

参考文献 References

- 1) CMR International Institute for Regulatory Science. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development. *R&D Briefing No.40*, 2003; 5
- 2) Towse A. CMR International Institute for Regulatory Science. Workshop on regulating personalised medicine 2003.
- 3) DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG J. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-85
- 4) Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2000.
- 5) Smith AC. Preclinical, pharmacology and toxicology in cancer drug development. Toxicology Pharmacology Branch Develop. Therapeutic program NCI 2002
- 6) Ashton GA, Joshua PJ. Industry success rates 2002. CMR International Ltd
- 7) Roses A.D. Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 541-49
- 8) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-22
- 9) Danoff TM, Campbell DA, McCarthy LC, et al. A Gilbert's syndrome UGT1A1 variant confers susceptibility to tranilast-induced hyperbilirubinemia. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 49-53
- 10) Shah RR. Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2003; 46: 855-67
- 11) Roses A. Idiosyncratic reactions to drugs. Can medicine response profiles provide a dynamic drug surveillance system? *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 815-18
- 12) Fung M, Thornton A, Mybeck K, Hsiao-hui Wu J, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets - 1960 to 1999. *Drug Information J* 2001; 35: 293-317
- 13) Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215-20
- 14) Lewis JA. Post-marketing surveillance: how many patients? *Trends in Pharmaceut Sci* 1981; 2: 93-94

第6章

既存の治療法の改善

Improvements in Existing Therapies

1. はじめに Introduction

過去1世紀(特に過去50年間)で薬物治療は著しい発展を遂げてきたが、既存の治療法の中に100%の効果があるものや100%安全なものも存在しない。事実、既存の治療法による治療を受けた患者のかなりが、その治療法からごくわずかな利益しか受けていない。治療法と反応率(response rate)を判断するのに用いたエンドポイントにもよるが、薬に有効性を示す率には25%から90%以上の開きがある。薬は服用した者すべてにとつて利益があると一般的に広く認識されていることに反し、90%の人に有効性が得られるような薬はまれなシナリオである。

歴史的には、すべての成人は同質であるという前提で「万人対応」(one-size-fits-all)モデルの医薬品開発が行われてきた。1950年代になってはじめて、遺伝する酵素の欠損が予期しない、あるいは有害効果(harmful effect)すら生むことが明らかになった。

朝鮮戦争中に実施された研究から、ある抗マラリア薬の投与を受けた黒人(black)の軍人の10%が貧血を生じたことが明らかになった。しかし、この現象は白人(white)の軍人においては、ほとんどみられなかった。これはグルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)遺伝子変異が原因であることが明らかになった。この変異はアフリカ人の子孫において特に多く、そのため米国では、アフリカ系アメリカ人の住民には、溶血反応を引き起こすことで知られる抗マラリア薬投与前にG6PDの欠損をテストするのが通例となっている。

しかし、その後、臨床応用や現実の医療へのこのような知識の利用は限られたものでしかない。とはいえ、規制当局によって承認された多くの適応に関する文言からは、規制当局が、薬の服用-反応関係(drug exposure-response relationship)についてよく理解した上で、適切な投与量を決定し、リスク/ベネフィット・バランスを最大にすることを重視していることがわかる。この結果は、ある特定の薬物療法に対してポジティブな、あるいはネガティブな、反応を示す患者のサブグループが薬のラベルに表示されるという明確な傾向となるものである。

本章での、「既存の治療法」(existing therapy)という用語は、人におけるある特定の疾患適応の予防もしくは治療に用いられる薬として、正当な(competent)当局(医薬品規

する可能性の高い患者への処方回避することにより、適切な投与患者に的を絞った薬物治療法、さらには個別化した薬物治療法までもが可能になる。

ほとんどの医師は患者に対し、推奨薬を標準的な推奨投与量で処方する。その薬に効き目がなく、承認されている投与量が複数ある場合、医師は投与量を変えらるか、代替治療への切り替えを行うかもしれない。ここでは、不要な通院、効果のない薬の投与あるいは未使用となった薬（通常乾売は不可）に費やされたコストから、時間とお金の無駄が発生する。薬物反応性におけるパラッキの多くは遺伝するもので、同じ適応症を患っているようにみえる患者でも、全員が同じ治療から利益を受けるわけではないことが明らかになっている。

副作用から起きる問題の大きさ (magnitude) に関する一定の推計がなされているが、治療の失敗からどのような問題が生じるかを示すシステムティックな情報は皆無に近い。すでに確立されている治療法の多くが、どれほど効果のないものかを示す優れた比較試験 (well-controlled study) も存在しない。

心血管疾患による死亡を1件回避するためには、何年間にわたって何人の患者に対して「スタチン」による治療法を施せばいいのだろうか？ 入手可能な推計によると、1件の死亡を回避するには確実に10名以上の患者を少なくとも2年間にわたって治療しなければならぬ^{*}。高脂血症薬 (lipid-lowering drug) にまったく反応を示さない患者を高い確率で予測できれば (さまざまなケースがありうるが)、資源が大幅に節減できるばかりでなく、薬物療法に対して非現実的かつ過大な期待を抱く患者も少なくなるだろう。またそのような患者は、自分に合った、もっと効果的な代替治療法から利益を受けられるだろう。

* 【訳註】第10章でも述べられる1つのイベント発生を抑制するために介入しなければならぬ治療必要数、すなわちnumber needed to treat (NNT) を示したものである。NNTは、心血管疾患発症リスク (baseline risk) によって大きく異なり、どのような患者を対象にしたのかを定義しなければ比較はできないが、一般的に日本でのNNTの数値は欧米に比し大きくないと考えられる】

3. 遺伝子多型とヒトゲノム Polymorphisms and the human genome

近年の分子遺伝学とゲノム・シークエンスの進展に伴い、学界と一般社会の双方において薬理遺伝学に多大な関心が寄せられるようになってきた。これは、特定の遺伝子多型の迅速なスクリーニングを可能にする新技術の登場と、薬物反応性にかかわる、酵素、受容体、イオンチャネル、その他のタイプの薬理学的標的における遺伝子配列に関する知識の蓄積の賜物である。

ヒトゲノムプロジェクト (Human Genome Project) の終了、SNP (single nucleotide

polymorphisms) コンソーシアム (<http://snp.chsl.org>参照) といった公的イニシアチブの産物として、易罹患性 (disease susceptibility)、薬物動態 (pharmacokinetics)、薬力学的作用に影響を及ぼす遺伝的変異に関する情報を含むヒトゲノム地図が完成した。しかし、一般的傾向として、SNPの特定が、遺伝子型を表現型 (phenotype) と関連付けるという臨床より重要な作業に、先んじているのが現状である。

ゲノム薬理学と薬理遺伝学の研究は、主に2つの目的で実施される。1つ目は、さまざまな疾患との関連性をもつ遺伝子もしくは遺伝子産物 (それらは新薬ないし診断ツールの標的となりうるかもしれない) の特定。2つ目は、薬物反応性に影響を及ぼす遺伝子や遺伝子のアレル変異 (allelic variant) の特定である。

ヒトゲノムプロジェクトとの関連でさまざまな研究プログラムが発足した。その中にはDNAの塩基配列におけるわずかに1つの塩基対の違いであるSNPsが原因で生じる個人間の違いを調べるための全ゲノム配列の解析などが含まれる。SNPsは、癌、糖尿病、関節炎などさまざまな疾患に関連する特定の遺伝子座をマッピングし特定するために利用できる。これらの遺伝子によってコードされるタンパク質の多くは、薬物療法の新たな標的になると期待されている。またこれによって診断能力が向上し、既存の治療に連う反応を示すかもしれない異質な診断群 (heterogeneous diagnostic group) を、より精度の高いサブグループに層別化することも可能になると考えられる。これらの遺伝子が多型解析を経て特定されたという事実は、これらを標的とした薬の効果は異なった患者で異なった効果を示すことを意味するであろう。選択すべき薬や投与量が患者の遺伝的ステータスによって変わる、いわゆる薬の層別化、もしくは個別化された薬物療法という概念は、このようにして生まれたと考えられる。

ゲノム解析によって、ヒト遺伝子の多型に関する膨大な情報が生成されてきた。公的なデータベースにはすでに400万ものSNPsが収録されており、これから数年間でその数はさらに増えると見込まれる。しかしこれからの課題は、多型を有するそれぞれの遺伝子、もっと正確に言えば、遺伝子産物とその変異型の具体的機能を解明していくことにある。一方、臨床上の有用性が認められるケースでは、多型の機能を必ずしも知る必要がないという点に留意すべきである。事実、多くの医薬品開発プログラムにおいて、化合物の臨床的有用性 (clinical utility) を検証する段階で、その化合物の作用機序 (mode of action) がまだ十分に解明されていないケースは少なくない。

しかし、毒物学上の重要性を明らかにするために、遺伝子産物の機能を特定しなければならぬ場合もあれば、個々の対立遺伝子の変異型に治療上重要な意味合いがあるかどうかを明らかにする場合もある。このような発現と機能のプロファイリングは、遺伝子型と表現型の相関性 (correlation) の評価を可能にするものであり、ゲノム薬理学の分野のさらなる進展に欠かせない技術として非常に重要視されている。

実際の診療現場で重要になるのは、既存の治療法の有効性と安全性を高めることを目的とした、個別の遺伝的変異性の特定である。薬の投与を受ける患者の中にはその薬の

利益を得られないケースもかなり多いことから、ある特定の個人がなぜ薬の利益を受けないのかを特定する上で薬理遺伝学は有用であると言えるだろう。

一方、副作用は社会的にも経済的にも大きな問題であり、患者にとっては、自分自身が薬の安全性を高める上で果たせる役割は、有効性を高める上で果たす役割よりも重要である、とまではいえないにしても、同程度に重要視されている。

薬物受容体、薬物トランスポート、細胞への情報を伝達する経路を、コードする遺伝子における多型は、薬物反応性を決定する重要な要素であると言える。中でも、薬の代謝や薬物トランスポートにかかわる多型 (CYP2D6やTPMTなど) は、診療との関連性が深く、ただちに有益な利用が可能であると考えられる。

これらの遺伝子における多型の動きにより、治療効果が得られない、予期せぬ臨床反応が起こる、副作用が発生する、ことがある (表1)。

表1 多型を示す薬物代謝が薬物治療にもたらしうる影響

Potential effects of polymorphic drug metabolism on drug treatment

1. 副作用 (adverse drug reaction)
2. 薬物作用の持続 (extended pharmacological effect)
3. プロドラッグの活性化の欠如 (lack of prodrug activation)
4. 他の有害なメタボリズムによる代謝 (metabolisms by alternative, deleterious pathway)
5. 超高速代謝 (ultrarapid metabolism)
(たとえばCYP2D6の複製, e.g. duplicated CYP2D6).
6. 薬物相互作用における変化 (modification of drug-drug interaction)

詳細については第2章および第3章の「薬における異常反応」を参照のこと。
すでに人における20個の薬物代謝酵素に多型が確認されており、その頻度には大きな人種間の差が認められるものもある。これらのうちいくつかは表現型にもたらす影響は、治療アウトカムを決定する非常に重要な因子となる⁹⁻¹³。チトクロムP450酵素やチオプリンS-メチル転移酵素における多型はその典型的な例である。

3.1 チトクロムP450薬物代謝酵素 Cytochrome P450 drug metabolising enzymes
薬物代謝酵素であるチトクロムP450 (しばしばCYPアインフォームと称される) は多重遺伝子族を形成する酵素であり、主として肝臓から見出される (脳などその他の組織にも存在する)。チトクロムP450は薬に含まれる数多くの成分の代謝をつかさどる酵素である。チトクロムP450に属するいくつかの酵素の発現や機能における遺伝的バリエーションは、薬物反応性に非常に大きな影響を及ぼす。代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) においては、ある特定のチトクロムP450をコードする遺伝子に機能失活を誘引するような突然変異があり、それが原因で酵素の活性作用が失われ、薬物代謝能力の著しい低下を引き起こさ

れる。

CYP2D6 (以前はデブリンキノン水酸化酵素として知られていた) をコードする遺伝子における変異は、代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) とPMという2つの特徴的な表現型を引き起こす。症例報告は、この多型によって薬の臨床的帰結 (clinical consequence) が変わると示唆している (第3章の「薬における異常反応 (II)」を参照)。

多型は薬の体内挙動 (drug disposition) に影響を及ぼすだけでなく、プロドラッグが活性型へ移行する際に非常に重要な役割を果たしている。コデイン (codeine) は古くから広く使用されてきた鎮痛作用プロドラッグであり、CYP2D6による代謝を介して鎮痛効果のあるモルヒネに変換されるが、CYP2D6のPMでは適切な鎮痛効果が現れない。

CYP2D6は多型性が高く、コーケシアンの6-9%においてはこの酵素が不活性である¹⁴。つまり、世界中で何百万人もの人々が、CYP2D6の基質 (substrate) である薬の処方を受けた場合に代謝能力の欠如や副作用のリスクに曝されることになる。CYP2D6の基質の多くは、精神疾患、神経疾患、心血管疾患の慢性疾患の治療に使われている (表2)。それらは有効血中濃度の範囲 (therapeutic window) が狭く、副作用も多く、長期投与を目的とする薬である。

CYP2D6を阻害する薬や、他の基質と競合する薬との併用によっても臨床上的問題は発生する。そのような薬がCYP2D6と相互作用を起こし、CYP2D6を阻害し、その結果としてCYP2D6の活性が低下すると、患者がEMの遺伝子をもついてもPMと同様の反応を示す。そのため、CYP2D6の阻害作用が強いキノジジン (quinidine) は、CYP2D6によって代謝されるその他の薬との併用の際にそれらの薬の効果を増幅させたり、CYP2D6によるコデインなどのような薬の代謝活性化を阻止したりする。

その他にも、CYP2D6の遺伝子全体の増幅が原因の変異もある。最高で13個ものタンデム配列 (tandem) の遺伝子コピーを受け継ぐ人もいる¹⁵。このような形の多型をもつ患者は、CYP2D6の基質の代謝が異常に速いため、一般的な投与量では治療効果を得ることができない。たとえば、CYP2D6のPMへのノルトリプリン (nortriptyline) の投与量は1日当たり10-20 mgで十分だが、CYP2D6の遺伝子のコピーを複数受け継いだ超高速代謝型 (ultrarapid metaboliser: UM) の患者には1日当たり500 mgが必要である¹⁶。またUMにおいては、代謝物の蓄積が急速に進むことにより毒性が発生する可能性がある。たとえば、コデインの投与後モルヒネ中毒にかかる可能性などである¹⁷。

CYP2C9もチトクロムP450に属する酵素で、ワルファリン (warfarin) とフェニトイン (phenytoin) を代謝する。CYP2C9の作用は、治療係数 (therapeutic index) が狭いことで知られる。これら確立された薬物療法への反応、必要な投与量に影響を及ぼす¹⁸⁻²⁰。

3.2 チオプリンS-メチル転移酵素 Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

抗腫瘍剤である6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine) や6-チオグアニン (6-thioguanine) の代謝をつかさどるチオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT) もまた臨床重要な

表2 チトクロムP450 CYP2D6の基質となる薬物の例

心臓血管作用薬	神経精神作用薬	鎮痛薬	その他
アルプレノロール (alprenolol)	アミトリプチリン (amitriptyline)	コデイン (codeine)	アトモキセチン (atomoxetine)
ブアラロール (bufuralol)	クロミプラミン (clomipramine)	ハイドロコドン (hydrocodon)	クロルフェニラミン (chlorpheniramine)
カルベジロール (carvedilol)	デシプラミン (desipramine)	オキシコドン (oxycodon)	デクスフェンフルラミン (dexfenfluramine)
エンカイニド (encainide)	トキセピン (dexepin)	トラマドール (tramadol)	デキストロメトルファン (dextromethorphan)
フレカイニド (flecainide)	デュロキセチン (duloxetine)		メタドン (methadone)
インドラミン (indoramin)	フルオキセチン (fluoxetine)		MDMA (「エクスタシー」) (MDMA "ecstasy")
メトプロロール (metoprolol)	ハロペリドール (haloperidol)		フェンフェタミン (phenformin)
メキシレチン (mexiletine)	イミプラミン (imipramine)		スパルチン (sparteine)
ネビボロール (nebivolol)	レボメプロマジン (levomepromazine)		トルチロジン (tolterodine)
オクスアレノロール (oxprenolol)	マプロチリン (maprotiline)		トラキソプロロジル (traxoprodil)
ベルベキソリン (prehexiline)	ミアンセリン (mianserin)		トロピセトロン (tropisetron)
プロパフェノン (propafenone)	ノルトリアチリン (nortriptyline)		
プロプラノロール (propranolol)	パロキセチン (paroxetine)		
チモロール (timolol)	ベルフェナジン (perphenazine)		
	リスベリドン (risperidone)		
	セルチンドール (sertindole)		
	チオリダジン (thioridazine)		
	トリミプラミン (trimipramine)		
	ベンラファキシン (venlafaxine)		
	スクロベンチンソール (zuclopenthixol)		

多型を有する²¹⁻²²⁾。小児急性リンパ性白血病患者で、この酵素を発現する遺伝子座に遺伝的変異を有する小児は、上記薬剤の血中有効濃度を達成する過程で毒性を回避するのが難しいとされている²³⁾。TPMTの遺伝的欠損が認められる小児は、通常の用量で6-メルカプトプリンなどの薬の投与を受けた場合、重症の造血毒性を発症する。

一方、TPMTの作用が非常に活発な小児においては、なんらかの臨床効果を得るには服用量を多くしなければならぬ。TPMTにおける多型は比較的まれで、白人の集団の中でこの多型のホモ接合型が占める割合はわずか1%である。しかし、TPMTの多型が原因で通常用量のチオプリンに対して過剰な毒性が発生する点からしても、TPMTの表現型は小児白血病治療の成功に影響する重要な要因であると言える。すでにいくつかの医療センターは6-メルカプトプリンの使用に先立って、TPMTの作用を調べるための遺伝子型判定 (genotyping) や表現型分析を提供している。

近年、チトクロムP450に属する酵素や第II相結合酵素 (phase II conjugating enzyme) などといった、多型を有する代謝酵素の多くがレビューされている¹⁰⁾。

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

受容体と酵素の多型の中でも既存の治療法への反応に影響を及ぼす可能性の高いものを以下に列挙した (臨床上重要な多型の例)。

- (1) β 1-と β 2-アドレナリン受容体
- (2) アンジオテンジン変換酵素 (ACE)
- (3) セロトニントランスポーター (5-HTT)
- (4) 5-リボキシゲナーゼ (ALOX-5)
- (5) チトクロムP450に属する酵素 (例: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)
- (6) N-アセチルトランスフェラーゼ2 (NAT2)
- (7) ジヒドロピリジンデヒドロゲナーゼ (DPD)
- (8) コレステリルエステル転送タンパク質 (CETP)
- (9) 多剤耐性タンパク質 (MDR-1) (P-糖タンパク質)
- (10) チオプリンS-メチル転移酵素 (TPMT)
- (11) ロイコトリエン合成酵素および受容体

4. 現状 The current situation

薬理遺伝学的検査は、現在かなり限定された数の教育病院 (teaching hospital) や専門家の学術センター (specialist academic center) で使用されている。薬理遺伝学的検査の典型例は、精神疾患の治療に使われる薬で個々の患者に適した用量を設定するために実施されるCYP2D6の遺伝子型判定である。

いくつかの独立した検査機関が、製薬業界と診療を対象とし、遺伝子多型を調べるため、ハイスループットのDNAベースの検査サービスを始めた。しかし、製薬業界が多型に

よって代謝される薬の処方計画に薬理遺伝学的検査を組み込む頻度を予測するのは困難である。これは、医薬品規制当局側の対応にも左右されるだろう。詳細については第7章の「行政的立場からの薬理遺伝学」を参照のこと。

臨床上の薬理遺伝学的検査の適用可能性と費用対効果は、治療アウトカムを左右する上での各多型の相対的重要性に左右されるだろう。医師は、自分が処方する薬の効果に遺伝的なパラッキがあるかどうかを認識し、それをどのように利用すべきかを理解すべきであろう。

さらに、信頼性の高いDNAベースの検査サービスも必要になってくるだろう。特に精神疾患の治療に使われる薬は、治療前に遺伝子型判定を実施することにより、より適切な薬をより適切な投与量で選択できるようになるだろう。

現在、かなりの割合の患者が副作用を経験している。最近の米国の調査によると、CYP2D6の基質である精神痛薬 (neuroleptic drug) を処方された患者のうち、CYP2D6遺伝子を不活性化する遺伝的な変異を有する患者のすべてにおいて副作用が観察されている²⁴⁾。

一方、CYP2D6を調べるための遺伝子型判定を行っただけで神経遮断薬の安全かつ効果的な服用がどれだけ促進されるのかを疑問視する声もある²⁵⁾。ほかにもさまざまな意見がある。そこで、Kirchheinerらは、CYP2D6やCYP2C19によって代謝される数多くの薬の処方に関連する遺伝子型/表現型別の投与計画を導入するための予備的ガイドランスを提供している²⁶⁾。

5. 将来 The future

薬理遺伝学はまだ進化中の分野ではある。薬理遺伝学的検査の中には、そのリスク/ベネフィット比を改善する上での価値を示すメカニズム/投与量のエビデンスが十分に揃っていないものもある。しかし、他の薬理遺伝学的検査では、臨床的価値のエビデンスはなお示唆的である。すべての薬について (あるいは投与量について)、応答がある (responsive) 人、ない (non-responsive) 人、あるいは忍容性のない (intolerant) 人を特定するために用いられるようなDNAチップを一般医が手にするようになるまでにはまだ長い道程が待っている。

しかし、医療サービスにおいて薬理遺伝学が価値あるツールとなりうることを示すエビデンスは増加している。効果のない、あるいは有害ですらある投与量を患者に投与することを回避するために、日常的に薬理遺伝学的検査を実施しないことは非倫理的行為である、とみなされるようになる日がいずれ来るかもしれない。

薬物療法の前、副作用発症後、いずれにしても過敏反応を示す患者を特定できれば、個々の患者にとっての適当 (appropriate) な薬とその最適投与量 (optimal dose) を決定

する上での経験主義的要素を回避できるため、経済的意義も大きい。また、副作用が原因による入院の必要性とそのコストを大幅に削減することも可能になるだろう。

薬に関する知識を増やし、新しい薬理学的標的 (pharmacological target) を特定し、薬物反応性を決定する遺伝的要因を理解することによって、ある決まった反応を示す集団に特化した薬の開発が可能になり、薬物反応性における遺伝的パラッキを回避できる。人における遺伝的多型の頻度を考慮しても、遺伝的パラッキは、ほとんどの新薬において問題となるだろう。

薬理遺伝学の発展は、薬の処方における経験主義的要素を取り除き、患者に合わせた (patient-tailored) 「個別化した」 (individualised) 薬物治療法への移行を可能にする一手段を提供する。

すでに英国の保健省は、一般に普及した、あるいは、これから普及が見込まれる既存の治療法を改善する上での薬理遺伝学の役割を調べる研究を支援するために、画期的とも言える400万ポンド (約8億円) という、開始のための (start-up) 資金支援計画を発足させた²⁷⁾。その中には既存の治療法における薬理遺伝学の新しいサービスや役割の開発などの提案が見込まれている。資金申請は2004年2月25日に終了し、既存の治療法の改善における薬理遺伝学の価値を調査する6つの研究プロジェクトが資金を得た。

[<http://www.doh.gov.uk/genetics/servicedev.htm>参照]

5.1 予測される発展 Predicted development

- (1) 製品情報の変更。処方のアドバイスの中で、服用量が遺伝子型と関連付けられ、他剤との併用による薬物相互作用の可能性が強調されるようになるだろう。
- (2) かなり多型の代謝を受け取る薬について、臨床研究に基づいた、段階を踏った処方ガイドラインが作成され実施される。
- (3) 診療記録の一部として、個々の患者の遺伝子型と表現型 (患者の薬理遺伝学的発現プロファイル (personal pharmacogenetic expression profile) が決定され記録される。
- (4) 薬理遺伝学的検査を実施して副作用を減らすことにより、既存の治療法の使用による入院の必要性を減らし、入院にかかるコストを削減できる。
- (5) 既存の治療法に関する研究には、そこから得られる結果が、既存薬への公的支出を大幅に削減、新しい治療法開発への財政支援を再開、人々の健康アウトカム (health outcome) を改善、することから、公的資金が積極的に投入されるようになる。

薬理遺伝学とゲノム薬理学の、既存の治療法に対する予想される利益

- (1) 合理的医薬品使用と、医薬品へのさらに広いアクセスの可能性、を改善する。
 - ある薬に反応しそうな人を特定し、重篤な副作用のリスクのありそうな人への使用を避ける。

- (2) 市場から撤退した薬について、患者の特定のサブグループへの使用をレビューする。また、すでに市場にある薬の適応を拡大する。
- (3) 処方における「試行錯誤」(trial-and-error)や「すべての人に同一サイズ」(one-size-fits-all)のアプローチを段階的に取り除く。
- (4) 資源節約。

5.2 限界と課題 Limitations and challenges

- (1) 既存の治療法に関する研究への投資モチベーションは低く、新薬への投資モチベーションと競合することになるだろう。
- (2) 遺伝子プロファイリングが一般に受け入れられるようになるまでには時間がかかるだろう。
- (3) 既存の治療法においては、よりのを絞った処方アプローチの採択には高いコストがかかるため、資金を調達しにくい。
- (4) 環境的要因を遺伝的要因と区別するのは予想より困難であると考えられ、これが薬理遺伝学のアプローチを用いても治療アウトカムの改善を達成できない原因となると考えられる。
- (5) 既存の治療法の中には、他剤やその他のタイプの医薬品 (health product) との相互作用の複雑性が解明されていないものがあり、それゆえ薬理遺伝学的な処方アプローチの手順が複雑化する可能性がある。
- (6) 薬理遺伝学に基づいた薬の処方にかかわる倫理的課題が浮上すると考えられる。それを指摘し、議論していくべきであろう (第9章の「倫理的課題」を参照)。

参考文献 References

- 1) Agostoni A, Ciccardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24: 599-606
- 2) Smith NL, Psaty BM, Pitt B, Garg R, Gottdiener JS, Heckbert SR. Temporal patterns in the medical treatment of congestive heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors in older adults, 1989 through 1995. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1074-80
- 3) Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2460-64
- 4) Croft JB, Giles WH, Roegner RH, Anda RF, Casper ML, Livengood JR. Pharmacologic management of heart failure among older adults by office-based physicians in the United States. *J Fam Pract* 1997; 44: 382-90
- 5) Vleeming W, van Amsterdarn JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 171-88

- 6) Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-33
- 7) Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1239-43
- 8) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05
- 9) Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229-43
- 10) Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 27-41
- 11) Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 31-35
- 12) Bradford LD, Kirin WG. Polymorphism of CYP2D6 in Black populations: implications for psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 173-85
- 13) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and responses. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50
- 14) Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Nuayn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37
- 15) Johansson I, Lundquist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 11825-29
- 16) Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, et al. Molecular basis for rational mega-prescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquin. *Lancet* 1993; 341: 63
- 17) Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjoqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-44
- 18) Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-19
- 19) Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-98
- 20) van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 287-91
- 21) Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-62
- 22) Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinsilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-29
- 23) Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 279-90
- 24) Chou WH, Yan F-X, de Leon J, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) polymorphism on outcome and costs in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-51

第7章

行政的立場からの薬理遺伝学

Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics

- 25) Dahl M-L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: Useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 453-70
- 26) Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92
- 27) UK Dept of Health Genetics White Paper. Our Inheritance, Our Future: Realising the potential of genetics in the NHS. <http://www.doh.gov.uk/genetics/whitepaper.htm>
Accessed on 20 July 2004)

1. はじめに Introduction

環境と遺伝的要因は治療的介入とともに、パブリックヘルスの主要な決定因子である。ヒトゲノムの配列決定と遺伝子ゲノム技術の発展により、人々の健康と医療の経済性は向上すると思われる。これらの技術は、多くの薬のリスク/ベネフィット比を最適化し、副作用 (adverse drug reaction: ADR) の発生率を抑えるために、薬理遺伝学 (pharmacogenetics) とゲノム薬理学 (pharmacogenomics) の情報をいかに利用するかに関する知見を提供してくれる。

薬理遺伝学とゲノム薬理学の定義についてはさまざまな見解がある。薬理遺伝学は、臨床反応 (clinical response) に影響する薬物の体内挙動 (drug disposition、薬物動態 pharmacokinetics) と薬物作用 (drug action、薬力学的作用 pharmacodynamics) にかかわるDNA配列における個人間のバラツキを研究する分野であると定義される。

たとえば、薬物代謝酵素、トランスポーター、イオンチャネル、受容体の機能をコードする遺伝子多型は、多くの治療薬において、用量-血漿中濃度-薬物反応性 (dose-plasma concentration-response) の3つの関係に大きな個人間の違い (interindividual difference) を生じさせる。薬理遺伝学的研究においては、薬物反応性 (drug response) に影響を及ぼす可能性のあるDNA配列におけるバラツキ (variation) を調べるために、1つもしくは複数の遺伝子における塩基配列の解析を行う。

一方、ゲノム薬理学の定義はより広義で、易罹患性 (disease susceptibility)、薬物発見、薬理学的機能、体内挙動、治療反応、を解明するためにゲノムテクノロジーを応用する分野である。そのような意味で、ゲノム薬理学の研究には、全ゲノムスクラン、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNP)、候補遺伝子 (candidate gene)、ハプロタイプ・マーカー、遺伝子発現と不活性化における変化 (alteration) といった広い範囲に及ぶ、薬の作用の予測因子となりうるあらゆるマーカーが含まれる。

近年のヒト遺伝学とヒトゲノム科学の進展を受け、薬理遺伝学情報とゲノム薬理学情報が統合されたことにより、

(1) 各疾患状態の異質性 (heterogeneity) の基礎 (例: 乳癌の亜型)

- (2) 予測医学 (predictive medicine) (例: アルツハイマー病の発症リスクや予防可能性)
- (3) 患者のサブグループ別の投与計画 (drug regimen) 選択 (例: CYP2D6によって代謝される薬における代謝の速い人 poor metaboliser: PMと代謝の速い人 extensive metaboliser: EM)

などにおける新たな科学的内実の考慮を得ることが可能となった。薬理遺伝学とゲノム薬理学は、易罹患性や薬物反応性において自然 (natural) に起こる個人間のバラツキに関する我々の理解を深め、医薬品開発や治療の未来をよりよいものにしていくであろうと思われ。

2. 医薬品開発と規制当局による評価

Drug development and regulatory assessment

ゲノムに基づく技術は我々にとってより身近なものとなってきたっており、費用対効果 (cost-effectiveness) に優れ、信頼性も高いものとなりつつある。その結果、製薬会社が臨床開発の初期と後期の試験において薬理遺伝学的データやゲノム薬理学的データを収集するケースが増えてきた。しかし、医薬品開発における薬理遺伝学やゲノム薬理学の利用はまだ探索的な (exploratory) 域を脱しておらず、多くの場合、個々の患者が薬にどのように反応するかを事前に (*a priori*) 決定する方法も明らかになっていない。

そのため、薬理遺伝学的データもしくはゲノム薬理学的データが、検証的試験 (confirmatory test) として承認申請書類に添付されているケースはまだ少ない。しかし、今後薬物反応性にかかわる遺伝する要因 (hereditary factor) や他の因子が明らかになるにつれて、遺伝学的に推進され、各個人が適切な臨床効果を得られるように計画された医薬品開発が、規制当局における評価 (regulatory assessment)、承認、上市を導くであろうと予想される。

現在の規制枠組みは第4章に述べられている。ここでは、第11に新薬を開発する製薬企業に医薬品開発の段階で薬理遺伝学的な影響について探索するよう求めており、第2にいくつもの薬のラベルについて触れている。

規制当局は、薬のリスク/ベネフィット比、用量 (dose)、用法 (dose regimen) の評価を通じてパブリックヘルスを守ると同時に、効率的で最適な医薬品開発を促進するという2つの責務を担っている。世界のどの国においても、規制当局と製薬業界には、効果があまり、重篤な有害事象 (adverse event) が比較的少なく、許容できるリスク/ベネフィット比を示す薬を社会に提供する、という共通の目的がある。

したがって、医薬品開発プロセスで薬理遺伝学、ゲノム薬理学による探索と利用が医

療現場に認知できるほどの違いをもたらすと考えられる場合には、規制当局や製薬業界は、これを奨励促進すべきである。

パブリックヘルスや薬物療法における以下に示す3つの大きな要素は、薬理遺伝学とゲノム薬理学の利用に関連があり、規制当局にとっても重要な意味合いがある。

2.1 薬の有効性と効果 Drug efficacy and effectiveness

薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的なデータは、ある疾患で薬物標的となる特定の集団を特定したり、薬のレスポンス (responder, あるいはノン・レスポンス non-responder) を事前に特定し、その結果、治療が失敗するリスクを軽減することに利用できる。

2.2 薬の安全性と有害事象 Drug safety and adverse events

薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データを利用することで、薬が関係する有害事象 (adverse event) の発現リスクが高い患者群を事前に (*a priori*) 特定し、副作用 (adverse reaction) 発現率を減らすことが可能となる。

2.3 投与量と投与計画 Drug dose and dosing regimens

薬理遺伝学/ゲノム薬理学的データを利用することで、処方に先立ち、患者ごとに最適な治療を行うため、性質の異なる患者サブセット (subset 部分集合) ごとに適切な投与量を設定し、各患者群におけるリスク/ベネフィット比を改善することが可能となる。

上記からもわかるように、規制当局は、薬理遺伝学/ゲノム薬理学が、リスク管理を行う上で効果的なツールをもたらしてくれるものと期待している。

3. 薬理遺伝学/ゲノム薬理学のパラダイム

The Pharmacogenetic/pharmacogenomic paradigm

医薬品開発に薬理遺伝学もしくはゲノム薬理学を応用する一般的なアプローチは、3段階のプロセスになる可能性が高い。

3.1 標的疾患もしくは候補薬の選択 Selection of a target disease or drug candidate

通常、標的疾患は、病態生理が同一様ではなく、臨床エンドポイントに及ぼす薬の効果に大きなバラツキがある一般的疾患 (common disease) である。しかしその多くは、薬物反応性におけるバラツキに環境や生活スタイルなどの要素があまり関連しない疾患である。既存の治療法のうちのひとつで、作用部位と作用機序がよく解明されているものが候補薬として選択されるであろう。

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

薬理遺伝学的検査とは、通常、1つあるいは複数のバイオマーカーにおける遺伝的バリエーションに基づくものであり、SNPもしくはハプロタイプ (haplotype)、遺伝子の基礎的な発現量 (例: mRNA発現量)、もしくは標的となる病理組織 (例、腫瘍) または宿主組織 (host tissue) での予想される発現パターンなどがその指標となる。

この検査により、患者集団のうちの反応性を示す病気のサブセット、病気が進行するリスク、さまざまな尤度 (likelihood) を予測することができるであろう。その尤度には有効性達成 (achieving efficacy)、有害事象発生 (having adverse event)、特定の患者の薬剤用量選択の改善 (improving the selection of the dose of a drug for a given patient) が含まれる。

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

分析的妥当性 (analytical validity) とは、関心の対象となる遺伝子型を計測する上での薬理遺伝学的もしくはゲノム薬理学的検査の正確度 (accuracy) と精度 (precision) を意味する。これは、しばしば分析感度 (analytical sensitivity) もしくは特異度 (specificity) と呼ばれることもあり、テストの性能は、通常「ゴールド・スタンダード」 (gold standard) と比較される。

臨床的妥当性 (clinical validity) は、臨床的アウトカムを予測する上で遺伝子検査がどの程度よいものかを示すものである。それは、薬の有効性や安全性のバイオマーカーとして薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査の、臨床的感度 (clinical sensitivity) と陽性あるいは陰性的中率 (positive or negative predictive value) で示される場合が多い。バイオマーカーは初期に特定され、ついで、標的疾患を対象とした後期の臨床試験で、副作用を発生した患者あるいは有効性が認められなかった患者において決定される。臨床試験への患者組入れの際に、患者の層別化が実施される場合が多い。

薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査での陽性もしくは陰性の臨床的有用性 (clinical utility) は、検査法とそれに基づく介入が健康の改善ないし疾患の予防にどれほどよいものであるかを決定するものである。臨床的有用性を厳密に評価するためには、検査の結果に基づき、異なる介入に割付けるランダム化比較試験 (randomised controlled clinical trial) を実施する必要がある。

【訳註: たとえば、治療法Aと治療法Bを比較するならば、検査陽性で治療法Aと治療法BのRCT、また検査陰性で治療法Aと治療法BのRCT、計4群の臨床試験となる】

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

製薬業界と規制当局の双方は、臨床試験における薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的情報の利用には、限界と課題があることを理解することが重要である。予測のための薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的検査は、疾患の生物学的要因 (患者の現在もしくは将来の疾患状態のいくらかの特定) あるいは薬物反応性 (望ましいあるいは望ましくない臨床アウトカムの確率 probability) あるいは尤度 likelihood) のいずれかに関連するという点から、その有用性は複雑である。限界と課題には以下のようなものがある。

- (1) 患者群は遺伝的に異質である (heterogeneous)。同一の一般的疾患、あるいは医療ニーズを満たされていない多くの疾患における複数の表現型は、遺伝的特性 (genetic trait、場合によっては環境要因) の複雑な相互作用の結果である。
- (2) 集団における異質性ゆえに、薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査を実施しても、対象患者群のうちごく少数の患者、すなわち、1つあるいは複数の遺伝子座 (gene loci) において受け継がれた変異が疾患の表現型に深く関与している場合のみが特定可能であるかもしれない。この場合、この薬は希少疾病用医薬品 (orphan drug) として取り扱われる可能性もあるが、その基準は各国で異なる。
- (3) 薬物反応性は患者間で大きく異なり、複数の遺伝的要因だけではなく、薬物相互作用や疾患の併発などの非遺伝的な共変数 (covariate) によっても影響される。
- (4) 表現型 (phenotype) と遺伝子型の有用な関連 (association) を特定するには、臨床的あるいは規制的な基準設定に、慎重な考慮が必要である。
- (5) 薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データの蓄積、分析、報告のために、効率的な研究デザインを開発する、統計学的手法と情報技術のパラダイムを適用する、必要がある。

5. 現状 Current situation

現時点では、薬理遺伝学あるいはゲノム薬理学に基づく予測や診断のための検査法、医療の個別化を目的として規制当局に承認された例はほとんどない。

その数少ない例外の中にはつぎのようなものがある。第1にトラスツズマブ (trastuzumab、ハーセプチン® Herceptin、ロシニウ) から利益を受ける、乳がん患者の女性において過剰発現しているHER-2腫瘍因子を特定するための免疫組織化学 (immunohistochemical) およびDNAベースの検査。第2に、プロテアーゼ阻害薬の選択を支援する存在としてのHIV陽性患者における薬剤耐性 (drug resistance) のレベルを決定するウイルス

DNA検査、である。

今日に至るまで、製薬業界と規制当局の間で議論されてきた事項は、薬理遺伝学やゲノム薬理学の妥当性 (validity)、予測性 (predictability)、有用性 (usefulness) について実現しつつある規制方針に関連する諸課題に焦点を当てたものであった。薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査の開発と利用は、さまざまな意味において、臨床試験における薬の安全性あるいは有効性を明らかにするための「エンリッチメント」(enrichment)の手法となりうる。医薬品開発において、有効性を約束するために対象患者のエンリッチメントを行うと、ノン・レスポンドが試験組入れから除外されるため、小規模で効率的な試験が実施できる。

しかし、未解決の重大な問題の一つは、遺伝子検査によって対象患者が組み入れられた薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的臨床試験において、新薬の安全性に関する十分なデータをどのように収集できるかである。市販後調査において薬理遺伝学とゲノム薬理学を利用することで、この問題を解決するための糸口がみえてくるかもしれない。

特定の遺伝子型もしくは表現型 (例：特定のタンパク質、特定のmRNA発現パターン)をもつ患者の選択 (inclusion) または除外 (exclusion) は、規制当局や製薬業界で現在取り入れている他のエンリッチメントの手法に類似する。短期的に規制当局や製薬業界が考慮すべき事項は以下のようにまとめられる。

- (1) 世界中の規制当局は、薬理遺伝学やゲノム薬理学に関する問題に焦点を当てたワーキンググループを内部で編成し、薬理遺伝学とゲノム薬理学分野の科学的な理解を深め、製薬業界向けのガイドラインあるいはガイドラインを作成する必要性や実行可能性について考慮してきた。医薬品開発と規制当局による評価 (regulatory assessment) において、薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データを利用し、世界的な一貫性 (global consistency) を促進するためには、国際的にハーモナイズされたアプローチを実現することが、望ましい。
- (2) 規制当局側の科学者 (regulatory scientist) は、医薬品開発におけるCYP450の遺伝子検査の使用が増えることを予測している。実現すれば検査の利用と価値に関する情報が、製品情報の中でより多く記載されるようになるであろうと思われる。たとえば、承認申請資料 (regulatory submission) に、臨床試験の対象患者をEMとPMの遺伝子型に分類するための情報や、探索的あるいは検証的な臨床試験から得られた薬理遺伝学もしくはゲノム薬理学に関連する新たなデータ (進歩した技術から得られたもの) を含むことがあげられる。これらの情報をいっしょにラベルや添付文書に記載していくのが重要な課題である。
- (3) 薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的技術の利用を奨励し促進するための方策を模索し、バリックヘルスを向上させる上で、これら科学的臨床的価値を開拓し、かつこれを試みる製薬会社の損失にならないようにするために、規制当局、アカデミアの研究者、

製薬会社の科学者が、互いに対話を継続することが重要である。

- (4) 副作用を引き起こす原因の一つとなりうるのは、薬物代謝、あるケースにおいては薬物の輸送 (transport) に関して、遺伝的なパラメータがあることである。多型を有する酵素 (例：CYP2D6) によって代謝される薬については、医薬品開発の初期段階において、所定の投与量での全身曝露量 (systemic exposure) における違いを評価しなければならぬ。もし、この違いと有害事象のより高いリスクとの関連、ないし、ある患者群のサブセットでは通常の推奨用量で有効性が得られないこととの関連が示唆される場合には、当該情報を製品ラベルに記載し、遺伝子型からリスクがあるサブセットに、適切な推奨用量が記載されるべきである。意図される標的集団での遺伝的パラメータの出現だけでなく、副作用の臨床的重要性、薬の全体的なりリスク/ベネフィット比、薬を処方される可能性のある数多くの患者における遺伝子型判定の実施についても考慮する必要がある。

- (5) 薬のレスポンドあるいはリスクのある患者を特定するために、前向きに遺伝子検査を実施するのであれば、規制当局からの承認を得るためには以下のような点に関するエビデンスが必要になる。
 - 1) 遺伝子検査における分析の質を評価 (分析的妥当性の検証、analytical validation)。

- 2) 「機能的」研究からのデータ (例：DNAの変化とタンパク質の機能ないし発現量変化の関連性の研究)。すなわち、疾病の病理学的発現にかかわる遺伝的/ゲノム要因、あるいは多型を特定することが、薬を投与された患者におけるベネフィットを向上させ、かつリスクを減らすことが可能となるようなデータ。なお当該データは、検査の基礎となる遺伝子型と表現型の相関性を提示するものでなくてはならない。

- 3) 治療的な応用や意思決定のための遺伝子検査の臨床的妥当性と臨床的有用性に関する情報。遺伝子検査においてもその陽性的中率と陰性的中率 (感度と特異度)、薬を使用する上で遺伝子検査を実施した場合としない場合の臨床的なベネフィット、の双方を評価するに十分な情報を提供するために、中核的な臨床試験 (pivotal clinical trial) を計画する際には十分な考慮が必要である。

- (6) 薬理遺伝学的検査の規制においては、アウトカムが独立して再現されること、すなわち、検査と臨床的エンドポイントの関連性を示す結果が再現されるエビデンスが必要になる。遺伝子検査の信頼性 (感度 sensitivity と特異度 specificity) を複数の臨床検査施設で検証し、検査結果 (陽性と陰性) の臨床的妥当性を確保することが重要となってくる。製品のラベルに記載されている特定の検査法が、薬を処方する前に必須であるのか (ほとんどの場合に該当すると思われる)、あるいはオプショナルとして実施すればよいのかを考慮する必要がある。これらの実施にあたっては、検査の臨床的有用性を提示する論拠とエビデンスのレベルが考慮されるべきだろう。理想的には、規制当局は添付文書中で実施を推奨されている、薬物特異的な予測のた

めのデータについては、医薬品と検査が同時に、承認されることが望ましい。

- (7) 薬物治療の有害事象あるいは効果とゲノムバイオマーカーとの関連性を探索するた
めの、薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的手法を取り入れたケース・コントロールスタ
ディーの利用は、ほとんどの場合、探索的であり仮説生成的 (hypothesis generating)
であると考えられよう。

6. 要約と結論 Summary and conclusions

医薬品開発のすべての相で薬理遺伝学とゲノム薬理学を考慮すべきである。これらの科
学は、薬の安全性や有効性に関する我々の理解を促し、最適な用量・用量計画を改善する
可能性があると思われる。

遺伝学とゲノム技術は、上記のことを念頭に置いて、すぐれた科学に基づき、医薬品開
発のみならず行政による評価においても意思決定過程を改善させる非常に大きなチャン
スが到来した場合に、適用されるべきである。

急速に進化したゲノム薬理学分野における不確実性を減じるため
にも、アカデミアの研究者、製薬企業の科学者、規制当局、の間で対話が継続されるべ
きであろう。社会のため、将来の薬のリスク/ベネフィット比を最適化するために、これら
の技術を探求し医薬品開発段階と規制当局の評価の段階で (薬理遺伝学的/ゲノム薬理学
的) データを利用する戦略は、そこから導かれるであろう。

参考文献 References

- 1) Anon. Note for Guidance on Dose Response Information to Support Drug Registration.
(CPMP/ICH/378/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA,
1995.
<http://www.emea.eu.int/hums/human/ich/efficacy/ichfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 2) Anon. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data.
(CPMP/ICH/289/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA,
1998.
<http://www.emea.eu.int/hums/human/ich/efficacy/ichfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 3) Anon. Guidance note on Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug
Development Process: Studies In Vitro. Rockville Maryland, USA: Food and Drug
Administration, 1997.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 4) Anon. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. Rockville, Maryland,

USA: Food and Drug Administration 1997 (Draft Guidance); November 2003
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 January 2004]

- 5) Anon. Guidance on Pharmacokinetic Studies in Man. (Eudra/C/87/013). In: 'The Rules
Governing Medicinal Products in the European Union' EudraLex, Vol. 3C 'Guidelines -
Efficacy'. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1998.
p. 99
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc3aen.pdf> [Accessed on 30 January
2004]
- 6) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions. (CPMP/EWP/560/95).
London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1997.
<http://www.emea.eu.int/hums/human/ewp/ewpfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 7) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.
(CPMP/EWP/QWP/1401/98). London: Committee for Proprietary Medicinal Products,
EMA; 2001.
<http://www.emea.eu.int/hums/human/ewp/ewpfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 8) Anon. Concept paper on pharmacogenetics "Briefing meetings". (CPMP/4445/03).
London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 2003.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/444503en.pdf> [Accessed on 30
January 2004]
- 9) Anon. Guidance on Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals. ELD Notification
No 796. Ministry of Health, Labour and Welfare: 1 June 2001, Tokyo, Japan
[「医薬品の臨床薬物動態試験について」(医薬審発第796号, 2001.6.1)]
- 10) Anon. Guidance on Methods of Drug Interaction Studies. ELD Notification No 813. Ministry
of Health, Labour and Welfare: 4 June 2001, Tokyo, Japan
[「薬物相互作用の検討方法について」(医薬審発第813号, 2001.6.4)]
- 11) Shah RR. Implications of pharmacogenetics for the regulatory assessment of new chemical
entities. *Pharmaceutical News* 2000; 7: 32-38
- 12) Lesko LJ, Woodcock J. Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspec-
tive. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 20-24
- 13) 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
- 14) Shah RR. Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bundesgesundheitsbl
- Gesundheitsforsch - Gesundheitschutz* 2003; 46: 855-67

遺伝子検査実施、遺伝データ、 遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information

1. はじめに Introduction

遺伝子検査実施 (genetic testing、薬理遺伝学的検査実施を含む)、遺伝データ (genetic data)、遺伝情報 (genetic information) に関する議論は、このコンテキストで "genetic" という明確な定義がないために、これまで進まなかった。容認されうる定義を構築するには、この用語の定義に影響を与えると考えられる、検査実施 (testing)、データ (data)、情報 (information) におけるパラメータや基準を考慮する必要がある。

重要なのは、"genetic" の定義には事実としての (factual)、科学的 (scientific)、知的 (intellectual) な見解 (viewpoint) のみならず、それらにかかわるディベートが白熱することになった背景をも反映させなければならないという点である。この背景には、倫理的、社会的、法的な意味合い (implication)、"genetic" という用語に一般 (public) が抱く認知 (perception) や心証 (sentiment)、が含まれる。

遺伝子 (薬理遺伝学的を含む) 検査実施に関する、最も重要な特性は、それ自体がもつ「遺伝子」(genetic) としての性格よりも、むしろ情報コンテンツ (information content) にある。その検査が遺伝子検査なのか、非遺伝子検査なのかというような技術的な面に基づいた区別は、個々の情報の保護と利用に関する指針 (guidance) を提供する助けにはならない。

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

遺伝子検査とは何かという核心に迫るために、下記に示すいくつかのアプローチが試みられてきた。1) 分析対象物質 (analyte、検査が直接測定する生化学物質) に基づく定義、2) 検査対象となっている疾患もしくはパラメータにおける遺伝する性質に基づく定義、3) 現時点の一般人の認知範囲内でのその用語の理解と意味、である。

2.1 分析対象物質に基づく定義 Definition based on analyte assayed

分析対象物質には広義に2つのカテゴリがある。

(a) (核、ミトコンドリアの) DNA配列 (RNA発現データを除く)

賛成意見

次世代の子孫 (生殖細胞系 germ-line) や細胞 (体細胞 somatic) に受け継がれる情報のみを包括し、遺伝しない要因 (体細胞突然変異 somatic mutation を除く) によって影響される情報はすべて除外する。

反対意見

DNAベースではない他の検査はすべて除外される。家族性の腺腫性大腸ポリポージス患者に対して実施されるタンパク質トランケーション検査 (protein truncation test) などのように、単一遺伝子疾患 (single gene disorder) の検査として一般的に利用されている非DNAベースの検査で、一般には「遺伝子」検査として認識されているものを除外している。

(b) 核酸ベースの検査 (RNA発現を含む)

賛成意見

関連する変異に関する知識がない場合でも、遺伝子発現への影響に基づいて調節部位 (regulatory region) における特定の変異を把握 (capture) できる。

反対意見

上記(a)と同じ。それに加え、転写活性 (transcriptional activity) およびメッセージの安定性に影響を与える、本来的には遺伝しない現象と遺伝する変異を識別するのがきわめて困難となる。

分析対象物質 (DNAないし核酸) のみに基づいて遺伝子検査を定義すると、その範囲はあまりにも小さくなり、直接DNA配列を解析するのではなく、DNA配列が原因の現象を決定するための検査の多くは除外される。

一方で、RNA発現レベルのデータをすべて包括すれば、遺伝子発現におけるDNAに基づかない遺伝しない変化までもが含まれるので、遺伝子検査の範囲があまりにも拡大する。

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

この定義は、さまざまな文献において採用されている最も一般的なものである。遺伝子

検査の定義は通常、遺伝子、染色体へと拡大される。場合によってはタンパク質産物 (代謝物) までも含む。

このアプローチは、非DNAベースの検査から得られる診断情報もしくは予後情報がDNAベースの検査から得られるものと実質的に変わらないような、浸透率の高い稀な単一遺伝子疾患には適している。しかし、一般的複合疾患群 (common complex diseases) も一定の遺伝する性格を示すことから、これら疾患の生化学的マーカーもまた、ほとんどがなんらかの遺伝情報を含んでいることになる。そのため、これらの分析もまた一種の遺伝子検査とみなされる。このアプローチでは、遺伝子検査の定義があまりにも広義で曖昧になってしまふ。なぜなら、たとえDNA変異との相関 (correlation) が乏しくても、実質的にすべての検査と分析対象物質が定義のカテゴリに入ってしまうからである。

例：家族性高コレステロール血症患者 (familial hypercholesterolemia) にみられる極端に高い血漿中コレステロール濃度は、この状態に対して当然遺伝子検査 (genetic test) を正当化するであろう。コレステロールが高いということは、その異常の基本的な診断のための情報をもっていることを示す。しかし、どんなコレステロール値も (ある部分) 遺伝的な情報であると考えられるかもしれない。なぜなら、コレステロールが低い値でも、さまざまな脂質経路のタンパク質成分における複数の遺伝的変異の影響を受けているからである。しかし、環境要因もまたコレステロール値に影響することから、その場合にはどれが遺伝子でないし非遺伝子によるものなのかを判別することはたいへん困難あるいは不可能だろう。同様に、メチルトラヒドロ葉酸還元酵素をコードする遺伝子の大半 (most) の変異と、血漿中ホモシステイン濃度 (plasma homocystein level, これらは食事要因によっても影響を受ける) の測定結果と関連付けることはできない。一方、その検査はホモシステイン尿症 (homocystinuria) をもつ家族の診断にも、使われる。

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

遺伝子検査と他の医学検査 (medical test) に関する一般の認知は、このトピックの議論を刺激する大きな要因になっている。そこで、遺伝子検査の定義を構築する上で、「遺伝子検査」 (genetic test) に対する人々の認知を考慮してみることは、合理的と考えられる。

人々がこれまでに直面してきた遺伝子検査には、2通りある。第1に、稀な遺伝する疾患のための検査、第2に、身元確認 (identification) ためのDNA検査実施 (DNA testing, たとえば法医学的検査実施 forensic testing や親子鑑定実施 paternity testingなど)。

2.4 定義の統合 Synthesis of a definition

DNA構造から導かれた情報を提供する検査は、その情報が体細胞 (somatic)、生殖細胞系 (germinal)、いずれにかかわるものであろうと、すべて遺伝子検査 (genetic test) として分類されるべきである。同様に、遺伝する特性に直接かかわるデータや情報を提供する検査も遺伝子検査として分類されるべきである。

遺伝子検査の定義は何に基づいて決まるのかを考えるには、遺伝子データや遺伝情報の定義に立ち返ってみるとよい。一般に使われている「genetic」(遺伝的) という用語は「inherited」(遺伝する、受け継ぐ) と同義であることから、遺伝子データや遺伝情報は遺伝する特性を指すと考えられる。

このことから、「遺伝子検査実施」(genetic testing) という用語には、つぎの意味を含むことが提案される。

- (1) 次世代 (細胞 cell もしくは子孫 offspring) に受け継がれるミトコンドリアDNAもしくは核DNAの構造を直接調べる検査は、いかなる医学的帰結 (medical cosequence) にかかわらずすべて、遺伝子検査である。
- (2) 特徴や特性に関する情報で、DNA配列の関与を明確に結論付けることを可能にするような情報を提供できる検査は分析対象物質 (RNA、タンパク質、代謝物など) を問わず、すべて、遺伝子検査である。

さらに、以下の2つを区別するとよいだろう。

(1) 医学的遺伝子検査実施 Medical Genetic Testing

これは、以下に列挙された医療に関する情報を引き出すための「遺伝子検査」(Genetic test) の応用である。

- 1) 疾患の診断
- 2) 疾患の治療
- 3) 疾患のリスク予測 (検査の時点では臨床的には明らかではなく、遺伝子検査によってのみ判別できるような疾患を示す検査)
- 4) リプロダクティブ・ヘルス (出生前に、ある特定の状態が子に受け継がれ、あるいは子に認められる尤度 likelihood を予測する検査)

一般的に、後者2つのカテゴリーは、倫理的、法的、社会的に最も問題視される種類のものであることに留意すべきであろう。

(2) 非医学的遺伝子検査実施 Non-medical genetic testing

これは、医療上の意思決定以外の目的への「遺伝子検査実施」(Genetic testing) の

である。これら検査によって、遺伝子検査とは何なのか、また遺伝子データや遺伝情報が何を意味するのか、という人々の認知の大半が形成されたと考えられる。

このため、人々は以下のような検査を遺伝子検査であるとみなす傾向がある。

- (1) 典型的な、浸透率 (penetrance) の高い単一遺伝子疾患の診断や予測のための検査すべて (DNAベースや他の分析対象物質であるかどうかを問わず)。
- (2) 親子鑑定実施や法医学的検査実施 (特に後者が遺伝子検査に対する一般見解に大きな影響を及ぼしている) を含めて、DNA配列の違いを分析する検査すべて。

これら2つの検査には以下の重要な特徴がある。

- (1) 一般的な医学検査においては、稀とも言えるきわめて高度な情報内容が、重篤な疾患の予測や正確な個人特定データ入手に関して、得られる。
- (2) 遺伝する要因のみによって決定される情報内容が得られる。

以下のことから、人々は遺伝子検査、遺伝子データは、非常に中率の高い機微な情報 (sensitive information) であるとする見方をするようになった。

- (1) 人々が経験したことがある、もしくは直面したことのある現在入手可能な遺伝子検査のほとんどが、上記2つのカテゴリーに属する遺伝子検査 (非常に高度な情報コンテンツを提供する検査) である。
- (2) これから発症するかもしれない疾患の予測を可能とするような、非常に高度な情報コンテンツを得られる医学検査のほとんどが、稀な単一遺伝子疾患を予測するための遺伝子検査である。

単一遺伝子疾患を予測する検査やDNAベースの身元確認検査はその他大多数の医学検査とは相当異なる。また、これらの遺伝子検査は一般遺伝子検査と関連付けられる。それゆえ遺伝子検査というものは他の医学検査とはカテゴリー的に本当に異なり、プライバシーや機密性を脅かす可能性が高いという人々の認知が生じたことは理解できることである。

データは、含まれる情報量が多いほど濫用の可能性も高くなることから、高度な情報コンテンツを含むデータについて懸念する声が上がるのも無理からぬことである。前述のように、現在一般に最もよく知られている例は、機密性の高い種類の遺伝子検査であることから、人々は、検査が提供する情報が機微 (sensitive) なものかどうかではなく、その検査が遺伝子検査である、ということのみの認知となっている。この現状は残念ではあるが、理解できる。

応用である。特に、親子鑑定や法医学的検査、そして動物原料や植物原料の有無の特定のために実施されるものを指す。

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

遺伝子検査実施(データ)情報に関する現在の人々の認知 (public perception) はこれまでの遺伝子検査に関して経験したことに関係している (上記2.3参照)。それらはいずれも特有の性格をもっている。すなわち、そこで生成される情報は「超高密度情報コンテンツ」(very high information content) である。

高密度情報コンテンツは、データの個人的機密性に直接転換される。すなわち、誤用 (misuse) や濫用 (abuse) の潜在的可能性が高くなる。そこで当然ながら遺伝子検査に関するパブリックディベートに特徴づけられる関心が高まっている。遺伝学や遺伝子データに関するパブリックディベートは、非常に的中率の高い検査 (highly predictive test) に基づいている。実際には、人々は (ずっと低い情報コンテンツをもつものであるが)、遺伝データの大部分には十分には接していない。

どのようなデータについても言えるが、実際の情報コンテンツにより、そのデータの機密性 (sensitive) が決まるのである。遺伝データが非遺伝データか、ということだけでデータの機密性が決まるわけではない。そのため、あらゆる遺伝データセットについてパランスのよい合理的な評価に達するには、上記の定義のように、情報コンテンツに基づき遺伝データの中で区別をするのが妥当である。

情報の意味の評価と解釈を可能とするには、上記の定義にさらに情報コンテンツの計測 (metric) が加えられる必要がある。ただし、情報コンテンツはデータが利用される状況によって変わるものである。すなわち同じデータセットでも、問われる質問によって情報内容が違ってくる、ことに留意すべきである。

このことが明確に示されれば、すべての遺伝データの中で、患者個人に特定の帰結を及ぼしうる情報と、情報コンテンツが乏しいデータと、を区別することが可能となる。これにより、遺伝子検査の利用に向けたより計測された (measured) 合理的なアプローチが可能となる。また、情報コンテンツが低くて特異的でないものから情報コンテンツが高く非常に特異的なものまで、広いスペクトルが存在することは、遺伝子検査に限らずすべての医学検査に共通して言える。

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

遺伝子検査の定義と遺伝子検査に対する前述の人々の認知を考えると、どのような種類の検査であれ、得られたデータの意味と患者個人への影響を最終的に決定するのは、情報コンテンツであることは明らかであろう。前向き研究 (prospective study) には陽性的中率 (positive predictive value: PPV) や陰性的中率 (negative predictive value: NPV)、後向き研究 (retrospective study) には特異度 (specificity) や感度 (sensitivity) というように、医学検査には情報の質を計測し評価するための確立したパラメーターが数多く存在する。検査結果がもたらさるる医療上もしくは潜在的社会的インパクトを決定するのは、効果のある陽性予測と陰性予測の能力 (effective predictive power)、あるいは特異度や感度であり、疾患の重症度やその疾患が医療・社会に及ぼすインパクト、あるいは問題となっている臨床的アウトカム (health outcome) が関係する。

これらのパラメーターは、通常、疾患の特性、とりわけ、その疾患が単一遺伝子疾患なのか、複合疾患なのかに影響される。遺伝子検査を分類するためには、PPV/NPV、特異度感度のような数値のみを用いるのではなく、むしろこれらの検査が生物学的機式 (biological mode) を経て健康アウトカム (health outcome) に影響を及ぼすか否かによる、遺伝子検査を分類することが意味あるように思われる。

以上から、得られる情報コンテンツによって遺伝子検査を以下の3つのカテゴリに分類することが可能である。これらの定義については、このトピックについては記載されたある白書に、述べられている (図1)。

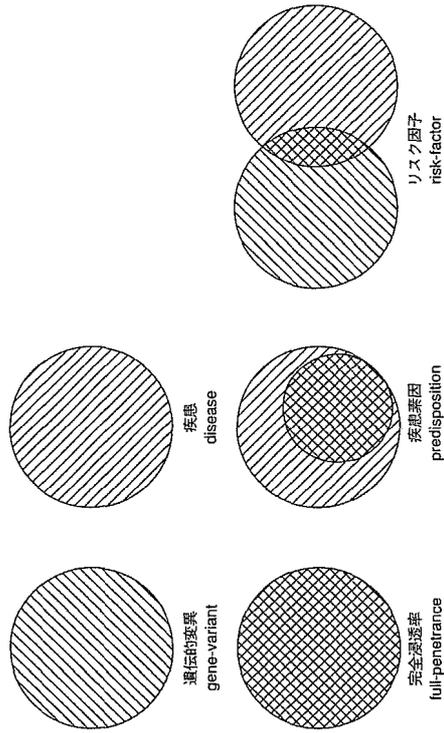


図1

4.1 完全浸透率検査 Full penetrance tests

この検査は、遺伝的変異と疾患との間に非常に高い相関性が認められる古典的な単一遺伝子疾患を調べるためのものである。この場合、ある遺伝的変異が存在すれば実質的に必ず発病し（完全浸透率 full penetrance）、存在しなければ絶対に発病しない（いわゆる表現型模写 phenocopy、すなわち遺伝的素因以外の素因による疾患の「模写」 imitation は起こらない）。

検査の結果、変異型遺伝子の存在が認められると、その疾患の診断、予測的中率はきわめて高く（陽性的中率 PPVが高い）、認められなければ、その疾患が発病する可能性はゼロに近い（陰性的中率 NPVが高い）。疾患が発病することが知られている家族の構成員を対象にこのような検査が実施される場合は特にそうである（検査実施の適合度 testing fidelityを示す重要なパラメーターである事前確率 prior probabilityが高くなる）。

このような検査では偽陰性（false negative）結果や偽陽性（false positive）結果が出る可能性がさきわめて低く、感度、特異度が共に高い。この種の予測的正確さ（predictive accuracy）はほとんど決定論的（deterministic）であり、臨床医学においてはこのような検査は稀であり、遺伝する稀な疾患を対象としたものに限られる。この中率の高さは、その変異型遺伝子の浸透率が高いということ、そしてDNAシーケンシングの結果が通常疑いの余地のないものであること、の結果である。

2.4に示される定義に基づけば、このような診断技術は、分析対象物質（核酸配列、タンパク質濃度構造機能、もしくはその他の機能検査）の如何を問わず、すべて「遺伝子検査」(Genetic Test) であるともみなされる。ただし、その分析対象物質には前述のように疾患との強い相関 (correlation) が認められなければならない。つまり、その分析対象物質における変異が、DNA鋳型 (DNA template) における変異によって決定付けられているか、あるいは変異を示唆するものでなくてはならない。対象となる疾患の例は、ハンチントン病 (Huntington's disease, DNA配列分析によるテレスト) とフェニルケトン尿症 (非DNAベースのアッセイを用いた検査) である。

4.2 疾患素因検査 Predisposition tests

この検査は、遺伝子の浸透率が完全とは言えないが、表現型模写の起こる可能性が低い家族性の疾患を調べるためのものである。検査で陽性結果が出た患者すべてが病気を発症するわけではないが（中程度のPPVもしくは特異度）、陽性結果の出た個人に病気が発症すると、それは遺伝的変異の結果であると考えられる。同様に、陰性結果が出ると、疾患が存在するいは発症する可能性は少ない。

そのため、こうした検査は発病歴のある家族においては感度が高く（偽陰性結果が少ない/少ない）NPVも高いが、特異度は限られている（偽陽性結果が出ることもある）。この制約 (constraint) は、その他の分析対象物質 (DNAベースの変異の影響のみならず、その他多くの要因の影響を受ける物質) を扱う検査で特に大きくなる傾向があることから、こ

のカテゴリーの検査は、2.4に示される定義にしたがって、DNA配列ベースの検査のみが「遺伝子検査」とみなされべきである。対象となる疾患の例は、家族性 (BRCA1/2) にかかわる乳癌、遺伝性血色素症である。

4.3 リスク因子検査 Risk factor tests

この検査は、遺伝子変異の浸透率が低い、一般的複合疾患患者を調べるためのものである。疾患の発現に、複数の異なる遺伝的素因に加え、通常、環境要因も関与してくるからである。一つの遺伝的変異のみで疾病はほとんど予測できない。

そのような要因がさまざまな形で絡み合い同じ臨床的症候 (clinical presentation) が現れることから、表現型コピーも多く見受けられる。検査の結果、ある特定の遺伝的リスク因子の存在が認められれば、その疾患を発症する可能性 (odds) が高くなるというものの、陽性結果が出た患者の多くが発症せず、また陰性結果が出た患者が発症することもある（その他のリスク因子の組み合わせによって）。

したがって、このような検査にはPPVやNPVに限界がある（ないし感度や特異度にも限界がある）。そのため、これらの検査の結果が医療上の意思決定に及ぼすインパクトは、従来の医学検査（血圧やコレステロール値を調べる検査）と変わらない。ゆえに、このカテゴリーの検査は、DNA配列ベースの検査のみが「遺伝子検査」とみなされべきである。例として、ライデン第5因子変異 (Factor V Leiden variant) や、ApoE4対立遺伝子 (ApoE4 allele) がある。

このカテゴリーは連続変量 (continuous variable) のスペクトルを単純化したものである。生物学のどの領域についても同様のことが言える。しかし、上記のカテゴリーは、「遺伝子検査」という、情報コンテンツが多様ゆえ患者個人への潜在する医療的・社会的インパクトも一様ではない検査手法を分類するための、一つの実用的なアプローチを提供してくれる。実際、医療現場に新しい検査が導入された場合、測定されるパラメーターが示す生物学的動態 (biological behaviour) に基づき、それらの検査をケースバイケースで上記のカテゴリーにあてはめることは有用かもしれない。

5. 薬理遺伝学的検査とデータ Pharmacogenetic tests and data

定義上当然のことながら、薬理遺伝学的検査の帰結は薬ともに使われることにより、可能性と適用性が最大限に引き出される。薬物反応性 (drug response) における個人間の差に關する検査は根底にある生物学的パラメータの内容に基づき、下記のように、概念的にまったく異なる2つのカテゴリーに分類できる。

6. 医療と研究における意味合い

Implications for medical practice and research

リスク因子検査、そして通常、疾患要因検査についても言えることだが、遺伝子検査と非遺伝子検査の区別（本章で提示されているものも含め）恣意的なものであると言わざるを得ない。なぜならば、これらDNAベースの検査から得られる情報の（限界のある）質は、その他の生物医学的検査から得られる情報の質と実質的に変わりがないためである。

同様に（観点は逆だが）、完全浸透率検査においては、DNAベースであるうと、非DNAベースであるうと、得られる高い情報コンテンツにほとんど違いはない。そのため、医療情報の見地からすると、すべての検査は分析対象物質の如何にかかわらず「医学検査」として分類されるべきであり、収集された情報は「個人医療情報」(private medical information) とみなされるべきである。

6.1 情報保護 Confidentiality

「遺伝子検査」から得られる情報を含め、いかなる医療データの情報コンテンツも、その情報がどのような環境で何のために使われるのかによって、大きく変わってくる。そのため、ある一連の遺伝マーカーが、健康状態について何の予測的情報コンテンツも提供しないこともありうる。しかし同様に、法医学的検査 (forensic) や親子鑑定 (paternity) においては情報コンテンツが極端に高い。このため、すべての遺伝子データは、明らかに情報内容の如何にかかわらず、その他の個人データや医療データと同じく、情報保護 (第9章 p.130の記註参照) のための高い水準で取り扱われなければならない。診療においても研究においても、同様のことが言える。

6.2 被験者の保護 Protection of human subjects

ある特定の状況下で実施された検査の情報コンテンツによっては、その情報が遺伝情報であるか否かにかかわらず、高い中率の医療情報を保持する患者個人への (検査への、ではなく)、特別な考慮が必要か否かを調べるのが重要な対応であると言えよう。

6.3 遺伝カウンセリング Genetic counselling

遺伝子検査プロセスの一環として遺伝子検査についてのカウンセリングが必要か否かは、検査結果がその個人ないし家族に及ぼすインパクトによって決まる。したがって、「完全浸透率検査」、「疾患要因検査」、「リスク因子検査」、を区別したほうが適当 (appropriate) だろう。

「完全浸透率検査」は主に生殖にかかわる意思決定 (reproductive decision) に意味をもつことから、検査対象の家族にも重大な影響を及ぼしうる。そのため、これらの保因者

(1) 「古典的な薬理遺伝学的」(classical pharmacogenetic) 検査は、それ自体が疾患を引き起こしたり疾患に寄与したりするものではないが、問題となっている薬とともに使われて反応した時点ではじめて臨床的症候を表すような生物学的パラツキを調べるための検査である。こうした遺伝的変異は、ある薬との薬物動態的相互作用 (吸収、分布、代謝、排泄) もしくは薬力学的相互作用のいずれかに影響を及ぼす。

(2) 「疾患の機序にかかわる薬理遺伝学的」(disease-mechanism-related pharmacogenetic) 検査は、(1) とは対照的に、直接疾患に関係しており、それ自体 (per se) に病理学的意義のあるような生物学的パラツキを確認するための検査である。これは、ある全体としての臨床疾患/診断本体 (overall clinical disease/diagnostic entity) におけるサブグループを診断するものである。このシナリオでは、ある特定の薬へにおける薬物反応性における違いは、薬が標的とする疾患機序が、ある患者において疾患に寄与しているかどうか (つまりその患者が、その薬が意図する臨床疾患本体のサブグループに属するかどうか) に関連している。

よって、この薬理遺伝学的検査は、患者の「分子鑑別診断」(molecular differential diagnosis) であるとも言える。

上記2つのカテゴリには概念的にはやや異なるが、投薬において果たす役割は共通する。すなわち、いずれもDNAにコードされるある特定の遺伝マーカー (genetic marker) に基づいて患者を層別化するためのものである。この層別化により、前者の検査では患者個別の投与量計画 (dosing regimen) が策定され、後者の検査では投薬に適した患者と適していない患者 (eligibility/ineligibility) とが決定されるが、いずれも「薬理遺伝学」の用語の傘下 (under the umbrella) にあるものと考えてさしつかえないだろう。

いずれの検査も、生成される情報コンテンツはさほど重大ではない。すなわち検査のパフォーマンスを予測する2種のパラメーター (PPV/特異度もしくはNPV/感度) のいずれか (あるいは両方とも) が、「リスク因子検査」におけるそれに相当するものであると考えられる。通常は検査結果に基づき、患者はいわゆる「代謝の遅い人」(poor metaboliser: PM) と「代謝の速い人」(extensive metaboliser: EM, 古典的な薬理遺伝学的検査)、もしくは薬の「レスポンド」(responder) と「ノンレスポンド」(non-responder, 疾患機序に関する検査) に区別する用語が一般に使われる。これらの検査は得られる情報コンテンツに限界があり、ただただあるスタイルで薬物に反応しやすいか (likely) にくいかを区別しているにすぎない。

検出 (carrier detection) や出生前検査実施 (prenatal testing) への、ケアの標準として遺伝子検査を実施するのが妥当であるとは一般的には考えられている。

「疾患要因検査」と「リスク因子検査」にカウンセリングが必要か否かは、基本的には治療を担当している医師個人の領分に属する。たとえば、ライデン第5因子変異という異常を抱えていることによる相対的リスク (relative risk) の増加の度合いは喫煙者であるということに相当するものであり、そのリスクに見合った対応が求められる。

6.4 品質管理と規制当局による監督 Quality control and regulatory supervision
 どのような医学検査においても、信頼性の高い結果を患者に提供するためには、厳格な品質管理 (quality control) と保証 (assurance)、研究施設 (laboratory) の適当な認証 (accreditation)、が必須である。

遺伝子検査の多くの歴史をみても、適切な基準の設定が必須である (もともとは研究ベースの検査から臨床で利用される検査へと進化したが、GCPのガイドラインに沿った基準が必ずしも適切に確立されないうままのものもある)。

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

診断を目的とした出生前検査や出生後検査実施 (postnatal testing) は、医療上必要と判断された場合は、無料で提供されるべきである。また、十分な説明を受けた患者が出生後の予測検査を要請した場合は、陰性結果が陽性結果と同様に重要である (あるいはより重要ですらある) こともあることから、そのような検査が提供されるべきである。

また、多くの一般的複合疾患群は多因子的であることから、それらは環境要因や生活様式の影響も強く受ける。疾患のリスクがより正確に評価できるようになれば、人々は全体的なリスク軽減のために生活様式を変更するなど、ヘルスケアのインフォームド・チョイスができるようになるだろう。

しかし、治療法/予防法のない発症性の疾患 (例: ハンチントン病) を予測するための遺伝子検査は、小児が法定年齢 (legal age) に達してから自ら検査を受けるか否かの判断を下すべきであり、両親がそれを無視して勝手に検査を要請してはならない、という一般的なコンセンサスがある。

7. 社会的/法的側面 Social and legal aspects

7.1 「規制される検査実施」 "Controlled testing"

当然のことながら、多くの人が遺伝子検査はすべて、ヘルスケア・システムを介して提供されるべきであると考えている。しかし今日、DNAベースの親子鑑定や、特定の疾患

素因検査 (遺伝性へモクログマトーシス) については、しばしばインターネットなどから誰でも自由にアクセスできる。

自分の体について知る権利は、基本的な権利である。そのような検査が医師の診察を経て実施されるのが最も望ましいのは確かだが、十分理解できる (well informed) 年齢に達した成人から要請された場合には、それは却下されるべきではない。

規制当局は、このような検査を提供する研究施設を認可する場合、検査前の医師の診察を要件とするかもしれない。

7.2 データ保護 Data protection

すべての患者は、自らの医療データが、自らが承認を与えた所定の目的以外で利用されることがないことを保証 (assurance) されるべきである。ただし、適切なプロセスを経て機密性が保証され (サンプルとデータの完全な連結不可匿名化 anonymization と適切なシステム監査 systems auditing)、データが集計分析 (aggregate analysis) の形でのみ使用される場合には、特定された研究目的のためであれば、患者がサンプルや医療情報の使用に対する権限 (control) を放棄する (relinquish) かないかは患者の自由に任せられるべきであると見解が大半である。

7.3 被験者保護 Subject protection

個人によりよい医療を提供するという目的が達成されるためには、遺伝子検査を含むすべての医学検査から得られるデータをその個人の治療に携わっているヘルスケア・プロフェSSIONナルの間で共有されなければならない場合がある。しかしこれには、意図せぬ第三者 (unintended recipient) がデータにアクセスし、被験者が望みもしないし承認もしないような形で誤用 (misuse) や濫用 (abuse) へのドアを開く可能性がある。

この問題について今最も懸念されているのが、このようなデータに基づく雇用上の差別と保険加入上の差別である。遺伝データやさらに広くはすべての個人医学情報の意図せぬ利用を避けるには、法的ガイドラインを含む社会的なコンセンサスが必要であろう。また、個人医学データの合法的利用を規制し個人に害をもたらすような使用を禁止する最良の実施原則 (best practice principle) が求められるであろう。

8. 概要 Summary

医学検査における最も重要な特性は、その情報コンテンツである。遺伝子検査と非遺伝子検査を区別することには科学的論拠がなく、たとえ区別しても、個々の情報をどのように利用し保護し、どうすれば保因者 (carrier) を情報の不正使用から守れるかのガイドラインをつくるのに役立つわけでもない。

参考文献 References

- 1) Miller F, Hurley J, Morgan S, et al. Predictive genetic tests and health care costs. Final Report Prepared for the Ontario Ministry of Health and Long Term Care; 2002

しかし、遺伝情報に基づく差別の可能性に一般の関心が強いことに耳を傾けることは大切である。遺伝子検査と第三者による烙印 (stigmatisation) や濫用の可能性に対する一般の見解が深刻に受け止められ、誤った認識が医療の進展を阻むことがないよう注視すべきである。

また社会は、そこに暮らす人々に対し、遺伝データを含むあらゆる医療データに基づく差別からの保護を提供しなければならぬ。保護がなければ、すべての「遺伝子検査」が、その情報コンテンツ (多くは非常に限られている) の如何にかかわらず、差別の原因となる可能性を秘めているという現在の一般の主張は、正当化され、事実が目に向けられないうまま、自己完結してしまいう可能性すらある。

本章に示されているように、遺伝子検査は個々の医療と人々のパブリックヘルスに新たな利益 (advantage) を提供する可能性がある。それを認識する一方、その限界についても理解することが重要である。理想的には、検査はすべて、分析対象物質ではなく、予測や診断の的中率に基づいて評価されるべきである。同時に、DNAベースの検査一般に対する一般の関心について認識すべきである。

用語集

- 分析対象物質 (analyte)
- 医学検査において質的もしくは量的特性が分析される生化学的もしくは生物学的分子
- 感度 (sensitivity)
- 疾患を有する人に陽性結果が出る尤度 (すなわち感度が高くなるほど偽陰性結果率は低くなる)
- 特異度 (specificity)
- 疾患をもたない人に陰性結果が出る尤度 (すなわち特異度が高くなるほど偽陽性結果の確率は低くなる)
- 陽性的中率 (positive predictive value: PPV)
- 陽性結果の出た患者が疾病を有する、あるいは発病する尤度
- 陰性的中率 (negative predictive value: NPV)
- 陰性結果の出た患者が疾病をもたない、あるいは発病しない尤度
- 浸透率 (penetrance)
- ある遺伝的変異が関連疾患を引き起こす能力 (capacity)
- 表現型模写 (phenocopy)
- ある疾患の、問題となっている遺伝的変異の存在と無関係な発現