

薬物投与の個別化 薬物血中濃度の利用からバイオマーカーの利用へ Personalized Medicine Using Blood Concentration and Biomarkers

奥村 勝彦

姫路獨協大学薬学部, 神戸大学大学院医学系研究科 臨床薬効評価学

Katsuhiko Okumura, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Himeji Dokkyo University,

Department of Clinical Evaluation of Pharmacotherapy, Kobe University Graduate School of Medicine

医薬品の効果には個人差があり、同一薬剤を同一用法・用量で投与しても、患者様によってその効果・副作用の程度は異なる。医薬品の薬効・副作用の個人差を惹起させるのは pharmacokinetics pharmacodynamics (PK/PD) の個人差であるが、これらを補正して個々の患者様に最適の投与方法、投与量を決定することは患者個人にとっても、社会にとっても、治療の面からも、経済の面からも必要である。1980年頃から薬物血中濃度を測定し、適正な血中濃度が得られるよう投与方法・投与量を最適化することが臨床現場でルーチン化されてきた。勿論、この方法の前提には血中濃度と薬効・副作用が相関することが必要であり、そのため、対象薬剤は約50種類に限られてきた。近年の遺伝子関連科学、蛋白解析科学、メタボローム解析の進歩は著しく、患者様の個体差、つまりPK/PDの個体差の一部を説明できるようになってきた。これらの解析法は今後急速に進歩し、薬物投与の新しい個別化に貢献するものと予測されるので、演者らの研究成果も含めて述べてみたい。

薬物の血中濃度解析は上述のように臨床現場で有効に活用されており、population pharmacokinetics などの導入もその普及に貢献してきた。しかし、PKの情報だけでは薬物投与の十分な個別化ができない。遺伝子情報などのバイオマーカーによってPDの個体差を予測することが必要になってきた。

遺伝子解析に基づく情報は近年、飛躍的に増加しており、PK/PD両面の個体差克服に有用である。PKに関連した代謝酵素の遺伝子情報はかなり解明されてきており、抗がん剤であるイリノテカンのように代謝酵素の遺伝子多型を考慮した投与計画が添付文書上に記載されるものも出てきた。このような例は今後も増えるものと予想される。また、受容体の遺伝子多型や発現量変化もゲフィチニブの解析以来注目されている。乳がん患者に対してHER2過剰発現を指標としてトラスツマブ投与の個別化を図ってきた実績があり、高い評価を残している。がんの多様性を考慮するとEGF, VEGF、BCR-ABLなどがんの標的分子となる受容体部分の遺伝子情報は極めて重要と考えられ、現在研究が進んでいる。これらの遺伝子情報は新しい抗がん剤治療の個別化に必須であり、がん化学療法に貢献するであろう。さらに遺伝子発現量解析では、複数遺伝子の発現変動パターン解析するような研究も進められており、生物統計の手法も必要になっている。

プロテオーム解析は質量分析機の進歩によって長足の進歩を遂げたものであるが、まだ、臨床現場で実用化されるには至っていない。しかし、微量の蛋白を分析できる手法は遺伝子以上に生体情報を表現することになり、プロテオーム解析により得られるバイオマーカーは薬物治療の個別化に大きく寄与することが期待される。

メタボローム解析も質量分析機の進歩によって可能になったものであるが、まだ、実験段階である。ただ、この方法では生体の代謝系を短時間で網羅的に解析できるため、生体内の動的変化を示すバイオマーカーの検索が可能であり、薬物治療の個別化に利用できることが予想される。

これらのバイオマーカーを用いた薬物投与の個別化は薬物の発売の段階から実施できることが望まれる。そのためには医薬品開発の段階から個別化を前提とした臨床研究が必要であり、製造承認段階でそれらを具備していることが必要となってくるであろう。それによって、医薬品の有効性・安全性を向上できるだけでなく、適応を飛躍的に拡大できることを期待したい。