

シンポジウム1 ● PGx の進歩

医療機関における PGx 試験

浜松医科大学臨床薬理学講座

渡邊 裕 司

1 ゲノム薬理学 (PGx) の理解

ゲノム薬理学 (pharmacogenomics, PGx) は、薬物応答に関わる DNA 配列の個体間変動を対象とする薬理遺伝学 (pharmacogenetics) を内包し、「疾患感受性ととも薬物応答性に関わる遺伝子発現の多様性を研究する領域であり、それは細胞、組織、個体そして集団レベルを含む」と定義される。PGx はドラッグデザイン、創薬や臨床開発の分野まで広く適用される概念である (EMA/CPMP/3070/01: Position Paper)。

臨床場で、医薬品の有効性や副作用の出現に個人差があることをしばしば経験するが、その原因探索に PGx の理解は重要である (図1)。ワルファリンは、薬物代謝酵素であるチトクロム P450 (CYP) 2C9 の遺伝子変異と、作用点である vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) 遺伝子変異の両者が最終的な抗凝固作用に影響を及ぼす。VKORC1 や CYP2C9 の遺伝子多型解析結果は、ワルファリンの維持投与量とよく相関することが示されている。薬物代謝関連遺伝子多型と薬物効果や副作用との密接な関係は、グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase: UGT) をコードする遺伝子の一つである UGT1A1 と抗癌剤の塩酸イリノテカン、N-acetyltransferase (NAT-2) と抗結核薬イソニアジド、thiopurine S-methyltransferase (TPMT) と抗癌剤の 6-MP など明らかにされている。遺伝子を解析することで薬効を期待できる患者の特定が可能となり、HER-2 陽性の乳がん患者に対するトラスツ

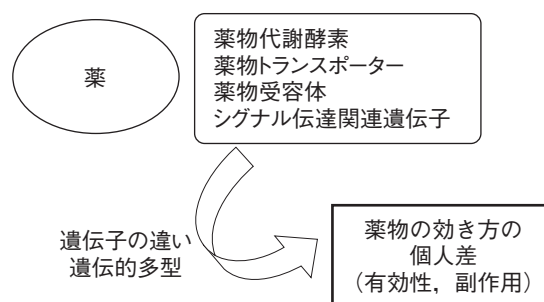


図1 ゲノム薬理学 (PGx) の理解

ズマブの有効性、大腸直腸がんでは KRAS 遺伝子変異を有する患者群と、セツキシマブやパニツムマブへの無効性との関連が報告されている。

これらの情報に基づき FDA は、効果が期待される患者群、あるいは反応性の乏しい患者群を選別するため、いくつかの薬について PGx 解析を義務づけ (required)、推奨 (recommended) している (表1)。

2 ゲノム薬理学 (PGx) の有用性

薬物応答性を反映する PGx 情報は、「必要とするヒトに必要なクスリを」届けるための羅針盤となるものだ。新薬開発に際しても、網羅的に患者に投与したのでは効果が薄まり有意差として検出できないような場合、genotype によって薬効が期待できる患者群に絞って検討することで、新薬のポテンシャルを浮かび上がらせることが可能となる (図2)。PGx 解析は、医薬品開発の成功率を上昇させる技術と考えられるが、得られた PGx データを新薬申請の際ど

表 1 FDA における PGx への対応

Required	
EGFR expression	→ Cetuximab
HER2/NEU overexpression	→ Trastuzumab
CCR-5-tropic HIV-1	→ Maraviroc
Presence of Philadelphia chromosome	→ Dasatinib
Recommended	
HLA-B*1502	→ Carbamazepine
HLA-B*5701	→ Abacavir
CYP2C9 & VKORC1 variants	→ Warfarin
TPMT variants	→ Azathioprine, 6-MP, Thioguanine
UGT1A1 variants	→ Irinotecan
G6PD deficiency	→ Rasburicase

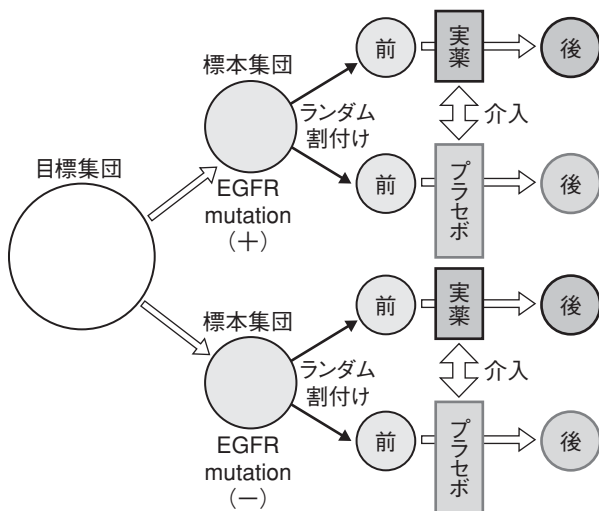


図 2 ゲノム薬理学 (PGx) の有用性

のように用いるかについては検討中であり、現在 ICH E16 として薬物応答と関連するゲノムバイオマーカーに関するガイドラインの作成が進められている。一方、PGx を臨床で活用するには、PGx 解析結果と臨床アウトカムの高い相関性はもちろんのこと、安価で高速な PGx 解析キットの開発、実臨床の場でどれほど有用であるかが重要となる。たとえば、ワルファリンの投与量と VKORC1 や CYP2C9 の遺伝子多型には強い相関があるが、日本でこれらの解析が普及しているとはいえない。欧米諸国とくらべ医療機関への患者の受診頻度が高く、最終的な効果の指標である PT-INR やトロンボテストが手軽に実施しうる日本の医療環境では、ワルファリン投与

時の PGx 解析の必要性は高くないのだ。PGx の臨床応用には、医療経済効果を含めたエビデンスの提示が必須となる。

3 PGx に関するわが国の指針

医療機関での PGx 試験は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、治験の場合には、ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q & A (平成 20 年 9 月 30 日、薬食審査発第 0930007 号) に準拠して実施される。Q & A では、被験者に対して解析の目的やその時点で想定される解析対象遺伝子の範囲等をわかりやすく文書で説明し、ゲノム・遺伝子解析の実施に関しての同意を文書で得ておくという前提のもと、治験において、当該治験薬の評価とは関係ない、疾患関連遺伝子の探索等を目的としたゲノム・遺伝子解析を実施するための試料についても、被験者から提供を受けることが可能であることが示されている。PGx 解析は、有害事象の発生原因探索においてきわめて有用であるが、この場合、試験開始前に解析対象遺伝子を絞り込むことは不可能であり、さらに、有害事象が発生した後でサンプルを収集することもきわめて非効率的であることから、解析対象遺伝子を特定せず試験開始時に PGx 解析サンプルを入手することは妥当と思われる。しかし、残念ながらわが国では被験者が PGx サンプルを安心して提供できる環境整備はいまだ不十分である。米国では遺伝情報差別禁止法案 (Genetic Information Nondiscrimination Act :

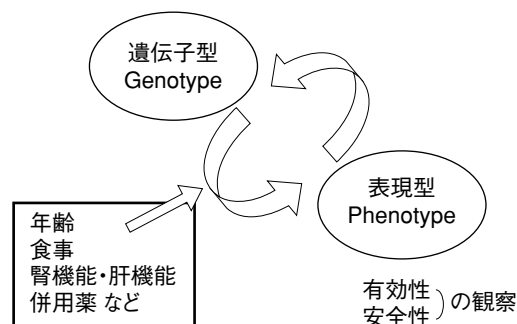


図 3 情報のトランスレーション

GINA) が 2008 年に可決され、この法案により、保険加入や雇用に際して、遺伝情報に基づくいかなる差別も法的に禁止されるようになり、PGx に基づく個別化治療実現の下支えともなっている。わが国でも、PGx の発展のために、被験者の不利益を抑止可能とする法的整備が求められる。

4 医療機関における PGx 試験

医薬品の反応性には個体間差があり、また民族差も存在する。たとえば、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の配列に変異を有する肺がん例にゲフィチニブは有効だが、日本人の女性の腺癌患者の場合 57% がこの変異を有することが報告されている。この率は、欧米人に比して明らかに高く、日本人はゲフィチニブが効きやすい民族ということになる。一方、

欧米人を含む国際共同試験はネガティブな結果に終わり、当該製薬企業は FDA に「large randomized study failed to demonstrate a survival advantage for gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer」と報告している。もしこの試験がアジア人を除き欧米で最初に実施されたならば、有効性が確認できず日本で試験が実施されることはなかったかもしれない。現在、国際共同試験への積極的な参加が求められているが、それは drug-lag を解消すると同時に、日本人に効果のある薬物を見逃さないためにも非常に重要と思われる。さらに遺伝子的に相同性の高いアジア諸国と共同して PGx 解析を組み入れた臨床試験を実施し、アジアの国々からエビデンスを発信していくことが重要である。

現在市販されている医薬品の投与を受ける患者の 1/3 から 1/4 は non-responder あるいは poor-responder といわれる。この要因も PGx で解明される可能性は高い。有害事象を含む薬物投与時の反応 (phenotype) と genotype の関連を見いだすためには、臨床の場での薬効の注意深い観察が必須となる。臨床の場で得られた情報を、早く的確に治験依頼者である製薬企業にトランスレーションすることが、医療機関における PGx 試験実施の根幹となることを強調したい (図 3)。