

厚生労働科学研究費補助金

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 小児疾患に関する臨床研究)

平成15年度総括研究報告書

小児科診療における効果的薬剤使用のための

遺伝子多型スクリーニングシステムの構築に関する研究

(主任研究者) 小崎 健次郎 (慶應義塾大学医学部小児科 助教授)

(分担研究) 薬理遺伝学検査に関するFDAガイドライン(案)の検討
(分担研究者) 百々 秀心 (国立成育医療センター 循環器科)

研究要旨:

米国医薬品局(FDA)は薬理ゲノム学の分野における科学的な進歩を促し、医薬品の統制に関わる決定を行う際に薬理ゲノム学的なデータの使用を促進するために、新薬申請における薬理遺伝学的データ(当該文書では薬理ゲノム学的データ)の取り扱いについてのガイドライン(案) Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions [draft] 以下PGDガイドライン案と略す)を発表した。FDAが薬理ゲノム学的データの収集に積極的に取り組んでゆく考えであることを明文化した最初の指針であるPGDガイドライン案に述べられている基本的な見解について整理し、今後、わが国において臨床試験に薬理遺伝学的検査成績を取り入れる際に考慮すべき問題点について検討した。FDAは、薬理ゲノム学的データを、医薬品の承認の判断材料に用いる立場ではなく、薬理ゲノム学的データと医薬品の有効性・副作用の関係に関するデータを積極的に収集したいという立場にある。

研究協力者

小崎健次郎 慶應義塾大学医学部小児科
助教授

矢作 尚久 慶應義塾大学医学部小児科
若手医師

A. 研究目的

薬理学ゲノム学的データを臨床試験に応用することで、効果の期待できる患者に薬剤を投与し、副作用発症の可能性が高い人間

に投与を避けるという「個別化医療」が期待できる。「個別化医療」の実現にむけて、行政が様々な役割を担うと期待されている。Rothsteinらによれば、米国の食品医薬品局(FDA)が担うべき役割に、

- ① もし、商業的に診療のための薬理遺伝学的検査を受注する機関があらわれるならば、そのために使われる検査キットに対する規制を行う、
- ② 薬理遺伝学的検査は、新薬の開発において重要な役割を担うと考えられるので、

(患者全員を対象とするのではなく)治療対象となる患者を狭めるという方法に関する科学的根拠を収集する、

- ③ 薬理遺伝学的な仮説に従って実施された臨床試験の結果について、安全性・有効性・適応について評価する、
- ④ 市販後調査において、副作用が発症した場合に、薬理遺伝学的要因が背景にあるかどうかを考慮する、などが挙げられている。

このような動きを受けて、平成15年秋に米国医薬品局(FDA)は、新薬申請における薬理遺伝学的データ(当該文書では薬理ゲノム学的データ)の取り扱いについてのガイドライン(案) **Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions (draft 以下,PGD ガイドライン案と略す)**を公表した。このガイドラインは、「強制力を持つ規制」ではなく「薬理遺伝学的データ」の自発的な提出を求めるための「推奨」であると理解される。

本分担研究では PGD ガイドラインに述べられている基本的な見解について整理し、今後、わが国において臨床試験に薬理遺伝学的検査成績を取り入れる際に考慮すべき問題点について検討した。

B. 研究方法

まず、 **Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions (draft)**の全文を検討し、医薬品臨床試験における薬理ゲノム学的検査結果の取り扱いについての FDA の基本的な考え方を明らかにした。著作権の制限上、翻訳文を掲載することは出来ないが、特に PGD ガイドラ

イン案中、繰り返し記述され、強調されている事項について要約した。次に、薬理ゲノム学的検査は **In Vitro Diagnostic Test** として当局による規制を受けることを考慮し、Feigal らの論文 **Drug Development, regulation, and genetically guided therapy(2003 年)**の論旨について検討を行った。

C. 研究結果

1. PGD ガイドライン案の目的

PGD ガイドライン案は、薬理ゲノム学の実践における科学的な進歩を促し、医薬品の統制に関わる決定を行う際に薬理ゲノム学的なデータの使用を促進するために作成された。しかし、FDA は、薬理ゲノム学的データを、医薬品の承認の判断材料に用いる立場ではなく、薬理ゲノム学的データと医薬品の有効性・副作用の関係に関するデータを積極的に収集したいという立場にある。PGD ガイドライン案中で **should** という単語が用いられているが、これは「義務」を表す単語ではなく「推奨」を表す単語である旨が明言されている。

2. 医薬品の規制に関する薬理ゲノム学的データの位置づけ

FDA は薬理ゲノム学が薬物への反応(有効性と毒性)に対する個人間差の原因を明らかにするものであって、これらの要因を明らかに出来れば有効性を最大にし、リスクを最小にすると期待している。幾つかの遺伝学的な検査(特に薬物代謝に関わるも

の)は、病態学的にも臨床的にも意義があるものとして受け入れられ新薬の開発に関する意思決定や臨床診療に取り入れられつつあるとの認識を述べている。たとえば、PGD ガイドライン案中でヒト CYP450 2D6 と TPMT の代謝能の遺伝的多様性が薬物の代謝に与える影響は、広く確立されており、既に幾つかの薬剤の添付文書に多型の影響について明記されている。これらの酵素の各種アレルを区別する遺伝子検査の結果は、有効な生物マーカー-biomarker と考えられると明記されている。

しかし、PGD ガイドライン案は「薬理ゲノム学はまだ、発達段階の初期にあり、上に述べた期待を実現しているとは言い難い」との立場を明確にしている。すなわち「多くの薬理ゲノム学的な検査結果に対する解釈は科学的に確立されていると言えないので、規制当局の意思決定において適切な材料となりうるとは云えない」との見解を述べている。このような現状を踏まえた上で、PGD ガイドライン案は「薬理遺伝学的な検査の評価において FDA が一定の役割を果たしてゆくことは重要であり、FDA の施策が最も進歩した科学に裏打ちされ、この領域における公共からの信頼を勝ち得ることが出来るであろう」との考え方を明言している。

3.VGDS による任意のデータの提出

上記の立場に立ち、PGD ガイドライン案は薬品開発の過程で得られる薬理ゲノム学的知識を集積したデータベースを開発して、新薬開発における薬理遺伝学的データの合理的な利用を促進し、データの集積により

得られた一般的な知識を共有する計画であると述べている。このようなデータの集積により、FDA が科学的理論に立脚してよりよい規制方針を立案できると期待している。一方で、製薬業界は、新しい「薬理ゲノム学的データ」を FDA に提出することにより自社の新薬の承認において不利な材料となることを警戒している。

そこで PGD ガイドライン案中で FDA は、企業の警戒感を和らげることにより薬理ゲノム学的データの収集を促進するために、「自主的ゲノムデータ提出 Voluntary Genomic Data Submissions (VGDSs)」という考え方を打ち出した。FDA は、① VGDS を承認・非承認の判断材料に使うことは無いこと、② VGDS を今後の政策の立案の参考材料として使いたいと考えており、薬理ゲノム学的なデータの取り扱いについて助言するためセンター間の各専門分野間の連携を取った 薬理ゲノムデータ評価機構 (Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group (IPRG)) を設立する予定である。

4.VGDS のフォーマット

DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイル、単一あるいは限られた数の遺伝子の発現プロファイルから得られた遺伝子発現に関する生物マーカー、臨床研究参加者の SNPs ジェノタイピング結果、遺伝子の構造や機能を包括的な解析を促進するその他の方法が新薬の開発・承認過程において、有用になりうるデータであるとしている。しかし、現在のところ薬理ゲノムデータを提出したり、情報交換する基準

についてのコンセンサスは存在しないことが問題点として指摘され、このPGDガイドライン案中でもVGDSのための特定のフォーマットは指定されていない。

しかし、VGDSの目的を達成するためには、規制当局が独自のデータ解析により結果を追認したり、複数の研究結果の比較が出来る程度に詳細な報告を求めている。

具体的な、報告の形式の例として、①ピア・レビューを受ける科学雑誌の掲載論文、② Minimum Information About a Microarray Experiment (MIAME) フォーマットに準じたマイクロアレイ解析データなどを挙げている。

5. 薬理ゲノム学的検査によりる亜集団の選択

PGDガイドライン案中でFDAは近い将来に、毒性を識別しうる薬理ゲノム学的マーカーが同定され、新薬の開発過程に並行して、検査が開発されるようになると予測している。薬理ゲノム学的検査成績にも基づいてある人口亜集団を除外したうえで製薬会社が新薬を開発する場合には、FDAは薬理ゲノム学的な検査（診断用）の承認申請と当該薬剤の開発を並行して行うことを推奨している。ただし、当該薬剤の利益が危険を大きく上回るのであれば、当該する薬理ゲノム学的検査の実施が可能になる前に、薬剤を先行して認可することもあり得るとしている。

FDAはまた、製薬企業が治療法に対して良好な反応を示す患者群を識別しうる薬理ゲノム学的な検査の開発も推奨している。しかし、有効性と利益比は、一部の患者群

のみを対象としてではなく人口集団全体を対象として評価されるべきであり、新薬として承認するかどうか、人口集団全体からのデータをもとに決定されるであろうとしている。

6. 薬理ゲノム学的検査の承認審査への添付の必要性

PGDガイドライン案中でFDAは以下の場合を含めて、製薬会社が薬剤開発計画と同時に Center for Devices and Radiological Health (CDRH)による評価を受けることを考慮することを推奨し、薬理遺伝学的検査に関する完全な情報を当局に提出することを推奨している。① 薬剤開発の後半において、患者の薬物代謝酵素の多型を調べて、その検査結果に応じて投与量を調節する場合、② 患者の遺伝子型・腫瘍の遺伝子型や遺伝子発現プロファイルに応じて患者を臨床試験に組み入れる場合、③ 患者または腫瘍の遺伝子型あるいは遺伝子発現プロファイルに応じて患者を臨床試験から除外する場合、④ 新しい薬理ゲノム学的な検査が治療に関する意思決定（一回投与量をどうするか）に使われる場合。

7. 薬理ゲノム学的検査に関する法的規制

薬理ゲノム学的検査は CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) にもとづいて、Center for Devices and Radiological Healthによっても規制される。Feigalらの論文によれば、FDAは「装置」に着目した規制を、CLIAは「検査室の質」に着目した規制を行う。薬理ゲノム

学的検査の実施形態によって規制のレベルが異なると考えられる。① 検査が純粋な基礎研究に見に用いられる場合、② 検査が治療効果の判定のために臨床研究に用いられる場合、③ 検査が単一・特定の検査施設のみにおいて実施される場合 (laboratory testing service, in-house tests, “home brew” test を含む)、④ 検査が複数の検査施設において商業的に実施される場合。

D. 考察

PGD ガイドライン案は FDA が薬理ゲノム学的データの収集に積極的に取り組んでゆく考えであることを明文化した最初の指針である。FDA が製薬企業に対して「義務として」ではなく、「自主的に」データの提出を求めている点が特徴的である。薬理ゲノム学的データが新薬開発を促進する効果が期待できる。しかし、下記の問題点を内包している。

① 現在、各製薬会社が薬理ゲノム学的なデータを収集していると考えられるが、製薬会社にとって不利なデータが得た場合に(例えば開発中の薬剤が特定の遺伝子多型を有する場合に副作用が生じやすい) 報告の義務がない。製薬会社が、自主的に当該薬剤の開発を中止する可

能性も考えられるが、開発段階によっては、開発が継続される可能性がある。

② 製薬の開発段階で、多型と薬効の関係が明らかになった際に、患者の「層別化」が必要と予測される場合に、企業の開発意欲が低下する可能性が懸念される。企業にとって「層別化」が必要な場合、製品のマーケットが縮小する可能性があるためである。当該薬剤が、一部の人間に著効するのであれば、Orphan drug に準ずる扱いをして、製薬企業を優遇する政策も考慮すべきであろう。

③ PGD ガイドライン案中でゲノム薬理ゲノム学的データの標準的な報告形式が明文化されていない。研究者間・製薬会社間のデータの交換が容易ではない。さらに ICH (International Conference on Harmonisation) 等で、国際的標準的となるフォーマットを策定し、国際間のデータ交換を促進することが望ましいと考えられる。

薬理遺伝学的な観点から疫学研究を行う場合の、研究結果の蓋然性を保証するための最低限度の判断基準 Required minimal criteria for acceptability of (pharmaco)genetic-epidemiological studies が、Lindpaintner らによって報告されている。

必要条件	評価
再現性	分子遺伝学的検査法のバリデーション
判定の客観性	盲検 (検査者に臨床情報を与えない)
ケース群の同定	症例の組み入れ・除外に関する詳細な診断基準
ケース群の蓋然性	作業仮説の蓋然性
比較群の同定	
比較群の蓋然性	陽性対照と陰性対照が必要
結果の定量的要約	統計的解析結果と両群の差の大きさの評価

(Lindpaintner 表 6-3 を改変)

また、臨床応用のための遺伝子検査実施については、American College of Medical Genetics からガイドラインが発表されている。これらのガイドラインを踏襲して、このような標準化されたデータ形式の使用は臨床試験データのブリッジングの際に極めて有用と期待される。

英国においても、MHRA(Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency) は製薬会社が新薬を申請する際、「エビデンスのレベルによっては」、薬理遺伝学的検査の実施を、新薬承認の要件とすることがあり得るとしている。現在、我が国において、薬理ゲノム学的情報の利用に関するガイドラインせず、その整備が急務であろう。特に、分担研究班報告書「CYP2C19 の遺伝子型がエヌデスメチルクロバザムの血中濃度に与える影響についての検討」に示したように、我が国では CYP2C19 多型の機能低下アレルの頻度は、欧米諸国に比較して高いことから、薬剤の分解に CYP2C19 が関与する場合には、臨床試験の実施に際して、被験者を CYP2C19 の遺伝子型に応じ

て、層別化することが理想的であると考えられる。FDA が本ガイドライン中で「概に確立したエビデンスである」と認めた、TPMT や CYP2D6 のジェノタイプピングについては、我が国における検査体制の整備を推進する必要があると考えられる(分担研究報告書「熱変性高速液体クロマトグラフィ法を用いた TPMT 遺伝子の多型スクリーニング」参照)。これに関連するが、我が国には、遺伝子検査の品質管理に関する規制体系が存在せず、その整備と、必要に応じた保険診療への取り込みが望まれる。

E. 結論

新薬申請における薬理遺伝学的データ(当該文書では薬理ゲノム学的データ)の取り扱いについてのガイドライン(案) Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions [draft] によれば、FDA は薬理ゲノム学的データを、医薬品の承認の判断材料に用いる立場ではなく、薬理ゲノム学的データと医薬品の有効性・副作用の関係に関するデータを積極的に収集した

いという立場にある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

小崎健次郎、前山克宏、菅谷明則、百々秀心、山岸敬幸、高橋孝雄
CYP2C19*3 ヘテロ接合体患者におけるワ
ーファリン投与量のメタ解析
第107回日本小児科学会学術集会、平成16
年4月、岡山

H. 参考文献

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions (draft guidance), November 2003.

Rothstein M. Policy prescriptions. In Pharmacogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions (Rothstein M ed), Wiley-Liss (2003).

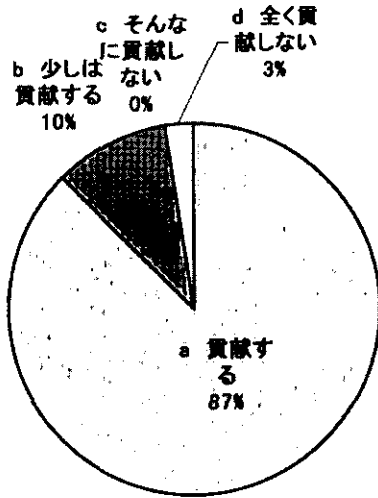
Feigal D.W., Gutman S.I. Drug development, regulation, and genetically guided therapy. In Pharmacogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions

(Rothstein M ed), Wiley-Liss (2003).

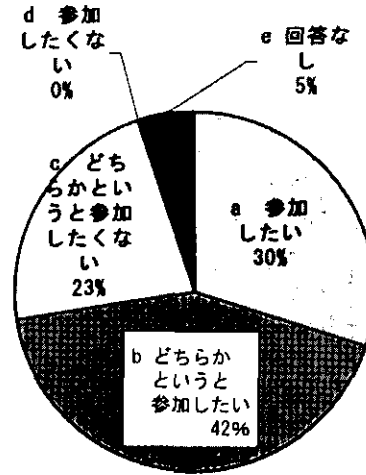
Nuffield Council on Bioethic. Consultation with the public. In Pharmacogenetics: ethical issues (2003)

Lindpainter The role of pharmacogenomics in drug discovery and therapeutics. In Pharmacogenomics for individualized therapies. Licinio and Wong (Eds.), Wiley-VCH, (2002)

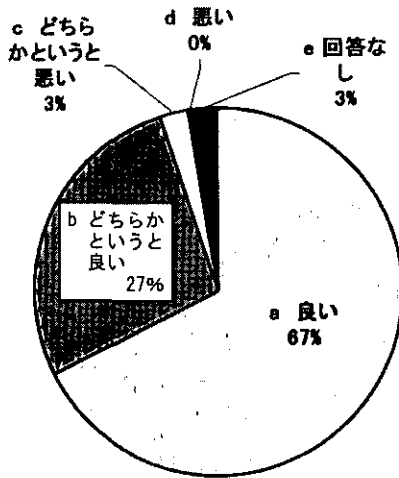
①「オーダーメイド医療」の実現は、
よりよい医療に貢献するか。



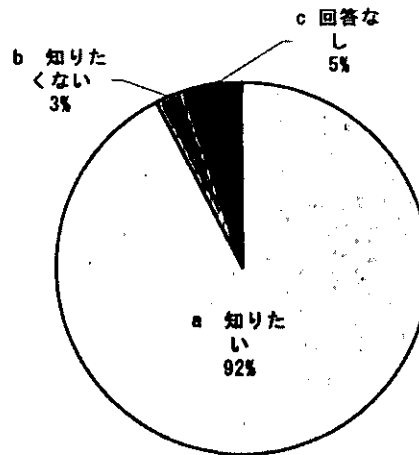
④ オーダーメイド医療に関する
研究に参加したいですか



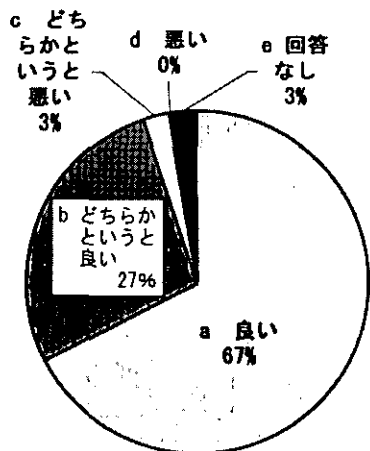
② 遺伝子検査により最も良く効く薬を
予測することについて



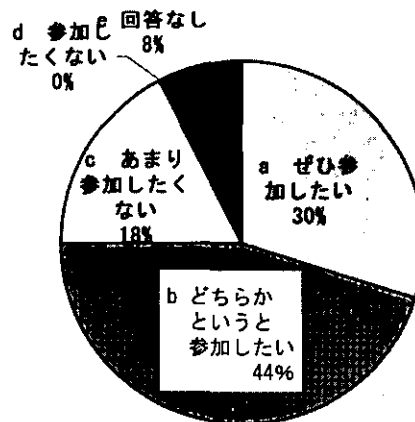
⑤ 遺伝子検査の結果を知りたいですか



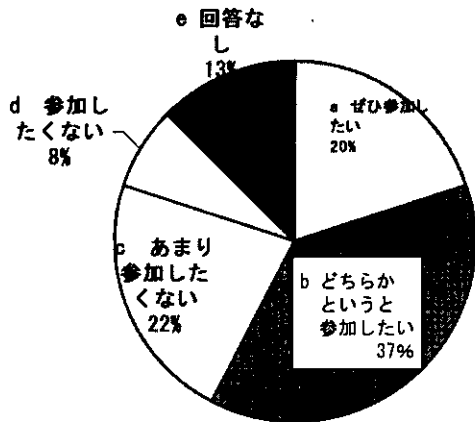
③ 遺伝子検査により最適な
投薬量を予測することについて



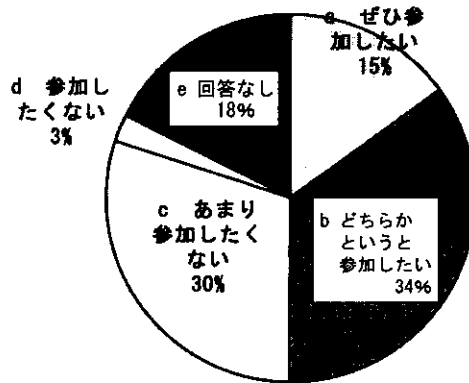
⑥-i 研究の中心となる機関が
大学病院の場合



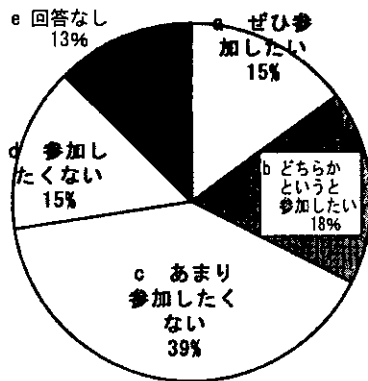
⑥-ii 研究の中心となる機関が
国立病院などの公的病院の場合



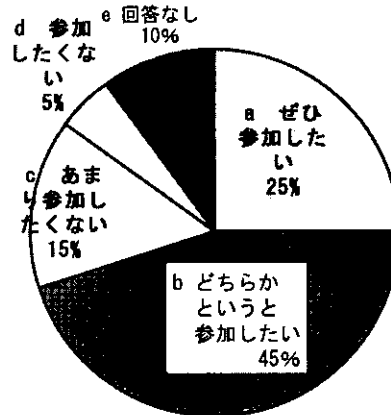
⑦-ii 研究費用を支援するのが
製薬会社の場合



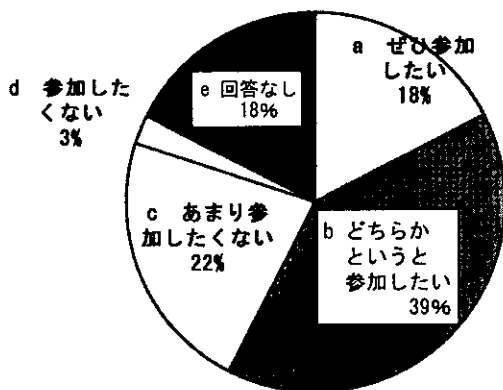
⑥-iii 研究の中心となる機関が
i,ii,以外の総合



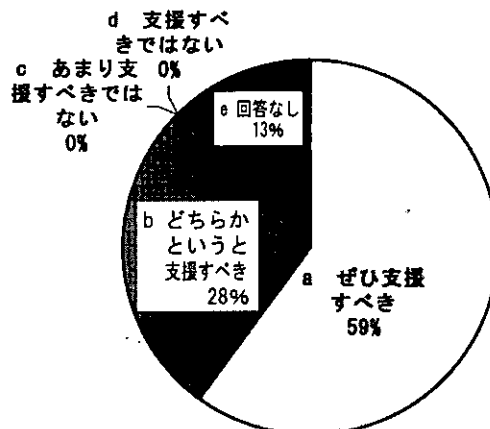
⑦-iii 研究費用を支援するのが
国である場合



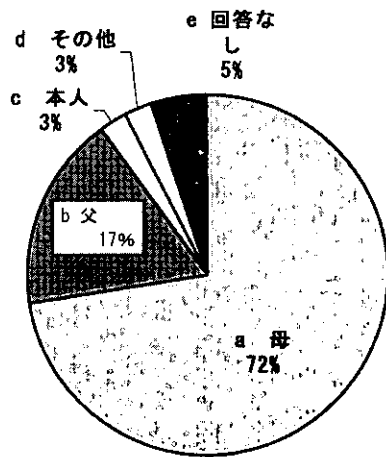
⑦-I 研究費用を支援するのが
検査会社の場合



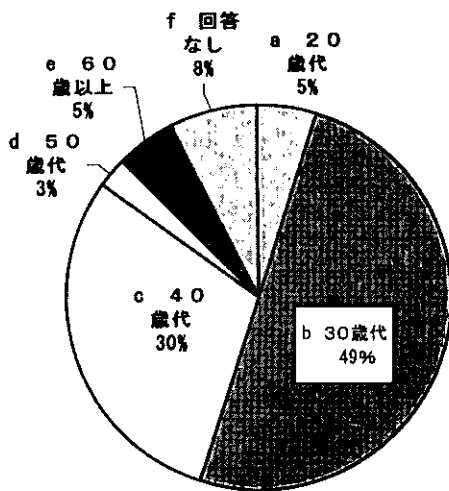
⑧ 国はオーダーオーダーメイド医療のための
研究を支援すべきか



⑨ アンケートの回答者



アンケート回答者の年齢



厚生労働科学研究費補助金

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 小児疾患に関する臨床研究)

平成15年度 分担研究報告書

小児科診療における効果的薬剤使用のための

遺伝子多型スクリーニングシステムの構築に関する研究

(主任研究者) 小崎 健次郎 (慶應義塾大学医学部小児科 助教授)

(分担研究課題) 薬理遺伝学的研究のもつ倫理的問題に関する考察

(分担研究者) 菅谷明則 (都立清瀬小児病院 循環器内科医長)

研究要旨

イギリスのナッフィールド・バイオエシックス評議会Nuffield Council on Bioethicが刊行した「Pharmacogenetics: ethical issues」について、薬剤開発において薬理遺伝学が果たす役割と、診療において薬理遺伝学を応用する際に考慮すべき倫理的問題についての章を翻訳し、内容を検討した。新薬の開発に対して薬理遺伝学が一定の役割を果たすことが期待される、薬理遺伝学の診療への利用において一般開業医(GP)や薬剤師を含む医療従事者への薬理遺伝学教育と一般人の啓蒙が不可欠である、遺伝情報を扱うことに必ずしもなれていない一般開業医または薬剤師が遺伝情報を保管する責務を負うこと等が強調されている。

研究協力者

小崎健次郎 慶應大学医学部小児科 助教授

矢作 尚久 慶應大学医学部小児科 若手医師

藤田 秀樹 慶應大学医学部小児科 若手医師

A. 研究目的

分担研究報告書「薬理遺伝学検査の運用の実際」に要約したごとく、本研究事業では、インフォームド・コンセント→検体の匿名化→検体の管理→遺伝子検査→結果の患者へのフィードバックを一貫して行いうるシステムを確立した。このようなシステムを臨床試験のプロトコルの一部としてあるいは診療のために運用

する際には、薬理遺伝学的研究のもつ倫理的・法律・社会的な問題 ELSI について十分な検討が必要である。

英国では、薬理遺伝学に関する倫理的な研究が進められている。本分担研究報告書では、英国のナッフィールド・バイオエシックス評議会が昨年発行した報告書「Pharmacogenetics: ethical issues」の内容について検討し、わが国における状況と比較し

た。ナッフィールド・バイオエシックス評議会は1991年に設立された独立機関であり、これまでに医学・生物学の分野における倫理的な諸問題について議論を展開し、見解を公表してきた。

B. 研究方法

「Pharmacogenetics: ethical issues」は近年の生物学的・医学的進展によりもたらされた倫理的な問題を明らかにし、定義することを目的として英国MRC(Medical Research Council)からの資金により編纂された。「Pharmacogenetics: Ethical issues」編集委員会の議長は、ケンブリッジ大学の歴史学・哲学科科長 リプトン教授であり、委員は、ヨーク大学政策学部教授、ケンブリッジ医学研究所医科遺伝学学科主任、リバプール大学医学部長、ロシュ社副社長、ニューキャスル大学臨床薬理学教授、ロンドン大学経済・政治学部生物学・生物医学・バイオテクノロジー・社会研究所長、ダービー大学 プライマリケア・センター所長、エッセックス大学政治学教授である。

本分担研究では、「Pharmacogenetics: ethical issues」のうち特に本研究事業に関連が深いと考えられる、第3章「治療および診療における倫理的諸問題」、補遺「付録4: 一般との協議」および、を翻訳し、我が国における薬理遺伝学的研究における意味づけを検討した。

① アンケート調査

ナッフィールド・バイオエシックス評議会のワーキンググループが英国を中心に文書による意見調査を行い、大学(25件)、企業(12件)、

職業団体(12件)、開業医(9件)、一般人(6件)、患者団体(4件)他をから得た回答を分析しPharmacogenetics ethical issuesの補遺補遺「付録4: 一般との協議」として出版している。本分担研究では、この文書を翻訳した。

② 薬理遺伝学を診療に応用する場合の倫理学的問題についての考察

ナッフィールド・バイオエシックス評議会のワーキンググループがPharmacogenetics ethical issuesの第5章「Ethical issues in treatment and clinical practice」に薬理遺伝学を診療に応用する場合に起こりうる倫理学的問題について取り上げている。

本分担研究では、この文書を翻訳した。

C. 研究結果

日本語への翻訳を行った。本報告書の添付文書を参照。

翻訳を許諾したナッフィールド・バイオエシックス評議会に深謝する。著作権は同評議会にあり、翻訳に関する責任は当研究班にある。

D. 考察

1. 新薬の開発における薬理遺伝学の役割

新薬の開発における薬理遺伝学の役割に関するアンケート結果についてのナッフィールド・バイオエシックス評議会のコメントの要点は以下の如くであった。① 薬理遺伝学的検討を導入した初期には、臨床試験にかかわるコストが一時的に増加するが、患者の層別化により、臨床試験をトライ&エラーではない形で行える

ために、成功率が上昇し、臨床試験にかかる期間も短縮すると期待される。② 臨床的には有用だが、経済的には余り利益の上がない薬品を推奨するために orphan drug の仕組みと離れて「pharmacogenetic medicine」を推進するための新しい規制を設けることが望ましい。③ 将来、臨床試験の被験者に対する薬理遺伝学的検査について、「薬理遺伝学には潜在的に有利な点があるので、新薬開発時に薬理遺伝学的検討をおこなうことは望ましい。しかし、現時点では、全ての薬の開発時に薬理遺伝学的検討をおこなうことが良いことだ」という十分な証拠はいまのところないとしている。

これらの英国での意見は、米国FDAの薬理遺伝学に関するガイドライン案 Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions [draft] (分担研究報告書「薬理遺伝学検査に関する FDA ガイドライン(案)の検討」参照)の内容とおおむね一致する。

2. 薬理遺伝学の診療への利用における倫理的諸問題

薬理遺伝学の診療への利用における倫理的諸問題のナッフィールド・バイオエシックス評議会のコメントの要点は以下の如くであった。

① 一般開業医(GP)や薬剤師を含む医療従事者への薬理遺伝学教育が必要になる。さらに、患者に対する教育も必要である。② 注意すべき点は、おそらく薬理遺伝学検査によってもある薬剤に反応する患者と反応しない患者という明確な2つのカテゴリーに患者が明確に層別化できず、検査の結果得られる情報はあくまでも確率的予測にとどまる。医療従事者と患者の意見が一致しない場合に、だれが治療方針を決定するのか議論が分かれる。③

一般開業医または薬剤師が遺伝情報を保管する責務を負うことはプライバシーに関する問題を提起する。保険業者による遺伝学的情報の利用を認めるかどうかについても十分な議論を尽くす必要がある。

従来の遺伝カウンセリングは「非指示的カウンセリング (Non-directive counseling) を原則とする。ところが、薬理遺伝学的検査の場合、その結果を直接に診療に生かしうるという従来の遺伝子検査にない特徴がある。患者が検査を受けることが望ましいかどうかを医師が主導で誘導すべきなのか、あくまでも患者が自主的に決定すべきか意見が分かれる。医師および患者に十分な判断能力をもたせるために、臨床医・患者の双方に対する正確な遺伝学教育が不可欠である。

E. 結論

ナッフィールド・バイオエシックス評議会の遺伝薬理学に対する見解を要約した。新薬の開発に対して薬理遺伝学が一定の役割を果たすことが期待された。薬理遺伝学の診療への利用においては、一般開業医(GP)や薬剤師を含む医療従事者への薬理遺伝学教育と一般人の啓蒙が不可欠であることが強調された。遺伝情報を扱うことに必ずしもなれていない一般開業医または薬剤師が遺伝情報を保管する責務を負うこと、保険業者による遺伝学的情報の利用の可能性が生ずることについて十分な議論が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

<学会発表>

小崎健次郎、前山克宏、菅谷明則、百々秀心、山岸敬幸、高橋孝雄

CYP2C19*3ヘテロ接合体患者におけるワ
ーファリン投与量のメタ解析

第107回日本小児科学会学術集会、平成16
年4月、岡山

H. 参考文献

[1]Nuffield Council on Bioethics.
Consultation with the public. In
Pharmacogenetics: Ethical issues (2003).

[2]Nuffield Council on Bioethics.
Ethical issues in treatment and clinical
practice. In Pharmacogenetics: Ethical
issues (2003).

一般との協議(Consultation with the public)

2002年11月から2003年2月までの期間一般公開された内容について協議がなされた。文書されたアンケート票は約420が配布され、さらにNuffield委員会のウェブサイトから2500件のアンケート票がダウンロードがされた。英国のみならず15に及ぶ国々、そして個人・組織等、総数84件のから返答を得た。返答してくれた団体名をこの付録の最後に記載しており、我々調査委員会はその協力に感謝している。公開文書内の質問に対する返答を下記の通りまとめた。このまとめは問題点を浮き彫りにすることを目的とし、統計的定量に重点を置いたものではない。

経済と規制の関係

医薬品の開発と規制

Q1. 新薬開発における薬理遺伝の及ぼす経済効果をどのように考えますか？

経済に及ぼす影響には短・長期的な2段階あると考えられる。

第一段階としては短期的なコスト増大である。すなわち、新規技術開発、技術訓練、設備投資、新薬、長期的な副作用に関する追跡調査などによるものである。第二段階として第一段階に記した各要素の結果として長期的には新薬開発コストは減少すると予測している。治験は手探りよりも遺伝学的見地による設計が成されるべきであり、その結果として新薬開発成功率が上がると考えられている。また患者の層別化によって臨床治験の期間は短縮されるだろう。

その他の影響として、開発中止あるいは発売延期となった新薬の販売の可能性、副作用の減少が法的責任の軽減や入院数の減少につ

ながる可能性などが挙げられていた。

Q2. 臨床的には望ましいが、利潤を生まない薬品の開発を促進させるために法的措置は必要だと思いますか？

製薬産業にとって市場価値のない少数の人口を対象とした薬品開発には何らかの奨励制度が必要であるとの認識があり、特許保護の期間延長などの対策が必要である。また同時に少数派向け薬剤の規制法案は医薬業界が供給するに値する魅力的なものでなければならぬと考えられている。しかしながら、意見の一部は新しい規制法案は不必要であるとしている。

薬理遺伝学的な性質をもつ(訳注:一部の人口を対象とする)医薬品がオーファン・ドラッグとして扱われるべきかどうか疑義を呈し、かつ薬理遺伝学に関する法の整備が必要であることを示唆した。オーファン・ドラッグとして扱われるかどうかにより、経済的に無益でも臨床的に望ましい薬剤を保護するために動機づけとして十分な魅力を提供することが監視されるかにかかっている。またある提案として、巨大製薬会社は研究開発費の一部を薬理遺伝学的新薬開発の予算に充当するよう政府が指導すべきであった。これと相反する意見として薄利な薬品の開発の強制は、医薬品のコストを増大させ、また、市場の仕組みに悪影響を及ぼすことになるとしている。

治験と薬品の規定

Q3. 将来の医薬品開発において薬理遺伝学的検査の法的規制が必要だと思いますか？

将来の新薬開発において患者の薬理遺伝学的検査は期待されている。しかしながら、全例における薬理遺伝学検査の義務化の必要はなく、適切ではないとしている。その理由として次のことが挙げられる。①全ての薬品が薬理遺伝学的検査を必要としない②薬理遺伝学的検査による恩恵が得られてもそれに伴うコスト増大は避けたい③薬理遺伝学的検査は必要ない。

特別な遺伝的背景を持った患者を治療する薬品を開発した場合、薬理遺伝学的検査を法的に要求すべきであると提案していた。つまり、原則として薬理遺伝学的検査による恩恵は法的に要求されるべきではないが、法的規制は薬理遺伝学的検査の推進に必要である。

「薬理遺伝学の潜在的価値から、新薬開発時に患者の薬理遺伝学的検査が成されることに期待がかかっている。その恩恵は全例において要求されるべきであることは明らかであるものの、BMA(British Medical Association)にはエビデンスは明確になっていない。」

Q4. 薬理遺伝学的検査を提供に関する責任の所在についてどのように考えますか？個人の治療において、検査は患者が直接に簡便な方法あるいはネット上で出来るようになるべきか、医療従事者による処方薬の一部として取り扱われるべきかと考えますか？

多くの意見が簡便な検査を最適と考える一方、そのような簡便な環境あるいはネット上での取り扱いに否定的な意見もあった。薬理遺伝学

検査はその内容の解釈の複雑さから医療サービスの一部として位置づけるべきと考えられている。より重要な問題として、薬理遺伝学検査がある一定水準を満たしているかどうかである。薬理遺伝学検査を誰が最も効果的、簡便、安価でこの検査サービスを提供すべきなのかは市場動向が決めることで良いと提案している。また、遺伝カウンセラーが薬理遺伝学検査の結果を議論できる役割を担えるのではないかと提案していた。

Q5. 副作用における法的責任に関して製薬会社やヘルスケア業界にとって薬理遺伝学はどのような意味合いを持つでしょうか。

薬理遺伝学検査によってヘルスケア事業者や医師、製薬会社が法的責任というリスク下に置かれなくなるだろうと考えられている反面、その状況の困難さからいくつかの回答が上がってきた。

責任の所在についての記載がいくつかあった。薬理遺伝学的検査下での薬品の使用が可能な場合、処方前に検査を行う際の失敗は医師の怠慢に起因する可能性がある。薬理遺伝学的検査の責任は、提供者による検査の感度と正確さの保証の上にある。患者の同意を広く得るためには、医療従事者への適切な指導の供給が必要である。

Q6. 薬理遺伝学的検査の管理下で開発された医薬品は検査設備の整っていない国でも提供されるべきでしょうか？

多くの回答はこのような計画における高度な基

準の設定の難しさを認識している。しかしながら、関連した諸検査を使用できない国への供給は臨機応変に決定されるべきであるとしている。医薬品なるものは必ずしも、薬理遺伝学的諸検査を行う設備が整っていない国々への供給を禁ずるべきではない。供給に関しては、各国における薬剤による副作用に対する治療成績と同様に、疾患の重症度、検査の予測する効果と安全性によって検討されるべきである。

多くの回答者は処方前の薬理遺伝学的検査なしで重度の副作用を招く可能性のある医薬品の供給は検査施設のない国々ではなされるべきではないと示唆している。しかしながら、そのような国々では認可の下りに行政当局が医薬品の費用と効果に関する評価を実施するべきである。

Q7. 国民医療保障制度および民間保険制度下において患者に特殊な治療の提供に関する意志決定時に効果と安全面、費用の予測をどのように組み入れるべきだろうか。

多くの意見は次の通りだった。「公私どちらの医療保障制度においても効果、安全面、費用に関する予測は、すでに治療方針決定過程に組み込まれている。このようなEBMに基づいた治療方針の活用は医師の意志決定を単純化する。」

薬理遺伝学的検査の使用が患者にとって効果が期待できる目標薬剤決定の正確性を高めることとなり、その結果、費用対効果が最大となると多くの回答が得られている。すなわち公的機関に重要な影響を及ぼすと考えられている。

WellcomeTrust 社は次のように言及している。

遺伝診療の供給は NHS(国民健康サービス)にとってであり、薬理遺伝学はその一部に過ぎない。

The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain は個人健康管理における薬理遺伝学の影響について次のように記述している。国民医療保険と同様に民間医療保険は、どの薬理遺伝学的検査が保障の対象に値するかを検討している。「かかっただけ支払う」だけの図式は患者が治療を望むときにのみ利用できる自由を与え、また同時に彼らの支払い能力による制限をもたらす。

Q8. 薬理遺伝学の応用は医療の供給において不平等となりうる悪影響を及ぼすと考えますか？国民健康保険を基盤としたイギリスにおける原則への挑戦と考えるか？また、薬理遺伝学による恩恵は富裕層にのみ供与されるものになってしまうのだろうか？

薬理遺伝が富裕層にのみ普及してしまった場合は現存する不均衡を悪化させるものとなりうるだろうと多くが回答していた。しかし、この不均衡は目新しいものではなく、また、薬理遺伝が現状を劇的に変えるものではないと考えられている。

「検査の追加費用は経済的に非効率的であることから、政府の補償機関が特定の製薬会社を補償しないこともある。しかしながら、薬理遺伝学的検査が最も有効でかつリスクが低いことが証明されれば、つまりその費用対効果からそのような医薬品を NHS においてのみ使用されるべきと決定する可能性もある。家族歴、死亡率、薬剤の副作用、重症度などの既往症のある患者は、安全面から治療法が除外される

こともある。よって、薬理遺伝学的検査の実施は治療方針の意志決定時に含まれるべきものであり、それゆえ不均衡を悪化させる可能性は大いにある。」

明らかな治療効果を得るためにNHSは高価な薬剤を提供している。安価な検査を導入することは供給者側にとって経済的に魅力的であり、結果としてそのような医薬品の供給を改善するだろう。

社会的倫理的内容

守秘義務、同意と臨床治験への還元

遺伝子情報の管理

Q9. 薬理遺伝学的解析を目的とした遺伝子情報の管理は、疾患感受性のある情報などといった他の遺伝子情報の管理とに明確な相違点があると思いますか？

薬理遺伝学的遺伝子情報を他の遺伝子情報と区別すべきではなく、同レベルのセキュリティと守秘義務が実現されるべきである。保管方法が一緒だとしても遺伝学上の情報の種類が違えば影響にも差が出てくるかもしれないと考える人もいた。

情報管理システムが同じだとしても、異なる遺伝子情報によって派生する影響にも差が出てくるだろう。薬理遺伝学的情報は精神的影響が少なく、また家族との関連も少ないと考えられている。薬理遺伝学的情報は個人における各薬剤の反応に関する初期情報であり、後々には疾患感受性の情報を提供することになるだろう。そしてこの二つの情報は明らかに重複する。

臨床研究に関して薬理遺伝学的情報は明確に区別して保管すべきであると考える者もいた。

「臨床治験における多くの遺伝関連の研究では、早期に全ての情報は匿名化され、情報を戻さないようにしている。薬理遺伝学的情報の場合も治療方針へ直結するものであり、情報は個人に帰属するものである。このような点から情報は区別されるべきである。」

Q10. 薬理遺伝学の研究の一部である遺伝子情報がどの段階で匿名化され、そして蓄積されるべきと考えますか？

薬理遺伝学の研究一部として遺伝子情報が使用される場合はできる限り匿名化すべきである。予備調査において研究の目的が遺伝子背景と薬剤感受性の相関を見るとき、遺伝子情報と患者詳細情報との関連に必要なため匿名化が可能である。これらの研究は患者へフィードバックすべき情報をもたらすことは少ないと考えられている。研究において、治療効果と個人の反応という情報が重要であり、完全な匿名化の実現は不可能ではない。しかしながら、法的規制下における薬剤開発期間はしばしば匿名化は困難であるという意見もあった。

Q11. 薬理遺伝学的研究用の検体採取の際にはどのような同意が要求されるのだろうか。薬理遺伝学的研究の一環で検体を採取した製薬会社はその検体をあらゆる目的に使用しても良いのか、あるいは提供者の同意を得た上で特定の研究にのみに使用を限定すべきだろうか。

ほとんどが薬理遺伝学的研究における検体採取に際しては署名付きの文書による同意が必要である。また、研究者達は他の目的にその検体を使用してはならず、提供者の同意によって特定の研究に限定されるべきである。同意書は患者検体をさらに他の研究での使用を認めるか破棄するかを約束するものである。

「もし企業が新規開発のために再度検体を必要となった場合、彼らは改めて患者に接触して新たな同意を得なければならない。それ故に研究者達はプロジェクトに着手する前に綿密な計画を立てることが奨励される。あらゆる研究に関する同意書が用意される場合は、全体を明確にされる必要がある。」

「広範にわたる同意は検体の匿名化により使用を容易にする。反対に個人名を含む遺伝情報との関連があった場合、事前説明を提供者から得なければならない。そして薬理遺伝の分野においても同様の対応を取るべきである。いかなる目的であっても製薬会社は同意が得られない限り、治験や薬剤感受性に関連のある目的に個人を特定できる遺伝情報を使用すべきではない。」

その他の意見として追跡調査における重要性について意見があった。

「企業にとってどのような副作用が起こるのか予測できない期間は必ず存在し、それ故、臨床治験を始める前に副作用とは関連がない遺伝的多様性を調査することが必要である。」

「偉大な発見つまり予期せぬ成功へとつながる研究は同意時から始まっている。それ故に、同意書は個々において策定され幅広く自由に使用できるようにリスクを明示し、倫理委員会の承認を得てから供給されるべきである。」

Q12. 研究者達は薬理遺伝学の研究から得られた遺伝情報を個人にフィードバックする必要があると考えますか？

遺伝情報に関する個人へのフィードバックは必要に応じて研究グループによってなされるべきである。フィードバック情報は匿名化を推し進める研究においての追加検査時に提供されるべきである。個人の遺伝情報が有効で治療効果があった場合に限り提供されるべきではないか。ほとんどの薬理遺伝学的情報は期待される臨床的意義がほとんどないため個人へのフィードバックを提供しない方がよいとする意見もあった。グラクソスミスクライン社(GSK)は次のようにコメントしている。情報保護法下における情報提供については全ての個人情報個人に属するとして個人提供に特化した要求がある。返却する情報、すなわち研究の現状や確信の得られていない研究情報を示す概要はわかりやすくなければならず、その要求を全て満たすべきである。

守秘義務、同意、プライマリーケアにおける意志決定

Q13. 薬理遺伝学情報の臨床の現場における管理として最適な方法はどのようなこと考えますか？

薬理遺伝学的情報は他の医療情報の取り扱いと何ら異ならないとしている。

「例外を除いて、特に同意書や検体やデータベースの保守などに関する臨床の現場で使用されている信頼性のある医療情報に用いられている情報の保管と利用、範囲の制限となんら

相違はないはずである。」

「米国においてはすでに遺伝子診断や家族歴情報を守るための認可の下りた法律や基準がある。薬理遺伝学的情報が他の医療情報の取り扱いと何ら異ならないとしている。」

Genewatch 社は一般的に遺伝子情報については次に述べるような追加の保護手段の導入が必要であるとしている。

「保険業者や雇用者からの遺伝子的差別から守る新しい法案、家族・警察・法廷・政府において同意なしで遺伝子情報が使用される際の法の明確化などを含む遺伝子情報におけるプライバシー法案、遺伝子特許の期限までの遺伝子情報の商業用途に関する新しい法案などである。」

健康管理提供者にとっての意味合い

Q14. 薬理遺伝学的検査の臨床現場における使用において挙げられる法律問題や倫理問題は他の遺伝子検査における諸問題と異なると思いますか？

薬理遺伝学的検査によって浮き彫りにされる倫理的、法律的問題は既存の他の遺伝子検査による諸問題と大差ないと考えている。また、薬理遺伝学的検査と疾患感受性試験は共通する項目もありその間に線を引くことはできない。

さらに、明らかに異なるカテゴリにおける他の医療情報と薬理遺伝学的情報や遺伝子情報を分けて扱うべきではないとその重要性を強調していた。

回答にあった薬理遺伝学に特化した問題点は下記の通りである。

- ・ 薬理遺伝学的検査による医療保険制度における潜在的かつ実質上の負担
- ・ 健康管理の専門家のトレーニングや複雑な薬理遺伝学を理解、特に解釈や結果の説明の質を高める環境の供給
- ・ 関連のある薬理遺伝学的検査を行わずに患者に薬剤を供給するよう医者へ要求すること

Q15. 薬理遺伝学的検査が個人へ及ぼす精神的意味合いはどのようなものだろうか。このような検査が薬剤感受性の検査と関係のない情報を明らかにするのだろうか？

薬理遺伝学の導入における意味合いの長所と短所について意見が上がった。

まず、長所として薬理遺伝学は患者にとって最も効果的な薬剤を決定する能力を持ち合わせている点で有意義である。それが将来的には治療の選択へと拡大することと予想される。副作用を予測する薬理遺伝学的検査は避けられる反応や不必要な薬剤の内服を回避することが出来るかもしれない。

しかしながらこれとは対照的に短所として、薬理遺伝学的検査は生命予後に関する情報も提供しようと示唆している。さらにその検査は関係のない病気の疾患感受性情報をも提供しうる。

Q16. 家族における薬理遺伝学的検査の意味合いとはなんだと思いますか。

薬理遺伝学的検査は患者のみならず患者家族にも大きな影響をもたらす。家族も同じ性質を持ち合わせていることがあり、それゆえ、特に似た薬剤を使うことになる場合彼らはその状況を知ることに関心を抱くだろう。家族への精神的影響も考える必要がある。家族