

Annex 7

日本における薬理遺伝学とゲノム薬理学 .....214  
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan

Annex 8

大韓民国における薬理遺伝学とゲノム薬理学 .....219  
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea

Annex 9

シンガポールにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学 .....223  
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

監訳 おわりに .....227  
索引  
和文索引 .....231  
欧文索引 .....237  
辞書・タンバク質索引 .....242  
薬名索引 .....243

# ファーマコジェネティクス

薬物治療の改善を目指して

Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

第1章 緒言と問題提議

Introduction and Problem Statement

第2章 薬における異常反応(I): 臨床、社会、経済への負担

Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden

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

第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探求

Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development

第5章 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

第6章 既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies

第7章 行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics

第8章 遺伝子検査実施、遺伝データ、遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information

第9章 倫理的課題

Ethical Issues

第10章 薬理遺伝学に関連する薬利経済学的考慮

Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics

第11章 コミュニケーションと教育

Communication and Education

第12章 未解決の問題と発展への障害

Unresolved Issues and Barriers to Progress

## 第1章

# 緒言と問題提議

### Introduction and Problem Statement

#### 1. はじめに Introduction

今日使用されている薬の大半は、20世紀の後半に開発されたものである。これらの薬の導入は、高血圧・狭心症・うつ病・統合失調症・リンパ腫・白血病をはじめとした数多くの一般的な疾患 (common disease) の効果的な治療をはじめ可能にしたことから、医療に大きな変化をもたらした。

近代薬物治療が行われるようになって以来、治療効果や副作用の発現には大きな患者間のバラツキ (variability) のあることが認められてきた。さらに、主要な薬剤領域 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬・βアドレナリン受容体拮抗薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬・三環系抗うつ薬・スタチン・β作動薬) すべてにおいて、標準投与量を投与した場合に、かなりの割合の患者に反応がまったくみられない、あるいは部分的にしか認められないといった状況が発生する。用量と治療効果発現の関係があまり明確ではないという認識が高まるにつれ、背景にある薬物反応性 (drug response) のメカニズムを解明しようという動きが活発になった。

そのような目的で行われた研究から、体内から薬物が排泄される速度にはかなりの個人差のあることが明らかになった。特に薬物の代謝酵素が、ほとんどの薬の排泄過程において、主要な役割を果たすことが明らかになった。臨床現場においては薬の最適投与量を患者ごとに決定するのは困難であるため、個々の患者にとって最適な治療を提供できず、その結果、試行錯誤の期間が長くなり、ノン・コンプライアンス (non-compliance) が発生し、罹患率 (morbidity)、死亡率 (mortality)、コストが高くなる。

薬物反応性における顕著なバラツキの背景にあるメカニズムを特定するためには、多大な努力がなされてきた。考えられるメカニズムとして、疾患の異質性 (heterogeneity) や、さまざまな臨床的な変数 (年齢、性別、食事、薬の併用、腎・肝機能) が見出されている。これらの要因以外にも、薬の体内挙動 (disposition 吸収、分布、代謝、排泄) や作用 (受容体、シグナル伝達経路) に関係する遺伝的要因が薬物反応性を変化させたり、副作用 (adverse drug reaction: ADR) のリスクになることが明らかになった。

## 2. 薬理遺伝学の誕生 Birth of pharmacogenetics

薬にもよるが、その挙動や効果における個人差の20-95%は遺伝的要因によると言われる<sup>1-2)</sup>。遺伝的要因が薬物動態と薬力学のパラツキを引き起こすことが、複数の患者で観察された薬物反応性の変化の原因ではないかという考え方が1950年代に入ってから広がった。当時、マラリア治療に使われたプリマキン (primaquine) を投与された患者の中に重度の溶血性貧血を起こす患者がいるのは、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの遺伝的欠損が原因であることが証明された。さらにこの発見により、なぜアリマキンによる溶血性貧血が主としてアフリカ系アメリカ人ばかりに起こるのかも明らかになった。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの欠損が見つかると、アフリカ系の人種では高いが、北/西/東ヨーロッパ系のコケシアンを祖先にもつ人々の間ではごくまれなのである<sup>3)</sup>。

1959年、Vogelは薬物反応性における遺伝的個人差を扱う新たな科学分野の呼称として、「薬理遺伝学」(pharmacogenetics) という用語をつくった<sup>4)</sup>。また近年、ゲノムは単なる遺伝子の集まりではないという認識に基づいた遺伝学 (genetics) からゲノム科学 (genomics) への前進的な移行を表す「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) という用語も使われている。ゲノム薬理学は、ある特定の疾患を引き起こす遺伝子を特定するための全ゲノムのアプローチという新たな要素を導入するものである。

薬理遺伝学は、「薬物反応性に影響を与える薬の挙動 (薬物動態 pharmacokinetics) や薬の作用 (薬力学 pharmacodynamics) に関するDNA配列の個人間パラツキ (variation) の研究」と定義される。これに対してゲノム薬理学は、さらに幅広く、易罹患性 (disease susceptibility)、薬の発見、薬理作用、体内挙動、薬物反応性を解明するためのゲノム技術の応用と定義される。

このアプローチは、新たに分子レベルでの疾患の分類を可能にする。さらに、新たな疾患遺伝子の特定により新たな薬物標的 (drug target) が生まれる。現在知られている30,000種類の疾患のうち、100-150種類を超える一般の疾患について、いまだ薬物療法が存在しないか、存在したとしてもまだ改善の余地が大いにある。今日使用されている薬は薬理活性が認められる約500の生物学的標的を対象としたものであるが、少なくとも3,000個から10,000個の将来の治療薬の標的が存在すると期待されている<sup>5)</sup>。

## 3. 薬理遺伝学と治療学 Pharmacogenetics and therapeutics

肝毒性や薬剤誘発性不整脈のような重篤な副作用は依然として新薬の開発段階と市販後の大きな問題である。ADRは罹患率と死亡率を高め、また、医療システムにおける多大な出費をもたらす。この問題が今特に取り上げられるべきものであることは、米国においてADRが原因で年間10万人以上が死亡、また、ADRが入院原因の5%を占めると、最近の

調査が報告したことからも明らかである<sup>6)</sup>。

最近の研究では、予測可能なADRと予測不可能なADRの双方の病態生理に遺伝的要因が深く関与していることが示されている。患者個人の遺伝子組成に基づいた薬物療法は、薬物反応性の改善だけでなく、ADRの大幅な減少も可能にするだろうと示唆されている。たとえば、Philipsらはシステマティックレビューを実施し、ADRの研究において数多く取上げられている27種類の薬を特定した<sup>7)</sup>。そのうち59%の薬の代謝には、代謝の低下を引き起こすことが知られている変異型対立遺伝子 (variant allele) を有する酵素が少なくとも1つかかわっている。逆に、無作為に選択された薬では、わずか7% - 20%のみの遺伝子多型を示す酵素によって代謝されていた。この分析は、薬物代謝酵素における遺伝的個人差がADRの発現率に関係していることを示す。

## 4. 薬理遺伝学と医薬品開発 Pharmacogenetics and drug development

最先端のハイ・スループット (high-throughput technology) 技術の活用によってスクリーニングされた新規化合物 (new chemical entity: NCE) の数が増える一方、新薬申請件数は世界中で減少傾向にある。前臨床段階を生き延びた新薬候補の90%は臨床開発段階で失敗に終わる。臨床試験まで進んだ候補薬の80%は有効性を示せないことや副作用により開発中止となる。新薬開発の成功率を高めることは急務であろう。

成功率を高める一つの手段として、臨床試験への組入れ前の遺伝子検査に基づき、レスポンド (responder) となる可能性の高い患者とノン・レスポンド (non-responder) となる可能性の高い患者を見分け出す方法がある。このアプローチにより、新薬開発の成功率が高くなり、薬の有効性を証明するのに必要な患者数も削減できると期待されている。その結果、医薬品開発において臨床開発段階に要する時間が短縮され、開発費用も削減できる。

しかし、このアプローチには安全性について限界がある。毎年少なくとも1つか2つの薬が重篤なADRが原因で市場から撤退 (withdrawal) している。最近の例として、トログリタゾン (troglitazone)、ミベフラジル (mibefradil)、複数の新しいフルオロキノロン系薬剤 (fluoroquinolones)、セリバスタチン (cerivastatin) があげられる。

このような重篤なADRが起こる患者はごく少数であることから、毒性の発現には遺伝的要因が関係している可能性が非常に高い。前臨床から臨床段階に至る医薬品の開発には5億ユーロ (約700億円) から7億ユーロ (約1,000億円) の費用がかかるため、薬の市場からの撤退は製薬会社にとって大きな経済的損失である。

最近のデータによると、米国では承認される新薬の数が危機的状態にまで低下しており、世界中でも新薬申請件数が減少傾向にある。こうした理由から市場からの薬の撤退が続けば、製薬産業、さらには社会そのものが立ち行かなくなる可能性もあるだろう。重篤な

ADRに關係する遺伝的要因を特定できれば、このような薬の撤退を少しでも防げるかもしれない<sup>8-10)</sup>。

## 5. 薬理遺伝学と標的を絞った処方

### Pharmacogenetics and targeted prescribing

ヒトゲノムの全塩基配列が解明された今、よりよくターゲットを絞った (targeted) 医療の実現が望まれる。期待されているのは、ゲノム情報の活用により、患者が薬に反応するかどうかを従来にもまして正確に予測できるようになること、投与薬量の適切な投与量の選択が可能になること、である。これによって、最適な治療反応を達成し、治療の失敗を回避し、副作用や毒性を最小限に抑えることができるようになる。

これまで薬の代謝、輸送、作用における遺伝的個人差に關係する遺伝子は数多く発見されてきたが、その発見は臨床現場に反映されていない。薬物代謝酵素のいくつもの例を除いては、薬効や毒性における個人差に遺伝子多型がどのようにかかわっているのかもまだ十分には明らかにはされていない。なぜなら、これら研究の多くは単なる遺伝子の一つが多型が薬物反応性にもたらす影響に焦点を置いたものであり、このアプローチにおいては、薬物反応性の表現型 (phenotype) が、その他の疾患表現型と同様、複雑な多遺伝子性 (polygenic trait) のものであり、表現型の発現には非遺伝的要因が關与しているという事実が十分に考慮されていないからである<sup>11)</sup>。

## 6. 薬理遺伝学の限界 Limitations of pharmacogenetics

薬物反応性や毒性の表現型に遺伝的要因がどの程度關与するのかは、候補遺伝子 (candidate gene) の影響力の度合いが、大きい (major)、中程度 (moderate)、小さい (minor) による。薬理遺伝学的検査から得られる情報についても誤解している人が多い。候補遺伝子の影響力が非常に大きい場合でも、変異の有無だけで決定的な答えを導き出せるわけではなく、ある変異を有する個人において事象がどのくらい起こりやすいか (起こりにくいか) が示されるに過ぎない。

遺伝子検査の陽性的中率 (positive predictive value: PPV) が最も高くなるのは、遺伝子の影響力が大きい場合である。たとえば薬物代謝酵素の場合、機能喪失を引き起こす変異が存在すれば、薬物血中濃度が高くなる。もしこれが毒性に關与するとすれば、この変異を有する患者に野生型 (wild type) を有する他の患者と同じ用量を投与した場合、前者の患者に毒性が発生する確率が高くなる。しかし、薬物血中濃度を上昇させる非遺伝的要因の存在を無視すると、今度は陰性的中率 (negative predictive value: NPV) 突然変

異型をもたない患者には毒性が発生しないという確率) が低くなる可能性がある。

野生型の遺伝子をもつ患者に薬物代謝酵素を阻害する薬が併用投与された場合、その患者は、通常は2つの変異型対立遺伝子をもつことと関連して現われる高い薬物血中濃度という表現型を示す。それは、「表現型模写」 (phenocopying) として知られている現象である。遺伝子型判定 (genotyping) によってチオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) の対立遺伝子 (allele) の欠損が認められる患者を特定したとしても、その患者がアザチオプリン (azathioprine) や6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine) の使用においてみられる骨髄機能抑制を発症するとは限らないのは、薬物反応性の表現型の発現に非遺伝的要因が働いているためである。

以上から、薬の処方決定に薬理遺伝学的情報を活用することが重要であること、しかし活用の際には状況全体を視野に入れて他の重要情報と照らし合わせつつ遺伝学的情報を活用する必要が、あること、がわかる。

最適な治療反応を達成し、治療の失敗を回避し、副作用と毒性を最小限に抑えるためには、個々の患者に適した薬と投与量が選択されなければならない。しかし、その選択において薬理遺伝学的検査がどれだけ有用な知見をもたらしてくれるのかを示す前向き臨床試験 (prospective clinical trial) は不足している。これは、臨床現場での薬理遺伝学的検査の利用を阻んできた最大の大きな要因の一つである。民間および公的セクターで目下実施中の薬理遺伝学的研究においてこの問題に対処していく必要がある。

分子遺伝学の急速な発展に伴い、薬物反応性を左右する遺伝子の特定もますます進むだろう。薬物反応性には複数の遺伝子が關与していることから、薬物反応性に關与しているすべての遺伝子に關する情報を統合することにより、薬理遺伝学的検査の陽性的中率・陰性的中率は改善されるだろうと予想される。

技術の進歩により遺伝子型判定に要する費用もいずれば下がるだろう。医薬品開発と薬物療法を最適化するための手段として薬理遺伝学を確立することは十分に可能である。

## 参考文献 References

- 1) Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49
- 2) Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-37
- 3) Beutler E. Drug induced haemolytic anaemia. *Pharmac Rev* 1969; 21: 73-103
- 4) Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959; 12: 52-125
- 5) Drews J. Genomic sciences and the medicine of tomorrow. *Nat Biotechnol* 1996; 11: 1516-18
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Anon. Guiding drug discovery through 2003. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 3
- 9) Knowles J, Gromo G. A guide to drug discovery: Target selection in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 63-69
- 10) Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003; 302: 588-90
- 11) Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-68

## 第2章 薬における異常反応 (I) : 臨床、社会、経済への負担

Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden

### 1. はじめに Introduction

薬の安全性のための監視体制が確立されて以来、副作用 (adverse drug reaction: ADR) の経済的インパクトについて関心が寄せられてきた<sup>1-3)</sup>。ADRは罹患 (morbidity) と死亡 (mortality) の重要な原因として認識されてきたが、その問題の深刻さについては、専門家による討議と推測の域を出ない。4半世紀前、MachとVenuletはADRの経済的側面を評価する際の方法論的問題点について考慮し、いくつかの事例を用いて直接コスト (direct cost) と間接コスト (indirect cost) を算出した<sup>3)</sup>。

個々の患者にとっても最も効果的な薬を処方することは、往々にして試行錯誤のプロセスをたどる。そのため、ADRだけではなく、薬の有効性の失敗 (failure of efficacy) も相当な負担となる。しかし、最初に処方された薬から反応 (response) が得られなかったことによるヘルスケア上と経済上のインパクトを定量化したデータはまだわずかである。

全ADRのほぼ75-80%を占める最も一般的なADRは、薬の投与量もしくは薬物血中濃度に関係する薬理反応である (AタイプのADR)。薬物相互作用 (drug interaction) はもちろん、不適切な薬の処方や不適切な投与量の処方などがこれにあてはまる。通常、臨床的に意味のある薬物相互作用においては、相互作用を引き起こす複数の薬のうちいずれかの血漿中濃度が高まって毒性をもつに至る。

もう一つの一般的なADRとしては免疫介在性 (immunologically-mediated) のものがあげられる (BタイプのADR: 異様反応、bizarre reaction、特異体質反応、あるいは過敏性反応)。

他にもCタイプのADR (継続的 continuous、もしくは慢性的 chronic使用後に起こる副作用)、DタイプのADR (発癌もしくは催奇性作用などのような遅延型 delayed副作用)、そしてEタイプのADR (使用停止 end-of-useによる副作用: すなわち薬の投与をやめることによって生じるリバウンド現象) と称されるものがある。このように、ADRは複雑に分類されているが、最近になってさらにFタイプのADR、すなわち予期しない治療の失敗 (failure) から生じる副作用もこの分類に加えられた。

すでに1972年頃には、副作用の6.9%から22%は薬物相互作用が原因であると考えられ

ていた<sup>4)</sup>。薬物相互作用の大半は薬物動態学的な変化を引き起こしはするものの、臨床上の影響はない。しかし、1992年-1997年に米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA) に提出された薬物相互作用に関する研究は、およそ7件に1件の割合で、主として服用量の調整について、ラベル表示の変更を促す結果をもたらした<sup>5)</sup>。

既存の研究を調べたあるレビューでは、入院患者の30%、通院患者の70%は相互作用を起こすかもしれない薬の投与を受ける可能性があると示唆されている<sup>6)</sup>。薬物相互作用は増えており、入院の原因における頻度は高いと認識されている<sup>7-10)</sup>。事実、多剤投与 (通常意図的に多剤が投与されるわけではないが) によって生じる相互作用の危険性や臨床的に意味のある影響が原因で撤退する薬の数が急増している。

ADRによる臨床的負担の程度を評価するための国際的研究は数多く存在する。ADRの社会的・経済的影響を、医療へのアクセス・資源への影響・国民総生産 (Gross National Product: GNP) などの観点から定量化しようとして試みた研究者もいる。支払者、製薬会社、患者、医師、規制当局を含め、医薬品開発と利用にかかわるすべての人々が、ADRは患者の苦痛と経済的損失を増大させると認めている。

本章は、ADRと薬物療法の失敗の総体的影響に関する代表的な研究事例をレビューするものである。

## 2. ADR関連の罹患率と死亡率 ADR-related morbidity and mortality

### 2.1 地域医療におけるADR ADRs in community medicine

ADRのインパクトをはじめで評価した研究者の一人であるMulroyは、英国の一般診療内科で診察を受ける患者の48人に1人はADRが原因であると報告した<sup>11)</sup>。Lumleyらの研究によると、一般診療内科で診察を受ける患者の0.8%はADRが直接原因していることがわかった<sup>12)</sup>。MartyはADRの定義を広くとり、817名の患者を調査した結果、一般診療内科を訪れる患者の41%は処方された薬によってなんらかの副作用を受けると報告した<sup>13)</sup>。

フランスの研究者による最近の報告によれば、一般診療医1人当たりで1日平均約2件の副作用が発生し<sup>14)</sup>、一般診療医1人当たりで、年間2.6件の重篤な副作用が発生している<sup>15)</sup>。1970年代後半以降の治療技術の大きな発展にもかかわらず、ADRの発生率は依然として減ることなく推移している<sup>16-20)</sup>。

### 2.2 薬が関係した入院 Drug-related hospital admissions

Venuletiは1977年までに収集されたデータに基づき、入院患者におけるADRの発生率は2%から18%であると報告した<sup>21)</sup>。ADRが原因となった入院に関する英語文献36件を調べた1993年のレビューによると、平均5.5%に相当する入院患者はADRが原因で入院し

ている<sup>22)</sup>。ADRの発生率には調査対象集団によって0.2%から21.7%とバラツキがあった。

イタリアの病院では、1年の間 (1994年10月-1995年9月) に救急治療室を訪れた患者5,497人のうち、235人はADRが原因であった。そのうち45名は入院した。薬に関連した入院では、薬の投与量が原因で治療が失敗して入院に至ったケースが多かった (55.6%)。一方、薬が関連した通院では、ADRが原因で通院するケースが最も頻度が高かった (63.8%)。薬物相互作用が原因で受診した患者は全体のわずか3.8%に過ぎなかったが、薬物相互作用の影響はより重篤であり、これらの患者のほとんどに対して入院措置がとられている<sup>23)</sup>。

ADRや治療の失敗を含め、薬が原因で入院した患者が入院患者全体に占める割合は国によって異なり、デンマークでは11.4% (研究期間: 1988年3月-1989年5月)<sup>24)</sup>、スウェーデンでは13.8% (1997年9月-1998年10月)<sup>25)</sup>、さらにオーストラリアでは5.7% (1994年11月-1994年12月)<sup>26)</sup>と推定されている。米国の大学病院における452件の入院ケースを対象とした研究によると、全入院ケースのうち16.2%は薬が、そのうち8.8%は薬物療法の失敗が、原因であった (1993年7月-1993年8月)<sup>27)</sup>。

すべての入院ケースのうち、特にADRによるものはデンマークでは8.4%<sup>24)</sup>、英国では7.5%<sup>28)</sup>、スイスでは3.3-7% (1996年以降)<sup>29-30)</sup>、フランスでは3.2-7.2% (文献では1998年3月-4月)<sup>31-32)</sup>、オーストラリアでは2.7%<sup>26)</sup>、ドイツでは2.4% (1997年10月-2000年3月)<sup>33)</sup>であった。最近の研究 (2001年11月-2002年4月) によると、英国における2大病院においてADRが原因で入院に至ったケースは全入院ケースのうち6.5%に相当していた<sup>34)</sup>。

病院における前向き研究 (prospective study) 39件のメタ分析 (meta-analysis) の結果、米国全体における深刻なADRの発生率は6.7%と算出された<sup>19)</sup>。そのうち、2.1%は入院中の患者に発生し、4.7%はADRが原因で入院が必要となった患者において確認されたものであった。ADRの76%は投与量が原因によるAタイプのものであった。一方、公表されているデータに異質性があることを確認したメタ分析も存在する。とはいえ、これらの研究は、一貫して入院件数全体に占めるADRに関連して入院した患者の割合の高さを強調している。

大規模な研究は、ADR関連の入院の割合は低いが、そうでない研究と比較して、高齢者ではADR関連の入院リスクが4倍になると報告している。Beijerとde Blaeyは、高齢者におけるADR関連の入院の88%、それ以外におけるADR関連の入院の24%は予防可能なものであったと報告している<sup>35)</sup>。

### 2.3 薬が関係した死亡 Drug-related mortality

薬の投与やそのADRが関係した死亡率に関するデータの解釈は、情報源となる複数の研究間で異質性が認められるため、容易ではない。しかし、一定の評価を提供するもの

であることは確かである。  
Shapiroらは1971年、米国の病院では毎年ADRが原因で16万件もの死亡が確認されていると報告した<sup>36)</sup>。近年の研究から得られた数多くのエビデンスによると、すべての死亡のうち0.3-0.5%はADRが原因によるものであると考えられる。

英国本土とウェールズ地方では過去10年間でADR関連の死亡件数が着実に増加してきている。1986年-1991年に実施された3,227件の検視結果を調べた英国の研究から、死亡は処方ミスによるものが10件、ADRによるものが36件であることが明らかになった<sup>37)</sup>。これは、研究期間内の全死亡者数のうち2,000人に1人が薬が原因によるものであることを意味する。

ノルウェーでの6ヶ月間に及ぶ前向き研究によると、3,082名の入院患者の1%が、薬が原因で死亡している<sup>38)</sup>。このうち、薬が原因による死亡であると主治医が認識していたものは2件のみであった。

1995年に実施された米国のある研究は、死亡診断書においてADRが死亡原因とされている死亡の件数を、FDAの自発的な市販後監視システム (Med Watch) に掲載されているデータと比較したが、この研究においても薬が原因の死亡に対する認識の低さが指摘されている。この期間中、死亡診断書においてADRが死亡原因であると記載されたものは206件のみであったが、Med Watchの集計では死亡例が6,894件あった<sup>39)</sup>。Med Watchに記録されている死亡例は、必ずしも薬が原因によるものとは限らないが、死亡診断書との間に、死亡件数について34倍近くの開きがあることは懸念されるべき問題である。

ADRに関連した死亡率は英国では1%<sup>28)</sup>と報告されている<sup>29)</sup>。米国では、ADRが死亡原因の入院患者のうち0.18%はADRが原因で死亡している<sup>29)</sup>。米国では、ADRが死亡原因の4位から6位の間に占めておりと推定され、入院患者におけるADRが原因による死亡率は0.32%であった<sup>19)</sup>。PirmohamedらはADRが原因による死亡率は全体の0.15%を占めると報告している<sup>34)</sup>。

### 3. ヘルスケアの負担 Healthcare burden

ADRを発症した患者は必然的に入院期間が長くなることから、それだけ医療システムにかかる経済的負担も大きくなる。

#### 3.1 入院期間 Duration of hospitalisation

フランスのある研究によると、ADRを発症した10人の患者における平均入院日数は15.1日だったのに対し、発症しなかった患者では10.7日であった (研究実施期間: 1993年5月-1993年10月)。同じ研究で、入院中にADRを発症した21人の患者における平均入院日数は19.2日であった<sup>40)</sup>。ドイツの研究では入院日数が13±10.6日であるとされ

(1997年10月-2000年3月)<sup>33)</sup>、米国の研究ではADRを発症した患者における平均入院日数は10.6日だったのに対し、その対照群 (matched control) では6.8日であった (1998年8月-1998年12月)<sup>41)</sup>。

ADRが原因で生じた入院日数の増加は、フランスでは全入院日数の7.6%に相当し (1993年3月-1993年10月)<sup>40)</sup>、オーストラリアでは救急治療室のベッド数の5.9%に相当する (1994年11月-12月)<sup>26)</sup>。英国におけるADR関連の入院ケース1,225件における入院日数の中央値は8日であった<sup>34)</sup>。

### 3.2 薬が原因による入院コスト Drug-related hospitalisation costs

医療コストは地域によって異なり、共通の測定法や手法もない。そのため、ADRが原因による入院にどれだけのコストがかかるかを推定するのは容易でない。

ADRの発症が原因による入院のコストは、フランスでは1床あたり年間11,357ユーロ (約155万円) と推定されている<sup>32)</sup>。一方、スイスの研究では、6ヶ月間の研究実施期間で、1症例あたりの平均コストは3,586スイスフラン (約31万円)、合計コストは821,204スイスフラン (約7,200万円) と推定されている<sup>30)</sup>。

米国では、ADRを発症した患者における1症例あたりの入院コストは22,775米ドル (約200万円) であったのに対し、発症していない患者では1症例あたり17,292米ドル (約150万円) であった<sup>41)</sup>。

オーストラリアでは、薬が原因によるすべての年間入院コストはおおよそ350万豪ドル (約3億円) と推定される。その内訳は、回避可能なADRに163万豪ドル (約1億4,000万円)、回避可能なADRに167万豪ドル (約1億5,000万円)、確実に回避可能なADRに20万豪ドル (約1,800万円)、となっている<sup>26)</sup>。

ドイツの研究では、研究対象となった2つの都市部における入院の累積直接コストは30ヶ月の研究実施期間で400万ユーロ (約5億円) に上り、ドイツ全土の年間直接コストは4億ユーロ (約500億円) に上ると推定される<sup>33)</sup>。病院コストの5-9%はADRに関連するものと考えられる<sup>40)</sup>。

これを英国の国民保健サービス (National Health Service) にあてはめた場合、ADR関連の年間入院コストは4億6,600万ポンド (約930億円) であると推測される<sup>34)</sup>。一方、英国におけるADR関連の年間入院コストは15億-26億ポンド (約3,000億円-5,000億円) であると推定される<sup>42)</sup>。

Lazarouらは、米国におけるADR関連の直接的な病院コストは16億-40億米ドル (約1,800億円-4,500億円) に上ると推定した<sup>19)</sup>。EmstとGrizzleは、通院治療 (in the ambulatory setting) において薬に由来する疾患や死亡にかかる年間コストは766億米ドル (8兆7,000億円) であるという報告を1995年に発表していたが、治療形態やコストを反映して2000年におけるこの見積もりを修正することにした<sup>43)</sup>。

その修正結果によると、2000年時点では、1つの治療が失敗したことによって生じるコ

も含まれている。

1980年代後半のペルヘキシリン (perhexiline, 抗狭心症薬) とフェンフォルミン (phenformin, 経口血糖降下薬) の撤退は明らかに遺伝子が介在した、毒性が原因によるものであった。これらの薬はいずれもほぼCYP2D6のみによって代謝され、その使用によって重篤な神経障害や肝毒性 (ペルヘキシリン)、乳酸アシドーシス (lactic acidosis, フェンフォルミン) が引き起こされることがわかった。

既存のエビデンスはすべて、CYP2D6が両ADRのリスク因子である可能性が非常に高いことを示している。過去に撤退したその他数多くの薬についても、エビデンス全般を吟味してみると、遺伝的要因が市場からの撤退の大きな原因であった可能性が高い。エンカイニド (encainide, CYP2D6)、テロジリン (terodiline, CYP2D6とカリウムチャネル変異) とプレニラミン (prenylamin, CYP2D6とカリウムチャネル変異)、テルフェナジン (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1例である。

新薬開発にかかるコストを正確に見積もることは難しいが、1998年時点で総コストが約4億米ドル (約450億円)、2001年時点では8億米ドル (約900億円) と推定されている<sup>47, 48</sup>。これは開発に要したコスト総額であり、開発初期段階の失敗にかかったコストも含まれているが、ADRによってどれだけ膨大な投資損失が発生するかを示す重要なデータである。

薬の撤退は、ADRが発現しなかった患者までもが当該薬の利益を受けられなくなることとを意味する。たとえば、テロジリンが英国 (この薬の3つの主要な販売地域の1つ) で撤退した際は、数多くの患者と医師らが英国の規制当局に対し、特定の患者には当該薬を提供するよう求める原簿書を提出した。ペルヘキシリンが撤退した際も同様の動きがみられた。抗狭心症薬であるペルヘキシリンは、他の薬には反応しない患者や、冠動脈バイパス術を受けられない患者において非常に大きな効果を発揮した薬であった。

## 5. ADRと訴訟 ADRs and litigation

ADRは、訴訟という形で医療資源にさらなる負担をかける。Kellyによれば<sup>49</sup>、1976年-1997年にClim Alertにおいて1,520件の薬による重大な副作用が報告されている。そのうち、56% (n=846) は命にかかわる重大なもの、29% (n=447) は死亡に至ったもの、15% (n=227) は一生生涯障害を負うものであった。報告によれば、副作用が原因で死亡に至ったケースのうち14%は訴訟に発展し、賠償金は平均で110万米ドル (約1億2,000万円) であった。この研究から得られたその他のデータのデータで、当報告と関連性のあるものを表2にまとめた。

ストは平均で977米ドル (約111万円) であった。新たな健康問題の発生が原因で生じるコストの平均は1,105米ドル (約13万円) であり、治療の失敗が重なった結果として新たな健康問題が発生したことが原因で生じるコストの平均は1,488米ドル (約17万円) であった。米国における薬が関連した疾患や死亡に絡むコストは2000年だけでトータル1,774億米ドル (約20兆円) を超えると推測される。そのうち、入院コストの占める割合は約70% (1,215億米ドル; 約14兆円)、ついで、長期入院コストの占める割合は18% (328億米ドル; 約4兆円) となっている。

## 4. ADRとファーマコビジランス ADRs and pharmacovigilance

### 4.1 ファーマコビジランスのコスト Costs of pharmacovigilance

ADRを発見し監視するための活動とプログラムであるファーマコビジランスや、ADRを軽減し予防するための取り組みには多大なコストがかかる。そのコストには、国家的・世界的な監視システム (英国のイェローカード制度や米国のMed Watch制度)、処方情報の変更とその情報の伝達、場合によっては薬の撤退という最終手段にかかるものなどが含まれる。

ADRの間接的なコストを推定するには、薬をバーコードで管理しようというFDAのイニシアチブを参考にするとよいだろう<sup>44</sup>。バーコード管理の目的は、薬を正確に識別できるようにすることで処方ミスを減らし、最終的には罹患率と死亡率を少なくしようというものである。このバーコード管理の実行には10年間で5億米ドル (約600億円) から14億米ドル (約1,600億円) の経費がかかると予測されている。

前述のように、ある研究では、米国において薬が原因で生じた疾患や死亡のコストは2000年だけで1,770億米ドル (約20兆円) を超えると推測されており、そのうちの1,215億米ドル (約14兆円) は入院コストが、328億米ドル (約4兆円) は長期入院コストが占めている<sup>45</sup>。

### 4.2 ADRと薬の撤退 ADRs and drug withdrawals

薬の撤退は、製薬会社にとって大きな痛手である。1960年-1999年に、全世界で121種類の薬が安全上の理由で撤退した。そのうち87種の薬については販売期間 (market life) がわかっている。撤退した薬のうち31%は市販後2年以内、50%は5年以内のものである<sup>46</sup>。

英国では、1972年-1994年に583種類の新有効成分 (new active substance; NAS) が承認され、その内59種類がその後、撤退している。つまり、この期間中は年間2.57種類のNASが撤退した計算になる<sup>46</sup>。1990年-2004年の15年間で、さまざまな市場から34種類の薬が安全上の理由で撤退しており、その中には、表1の一覧にあるような、有名な薬



表1 安全上の理由でさまざまな市場から撤退した薬 (1990年 - 2004年)

医薬品名	撤退した年	撤退した理由
ジレババル (dilevalol)	1990	肝毒性
トリアゾラム (triazolam)	1991	神経精神反応
テロジリン (terodiline)	1991	QT間隔延長 (QT interval prolongation), 多形性心室頻脈
エンカイニド (encainide)	1991	不整脈
フィベキサイド (fipexide)	1991	肝毒性
チマフロキサシン (temafloxacin)	1992	低血酸素症、溶血性貧血、腎不全
ベンザロン (benzaron)	1992	肝毒性
レモキシアリド (remoxipride)	1993	再生不良性貧血
アルピデム (alpidem)	1993	肝毒性
フロセキナン (flosequinan)	1993	不整脈が原因と考えられる超過死亡
ベンダザック (bendazac)	1993	肝毒性
ソルビジン (solvidine)	1993	薬物相互作用後の骨髄毒性
クロルメサノン (chlormezanone)	1996	肝毒性、深刻な皮膚反応
トルレスタット (tolrestat)	1996	肝毒性
ミナブリン (minaprine)	1996	痙攣
ペモリン (pemoline)	1997	肝毒性
デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)	1998	心臓弁膜症、肺高血圧症
フェンフルラミン (fenfluramine)	1998	心臓弁膜症、肺高血圧症
テルフェナジン (terfenadine)	1998	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
フロムフェナク (bromfenac)	1998	継続的投与後の肝毒性
エプロチジン (ebroctidine)	1998	肝毒性
セルチンドール (sertindole)	1998	QT間隔延長とTdPの可能性
ミベフラジル (mibefradil)	1998	薬物相互作用後のスタチン誘起型横紋筋融解症、さらに、Tapのリスクを含む、その他の薬物相互作用の危険性に関する懸念
トルカポン (tolcapone)	1998	肝毒性
アステミゾール (astemizole)	1999	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
トロバフロキサシン (trovafoxacin)	1999	肝毒性
グレパフロキサシン (grefafoxacin)	1999	QT間隔延長、TdP
トログリタゾン (troglitazone)	2000	肝毒性
アロセトロン (alosetron)	2000	虚血性腸炎
シサプリド (cisapride)	2000	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
ドロペリドール (droperidol)	2001	QT間隔延長、TdP
レバセチルメタドール (levacetylmethadol)	2001	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
セリバスタチン (cerivastatin)	2001	薬物相互作用後の横紋筋融解症
ロフェコキシブ (rofecoxib)	2004	心筋梗塞、脳卒中

賠償請求や訴訟は医療にさらに負担をかける。英国の国民保健サービスにおいては、1998/99年の訴訟費用は4億ポンド (約800億円) にも上り、賠償責任金額は24億ポンド (約4,800億円) に達する可能性があるとして予測されている。たとえば、インドでは医療専門職が消費者保護法 (Consumer Protection Act) の適用範囲に含まれることになったが、医療過誤訴訟の件数がこれまでに大きく増加してきている<sup>53)</sup>。

表2 1976年 - 1997年にClin Alertに掲載された薬の副作用の分析 - Kelly WN<sup>48)</sup> から作成

特定された薬利有害事象 (adverse drug event) のケース	重篤な副作用 (100%)	命を脅かす副作用 (55.7%)	死に至る副作用 (29.4%)	回復不能な身体障害 (14.9%)
副作用 (adverse drug reaction: ADR)	52%	50%	58%	43%
Aタイプの反応	19%	7%	34%	9%
Bタイプの反応	61%	93%	66%	91%
投薬が開始された状況				
病院	67%	89%	56%	57%
外来	29%	5%	41%	38%
通常の推奨投与量	73%	82%	64%	43%
薬の分類				
CNS	24%	26%	24%	16%
CVS	10%	11%	12%	5%
腫瘍	11%	7%	17%	15%
訴訟	13%	1%	14%	56%
報告件数	310万ドル	110万ドル	110万ドル	430万ドル
賠償金額平均	(約3.5億円)	(約1.2億円)	(約1.2億円)	(約4.9億円)

(肺高血圧症や心臓弁膜症を誘起する併用療法である「フェン-フェン」fen - phenの方である) デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine) や、(横紋筋変性を誘起する) セリバスタチン (cerivastatin) などの、薬に対する集団訴訟をみてわかるように、製薬会社に対する民間訴訟件数は増加傾向にある。このような集団訴訟における損害賠償額は何十億ドルにも達する可能性がある。

米国では、デクスフェンフルラミンのスポンサーが「フェン-フェン」に関連した訴訟で132億米ドル (約1兆4,400億円) の賠償責任を負ったが、これは訴訟用全般積立ファンド (overall funding requirement) をカバーするのに十分な金額であると推定されている<sup>54)</sup>。弁護士によるとセリバスタチンでは、賠償金額は致命的副作用のケースだけでも総額8億米ドル (約900億円) に上るとみられている。申立人が4,000人以上はいらざるうと考えられていることから、最終的な賠償金額は50億米ドル (約5,700億円) に達すると推定されている<sup>55)</sup>。

## 6. ADRと間接コスト ADRs and indirect costs

間接コストとは、ADRが発生した結果として地域社会が負担することになるコストである。これは、国民総生産 (Gross National Product: GNP) に貢献する人手が減ることによって生じるコストである。GNPの損失にはつぎのような要因が関係している。

### (1) 入院の長期化

- (2) 患者がADR (重篤なものほとんど) から完全に回復し、職場復帰できるようになるまでに要する時間
- (3) 患者の家族が患者のケアに要する時間
- (4) 休職中に患者に支払われた社会保障

間接コストはケースによって大きく異なってくると考えられ、特にADRによって一生の障害を負ってしまった患者については膨大なものになるだろう<sup>5)</sup>。このような間接コストを評価するための手法を評価し、さらなる手法の開発を重ねる必要がある。

## 7. 結論 Conclusions

临床上、ADRとその他の薬に関連する問題 (drug-related problem) は罹患率と死亡率の相当の割合を占める。ADRは入院原因の上位を占め、ADRが原因で入院した患者は入院が長期化する傾向がある。そのため医療と経済資源へのインパクトは大きい。間接コストと社会の負担を具体的に算出するのは困難だが、これらは直接コストを超えはしないが、それに匹敵すると推定されている。

患者の大半にとって有益な多くの薬が、临床上のリスクを理由に数多く撤退している。撤退は、それらの薬が有効な患者にも影響を与えている。

ほとんどのADRは投与量や血中薬物濃度が関係していることから、薬の血漿中濃度が上昇するかもしれないという事実十分に注意を払うことよってその大半は防止、あるいは少なくとも軽減できるであろうと考えられる。ほとんどの場合、不適切な投与量や薬物相互作用などといった非遺伝的要因は制御可能であると考えられる。

しかし、数多くのADRに遺伝的要因の影響が見受けられるようになってきているのも確かである。遺伝的要因によって生じる薬力学的個人差のほかが、遺伝的要因によって生じる薬物動態学的個人差より重要な意味合いを含んでいる可能性が高い<sup>56)</sup>。

医療においてお金に見合う価値 (value for money) を提供しようという動きは、問題を定量化し、人的コストと医療コストを最小化するための手段を講じる取組みを加速するものである。その一つとしてあげられるのが、ADRの、発生率の低減や予防、である。薬理遺伝学の技術が進展する中、薬剤に由来する問題の負担をさらに軽減する上で薬理遺伝学が有用なものであるかどうかを系統的に調べてみるべきだろう。そのためには、少なくとも問題の多くが実際に薬理遺伝学的要因が原因で生じているのだからということを示す「予備的」(preliminary) なエビデンスが必要である。

## 謝辞 Acknowledgement

副作用について、本章に加えられるべき知見を提供してくれた英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: MHRA) のJune Raine博士に謝意を表したい。

## 参考文献 References

- 1) Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. *Br Med J* 1969; 1: 139
- 2) United States Department of Health, Education and Welfare. Task Force on Prescription Drugs: Final Report. Washington DC: Government Printing Office; 1969
- 3) Mach P, Venulet J. The economics of adverse reactions to drugs. *WHO Chronicle* 1975; 29: 79-84
- 4) Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. *JAMA* 1977; 220: 1238-39
- 5) Marroum PJ, Upoor RS, Parmelee T, et al. In vivo drug-drug interaction studies - A survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 280-85
- 6) Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *Drugs Ann Pharmacother* 1990; 24: 982-89
- 7) Dalenbach MF, Desmeules J, Bovier P, Dayer P. Drug interaction detection using Epocrates in a walk-in clinic. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: P11 (abstract PI-39)
- 8) McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-36
- 9) Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-48
- 10) Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 2003; 114: 135-41
- 11) Mulroy R. Iatrogenic disease in general practice. Its incidence and effects. *Br Med J* 1973; 2: 407-10
- 12) Lumley CE, Walker SR, Hail GC, et al. The under-reporting of adverse drug reactions seen in general practice. *Pharma Med* 1986; 1: 205-12
- 13) Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J* 1979; 2: 1194-97
- 14) Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Begaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions [Article in French]. *Presse Med* 2000; 29: 1111-14
- 15) Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Begaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458-62
- 16) Gharaibeh M, Zmeili S, Abu-Rajab A, Daoud Z. Drug-induced admissions to medical wards at Jordan University Hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 478-82

- 17) Goettir 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 reaction monitoring - Cost and benefit considerations Part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *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) Einaron TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-40
- 23) Raschetti R, Morgutti M, Menniti-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, Håg 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, Gottler M, Hoffmann A, Riethling 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 Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54
- 36) Shapiro S, Slone 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, Mumiz 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 Psychiatry* 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を完全になくす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-ア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) では効果を得られなため、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	
デブリソキン (debrisoquine)	起立性低血圧 (postural hypotension)、身体的虚脱
スバルテイン (sparteine)	子宮収縮効果
ペルフェナジン (perphenazine)	難性外路症候群 (extrapyramidal symptoms)
フレカイニド (flecainide)	心室性不整頓拍?
ベルヘキシリン (perhexiline)	神経障害、肝毒性
フェンアミン (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 (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
レトリプトファン (l-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	
毒性のリスク上昇	
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) がか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要因 (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ソキン (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いる。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1つが超高代謝型 (ultrapid 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は表1にまとめた。

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、骨髄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酵素は比較的少数に限られる。

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きている。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 (骨髄機能抑制、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、米国で最も売られている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>5)</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指数 (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・ピロリの除菌療法には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も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、薬理学的反応を引起こす、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ーなどがあげられる。数多くの研究で最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抗原の遺伝子型に関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 (薬理学的多型 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嘔吐治療を受けた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 (I<sub>Kr</sub>) 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回している。

分子生物学、遺伝学、イオンチャネルの薬理学の発展に伴い、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。I<sub>Kr</sub>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つかかわっている。

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の発現率に関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>22-25)</sup>、イブフェナック (ibuprofen) などの薬が誘発する肝毒性に民族間の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) のプロセッサー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かっている<sup>27)</sup>。

MDR1遺伝子とその変異型は、抗いれん薬、抗腫瘍薬、抗HIV薬の有効性もしくはこれらの薬剤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ても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、シサプライド (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とも、通常の投与量で薬利性のQT間隔延長ないしTdPが引き起こされる可能性がある<sup>34)</sup>。

シサプライ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 β<sub>2</sub>-アドレナリン受容体、ALOX-5の多型

Polymorphisms of β<sub>2</sub>-adrenoceptors and ALOX-5

β<sub>2</sub>-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β<sub>2</sub>-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/s) 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。コケシアン系の患者において、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すぐには察知されず、投薬の中断も行われなことから、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テグリンファミリー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。

isoniazid (isoniazid) については、毒性にかかわる遺伝的要因ははきりしている。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、isoniazid誘発性の肝毒性が発現する危険性が非常に高い。スロウアセチレーターは、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*研究においては誘発すべきCYP2D6活性能のものが存在しないのだから当然である。同様に、UM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すと考えられている<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う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は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、選発性ジスキネジア錐体外路症候群 (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ので、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、代謝物とその未変化体の薬理作用、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

## 参考文献 References

- 1) Sallustio BC, Westley IS, Morris RG. Pharmacokinetics of the antianginal agent pethexiline: relationship between metabolic ratio and steady-state dose. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 107-14
- 2) Verstuyft 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) Peyvaudi 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 MH. 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, Gamelin 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

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るだろう。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、それによって慎重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かも即座に削減できる。

たとえば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、一見シンプルに関連性を複雑にする要因は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ィー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。まれな発症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。

- 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 tramadol-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 endothelin 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) Wyowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1698-1703
- 36) 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
- 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, Wagener 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: 2115-19
- 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) の関係には大きなパラツキ (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ということになるのかはあまりにも明らかである。

個人間のパラツキは、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パラツキは、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パ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 非遺伝的パラツキ Non-genetic variability

薬物動態上あるいは薬理学上の個人間のパ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) 内分沁パラツクスや電解質パラツクスの乱れ

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-Foriti G, Gonzalez FJ. 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. *AAAPS Pharmsci* 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, Bryszen 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