrome P450 drug metabolising enzymes

薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (しばしばCYPアイソフォームと称される) は多重遺伝子族を形成する酵素であり、主として肝臓から見出される (脳などその他の組織にも存在する)。チトクロムP450は薬に含まれる数多くの成分の代謝をつかさどる酵素である。チトクロムP450に属するいくつかの酵素の発現や機能における遺伝的バリエーションは、薬物反応性に非常に大きな影響を及ぼす。代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) においては、ある特定のチトクロムP450をコードする遺伝子に機能失活を誘引するような突然変異があり、それが原因で酵素の活性作用が失われ、薬物代謝能力の著しい低下を引き起こさ

れる。

CYP2D6 (以前はデブリンソキノン水酸化酵素として知られていた) をコードする遺伝子における変異は、代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) とPMという2つの特徴的な表現型を引き起こす。症例報告は、この多型によって薬の臨床的帰結 (clinical consequence) が変わると示唆している (第3章の「薬における異常反応 (II)」を参照)。

多型は薬の体内挙動 (drug disposition) に影響を及ぼすだけでなく、プロドラッグが活性型へ移行する際に非常に重要な役割を果たしている。コデイン (codeine) は古くから広く使用されてきた鎮痛作用プロドラッグであり、CYP2D6による代謝を介して鎮痛効果のあるモルヒネに変換されるが、CYP2D6のPMでは適切な鎮痛効果が現れない。

CYP2D6は多型性が高く、コーネシアンの6-9%においてはこの酵素が不活性である¹⁴⁾。つまり、世界中で何百万人もの人々が、CYP2D6の基質 (substrate) である薬の処方を受けた場合に代謝能力の欠如や副作用のリスクに曝されることになる。CYP2D6の基質の多くは、精神疾患、神経疾患、心血管疾患の慢性疾患の治療に使われている (表2)。それらは有効血中濃度の範囲 (therapeutic window) が狭く、副作用も多く、長期投与を目的とする薬である。

CYP2D6を阻害する薬や、他の基質と競合する薬との併用によっても臨床上的問題は発生する。そのような薬がCYP2D6と相互作用を起こし、CYP2D6を阻害し、その結果としてCYP2D6の活性が低下すると、患者がEMの遺伝子をもついてもPMと同様の反応を示す。そのため、CYP2D6の阻害作用が強いキノジジン (quinidine) は、CYP2D6によって代謝されるその他の薬との併用の際にそれらの薬の効果を増幅させたり、CYP2D6によるコデインなどのような薬の代謝活性化を阻止したりする。

その他にも、CYP2D6の遺伝子全体の増幅が原因の変異もある。最高で13個ものタンデム配列 (tandem) の遺伝子コピーを受け継ぐ人もいる¹⁵⁾。このような形の多型をもつ患者は、CYP2D6の基質の代謝が異常に速いため、一般的な投与量では治療効果を得ることができない。たとえば、CYP2D6のPMへのノルトリプチリン (nortriptyline) の投与量は1日当たり10-20 mgで十分だが、CYP2D6の遺伝子のコピーを複数受け継いだ超高速代謝型 (ultra-rapid metaboliser: UM) の患者には1日当たり500 mgが必要である¹⁶⁾。またUMにおいては、代謝物の蓄積が急速に進むことによって毒性が発生する可能性がある。たとえば、コデインの投与後モルヒネ中毒にかかる可能性などである¹⁷⁾。

CYP2C9もチトクロムP450に属する酵素で、ワルファリン (warfarin) とフェニトイン (phenytoin) を代謝する。CYP2C9の作用は、治療係数 (therapeutic index) が狭いことで知られるこれら確立された薬物療法への反応、必要な投与量に影響を及ぼす¹⁸⁻²⁰⁾。

3.2 チオプリンS-メチル転移酵素 Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

抗腫瘍剤である6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine) や6-チオグアニン (6-thioguanine) の代謝をつかさどるチオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) もまた臨床的重要な

表2 チトクロムP450 CYP2D6の基質となる薬物の例

心臓血管作用薬	鎮痛薬	その他
アルプレノロール (alprenolol)	コデイン (codeine)	アトモキセチン (atomoxetine)
ブアラロール	ハイドロコドン (hydrocodon)	クロルフェニラミン (chlorpheniramine)
カルベジロール (carvedilol)	オキシコドン (oxycodon)	デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)
エンカイニド (encainide)	トラマドール (tramadol)	デキストロメトルフアアン (dextromethorphan)
フレカイニド (flecainide)	デロキセチン (doxepin)	メタドン (methadone)
インドラミン (indoramin)	デュロキセチン (duloxetine)	MDMA (1-エクスタシー)
メトプロロール (metoprolol)	フルオキセチン (fluoxetine)	(MDMA "ecstasy")
メキシレチン (mexiletine)	ハロペリドール (haloperidol)	フェンフェオルミン (phenformin)
ネビボロール (nebivolol)	イミプラミン (imipramine)	スバルテイン (sparteine)
オクスプレノロール (oxprenolol)	レボメプロマジン (levomepromazine)	トルチロジン (tolterodine)
ベルヘキシリン (prehexiline)	マプロチリン (maprotiline)	トラキンプロピジル (traxoprolil)
フロバフェノン (propafenone)	ミアンセリン (mianserin)	トロピゼトロン (tropisetron)
プロプラノロール (propranolol)	ノルトリプチリン (nortriptyline)	
チモロール (timolol)	パロキセチン (paroxetine)	
	ベルフェナジン (perphenazine)	
	リスベリドン (risperidone)	
	セルチンドール (sertindole)	
	チオリダジン (thioridazine)	
	トリミプラミン (trimipramine)	
	ベンラファキシン (venlafaxine)	
	スクロベンチキソール (zuclopenthixol)	

多型を有する²¹⁻²²⁾。小児急性リンパ性白血病患者で、この酵素を発現する遺伝子座に遺伝的変異を有する小児は、上記薬剤の血中有効濃度を達成する過程で毒性を回避するのが難しいとされている²³⁾。TPMTの遺伝的欠損が認められる小児は、通常の用量で6-メルカプトプリンなどの薬の投与を受けた場合、重症の造血毒性を発症する。

一方、TPMTの作用が非常に活発な小児においては、なんらかの臨床効果を得るには服用量を多くしなければならぬ。TPMTにおける多型は比較的まれで、白人の集団の中でこの多型のホモ接合体が占める割合はわずか1%である。しかし、TPMTの多型が原因で通常量のチオプリンに対して過剰な毒性が発生する点からしても、TPMTの表現型は小児白血病治療の成功に影響する重要な要因であると言える。すでにいくつかの医療センターは6-メルカプトプリンの使用に先立って、TPMTの作用を調べるための遺伝子型判定 (genotyping) や表現型分析を提供している。

近年、チトクロムP450に属する酵素や第II相抱合酵素 (phase II conjugating enzyme) などといった、多型を有する代謝酵素の多くがレビュアされている¹⁰⁾。

3.3 遺伝子多型と既存の治療法改善の可能性

Genetic polymorphisms and their potential for improving existing therapies

受容体と酵素の多型の中でも既存の治療法への反応に影響を及ぼす可能性の高いものを以下に列挙した (臨床上重要な多型の例)。

- (1) β 1-と β 2-アドレナリン受容体
- (2) アンジオテンシン変換酵素 (ACE)
- (3) セロトニントランスポーター (5-HTT)
- (4) 5-リボキシゲナーゼ (ALOX-5)
- (5) チトクロムP450に属する酵素 (例: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)
- (6) N-アセチルトランスフェラーゼ2 (NAT2)
- (7) ジヒドロピリジンデヒドロゲナーゼ (DPD)
- (8) コレステルエステル転送タンパク質 (CEPT)
- (9) 多剤耐性タンパク質 (MDR-1) (P-糖タンパク質)
- (10) チオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT)
- (11) ロイコトリエン合成酵素および受容体

4. 現状 The current situation

薬理遺伝学的検査は、現在かなり限定された数の教育病院 (teaching hospital) や専門家の学術センター (specialist academic center) で使用されている。薬理遺伝学的検査の典型例は、精神疾患の治療に使われる薬で個々の患者に適した用量を設定するために実施されるCYP2D6の遺伝子型判定である。

いくつかの独立した検査機関が、製薬業界と診療を対象とし、遺伝子多型を調べるために、ハイスループットのDNAベースの検査サービスを始めた。しかし、製薬業界が多型に

する上での経験主義的要素を回避できるため、経済的意義も大きい。また、副作用が原因による入院の必要性和そのコストを大幅に削減することも可能になるだろう。

薬に関する知識を増やし、新しい薬理学的標的 (pharmacological target) を特定し、薬物反応性を決定する遺伝的要因を理解することによって、ある決まった反応を示す集団に特化した薬の開発が可能になり、薬物反応性における遺伝的バリエーションを回避できる。人における遺伝的多型の頻度を考慮しても、遺伝的バリエーションは、ほとんどの新薬において問題となるだろう。

薬理遺伝学の発展は、薬の処方における経験主義的要素を取り除き、患者に合わせた (patient-tailored) 「個別化した」 (individualised) 薬物治療法への移行を可能にする一つの手段を提供する。

すでに英国の保健省は、一般に普及した、あるいは、これから普及が見込まれる既存の治療法を改善する上での薬理遺伝学の役割を調べる研究を支援するために、画期的とも言える400万ポンド (約8億円) という、開始のための (start-up) 資金支援計画を發足させた²⁷⁾。その中では既存の治療法における薬理遺伝学の新しいサービスや役割の開発などの提案が見込まれている。資金申請は2004年2月25日に終了し、既存の治療法の改善における薬理遺伝学の価値を調査する6つの研究プロジェクトが資金を得た。

[<http://www.doh.gov.uk/genetics/servicedev.htm> 参照]

5.1 予測される発展 Predicted development

- (1) 製品情報の変更。処方のアドバイスの中で、服用量が遺伝子型と関連付けられ、他剤との併用による薬物相互作用の可能性が強調されるようになるだろう。
- (2) かなり多型的代謝を受ける薬について、臨床研究に基づいた、段階を踏った処方ガイドラインが作成され実施される。
- (3) 診療記録の一部として、個々の患者の遺伝子型と表現型 (患者の薬理遺伝学的発現プロファイル (personal pharmacogenetic expression profile) が決定され記録される。
- (4) 薬理遺伝学的検査を実施して副作用を減らすことにより、既存の治療法の使用による入院の必要性を減らし、入院にかかるコストを削減できる。
- (5) 既存の治療法に関する研究には、そこから得られる結果が、既存薬への公的支出を大幅に削減、新しい治療法開発への財政支援を再開、人々の健康アウトカム (health outcome) を改善、することから、公的資金が積極的に投入されるようになる。

薬理遺伝学とゲノム薬理学の、既存の治療法に対する予想される利益

- (1) 合理的医薬品使用と、医薬品へのさらに広いアクセスの可能性、を改善する。
 - ある薬に反応しそうな人を特定し、重篤な副作用のリスクのありそうな人への使用を避ける。

よって代謝される薬の処方計画に薬理遺伝学的検査を組み込む頻度を予測するのは困難である。これは、医薬品規制当局側の対応にも左右されるだろう。詳細については第7章の「行政的立場からの薬理遺伝学」を参照のこと。

臨床上の薬理遺伝学的検査の適用可能性と費用対効果は、治療アウトカムを左右する上での各多型の相対的重要性に左右されるだろう。医師は、自分が処方する薬の効果に遺伝的なバリエーションがあるかどうかを認識し、それをどのように利用すべきかを理解すべきであろう。

さらに、信頼性の高いDNAベースの検査サービスの検査が必要になってくるだろう。特に精神疾患の治療に使われる薬は、治療前に遺伝子型判定を実施することにより、より適切な薬をより適切な投与量で選択できるようになるだろう。

現在、かなりの割合の患者が副作用を経験している。最近の米国の調査によると、CYP2D6の基質である精神薬 (neuroleptic drug) を処方された患者のうち、CYP2D6遺伝子を不活性化する遺伝的な変異を有する患者のすべてにおいて副作用が観察されている²⁴⁾。

一方、CYP2D6を調べるための遺伝子型判定を行っただけで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声もある²⁵⁾。ほかにもさまざまな意見がある。そこで、Kirchheinerらは、CYP2D6やCYP2C19によって代謝される数多くの薬の処方に遺伝子型/表現型別の投与計画を導入するための予備的ガイドランスを提供している²⁶⁾。

5. 将来 The future

薬理遺伝学はまだ進化中の分野ではある。薬理遺伝学的検査の中には、そのリスクベネフィット比を改善する上での価値を示すメカニズムで疫学的なエビデンスが十分に揃っているものもある。しかし、他の薬理遺伝学的検査では、臨床的価値のエビデンスはなお示唆的である。すべての薬について (あるいは投与量について)、応答がある (responsive) 人、ない (non-responsive) 人、あるいは忍容性のない (intolerant) 人を特定するために用いられるようなDNAチップを一般医が手にするようになるまではまだ長い道程が待っている。

しかし、医療サービスにおいて薬理遺伝学が価値あるツールとなりうることを示すエビデンスは増加している。効果のない、あるいは有害ですらある投与量を患者に投与することを回避するために、日常的に薬理遺伝学的検査を実施しないことは非倫理的行為である、とみなされるようになる日がいずれ来るかもしれない。

薬物療法の前、副作用発症後、いずれにしろ過敏反応を示す患者を特定できれば、個々の患者にとっての適当 (appropriate) な薬とその最適投与量 (optimal dose) を決定

- (2) 市場から撤退した薬について、患者の特定のサブグループへの使用をレビューする。また、すでに市場にある薬の適応を拡大する。
- (3) 処方における「試行錯誤」(trial-and-error) や「すべての人に同一サイズ」(one-size-fits-all) のアプローチを段階的に取り除く。
- (4) 資源節約。

5.2 限界と課題 Limitations and challenges

- (1) 既存の治療法に関する研究への投資モチベーションは低く、新薬への投資モチベーションと競合することになるだろう。
- (2) 遺伝子プロファイリングが一般に受け入れられるようになるまでには時間がかかるだろう。
- (3) 既存の治療法においては、よりのを絞った処方アプローチの採択には高いコストがかかるため、資金を調達しにくい。
- (4) 環境的要因を遺伝的要因と区別するのは予想より困難であると考えられ、これが薬理遺伝学のアプローチを用いても治療アウトカムの改善を達成できない原因となると考えられる。
- (5) 既存の治療法の中には、他剤やその他のタイプの医薬品 (health product) との相互作用の複雑性が解明されていないものがあり、それゆえ薬理遺伝学的な処方アプローチの手順が複雑化する可能性がある。
- (6) 薬理遺伝学に基づいた薬の処方にかかわる倫理的課題が浮上すると考えられる。それを指摘し、議論していくべきであろう (第9章の「倫理的課題」を参照)。

参考文献 References

- 1) Agostoni A, Ciccardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24: 599-606
- 2) Smith NL, Peaty BM, Pitt B, Garg R, Gottdiener JS, Heckbert SR. Temporal patterns in the medical treatment of congestive heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors in older adults, 1989 through 1995. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1074-80
- 3) Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2460-64
- 4) Croft JB, Giles WH, Roegner RH, Anda RF, Casper ML, Livengood JR. Pharmacologic management of heart failure among older adults by office-based physicians in the United States. *J Fam Pract* 1997; 44: 382-90
- 5) Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18:171-88

- 6) Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-33
- 7) Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1239-43
- 8) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05
- 9) Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229-43
- 10) Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 27-41
- 11) Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 31-35
- 12) Bradford LD, Kirin WG. Polymorphism of CYP2D6 in Black populations: implications for psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 173-85
- 13) Xie HG, Kim RB, Wood AJJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and responses. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50
- 14) Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naturwissenschaften Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37
- 15) Johansson I, Lundquist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 11825-29
- 16) Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, et al. Molecular basis for rational mega-prescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* 1993; 341: 63
- 17) Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjoqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-44
- 18) Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-19
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62
- 22) Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinsilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-29
- 23) Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 279-90
- 24) Chou WH, Yan F-X, de Leon J, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) polymorphism on outcome and costs in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-51

- 25) Dahl M-L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: Useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-70
- 26) 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
- 27) UK Dept of Health Genetics White Paper. Our Inheritance, Our Future: Realising the potential of genetics in the NHS. <http://www.doh.gov.uk/genetics/whitepaper.htm>
Accessed on 20 July 2004)

第7章

行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics

1. はじめに Introduction

環境と遺伝的要因は治療的介入とともに、パブリックヘルスの主要な決定因子である。ヒトゲノムの配列決定と遺伝子/ゲノム技術の発展により、人々の健康と医療の経済性は向上すると思われる。これらの技術は、多くの薬のリスク/ベネフィット比を最適化し、副作用 (adverse drug reaction: ADR) の発生率を抑えるために、薬理遺伝学 (pharmacogenetics) とゲノム薬理学 (pharmacogenomics) の情報をいかに利用するかに関する知見を提供してくれる。

薬理遺伝学とゲノム薬理学の定義についてはさまざまな見解がある。薬理遺伝学は、臨床反応 (clinical response) に影響する薬物の体内挙動 (drug disposition、薬物動態 pharmacokinetics) と薬物作用 (drug action、薬力学的作用 pharmacodynamics) にかかわるDNA配列における個人間のバラツキを研究する分野であると定義される。

たとえば、薬物代謝酵素、トランススポンター、イオンチャネル、受容体の機能をコードする遺伝子多型は、多くの治療薬において、用量-血漿中濃度-薬物反応性 (dose-plasma concentration-response) の3つの関係に大きな個人間の違い (interindividual difference) を生じさせる。薬理遺伝学的研究においては、薬物反応性 (drug response) に影響を及ぼす可能性のあるDNA配列におけるバラツキ (variation) を調べるために、1つもしくは複数の遺伝子における塩基配列の解析を行う。

一方、ゲノム薬理学の定義はより広義で、易罹患性 (disease susceptibility)、薬物発見、薬理学的機能、体内挙動、治療反応、を解明するためにゲノムテクノロジーを応用する分野である。そのような意味で、ゲノム薬理学の研究には、全ゲノムスキャン、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNP)、候補遺伝子 (candidate gene)、ハプロタイプ・マーカー、遺伝子発現と不活性化における変化 (alteration) といった広い範囲に及ぶ、薬の作用の予測因子となりうるあらゆるマーカーが含まれる。

近年のヒト遺伝学とヒトゲノム科学の進展を受け、薬理遺伝学情報とゲノム薬理学情報が統合されたことにより、

- (1) 各疾患状態の異質性 (heterogeneity) の基礎 (例: 乳癌の亜型)

(2) 予測医学 (predictive medicine) (例: アルツハイマー病の発症リスクや予防可能性)

(3) 患者のサブグループ別の投与計画 (drug regimen) 選択 (例: CYP2D6によって代謝される薬における代謝の遅い人 poor metaboliser: PMと代謝の速い人 extensive metaboliser: EM)

などにおける新たな科学的内実の考慮を得ることが可能となった。薬理遺伝学とゲノム薬理学は、易罹患性や薬物反応性において自然 (natural) に起こる個人間のバラツキに関する我々の理解を深め、医薬品開発や治療の未来をよりよいものにしていくであろうと思われる。

2. 医薬品開発と規制当局による評価

Drug development and regulatory assessment

ゲノムに基づく技術は我々にとってもより身近なものとなってきており、費用対効果 (cost-effectiveness) に優れ、信頼性も高いものとなりつつある。その結果、製薬会社が臨床開発の初期と後期の試験において薬理遺伝学的データやゲノム薬理学的データを収集するケースが増えてきた。しかし、医薬品開発における薬理遺伝学やゲノム薬理学の利用はまだ探索的な (exploratory) 域を脱しておらず、多くの場合、個々の患者が薬にどのように反応するかを事前に (*a priori*) 決定する方法も明らかになっていない。

そのため、薬理遺伝学的データもしくはゲノム薬理学的データが、検証的試験 (confirmatory test) として承認申請書類に添付されているケースはまだ少ない。しかし、今後薬物反応性にかかわる遺伝する要因 (hereditary factor) や他の因子が明らかになるにつれて、遺伝学的に推進され、各個人が適切な臨床効果を得られるように計画された医薬品開発が、規制当局における評価 (regulatory assessment)、承認、上市を導くであろうと予想される。

現在の規制枠組みは第4章に述べられている。ここでは、第1に新薬を開発する製薬企業に医薬品開発の段階で薬理遺伝学的な影響について探索するよう求めており、第2にいくつかの薬のラベルについて触れている。

規制当局は、薬のリスク/ベネフィット比、用量 (dose)、用法 (dose regimen) の評価を通じてパブリックヘルスを守ると同時に、効率的で最適な医薬品開発を促進するという2つの責務を担っている。世界のどの国においても、規制当局と製薬業界には、効果があり、重篤な有害事象 (adverse event) が比較的少なく、許容できるリスク/ベネフィット比を示す薬を社会に提供する、という共通の目的がある。

したがって、医薬品開発プロセスで薬理遺伝学、ゲノム薬理学による探索と利用が医

療現場に認知できるほどの違いをもたらすと考えられる場合には、規制当局や製薬業界は、これを奨励し促進するべきである。

パブリックヘルスや薬物療法における以下に示す3つの大きな要素は、薬理遺伝学とゲノム薬理学の利用に関連があり、規制当局にとっても重要な意味合いがある。

2.1 薬の有効性と効果 Drug efficacy and effectiveness

薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的なデータは、ある疾患で薬物標的となる特定の集団を特定したり、薬のレスポンス (responder, あるいはノン・レスポンス non-responder) を事前に特定し、その結果、治療が失敗するリスクを軽減することに利用できる。

2.2 薬の安全性と有害事象 Drug safety and adverse events

薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データを利用することで、薬が関係する有害事象 (adverse event) の発現リスクが高い患者群を事前に (*a priori*) 特定し、副作用 (adverse reaction) の発現率を減らすことが可能となる。

2.3 投与量と投与計画 Drug dose and dosing regimens

薬理遺伝学/ゲノム薬理学的データを利用することで、処方先立ち、患者ごとに最適な治療を行うため、性質の異なる患者サブセット (subset 部分集合) ごとに適切な投与量を設定し、各患者群におけるリスク/ベネフィット比を改善することが可能となる。

上記からもわかるように、規制当局は、薬理遺伝学/ゲノム薬理学が、リスク管理を行う上で効果的なツールをもたらしてくれるものと期待している。

3. 薬理遺伝学/ゲノム薬理学のパラダイム

The Pharmacogenetic/pharmacogenomic paradigm

医薬品開発に薬理遺伝学もしくはゲノム薬理学を応用する一般的なアプローチは、3段階のプロセスになる可能性が高い。

3.1 標的疾患もしくは候補薬の選択 Selection of a target disease or drug candidate

通常、標的疾患は、病態生理が一律ではなく、臨床エンドポイントに及ぼす薬の効果に大きなバラツキがある一般的疾患 (common disease) である。しかしその多くは、薬物反応性におけるバラツキに環境や生活スタイルなどの要素があまり関連しない疾患である。既存の治療法のうちのひとつで、作用部位と作用機序がよく解明されているものが候補薬として選択されるであろう。

3.2 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法の開発

Development of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test

薬理遺伝学的検査とは、通常、1つあるいは複数のバイオマーカーにおける遺伝的バリエーションに基づくものであり、SNPもしくはハプロタイプ (haplotype)、遺伝子の基礎的な発現量 (例: mRNA発現量)、もしくは標的となる病理組織 (例、腫瘍) または宿主組織 (host tissue) での予想される発現パターンなどがその指標となる。

この検査により、患者集団のうち反応性を示す病気のサブセット、病気が進行するリスク、さまざまな尤度 (likelihood) を予測することができるであろう。その尤度には有効性達成 (achieving efficacy)、有害事象発生 (having adverse event)、特定の患者の薬利用量選択の改善 (improving the selection of the dose of a drug for a given patients) が含まれる。

3.3 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法による分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の決定

Determination of the analytical validity, clinical validity and clinical utility of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test

分析的妥当性 (analytical validity) とは、関心の対象となる遺伝子型を計測する上で薬理遺伝学的もしくはゲノム薬理学的検査の正確度 (accuracy) と精度 (precision) を意味する。これは、しばしば分析感度 (analytical sensitivity) もしくは特異度 (specificity) と呼ばれることもあり、テストの性能は、通常「ゴールド・スタンダード」(gold standard) と比較される。

臨床的妥当性 (clinical validity) は、臨床的アウトカムを予測する上で遺伝子検査がどの程度よいものかを示すものである。それは、薬の有効性や安全性のバイオマーカーとして薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査の、臨床的感度 (clinical sensitivity) と陽性あるいは陰性的中率 (positive or negative predictive value) で示される場合が多い。バイオマーカーは初期に特定され、ついで、標的疾患を対象とした後期の臨床試験で、副作用を発現した患者あるいは有効性が認められなかった患者において決定される。臨床試験への患者組入れの際に、患者の層別化が実施される場合が多い。

薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査での陽性もしくは陰性の臨床的有用性 (clinical utility) は、検査法とそれに基づく介入が健康の改善ないし疾患の予防にどれほどよいものであるかを決定するものである。臨床的有用性を厳密に評価するためには、検査の結果に基づき、異なる介入に割付けるランダム化比較試験 (randomised controlled clinical trial) を実施する必要がある。

【訳註: たとえば、治療法Aと治療法Bを比較するならば、検査陽性で治療法Aと治療法BのRCT、また検査陰性で治療法Aと治療法BのRCT、計4群の臨床試験となる】

4. 薬理遺伝学およびゲノム薬理学の限界と課題

Limitations and challenges of pharmacogenetics and pharmacogenomics

製薬業界と規制当局の双方は、臨床試験における薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的情報の利用には、限界と課題があることを理解することが重要である。予測のための薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的検査は、疾患の生物学的要因 (患者の現在もしくは将来の疾患状態のいくらかの特定) あるいは薬物反応性 (望ましいあるいは望ましくない臨床アウトカムの確率 probability) あるいは尤度 (likelihood) のいずれかに関連するという点から、その有用性は複雑である。限界と課題には以下のようなものがある。

- (1) 患者群は遺伝的に異質である (heterogeneous)。同一の一般的疾患、あるいは医療ニーズが満たされていない多くの疾患における複数の表現型は、遺伝的特性 (genetic trait、場合によっては環境要因) の複雑な相互作用の結果である。
- (2) 集団における異質性ゆえに、薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査を実施しても、対象患者群のうちごく少数の患者、すなわち、1つあるいは複数の遺伝子座 (gene loci) において受け継がれた変異が疾患の表現型に深く関与している場合のみが特定可能であるかもしれない。この場合、この薬は希少疾病用医薬品 (orphan drug) として取り扱われる可能性もあるが、その基準は各国で異なる。
- (3) 薬物反応性は患者間で大きく異なり、複数の遺伝的要因だけではなく、薬物相互作用や疾患の併発などの非遺伝的な共変数 (covariate) によっても影響される。
- (4) 表現型 (phenotype) と遺伝子型の有用な関連 (association) を特定するには、臨床的あるいは規制的な基準設定に、慎重な考慮が必要である。
- (5) 薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データの蓄積、分析、報告のために、効率的な研究デザインを開発する、統計学的手法と情報技術のパラダイムを適用する、必要がある。

5. 現状 Current situation

現時点では、薬理遺伝学あるいはゲノム薬理学に基づく予測や診断のための検査法、医療の個別化を目的として規制当局に承認された例はほとんどない。

その数少ない例外の中にはつぎのようなものがある。第1にトラスツズマブ (trastuzumab、ハーセプチン® Herceptin、ロシユ) から利益を受ける、乳がん患者の女性において過剰発現しているHER-2腫瘍因子を特定するための免疫組織化学 (immunohistochemical) およびDNAベースの検査。第2に、プロテアーゼ阻害薬の選択を支援する存在としてのHIV陽性患者における薬剤耐性 (drug resistance) のレベルを決定するウイルス