

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06665

研究課題名（和文）ファーマコゲノミクス検査の臨床普及を目指した臨床ゲノム薬理学的研究

研究課題名（英文）Clinical pharmacology for clinical implementation of pharmacogenomic testing

研究代表者

寺田 智祐 (Terada, Tomohiro)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10324641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子変異を解析することで、薬物の効果や副作用の予測を可能とするファーマコゲノミクス（PGx）検査は、Precision Medicineの実現に有効なツールである。本研究では、PGx検査の臨床普及を目指し、電子カルテに実装されたPGx検査のデータベースを用いた後ろ向き臨床研究を実施した。

CYP2C19で代謝活性化を受ける抗血小板薬クロピドグレルとCYP2C19の関与が少ないとされるprasugrelについて、治療効果や副作用発現、さらには薬剤経済学的効果への影響を含めた解析を行い、PGx検査による適切な薬剤選択の有用性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PGxに関する研究は数多く報告があるが、実臨床におけるPGx検査の有用性に関する検証は充分ではなく、そのため臨床普及も進まないというジレンマに陥っている。本研究計画では臨床業務の一環として実施されているPGx検査のデータベースに基づき、個々の患者に合わせた適切な薬剤選択・投与量決定につながる知見を得た。これにより、治療効率の向上や有害事象の回避などの医学的なメリットに加え、投与量の最適化による薬剤経済学的なメリットが期待できることから、社会的意義も大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Pharmacogenomics (PGx) testing enables prediction of drug efficacy and side effects by analyzing genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and drug transporters. Therefore, PGx is an effective tool to realize "Precision Medicine". In this study, we conducted a retrospective clinical study using a PGx database implemented in electronic medical records, aiming at the clinical dissemination of PGx tests.

Clopidogrel, antiplatelet drug, is metabolically activated by CYP2C19. Conversely, prasugrel is considered to be less involved in CYP2C19. In the present study, we analyzed the impact of PGx testing before antiplatelet therapy on therapeutic efficacy, adverse event occurrence, and pharmaco-economic effects. It was founded that the utility of PGx testing for appropriate drug selection.

研究分野：医療薬学

キーワード：個別医療 遺伝子多型 薬物動態 ファーマコゲノミクス

## 1. 研究開始当初の背景

薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子変異を解析することで、薬物の効果や副作用の予測を可能とする PGx 検査は、Precision Medicine の実現に有効なツールであり、この 30 年間で膨大な研究成果が報告されてきた。本邦では、抗がん薬イリノテカンでの UDP-グルクロン酸転位酵素 (UGT1A1) や、免疫抑制薬アザチオプリンでの Nudix hydrolase (NUDT) 15 の PGx 検査が保険収載され、日常診療として普及している。また、欧米では、PGx 検査に基づく処方設計のガイドラインが臨床薬理的なエビデンスが集積した薬剤毎に作成され、日本とは異なるアプローチで PGx 検査の普及が試みられている (Crews KR et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2014, Huddart R et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2020)。

上述の通り、サイエンスベースでの PGx 解析に関する情報は増加しているが、未だサイエンスとプラクティスのギャップは大きい。2018 年に本邦における PGx 検査の現状を、主に特定機能病院を対象にして調査したところ、保険収載やガイドラインに記載することがなければ、日常臨床で検査されないことが浮き彫りになった (辻, 寺田ら, *医療薬学*, 2020)。この背景には、日本人におけるエビデンス不足や、国民の遺伝子解析に対する抵抗感から、積極的な遺伝子検査体制の構築・普及が遅れていることが問題点として考えられる。さらに、治験段階の患者とは異なり、実臨床では高齢者や腎・肝機能低下例など幅広い患者が対象となるため、PGx 検査結果の臨床効果への寄与が変動する可能性も考えられる。しかし、検査体制の整備不良等の原因から、実臨床における PGx 検査の有用性に関する検証は充分ではなく、そのため臨床普及も進まないというジレンマに陥っている。さらに、近年では遺伝子多型の影響が少ない薬剤も開発されているが、PGx 検査の活用により、安価な既存薬でも効果が得られる患者を抽出できれば、医療費削減に繋がることも期待できる。しかし、PGx 検査による薬剤経済学的効果はほとんど評価されていない。

研究開始時に在籍していた滋賀医科大学医学部附属病院では PGx 検査が電子カルテに実装され、臨床業務の一環として実施されている。この臨床データと紐付いた PGx データベースは、本邦では他に類を見ない特徴であり、本研究ではこのデータベースを用いた実臨床でのエビデンス構築を目的とする。本研究計画では PGx 検査に基づき、個々の患者に合わせた適切な薬剤選択・投与量決定が可能となる。これにより、以下の①、②に示す医学的なメリットに加え、③に示す薬剤経済学的なメリットが期待できるため、社会的意義も極めて大きい。

- ① 最適な治療効果を早急に得られることによる治療効率の向上
- ② 過剰投与防止に基づく有害事象発現率の低下による患者の Quality of Life (QOL) 改善
- ③ 投与量の最適化による薬価負担の軽減や有害事象発現率の低減による医療費の軽減

このように、実臨床における PGx 検査に基づく個別化投与指針の構築は、安全で効果的かつ経済的負担の少ない『患者にやさしい薬物療法』に繋がることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、上述の臨床的問題点の解決を目指し、PGx 検査の実臨床における有用性の検証を行う。具体的には、臨床データと紐付いた PGx データベースを用いたレトロスペクティブ解析により、抗血小板薬の個別化投与指針の有用性評価を行う。

### 3. 研究の方法

滋賀医科大学医学部附属病院において、経皮的冠動脈インターベンション施行後に抗血小板薬を処方され、CYP2C19 遺伝子多型情報が入手できた患者を対象として、PCI 後1年間における心血管イベントの発生状況を調査した。抗血小板薬クロピドグレルはそれ自体が薬効を示さず、生体内で CYP2C19 により代謝活性化を受けて抗血小板作用を発揮するプロドラッグである。したがって、CYP2C19 による代謝能が低下する変異を有する患者では、抗血小板作用が低下することが懸念される。Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) のガイドライン (Scott SA et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2013) では、\*2 や\*3 など機能低下変異を有する患者では、プラスグレルなどの代替薬の使用が推奨されている。ここで、機能低下変異を持たない患者に対するクロピドグレル投与または機能低下変異を有する患者に対するプラスグレル投与をガイドライン遵守群と定義し、機能低下変異を持たない患者に対するプラスグレル投与を低リスクのガイドライン非遵守群、機能低下変異を有する患者に対するクロピドグレル投与を高リスクのガイドライン非遵守群と定義した。各患者群における PCI 後1年間における心血管イベントの発生状況の比較には Log-rank 検定を用いた。

### 4. 研究成果

ガイドライン遵守群及び低リスクのガイドライン非遵守群と比較して、高リスクのガイドライン非遵守群では服用開始後 1 年間における心血管イベントの発生率が有意に増加することを確認した (P<0.05)。さらに、PGx 検査に基づく

薬剤選択による薬剤コストの解析から、ガイドラインに基づく適切な薬剤選択の有用性を見出した。現在、有害事象イベントに対処するコストの解析を進めている。

研究機関の異動に伴い、異動先の京都大学医学部附属病院においても電子カルテと連動した PGx 検査体制の構築を行い、PGx 検査の実臨床における利活用とそのデータを活用した有用性検証に着手した。対象となる PGx 検査の一覧を表 1 に示した。当施設では臓器移植患者が多いことから、免疫抑制薬や感染予防のための抗真菌薬や抗ウイルス薬の個別化投与設計に着手し、一定の成果を挙げている。

表1. ファーマコゲノミクス検査対象とする遺伝子多型と医薬品の組み合わせリスト

薬物名	測定対象遺伝子多型
アトルバスタチン	SLCO1B1
アピキサバン	ABCG2, CYP3A5
イソニアジド	NAT2
イマチニブ	ABCG2
エシタロプラム	CYP2C19
エリグルスタット	CYP2D6
オメプラゾール	CYP2C19
カベシタピン	DPYD
クロバザム	CYP2C19
クロピドグレル	CYP2C19
コデイン	CYP2D6
シンバスタチン	SLCO1B1
セルトラリン	CYP2C19
タクロリムス	CYP3A5
テガフル	DPYD
トラマドール	CYP2D6
フェニトイン	CYP2C9
フルオロウラシル	DPYD
ベンラファキシン	CYP2D6
ホスフェニトイン	CYP2C9
ポリコナゾール	CYP2C19
ランソプラゾール	CYP2C19
ロスバスタチン	SLCO1B1, ABCG2
ワルファリン	CYP2C9, VKORC1

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Isono Tetsuichiro, Hira Daiki, Ikeda Yoshito, Kawahara Masahiro, Noda Satoshi, Nishida Atsushi, Inatomi Osamu, Fujimoto Noriki, Andoh Akira, Terada Tomohiro, Morita Shin-ya	4. 巻 46
2. 論文標題 Single-Nucleotide Polymorphisms, c.415C>T (Arg139Cys) and c.416G>A (Arg139His), in the NUDT15 Gene Are Associated with Thiopurine-Induced Leukopenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 412 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noda Satoshi, Iida Hiroya, Fujimoto Takehide, Wakasugi Yoshinori, Yabuta Naoki, Sudou Masatomo, Hira Daiki, Tani Masaji, Andoh Akira, Morita Shin-ya, Terada Tomohiro	4. 巻 88
2. 論文標題 Exploratory analysis of target concentration of lenvatinib in the treatment of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 281 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-021-04286-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukui Rika, Hira Daiki, Kunitsu Yuki, Isono Tetsuichiro, Tabuchi Yohei, Ikuno Yoshihiro, Ueshima Satoshi, Itoh Hideki, Tanaka Toshihiro, Terada Tomohiro	4. 巻 69
2. 論文標題 High incidence of major bleeding with off-label use of edoxaban	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 311 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.21-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kamiya Takaki, Hira Daiki, Nakajima Ryo, Shinoda Kazuha, Motomochi Atsuko, Morikochi Aya, Ikeda Yoshito, Isono Tetsuichiro, Akabane Michiya, Ueshima Satoshi, Kakumoto Mikio, Imai Shinji, Morita Shin-ya, Terada Tomohiro	4. 巻 46
2. 論文標題 Decreased Analgesic Effect of Tramadol in Japanese Patients with CYP2D6 Intermediate Metabolizers after Orthopedic Surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 907 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b23-00030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 寺田智祐
2. 発表標題 ゲノム情報と薬物療法
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Terada
2. 発表標題 Pharmacotherapy Management of High-alert Medication in Japan
3. 学会等名 2022 World Patient Safety Day Webinar : Using Technology to Improve Medication Safety（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺田智祐, 森田真也
2. 発表標題 リアルワールドデータとしてのPGx検査の活用
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 / 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム,（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田智祐, 森田真也
2. 発表標題 ファーマコゲノミクス検査の臨床実装
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Terada, Takaki Kamiya, Daiki Hira, Ryo Nakajima, Kazuha Shinoda, Atsuko Motomochi, Aya Morikouchi, Yoshito Ikeda, Tetsuichiro Isono, Michiya Akabane, Satoshi Ueshima, Shinji Imai, Mikio Kakumoto
2. 発表標題 Pharmacogenomics of tramadol in Japanese orthopedic surgery patients.
3. 学会等名 21st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寺田智祐
2. 発表標題 ファーマコゲノミクス検査の臨床実装に向けた現状と課題 診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言について
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------