

医薬品の非臨床及び臨床第 I 相試験における

遺伝子多型評価のための科学的情報

（最終案）

本成果物は、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業に採択された研究に基づき作成されたものである。

本書は、この事業における人材交流の一環として、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携の下、主として日本人を対象に、医薬品の非臨床及び臨床第 I 相試験における遺伝子多型評価のための科学的情報をまとめたものである。

なお、本事業の一環として、NIHS の職員との連携により原案を作成し、さらに PMDA の職員が検討過程において助言等を行ったが、当該助言及び本成果物は NIHS 及び PMDA の公式見解ではなく、本事業に採択された東北大学大学院薬学研究科の責任においてまとめたものである。

平成 28 年 11 月 29 日

東北大学大学院薬学研究科

【趣旨】

平成 24 年度から厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業」が開始された。東北大学大学院薬学研究科では、本事業において、「ゲノム薬理学、バイオマーカーを用いた医薬品の有効性・安全性に関する評価方法」として採択され、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携の下、医薬品候補化合物の非臨床及び早期臨床試験を行っており、その過程で主として関与する薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子多型影響の評価を行っている。

本書は、本事業の一環として連携各機関の協力を得て、主として日本人を対象に、医薬品の非臨床及び臨床第Ⅰ相試験における遺伝子多型評価のための現時点での科学的情報をとりまとめたものである。なお、東北大学大学院薬学研究科は、取りまとめた科学的情報（本書）を広く公開することにより、今後のガイドライン策定を志向した検討に際しての議論の基盤となることを期待している。

本書は、広く文献調査も行って知見を集積し、低分子化学医薬品の体内代謝及び体内分布に関与するシトクロム P450 酵素及びその他の薬物代謝酵素の分子種、並びに薬物トランスポーター分子種の遺伝子多型が、これら分子種の機能的変化と関連すること、さらに日本人で頻度 1%以上である遺伝子多型について、*in vitro* での被験薬の機能影響評価の方法等の概要を述べたものである。また有効性や安全性に関わる薬効・副作用関連分子の遺伝子多型・変異についても例として挙げている。薬物代謝酵素やトランスポーター等の遺伝子多型評価の必要性に関しては、今後の研究の進展、国内外で行われている医薬品開発や欧米における指針等、最新の知見と国際的な動向をふまえて、継続的に議論を続けていくことが必要であると考えている。

なお、本文書の作成過程では、日本製薬工業協会、日本薬物動態学会の一部の先生方からご意見を頂戴した。ここに厚く御礼を申し上げる。

東北大学大学院薬学研究科
大島吉輝、平澤典保、平塚真弘、児玉進
東北大学大学院医学系研究科
宮田敏男、段孝

【本書の作成に関与した NIHS 職員】

医薬安全科学部長 斎藤嘉朗

医薬安全科学部第三室長 中村亮介

【本書の作成にあたって助言等を行った PMDA 職員】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業（厚生労働省）

課題名：ゲノム薬理学、バイオマーカーを用いた医薬品の有効性・安全性に関する評価方法

前審議役 山田雅信

審議役 林憲一

新薬審査第二部 栗林秀明

新薬審査第二部 高德敬之

目次

1. はじめに
 - 1.1 背景と目的
 - 1.2 適用範囲
2. 解析方法と対象遺伝子の例
 - 2.1 遺伝子多型解析方法
 - 2.1.1 候補遺伝子多型解析
 - 2.1.2 網羅的遺伝子多型解析
 - 2.2 主な既知の遺伝子多型と *in vitro* 機能影響解析方法
 - 2.2.1 シトクロム P450
 - 2.2.1.1 CYP2A6
 - 2.2.1.2 CYP2B6
 - 2.2.1.3 CYP2C8
 - 2.2.1.4 CYP2C9
 - 2.2.1.5 CYP2C19
 - 2.2.1.6 CYP2D6
 - 2.2.1.7 CYP3A4
 - 2.2.1.8 CYP3A5
 - 2.2.2 グルクロン酸転移酵素及び他の薬物代謝酵素
 - 2.2.2.1 UGT1A1
 - 2.2.2.2 NAT2
 - 2.2.2.3 GSTM1/GSTT1
 - 2.2.2.4 TPMT
 - 2.2.2.5 ALDH2
 - 2.2.3 薬物トランスポーター
 - 2.2.3.1 SLCO1B1 (OATP1B1)
 - 2.2.3.2 ABCG2 (BCRP)
 - 2.2.4 薬効・副作用関連分子
 - 2.2.4.1 EGFR/K-RAS
 - 2.2.4.2 HLA
3. 非臨床試験結果に基づき、臨床第 I 相試験のデザインを検討する際の留意点
4. 用語集
5. 関連するガイドライン等

略語集

略語	英語	日本語
ABC	ATP-binding cassette	ATP 結合カセット輸送体
ABCB	ABC subfamily B	ABC サブファミリーB
ABCG	ABC subfamily G	ABC サブファミリーG
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2	アルデヒド脱水素酵素 2
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
CoA	Coenzyme A	コエンザイム A
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
GSTM1	Glutathione S-transferase mu1	グルタチオン S 転移酵素 Mu1
GSTT1	Glutathione S-transferase theta1	グルタチオン S 転移酵素 Theta 1
GSTM1/T1	Glutathione S-transferase Mu 1/Theta 1	グルタチオン S 転移酵素 Mu1 及び Theta1
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-Ultraviolet detection	液体クロマトグラフィー－紫外吸光度検出
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IWPC	International Warfarin Pharmacogenetics Consortium	国際ワルファリンゲノム薬理コンソーシアム
K-RAS	V-Ki-Ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	カーステン・ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
NADP	Nicotinamido adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAT	N-acetyltransferase	N-アセチル転移酵素
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
POR	P450 oxidoreductase	P450 オキシド還元酵素
RFLP	Restriction fragment length polymorphism	制限酵素断片長多型
SLC	Solute carrier	溶質キャリアー蛋白
TPMT	Thiopurine methyltransferase	チオプリンメチル基転移酵素
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

1. はじめに

1.1 背景と目的

医薬品の有効性及び副作用発現には個人差が知られており、その発現要因は、内的要因と外的要因に分類される。ICH-E5 ガイドラインに記載の通り、外的要因としては、気候、文化、医薬品服薬遵守の程度、臨床試験の実施方法/エンドポイント等の他、内的要因と重なる因子である食事習慣、喫煙、飲酒等が知られている。一方、内的要因としては、年齢、性別、身長、体重、肝・腎・心機能の他、遺伝因子としてゲノム配列上の個人差である遺伝子多型が挙げられる。特に薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型は、近年、大幅に研究が進んでおり、その活性影響の解析や医薬品の有効性・副作用との関連が報告されているものも多い（IWPC, 2009¹⁾; Shigematsu, 2006²⁾; 佐井, 2008³⁾）。これらの情報の活用は、有効性の確保と副作用の低減につながる可能性がある。

ある種の遺伝的背景を持つ特定の患者集団に医薬品の有効性が認められないと考えられる場合には、遺伝子多型の情報を利用し、当該患者集団を除外することにより、効果的に医薬品の有効性を臨床試験で示すことができる可能性がある。一例として、遺伝子多型による代謝酵素の機能低下が有効性低下につながる可能性について検討された報告がある（例：クロピドグレル、Hulot, 2010⁴⁾; Zabalza 2012⁵⁾）。一方、遺伝子多型を有する特定の患者集団に重篤な副作用が認められる場合、遺伝子解析を実施して投与の可否を判断することにより、その発生を回避することが可能となると考えられる。例えば、解毒代謝を担う薬物代謝酵素や排泄に関与するトランスポーターの、遺伝子多型に基づく機能低下による血中・組織濃度の過度の上昇による毒性発現（例：イリノテカンにおける UGT1A1 多型、2.2.2.1 項参照）や反応性代謝物の除去機構の低下による毒性発現（例：トログリタゾンにおける GSTM1/T1 多型、Watanabe, 2003⁶⁾）の場合等が考えられる。従って、これら薬物動態や薬効・副作用関連分子に関連する遺伝子多型情報の利用は、医薬品開発の際の重篤な副作用発生による中止回避や開発経費の一部削減につながる可能性がある。

本文書は、これまでに報告された主として薬物代謝酵素、トランスポーター、薬効・副作用関連分子の遺伝子多型に関する文献情報を参考として、科学的知見に基づき、非臨床試験（ヒト試料を用いた *in vitro* 試験）及び日本人を対象とする臨床第 I 相試験で考慮する可能性がある遺伝子多型の種類とその影響の評価方法に関する方法論を紹介することを目的とする。本方法論は、第 II 相試験以降の臨床試験を効率的に進めるため、非臨床試験及び臨床第 I 相試験において、主として薬物動態関連分子の遺伝子多型の影響を評価する際の情報をまとめたものである。

1.2 適用範囲

本文書は、医薬品の製造販売業者が非臨床試験の検討結果から、遺伝子多型により臨床的意義のある影響を生じることが予想される場合、遺伝子多型情報の取得、機能影響

の評価の際に参考となる方法論や留意点を紹介する。さらに日本人を対象に臨床第Ⅰ相試験を計画する際に、検討する可能性がある薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型に関する科学的情報をまとめたものである。なお、本文書の適応範囲は遺伝子多型の影響を探索的に検討する場合に限定する。

コンパニオン診断薬として開発する遺伝子多型については、平成 25 年 7 月 1 日付薬食審査発 0701 第 10 号「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」、平成 25 年 7 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集（Q & A）」、平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」に従って検討する。なお、本文書に記載の科学的情報を、コンパニオン診断薬の開発時に参考にすることも可能である。また遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際は、平成 28 年 4 月 28 日付 薬生機発 0428 第 1 号、薬生監麻発 0428 第 1 号「遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて」に従う。

紹介する方法論や情報は、あくまでも現時点での知見に基づく参考であり、今後の医薬品開発における戦略が、これらに限定されるものではない。

2. 解析方法と対象遺伝子の例

2.1 遺伝子多型解析方法

遺伝子多型の解析方法としては、大きく候補遺伝子多型解析と網羅的遺伝子多型解析がある。本項では、その方法の概略と利点・欠点に関し概説する。

2.1.1 候補遺伝子多型解析

非臨床試験において、ヒト肝細胞、及びそのミクロソーム画分、サイトゾル画分、S9 画分等、さらには各薬物代謝酵素の発現系を用いて、被験薬の代謝に関与する酵素が同定される。これらの試料にはシトクロム P450 分子種やグルクロン酸転移酵素等が存在する。また、消化管、肝臓、腎臓からの排泄やこれら臓器への取り込みに関与する薬物トランスポーターに関しても、薬物相互作用等の観点から、医薬品がその基質となるかどうかを検討する事例が多くなっている（平成 26 年 7 月 8 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（以下、薬物相互作用ガイドライン最終案）を参照）。被験薬の薬物動態や有効性・副作用に関連する分子が明らかな場合で、有効性・安全性に懸念があると判断される場合、当該遺伝子（群）に限定して、非臨床試験における新規多型の探索や既知多型の影響の検討、さらに臨床試験における薬剤反応性に対する多型の影響の検討が可能となる。特にシトクロム P450 分子種や一部の抱合酵素、一部のトランスポーターに関しては、既に多くの機能変化をもたらす遺伝子多型が報告されており、解析対象とす

る遺伝子やその多型の選択において考慮することができる。

候補遺伝子多型解析では、未知の多型探索に向く方法としてサンガー法によるシーケンス、また別の原理を採用した高性能シーケンサー（次世代シーケンサー）によるシーケンス法等がある。また既知の多型測定用としては、PCR-RFLP 法、アレル特異的 PCR 法、DNA マイクロアレイ法（薬物動態関連遺伝子に特化した製品）、ダイレクトシーケンス法等多数有り（平塚真弘, 2003⁷⁾; Deeken, 2009⁸⁾; 斎藤嘉朗, 2010⁹⁾）、解析試料数、多型の周辺部位の遺伝子配列の特性、保有する機器、測定時間長、等により選択する。

候補遺伝子多型解析は、一般に、測定する多型の種類が限られているため、比較的安価であり、統計学的な多重性補正（Bonferroni 法、False-Discovery Rate 法等、鎌谷直之, 2007¹⁰⁾; 山田亮, 2010¹¹⁾）を行う場合にも解析多型数が少なく、少ない患者数で関連する遺伝子多型を探索可能であるという利点がある。一方、欠点としては、薬剤反応性に関与する未知の分子が存在する場合、関連する多型情報を取得することができない。

2.1.2 網羅的遺伝子多型解析

機能変化をもたらす遺伝子多型が十分明らかでない、シトクロム P450 のオーファン分子種や他の薬物代謝酵素、トランスポーター分子種が薬物動態、有効性及び副作用発現に関与すると考えられ、その同定が困難な場合がある。このような場合は、エクソン領域を対象にしたシーケンサー等による遺伝子多型探索や、転写制御領域等を含む、より広いゲノム領域に渡る遺伝子多型探索が必要な場合がある。

本方法の利点としては、未知の薬剤反応性に関連する新規分子を含めた遺伝子多型の探索が可能であることが挙げられる。一方、欠点としては、比較的解析コストが高いこと、機能的に変化をもたらさない多くの遺伝子多型も同時に検出されること、等が挙げられる。

2.2 主な既知の遺伝子多型と *in vitro* 機能影響解析方法

本項では、日本人において、遺伝子多型の定義であるアレル頻度が 1%以上であり、*in vivo* 又は *in vitro* 系で、何らかの機能変化が複数の報告で認められている遺伝子及びその多型について、被験薬の代謝活性や輸送活性にどの程度影響を及ぼすか確認するための検討方法を記載した（別表 1）。なお薬物代謝酵素のアミノ酸置換を伴う遺伝子多型に関しては、基質となる薬物の構造により、活性に対する影響等が異なる事例が知られている（Maekawa, 2010¹²⁾; Hiratsuka, 2012¹³⁾）。

2.2.1 シトクロム P450

主要な薬物代謝酵素であり、遺伝子多型及びその機能影響に関して多くの報告がある。肝臓に発現し薬物代謝に関与する主な分子種は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 がある。このうち日本人において、機能変化が報告されており、かつそのアレル頻度が 1%以上であるため、臨床第 II 相試験以降で当該多型を有する被験者が見いだされることが予想される遺伝子は、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 である（Fukushima-Uesaka, 2004¹⁴；Nakajima, 2006¹⁵；Minematsu, 2006¹⁶；Maekawa, 2009¹⁷；Watanabe, 2010¹⁸；Kurose, 2012¹⁹；Hiratsuka, 2012¹³）。

なお、当該遺伝子により発現する酵素は小胞体膜にアンカーされた形でサイトゾル側に向けて発現しており、酵素活性の発現には POR が必要である。また、CYP2C9、CYP3A4 等の一部の分子種では、シトクロム b5 の共存により活性が上昇することが知られており、酵素活性を検討しやすくするために重要である（Peyronneau, 1992²⁰）。

機能解析のためには、遺伝子型が判定されたヒト肝ミクロソーム画分を用いる方法と組換え酵素を発現した細胞のミクロソーム画分を用いる方法がある。後者の異型酵素発現法としては、小胞体へのアンカー部分のペプチドを改変して大腸菌に発現させる方法（Iwata, 1998²¹；Yamazaki, 2002²²）、または、小胞体を有する酵母（Imaoka, 1996²³；Rao, 2010²⁴）、昆虫細胞（Yu, 2002²⁵；Maekawa 2009¹⁷）、もしくは哺乳動物細胞（Saito, 2005²⁶；Sakuyama, 2010²⁷）に発現させる方法等がある。なお酵素活性を測定する際、大腸菌や昆虫細胞に発現させた場合には、POR も共発現させる又はアッセイ時に添加することが必要である（Lee, 1995²⁸；Pritchard, 1998²⁹；Maekawa 2009¹⁷）。一方、酵母や哺乳動物細胞の場合には、内在性に発現している POR を用いることができるが、共発現させる又はアッセイ時に添加することにより活性を上げて測定する事例もある（Rao, 2010²⁴）。なお、酵素活性維持のため、ミクロソーム画分は -80℃以下での保存が必要であり（Yamazaki, 1997³⁰）、肝臓を組織として -80℃で保存した場合には酵素活性の低下を招くことが知られている（Pearce, 1996³¹）。また反応時間を考慮して十分量の NADPH 又は産生システム（NADP、Glucose-6-phosphate-dehydrogenase、Glucose-6-phosphate を含む）を添加することが必要である。酵素活性の測定の際の陽性対照とする基質については、下記の各分子種の記述及び薬物相互作用ガイドライン最終案を参考に設定する。一方、陰性対照としては、NADPH 又は産生システムの一部を添加しない条件が一般的である。他の代謝経路が被験薬の消失に関与する場合があるため、一般に被験薬の減少より対象となる代謝経路により生成する代謝物を測定する方が望ましい。他方、遺伝子多型を示す代謝酵素以外による代替消失経路の有無について検討する場合や、被験薬の消失全体における対象とする代謝経路の寄与を把握する目的等においては、被験薬の消失速度を評価することが有用な場合がある。主要な遺伝子多型については、酵素発現ミクロソーム画分や遺伝子型を判定したヒト肝細胞由来のミクロソーム画分等が販売されている。

2.2.1.1 CYP2A6

市販薬の 1～2%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²）。日本人でアレル

頻度 1%以上の多型としては、活性消失をもたらす*4（遺伝子欠損、日本人でのアレル頻度 約 19%）、タンパク質の安定性の低下により活性低下をもたらす*7（1412T>C, I471T 及び 3'-flank 領域の遺伝子置換、同アレル頻度 約 10%）、及び遺伝子発現レベルの低下に基づき酵素活性の低下をもたらす*9（-1013A>G, -48T>G、同アレル頻度 約 19%）がある（Nakajima, 2006¹⁵; Minematsu, 2006¹⁶）。本 P450 分子種の機能解析には、ニコチン（コチニン生成）、クマリン（7 位の水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Higashi, 2007³³; Yoo, 2007³⁴）。

2.2.1.2 CYP2B6

市販薬の 1～2%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²）。日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、*4（785A>G, K262R、同アレル頻度 約 9%）、*5（1459C>T, R487C、同アレル頻度 約 1%）、及び*6（516G>T, 785A>G, Q172H, K262R、日本人でのアレル頻度 約 16%）がある（Hiratsuka, 2002³⁵）。*In vitro* の解析で、*4 ではタンパク質の発現レベルの上昇が、*5 と *6 では低下がそれぞれ報告されている。*6 については、エファビレンツでは活性を低下させる一方で、シクロホスファミドやセレギリンでは活性を上昇させる報告があり、活性影響は基質により異なると考えられている（Watanabe, 2010¹⁸; Zanger, 2013³⁶）。本 P450 分子種の機能解析には、エファビレンツ（8 位の水酸化反応）、ブプロピオン（水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Zanger, 2013³⁶）。

2.2.1.3 CYP2C8

日本人でアレル頻度 1%以上の機能性変化をもたらす多型は認められないが、他人種では、それぞれ活性低下をもたらす*2（805A>T, I269F、黒人でのアレル頻度 約 16%）、*3（416G>A; 1196A>G, R139K; K399R、白人での同頻度 約 14%、黒人での同頻度 約 2%）、*4（792C>G, I264M、白人での同頻度 約 6%）がある（Soyama, 2001³⁷; Pechandova, 2012³⁸）。本 P450 分子種の機能解析には、パクリタキセル（6 位の水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Soyama, 2001³⁷）。

2.2.1.3 CYP2C9

市販薬の 15～25%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²）。日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性低下をもたらす*3（1075A>C, I359L、日本人でのアレル頻度 約 3%）がある（Kurose, 2012¹⁹）。一方、白人でアレル頻度 約 14%の*2（430C>T, R144C）は、日本人で報告されていない。本 P450 分子種の機能解析には、ジクロフェナク（4'位の水酸化反応）、S-ワルファリン（7 位の水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案; Yuan, 2002³⁹; Tucker 2001⁴⁰; Walsky, 2004⁴¹）。

2.2.1.4 CYP2C19

市販薬の 4～8%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²⁾）。日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性消失をもたらす*2（681G>A, splicing defect、日本人でのアレル頻度 約 29%）と*3（636G>A, W212X、同アレル頻度 約 12.4%）、及び遺伝子発現レベルの増加に基づく酵素活性の上昇をもたらす*17（-806C>T、アレル頻度 1%）がある（Kurose, 2012¹⁹⁾）。本 P450 分子種の機能解析には、S-メフェニトイン（4'位の水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案; Yuan, 2002³⁹⁾; Tucker 2001⁴⁰⁾; Walsky, 2004⁴¹⁾）。一方で、上記 3 種の遺伝子多型の機能影響はいずれもタンパク質の発現レベルの変化であり、機能影響は基質間で大きな差はないと考えられる。

2.2.1.5 CYP2D6

市販薬の 20～30%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²⁾）。日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性消失をもたらす*5（遺伝子欠損、日本人でのアレル頻度 約 6%）、活性低下をもたらす*10（100C>T 他, P34S 他, 同アレル頻度 約 37.9%）及び*41（2988G>A 他, splicing defect、同アレル頻度 約 1%）がある（Kurose, 2012¹⁹⁾）。*10 での活性低下は、発現レベルの低下と酵素活性の低下の両方が示唆されている（Nakamura 2002⁴²⁾; Hanioka, 2006⁴³⁾; Hiratsuka, 2012¹³⁾; Muroi, 2014⁴⁴⁾）。なお、*36（エクソン 9 における CYP2D7 との遺伝子置換、活性消失、同単独アレル頻度 約 1%）も考慮されるべきであるが、本アレルはそのほとんどが*10 との重複ハプロタイプ（同アレル頻度 約 30%）として見いだされている（Soyama, 2006⁴⁵⁾; Kurose, 2012¹⁹⁾）。*10 に関しては、単独のアレルが約 5%、*36-*10 という重複ハプロタイプが約 26%との報告がある（Soyama, 2006⁴⁵⁾; Saito, 2007⁴⁶⁾）。また CYP2D6 では、頻度は低いものの、活性消失をもたらす*4（1846G>A 他, splicing defect、同アレル頻度 約 0.3%）及び*21（2573_2574insC, 267 frame-shift、同アレル頻度 約 0.6%）、並びに活性低下をもたらす*14（1758G>A 他, G169R 他、同アレル頻度 約 0.3%）や*18（4125_4133dupGTGCCCCACT、同アレル頻度 約 0.5%）等の機能多型が多く存在するため注意を要する（Chida, 1999⁴⁷⁾; Kurose, 2012¹⁹⁾; Hiratsuka, 2012¹³⁾）。本 P450 分子種の機能解析には、ブフラロール（1'位の水酸化反応）、デキストロメトルファン（O 位の脱メチル化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案; Yuan, 2002³⁹⁾; Tucker 2001⁴⁰⁾; Walsky, 2004⁴¹⁾）。低頻度の CYP2D6 遺伝子多型については、総説を参照されたい（Teh, 2012⁴⁸⁾）。なお、日本人の頻度は低いものの、白人や黒人における頻度 1%以上の機能変化を有する多型として、活性消失をもたらす*3（2549delA, frame shift、白人でのアレル頻度 約 1.8%）、*4（1846G>A 他、splicing defect、白人でのアレル頻度 約 20.5%、黒人での同頻度約 5.7%）、*6（1707delT、frame shift、白人での同頻度 約 1.1%）がある

（Kurose, 2012¹⁹）。また黒人では、Ultra rapid metabolizer となる活性が上昇する*2 x *2 多型（黒人での頻度 1.7%）が知られている。

2.2.1.6 CYP3A4

CYP3A として、市販薬の約 40～50%の医薬品代謝に関与するとされる（Evans, 1999³²）。CYP3A4 において、日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性低下をもたらす*16（554C>G, T185S、アレル頻度 約 1.4%）がある（Fukushima-Uesaka, 2004¹⁴）。本 P450 分子種の機能解析には、ミダゾラム（1'位の水酸化反応）やテストステロン（6 位の水酸化反応）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案; Yuan, 2002³⁹; Tucker 2001⁴⁰; Walsky, 2004⁴¹）。なお、CYP3A4 と CYP3A5 の基質特異性は類似しているため、各遺伝子別の解析では、それぞれを発現させた細胞系（ミクロソーム）での解析が推奨される。

2.2.1.7 CYP3A5

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性消失をもたらす*3（6986A>G, splicing defect、アレル頻度 約 76%）がある（Kurose, 2012¹⁹; Maekawa, 2009¹⁷）。本 P450 分子種の機能解析のための陽性対照は、CYP3A4 と同様である。しかし、上記の遺伝子多型の機能影響はタンパク質の発現レベルの変化であり、機能影響は基質間で大きな差はないと考えられる。

2.2.2 グルクロン酸転移酵素及び他の薬物代謝酵素

シトクロム P450 以外の薬物代謝酵素のうち、遺伝子多型の機能影響が明らかとなっており、日本人で頻度が 1%以上の遺伝子多型を有する分子種を以下に示す。各分子種の機能解析方法については、個別の文献を参照されたい。

2.2.2.1 UGT1A1

UDP-グルクロン酸を補酵素としてグルクロン酸を転移する酵素であるグルクロン酸転移酵素は小胞体の内腔側に向けて膜にアンカーされて発現している。従って、アラメシチン等の生体膜にポアを開ける試薬を添加すると一般に活性が増加するが、濃度設定には十分留意する必要がある。遺伝子発現は哺乳動物細胞（COS-1 や HEK293）等で行い、そのミクロソーム画分を用いて、基質及び補酵素である UDP-グルクロン酸を添加して活性を測定する（Gagne, 2002⁴⁹; Jinno, 2003⁵⁰）。遺伝子発現細胞では、当該分子種特異的な反応が認められるが、ヒト凍結肝細胞等を用いた測定では、被験薬の消失に他の代謝経路が関与する場合があるため、一般に、被験薬の減少より代謝物の生成を測定の方が望ましい。陰性対照としては、UDP-グルクロン酸を添加しない条件が一般的である。UGT1A1 は 9 種ある UGT1A の分子種の 1 つであり、肝臓で発現レベルが高い。

ビリルビンの抱合に関与することが知られており、ジルベール症候群の原因遺伝子として知られる（Guillemette, 2003⁵¹）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性低下をもたらす*6（211G>A, G71R、アレル頻度 約 16%）と遺伝子発現レベルの低下に基づく酵素活性の低下をもたらす*28（-54_-39A（TA）₆TAA>A（TA）₇TAA、アレル頻度 約 11%）及び*60（-3279T>G、アレル頻度 約 26%（但し、半分程度は*28 と連鎖））がある（Saeki, 2006⁵²; Kurose, 2012¹⁹）。また、*93（-3156G>A）は*28 とほぼ連鎖不平衡にあることが認められている。本分子種の機能解析には、イリノテカンの代謝物である SN-38（4-デオキシ体の抱合体生成）やエストラジオール（3 位の抱合反応、但し UGT2B7 でも代謝）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Jinno, 2003⁵⁰; Soars, 2003⁵³）。一方で、*28 と*60 の遺伝子多型の機能影響はいずれもタンパク質の発現レベルの変化であり、機能影響は基質間で大きな差はないと考えられる。

2.2.2.2 NAT2

アセチル CoA を補酵素としてアセチル基を転移する N-アセチル転移酵素 2 型は、サイトゾルに発現している（Hein, 2000⁵⁴）。本酵素の機能解析のための基質としては抗結核薬イソニアジドが陽性対照となりうる。しかし、環境化学物質を基質とした報告はあるものの（Ferguson, 1994⁵⁵）、本薬を基質として用いた組換え NAT2 酵素の *in vitro* での機能解析の報告はないため、非臨床試験では NAT2 の基質となるかの検討を行い、臨床試験段階のヒト試料を用いて、被験薬及びその NAT2 代謝物の血中濃度（AUC 等）比と遺伝子多型解析結果との関連を検討する方法が考えられる。例えば、イソニアジドでは、単回投与の 3 時間後のイソニアジドと代謝物であるアセチルイソニアジドの比から遺伝的な酵素機能を評価することができる（Seifart, 2001⁵⁶）。

野生型遺伝子は*4 であり、日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性低下をもたらす*5（341T>C, I114T、アレル頻度 約 1%）、*6（590G>A, R197Q、アレル頻度 約 21%）及び*7（857G>A, G286E、アレル頻度 約 9%）がある（Kurose, 2012¹⁹）。なお、イソニアジドによる肝障害は、*5、*6、*7 の組み合わせの遺伝子型（ホモ接合又は複合ヘテロ接合）で有意に高いことが報告されている（Huang, 2002⁵⁷; Possuelo, 2008⁵⁸）。

2.2.2.3 GSTM1/GSTT1

グルタチオン転移酵素群に属する酵素で、還元型グルタチオンを親電子性化合物（反応性代謝物等）に転移させ、酸化ストレス等の低減に寄与している（Strange, 2001⁵⁹）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、GSTM1 と GSTT1 共に活性消失をもたらす*0（遺伝子欠失）があり、アレル頻度は GSTM1 が約 50%、GSTT1 が約 50%である（Kurose, 2012¹⁹）。遺伝子欠失であるため、代謝活性影響の *in vitro* 機能解析は不要と考えられる。

2.2.2.4 TPMT

チオプリンメチル基転移酵素は、S-アデノシルメチオニンを補酵素として、チオプリンにメチル基を転移するサイトゾル酵素である（Wang, 2006⁶⁰）。機能解析法としては、野生型及び異型酵素を哺乳動物細胞（COS-1 や COS-7）等で発現させ、そのサイトゾル画分を用いて、基質及び補酵素である S-アデノシルメチオニンを添加して活性を測定する（Salavaggione, 2005⁶¹; Ujiie, 2008⁶²）。また臨床試料を用いた方法として、末梢血から分離した赤血球ライセートを酵素源として、6-メルカプトプリンを基質に用い、代謝産物である 6-メチルメルカプトプリンを HPLC-UV 法等で検出して酵素活性を測定する方法も良く用いられる（Chouchana, 2014⁶³）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性低下をもたらす*3C（719A>G、Y240C、アレル頻度 約 1%）が知られている（Hiratsuka, 2000⁶⁴）。本分子種の機能解析には、6-メルカプトプリン（S-メチル化）や 6-チオグアニン（S-メチル化）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Salavaggione, 2005⁶¹; Ujiie, 2008⁶²）。

2.2.2.5 ALDH2

アルデヒド脱水素酵素は、アルデヒドをカルボン酸に代謝する酵素である。エタノールから代謝されたアセトアルデヒドを酢酸に代謝するため、アルコール類の感受性酵素として知られている。医薬品としては、ニトログリセリンを代謝する（Kollau, 2005⁶⁵; Mackenzie, 2005⁶⁶）。機能解析法の報告例は多くないが、野生型及び異型酵素を大腸菌や昆虫細胞（Sf9）で発現させ、酵素を精製して用いた例がある（Li, 2006⁶⁷; Beretta, 2008⁶⁸）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、活性消失をもたらす*2（1510G>A、E504K、アレル頻度 約 27%）が知られている（Maezawa 1995⁶⁹; Goedde, 1992⁷⁰）。本分子種の機能解析には、ニトログリセリン（1,2-ジニトログリセロール生成）やアセトアルデヒド（酢酸生成）等が一般に用いられ陽性対照となり得る（Li, 2006⁶⁷; Beretta, 2008⁶⁸）。

2.2.3 薬物トランスポーター

薬物トランスポーターは、医薬品等の消化管吸収、組織分布や体外への排泄に関与している。一般に、複数のトランスポーターの基質になる医薬品が多く、単一トランスポーターが消失律速にならない場合や、血中濃度よりも組織中濃度に強く影響すると推定される場合がある等のため、遺伝子多型による機能影響の推定が困難な場合があり、ABCB1（P-gp）を含め、その臨床的意義について確立していない遺伝子多型も認められる。従って、現時点では、代謝酵素の場合に比して、臨床的に重要な遺伝子多型は多くないが、日本人で頻度の高い活性低下を伴う遺伝子多型が存在するため、被験薬が基質

になる場合、注意が必要である（Maeda, 2008⁷¹⁾）。

2.2.3.1 OATP1B1（SLCO1B1）

SLCO1B1 がコードする OATP1B1 は、主として肝細胞の血管側膜に発現しており、生理的な pH でアニオン状態にある有機化合物を細胞内へと取り込む（Nakanishi, 2012⁷²⁾）。*In vitro* 機能解析系としては、哺乳動物細胞（HEK293 や HeLa）等に野生型及び異型トランスポーターを発現させ、2 種の細胞への基質の取込み初速度の比を比較評価する方法が一般に用いられる（Kameyama, 2005⁷³⁾; Nozawa 2005⁷⁴⁾）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、発現量・活性低下をもたらす 521T>C（V174A、アレル頻度 13.9%、*5、Kurose, 2012¹⁹⁾）と、388A>G（N130D、同 66.7%、*1b、Kim, 2007⁷⁵⁾）の 2 つが知られている。特に日本人では、521T>C は 388A>G 多型と強くリンクする連鎖不平衡の関係にあり、ハプロタイプ（*15, *17）を形成している。これまでの臨床研究において、521T>C（*5, *15, *17）保有者（日本人での頻度 13.9%）では、数多くの OATP1B1 の基質の血中濃度が有意に上昇する一方で、388A>G のみを有する *1b 保有者（日本人での頻度 46.9%）では、一部の OATP1B1 の基質の血中濃度が有意に低下、もしくは低下傾向を示すことが報告されている（Maeda, 2015⁷⁶⁾）。*In vitro* での 388A>G 変異体発現系の結果から、OATP1B1 の輸送機能に変動は認められていないこと、ヒト肝臓において 388A>G アレル数の増加に伴い OATP1B1 の発現量が増加すること（Peng, 2015⁷⁷⁾）を考慮すると、388A>G は、OATP1B1 の発現量の増加を介して機能上昇を引き起こしていることが推察される。本分子種の機能解析には、エストロン 3-硫酸やピタバスタチン等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案, Yoshida, 2012⁷⁸⁾）。なお、OATP1B1 の基質選択性は、OATP1B3 と類似しており、基質特異性は低く、両トランスポーターの基質となる化合物が多い。また、上述のとおり、388A>G（N130D）遺伝子多型の機能影響はタンパク質の発現レベルの変化とされており、機能影響は基質間で大きな差はないと考えられる。

2.2.3.2 ABCG2（BCRP）

ABC トランスポーター群は、ATP を駆動力として化合物を細胞内から排出する。ABCG2 遺伝子がコードする BCRP は、多剤耐性トランスポーターの一種であり、肝臓の胆管側や小腸・直腸等に発現している（Ieiri, 2012⁷⁹⁾）。*In vitro* 機能解析系としては、哺乳動物由来細胞（HEK293 等）に野生型及び異型トランスポーターを発現させ、2 種の細胞間での細胞内蓄積量の比較を行うほか、極性細胞（Caco-2 細胞等）に強制発現させ、その基底膜側（B）から頂端膜（A）への透過性と A から B への透過性の比（B to A/A to B）である flux 比を、さらに発現細胞と非発現細胞で比を取り、野生型と異型トランスポーター間で比較する方法が用いられる（薬物相互作用ガイドライン最終案）。または、発現細胞と非発現細胞の膜ベシクル間での取り込み量を比較する方法が有用である

（Kondo, 2004⁸⁰⁾）。

日本人でアレル頻度 1%以上の多型としては、発現消失をもたらす 376C>T（Q126X、アレル頻度 約 1%）、発現・機能低下をもたらす 421C>A（Q141K、アレル頻度 約 31%）がある（Maekawa, 2006⁸¹⁾; Kurose, 2012¹⁹⁾）。本分子種の機能解析には、エストロン 3-硫酸やスルファサラジン等が一般に用いられ陽性対照となり得る（薬物相互作用ガイドライン最終案）。一方で、エストロン 3-硫酸は OATP1B1 の基質でもあることが知られている。376C>T 遺伝子多型の機能影響はタンパク質の発現レベルの変化であり、機能影響は基質間で大きな差はないと考えられる。

2.2.4 薬効・副作用関連分子

薬効や副作用等に関連する分子について、遺伝子多型・変異によるアミノ酸置換や発現量の変化が認められる場合には、有効性や副作用発現に影響する可能性がある。具体的な機能解析方法は、個別の分子で異なるため、それぞれの文献を参照されたい。参考とするため、有効性や副作用発現と関連する遺伝子多型・変異について、少数の事例を以下に述べる。

2.2.4.1 EGFR/K-RAS

近年、EGFR に対するチロシンキナーゼ阻害薬や抗体が抗腫瘍薬として開発され、その有効性に影響を及ぼす遺伝子変異が知られている。例えば、EGFR のチロシンキナーゼドメインの変異である L858R やエクソン 19 の欠失等（これら 2 種で 85%を占めるとの報告がある）が存在する場合、ゲフィチニブの奏効率が高いことが示されている（Janne, 2006⁸²⁾; Shigematsu, 2006²⁾）。また腫瘍組織において EGFR の情報伝達の下流に存在する K-RAS の 12、13 番目のアミノ酸であるグリシンの置換をもたらす変異があると、セツキシマブやパニツムマブの有効性が低い（奏効率が低く、全生存期間が短い）ことが知られている（Karapetis, 2008⁸³⁾; Siddiqui, 2010⁸⁴⁾）。これらは腫瘍細胞にしか認められない後天的に生成した変異であるため、白血球由来のゲノム DNA を鋳型とした解析では検出できない。また腫瘍組織中でも変異を有する細胞の割合は低い場合があるため、変異遺伝子への特異性に加え、感度高く検出する方法等、適切な検出方法を用いることが重要である（Milbury, 2009⁸⁵⁾）。

2.2.4.2 HLA（ヒト白血球型抗原）

特異体質性の副作用と考えられてきた重症薬疹や肝障害に関し、その発症と HLA ハプロタイプとの関連が明らかになっている医薬品が知られている。例えば、重症薬疹ではアロプリノールによる発症と HLA-B*58:01 が、カルバマゼピンによる発症と HLA-B75（*15:02 や *15:11 等）や HLA-A*31:01 との関連が知られている（Kaniwa, 2013⁸⁶⁾）。さらにカルバマゼピンは HLA-B75 タンパク質と、アロプリノールの代謝物オキシプリノ

ールは HLA-B*58:01 タンパク質と、それぞれ標的外結合することが示唆され、さらに結合により細胞傷害性 T 細胞が活性化することが報告されている（Wei, 2012⁸⁷; Yun, 2014⁸⁸）。

3. 非臨床試験結果に基づき、臨床第 I 相試験のデザインを検討する際の留意点

- ・ 一般に単独の代謝酵素で代謝される場合は、当該酵素の遺伝子多型の影響を受けやすいため、本文書に記載の方法による遺伝子多型の機能評価が重要な場合がある。一方で、複数の酵素で代謝される場合は、一つの代謝酵素の遺伝子多型の影響は小さいと考えられる。
- ・ 併用薬が用いられる場合、特定の医薬品が複数の代謝経路で解毒代謝され、一つの代謝経路が遺伝子多型で影響を受ける際、併用薬による薬物相互作用により残りの代謝経路の活性に影響が出る場合は、安全性等に対する影響が出現する可能性があり、本文書に記載の方法による遺伝子多型の機能評価が重要な場合がある（Mikus, 2006⁸⁹; Shi, 2010⁹⁰）。
- ・ 一部の遺伝子多型に関しては、その出現頻度に民族差が知られている。遺伝子多型が、開発中の医薬品の薬物動態や有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる場合には、その遺伝子多型の各民族におけるアレル頻度を考慮に入れることが重要である。一般に、薬物代謝酵素やトランスポーターに関しては、ヨーロッパ地域内や東アジア地域内等、近隣国間の民族の頻度差はそれほど大きくないとされている（Kurose, 2012¹⁹）。

4. 用語集

① 遺伝子多型

DNA 塩基配列上の個体差であり、塩基の置換、欠失、挿入等をいう。

② 対立遺伝子（アレル）

相同染色体上で対になっている遺伝子（又は遺伝子多型部位の塩基やハプロタイプを表す場合がある）。

③ ハプロタイプ

同じゲノム上に存在する対立遺伝子（塩基を示す場合が多い）の組合せ。

④ 遺伝子型（ゲノタイプ）

特定の遺伝子座における対立遺伝子の組合せ。

5. 関連するガイドライン等

ICH ガイドライン

- ① 平成 8 年 7 月 2 日付 薬審第 443 号 トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス（ICH-S3A ガイドライン）

- ② 平成 8 年 7 月 2 日付 薬審第 442 号 反復投与組織分布試験ガイダンス（ICH-S3B ガイドライン）
- ③ 平成 8 年 5 月 1 日付 薬審第 335 号 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH-E3 ガイドライン）、平成 24 年 10 月 18 日付 事務連絡 同質疑応答集
- ④ 平成 6 年 7 月 25 日付 薬審第 494 号 新医薬品の承認に必要な用量―反応関係の検討（ICH-E4 ガイドライン）
- ⑤ 平成 10 年 8 月 11 日付 医薬発第 739 号 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱い、同付 医薬審第 672 号 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（ICH-E5 ガイドライン）、平成 16 年 2 月 25 日及び平成 18 年 10 月 5 日付 事務連絡 同質疑応答集及び同質疑応答集（その 2）
- ⑥ 平成 9 年 3 月 27 日付 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同付 薬発第 430 号 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行（ICH-E6 ガイドライン）
- ⑦ 平成 5 年 12 月 2 日付 薬新薬第 104 号 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（ICH-E7 ガイドライン）、平成 22 年 9 月 17 日付 事務連絡 同質疑応答集
- ⑧ 平成 10 年 4 月 21 日付 医薬審第 380 号 臨床試験の一般指針（ICH-E8 ガイドライン）
- ⑨ 平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 臨床試験のための統計的原則（ICH-E9 ガイドライン）
- ⑩ 平成 13 年 2 月 27 日付 医薬審発第 136 号 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（ICH-E10 ガイドライン）
- ⑪ 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICHE11 ガイドライン）、平成 13 年 6 月 22 日付 事務連絡 同質疑応答集
- ⑫ 平成 20 年 1 月 9 日付 薬食審査発第 0109013 号、薬食安発第 0109002 号 ゲノム薬理学における用語集（ICHE15 ガイドライン）
- ⑬ 平成 23 年 1 月 20 日付 薬食審査発第 0120 第 1 号、薬食安発第 0120 第 1 号 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式（ICH-E16 ガイドライン）
- ⑭ 平成 27 年 12 月 10 日付 ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱いに関するガイドライン（案）（ICH E18 ガイドライン案）

国内の指針等

- ① 平成 13 年 6 月 1 日付 医薬審発第 796 号 医薬品の臨床薬物動態試験について
- ② 平成 13 年 6 月 4 日付 医薬審発第 813 号 薬物相互作用の検討方法について
- ③ 平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号 国際共同治験に関する基本的考え方.
- ④ 平成 20 年 6 月 3 日付 薬食審査発第 0603001 号 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス
- ⑤ 平成 20 年 9 月 30 日付 薬食審査発第 093007 号 ゲノム薬理学を利用した治験について
- ⑥ 平成 24 年 9 月 5 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）
- ⑦ 平成 25 年 2 月 8 日付 文部科学省、厚生労働省、経済産業省 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ⑧ 平成 25 年 7 月 1 日付 薬食審査発 0701 第 10 号 コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意. 同厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集（Q & A）
- ⑨ 平成 25 年 7 月 11 日付 薬食審査発 0711 第 1 号 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて
- ⑩ 平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス
- ⑪ 平成 26 年 7 月 8 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）の公表について
- ⑫ 平成 26 年 10 月 27 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について
- ⑬ 平成 28 年 4 月 28 日付 薬生機発 0428 第 1 号、薬生監麻発 0428 第 1 号、平成 28 年 4 月 28 日 遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて

海外の指針等

- ① 2007 年 8 月 FDA Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions – Companion Guidance.
- ② 2011 年 6 月 9 日 EMA/446337/2011 Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. Draft
- ③ 2011 年 12 月 12 日 EMA/CHMP/37646/2009 Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.
- ④ 2013 年 1 月 FDA Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket

Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling.

参考文献

1. はじめに

1.1 背景と目的

- 1) International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA.: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-64.
- 2) Shigematsu H1, Gazdar AF.: Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 2006;118(2):257-62.
- 3) 佐井君江、澤田純一、南博信：日本人がん患者のイリノテカン個別化治療の実現に向けて：UGT1A1 遺伝子多型（*28 及び*6）の意義について．*薬学雑誌* 2008 Apr;128(4):575-84.
- 4) Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):134-43.
- 5) Zabazla M, Subirana I, Sala J, Lluís-Ganella C, Lucas G, Tomás M, Masiá R, Marrugat J, Brugada R, Elosua R.: Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012;98(2):100-8.
- 6) Watanabe I, Tomita A, Shimizu M, Sugawara M, Yasumo H, Koishi R, Takahashi T, Miyoshi K, Nakamura K, Izumi T, Matsushita Y, Furukawa H, Haruyama H, Koga T.: A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(5):435-55.
- 7) 平塚真弘：薬剤反応性に影響を及ぼす遺伝子多型の簡易迅速検出法の開発とその臨床応用. *YAKUGAKU ZASSHI* 2002;122(7):451-463.
- 8) Deeken J.: The Affymetrix DMET platform and pharmacogenetics in drug development. *Curr Opin Mol Ther*. 2009;11(3):260-8.
- 9) 斎藤嘉朗, 杉山永見子, 長谷川隆一：一塩基多型 (SNP) 解析. *ぶんせき*, 2010.5, 239-245.
- 10) 鎌谷直之：遺伝統計学入門, 岩波書店, 2007.
- 11) 山田亮：遺伝統計学の基礎, オーム社, 2010.
- 12) Maekawa K, Harakawa N, Yoshimura T, Kim SR, Fujimura Y, Aohara F, Sai K, Katori N, Tohkin M, Naito M, Hasegawa R, Okuda H, Sawada J, Niwa T, Saito Y.: CYP3A4*16 and

- CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(12):2100-4.
- 13) Hiratsuka M.: In vitro assessment of the allelic variants of cytochrome P450. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):68-84.
- 14) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, Kurose K, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Hanai S, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J.: Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum Mutat.* 2004;23(1):100.
- 15) Nakajima M, Fukami T, Yamanaka H, Higashi E, Sakai H, Yoshida R, Kwon JT, McLeod HL, Yokoi T.: Comprehensive evaluation of variability in nicotine metabolism and CYP2A6 polymorphic alleles in four ethnic populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(3):282-97.
- 16) Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tatenno H, Ishizaka A.: Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. *Eur Respir J.* 2006;27(2):289-92.
- 17) Maekawa K, Yoshimura T, Saito Y, Fujimura Y, Aohara F, Emoto C, Iwasaki K, Hanioka N, Narimatsu S, Niwa T, Sawada J.: Functional characterization of CYP3A4.16: catalytic activities toward midazolam and carbamazepine. *Xenobiotica.* 2009;39(2):140-7.
- 18) Watanabe T, Sakuyama K, Sasaki T, Ishii Y, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M.: Functional characterization of 26 CYP2B6 allelic variants (CYP2B6.2-CYP2B6.28, except CYP2B6.22). *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(7):459-62.
- 19) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y: Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):9-54.
- 20) Peyronneau MA, Renaud JP, Truan G, Urban P, Pompon D, Mansuy D: Optimization of yeast-expressed human liver cytochrome P450 3A4 catalytic activities by coexpressing NADPH-cytochrome P450 reductase and cytochrome b5. *Eur J Biochem.* 1992;207(1):109-16.
- 21) Iwata H, Fujita K, Kushida H, Suzuki A, Konno Y, Nakamura K, Fujino A, Kamataki T.: High catalytic activity of human cytochrome P450 co-expressed with human NADPH-cytochrome P450 reductase in *Escherichia coli*. *Biochem Pharmacol.* 1998; 55(8):1315-25.
- 22) Yamazaki H, Nakamura M, Komatsu T, Ohyama K, Hatanaka N, Asahi S, Shimada N, Guengerich FP, Shimada T, Nakajima M, Yokoi T.: Roles of NADPH-P450 reductase and

- apo- and holo-cytochrome b5 on xenobiotic oxidations catalyzed by 12 recombinant human cytochrome P450s expressed in membranes of *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*. 2002;24(3):329-37.
- 23) Imaoka S, Yamada T, Hiroi T, Hayashi K, Sakaki T, Yabusaki Y, Funae Y.: Multiple forms of human P450 expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. Systematic characterization and comparison with those of the rat. *Biochem Pharmacol*. 1996;51(8):1041-50.
- 24) Rao KN, Suman SK, Kiran YR, Kuanr AR, Gupta AK, Bhalla K, Kumar V, Kundu P, Arora K, Soni R.: Co-expression of recombinant human CYP2C9 with human cytochrome P450 reductase in protease deficient *S. cerevisiae* strain at a higher scale yields an enzyme of higher specific activity. *Drug Metab Lett*. 2010;4(4):246-53.
- 25) Yu A, Kneller BM, Rettie AE, Haining RL.: Expression, purification, biochemical characterization, and comparative function of human cytochrome P450 2D6.1, 2D6.2, 2D6.10, and 2D6.17 allelic isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(3):1291-300.
- 26) Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Isobe T, Tsuneto Y, Nakamura R, Soyama A, Ozawa S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S, Sawada J.: Functional analysis of three CYP1A2 variants found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(12):1905-10.
- 27) Sakuyama K, Sasaki T, Ujiie S, Obata K, Mizugaki M, Ishikawa M, Hiratsuka M.: Functional characterization of 17 CYP2D6 allelic variants (CYP2D6.2, 10, 14A-B, 18, 27, 36, 39, 47-51, 53-55, and 57). *Drug Metab Dispos*. 2008;36(12):2460-7.
- 28) Lee CA, Kadwell SH, Kost TA, Serabjit-Singh CJ: CYP3A4 expressed by insect cells infected with a recombinant baculovirus containing both CYP3A4 and human NADPH-cytochrome P450 reductase is catalytically similar to human liver microsomal CYP3A4. *Arch Biochem Biophys*. 1995;319(1):157-67.
- 29) Pritchard MP, Glancey MJ, Blake JA, Gilham DE, Burchell B, Wolf CR, Friedberg T.: Functional co-expression of CYP2D6 and human NADPH-cytochrome P450 reductase in *Escherichia coli*. *Pharmacogenetics*. 1998;8(1):33-42.
- 30) Yamazaki H, Inoue K, Turvy CG, Guengerich FP, Shimada T.: Effects of freezing, thawing, and storage of human liver samples on the microsomal contents and activities of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 1997;25(2):168-74.
- 31) Pearce RE, McIntyre CJ, Madan A, Sanzgiri U, Draper AJ, Bullock PL, Cook DC, Burton LA, Latham J, Nevins C, Parkinson A.: Effects of freezing, thawing, and storing human liver microsomes on cytochrome P450 activity. *Arch Biochem Biophys*. 1996;331(2):145-69.
- 32) Evans WE, Relling MV.: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286(5439):487-91.
- 33) Higashi E, Nakajima M, Katoh M, Tokudome S, Yokoi T.: Inhibitory effects of neurotransmitters and steroids on human CYP2A6. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(4):508-14.

- 34) Yoo HH, Lee MW, Kim YC, Yun CH, Kim DH.: Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2A6 by decursinol angelate isolated from *Angelica Gigas*. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1759-65.
- 35) Hiratsuka M, Kishikawa Y, Takekuma Y, Matsuura M, Narahara K, Inoue T, Hamdy SI, Endo N, Goto J, Mizugaki M.: Genotyping of the N-acetyltransferase2 polymorphism in the prediction of adverse drug reactions to isoniazid in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;17(4):357-62.
- 36) Zanger UM, Klein K.: Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet.* 2013;4:24.
- 37) Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Murayama N, Nakajima O, Katori N, Ishida S, Sai K, Ozawa S, Sawada JI.: Non-synonymous single nucleotide alterations found in the CYP2C8 gene result in reduced in vitro paclitaxel metabolism. *Biol Pharm Bull.* 2001;24(12):1427-30.
- 38) Pechandova K, Buzkova H, Matouskova O, Perlik F, Slanar O.: Genetic polymorphisms of CYP2C8 in the Czech Republic. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16(7):812-6.
- 39) Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang S-M.: Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1311-9.
- 40) Tucker GT, Houston JB, Huang S-M.: Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential--toward a consensus. *Pharm Res.* 2001;18:1071-80.
- 41) Walsky RL, Obach RS.: Validated assays for human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(6):647-60.
- 42) Nakamura K, Ariyoshi N, Yokoi T, Ohgiya S, Chida M, Nagashima K, Inoue K, Kodama T, Shimada N, Kamataki T.: CYP2D6.10 present in human liver microsomes shows low catalytic activity and thermal stability. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(3):969-73.
- 43) Hanioka N, Okumura Y, Saito Y, Hichiya H, Soyama A, Saito K, Ueno K, Sawada J, Narimatsu S.: Catalytic roles of CYP2D6.10 and CYP2D6.36 enzymes in mexiletine metabolism: in vitro functional analysis of recombinant proteins expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(9):1386-95.
- 44) Muroi Y, Takahashi M, Saito T, Sakuyama K, Niinuma Y, Ito M, Tsukada C, Ohta K, Endo Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M.: Functional Characterization of Wild-type and 49 CYP2D6 Allelic Variants for N-desmethyltamoxifen 4-hydroxylation Activity. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(5):360-6.
- 45) Soyama A, Saito Y, Kubo T, Miyajima A, Ohno Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J.: Sequence-based analysis of the

- CYP2D6*36-CYP2D6*10 tandem-type arrangement, a major CYP2D6*10 haplotype in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(3):208-16.
- 46) Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, Sawada J.: Genetic polymorphisms and haplotypes of major drug metabolizing enzymes in East Asians and their comparison with other ethnic populations. *Curr. Pharmacogenom.* 2007; 5: 49-78.
- 47) Chida M, Yokoi T, Kosaka Y, Chiba K, Nakamura H, Ishizaki T, Yokota J, Kinoshita M, Sato K, Inaba M, Aoki Y, Gonzalez FJ, Kamataki T.: Genetic polymorphism of CYP2D6 in the Japanese population. *Pharmacogenetics.* 1999;9(5):601-5.
- 48) Teh LK, Bertilsson L.: Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):55-67.
- 49) Gagné JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C.: Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol.* 2002;62(3):608-17.
- 50) Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Saeki M, Ishida S, Nishimura T, Ando M, Saito Y, Ozawa S, Sawada J.: Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(1):108-13.
- 51) Guillemette C.: Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J.* 2003;3(3):136-58.
- 52) Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Hamaguchi T, Yoshida T, Kubota K, Ohtsu A, Muto M, Minami H, Saijo N, Kamatani N, Sawada J.: Haplotype structures of the UGT1A gene complex in a Japanese population. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):63-75.
- 53) Soars MG, Ring BJ, Wrighton SA.: The effect of incubation conditions on the enzyme kinetics of udp-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(6):762-7.
- 54) Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA, Feng Y.: Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):29-42.
- 55) Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K, Hein DW.: Cloning, expression, and functional characterization of two mutant (NAT2(191) and NAT2(341/803)) and wild-type human polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) alleles. *Drug Metab Dispos.* 1994;22(3):371-6.
- 56) Seifart HI, Parkin DP, Botha FJ, Donald PR, Van Der Walt BJ.: Population screening for isoniazid acetylator phenotype. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(2):127-34.
- 57) Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD.: Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis

- drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2002;35(4):883-9.
- 58) Possuelo LG, Castelan JA, de Brito TC, Ribeiro AW, Cafrune PI, Picon PD, Santos AR, Teixeira RL, Gregianini TS, Hutz MH, Rossetti ML, Zaha A.: Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(7):673-81.
- 59) Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA.: Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res*. 2001;482(1-2):21-6.
- 60) Wang L, Weinshilboum R.: Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene*. 2006;25(11):1629-38.
- 61) Salavaggione OE, Wang L, Wiepert M, Yee VC, Weinshilboum RM.: Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: variant allele functional and comparative genomics. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(11):801-15.
- 62) Ujiie S, Sasaki T, Mizugaki M, Ishikawa M, Hiratsuka M.: Functional characterization of 23 allelic variants of thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT*2 - *24). *Pharmacogenet Genomics*. 2008 18(10):887-93.
- 63) Chouchana L, Narjoz C, Roche D, Golmard JL, Pineau B, Chatellier G, Beaune P, Lorient MA.: Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics*. 2014;15(6):745-57
- 64) Hiratsuka M, Inoue T, Omori F, Agatsuma Y, Mizugaki M.: Genetic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism in a Japanese population. *Mutat Res*. 2000;448(1):91-5.
- 65) Kollau A, Hofer A, Russwurm M, Koesling D, Keung WM, Schmidt K, Brunner F, Mayer B.: Contribution of aldehyde dehydrogenase to mitochondrial bioactivation of nitroglycerin: evidence for the activation of purified soluble guanylate cyclase through direct formation of nitric oxide. *Biochem J*. 2005;385(Pt 3):769-77.
- 66) Mackenzie IS, Maki-Petaja KM, McEniery CM, Bao YP, Wallace SM, Cheriyan J, Monteith S, Brown MJ, Wilkinson IB.: Aldehyde dehydrogenase 2 plays a role in the bioactivation of nitroglycerin in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1891-5.
- 67) Li Y, Zhang D, Jin W, Shao C, Yan P, Xu C, Sheng H, Liu Y, Yu J, Xie Y, Zhao Y, Lu D, Nebert DW, Harrison DC, Huang W, Jin L.: Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin. *J Clin Invest*. 2006;116(2):506-11.
- 68) Beretta M, Gruber K, Kollau A, Russwurm M, Koesling D, Goessler W, Keung WM, Schmidt K, Mayer B.: Bioactivation of nitroglycerin by purified mitochondrial and cytosolic aldehyde dehydrogenases. *J Biol Chem*. 2008;283(26):17873-80.
- 69) Maezawa Y, Yamauchi M, Toda G, Suzuki H, Sakurai S.: Alcohol-metabolizing enzyme

- polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(4):951-4.
- 70) Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, Bhatia K, Chen LZ, Fang B, Lisker R, Paik YK, Rothhammer F, Saha N, Segal B, Srivastava LM, Czeizel A: Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet*. 1992;88(3):344-6.
- 71) Maeda K, Sugiyama Y.: Impact of genetic polymorphisms of transporters on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties of anionic drugs. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;23(4):223-35.
- 72) Nakanishi T, Tamai I.: Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):106-21.
- 73) Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K.: Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(7):513-22.
- 74) Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I.: Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(3):434-9.
- 75) Kim SR, Saito Y, Sai K, Kurose K, Maekawa K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J.: Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLCO1B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLCO1B1*17 is more prevalent than *15. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(6):456-61
- 76) Maeda K: Organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 as important regulators of the pharmacokinetics of substrate drugs. *Biol Pharm Bull*, 2015;38(2):155-68.
- 77) Peng KW, Bacon J, Zheng M, Guo Y, Wang MZ: Ethnic variability in the expression of hepatic drug transporters: absolute quantification by an optimized targeted quantitative proteomic approach. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(7):1045-55.
- 78) Yoshida K, Maeda K and Sugiyama Y: Transporter-mediated drug-drug interactions involving OATP substrates: predictions based on in vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(6):1053-64.
- 79) Ieiri I.: Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):85-105.
- 80) Kondo C, Suzuki H, Itoda M, Ozawa S, Sawada J, Kobayashi D, Ieiri I, Mine K, Ohtsubo K,

- Sugiyama Y.: Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharm Res.* 2004;21(10):1895-903.
- 81) Maekawa K, Itoda M, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Kunitoh H, Yamamoto N, Tamura T, Minami H, Kubota K, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J.: Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(2):109-21.
- 82) Jänne PA, Johnson BE.: Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(14 Pt 2):4416s-4420s.
- 83) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR.: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757-65.
- 84) Siddiqui AD, Piperdi B.: KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1168-76.
- 85) Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM.: PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. *Clin Chem.* 2009;55(4):632-40.
- 86) Kaniwa N, Saito Y.: Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury. *J Hum Genet.* 2013;58(6):317-26.
- 87) Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI.: Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1562-9.
- 88) Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D.: Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol.* 2014;192(7):2984-93.
- 89) Mikus G, Schöwel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, Haefeli WE.: Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(2):126-35.
- 90) Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH, Zhou G, Chen XP, Ouyang DS.: Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(11):1131-6.

別表1: 薬物代謝酵素・トランスポーターに関し、日本人で多型頻度1%以上の主要遺伝子多型

遺伝子名	アレル名	多型部位		機能影響	アレル頻度		
		塩基置換	アミノ酸置換		日本人	白人	黒人
CYP2A6	*4	gene deleted		消失	0.19	0	0.009
	*7	1412T>C, gene conversion in the 3' flanking region	Ile471Thr	低下	0.098	0	0
	*9	-1013A>G, -48T>G		低下	0.19	0.08	0.085
CYP2B6	*4	785A>G	K262R	変化	0.093	0.040	0.000
	*5	1459C>T	R487C	低下?	0.011	0.109	0.01-0.04
	*6	516G>T, 785A>G	Q172H, K262R	変化	0.164	0.256	0.33-0.50
CYP2C9	*3	1075A>C	Ile359Leu	低下	0.029	0.064	0.018
CYP2C19	*2	681G>A, 991A>G	スプライス異常, Ile331Val	消失	0.267-0.29	0.050-0.250	0-0.330
	*3	636G>A, 991A>G	Trp212Stop, Ile331Val	消失	0.108-0.128	0-0.004	0-0.060
CYP2D6	*5	gene deleted		消失	0.041-0.072	0.016-0.082	0.028-0.107
	*10	100C>T, 1661G>C, 4180G>C	Pro34Ser, Val136Val, Ser486Thr	低下	0.333-0.408	0.001-0.080	0.019-0.086
	*41	-1584C, -1235A>G, -740C>T, -678G>A, CYP2D7 gene conversion in intron 1, 1661G>C, 2850C>T, 2988G>A, 4180G>C	Val136Val, Arg296Cys, Ser486Thr, スプライス異常	低下	0-0.016	0.031-0.150	0.004-0.149
CYP3A4	*16	554C>G	Thr185Ser	低下	0.014	0	0
CYP3A5	*3	219-237A>G	スプライス異常	低下	0.71-0.85	0.9	0.27-0.5
UGT1A1	*6	211G>A	Gly71Arg	低下	0.13-0.19	0.001-0.03	0
	*28	-54_-39A(TA) ₆ TAA>A(TA) ₇ TAA		低下	0.09-0.13	0.30-0.39	0.36-0.45
	*60	-3279T>G		低下	0.14-0.26	0.45-0.55	0.79-0.85
	*93	-3156G>A		低下	0.12	0.28-0.33	0.28-0.32
NAT2	*5	341T>C	I114T	低下	0.014	0.448	0.342
	*6	590G>A	R197Q	低下	0.205	0.283	0.213
	*7	857G>A	G286E	低下	0.088	0.018	0.063
GSTM1	*0 (null)	全欠損		消失	0.501	0.529	0.266
GSTT1	*0 (null)	全欠損		消失	0.496	0.197	0.231
TPMT	*3C	719A>G	Tyr240Cys	低下	0.008-0.028	0.017-0.080	0.024-0.076
ALDH2	*2	1510G>A	Glu504Lys	消失	0.267	0	0.002
SLCO1B1	*1b	388A>G	N130D	上昇	0.469	0.246	0.763
	*5, *15, *17	521T>C	V174A	低下	0.139	0.161	0.048
ABCG2(BCRP)		421C>A	Q141K	低下	0.313	0.105	0.027
		376C>T	Gln126Stop	消失	0.009-0.017	0	0

文献情報(総説を中心に、2-3報)

1	2
Yoshida et al., Clin Pharmacol Ther. 74: 69-76 (2003)	Nakajima et al., Clin Pharmacol Ther. 80: 282-97 (2006)
Yoshida et al., Clin Pharmacol Ther. 74: 69-76 (2003)	Nakajima et al., Clin Pharmacol Ther. 80: 282-97 (2006)
Yoshida et al., Clin Pharmacol Ther. 74: 69-76 (2003)	Nakajima et al., Clin Pharmacol Ther. 80: 282-97 (2006)
Hiratsuka et al., Eur J Clin Pharmacol. 58: 417-421 (2002)	Zanger & Klein, Front Genet. 4: 24 (2013)
Hiratsuka et al., Eur J Clin Pharmacol. 58: 417-421 (2002)	Zanger & Klein, Front Genet. 4: 24 (2013)
Hiratsuka et al., Eur J Clin Pharmacol. 58: 417-421 (2002)	Zanger & Klein, Front Genet. 4: 24 (2013)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Niinuma et al. Pharmacogenomics J. 14: 107-14 (2014)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Drogemoller et al. Pharmacogenomics. 11:1095-103 (2010)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Drogemoller et al. Pharmacogenomics. 11:1095-103 (2010)
Dodgen, T. M., et al. BMC Med Genet 14: 20 (2013)	Gaedigk et al. Pharmacogenomics 13: 91-111 (2012)
Dodgen, T. M., et al. BMC Med Genet 14: 20 (2013)	Gaedigk et al. Pharmacogenomics 13: 91-111 (2012)
Dodgen, T. M., et al. BMC Med Genet 14: 20 (2013)	Montane Jaime et al. Pharmacogenomics 14: 261-76 (2013)
Elens et al. Pharmacogenomics 14: 47-62 (2013)	Keshava et al. Am J Epidemiol, 160: 825-41 (2004)
Kuehl et al., Nature Genetics., 27: 383-91 (2001)	Tseng et al., Drug Metab. Dispos., 42: 1163-73 (2014)
Stingl et al. Pharmacol Ther 141: 92-116 (2014)	Palomaki, et al. Genet Med 11: 21-34 (2009)
Stingl et al. Pharmacol Ther 141: 92-116 (2014)	Palomaki, et al. Genet Med 11: 21-34 (2009)
Stingl et al. Pharmacol Ther 141: 92-116 (2014)	Innocenti et al. Pharmacogenetics 12: 725-33 (2002)
Maeda, et al. Mol Diagn Ther 18: 333-42 (2014)	Stingl et al. Pharmacol Ther 141: 92-116 (2014)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Huang et al., Hepatol. 35: 883-9 (2002)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Huang et al., Hepatol. 35: 883-9 (2002)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Huang et al., Hepatol. 35: 883-9 (2002)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Watanabe et al., Clin Pharmacol Ther. 73: 435-55 (2003)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Watanabe et al., Clin Pharmacol Ther. 73: 435-55 (2003)
Karas-Kuzelicki et al. Pharmacogenomics., 10 :1309-22 (2009)	Hiratsuka et al. Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen., 448: 91-5 (2000)
Maezawa et al., Alcohol Clin Exp Res., 19: 951-4 (1995)	Li et al., J. Clin. Invest., 116: 506-11 (2006)
Kim et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 22: 456-61, 2007	Ho et al., Pharmacogenet Genomics. 17: 647-56 (2007)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Kameyama et al., Pharmacogenet Genomics. 15: 513-22 (2005)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9-54 (2012)	Tamura et al., Drug Metab Pharmacokinet. 22: 428-40 (2007)
Ieiri et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 85-105 (2012)	Kim et al., Br J Clin Pharmacol. 64: 645-54 (2007)

3
Piliguian et al., Pharmacogenet Genomics. 24: 118–28 (2014)
Piliguian et al., Pharmacogenet Genomics. 24: 118–28 (2014)
Piliguian et al., Pharmacogenet Genomics. 24: 118–28 (2014)
Scott et al. Pharmacogenomics. 12: 297–305 (2012)
Ragia et al. Pharmacogenomics. 10: 43–9 (2009)
Bradford, Pharmacogenomics 3: 229–43 (2002)
Bradford, Pharmacogenomics 3: 229–43 (2002)
Gaedigk et al. Pharmacogenomics 13: 91–111 (2012)
Lamba et al. Pharmacogenetics 12: 121–32 (2002)
Uesugi et al., Pharmacogenet. Genomics, 24: 356–66 (2014)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9–54 (2012)
Kurose et al., Drug Metab. Pharmacokinet. 27: 9–54 (2012)
Sugatani et al. Biochem Biophys Res Commun 292: 492–7 (2002)
Innocenti et al. Pharmacogenetics 12: 725–33 (2002)
Possuelo et al., Eur J Clin Pharmacol. 64: 673–81 (2008)
Possuelo et al., Eur J Clin Pharmacol. 64: 673–81 (2008)
Possuelo et al., Eur J Clin Pharmacol. 64: 673–81 (2008)
Ujiiie et al. Pharmacogenet. Genom., 18: 887–93 (2008)
Kollau, Bichem. J, 385: 769–77 (2005)
Nozawa et. al., Drug Metab Dispos. 33: 434–9 (2005)
Kim et al., Br J Clin Pharmacol. 64: 645–54 (2007)