

シンポジウム1 ● PGx の進歩

PGx 情報に基づく薬剤治療の普及に向けた課題

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

宇山 佳明

はじめに

ゲノム薬理学 (pharmacogenomics : PGx) の医薬品開発への利用については、近年国際的にも活発な検討が行われているが、最近では、イリノテカンと UGT1A1, ワーファリンと VKORC1 および CYP2C9 等の個別事例が集積されつつあり、PGx をどのように薬剤治療に応用していくべきであるのかに関し、具体的な事例に基づく検討が可能となってきた。しかしながら、臨床現場において、PGx 情報に基づく薬剤治療を普及させるためには、まだいくつかの課題があると考えているので、それらの点について、私見を述べることにしたい。

1 ゲノム薬理学の医薬品開発への利用に関連するガイドライン等について

厚生労働省医薬食品局から、これまでに発出されたゲノム薬理学関連の通知を表1に示す。

これまで多くの事項に関し通知されているが、PGx を用いた薬剤治療を普及させる観点からは、医薬品開発の段階で適切に PGx を利用することが重要である。治験で PGx を利用する際の一般的な留意事項については、平成 20 年 9 月に「ゲノム薬理学を利用した治験について」⁷⁾が通知されているのでご参照いただきたい。この通知では、たとえば、治験における遺伝子解析用試料の提供、治験実施計画書を策定するうえでの留意事項、試料の管理、遺伝子解析結果の開示等に関する留意事項が記載されており、説明と同意の範囲、試料の匿名化の必要性や廃

棄方法、治験審査委員会の役割、遺伝情報の開示に関する取り扱い等について解説されている。また、このガイドラインでは、ゲノム薬理学を利用する治験を行うにあたっては、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) における治験相談の活用を推奨しており、具体的な実施計画書を作成する際には、その目的、方法等について、審査側と十分に相談しながら進めていくことが重要であると考えられる。

2 添付文書における PGx 情報と臨床現場における PGx の普及

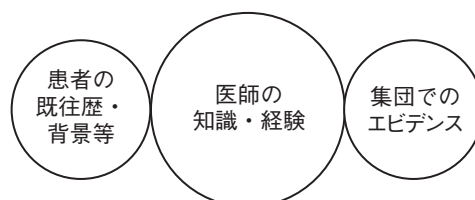
医薬品の適正使用を推進するうえで、規制上重要なのは「添付文書」における情報の活用である。しかしながら、添付文書に記載された情報が、臨床現場でどの程度実際に活用されているのかに関する定量的な情報はあまり報告されていない。そんななかで米国では、医薬品の label (日本の添付文書と同様の内容が記載されている文書) は、医師の処方行動を変えるうえでは不適切であるとか、label を読むのは時間の無駄だといった医師のコメントが記載されている記事もある⁸⁾。

添付文書の内容は、医薬品の規制当局 (日本では厚生労働省および PMDA) の審査をふまえた内容となっており、有効性および安全性のバランスをとりながら、もっとも客観的に記載されている文書のはずであるが、その文書が臨床現場の医師からみて、時間の無駄であるというコメントを生む要因がどこにあるのかを、PGx に基づく薬剤治療を普及する観

表 1 ゲノム薬理学関連の通知

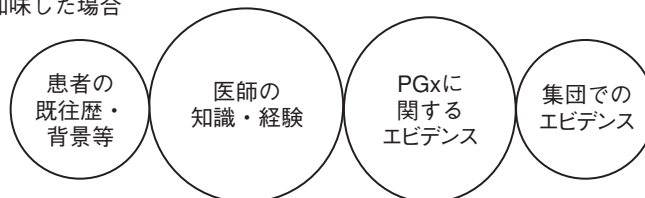
通知名	通知日	通知者
医薬品の臨床薬物動態試験について ¹⁾	H13.6.1	審査管理課長
薬物相互作用の検討方法について ²⁾	H13.6.1	審査管理課長
医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について ³⁾	H17.3.18	審査管理課長
重篤な皮膚有害事象等に関する研究への協力について ⁴⁾	H18.6.15	安全対策課長
ゲノム薬理学における用語集について (ICH-E15) ⁵⁾	H20.1.9	審査管理課長・安全対策課長
DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標 ⁶⁾	H20.4.4	医療機器室長
ゲノム薬理学を利用した治験について ⁷⁾	H20.9.30	審査管理課長

a) これまでの場合



- 添付文書には、ある患者集団での情報がおもに記載
- 治療方針を決定するうえでは、個々の患者の状態を考慮する必要があり、添付文書における集団での情報よりも、医師の知識・経験が重要視される傾向

b) PGxを加味した場合



- 添付文書では、集団での情報だけではなく、PGxに基づく、より個別化した集団での結果や情報を記載することが可能
- 治療方針を決定するうえでは、医師の知識・経験だけでなく、臨床的に意義のあるPGx情報を利用することが可能

図 1 薬剤治療を判断するための情報

点から考えてみたい。

まず、添付文書のなかには、効能・効果や通常推奨される用法・用量の情報はもちろん、警告（致死的であるなど、とくに注意すべき副作用情報等）、禁忌（投与すべきではない患者）、慎重投与（慎重に投与すべき患者）といった項や重要な基本的注意の項、添付文書の後半には、薬物動態や臨床成績の項（治験等で得られた事実を記載）があり、これらの情報は、その医薬品を患者に投与するうえで、医療従事者として知っておくべき最低限の情報が集約されていると考えられる。しかしながら、添付文書での情報は、あくまでも治験等で実施されたある患者集団でのデータに基づくものが中心である。一方、医療

現場の医師にとって、その医薬品を患者に投与する際に重要となる情報は、患者集団ではなく、今から投与しようとする患者の情報であり、患者の年齢・体重はもちろんのこと、症状の程度や既往歴、薬剤治療歴等の背景情報と考えられ、治療方針を決定するうえで、添付文書で記載されている患者集団での情報よりも、医師の知識や経験が重要視される傾向にあるのではないかと考えられる（図1）。

こういった点を改善するためにも、PGxに関する情報を添付文書に記載することが有用ではないかと考えられる。その理由は、PGxに関する情報を記載することで、より個別化した患者集団での情報を提供できるようになると考えるからである（図1）。た

例えば、CYP 代謝酵素の活性が低下している患者 (PM) での有効性や安全性の情報を添付文書に記載できれば、それと同じ遺伝子をもつ患者を、臨床現場でも客観的な方法により同定可能であり、添付文書に記載されている PM 患者での情報を、実際の臨床現場でも活用できる可能性は、今よりは高まるのではないかと思われる。もちろん PGx の情報であっても、まだ、ある集団での情報という点では変わらないわけであるが、これまでの集団よりは、より細分化された集団での情報であり、その集団を客観的な方法 (遺伝子検査) により、臨床現場でも再現性よく確認できるという利点があると考えられる。

近年、新規に承認された医薬品の添付文書のうち、約 15% の添付文書には、遺伝子多型等のゲノム薬理学に関連する情報が記載されている⁹⁾。現在、記載されている PGx 情報の多くは、代謝酵素、ウイルス等の遺伝子型に関するものが多く、医薬品の作用部位に関する PGx 情報は、抗がん剤等の一部で記載されているのみであるが、今後はこれらの情報の記載割合は、増加していくものと考えられる。

PGx に基づく薬剤治療を臨床現場で普及させるためには、どんな PGx 情報でもよいわけではなく、医薬品の有効性および安全性に影響を及ぼす臨床的に意義のある PGx 情報を添付文書に記載していく必要がある、また、遺伝子検査のための適切な体外診断薬等が使用可能となっていることが必要である。

したがって、臨床的に意義のある PGx 情報を、医薬品の開発段階あるいは製造販売後に収集して、得られた情報を適切に添付文書に記載していくとともに、その医薬品としての情報収集にあわせて、遺伝子検査のための体外診断薬等の開発を進めることが、重要であると考えられる。

3 臨床的に意義のある PGx 情報の収集に向けて

臨床的に意義のある PGx 情報を収集していくためには、医薬品開発の早期の段階から、PGx に関するデータを開発プロセス全体にわたって継続的に収集する必要がある、また、その収集方法や解析方法についてもあらかじめ十分に検討し、適切な治験デザインのもとで PGx を利用していくことが重要である。さらに、現在の科学では解明されていない遺

伝子の臨床的意義が、将来解明される可能性もあることから、可能な限り収集したサンプルを長期間にわたって適切に保管し、必要に応じて解析できるような状況を構築しておくことが有用と考えられる。もちろん、サンプルの収集、保管にあたっては、遺伝子情報の取り扱いを慎重に実施する必要があるが、そのための留意点については、平成 20 年 9 月の「ゲノム薬理学を利用した治験について」⁷⁾で解説されているので、ご一読いただきたい。

また、実際に治験で得られたデータから、ある遺伝子が、医薬品の有効性あるいは安全性に臨床的に意義のある影響を及ぼしているかを客観的に確認するプロセスも重要であると考えている。そのために PMDA は、2009 年 4 月から、PGx・バイオマーカー相談制度を創設し、企業やアカデミア等が収集した PGx に関するデータの評価を開始している。この相談制度は、医薬品 (医療機器との同時開発を含む) における、PGx・バイオマーカーの利用に関する一般的な考え方、個別品目の評価とは関係しないデータの評価や解釈について、指導および助言を行うもので、米国や欧州で実施されているバイオマーカーの適格性確認 (biomarker qualification meeting) と同様の制度である。このバイオマーカー相談のためにどういった資料が必要であるかを ICH 三極で統一化するために、現在 ICH E16 ガイドライン (薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー：適格性確認のための資料における使用方法の記載要領、資料の構成および様式) の作成が進められており、すでに案¹⁰⁾が公開されている。E16 ガイドラインは、2010 年夏ごろにも最終化される予定であり、最終化された後には、日米欧におけるバイオマーカーの適格性確認が、同様の資料で実施可能となるため、日米欧の規制当局間における情報の共有および治験でのバイオマーカーの利用促進が期待される。ICH 三極のすべての審査当局 (米国 FDA, 欧州 EMA および PMDA) が適格性を確認することで、あるバイオマーカーに関するデータの収集が活発化するものと期待され、より多くのデータが収集されることで、そのバイオマーカーの利用可能性および臨床的意義の解明は、より促進されるものと考えられる。

おわりに

PGx 情報をどのように薬剤治療に応用していくかについては、この5年程度の間、多くの具体例が集積され、現実化への道を歩んでいるように思われるが、臨床現場での普及のためには、今後さらに、臨床的意義のある PGx 事例の集積および簡便な検査法の確立を進めていく必要があると考える。PGx に関する科学的知見は、日々更新され、蓄積されていくため、これらの最新の動向をふまえながら、PGx 情報を収集していく必要があり、そのためには、医薬品開発の早期の段階から、企業、アカデミアおよび審査当局とが協力しながら、検討を進めていくことが重要である。

文 献

- 1) 医薬品の臨床薬物動態試験について、医薬審発第 796 号、平成 13 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬局審査管理課長通知。
- 2) 薬物相互作用の検討方法について、医薬審発第 813 号、平成 13 年 6 月 4 日付厚生労働省医薬局審査管理課長通知。
- 3) 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、薬食審査発第 0318001 号、平成 17 年 3 月 18 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。
- 4) 重篤な皮膚有害事象等に関する研究への協力について(依頼)、薬食安発第 061500 号、平成 18 年 6 月 15 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知。
- 5) ゲノム薬理学における用語集について、薬食審査発第 0109013 号及び薬食安発第 0109002 号、平成 20 年 1 月 9 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知及び厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知。
- 6) DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標(案)に関する意見募集、平成 19 年 6 月 25 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室。
- 7) ゲノム薬理学を利用した治験について、薬食審査発第 0930007 号、平成 20 年 9 月 30 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。
- 8) Pink Sheet, FDA needs alternative to labels to change behavior, IoM safety Cmte. Says, January 23rd, 2006.
- 9) Ishiguro A, Toyoshima S, Uyama Y. Current Japanese Regulatory Situations of Pharmacogenomics in Drug Administration. Expert Rev Clin Pharmacol 2008 ; 1 : 505-14.
- 10) 「ICH E16 : 薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー(案)」に関するご意見・情報の募集について、平成 21 年 7 月 31 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課、http://www.pmda.go.jp/ich/e/step3_e16_09_07_31.pdf