



## オーダーメイド医療の展望 Perspective on the personalized medicine

のぼり つとむ  
登 勉  
Tsutomu NOBORI

### はじめに

ヒトゲノム計画による全ゲノム塩基配列の解読は2003年に完了した。この成果をもとに、ゲノム情報に基づく医療が注目されるようになり<sup>1)</sup>、オーダーメイド医療、テーラーメイド医療、個別化医療といった名称が使用されている(以下、オーダーメイド医療)。タンパクをコードしている遺伝子やコードしていないゲノム塩基配列にも個人差があり、ある遺伝子に変異がある場合、単一遺伝子病の原因になることはよく知られている。遺伝性疾患の原因でない場合でも、これらのゲノム塩基配列の個人差が病気の易罹感性、病態の差、そして薬物治療への反応性や副作用の程度の違いと関連しているデータが報告されるようになった。ポストゲノム時代には、オーダーメイド医療が医療の主流であるかのように喧伝されているが、ゲノム情報のみでは生命現象の解明に必要十分でなく、今後の研究の進展が待たれる。一方、病気の発症や進展に関係するメカニズムが遺伝子や分子のレベルで解明され、それらの分子異常を標的とする治療薬が開発され、臨床応用されるようになってきた。同じ病気であっても異なる機序によって発症している場合、適切な治療薬を使用するための遺伝子・分子異常の診断が重要であり、コンパニオン診断薬やファーマコゲノミクス診断薬が開発され、臨床応用されている<sup>2)</sup>。さらに、臨床現場での課題は、薬物治療における副作用の予防であるが、この点についても多くの知見が報告されている<sup>3~5)</sup>。

本稿では、さまざまな角度からオーダーメイド医療について紹介する。

### I. オーダーメイド医療の背景

オーダーメイド医療の背景には、言うまでもなく遺伝学・分子生物学の発展があり、1953年のWatsonとCrickによるDNA二重らせん構造の発見は、遺伝学を「表現型を対象とする学問」から「化学物質である塩基によって表現された情報(遺伝型)を対象とする学問」へと変えた。そして、1990年にはWatsonがヒトゲノム計画を提唱し、全ゲノム塩基配列を解読するという壮大なプロジェクトがスタートした。2003年にはヒトゲノム全塩基配列の解読が完了し、以後、ポストゲノム時代と呼ばれるようになった。ヒトゲノムの解読は、医療の発展に大いに貢献することが期待されたが、期待に十分応えているとは言えない現状である。課題になっているのは、ゲノムにも個性が存在し<sup>6)</sup>、その個性(polymorphisms)が疾患感受性、病態、治療への反応性、そして環境因子による影響などに深く関連していることである。ゲノムの個人差を調べる研究(HapMap Project)<sup>7)</sup>や全ゲノムの個人差と疾患感受性との関連を網羅的に調べる研究(Genome-wide association study; GWAS)<sup>8)</sup>が進んでおり、ゲノム情報を用いて疾患リスクの予測が試みられる段階になってきている。また、2007年にはWatson個人のゲノム配列情報がインターネット上で公開されたが<sup>9,10)</sup>、個人の全ゲノム塩基配列を解読するプロジェクトが1,000人からスタートし、現在も進行中である<sup>11)</sup>。

個人のゲノム情報が利用できるようになるとともに、ゲノムの個性（遺伝的多型）と疾患リスク、薬物療法への反応性や副作用の関係が明らかになれば、オーダーメイド医療が臨床現場でより広範囲に応用されるであろう。

## II. オーダーメイド医療と薬物代謝

全ゲノム情報ではなく、ある特定の塩基配列情報を利用して、より安全な薬物療法が実施されている。従来の薬物療法の問題点は副作用であり、米国では年間約220万人の入院患者に重篤な副作用が発現し、うち11万人が死亡したという報告がある<sup>12)</sup>。「あるサイズの服がすべての人に合わない (One size does not fit all.)」ように、ある薬が同じ病名の人すべてに有効ではないことを臨床家は経験知として有していた。感染症に関しては、起炎菌が同定されれば、感受性検査結果を参考に最適な抗生剤を選択できる。しかし、他の多くの疾患では、薬物反応性の差の原因を知る手段を持っていなかった。ポストゲノム時代の現在では、薬物の分解や代謝の個人差を遺伝子レベルで検査する手段があり、有効かつ副作用の少ない治療薬の選択や投与量の決定にゲノム情報を利用することが可能となった。「New age of medicine : treatment tailored to your DNA, enzymes」と題する新聞記事(2005年11月13日)は、オーダーメイド医療の黎明を告げるものであり(図1)、同年12月には三重大学医学部附属病院にオーダーメイド医療部を設置した。

オーダーメイド医療のうち、オーダーメイド薬物療法の実施には薬物代謝・動態 (Pharmacokinetics/

- ✓ The **age of personalized medicine is on the way.** Increasingly, experts say, therapies will be tailored for patients based on their genetic makeup or other medical measurements. That will allow people to obtain drugs that would work best for them and avoid serious side effects.
  - ✓ Scientists are finding numerous examples of variations in genes that help predict who will respond to a drug or who will suffer side effects. **Most drug companies now routinely collect DNA samples from patients in clinical trials to look for such markers.**
  - ✓ But despite progress, many more years of work will be required before **combinations of drugs and tests**, sometimes called **theranostics**, can reach the market.
  - ✓ **Clinical trials could also be far smaller, cheaper and quicker if a drug were tested just on patients for whom it was likely to work.** Several companies are trying to rescue drugs that failed in clinical trials by retesting them only on people for whom they are likely to work.

図1 New age of medicine : Treatment tailored to your DNA, enzymes  
(Andrew Pollack, New York Times Sunday, November 13, 2005)

Pharmacodynamics) の理解と薬物分解や代謝に関連する遺伝子の個人差を調べる検査診断薬の開発が必要である。特に、薬物代謝酵素遺伝子の多型と酵素活性の関係はよく研究されており、多型の診断によって薬物代謝の速度を予測することが可能である。薬物代謝の第I相反応ならびに第II相反応に参与する酵素と薬物の組合せの代表的な例を示した(図2)。第I相反応に参与する Cytochrome P450 (CYP) は50種以上のサブファミリーから成るが、日常診療で用いられる薬物の代謝に参与するのは3A4、2C、2D6が主であり(図3)、一方、第II相反応に参与する酵素の場合、酵素活性低下は薬物血中濃度の上昇を来し、重篤な副作用を起こすことが知られている(図2)。

第II相反応の例として抗がん剤イリノテカンについて紹介する。イリノテカンはカンプトテシン誘導体で、DNAトポイソメラーゼI阻害薬であるが<sup>13)</sup>、副作用として重篤な下痢と骨髄抑制が知られている。主に肝で代謝され、活性型のSN-38に代謝された後、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の分子種であるUGT1A1によるグルクロン酸抱合により不活化されSN-38Gになる(図4)。UGT1A1\*28を持つ患者では、好中球減少や重篤な下痢などの副作用を発現するリスクが上昇することが報告された<sup>14)</sup>。2005年6月、アメリカ食品医薬品局 (FDA) は添付

●第I相反応	●第II相反応
チトクロームP450による反応 酸化、水酸化、エポキシ化、 脱アルキル化など	グルクロン酸抱合 UGT1A1 塩酸イリノテカン
チトクロームP450は、主に肝臓と 小腸の小胞体膜面に存在する。 臨床で使用される薬物の約8割を 代謝・解毒する。 CYP2C9*1/*1 wild-type CYP2C9*2/*2 homo-mutant CYP2C9*1/*2 hetero	アセチル化 NAT2 イソニアジド
	メチル化 TPMT 6-メルカプトプリン
	酵素活性低下は薬物の血中濃度を 上昇させ、重篤な副作用を起こす。

図2 薬物代謝

- CYPは約500個のアミノ酸よりなる
- ヒトでは50種以上のサブファミリーが報告されている

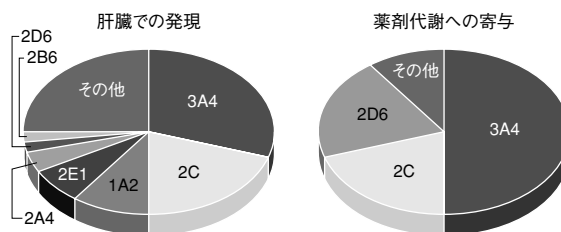


図3 チトクローム P450 の遺伝子多型と薬物代謝

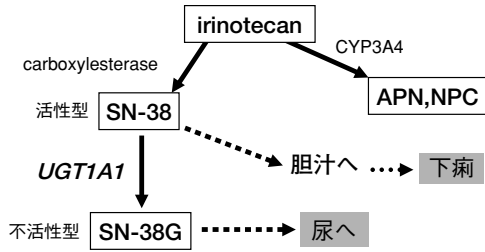


図4 Irinotecanの代謝

文書の改訂を指示し、UGT1A1\*28 遺伝子多型検査と UGT1A1\*28 を有する患者での投与量の減量が記載された。本邦では、2008 年に添付文書の改訂が行われ、UGT1A1 多型判定検査が2009年11月に保険収載され、UGT1A1\*28 と UGT1A1\*6 が判定できるようになった。米国では UGT1A1\*28 遺伝子多型のみであり、本邦では2種類の遺伝子多型検査が対象になっているが、これは UGT1A1\*6 遺伝子多型が欧米人には見られないためである<sup>15)</sup>。これらの薬物代謝酵素遺伝子のみならず、多くの遺伝子における多型の頻度には人種による差が大きいことに注意

する必要がある。

### Ⅲ. コンパニオン診断薬

近年の治療薬開発は、いわゆる分子標的薬や抗体医薬が創薬の中心になりつつある。分子標的薬は同じ病名であるという理由で使用すべきでなく、重篤な副作用を回避し薬剤効果を得るためには、分子標的となる分子や遺伝子の変化を診断する検査を用いた対象患者の選択が必要である。FDA は、医薬品と診断薬の一体化開発プロセス<sup>16)</sup>を提唱しており(図5)、治療選択のための検査であるコンパニオン診断薬はオーダーメイド医療の実践に不可欠である<sup>17)</sup>。従来の治療では、病名に基づいた治療選択がされるため、低い奏効率と高い副作用頻度が予想される。一方、コンパニオン診断薬により薬の標的となる分子・遺伝子変化を有する患者を選択すれば、高い奏効率と副作用のない治療が可能となる(図6)。創薬の標的となるバイオマーカーの発見と

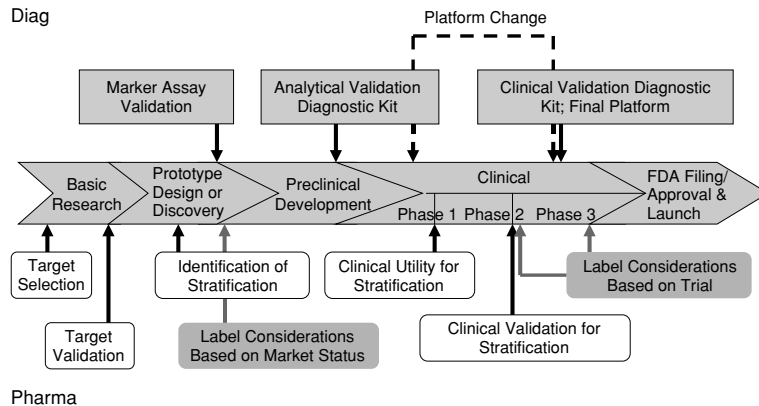


図5 薬剤と診断薬の一体化開発プロセス

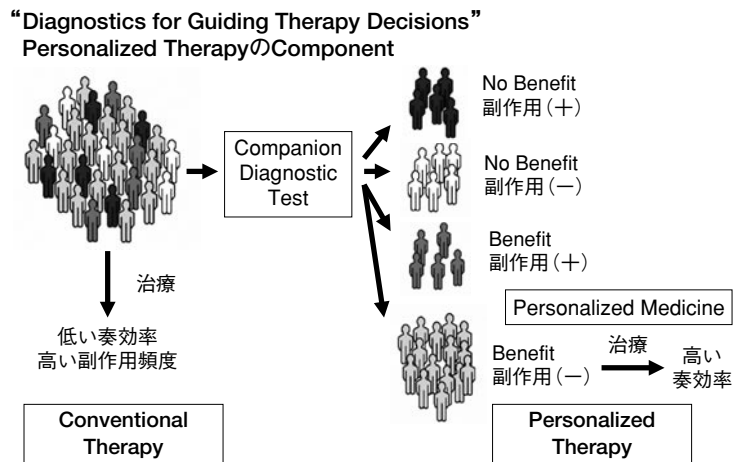


図6 コンパニオン診断薬の応用

コンパニオン診断薬の開発は、今後の診断薬開発の中心となることが予想される。欧米では、ベンチャー企業が自社開発のコンパニオン診断薬を Laboratory-developed tests (LDT) として提供しているが、本邦では保険制度の違いもあって、市場は拡大していない。

#### IV. オーダーメイド医療の実際： 三重大学医学部附属病院オーダーメイド 医療部の紹介

三重大学附属病院オーダーメイド医療部の活動を紹介します。医療部は、図7に示す遺伝子解析部門、臨床部門、治療薬物モニター部門、予防医療部門、研究開発部門、情報管理部門の6部門で構成されており、それぞれ中央検査部、各診療科、薬剤部、遺伝子疾患制御学講座、機能プロテオミクス講座、そして事務部が主体となっている。遺伝カウンセリングに関しては、中央検査部、看護部、そして、学外から看護大学教員、臨床心理士（認定遺伝カウンセラー）、助産師の参加を得て実施している。附属病院におけるチーム医療実施体制とともに基礎系講座の参加による研究開発を目指した組織構成になっていることを強調しておきたい。その一例として、本学附属病院肝胆臓移植外科や薬剤部と共同で行った生体肝移植におけるオーダーメイド免疫抑制療法に関する研究について述べる。

生体肝移植のドナーとレシピエント7組からインフォームドコンセントを得て、カルシニューリン阻害剤タクロリムスの血中濃度に関する CYP3A5 遺伝子多型を調べた。レシピエントでは野生型アレル \*1 を有する \*1/\*1 と \*1/\*3 の合計が 29%、\*3/\*3 が 71% であった。一方、ドナーでは、\*1/\*1 と \*1/\*3

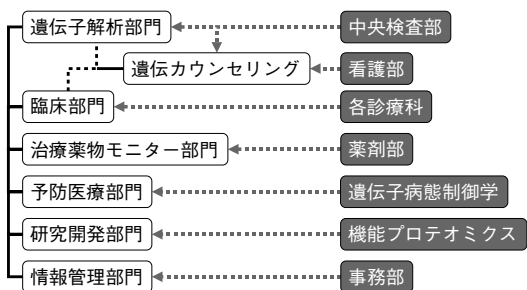


図7 オーダーメイド医療部の構成

の合計が41%で\*3/\*3は59%であった。レシピエントとドナー全体では、\*1/\*1と\*1/\*3の合計が51%、\*3/\*3が49%であった(図8)。図9では横軸にそれぞれの移植例別にレシピエント(R)とドナー(D)における\*1アレルの有無を示し、術後1週、2~4週、そして4~8週でのタクロリムス血中濃度 (ng/ml) を投与量 (mg/day) で除した値を縦軸に表している。レシピエントおよびドナーのいずれにも\*1アレルが存在しない場合は、他の組合せに比して明らかにタクロリムス血中濃度/投与量比が高かった。このことは、移植患者と提供者のCYP3A5遺伝子多型を解析し、両者ともCYP3A5\*3/\*3を示す場合にはタクロリムスを使用し、それ以外の場合にはシクロスポリンを使用することが有効かつ経済的な免疫抑制療法であり、副作用も少ないことを示唆している(図10)。

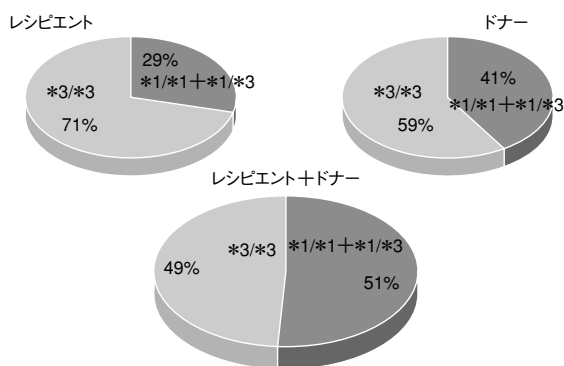


図8 CYP3A5 遺伝子頻度

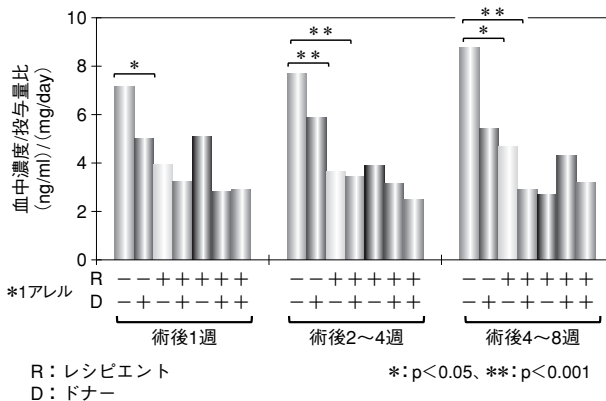


図9 CYP3A5 Genotype 別タクロリムス  
血中濃度 / 投与量比



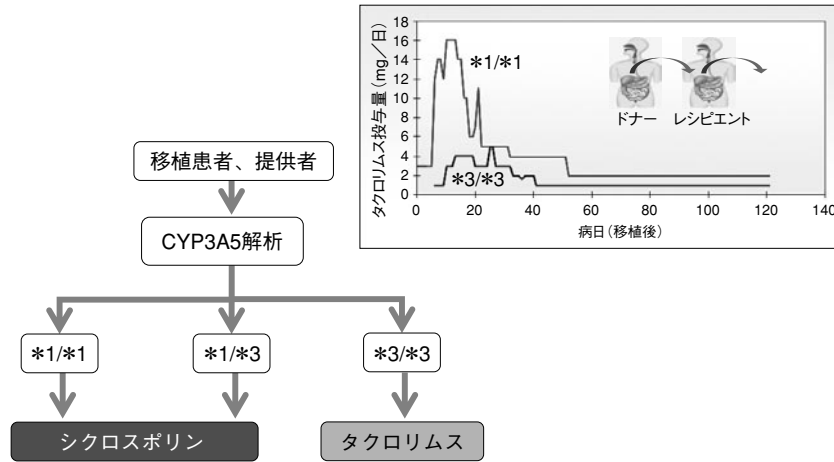


図10 オーダーメイド免疫抑制療法

V. オーダーメイド医療の将来展望：  
保険診療とコンパニオン診断薬開発

本邦におけるオーダーメイド医療を展望するとき、保険診療とコンパニオン診断薬開発の関係を避けて通れない。表1に平成22年度診療報酬改定で保険収載された遺伝子検査関連項目を挙げた。指摘したい点は、薬事承認されたキットや診断薬のない遺伝子検査が保険収載されていることである。すなわち、保険収載されている遺伝子検査項目のほとんどは、研究用試薬や home-brew assay を用いて実施されており、しかもヒト遺伝子を対象とした検査であっても例外ではないという事実である。診断的妥当性が検証された診断薬を使用しなくても検査を実

施でき、診療報酬の請求ができるのである。また、ほとんどの項目の診療報酬点数は2,000点である。予想されるコンパニオン診断薬の大半が遺伝子検査であることを考慮すると、憂慮すべき現状であるといえる。

コンパニオン診断薬が保険収載されるまでのルートを現状の制度に合わせて考察し、臨床応用を促進するための試案を提示したい。

1. 高度医療評価制度

医学医療の高度化やこれらの医療技術を臨床に応用するため、薬事法の承認が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を「高度医療」として認め、保険診療と併用できるとし、薬事法上の承認申請に繋がる科学的評価が可能

表1 平成22年4月診療報酬改定（遺伝子検査関連項目）  
（薬事承認済診断薬は太字で示した。）

D006-2	血液細胞核酸増幅同定検査（造血器腫瘍核酸増幅同定検査） 2,000点 PCR法、LCR法またはサザンプロット法による。（Major bcr-abl、PML-RARA など）
D006-3	<b>Major bcr-abl mRNA 核酸増幅検査 1,200点</b> <b>DNAプローブ「FR」Amp-CML（TMA法）</b>
D006-4	遺伝学的検査 4,000点 PCR法、DNAシーケンス法、FISH法またはサザンプロット法による。
D006-6	免疫関連遺伝子再構成 2,400点 PCR法、LCR法またはサザンプロット法による
D006-7	<b>WT1 mRNA 核酸増幅検査、サイトケラチン（CK）19mRNA、UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型 2,000点</b> <b>リアルタイム RT-PCR法（WT1 mRNA 測定キット「オーツカ」）、OSNA法（LAMP法によるCK19 mRNAの増幅・定量）、インベーター法（インベーター UGT1A1 アッセイ）</b>
D004-2	悪性腫瘍組織検査 1 悪性腫瘍遺伝子検査 2,000点 固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とし、PCR法、SSCP法、RFLP法等を用いる。 <b>肺癌及び大腸癌におけるEGFR遺伝子検査又はKras遺伝子検査、悪性骨軟部組織腫瘍におけるEWS-Fli1、TLS-CHOP、又はSYT-SSX遺伝子検査、消化管間葉系腫瘍におけるc-kit遺伝子検査、家族性非ポリポージス大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査、悪性黒色腫センチネルリンパ節生検に係る遺伝子検査</b>

薬事承認された診断薬のない遺伝子検査が保険収載されている

なデータの収集を迅速化することを目的とする制度である。その対象となる医療技術は(1)薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術と(2)薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的の使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術の2つである。高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知)に示されている。

高度医療評価制度による薬事承認までのロードマップを図11と12に例示した。臨床研究の結果に基づいて高度医療が申請され、薬事承認申請に至るまでには膨大な時間と経費が予想される。しかしながら、保険診療と併用できることは、国民の選択権を拡げ、利便性を向上するという観点から歓迎すべ

きことと考える。

## 2. 先進医療

先進医療は、健康保険法等の一部を改正する法律(平成18年法律第83号)において、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、「評価療養」の1つとされた。薬事法上の承認申請に繋がる科学的評価が可能なデータの収集を迅速化することを目的とする高度医療評価制度に対して、将来的な保険導入のための評価を行うことを目的としている。先進医療は、「第2項先進医療」と「第3項先進医療(高度医療)」に分類され、前者は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先

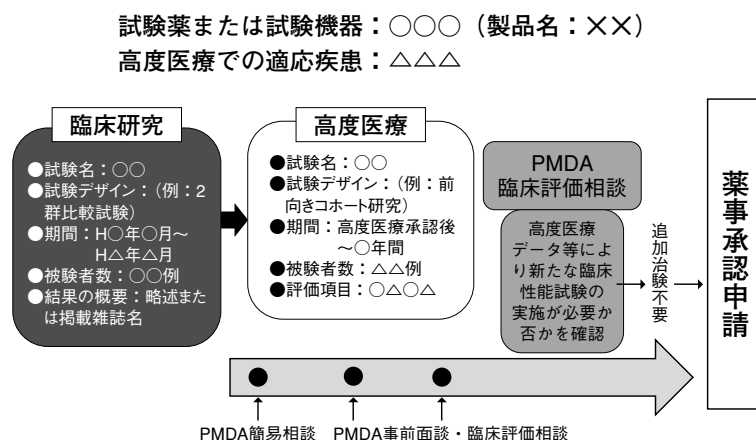


図11 薬事承認までのロードマップ(治験)

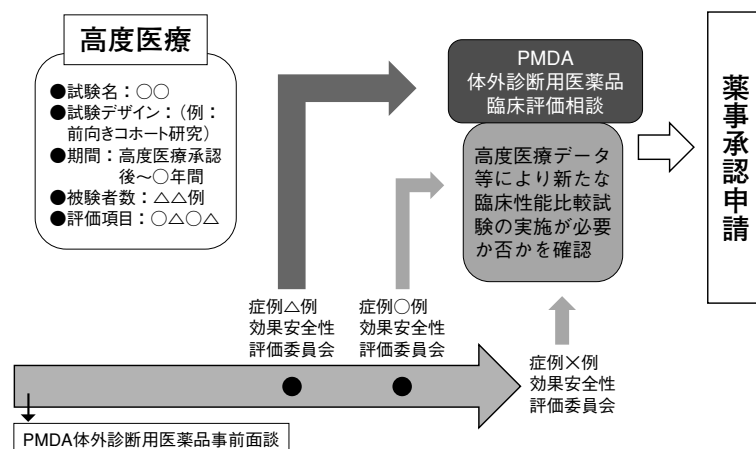


図12 高度医療承認後のロードマップ

進的な医療技術と定義されている。一方、後者は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした先進的な医療技術と定義され、前項の高度医療と同義である。

第2項先進医療は、平成23年3月1日現在で90種類（第3項先進医療技術31種類を除く）が実施されている。しかしながら、これら90種類の先進医療のうちで遺伝子検査を医療技術として用いる多くの場合、薬事法上の承認又は認証を受けた診断薬や診断キットでなく自家調製であるHome-brew assayである。定義上は、これらの先進医療は第3項に分類されるべきものであるが、第2項として処理され、その中からすでに保険導入されたものもある。

### 3. 保険収載された遺伝子検査における課題

平成22年4月の診療報酬改定で改定された遺伝子検査関連項目（表1）のうち、太字で示した項目はすでに承認された診断薬や診断キット（以下、キット）が存在するものであり、それ以外は、保険収載されているが薬事承認されたキットのないものである。PCR法、DNAシーケンス法、FISH法またはサザンブロット法などの方法が記載されているが、自家調製試薬類あるいは薬事承認されていないキットを検査に用いて診療報酬を得ることは可能である。精度管理された試薬・方法での遺伝子検査が理想であるが、理想通りでない場合があり、非常に大きな問題である。米国疾病管理予防センターは、遺伝子検査についてAnalytic Validity、Clinical Validity、Clinical Utility、ELSIの4項目を評価するACCEモデルを公表している<sup>18)</sup>。本邦においてもACCEモデルに準じた評価が実施されることが望まれるが、医療機関、検査施設、民間企業等で独自に検査法の開発・実施が行われ、いわゆるHome-brew assayによる検査が中心である現状では、統一した評価の実現までには至っていない。

また、遺伝子検査の診療報酬点数は、開発コストや検査実施コストを回収できない点数になっており、今後のコンパニオン診断薬の開発や遺伝子検査の臨床応用を考える場合の課題である。診療報酬点数については、上記のコストと医療経済効果も考慮した評価が望まれる。

### 4. コンパニオン診断薬（遺伝子検査）を用いた診断方法を普及させる仕組み

図13にコンパニオン診断薬（遺伝子検査）の開発から臨床応用までの新しい仕組み（案）を示した。日本では厳密な意味のLaboratory-developed tests (LDT)は存在しないし、Home-brew assayと同じではないが、図12では便宜上同じものとして表記した。Home-brew assayが先進医療として利用される場合には、精度保証や分析的妥当性が重要になる。第三者機関（図中、Japan Molecular Diagnostic Standards）が開発者・企業から提供されたHome-brew assayの分析的妥当性を検査・認証する。先進医療専門家会議は、その結果をもって第2項先進医療技術として臨床応用することを承認し、最終的には保険導入されるルートを提案する。

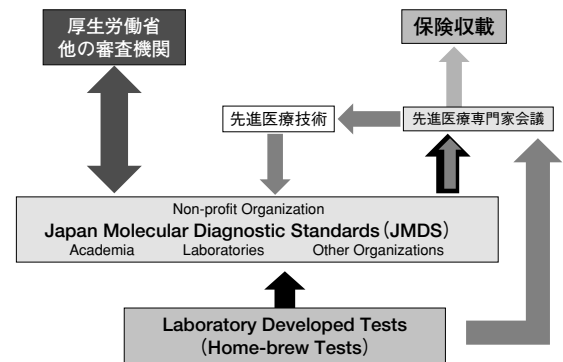


図13 遺伝子検査の開発から臨床応用への新しいルート案

### おわりに

オーダーメイド医療は、医療の在り方を変え、新薬開発や臨床治験にも影響する可能性を秘めている。また、効率的で有効な医療の提供を可能にするオーダーメイド医療は、医療経済にとっても良い影響を及ぼすと予想される。コンパニオン診断薬の開発が活性化される環境が整備され、速やかに臨床応用されるための評価制度の確立が待たれる。

検査と治療の両面からのアプローチにより、一日も早くオーダーメイド医療が日常診療として実践されることを期待したい。

## 文 献

- 1) Jain KK. Personalized Medicine. *Curr Opin Mol Ther.* **4** (6) : 548-558, 2002.
- 2) 登 勉. テーラーメイド医療と臨床検査. *臨床検査.* **46** (1) : 21-25, 2002.
- 3) Hartford CM, Dolan ME. Identifying genetic variants that contribute to chemotherapy-induced cytotoxicity. *Pharmacogenomics.* **8** (9) : 1159-1168, 2007.
- 4) Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* **11** (7) : 973-987, 2010.
- 5) Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* **351** (27) : 2827-2831, 2004.
- 6) Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* **27** (3) : 234-236, 2001.
- 7) <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>
- 8) Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, et al. The pursuit of genome-wide association studies : where are we now? *J Hum Genet.* **55** (4) : 195-206, 2010.
- 9) Check E. Celebrity genomes alarms researchers. *Nature* **447** (7143) : 358-359, 2007.
- 10) Wadman M. James Watson's genome sequenced at high speed. *Nature* **452** (7189) : 788, 2008.
- 11) 1000Genomes. <http://www.1000genomes.org/>
- 12) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **279** : 1200-1205, 1998.
- 13) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11 : a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* **10** (8) : 1225-1229, 1992.
- 14) Ando Y, Chida M, Nakayama K, et al. The UGT1A1\*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* **8** (4) : 357-360, 1998.
- 15) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol.* **22** (8) : 1382-1388, 2004.
- 16) FDA DRAFT concept paper : Drug-Diagnostic Co-Development, April 2005-<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/UCM116689.pdf>
- 17) Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B. The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies. *Nat Biotechnol.* **24** (8) : 985-995, 2006.
- 18) [http://cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/acce\\_project.htm](http://cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/acce_project.htm)