

アドメノート

薬物投与設計の新技术：オーダーメイド医療、 性差医療、時間治療・薬理(第2回) オーダーメイド医療(薬物代謝酵素を中心として)

名古屋市立大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
中村克徳(写真上), 松永民秀(写真下)



1. 薬物代謝酵素遺伝子多型に基づくオーダーメイド医療が発展してきた背景

医薬品の効果・副作用には大きな個人差があり、その原因のひとつとして遺伝子多型があげられることはすでに数多くの研究結果から明らかにされている。医薬品の効果・副作用に影響を与える因子として、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、薬物標的分子の遺伝子多型が重要であると考えられる¹⁾。これらの中でも薬物代謝酵素の遺伝子多型は薬物血中濃度における個人差の主な要因と考えられることから、最も早期から研究が行われている¹⁾。副作用の有害性が高く安全域の狭い薬物の場合、薬効および副作用の個人差を薬物治療開始の前に知ることができると、医薬品をより安心して使うことができることからオーダーメイド医療を目指した薬物代謝酵素の遺伝子多型研究が盛んに行われてきた。米国で医薬品の副作用が原因で死亡した入院患者数は約10.6万人であり、死因全体の中で1位の心臓病、2位の癌、3位の脳卒中に続き4位になることが報告されている²⁾。薬物個々の特に注意すべき副作用を認識し、早期あるいは未然に副作用の発生を防止することが医療従事者として重要であり、薬物代謝酵素遺伝子多型に基づくオーダーメイド医療はこの対策として有望である。特にがんのような致命的で重篤な疾患の場合、薬物代謝酵素遺伝子多型に基づくオーダーメイド医療が、適切な抗がん薬の投与量決定や投与薬選択に貢献して、入院期間の短縮や苦痛の軽減などQOL (Quality of Life)を高めるために大きな役割を果たす可能性がある。

2. オーダーメイド医療の現状

薬物代謝酵素の遺伝子多型と薬物応答性については、長年の研究成果がすでに医療現場で活用されており、エビデンスが十分に蓄積されているものも多く、既に実用段階で

あると言える。医療現場で主に活用されている薬物代謝酵素遺伝子多型診断の例を表1に示した。代表的なものにUGT1A1の遺伝子多型診断があげられる。我が国では、2008年11月にイリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の活性代謝物(SN-38)の解毒的代謝酵素であるUGT1A1の遺伝子多型UGT1A1*6と*28の診断が保険収載された。イリノテカンは、肺がんや消化器がんなど様々ながんの治療に用いられており、特に大腸がんの標準治療のひとつであるFOLFIRI療法のキードラッグでもある。しかし、副作用として重篤な下痢や骨髄毒性が起こり治療中断の原因となるため、あらかじめ副作用リスクとなる遺伝子型を把握することが治療法の選択やイリノテカン減量の判断材料となり重要である³¹⁻³³⁾。我が国で、薬物代謝酵素の遺伝子多型を実臨床のオーダーメイド医療として運用する場合、上述したイリノテカン投与前のUGT1A1*6と*28の診断以外は遺伝子多型診断が保険収載されていないため、現状では混合診療となり、治療費を全額患者が負担する可能性がある。この患者全額負担を避けるため、保険診療との併用が認められた「先進医療」があるが、有効性及び安全性を確保する観点から、医療技術ごとに一定の「施設基準」が設定され、施設基準に該当する保険医療機関が届出することにより保険診療との併用ができるとされている。「CYP2C19遺伝子多型検査に基づくテラメドのヘリコバクター・ピロリ除菌療法」は、この先進医療となっている。先進医療については、「将来的な保険導入のための評価を行うものとして、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術等と保険診療との併用を認めたものであり、実施している保険医療機関から定期的に報告を求めること」とされている。

(http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/index.html)

表1にあげた大部分の遺伝子多型診断は、先進医療にはなっていないことから何らかの研究費で運用されているのが現状である。論文発表されエビデンスが確立した有望なバイオマーカーについては、先進医療として将来的な保険導入のための評価を受けることが求められる。日本で医薬品について薬効・副作用の個人差が疑われた場合、臨床研究を企画・立案・実施する際、十分な症例数を確保することは多くの場合非常に難しい。このため、多施設による共同研究の垣根を低くしていく必要がある。また、公的機関・プロジェクトの遺伝子バンクを有効に活用することも重要である。一例として、文部科学省リーディングプロジェクトであるオーダーメイド医療実現化プロジェクト(<http://biobank.jp.org/>)では、47疾患を対象として約20万人の患者に同意を得たゲノムDNA及び血液試料を、我が国におけるオーダーメイド医療の実現に資する研究を実施する民間を含めた研究機関に、審査を経た上で配布してい

表1 薬物代謝酵素の遺伝子多型により薬物動態が変動することが報告されている主な医薬品

一般名	主な商品名	関与する薬物代謝酵素	添付文書上の遺伝子多型に関する記載	備考	販売開始年月	文献
エファピレンソ	ストックリン錠®600 mg	CYP2B6	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		2008年6月	3, 4)
フェニトイン	アレピアチン錠®100 mg	CYP2C9	記載なし	TDM 対象薬	1940年10月	5-7)
フルフェラリン	ワーファリン錠®1 mg	CYP2C9	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり	PT-INR で評価	1962年5月	8-12)
オメプラゾール	オメプラール錠®20	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		1991年4月	13, 14)
エソメプラゾール	ネキシウム®カプセル20 mg	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		2011年9月	15, 16)
ラソプラゾール	タケプロン®カプセル30	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		1992年11月	15, 17)
ラベプラゾール	パリエット®錠20 mg	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		1997年12月	15, 18)
ポリコナゾール	ファイエント®錠200 mg	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり	TDM 対象薬	2005年6月	19, 20)
タモキシフェン	ノルバデックス®錠20 mg	CYP2D6	記載なし		1990年6月	21, 22)
クロピドグレル	プラビックス®錠75 mg	CYP2C19	【薬物動態】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり		2006年5月	23-25)
シクロスポリン	サンディミュン®カプセル50 mg	CYP3A5	記載なし	TDM 対象薬	1991年1月	26, 27)
タクロリムス	プログラーフ®カプセル1 mg	CYP3A5	記載なし	TDM 対象薬	1993年6月	28-30)
イリノテカン	カンプト®点滴静注100 mg	UGT1A1	【重要な基本的注意】、【薬物動態】、【臨床成績】の項に遺伝子多型と薬物動態の関連の記載あり	インオーダー法による遺伝子多型の測定が保険適用	1994年4月	31, 32)

※剤形・規格・製造販売元により販売開始年月日、薬価収載年月日は異なるため、現時点の添付文書情報に基づき代表的なものを記載した。

る。投与薬物と薬物の副作用により対象患者を分類した大規模な遺伝子バンクが薬物代謝酵素の遺伝子多型に基づくオーダーメイド医療を大きく進展させると考えられる。

3. オーダーメイド医療の将来展望

2003年11月に米国食品医薬品局(FDA)が、「新薬審査の意思決定に用いるため、ファーマコゲノミクスでの試験結果提出を開発側に奨励する」といった内容のガイダンスを発表した。この流れを受け、日本や欧州でも同じような検討が行われている。ファーマコゲノミクスの分野が医薬品開発において必須な研究手法となる可能性は非常に高いと思われる。実際、医薬品開発において話題となっているものに、「コンパニオン診断薬」がある。医薬品の効果予測・安全性予測・用量最適化を目的としたバイオマーカーの検査薬はコンパニオン診断薬と呼ばれ、海外では製薬企業とコンパニオン診断薬関連企業との提携が始まっている。国内では、これまでに体外診断用医薬品として承認されたコンパニオン診断薬はまだ数少ないが、研究開発への取り組みが盛んになっている。また治療薬とコンパニオン診断薬を並行開発・同時申請する試みも見られ、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の治療薬モガムリズマブ³⁴⁾(ポテリジオ®、協和発酵キリン株式会社)には、適応患者を判定する体外診断用医薬品として厚生労働省から承認を受けているコンパニオン診断薬「ポテリジオ®テスト IHC」,「ポテリジオ®テスト FCM」が、協和メデックス株式会社から同時に発売されている。今後このコンパニオン診断薬の並行開発・同時申請の動きが一層強まると考えられる。さらに、従来開発された薬物のなかで遺伝的な要因により一部の患者に重篤な副作用を発症する医薬品は、コンパニオン診断薬を用いることで有効な医薬品となる可能性がある(リプロファイリング)。患者ごとの遺伝的背景に基づき、薬剤に対するレスポンス、ノンレスポンスを臨床の場で速やかに解析することは、無駄な薬の投与が減少し、医療費が軽減されるため、医療経済学的な効果も期待される。また、オーダーメイド医療の一端としてファーマコゲノミクス検査を実臨床で運用するにあたり、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からファーマコゲノミクス検査の運用指針(<http://jshg.jp/resources/data/120702PGx.pdf>)が策定(2012年7月2日改定)された。この運用指針では、ファーマコゲノミクス検査の利用において、主治医のほかに必要に応じてファーマコゲノミクス検査に関する専門的知識を有するコメディカルにより、被検者に対して検査前後の説明を行うことが明記されている。我が国の医療現場においてファーマコゲノミクス検査を運用するためには、その臨床的な意義を患者に対して分かりやすく説明し、患者が求めている説明をする必要がある。この職能を担保する資格認定としては、

認定遺伝カウンセラーおよび日本人類遺伝学会ゲノムメディカルリサーチコーディネーター(GMRC)があり、薬物動態研究に関わる研究者・コメディカルの積極的な取得が望まれる。

4. おわりに

以上、薬物代謝酵素の遺伝子多型診断に基づいたオーダーメイド医療の現状を解説した。今後、全ゲノム関連解析(GWAS)³⁵⁾など新しい解析手法を取り入れていくことで、薬物の効果・副作用の個人差に関連する遺伝子が同定され、オーダーメイド医療が一層発展することが予想される。このためにも、様々な倫理的・経済的障壁を克服し、公的プロジェクトを中心とした遺伝子バンクを充実させることが重要である。薬物代謝酵素の遺伝的多型は、薬物の効果・副作用を予測するバイオマーカーとして薬物治療方針を決定する主要な臨床検査項目の一つになることが期待される。

今回、執筆の機会を与えてくださいましたDMPKニュースレター編集委員の先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Yokoi, T. and Kamataki, T.: Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes. *Seikagaku*, **69**: 1196-1199 (1997).
- 2) Lazarou, J., Pomeranz, B. H. and Corey, P. N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective. *JAMA*, **279**: 1200-1205 (1998).
- 3) Tsuchiya, K., Gatanaga, H., Tachikawa, N., Teruya, K., Kikuchi, Y., Yoshino, M., Kuwahara, T., Shirasaka, T., Kimura, S. and Oka, S.: Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **319**: 1322-1326 (2004).
- 4) Rodriguez-Novoa, S., Barreiro, P., Rendón, A., Jiménez-Nacher, I., González-Lahoz, J. and Soriano, V.: Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin. Infect. Dis.*, **40**: 1358-1361 (2005).
- 5) Hashimoto, Y., Otsuki, Y., Odani, A., Takano, M., Hattori, H., Furusho, K. and Inui, K.: Effect of CYP2C polymorphisms on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**: 1103-1105 (1996).
- 6) Ieiri, I., Mamiya, K., Urae, A., Wada, Y., Kimura, M., Irie, S., Amamoto, T., Kubota, T., Yoshioka, S., Nakamura, K., Nakano, S., Tashiro, N. and Higuchi, S.: Stereoselective 4'-hydroxylation of phenytoin: relationship to (S)-mephenytoin polymorphism in Japanese. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **43**: 441-445 (1997).
- 7) Odani, A., Hashimoto, Y., Otsuki, Y., Uwai, Y., Hattori, H., Furusho, K. and Inui, K.: Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**: 287-292 (1997).
- 8) Furuya, H., Fernandez-Salguero, P., Gregory, W., Taber, H., Steward, A., Gonzalez, F. J. and Idle, J. R.: Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics*, **5**: 389-392 (1995).
- 9) Nakamura, K., Obayashi, K., Araki, T., Aomori, T., Fujita, Y., Okada, Y., Kurabayashi, M., Hasegawa, A., Ohmori, S., Nakamura, T. and Yamamoto, K.: CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **37**: 481-485 (2012).
- 10) Aomori, T., Obayashi, K., Fujita, Y., Araki, T., Nakamura, K., Nakamura, T., Kurabayashi, M. and Yamamoto, K.: Influence of CYP2C9 and vitamin k oxide reductase complex (VKORC)1 polymorphisms on time to determine the warfarin maintenance dose. *Pharmazie*, **66**: 222-225 (2011).
- 11) Aomori, T., Yamamoto, K., Oguchi-Katayama, A., Kawai, Y., Ishidao, T., Mitani, Y., Kogo, Y., Lezhava, A., Fujita, Y., Obayashi, K., Nakamura, K., Kohnke, H., Wadelius, M., Ekström, L., Skogastierna, C., Rane, A., Kurabayashi, M., Murakami, M., Cizdziel, P. E., Hayashizaki, Y. and Horiuchi, R.: Rapid single-nucleotide polymorphism detection of cytochrome P450 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genes for the warfarin dose adjustment by the SMart-amplification process version 2. *Clin. Chem.*, **55**: 804-812 (2009).
- 12) Obayashi, K., Nakamura, K., Kawana, J., Ogata, H., Hanada, K., Kurabayashi, 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).
- 13) Chang, M., Tybring, G., Dahl, M. L., Götharson, E., Sagar, M., Seensalu, R. and Bertilsson, L.: Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole—suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **39**: 511-518 (1995).
- 14) Balian, J. D., Sukhova, N., Harris, J. W., Hewett, J., Pickle, L., Goldstein, J. A., Woosley, R. L. and Flockhart, D. A.: The hydroxylation of omeprazole correlates with S-mephenytoin metabolism: a population study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**: 662-669 (1995).
- 15) Furuta, T., Shirai, N., Sugimoto, M., Nakamura, A., Hishida, A. and Ishizaki, T.: Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab. Pharmacokin.*, **20**: 153-167 (2005).

- 16) Hunfeld, N. G., Touw, D. J., Mathot, R. A., van Schaik, R. H. and Kuipers, E. J.: A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **35**: 810–818 (2012).
- 17) Miura, M., Tada, H., Yasui-Furukori, N., Uno, T., Sugawara, K., Tateishi, T. and Suzuki, T.: Enantioselective disposition of lansoprazole in relation to CYP2C19 genotypes in the presence of fluvoxamine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **60**: 61–68 (2005).
- 18) Miura, M.: Enantioselective disposition of lansoprazole and rabeprazole in human plasma. *Yakugaku Zasshi*, **126**: 395–402 (2006).
- 19) Levin, M. D., den Hollander, J. G., van der Holt, B., Rijnders, B. J., van Vliet, M., Sonneveld, P. and van Schaik, R. H.: Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J. Antimicrob. Chemother.*, **60**: 1104–1107 (2007).
- 20) Weiss, J., Ten Hoevel, M. M., Burhenne, J., Walter-Sack, I., Hoffmann, M. M., Rengelshausen, J., Haefeli, W. E. and Mikus, G.: CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J. Clin. Pharmacol.*, **49**: 196–204 (2009).
- 21) Nowell, S. A., Ahn, J., Rae, J. M., Scheys, J. O., Trovato, A., Sweeney, C., MacLeod, S. L., Kadlubar, F. F. and Ambrosone, C. B.: Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, **91**: 249–258 (2005).
- 22) Kiyotani, K., Mushiroda, T., Imamura, C. K., Hosono, N., Tsunoda, T., Kubo, M., Tanigawara, Y., Flockhart, D. A., Desta, Z., Skaar, T. C., Aki, F., Hirata, K., Takatsuka, Y., Okazaki, M., Ohsumi, S., Yamakawa, T., Sasa, M., Nakamura, Y. and Zembutsu, H.: Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, **28**: 1287–1293 (2010).
- 23) Nyíró, G., Inczédy-Farkas, G., Reményi, V., Gál, A., Pál, Z. and Molnár, M. J.: The effect of the CYP 2C19*2 polymorphism on stroke care. *Acta Physiol. Hung.*, **99**: 33–39 (2012).
- 24) Hulot, J. S., Bura, A., Villard, E., Azizi, M., Remones, V., Goyenvalle, C., Aiach, M., Lechat, P. and Gaussem, P.: Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, **108**: 2244–2247 (2006).
- 25) Brandt, J. T., Close, S. L., Iturria, S. J., Payne, C. D., Farid, N. A., Ernest, C. S., 2nd, Lachno, D. R., Salazar, D. and Winters, K. J.: Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.*, **5**: 2429–2436 (2007).
- 26) Yates, C. R., Zhang, W., Song, P., Li, S., Gaber, A. O., Kotb, M., Honaker, M. R., Alloway, R. R. and Meibohm, B.: The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J. Clin. Pharmacol.*, **43**: 555–564 (2003).
- 27) Yanagimachi, M., Naruto, T., Tanoshima, R., Kato, H., Yokosuka, T., Kajiwara, R., Fujii, H., Tanaka, F., Goto, H., Yagihashi, T., Kosaki, K. and Yokota, S.: Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Transplant.*, **24**: 855–861 (2010).
- 28) Zheng, H., Webber, S., Zeevi, A., Schuetz, E., Zhang, J., Bowman, P., Boyle, G., Law, Y., Miller, S., Lamba, J. and Burckart, G. J.: Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *Am. J. Transplant.*, **3**: 477–483 (2003).
- 29) Hesselink, D. A., van Schaik, R. H., van der Heiden, I. P., van der Werf, M., Gregoor, P. J., Lindemans, J., Weimar, W. and van Gelder, T.: Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**: 245–254 (2003).
- 30) Goto, M., Masuda, S., Kiuchi, T., Ogura, Y., Oike, F., Okuda, M., Tanaka, K. and Inui, K.: CYP3A5*1-carrying graft liver reduces the concentration/oral dose ratio of tacrolimus in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics*, **14**: 471–478 (2004).
- 31) Ando, Y., Saka, H., Asai, G., Sugiura, S., Shimokata, K. and Kamataki, T.: UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann. Oncol.*, **9**: 845–847 (1998).
- 32) Ando, Y., Chida, M., Nakayama, K., Saka, H. and Kamataki, T.: The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics*, **8**: 357–360 (1998).
- 33) Yamamoto, N., Takahashi, T., Kunikane, H., Masuda, N., Eguchi, K., Shibuya, M., Takeda, Y., Isobe, H., Ogura, T., Yokoyama, A. and Watanabe, K.: Phase I/II pharmacokinetic and pharmacogenomic study of UGT1A1 polymorphism in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**: 149–154 (2009).
- 34) Ishida, T., Ito, A., Sato, F., Kusumoto, S., Iida, S., Inagaki, H., Morita, A., Akinaga, S. and Ueda, R.: Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.*, 2013 Jan 30. [Epub ahead of print]
- 35) Kamatani, N.: Current status of researches in genomic medicine and the guidelines for pharmacogenomics (PGx). *Yakugaku Zasshi*, **131**: 263–268 (2011).