

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究  
(英語) Research on methods for reflecting Pharmacogenomic information for Asians into drug labels

研究開発実施期間: 令和4年8月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 田中 庸一  
(英語) Yoichi Tanaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長  
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Medicinal Safety Science, Chief

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(和文)

個人の保有するファーマコゲノミクス (PGx) 情報に基づいた治療の個別化は、医薬品による薬物の代謝や反応性を投与前に予測することで、治療効果のある治療法の選択や副作用の未然の防止につながられると考えられる。薬物代謝酵素をコードする遺伝子及びその周辺領域に遺伝子多型の中には酵素活性に変動をもたらす多型が知られている。薬物代謝酵素の活性が低下した場合、ヒトにその基質となる医薬品を投与した場合の血中薬物濃度は上昇することが予想され、副作用の発現につながる可能性がある。そのため、遺伝子多型による医薬品の代謝能の変化に関して、臨床で利用できる情報 (添付文書等への記載、等) があることは、PGx 情報に基づく個別化医療の提供における基盤整備において必要である。特に、既に臨床で使用されている承認医薬品のうち承認時に PGx 情報が記載されていない医薬品は、遺伝子多型による血中濃度の変動情報は得る事が難しく、民族によって遺伝子多型頻度が異なる事や体格等の違いにより投与量が異なるため、国際的に統一して利用できる PGx 情報はなく、各地域の民族で利用できる情報を独自に得る必要がある。

本研究班では、開発時の臨床試験で遺伝子多型による血中薬物濃度の変化に関する情報が得られていない医薬品の PGx 情報を充実化し、その情報を実際の治療で利用するために医薬品の添付文書等への記載方法の提案を目標として検討を実施した。

まず、医薬品添付文書への PGx 情報の記載状況について本邦及び欧米の情報を調査した。本邦では医薬

品 35 成分に PGx 情報が記載されている。イリノテカンと *UGT1A1* (\*6, \*28), メルカプトプリン・アザチオプリンと *NUDT15* (*codon 139*), シポニモドと *チトクロム P450 (CYP)2C9* (\*2, \*3)については、遺伝子検査が保険適応で実施されている。本邦で PGx 情報が記載されている 35 医薬品の 30 医薬品は海外で開発されて本邦に導入された医薬品であり、欧米を初め各国の医薬品承認における申請に必要とされる情報として取得されたと考えられた。PGx 情報としては薬物又は代謝物の血中濃度に関する記述や副作用発現頻度に関する記述がある。また、遺伝子多型による投与量が記載されているものの、保険診療では遺伝子検査が行えない多型もある。

米国では、FDA が承認している医薬品の Label に PGx 情報が 608 項目記載 (2024 年現在) あり、FDA の Web page に Table of Pharmacogenetic Associations (<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>) 及び Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>) が掲載されている。PGx 情報が掲載されている医薬品のうち、149 成分では遺伝子多型による血中薬物濃度の変動に関する情報が記載されており、血中濃度曲線下面積 (AUC) 等の具体的な変動率の数値情報がある。また、臨床試験では遺伝子多型による血中薬物濃度の変動に関する試験を実施していない場合にも、国内外で発表された論文等の情報に基づく PGx 情報が記載されている。また、遺伝子多型の頻度が低く、臨床試験では情報が得られない多型については、生理学的薬物動態 (PBPK) モデル等を利用したシミュレーションにより得られた血中薬物濃度の変動に関する推定結果が記載されている例もある。EU では 37 医薬品に薬物代謝酵素の PGx 情報が記載されており、8 医薬品では PGx 情報に基づいた投与量の設定方法の記載があり、12 医薬品では血中薬物濃度の変動に関する情報が記載されている。米国では他の地域に比較して、実際の薬物療法の選択に PGx 情報に基づく判断が実施されており、Drug Label への情報記載として血中薬物濃度の変動に関する情報が充実していることが要因の 1 つである可能性が示唆された。

PGx 情報を実際の医療上で利用するためには、薬物代謝酵素では遺伝子多型による血中薬物濃度の情報が得られる事が必要な要因と考えられるが、PGx 情報取得のための臨床試験の実施は、遺伝子多型を持つ被験者の登録や臨床試験実施の費用面から困難であると考えられる。また、研究グループを中心とした研究については、各地域または国で大規模な試験を実施することも資金面で困難である。一方で、遺伝子多型による薬物代謝酵素の活性変動は *in vitro* 機能解析で取得可能であり、これまでも複数の薬物代謝遺伝子多型について、その代表的な基質医薬品により薬物動態学的パラメータの変動に関する論文報告が行われている。この *in vitro* 機能解析で得られたデータを利用して PBPK モデルで遺伝子多型におけるヒト薬物血中濃度の変動をシミュレーションすることが可能であり、PGx 情報の充実につながると考えられる。遺伝子多型による薬物代謝酵素の酵素活性への影響については、遺伝子多型を持つ発現ベクターで発現したタンパクに基質を加えて代謝させ、単位時間あたりの代謝物の生成量で一般的に評価されており、薬物代謝酵素に対する基質医薬品ごとに遺伝子多型による代謝変動については、報告が少ない。PBPK モデルで遺伝子多型の血中薬物濃度への影響を予測するためには、*in vitro* 機能解析で得られた薬物動態学的パラメータの変動率をモデルに利用する。そのため、ヒト血中薬物濃度を精度高く予測するためには、遺伝子多型による代謝能の変動に関する正確な情報が必要になる。そこで本研究では、遺伝子多型による薬物動態パラメータへの影響を複数の基質医薬品で評価した。本研究では、日本人で遺伝子多型頻度が比較的多く、遺伝子多型の遺伝子検査が本邦の保険適応で実施可能な *CYP2C9*\*3 及び *UGT1A1*\*6 を対象として、5 種以上の基質医薬品について、*in vitro* 機能解析を行い、代謝酵素の野生型タンパクとの活性の比較を行った。薬物代謝酵素遺伝子の野生型及び多型の配列を搭載した発現ベクターを作製し、HEK293FT 細胞へ遺伝子導入を行い、発現したタンパクを含むマイクロソームを回収して *in vitro* 機能解析に供した。

*CYP2C9* の基質医薬品として、シポニモド、メロキシカム、フルルビプロフェン、セレコキシブ、ナテグリニド、グリペピリドの 6 医薬品を対象に評価した。遺伝子多型タンパクである *CYP2C9.3* では、*CYP2C9.1*

に比較して6種全ての基質において、固有クリアランス ( $CL_{int}$ ) が低下したが、CYP2C9.1 に対する3の活性低下率は38%~82%と有意な差があることが明らかとなった。次にUGT1A1の基質としてSN-38、エストラジオール、カボテグラビル、ベリノスタット、フェブキシノスタットの5医薬品を対象に評価した。遺伝子多型タンパクであるUGT1A1.6では、UGT1A1.1に比較して5種全てにおいて $CL_{int}$ が低下しており、その低下率は50~70%と差がなかった。2つの酵素の検討ではあるが、薬物代謝酵素によっては、基質となる医薬品ごとに遺伝子多型による代謝能への影響が異なる事が明らかとなった。今後、薬物代謝に関わる各酵素について、基質医薬品の物性や化学構造と遺伝子多型による影響の大きさに関する情報が集積されることにより、*in vitro* 機能評価が必要な代謝酵素を示すことにつながる。

次に遺伝子多型におけるヒト血中薬物濃度のシミュレーションを実施する *in silico* 予測モデルの構築を4つの薬物代謝酵素 (CYP3A4/5、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6) について検討した。

まず初めに、最も多くの医薬品が基質となるCYP3A4/5についてPBPKモデルの構築を試みた。CYP3A4触媒効率を低下させる *CYP3A4\*16* 変異と CYP3A5 発現量低下をさせる *CYP3A5\*3* 変異が存在する。アトルバスタチンは経口投与される CYP3A4/5 の基質であるが、両薬物の血中動態と *CYP3A4/5* 遺伝子多型の関係についての情報は十分でない。そこで、簡易PBPKモデルを用いて、*CYP3A4/5* 遺伝子多型が両薬物の血中動態に与える影響を予測した。基質であるアトルバスタチンの欧米人血漿中濃度報告値を再現する簡易PBPKモデル用入力値 (吸収、全身循環、肝代謝消失等) を決定した。*CYP3A4/5* 代謝寄与率および遺伝子多型 (*CYP3A4\*16* 及び *CYP3A5\*3*) による酵素活性変化に応じて肝固有クリアランスを変化させ、単回および反復による仮想単独投与を行った。*CYP3A4\*16/3A5\*3* 両遺伝子変異モデルの最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) と血中濃度時間曲線下面積 ( $AUC$ ) の出力値は、野生型モデルと比較して3.4倍と4.3倍であった。アトルバスタチンは *CYP3A4\*16* により肝固有酵素機能が低下することにより最高血中濃度の上昇が顕著であることがPBPKモデルによるシミュレーションにより予測された。

2種目としてCYP2C9とその基質となる医薬品であるフルバスタチンについて *CYP2C9\*3* の影響予測をPBPKモデルで検討した。フルバスタチン20mg経口投与後の日本人血漿中濃度報告値を再現する簡易PBPKモデル用入力値 (吸収、全身循環、肝代謝消失等) を決定した。P450 2C9代謝寄与率および触媒効率を低下させるアミノ酸置換型2C9.3変異による酵素活性変化に応じて肝固有クリアランス値を低下させ、単回および7日間反復による仮想単独投与を行った。既報血中フルバスタチン濃度報告値を再現した2C9.1野生型モデルと見なし、2C9.3ホモ変異型を組み込んだ仮想単回あるいは反復投与時の $C_{max}$ および $AUC$ は、2.6と4.9倍となった。さらに2C9.3ホモ変異型での仮想肝中フルバスタチン $C_{max}$ および $AUC$ 出力値も同様に高値を示した。韓国人で報告のある2C9\*3ヘテロ接合型での実測血中濃度上昇はCYP2C9野生型とCYP2C9\*3ホモ多型の中間の濃度であることから、PBPKモデルによる予測値の精度が十分であることを確認できている。

同様のスキームでCYP2C19及びCYP2D6について遺伝子多型の影響を予測するためのPBPKモデルの構築を行った。CYP2C19の基質医薬品であるオメプラゾールについてPoor metabolizerであるCYP2C19\*2及び\*3の遺伝子多型による血中及び肝中薬物濃度への影響に関するPBPKモデルを構築し、 $C_{max}$ と $AUC$ がそれぞれ2.4倍、5.2倍に上昇することを示した。また、CYP2D6の基質医薬品であるアトモキセチンについて、*CYP2D6\*10*による血中薬物濃度への影響に関するPBPKモデルを構築し、アトモキセチンで治療中の日本人小児患者において実測した血中薬物濃度と予測値が概ね一致することを確認できている。本研究班で薬物代謝酵素による遺伝子多型の影響を予測する方法として構築した簡易PBPKモデルは血中薬物濃度の変化の説明に利用可能である事を示した。遺伝子多型における血中濃度を予測した医薬品は、本邦の医薬品副作用データベース (JADER) において、単剤投与時の副作用による投与量減量や中止の13~53%が薬物暴露由来と推定された。遺伝子多型等の内因子による血中薬物濃度上昇が副作用の理由の1つと考えられた。本モデルを利用した遺伝子多型によるヒト血中薬物濃度の影響の予測に適した医薬品として、1) 速い *in vivo* 血中代謝消失

速度、2) 単一 P450 酵素分子種の大きい寄与率、3) 遺伝子多型がもたらす大きい機能低下、の 3 条件を挙げ、曝露がもたらす有害事象低減を目指した PGx 情報活用を推奨することを提言した。前述したように、米国を除く地域では PGx 情報を利用した個別化医療は十分に実施できているとは言い難い。今後、地域毎に資金面や医療状況により、をその地域にあった PGx 情報を得る事は差が生じ、医療格差が大きくなる可能性がある。本研究班で開発した PBPK モデルによる遺伝子多型の影響予測では、共通する *in vitro* による活性変動の結果を PBPK モデルで各民族の生理学的パラメータに変更した影響を精度高く予測する事が可能なツールであり、日本人に限らず全ての民族及び地域で国際的に使用することができるツールである。

最後に、遺伝子多型によるヒト血中薬物濃度の影響の PBPK モデルによる予測について、本邦の電子化された添付文書（電子添文）に記載する方法について記載方法を検討した。PGx 情報の薬物療法の決定に本邦に比べて利用されている米国の Drug Label には PGx 情報として血中薬物濃度への影響が記載されており、利用促進を図るためには必須であると考えられた。本邦の電子添文には血中薬物濃度を変動させる他の要因（薬物間相互作用、臓器障害、等）が既に記載されている。PBPK モデルには予測誤差を含むため、変動の大きさをカテゴリー化して記載することが望ましく、既に記載されている薬物間相互作用に準じた方法が理解しやすいと考えた。薬物間相互作用の可能性に関するカテゴリー化は FDA 及び EMA でも本邦と同じ基準が記載されており、国際的に受入れられやすい。PBPK モデルによるシミュレーションにより、遺伝子多型によって AUC が 5 倍以上に上昇する基質を「遺伝子多型による薬物動態学的な影響を受けやすい基質」、2～5 倍未満に上昇する基質を「遺伝子多型による薬物動態学的な影響の受けやすさが中程度の基質」とした。本提案内容は、White paper として Drug Metabolism and Pharmacokinetics 誌にアクセプトされ、国内外に発信している。遺伝子多型による薬物血中濃度への影響を薬物間相互作用や臓器障害等と並列して記載することで、臨床において同等に利用される事が期待される。

本研究班で構築した PBPK モデルは既に市販されている医薬品の情報充実化に有効な方法であるが、医薬品開発においても遺伝子多型に関する試験項目の実施や必要な投与量を予測する上で応用可能であり、波及効果が期待される。さらに各医薬品の薬物動態に影響を及ぼす遺伝子多型の代謝変動率やヒト生理学的パラメータのデータが集積される事で、治療を受ける個々の患者における血中薬物濃度の予測へ応用可能であると考えられる。

PGx を利用した医療を実現するためには、情報の充実の他に遺伝子検査体制の充実や遺伝情報の取扱いに関する体制整備や教育が必要である。さらに現在、本邦では保険診療下で実施できる遺伝子検査は 4 医薬品 3 遺伝子に限られており、保険診療で実施できない場合には自費の検査となる。PGx 遺伝子検査については保険診療と自由診療を組み合わせる事ができないが、がん遺伝子パネル検査が保険対象とならない場合の精度で検討されている保険外併用療養費制度の利用により、PGx を利用した適正な薬物治療が実施できる環境が整うと考えられる。

本研究では、市販後の医薬品の有効性及び安全性における薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響を評価するためのツールとして *in vitro* 機能解析で得られて薬物動態学的パラメータ変動率に基づいた PBPK モデルを構築した。このヒト血中薬物濃度の予測値を医薬品の添付文書に記載する方法として、影響の大きさをカテゴリー化した注意記載を提案した。本スキームは、臨床試験では遺伝子多型の影響を評価されていない薬物代謝酵素で代謝される医薬品について、PGx の影響を評価する方法として国際的に利用することが可能である。遺伝子多型による影響について自国の民族で行う事が困難な場合においても、臨床開発時のデータと *in vitro* 機能解析の結果を利用する事で、血中薬物濃度への影響を評価することが可能となり、医薬品評価法のラグ/ロスとなる課題を解決する手法となり、薬物治療の適正化を推進するために有用である。

（英文）

Genetic information related to therapeutic medicine in individuals is utilized to provide appropriate therapies and predict drug-induced adverse effects in clinical settings. Genetic variants of drug-metabolizing enzyme genes can alter enzyme activity, thereby affecting drug concentrations in the body. Higher drug concentrations may lead to adverse effects. Therefore, incorporating pharmacogenomic (PGx) information into the package inserts of medications promotes the implementation of personalized medicine based on the results of genetic testing.

The purpose of the present study was to enhance PGx information for approved drugs that lack data on the impact of genetic variants on pharmacokinetics using *in silico* methods. In addition, we proposed a method for incorporating simulated PGx information into package inserts.

In Japan, only three genetic tests are covered by insurance: *uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1* (*UGT1A1*) for irinotecan, *nudix hydrolase 15* (*NUDT15*) for thiopurine drugs, and *cytochrome P450* (*CYP*) *2C9* for siponimod. In the United States, 149 FDA-approved medications include PGx information related to their impact on drug concentrations. In the European Union, 20 EMA-approved medications include PGx information in their product information. PGx information regarding drug concentration is more advanced in the U.S. compared to other countries, and genetic test results are highly utilized in clinical practice. Therefore, expanding PGx information concerning drug concentrations is essential for promoting personalized medicine based on genetic test results.

Currently, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models are commonly used to simulate the impact of *in vitro* pharmacokinetic data. For accurate pharmacokinetic predictions using PBPK models, it is important to evaluate how various substrates of drug-metabolizing enzymes are affected by alterations in enzyme function caused by genetic variants. The effects of CYP2C93 and UGT1A16 were evaluated. For the six substrates of CYP2C9, the intrinsic clearance by CYP2C9.3 was reduced to 20–60% of that by CYP2C9.1, and the extent of the activity alteration depended on the substrate. For the five substrates of UGT1A1, intrinsic clearance by UGT1A1.6 was reduced to 40–70% of that by UGT1A1.1, and the impact of activity alteration did not differ across substrates. Thus, the *in vivo* impact of genetic variants should be assessed for their use in PBPK pharmacokinetic simulations.

A simplified PBPK model was used to predict the effects of genetic variants of drug-metabolizing enzymes on the substrates of four enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. Input values (e.g., absorption, systemic circulation, hepatic metabolism, etc.) were adjusted to reproduce the reported plasma concentrations of each enzyme's substrate. The hepatic intrinsic clearance was modified based on the metabolic contribution of each enzyme and the change in enzyme activity due to genetic variants. Drug concentrations in blood and liver were simulated for both single and repeated administrations. The simulated blood concentrations of the substrate drugs were consistent with those reported for Asian populations. Our simplified PBPK model accurately predicted drug concentrations in individuals with genetic variants.

We also proposed that appropriate characteristics for predicting the impact of enzyme variants on pharmacokinetics include a high *in vivo* metabolic elimination rate in the blood, a high contribution ratio of the enzyme to substrate metabolism, and a significant reduction in enzyme activity due to genetic variants.

Based on our findings, we propose a method for describing the pharmacokinetic impact of genetic variants of drug-metabolizing enzymes in electronic package inserts. The impact was categorized by the degree of change in the area under the concentration–time curve (AUC) of the substrate drug as simulated using the PBPK model. These effects are considered comparable to those of drug–drug interactions. In patients with genetic variants, AUC increases greater than fivefold and between two- and five-fold compared to wild-type were classified as "strong and "moderate effects," respectively. Our proposal was published as white paper in Drug Metabolism and Pharmacokinetics.

In conclusion, we developed a scheme to predict the impact of genetic variants of drug-metabolizing enzymes on drug

concentrations. Furthermore, we proposed a method for incorporating these predicted effects into package inserts. These findings and proposals can contribute to the enhancement of PGx information in clinical practice, and promote the implementation of personalized medicine based on genetic testing.