

- 13) Committee for Proprietary Medicinal Products. "Position paper on terminology in pharmacogenetics"(EMEA/CPMP/3070/01). London: EMEA; 2002.
- 14) The Pharmacogenetics Working Group. Terminology for sample collection in clinical genetic studies. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 101-03
- 15) Nuremberg Code, "Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10," Vol. 2. p. 181-82. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1949.
- 16) Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice. Report of the Consortium on Pharmacogenetics Findings and Recommendations; 2002.
- 17) Data Protection Act 1998, Elizabeth II. Chapter 2 ISBN 0105429988. London: The Stationery Office Limited.
- 18) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.
<http://ejl.warwick.ac.uk/jilt/dp/material/directiv.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 19) DHHS, Administrative Simplification Under HIPAA: National Standards For Transactions, Security And Privacy, March 3, 2003
<http://www.hhs.gov/news/press/2002pres/hipaa.html> [Accessed on 3 April 2003]
- 20) MC King, AG Motulsky. Mapping Human History. *Science* 2002; 298: 2342-43.
- 21) Opinion of the European Group on Ethics In Science And New Technologies To The European Commission, No 17, 4 February 2003. Ethical Aspects Of Clinical Research in Developing Countries.

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

1. はじめに Introduction

薬が、処方された個人にとって効果が安全であることの尤度 (likelihood) が高まるという点で、医療において薬理遺伝学が果たす役割は大きい。ヘルスシステムが予算とロジスティック (logistic) 双方において、新しい治療法を統合しうる能力は、パブリックヘルスにおける重要な問題である。社会の高齢化、変化する疾病パターン、医療技術における重要な進歩、医療問題のグローバル化、によって新たに浮上してきた需要に応じていくために、ヘルスシステムは過去10年間にわたって大きな変化をみせてきた。

薬理遺伝学はさまざまな面において医療経済に影響する。たとえば薬理遺伝学は、臨床検査 (laboratory diagnosis) のコスト、薬物治療、入院 (外科的介入を含む)、ヘルスケア管理 (healthcare management) に影響を及ぼすだろう。製薬、診断、バイオテクノロジー産業の業績や利益などにもインパクトを与えるだろう。薬理遺伝学によって、全体のコスト削減 (net saving) を実現させるセクターもあれば、コストが増加してしまうセクターもあるだろう。

なんらかの特定の医療技術の進展によって、ある特定の介入の費用対効果 (cost-effectiveness) が改善される場合がある。一方で、それとは独立して、患者は急速により高度となった医療提供水準にアクセスする権利がある、という医療サービスの水準への感情を含む期待に、医療提供における費用対効果の進歩が追いつかない、というパターンが生み出されている点に留意することが重要である。このために結果的には全体的な医療支出が増加することはほぼ必至となる。これでは、せっかく新しいテクノロジーやアプローチを導入しても、せいぜい全体的な医療支出の増加率を抑制することに止まってしまう。

新薬研究と承認のために医薬品が満たさなければならない要求は歴史的に増加してきた。1900年代に「品質」(quality) にはじまり、1930年代における「安全性」(safety)、1960年代では「有効性」(efficacy)、1980年代には「ファーマコビジランス」(pharmacovigilance) である。

この歴史的発展の中で、1990年代初頭には「薬剤経済学的評価」(pharmacoeconomic evaluation) の出現がみられるのは、自然なことであった。また費用対効果のパラメー

ターが社会保障システム、民間の保険業者や健康維持組織 (health maintenance provider) を含むヘルスケア支払者 (healthcare payer)、さらには病院、医療従事者、患者、により次第に考慮されるようになってきた。

英国の国立臨床エクセレンス研究所 (National Institute of Clinical Excellence: NICE) 【訳註：2005年4月1日からNational Institute for Health and Clinical Excellenceへと改組された。略称は同じくNICE】、オーストラリア、カナダ、ポルトガル、オランダ、フランス、フィンランドにおける医薬品給付諮問委員会 (Pharmaceutical Benefit Advisory Committee: PBAC) など代表されるように、薬理経済学にかかわる勧奨 (recommendation)、診療ガイド (good practice)、ガイドライン (guidelines) がすでに数々の国々において公表されてきた。製薬業界において薬理経済学的評価が医薬品開発における、品質、安全性、有効性に続く「第4のハードル」(fourth hurdle) として受け止められたのは驚くべきことではない。

しかし、これまでのエビデンスや動向からすると、これからは薬理経済学的評価が、ヘルスシステムにおけるすべての利害関係者 (stakeholders) にとって医療提供における主要な要素となってくると考えられる。新薬にも言えることだが、薬理遺伝学のような新しいテクノロジーは、本格的導入に先立ち薬理経済学的評価が必要となるとなるだろう。

エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) やエビデンスに基づくヘルスケア (evidence-based healthcare: EBHC) はますます洗練され、これらに立脚した薬の処方主流となってきた。資源の有効活用への需要は高まるばかりである。薬理遺伝学的検査は、EBMの考え方に基いた適切な意思決定を促すための論理的なツールであるという考え方もあるが、そのコストや健康アウトカム (health outcome) への影響についてはケースバイケースで慎重な分析を行う必要がある、薬理遺伝学的検査が実際にEBMの考え方に基いた意思決定における有用なツールとして役割を果たすのかどうかについて慎重に分析する必要がある。

本章では、薬理遺伝学的検査に基づいた薬の処方などの形で薬理経済学に影響を与えるのかについて、健康アウトカム、コストパフォーマンスの考慮、臨床試験のデザイン、価格設定戦略、を含めて考慮していきたい。

しかし、薬理遺伝学の医療経済へのインパクトに関する現時点での経験はひどく限られたものである。それゆえに妥当性 (validity) が検証されたモデル化のアルゴリズム (modeling algorithm) もいまだたっていない、という現状を理解しておくことが重要である。そのような事情から、本章の内容の多くは理論的 (speculative) なものであり、主として仮説的 (hypothetical) な考察に立脚したものである。これらの点については、実際に薬理遺伝学が普及していく過程で得られるさまざまな実例を経て検証されるだろう。

一方、原則的には薬理遺伝学的検査も、患者群を層別化もしくはスクリーニングするために実施されるその他の医学検査と同じであることを心に留めることが重要である。つまり、そこでの薬理経済学的考察は薬理遺伝学的検査にもあてはまるものであろう。薬

理遺伝学が、診療、患者のニーズ、医療保険支払者の意思決定にどのような影響を与えるのかを予測していくのが大きな課題である。

2. 健康アウトカムの評価 Health outcome assessment

薬理遺伝学の目的は、不適切な薬が使用されたり不適切な用量が設定されたりするのを防ぎ、より効果的な治療を可能とするような処方促すために遺伝情報を利用することにある。

患者は、このような情報を利用することにより、そうでない場合と比べて、より早くあるいはより完全に、薬物に反応することの尤度がより高まるだろう。治療の対象となっている疾患の罹患率 (morbidity) と死亡率 (mortality) の減少により、全体的な生活の質 (quality of life: QOL) の改善も見込まれる。また、副作用 (adverse drug reaction: ADR) がヘルスケアにとつての重大な負担となっていることから、薬理遺伝学によってADRに直接関連するコスト (罹患率、入院治療、入院期間への減少など) を大幅に削減することも可能となるだろう。また、ADRのリスク低減によって患者の服薬順守 (adherence) が改善されれば、それだけ有効な治療アウトカムへの尤度が高まることになる²⁾。

これらの点からすると、薬理遺伝学に基づく薬物治療は、患者の長期的な健康アウトカムに好ましい影響をもたらすと考えられる。

しかし、団結ベース (solidarity-based) のヘルスケア・システム (国の保健プランや個々のヘルスケア提供組織/医療費支払組織) においては、健康アウトカムは、個人レベルと、当該ヘルスケアシステムにかかわる集団レベルの、双方から考慮されるべきである。薬理遺伝学的検査を含む新しいテクノロジーをヘルスケア・システムに導入すべきか否かの決定を下す際には、そのことによって社会レベルで健康アウトカムが改善されることにならなければならないという、適当なレベルのエビデンスが必要となってくる。

そのような意味でも、医療経済学的研究 (もしくは薬理経済学的研究) のデザインは重要である。少数の患者を対象とした高額な介入と、多数の患者を対象としたより安価な介入とのバランスを考慮する際には、コスト、効果、QOLのパラメーターの評価が役立つ。

これらを考慮する際には、すべての医療的介入について言えることだが、薬理遺伝学に基づく治療成功の確率論的性格 (probabilistic nature) を考慮する必要があるのは明らかである。

妥当な薬理遺伝学的アプローチを確立するには乗り越えなければならない壁がいくつかある。部分集団 (subpopulation) を選択する必要性があるが、臨床試験において適切な被験者を十分な数リクルートするのは難しいかもしれない。一方で、薬の効果の改善が予測されるのであれば、従来よりもサンプルサイズが小さくてもいいという考え方もあるだろう。

インと実施に薬理遺伝学的アプローチをすすに取り入れているものがあることからしても、薬理遺伝学的検査の使用は以下のようなようになるだろう。

- (1) 任意 (optional) : 主に薬に販売許可が下りた後に薬理遺伝学的アプローチが発見・開発された場合がこれにあてはまる。主に薬の有効性の改善ないし用量設定 (dose finding) のための検査がこれに相当する。
- (2) 必須 (mandatory) : 申請のための試験への被験者募集が薬理遺伝学的検査に基づいて実施され (つまり陰性患者における薬のパフォーマンスについてほとんどデータがない) としてラベルに陽性患者のみへの処方規定されているケース。もしくは薬理遺伝学的マーカー (pharmacogenetic marker) の発見が薬の安全性プロフィール (safety profile) を著しく高めるケース (そのことにより、結果として薬理遺伝学的検査の実施を必須とするラベル表示に変更されるかもしれない) がこれにあてはまる。

3.1 直接コスト Direct costs

直接コストとは、治療方式とその治療に関連する (薬理遺伝学的) 検査に直接関連する支出のことである。

(1) 薬の価格設定 Drug pricing

前臨床研究、臨床研究、新薬の開発、には相当のコストがかかる。これは主に、新薬の発見と開発にかかわる不確実性や高い失敗率に起因するものである。また、数々の新薬開発プロジェクトのうち、一連の前臨床試験と臨床開発を通過できるものはごく少数である。そのため、新薬の研究開発を担う製薬会社の収益性を考える時は、開発過程で中止されたプロジェクトすべてに注ぎ込まれたコストを考慮する必要がある。

つまり、開発に成功した分子すなわち新薬の価格には、この投資への回収と患者にとってのその新薬の価値が反映されることになる。このことは、薬理遺伝学ベースの治療法の開発と同様に従来の新薬開発についても言えるだろう。薬理遺伝学的なスクリーニングを用いた画期的な薬の価格設定においてはいくつかの要素の影響が考えられる。

このような薬の価格は、以下のような理由から、薬理遺伝学的なスクリーニングを要しない薬の価格と比べると高額になると予想する者もいる。

- 1) 有効性の改善ないし有害事象 (adverse event) 発生率低減による価値の増加。
- 2) 臨床試験プロトコルに薬理遺伝学的検査を導入することによる臨床開発過程の複雑化とそれに伴うコスト増加。このコスト増加は、価格を高く設定することにより回収されなければならない (第5章の「創薬と開発における薬理遺伝学の

また、ある新薬について2種の異なるタイプの薬理経済学的評価が実施されることも考えられなくもない。1つは、薬理遺伝学的検査を伴わない新薬と既存薬の比較評価、もう1つは、費用対効果の達成もしくは改善をみるための、適切な薬理遺伝学的検査を伴う新薬と既存薬の比較評価である。前者の比較評価が可能なケースは以下の2つに限られることは明らかである。

すなわち、1) 薬理遺伝学的検査の実施を要するような安全性にかかわる重大な問題が存在しないケース、2) 医薬品承認プロセスにおいて、中核的な臨床試験 (pivotal clinical trial) の対象者が薬理遺伝学的検査に基づいて募集されていないようなケースである。

フォーマルな薬理経済分析を実施する前に検討すべき事項を以下に列挙する。ただしこの限りではない³⁻⁴⁾。

- (1) 当該医薬品の治療係数 (therapeutic index)
- (2) 当該集団における突然変異遺伝子 (variant allele) の発現頻度 (民族による違いに注意)
- (3) 薬理遺伝学的検査の利用可能性とその結果を得るのに必要な時間
- (4) 検査のコスト
- (5) 検査における遺伝子型-表現型 (治療アウトカム) の関連 (association) の強さ
- (6) 薬の有効性の増強もしくはADR低減における当該検査のインパクトの大きさ
- (7) 治療対象となっている疾患ないし低減すべきADRの重症度

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

薬理遺伝学に関する情報を用いた治療法についてのどんなコスト評価を実施しようとする場合も、考慮され評価されるべきコストは以下を含まなければならない。すなわち、直接コスト、間接コスト、無形コスト (intangible cost)、外部コスト (もしくはインフォーマルコスト) である。ついで、これらのコストは薬理遺伝学に基づく治療法によって直接的・間接的に達成しうるコスト節減と照らし合わされることになる。

この考慮においては、以下の2つの点を区別することが重要になってくる。

- (1) 適格性 (eligibility) 予測される有効性ないしADRの欠如に基づく。すなわち層別化) を定義するための薬理遺伝学的検査実施
- (2) 個々の患者にとって正しい用量を決定するための薬理遺伝学的検査実施

中核となる (pivotal) 申請のための試験 (registration trial) の中には、特にそのデザ

インパクト」を参照)。

- 3) 患者層別化のための薬理遺伝学 (patient-stratifying pharmacogenetics) が導入されると、薬の対象患者が当該適応症/疾患を有するすべての患者のサブセットに限られてしまうことが多いことから、必然的に (*a priori*) ターゲットとなる市場が小さくなってしまふ。

上記のような要因から生じるコスト増加分は、以下のような要因で相殺されるかもしれないと考える者もある。

- 1) 臨床開発過程でより適切な意思決定が行われることによって、より適切な化合物の選択が可能となり、脱落する化合物の割合 (attrition rate) が減り、より適切な患者選択基準と試験デザインの設定が可能となる。
- 2) 有効性の増加ないしADRの低減という治療アウトカムの改善、利害関係者 (支払者、医師、患者) の満足度の向上によって市場浸透率 (market penetration) が向上する。つまり、薬理遺伝学ベースの薬の優位度 (superiority) にもよるが、事実上の販売数量 (もしあるなら) の減少は、薬理遺伝学に特異的な市場セグメントの縮小に対応するわけではない。要するに、総合的な有効性が低いために患者の服薬遵守が悪く市場浸透率が低い競合薬と比較したとき、薬理遺伝学ベースの薬を服用する患者の総数ないしその薬の総売上高は、低いこともあれば、同じこともあれば、高いこともある。そのため、サブグループの選択によって目標集団が限定される場合、市場関係者はケースバイケースで当該医薬品の販売高が、低くなるか、変わらないか、あるいは高くなるかを予測することになる。

薬理遺伝学にガイドされた処方によって治療の成功が高まったりADRの発現率が下がったりする尤度は、患者1人当たりの価格が高く設定されることの正当性を導くであろう。それは、価値のある治療法が施されることを意味し、効果のない治療やADRから生じる無駄なコストを結果的に削減できるからである。個々の患者の薬物動態のもしくは薬力学的反応を予測するための薬理遺伝学的検査の結果に基づいた異なる投与量設定 (differential dosing) が行われる場合は、適切な価格設定にさらなるチャレンジへの道が開けるかもしれない。

(2) 薬理遺伝学的検査 Pharmacogenetic tests

DNA配列における変異を含むアッセイのコストは、75米ドル (約8,500円) から、全遺伝子のde-novoシーケンシングを行った場合、2,000米ドル (約23万円) を上回る。ただし、薬理遺伝学的検査においてそのような検査が実施されるシナリオはまず考え

られない。CYP2D6のような1つの遺伝子における30-50個の対立遺伝子 (allele) を評価するスクリーニングテストの場合、平均200米ドル (約2万3,000円) から500米ドル (約5万7,000円) かかると予想される。

これらの薬理遺伝学的検査のコストを誰が担うのかについては、現在、活発なディベートがなされている。いくつかの国々では、複数の異なる機関が医薬品や医学検査にかかわる給付ないし価格設定を担っている。また、個人の遺伝子型に関係するポジティブな臨床アウトカムの追加的尤度にお金を払いたいという患者もいるだろう。

医療上のニーズが明確になっており、かつ経済的なインセンティブが十分であれば、薬理遺伝学的検査のコストは保険者もしくはヘルスケア・システムによっておそらくカバーされるだろう。しかし実際には、特に複数の競合薬が存在する中でそのうちの1つだけが処方に先立った薬理遺伝学的検査を必要としている場合、患者もしくは支払者は、健康上よほどの利益が得られるのではないかざりは、追加コストを支払ってまで薬理遺伝学的検査を要する薬を選択しようとはしないだろう。このような場合、製薬企業の負担で最初の処方の際に検査が実施されないと考えられる。

治療法から得られる商業的利益もまた、処方に関連する検査の価格を決定する重大要素となる。たとえば、抗生物質のように使用期間が短く、受け入れ可能な治療濃度域 (therapeutic window) を有するような薬の場合、コストがかさむ複雑な検査を実施する意味はないと考えられる。このようなことから、薬理遺伝学的検査との組み合わせで処方される薬は、癌における化学療法のような高コストの治療法もしくは、心血管疾患のような慢性疾患の治療に使用される可能性が高いと言える^{3,4)}。

利益をもつ治療法へのアクセスが、薬理遺伝学的検査の負担が原因で、制限されるようなことがあつてはならないことから、検査のコストを低く抑えようという圧力が出てくるだろう。しかし、薬理遺伝学的検査の中には非常に複雑なものもあり、それらのコストを、通常の臨床化学検査や免疫測定法並みのコストまで引き下げるのは現実的ではない。診断検査や、薬の効果を予測するためのその他の医学検査の場合と同様、薬理遺伝学的検査の使用にもいくつかの課題がある。

- 1) 支払者は (国によっては規制当局 regulator)、薬理遺伝学的検査に対し、お金に見合う価値 (value-for-money) を求めることから、コントロールをもち比較評価する薬理経済学的研究がなされる必要があるだろう。
- 2) 感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、陽性/陰性的中率 (positive and negative predictive value) などのような薬理遺伝学的検査に関する基本的情報については適切な評価の実施が必要であり、このような情報は医療において欠かせないものである。現時点においては、真・偽陽性、真・偽陰性の判別を行うための標準となる (reference) 非薬理遺伝学的診断検査が存在しない場合、

上記に掲げた基本的特性の評価は、薬剤疫学に属する大規模なコホート (large pharmacoepidemiologic cohort) からの観察に頼るしかないだろう。

- 3) どのような商品にも言えることだが、薬理遺伝学的検査の小売価格は、その検査によって得られる価値と販売数量の影響を受ける。販売数量の大きい医薬品における検査需要は価格の引き下げにつながるが、販売数量の少ない薬である」と、通常、検査価格はより高くなるだろう。
- 4) 医療機器の技術的進展の早さから言っても、薬理遺伝学的検査の世代交代周期 (generation cycle time) は新薬の導入を上回る速さで進む可能性が高い。そのため、新薬の承認に向けた薬理遺伝学的検査の終了間近もしくは終了直後になってから、よりすぐれた検査手法が登場することがある。そのような場合、分析の正確性と臨床的有用性における同等性の証明にかかわる問題が浮上してくる。この問題に対する適切な対処が規制当局側に求められる。

(3) データ保管と薬理遺伝学的情報管理のコスト

Cost for data storage and management of pharmacogenetic information

すべての遺伝情報はカテゴリー的に異なるものであり、倫理的により問題をはらむ「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism) という見解がある。それに基づく遺伝データの異なる保管に伴う潜在的追加的コストのほかは、薬理遺伝学的データの管理・保管にかかるコストはその他の医学データの保管・管理にかかるコストと何ら変わりはない。遺伝子例外主義の考え方が一般に普及しているものの、医学データはすべて (厳しい) 水準に基づいて保管されるべきであり、薬理遺伝学的データだけが他の医学データと異なる方法で保管されなければならない理由はなく、その必要性もない。

3.2 間接コスト Indirect costs

間接コストは、理論的には、病気の治療に直接かかわる支出以外のすべての支出である⁷⁾。具体的には、ある患者 (およびその患者の看護者、3.4 「外部コスト (インフォーマルコスト)」参照) の国民総生産 (Gross National Product: GNP) への総体的 (overall) ・実質的 (net) 貢献に対して疾患が及ぼすインパクトから発生するコストのことである。現時点では間接コストを評価するための国際的標準ガイドラインはない。というのも、間接コストを構成する要因は、それぞれの国の社会構造、文化、経済状況 (先進国 developed vs. 新興国 emerging) によって決定されるからである。

間接コストを考慮する重要性が広く受け入れられるのであるなら、薬理遺伝学的手法にかかわるものも含め、間接コストについても薬理経済学的研究の中で取り込むべきである。その際には、調査内容に関連したさまざまな指標の適用が可能である。一例として、病欠日数、治療とフォローアップのための欠勤日数、個人活動における休憩時間の長さ、が

げられる。

第三者関与 (third party involvement) の指標としては、子守、家族の見舞などのコストがあげられる (3.4参照)。また、間接コストを考慮する際は、まだ現役で仕事をしている患者とすでに定年退職している患者との違いを明確にすることが理にかなうだろう。

3.3 無形コスト Intangible costs

無形コストとは、疾患に関連する、人間的 (human)、心理的 (psychological)、コストのことである。経済環境の、より完全な評価を行うには、これらの要素を考慮することが重要である。残念ながら、「無形コスト」を金銭単位に換算するのは困難である。そのため、金銭価値 (monetary value) を使わない形 (たとえばQOL) で無形コストを考慮することを推奨する方法論者がほとんどである。

一方で「無形コスト」という用語の使用自体を否定し、「効用」(utility) の算出や「私意思」(willingness-to-pay: WTP) など他の計測方法を奨励する著者もいる。これらのアプローチは存在するいくつかの方法論上の問題点があり、国際学術文献において議論されている。

3.4 外部コスト (インフォーマルコスト) External costs (informal costs)

介護者 (caregiver) やヘルパーサービスのコストは、「外部コスト」もしくは「インフォーマルコスト」としばしば称される。これは患者のみならず患者を取り巻く人々にも影響を与えるような慢性疾患にかかわるコストである。

ここでのコンセプトは、患者が受けるポジティブもしくはネガティブな効果が、患者のケアや介助 (assistance) に携わっている人々にも並行して及ぶ可能性があるということにある。たとえば、薬物反応性がより早い患者は、そうでない患者と比べ、家族や介護者の看視する時間 (surveillance time) が大幅に減る。外部コストは薬理経済全般に密接にリンクするものだが、直接コストや間接コストとは別個に提示されるかもしれない。

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

薬理遺伝学ベースの薬の使用による経済的利益は、上述のカテゴリーにおけるコスト低減、ないし節減の増加によって得られる。

4.1 直接コスト Direct costs

用量あたりのコストの増加と薬理遺伝学ベースの薬における検査コストの合計は、ある特定のサブグループにおける有効性の増加もしくはADRの発現尤度の軽減によって相殺

5. 薬理経済学的评价 Pharmacoeconomic assessment

「効率」(efficiency)は、公的部門、民間部門を問わず、新しいテクノロジーがヘルスケア・システムに導入されるかどうかの、キーとなる尺度 (metric) である。新しいテクノロジーの導入によって、よりよい健康アウトカムが得られ、コストも低下できるのである。しかし、意思決定は単純である。それはヘルスケア・システムに導入されるべきものである。しかし、ヘルスケア提供の場においては、優れた健康アウトカムを達成しようとすると直接コストが高くなるというシナリオのほうが、よりしばしば起きるものである。しかし直接コストは、それが間接コストと外部コストに好ましいインパクトをもつものであれば、相殺されることになるかもしれない。この状況が必要になるのが、新しいテクノロジーの薬理経済学的评价である。

しかし、前述のように、コストにおける純粋に経済的な課題については、個人のレベルで評価することはできない。薬理遺伝学的検査の陽性に基づき、レスポnderである(likely responder)として薬剤を投与される資格のある患者は、個人のレベルでは検査のコストの分だけコストが常によく高くなる。検査を受けないで同じように治療されレスポンスのある患者と比べた場合に、である。したがって純粋なコスト計算という経済的課題は、むしろ特定の医療提供者ないし支払者によってサービスされる集団としてのコホートという広いコンテキストにおいて、臨床上とQOLの利点 (advantage) とともに考慮されなければならない。

上述の純粋なコスト計算に加え、社会の団結 (societal solidarity) に関係する人間的特性 (humanitarian nature) に対する考慮ももちろん存在し、それにはもちろん重みがあることを認識することが重要である。

そこで鍵となる質問は、「不運な人々」(less fortunate)すなわち薬理遺伝学的検査を受けられれば当該治療を受ける資格のある人の医療上の利益を向上させるために、社会(もしくはある特定の医療保険プラン提供者)が追加のコストを担ってくれるのかどうかということである。これは、厳密な経済的条件 (strictly economic term、直接的・間接的な費用便益分析 cost/benefit analyses: CBAを含む) では、利害関係者になんら財政的利点がないシナリオにおいては、特に重大である。

5.1 アウトカム単位のコストの分析 Cost-per-outcome analyses

新薬もしくは新しいテクノロジーを評価する際に実施する経済分析は、ある特定の医薬品のプロファイル、目標集団、競合薬の利点もしくは欠点によって異なってくる³⁻⁸⁾。経済分析には、費用最小化分析、費用便益分析、費用効果分析、費用結果分析、費用効用分析、があげられる。

(offset) できるかもしれない。比較は、代替的アプローチのコストに基づくものであろう。そこでは望ましい有効性と安全性の達成確率が調整される。

ADRの発現率低減ないし有効性増加は、コスト相殺 (offsetting cost) における有効性のあることを認識することが重要である。コスト相殺 (offsetting cost) における有効性の増加とADR低減の意味合いは違うようである。いずれもQOLの改善や入院の低減などをもたらすものではあるが、どちらのほうがよりコスト削減につながるかについてはケースバイケースで、どの程度、有効性が増加したか、また回避できたADRの頻度、に大きく依存する。

また当然ながら、これらアウトカムも検査のパフォーマンスと直接にリンクする(一般的に、ADRの場合は検査の感度や陽性的中率、また有効性の場合には特異度や陰性的中率)。しかし現時点では、これらの点を考慮した信頼性のある研究が非常に少ない。

薬理遺伝学に関する大規模な薬理経済学的データベースがなければ、2つのアウトカムのうちどちらが、より一般的に現れるのかを予測することは不可能である。しかし、はつきりしているのは、すべての薬もしくは疾患に関する一般化された見解の提示は不可能で不適切であるということである。また、ADR低減ないし有効性増加のインパクトはケースバイケースで異なるということである。つまり、ある時は一方が優位で、ある時は他方が優位であるということである。

4.2 間接コスト Indirect costs

間接コストにおける節減には以下のような項目があるだろう。

- (1) 早期回復がもたらす通院回数の低下、入院日数の短縮、他の医療コストの低下、補助支援サービス (ancillary support mechanism) へのニーズの低減、の可能性。
- (2) 患者の早期職場復帰ないし十分な労働生産性回復により、GNPへのインパクトが低下すること。このことは、私的な介護者が早期にフルタイムの仕事に復帰できることに適応される。
- (3) すぐれた治療の有効性による当該疾患の長期的合併症のリスク低下、そのような疾病発生に伴うコストの低下/回避に対する、優れた効果。

4.3 無形コスト Intangible costs

これは、迅速かつより完全な回復によりポジティブに影響されることが期待されるであろう。

4.4 外部コスト External costs

4.2 「間接コスト」参照

(1) 費用最小化分析 Cost-minimisation analysis: CMA

CMAは、同等の帰結 (consequence) が期待できる異なる治療方法のコストを比較し、その中から最もコストの低いものを選出するものである。薬理遺伝学的評価の対象が小規模の部分集団である場合は差異に統計学的有意性が認められないことがあるという点に留意することが重要である。「違いがない」(no difference) が「同等性」(equivalence) と同義ではなく、逆に「非同等性」(non-equivalence) が「違いがある」(difference) と同義ではない。そこで、費用最小分析は、真に同等性が存在し、それが確立された場合のみに実施されるべきである。

(2) 費用便益分析 Cost-benefit analysis: CBA

CBAは、ある治療法のコストと金銭の単位で表された帰結との比較を含む。「絶対的費用便益分析」(absolute cost-benefit analysis) は、コストと便益における絶対的な差を調べるものであり、「相対的費用便益分析」(relative cost-benefit analysis) は、コストと便益の比 (ratio) を調べるものである。

(3) 費用効果分析 Cost-effectiveness analysis: CEA

CEAは、ある治療法のコストが、物理単位 (臨床研究で一般的に確立されている) で表された効果との比較を含む。「平均的費用効果比」(mean cost-effectiveness ratio) は、平均的な効果に対する平均的なコストの比であるのに対し、「増分費用効果比」(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)、「訳註: 「アイサー」と称される) は、コストにおける差異と効果における差異の比であり、以下のように表せる。

$$\text{ICER} = \frac{\text{C2-C1}}{\text{E2-E1}}$$

このとき、Cはコスト、Eは効果で、1と2がそれぞれ従来の介入と新しい介入を示す。CEAでは、ヘルスケア介入にかかわるあらゆるコストと効果の適切な評価を保証する。あるヘルスケアの技術評価に含まれる複雑かつ矛盾した要因が定量的に評価される。ヘルスケア・コストの増大と、お金に見合う価値 (value for money) を提供しようとする希望を背景にして、この分析の実施は過去10年間に増加してきた。近年になって、「保健医療の費用対効果に関する米国委員会」(the United States Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine) は、そのような研究の実施に関する勧奨を発表した⁹⁾。同様の勧奨は、その他の諸国¹⁰⁻¹¹⁾ や米国のマネージドケア市場 (managed care market)¹²⁾ でも発表されている。

(4) 費用効用分析 Cost-utility analysis: CUA

特殊な分析でもあるCUAは、ある治療法のコストが質的変数 (qualitative variable) で表された帰結と比較される。「効用値」(utility measure) は、QOL評価から得ることが可能で、これは「質調整生存年」(Quality Adjusted Life Year: QALYs) と、しばしば結び付けられる。QALYsは、「獲得余命」(the number of life years saved) に「効用」を乗じたものである。効用値の算出にはさまざまな方法があり、特殊なインタビュー (基準的賭け standard gamble や時間的得失法 time-trade-off など) から、一般的な質問票 (EQSD/EuroQOL、HUI など) を用いて得られたQOLまで使用されることもある。結果は、用いる測定法によってその値が変わってくるが、同じアウトカムを達成することにおける異なる介入の比較を可能にするという点ではなお有用と考えられる。QALYsの評価は、1単位のQALYs当たりのコストに基づいた複数の介入ランク付けを可能にする。これによってヘルスケア提供者は、コスト/QALYsがどこを境にして費用対効果がよくなるのかの閾値 (threshold) を設定することができる⁸⁾。

量的基準と質的基準を融合する (mix) には数多くの仮定を設定する必要があることから、方法的な議論を呼びやすい。多くは使用された効用値のパラメータの違いから生じる異なる結果や不一致性に起因する。英国のNICEやオーストラリアのPBACのようないくつかの医療給付にかかわる機関は、意思決定プロセスにおいてこの種の分析結果を考慮している。一方、薬理経済ガイドラインでは (フランスにおける経済評価のための推奨など)、方法的問題点をあげ、医療費還付にかかわる意思決定においてCUAの結果を考慮してはならない旨を明らかにアドバイスしている。

5.2 薬理遺伝学における薬理経済学的研究のデザイン

Pharmacoeconomic study design in pharmacogenetics

ある患者群におけるICERは「治療必要数」(number needed to treat: NNT) に基づいて表すことができる。しかし、薬理遺伝学的検査を評価する場合は、「スクリーニング必要数」(number needed to screen: NNS) も (利用可能なら) ICERの算出に関係してくる。NNSは、治療による利益を受ける患者 (レスポンダー) もしくはADRが発現しない患者を1人見つけるためにあとどれだけの数の患者が必要を示すものである。

薬理遺伝学的検査を伴う治療的介入の経済性評価研究においては、まず、初期に実施される薬理遺伝学的検査とその後の介入にかかったコストから節約分を引いたものを含むであろう。最先端 (state of the art) の非薬理遺伝学的アプローチを用いてすべての患者を治療した場合のコストと比較されるであろう。

薬理遺伝学的検査において、レスポンダーであろう者 (likely responder) を、もしくはADRで苦しむであろう者 (likely suffer) を入れないための、層別化が実施される場合は

出ると治療成果を得られる尤度の高い薬が処方されず、患者にとって効果の低い従来の治療法が施されることになってしまう)

- (3) 全患者と検査陰性サブグループにおける従来の治療法のパフォーマンス
- (4) 検査陽性患者における薬理遺伝学ベースの治療のパフォーマンス
- (5) 従来の薬と薬理遺伝学ベースの薬の価格差
- (6) 薬理遺伝学的検査の価格

一方で、個々の患者にとっての適切な用量を調整する上で、薬理遺伝学的検査を実施した場合としなかった場合とを比較する場合は異なる考慮が必要である。直接コストの厳密な会計分析において、表2に示す要素を含む必要がある。ただしこの限りではない。

表2	
当該医薬品を使って治療されるすべての患者に検査を実施するためのコスト	plus (代謝の違い人における) 最適用量の特定の遅れに潜在的に関連した、追加的に生じた疾患のコスト
versus	plus (代謝の違い人における) 不適切な用量が潜在的に関連したADRのコスト

先に表1に示した2つの治療選択肢を薬理経済学的に比較する際に考慮すべき事項は、このケースにもあてはまるものである。ここでもまた、薬理遺伝学的パフォーマンスは、薬理遺伝学ベースの薬の費用便益比もしくは費用効果比がどれだけ実用的なものを左右する、重要なパラメーターとなる。薬理経済学的分析に影響を与える重要なパラメーターには以下のものがある。

- (1) 薬物動態学的もしくは薬力学的表現型が異なる患者の保有率
- (2) 個人に合わせた適切な用量の範囲
- (3) 適切な用量を正確に予測する上での検査パフォーマンス
- (4) 当該適応における、適切な用量特定の緊急性
- (5) 不適切な用量設定が原因で生じ得るADRの重症度
- (6) 検査のコスト
- (7) 臨床反応を調べるための通院に要する追加的成本

これまでに議論してきたすべてのシナリオにおいて、「時間」要因が一つの決定的な役割を果たしていることを指摘すべきであろう。考慮された時間的枠組みによってある特定の薬を選択することの経済性は異なってくる。したがって、薬理遺伝学に基づいた治療は

(そして薬理遺伝学的検査が個々の薬処方の必須となると仮定した場合)、直接コストの厳密な会計分析において表1に示す要素を含む必要がある。ただし、この限りではない。

表1	
当該医薬品の利益を受ける可能性のある (従来のパラメーターに基づく) すべての候補患者に、検査を実施するのに要するコスト	<i>plus</i>
検査で陽性反応の出たサブグループに薬理遺伝学ベースの医薬品を用いた治療を提供するのに要するコスト	<i>plus</i>
陰性反応の出た患者を従来の治療法で治療するのに要するコスト	<i>versus</i>
	すべての患者を従来の治療法で治療するのに要するコスト

表1に示された2つのアプローチを薬理経済学的に比較する場合は、それぞれのアプローチ (上記の表でいうと、左欄と右欄のアプローチ) における費用効果比もしくは費用対便益比を、前者は総コストを効果で割ることによって、後者は総コストを総便益で割ることによって求めることができる。成功率、獲得余命など、有効性を示すのに有用なパラメーターは数多く存在する。

薬理遺伝学的アプローチにおいては、このようなパラメーターはすべて、検査のパフォーマンスによって影響されることは銘記されるべきであろう。すなわち、偽陰性もしくは偽陽性の結果に照らし、その検査がある特定のアウトカムをどの程度忠実に予測できるかにかかっている。

検査の実施が任意の場合 (薬理遺伝学的な層別化パラメーターが医薬品の行政当局からの承認の後に発見されたために、ラベルに記載されていない場合) は、考慮すべき事項が異なってくる。この場合、2つの選択肢が与えられることになる。1) 検査を実施することによって最も効果的で安全であるとすぐに考えられる医薬品を特定するか、2) 試行錯誤で患者の示す臨床的反応を監視しながらある特定の成分への患者の反応が不十分もしくは認められなかった場合には代替薬に切り替えるか、である。このような状況で考慮すべき事項は、薬理遺伝学に基づいた用量設定の際に考慮すべき事項に似ている (以下参照)。このバランスに影響を与える重要なパラメーターには以下のものがある。

- (1) 薬理遺伝学的検査の結果における陽性結果の保有率 (prevalence、当該疾患をもつ全患者に対する検査陽性サブグループの相対的サイズ。これは異なる民族間で大きな違いがあるかもしれないので、民族特異的 ethnicity-specific な考慮が必要である)
- (2) 感度と特異度に照らした検査のパフォーマンス (偽陽性結果が出ると必要もないのに薬理遺伝学ベースの薬による治療が施されることになってしまう。偽陰性結果が

7. 薬理遺伝学に対する支払者の態度

Payer attitude toward pharmacogenetics

ヘルスケアシステム構造の如何を問わず、支払者は薬理遺伝学的検査のような新しいテクノロジーの利用と全体的な予算管理との折り合いをつけるべきである。どんな新しいテクノロジーの導入も割り当てられた予算を圧迫するかもしれない。しかし、新しいテクノロジーは以下に示すいくつかの場合には、ヘルスケアシステムにとって潜在的な利益となる可能性があるかもしれない。1) それが有効性に劣る古いテクノロジーに取って代わる、2) 格段に効果が高い、3) 費用のかかる可能性のあるADRや合併症に関連する罹患率 (morbidity) や死亡 (mortality) のリスクを減らす、4) 診療回数 (medical monitoring) を減らす、5) 併用療法 (concomitant therapy) の使用を減らす、場合である。薬理経済学的戦略から薬理遺伝学を議論する目的は、優れた予算管理のルールを確立にすることなく支払者にこの新しいテクノロジーを導入することを納得してもらうために、お金に見合う付加価値 (added value-for-money) を確立することである。

7.1 コスト・コントロール Cost control

薬理遺伝学的にガイドされた薬の処方の使用によって生じるかもしれない潜在的成本をコントロールするために、ヘルスケアシステムでは、2つの古典的なアプローチがしばしば使われる。

(1) トップダウン「指令」アプローチ Top-down "directive" approach

コスト・コントロールは、法律、規則、ガイドラインにより、厳しく課せられる。ヘルス・プロフェッショナルとの契約により、ある薬の使用と薬理遺伝学的検査をリンクしたガイドラインを課し、それによって処方方を制限できることもあり得よう。すべての潜在的ニーズに応えることは見込まずに、予算の一部を薬理遺伝学的検査実施に割り当てることができよう。薬理遺伝学的検査を市販する会社と価格・数量協定 (price-volume-agreement) を結び、処方方を制限することもできよう。

このような厳しい管理の主な利点の一つは、短期的予算のコントロールを達成できることである。しかし、長期的な効果は達成できないことがしばしばあり、また意図せずには不当な行為 (pervers behaviour) すなわち利害関係者が規則にしたがわない道を見つけることを促進することもある。

(2) インセンティブに基づいたアプローチ Incentive-based approach

インセンティブに基づいたアプローチは、すべてのコスト削減の取り組みに対して報酬 (reward) を与えることによって「自動コントロール」(auto-control) を促すテクニックを用いるものである。たとえば、処方者は、処方数の数量を制限する時、報酬を

短期ではコスト上の利点が得られないかもしれないが、長期であれば後期の合併症に対して優れた予防効果があるかもしれない。

医療経済の観点から、ある医療保険支払者が提供している医療プランに加入している患者グループが、どの程度の期間にわたって治療を受けるのかということを考慮した意思決定が必要となる。当然ながら、これは国の医療保険システムというよりは、民間もしくは第3セクターの支払側に関係してくる問題である。

上記にまとめた点を考慮した上で (状況によってはこれ以外の点もあわせて)、もしもある特定の患者群において、薬理遺伝学的アプローチよりも従来のアプローチのほうが全体としてコストが安く上がる場合、EBMの経済原則に従えば、薬理遺伝学的検査の提供と実施は差し控えられなければならない。逆の場合は、薬理遺伝学的検査の実施は経済的にみても利点があるだろう。

6. モデル化と多基準アプローチの開発

Development of modelling and multi-criteria approaches

患者を層別化するための薬理遺伝学的アプローチは、医薬品開発や診療のための新たなツールを提供してくれるだろう。組入れのエンリッチメント戦略 (strategies of enriching recruitment) がもたらす結果は、十分確立し、しばしば用いられているエンリッチメントアプローチと、大変よく似ている。それは、多くの臨床試験において採用されている通常の層別化 (stratification) や適確性 (eligibility) に基づいた患者選択のための手法である。

薬理遺伝学によってもたらされるもので、唯一違う点は、検査がまだ新しいテクノロジーであり、従来のエンリッチメント・パラメーター (ニューヨーク心臓協会 New York Heart Association の心機能分類 class や腫瘍分類表 tumor staging scheme) と比較して、導入初期であってまだ確立されておらず、検査のパフォーマンスが理解しづらいだろう、ということである。したがって、どのような薬理遺伝学的パラメーターが用いられたとしても、データベースの頑健性 (robustness) が不確かゆえに、これまで用いられてきた、モデル化/再サンプリング技法 (モンテ・カルロ法 Monte-Carlo method、ブート・ストラップ法、ジャックナイフ法、ニューラルネットワーク・ストラテジーを含む) がそのまま応用されることとなる。

これらの技法は、コスト、効果の増強、ADRの提言に関する不確実性 (前述のように薬理遺伝学的検査のパフォーマンスに影響される) を説明するための最適なアプローチを提供してくれるものであり、同様の不確実性 (標本の代表性 sample representativeness) をもつ古典的なランダム化比較試験 (randomised controlled clinical trial) においても用いられる。

受けられるかもしれない。さまざまな潜在的な報酬に基づく、インセンティブに基づいたさまざまなアプローチがある。しかし、実行されると、インセンティブに基づいたアプローチは、(一般に)長期的なコスト・コントロールを達成できるという点において、より成功の可能性がある。したがってトップダウン「指令」アプローチとそれによる短期的なコスト・コントロールよりもある面、優位性をもたらすものである。

7.2 価格設定 Pricing

薬理遺伝学的検査の価格やそれに対応する薬の価格を設定する方法はヘルスケア・システムに応じてさまざまである。支払側によって価格が設定されることもあれば、カナダの特許医薬品価格審査委員会 (Patented Medicines Price Review Board) のような特別機関が価格を統制することもある。ヘルスケア財源調達 (healthcare financing) と管理の主たるモデルはそれぞれ、価格設定に対して異なる意味合いをもつ。

7.3 支払システム Payment System

薬理遺伝学的検査 (および対応する薬の処方) に応応可能な多くの支払いモデルがある。その中には、出来高払い (free-for-service)、症例ベース支払い (case payment)、日ごとの支払い (daily charge 1日当たりの1人当たりの費用に基づく)、一律支払い (flat payment)、定額見込み払い (prospective payment)、があげられる。入院患者と外来患者向けサービスをカバーするための包括予算システム (global budget system) が導入されることもある。また、人頭割り支払い制 (capitation fee 一定期間内に患者1人当たりに提供されると考えられるすべてのサービスのカバラー) や、ヘルス・プロフェッショナルに対する固定給制 (fixed salary) を導入しているヘルスシステムもある。

8. 結論 Conclusions

どんな革新的な (innovative) 技術にも言えるが、薬理遺伝学的検査の利用も、ヘルスケア・システムにおける経済の均衡 (equilibrium) に、さまざまなレベルでいくらかのインパクトを与えるものと予想される。考慮されるべき要因は、大部分新しいものではなく、斬新な (novel) 医療介入の費用効果比が評価される際のいずれかの状況と似ているものである。

ヘルスケア・システムのタイプがどのようなものであれ、薬理遺伝学の導入は、医療資源 (新しい診療、新しい検査、新しい監視 monitoring、革新的な薬の使用など) へのより多くの需要 (greater demand) を結果的にもたらすだろうと予想される。しかしまた、効果の低い薬の使用に関連した罹患や死亡から生じるコスト、ADRの高い発生率や合併症によるコストなど、他の多くのコストを大幅に削減できる可能性もあるだろう。

薬理経済学的評価は、薬理遺伝学の利用に関連したコストがシステムにどのくらいどの程度吸収されるのか、コストにおける潜在的な節減が革新的テクノロジーの追加のコストとどのようにしてバランスをとるのかの研究を可能にするだろう。実際の市場アクセスと新しい治療戦略の成功は、支払者の給付 (reimburse) の能力によって決定されることは今や一般的に認められている。

薬理経済学的分析は、すでに遺伝子型に基づく治療 (genotype-guided therapy) に適用されている。たとえば、腫瘍学におけるチオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) と6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine: 6-MP) ないしアザチオプリン (azathioprine) 5,13-16)、心血管疾患におけるアンジオテンシン変換酵素欠失挿入多型 (ACE D/I) とスタチンにおける遺伝子型判定 (genotyping) の役割¹⁷⁻¹⁸⁾ の薬理経済学的分析はすでになされている。プロトンポンプ阻害薬を使用する際のCYP2C19の遺伝子型判定から生じる民族特有の薬理経済学的課題もまた研究されてきている¹⁹⁻²⁰⁾。

現在入手可能とされるほとんどの研究の質は頑健 (robust) と言えるものからは遠い。それゆえ、より大規模で綿密に文書化され、注意深く実施され、分析された試験が急務である。そのような研究には、たいへん広く処方されている薬であるワルファリン (warfarin) が有用なケースシナリオを提供してくれるかもしれない。ワルファリンは、多型酵素であるCYP2C9によって代謝される。コーケシアンではCYP2C9機能的多発現遺伝子型 (null genotype) の保有率 (prevalance) は1%以下であり、ワルファリンを投与される可能性のある患者 (potential recipient) の遺伝子型判定が費用対効果に優れているかどうかは明らかではない。

コスト削減の可能性に関しては、現状ではデータ不足のため答えられない質問が多くある。ひとくくりに答えることは大変難しいであろう。むしろ、ケースバイケースで考慮される必要がある。薬理遺伝学的検査の必要とされるパフォーマンスに関して、将来的には目算の一般法則 (rules of thumb) が引き出せる可能性があるかもしれない。そこでは薬理経済学的観点からみて達成可能性のありそうな治療アウトカムの改善の観点が考慮される。しかしそのためには、現在入手可能なものよりも、あるいは間もなく生成されると期待されているものよりも、はるかに大規模な蓄積された経験のデータベースが必要であらう。

9. 勧奨 Recommendations

- (1) 薬理遺伝学的情報を利用した新しい治療戦略の導入は、ある特定のヘルスケア・システムにおける支払者からの要求に基づく、その付加価値を特定する薬理経済学的評価によって支持されるかもしれない。正式な (formal) 薬理経済学へのニーズとデザインは、ケースバイケースで決定されるべきである。ただしお金に見合う価値

- について決定を下す際は、デザインが違えば効用も違うことも認識すべきである。
- (2) 薬理遺伝学的検査の薬理経済学的研究 (pharmacogenetic pharmacoeconomic study) を実施する場合は、複数のパラメーター (効果、安全性、QOL、コスト) を考慮すべきであり、多基準 (multi-criteria) の方法やモデル化手法の最適な利用が発展されるべきである。
- (3) インセンティブベースによる処方、少なくとも薬理遺伝学ベースの治療が導入された際の、潜在的成本の長期的なコントロールへの一つのアプローチを提供するかもしれない。こうしたアプローチはさらに探索されるべきである。

参考文献

- Gray JAM. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions (2nd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. [津谷喜一郎、高原亮治 (監訳) . エビデンスに基づくヘルスケア. エルゼビア・ジャパン, 近刊]
- Foot E, Bieber F, Kroll W, et al. Impact of pharmacogenetics on health care and health economics. *Int J Pharmacoecon Med* 2001; 15: 95-100
- Flowers CR, Veenstra D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 481-93
- Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *Am J Manag Care* 2003; 9: 493-500
- Lichter JB, Kurth JH. The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare. *Curr Opin Biotechnol* 1997; 8: 692-695
- Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 887-98
- Drummond MF, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, (2nd ed). Oxford: Oxford University Press; 1997
- Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997; 16: 1-31
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-58 [JAMA 1996; 276: 1172-77, 1253-58, 1339-41の3部作の一部. 全体が蓄積されたものに、Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996がある。日本語訳が、池上直己、池田俊也、土屋有紀 (監訳). 医療の経済評価. 医学書院, 1999として出ている]
- Drummond M, Dubois D, Garattini L, et al. Current trends in the use of pharmacoeconomics and outcomes research in Europe. *Value in Health* 1999; 2: 323-32
- CCOHTA. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals : Canada. 2nd ed. 1997 (<http://www.ccohta.ca/main-e.html>)
- Mather DB, Sullivan SD, Augenstein D, Fullerton DS, Athlerly D. Incorporating clinical out-

- comes and economic consequences into drug formulary decisions: a practical approach. *Am J Manag Care* 1999; 5: 277-85
- Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: the thiopurine S-methyltransferase paradigm. *Pharm Res* 1999; 16: 342-49
 - Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 577-79
 - Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 156-63
 - Tavaria SM, Mydlarski PR, Reis MD, et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-32
 - Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwiderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86-93
 - Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, et al. Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting beta-hydroxy- beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 53-60
 - Desta Z, Zhao X, Shih JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958
 - Lehmann DF, Medicis JJ, Franklin PD. Polymorphisms and the pocketbook: The cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of *Helicobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1316-23

Further reading

- Beresniak A, Duru G. Economie de la sante. MASSON editeur, 5eme edition, 250p 2002
- Tulchinsky TH, Varaviskova EA. The new public health: An introduction for the 21st century. San Diego: Academic Press; 2002.
- World Health Organization. Health systems: improving performance. In: The World Health Report 2000. Geneva: WHO; 2000.

第11章

コミュニケーションと教育

Communication and Education

1. はじめに Introduction

「ヒトゲノムの配列」(Human Genome)が発表されて以来、その情報を基にかなり早い段階から、易罹患性(disease susceptibility)を予測できるという相当な認識と期待が高まった。しかし一方で、社会全体においてはこの動きを懸念する声も高まったことは理解に難くない。遺伝子ベースの研究への参加が、望ましくない不安を引き起こし、研究への参加者のもつ社会的・経済的貢献への気持ちに逆の影響を与える可能性もあるのではないかと懸念する声もある。

疾患感受性遺伝子(disease-susceptibility gene)が発見されるたびに、メディアはそれを治療の可能性を秘めた「大きな前進」(major break-through)として賞賛してきたが、一方で、医薬品開発における薬理遺伝学の役割や、薬理遺伝学がいかにかへルスケアを向上させることができるかについては、ほとんど認識されることはなかった。

遺伝子の発見がメディアの賞賛を浴び、数多く報道されても、有益な臨床応用が実現するのはまだ先の話、というパターンも少なくない。遺伝学的情報の氾濫により、「遺伝学疲れ」(genetics-fatigue)、あるいは遺伝学に対する懐疑的見解が出はじめているものも無理はないであろう。

また、研究の過程で、患者の許可を得ないで遺伝情報(genetic information)が収集されたり、それが第三者に対して意図的に開示されたり、第三者によって無認可でアクセスされたりなどし、研究の参加者に不利益となるような使われ方をするのはないか、と懸念する声もある。

現時点におけるコミュニケーションと教育の明らかな不足は、つぎのような事実からもみえる。

- (1) 大部分の薬理遺伝学的検査は薬の毒性を回避するために実施されており、そのため患者がその検査から受ける利益が明確になっていなければならないが、一方で
- (2) 遺伝子検査の的中率(predictive value)について根拠のない主張をしている、薬理遺伝学的検査の熱烈な支持者がいる。また、直接消費者型(direct-to-customer: DTC)の検査を実施しながらも、検査結果の解釈と意義を説明するのに必要な専門知識と基盤を欠く商業的ラボ(commercial laboratory)について懸念する声もあがっている。

安全で有効性の高い薬を提供する上での薬理遺伝学的研究の長所、また、いかに患者個人へのリスクを最小限に抑えながらこれを達成するか、などについて研究への参加者に理解してもらえよう、必要な情報が提供されるべきであろう。

薬理遺伝学が治療にもたらすインパクトについて、社会の反応は大部分において熱心で樂觀的なものであることが多くの調査によって明らかにされている。一方で、薬理遺伝学的検査実施やDNA関連のデータに関する疑問、意見、懸念をあらわにしている患者団体や一般人もいる。遺伝学や、重篤な疾患の診断や出生前診断への遺伝医学の応用、さらにはクローン技術について盛んに書きたてられる中で、これは予想に難くない。

コミュニケーションや教育における改善の余地が大きいのは明らかである。適切なコミュニケーションと教育を通じて懸念を表明している人たちに十分な知識がいきわたれば、薬理遺伝学的研究への参加（臨床上のものであれ、製薬上 pharmaceutical のものであれ）が大いに促進され、参加者の満足度も向上するだろう。

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

医薬品開発における薬理遺伝学の利用を阻む大きな要因の一つとしてあげられるのが、薬理遺伝学とは何か、それは何を含み、何を意味するのかということについての一般認識の低さである。薬理遺伝学の可能性を最大限に引き出すためには、すべての利害関係者が薬理遺伝学の利益と限界について適切な知識を得ることが重要になる。

また、医療経済学 (healthcare economics) の視点から薬理遺伝学の経済的・社会的利益についての幅広い理解が急務である。個人の機密性を保護するための法的規定の普及だけではなく、易罹患性 (disease susceptibility) に関する医学研究と、臨床アウトカム (clinical outcome) の改善を目指す薬理遺伝学の臨床応用とは異なったものであるという情報が普及されねばならない。

薬理遺伝学に関する知識が普及し、正しくない情報が与えられる不安が払拭されれば、この分野は即座に前面に出るだろう。

2.1 遺伝子多型-多様な薬物反応性の主要因

Genetic polymorphism - one major cause of variable drug response

薬物反応性に個人差があることが、世間でどれだけ認識されているのかは現状では、定かではない。しかし、利害関係者が、この認識なしに薬理遺伝学の真価を理解するのは困難であろう。多くのヒト遺伝子多型の知識は、すでに蓄積されているが、すべての多型が遺伝子発現や遺伝子産物の活性に違いを生じさせ、臨床上のインパクトをもつものとは限

らない。

遺伝子は、影響力が大きいもの (major)、中程度のもの (moderate)、小さいもの (minor) にカテゴリー化される。重要な変異の例として、囊胞性線維症、免疫不全症患者におけるアデノシンデアミナーゼ欠損症、A型血友病などの、単一遺伝子疾患 (single gene disorder) があげられる。

他の多型は、薬の代謝や作用に関係し、個人の薬物反応性に影響を与える酵素で起きる。遺伝的多型を示す薬物代謝酵素の中でも研究者に最も注目されているのがシクロクロム P450 (CYPs)、N-アセチルトランスフェラーゼ、コリンエステラーゼである。

薬物代謝酵素における遺伝子の多様性は、酵素作用の欠損や活性の変化を引き起こす可能性がある。投与量が一律でも、血漿中薬物濃度に個人間のバラツキが発生するのはそのためであると考えられている。

たとえば、遺伝子増幅が原因でCYP2D6の活性が高い人（超高速代謝型 ultrarapid metaboliser: UM）は、CYP2D6で代謝される基質（ノルトリプチリン nortriptylineなど）の血漿中濃度が低くなり、「大量投与」(megadose) を必要とする場合が多い。逆に、酵素活性が著しく低い、あるいは欠損している人は、薬物代謝が悪く、代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) とみなされ、投与量を少なくすることが多い。これが臨床上的程度の影響をもつことになるのは、ある特定の代謝経路が薬物代謝全体に関与する程度や、薬の治療係数 (therapeutic index)、代謝物の活性性によって左右される。詳細については第2章と第3章の「薬における異常反応」を参考にすること。

2.2 「個別化された医療」とは？ What is 'personalised medicine' ?

「個別化された医療」という用語は誤解を招く恐れがある。個々の患者のために医薬品が「開発」(develop) される、という意味合いにとられる可能性がある。むしろ、「個人を標的にした治療」(individually targeted therapy) という言い方がより適切だろう。個々の患者のユニークな遺伝背景 (unique genetic makeup) に最も適した (best-tailored) 治療を提供することを可能にし、患者にとって薬の安全性と有効性を究極的に改善させる治療法を医師が選べるようにすることが、薬理遺伝学のゴールである²⁾。

治療における投与量と投与のタイミングのアウトカムの予測を強化させることは、患者に、より迅速でよりよい回復を得る機会を与えることになる。これは薬理遺伝学がエビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine) に果たす貢献の一つと言えるだろう。患者の薬物反応性をみながら試行錯誤 (try and error) しつつ、処方する薬を変えていくのではなく、最初の時点で、患者に適切な薬 (right drug) と適切な投与量 (right dose) を特定することにより、患者が効果的な治療を受けるのに必要な通院回数を減らすことが可能となる。その結果、コスト削減も可能となる²⁾。しかし、薬理遺伝学は、患者にとつて適切な薬を適切な用量で投与することによって、治療法改善の確率を高めるものには過ぎず、ポジティブな健康アウトカム (health outcome) を保証するものではない。

対する効率的かつ経済的な解決策を提供してくれるものと考えられる。

(2) 医薬品開発者へのインパクト Impact on developer

薬物代謝や薬物反応性には遺伝的なバツキがあるという認識のもとで医薬品開発が行われることにより、市場には、より安全性の高い医薬品が回り、患者にもより優れた治療計画 (therapeutic regimen) が提供されるだろう。医薬品開発プロセスにおける薬理遺伝学の意義、その組入れ (integration) については、第4章の「創薬と開発における薬理遺伝学の役割」、第5章の「創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト」において述べられている。

遺伝的なバツキがおそらくは関連している副作用 (adverse drug reaction: ADR) の軽減において、薬理遺伝学は重要な役割を果たす可能性を秘めていると言える。ADRが、入院、罹患、死亡の主要原因であるとすれば、ADR軽減はさらなるコスト節減につながるだろう (第2章の「薬における異常反応」参照)。

CYP2D6の基質であるデブリンキン (debrisoquine) とスバルテイン (spartein) における代謝多型に関する所見が最初に文書にまとめられたのは30年前である。CYP2D6多型の最初の特性記述以降、数々の症例報告において、代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) は、一般人あるいは代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) と比較し、ADR (CYP2D6によって代謝される薬が投与された後) を引き起こしやすい、すなわちADRの発生率が高いと示唆されてきた (第3章の「薬における異常反応」を参照)。

しかし、これらの所見を診療で適用するためには、患者のCYP2D6の遺伝子型を治療開始前に決定することの臨床的有用性 (clinical utility) を調べる前向き研究 (prospective study) が急務である。医薬品開発の分野では、遺伝子多型に起因する代謝のバツキが原因で、臨床開発プロセスの後期において数多くの医薬品開発が失敗に終わっている。現在開発中の医薬品のうち、遺伝子多型が原因で代謝にバツキがあるものは、法的承認の取得が困難になる、あるいは代謝に個人差のない競合薬に対して弱いものになる、だろう。このように、薬理遺伝学は医薬品の開発プロセスに大きな影響を与える。

2.5 データ保護と機密性 Data protection and confidentiality

遺伝データやその他の医療データの収集、解釈、取り扱いには、保険会社や雇用者など第三者によるアクセスを含み、数々の法的あるいは法に基づかないガイドラインがある (またさらに作成されるであろう)。その例として、EUデータ保護条例 (EU Data Protection Directive)、米国のHIPAA法 (Health Information Portability and Accessibility Act) 1966やHUGOなどがあげられる (website addressは本章末参照)。

しかし、従来のガイドラインにおいては、収集される情報のさまざまな形を区別しない

2.3 薬理遺伝学：革命か発展か? Pharmacogenetics: Revolution or evolution?

すべての利害関係者、特に非専門家に対し、薬理遺伝学とゲノム薬理学は進化のプロセスであり、革命ではない、ということを強調する必要がある。個人の薬物反応性には薬理遺伝学に基づいた差がある、という事実は新しい発見でも研究分野 (discipline) でもない。遺伝によって決まる生化学的バツキを説明するために、研究の必要性が最初に考慮されたのは、およそ1世紀も前の話である。薬の臨床使用に際してその有効性がないことや副作用から患者を守るための適切な行為をとることは、医療において数十年にわたって重要な成長すべき分野であり続けている (たとえば、抗マラリア薬、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症患者における溶血性貧血)。

薬理遺伝学は、これまで日常的に収集されてきたデータにさらにワンセットのデータを追加するに過ぎない。薬理遺伝学におけるデータには、血液型検査や家族歴データの収集など、遺伝的な性質のものも含まれるが、このようなデータによって患者が不利な立場に立たされることは、あるとしても、わずかである。薬理遺伝学について斬新な点は、幅広い薬のスコアと潜在的適用可能性、はじめて遺伝学的テストに参加することになる相当多数の患者の数、である。

これから先、薬理遺伝学的検査の使用は、その臨床的価値についての評価と検証を受けながら、ただゆっくりとヘルスケアに導入されるだろう。薬理遺伝学がもたらす価値は患者のケアの改善につながると考えられるが、その導入はためらいや不安などさまざまな反応に遭遇すると考えられ、困難が予測される。

2.4 安全性、有効性、経済的利益の向上

Better safety and efficacy and economic benefits

(1) 購買者へのインパクト Impact on purchaser

薬理遺伝学は、既存の医療資源をより効率的に利用し、そのことによって治療の費用対効果を改善するとともに、個々の患者への利益を最大限にする可能性も秘めている。疾病負担と薬関連による有害事象 (adverse event) の減少によって、患者にもたらされる利益は、ヘルスケア・システム、そして究極的には支払者と社会全体における経済的利益に反映されることになる。

現時点では、ある病気を患う患者群を処方対象とする高価もしくは新しい薬があり、しかしその薬から実際に効果を得られるのが当該患者群の中でもほんの一部の患者に限られているような場合、そのような薬の提供に要するコストを、ヘルスケア提供者は正当化できないものとみなすだろう。

その結果、その薬から最も高い効果を得られる少数の患者を、前もって特定することができないという理由から、ヘルスケア提供者はすべての患者に対し、その薬の利便へのアクセスを拒否することになる。薬理遺伝学的検査は、薬の効果が現われるサブグループをあらかじめ特定することを可能とすることにより、このようなジレンマに

形で書かれており、遺伝子に関する情報やデータは、すべて患者にとって重大かつ深刻な意味合いがあるものとして扱われてきた。その結果、これらガイドラインは、データ保護と患者のプライバシー保護を主旨としてはいるものの、その解釈および適用において、時として混乱と矛盾を伴うことがある。

2.6 医学研究 対 臨床応用 Medical research versus clinical application

薬理遺伝学の基盤をなす知識と技術の進歩により、薬理遺伝学の探索を含む多くの臨床研究が実施されるようになってきた。同じ薬理遺伝学的分析でも、それがすでに認知され、臨床的に妥当な計測 (measurement) に関するデータを提供するものなのか、それとも薬物反応性における遺伝的要因の、これから確かめられる新しい仮説を生成するものなのかについて、患者/被験者がしっかりと理解できることを、研究者は確実に行う必要がある。また後者の場合、研究者は被験者に対し、その解析が探索的なものであり、個々の患者の医療に即座に適用されるものではない旨を説明する必要がある。

3. 教育者の課題 Issues for the Educator

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 about genetic testing and individually targeted therapy

ヘルスケア・プロフェッショナルや研究者は、遺伝学的検査や薬理遺伝学的解析に具体的に何が含まれるのかについて、質の高い情報を提供しなければならぬ。たとえば CYP2D6 の多型についての説明や、CYP2D6 で代謝される薬の投与量が多型によってどんな影響を受けるか。また、薬理遺伝学的検査によってどの患者が薬に反応し、あるいはどの患者が副作用を経験するかを絶対確実に予測することは不可能であることも、患者に認識してもらい必要がある。薬理遺伝学的検査によって得られた知識により、医師は患者にとって適切な薬とその投与量を選択することが可能となり、その結果、個々の患者がそれぞれの薬から得る全体的な費用対効果が改善されることも認識されるべきである。治療法の個別化は、薬の有効性と安全性を「保証」(guarantee) するものではない。また、患者は、薬理遺伝学は進化しつつあるという特性をもつことも知らされるべきである。

輸血の前の血液型検査などのような遺伝学の応用は、何年も前から実行されている。すべての薬が突如として薬理遺伝学的検査から得られた情報を伴うようになるわけはない。薬理遺伝学的検査の利益と限界に関する客観的情報をうまく伝達できてはじめて、過去数十年にわたる遺伝学とゲノム学の成果が存分に発揮され、人々の健康の改善実現が促されるのである³⁾。

3.2 社会的、法的、倫理的な意味合い Societal, legal and ethical implications

ヘルスケア・プロフェッショナル、研究者、政策立案者 (policy maker)、購買者 (purchaser)、その他の鍵となる利害関係者は、薬理遺伝学の実現化において重大な役割を果たす。費用対効果 (cost-effectiveness) の改善を達成するための道具として薬理遺伝学を用いるなら、医薬品の研究開発にかかわる企業とヘルスケア購買者は、長期的なコスト削減を評価するためのシステムを整備し、その中で役割を果たすべきである。

薬理遺伝学的特性によって有害事象が生じたり、有効性がなくなることはない。薬理遺伝学的特性は、薬物反応性における個人差をよりよく把握するための一つの科学的な道具にすぎない。しかし、患者の薬物反応性の差があらわにわかれることから、特定の治療へのアクセスが制限され、良好な反応が期待される患者にのみ治療が行われる可能性がある。これは患者にとつての最善の利益を考慮すると、異論のあるところである。

しかし、重篤な疾患を患う患者に薬理遺伝学的理由で特定の薬へのアクセスを拒否すると、遺伝型と薬物反応性の相関性が頑強で (robust)、かつその他すべての介入 (intervention) が探索されない限りは、その患者は最後の、あるいは唯一の頼みの綱を奪われてしまったように感じるかもしれない。医師は、患者の期待に対処し、処方における適切な意思決定を行う上で、鍵となる役割を果たすことになる。

医師を対象とした教育においては、分子医学、薬物動態学、薬力学、さらにはこれらのパラメーターに影響を与える遺伝的要因を含む、各種要因に関する知識を向上させる必要がある。非医療分野の施設内審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) や独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee: IEC) のメンバーに対しても、遺伝学的検査、その利益と限界に関する教育が必要だろう。現時点では、薬理遺伝学に関する意見や必要な条件について、倫理委員会の内部で、また倫理委員会間で大きなバラツキがある。

研究にかかわる関係者は、遺伝データの生成・取り扱い・保存・使用、さらには保険者、雇用者、研究に関係しない者、によるデータへのアクセス制限など、データ保護について理解し議論する必要がある (第9章の「倫理的課題」を参照)。

患者を対象とした研究に直接関与する研究者は、患者に対し、患者個人の医学データはすべて、患者自身が認可した用途の範囲内で利用される旨を知らせ、それを保証する必要がある。プライバシーと機密性の保証こそ、薬理遺伝学に対する社会の信頼度を高める鍵となる。遺伝データの生成・取り扱い・保管・使用 (特に保険者や雇用者によるデータアクセスについて)、そして適当な場合には、最終的な廃棄、の方法について、関係者間で意見の一致を得る必要がある。

これらは、患者に個人のプライバシーとその他の保護を保証する上で、欠かせないものである。

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

薬理遺伝学の可能性を最大限に引き出し、薬理遺伝学的研究から得られた潜在的利益を将来の医療に応用していくためには、すべての利害関係者に対する教育が必須である。その活動は、社会全般で医療に何が求められているのかを視野に入れた、薬理遺伝学のインパクトに関する情報に特に重点を置くべきである。また、学校、一般市民など、特に利害関係者をターゲットにしたあらゆるレベルでこのような情報の普及を促すべきである。患者は、医師、薬剤師、その他のヘルスケア提供者からのアドバースに全般的に依存することから、特にヘルスケア提供者を対象とした必須習得科目には薬理遺伝学に関する教育が組み込まれていなければならない。

医療関連分野でバイオテクノロジーの応用を受け入れることによって、その利益とリスクについてのバランスのとれた意見交換の継続が妨げられてはならない。鍵となる利害関係者は以下の通りである。

- (1) 医師、薬剤師、ラボのスタッフ
- (2) 患者、患者団体 (patient group)
- (3) 一般市民
- (4) ヘルスケア・プロフェッショナル (ヘルスケア提供者)
- (5) 第三者である支払者 (例：公的健康保険、民間保険会社)
- (6) 規制当局、政策決定者 (政府)
- (7) 医療産業・製薬・バイオテクノロジー・診断会社
- (8) アカデミア (研究者、教育者)

継続的な教育に対する究極の動機は、より有効でより安全な治療法の実現によってもたらされる利益である。

3.4 教育的アプローチ Educational approach

ヘルス・プロフェッショナルを対象とし、薬理遺伝学とゲノム薬理学の進展に関する教育を促し、情報を提供するものは、以下のような信念からである。

- (1) 今後数十年の間に遺伝的に御された医学によってヘルスケアの全体像が変貌していくだろう。
- (2) ヘルスケア・プロフェッショナルには、遺伝学の基本原則と医療における遺伝学の基礎を理解する知識が求められるようになる。
- (3) ヘルス・プロフェッショナルへの教育において、遺伝学と薬理遺伝学に関する科学的情報は、最新かつ正確なものでなくてはならない。

利害関係者は、各々の専門分野によって要求される知識が異なる。そのため、コミュニケーションや教育においては、各臨床の専門性に絞ったプログラムが用意されるべきである。ヘルスケア・プロフェッショナルには、適切な情報の確保が求められると同時に、患者の不安や疑問に対処するスキルも要求される。これはつまり、医療サービス関係者の再訓練と再編成の必要性を意味するものであろう。そこでの教育とコミュニケーションに対する努力は、中核的な役割を果たすことになる。

3.5 用語 Language

すべての利害関係者は、明瞭で比較的簡単な言葉の使用が必須である。理解可能な情報を伝える力のある、対象に適した言葉を使う必要がある。利害関係者への知識の普及あるいは患者への治療指示においては、関連した専門用語は、すべて国際的に認められている定義にしたがった用語、用法に的確にしたがうべきである。さらに、研究者は、薬理遺伝学 (および病気の遺伝子検査) が、遺伝子治療、遺伝子操作、クローン技術、遺伝子工学、と混同されることがないよう、遺伝子検査の種類を明確に区別しなければならぬ。遺伝に基づいた情報への非常に過敏な反応は、文化に依存していることを認識し、多言語社会の患者へのサービスの提供についても考慮する必要がある。

3.6 メッセージ The message

教育者はつぎの内容を明確に伝えなければならない。

- (1) 薬理遺伝学分野の進展は、患者、ヘルスケア提供者、支払者、医療産業にとって、治療上・経済上の機会と利益をもたらすものである。
- (2) 患者にとって適切な薬を、最初から適切な用量で、適切なタイミングで、処方することが、薬の効果を改善し、薬物反応性がないあるいは遅い患者、の数を最小限にとどめて有効性 (efficacy) を改善し、重篤な副作用を回避して安全性を高める、ことにつながる。
- (3) 薬理遺伝学の進展は漸進的なものであり、一般に認められるようになるまでにはさまざまな困難が待ち受けているだろう。
- (4) 薬理遺伝学は、疾患関連遺伝子を調べるための検査、遺伝子治療、遺伝子操作、クローン技術、遺伝子工学、とは異なる性質をもつ。

4. 規制当局の役割 Role of the regulatory authorities

規制の側面からの薬理遺伝学については、第7章の「行政的立場からの薬理遺伝学」に詳しく述べられている。一般市民を含めた、利害関係者を対象としたコミュニケーション

と教育における重点分野として、遺伝子検査の開発とアクセスの問題、検査情報を製品関連情報に含めるべきかどうかの問題があげられる。

4.1 遺伝子検査 Genetic tests

診断学と治療学のつながりが深まり、医師の介在なしに顧客に直接提供される (direct-to-public: DTP) 遺伝子検査が普及してくる中で、規制当局には個々のさまざまな検査に適した規制の水準を定めることが求められるようになるだろう。

英国の人類遺伝学協議会 (Human Genetics Commission: HGC) は、最近、規制と完全保護措置を考慮するよう提案した。たとえば、重篤な疾患を予測できるような遺伝子検査は医師との相談を経てはじめて実施されるべきであるが、それ以外の検査については、より幅広い層に適用をしてもよい、とするものである。HGCの報告書 "Genes Direct" は以下のURLよりアクセス可能である。http://www.hgc.gov.uk/genesdirect

しかし、どのような検査をより厳格な規制の対象とすべきかについてのディベートが決着し調整がつくのは、まだ先の話だろう。

4.2 製品情報 Product information

規制当局は、医薬品開発プロセスにおいてチクロクロムP450の遺伝子型判定検査 (genotyping test) の実施率が高まってくるとみている。このことにより、薬の添付文書 (package insert) にそのような検査の利用と価値に関する情報をより多く記載する必要性を生じるだろう。

今日では、患者用添付文書には薬の処方前に実施される検査や投薬計画や禁忌 (contraindication) についてかなり詳細な情報の記載が求められていることから、患者はますます適切な治療前検査の実施を期待するようになるだろう。治療前検査には、心電図や腎・肝機能検査、のような従来の臨床検査ばかりではなく、遺伝子検査も含まれる。

5. メディアの役割 Role of the media

一般市民にとって、メディアはヘルスケアに関する重要な情報源である。そのため、薬理遺伝学応用の利益とリスクについての一般認識は、メディアの報道内容によって大きく影響されると予測される。情報、知識、潜在的アウトカムの伝達においては、過度な期待を抱かせるようなことがあってはならない。ジャーナリストによって情報が適切に理解され位置付けられ、遺伝学的発見についてのセンセーショナルなストーリーがヘルスケアの前進を阻むことがないようにするためにも、教育とコミュニケーションの強固な基盤を構築することが急務である。

6. コミュニケーションと教育戦略 Communication and education strategy

6.1 ゴール Goals

利害関係者に対し、薬理遺伝学について正確な情報を提供するのには、政策決定者と産業界の責務である。効果的なコミュニケーションを通じて利害関係者と接点を持ち、教育を推進するためには、計画と戦略的デザインが必要である。さらに、新しい情報は、日々の生活に適用されるものであることから、継続的な取組みが欠かせない。

以下のゴールが、まず掲げられるべきである。

- (1) 薬理遺伝学的研究の応用がいかに人々の健康に影響するかに関する認識を広める。患者の治療とケアを含めて。
- (2) 特に臨床業務への関連性について、利害関係者を教育し、最新情報を提供するために、研究イニシアティブとその知見を伝える。
- (3) すべての関係者 (少なくとも医師、医薬品ないし検査キットを開発する会社) に属する人々を対象とした、情報提供政策を現実との調和の中で構築する (たとえば教育やコミュニケーションの際に用いる用語や内容について)。

6.2 実施 Implementation

コミュニケーションと教育にはさまざまな手段がある。特に薬理遺伝学的観点から、コミュニケーションを促進し教育のゴールを達成する最も効果的な手段として、以下があげられる。

- (1) メッセージの一貫性と適切さを確保するために、ビデオ、ウェブサイトなどのコアとなる教材 (core support material) を制作
- (2) 成果のあった研究とその臨床的関連性 (clinical relevance) を伝えること
- (3) メディアにまで情報がいきわたるプログラム
- (4) 教育とコミュニケーションの取組みを協調させるための組織化された会議
- (5) 組織化された活動を通じた、鍵となる聴衆との知識の共有
- (6) 利益について説明し、さまざまな問題について討議するための円卓会議
- (7) 専門家からの情報と支援を引き出すこと。そこでは遺伝医学がその実践の中で重要な部分となっている、すなわち、医学校、規制当局、産業界、のコアとなる知識 (core competency) を利用すること
- (8) アドボカシー・グループ (advocacy group) とのパートナーシップ

6.3 鍵となるメッセージの作成 Development of key messages

鍵となるメッセージは、利害関係者の利益、現状の知識、理解度、に十分に配慮して

作成されると最も効果的である。ヘルスケアにおいて薬理遺伝学を効果的に生かすためには、関係者の相互協調が欠かせない、という点にも注意を払わなければならない。メッセージは、教育とコミュニケーション活動において一致したものであるべきである。鍵となるメッセージの作成においては、以下に留意すべきである。

- (1) 薬理遺伝学、その利益とヘルスケアへのインパクト、について認識を高める。
- (2) 薬理遺伝学と遺伝学的研究の情報を組織化し評価することにおいて利害関係者を支援する。
- (3) 現実的な展望や時間的枠組みに即した、有望かつ現実的な将来を構想する。
- (4) 疾患を予防・治療（薬物が関係した）するための遺伝学的研究は、クローン技術や遺伝子工学とは区別されなくてはならない。
- (5) 遺伝学の基本的考え方と知識を具体的な応用や利益に結び付けることにより、薬理遺伝学に対する理解を深める。

コミュニケーションと教育に向けた取組みにおいては、利害関係者の薬理遺伝学に対する理解を促進し、薬理遺伝学受入れの考え方や研究活動を実施するために協調できる基盤を整備していかなければならない。

参考文献 References

- 1) Zuehlisford MT. Relevance of pheno- and genotyping in clinical drug development. *Int J Clin Pharm and Ther* 1998; 36:607-12
- 2) Foot E, Bieber F, Kroll W, et al. Impact of pharmacogenetics on health care and health economics. *Int J Pharm Med* 2001; 15: 95-100
- 3) Lindpaintner K, Foot E, Caulfield M, Hall I. Pharmacogenetics: Focus on pharmacodynamic. *Int J Pharm Med* 2001; 15: 74-82

Some Useful Website

- A. National Institute of Health - USA
<http://www.nlm.nih.gov/pharmacogenetics/>
- B. Human Genetics Commission - UK
<http://www.hgc.gov.uk>
- C. Human Genetics Advisory Commission - UK
<http://www.doh.gov.uk/genetics/hgac.htm>
- D. Nuffield Council on Bioethics
<http://www.nuffieldbioethics.org>

E. Pharma Genomics

<http://genomics.pharma.org/>

F. Pharma Genomics:

<http://genomics.pharma.org/pharmacogenomics.html>

G. UK Dept of Health Genetics White Paper

<http://www.doh.gov.uk/genetics/whitepaper.htm>

H. Public Health Genetics Unit (PHGU), Cambridge

<http://www.cgkp.org.uk/index.php>

I. The Human Genome Organization (HUGO)

<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/>

J. Council of Europe Steering Committee on Bioethics.

Working document on the applications of genetics for health purposes

[http://www.coe.int/T/E/Legal/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF\(2003\)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage](http://www.coe.int/T/E/Legal/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF(2003)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage)
[Accessed on 1 April 2003]

K. Australian Law Reform Commission Australian Health Ethics Committee - Paper 96,

Essentially Yours: Protection of Human Genetic Information in Australia. 2003

<http://www.austlii.edu.au/au/other/alrc/publications/reports/96/>
[Accessed on 30 January 2004]

L. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.

<http://ejl.warwick.ac.uk/jilt/dp/material/directiv.htm> [Accessed on 30 January 2004]

M. DHHS, Administrative Simplification Under HIPAA.

National Standards For Transactions, Security And Privacy, 3 March 2003

<http://www.hhs.gov/news/press/2002pres/hipaa.html>

未解決の問題と発展への障害

Unresolved Issues and Barriers to Progress

1. はじめに Introduction

薬理遺伝学は、より安全でより有効な薬を提供するための新しい手段として社会の注目を集めてきている。患者個人の遺伝子型に基づいて薬を選択、利用、開発できるという可能性は大きくアピールする。薬理遺伝学に関する記事は、医学雑誌や学術誌のみならず、*Newsweek*や*Business Week*などの一般紙にも組まれてきた。

最初から患者に適切な薬 (right drug) を、適切な量 (right dose) で、使える可能性は広くアピールするものがある。それは患者にとっては、より優れた治療的利益をより早く得られる可能性を、医師にとっては推測による処方者が少なくなること、支払者にとってはコスト軽減を、それぞれ意味する。それではなぜ、処方や薬の開発に薬理遺伝学が応用される例がまだこれほど少ないのだろうか。

答えは複雑である。一つには、科学的発見が実用に移されるまでには、我々の予測より長い時間がかかることがしばしばある。しかし薬理遺伝学の場合には、その進展の障害になるような特有の要因があることも確かである。それらは以下の通りである。

(1) 生物学的複雑性 Biological complexity

薬物反応性 (drug response) を含む複雑な生物学的システムに関する我々の理解には現時点では限界があり、それが臨床での意思決定に遺伝子型判定 (genotyping) を単純に応用することを阻んでいる。

(2) 技術的な障害 Technical obstacles

実施上の、また技術的な障害は、薬物反応性に関する遺伝子の発見を遅らせ、患者の管理のために利用できるシンプルの検査の開発を阻む可能性がある。

(3) 薬の開発・規制上・商業上の問題を含むビジネス関連の障害 Business-related obstacles including drug development, regulatory and commercial issues

資源の適当な利用 (appropriate use) というビジネスの視点は、従来の医薬品開発・販売のためのアプローチより薬理遺伝学的アプローチを不利な立場に置く。

(4) 診療における障害 Obstacles in medical practice

医師や他のケア提供者に、薬理遺伝学の遺伝的価値を確信してもらう必要がある。

(5) 一般の認知 Public perception

潜在的ユーザーの間にある薬理遺伝学の利益とリスクに関する認知のパラッキが、薬理遺伝学の未来をいっそう不確かなものになっている。

本章では、これらの要因をレビューし将来予測をする。

2. 生物学的複雑性 Biological complexity

遺伝学が、単純で的中率の高い生物学的プロセスであることは稀である。稀なこととしてハンチントン病 (Huntington's disease) のような稀な遺伝性疾患 (inherited disorder) やABO血液型のような個人の生化学的特性 (biochemical characteristic) のようなケースがある。明らかに遺伝する疾患 (inherited condition) においても、表現型 (phenotype) が一様である (unequivocal) ことは稀である。

遺伝子には複数の対立遺伝子 (allele) があつたり (サラセミア thalassemia)、発現の仕方に個人差があつたり (男性型の禿 male pattern baldness)、あるいは複数の独立した遺伝子が介在する (身長 height) 場合がある。その結果、ある関連した遺伝子で同じ遺伝子型 (genotype) をもつ人々の中でも、表現型には相当な個人間のパラッキ (interindividual variation) が生じることになる。

薬物反応性における個人間のパラッキについても同様のことが言える。薬物代謝は個人の薬物代謝酵素遺伝子型によって大きく影響されるかもしれないが、この遺伝子型の違いが必ずしも薬物反応性における意味のある個人差 (difference) になるわけではない。

たとえば、三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant) を投与されたCYP2D6の代謝の違い (poor metaboliser: PM) には薬物濃度に上昇が認められるが¹⁴⁾、これらの患者に現れる臨床反応には大きなパラッキが生じうる。神経過敏 (nervousness) や興奮 (agitation) の症状が現れる患者もいれば、耐えられない眠気に襲われる患者もいるかもしれない¹⁵⁾。

最近の研究には、CYP2D6の基質 (substrate) である抗うつ薬を効率的に代謝できないことが必ずしも抗うつ薬に關係する副作用の発現頻度を高めるわけでもない¹⁶⁾と結論するものもある¹⁶⁾。逆説的に言えば、血中薬物濃度の高いPM患者の中にもまったく薬的に反応しない人がいるかもしれないということである。パラッキの多くは、薬の輸送 (transport) と蓄積 (deposition)、もしくは薬物標的 (drug target) そのものに作用するその他の遺伝子の影響によるものであろう。そのような遺伝子の働きは、大きい (major)、中程度 (moderate)、小さい (minor) があるだろう。それによって血中薬物濃度が同じ患者にお

いても、薬物反応性にはパラッキが生じうる。

疾患が遺伝的要素を強くもつていたとしても、疾患自身の複雑性によってこの事態はさらに複雑になる。多くの臨床病態 (clinical condition) において、同じアウトカムを生じるパスウェイ (pathway) は複数存在する。ただ、これらすべてが同じ遺伝的要因の影響下にあるとは限らない。ALOX-5遺伝子の遺伝子型が原因で5-リポキシゲナーゼが不十分な喘息患者は、5-リポキシゲナーゼ阻害薬に反応しない¹⁷⁾。

しかし、5-リポキシゲナーゼ阻害薬に反応しない患者のほとんどは正常なALOX-5遺伝子をもち、薬剤に反応しない根本には、喘息そのものに關係する他の要因が存在する。この複雑性は、主要な作用を強めたり弱めたりする追加的な遺伝子の作用によってさらに複雑になる。

追加的複雑性は、異なる民族・人種間での対立遺伝子の頻度の差によってもたらされる¹⁸⁾。臨床的重要な対立遺伝子は、ある民族グループではまれであっても、別のグループでは一般的な場合もある。たとえば、アジア人とコーカシアンにおいて、CYP2D6のPMの状態をもたず対立遺伝子が一例である。単一民族のみを対象とした調査は、標的集団全体の代表性に乏しい結論を導くかもしれない。

薬理遺伝学の有効利用のためには、臨床アウトカムと明らかに關係する遺伝子の作用を特定する、または処方ベースとして臨床検査の結果がより広く受け入れられることが必要であろう。血漿中薬物濃度のような臨床検査の結果は、臨床アウトカムよりも遺伝子型をより忠実に反映する傾向がある。このような形での臨床検査の結果の利用は、合理的で達成可能なゴールである。ある個人がPMであると提示するだけで、それが特定の有害事象 (particular adverse event) に直接関連するかどうかに関わらず、薬の選択や用量 (dosing) を決定するには適切であるかもしれない。

3. 技術的な障害 Technological obstacles

薬の選択と適正使用に遺伝学を応用するには、薬物反応性に影響を与える遺伝子を特定し、利便性・的中率の高い遺伝子検査を開発する必要がある。そのためにはなお、乗り越えなければならない実際上の、また技術的課題がある。

ヒトゲノム配列の完全解読の公表以来、特定の機能に關係する遺伝子の発見は急速に発展してきた。にもかかわらず、薬物反応性にかかわる遺伝子の特定は、より困難なものの一つである。特定の薬や疾患にかかわる遺伝子においては、特に難しい。

ある特定の薬物の反応性にかかわる遺伝子を特定するには、明らかにレスポンス (responder) とノン・レスポンス (non-responder) とを合わせた数百人の患者からDNAサンプルを収集し解析する必要がある。特性が明確に記述されたこれだけの数の患者へのアクセスは通常、比較臨床試験 (controlled clinical trial) を必要とする。