

1. はじめに Introduction

個人の遺伝的多様性や薬物反応性 (drug response) についての科学的内実の認識 (insight) を深めることにより、薬の発見、開発、使用における進歩、さらには薬の有効性を改善し安全性を向上させる可能性が約束される。患者が薬にどのように反応するか、有害事象 (adverse event) を経験するかどうかを理解できれば、疾患の治療や予防のターゲットを絞ったアプローチができるようになるだろう。こうした情報の利用により、ある特定の治療的介入から最も大きな、あるいは最も少ない利益を受けると予測されるサブグループ、さらには被害を被ると考えられるサブグループを、それぞれに遺伝的に特定できらるであろう。

薬理遺伝学は臨床研究と医療の双方に影響を与えるであろう。それゆえに、薬理遺伝学から生じる倫理的課題について調べる必要がある。国内的また国際的な多くの資料やガイドラインにおいて、遺伝データにかかわる情報保護 (confidentiality) ¹⁾、インフォームド・コンセント (informed consent) ^{2,3)}、遺伝子プロファイリング (genetic profiling)、臨床研究と診療 ⁴⁾、検査とサンプリング ⁵⁾、患者データの所有 (ownership) と所有権 (property right) ⁶⁾ に関連する課題が取り上げられている。

公的な (public)、そして民間の (private) 薬理遺伝学的研究が増加するのに伴い、この分野に関する知識が広まり、臨床研究と医療における潜在的な倫理的意味合いについて刺激的なダイベートが交わされるようになってきた。遺伝子検査と遺伝情報全般に関する一般社会の認識を踏まえて、これらの倫理的課題のいくつかにについて議論することは時宜を得た、意義あるものである。

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

人を対象とした研究の倫理 ⁷⁾ については、4つの基本原則が設定されている。それらは医学・生物学の分野で広く受容され、使用されている。1) 自律原則 (autonomy)、すなわち個人の尊重 (respect for individuals) と個人の自己決定権 (right of self-determi-

nation) の尊重、2) 善行原則 (beneficence)、3) 無危害原則 (non-maleficence)、(4) 正義原則 (justice) である。ベルモント・レポート (Belmont Report) においてはこれらの基本原則が人を対象とした臨床研究との関連で定義されており⁸⁾、WHOの1997年発表の「医学遺伝学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関する報告」(Report on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services) においても、研究と医療における遺伝データに、上記の基本原則が適用されている⁹⁾。これらの原則は、薬理遺伝学的データと研究、それらの診療への応用にも適用できるであろう。

(1) 自律原則 Autonomy

個人と個人の自己決定権尊重の原則は、医学研究や治療の対象者 (subject) の信念 (belief) と選択 (choice) を認める (acknowledge)。この原則は、十分な、バイアスのない情報を提供することにより、対象者が熟慮のもとに意思決定を行えるようにすることを可能にする。さらに対象者は、研究や治療計画の参加にあたって、それに伴うリスクの範囲、参加の決定が任意であること、また対象者の医療データに関するプライバシー保護、という3つの点について理解すべきである。インフォームド・コンセントの適切な水準が満たされるということは、この機会が提供されることである。

(2) 善行原則 Beneficence

善行原則は、対象者が臨床研究と医療に参加することによって得られる可能性のある利益を最大にし、潜在的な害を最小にすることによって対象者を保護するものである。研究のスポンサー (research sponsor)、研究者 (investigator)、倫理委員会には、当該研究に関する体系的で包括的な情報を収集し、研究による潜在的な利益が研究によって生じうる害を正当化するかどうかを審査 (access) する責任がある。この審査は、研究あるいは治療計画に参加するかどうかに関して対象者もしくは患者の意思決定を支援するだろう。

(3) 無危害原則 Non-maleficence

無危害原則は、提案された介入から生じうる危害を最小限にすることによって研究対象者や患者を保護するものである。この原則はヒポクラテスの誓いにある、「第一に、傷つけてはならない」(premiū, non nocere) という精神を實踐するものであり、患者を危害から守る義務をヘルス・プロフェッショナルに課している。

(4) 正義原則 Justice

正義原則は、研究の利益と負担の分配 (distribution) における公平 (fairness) をガイドするものである。対象集団の選択について、さらには研究成果の利益を受ける可能性のある対象者について考慮する。

前述の基本倫理原則は、臨床研究と医療における薬理遺伝学の応用と医学の他のすべての領域に共通して適応されるものである。しかし、薬理遺伝学については、追加的な考慮やガイドラインが必要ではないかという疑問があがっている。このように、遺伝子検査や遺伝情報の利用は、その他の医学検査や医学情報とはカテゴリーが異なる性質のものであるとすると考え方は、「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism) と称されている。

3. 薬理遺伝学的情報の理解 Understanding pharmacogenetic information

遺伝子例外主義は、薬理遺伝学的情報は他のタイプの医学情報に比べてさらに機密にかかわる (sensitive) ものであり、悪用される可能性も高いため、患者/対象者の情報保護 (confidentiality) を徹底するためには、追加的措置を採る必要があると考えるのである。

3.1 遺伝データのカテゴリー化 Genetic data categorisation

薬理遺伝学的データを含むすべての遺伝データは広い範囲をもつ医学データの一部として考えられるべきであり、別個に分類されるべきではない。遺伝データが悪用されることがあるとすれば、それは検査、あるいはデータの性質 (遺伝あるいはその他) ではなく、情報コンテンツ (information content) によるものである。遺伝データや標本 (specimen) の機密性を保護するための手順 (procedure) を確立する必要がある。この手順は、そのデータの予測性をもつ情報コンテンツとインパクトの多様性 (variation) を考慮したものでなくてはならない。現在の予測可能性 (current predictability) には以下のものがある。

- (1) 予測的中率未知 (Predictive Value Unknown)
薬理遺伝学的データのほとんどがこれにあてはまる。ここでは科学が発展途上であり、関連 (association) が不確かで一貫性なく確立されていない。
- (2) 予測的中率低 (Predictive Value Low)
一般的複合疾患 (common complex disease) 群における一つのリスク要因。例として血検症における凝固系ライデン第5因子変異 (Factor-V-Leiden Variant)。
- (3) 予測的中率中 (Predictive Value Intermediate)
特定の家族性の一般的疾患における疾患原因のマーカー。例として乳癌における BRCA1/2。
- (4) 予測的中率高 (Predictive Value High)
稀な単一遺伝子疾患 (single gene disorder)。例としてハンチントン病。

薬理遺伝学的データを含むあらゆる医学データの情報コンテンツは、まわりの状況やそのデータが答えようとする質問に即して考えられるべきである。薬理遺伝学的データには、

他の医学データから区別する特別な科学的特徴は認められない。

3.2 パブリックデータのための考慮 Considerations for public debate
大部分の薬理遺伝学的研究はまだ探索段階 (exploratory stage) にある。そのため、そのような情報が最終的にヘルスケア・プロフェッショナルや他の人々によってどのように利用されるかについて多くの疑問が湧いている。これらの多くは、遺伝情報の使用全般に関する最近のダイアレポートの中で浮上してきたものである。以下が含まれる。

- (1) ヘルスケア・プロフェッショナルや患者は、薬理遺伝学的検査の実施や薬物反応性を予測するデータをどのように扱うべきだろうか？
- (2) 医療記録に薬理遺伝学的情報が含まれることによって個人の自由が脅かされ、個人がプライバシー侵害や差別にさらされたりすることがあるだろうか？
- (3) 雇用者は、薬理遺伝学的データに基づいて被雇用者や就職希望者を差別することが許されるだろうか？
- (4) 医療保険提供者や医療提供者は、個人の薬理遺伝学的データに基づいてその個人を差別することが許されるだろうか？ あるいは、生命保険会社はある個人の薬理遺伝学的データに基づきその個人の保険加入を断ることが許されるだろうか？

当然のことながら、十分な情報に基づいたダイアレポートを行うためには、すべての利害関係者がヘルスケアにおける薬理遺伝学情報の性質 (nature) と潜在的応用 (potential application) についての十分な知識をもつ必要がある。

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
遺伝情報をめぐる現在の議論は、すべての遺伝データが決定論的 (deterministic) で、例外的に高度な情報コンテンツをもち、遺伝マーカー (genetic marker) の保因者 (carrier) やその血縁者双方についても深く関係するという認知 (perception) に影響されている。しかし、われわれの身体的・心理的特性の大部分は単に遺伝されるものではなく、外的要因 (環境、生活習慣、薬物療法の最適化など) にも影響される。

ある稀な単一遺伝子疾患の検査 (ハンチントン病の場合など) は特異度 (specificity) も感度 (sensitivity) も高いことから、決定論的認知 (perception of determinism) が正当化されるようにみえるかもしれない。しかし、非遺伝的疾患 (たとえばHIV) の検査も類似の情報コンテンツをもつものである。薬理遺伝学的検査の予測的中率は、単一遺伝子疾患検査などの的中率に比べてと格段に低いと予想されており、血圧やコレステロール値のような、より確率論的情報 (probabilistic information) をもつと考えられる。的中率の高い遺伝子検査が、的中率がずっと低い薬理遺伝学的検査に不適切に、一般化された。このため薬理遺伝学的検査は悪用される可能性が高く、より徹底した情報保

護対策が必要である、という一定の認知を招いてしまった。

一般人と医療関係者双方を対象に、薬理遺伝学的データのコンテキストとその価値についての教育が必要である。このような教育は、遺伝子例外主義という誤解を払拭することを手助けするとともに、薬理遺伝学的情報に基づいた差別という、好ましくない傾向を阻止するだろう。

社会がそのまま遺伝子例外主義を保持し続け、薬理遺伝学的検査の結果に基づく何らかの差別を受け入れると、データの性格や情報源ではなく、むしろ情報コンテンツに基づく推奨は、意味のないものとなるだろう。合理的な公共政策を推進すること、社会の誤解を払拭すること、が非常に重要である。

4. 自律原則の課題と薬理遺伝学 Autonomy issues and pharmacogenetics

4.1 臨床研究：承認前 Clinical research/study: Pre-approval
自己決定の原則に立脚すると、薬理遺伝学的研究への参加は自発的 (voluntary) でなくてはならない。この原則にしたがえば、薬理遺伝学的サブスタディを含む主たる (actual) 臨床研究には参加しない、ということもありうる。初期臨床研究や、新しい治療法の承認前段階で実施される、探索的、仮説生成的 (hypothesis generating)、あるいは仮説検証 (hypothesis testing) 目的の研究は、自己決定と自律原則にしたがうべきである。そのため、薬理遺伝学的検査実施への参加は、どんな臨床研究においても自発的でなくてはならない。また主たる臨床研究への参加から独立したものであるべきである。

臨床研究は、臨床上の決定や明確に定義された選択基準 (criteria)、もしくは薬理遺伝学的検査実施に基づいて被験者選択 (たとえは特定の遺伝子型に基づいて被験者グループ選択 core selection) を伴う。薬理遺伝学的検査実施に基づいて選択 (inclusion) 基準もしくは除外(exclusion)基準が設定されるような場合、被験者の臨床試験参加への同意は、その前提である薬理遺伝学的検査実施への参加と連結したものであるであろう。独立したものにはなりえない。

(1) 情報保護* Confidentiality

情報保護は複雑なコンセプトで、本質的 (intrinsic) であると同時に手段的 (instrumental) であり、いくつかが異なる点はあるが相互に重なり合う個人的利害を含む¹⁰⁾。薬理遺伝学の現状において高度な個人情報管理は、情報保護のゴールへの中心的な課題である。患者は、自分の薬理遺伝学的検査結果へのアクセスを有するのが誰のかを告知されなければならない。また患者に告知された、アクセスを許された人たちが外が検査結果にアクセスすることはないことを、再度保証されなければならない。特に、複数の研究グループ間あるいは国を越えたサンプルの共有ややりとりについては、国際

的および各国内の法律や慣行 (practice) が遵守されなければならない。
臨床研究の実施においては、適用される法、ルール、規制 (regulation) に準拠したプライバシーや倫理基準を厳守することが必須である。

* 【訳註：守秘義務 (confidentiality) は情報が内から漏れないようにすること、機密性 (security) は外からの攻撃から情報を守ることであり、この2つの方向性を持ち、情報保護 (information protection) が成り立つという考え方もある。本節では、双方の意味を含み、confidentialityと呼んでおり、「情報保護」と訳した】

(2) インフォームド・コンセント Informed consent

薬理遺伝学的研究を含むすべての臨床研究においてインフォームド・コンセントは非常に重要である。インフォームド・コンセントのプロセスの本身は、自己決定、プライバシー、情報保護を強調し、これらに配慮した措置がとられる。臨床研究や医療業務においては日常的にさまざまな医学検査や医療処置が施されるが、通常それらは別途同意の署名を要請することはない。

しかし、薬理遺伝学的検査の実施を伴う薬理遺伝学的研究においては、主に以下のような事情から、個別のインフォームド・コンセントを得るのが標準的 (quasi-standard) となっている。

- 1) 薬理遺伝学的検査から得られる情報は他の医学検査から得られる情報とはカテゴリー的に異なる、という正当性を欠く認知。
- 2) ほとんどの薬理遺伝学的検査の意味は多くの場合、不明確であるが、時折重要な情報が含まれていることがあるという正当な見解。
- 3) 薬理遺伝学的研究にかかわるすべての情報を個別のインフォームド・コンセントフォームに掲載したいという倫理委員会への要望。その結果、臨床研究の承認・管理は、その一部となる薬理遺伝学的研究の承認なしでも進められる。

よって薬理遺伝学を応用した臨床研究においては、薬理遺伝学的検査の実施については別のインフォームド・コンセントが取得されるのは保守的な選択であり、提案された臨床研究プロトコルを審査する倫理委員会は、薬理遺伝学的検査の実施に関する追加的なインフォームド・コンセントについても審査し承認しなければならない。しかしこの分野が発達するにつれ、より多くの研究が医薬品プロファイルを設定する不可欠なものとして、ないし選択/除外基準として、遺伝子型を含むようになりつつある。この結果、標準的な単一のインフォームド・コンセント・フォームへとシフトしつつある。

薬理遺伝学に関するインフォームド・コンセント・フォームや適正なフォームは、以

下の事項を含むべきである。

1) 明確な論拠の提示 A statement of clear rationale

研究を実施する正当性 (justification)。通常、薬理遺伝学のコンセプトについての紹介が含まれる。

2) サンプルを使用する研究の領域 Fields of study for sample use

領域 (field) には、単一のプロトコルに特定されたある診断、適応、医療に限定した「狭い」(narrow) ものと、複数もしくはは考えられるすべての適応の研究に利用可能な「広い」(broad) もとがある。同様に、薬理遺伝学的分析のスコープは特定の遺伝子多型から全ゲノムスキャン (genome wide scan) まである。一般的に、コンセントのスコープが狭ければ狭いほど、発生する問題も少なくなる。広いコンセントを得ることを許すことについて疑問を呈する倫理専門家もいる。彼らはアウトカムを予測できない研究の参加に同意することから社会は個人を守るべきなのではないかと訴えている。一方で、狭いスコープは、医学知識の進歩を限定し、このような動機とつづつある分野で起きるかもしれない将来の関連した進歩を考慮しないものである、と主張する者もいる¹¹⁻¹²。

3) サンプルの保管期間 Length of time the samples will be stored

サンプルを保管する時間の範囲は、その後の何年もの研究期間に相当する。それは開発プログラムの後の時点に発生する疑問に答えるためのものである。ただしその地域に関連するルールや規制 (regulation) の遵守を前提とする。

4) サンプルコーディング Sample coding

サンプルコーディングの程度は、データやプライバシー保護の程度に強く関連している。そこでサンプルコーディングはコンセンサスにより5つのカテゴリに構造化されている。これらは規制当局¹³ や製薬業界¹⁴ で採用されている。下表は、製薬業界 (ファーマコゲノミックス・ワーキンググループ: Pharmacogenomic Working Group: PWG) や規制当局 (欧州医薬品庁 European Medicines Agency: EMA) の用語集 (terminology) を示したものである。これは現在の、確立した対応表である。

表1 サンプルコーディングの用語集

PWG	EMEA	日本語**
Identified	Identified	識別可能
Coded	Single-Coded	シングルコード化
De-identified	Double-Coded	ダブルコード化
Anonymized	Anonymized	連結不可能匿名化
Anonymous	Anonymous	匿名

**【訳註：PWGとEMEAの原語に対応する日本語とともに示した。なおAnnex 6 (p.211) の表1を参照】

データプライバシーの程度は、究極的にはデータベースとその監査の追跡 (audit trail) に適用される標準手順書 (standardised operating procedure: SOP) に依存するものであることに留意しなければならない。ただし、対象者の薬理遺伝学的データのみが収集される匿名サンプル (anonymous sample) は除かれる。サンプル暗号化 (sample encryption) の方法は、データ取扱い (handling) とデータの応用 (application) に直接的なインパクトがある。たとえば、連結不可能匿名化された (anonymized) データは探索的研究においては価値があるかもしれないが、規制当局の監査 (audit)、また対象者に関連する研究成果を対象者に伝えるという要件を満たさなくなるだろう。

5) サンプル撤回のオプション Options to withdraw the sample
 すべての臨床研究において、患者が研究から撤回 (withdraw) できるオプションを提供することは非常に重要な要素である。これはデュレンベルグ綱領 (Nuremberg Code) ¹⁵⁾ に由来するものである。このオプションは患者の良好な状態 (well being) に影響を与えるような介入から患者を守るものである。しかし、これをサンプルに適用することは、連結不可能匿名化 (anonymization) が不可能となることから、法、規定、倫理の専門家によりその是非が問われている。しかし、患者の自律 (autonomy) のスペクトルの一要素として連結不可能匿名化が尊重されなくてはならない。患者が後に気が変わることもありうることから、サンプルの撤回をできなくすることは許容できない、とする見方もある。一方、インフォームド・コンセントに明記されているかぎり、サンプルを撤回する権利を放棄させることも受け入れられる、とする見方もある。

6) 患者その他の人々に期待される利益 (もしあるならば) Expected benefits to the patient or others, if any
 ほとんどのケースにおいて、患者への利益はまだ仮説検証 (hypothesis testing) もしくは仮説探索 (hypothesis exploration) の状態にあり、可能性のある治療アウ

トカム改善のための医薬品と薬理遺伝学的検査に基づいた患者分別 (pharmacogenetic differentiation) の利益は、これからお確立されなければならない。インフォームド・コンセントにおいてはこの点が明記されなければならない。

7) 潜在的リスク Potential risks

潜在的なリスクには、直接的と間接的なものが含まれるであろう。前者には薬理遺伝学的サンプルの採取の際に生じうる一般的にマイナーなもの (採血失敗 phlebotomyのリスク)、後者にはプライバシーの侵害にかかわるものがある。インフォームド・コンセントにおいてはこれらのリスクが明記されなければならない。

8) 研究結果の取り扱いと参加者のアクセス Treatment of and participant's access to the study results

インフォームド・コンセント・フォームには、薬理遺伝学的検査の結果が参加者に伝えられるか否かが明記されるべきである。予備的な薬理遺伝学的検査 (preliminary pharmacogenetic test) の結果を参加者に伝えることは、特に臨床上の意味 (clinical relevance) が確立されていないものについては、あまり意味がないことしばしばである。また、サンプルが連結不可能匿名化されている場合は、参加者に結果をフィードバックするのは不可能である。しかし、企業がスポンサーする場合は、研究する医師 (research physician) に対する報告書に、研究の集計結果 (aggregate result) の発表が含まれていることが普通である。しかし、検査結果はすべて参加者からのアクセスが可能になっていなければならない。参加者にデータへのアクセスを放棄させるようなインフォームド・コンセント・フォームは容認できないとすると見方もある。たとえ検査結果へのアクセスが与えられている場合も、結果を知りたくない参加者のために「知りたくない権利」 (the right not to know) が与えられることについても記載されなければならない。しかし、グループとしてまとめた結果ではなく、個人の結果の場合、情報を伝えることはデータの誤った解釈や誤用によるリスクに参加者を曝す可能性がある。また、妥当性が保証されていない情報 (non-validated information) や予備的研究データは参加者にとって何の意味もないものである。薬理遺伝学がまだ黎明期 (infancy) にあることを考えると、精度が高く、有用で、妥当性の保証された情報が得られる機会はきわめて少ない。

9) サンプル利用から生まれた知的財産権の取り扱い Handling of intellectual property generated from the use of samples

臨床試験に一般的には関連のないトピックではあるが、DNAサンプルを提供した個人もしくはコミュニティとの利益共有 (benefit sharing) の課題もある。臨床研究は利他主義 (altruism) に基づくものであることから、この議論は不適切である。

共有の考え方は、少数集団 (minority population) における研究に由来するものであり、薬理遺伝学が実施されるグローバル研究のフレームワークに適用されるものではない。インフォームド・コンセントのプロセスや文書において、この点が明確にされるべきである。

10) サンプルの所有と管理責任 Ownership or custodianship of samples
研究者、研究参加者、あるいは両者の間に入る人々 (intermediary) など、誰がサンプルを所有すべきかについて、考え方は分かっている。示唆されているある妥協的な解決法は「英国自然法」(English Common Law) に基づく。それによれば、人の身体もしくはその一部を所有すること自体は可能ではなく、そのため、サンプルを所持する者が誠意をもって管理責任をもつものである。インフォームド・コンセント・フォームでは、サンプルの所有と管理責任の詳細は適切に、明確にされるべきである。

11) データの所有と管理責任 Ownership or custodianship of data
インフォームド・コンセントにおいては、薬理遺伝学的検査実施により得られるデータから発生するかもしれない潜在的な知的所有権 (intellectual property) についての取り決めも含め、データの所有と管理責任が明確に記述されるべきである。

12) サンプルとデータへのアクセス Access to samples and data
収集されたサンプルとデータは、多様なプロセスの中で取り扱われる。それは分析、保存、監査の追跡 (audit trail)、第三者、規制当局への提出などである。インフォームド・コンセントの文書には、適用される制限 (restriction) や法的要請を含めて、サンプルの保存とアクセスについて記載されるべきである。

13) 研究者の責務 Liability of the investigator
その他のすべての臨床試験の場合と同様に、参加者に身体的な害やその他の損害が及んだ場合、研究者ないしスポンサーにどの程度 (extent) の責任が問われるのかが、明確にされるべきである。口頭であれ文書であれ、インフォームド・コンセントには対象者やその代議者 (representative) に対象者の法的権利を放棄もしくは放棄させるようにみえる表現、もしくは研究者、スポンサー、研究機関もしくはそのエージェンツの責任 (liability) や過失責任 (negligence) の免除を意味する、もしくは意味するようにみえる表現が含まれるべきではない。

(3) インフォームド・コンセントにおける例外の可能性

Possible exceptions to informed consent

遺伝学研究において明示的な書面によるインフォームド・コンセントが広く使われるようになる以前に収集され、潜在的に情報をもつ保存サンプル (repository of sample) に、研究のためにアクセスすることができないのではないかと、という声があがっている。このようなサンプルを利用するために研究参加者にコンタクトすることはもはや非現実的であり、また多くの場合不可能である。「インフォームド・コンセントの例外」(Exceptions to Informed Consent) として、上記のようなサンプルについては、その国の法、ルール、規制に抵触しないかぎりは、当該研究プロトコルが適当な施設内倫理委員会 (institutional ethics committee) において例外として承認されれば、利用が可能となることが勧められる。そこにはIRB/IEC【訳註：ICH E6トピックのGCP (1995) の用語集 (glossary) によるもの】による例外の決定も含まれる。

4.2 診療：承認後 Medical practice: Post-approval

適切かつ安全な治療や投薬のためには薬理遺伝学的検査から得られる情報が必要である旨が医薬品のライセンズやラベルに記載されていたり、医療における使用や実践の標準となっている場合、薬理遺伝学的検査はもはや任意のものでも患者の自己決定権のうち (domain) のものでもなくなり、適切な診療 (good medical practice) に欠かせない一要素となる。しかし、治療や薬の選択は依然として医師の裁量 (physician's discretion) に委ねられるものである。それに対し、患者は自分の考えを表明し、治療に対する受け入れを表明する。これによって薬理遺伝学的検査実施を拒否した患者は、それを必要としない、代わりの治療法がもしあれば、それを選択することも可能となる。さらに、患者は治療を受けたい権利も保持する。

(1) 情報保護*** Confidentiality

どの医学検査から得られた結果についても言えることだが、だれが薬理遺伝学検査の結果へのアクセスを認められているか、そして認められていない人による不正なアクセスには、それを禁止するための手順が定められていることが、患者に十分知らされるべきである。しかし、患者の治療にかかわる広いケアチーム (薬剤師、ケア提供者など) が検査結果を入手する理由がある場合には、その何人かにはその理由が明示的 (explicitly) もしくは暗示的 (implicitly) に知られることになる、という点も明確にされなければならない。ヘルスケアチームのメンバーに検査の理由や結果を知られたくない患者については検査を実施するべきではなく、代わりの治療法を模索すべきである。

***【訳註：本章p.124の訳註参照】

(2) インフォームド・コンセント Informed consent

患者の治療過程で実施される薬理遺伝学的検査については、検査の臨床的価値と意義を含め、明確に定義されるべきである。薬理遺伝学的検査の説明には以下に關係する情報が含まれるべきである。

1) 薬理遺伝学的検査実施の論拠 Pharmacogenetic Testing Rationale

治療と、その治療法選択の意志決定に必要なことに關連する薬理遺伝学的検査実施。

2) サンプルの保存期間 Sample Storage Duration

治療法決定を支援する検査結果を得るために用いられたサンプルは、通常、結果が確認された後に廃棄される。

3) サンプルコーディング Sample Coding

この状況下では、サンプルを連結不可能匿名化****することはできない。しかし、テスト結果の機密性は保持されるべきである。

****【註：原文はcoded。具体的にはp.126の表1の“anonymized”に対応するため、ここでは連結不可能匿名化した】

4) 承認後の調査 Post-Approval Surveillance

承認後の疫学的な活動 (initiative) や医薬品調査 (drug surveillance) の活動の一環として医療アウトカムを評価するために、サンプルがより長期間にわたって保管される場合がある。このような活動を、そして適切な場合には、サンプルとデータの取扱いをも、患者は薬理遺伝学的研究の概要にしたがって、明確に知らされるべきである。

5. 善行原則と薬理遺伝学 Beneficence and pharmacogenetics

研究のコンテキストで使われる「善行」(benefit, 利益とも) という用語は、健康 (health) もしくは福祉 (welfare) にかかわるポジティブな価値をあらわすものである。薬理遺伝学的研究の善行とは、提案された研究のための包括的情報の収集、研究対象になっている疾患の優れた治療法が開発できる可能性、の両面を含む。また、薬理遺伝学的研究は、被験者個人、その家族、社会全体ないし社会における特別な被験者集団 (group of subject) に影響を及ぼす可能性があるために、研究の正当性 (justifiability) を決定する人々は、その研究の科学的妥当性 (scientific validity) を、考慮しなければな

らない。

薬理遺伝学的研究を判断 (judgement) する際には、研究に参加した特定の集団の健康状態や、予測される利益の性質や程度といった多様な要素を考慮する必要がある。この評価 (assessment) においては、当該研究についての体系的かつ包括的な情報、たとえばその研究デザインが適切か否か、を収集する機会と責任の双方が示される。

そのため、新規の臨床研究と介入から得られる利益を被験者が理解したことを確かめることは、研究スポンサーと研究実施者の責務である。これらのことは、仮説生成 (hypothesis generating) や仮説検証 (hypothesis testing) を目的とした研究にも、検証 (confirmation) やエンリッチメントを目的としてデザインされた臨床研究にも当てはまる。

実際の医療現場においては、特定の集団向けに薬理遺伝学的検査とセットで販売された薬が、なぜ薬理遺伝学的検査を受けていない患者に処方されたのか、なぜ不確定的なテスト結果に基づいて処方されたのか、あるいは薬理学的検査によるほとんど治療効果を期待できない患者になぜ処方されたのか、という種類の問題が発生すると考えられる。

しかし、実際の医療では、どのように薬を処方するかはラベル通りであるにせよ適応外使用 (off-label use) にせよ、医師の決定に委ねられている。したがって、ある薬の処方において、その薬とセットになっている薬理遺伝学的検査を実施するかしないかは、最終的に医師の裁量によるのである。その場合、薬理遺伝学的検査の結果を利用するかどうかは、ある特定の患者に当該薬を処方することによって得られるリスクと利益についての医師による評価に基づく。

市販後研究において、人々 (population) を、ある特定の薬から利益を受けられる尤度 (likelihood) の、より高い、ないし、より低いサブグループに層別化する上で、薬理遺伝学的検査が有用であることが示された場合、たとえそれが、その市販薬のラベル変更や医薬品の再審査 (re-assessment) を促すに足る十分なエビデンスを伴わないものであっても、倫理上やっかいな問題が発生する可能性がある。薬物反応性 (drug response) が比較的弱いと判明したからといって、そのサブグループが薬から相応の利益を得ていない、ことにはならない。

しかし、第三者の支払者からは、このサブグループに処方された場合には、薬の代金を給付しないという圧力がかかってくる可能性がある。そうすると、その患者は、その薬から受けられたかもしれない利益 (他のサブグループに比べれば少ないとはいえ) を奪われることになる。

この状況は、医療予算の制約が原因で生じる、費用対利益比 (cost/benefit ratio) が劣る (poor) 患者が治療を受けるにふさわしいのか否かという、困難な問題に似ている。このような問題を解決するには、患者、医師、支払側、政府関係者との間に対話が必要となる。

他のすべての医学検査や治療について言えることであるが、患者にとって、薬理遺伝学的検査や検査結果の情報源であり助言者となるのは、医師であろう。医師は患者に対し、

既存の薬理遺伝学的情報の成果を説明し、前向き (prospective) 薬理遺伝学的検査と薬理遺伝学的検査の結果に基づく治療の可能性についてアドバイスをすることであろう。

薬理遺伝学的検査は、薬物反応性を予測することにより、特定の治療法 (certain therapy) ないし治療 (treatment) を受けることを確認 (confirm) もしくは制限 (restrict) することになる。これらの理由から、医師は、さまざまな治療の選択肢の限界を患者が理解するのを助ける上で重要な役割を果たす。

6. 薬理遺伝学における無危害の側面

Non-maleficence aspects of pharmacogenetics

薬理遺伝学的情報が誤用 (misuse) される懸念は、多くの場合、現時点ですべての遺伝情報への社会の反応がどのようになるのかということから生じている。薬理遺伝学の利益を実現させるためにも、情報の誤用を防止するフレームワークが開発され、情報の利用にあたり付帯情報 (collateral information) を最小限にとどめるシステムが構築されるべきである。研究に必要な情報の流通を許しながらも、その一方で機密性を守るような仕組みや手順について慎重な考慮が必要であらう¹⁶⁾。

薬理遺伝学的検査実施の利用が患者にどのような不利益をもたらすのか。よく取り上げられるのは、健康保険や生命保険にかかわる差別の可能性、頻度は低いが雇用における差別の可能性、の問題である。

しかし実際には、稀な単一遺伝子疾患の易罹患性 (disease susceptibility) を調べるための遺伝子検査 (genetic test) と比べると、薬理遺伝学的検査から得られた結果が上記のような差別の原因になる可能性は低い。

上記の問題は、一般的複合疾患のリスク要因を調べること (遺伝的および非遺伝的) から生じる問題に類似する。いずれも、決定論的 (deterministic) 情報を与えようというより、ほとんどの場合、アウトカムにかかわる確率論的 (probabilistic) 評価や予測を提供するものである。しかし、薬理遺伝学的検査の的中率に関する特有の限界の不十分な理解が原因で、その使用によって個人が不利な立場に立たされるようなことがあれば、薬理遺伝学的検査実施は、差別を引き起こす可能性がある。そこから、エビデンスに基づかない、また正当性もない複雑な倫理問題が浮上することになる。

6.1 プライバシー Privacy

現時点では、易罹患性に関する個人の遺伝データへのアクセスは制限されている。しかし、ある患者における治療成功の見込みを向上させることを意図する薬理遺伝学的データの使用、アクセスの制限はむしろより緩和されるべきであらう。収集された薬理遺伝学的データからなんらかの利益を得ようと思えば、医療の過程においてこのデータを何人かの

医療関係者と共有する必要がある。

ある特定の遺伝子型を有する患者集団に限定された薬を処方することは、その薬を処方される患者の遺伝子型が、診療と管理部門の双方の段階で患者のヘルスケアのプロセスにかかわるすべての人々にわかってしまうことを意味する。このように、患者の遺伝子型が思いがけず (inadvertent)、意図せず (unintentional)、公になってしま (public disclosure) こと (実際のデータを示すのではなく、単なる情報であっても) を防ぐには、すなわちデータのプライバシーと情報保護のためには、特定の治療から得られる利益を犠牲にするしかないだろう。

だからといって薬理遺伝学的情報には通常の処方情報よりも厳格なプライバシー保護が必要だとすることは適切でない。患者の薬理遺伝学的データに関するプライバシーは、その他の医療情報に関するプライバシーと同様に扱われるべきである。EUデータ保護条例 (EU Data Protection Directive)、1996年の米国のHIPAA法 (Health Information Portability and Accessibility Act)、1998年の英国個人情報保護法 (UK Data Protection Act)、そして同様のガイダンスや関連する法規は、すべての医学データを含む個人を特定できるデータすべてに適用される¹⁷⁻¹⁹⁾。

6.2 差別 Discrimination

薬理遺伝学的データに基づく個人への差別の可能性のあるシナリオはどのようなものがありうるかについては、現在さまざまなデバイスがなされている。その個人とは、以下のように特定される者である。

- (1) 特定の治療に反応する尤度が低い者
- (2) 非常に高用量の処方を必要とする者 (超高代謝型 ultrarapid metaboliser: UM)
- (3) 代わりの治療法がなければ重篤な有害事象 (adverse event) に苦しむ可能性が高い者
- (4) より高額な医薬品による治療を必要とする遺伝子型をもつ者

このデバイスとは上記のような個人が健康保険供給者や生命保険業者にとつて分別すべき (differential) リスクを有する者としてみなされるであらうという見解に基づく。このような差別の可能性は遺伝学や薬理遺伝学だけに関連するものではない。高額または長期の治療を必要とする個人も時には差別の対象となろう。いかなる潜在的理由があるにしても、医療へのアクセスにかかわる不公正な差別は容認できない。

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
現実的に考えると、機微な医療情報の性質や、その伝播や開示だけが非常に重要な

ではない。医療情報がどのように、そして何のために利用されるのかも重要である。このような理由から、個人と社会の利益のためには、コンセンサスに基づくフレームワークとして、薬理遺伝学的情報や他の医療情報の正当な使用 (legitimate use) を管理するルールや規制が必要である。それらは、ヘルスケアを改善し、個人に対する最適な保護を与えながらも、コミュニティの利益 (communal interests) に配慮した、合理的かつ許容しうる折り合いをつけた解決策が盛り込まれたものでなくてはならない。

そのようなルールを制定する目的で、欧州のいくつかの国の議会や米国の立法府において遺伝子検査にかかわる「反差別」(anti-discrimination) 法案が審議されている。個人の医療情報の生成、取得、さらにはそのようなデータの現実での活用は、当該個人の自由選択と同意を常に条件とするものである。

7. 正義原則と薬理遺伝学 Justice and pharmacogenetics

正義原則は、研究の利益と負担の分配、の公平 (fairness) をガイドするものである。考慮されるべき課題は、臨床研究の被験者選択、またその研究の知見を応用する潜在的受益者としての個人やコミュニティの選択である。

この原則は、特定の集団について実施されたものにも、新興経済諸国もしくは発展途上国において実施されたものにも、すべての薬理遺伝学的研究に同様に適用されるものである。

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

既存のレスポンダーのサブグループについて、また、新たに遺伝学的に特定されるレスポンダー・サブグループについて、薬理遺伝学的アプローチのもつ可能性のある効果についての関心が高まってきた。また、なんらかの利益や負担が生じるとすれば、それは伝統的な研究活動を進めた場合と何が違うのか、などについての関心も高まっている。

(1) 民族性 Ethnicity

薬理遺伝学的検査の結果が、研究の選択 (inclusion) 除外 (exclusion) 基準として、あるいは治療への組入れ (eligibility for treatment) に利用される場合、関連する遺伝子型の保有率 (prevalence) は民族集団によって異なるかもしれない。しかし、民族性は長年の間、弱いながら、臨床反応を予測するものとして使われてきたが、民族や人種の類型 (stereotype) よりもむしろ薬理遺伝学的アプローチは、薬の有効性や毒性の実際の予測に基づく特異度の高い情報を提供する約束をもたらしにくる。この約束は人種的類型 (racial stereotype) をより予測能力の高い反応に置き換えることに

なった。それはいくつかの薬による治療選択をガイドするものである²⁰⁾。民族性が無視される (民族的な要因にのみ基づき薬理遺伝学的検査の結果によらない) ことによって、分配の公平と選択的な利益が示されないならば、正義原則は実現されないことになる。

(2) 疾患サブグループ Disease subgroups

つぎのような可能性も懸念される。すなわち、薬理遺伝学的研究の過程で新しい疾患サブグループが特定され定義されるが、それが比較的小さいサブグループであることから、現在のパラダイムではそのサブグループのためだけに特別な薬物療法を開発することが経済的に可能ではないということである。つまり、適応症のより広い薬が優先されることにより、このサブグループは治療されないまま放置されることになるかもしれない。

新たに認知された分子鑑別診断 (molecular differential diagnosis) の分野でいう「疾患のサブグループ化」(disease subgrouping) は新しい概念かもしれない。しかし、この問題はすべてのヘルスケアに共通するものであり、少数患者グループのためだけに高額の治療費を負担できるかどうかにかかわるものである。

しかし、このような問題は、薬理遺伝学の応用によるものではなく、医療上のサブ集合 (sub-entity) を基礎にした疾患の特質に基づくものである。薬理遺伝学的検査が患者を「ノン・レスポンダー」(non-responder) にするわけではない。その検査は単に患者をよりよく特定しているにすぎない。

仮にノン・レスポンダーが特定されないままの場合、このようなサブグループは全体としての適応に用いられる標準治療からは、利益を受けられないばかりか、副作用を経験することさえある。

7.2 新興経済諸国と発展途上国 Emerging economies and developing nations

薬理遺伝学は、発展途上国における薬物治療とQOLを改善させる可能性を秘めている。しかし、すべてのヘルスケアの進歩について言えるように、アクセスは、治療費を負担できるかどうか、そして適切なインフラが利用可能かどうか、にかかっている²¹⁾。

ヘルスケアにおける格差を拡大しないためにも、パブリックヘルスや国際援助に向けた取組みの中で、発展途上国が薬理遺伝学の利益を受けられるよう尽力すべきである。発展途上国の中には基本的医療ニーズ (basic medical needs) が満たされていない国が存在するという現実を考えると、複雑な薬理遺伝学的治療アルゴリズムを一次選択の治療として導入することは、現時点では、現実的ではないと考えられる。

正義原則にしたがえば、いかなる研究においても、分配の公正や利益を受けられる可能性のある集団への配慮が議論されなければならない。すなわち、新興経済諸国や発展途上国においても薬理遺伝学的研究のもたらす利益について考慮される必要がある。

参考文献 References

- 1) Revised Outline of the International Declaration on Human Genetic Data, International Bioethics Committee (IBC), Ninth Session (Montreal, Canada, 26-28 November 2002), Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO); 22 January 2003
- 2) Statement on the Principled Conduct of Genetics Research approved by HUGO Council, 21 March 1996. Based on a discussion paper by Knoppers BM, Hirtle M, Lormeau S. Ethical issues in International Collaborative Research on the Human Genome: The HGP and the HGDP". *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 1995; 6: 59-60
- 3) Anderson DC, Gomez-Mancilla B, Spear BB, et al. Elements of informed consent for pharmacogenetic research: Perspective of the Pharmacogenetics Working Group. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 284-92
- 4) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Guideline 18. Geneva: CIOMS; 2002.
- 5) Council of Europe Steering Committee on Bioethics. Working document on the applications of genetics for health purposes. [http://www.coe.int/T/E/Legal%5Faffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF\(2003\)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage](http://www.coe.int/T/E/Legal%5Faffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF(2003)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage) [Accessed on 1 April 2003]
- 6) 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/airo/publications/reports/96/> [Accessed on 30 January 2004]
- 7) World Medical Association, Declaration of Helsinki Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington : 2002.
- 8) DHEW Publication No. (OS) 78-0013 and No. (OS) 78-0014, 1979, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.
- 9) Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. WHO Human Genetics Programme, 1998.
- 10) Lowrance WW. Learning from Experience, Privacy and the Secondary Use of Data in Health Research. The Nuffield Trust, 28 November 2002. ISBN: 1-902089-73-1 <http://www.nuffieldtrust.org.uk/bookstore/> [Accessed on 30 January 2004]
- 11) Clayton EW, Steinberg KK, Khoury MJ, et al. Informed consent for genetic research on stored tissue samples. *JAMA* 1995; 274: 1786-92
- 12) White MT, Gamm J. Informed consent for research on stored blood and tissue samples: a sur-

8. 勧奨 Recommendations

以下のような勧奨がある。

- (1) 教育と合理的公共政策 Education and Rational Public Policy
 - 1) 薬理遺伝学的情報は医療情報の広がり (spectrum) の一部として捉えられるべきである。
 - 2) 公共政策は、薬理遺伝学における「遺伝子例外主義」の見解を否定すべきである。たとえ意図せずして言及された場合でも、このような見解は医学・生物学的研究とヘルスケアの提供を妨げるであろう。
 - 3) それら外見上の情報コンテキストにかかわらず、すべての遺伝データは、他の個人あるいは医療情報と同じような高い情報保護水準の扱いを受けなければならない。
 - 4) 薬理遺伝学と薬理遺伝学的データの意味の理解を改善するために一般向けとプロフェッショナル向けの教育を大いに盛んにしなければならない。
 - 5) 公共政策においては、薬理遺伝学的データを含むすべての医学データの不適切な使用を防止するための安全管理措置を講ずるべきである。
- (2) インフォームド・コンセントの文書 Informed Consent Documents

「使用の領域」(field of use) についての詳細な記述が必要である。適当で広範な領域の使用も容認されようであろう。
- (3) 知的所有権 Intellectual Property

サンプルとデータの発生から発生する知的所有権の取り扱いに関する記載がインフォームド・コンセントの文書に明確に記される。
- (4) インフォームド・コンセントの例外 Exceptions to Informed Consent

関連国内法、ルール、規制に抵触しないかぎり、施設内倫理委員会が当該プロトコルを承認すれば使用が許されよう。
- (5) 新興経済諸国と発展途上国 Emerging Economies and Developing Nations

パブリックヘルスや国際援助に向けた取組みの中で発展途上国が薬理遺伝学の利益を受けられるよう尽力すべきである。

- 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://elj.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 Morulsky. 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あり安全であることの尤度 (likelihood) が高まるといふ点で、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えていくために、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ぬ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「ファーマココジランス」(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

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方を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) がヘルスケアにとっ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る³⁾。

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に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。

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) などに代表されるように、薬理経済学にかかわる勸奨 (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いくと考えられる。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の考え方に基づ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の考え方に基づ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は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ような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/バネフィットの考慮、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) もいまだわかっていない、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るだろう。

インと実施に薬理遺伝学的アプローチをすで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はほとんどデータがない) そ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物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。フォーマナルな薬物経済学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 (もしくはインフョーマルコスト) 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削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、以下のよう要因で相殺されるかもしれないと考えられる。

- 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異質性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、活発なダイバ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、個人の遺伝子型に關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ぎりには、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にして検査が実施されると考えられる。

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³⁻⁶⁾。

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、薬の効果や、薬の効果を予測するため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、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はいるものの、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「支払意思」(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、家族や介護者の監視する時間(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、上述のカテゴリールにおけるコスト削減、ないし削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. 薬理経済学的評価 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。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き、ヘルスケア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。この状況で必要になるのが、新しいテクノロジーの薬理経済学的評価である。

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onderであろう (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高くなる。検査を受けずに同じように治療されレスポンスのある患者と比べて場合に、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、臨床とQOLの利点 (advantage) 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、「不運な人たち」(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、利害関係者にならぬ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の種類、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) ことと同義ではない。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を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分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。

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

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 (EQ5D/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グ付けを可能にする。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取る患者 (レスポンドャー) 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の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、レスポンドャーであろう者 (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

(そして薬理遺伝学的検査が個々の薬処方の必須となつていと仮定した場合)、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	versus	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
plus 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		
plus 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		

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らう。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)。このパラメータ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

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い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	versus	用量の調整(臨床の有効性に基づく)のための追加的なフォローアップのための通院のコストで、検査を受けていれば回避できたであろうもの plus (代謝の速い人における) 最適用量の特定に潜在的に関連した、追加的に生じた疾患のコスト plus (代謝の遅い人における) 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かを左右する、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コスト

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らう。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

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いくつかの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ずれかの場合には、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) 効果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犠牲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ろう。

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・プロフュエーションとの契約により、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でもできよう。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づ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。

上記にまとめられ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) に適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のカバラ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、人头割り支払い (capitation fee 一定期間内に患者1人当たりを提供されると考えられるすべてのサービスのサービスクーパー) 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。

薬理経済学的评价は、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。

薬理経済学的评价は、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 の薬理経済学的评价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。

コスト節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。ひとつ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、将来的には計算の一般法則 (rules of thumb) が引き出せる可能性があるかもしれない。こ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ろう。

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评价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