

日本企業のPGx試験割合は、世界Top10と比較して全体的に低い（世界5.9% vs日本2.6%）。その中では、エーザイが比較的高いPGx 試験割合（4.5%）を示したが、エーザイは2009年7月に研究開発体制を刷新し、バイオマーカーに重点を置いた研究開発戦略を打ち出しており、表の結果はこれを反映したものとなっている。

なお、日本Top 5 の日本実施試験の割合は14.1%（1,925件中274件）であり、これは世界Top10の日本実施試験の割合4.1%（18,248件中744件）と比較して明らかに高かった。一方、日本実施試験についてPGx 試験割合を見ると0.7%（274件中2件）であり、試験実施国を特定しない場合のPGx 試験割合2.6%（1,925件中50件）と比較して非常に低かった。

日本Top 5 のPGx 試験の割合

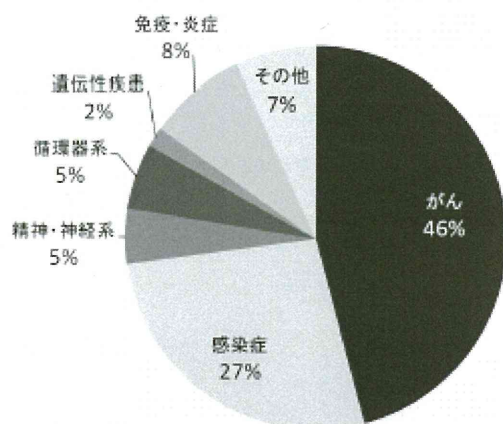
|            | 全臨床試験（件）                 | PGx 試験（件）          | PGx 試験割合          |
|------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| 武田薬品工業     | 505<br>(日本：14件、2.8%)     | 12<br>(日本：0件、0%)   | 2.4%<br>(日本：0%)   |
| アステラス製薬    | 571<br>(日本：93件、16.3%)    | 14<br>(日本：0件、0%)   | 2.5%<br>(日本：0%)   |
| 第一三共       | 186<br>(日本：23件、12.4%)    | 4<br>(日本：2件、50.0%) | 2.2%<br>(日本：8.7%) |
| エーザイ       | 378<br>(日本：69件、18.3%)    | 17<br>(日本：0件、0%)   | 4.5%<br>(日本：0%)   |
| 大塚ホールディングス | 285<br>(日本：72件、25.3%)    | 3<br>(日本：0件、0%)    | 1.1%<br>(日本：0%)   |
| 計          | 1,925<br>(日本：274件、14.1%) | 50<br>(日本：2件、4.0%) | 2.6%<br>(日本：0.7%) |

出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明  
政策研ニュース No. 35 2012年3月  
(ClinicalTrials.govをもとに作成 (2011年8月31日現在))

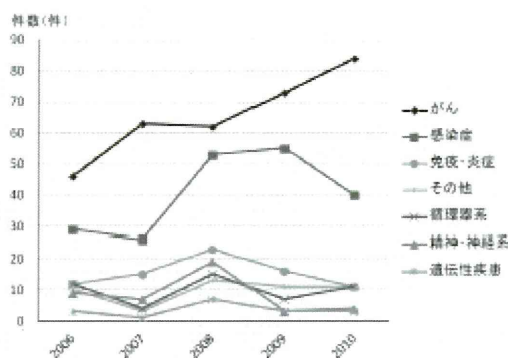
世界Top10がスポンサーのPGx試験1,070件について、疾患分野別の割合を調査した図を示す。最も多い疾患分野は「がん」で、全体の46%を占めていた。次いで多い疾患分野は「感染症」（27%）であり、その大部分はエイズおよびC 型肝炎に関する臨床試験であった。

各疾患分野別に試験数の年次推移を見ると、「がん」におけるPGx 試験数が明らかな上昇傾向を示した。これは、がん分野の医薬品開発においてPGxの利用が最も活発であることを反映している。「がん」「感染症」を除く疾患分野のPGx 試験数は、合算しても全体の3割弱であり、年次推移を見てもほぼ横ばいであった。現状では、「精神・神経系」「免疫・炎症」「循環器系」などの疾患分野における臨床試験でPGxの利用が進んでいないことがうかがえる。これらの疾患分野では、疾患の発症メカニズムや進展プロセスに未だ不明な部分が多く、臨床上有用なPGx情報が不足している。それが、これら疾患分野の臨床試験においてPGx の利用が進まない要因の1つと考えられる。

世界 Top10PGx 試験の疾患別割合



世界 Top10PGx 試験の疾患別年次推移



出所) ファーマコゲノミクスの利用動向と課題 医薬産業政策研究所 主任研究員 南雲 明  
政策研ニュース No. 35 2012年3月  
(ClinicalTrials.govをもとに作成 (2011年8月31日現在) )

## (4) 診療への利用

### 1) 全般動向

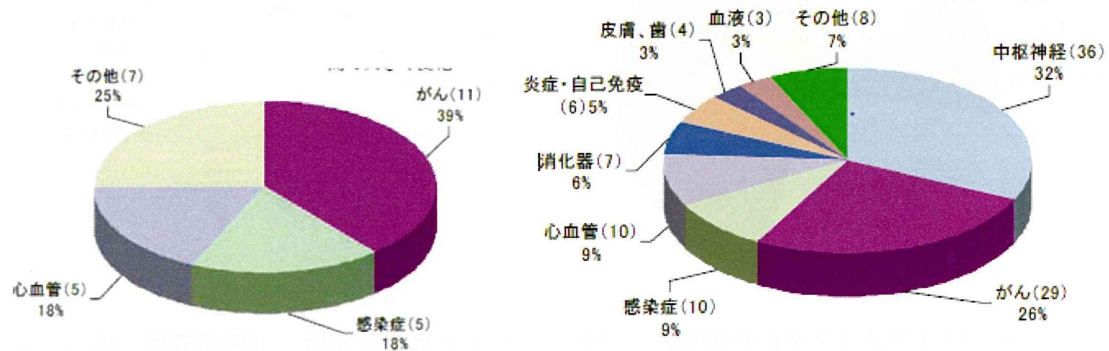
米国 FDA では、特定の医薬品の投与の際に留意が必要なバイオマーカーを、Pharmacogenomic Biomarkers として医薬品のラベルに記載、そのリストを公表している。2008 年 9 月で 28 であったものが、2011 年には 113 と大幅に増加している。これらのバイオマーカーは、コンパニオン診断薬として検査が必要なものもあれば、注意を促すための情報提供にとどまっている場合もある。一般に医療現場で多く利用されているのは、有効性の予測のための検査である。

2008 年段階では癌に関連するバイオマーカーが多かったが、最近では中枢神経系のバイオマーカーが増加している。

また、バイオマーカーの種類では、最も多いのは CYP 等生殖細胞系列の遺伝子マーカーであり、目的は副作用の予測である。次いで多いのが癌領域で行われている特定受容体のタンパク等のマーカーによる有効性の予測である。体細胞遺伝子マーカーによる有効性予測については、EGFR 遺伝子変異や KRAS 遺伝子変異による抗癌剤の個別化投与の際に利用される。

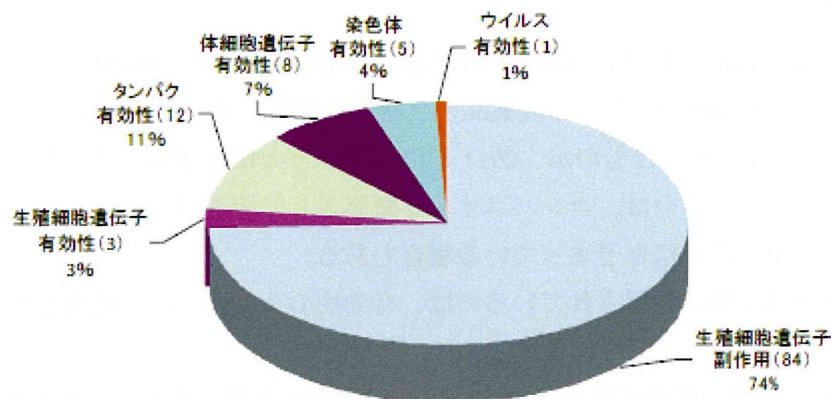
## FDA の Pharmacogenomic Biomarkers の疾患対象領域

(左：2008 年、右：2011 年)



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

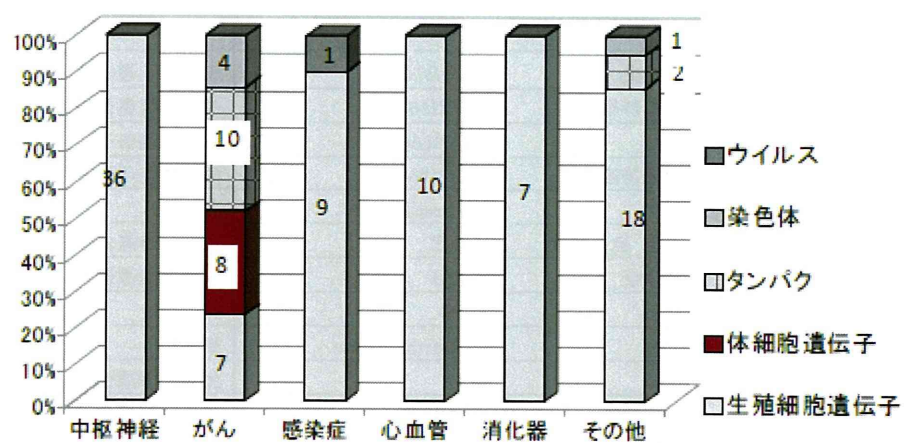
## FDA の Pharmacogenomic Biomarkers の種類



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

対象疾患別にバイオマーカーの種類をみると、中枢神経、感染症、心血管では生殖細胞系列の遺伝子マーカーがほとのであるが、癌では体細胞系列の遺伝子マーカーやタンパクマーカー等、多様なバイオマーカーが利用されていることがわかる。

FDA の Pharmacogenomic Biomarkrs の対象疾患と種類



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

FDA が医薬品に記載している Pharmacogenomic Biomarkrs を表に示す。

FDA が医薬品に記載している Pharmacogenomic Biomarkers (1)

| 医薬品                                | 疾患領域    | バイオマーカー          | マーカー種類  | 区分  |
|------------------------------------|---------|------------------|---------|-----|
| Abacavir                           | 感染症     | HLA-B*5701       | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Aripiprazole                       | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Arsenic Trioxide                   | がん      | PML/RAR $\alpha$ | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Atomoxetine                        | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Atorvastatin                       | 代謝      | LDL receptor     | タンパク    | 有効性 |
| Azathioprine                       | 炎症・自己免疫 | TPMT             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Boceprevir                         | 感染症     | IL28B            | 生殖細胞遺伝子 | 有効性 |
| Brentuximab Vedotin                | がん      | CD30             | タンパク    | 有効性 |
| Busulfan                           | がん      | Ph Chromosome    | 染色体     | 有効性 |
| Capecitabine                       | がん      | DPD              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Carbamazepine                      | 中枢神経    | HLA-B*1502       | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Carisoprodol                       | 筋骨格     | CYP2C9           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Carvedilol                         | 心血管     | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Celecoxib                          | 炎症・自己免疫 | CYP2C9           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Cetuximab (1)                      | がん      | EGFR             | タンパク    | 有効性 |
| Cetuximab (2)                      | がん      | KRAS             | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Cevimeline                         | 皮膚、歯    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Chlordiazepoxide<br>Amitriptyline  | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Chloroquine                        | 感染症     | G6PD             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Citalopram (1)                     | 中枢神経    | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Citalopram (2)                     | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Clobazam                           | 中枢神経    | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Clomiphene                         | 生殖器、泌尿器 | Rh genotype      | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Clomipramine                       | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Clopidogrel                        | 心血管     | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Clozapine                          | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Codeine                            | 炎症・自己免疫 | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Crizotinib                         | がん      | ALK              | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Dapsone                            | 皮膚、歯    | G6PD             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Dasatinib                          | がん      | Ph Chromosome    | 染色体     | 有効性 |
| Desipramine                        | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Desloratadine<br>Pseudoephedrine   | 炎症・自己免疫 | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Dexlansoprazole (1)                | 消化器     | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Dexlansoprazole (2)                | 消化器     | CYP1A2           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Dextromethorphan<br>and Quinidine  | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Diazepam                           | 中枢神経    | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Doxepin                            | 中枢神経    | CYP2D6           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Drospirenone, Ethinyl<br>Estradiol | 生殖器     | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Erlotinib                          | がん      | EGFR             | タンパク    | 有効性 |
| Esomeprazole                       | 消化器     | CYP2C19          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性

(株)シードプランニング

FDA が医薬品に記載している Pharmacogenomic Biomarkers (2)

| 医薬品                           | 疾患領域    | バイオマーカー                                                              | マーカー種類  | 区分  |
|-------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|---------|-----|
| Fluorouracil                  | 皮膚、歯    | DPD                                                                  | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fluoxetine                    | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fluoxetine<br>Olanzapine      | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Flurbiprofen                  | 炎症・自己免疫 | CYP2C9                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fluvoxamine (1)               | 中枢神経    | CYP2C9                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fluvoxamine (2)               | 中枢神経    | CYP2C19                                                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fluvoxamine (3)               | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Fulvestrant                   | がん      | ER receptor                                                          | タンパク    | 有効性 |
| Galantamine                   | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Gefitinib (1)                 | がん      | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Gefitinib (2)                 | がん      | EGFR                                                                 | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Iloperidone                   | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Imatinib (1)                  | がん      | C-Kit                                                                | タンパク    | 有効性 |
| Imatinib (2)                  | がん      | Ph Chromosome                                                        | 染色体     | 有効性 |
| Imatinib (3)                  | がん      | PDGFR                                                                | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Imatinib (4)                  | がん      | FIP1L1-PDGFRα                                                        | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Imipramine                    | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Irinotecan                    | がん      | UGT1A1                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Isosorbide and<br>Hydralazine | 心血管     | NAT1: NAT2                                                           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Lapatinib                     | がん      | Her2/neu                                                             | タンパク    | 有効性 |
| Lenalidomide                  | 血液      | 5q Chromosome                                                        | 染色体     | 有効性 |
| Maraviroc                     | 感染症     | CCR5                                                                 | ウイルス    | 有効性 |
| Mercaptopurine                | がん      | TPMT                                                                 | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Metoprolol                    | 心血管     | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Modafinil (1)                 | 中枢神経    | CYP2C19                                                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Modafinil (2)                 | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Mivacurium                    | 筋骨格     | Cholinesterase gene                                                  | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Nefazodone                    | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Nelfinavir                    | 感染症     | CYP2C19                                                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Nilotinib (1)                 | がん      | Ph Chromosome                                                        | 染色体     | 有効性 |
| Nilotinib (2)                 | がん      | UGT1A1                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Nortriptyline                 | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Panitumumab (1)               | がん      | EGFR                                                                 | タンパク    | 有効性 |
| Panitumumab (2)               | がん      | KRAS                                                                 | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Pantoprazole                  | 消化器     | CYP2C19                                                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Paroxetine                    | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Peginterferon alfa-2b         | 感染症     | IL28B                                                                | 生殖細胞遺伝子 | 有効性 |
| Perphenazine                  | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Phenytoin                     | 中枢神経    | HLA-B*1502                                                           | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Pimozide                      | 中枢神経    | CYP2D6                                                               | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Prasugrel                     | 心血管     | CYP2C19                                                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Pravastatin                   | 心血管     | Genotype E2/E2 and<br>Fredrickson Type III<br>dysbetalipoproteinemia | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

FDA が医薬品に記載している Pharmacogenomic Biomarkers (3)

| 医薬品                                     | 疾患領域    | バイオマーカー                             | マーカー種類  | 区分  |
|-----------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|-----|
| Propafenone                             | 心血管     | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Propranolol                             | 心血管     | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Protriptyline                           | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Quinidine                               | 心血管     | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Rabeprazole                             | 消化器     | CYP2C19                             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Rasburicase                             | がん      | G6PD                                | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Rifampin, Isoniazid, and Pyrazinamide   | 感染症     | NAT1; NAT2                          | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Risperidone                             | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Sodium Phenylacetate<br>Sodium Benzoate | 消化器     | UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG) | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Sodium Phenylbutyrate                   | 消化器     | UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG) | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Tamoxifen                               | がん      | ER receptor                         | タンパク    | 有効性 |
| Telaprevir                              | 感染症     | IL28B                               | 生殖細胞遺伝子 | 有効性 |
| Terbinafine                             | 感染症     | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Tetrabenazine                           | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Thioguanine                             | がん      | TPMT                                | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Thioridazine                            | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Ticagrelor                              | 心血管     | CYP2C19                             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Timolol                                 | 眼       | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Tiotropium                              | 循環器     | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Tolterodine                             | 生殖器、泌尿器 | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Tositumomab                             | がん      | CD20 antigen                        | タンパク    | 有効性 |
| Tramadol<br>Acetaminophen               | 炎症・自己免疫 | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Trastuzumab                             | がん      | Her2/neu                            | タンパク    | 有効性 |
| Tretinoin                               | 皮膚、歯    | PML/RARα                            | タンパク    | 有効性 |
| Trimipramine                            | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Valproic Acid                           | 中枢神経    | UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG) | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Vemurafenib                             | がん      | BRAF                                | 体細胞遺伝子  | 有効性 |
| Venlafaxine                             | 中枢神経    | CYP2D6                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Voriconazole                            | 感染症     | CYP2C19                             | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Warfarin (1)                            | 血液      | CYP2C9                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |
| Warfarin (2)                            | 血液      | VKORC1                              | 生殖細胞遺伝子 | 副作用 |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

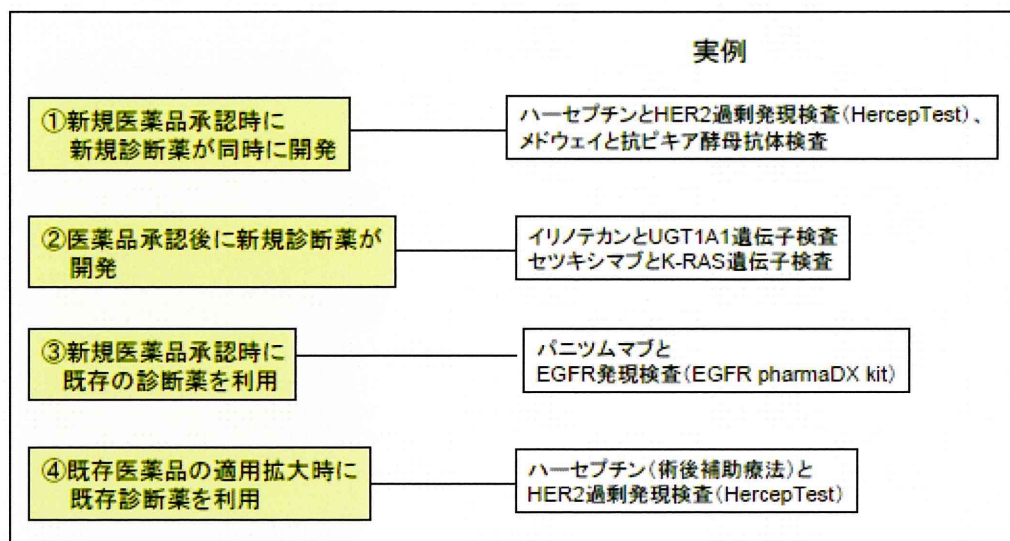
コンパニオン診断薬の開発時系列から見た種類としては、以下の4つに大別される。

- ① 新規医薬品承認時に新規診断薬を同時に開発
- ② 医薬品承認後に新規診断薬を開発
- ③ 新規医薬品承認時に既存の診断薬を利用
- ④ 既存医薬品の適用拡大時に既存診断薬を利用

以上のうち事例として多いのは②で、新薬販売後の解析により安全性/有効性に係るバイオマーカーが見つかり、それを体外診断薬として開発する事例である。

本来的な意味でコンパニオン診断薬開発が期待されるのは①および③であるが、①の事例は比較的少ない。これらは最初から体外診断薬を用いて投与患者を絞り込むことで、有効性・安全性の高い医薬品として、医療現場での利用を図るものである。

#### コンパニオン診断薬の開発時系列から見た種類



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

医薬品と同時承認されたコンパニオン診断薬を、表に示す。

なお、同時承認とは新薬の承認時から、バイオマーカー検査が必須となっているものである。しかし、承認は体外診断薬の利用を必須としているものではなく、承認時からバイオマーカー検査が必須で、受託臨床検査として実施されている場合も多い。

後付開発されたコンパニオン診断薬も表に示すが、遺伝子検査がほとんどである。専用の診断薬は複数企業から販売されていたり、LDT（独自検査サービス）として事業化されている場合も多いという特徴がある。

医薬品と同時承認されたコンパニオン診断薬

| 医薬品                                        | 詳細             | 種類   | 適用         | 開発元                        | バイオマーカー           | 診断薬開発            | 検出技術    |
|--------------------------------------------|----------------|------|------------|----------------------------|-------------------|------------------|---------|
| Xalkori<br>(crizotinib)                    | ALK 阻害剤        | 低分子  | 非小細胞肺がん    | Pfizer                     | ALK 融合遺伝子         | Abbott molecular | FISH    |
| Zelboraf<br>(vemurafenib, RG7204, PLX4032) | B-RAF 阻害剤      | 低分子  | メラノーマ      | Plexxikon (第一三共)、Genentech | BRAF V600 遺伝子変異   | Roche.D          | 遺伝子検査   |
| セツキシマブ                                     | 抗 EGFR 抗体      | 抗体   | 大腸がん       | Merck Serono               | EGFR タンパク         | Dako             | 免疫染色    |
| パニツムマブ                                     | 抗 EGFR 抗体      | 抗体   | 大腸がん       | Amgen                      | EGFR タンパク         | Dako             | 免疫染色    |
| ハーセプチン                                     | 抗 HER2 抗体      | 抗体   | 乳がん、胃がん    | Genentech                  | HAE2 タンパク         | Dako             | 免疫染色    |
| メドウェイ                                      | 遺伝子組み換えヒトアルブミン | タンパク | 低アルブミン血症など | 田辺三菱                       | 抗ヒキア酵母抗体          | 三菱化学メディエンス       | 免疫学的検査  |
| シーエルセントリ<br>(マラヴィロック)                      | CCR5 阻害剤       | 低分子  | HIV/AIDS   | Pfizer                     | CCR5 (Trofile 検査) | Monogram         | 薬剤感受性検査 |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

医薬品承認後に後付け開発された主なコンパニオン診断薬

| 医薬品          | 詳細             | 種類   | 適用             | 開発元                   | 後付け開発されたバイオマーカー     | 検査種類  |
|--------------|----------------|------|----------------|-----------------------|---------------------|-------|
| イレツサ、タルセバ    | チロシンキナーゼ阻害     | 低分子  | 非小細胞肺がん        | AstraZeneca、Genentech | EGFR 遺伝子変異          | 遺伝子検査 |
| PEG インターフェロン | インターフェロン       | タンパク | C 型肝炎          | 各社                    | IL-28B 遺伝子多型        | 遺伝子検査 |
| ワルファリン       | ビタミン K 拮抗      | 低分子  | 血栓予防           | 各社                    | VCOR1, CYP2C9 遺伝子多型 | 遺伝子検査 |
| セツキシマブ       | 抗 EGFR 抗体      | 抗体   | 大腸がん           | Merck Serono          | K-RAS 遺伝子変異         | 遺伝子検査 |
| パニツムマブ       | 抗 EGFR 抗体      | 抗体   | 大腸がん           | Amgen                 | K-RAS 遺伝子変異         | 遺伝子検査 |
| アバカビル        | 逆転写酵素阻害        | 低分子  | HIV/AIDS       | ViiV Healthcare       | HLA-B*5701          | 遺伝子検査 |
| ブスルファン       | DNA アルキル化      | 低分子  | 慢性骨髄性白血病       | 各社                    | フィラデルフィア染色体         | 遺伝子検査 |
| メルカプトプリン     | DNA 合成阻害       | 低分子  | 各種がん           | 各社                    | TPMT 遺伝子変異          | 遺伝子検査 |
| カベシタピン       | フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤 | 低分子  | 各種がん           | Roche                 | DPD 遺伝子多型           | 遺伝子検査 |
| Elitek       | 尿酸酸化酵素         | タンパク | がん化学療法に伴う高尿酸血症 | Sanofi                | G6PD 欠損             | —     |

出所) 同上

医薬品承認後に後付け開発された主なコンパニオン診断薬の経緯・状況を表として示すが、多くの事例で医薬品後に有効性・安全性に係るバイオマーカーが特定され、それをコンパニオン診断薬として開発が進められている。

医薬品承認後に後付け開発された主なコンパニオン診断薬の経緯・状況

| 薬剤                       | 機序                    | 疾患           | CompanionDX 開発前                                                           | CompanionDX 開発・利用の状況                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gefitinib<br>(イレッサ)      | EGFR チロシンキナーゼ阻害剤      | 非小細胞肺癌       | 上市后、副作用問題などが多発                                                            | Gefitinib は EGFR 遺伝子変異のある患者のみに利用すれば高い奏効率を得られることが判明。英国では Gefitinib の利用を検討するための遺伝子検査の費用をアストラゼネカが負担している。国内では EGFR 遺伝子変異陽性の患者は Gefitinib をファーストラインで使うケースが増加。厚生労働省は 2011 年 10 月に薬事食品衛生審議会医薬品第二部会において Gefitinib の投与対象者を EGFR 遺伝子変異陽性のみに変更。 |
| Tysabri<br>(natalizumab) | 抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体 | 多発性硬化症       | Tysabri 服用患者において JC ウイルス(JCV)による進行性多巣性白質脳症(PML)の合併症が生じることが報告されている。        | Biogen Idec では合併症のリスクを調べるができるよう臨床検査会社の Unilabs と共同で抗 JCV 抗体を検出するキットの開発を進めている。                                                                                                                                                        |
| Avastin                  | VEGF 阻害剤              | 乳がん          | 大腸がんの化学療法剤として既に承認されているが、乳がんに関しては 2010 年に FDA が OS を延長しないということで承認を取り消している。 | Genentech では乳がん患者における血液中の VEGF-A 濃度が特に高い患者群において Avastin が特に高い効果を得られるとしており、ELISA ベースの検査法を開発し、患者を絞り込んだ臨床試験を計画している。                                                                                                                     |
| PEG インターフェロン+リバビリン       | インターフェロン              | C 型肝炎        | インターフェロン+リバビリン療法は効果が良いが、一定の比率で効果が得られない患者群があった。                            | 日本や米国、オーストラリアの研究グループによる IL28B 遺伝子多型の解析によって効果が得られる・得られない患者を判別できることが明らかにされた。現在、各検査会社の受託検査によって実施されている。                                                                                                                                  |
| lumiracoxib              | COX2 インヒビター           | 関節リウマチなどの炎症症 | 2006 年に欧州で承認されたが、上市后、肝毒性のために販売中止された。                                      | 遺伝子解析によって副作用の発生する患者を予測するマーカーを確立。FDA に対し VXDS プログラムを利用することで再申請を検討している。また、EU においても再申請を検討している。                                                                                                                                          |

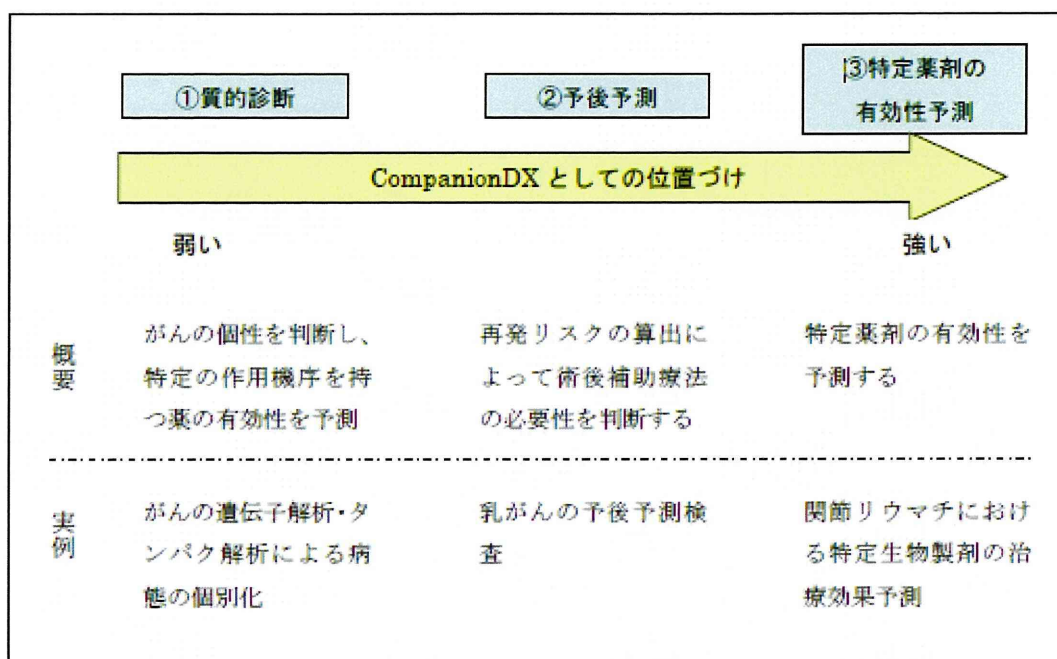
出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

一般的なコンパニオン診断薬は、医薬品と診断薬が同時に開発され、投与時にセットで利用される。しかし、同時に開発が行われなくても、特定の薬の処方に影響を与える検査・診断薬の開発が行われている。このような検査・診断は、「緩いコンパニオン診断薬」ということができる。

緩いコンパニオン診断薬は製薬企業があまり係らず、診断薬メーカーや臨床検査企業によって独自開発されることが特徴である。

具体的なコンパニオン診断薬は、以下の図に示すように、さらにいくつかの区分に分類できる。

緩いコンパニオン診断薬の概要



出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性

(株)シードプランニング

病態の個別化（質的診断）を目的としたコンパニオン診断

| 検査名         | 開発                     | 対象疾患         | 内容                                                                              |
|-------------|------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| eXaIBD      | Exagen<br>Diagnostics  | 炎症性腸疾患       | 炎症性腸疾患の疑いがある患者に対し、6つの遺伝子の発現解析から鑑別診断の補助として実施される検査                                |
| eXaIBS      | Exagen<br>Diagnostics  | 過敏性腸症候群      | 過敏性腸症候群の疑いがある患者に対し、4つの遺伝子の発現解析から鑑別診断の補助として実施される検査                               |
| eXaUC/CD    | Exagen<br>Diagnostics  | 潰瘍性大腸炎とクローン病 | 潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別診断のための遺伝子検査であり、3つの遺伝子の発現状況から鑑別を行うための検査                           |
| AMLprofiler | Skyline<br>Diagnostics | 急性骨髄性白血病     | 急性骨髄性白血病の患者をさらに複数のサブタイプに分類するDNAチップベースの遺伝子発現検査。サブタイプによって特定の治療への反応性や副作用の発現に違いが生じる |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

再発のリスク評価（予後予測）を目的としたコンパニオン診断

| 検査名                                    | 開発              | 内容                                                                                                      | 関連薬剤                      |
|----------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| MammaPrint                             | Agendia         | 乳がんの予後に関連する遺伝子70の発現データを特定のアルゴリズムによって解析し、術後の予後(5年以内の再発の可能性)を不良・中程度・良好の3段階で診断・予測する                        | アジュバン<br>ト療法剤             |
| Breast<br>Cancer Index                 | bioTheranostics | エストロゲンレセプター陽性・リンパ節転移陰性の乳がんの切除後の再発リスクを評価し、術後補助療法(ホルモン療法)を受けるメリットがある患者を選ぶための検査                            | アジュバン<br>ト療法剤             |
| Oncotype DX<br>Breast<br>Cancer Assay  | Genomic Health  | リアルタイムPCRを用いた乳がんの予後予測のための検査で、主に16種類のがん遺伝子と5種類の対照遺伝子の合計21種類の発現をリアルタイムPCRによって解析し、スコア化して乳がんの予後リスクを3段階に分類する | アジュバン<br>ト療法剤             |
| Oncotype<br>DXTM Colon<br>Cancer Assay | Genomic Health  | StageII(T3)の大腸がん患者の7つの大腸がん関連遺伝子と5つの対照遺伝子の合計12種類の遺伝子について、リアルタイムPCRを用いた遺伝子発現の状況から再発リスクを予測                 | アジュバン<br>ト療法剤<br>(5FU/LV) |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

## 特定薬剤の処方に関連するコンパニオン診断

| 検査名             | 開発                        | 内容                                                                                       | 関連薬剤                     |
|-----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| VeriStrat       | Biodesix                  | 血液を用いた非小細胞肺癌患者におけるタルセバの服用をすべきかどうかを判断するためのプロテオミクスベースの検査                                   | タルセバ                     |
| Avise PG        | Exagen<br>Diagnostics     | 関節リウマチなどで利用されるメトトレキサートの最適投与量を調べる検査。血液中のメトトレキサートの活性本体(methotrexate polyglutamates)の量を測定する | メトトレキサート                 |
| OnDose          | Myriad Genetics           | 大腸がんなどで利用される 5-FU の最適投与量の推定                                                              | 5-FU                     |
| PREZEON         | Myriad Genetics           | がん患者における EGFR 阻害剤、mTOR 阻害剤などの有効性の予測                                                      | EGFR 阻害剤、<br>mTOR 阻害剤    |
| TheraGuide 5-FU | Myriad Genetics           | 大腸がんなどで利用される 5-FU の副作用発現の評価                                                              | 5-FU                     |
| ChemoFx         | Precision<br>Therapeutics | 各種抗がん剤への感受性と耐性を遺伝子解析やタンパク解析等によって評価する検査                                                   | 各種抗がん剤                   |
| リウマチチェック        | DNA チップ研究<br>所            | DNA マイクロアレイを利用した遺伝子発現解析による関節リウマチにおける抗体医薬品の有効性を予測する検査である                                  | レミケード                    |
| ADAMTS5 TEST    | ケイティーパーバイオ                | 関節リウマチ患者の ADAMTS5 mRNA をリアルタイム PCR で定量することで投与前に生物製剤の有効性を予測する検査                           | レミケード、<br>ヒュミラ、<br>シンボニー |

出所) 個別化医療の普及と医薬品・診断薬、臨床検査ビジネスの今後の方向性  
(株)シードプランニング

## 2) 個別医薬品の例

### ① セツキシマブの例

抗EGFR抗体医薬のセツキシマブは、2004年2月に欧州で承認を得た。その際の対象患者は、「イリノテカンに治療効果がないEGFR陽性の転移性大腸がん患者」であった。

しかしその後、セツキシマブは臨床研究でK-RAS遺伝子変異のない患者で有効という結果が明らかにされた。そのため、EMAは2008年7月にセツキシマブをK-RAS遺伝子変異のない患者に対し初回治療（ファーストライン）から併用することを承認した。

このことで、患者への無駄な投薬が減る一方で、有効性が予測される患者への投与は増加した。

2009年8月には高額なバイオ医薬品に対し厳しい経済評価を行っている英国NICEも、セツキ

シマブを転移性大腸癌のファーストラインとして利用することを奨励した。

セツキシマブは、主にEGFR発現陽性かつKRAS遺伝子変異（大腸がん患者の30～40%）を持つ転移性大腸がんという限定された患者群での利用でも売上を伸ばし、2010年の世界売上は約8億2,000万ドルに達している。

## ② イレッサ、クリゾチニブの例

2000年代前半まで、非小細胞肺がんのファーストラインには、プラチナ系抗がん剤やイリノテカン等が標準治療法として使用されていた。

2000年大中頃には、イレッサがEGFR遺伝子変異陽性の患者に特に効果を示すことが、数多くの臨床研究で明らかにされた。その結果EGFR遺伝子変異検査を行い、遺伝子変異陽性の患者にはイレッサがファーストラインで利用されることが増加した。その結果、イレッサの売上は増加した。

イレッサに続く新しい分子標的薬として、ALK阻害剤であるクリゾチニブが2011年8月にFDAに承認された。クリゾチニブはEML4/ALKキメラ融合遺伝子を持つ患者（非小細胞肺がん患者の5%程度）に高い効果を有する。

EGFR遺伝子変異とEML4/ALKキメラ融合遺伝子の両方を持つ患者はいないとされるため、今後は両者の検査を行った上で、適切な医薬品を選択し、利用することが増加すると考えられる。

### 3) 米国におけるファーマコゲノミクス検査の動向

#### ① 事例と費用

米国のファーマコゲノミクス検査の費用を以下に示す。

民間保険が適用される場合が多く、検査に必要な費用は幅があるが、200～400ドル程度の場合が多く、日本の保険診療費より高い場合が多いとみられる。

米国のファーマコゲノミクス検査の費用（ドル）

| 新薬         | 一般名              | 製薬会社            | 腫瘍<br>タイプ | 1 カ月<br>治療費<br>(ドル) | マーカー    | 検査<br>費用<br>(安値) | 検査<br>費用<br>(高値) |
|------------|------------------|-----------------|-----------|---------------------|---------|------------------|------------------|
| Aromastin  | exemestane       | Pfizer          | 乳癌        | 500                 | ER/PR   | 200              | 400              |
| Camptosar  | irinotecan       | Pfizer          | 結腸        | 7,500               | UGT1A1  | 150              | 300              |
| cisplatin  | cisplatin        | ジェネリック          | 膀胱等       | 300                 | TPMT    | 75               | 150              |
| Eribitux   | cetuximab        | Eli Lilly,BMS   | 結腸        | 7,500               | KRAS    | 300              | 600              |
| Femara     | letrozole        | Novartis        | 乳癌        | 500                 | ER/PR   | 200              | 400              |
| Gleevec(1) | imatinib         | Novartis        | 白血病       | 4,500               | BCR/ABL | 150              | 400              |
| Gleevec(2) | imatinib         | Novartis        | 胃         | 4,500               | c-kit   | 100              | 300              |
| Herceptin  | trastuzumab      | Roche/Genentech | 乳癌        | 4,000               | HER2    | 200              | 400              |
| Iressa     | gefitinib        | Astra Zeneca    | 肺         | 2,500               | EGFR    | 300              | 1000             |
| Purinethol | mercaptopurine   | Teva Pharma     | 白血病       | 150                 | TPMT    | 75               | 150              |
| Sprycel    | dasatinib        | BMS             | 白血病       | 7,000               | BCR/ABL | 150              | 400              |
| tamoxifen  | tamoxifen        | ジェネリック          | 乳癌        | 100                 | ER/PR   | 200              | 400              |
| Tarceva    | erotinib         | Roche/Genentech | 肺         | 2,500               | EGFR    | 300              | 1000             |
| Tasigna    | niotinib         | Novartis        | 白血病       | 7,500               | BCR/ABL | 150              | 400              |
| Trisenox   | arsenic trioxide | Cephalon        | 白血病       | 8,000               | PML/RAR | 100              | 300              |
| Trykerb    | lapatinib        | GSK             | 乳癌        | 5,500               | HER2    | 200              | 400              |
| Vectibix   | panitumumab      | Amgen           | 結腸        | 7,500               | KRAS    | 300              | 600              |
| Xarkori    | crizotinib       | Pfizer          | 肺         | 9,600               | ALK     | 300              | 600              |
| Zelboraf   | vemurafenib      | Roche/Genentech | メラノーマ     | 9,400               | BRAF    | 150              | 300              |

出所) The US Anatomic Pathology Market Laboratory Economics

#### ② 抗癌剤への利用

米国の抗癌剤市場は200億ドル程度で、PGx検査の市場はその5%弱とされる。

米国の抗癌剤売上上位25製品のうち、PGx検査、コンパニオン診断薬があるのは7つで

ある。ただし、売上首位AvastinはPGx検査がなく、米国FDAから乳癌の承認を撤回しており、このような対象でもPGx検査が増加する可能性がある。

米国の抗癌剤トップ25（色つきはPGx検査、コンパニオン診断薬があるもの）

| 順位         | 新薬名         | 製薬メーカー            | 2009 年度<br>市場規模<br>(百万ドル) | 2010 年度<br>市場規模<br>(百万ドル) | 成長率<br>(10/09) | コンパニオン診断薬、<br>ファーマコゲノミクス<br>検査の存在 |
|------------|-------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------------|
| 1          | Avastin     | Roche/Genentech   | 3,016                     | 3,092                     | 2.5%           |                                   |
| 2          | Rituxan     | Roche/Genentech   | 2,638                     | 2,762                     | 4.7%           |                                   |
| 3          | Herceptin   | Roche/Genentech   | 1,440                     | 1,538                     | 6.8%           | ●                                 |
| 4          | Gleevec     | Novartis          | 1,100                     | 1,333                     | 21.2%          | ●                                 |
| 5          | Taxotere    | Sanofi            | 1,238                     | 1,198                     | -3.2%          |                                   |
| 6          | Alimta      | Eli Lilly         | 848                       | 992                       | 17.0%          |                                   |
| 7          | Gemzar      | Eli Lilly         | 788                       | 723                       | -8.2%          |                                   |
| 8          | Erbix       | Eli Lilly,BMS     | 730                       | 709                       | -2.9%          | ●                                 |
| 9          | Oxaliplatin | ジェネリック            | 353                       | 688                       | 94.9%          |                                   |
| 10         | Femara      | Novartis          | 586                       | 682                       | 16.4%          | ●                                 |
| 11         | Velcade     | Millenium/武田      | 479                       | 580                       | 21.1%          |                                   |
| 12         | Xeloda      | Roche/Genentech   | 482                       | 546                       | 13.3%          |                                   |
| 13         | Arimidex    | Astra Zeneca      | 887                       | 540                       | -39.1%         |                                   |
| 14         | Tarceva     | Roche/Genentech   | 491                       | 519                       | 5.7%           | ●                                 |
| 15         | Treanda     | Cephalon          | 226                       | 393                       | 73.9%          | ●                                 |
| 16         | Temodor     | Merck             | 372                       | 389                       | 4.6%           |                                   |
| 17         | Abraxane    | Celgene           | 325                       | 345                       | 6.2%           |                                   |
| 18         | Revlimid    | Celgene           | 190                       | 324                       | 70.5%          |                                   |
| 19         | Vidaza      | Celgene           | 248                       | 292                       | 17.7%          |                                   |
| 20         | Sutent      | Pfizer            | 269                       | 259                       | -3.7%          |                                   |
| 21         | Eloxatin    | Sanofi            | 993                       | 252                       | -74.6%         |                                   |
| 22         | Doxil       | Johnson & Johnson | 223                       | 242                       | 8.5%           |                                   |
| 23         | Lupron      | Abbott            | 205                       | 206                       | 0.5%           |                                   |
| 24         | Dacogen     | エーザイ              | 172                       | 195                       | 13.4%          |                                   |
| 25         | Sprycel     | Bristol-Myers     | 132                       | 183                       | 38.6%          | ●                                 |
| 上位 25 製品合計 |             |                   | 18,431                    | 18,982                    | 3.0%           |                                   |
| 総計市場規模     |             |                   | 18,500                    | 19,100                    | 3.2%           |                                   |

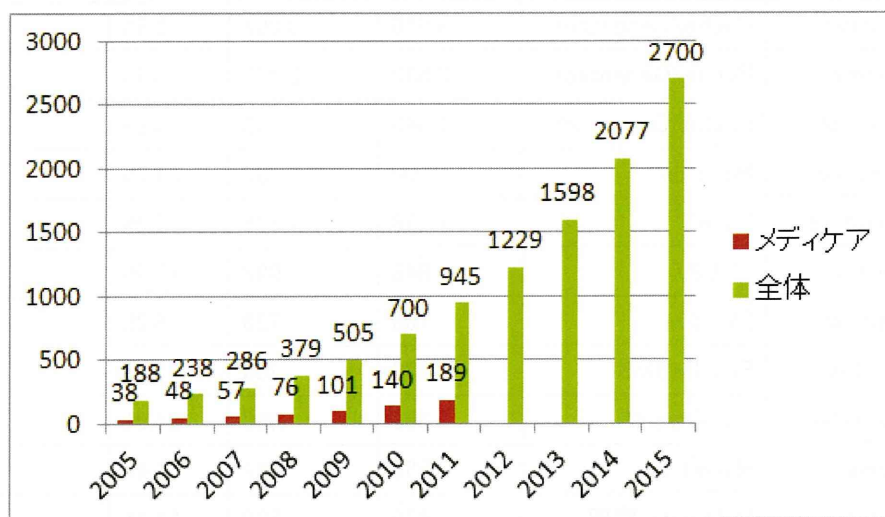
出所) The US Anatomic Pathology Market Laboratory Economics

### ③ 市場推移と予測

また、米国のファーマコゲノミクス検査の市場推移と予測を以下に示す

医薬品の個人への有効性・安全性を検査するファーマコゲノミクス検査の米国市場は、2005年以降年率35%程度成長し、2011年には945百万ドルまで成長、2015年には27億ドルまで成長するとみられている。

米国のファーマコゲノミクス検査の市場推移（百万ドル）



出所) The US Anatomic Pathology Market Laboratory Economics

## （５）国内の動向

### 1) 行政動向を中心にした全般動向

2001年6月に「医薬品の臨床薬物動態試験について」及び「薬物相互作用の検討方法について」が通知され、遺伝的要因が薬物動態に影響を及ぼす場合には、積極的な検討を推奨する旨が記載されている。

また、日本でも欧米と同様に、2003年にファーマコゲノミクスに関する企業コンソーシアムが設けられた。代表的には、JPGC (Japan Pharmacogenomics Consortium) であり、以下のような目標を掲げ活動している。

- ・ PG試験実施のためのインフラ整備及び必要な技術的要件
- ・ 医学・医療情報とゲノム情報の相関解析手法及び解析対象遺伝子の絞込み方法
- ・ 倫理審査及び個人情報管理の基準
- ・ PG試験データの解析、臨床評価に有用なデータベースの構築及びそれを活用した解析技術

業界団体である日本製薬工業協会 医薬品評価委員会は、「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(暫定版)」を作成、2008年3月に公表した。

ファーマコゲノミクスに関わる遺伝情報は、2004年8月に遺伝医学関連10学会より制定された「遺伝学的検査に関するガイドライン」では、単一遺伝子疾患と同様に扱うように記載されていた。

2005年3月には、「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」が通知され、ゲノム薬理学を利用した治験に関する情報の厚生労働省への積極的な提供を推奨する旨が記載されている。

また、(独) 医薬品医療機器総合機構内には、ゲノム薬理学に関するプロジェクトチーム (Pharmacogenomics Discussion Group: PDG) が編成されており、ゲノム薬理学に関する情報の共有が図られている。また、PDGでは、米国FDAやEMAと同様に、企業と非公式に意見交換を行う場についても設定された。さらに「次世代医療機器評価策定事業」において、DNAチップを用いた遺伝子判定装置の評価指標についても検討された。

2008年11月、日本で初めてのPGx 遺伝子多型検査である *UGT1A1* 多型検査が保険収載され、*UGT1A1* \*28 \*6 検出用KIT が2009年3月24日発売されるに伴い、発売同日に遺伝子検査に関わる3学会（日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会）により「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」が策定された。

本指針の適用範囲は診療（保険診療、先進医療）においてPGx 検査として実施する遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）とし、*K-ras* 遺伝子検査のような体細胞遺伝子検査（主としてがん細胞のみにみられる遺伝子変化に基づいたPGx 検査）やヒトゲノム・遺伝子解析研究および薬事法に従い実施される治験（市販後調査を含む）は対象外としている。

本指針では、PGx 検査は単一遺伝子疾患における診断と異なる遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）であることを明確にした。

PGx 検査実施に際し、以下の4項目を要件として定めた。

- ① 検査実施時のインフォームド・コンセント
- ② 検査前後の説明
- ③ 個人の遺伝情報の保護
- ④ 検査に用いた生体試料（検体）の取扱い

PGx 検査を取巻く環境や技術的進歩が非常に早いことから、本指針はすでに2009 年11 月、2010年12 月に2 回改定された、

2004 年8 月に制定された遺伝学的検査を取り扱う際のガイドラインは、2011 年2 月日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に改訂され、薬理遺伝学検査は「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」に準ずるとされた。

生殖細胞系列遺伝子情報の用途による比較

|         | 遺伝子研究 | 遺伝病の診断                  | オーダーメイド医療        |                              | 血液型検査  |
|---------|-------|-------------------------|------------------|------------------------------|--------|
| 対象疾患    | すべて   | 単一遺伝子病                  | すべて（多因子疾患）       |                              | 様々     |
| 検査目的    | 研究    | 確定診断                    | 疾患感受性            | 薬剤反応性                        | 輸血療法   |
| 検査依頼者   | 研究者   | 本人、家族                   | 本人               | 本人、担当医                       | 担当医    |
| 結果開示    | 原則しない | 本人                      | 本人、担当医           | 担当医、本人                       | 担当医、本人 |
| 本人の利益   | －     | ＋                       | ＋（予防）            | ＋（治療）                        | ＋（治療）  |
| 本人の不利益  | －     | 時に＋                     | 小                | 小                            | 小      |
| 家系内への影響 | －     | ＋                       | ？                | 小                            | 小      |
| ガイドライン  | 3省指針  | 厚労省<br>日本医学会<br>(前10学会) | 日本医学会<br>(前10学会) | PGx 運用指針<br>日本医学会<br>(前10学会) |        |

出所) 日医大医会誌 2012; 8 (1)

## 2) 診療への利用

診療に結びつつあるものとして、以下があげられる。

- ・ 薬剤による副作用の違い（イリノテカン）
- ・ 薬剤の効果（効き方）の違い（ペグインターフェロン＋リバビリン併用療法、セツキシマブ）

## ファーマコゲノミクス利用の具体例

| 効果（効き方）の違い |                      | 副作用の違い          |                  |
|------------|----------------------|-----------------|------------------|
| 薬剤         | ベグインターフェロン＋<br>リバビリン | セツキシマブ          | イリノテカン           |
| 対象疾患       | C 型肝炎                | 大腸癌             | 大腸癌、胃癌、肺癌、卵巣癌    |
| 対象遺伝子      | IL28B                | KRAS            | UGT1A1           |
| 遺伝子変化      | 生殖細胞                 | 体細胞             | 生殖細胞             |
| 報告年        | 2009                 |                 | 1998             |
| 米国         | 添付文書                 | 2009. 7         | 2005. 8          |
|            | 添付文書                 | 2010. 3         | 2008. 6          |
| 日本         | ガイドライン               | —               | —                |
|            | 検査                   | 保険適用<br>2010. 4 | 保険適用<br>2008. 11 |

出所）日医大医会誌 2012； 8（1）

## ファーマコゲノミクス遺伝子検査の対象となる遺伝情報の比較

|             | 生殖細胞系列情報の多様性<br>(遺伝子多型：SNP)   | 体細胞変異                    | 遺伝子発現情報                  |
|-------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 遺伝子変化を認める細胞 | すべての細胞                        | 一部の（主としてがん）細胞            | 一部（がん）細胞                 |
| 解析対象（ヒト検体）  | 血液（白血球）で可能                    | （主として）がん細胞               | （主として）がん細胞               |
| 解析対象（核酸）    | ゲノム DNA                       | ゲノム DNA                  | RNA                      |
| 変化持続期間      | 一生変化しない                       | その対象細胞のみ                 | その対象細胞のみ                 |
| 次世代との情報共有   | 共有する                          | 共有しない                    | 共有しない                    |
| 対象遺伝子変化     | 質（変異・多型）                      | 質（変異）・量                  | 量                        |
| 解析対象遺伝子数    | 1 つのことが多い                     | 1 つのことが多い                | 複数のことが多い                 |
| 例           | UGT1A1<br>HLA-B*5801<br>IL28B | K-ras<br>EGFR<br>Bcr-abl | OncotypeDX<br>Mammaprint |
| PGx の運用指針   | 適用（保険適用あるいは<br>先進医療であれば）      | 適用外                      | 適用外                      |

出所）日医大医会誌 2012； 8（1）

### ① 薬剤による副作用の違い（イリノテカン）

イリノテカン（CPT-11）は日本で開発された抗がん剤で、1994 年日本で、1996 年米国で発売された。肺がん、乳がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、大腸がん、悪性リンパ腫などの広範ながんに用いられ有効性が確認される一方で、副作用も強く、重篤な下痢、骨髄抑制による白血球減少は致命的になるケースもある。

イリノテカンは体内で活性分子「SN-38」に変換され、はじめて抗腫瘍活性を表す。SN-38 は、体質性黄疸を来す Gilbert 症候群の原因遺伝子でもある。UDP—グルクロン酸転移酵素（UGT）によって解毒され、排出される。この UGT の活性が低い患者にイリノテカンを通常量を投与すると、SN-38 が過剰となり重い副作用につながる。UGT 遺伝子のプロモーター領域の多型の一つである UGT1A1\*28 では、UGT 遺伝子の発現量が低下、酵素活性が下がるために、UGT1A1\*28 をもつ患者では、重篤な副作用が発現するリスクが上昇することが見出された。