

The code key linking the double coded pharmacogenetic samples and information is kept by a third party. This should not be the investigator in possession of the key linking coded sample and/or information to the subject.

The key to the double code might be maintained by the sponsoring organisation, in areas entrusted with maintaining confidential information (e.g. legal, quality assurance, clinical statistics) under strict operating procedures. Alternatively, the key might be held by an external entity, such as governmental agency, legal counsel, or other qualified third party not involved with the research.

The individual can only be linked with the sample or data obtained from it by bringing the two code keys together. Although the samples do not carry any information on the identity of the subject, it is still considered to be possible to identify the subject as long as both code keys exist.

As with single coded samples, the existence of a link between the pharmacogenetic data and the subject's identity makes it possible to withdraw a sample or data (up to the time the results stemming from that data are reported), update subject information, return results and inspect the process. However, the conditions under which the pharmacogenetic information might be linked back to the subject's identity for any purpose are determined strictly by the specifics of the research protocol. These conditions should be explicitly described in each protocol, and included within the subject's informed consent.

#### 4.4 Anonymised samples and data

are for practical purposes double coded samples where the key linking the first and/or second code is deleted. They may be also previously single coded samples where the single code key is destroyed or even previously identifiable samples where the name/identifier is removed.

Anonymised samples and data do not carry any longer personal identifiers. Once the linking key has been deleted, information related to the subject's identity is no longer linked to data related to the pharmacogenetic results. This offers an additional level of security to the individual's data.

After anonymisation it is not possible to withdraw a subject's sample from analyses, to update subject information for further use, or to return any individual results to the subject or the subject's physician. Similarly, it also is not possible to inspect the study to determine that pharmacogenetic data is accurately correlated to a specific subject.

There will be times when stored samples may provide a regulatory agency additional information related to clinical outcome. The ability to link individual data to a patient will be essential in some circumstances and anonymised samples would be a problem.

In general, anonymised samples are well suited to research studies in which hypotheses are generated, but may be less so for clinical trials on which label claims are based.

#### 4.5 Anonymous samples and data

are those that do not have any link whatsoever between the sample and the individual identity.

Anonymous samples may have population information (e.g., the samples may come from subjects with diabetes) but no individual data that might allow the identity of the subject to be traced. The clinical information is limited to broad categories of data, such as "male, age 50-55, cholesterol > 240mg/dl". In many instances, the sample has no clinical data at all.

This situation is applicable in cases where the population is large enough and measures are taken in building up the code (see recommendations on page 3 on reconstructing a link).

Anonymous samples are useful in some types of pharmacogenetic studies.

#### 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 (in *Pharmaceutical News*, Vol. 7, No. 6, pp. 32-38)
8. Due Theilade M, Ehler 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 Apr 28;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: 1031-1034
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
16. Collins FS. Shattuck lecture: medical and societal consequences of the human genome project. *New Engl J Med* 1999; 341: 28-37

## Annex 7

### Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan

Dr Hiroshi Gushima, Ph.D.  
Scientific Adviser,  
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.  
Japan.

#### 1. Guidelines

1. Notifications regarding pharmacogenomics from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW)
  - 1.1 Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals (June 1, 2001)
  - 1.2 Methods of Drug Interaction Studies (June 4, 2001)

Both of these notifications are concerned with genetic polymorphisms. The necessity to accumulate know-how on pharmacogenomic methods and to create an organization for this purpose is also described.

On 8 June 2004, the Ministry of Health, Labour and Welfare published for consultation purposes a guidance note entitled "Submitting information of clinical trials which used pharmacogenomic approaches to the regulatory agency for making the guidance of pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments (Draft)". They requested that comments be submitted by 9 July 2004.

#### 2. Guidelines on Bioethics

There are one law and six ethical guidelines significant to the promotion of pharmacogenomics in Japan

- 2.1 Personal Information Protection Law (May 23, 2003)
- 2.2 Fundamental Principles of Research on The Human Genome (June 2000)  
[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/index.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/index.htm)
- 2.3 Ethics Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research (April 2001) (Currently being translated - draft is now available)
- 2.4 Ethical Guidelines for Performing Human Genetic Testing  
Contracted to the Japan Registered Clinical Laboratories Association (April 2001)
- 2.5 Ethical Guidelines for Epidemiological Research (June 2002)
- 2.6 Guidelines for Clinical Studies (July 2003)
- 2.7 Guidelines for Genetic Testing, by The Japan Society of Human Genetics, Council Committee of Ethics (August 2003)

The Personal Information Protection Law was legislated in May 2003. It has been suggested that this law does not apply to fields of scientific research or matters concerning public health and hygiene. Therefore, at present, the necessity of a separate law or guideline is being considered.

Among the guidelines listed above, "Ethical Guidelines for Human Genome and Gene Analysis Research" enforced in April 2001 is the most important. This guideline is under review, as the Personal Information Protection Law shall take effect as of April 1, 2005. This guideline, regulating human genome/gene analysis, demands the compliance of researchers in these fields. The basic policies are as follows: 1) respect for human dignity, 2) adequate prior explanation, and consent by one's own free will (informed consent), 3) complete protection of personal information, 4) the research conducted shall be useful to society and shall contribute to human intellectual advancement, health and welfare, 5) priority shall be placed on the protection of individual human rights rather than social/scientific benefits, 6) assurance of study adequacy by preparation of and compliance with study protocols based on the guideline, after their review and approval by an independent ethical review board, 7) assurance of study transparency by third-party monitoring of study performance at each site and by publishing study results. Clinical studies and post-marketing surveillance are regulated by the Pharmaceutical Affairs Law, and are thus excluded from the guideline.

#### 2. Projects to establish a foundation for pharmacogenomics

1. The International Hap Map Project
  - 1.1 Schedule: FY2002- FY2004 (3-year term)
  - 1.2 Participant: U.S., U.K., Japan, Canada, and China
  - 1.3 Aim: clinical application of pharmacogenomics
  - 1.4 Scope: a total of 200-400 blood samples from Mongolian, Caucasian, and African-American donors are to be collected for haplotype mapping. Japan will bear one-quarter of the responsibility for analysis. The data will be published in 2004.
  - 1.5 Project Leader in Japan: Nakamura, Yushuke (The University of Tokyo Institute of Medical Science)
2. Project on Realization of a Medical Care System in Accordance with Genetic Information
  - 2.1 Schedule: FY2003- FY 2007 (5-year term)
  - 2.2 Budget: 20 billion yen
  - 2.3 Aim: optimising drug therapy based on elucidating a patient's genetic constitution
  - 2.4 Scope: SNPs that are related to drug efficacy, onset of adverse reactions, and diseases will be elucidated using DNA and serum obtained from approximately 300,000 patients, covering 40 diseases, including cancer and diabetes, with the prior informed consent of each patient.

2.5 Project Leader: Nakamura, Yushuke

### 3. Cancer Epidemiology Research

Full-scale cancer epidemiology research is scheduled to be initiated from 2005 with a programme for the collection of gene samples from 100,000 people nationwide.

### 4. Pharma SNP Consortium (PSC)

4.1 Period: FY2000- FY 2002 (3-year term)

4.2 Budget: 1 billion yen

4.3 Aim: promotion of research on pharmacokinetic-related Japanese genetic polymorphisms, especially frequency analysis, in an ordinary Japanese population, the formation of a pharmaceutical research and development base, and contributions to healthcare in Japan via promotion of genome research

4.4 Results: frequency analysis results were obtained for 4,272 SNPs in 202 pharmacokinetic-related genes. These will be published internationally in December 2003. The Human Science Research Resources Bank (HSRRB) has had 996 cell lines established and deposited so far. The methods for functional analysis of CYP and transporter mutant proteins have been standardised.

4.5 Participants: forty-three JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association) member companies

### 3. Activities

1. MHLW: Internal study meeting consisting of the MHLW and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) to consider the measures for making use of pharmacogenetics

2. Japan Health Sciences Foundation (JHS): A working group investigation on genomics; several reports were issued and a symposium was held to promote pharmacogenomics.

3. Japan Medical Association: Discussion by the Committee on the Handling of Human Genetic Information on the enactment of an individual law to protect individual patient information to be used for medical research, etc. JPMA

4.1 A symposium to promote pharmacogenomics (June, 2004 in Kyoto)

4.2 Drug Evaluation Committee: internal study meeting

4.3 Research & Development Committee: internal study meeting

### 4. Present situation of pharmacogenomics by the industry in Japan

According to the HS report entitled "Toward Clinical Application of Pharmacogenomics", the present status of the clinical development of com-

pounds using genome information in Japan is as follows. With reference to compounds currently under development or slated for development, 16 companies are investigating or are scheduled to investigate the effect of genetic polymorphism clinically. With regard to drug metabolising enzymes, 4 clinical studies are already underway, and 6 studies are expected to begin in the near future. With regard to drug reactions, 3 clinical studies are already underway, and 7 studies are expected to begin in the near future. These results suggest the possibility that clinical studies incorporating genetic polymorphism will increase rapidly in the next 1 or 2 years. Five companies plan prospective studies for their commercially available drugs. The objective is to identify responders and non-responders and to identify an association with the development of specific adverse reactions. The reason why most other members are not planning such studies is that they have, as yet, no appropriate candidates.

### 1. Examples of Clinical Usage

1.1 Trastuzumab: IHC and FISH tests, used to select patients to whom trastuzumab should be administered, are covered by health insurance and have already been used in clinical practice.

### 2. Clinical Research

2.1 Troglitazone: Troglitazone, a drug for the treatment of type II diabetes, was forced to be withdrawn from the market in March 2000, due to liver toxicity. Sixty-eight SNPs in 51 candidate genes gathered from the blood samples of 110 patients were analysed and the results indicated that SNPs in the metabolic enzymes GSTT1 and GSTM1 might play a role in the development of this liver toxicity.

2.2 Imatinib mesilate: A method for predicting the therapeutic effects of imatinib mesilate by gene expression in each subject has been developed.

2.3 Gefitinib: Clinical trials to investigate therapeutic effects based on changes in gene expression have been performed since 2001, and projects to identify SNPs related to acute lung injury have just started.

2.4 Pioglitazone: Projects to identify SNPs related to the effectiveness and adverse reactions of pioglitazone, a member of the thiazolidinedione class of insulin-sensitizing agents, has started. The discovery should allow for tailor-made medicines as well as new drug development.

### 3. Clinical Trial

3.1 Post-marketing clinical trial: omeprazole, lansoprazole (*H. pylori* eradication therapy, CYP2C19)

### 4. Development of Diagnostic Kits

4.1 Interferon (hepatitis C treatment): prediction of therapeutic effect

4.2 Irinotecan (anticancer drug): prediction of severe toxicity.

## Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea

Contribution by:

Prof Sang-Goo Shin, MD, PhD

Professor of Clinical Pharmacology/Pharmacology,

Department of Pharmacology,

Seoul National University College of Medicine & Clinical Pharmacology

Unit/SNUH,

Leader, Korean Pharmacogenomics Research Network/KMHW,

Republic of Korea.

### 1. Guidelines

1. Bioethics and Biosafety Law (to be effective in January 2005)

1.1 A National Bioethics and Biosafety Review Committee will be established under direct control of President by the law. The guideline will request institutional bioethics review board be established in each institution dealing with embryo, gene bank and gene therapy, etc. (article 6 and article 10)

1.2 Facilities testing genetic information should receive quality accreditation by minister of Ministry of Health and Welfare. Genetic tests of scientific ambiguity that may mislead test subjects are prohibited. Genetic testing of embryo or foetus is allowed only for the diagnosis of hereditary disease that Presidential decree decides. (Article 24 and article 25)

1.3 Genetic information must not be used to differentiate individual in social activities such as education, employment, promotion, or insurance. The genetic test or the submission of the test result must not be forced. The director or employee of facilities performing genetic test must not release the genetic information of a person to another without proper justification or must not use the information for improper purpose. (Article 31 and article 35).

2. Research Guideline for Functional Analysis of Human Genome

<http://www.elsikorea.org/>, <http://www.koreabioethics.net/> (June 2002)

The essential contents of the guideline are focused on several issues.

(1) Specimens from human beings can be used in human genome research.

(2) Another issue is autonomy or the right of self-determination of the potential subjects. When researchers select the human subject, they must respect his/her autonomy. To protect the potential subject's autonomy, researchers must get the informed consent. (3) The third issue is to protect the individual's genetic privacy. To protect the individual's genetic privacy, the genetic information must not be linked with the individual's medical record. And the disclosure of individual's genetic information must be banned. (4) The IRB (Institutional Review Board) can be a responsible

body to control the scientific quality of research and the ethical and/or legal problems of research. (5) And researchers can use the genetic counsellor system to assist in getting informed consent, resolving the conflicts between researchers and subjects, and so on.

3. Korean Association of Institutional Review Boards (KAIRB's): comprehensive guideline for IRB Standard Operating Procedures (February 2003) was published as a monograph by KAIRB.

### 2. Projects to establish a foundation for Pharmacogenomic research

1. Korean Pharmacogenomics Research Network (KPRN)

1.1 Schedule: FY2003- FY2011 (9-year term)

1.2 Budget: 21 million USD for 9 years

1.3 Aim: Discovery of polymorphisms related to drug safety and efficacy in Korean population and clinical application of pharmacogenomics information.

1.4 Scope: 5 specific pharmacogenomic research centers focused on adverse drug reaction, drug metabolism, drug transporter, respiratory drug, and CNS drug pharmacogenomics.

1.5 Project Leader: Professor Sang-Goo Shin (Seoul National University)

2. National Research Laboratory for Pharmacogenomics

2.1 Schedule: FY2003- FY2007 (5-year term)

2.2 Budget: 3.3 million USD for 5 years

2.3 Aim: Application of pharmacogenomics to clinical practice.

2.4 Scope: Relations of pharmacokinetics and pharmacogenomics.

2.5 Project Leaders: Professor Jae-Gook Shin (Inje University) and Hyong Doo Shin (SNP Genetics Inc.)

3. Hap Map Project

3.1 Schedule: FY2003-2008 (5-year term)

3.2 Budget: 9 million USD for 5 years

3.3 Participant: JE Lee (DNA Link, Inc.), JJ Hwang (Samsung), KY Song (Ulsan Univ), JM Yang (Seongkyunkwan Univ.), and CB Kim (NIH bioinformatics)

3.4 Aim: Haplotype and LD mapping (Chromosome based + gene based approach) of Korean genome

3.5 Scope: As a start, chromosome 22 is targeted (about one million genotyping/year, about 10,000 SNP/year)

3.6 Project Leader: Kyuyoung Song (Ulsan University)

4. The Center for Functional Analysis of Human Genome

4.1 Schedule: FY1999-FY2009 (10-year term)

4.2 Budget: 90 million USD for 10 years

4.3 Aim: Large-scale isolation of genes and proteins associated with diseases most characteristic of Korean populations. Identification of candidate target genes from in-depth functional analysis. Development of novel, genome-based diagnostics and therapeutics. Establishment of tech-



## 2.2 NMEC Ethical Guidelines on Research Involving Human Subjects (1997)

[http://www.moh.gov.sg/nmec/nmec94\\_97.pdf](http://www.moh.gov.sg/nmec/nmec94_97.pdf) (Annex IV/D)

Provides guidelines for ethics committees in the review of research proposals in order to ensure rights and welfare of subjects are protected. Accepted by the Ministry of Health and sent out to all hospital ethics committees.

## 2.3 Bioethics Advisory Committee (BAC) Report on Human Tissue Research (2002)

<http://www.bioethics-singapore.org/resources/reports.html>

Provides recommendations on tissue research that includes 1) adopt the ethical principles of primacy of the welfare of donor, informed consent, respect for human body, donations to be outright gifts, ethical review of research proposals and access requests and confidentiality; 2) conduct of research in approved institutions; 3) statutory regulations and authority for research tissue banking; 4) continuing professional and public dialogue.

## 2.4 BAC Consultation Paper on Research Involving Human Subjects (released for consultation in 2003)

Proposes a national framework for the ethical review by statutorily formalised ethics committees of all human clinical research proposals in Singapore.

### 3. Advisory boards

#### 1. National Medical Ethics Committee

<http://www.moh.gov.sg/nmec/nmec.html>

Set up in 1994 by the Ministry of Health (MOH) to provide advice to MOH on ethical issues in medical practice.

#### 2. Bioethics Advisory Committee

<http://www.bioethics-singapore.org/>

Appointed by the Singapore Cabinet in 2000 to examine and make recommendations to the Ministerial Committee for Life Sciences on potential ethical, legal and social issues arising from research in biomedical sciences in Singapore.

### 4. Projects & Activities

Some government initiatives include the set up of a national DNA and tissue repository, i.e. the Singapore Tissue Network, in 2002 to advance Singapore's genomics initiative through the collaboration between the Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR), the Genome Institute of Singapore (GIS) and Genomics Collaborative, Inc. This network has links to 5 national disease registries covering cardiology, oncology, myopia, stroke

and nephrology. Other tissue repositories to provide researchers with samples of RNA and DNA include the National Cancer Centre (NCC) and National University Hospital/National University of Singapore (NUH/NUSS) tissue repositories.

The Genome Institute of Singapore, set up with the support of A\*STAR in 2000, is the national flagship programme in the genomic sciences in Singapore and is involved in looking for novel gene targets through SNP analyses and disease associations. Other institutes involved in genomic research include the Institute of Cell and Molecular Biology, Bioinformatics Institute as well as academic institutions, e.g. National University of Singapore.

Because of the ethnic diversity in Singapore, a significant portion of the pharmacogenetic research focuses on elucidating genetic differences influencing drug response and disease susceptibility among different ethnic groups, i.e. Chinese, Caucasians, Indians and Malays.

#### 1. Singapore Tissue Network <http://www.stn.org.sg/>

#### 2. National Cancer Centre tissue repository and research projects

[http://www.nccs.com.sg/Rsch/DMS\\_tissue.htm](http://www.nccs.com.sg/Rsch/DMS_tissue.htm)

[http://www.nccs.com.sg/rsch/rsch\\_therapy.htm](http://www.nccs.com.sg/rsch/rsch_therapy.htm)

#### 3. National University Hospital/ National University of Singapore (NUH/NUSS) tissue repository

<http://www.med.nus.edu.sg/path/tissues/welcome.htm>

#### 4. Genome Institute of Singapore

<http://www.gis.a-star.edu.sg/homepage/gistechnology-intro.jsp>

#### 5. Institute of Cell and Molecular Biology

[http://www.imcb.a-star.edu.sg/research/research\\_group/index.html](http://www.imcb.a-star.edu.sg/research/research_group/index.html)

#### 6. National University Hospital pharmacogenetic research

6.1 Projects include pharmacogenetic research with respect to optimising anticancer drug utilization, with particular interest in differences in drug behaviour among Asian ethnic representations.

6.2 Current approach is to have phenotype for all subjects genotyped, and to fully sequence key candidate genes, including promoter, exons and exon-intron junctions, 3'UTR.

6.3 Recent data on CYP2C9, which is the 3rd most important drug metabolising enzyme after CYP3A and CYP2D6, has been submitted. Many novel variants were found, and the gene patterns were different between the Indians (who are similar to the Caucasians), and the Chinese and Malays.

6.4 Project collaborations with the US-based Pharmacogenetics Anticancer Agents Research (PAAR) Group, who are sponsored by the National Institute of General Medical Sciences (NIGMS), National Institutes of Health.

7. National University of Singapore

[http://www.med.nus.edu.sg/phar/dept/staff/academic/](http://www.med.nus.edu.sg/phar/dept/staff/academic/Lee_EJD/homepage.htm)

[Lee\\_EJD/homepage.htm](http://www.med.nus.edu.sg/research/progrsch/hum_mol_genetics.shtml)

[http://www.med.nus.edu.sg/research/progrsch/hum\\_mol\\_genetics.shtml](http://www.med.nus.edu.sg/research/progrsch/hum_mol_genetics.shtml)  
Some examples of research projects carried out in the Pharmacogenetics Lab, NUS include:

7.1 target gene approach, identifying and characterising polymorphisms affecting genes regulating drug metabolism, drug transporters and ion channels involved in long QTc syndrome

7.2 systematic characterisation of novel genetic variants in Chinese, Malays and Indians

7.3 functional characterisation of variant transporters and ion channels through cultured cell systems and patch clamp electrophysiology

7.4 establishing Hapmap for MDR1 and MRP1 and 2 genes through collaboration with the National Cancer Centre

## 5. Present situation in Singapore – Clinical Trials

1. 20 clinical trials incorporating pharmacogenetic research have been received from both pharma industry (16) as well as hospitals/institutions (4) during the period of 2003 to 1st quarter of 2004. This constitutes about 15% of all trials reviewed by HSA in the same period.

2. Of the 20 clinical trials, 10 are phase I trials, 4 are phase II trials and 6 are phase III trials. 16 of the studies are currently ongoing with 3 studies pending regulatory approval. One study has been withdrawn by sponsor.

3. The trials can be broadly categorised into the following types of studies:

3.1 Genotyping e.g., CYP2D6, to exclude low responders (n=1)

3.2 Genotyping of specified candidate genes, e.g. drug metabolising enzymes, transport proteins, target protein, to determine influence on drug pharmacokinetics or for interpretation of trial results (n=9)

3.3 Exploratory analysis (candidate genes not specified) including possible whole genome scans to identify genetic biomarkers that can predict drug pharmacokinetics, clinical safety, drug response, clinical outcome, prognosis (n=10)

# ファーマコ ジェネティクス

薬物治療の改善を目指して

## Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

津谷 喜一郎



# ファーマコジェネティクス

薬物治療の改善を目指して

監訳 津谷 喜一郎



9784860260590



1923047048004

ISBN4-86026-059-7

C3047 ¥4800E

定価 本体4,800円十税



Geneva

## ファーマコジェネティクス

薬物治療の改善を目指して

## Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines



Geneva



# フーマコ ジエネティクス

薬物治療の改善を目指して

## Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

監訳 津谷喜一郎



Geneva



## 監訳はじめに

本書は、国際医学協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) から2005年2月に発行された "Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines" の日本語訳である。

ここでは、まず内容を簡単に紹介し、つぎに日本ではあまり知られていないCIOMSの組織、原本を作成したCIOMSのファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics: CIOMS WG on PG) について触れ、最後に翻訳プロセスについて述べる。

本書が取り上げたトピックは、ファーマコジェネティクスに関連した、副作用、開発、行政、倫理、経済、教育など全部で12章と、大変幅広い。一般に、ファーマコジェネティクスはその技術的側面が注目されている。ところがその技術的な進歩が、必ずしも現在の医療体制や臨床試験の中で十分には組み込まれていない。このことに対する疑問は日本のみならず世界レベルでも存在するものであるが、本書では、ELSI (ethical, legal and social implications) とも称される、倫理的、法的、社会的側面が大変よく書かれている。

特に第8章「遺伝子検査実施、遺伝データ、遺伝情報」と第9章「倫理的課題」で述べられている「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism) に対する見方は注目される。「遺伝子例外主義」とは、遺伝情報は他の医学情報と比べ特別であり、そのため特別の保護を必要とする見解を示す。しばしば日本では「究極の個人情報」と称される、誤解に基づき形成された「遺伝子」に関する人々の認知が、パブリックヘルルスに好ましくない影響をもたらすことを、丁寧に解説している。「情報コンテンツ」が重要なものであり、遺伝情報も他の医学情報と同じく情報保護がなされるべきトピックであると提言している。この「反遺伝子例外主義」は今後日本でも議論されるべきトピックであり、本書がそのきっかけにならう。

また、オーストラリア、カナダ、中国、台湾、EU、日本、韓国、シンガポールの状況を紹介するAnnexが含まれる。アジア諸国のcountry reportを本書に含むことは日本から提案したもので、そこでの状況がシステマティックに紹介されるのも本書がはじめてである。

### Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

edited by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

English edition

© Copyright 2005 by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Published by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), Switzerland

Japanese edition

© Copyright 2005 by Technomics, Inc., TOKYO

CIOMSは、1949年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) と国連科学教育文化機関 (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Unesco) が共同で設立したnon-profit (NPO) でnon-governmental (NGO) の組織である。3種類のメンバーから構成される。第1は、国際学会などのメンバー (international member) で、国際内科学会 (International Society of Internal Medicine) や世界医師会 (World Medical Association: WMA) などの18機関が含まれる。第2に各国の医学を代表する機関

(national member) で、日本学術会議 (Science Council of Japan) や米国の国立科学医学研究所 (Institute of Medicine, National Academy of Sciences) などの17カ国が含まれる。第3にやや小さめの準メンバー (associate member) で、World Federation of Family DoctorsやFederation of Polish Medical Sciencesなど5機関が含まれる。

CIOMSの主な目的は医学分野での国際的な活動を促進することである。大きく4つの分野があり、1) 生命倫理、2) 保健政策・倫理などに関する国際的な調整、3) 医薬品開発と使用、4) 疾患の国際命名法、である。このうち1) 生命倫理と、3) 医薬品開発と使用の活動が活発で、また世界的にもよく知られている。

生命倫理に関するものでは、"International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects" (2002年8月に改訂版を出版) が有名で、臨床試験や臨床研究に携わる人々にとっての必読文献である。ヘルシンキ宣言は、1996年の南アフリカのサマセットウェストでの修正で、プラセボに関するセンテンスが追加された。さらに2000年の英国・エディンバラでの大改定でその記述が変わったが、サハラ以南での抗HIV薬の臨床試験でのプラセボ使用の是非に関する論議などを反映して、なお議論が続いていたものである。上記のCIOMSガイドラインでは、これについて掘り下げた記述をしている。これは後でも述べるが、ガイドラインを作成する各CIOMS WGの人選とその作業スタイルに負うところが大きい。

医薬品開発と使用、特に安全面は、CIOMSの活動の大きな柱である。これは、CIOMSの現在の事務総長 (Secretary General: SG) がWHOの前医薬品部門の部長であったJuhana E. Idänpään-Heikkilä がつとめていていることから理解できる。彼はCIOMSの7代目のSGで、WHOを引退後、母国のフィンランドのヘルシンキ大学の薬理学教授とCIOMSのSGとを併任している。

医薬品行政に係わる組織として1990年に設立された日米EU医薬品規制ハーモニゼーション会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) は、日米EU三極の産と官からなり、医薬品行政に影響を及ぼしている。1998年4月から完全実施となり日本の臨床試験に大きな影響を与えた、医薬品の臨床試験の倫理的・科学的基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新Good Clinical Practice: 新GCP) もICHの産物である。

一方、CIOMSが作成するレポートなどは国際的な強制力は持たないものの、その一部はICHと表裏の関係で動いてきた。定期的安全性最新報告書 (E2C topic: Periodic Safety Update Report: PSUR)、市販後の安全性の情報処理 (E2D topic: Pharmacovigilance)、ICHと共同作成された国際医薬用語集 (MedDRA) の標準検索式 (Standardised MedDRA Query: SMOs) などである。

すなわちCIOMSの活動はICHを通して各国の医薬品行政に影響を及ぼす可能性が強いものである。日本として残念なのは、これまで、こうしたCIOMS WGへの参加が少なすぎたため、この表裏の関係を一方からしか見られなかったことである。

CIOMS WG on PGHは、医薬品の開発・使用におけるゲノム情報の価値の認識と活用の広がりを受けて、ファーマコジェネティクスが将来の医療、医薬品開発、規制、社会、経済、保険システムなどに与える影響を産官学の専門家が検討する必要性から設置されたものである。

2001年の1月と9月に準備委員会がジュネーブで開催され、2002年2月のロンドンの会議でWGが正式にスタートした。その後、2002年8月にボン、2003年2月にワシントンDC、9月にワルシャワ、2004年4月にウインザーで、WG会議が開かれた。その間、メールのやり取りなどを通じて意見の交換や報告書の作成が進められた。2004年9月には、DIA (Drug Information Association) との共催で本書の原本であるCIOMSレポートの紹介とフォローアップを兼ねたワークショップが東京で開催された。

WGは、本書のAnnex 1で紹介されている産官学のメンバーから構成され、行政は日米欧を含む11機関から15名、学は3名、産はベンチャー企業を含めて11社から14名が参加した。日本からは、厚生労働省から高橋登と小島千枝、アカデミアから東京大学の津谷喜一郎、製薬企業から山之内製薬 (現: アステラス製薬) の具嶋弘と玉起美恵子が参加した。

当初、このCIOMS WGのタイトルは "COIMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics" と称していた。プロジェクト発足の一つの理由として、医薬品の副作用が社会的負担となっていることがある。本書の第2章にあるように薬の副作用が臨床的にも社会的にも経済的にも大きな負担になっている。ファーマコジェネティクスを用い、ある薬は副作用の出そうな人に使わない、もしくは適切な用量を使い副作用を減じることにより、経済的負担を軽減することができる。また有効性が期待されるレスポナーのみ薬を処方することにより無駄な医薬品使用を省くことができると考えられたのである。そこで当初は "Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics" という名がつけられた。しかし、本書の第10章に述べられているように、この領域のファーマコエコノミクスはなお思惑的 (speculative) で仮説的 (hypothetical) であることが多く、WGを立ち上げてみると、他の多くのトピックが提案されそれらを取り上げざるをえず、WGのタイトルとしてはより一般的な "Pharmacogenetics" となったものである。

翻訳に当たっては、平成15-17年度の厚生労働科学研究・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究」の班員や関係者などに協力をお願いし、各章とAnnexを担当していただいた。

訳語は、いくつかの辞書や関連書籍を参考にしたが、本書の内容は遺伝学や薬物動態学から統計学や倫理学まで幅広い分野をカバーしていることから、引用すべき代表的な辞書や参考書というものはない。適切な訳語をあてることが大変困難であった。訳者間で議論しあってもつとも適切なものを決めていった。たとえば "Anonimized" は単純に「匿名

化]と訳すと本来の意味の半分しか表現しない。この用語は情報保護や倫理において重要なコンセプトである。そこでその意味するところから「連続不可能匿名化」とした。

主な用語については英日対応表を作成した。p.x-xiiに示す。ファーマコジェネティクスが日本で合理的に発展するためには、患者・一般市民から専門家までが共通に使う日本語の用語の標準化が不可欠であり、本書で用いた用語がそのゴールへ向け寄与できればと考えている。

全体を通して訳のチェックに際しては、班員の、具嶋弘、王起美恵子、劉世玉の3氏に協力を得た。謝意を表す。また編集を担当していただいた(株)テクノミックの松本光代さんには終始、激励と貴重なアドバイスをいただいた。厚く御礼申し上げます。

本書が、将来の薬物治療を大きく変える可能性があるファーマコジェネティクスの、日本における行政、アカデミア、企業、患者・一般市民など各方面での合理的な受容と発展に寄与することを願っている。

## 津谷喜一郎

## 日本語版への序

このたび、CIOMS発行の“Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines”の日本語版が刊行されることを誠に喜ばしく思う。

ファーマコジェネティクスは、患者個人の遺伝子型に基づき、より安全な薬を選択し、使用し、開発する、革新的な科学的手段だと考えられている。多くの進歩がなされ、今日、医薬品開発においてその実応用はルーチン化しつつある。しかし多くの未解決の問題がある。生物学的複雑性、薬物反応に影響する遺伝子を特定するための簡便な検査法開発の困難、医薬品開発と診療への合理的応用においての行政的また商業的課題、などである。CIOMSは、多領域にわたる国際的なワーキング・グループを設立し、これらの課題を詳しく議論し、実際のな動向を作成するよう要望された。

CIOMSはUnescoとWHOにより1949年に設立された。この数十年、CIOMSは、科学、生物医学研究の倫理、医薬品の安全性について、アカデミア、行政、企業からの科学者が集まり、問題点を議論し解決法を見出すための、ラウンド・テーブルやフォーラムとなってきた。CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキング・グループは、医薬品行政、製薬産業、アカデミアからなるシニア科学者から構成される。2002-2004年の間に、欧米で5回の会議を開き、現在の見解、ビジョン、勧奨、将来への期待を反映した活気ある議論に基づき、この報告書を作成した。

ファーマコジェネティクスはなお発展途上の分野であるが、既知の多くの副作用は、いままや薬物代謝酵素遺伝子などにおける多型が、薬物動態や薬力学におけるパラツキをひき起こすことによると説明できるようになった。既存の治療の効果や安全性もまたファーマコジェネティクスを用いて改善されるであろう。遺伝子検査、遺伝データ、遺伝情報は、ある治療法からのもっとも利益を得られる、もしくははもともとも害が少ないサブ・グループを特定するものである。そこで、ファーマコジェネティクスの倫理的意味合いは避けがたいものとなり、注意深く考慮され理解されなければならない。それはまた診断テスト、薬物治療、入院のコスト、製薬企業やバイオテクノロジー企業を含めて、医療経済に大きな影響を与えるものである。薬事行政当局はファーマコジェネティクスに関連した、またはそれを応用した治療法の評価と承認という新しく挑戦的な責任に直面している。一方、患者や市民は、ファーマコジェネティクスがどういうものであり、何を含み、何を意味し、その限界は何かについて適切なコミュニケーションと教育を必要としている。

CIOMSと本ワーキンググループのメンバーは、日本の読者が、本書から、ファーマコ

ジェネティクス、現在と将来にわたる、有用かつ総合的な情報を得られることをCIOMSとそのワーキンググループのメンバーは期待する。

日本語版は、英語版の原本からの訳書としては世界最初である。翻訳作業に当たられた長年の友人である津谷喜一郎博士、また協力された方々に謝意を表す。

2005年10月10日

CIOMS事務局長 Juhana E. Edänpään-Heikkiä, MD, PhD

## 序文 (原本)

遺伝的要素が、薬物反応を変えものであることの知見は1950年代末に数名の患者の例からわかってきた。薬理遺伝学 (pharmacogenetics) という用語は、薬物反応性において遺伝する違いに対応する新しい科学領域として、1959年に作られた。患者の遺伝的特性によって薬物治療を選択することは、治療的反応を改善するばかりでなく、臨床的に副作用の重要な軽減をもたらすことが示唆された。

薬理遺伝学は、医薬品開発プログラムに、統合 (integrate) されつつある。この統合のアウトカムは、従来の医学品開発、規制当局による有効性と安全性の評価、薬の使用、の従来のパラダイムに課題を投げかけるであろう。倫理的、法的、薬剤経済学的課題もこのディベートに不可欠のものである。

薬理遺伝学は、なお発展しつつある学問領域 (discipline) であり、研究が非常に活発になされている領域である。それは、「薬の個別化」(personalizing medicine) によって治療に革命的变化をもたらすことを約束するものである。「個別化された薬」(personalized medicine) という用語は誤解を招く可能性があり、薬が個々の患者にあわせて開発 (develop) されることを意味すると解釈されるかもしれない。われわれが好む用語は「個人に標的をあわせた治療」(individually targeted therapy) である。原則的に、遺伝型に基づいて個人に標的をあわせて処方することは、反応率の改善と副作用の軽減において、さらに効果的であるはずのものである。

薬理遺伝学のこの約束が、どの程度満たされるのかは、なお今後を見る必要がある。今日までの経験は、数少ない成功と多くのフラストレーションが混合したものである。医薬品開発の期間中に、遺伝型一表現型の高い予測性をもつ関連 (association) を発見し、よくデザインされた前向き臨床試験でその臨床的妥当性 (clinical validity) と臨床的有用性 (clinical utility) を示すことが、将来の診療における薬理遺伝学の役割を決めることは疑いない。当分は、薬理遺伝学研究はすべての関係者からサポートを受けるに値する。しかし非現実的な期待はもてないことに留意すべきである。

本レポートは、医薬品規制当局、製薬企業、アカデミアからの数多くのシニアの研究者間の刺激的な議論の産物であり、上記の諸点の多くについて詳細に論じている。それはこれらの今日の見方とビジョンと、将来への期待を反映している。読者は、本レポートの異なる章に情報が重なって現れることを見つけるであろう。これは意図的になされたことである。CIOMSフォーマコジェネティクス・ワーキンググループは、各章が独立したものであり、それ自身の参考文献をもつべきと考えた。

CIOMSとそのワーキンググループは、読者が、現在進行中の議論とディベートへのこの貢献を楽しまれることを望むものである。

## 本書ご利用にあたって

本レポートをまとめるにあたって、多くの章では担当する各グループが相互に協力しながら作業を進めたが、全てにおいて意見の一致が得られたものではない。したがって、本レポートに収載されている見解は、大多数の合意を得たものではあるが、必ずしもファミリーマコジェネティクスに関するCIOMSワーキンググループの全メンバーの一致を得た見解ではなく、また、各メンバーが関与している各組織の全てが合意したものではないことを、ご理解いただきたい。

## 謝 辞

国際医科学協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) は、CIOMSファミリーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics) のメンバーと、医薬品規制当局、製薬企業、他の機関や研究施設の貢献に謝意を表す。彼らによる作業の支援の結果、本書が出版されることになった。各章のドラフト作成とその修正、ワーキンググループ内での各自の意見とレポートは、すべてのメンバーにとって、忍耐、モチベーション、積極的なコラボレーション、追加的な作業時間を要したものであった。

CIOMSは、ワーキンググループで座長の任を果たしたものに特に感謝の意を表す。Drs. Celia Brazell, Larry Lesko, Rashmi Shah, Brian Spear, Elora Weringer からなる編集グループの貢献は特に言及すべきものであり、謝意を呈する。

CIOMSはまた、最終版のレポートの編集長を務め、本書の科学的・技術的な品質の確保を行っていただいた、Dr. Rashmi Shahに特別のお礼を申しあげる。

2005年1月12日  
CIOMS事務局長 Juhana E. Idänpään-Heikkilä, MD, PhD

# ファーマコジェネティクス関連用語の比較対照一覧

用語	和訳	用語	和訳
accuracy	正確度	genetic predisposition	遺伝的素因
adverse drug reaction:ADR	副作用	genetic testing	遺伝子検査実施
adverse event	有害事象	genetic variation	遺伝的バリエーション
anonymization	連結不可能匿名化	genome wide scan	全ゲノムスキャン
anonymous	匿名	guidance	ガイドライン
association	関連	guidelines	ガイドライン
association study	関連解析	heterogeneity	異質性
autonomy	自律	high-throughput method	ハイスループット法
benefit	善行	hypothesis exploration	仮説探索
bioavailability	生体利用率	hypothesis testing	仮説検証
clinical consequence	臨床的帰結	implication	意味合い
clinical outcome	臨床アウトカム	inclusion criteria	選択基準
clinical relevance	臨床的関連性	incremental cost-effectiveness ratio: ICER	増分費用効果比
clinical utility	臨床的有用性	individualized medicine	個別化医療
clinical validity	臨床的妥当性	information content	情報コンテンツ
co-administration	薬物併用	informed consent	インフォームド・コンセント
co-medication	薬の併用	inter-ethnic difference	民族間の差
co-morbidity	合併症	inter-individual variability	個人間のバリエーション
concomitant therapy	併用療法	intermediate metaboliser:IM	中間代謝型
confidentiality	情報保護	intrinsic	本質的
contraindication	禁忌	justice	正義 (原則)
correlation	相関	labelling claim	ラベルクレイム
deterministic	決定論的	likelihood	尤度
discretion	裁量	medical test	医学検査
disease susceptibility	易罹患性	mode of action	作用機序
dose regimen	用法	molecular diagnosis	分子鑑別診断
double-coded	ダブルコード化	negative predictive value:NPV	陰性的中率
drug disposition	体内挙動	new active substance:NES	新有効成分
drug interaction	薬物相互作用	new chemical entity:NCE	新規化合物
drug regimen	薬剤投与計画	non-maleficence	無危害 (原則)
effectiveness	効果	non-responder	ノン・レスポンス
efficacy	有効性	number needed to screen : NNS	スクリーニング必要数
efficiency	効率	number needed to treat: NNT	治療必要数
eligibility	適格性	off-label use	適応外使用
enrichment	エンリッチメント	one-size-fits-all	万人対応
enrichment route	エンリッチメント法	optional	任意
enrolment criteria	組み入れ基準	pathway	パスウェイ
ethnicity	民族性	patient-tailored	患者に合わせた
exploratory	探索的	penetration	浸透率
extensive metaboliser:EM	代謝の速い人	perception	認知
failure of efficacy	有効性の失敗	pharmacodynamics	薬力学
functional variant	機能の変異	pharmacogenetics	薬理遺伝学
gene amplification	遺伝子重複	pharmacokinetics	薬物動態
genetic exceptionalism	遺伝子例外主義	pharmacovigilance	ファーマコビジランス
genetic polymorphism	遺伝子多型	phenocopy	表現型模写

# 訳者一覧

用語	和訳
pivotal	中核的な
poor metaboliser:PM	代謝の遅い人
positive predictive value:PPV	陽性的中率
power	検出力
precision	精度
predictability	予測性
predictive value	予測的中率
prevalence	保有率
probabilistic	確率論的
prospective study	前向き研究
rapid-acetylator	ラピッド・アセチレーター
registration trial	承認申請のための試験
regulatory scientist	規制当局側の科学者
relationship	関係(性)
relevance	関連性
responder	レスポランダー
robustness	頑健性
sample coding	サンプリングコーディング
sample encryption	サンプリング暗号化
scientific insight	科学的内実の認識
sensitive	機微な
sensitivity	機微性、感度
single nucleotide polymorphisms:SNPs	一塩基多型(スニップ)
single-coded	シングルコード化
specificity	特異度
targeted	標的を絞った、標的にした
testing fidelity	検査実施の適合度
the right not to know	知りたくない権利
therapeutic index	治療係数
therapeutic regimen	治療計画
therapeutic window	有効血中濃度の範囲
threshold	閾値
usefulness	有用性
utility	効用
validation	妥当性検証
validity	妥当性
value for money	お金に見合う価値
variability	バラツキ
voluntary	自発的
wild-type genotype	野生型遺伝子
willingness-to-pay:WTP	支払意思
withdrawal	撤退

## 監訳

津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学講座客員教授

## 翻訳(担当章順)

1章	小野俊介	医薬品医療機器総合機構 優先審査調整役
2章	小島千枝	医薬品医療機器総合機構 安全部安全情報支援室長
3章	高橋 登	医薬品医療機器総合機構 品質管理部主任専門員
4章	黒瀬光一	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第2室主任研究官
5章	藤尾 慈	大阪大学大学院薬学研究所 臨床薬効解析学分野助教
6章	渡邊裕司	浜松医科大学・臨床薬理学教授
7章	宇山佳明	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第3部審査役代理
8章	東 純一	大阪大学大学院薬学研究所 臨床薬効解析分野助教
9章	増井 徹	独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部
10章	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科 医薬経済学講座客員教授
11章	高田容子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
12章	玉起美恵子	アステラス製薬 研究本部研究企画部
アネックス	具嶋 弘	バイオフロンティアパートナーズ 常勤顧問

# 目次

監訳	はじめに	i
日本語版への序		v
序文 (原本)		vii
本書ご利用にあたって		viii
謝辞		ix
ファーマコジェネティクス関連用語の比較対照一覧		x
訳者一覧		xiii

<b>第1章 緒言と問題提議</b>	1
Introduction and Problem Statement 小野俊介	
1. はじめに Introduction	1
2. 薬理遺伝学の誕生 Birth of pharmacogenetics	2
3. 薬理遺伝学と治療学 Pharmacogenetics and therapeutics	2
4. 薬理遺伝学と医薬品開発 Pharmacogenetics and drug development	3
5. 薬理遺伝学と標的を絞った処方 Pharmacogenetics and targeted prescribing	4
6. 薬理遺伝学の限界 Limitations of pharmacogenetics	4

<b>第2章 薬における異常反応(I): 臨床、社会、経済への負担</b>	7
Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden 小島千枝	
1. はじめに Introduction	7
2. ADR関連の罹患率と死亡率 ADR-related morbidity and mortality	8
2.1 地域医療におけるADR ADRs in community medicine	8
2.2 薬が関係した入院 Drug-related hospital admissions	8
2.3 薬が関係した死亡 Drug-related mortality	9
3. ヘルスケアの負担 Healthcare burden	10
3.1 入院期間 Duration of hospitalisation	10
3.2 薬が原因による入院コスト Drug-related hospitalisation costs	11
4. ADRとファーマコビジランス ADRs and Pharmacovigilance	12
4.1 ファーマコビジランスのコスト Costs of Pharmacovigilance	12
4.2 ADRと薬の撤退 ADRs and drug withdrawals	12
5. ADRと訴訟 ADRs and litigation	13
6. ADRと間接コスト ADRs and indirect costs	15
7. 結論 Conclusions	16

<b>第3章 薬における異常反応(II): 薬理遺伝学によるリスク軽減の可能性</b>	21
Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction Through Pharmacogenetics 高橋 登	
1. はじめに Introduction	21
2. 薬理遺伝学と薬物代謝酵素 Pharmacogenetics and drug metabolising enzymes	21
2.1 CYP2D6における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2D6	22
2.2 CYP2C9における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2C9	23
2.3 CYP2C19における多型によるパラツキ Polymorphic variation in CYP2C19	24
2.4 チオプリンS-メチル転移酵素における多型によるパラツキ Polymorphic variation in thiopurine S-methyltransferase	24
2.5 UDP-グルクロン酸転移酵素における多型によるパラツキ Polymorphic variation in UDP-glucuronosyltransferases	25
3. 薬理遺伝学とトランスポーター Pharmacogenetics and transporters	26
4. 薬理遺伝学と薬理学的標的 Pharmacogenetics and pharmacological targets	27
4.1 心臓のカリウムチャネルの多型 Polymorphisms of cardiac potassium channels	27
4.2 $\beta_2$ -アドレナリン受容体、ALOX-5の多型 Polymorphisms of $\beta_2$ -adrenoceptors and ALOX-5	28
4.3 セロトニントランスポーターの多型 Polymorphisms of the serotonin transporter	28
4.4 アパカビル誘発性の過敏反応とHLA遺伝子型 Abacavir-induced hypersensitivity reactions and HLA genotype	29
5. 薬理遺伝学と肝毒性 Pharmacogenetics and hepatotoxicity	29
6. 薬理遺伝学と薬物相互作用 Pharmacogenetics and drug interactions	30
7. 予測的価値をもつ遺伝子型判定、薬物反応性の改善とADRの低減 Predictive genotyping: Improving drug response and minimising ADRs	30
8. 限界 Limitations	31
9. 結論 Conclusions	32

<b>第4章 創薬と開発における薬理遺伝学の探究</b>	37
Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development 黒瀬光一	
1. はじめに Introduction	37
1.1 非遺伝的パラツキ Non-genetic variability	37
1.2 遺伝的パラツキ Genetic variability	38
2. 薬理遺伝学的パラツキ Pharmacogenetic variability	38
2.1 薬物代謝酵素の多型 Polymorphisms of drug metabolising enzymes	38
2.2 薬理学的標的の多型 Polymorphisms of pharmacological targets	42
3. 薬理遺伝学: 薬の開発、承認、ラベル上の制限 Pharmacogenetics: Drug development, approval and restrictions	44

3.1 薬の開発中止 Termination of drugs from development	44
3.2 薬理遺伝学に基づくラベル表示の制限 Pharmacogenetically driven labelling restrictions	45
3.3 薬理遺伝学と薬の撤退 Pharmacogenetics and drug withdrawals	48
4. 規制の枠組み Regulatory framework	48
5. 医薬品開発における薬理遺伝学的影響の研究 Investigating pharmacogenetic influences during drug development	51
5.1 前臨床研究 Preclinical studies	51
5.2 臨床研究 Clinical studies	53
6. 遺伝子型判定 対 表型型判定 Genotyping versus phenotyping	56
7. 薬理遺伝学の最大限の利用 Maximising the application of pharmacogenetics	57
8. 結論 Conclusions	58

## 第5章 創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト

Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development 藤尾 慈	63
1. はじめに Introduction	63
2. 現在のR&Dプロセスに関する概要 Summary of the current R&D process	64
3. 臨床開発における薬理遺伝学のインパクト Impact of pharmacogenetics on clinical development	66
4. 薬理遺伝学と臨床開発プロセス Pharmacogenetics and clinical development process	67
4.1 第I相 Phase I	68
4.2 第II相 Phase II	69
4.3 第III相 Phase III	70
4.4 上市 Market launch	72
4.5 第IV相 Phase IV	72
4.6 第IV相市販後調査システム Phase IV post-marketing surveillance systems	73
4.7 市場における薬に関連したADRの特定 Identifying drug-related ADRs in the market place	73
5. 薬理遺伝学的検査の開発 Development of pharmacogenetic test	74
6. 薬理遺伝学を導入した場合のR&Dにおける投資および資源・リスクの分配 Investments and distribution of resources and risks in R&D when introducing pharmacogenetics	75
7. 結論と勧奨 Conclusions and recommendations	76

## 第6章 既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies 渡邊裕司	79
1. はじめに Introduction	79
2. 既存の治療法における薬理遺伝学の役割とは？	79

What can pharmacogenetics offer for existing therapies?	81
3. 遺伝子多型とヒトゲノム Polymorphisms and the human genome	82
3.1 チトクロムP450薬物代謝酵素 Cytochrome P450 drug metabolising enzymes	84
3.2 チオプリン-S-メチル転移酵素 Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)	85
3.3 遺伝子多型と既存の治療法改善の可能性 Genetic polymorphisms and their potential for improving existing therapies	87
4. 現状 The current situation	87
5. 将来 The future	88
5.1 予測される発展 Predicted development	89
5.2 限界と課題 Limitations and challenges	90

## 第7章 行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics 宇山佳明	93
1. はじめに Introduction	93
2. 医薬品開発と規制当局による評価 Drug development and regulatory assessment	94
2.1 薬の有効性と効果 Drug efficacy and effectiveness	95
2.2 薬の安全性と有害事象 Drug safety and adverse events	95
2.3 投与量と投与計画 Drug dose and dosing regimens	95
3. 薬理遺伝学/ゲノム薬理学のパラダイム The Pharmacogenetic/pharmacogenomic paradigm	95
3.1 標的疾患もしくは候補薬の選択 Selection of a target disease or drug candidate	95
3.2 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法の開発 Development of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test	96
3.3 予測性のある薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的な検査法による分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の決定 Determination of the analytical validity, clinical validity and clinical utility of a predictive pharmacogenetic or pharmacogenomic test	96
4. 薬理遺伝学およびゲノム薬理学の限界と課題 Limitations and challenges of pharmacogenetics and pharmacogenomics	97
5. 現状 Current situation	97
6. 要約と結論 Summary and conclusions	100

## 第8章 遺伝子検査実施、遺伝子データ、遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information 東 純一	103
1. はじめに Introduction	103
2. 遺伝子検査定義のためのアプローチの考慮 Considerations of approaches towards a definition of genetic tests	103
2.1 分析対象物質に基づく定義 Definition based on analyte assayed	104

2.2 検査されたパラメーター/疾患の遺伝する特性に基づいた定義 Definition based on the heritable nature of the parameter/condition tested	104
2.3 遺伝子検査実施に対する一般の認知に基づく定義 Definition based on the public perception of genetic testing	105
2.4 定義の統合 Synthesis of a definition	107
3. 遺伝子検査実施のコンテキスト上の定義へ向けてのアプローチの考慮 Consideration of approaches towards a contextual definition of genetic testing	108
4. 情報コンテンツに基づく遺伝子検査の区分評価に関する提案 Proposal for a differentiated assessment of genetic tests based on information content	109
4.1 完全浸透率検査 Full penetrance tests	110
4.2 疾患要因検査 Predisposition tests	110
4.3 リスク因子検査 Risk factor tests	111
5. 薬理遺伝学的検査とデータ Pharmaco-genetic tests and data	111
6. 医療と研究における意味合い Implications for medical practice and research	113
6.1 情報保護 Confidentiality	113
6.2 被験者の保護 Protection of human subjects	113
6.3 遺伝カウンセリング Genetic counselling	113
6.4 品質管理と規制当局による監督 Quality control and regulatory supervision	114
6.5 治療法がない疾患を調べる検査実施 Testing for conditions without currently available treatment	114
7. 社会的/法的側面 Social and legal aspects	114
7.1 「規制される検査実施」 "Controlled testing"	114
7.2 データ保護 Data protection	115
7.3 被験者保護 Subject protection	115
8. 概要 Summary	115
<b>第9章 倫理的課題 増井 徹</b>	
1. はじめに Introduction	119
2. 医学研究と医療に関する現行の倫理ガイドライン Current ethical guidelines for medical research and practice	119
3. 薬理遺伝学的情報の理解 Understanding pharmacogenetic information	121
3.1 遺伝データの Kategorisierung Genetic data categorisation	121
3.2 パブリックデータの透明性 Considerations for public debate	122
3.3 人々の認知と教育の必要性を反映した合理的な公共政策 Reflecting perceptions and need for education and rational public policy	122
4. 自律原則の課題と薬理遺伝学 Autonomy issues and pharmacogenetics	123
4.1 臨床研究/承認前 Clinical research/study: Pre-approval	123

4.2 診療承認後 Medical practice: Post-approval	129
5. 善行原則と薬理遺伝学 Beneficence and pharmacogenetics	130
6. 薬理遺伝学における無危害の側面 Non-maleficence aspects of pharmacogenetics	132
6.1 プライバシー Privacy	132
6.2 差別 Discrimination	133
6.3 薬理遺伝学的検査実施に基づく差別から患者を守るために必要な要件 Requirement for protection from discrimination based on pharmacogenetic testing	133
7. 正義原則と薬理遺伝学 Justice and pharmacogenetics	134
7.1 分配の公平さ、利益を受ける可能性のある集団への配慮 Fairness of distribution and potential beneficiary concerns	134
7.2 新興経済諸国と発展途上国 Emerging economies and developing nations	135
8. 勧奨 Recommendations	136

<b>第10章 薬理遺伝学に関連する薬利経済学的考慮 津谷 亨一郎</b>	
Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics 津谷 亨一郎	
1. はじめに Introduction	139
2. 健康アウトカムの評価 Health outcome assessment	141
3. 薬理遺伝学の経済的インパクトに影響する要因 Factors affecting the economic impact of pharmacogenetics	142
3.1 直接コスト Direct costs	143
3.2 間接コスト Indirect costs	146
3.3 無形コスト Intangible costs	147
3.4 外部コスト(インフォーマルコスト) External costs (informal costs)	147
4. 薬理遺伝学の経済的ベネフィットに影響する要因 Factors affecting economic benefits of pharmacogenetics	147
4.1 直接コスト Direct costs	147
4.2 間接コスト Indirect costs	148
4.3 無形コスト Intangible costs	148
4.4 外部コスト External costs	148
5. 薬利経済学的評価 Pharmacoeconomic assessment	149
5.1 アウトカム単位のコストの分析 Cost-per-outcome analyses	149
5.2 薬理遺伝学における薬利経済学的研究のデザイン Pharmacoeconomic study design in pharmacogenetics	151
6. モデル化と多基準アプローチの開発 Development of modelling and multi-criteria approaches	154
7. 薬理遺伝学に対する支払者の態度 Payer attitude toward pharmacogenetics	155
7.1 コスト・コントロール Cost control	155
7.2 価格設定 Pricing	156

7.3 支払システム Payment system	156
8. 結論 Conclusions	156
9. 勧奨 Recommendations	157
<b>第11章 コミュニケーションと教育</b>	161
Communication and Education 高田 啓子	
1. はじめに Introduction	161
2. コミュニケーションと教育へのニーズの特定 Identifying communication and educational needs	162
2.1 遺伝子多型・多様な薬物反応性の主要因 Genetic polymorphism-one major cause of variable drug response	162
2.2 「個別化された医療」とは？ What is 'personalised medicine'?	163
2.3 薬理遺伝学: 革命が発表か？ Pharmacogenetics: Revolution or evolution?	164
2.4 安全性、有効性、経済的利益の向上 Better safety and efficacy and economic benefits	164
2.5 データ保護と機密性 Data protection and confidentiality	165
2.6 医学研究 対 臨床応用 Medical research versus clinical application	166
3. 教育者の課題 Issues for the Educator	166
3.1 遺伝学的検査実施や個人を標的にした治療法に関連する患者の不安や期待への対処 Coping with patient fears and expectations about genetic testing and individually targeted therapy	166
3.2 社会的、法的、倫理的な意味合い Social, legal and ethical implications	167
3.3 すべての利害関係者に情報を提供する必要性 Need for information to all stakeholders	168
3.4 教育的アプローチ Educational approach	168
3.5 用語 Language	169
3.6 メッセージ The message	169
4. 規制当局の役割 Role of the regulatory authorities	169
4.1 遺伝子検査 Genetic tests	170
4.2 製品情報 Product information	170
5. メディアの役割 Role of the media	170
6. コミュニケーションと教育戦略 Communication and education strategy	171
6.1 ゴール Goals	171
6.2 実施 Implementation	171
6.3 鍵となるメッセージの作成 Development of key messages	171

<b>第12章 未解決の問題と発展への障害</b>	175
Unresolved Issues and Barriers to Progress 玉起美恵子	
1. はじめに Introduction	175
2. 生物学的複雑性 Biological complexity	176
3. 技術的な障害 Technological obstacles	177
4. ビジネス関連の障害 Business-related obstacles	179
4.1 医薬品開発 Drug development	179
4.2 規制上の障害 Regulatory obstacles	180
4.3 商業面の障害 Commercial obstacles	182
5. 診療における障害 Obstacles in medical practice	183
6. 一般の認知 Public perceptions	183
7. 展望 Looking forward	184
<b>Annex 具嶋 弘</b>	187
<b>Annex 1</b>	
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	189
<b>Annex 2</b>	
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	191
<b>Annex 3</b>	
カナダにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada	193
<b>Annex 4</b>	
中国における薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China	195
<b>Annex 5</b>	
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	199
<b>Annex 6</b>	
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	204
医薬品委員会 (CPMP) 薬理遺伝学における専門用語に関するボジションペーパー Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)	206