

4. ビジネス関連の障害 Business-related obstacles

薬物反応性に関する遺伝子の発見や、薬の使用における遺伝学的知識の応用は製薬会社の積極的関与に大きく依存する。製薬会社は、ほとんどの治療薬の薬物反応性に関する臨床データにアクセスができ、遺伝学的研究が実施できる臨床試験のスポンサーでもある。製薬会社に薬理遺伝学を十分に受け入れてもらうためには、これらのアプローチでも利益と成長という会社の主要なビジネスゴールを強化するものである、ということが提示されなくてはならない。

4.1 医薬品開発 Drug development

製薬会社は、臨床研究デザインの一部として特に薬物動態を評価する研究にますます遺伝分析を含めるようになってきている。遺伝データは、臨床試験結果のよりよい解釈に、よりよいデザインに、またいくつものケースでは毒性のリスクがあるかもしれない患者への不要な暴露の回避に、貢献できる。米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA) に提供される遺伝学研究の数は毎年2倍の割合で増えている (Lesko L and Huang S-M, personal communication)。同じような増加が欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) でもみられる。にもかかわらず、多くの医薬品開発者は依然として薬理遺伝学の価値について懐疑的であり、臨床試験に遺伝子分析を含めることに疑問を呈している。薬理遺伝学は臨床試験の費用と複雑性を増加させるかもしれない。また、被験者組入れと試験を完了するのに要する時間が長くなるかもしれない。こうした懸念は以下の要因に起因するものである。

- (1) 遺伝データの収集は、独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee: IEC) あるいは施設内審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) による研究プロトコルのレビューの複雑化や、患者が研究に参加するのを思いとどまらせる (discourage) ために、臨床試験を遅らせる。
- (2) 遺伝研究は、臨床試験スタッフや研究者に追加的なトレーニングを必要とするかもしれない。
- (3) 遺伝情報の収集は、被験者の個人情報侵害リスクを高めるかもしれない。

このような欠点は研究開始前、あるいは予算が組まれる時点で容易に明らかになるものであるが、結果の恩恵 (benefit) は、試験が終了した後でしか得られないであろう。遺伝子に基づいた患者の反応に関する知識から、どの候補薬に確かに意義があるのかを見分けるのは難しい。ほとんどの臨床試験において、こうした欠点は薬理遺伝学の結果から予測される恩恵を上回るものと考えられている。

薬理遺伝学の最大の恩恵は、有益な反応と副作用の低リスクの可能性が高いと遺伝的

このような臨床試験は一般的に医薬品評価や規制目的の場合にのみ支持される。そこで患者数は遺伝子発見に必要な数が必ずしもあるわけではない。副作用に関する遺伝子の場合は、大規模な臨床試験段階まで進んだ薬で、副作用を示す患者がごく少数に限られているような場合は、十分な数のケース (case) とコントロール (control) からDNAサンプルを収集するのは難しいだろう。

しかし、進展はしている。たとえば、薬物代謝酵素に関する遺伝子についてはかなり研究がなされてきた。これらの研究では、さまざまな薬を代謝する酵素の一つ一つにおける遺伝子多型の役割と、コントロールされた状況下でこれらの薬により治療を受けた数多くの患者のDNAサンプルを利用してきた。しかし現在、特定の薬ないし特定の毒性に関する遺伝子の発見の例はわずかである。

HIVプロテアーゼ阻害薬であるアバカビル (abacavir) の過敏症に、ある特定の遺伝子がかかわっていることが発見された例は、このような研究がどのように成功するかを示す好例である。

Rosesとその共同研究者は⁹⁾ アバカビルの投与患者200名からDNAサンプルを採取している。そのうちの85名はアバカビルに対して特徴的な過敏症を示し、残りの115名は示さなかった。DNA配列の多型が、12の遺伝子ファミリーにおける114の遺伝子座 (loci) で比較された。その結果、HLA-Bに属する2つの遺伝子座において対立遺伝子の頻度の割合が異なること (disproportionate) が示された。それにより、調査対象となったコーネシアンの集団では、過敏反応を示す患者を特定するHLA遺伝子型判定は感度55%であると結論付けられた。

HLA遺伝子型 (HLA genotype) とこの過敏反応の関連性を調べた同様の研究においては、さらに高い感度が報告されている¹⁰⁾。この例の優位性は、多くの症例で副作用が薬物治療に起因しうると明確に確定されたことと、市販後の観察研究において適切な数の過敏症を示した患者 (ケース) と示さなかった患者 (コントロール) にアクセスができたことにある。近い将来、副作用の原因特定のために薬理遺伝学を進ませるには、このような条件がそろっていないなければならない。

DNA多型を検出するための臨床検査の開発は、しばしば克服すべき重要なハードルとみなされているが、臨床での核酸検査のための技術は今日では一般に利用できるものとなっている¹¹⁾。これらの検査の実施を阻む最も深刻な障害となっているのは、アッセイの徹底的な妥当性検証 (validation) である。臨床での妥当性検証のためには、臨床現場において数多くのケースとコントロールを用いた試験を実施する必要がある。また、ある特定の薬物反応性を調べるための試験の場合、何百人あるいはそれ以上の患者への投薬とモニタリングを要する。遺伝子型に即した投与量を決定するための試験の場合、複数の投与量に適応させるために、さらに大規模なバリデーション試験 (validation study) が必要となる。

計的手法によって解析される。このような解析から得られた結果は、規制当局に提出されると、多様な事後の (*post hoc*) 解析や解釈の対象となるかもしれない。たとえば、異なるデータ・サブセットに注目してみるレビューアーがいるかもしれないし、異なるパターン認識の統計学的手法を用いるレビューアーもいるだろう。

このような再分析は、その研究デザインに適切であるかもしれないし、そうでないかもしれない。また妥当性が検証された手法が用いられるかもしれないし、用いられないかもしれない。そのため、医薬品開発者は、レビューアーから追加の質問を導くような、または、新薬の有効性や安全性について反対の結論を導くような、データを提出したり生成することに消極的である。この懸念が、医薬品開発にこれらの新しい強力な方法を使用することを阻む要因となっている。

たとえば、2003年11月、米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA) は意見等を募集するため「薬理遺伝学データ提出のための製薬業界向けドラフト・ガイダンス」(Guidance for Industry for Pharmacogenetic Data Submissions-Draft Guidance) を発表した¹⁶⁾。【訳註：本章 p.186に記載した文献16)の最終版のガイダンスは2005年3月に発表された】このガイダンスには、ゲノム薬理学検査が薬の用量選択、安全性、有効性を促進することを示す場合には、スポンサーは医薬品開発プログラムにゲノム薬理学データを全面的に導入した方がよいと提案されている。これには、以下の2つの場合がある。

- (1) ゲノム薬理学データにかかわる記載は情報提供のために薬のラベルに表示される。
- (2) ラベルに表示されている、用量選択、安全性、有効性は (1つあるいは複数の) ゲノム薬理学検査の実施を条件とする。

FDAは、ゲノム薬理学データの大半は「探索的」(exploratory) もしくは「研究的」(research nature) と位置付けており、新薬治療許可申請 (investigational new drug: IND) と共にこれらのデータを提出したり、新薬承認申請 (new drug application: NDA) や生物製剤の承認申請 (biologics license application: BLA) とともに完全な報告書を提出したりすることは不要としている。

しかし、FDAはそのようなプログラムを実施するスポンサーは、ゲノム薬理学データの提出がIND、NDA、BLAの規定で義務づけられていない場合は、ゲノム薬理学データを自発的にFDAに提供することを考慮することを要請 (request) している。このFDAガイダンスでは、ゲノム薬理学試験の結果を義務ではなく自発的に提出する場合は、「ゲノムデータの自発的提出」(Voluntary Genome Data Submission: VGDS) が提案されている。

FDAは現在、「センター横断的」(cross-center) な学際的ゲノム薬理学レビューグループ (Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group: IPRG) の設立を計画している。その目的は、VGDSをレビューし、現在進行中の政策を策定し、ゲノム薬理学データを扱

に特定された患者群に薬の対象を絞ることから生じると、多くの人は信じている。しかし、薬理遺伝学のこのアプローチは、しばしば最も大きな抵抗にあうものである。

医薬品承認のための試験において、遺伝的に特定された患者群のみを対象に試験を実施することは、その薬のラベルに、この薬はすべての集団には使用を勧めないという制限を加える可能性へと導く¹²⁾。トラスツズマブ (trastuzumab, ハーセプチン® Herceptin®, ロシニブ (imatinib), グリベック® Gleevec®, ノバルティス) など、標的を絞ったいくつかの薬の成功例があるにもかかわらず、このようなニッチ・マーケットへのアプローチは製薬業界では好まれていない。投与対象が制限された薬よりは、すべての患者を対象とするような化合物のほうが好まれる傾向がある。

薬の開発における薬理遺伝学の応用においては、不確実性が最も大きな弱点である。現時点では、ポジティブ・ネガティブいずれを問わず、遺伝マーカー (genetic marker) と特定の薬との関連性を予測することは、不可能である。薬物反応性に関する遺伝子を特定し、投与患者をあらかじめ選択することの利益を証明するために必要な研究は、多大な費用と時間がかかるし、その研究の開始時に成功の尤度 (likelihood) の明確な尺度はない。ビジネスマネージャーにとっても、不確実性は悪夢である。この問題の克服には、薬物反応性における遺伝学、医師と患者の意思決定行動、結果の医学的インパクトに関する、より多くの情報が必要である。薬理遺伝学の応用により、成功がもたらされた薬の例がより多く公表されるまでは、この分野の進展は漸進的なものとなるであろう。

4.2 規制上の障害 Regulatory obstacles

薬の使用と開発における遺伝学の役割に対する規制当局の認識が高まっており、薬の使用の潜在的リスクと利益を評価する手段として遺伝学を用いることに明らかに意欲がある¹³⁻¹⁵⁾。にもかかわらず、規制プロセスにおける遺伝学の役割は十分に確立されていない。たとえば、作用に影響する遺伝的要因に関する記載は、薬のラベルの多くの項目の中のものに記載されるべきなのか、まったく定まっていない。

多型のあるチトクロムP450s (CYPs) によっておとされる薬のラベルのレビューにより、遺伝に基づく作用が、推奨用量 (dose recommendation)、禁忌 (contraindication)、副作用 (adverse drug reaction: ADR)、相互作用 (drug interaction)、警告 (warning)、使用上の注意 (precaution)、薬物動態 (pharmacokinetics) の項目に記載されている、もしくはまったく記載がない、ことが明らかとなった。このような情報をどのように取り扱うべきか、またこのような情報がどこに記載されるかについては医薬品開発者も処方者も明確な考えをもたない。

ゲノム科学という新技術は、科学者や規制当局双方に、新しい規制上の問題を示すことになった。一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNP) の遺伝子型の発現を調べ、そのための高密度のアレイ解析は何万ものデータ・ポイントを生み出す。これらのデータは、あるサブセットのみにフォカスする、もしくは多くのデータ中のパターンを読み取る統

ジ一社のInvader UGT1A1 Molecular Assayが、FDAから承認された。】

ほとんどの医師は、事前検査を実施することなく、抗うつ薬、ワルファリン (warfarin)、抗不整脈薬における患者間のバラツキに対処してきた。彼らは追加のコストや複雑なプロセスの必要性を認めないだろう。しかし、いくつかのチオプリン薬の臨床応用に関しては遺伝子型判定の実施が標準になりつつある。チオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) の活性が低下もしくは失活している患者は致命的となる過剰投与の高いリスクがある。このような例が増えると、薬理遺伝学的検査が診療においてより標準的な部分となることも十分ありうる。このことは、発症当初は薬物反応性が悪いことが多いうつ病や統合失調症のような慢性疾患や、治療域の狭い治療法において起こる見込みが高い。

5. 診療における障害 Obstacles in medical practice

ほとんどの医師は、学部教育以来、遺伝学に関するトレーニングを受けておらず、そこで学んだことは今日ではほとんど通用しないものになっている。そのため、薬物反応性における遺伝学の役割についてしっかり認識している医師はほとんどいない。診療上の意思決定において遺伝学の役割を重視する医師はさらに少ないであろう。遺伝子検査の結果を患者に説明することは、平均的な医師にはおそらく大変なことであろう。基礎科学と診療間に効果的なインターフェースがないことは、事態をさらに悪化させている。

また、遺伝学の分野における科学的なジャargon (jargon) の使用や大量の専門文献への依存は、医師の間に診断もしくは処方の方のツールとして遺伝学を受け入れることを阻む大きな要因となっている。幸いにも、遺伝学を臨床医の実際のニーズに即したレベルで提供するような生涯教育のコースも増えてきた。さらに、患者や支払者からの要請は医療界における受け入れを大いに促すかもしれない。

6. 一般の認知 Public perception

遺伝学は、我々の日常生活のさまざまな面に関与しており、人々は遺伝子検査に敬意を表する一方、懐疑も抱いている。新聞雑誌には遺伝学研究の単純化された報告しか掲載されないため、遺伝学により、疾患ばかりでなく行動や外見や薬物反応性にいたるまですべての高い中率で予測できると信じられる傾向がある。遺伝学の関与を過剰に受け入れることは、遺伝子検査の利用や誤用に関して、人々が抱くかもしれない懸念を増幅させるばかりである。この報告書の他の部分にも言及されているように、この課題は以下のことを含む。

- (1) 保険加入の可能性にかかわる問題、また、遺伝子ベースの状態がすでに存在してい

うレビュー部門に助言することである。VGDSでは、INDとともに提出されたデータは規制に関する意思決定に使われることはない。しかし、スポンサーがVGDSを提出した後、結果の提出が規制で義務付けられている追加的な情報が必要だった場合、スポンサーは既定の適切な手順にしたがってIND、NDAもしくはBLAにゲノム薬理学データを提出しなければならぬ。

欧州の規制当局も、より有効で安全な可能性のある薬が患者にもたらす利益の可能性という観点から薬理遺伝学に多大な関心を示してきた。薬理遺伝学データの探索を促進する枠組みの発表など過去数年間にいくつもの取り組みがなされてきた。2003年1月には、EMAが「薬理遺伝学に関するコンセプト・ペーパー・ブリーフィング・ミーティング」(Concept Paper on Pharmacogenetics-Briefing Meeting, CPMP/4405/03) を発表した¹⁷⁾。

このペーパーは、薬理遺伝学データや戦略についてCPMPの薬理遺伝学に関するアドホック専門家グループ (CPMP Ad-hoc Expert Group on Pharmacogenetics) と非公式な議論を行いたい、個々の製薬会社のための手順をまとめたものである。

4.3 商業面の障害 Commercial obstacles

製薬ビジネスの成功は、注意深く開発され、時の節を経た (time tested) 製品コンセプトと販売プロセスの上に築かれるものである。臨床試験もしくは臨床検査で特定されたサブグループに投与対象を絞ることは、従来の製薬ビジネス (conventional practice) とは相違ないものである。検査と処方を組み合わせるためのプロセスが開発されなければならぬであろう。販売営業スタッフには遺伝子検査に関する基礎教育が必要であろう。償還のあり方も見直されるべきだろう。これらのことはすべて、すでに手一杯の状態にあるスタッフの負担を増やすことになる。さらに処方前に検査が必要な薬は、従来の製品と比べ、いくらか劣るかもしれない。これらにより大きなリスクがあるという、競合者によって確実に強められるだろう潜在的な認知により、これらの問題は増悪するだろう。

これらの障害にもかかわらず、上述の条件下で成功する薬を創りあげることが可能である。転移性乳癌に有効なモノクローナル抗体療法に使用されるトラスツズマブは、診断キットで検出されるHER2タンパク質が過剰発現している腫瘍患者にのみ使用されること、がラベルに表示されている。トラスツズマブは命の危険にかかわる疾患の治療薬であり、非常に高額であるという点において一般的なケースとは言えないが、それでも標的を絞った薬の成功例である。

薬理遺伝学検査の商業化の機運 (stimulus) は、診断キットであろうと臨床検査であろうと、ほとんどみられない。一般誌や学術誌における個別化医療 (individualized medicine) のプロモーションにもかかわらず、実際に処方薬の選択手段として遺伝子型判定 (genotyping) が利用される例は数少ない。たとえば、FDAが承認・認可した薬理遺伝学マーカーに基づく体外 (*in vitro*) 診断キットはない。【註: 2005年2月にロジック・ダイアグノスティック社のP450のキットが、また、2005年4月にサード・ウェーブ・テクノロ

薬理遺伝学は、新しい必要とされる薬をより効率的に開発し、適切な薬 (right drug) を標的に絞って患者に投与することを可能にするだろう。多くの障害に直面して、これらのゴールを達成するためには、知性 (intellect)、忍耐 (persistence)、精励 (hard work) が必要であろう。

参考文献 References

- 1) Brosen K. Drug-metabolising enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 393-96
- 2) Gram LF. Dose-effect relationships for tricyclic antidepressants: the basis for rational clinical testing of new antidepressants. *Psychopharmacol Ser* 1993; 10: 163-73
- 3) Shimoda K, Morita S, Hirokane G, Yokono A, Someya T, Takahashi S. Metabolism of desipramine in Japanese psychiatric patients: the impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of desipramine. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86: 245-49
- 4) Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 395-98
- 5) Chen S, Chou WH, Blouin RA, et al. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 522-34
- 6) Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, Luty SE, Kennedy MA. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolisers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 17-23
- 7) Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22: 168-70
- 8) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50
- 9) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-22
- 10) Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32
- 11) Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff, J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Mol Med* 2001; 7: 201-04
- 12) Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: Report of the first FDA-PWG-PhRMA-Drugsafe Workshop. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 342-58
- 13) Shah RR. Implications of pharmacogenetics for the regulatory assessment of new chemical entities. *Pharmaceutical News* 2000; 7: 32-38
- 14) Lesko LJ, Woodcock J. Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 20-24
- 15) Shah RR. Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bundesgesundheitsbl*

る病気とみなされること

(2) 雇用における差別

(3) 心理的苦痛

(4) 患者のプライバシーの侵害

上記の問題の多くは薬理遺伝学にはあてはまらない。なぜなら、患者はすでに病気でありと診断されており、薬理遺伝学的検査の結果は最も適切な薬の選択に利用されるにすぎないからである。しかし、問題であるという認識は根強く、一般向けにかなり教育しなくては、払拭されなければならないであろう。にもかかわらず、一般の人々は、特に米国においては、医療における遺伝学の利用を支持している。すべてのサイドからの合理的なアプローチが、社会全体の利益となる薬理遺伝学の利用へとつながるのである。他にもより直接的に薬理遺伝学に影響を及ぼす公共医療政策がある。

対立遺伝子 (allele) の頻度は民族や人種によって異なるが⁸⁾、だからといって、薬理遺伝学的検査を、特定の国々や集団に制限し、人種に基づいた (race-based) 医療にしてもいいのだろうか? また、遺伝子型のためにある特定の薬に適用していいと判断された患者については、どうであろう? これらの患者は十分なケアを受けられるのだろうか? 全体としては、薬物反応性を調べるための遺伝子検査の使用は、利用可能な薬の数を大きく変えることはなく、ただ既存の薬の中での選択することに役立つだけであろう。とはいえ、新しい選択肢の登場は、新しい疑問を呼ぶことになる。

7. 展望 Looking forward

薬の開発と使用における遺伝学の利用は、新しく、あまりなじみのないコンセプトである。したがって、研究者、医師、支払者、患者が変わるよう動かし (induce) には、そのアプローチの価値を提示する必要がある。個別化医療がさかんに言われながら、医療における薬理遺伝学の導入のスピードが遅いことから、薬理遺伝学が受け入れられるには、約束 (promise) ではなく、明確な利益 (tangible benefit) が必要であることがわかる。どのようにすれば、そのような明確な利益はもたらされるだろうか。

第1に、科学的には、ヒトゲノム構成の理解、ヒト多型のカタログ化、遺伝子機能の特定の進展が科学的不確実性の多くを取り除くだろう。第2に、標的を絞った薬 (targeted drug) の成功例が今以上に多く登場することである。安全性の問題から承認にあたって、特別なラベル表示が必要とされるが、満たされていない医学ニーズ (unmet medical needs) を新たに解決する薬が出てくるであろう。ハーセプチン[®]は素晴らしい一例であるが、さらなる例が必要である。第3に、医師やヘルスケア提供者に直接的間接的にかかわる者、規制当局、潜在的患者の教育は、遺伝子検査実施と薬の使用における未知の側面についての懸念の多くを取り除くであろう。

Annex

- *Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2003; 46: 855-67
- 16) Anon. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. Food and Drug Administration: Rockville, 1997 Maryland, USA (Draft Guidance), November 2003 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 January 2004]
[2005年3月の最終版は <http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fml.htm> に]
- 17) Anon. Concept paper on pharmacogenetics "Briefing meetings". (CPMP/4445/03) Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA: 2003 London. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/444503en.pdf> [Accessed on 24 January 2004]

- Annex 1
CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループのプロセスとメンバースHIP
Process and Membership of CIOMS Working Group on Pharmacogenetics
- Annex 2
オーストラリアにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia
- Annex 3
カナダにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada
- Annex 4
中国における薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China
- Annex 5
中国台北における薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei
- Annex 6
欧州連合における薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union
- 医薬品委員会 (CPMP)
薬理遺伝学における専門用語に関するポジショーンペーパー
Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)
Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics
- Annex 7
日本における薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan
- Annex 8
大韓民国における薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea
- Annex 9
シンガポールにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

Annex 1

CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループ のプロセスとメンバーシップ

Process and Membership of 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の設立に先立ち、2001年の1月と9月に、ジュネーブで2回の準備会議が開催された。コアグループは、これらの会議でプロジェクトの概要と討議課題について合意した。

CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループは、2002年2月-2004年4月に、欧州および米国で、以下の5回の会合を開いた。

- 2002年2月 英国 (ロンドン), EMEA
- 2002年8月 ドイツ (ボン), BfArM
- 2003年2月 米国 (ワシントンD.C.), FDA
- 2003年9月 ポーランド (ワルシャワ)
- 2004年4月 英国 (ウインザー)

以下は、当プロジェクトに参加もしくは何らかの形で関与した医薬品規制当局、製薬会社、学会の上級研究員 (senior scientist) のリストである (アルファベット順/注参照)。

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1. Eric Abadie | AFSSAPS, France |
| 2. Larry Altstiel | Schering-Plough |
| 3. Ariel Beresniak | Serono |
| 4. Celia Brazell | Glaxo Smith Kline |
| 5. Michel Erichelbaum | Dr Margarete Fischer-Bosch-Institut für
Klinische Pharmacologie, Germany |
| 6. Csilla Foldes | Aventis |
| 7. Andrew Galazka | Serono |
| 8. Hiroshi Gushima | Yamanouchi (現: Astellas) |
| 9. Juhana E. Idaripään-Heikkilä | CIOMS, Switzerland |
| 10. Agnes V. Klein | Health Canada |
| 11. Chie Kojima | MHLW, Japan |
| 12. Gottfried Kreutz | BfArM, Germany |
| 13. David Lepay | FDA, USA |

14. Larry Lesko
 15. Klaus Lindpaintner
 16. Duncan McHale
 17. Odette Morin
 18. Marisa Papaluca-Amati
 19. Olavi Pelkonen
 20. Mihael Polymeropoulos
 21. Lembit Rago
 22. Jens S. Schou
 23. Rashmi R. Shah
 24. Brian Spear
 25. Jacek Splawinski
 26. Noboru Takahashi
 27. Mieko Tamaoki
 28. Kiicchihiro Tsutani
 29. Jan Venulet
 30. Mark Watson
 31. Thomas R. Wehrauch
 32. Elora J. Weinger
- FDA, USA
 Roche
 Pfizer
 IFPMA, Switzerland
 EMEA, London, UK
 University of Oulu, Finland
 Novartis
 WHO, Switzerland
 University of Copenhagen, Denmark
 MHRA, UK
 Abbott Laboratories
 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Poland
 National Institute of Health Sciences, Japan
 Yamanouchi (現: Astellas)
 University of Tokyo, Japan
 CIOMS, Switzerland
 Merck&Co
 Bayer
 Pfizer

【注】* 上記のメンバーのうち、ワーキンググループ在任中に所属や責務に変更があった者は、参加の続行が不可能となり、最終レポートへのインプットは得ることができなかった。

メンバー以外でこのレポートに加えられたセクションや項目を提供してくれた者は以下の通りである。

1. Dr Leonie Hunt, Director, Drug Safety & Evaluation Branch, Therapeutic Goods Administration, Australia
 2. Prof Hong-Hao Zhou, Pharmacogenetics Research Institute, Central South University, Changshah, Hunan, China
 3. Prof Sang-Goo Shin, Professor of Clinical Pharmacology/Pharmacology, Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine & Clinical Pharmacology Unit/SNUH, Leader, Korean Pharmacogenetics Research Network/ KMHW, Republic of Korea.
 4. Dr Kerwin Low, Assistant Director Centre for Drug Administration, Health Science Authority, Singapore.
 5. Dr Yi-Jin Chiu, Pharmacokinetics Reviewer, Division of Preclinical Sciences, Centre for Drug Evaluation in Taiwan, Chinese Taipei.
- 当レポートの編集委員会は、Celia Grazell, Larry Lesko, Rashmi Shah, Brian Spear, Elora Weringerの5名で構成された。さらにRashmi Shahは最終版の編集長を務めた。

Annex 2

オーストラリアにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia

オーストラリア医薬品・物品管理局
 医薬品安全評価部部長
 レオニー・ハント
 (Leonie Hunt, MBBS, FRACGP, BEc, MBA)

1. 一般ガイドライン General Guidelines

医療用物品管理局 (Therapeutic Goods Administration: TGA) は、オーストラリアの医薬品規制当局である。TGAは、オーストラリアにおける新薬申請にはヨーロッパのコミオン・テクニカル・ドキュメント (Common Technical Document: CTD)、人用医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use: CMPH, 2004年5月以前は医薬品委員会 Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP) の関連ガイドラインの多くを採用している。これらはTGAのURLに掲載されている (<http://www.tga.gov.au/pmeds.htm#guidelines>)。

2. 生命倫理ガイドライン Guidelines on Bioethics

オーストラリア保健倫理委員会 (Australian Health Ethics Committee: AHEC) は、オーストラリアの国立保健医療研究委員会 (National Health and Medical Research Council: NHMRC) に属する主要な4委員会の一つである。国会法に基づいて設立されたNHMRCは、

- (1) ヘルスケアへの資金提供
 - (2) エビデンスに基づくヘルスケア (evidence-based-healthcare: EMBC) アドバイスの提供を通じてパブリックヘルス水準の向上と維持
 - (3) ヘルスリサーチと診療に関する倫理ガイドラインとアドバイスの提供 - に携わる国家組織である。
- AHACI(NHMRC)に属すが、法的には独立した組織であり、事実上オーストラリアにおける「国家生命倫理委員会」(national bioethics commission) としての役割を果たす。15名の委員には、哲学、倫理学、医学研究、パブリックヘルス、社会科学研究、臨床医療業務、看護、医療補助業務、法律、宗教などの分野における専門知識や経験を有する者、医療消費者問題や障害者問題などの分野に精通した者などが含まれる。委員は連邦レベルの保健・老人福祉大臣 (Federal Minister for Health and Ageing and serve) により任命され、3年間の任期を務める。

AHECから出版されている以下の刊行物は、薬事関連法規、薬利経済分野、ゲノム薬理学分野に関連したものである。

(1) 人を対象とした研究に関する国家倫理綱領

The National Statement on Ethical Conduct in Research Involving Humans (1999)
 オーストラリアにおける人を対象とした研究のための倫理委員会 (Human Research Ethics Committees: HRECs) や研究者のために、倫理原則、倫理的価値観をまとめたガイドラインであり、人を対象とした研究活動を律する。以下のURLからアクセス可能。
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/ehome.htm>

(2) あなた自身のものです Essentially yours

オーストラリアにおけるヒト遺伝情報の保護 (Essentially Yours: the Protection of Human Genetic Information in Australia, 2003, オーストラリア法改革委員との共同出版)。

この調査が実施される発端になったのは、特に保険加入や雇用におけるプライバシーや差別に関する懸念、医学、科学研究、診療、遺伝子データベースの利用と収集への倫理や他の監視 (oversight) に関する懸念が原因である。最終レポートでは、研究、プライバシー、臨床業務、医療サービス提供、労働力問題などの医療問題やその他の関連問題が一通りカバーされている。2巻に及ぶ、1200ページのレポートには144の勧奨 (recommendation) が含まれている。その中には

- 1) オーストラリア人遺伝学委員会 (Human Genetics Commission of Australia) の設立
- 2) 個人の実際の、もしくははそれのように認識されている遺伝的特性に基づく違法な差別行為の禁止に向けた差別規制法の修正
- 3) 遺伝学的研究の倫理監視強化などに関する推奨が含まれている。このレポートは以下からアクセス可能。
<http://www.ahec.gov.au>

(3) 遺伝子登録と関連遺伝学的試料のためのガイドライン

Guidelines for Genetic Registers and Associated Genetic Material (1999)

(4) 人遺伝子検査の倫理的側面：情報白書

Ethical Aspects of Human Genetic Testing: an Information Paper (2000)
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/ehome.htm>

AHECの全出版物の一覧表は以下のURLからアクセス可能。
<http://www.nhmrc.gov.au/publications>

Annex 3

カナダにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada

ゲノム薬理学へのカナダ保健省 (Health Canada) のアプローチは、カナダ国民の健康の維持と向上を支援する責任部門としての保健省の任務を反映している。バイオテクノロジーにおける保健省の役割は、バイオテクノロジーから導き出された製品や手順 (procedure) が人に使用され、もしくは人に適用される際に慎重な利用を保証することにある。変容を続けるゲノム薬理学は、新世代の診断と治療をもたらすテクノロジーであり、人々の健康に重大な影響を及ぼす可能性がある。ゲノム薬理学は優れたアウトカムをもたらす可能性を秘めている。それらは薬の安全性と有効性の向上、エビデンスに基づいたヘルスケア上の意思決定をするための新たなツール、対象者を絞ったより効果的な臨床試験、での規制、経済・倫理問題の評価と対処にいたるまで、カナダ保健省とカナダ社会はともに新たな課題に直面している。

これらの課題に対処するために、政策決定機関と規制機関としての保健省は、ゲノム薬理学の健康上・安全上の利益を最大限にし、かつリスクを最小に抑えるためのバランスのとれた総合的アプローチを模索している。

このアプローチはカナダ保健省の任務に合致するばかりではなく、保健省のバイオテクノロジー実施における主要優先事項、にも沿ったものである。それらは、法規制能力 (regulatory capacity)、遺伝子テクノロジーの社会的インパクトの検討、バイオテクノロジーがカナダ国民の健康とヘルスケア・システムにもたらすインパクトに沿った積極な執事性 (stewardship)、である。

カナダは、WHOによるゲノム学と倫理学の取組みに密接にかかわってきた。たとえば、トロント大学の生命倫理共同センター (Joint Centre for Bioethics) は、PAHO/WHO生命倫理協力センター (PAHO/WHO Collaboration in Medical Centre for Bioethics) に指定されている。同センターは2002年4月に医学遺伝学における共同研究 (Collaboration in Medical Genetics) に関するWHO会議を主催した。

この会議では、人遺伝学におけるWHOの役割を強化し、プライマリー・ヘルス・ケア (Primary healthcare: PHC) に連結した包括的遺伝学的医療サービスを開発し、倫理規範と関連法制度を整備し、教育訓練制度を拡充し、「グローバルな対話促進」 (promote a global public dialogue) の勧奨事項が採択されている。

2002年度後半、同センターは「発展途上国における健康を改善するためのトップ10のバイオテクノロジー」(Top 10 Biotechnologies for Improving Health in Developing Countries)

という優れた文書を出版した。

カナダ保健省の健康製品と食品局 (Health Product and Food Branch: HPFB) に設置されているバイオテクノロジー部 (Office of Biotechnology) は、カナダ保健省における遺伝学にかかわる取組み、関連活動全般 (ゲノム薬理学的検査にかかわる規制活動を含む) を管轄している。

このプログラムには以下の活動が含まれる。

- ・ゲノム薬理学ワーキンググループ (Pharmacogenomics Working Group) が存在する。
- このワーキンググループはカナダの医薬品規制 (Canadian Drug Regulatory Framework) に準拠したカナダのガイダンスを作成する基礎となる情報を収集するための分析、実態調査 (environmental scan) に取り組んでいる。このワーキンググループは今やカナダ保健省全体を巻き込むまでに発展し、薬理遺伝学/ゲノム薬理学に関するガイダンスや薬とともに体外 (*in vitro*) 診断の共同規制 (co-regulation) や振興を図りつつある。
- ・PFFBゲノム薬理学ワーキンググループの結成目的の一つとしてあげられるのが、国際医学協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) へのカナダ保健省の参加支援である。

規制当局や他のインプットを受けている活動には以下のようなものが継続中である。

- ・商業的検査キットの開発
- ・施設内遺伝子検査 (in-house genetic test)
- ・品質保証、品質管理
- ・ゲノム薬理学にかかわる問題—ゲノム薬理学ワーキンググループ
- ・各種製品の規制当局による評価の一環としての倫理学
- ・遺伝子や関連する産物 (material) の特許にかかわる問題へのカナダ保健省からのインプット
- ・遺伝情報とプライバシーに関するカナダバイオテクノロジー戦略ワーキンググループ (Canadian Biotechnology Strategy Genetic Information and Privacy Working Group)
- ・遺伝学、薬理遺伝学、ゲノム薬理学に関するさまざまな活動と規制当局との連携

カナダにおけるすべての当事者の把握、問題やオプシオンの把握に向け、これからも引き続き努力が求められる。この目的のために過去に一連の円卓会議やワークショップが開催されており、これからも開催されるであろう。最近では2004年11月4日にオタワにて薬理遺伝学/ゲノム薬理学に関する円卓会議、2004年10月15日にはカナダ共催で薬理遺伝学に関するOECD専門家会議が開催された。

Annex 4

中国における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China

中国湖南省長沙
中南大学薬理遺伝学研究室
周宏灝 (Hong Hao Zhou, MD)

1. ガイドライン Guidelines

(1) 生命倫理とバイオセーフティのためのガイドライン

Guidelines for Bioethics and Biosafety

(2) 臨床試験と市販後調査 Clinical studies and post-marketing surveillance

薬品管理法 (National Pharmaceutical Affairs Law, 2001年改正) によって規制されている。

2. 薬理遺伝学的研究の基礎を構築するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for Pharmacogenomic researches

(1) 国際マッププロジェクト The International Hap Map Project

1) 期間: 2002-2004 会計年度 (3ヶ年)

2) 参加国: カナダ、中国、日本、英国、米国

3) 目的: ゲノム薬理学の臨床応用

4) スコープ: ハプロタイプマッピングのために、モンゴリアン、コーケシアン、アフリカ系アメリカ人のドナーより合計200-400の血液サンプルを採取。分析責任の10%を中国が担う。データは2004年に公開された。

(2) 中国ゲノム薬理学研究 Chinese Pharmacogenomics Research

1) 期間: 1999-2005 会計年度 (7ヶ年)

2) 予算: 220万元 (約3,000万円)

3) 目的: 中国国民における薬の安全性と有効性にかかわる遺伝多型の発見とゲノム薬理学的情報の臨床応用

4) スコープ: 高血圧症、高脂血症患者などに用いられる薬への薬物反応性と有効性の個人差における遺伝的要素に焦点を当てた研究

5) プロジェクトリーダー: 周宏灝 (Hong-Hao-Zhou、中南大学 Central South University)、ほか

- (3) ゲノム科学と重篤な疾患の関係調べるプロジェクト
Project on relationship of genomics and severe diseases
1) 期 間: 2001-2010会計年度 (10ヶ年)
2) 予 算: 1,000万円 (約1億4,000万円)
3) 目 的: 各種の重い疾患の易罹患性の遺伝的要因の解明
4) スコープ: 事前に各疾患よりインフォームド・コンセンストを得た上で、約1万人の患者から得られたDNAを用いて腫瘍形成にかかわる遺伝子を解明する。癌や糖尿病を含む10種類以上の重い疾患を網羅。
- 5) プロジェクト・リーダー: 強伯勤 (Qiang Bo-qing)、中国湖南ゲノムセンター
Chinese Human Genome Center: CHGC)、ほか
- (4) 遺伝子機能と医薬品デザインにおけるバイオインフォマティクス
Bioinformatics on gene functions and drug designing
1) 期 間: 2002-2005会計年度 (4ヶ年)
2) 予 算: 500万円 (約7,000万円)
3) 目 的: 遺伝子機能と薬物治療の標的を調べるためのバイオインフォマティクスの基盤 (platform) の整備
4) スコープ: ゲノミクスとプロテオミクスのデータベース、バイオインフォマティクス的手法およびソフトウェア
5) プロジェクト・リーダー: 原本に記載なし

(5) 中南大学湘雅医学院薬理遺伝学研究所

Xiang-Ya, CSU Demonstrative Lab on Pharmacogenetics

- 1) 期 間: 2002-2007会計年度 (6ヶ年)
2) 予 算: 6年間で30万米ドル (約3,400万円)
3) 目 的: さまざまな薬物代謝酵素のSNPの決定と薬における薬物代謝酵素の表現型/遺伝子型の関係性 (relationship)
4) スコープ: 一般的疾患 (common disease) のゲノム薬理学
5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)
- (6) 中薬のゲノム薬理学と近代化
Pharmacogenomics and modernization of Chinese herbs
1) 期 間: 2001-2005会計年度 (5ヶ年)
2) 予 算: 500万円 (約7,000万円)
3) 目 的: 中薬の近代化におけるゲノム薬理学の応用
4) スコープ: 中薬の合理化

- 5) プロジェクト・リーダー: 果徳安 (Guo De-An, 北京大学)、ほか
- (7) 少数民族のための薬物治療研究所 Research Center for Medication in Minorities
1) 期 間: 1993-2004会計年度 (12ヶ年)
2) 予 算: 12年間で220万円 (約3,000万円)
3) 目 的: ゲノム薬理学の臨床応用
4) スコープ: 中国の少数民族における薬物代謝と薬物反応性の民族差
5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)
- (8) 高血圧患者のための薬物治療の個別化
Individualization of drug therapy for patients with hypertension
1) 期 間: 2001-2006会計年度 (6ヶ年)
2) 予 算: 220万円 (約3,000万円)
3) 目 的: 主要な降圧薬についての治療の個別化
4) スコープ: 薬物反応性と副作用に密接に関連する遺伝子を特定するために遺伝子チップを利用して患者個人の遺伝子型を決定。患者個人の遺伝子型に基づき、投与すべき薬と投与量との決定。
5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)

3. 活動 Activities

- (1) 衛生部 Ministry of Health and Welfare
疾患ゲノム学と中国ゲノム薬理学研究業務への資金提供
- (2) 中国薬理学会 Chinese Pharmacology Society: CNPHARMS
ゲノム薬理学会を利用する方法を考慮する臨床薬理学委員会
- (3) 中国湖南ゲノムセンターと米国環境と労働衛生研究所 CHGC and Institute of Environment & Occupational Health (USA)、ゲノム薬理学の促進を目的とした、環境ゲノム学、ゲノム薬理学に関する国際研究会 International Study meeting concerning Environmental Genomics and Pharmacogenomics to promote pharmacogenomics
- (4) 中国ゲノム薬理学フォーラム Forum of Chinese Pharmacogenomics
ゲノム薬理学の臨床応用について中国国家自然科学基金 (National Natural Science Foundation of China: NSFC) と科学技術局 (Bureau of Science & Technology) により開催されたフォーラム

- (5) ゲノム薬理学に関するサテライト会議、IUPHARM世界薬理学会議 (2006)
Satellite Meeting on Pharmacogenomics, IUPHARM World Congresses of
Pharmacology (2006)

4. 製薬産業 Pharmaceutical Industry

薬物代謝、薬物反応性における民族差、薬物代謝酵素の表現型と遺伝子型の関係性 (relationship) に関する調査と説明が進められてきた。特に心血管疾患 (高血圧、心不全などを含む) や胃潰瘍などの患者を対象に、より精確 (precise) な処方を実施するための個別療法アドバンスセンターが近日設立される。また、複数の製薬会社が薬の有効性副作用と特定の遺伝子型との関係性を調べる臨床試験を実施しようとしている。より多くの薬が個別化されたやり方で処方されるようになるだろう。

Annex 5

中国台北における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei

中国台北・医薬品評価センター前臨床部門
薬物動態審査官
邱怡君 (Yi-jin Chiu, PhD)

1. ガイドライン Guidelines

- (1) 生命倫理に関するガイドライン Guidelines on Bioethics

台湾における生命科学研究は着実な進展をみせ、「研究目的で人試料を採取・利用するためのガイドライン」(Guidelines on Collection and Use of Human Samples for Research Purpose) などの生命倫理に関する一般的なガイドラインが作成されているが、現時点では、ヒトゲノム/遺伝子研究、遺伝子検査に関する国全体の生命倫理ガイドラインは存在しない。そのため研究機関は、基本的には施設内委員会が定める個々の研究ガイドラインや規定 (regulations)、ないし衛生署 (Department of Health: DoH) が定める臨床試験に関する一般的なガイドラインにしたがう。薬理遺伝学、ゲノム薬理学を含むヒトゲノム研究に関する倫理問題を取り扱う包括的研究ガイドラインの策定が目下、衛生署で検討されている。

- (2) 「海外臨床データの受け入れにおいて考慮すべき民族的要因に関するガイドライン」

Guidelines on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

このガイドラインと衛生署が2000年に発表した関連通知は、民族的感受性の評価に基づいて新薬のブリッジングスタディを実施する必要性を定めたものであり、薬理遺伝学にも密接に関連する重要なガイドラインである。ある臨床データパッケージを評価する際は、遺伝多型を有する酵素、トランスポーターが薬物動態に大きく関与しているかどうかを判断する必要があることから、このガイドラインにより、製薬会社が遺伝多型の分析を含む多国間臨床試験においてアジア人を試験に組み入れることが促進されると期待される。

2. ゲノム薬理学の基礎を構築するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for pharmacogenomics

- (1) 遺伝医学のための国家研究プログラム

National Research Program for Genomic Medicine

- 1) これは2002年に開始された全国規模の5ヶ年プログラムであり、4分野の研究プ

ロジェクト-遺伝医学、バイオインフォマティクス、プロテオミクスと構造ゲノム科学、ELSI (倫理的、法的、社会的意味) -を含んでいる。国家科学委員会と衛生署が開始したこのプロジェクトには、台湾全土の医療センターや研究所から著名な医師や科学者が参加している。

2) 目的 (ゲノム薬理学関連)

- 疾患標的分子を特定し、治療薬発見を促すための新技術 (遺伝子デリバリー技術、ゲノム解析、遺伝子型決定、マイクロアレイ技術、プロテオミクス技術、治療薬発見プラットフォームを含む) の開発
- 人が罹る病気、すなわち癌、代謝性疾患、免疫疾患、神経疾患、精神疾患、心血管疾患、感染症などに関与している遺伝子多型/変位の特定
- ELSI関連の研究プロジェクトの促進、ELSIプロジェクトの成果を政策決定者を対象とした具体的な報告もしくは推奨の形にして、ヒトゲノム研究の生命倫理にかかわる法律やガイドラインの制定を促す。

3) 進捗状況

今年はこの国家プログラムから生まれたプロジェクトの多くが実行に移され、ゲノム薬理学を含むあらゆる分野で進展をみせている。

(2) 「スーパーコントロール・ゲノムデータベース」の構築

Establishment of "Super Control Genomic Database"

1) 目的

さまざまな風土病 (endemic disease) の研究に際して複数のコントロールを確保できるように、十分な標本数を含むコントロールプール (control pool) を構築

2) 進捗状況

台湾在住の漢民族 (Han Chinese) の健康被験者 (N=3312) を募集した。疾患単位 (disease entities)、標本サイズ、ELSI問題、運営方法、管理機関を確立するための試験的研究は2005年までに実施される。疾患情報を含む数万個のDNA サンプルを採取する計画については試験的研究の実施後に検討される。ハイスループット遺伝子多型解析の実施に向け、薬物代謝酵素やトランスボーター、副作用に関与している可能性のある候補遺伝子の塩基多型 (SNP) が選択されている。「スーパーコントロール」プールから任意に選ばれた被験者を対象にSNPの対立遺伝子、ハプロタイプの頻度を決定する。

(3) 中央研究院生物医学研究所におけるゲノム薬理遺伝学プログラム

The Pharmacogenomics Program at Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica

1) 目的

- ワルファリン、アザチオプリン、カルバマゼピンなどの薬によって引き起こされる副作用の遺伝的感受性データベースの構築
- 有効性における個人差の原因となる遺伝的要因の特定
- 薬理ゲノム学的プロファイリングを利用した薬物動態、薬力学的作用の解明。

2) 進捗状況

中程度-重篤な副作用が出ている患者を募集しており、臨床患者における特定の副作用 (カルバマゼピンによって誘発されるステイアープンス・ジョンソン症候群のような命にかかわる深刻な症状を含む) のリスク要因となる遺伝子変異型が特定されつつある。

(4) B型、C型肝炎ゲノム薬理学プロジェクト Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project

1) 目的

インターフェロン (IFN) による治療を検討中の慢性C型肝炎新規患者におけるIFNの反応性の予測を可能にする患者のSNPを特定することにより、IFNのレスポンドとノン・レスポンドの遺伝的変異型のパターンを区別する。

2) 進捗状況

国立台湾大学医学院付設医院と台湾における代表的なゲノム関連会社が提携して2つの研究を続行している。これらの研究では、IFN α の投薬を受ける患者がレスポンドとノン・レスポンドとに分類されている。抗ウイルス薬スワウエイ上の8個の遺伝子において、B型、C型肝炎患者におけるIFNの反応性に影響すると考えられるSNPを10以上特定することに成功した。

3. 活動 Activities

(1) シンポジウムとワークショップ Symposium and workshop

過去数年にわたり、薬理遺伝学/ゲノム薬理学に関連する学術会議が数多く開催されている。会議の例を以下に示す。

- 台北科学技術法フォーラム-21世紀のバイオテクノロジー革命に対応した法改革 Taipei Science and Technology Law Forum-Legal Reform in Response to the Bio-Tech Revolution in the 21st Century
- 個別治療のためのゲノム薬理学、遺伝子検査の活用、患者個人の遺伝子情報の保護などが討議された (2002年8月)

- 臨床研究セミナーシリーズ-ゲノム薬理学とポピュレーション薬物動態学 Clinical Research Seminar Series-Pharmacogenomics and Population Pharmacokinetics

医薬品におけるゲノム薬理学の役割、規制当局の意思決定が討議された (2002年12月)

- 3) 生物医学研究とバイオインフォマティクスに関するワークショップ
Workshop on Biomedicine Research and Bioinformatics
ゲノム薬理学の課題、応用、規制に関する問題、バイオインフォマティクスに関する問題が討議された (2004年3月)

- (2) 医薬品評価センター Center for Drug Evaluation: CDE
内部作業部会 (internal taskforce) の会合を通して、薬理遺伝学/ゲノム薬理学関連の研究プロジェクト、臨床試験の現状を把握し、ゲノム薬理学関連の法規則の制定に向けた衛生署、ELSIプロジェクト、医薬品評価センター間の連携を強める。

4. 台湾の学会と産業界におけるゲノム薬理学の現状

Present situation of pharmacogenomics in academia and industry in Taiwan
薬物動態ないし薬力学的作用にかかわる遺伝子多型を調べる研究プロジェクトは、おもに2つの研究組織の連携という形で、学会と主要な医療センターで盛んになってきている。ゲノム薬理学の分野に注目する民間の製薬会社はまだ少ないが、すでにゲノム関連連会社数社が、ゲノム薬理学的アプローチを用いて主要な風土病の薬物反応にかかわる遺伝子やパスウェイを把握することによって疾患の診断と治療を改善し、最終的な治療を促進する試みを実践している。

- (1) 産業界と臨床研究機関との連携による主要プロジェクト

Major projects by collaboration between industry and clinical research institutes

- 1) 喘息
アレルゲン特異的IgEによって引き起こされる喘息の発病に決定的な影響力をもつ遺伝子を調べ、その機能や調節に影響する自然発生的な遺伝変異を特定しようとしている研究が1件ある。このプロジェクトにより、小児喘息におけるIgE レベルに上昇に関与するSNPがいくつか特定されており、特許申請が行われている。
- 2) 糖尿病
糖尿病性腎症にかかわる遺伝子機能を調べることを目的とする。
- 3) 中薬のゲノム薬理学的開発
このゲノムベースの生物医学研究は、高血圧や肝炎などのような主要疾患の診断の改善に向けた遺伝マーカーの特定、これらの疾患の治療法改善に向けた薬の開発を目的とする。

(2) 臨床研究と臨床試験 Clinical Research and Clinical Trials

- 1) フェニトイン (phenytoin)
1ヶ月以上にわたってフェニトインによる治療を受けてきた合計169名のてんかん患者を対象に臨床試験が実施された。その結果、PCR-RFLPにより解析されたCYP2C9多型とCYP2C19多型の代謝活性に基づきフェニトインの投与量を最適化できることがわかった。
- 2) ゲノム薬理学分析のための血液サンプル採取と薬物動態に影響する遺伝子多型の評価を伴う多国間第Ⅲ相試験、市販後臨床試験が数多く開始されている。
- (3) 診断キットの開発 Development of Diagnostic Kits
- 1) C型肝炎の治療: IFNを用いた現行の単独療法もしくは併用療法に感受性を示す患者もしくは保因者を検出するためのゲノム薬理学的アプローチを用いた独自のDNAベースの診断技術が開発された。この診断技術の特許が出版されている。
- 2) 肝硬変、肝腫瘍、喘息、乳癌、糖尿病、糖尿病性神経障害などの主要疾患の早期発見と治療改善に向け、進行形の疾患のある患者やさまざまな薬により治療を受けている患者から得られたサンプルを収集し分析して数多くの分子診断関連技術や製品が開発されつつある。

Annex 6

欧州連合における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union

欧州連合 (European Union: EU) における薬理遺伝学とゲノム薬理学の開発は、ダイナミックな知識主導型経済を念頭に、研究と革新における欧州領域の構築を支援するよう、より大きな政策的枠組みの中で考慮する必要がある。これらの施策は、EU統合革新事業の促進を目的とするものであり、パブリックヘルス、産業、社会などの枠組みを通じて効力を発揮する (首相閣僚理事会決議、リスボン、2000年3月 http://ue.eu.int/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/ec/00100-r1-en0.htm)

2000年、欧州議会 (European Parliament) は、人類遺伝学の倫理的、法的、経済、社会的インパクトを評価するために、「近代医学における人類遺伝学と新技術に関する暫定委員会」(Technology Committee on Human Genetics and New Technologies in Modern Medicine) を設立した。この委員会が発表した2001年11月付けの報告案、2002年11月に採択された「生命科学とバイオテクノロジーに関する委員会通達に関する欧州議会報告書 - 欧州戦略」(European Parliament Report on the Commission communication Life Sciences and Biotechnology - A Strategy for Europe) の双方において、共通の法的枠組みを構築するためには、医療目的、非医療目的の遺伝子検査の活用に関する政策的措置が必要であると指摘している。

欧州委員会 (European Commission: EC) は、その他のEU機関との連携で数多くのイニシアティブを始動してきた。その中で、欧州委員会は遺伝子検査にかかわるさまざまな問題に取り組み、1) 新しい、もしくは、より優れた遺伝子検査の開発、2) 遺伝子サービスの質の向上、3) 倫理的、法的、社会的側面の分析、4) 関連政策の策定支援、5) 社会との対話の促進、6) 国際的な対話の奨励、に貢献しようとしている。

欧州委員会に属する複数の部門間で情報を共有し、互いのイニシアティブを支援し、重複のリスクを回避するために、遺伝子検査に関する「部門間調整」(inter-service) グループが設立された。このグループは定期的な会合をもち、閣僚理事会、欧州議会レベルで行われる主要政策事項の討議に備え、生物推進委員会 (Biological Steering Committee) に経過報告を行っている。

欧州委員会もまた、情報交換を促し、遺伝学分野における数多くの重要な国家イニシアティブ (DNA バイオバンクの設立や国家指針の発表など) の調整を図る目的で、加盟国代表者の参加による高度なレベルの調査委員会を設立するためのイニシアティブを始動してきた。

欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMEA) もまたゲノム薬理学関連活動の

一環として、2000年6月、ゲノム薬理学に関する実態調査セミナーを主催し、欧州医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP、2004年5月からCommittee for Medicinal Products for Human use: CMPHと名称変更)、産業界、患者組織などがこれに参加した。ワークショップで明らかになった優先事項に取り組みのために、2001年、CPMPによってゲノム薬理学に関する学際的特別専門家グループ (Ad Hoc Expert Group) が設立された。

2002年、「薬理遺伝学における専門用語に関するポジションペーパー」(Position Paper on Terminology on Pharmacogenetics) がCPMPによって公開され、本冊子にも添付されている (p.206を参照)。この資料は、臨床試験中の薬理遺伝学的検査実施から生成されたデータとサンプルの取り扱いにかかわる重要用語の使い方について説明したものであり、技術的、行政的、プライバシー保護などに関するCPMPの見解を示している。この文書は薬理遺伝学の専門用語に関する参考資料としてすでに国際レベルで受け入れられている。さらに、この文章は、患者団体が加わったCPMP作業班との協議を経て、専門家以外の一般人にもわかる用語 (lay language) に書き換えられている。同文書の普及を図るために、2005年前半までにはすべてのEU言語版で入手可能となる。

2002年以来、EMEAは、要請に応じて欧州議会の数多くのイニシアティブ、特に研究の技術的側面や、薬理遺伝学とゲノム薬理学特有の倫理問題などについて、協力している。また、EMEAは遺伝子検査に関する部門間調整グループにも参加している。

2003年、CPMPは「薬理遺伝学に関するブリーフィング会議」(Briefing Meetings on Pharmacogenetics) という新たな取組みを開始した。この会議では、スポンサーと規制当局との間で、医薬品開発と科学的、規制の評価において薬理遺伝学に伴う主な技術的課題に焦点を当てた非公式の討議が行われる。EMEAで開催されるこのような非公式の会議に、2004年7月時点で製薬会社10社が参加を申し込んでいる。

この分野における国際的対話の必要性を見越し、EMEAは2001年後半、CIOMS薬理遺伝学ワーキンググループに加わり、さらにいくつもの国際会議 (2002年5月ワシントン、2003年10月ロンドン、2004年7月ワシントン) においてFDAとの間で協力を開始している。

若しい規制上の違いから地域レベルもしくはグローバルレベルの障壁が生じ、薬の開発、承認、臨床応用において、この新しいテクノロジーの最適な利用が阻まれることがないようにするためにも、EUレベル・国際レベルでさらなるイニシアティブを波及していく。

詳細については以下のURLを参考にするとよい。

<http://europa.eu.int/index.htm>

<http://heads.medagencies.org/>

<http://www.emea.eu.int/index/index1.htm>

<http://pharmacos.eudra.org/>

医薬品委員会 (CPMP)* 薬理遺伝学における専門用語に関するポジシヨンペーパー

Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics
Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)
London 21 November 2002
EMEA/CPMP/3070/01

* 2004年5月からCommittee for Medicinal Products for Human use: CHMPと名称変更

1. はじめに Introduction

薬理遺伝学は、一つの薬にすべての被験者が同様の反応を示すわけではなく、このような個人間の違い (difference between individual) の一部は個々の遺伝的プロフィールの違いに起因するのではないかと、という見方から生まれた研究分野である。

ある集団における個人間のバラツキ (inter-individual variability) のすべてを医薬品開発プログラムにおいて明らかにすることは不可能であることから、医薬品開発プログラムにおける被験者 (subject) は、主に実務上の理由から、比較的同質の集団に属するものとみなされるのが現状である。薬物反応性に個人間の違いが予測される場合は、たとえば腎臓病や肝臓病の患者もしくは年齢による違いなど、ある特定のサブグループを対象とした試験が要請される。

薬物反応性の個人差における遺伝的要因の影響は、その他の要因の影響とは比べものにならないくらい大きく、薬理遺伝学はこの遺伝的要因の解明を目的とする学問である。幅広い被験者を対象とした遺伝的変異の分析により、同じ薬でも、特定の遺伝子型をもつサブグループは当該集団におけるその他の被験者と比較してより高い反応の確率をもちうることがある。全体的な遺伝的プロフィールは、民族性によって変わってくる。

遺伝学とゲノム学分野の発展に伴い、医薬品開発や薬物治療のあり方が従来とは変わってくと見込まれる。

利害関係者により調和され広く受け入れられた用語の使用により、対話における明確性が増すだろう。しかし現時点では、薬理遺伝学的臨床研究に欠かせない作業定義 (working definition) について合意された資料は存在しない。特に、倫理委員会、研究責任者、被験者との間のコミュニケーションを円滑にするために、薬理遺伝学的検査に関する記載を含むプロトコルやガイドラインの作成が早急に望まれている。

広範な協議を経て、CPMPは臨床試験の現状に即した定義をまとめた文書を合意のもとで作成した。これらの定義は、科学の発展を受け、またこれから制定される法律を考慮しながら、適宜改定されていく必要があるだろう。ここに示される定義は、薬理遺伝学的検査に関する記載を含む個々の臨床プロトコルのシナリオに非常に関連深いものである。しかし、これらの定義は原則的には薬理遺伝学的検査以外の検査を用いる試験にも適用さ

れるものである。

「薬理遺伝学」(Pharmacogenetics) と「ゲノム薬理学」(Pharmacogenomics) という用語、さらには薬理遺伝学的検査のためのサンプルやデータの取り扱いの際に使用される用語については、科学的・技術的観点から定義した。

これらの定義は、適切な協議を経て専門家以外の人々にもわかる用語 (lay-term) に書き換えられ、すべてのEU公用語に翻訳される。薬理遺伝学的検査プロトコルの内容や医薬品臨床試験のためのコンセンサスフォームの内容を理解する上で、規制当局、倫理委員会、医療専門家、被験者には有用な知的資産となるだろう。

2. スコープ Scope

このポジシヨンペーパーは、薬理遺伝学的検査のプロトコルに類する重要用語、検査結果やサンプルが臨床試験でどのように使われるのかを説明する上でブライバイザー保護の程度を定義するのに必要な重要用語に焦点をあてる。

どの程度のブライバイザー保護を保証するのかは、データやサンプルを識別可能な被験者 (identifiable subject) にリンクすることがどの程度望ましいか、あるいはそれがどの程度可能かによって決まるものであり、サンプルリンケージの特定のカテゴリ (category of sample linkage) に対応する。

どの程度のブライバイザー保護が最も望ましいかは、研究内容、データの用途、法規制環境、研究責任者と研究スポンサーの関心に左右される。ブライバイザー保護の程度を決める際は、臨床試験に参加する被験者のブライバイザーへのニーズに十分配慮する必要がある。

通常、研究における被験者のブライバイザー保護の程度が高ければ高いほど、いったんサンプルが採取され、薬理遺伝学的検査が実施されてしまうと、研究の途中段階で個々のサンプルを撤回したり、検査結果について被験者個人に通知することは難しくなる。情報のブライバイザーがどれだけ守られるのか、サンプル利用に関して被験者がどの程度管理 (control) できるのか、研究結果を知ることができるのか、はすべて、被験者の研究参加意志に影響を及ぼすものである。そのため、薬理遺伝学的検査実施が計画されている臨床試験に、どれだけの被験者を組み入れることができるのかは、プロセスの選択に大きく影響される。サンプルのコード化手順は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (good clinical practice: GCP)、もしくは関連EU指令 (EU directive) と添付のガイダンス資料 (guidance document) の指示にしたがって文書化されなければならない。報告されているエビデンスの検証 (validation) のためには一次研究 (primary study) のデータとオリジナル研究 (original study) に関する記録へのアクセスを、権限のある規制当局に提供しなければならぬ。規制当局がどの程度のレベルの資料を受理するのかは、研究の詳細、あるいはその他に入手可能なエビデンスや記録の有無によって変わるが、臨床アウトルカムを特定の患者にリンクしなければならぬケースも存在する。原則的には、臨床試験に組み込

まれた患者を保護するための枠組みはすでに整備されており、若干の修正を加えれば、この枠組みを薬理遺伝学的検査実施を伴う臨床試験にも十分適用できると考えられる。

被験者が完全に匿名化され、サンプル/データが被験者個人にリンクされる可能性がまったくない場合、検査結果の有用性に大きなインパクトを与え、また関係当局によるGCP査察 (GCP inspection) やスポンサーによる監査 (sponsor audit) において検証される項目にもインパクトを与える。個々の被験者記録は、規制当局に提出するデータの重要な一部であることから、薬や臨床診断検査のラベルに加えるフレームの申請においては、匿名化したサンプルを用いた研究から得られたデータの使用は受け入れられない。

臨床試験を計画する研究者とスポンサーは、関係当局や倫理委員会のアドバイスを参考にしながら、研究目的の達成と被験者の安全性とプライバシーの権利保護とのバランスが最適化される方法を見つけるよう試みるべきである。

被験者のカルテ (medical record) と遺伝子型情報との間のリンクが断たれていても、被験者固有のDNAデータを用いることによってそのリンクが再構築される可能性があることがわかっていく。被験者の希望とプライバシー保護を尊重するためにも、そのようなリンクの再構築がないよう、手順 (procedure) は確実に保証されるべきである。同様の理由から、コードについてはランダムに割り振られた番号を含むべきで、プロトコル番号や、施設番号 (おそらく性別) に基づくものであってはならないとさらに勧められる。なぜなら、たとえばある特定のサイトで試験に組み入れられた被験者の数が少なかった場合、個々の被験者へのリンクの再構築が理論的に可能となることも考えられるためである。

3. 薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and pharmacogenomics

現時点では、「薬理遺伝学」と「ゲノム薬理学」の定義に関する見解は文献によってさまざまである。実際、これらの用語はあまり区別されずに使われていることが多い。これらの用語に関して広く容認可能な作業定義の構築は、臨床試験への薬理遺伝学とゲノム薬理学の応用に向けた最初の有用なアプローチとなるだろう。薬理遺伝学とゲノム薬理学は、遺伝子検査という一つの大きな分野からは切り離して考える必要がある。後者は特にサンプルの取り扱い、データ、試験結果管理の機密性、において前者とは異なったレベルの懸念がある。

「薬理遺伝学」(pharmacogenetics) とは、薬物反応性に関与するDNA配列における個人間のバラツキ (interindividual variation) を研究する分野である。

「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) とは、易罹患性 (disease susceptibility) や薬物反応性にかかわる個々の遺伝子の発現における変異 (variability) を、細胞レベル、組織レベル、個人レベル、集団レベル、で研究する分野である。この用語は、薬のデザイン、発見、臨床開発、で広く適用可能である。

4. 薬理遺伝学的検査実施を伴う臨床試験におけるDNAサンプルとデータに適用される定義

Definitions applicable to DNA samples and data in clinical trials including pharmacogenetic testing

薬理遺伝学的研究のための個人サンプル収集とその後のデータ管理にはいくつかの異なる用語が関係している。本書で説明する一連の用語は、サンプルとデータの取り扱いを適正にする鍵であり、さらには、臨床研究、規制当局による医薬品評価、診療、における薬理遺伝学的アプローチについて、製薬業界、倫理委員会、規制当局、被験者間のコミュニケーションの透明性を確保するのに欠かせない。

サンプルやデータの収集、ラベルの表示、保管などのために踏んだ手順は、収集したサンプルや検査結果を将来どのように利用できるのか、サンプルを提供した被験者に対して研究責任者、スポンサーがどのような責務 (obligation) を有するのか、の問題に直接的な影響を及ぼす。すなわち、被験者が研究の途中段階で参加への同意を撤回した場合、情報を被験者もしくは被験者の担当医に返すことができるかどうか、さらには報告書や規制当局への申請資料において当該患者データの検証が可能かどうか、上述の手順によって決まる。また、研究に参加したい、あるいは参加したくないという被験者の気持ち (readiness) や意思 (willingness) に影響を与える要因として、検査結果の用途、被験者が受け取る情報の性格 (nature)、遺伝情報を第三者に開示することによって生じると考えられるリスク、などがあげられる。

薬理遺伝学的検査サンプルとデータの、ラベル表示とコード化のために表1に示す5つの定義を提案する。薬理遺伝学的検査におけるサンプルの取り扱い方法や、それに対応するプライバシー保護のレベル、規制上の目的のための情報利用、においてこれらの定義が直接どのような意味合いをもつのかもあわせて説明する。サンプルの保管期間やその廃棄については、プロトコルもしくはコンセンサスフォームに明記されるべきであろう。あるいは、適切であれば、サンプルそのものの連結不可能匿名化 (anonymization) の時期と手順がこれらの資料において明確にされるべきであろう。

(1) 識別可能なサンプルとデータ Identified samples and data

識別可能なサンプルとデータは、「個人を識別できる情報」、すなわち「氏名」(Name) や「社会保障番号」(Social Security Number) がラベルに表記されているサンプルやデータのことである。識別可能なサンプルとデータは、日常的な医療業務において取得されるデータとほぼ同様に扱われる。このようなサンプルやデータは、それがどの被験者に属するものなのかを直接把握できるため、研究からサンプルやデータを撤回し、被験者情報を更新し、被験者に結果を通知するのに容易である。また、試験の査察 (inspection) においては、被験者と報告結果との連結性 (connection) を証明することが可能である。その一方で、被験者の遺伝子型に関する情

報が被験者個人に直接リンクされているため、識別可能なサンプルの使用におけるプライバシー保護は、通常のプライバシー保護のレベルとならんら変わるところがない。試験の終了後、所定の時期に、長期的なプライバシー保護のために識別可能なサンプルやデータがコード化されることがある。プロトコルにはサンプルやデータが廃棄もしくは連結不可能匿名化されるかどうか、またその時期が明記されるべきである。

(2) シングルコード化されたサンプルとデータ Single coded samples and data

シングルコード化されたサンプルとデータとは、個人保護のための単一のコード (single code) が付されたサンプルやデータのことである。任意に割り振られた番号もしくは文字によるコード化が推奨される。

サンプルのコードを被験者個人のデータに結び付けるコードを保管するのは研究者 (investigator) である。このステップにより、被験者の個人情報や薬理遺伝学的分析の結果から切り離されることになる。研究者 (researcher) は、薬理遺伝学的データを把握していても、被験者の個人情報に即座にはアクセスできない。コードを解くこと (breaking the code)、によってのみ被験者の個人情報が明らかになる。

希望があれば、研究の途上で被験者のサンプルを撤回し、被験者本人の検査結果を被験者もしくは医師に通知することも可能である。

被験者と薬理遺伝学的情報との間のリンクが単一のコードによって維持されているため、個々の被験者に関するデータの検証が可能である。サンプルをコード化した研究責任者は薬理遺伝学的データへのアクセス権を有している可能性があるため、医師と患者の間の秘密保持義務を含む被験者のプライバシー保護のレベルは従来の臨床試験業務におけるものと変わらない。

(3) ダブルコード化されたサンプルとデータ Double-coded samples and data

ダブルコード化されたサンプルとデータは、2回目のコード化を行うシステムにより、より入念なプライバシー保護が可能となる。サンプルとデータをさらにもう一度コード化することがさらなる保護を与えるのである。

最初のコードしか知らない研究責任者は、第2のコードは把握していない。このように、薬理遺伝学的検査結果を知っている者は、被験者識別子 (subject identifier) を含むデータセットと薬理遺伝学的検査に関する情報を含むデータセットとのコードをリンクするためのキーを使わない限りは、被験者について、コード化された識別子 (coded identifier) までにはトレースできても、それ以上知ることではできない。

ダブルコード化された検査サンプルと情報をリンクするコードキーは第三者によって保管される。研究責任者は、コード化されたサンプルないし情報を被験者に

表1. サンプルのラベル表示のための5つの用語のまとめ

サンプルのラベル表示カテゴリ	被験者の個人情報と薬理遺伝学的データとの間のリンク	直接可	可	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	被験者に対する個々の検査結果の通知	被験者のプライバシー保護の範囲
識別可能 Identified	コードキーを介して間接的に可	可	サンプルはこれ以上利用されること	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	臨床研究の標準 GCP原則に適合	一般的なヘルスケアにおける情報保護 (confidentiality) と同様である
シングルコード Single coded	コードキーを介して間接的に可	可	プロトコルに記載された手順にしたがって可	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	臨床研究の標準 GCP原則に適合	臨床研究の標準 GCP原則に適合
ダブルコード化 Double coded	非常に間接的で、2つのコードキーを用いることによる可	可	プロトコルに記載された手順にしたがって可	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	臨床研究の標準 GCP原則に適合	ダブルコード化は、シングルコード化よりもプライバシー保護を提供する
連結不可能匿名化 Anonymized	不可。薬理遺伝学的データと被験者の個人情報をリンクするキーが除去されている	不可	サンプル及びデータは識別不可能である。	一旦コードをリンクするキーが除去されれば、サンプルを撤回することは不可能である	不可	薬理遺伝学的データが被験者個人にリンクされることはない
匿名 Anonymous	なし	不可	なし	なし	不可	完全

リンクするキーを所有してはならない。

ダブルコードのキーは、スポンサー組織が厳格な業務基準 (operating procedure) にしたがって、(法律、品質保証、臨床統計、にかかわる) 機密情報 (confidential information) の保管場所として指定されている場所である。あるいは、政府機関、法律顧問、研究に参与していないその他の適確な第三者などがキーを保管してもよい。

検査から得られたサンプルとデータを患者個人にリンクするためには、2つのコードが必要となる。サンプルは被験者の個人情報を一切含まないが、2つのコードキーが存在する限りは被験者を特定することは可能であると考えられる。

シングルコード化されたサンプルの場合と同様、薬理遺伝学的データと被験者の個人情報との間にリンクが存在する限りは、サンプルやデータの撤回、被験者情報

このようなサンプルやデータの使用が可能になるのは、十分な集団規模が確保され、リンクの構築を阻止する対策がとられた場合である。薬理遺伝学的研究のいくつかのタイプにおいて、匿名サンプルの使用は有用である。

参考文献 References

- 1) European Directive 95/46/EC on the protection of individuals with regard to the processing of personal data
- 2) Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicines adopted on 4 April 1997
- 3) "Ethical aspects of human tissue banking" by the European Group of Ethics in science and new technologies dated 21 July 1998
- 4) European Parliament draft report issued by the Temporary Committee on Human Genetics and Other New Technologies in Modern Medicine (August 2001)
- 5) European Society of Human Genetics (ESHG) (<http://www.eshg.com/>)
- 6) EFPIA Pharmacogenetics Working Group: Terminology for Sample Collection in Clinical Genetic Studies (in press)
- 7) Rashmi R. Shah. Implications of Pharmacogenetics for the Regulatory Assessment of New Chemical Entities. *Pharmaceutical News*, 7 2000, (6) : 32-38
- 8) Due Theilade M, Ehlert Knudsen L, Renneberg J. Regulatory Requirements for Inclusion of Pharmacogenetic Testing in Applications for Clinical Trials in Europe. *Regulatory Affairs Journal*, February 2001
- 9) McCarthy Pharmacogenetics. *BMJ* 2001; 322 (7293):1007-8.
- 10) Epidemiology set to get fast-track treatment, *Nature* 2001; 414: 139
- 11) Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-865
- 12) Mathew C. Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *BMJ* 2001; 322: 1031-134
- 13) Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351
- 14) Mathew CG. DNA diagnostics: goals and challenges. *Br Med Bull* 1999; 55: 325-339
- 15) Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847-56
- 16) Collins FS. Shatruk lecture: medical and societal consequences of the human genome project. *New Engl J Med* 1999; 341: 28-37

の更新、検査結果の通知、プロセスの査察 (inspection)、は可能である。しかし、いかなる目的のためであれ、薬理遺伝学的情報が被験者の個人情報にリンクされる場合の条件は、研究プロトコルの細目 (specifics) に厳密にしたがって決定される。この条件は各プロトコルに、明確に記述され、被験者のインフォームド・コンセンストに含まれている。

- (4) 連結不可能匿名化されたサンプルとデータ Anonymized samples and data
- 連結不可能匿名化されたサンプルとデータとは、実用的な目的のために、ダブルコード化されたサンプルにおいて、第1のコードないし第2のコードをリンクするキーが削除 (delete) されたものである。前述のシングルコード化されたサンプルにおいて、シングルコード化されたサンプルにおいてシングルコードキーが削除されたもの、また前述の識別可能なデータにおいて氏名/識別子が削除されたものもこの定義に含まれる。
- 連結不可能匿名化されたサンプルやデータにはもはや個人を識別できる情報は含まれていないことになる。いったんコードをリンクするキーが削除されれば、被験者の個人情報や薬理遺伝学的検査結果に関するデータにリンクされることはもうない。これにより、個人データの安全性がより確実になる。
- 連結不可能匿名化が行われた後は、被験者のサンプルを分析から撤回したり、さらなる使用のために被験者情報を更新したり、被験者や被験者の担当医に検査結果を通知したり、はできない。また、試験の査察では、薬理遺伝学的データがある特定の患者を正確に反映したものが否かを確かめることもできない。
- 規制当局では、保管されていたサンプルによって臨床アウトカムに関する追加的情報を得られることもあるだろう。状況によってはやむをえず個々のデータについて患者個人にリンクしなければならぬこともあるため、サンプルの連結不可能匿名化には問題がある。
- 一般的に、連結不可能匿名化されたサンプルの使用は仮説生成 (hypotheses generating) することを目的とした研究に適しているが、ラベル情報の基となる臨床試験にはあまり適していない。

- (5) 匿名サンプルとデータ Anonymous samples and data
- 匿名サンプルとデータとは、サンプルと被験者の個人情報との間に一切のリンクがないものを指す。
- 匿名サンプルには集団に関する情報 (例: 糖尿病の患者群から得られたサンプル) が含まれてはいても、被験者をたどれるような個人データは含まれていない。臨床情報は「コレステロール値 > 240mg/dlの50-55歳の男性」というような広義のデータに限定される。サンプルに何の臨床データも含まれないケースも多い。

Annex 7

日本における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan

バイオフロンティアパートナーズ
常勤顧問
具嶋 弘(PhD)

1. ガイドライン Guidelines

(1) 厚生労働省 Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) からの薬理遺伝学に関する通知

- 厚生労働省が発表した薬理遺伝学関連の通知には以下の2つがある。
- 1) 医薬品の臨床薬物動態について (2001年6月1日) [医薬審発第796号
<http://www.mhls.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010601-796/010601-769.pdf>]
 - 2) 薬物相互作用の検討方法について (2001年6月4日) [医薬審発第813号
<http://www.mhls.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010604-813/010604-813.pdf>]

(2) 生命倫理に関するガイドライン Guidelines on Bioethics

日本における薬理遺伝学の推進に関係する1件の法律と6件のガイドラインには以下がある。

- 1) 個人情報の保護に関する法律 (2003年5月30日)
<http://www.kantei.go.jp/it/privacy/houseika/houritai/>
- 2) ヒトゲノム研究の基本原則 (2000年6月)
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/index.htm
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理ガイドライン (2001年4月)
[2004年12月に全部改正。施行は2005年4月]
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/0506270.htm
- 4) 日本衛生検査所協会「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理ガイドライン」(2001年4月)
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idenet/idsoudan/guideline/rinri.pdf>
- 5) 疫学研究に関する倫理ガイドライン (2002年6月)
[2004年12月に全部改正。施行は2005年4月]
<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>
- 6) 臨床研究に関するガイドライン (2003年7月)
[2004年12月に全部改正。施行は2005年4月]
<http://www.imcj.go.jp/rinri/main/menu.htm>

7) 遺伝学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003年8月)

<http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>

個人情報保護法は2003年5月に成立した(施行2005年4月1日)。この法律は、学術研究分野、パブリックヘルス、健康にかかわる問題には適用されないとされており、それらには個別の法律やガイドラインの制定の必要性が検討されている。

上記のガイドラインのうち最も重要なものが、2001年4月に施行されたヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理ガイドラインである。2005年4月1日付けで個人情報保護法の施行されるのに伴い、このガイドラインは見直された。ゲノム学や遺伝学分野の研究者は、本ガイドラインが示すヒトゲノム・遺伝子解析に関する規則に準拠しなければならぬ。その基本原則はつぎの通りである。

- a. 人間の尊厳の尊重
 - b. 事前の十分な説明と自由意志による同意 (インフォームド・コンセント)
 - c. 個人情報保護の徹底
 - d. 人類の知的基盤、健康および福祉に貢献する社会的に有益な研究の実施
 - e. 個人の権利保障の科学的または社会的利益に対する優先
 - f. 本指針に基づく研究計画の作成および遵守ならびに独立の立場に立った倫理審査委員会による事前の審査および承認による研究の適性性の確保
 - g. 研究の実施状況の第三者による実地調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保。
- 薬事法に基づき実施される臨床試験や市販後調査については、薬事法により規制されているため、本ガイドラインには含まれない。
- <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>

2. 薬理遺伝学の基盤を確立するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for pharmacogenomics

(1) 国際ハップマッププロジェクト The International Hap Map Project

- 1) 期 間: 2002-2004会計年度 (3ヶ年)
- 2) 参加国: 米国、英国、日本、カナダ、中国
- 3) 目的: 薬理ゲノム学の臨床応用
- 4) スコア: ハプロタイプマップピングのために、モンゴリアン、コーケシアン、アフリカ系アメリカ人のドナーより合計200-400の血液サンプルを採取。分析責任の25%を日本が担う。データは2004年に公開された。
- 5) 日本におけるプロジェクトリーダー: 中村裕輔 (東京大学医科学研究所)

(2) 遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト Project on Realization of a Medical Care System in accordance with Genetic Information

- 1) 期間: 2003-2007会計年度 (5ヶ年)
- 2) 予算: 200億円
- 3) 目的: 患者の遺伝子組成の解明による薬物治療の最適化
- 4) スコープ: 約30万人の患者から得られたDNAと血清を用い、有効性、副作用の発現、疾患に関するSNPを特定、癌や糖尿病を含む40の疾患を網羅しており、患者からは事前のインフォームド・コンセントを取得
- 5) プロジェクトリーダー: 中村裕輔 (東京大学医科学研究所)

(3) 癌疫学研究 Cancer Epidemiology Research

全国10万人の患者から遺伝子サンプルを採取するプログラムと合わせ、2005年より本格的な癌疫学研究が開始される予定である。

(4) フェルマニスニップ Consortium Pharma SNP Consortium: PSC

- 1) 期間: 2000-2002会計年度 (3ヶ年)
- 2) 予算: 10億円
- 3) 目的: 日本人を対象とした、薬物動態に関する遺伝子多型についての研究 (特に一般的な集団を対象としたSNP頻度解析) の推進、医薬品の研究開発基盤の整備、遺伝学的研究の促進を通じた国内外の医療への貢献
- 4) 結果: 薬物動態に関係する202個の遺伝子における4272個のSNPに関する頻度解析結果が得られ、2003年12月に全世界に向けて公表した。996の細胞株が確立され、ヒューマンサイエンス研究資源バンク (HSRRB) に寄託された。CYPとトランスポーターの変異タンパク質の機能解析のための手法が標準化された。
- 5) 参加者: 日本製薬工業協会、Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

3. 活動 Activities

- (1) 厚生労働省: Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW): 薬理遺伝学の活用に向けた施策を検討するための厚生労働省、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) による内部検討会
- (2) ヒューマンサイエンス振興財団 Japan Health Sciences Foundation (JHSF): ワーキンググループによるゲノム学に関する調査の実行、報告書の公表、薬理遺伝学の普及のためのシンポジウムの開催

- (3) 日本医師会 Japan Medical Association (JMA): 医療研究などにおいて用いられる患者の個人情報保護するための個別の法律の制定を検討するための、ヒト遺伝情報取扱に関する委員会

(4) 日本製薬工業協会 Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

- 1) 薬理遺伝学の普及のためのシンポジウム (2004年6月、京都)
- 2) 医薬品評価委員会: ワーキンググループ
- 3) 研究開発委員会: ワーキンググループ

また2005年7月1日には、日本製薬工業協会医薬品評価委員会から「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)」が出された。ゲノム・遺伝子解析を伴う医薬品の臨床試験を実施する際の基本方針を明らかにし、その環境整備を図るのが目的である。2005年8月末まで意見募集が行なわれた。

4. 日本の製薬産業による薬理遺伝学活用に向けた取組みの現状

Present situation of pharmacogenomics by the industry in Japan

ヒューマンサイエンス振興財団の調査報告書「ゲノム科学の臨床応用に向けて」(2003年4月発行)によれば、日本の臨床開発においてゲノム情報の活用は以下の通りである。開発段階もしくは開発計画段階にある化合物に関しては、現時点で製薬会社16社が遺伝子多型の影響について臨床的に調査を実施している、もしくはその実施を計画している。薬物代謝酵素に関しては、4件の臨床研究が進行しており、さらに6件の研究が近々開始される予定である。薬物反応性に関しては、3件の臨床研究が進行しており、7件の研究が近々開始される予定である。こうした現状をみると、遺伝子多型の影響を調べる臨床研究がこれから1-2年の間に急増することが予測される。現在、製薬会社5社が自社の市販薬を対象に、レスポンダーとノン・レスポンダーを特定し、特定の副作用の発現との関連性を調べるための前向き試験を計画している。その他の会社で、このような研究の実施計画がない主な理由として、現時点で適切な候補薬がないことがあげられる。

(1) 臨床応用の例 Examples of Clinical Usage

- 1) トラスツズマブ (trastuzumab): トラスツズマブの投与対象患者を選定するためのIHC検査、FISH検査の実施には保険が適用され、診療においてすでに実施されている。

(2) 臨床研究 Clinical Research

- 1) トログリタゾン (troglitazone): II型糖尿病用薬のトログリタゾンは、肝毒性が原因で200年5月、市場から回収されるに至った。110名の患者の血液サンプルから得られた51個の候補遺伝子における68個のSNPを分析した結果、代謝酵素のGSTT1、GSTM1におけるSNPが肝毒性の発現に寄与している可能性のある