



ゲノム情報に基づく個別化適正医療が、臨床的および社会的有用性を実現するための条件を明らかにする。基礎データ収集のため、NAT2 遺伝子多型による抗結核薬投与設計の費用対効果研究を日本・ドイツ共同で行う。

大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野 教授

東 純一

代理発表者：大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野

大野 雅子

本日、東が公用で出席できないので、私が代理発表させていただきます。

【スライド-1】

ゲノム情報に基づく個別化適正医療が臨床的および社会的有用性を実現するのに必要な条件を明らかにするため、基礎データ収集を目的として、薬剤経済学的検討も含めた臨床研究を日独共同で行ったので報告いたします。

【スライド-2】

ゲノム情報を活用した個別化適正医療は、治癒率の向上と副作用発現の減少とを目的とします。ここで必要な情報の一つに、遺伝子多型の判定を始めとする日常診療におけるファーマコゲノミクス (PGx) の実践に要する費用が挙げられます。PGx 研究の成果を社会や患者が享受できるか否かは、臨床試験における費用対効果に関する検討で明らかになると考えられます。

本研究では、結核治療を例にとり、抗結核薬イソニアジド (INH) の代謝酵素 N-acetyltransferase2 (NAT2) の遺伝子多型から INH の投与量群を層別化し、費用対効果の観点から遺伝子情報に基づく個別化適正医療の保健医療への導入に必要な要因を検討することを目的としました。

【スライド-3】

まず、遺伝子多型に基づく結核

スライド-1

ファイザーヘルスリサーチ  
国際共同研究 (05-2-057)

2008.11.15  
千代田敬進会館

ゲノム情報に基づく個別化適正医療が、臨床的および社会的有用性を実現するための条件を明らかにする。基礎データ収集のため、NAT2 遺伝子多型による抗結核薬投与設計の費用対効果研究を日本・ドイツ共同で行う。

大野雅子<sup>1</sup>、東 純一<sup>1</sup>、Fuhr, U<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野  
<sup>2</sup> ケルン大学 医学研究科 臨床薬理学

スライド-2

背景と目的

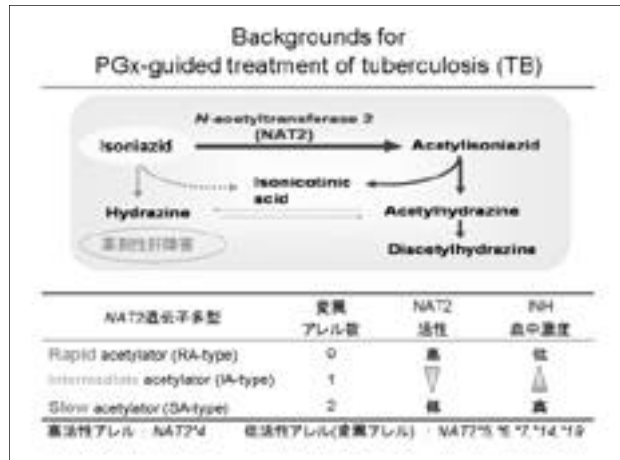
ゲノム情報を活用した個別化適正医療は、治癒率の向上と副作用発現の減少とを目的とする。ここで必要な情報の一つに、遺伝子多型の判定を始めとする日常診療におけるファーマコゲノミクス (PGx) の実践に要する費用が挙げられる。PGx 研究の成果を社会や患者が享受できるか否かは、臨床試験における費用対効果に関する検討で明らかになると考えられる。

本研究では、結核治療を例にとり、抗結核薬イソニアジド (INH) の代謝酵素 N-acetyltransferase2 (NAT2) の遺伝子多型から INH の投与量群を層別化し、費用対効果の観点から遺伝子情報に基づく個別化適正医療の保健医療への導入に必要な要因を検討することを目的とした。

治療法の背景についてです。

抗結核薬イソニアジドは、主に NAT2 によってアセチル化代謝され、体外に排泄されます。この NAT2 には遺伝子多型が存在し、酵素活性の低い変異型アレルの数により、Rapid acetylator (RA)、Intermediate acetylator (IA)、Slow acetylator (SA) の3群に分類されます。NAT2 活性が低い Slow acetylator の場合、イソニアジドが通常の経路で代謝されずに、肝毒性をもつヒドラジンになります。

スライド-3



【スライド-4】

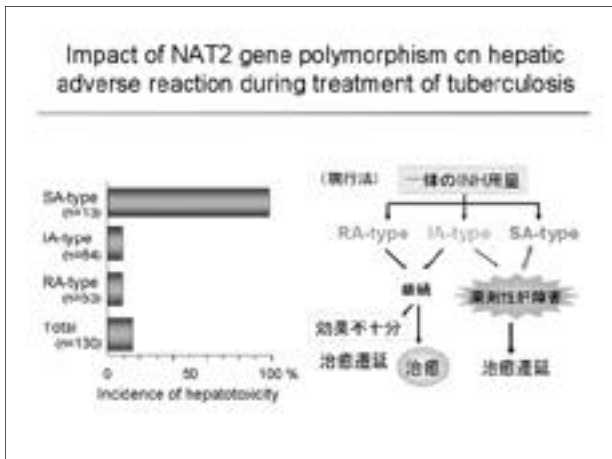
薬剤性肝障害は結核治療における重要な副作用です。結核治療を受ける患者を対象に、NAT2 遺伝子多型と肝障害の発現率との関係を前向きに検討したところ、slow acetylator (SA タイプ) では、他の2群に比べ、非常に肝障害の発症率が高いことがわかりました。

現在の標準治療法では、一律用量のイソニアジドが投与されます。そのため、SA タイプでは薬剤性肝障害が起こりやすく、逆に、RA タイプの中には効果が不十分な症例が存在します。そこで、われわれは患者さん一人ひとりの NAT2 遺伝子型に適した用量を初回から投与することで、有効かつ安全な個別化適正治療法が可能になると提言しました。

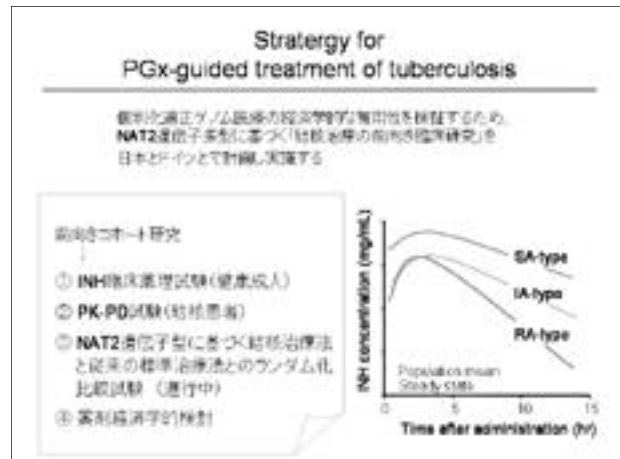
【スライド-5】

本研究のストラテジーです。個別化適正ゲノム医療の臨床的かつ経済学的な有用性を検証するため、NAT2 遺伝子多型に基づく「結核治療の前向き臨床研究」を日本とドイツで計画し、実施しました。具体的には、INH 臨床薬理試験、NAT2 遺伝子型に基づく

スライド-4



スライド-5



結核治療法と従来の標準治療法とのランダム化比較試験、および薬剤経済学的検討を行うというものです。

右の図のように、イソニアジドの血中濃度は NAT2 遺伝子型により大きく異なります。血中濃度の高い SA タイプではイソニアジドを減量し、RA タイプでは増量して血中濃度を適正化することにより、NAT2 遺伝子型にかかわらず、均質な治療効果が得られると予想されます。しかし、臨床医の間では、増量時の安全性に対する不安の声がありました。

【スライド-6】

そこでまず、Rapid acetylator に対して、イソニアジドの漸増試験を実施し、増量時の安全性を薬物動態学的に検証し、ランダム化比較試験で使用するイソニアジド用量を決定しました。

【スライド-7】

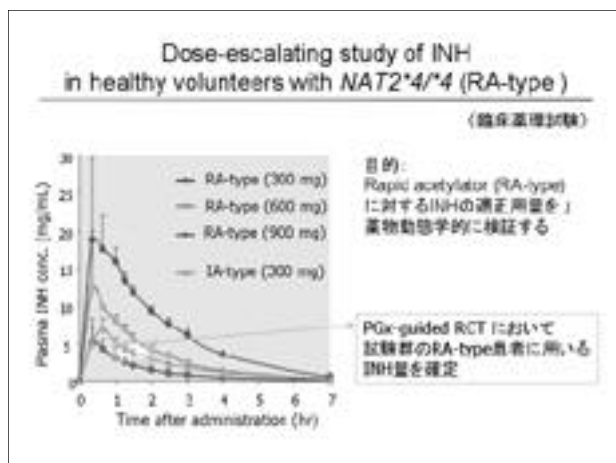
遺伝子情報を活用する個別化適正治療法（Genotype 法）において、遺伝子多型の頻度は臨床成績や費用対効果を左右する重要な因子です。NAT2 遺伝子の多型頻度には人種差があり、日本人では RA-type が約 50 %で SA-type が約 10 %であるのに対し、白人では約半数が SA-type です。今回の日独共同による国際臨床研究では、この頻度差を相互に補完することができます。

そこで、まず、国際臨床試験を計画し、次に、医療費削減効果に影響すると考えられる因子の違いが Genotype 法の費用対効果に与える影響を検討するため、先ずドイツにおける結核治療費を調査しました。

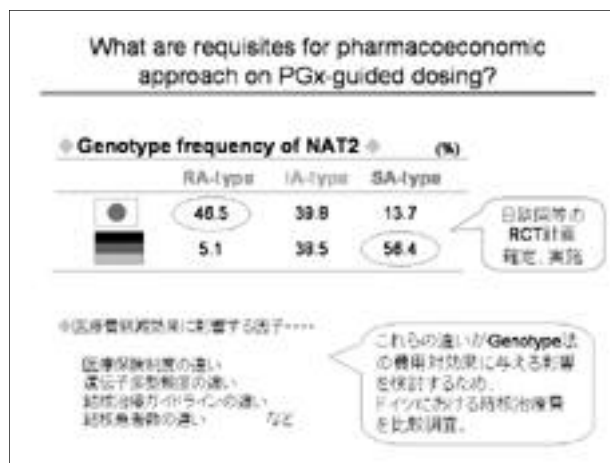
【スライド-8】

これはドイツと日本が計画したランダム化比較試験のプロトコル概要です。結核標準化学療法を受ける結核患者を対象とし、まず NAT2 遺伝子多型判定を行い、その結果に基づいて、無作為に試験群（Genotype 法）と対照群（従来法）に振り分けます。イソニアジドの割付用量は、試験群に対しては遺伝子型（RA、IA、SA）に適した量、対照群の方は WHO の推奨用量としました。試験デザインは、ドイツは Double blind、日本

スライド-6



スライド-7



は PROBE design を採用しました。この international study は、現在、日欧で実施中です。

【スライド-9】

このランダム化試験終了後に行う費用対効果分析に向けて、以下の検討を行いました。

基本計画は、遺伝子多型情報に基づく結核治療法における genotyping の費用対効果を評価するために、基本計画では支払者の視点で直接医療費を分析するものとしました。

次に、結核医療費やイベント発生確率などの基礎データを収集しました。日本では、臨床研究やレセプト調査を実施しました。ドイツでは、まだ臨床研究が実施されていなかったため、文献情報を中心に結核治療費等を調査しました。さらに、博士課程の大学院生をドイツに派遣し、医療経済の専門家と今後の方針につき協議しました。

【スライド-10】

これは、日本とドイツにおける一人あたりの結核治療費を比較したものです。2006年の結核患者数は、日本が 26,384 人、ドイツが約 7,866 人でした。日本でのレセプト調査の結果、平均入院日数は約 58.7 日、一日あたりの入院費用は約 19000 円、結核治療費の期待費用は約 120 万円と推計されました。一方、ドイツの平均入院日数は 49.6 日、一日あたりの入院費用は約 4 万円、結核治療にかかる総額は約 215 万円でした。

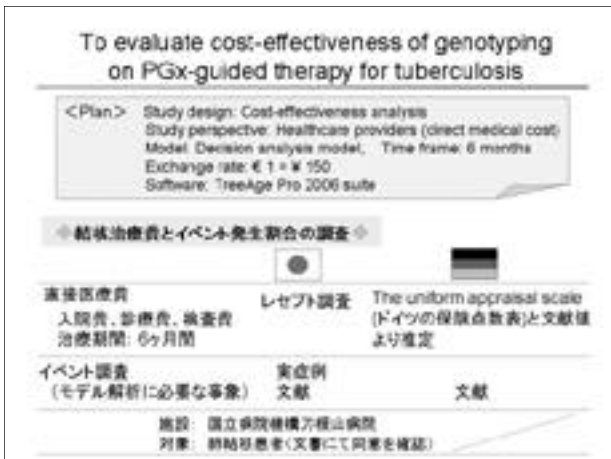
【スライド-11】

一方、肝障害の発現した患者の入院日数は、発現しなかった患者に比べ 35.8 日延長しました。それに服薬中止率は 76.1 %、中止期間は平均 12.5 日でした。これらのデータよ

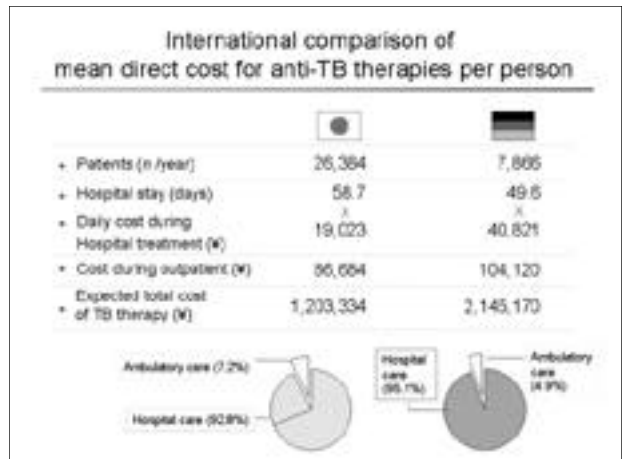
スライド-8



スライド-9



スライド-10



り、肝障害発現時の結核治療費は、日本では約 189 万円、ドイツでは約 360 万円と推計されました。

【スライド-12】

患者個人の遺伝子情報を用いる個別化適正治療法を社会や患者が享受できるかどうかは、遺伝子判定の費用対効果と医療の質の向上とのバランスによると考えられます。

つい最近、塩酸イリノテカンという抗癌剤の治療に対する

UGT1A1 遺伝子多型判定が保険適用（2000 点）されました。投与量を判断する目的の検査です。

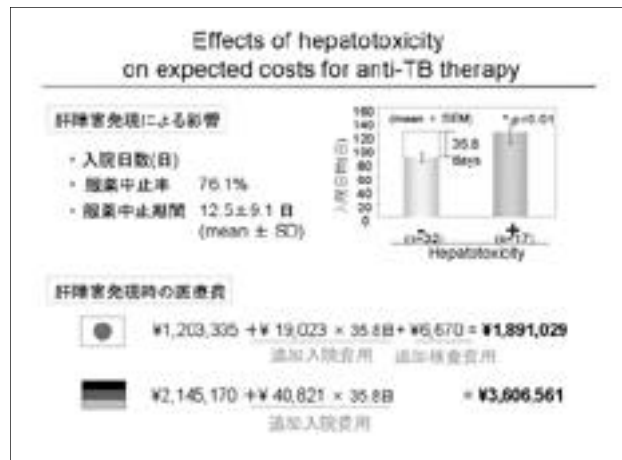
結核治療の直接医療費についてシナリオ分析をしたところ、NAT2 の遺伝子多型判定費用を 2000 点と仮定しても、医療費削減効果が得られることがわかりました。治癒率の向上と副作用発現の減少という質的向上を考慮すると、コスト対ベネフィットはさらに高まると考えられます。

【スライド-13】

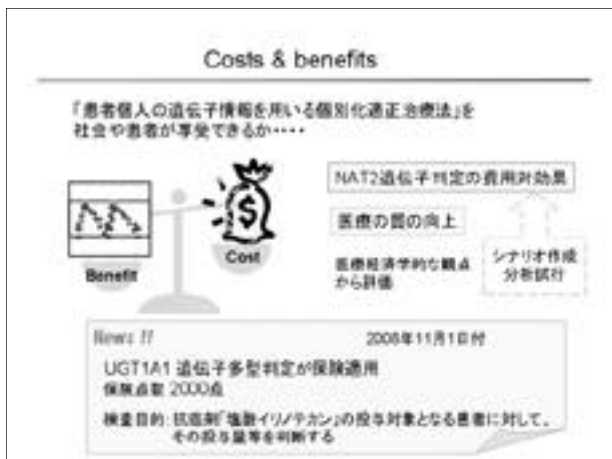
まとめです。PGx の臨床への応用を実現するため、レセプト調査により結核治療費を明らかにすると共に、肝障害と遺伝子解析との関連性を費用対効果の観点から検討しました。さらに、科学的には遺伝子多型頻度が民族間で異なることを考慮し、国際比較を行いました。本検討は現在も進行中ですが、ランダム化比較試験終了後に、その結果に基づいて費用対効果を評価し、報告したいと思います。

謝辞：助成いただいたファイザー・ヘルスリサーチ財団に感謝いたします。

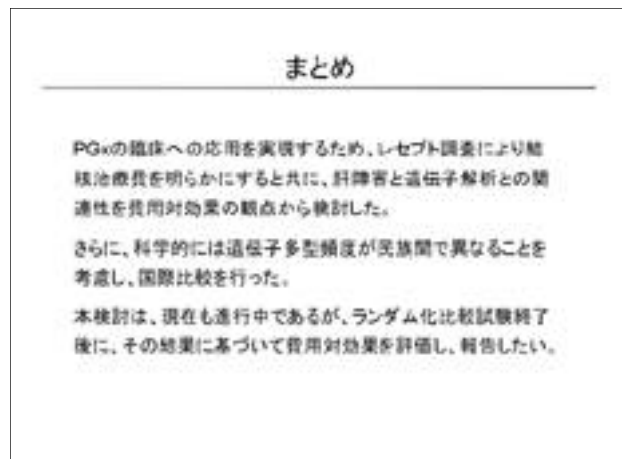
スライド-11



スライド-12



スライド-13



---

## 質疑応答

会場： これは今後どういう形で実用化・実施していくのか。一つは先進医療という方法もあると思うのですが、そのへんはどうお考えでしょうか。

大野： 添付文書等で遺伝子多型の検査をするというのをまずリコメンドする。FDA がやっているのと同じような形をする必要があるのではないかと考えております。あと、保険適用が UGT と同じような形でとれるように、そういう方向へのアプローチをしていくことを考える。

先進医療といいますと「お金持ちの人は」というイメージになってしまうのですが、結核の場合、そういう層の人ばかりではないので、もっと幅広い方にちゃんと普及できるような、保険収載制度自体を変えていくような方向に持っていくべきだと、東をはじめ私たちは考えています。

座長： ただ、ゲノタイピングが100%精緻化されると、保険というのは成り立たないですね。

大野： そうですか？

座長： 保険制度というのは確率の世界ですから、決定論になると保険会社は保険をつけてくれなくなりますね。

大野： そうかもしれないですね。

座長： そこで我々との連携をやらないと、世の中がおかしくなってしまう。ゲノムが本当に進歩すると一番保険をかけておきたい人達に誰もかけてくれなくなってしまう。そういう状況になりますね。

大野： 生命保険の観点からはそうですね。そのあたり非常に難しいバランスであるとは思いますが、「一般にも使える」という形をまず設定しないと、“先進医療”というのかわからないですけれども、医療の質が向上するような方向に行かない。既存薬についていろいろ検討されている方もおられると思うのですが、そういう成果が全く普及されない。アカデミアのところではやっているだけではだめで、やはりやったことを一般の人達に還元してはじめて医療というのは前に進むと思いますので、そのあたり（保険収載）も含めて、先生のご協力をえられるようでしたら、いろいろご相談して前に進める良い方法を探したいと考えます。

会場： すみません。先ほど私が「先進医療」と言ったのは、保険医療はなかなか動かないのでどうするのですか、という意味だったのです。そういう意味でよろしくご理解ください。

大野： はい。わかりました。