

## 重篤副作用を回避するためのファーマコゲノミクス研究

長谷川隆一,<sup>\*,a</sup> 岩崎 甫<sup>b</sup>

## Pharmacogenomics Study to Avoid Serious Drug Adverse Reactions

Ryuichi HASEGAWA<sup>\*,a</sup> and Masaru IWASAKI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan, and <sup>b</sup>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), Koraku Mori Building F-18, 1-4-14 Koraku, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0004, Japan

医薬品の副作用は、その薬理作用に関連するものとしないうちに分類できる。前者の多くは血中濃度に依存的で、薬物間相互作用等のほか、近年では薬物動態関連分子の遺伝子多型等が発症の原因と考えられている。一方、後者は、発生頻度は極めて稀であるものの、患者の特異体質に依存し、薬理作用に無関係に発症する。事前に発症を予測することはほぼ不可能で、重篤化し易く致死率も高いことから、医薬品を適正に使用する上で、大きな問題となっている。そこで、厚生労働省は「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、「重篤副作用総合対策事業」を平成17年度に開始した。<sup>1)</sup> また、重篤副作用の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究も世界中で行われるようになり、これらの情報を基に、医薬品の添付文書にファーマコゲノミクス情報が記載される例も確実に増加している。さらに、重篤副作用を発症し易い高リスク患者を事前に識別し、当該医薬品の投薬回避又は最適な投薬量設定の一助とするために、遺伝子マーカーの診断が臨床の場で利用され始めた。このようにファーマコゲノミクス情報の重篤副作用対策への利用は、もはや不可欠と思われる。そこで、レギュラトリーサイエンスの観点から、このタイミングで重篤副作用患者のファーマコゲノミクス研究を実施されている先生方にその現状等を紹介頂くのが適切と考え、「重篤副作用を回避するためのファーマコゲノミクス研

究」と題したシンポジウムを企画した。

本シンポジウムでは、日本における重篤副作用に関するファーマコゲノミクス解析及びその創薬・医薬品安全対策への利用における最近の進展について、産官学から6名のシンポジストに発表頂いた。日本における重篤副作用に関するファーマコゲノミクス研究の現状については、国立医薬品食品衛生研究所の齋藤嘉朗先生に「抗がん剤の副作用回避のためのPGx研究」、第一三共株式会社の平田浩司先生には「イリノテカンに関するファーマコゲノミクス研究の動向と臨床」、千葉大学大学院・薬学研究院の千葉 寛先生には「スタチンによる横紋筋融解症と遺伝子マーカー」、国立医薬品食品衛生研究所の鹿庭なほ子先生には「重症薬疹の発症と関連するバイオマーカーの探索研究」と題して発表頂いた。さらに、独理化学研究所・㈱スタージェンの鎌谷直之先生には「臨床ゲノム研究の現状とファーマコゲノミクスのガイドラインの整備」について、独医薬品医療機器総合機構の石黒昭博先生には「医薬品安全対策におけるファーマコゲノミクス・バイオマーカーの役割と規制当局の立場」について紹介頂いた。このうち、4名の先生にシンポジウムの内容について以下のように執筆頂いた。なお、石黒昭博先生の講演については既にファルマシアに掲載済みである。<sup>2)</sup>

最後に、海外でのファーマコゲノミクス研究の具体例、海外のファーマコゲノミクス研究を実施中の主な組織、並びに日本における新規のファーマコゲノミクス研究について、オーガナイザーから情報提供した。その1例としてHIV感染症薬のアバカビルでみられる過敏性反応がGenetic markerの検索

<sup>a</sup>国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1), <sup>b</sup>欧州製薬団体連合会 (〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-14 後楽森ビル 18階)

\*e-mail: hasegawa@nihs.go.jp

日本薬学会第130年会シンポジウム S13 序文

により HLA-B\*5701 との関連が深いこと、またこの変異には地域的な差があることが報告された。また、海外における一定規模の研究組織の活動として、米国では NIH の NIDDKD が主体となって DILIN<sup>3)</sup> を立ち上げて薬物性肝障害の研究を、また 13 社の製薬企業と大学等で構成された NPO の SAEC<sup>4)</sup> は現在重症薬疹と薬物性肝障害を対象に研究を進めている。英国では政府支援の下で大学が中心となって DILIGEN<sup>5)</sup> を組織して薬物性肝障害を、欧州の 6 カ国の皮膚科医のグループは RegiSCAR<sup>6)</sup> を組織して重症薬疹の研究を、European Commission の支援の下で EUDRAGENE<sup>7)</sup> はミオパチー、QT 延長を含む 7 つの重篤副作用を対象に研究を進めている。一方、日本では今回紹介頂いた以外に、新規のファーマコゲノミクスプロジェクトとして横紋筋融解症と薬物性肝障害を対象とした研究が 2009 年夏に開始された。横紋筋融解症は年間の発症数が 300-400 症例と少ないため、以下に鹿庭が紹介する NIHS 症例集積システムを用い、国立衛研、金沢医大、東大による共同研究として進めている。また、薬物性肝障害は例えば 2008 年度の 1 年間で 2500 件とかなり多いことから、全国 33 の病院から症例を集積する拠点病院方式を用い、国立衛研、帝京大学、東大による共同研究が開始された。

このように、近年、一部の重篤副作用の発症に関

与する遺伝子マーカーが明らかとされ、一筋の光が見えてきたものの、今後日本人を対象としたデータ収集は必須である。これを的確に実施するためには生体試料と臨床情報のバンクを構築することが必要で、それを支援する法体系と事業費の確保が重要であると考えられる。いずれにしてもファーマコゲノミクス研究はこのように大変意義のあるものであり、今後より一層の発展が期待される場所である。

## REFERENCES

- 1) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: [http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html), cited 1 November, 2010.
- 2) Ishiguro A., Uyama Y., *Farumashia*, **46**, 437-441 (2010).
- 3) Drug-indecided Liver Injury Network: <https://diln.dcri.duke.edu/for-researchers/info>, cited 1 November, 2010.
- 4) International SAE Consortium: <http://www.saeconsortium.org/>, cited 1 November, 2010.
- 5) diligen: <http://www.diligen.org/Help.aspx>, cited 1 November, 2010.
- 6) The RegiSCAR Homepage: <http://regiscar.uni-freiburg.de/>, cited 1 November, 2010.
- 7) EUDRAGENE: <https://www.eudragene.org/>, cited 1 November, 2010.