

developing nations 発展途上国135
 direct cost 直接コスト7,16,143,147,149,152,153
 direct-to-customer(DTC) 直接消費者型161
 disease susceptibility 易罹感性2,83,93,94,132,161,162,196,208
 disposition 体内挙動1,26,85,93
 DNA testing DNA検査実施105
 dose-ranging study 用量設定試験45,46,58
 dose-response/用量-反応性49,50,51,54,55
 double-coded ダブルコード化126,211
 double-coded samples and data ダブルコード化されたサンプルとデータ210
 drug interaction 薬物相互作用7,8,9,16,29,45,47,49,54,84,89
 drug response 薬物反応性1,2,3,4,5,22,28,30,31,32,38,39,42,43,44,46,48,51,53,56,57,58,64,66,67,69,70,71,72,81,82,83,84,89,93,94,95,97,112,122,132,147,163,164,165,166,167,176,177,178,197,198,199,206,208,217,225,226
 drug target 薬物標的2,44,176
 drug transporter 薬物トランスポーター21

E

emerging economies 新興経済諸国135,136
 endemic disease 風土病200,202
 enrichment route エンリッチメント法69
 enrolment criteria 入札基準69
 eosinophilia-myalgia syndrome 好酸球増加筋痛症候群23,41
 Essentially yours あなた自身のものです192
 ethnic factor 民族的要因199
 EU Data Protection Directive EUデータ保護条約133,165
 EU directive EU指令207
 European Commission:EC 欧州委員会204
 European Medicines Agency:EMA 欧州医薬品庁125,179,182,204,205
 European Parliament 欧州議会204
 European Union:EU 欧州連合204
 evidence-based-healthcare:EBHC エビデンスに基づくヘルスケア140,191
 evidence-based-medicine:EBM エビデンスに基づく医療140,154,163,191
 exceptions to informed consent インフォームド・コンセントの例外129,136
 exclusion 患者(被験者)の除外98,123
 explicitly 明示的129

health outcome 健康アウトカム89,109,140,141,149,163
 Health Product and Food Branch:HFPB カナダ保健省の健康食品と保健局194
 Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project B型,C型肝炎ゲノム薬理学プロジェクト201
 heterozygous ヘテロ接合体遺伝子型22,49
 high-throughput ハイストループアウト3,39,75,87,200
 HLA genotype HLA遺伝子型29,178
 homocystinuria ホモシステイン尿症105,113
 Huntington's disease ハンチントン病110,114,176
 hypothesis exploration 仮説探索126
 hypothesis generating 仮説生成100,123,131,212
 hypothesis testing 仮説検証123,126,131

I

identified 識別可能126
 identified samples and data 識別可能なサンプルとデータ209
 implicitly 暗示的129
 incentive-based approach インセンティブに基づいたアプローチ155
 inclusion 患者(被験者)の選別98,123
 incremental cost-effectiveness ratio:ICER 増分費用効果比150,151
 Independent Ethics Committee:IEC 独立倫理委員会167,179
 indirect cost 間接コスト7,15,16,146,148,149
 Individualization of drug therapy 個別化薬物治療の個別化197
 for patients with hypertension 高血圧患者のための薬物治療の個別化147
 informal cost インフォーマルコスト103,106,108,109,111,112,113,115,116,121,122,123,136
 information content 情報コンテンツ119,120,124,126,127,128,129,130,136,216,223,224
 informed consent インフォームド・コンセント167,179,220
 inspection 査察147,148
 Institutional Review Board:IRB 施設内審査委員会127,128,136
 intangible cost 無形コスト26,47,50,51
 intellectual property 知的所有権181
 Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group:IPRG 学際的ゲノム薬理学レビューグループ26
 inter-ethnic difference 民族間の差26
 inter-ethnic variability 民族間のバラツキ26
 intermediate metaboliser:IM 中間代謝型22

J

Japan Health Sciences Foundation:JHSF ヒューマンサイエンス振興財団216
 Japan Medical Association:JMA 日本医師会216,217
 Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:JPMA 日本製薬工業協会217
 justice 正義原則120,134,135

L

labelling ラベル表示45
 lactic acidosis 乳酸アシドーシス13,23,41,48
 likelihood 尤度81,96,107,139,141,153,180
 long QT syndrome:LQTS QT延長症候群28,42,226

M

major depression 大うつ病27,44
 male pattern baldness 男性型脱毛176
 managed care market マネージドケア市場150
 Med Watch 市販後監視システム105,106,108,113,114
 medical test 医学検査17
 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency:Mhra 英国医薬品庁9,25
 Ministry of Health, Labor and Welfare:MHLW 厚生労働省214,216
 modeling モデル化140
 molecular differential diagnosis 分子鑑別診断135
 Monte-Carlo method モンテ・カルロ法154
 morbidity 罹患率1,2,8,12,16,30,32,141
 morbidity 罹患7,81,155,156,165
 morphine toxicity モルヒネ毒性23

N

National Institute of Clinical Excellence:NICE 国立臨床エクセレンス研究所140,151

National Medical Ethics Committee:NMEC 国家医療倫理委員会224
negative predictive value:NPV 陰性の中率4,96,99,109,110,111,116,145,148
new drug application:NDA 新薬承認申請63,181
non-compliance ノン・コンプライアンス1
non-maleficence 無危害原則120
non-responder ノン・レスポonder3,66,81,95,97,112,135,177,201,217
number needed to screen:NNS スクリーニング必要数151
number needed to treat:NNT 治療必要数82,151

O

off-label use 適応外使用131
one-size-fits-all 万人対応79
organic anion transporter 有機アニオントランスポーター26
organic cation transporter 有機カチオントランスポーター26
overall funding requirement 訴訟用全費積立ファンド15
ownership of data データの所有128

P

PAHO/WHO Collaboration in Medical Centre for Bioethics193
paternity test 親子鑑定105,106,108,113,114
patient group 患者団体168
patient-stratifying 患者層別化144
penetrance 浸透率106,116
pharmacoeconomic evaluation 薬利経済学的評価139,140,149,157
Pharma SNP Consortium:PSC216
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA 医薬品医療機器総合機構216
Pharmaceutical Benefit Advisory Committee:PBAC 医薬品給付諮問委員会140,151
pharmacodynamics 薬力学2,21,37,38,167,201
Pharmacogenomic Working Group:PWG125
Pharmacogenomics and modernization of Chinese herbs 中薬のゲノム薬理学と近代化196
pharmacokinetic parameter 薬物動態学的パラメーター68

Q

QT interval prolongation QT間隔延長14,23,37,28,41,43,44,45,46

quality adjusted life year:QALYs 質調整生存年151

R

randomised controlled clinical trial ランダム化比較試験96,154
rapid-acyclator ラビッド・アセチレーター80
regulatory submission 承認申請資料98
repository of sample 保存サンプル129
representative 代議者128
Research Center for Medication in Minorities 少数民族のための薬物治療研究所197
responder レスポonder3,95,99,112,149,151,177,201,217

retrospective

retrospective case study 後向き症例研究23
retrospective cohort study 後向きコホート研究24
risk factor test リスク因子検査111,112,113,114

S

sample coding サンプルコーディング125,130
sample storage duration サンプルの保存期間130
scientific insight 科学的内裏の認識66,68,73,119
sensitive information 機微な情報106
sensitivity 感度99,109,110,111,112,116,120,122,145,148,152

serotonin

serotonin transporter セロトニントランスポーター28
single gene disorder 単一遺伝子疾患104,105,106,110,121,122,132,200
single nucleotide polymorphisms:SNPs 一塩基多型25,29,30,39,44,48,67,82,83,93,96,180,216

single-coded

single-coded シングルコード化126,211
single-coded samples and data シングルコード化されたサンプルとデータ210
slow-acyclator スロー・アセチレーター29,80
Social Security Number 社会保障番号209
social solidarity 社会の団結149
specificity 特異度96,99,109,110,111,112,116,122,134,145,148,152

splicing defect

splicing defect スプライシング異常38
standard gamble 基準的賭け151

subject identifier 被験者識別210

T

tardive dyskinesia and extrapyramidal syndrome 遅発性ジスキネシア/錐体外路症候群31
the right not to know 知りたくない権利127
Therapeutic Goods Administration:TGA 医療用物品管理局191
therapeutic index 治療係数24,31,53,85,142,163
Top-down "directive" approach トップダウン「指令」アプローチ155,156
tricyclic antidepressant 三環系抗うつ薬176
try and error 試行錯誤163

U

UK Data Protection 英国個人情報保護法133
ultra-rapid metaboliser:UM 超高代謝型22,23,30,39,41,47,84,85,133,163
US Food and Drug Administration:FDA 米国食品医薬品局8,10,12,46,49,51,147,179,181,182,183
utility measure 効用値151

V

validation study バリデーション試験178
value for money お金に見合う価値16,145,150,157
variant allele 変異型対立遺伝子3,5,24,25,26,31,39,40,43,58
ventricular arrhythmia 心室性不整脈28
very high information content 超高密度情報コンテンツ108
Voluntary Genomic Data Submission:YGDS ゲノムデータの自発的提出77,181

W

wild type 野生型4,24
withdraw the sample サンプル撤回126,211
withdrawal or withdraw 撤退3,8,12,13,27,29,31,48,63,80
 β 2-adrenoceptor β 2-アドレナリン受容体28

pharmacokinetics 薬物動態2,21,26,37,38,39,40,42,49,50,51,52,53,54,55,58,66,67,68,83,93,167,179,180,201,202,203,216,220,226
pharmacological target 薬理学的標的21,27,42,44,50,55,57,58,76,89
pharmacovigilance フェアコムピザランス12,56
phase I 第I相37,45,53,68,226
phase II 第II相46,55,69,77,226
phase III 第III相37,56,65,66,69,70,71,72,203,226
phase IV 第IV相56,72,73
phenocopy 表型模写5,110,116
phenotype 表現型2,22,25,30,31,32,39,46,54,55,57,58,67,83,84,85,87,89,97,98,99,142,176,196,198,222,225

physician's discretion 医師の裁量129,131
pivotal clinical trial 中核的な臨床試験99
plasma homocystein level 血漿ホモシステイン濃度105
polygenic trait 多遺伝子性4
poor metaboliser:PM 代謝の遅い人22,23,24,30,31,41,42,45,46,47,49,55,57,84,85,94,98,112,153,163,165,176,177

positive predictive value:PPV 陽性的中率4,96,99,109,110,111,116,145,148
post approval surveillance 承認後の調査130
postnatal test 出生後検査114
postural hypotension 起立性低血圧23,41
potassium channel カリウムチャネル27
power 検出力71
precision 精度71
predictive accuracy 予測的正確さ110
predictive medicine 予測医学94
predictive value unknown 予測的中率未知121
pre-disposition test 疾患素因検査110,113,114
prenatal test 出生前検査114
prevalence 保有率134,152,157
prior probability 事前確率110
privacy プライバシー132
probabilistic 確率的122,132,141
probability of success:Pos 成功確率66,68,69,70,76
probe プロブ39,57,220
prospective study 前向き研究9,10,24,109,165
public policy 公共政策136

pharmacokinetics 薬物動態2,21,26,37,38,39,40,42,49,50,51,52,53,54,55,58,66,67,68,83,93,167,179,180,201,202,203,216,220,226
pharmacological target 薬理学的標的21,27,42,44,50,55,57,58,76,89
pharmacovigilance フェアコムピザランス12,56
phase I 第I相37,45,53,68,226
phase II 第II相46,55,69,77,226
phase III 第III相37,56,65,66,69,70,71,72,203,226
phase IV 第IV相56,72,73
phenocopy 表型模写5,110,116
phenotype 表現型2,22,25,30,31,32,39,46,54,55,57,58,67,83,84,85,87,89,97,98,99,142,176,196,198,222,225

physician's discretion 医師の裁量129,131
pivotal clinical trial 中核的な臨床試験99
plasma homocystein level 血漿ホモシステイン濃度105
polygenic trait 多遺伝子性4
poor metaboliser:PM 代謝の遅い人22,23,24,30,31,41,42,45,46,47,49,55,57,84,85,94,98,112,153,163,165,176,177

positive predictive value:PPV 陽性的中率4,96,99,109,110,111,116,145,148
post approval surveillance 承認後の調査130
postnatal test 出生後検査114
postural hypotension 起立性低血圧23,41
potassium channel カリウムチャネル27
power 検出力71
precision 精度71
predictive accuracy 予測的正確さ110
predictive medicine 予測医学94
predictive value unknown 予測的中率未知121
pre-disposition test 疾患素因検査110,113,114
prenatal test 出生前検査114
prevalence 保有率134,152,157
prior probability 事前確率110
privacy プライバシー132
probabilistic 確率的122,132,141
probability of success:Pos 成功確率66,68,69,70,76
probe プロブ39,57,220
prospective study 前向き研究9,10,24,109,165
public policy 公共政策136

quality adjusted life year:QALYs 質調整生存年151

R

randomised controlled clinical trial ランダム化比較試験96,154
rapid-acyclator ラビッド・アセチレーター80
regulatory submission 承認申請資料98
repository of sample 保存サンプル129
representative 代議者128
Research Center for Medication in Minorities 少数民族のための薬物治療研究所197
responder レスポonder3,95,99,112,149,151,177,201,217

retrospective

retrospective case study 後向き症例研究23
retrospective cohort study 後向きコホート研究24
risk factor test リスク因子検査111,112,113,114

S

sample coding サンプルコーディング125,130
sample storage duration サンプルの保存期間130
scientific insight 科学的内裏の認識66,68,73,119
sensitive information 機微な情報106
sensitivity 感度99,109,110,111,112,116,120,122,145,148,152

serotonin

serotonin transporter セロトニントランスポーター28
single gene disorder 単一遺伝子疾患104,105,106,110,121,122,132,200
single nucleotide polymorphisms:SNPs 一塩基多型25,29,30,39,44,48,67,82,83,93,96,180,216

single-coded

single-coded シングルコード化126,211
single-coded samples and data シングルコード化されたサンプルとデータ210
slow-acyclator スロー・アセチレーター29,80
Social Security Number 社会保障番号209
social solidarity 社会の団結149
specificity 特異度96,99,109,110,111,112,116,122,134,145,148,152

splicing defect

splicing defect スプライシング異常38
standard gamble 基準的賭け151

酵素・タンパク質索引

5-リボキシゲナーゼ 5-lipoxygenase 87,177
 CYP1A2 40
 CYP2A6 40
 CYP2B6 40
 CYP2C8 40
 CYP2C9 21,23,24,31,38,39,40,47,87,157,203
 CYP2C19 21,24,31,38,40,45,46,52,87,88,203,218
 CYP2D6 13,21,22,29,30,31,38,39,40,41,42,44,
 46,47,48,52,53,55,57,84,85,87,88,99,
 145,163,165,166,176,177,225,226
 CYP2E1 40
 CYP3A4 40,45,46,53
 CYP3A5 40
 HMG-CoA還元酵素 HMG-CoA reductase 45
 N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT2)
 N-acetyltransferase 21,29,87,163
 P-糖タンパク質 P-glycoprotein 26,87
 UDPグルクロン酸転移酵素
 UDP-glucuronosyltransferase 20,25
 アンジオテンシン変換酵素
 angiotensin converting enzyme 1,80,87,157
 グルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ
 glucose-6-phosphate dehydrogenase 2,79,164

コリンエステラーゼ colinesterase 163
 コレステルエステル転送タンパク質(CETP)
 cholesteryl ester transfer protein 87
 ジヒドロピリミジン-デヒドロゲナーゼ(DPD)
 dihydropyrimidine dehydrogenase 22,87
 多剤耐性タンパク質(MDR-1)
 Multi-drug resistance protein 87
 チオプリンS-メチル転移酵素(TPMT)
 thiopurine S-methyltransferase
 5,21,24,25,39,84,85,86,87,157,183
 チトクロムP450(CYP) cytochrome P450
 38,50,67,84,87,98,163,170,180
 デブリンキノン水酸化酵素
 debrisoquine hydroxylase 85
 ビタミンKエポキシド還元酵素
 vitamin K epoxide reductase 24
 メチルテトラハイドレート
 methyltetrahydrate 105
 ロイコトリエン合成酵素
 leucotriene synthesizing enzymes 87
 第II相結合酵素 phase II conjugating enzymes 87

薬名索引

6-チオグアニン 6-thioguanine,
 タブロイド® Tabloid®, Lanvis® 85
 6-メルカプトプリン 6-mercaptapurine,
 ロイケール® 5,24,85,157
 d-ソトラロリン d-sotalol, ソタコール® 47
 L-トリプトファン L-tryptophan,
 L-トリプトファン® 23,41
 MDMA エクスタシー®, ecstasy® 86
 s-ソトラロリン s-citalopram 46
 アザチオプリン azathioprine,
 アザニン®, イムラン® 5,24,157,201
 アステミゾール astemizole, ヒスマナール® 14,28
 アセチルサリチル酸 acetylsalicylic acid 80
 アタザナビル atazanavir, レイアタズ® 25
 アトモキセチン atomoxetine, Strattera® 47,86
 アバカビル abacavir, ザイアジェン® 29,67,178
 アミトリプチリン amitriptyline,
 アミプリン®, トリプタノール® 86
 アルビデム alpidem 14
 アルプレノロール alprenolol,
 レグレチン®, スカジロー® 86
 アロセトロン alosetron, ロトロン® 14
 イソニアジド isoniazid,
 イスコチン®, ヒトラ®, Nydrazid® 29,80
 イブuprofen ibuprofenac 26,29
 イマチニブ imatinib,
 グリベック®, Gleevec® 180,218
 イミプラミン imipramine,
 イミドール®, トラニール® 86
 イリノタカン irinotecan,
 カンゾト®, トボテン® 25,218
 インドラミン indoramin 41,86
 エンメプラゾール esomeprazole,
 ネクシアム®, Nexium® 45
 エピネフリン epinephrine, ポスミン® 57
 エプロチジン ebrotidine 14
 エンカイニド
 encainide, Enkaid® 13,14,23,30,41,47,48,86
 オキシコドン oxycodone,
 オキシコドン® Oxycotin® 86
 オクスアレノール oxprenolol, トラサコール® 86
 オメプラゾール omeprazole,
 オメプラゾン®, オメプラール®, Prilosec® 45,218
 オンダンセトロン ondansetron,
 ソフランザイディス® 23,27,41
 カルバマゼピン carbamazepine,
 テグレート® 201
 カルバゾール carbvedilol, アーチスト® 28,86
 キニン quinidine,
 硫酸キニジン® Cardioquin®, Quinaglute® 85
 グレパフロキサシン grepafloxacin,
 ラクサール®, ゴアクサール® 14
 クロミプラミン clomipramine,
 アナフラニン® Anafranil® 86
 クロルフェニラミン chlorpheniramine,
 クロメール®, トリメトン®, Chlor-Trimeton® 86
 クロルメザン chlormethazone, Trancopal® 14
 ゲファイチニブ gefitinib, イレッサ® 217
 コデイン codein, リン酸コデイン® 23,30,41,47,86
 サルブタモール salbutamol,
 ベネトリン®, アス・タージス® 28,42
 ジクロフェナク diclofenac,
 ボルタレン®, Voltaren® 31,39
 シンパリド cisapride,
 アセナリン®, リサモール® 13,14,28,48
 ジレバロル dilevalol 14
 ジロートン diltiazem 28
 スタロペンチキソール zuclopentixol 86
 スパルチン sparteine 23,41,86,165
 セレコキシブ celecoxib 47
 セリバスタチン cerivastatin, セルバ® 3,14,15
 セルチン doxepin, セルチン® 14,46,86
 セルトラリン sertraline 42
 ソルビジン solvidine 14
 チオリダジン thioridazine, メレリル® 41,46,86
 チモロール timolol,
 チモブート® Timobut®, Timoptic® 86
 テキサトロン temetrol, dexmethylphen,
 メジコン®, Benlylin DM®, Delsym® 57,86
 テクスフェンフルラミン
 dexfenfluramine 14,15,23,41,86
 デシプラミン
 desipramine, Norpramin®, Pertofranc® 30,86
 デブリンキノン debrisoquine 22,23,39,41,165
 テマフロキサシン temafloxacin 14
 デュロキセチン duloxetine 86
 テリカラント terikalant 23,41,44
 テルフェナジン terfenadine,
 トリルダ®, Seldane® 13,14,28,48
 トロジリン terodiline 13,14,48
 ドキセピン doxepin, Sinequan®, Zonalon® 86
 トラキノン trazodone, traxoprodil 86
 トラスズマブ trastuzumab,
 ハーセプチン, Herceptin 97,180,182,217

トラスラスト tranilast	
リザベン®、トラスラスト	25,67
トラマドール tramadol	23,41,47,86
トリアゾラム triazolam	
ハルシオン®、トリアゾラム®	14
トリミプラミン trimipramine、スルモンチール®	86
トルカポン tolcapon、Tasmar®	14
トルテロジン tolterodine、Detrol®	86
トルブタミド tobutamide	
ジアベン®、ヘキストラスチノン®、Orinase®	39
トルレストット tolrestat	14
トログリタゾン troglitazone	3,14,217
トロバフロキサシン trovafloxacin、Trovan®	14
トロピセトロン tropisetron、ナボパン®	23,27,41,86
トロペリドール droperidol	14
ネビゾール nebirolol	86
ノルトリプチン nortriptyline	
ノリトレン®、Aventyl®	23,41,47,85,86,163
ハイドロコドン hydrocodon	86
パロキセチン paroxetine	
パキシル®、Faxil®	27,42,44,86
ハロファントリン halofantrine	28
ハロペリドール haloperidol	
セレネース®、Haldol®	86
ピオグリタゾン pioglitazone、アクトス®	218
フィベキサイド fexipide	14
フェニトイン phenytoin、フレビアチン®	
ヒダントール®、Dilantin®	24,29,85,201
フェンフルラミン phenformin	13,23,41,48,86
フェンフルラミン fenfluramine	14
ブアラール bufuralol	86
フラボピリドール flavopiridol	25
プリマキン primaquine	2
フルオキセチン fluoxetine、Prozac®	42,55,86
フルオロキノロン fluoroquinolone	3
フルコナゾール fluconazole	
ジフルカン®、Diflucan®	46
フルボキサミン fluvoxamine	
テプロメール®、ルボックス®、Luvox®	28,42

フレカイニド flecainide	
タンボコール®、Tambocor®	23,41,47,86
プレニラミン prenylamin	13,48
フロセキナン floxquinan	14
プロパフェノン propafenone	
プロロン®、Rythmol®	23,30,41,86
プロプラノロール propranolol	
インデラル®	86
プロムフェエナク bromfenac	14
ペモリン pemolin、ベタナミン®、Cylert®	14
ペルフェナジン perphenazine	
トリラホン®、Trilafon®	23,41,86
ペルヘキシリン perhexiline	13,22,23,40,41,47,48,86
ベンザゾロン benzazone	14
ベンダザック bendazac、ジルダザック®	14
ペンラファキシン venlafaxine、Effexor®	86
マプロチリン maprotiline	
ルジオミール®、Ludiomil®	86
ミアンセリン mianserin、テトラミド®	86
ミナプリン minaprine	14
ミペフラジル mibefradil	3,14
ミルタザピン mirtazapine	27,44
メキシレチン mexiletine	
メキシチール®、Mexitil®	30,86
メタドン methadone	86
メトプロロール metoprolol	
セロケン®、ロフレソール®	
Lopressor®、Toprol-XL®	23,30,41,86
モリシジン moricizine、Ethmozine®	47
リスベリドンisperidone、リスハダール®	86
レバセチルメタドール levacetylmethadol	13,14,48
レボメプロマジン levomepromazine	86
レモキシプリド remoxipride	14
ロフェオキシプロフェコキシブ	14
ワルファリン warfarin	
ワーフアリオン®、Coumadin®	23,39,85,157,183,201

監訳者略歴
津谷喜一郎 (つたに・きいちろう)
 1972年 東京工業大学工学部経営工学科卒業
 1979年 東京医科歯科大学医学部卒業
 1984年 WHO西太平洋地域事務局初代伝統医学担当医官
 1990年 ハーバード大学公衆衛生学部・武見国際保健プログラムリサーチフェロー
 1992年 東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門 (臨床薬理学) 助教授
 2001年 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学専攻教授

(著・訳書)
 医薬品の適応外使用—20世紀末のエビデンス—(ライフサイエンス出版、2004年)
 くすりとエビデンス (共編、じほう、2004年)
 ランダム化比較試験 (共編、じほう、2004年)
 薬の歴史・開発・使用 (共編著、放送大学教育振興会、2000年)
 医薬品適応外使用のエビデンス (共編、デジタルプレス、1999年)
 世界伝統医学大全 (訳、平凡社、1995年)
 Clinical Research Methodology for Complementary Medicine (共著、Hodder & Stoughton、1993年)

Pharmacogenetics Towards improving treatment with medicines **ファーマコジェネティクス** 薬物治療の改善を目指して

平成17年12月1日 第1刷 定価 本体4,800円+税

編 著 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
 監 訳 津谷 喜一郎
 発行者 大塚 賢一郎
 発行所 株式会社 テクノミック

〒104-0031 東京都中央区京橋1-16-10 (オーグビル京橋)
 電 話 03 (3538) 2531 (代表)
 F A X 03 (3538) 2537

©2005 カバーデザイン・本文レイアウト・DTP (有)リタワークス 印刷 (有)誠文堂
 ・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送付可能化権を含む) は株式会社テクノミックが保有します。
 ・図書館 (特) 日本著作出版権管理システム委託出版物 > 本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に (株) 日本著作出版権管理システム (電話03-3817-5670、FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

11



ファーマコジェネティクス 臨床試験の問題と解決法 —CIOMS レポートを中心に—

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座客員教授)

はじめに

ファーマコジェネティクスに関して過剰な期待とある種の興奮とが観察される。2005年3月のFDAによる“Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions”，厚生労働省の「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス (PGx) 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」，同7月の日本製薬工業協会による「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項 (案)」と，2005年前半はPGxについてレギュレーションを主とした制度的な議論が進んだ。

また，薬事行政における具体的な進展としては，FDAから，2005年2月にロッシュ・ダイアグノスティック社のP450のキットが承認され，同8月にはイリノテカン irinotecan (カンプト® Campto®，トポテシン® Topotecin®) の副作用を予測するインベーター UGT1A1 Molecular Assay による遺伝子検査が承認された。

時を同じくして，米国の大手製薬企業が，Cox2 阻害剤の副作用で総額3兆円にのぼる損害賠償請求訴訟を抱えることが報道されている。このような状況下で，PGxは将来の問題を解決する潜在的なツールとなりうると大きな期待がかけられている。

一見，ことは順調に運んでいるようにも見えるが，期待されているほどには進んでいない。特に日本の進展は遅いとされる。

世界的にこの領域では，ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスの二つの用語が使われている。それぞれ複数の定義が存在している。本章の第2節 (11-2) で国際医科学協議会 (Council of International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) の定義を紹介するが，ここではひとまず，医薬品の「研究・開発」(research and development: R&D) という言葉を用い，開発の段階での用語を「ファーマコジェネティクス」(pharmacogenetics: PGt)，研究と開発の

双方で用いられる用語を「ファーマコゲノミクス」(pharmacogenomics: PGx)としておこう。

本章では、この医薬品開発の「川下」で用いられるファーマコジェネティクスを用いた臨床試験と市販後の臨床研究について、現在の問題点とその解決法について CIOMS レポートで議論されたことを主として考えてみたい。

11-1

ファーマコジェネティクス臨床試験の現状

—現状の把握の方法としての臨床試験登録公開制度—

ファーマコジェネティクスを用いた臨床試験は、どこで、どのようなものが、どのくらいの数、存在するのだろうか？ この疑問は、多くの関係者がもっているものである。次節で述べる CIOMS ファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics) でも諸外国の多くのメンバーから出された疑問である。ところが、これに答えるのはなかなか難しい。

そこでワーキンググループでは、ファーマコジェネティクスを用いた臨床試験の登録公開制度に関する議論を開始し、その報告書には、独立した章を設けて、世界に啓発しようとした。

1990年代後半から世界的な流れとなった、エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) を理解するメンバーは、行政やアカデミアのみならず、企業関係者もこの考えを支持した。だが、レポート¹⁾ で取り上げるべき項目が多くなったこともあり、また、あまりこの臨床試験登録のトピックに熱心ではないメンバーもあり、2004年夏頃にレポートの最終の構成案が確定する頃までには原稿が完成せず、結局レポートには入らないことになった。

ところがこの2004年初夏、レポートの構成が確定する頃に、米国での抗うつ剤 (パロキセチン paroxetine, パキシル® Paxil®) の臨床試験中に起きた自殺企図の有害事象の報告が適切になされなかったというスキャンダルが発生した。これをきっかけに臨床試験の登録公開制度 (clinical trial registry: CTR) に対する関心が世界的に急速に高まった。2004年9月には、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) が、あらかじめ臨床試験が公的なファンドに基づく臨床試験登録公開制度に登録されていない限り論文原稿を受理しないという声明を出したことから、各国でいろいろな動きがみられるようになった^{2,3)}。

日本でも動きがみられ、2004年10月に作成・運営のワーキンググループが設立された。筆者もメンバーとして参加した。世界の動向の分析やシステムの設計を行い、2005年6月に UMIN 臨床試験登録公開制度 (UMIN clinical trial registry: UMIN-CTR) がスタートした。図 11-1 にそのホームページを示す。

この作成プロセスの中で、CIOMS ワーキンググループでのディスカッションが念頭にあり、登録すべき項目の中に「ゲノム情報の取扱い」が組み込まれた。米国の clinicaltrials.gov などと対比してその項目を図 11-2 に示す。世界中の主たる臨床試験登録公開制度の中では、UMIN-CTR がこの種の情報の掲載の嚆矢となったものである。

UMIN-CTR での 2006年1月末での結果を示す。317試験中 24試験、約 8% でゲノム情報が

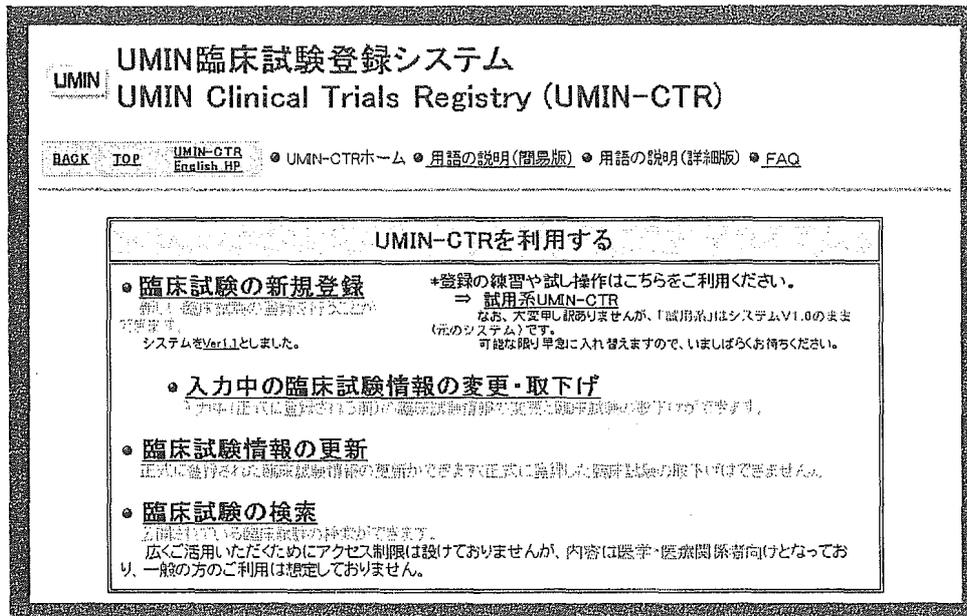


図 11-1 UMIN-CTR のホームページ

<http://www.umin.ac.jp/ctr/>

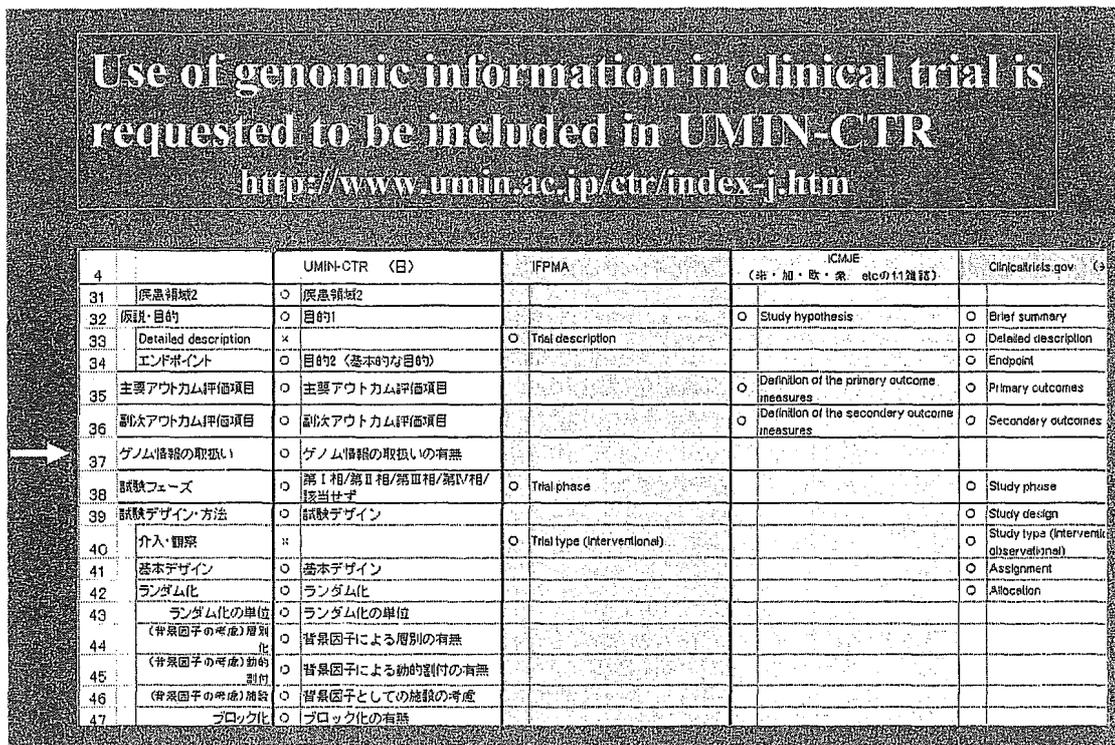


図 11-2

UMIN-CTRは「ゲノム情報の取扱い」を含む。

取扱われている。そのうちの約6割ががん、残り約4割ががん以外の領域となっている。UMIN-CTRは企業がスポンサーではない臨床試験が主体であるが、予想以上にゲノム情報を用いた臨床試験が行われていることが明らかになった。

なお、ここで「ゲノム情報の取扱い」という項目名は、全体の登録システム設計の際に、なるべく単純化しユーザーが入力しやすくした表現になっている。臨床試験期間中のゲノム情報の取扱いには、ある特定の遺伝子型（複数もありうる）や、ある薬の有効性や安全性に関連した遺伝

子型をレトロスペクティブに測定する，またそのなかでもサンプルを保管し (sample repository) 将来遺伝子型を測定する，プロスペクティブに遺伝子型を臨床試験参加者の選択基準 (entry criteria) とするなど，複数のタイプがあるが，この項目では，そこまでは詳しくは聞いていない。

なお，日本ではその後，日本医薬品情報センター (Japan Pharmaceutical Information Center: JAPIC) や日本医師会治験促進センターでも臨床試験登録公開のシステムが立ち上がり，後者ではゲノム情報の取扱いの項目が含まれることとなった。

一方，米国ではサンプル保管が普通になされており，2004年末の時点で，これまでに企業スポンサーのファーマコジェネティクス臨床試験が約2,000と推計されている。日本でも倫理的な面が解決できれば，多くの臨床試験で使われることと予想される。

11-2

CIOMS Working Group on Pharmacogenetics

CIOMS ファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics) は，2回の準備会議を経て2002年2月にロンドンで発足した。その後3年にわたり，議論を世界各国における会議とインターネットによって行い，2005年2月にレポートが発行された。英文の表紙と日本語訳の表紙を図11-3に示す。

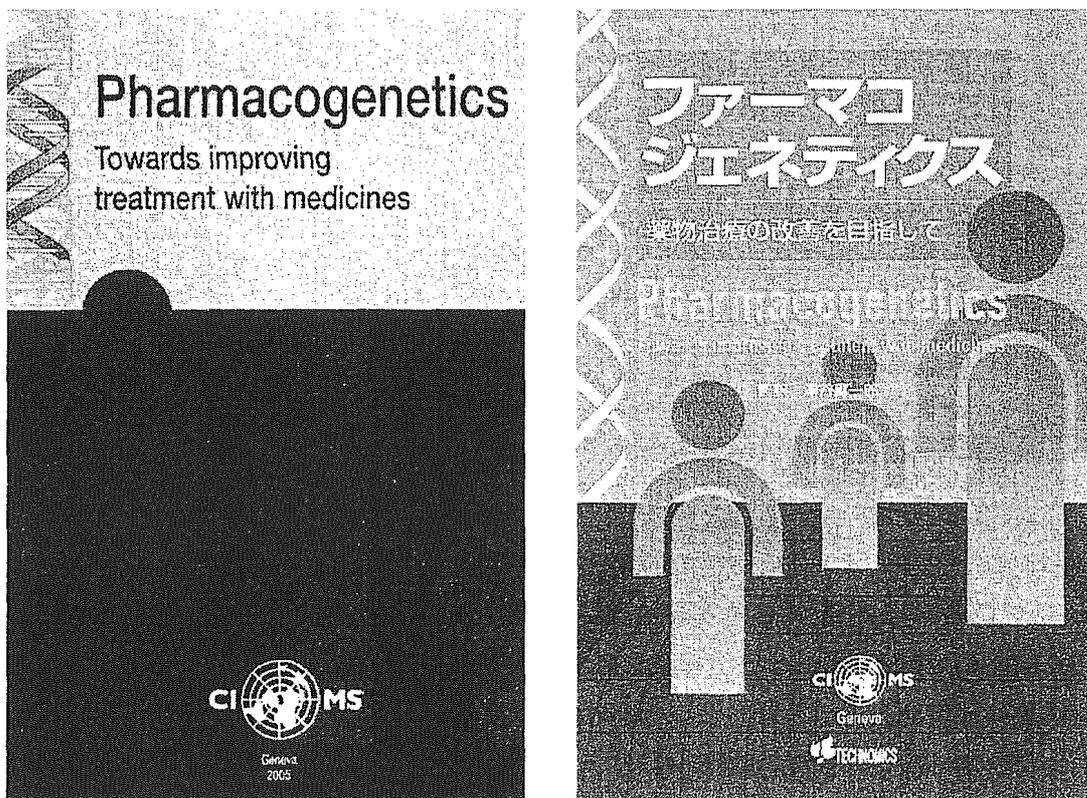


図 11-3 CIOMS Pharmacogenetics レポートの原本 (2005) と日本語訳 (2005)。

表 11-1 ELSI 領域におけるファーマコジェネティクスの世界の動き

1997		WHO	Report on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service
2000		UNESCO	Guidelines
2002	Nov	EMA/CPMP	CPMP Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics
2003	Jan	CPMP	Concept Paper on Pharmacogenetics "Briefing Meetings"
2003	Feb	FDA	Draft Guidance for Industry and FDA Reviewers, Multiplex Tests for Heritable DNA Markers, Mutations and Expression Patterns
2003	Nov	FDA	Draft Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions
2004	Jul	EMA	Understanding the Terminology used in Pharmacogenetics
2005	Jan	CIOMS	Report: Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines
2005	Mar	EMA/CHMP	Draft Guideline on briefing meetings: format and content
2005	Mar	EMA/CHMP	Draft Concept Paper on the Development of a Guideline on Biobank Issues Relevant to Pharmacogenetics
2005	Mar	FDA	Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions
2005	Apr	FDA	Draft Preliminary Concept Paper: Drug-Diagnostic Co-Development

表 11-2 ELSI 領域におけるファーマコジェネティクスの日本の動き

2001	Jun	MHLW	Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals
2001	Jun	MHLW	Methods of Drug Interaction Studies
2001	Apr	MHLW, MOE, MIT	Ethics Guidelines for Human Genome/gene Analysis Research
2003	Apr	JHSF	WG report: "Clinical Application of Pharmacogenomics" including survey among industries
2003	Apr	JHSF	Symposium on Genomic-based Medicine 2003
2004	Jun	ABPI/JPM	R&D Conference 2004: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics - Perspectives in Regulatory science -
2004	Jun	MHLW	Draft notification: Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments
2005	Feb	MHLW, MOE, MIT	Revised Tripartite Ministries guidelines
2005	Mar	MHLW	Notification: Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments
2005	July	JPMA	Draft points for consideration on PGx trials

このワーキンググループの活動の、世界と日本のこれまでの特に、倫理的、法的、社会的課題 (Ethical, Legal and Social Implications: ELSI) の活動の流れの中での位置づけを、表 11-1 と表 11-2 に示す。CIOMS は、1949 年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) と国連教育科学文化機関 (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: UNESCO) により設立された機関で、生命倫理、保健政策、医薬品開発と使用、安全性などの活動を行っている。生命倫理の面では、2002 年 10 月に改訂された「人に係わる生物医学研究のための国際倫理ガイドライン」(International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) がよく知られている。

このワーキンググループのメンバーを表 11-3 に示す。CIOMS のような国際機関はバランスを重要視する。ここでいうバランスには 2 つの意味がある。第 1 に産官学のバランス、第 2 に地

表 11-3 CIOM ファーマコジェネティクス・ワーキンググループのメンバー

Regulators:	Industry:
・ Afssaps (France)	・ Abbott Laboratories
・ BfArM (Germany)	・ Aventis
・ EMEA (London)	・ Bayer
・ FDA (USA)	・ GlaxoSmithKline
・ Health Canada	・ F. Hoffmann-La Roche
・ Instytut Lekow (Poland)	・ Merck & Co
・ MHRA (UK)	・ Novartis
・ MHLW (Japan)	・ Pfizer
・ NAM (Finland)	・ Serono
・ WHO	・ Schering-Plough
Academia:	・ Yamanouchi
・ University of Tokyo	
・ University of Copenhagen	
・ Dr Mgrte Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmacologie	

表 11-4 CIOMS ファーマコジェネティクスレポート (2005) の内容

CONTENTS

Chapter

1. Introduction and Problem Statement
2. Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden
3. Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction through Pharmacogenetics
4. Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development
5. Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development
6. Improvements in Existing Therapies
7. Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics
8. Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information
9. Ethical Issues
10. Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics
11. Communication and Education
12. Unresolved Issues and Barriers to Progress

Annex

1. Process and Membership of CIOMS Working Group on Pharmacogenetics
2. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia
3. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada
4. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China
5. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei
6. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union
7. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan
8. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea
9. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

理的バランスである。私はアジアにおいて大学でファーマコエコノミクスという新しい分野を担当しているということで参加することになった。その後いくつかの経緯があり、日本の企業として山之内製薬（現・アステラス製薬）、行政は厚生労働省や医薬品医療機器総合機構から参加があった。

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こう。

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の問題は 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 とそのまま覚えておくとよいだろう。

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) とも表現する。NNT を求めてみると、0.6 から 0.4 を引いて 0.2 だから、 $1 \div 0.5 = 5$ 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 $\text{ICER} = 5,000 \text{ 円/one event gained}$ 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。

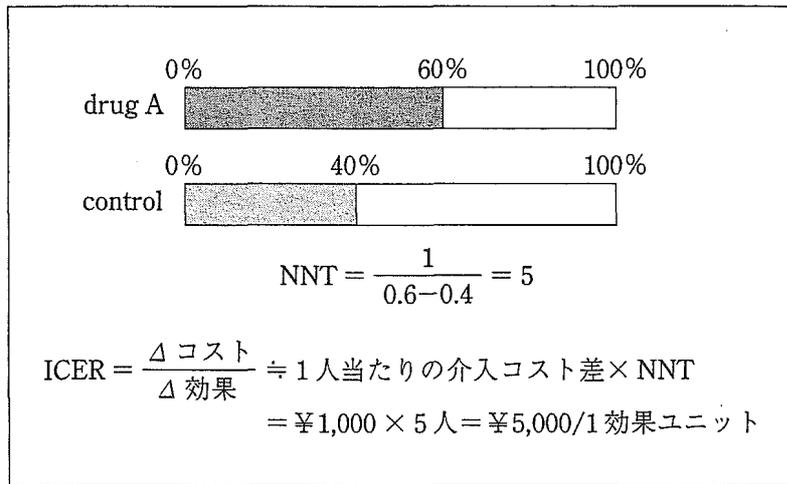


図 11-6 NNT と ICER

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 $NNS = 1 / (PM \text{ 頻度} \times ADR \text{ 頻度})$ 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。
 $NNS = 1,000/2 = 500$
 $NNS = 1 / (0.2 \times 0.01) = 500$
 $NNS = 1 / (PM \text{頻度} \times ADR \text{頻度})$

図 11-7 PG-test と NNS

さて、今このPG-testに1,000円かかるでしょう。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 категория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 category 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。

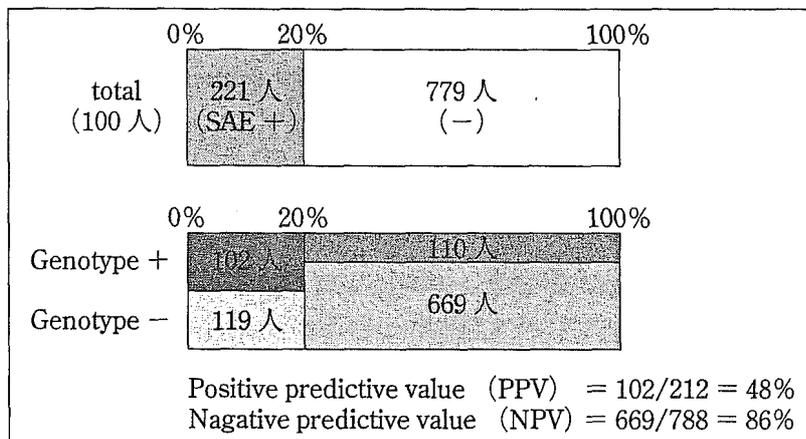


図 11-8 イリノテカンと PG-test の結果のグラフ化

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。

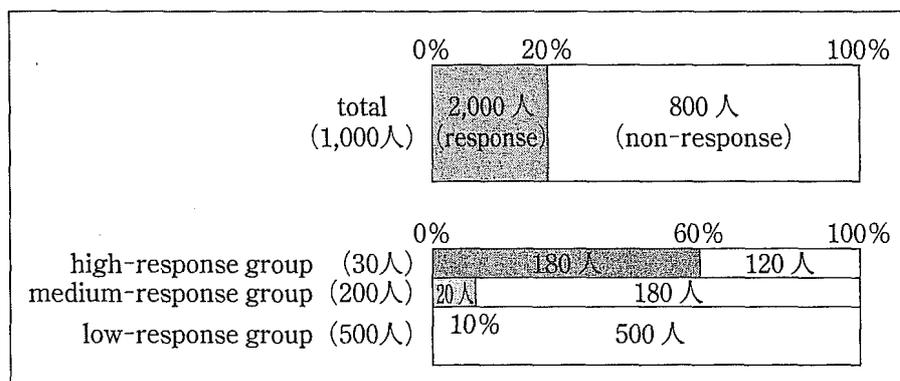


図 11-9 Drug-device co-development の必要性

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、主だっただけでも 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		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