

代謝プロファイルを臨床用量レベルで検討します。また PET などとの組み合わせでは、従来の Phase 1~2 試験の中で、マイクロドーズである PET リガンドを併用して薬効評価、分布評価などを行うケースもあるようです。早期の開発マネジメントの中で、マイクロドーズ試験の概念が選択肢として合理的に企画・利用できる環境が重要です。

国内での実績と今後の課題・展望

NEDO MicroDose-PJ で構築された連携の中で、医師主導治験(薬事法下)の試験として大阪市立大学病院でマイクロドーズ臨床試験が企画され、2012年1月に健常人を対象とした3薬剤のカセットマイクロドーズ臨床試験が実施されました(UMIN000007025)。2012年10月4日付の小野薬品工業株式会社のプレスリリースによると、企業発の新規化合物によるマイクロドーズが国内で実施されました。

欧米では日本よりも先行してマイクロドーズ試験が実施されていたため、早期探索的な試験を進めるための環境は成熟しているようです。海外 CRO は臨床試験医療機関、合成、品質管理を含めて業務が一体化してことが多いために、契約などの窓口が一本化できます。依頼から結果を得るまでの過程がシンプルであることも魅力のようです。これが魅力的に映る背景に、国内の組織体制がマイクロドーズに適応していないことが挙げられます。ICH-M3(R2)の5つのアプローチは候補化合物の絞り込み等を目的としたものです。研究開発部門が候補化合物の選定に活用する手法となります。既存の組織体制では臨床試験は臨床開発部門(候補選定以降~Phase 3)の業務となります。マイクロドーズ試験は研究開発部門が臨床試験を主導できるかが鍵となります。両部門の調整が困難・複雑な組織体制では、マイクロドーズ試験の実施は組織上、困難になってしまいます。国内 GCP 省令では、国内 CRO は一部の業務しか実施することができないために、研究開発部門から国内 CRO への一括委託は困難でした。しかし、薬事法の一部改正が予定されており、国内 CRO も臨床開発の全部委託ができるようになります。国内 CRO の高度な測定技術を利用した探索的臨床開発が研究開発部門からの業務委託で国内実施できるようになります。

国内にはこれまでも高度な測定技術を持つ CRO が存在しておりました。経験豊富な臨床薬理医、臨床薬理専門施設も存在しています。費用、スピード、品質、技術は海外 CRO と競合できる状況にあります。経験的な話題が中心となりましたが、薬事法改正を起爆剤に、日本薬物動態学会の10年越しの提案でもあるヒト早期探索臨床試験としてのマイクロドーズ試験が、競争力をもって国内展開することを願っております。

遺伝子多型情報の活用

岩手医科大学薬学部・薬物代謝動態学講座

小澤正吾



1. はじめに

筆者は、前任地である国立医薬品食品衛生研究所において、2000年4月より施行された薬剤反応性と関連するヒト薬物代謝動態に関係する遺伝子多型を明らかにするプロジェクト研究に携わった。厚生労働省直轄研究所の一つとして、本プロジェクトにより、日本人に特有で、未知の遺伝子多型を余さず明らかにし、適正な薬物療法に資することを目標とした。

まさにレギュラトリーサイエンスであるし、その責任の重さを痛感した。本企画のための寄稿を頭金正博先生より打診頂き、ニュースレター委員会委員長・湯浅博昭先生より詳細のご説明を有難く頂いたものの、ずっと適任の執筆者がたくさんいるはず、が本心である。現職の岩手医科大学薬学部にて薬物代謝動態学講座を標榜し、教壇に立って、「薬物代謝動態の個人差を常に念頭におき、個々の患者さんに対して、最も有効かつ安全な薬物治療を提供することが薬剤師の使命だ」と説いている。また、「医薬情報科学」という医薬品開発と密接に関連する科目の担当者として本テーマにつき執筆させて頂きたいと感じている。

2. 薬理遺伝学(Pharmacogenetics, PGt) / 薬理ゲノム学(Pharmacogenomics, PGx)

薬理遺伝学は薬物の作用の個人差のうち、遺伝が関係する事象を明らかにすること、と定義された分野である。その後、ゲノム科学の進展とあいまって「薬理ゲノム学」と称される学問分野が興った。この言葉は誰が作出したものか、不明のところがある。ゲノム科学の進歩により、特定の疾患群に罹患した患者の遺伝子発現パターンを全ゲノム的に解析して大量のゲノム情報が得られた。これに基づいて、特定疾患群に共通する遺伝子配列上の特徴や遺伝子発現プロフィールに関する情報をつかみ、その疾患群の原因を取り除く薬物の創出を目的とする応用科学的な学問領域を意味している。

3. 薬理作用の個人差に関連し、医薬品開発において、真に有用な遺伝子多型情報とは

「ある異型アレルが存在すれば、必ず投与薬物に起因する副作用が起き、その異型アレルが存在しなければ、その副作用が起らない。」が有用な遺伝子多型の究極である

う。これは患者の生殖細胞に書かれている遺伝子配列情報を意識して極端な表現をしている。薬理作用の個人差に関係する遺伝子配列の個体差、という原点に帰ると、今日では、がん組織などにみられる体細胞の遺伝子変異や、形質転換したがん細胞が有する遺伝子の発現、感染症では原因病原体のゲノム、も含めて、「作用の個体差」を考えるべきであろう。アレル(対立遺伝子)は、出現頻度の高い遺伝子配列の遺伝子の型と異なる遺伝子配列を有する遺伝子の型をすべて含む。すなわち、一塩基多型そのものもアレルといえるし、Kb 単位の欠失や挿入等もアレルである。

乳がん患者の女性にみられる腫瘍因子 HER-2 過剰発現を規定する体細胞遺伝子変異情報は、薬理作用の個人差に関連する「真に有用」な遺伝子多型情報の一つであろう。HIV 陽性患者のプロテアーゼ阻害薬耐性のレベルを規定するウィルスゲノム情報も「真に有用」な遺伝子多型情報であろう。

薬物動態に関連する PGt/PGx 研究で、個々の患者が薬によってどのように反応するかを事前に決定できるまでに至ると薬理遺伝学や薬理ゲノム学から得られた情報が医薬品開発において、真に有用になろう。薬物動態にはあまりにも多数の要因が影響を与えているので、「真に有用」な PGt/PGx バイオマーカーを見出すにはさらなる研究が必要である。実際、参考文献⁷⁾では、「医薬品開発における薬理遺伝学やゲノム薬理学の利用はいまだ探索的な域を脱しておらず、多くの場合、個々の患者がどのように反応するかを事前に決定する方法も明らかになっていない。」とある。患者さんに、薬物の効果や副作用の個人差が、遺伝子配列上の個人差と深く関係している、といった説明をして、「説明はよくわかったけど、オレには本当に副作用が出るのかい。」と正面きって尋ねられては答に窮する。これはさらなる PGt/PGx 研究が求められていることの一つの表れであろう。

PGt/PGx 研究のたまもので、アルゴリズム「異型アレル保有か?」→「YES」となった場合、代替の治療法を提案でき、この先のアルゴリズムを完成することが今後の課題であろう。イリノテカンの活性代謝物 SN-38 の解毒的代謝に関わる *UGT1A1* 異型アレルの存在を判定する検査キット(2008年6月、医薬品製造販売承認、同年11月、保険適用)により異型アレル陽性、であれば、代替の抗悪性腫瘍薬を用いる、あるいは、異型アレルがヘテロであれば、十分なケアをもって副作用の発現をコントロールする、は途上の例であろう。イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注の添付文書の、使用上の注意の中の、重要な基本的注意の項には、*UGT1A1**28あるいは*UGT1A1**6 のホモ接合のヒト、*UGT1A1**28/*UGT1A1**6 のヘテロ接合のヒトでは *UGT1A1* のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝遅延による重篤な副作用の発現(特に好中球減少)の可

能性が高くなることが報告され、注意喚起されている²⁾。

PGt/PGx の有用な臨床応用は臨床薬用量の提案である。遺伝子型により患者を層別して、それぞれの臨床薬用量を提案する臨床研究を完成させることの大変さを実感している筆者としては、日本で施行され、現状、トップレベルの臨床研究をごく一部であるが、紹介させて頂きたい。ワルファリンの維持薬用量の研究³⁻⁵⁾と、プロトンポンプ阻害薬によるヘリコバクターピロリ菌の除菌療法の研究である⁶⁾。

4. PGt/PGx バイオマーカーの有用性と医薬品開発

遺伝子多型情報ならびに遺伝子発現情報は、PGt/PGx バイオマーカーである。本誌2012年1号はテーマ号(Theme Issue on Basic Studies of Pharmacogenomics and Its Application for Drug Development)であり薬理ゲノム学の基礎と医薬品開発への応用を志向した、まさに本稿のテーマそのものである。その号で、医薬品医療機器総合機構より、医薬品に係る PGx バイオマーカー情報に関連した原著論文が出されている⁷⁾。そこでは、添付文書(日本)/医薬品ラベル(米国)に記された医薬品の安全性および有効性に関する情報の日米の差異について考察されている。薬物代謝酵素、薬物作用点、その他のバイオマーカーについて医薬品の有効性、安全性に係る添付文書に反映された分類(警告 [レベル1], 禁忌 [レベル2], 効能・効果, 用法・用量等 [レベル3], 慎重投与/重要な基本的注意等 [レベル4], その他の注意等 [レベル5], 記載なし [レベル6])の調査が行われた。両国間でレベルに差異が認められるものは、すべて米国の方が日本よりレベルが高かった。たとえ、日本人に薬物代謝能欠損型アレル頻度が高い *CYP2C19* で代謝されるクロピドグレル、ジアゼパム、ドロスピレノンであっても、である。この事実の最も重要な要因は、添付文書上に反映される事項について、日本においては「エビデンス不足」、であると思われた。

5. おわりに

前項にあげた、「日本でのエビデンス不足」は、日本の医薬品開発を含めた由々しき問題かもしれないが心は騒ぐ。しかし、iPS 細胞による再生医療のように日本の科学力には大いなる希望がある。文献7の PGx バイオマーカーに含められた医薬品の重篤副作用 Steven/Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis に関わる *HLA-B**58:01 や *HLA-A**31:01 は筆者の前所属・国立医薬品食品衛生研究所の看板ともいえる研究の一つである(誌面の関係で申し訳ないが、文献引用を省略させて頂く)。日本でのエビデンスを蓄積し、薬物動態に係る PGt/PGx バイオマーカーを究めるため、何らかの形で力を尽くしたいと感じている。

参考文献

- 1) 監訳 津谷喜一郎：ファーマコジェネティクス～薬物治療の改善を目指して～ 第7章 行政的立場からの薬理遺伝学：P93～P101 (2005) TECHNOMICS 社
- 2) Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A. and Saijo, N.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and *UGT1A* genetic polymorphisms in Japanese: Roles of *UGT1A1**6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, **17**: 497–504 (2007).
- 3) Takahashi, H., Wilkinson, G. R., Nutescu, E. A., Morita, T., Ritche, M. D., Scordo, M. G., Pengo, V., Barban, M., Padrini, R., Ieiri, I., Otsubo, K., Kashima, T., Kimura, S., Kijima, S. and Echizen, H.: Different contributions of polymorphisms in *VKORC1* and *CYP2C9* to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet. Genomics*, **16**: 101–110 (2006).
- 4) Obayashi, K., Nakamura, K., Kawana, J., Ogata, H., Hanada, K., Kuribayashi, M., Hasegawa, A., Yamamoto, K. and Horiuchi, R.: *VKORC1* gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**: 169–178 (2006).
- 5) Ohno, M., Yamamoto, A., Ono, A., Miura, G., Funamoto, M., Takemoto, Y., Otsu, K., Kouno, Y., Tanabe, T., Matsunaga, Y., None, S., Fujio, Y. and Azuma, J.: Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**: 1097–1103 (2009).
- 6) Furuta, T., Sugimoto, M., Shirai, N. and Ishizaki, T.: Genetic analysis of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics*, **8**: 1199–1210 (2007).
- 7) Otsubo, Y., Asahina, Y., Noguchi, A., Sato, Y., Ando, Y. and Uyama, Y.: Similarities and differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug labels. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **27**: 142–149 (2012).