

(national member) で、日本学術会議 (Science Council of Japan) や米国の国立科学学術研究所 (Institute of Medicine, National Academy of Sciences) などの17カ国が含まれる。第3にやや小さな準メンバー (associate member) で、World Federation of Family Doctors や Federation of Polish Medical Sciences など25機関が含まれる。

CIOMSの主な目的は医学分野での国際的な活動を促進することである。大きく4つの分野があり、1) 生命倫理、2) 保健政策・倫理などに関する国際的な調整、3) 医薬品開発と使用、4) 疾患の国際命名法、である。このうち1) 生命倫理と、3) 医薬品開発と使用の活動が活発で、また世界的にもよく知られている。

生命倫理に関するものには、"International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects" (2002年8月に改訂版を出版) があり、臨床試験や臨床研究に携わる人々にとつての必読文献である。ヘルシンキ宣言は、1996年の南アフリカのサマセットウェストでの修正で、プラセボに関するセンテンスが追加された。さらに2000年の英国・エディンバラでの大改定でその記述が変わったが、サハラ以南での抗HIV薬の臨床試験でのプラセボ使用の是非に関する議論などを反映して、なお議論が続いていたものであつた。上記のCIOMSガイドラインでは、これについて掘り下げた記述をしている。これは後でも述べるが、ガイドラインを作成する各CIOMS WGの人選とその作業スタイルに負うところが大きい。

医薬品開発と使用、特に安全面は、CIOMSの活動の大きな柱である。これは、CIOMSの現在の事務総長 (Secretary General: SG) がWHOの前医薬品部門の部長であつた Juhana E. Idänpää-Heikkilä がつとめていられることからも理解できる。彼はCIOMSの7代目のSGで、WHOを引退後、母国のフィンランドのヘルシンキ大学の薬理学教授とCIOMSのSGとを併任している。

医薬品行政に係る組織として1990年に設立された日米EU医薬品規制ハーモニゼーション会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) は、日米EU三極の産と官からなり、医薬品行政に影響を及ぼしている。1998年4月から完全実施となり日本の臨床試験に大きな影響を与えた、医薬品の臨床試験の倫理的・科学的基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新Good Clinical Practice: 新GCP) もICHの産物である。

一方、CIOMSが作成するレポートなどは国際的な強制力は持たないものの、その一部はICHと表裏の関係で動いてきた。定期的安全性最新報告書 (E2C topic: Periodic Safety Update Report: PSUR)、市販後の安全性の情報処理 (E2D topic: Pharmacovigilance)、ICHと共同作成された国際医薬用語集 (MedDRA) の標準検索式 (Standardised MedDRA Query: SMOs) などである。

すなわちCIOMSの活動はICHを通して各国の医薬品行政に影響を及ぼす可能性が高いものである。日本として残念なのは、これまで、こうしたCIOMS WGへの参加が少ないため、この表裏の関係を一方からしか見られなかつたことであつた。

CIOMS WG on PGHは、医薬品の開発・使用におけるゲノム情報の価値の認識と活用を広がりを受けて、ファーマコジェネティクスが将来の医療、医薬品開発、規制、社会、経済、保険システムなどに与える影響を産官学の専門家が検討する必要性から設置されたものである。

2001年の1月と9月に準備委員会がジュネーブで開催され、2002年2月のロンドンでのWGが正式にスタートした。その後、2002年8月にボン、2003年2月にワシントンDC、9月にワルシャワ、2004年4月にウインザーで、WG会議が開かれた。その間、メールのやり取りなどを通じて意見の交換や報告書の作成が進められた。2004年9月には、DIA (Drug Information Association) との共催で本書の原本であるCIOMSレポートの紹介とフォローアップを兼ねたワークショップが東京で開催された。

WGは、本書のAnnex 1で紹介されている産官学のメンバーから構成され、行政は日米欧を含む11機関から15名、学は3名、産はベンチャー企業を含めて11社から14名が参加した。日本からは、厚生労働省から高橋登と小島千枝、アカデミアから東京大学の津谷喜一郎、製薬企業から山之内製薬 (現: アステラス製薬) の具嶋弘と玉起美恵子が参加した。

当初、このCIOMS WGのタイトルは "COIMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics" と称していた。プロジェクト発足の理由として、医薬品の副作用が社会的負担となつていることがある。本書の第2章にあるように薬の副作用が臨床的にも社会的にも経済的にも大きな負担になつていいる。ファーマコジェネティクスを用い、ある薬は副作用の出さうな人に使わない、もしくは適切な用量を使い副作用を減らすことにより、経済的負担を軽減することができる。また有効性が期待されるレスポナーのみに薬を処方することにより無駄な医薬品使用を省くことができると考えられたのである。そこで当初は "Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics" という名がつけられた。しかし、本書の第10章に述べられているように、この領域のファーマコエコノミクスはなお思案的 (speculative) で仮説的 (hypothetical) であることが多く、WGを立ち上げてみると、他の多くのトピックが提案されそれらを取り上げざるをえず、WGのタイトルとしてはより一般的な "Pharmacogenetics" となつたものである。

翻訳に当たっては、平成15・17年度の厚生労働科学研究・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究」の班員や関係者などに協力をお願いし、各章とAnnexを担当していただいた。

訳語は、いくつかの辞書や関連書籍を参考にしたが、本書の内容は遺伝学や薬物動態学から統計学や倫理学まで幅広い分野をカバーしていることから、引用すべき代表的な辞書や参考書というものはない。適切な訳語をあてることが大変困難であつた。訳者間で議論しあつてもっとも適切なものを決めていった。たとえば "Annonimized" は単純に「匿名

化」と訳すと本来の意味の半分しか表現しない。この用語は情報保護や倫理において重要なコンセプトである。そこでその意味するところから「連結不可能匿名化」とした。

主な用語については英日対応表を作成した。p.x-xiiに示す。ファーマコジェネティクスが日本で合理的に発展するためには、患者・一般市民から専門家までが共通に使う日本語の用語の標準化が不可欠であり、本書で用いた用語がそのゴールへ向けて寄与できればと考えている。

全体を通しての訳のチェックに際しては、班員の、具嶋弘、玉起美恵子、劉世玉の3氏に協力を得た。謝意を表する。また編集を担当していただいた(株)テクノミックの松本光代さんには終始、激励と貴重なアドバイスをいただいた。厚く御礼申し上げる。

本書が、将来の薬物治療を大きく変える可能性があるファーマコジェネティクスの、日本における行政、アカデミア、企業、患者・一般市民など各方面での合理的な受容と発展に寄与することを願っている。

津谷喜一郎

日本語版への序

このたび、CIOMS発行の“Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines”の日本語版が刊行されることを誠に喜ばしく思う。

ファーマコジェネティクスは、患者個人の遺伝子型に基づき、より安全な薬を選択し、使用し、開発する、革新的な科学的手段だと考えられている。多くの進歩がなされ、今日、医薬品開発と診療においてその実際の応用はルーチン化しつつある。しかし多くの未解決の問題がある。生物学的複雑性、薬物反応に影響する遺伝子を特定するための簡便な検査法開発の困難、医薬品開発と診療への合理的応用においての行政的また商業的課題、などである。CIOMSは、多領域にわたる国際的なワーキング・グループを設立し、これらの課題を詳しく議論し、実際のな動向を作成するよう要望された。

CIOMSはUnescoとWHOにより1949年に設立された。この数十年、CIOMSは、科学、生物医学研究の倫理、医薬品の安全性について、アカデミア、行政、企業からの科学者が集まり、問題点を議論し解決法を見出すための、ラウンド・テーブルやフォーラムとなってきた。CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキング・グループは、医薬品行政、製薬産業、アカデミアからなるシニア科学者から構成される。2002-2004年の間に、欧米で5回の会議を開き、現在の見解、ビジョン、勧奨、将来への期待を反映した活気ある議論に基づき、この報告書を作成した。

ファーマコジェネティクスはなお発展途上の分野であるが、既知の多くの副作用は、いままや薬物代謝酵素遺伝子などにおける多型が、薬物動態や薬力学におけるパラツキをひき起こすことによると説明できるようになった。既存の治療の効果や安全性もまたファーマコジェネティクスを用いて改善されるであろう。遺伝子検査、遺伝データ、遺伝情報は、ある治療法からのもっとも利益を得られる、もしくはもともとも害が少ないサブ・グループを特定するものである。そこで、ファーマコジェネティクスの倫理的意味合いは避けがたいものとなり、注意深く考慮され理解されなければならない。それはまた診断テスト、薬物治療、入院のコスト、製薬企業やバイオテクノロジー企業を含めて、医療経済に大きな影響を与えるものである。薬事行政当局はファーマコジェネティクスに関連した、またはそれを応用した治療法の評価と承認という新しく挑戦的な責任に直面している。一方、患者や市民は、ファーマコジェネティクスがどういうものであり、何を含み、何を意味し、その限界は何かについて適切なコミュニケーションと教育を必要としている。

CIOMSと本ワーキンググループのメンバーは、日本の読者が、本書から、ファーマコ

ジェネティクス、現在と将来にわたる、有用かつ総合的な情報を得られることをCIOMSとそのワーキンググループのメンバーは期待する。

日本語版は、英語版の原本からの訳書としては世界最初である。翻訳作業に当たられた長年の友人である津谷喜一郎博士、また協力された方々に謝意を表す。

2005年10月10日

CIOMS事務局長 Juhana E. Edänpää-Heikkilä, MD, PhD

序文 (原本)

遺伝的要素が、薬物反応を変えるものであることの知見は1950年代末に数名の患者の例からわかってきた。薬理遺伝学 (pharmacogenetics) という用語は、薬物反応性において遺伝する違いに対応する新しい科学領域として、1959年に作られた。患者の遺伝的特徴によって薬物治療を選択することは、治療的反応を改善するばかりでなく、臨床的に副作用の重要な軽減をもたらしことが示唆された。

薬理遺伝学は、医薬品開発プログラムに、統合 (integrate) されつつある。この統合のアウトカムは、従来の医学品開発、規制当局による有効性と安全性の評価、薬の使用、の従来のパラダイムに課題を投げかけるであろう。倫理的、法的、薬利経済学的課題もこのデバイスに不可欠のものである。

薬理遺伝学は、なお発展しつつある学問領域 (discipline) であり、研究が非常に活発になされている領域である。それは、「薬の個別化」(personalizing medicine) によって治療に革命的变化をもたらしことを約束するものである。「個別化された薬」(personalized medicine) という用語は誤解を招く可能性があり、薬が個々の患者にあわせて開発 (develop) されることを意味すると解釈されるかもしれない。われわれが好む用語は「個人に標的をあわせた治療」(individually targeted therapy) である。原則的に、遺伝型に基づいて個人に標的をあわせて処方することは、反応率の改善と副作用の負担の軽減において、さらに効果的であるはずのものである。

薬理遺伝学のこの約束が、どの程度満たされるのかは、なお今後を見る必要がある。今日までの経験は、数少ない成功と多くのフラストレーションが混合したものである。医薬品開発の期間中に、遺伝型-表現型の高い予測性をもつ関連 (association) を発見し、よくデザインされた前向き臨床試験でその臨床的妥当性 (clinical validity) と臨床的有用性 (clinical utility) を示すことが、将来の診療における薬理遺伝学の役割を決めることは疑いない。当分は、薬理遺伝学研究はすべての関係者からサポートを受けるに値する。しかし非現実的な期待はもてないことに留意すべきである。

本レポートは、医薬品規制当局、製薬企業、アカデミアからの数多くのシニアの研究者間の刺激的な議論の産物であり、上記の諸点の多くについて詳細に論じている。それはこれらの今日の見方とビジョンと、将来への期待を反映している。読者は、本レポートの異なる章に情報が重なって現れることを見つけてであろう。これは意図的になされたことである。CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループは、各章が独立したものであり、それ自身の参考文献をもつべきと考えた。

CIOMSとそのワーキンググループは、読者が、現在進行中の議論とデバイスへのこの貢献を楽しめることを望むものである。

本書ご利用にあたって

本レポートをまとめるにあたって、多くの章では担当する各グループが相互に協力しながら作業を進めたが、全てにおいて意見の一致が得られたものではない。したがって、本レポートに記載されている見解は、大多数の合意を得たものではあるが、必ずしもファーマコジェネティクスに関するCIOMSワーキンググループの全メンバーの一致を得た見解ではなく、また、各メンバーが関与している各組織の全てが合意したものではないことを、ご理解いただきたい。

謝 辞

国際医学協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) は、CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics) のメンバーと、医薬品規制当局、製薬企業、他の機関や研究施設の貢献に謝意を表す。彼らによる作業の支援の結果、本書が出版されることになった。各章のドラフト作成とその修正、ワーキンググループ内での各自の意見とレポートは、すべてのメンバーにとって、忍耐、モチベーション、積極的なコラボレーション、追加的な作業時間を要したものであった。

CIOMSは、ワーキンググループで座長の任を果たしたものに特に感謝の意を表す。Drs. Celia Brazell, Larry Lesko, Rashmi Shah, Brian Spear, Elora Wertinger からなる編集グループの貢献は特に言及すべきものであり、謝意を呈する。

CIOMSはまた、最終版のレポートの編集長を務め、本書の科学的・技術的な品質の確保を行っていただいた、Dr. Rashmi Shahに特別のお礼を申しあげる。

2005年1月12日
CIOMS事務局長 Juhana E. Idänpään-Heikkilä, MD, PhD

ファーマコジェネティクス関連用語の比較対照一覧

用語	和訳	用語	和訳
accuracy	正確度	genetic predisposition	遺伝的素因
adverse drug reaction:ADR	副作用	genetic testing	遺伝子検査実施
adverse event	有害事象	genetic variation	遺伝的バリエーション
anonimization	匿名	genome wide scan	全ゲノムスキャン
anonymous	匿名	guidance	ガイドライン
association	関連	guidelines	ガイドライン
association study	関連解析	heterogeneity	異質性
autonomy	自律	high-throughput method	ハイスループット法
beneficence	善行	hypothesis exploration	仮説探索
bioavailability	生体利用率	hypothesis testing	仮説検証
clinical consequence	臨床的帰結	implication	意味合い
clinical outcome	臨床的アウトカム	inclusion criteria	選択基準
clinical relevance	臨床的関連性	incremental cost-effectiveness ratio: ICER	増分費用効果比
clinical utility	臨床的有用性	individualized medicine	個別化医療
clinical validity	臨床的妥当性	information content	情報コンテンツ
co-administration	薬物併用	informed consent	インフォームド・コンセント
co-medication	薬の併用	inter-ethnic difference	民族間の差
co-morbidity	合併症	inter-individual variability	個人間のバリエーション
concomitant therapy	併用療法	intermediate metaboliser:IM	中間代謝型
confidentiality	情報保護	intrinsic	本質的
contraindication	禁忌	justice	正義(原則)
correlation	相関	labelling claim	ラベルクレイム
deterministic	決定論的	likelihood	尤度
discretion	裁量	medical test	医学検査
disease susceptibility	易罹患性	mode of action	作用機序
dose regimen	用法	molecular differential diagnosis	分子鑑別診断
double-coded	ダブルコード化	negative predictive value:NPV	陰性の中率
drug disposition	体内挙動	new active substance:NES	新有効成分
drug interaction	薬物相互作用	new chemical entity:NCE	新薬化合物
drug regimen	薬剤投与計画	non-maleficence	無危害(原則)
effectiveness	効果	non-responder	ノン・レスポンス
efficacy	有効性	number needed to screen: NNS	スクリーニング必要数
efficiency	効率	number needed to treat: NNT	治療必要数
eligibility	適格性	off-label use	適応外使用
enrichment	エンリッチメント	one-size-fits-all	万人対応
enrichment route	エンリッチメント法	optional	任意
enrolment criteria	組み入れ基準	pathway	パスウェイ
ethnicity	民族性	patient-tailored	患者に合わせた
exploratory	探索的	penetration	浸透率
extensive metaboliser:EM	代謝の速い人	perception	認知
failure of efficacy	有効性の失敗	pharmacodynamics	薬力学
functional variant	機能の変異	pharmacogenetics	薬理遺伝学
gene amplification	遺伝子重複	pharmacokinetics	薬物動態
genetic exceptionalism	遺伝子例外主義	pharmacovigilance	ファーマコビジランス
genetic polymorphism	遺伝子多型	phenocopy	表現型模写

訳者一覧

用語

和訳

pivotal	中核的な
poor metaboliser:PM	代謝の遅い人
positive predictive value:PPV	陽性的中率
power	検出力
precision	精度
predictability	予測性
predictive value	予測的中率
prevalence	保有率
probabilistic	確率論的
prospective study	前向き研究
rapid-acetylator	ラピッド・アセチレーター
registration trial	承認申請のための試験
regulatory scientist	規制当局側の科学者
relationship	関係(性)
relevance	関連性
responder	レスポランダー
robustness	頑健性
sample coding	サンプリングコーディング
sample encryption	サンプリング暗号化
scientific insight	科学的内実の認識
sensitive	敏感な
sensitivity	機密性、感度
single nucleotide polymorphisms:SNPs	一塩基多型(Sニップ)
single-coded	シングルコード化
specificity	特異度
targeted	標的を絞った、標的にした
testing fidelity	検査実施の適合度
the right not to know	知りたくない権利
therapeutic index	治療係数
therapeutic regimen	治療計画
therapeutic window	有効血中濃度の範囲
threshold	閾値
usefulness	有用性
utility	効用
validation	妥当性検証
validity	妥当性
value for money	お金に合う価値
variability	バラツキ
voluntary	自発的
wild-type genotype	野生型遺伝子
willingness-to-pay:WTP	支払意思
withdrawal	撤退

監訳

津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学講座客員教授

翻訳(担当章順)

1章	小野 俊介	医薬品医療機器総合機構 優先審査調整役
2章	小島 千枝	医薬品医療機器総合機構 安全部安全情報支援室長
3章	高橋 登	医薬品医療機器総合機構 品質管理部主任専門員
4章	黒瀬 光一	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第2室主任研究官
5章	藤尾 慈	大阪大学大学院薬学研究所 臨床薬効解析学分野助教
6章	渡邊 裕司	浜松医科大学・臨床薬理学教授
7章	宇山 佳明	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第3部審査役代理
8章	東 純一	大阪大学大学院薬学研究所 臨床薬効解析分野教授
9章	増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部
10章	津谷 喜一郎	東京大学大学院薬学系研究所 医薬経済学講座客員教授
11章	高田 容子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
12章	玉起 美恵子	アステラス製薬 研究本部研究企画部
	アネックス	バイオフロンティアパートナーズ 常勤顧問

目次

第3章 薬における異常反応(II): 薬理遺伝学によるリスク軽減の可能性 Abnormal Drug Response(II): Opportunities for Risk Reduction Through Pharmacogenetics 高橋 登	21
1. はじめに Introduction	21
2. 薬理遺伝学と薬物代謝酵素 Pharmacogenetics and drug metabolising enzymes	21
2.1 CYP2D6における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2D6	22
2.2 CYP2C9における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2C9	23
2.3 CYP2C19における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2C19	24
2.4 チオプリンS-メチル転移酵素における多型によるパラツキ Polymorphic variation in thiopurine S-methyltransferase	24
2.5 UDP-グルクロン酸転移酵素における多型によるパラツキ Polymorphic variation in UDP-glucuronosyltransferases	25
3. 薬理遺伝学とトランスポーター Pharmacogenetics and transporters	26
4. 薬理遺伝学と薬理的標的 Pharmacogenetics and pharmacological targets	27
4.1 心臓のカリウムチャネルの多型 Polymorphisms of cardiac potassium channels	27
4.2 β 2-アドレナリン受容体、ALOX-5の多型 Polymorphisms of β 2-adrenoceptors and ALOX-5	28
4.3 セロトントランスポーターの多型 Polymorphisms of the serotonin transporter	28
4.4 アパカビル誘発性の過敏反応とHLA遺伝子型 Abacavir-induced hypersensitivity reactions and HLA genotype	29
5. 薬理遺伝学と肝毒性 Pharmacogenetics and hepatotoxicity	29
6. 薬理遺伝学と薬物相互作用 Pharmacogenetics and drug interactions	30
7. 予測的価値をもつ遺伝子型判定: 薬物反応性の改善とADRの低減 Predictive genotyping: Improving drug response and minimising ADRs	30
8. 限界 Limitations	31
9. 結論 Conclusions	32
第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探究 Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development 黒瀬光一	37
1. はじめに Introduction	37
1.1 非遺伝的パラツキ Non-genetic variability	37
1.2 遺伝的パラツキ Genetic variability	38
2. 薬理遺伝学的パラツキ Pharmacogenetic variability	38
2.1 薬物代謝酵素の多型 Polymorphisms of drug metabolising enzymes	38
2.2 薬理的標的の多型 Polymorphisms of pharmacological targets	42
3. 薬理遺伝学: 薬の開発、承認、ラベル上の制限 Pharmacogenetics: Drug development, approval and restrictions	44

監訳 はじめに	i
日本語版への序	v
序文 (原本)	vii
本書ご利用にあたって	viii
謝辞	ix
ファーマコジェネティクス関連用語の比較対照一覧	x
訳者一覧	xiii
第1章 緒言と問題提議 Introduction and Problem Statement 小野俊介	1
1. はじめに Introduction	1
2. 薬理遺伝学の誕生 Birth of pharmacogenetics	2
3. 薬理遺伝学と治療学 Pharmacogenetics and therapeutics	2
4. 薬理遺伝学と医薬品開発 Pharmacogenetics and drug development	3
5. 薬理遺伝学と標的を絞った処方 Pharmacogenetics and targeted prescribing	4
6. 薬理遺伝学の限界 Limitations of pharmacogenetics	4
第2章 薬における異常反応(I): 臨床、社会、経済への負担 Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden 小島千枝	7
1. はじめに Introduction	7
2. ADR関連の罹患率と死亡率 ADR-related morbidity and mortality	8
2.1 地域医療におけるADR ADRs in community medicine	8
2.2 薬が関係した入院 Drug-related hospital admissions	8
2.3 薬が関係した死亡 Drug-related mortality	9
3. ヘルスケアの負担 Healthcare burden	10
3.1 入院期間 Duration of hospitalisation	10
3.2 薬が原因による入院コスト Drug-related hospitalisation costs	11
4. ADRとファーマコビジランス ADRs and Pharmacovigilance	12
4.1 ファーマコビジランスのコスト Costs of Pharmacovigilance	12
4.2 ADRと薬の撤退 ADRs and drug withdrawals	12
5. ADRと訴訟 ADRs and litigation	13
6. ADRと間接コスト ADRs and indirect costs	15
7. 結論 Conclusions	16

3.1 薬の開発中止 Termination of drugs from development	44
3.2 薬理遺伝学に基づくラベル表示の制限 Pharmacogenetically driven labelling restrictions	45
3.3 薬理遺伝学と薬の撤退 Pharmacogenetics and drug withdrawals	48
4. 規制の枠組み Regulatory framework	48
5. 医薬品開発における薬理遺伝学的影響の研究 Investigating pharmacogenetic influences during drug development	51
5.1 前臨床研究 Preclinical studies	51
5.2 臨床研究 Clinical studies	53
6. 遺伝子型判定 対 表現型判定 Genotyping versus phenotyping	56
7. 薬理遺伝学の最大限の利用 Maximising the application of pharmacogenetics	57
8. 結論 Conclusions	58

第5章 創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト

Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development 藤尾 慈	63
1. はじめに Introduction	63
2. 現在のR&Dプロセスに関する概要 Summary of the current R&D process	64
3. 臨床開発における薬理遺伝学のインパクト Impact of pharmacogenetics on clinical development	66
4. 薬理遺伝学と臨床開発プロセス Pharmacogenetics and clinical development process	67
4.1 第I相 Phase I	68
4.2 第II相 Phase II	69
4.3 第III相 Phase III	70
4.4 上市 Market launch	72
4.5 第IV相 Phase IV	72
4.6 第IV相市販後調査システム Phase IV post-marketing surveillance systems	73
4.7 市場における薬に関連したADRRの特定 Identifying drug-related ADRs in the market place	73
5. 薬理遺伝学的検査の開発 Development of pharmacogenetic test	74
6. 薬理遺伝学を導入した場合のR&Dにおける投資および資源・リスクの分配 Investments and distribution of resources and risks in R&D when introducing pharmacogenetics	75
7. 結論と勧奨 Conclusions and recommendations	76

第6章 既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies 渡邊裕司	79
1. はじめに Introduction	79
2. 既存の治療法における薬理遺伝学の役割とは?	79

What can pharmacogenetics offer for existing therapies?	81
3. 遺伝子多型とヒトゲノム Polymorphisms and the human genome	82
3.1 チトクロムP450薬物代謝酵素 Cytochrome P450 drug metabolising enzymes	84
3.2 チオプリンS-メチル転移酵素 Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)	85
3.3 遺伝子多型と既存の治療法改善の可能性 Genetic polymorphisms and their potential for improving existing therapies	87
4. 現状 The current situation	87
5. 将来 The future	88
5.1 予測される発展 Predicted development	89
5.2 限界と課題 Limitations and challenges	90

第7章 行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics 宇山佳明	93
1. はじめに Introduction	93
2. 医薬品開発と規制当局による評価 Drug development and regulatory assessment	94
2.1 薬の有効性と効果 Drug efficacy and effectiveness	95
2.2 薬の安全性と有害事象 Drug safety and adverse events	95
2.3 投与量と投与計画 Drug dose and dosing regimens	95
3. 薬理遺伝学/ゲノム薬理学のパラダイム The Pharmacogenetic/pharmacogenomic paradigm	95
3.1 標的疾患もしくは候補薬の選択 Selection of a target disease or drug candidate	95
3.2 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法の開発 Development of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test	96
3.3 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法による分析の妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の決定 Determination of the analytical validity, clinical validity and clinical utility of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test	96
4. 薬理遺伝学およびゲノム薬理学の限界と課題 Limitations and challenges of pharmacogenetics and pharmacogenomics	97
5. 現状 Current situation	97
6. 要約と結論 Summary and conclusions	100

第8章 遺伝子検査実施、遺伝データ、遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information 東 純一	103
1. はじめに Introduction	103
2. 遺伝子検査定義のためのアプローチの考慮 Considerations of approaches towards a definition of genetic tests	103
2.1 分析対象物質に基づく定義 Definition based on analyte assayed	104

4.2 診療・承認後 Medical practice: Post-approval	129
5. 善行原則と薬理遺伝学 Benefit and pharmacogenetics	130
6. 薬理遺伝学における無危害の側面 Non-maleficence aspects of pharmacogenetics	132
6.1 プライバシー Privacy	132
6.2 差別 Discrimination	133
6.3 薬理遺伝学的検査実施に基づく差別から患者を守るために必要な要件 Requirement for protection from discrimination based on pharmacogenetic testing	133
7. 正義原則と薬理遺伝学 Justice and pharmacogenetics	134
7.1 分配の公平さ、利益を受ける可能性のある集団への配慮 Fairness of distribution and potential beneficiary concerns	134
7.2 新興経済諸国と発展途上国 Emerging economies and developing nations	135
8. 勧奨 Recommendations	136

第10章 薬理遺伝学に関連する薬利経済学的考慮 Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics 津谷喜一郎	139
1. はじめに Introduction	139
2. 健康アウトカムの評価 Health outcome assessment	141
3. 薬理遺伝学の経済的インパクトに影響する要因 Factors affecting the economic impact of pharmacogenetics	142
3.1 直接コスト Direct costs	143
3.2 間接コスト Indirect costs	146
3.3 無形コスト Intangible costs	147
3.4 外部コスト (インフォーマルコスト) External costs (informal costs)	147
4. 薬理遺伝学の経済的ベネフィットに影響する要因 Factors affecting economic benefits of pharmacogenetics	147
4.1 直接コスト Direct costs	147
4.2 間接コスト Indirect costs	148
4.3 無形コスト Intangible costs	148
4.4 外部コスト External costs	148
5. 薬利経済学的評価 Pharmacoeconomic assessment	149
5.1 アウトカム単位のコストの分析 Cost-per-outcome analyses	149
5.2 薬理遺伝学における薬利経済学的研究のデザイン Pharmacoeconomic study design in pharmacogenetics	151
6. モデル化と多基準アプローチの開発 Development of modelling and multi-criteria approaches	154
7. 薬理遺伝学に対する支払者の態度 Payer attitude toward pharmacogenetics	155
7.1 コスト・コントロール Cost control	155
7.2 価格設定 Pricing	156

2.2 検査されたパラメーター疾患の遺伝する特性に基づいた定義 Definition based on the heritable nature of the parameter/condition tested	104
2.3 遺伝子検査実施に対する一般の認知に基づく定義 Definition based on the public perception of genetic testing	105
2.4 定義の統合 Synthesis of a definition	107
3. 遺伝子検査実施のコンテキスト上の定義へ向けてのアプローチの考慮 Consideration of approaches towards a contextual definition of genetic testing	108
4. 情報コンテンツに基づく遺伝子検査の区分評価に関する提案 Proposal for a differentiated assessment of genetic tests based on information content	109
4.1 完全浸透率検査 Full penetrance tests	110
4.2 疾患素因検査 Predisposition tests	110
4.3 リスク因子検査 Risk factor tests	111
5. 薬理遺伝学的検査とデータ Pharmacogenetic tests and data	111
6. 医療と研究における意味合い Implications for medical practice and research	113
6.1 情報保護 Confidentiality	113
6.2 被験者の保護 Protection of human subjects	113
6.3 遺伝カウンセリング Genetic counselling	113
6.4 品質管理と規制当局による監督 Quality control and regulatory supervision	114
6.5 治療法がない疾患を調べる検査実施 Testing for conditions without currently available treatment	114
7. 社会的法的側面 Social and legal aspects	114
7.1 「規制される検査実施」 "Controlled testing"	114
7.2 データ保護 Data protection	115
7.3 被験者保護 Subject protection	115
8. 概要 Summary	115

第9章 倫理的課題 Ethical Issues 増井 徹	119
1. はじめに Introduction	119
2. 医学研究と医療に関する現行の倫理ガイドライン Current ethical guidelines for medical research and practice	119
3. 薬理遺伝学的情報の理解 Understanding pharmacogenetic information	121
3.1 遺伝データのカテゴリ化 Genetic data categorisation	121
3.2 パブリックデバートのための考慮 Considerations for public debate	122
3.3 人々の認知と教育の必要性を反映した合理的な公共政策 Reflecting perceptions and need for education and rational public policy	122
4. 自律原則の課題と薬理遺伝学 Autonomy issues and pharmacogenetics	123
4.1 臨床研究・承認前 Clinical research/study: Pre-approval	123

7.3 支払システム Payment system	156
8. 結論 Conclusions	156
9. 勲奨 Recommendations	157

第11章 コミュニケーションと教育

Communication and Education 高田 啓子	161
1. はじめに Introduction	161
2. コミュニケーションと教育へのニーズの特定 Identifying communication and educational needs	162
2.1 遺伝子多型 多様な薬物反応性の主要因	162
Genetic polymorphism-one major cause of variable drug response	162
2.2 「個別化された医療」とは？ What is 'personalised medicine'?	163
2.3 薬理遺伝学: 革命が進展か？ Pharmacogenetics: Revolution or evolution?	164
2.4 安全性、有効性、経済的利益の向上	164
Better safety and efficacy and economic benefits	164
2.5 データ保護と機密性 Data protection and confidentiality	165
2.6 医学研究 対 臨床応用 Medical research versus clinical application	166
3. 教育者の課題 Issues for the Educator	166
3.1 遺伝学的検査実施や個人を標的にした治療法に関連する患者の不安や期待への対処 Coping with patient fears and expectations	166
about genetic testing and individually targeted therapy	167
3.2 社会的、法的、倫理的な意味合い Social, legal and ethical implications	167
3.3 すべての利害関係者に情報を提供する必要性 Need for information to all stakeholders	168
3.4 教育的アプローチ Educational approach	168
3.5 用語 Language	169
3.6 メッセージ The message	169
4. 規制当局の役割 Role of the regulatory authorities	169
4.1 遺伝子検査 Genetic tests	170
4.2 製品情報 Product information	170
5. メディアの役割 Role of the media	170
6. コミュニケーションと教育戦略 Communication and education strategy	171
6.1 ゴール Goals	171
6.2 実施 Implementation	171
6.3 鍵となるメッセージの作成 Development of key messages	171

第12章 未解決の問題と発展への障害

Unresolved Issues and Barriers to Progress 玉起美恵子	175
1. はじめに Introduction	175
2. 生物学的複雑性 Biological complexity	176
3. 技術的な障害 Technological obstacles	177
4. ビジネス関連の障害 Business-related obstacles	179
4.1 医薬品開発 Drug development	179
4.2 規制上の障害 Regulatory obstacles	180
4.3 商業面の障害 Commercial obstacles	182
5. 診療における障害 Obstacles in medical practice	183
6. 一般の認知 Public perceptions	183
7. 展望 Looking forward	184

Annex 具嶋 弘

Annex 1 CIOMS ファーマコジェネティクス・ワーキンググループのプロセスとメンバーシップ Process and Membership of CIOMS Working Group on Pharmacogenetics	189
Annex 2 オーストラリアにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia	191
Annex 3 カナダにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada	193
Annex 4 中国における薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China	195
Annex 5 中国台北における薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei	199
Annex 6 欧州連合における薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union	204
医薬品委員会 (CPMP) 薬理遺伝学における専門用語に関するポジションペーパー Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)	206

Annex 7

日本における薬理遺伝学とゲノム薬理学 214
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan

Annex 8

大韓民国における薬理遺伝学とゲノム薬理学 219
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea

Annex 9

シンガポールにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学 223
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

監訳 おわりに

..... 227

索引

和文索引 231
欧文索引 237
酵素・タンパク質索引 242
薬名索引 243

ファーマコジェネティクス

薬物治療の改善を目指して

Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

第1章 緒言と問題提議

Introduction and Problem Statement

第2章 薬における異常反応(I): 臨床、社会、経済への負担

Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden

第3章 薬における異常反応(II): 薬理遺伝学によるリスク軽減の可能性

Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction Through Pharmacogenetics

第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探求

Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development

第5章 創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト

Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development

第6章 既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies

第7章 行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics

第8章 遺伝子検査実施、遺伝データ、遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information

第9章 倫理的課題

Ethical Issues

第10章 薬理遺伝学に関連する薬剤経済学的考慮

Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics

第11章 コミュニケーションと教育

Communication and Education

第12章 未解決の問題と発展への障害

Unresolved Issues and Barriers to Progress

第1章

緒言と問題提議

Introduction and Problem Statement

1. はじめに Introduction

今日使用されている薬の大半は、20世紀の後半に開発されたものである。これらの薬の導入は、高血圧・狭心症・うつ病・統合失調症・リンパ腫・白血病をはじめとした数多くの一般的な疾患 (common disease) の効果的な治療をはじめて可能にしたことから、医療に大きな変化をもたらした。

近代薬物治療が行われるようになって以来、治療効果や副作用の発現には大きな患者間のバラツキ (variability) のあることが認められてきた。さらに、主要な薬剤領域 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬・βアドレナリン受容体拮抗薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬・三環系抗うつ薬・スタチン・β作動薬) すべてにおいて、標準投与量を投与した場合に、かなりの割合の患者に反応がまったくみられない、あるいは部分的にしか認められないといった状況が発生する。用量と治療効果発現の関係があまり明確ではないという認識が高まるにつれ、背景にある薬物反応性 (drug response) のメカニズムを解明しようという動きが活発になった。

そのような目的で行われた研究から、体内から薬物が排泄される速度にはかなりの個人差のあることが明らかになった。特に薬物の代謝酵素が、ほとんどの薬の排泄過程において、主要な役割を果たすことが明らかになった。臨床現場においては薬の最適投与量を患者ごとに決定するのは困難であるため、個々の患者にとって最適な治療を提供できず、その結果、試行錯誤の期間が長くなり、ノン・コンプライアンス (non-compliance) が発生し、罹患率 (morbidity)、死亡率 (mortality)、コストが高くなる。

薬物反応性における顕著なバラツキの背景にあるメカニズムを特定するためには、多大な努力がなされてきた。考えられるメカニズムとして、疾患の異質性 (heterogeneity) や、さまざまな臨床的な変数 (年齢、性別、食事、薬の併用、腎・肝機能) が見出されている。これらの要因以外にも、薬の体内挙動 (disposition 吸収、分布、代謝、排泄) や作用 (受容体、シグナル伝達経路) に関係する遺伝的要因が薬物反応性を変化させたり、副作用 (adverse drug reaction: ADR) のリスクになることが明らかになった。

2. 薬理遺伝学の誕生 Birth of pharmacogenetics

薬にもよるが、その挙動や効果における個人差の20-95%は遺伝的要因によると言われる¹⁻²⁾。遺伝的要因が薬物動態と薬力学のパラメータを引き起こすことが、複数の患者で観察された薬物反応性の変化の原因ではないかという考え方が1950年代に入ってから広がった。当時、マリアリア治療に使われたプリマキン (primaquine) を投与された患者の中に重度の溶血性貧血を起こす患者がいるのは、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの遺伝的欠損が原因であることが証明された。さらにこの発見により、なぜプリマキンによる溶血性貧血が主としてアフリカ系アメリカ人ばかりに起こるのかも明らかになった。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの欠損が見つかると、アフリカ系の人種では高いが、北/西/東ヨーロッパ系の人種では低いという間ではごくまれなものである³⁾。

1959年、Vogelは薬物反応性における遺伝的個人差を扱う新たな科学分野の呼称として、「薬理遺伝学」(pharmacogenetics) という用語をつくった⁴⁾。また近年、ゲノムは単なる遺伝子の集まりではないという認識に基づいた遺伝学 (genetics) からゲノム科学 (genomics) への前進的な移行を表す「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) という用語も使われている。ゲノム薬理学は、ある特定の疾患を引き起こす遺伝子を特定するための全ゲノムのアプローチという新たな要素を導入するものである。

薬理遺伝学は、「薬物反応性に影響を与える薬の挙動 (薬物動態 pharmacokinetics) や薬の作用 (薬力学 pharmacodynamics) に関係するDNA配列の個人間パラメータ (variation) の研究」と定義される。これに対してゲノム薬理学は、さらに幅広く、易罹患性 (disease susceptibility)、薬の発見、薬理作用、体内挙動、薬物反応性を解明するためのゲノム技術の応用と定義される。

このアプローチは、新たに分子レベルでの疾患の分類を可能にする。さらに、新たな疾患遺伝子の特定により新たな薬物標的 (drug target) が生まれる。現在知られている30,000種類の疾患のうち、100-150種類を超える一般的な疾患について、いまだ薬物療法が存在しないか、存在したとしてもまだ改善の余地が大いにある。今日使用されている薬は薬理活性が認められる約500の生物学的標的を対象としたものであるが、少なくとも3,000個から10,000個の将来の治療薬の標的が存在すると期待されている⁵⁾。

3. 薬理遺伝学と治療学 Pharmacogenetics and therapeutics

肝毒性や薬剤誘発性不整脈のような重篤な副作用は依然として新薬の開発段階と市販後の大きな問題である。ADRは罹患率と死亡率を高め、また、医療システムにおける多大な出費をもたらす。この問題が今特に取り上げられるべきものであることは、米国においてADRが原因で年間10万人以上が死亡、また、ADRが入院原因の5%を占めると、最近の

調査が報告したことからも明らかである⁶⁾。

最近の研究では、予測可能なADRと予測不可能なADRの双方の病態生理に遺伝的要因が深く関与していることが示されている。患者個人の遺伝子組成に基づいた薬物療法は、薬物反応性の改善だけでなく、ADRの大幅な減少も可能にするだろうと示唆されている。たとえば、Philipsらはシステマティックレビューを実施し、ADRの研究において数多く取上げられている27種類の薬を特定した⁷⁾。そのうち59%の薬の代謝には、代謝の低下を引き起こすことが知られている変異型対立遺伝子 (variant allele) を有する酵素が少なくとも1つかかわっている。逆に、無作為に選択された薬では、わずか7%-20%のみが遺伝子多型を示す酵素によって代謝されていた。この分析は、薬物代謝酵素における遺伝的個人差がADRの発現率に関与していることを示す。

4. 薬理遺伝学と医薬品開発 Pharmacogenetics and drug development

最先端のハイ・スループット (high-throughput technology) 技術の活用によってスクリーニングされた新規化合物 (new chemical entity: NCE) の数が増える一方、新薬申請件数は世界中で減少傾向にある。前臨床段階を生き延びた新薬候補の90%は臨床開発段階で失敗に終わる。臨床試験まで進んだ候補薬の80%は有効性を示せないことや副作用により開発中止となる。新薬開発の成功率を高めることは急務であろう。

成功率を高める一つの手段として、臨床試験への組入れ前の遺伝子検査に基づき、レスポンド (responder) となる可能性の高い患者とノン・レスポンド (non-responder) となる可能性の高い患者を見分け出す方法がある。このアプローチにより、新薬開発の成功率が高くなり、薬の有効性を証明するのに必要な患者数も削減できると期待されている。その結果、医薬品開発において臨床開発段階に要する時間が短縮され、開発費用も削減できる。

しかし、このアプローチには安全性について限界がある。毎年少なくとも1つか2つの薬が重篤なADRが原因で市場から撤退 (withdrawal) している。最近の例として、トログリタゾン (troglitazone)、ミベフラジール (mibefradil)、複数の新しいフルオロキノロン系薬剤 (fluoroquinolones)、セリバスタチン (cerivastatin) があげられる。

このような重篤なADRが起こる患者はごく少数であることから、毒性の発現には遺伝的要因が関係している可能性が非常に高い。前臨床から臨床段階に至る医薬品の開発には5億ユーロ (約700億円) から7億ユーロ (約1,000億円) の費用がかかるため、薬の市場からの撤退は製薬会社にとって大きな経済的損失である。

最近のデータによると、米国では承認される新薬の数が危機的状態にまで低下しており、世界中でも新薬申請件数が減少傾向にある。こうした理由から市場からの薬の撤退が続けば、製薬産業、さらには社会そのものが立ち行かなくなる可能性もあるだろう。重篤な

ADRに関係する遺伝的要因を特定できれば、このような薬の撤退を少しでも防げるかもしれない⁸⁻¹⁰⁾。

5. 薬理遺伝学と標的を絞った処方

Pharmacogenetics and targeted prescribing

ヒトゲノムの全塩基配列が解明された今、よりよくターゲットを絞った (targeted) 医療の実現が望まれる。期待されているのは、ゲノム情報の活用により、患者が薬に反応するかどうかを従来にもまして正確に予測できるようになること、投与薬剤の適切な投与量の選択が可能になること、である。これによって、最適な治療反応を達成し、治療の失敗を回避し、副作用や毒性を最小限に抑えることができるようになる。

これまで薬の代謝、輸送、作用における遺伝的個人差に関する遺伝子は数多く発見されてきたが、その発見は臨床現場に反映されていない。薬物代謝酵素のいくつかの例を除いては、薬効や毒性における個人差に遺伝子多型がどのようにかかわっているのかもまだ十分には明らかになっていない。なぜなら、これら研究の多くは単なる遺伝子の一つのみ、多型が薬物反応性にもたらす影響に焦点を置いたものであり、このアプローチにおいては、薬物反応性の表現型 (phenotype) が、その他の疾患表現型と同様、複雑な多遺伝子性 (polygenic trait) のものであり、表現型の発現には非遺伝的要因が関与しているという事実が十分に考慮されていないからである¹¹⁾。

6. 薬理遺伝学の限界 Limitations of pharmacogenetics

薬物反応性や毒性の表現型に遺伝的要因がどの程度関与するのは、候補遺伝子 (candidate gene) の影響力の度合いが、大きい (major)、中程度 (moderate)、小さい (minor) による。薬理遺伝学的検査から得られる情報についても誤解している人が多い。候補遺伝子の影響力が非常に大きい場合でも、変異の有無だけで決定的な答えを導き出せるわけではなく、ある変異を有する個人において事象がどのくらい起こりやすいか (起こりにくいか) が示されるに過ぎない。

遺伝子検査の陽性的中率 (positive predictive value: PPV) が最も高くなるのは、遺伝子の影響力が大きい場合である。たとえば薬物代謝酵素の場合、機能喪失を引き起こす変異が存在すれば、薬物血中濃度が高くなる。もしこれが毒性に関与するとすれば、この変異を有する患者に野生型 (wild type) を有する他の患者と同じ用量を投与した場合、前者の患者に毒性が発生する確率が高くなる。しかし、薬物血中濃度を上昇させる非遺伝的要因の存在を無視すると、今度は陰性的中率 (negative predictive value: NPV) 突然変

異型をもたない患者には毒性が発生しないという確率) が低くなる可能性がある。

野生型の遺伝子をもつ患者に薬物代謝酵素を阻害する薬が併用投与された場合、その患者は、通常は2つの変異型対立遺伝子をもつことと関連して現われる高い薬物血中濃度という表現型を示す。それは、「表現型模写」 (phenocopying) として知られている現象である。遺伝子型判定 (genotyping) によってチオプリン-S-メチル転移酵素 (TPMT) の対立遺伝子 (allele) の欠損が認められる患者を特定したとしても、その患者がアザチオプリン (azathioprine) や6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine) の使用においてみられる骨髄機能抑制を発症するとは限らないのは、薬物反応性の表現型の発現に非遺伝的要因が働いているためである。

以上から、薬の処方決定に薬理遺伝学的情報を活用することが重要であること、しかし活用の際には状況全体を視野に入れて他の重要情報と照らし合わせつつ遺伝学的情報を活用する必要があること、がわかる。

最適な治療反応を達成し、治療の失敗を回避し、副作用と毒性を最小限に抑えるためには、個々の患者に適した薬と投与量が選択されなければならない。しかし、その選択においては薬理遺伝学的検査がどれだけ有用な知見をもたらしてくれるのかを示す前向き臨床試験 (prospective clinical trial) は不足している。これは、臨床現場での薬理遺伝学的検査の利用を阻んできた最も大きな要因の一つである。民間および公的セクターで目下実施中の薬理遺伝学的研究においてこの問題に対処していく必要がある。

分子遺伝学の急速な発展に伴い、薬物反応性を左右する遺伝子の特定もますます進むだろう。薬物反応性には複数の遺伝子が関与していることから、薬物反応性に関与しているすべての遺伝子に関する情報を統合することにより、薬理遺伝学的検査の陽性的中率・陰性的中率は改善されるだろうと予想される。

技術の進歩により遺伝子型判定に要する費用もいずれば下がるだろう。医薬品開発と薬物療法を最適化するための手段として薬理遺伝学を確立することは十分に可能である。

参考文献 References

- 1) Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49
- 2) Weinsilboun R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-37
- 3) Beutler E. Drug induced haemolytic anaemia. *Pharmacol Rev* 1969; 21: 73-103
- 4) Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959; 12: 52-125
- 5) Drews J. Genomic sciences and the medicine of tomorrow. *Nat Biotechnol* 1996; 11: 1516-18
- 6) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey FN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05
- 7) Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in

薬における異常反応 (I) : 臨床、社会、経済への負担

Abnormal Drug Response (I) : Clinical, Social and Economic Burden

1. はじめに Introduction

薬の安全性のための監視体制が確立されて以来、副作用 (adverse drug reaction: ADR) の経済的インパクトについて関心が寄せられてきた¹⁻³⁾。ADRは罹患 (morbidity) と死亡 (mortality) の重要な原因として認識されてきたが、その問題の深刻さについては、専門家による討議と推測の域を出ない。4半世紀前、MachとVenuletはADRの経済的側面を評価する際の方法論的問題点について考慮し、いくつかの事例を用いて直接コスト (direct cost) と間接コスト (indirect cost) を算出した³⁾。

個々の患者にとっても最も効果的な薬を処方することは、往々にして試行錯誤のプロセスをたどる。そのため、ADRだけではなく、薬の有効性の失敗 (failure of efficacy) も相当な負担となる。しかし、最初に処方された薬から反応 (response) が得られなかったことによるヘルスケア上と経済上のインパクトを定量化したデータはまだわずかである。

全ADRのほぼ75-80%を占める最も一般的なADRは、薬の投与量もしくは薬物血中濃度に関する薬理反応である (AタイプのADR)。薬物相互作用 (drug interaction) はもちろん、不適切な薬の処方や不適切な投与量の処方などがこれにあてはまる。通常、臨床的に意味のある薬物相互作用においては、相互作用を引き起こす複数の薬のうちいずれかの血漿中濃度が高まって毒性をもつに至る。

もう一つの一般的なADRとしては免疫介在性 (immunologically-mediated) のものがあげられる (BタイプのADR: 異様反応、bizarre reaction、特異体質反応、あるいは過敏性反応)。

他にもCタイプのADR (継続的 continuous、もしくは慢性的 chronic使用後に起こる副作用)、DタイプのADR (発症もしくは催奇性作用などのような遅延型 delayed副作用)、そしてEタイプのADR (使用停止 end-of-useによる副作用: すなわち薬の投与をやめることによって生じるリバウンド現象) と称されるものがある。このように、ADRは複雑に分類されているが、最近になってさらにFタイプのADR、すなわち予期しない治療の失敗 (failure) から生じる副作用もこの分類に加えられた。

すでに1972年頃には、副作用の6.9%から22%は薬物相互作用が原因であると考えられ

reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-79

8) Anon. Guiding drug discovery through 2003. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 3

9) Knowles J, Gromo G, A. guide to drug discovery: Target selection in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 63-69

10) Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003; 302: 588-90

11) Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-68

ていた⁴⁾。薬物相互作用の大半は薬物動態学的な変化を引き起こしはするものの、臨床上の影響はない。しかし、1992年-1997年に米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA) に提出された薬物相互作用に関する研究は、およそ7件に1件の割合で、主として服用量の調整について、ラベル表示の変更を促す結果をもたらした⁵⁾。

既存の研究を調べたあるレビューでは、入院患者の30%、通院患者の70%は相互作用を起こすかもしれない薬の投与を受ける可能性がある⁶⁾と示唆されている⁷⁾。薬物相互作用は増えており、入院の原因における頻度は高いと認識されている^{7,10)}。事実、多剤投与(通常意図的に多剤が投与されるわけではないが)によって生じる相互作用の危険性や臨床的に意味のある影響が原因で撤退する薬の数が急増している。

ADRによる臨床的負担の程度を評価するための国際的研究は数多く存在する。ADRの社会的・経済的影響を、医療へのアクセス・資源への影響・国民総生産 (Gross National Product: GNP) などの視点から定量化しようと試みた研究者もいる。支払者、製薬会社、患者、医師、規制当局を含め、医薬品開発と利用にかかわるすべての人々が、ADRは患者の苦痛と経済的損失を増大させると認めている。

本章は、ADRと薬物療法の失敗の総体的影響に関する代表的な研究事例をレビューするものである。

2. ADR関連の罹患率と死亡率 ADR-related morbidity and mortality

2.1 地域医療におけるADR ADRs in community medicine

ADRのインパクトをはじめと評価した研究者の一人であるMulroyは、英国の一般診療内科で診察を受ける患者の48人に1人はADRが原因であると報告した¹¹⁾。Lumleyらの研究によると、一般診療内科で診察を受ける患者の0.8%はADRが直接原因していることがわかった¹²⁾。MartyはADRの定義を広くとり、817名の患者を調査した結果、一般診療内科を訪れる患者の41%は処方された薬によってなんらかの副作用を受けていると報告した¹³⁾。

フランスの研究者による最近の報告によれば、一般診療医1人当たりで1日平均約2件の副作用が発生し¹⁴⁾、一般診療医1人当たりで、年間2.6件の重篤な副作用が発生している¹⁵⁾。1970年代後半以降の医療技術の大きな発展にもかかわらず、ADRの発生率は依然として減ることなく推移している¹⁶⁻²⁰⁾。

2.2 薬が関係した入院 Drug-related hospital admissions

Vennuletは1977年までに収集されたデータに基づき、入院患者におけるADRの発生率は2%から18%であると報告した²¹⁾。ADRが原因となった入院に関する英語文献36件を調べた1993年のレビューによると、平均5.9%に相当する入院患者はADRが原因で入院し

ている²²⁾。ADRの発生率には調査対象集団によって0.2%から21.7%とバラツキがあった。

イタリアの病院では、1年の間 (1994年10月-1995年9月) に救急治療室を訪れた患者5,497人のうち、235人はADRが原因であった。そのうち45名は入院した。薬に関連した入院では、薬の投与量が原因で治療が失敗して入院に至ったケースが多かった (55.6%)。一方、薬が関連した通院では、ADRが原因で通院するケースが最も頻度が高かった (63.8%)。薬物相互作用が原因で受診した患者は全体のわずか3.8%に過ぎなかったが、薬物相互作用の影響はより重篤であり、これらの患者のほとんどに対して入院措置がとられている²³⁾。

ADRや治療の失敗を含め、薬が原因で入院した患者が入院患者全体に占める割合は国によって異なり、デンマークでは11.4% (研究期間: 1988年3月-1989年5月)²⁴⁾、スウェーデンでは13.8% (1997年9月-1998年10月)²⁵⁾、さらにオーストラリアでは5.7% (1994年11月-1994年12月)²⁶⁾と推定されている。米国の大学病院における452件の入院ケースを対象とした研究によると、全入院ケースのうち16.2%は薬が、そのうち8.8%は薬物療法の失敗が、原因であった (1993年7月-1993年8月)²⁷⁾。

すべての入院ケースのうち、特にADRによるものはデンマークでは8.4%²⁴⁾、英国では7.5%²⁸⁾、スイスでは3.3-7% (1996年以降)²⁹⁻³⁰⁾、フランスでは3.2-7.2% (文献では1998年3月-4月)³¹⁻³²⁾、オーストラリアでは2.7%²⁶⁾、ドイツでは2.4% (1997年10月-2000年3月)³³⁾であった。最近の研究 (2001年11月-2002年4月) によると、英国における2大病院においてADRが原因で入院に至ったケースは全入院ケースのうち6.5%に相当していた³⁴⁾。

病院における前向き研究 (prospective study) 39件のメタ分析 (meta-analysis) の結果、米国全体における深刻なADRの発生率は6.7%と算出された¹⁹⁾。そのうち、2.1%は入院中の患者に発生し、4.7%はADRが原因で入院が必要となった患者において確認されたものであった。ADRの76%は投与量が原因によるAタイプのものであった。一方、公表されているデータに異質性があることを確認したメタ分析も存在する。とはいえ、これらの研究は、一貫して入院患者全体に占めるADRに関連して入院した患者の割合の高さを強調している。

大規模な研究は、ADR関連の入院の割合は低いが、そうでない研究と比較して、高齢者ではADR関連の入院リスクが4倍になると報告している。Bejerとde Blaeijは、高齢者におけるADR関連の入院の98%、それ以外におけるADR関連の入院の24%は予防可能なものであったと報告している³⁵⁾。

2.3 薬が関係した死亡 Drug-related mortality

薬の投与やそのADRが関係した死亡率に関するデータの解釈は、情報源となる複数の研究間で異質性が認められるため、容易ではない。しかし、一定の評価を提供するもの

であることは確かである。

Shapiroらは1971年、米国の病院では毎年ADRが原因で16万件もの死亡が確認されていると報告した³⁶⁾。近年の研究から得られた数多くのエビデンスによると、すべての死亡のうち0.3-0.5%はADRが原因によるものであると考えられる。

英国本土とウェールズ地方では過去10年間でADR関連の死亡件数が着実に増加してきている。1986年-1991年に実施された3,227件の検視結果を調べた英国の研究から、死亡は処方ミスによるものが10件、ADRによるものが36件であることが明らかになった³⁷⁾。これは、研究期間内の全死亡者数のうち2,000人に1人が薬が原因によるものであることを意味する。

ノルウェーでの6ヶ月間に及ぶ前向き研究によると、3,082名の入院患者の1%が、薬が原因で死亡している³⁸⁾。このうち、薬が原因による死亡であると主治医が認識していたものは2件のみであった。

1995年に実施された米国のある研究は、死亡診断書においてADRが死亡原因とされている死亡の件数を、FDAの自発的な市販後監視システム (Med Watch) に掲載されているデータと比較したが、この研究においても薬が原因の死亡に対する認識の低さが指摘されている。この期間中、死亡診断書においてADRが死亡原因であると記載されたものは206件のみであったが、Med Watchの集計では死亡例が6,894件あった³⁹⁾。Med Watchに記録されている死亡例は、必ずしも薬が原因によるものとは限らないが、死亡診断書との間に、死亡件数について34倍近くの開きがあることは懸念されるべき問題である。

ADRに関連した死亡率は英国では1%²⁸⁾と報告されている。またスイスでは4,331名の入院患者のうち0.18%はADRが原因で死亡している²⁹⁾。米国では、ADRが死亡原因の4位から6位の間に占められていると推定され、入院患者におけるADRが原因による死亡率は0.32%であった¹⁹⁾。PirmohamedらはADRが原因による死亡率は全体の0.15%を占めると報告している³⁴⁾。

3. ヘルスケアの負担 Healthcare burden

ADRを発症した患者は必然的に入院期間が長くなることから、それだけ医療システムにかかる経済的負担も大きくなる。

3.1 入院期間 Duration of hospitalisation

フランスのある研究によると、ADRを発症した10人の患者における平均入院日数は15.1日だったのに対し、発症しなかった患者では10.7日であった (研究実施期間: 1993年5月-1993年10月)。同じ研究で、入院中にADRを発症した21人の患者における平均入院日数は19.2日であった⁴⁰⁾。ドイツの研究では入院日数が13±10.6日であるとされ

(1997年10月-2000年3月)³³⁾。米国の研究ではADRを発症した患者における平均入院日数は10.6日だったのに対し、その対照群 (matched control) では6.8日であった (1998年8月-1998年12月)⁴¹⁾。

ADRが原因で生じた入院日数の増加は、フランスでは全入院日数の7.6%に相当し (1993年3月-1993年10月)⁴⁰⁾、オーストラリアでは救急治療室のベッド数の5.9%に相当する (1994年11月-12月)²⁶⁾。英国におけるADR関連の入院ケース1,225件における入院日数の中央値は8日であった³⁴⁾。

3.2 薬が原因による入院コスト Drug-related hospitalisation costs

医療コストは地域によって異なり、共通の測定法や手法もない。そのため、ADRが原因による入院にどれだけのコストがかかるかを推定するのは容易でない。

ADRの発症が原因による入院のコストは、フランスでは1床あたり年間11,357ユーロ (約155万円) と推定されている³²⁾。一方、スイスの研究では、6ヶ月間の研究実施期間で、1症例あたりの平均コストは3,586スイスフラン (約31万円)、合計コストは821,204スイスフラン (約7,200万円) と推定されている³⁰⁾。

米国では、ADRを発症した患者における1症例あたりの入院コストは22,775米ドル (約260万円) であったのに対し、発症していない患者では1症例あたり17,292米ドル (約200万円) であった⁴¹⁾。

オーストラリアでは、薬が原因によるすべての年間入院コストはおおよそ350万豪ドル (約3億円) と推定される。その内訳は、回避可能なADRに163万豪ドル (約1億4,000万円)、回避可能なADRに167万豪ドル (約1億5,000万円)、確実に回避可能なADRに20万豪ドル (約1,800万円) となっている²⁶⁾。

ドイツの研究では、研究対象となった2つの都市部における入院の累積直接コストは30ヶ月の研究実施期間で400万ユーロ (約5億円) に上り、ドイツ全土の年間直接コストは4億ユーロ (約500億円) に上ると推定される³³⁾。病院コストの5-9%はADRに関連するものと考えられる⁴⁰⁾。

これを英国の国民保健サービス (National Health Service) にあてはめた場合、ADR関連の年間入院コストは4億6,600万ポンド (約930億円) であると推測される³⁴⁾。一方、英国におけるADR関連の年間入院コストは15億-26億ポンド (約3,000億円-5,000億円) であるとす研究者もいる⁴²⁾。

Lazarouらは、米国におけるADR関連の直接的な病院コストは16億-40億米ドル (約1,800億円-4,500億円) に上ると推定した¹⁹⁾。ErnstとGrizzleは、通院治療 (in the ambulatory setting) において薬に由来する疾患や死亡にかかる年間コストは766億米ドル (8兆7,000億円) であるという報告を1993年に発表していたが、治療形態やコストを反映して2000年におけるこの見積もりを修正することにした⁴³⁾。

その修正結果によると、2000年時点では、1つの治療が失敗したことによって生じるコ

ストは平均で977米ドル (約11万円) であった。新たな健康問題の発生が原因で生じるコストの平均は1,105米ドル (約13万円) であり、治療の失敗が重なった結果として新たな健康問題が発生したことが原因で生じるコストの平均は1,488米ドル (約17万円) であった。米国における薬が関連した疾患や死亡に絡むコストは2000年だけでトータル1,774億米ドル (約20兆円) を超えると推測される。そのうち、入院コストの占める割合は約70% (1,215億米ドル; 約14兆円)、ついで、長期入院コストの占める割合は18% (328億米ドル; 約4兆円) となっている。

4. ADRとファーマコビジランス ADRs and pharmacovigilance

4.1 ファーマコビジランスのコスト Costs of pharmacovigilance

ADRを発見し監視するための活動とプログラムであるファーマコビジランスや、ADRを軽減し予防するための取組みには多大なコストがかかる。そのコストには、国家的・世界的な監視システムの運営 (英国のイェローカード制度や米国のMed Watch制度)、処方情報の変更とその情報の伝達、場合によっては薬の撤退という最終手段にかかるものなどが含まれる。

ADRの間接的なコストを推定するには、薬をバーコードで管理しようというFDAのニシアチブを参考にするとよいだろう⁴⁴⁾。バーコード管理の目的は、薬を正確に識別できるようにすることで処方ミスを減らし、最終的には罹患率と死亡率を少なくしようというものである。このバーコード管理の実行には10年間で5億米ドル (約600億円) から14億米ドル (約1,600億円) の経費がかかると予測されている。

前述のように、ある研究では、米国において薬が原因で生じた疾患や死亡のコストは2000年だけで1,770億米ドル (約20兆円) を超えると推測されており、そのうちの1,215億米ドル (約14兆円) は入院コストが、328億米ドル (約4兆円) は長期入院コストが、占めている。

4.2 ADRと薬の撤退 ADRs and drug withdrawals

薬の撤退は、製薬会社にとって大きな痛手である。1960年-1999年に、全世界で121種類の薬が安全上の理由で撤退した。そのうち87種の薬については販売期間 (market life) がわかつていない。撤退した薬のうち31%は市販後2年以内、50%は5年以内のものである⁴⁵⁾。

英国では、1972年-1994年に583種類の新有効成分 (new active substance: NAS) が承認され、その内59種類がその後、撤退している。つまり、この期間中は年間2,577種類のNASが撤退した計算になる⁴⁶⁾。1990年-2004年の15年間で、さまざまな市場から34種類の薬が安全上の理由で撤退しており、その中には、表1の一覧にあるような、有名な薬

も含まれている。

1980年代後半のベルヘキシリン (perhexiline, 抗狭心症薬) とフェンフォルミン (phenformin, 経口血糖降下薬) の撤退は明らかに遺伝子が介在した、毒性が原因によるものであった。これらの薬はいずれもほぼCYP2D6のみによって代謝され、その使用によって重篤な神経障害や肝毒性 (ベルヘキシリン)、乳酸アシドーシス (lactic acidosis, フェンフォルミン) が引き起こされることがわかった。

既存のエビデンスはすべて、CYP2D6が両ADRのリスク因子である可能性が非常に高いことを示している。過去に撤退したその他数多くの薬についても、エビデンス全般を吟味してみると、遺伝的要因が市場からの撤退の大きな原因であった可能性が高い。エンカイニド (encainide, CYP2D6)、テロジリン (terodiline, CYP2D6とカリウムチャネル変異) とプレニラミン (prenylamin, CYP2D6とカリウムチャネル変異)、テルフェナジン (terfenadine, カリウムチャネル変異)、シサプリド (cisapride, カリウムチャネル変異)、レバセチルメタドール (levacetylmethadol, カリウムチャネル変異) などが1例である。

新薬開発にかかるコストを正確に見積もることは難しいが、1998年時点で総コストが約4億米ドル (約450億円)、2001年時点では8億米ドル (約900億円) と推定されている⁴⁷⁻⁴⁸⁾。これは開発に要したコスト総額であり、開発初期段階の失敗にかかったコストも含まれているが、ADRによってどれだけ膨大な投資損失が発生するかを示す重要なデータである。

薬の撤退は、ADRが発現しなかった患者までもが当該薬の利益を受けられなくなることと意味する。たとえば、テロジリンが英国 (この薬の3つの主要な販売地域の1つ) で撤退した際は、数多くの患者と医師らが英国の規制当局に対し、特定の患者には当該薬を提供するよう求める陳情書を提出した。ベルヘキシリンが撤退した際も同様の動きがみられた。抗狭心症薬であるベルヘキシリンは、他の薬には反応しない患者や、冠動脈バイパス術を受けられない患者において非常に大きな効果を発揮した薬であった。

5. ADRと訴訟 ADRs and litigation

ADRは、訴訟という形で医療資源にさらなる負担をかける。Kellyによれば⁴⁹⁾、1976年-1997年にClin Alerttにおいて1,520件の薬による重大な副作用が報告されている。そのうち、56% (n=846) は命にかかわる重大なもの、29% (n=447) は死亡に至ったもの、15% (n=227) は一生生涯障害を負うもの、であった。報告によれば、副作用が原因で死亡に至ったケースのうち14%は訴訟に発展し、賠償金は平均で110万米ドル (約1億2,000万円) であった。この研究から得られたその他のデータで、当報告と関連性のあるものを表2にまとめた。

表2 1976年 - 1997年にClin Alertに掲載された薬の副作用の分析 - Kelly WN⁽⁸⁾ から作成

命を脅かす副作用	死に至る副作用	回復不能な身体障害
特定された薬物有害事象 (adverse drug event) のケース (14.9%)	447 (29.4%)	227 (14.9%)
副作用 (adverse drug reaction: ADR) のケース (55.7%)	58%	43%
Aタイプの反応	7%	9%
Bタイプの反応	93%	91%
投薬が開始された状況		
病院	67%	57%
外来	29%	38%
通常の推奨投与量	73%	43%
薬の種類		
CNS	24%	16%
CVS	10%	5%
腫瘍	11%	15%
訴訟	13%	56%
報告件数	310万ドル	110万ドル
賠償金額平均	(約3.5億円)	(約1.2億円)
		(約4.9億円)

(肺高血圧症や心臓弁膜症を誘起する併用療法である「フェン-フェン」fen-phenの一方である) デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine) や、(横紋筋変性を誘起する) セリバスタチン (cerivastatin) などの、薬に対する集団訴訟をみてもわかるように、製薬会社に対する民間訴訟件数は増加傾向にある。このような集団訴訟における損害賠償金額は何十億ドルにも達する可能性がある。

米国では、デクスフェンフルラミンのスポンサーが「フェン-フェン」に関連した訴訟で132億米ドル (約1兆4,400億円) の賠償責任を負ったが、これは訴訟用全額積立ファンド (overall funding requirement) をカバーするに十分な金額であると推定されている⁵⁴⁾。弁護士によるとセリバスタチンでは、賠償金額は致命的副作用のケースだけでも総額8億米ドル (約900億円) に上るとみられている。申立人が4,000人以上はいるだろうと考えられていることから、最終的な賠償金額は50億米ドル (約5,700億円) に達すると推定されている⁵⁵⁾。

6. ADRと間接コスト ADRs and indirect costs

間接コストとは、ADRが発生した結果として地域社会が負担することになるコストである。これは、国民総生産 (Gross National Product: GNP) に貢献する人手が減ることによって生じるコストである。GNPの損失にはつぎのような要因が関係している。

表1 安全上の理由でさまざまな市場から撤退した薬 (1990年 - 2004年)

医薬品名	撤退した年	撤退した理由
ジレバロル (dilevalol)	1990	肝毒性
トリアゾラム (triazolam)	1991	神経精神反応
テロジリン (terodiline)	1991	QT間隔延長 (QT interval prolongation)、多形性心室細脈
エンカイニド (encainide)	1991	不整脈
ファイベキサイド (fipexide)	1991	肝毒性
テマフロキサシン (temafloxacin)	1992	低血糖症、溶血性貧血、腎不全
ベンザロン (benzaron)	1992	肝毒性
レモキシプリド (remoxipride)	1993	再生不良性貧血
アルピデム (alpidem)	1993	肝毒性
フロセキタン (flosequinan)	1993	不整脈が原因と考えられる超過死亡
ペンダザック (pendazac)	1993	肝毒性
ソルビジン (solvidine)	1993	薬物相互作用後の骨髄毒性
クロルメザノン (chloromezanone)	1996	肝毒性、深刻な皮膚反応
トルレストラット (tolrestat)	1996	肝毒性
ミナプリン (minaprine)	1996	聴覚
ペモリン (pemoline)	1997	肝毒性
デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)	1998	心臓弁膜症、肺高血圧症
フェンフルラミン (fenfluramine)	1998	心臓弁膜症、肺高血圧症
テルフェナジン (terfenadine)	1998	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
フロムフェナク (bromfenac)	1998	継続的投与後の肝毒性
エプロロチジン (ebrotilidine)	1998	肝毒性
セルチンドール (serindole)	1998	QT間隔延長とTdPの可能性
ミベフラジル (mibefradil)	1998	薬物相互作用後のスタチン誘起型横紋筋変性、さらに、TdPのリスクを含む、その他の薬物相互作用の危険性に関する懸念
トルカポン (tolcapone)	1998	肝毒性
アステミゾール (astemizole)	1999	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
トロバフロキサシン (trovaflaxacin)	1999	肝毒性
グレバフロキサシン (grefaflaxacin)	1999	QT間隔延長、TdP
トログリタゾン (troglitazone)	2000	肝毒性
アロセトロン (alosetron)	2000	虚血性結腸炎
シサプリド (cisapride)	2000	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
ドロペリドール (droperidol)	2001	QT間隔延長、TdP
レバセチルメタドール (levacetylmethadol)	2001	薬物相互作用、QT間隔延長、TdP
セリバスタチン (cerivastatin)	2001	薬物相互作用後の横紋筋変性
ロフェコキシブ (rofecoxib)	2004	心筋梗塞、脳卒中

賠償請求や訴訟は医療にさらに負担をかける。英国の国民保健サービスにおいては、1998/99年の訴訟費用は4億ポンド (約800億円) にも上り、賠償責任金額は24億ポンド (約4,800億円) に達する可能性がある⁵⁶⁾。たとえば、インドでは医療専門職が消費者保護法 (Consumer Protection Act) の適用範囲に含まれることになったが、医療過誤訴訟の件数がこれまでになく増加してきている⁵⁷⁾。

謝辞 Acknowledgement

副作用について、本章に加えられるべき知見を提供してくれた英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: MHRA) のJune Raine博士に謝意を表したい。

参考文献 References

- 1) Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. *Br Med J* 1969; 1: 139
- 2) United States Department of Health, Education and Welfare. Task Force on Prescription Drugs: Final Report. Washington DC: Government Printing Office; 1969
- 3) Mach P, Vennet J. The economics of adverse reactions to drugs. *WHO Chronicle* 1975; 29: 79-84
- 4) Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. *JAMA* 1972; 220: 1238-39
- 5) Marroum PJ, Uppoor RS, Parmelee T, et al. In vivo drug-drug interaction studies - A survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 280-85
- 6) Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DIOP Ann Pharmacother* 1990; 24: 982-89
- 7) Dallenbach MF, Desmeules J, Bovier P, Dayer P. Drug interaction detection using Epocrates in a walk-in clinic. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: P11 (abstract P1-39)
- 8) McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-36
- 9) Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-48
- 10) Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 2003; 114: 135-41
- 11) Mulroy R. Iatrogenic disease in general practice. Its incidence and effects. *Br Med J* 1973; 2: 407-10
- 12) Lumley CE, Walker SR, Hall GC, et al. The under-reporting of adverse drug reactions seen in general practice. *Pharma Med* 1986; 1: 205-12
- 13) Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J* 1979; 2: 1194-97
- 14) Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Begaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions [Article in French]. *Presse Med* 2000; 29: 111-14
- 15) Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Begaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458-62
- 16) Gharaibeh M, Zmeili S, Abu-Rajab A, Daoud Z. Drug-induced admissions to medical wards at Jordan University Hospital. *Intl J Clin Pharmacol Therap* 1998; 36: 478-82

(1) 入院の長期化

- (2) 患者がADR (重篤なものがほとんど) から完全に回復し、職場復帰できるようにするまでに要する時間
- (3) 患者の家族が患者のケアに要する時間
- (4) 休職中に患者に支払われた社会保障

間接コストはケースによって大きく異なってくると考えられ、特にADRによって一生の障害を負ってしまった患者については膨大なものになるだろう³⁾。このような間接コストを評価するための手法を評価し、さらなる手法の開発を重ねる必要がある。

7. 結論 Conclusions

臨床上、ADRとその他の薬に関連する問題 (drug-related problem) は罹患率と死亡率の相当の割合を占める。ADRは入院原因の上位を占め、ADRが原因で入院した患者は入院が長期化する傾向がある。そのため医療と経済資源へのインパクトは大きい。間接コストと社会の負担を具体的に算出するのは困難だが、これらは直接コストを超えはしないが、それに匹敵すると推定されている。

患者の大半にとっても有益な多くの薬が、臨床上のリスクを理由に数多く撤退している。撤退は、これらの薬が有効な患者にも影響を与えている。

ほとんどのADRは投与量や血中薬物濃度が関係していることから、薬の血漿中濃度が上昇するかもしれないという事実十分に注意を払うことによってその大半は防止、あるいは少なくとも軽減できるであろうと考えられる。ほとんどの場合、不適切な投与量や薬物相互作用などといった非遺伝的要因は制御可能であると考えられる。

しかし、数多くのADRに遺伝的な要因の影響が見受けられるようになってきているのも確かである。遺伝的要因によって生じる薬力学的個人差のほうが、遺伝的要因によって生じる薬物動態学的個人差より重要な意味合いを含んでいる可能性が高い⁵⁶⁾。

医療においてお金に見合う価値 (value for money) を提供しようという動きは、問題を定量化し、人的コストと医療コストを最小化するための手段を講じる取組みを加速するものである。その一つとしてあげられるのが、ADRの、発生率の低減や予防、である。薬理遺伝学の技術が進展する中、薬剤に由来する問題の負担をさらに軽減する上で薬理遺伝学が有用なものであるかどうかを系統的に調べてみるべきだろう。そのためには、少なくとも問題の多くが実際に薬理遺伝学的要因が原因で生じているのだということを示す「予備的」(preliminary) なエビデンスが必要である。