

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

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－医療現場の状況と方向
性－. 臨床薬理 2005; 36: 326-8.

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.

2. 学会発表

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「治験
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.

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

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

DIA/EMA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop

Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines から

分担研究者 玉起 美恵子 アステラス製薬株式会社 研究企画部 課長
分担研究者 具嶋 弘 独立行政法人医薬基盤研究所 監事
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：医薬品の開発、実際の使用におけるファーマコゲノミクスの今後のあるべき姿、そのためにはどうすべきかを明らかにするために 2005 年 10 月 10、11 日に Geneva で開催された EU の主要な関係組織・団体が共催するワークショップに参加し、欧米における取り組みについて、情報を収集、整理した。収集した情報・意見を日本におけるファーマコゲノミクスの合理的使用の議論の材料としたい。

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ゲノミクスの今後のあるべき姿、そのためにはどうすべきかを明らかにするために欧州のワークショップなどに参加し情報を収集するとともに、海外の関係者と直接、意見・情報交換を行う。

B. 研究方法

DIA (Drug Information Association)、EMA(European Agency of the Evaluation of Medical Products、欧州医薬品審査庁)、CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences、国際医科学協議会)、EFPIA(European Federation of Pharmaceutical Industries and Association、欧州製薬団体連合会)が 2005 年 10 月 10、11 日に Geneva で開催する pharmacogenetics に関する joint workshop に参加し、情報収集等を行う。

C. 研究結果

以下に上記ワークショップの概要等を報告する。

2005 年の春頃に日米欧から種々のガイドライン、即ち、3 月の米国 FDA の Pharmacogenomic Data Submissions ガイダンス、4 月の Drug-Diagnostic Co-Development ドラフト・コンセプト・ペーパー、EMA の 3 月の Briefing Meetings ドラフト・ガイドラインおよびファーマコジェネティクスに関連するバイオバンクに関するガイドライン作成のドラフト・コンセプト・ペーパー、3 月の厚労省のファーマコゲノミクス試験のリスト提出の通知、などが出された直後に、ワシントンで FDA 共催のワークショップが開かれたこともあり、今回のワークショップの参加登録者は欧州の 57 名、日本の 13 名、米国の 7 名、合計 77 名と若干少な

めのものであったが、その分、直接演者に質問などをしやすい雰囲気となっていた。なお、今回、日本から 13 名が参加者し、米国の 7 名より多く、主催者側も日本の関心の高さに驚いていた。

DIA は欧米では産官学の研修・意見交換の場として約 40 年の歴史がある、全世界で約 2 万 2 千人の会員を持つ NPO である。日本の会員数も千人を超えている。DIA では日本でもファーマコゲノミクスに関するワークショップを開催しており、2004 年 9 月に第 1 回ワークショップを開催した。2005 年 9 月 29、30 日には品川で第 1 回 DIA 総合ワークショップを開催したが、ここでもファーマコゲノミクスのセッションが持たれ、FDA の Dr. Wang、総合機構の Dr. 宇山、エーザイの Dr. 安田が最新情報などを発表した。2006 年 4 月には第 2 回 DIA 総合ワークショップの中で「ファーマコゲノミクス：個別化医療への挑戦と将来」というテーマが企画されている。

このように日本でも産官学が協力して、ファーマコゲノミクスのワークショップが開催されるようになったが、欧米では、2000 年から次のようなワークショップを開催し、産官学の意見交換を行っている。

- EMA Workshop on Pharmacogenetics, June, 2000
- Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision-Making, May, 2002, Rockville
- 4th Pharmacogenetics Workshop - Moving Toward Clinical Application, October, 2003, London
- Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision-making: The Genomic Data Submission (GDS) Proposal, November, 2003, Washington

- FDA/DIA Pharmacogenomics Workshop: Co-Development of Drug, Biological, and Device Products, July, 2004, Arlington
- EMEA PGx Network Workshop, November, 2004
- DIA/FDA Workshop on Pharmacogenomics on Drug Development and Regulatory Decision-making, April, 2005, Washington

FDA ではガイダンスなどを出す前や出した後にこのようなワークショップを開催し、人々の意見を聞く機会を設けているようである。日本でもこのようなワークショップなどを開催することにより産官学の対話が一層促進され、ファーマコゲノミクスが推進されることを期待したい。

今回のワークショップは EFPIA の Dr. Iman、CIOMS の Prof. Heikkilä、EMEA の Dr. Marisa の産官学を代表する 3 人が Chair を務め、以下の 7 つの Session から構成されていた。

- Session 1 Development and Safety Issues
- Session 2 Ethical, Regulatory and Economic Issues
- Session 3 EMEA: Global Regulatory Environment for Pharmacogenomics
- Session 4 Practical Implementation of the PGx Guidances- Industry Experience
- Session 5 Application of PGx in Clinical Development- Specific Therapeutic Examples
- Session 6 Genetic Epidemiology and Statistical Considerations for Pharmacogenetic Signal Confirmation
- Session 7 Biomarker Development- Current Experience and Applications

発表者は官からは FDA、EMEA、EC、WHO、産からは GSK、Roche、Lilly、Novartis、Pfizer、J&J、Schering、Serono 等で、臨床開発に関連した発表が殆どであった。

セッション 1 と 2 は CIOMS の Pharmacogenetics Working Group のメンバーによるファーマコジェネティクスが、安全性や合理的な医薬品の使用にどのように貢献するか、遺伝子検査やファーマコジェネティクス試験を行う際に重要な倫理面、規制、経済面に関する発表であった。

CIOMS は、1949 年に WHO と UNESCO が共同で設立した NPO かつ NGO の組織であり、主な目的は医学・医療分野における国際的な活動を促進することである。有名な活動にはヘルシンキ宣言とともによく引用される International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects の出版がある。CIOMS が作成する

レポートは国際的な強制力は持たないものの、これまでに ICH などを通じて各国の医薬品行政に影響を及ぼした例もあり、その動向は注目される。

CIOMS PG WG は医薬品の開発・使用におけるゲノム情報の価値の認識と活用の広がりを受けて、ファーマコジェネティクスが将来の医療、医薬品開発、規制、社会、経済、保険システムなどに与える影響を産官学の専門家が検討する必要性から設置され、2005 年 2 月に報告書 Pharmacogenetics-Towards improving treatment with medicines を発刊した。報告書は 12 の章とオーストラリア、カナダ、中国、台湾、EU、日本、韓国、シンガポールの状況を紹介する annex で構成されている。なお、2005 年 12 月には日本語の翻訳本が出版された。今回のワークショップでは、初日の午前中のセッション 1 と 2 でこの報告書の一部が紹介された。

まず、GSK の Dr. Celia から、医薬品開発へのファーマコジェネティクスの影響、という発表があった。臨床開発の各フェーズでファーマコジェネティクスをどの様に使っていくか、どこに留意すべきか、また、ファーマコジェネティクスを臨床開発に取り入れることで、現在と比べて試験の複雑性、コスト、期間などがどの様変わるかを示した。具体的にはフェーズ I でファーマコジェネティクスをするかしないかを決定し、フェーズ IIa ではパッケージを考え、フェーズ IIb はエンリッチメントアプローチなど、フェーズ III はコンファメーションの段階で、当局に説明するデータを作り、オフラベルの時の対応も検討する、フェーズ IV ではバリデーションをし、患者や医師等への教育も行う、また、PMS では追加の手段となる、ということであった。増加するコストは初期の臨床開発から市販の段階までを通して適切にファーマコジェネティクスを適用することで軽減されるのではないかとということであった。

FDA の Dr. Lepam から Ethical and Regulatory Perspectives と題して、臨床開発に係わる倫理について規制の観点から発表があった。結論を述べると、まず、FDA ではファーマコゲノミクスデータは、医療データの一部として捉えるべきであり、別途、規制する必要はないと考えていることが示された。なお、サンプルの収集と保存をする場合はプロトコールとインフォームド・コンセントに記載すべきことも明確に示した。また、FDA はファーマコゲノミクスを重要な分野であると考えていることも述べた。

EMEA の Dr. Marisa は日米欧の規制について紹介した。EU では EMEA ロードマップに基づき施策が進められおり、医薬品開発におけるファーマコジェネティクス実施と科学的議論を支援するた

めにアカデミアと行政からなるファーマコジェネティクス・ワーキング・パーティーが活動し、ファーマコジェネティクスに関するブリーフィング・ミーティングのガイドラインなどを出していることが紹介された。また、EMEA ではファーマコジェネティクスに関連するバイオバンクに関するガイドラインを作成するというコンセプト・ペーパー案も出している。FDA の動向としてクリティカルパス、IPRG、ゲノミックデータ提出のガイダンス、バイオマーカーのバリデーションの一般化の必要性等の紹介があった。日本についてもファーマコゲノミクス試験のリスト提出に関する通知等の紹介があった。国際的には 2001 年から CIOMS の活動が、2002 年からワークショップなど、さらに規制当局間のインフォーマルな話し合いも始められている、また EMEA と FDA は 2005 年の 5 月に最初の合同ブリーフィング・VGDS ミーティングを行ったことも紹介した。そして、2005 年 11 月に開催された ICH についても言及した。

日米欧の産官ともにグローバルなハーモナイゼーションが必要であるという点では意見は一致しているので、今後の ICH の成果に期待したい。

Lilly ではこの 5 年間に必須の submission と自発的な submission の両方を行った。Dr. Melissa はその経験から、問題点とメリットを紹介した。必須の submission では過度に解釈されることはなかった。自発的な submission では必須の場合と比べより広い範囲の科学的な議論を IPRG と非公式に行うことができ、計画やプログラムに賛同を得ることができた。また、submission が少ない原因の一つにはサンプルを得ることやバンキングが難しいことがあると指摘した。現在 Lilly では、全ての治験でサンプル収集と保存を行っているが、インフォームド・コンセントを受ける時点では何が候補かは分からないことから、薬剤の安全性・有効性と特定して、インフォームド・コンセントを受けることが重要であると述べた。

Serono の Dr. Emmanuel は後ろ向き試験と前向き試験では規制は異なるべき、という趣旨でインフォームド・コンセント、プロトコルの記載、サンプルとデータの取扱い、などを検討した。結論は、既にファーマコジェネティクスを推進する雰囲気は確立されているが、後ろ向き試験の方法論、前向き試験の規制が必要、現在は IRB によって見解が異なる等の障害があるのでサンプルとデータの取扱いに関してハーモナイゼーションが必要、ということであった。

セッション 5 では、J&J、GSK、Tibotec からアルツハイマー病、糖尿病、HIV での SNP あるいは遺伝子発現プロファイルを利用した臨床開発の例が紹介された。

欧米企業では GSK が積極的にファーマコジェネティクスを臨床開発に取り込んでいるが、今回は PPAR γ アゴニスト G1262570 に関する発表であった。G1262570 では体液貯留と浮腫の副作用が発現したため、メカニズムの解明と対処法の探索を目指して PIII のサンプルを用いてレトロスペクティブにファーマコジェネティクスを実施した。25 の候補遺伝子の 93SNP を用いた関連解析を行い、副作用の原因が腎臓のナトリウム輸送、ナトリウムチャンネル SCNN1B にあることを突き止めた。演者が強調した点はサンプル収集と文献情報・知識・データ収集、バイオロジーが重要ということであった。

現在、メルクの CoXII 阻害剤が心筋梗塞、心不全などの副作用で 3 兆円もの賠償問題を抱えており、いかに副作用の発生を抑えて市場からの撤退と訴訟を避けるかが医薬品開発の大きな課題となっている。そのためのゲノム、プロテオーム、メタボロームによる有効なバイオマーカーの探索が今後ますます盛んになってくると思われる。

今回のワークショップでは、最後のパネルディスカッションに代表されるように、これまで産業界、規制当局がファーマコジェネティクスに取り組んできた中で、ファーマコジェネティクスが実際に役に立つようになるために解決しなければならない課題として、サンプル収集、バイオマーカーのバリデーション、医薬品と診断薬のコディベロップメント、臨床での妥当性と有用性などが明らかになってきて、各演者から、解決に向けた色々な提案がなされた。

解決に向けては産官学で協同で取り組むこと、グローバルなハーモナイゼーションが重要であることも指摘された。

残念ながら、今回のワークショップには日本人の演者は一人もいなかったが、今後は日本もアジアを代表して色々、意見や情報を発信していくべきではないかと感じた。

なお、今回のワークショップの論点の一つであったサンプル収集について講演内容および参加者から聴取した意見を次にまとめた。

要約すると欧米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、EMEA 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。

・パネルで教育とサンプル収集に言及し、サンプル収集の問題は中期計画で解決したい、状況は国々で異なり、同意率は 50%程度、EU 横断的に共有したい、財政的支援も考えている、public biobank と industry biobank で大規模なデータの共有ができないか、等の見解を述べた。

<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>スウェーデン、フィンランドでは政府にサンプルを全て提供しなくてはならない。フランスの状況はよくなっている。</u> ・ <u>ファーマコジェネティクスに関するバイオバンクのガイドラインはパブリックコメントの結果、ファーマコジェネティクスに限定したものでなく、もっと範囲が広くなりそうである。</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・ サンプルの withdraw は出たデータの withdraw を意味しない。 ・ disclosing risk はいくら少なくとも明記し、参加者が理解するようにすべきである。 ・ second study の場合は再同意が必要である。
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>(上記 second study の発言を受けて) 米国と比べると英国は厳しくない。英国の IRB は同意文書に適切に記載があるかはチェックするが、適切に記載されていればサンプル収集を拒否することはない。収集できるかは参加者と企業の間の問題である。</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>薬剤あるいは疾患にフォーカスしているのでサンプル収集は困難ではない。</u> ・ 講演で示された PIII 試験のサンプル収集率は 555/1106 (59%)。 ・ GSK、Lilly、Pfizer、J&J は全ての試験でサンプルを収集している。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての試験でサンプルを収集している。 ・ 同意を取る時には何が候補になるかわからないので drug safety or efficacy と specify し、同意を取るべきである。 ・ <u>特にがんでは登録制があること (米国)、および情報の開示の問題があることから、サンプルは全て連結不可能匿名化している。</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>欧州は色々な国があるので状況も様々である。スウェーデン、フィンランド、デンマーク、フランスではサンプル収集は難しい。</u> ・ <u>米国では commercial の IRB があるので、サンプルを収集しやすい。</u>
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>全てサンプルは収集している。但し、解析するかはケースバイケースである。</u>

(講演中の発言は下線なしで、非公式な発言は下線付きで示した)

D. 考察

今回のワークショップの論点の一つであったサンプル収集に関する状況を要約すると欧州では国毎に異なり、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、産官とも積極的である。

FDA ではガイダンスなどを出す前や出した後にワークショップを開催し、人々の意見を聞く機会を設けている。日本でもこのようなワークショップ

などを開催し、産官学の対話を促進することにより、ファーマコゲノミクスが推進されることを期待したい。

日米欧の産官ともにグローバルなハーモナイゼーションが必要であると考えており、今後の ICH の活動が期待される。

今回は日本人の演者はいなかったが、今後はアジアを代表し、積極的に意見や情報を発信していくべきであると考えます。

E. 結論

欧州の主要な関係組織・団体が共催するファーマコゲノミクスワークショップに参加し、欧米における取り組みについて情報を収集、整理した。今後、これらの情報を日本におけるファーマコゲノミクス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

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.

2. 学会発表

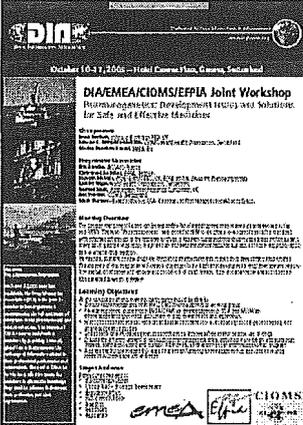
玉起美恵子. DIA/EMA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop, Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicinesから. ゲノム創薬フォーラム 第8回シンポジウム. 東京, 2005. 11. 7.

ゲノム創薬フォーラム 第8回シンポジウム

DIA/EMEA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop
Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines から

アステラス製薬株式会社 研究企画部
 (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics 委員)
 玉起 美恵子

11月7日 日本薬学会館 長井記念ホール



DIA/EMEA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop
 Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines

Chairpersons
 Iman Barilero, J&J, UK
 Juhana E. Idänpään-Heikkilä, CIOMS, Swit.
 Marisa Papaluca Amati, EMEA, EU

Programme Committee
 Eric Abadie, AFSSAPS, France
 Christine-Lise Julou, EFPIA, Belgium
 Duncan McHale, Pfizer, UK
 Lembit Rõgo, WHO, Switzerland
 Rashmi Shah, Consultant, UK
 Jan Venulet, CIOMS, Switz.
 Mark Watson, GlaxoSmithKline, USA

- EMEA workshop on Pharmacogenetics, June, 2000
- Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision-Making, May, 2002, Rockville
- 4th Pharmacogenetics Workshop – Moving Toward Clinical Application, October, 2003, London
- Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision-making: The Genomic Data Submission (GDS) Proposal, November, 2003, Washington
- FDA/DIA Pharmacogenomics Workshop: Co-Development of Drug, Biological, and Device Products, July, 2004, Arlington
- EMEA P6x network workshop, November, 2004
- DIA/FDA WS on Pharmacogenomics on drug development and regulatory decision-making, April, 2005, Washington
- Application and Validation of Genomic Biomarkers for use in Drug Development and Regulatory Submissions, October 6-7, 2005, Washington
- DIA/EMEA/CIOMS/EFPIA Joint Workshop Pharmacogenetics: Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines, October, 2005, Geneva
- OECD workshop on pharmacogenomics, October, 2005
- ICH, November, 2005

- Session 1 **Development and Safety Issues**
GSK, Independent Pharmaceutical Consultant
- Session 2 **Ethical, Regulatory and Economic Issues**
FDA, WHO, Roche
- Session 3 **EMEA: Global Regulatory Environment for Pharmacogenomics**
EMEA, EC
- Session 4 **Practical Implementation of the P6x Guidances – Industry Experience**
Lilly, Serono
- Session 5 **Application of P6x in Clinical Development – Specific Therapeutic Examples**
J&J, GSK, Tibotec
- Session 6 **Genetic Epidemiology and Statistical Considerations for Pharmacogenetic Signal Confirmation**
GSK, Epidaurus
- Session 7 **Biomarker Development – Current Experience and Applications**
Lilly, Schering, Perlegen
- Panel Discussion
J&J, Novartis, Pfizer, Schering, EMEA

CIOMS (国際医科学協議会)
 The Council for International Organizations of Medical Sciences

- 1949年にWHOとUNESCOが共同で設立
- 主な活動：
 - Bioethics
 - Health Policy, Ethics and Human Values – An International Dialogue
 - Drug Development and Use
 - Safety requirements for the use of drugs
 - Assessment, monitoring and reporting of adverse drug reactions
 - Reporting and terminology of adverse drug reactions
 - Ethical criteria for drug promotion
 - Surveillance and assessment of drug safety data from clinical trials
 - Pharmacogenetics
 - International Nomenclature of Diseases

CIOMS Working Group on Pharmacogenetics

目的：ゲノム薬理学が、将来の社会、経済、保健システムに与える影響を調査し、予知される問題に対して、適切な対策を提言
 - 2005年1月に報告書を刊行

背景：医薬品の開発・使用におけるゲノム情報の価値の認識と活用の拡がり

CIOMS WG on Pharmacogenetics

Regulators:

- Afssaps (France)
- BfArM (Germany)
- CIOMS (Switzerland)
- EMEA (London)
- FDA (USA)
- Health Canada
- Instytut Lekow (Poland)
- MHRA (UK)
- MoHLW (Japan)
- NAM (Finland)
- WHO (Switzerland)

Industry:

- Abbott Laboratories
- Aventis
- Bayer
- GlaxoSmithKline
- F. Hoffmann-La Roche
- Merck & Co
- Novartis
- Pfizer
- Serono
- Schering-Plough
- Yamanouchi

Academia:

- University of Tokyo (Japan)
- University of Copenhagen
- Dr Mgrte Fischer-Bosch-Inst

7

Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines

1. Introduction and Problem Statement
2. Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden
3. Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction through Pharmacogenetics
4. Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development
5. Impact of Pharmacogenetics on Drug Discovery and Development
6. Improvements in Existing Therapies
7. Regulatory Perspectives in Pharmacogenetics
8. Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information
9. Ethical Issues
10. Pharmacoeconomic Considerations in Pharmacogenetics
11. Communication and Education
12. Unresolved Issues and Barriers to Progress

Annex

- Process and Membership
- Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia, Canada, China, Chinese Taipei, the European Union, Japan, the Republic of Korea, Singapore

Impact of Pharmacogenetics on Drug Development Celia Brazell, GlaxoSmithKline R&D Ltd., UK

Phase I

- Minimal impact on cost and time lines (small nos.) unless a significant issue with the compound is identified

Phase IIa

- Design considerations - Contingency Plans

Phase IIb

- No genetic markers of response = traditional development = minimal change to time and costs
- Need for further PGx data = additional/larger phase II trials = increase in time and costs

Phase III

- Design considerations: Dynamics for duration and cost

Phase IV

- Long-term success and utility may be dependent on how products are marketed and supported
- Additional expenditure in education and product support is inevitable
- PGx may be used as a tool to supplement existing post-marketing surveillance and risk management programmes

The increasing cost of drug development may be alleviated by appropriately applying PGx over the continuum from early clinical development through to the marketing phase

Ethical and Regulatory Perspectives David A. Lepay (FDA)

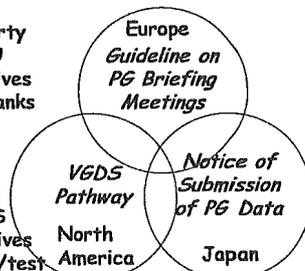
- PGx data are considered by FDA as part of the overall spectrum of medical data: no special regulations
- Regardless of requirements for submission to FDA, the fact that samples will be collected for potential analysis must be noted
 - In any clinical protocol
 - In any informed consent must reflect and must explain the purpose of the research

10

A new Global Regulatory Thinking

- EMEA roadmap
- CHMP PGx Working Party
- Collaboration within EU
- International perspectives
- Concept paper on biobanks

- FDA Critical Path
- IPRG
- Collaboration within US
- International perspectives
- Concept paper on drug/test



- Guidances on PK and PD and DDI
- Issues for conducting PGx studies
- International perspectives

ICH Brainstorming Nov 2005

- Select options that are both desirable and feasible given the evolution of the science
 - Definitions of terms, submission format and content, and common data standards for genomic expression
 - Create foundation for confidence and conducive to more extensive harmonization
 - General Principles of pharmacogenomic clinical trial
 - General Standard of Ethical issue (incl. Banking)
- Recognition of equivalence
 - Different regulations, guidelines may have same objectives ~ acceptable
 - Identify areas of differences that are important to industry for facilitating global drug development

A Sponsor's Perspective: Application of PGx Guidances and Current Regulations to Drug Development Teams
Melissa W. Stutts, Eli Lilly & Company., USA

Required Submissions:

- Xigris for Sepsis - Factor V Leiden (Drug Target Interaction)
- Strattera for ADHD - CYP2D6 (Bioavailability)

Study specific data was not over interpreted

Voluntary Submissions:

- Affymetrix microarray from cell lines and tissue
 - Comprehensive assessment of metabolic enzymes and transporters using ParAllele Molecular Inversion Probes (MIP)
 - Alimta - Folate pathway enzyme quantitation
- Data not conclusive. Still under discussion.

Informal scientific discussion through the IPRG
Get buy-in into plan or program - prevent potential negative reaction or delay at critical submission

13

Different Regulatory Environments for Retrospective and Prospective Pharmacogenetics Studies in Drug Development
Emmanuel Monnet, Serono Genetics Institute, France

PGx informed consent

PGx protocol

Sample and data, management and analysis

- A positive atmosphere for the development of PGx has already accomplished.
- The short term goals established by regulatory agencies should allow an appropriate development of the PGx filed: PGx hypothesis generating methodologies, PGx hypothesis testing regulation.
- Harmonization of PGx sample and data management requirements depending on the type of studies (return of data, right to withdraw, sample destruction, etc.)

14

Application of PGx in clinical development - specific therapeutic examples

- **Pharmacogenomics Applications in Alzheimer's Disease** Nadine Cohen, Johnson & Johnson PRD, USA
 - CYP2D6: Dose adjustment is not necessary (Lack of association is important)
 - APOE: Confirm the validity of finding using a large sample size (costly, complex)
- **Genetic Variants in the Epithelial Sodium Channel and Related Pathway Genes Associate with Fluid Retention and Oedema in Type 2 Diabetic Patients Receiving the PPARγ Agonist GI262570** Colin Spraggs, GlaxoSmithKline, UK
 - Association study of 93 SNPs in 25 candidate genes → sodium channel SCNN1B → sodium channel blocker
- **Use of Viral Genotyping in Drug Development** Jacques Bollekens, Tibotec Pharmaceuticals, Belgium

Drugs withdrawn from various markets (1990 to 2004) for safety reason - 1

Drug	Year of withdrawal	Reason(s) for withdrawal from market
Dilevalol	1990	Hepatotoxicity
Triazolam	1991	Neuropsychiatric reactions
Terodiline	1991	QT interval prolongation and TdP
Encainide	1991	Proarrhythmias
Pipexide	1991	Hepatotoxicity
Temalfoxacin	1992	Hypoglycaemia, haemolytic anaemia and renal failure
Benzazone	1992	Hepatotoxicity
Remoxipride	1993	Aplastic anaemia
Alpidem	1993	Hepatotoxicity
Flosequinan	1993	Excess mortality possibly due to proarrhythmias
Benzazac	1993	Hepatotoxicity
Sonvidine	1993	Myelotoxicity following drug interaction
Chlormezanone	1996	Hepatotoxicity and severe skin reactions
Tolrestat	1996	Hepatotoxicity
Minaprine	1996	Convulsions
Pemoline	1997	Hepatotoxicity
Dexfenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension
Fenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension

Pharmacogenetics. CIOMS, 2005. p.19

16

Drugs withdrawn from various markets (1990 to 2004) for safety reason - 2

Drug	Year of withdrawal	Reason(s) for withdrawal from market
Terfenadine	1998	Drug Interactions, QT interval prolongation and TdP
Bromfenac	1998	Hepatotoxicity following prolonged administration
Ebrotidine	1998	Hepatotoxicity
Sertindole	1998	QT interval prolongation and potential for TdP
Mibefradil	1998	Statin-induced rhabdomyolysis following drug interaction and concerns on other potential drug interactions, including the risk of TdP
Tolcapone	1998	Hepatotoxicity
Astemizole	1999	Drug Interactions, QT interval prolongation and TdP
Trovalfoxacin	1999	Hepatotoxicity
Grepafloxacin	1999	QT interval prolongation and TdP
Trogilazone	2000	Hepatotoxicity
Alosetron	2000	Ischaemic colitis
Cisapride	2000	Drug Interactions, QT interval prolongation and TdP
Droperidol	2001	QT interval prolongation and TdP
Levacebimethadol	2001	Drug Interactions, QT interval prolongation and TdP
Cerivastatin	2001	Rhabdomyolysis following drug interactions
Rofecoxib	2004	Myocardial infarction and strokes

Pharmacogenetics. CIOMS, 2005. p.19

17

Panel Discussion

Criteria for Mandatory Genomic Data Submission and Biomarker Development

Gerard Maurer, Novartis Pharma AG, Switzerland

Establishing Clinical Utility of Genetic/Genomic Marker

Duncan McHale, Pfizer Global R&D, UK

Potential Incentive and Hurdles to Voluntary Genetic/Genomic Data Generation and Submission

Steffen Stürzebecher, Schering AG, Germany

Development of Pharmacogenomics Based Diagnostic Test: Practicality and Challenges

Nadine Cohen, Johnson & Johnson PRD, USA

18

遺伝子例外主義に関する研究

分担研究者 額賀 淑郎 東京大学大学院医学系研究科生命・医療倫理人材養成ユニット 特任助手
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：ファーマコジェネティクス／ファーマコゲノミクス (PGt/PGx) などの遺伝子解析研究の発展に伴い、遺伝情報の取り扱い方が問題となっている。そこで、本研究は、遺伝情報を特別扱いする「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism) に関する研究を行った。倫理的・法的・社会的問題 (Ethical, Legal, and Social Issues) の観点から、「遺伝子例外主義」の分析を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、倫理的・法的・社会的問題 (Ethical, Legal, and Social Issues, ELSI) 研究の視点から、「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism) に関する問題を概観・分析することにある。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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。

遺伝子解析研究において、遺伝情報は塩基配列から構成される遺伝子型 (genotype) として理解されるかもしれない。しかし、遺伝情報の定義には多様な見方がある。臨床の現場では、症状により判定される表現型 (phenotype) や疾患の家族歴から作成される家系図 (pedigree) も含むものとして理解されることが多い。また、遺伝子検査の結果を遺伝情報と定義する場合もある。このように、遺伝情報には多義的な定義があり、どのように定義するかは立場により異なることがある。

遺伝子例外主義の倫理的議論は、1993年に生命倫理学者のジョージ・アナス (George Annas) が「遺伝情報は特別な情報であり、特別な保護・規制が必要である」という考え方を唱えたことから始まる。一方、ELSIの研究者であるトーマス・マレイ (Thomas Murray) は、アナスの立場を「遺

伝子例外主義」とみなした。遺伝子例外主義の倫理的な賛成論として、1) 遺伝情報は未来の健康を予想することができる (予示性)、2) 遺伝情報は家族の医療情報を含む (共有性)、3) 優生学など、遺伝情報は歴史的に悪用されてきた (有害性)、4) 遺伝子診断の結果は、社会心理的な危害をもたらす可能性がある (有害性)、を指摘することができる。一方、倫理的な反対論として、1) 遺伝情報は医療センシティブ情報の一つといえること、2) 遺伝情報と他の医療情報を実質的に区別することはできないこと、3) 遺伝子検査の結果と他の臨床検査には道徳的に重要な差異はないこと、をあげることができる。

法的な議論として、遺伝子例外主義に関して、条件付の賛成論がある。つまり、「強い」遺伝子例外主義と「弱い」遺伝子例外主義に分類し、後者を支持する立場である。「弱い」遺伝子例外主義は、原則として遺伝情報を例外としないが、保険や雇用における遺伝情報の利用は、遺伝子差別につながるおそれがあるため、特別であるとみなす考え方である。しかし、法的な反対論として、ゴスティンとホッジ (Gostin and Hodge) によれば、遺伝情報の厳しい規制や保護は、公共財の問題を引き起こすという。

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のファーマコジェネティクスに関する報告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ろう。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。遺伝子例外主義の社会的賛成論において、遺伝子検査による遺伝情

報の利用は、保険や雇用の遺伝子差別につながる
ので社会的に問題があるとみなす。一方、社会的
反対論として、1) 遺伝子差別は、マスコミで騒
がれているほど余り起きておらず、一般市民の不
安を煽っている可能性があること、2) 遺伝情報
を特別視する要因として、遺伝子が人間の本質を
つかさどるという遺伝子本質主義 (genetic
essentialism) が大きな影響を与えていること、
3) 遺伝子を特別視することは個人の自律という
信念を弱める結果となるかもしれないこと、4)
遺伝子例外主義をとることによって、遺伝子がす
べてを決定するという「遺伝子決定論」を強める
結果になる可能性があること、をあげることがで
きる。

D. 考察

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いれた診断・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。

E. 結論

近年、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。

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

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.

2. 学会発表

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).

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

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

分担研究者 増井徹 独立行政法人医薬基盤研究所生物資源研究部培養細胞研究室 主任研究員

研究要旨：現在のところ、pharmacogenetics の研究や実施について、東アジアの諸国との連携を形成することはあまり意味がないと考えられる。それは、それらの国々の保健経済が研究成果を利用できるほど豊かではなく、先進国の企業がそれらの国々での臨床研究を行うことは搾取とみなされるからである。

しかし、現在進行しつつあるゲノム疫学においては、東アジアの国々との連携は、日本にとって大きな課題である。それは、黄色人種としての基本的ゲノム構成を共有しつつ、遺伝背景に一定範囲内の変異がある集団を多様な環境要因の元で研究対象にできるという研究上の利点があるからである。そして、pharmacogenetics の研究においても、将来的には、遺伝背景の近縁で多様である性質と多様な環境として薬の働きが研究課題となると予測される。そこで、本報告では発展途上国における臨床研究のあり方についての大まかな軸を整理する。

A. 研究目的

ゲノム研究の一形態である pharmacogenetics を実施する際の問題点を洗い出すことを目的に、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を捕らえる。この問題は、先進国における立場の弱い個人、或いは集団の問題として捉えなおすことができる。それ故に国内問題についても示唆を与えると予想される。

B. 研究方法

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) を基礎にして論考を加える。

C. 研究結果

1. CIOMS の報告書 Pharmacogenetics

今年の津谷班の研究活動であった CIOMS の報告書 Pharmacogenetics においては、発展途上国の問題はまとまって大きくはふれられていない。これは、pharmacogenetics を実施するために必要な資力が、発展途上国においては満たされる可能性が少なく、さらに、基礎的な公衆衛生や医療の体制を整えることの方が優先される必要があると考えられるからではないかと予想される。しかし、経済的問題などにおいては、間接的にそれに関係する問題が触れられている。また、後に触れる NCOB の報告書においても、発展途上国自身が組織する臨床研究が問題とされるよりも、裕福な国が発展途上国で行う臨床研究の引き起こす問題が

主題となっている。そして、それが搾取の構造になり易いことは大変にわかりやすい。

2. HUGO の倫理委員会からの勧告

Human Genome Organization (HUGO) の倫理委員会は 2002 年に benefit sharing に関する勧告を公表している。この勧告は、裕福な国の企業と発展途上国の患者、或いは発展途上国と先進諸国の企業の問題などを想定した勧告であり、アフリカにおける AIDS の臨床研究がきっかけになったものと考えていた。ところが、現在の委員長であり、2000 年当時副委員長であった R. Chadwick 氏にこの件について質問したところ、遺伝子改変作物の問題が直接的きっかけとなってこの勧告をまとめたと述べている。モンサントは遺伝子改変作物をアフリカ諸国において安価で提供をしているということを知り、この勧告が影響を与えたものか、或いは別の力が働いたかについては、質問しそびれた。ただ、この勧告は小さなものながら、大きな成果を収めたようだ。彼らの発した勧告の中で評判のよいものであるという。

遺伝子改変作物だけでなく、AIDS による急激な寿命の短縮、そしてグローバルな経済競争の中での発展途上国の先行きの危うさ、このような問題があいまって南北問題の持つ問題性は増大しつつある。そして、それは先進国においてもヨーロッパの移民問題、米国の階層の固定と乖離というように、国内でも大きな問題となっている。それ故に、benefit sharing というスローガンは政治的には大きな力を持つ。しかし、それが現実に何を意味するのかを考え出すことは困難であり、特に臨床研究における「無償性」といわれる原則と

の齟齬は大きい。

HUGO は勧告の中で、発展途上国での研究の成果によって先進国の企業が利益を得た場合に一定の割合を社会全体の保健体制の整備やワクチン接種、検査、医薬品、治療、或いは地域的、国レベル、国際レベルでの人権運動に献金することを勧めている。そして、これが、先に述べた遺伝子改変作物の問題であれば、すんなりと経済問題としての解決策として受け入れることができる。

そして、これは大変によいことのように思われるのだが、臨床研究においては事情がことなる。それは、参加における大きな inducement であることに違いはない。その点について、勧告は個人的 inducement にならないのだからよいだろうという考えを表明しているように思われる。しかし、人は自分のために「悪」をなせなくても、自分の周りの人たちのためであったなら、反社会的行為をすることができたりする。その実例を、日本における会社の不正の構図の中での中間管理職の役割の中で考えると合点がいく。と考えると、個人的 inducement ではないのだからよいという口実が、それほど通用するものなのかには疑問がある。それ故にこの勧告の最初に個人、家族、community が利益を得ることの禁止が述べられている。

しかし、人が動くときに、そもそも「個人的」inducement のない「こと」があるのだろうか？現実を考えると難しい問題を含む。そして、それは、広い範囲で医学・生物学研究を支える構造の解析へとつながる。何が医学・生物学研究を支えるのかという問題である。

いづれにしても、グローバリ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。そして、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。

この問題、公正・公平は、発展途上国での臨床研究における問題点を明確に描き出す一つの視点である。というのは、ここでは従来の医療 pharmacogenetics がどのような関係にあるかを意識する必要がある。

3. Nuffield Council on Bioethics の報告書

NCOB は 2002 年に 200 ページに及ぶ議論のための基礎報告書” The ethics of research related to healthcare in developing countries” を公表している。これを受けて、NCOB と南アフリカの医学研究審議会 (MRC) は連携して 2004 年 2 月に南アフリカ・ケープタウンにおいてワークショップ

を開催した。この会には 28 カ国から 58 人の参加者があった。そして、そのときの議論を基礎として、前の報告書とは異なったメンバーによる委員会により前回の 4 分の 1 ほどの分量の報告書を 2005 年 5 月に公表した。

3.1 NCOB の活動目的

NCOB は 1991 年に創設された審議会で、所長・副所長 (2 名) の 3 名が中心となり事務局としてのとりまとめをする形で、外部有識者による委員会を運営し、報告書を公表してきている。全員で 9 名の所員がリストされているが、訪問したところでは、その他の秘書等を含み十数名のマンパワーがある。それぞれのプロジェクトは先に述べた 3 名が 1 人 1 主題で担当し、先進的な主題しか扱わないという。その活動は広範にわたり、最初の報告書は 1993 年の遺伝子検査に関するものである。また、1995 年のヒト組織の研究利用に関する報告書は国内で日本製薬工業協会と厚生科学研究費・中村晃忠班の 2 カ所による日本語訳が試みられた。NCOB の取り扱う主題はその先進性と integrity において高い評価を得ている。

NCOB の terms of reference と呼ばれる活動目的を以下に訳出する。

- 1) 市民の問題意識に応える、或いはそれに対して前もって備えるために、先端の医学・生物学研究によって引き起こされる倫理の問題を明らかにし、それがどのような問題であるかを明確にする。
- 2) 市民の理解と議論を促進するために、このような問題を精査し報告するための手配をする。このことは場合によっては、規制当局、或いは他の機関・団体による新しいガイドラインの策定を必要とするであろう。
- 3) このような事業の成果として報告書を公表する。また、審議会が適切と認める場合には、政府に意見を述べる。

3.2 本報告書の委員会の活動目的

- 1) 裕福な国によって行われ、少なくとも一部が発展途上国で行われる人に対する保健関連研究の重要性を展望する。
- 2) このような研究を実施する場合に起きる倫理上の、また社会上の問題がどのような問題であるかを明らかにし、考察する。以下の問題を含む。
 - (1) 誰が研究の利益を受けるのか？
 - (2) 同意について
 - (3) 文化上の価値観の違いについて
 - (4) 国の間での保健状況の違いについて
 - (5) 国際機関の作成した諸ガイドラインとの整

合性

- (6) 地域倫理委審査委員会や地域に限定されない倫理審査委員会、それぞれの責任分担、および審査と監査の仕組み
 - (7) 研究が完了したあとの問題について。研究成果の還元もこの問題に含まれる
- 3) 勧告を作成する。

3.3 委員の構成

2002年(16名)と2004年(10名)の報告書は異なった委員によって作られている。3名が両方の報告書に共通の委員である。それは、2002年委員会の議長、熱帯病の疫学者、小児領域の疫学者である。

2002年の委員会はガーナの公衆衛生学者、インドの疫学者、ガンビアの研究者、ウガンダの医学部長が参加している。また、熱帯医学の専門家が2名、社会人類学者、経済学者、製薬企業の科学及び教育の担当者、教育関連・民間テレビ局協会のコンサルタント、デンマークの科学省長官、など多彩な専門家からなる委員会である。

2004年は、ザンビアの疫学者、南アフリカの政府健康政策責任者、チリの家族計画コンサルタント、パキスタンの小児科学者が参加している。そのほかには、医学・医学研究倫理史研究者、英国政府科学戦略担当者、自然博物館の科学担当部長が加わっている。

2つの委員会の顔ぶれを見ると、アフリカ、インド地域、南米を対象として考えていることが明らかである。アジアの問題についての視点は弱いことがわかる。人種的には異なっているが、移民を受け入れ、地理的に近いなども要素があると思われる。

また、子供や熱帯病を対象とした公衆衛生・疫学研究が重要な対象であることも見えてくる。教育の問題も大きな主題であるために、構成の中に科学教育の関係者が含まれている。

2つの報告書を主に異なった委員構成でまとめたことにより、立体的に問題の設定と議論が可能になったと考えられる。

3.4 目次

2005年の報告書の目次を訳出する。

審議会の委員名簿と活動目的
前書き
謝辞
検討委員会の委員名簿
報告書の概要
第1章 導入
背景

報告書の構成

ガイドランスの概観：検討されたガイドランスのリスト

World Medical Association 2000 (Helsinki Declaration)
Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 2002
Council of Europe 2004
European Council and European Parliament 2001
European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) 2003
Nuffield Council on Bioethics 2002

第2章 同意

導入

誰が同意を与えるべきか？

情報提供

同意の記録

研究に関する誘引(報酬)

同意に関する議論の概要

第3章 保健・医療面での保護の水準

導入

研究に参加する対照集団に提供すべき保健・医療面での保護の水準

プラセボの使用

資金提供者の責務

臨床試験参加者すべてに提供する保護

保健・医療面での保護の水準に関する議論の概要

第4章 研究の終了後の対応

導入

臨床試験終了後の治療は提供されるべきか？

誰が治療や治療介入を提供すべきか？

どの時点で研究が終了したと判断してよいか？

研究の終了後何が起こるのかについての議論の概要

第5章 倫理審査

導入

研究に関する科学的審査と倫理的審査は別々に行われるべきか？

どこで審査は行われるべきか？

研究を主導する国において、どのような資金提供と援助が適切であるのか？

研究を承認したあとの研究倫理審査委員会の役割とは何か？

倫理審査に関する議論の概要

第6章 一般的問題点

地域社会の奨励する革新的な方策

専門的知識の発達

持続的な関わり

パートナー（協働者）

研究からのフィードバックを確保する

慢性病への意識の向上

公共保健に関する研究

知的財産

研究の優先順位を決定する

ガイダンスを実行する

付録 A 発展途上国の保健・医療関連研究に関するガイダンスの比較

付録 B ガイダンスのインターネットアドレス

付録 C ワークショップのプログラムと出席者

付録 D 背景の理解に役立つ文献

用語解説

略語の解説

索引

3.5 先進国においても問題となる点

1) プラセボの使用に関する議論

先にあげた国際的ガイダンスにおいては、一般に過去にその治療効果が実証された治療がない場合には、プラセボを利用した対照研究が正当化されている。しかし、効果的治療法がある場合のプラセボの使用に関しては議論がされているところである。

WMAは2002年にプラセボに関する注意書きをヘルシンキ宣言に加えている。以下に日本医師会訳を引用する。

ヘルシンキ宣言 2002年改訂

第29条 新しい方法の利益、危険性、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボの使用または治療しないことを選択を排除するものではない。

*脚注：WMAヘルシンキ宣言第29項目明確化のための注釈

WMAはここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用すべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。

・やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。

・予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

一方GE2003、NCOB2002、CIOMS2002の基本スタンスは、より地域の利益に即した対応をしている。それは、以下のような条件で、プラセボの使用を倫理的に許容されるとしている。

(1) 現在確立された治療法を一般的に受けることができない、或いは経済的にそれが無理である。

(2) そして近い将来にその確立された治療法がその地域で利用可能となる見通しがない。

(3) そのような状況で、その地域において利用できる安価な治療を開発しようとする場合。

ここで問題となるのは、経済のグローバルゼーションとは言え、地域として貧しい国には、特別の配慮が必要となるという点である。先進医療や高価な医薬品ではなく、その国の実情にあった保健・医療の確立が重要となる。ヘルシンキ宣言の立場は、CIOMSの立場と比べればかなり先進国の立場に立った姿勢といえる。

この問題は、先進医療にばかり目を奪われがちな姿勢への批判とも考えられるし、その国で実施可能な医療というものを考える姿勢を問うている。そして、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粹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追う必要がある。

2) 資金提供者の責務

この問題と関係して、南アフリカでのHIVワクチン臨床試験での試みが紹介されている。MRCの作成した指針では、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。臨床研究の間に感染を起こした参加者は、保健・医療サービス提供者によって運営される信託基金によって、援助を受けるための ID とヘルプラインの電話番号が提供され、HIV 関連の医療機関が紹介され、10 年の間一定の金額が治療のために支給される。

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。この問題については、WMA は 2001 年にこの問題についての検討委員会を設置した。しかし、2003 年の総会における鋭い対立から、修正する、修正せず前文をいれる、あるいは注釈をつけて内容を明確化するという 3 つの選択肢が検討された。その結果、以下の注釈が 2004 年に付け加えられた。

WMA ヘルシンキ宣言第 30 項目明確化のための注釈

WMA はここに次の見解を再確認する。すなわち、研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切なケアを試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他のケアについては、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。(日本医師会訳)

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。

D. 考察

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

とつても、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。

というのは、ゲノム研究がゲノム情報による集団の生物的層別化と環境による層別化の交差点での比較を目指しているからである。動物実験が遺伝的に均一な動物を作り、一定の飼育環境の下で条件を変えて実験することで科学としての成熟を見せたことと同じ思想の元に、人・ヒトという生物種を科学研究に利用しようとするのである。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。もちろん、医療水準、衛生環境の差異は大きく、その問題をどのように乗り越えるかは、大きな問題である。また、黄色人種とはいえその振れ幅は大きいので、その差異をさらに利用することもできる。

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、日本にとつても利点をもつ問題である。

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きに、重要な問題であることは間違いない。

また、研究目的の項目で述べたように、日本国内においても同様の問題がおきつつあるように思われる。現在のところ日本の医療保健制度は経済格差をかなり埋めている。しかし一方では、自主診療による医療が先端的治療を謳う中で、治療を受けがたい状況は厳然として存在する。ここで、医療を人の死を受け入れる過程を含めた動きの中で考えるときに、臨床研究や医学・生物学研究がいったいどのような位置づけとして受け取られることが適正で、長続きする考え方を点検することが重要となる。その面で、発展途上国における臨床研究を考える意味は大きい。

E. 結論

この報告書を検討することが、発展途上国の問題について考えるだけにとどまらず、国内問題においても、或いは先進国同士、或いはその内部での問題を捉える場合にも重要な枠組みを提供してくれるということが理解された。特に、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ことを痛感した。

本研究班の主題である pharmacogenetics については、プラセボの項目で述べたように重要な問題を含む。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（研究結果に述べた南アフリカの事例とヘルシンキ宣言第 30 条）。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。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 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BIOETHICSNETWORK 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.

著書

- 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. 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.

2. 学会発表

学会等招待講演

- 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." Nagano, Japan, 8 April 2005.
- 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ー何が問題なのか?. 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ー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・細胞の利用に関する倫理・社会問題」. 2006. 3. 9.
- ### 学会発表
- 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.

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

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

分担研究者 劉 世玉 グラクソ・スミスクライン（株）つくば研究所 臨床遺伝研究室 課長

研究要旨：本研究は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を整理した。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。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ファーマコジェネティクス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。ファーマコジェネティクスはまだ発展し続ける分野である。法律、行政、医療の取り組みが目指すべきことは、ファーマコジェネティクスにより患者の利益を最大にし、潜在的なリスクを最小にすることであり、情報を共有し、継続的に討論することが今後の発展に重要である。

A. 研究目的

ファーマコジェネティクスは数年前までごく一部のみにしかなじみのなかった言葉であるが、今では頻りに論じられ、この言葉を知る人も日増しに増えている。医薬品開発の新たな時代の幕開けを象徴するかのようである。欧米企業では積極的にファーマコジェネティクスを臨床開発に取り込んでいるが、その一方、日本では、また多くの誤解や堂々巡りの議論も行われているようである。本研究はGSKを中心に、日本国内での治験に組み入れられるファーマコジェネティクスをめぐる数々の問題を整理し、その実施上の留意点などを明らかにする。

B. 研究方法

GSK本社は2000年から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を本格化した。日本でも、2003年より本社と同様な方針で治験にファーマコジェネティクスの組み込みを始めた。SOPの作成、臨床チームメンバの説得、教育などの基本整備と社外治験施設への打診、倫理委員会への説明など、海外とほぼ同様にファーマコジェネティクスを行っている現在に至る経験をまとめた。

C. 研究結果

日本での臨床治験ファーマコジェネティクスの遂行にあたり、やりにくい一因は恐らく疾患遺伝子研究とファーマコジェネティクスと混在することにあるように思われる。ファーマコジェネティクスは、薬剤の反応に個人個人のDNA配列のばらつきがどのように関連しているかを研究するものである。つまり「始めに薬ありき」という発

想である。日本で遺伝子研究を経験した研究者には、疾患遺伝子あるいは疾患感受性遺伝子の研究に携わってきた方が多い。このような研究の重要性は言うまでもないが、ファーマコジェネティクスとは目指すものも方法も異なる。癌になりやすい家系かどうかという情報とある特定の薬剤への感受性が高いかどうかという情報では、患者にとってのリスクのレベルが異なるのである。日本で遺伝子研究の先駆けとなった人々・研究機関がこの区別をしていないことが、実は一因である。

そういった弊害が最も顕著に表われているのは、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（三省の倫理指針）への対応要求である。

この三省の倫理指針はゲノム研究という新しい領域に対して倫理的な配慮を求めたものであるが、指針検討の際に想定したのはいわゆるゲノム研究であり、薬事法下で製薬企業が行う臨床試験ではなかった。そのため本指針はわざわざ薬事法に基づく臨床試験は、本指針の対象としないことを明記している。にもかかわらず、薬事法下の臨床試験（治験）でファーマコジェネティクスを組み入れようとする、三省の倫理指針への対応を必ず問われるというのが、ごく最近までの状況であった。実際、本指針は平成16年12月に改正されたが、それに先立ちパブリックコメントを収集したところ、「薬事法に基づく臨床試験と市販後調査であれば、厚生省令28号と10号で規制されているので本指針の対象としない」とあるが、本当にこれで良いのかという疑問が大学外の法律家や一般市民の立場の委員の方々を中心に強い疑問が出されている」とのコメントであった。こ

のコメントに対し三省の回答は、「薬事法に基づく臨床試験及び市販後試験については、法の適用を受けることから本指針の適用外としています。したがって、細則において本指針の適用除外となっていることから何ら規制を受けないのではなく、そもそも薬事法に基づく適切な対応が求められるところです」であった。

おそらく、三省の倫理指針を重視する方々がGCPをも熟知しておられたならば、ことはこれほどまでに混沌を極めなかったであろう。悲しいことに三省の倫理指針とGCPは並べて読まれることもあまりなく、異なる二つの規制として扱われてきた。三省の倫理指針の基本方針を読むと実に驚くほどGCPと共通している。ただ、二つの規制において、言葉遣いや表現の違いがあり、それが混乱に輪をかけてしまった。そして、互換性がある部分さえ見落とされてしまった。その影響は下記のように表れた（詳細は添付した研究発表を参照）。

1) 「個人情報管理者」の設置が要求される。そして治験責任医師は研究者であるから個人情報管理者は治験と関係しない別の者が任命されなくてはならない。治験責任医師と別に個人情報管理者がいる考え方から、治験責任医師が被験者識別コードで匿名化（コーディング）したものをさらに匿名化（ダブルコーディング）するということになる。

2) GCPで求められる品質管理業務をモニターが行えない。GCP下では、治験のデータと原資料の照合がモニターに求められている。しかし、治験責任医師とは別の個人情報管理者によってダブルコーディングされた場合、モニターも治験責任医師もファーマコジェネティクスの検体や検体送付書等がいずれの被験者のものか特定できないはずであろう。

3) 非現実的な個人情報管理者の指名状況の発生。医療機関は個人情報管理者に副院長のような非常にシニアな方を任命している。個人情報の保護という責務の重大さを鑑みた結果であろうが、現実にはタイムリーなラベルの貼り替え、コード表の作成が日々の業務である。多忙なシニアの方が現実的に対応可能か、今後ファーマコジェネティクスを組み入れた試験が増えた場合に、業務量の面からも懸念される。

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ただけで廃棄する。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。更に、GCPに沿ってファーマコジェネティクスの研究をする場合には、必須文書はどうすればよいのか、患者さんへのフィードバックについてどうすればよいのか、などいろいろな問題を解決しないといけない。

D. 考察

日本のGCPは臨床治験のために、すなわち新薬の開発だけを前提とする臨床試験のために作成したものである。GCPを作成した時点では、ファーマコジェネティクスのような探索的なものと検証的なものを含む研究を想定していなかった。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。ファーマコジェネティクスは「始めに薬ありき」なので、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。現在のGCPに沿ってファーマコジェネティクスの研究を取り組むには、幾つかの問題を解決しないといけないだろうが、GCPではカバーできない部分だけに三省の倫理指針を如何に旨く取入れられるかどうかは、今後日本でファーマコジェネティクス研究の成功の決め手になる。

E. 結論

ファーマコジェネティクスはまだ発展し続ける分野である。ファーマコジェネティクスについて同じ視点で議論することは大切である。日本での議論の多くはファーマコジェネティクスに特有の事項ではない。ファーマコジェネティクス特有のものとして強調されるのではなく、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。すべての医療データは秘密の保全を確保すべきである。検査手法（遺伝子検査か通常検査か）よりも、検査によって得られる情報こそが重要である。ファーマコジェネティクスを特別扱いすべきではない。特に第三者による医療データの利用を懸念することはあるが、医療の進歩が抑制されてはならない。そのために、ファーマコジェネティクスを継続的に発展させるために法律、行政、医療の取り組みが目指すべきことは、患者の利益を最大にし、潜在的なリスクを最

小にすることである。更に、如何に情報を共有し、継続的に討論するかが今後の発展に重要である。

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

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

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, Japan, 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. 10. 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, Japan, 13 April 2006.

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