

いた。(中略) 回答者のうちのある者は、遺伝子検査結果についての確証が得られていて、臨床的な意義が明らかであるときのみ、individual feedback を行うべきであると述べている。(中略)」

われわれは、臨床的な意義のある研究成果が得られた場合には、研究参加者に理解の出来る形で、individual feedback を行うことが望ましいと判断した。当研究班で実施した、クロバザムの研究では、CYP2C19 の遺伝子多型と、血中濃度の間に明確な相関を示した。この研究成果に「臨床的な意義がある」と判断したので、希望のあった研究参加者に、遺伝子検査の結果を書面でお返し、その意義について説明した。

研究を行う施設として、大学病院>国公立病院>それ以外の病院の順で肯定的な意見が聞かれた。大学病院・国公立以外の病院では「参加したくない」・「どちらかというとならな参加したくない」という意見が全体の 57%を占めた。

研究費の支援については国からの支援に対して肯定的な意見が多く、「是非参加したい」「どちらかというとならな参加したい」が全体の 70%を占めた。検査会社や製薬会社が研究費用を支援する場合は、「是非参加したい」「どちらかというとならな参加したい」は全体の 50%にとどまった。

研究の主体となることが望ましい機関の種別について、米国の検討結果では、大学がもっとも好ましいと考えられている。製薬会社や政府の優先順位が低いことが特徴であった。

我が国においては、政府が主体となることが望ましいとの回答が多く、米国と対照的であった。我が国の主要大学・研究機関が国立であること、米国全般の政府の介入を好まない文化的風潮が反映していると考えられた。

我が国においては、公的な病院（大学病院・国立

病院等）を研究対象の場とし、政府補助金を財源として検討を進めることが望ましいと考えられた。

最後に、「国がオーダーメイド医療のための研究を支援すべきか」との問いに対して、「ぜひ支援すべき」が 59%、「どちらかというとならな支援すべき」が 28%と全体の 87%が国による薬理遺伝学的研究の支援に期待していた。

今回の調査対象が大学病院の一般小児科外来という特殊な集団を対処としていた点も考慮が必要で、より幅広い対象において再現性が得られるかどうか、また回答者の背景により、回答が異なるかどうか、さらに大規模な検討する必要がある。

#### <Pharmacogenetics: ethical issues>

##### 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、臨床試験にかかわ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ら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」という充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よう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者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

#### <一般人意識調査>

大学病院の一般小児科外来受診者（主として両親）が薬理遺伝学的研究に対してもっているイメージをアンケートにより調査した。

① 回答者の大部分（97%）が、オーダーメイド医療に興味を持ち、研究の推進にたいしても肯定的な意見をもっていることが明らかにされた。自身（あるいは子）が研究に参加しても良いと考える人が約 3/4 存在した。

② 回答者の大部分（90%以上）が遺伝子検査結果について、individual feedback を希望した。

③ 私企業を主体とする研究の推進には抵抗のある意見もあり、公的な病院（大学病院・国立病院等）を研究対象の場とし、政府補助金を財源として検討を進めることが望ましいと考えられた。

#### <Pharmacogenetics: ethical issues>

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

該当する内容はない。

### G.研究発表

本研究課題に関する発表はない。

### H. 参考文献

Rothstein M, and Hornung C.  
Public attitudes about pharmacogenomics.  
In Pharmacogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions Rothstein 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.

## オーダーメイド医療についてのアンケート

慶應義塾大学病院小児科では、厚生労働省からの委託により、オーダーメイド医療に関する無記名アンケート調査を行っています。

同じ薬を同じ分量飲んだとしても、効果があるかどうか・どの程度の効果があるか・副作用が起こりやすいかどうかは人によって違います。このような個人差は従来、「体質の違い」として説明されていましたが、体質を決める因子についてはよく分かっていませんでした。最近になり、薬の効き方に関する体質の違いを、薬を分解する酵素の力の個人差によって一部説明できること、酵素の力の個人差は遺伝子検査によってある程度予測できることが分かってきました。そこで遺伝子検査によって、ひとりひとりの患者様に最適な薬を選び、適切な処方を行うという考え方が注目されるようになりました。このような考え方は「オーダーメイド医療」と呼ばれています。

小児科に通院中の患者様やご両親が「オーダーメイド医療」という考え方についてどのようなイメージを持たれているかを知るために、アンケート調査に御協力をお願い致します。このアンケート票は以前に米国で行われたアンケート調査を参考にして作成されており、日米の考え方の違いを明らかにすることを目的としています。アンケートにご協力いただければ幸いです。なお、答えにくい質問にはお答えにならなくて結構です。

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と思いますか？

- (a) 貢献すると思う                      (b) そんなに貢献しないと思う  
(c) 少しは貢献すると思う              (d) 全く貢献しないと思う

(d)を選んだ方は、簡単に理由を述べて頂けますか。

---



---

(d)を選んだ方、⑨へお進み下さい。

② 遺伝子検査によって最もよく効くと思われる薬を予測しようという考え方についてどう思われますか。

- (a) 良い                                      (c) どちらかという悪い  
(b) どちらかという良い                  (d) 悪い

③ 遺伝子検査によって最適と思われる薬の量を予測しようという考え方についてどう思われますか。

- (a) 良い                                      (c) どちらかという悪い  
(b) どちらかという良い                  (d) 悪い



iii) それ以外の総合病院

- (a) 是非参加したい (c) あまり参加したくない  
(b) どちらかというに参加したい (d) 参加したくない

⑦ 「オーダーメイド医療」を実現するための研究にかかる費用については、国(厚生労働省・文部科学省など)・検査会社・製薬会社などから支給されることが考えられます。研究費用を支援するのが下記のそれぞれの場合、どの様に感じられますか？

i) 検査会社

- (a) 是非参加したい (c) あまり参加したくない  
(b) どちらかというに参加したい (d) 参加したくない

ii) 製薬会社

- (a) 是非参加したい (c) あまり参加したくない  
(b) どちらかというに参加したい (d) 参加したくない

iii) 国(厚生労働省・文部科学省など)

- (a) 是非参加したい (c) あまり参加したくない  
(b) どちらかというに参加したい (d) 参加したくない

(c)(d) 参加したくない、を選んだ方は、⑨にお進み下さい。

⑧ 国はオーダーメイド医療を実現するための研究を支援すべきだと考えますか。

- (a) 是非支援すべきだ (c) あまり支援すべきでない  
(b) どちらかというに支援すべきだ (d) 支援すべきでない。

(d) 「支援すべきでない、を選んだ方は、簡単に理由を述べて頂けますか。

---

---

⑨ オーダーメイド医療に対する考え方が性別や年齢によって異なるかどうか、検討させていただきたいと思います。よろしければ、以下の質問にお答えください。

このアンケートをもとにあなたにオーダーメイド医療研究への参加をお願いすることは決してありません。

★アンケートにお答え頂いたのは、

1 患者様本人    2 父    3 母    4 その他(    )

★あなたの性別

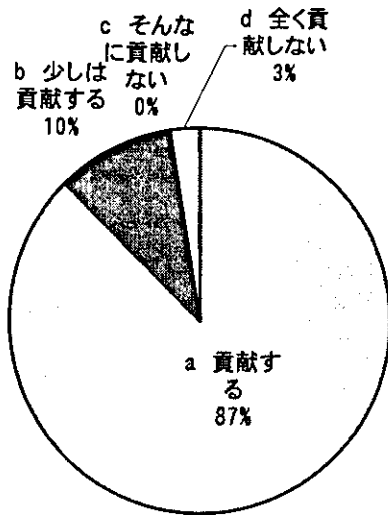
1 男性    2 女性

★あなたの年齢（丸で囲んで下さい）

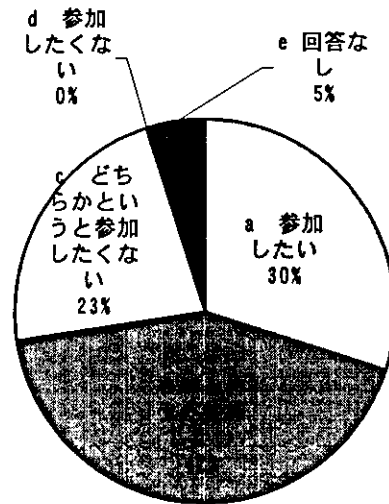
10～19 歳 ・ 20～29 歳台 ・ 30～39 歳台 ・ 40～49 歳台 ・ 50～59 歳 ・ 60 歳以上

御協力ありがとうございました。

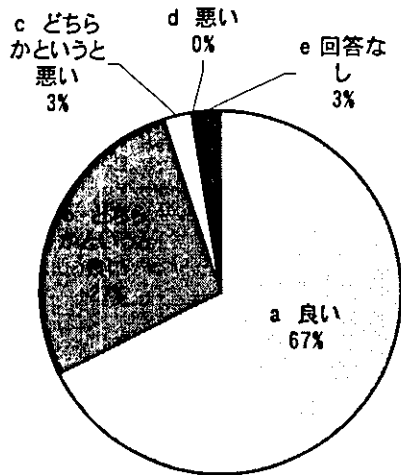
①「オーダーメイド医療」の実現は、よりよい医療に貢献するか。



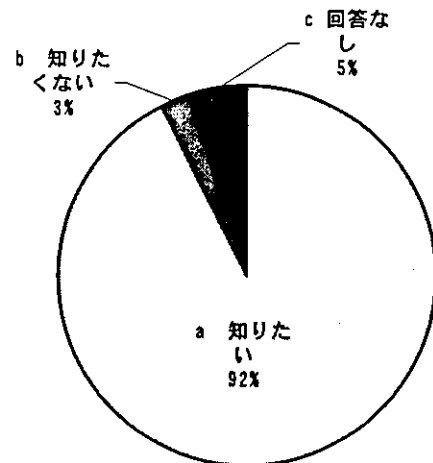
④ オーダーメイド医療に関する研究に参加したいですか



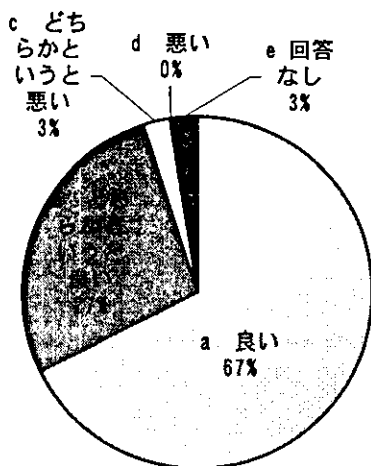
② 遺伝子検査により最も良く効く薬を予測することについて



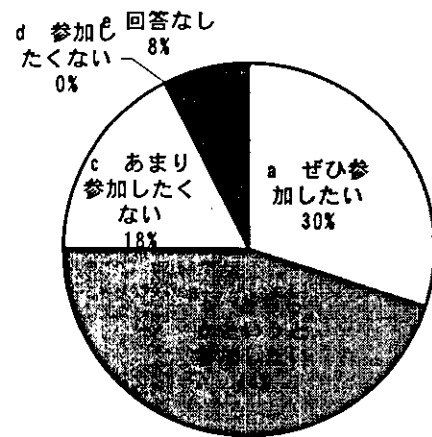
⑤ 遺伝子検査の結果を知りたいですか



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

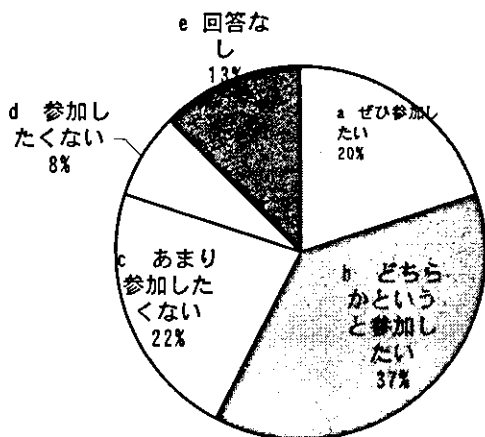


⑥-i 研究の中心となる機関が大学病院の場合

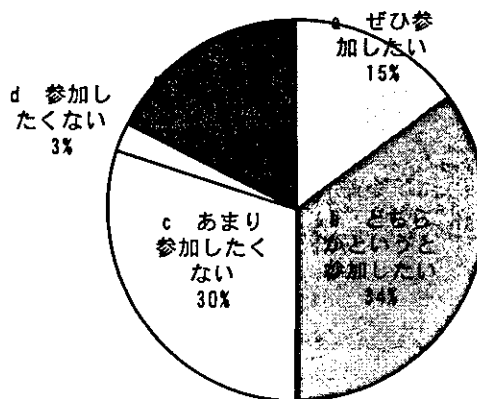




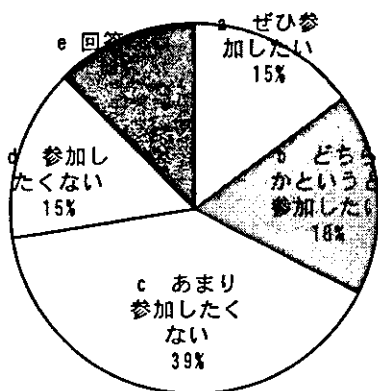
⑥-ii 研究の中心となる機関が  
国立病院などの公的病院の場合



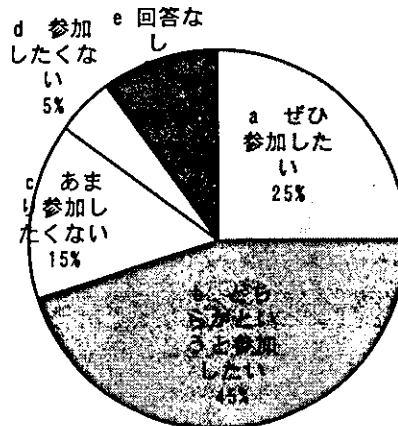
⑦-ii 研究費用を支援するのが  
製薬会社の場合



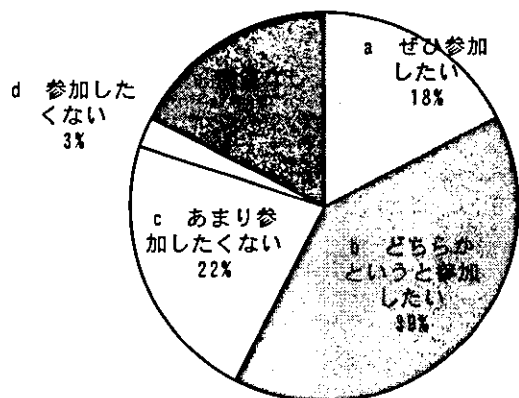
⑥-iii 研究の中心となる機関が  
i,ii,以外の総合



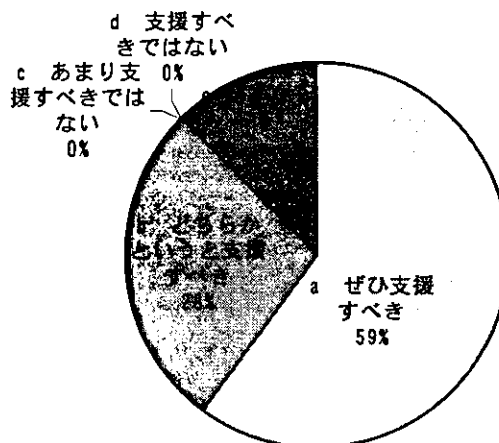
⑦-iii 研究費用を支援するのが  
国である場合



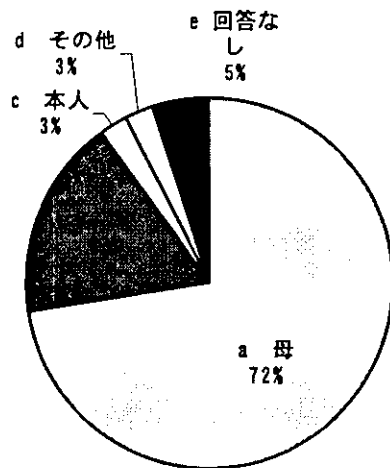
⑦-I 研究費用を支援するのが  
検査会社の場合



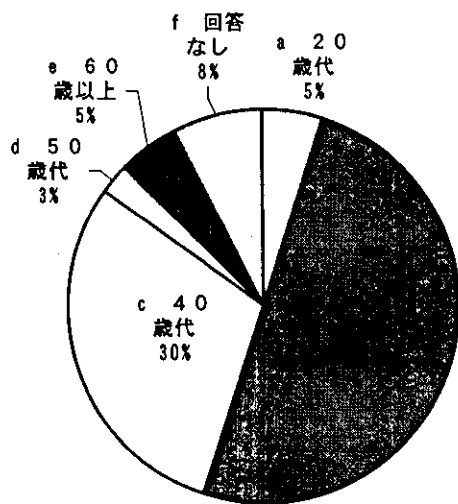
⑧ 国はオーダオーダメード医療のための  
研究を支援すべきか



⑨ アンケートの回答者



アンケート回答者の年齢



付録4: 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。返答を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はないと考えられている。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られる者もいた。

「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るべきである。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るのではないとしている。

「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るのではないとしている。」

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の理解、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到大変興味関

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。家族に告知する患者や医師の責任問題についても同じく重要な意味合いである。

Q17. 薬理遺伝学的検査をもとにした治療方針を誰が最終決定するのかという点について議論はないですか？

薬理遺伝学的検査の結果として異なった議論が上がった。まず考えるべき事として、処方に関して患者と医者との間での見解の不一致の可能性が指摘された。つまり医者が危険あるいは無効と考える薬剤の処方を患者が望むことから起きる可能性のものである。治療をするかしないかの最終的な決定は医者が行い、それゆえ医者は臨床的判断において偽ってはならない義務がある。

「Trust社は薬理遺伝学的検査が治療方針決定時にどのようにして使用されるべきかについて医者や医療従事者達への十分な説明もなく導入されたらいくつ問題が生じるだろうと指摘している。」

その他の分野においての議論として上がったのが、保険事業者と医者との間でのことである。例えば、医者は特定の薬剤を考え、処方に適した検査を行うとする、しかし、NICEのような組織がその薬剤や検査を推奨していない場合支払いはNHSに課せられる。このような場合、薬剤供給は民間の医療保険制度に委ねられるべきである。

その他に薬理遺伝によってさまざまな議論が生じるであろうが、現存する以上の問題ではなく、また、根本的な意志決定過程の変化を来すものではない。

Q18. 薬剤に対する反応を見る遺伝子検査を患者は拒否し、さらに処方を受けることは出来ると考えますか？

原則的に患者の遺伝子検査を拒否することは認められ、そして拒否したために薬理遺伝学的検査に関連する薬剤の提供を拒否されることがあってはならないとしている。また、多くは次のように示唆している。この

状況は薬理遺伝学的検査の状況によって異なる。すなわち、「もしも薬理遺伝学的検査の予測性能が悪くかつ治療における副作用が皆無であれば、処方時における薬理遺伝学的検査の拒否を受け入れるのは比較的容易である。反対にこのような状況以外においてはこの問題解決を困難にするだろう。」

疾患、関連検査の特徴また、薬理遺伝学的検査の上に許可されたものやその他に得られる選択肢を含めた薬剤の特徴の評価は、薬理遺伝学的検査を拒否できるか薬剤を受け入れられるかを決定する際に最も適切でなければならない。

Q19. 健康保険事業者は薬理遺伝学情報を知る権利があるべきと思いますか？また、生命保険などの他の保険事業においてはどうか？

薬理遺伝学情報は患者の医療情報の一部である。すなわちそのような情報は極秘であり、かつ同意下においてのみ公開可能なものである。多くの回答者達は保険会社が薬理遺伝学情報の取得に反対であった。回答者は現時点における薬理遺伝学的情報が持つ意義に限界があることを次のように指摘している。

「薬剤代謝に関連する遺伝子の浸透度に関して現在得られている情報を考慮すると、薬理遺伝学的検査から得られる情報が、保険業者によるリスク評価を替えるほどに重要な意義を持つことは無い。現時点においては、保険適用の基準を決めているのは疾患のリスクである」

BUPAから得られた回答をここに載せる。

「HGAC(人類遺伝諮問機関)の前身は原則的に(リスクと関連がある情報と区別される他の)遺伝子情報の取得を拒む理由などなにもないとの見解を示している。このふたつの遺伝情報が信頼に足るべきリスク評価を提供すると思われるまで、このような情報を保険会社の実務上開示されるべきではない。同じ基本理念は薬理遺伝学的情報にも適用されるべきである。保険関連事業主は保険料の決定、個人の保険に同



意する前に具体的な遺伝子情報を知る権利がある。このようにして他の情報において施行しているのと同じである。

その契約条件を認めるかどうか、保険の同意の一部として薬理遺伝学的情報を提供するかどうかは個人に委ねられることになる。もしも保険事業主がすでに個人に保険を提供することに同意している場合には、その元の同意になれば後になって遺伝学的情報を要求する権利はない

BUPA はまた民間保険会社の薬理遺伝学情報に関連した請求についてどう取り扱うかについても言及している。薬理遺伝情報は民間保険において取り扱われる請求と関連がある。我々は既知の悪性腫瘍に存在する受容体に基づいた腫瘍分野での治療における予算編成に関する決定を下した。癌細胞以外の代謝と関連ある薬理遺伝は論理的に記述の内容の延長としか考えられない。

その他の前例として、我々はすでに保健省の遺伝班の同意を得ており、癌の脅威から考えられる予防的乳房切除術、卵巣摘出術などをに保険金を支払うかどうかを決定するにあたり、我々は BRCA1 や BRCA2 遺伝子検査に関して検討することになっている。

薬理遺伝学において保険関連事業が及ぼしうる潜在的な影響力について議論が展開されていた。

「保険会社による薬理遺伝学的情報の誤った利用に関する潜在的な認識は、臨床及び研究において患者達の検査への積極的な同意を妨げ、その結果として引き起こされる薬理遺伝学が患者にもたらす恩恵を台無しにする可能性を秘めている。」

### 人種と民族性

Q20. 薬理遺伝学が医療目的に人種や民族性による患者の層別化の可能性を拡大すると思いますか？もしそのように考えるのならば、民族的な社会的反響はどのようなもののでしょうか？

この質問に対する反響は様々だった。薬理遺伝学が民族性による患者達の層別化を拡大することを示唆

している。

しかしながら、例えば Ashkenazi Jews や Tay Sachs disease のような多く民族特異的な疾患があるようにこのような状況は今に始まったことではないと指摘している。平均的にある民族群において有効ではない薬剤があった場合、医師たちは仮に一部に効果的があったとしてもその民族群に対してその薬剤による治療を避けるかもしれない懸念材料がある。例えば最近の研究で心疾患の治療に使用されるある薬剤は黒人における効果は白人より低いことがわかった。この結果から、一部には効果があるにもかかわらず、医師達によっては全ての黒人患者達に対して処方しなくなった。

発展しうる市販薬を医師達が提示しなければ、ある民族に効果のある数少ない薬品を開発しても層別化の拡大は実現できないという懸念がある。

薬剤の反応を予測する際に、民族性よりも遺伝子型の方が有用であると考えられていることから、薬理遺伝学的手法は民族や人種による患者の分類を減らす可能性があるとも考えられている。民族性という分類は薬剤の反応を予測するのにほとんど関連がないと考えられている。

「薬理遺伝学すなわち遺伝子型に基づいた患者情報の取得によってこれまで医療目的において患者の分類を民族や人種といった表現型に頼っていたことが、解消されるかもしれない。」

## 治療および臨床応用における倫理的諸問題

### 緒言

5.1 本章では、診療において薬理遺伝学検査と薬剤の使用により生じる臨床的諸問題について考察し、それぞれの患者と主治医にとって薬理遺伝学がもつ意味合いを検討する。現在のところ、薬理遺伝学が臨床医学に実際に利用されている例は少ない。さらに、薬剤の有効性や安全性に影響する要因は多様かつ複雑であること、必ずしも薬理遺伝学検査の実施が費用効率に優れ臨床的に有用という訳ではないことから、薬剤反応に影響する遺伝的要因の発見が臨床行為の直接的または即時的な変化を意味するものではないと認識することが重要である。

5.2 これらを念頭に置いた上でも、薬理遺伝学検査によって今後相当な臨床的に有意義な情報が得られる状況が生じると思われる。ハーセプチン(囲み記事 2.3: ケースレポート 2)という薬剤と、6-メルカプトプリン(4.5 節)投与を受ける急性リンパ芽球性白血病患者で行われる検査が 2 つの良い例である。英国では、ハーセプチンの使用は適切な腫瘍型の患者にのみ承認されており、腫瘍の遺伝的特性を明らかにする検査を実施してからでなければハーセプチンを使用することはできない。<sup>1</sup> 上記以外にも、種々の酵素の特殊な変異型(例、CYP2D6 の変異型-囲み記事 2.2 参照: ケーススタディ 1)をもつ患者において有害反応の可能性が警告されているチトクロム P450 酵素により代謝される様々な薬剤がある。しかし、これらの薬剤の認可条件には、処方前に患者が薬理遺伝学検査を実施するという要件はない。アバカビル(囲み記事 2.4: ケーススタディ 3)に対する反応における有害反応の研究などの予備的所見は新たな研究が行われているところであり、まだほとんどの国で臨床に取り入れられていない。

### 薬理遺伝学情報の伝達

5.3 その経済的意味合いがどうであれ、また財源配分問題がどのように解決されようとも、薬理遺伝学が広く適用されるようになれば、効果的な伝達を行うために NHS(国民健康サービス)には相当な試練が課されることになる。薬理遺伝学検査が普及すれば、検査機関の引き受け能力が問われ、薬剤処方過程に遅れを出さないように、薬理遺伝学検査を迅速かつ効率的に実施できるシステムを整備する必要が生じる。一般開業医(GP)の診察時間は既に切迫した状況である以上、薬理遺伝学検査を役立て、患者がその利用に関する決断を下すためにどれだけ十分な時間を割くことができるかという問題に注意を払う必要があるだろう。今日、薬理遺伝学検査の中で専門的検査または中央施設による検査が必要とされる割合は不明である。適切な検査機関における投資の必要性について戦略的な決断を下すことができるように、現時点および今後新たに現われる診断技術を評価する必要がある。検査の一部は、例えば薬局または一般開業医による手術に際して治療時点で実施されると思われるが、専門的な検査機関で実施される検査もある。

5.4 薬理遺伝学情報の効果的な伝達には、患者、医師、薬剤師およびその他の医療従事者の協力が必要である。プロセスの様々な側面全体を誰が管理すべきかという問題に取り組む必要がある。従来の薬剤では、ある薬剤供給を患者、薬剤師または医師の管理下に置くべきかどうか、またその方法については、国レベルで決定が下されることになっている。管理権の分布は、処方が必要か、薬剤師の承認が必要か、または自由な市販薬かという判断に基づき、薬剤により異なる。これは既に複雑な様相を呈している。薬理遺伝学がルーチンの診療にどの程度組み込まれているかによって、検査の実施や薬剤利用可能性が関連検査の実施によって決まるかどうかに関

する補足的な判断のように、新たな要件が課せられることになる。

- 5.5 一般的に、患者間の遺伝的多様性に基づく薬理遺伝学検査によって、ある薬剤に反応する患者と反応しない患者という限定的カテゴリーに患者が割り振られることはないと思われる。むしろ、安全性や有効性に関する確率論的な予測を与えるものとなるであろう。このために治療に関する決定が複雑になるとも考えられる。例えば医師は、検査によって患者がある特異的治療に反応する可能性がわずかしかないかまたは副作用のリスクが高いということが判れば、その治療を行わないように助言するかもしれない。それでも患者は、特に他に効果的な代替治療がない場合、その治療を希望することができる。医療従事者と患者は薬理遺伝学的情報の価値を評価する立場にあるのか？治療に関する決定の責任をどこに置くべきか？我々は、薬理遺伝学的情報の提供や検査結果が患者に与える心理学的影響、検査を実施するか否か、または関連検査をせずに薬剤を処方できるのかどうかを誰が決定するのかという問題、および法的意味合いのいくつかについて考察する必要がある。

#### 臨床判断と患者の選択 情報、研修および教育

- 5.6 薬理遺伝学検査と薬剤がより広範囲に使用されるようになるにつれ新しい所見が現われ新しい検査が開発されるため、一般開業医(GP)や薬剤師を含む医療従事者への教育が必要になる。患者も、検査と治療について信頼できる情報を容易に入手できなければならない。近年、一般開業医は薬剤に関する情報の多くを製薬会社から得ていると報告されている。<sup>2</sup> 一般開業医は患者に関連医学情報を提供する際に基本的な役割を果たすが、他の情報源もなければならない。信頼でき、簡単に入手できる医学情報は、医療従事者と患者の両者にとって重要である。インターネットは患者がより多くの情報を入手できるとい
- きるというプラスの効果を持っているが、誤った情報が広がるリスクも増加する。薬理遺伝学のような医学への新しいアプローチの導入により、信頼できる情報の必要性が特に差し迫っている。一部からは、患者に情報を提供する単一の独立機関の設立が提案されている。<sup>3</sup>
- 5.7 最近の「遺伝学白書」は、一般開業医を含む医療従事者に研修を提供するための NHS 遺伝学教育開発センターや、遺伝学に関する最新情報を収集し臨床判断の一助とするための健康に関する国立電子ライブラリーの開発、そして患者がこの情報を入手できるようにするための「NHS ダイレクト」(訳注:医療情報の直接提供サービス)が遺伝学の発展に遅れをとらないことを保証する努力を含め、'遺伝学の知見を統合し NHS 全体にわたる医療の実施をサポートする'ための様々なイニシアチブを提案している。<sup>4</sup> 我々は、薬理遺伝学検査と薬剤に関する独自の公平な情報を、患者と一般開業医および薬剤師を含む医療従事者に提供するためのイニシアチブが推進されることを勧告する。
- 5.8 しかし、正確な情報がすぐに入手できるだけで十分なわけではない:患者がその情報と重要性を理解できなければならない。薬理遺伝学検査によって得られる情報の確率的性質は、患者と医師が治療について情報に基づいた議論を行えるかどうかという問題を提起する。また、薬理遺伝学的情報の利用は、検査に関する情報と治療に関する情報の両者を含んでいるという二面的性質によりさらに複雑になる。これは種類が異なる情報である。検査に関する情報については、これらの検査が何を明らかにし何を明らかにしないかを理解できなければならない。治療に関する情報は主に身体への効果に関する情報であり、リスクと利益に関する考え方についての教育を必要とする。医療現場でのコミュニケーションの方法におけるリスクに関し多くの研究が行われている。我々は、薬理遺伝学に関する情報を患者に伝える方法についての研究を実施し、医療

従事者に適切な研修を提供することを勧告する。

## 同意

5.9 臨床行為において患者から同意を得るのは、患者の自律性を尊重する手段としてだけでなく、医療従事者を告発から守る法的機構とするためでもある。書面による同意は主に、鎮静作用や麻酔を必要とする処置に際して利用される。胎児への有害性が知られている薬剤や重大な有害反応リスクがある薬剤を除き、薬剤処方に関連して同意書が求められることはまれである。同意を得るためのより厳密な要件は、ハンチントン舞踏病や遺伝性の乳癌などの遺伝病のためのいくつかの診断検査に適用されている。これは、患者とその家族にとって陽性結果が出た場合の意味合いが重大であるためである。

5.10 今日、英国では、ハーセプチンを処方すべきかどうかを判断するために患者が HER2 の過剰発現検査用の標本を採取してもらう場合、書面による同意は利用されていない。この理由は、検査は症状の治療を決定するために利用されるに過ぎず、遺伝情報は各自の遺伝した DNA ではなく病変組織における体細胞変異に関与するものであるためと思われる。これらの因子は、検査結果が正しい薬の処方に役立つこと以外に患者にとって関連をもつ可能性を低くするため、特殊な同意が必要とはみなされていない。しかし、診療行為において薬理遺伝学検査を受ける患者に、書面による同意と遺伝カウンセリングの実施が提案されている。<sup>5</sup>

5.11 この問題に決着をつけるには、薬理遺伝学検査がもたらしうる情報の考察が重要である。1.8～1.11 節で見たとおり、第一の問題は、得られる情報の性質と患者およびその他の人々にとっての意味合いであり、その情報が遺伝性であると説明できるかどうかではない。薬理遺伝学検査は、医師が処方を希望する特殊な薬剤に関して実施できる。そのような検査は 1 つ以上の薬剤に

適切と思われる。また、検査は後に有効と思われる情報を得るためのスクリーニングプログラムの一部として実施されることもある。従って、検査の目的の違いは得られる遺伝情報の範囲の差にも一致する。

5.12 薬理遺伝学情報は、疾患に対する遺伝的感受性に関する情報とはその意味合いにおいて異なるか？薬理遺伝学情報は、ある疾患の発症リスクに関するよりデリケートな情報ではなく、どんな薬剤を使用すべきかという情報を示すに過ぎないため、倫理的問題性は低いと主張されることが多い。しかし、そのような違いは、ある程度重要ではあるが、明確でもなければそれほど単純なものでもないと考えられる理由がある。まず、薬理遺伝学情報は、効果的な治療法がないことを示すか、または患者の疾患は特殊な予後を示す特殊な亜種であることを示すことにより、患者の予後の指標となりうる。第 2 に、遺伝的変異は、変異がなければ無関係と思われる多くの遺伝形質に影響を及ぼすことがあるため、ある薬剤への反応に関する薬理遺伝学情報は、疾患への感受性を示すこともある。例えば、*ApoE* 遺伝子の変異は、心臓の問題だけでなくアルツハイマー病を発症する可能性を意味する。今日、遺伝的変異があれば別の薬を使用しなければならないと言われている患者は、後に、このことが自分が重大な疾患にかかるリスクが大きいことも意味するのだと知るかもしれない。また、依存症などの他の形質への感受性が識別されるという可能性もある。<sup>6</sup> 薬剤反応に影響する遺伝的変異と疾患または他の形質への感受性に影響する遺伝的変異の重複の程度を予測することは難しいが、そのような場合も生じうる。<sup>7</sup> この情報が前もって分かっているならば、患者に伝える情報にそれを加えたり、望ましくない情報を薬理遺伝学検査の結果から削除することができる。しかし、疾患感受性に関する知見が後に露見した場合、結局、予測的情報が不注意に取得されていたことが明るみに出る。