

○杉江 具体的にはどうなのですか。成果を単純に説明したとしても、国民の皆さんは余りよくわからないなという感じになって、例えば何かもっとわかりやすい形、NHKがよくやるような生命の神秘みたいな番組だとわかりやすいと思うのですけれども、ゲノムというのは非常に難しいというイメージかなと思うのですけれどもね。

○具嶋 3年前にこの指針ができ上がる途中に、文科省でパブリックコメントの委員会ができたのですね。そのときは20人ぐらい、一般市民の方と専門家が、半年ぐらいかけて討論会をやったのです。そのときは文科省の予算がついた。それが終わったら、予算がつかなくなって、市民の方たちは、それでも手弁当で勉強会をやろうと、何か月かやったのです。ところが、会場を借りるにも、講師を呼ぶにも資金がなくて、もうすぐにやめてしまいました。だから、少しずつはふえてきたけれども、必要なところへの永続的な予算の手だてが非常に少ないと思います。私以外にもいろいろな先生が、やはりそういう予算をつけるべきだといっていますね。

○佐々木 そういうことをやっているのは、NGOみたいなものとか、NPOというのはあるわけですかね。

○具嶋 くらしとバイオプラザというJBAの中でつくったものが1つあります。ただ、それは国のじゃなくて、一般企業からの募金をもとにやっているのですね。だから、やはり額が知れているし、事務局も4人ぐらいしかなくて、それでも今活動は続けています。

研究のところで、研究開発振興課と製薬企業がやっているし、治験は審査管理課ですよね。それから倫理面では厚生科学課ですね。それからベンチャー支援とかそういうのは、今度また医薬品機構とか、いろいろなネットワークを使って、製薬企業とか、あるところは、新たなプロジェクトを立ち上げるために、いろいろな相談はやっているはずなのです。

これまでにトキシコとか、ファンアンスリップコンソーシアムを支援してもらったし、プロテオームのプロジェクトとか、いろいろなプロジェクトを立ち上げています。

○杉江 きょうはどうもありがとうございました。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
「ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究」班  
第4回検討会議

日時：平成16年11月9日（月）14：00～16：00

会場：東京大学医科学研究所

議題：ゲノム研究事業の課題と展望について（企画と評価の視点から）

<講師>

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター長 中村祐輔教授

<研究班員>

林 謙治 国立保健医療科学院次長（主任研究者）

佐々木弥生 同上 国際協力室長

杉江 拓也 同上 疫学部主任研究官

<厚生労働省>

堀井 善久 厚生労働省医政局研究開発振興課課長補佐

山崎 直也 同上 主査

1. 訪問の目的

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究（平成16年度厚生労働科学研究費補助金）による海外におけるヒトゲノム研究の実態調査

2. 訪問先

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長 中村祐輔教授

3. 訪問日時・訪問者

平成16年11月9日（火）14時から16時

国立保健医療科学院：林次長、佐々木研修企画部国際協力室長、杉江疫学部主任研究官  
厚生労働省医政局研究開発振興課：堀井補佐、山崎主査

4. 中村教授の意見要旨

①厚生労働省のヒトゲノム研究の方向について

・ヒトゲノム研究の成果の受益者は患者、すなわち医療に貢献することであるべきであり、その方針に向けた10年後、20年後を見据えた研究戦略の策定が必要である。現在、米国のみならず、アジアを含め海外では医療技術への応用が進んでおり、日本オリジナルの技術開発を行わなければ、海外技術の導入経費が医療保険などに大きな影響を及ぼすであろう。

・研究戦略の策定に際しては、国レベルで目標達成のために何を必要とする必要があり、そのためにいつまでに何をすべきかという具体的な時期と目標を明確にしたロードマップを作成する必要がある。各省がバラバラに策定することをさけるために学術会議等での調整がなされているが、各省の役割分担を決めて実施することは共通基盤については逆に重複することになり、効果はあがっていないと考えられる。

②これまでのヒトゲノム研究について

・ミレニアムプロジェクトの研究費の使い方は、一般にいわれているようにばらまき型で金額に対応した成果があがったとは言いがたいが、この研究費によって我が国のヒトゲノム研究は欧米をキャッチアップできるレベルに近づいたといえるという点で評価できる。

・研究というもの自体ある程度遊びの部分が必要でそういったところから、後に芽が出る研究がでることも多く、その意味でもミレニアムプロジェクトは評価すべきであり、芽が出てきた研究にはその後の研究資金供給を行うことが当該プロジェクトの成果につながることでありと思われる。

・研究の採択・評価者については、米国の例にみるように最先端の研究者である必要はなく、研究の方向性や政策が作成でき、研究全体のマネジメントを実施できる人材を養成すべきである。

③研究方法について

・ヒトゲノム研究のように基礎研究を医療へつなげる研究は、多方面の研究を統合していかなければ実現しない。そのためにはプロジェクト型研究とすべきであり、プロジェクトの責任者にプロジェクトのマネージメントに関するすべての権限とともに責任を課して実施すべきである。

#### ④今後必要な研究支援について

- ・我が国のヒトゲノム研究の実用化の促進には、特に患者の理解の促進が必要であり、文部科学省のバイオバンクプロジェクトでは患者の理解促進のためのメディカルコーディネーターの教育、活用を実施している。コーディネーターの教育については、現在3～4日の実習を含めた研修を実施している。これらによる研究環境の整備が最終的に30万人のサンプルのバンク化につながるものと考えている。  
実際に、医薬品の重篤な副作用発現患者のサンプル入手は、患者要因・原因究明に重要であるがインフォームドコンセント取得が困難なことが多い。
- ・研究サンプルを提供してもらった患者からのインフォームドコンセント取得にはコーディネーターの関与が必須であり、その養成機関が必要と考える。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
「ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究」班  
第5回検討会議

日時：平成16年11月19日（金）16：00～18：00

会場：ヒューマンメタボローム社

議題：ゲノム研究事業の課題と展望について（企画と評価の視点から）

<講師>

慶應大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市） 曾我朋義 助教授  
（ヒューマンメタボローム社取締役 兼任）

<研究班員>

林 謙治	国立保健医療科学院次長（主任研究者）
佐々木弥生	同上 国際協力室長
杉江 拓也	同上 疫学部主任研究官

## 1. 訪問の目的

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究（平成16年度厚生労働科学研究費補助金）による国内におけるヒトゲノム研究の実態調査

## 2. 訪問先

慶応義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市） 曾我朋義助教授  
ヒューマンメタボローム社取締役兼任

## 3. 訪問日時・訪問者

平成16年11月19日（金）16時から18時

国立保健医療科学院：林次長、佐々木研修企画部国際協力室長、杉江疫学部主任研究官

## 4. 曾我助教授の意見要旨

### ①厚生労働省のヒトゲノム研究の方向について

・日本が、世界に先んじている分野に集中投資することで、特許取得等実用化が効率的に行えるものとする。いわゆるメタボロームの一斉分析に関する研究においては、我々の研究が世界の先端技術であり、そういった分野で今後もその技術レベルを確保していけるような研究サポートが必要である。技術レベルの向上の1つの視点としてプロセスの自動化が必要であり、この分野は海外の技術が優れていることから、そうした企業との共同研究を行うことを予定している。

・日本の研究費の支出においては、サンプルが発生する施設毎に分析機器を導入することが一般的であるが、分析機器の取り扱いの習熟等集中化の方がメリットが大きいことから、分野毎の集中的な投資（具体的には分析ハード面を集中し、分析センターを設立）を行うことが望ましい。

### ②研究プロジェクトの選定方法について

・研究の採択・評価方法の一案として、研究者間の関係を評価に影響させないために提案者を匿名にし、評価を行うことはどうか。また、英語で提案書を提出させ、海外の研究者（著名な文献の査読者も含めて）に評価させることや、研究内容に関する第三者として、実用化を行う製薬企業等を利用することも考えられる。

### ③他分野の研究者との連携について

・大学内では医学部の研究者との共同研究として、患者サンプルの提供をうけて診断・病態のバイオマーカーの探索研究を実施している。ヒトの場合、個人差が大きいことから、病態モデル動物（マウス・ラット）のメタボロームデータと比較しつつ、研究を実施している。

## 5. 研究所の概要

### ①研究組織

当該研究所は、環境情報学部下部組織（富田所長）であり、ゲノムシーケンス分野、バイオインフォマティクス分野等の各分野の教授は兼任で、助教授以下のスタッフにより実質的な運営がなされている。

### ②敷地、建物、研究費等

山形県、鶴岡市により、敷地・建物が提供されており、今後も拡大される予定である。研究費については、文部科学省科学研究費、NEDO研究費等の競争的研究費により運営されている。

③ヒューマンメタボローム社

慶応大学発のベンチャー企業で、現在、当該研究所内に研究施設をおいている。

海外の企業からの引き合いもあり、現在のところ食品会社、製薬企業との共同研究を進めている。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
「ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究」班  
第6回検討会議

日時：平成16年12月7日（月）9：30～11：00

会場：国立がんセンター

議題：ゲノム研究事業の課題と展望について（企画と評価の視点から）

<講師>

国立がんセンター中央病院治通院治療センター医長 治験管理室長 藤原康弘

<研究班員>

林 謙治 国立保健医療科学院次長（主任研究者）

佐々木弥生 同上 国際協力室長

加藤 則子 同上 研修企画部長



1. 訪問の目的

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究（平成16年度厚生労働科学研究費補助金）による国内におけるヒトゲノム研究の実態調査

2. 訪問先

国立がんセンター中央病院治通院治療センター医長 治験管理室長 藤原康弘

3. 訪問日時・訪問者

平成16年12月6日（月）9時半～11時

国立保健医療科学院：林次長、加藤研修企画部長、佐々木研修企画部国際協力室長

4. 藤原医長の意見要旨

①国立がんセンターにおけるヒトゲノム研究の内容について

- ・乳癌領域においては、がんのステージ、浸潤の度合い、閉経状況、ホルモンレセプターの有無等の各種要因別の世界的な標準的治療法が確立している。その中で、遺伝子解析によって予後や選択すべき薬剤・治療レジメンを事前に評価できる方法について、マイクロアレイによって検討している。現在、3プロトコールの臨床試験が進行中で、中間解析結果であるが32遺伝子が治療への反応性について関連あることが示唆されており、今後さらに症例数をふやし、関連性等について検討を進める予定である。
- ・遺伝子解析の治療への応用については、効果のある患者・副作用の可能性の高い患者の選別に対して特に癌領域では期待されるが、現在のところレトロスペクティブな解析結果の報告のみで、従来の方法より有意義であることの検証がなされたものはないといえる。その意味でオーダーメイド医療という言葉のみ先行しており、その実用化までには相当時間が必要と考える。

なお、EUにおいては、従来法と遺伝子解析を利用した治療法の選択方法について大規模な5000人レベルの臨床試験を実施する予定ときいている。

- ・遺伝子発現が効果に影響することから、現在免疫染色による検査により患者を選別して投与しているハーセプチンについては、より精度の高い方法で遺伝子発現レベルをチェックして投与することにより、奏効率をさらに向上させることができている。特に術前化学療法に追加することが意義あることがASCOの研究においても、国立がんセンターにおける研究においても判明している。
- ・臨床試験への参加への説明は、適格患者すべてに対して（その後のスクリーニング検査等で不適格が判明する場合もある）、治療開始のインフォームド Consent時に実施しているが、参加される患者はそれほど多くはない。他の同様の研究レベルの病院（全国がんセンター協議会参加病院）でも、同様に実施されていると考える。

②厚生労働省のヒトゲノム研究の方向について

- ・国の研究戦略から考えれば、文部科学省は基礎研究に、厚生労働省は、医療・疾病の治療に貢献する研究をサポートすることを求められていると考えられる。その観点から、基礎分野の研究者でなく実際に医療に関わっている臨床家による臨床試験の実施に対する研究費でのサポートを重視してほしい。
- ・トランスレーショナルリサーチとして、第1相試験又はその前段階の臨床研究が定義され、この領域の研究費での支援が注目されている。この時点の研究は実用化の可能性を探索する意味で重要であるが、医療・患者さんへのメリットを考慮すれば、治療方法の最適化を

研究することも厚生労働省としての視点として重要であり、第3相試験、第4相試験も広義のトランスレーショナルリサーチとして位置づけ、研究費での支援が必要と考える。

- ・現在、企業が承認申請のために実施する臨床試験（治験）は、世界的に認められている標準的治療と乖離しており、標準的治療と最新の知見を反映した治療との比較のための臨床試験は治験としては実施不可能であることから、研究費による臨床試験が必要である。
- ・海外特に米国における研究者主導の臨床試験は、データセンターと呼ばれるプロトコールの検討、データ集積及びデータのモニタリング等を実施する施設が臨床試験を実施しているコアの大学に設置されている。我が国ではこのような機能に対して定員をもつ医療機関はほとんどないと思われるが、国立がんセンターでは、生物統計家2人も含め4人がおり、JCOGの研究のデータセンターとして機能しているところである。

#### ③研究プロジェクトの期間等について

- ・現行では研究期間が1年毎で最大3年とされているが、臨床試験を実施する研究ではプロトコールの作成と施設の倫理委員会の審査等の手続きで1年間、癌の場合で症例登録に2年間、フォローアップ（腫瘍縮小の検討の場合）で2年間計5年間を要するのでその点を考慮したものにしてほしい。なお、第3相試験又は第4相試験等生存期間を検討する臨床試験ではフォローアップ期間は乳癌では最低でも5年間必要である。
- ・臨床試験を実施するにあたっては、現行のGCP（臨床試験の実施の基準に関する省令）に合致するために必要な監査・モニタリングには3年で2億円（CRO（開発受託機関）への委託費）、データマネジメントに1億（CROへの委託費）が必要であり、その点を考慮して研究費用を算定してほしい。

#### ④医師主導治験について

- ・抗癌剤の医師主導治験は、有害事象の報告が治験責任医師に求められていることから、それに関する事務量が膨大で実施困難である。報告すべき有害事象の範囲が併用されるすべての薬であり、抗癌剤の場合有害事象が発現する症例が非常に多数であること、当該報告は製薬企業から既に厚生労働省に報告済みのものであり、報告する意義もないことから、軽減する措置が必要と考える。
- ・上記の理由から医師主導治験でなく、治験以外で臨床試験を実施する場合においては、特定療養費とならないこと、薬剤提供が受けられないこと（特に分子標的薬やバイオ技術による抗癌剤は非常に高価）から研究費が非常に多額になり、実施がむずかしくなっている。
- ・医師主導治験ではモニタリングも治験と同様に求められているため、CROに委託することが多いが、この場合の経費が非常に高額（億単位）で現行の研究費ベースでは対応しがたい。

## ヒトゲノム研究の我が国での応用・実用化に関する研究

分担研究者 佐々木弥生（国立保健医療科学院国際協力室）

**研究要旨：**我が国におけるヒトゲノム研究の実用化にむけての規制等の取り組み状況、海外におけるヒトゲノム研究をとりまく規制やガイドラインの内容、海外におけるヒトゲノム研究の実用化事例及び実用化に近い事例等を踏まえ、ヒトゲノム研究を我が国で応用・実用化を図るために必要な取り組みを検討した。**研究方法：**ヒトゲノム研究の実用化にむけてのガイドラインの作成や規制等の取り組み状況、海外、特に米国、EUにおいては、我が国に先行して具体的なガイドラインの作成や考え方を文献、公表資料により、調査研究を実施する。**結果：**欧米の規制当局におけるヒトゲノム研究をとりまく規制やガイドラインの内容、海外を中心に、製薬企業、バイオベンチャーによる海外におけるヒトゲノム研究の実用化事例及び実用化に近い事例等を公表資料から紹介し、その内容を踏まえ、ヒトゲノム研究を我が国で応用・実用化を図るために検討すべき必要な取り組みについて、検討を行い、具体的な提言をまとめた。**考察：**ヒトゲノム研究の推進においては、当該技術が新規性が高いことに鑑み、規制当局と実用化を目的として研究開発する企業・研究者の間で、必要なガイドラインの検討などひとげ

### A. 研究目的

我が国におけるヒトゲノム研究の今後のあり方を研究するにあたり、我が国におけるヒトゲノム研究の実用化にむけての規制等の取り組み状況、海外におけるヒトゲノム研究をとりまく規制やガイドラインの内容、海外におけるヒトゲノム研究の実用化事例及び実用化に近い事例等を踏まえ、ヒトゲノム研究を我が国で応用・実用化を図るために必要な取り組みを検討することを目的とした。

### B. 研究方法

我が国及び海外の規制当局の公表資料を収集し、その内容について分析するとともに、海外の企業の医薬品等の研究開発状況を文献等により調査研究することにより、厚生労働科学研究費ヒトゲノム研究事業の企画と評価の今後のあり方について検討を加えた。

### C. 結果

各種公表資料等をもとに、以下の通り、ゲノム科学とその応用領域としてその定義等の明確化、ファーマコゲノミクスに関連する規制の動向、医薬品等の開発状況について調査

研究を実施した。

#### I. ゲノム科学とその応用領域

ヒトゲノム研究の応用・実用化が期待される業界は、製薬業界など医療関係産業が一番大きいものと考えられる。製薬産業は知識集約型であり、もっとも期待されているであろう。しかし、製薬業界は、我々が考えているほど新薬の開発で利益を上げているわけではないといわれている。1990年代には高性能スクリーニングや組み合わせ化学といった新技術が登場したにもかかわらず、生産性は低下したとされる。フェーズ1試験を行った化合物のうち、発売までこぎ着けるのはわずか10%程度といわれ、多くの化合物で、期待した適応症における他の薬との比較試験等で十分な有効性・安全性を確認できないことが大きな要因であり、また、臨床試験に多大な予算が必要となっている。

開発中止に追い込まれた化合物にかかった分を含めて、一つの医薬品の開発には約10年の歳月と8億5000万ドルもの費用が必要といわれ、合併や戦略変更で事業領域が変わると、いかに優れた化合物でも優先順位が変化した

り、開発が中止になることもある。  
このような状況の中で、高性能スクリーニングの次世代の開発ツールとして期待されているのが、ファーマコゲノミクス、ファーマコジェネティクスである。

本研究においては、ヒトゲノム研究事業の結果を実用化につなげていくために、わが国の患者のもとに届くようにするためには、医薬品・医療技術の開発に関連する規制・行政指導など、研究の側面からのサポートとしてどうあるべきかについて論ずることとする。

## 1. ゲノム科学の分類と定義

### 1-1. ゲノム科学の分類

ヒトの24種の染色体中のDNA配列約30億塩基対の中に遺伝子が含まれている。DNA配列（ゲノムシーケンス）は2001年2月にドラフトが発表され、2003年4月にヒトゲノムの精密配列読取り完了宣言がなされた。現在では新規遺伝子の同定、機能解析、遺伝子がコードするタンパク質の解析が進んでいる。

ゲノミクスはゲノムを対象とした研究体系をいい、全遺伝子の発現動態や機能などを網羅的に解析する。ゲノミクスには、トキシコゲノミクス、ファーマコゲノミクス、構造ゲノミクス、機能ゲノミクス、比較ゲノミクス等細分化された領域がある。

なお、ゲノムを活用したアプローチに類似したものとして、従来から用いられていたものにファーマコジェネティクス（薬理遺伝学）がある。

### 1-2. ファーマコジェネティクス（薬理遺伝学）

一般的には、遺伝学を基礎として、医薬品に対する反応性（薬理作用の強弱、血中濃度、副作用など）の原因となる遺伝的な変異を同定するものをさす。ファーマコゲノミクスがカバーする範囲に含まれる。

### 1-3. ファーマコゲノミクス（ゲノム薬理学）

特定疾患群の患者に共通な遺伝的特徴を把握し、その疾患に最適な薬剤の研究を行うことと、患者個々の遺伝的特徴（SNPs等）の差異を把握することにより、その遺伝子の特徴に最適な薬剤の開発をすることの2つの領域

があり、それぞれ遺伝子情報（SNPsも含め）を活用するものである。従来の医薬品は、効果に個人差があることが知られているが、この原因は各患者の体質（遺伝子）の差によるということが、ファーマコゲノミクスの進歩によって分かってきた。FDAのガイダンス案（参考文献1）へのコメントにおいてもファーマコジェノミクスの定義とオーバーラップしているとの指摘があるところである。

### 1-4. ゲノム創薬

上記のほか、ゲノム創薬という用語も用いられており、これはゲノム情報を活用し、医薬品をつくることとされている。ガンや糖尿病、高血圧症など多くの病気に、遺伝子に関連していることが明らかになっており、これらの病気の原因となっている遺伝子や個人の遺伝的な多様性（SNPs）を特定することによって、効果的で副作用の少ない医薬品をつくることができると期待される。従来の医薬品の開発では、採取した細菌や植物などの成分から医薬品の候補を絞り込むという偶然発見的方法や、それまでの経験に従った開発が主流であり、このような方法では膨大な時間・労力・費用がかかる。ゲノム創薬は医薬品の研究開発の効率化につながるとして世界中で研究がなされているが、単一の遺伝子で発症する疾患はわずかであり、標的となる遺伝子産物であるタンパク質の研究が第2段階として注目されている。

## 2. ゲノム研究の応用

ゲノム研究の種々のアプローチの定義については、1-1で述べたが、その応用領域について期待され、かつ、メリットが高いとされているのは医薬品（検査薬を含む）、医療機器（検査機器を含む）、医療技術領域である。一般に疾病に関わる最終産物は蛋白質とされることが多く、病態によりその阻害物質や生成促進物質が医薬品として開発されてきた。

しかし、疾病治療のための医薬品の開発には10年余が必要と言われており、現在、「分子標的薬」として注目され、ゲノム技術の応用製品とされている成分も、新規合成された時期は1990年代であることを考慮すると、いかに早く医薬品として開発できる環

境を整備するかという点が、応用・実用化の  
カギをにぎっており、そのための種々の方策  
を提供することが促進策と考えられる。

そのため、諸外国の現在のゲノム研究の応  
用に関連する規制の動向、分子標的薬として  
ゲノム研究を応用したとされるケースの状況、  
期待する規制の方向性について検討する。

## II. ファーマコゲノミクスに関連する規制 の動向

### 1. 日本

医薬品の薬物動態の研究においては、以前  
から遺伝子多型に起因する個体差が観察され  
ていたことから、医薬品の承認審査時に提出  
する資料の考え方が、2001年6月1日に  
厚生労働省医薬局審査管理課から「医薬品の  
臨床薬物動態試験について」、同年6月4日  
に「薬物相互作用の検討方法について」とし  
て示されている。

ファーマコゲノミクスデータの収集を伴う  
医薬品等の承認申請を目的とした臨床試験を  
実施するにあたっての指針はなく、ヘルシン  
キ宣言の遵守に加え、医薬品の臨床試験の実  
施に関する基準に従い実施することが、要求  
されている。なお、その他の臨床研究、臨床  
試験は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関す  
る倫理指針」に従い実施することが求められ  
ているところである。

その後、ファーマコゲノミクスに関するFD  
Aガイダンスが出されたこともあり、平成1  
6年6月8日に厚生労働省医薬食品局審査管  
理課より、「医薬品の臨床試験におけるファ  
ーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行  
政機関への情報の提出について（案）」に関  
するご意見・情報の募集について、パブリッ  
クコメントの募集が公示された。

#### 1-1. 審査課長通知

##### 1) 医薬品の臨床薬物動態について（平 成13年6月1日医薬審発第796 号）（参考文献2）

本通知は、医薬品の承認申請資料の作  
成において、どのようなことに留意す  
べきかを示すガイダンスであるが、日  
本のガイダンスとしては初めて遺伝子  
多型に対する考え方が盛り込まれたも

のである。具体的には、初期段階にお  
ける被験者の項において「被験薬の体  
内動態に、遺伝子多型に起因する著し  
い個人差の存在が予想される場合には、  
遺伝子検査などによる明確な基準に基  
づき、特定の遺伝因子を有する被験者  
を選択あるいは排除した試験を行うこ  
とが望ましい。」と記述されている。

##### 2) 薬物相互作用の検討方法について （平成13年6月4日医薬審発第81 3号）（参考文献3）

1) の通知と同様に、薬物相互作用に  
ついてのガイダンスが出されており、  
その中において、遺伝多型と薬物相互  
作用についての考え方及び臨床試験が  
必要とされる場合を以下のように規定  
している。

「薬物代謝に関与する遺伝子の変異に  
より、その酵素の代謝活性が欠損又は  
低いヒトが存在する（遺伝多型）。こ  
れらのヒトが常用量を服用した場合、  
薬物の血中濃度が通常患者よりも高く  
なっていることが多いので、代謝阻害  
により副作用が発現する可能性が高い。  
例えば、被阻害薬の代謝に関与するP  
450活性の低いヒト（変異酵素遺伝  
子をヘテロで有する者又は活性の低い  
変異酵素を持っているヒトなど）では、  
他酵素の阻害、又は低下している当該  
酵素活性の阻害によりさらに代謝活性  
の低下が起きた場合、薬物相互作用の  
リスクが高くなると考えられる。さら  
に誘導薬の代謝に関しても遺伝多型が  
見られる場合には、その薬物の血中濃  
度が欠損者では通常患者より高くな  
ることにより、酵素誘導がつよく起こ  
り、薬物相互作用のリスクが高くなる  
と考えられる。一方、まれに遺伝子変  
異により代謝活性が高いヒトもいる。

このように、遺伝多型と薬物相互作  
用の関係は単純ではなく、画一的に論  
ずることはできないので、被験薬の代  
謝に遺伝多型を示す酵素が大きく介在  
している場合には個々の被験者のフェ  
ノタイプ及び／又はジェノタイプに配  
慮した相互作用発現の可能性に対する

考察が必要になる。

なお、遺伝多型の種類及び頻度には人種差や民族差が存在するのでこの点への配慮も必要である。」

「重大な有害事象につながる薬物相互作用の発現（代謝阻害などにより）が予想された場合には、開発を再検討すべきである。しかし、薬物相互作用によるリスクよりその薬物の臨床上のベネフィットが優る場合においては臨床開発を継続せねばならない場合もある。これらの場合、まず考慮せねばならないことは、ヒト組織由来試料及び／又はヒト酵素発現系における阻害の強さ、臨床において予想される投与量と血漿・組織内濃度（非結合型）、及び薬物相互作用の臨床上の重大さなどである。この際、薬物が肝クリアランス型であるか、腎クリアランス型であるか、また、代謝が単代謝酵素型であるか多代謝酵素型であるかなどを考慮し、薬物相互作用が起こる経路あるいは酵素によるクリアランスが全身クリアランスにおいてどの程度の割合を占めているかにつき推測することが重要である。なお、*in vitro* と *in vivo* における相互作用の検討結果の対応が充分でないこともあるので、*in vitro* からの予測が誤った結果（特に誤った陰性）にならないよう、注意することが必要である。

なお、非臨床試験で予想された薬物相互作用について有無を確認若しくは程度を推定するための臨床試験については、その相互作用に起因する副作用の発現を念頭においた注意深い試験計画の策定が必要である。以上の点からヒトにおける薬物相互作用検討の必要性を決定する。」

#### 1-2. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

2001年3月に、それまで厚生省、文部省、科学技術庁、通商産業省でそれぞれ個別に検討されていたヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を統合し、4省庁共通倫理指

針として、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が定められた。ヒトゲノム・遺伝子解析を含む研究を実施する場合にはこの指針に従ってすすめることが規定された。

当該倫理指針は定期的な見直しをすることとされており、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の連名で、2004年12月28日付けで改正されたヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（16文科振第929号、科発第1228001号、平成16・12・22製局第2号）（参考文献4）が発出された。

当該指針の適用範囲については、改正後においても、ひきつづき薬事法の規制のもとで治験（医薬品の製造・輸入承認申請のために実施する臨床試験をいう。）又は市販後臨床試験（医薬品の製造・輸入承認取得後、実施する臨床試験をいう。）として実施される臨床試験は除外された。このため、医薬品の開発に際して遺伝子解析を含む臨床試験を実施する場合には、医薬品の臨床試験の実施に関する省令（平成9年厚生省令第28号）及び医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成9年厚生省令第10号）に従うこととされている。

#### 1-3. パブリックコメント

「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提出について（案）」に関する御意見・情報の募集について（平成16年6月8日 厚生労働省医薬食品局審査管理課）（パブリックコメント（参考文献5））では、ファーマコゲノミクスを活用した実用化が見込まれる医薬品の開発を行う者を対象に、種々の事例に基づくデータの収集と科学的な検証を実施し、それをもとに臨床試験の実施に関するファーマコゲノミクスの利用指針を作成することを目的とし、また、ファーマコゲノミクスデータの提出に伴う行政の取り扱いの方向性についても言及している。

パブリックコメントにおいて、行政当局への情報提供を求めている内容をまとめると次のようになる。

表1 パブリックコメントにおいて要求しているデータ等

試験の種類	提出する内容
対象となる実施済み又は実施中の試験	試験名、対象疾患、対象ゲノム又はバイオマーカー及び検査方法概略、被験者数、ゲノム解析・評価を行う目的（探索的又は検証的かの別を含む）、可能な限りゲノム検査等を用いた手法により得られた結果を効能効果、用法用量、使用上の注意に反映して申請を行う旨及びゲノム検査等の診断薬又は医療機器を同時に開発している旨（以下「承認申請への反映事項」と略）、試験結果等を行政機関に開示することに関する被験者の同意取得の有無
対象となる今後計画する試験	試験名、対象疾患、対象ゲノム又はバイオマーカー及び検査方法概略、被験（予定）者数、ゲノム解析・評価を行う目的（探索的又は検証的かの別を含む）、承認申請への反映事項、試験結果等を行政機関に開示することに関する被験者の同意取得の有無
既実施され、終了した試験においてゲノム検査等による試験成績の解析を実施した試験	試験名（過去に実施した試験について、新規にゲノム検査等を行ったもの、試料のバンキングも含む）、承認申請への反映事項、試験結果等を行政機関に開示することに関する被験者の同意取得の有無

対象となる試験：医薬品の作用に関連するゲノム検査等（特定のゲノムが発現したタンパクその他のゲノムの発現機構に関連したバイオマーカーと対象した検査を含む）を利用し、製造業者・輸入販売業者において国内外で実施している臨床試験（承認前、市販後をとわない）

また、このパブリックコメントにおいては、ゲノム検査等を利用した臨床試験実施及び評価に関する指針の作成のため、それらの試験結果、試験（計画）の概要等の情報提供を求めるとともに、米国のセーフハーバーと同様の取り扱い（提出されたデータを承認等の行政措置に反映させないこと）を示している。そのほか、ゲノム検査等を利用した医薬品開発の留意点として、平成12年度から14年度にかけて実施された薬剤反応性調査試行的事業の成果について紹介している。また、ファーマコゲノミクスの承認内容への反映については、承認時にそれらの情報を反映させる場合には再審査期間の一定期間の延長、再審査期間中に承認内容に反映させるためゲノム検査等を利用した臨床試験を実施するものについても再審査期間の一定期間の延長を品目毎に考慮することを公表している。

このように、米国のガイダンス発表から半年遅れたものの、ゲノム検査等を活用して医薬品開発を行い、それを承認内容に反映させていくことを前提とした行政当局の方針が示され、我が国においてもファーマコゲノミクス活用のための基盤が形成されてきている。

## 2. EU

EMAにおいては、ファーマコゲノミクスという用語を用いず、Pharmacogeneticsを用いている。2001年に専門家会合で議論され、2003年6月にファーマコジェネティクスの定義についてのポジションペーパー（参考文献6）を公表している。その後2004年7月にファーマコジェネティクスにおける用語のリーフレット（参考文献7）を作成している。

## 2-1. ポジションペーパー

EMAのCPMPはゲノム検査に伴う患者サンプルの取り扱いに関連した用語の定義についてのポジションペーパーを2002年11月21日に発表している。日米欧3局の中では一番早く規制当局としてのファーマコゲノミクスに対する対応といえる。

このような状況の背景としては、EUでは、早くからDIAと共催で製薬企業の関係者によるワーキンググループが設置され、年2回のカンファレンスやEMAとの会合が開催されていたことがあげられる。ここでは、患者からのサンプル提供に係る倫理・プライバシー保護の観点からサンプル関連の定義等について検討がなされ、その結果をふまえて、CPMPのポジションペーパーにつながっていると推察される。

当該ポジションペーパーでは、ゲノム検査

に関連するプロトコルの規定、臨床試験で用いるサンプルや結果二に関して記述する際の被験者のプライバシー保護の観点から用語等について定義を明確化することを目的としている。

この領域で用いられる2つの用語については、以下のように定義している。Pharmacogenetics 薬への応答性に関連したDNAシーケンスの個人差の研究、Pharmacogenomics 細胞、組織、における薬の反応性に関する個人又はポピュレーションレベルでの疾患関連の個別遺伝子の発現の多様性に関する研究

DNAサンプルに関する定義としては、表2のとおりである。

表2

サンプルリンクのカテゴリ	IDとデータのリンク	臨床データへのアクセス	被験者の同意撤回時に実施可能な対応	被験者への結果伝達	プライバシー保護の範囲
Identified	有、直接	有	試料廃棄可能	可能	一般の診療情報と同様
Single coded	間接(コードキーを介して)	有(プロセスはプロトコルで規定)	試料廃棄可能	可能	臨床研究の基準 GCPの原則に準拠
Double-coded	完全な間接(2つのコードキーを介して)	有(プロセスはプロトコルで規定)	試料廃棄可能	可能	ダブルコードはシングルコード以上のプライバシー保護レベル
Anonymised	無、	無	コードキー削除後は不可	不可能	個人とデータは分離
Anonymous	無	無	無	不可能	完全

## 2-2. リーフレット

2004年7月29日にEMAが公表したリーフレットは、ゲノム検査等を伴う臨床試験に参加する被験者等に対して説明する目的で作成されたもので、ファーマコジェネティクスの定義を遺伝的要因が薬の反応性へどのよ

うな影響を与えているかについての研究と説明している。

被験者は試験に関する全ての関連情報を与えられ、自身で判断すること、いかなる危害からの保護、プライバシーの保護の3つの事項について依頼者、倫理委員会、医師によっ



て実行されている。

プライバシー保護については、連結不能の場合、コード化サンプルの場合については、識別可能サンプル、シングルコード化サンプル、ダブルコード化サンプル、識別不能化サンプルにわけて、わかりやすく解説している。

### 3. 米国

米国では、FDAのLesko博士を中心に、FDA主催のワークショップ、DIA等の場も含め、業界との積極的な意見交換が行われ、ファーマコゲノミクスデータ申請のガイダンスドラフトが2003年11月に出された。2004年中には承認事項も含めたガイダンスの発出を予定されていたが、少し遅れて、2005年3月22日に、ファーマコゲノミクスデータ申請のガイダンス（参考文献8）が発出された。

本稿では、ドラフトガイダンス段階の内容を紹介する。

また、ファーマコゲノミクスデータ申請のガイダンスが発出された2005年3月22日に、FDAは「Genomics at FDA」というインターネットのホームページを開設し、当該ガイダンスのほかFDA内部の関連マニュアル等の関連文書の積極的な広報とそれらに関する問い合わせ部門を公開している。

このほか、FDAは、CIOMSガイドラインにも意見を提出するなど、この領域に関して積極的な関与がなされている。

関連するガイダンスとしては、2005年3月10日に、FDAのCDRH(医療機器の審査部門)より、薬物代謝酵素検査機器に関するガイダンス（参考文献9）が発出されている。

#### 3-1. ドラフトガイダンス

FDAのCBER、CDER、CDRH共通のガイダンスで、IND（治験薬）、NDA（新薬）、BLA（生物学的製剤）に適用される。

##### 3-1-1. 申請の考え方

###### A. 一般原則

PG<sub>x</sub>データ申請であっても、一般の申請における要求事項と基本的な違いはないが、規制当局の科学的判断をより適切なものとする必要があり、FDAの現時点の考え方を明確にするために作成されるものである。

###### B. 開発と表示におけるPG<sub>x</sub>データの特別な利用

PG<sub>x</sub>テストの利用においては次のような利用方法がある。

###### 1. PG<sub>x</sub>データに基づき、情報提供ルールにしたがった表示を実施

薬物代謝酵素のジェノタイピングに従った投与量の調整など。

###### 2. 表示に示された投与量選択、安全性・有効性に関してPG<sub>x</sub>試験の結果による場合

開発の後期段階で代謝酵素のジェノタイピングと試験結果に基づく投与量決定の実施

ジェノタイプによる有効性試験の被験者選択の実施

ジェノタイプまたは遺伝子発現プロファイルを基礎とした臨床試験からの除外の実施（例：副作用のマーカーの場合）

上記のような開発についてのさらなるガイダンスを近い将来作成する。

PG<sub>x</sub>テストを治療法の決定に用いる場合にはCDRHによる販売前審査を得ることを推奨する。

###### C. 探索的なPG<sub>x</sub>研究データの自発的な提供

FDAは承認申請用のデータとしてPG<sub>x</sub>データは要求しないが、自発的な提出を求めている。

###### 3-1-2. PG<sub>x</sub>データでの申請

PG<sub>x</sub>データによる申請においては、異なるアルゴリズムを使用するため、申請において従来のものと異なる要求事項を設定する。

###### A. IND申請

一般のIND申請と同様に、動物における毒性データと薬理データが必要であるが、バイオマーカーに関するPG<sub>x</sub>データは人での試験データが判断に必要となる。また、当該マーカーのバリデーションデータも判断に必要となる。細胞等における発現遺伝子の分析、SNPの解析等の探索データ、バイオマーカーのバリデーションがない場合にはそのテストシステムの情報等が必要になる。

###### B. NDA, BLA及び一部変更申請

・表示等に使用するためPG<sub>x</sub>研究データを提出する。例としては、用量、安全性、患者選択において、科学的な議論に裏付けられたデータ、表示するために提出さ

れたデータ、用量、安全性、有効性について表示に記載するために必須のデータなどである。

・申請者が表示にいたらないと考える生理学、病理学、薬理学、毒性学、または臨床的な状況・アウトカムについての保証されたバイオマーカーに基づくPGx試験結果の申請報告書

・生理学、病理学、薬理学、毒性学、または臨床的な状況・アウトカムについての保証されたバイオマーカーに基づくPGx試験結果の申請報告書

・一般的な探索的・研究レベルの報告書は不要（広範な発現遺伝子のスクリーニング、サンプル収集、保証されていないバイオマーカーによるテストなど）、自主的な提出は受理される。

#### C. 既承認NDA、BLAの提出

保証されているバイオマーカーの非臨床及び臨床のPGxデータは概要または要約報告として年報として提出する。

#### D. 21CFR Part 58へのコンプライアンス

非臨床試験についてはGLP適合が要求される。

#### 1-3. 提出プロセスと審査

申請者は自主的な提出かどうかを明示し、定められた様式にまとめた報告書を通常の方法で提出する。

FDAは自主的に提出されたデータは規制当局の判断に使用しない。

審査の視点として、以下の点があげられている。

- ・薬物代謝のフェノタイプの区別については表示の用量に反映
- ・副作用に関連する個人差を増強する状況または因子

上記については、使用上の注意に可能性のある相互作用と助言として記載するのが一般的なアプローチである。また、検査薬についても同時に開発することを推奨する。

- ・治療に反応するかもしれない群に使用した検査についての同様の経験をFDAは保有（効果とリスクベネフィットの点からデータベースを

もとに承認の決定がなされる）

#### 3-2. 薬物代謝酵素検査機器に関するガイダンス

米国、欧州では、体外診断薬は医療機器として規制されており、薬物代謝酵素検査機器も医療機器となる。なお、スイス ホフマン・ラ・ロシュ社の薬物代謝酵素多型の診断薬が2004年9月にEUで既に販売許可を得ている。

2005年3月10日FDAのCDRH(Center for Devices and Radiological Health)から、Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping Systemが発出された。

米国では、医療機器については、新規性の高くない品目については、510(k)と称する市販前の簡略申請（日本でいう後発品に該当するもの）で販売許可を得ることができ、薬物代謝酵素(DME)多型の診断薬は当該取り扱いとなるとされている。

このガイダンスは、法的な拘束力をもつものではなく、FDAが現在推奨する内容からなるものであり、DME多型の診断薬は特別なコントロール下におかれることが望ましいとしているものである。

内容の概略は以下のとおりである。

##### 1) 簡略510(k)申請書の記載方法

###### a カバーシート

簡略510(k)申請であること、本ガイドラインを引用して記載

###### b 表示事項案

使用対象、使用方法について十分な表示事項を提示

###### c 要約(サマリーレポート)

機器と意図した使用目的の説明、機器のデザインの説明、リスクプロファイルのアセスメントのためのリスクアナリシス方法の確認、

d このガイダンスで同定されているリスクに関する機器の特性に関する検討結果

###### e 試験方法に関する簡単な説明

f 機器のデザイン又は試験に関する規格がある場合、既に市販されている製品がある場合はその内容

##### 2) 適用範囲

### 薬物代謝酵素ジェノタイプリングシステム 3) 健康へのリスク

正確にジェノタイプリングができない場合には、誤った患者のマネジメント判断がなされる点が問題であり、その場合には、用量が適正に処方されなかったり、薬物の代謝の増加・減少による副作用のリスクが高まる。このため、情報提供として他の追加的な治療方法決定のツールや医師によるルーティンのモニタリングがなされるようにすべきである。

また、アレルの薬物代謝酵素活性が決定されていないとき、薬物の代謝経路が明確に判明していない場合は患者の反応は予測できないものである。そのリスクについては、薬物代謝酵素に対するジェノタイプコーディングの誤りの場合については、7, 8, 9章（以下の4. 5. 6. において示す）において推奨するリスク軽減方法を、ジェノタイプリング結果の適切な変換の誤りについては10章（以下の7. において示す）において推奨するリスク軽減方法を示す。

### 4) 機器の説明

使用目的、試験の原理（内部標準等を含む）、試験のアルゴリズム、試験結果について記述する。

### 5) パフォーマンスの特性

使用するサンプル、前処理又は起源、サンプルサイズ等の説明、評価に用いた統計処理方法、プロトコールからの逸脱に関する説明が求められる。

なお、用いる試液の影響等の分析前のファクター、陽性及び陰性対照をおくこと、点検頻度などの品質管理、分析の精度と分析下限、妨害物質、precision(repeatability/reproducibility)に関する情報も求められる。

### 6) 他の方法との比較

臨床的なバリデーションのためのプロスペクティブな臨床試験は必要とされないかもしれない。文献等のレビューにより評価できる場合もあるが、十分なサポートが得られない場合には適切なポピュレーションによる試験をおこなうべきであろう。サンプルはプロスペクティブサンプルが好まれるが、バンキングされた適切に特定し処理されたサンプルも使用できる。また適切なサンプルサイズを必要とする。

サンプル収集と取り扱い状況（表示、保存、輸送等）についても、十分にバリデーションをすることが求められる。

### 7) ソフトウェア

ソフトウェアデザイン（個人情報保護、セキュリティも含む）、ハザードアナリシス、ベリフィケーション及びバリデーション、既存の510(k)でもちいているバージョンに関する情報が求められる。

他の関連するガイダンスを参照のこと。

### 8) 表示

使用法、結果の解釈、期待される効果、品質管理、注意事項と説明、特性を記載する。

## 4. CIOMS

規制当局ではないが、WHOの協力の下で活動しているCIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) においては、PGxに関するガイドラインがまとめられ、最近出版された。主な内容は用語集、新薬開発におけるPGのインパクト、規制の視点、倫理、コミュニケーションと教育、データとテスト方法、治療の進歩、薬物反応の差、PGのファーマコエコノミクス、ヒトゲノムプロジェクトと臨床試験データベースの創設となっている。

## III. これまでヒトゲノム研究を基礎に開発された医薬品・医療技術等

欧米における医薬品等の開発状況については、米国研究製薬工業協会(PhRMA)の公表資料(参考文献10)や各製薬企業のインターネットによる公表資料から調査をおこなった。

### 1. 新薬

医薬品はその成分が合成されてから、医薬品として上市されるまでには、少なくとも10年を要するといわれている。ヒトゲノム研究の成果をコンセプトとして医薬品を開発することは、研究の実用化の目標の一つであるが、このように開発に長期間を有する製品であることから、現在、分子標的薬といちづけられている製品は、これまでの医薬品開発のステップの中で得られたスクリーニング手法(酵素活性阻害作用など)で得られたもの若

しくは抗体医薬といわれるものである。以下に、その製品特性と開発の経緯を示す。

#### 1-1. トラスツマブ（販売名ハーセプチン）

ヒト癌遺伝子HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体である。本薬は、抗ヒト上皮増殖因子受容体2型 (HER2、別称：c-erbB-2) ヒト化モノクローナル抗体で、HER2に特異的に結合し、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用により抗腫瘍効果を発揮するとされ、

「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」を効能効果としている。また、使用上の注意にはHER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医または検査施設において実施することとされている。なお、本薬の承認にあたっては、国内での臨床試験例が18例であることから、国内における臨床的有効性・安全性をより明確にすることを目的に市販後臨床試験を実施することが承認条件として付されている。

日本では、2001年6月に承認されている。

#### 1-2. メシル酸イマチニブ（販売名グリベック）

慢性骨髄性白血病の本態がPhiladelphia染色体にあることに着目し、当該染色体の遺伝子産物であるBcr-Ablを標的とした分子標的薬として開発されたもので、1992年、チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害する種々の候補物質の中から本薬が合成・選択された。

その作用は、Bcr-AblチロシンキナーゼのATP結合部位にATPと競合的に結合し、当該酵素活性を選択的に阻害することにより、シグナル伝達を抑制することによる。他にc-Ab, v-Ablプロテインキナーゼに対しては阻害作用を示すが、EGF受容体など他のプロテインキナーゼ活性にはほとんど作用を示さないとされている。欧米では1992年から非臨床試験が、1998年から臨床試験が開始され、2001年5月に米国で最初に承認され、我が国では2001年11月に承認されている。なお、承認に際しては国内における有効性・安全性の明確化を目的として市販後臨床試験を実施し、報告することが承認条件として課されている。その後、Bcr-Ablだけでなく、消化管間質腫瘍

(GIST) の増殖に関与するKITチロシンキナーゼ活性を阻害することが発見され、GIST治療薬として開発がなされ、米国では2002年2月、我が国では2003年7月に承認された。

なお、NCIにより、乳癌、卵巣癌に対して第2相試験が実施されている。

#### 1-3. ゲフィチニブ（販売名イレッサ）

本薬は、アストラゼネカ社が1990年から約1500種類にのぼる自社化合物について、ヒト癌A431株由来のEGFR標品を用いてスクリーニングした結果、4-アニリノキナゾリンを含む数種類の母核がEGFRに対して作用することを見だし、その後の合成スクリーニングを経て開発されたものである。（審査報告書による）本薬は、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼを選択的に阻害し、抗腫瘍効果を示すとされているが、他に血管内皮増殖因子 (VEGF) の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されており、承認条件として、再審査申請時までには作用機序の明確化を目的とした検討を行うとともに、薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討することとされている。また、取得した効能効果に対する有効性及び安全性のさらなる明確化のために十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施することの承認条件も付されている。

なお、米国では2003年非小細胞肺癌について承認され、現在乳癌に対して第2相試験が進行中である。

#### 1-4. リツキシマブ（販売名リツキサン）

本薬は、米国IDEC Pharmaceuticals Corporationにより1991年に開発されたマウス-ヒトキメラ型抗体である。B細胞起源の悪性リンパ腫細胞表面のCD20抗原と結合し、補体依存性細胞障害作用、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用を示す。我が国では希少疾病用医薬品として指定され、2001年6月にCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫への適用が承認されている。

#### 1-5. インフリキシマブ（販売名レミケード）

本薬は、米国セントコア社で創製された抗ヒトTNF $\alpha$ キメラ型モノクローナル抗体でヒトTNF $\alpha$ を中和することにより、効果を発現する