

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）医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究
（英 語） Study on the requirements for incorporating pharmacogenomic information
into pharmaceutical package inserts

研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）中村 亮介
（英 語） Ryosuke Nakamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）帝京大学・薬学部医療薬学講座生命情報薬剤学研究室・教授
（英 語）Professor, Laboratory of Pharmaceutical Bioscience, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Teikyo University

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：医薬品による重篤副作用の発症は、遺伝的要因と環境的要因に影響を受けるが、遺伝的要因としては遺伝子多型が重要な要因として知られている。わが国では、ゲノム薬理学的 (pharmacogenomic; PGx) 情報として、イリノテカンにおける UGT1A1 多型、チオプリン製剤における NUDT15 多型、シボニモドにおける CYP2C9 多型の 3 種が保険収載されている。また、アロプリノールによる重症薬疹発症と関連する HLA 型 (HLA-B*58:01) 等の情報も添付文書に反映されている。しかしながら、一般に PGx 情報の添付文書への記載は必ずしも十分には進んでいない。たとえば CYP2C19 の遺伝子多型によりランソプラゾールの血中濃度が 3 倍以上変化することが知られているが、この遺伝子多型の記載は同薬の添付文書中には存在しない。このように PGx 情報の社会実装が進まない一因には、本邦では添付文書への PGx 情報の記載要件が整備されていないことがあると思われる。一方米国では、2013 年に発出されたガイダンスに基づき、PGx 情報を添付文書に記載するための要件が整理された。これに基づき、FDA では、363 種の医薬品の添付文書に、延べ 142 種の BM 情報が記載されている（計 541 ペア、本研究開始時）。我が国でも、ICH E18 の国内実装に伴い、臨床試験における患者ゲノム試料の収集に関する基準が明確化され、その実施が広く普及しつつあるが、予測・予防型安全対策に資するゲノム試料と PGx 情報の利活用は十分に進んでいない

のが現状である。

そこで本研究では、FDA のガイダンス等を参考に、科学的エビデンスと国際調和の点から、医薬品添付文書にゲノム薬理学 (PGx) 情報を記載することの意義や記載内容、その要件等についての留意点文書を作成することを目的とした。具体的には、1) エビデンス調査、2) エビデンス追加検討、3) エビデンス統合解析の3項目の実施を通じて、4) 医薬品添付文書への PGx 情報の記載に関する留意点文書案の作成を目指した。

具体的には、1) では、主に米国の PGx 関連ガイドラインを参考に、添付文書への組み入れ基準を調査するとともに、当該 PGx 情報が本邦の添付文書にどのような形で反映されているかを調査した。また、米国の PGx 検査が保険償還されるに当たって、どのような情報が重要視されているかについての調査を行った。さらに2)として、国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)において収集されているスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)等の重症薬疹、横紋筋融解症、薬剤性間質性肺疾患の重篤副作用患者由来ゲノム試料および約3千人の日本人健常者のゲノム試料を有効に活用し、新たなエビデンスの創出を試みた。また、これら重篤副作用の症例収集を進めた。その他、Analytical Validation のエビデンス追加として、一塩基多型の核酸クロマトグラフィーを用いたタイピング技術を例に、国衛研で保有する DNA 試料を用いて解析を行った。そして3)として、国衛研で得られたエビデンスと、それとは独立に収集された患者・対照集団を統合したメタ解析等を通じてエビデンスの統合解析を実施した。これらの知見を基に、4)として我が国の医薬品添付文書に PGx 情報を記載するにあたっての留意点文書を作成することを目標として掲げた。

本邦で承認されている医薬品のうち FDA の Drug Label に重篤副作用と関連する PGx 情報が記載されている医薬品を対象に調査を実施した。重篤副作用が発症するリスクが高い遺伝子の情報が記載されている医薬品は 14 医薬品あり、HLA 型が 6 医薬品と最も多かった。その他は、重篤副作用(生命に脅威を及ぼす好中球減少症、QT 延長、肝障害、等)の発症リスクが増加するというエビデンスが得られている血中濃度上昇を招く薬物代謝酵素の遺伝子多型であった。特異体質性副作用や重篤度の高い副作用について原因となる遺伝情報がエビデンスと共に記載されることで、適切な薬物療法を供するために必要な情報が利用できると考えられた。さらに、審査報告書の調査の結果、先述のランソプラゾールのように、代謝酵素遺伝子多型が薬物血中濃度に影響する場合でも有効性・安全性への明確な影響が認められない場合には、添付文書での情報提供に留まり、遺伝子検査の実施までは求められていないことが確認された。逆に、遺伝子多型が有効性や安全性に影響する場合には、遺伝子検査の臨床実装につながる可能性が示唆された。

米国の PGx 検査の保険償還状況の調査対象としては、エイズ治療薬アバカビルによる重篤な皮膚障害の発症と関連する HLA 型 (HLA-B*57:01) の検査がよい具体例となった。アメリカのすべての民間保険会社において、アバカビル投与前の遺伝子検査が保険償還されている。この遺伝子検査の実施により 1 人あたり約 0.0033 年(約 1.2 日)の QALY が増加すると推定された一方、その際の医療コスト増加は約 110 ドルにとどまり、結果として ICER はおよそ 36,700 ドル/QALY と算出されていることなどが分かった。さらに近年、米国における PGx 検査の社会実装にあたっては、Clinical Validity や Clinical Utility のみならず、専門学会ガイドラインとの整合性、保険償還、電子カルテとの連携、医療従事者教育等も重要な要素として認識されていることが示された。特に、CPIC 等の専門家ガイドラインや FDA の PGx Table が、Medicare における保険償還判断を支える重要な情報源として位置づけられていることは注目に値する。

また、エビデンス追加に用いるため、国衛研で保有する試料の追加収集を行った。研究期間中に薬剤性間質性肺疾患、重症薬疹、及び横紋筋融解症に関する新規患者の臨床情報・DNA 試料をそれぞれ 49 例、8 例、及び 8 例収集したことで、集積試料数は、薬剤性間質性肺疾患 393 例、重症薬疹 367 例、横紋筋融解症 229 例に達した。

Analytical Validation のエビデンス追加として、一塩基多型の核酸クロマトグラフィーを用いたタイピング技術を例に、国衛研で保有する DNA 試料を用いて解析を行った。これにより、FDA および厚生労働省から発出されている評価法によりバリデーションが可能であることが分かった。また、理化学研究所および国衛研の試料を用いて、カルバマゼピンによる重症薬疹等の発症関連 HLA の探索を行ない、同定に成功した。Analytical Validation の結果を報告した HLA の簡易タイピング系について、国衛研が保有するエビデンスより応用が期待された新たな遺伝子多型について検討を進めた。具体的には、漢方薬による薬物性肝障害の発症と関連する HLA-B*35:01 に関し、国衛研が保有する健常日本人ゲノム DNA を調査したところ、同 HLA の有無に関し、P 値が 10^{-16} オーダーと極めて強い関連を示す一塩基多型が存在することを見出した。この多型も、上記核酸クロマトグラフィー法による簡易タイピングが可能と期待される。

また、重篤副作用の発症に関わる新規バイオマーカーの探索のために、マイクロアレイチップを用いて国衛研の患者 DNA を解析し、ゲノムワイド関連解析を実施したところ、ある種の HLA 型が発症例に多く見られた被疑薬を特定した。さらに、東アジア集団における PGx 関連バリエーション情報を体系的に収集・統合し、大規模メタ解析や国際比較研究に活用可能なデータ基盤を構築した。

一方、横紋筋融解症に関しては、欧米を中心に SLC01B1 の遺伝子多型 (rs4149056) がシンバスタチンによる横紋筋融解症発症に関連すると報告されてきた。同 SNP は CPIC ガイドラインでも最高レベルの 1A に分類されているが、国衛研が収集した試料においては有意な関連を示すことはなかった。日本と欧米ではシンバスタチンの用量が異なるほか、好まれるスタチンの処方も異なるなどの違いが影響した可能性がある。そのため、本研究成果は、必ずしも他国における rs4149056 の有用性を否定するものではないが、少なくとも本邦において有用性があるとは考えにくいことを示唆している。

本研究の最終段階として計画していた「医薬品添付文書への PGx 情報の記載に関する留意点文書案の作成」については、実施に至らなかった。当初は、製薬企業の実務ニーズを踏まえた実効性の高い文書とするため、製薬業界関係者との意見交換を行い、その知見を反映した文書作成を計画していた。しかしながら、本研究で得られたエビデンスの整理および統合に想定以上の時間を要したことに加え、PGx 情報の解釈および記載要件に関する論点が多岐にわたることから、外部ステークホルダーとの協議を実施する段階には至らなかった。

一方で、添付文書への PGx 情報記載に関する課題として、記載対象とする遺伝子多型の選定基準、エビデンスレベルの評価方法、臨床上の意思決定への影響の明確化、ならびに検査実施の位置づけ等が重要であることが明らかとなった。また、海外においては、保険償還、ガイドライン整備、電子カルテとの連携、医療従事者教育等も PGx 情報の社会実装における重要な要素として認識されており、本邦においてもこれらを含めた包括的な検討が必要と考えられた。これらを踏まえ、製薬企業におけるニーズ把握を目的としたアンケート調査項目の設計を行い、今後の実証的検討に向けた基盤を整備した。具体的には、1) PGx 情報の添付文書記載に関する現状認識、2) 重篤副作用発症関連ゲノムバイオマーカーに関する現状認識、3) 記載に必要なエビデンス水準、4) 添付文書上の記載形式、5) 製薬企業側の実務上の課題、等の項目についての事前の意見すり合わせが必要と考えられる。

英文: Severe adverse drug reactions are influenced by both genetic and environmental factors, and genetic polymorphisms are recognized as important contributors. In Japan, only three pharmacogenomic (PGx) biomarker tests are currently reimbursed under the national health insurance system: UGT1A1 for irinotecan, NUDT15 for thiopurines, and CYP2C9 for siponimod. In addition, some PGx information, such as HLA-B*58:01 associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions, has been incorporated into package inserts. However,

implementation of PGx information in Japanese drug labeling remains limited. For example, although CYP2C19 polymorphisms are known to alter lansoprazole blood concentrations by more than threefold, this information is not included in the package insert. One reason for this limited implementation may be the absence of clear criteria in Japan regarding the incorporation of PGx information into labeling.

This study aimed to investigate the scientific and regulatory considerations for incorporating PGx information into Japanese package inserts, with reference to FDA guidance and international harmonization. The project consisted of evidence surveys, additional evidence generation, and integrated evidence analyses.

Review of Japanese regulatory assessment reports indicated that genetic testing is more likely to be clinically implemented when genetic polymorphisms clearly affect efficacy or safety, rather than pharmacokinetics alone. In the United States, HLA-B*57:01 testing prior to abacavir administration is reimbursed by all major private insurers. Published cost-effectiveness analyses suggested that the test improved QALY with only modest increases in medical costs, supporting its clinical implementation.

To strengthen evidence, additional genomic DNA and clinical information were collected from patients with drug-induced interstitial lung disease, severe cutaneous adverse reactions, and rhabdomyolysis, resulting in collections of 393, 367, and 229 cases, respectively. Genome-wide association analyses identified candidate SNPs and HLA alleles associated with specific adverse drug reactions. Analytical validation studies using the STH-PAS nucleic acid chromatography method demonstrated the feasibility of simplified SNP typing. Furthermore, HLA alleles associated with carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions were successfully identified, and a PGx variant database for East Asian populations was established to support future meta-analyses and international collaborative studies.

Although the planned guidance document for PGx information in package inserts was not completed during the project period, this study clarified important issues regarding evidence evaluation, biomarker selection, and clinical implementation of PGx testing in Japan.