

ここで議論されたトピックは広い範囲に及ぶ。表 11-4 に目次を示す。第 1 章のイントロダクションでは、なぜこのワーキンググループが設立されたかが述べられている。そこには薬における安全性が大きな要因として存在する。

図 11-4 は、1998 年に *JAMA* に掲載された米国における副作用で入院した患者数のメタアナリシスの論文をまとめたものである。入院した患者のうち 6.7% が薬の重篤な副作用によるものである。そのうち致命的なものが 0.32%、具体的な患者数でいうと前者が約 220 万人、後者が約 11 万人ということになり、全米の死因の 4 ないし 6 位ということになる。そこで、ファーマコジェネティクスを用いることにより、こういった副作用を減じ、また副作用に伴う経済的負担を減ずることができるのではないかということが CIOMS ワーキンググループ発足の一つの理由となった。

先に述べたように、ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスの定義は混乱している。CIOMS ワーキンググループでは種々の議論の元に、以下の定義となった。レポートの第 1 章に述べられている。日本語訳とともに示す。

Pharmacogenetics: The study of interindividual variations in DNA sequence related to drug disposition (pharmacokinetics) or drug action (pharmacodynamics) that can influence clinical response.

薬理遺伝学：薬物反応性に影響を与えうる薬の挙動（薬物動態）や薬の作用（薬力学）に関係する DNA 配列の個人間バラツキの研究。

Pharmacogenomics: Application of genomic technologies to elucidate disease susceptibility, drug discovery, pharmacological function, drug disposition and therapeutic response.

ゲノム薬理学：易罹患性、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。

**Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients:
A Meta-analysis of Prospective Studies**

- **Incidence of serious ADRs: 6.7% (95%CI: 5.2-8.2%)**
- **Incidence of fatal ADRs : 0.32% (0.23-0.41%)**
- **Serious ADRs: 2,216,000 (1,721,000-2,711,000)**
- **Fatal ADRs : 106,000 (76,000-137,000)**
- **Fourth or sixth leading cause of death**

Lazarou J, Pomerance BH. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-5

図 11-4 入院患者における死亡の 4 ないし 6 位は薬による。

ここで、日本語の「薬理遺伝学」と「ゲノム薬理学」はすでに日本の薬事行政で用いられていた用語であり、それを用いた。また、pharmacogenomics (ゲノム薬理学) の中で、アンダーラインで示した drug disposition (体内挙動) と、therapeutic response (薬物反応性) の2つの用語は、pharmacogenetics (薬理遺伝学) の定義に含まれる2つの要素と同じであり、pharmacogenomics が pharmacogenetics を含むより広い概念であることに留意されたい。

以下、紙数の関係もあり、いくつかのトピックに絞り解説する。

11-3

薬理遺伝学検査と NNS

Number Needed to Screen (NNS) は、第10章の薬剤経済学の章にでてくる用語である。薬理遺伝学的検査 (pharmacogenetic test: PG-test) の臨床的、経済的意味を考える上で、NNS のベースとなる Number Needed to Treat (NNT) は有用であり、それとともにここで解説しておく。

PG-test は原則的には、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臨床検査と同じである。つまり、現在用いられている臨床検査にかかわる薬剤経済学的な問題は PG-test にも当てはまる。ファーマコジェネティクス、実際の診療、患者のニーズ、医療保険支払い者の意思決定にどのような影響を与えるか予測していくことが重要である。

11-3-1 Number Needed to Treat (NNT)

まず、NNT から説明しよう。エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) の中で形成された「効果の大きさ」(effect size) をあらわす指標である。治療必要例数とも訳されるが、NNT とそのまま覚えるとよいだろう。

ここでは、1983年から約5年かけて米国医師会の男性会員を対象に行われた Physicians' Health Study (PHS) での低用量アスピリンを例にとり、いくらかモディファイして図11-5に示す⁴⁾。これはアスピリンで心筋梗塞の1次予防ができるかどうかの臨床試験である。プラセボ投与1万人で5年間で200人に心筋梗塞が起こる。アスピリン投与群ではそれが120人になった。ベースライン・リスクとしてプラセボ群は1万分の200で2%、アスピリン群のリスクは1.2%となる。このデータは種々の形で表現される。

「絶対リスク減少」(absolute risk reduction: ARR) は、2%から1.2%を引いたもので0.8%。

「相対リスク減少」(relative risk reduction: RRR) は、0.8を2.0で割ったもので40%。そうすると、表現としてはどうしても「40%も減少した」と強意の係助詞の「も」をつけてしまいがちである。

「リスク比」(risk ratio: RR) は単純に1.2を2.0で割ったもので「60%に減少した」となる。なお、「リスク比」は「相対リスク」(relative risk: RR) と同義であり、英語の略は偶々、双方とも RR である。

Number Needed to Treat (NNT)				
例) PHS (1989) を modify	5年間の 心筋梗塞 リスク (有害事象)*			
アスピリン群	1万人	120人	1.2%	150人 1.5%
プラセボ群	1万人	200人	2.0%	130人 1.3%

1. 絶対リスク減少 : 0.8% (2.0-1.2)
(Absolute Risk Reduction: ARR) ⇒ 「0.8%減少した」
2. 相対リスク減少 : 40% (0.8/2.0)
(Relative Risk Reduction: RRR) ⇒ 「40%も減少した」
3. リスク比 : 60% (1.2/2.0)
(Relative Risk: RR) ⇒ 「60%に減少した」
4. NNT : 125人 (100/0.8)
(1/ARR) ⇒ 「あと1人心筋梗塞を予防するために125人必要」
「125人に投与してあと1人助かる」
- * 有害事象 ⇒ 「500人 (100/0.2) に投与してあと1人潰瘍発生する」
5. オッズ比 : 0.6 (120x9800)/(200x9880)

図 11-5 NNT の例

立場の異なる人は同じ情報を上記の異なる表現法を使って提供する。アスピリンの効果を強調したい人は RRR を使うだろう。またこのような異なる表現によって、医師の処方パターンが違ってくるとい研究もある⁵⁾。情報を「つかう」医師や患者は、バイアスが入った情報を受けることになる。そこで考え出されたのが、NNT である。

NNT は ARR の逆数、ここでは $100 \div 0.8 = 125$ 。この 125 は何を意味しているかということ。「もう 1 人心筋梗塞を予防するために、あと 125 人必要」ということである。端的にいうと「125 人に投与して 1 人助かる」という意味だ。この表現法はバイアスの少ないものである。

同じように有害事象も表現できるが、ここでは省略する。

この NNT は予防の分野から出たコンセプトである。上記のアスピリン・スタディはネガティブ・イベントの予防を目的とした臨床試験である。ポジティブ・イベントの増加を使った、よりわかりやすい例を図 11-6 に示す。

治療群は 60% 改善、無治療群は 40% 改善している。こういったデータはしばしばみられるものである。ここで ARR はアウトカムがポジティブ・イベントでリスクではないので、絶対利益増加 (absolute benefit increase: ABI) と表現する。NNT を求めてみると、0.6 から 0.4 を引いて 0.2 だから、 $1 \div 0.2 = 5$ 人。つまり「5 人に投与して 1 人に意味があった」となる。NNT は小さいほどよく、NNT が 1 とは、治療すると必ずその人に意味があるということである。

ここで 1 人あたりの薬剤コストを 1,000 円とする。ところがその 1 人が改善するには 4 人必要なわけだから、 $1,000 \text{円} \times 5$ で、5,000 円使って 1 人に意味があるということにある。

これは、臨床経済学や薬剤経済学でいう「増分費用効果比」(incremental cost-effective ratio: ICER, アイサーと称される) と同じことを意味している。この例では $\text{ICER} = 5,000 \text{円}/\text{one event gained}$ になる。

最後に「オッズ比」(odds ratio: OR) は、アスピリン群のオッズ 9880/120 を、プラセボのオッズ 9800/200 で割ったものである。

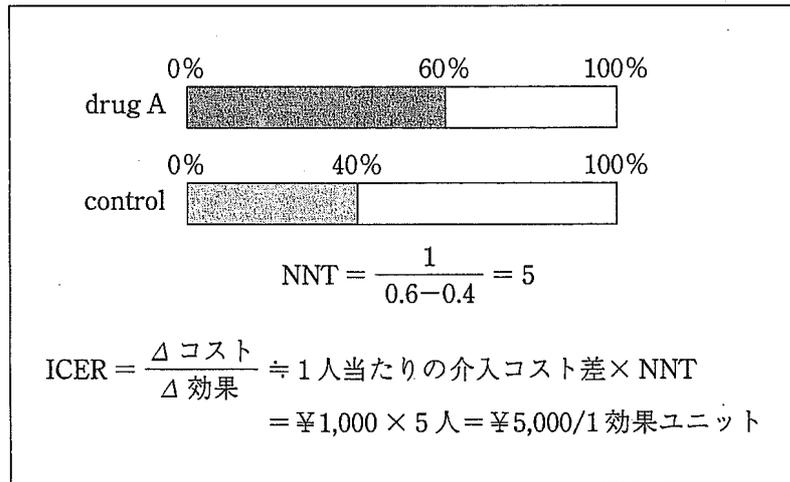


図 11-6 NNT と ICER

11-3-2 Number Needed to Screen (NNS)

つぎに NNS について説明する。NNS は「1 人の死亡もしくは有害事象を予防するのに、ある一定の期間中にスクリーニングが必要な人々の数」(Number need to screen is defined as the number of people that need to be screened for a given duration to prevent one death or adverse event)⁶⁾ と定義される。先の NNT から派生したコンセプトである。

先に述べたように、PG-test も臨床検査の一種である。NNS を PG-test に応用してみよう。わかりやすい安全性の例を使い、図 11-7 に示す。ある集団中の poor metabolizer (PM) の頻度 (prevalence) を 20% とする。集団を 1,000 人とすると 200 人となる。そのうち副作用 (adverse drug reaction: ADR) の頻度が 1% なら、2 人に副作用が起こることになる。

ここで、PG-test を行うと PM が診断され、投与量を減らすことによってこの 2 人の ADR を予防できる。すなわち NNS を考えれば、1,000 人中 2 人が予防できるわけだから、 $1,000 \div 2 = 500$ 人ということになる。この値は、集団中の PM の prevalence (保有率) の 0.2 と、その中で ADR 頻度である 0.01 をかけ $0.2 \times 0.01 = 0.002$ とし、その逆数をとった値である。 $1 \div 0.002 = 500$ 。すなわち $NNS = 1 / (\text{PM 頻度} \times \text{ADR 頻度})$ になる。

genotype	population	ADR頻度	ADR件数
EM	800人(80%)	0%	0人
PM	200人(20%)	1%	2人
1,000人			

→ 1,000人にPGx-testを行うと2件のADRが防げる。
 $NNS = 1,000/2 = 500$
 $NNS = 1 / (0.2 \times 0.01) = 500$
 $NNS = 1 / (\text{PM頻度} \times \text{ADR頻度})$

図 11-7 PG-test と NNS

さて、今このPG-testに1,000円かかるとしよう。先ほどの式を用いて1,000円にNNSをかけると $1,000 \times 500 = 50$ 万円。すなわち50万円をかけるとすると1件のADRを予防できることになる。ただし、コストとしてはこういった情報を保管 (storage) し、取り出す (retrieval) コスト、情報処理するためのサーバーやシステムの開発・管理・運営、また個人情報保護のためなど、種々のコストなどが必要になってくる。

ここで、副作用が、軽度の上部消化器不快感なら50万円は高いかもしれないが、死亡などの重篤な副作用であれば50万円は安いということになる。このようにその医療技術が使われる社会のもつ価値体系と対応させてPG-testの保険償還リスト収載や検査の診療報酬が決まることになる。実際にはPG-testを用いた臨床試験を行いデータを用いて解析することになる。真のエンドポイントを用いた臨床試験が困難な場合はモデルを用いた解析となる。

11-4

分析的妥当性と臨床的妥当性と臨床的有用性 —イリノテカンを例として—

PG-testには、いくつかの分類法がある。まず必須か任意かである。

必須 (mandatory) は、承認申請のための臨床試験での組み入れ基準 (entry criteria) がPG-testに基づいて実施され、ラベルに陽性患者つまり検査で陽性の人のみに処方が限定されているものである。一方では、検査陰性患者における薬の使用法のデータはないことになる。また市販後に薬理遺伝学的マーカーの発見が医薬品の安全性を著しく高めることがわかり、それが添付文書に反映されるときにも必須となる。

任意 (optional) は、主に医薬品の市販後に薬理遺伝学的アプローチが発見、開発された場合、主に有効性の改善ないし用量設定の改善のためのものである。

別の分類法として、その価値に基づく分け方がある。

分析的妥当性 (analytical validity) とは、関心の対象となる遺伝子型を計測する上でのPG-testの正確度 (accuracy) と精度 (precision) を意味する。分析的感度 (analytical sensitivity) や特異度 (specificity) で表現されることが多い。

臨床的妥当性 (clinical validity) とは、PG-testが臨床的アウトカムを予測する上でどの程度よいかを示すものである。陽性的中率 (positive predictive value: PPV) や陰性的中率 (negative predictive value: NPV) で示される場合が多い。

臨床的有用性 (clinical utility) とは、PG-testとそれに基づく薬物投与などが、臨床的アウトカムをどの程度改善するかである。これを厳密に評価するためには、PG-test陽性における、治療法Aと治療法Bのランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT)、PG-test陰性における、治療法Aと治療法BのRCTと、計4群からなる臨床試験が必要である。

ここで、臨床的妥当性と臨床的有用性の違いは、EBMにおける「エビデンスの質」(quality of evidence) のグレード⁷⁾の違いに相当する。研究デザインが主たる要因になる。だが「治療」のグレーディングスケールは分かりやすいのに対し、「診断」のそれは分かりづらい。「診断」

のカテゴリーに入る PG-test と薬物治療が組み合わされた医療技術の明確なグレーディングスケールはまだ開発されていない。薬事行政機関による「添付文書」はEBMにおける「お勧め度」(strength of recommendation) に対応するものである。

そこで、日本で開発された薬剤であるイリノテカンについて、2005年7月21日にFDAにより承認されたインベダー UGT1A1 Molecular Assay のPG-test をあげてみよう。

添付文書のうえでPG-testに関する記載は、1) Clinical pharmacology, 2) Warning, 3) Dosage and administration, の3か所にみられる。

このイリノテカンのラベルの修正はいくつかの臨床研究がもとになっているが、世界に先駆けてイリノテカンの副作用と遺伝子多型の関連を明らかにした、日本人研究チーム⁸⁾のデータをみてみよう。表11-5に示す。

イリノテカンを投与した118人が調査対象だが、ここでは結果を理解しやすいように、118人を1,000人に換算してカッコ内に示す。さらに、オリジナルのデータでは3種類記載されている遺伝子多型のカテゴリーを2種類にまとめなおして示した。

イリノテカンを投与した1,000人中221人に重篤な有害事象が現れた。これらの人に遺伝子多型の有無を調べるPG-testを行ったところ、多型のある、すなわち genotype plus の人が102人、多型のない、すなわち genotype minus の人が119人。有害事象のなかった人についても同様に調べると、多型のある人で有害事象の出ない人は110人、逆に多型のない人で有害事象の出ない人は669人いた。これをグラフ化したものが図11-8である。

この例はレトロスペクティブ（後ろ向き、retrospective）な解析を行ったもので図を縦方向にみていったものだが、今度は図を横方向にみてみよう。Genotype plus の人は212人いる。この

表 11-5 イリノテカンと PG-test の結果

UGT1A1*28	重篤な白血球減少または下痢		合計
	あり	なし	
あり (変異型)	12 (102)	13 (110)	25 (212)
なし (野生型)	14 (119)	79 (669)	93 (788)
合計	26 (221)	92 (779)	118 (1000)

() 内は、1,000人に換算した場合の数値。

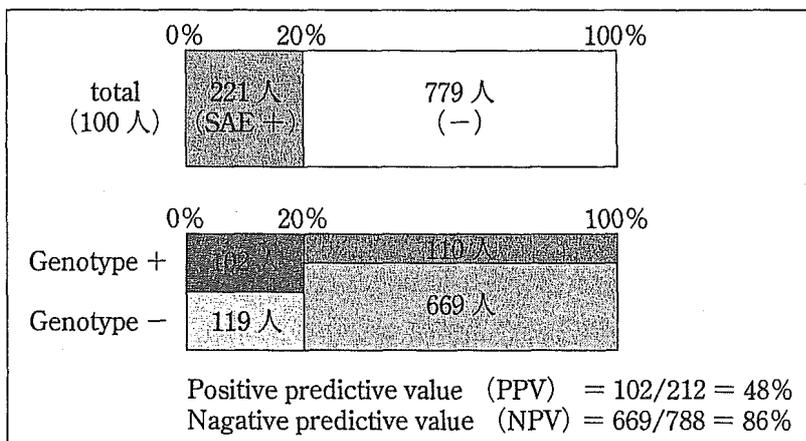


図 11-8 イリノテカンと PG-test の結果のグラフ化

うち有害事象が 102 人すなわち約 50 % の人は副作用を予知でき、投与量を下げ副作用を予防できる。しかし、残りの 110 人、50 % の人は不要に投与量を下げってしまうことになる。これらの人は偽陽性 (false positive) である。本来、投与量を下げるべきではないのに下げってしまうのである。ここでは陽性的中率は $102/212 = 48\%$ である。一方、genotype minus の人が 788 人いる。そのうち 119 人は偽陰性 (false negative)、つまりこの 100 人は本来副作用が起こるので投与量を減ずるべきだが、それが予知できない。陰性的中率は $669/788 = 85\%$ である。

他のプロスペクティブ (前向き, prospective) の研究も含めて FDA は判断したものだが、添付文書の内容は非常に保守的なものになっている。Dosage and administration の項では、“However the precise dose reduction in this patients population is not known and subsequent dose modification should be considered based on individual tolerance to treatment” である。

すなわちこの PG-test では、先に述べた「臨床的妥当性」はある程度いえても、「臨床的有用性」まではいえないのである。

11-5

ファーマコジェネティクスと意思決定 —誰がなにを決めるかのシナリオ—

ファーマコジェネティクスが進展してくると、医薬品や PG-test の開発主体である、製薬企業や診断薬企業、さらに医薬品行政当局がどのような意思決定をするかが課題となる。ここでは、2005 年 4 月に米国で開催された FDA・DIA ワークショップ “Pharmacogenomics in developing regulatory decision making” で紹介されたシナリオのうちの一つを、ややモディファイして紹介する。

いま、T1 は承認済みのチューブリン結合化学療法剤である。卵巣がんにかろうじて有用な治療法である。反応率は 20 %、しかし現状では延命効果は確認されていない。これに対して T1 に感受性があるかどうかを予測する PG-test が診断薬会社によって開発中である。T1 の臨床試験で、卵巣がん組織からの生検による、ホルマリン包埋がん細胞試料から 5 つの遺伝子の特異的な発現を測定し、レトロスペクティブに cut off 値を決めた。

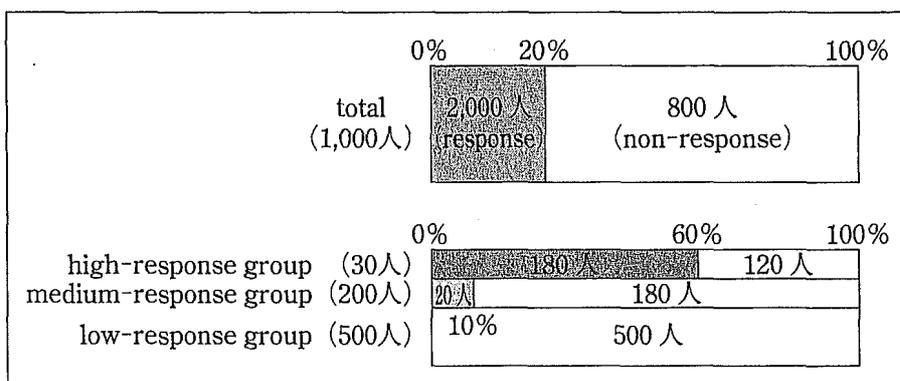


図 11-9 Drug-device co-development の必要性

T1を用いた、National Cancer Institute (NCI) による2つの大規模臨床試験がある。反応の段階を3つのグループに分けた。すなわち、高度反応 (high-response) グループは平均60%の反応があるもの、中等度反応 (middle-response) グループは平均10%の反応のあるもの、軽度反応 (low-response) グループは反応が0%のもの、である。それぞれのグループの集団における構成割合は、30%、20%、50%であった。そして高度反応グループにおいては、延命効果が中央値で6か月になった。これをわかりやすく示したものが図11-9である。

図の下部は、レトロスペクティブにPG-testを行った結果を示す。

一方、同じ条件下で使用した他の抗がん剤F1がある。F1では、全症例の30%に反応がみられた。ただし、延命効果は確認できなかった。

以上からT1とF1を比較すると、T1はhigh-responseグループ、すなわち全症例の30%では第一選択薬である。

ここで、意思決定に関して大きく3つのクエスチョンが考えられる。

クエスチョン1 (診断薬会社に対して)：PG-testを開発した診断薬会社は、このレトロスペクティブなデータに基づいたPG-testの承認を得ることができるか？ さらにこのクエスチョンは細分化できる。もしできるとすれば、どのような申請をすればよいのか？ 診断薬会社はT1を販売している製薬会社から許可を得なければならないか？

クエスチョン2 (主に、製薬会社に対して)：製薬会社はT1のラベルにこの診断薬が使えるように変更できるか？ これもいくつかに分かれる。薬事行政当局にどのような申請をするか？ しかし、もしその製薬会社はPG-testを用いた適応を市場に出さないと決定しその開発は進めないこととし、ラベルに記載するのを望まないとしたらどうなるか？ 薬事行政当局は、それが使えるとしてこの情報の表示を製薬会社に要求できるだろうか？

クエスチョン3：商業的な診断薬の会社ではなく、大学のラボなどからPG-testの結果が現場の医師に提供されるとしたらどのような問題が起こるか？

すなわちPG-testは、ラベル (添付文書, label) に反映されるべきものであるが、ここではラベルは薬のラベルと診断薬のラベルと両方に関係し、種々の問題が生ずる可能性がある。また医薬品行政当局にとってもさまざまな問題が生じる。そこでDrug-device co-developmentが必要になるのである。

おそらくこのシナリオは、ある特定の薬物と特定のPG-testをもとにつくられたものと思われるが、米国などではすでにこのような状況にあるものがあるのであろう。

11-6

サンプル保管と倫理

1990年から2000年までに市販後市場から撤退した医薬品は、主だただけでも30種以上ある。この中に2000年のトログリタゾン troglitazone (ノスカール® Noscal®) の肝毒性で撤退し

表 11-6 troglitazone の case-control study

– hepatotoxicity to antidiabetes –

	patients	control		patients	control
GSTT1 Null	15	33	GSTM1 Null	17	40
GSTT1 Wild	10	52	GSTM1 Wild	8	45
	25	85		25	85
OR = 2.35 [95 % CI: 0.94-5.8]			OR = 2.39 [95 % CI: 0.93-6.1]		
	patients	control			
GSTT1 -GSTM1 Null/null	10	13			
GSTT1 -GSTM1 others	15	72			
	25	85			
OR = 3.69 [95 % CI: 1.35-10.1]					

(Watanabe I, et al. A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type2 diabetes mellitus. *Clin pharmacol Ther* 2003; 73: 435-55)

表 11-7 troglitazone の市場撤退時の売上げと使用患者数

UK	JPN	US
GSK	三共	Parke Davis/ Warner-Lambert
1997 ↓	2003.3 ↓ 130 億円	2003.3 ↓ 900 億円 (US\$773M)
	9 万人	75 万人

<http://www.somos.co.jp/news/news200003.htm>

た例がある。これは日本の会社が開発した薬なので、この例を用いて解説する。

表 11-6 に 3 種類の PG-test の結果を示す。GSTN1 の genotype ではオッズ比が 2.35 で 95 % の信頼区間が 1 を跨いでおり、関連 (association) は不明である。GSTM1 についても同様である。ただし、この 2 つを組み合わせるとようやく 95 % CI が 1.35-10.1 となり 1 を跨がないため、関連がいえるということになる。

これによって、企業にとっての行動への意思決定への有用な情報が得られることになる。ただし、市販後に起きた有害事象に関して改めてインフォームド・コンセントを受けたうえで解析した結果であるため、このプロセスに至るには大変な苦勞を伴ったことであろう。

これによってこのメーカー、三共は市場撤退したが、表 11-7 に示すように、その直前ではアメリカで 75 万人、日本で 9 万人あわせて 84 万人、売上げとしても年間 1,000 億円もの製品が市場から撤退したということである。

いろいろな議論があつて、苦しい意思決定がなされたと思われるが、今、GSTT1 についてのコントロールを表 11-8 に示すように 10 倍にすると信頼区間は 1.04-5.29 となり、これだけでも意思決定ができたことになる。

表 11-9 には、外資系のメーカーの海外での case-control study の例を示す。

表 11-8 コントロールを 10 倍にすると…

	patients	control
GSTT1 Null	15	330
GSTT1 Wild	10	520
	25	850

OR = 2.35 [95 % CI: 1.04-5.29]

表 11-9 abacavir の case-control study

hypersensitivity reaction to antiretrovirus		
	patients	control
HLA-B57 +	39 (46 %)	4 (4 %)
HLA-B57 -	45 (54 %)	99 (96 %)
	84	103

OR = 21.5 [95 % CI: 7.2-64]

(Hetherington S, et al. Genetics variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-2)

すなわち、こういった解析を行い、それに基づき意思決定をより合理的に行うためにはコントロールを容易に得ることが必要である。そのためには、市販後に副作用が起きた場合には、その関連遺伝子を解析するという事前的なインフォームド・コンセントを、臨床試験の期間中にあらかじめ得ておくことが考えられる。

そこで、倫理が大きく関係することになる。CIOMS レポートの第9章では倫理を論じている。ここでは倫理の基本として他の多くの国際的な倫理原則と同じく、自律 (autonomy)、恩恵 (beneficence)、無危害 (nonmaleficence)、正義 (justice) の4原則を用いている。ファーマコジェネティクス領域でも他の領域と同じようにこの原則をあてはめている。

この章ではインフォームド・コンセントのドキュメントに含むべき13の項目が論じられている。表11-10に示す。ここで、項目2)の「サンプルを使用する研究の領域」(fields of study for sample use)は、特定の遺伝子、あるいは薬の効き方や副作用の出やすさに関連した遺伝子、などと記される。この領域は、項目3)の「サンプルの保管期間」(length of time samples will be stored)とともに、日本で議論されているところである。項目5)の「サンプル撤回のオプション」(options to withdraw the sample)は「その場合、あなたの血液検体は破棄され、その後の遺伝子の測定は行いません」というように述べられる。ただしこれは項目4)のサンプルコーディング (sample coding) にも関係する。連結不可能匿名化 (anonymized) がなされた場合には同意を撤回してもサンプルそのものは撤回できないため、測定は行われその結果は利用されることになる。

このように、何を測るかとサンプル保管期間は、医薬品開発から市販後の安全対策において大変重要な意味をもつ。欧米大手製薬企業の中には15年を標準としたサンプル保管期間を設けているところもあるが、ヨーロッパ各国間でもサンプル保管が承認されるか否かには違いがある。例えば、デンマーク、ノルウェーは以前は承認されていたが、2003年には否認に、逆にフラン

表 11-10 インフォームド・コンセントに当たっての必要項目¹⁾

The PG informed consent should include:

- 1) A statement of clear rationale
- 2) Fields of study for sample use
- 3) Length of time the sample will be stored
- 4) Sample coding
- 5) Options to withdraw the sample
- 6) Expected benefits to the patient or others (if any)
- 7) Potential risks
- 8) Treatment of and participant's access to the study results
- 9) Handling of intellectual property generated from the use of samples
- 10) Ownership or custodianship of samples
- 11) Ownership or custodianship of data
- 12) Access to samples and data
- 13) Liability of the investigator

スは否認から承認に、つまり各国のガイドラインや規制要件によって承認、否認の状況は変わってきている。

11-7

日本でのファーマコジェネティクスの受容

さて、日本ではこのようなファーマコジェネティクスはどのように受け取られているだろうか？ ここでは2005年7月にインターネットを用いてアンケートを行った調査結果を紹介しよう⁹⁾。500人を対象として、20代から60代の年代ごとに等しい数の人を対象とした。結果をみると、日本では約8割の人がゲノムという言葉聞いたことがある。また、ゲノム情報に基づいた医療については約5割の人が聞いたことがある。

そこで、いくつかの質問の後に以下のようなメッセージを提示した。

「新しいクスリが開発されて、多くの患者さんに安心して使用していただくためには、発売前にそのクスリの試験が必要です。新しく開発されたクスリを患者さんに使用していただき、安全かつ人の病気に有効であるかどうかの試験を何段階かにわたって行います。この試験を「治験」といいます。そして、それらの結果をもとに厚生労働省に申請し、販売の承認を得ることになります。

通常、1つのクスリの治験に参加する患者さんの数は、全体でおおよそ1,000人とされています。しかし、クスリが販売され、実際に患者さんに使われた時は1万人に1人という確率でおこる重い副作用もあります。治験に参加した時に提供していただいた血液などを保存しておき、予期せぬ副作用がおきた時などに、あらためてファーマコゲノミクス研究に使用することも考えられます。それにより、そのクスリがさらに安全に使えるようになる可能性があります。」

このメッセージを提示した上で、以下の質問をした。

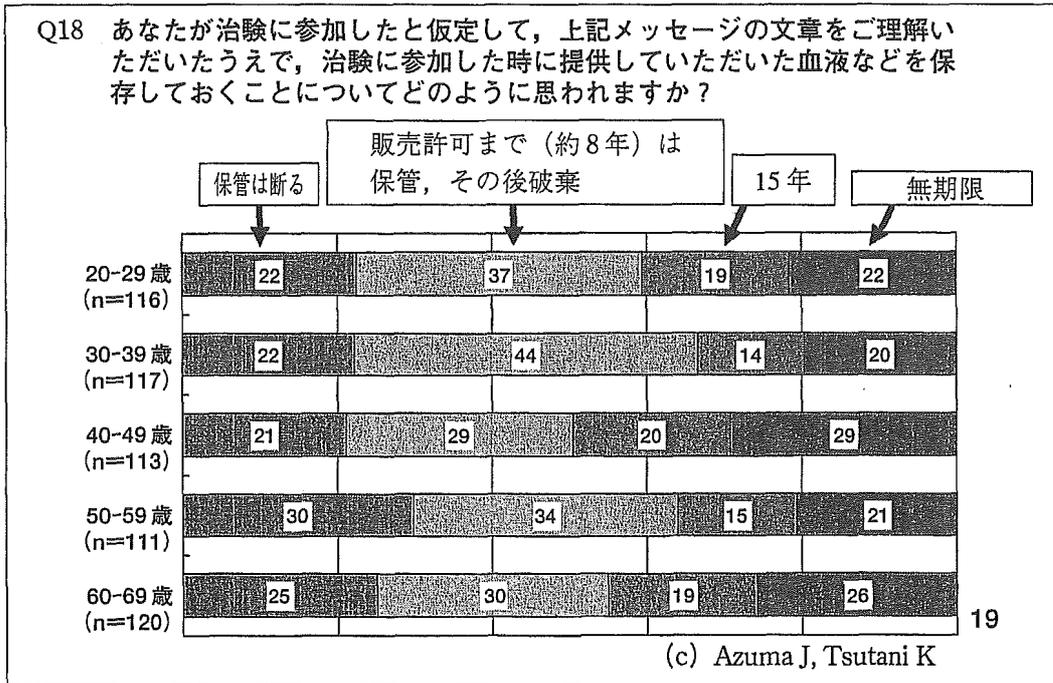


図 11-10 サンプル保管期間に対するインターネット調査結果

「あなたが治験に参加したと仮定して、上記メッセージの文章をご理解いただいたうえで、治験に参加した時に提供していただいた血液などを保存しておくことについてどのように思われますか？」

結果を図 11-10 に示す。保存を不可とする人が 25 % である。保存してもよいというケースでは、約 35 % の人が販売許可まで、20 % 弱の人が 15 年間、また 25 % の人が永遠に保存してよいと答えている。ただし、若干年代によって違いがある。

当然、インターネット調査の場合はパネルがすべての日本人を代表しているわけではないが、一定の傾向は把握できるであろう。

最後に、遺伝子例外主義 (genetic exceptionalism) について述べる。遺伝子例外主義とは「遺伝情報を他の医学情報から特別視し、保護すべき」という考えをさす。これに対して、遺伝情報は医学情報の一種であり、その情報コンテンツ (information content) に応じて、しかるべく取扱うべきだとの考えがある。先の CIOMS レポートも後者の考えに基づいている。この遺伝子例外主義問題は、遺伝情報をどのようにとらえるかによって、考えが変わってくる。欧米では遺伝情報を HIV 情報のような医療センシティブ情報の一つとして理解する傾向が強まっており、医療従事者や法律家において遺伝子例外主義に批判的な議論が起きている。日本では、本格的議論はまだ起きていない。今後、遺伝子例外主義の是非をめぐる議論を積み重ねていく必要がある。その際には、治験審査委員会や倫理委員会のメンバーを含めたプロフェッショナル・エデュケーションや国民のパブリック・エデュケーションが強く勧められる¹⁰⁾。

おわりに

ファーマコジェネティクスに関する問題は、大きく、生物学的複雑性、技術的な障害、ビジネス関連の障害、診療における障害、一般の認知 (perception) にわかれる。本章では、主に臨床試験に係わる技術的な問題と、ビジネスに係わる経済的、さらに一般の認知にも関係する倫理面について論じた。倫理が経済面にも大きく関与するのは、ファーマコジェネティクスが初めてのケースではない。1995年にICH-GCPが設定され、日本では1998年に新GCPが完全施行された。その後の日本での臨床試験の動きをみると、臨床試験のコストの上昇、治験の数の減少、治験の海外への移行、CROやSMOなどの興隆という大きな動きがみられた。21世紀をまたぐあたりから始まるファーマコジェネティクスを用いた臨床試験は、倫理と経済に大きな影響を与える第二の波と考えられる。ファーマコジェネティクス臨床試験の問題の解決に「速効」を示す手立てはない。ファーマコジェネティクスのゴールは、薬を効率的に開発し、標的を絞って患者に投与し、よりよいアウトカムを得ることである。このゴール達成には、知性 (intellect)、忍耐 (persistence)、精励 (hard work) が必要であろう¹⁾。

参考文献

- 1) Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines. Geneva: CIOMS 2005. [津谷喜一郎 監訳. ファーマコジェネティクス —薬物治療の改善を目指して—。テクノミック 2005.]
- 2) 津谷喜一郎. 臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブを含めて) —医薬経済学の立場から—. 臨床医薬 2005; **21**(1): 47-57.
- 3) 津谷喜一郎. 臨床試験に関する「オタワ声明」と「ジュネーブ会議」の動向. 薬理と治療 2005; **33**(6): 543-66. [http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/ottawa/ottawaindex.htm]
- 4) 津谷喜一郎. 集団に効くことと個人に効くこと—「効き目」のコミュニケーション—. 日本東洋医学雑誌 1998; **48**(5): 569-98. [厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室・監修. わかりやすいEBM講座. 厚生科学研究所, 2000にも転載. p.77-119.]
- 5) Bobbio M, et al. Completeness of reporting trial results: effect on physician's willingness to prescribe. *Lancet* 14 May 1994; **343**: 1209-11.
- 6) Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998; **317**: 307-12.
- 7) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004; **328** (7454): 1490-7 [津谷喜一郎, 中山健夫, 島村治子 (訳). エビデンスの質とお勧め度のグレーディング. 薬理と治療 2005; **33**(12): 1241-54]
- 8) Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; **60**(24): 6921-6.
- 9) 東 純一, 津谷喜一郎, 玉起美恵子, 渡邊裕司, 藤尾 慈. ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 臨床薬理 2005 Suppl: S188 [full paper を投稿準備中]
- 10) 額賀淑郎, 津谷喜一郎. 「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; **134**(12): 2385-90.

13



ファーマコゲノミクス と倫理

玉起美恵子 (アステラス製薬(株)研究企画部課長)

具嶋 弘 ((独)医薬基盤研究所監事)

はじめに

1990年から2004年までの15年間に、安全上の理由により34種類の医薬品が市場から撤退している¹⁾。最近では、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 選択的阻害薬ロフェコキシブ rofecoxib (バイオックス® Vioxx®) を18か月以上服用する患者は心臓障害のリスクが高まるといふ臨床試験 APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) の結果を受けて2004年9月にメルクがバイオックスを自主回収した。バイオックスは米国では1999年の承認後、回収されるまでに2000万人以上が服用していた。日本では、第Ⅲ相臨床試験が行われていたが、中止された。2005年9月現在、約6400件の訴訟が起こされ、賠償金の支払いが約3兆円に達するのではないかと試算もある。このような事件が企業に与える損害は大きく、その経営基盤を揺るがしかねない。いかに副作用の発生を抑えて市場からの撤退と訴訟を避けるかが医薬品開発における重要な課題となっている。ファーマコゲノミクスが注目されている理由の一つとして、この問題を解決する手段の一つになるのではないかと期待されていることがある。

13-1



ファーマコゲノミクスとは

厚生労働省(厚労省)の「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」²⁾では「臨床薬理試験およびその他の臨床試験において、医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別する等の手段を用い、被験薬の有効性、安全性等を探索的、検証的に解析・評価することをファーマコゲノミクス(ゲノム薬

表 13-1 Drugs withdrawn from various markets (1990 to 2004) for safety reason¹⁾

Drug	Year of withdrawal	Reason(s) for withdrawal from market
Dilevalol	1990	Hepatotoxicity
Triazolam	1991	Neuropsychiatric reactions
Terodiline	1991	QT interval prolongation and TdP
Encainide	1991	Proarrhythmias
Fipexide	1991	Hepatotoxicity
Temafloxacin	1992	Hypoglycaemia, haemolytic anaemia and renal failure
Benzarone	1992	Hepatotoxicity
Remoxipride	1993	Aplastic anaemia
Alpidem	1993	Hepatotoxicity
Flosequinan	1993	Excess mortality possibly due to proarrhythmias
Bendazac	1993	Hepatotoxicity
Soruvidine	1993	Myelotoxicity following drug interaction
Chlormezanone	1996	Hepatotoxicity and severe skin reactions
Tolrestat	1996	Hepatotoxicity
Minaprine	1996	Convulsions
Pemoline	1997	Hepatotoxicity
Dexfenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension
Fenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension
Terfenadine	1998	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Bromfenac	1998	Hepatotoxicity following prolonged administration
Ebrotidine	1998	Hepatotoxicity
Sertindole	1998	QT interval prolongation and potential for TdP
Mibefradil	1998	Statin-induced rhabdomyolysis following drug interaction and concerns on other potential drug interactions, including the risk of TdP
Tolcapone	1998	Hepatotoxicity
Astemizole	1999	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Trovafloxacin	1999	Hepatotoxicity
Grepafloxacin	1999	QT interval prolongation and TdP
Troglitazone	2000	Hepatotoxicity
Alosetron	2000	Ischaemic colitis
Cisapride	2000	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Droperidol	2001	QT interval prolongation and TdP
Levacetylmethadol	2001	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Cerivastatin	2001	Rhabdomyolysis following drug interactions
Rofecoxib	2004	Myocardial infarction and strokes

(Tdp = torsade de pointes)

理学) という」と規定されている。

また、日本製薬工業協会(製薬協)自主ガイドライン(案)³⁾ではファーマコゲノミクスとファーマコジェネティクスを次のように定義している。

- 1) ファーマコゲノミクス (pharmacogenomics) : 細胞, 組織, 個人, 民族のレベルにおいて, 薬に対する生体応答の差異をゲノム情報に基づいて調べる研究分野であり, 治療の最適化などに関連している。したがって, 創薬および臨床開発において, 個々人の薬剤に対する反応性や疾患の感受性に関与する遺伝子の発現の多様性を研究, 例えば Responder/Non-responder の判定なども含む科学分野を指す。
- 2) ファーマコジェネティクス (pharmacogenetics) : 1950年代から薬に対するヒトの反応性の個人差を説明する因子(病態, 食事・栄養状態など)の研究が始まり, 薬が作用するターゲット分子や薬物動態に影響する生体側の生まれつきの個体差, すなわち遺伝的因子の関与するものを対象とする学問として発展してきたもので, 今日までに薬物動態に関与する分子種を中心に展開されてきている。

欧州では EMEA/CPMP/3070/01⁴⁾ に次のような記載がある。

- 1) There is at present no consensus in the literature on the definitions of “pharmacogenetics” and “pharmacogenomics”. Actually the terms are frequently used interchangeably.
- 2) Pharmacogenetics is the study of interindividual variations in DNA sequence related to drug response.
- 3) Pharmacogenomics is the study of the variability of the expression of individual genes relevant to disease susceptibility as well as drug response at cellular, tissue, individual or population level. The term is broadly applicable to drug design, discovery, and clinical development.

米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス「Pharmacogenomic Data Submissions」⁵⁾では次のように定義されている。

- 1) For the purposes of this guidance, pharmacogenomics is defined as the use of a pharmacogenomic or pharmacogenetic test in conjunction with drug therapy.
- 2) Pharmacogenetic test: An assay intended to study interindividual variations in DNA sequence related to drug absorption and disposition (pharmacokinetics) or drug action (pharmacodynamics), including polymorphic variation in the genes that encode the functions of transporters, metabolizing enzymes, receptors, and other proteins.
- 3) Pharmacogenomic test: An assay intended to study interindividual variations in whole-genome or candidate gene, single-nucleotide polymorphism (SNP) maps, haplotype markers, or alterations in gene expression or inactivation that may be correlated with pharmacological function and therapeutic response. In some cases, the pattern or profile of change is the relevant biomarker, rather than changes in individual markers.

このようにファーマコゲノミクスの定義は様々であり, ファーマコゲノミクスの理解を広める上での障害の一つとなっていると考えられるが, 2005年11月にシカゴで ICH (International Conference on Harmonization) 会議が開かれ, ファーマコゲノミクスの非公式のワーキングで, terminology (用語定義) を検討課題とすることが確認された⁶⁾ こともあり, 今後, 世界的なレ

ベルで用語の統一が図られることが期待される。次に製薬企業等によるファーマコゲノミクスの取り組みの状況について簡単に紹介する。

13-2

ファーマコゲノミクスの現状

EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異は、ゲフィチニブ gefitinib (イレッサ® Isessa®) の有効性を予測しうる重要な因子であることが示されている^{7,8)}。アストラゼネカは、レスポンダーと副作用に関係する SNPs (一塩基多型) を発見するため東京大学医科学研究所と共同研究を行っている。また、バイオマーカーを開発するために東京医科大学臨床プロテオーム・センターおよびメディカルプロテオスコープと共同研究を行っている。

FDA は 2005 年 6 月、イリノテカン irinotecan (カンプトサル Camptosar®) の添付文書を改訂し、グルクロン酸転移酵素 UGT1A1 の遺伝子多型である * 28 をホモでもつ患者では、用量を減量しなくては副作用が生じる危険性があると明記した⁹⁾。そして 8 月に、Invader UGT1A1 Molecular Assay が認可された¹⁰⁾。日本でも、第一製薬、第一化学薬品が、診断薬を開発中であるという。これまでに、FDA は遺伝子検査として、シトクロム P450 の 2D6 および 2C19 の変異を検出する Roche AmpliChip¹¹⁾ 並びに HIV の薬剤耐性に係わる変異を検出する TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit を認可している。

製薬協基礎研究部会では、2005 年 1 月から 2 月にかけてトキシコゲノミクスおよびファーマコゲノミクスの取り組みについて加盟企業 80 社を対象にアンケート調査を実施した (有効回答数 63)¹²⁾。その結果、トキシコゲノミクスは約 40 % (24 社) の企業で導入され、創薬段階での薬物ふるい分け、前臨床試験での毒性予測、ヒト副作用の予測、毒性メカニズム解析、バイオマーカーによる毒性評価、バイオマーカー確立、他剤との差別化に活用されていた。酵素誘導評価においてレポーターアッセイ、RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) を取り入れている企業も含め、何らかの形でファーマコゲノミクスを薬物動態評価に取り入れている企業は約 45 % (30 社) であった。

製薬企業主導で臨床研究等を実施している医薬品としてトラスツズマブ trastuzumab (ハーセプチン® Herceptin®)、トログリタゾン troglitazone (ノスカル®)、メシル酸イマチニブ imatinib (グリベック® Gleevec®)、ピオグリタゾン pioglitazone (アクトス®)、プロトンポンプ阻害剤などがよく知られている。その他にも 50 以上の製薬企業主導の臨床試験が行われていると推測される。

医薬品開発においてファーマコゲノミクスに期待することは、臨床開発の効率化、他社製品との差別化、ドロップアウト化合物の再トライ、効果・副作用の作用機序解明、バックアップ化合物のための情報などである。また、ファーマコゲノミクス情報を実際の医薬品開発や医療に活用するためにゲノムだけではなく、プロテオーム、メタボロームを含めたバイオマーカー探索が今後、ますます盛んになってくると思われる。FDA はこの動きに対応して 2005 年 4 月にドラフトコンセプトペーパー「Drug-Diagnostic Co-Development」¹³⁾ を公開した。

Drug-Device co-development process: Key steps during development

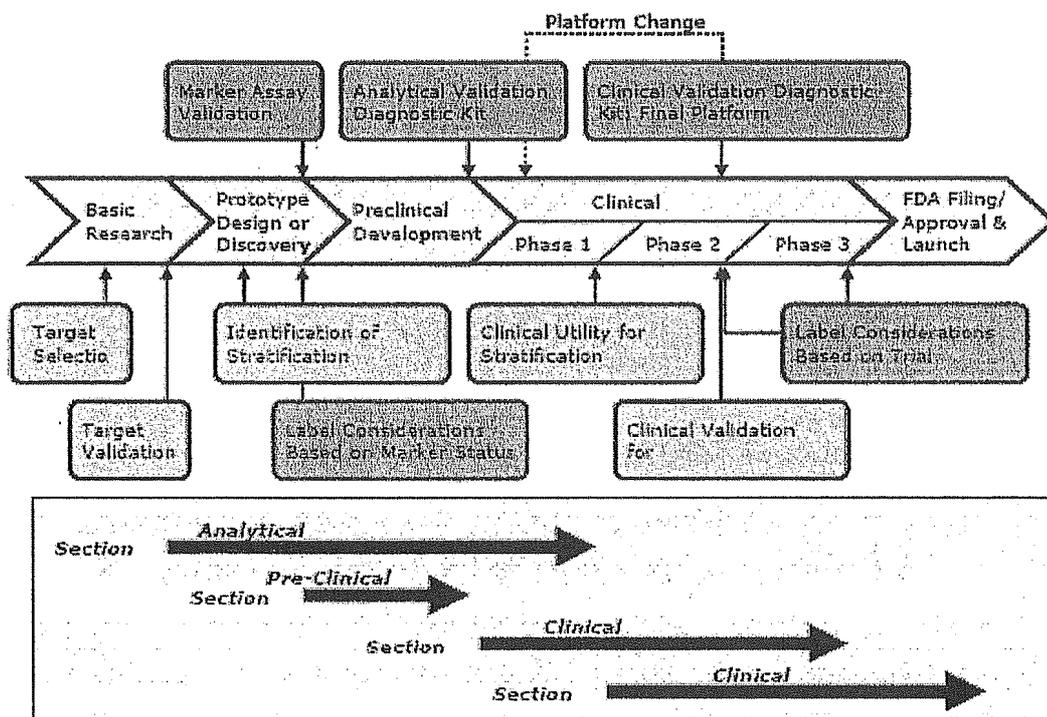


図 13-1 Drug-Device Co-Development Process: Key Steps During Development¹³⁾

このようにファーマコゲノミクスが実際の医薬品開発等において具現化されるようになってきたが、さらに進めていくためには社会の理解を得ることが不可欠であり、そのためには、倫理面に配慮することは当然のことである。

13-3

医学研究に係る倫理指針の見直し

2005年4月1日、個人情報保護法¹⁴⁾の全面施行と共に、見直しされた倫理指針なども同日施行された。6月末には関係する省から各研究機関の長に対して、新指針に基づく倫理審査委員会の設置状況などについて報告を求める通知「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づく倫理審査委員会の設置および運営の状況の把握等について」¹⁵⁾が出された。

個人情報保護法の施行を踏まえた倫理指針の見直しは2004年5月から検討され、12月末には改正された指針が告示された。

医療分野における個人情報について、参議院個人情報保護に関する特別委員会で「医療（遺伝子治療等先端的医療技術の確立のため国民の協力が不可欠な分野についての研究・開発・利用を含む）、金融・信用、情報通信等、国民から高いレベルでの個人情報の保護が求められている分野について、特に適正な取扱いの厳格な実施を確保する必要がある個人情報を保護するための個

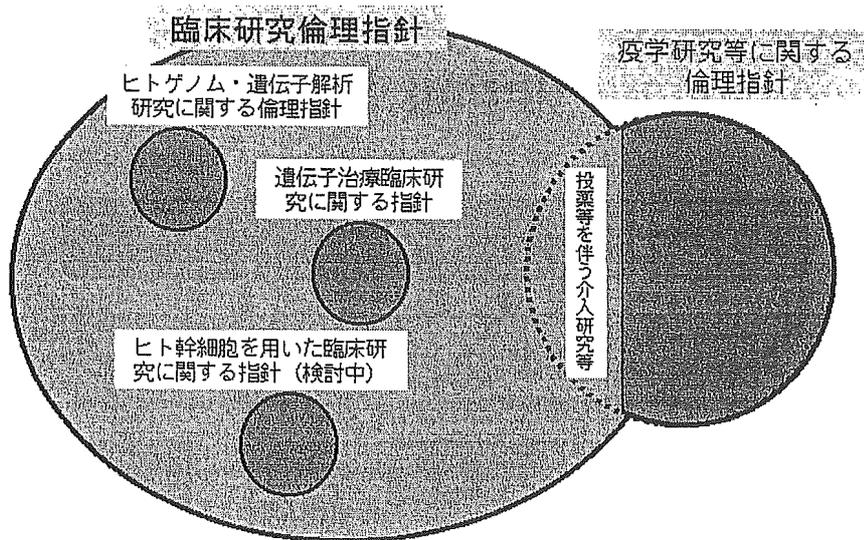


図 13-2 臨床研究倫理指針と他指針との関係 (概念図)¹⁷⁾

別法を早急に検討し、本法の全面施行時には少なくとも一定の具体的結論を得ること」という附帯決議が出され、医学研究などにおける個人遺伝情報を含む個人情報の取扱いに関し、検討する必要があるとされた。このため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省はそれぞれ委員会を設置し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は3省の、遺伝子治療臨床研究および疫学研究は文科省と厚労省の2省の委員会を合同開催し、臨床研究は厚労省の委員会で検討が行われた¹⁶⁾。

医学研究に係る四つの指針の関連を図 13-2 に示す。

臨床研究に関する倫理指針¹⁸⁾ の適用となる臨床研究とは、ヒトを対象とする（個人を特定できるヒト由来の材料およびデータに関する研究を含む）研究である。臨床研究のうち、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、遺伝子治療研究はそれぞれの指針を、疫学研究のうち介入研究（手術・投薬等の医療行為を伴うもの）は臨床研究の指針を遵守しなければならない。

さらに今回、新たなガイドラインが作成された。個人遺伝情報を用いる「事業」についても何らかのルールが必要であるとして経済産業省が作成した「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」¹⁹⁾、個人情報保護法の対象となる病院、診療

表 13-2 個人情報保護法の施行を踏まえた指針・ガイドライン

所管省	指針・ガイドライン
医療一般 厚生労働省	<ul style="list-style-type: none"> ・医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004年)²⁰⁾ ・健康保険組合等における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004年)²¹⁾
研究 文部科学省 厚生労働省 経済産業省	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2004年改定)²²⁾ ・遺伝子治療臨床研究に関する指針 (2004年改定)²³⁾ ・疫学研究に関する倫理指針 (2004年改定)²⁴⁾ ・臨床研究に関する倫理指針 (2004年改定)¹⁸⁾
事業全般 経済産業省	<ul style="list-style-type: none"> ・個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン (2004年)²⁵⁾ ・経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン (2004年)¹⁹⁾

所、薬局、介護保険法に規定する居宅サービス事業を行う者等の事業者が行う個人情報の適正な取扱いの確保に関する活動を支援するために厚生労働省が作成した「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」²⁰⁾ などである。

これらの指針およびガイドラインを表13-2にまとめた。

13-4

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究とは提供者の個体を形成する細胞に共通に存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究をいう。研究に用いる試料等の提供等のみが行われる場合も含まれる。

今回の主な見直し点を筆者の解釈とQ & A集²⁶⁾からの回答から考慮してまとめてみた。

1) 研究実施に係る最終責任者：研究を行う機関の長であり、法人の場合は代表取締役社長、大学であれば総長となる。ただし、指針の定める権限または事務を機関内の適当な者に委任することができる。

〈指針に定める権限または事務の委任に関する細則〉

- ・大学等に附属する病院の場合 病院長
- ・保健所の場合 保健所長
- ・大学医学部の場合 医学部長
- ・企業等に附属する研究所の場合 研究所長

2) 匿名化情報の取扱い：個人情報保護法では「個人情報」とは生存する個人に関する氏名、生年月日等の情報であり、特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合するこ

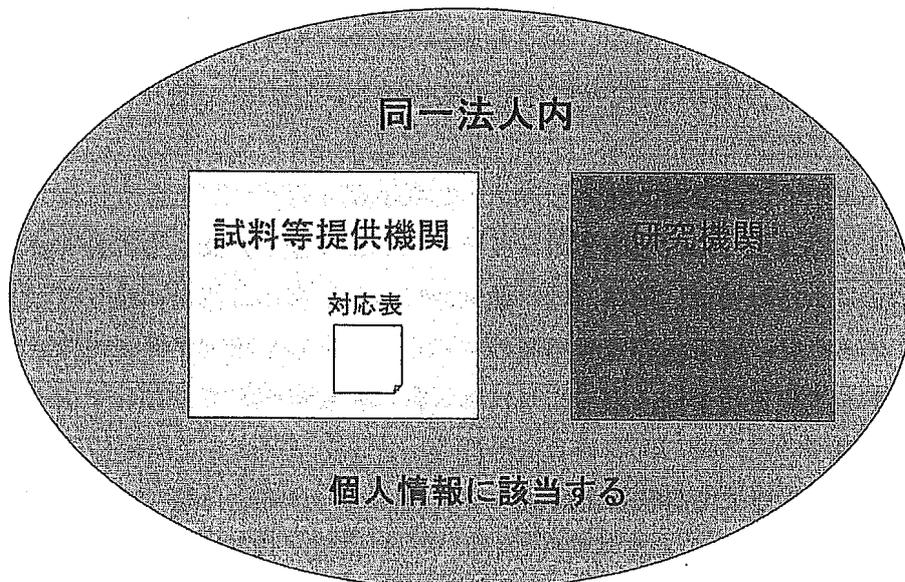


図13-3 同一法人内における連結可能匿名化情報²⁷⁾