

とされている。我が国では2002年1月にクローン病への適応が、2003年には関節リウマチへの適応が承認された。海外での第三相試験、国内外の用量反応試験結果を評価して関節リウマチへの適応が評価されたことから、リウマチへの維持用量の有効性・安全性を確認する二重盲検比較試験、大規模な市販後調査により長期安全性を検討することが承認条件とされている。

1-6. ベバシツマブ (本邦未承認: 海外販売名Avastin、ジェネンテック社)

本薬は、抗VEGF(血管再生因子)モノクローナル抗体で、腫瘍血管の再生を阻害することにより抗腫瘍効果を発現する。転移性腎癌に対しては比較試験において生存期間はプラセボと差は認められなかった。しかし、未治療の転移性大腸癌に対する比較試験においてIFL(イリノテカン+5FU+ロコボリン)+本薬群が、IFL(イリノテカン+5FU+ロコボリン)+プラセボ群に比し生存期間の中央値が4.7ヶ月延長し、NC期間の中央値が4.4ヶ月延長したとする結果が得られ、大腸癌への適応(IFL併用)が米国で承認されている。

なお、転移性乳癌については第3相試験が、子宮頸癌、卵巣癌へは第1/2/3相試験がNCIにより実施されている。

1-7. セツキシマブ (本邦未承認: 海外販売名Erbix, イムクロン社)

本薬は、米国イムクロン社で創製された抗ヒトEGFRキメラ型モノクローナル抗体でヒトEGFRに特異的に結合することにより、効果を発現するとされている。臨床試験は、イリノテカン抵抗性のEGFR発現の転移性大腸癌で実施され、有効率はイリノテカン併用で20%を超えたとされている。

1-8. BMS-354825 (チアゾールカルボキサミド系) (海外臨床試験中P1、ブリストルマイヤーズ社)

イマチニブと同様にチロシンキナーゼインヒビターであるが、イマチニブ耐性のCMLへの効果を期待して、臨床試験が進行中である。イマチニブはCML、GISTに高い有効率を示すが治療後一年以内に高い確率で耐性が発現することが問題とされている。

1-9. SU-11248 (海外臨床試験中、ファイザー社)

イマチニブと同じくチロシンキナーゼインヒビターであるが、同時に血管再生に関連するvascular endothelial factor(VEGF) receptor, platelet-derived growth-factor receptor(PDGFR)、KIT、FLT3 receptorをも標的としている。固形癌を対象とした用量設定・有効性をみる臨床試験では41例中4例にPR、26例にNCがみられ、VEGFレセプターレベルの減少と血漿中VEGFの増加がみられた。また、イマチニブ耐性GIST対象の試験では32例中5例にレスポンスがみられたとされている。

1-10. ボルテゾミブ (本邦未承認: 海外販売名Velcade、シニアムファーマシューティカルズ社)

本薬は初めてのプロテアソーム活性の低分子インヒビターであり、I κ Bのプロテアソームでの低下を阻害する作用がその一つされている。再発性難治性骨髄腫に効果(CR)がみられ、2003年オーファンドラッグとしてFDAの承認を得ている(審査期間3.7ヶ月)。現在他の癌種での臨床試験も実施されている。

なお、乳癌について現在第1相試験が実施されている。

1-11. トシツモマブ・ヨウ素131トシツモマブ (本邦未承認: Bexxar, Corixa社、グラクソスクライン社) CD20陽性非ホジキンリンパ腫の適応で2003年にFDAの承認を得ている。

1-12. Erlotinib(TARCEVA, OSI-774, ジェネンテックローシュ社)

本薬はEGFR-チロシンキナーゼインヒビターで、非小細胞肺癌と膵臓癌について開発がなされている。2002年5月に米国FDAのファストトラック(優先審査品目)(化学療法抵抗性進行非小細胞肺癌、標準化学療法に反応しない非小細胞肺癌におけるセカンド・サードライン単剤療法に関して)に指定されている。

1-13. GSK572016(グラクソスクライン社)

本薬はErbB-1/B-2のdual kinase inhibitorで乳癌に対して第3相試験が進行中である。そのほか、肺癌、膀胱癌、胃ガン、頭頸部癌への適応が検討されている。

1-14. GEM231, MDM2(Hybridon社)

プロテインキナーゼAタイプ1をターゲットとしたアンチセンス薬である。適応は癌で、

現在第2相試験を実施中である。

1-15. Vitaxin (MedImmune社)

α -v- β -3 integrinをターゲットとする抗体で、血管新生阻害作用を有する。現在、悪性黒色腫及び関節リウマチに対して第2相試験が実施されている。

1-16. Tipifarnib (R11577, 販売名Zarnestra, J&J社)

Farnesyl transferase inhibitor (FTI)で、抗ガン作用が期待されている。Farnesyl transferase はrasと呼ばれる成長調節遺伝子の活性化に必要な酵素であり、それをブロックすることにより効果を発揮する。

現在、第2相試験が骨髄腫他の腫瘍に対して実施されている。

1-17. SGN-15, SGN-30, SGN-40 (Seattle Genetics社)

ドキシソルピシンとモノクローナル抗体を複合させた薬剤で、SGN-15は非小細胞肺癌及び卵巣癌に対して第2相試験が、SGN-30はホジキンリンパ腫をはじめとした血液癌に対して第1/2相試験が実施されている。なお、SGN-40は多発性骨髄腫の治療薬としてFDAから希少疾患治療薬として指定された。

1-18. TLK286 (販売名TELCYTA, Telik社)

ガン細胞において過剰発現している酵素のひとつであるグルタチオンS-トランスフェラーゼP1-1によって活性化され、細胞内でアポトーシスを引き起こすことにより、抗ガン作用を示す。非小細胞肺癌における第2相試験を終了し、FDAからファストトラックの指定をうけている。そのほか、卵巣癌に対する第三相臨床試験も実施されている。

1-19. ABT-510 (海外臨床試験中P1B, アボット社)

血管新生阻害タンパク質であるthrombospondin-1 (TSP-1)類似のペプチドである。臨床試験では、36例中、8週では14例がSD, 16週では5例がSD, 24週では1例がProlonged SDであった。

2. 新薬 (非臨床試験段階)

2-1. CI1033

本薬はHERのチロシンキナーゼインヒビターであり、乳癌耐性蛋白の阻害によるイリノテカンの活性代謝物SN-38、トポテカンの細

胞毒性を増強する作用が培養細胞系で観察されている。

2-2. VEGF (Hybridon社)

vascular endothelial factor (VEGF) をターゲットとしたアンチセンス薬で、腫瘍血管の再生を抑制することにより抗ガン作用を期待して開発中である。現在、非臨床試験を実施中である。

3. オーダーメイド医療

ヒトゲノム研究の実用化領域については、体質、個人差をゲノムレベルからアプローチし、よりの確な薬物治療を実施する医療をオーダーメイド医療として位置づけている。

薬物治療における個体差は、薬物代謝酵素の個人差による血中濃度の差として観察され、メルカプトプリン治療への反応性と副作用への関連が広く知られている。そのほか以下のように特定の遺伝子が薬物の効果に関係する場合もある。

*CETP*遺伝子の*B1B1*変異：プラバスタチンの有効性に関連

BRCA1 & *BRCA2* : 乳癌の予防効果に関連

現在、オーダーメイド医療推進プロジェクトは文部科学省のプロジェクトとして総合的なアプローチがなされている。

EU及び米国においては、2004年に薬物代謝酵素多型の検査薬の販売許可がなされており、オーダーメイド医療 (Personalized Medicines) を、実際の医療の場で利用することが可能になっている。

D. 考察

以上の内容を踏まえ、ヒトゲノム研究を応用・実用化するための新たな施策の検討を行った。

ヒトゲノム研究は、2003年のヒトゲノムシーケンスの完了をふまえてSNPsを活用した遺伝子の同定と機能解析、プロテオミクスといったポストシーケンスの流れを加速したようにみえる。

しかし、ヒトゲノム研究の応用・実用化のためには、ヒト組織のサンプルと医療情報の提供が必須であるが、遺伝子という言葉から遺伝という言葉想起する患者も多く、遺伝カウンセリングなどサポート体制がない我が

国においては、種々の場面で研究の進行を妨げていると思われる。

そのほか、ヒトに特異的な物質では動物での試験は意味がないなど、臨床研究にはいる際の安全性の評価など一般の医薬品などでの手法が活用できない部分もあり、また、臨床研究の重要性が叫ばれているが、倫理委員会などの運営・適切性などは、今後の課題となる。

このような現状をふまえ、研究のより一層の進展のためには以下のような施策が考えられる。

1. 研究支援メニューの拡大

研究の実用化においては、医薬・医療関係に応用するためには、非臨床領域では安全性試験の実施、試験薬の製造、臨床研究の実施が必須である。これらの実施には、研究費において安全性試験経費や試験薬製造において Good Manufacture Practice (GMP) に従った製造が可能な施設への製造委託経費、臨床研究実施において必要なコーディネーターの研修経費を含めた人件費などをも含める支援が有効と考えられる。

2. 研究支援のための人材育成

ヒト由来サンプルの提供にあたっては、研究目的、サンプルの取り扱い、プライバシー保護などの取り扱いについて、提供者に十分な時間をかけて説明するコーディネーターの存在が研究の進展に重要な要素といえる。研究の補助者としてのコーディネーターの養成については、現時点では個別の施設ごとに対応がなされているが、これらの人材育成についての全国的な取り組みが必要である。

3. 研究支援のためのソフト開発

ヒト由来サンプルの提供、臨床研究実施においては、その倫理面について倫理委員会において審議することとされている。倫理委員会の運営、評価結果については、個別の研究施設で検討され、施設の特異性等も考慮されるべきであるものの複数施設が連携して行う臨床研究もあり、倫理委員会の運営、評価が個別に大きな差異があると研究全体の評価にも影響を与えかねない。そうした観点から、

倫理委員会の基本的な運用指針、評価プロセス等についてガイドライン等を検討し、倫理委員会が適切にかつ時宜をえた評価を実施できる体制を整備することが重要である。

4. 研究実施、サンプル・医療情報提供のための患者への啓発活動（リスクコミュニケーション）

サンプル提供や臨床研究を含め、ヒトゲノム研究を推進するためには、患者はもちろんのこと、国民レベルで研究の必要性等について共通の理解を形成し、偏見や誤解によって研究を否定的な方向に理解されることのないよう十分配慮していくことが求められる。このため、患者・国民への研究への理解を進める啓発活動、リスクコミュニケーションを実施していく必要がある。

研究推進費として、情報提供に関する経費が認められているが、リスクコミュニケーション技術を基本として、長期的な視点で患者・国民の理解を深めるための取り組みを進めていくことが重要である。

5. IT技術との連携

ゲノム研究におけるIT技術の活用はめざましいものがあり、ヒトゲノム以外でゲノム配列が読み取られた生物種は、昨年末現在で微生物が145種、真核生物が21種であり、当時ゲノム配列読み取りの計画は、微生物415種、真核生物360種と公表されていた。微生物ゲノムはサイズが小さく(数Mb)、最近は数日で解読できるようになり、今年になって C. Venter のグループが海洋中からの微生物群をまとめてゲノム解読(1800種を解読、120万遺伝子を同定と発表—Science 4 March(2004))している。

ゲノムサイズが小さいものは効率的に解析でき、機能解析も比較的容易というメリットがあることから、①未知遺伝子の発見、②遺伝子発現制御領域の解明、③生物種間に共通な遺伝子の同定、④特定生物に固有な遺伝子の同定、⑤生物進化の解明に貢献するものとされており、これらはIT技術なしには語れないといえる。

このほか、研究成果の公開という意味においても、IT技術とゲノム研究が効率的な連携

がなされる配慮が重要である。

6. 技術移転支援

技術移転の支援については、近年、多くの大学にTLOが設立され、積極的な取り組みが行われてきている。また、国立大学の独立行政法人化によって、技術移転、企業との共同研究が急速に加速されるものと期待されるが、それらの枠組みの適切な運用についても留意していくべきであろう。

E. 結 論

ヒトゲノム研究の実用化の支援は、疾患遺伝子の同定・機能解析から医薬品等の治療手段への橋渡しをいかに効率的に行うことができるかという視点で対応を検討することが重要である。医薬品の開発期間は近年短縮されてきているとはいえ、標的分子の発見から市販までには10年程度要するものであることから、長期的展望にたつて、多面的な取り組みを行う必要がある。

特に、ヒトゲノム解析研究はヒトサンプルを必要とすることから、提供者のプライバシー保護、研究への理解を深める施策により研究の環境整備を進めてことも重要である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

参考文献

1. Guidance for Industry: Pharmacogenomic data Submissions Draft guidance (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER CBER CDRH November 2003)
2. 「医薬品の臨床薬物動態試験について」(2001年6月1日付け医薬審発第796号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
3. 「薬物相互作用の検討方法について」(2001年6月4日付け医薬審発第813号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
4. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2004年12月28日付け16文科振第929号、科発第1228001号、平成16・12・22製局第2号)
5. 「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)
6. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics(London, 21 November 2002, EMEA/CPMP/3070/01)
7. Understanding the terminology used in pharmacogenetics(29 July 2004, EMEA/3842/04/Final)
8. Guidance for Industry: Pharmacogenomic data Submissions (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER CBER CDRH, March 2005)
9. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics(London, 21 November 2002, EMEA/CPMP/3070/01)
10. Understanding the terminology used in pharmacogenetics(29 July 2004, EMEA/3842/04/Final)
11. Guidance for Industry: Pharmacogenomic data Submissions (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER CBER CDRH, March 2005)
12. Genomics at FDA (<http://www.fda.gov/cder/genomics/default.htm>)
13. FDA News, P05-12, March 22, 2005.
14. Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDRH, March 10, 2005)
15. 2004 Survey : Medicines in Development for Women(2004, PhRMA)

ヒトゲノム研究に関する国際的動向を踏まえた今後の方向性、

評価のあり方に関する研究

分担研究者 佐々木弥生（国立保健医療科学院国際協力室）
曾根 智史（国立保健医療科学院公衆衛生政策部）
加藤 則子（国立保健医療科学院研修企画部）

研究要旨：厚生労働科学研究に求められる成果は、基礎研究ではなく、日本の医療において真に役立つ技術開発を進め、実際に医療現場に提供することといえる。厚生労働省が進めるヒトゲノム研究においては、医療現場への貢献が期待できるか、コストや技術面で実用化の可能性が高いかという評価の視点から、海外におけるヒトゲノム研究を積極的に実施している企業について、その研究アプローチと実際におこなわれている研究とその成果を検討し、厚生労働科学研究費において取り組むべき、研究の方向性、評価のあり方を検討することを目的とした。**研究方法：**国際的にもヒトゲノム研究に早期から取り組み、多大な投資を行ってきた製薬企業と、疾患遺伝子の早期の発見とそれを基礎とした医薬品開発をめざすベンチャー企業をヒアリング調査により検討した。**結果：**資金力を背景に大量のデータを入手し、そのデータをもとに、エスニックファクターに影響されない疾患遺伝子を見つけ、それをもとに医薬品の開発を進める製薬企業と、単一な民族の解析であることから、普遍性にかけるものの、効率的に新刊遺伝子を見つけるというアプローチを行うベンチャー企業の取り組みが明らかとなった。**考察：**医薬品開発におけるターゲット分子の探索という観点からの疾患遺伝子の探索研究と探索研究でえられた仮説を検証する研究の両者をバランスよく行うことにより、ヒトゲノム研究分野における厚生労働科学研究が医療現場に真に役立つものとなるよう採択課題の設定においては、留意する必要がある。特に、探索した疾患遺伝子の検証のための臨床研究においては、倫理指針に従った臨床試験、バイオマーカーとして利用可能なシステムを研究・開発するための試験が行われる研究において的確に試験システムを提供できる研究費となるよう検査システムの製造に関する経費や、臨床研究に必要な資金が適切に提供されるよう、募集要項等において、その内容を検討する必要があると考えられる。

また、ゲノム解析全般にわたって、資金を配分するのではなく、わが国の技術水準が高いと判断される領域を調査し、当該領域に対して重点的に資金を配分するなどの配慮により、研究のスピード、高い研究能力を保持し、研究成果として最終的に実用化が図れるよう国際的な研究状況の調査と重点課題の採択方針の設定を検討するべきものとする。医療分野へのヒトゲノム解析関連技術の導入のための基盤作りとして、当該技術の医療への応用に関する経済学的評価を行い、アカデミアから民間への技術移転が円滑に実施されるよう、医療保険等関連する規制等がどうあるべきかについての検討も、ヒトゲノム研究の進展にあわせ、実施していくことが望まれる。**結論：**海外の状況の調査により、ヒトゲノム研究の成果を得るために検討すべき今後の研究の方向性が示唆された。

A. 研究目的

厚生労働科学研究に求められる成果は、基礎研究ではなく、日本の医療において、患者

の視点で、真に役立つ技術開発を進め、実際に医療現場に提供することといえる。その意味で、厚生労働省が進めるヒトゲノム研究に

においては、医療現場への貢献が期待できるか、コストや技術面で実用化の可能性が高いかという評価の視点は忘れてはならないことである。この視点から、海外におけるヒトゲノム研究を積極的に実施している企業について、その研究アプローチと実際におこなわれている研究とその成果を検討し、厚生労働科学研究費において取り組むべき、研究の方向性、評価のあり方を検討することを目的とした。

B. 研究方法

海外におけるヒトゲノム研究を積極的に実施している企業について、その研究アプローチと実際におこなわれている研究とその成果、研究の方向性、評価のあり方を調査対象に対するヒアリング調査を実施した。

具体的には、英国の国際的にもヒトゲノム研究に早期から取り組み、多大な投資を行ってきた製薬企業と、単一な民族性、民族的な背景から数世代にわたり家系をたどることができるという特殊性を生かし、疾患遺伝子の早期の発見とそれを基礎とした医薬品開発をめざすベンチャー企業を調査対象とした。

C. 研究結果

厚生労働省が進めるヒトゲノム解析研究においては、医療現場への貢献が期待できるか、コストや技術面で実用化の可能性が高いかという評価の視点は忘れてはならない重要なことである。

この視点から、海外におけるヒトゲノム研究を積極的に実施している企業について、その研究アプローチと実際におこなわれている研究とその成果を調査した。

今回は、英国の国際的にもヒトゲノム研究に早期から取り組み、多大な投資を行ってきた製薬企業と、単一な民族性、民族的な背景から数世代にわたり家系をたどることができるという特殊性を生かし、疾患遺伝子の早期の発見とそれを基礎とした医薬品開発をめざすベンチャー企業を調査した。

今回の調査から、資金力を背景に大量のデータを入手し、そのデータをもとに、エスニックファクターに影響されない疾患遺伝子を見つけ、それをもとに医薬品の開発を進める製薬企業と、単一な民族の解析であることか

ら、普遍性にかけるものの、効率的に新刊遺伝子を見つけるというアプローチを行うベンチャー企業の取り組みが明らかとなった。

I. 海外企業のヒトゲノム研究の開発戦略

1. グラクソスミスクライン社（ニューフロンティアズパーク）

所在地：英国ロンドン郊外ハーロー

面会者：Dr Alun McCarthy: Head
Clinical PGx and Psychiatry,
Genetic Research

Dr Charles Cox: Head UK
Genotyping group, Genetic
Research

Dr. Anne O'Neil: Global
Sample Management, Genetic
Research

Dr. Carole Stapleton:
Global Sample Management,
Genetic Research

世界的にもヒトゲノム研究に早期（1990年代）から取り組んでいる製薬企業であるグラクソスミスクライン社（本社 英国ロンドン市）のハーローにある研究所を訪問し、ヒトゲノム研究の関係者とヒトゲノム研究の企業の取り組み、わが国においてヒトゲノム研究において課題とされるヒトサンプルの倫理面、取り扱い等に関して意見交換を行った。面談内容は以下の通りである。

1) ヒトゲノム研究の医薬品開発への活用⁴⁾

当該企業のゲノム研究の活用については、新薬の探索研究の一環として実施するものと、開発に際して特に臨床試験段階において新薬の有効性の向上・安全性確保の面からゲノム解析結果を活用して、医薬品開発を効率的に行うという2つの側面から位置づけている。

具体的には、新薬の候補物質の探索において、ゲノム情報から得られた疾患遺伝子についてその発現タンパク質を標的分子としてその機能を制御する分子を探索することが前者である。後者は1塩基多型（SNP）、遺伝子の変異等によって、有効性、安全性に影響がある場合には、それらの因子を加味した臨床試験や非臨床試験を実施し、医薬品の開発期間の短縮や有効性・安全性の確保をより科

学的におこなうことができることから、市販後の安全対策においても有効といわれている。

たとえば、コレステロール低下剤で、50%に非常に効果があるが、30%には効果がないという医薬品であれば、効果のある患者群を特定することにより、臨床試験の規模を小さくすることができ、短期間での上市が可能になることになる。

この手法は、開発した医薬品の適用範囲が限定されることになり、数量的なデメリットになるが、製薬企業としては有効な患者だけに投与することができることから、患者のコンプライアンスがよくなること、副作用が発現する可能性のある患者を除外できることから、ヒトゲノム研究を利用した医薬品開発はコストがかかるデメリットを勘案しても、取り組む意義があるとしている。

ターゲットとする治療薬の領域としては、喘息、COPD、パーキンソン病、シンドロームX、骨粗鬆症、偏頭痛、うつ病、肥満、高血圧症、統合失調症、多発性硬化症、過敏性腸症候群、関節リウマチ、てんかん、心筋梗塞等多岐にわたる。

2) ヒト試料の収集に関する倫理・個人情報管理

ヒトゲノム解析のためのサンプル入手、サンプル管理については厳格なインフォームド・コンセントと個人情報保護等についての社内基準を設置し、実施されている。

また、ヒトゲノム解析を活用する試験研究においては、サンプルのみでは意味がなく、有効性・安全性に関与する可能性のある患者の臨床情報が必須と考えられており、単にサンプルのみの収集はせず、サンプルと情報の両者を入手し、コードによりサンプルと臨床情報がリンク可能となるシステムを構築し、運用している。

当該企業のように、欧米諸国で臨床試験を実施するためには、各国の規制当局の規制やガイドラインがバラバラでは非効率であることから、倫理面・個人情報保護の観点から、具体的なサンプルと臨床情報等の関係情報の取り扱いに関するガイドラインについては、欧米製薬企業約20からなるワーキンググループがEMEA（EU医薬品庁）との会合

をもちまとめたものが、EMAから公表されている。^{4,5)}

また、FDAの動向については、FDAのファーマコジェノミクス関連のガイダンス作成のトップである、レスコ博士らが、文献等にFDAの考え方を公表⁶⁾しており、こうした動きを踏まえ、企業として取り組んでいる。

3) ヒトゲノム解析に関する患者等への啓発活動

特に、患者への情報提供・教育にも力をいれており、ウェブサイト、ウェブサイトの案内カード類^{7,8)}、CD-ROM、パンフレット等を活用している。パンフレットでは当該企業がこの取り組みは「くすりの反応の遺伝学の研究」として何を何のためにやっているのかといった点をわかりやすく説明したものや、「適切な患者に適切な薬を使うための手がかりの探索」というキャッチフレーズで説明しており、患者へのメリットを理解できるように作成されている。^{7,8)}

リーフレットの内容は、ファーマコジェノミクスの患者へのメリットだけでなく、臨床試験におけるサンプル提供の簡単な手順、サンプル採取が必要な理由、参加の自由、サンプル提供によって追加的な医療が必要になることがあるのか、個人情報の保護がどのようになされるのか、研究の結果が患者にフィードバックされるのか、参加後の同意の撤回が可能であるのか、ファーマコジェノミクス研究に参加することのリスク、参加の方法等がGCP（Good Clinical Practice、臨床試験の実施の基準）に定められている同意説明に必要な事項に従い説明されている。

また、当該企業はわが国でもゲノム解析を伴う臨床試験を実施していることから、我が国でのファーマコジェネティクスを踏まえたプロトコルでの臨床試験で使用するため、当該リーフレットの内容を日本語に翻訳したものが作成されていた。⁹⁾

4) ヒトゲノム解析の実績

ヒトゲノム解析結果の精度管理の観点から米国ノースカロライナにある研究所と当該研究所の2カ所に集中して分析を行っている。すなわち、世界中で実施されている臨床試験

等にかかわる患者から入手したサンプルと臨床情報は、集中管理することにより、前処理や解析条件や技術的な問題に由来する精度低下の防止をはかっており、精度管理の社内指標を設定して運用されている。

2004年の実績としては、43のプロジェクト（サンプル数36～2070）で7500百万ジェノムのゲノム解析を実施したとのことである。この3年間に飛躍的に分析件数が増加している。分析方法については、それぞれのプロジェクトの解析の位置づけにより3種類が用いられている。

解析のアプローチとして、家族ベースでサンプルを入手する方法を活用している領域としては、躁鬱病、気管支喘息、COPD、パーキンソン病、シンドロームX、急性循環器疾患、骨粗鬆症、偏頭痛などがあり、ケースコントロール研究を活用している領域としては肥満、多発性硬化症、急性心筋梗塞、高血圧、統合失調症、腸過敏性症候群、関節リウマチ、てんかんなど17試験である。

5) ヒトサンプルの保管・管理

ヒトサンプルの保管・管理については、社内の共通的な取り扱いに加え、個々の臨床試験毎に必要な事項を加味して取り扱い基準を設定し、運用している。

基準の内容としては、マネジメントについてはIRB承認、診断内容等の情報、運搬（基本のパッケージがある）等について規定がなされている。

管理するデータベースはLiMS (Laboratory into Management System Database) と名付けられている。

ヒトサンプルは同一個人ベースで、血液・組織等のサンプルの種類と数個の時点の違うサンプルが存在することから、それらを区別するコードが付され、バーコードをサンプルに貼付する形でマーキングされている。コンピュータ管理の自動の保管・取り出しシステムは導入されておらず、温度管理された保管室から、データベースで管理されている保管場所を特定する情報に従い、研究者が必要なサンプルを手動で取り出している。

サンプル数は、ヒトゲノム解析を伴う臨床試験プロジェクト数の増加にみるように、年

ごとに増加していることから、将来的には自動化した保管システムを導入する予定であるとのことであった。

なお、写真撮影等については、事前許可が必要なため、今回は実施していない。

2. デ・コード・ジェネティクス社

所在地：アイスランド レイキャビック市

面会者：Prof. Kari Stefanson,

President and CEO

Dr Hakon Hakonarson,

Vice President, Clinical

Sciences

Mr Edward Farmer, Director of Corporate Communication

家系情報を活用したヒトゲノム解析を実施し、疾患遺伝子を効率的に得、それをもとに医薬品シーズを探索するというアプローチを実施しているベンチャー企業であるデ・コード・ジェネティクス社（本社 アイスランドレイキャビック市）のヒトゲノム研究への取り組み、ヒトサンプル・家系情報の入手に関する取り扱いについて調査した。調査内容は以下の通りである。

1) 医薬品開発におけるヒトゲノム解析の活用

ステファンソン教授は当該企業の創業者であり、設立時においては、アイスランドの全国民の医療データのデータベースとヒトサンプル採取と遺伝子解析、そしてアイスランドの民族的背景から数世代にわたって保存されている家系情報を活用し、疾患遺伝子をより早く発見することというコンセプトをもって、医薬品開発を行うとされていた。しかし、医療データ活用に関するアイスランド国政府の対応が当初の予定どおりには進行せず、現在でもアイスランド国民をカバーする医療データベースは作成されていないとのことであった。

現在のアプローチは、デコード社が臨床試験を実施する医師を通じて、患者のインフォームド・コンセントをとった上で、患者の医療データ及び家系情報を伴うサンプルを入手し、遺伝子解析を実施している。また、患者の家族等からのサンプル入手も

医師を通じて実施する方式で進められている。

同社が実施しているサンプル・臨床データの収集については、現在、アイスランドの成人の半分以上が参加しているとのことであった。解析対象となる集団の構成は、インフォームド・コンセントをとるという点から、小児は少なく、中高年層が中心となっている。

また、当該企業の医薬品開発戦略としては、アイスランド国民という小集団で見いだした疾患の原因遺伝子情報をもとに、米国の自社研究所で医薬品候補となる小分子の化合物をデザインし、アイスランドで小規模の臨床試験を実施したのちに、欧米諸国を含む大規模な集団で臨床試験を実施し、有効性・安全性を確認するというアイスランドが本拠地であることをベースにしたアプローチとなっている。

疾患遺伝子の探索から、発現たんぱく質の抗体を医薬品として開発するアプローチもあるが、当該企業では、そのようなアプローチは採用していない。

家系情報を活用していることから、効率的に遺伝子探索が可能な点がメリットとしている。これらを活用して、多くの臨床試験においてバイオマーカーに関するデータを収集している。

同社と同様のアプローチを行っているところとしては、カナダのケベック、米国ユタ州、ギニア、英国のバイオバンクがあげられるとのことであった。

2) 業務に関連する規制

政府の規制としては、2つあり、研究プロトコルの審査と、電子データの管理に関する暗号化システムの利用であり、これらに従って個人から得られた遺伝子情報を含む臨床データを利用して、医薬品の研究開発に活用している。

3) 開発状況

現在、心疾患薬が第三相臨床試験を実施中、そのほか米国NIHからの委託研究（3プロジェクトは進行中、1プロジェクトは現在検討中）を実施している。

そのほか、創薬ターゲットとなる疾患遺伝子を発見している疾病は、心筋梗塞、統合失調症、肺がんなどである。これらのそれぞれの実績については、学術誌に投稿され、公開されている。¹²⁻¹⁵⁾

また、アイスランドでは家系に関して正確な情報をもつという民族性を生かし、家系に関する情報と関連させた遺伝子解析を実施していることから、ゲノムマップに関する研究成果も公表している。¹⁶⁻¹⁹⁾

解析処理能力に関しては、ゲノムシーケンスについては7500万塩基/日（ABI社）の能力を有し、アフィメトリックス社のチップ等も活用している。そのほか、マイクロサテライト解析も3000万塩基/日の解析能力を有しており、両者を目的にあわせて用いているとのことであった。

4) 企業規模

従業員は約300人（うち事務部門30人程度）で、アイスランドの遺伝子解析・インフォマティクス部門に250人、米国シカゴのターゲット分子に対する化合物の探索研究のための部門に50人がいる。

研究者のリクルートは、アイスランド国内だけでは困難であり、他のEU諸国から従業員の半分程度がきている。研究者のうち、ゲノム解析関係以外では、生物統計家は18人を擁し、データの解析に従事している。

D. 考 察

我が国におけるヒトゲノム研究の取り組みの方向については、以下のように考えられる。

1. 取り組みの背景と我が国の状況

今回の英国、アイスランドにおける調査により、規模が大きく、ヒトゲノム解析について多大なコストをかけることが可能である製薬企業と、効率性の面を重視し、当該対象集団における疾患遺伝子を早く発見するというベンチャー企業の2つの取り組みについてそのメリット、デメリットが明確になった。

我が国においては、ヒトゲノム研究への理解は少しずつ進んでいるものの、研究サンプルを提供する被験者に研究に参加してもらうためのインフォームド・コンセントに時間が

かかり、それを支える医療機関等における人的リソースが不足していること、また、遺伝に関連する情報を取り扱うことから、その面からのサポートができる能力を有する人材も育成されていない状況にあり、多数のサンプルを制限のある研究期間内で収集することは困難な状況となっている。

また、コストの面からは、日本では、集中して解析することによるスケールメリットを得られる研究体制が構築されていないこと、また、国が関与する研究費は3年程度の短期間であり、成果が得られるまで、金銭面でサポートされないことが考えられ、医薬品等の製品化まで到達し、コストを回収できる段階に至らない可能性もあることを考慮する必要がある。

これらのことから、我が国におけるヒトゲノム研究における取り組みについては、多数のサンプルを収集し、関連する数種の遺伝子を検討するという規模の大きい製薬企業の取り組み方法は、サンプル入手とコストの点で実施は困難であり、日本人サンプルを対象とした研究について、より効率的に疾患遺伝子を発見できる方法論を採用していくことが適切なものと考えられる。

解析結果の精度管理については、現段階ではわが国では、あまり問題視されていないが、発見された疾患遺伝子について、検証のための臨床試験や検査機器の開発を行う際の効率化、開発リスクの低減のためには考慮すべき事項である。

2. ヒトゲノム研究の今後のアプローチ

ヒトゲノム研究領域において、厚生労働科学研究が目指す研究成果は、医療技術への貢献が必須であり、その観点から、実用化を念頭に置いた研究の取り組みが求められる。

具体的には、探索段階の研究と、探索段階で得られた成果を仮説として、可能な範囲で検証する研究を行い、その成果を民間への技術移転若しくは民間との共同研究を通じて、製品化につなげていく試みが必要である。

以下にそのために考慮すべき点を掲げる。

1) 検証的研究へのシフト

これまでの厚生労働科学研究では、探索

段階が対象となる研究公募課題が主体であり、それを検証する臨床研究を伴うヒトゲノム研究は少ないことから、今後は検証的研究も採択できる公募課題の設定と検証的研究において利用するバイオマーカーの精度や実用化可能性の検討（コストや汎用性の改善を含む）、実用化にむけての製品開発のための研究も実施できるような研究費の採択基準の設定、研究費補助金の対象範囲を検討していく必要があると考えられる。

特に、検証的研究においては、臨床試験の実施が必要と考えられ、ヒトサンプルの入手とゲノム解析を伴うものであるため、一般の臨床試験に比べ、被験者の同意取得のために必要な時間的、人的リソースの負担が非常に大きくなっている。この点を考慮して、同意取得のための経費、研究者以外の専門職種による同意取得前の十分な説明の実施、解析結果に基づく遺伝カウンセリングの実施、また説明とカウンセリングを実施するための人材育成などについても所要の施策を行っていく必要がある。

また、解析結果の精度管理の面からの解析施設の集中化、解析機関の間の精度管理についてもとりくんでいくことが望まれる。

これらの地道なアプローチにより、研究成果を民間との共同研究や技術移転が可能になるものとなるといえるであろう。

2) 研究動向の調査と重点分野の特定

既に、総合科学会議等でも指摘されているところであるが、国際的な研究動向と、我が国の研究レベル、人的・設備的なリソースを常に考慮に置いて、研究成果が期待される分野に対して適切な研究費の運用を行うことが必要である。

例えば、メタボローム解析技術はわが国は、国際的に見ても優位なレベルであり、こうした領域を発展させ、診断、治療、予後評価、リスク評価等に利用できるバイオマーカーの開発につなげていくというような取り組みが考えられる。

これまでの研究公募課題は多くがかなり広い研究分野を対象としてきている

ことから、今後はゲノム解析全般にわたって、資金を配分するのではなく、わが国の技術水準が高いと判断される領域を調査し、当該領域に対して重点的に資金を配分するなどの配慮により、研究のスピード、高い研究能力を保持し、研究成果として最終的に実用化が図れるよう国際的な研究状況の調査と重点課題の採択方針の設定を検討すべきものとする。

しかし、その分野の特定のためには、相当のヒトゲノム研究に関する文献的調査や研究動向の調査が必要であり、これらの点の調査の実施とともに、重点分野を政策的に決定していくシステムの構築が必須である。

3) 厚生労働科学分野として期待される医療分野への実用化の基盤作り

ヒトゲノム研究の成果は、患者の個性・状態にあわせたオーダーメイド医療の提供が可能になることと指摘されている。

しかし、現実的には、ゲノム検査を実施することは従来の検査技術とくらべて高価であり、どの範囲で当該検査を行うことが医療として意義があるのかを十分議論しなければ、製品として上市されても利用されないこととなる。

医療分野へのヒトゲノム解析関連技術の導入のための基盤作りとして、当該技術の医療への応用に関する経済学的評価や、適用すべき患者群を特定する方法論等について検討を行うことにより、ヒトゲノム解析技術をアカデミアから民間への技術移転が円滑に実施されることが期待される。また、それらの評価にあわせ関連する規制等がどうあるべきかについての検討も、ヒトゲノム研究の進展にあわせ、実施していくことが望まれる。

4) ヒトゲノム研究に対する国民の理解の向上

ヒトゲノム研究に際して、遺伝子解析をともなうことから、体質ともいいかえることができる遺伝的因子については、国民の誤解を招かないよう、研究の目的、研究に

よって得られる成果、研究への参加の意義などを、種々の方法を用いて啓発していくことが必要である。

E. 結 論

わが国の研究費補助金における評価という視点から、医薬品開発におけるターゲット分子の探索という観点からの疾患遺伝子の探索研究と探索研究でえられた仮説を検証する研究の両者をバランスよく行うことにより、ヒトゲノム研究分野における厚生労働科学研究が医療現場に真に役立つものとなるよう採択課題を設定すること、経費面では検査システムの製造に関する経費や、臨床研究に必要な資金が適切に提供されるようにすること、わが国の技術水準が高いと判断される領域を調査し、当該領域に対して重点的に資金を配分することなどにより研究成果として最終的に実用化が図れるよう国際的な研究状況の調査と重点課題の採択方針の設定を検討すべきものとする。

また、医療分野へのヒトゲノム解析関連技術の導入のための基盤作りも検討していく必要がある。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

参考資料

1. Allen D. Roses: Nature Reviews, 1, 541-549, 2002.
2. Allen D. Roses, et. al: Drug discovery today, 10, 3, 2005
3. Allen D. Roses: Nature Reviews, 5, 645-656, 2004
4. Lawrencs J. Lesko et. al: Nature Reviews, 1, 541-549, 2002.
5. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics/EMEA/CPMP/307/01
6. DC Anderson, et. al ; 2, 284-292, 2004.

7. Discover Genetics(bookmark), グラクソスミスクライン社
8. Genetics eLearning @ your computer (card) , グラクソスミスクライン社
9. Studying the Genetics of Medicine Response(leaflet) , グラクソスミスクライン社
10. Finding Clues to the Right Medicine for the Right Patient (brochure) , グラクソスミスクライン社
11. ファーマコジェネティクスについて (小冊子) , グラクソスミスクライン社
12. S.Gretarsdottir, et.al.: Nature Genetics, 35, 2, 131-138, 2003.
13. H. Stefansson, et.al.: Am. J. Hum. Genet. 71, 877-892, 2002.
14. A. Helgadóttir, et.al.: Nature Genetics, 36, 3, 233-239, 2004.
15. S. Jonsson, et.al.: JAMA, 292, 24, 2997-2983, 2004.
16. A. Kong, et.al.: Nature Genetics, 36, 11, 1203-1206, 2004
17. L. T. Amundadóttir, et.al.: PLoS Medicine, 1, 3, e65, 0001-0008, 2004.
18. A. Kong, et.al.: Nature Genetics, 31, 241-247, 2002.
19. H. Stefansson, et.al.: Nature Genetics Advance Online Publication, 16 January 2005; doi:10.1038/ng1508

評価委員会支援を含む今後の研究の方向性に関する研究

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：ヒトゲノム研究事業の評価委員会の評価支援を行うと共に評価支援の運営の過程で得られた、今後のヒトゲノム研究の評価方法のあり方について検討を行った。また事前評価を行うに際しての評価ガイドライン案を作成した。**研究方法：**20人の評価支援ワーキンググループ委員（ピアレビューアー）による評価を実施するとともに、評価に関する意見等のヒアリングを実施した。**結果：**ヒトゲノム研究事業の評価においては、研究費の事前評価（採択時の評価）と中間・事後評価が現在実施されているが、当該評価において、ヒトゲノム研究という特性、厚生労働科学研究費という位置づけを踏まえ、その評価方法等については以下のような点を今後検討する必要があることが示唆された。評価方針の明確化については当該評価の適正化、公正化、明確化を行うため、評価ガイドラインを策定し、公表する必要があること、事前評価方法については、より客観的、公平な評価のため、研究申請書を英語で提出させ、海外の研究者・文献等の査読者による評価を行うことや、応募者のマスキングを行うことなどが考えられること、プログラムオフィサー、プログラムディレクター機能の充実により、実際の研究費の評価等の実務を円滑に運用すること、研究の実施状況、研究費の執行状況に関する実地調査等フォローの強化を検討すること、研究の進行管理の実施の観点から、共同研究を行う場合には研究班の中で、研究の進行管理を行う者を明確にし、進行管理のために実施した内容を報告する等のシステムの構築が考えられること、こうした管理（プロジェクトマネジメント）が適切に行われていない場合には、研究を管理する人材に対し、研修の実施やマネジメントを実行できる人材を新たに研究に関与させる枠組みが必要と考えられること、研究の効率性、迅速性の向上の観点から、解析等の技術的な部分においては可能な範囲での集中化が、研究の効率化、精度向上による研究の迅速化が期待できること、当該観点から、事前評価、中間評価時に研究班の構成等について評価と、変更の指示を実施できる体制を検討する必要があると考えられる。ヒトゲノム研究事業の事前評価の高度化の検討として、ピアレビューアーにより、ピアレビューを実施することにより、その実施におけるメリットとデメリットについて検討を行った。**まとめ：**ヒトゲノム研究の評価の高度化の観点から、今回の検討をもとに、ピアレビューの実施を行う必要性が示された。

A. 研究目的

ヒトゲノム研究事業の評価にあたり、より研究成果が得られるようにするための評価方法、評価支援の方法について、具体的な対応策の検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

平成15年度までに実施されていた事前評価の方法を精査し、その改善策と考えられるピアレビューの導入について、実際に行くと

ともに、その評価方法、効果について検討を行った。

C. 研究結果

1. ヒトゲノム研究事業の従来（平成15年度まで）の評価

1) 評価の時期と方法

ヒトゲノム研究事業の評価においては、研究費の申請書の書面評価及びヒアリングによる評価を実施し、内容採択の可否を判

断する事前評価、研究開始2年後に研究報告書を対象とした書面評価とヒアリングによる評価を実施する中間評価及び研究終了後に研究報告書を対象とした書面評価とヒアリングによる評価を実施する事後評価が、現在実施されているところである。

2) 評価内容

事前評価については、事前評価委員会委員により、公募研究については評点と評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が、指定研究については評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が行われ、採択案件数を考慮して、ヒアリングを実施し、その後最終的な評価を行い、評点順位、他の研究費との関係などを総合的に評価して採択対象を決定し、そのほか採択にあたって研究費の適切性、研究者の構成等について検討され、必要な場合には事前評価委員会の意見が付されて採択が決定される。

中間評価については、中間評価委員会委員により、研究報告書による書面評価では、公募研究については評点と評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が、指定研究については評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が行われている。評価においては、研究が当初の計画通りに進められているか、研究の方向性、必要な場合には研究対象や規模について見直しが必要な部分がないかなどについて検討がなされる。

事後評価は、事後評価委員会委員により、研究計画に従い研究が実施され、期待する研究成果が得られたかについて公募研究については評点と評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が、指定研究については評価できる点、改善点、倫理上の問題点についてコメントにより評価が行われている。

3) 従来の評価における問題点と17年度における改善策の検討

事前評価においては、申請課題数が非常に多く、事前評価委員による評価にかかる

負担が非常に大きい点、事前評価委員の専門領域が申請課題の領域に近い場合ばかりではない点、そのために評価が偏る可能性を否定できない点などがあげられる。

17年度採択分（平成16年度中の事前評価分）の事前評価においては、これらの問題点を改善するため、研究領域が近い中堅研究者（以下、「評価支援ワーキンググループ」という。）による評価（以下、「ピアレビュー」という。）を事前評価前に実施し、事前評価委員に参考資料として専門的観点からの評価を行うことを計画した。

（資料1）

2. 平成16年度に実施した事前評価

(1) 評価支援ワーキンググループの導入の目的と方法

評価支援ワーキンググループ設置の目的は、効率的、かつ専門的観点からより適切な事前評価の実施に資することであり、評価支援ワーキンググループの人選については、公募課題が対象としている分野の第一線の研究者とし、テーマ別に4名が同一課題を評価することとした。

なお、評価支援ワーキンググループとして評価する研究者自身が、研究の申請を行ったり、共同研究者であるなど利害関係がある場合がありうることから、それらの研究費の採択に関連する利害関係について、評価実施前に宣誓書により明確にすること、評価した申請書の内容についての秘密保持については主任研究者と秘密保持契約を取り交わすことにより、担保するものとした。

（資料2、3、4）

(2) 評価支援ワーキンググループによる評価内容

評価支援ワーキンググループによる評価内容については、事前評価委員会委員への専門的評価にかかる情報提供を目的としていることから、同一のものとするとともに、評価の前に公募課題への適合性について評価を実施することとした。（資料5、6、7）

事前評価の実施との関連についての流れは従来の事前評価委員会の書面評価に際し

て、評価委員への評価の参考資料として送付し、その後の評価の流れは従来どおりの流れとした。(資料8, 9)

16年度における実際の評価の流れは申請課題145課題であった。(資料10)

(3) ピアレビューの実施

ピアレビューについては、公募課題の内容を考慮して、疾患遺伝子の解析研究分野、疾患遺伝子の発現タンパク質の解析研究分野、薬剤反応性遺伝子解析及び発現タンパク質の解析研究分野、遺伝子治療及び遺伝子治療の安全性研究分野、生命倫理分野の五分野に分けて実施した。(資料11)

レビューアーの人数については、評価にばらつきが生じにくいよう、分野ごとに4名のレビューアーを選定し、評価を実施した。

評価の手順としては、レビューアーに本研究班の主任研究者及び分担研究者が所属する施設に来院していただき、補助金交付申請書(公募時に提出する資料、倫理委員会に関する資料等添付資料を含む)をその場で読んでいただき、評価表(資料6)に記入いただくこととした。

評価前には、秘密保持契約の締結、利害関係の宣誓の各文書のとりかわし、評価基準と絶対評価による評価とすることなどの評価方法の説明、評価支援ワーキンググループの評価における位置づけ等について説明と質疑を実施した。

評価すべき案件数が、遺伝子解析と他の分野の間でかなり差異が生じていたが、採択のための参考資料として提供するという性格を考慮し、交付申請者間に評価支援ワーキンググループのレビューアーによる評価の差を影響させないため、評価案件数を5分野で平均化することはせず、そのまま評価を行うこととした。

各レビューアーの評価に要する時間は、3時間から6時間程度の幅があるが、申請内容に関して、詳細なコメント、

今後の方向性、研究計画の疑問点など詳細に評価されており、評価のとりまとめ内容が反映されたものであった。

なお、評価者の研究領域が近いことから生ずる評価のバイアスなどを十分考慮し、評価者の評価における差が生じた場合には統計学的な補正を実施することを前提としていたが、問題となるような評価の差異は見られなかったことから、今回は評点の単純平均を基準として、ヒアリング課題の選定のための情報を提供した。

評価結果については、厚生労働省との打ち合わせに基づき、重点評価課題を設定し、その内容を事前評価委員に送付したが、評価結果に関しては概ね賛同が得られる結果となった。

(4) 今年度のピアレビューに関する検討

本研究においては、ヒトゲノム研究事業の事前評価の高度化の検討として、評価支援ワーキンググループ(以下、「ピアレビューアー」という。)を設置し、実際にピアレビューアーを招き、ピアレビューを実施することにより、その実施におけるメリットとデメリットについて検討を行った。

ピアレビュー実施後に、ピアレビューアーから、来院してのピアレビューは移動時間を考慮すると、時間の負担が大きいので、評価資料を送付してもらい実施したいとの要望、研究の意義、研究の実施可能性については研究領域が近いこと、問題なく評価できるとのコメントがあった。

また、評価場所からインターネット等を通じて、文献検索や資料の検索ができる環境でなかった点については、レビューアーから実際に文献・資料に当たった上で評価することがより望ましいこと、提案された研究が当該研究分野で意義ある内容かの評価を適正に実施するためには、そうした環境の提供が必要との意見があった。

ピアレビューアーの来院を求めた理由は、秘密保持の観点であり、資料の授受確認が郵送又は宅配便のいずれにおいても可能で

あること、秘密保持契約をピアレビューアーと書面で確認していること、当該秘密保持契約には秘密保持すべき情報の定義、第三者への漏洩の禁止、複製の禁止、損害賠償等の規定が含まれており、これらにより、問題なく秘密保持を担保できるものと思慮される。

今後、ピアレビューを実施する際には、ピアレビューアーが評価をより詳細に、的確に実施できる方法として、ピアレビューアーに評価資料を送付し、評価後に評価内容とともに返却する方法が必要と考えられる。

次年度以降のピアレビューにあたっては、文献検索や資料の検索を可能とするということ、移動時間の観点から、ピアレビューアーに直接評価資料を送付して評価することが可能となるよう、所要の対応を検討する必要がある。

D. 考 察

1. 研究成果をさらに高めるための改善策

平成16年度に実施した評価支援ワーキンググループによるピアレビューは、一定の成果をあげたものと解されるが、評価より適切なものとするために以下の点を考慮していくことが考えられる。

(1) 評価方針の明確化

事前評価、中間評価、事後評価においては、当該評価の適正化、公正化、明確化を行うため、評価ガイドラインを策定し、公表する必要がある。策定にあたっては、ヒトゲノム研究に特有な評価部分と、研究評価として一般的な部分の2つの観点から行うものとした。(ガイドライン(案)は別添のとおり)

(2) 事前評価方法の工夫

より客観的、公平な評価のため、研究申請書を英語で提出させ、海外の研究者・文献等の査読者による評価を行うことや、応募者のマスクングを行うことなどが考えられるが、その実施にあたってはフィージビリティスタディを行うなど、実施可能性については慎重

に検討する必要がある。

(3) プログラムオフィサー、プログラムディレクター機能の充実

実際の研究費の評価等の実務を円滑に運用するためには、実際に研究の内容や研究者が研究する際に問題を生じやすい内容について十分理解・評価できる研究費の配分にかかる分野に研究経験のあるプログラムオフィサー、プログラムディレクターの機能を果たすことができる人材を確保し、研究費の配分・評価を実施することが必要である。

(4) 研究の実施状況、研究費の執行状況に関する実地調査等フォローの強化

現時点では、中間評価、事後評価時において書面により実施状況を把握することとなっている。将来的には、書面による評価だけでなく、事前評価時に書面で示されている研究の実実施計画が、研究施設において的確に実施されているかの把握、研究費の執行状況、研究施設の研究能力の実地での把握により、研究が計画に従い、実施されていることを確認できるよう実地調査が可能な予算及び体制の整備が望まれる。

(5) 研究の進行管理の実施

多くの採択された研究は、共同研究の形式をとるため、研究者間での確かな連携をとり、研究の進行状況あわせて実施体制の見直しをしつつ、全体を管理していくことが求められる。しかし、実際には、十分な情報交換がなされず、全体として計画された成果があげられない場合もある。

このため、共同研究を行う場合には研究班の中で、研究の進行管理を行う者を明確にし、進行管理のために実施した内容を報告する等のシステムの構築が考えられる。

また、こうした管理(プロジェクトマネジメント)が適切に行われていない場合には、研究を管理する人材に対し、研修の実施やマネジメントを実行でき

る人材を新たに研究に関与させる枠組みが必要と考えられる。

(6) 研究の効率性、迅速性の向上

わが国においては、サンプルを入手したそれぞれの研究の場で、精度管理をおこなうこととしていることが多く、そのためには個々の研究場所において相当の技術者に対する研修を要する分析等が実施されることが多いが、分析結果の精度管理、担当技術者の研修とそのためにより要する時間等を考慮すると、可能な範囲での集中化が、研究の効率化、精度向上による研究の迅速化が期待できる。

今後はこうした観点も含め、事前評価、中間評価時に研究班の構成等について評価と、変更の指示を実施できる体制を検討する必要がある。

具体的には、事前評価、中間評価の評価後に、研究の方向性・成果についての評価を伝達するとともに、それに対する研究者の対応をプログラムオフィサー機能を有する者が把握することにより、研究がより適切に行われるように誘導できるシステムを構築することが考えられる。

2. 評価支援の改善方向

本年度の評価支援の実施において、ピアレビューによる評価の導入は一定の成果を上げたものと考えられる。

次年度以降のピアレビューにあたっては、ピアレビューアーによる評価の効率化、高

度化のため、文献検索や資料の検索を可能とするということ、移動時間の観点から、ピアレビューアーに直接評価資料を送付して評価することが可能となるよう、所要の対応を検討する必要がある。

E. 結 論

厚生労働科学研究におけるヒトゲノム研究事業の評価支援を含む今後の研究の評価のあり方については、研究管理体制の整備、研究者による研究マネジメント体制の把握、効率化、高度化のために評価委員会の評価内容の実施状況の把握等のよりきめ細かな研究評価体制の構築の検討が必要なが示された。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

平成17年度ヒトゲノム研究事前評価ガイドライン(案)

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究班

I. 一般原則

1. 評価の目標

厚生労働科学研究費補助金により実施した研究が、最終的には国民の保健医療水準の向上、疾病のより有効性・安全性・経済性の高い治療や予防に寄与することが相当程度期待するものとするため、公正かつ透明性のある方法により、効率的に実施すること

2. 評価手順

(1) ヒアリング候補者選定のための評価（評価支援WG及び事前評価委員会の書面評価）

1) 評価方法

現行は絶対評価としているが、専門家3～4名、行政5名の評点の平均で順位をつける場合には、評点分布に偏りがある評価者がいる場合、順位に大きな影響がでることから、評価点については調整（統計学的方法による）を行い、調整点での平均点の順位に基づき採択を実施する。

2) ヒアリング候補者数

原則として採択課題数の2倍を確保するものとする。

(2) ヒアリングによる評価

研究課題の内容以外に当該応募者の研究意欲、当該領域における研究の意義と国際的な評価、研究チームのマネジメント能力等の観点を踏まえた総合評価を実施する。

(3) 最終評価の方法

最終評価にあたっては、ヒアリングを重視するが、書面及びヒアリングの両者を評価の対象として行う。

(4) 評価委員会採択決定時に付するコメント

研究チームの人員・構成、必要額については、採択時に評価委員会のコメントとして付し、変更されたものについては、評価委員会委員長が指名する委員が当該変更内容を確認する。

3. 評価の観点

1) 研究の厚生労働科学分野における重要性

- ① 対象分野が国民の保健医療水準の向上に貢献するものか
- ② 当該研究分野の最終目標について社会的評価が高いか（国民の多くがより効果の高い治療法・予防法を期待する分野か、当該研究により多数の国民が恩恵を得る分野か）
- ③ 当該研究分野の最終目標について医療現場におけるニーズが高いか（現在の治療法・予防法のブレイクスルーが期待されている分野か）

2) 研究の厚生労働科学分野における発展性

- ① 研究成果が医療・福祉の分野において実用化につながる内容か
- ② 研究成果が厚生労働省の保健衛生政策の向上につながる内容か（国際的な観点からも保健衛生施策として期待される領域か）

3) 研究の独創性・新規性

- ① 研究内容が厚生労働科学分野として妥当（基礎的研究に偏っていない）であり、かつ独創的、又は新規の着眼点・仮説がみられるか
- ② 国際的な技術水準からみて先端的又は未解明な研究か
- ③ 国際的な評価が得られる可能性のある研究か

4) 研究目標の実現性・効率性

- ① 当該研究で達成すべき目標は明確、かつ実現可能性の面から妥当であるか。実用化・医療技術への反映などの最終目標へのステップを考慮してたてられているか
- ② 当該研究で達成すべき目標に対して、研究の各段階が明確に示され、かつ、その内容が妥当であるか。また、研究結果に基づき、見直しを行う時期等が示されているか。
- ③ 研究期間は、研究内容に対して適正か
- ④ 研究にかかる作業量は適切に評価され、計画されているか
- ⑤ 既に発表されている関連事項・知見を踏まえて研究計画が作成されているか
- 5) 研究者の資質、施設の能力
 - ① 各研究者の研究業績等の質・量からみて当該研究が実施可能か
 - ② 関連領域の既に発表されている研究内容等必要な知識が十分か
 - ③ 研究者が他の研究者より優位となる要因がみられるか
 - ④ 知的財産権の保有について適切な対応がなされているか
 - ⑤ 研究手段についての経験・実績は十分か又は他の施設の研究者・施設を活用により効率的、かつ質の高い研究ができるものはないか
 - ⑥ 研究組織は人員・分野ともに妥当か
 - ⑦ 研究者の役割分担は明確、かつ、妥当であり、研究者間で効率的な運営が可能な構成・体制か
 - ⑧ 研究の進行管理に配慮されているか
 - ⑨ 研究に必要な組織（治験審査委員会、倫理委員会）が存在するか
 - ⑩ 研究設備・施設の費用は適正か、他施設の利用が効率的なものはないか
 - ⑪ 他施設への委託については、適正な内容か
- 6) 倫理面での妥当性
 - ① 各府省、学会の定める倫理指針等に適合しているか
 - ② 倫理審査委員会の審査・承認を受けているか
- 7) 要求された研究費額の妥当性

II. 各分野の特性に配慮した評価の原則

1. ヒトゲノム分野(疾患遺伝子)

(課題への適合性)

- ① 我が国において主要な疾患を対象としているか
例：がん（患者数の少ない癌種は除く）、循環器疾患（高血圧、心筋梗塞、脳梗塞等）、糖尿病、
我が国において主要な疾患を除き、昨年度対象領域の高齢者の主要な疾患は優先度は低いものとする。
- ② 疾患遺伝子の同定・機能解明の研究に関連する臨床的意義の検討のための探索的・検証的臨床研究も対象とする。

2. ヒトゲノム分野（薬剤反応性遺伝子）

(課題への適合性)

- ①日本人の人種差等の特性の検討ではなく、国際的に意義のある薬剤反応性遺伝子を対象としているか
- ②医療現場において意義のある薬剤反応性遺伝子を対象としているか

3. 遺伝子治療分野

(研究対象疾患)

治療方法として、遺伝子治療が特に期待される疾患を対象としているか

4. 生命倫理分野

(研究対象分野)

- ①個別領域にのみ適用可能な研究ではなく、ヒトゲノム分野、再生医療分野全体に応用可能な研究であるか
- ②患者のみならず、広く国民に対する啓発につながる研究であるか。