

③ ICHの構成メンバー

EU	EU : European Commission (欧州委員会) - European Union (欧州連合) EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (欧州製薬団体連合会)
日本	MHW : Ministry of Health and Welfare (厚生省) JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (日本製薬工業協会)
米国	FDA : US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局) PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (米国製薬工業協会)
事務局	IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (国際製薬団体連合会)

“つくる” — 臨床試験と薬剤疫学

本書の主たる読者は臨床医やその他の医療従事者であるが、薬のエビデンスを見極めるには、まずエビデンスを“つくる”“臨床試験”についての理解が必要となる。ユーザーの位置する海で、魚やエビなどの海産物を生み出すには、水の流れてきた川について、さらには川を支える森について知らなければならない。そこで本シリーズの Part I では、まず臨床試験について論ずることにした。

薬の臨床試験は近年大きな変化がみられた。この変化は1990年から始まった“医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議”(International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: ICH) のプロジェクトによるところが大きい。

本プロジェクトは、日米欧における医薬品行政、特に新薬開発に関わる多くの分野について標準化・統一化し、全体としてのR&Dのリソースやコストの低減化をめざし「よい薬をより早く人びとへ」をモットーに進行中のものである。そのスポンサーは③に示す日米欧の“官”と“産”，すなわち薬事行政担当局と製薬産業である。

そのプロジェクトは、品質 (quality: Q), 安全性 (safety: S), 有効性 (efficacy: E), 複合領域 (multidisciplinary: M) の4つに大別される。各トピックスについてガイドラインなどが作成され、日本を含めた各国の薬事行政に反映されている。本シリーズが開始された頃は約

④ ICH Topic and Guideline の進行状況 *1

Step*2	品質 (quality)	安全性 (safety)
5	Q1A 安定性試験法ガイドライン (新有効成分含有医薬品)	S1A がん原性試験を必要とする条件 S1B 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス
	Q1AR 安定性試験の見直し(一部のみ)	S1C 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス S1C(R) 医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺
	Q1AR2 安定性試験の見直し(一部のみ)	
	Q1B 安定性試験法ガイドライン: 光安定性	S2A 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス S2B 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ
	Q1C 安定性試験法ガイドライン: 新剤型及び一部変更	
	Q1D 安定性試験法ガイドライン: Bracketing & Matrixing	S3A トキシコキネティクス: 毒性試験における全体的暴露の評価に関するガイダンス S3B 薬物動態試験: 反復投与組織分布試験のガイダンス
	Q1E 安定性試験法ガイドライン: 安定性データの評価	
	Q1F 安定性試験法ガイドライン: 気候帯 III 及び IV での提出資料	S4 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン S4A 単回及び反復投与毒性試験ガイドライン: イヌにおける長期投与
	Q2A 分析法バリデーションに関するテキスト: 用語とその定義	
	Q2B 分析法バリデーションに関するテキスト: 実施方法	S5A 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン S5BM 医薬品の生殖毒性試験法ガイドライン: 雄授精能評価法の確立
	Q3A 不純物に関するガイドライン: 原薬	
	Q3AR 原薬の不純物に関するガイドラインの見直し	S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン
	Q3B 不純物に関するガイドライン: 製剤	
	Q3BR 製剤の不純物に関するガイドラインの見直し	S7B 重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン (改訂ステップ2) S8 免疫毒性試験に関するガイドライン
	Q3C 不純物に関するガイドライン: 残留溶媒	
	Q3CM 不純物に関するガイドラインのメンテナンス	S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン
	Q5A バイオテクノロジー医薬品の品質: ウィルスバリデーション	
	Q5B バイオテクノロジー医薬品の品質: 遺伝的安定性	S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン
	Q5C バイオテクノロジー医薬品の品質: 製品の安定性	
	Q5D バイオテクノロジー医薬品の品質: 細胞株管理 (セルサブストレート)	S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン
Q6A 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (化学物質/3局方との調和を継続)		
Q6B 医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン (バイオ)	S6 バイオテクノロジー医薬品の安全性試験 S7A 安全性薬理試験ガイドライン	
Q7A 原薬GMP		
4	Q5E バイオテクノロジー医薬品の同等性比較(品質)	
3		
2	Q8 製剤開発に関するガイドライン	S7B 重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン (改訂ステップ2)
		S8 免疫毒性試験に関するガイドライン
1	Q4B 局方調和の規制当局による受入れ (インターチェンジアビリティ)	
	Q9 品質リスク・マネジメントに関するガイドライン	

*1 本トピックの最新のリストは右のweb siteで見ることができる。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

*2 ICHでの検討プロセス:

- Step 1 トピックの選定・問題点の分析, EWGの設置, ICH調和ガイドライン案の起草
- Step 2 ICH調和ガイドライン案の決定・承認, 各極におけるガイドライン案に対する意見聴取
- Step 3 寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正
- Step 4 ICH調和ガイドライン最終合意
- Step 5 各極における国内規制への取入れ

	有効性 (efficacy)	複合領域 (multidisciplinary)
試 験 項 目 検 査 ス テ ィ ン グ	E1 慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について	M1 薬事関連用語集 (メディカルターミノロジー)
	E2A 臨床試験段階における安全性データの取扱いについて：定義と緊急報告の基準	M2 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
	E2BM 臨床安全性データの取扱いについて：報告様式	M2 (e-CTD) 電子化申請様式について
	E2C 臨床安全性データの取扱いについて：定期報告	M3 非臨床試験と臨床試験の実施タイミング
	E2CA E2Cの補遺	M4 Common Technical Document
	E3 臨床試験データの取りまとめ方法と様式	
	E4 新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方	
	E5 外国臨床データ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針	
	E6 GCP	
	E7 高齢者に使用する医薬品の臨床評価ガイドライン	
	E8 臨床試験の一般指針	
E9 臨床試験の統計ガイドライン		
E10 臨床試験における対照群選定のガイドライン		
E11 小児の臨床試験ガイドライン		
	E2D 承認後に得られる安全性データの取扱い	
	E2E ファーマコビジランス・プランニング (PvP)	
	E12A 降圧薬の臨床評価に関する原則	
安 ソ	E14 QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価ガイドライン	
	E2BM 臨床安全性データの取扱いについて：報告様式(見直し)	M5 医薬品辞書のためのデータ項目および基準

(2004年11月18日現在)

50 トピックであったが、④に示す2004年11月時点でのトピック数は70を超えている。

そこで、Part Iの前半は“エビデンスをつくる臨床試験”として、①医薬品開発、②新GCP、③「検証」について、④統計ガイドラインと対照薬の選択をとりあげた。⑤当初大きな関心をもたれた民族による違いは、その後⑥ゲノム薬理学へと進展した。また臨床試験をとりまくシステムも重要である。そこで⑦補償・賠償、⑧エビデンスをつくる人々、⑨データマネジメント、⑩薬事行政の役割についても解説した。これによって臨床試験の基本的要素はほぼカバーしたことになる。

ついで、Part Iの“エビデンスをつくる”の後半は“薬剤疫学”関連として、⑪“前向き”以外も含むさまざまなデザイン、⑫イベントモニタリング、⑬病院情報システム、⑭米国の大規模データベースについてとりあげた。

“つたえる” — 多様なメディア

つぎにエビデンスを“つたえる”局面である。ユーザーからみるとエビデンスを“さがす”局面ともいえる。先にも述べたが、ここには種々のメディアが存在する。

ここでは、①添付文書と“新薬承認情報集”、②日本の3大医薬データベース、③DI活動、④大学図書館、⑤病院図書館、についてまず論じた。ついで、⑥くすりの永遠のテーマであるベネフィットとリスクのバランス、⑦新しい職種となったメディカルライター、⑧著作権、⑨大きな関心をもたれている診療ガイドライン、⑩患者へのくすりのしおり、が解説された。“つたえる”ためのエンジンとなる⑪システムティックレビューと⑫構造化抄録は、方法論的に重要である。また、医師に大きな影響を与える⑬医学雑誌と⑭MRは、その表裏を含めて実態を理解すべきであろう。

当初、本シリーズでは、Part I “エビデンスをつくる”が6回、Part IIの“エビデンスをつたえる”が6回、Part IIIの“エビデンスをつかう”が2回の全14回で終わる予定であった。

ところがシリーズを開始してみると、意外に論ずべきことが多いことがわかり、Part I “エビデンスをつくる”は、「臨床試験」として9回、「薬剤疫学」として5回の全14回となった。前者は1998年からの

新 GCP 全面施行にともない臨床試験に対する関心が高まったことが理由で、後者は臨床試験から得られる有効性 (efficacy) のみでは不十分で市販後の効果 (effectiveness) も必要だということの認識の高まりが背景にある。

Part II “エビデンスをつたえる” も同様に、全 14 回となった。この“つたえる”局面は従来、あまり注目されない領域であったが、EBM の興隆のなかで重要性が認識されたものである。

この 2 つの Part が終わったのが 2004 年 9 月号で、すでに全 28 回と当初の予定の倍の回数となった。すでに 4 年半以上経ち、当初書かれたトピックに若干の修正が必要となる部分も生じてきた。そこで、まず“つくる”“つたえる”の 2 つの Part のみを書籍化することになったものである。

『EBM ジャーナル』が創刊された頃は、「この雑誌はいつまでもつのかな」などと言われたものだが、思いのほか好評で、内容も充実しているのは嬉しい限りである。おかげで「くすりとエビデンス」シリーズも継続することができた。本書の表紙でおわかりのように、お米にたとえば、田に苗を植え、お米を“つくり”，大八車で運んで“つたえる”ところまでが本書に含まれている。

さらに『EBM ジャーナル』が survive して、おいしいお米を食べて“つかう”ところまで見守りたいものである。

また、先に示した薬のエコロジー図からみると、臨床医や医療従事者は海に位置する。ここで泳いだり潜ったりしながら、くすりの最終的なアウトカムである患者にとっての利益 (benefit) を生み出していくことになる。よい魚やエビが育っていくのを見たいものである。

津谷喜一郎 Kiichiro Tsutani
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学

内田英二 Eiji Uchida
昭和大学病院臨床試験支援センター

民族による違い

内田英二 Eiji Uchida
昭和大学医学部第二薬理学

エビデンスと民族差

1990年代に提唱された“エビデンスに基づく医療” (evidence-based medicine: EBM) の考え方は、経験に基づく医療から科学的根拠に立脚する医療をめざすもので、最終的に患者を中心とした適正な医療をめざすものである。医薬品の作用機序や病態生理に基づいた治療方針ではなく、実際に臨床で使用された結果を考慮した“真のエンドポイント”の設定が重要となってきた。エビデンスの重要な位置を占める臨床試験の結果は、対象となった集団を越えてほかの集団（異なる民族）に外推できるのであろうか。結論を出すためには、個々の医薬品や対象集団の特性、医療環境、社会的・文化的背景など、種々の要因が関係してくるであろう。

ここでは、日・米・欧による“医薬品規制ハーモナイゼーション会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)” のなかで話し合われ1998年2月に合意され、同年8月厚生省医薬安全局審査管理課長通知として出された、“外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について”の経緯・内容を踏まえながら考察していきたい¹⁾。

このガイドライン (E5 ガイドライン) の作成には6年の歳月を要した。ICHの合意は純粹に科学的な議論だけからなるものではなく、行政判断も考慮されている。しかしながら、このことは決して科学的な議論の価値を低くしているものではないことを付け加えておきたい。

外国臨床データ受け入れの経緯

民族による違い（民族的要因）は外国臨床データ受け入れの主要障害因子として、日・米・欧の三極で認識されてきた。三極とも、臨床試験が実施された場所（地域・国）よりも臨床試験の質（quality）が外国臨床データ受け入れの要因であると強調しながらも、実際には民族的要因などを理由に、限られた外国臨床データしか受け入れてこなかった。

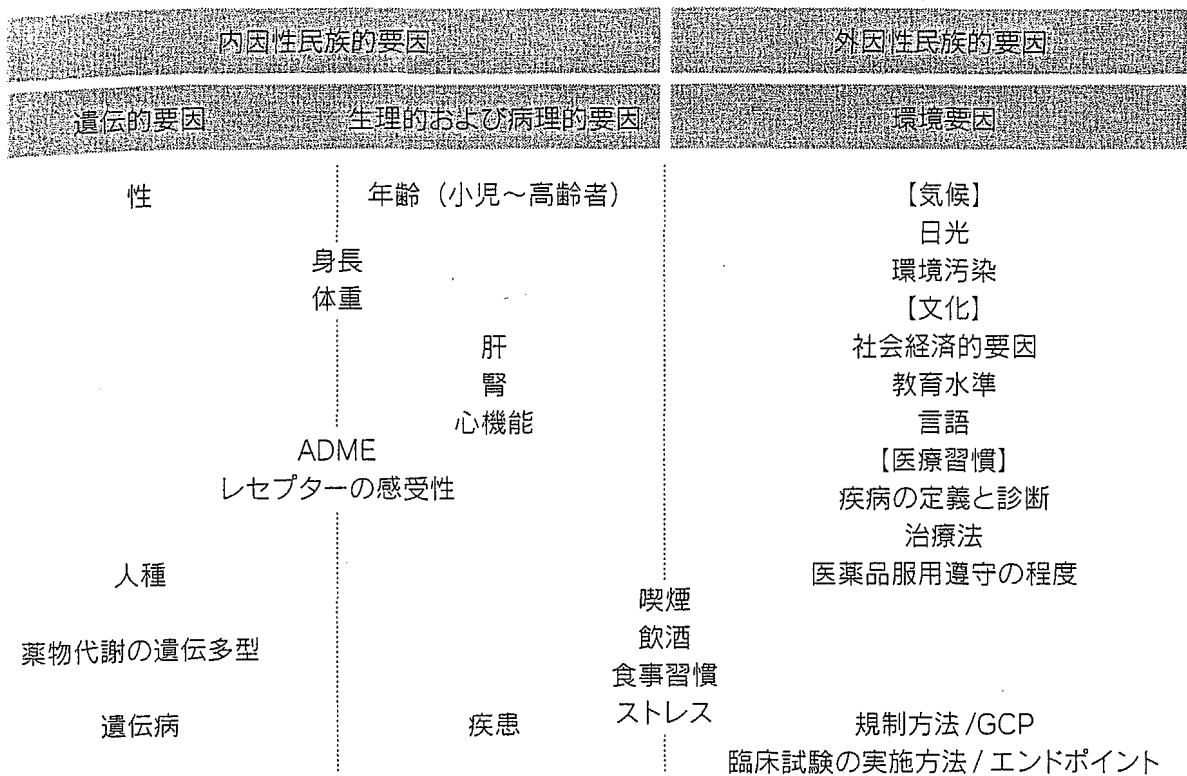
日本では1985年の薬務局長通知により、外国臨床試験データの質や内容にかかわらず、日本人での吸収・分布・代謝・排泄を検討する薬物動態試験（absorption, distribution, metabolism, excretion: ADME）、用量設定試験、対照薬をおいた二重盲検比較試験が承認申請のために必須最低限の臨床試験と規定されていた。この日本のスタンスに対して、日米間の規制緩和のためのMOSS協議や欧米製薬企業から、日本はもっと科学的な対応をとるべきであると要求されていた。

この要求の背景には、世界的視野における臨床試験の重複による資源（人的・時間・労力・費用・動物など）の節約だけでなく、日本の臨床試験では欧米で実施された用量反応試験や比較試験の結果の再現性が得られず、日本での開発を断念する医薬品も数多く存在したことがあるようである。

この原因が、遺伝的要因によるものであるか社会環境的要因によるものであるか（両者とも最終的には民族的要因に含有）を、科学的に検討するためにICH-E5トピックスが日本より提唱され1992年9月に初めて専門家会議（Expert Working Group: EWG）が開催された。日・米・欧の三極合意に至るまでに約6年の歳月を費やしたことは前述した。

民族的要因の分類

E5-EWGでは臨床試験の有効性・安全性の結果に関係するであろう民族的要因を、内因性民族的要因（intrinsic ethnic factor）と外因性民族的要因（extrinsic ethnic factor）に分類した⁽¹⁾。この2つのうち、臨床試験の有効性・安全性の結果の外捜に大きな影響を与える要因としては、外因性民族的要因が重要と考えられている^{2~4)}。民族的要因について簡単に紹介する。



① 内因性および外因性民族的要因の分類

● 内因性民族的要因

内因性民族的要因は、住民集団のサブグループを定義・同定する際に有用で、地域間の臨床データの外捜可能性に影響を与える要因である。薬物動態に関しては、三極に共通して存在する薬物 78 品目の解析の結果から、多くの医薬品で ADME は類似している結果が得られた⁵⁾。

この解析で得られたことは、“はずれ値”を示す被験者がいくつかの薬物で存在したことで、薬物代謝酵素の遺伝的欠損の頻度が問題となることが提起された。すなわち、acetylation を受ける薬物、cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2D6) により主に代謝を受ける薬物などである⁶⁾。

たとえば slow acetylator は白人では約 50 % 存在するが、日本人では 95 % が fast acetylator である⁷⁾。CYP2D6 は白人では約 8 % が欠損しているが、日本人では 1 % 以下である。CYP2C19 の欠損者は日本人で約 20 % だが、白人では約 3 % である。民族差による薬理作用の相違は文献上検索された^{8, 9)}。しかしながら、これら薬物代謝酵素の欠損頻度や薬理作用の相違が承認された医薬品の用法・用量の相違に直結するかということそうではなく、用法・用量の決定には別の要因、特に外因性民族的要因の関与が強く示唆された。

●外因性民族的要因

外因性民族的要因は、個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性要因は遺伝よりも文化および行動様式によってより強く決定される傾向がある。外因性要因には、地域の社会的および文化的な側面に関係するものが含まれる。いくつかの例をあげて有効性・安全性に影響する民族差を考えてみる。

医療習慣

先ほどの用量の決定であるが、米国では容認できる副作用の限界まで増量し、そこから減量していき最適の効果発現を求める。一方、日本ではときに米国の基準ではほとんど効果の期待できない低用量を用いて、副作用を出さずに効果を発現させようとする。この考え方の違いが、承認された用量が米国で日本より高い一因と考えられている⁹⁾。

文化

日本では“他の人に依存すること、他の人に頼られることは健全なこと”と考えられている¹⁰⁾。患者による副作用報告の妨げ（医師に対する攻撃の回避）や治験担当医師の批判的観察の欠如に結びつくと考えられる。

臨床試験の方法論

エンドポイントの違い（たとえば、血圧の測定時期、総合概括評価など）、病因の分布の相違（たとえば、C型肝炎ウイルスのゲノム分布の相違）、選択基準（疾患の重症度分類の相違）、症例数（1医療機関、1群、合計）、試験薬投与期間、比較対照薬（プラセボ、同じ薬剤の低・中・高用量、新地域では未承認の薬剤）。

医学教育

臨床効果が期待されなかったときの措置：

米国：薬剤の変更

日本：増量，併用療法

日本の問題点：臨床試験に関する教育の欠如，診断学偏重

疾患に対する認識度¹¹⁾

ドイツ：心臓と食事療法

フランス：肝臓

英国：ウイルス感染症

米国：高血圧・肥満

剤形

フランス：坐薬

イタリア：注射薬

英国：錠剤

日本：多剤併用

社会環境・倫理

日本：臨床試験の閉鎖性，インフォームド・コンセントの不徹底（治験・市販後臨床試験のみ）

欧米：臨床試験の公開，観察研究を含むすべての臨床医学研究の第三者による承認・インフォームド・コンセントの徹底

これら外因性民族的要因のいくつかは，ICHによるグローバルイゼーションの流れが定着することにより，徐々にその差が縮小してくるものと考えられる。事実，臨床試験のプロトコルはここ数年でかなり欧米に近くなってきている。また，インターネットなどを通じた情報の広まりも，外因性民族的要因の差の理解あるいは縮小に役立つであろう。

民族的要因の影響を受けやすい薬物・受けにくい薬物

医薬品の有効性・安全性に関する民族差を検討する際，その薬物が民族的要因の影響を受けやすいか否かを評価することは有用である。E5-EWGでは，それぞれ以下の特徴をあげた。

● 民族的要因の影響を受けやすい薬物

- 薬物動態（PK）が非線形であること。
- 推奨される用法・用量の範囲内で，有効性および安全性のいずれに関しても薬力学的（PD）曲線が急峻であること（用量がわずかに変化するだけで，効果が大きく変化する）。
- 治療量域が狭いこと。
- 高度に代謝され，特に代謝経路が単一で，そのために薬物間相互作用の可能性が大きくなること。
- 遺伝多型を示すことが知られている酵素により代謝されること。
- 民族により異なる酵素変換を受ける可能性があるプロドラッグとして投与されること。
- 生物学的利用率の個体差が大きいこと。

- 生物学的利用率が低く，したがって薬物吸収が食事の影響を受けやすいこと。
- 多くの併用薬とともに使用される可能性が大きいこと。
- 鎮痛剤や精神安定剤のように不適切な使用の可能性が高いこと。

● 民族的要因の影響を受けにくい薬物

- 薬物動態（PK）が線形であること。
- 推奨される用法・用量の範囲内で，有効性および安全性のいずれに関しても薬力学的（PD）（作用-濃度）曲線が平坦であること（このことは，当該医薬品の忍容性がよいことを示唆する）。
- 治療量域が広いこと（このことも，忍容性がよいことを示す指標となりうる）。
- 代謝がわずかであるか，または複数の経路で代謝されること。
- 生物学的利用率が高く，したがって薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。
- 蛋白結合率が低いこと。
- 薬物間，薬物-食事および薬物-疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。
- 作用が全身的でないこと。
- 不適切な使用の可能性が低いこと。

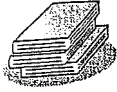
医薬品のこれらの特性を把握することは，外国臨床データの外捜性を考慮する際，あるいはブリッジング試験を立案する際などに重要である。

民族差を超えたエビデンス

承認申請に必要なデータ収集のための臨床試験は，代替エンドポイントで行われることが多い。現在そのような試験であっても，民族差を超えたエビデンスの外捜性を確立するためには多大な努力を必要としている。

外因性民族的要因に代表される主観的な変動は，技術（information technology: IT）の進歩による大陸間コミュニケーション，科学・医学の国際会議などを通じて縮小していくであろう。診断，評価項目，結果の解釈などの相違も，相互対話により消失していくものと考えられる。

“真のエンドポイント”を設定した臨床試験に，多くの民族が参加し実施できる状況に近づくことが，民族差の問題の解決に何よりも求められることであろう。



文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 医薬審第 672 号, 1998.
- 2) 内藤周幸, 安原 一, 内田英二ほか. 海外データの受け入れにおいて考慮すべき人種的要因: Ethnic factors to be considered in the acceptability of foreign clinical data. 臨床医薬 1995;11:271-89.
- 3) Uchida E, Naito C. Ethnic difference: how the data from randomized controlled trials can be utilized between different ethnic groups. *Clin Eval* 1999;26:487-503.
- 4) Naito C. Necessity and requirements of bridging studies and their present status in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2000;38:80-6.
- 5) 安原 一, 内田英二, 内藤周幸. E5-臨床データの相互受け入れにおける人種差要因—人種差が薬物動態に及ぼす影響. 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成 5 年度研究業績報告書, 1994:122-9.
- 6) 内田英二. チトクロム P450 と薬物相互作用. 総合臨床 1999;48:1427-32.
- 7) Dufour AP, Knight RA, Harris HW. Genetics of isoniazid metabolism in Caucasian, Negro and Japanese populations. *Science* 1964;145:391.
- 8) Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:350-73.
- 9) 安原 一, 内田英二, 内藤周幸. 臨床データの相互受け入れにおける人種差要因—薬物動態に関するレトロスペクティブ研究. 厚生科学研究 医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究 平成 4 年度研究業績報告書, 1993:88-91.
- 10) Doi T. *The anatomy of dependence*. Tokyo: Kadansha International; 1973.
- 11) リン・ペイヤー. 円山誓信, 張 知夫訳. 医療と文化. 世界思想社; 1999.

ゲノム薬理学

内田英二 Eiji Uchida
昭和大学病院臨床試験支援センター

ゲノム薬理学への期待と問題点

「薬理学 (pharmacology) とは、薬物の歴史、起源、物理学のおよび化学的性質、調合、生化学的および生理学的効果、作用機序、吸収、分布、生体内変換、排泄ならびに治療的およびそのほかの用途に関する知識を包含するものである」。

これは、薬理学の成書であるグッドマン・ギルマン薬理学書の薬理学の定義である¹⁾。「薬物の定義が、生命の過程に影響を与える化学物質、と広く考えられているだけに薬理学の対象もきわめて広いものになっている」と同書に述べられているように、薬理学は、薬物動態学・薬物作用学 (薬力学)・臨床薬理学・薬物治療学・毒性学を含む広範囲をカバーする学問領域である。薬理学は、最終的には「薬物療法によるヒトでの有効性と安全性の確立 (適正治療) を目標」としたものである。

「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) は近年になり創製された言葉であるが、その最終目標は今までの薬理学と同一である。薬理学が集団からの有効性・安全性の情報を基にしたエビデンスを治療手段とするのに対し、ゲノム薬理学は個々のヒトの情報に基づいた治療手段を探索するものである点に相違がある。ゲノム薬理学は、今後の医薬品の開発や治療の個別化に関する情報を提供できる可能性が大いに期待されるものであるが、最終目標の達成のためには多くの解決すべき問題がある。

筆者は、ゲノム学を専門とするものではないため実験方法などの詳細に関しては他書に譲るとして²⁾、専門とする臨床薬理学および大学の IRB 委員 (IRB: Institutional Review Board) としての立場から今後のゲノム薬理学を考察してみたい。ゲノム薬理学は時代の流れとして自ずから発展していくと考えるが、臨

床適用される際の、資料採取・インフォームド・コンセント・個人情報の取り扱い・社会的コンセンサス・倫理規定の制定および違反者への罰則の制定など、考慮すべき問題は山積みされている現状と考える。

ヒトゲノム解析計画

ゲノム薬理学にインパクトを与えたのは、1990年に米国・ヨーロッパ・日本で本格化した「ヒトゲノム解析計画」であり、24種類の染色体（22種類の常染色体とX/Yの2種類の性染色体）の塩基配列が決定されようとしている。ヒト1人がもつ23種類の染色体には30億の塩基対があり、米国のセレラ・ジェノミクス社は2000年6月に「ヒトゲノムの解読を完了した」と発表している。

われわれの体はさまざまな蛋白質からできているが、その蛋白質を作っているのはDNAからなる遺伝子である。ヒトの全ゲノム中には約3.5万種類の遺伝子が存在すると考えられている。実際に働いている遺伝子の数は1～2万種類と考えられていて、それだけの種類の蛋白質が1人の中に存在することになる。また、ヒトのゲノムの塩基配列の99.9%は一致しており、個人差は残りの0.1%（300万塩基対）の違いに由来するものと考えられている。言い換えると、1,000塩基対に1個の割合で塩基対の変異がみられ、この現象を「単一塩基変異多型」(single nucleotide polymorphism: SNP, スニップとよぶ)とよぶ。したがって、各個人の遺伝的背景の相違はSNPに存在し、医薬品の有効性・安全性が個人によって異なる原因の1つに含まれるものと考えられている。なお、SNPは疾患遺伝子そのものであることはまれで、疾患に関連する遺伝子の近傍に存在するため、疾患関連遺伝子の発見に有用であると考えられている。

ゲノム薬理学への期待

適正治療のためにゲノム薬理学が提供してくれる情報を考えてみよう。ゲノム薬理学を推進する2大アプローチは、遺伝子多型解析と遺伝子発現情報解析である。遺伝子多型解析は、前述したSNPをターゲットに各個人を個別化し臨床情報と比較解析するものである。遺伝子発現情報解析は、病態と遺伝子の動的な変化を薬物の応答性を関連づけて解析するものである。これらのアプローチから説明が期待されていることは、①薬物に対する個体の反応性の相違の識別（薬物代

謝速度，薬物輸送速度，薬物受容体の感受性など)，②化合物の薬効・毒性評価の判別，③疾患の原因究明，④原因を標的分子とした治療法の開発，⑤罹患のリスク判定などである。

具体的には，既存薬物に対するレスポonder・ノンレスポonderの識別，副作用発現群の層別などを通じて，既存薬の再評価や新たな医薬品の開発の可能性，また，疾患遺伝子が作り出す蛋白質に対する阻害薬の開発や，至適に個別化された薬物選択や投与設計（personalized medicine, tailored medicine）の現実化が期待されている。

さらには，発症危険因子の特定からライフスタイルへの変換にも影響してくるであろう。臨床試験では，被験者の層別化による必要症例数の減少と効率化が期待されている。これらのことは最終的には実現できうるものと考えますが，それが近未来であるのかあるいはかなりの時間を要するものであるかは，現在のところまったく予測がつかない。また，対象資料がヒトのものであり臨床適用する際にも個人情報に密接にかかわることから，科学のみを優先させる考え方では健全な医療を実施できないと考える。したがって社会的な基盤整備と相まって初めて適正な発展が期待できるものである。

薬理遺伝学との関連

薬理遺伝学（pharmacogenetics）は1950年代から学問領域として発達してきたもので，医薬品に対する反応性の個人差で遺伝的因子に関与するものを対象としてきた。特に薬物動態に関する分子種の研究は1990年代に入り飛躍的に発展し，薬物代謝酵素の遺伝的多型と疾患や薬物代謝速度との関連で多くの業績を残してきている。臨床症状の違いから，ヒトによって薬物代謝速度の速いヒト（extensive metabolizer: EM）と遅いヒト（poor metabolizer: PM）の存在が明らかとなり，薬物代謝酵素のSNPによるものであることが判明した。

EM・PMの分布（頻度）は，人種・民族により異なることも明らかとなった。たとえば，アセチル化能は白人・黒人では約50%が遅いヒトであるのに対し，日本人では約10%である。酸化系薬物代謝酵素であるチトクロムP450の分子種であるCYP2C19の場合，白人で約3%がPMであるのに対し日本人では約20%である。最近では，EM・PMによりヘリコバクター・ピロリの除菌効果が異なることが報告され，治療の個別化への適用が考慮されている。

薬理遺伝学も「ヒトゲノム解析計画」の影響を受け、表現型と SNP との関連の追求に方向が向かっている。薬理遺伝学とゲノム薬理学はアプローチの差異はあるものの、かなりオーバーラップする領域と考える。

新規医薬品の開発とゲノム薬理学

ゲノム研究の発展に伴い疾患の発症が、遺伝子やそれから作られる蛋白質レベルで科学的に解明されると、それをターゲットにした医薬品の開発が可能となるであろう。FDA（米国食品医薬品局）によると、最近の開発医薬品の30%がゲノム研究と関連したものであるとのことである。

たとえば癌治療薬の開発として、癌細胞増殖に結びつくシグナル伝達分子、癌抑制遺伝子/細胞周期関連遺伝子、薬剤耐性因子、血管新生関連分子、湿潤・転移関連分子、テロメラーゼ/アポトーシス機構などが分子ターゲットとしてあげられている。癌細胞の増殖に係る *HER2* のモノクローナル抗体やファルネシル基転移酵素の阻害薬、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial cell growth factor: VEGF) のモノクローナル抗体、受容体型チロシンキナーゼ (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase) の阻害薬など、いくつかの薬剤で臨床試験が進行している。これらの医薬品は、今までの有効率が小さく細胞毒性があり副作用に耐えなければならなかった抗癌剤療法に、新たな光をもたらしてくれるものとして期待される。

また、AIDS ウイルスへの感染しやすさに個人差があること、また感染してから AIDS が発症するのに個人差があることが報告されていたが、HIV-1 の増殖に必要な細胞表面の受容体である CCR5 の変異が関係していることが明らかとなり、CCR5 の阻害薬の開発が進められている。

現在までに知られている薬物のターゲットは500以下であるといわれているが、ゲノム研究の発展により3,000～1万の新しいターゲットが見積もられると考えられている。

治療の個別化とゲノム薬理学

薬物の体内濃度が同じでも個人間で反応に差が生じる原因として、薬物のターゲットとなる分子の SNP が考えられている。いわゆる薬物受容体の変化により、

薬物に対するレスポナー・ノンレスポナーが規定されるという考え方である。

事実、C型肝炎ウイルス（HCV）に対するインターフェロン（IFN）の有効率は当初30%程度であったが、レスポナー・ノンレスポナーのもつHCVの遺伝子多型を解析した結果、HCVの遺伝子多型によりIFN有効群と無効群に分かれることが判明した。現在、C型肝炎のIFN治療はHCVの遺伝子多型に基づいて行われている。

QT延長症候群では β ブロッカーが有効な群と突然死を引き起こす無効群が存在したが、遺伝子多型のSNP診断により有効群と無効群の層別が可能となり、治療薬の選択に寄与している。このほかにも、高血圧症での β_2 レセプター・アンジオテンシン変換酵素多型、骨粗鬆症でのビタミンDレセプター・エストロゲンレセプター多型、気管支喘息での β_2 レセプター多型、肥満における β_3 レセプター・レプチンレセプター多型、などが報告されてきており、同じ疾患でも個人の遺伝的背景により治療法（有効性）の選択が異なってくる可能性を示している。

また、同じ薬剤を使用されていても予期しない重篤な副作用が発現する場合がある。薬物相互作用や薬物代謝の遺伝子多型が関係する場合もあるが、特定の人に副作用が発現する原因はいまだ不明であり、遺伝的背景からのアプローチも重篤な副作用発現防止の観点から重要なものになってくると考える。臨床薬理学が本来目指している「適正な個別化治療」（personalized medicine, tailored medicine）のエビデンスを提供できる時代が来ようとしている。

臨床試験とゲノム薬理学

現在の臨床試験デザインの規範はランダム化比較試験である。医薬品の有効性・安全性を検討する場合、比較しようとする群間に偏りがあっては科学的な結論を引き出せない。そのために、処置を受ける各群の被験者の背景を均一にするために考案されたのがランダム割付けである。

初めての大規模ランダム化比較試験が発表されたのは1948年で、結核治療に対するストレプトマイシンの有効性をプラセボと比較したものである。1998年にロンドンでランダム化臨床比較試験50周年記念会議が“Past, Present and Future”と題して開かれた³⁾が、ゲノム薬理学は臨床試験の方法をどのように変えるのであろうか。薬物治療の最終目標が至適個別化治療にあるならば、薬物治療の基盤となる情報を作成する臨床試験（特に治験）もそのことを念頭に置かざ

るをえなくなるであろう。このためには、被験者となる患者がレスポnderかノンレスポnderかの区分け判定が必要となり、さらにはSNP解析や遺伝子発現プロファイルによる層別割付けが必要となり、遺伝子多型による適応と用法・用量の設定が決定されることになる。これらのことを可能にするためには現在の臨床試験の企画方法では対処できないと思われる。

具体的には、用量設定試験や比較試験の対象（選択・除外基準）・観察項目（主要・副次評価項目）・デザイン・対照群（ノンレスポnder，プラセボ，実薬）などが大きく変わってくるであろう。ゲノム薬理学の発展で臨床試験の効率化が期待されているが、臨床試験の効率化のためには整備されなければならない問題が数多くある。

たとえば、CYP2C19のPMは日本人で約20%存在することは前述したが、ある開発医薬品の代謝にCYP2C19が部分的にかかわっていた場合にEMとPMに群分けして、この開発医薬品の有効性・安全性を患者で検討する治験を現在の状況で実施できるであろうか。対象疾患と対象の選択・除外基準により被験者の参加割合はかなり異なるが、筆者の働いている病院での概略データからかなりよいと思われるケースを想定してみる。

現在、適応疾患の患者が100人いた場合、選択基準に合致し除外基準に抵触しない人は約40人である。そのなかで治験参加に同意してくれる人は約半分の20人である。特定の疾患に罹患している人のEM・PMの割合も約20%と仮定すると（このことも不明確だが）4人のPMの人が治験に参加してくれることになる。比較するために十分な例数（あるいは安全性情報を検討するための例数）を1群100例とすると、100人のPMの患者に参加してもらうためには、2,500人の患者のカルテをスクリーニングしなければならない。はじめから患者情報としてEM・PMが判明していたとすると、上記と同じ計算では500人の患者のスクリーニングで足りる。臨床試験の効率化は個々の人のゲノム情報が存在してから実現できるということである。しかしながら、このことは臨床試験の効率化にとどまらない、さらに複雑な要因を含んでいる。

生命倫理とゲノム薬理学

2000年10月7日、英国エジンバラで開かれた世界医師会総会でヘルシンキ宣言（1964）が修正された⁴⁾。東京（1975）、ベニス（1983）、香港（1989）、南

ア・サマーセットウェスト (1996) に引き続いて第5回目の修正である。修正されたヘルシンキ宣言では、「ヒトを対象とした医学研究」の定義を、ヒト個体を対象とした研究から、個人が特定できる遺伝子・組織・臓器などのヒト素材・個人情報を対象とした研究にまで拡大した。ヒトゲノム解析をはじめとした先端技術の進歩が、医学研究の対象を遺伝子・組織・臓器にまで拡大してきたことに対応するものである。

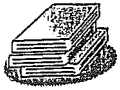
従来「ヒトを対象とした医学研究」には、科学的な実施計画書の作成、第三者による審議・承認の必要性、インフォームド・コンセントの徹底、プライバシーの保護などに関する遵守規定が定められていた。その基本理念は、個人の人権・安全・福祉の保護にあり、ナチスドイツの科学的ではあるが非倫理的な医学研究への批判から成立してきたものである。ヘルシンキ宣言に記載されている事項を遵守しない研究はいかなるものであろうとも公表されてはならないとまで明言されている。ヘルシンキ宣言を遵守しない研究は、社会一般からも認められずその研究者は研究者としての地位を保つことはできない。

日本の現状はどうであろうか。臨床試験に携わってきた経験から言わせてもらうと、日本における臨床試験は、治験という枠組みが発端になり、やっと第三者の承認が必要ということが行政通知され旧GCP (1990年完全実施) として施行された。しかし、治験だけに限定され、市販後臨床試験や医学研究には適用されなかった。ヘルシンキ宣言や生命医学研究のための国際的倫理指針を基にしたICH-GCPを受け入れ、新GCP完全実施 (1998年) となり市販後臨床試験も含まれることになったが、行政のカバー範囲はそこまでである。遵守しなかったことによる罰則の多くは依頼者 (製薬企業) に適用され、研究者個人に及ぶことはきわめてまれである。多くの研究者はヘルシンキ宣言の内容を述べることはできないし、新GCPの内容も不十分な理解のまま治験に関与している。

ゲノム薬理学が取り扱う情報は個人情報、特に遺伝が関係する情報であり、どのようにその情報が取り扱われるかについて明確に規定し、その承認には研究者側に立った判断ではなく資料提供者側に立った判断に基づくべきであり、かつ違反者には激しい罰則を課すべきであろう。このことはゲノム情報に基づいた臨床試験を含むものであることはいうまでもない。

最近に至り、米国の「遺伝子検査特別委員会による最終報告書」⁹⁾、WHOガイドライン案、ヒトゲノム解析国際組織声明、厚生省 (当時) の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」や「ヒトゲノム研究に関する基本

原則」などが作成されている。また、2005年4月より個人情報保護法が施行されることから、文部科学省、厚生労働省および経済産業省の三省より出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（2001年）」の見直しがなされている（2004年11月）。研究者や倫理審査委員会に責任を課すだけでなく、違反者には行政的に罰則を課すようにしないと、せっかくのガイドラインも形だけで終わってしまうのではないかと危惧する。善意の提供者（個人・親族）が知らないところで被害を被り、研究者は無関心で済むといった状況は、決して引き起こしてはならない事態である。



文献

- 1) Hardman JG, Limbird LE. editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9 th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 高折修二監訳. 薬物治療の基礎と臨床. 廣川書店;1999.
- 2) 中村祐輔編著. SNP 遺伝子多型の戦略. 中山書店;2000.
- 3) 清水直容, 津谷喜一郎. ランダム化臨床比較試験 50 周年記念ロンドン会議. 臨床評価 2000;26:453-74. (英文, 日本語とも見ることができる.)
- 4) 日本医師会のホームページ. <http://www.med.or.jp>
- 5) 濃沼信夫監訳. 遺伝子検査ガイドライン: アメリカ特別委員会最終報告書. 厚生科学研究所;2000.