

個別薬物療法 (テーラーメイド薬物療法)

Personalized medication

金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻薬物代謝化学

横 井 毅

日常的に処方される薬による症状改善の程度は患者によって著しく異なり、疾病によっては患者の半分以上に薬効が認められない場合もめずらしくない。さらに、患者の約10%に何らかの副作用が発現しているというFDAの統計もある。1992年の米国の統計では、薬に起因する死亡が死因の4~6番目に挙げられおり、薬の副作用による社会的損失は膨大なものとされていた。1990年の終わり頃にはヒトゲノムプロジェクトが急速に進捗し、21世紀になれば速い時期に、薬の副作用は遺伝子診断によって個別に予測可能であり、所謂「テーラーメイド医療」の時代の幕開けが訪れると言われ、ファーマコゲノミクス(薬理遺伝学と訳す)にかつて無い注目が集まった。しかしながら、2006年の今、未だに薬の処方に遺伝子型は反映されていない。個別薬物療法の障害となるものは何であろうか。

薬に対する応答性に大きな個人差があることは、古くから知られており、個人差や人種差、性差も単に「薬に対する感受性」の差であると漠然と説明されてきた。しかし、摂取した薬またはその代謝物の血漿中濃度には大きな個人差が生じているという証拠が存在することから、代謝能の個人差が主たる要因であろうと考えられるようになってきた。この研究が発展し、現在ではヒト肝臓における主要な薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (CYP) には17種類の主な分子種があり、現在我が国で使われている2000種類以上の薬の90%以上の代謝にCYPが関与していることが明らかにされている。さらに、最も発現量の多いCYP3A4分子種は、CYPが関与する薬の代謝の約半数に関与している酵素である。従って、併用薬が共に同じCYP3A4で代謝される場合には、その一方(CYP3A4に親和性が低い薬)の副作用が発現する可能性が高い。しかし、併用薬がそれぞれ異なるCYP分子種で代謝される場合には、副作用発現の可能性は低い。また、ワルファリンやフェニトイン等のCYP3A4以外の分子種で代謝される薬の場合には顕著に低い代謝能のヒト(poor metabolizer, PM)の存在を考慮する必要がある。一般に、遺伝子変異をホモで有するヒトはPMの表現型を示し、この形質は遺伝する。CYPを含め、殆ど全ての薬物代謝酵素には遺伝子多型が存在しているが、その種類と頻度には一定の法則は無い。CYP3A4には極端に低い代謝能のヒトは存在しないことが知られている。さらに、特定のCYPに対して強い阻害作用を示す併用薬(CYP3A4に対するケトコナゾールなどが良く知られている)を処方する場合には、PM様の表現型を示し、高い血中薬物濃度になることにも十分に注意をする必要がある。こうして、CYPを中心とした情報の理解は、薬の効果や副作用(表現型)と遺伝子多型(遺伝子変異)との関連の情報と共に整

理され、添付文書などを通して臨床に役立てられている。

テーラーメイド薬物療法の実現にはどのような問題を解決する必要があるか? 第一に、遺伝子診断は表現型としてのPMを明確に選別できねばならない。抗ヒスタミン薬や抗鬱薬を専ら代謝するCYP2D6には、70種類以上の遺伝子多型が報告されており、表現型との関連の情報が明確ではない。第二に、遺伝子診断は薬の有効性を高め、副作用を減少させなくてはならない。オメプラゾールは上部消化管疾患における*Helicobacter pylori*の除菌治療に使用されるが、CYP2C19が野性型のヒトは、代謝が速く胃内pHが上がらず、除菌率が悪い。一方、CYP2C19のPMでは100%の除菌率を示すというデータは有名である。しかし、一般にヒトの疾病状態は複雑であり、それに加え年齢、喫煙、嗜好品、食事や環境因子も代謝能に影響を及ぼす場合があり、その予測は難しい場合が多い。第三に、遺伝子診断が薬物の選択と投与量の決定に役立つことが必要である。同じ遺伝子変異型であっても、薬によって、体内動態へ及ぼす影響が異なる。したがって、個々の薬について遺伝子型と投与量の臨床試験が必要であるが、膨大な費用と労力が必要なために実現は難しい。このためPMの患者への投与量を明記している薬は無い。この点は遺伝子診断の臨床適応にとって大きな問題である。実際、多動性障害治療薬であるアトモキセチンは、CYP2D6のPMのヒトではAUCが10倍高く、Cmaxも5倍高いことが明記されているが、遺伝子型別の推奨投与量の情報は無い。第四に、遺伝子診断の結果の信頼性が確保され、プライバシーの確保が保証されることが必要である。判定方法、評価法、提示法、保存法などの統一化が望まれる。第五に、遺伝子診断が医療費の節約と患者の利益に結びつくことが必要である。上記の条件を満たし、遺伝子診断の実施により、無駄な薬の投与や多剤併用が回避され、個別化が実現され、さらに医療費の節約に結びつくことが望まれる。

テーラーメイドな薬物療法は、すなわち「匙加減」である。薬の血中濃度を個々の患者において頻回に測定して決定するTDM (Therapeutic Drug Monitoring) は薬物療法の個別化の先鞭であり、現在では有効治療域が狭い40種類以上の薬が対象となっている。現状ではTDMが最も確実な方法である。しかし、遺伝子診断は、最も非侵襲的な方法であり、かつ一生変不変な情報として活用できる。今後は、我が国では癌治療や免疫抑制治療の分野において、患者に明確な利益となる遺伝子診断項目から順に普及されていくことが望まれる。今後は薬効や副作用の表現型と遺伝子多型の対応付けの臨床研究が必要と考えられる。