

われわれは治験で患者の遺伝情報と薬効情報を取得し、その後、サンプルを匿名化することは一般的に可能とみている。そうすれば、患者に連結するコードを破棄できる。多くの場合、副作用が認められれば、研究成果を明確にするための市販後調査として、その副作用のあった患者から、また対照者から新たに採血することになる。時には、例えば治験がかなり長期にわたる場合には、研究のゴールを決めずに匿名化を続けていくのは難しくなるかもしれないし、治験を長期にわたり実施する事態を考えれば、サンプルの匿名化はできないとする治験統括者 (regulator) からの監査請求 (auditing requirements) ができる可能性もある。だが、われわれは治験における参加者のプライバシーを守るために、研究目的を十分に達成すると同時に、サンプルについては厳重な匿名化を実施すべきであると考えている。治験実施者は参加者予定者に、サンプルは参加者のために集積されることの意味を説明すべきである。

- 1 1、サンプルを匿名化する、しないに関係なく、参加者が寄与する (contribute) ことを望まない類の研究もあるのだから、そのサンプルの使用については、ある制約が存在するという考えもでてくる。そこで、“広いコンセント” と “狭いコンセント” (broad and narrow consent) の違いが論議される。後者では、サンプルはある一定の枠内で使用することが許される、恐らく1つの研究に限るか、1つの特定の医薬品、もしくは病態に限っての使用許可になる。広いコンセントでは、参加者はコンセントを与えた時点では不明であるが、将来行われる他の研究にも、そのサンプルを使用することに同意したことになる。この他の研究とは、例外はあるが、一般には最初の研究と同列の、より範囲を広げた研究である場合が多い。例えば、薬理遺伝学の研究目的に採取したサンプルを病因遺伝子の検査に使用する場合である。実際にはこの“狭い”と“広い”の間に境界線があるわけではない。提示された研究の範囲は一般的な生物医学研究から特定の研究まで幅広く考えていだろう。
- 1 2、ヘルスケアの知識を獲得するという意味では、この広いコンセントは研究者及び社会にとってもかなり有意義なことである。“広いコンセント” が許されるのは匿名化された、もしくは匿名化した (anonymous or anonymised) 状態で使用される場合に限って許されると考えている。特別な研究目的のために集められたサンプルはコード化した状態、または識別可能な状況下に置かれるが、将来の研究のために広いコンセントを取得することも可能である、しかし新たな研究については、新たに別にコンセントを取得する必要がある。このコンセントは最初のサンプル採取の際に取得してもいいし、または別の日に取得してもかまわない。一般に、もし将来の研究が最初の研究とかなり離れた研究になる可能性があるなら尚のこと、“広いコンセント” については、別に取得しておくべきである。想定される適応状況や研究の特性、及び個人にもたらす意味などについて出来るだけ詳しく説明しなければならない。
- 1 3、将来の問題は、データ保護法は薬理遺伝学的サンプルの匿名化と、特に血縁者への情報開示の義務 (obligation) と両立し得るかどうかである。薬理遺伝情報の場合、検査結果が家族に直接的に有用である可能性は他の遺伝情報、例えば単

一遺伝子病に比べて低い。遺伝情報の血縁者への開示に関して、医療専門家がデータ保護法(Data Protection Act : DPA)に従う義務があるか否かについては異論もある。われわれは、更なる法規がなくても、PDAでは血縁者に健康情報を知らせることが要求されると解釈することのないように、情報コミッショナー (Information Commissioner) によって明確に伝えられるように勧告する。

- 1 4、ある場合は、研究者は個々の患者に情報をフィードバックさせることもある。また、情報を求める患者に対して個々の検査結果を知らせる場合もある。UKにはこの件に関して明確なガイダンスはない。われわれは研究結果の全体像 (overall results) のフィードバック推進を唱える人類遺伝委員会 (Human Genetics Commission) の見解を支持する。個々人の結果について、それが治療に有用で有効な情報なら、患者に知らされるべきという考えは支持できるが、薬理遺伝学的研究では有用で、有効な情報はごく僅かに限られている。例外的に、治験参加者に、臨床的に確実に有用な情報を提供できる場合もあるが、その場合は、全ての参加者に、その機会が与えられることをコンセン取得の段階で伝えておくように勧める。可能な限り、取得できる情報の性質と解釈を参加者に伝えなければならない。研究過程で得られたデータが臨床的に有用であるか否か、また何時になったら結果の評価が可能になるか、それは複雑である。従って、研究者は情報を参加者に如何にフィードバックするか、その対応について、倫理委員会にあらかじめ説明しておくべきである。

薬理遺伝学的検査の規制(Regulation of pharmacogenetics tests)

- 1 5、UKでは医薬品の安全性と有効性は医薬品及び健康用品規正機関(Medicine and Healthcare Products Regulation Agency: MHRA)によって管理されている。MRHAは新薬の使用認可と、健康用品についての情報及び警告の提供を管理している。遺伝学的検査の質の規制もまたMRHAの権限(responsibility)である。新医薬品開発に関して製薬会社からMRHAに提出された証拠に従って、関係機関は使用許可に関連する問題の1つとして薬理遺伝学的検査の実施を要求することになる。処方前検査の必要性に関する通知(notification)は処方者が利用する医薬品情報の中に含まれることになろう。この過程は、患者での治療判定のために、または医薬品の反応をモニターするために行なう非遺伝学的検査の場合と同様である。新薬に対する反応が遺伝的変異に依存することを見出した製薬会社はその情報を申請書に記載し、またそのことは認可に含むことを支持するだろう。
- 1 6、薬理遺伝学検査は質の高い、また問題となる遺伝的変化を的確に見出せることが最も重要である。ヨーロッパ医薬品評価機構 (EME : European Medicines Evaluation Agency) 及び食品医薬品管理機構 (Food and Drug Administration : FDA)は薬理遺伝学検査を医薬品承認に織り込む方向でのガイダンス作成を目指している。有用な項目としては、検査の実用性、提供する情報のレベル、副作用もしくは低い薬物効果につて推定される回数と程度があがる。

医薬品の撤去 (Withdrawn medicines)

- 17、認可後に、医薬品がマーケットから撤去される理由のほとんどは、市販認可の時点では予期できなかった、もしくは市販認可時の適応(**grant of marketing**)で予想したより以上に高頻度に、深刻な副作用がみられた場合である。(こうした事態は極めて稀で、1998年から2002年までMCAは200件の新薬の認可をしているが、その内12件が取り消された)少なくともある副作用が遺伝的変異で説明できるならば、あらかじめ副作用のリスクを推定できるので、薬理遺伝学的解析は承認の取り消しの対象になった医薬品の再承認に役立つことになる。同様に開発段階で否定された医薬品が遺伝的に特化されたグループの治療薬として再考されることもありえる。
- 18、しかし、一度撤去された医薬品の再度認可は困難であり、その理由には種々考えられる。仮に薬理遺伝学的研究が行われ、有用な検査法が開発されたとしても、副作用の認められた医薬品を再度認可することはまずないだろう。例外は、それ以外に治療薬がない場合である。他のグループ患者には無効であっても、あるグループに有効性が認められる可能性があるのに、薬理遺伝学的解析が再認可にそれほど利用されていない事態は不幸としか言いようがない。

資源の配分 (The allocation of resource)

- 19、公的なヘルスケアも、私的なヘルスケアも限られた資金によって運営されている。新規に承認された医薬品については、これまでの伝統的に要求されてきた品質、効果、安全性に加えて、公共政策は医薬品についての費用/効果に関する評価を要求する国が多くなってきた。つまり、医薬品はそれを投与したときの効果や安全性だけでなく、医薬品のコストが期待通りの効果や健康増進に見合うか否か、それが問われることになる。
- 20、特定の医薬品の使用認可に関与する機関がとりえるアプローチには、いろいろある。その1つは費用/効果に特化したものであろう：全体として、実際の支払額に対して集団の便益を最大化することである。しかし、しばしば指摘されるように、こうしたアプローチは正義、公平の思惟を無視する危険性を伴う。この考えでは、重要な保健の総合的増進でなく、集団メンバー内での便益のフェアな配分を目指している。しかし、正義、公平の考えを費用/効果と平行して導入しなければ、稀な疾患に罹患している患者は、一般的疾患の患者に比べて小数なので、資産配分(**allocation of resources**)の際に見逃される可能性がでてくる。自由で、民主的な国では正義については様々な考えがある、そこでは人は全て、仮にマイノリティーグループに所属しても、最低限の共通権利(**minimum entitlement**)をもっている。この権利には、罹患患者が適切なヘルスサービスを受ける権利も含まれる。従って、仮にこうした資産 (**resources**) が生産性に寄与することが少なくても、稀な疾患の罹患患者の治療にこの資産を使うことは正しいことと判断されるだろう。われわれは、個々の問題について **National Institute of Clinical Excellence(NICE)**がアプローチする場合には一定限界 (**threshold**)を設定することなく、公平と効果の双方を視野に入れることを支持

する。

層別化と新医薬品の開発 (Stratification and the development of new medicine)

- 2 1、医薬品の選択について遺伝は様々な面で影響を及ぼす可能性がある。医薬品の吸収、代謝、排泄に関与する酵素について様々な遺伝的変異が存在することが知られている。それらは生まれながらの特性である。それらは遺伝病の罹患性とは関係なく、投与された医薬品の代謝過程に関与している。特定の遺伝子型をもつ人はある医薬品には効果がないとか、また代謝の遅速に依存してより多くの、またはより少量の医薬品を必要とする。医薬品の代謝にはかなりの、しかし有限の過程に関与している。このような理解が深まるにつれて、どの医薬品を処方するか、また投与量をどうするかなどの決定に遺伝学的検査が利用されるようになるであろう。
- 2 2、ある疾患、とくにがんでは、細胞内の遺伝子発現状況が変容している、従ってがん病理組織の遺伝的メイクアップは患者が本来持っている遺伝子と最早同じではない。病理組織で発現している特定遺伝子は適切な治療展開に極めて重要な役を演じることになる。そのためにがん細胞の遺伝的メイクアップを同定することが必要になる：がん発症前に患者を検査する意味はない、何故なら遺伝学的変化は正常の患者組織には存在せず、癌細胞にしか認められないからである。
- 2 3、疾患感受性の遺伝的変異に関する膨大な資料についての研究が進めば、生活習慣病のより新しく、正確な分類が可能になる（疾患の分子分類学：molecular taxonomy of disease という）。勿論まだ初期段階であるが、ある場合には、一般的症状で構成され、現在は同一疾患と考えられている疾患でも、生化学的には様々に異なる状況が同一の症状を導いているに過ぎず、実際は不均一な疾患であることが判明するだろう。このような場合、あるケースでは、治療の質と効果(nature and efficiency)は、結局は疾患形態が何であるかに従って明らかになるだろう。表現上同一疾患と考えて患者に投与された医薬品が実は異なった効果を示す実態の裏にはこの不均一性が隠れているかもしれない。
- 2 4、この遺伝情報を基にした患者グループの層別化は患者及び新薬開発への参加者の双方に関係する。それはプラスにもまたマイナスにも働くことになろう。潜在的には効力を持つ新薬であっても、遺伝的層別化の結果、もしもそれで便益を受ける患者数が少ないとなれば、開発にまで至らないであろう。しかし、層別化は、これを実施することで極めて有効なサブグループの分別を可能にするので、これがなければ不可能であったような医薬品の開発には役に立つことになろう。こうした流れの内いずれが主流 (prevail) になるのかはわからない。従って、新薬の承認に関与する関係機関(agency)は、層別化のマイナス効果にも注意を払うように勧告する。もし薬理遺伝学的層別化(pharmacogenetic stratification)が新薬開発にとって、経済的に阻害要因(economic disincentive)になるなら、現存しているオーファンドラッグ開発規定 (orphan medicine legislation)、またはそれと同等の働きを持つ規定を促進材料として活用するこ

とを考えるべきである。さらに、もしオーファンドラッグ開発規定を適用するならば、グローバルアプローチとしての ICH (International Conference on Harmonization) に配慮することを勧告する。特に、患者と疾患、その双方の遺伝的層別化の含意(implication)に関連して、オーファンドラッグの定義を再考すべきである。

薬理遺伝学と人種集団 (Pharmacogenetics and racial groups)

- 25、患者集団の層別化の特異なケースは人種もしくは民族を基本とした層別化である。人種や民族は、正確な意味で、生物学的な、もしくは遺伝的な層別化には何ら関与しない。人種や民族のなかでも、生まれた場所、自己認識、またその他の問題に関連して、かなりの遺伝的変異が存在している。とは言うものの、ある遺伝的変異は、他に比べて、ある人種、民族に共通して存在している。このことは治験に、また医薬品や薬理遺伝学的検査の開発計画に利用されている。ある集団で得た証拠に基づいて、他の国で薬理効果確認のための治験(trial)を行なっても、遺伝的に異なった他のグループでは、その有効性を証明できないかもしれないし、ある遺伝的変異を有する特別な患者集団についてのみ有効であるかもしれない。われわれは、薬理遺伝学的検査の臨床利用を認可する機関は、その検査が有用なグループを特定したり、また他のグループでは検査が薬理効果判定に有用でない証拠について警告したりすることを申請者に要求するように勧告する。
- 26、医学研究を計画する場合、集団中の遺伝的変異に配慮するという認識は、集団を人種カテゴリーに直結する遺伝情報に従って明確に区分化できる、という意味ではない。特に、医薬品が一般大衆向けに直接販売される国では、ある特定の人種集団(racial group)が市場になり、そこでは全ての人に有効であるかのように、または他の未検証医薬品よりも有効性が高いかのように誤って伝えられる危険性がある。より一般的には、こうした展開は人種を生物学的分類に従った事象 (biologically defined phenomenon) とする見方を強めることになる。われわれは、薬理遺伝学的研究や新医薬品の開発には固定観念に起因する誤解や人種偏見が潜在するので、慎重に対応すべきであると勧告する。さらには、監視機構 (regulatory bodies) は薬理遺伝学的検査や医薬品のマーケティングに際して、人種的特性(racial specificity)を主張する場合は慎重に精密調査を実施することを勧告する。
- 27、遺伝的プロフィールの代わりとして人種を取り上げて治療無効の決定を下すのは、グループの全員が問題となる遺伝的変異を保有しているわけではないので問題である。だが、もしより正確な薬理遺伝学的検査が利用できないなら、医療専門家は遺伝的プロフィールの代わり(proxy)として人種を治療決定に利用することがあるかもしれない。だが人種とか民族間に明確な区別をつけることは極めて困難なので、その検査対象の遺伝的変異がある特定グループで高頻度、もしくは低頻度であることが判明している場合でも、特定の人種のメンバーを薬理遺伝学的検査の代替対象 (proxy) にするべきではない。

28、今後、層別化が進めば、同一疾患に罹患したある民族集団(ethnic group)では使用可能な医薬品が、他の民族集団では使用できないという問題が起きてくる。もしその治療薬にアクセスできない集団がすでに社会的、医学的に不利な状況にある場合には特に問題になる。まだ発展段階にある現在、この問題が持つ重大性を押し測ることは難しい。われわれは、国の健康サービス(National Health Services: NHS)の一環として、異なった民族集団との相対アクセス(relative access)を実施する責任機関は、薬理遺伝学の発展と応用に伴って生じてくる問題をどう評価するか、その手法を確立するように勧告する。

臨床的判断と患者の選択(clinical judgment and patient choice)

情報、訓練、教育(information, training and education)

- 29、薬理遺伝学的検査と医薬品がさらに普及すれば、一般医(general practitioners)や薬剤師を含めた医療専門家に対して、発見された新事実や開発された新検査法についての教育が必須になる。有益で、容易にアクセスできる医療情報は医療専門家と患者の双方に大事である。患者がより多くの医療情報にアクセスするにはインターネットは良い方法であるが、同時に誤った情報を伝播するという逆のリスクも伴っている。例えば薬理遺伝学のような、新しい医学への導入を必要としているのは特に緊急、且つ、有用な情報である。遺伝に関する最近の白書は NHS 機関を通じて、遺伝知識の集積やヘルスケアへの応用など様々な提案を試みている、例えば一般医を含んだ医療専門家をトレーニングする NHS 遺伝教育発展センター(NHS Genetic Education and Development Center)、遺伝に関わる臨床決定に必要な最新の遺伝情報を蓄積した国立健康電子図書館(National Electronic Library for Health)の設立、NHS Direct による最新の遺伝情報を患者が逐次取得するための維持努力などである。われわれは薬理遺伝学的検査と医薬品に関する独立した公正な情報を患者と一般医と薬剤師を含んだ医療専門家に提供するべく指導力を強化することを勧告する。
- 30、しかし現在、正確な情報を直ちに利用するには十分な状況にない：患者はその情報とその意味することを理解する必要がある。薬理遺伝学的検査がもたらす情報は確率的情報であり、そこでは、治療の場でのインフォーム論議(informed discussion)に参加する患者及び医師の理解力が問題になる。これまで治療薬設定(medical setting)に関する情報伝達上のリスクについて様々な研究がなされてきた。われわれは患者に薬理遺伝学情報を如何に伝達するか、その手法について研究すること、また医療専門家には適切なトレーニングの機会が与えられることを勧告する。
- 31、われわれは医学的検査上の重要点は遺伝そのものに関するものより、むしろそれがもつ情報内容についてであると主張してきた。大事なことは、薬理遺伝学的検査では、遺伝子例外主義の罠に捕らわれることなく、それでいて非遺伝的検査より高い基準のコンセンートを求めることである。非遺伝学的検査の中には例えば高血圧検査のように、単に治療対象としての情報でなく、将来起こり得る病態像(likelihood of future ill health)を推定させるような、薬理遺伝学的検査

査と同様のリスク情報を含んでいるものもある。だが、遺伝データの重要な点は問題としている疾患と関係のない情報、もしくは一切疾患とは関連性のない情報、またサンプルを採取した時点では全く知られていない情報などを内在していることである。これが検査に際してインフォームドコンセント取得を難しくしている。コンセントの倫理的意義は完全性ではなく、真実性である、完全なインフォームドコンセントを取得するのは困難だからである。その時点では不明な最終結果を患者へのコンセントフォームの中に明示することは出来ない。しかし、コンセントはある場合には必要である。2例挙げてみよう：(i) もしもしかしたら、サンプルまたは検査結果が当初の目的とは異なって使われる可能性がある、もしくは問題にしている疾患に関係ない患者情報が提示される可能性がある；(ii) もしもしかしたら、検査結果が患者の健康やライフスタイルに深刻な衝撃をあたえる可能性がある。だが、この2例は非遺伝学的検査でも同様であることを認識すべきである。

- 3 2、実地臨床の場で、薬理遺伝学的検査に際してサイン入りコンセントの必要性を問題にする場合、各検査それぞれが持つ情報の性質 (**nature of information**) に従って判断すべきである。もしも医薬品、または疾患に関係ない情報を得ようとするなら、またもし検査結果が患者の健康問題やライフスタイルに強いインパクトを与えるようなら、サイン入りのコンセントが適切であろう。だが多くの場合、われわれはサイン入りのコンセントは不要と考えている。しかし、情報は、それが特に複雑で、推定内容を含んだものなら、患者には印刷物として与えられるべきである。そのような情報を資料化する場合は、遺伝情報と同様に複雑な性質をもつ非遺伝情報についても適切な機関 (**relevant organization**) を考慮すべきである。

検査と治療のための責務 (**Responsibility for test and treatment**)

- 3 3、薬理遺伝学的検査の中には、店頭で、もしくは処方なしで購入可能な医薬品について、既に明確で利用可能な情報を提供できるものもある。もしもそうした検査が医薬品及び健康用品規正機関(**Medicine and Healthcare Products Regulation Agency: MHRA**)によって保障されるなら、われわれはそれを直接消費者に提供することに問題はないと考える。しかし、薬理遺伝学的検査の多くは複雑で、不明確な予測(**less certain prediction**)を提供するに止まっている。このような場合、専門家による検査前及び検査後のアドバイスが必要になる、従って、検査を消費者向けに直接提供するのは適切でない。**NHRA** は検査の臨床的有効性と品質の評価に責任を持つことになろう。われわれは、英国遺伝学的検査ネットワークは薬理遺伝学的検査の患者への直接販売に対する責任を担うべきであり、それぞれ **case by case** で対応すべきであると勧告している。われわれは患者に直接販売しない薬理遺伝学的検査については、その広告は行なうべきではないと考えている。
- 3 4、患者が薬理学的検査を受けずに治療することを希望するとき問題が起きる。安全で、効果的な治療が受けられる可能性が高いのにも関わらず、患者が薬理学

的検査受診にあまり熱心でないことがある。そうした嫌悪感 (aversion) は非理性的といえよう、しかしそれは、検査情報が保険の受け取りを困難にするかもしれない、または効果的治療を望めないという検査結果がでるかもしれないという理論的な恐怖心(legitimate fear)に由来している可能性もある。

- 35、患者の選択には様々な思惑がある。医療専門家は、医薬品使用の認可対象でない病態に対しても、もしそれが結果として問題解決に役立つと思うなら処方することもできる。これを適応外処方 (off-label prescribing) と呼んでいる。薬理遺伝学的検査が医薬品使用認可条件の1つになっている場合は、検査なしで処方するのは、特に患者に副作用の危険性をもたらす場合、また得られる便益が極めて低いと思われる場合は、医療専門家がそうした処方をするのは不適切である。しかし、検査が認可条件でない場合は、得られた情報は医薬品の処方に際して考慮すべき因子の1つでしかない。薬効の期待は薄い、他に利用可能な治療がなく、副作用もさほどでないなら、検査なしでも処方することは可能である。
- 36、薬理遺伝学の進歩は、これまで薬理遺伝学的検査の未施行の状況下で、ある少数のグループにとっての副作用が深刻なために不認可とされていた医薬品を認可に導くかもしれない、そういう期待感を与える。そのようなケースで検査をしないで処方するのは正しくない。他のケースでは、薬理遺伝学的検査は医薬品認可条件の1つになることはないであろう。従って、医療専門家には、患者個々人の治療に際して、認可機関(regulatory authorities)、もしくは医師会からの指針に従って決断することが求められることになる。このことは、現実問題として、薬理遺伝学的検査を実施せずに、ある特定の医薬品を処方することはできないということの意味している。

発展途上国におけるオフラベル使用(Off-label use in developing countries)

- 37、薬理遺伝学的情報に従って使用するようにデザインされている医薬品を検査なしで購入・処方する国がでてくるかもしれない。ある特定の国での医薬品処方を許可するか否かの問題は、その国の認可機関の責任事項である。決定は、他に利用できる医療があるかどうかかどうか、または薬理遺伝学的検査情報の性質など、状況の重大性の程度に従って case by case で下されることになる。

遺伝薬理学的検査のプライバシーと守秘義務 (Privacy and confidentiality of pharmacogenetic information)

家族への対応(Implication for family members)

- 38、薬理遺伝学的データがもつ家族間での関連性についていえば、その公算 (likelihood) は低い。一般に、もしも検査が臨床的適応になるなら、家族の検査結果に関係なく、問題となるその個人について検査が行なわれる。個々の患者に対する医療専門家の責務(obligation)が他者への責務と対立関係(conflict)になる場合は、患者に薬理遺伝学的情報を家族と共有するように勧める状況になることも考えられる。この可能性は医療現場での医療情報の共有化の過程で

扱われることになるであろう。

保険での使用 (Use of insure)

- 39、薬理遺伝学的情報は様々な類の保険、個人的な医療保険、重症障害保険、収入補償保険、長期ケア保険、生命保険などの保険加入に使われるであろう。この情報はそれぞれ2のケースで利用されよう：加入者の保険の掛け金を見積もる場合と加入者への保険金の支払いを決断する場合である。保険加入の検討に際して、薬理遺伝学的情報は、私的保険の場合も、公的な健康ケアシステムと同様にどこまで治療費をカバーするかは保険業者にとって大きな問題である。
- 40、英国は遺伝学的検査結果を保険掛け金の設定に利用するのを 2006 年までモラトリウム (moratorium) にした(ハンチントン病の遺伝子診断結果に従って £500,000 以上の生命保険をかける場合を除き)。もしもこの状況が変われば、それが真実であれ、推測であれ、保険金が交付されないかもしれないという恐怖心から、患者本人にとって重要な薬理遺伝学的検査であっても、それを拒否するかもしれない。英国では薬理遺伝学的検査情報は保険料金決定に際してはモラトリウムの状況にあり、保険会社は薬理遺伝学的情報を保険金設定には利用しないと宣言している、われわれはこのモラトリウム措置が継続することを願っている。