

2003/2/26

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と
医薬品行政のあり方に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 津谷 喜一郎

2004(平成16)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究 --1	
津谷喜一郎	
(資料1) 班会議リスト	7
(資料2) 東南アジアにおける生命倫理検討の状況	11
II. 分担研究報告	
1. ファーマコゲノミクスを用いた臨床試験の動向と問題・今後のあり方の調査研究	37
東純一	
2. アジアにおけるファーマコジェネティクスの現状調査	39
具嶋弘	
3. 日本におけるファーマコジェネティクスの現状調査	43
玉起美恵子	
4. Disease geneticsとpharmacogeneticsの相互関係と社会的側面の調査	47
増井徹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	57

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書

ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究

主任研究者 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授

研究要旨：本研究はファーマコジェネティクス／ファーマコゲノミクス（PGt/PGx）を合理的に使用するための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する情報を、世界的に収集・分析し、今後、日本で必要な行動を提示することを目的とする。初年度は、CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics に参加しその動向を調査し、海外の行政や企業の状況を分析して日本での将来のガイドライン案で必要となる項目の案づくりをおこなった。日本における予備的調査からは、一般個人間で、遺伝子情報の医療における使用に関する認識に大きな違いが認められ、今後のPGt/PGxの発展ための行動の基本となる、より質の高い情報収集のためのアンケートの作成の準備が、海外との共同実施をスコープにおいてなされた。中国・韓国・台湾などの調査から、予測より速いスピードでガイドラインの作成への動きや基盤整備がなされていること、英国での調査から、制度的取り組みや専門家教育の必要性が明らかとなった。日本においてより具体的な取り組みがなされるべきである。

分担研究者：

東 純一 大阪大学大学院薬学研究科
臨床薬効解析学分野・教授
具嶋 弘 久留米大学医学部・客員教授
玉起美恵子 山之内製薬(株)製品企画部・部員
増井 徹 国立医薬品食品衛生研究所・
主任研究官

A. 研究目的

医薬品の開発、実際の使用におけるファーマコジェネティクス／ファーマコゲノミクス（PGt/PGx）の影響の大きさが注目されているにもかかわらず、その現状はあまり把握されているとは言えない。本研究は、PGt/PGxの今後のあるべき姿、そのためにはどうすべきか、に関する議論の基礎資料として、2001年の準備会に引続き2002年に設置され、ロンドン、ボン、ワシントン DC と開催されてきた CIOMS (Council of International Organization of Medical Sciences, 国際医科学協議会) Working Group (WG) on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics への参加と討議、日本、中国、韓国、台湾などアジア諸国における政府および産業界の取り組みの状況の調査、医療関係者および一般人を対象の意識調査、disease genetics と PGt/PGx に関する英国の報告書・行政文書などの解析により、情報を整理し、日

本で今後必要となる行動、指針・ガイドラインなどにおいて必要となる事項や留意点を明らかにする。

B. 研究方法

1. CIOMS WG の動向

2003年9月5、6日にポーランドのワルシャワで開催される CIOMS の第4回会議に参加し、情報を収集し、日本としての考え方を伝え、討議し、CIOMS Report に盛り込まれるであろう欧米における現状と規制当局や欧米企業の考えを整理する。

2. ファーマコゲノミクスを用いた臨床試験の動向と問題・今後のあり方の調査研究

郵送とインターネットによるアンケート調査を実施する。初年度は、このための基礎的検討に着手するとともに、予備的な聞き取り調査を開始する。海外との共同アンケート調査の実現可能性について調査する。

3. アジアにおけるファーマコジェネティクスの現状調査

CIOMS Report の作成に、中国、韓国、台湾の PGt/PGx の専門家に協力いただく。またこれらの専門家との交流を通して得た情報をもとにアジアにおける PGt/PGx の医薬品開発とそ

の基盤構築の現状を整理、分析する。また、主に web を通してアクセスできる情報をもとに、上記3カ国・エリアにインドを含めて、遺伝子解析に関する生命倫理関連の現状を分析する。

4. 日本におけるファーマコジェネティクスの現状調査

新聞やインターネットなどにより公開されている情報をもとに日本における PGt/PGx の医薬品開発とその基盤構築の現状と課題を整理する。

5. Disease genetics と pharmacongenetics の相互関係と社会的側面の調査

PGt/PGx とゲノム研究について英国での検討を報告、論文、政策文献による基礎論点の整理を行う。特に、社会基盤のソフト側面に焦点を当てる。

(倫理面への配慮)

本研究は人や動物を直接対象とせず、また個人情報を対象としない。倫理的配慮は、特に考慮する必要はない。

C. 研究結果

1. CIOMS WG の動向

2003年9月5、6日にポーランドのワルシャワで開催された CIOMS WG の第4回会議に参加し、CIOMS Report に盛り込まれるであろう欧米における現状と規制当局及び欧米企業の考えを整理した。

CIOMS WG の活動内容は、本研究班に適宜報告し、そのコメントを CIOMS WG の活動にフィードバックしたが、CIOMS Report が2004年秋に刊行されるまで、その詳細については公表できないため、本報告書には含まない。

2003年9月の時点では CIOMS Report は以下に示すように terminology と14の章からなっている。ただし、今後、章立てや構成は変更される可能性がある。

0. Terminology

1. Introduction/Problem Statement
2. Impact of Pharmacogenomics on Drug Development
3. Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development
4. Regulatory Perspectives
5. Ethical Issues
6. Communication and Education
7. Genetic Data and Genetic Testing
8. Improvements in Existing Therapies

9. Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden
10. Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction
11. Pharmacoeconomic issues in Pharmacogenetics
12. Database relating Pharmacogenetics
13. Pharmacogenetics: Unresolved Issues and Barriers to Progress
14. Progress reports regarding pharmacogenetics from Asia, European countries, Japan, USA, and other regions/countries

2. ファーマコゲノミクスを用いた臨床試験の動向と問題・今後のあり方の調査研究

アンケート作成に当たっての予備的情報収集がなされた。アンケート案は、日本臨床薬理学会・ゲノム委員会委員の協力下に作成を開始した。一般人を対象とする調査はオンライン調査機関である(株)インテージに委託し、アンケート調査項目案の作成を開始した。また、医療、医薬品関連の対象者として、日本臨床薬理学会、日本薬理学会、日本薬物動態学会、日本内科学会、日本製薬工業協会などを予定し、交渉中である。

海外との比較も重要であり、海外でのアンケート依頼対象者および依頼・委託機関をリストアップし選定中である。

3. アジアにおけるファーマコジェネティクスの現状調査

中国、韓国、台湾の(1)倫理および医薬品開発に関するガイドライン、(2)各種プロジェクト(3)各種の取り組み、(4)産業界の動向について整理・分析した。また上記3カ国・エリアに加え、インドを含めて遺伝子解析に関する生命倫理関連の現状を整理・分析した。

4. 日本におけるファーマコジェネティクスの現状調査

(1)厚生労働省の PGt/PGx に関連する通知、(2)PGt/PGx を行う際に考慮すべき法律、倫理指針、(3)基盤整備のためのプロジェクト、(4)政府および産業界の PGt/PGx 試験の実施や医療への応用に伴う課題の解決に向けた種々の活動、(5)日本の製薬企業などにおける PGt/PGx 実施の状況と課題を、整理した。

5. Disease genetics と pharmacongenetics の相互関係と社会的側面の調査

英国における disease genetics と PGt/PGx の相互関係と社会的側面を報告書、論文、行政文書などから調査し、日本の現状で、医学・生物学研究を支えるために必要な基盤、特に個人情報保護に関する法的枠組みと、専門家、特に医師、医療関係者の教育プログラム作成の必要性について、論考した。

D. 考察

1. CIOMS WG の動向

CIOMS Reportは2004年秋に発行予定であり、日本語を含め他のアジアの言語での訳が計画されている。CIOMSでの議論の動向は日本にも大きく影響する。日本において必要なPGt/PGx ガイドライン、そのガイドラインに含むべき項目および留意すべき点を検討するにあたり、最も広い範囲をカバーしていると思われる、結果の項に示したCIOMS Reportの項目案についてのどの項目が必要かを、研究班のメンバーが独立して選択し、さらに討議により選定した。

その結果、前記項目の0、3、4、5、7、9、10、11が必要であり、1、2、6、8、12、13はどちらとも言えない、14が不必要という結果となった。

留意すべき点としては、(1)ガイドラインは医薬品の開発を促進するものであるべき、(2)あまり網羅的なものとするのではなく焦点を絞る、ただし、教育的な点は、追補のような形でカバーされるべき、(3)混乱している状況を整理するため、IRB/倫理審査委員会の整備など、基盤整備を図るべき、(4)具体例の取り扱いに注意し、現時点での条件付であることを明記して抽象的な表現とする、ことがあげられた。

2. ファーマコゲノミクスを用いた臨床試験の動向と問題・今後のあり方の調査研究

市民講演会などで受ける質問および本研究遂行の予備的認識のために発した聞き取り調査から、一般市民の遺伝子情報に基づく医療への関心の高さが伺われた。しかし、その認識の程度には極めて大きな個人差がみられた。今回計画中のアンケート調査に際し、一般人対象者の選択には抽出バイアスへの対応が必要であると思われた。

臨床試験に参加頂く時のインフォームド・コンセント取得に関しては、患者さんの理解度は極めて高いようである。これは、医薬品の適正使用に関する遺伝子判定であるとの認識によるものと推察される。しかし、目的を十分に理解せずに血液提供を行っているヒトも少なくない。注目すべきは、国家的な同一プロジェクトに、複数回検体を提供したヒトの存在が判明

したことである。

日本でのPGt/PGxに関する基盤的情報(薬効ゲノム情報)の収集、これを応用する臨床試験の推進、さらにはこれを応用する個別化医療(ゲノム与薬)を普及させることを目的とする指針・ガイドラインの策定にあたっては、個人の立場に立脚したアンケート案を作成し現状を調査すべきであると考えられた。

3. アジアにおけるファーマコジェネティクスの現状調査

特筆すべきこととして、(1)韓国で2005年に生命倫理に関する法律が施行される予定である、(2)韓国、台湾でPGt/PGxのガイドラインの検討を始めている、(3)各国・エリアとも様々なシンポジウムなどを開催しPGt/PGxの啓発を図っている、(4)すでに多くの臨床試験が実施されている、(5)遺伝子解析研究についての生命倫理に関してそれなりの動きがあるもののPGt/PGxとしてまとまったものはなく、CIOMS Reportが刊行されることにより、一定のインパクトが予想される、ことがあげられる。

4. 日本におけるファーマコジェネティクスの現状調査

FDAはFDAへの企業のPGt/PGxデータの提出を促すために2003年11月にドラフトガイダンス Pharmacogenomics Data Submissionを出した。FDAは2003年4月にドラフトガイダンス Multiplex Tests for Heritable DNA Markers, Mutations and Expression Patternsを出しており、さらに2004年中に臨床研究と体外診断薬に関する2つのガイダンスを予定しており、FDAがPGt/PGxデータの活用に積極的に取り組む姿勢を窺わせる。

これを受けて欧米ではこれまで以上にPGt/PGxを医薬品の開発に取り入れるのではないかと予想される。また、現時点では必須ではないPGt/PGxデータの提出が必要になることも予想される。我が国でも欧米からの必要に迫られ対応するのではなく、PGt/PGxの有用性を認識し、さらに種々の基盤整備を急ぐと共に経験を積んでいく必要があると思われる。

しかし日本の現状はどうかというと種々な基盤整備、取り組みが進められているが、種々の倫理指針が出されたことに起因する現場の混乱、個人情報の保護やサンプル収集に関する問題、GCP試験実施上の問題、データベース、評価基準の問題、更には特許に関する懸念もあり、解決に向けた方策が必要となっている。

今後、PGt/PGxが実用化されるには技術の成

熟と社会のコンセンサス形成も重要であると
考えられる。

5. Disease genetics と pharmacogenetics の 相互関係と社会的側面の調査

英国のような社会制度に支えられてゲノム
研究が可能になり、その成果が実現されたとし
ても、医療の場における医師、医療従事者・患
者の問題が、さらに拡大・深化する可能性があ
る。

それは(1)選択肢の多様化、(2)患者の意思の
多様化、(3)社会情勢の多様化の中で医療を、
そして、その医療の信用に支えられた医学・生
物学研究を、作り・維持していくスキルを研ぐ
機会が、医師、医療従事者自身に与えられてい
ないためである。

健全な時にいくら情報を得たとしても、病気
の時に、診療の場で、医師・医療従事者との間
で交わされる会話に、精神状態の安定を含めて、
その判断を依存せざるを得ないのではないだ
ろうか。勿論、日常の知識によって、病気の時
の判断が支えられることも確かである。しかし、
Here and Now しかない患者の判断を支える知
恵は、「知識」と呼ばれるものでは覆い得ない
ものを持つことは、想像に難くない。医療の場
を想定した取り組み無しには、PGt/PGx の社会
的定着を図り、ひいては、ファーマコエコノミ
クスを導入することは困難である。

E. 結論

1. CIOMS における活動に参画し、PGt/PGx の
医薬品開発と医薬品行政における欧米当局・産
業界の種々の取組み状況、考えを収集・整理し、
日本側に伝え、また日本としての考えを述べた。
日本における将来のガイドライン作成にあた
っての基本的項目は、CIOMS Report でカバー
されるトピックの一部になると予想され、この
うち日本において必須となる項目の予備的選
定を行った。

2. ファーマコゲノミクスを用いた臨床試験の
動向とアクセプタンスについて予備的調査よ
り、これまで情報が得られていなかった一般個
人間の認識レベルの較差が懸念された。今後、
ガイドライン作成、基盤構築のためのプロジェ
クト、一般市民の意識レベルの向上、医療従事
者を含めた啓蒙活動などの種々の取組みが
必要で、これらのための基礎となるアンケート
調査項目の設定、対象の設定、システム作りが
準備された。今後の global な研究を念頭にお
き、アンケート調査は外国と共同してを行うこ

とが望ましくそのための準備をおこなった。

3. これまでほとんど情報が得られていなか
ったアジアにおけるファーマコジェネティクス
の現状調査において、ガイドライン作成へ向け
ての動き、基盤構築のためのプロジェクトなど
の種々の取組みや企業による臨床試験が行
われていることが明らかになった。

4. 日本でも様々な基盤整備、取組みが進め
られていることが明らかになった。課題の解決
に向けてそれぞれの機関がさらに種々の取
組みを進めることにより、これまで欧米諸国に
比べて、やや遅れていた感のある日本におい
ても、徐々にゲノム医療の実現に向けた取組み
が具体化していくことが期待される。

5. Disease genetics と pharmacogenetics の
相互関係と社会的側面の調査より、PGt/PGx
とファーマコエコノミクスを実現可能とする
ためには、少なくとも2つの大きな動きが必要
と考えられた。1つは制度面で、個人情報
の医学・生物学利用に関する特別法が必要であ
らう。2つめは専門家の教育が必要である。医
療従事者の教育プログラムを、単因子遺伝子
疾患と、多因子疾患である生活習慣病の場合
との対応枠組みの違いと区別しながら設計す
ることが、まずは必要となる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

津谷喜一郎. ファーマコジェネティクスとイ
ンセンティブ. 臨床薬理 2004; 35(2):
369S-70S.

津谷喜一郎, 小野俊介, 長谷川節雄. ゲノム時
代の臨床試験と医薬品行政—経済的観点
を含めて. In: 日本薬学会(編). 次世代ゲ
ノム創薬. 中山書店, 2003. p. 241-61.

津谷喜一郎. 第7章 CIOMS. In: ゲノム科学の
臨床応用に向けて(HSレポートNo. 41). (財)
ヒューマンサイエンス振興財団, 2003. p.
115-9.

Fukuda T, Onishi S, Fukuen S, Ikenaga Y, Ohno
M, Hoshino K, Matsumoto K, Maihara A,
Momiya K, Ito T, Fujio Y, Azuma J. CYP3A5
genotype did not impact on nifedipine
disposition in healthy volunteers.
Pharmacogenomics J 2004;4:34-6

- Yamamoto I, Fujitsu J, Nohnen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Tsubakimori S, Azuma J. Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:219-24
- Hanatan T, Fukuda T, Onishi S, Funae Y, Azuma J. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3 *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:233-5
- Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Inaba M, Fujio Y, Azuma J. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without serum creatinine elevation. *Diabetes Care* 2003;26:547-8
- Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Nishida M, Fujitsu J, Nonen S, Igarashi T, Motomura T, Fujio Y, Azuma J. Diabetic Retinopathy Possibly Results From Poor Blood Sugar Control Associated With MTHFR Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Patients: Response to yoshioka et al. *Diabetes Care* 2003;26:1948
- Maeda M, Yamamoto I, Fujio Y, Azuma J. Homocysteine induces vascular endothelial growth factor expression in differentiated THP-1 macrophages. *Biochem Biophys Acta* 2003;1623:41-6
- Takahashi K, Uejima E, Morisaki T, Takahashi K, Kurokawa N, Azuma J. In vitro inhibition studies of kampo medicines on metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes. *Clinical Pharmacy Therapeu* 2003;28:319-27
- 増井 徹. 医療と医学・生物学研究におけるONE OF THEM, 医療と医学・生物学研究におけるone of them, 湯沢雍彦・宇都木伸 編, 信山社, 2004年, p. 653-681.
- 増井 徹. 細胞って誰のもの? (培養細胞をめぐる倫理問題), 許南浩 編, 細胞培養なるほどQ&A, 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク [協力], 羊土社, 2004年, p. 53-55.
- 増井 徹. インフォームド・コンセントの例, 許南浩 編, 細胞培養なるほどQ&A, 日本組織培養学会/JCRB細胞バンク [協力], 羊土社, 2004年, p. 213-217.
- 増井 徹. 今, 医学研究を支える人体由来のモノと情報. *法学セミナー* 2003;578:58-63.
- 増井 徹. 人のことはヒトでという時代の中で—ゲノムコホート研究の役割 (I). *日本がん疫学研究会 NEWS CAST* 2003;72:1-2.
- 増井徹, 高田容子. ゲノム研究の倫理的, 法的, 社会的側面—新しいゲノム研究は病歴など個人情報利用の枠組みなしには成り立たない. *薬学雑誌* 2003;123:107-119.
- 増井 徹. 英国バイオバンクの意味するもの. *ジュリスト* 2003;1247:29-36.
- 宇都木伸, 菅野純夫, 角田政芳, 恒松由記子, 増井徹. 人由来物質の医学研究利用のために. *ジュリスト* 2003;1247:6-28.
- 増井 徹. ゲノム研究の時代. *世界* 2003;11:199-208.
- 増井 徹. ゲノム研究を支え, その成果を生かすことのできる社会基盤. *SRL宝函* 2003;27:170-177.
- 増井 徹. 人体を理解し, 病気を癒そうとする歴史の中でのゲノム研究の位置付け. *人倫研プロジェクトNEWS* 2003;9:3-6.
- 増井 徹. プロテオミクスの研究倫理. *ヒューマンサイエンス* 2004;15:16-20.
- 増井 徹. 人のことはヒトで—ゲノム研究を支える社会基盤を目指して. 年報「科学・技術・社会」, p. 12. 2004印刷中.

2. 学会発表

- 津谷喜一郎. CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics の動向. *ゲノム医療シンポジウム 2003: Pharmacogenetics/ Pharmacogenomics* を取り込んだ臨床研究・臨床試験の現状と今後の課題—テーラーメイド医療の実現に向けて—, 東京, 2003. 4. 25
- 東純一, 津谷喜一郎(司会). パネルディスカッション *ゲノム医療シンポジウム 2003: Pharmacogenetics/ Pharmacogenomics* を取り込んだ臨床研究・臨床試験の現状と今後の課題—テーラーメイド医療の実現に向けて—, 東京, 2003. 4. 25
- 鎌滝哲也, 津谷喜一郎(organizer & co-chair). *ファーマコジェネティクスとインセンティブ*. シンポジウム「ヘルスサービスの中のファーマコジェネティクス」第 24 回日本臨床薬理学会年会, 横浜, 2003. 12. 12, プログラム・要旨集. p. 130.
- 津谷喜一郎. *ファーマコジェネティクスとインセンティブ*. 第 24 回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 2003. 12. 12, プログラム・要旨集. p. 133.

増井徹. ゲノムサイエンスと薬学の倫理. 第123回日本薬学会「シンポジウム：社会と薬学」2003年3月29日（長崎）

MASUI T. On the characterization of consent required by medical research. “International Symposium on “Patients’ right to self-determination and informed consent”. P.P. 67-68, 2003年2月15日（熊本）

MASUI T. TAMING GENOME INFORMATION. “AN AMERICAN AND JAPANESE DIALOGUE ON GENETIC DISEASE LINKED TO RACIAL AND ETHNIC GROUPS” 2003年5月9日（東京）

増井徹. わが国におけるヒト組織の利用に関する技術的・社会的課題. 動物実験代替法「シンポジウム：動物実験代替法・削減とヒト組織の利用」2003年6月25日（東京）

増井徹. ゲノム情報の利用と社会—イスラランド, 英国, そして日本—. 科学・技術と社会の会「第2セッション：生命・リスク 2003年11月24日

増井徹, 高田容子, 田辺秀之, 林真, 水澤博. 英国バイオバンクと日本の細胞バンクにおける人資料収集. 第62回日本癌学会総会 2003年9月25日（名古屋）

増井徹, 高田容子, 水澤博, 田辺秀之, 樽松美治, 北條麻紀, 安田留菜, 林真. 公的細胞バンク（JCRB）への組織提供に関する意思決定を支援するビデオ及び文書の作成. 第76回日本組織培養学会大会 2003年5月（東京）

増井徹. ゲノム疫学研究と個人情報保護—英国の社会基盤と日本の現状. がん疫学研究領域一般公開シンポジウム福岡 2003年12月6日（福岡）

増井徹. ポストシーケンス時代のゲノム研究. 御茶ノ水大学 CEO ジェンダー研究センター 2003年10月29日（東京）

MASUI T. GENOME RESEARCH AND HUMANITY, INTERNATIONAL SYMPOSIUM “GENE, BODY, FEMALE AND POLITICS GENDER”. 御茶ノ水大学 CEO ジェンダー研究センター 2004年1月10日（東京）

増井徹. ゲノム疫学研究と個人情報保護—英国の社会基盤と日本の現状. がん疫学研究領域一般公開シンポジウム東京 2004年2月22日（東京）

増井徹. 個人情報の保護と利用—ゲノム研究からの要請. 第3回ヒューマンサイエンス研究資源バンク技術講習会「ヒト組織」の研究利用の現状と今後」2004年2月10日（大阪）

MASUI T. USE OF HUMAN FOR BIOMEDICAL RESEARCH IN JAPAN. “US-JAPAN CANCER MEETING LARGE COHORT FOR MOLECULAR EPIDEMIOLOGY” 2004年2月6-7日（サンディエゴ, 米国）

増井徹. 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—. 先端医学研究等普及啓発セミナー 2004年2月14日（福岡）

増井徹. 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—. 先端医学研究等普及啓発セミナー 2004年2月21日（大阪）

増井徹. 人体由来の組織・細胞と情報の研究利用について—人体由来の研究資源バンクの立場から—. 先端医学研究等普及啓発セミナー 2004年2月28日（札幌）

増井徹. 人体由来のモノと情報の研究利用を支えるために. 比較法研究センターヒアリング 2004年1月26日（京都）

増井徹. ゲノム情報の性質に注目して, ゲノム研究の現状. 日本医師会：遺伝子情報の取り扱いに関する委員会 2004年1月28日（東京）

増井徹. ゲノム研究を支えるヒト由来のモノと情報の利用基盤について. 自治医大21世紀COEプログラム, 倫理問題対応勉強会 2004年3月9日（栃木, 自治医大）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(資料 1)

2003 年度班会議リスト

1. 第 1 回班会議

日時：2003 年 8 月 8 日（金）10：00-11：30

主な内容：平成 15 年度の活動計画

2. 第 2 回班会議

日時：2003 年 8 月 27 日（水）9：30-12：00

講演と討論：

増井徹（国立医薬品食品衛生研究所細胞バンク）

「PGx を支える倫理基盤：表現型と遺伝子型の利用枠組み」

- ・ 増井より、英国のバイオバンクの特徴等の紹介（UK Biobank and its supporting systems）と現在のゲノム研究がもつ課題についてプレゼンテーション（タイトル「PGx を支える倫理基盤：表現型と遺伝子型の利用枠組み」）があった。
- ・ その後、ディスカッションを行い、Disease genetics（DGx）と Pharmacogenetics（PGx）の明確化、ファーマコゲノミクスを医薬品の開発や治療に用いるための整備すべき具体的項目の整理、法と autonomy の関係の明確化、その他の必要があるなどの意見が出された。

他：班の運営関連

3. 第 3 回班会議

日時：2003 年 10 月 6 日（月）14：00-17：00

講演と討論：

佐藤大作（厚生労働省医薬食品局審査管理課）

「医師主導の治験を含めた治験の全体像と PGx」

- ・ 佐藤より、治験に係る事項を中心として改正薬事法の施行についてプレゼンテーションがあった。PGx と関連ある旧 GCP との主な相違点は守秘義務の規定が加えられたこと（第 36 条 3 項）である。GCP は general rule であるため、PGx には使い難い点もあるのでその部分をどのように進めていくかが課題である。
- ・ その後、企業内 IRB の必要性、中央 IRB の位置付け、IRB の責務、研究費・スポンサー、CRO・SOM、臨床試験での対照などに関する討議がなされた。

他：班の運営関連

4. 第 4 回班会議

日時：2003 年 12 月 8 日（月）14：00-17：30

講演と討論：

村松朋博（東京大学先端科学技術研究センター科学技術論研究室）

「医療技術の評価に関するバイオエシックス的検討」

- ・ 講演概要：政策や医療技術評価についてバイオエシックスの視点からのプレゼンテーション。バイオエシックスとは「人間が生まれる前から死んだ後に至るまでの人間の価値観、人権、生命、健康、ヘルスケアや環境問題などを、生命科学、医学、心理学、哲学、倫理学、法学、政策科学など広範な分野の領域を超えて学際的に研究する学問」である。日本における医療技術政策の問題点は、医療技術に関して、「基礎研究」段階から「普及」段階に至るまでの一貫した戦略を持った政策の「仕組み」が、これまで作られてこなかったことである。その「仕組み」の中で、どうすれば一般の社会に受け入れ易いか、どういう流れを作っていけばよいかを検討する必要がある。バイオエシックスの視点から医療技術の評価する場合、「自律」「無害」「恩恵」「公正」という倫理の4原則の中でも、「自律」（自己決定権）と「公正」（医学的、経済的観点）の対立が新たな課題となっている。PG ガイドライン作成でも一般市民の理解を得るため、政策の形成過程が非常に大切である。日本におけるバイオエシックスの問題は研究機関、専門家を養成するコースが殆どないため、臨床現場や政策形成に関与するバイオエシシストがいないことである。
- ・ その後、バイオエシシストの役割、バイオバンク UK の試料等の取り扱いの方針、(株)日立ハイテクによる米国企業からのヒト組織のエージェント販売、インフォームド・コンセントなどに関する話題紹介と討議がなされた。

他：班の運営関連

5. 第5回班会議

日時：2004年1月13日（火）14：30－18：00

講演と討論：

山崎力（東京大学大学院医学系研究科臨床バイオインフォマティクス研究ユニット教授）
「ゲノム情報を含む循環器コホート研究」

- ・ 講演概要：東大循環器内科、国際医療センター、JCRAC が共同で循環器内科症例データベースを開発・運営中。JCAD study として 2000 年から 200 病院の医師が参加。心カテーテル検査を行った患者の cohort study。2003.9.30 現在約 1500 例を登録。3 年間のフォローアップ。このシステム（IC カードとパスワードでアクセスを制限）はインターネットを通じて、登録、自動割付、データ入力を行うもので、入力データの自動監査機能がついている。モニターと監査が今後の課題。ゲノム情報（50～100SNP）と臨床情報（600 項目）の統合解析（1400 例/年（延 3000 例）中 1300 例が SNP 解析に同意）も実施中でオーダーメイド医療の実現がゴール。

東純一（大阪大学大学院薬学系研究科臨床薬効解析学分野教授）

「ファーマコジェノミックテストについて」

- ・ 講演概要：FDA の Voluntary Genomic Data Submission (VGDS) ガイダンス案（2003.11 公表）で示された例が臨床的に意味があるのかという視点から、NAT2（INH、リファンピシンの併用、肺結核）、2D6（venlafaxine、うつ）、3A5（nifedipine、高血圧）、 β_1 AR（ β プロ

ツカー)、 α_2 AR (metoprolol)、SSRI (5HTT)、MDRI (paroxetine) 等の例について紹介。20%の薬剤では遺伝子情報が有効と想定。また、薬剤の代謝酵素が明らかになっていれば約40のSNPでPKは対応可能。ファーマコゲノミクスのゴールは治療に生かし情報を患者に還元すること。

他：班の運営関連

6. 第6回班会議

日時：2004年2月16日（月）14：30－17：30

講演と討論：

広井良典（千葉大学法経学部総合政策学科教授）

「医療技術と医療技術政策のこれから」

- ・ 講演概要：医療技術革新と医療費のモデルにはシーズからの視点を取る逆U字カーブ仮説と、ニーズから見る効果通減説がある。高齢化、予防や東洋医学的視点を加えてより包括的な日本型モデルが必要である。アメリカは第二次世界大戦後、一貫して、公的医療保険への less priority と、莫大な医学・研究開発研究への公共投資という際立った医療技術政策を取っている。一方、これまでの日本の医療政策は医療保険政策であった。しかし、基礎研究へ資源を配分すべきか、予防や福祉サービスへ配分すべきかについてはどちらが正しいとは言えない。
- ・ その後、パテントポリシーがシーズとニーズをつなぐ役割をするのではないか、ファーマコゲノミクスにより医療費はどうなるか、病院や薬の役割の変化（疾病中心の医療から個人を対象とする医療への転換）、疾患発症における環境の重要性などに関して討議がなされた。

藤澤幸夫（Japan Pharmacogenomics Consortium 代表）

「JPG コンソーシアム概要」

- ・ 講演概要：JPG コンソーシアムは国内でPG試験を実施する環境を整備するために平成15年7月に関西系企業を中心とする10社で設立された。基盤整備、国内標準の確立を目標とし、将来はPG試験支援センターの設立も視野に入れている。実際にパイロット試験を行いながら、これらの目標を実現しようとしているのが特徴。
- ・ その後、予想される障害、ディスクロージャーの方針、参加企業のインセンティブ、試験内容などに関して討議がなされた。
- ・ 津谷よりJPG コンソーシアムと津谷班の目的には共通性があるので協力を要請し、承諾された。

他：班の運営関連

7. 第7回班会議

日時：2004年3月23日（火）14：00－17：30

講演と討論：

渡辺耕三（大塚製薬株式会社研究管理部 部長）

「FDA のガイダンスの紹介」

- ・ 講演概要：これまでの経緯と今後の予定、ガイダンスの目的と内容の要約、ガイダンスに対するコメントなどを紹介した。
- ・ その後、バイオマーカーの順位付け、検査の確度、ドラッグラベル/ラベリングなどに関して討議がなされた。

黒瀬光一（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第2室 主任研究官）

「JAMA の ADR と PGx(2001)文献の紹介」

- ・ 概要：PGx は ADR を減少させる可能性と、臨床的、社会的、経済的にも影響を与えることが示唆されたという論文。1995年1月から2000年6月のADR試験の論文（333報）と1997年1月から2000年8月の薬物代謝酵素の variant allele の総論（61報）のうち18報と22報を解析し、ADR試験によく出てくる27薬剤ではその59%が一つの酵素で代謝され、無差別に選んだ薬剤の場合には7~22%であった。
- ・ その後、複数の酵素で代謝される、特に CYP1A2 と CYP2D6 の場合の薬剤の選択に問題があるという指摘と、ワルファリンに関する新しい知見（既に用量の最適化が行われている、血中濃度と関係しない場合がある）が紹介された。

増井徹（国立医薬品食品衛生研究所細胞バンク）

「一般市民を対象としたシンポジウムと Genetic Knowledge Park 視察の報告」

- ・ 概要：ゲノム情報と表現形の間を埋めることが必要でその研究が始まっている。ゲノム情報は人をグループに分けることに適し、一般に言われているテーラーメイド医療はゲノム情報によるグループ化を通じた医療の効率化である。生活習慣病は感染症などとは異なり、個の病気であるが、生活習慣病を研究するには多くの人の参加が必要で、その結果は確率を示すものである。一般の人は自分・家族の健康に関わることには興味があるが、研究/研究を支えることにはあまり興味がないようだ。Genetic Knowledge Park は英国に6ヶ所設置され、地域レベルで企画・運営する。そのうち4ヶ所でプロフェッショナルに対する教育プログラムを作る予定。英国の遺伝医学の専門家は単一遺伝子疾患と生活習慣病を兼ねていないが、日本の場合は単一遺伝子疾患に関わってきた人がほとんどで、生活習慣病の取り扱いなどに混乱がある。今後は区別した方がよい。
- ・ がん登録などの疫学研究でも倫理で問題が生じてきている。英国では Data Protection Act、Healthcare Social Act(2001)が出され、患者の同意なしに疫学研究が行えるようになっている。

他：班の運営関連

(資料2)

中国・韓国・台湾・インドにおける遺伝子解析研究分野の生命倫理関連の状況

はじめに

中国・韓国・台湾・インドにおける遺伝子解析研究分野の生命倫理について調査を行った。

ここで報告する内容は本班研究が対象とするファーマコジェネティクス/ファーマコゲノミクス、ゲノム研究より広い範囲を含むものとなっているが、本班研究と深い関係がある。

情報は Web、入手した文献などを主とした。

A. 中国

1. 研究概要

(1) 背景

中国は多民族国家である一方で、各民族が一定地域に居住する傾向があり、各民族はその特異性を維持していると考えられている。そのため、中国は民族の特徴や疾病を遺伝子レベルで研究することに世界中から大きな関心を集めてきた。

(2) 研究概要 (目的・方法・予算等)

i) Establishment of the theoretical and technological system on the disease genome

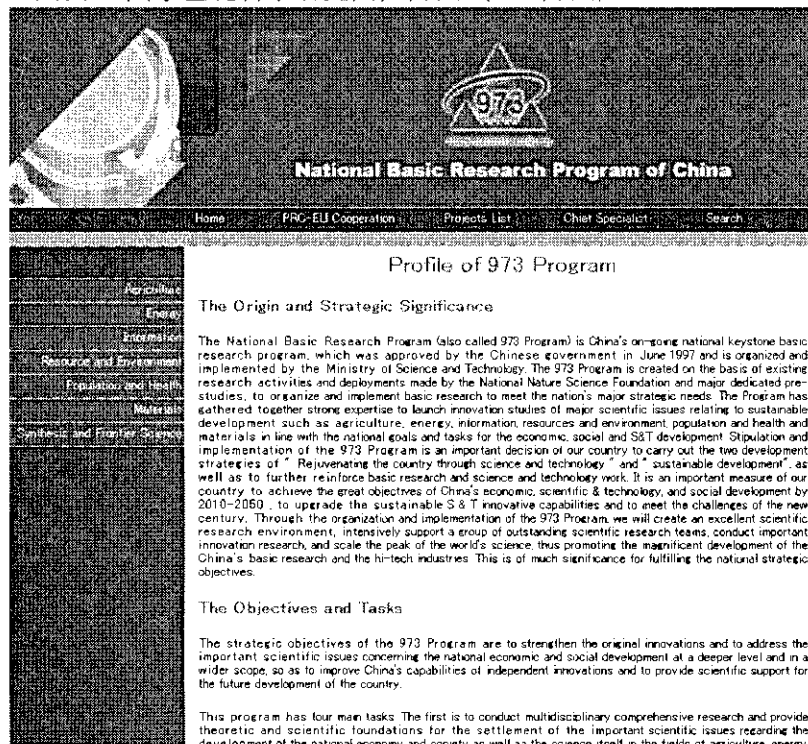
中国は経済と社会の発展に重要な影響を及ぼす先端技術の研究を奨励して重点基礎研究を展開する目的で、1997年に国家基礎科学研究開発計画(973計画)を制定した。

その中で、バイオテクノロジー、エネルギー、情報、資源環境、材料などの分野が重要なテーマされており、その一環として聴覚障害と白血病に関する病原性遺伝子の分析が行なわれた。

<http://www.973.gov.cn/English/Index.aspx>

http://www.genomics.org.cn/bgi_new/english/menu/research/yanjiuxiangmul.htm

図表 1. 国家基礎科学研究開発計画 (973 計画) のホームページ



ii) 重大疾病に関する大規模遺伝子収集

国家衛生部の協力の下で、全国 20 ヶ所以上の医学関係機関、病院および現地組織により中国の重大疾病（鎌形赤血球症、色盲等の地域性疾病）を対象として大規模な現場調査とサンプル収集を実施した。最終的に 3,059 種家系について 18,000 以上の DNA サンプルを収集することに成功した。

2. 法規制等

ヒト生殖補助医療に関する管理規則である「人類補助生殖技術管理弁法」（2001 年）では生殖技術の実施を衛生行政部門に認可された医療機関に限定することや医療倫理委員会の設置やインフォームドコンセントの取得等が規定されている。また、ヒト精子バンクに関する管理規則である「人類精子庫管理弁法」（2002 年）では精子の無償提供や提供者が HIV 検査済みの 22～45 歳の男性に限られることやインフォームドコンセントの取得等が規定されている。

このように中国では生殖補助医療に関する法規制は存在するものの、遺伝子解析研究に関する法規制に関しては未整備となっている。ただし、ハーバード大学の Anuhi プロジェクトの事件等があり、遺伝子解析研究に関する規制への関心が高まっている。

- ・ 細胞工学に関するガイドラインを求める動き
<http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/1931397.stm>
- ・ ハーバード大学の Anuhi プロジェクトにおける同意取得の問題
<http://www.guardian.co.uk/international/story/0,3604,685067,00.html>
http://english.peopledaily.com.cn/200205/02/eng20020502_95075.shtml

3. 政策決定の過程、予算化実施に至るまでのプロセス

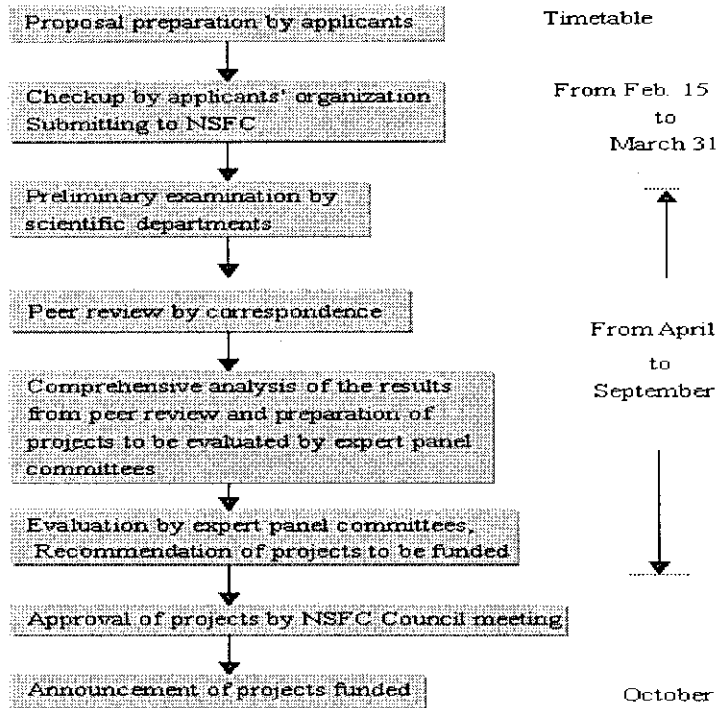
中国では科学技術研究費は、国务院直属の国家自然科学基金委員会（National Natural Foundation of China (NSFC)）があり、研究計画の申請を受理した後に、科学技術庁と専門家で構成される委員会（expert panel committee）による審査を経てから研究資金が助成される仕組みになっている。

具体的には、研究計画が申請されると科学技術庁がピアレビューを行なう。ピアレビューの結果が総合的に分析されると、研究計画を評価するための専門委員会が設置される。当該計画が専門委員会により推薦されると、NSFC の協議会の承認を経て助成が決定するという仕組みになっている。（図表 2 参照）

近年の傾向として、1996～2001 年の累計を見た場合、助成金額の大半がライフサイエンス分野になされており、採択件数についてもライフサイエンス分野が大半を占めている結果となっている。（図表 3、4 参照）

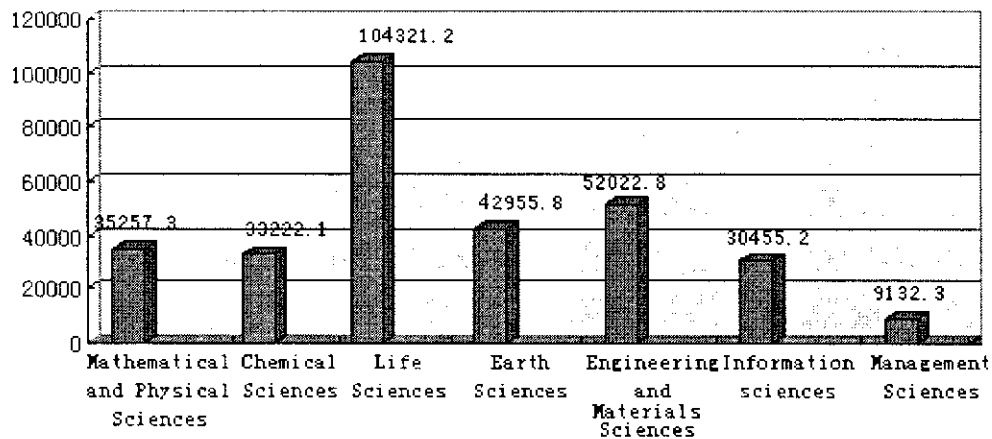
- ・ National Natural Foundation of China (NSFC)
http://www.nsf.gov.cn/e_nsf.gov.cn/desktop/home.aspx?tabindex=340&modelid=238.htm

図表 2. 研究資金助成に関する一連の流れ



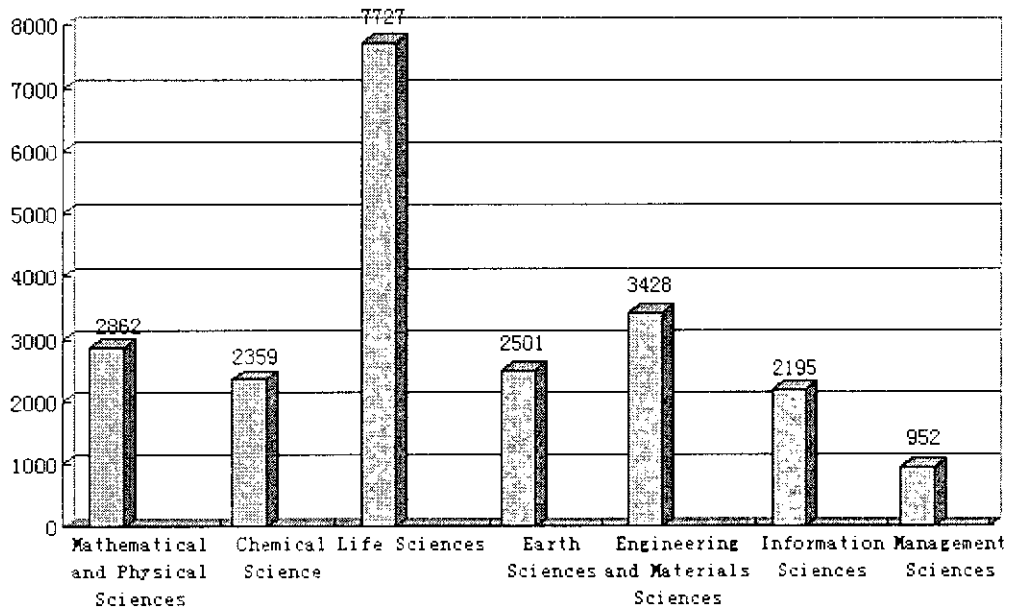
図表 3. 科学技術研究費の分野による内訳 (1996~2001年の累計)

Million yuan



(単位：100 万人民币)

図表 4. 採択件数の分野による内訳 (1996~2001 年の累計)



B. 韓国

1. 研究概要

(1) 背景

ヒトの体細胞の核を卵子に移植して作成したクローン胚から、様々な組織になりうる ES 細胞（胚性幹細胞）をつくることに韓国（ソウル大学）と米国（ミシガン州立大学）の研究者が初めて成功した（04.02.18 朝日新聞）ように、韓国では、急速に最先端の生命科学の研究が進んでいる。

遺伝子解析研究分野では、1980 年代の初めに遺伝子工学の技術が導入され、遺伝子工学研究組合と遺伝子工学学術協議会の共同による働きかけで、「遺伝子工学育成法」が制定された。韓国政府の生命科学への期待は、1994 年開始された「Biotech2000 生命工学育成基本計画」に明確に表れている。

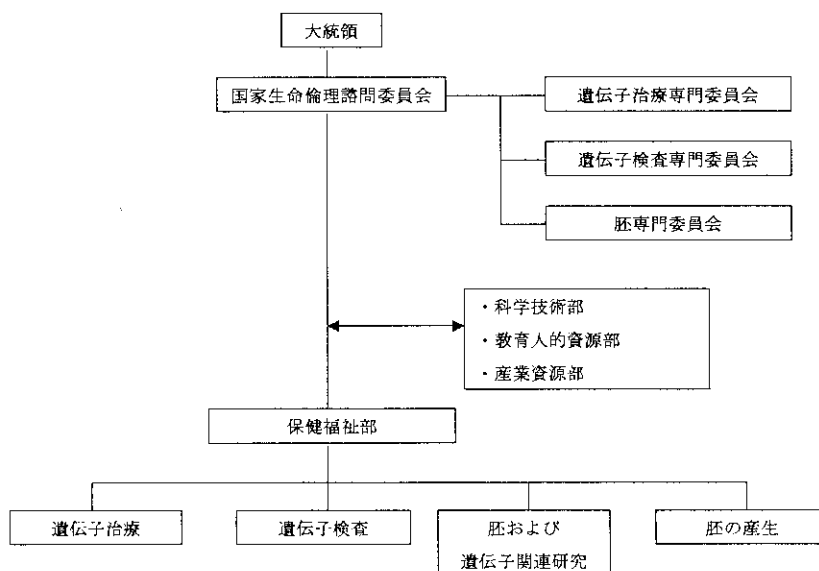
(2) 研究概要（目的・方法・予算等）

上記の「Biotech2000 生命工学育成基本計画」では、生命科学を 21 世紀の戦略的輸出産業として育てるために、下記の投資予算を組んでいる。

第 1 段階（1994～1997 年）	3,856 億ウォン（約 362 億円）
第 2 段階（1998～2001 年）	8,658 億ウォン（約 813 億円）
第 3 段階（2002～2007 年）	5 兆 1,620 億ウォン（約 4,852 億円）

2. 法規制・ガイドライン等

韓国における生命倫理関連の組織体系を以下に示す。



図表 5. 韓国における生命倫理関連組織体系

科学技術部は、科学技術部長官の諮問機関として、外部の有識者を集めた「生命倫理諮問委員会」を 2000 年 11 月に発足させた。

2001 年 7 月に生命倫理諮問委員会によって最終的に提言された「生命倫理基本法（仮称）の基本骨格」案は、法の目的と 7 つの骨子から成っている。

韓国における生命科学・生命倫理の概要を以下に示す。

図表 6. 韓国における生命科学・生命倫理の概要

	生命科学関連	法律等
1980年代	<ul style="list-style-type: none"> 韓国初の体外受精児誕生 	<ul style="list-style-type: none"> 「遺伝工学育成法」制定
1990年代	<ul style="list-style-type: none"> 生命科学の産業化促進 ヒトクローン胚実験成功発表 韓国初のクローン牛誕生 	<ul style="list-style-type: none"> 「遺伝工学育成法」を「生命工学育成法」に改正 「臓器等移植に関する法律」制定
2000年代	<ul style="list-style-type: none"> 世界で初めて人の体細胞からクローン胚を作り胚盤胞まで培養に成功 冷凍余剰胚を利用した幹細胞から心筋細胞の分化に成功 	<ul style="list-style-type: none"> 生命倫理諮問委員会発足 「生命科学保健安全倫理法案」(保健福祉部) 「生命倫理基本法」骨格案 「生命倫理および安全に関する法律案」国会提出 「人間個体の複製禁止および幹細胞研究等に関する法律案」国会提出

3. ELSI の枠組み

生命科学・医学の倫理問題に対応するための法案づくりが社会的な課題となり、議員案や行政部署による試案が登場してくると、市民側も立法化に積極的な反応を見せるようになった。「生命工学の社会的問題に対する市民団体の討論会」に参加した市民たちは、1997年11月に「参与連帯科学技術の民主化のための集い」を発足させた。

生命倫理の立法化の動きとともに市民団体は、その組織自体の体系化が進み、活動も多様になってきている。一般市民への情報提供や教育、生命工学に対する監視運動も繰り広げている。

4. 遺伝情報の取り扱い、知的財産等

生命倫理諮問委員会では、遺伝情報に対する秘密保持の問題、そこから生じうる差別の問題、遺伝情報の開示への同意は本人個人のみだけでなく家族の問題としても捉えるべきかどうか、個人の遺伝情報が国家により不当に利用される可能性、といったことが議論されている。

韓国では、個人識別目的の遺伝子検査（DNA鑑定）について、1990年代に検察庁や警察庁が、犯罪捜査用遺伝情報バンクの構築を推し進めてきた。

生命倫理諮問委員会は、遺伝子決定論を拒否する立場を表明し、憲法にあたる平等権に基づき、保険や雇用における非合理的な差別を規制・禁止する方向性を明らかにした。

C. 台湾

1. 研究概要

(1) 背景

国の経済開発にとって重要な産業であるゲノム関連の研究者の国際的な競争力を強化することなどを目的に、国家的なプロジェクトが行われている。

(2) 研究概要（目的・方法・予算等）

台湾では National Science Council（学術審議会）が 2002 年に NRPGM(The National Genomic Research Program of Taiwan) という大型プロジェクトを立ち上げている。

この NRPGM の実施する研究は大別して以下の 6 種類に分けられる。

- Animal Models for Human Diseases and Phenotyping Facilities
- Clinical Sample Banks for Genomics
- Facilities for Basic Genomics
- Facilities for Proteomics and Structural Genomics
- Facility for Bioinformatics
- Innovation and Development Projects

(3) 政策・研究の枠組み

遺伝子バンク関連の研究事業としては、Clinical Core for Genomic Medicine Research、Clinical Core for Identifying Hereditary Cancers in Taiwan、Establishment of Standard Operation Procedures (SOP) for Tumor Tissue Banks and Data System in Southern Taiwan、Tissue Bank Core Facility の 4 プロジェクトが実施されている。このプロジェクトの実施主体となる機関は大学や大学病院などである。

また、関連事項として台湾は中国ゲノムセンターと共同で、hapmap プロジェクトにも参加した。

また、日本との研究協力状況としては、Macaque full-length cDNA シークエンス、バクテリアゲノムのシークエンスなどが共同で行われた。

2. 法規制・ガイドライン

行政院衛生所による「研究用人体検体採集注意事項」というガイドラインにより、コンセンサスの取得、危険が発生する事の説明、プライバシーの保護などについての定めがある。

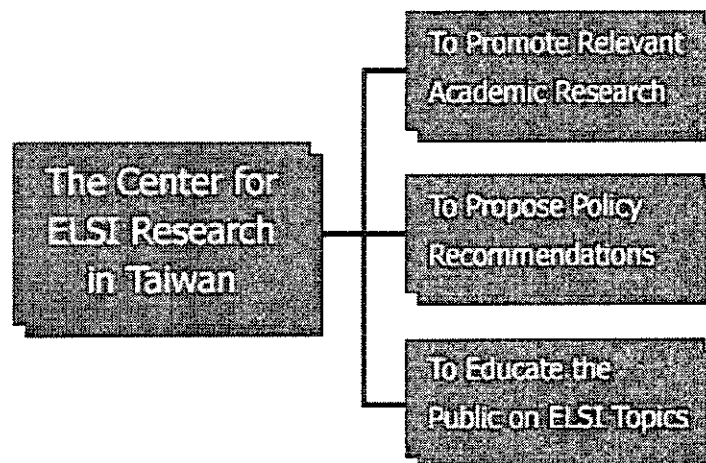
3. ELSI 施策

National Science Council によって 2002 年に「The Center for ELSI Research」が立ち上げられた。（なお、ELSI 関連の調査研究は National Science Council 内で 1998 年より行われている。）この The Center for ELSI Research の役割としては、

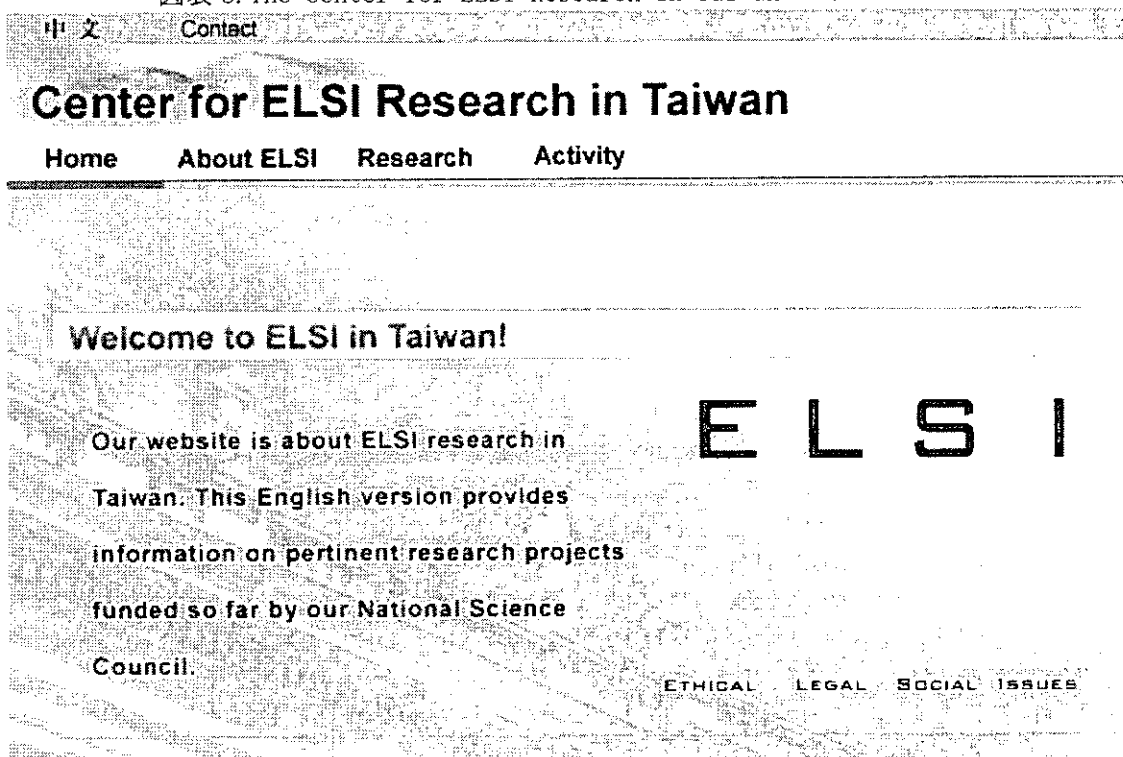
1. ゲノム創薬に関し、National Research Program の本部と共同で ELSI 関連の研究を行う。
2. 遺伝子研究及び社会政策における ELSI に関する問題の調査のため、ワークショップや会議を開催する。これにより科学者らの対話を促進して創造的、協力的なプロジェクト実施を推進する。
3. 世界的なプロジェクト、および国際的な組織によって主催された会議での国際的な共同作業および参加の促進のための ELSI 研究の質を向上させる目的で、ワークショップおよびラウンド・テーブル会議を実施する。
4. ELSI に関連するトピックの公開講義を行い、遺伝学に関する市民に対する教育を行う。
5. ELSI に関連する問題に関する世論調査を促進する。また、この調査結果を「ELSI データバンク」に蓄積しインターネットによって研究者らがこれを確認する事が出来るようにする。
6. ELSI グループの WEB サイトを設け、市民の教育・また学術的な進歩を図る。
7. ELSI に関する調査の結果を公表する。
8. 保健省などの機関と National Science Council の調整を促進するなどが主なものとして挙げられる。

この目的を達成するため、以下のような体制がとられている。

図表 7. The Center for ELSI Research in Taiwan の体制



図表 8. The Center for ELSI Research in Taiwan のホームページ



4. 遺伝情報の取り扱い

ガイドライン「研究用人体検体採集注意事項」によると、第9条において「提供者の人格権はこれを尊重して保護するべきである。遺伝子情報等を理由無く漏洩し、提供者の秘密・プライバシーを損なってはならない。」旨が明記されている。

また、第8条においては「提供を受けたサンプルは、適切に保存し、また廃棄をしなければならない」という旨も明記されている。