

Diagnosis 5%
Other 47%

以上から、米国においては、PGx を診療実践に応用していくための道筋、その考え方、医薬品開発戦略が、ほぼ描けていることがわかる。そして、PGx の応用ということは常に、PGx 以外の因子についての検討を深めながら、相互のバランスを図っていく必要があるという認識も深められている。このような観点から、米国における PGx 以外の因子についての検討状況については、本報告書のⅡにおいて述べることにする。

3. 展望

以上のように米国における PGx に関する考え方を概観すると、日本において必要とされる政策基盤も自ずと明らかになる。それは、以下のように分析できる。

- 1) 研究資源としての生体試料と臨床データの蓄積
- 2) PGx を応用した臨床試験データの当局における蓄積
- 3) PGx 検査を応用する薬物治療の添付文書への記載の道筋の明確化
- 4) PGx 検査方法の妥当性評価方法の明確化と、検査方法承認の道筋の明確化

1)については、生体試料の長期保存・二次利用・遺伝子解析を様々なマーカーについて行うこと、臨床データの様々な形での活用を必要とするため、生命倫理上の問題を明確にルール化することが求められることになる。その意味では、日本における薬事法上の「治験」とその他の臨床研究の規制の齟齬、臨床研究規制の複雑さ、個人情報保護法の適用範囲などの問題が障壁となる可能性があり、当局・専門家共同体と一般社会の間で、ルールを明確化することに

向けての議論を深める必要がある。

2)～4)についてはもっぱら当局の問題となるが、本研究事業の成果として得られるような知見をいかにして臨床現場で正しく活用されるような行政指導へと結実させていくか、が問題となる。すなわち、最終的には添付文書記載の変更、保険診療上の取扱いの変更という形で具体化されない限り、研究リソースとしては有用であっても、臨床実践で活用可能なものとはならない。

本研究事業のように、PGx データの年齢差を明らかにしようとする試みは、ある意味で、PGx の限界を明らかにする試みであるともいえる。そのような観点からも、一般的な PGx 研究が臨床実践へと還元されるプロセスの中で、本研究事業の研究成果が適切に利用可能なものとして臨床実践の現場へ届けられる道筋を明確化することが重要であると考ええる。

Ⅱ. 非遺伝学的側面：

Ⅱ-A. 医薬品開発におけるリスクマネジメントに関する政策

1. 背景

以上、PGx に関する米国の政策をみてきたが、これとは異なる文脈によって具体化されてきた政策であるが、実質的に深く関連することになる、リスクマネジメントに関する政策について、以下に述べる。

2005年5月、FDAでは医薬品安全性に関する3つの製薬業界向けガイダンスを発行したが、これらガイダンスにおいては、非臨床・臨床の開発プロセスから、市販後に至るまで、医薬品のライフサイクルを通じた一貫したリスクマネジメントを求めるものであり、ガイダンス中に明記はされていないものの、PGxの手法を用いる臨床試

験および臨床実践、さらに高齢者薬物治療に大きく関わるものである。すなわち、これらのガイダンスは、具体的には、臨床開発の段階で、被験者のリスクを最小化しながら、非臨床の研究で得られた知見に基づき開発中の医薬品のリスクを評価しつつ、さらに、開発中に得られたデータおよび開発中に得ることのできなかったデータを、承認申請時に明示し、それに基づいて、市販後の「ファーマコビジランス計画」と称するリスクマネジメント・プランを立てて、これを含めて承認審査の対象とする、というものである。

3つのガイダンスは、以下のように領域が分かれている。

① Premarketing risk assessment (Premarketing Guidance)「市販前リスク評価」(市販前ガイダンス):臨床開発中に、非臨床データに基づき、被験者のリスクを最小化しつつ、市販後のファーマコビジランスの計画へと導かれるようなリスク評価に向けて安全性情報を収集・分析する。

② Development and use of risk minimization action plans (RiskMAP Guidance)「リスク最小化行動計画の開発と活用」(リスクMAPガイダンス):承認申請時に、非臨床・臨床開発中に得られたデータと得られなかったデータ、安全性上の懸念を明確化し、市販後のリスクマネジメントのための計画を承認申請時に提出する。

③ Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance)

「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」(医薬品安全性監視ガイダンス):市販後のファーマコビジランスのために、薬剤疫学的方法論をまとめたもの。

これらのガイダンスの考え方は、2005年中に、PGxの場合と同様、日米欧三極の代表が参加するCIOMSにおいて臨床試験中の安全性情報の取扱いに焦点を宛てたワーキ

ンググループによって、教則本のような形でまとめられ(CIOMS VI: Management of Safety Information from Clinical Trials)、さらに、PGxの場合とは異なるが、ICHにおいても従来の安全性に関する一連の専門委員会の中の一つとして委員会が設置され、2005年中に合意に至った(ICH-E2E)。E2Eガイドラインは、FDAの3つのガイダンスをコンパクトに1つのガイドラインとしてまとめた形のものである。日本でもこのE2Eを翻訳する形で通知として発行し、三極共通の考え方となったが、三極それぞれに、以下のような温度差がある。

・米国は、自国内の副作用被害に対する市民団体やマスコミのFDAに対する批判が強かったことから、3つのガイダンスを米国が主導して作成したが、市販後ファーマコビジランス計画を提出することは、承認申請時の「義務付け」とはなっていない。もう一つの背景としては、非臨床の毒性研究の中で、市販後の薬剤疫学的検討も視野に入れてデータを検討するという学問的な基盤は、米国では旧来より醸成されてきている。

・EUでは、ファーマコビジランス計画を承認申請時に提出することは法的義務とされた。「ファーマコビジランス」と称する市販後の安全性監視についての規制当局の考え方は、米国とは別の文脈で欧州においても検討されてきた歴史があり、EU臨床試験指令による加盟国共通の安全性データベース設置の試みとともに、一貫性のある政策となっている。

・日本では、非臨床における毒性学、市販後の薬剤疫学の研究は、製薬企業の担当部署において蓄積されてきた歴史があるが、

学術的研究機関や規制当局における検討の歴史は十分なものではない。ICH-E2E の導入によって国内通知とされたものの、E2E においては、リスクマネジメントのためのプランは、従来どおりのコモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の中に含まれていてもよいとされ、日本の規制当局においては、非臨床や臨床開発におけるプランの検討というよりは、市販後の安全性問題として受け止められている様子である。

以上のような背景事情と、三極における相違があるが、この考え方が、PGx 臨床試験や高齢者医療とどう関わってくるか、について以下に検討する。

例えば、仮に臨床試験中の副作用を減らすために、特定の薬物代謝酵素関連遺伝子の機能を欠損している患者を除外し、それらの集団についてのデータが十分に得られていない場合、あるいは、臨床試験において患者を層別化し異なる用量設定とした場合を考える。市販後には、除外された患者について適応が取得されていなければ、適応外であるためスポンサーの責任は免れるか、あるいは適応外使用された場合のファーマコビジランス計画を、申請時に明らかにしなければならない、ということになる。また、PGx 検査によって患者を層別化し異なる用量を設定したのであれば、市販後には添付文書の警告・用法の欄に PGx 検査について記載されることになるかもしれない。この場合に、PGx 検査の利用可能性に応じて、適切な検査が行われなかった場合のリスクマネジメント、あるいは PGx 検査を臨床現場で確実に定着させるためのリスクマネジメントについての計画を、「ファーマコビジランス計画」として承認申請時に立

案していなければならない、ということになる。

また、高齢者についても同様に、高齢者に特有あるいは高齢者において発生頻度の高い疾患でなければ、治療薬開発の段階で、高齢者は除外される可能性がある。また、腎機能・肝機能が悪化していたり、併用禁忌の薬剤の投与を受けていたりするために、臨床試験から除外される可能性も大きい。これらの高齢者について、試験から除外されていたため、データが得られていないこと、また、そうであるにも関わらず臨床現場では「警告」等に記載された患者に対して「医師の裁量」の範囲内であるとして投与される場合もある、ということを経験とした、リスクマネジメントの計画を「ファーマコビジランス計画」として立案しなければならない、ということになる。

近年、検証的な臨床試験では適格基準から除外している肝機能の悪化した高齢者などの患者に対して、承認申請前に、市販後の安全性確保のため、薬物動態試験などを実施しデータを得ておくという考え方で試験が行われる場合がある。こうした試験は、ICH において合意され、1993 年に国内通知としても発行された「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」の示す考え方により行われるものであるが、日本国内ではこれまであまり積極的に試験が実施されず、適格基準外の患者への処方については、医師の裁量に任される側面があった。米国においては、このガイドラインに示されるような高齢者対象の PK 試験は従来より行われてきたのであるが、今回のリスクマネジメントについての FDA によるガイダンスにおいて、さらに、こう

した PK 試験の結果を臨床実践に反映させていく道筋が明確化されたことになる。

このガイドラインに示される考え方は、学術的な専門家共同体においては自明のことであると思われるが、具体的な研究対象とすべき集団・薬剤等について挙げられている部分のみ、米国および日本国内で進められる研究の全体像を把握する意味で参考となると考えられるので、以下に抜粋にて引用する。

5. 薬物動態試験

(略)

(3) 腎機能低下または肝機能低下のある患者における薬物動態

未変化体または活性代謝物が主として腎臓から排泄される薬物については、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある。腎機能の低下は加齢に伴っておこるが、非高齢者にもおこるので、腎機能低下の影響を明らかにする必要があるのは高齢者の場合に限られたことではない。腎排泄性薬物については、腎機能低下のある患者での薬物動態の検討が必要であるが、腎機能低下のある高齢者を対象に検討する必要はない。

同様に、主に肝臓で代謝される薬物、特に肝臓で酸化により代謝される薬物*2、または代謝物が薬理活性を有する薬物の代謝についての情報は、高齢者にとって重要である。肝機能低下による影響に関する情報を得るために、特に肝機能低下のある患者（高齢者である必要はない）での薬物動態の検討を行うことが望ましい。

腎機能低下または肝機能低下のある患者を含む薬物動態スクリーニングにおいて、医学的に重要な薬物動態的差異が示されなかった場合には、それ以上の検討は不要である。

6. 薬力学的試験

年齢に関連した薬力学的な差（薬物反応性の年齢による増減）についての用量反応またはその他の薬力学的な検討は、通常は必要としない。ただし、次のような薬物の場合には検討が望ましい。

(1) 鎮静薬、睡眠薬など、中枢神経系に対して強い作用を持つ薬物

(2) 臨床第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において、有効性または副作用に関して年齢による大きな差が示された薬物

7. 薬物相互作用試験

他剤と併用されることが多い薬物で、治療域の狭い薬物の場合には、相互作用に関する検討を行うべきである。検討が必要な事項、実施時期等は薬物により異なるが、通常、次のような薬物については以下の検討が望ましい。

(1) ジゴキシンの相互作用を検討する。多くの薬物がジゴキシンの血中濃度を変化

させることが報告されている。またジゴキシンは高齢者に広く処方されており、治療域が狭いため中毒を起こす可能性が指摘されている。

(2) 主に肝臓で代謝される薬物に関しては、肝臓の酵素を誘導する薬物（フェノバルビタール）および阻害する薬物（シメチジンなど）との相互作用を検討する。

(3) 蛋白結合の強い薬物、例えば経口抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などとの併用が予測される場合には、それらとの相互作用を検討する。

(4) その他の薬物で、当該薬物と特に併用される可能性のあるものに関して相互作用を検討する。

2. 現状と展望

ファーマコビジランス計画については、現在のところ、欧米企業は積極的に計画立案に向けて臨床試験実施中のデータを検討しているようであるが、日本企業では、製薬企業の分科会のような形で知識を共有化しようとする動きはあるものの、各社内で具体的なリスクマネジメント計画を立案していこうとする動きは著しいものではない。日本企業が欧米で先行して開発を進める場合には、欧米人スタッフと日本人スタッフとの間で認識に格差があるといった状況もみられるようである。

製薬企業内部で進行しているが、具体的な計画が表に出てきている段階ではないため、計画立案の実状について本分担研究で報告することは出来ないが、高齢者医療に関して言えば、非臨床・臨床開発の副作用情報の取扱のあり方および市販後の薬剤疫学的な方法論に加えて、次項で述べるような、社会経済的要因を十分に考慮した計画立案が求められることになるとと思われる。

すなわち、例えば、個人の遺伝情報に応じて薬剤を選択すべきことが臨床試験中に明らかにされ、それが添付文書の警告や用法として記載されたとしても、その記載どおりに検査が行われるとは限らない、日常の臨床実践の現場の様々な事情、また、高齢者特有の、複合的な疾患や多剤投与、さらには高齢者が置かれている社会経済的な境遇までも視野においた「ファーマコビジランス計画」を立案することが、真の意味での「テーラーメイド医療」に結びつくことになるのである。

II-B. 高齢者薬物治療に影響しうる非遺伝学的な、内的要因・外的要因についての検

討状況

1. 背景

以上で、I. 遺伝学的側面では、PGx を薬物治療の実践へと応用するための政策について、II. 非遺伝学的側面では、A. 医薬品開発におけるリスクマネジメントに関する政策についてみてきた。

次に、II. 非遺伝学的側面の B. として、高齢者薬物治療に影響しうる非遺伝学的な、内的要因・外的要因についての、米国における検討状況を、日本の場合と適宜照らし合わせながらみていく。I における考察からも、II の側面が I の側面の実践に大きく影響すると考えられるためである。

まず、「1. 背景」においては、外的要因の大枠として、米国の保険制度における高齢者の扱い、これによってある程度規定される治療方針決定のあり方について検討する。その次に、「2. 研究の現状」として、内的要因と外的要因についての相互関係のあり方の検討に役立つような具体的な研究結果を概観する。そして最後に「3. 展望」として、米国の状況から導き出される、日本における政策基盤・体制整備・研究の方向のあり方について考えることとする。

【保険制度と処方プログラム】

米国の保険制度はよく知られるように事業者が加入する、または個人が購入する民間医療保険が中心となっており、高齢者(65歳以上。疾患リスクが高く民間保険では賄えないため)・障害者が加入するメディケア、負担能力の低い低所得者が加入するメディケイドが公的医療保険として提供されている(1963~65年に創設)。米国において、高齢者のベネフィットを直接の目的として特化して開発されている薬物治療プログラ

ムは、顕著なものは存在しないようであるが、その周辺事情として以下の側面に着目する必要がある。

①メディケアの基本設計：

基本設計としては、以下のようになっている。

・パート A (入院保険)：現役時代に課税された社会保障税を財源とし、入院医療費をカバーする。

・パート B (補足的医療保険)：パート A の部分に加入している人が任意に加入するもので、医師の技術料等の補足的部分をカバーする。

・パート C：メディケア HMO その他の形で補足的に加入するもの。パート A、B でカバーされない部分をカバーするために任意に加入する。

・パート D：2006年1月に新たに発足した、低所得高齢者が加入できる新たな処方薬給付プログラム。

②メディケアの診療報酬：

診療報酬は、パート A の入院医療には DRG-PPS (diagnostic related groups-prospective payment system) が適用され、パート B の技術料等については診療行為別の RBRVS (resource-based relative-value scale) が適用される。

③医療費抑制政策と薬剤疫学データベース：

上述の DRG-PPS は、1980年代前半の高齢化に伴う医療費増大に対応して導入されたものであり、これによって医療費の伸び率は一時低下し、その後は医薬品産業のマーケティング戦略によりやや上昇している。対費用効果分析が常に要求される状況にあることから、メディケアにおける医療行為

や処方箋は全てコンピュータ入力され、アウトカムと関連付けられた薬剤疫学データベースを構成している。

④処方箋給付プログラム：

パート A、パート B によって提供される医療に満足でない高齢者は上述したようなパート C と呼ばれるマネジドケアのシステムに加入する。その中で、様々な処方箋給付プログラムが提供されている。また、医療費抑制政策に対応して医薬品業界がマーケティング戦略を拡大し、製薬企業が提供される処方箋給付プログラムなども増大した。こうした種々のプログラムによっても医薬品の価格が高く必要な医薬品が購入できないことから、インターネット薬局を通じて、あるいはバス・ツアーによって、海外特にカナダからの個人輸入が増大した。こうした状況への対策として 2005 年には割引カードプログラムが導入されたが、その選択肢の多さに多くの高齢者は困惑し、参加は不調であった。それでも、インターネット薬局によるカナダからの輸入は 2004 年の 4 億 5,600 万ドルから 2005 年は 3 億 4,900 万ドルへと、23%減少した。さらに、低所得高齢者が加入できる新たな処方箋給付プログラムとして、パート D と称するプログラムが 2006 年 1 月に発足した。しかし、800 万人の受給資格者のうち、すでに登録したのは 140 万人ほどである。これは、需給資格のある低所得者が、このプログラムに加入することによるメリットについて納得していないためであるとされる。

【治療方針の決定】

以上、保険制度の面を概観したが、以下に、治療方針の決定に影響する側面を、診療ガイドライン、高齢者を対象とする研究、

教育の側面から概観する。

①診療ガイドライン

米国においては、上述したような医療費抑制政策の一環として診療ガイドラインの作成・普及が進められた。保健福祉省内の Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) が、診療ガイドラインの作成・普及を担う政府機関である。診療ガイドラインは、民間保険会社やメディケア・メディケアによる医療費給付の対象となる薬剤の選択肢を制限するものとなるが、疾患別に作成されるものであるため、高齢者に有病率の高い疾患であれば、その疾患についてのガイドラインが高齢者向けの診療方針ということになる。ただし、少数者集団として、高齢者・小児・女性・少数民族などの集団についての検討結果が明示されており、その中に、高齢者を対象とする研究についてのエビデンス・レポートや、高齢者についての研究を地域におけるケアに結びつけるためのプログラム、終末期医療についてのレポートなどがある。

②高齢者を対象とする研究：

高齢者を対象とする研究としては、様々なものが進められており、Nathinal Institute on Aging (NIA: 国立老化研究所) が中心となり、高齢者医療を専門とする大学の学部や医療センター、看護・介護を含む社会医学的領域でも様々な研究が進められている。NIA においては、高齢の霊長類、高齢者のヒト試料などの研究資源を提供し、資金援助も行っている。また、老年医学研究のデータベースもあり、基礎・臨床・疫学的研究の、様々なリンクがはられている。・NIA が主導する” Baltimore Longitudinal Study of Aging” は、1958 年に開始された

長期疫学研究であり、20代から90代の1400名以上の男女により構成されるボランティア・パネルでもある。研究参加者は2年ごとに医学的スクリーニングを無料で受けられるというメリットがある。

・NIHが助成し、NIAとアイスランド心臓学会が共同研究として進めている長期プロジェクト ”Age, Gene/Environment Susceptibility Study” は、そのタイトルのとおり年齢、遺伝子、環境、罹患感受性の相関関係を検討するものである。

③教育プログラム

高齢者医療を専門としている大学の学部や医療センターなどが、基礎から臨床（社会的側面も含む）にかけて幅広い研究を行っていることに加えて、教育的なリーダーシップを担っている。Washington大学の老年医学・高齢者医療学部（Gerontology and Geriatric Medicine）では、NIAがスポンサーとなるプログラムとして、”Geriatric Academic Program (GAP)” と称する、アカデミアにおける老年医学の研究・実践の指導的人材を育成するプログラムを行い、その成果を活用している。

2. 研究の現状

以上で、高齢者医療に関連する政策の全体像を、保険制度、治療方針の決定の側面からみてきたが、以下で、これらの方針の中で行われている数々の研究のうち、いくつかの研究成果を、報告を要約する形で紹介する。これらは体系的に文献検索した結果ではなく、研究課題の設定の仕方の多様性をみるため、内的要因に着目した研究から、より外的な、社会的要因にも着目した研究のスペクトルを概観する形でリストアップした。

●老化と薬理学 (Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80(7): 1302-10.)

要約：老化と薬理の研究は老年臨床薬理学の中でも確立した分野である。この論文は、がん研究と高齢者がん診療についての総説である。PK/PD、多剤併用、服薬遵守、臨床研究を検討するが、高齢者の化学療法については検討しない。

●バルチモア長期老化研究における年齢・性アセチル化酵素の表現型 (Korrapati MR, Vestal RE, et al. Acetylator phenotype in relation to age and gender in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Pharmacol* 1997;37(2): 83-91.)

要約：19歳から93歳までの健康なコーカシアン510人（男性339人、女性171人）について、NAT2アセチル化酵素表現型を検討したが、51%がslow、49%がrapidで、性差はなかった。高齢層は、slowの割合が僅かに減少していた。

●老齢化と薬物相互作用 (Loi CM, Vestal RE, et al. Aging and drug interactions. III. Individual and combined effects of cimetidine and cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in healthy male and female nonsmokers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(2): 627-37.)

要約：若い・高齢の健常ボランティア（非喫煙）で、theophylline代謝についてcimetidineとciprofloxacinを組み合わせることの影響を検討。theophyllineの単回投与PKをベースラインとし、5日ごとの各薬物投与（cimetidine：400 mg /12 hr；ciprofloxacin：500 mg/12 hr；cimetidine

+ ciprofloxacin)。

・ベースラインの theophylline 血漿中のクリアランスは、年齢によって低下した(男性では 20%低下、女性では 24%低下)

・個人においては、cimetidine、ciprofloxacin それぞれの投与によって、theophylline クリアランスが低下したが 4 つのサブグループにおいて同様であった(23.4-32.7%の範囲で低下)。

・cimetidine、ciprofloxacin を併用すると、theophylline のクリアランスはさらに低下した(range, 35.9-42.6% decrease)。

・併用によるクリアランスの低下は 4 つのグループにおいて同様であり、性差・年齢差の影響を受けない。

●生物学的同等性再考：CYP 代謝酵素における年齢・性の影響 (Bebia Z, et al. Bioequivalence revisited: Influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 618-27.)

背景と目的：CYP 代謝酵素活性の表現型の年齢・性による影響を調べる。

方法：161 人の健常人で、CYP1A2, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 代謝酵素について調べる。分子レベルの比較に加えて、BMI、ホルモン、薬力学的作用、クレアチニン・クリアランス等の生理学的検討、喫煙等の外的要因を検討する。

結果：1A2 は性差あり、年齢差はみられず。2C19 は年齢による減少がみられたが (PM は除外)、腎機能の低下が影響している可能性を検討し BMI で調整したところ、年齢差・性差ともに有意差なしとみられた。

2D6 は性差・年齢差ともみられず。

2E1 は年齢差はみられた (35 歳未満と比べて 50 歳以上では 80%以上の上昇率、男性は

女性よりも若い時期に上昇)。

3A4 は年齢による上昇がみられた。

●高齢者診療所での薬物治療アウトカムに対する多職種チームのインパクト (Lam S, Ruby CM. Impact of an interdisciplinary team on drug therapy outcomes in a geriatric clinic. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 626-9.)

背景：高齢者における医薬品不適正使用の原因はヘルスケアのコストの上昇と低いアウトカムであるとされ、在宅の高齢者の 21%、ナーシング・ホームの高齢者の 40%は 1 つ以上の不適切な医薬品の処方を受けているとするデータがある。2001 年に処方されるべき患者に処方されていない割合は以下のものである：冠動脈疾患に対する β 遮断薬または aspirin (40%, 38%)、うっ血性心不全に対する ACE 遮断薬 (39%)、心房細動に対する warfarin (58%) (1990-2002 の間でまとめると 60%以下)。

方法：・Durham Veterans Affairs Medical Center (DVAMC) の高齢者外来診療で行った。内科医、老年医学専門家、薬剤師、ソーシャル・ワーカーがチームでケアにあたり、患者面接、記録、追跡を行った。

・主要エンドポイントは、Medication Appropriateness Index (MAI、高齢者薬物治療の評価尺度) スコアによる処方の適切性評価および ACE 阻害薬、 β 遮断薬、warfarin、aspirin が適応患者に処方されないこと [基準は各疾患の学会による推奨]。結果：処方の数は有意差が出なかったが MAI スコアは 11.1 ± 5.9 から 3.6 ± 2.8 ($P < 0.0001$) に改善。処方されない状態は、ACE 阻害薬 (4 件から 1 件へ)、 β 遮断薬 (3 件から 1 件へ) において減少、warfarin は不

変 (2 件)、aspirin は増加 (8 件から 11 件) した。

●虚弱な高齢者の退院後における不必要な医薬品使用 (Hajjar ER. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1518-23.)

目的：虚弱な高齢者の退院後における不必要な医薬品使用の頻度と予測方法を明らかにする。

デザイン：横断研究

実施場所：8 つの退役軍人医療センター

参加者：Geriatric Evaluation and Management Drug Study に参加している 384 人の虚弱な高齢者

評価方法：不必要な医薬品使用の評価については、臨床薬剤師と内科医のペアにより、個々の退院時に計画された薬物治療について Medication Appropriateness Index を適用することによって判断された。適応、効果、治療の重複に関して不適切であると評価された医薬品は、不必要であると判断されることとした。

結果：44%の患者は1つ以上の不必要な医薬品を処方されていた。最も頻度の高い理由は適応の欠如であった。医薬品のクラスにおいて頻度が高かったのは、胃腸、中枢神経系、栄養剤／ミネラルであった。不必要な医薬品使用と関連する因子 ($P < .05$) は、高血圧 (AOR: 0.61; 95%CI: 0.38-0.98) 多剤処方 (AOR: 3.35; 95%CI: 1.16-9.68)、9 剤以上の投与 (AOR: 2.24; 95%CI: 1.25-3.99) であった。

3. 展望

以上のような米国の研究状況を見てみると、米国においては、薬物代謝酵素関連遺

伝子と表現型との関連性についての年齢差をみる研究は、薬物代謝酵素のレベル、すなわちゲノムレベルではなく分子レベルで研究が展開している様子がわかる。すなわち、例えば、「CYP2C19 の EM と PM の差異が年齢とともに小さくなる」という仮説は、

「CYP2C19 の表現型は高齢化とともに腎機能の低下の影響を受けて変化する」という仮説として捉えられている。この仮説を、ゲノムレベルで検証するという方向よりは、生理学的レベルでの検討へと向かおうとする傾向が米国の研究の流れにおいてはみられる。さらには、社会医学的なアプローチによる研究により、高齢者のヘルスケアの改善を目指そうとする傾向がみられる。

また、一方で、ゲノムレベルでの研究は、大規模な疫学データベース、疫学研究のパネルなどが構築されていく中で、様々な形で仮説が設定され、解析が行えるような環境整備が進んでいる。

日本では、日本老年医学会により 2005 年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン (2005)」(メジカルビュー社) が刊行された。このことをみても、「薬物療法」という点に着眼して治療方針がまとめられていく、というアプローチが、研究全体の比重として大きいということが、日本における特徴であると言えるかもしれない。本ガイドラインでは、疾患ごとの薬物治療の指針として構成されており、多剤併用の問題の解決方法が提示されていないという課題を残してはいるものの、を含むが慎重投与を要する薬物のリスト、服薬遵守対策、老年症候群、系統別指針によって構成され、日本における老年医学の研究成果を網羅的に包括するものとなっている。

今後、PGx 研究の成果や、「ファーマコピジランス計画」の成果など、医薬品開発・製造販売承認と関わる規制上の要件が、どのように診療実践に影響してくるかは定かではないが、高齢者薬物治療の適正化に向けたプログラム開発の中で、薬物代謝酵素関連遺伝子に関する情報をどのように扱うか、適正化に向けた全般的な戦略の中での位置づけを明確化する作業が必要になると思われる。

以上、米国の政策を概観してきた中から抽出できると思われる、高齢者薬物治療の適正化へと導くための要点を、以下に挙げる。

- ・前提として、疾患ごとの専門医による診断のみならず、老年医学の専門医またはプライマリケア医または多職種によるチームによる、領域横断的な診断と社会医学的判断。
- ・個別の内的要因として、腎機能・肝機能の悪化、複合的な疾患による相互作用。
- ・多剤併用による薬物相互作用を検討する。
- ・複合的な原因により、薬物代謝酵素の活性が低下していることにより、遺伝的因子の表現型が変化していないか。
- ・服薬遵守状況。
- ・経済的要因等により適応である医薬品が使われていないことはないか。
- ・正しい用量で処方されているか。
- ・介護、在宅ケア、施設における設備は適切に提供されているか。

D. 考察

本研究は、研究事業全体としては「高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備」を目的と

するものであるが、その一環として、米国の政策を分析することにより、薬物代謝関連遺伝子情報の適正な活用のあり方、薬物代謝関連遺伝子以外の因子が及ぼす影響の探索の仕方、という、両側面から検討対象とすべき事象を抽出していくという方法をとった。視野を広げた研究であるだけに、個々の課題についての掘り下げは決して十分なものではないが、遺伝子情報の活用方法を検討する際には、遺伝子情報以外の因子を検討し、相互関係において捉える必要がある、という仮説に基づいて、検討対象を広げたものである。その結果、米国の各方面の政策においても、同様の理念が根底にあって、政策立案、研究助成、研究成果活用、教育、情報の共有化等が行われている様子が明らかとなった。

今後は、本研究の成果を、具体的な薬物治療プログラム開発に結びつくような、詳細な事例検討や、データ分析へと発展させていけることを望む。

E. 結論

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラム立案、引いては日本における高齢者のための「テーラーメイド医療」実現に必要な、政策基盤を明らかにするため、米国の政策および研究の状況を、Ⅰ. 遺伝学的側面：薬理遺伝学の方法論の検討状況、Ⅱ. 非遺伝学的側面：従来の老年医学（内的要因）および高齢者の置かれている社会経済的側面（外的要因）の検討状況について分析したところ、米国においては、Ⅰについては PGx 研究成果を医薬品の添付文書の記載や検査方法の承認へと結実させていく方向性が明確

化されていることが明らかとなった。IIについては、高齢者にとっての公的医療保険の給付状況は十分ではないという環境の中で、薬物代謝酵素活性についての分子レベルの研究を、遺伝子レベルへと細分化するというよりは、生理学的なレベル、もしくは社会医学的なレベルへと発展させようとしている様子が伺われた。こうした視野の広がり、医薬品開発においても、非臨床・臨床開発と市販後の、一貫性のあるリスクマネジメントのためのプランを求める近年の政策と直結していることが伺われた。

高齢者に特化した薬物治療プログラム開発、薬理遺伝学的研究は、米国よりも日本のほうが詳細な検討が行われている可能性がある。今後の方向性としては、より広範囲な高齢者医療についての視野の中で、薬理遺伝学的研究の持つ位置づけを明確化しつつ、米国にみられるような、政策的な基盤整備、および研究環境の整備を行っていくことが必要であると考えられる。

〔参考文献〕

- 1) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. March 22, 2005.
- 2) Food and Drug Administration. Drug-Diagnostic Co-Development -Preliminary Draft Concept Paper. April 8, 2005.
- 3) Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics, The European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medical Products, 21 November 2002.
- 4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Evaluation of Medicines for Human Use, European Medicines Agency. Concept paper on the development of a guideline on biobanks issues relevant to pharmacogenetics. (Draft) 17 March 2005 EMEA/CHMP/6806/2005.
- 5) Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS). Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines. 2005
- 6) Genomics at FDA. Background Information.
- 7) 「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」
(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知平成17年3月18日 薬食審査発第0318001号)
- 8) Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics: ethical issues. 2003.
- 9) After Hillman et al. Pharmacogenetics 2004; 14(8): 539-47.
- 10) 薬新薬第104号平成5年12月2日各都道府県衛生主管部(局)長 殿厚生省薬務局新医薬品課長
- 11) 「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」について
- 12) 深萱恵一, 栗原千絵子, 米本昌平. ファーマコゲノミクスと診断方法の開発: FDA 同時開発ガイダンスの意味するもの. 臨床評価 2005; 32: 457-66.

- 13) 齊尾武郎, 栗原千絵子. (特別寄稿: 高久史磨) 一般市民の科学理解 (PUS) とパーソナライズド・メディシン、ファーマコゲノミクス: ウォルター・ボドマー卿 (HUGO 前会長) 来日に寄せて. *Molecular Medicine* 2005; 42(12): 1400-5.
- 14) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised tripartite guideline: Pharmacovigilance Planning. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH Process on 18 November 2004 by ICH Steering Committee.
- 15) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Premarketing risk assessment. March 2005.
- 16) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Development and use of risk minimization action plans. March 2005.
- 17) Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practice and Pharmacoepidemiologic Assessment. March 2005.
- 18) The report Management of Safety Information from Clinical Trials- Report of CIOMS Working Group VI. 2005. Adopted by CHMP, 1 December 2004, issued as CPMP/ICH/5716/03, date for coming into operation: June 2005
Federal Register, April 1, 2005, Volume 70, Number 62, Pages 16827-16828
- 19) 栗原千絵子, 清水直容. 医薬品リスクマネジメントをめぐる ICH, FDA, CIOMS の動向. *臨床評価* 2005; 32(2,3): 443-56.
- 20) 伊原和人, 荒木謙. 揺れ動く米国の医療: 政策・マネジドケア・医薬品企業. *じほう* 2004.
- 21) American College of Physician. In the news for the week of 2-28-06.
- 22) Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80(7): 1302-10.
Korrapati MR, Vestal RE, et al. Acetylator phenotype in relation to age and gender in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Pharmacol* 1997;37(2): 83-91.
- 22) Loi CM, Vestal RE, et al. Aging and drug interactions. III. Individual and combined effects of cimetidine and cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in healthy male and female nonsmokers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(2): 627-37.
- 22) Bebia Z, et al. Bioequivalence revisited: Influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 618-27.
- 23) Lam S, Ruby CM. Impact of an interdisciplinary team on drug therapy

outcomes in a geriatric clinic. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 626-9.

24) Hajjar ER. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1518-23.)

Hanlon JT, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045-51.

25) Samsa GP, et al. A summated score for the Medication Appropriateness Index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 891-4.

26) 日本老年医学会（編）. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン〈2005〉. メジカルビュー社

27) 斉尾武郎. 高齢者薬物療法の実際：無理のないやさしい治療を考える. くすり勉強会 2005.12.10

資料2. PGxに関するインターネット調査 (高齢者編)

調査設計

- 目的
日本におけるPharmacogenomicsに関するcommunicationとeducationの問題点を明らかにする。
- 対象者設計

一般消費者

設計数

	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	65-69歳	70-79歳	計
男性	50	50	50	50	50	50	50	350
女性	50	50	50	50	50	50	50	350
計	100	100	100	100	100	100	100	700

依頼数

	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	65-69歳	70-79歳	計
男性	130	115	123	100	155	95	145	863
女性	114	120	115	100	125	75	100	749

回収数

	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	65-69歳	70-79歳	計
男性	57	56	53	52	58	56	63	395
女性	59	61	60	59	62	60	55	416
計	116	117	113	111	120	116	118	811

調査法

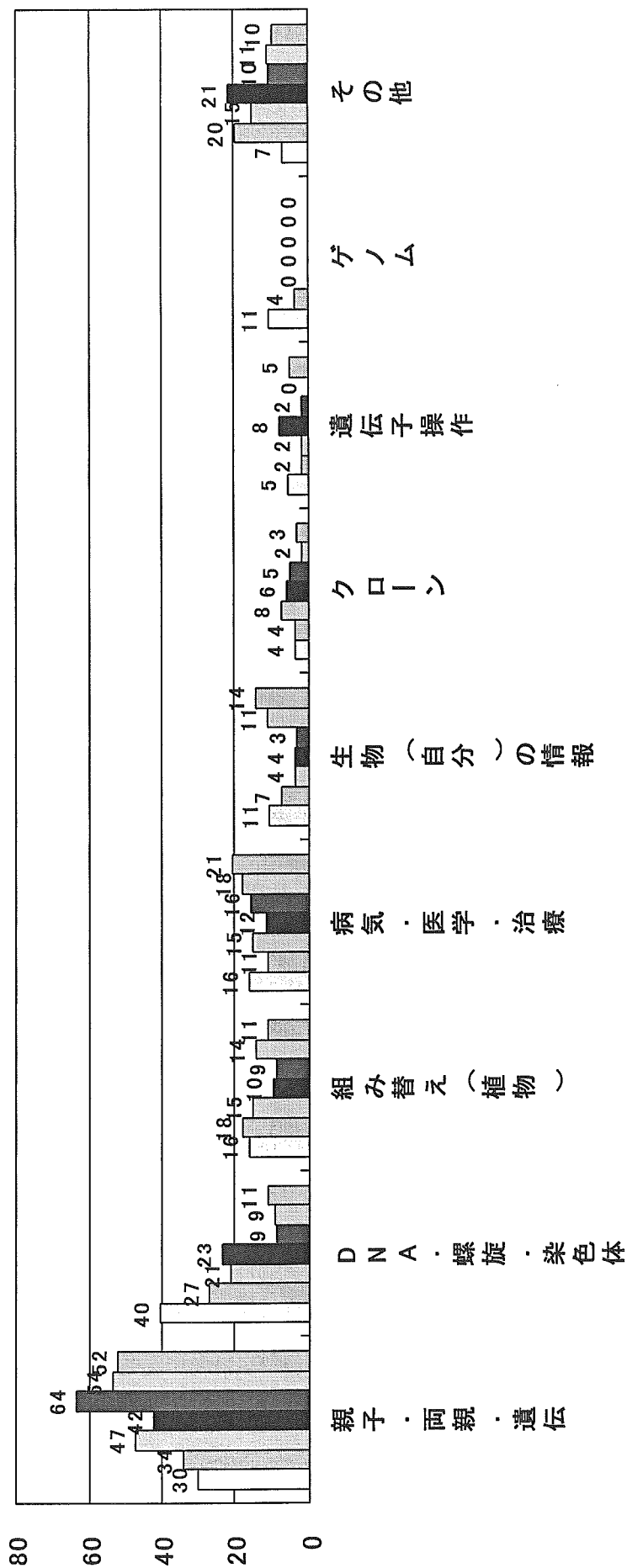
Yahooインターネットリサーチモニターによるインターネット調査

スケジュール

2005/4/13~19 調査

Q1 あなたは、「遺伝子」という言葉を聞いてどの様なことをイメージしますか。

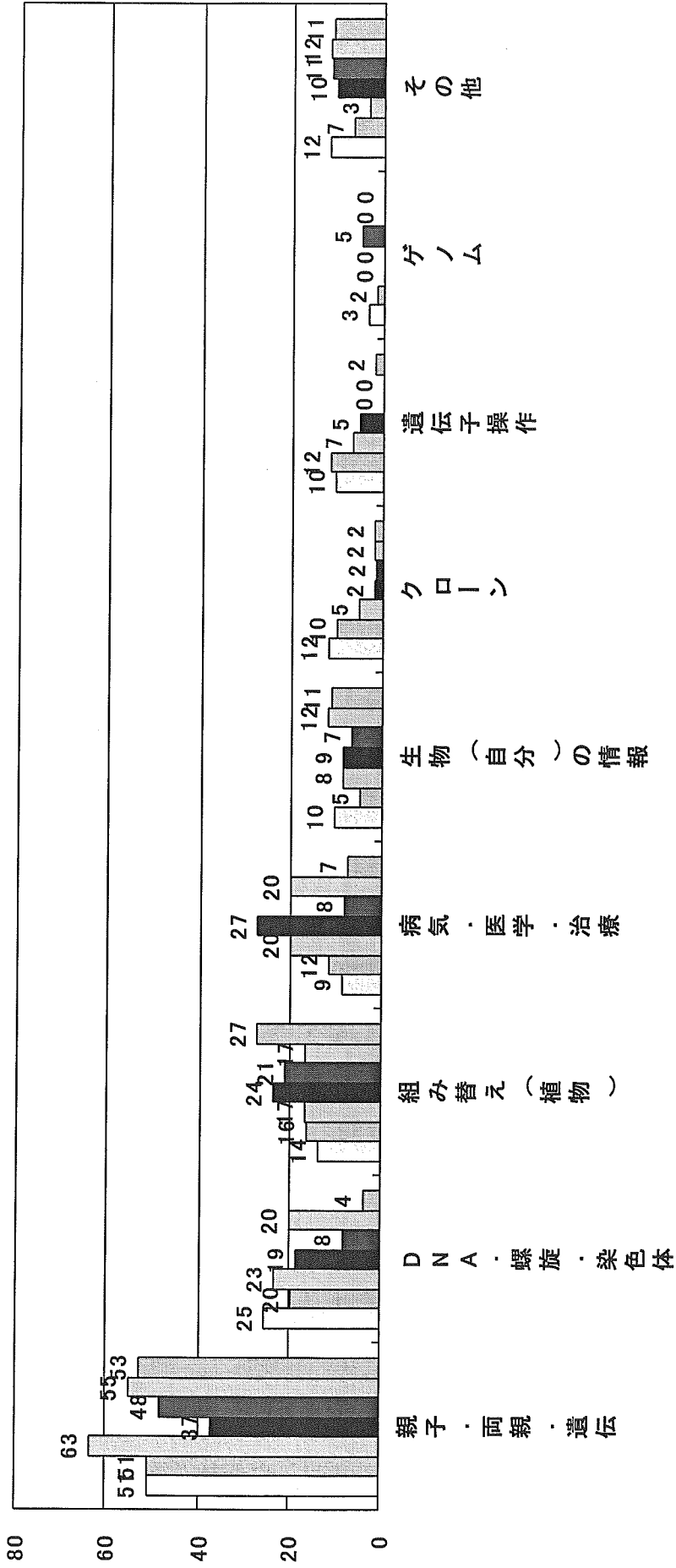
男性



□ 20~29才 (n=57) □ 30~39才 (n=56) □ 40~49才 (n=53) ■ 50~59才 (n=52) ■ 60~69才 (n=58) ■ 65~69才 (n=56) ■ 70~79才 (n=63)

Q1 あなたは、「遺伝子」という言葉を聞いてどの様なことをイメージしますか。

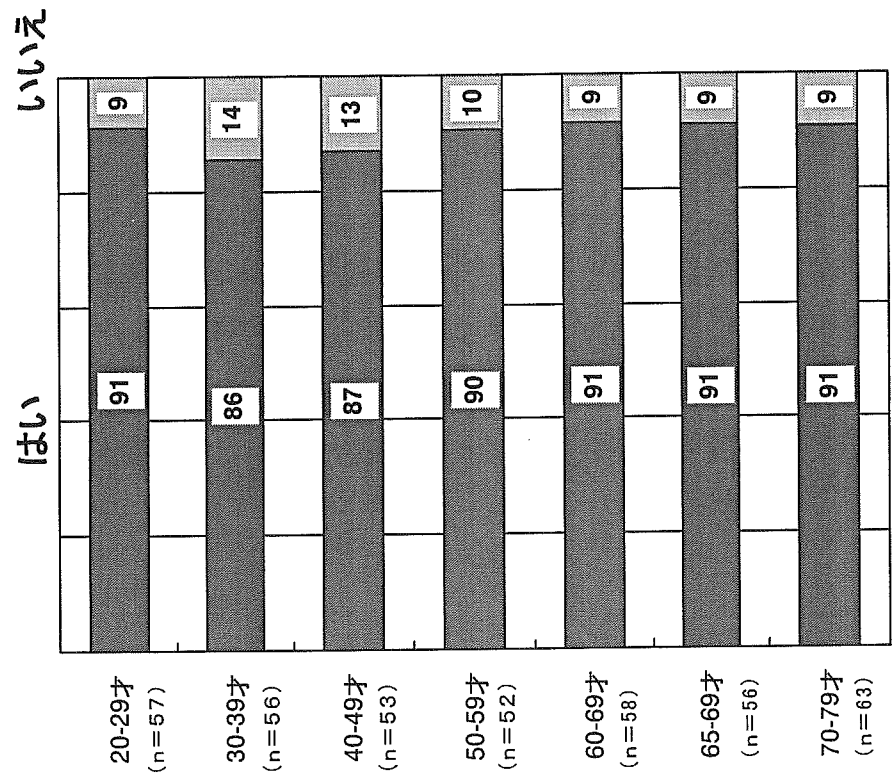
女性



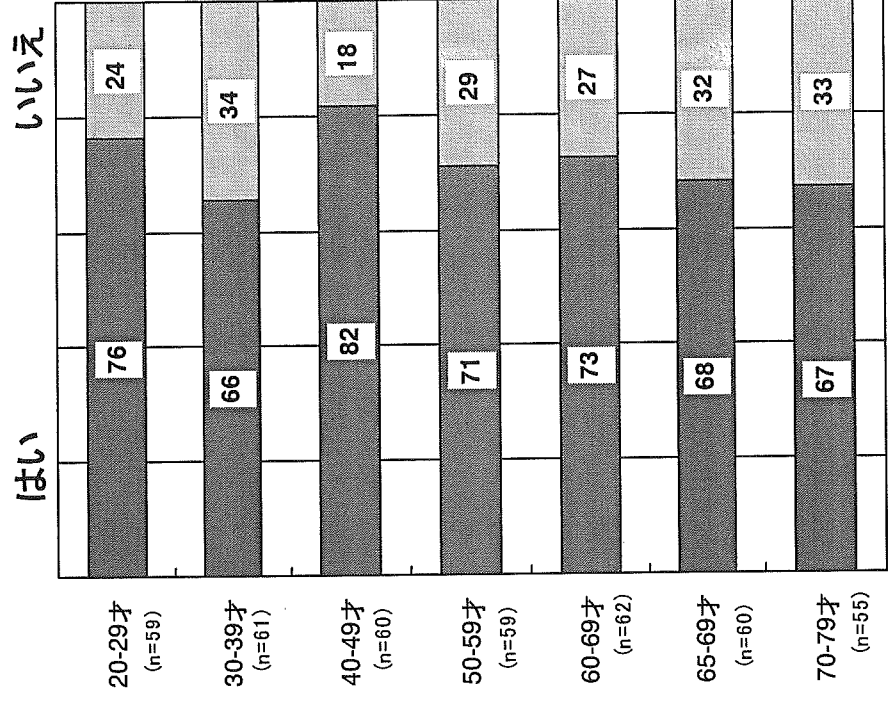
□ 20~29才 (n=59) ■ 30~39才 (n=61) ■ 40~49才 (n=60) ■ 50~59才 (n=59) ■ 60~69才 (n=62) ■ 65~69才 (n=60) ■ 70~79才 (n=55)

Q2 あなたは、「ゲノム」という言葉を聞いたことがありますか。

男性

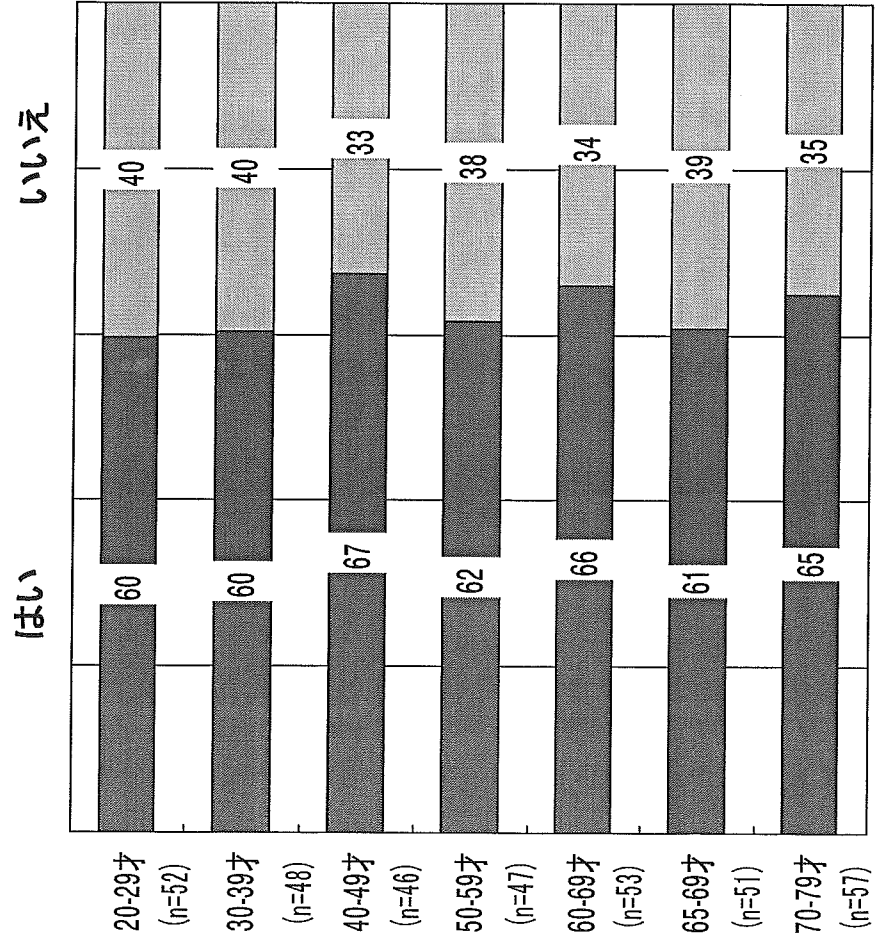


女性



Q3 あなたは、「ゲノム情報（遺伝子情報）にもとづいた医療」について
見たり聞いたりしたことがありますか。（「ゲノム」という言葉を認知している人ベース）

男性



女性

