

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

## 1.2 遺伝的バリエーション Genetic variability

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

## 2. 薬理遺伝学的バリエーション Pharmacogenetic variability

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

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

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

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

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

じたかによって決まる。

調節領域（regulatory region）の多型はP450の発現量に影響を与え、コード配列（coding sequence）の多型は酵素活性の変化あるいは消失を引き起こす可能性がある。原則的には、多型そのものが及ぼす影響に個人間のバリエーションはないが、転写因子やアクセラレーターやリプレッサーとの相互作用が人により異なる場合があるため、結果として同じ多型から個人間のバリエーションを生じる可能性がある。

CYP2D6には遺伝子重複（gene amplification）により代謝機能の亢進した「超高代謝型」（ultra-rapid metaboliser: UM）の表現型（phenotype）を示す多型がある。これについては十分な記載がある。多型の及ぼす影響は酵素の基質によってさまざまであり、薬物反応性を与えうる影響も同様ではない。たとえば、CYP2C9の多型であるCYP2C9\*1359Lはワルファリン（warfarin）とジクロフェナク（diclofenac）の代謝を左右するが、トルブタミド（tolbutamide）の代謝には影響しない。この多型の臨床的関連性については十分な評価が必要である。

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

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

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

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

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



表3 CYP2D6の多型の多型が薬物動態に及ぼす影響<sup>28)</sup>

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

\*EM: extensive metaboliser

\*PM: poor metaboliser

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

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

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

セロトニントランスポーター (5-HTT) のプロモーター部位における遺伝子多型は、選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の発現率が高い。長い対立遺伝子のコピー数が2つある患者 (H) のホモもしくは(H/h)のヘテロ) は、短い対立遺伝子がホモの患者 (s/s) と比較し、薬物反応性がよいと考えられる<sup>31,32)</sup>。妄想性のうつ病の治療におけるフルボキサミンの効力は5-HTTの遺伝子型と相関があることがわかっている。同様のデータは同じ分類に属する他の薬 (フルオキサチン fluoxetine, セルトラリン setra-line, パロキセチン paroxetine) でも報告されている。

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

図 (ECG) におけるQT間隔延長、可能性のある心室頻脈性不整脈、すなわちトルサド・ド・ポワゾン (torsades de pointes: TdP) の誘発リスク上昇などを引き起こす。先天性LQTSである、LQT1、LQT2、LQT3、LQT4の4種は、それぞれ、カリウムチャネルのサブユニットであるKvLQT1、hERG、minK、miRP1における変異が原因で発症する。一方、LQT3は心臓のナトリウムチャネルであるSCN5Aの変異が原因で発症する。LQT7は心臓 (もしくは骨格筋) における内向き整流カリウムチャネルをコードする遺伝子の変異が原因で発症する。LQT4は膜アダプター (membrane adapters) のファミリーに属するANKK1-Bをコードする遺伝子 (ANKK2) の変異が原因で発症する。LQTSのこれらのサブタイプのすべては、再分極の予備力 (repolarization reserve) の減弱によって説明される。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.2 薬理遺伝学に基づくラベル表示の制限

Pharmacogenetically driven labelling restrictions

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

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

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

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

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

## 3. 薬理遺伝学: 薬の開発、承認、ラベル上の制限

Pharmacogenetics: Drug development, approval and restrictions

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

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

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

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

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

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

#### (1) チオリダジン thioridazine

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

#### (2) セルチンドール sertindole

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

#### (3) S-シタロプラム S-citalopram

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

#### (4) セレコキシブ celecoxib

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

#### (5) アトモキシチン atomoxetine

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

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

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

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

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

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

表4 薬理遺伝学とCPMPとICHのガイドライン

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

## 薬理学的作用における遺伝的要因

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

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

CPMPの「薬物相互作用」(Drug Interactions) に関するガイドラインは、代謝における薬物相互作用を調べる生体内 (*in vivo*) 研究を実施する際は、代謝をつかさどる酵素の中に1つでもその対象集団内で遺伝的変異性を示すものがある場合は、被験者に対し遺伝子型判定もしくは表現型分析を実施すべきであると強調している。

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

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

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

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

## 3.3 薬理遺伝学と薬の撤退 Pharmacogenetics and drug withdrawals

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

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

## 4. 規制の枠組み Regulatory framework

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

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

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

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

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

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

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

## 5. 医薬品開発における薬理遺伝学的影響の研究

### Investigating pharmacogenetic influence during drug development

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

#### 5.1 前臨床研究 Preclinical studies

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

が可能である。

臨床環境に対して適切ではない外挿は行うべきではないが、*in vitro* での研究は、NCEの代謝における多型酵素の関与の有無を直接的に示唆してくれる (表5)。

多くの薬物代謝酵素は胃壁などの肝臓以外の組織でも発現しており、これらが薬の消失に深く関与していることから、肝ミクロゾームを用いて得られた前臨床データには当然のことながら限界がある。

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

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

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

開発の初期段階で得られた薬理遺伝学的データを、実際のラベル表示や臨床使用に適用するならば、これらのデータの臨床的関連性 (clinical relevance) が証明されなくてはならない。そして、その臨床上の重要性に基づき、これらのデータは、適応、投与計画、禁忌、使用上の注意、あるいは単に薬情情報の提供、の形でラベルに表示される。

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

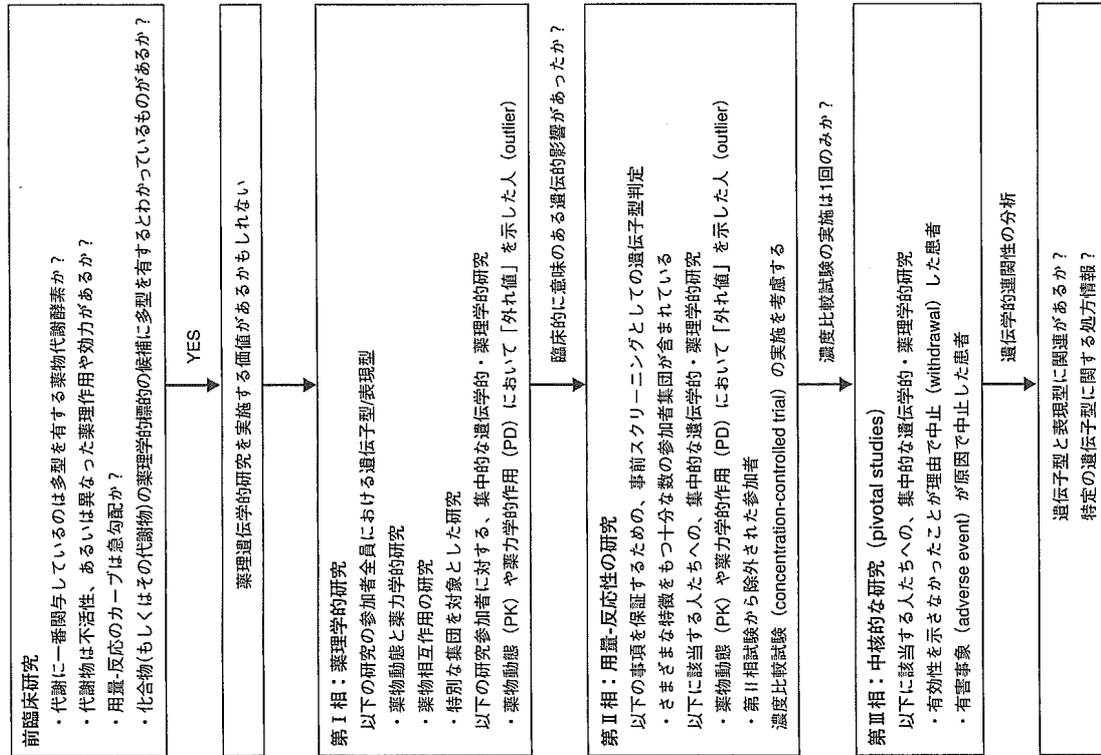
## 5.2 臨床研究 Clinical studies

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

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

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

図1 創薬と開発への薬理遺伝学の組み込み



(1) 第I相 Phase I

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

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

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

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

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

(2) 第II相 Phase II

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

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

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

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

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

### (3) 第III相 Phase III

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

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

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

### (4) 第IV相 Phase IV

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

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

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

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

患者をEMもしくはPMに分類する際の基準となるのは、ある定められた時点における血中薬物濃度、もしくは代謝物の濃度である。

遺伝子型判定のメリットは、以下の3点である。

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

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

## 7. 薬理遺伝学の最大限の利用

### Maximising the application of pharmacogenetics

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

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

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

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

- 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 terikalant, a new K<sup>+</sup> 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

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に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つてあらわれる。また代謝物のほうに治療効果のある場合は、逆に投与量が足りない、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 (pivot) 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

- 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 encaimide. *Am Heart J* 1981; 102: 857-64
  - 23) Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjögqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer 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, Hartter 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-Farnawska 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, Thomson 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, Liggett 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
- Efficacy' Luxembourg: Office 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/ewpfin.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/ichfin.htm> [Accessed on 30 March 2004] [1998年2月5日にstep 4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/ewpfin.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/ichfin.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/tunchi/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/tunchi/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か浮上している。

- (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

研究手法の進歩と改良は、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、バイプライク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の詳細は、第4章の「創薬と開発における薬理遺伝学の探究」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よそ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<sup>2)</sup>。

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、大規模で複雑な回数にわたる臨床試験を実施しなければならぬこと、にある<sup>3)</sup>。

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てみる。各開発段階の実際のコストやタイミングは、薬の種類、疾患/治療の分野、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用い、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 (optimisation) 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<sup>4)</sup>。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て

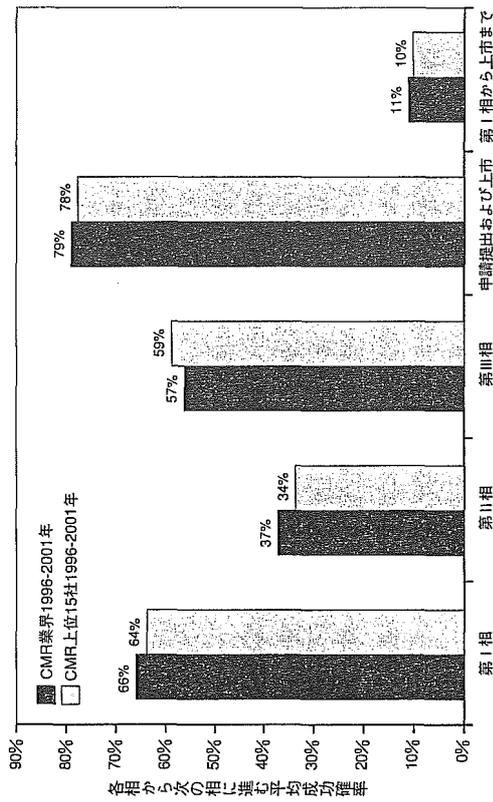


図1 1996-1999年の間に臨床試験の相に進み、2001年までに開発権限に関する意思決定が下されたNCEの結末 (fate) を調べたコホートアプローチに基づくCMRデータ<sup>6)</sup>

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<sup>5)</sup>。

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、遺伝的パラツキを薬物反応性におけるパラツ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つ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<sup>7)</sup>。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ツ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の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

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。

ナトクロム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ツ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、いまだに明らかにはされていない。

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がアバビル (abacavir)<sup>8)</sup> やトラニラスト (tramilast)<sup>9)</sup> 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を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を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の要素を含んで (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

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。なぜならここでは、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やコストに大きな変化が生じることはないだろう。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だろう。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十分な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

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。

規模の大きい新しい第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 (それぞれおそらく時間も) 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、コストやタイムイミング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 (入手可能な限り適用可能であれば) 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) においてバリエーションを示す。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きるであろう。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、一般的な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<sup>10)</sup>。「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側面を付加する場合、異なる集団間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、この点についてはパ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こと、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応答性 (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る遺伝マーカーセットの継続的検証から、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<sup>10-11)</sup>。

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、同期間に市場撤退した。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

#### 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

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すとすれば試験の規模を大幅に拡大する必要があることから、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症例検出するなから65,000人の被験者をその薬に曝露する必要がある<sup>14)</sup>。

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充することができる。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、医師が処方したい時に、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に関与する会社の多くは、診断薬 (diagnostic agent) の製薬会社ではない。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もとで実施せねばならないだろう (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

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、パイプラインの立場 (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、規制的、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イプラインヘルスや処方ツールの開発と発展し、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ッキに関する情報を参照するための、遺伝マーカー/対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ベンチャリスト、の養成

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、薬理遺伝学の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、専門知識や技能を培う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EMAとの「フリーフィング・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)

これらの動向が実施されれば、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の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バラツキにかかわる臨床的に意味のある薬理遺伝学的マーカーの特定能力が飛躍的に高まるであろうと期待されている。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のコスト増大が見込ま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、薬理遺伝学の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くならないように思われる。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、サンプリングサイズ、必要なリスクパ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