

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 津谷 喜一郎

2006(平成18)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

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……………15
東純一
 (資料1) 今後の医療に関するおたずね……………19
 (資料2) 今後の医療に関するおたずね……………27
2. ファーマコゲノミクス試験：医療現場の状況……………39
内田英二
3. DIA/EMA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop
Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective
Medicinesから……………41
玉起美恵子, 具嶋弘, 津谷喜一郎
 (資料1) DIA/EMA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop 発表資料……………45
4. 遺伝子例外主義に関する研究……………49
額賀淑郎
津谷喜一郎
5. 発展途上国での臨床研究について—NCOBの報告書の喚起する問題……………51
増井徹
6. 日本国内での治験におけるファーマコジェネティクスをめぐる諸問題に関する研究……………59
劉世玉
7. 臨床試験におけるPGx 情報利用に関する調査……………63
渡邊裕司

8. 一般人を対象としたPGxに関する啓発サイトの開発	67
津谷喜一郎	
白岩健	
(資料1) 私たちの暮らしの中の薬と遺伝ーファーマコジェネティクスとは？ー	69
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	87

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ゲノミクス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。3年計画の3年目として、2005年2月にCIOMSから発行された”Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines”の翻訳作業に協力し2005年12月に『ファーマコジェネティクス—薬物治療の改善を目指して』として発行ならしめるのと平行して、そこで整理された事項に基づきプロジェクトを進行させた。多くの成果が得られた。一般人対象にしたインターネットによるアンケート調査で、PGx研究に協力したいという回答が約50%を占めた。一方ではゲノム情報に基づいた個別化適正医療という概念が十分に情報発信できていないことも明らかになった。日本臨床薬理学会会員を対象としたアンケートが、個人情報保護法などを反映した形で作成された。大学病院医師などに対する意識調査が行われ教育など改善すべき点が明らかとなった。「遺伝子例外主義」の世界の動向を整理した。「遺伝子例外主義」は批判すべきものであるが、そこでは一般の認知(perception)を十分考慮しなければならない。途上国と先進国では臨床研究における研究参加者にとっての利益のあり方が異なる。米国での調査から、サンプル保管は有害事象が発生した時点での対応が主目的であり、多型の頻度と治療アウトカムの重要性によりPGx情報の臨床への適応可能性が左右されることが伺えた。メガファーマにおけるサンプル収集保管に関する現状が分析された。一般人を対象としたPGx啓発のためのwebsiteが作成された。

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
内田英二 昭和大学医学部第二薬理学・教授
具嶋 弘 医薬基盤研究所・監事
玉起美恵子 アステラス製薬(株)
研究企画部・課長
額賀淑郎 東京大学大学院医学系研究科
生命・医療倫理人材育成ユニット・
特任助手
増井 徹 医薬基盤研究所・主任研究官
劉 世玉 グラクソ・スミスクライン(株)
薬理遺伝学課・課長
渡邊裕司 浜松医科大学臨床薬理学・教授

分担研究者：

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
高田容子 国立医薬品食品衛生研究所・
変異遺伝部 細胞バンク
藤尾 慈 大阪大学大学院薬学研究科
臨床薬効解析学分野・助教授

A. 研究目的

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) 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、関連情報を世界的に収集し今後日本で必要な行動を提示することを目的としている。

3年計画の最終年度は、昨年度末、2005年2月に公表された CIOMS (Council of International Organization of Medical Sciences, 国際医科学協議会) Working Group on Pharmacogenetics (CIOMS WG on PGt) による report ”Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines” で整理された問題点を基本とし、日米欧における政府や産業界などの取り組みの状況の調査、一般人・医療関係者を対象とした意識調査、倫理的側面の現状分析、などを行う。これにより将来、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、必要な行動などを明らかにする。さらに、一般向けの PGx に関する情報提供について

議論し website のプロトタイプを作成する。

B. 研究方法

1. 国際機関・行政・企業によるレポートやガイドライン発行の動向

以下の関連会議への準備会議を含めての参加と、現地での関係者との討議による。

- 2005. 10. 10-11 にジュネーブで開催された、DIA/EMEA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop: Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines
- 2005. 9. 29-30 に東京で開催された、The first Multitrack Workshop in Japan - DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals: Moving Towards eRegulation/Risk Management - Safety and Efficacy/Biostatistics (第1回 DIA 総合ワークショップ: 医薬品開発とその使用 - 世界市場をねらった新薬開発のために - e レギュレーションへの道/リスクマネジメント: 安全性と有効性/生物統計学)

本 Workshop では、"PGx: Pharmacogenomics - Updates and the Issues" が津谷の session chair の元に関かれ、FDA の Sue-Jane Wang、医薬品医療機器評価総合機構の宇山佳明、(株)エーザイの安田早苗、の3人が発表を行った。

- 2006. 4. 13-14 に東京で開催される予定の The Second Multitrack Workshop in Japan - DIA Congress on Moving towards a New Era in New Drug Development (第2回 DIA 総合ワークショップ: 医薬品評価の新時代に向けて)

本ワークショップは、3つある track のうちのひとつが、Pharmacogenomics: Challenges and future for individualized medicine (ファーマコノミクス: 個別化医療への挑戦と将来) であり、4つの session からなる。本研究班の member の玉起は、session 1: "Guideline for Pharmacogenomics" の co-chair を医薬品医療機器評価総合機構の宇山佳明とともに、つとめる。この session では、中外の市原朋子、医薬品医療機器評価総合機構の宇山佳明、FDA の ?、フランスの Serono の Marc Vasseur が発表を行う。またこの session 2: "Ethics in Pharmacogenomics" では、津谷が chair をつとめる。この session では、京都大学の位田隆一、GSK の劉 世玉、東京大学の額賀淑郎と 医薬基盤研究所の増井

徹が発表を行う。このうち、劉、額賀、増井の3人は本研究班のメンバーである。

2. PGx 臨床試験概況

(1) Pubmed による調査

PubMed を利用し、PGx と clinical trial の検索語により、文献サーチを行い、対象遺伝子が特定可能だった臨床試験について、その対象となる遺伝子をチトクロム P450 関連代謝酵素、P 糖蛋白、トランスポーター、各種受容体などに分類し、頻度を調査した。

(2) 米国における PGx 情報の活用の状況

米国 Vanderbilt 大学臨床薬理学部門の以下の研究者に PGx 利用の現状についてインタビュー調査を行った。

- C. Michael Stein, PhD,
Associate Professor, Medicine,
Pharmacology.
- Dan Roden, MD,
Professor, Medicine, Pharmacology,
Director, Oates Institute for
Experimental Therapeutics.

(3) メガファーマによる sample repository

日米欧で開催されるワークショップなどに参加し、情報収集、意見交換等を行い、今後の方向性を検討した。

また、世界で、最も積極的にファーマコジェネティクスを目的とする DNA サンプルの収集保管 sample repository を行っているとされる GSK での経験をまとめた。

3. PGx 臨床試験についての各 player の意識

1) 一般市民に対するアンケート

一般市民に対するアンケートは、インターネットを通じて行った。ヤフーの調査モニター(約 20 万人)のうち 20 台から 60 台までそれぞれ男女各 50 人、全 500 人から回答を得るように設計し、2005 年 4 月 x 日に実施された。アンケートは昨年度から開発されたもので、問いから現在の知識・認識を調査することに加え、質問事項の間に用語の定義、PGx 研究の意義、遺伝子型判定の方法、個人情報の保護方法や試料の保存方法を解説し、情報を提供することによる理解・協力意思の変化を調査した。

2) 医療関係者に対するアンケートの作成

医療関係者に対するアンケート作成に関しては、

- i) 一般人との違いを検討する

ii) 医療関係者は、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に接する機会があると予想されることから、その現状を検討する - という 2 つの観点からアンケートの作成を行った。

3) PGx 臨床試験での医療現場の player の考え
昭和大学病院で、治験責任医師あるいは臨床研究責任医師の経験のある医師を抽出し、PGx 試験に関する聞き取り調査を行った。また、治験コーディネータ (CRC) からも意見聴取した。

4. PGx の倫理的側面

(1) 遺伝子例外主義

欧米や日本における遺伝子例外主義に関する文献を収集し、倫理的・法的・社会的問題に分類し、各々の問題の分析を行った。

(2) 発展途上国での臨床研究

Human Genome Organization (HUGO) の 2000 年 4 月の勧告文 Benefit Sharing と Nuffield Council on Bioethics (NCOB) のまとめた第 2 次報告書 The ethics of research related to healthcare in developing countries (2005) を基礎にして発展途上国と先進国という枠組みにおける臨床研究のあり方、先進国における立場の弱い個人、或いは集団の問題について論考を加えた。

5. 一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発

2005 年 12 月に日本語訳が発行された『ファーマコジェネティクス-薬物治療の改善を目指して』の主に第 9 章の倫理の章のコンテンツをベースに用いて、一般の人々向けの website を制作した。

研究協力者の白岩と研究班の有志メンバーが web コンテンツ原案を作成し、2 回の研究班会議においてコンテンツを批判的に吟味し、内容の修正を行った。例として取り上げた PGx とイリノテカンについてはその販売会社である第一製薬の担当者から話を伺い、その内容をまとめた。

(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. 国際機関・行政・企業によるレポートやガ

イダンス発行の動向

2005 年は各機関から種々のレポートやガイダンスが発行された。

- (1) 2005 年 2 月に、ジュネーブの CIOMS から、“*Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines*”が発行された。本レポートは、本研究班のメンバーも参加した CIOMS Working Group on Pharmacogenetics により、約 3 年をかけて作成されたものである。この翻訳作業が、本研究班の班員を中心に協力してなされ、2005 年 12 月に翻訳書『ファーマコジェネティクス-薬物治療の改善を目指して-』が (株) テクノミックから発行された。多くの関心を呼び、問題点がよく整理され、世界の状況が理解でき、本領域の教科書たるべき書籍であるとの反応が多かった。
- (2) 2005 年 3 月に、厚労省より「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供について」が発行された。
- (3) 2005 年 3 月に、米国 FDA より “Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions” が発行された。
- (4) 2005 年 3 月に、EMA より “Guideline on Pharmacogenetics Briefing Meetings” が発行された。
- (5) 2005 年 3 月に、“Concept Paper on the Development of a Guideline on Biobanks Issues Relevant to Pharmacogenetics” が発行された。
- (6) 2005 年 4 月に、米国 FDA より、“Drug-Diagnostic Co-Development - Preliminary Draft Concept Paper” が発行された。
- (7) 2005 年 7 月に、日本製薬工業協会医薬品評価委員会より「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項 (案)」が出され、意見募集が行われた。

上記 (2)-(7) の document のうち、(2)-(6) は CIOMS WG on PGt のメンバーが何らかの形で関与して作成されたものであった。また、(7) についても CIOMS report での論点整理が役に立っている。

2. PGx 臨床試験の動向

(1) 臨床試験での PGx 情報利用の現状

PGx 情報を用いた臨床試験については、その対象遺伝子を特定できたものが 54 試験あり、約 1/4 が薬物代謝酵素チトクロム P450 を対象

とし、次に P 糖蛋白 (9%) や OATP などの薬物トランスポーター (6%) があわせて 15% となり、 β 受容体関連のものが 11% と続いた。

受容体の PGx 情報と薬剤応答の関連性を示した臨床試験としては、喘息の治療薬として用いられている albuterol について薬剤応答を予測するハプロタイプマーカー (HAPMarker) を特定することが出来るかどうかを検証する臨床試験が実施されている。

(2) 米国の状況

1) 薬理遺伝学の活用

薬理遺伝学的情報の実際の臨床実践への応用は、抗腫瘍薬の領域で利用可能なものがあるくらいで、他の領域においてはまだ臨床実践については検討の対象外と考えられる。

薬理遺伝学的情報を利用した臨床試験については、FDA が warfarin についての試験を開始しているようである。心血管についてのアウトカムと関連した遺伝子型を後ろ向きに探索する観察研究は数多く行われている。抗腫瘍薬、抗てんかん薬などに関してもこうしたタイプの研究は多い。しかし、前向きに層別化するというものは、まだあまり行われていない。

2) 表現型の重要性

一般的に言えることは、薬理遺伝学は、医学研究の中で今後重要な位置を占めていくことになると思われるが、同時に、懸念されることは、薬理遺伝学的な因子に関心が向きすぎることによって、それ以外の、長い年月において蓄積されてきた表現型としての兆候やデータを見逃してしまうことになってはならない、ということである。

3) 企業のインセンティブ

もし、薬物が数多くの代謝排泄経路を持っていれば、その薬物は候補物質としては、より魅力的なものとなるだろう。CYP2C19 に特異的にしか持っていなければ相互作用を起こしやすいという意味で懸念の材料になるだろう。このように、代謝経路が多い薬物のほうが候補化合物としては好ましいということになる。しかし、候補化合物は限られているので、選り好みを出来ない場合もある。

4) DNA データベース

現在、米国ではほとんど全ての臨床試験で DNA サンプルの収集を行っている。一方、DNA サンプルは収集されているが、それをどのように使うかについての考え方は、まだ明確にされていない。

5) 包括的同意

保存されたサンプルについて将来どのよう

な遺伝子型を調べるか、収集する時点では明らかにされてはいない。このため、同意取得時に、将来様々な可能性があることを想定して同意を得ておく必要がある。Vanderbilt 大学においては、そのような形での同意取得について倫理委員会で承認を得ることができる。DNA は匿名化された形で研究利用される。守秘についての懸念があったため、こうしたシステムについての皆の合意が得られるまで 2 年かかったということである。

6) プライバシー規則

2003 年に、HIPA 法 (The Health Insurance Portability and Accountability Act: 健康保険に関する携行性および説明責任に関する法律) という法律に基づく「プライバシー規則」と称する行政規則が施行された。この法規則は、個人情報保護法を、医療分野に適用する際の法規則であるが、その中で、患者が受診時に自らのデータが研究等に使われることを認める旨についての了承を患者から署名付で得ていれば、研究プロジェクトごとに同意を取得しなくてもデータを研究利用できるよう設計されている。「包括的同意」という概念は米国ではよく機能している。遺伝学に関して言えば、個々の研究で特定された遺伝子のみについて調べるということは、科学の進展の見地からすれば成立しないことである。

(3) メガファーマによる sample repository

欧州では国毎に状況が異なり、また、米国と比べて必ずしも容易にサンプル収集が行われている訳ではないが、EMA の発言に示されるように行政における推進の意向が伺えた。

日本では治験で PGt/PGx 検討用サンプルを収集、その後、解析する場合に GCP と三省倫理指針のどちらに従うべきか、広くコンセンサスが得られていないことなどから、治験における PGt/PGx 検討用サンプル収集が進まない現状がある。しかし、産官の間では治験で得られたサンプルを治験薬に関する有効性・安全性を目的に保存し解析する場合には、三省倫理指針の精神は遵守しつつも、GCP での実施が妥当であり、バンキング試料の保存は無期限ではなく適切な期限を設定すべきということで意見が一致しているようである。

GSK の経験によると日本国内でファーマコジェネティクスが前に進まない原因の一つはファーマコジェネティクスへの理解と三省の倫理指針の解釈の問題にあると判断された。

一方、現在の GCP に沿ってファーマコジェネティクスの研究に取り組むには、幾つかの問題

を解決しないといけない。例えば、今までのGCPは試験ごとに契約している。それゆえに1) 検体は試験が終了しだい廃棄する。2) 調べる可能性のある遺伝子をすべてあらかじめ治験実施計画書に書く。また、3) 試験終了時にファーマコジェネティクスの結果は必ず出るとは限らない、つまり総括報告書に載せることはできないこともあり得る。一方、一つの試験のサンプル数だけではファーマコジェネティクスの解析には不十分であることもある。この場合、この薬物の幾つかの試験のサンプルを合わせて解析することもある。場合によっては海外のデータも加える必要がある。必須文書、患者さんへのフィードバックなどいろいろな問題を解決しないといけない。

3. PGx 臨床試験の各 player の意識

(1) 一般市民に対するアンケートの結果

「ゲノム」という言葉に関しては、各年代を通じて、男性で約90%、女性で約75%の参加者が知っていた。その中で、ゲノム情報を用いた医療に関する情報に接したことがある比率は約50%にとどまった。さらに、「テーラーメイド医療」や「オーダーメイド医療」という言葉を聞いたことがあると回答した者は、各年代を通じて、男性で約30%、女性で約20%であった。医療分野の研究発展のために自分のゲノム情報を活用することに関しては、男性では約60%が、女性では約50%が、「是非活用してほしい」もしくは「活用してもよい」と活用肯定的な回答をした。中でも、20歳代に関しては、男女とも70%以上が肯定的な回答をした。ゲノム情報活用上の懸念としては、ゲノム情報の悪用、説明用途以外の使用、個人情報の流用を挙げる者が多かった。アンケート中、倫理委員会の審査、匿名化の方法、同意撤回の自由を解説することにより、活用肯定的な者の比率が増した。治験後の試料保管に関しては、男女とも15年以上の保管に賛成する者が、約40%であった。

(2) 医療関係者に対するアンケートの作成

研究方法に記した2点を配慮し、最もPGxに近い医療関係者と考えられる日本臨床薬理学会会員向けのアンケートを作成した。一般人との意識の違いを明らかにするため、アンケートの基本骨格は共通とした。但し、医療関係者は、PGxに関する情報に接する機会が一般人より多いと予想されることから、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針についてのアンケート項目を加えた。

(3) 医療現場の状況

現在までに下記の質問と回答を得ている。全ての調査は終了していないので、現在までの概要を示す。

Q1. 臨床試験（治験）に含まれるPGx解析はどこで審査されるか？

A1. 明確に答えた医師は少なかったが、「IRBあるいは倫理委員会」と回答した医師がほとんどである。「IRBとゲノム解析倫理委員会の両方」と答えた医師もいた。CRCは全員（5名）IRBと答えた。

Q2. 患者への同意説明は容易か？

A2. 「患者さんの理解力による」、「資料採取後のプロセスがわからないため難しい」、「説明に時間がかかる」、「結果を説明できないため難しい」、「説明文書（案）に書かれていることを保証できないので難しい」。CRCからは、「説明文書（案）の内容を完全に把握して説明するのは難しい」、「患者さんからの質問に答えられるか不安がある」との意見があった。

Q3. PGx情報は臨床上役に立つか？

A3. 「将来的には役に立つと考えるが、現段階では限定的」との答えが医師の大半であった。CRCは「期待はできるがわからない」と回答している。

その他の質問として、下記を計画している。

Q4. 収集目的についての理解と説明

Q5. 結果のフィードバックについて

Q6. PGx情報の取り扱いについて

Q7. 企業側（モニター）の理解と説明

Q8. ガイドラインの作成について

4. PGxと倫理

(1) 遺伝子例外主義

遺伝子例外主義とは、「遺伝情報を特別視し、保護すべき」とみなす考え方をさす。遺伝子例外主義の問題は、法律やガイドラインによる遺伝情報の規制や臨床情報の管理と関係する重要な問題である。遺伝子例外主義問題は、遺伝情報をどのようにとらえるかにより、多様な見方があり、賛否両論に分かれている。

遺伝子例外主義の社会的問題として、遺伝情報や薬理遺伝学に関する各国の報告書において、遺伝子例外主義に触れている。2005年のCIOMS reportは遺伝子例外主義を批判している。この報告書は、遺伝子例外主義を明確に問題視している点で、おそらく最初のものである

う。遺伝子検査かそうでないかではなく、その情報コンテンツ (information content) に応ずるべきであるとし、他の医学情報と同じ高い情報保護水準の扱いを受けるべきであるという考えを示している。

日本では「遺伝子例外主義」そのものの議論が未だよく知られていない。遺伝子例外主義に関する世界の論調をレビューし、遺伝情報の多義性について述べた後、倫理的問題、法的问题、社会的問題にわけて整理し、また日本における遺伝子例外主義の現状をまとめた。そして、医学関係では、日本で最大の発行部数を持ち、医療関係者へ影響力が大きいと考えられる、日本医師会雑誌の2006年3月号134(12)に公表した。

(2) 発展途上国での臨床研究

発展途上国独自の動きとしての臨床研究ではなく、裕福な国が発展途上国で行う臨床研究が搾取の構造になり易いことは大変にわかりやすい。

グローバルゼーションによって、開発試験と販売の広がりを見張るものがある。ここがだめならこちらという形で規制のゆるいところで先行実施していくのである。しかし、この問題では国際機関の監視が重要な役割を果たすと同時に、国際的に収支が合う公正性の確保は重要である。

先進国においても問題となる点について、いくつかをとりあげる。

1) プラセボの使用に関する議論

Pharmacogenetics 研究において、プラセボの使用は他の研究よりも重要な意味を持つとも考えられる。それは、治療法の開発ということよりも、薬の作用という段階を純粋に検証しなければ結論の出ない側面も持つからである。その点では、ヘルシンキ宣言の姿勢だけで対照群の確保という問題が解決するとは思えない。また、先進国におけるプラセボの使用の問題が、開発途上国の問題とはかなり異なった性質を持つことについて、世界医師会での議論を迫る必要がある。

2) 資金提供者の責務の問題

試験参加者は、高品質の治療へのアクセスが提供されるべきであるとされ、また、研究の資金提供者は高品質治療へのアクセスに関する費用を提供すべきであるとされている。

このようなシステムは資力のある国でないと提供できない。この経済的問題は、発展途上国では大きい。

3) ヘルシンキ宣言第30条に関する問題

ヘルシンキ宣言2000年版の第30条は、「研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない」と述べている。

この問題は開発途上国における問題だけでなく、日本の国内での医師による臨床研究において重要な問題である。果たして、誰が、どれほどの責任を持つべきで、免責とはどのような場合に誰に対して提供されるのかという問題は、臨床研究の実施の際に、いくらでも問題になる。

5. 一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発

作成された WEB ページは「私たちの暮らしの中の薬と遺伝-ファーマコジェネティクスとは?」と題し、<http://pgsi.umin.jp/>において公開されている。Draft ver. 0.1 は2006年1月11日に公開され、現在2006年2月8日付の draft ver. 0.6 まで version up されている。

コンテンツは以下の10項目からなっている。

- 1) 薬は万人に同じように効いて、安全なのでしょうか?
- 2) 喜寿から生まれたイリノテカン
- 3) がんの特効薬のはずが…
- 4) 副作用の原因は遺伝的要因にあった?
- 5) 日本人研究者による副作用と遺伝子多型の相関性研究
- 6) 薬理遺伝学的テストの意味
- 7) 医薬品開発の道のり
- 8) 薬理遺伝学的テストと倫理
- 9) 遺伝子例外主義
- 10) 「遺伝」のネガティブイメージを解いて、よりよい医療を目指す

1) 薬は万人に同じように効いて、安全なのでしょうか? から、4) 副作用の原因は遺伝的要因にあった? では抗癌剤のイリノテカンを例にとり、その副作用 (下痢) 発現の背景に UGT1A1*28 多型が関わっていることを説明した。

5) 日本人研究者による副作用と遺伝子多型の相関性研究、6) 薬理遺伝学的テストの意味、では、2005年7月にFDAが、PGx 情報に基づいてイリノテカンの添付文書情報変更を行ったことから、PGx テストの意味と役割について概説した。また、イリノテカン添付文書の変更の背景に日本人の行ったレトロスペクティブ研

究があったことを紹介し、その内容をわかりやすく解説した。

7) 医薬品開発の道のり、では医薬品開発の過程を、8) 薬理遺伝学的テストと倫理、では、インフォームド・コンセントについて守るべきとされる 13 のルールを明示した。

9) 遺伝子例外主義、では、遺伝情報を特別視し保護すべきだとする遺伝子例外主義と、遺伝情報も特別視するのではなく他の医学情報と同じよう扱うべきという反遺伝子例外主義の動きを取り上げ、遺伝情報をどう扱うべきかという問題を提起した。

D. 考察

1. 国際機関・行政・企業によるレポートやガイダンス発行の動向

欧米で発行されたガイダンスなどは、いずれも CIOMS WG on PGt のメンバーが何らかの形で関係して作成されたものである。

本研究班は、2003 年 4 月からスタートしたが、それは、2001 年 9 月のジュネーブでの CIOMS WG on PGt の第 2 回準備会、2002 年 2 月のロンドンでの第 1 回正式会議、同 8 月のボンでの第 1 回正式会議へとつづく世界の流れに対応するものであった。このため、早い段階から PGx/PGt に関する世界の動向が日本に伝えられ、また各国・各地域で作成されるガイダンスなどもその理解が容易であった。

本研究班が 3 年目を迎える 2005 年になって、CIOMS report が完成し、それとメンバーが重なる ICH でも Pharmacogenomics の Expert Working Group が設立されることとなった。ICH は、日米欧の薬事行政に直接関係する。ICH の前段階の発展の動きが遅れなく日本につたえられ、またそこに日本の意見も反映されたことは、ICH topic の形成のあり方として、日本にとっては成功例の一つといえよう。

今後も、早い時期で、このような世界的な動きに関与することは、CIOMS には限らず、大変、重要であると考えられる。

2. PG x 臨床試験の動向

(1) PubMed 調査

PubMed から検索した結果、臨床試験での PGx 情報の対象遺伝子としてはチトクロム P450 が最多であった。チトクロム P450 の遺伝子多型性は、薬物動態を変動させる要因となり、最終的な薬物作用にも影響を与える事が広く知られている。チトクロム P450 の中では、CYP2D6 の多型性頻度がコーカシアンでは高く、6-9% が PM とされる。このような人種的な特徴から

欧米での研究では CYP2D6 に関する研究が多い。臨床的には、副作用頻度の高い精神疾患治療薬の場合に、CYP2D6 に関する PGx 情報を利用する事で治療前に適切な薬と適切な投与量を選択できるようになる事が予想されている。PGx 情報の利用に関し賛否両論ある中で、Kirchheiner らは CYP2D6 及び CYP2C19 によって代謝される数多くの医薬品の処方に遺伝子型/表現型別の投与計画を導入するための予備的ガイダンスを報告しており、重要な提言と考えられる。

チトクロム P450 遺伝子多型に関しては、薬物応答性に対する影響を検討した研究ばかりでなく、それ自身が疾患発症にも係る遺伝子となりうる事が示唆される報告が含まれている。これまでチトクロム P450 などの薬物代謝関連遺伝子は、疾患感受性遺伝子とは異なるものと認識され、その点で、遺伝子解析も社会的に許容されやすかったが、ゲノム研究の発展により、薬物感受性遺伝子と疾患感受性遺伝子の境界を明確にする事がむしろ困難となる事態も予想される。

(2) 米国の状況

米国では、遺伝子サンプルの取得に際し、対象遺伝子を特定せず包括的同意を得る事が多く、積極的に DNA サンプルのバンキングがなされている。一方、解析対象遺伝子を特定し DNA サンプルを取得したとしても、その遺伝子情報の意味が、薬物応答感受性に関与するものから疾患感受性をも含むものによって変わって行く可能性はある。同意説明文書に薬物応答に関連する遺伝子を検査する事しか説明されておらず、その後疾患発症にも係る事が判明したような場合、DNA サンプルの取り扱いにも問題が生じる。科学の進歩に伴い、遺伝子情報が持つ意味がさらに広がり、新たな知見が加わってくるのであれば、包括的同意を取得する方が、科学的に正直な姿勢かもしれない。しかし、Vanderbilt 大学でも学内のセキュリティシステムの整備を含めて、実際に稼動するまでには 2 年を費やしており、わが国でも科学的倫理的な合意形成とともに、DNA バンキングシステムを含む infrastructure を整備する事が急務と思われる。

(3) メガファーマによる sample repository

欧州では国毎に状況が異なり、また、必ずしも容易にサンプル収集が行われている訳ではないが、EMA の発言に示されるように行政における推進の意向が伺えた。

現在の日本 GCP だけでは完全にファーマコジェネティクスの要求をカバーできない部分があるかと思われるが、GCP は三省の倫理指針の基本方針と一致している。基本的に GCP を遵守し、治験の範疇に留まれば問題ないと思われる。

日本でも関係者によるコミュニケーションが進められており、今後、明確な指針等が示され、PGt/PGx が推進されることを期待したい。

三極でもグローバルなハーモナイゼーションに向けて ICH の正式なトピックとして議論される見込みであり、その成果が期待される。

3. PGx 臨床試験の各 player の意識

(1) 一般人

今回の一般人に対する意識調査から、「ゲノム情報に基づいた個別化適正医療」という概念が十分に情報発信できていないことが明らかになった。ゲノム情報の活用に関しては、各年代を通して約半数の者が肯定的意見を有しており、特定の世代で消極的であるということとはなかった。ゲノム情報の管理、個人情報の保護、試料の保存に関する不安を解消、さらには「遺伝子例外主義」を是正するための啓発・教育活動により、さらに理解・協力が得られるものと期待される。

ただし、今回のアンケートは、アンケート中のコメントによる教育効果についての評価も同時に目指したため、「PGx に基づいた医療が有益である」とする仮定に基づいてのアンケートである点を忘れてはいけない。換言すれば、前向き臨床試験により、PGx に基づいた医療の有用性に関するエビデンスを示すことなくしては、本アンケートは全く無意味なものとなる。

我々は前向き PGx 臨床試験を実施中で、明確なエビデンスの確立を試みているが、後ろ向き試験の結果で PGx の有用性をマスコミに喧伝する風潮に疑問を抱かざるを得ない。「遺伝子情報を用いた医療が患者・社会のためになるかどうか不透明である」という「正直な」現状を前提としてアンケートを行った場合、どのような結論を得るか、極めて興味深い。

(2) 医療関係者に対するアンケートの作成

アンケート作成に若干の遅れを生じ、実際の調査は、翌平成 18 年度に持ち越された。2006 年 5 月には実施される予定である。

(3) 医療現場の状況

PGx 試験の推進のためには、さらに解決すべき点が存在する。被験者となる患者さんの理解

を得ることはもちろんであるが、担当医師の理解、協力者（CRC等）の理解、詳細をきちんと説明できるモニターの存在、など PGx 研究を担う関係者の教育が必要であると思われる。また、資料採取以後の手順の明確化、情報管理体制、企業研究者の責務、企業管理者の責務、監査手順、等をオープンにして理解を得る方策も考慮すべきだと考える。さらに、現在と将来の測定に関する別個の同意取得方法など、PGx 試験の内容に応じた適切な対応を考えていく必要があるだろう。

4. PGx と倫理

(1) 遺伝子例外主義

欧米では個人情報保護制度の整備に伴い、医療従事者・法学者において、遺伝子例外主義への批判が高まりつつある。日本では、現在も臨床・研究・メディアにおいて遺伝子例外主義がとられることが多い。

薬理遺伝学に基づく「個別化医療」など、先端医療研究の成果をとり入れた診断・治療・介護を進めるためには、日本においても、遺伝子例外主義の是非に関する議論を行う必要がある。確かに、日本でも遺伝子差別をめぐる、ごく少数だが民間の生命保険などの加入や支払いで問題が起きている。しかし、研究の進展に応じて、遺伝情報が標準的な医療センシティブ情報として普及していく可能性は高く、臨床現場において遺伝情報を過度に特別視することは妥当とはいえないかもしれない。そのため、今後、遺伝子例外主義の是非をめぐる議論を積み重ねていく必要がある。その際、研究者や医療従事者のみならず、メディアを含めた非専門家・一般人の議論や普及啓発が欠かせないだろう。

(2) 発展途上国での臨床研究

ここで扱った問題は、発展途上国と先進諸国の問題であるとともに、それらの国と連携を築こうとしている国の政策担当者、企業、国民の問題である。日本は生活水準の均一化によって、差異を観察することが難しくなっている。この問題は、疫学、ゲノム疫学の研究の中で、アジア諸国との連携を緊密にすることがアジアの発展途上国にとっても、また日本にとって重要な主題となっていることを示している。

欧米に移民した日本人と白人を、欧米の環境の中で比較する研究が、白人種と黄色人種のゲノム差異の意味を明らかにする研究対象として注目される。それと対を成すのが、黄色人種としての共通のゲノム構成を持つ人・ヒトたち

を対象とした研究のフィールドとしての東アジアの存在である。ここでは、特徴のある環境を比較することができる土壌がある。

このように考えてくると今後の問題としてアジアとの連携を強化する施策を積み重ねることは、日本にとっても大きな問題である。

ここでの問題は直接は pharmacogenetics とは関係がないように見える。しかし、将来的にゲノムをベースとした病気とそこでの薬の利用という問題を考えるときに、アジアとの連携の中でそれを研究していく可能性を考えると、重要な問題と考えられるだろう。

5. 一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発

日本では、PGx に関する総合的な情報サイトがほとんど存在しない。また既存のサイトも製薬企業が作成したものが多く、その情報の中立性に疑問があった。このような状況下で、中立な立場から PGx に関する一般の人々向け啓発 WEB ページを作成することは大きな意味があったと考えられる。

PGx の実用化に向けては、PGx を用いた臨床試験に患者さんが積極的に参加することが不可欠である。このような WEB ページが一般の人々のパブリックアクセプタンスを進め、PGx 理解を促進することによって、PGx 分野の今後の発展につながっていくと考えられる。

E. 結論

CIOMS report が作成されるときに最もコメントが多く完成が困難であったのは第 9 章の倫理の章であった。

今年度は、最終年度ということもあり、多くのトピックについての研究がなされたが、日本においても明らかになったのは、PGx に関する倫理的な事項であった。

欧米では個人情報保護制度の整備とともに、遺伝子例外主義に対する批判が起こりつつある。日本では、現在も臨床・研究・メディアにおいて遺伝子例外主義がとられることが多い。そのため、今後、遺伝子例外主義の是非をめぐる議論を積み重ねていく必要がある。

今回の一般市民に対するアンケートにより、PGx に関する社会的認識の概要が明らかにされた。「遺伝子例外主義」だけでなく「PGx 万能主義」も PGx に対する社会的コンセンサスを得る上で障害となるであろう。PGx-based medicine の限界を認識することが大切で、そのためには PGx の臨床的有用性に関する科学的根拠を提示すること、さらにゲノム情報・個

人情報の管理についての社会的安全性に関する科学的根拠を広く情報発信することが、PGx を用いた臨床試験 (PGx 臨床試験) の社会的受容のために重要である。

PGx 情報は医療現場でも有用になると考える医師が多い。しかし、PGx 解析を含む臨床試験の実施には、関係者の教育、プロセス管理の透明化、同意説明、ガイドライン作成と遵守など、改善すべき点が存在すると考えられる。

PGx 情報の取得やその前提となる DNA サンプルの収集は、被験者からの包括的同意の下に、海外では積極的に行われている。しかし、その目的は、レスポンドーの選択や薬物投与量の決定よりも、むしろ、薬物に関連すると思われる有害事象が発生した時点で、速やかに対応するための準備策と認識されているように思われた。

PGx 情報の臨床への適用可能性と費用対効果は、対象集団における各多型の相対的頻度と治療アウトカムの重要性や重篤度に依存している。また信頼性、汎用性が高く、かつ安価な DNA 検査サービス体制の整備も必要となる。PGx 情報の活用に関しては、現時点ではレトロスペクティブな調査研究と、対象者を限定した臨床研究が主体であり、今後、どのような疾患領域や対象集団において PGx 情報が有用であるのかを、前向きな臨床試験を重ね検証する事が望まれる。

日本において PGx が前に進まない原因の一つは PGx への理解と三省の倫理指針の解釈の問題にある。GCP に沿って PGx の研究に取り組むことはまさにその解決の近道である。日本での議論の多くは PGx に特有の事項ではない。現存の医療で用いられるパラメータと同じ視点で議論すべきと思われる。

発展途上国では、試験参加後一定水準以上の医療を受けられるなら、それは研究参加者への直接的利益として参加を誘引する構造が成り立つ。しかし、国民皆保健制度を持つ日本のような国においては、事情がまったく異なり、臨床研究に参加する直接的利益はない。そのことも日本での臨床研究が困難である理由といわれている。そうすると、日本ではどのような「利益」を想定して医学・生物学研究を支えることができるかは、根本的な問題として研究する必要がある。

国際ガイドラインの比較については、その議論の背景も含めて理解しておく必要がある。

一般人を対象とした PGx に関する啓発サイトの開発を行い、情報提供を行った。今後、バージョンアップを重ね、より見やすくわかりや

すいサイトを構築し、これらの情報を日本における PGx の合理的使用の議論の材料としたい。

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

- Tamaoki M, Gushima H, Tsutani K. 1st DIA annual Japan workshop for Pharmacogenomics in Tokyo. *Pharmacogenomics* 2005; 6(2): 103-9.
- Fukuda T, Maune H, Ikenaga Y, Naohara M, Fukuda K, Azuma J. Novel structure of the CYP2D6 gene that confuses genotyping for the CYP2D6*5 allele. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2005; 20: 345-50.
- Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, Ueki R, Kawashima K, Hara H, Fujio Y, Azuma J. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* 2005 in press.
- Nonen S, Okamoto H, Akino M, Matsui Y, Fujio Y, Yoshiyama M, Takemoto Y, Yoshikawa J, Azuma J, Kitabatake A. No positive association between adrenergic receptor variants of $\alpha 2c\Delta 1322-325$, $\beta 1\text{Ser}49$, $\beta 1\text{Arg}389$ and the risk for heart failure in Japanese population. *British J Clin Pharmacol* 2005; 60: 414-7.
- Ikenaga Y, Fukuda T, Fukuda K, Nishida Y, Naohara M, Maune H, Azuma J. The frequency of candidate alleles for CYP2D6 genotyping in the Japanese population with an additional respect to the -1584C to G substitution. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 113-6.
- Kubo M, Koue T, Inaba A, Takeda H, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2005; 20: 55-64.
- Inaba M, Otani Y, Nishimura K, Takaha N, Okuyama A, Koga M, Azuma J, Kawase I, Kasayama S. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. *Metabolism* 2005; 54: 55-9.
- Ohmoto M, Uejima E, Takahashi K, Abe K, Sakoda S, Kurokawa N, Azuma J. Pharmacokinetic Evaluation of Anticonvulsants in a Patient with Porphyria. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2005; 35: 291-6.
- Niwa T, Hiroi T, Tsuzuki D, Yamamoto S, Narimatsu S, Fukuda T, Azuma J, Funae Y. Effect of genetic polymorphism on the metabolism of endogenous neuroactive substances, progesterone and *p*-tyramine, catalyzed by CYP2D6. *Molecular Brain Research* 2005; 129: 117-23.
- 額賀淑郎, 津谷喜一郎. 「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; 134(12): 2385-90.
- 内田英二. 治験におけるファーマコゲノミクス研究の進展のために—衣料現場の状況と方向性—. 臨床薬理 2005; 36: 326-8.
- 津谷喜一郎. ファーマコジェネティクス臨床試験の問題と解決法—CIOMSレポートを中心に—. In: 杉山雄一, 津谷喜一郎(編). 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略. 廣川書店, 2006. p. 181-99.
- 玉起美恵子, 具嶋弘. ファーマコゲノミクスと倫理. In: 杉山雄一, 津谷喜一郎(編). 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略. 廣川書店, 2006. p. 215-26.
- 内田英二. 臨床開発とレギュレーション: 医薬品開発における International Harmonization (ICH). In: 杉山雄一, 津谷喜一郎(編). 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略. 廣川書店, 2006. p. 239-47.
- 増井徹, 高田容子. 英国バイオバンクプロジェクト. 実験医学 2005; 23(4): 522-9.
- 増井徹. Pharmacogenomic test の利用を支えるコアコンピタンス. 臨床薬理 2005; 36: 57S-58S.
- 増井徹. 私たちはどのような世界に住みたいのか? 国際 BIOETHICS NETWORK 2005; 39: 55.
- 増井徹. 個人と集団. 社会薬学 2005; 24: 11-3.
- 増井徹. Pharmacogenomic test の利用を支えるコアコンピタンス. 臨床医薬 2005; 21: 694-700.
- 増井徹. ゲノム情報を基礎とした人体理解と薬. 日薬理誌 2005; 126: 362-5.
- 増井徹. 人の「からだ」の研究を可能とする社会基盤. 平成 17 年度厚生労働科学研究補助

- 金「先端医療の普及・発展を目指してー市民とともに倫理を語る」. 2005. p.21-56.
- 増井徹. (4) ヒト由来細胞の管理運営ーヒト研究資源の問題. 「ヒト組織・細胞の社会還元」ワークショップ. 独立行政法人科学技術振興機構 2005. p.46-57.
- 増井徹. くすりと医療を支える社会基盤. 平成 17 年度大阪大学大学院薬学研究科公開講座「くすりと医療」. 2005. p.59-71.
- 増井徹. 第 2 章第 1 節 ヒト組織・細胞 遺伝子試料利用における倫理的問題. In: 佐藤哲夫 (編). 摘出組織ヒト組織・細胞を用いた非臨床研究. エル・アイ・シー. 2005. p.51-63.
- 増井徹 (訳). 第 9 章 倫理的課題. In: 津谷喜一郎 (監訳). ファーマコジェネティクスー薬物治療の改善を目指してー. テクノミック, 2005. p.119-38.
- 劉世玉. ファーマコジェネティクスは EBM にどこまで迫れるか?. 第 10 回医薬品開発基礎研究会. 議事録集 (2006 年 6 月予定)
2. 学会発表
- 津谷喜一郎. 経済的価値への転換. 日本薬学会第 125 年会シンポジウム S42. レギュラトリーサイエンス部会シンポジウム ファーマコジェノミクスを活用する創薬と国際化: ICH の新しい方向 Pharmacogenomics – Perspectives in Global Drug Development: New Topics for ICH Discussion, 東京, 2005.3.31. 要旨集 1. p. 253.
[<http://nenkai.pharm.or.jp/125/pc/spdf/view.asp?i=316>]
- Tsutani K. ELSI in Pharmacogenetics. Workshop 1: Genomics, Society and World Health. Human Genome Meeting (HGM2005)., Kyoto, Japan, 19 April 2005.
- Tsutani K, Tamaoki M, Azuma J. ELSI in Pharmacogenetics. Poster 8 in Genomics Society and World Health: From Genetic Factors to Infectious Disease. 19 April 2005. Programme and Abstract book. p. 47.
- 津谷喜一郎. ファーマコゲノミクス発展の determinant はなにか?. 第 4 回国際バイオ EXPO・専門技術セミナー・BIO-11: ファーマコゲノミクスはここまできた!ー実用化へのステップ. 東京, 2005.5.20.
- 津谷喜一郎. PGx trial の問題と解決法. 医薬品評価科学第 1 回インテンシブコース PRS-IC 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略 Critical path/ Proof of concept. 東京, 2005.7.8.
- Tsutani K. Ethics and Pharmacogenetics. Nagasaki univ/ Univ of Bergen/ NIH Workshop on Research Ethics. Nagasaki, Japan, 26 July 2005.
- 津谷喜一郎. ファーマコゲノミクスの現状と課題. BIO JAPAN 2005 World Business Forum. 横浜, 2005.9.9.
- 津谷喜一郎. ファーマコジェネティクスにおける倫理と経済. 理化学研究所遺伝子多型研究センターセミナー. 鶴見, 2005.9.9.
- Tsutani K (chair). PGx: Pharmacogenomics – Updates and the Issues. The First Multi Track Workshop in Japan: DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals. Tokyo, 29 September 2005.
- 東純一, 津谷喜一郎, 玉起美恵子, 渡邊裕司. ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 第 26 回日本臨床薬理学会年会. 別府, 2005.12.2. 臨床薬理 2005; 36 Suppl: S188.
- 津谷喜一郎. 「危険なのに安全」や「安全なのに危険」と思われるものー漢方・代替医療からファーマコジェネティクスまでー. (財) 日本医療機能評価機構・患者安全セミナー根拠に基づく患者安全. 東京, 2006.4.9.
- Kato M, Wakeno M, Fukuda K, Okugawa G, Fukuda T, Yamashita M, Takekita Y, Ikenaga Y, Nobuhara K, Azuma J, Kinoshita T. Effects of the serotonin receptor gene polymorphism on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse events in major depression. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.
- Wakeno M, Kato M, Okugawa G, Takekita Y, Fukuda T, Fukuda K, Yamashita M, Azuma J, Kinoshita T. A series of case reports on abnormal sensation on eye movement associated with paroxetine discontinuation. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.
- Fukuda T, Yamamoto A, Nonen S, Arita A, Fukuen S, Fujio Y, Inaba T, Azuma J. Genetic analysis of CYP2J2 polymorphisms in the Japanese population. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.

- Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Kubota T, Fukuda T, Yoshiyama M, Takemoto Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Lack of association between the beta adrenergic receptor polymorphisms and response to beta-blockers in Japanese chronic heart failure patients. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.
- 東純一, 津谷喜一郎, 玉起美恵子, 渡辺裕司, 藤尾慈. ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.
- 福田剛史, 加藤正樹, 山下恵実, 分野正貴, 福田和大, 池永有香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. Paroxetine および fluvoxamine 血中濃度の個体差に影響を及ぼす因子の解析. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.
- 山下恵実, 福田剛史, 加藤正樹, 分野正貴, 福田和大, 池永有香, 細井夕香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. 抗うつ薬 SSRI の臨床効果に関する薬理遺伝学的研究—脳特異的 TPH2 の遺伝子多型の影響—. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.
- 三浦源太, 工藤亮, 豊田亮, 松本孝, 大屋譲, 小池勇一, 景山茂, 大野雅子, 福田剛史, 田邊智子, 藤尾慈, 東純一. 「クスリの効き目に関わる遺伝子」情報の医療現場での活用を目指して—地域コホート研究. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.
- 大野雅子, 窪田竜二, 福田剛史, 藤尾慈, 古塚深雪, 岩田宙造, 武部雅人, 景山茂, 東純一. Pharmacogenomics 臨床試験システムの構築—結核臨床試験を例として—. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.
- 丹下悦子, 久保田智子, 谷口智子, 船本全信, 藤尾慈, 福田剛史, 植木理紗, 前田真貴子, 南畝晋平, 原英記, 東純一. 喫煙習慣と遺伝的要因の探索—依存や離脱に及ぼすセロトニンの影響—. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.
- 田邊智子, 福田剛史, 大野雅子, 松本京子, 安永実沙, 窪田竜二, 藤尾慈, 東純一. UGT1A1 遺伝子多型の簡便な検出法. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.
- 南畝晋平, 岡本洋, 野崎裕美子, 久保田智子, 福田剛史, 濱口智幸, 葭山稔, 竹本恭彦, 吉川純一, 北畠頤, 藤尾慈, 東純一. 心不全治療における β 遮断薬反応性の個人差とノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型との関連. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.
- 加藤正樹, 分野正貴, 奥川学, 福田剛史, 嶽北佳輝, 延原健二, 山下恵実, 東純一, 木下利彦. SSRIs の臨床効果に及ぼすセロトニン関連候補分子の遺伝子多型. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.
- 嶽北佳輝, 分野正貴, 加藤正樹, 奥川学, 福田剛史, 山下恵実, 細井夕香, 東純一, 木下利彦. Proxetine 治療によりせん妄を呈した症例に対する薬理遺伝学的検討. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.
- 分野正貴, 加藤正樹, 嶽北佳輝, 奥川学, 福田剛史, 延原健二, 山下恵実, 東純一, 木下利彦. Proxetine の退薬症状として眼球運動時の知覚異常を認めた 3 症例の薬理遺伝学的検討. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.
- 前田真貴子, 久保田智子, 福田剛史, 丹下悦子, 植木理紗, 川島一剛, 谷口智子, 船本全信, 原英記, 藤尾慈, 東純一. 科学的根拠に基づく、禁煙支援への介助—CYP2A6 遺伝子多型の喫煙習慣及び禁煙に及ぼす影響—. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島, 2005. 7. 16-17.
- 古塚深雪, 大野雅子, 福田剛史, 窪田竜二, 中村奈緒子, 橋本幸二, 源間信弘, 東純一. ベッドサイドでの遺伝子型判定に向けて—NAT2 判定 DNA チップの有用性評価—. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島, 2005. 7. 16-17.
- 山下恵実, 福田剛史, 加藤正樹, 分野正貴, 福田和大, 池永有香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. 遺伝子多型情報に基づく SSRI 副作用回避. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島, 2005. 7. 16-17.
- 内田信也, 大橋京一, 山田静雄, 渡邊裕司. ベンズブロマロンの薬物動態及び尿酸排泄促進作用に及ぼす薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型の影響. 第 39 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 京都, 2006. 2. 9. 抄録集 p. 42.
- 内田英二. Pharmacogenomics (PGx) 試験: 医療現場からの期待と現状. 第 13 回シンポジウム 創薬薬理フォーラム. 東京, 2005. 9. 8.
- 内田英二. パネルディスカッション 討論「治療で得られた DNA サンプルの長期保存について」. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会.

- 東京, 2006. 2. 13.
- 玉起美恵子. DIA/EMEA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop, Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicinesから. ゲノム創薬フォーラム 第8回シンポジウム. 東京, 2005. 11. 7
- Nukaga Y, Masui T. Genetic Exceptionalism, The Second Multitrack Workshop in Japan on DIA Congress on Moving towards a New Era in New Drug Evaluation (13 April 2006 予定).
- Masui T. International Symposium of Bioethics: Shinshu University International Round Table Discussion Policy around Life Science Technology and Making Social Consensus—Lessons from Cases in the United Kingdom “The Essential Question in Policy and Ethics in Supporting Biomedical Science.” 2005. 4. 8.
- Masui T. Stem Cell: Regulatory and Ethical Aspects. Chairperson and Speaker, Society for In Vitro Biology Annual Meeting, Baltimore, USA, 6 June 2005.
- 増井徹. 生命倫理の社会的リスクマネジメント研究—何が問題なのか?. 神戸先端医療財団 BTC セミナー. 2005. 7. 29.
- 増井徹. わたくしのものであって、わたくしだけのものではない. . 上智大学生命科学研究所 シンポジウム「ゲノムサイエンスは我々に何をもたらすか」. 東京, 2005. 11. 12.
- 増井徹. 遺伝情報の研究と倫理—欧米と日本を比較して. 第70回日本民族衛生学会総会特別講演. 2005. 11. 18.
- 増井徹. 包括的同意、何が問題か: 医学・生物学研究をめぐる国内外の状況から. 医系大学倫理委員会連絡会議 シンポジウム「既存試料・診療情報の研究利用をめぐる倫理: 包括的同意を考える」. 2005. 12. 10.
- 増井徹. ゲノム情報を基礎とした間接的人体実験の時代. 産業総合研究所 CBRC (臨海) 特別セミナー. 2006. 1. 13.
- 増井徹. 再生医療を支える社会基盤としての科学と企業. 日本再生医療学会総会 シンポジウム「究極の医療資源ヒト組織・細胞の利用に関わる倫理・社会問題」. 2006. 3. 9.
- Masui T. Nature has Established Patterns, but only for the Most Part. Human Genome Meeting 2005 in Kyoto, 20 April 2005.
- 増井徹, 高田容子, 小原有弘, 小沢裕, 塩田節子, 水沢博. ゲノム塩基配列決定後のゲノム研究を支える. 日本組織培養学会第78回大会. 2005. 5. 26.
- 増井徹. Training procedure for cell culture. Society for In Vitro Biology Annual Meeting, 2005. 6. 6.
- Liou SY, Smithies Y. What is needed to deliver the promise of Pharmacogenomics? Discussing the challenges, The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama, 24 March 2005.
- 劉世玉. ファーマコジェネティクスの成功には何が必要か? その現状と問題点 (Lapatinib を例として). 第13回日本乳癌学会総会 ワークショップ 1. 乳癌治療における新薬開発の現状と将来展望. 倉敷, 2005. 6. 10.
- 劉世玉. 日本における製薬企業でのファーマコジェネティクスの取り組みと課題. 第6回創薬ビジョンシンポジウム 東京, 2005. 7. 21.
- 劉世玉, 中垣直美. 日本における製薬企業でのファーマコジェネティクスの取り組み—その現状と課題—. 創薬薬理フォーラム第13回シンポジウム 東京, 2005. 9. 8.
- 劉世玉. ファーマコジェネティクスはEBMにどこまで迫れるか?. 第10回医薬品開発基礎研究会. 東京, 2005. 11. 18.
- Liou SY. What is needed to deliver the promise of Pharmacogenomics? Discussing the challenges. The 2nd DIA Multitrack Workshop in Japan, Tokyo, 13 April 2006.
- Watanabe H. Role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. The 12th Annual Meeting of Pacific rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, 17-18 April 2005.
- 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

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

分担研究者 東 純一 大阪大学院薬学研究科（兼）医学系研究科教授

研究協力者 藤尾 慈 同薬学研究科（兼）医学系研究科助教授

研究要旨：本研究は、日本におけるファーマコジェネティクス (PGt) /ファーマコゲノミクス (PGx) の臨床応用のためのガイドライン作成に向けて、医療関係者及び一般人を対象に、「ゲノム情報に基づいた薬物治療に対する意識調査」を実施することを目的とする。平成 17 年度は、一般人を対象とするアンケート調査を施行するとともに、医療関係者へのアンケートを作成した。一般人に対するアンケートの結果、ゲノム情報に基づいた個別化適正医療という概念が十分に情報発信できていないことが明らかになった。また、アンケートへの回答過程でゲノム科学に関する情報提供を行うことで、ゲノム情報に基づいた個別化適正医療に対して肯定的な姿勢を示す回答者が増えたことから、一般人への啓発の重要性が明らかになった。また、本研究期間中、個人情報保護法が施行されたことを受け、医療関係者へのアンケートには、一般人向けのアンケートの内容に、個人情報保護、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(3省指針)に関する質問項目を加えた。

A. 研究目的

PGx を用いた臨床試験の遂行に関する施策、指針・ガイドラインは、単に一部の科学者、医療関係者に理解されているだけではなく、臨床試験の参加者である一般市民のコンセンサスに基づいている必要がある。本研究は、医療関係者、一般市民を対象とした PGx に関する意識調査を目的としている。平成 17 年度は、一般市民の意識調査の実施、医療関係者に対するアンケートの作成を目的とした。

B. 研究方法

1) 一般市民に対するアンケート

一般市民に対するアンケートは、インターネットを通じて行った。アンケートは、問いから現在の知識・認識を調査することに加え、質問事項の間に用語の定義、PGx 研究の意義、遺伝子型判定の方法、個人情報の保護方法や試料の保存方法を解説し、情報を提供することによる理解・協力意思の変化を検討した。

2) 医療関係者に対するアンケートの作成

医療関係者に対するアンケート作成に関しては、

- i) 一般人との違いを検討する
 - ii) 医療関係者は、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に接する機会があると予想されることから、その現状を検討する
- という 2 つの観点からアンケートの作成を

行った。

C. 研究結果

1) 一般市民に対するアンケートの結果

「ゲノム」という言葉に関しては、各年代を通じて、男性で約 90%、女性で約 75%の参加者が知っていた。その中で、ゲノム情報を用いた医療に関する情報に接したことがある比率は約 50%にとどまった。さらに、「テーラーメイド医療」や「オーダーメイド医療」という言葉を聞いたことがあると回答した者は、各年代を通じて、男性で約 30%、女性で約 20%であった。医療分野の研究発展のために自分のゲノム情報を活用することに関しては、男性では約 60%が、女性では約 50%が、「是非活用してほしい」もしくは「活用してもよい」と活用肯定的な回答をした。中でも、20 歳代に関しては、男女とも 70%以上が肯定的な回答をした。ゲノム情報活用上の懸念としては、ゲノム情報の悪用、説明用途以外の使用、個人情報の流用を挙げる者が多かった。アンケート中、倫理委員会の審査、匿名化の方法、同意撤回の自由を解説することにより、活用肯定的な者の比率が増した。治験後の試料保管に関しては、男女とも 15 年以上の保管に賛成する者が、約 40%であった。

2) 医療関係者に対するアンケートの作成

研究方法に記した 2 点を配慮し医療関係者向けのアンケートを作成した。一般人との意識の違いを明らかにするため、アンケートの基本骨格は共

通とした。但し、医療関係者は、PGx に関する情報に接する機会が一般人より多いと予想されることから、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針についてのアンケート項目を加えた。

以上の結果、添付したアンケートを作成した。

D. 考察

今回の一般人に対する意識調査から、「ゲノム情報に基づいた個別化適正医療」という概念が十分に情報発信できていないことが明らかになった。ゲノム情報の活用に関しては、各年代を通して約半数の者が肯定的意見を有しており、特定の世代で消極的であるということとはなかった。ゲノム情報の管理、個人情報保護の保護、試料の保存に関する不安を解消、さらには「遺伝子例外主義」を是正するための啓発・教育活動により、さらに理解・協力が得られるものと期待される。

ただし、今回のアンケートは、アンケート中のコメントによる教育効果についての評価も同時に目指したため、「PGx に基づいた医療が有益である」とする仮定に基づいてのアンケートである点を忘れてはいけない。換言すれば、前向き臨床試験により、PGx に基づいた医療の有用性に関するエビデンスを示すことなくしては、本アンケートは全く無意味なものとなる。

我々は前向き PGx 臨床試験を実施中で、明確なエビデンスの確立を試みているが、後ろ向き試験の結果で PGx の有用性をマスコミに喧伝する風潮に疑問を抱かざるを得ない。「遺伝子情報を用いた医療が患者・社会のためになるかどうか不透明である」という「正直な」現状を前提としてアンケートを行った場合、どのような結論を得るか、極めて興味深い。

E. 結論

今回の一般市民に対するアンケートにより、PGx に関する社会的認識の概要が明らかにされた。「遺伝子例外主義」だけでなく「PGx 万能主義」も PGx に対する社会的コンセンサスを得る上で障害となるであろう。PGx-based medicine の限界を認識することが大切で、そのためには PGx の臨床的有用性に関する科学的根拠を提示すること、さらにゲノム情報・個人情報の管理についての社会的安全性に関する科学的根拠を広く情報発信することが、PGx を用いた臨床試験 (PGx 臨床試験) の社会的許容のために重要である。

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 (本研究と関連あるもののみ示す。)

Fukuda T, Maune H, Ikenaga Y, Naohara M, Fukuda K, Azuma J. Novel structure of the CYP2D6 gene that confuses genotyping for the CYP2D6*5 allele. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2005; 20: 345-50.

Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, Ueki R, Kawashima K, Hara H, Fujio Y, Azuma J. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* 2005 in press.

Nonen S, Okamoto H, Akino M, Matsui Y, Fujio Y, Yoshiyama M, Takemoto Y, Yoshikawa J, Azuma J, Kitabatake A. No positive association between adrenergic receptor variants of $\alpha 2c\text{Del}322-325$, $\beta 1\text{Ser}49$, $\beta 1\text{Arg}389$ and the risk for heart failure in Japanese population. *British J Clin Pharmacol* 2005; 60: 414-7.

Ikenaga Y, Fukuda T, Fukuda K, Nishida Y, Naohara M, Maune H, Azuma J. The frequency of candidate alleles for CYP2D6 genotyping in the Japanese population with an additional respect to the -1584C to G substitution. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 113-6.

Kubo M, Koue T, Inaba A, Takeda H, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2005; 20: 55-64.

Inaba M, Otani Y, Nishimura K, Takaha N, Okuyama A, Koga M, Azuma J, Kawase I, Kasayama S. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. *Metabolism* 2005; 54: 55-9.

Ohmoto M, Uejima E, Takahashi K, Abe K, Sakoda S, Kurokawa N, Azuma J. Pharmacokinetic Evaluation of Anticonvulsants in a Patient with Porphyria. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2005; 35: 291-6.

Niwa T, Hiroi T, Tsuzuki D, Yamamoto S, Narimatsu S, Fukuda T, Azuma J, Funae Y. Effect of genetic polymorphism on the metabolism of endogenous neuroactive substances, progesterone and p-tyramine,

catalyzed by CYP2D6. *Molecular Brain Research* 2005; 129: 117-23.

2. 学会発表

Kato M, Wakeno M, Fukuda K, Okugawa G, Fukuda T, Ymashita M, Takekita Y, Ikenaga Y, Nobuhara K, Azuma J, Kinoshita T. Effects of the serotonin receptor gene polymorphism on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse events in major depression. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.

Wakeno M, Kato M, Okugawa G, Takekita Y, Fukuda T, Fukuda K, Yamashita M, Azuma J, Kinoshita T. A series of case reports on abnormal sensation on eye movement associated with paroxetine discontinuation. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.

Fukuda T, Yamamoto A, Nonen S, Arita A, Fukuen S, Fujio Y, Inaba T, Azuma J. Genetic analysis of CYP2J2 polymorphisms in the Japanese population. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.

Nonen S, Okamoto H, Fujio Y, Kubota T, Fukuda T, Yoshiyama M, Takemoto Y, Yoshikawa J, Kitabatake A, Azuma J. Lack of association between the beta adrenergic receptor polymorphisms and response to beta-blockers in Japanese chronic heart failure patients. The 12th Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005). Kyoto, Japan, 17-18 April 2005.

東純一, 津谷喜一郎, 玉起美恵子, 渡辺裕司, 藤尾慈. ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.

福田剛史, 加藤正樹, 山下恵実, 分野正貴, 福田和, 池永有香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. Paroxetine および fluvoxamine 血中濃度の個体差に影響を及ぼす因子の解析. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.

山下恵実, 福田剛史, 加藤正樹, 分野正貴, 福田和, 池永有香, 細井夕香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. 抗うつ薬 SSRI の臨床効果に関する薬理遺伝学的研究—脳特異的 TPH2 の遺伝子多型の影響—. 第 26 回日本臨床薬理学

学会年会, 大分, 2005. 12. 2.

三浦源太, 工藤亮, 豊田亮, 松本孝, 大屋譲, 小池勇一, 景山茂, 大野雅子, 福田剛史, 田邊智子, 藤尾慈, 東純一. 「クスリの効き目に関する遺伝子」情報の医療現場での活用を目指して—地域コホート研究. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.

大野雅子, 窪田竜二, 福田剛史, 藤尾慈, 古塚深雪, 岩田宙造, 武部雅人, 景山茂, 東純一. Pharmacogenomics 臨床試験システムの構築—結核臨床試験を例として—. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.

丹下悦子, 久保田智子, 谷口智子, 船本全信, 藤尾慈, 福田剛史, 植木理紗, 前田真貴子, 南畝晋平, 原英記, 東純一. 喫煙習慣と遺伝的要因の探索—依存や離脱に及ぼすセロトニンの影響—. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.

田邊智子, 福田剛史, 大野雅子, 松本京子, 安永実沙, 窪田竜二, 藤尾慈, 東純一. UGT1A1 遺伝子多型の簡便な検出法. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 3.

南畝晋平, 岡本洋, 野崎裕美子, 久保田智子, 福田剛史, 濱口智幸, 葭山稔, 竹本恭彦, 吉川純一, 北畠顕, 藤尾慈, 東純一. 心不全治療における β 遮断薬反応性の個人差とノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型との関連. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 大分, 2005. 12. 2.

加藤正樹, 分野正貴, 奥川学, 福田剛史, 嶽北佳輝, 延原健二, 山下恵実, 東純一, 木下利彦. SSRIs の臨床効果に及ぼすセロトニン関連候補分子の遺伝子多型. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.

嶽北佳輝, 分野正貴, 加藤正樹, 奥川学, 福田剛史, 山下恵実, 細井夕香, 東純一, 木下利彦. Proxetine 治療によりせん妄を呈した症例に対する薬理遺伝学的検討. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.

分野正貴, 加藤正樹, 嶽北佳輝, 奥川学, 福田剛史, 延原健二, 山下恵実, 東純一, 木下利彦. Proxetine の退薬症状として眼球運動時の知覚異常を認めた 3 症例の薬理遺伝学的検討. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005. 10. 10.

前田真貴子, 久保田智子, 福田剛史, 丹下悦子, 植木理紗, 川島一剛, 谷口智子, 船本全信, 原英紀, 藤尾慈, 東純一. 科学的根拠に基づく、禁煙支援への介助—CYP2A6 遺伝子多型の喫煙習慣及び禁煙に及ぼす影響—. 医療薬学フォーラム 2005/第 13 回クリニカルファーマシーシ

ポジウム, 鹿児島, 2005.7.16-17.

古塚深雪, 大野雅子, 福田剛史, 窪田竜二, 中村奈緒子, 橋本幸二, 源間信弘, 東純一. ベッドサイドでの遺伝子型判定に向けて-NAT2 判定DNA チップの有用性評価-. 医療薬学フォーラム2005/第13回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島, 2005.7.16-17.

山下恵実, 福田剛史, 加藤正樹, 分野正貴, 福田和大, 池永有香, 奥川学, 延原健二, 木下利彦, 東純一. 遺伝子多型情報に基づくSSRI 副作用回避. 医療薬学フォーラム2005/第13回クリニカルファーマシーシンポジウム, 鹿児島, 2005.7.16-17.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許出願

- 1) 発明の名称: β 遮断薬に対する反応性予測に有用な遺伝子多型(特願2005-185355)
発明者 東純一、藤尾慈、南畝晋平、福田剛史、北畠顕、岡本洋、吉川純一、葭山稔、竹本恭彦
- 2) 発明の名称: UGT1A1 遺伝子多型の検査法(特願2005-325757)
発明者 東純一、藤尾慈、福田剛史、大野雅子、田邊智子
- 3) 発明の名称: 抗うつ薬に対する反応性予測に有用な遺伝子多型(特願2005-269204)
発明者 東純一、福田剛史、山下恵実、加藤正樹、分野正貴、奥川学、木下利彦

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし