

- について決定を下す際は、テザインが違えば効用も違うことも認識すべきである。
- (2) 薬理遺伝学的検査の薬理経済学的研究 (pharmacogenetic pharmacoeconomic study) を実施する場合は、複数のパラメーター (効果、安全性、QOL、コスト) を考慮すべきであり、多基準 (multi-criteria) の方法やモデル化手法の最適な利用が発展されるべきである。
- (3) インセンティブベースによる処方、少なくとも薬理遺伝学ベースの治療が導入された際の、潜在的成本の長期的なコントロールへの一つのアプローチを提供するかもしれない。こうしたアプローチはさらに探索されるべきである。

### 参考文献 References

- 1) Gray JAM. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions (2nd ed). Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001. [津谷喜一郎、高原亮治 (監訳) . エビデンスに基づくヘルスケア. エルセビア・ジャパン, 近刊]
- 2) Foot E, Bieber F, Kroll W, et al. Impact of pharmacogenetics on health care and health economics. *Int J Pharmacoecon Med* 2001; 15: 95-100
- 3) Flowers CR, Veenstra D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 481-93
- 4) Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *Am J Manag Care* 2003; 9: 493-500
- 5) Lichter JB, Kurth JH. The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare. *Curr Opin Biotechnol* 1997; 8: 692-695
- 6) Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 887-98
- 7) Drummond MF, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, (2nd ed). Oxford: Oxford University Press; 1997
- 8) Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997; 16: 1-31
- 9) Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-58 [JAMA 1996; 276: 1172-77, 1253-58, 1339-41の3部作の一部. 全体が書籍化されたものに、Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996がある。日本語訳が、池上直己、池田俊也、土屋有紀 (監訳) . 医療の経済評価. 医学書院, 1999として出ている]
- 10) Drummond M, Dubois D, Garattini L, et al. Current trends in the use of pharmacoeconomics and outcomes research in Europe. *Value in Health* 1999; 2: 323-32
- 11) CCOHTA. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals: Canada. 2nd ed. 1997 (<http://www.ccolta.ca/main-e.html>)
- 12) Mather DB, Sullivan SD, Augenstein D, Fullerton DS, Athlerly D. Incorporating clinical out-

- comes and economic consequences into drug formulary decisions: a practical approach. *Am J Manag Care* 1999; 5: 277-85
- 13) Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: the thiopurine S-methyltransferase paradigm. *Pharm Res* 1999; 16: 342-49
  - 14) Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 577-79
  - 15) Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 156-63
  - 16) Tavadia SM, Mydlarski PR, Reis MD, et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-32
  - 17) Kuivenhoven JA, Juikema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86-93
  - 18) Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, et al. Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 53-60
  - 19) Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958
  - 20) Lehmann DF, Medicis JJ, Franklin PD. Polymorphisms and the pocketbook: The cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of *Helicobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1316-23

### Further reading

- A) Beresniak A, Duru G. Economie de la sante. MASSON editeur, 5eme edition, 250p 2002
- B) Tulchinsky TH, Varaviskova EA. The new public health: An introduction for the 21st century. San Diego: Academic Press; 2002.
- C) World Health Organization. Health systems: improving performance. In: The World Health Report 2000. Geneva: WHO; 2000.

## 第11章

# コミュニケーションと教育

Communication and Education

### 1. はじめに Introduction

「ヒトゲノムの配列」(Human Genome)が発表されて以来、その情報を基にかなり早い段階から、易罹患性(disease susceptibility)を予測できるという相当な認識と期待が高まった。しかし一方で、社会全体においてはこの動きを懸念する声も高まったことは理解に難くない。遺伝子ベースの研究への参加が、望ましくない不安を引き起こし、研究への参加者のもつ社会的・経済的貢献への気持に逆の影響を与える可能性もあるのではないかと懸念する声もある。

疾患感受性遺伝子(disease-susceptibility gene)が発見されるたびに、メディアはそれを治療の可能性を秘めた「大きな前進」(major break-through)として賞賛してきたが、一方で、医薬品開発における薬理遺伝学の役割や、薬理遺伝学がいかにかにヘルスケアを向上させることができるかについては、ほとんど認識されることはなかった。

遺伝子の発見がメディアの賞賛を浴び、数多く報道されても、有益な臨床応用が実現するのはまだ先の話、というパターンも少なくない。遺伝学的情報の氾濫により、「遺伝学疲れ」(genetics-fatigue)、あるいは遺伝学に対する懐疑的見解が出はじめているのも無理はないであろう。

また、研究の過程で、患者の許可を得ないで遺伝情報(genetic information)が収集されたり、それが第三者に対して意図的に開示されたり、第三者によって無認可でアクセスされたりなどし、研究の参加者に不利益となるような使われ方をするのはないか、と懸念する声もある。

現時点におけるコミュニケーションと教育の明らかな不足は、つぎのような事実からもみえる。

- (1) 大部分の薬理遺伝学的検査は薬の毒性を回避するために実施されており、そのため患者がその検査から受ける利益が明確になっていないなければならないが、一方で
- (2) 遺伝子検査の的中率(predictive value)について根のない主張をしている、薬理遺伝学的検査の熱烈な支持者がいる。また、直接消費者型(direct-to-customer: DTC)の検査を実施しながらも、検査結果の解釈と意義を説明するのに必要な専門知識と基盤を欠く商業的ラボ(commercial laboratory)について懸念する声もあがっている。

安全で有効性の高い薬を提供する上での薬理遺伝学的研究の長所、また、いかに患者個人へのリスクを最小限に抑えながらこれを達成するか、などについて研究への参加者に理解してもらえよう、必要な情報が提供されるべきであろう。

薬理遺伝学が治療にもたらすインパクトについて、社会の反応は大部分において熱心で楽観的なものであることが多くの調査によって明らかにされている。一方で、薬理遺伝学的検査実施やDNA関連のデータに関する疑問、意見、懸念をあらわにしている患者団体や一般人もいる。遺伝学や、重篤な疾患の診断や出生前診断への遺伝医学の応用、さらにはクローン技術について盛んに書きたてられる中で、これは予想に難くない。

コミュニケーションや教育における改善の余地が大きいのは明らかである。適切なコミュニケーションと教育を通じて懸念を表明している人たちに十分な知識がいきわたれば、薬理遺伝学的研究への参加（臨床上のものであれ、製薬上 pharmaceutical のものであれ）が大いに促進され、参加者の満足度も向上するだろう。

## 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

医薬品開発における薬理遺伝学の利用を阻む大きな要因の一つとしてあげられるのが、薬理遺伝学とは何か、それは何を含み、何を意味するのかということについての一般認識の低さである。薬理遺伝学の可能性を最大限に引き出すためには、すべての利害関係者が薬理遺伝学の利益と限界について適切な知識を得ることが重要になる。

また、医療経済学 (healthcare economics) の視点から薬理遺伝学の経済的・社会的利益についての幅広い理解が急務である。個人の機密性を保護するための法的規定の普及だけではなく、易罹患性 (disease susceptibility) に関する医学研究と、臨床アウトカム (clinical outcome) の改善を目指す薬理遺伝学の臨床応用とは異なったものであるという情報が普及されねばならない。

薬理遺伝学に関する知識が普及し、正しくない情報が与えられる不安が払拭されれば、この分野は即座に前面に出るだろう。

### 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

薬物反応性に個人差があることが、世間でどれだけ認識されているのかが現状では、定かではない。しかし、利害関係者が、この認識なしに薬理遺伝学の真価を理解するのは困難であろう。多くのヒト遺伝子多型の知識は、すでに蓄積されているが、すべての多型が遺伝子発現や遺伝子産物の活性に違いを生じさせ、臨床上のインパクトをもつものとは限

らない。

遺伝子は、影響力が大きいもの (major)、中程度のもの (moderate)、小さいもの (minor) にカテゴリー化される。重要な変異の例として、囊胞性線維症、免疫不全症患者におけるアデノシンデアミンナーゼ欠損症、A型血友病などの、単一遺伝子疾患 (single gene disorder) があげられる。

他の多型は、薬の代謝や作用に関係し、個人の薬物反応性に影響を与える酵素で起さる。遺伝的多型を示す薬物代謝酵素の中でも研究者に最も注目されているのがシトクロムP450 (CYPs)、N-アセチルトランスフェラーゼ、コリンエステラーゼである。

薬物代謝酵素における遺伝子の多様性は、酵素作用の欠損や活性の変化を引き起こす可能性がある。投与量が一律でも、血漿中薬物濃度に個人間のバリエーションが生ずるのそのためであると考えられている。

たとえば、遺伝子増幅が原因でCYP2D6の活性が高い人 (超高代謝型 ultrarapid metaboliser: UM) は、CYP2D6で代謝される基質 (ノルトリプチリン nortriptyline など) の血漿中濃度が低くなり、「大量投与」(megadose) を必要とする場合が多い。逆に、酵素活性が著しく低い、あるいは欠損している人は、薬物代謝が悪く、代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) とみなされ、投与量を少なくすることが多い。これが臨床上的程度の影響をもつことになるのは、ある特定の代謝経路が薬物代謝全体に占める程度や、薬の治療係数 (therapeutic index)、代謝物の活性によって左右される。詳細については第2章と第3章の「薬における異常反応」を参考にすること。

### 2.2 「個別化された医療」とは? What is 'personalised medicine'?

「個別化された医療」という用語は誤解を招く恐れがある。個々の患者のために医薬品が「開発」(develop) される、という意味合いにとられる可能性がある。むしろ、「個人を標的にした治療」(individually targeted therapy) という言い方がより適切だろう。個々の患者のユニークな遺伝背景 (unique genetic makeup) に最も適した (best-tailored) 治療を提供することを可能にし、患者にとつて薬の安全性と有効性を究極的に改善させる治療法を医師が選べるようにすることが、薬理遺伝学のゴールである<sup>2)</sup>。

治療における投与量と投与のタイミングのアウトカムの予測を強化させることは、患者により迅速でよりよい回復を得る機会を与えることになる。これは薬理遺伝学がエビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine) に果たす貢献の一つと言えるだろう。患者の薬物反応性をみながら試行錯誤 (try and error) しつつ、処方する薬を変えていくのではなく、最初の時点で、患者に適切な薬 (right drug) と適切な投与量 (right dose) を特定することにより、患者が効果的な治療を受けるのに必要な通院回数を減らすことが可能となる。その結果、コスト削減も可能となる<sup>3)</sup>。しかし、薬理遺伝学は、患者にとつて適切な薬を適切な用量で投与することによって、治療法改善の確率を高めるものに過ぎず、ポジティブな健康アウトカム (health outcome) を保証するものではない。

対する効率的かつ経済的な解決策を提供してくれらるものと考えられる。

## (2) 医薬品開発者へのインパクト Impact on developer

薬物代謝や薬物反応性には遺伝的なバラツキがあるという認識のもとで医薬品開発が行われることにより、市場には、より安全性の高い医薬品が出回り、患者にもより優れた治療計画 (therapeutic regimen) が提供されるだろう。医薬品開発プロセスにおける薬理遺伝学の意義、その組入れ (integration) については、第4章の「創薬と開発における薬理遺伝学の役割」、第5章の「創薬と開発における薬理遺伝学のインパクト」において述べられている。

遺伝的なバラツキがおそらくは関連している副作用 (adverse drug reaction: ADR) の軽減において、薬理遺伝学は重要な役割を果たす可能性を秘めていると言える。ADRが、入院、罹患、死亡の主要原因であるとすれば、ADR軽減はさらなるコスト削減につながるだろう (第2章の「薬における異常反応」参照)。

CYP2D6の基質であるデブリンソキン (debrisoquine) とスバルテイン (spartein) における代謝多型に関する所見が最初に文書にまとめられたのは30年前である。CYP2D6多型の最初の特性記述以降、数々の症例報告において、代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) は、一般人あるいは代謝の速い人 (extensive metaboliser: EM) と比較し、ADR (CYP2D6によって代謝される薬が投与された後) を引き起こしやすいため、すなわちADRの発生率が高いと示唆されてきた (第5章の「薬における異常反応」を参照)。

しかし、これらの所見を診療で適用するためには、患者のCYP2D6の遺伝子型を治療開始前に決定することの臨床的有用性 (clinical utility) を調べる前向き研究 (prospective study) が急務である。医薬品開発の分野では、遺伝子多型に起因する代謝のバラツキが原因で、臨床開発プロセスの後期において数多くの医薬品開発が失敗に終わっている。現在開発中の医薬品のうち、遺伝子多型が原因で代謝にバラツキがあるものは、法的承認の取得が困難になる、あるいは代謝に個人差のない競合薬に対して弱いものになる、だろう。このように、薬理遺伝学は医薬品の開発プロセスに大きな影響を与える。

## 2.5 データ保護と機密性 Data protection and confidentiality

遺伝データやその他の医療データの収集、解釈、取り扱いには、保険会社や雇用者など第三者によるアクセスを含み、数々の法的あるいは法に基づかないガイドラインがある (またさらに作成されるであろう)。その例として、EUデータ保護条例 (EU Data Protection Directive)、米国のHIPAA法 (Health Information Portability and Accessibility Act) 1966やHUGOなどがあげられる (website addressは本章章末参照)。

しかし、従来のガイドラインにおいては、収集される情報のさまざまな形を区別しない

## 2.3 薬理遺伝学：革命か発展か? Pharmacogenetics: Revolution or evolution?

すべての利害関係者、特に非専門家に対し、薬理遺伝学とゲノム薬理学は進化のプロセスであり、革命ではない、ということを確認する必要がある。個人の薬物反応性には薬理遺伝学に基づいた差がある、という事実は新しい発見でも研究分野 (discipline) でもない。遺伝によって決まる生化学的パラツキを説明するために、研究の必要性が最初に考慮されたのは、およそ1世紀も前の話である。薬の臨床使用に際してその有効性がないことや副作用から患者を守るための適切な行為をとることは、医療において数十年にわたって重要な成長すべき分野であり続けている (たとえば、抗マラリア薬、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症患者における溶血性貧血)。

薬理遺伝学は、これまで日常的に収集されてきたデータにさらにワンセットのデータを追加するに過ぎない。薬理遺伝学におけるデータには、血液型検査や家族歴データの収集など、遺伝的な性質のものも含まれるが、このようなデータによって患者が不利な立場に立たされることは、あるとしても、わずかである。薬理遺伝学について斬新な点は、幅広い薬のコアープと潜在的適用可能性、はじめて遺伝学的テストに参加することになる相当多数の患者の数、である。

これから先、薬理遺伝学的検査の使用は、その臨床的価値についての評価と検証を受けながら、ただゆっくりとヘルスケアに導入されるだろう。薬理遺伝学がもたらす価値は患者のケアの改善につながると考えられるが、その導入はためらいや不安などさまざまな反応に遭遇すると考えられ、困難が予測される。

## 2.4 安全性、有効性、経済的利益の向上

Better safety and efficacy and economic benefits

### (1) 購買者へのインパクト Impact on purchaser

薬理遺伝学は、既存の医療資源をより効率的に利用し、そのことによって治療の費用対効果を改善することともに、個々の患者への利益を最大限にする可能性も秘めている。疾病負担と薬関連による有害事象 (adverse event) の減少によって、患者にもたらされる利益は、ヘルスケア・システム、そして究極的には支払者と社会全体における経済的利益に反映されることになる。

現時点では、ある病気を患う患者群を処方対象とする高価もしくは新しい薬があり、しかしその薬から実際に効果を得られるのが当該患者群の中でもほんの一部の患者に限られているような場合、そのような薬の提供に要するコストを、ヘルスケア提供者は正当化できないものとみなすだろう。

その結果、その薬から最も高い効果を得られる少数の患者を、前もって特定することができないという理由から、ヘルスケア提供者はすべての患者に対し、その薬の利便性へのアクセスを拒否することになる。薬理遺伝学的検査は、薬の効果が現われるサブグループをあらかじめ特定することを可能とすることにより、このようなジレンマに



形で書かれており、遺伝子に関する情報やデータは、すべて患者にとつて重大かつ深刻な意味合いがあるものとして扱われてきた。その結果、これらガイドラインは、データ保護と患者のプライバシー保護を主旨としてはいるものの、その解釈および適用において、時と混同と矛盾を伴うことがある。

### 2.6 医学研究対臨床応用 Medical research versus clinical application

薬理遺伝学の基盤をなす知識と技術の進歩により、薬理遺伝学の探索を含む多くの臨床研究が実施されるようになってきた。同じ薬理遺伝学的的分析でも、それらがすでに認知され、臨床的に妥当な計測 (measurement) に関するデータを提供できるものなのか、それとも薬物反応性における遺伝的要因の、これから確かめられる新しい仮説を生成するものなのかについて、患者被験者がしっかりと理解できることを、研究者は確実に行う必要がある。また後者の場合、研究者は被験者に対し、その解析が探索的なものであり、個々の患者の医療に即座に適用されるものではない旨を説明する必要がある。

## 3. 教育者の課題 Issues for the Educator

### 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

ヘルスケア・プロフェッショナルや研究者は、遺伝学的検査や薬理遺伝学的解析に具体的に何が含まれるのかについて、質の高い情報を提供しなければならぬ。たとえば CYP2D6 の多型についての説明や、CYP2D6 で代謝される薬の投与量が多型によってどんな影響を受けるか。また、薬理遺伝学的検査によってどの患者が薬に反応し、あるいはどの患者が副作用を経験するかを絶対確実に予測することは不可能であることも、患者に認識してもらふ必要がある。薬理遺伝学的検査によって得られた知識により、医師は患者にとって適切な薬とその投与量を選択することが可能となり、その結果、個々の患者がそれぞれ薬から得る全体的な費用対効果が改善されることも認識されるべきである。治療法の個別化は、薬の有効性と安全性を「保証」(guarantee) するものではない。また、患者は、薬理遺伝学は進化しつつあるという特性をもつことも知らされるべきである。

輸血の前の血液型検査などのような遺伝学の応用は、何年も前から実行されている。すべての薬が突如として薬理遺伝学的検査から得られた情報を伴うようになるわけではなく、薬理遺伝学的検査の利益と限界に関する客観的情報をうまく伝達できはじめて、過去数十年にわたる遺伝学とゲノム学の成果が存分に発揮され、人々の健康の改善実現が促されるのである<sup>3)</sup>。

### 3.2 社会的、法的、倫理的な意味合い Societal, legal and ethical implications

ヘルスケア・プロフェッショナル、研究者、政策立案者 (policy maker)、購買者 (purchaser)、その他の鍵となる利害関係者は、薬理遺伝学の実現化において重大な役割を果たす。費用対効果 (cost-effectiveness) の改善を達成するための道具として薬理遺伝学を用いるなら、医薬品の研究開発にかかわる企業とヘルスケア購買者は、長期的なコスト削減を評価するためのシステムを整備し、その中で役割を果たすべきである。

薬理遺伝学的特性によって有害事象が生じたり、有効性がなくなることはない。薬理遺伝学的特性は、薬物反応性における個人差をよりよく把握するための一つの科学的な道具にすぎない。しかし、患者の薬物反応性の差があらからじめわかれることから、特定の治療へのアクセスが制限され、良好な反応が期待される患者にのみ治療が行われる可能性がある。これは患者にとつての最善の利益を考慮すると、異論のあるところである。

しかし、重篤な疾患を患う患者に薬理遺伝学的理由で特定の薬へのアクセスを拒否すると、遺伝型と薬物反応性の相関性が頑強で (robust)、かつその他すべての介入 (intervention) が探索されない限りは、その患者は最後の、あるいは唯一の頼みの綱を奪われてしまったように感じるかもしれない。医師は、患者の期待に対処し、処方における適切な意思決定を行う上で、鍵となる役割を果たすことになる。

医師を対象とした教育においては、分子医学、薬物動態学、薬力学、さらにはこれらのパラメーターに影響を与える遺伝的要因を含む、各種要因に関する知識を向上させる必要がある。非医療分野の施設内審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) や独立倫理委員会 (Independent Ethics Committee: IEC) のメンバーに対しても、遺伝学的検査、その利益と限界に関する教育が必要だろう。現時点では、薬理遺伝学に関する意見や必要な条件について、倫理委員会の内部で、また倫理委員会間で大きなバラツキがある。

研究にかかわる関係者は、遺伝データの生成・取り扱い・保存・使用、さらには保険者、雇用者、研究に関係しない者、によるデータへのアクセス制限など、データ保護について理解し議論する必要がある (第9章の「倫理的課題」を参照)。

患者を対象とした研究に直接関与する研究者は、患者に対し、患者個人の医学データはすべて、患者自身が認可した用途の範囲内で利用される旨を知らせ、それを保証する必要がある。プライバシーと機密性の保証こそ、薬理遺伝学に対する社会の信頼度を高める鍵となる。遺伝データの生成・取り扱い・保管・使用 (特に保険者や雇用者によるデータアクセスについて)、そして適当な場合には、最終的な廃棄、の各方法について、関係者間で意見の一致を得る必要がある。

これらは、患者に個人のプライバシーとその保護を保証する上で、欠かせないものだろう。

### 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

薬理遺伝学の可能性を最大限に引き出し、薬理遺伝学的研究から得られた潜在的利益を将来の医療に応用していくためには、すべての利害関係者に対する教育が必須である。その活動は、社会全般で医療に何が求められているのかを視野に入れた、薬理遺伝学のインパクトに関する情報に特に重点を置くべきである。また、学校、一般市民など、特に利害関係者をターゲットにしたあらゆるレベルでこのような情報の普及を促すべきである。患者は、医師、薬剤師、その他のヘルスケア提供者からのアドバイスに全般的に依存することから、特にヘルスケア提供者を対象とした必須習得科目には薬理遺伝学に関する教育が組み込まれていなければならない。

医療関連分野でバイオテクノロジーの応用を受け入れることによって、その利益とリスクについてのバランスのとれた意見交換の継続が妨げられてはならない。鍵となる利害関係者は以下の通りである。

- (1) 医師、薬剤師、ラボのスタッフ
- (2) 患者、患者団体 (patient group)
- (3) 一般市民
- (4) ヘルスケア・プロフェッショナル (ヘルスケア提供者)
- (5) 第三者である支払者 (例: 公的健康保険、民間保険会社)
- (6) 規制当局、政策決定者 (政府)
- (7) 医療産業—製薬・バイオテクノロジー・診断会社
- (8) アカデミア (研究者、教育者)

継続的な教育に対する究極の動機は、より有効でより安全な治療法の実現によってもたらされる利益である。

### 3.4 教育的アプローチ Educational approach

ヘルス・プロフェッショナルを対象とし、薬理遺伝学とゲノム薬理学の進展に関する教育を促し、情報を提供するものは、以下のような信念からである。

- (1) 今後数十年の間に遺伝的に御された医学によってヘルスケアの全体像が変貌していただろう。
- (2) ヘルスケア・プロフェッショナルには、遺伝学の基本原則と医療における遺伝学の基礎を理解する知識が求められるようになる。
- (3) ヘルス・プロフェッショナルへの教育において、遺伝学と薬理遺伝学に関する科学的情報は、最新かつ正確なものでなくてはならない。

利害関係者は、各々の専門分野によって要求される知識が異なる。そのため、コミュニケーションや教育においては、各臨床の専門性を絞ったプログラムが用意されるべきである。ヘルスケア・プロフェッショナルには、適切な情報の確保が求められると同時に、患者の不安や疑問に対処するスキルも要求される。これはつまり、医療サービス関係者の再訓練と再編成の必要性を意味するものであろう。そこでの教育とコミュニケーションに対する努力は、中核的な役割を果たすことになる。

### 3.5 用語 Language

すべての利害関係者は、明瞭で比較的簡単な言葉の使用が必須である。理解可能で情報を伝える力のある、対象に適した言葉を使う必要がある。利害関係者への知識の普及あるいは患者への治療指示においては、関連した専門用語は、すべて国際的に認められている定義にしたがった用語、用法に的確にしたがうべきである。さらに、研究者は、薬理遺伝学 (および清気の遺伝子検査) が、遺伝子治療、遺伝子操作、クローン技術、遺伝子工学、と混同されることがないよう、遺伝子検査の種類を明確に区別しなければならぬ。遺伝に基づいた情報への非常な過敏な反応は、文化に依存していることを認識し、多言語社会の患者へのサービスの提供についても考慮する必要がある。

### 3.6 メッセージ The message

教育者はつぎの内容を明確に伝えなければならない。

- (1) 薬理遺伝学分野の進展は、患者、ヘルスケア提供者、支払者、医療産業にとつて、治療上・経済上の機会と利益をもたらすものである。
- (2) 患者にとつて適切な薬を、最初から適切な用量で、適切なタイミングで、処方することが、薬の効果を改善し、薬物反応性がないあるいは遅い患者、の数を最小限にとどめて有効性 (efficacy) を改善し、重篤な副作用を回避して安全性を高める、ことにつながる。
- (3) 薬理遺伝学の進展は漸進的なものであり、一般に認められるようになるまでにはさまざまな困難が待ち受けているだろう。
- (4) 薬理遺伝学は、疾患関連遺伝子を調べるための検査、遺伝子治療、遺伝子操作、クローン技術、遺伝子工学、とは異なる性質をもつ。

## 4. 規制当局の役割 Role of the regulatory authorities

規制の側面からの薬理遺伝学については、第7章の「行政的立場からの薬理遺伝学」に詳しく述べられている。一般市民を含めた、利害関係者を対象としたコミュニケーション

## 6. コミュニケーションと教育戦略 Communication and education strategy

### 6.1 ゴール Goals

利害関係者に対し、薬理遺伝学について正確な情報を提供するのには、政策決定者と産業界の責務である。効果的なコミュニケーションを通じて利害関係者と接点を持ち、教育を推進するためには、計画と戦略的デザインが必要である。さらに、新しい情報は、日々の生活に適用されるものであることから、継続的な取り組みが欠かせない。

以下のゴールが、まず掲げられるべきである。

- (1) 薬理遺伝学的研究の応用がいかに人々の健康に影響するかに関する認識を広める。患者の治療とケアを含めて。
- (2) 特に臨床業務への関連性について、利害関係者を教育し、最新情報を提供するために、研究イニシアティブとその知見を伝える。
- (3) すべての関係者（少なくとも医師、医薬品ないし検査キットを開発する会社に属する人々）を対象とした、情報提供政策を現実との調和の中で構築する（たとえば教育やコミュニケーションの際に用いる用語や内容について）。

### 6.2 実施 Implementation

コミュニケーションと教育にはさまざまな手段がある。特に薬理遺伝学的視点から、コミュニケーションを促進し教育のゴールを達成する最も効果的な手段として、以下があげられる。

- (1) メッセージの一貫性と適切さを確保するために、ビデオ、ウェブサイトなどのコアとなる教材 (core support material) を制作
- (2) 成果のあった研究とその臨床的関連性 (clinical relevance) を伝えること
- (3) メディアにまで情報がいきわたるプログラム
- (4) 教育とコミュニケーションの取組みを協調させるための組織化された会議
- (5) 組織化された活動を通じて、鍵となる聴衆との知識の共有
- (6) 利益について説明し、さまざまな問題について討議するための円卓会議
- (7) 専門家からの情報と支援を引き出すこと。ここでは遺伝医学がその実践の中で重要な部分となっている、すなわち、医学校、規制当局、産業界、のコアとなる知識 (core competency) を利用すること
- (8) アドボカシーグループ (advocacy group) とのパートナーシップ

**6.3 鍵となるメッセージの作成** Development of key messages  
鍵となるメッセージは、利害関係者の利益、現状の知識、理解度、に十分に配慮して

と教育における重点分野として、遺伝子検査の開発とアクセスの問題、検査情報を製品関連情報に含めるべきかどうかの問題があげられる。

### 4.1 遺伝子検査 Genetic tests

診断学と治療学をつなぐ深まりが深まり、医師の介入なしに顧客に直接提供される (direct-to-public: DTP) 遺伝子検査が普及してくる中で、規制当局には個々のさまざまな検査に適した規制の水準を定めることが求められるようになるだろう。

英国の人類遺伝学協議会 (Human Genetics Commission: HGC) は、最近、規制と安全保護措置を考慮するよう提案した。たとえば、重篤な疾患を予測できるような遺伝子検査は医師との相談を経てはじめて実施されるべきであるが、それ以外の検査については、より幅広い層に適用してもよい、とするものである。HGCの報告書 "Genes Direct" は以下のURLよりアクセス可能である。http://www.hgc.gov.uk/genedirect

しかし、どのような検査をより厳格な規制の対象とすべきかについてのディベートが決着し調整がつくのは、まだ先の話だろう。

### 4.2 製品情報 Product information

規制当局は、医薬品開発プロセスにおいてチトクロムP450の遺伝子型判定検査 (genotyping test) の実施率が高まってくるとみている。このことにより、薬の添付文書 (package insert) にそのような検査の利用と価値に関する情報をより多く記載する必要があるだろう。

今日では、患者用添付文書には薬の処方前に実施される検査や投薬計画や禁忌 (contraindication) についてかなり詳細な情報の記載が求められていることから、患者はますます適切な治療前検査の実施を期待するようになるだろう。治療前検査には、心電図や腎・肝機能検査、のような従来の臨床検査ばかりではなく、遺伝子検査も含まれる。

## 5. メディアの役割 Role of the media

一般市民にとって、メディアはヘルスケアに関する重要な情報源である。そのため、薬理遺伝学応用の利益とリスクについての一般認識は、メディアの報道内容によって大きく影響されると予測される。情報、知識、潜在的アウトカムとの伝達においては、過度な期待を抱かせるようなことがあってはならない。ジャーナリストによって情報が適切に理解され位置付けられ、遺伝学的発見についてのセンセーショナルなストーリーがヘルスケアの前進を阻むことがないようにするために、教育とコミュニケーションの強固な基盤を構築することが急務である。

作成されると最も効果的である。ヘルスケアにおいて薬理遺伝学を効果的に生かすためには、関係者の相互協調が欠かせない、という点にも注意を払わなければならない。メッセージは、教育とコミュニケーション活動において一致したものであるべきである。鍵となるメッセージの作成においては、以下に留意すべきである。

- (1) 薬理遺伝学、その利益とヘルスケアへのインパクト、について認識を高める。
- (2) 薬理遺伝学と遺伝学的研究の情報を組織化し評価することにおいて利害関係者を支援する。
- (3) 現実的な展望や時間的枠組みに即した、有望かつ現実的な将来を構想する。
- (4) 疾患を予防・治療（薬物が関係した）するための遺伝学的研究は、クローン技術や遺伝子工学とは区別されなくてはならない。
- (5) 遺伝学の基本的考え方と知識を具体的な応用や利益に結びつけることにより、薬理遺伝学に対する理解を深める。

コミュニケーションと教育に向けた取組みにおいては、利害関係者の薬理遺伝学に対する理解を促進し、薬理遺伝学受入れの考え方や研究活動を実施するために協調できる基盤を整備していかなければならない。

### 参考文献

- References
- 1) Zuehlisford MT. Relevance of pheno- and genotyping in clinical drug development. *Int. J. Clin. Pharm. and Ther.* 1998; 36:607-12
  - 2) Foot E, Bieber F, Kroll W, et al. Impact of pharmacogenetics on health care and health economics. *Int. J. Pharm. Med.* 2001; 15: 95-100
  - 3) Lindpaintner K, Foot E, Caulfield M, Hall I. Pharmacogenetics: Focus on pharmacodynamic. *Int. J. Pharm. Med.* 2001; 15: 74-82
- Some Useful Website
- A. National Institute of Health - USA  
<http://www.nigms.nih.gov/pharmacogenetics/>
  - B. Human Genetics Commission - UK  
<http://www.hgc.gov.uk>
  - C. Human Genetics Advisory Commission - UK  
<http://www.doh.gov.uk/genetics/hgac.htm>
  - D. Nuffield Council on Bioethics  
<http://www.nuffieldbioethics.org>

- E. Pharma Genomics  
<http://genomics.pharma.org/>
- F. Pharma Genomics:  
<http://genomics.pharma.org/pharmacogenomics.html>
- G. UK Dept of Health Genetics White Paper  
<http://www.doh.gov.uk/genetics/whitepaper.htm>
- H. Public Health Genetics Unit (PHGU), Cambridge  
<http://www.cgkp.org.uk/index.php>
- I. The Human Genome Organization (HUGO)  
<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/>
- J. Council of Europe Steering Committee on Bioethics.  
Working document on the applications of genetics for health purposes  
[http://www.coe.int/T/E/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human\\_genetics/INF\(2003\)3e\\_genetics\\_working\\_doc.asp#TopOfPage](http://www.coe.int/T/E/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF(2003)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage)  
[Accessed on 1 April 2003]
- K. Australian Law Reform Commission Australian Health Ethics Committee - Paper 96, Essentially Yours: Protection of Human Genetic Information in Australia. 2003  
<http://www.austlii.edu.au/au/other/afrc/publications/reports/96/>  
[Accessed on 30 January 2004]
- L. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.  
<http://elj.warwick.ac.uk/jit/dp/material/directiv.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- M. DHHS, Administrative Simplification Under HIPAA. National Standards For Transactions, Security And Privacy, 3 March 2003  
<http://www.hhs.gov/news/press/2002press/hipaa.html>



## 未解決の問題と発展への障害

Unresolved Issues and Barriers to Progress

## 1. はじめに Introduction

薬理遺伝学は、より安全でより有効な薬を提供するための新しい手段として社会の注目を集めてきている。患者個人の遺伝子型に基づいて薬を選択、利用、開発できるという可能性は大きくアピールする。薬理遺伝学に関する記事は、医学雑誌や学術誌のみならず、*Newsweek*や*Business Week*などの一般紙にも組まれてきた。

最初から患者に適切な薬 (right drug) を、適切な量 (right dose) で、使える可能性は広くアピールするものがある。それは患者にとっては、より優れた治療的利益をより早く得られる可能性を、医師にとっては推測による処方が少ないことを、支払者にとってはコスト軽減を、それぞれ意味する。それではなぜ、処方や薬の開発に薬理遺伝学が応用される例がまだこれほど少ないのだろうか。

答えは複雑である。一つには、科学的発見が実用に移されるまでには、我々の予測より長い時間がかかることがしばしばある。しかし薬理遺伝学の場合には、その進展の障害になるような特有の要因があることも確かである。それらは以下の通りである。

## (1) 生物学的複雑性 Biological complexity

薬物反応性 (drug response) を含む複雑な生物学的システムに関する我々の理解には現時点では限界があり、それが臨床での意思決定に遺伝子型判定 (genotyping) を単純に応用することを阻んでいる。

## (2) 技術的な障害 Technical obstacles

実施上の、また技術的な障害は、薬物反応性に関係する遺伝子の発見を遅らせ、患者の管理のために利用できるシンプルな検査の開発を阻む可能性がある。

## (3) 薬の開発・規制上・商業上の問題を含むビジネス関連の障害 Business-related obstacles including drug development, regulatory and commercial issues

資源の適当な利用 (appropriate use) というビジネスの視点は、従来の医薬品開発・販売のためのアプローチより薬理遺伝学的アプローチを不利な立場に置く。

#### (4) 診療における障害 Obstacles in medical practice

医師や他のケア提供者に、薬理遺伝学の遺伝的価値を確信してもらう必要がある。

#### (5) 一般の認知 Public perception

潜在的ユーザーの間にある薬理遺伝学の利益とリスクに関する認知のパラッキが、薬理遺伝学の未来をいっそう不確かなものにしていく。

本章では、これらの要因をレビューし将来予測をする。

## 2. 生物学的複雑性 Biological complexity

遺伝学が、単純での中率の高い生物学的プロセスであることは稀である。稀なこととしてハンチントン病 (Huntington's disease) のような希な遺伝性疾患 (inherited disorder) やABO血液型のような個人の生化学的特性 (biochemical characteristic) のようなケースがある。明らかに遺伝する疾患 (inherited condition) においても、表現型 (phenotype) が一様である (unambiguous) ことは稀である。

遺伝子には複数の対立遺伝子 (allele) があつたり (サラセミア thalassemia)、発現の仕方個人差があつたり (男性型の禿 male pattern baldness)、あるいは複数の独立した遺伝子が介在する (身長 height) 場合がある。その結果、ある関連した遺伝子で同じ遺伝子型 (genotype) をもつ人々の中でも、表現型には相当な個人間のパラッキ (interindividual variation) が生じることになる。

薬物反応性における個人間のパラッキについても同様のことと言える。薬物代謝は個人の薬物代謝酵素遺伝子型によって大きく影響されるかもしれないが、この遺伝子型の違いが必ずしも薬物反応性における意味のある個人差 (difference) になるわけではない。

たとえば、三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant) を投与されたCYP2D6の代謝の遅い人 (poor metaboliser: PM) には薬物濃度の上昇が認められるが<sup>14)</sup>、これらの患者に現れる臨床反応には大きなパラッキが生じうる。神経過敏 (nervousness) や興奮 (agitation) の症状が現れる患者もいれば、耐えられない眠気に襲われる患者もいるかもしれない<sup>5)</sup>。

最近の研究には、CYP2D6の基質 (substrate) である抗うつ薬を効率的に代謝できないことが必ずしも抗うつ薬に關係する副作用の発現頻度を高めるわけではないと結論するものもある<sup>6)</sup>。逆的に言えば、血中薬物濃度の高いPM患者の中にもまったく薬剤に反応しない人がいるかもしれないということである。パラッキの多くは、薬の輸送 (transport) と蓄積 (deposition)、もしくは薬物標的 (drug target) そのものに作用するその他の遺伝子の影響によるものである。そのような遺伝子の働きは、大きい (major)、中程度 (moderate)、小さい (minor) があるだろう。それによって血中薬物濃度が同じ患者にお

いても、薬物反応性にはパラッキが生じうる。

疾患が遺伝的要素を強くもつていたとしても、疾患自身の複雑性によってこの事態はさらに複雑になる。多くの臨床病態 (clinical condition) において、同じアウトカムを生じるパスウェイ (pathway) は複数存在する。ただ、これらすべてが同じ遺伝的要因の影響下にありとは限らない。ALOX-5遺伝子の遺伝子型が原因で5-リボキシゲナーゼが不十分な喘息患者は、5-リボキシゲナーゼ阻害薬に反応しない<sup>7)</sup>。

しかし、5-リボキシゲナーゼ阻害薬に反応しない患者のほとんどは正常なALOX-5遺伝子をもち、薬剤に反応しない根本には、喘息そのものに関係する他の要因が存在する。この複雑性は、主要な作用を強めたり弱めたりする追加的な遺伝子の作用によってさらに複雑になる。

追加的複雑性は、異なる民族・人間での対立遺伝子の頻度の差によってもたらされる<sup>8)</sup>。臨床上重要な対立遺伝子は、ある民族グループではまれであっても、別のグループでは一般的な場合もある。たとえば、アジア人とコーケシアンにおいて、CYP2D6のPMの状態をもたす対立遺伝子が一例である。単一民族のみを対象とした調査は、標的集団全体の代表性に乏しい結論を導くかもしれない。

薬理遺伝学の有効利用のためには、臨床アウトカムと明らかに關係する遺伝子の作用を特定する、または処方パベルズとして臨床検査の結果がより広く受け入れられることが必要であろう。血漿中薬物濃度のような臨床検査の結果は、臨床アウトカムよりも遺伝子型をより忠実に反映する傾向がある。このような形で臨床検査の結果の利用は、合理的で達成可能なゴールである。ある個人がPMであると提示するだけで、それが特定の有害事象 (particular adverse event) に直接関連するか否かに関わらず、薬の選択や用量 (dosing) を決定するには適切であるかもしれない。

## 3. 技術的な障害 Technological obstacles

薬の選択と適正使用に遺伝学を応用するには、薬物反応性に影響を与える遺伝子を特定し、利便性と中率の高い遺伝子検査を開発する必要がある。そのためにはなお、乗り越えなければならない実際上の、また技術的課題がある。

ヒトゲノム配列の完全解読の公表以来、特定の機能に關係する遺伝子の発見は急速に発展してきた。にもかかわらず、薬物反応性にかかわる遺伝子の特定は、より困難なものの一つである。特定の薬や疾患にかかわる遺伝子においては、特に難しい。

ある特定の薬物の反応性に関係する遺伝子を特定するには、明らかなレスポンド (responder) とノン・レスポンド (non-responder) とを合わせた数百人の患者からDNAサンプルを収集し解析する必要がある。特性が明確に記述されたこれだけの数の患者へのアクセスは通常、比較臨床試験 (controlled clinical trial) を必要とする。

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

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

##### 4.1 医薬品開発 Drug development

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.2 規制上の障害 Regulatory obstacles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ジータ社のInvader UGT1A1 Molecular Assayが、FDAから承認された。]

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

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

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

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

## 6. 一般の認知 Public perception

遺伝学は、我々の日常生活のさまざまな面に関与しており、人々は遺伝子検査に敬意を表す一方、懐疑も抱いている。新聞雑誌には遺伝学研究の単純化された報告しか掲載されないため、遺伝学により、疾患ばかりでなく行動や外見や薬物反応性にいたるまですべての高い中率で予測できると信じられる傾向がある。遺伝学の関与を過剰に受け入れることは、遺伝子検査の利用や誤用に関して、人々が抱くかもしれない懸念を増幅させるばかりである。この報告書の他の部分にも言及されているように、この課題は以下のことを含む。

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

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

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

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

### 4.3 商業面の障害 Commercial obstacles

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

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

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

る病気とみなされること

(2) 雇用における差別

(3) 心理的苦痛

(4) 患者のプライバシーの侵害

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

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

## 7. 展望 Looking forward

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

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

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

## 参考文献 References

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

# Annex

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

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

## Annex 1

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

## Process and Membership of CIOMS Working Group on Pharmacogenetics

CIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループの設立に先立ち、2001年の1月と9月に、ジュネーブで2回の準備会議が開催された。コアグループは、これらの会議でプロジェクトの概要と討議課題について合意した。

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

2002年2月 英国 (ロンドン), EMEA

2002年8月 ドイツ (ボン), BfArM

2003年2月 米国 (ワシントンD.C.), FDA

2003年9月 ポーランド (ワルシャワ)

2004年4月 英国 (ウインザー)

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

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



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

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

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

1. Dr Leonie Hunt, Director, Drug Safety & Evaluation Branch, Therapeutic Goods Administration, Australia
2. Prof Hong-Hao Zhou, Pharmacogenetics Research Institute, Central South University, Changsha, Hunan, China
3. Prof Sang-Goo Shim, Professor of Clinical Pharmacology/Pharmacology, Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine & Clinical Pharmacology Unit/SNUH, Leader, Korean Pharmacogenetics Research Network/ KMHW, Republic of Korea.
4. Dr Kerwin Low, Assistant Director Centre for Drug Administration, Health Science Authority, Singapore.
5. Dr Yi-Jin Chiou, Pharmacokinetics Reviewer, Division of Preclinical Sciences, Centre for Drug Evaluation in Taiwan, Chinese Taipei.

当レポートの編集委員会は、Celia Grazell, Larry Lesko, Rashmi Shah, Brian Spear, Elora Weringerの5名で構成された。さらにRashmi Shahは最終版の編集長を務めた。

## Annex 2

### オーストラリアにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia

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

#### 1. 一般ガイドライン General Guidelines

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

#### 2. 生命倫理ガイドライン Guidelines on Bioethics

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

- (1) ヘルスケアへの資金提供
- (2) エビデンスに基づくヘルスケア (evidence-based-healthcare: EMBC) アドバイスの提供を通じたパブリックヘルス水準の向上と維持
- (3) ヘルスリサーチと診療に関する倫理ガイドラインとアドバイスの提供

-に携わる国家組織である。

AHACはNHMRCに属すが、法的には独立した組織であり、事実上オーストラリアにおける「国家生命倫理委員会」(national bioethics commission) としての役割を果たす。15名の委員には、哲学、倫理学、医学研究、パブリックヘルス、社会科学研究、臨床医療業務、看護、医療補助業務、法律、宗教などの分野における専門知識や経験を有する者、医療消費者問題や障害者問題などの分野に精通した者などが含まれる。委員は連邦レベルの保健・老人福祉大臣 (Federal Minister for Health and Ageing and serve) により任命され、3年間の任期を務める。

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

(1) 人を対象とした研究に関する国家倫理綱領

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

(2) あなた自身のものでず Essentially yours

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

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

- 1) オーストラリア人遺伝学委員会 (Human Genetics Commission of Australia) の設立
- 2) 個人の実際の、もしくはそれのように認識されている遺伝的特性に基づく違法な差別行為の禁止に向けた差別規制法の修正
- 3) 遺伝学的研究の倫理監視強化などに関する推奨

が含まれている。このレポートは以下からアクセス可能。 <http://www.alrc.gov.au>

(3) 遺伝子登録と関連遺伝学的試料のためのガイドライン

Guidelines for Genetic Registers and Associated Genetic Material (1999)

(4) 人遺伝子検査の倫理的側面：情報白書

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

AHECの全出版物の一覧表は以下のURLからアクセス可能。

<http://www.nhmrc.gov.au/publications>

## Annex 3

### カナダにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada

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

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

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

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

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

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

という優れた文書を出版した。

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

このプログラムには以下の活動が含まれる。

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

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

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

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

## Annex 4

### 中国における薬理遺伝学とゲノム薬理学

#### Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China

中国湖南省長沙  
中南大学薬理学研究室  
周宏麟 (Hong Hao Zhou, MD)

#### 1. ガイドライン Guidelines

- (1) 生命倫理とバイオセーフティのためのガイドライン  
Guidelines for Bioethics and Biosafety
- (2) 臨床試験と市販後調査 Clinical studies and post-marketing surveillance  
薬品管理法 (National Pharmaceutical Affairs Law, 2001年改正) によって規制されている。

#### 2. 薬理遺伝学的研究の基礎を構築するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for Pharmacogenomic researches  
(1) 国際ハップマッププロジェクト The International Hap Map Project

- 1) 期間: 2002-2004 会計年度 (3ケ年)
- 2) 参加国: カナダ、中国、日本、英国、米国
- 3) 目的: ゲノム薬理学の臨床応用
- 4) スコープ: ハプロタイプマップピングのために、モンゴリアン、コーケシアン、アフリカ系アメリカ人のドナーより合計200-400の血液サンプルを採取。分析責任の10%を中国が担う。データは2004年に公開された。

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

- 1) 期間: 1999-2005 会計年度 (7ケ年)
- 2) 予算: 220万元 (約3,000万円)
- 3) 目的: 中国国民における薬の安全性と有効性にかかわる遺伝多型の発見とゲノム薬理学的情報の臨床応用
- 4) スコープ: 高血圧症、高脂血症患者などに用いられる薬への薬物反応性と有効性の個人差における遺伝的要因に焦点を当てた研究
- 5) プロジェクトリーダー: 周宏麟 (Hong-Hao Zhou, 中南大学 Central South University)、ほか

## (3) ゲノム科学と重篤な疾患の関係を調べるプロジェクト

Project on relationship of genomics and severe diseases

- 1) 期 間: 2001-2010会計年度 (10ヶ年)
- 2) 予 算: 1,000万円 (約1億4,000万円)
- 3) 目 的: 各種の重い疾患の易罹患性の遺伝的要因の解明
- 4) スコープ: 事前に各疾患よりインフォームド・コンセントを得た上で、約1万人の患者から得られたDNAを用いて腫瘍形成にかかわる遺伝子を解明する。癌や糖尿病を含む10種類以上の重い疾患を網羅。

- 5) プロジェクト・リーダー: 強伯勤 (Qiang Bo-qing)、中国湖南ゲノムセンター Chinese Human Genome Center: CHGC)、ほか

## (4) 遺伝子機能と医薬品デザインにおけるバイオインフォマティクス

Bioinformatics on gene functions and drug designing

- 1) 期 間: 2002-2005会計年度 (4ヶ年)
- 2) 予 算: 500万円 (約7,000万円)
- 3) 目 的: 遺伝子機能と薬物治療の標的を調べるためのバイオインフォマティクスの基盤 (platform) の整備
- 4) スコープ: ゲノミクスとプロテオミクスのデータベース、バイオインフォマティクスの手法およびソフトウェア
- 5) プロジェクト・リーダー: 原本に記載なし

## (5) 中南大学湘雅医学院薬理遺伝学研究所

Xiang-Ya, CSU Demonstrative Lab on Pharmacogenetics

- 1) 期 間: 2002-2007会計年度 (6ヶ年)
- 2) 予 算: 6年間で30万米ドル (約3,400万円)
- 3) 目 的: さまざまな薬物代謝酵素のSNPの決定と薬における薬物代謝酵素の表現型/遺伝子型の関係性 (relationship)
- 4) スコープ: 一般的疾患 (common disease) のゲノム薬理学
- 5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)

## (6) 中薬のゲノム薬理学と近代化

Pharmacogenomics and modernization of Chinese herbs

- 1) 期 間: 2001-2005会計年度 (5ヶ年)
- 2) 予 算: 500万円 (約7,000万円)
- 3) 目 的: 中薬の近代化におけるゲノム薬理学の応用
- 4) スコープ: 中薬の合理化

## 5) プロジェクト・リーダー: 果徳安 (Guo De-An, 北京大学)、ほか

## (7) 少数民族のための薬物治療研究所 Reserch Center for Medication in Minorities

- 1) 期 間: 1993-2004会計年度 (12ヶ年)
- 2) 予 算: 12年間で220万円 (約3,000万円)
- 3) 目 的: ゲノム薬理学の臨床応用
- 4) スコープ: 中国の少数民族における薬物代謝と薬物反応性の民族差
- 5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)

## (8) 高血圧患者のための薬物治療の個別化

Individualization of drug therapy for patients with hypertension

- 1) 期 間: 2001-2006会計年度 (6ヶ年)
- 2) 予 算: 220万円 (約3,000万円)
- 3) 目 的: 主要な降圧薬についての治療の個別化
- 4) スコープ: 薬物反応性と副作用に密接に関連する遺伝子を特定するために遺伝子チップを利用して患者個人の遺伝子型を決定。患者個人の遺伝子型に基づき、投与すべき薬と投与量との決定。
- 5) プロジェクト・リーダー: 周宏灝 (Hong-Hao Zhou, 中南大学)

## 3. 活動 Activities

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