

ことが明らかになった。

- 2) メシリン酸イマチニブ (imatinib mesilate): 各患者の遺伝子発現に基づきメシリン酸イマチニブの治療効果を予測するための手法が開発されている。
- 3) ゲフィチニブ (gefitinib): 2001年以來、遺伝子発現の違いに基づいて治療効果を調べるための臨床試験が進行しており、間質性肺炎に関与するSNPを特定するのためのプロジェクトが開始された。
- 4) ピオグリタゾン (pioglitazone): チアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬に属するピオグリタゾンの有効性と副作用に關係するSNPを特定するプロジェクトが開始された。このプロジェクトの成果はテイラーメイド医療や新たな医薬品開発に活かされるだろう。
- (3) 臨床試験 Clinical Trial
 - 1) 市販後臨床試験: オメプラゾール (omeprazole)、ランソプラゾール (lansoprazole)、ピロリ除菌療法の有効性とCYP2C19多型との関連)
- (4) 診断キットの開発 Development of Diagnostic Kits
 - 1) インターフェロン (C型肝炎の治療): 治療効果の予測
 - 2) イリノテカン (irinotecan、抗癌薬): 重篤な毒性の予測

Annex 8

大韓民国における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea

大韓民国・ソウル国立大学校医学部臨床薬理学
ソウル国立大学校病院
薬理学部門、臨床薬理学/薬理学教授
薬理ゲノム学研究ネットワーク/
大韓民国厚生省リダー
申相久 (Sang-Goo Shin, MD, PhD)

1. ガイドライン Guidelines

(1) 生命倫理・安全法 (2005年1月施行) Bioethics and Biosafety Law

(to be effective in January 2005)

- 1) 大統領の権限により、国家生命倫理・安全審査委員会が設立される予定である。
このガイドラインは、胚、遺伝子バンク、遺伝子治療などを取り扱う機関に対し、施設内生命倫理審査委員会の設立を要請するものである (第6条および第10条)。
- 2) 遺伝子情報に関する検査を行う施設は、厚生大臣による品質認可を受けなくてはならない。被験者の誤解を招くような科学的に曖昧な遺伝子検査の実施は禁止される。胚や胎児の遺伝子検査は、大統領布告によって定められる遺伝疾患の診断の目的でのみ許容される (第24条および第25条)。
- 3) 教育、雇用、昇進、保険などの社会活動において個人を差別する目的で遺伝情報が使われることがあってはならない。遺伝子検査、検査結果の提供を強要してはならない。遺伝子検査を実施する施設の責任者、雇用者は、正当なる利用がなく個人の遺伝情報を他人に公開してはならず、また不適切な目的のために情報を利用してはならない (第31条および第35条)。

(2) ヒトゲノムの機能解析のための研究ガイドライン

Research Guidelines for Functional Analysis of Human Genome
<http://www.elsikorea.org/>, <http://www.koreabioethics.net/> (2002年6月)

このガイドラインには重要なポイントがいくつかある。

- 1) ヒトゲノム研究ではヒトから採取したサンプルが利用されることがある。
- 2) 問題なのは、可能性のある被験者の自律と自己決定である。人を使った研究の場合、被験者の自律を尊重しなくてはならない。被験者の自律を守るためには、

研究者はインフォームド・コンセントを得る必要がある。

- 3) 個人の遺伝情報のプライバシー保護。個人の遺伝情報のプライバシーを保護するためには、遺伝情報が個人のカルテとリンクされることがないように配慮されるべきであろう。また、個人の遺伝情報の開示は禁止されるべきであろう。
- 4) 施設内審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) は、研究の科学的品質や倫理、法的問題の管理を責務とする機関である。
- 5) 研究者は遺伝カウンセリングの活用を通じて研究者と被験者やその他の間の衝突 (conflict) の解消などにより、インフォームド・コンセントを取得しやすくなるだろう。

- (3) 韓国施設内審査委員会 (Korean Association of Institutional Review Board: KAIRB) は、IRB標準業務手順 (Standard Operating Procedure: SOP) のための包括的ガイドライン (2003年2月) をモノグラムという形で出版した。

2. ゲノム薬理学的研究基盤を構築するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for Pharmacogenomic research

- (1) 韓国ゲノム薬理学的研究ネットワーク

Korean Pharmacogenomics Research Network: KPRN

- 1) 期 間: 2003-2011会計年度 (9ヶ年)
- 2) 予 算: 9年間で2,100万米ドル (約24億円)
- 3) 目 的: 韓国国民を対象とした、薬の安全性と有効性にかかわる遺伝子多型の発見とゲノム薬理学的情報の臨床応用
- 4) スコープ: それぞれ、副作用、薬物代謝、薬物トランスポーター、呼吸器用薬、CNS薬のゲノム薬理学的研究に従事する5ヶ所のゲノム薬理学研究センター
- 5) プロジェクトリーダー: 申相久 (Sang-Goo Shin, ソウル国立大学校)

- (2) ゲノム薬理学国立研究所 National Research Laboratory for Pharmacogenomics

- 1) 期 間: 2003-2007会計年度 (5ヶ年)
- 2) 予 算: 5年間で330万米ドル (約3億7,000万円)
- 3) 目 的: 臨床へのゲノム薬理学的応用
- 4) スコープ: 薬物動態とゲノム薬理学の関係
- 5) プロジェクトリーダー: 申載國 (Jae-Gook Shin, 仁済大学)、申炯斗 (Hyong Doo Shin, SNP Genetic Inc)

- (3) ハップマッププロジェクト Hap Map Project

- 1) 期 間: 2003-2008会計年度 (5ヶ年)
- 2) 予 算: 5年間で900万米ドル (約10億円)
- 3) 参 加 者: JE Jee (DNA Link, Inc.), JJ Hwang (サムソン), KY Song (蔚山大学), JM Yang (成均館大学), CB Kim (NIHバイオインフォマティクス)
- 4) 目 的: 韓国国民のゲノム情報を用いたハプロタイプ、LDマッピング (染色体と遺伝子ベースのアプローチ)
- 5) スコープ: まずは22番染色体を対象とする (年間約100万個の遺伝子解析、年間約1万個のSNP)
- 6) プロジェクトリーダー: 宋圭映 (Kyuyoung Song, 蔚山大学)

- (4) ヒトゲノムの機能解析センター

The Center for Functional Analysis of Human Genome

- 1) 期 間: 1999-2009会計年度 (10ヶ年)
- 2) 予 算: 10年間で9,000万米ドル (約100億円)
- 3) 目 的: 韓国における最も代表的な疾患と関連のある遺伝子、タンパク質の網羅的分離。詳細な機能解析による候補的遺伝子 (candidate gene) の特定。新しいゲノムベースの診断と治療技術の開発。国内におけるバイオ産業の競争力強化、人々の福祉に貢献するための技術的基盤の構築
- 4) プロジェクトリーダー: 兪香淑 (Hyang-Sook Yoo, Korean research Institution of Bioscience and Biotechnology: KRIBB)

- (5) 疾患と病原微生物のゲノム学 Disease and Pathogenic Microbe Genomics

- 1) 期 間: 2001-2011会計年度 (10ヶ年)
- 2) 予 算: 10年間で6,200万米ドル (約70億円)
- 3) 目 的: 疾患や病原体にかかわるゲノム学的機能解析
- 4) スコープ: 疾患にかかわるゲノム情報を解析するセンター10施設、病原微生物にかかわるゲノム情報を解析するセンター3施設
- 5) プロジェクト管理: 国立保健院、厚生省
- 6) プロジェクトコーディネーター: 張根洙 (Yangoo Jang, 延世大学)

3. 活動 Activities

- (1) 厚生省 Ministry of Health and Welfare: MHW

韓国ゲノム薬理学研究ネットワーク Korean pharmacogenomics research network, 疾患ゲノム研究、病原微生物ゲノム研究、プロテオミクス研究センター Disease

genomics, pathogenic microbe genomics, proteomics research centerへの資金提供

(2) 韓国食品医薬品局

Korean Food and Drug Administration: KFDA

医薬品規制におけるゲノム薬理学会応用のためのガイドライン作成

(3) 科学技術省 Ministry of Science and Technology: MST

ゲノム薬理学会国立研究所への資金提供、非臨床分野における毒性ゲノム研究への資金提供を計画中

(4) アカデミア Academia

1) 2001年6月、大学期間や製薬会社に所属する100名の会員から成り立つゲノム薬理学会研究グループが設立された。ネットワークを通じ、定期的な研究セミナーやシンポジウムが実施された。

2) 2003年1月、釜山の仁済大学にゲノム薬理学会研究センター (PhrmacoGenomics Research Center: PGRC) が設置された。

3) 国際シンポジウム

- a. 延世大学生物医学シンポジウム：2003年2月、ソウル
- b. ゲノム薬理学会臨床試験へのインパクト：2003年10月、ソウル
- c. ゲノム薬理学会個別薬理療法への第一歩：2004年2月、釜山、KPRN、PGRC主催

4. 製薬産業 Pharmaceutical Industry

医薬品開発、遺伝子解析に携わるバイオベンチャー企業が多くがこの分野に投資している。遺伝子解析を診療に応用しているバイオベンチャー企業もある。薬の有効性/副作用と特定の遺伝子型との関連性を調べる臨床試験に資金提供を行っている多国製薬会社もある。また、あるグローバル製薬企業は、カクテル療法としてプロブ薬を用いてCYP代謝酵素の遺伝子型と表現型の相関性を調べる研究に資金を提供している。この研究は白人、日本人、韓国人を対象に同時に実施された。ICH E5の外国臨床試験データの受入れのガイダンスが指摘する (http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=481&@_MODE=GLB) 薬物感受性における民族性に代表されるように、薬理遺伝学、ゲノム薬理学会は新薬申請において重要な意味合いをもつようになってきた。

Annex 9

シンガポールにおける薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

シンガポール健康科学局
(Health Sciences Authority: HSA)
医薬品センター副所長
カーウィン・ロウ (刘修远, Kerwin Low)

1. 関連法と規制法 Relevant laws and regulations

- (1) 薬理遺伝学的研究のための具体的な法律はない
- (2) 医薬品の臨床試験に適用される規則は下記のアドレスにアクセスのこと
<http://www.hsa.gov.sg/html/business>

- 1) 医薬品法
- 2) 医薬品 (臨床試験) 規定
- 3) 治験実施のためのシンガポールガイドライン

2. 生命倫理に関するガイドライン Guidelines on bioethics

- (1) 薬理遺伝学に関する具体的なガイドラインはない
- (2) その他の関連ガイドラインと報告

1) 国家医療倫理委員会 National Medical Ethics Committee: NMEC

遺伝子技術のための倫理ガイドライン <http://app.moh.gov.sg/pub/pub03.asp>

- a. 遺伝子技術にかかわる研究プロトコル、遺伝子治療に関する研究プロトコルをレビューし、診療への遺伝子検査導入に向けたガイドラインを提供
- b. 遺伝子検査に対し、つぎのようなガイドラインが示されている。
 - a) 患者、家族に対する遺伝カウンセリングの提供
 - b) インフォームド・コンセント
 - c) 研究目的での検査情報の使用に対する反対意見の確認
 - d) 家系分析における直系親族の意思の尊重
 - e) 被験者が検査結果を知りたいかどうかの確認
 - f) 遺伝子検査結果開示のためのガイドライン
 - g) 研究対象となっている遺伝子は当該疾患と関連性があり、検査の有効性が検証され、有用な検査結果が得られる
 - h) 予測目的の遺伝子検査の宣伝、販売は容認し難い

2) NMEC ヒトを対象とする研究に関するガイドライン

NMEC Ethical Guidelines on Research Involving Human Subject (1977)

http://www.moh.gov.sg/nmec/NMEC94_97.pdf (Annex IV/D)

被験者の権利と福利を保証するために、研究計画を審査する倫理委員会のガイドラインを提供する。保険省によって受理され、全病院の倫理委員会に配布された。

3) 生命倫理諮問委員会 Bioethics Advisory Committee: BAC

ヒト組織を用いた研究に関する報告

<http://www.bioethics-singapore.org/resources/reports.html>

ヒト組織を用いた研究について、つぎのようなガイドラインを提供する。

- a. 組織提供者の権利を第一に据えること、インフォームド・コンセント、人体の尊重、組織提供者本人から直接提供された組織であること、倫理委員会による研究計画とアクセスリクエストの審査、機密性、の倫理原則の採択。
 - b. 認可された施設での研究の実施
 - c. 研究に用いた組織の保存に関する法規制、これを取り締まるための法定機関
 - d. 専門家と一般市民との間の対話の継続
- 4) ヒトを対象とする研究に関するBAC諮問書 BAC Consultation Paper on Research Involving Human Subjects (2003年に参考資料として公開)

3. 諮問委員会 Advisory boards

(1) 国家医療倫理委員会 National Medical Ethics Committee: NMEC

<http://www.moh.gov.sg/nmec/nmec.html>

医療業務における倫理問題について保健省 (Ministry of Health: MOH) にアドバイスする機関として1994年、MOHによって設立された。

(2) 生命倫理諮問委員会 Bioethics Advisory Committee: BAC

<http://www.bioethics-singapore.org/>

シンガポールにおける生命医療科学研究から発生すると考えられる倫理的、法的、社会的問題について審議し、また、生命科学関係委員会に対して勧告する組織として、2000年、内閣より任命される。

4. プロジェクトと活動 Projects and Activities

政府イニシアティブの一つとして、シンガポール組織ネットワーク (Singapore Tissue Network)、すなわち全国規模のDNA、組織レポジトリが2002年に設立された。これは、科学技術研究所 (Agency for Science, Technology and Research: A*STAR)、シンガポールゲノム研究所 (Genome Institute of Singapore: GIS)、ゲノミクス・コラボラティブ社

(Genomics Collaborative, Inc) と連携してシンガポールのゲノムイニシアティブの推進を図ろうとしたものである。このネットワークは5ヶ所の国立疾患登録システムにリンクしており、心臓病、腫瘍、近視、脳卒中、腎臓病、をカバーする。研究者にDNA、RNAサンプルを提供する組織レポジトリには、他にも国立癌センター (National Cancer Center: NCC) や国立大学病院シンガポール国立大学 (NUH/NUS) がある。

A*STARの支援を受けて2000年に設立されたシンガポールゲノム研究所は、シンガポールのゲノム科学分野における主要な国家プロジェクトであり、SNP解析や疾患との関連性の解明を通じて新たな遺伝子標的の特定に関与している。ゲノム学的研究に携わっている機関として、他にも細胞分子生物学研究所、バイオインフォマティクス研究所、シンガポール国立大学、などの学術機関がある。

シンガポールにはさまざまな人種の人々が共存することから、薬理遺伝学的研究の大半が、遺伝的な違いが薬物反応性や疾患感受性における人種差 (中国系、白人系、インド系、マレー系) に及ぼす影響に焦点をあてたものとなっている。

(1) シンガポールの組織ネットワーク Singapore Tissue Network

<http://www.stn.or.sg>

(2) 国立癌センターの組織レポジトリ、研究プロジェクト

National Cancer Center tissue repository and research projects

http://www.nccs.com.sg/Rsch/DMS_tissue.html, http://www.nss.com.sg/rsch/rsch_therapy.htm

(3) 国立大学病院/シンガポール国立大学 (NUH/NUS) の組織レポジトリ

National University Hospital/National University of Singapore

<http://www.med.nus.edu.sg/path/tissues/welcome.htm>

(4) シンガポールゲノム研究所 Genome Institute of Singapore

<http://www.gis.a-star.edu.sg/homepage/gistech-intro.jsp>

(5) 細胞分子生物学研究所 Institute of Cell and Molecular Biology

http://www.imcb.a-star.edu.sg/research/research_group/index.html

(6) 国立大学病院の薬理遺伝学的研究

National University Hospital pharmacogenomic research

- 1) アジア系民族における薬の動態の違いに焦点をあてた、抗癌剤の最適使用に關する薬理遺伝学的研究、を含む研究プロジェクト
- 2) 現時点では、遺伝子型判定検査を受けたすべての患者の表現型を確認し、プロモーター、エクソン、エクソンとイントロンの境界領域、3'UTR、を含む主要な候補遺伝子の塩基配列を完全解読するアプローチがなされている。
- 3) CYP3A、CYP2D6について重要な薬物代謝酵素であるCYP2C9に關する最新データが出された。新たに多くの変異型が発見され、インド系 (白人系に類

似)、中国系、マレー系、との間で遺伝子パターンが異なっていた。

(7) シンガポール国立大学 National University of Singapore

http://www.med.nus.edu.sg/phar/dept/staff/academic/Lee_EJD/homepage.html

http://www.med.nus.edu.sg/research/progrsch/hum_mol_genetics.shtml

シンガポール国立大学の薬理遺伝学研究所で実行された研究プロジェクトの一例を以下に列挙する。

- 1) 薬物代謝をつかさどる遺伝子、薬物トランスポーター、QT延長症候群に関係するイオンチャネル、に影響を及ぼすような遺伝子多型を特定し解明する標的遺伝子アプローチ
- 2) 中国系、マレー系、インド系、における新たな遺伝変異型をシステマティックに解明
- 3) 培養細胞組織、電気生理学的方法であるバクランンプ法を用いた、変異型のトランスポーター、イオンチャネルの機能の解明
- 4) 国立ガンセンターとの協力で、MDR1、MRP1、MRP2遺伝子のハプロタイプマップを作成

5. シンガポールにおける現状 - 臨床試験

Present situation in Singapore - Clinical Trials

- (1) 2003-2004年の第1-4半期にかけ、薬理遺伝学的研究を取り入れた20件の臨床試験が製薬産業 (16件)、病院/研究機関 (4件) から報告されている。これは同期間にHSAが検査した全試験の15%に相当する。
- (2) その20件の臨床試験のうち、10件が第I相試験、4件が第II相試験、6件が第III相試験であった。そのうち現在16件の研究が進行しており、3件は規制当局による承認を待っており、1件はスポンサーによって中止された。
- (3) これらの試験は大きく以下のタイプに分類することができる。

- 1) CYP2D6などの遺伝子型判定検査による、反応性が低い患者の除外 (n=1)。
- 2) 薬物動態への影響を調べる、もしくは試験結果を解釈する目的で、薬物代謝酵素、トランスポーター、標的タンパク質などの特定候補遺伝子に関する遺伝子型判定を実施 (n=9)
- 3) 薬物動態、臨床上の安全性、薬物反応性、臨床アウトカム、予後を予測できるような遺伝的バイオマーカーを同定するための、全ゲノムスクリーンを含む探索的解析 (候補遺伝子が特定されていない、n=10)

監訳 おわりに

監訳おわりに、私個人としてのCIOMSファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics: CIOMS WG on PG) とのかかわりと、このプロジェクトで感じたことをいくつか述べたい。日本人がCIOMSの活動にかかわることはそれほど多くない。そこでの作業プロセスを知ることは、本書のようなCIOMSレポートや、他のCIOMSガイドラインを読むときの参考になるかもしれない。また、今後、CIOMSの活動にかかわる人にも役立つかもしれない。

第1は、私の参加についてである。私は、2001年9月のジュネーブでの第2回の準備会議から参加した。招聘されたのには3つの理由があった。

まず、以前、WHOに勤務したことやICHOM1 topic のMedDRAの厚生省側のトピックリーダーをつとめた経験があること、つぎにWHOやCIOMSが人選に当たって「バランス」を重要視したことである。ここでのバランスには地理的バランスと産官学のバランスの双方がある。ワーキンググループ (WG) には欧米の産官からの参加者が多い中で、私はアジアの「学」からの参加であった。さらに私が、薬理経済学 (pharmacoeconomics) というまだ世界でも新しいフィールドで大学のポストにいたことである。

第2は、他の日本人の参加である。準備会議に参加した日本人は私一人であった。CIOMSのスタッフからも、また欧米の産官のメンバーからも、日本の行政と製薬企業の参加が望ましいとされ、適当な人を探さよう要請された。WGのカバーする範囲は広い。行政においても、それに対応して、新薬の審査、安全性、研究開発、保険関係など、多くの部門が関与する。それぞれ説明しに行ったが、当初の反応は思わしくなかった。CIOMSのもつ「非政府」的性格があまり理解されないのと、ファーマコジェネティクスのテーマそのものが時期早尚とも受け取られたようである。

日本の企業からの参加者は、CIOMSのスタッフやWGのメンバーから直接名前の挙がった企業にコンタクトした。いくつかの有力と思われるルートを通したが結局承諾は得られなかった。日本の企業の方針にもいろいろあるものだと知った。だがその後そこからの紹介もあり、(財) ヒューマンサイエンス振興財団に、ゲノム関係のワーキンググループがあることを知り、その座長に関与してもらうことになった。2002年2月のロンドンでの第1回会議から参加され、大変貢献していただき、誠にありがたいと思っている。

一方、行政からの参加は第1回会議には間に合わなかった。私はこのテーマは重要なものであり、いずれはICHトピックとして取り上げられるであろうという予感があり、折を見ては第1回の会議の報告を含め行政の人に話していたところ、2002年8月のボンでの第2回会議から参加してもらえなくなった。ところが行政の人事の関係で、2003年9月のワルシャワでの第4回会議からはほかの人に代わった。今回のWGのメンバーで、このように途中で、ある機関からの参加者が変わるのはいくつもあり例がない。同じ人が担当すること

テーマについての知識を深め、またWGの他のメンバーとの交流を深めることが望ましいと思ったが、現在の日本のシステムでは如何ともしがたい。

第3は、CIOMS WGのダイナミズムである。私のWHOでの経験と比較すると、CIOMS WGの議論は活発で、あまり官僚的なところがない。WHOが各国政府から成り立ち、自ずと各プロジェクトに政府の意向が反映されるのに対し、CIOMS WGは、直接その領域に深くかかわる者が、企業からも正式なメンバーとして参加し、官学と自由な立場で議論できるといふ強みがある。先に述べたヘルシンキ宣言は政府ではなく世界医師会の作成するものであるが、その決定プロセスはやや官僚的で、官学と自由な立場で議論されているわけではない。プラセボに関するような複雑なトピックは、CIOMS WGのよいうな形態でこそ深く突っ込んだ議論ができるものである。「WHOで政治問題化しそうな時にはCIOMSに任せる」と称されることもあるが、その作業スタイルに基づく存在価値は高い。

第4は、今回のWGのスコープである。何度が議論されたが結局取り上げられなかったトピックが3つある。一つは臨床試験の登録システムである。私が提案したものであり、企業からの参加者を含め、世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)の考えを理解しているメンバーはこのトピックを取り上げることとを支持した。遺伝情報を含む臨床試験は特に、パブリケーションバイアスの防止や被験者の倫理において、登録のニーズが高いことはメンバーに理解された。しかし、レポートに向けて具体的な記述になると困難に遭遇した。

CIOMSレポートではWGのメンバーが数人ずつチームを構成し、その代表が各章を担当してドラフトを書き始め、それをチームやWG全体で議論し修正していくというプロセスをとった。私は薬理経済学の分野に籍をおいていることからファーマコエコノミクスチームの代表となった。さらに言いだしたということ、臨床試験の登録の章についてもドラフトを書くことになった。

第2回目の会議あたりから、ファーマコエコネティクスに関してこれまでわかったことをまとめたデータベースやその将来についてのトピックで、1つの章を立てるという考えが出てきた。上述の臨床試験の登録もデータベース化されるわけであるから、これとあわせて、データベースに関する章としてまとめることになった。

それぞれに書き始めたが、ファーマコエコノミクスひとつでも十分すぎるくらいで、2つはとて無理であることが判明した。そこで他のメンバーに途中でデータベースの章の担当を代わってもらったが、そのメンバーが途中で会議に参加しなくなってしまった。結局、臨床試験の登録データベースを含む、ファーマコエコネティクスの2つのトピックは、取り扱わないことになった。

ところが、レポートが完成に近づきある段階の2004年中頃、ある薬のスキャンダルがきっかけで臨床試験の登録制度の必要性に対する声が世界的に高まり、2004年後半から急速に具体的なシステム作りが動き出した。CIOMS WGでは、ファーマコエコネティクスに関連する臨床試験の登録制を議論していたのだが、より広い臨床試験一般として世界は

動き始めたのである。私はこの臨床試験登録のプロジェクトにも関係することになったが、物事には「時宜を得る」ということがあるものだとの認識を新たにした。

3つ目は、「ヒトゲノムプロジェクト」として、アイスランド、英国、エストニア、トンガ、日本などのバイオバンクの現状と今後について述べる章である。ウルシヤワでの第4回会議では、ある程度のドラフトができしたが、これもデータベースの章に含めるべきとされた。このためデータベースの章が過大なものとなってしまい、執筆の時間が十分にとれず今回は見送ることになった。

結局、今回は、臨床試験登録、ファーマコエコネティクスのデータベース、ヒトゲノムプロジェクトの3つのトピックがカバーされなかった。いずれ、原本が改定されるときには入るかもしれない。

振り返ると、本プロジェクトへの私のかかわりは、2001年9月10-11日のジュネーブでの準備会議からであった。9月11日は米国で同時多発テロがあった日である。ホテルの部屋のテレビで、ニューヨークの世界貿易センターが崩れるのを見ながら「Kamikaze」の攻撃なる言葉を聞いて、日本の世界史への影響を思い起こした。

私が関与した第10章のチームには、途中からロシア系のフランス人医師で長年、医療経済を研究しており、当時は製薬企業でファーマコエコノミクスの部門で働いていたDr. Ariel Beresniakが入った。おかげで原稿づくりは捗った。

原本の各章の最終直前稿に対しては、各メンバーからe-mailでいろいろなコメントが送られた。その中でも特に多かったのは、第9章の倫理と、第10章のファーマコエコノミクスであった。一時は読みきれないほどe-mailが届き途方にくれることもあった。しかしおかげで内容は改善され、原本をまとめた英国医薬品庁のDr. Rashmi R. Shahから「叩たたかれた分だけよくなったヨ」といわれた。途中で、私は世界中から攻撃されているような気がしたものだ。

監訳はじめにでも述べたが、ファーマコエコネティクスの合理的な発展には、技術的な側面のみならず、広くELSIと呼ばれる側面の不断の研究と実践が必要である。本プロジェクトと翻訳の作業は私にとって、先端技術に近いところのテーマで学習すべきところも多かったが、ある面、日ごろ考えている科学技術と社会とのかかりの一領域でもあり、楽しみながらプロジェクトを進めることができた。

2005年10月1日
津谷喜一郎

和文索引

英字表記

ALOX5-遺伝子 ALOX-5 gene28,31,177
 ApoE4対立遺伝子 ApoE4 allele111
 B型、C型肝炎ゲノム薬理学プロジェクト
 Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project201
 Clin Alert13,15
 DNA検査実施 DNA testing105
 EU指令 EU directive207
 EUデータ保護条例
 EU Data Protection Directive133,165
 HIPPA法
 Health Information Portability and
 Accessibility Act133,165
 HLA遺伝子型 HLA genotype29,178
 PAHO/WHO生命倫理協力センター
 PAHO/WHO Collaboration in Medical Centre
 for Bioethics193
 QT延長症候群 long QT syndrome:LQTS28,42,226
 QT間隔延長 QT interval prolongation
14,23,27,28,41,43,44,45,46
 β 2-アドレナリン受容体 β 2-adrenoceptor28

ア行

あなた自身のものです Essentially yours192
 アドボカシー・グループ advocacy group171
 アレル変異 allelic variant83
 暗示的 implicit129

イ行

医学検査 medical test105,106,108,113,114
 医師の裁量 physician's discretion129,131
 一塩基多型
 single nucleotide polymorphisms:SNPs
25,29,30,39,44,48,67,82,83,93,96,180,216
 遺伝カウンセリング genetic counselling113,114
 遺伝学疲れ genetics fatigue161
 遺伝子型判定 genotyping
5,24,25,30,32,41,43,45,49,50,
 52,53,54,55,56,57,69,72,87,88,
 99,157,170,175,182,225,226
 遺伝子検査 genetic test
105,107,109,111,113,114,116,132,170
 遺伝子プロファイリング genetic profiling119
 遺伝情報 genetic information103,161

遺伝子例外主義

genetic exceptionalism121,123,136,146
 遺伝マーカー genetic marker
29,30,67,69,70,71,72,74,75,112,113,122,180
 医薬品委員会
 Committee for Proprietary Medicinal Products:
 CPMP49,51,191,206
 医薬品医療機器総合機構
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:
 PMDA216
 医薬品給付諮問委員会
 Pharmaceutical Benefit Advisory Committee:
 PBAC140,151
 易罹感性 disease susceptibility
2,83,93,94,132,161,162,196,208
 医療用物品管理局
 Therapeutic Goods Administration:TGA191
 陰性的中率 negative predictive value:NPV
4,5,96,99,109,110,111,116,145,148
 インセンティブに基づいたアプローチ
 incentive-based approach155
 インフォームドコスト informal cost147
 インフォームド・コンセント informed consent
119,120,124,126,127,128,
 129,130,136,216,223,224
 インフォームド・コンセントの例外
 exceptions to informed consent129,136

ウ行

後向きコホート研究 retrospective cohort study24
 後向き症例研究 retrospective case study23

エ行

英国医薬品庁
 Medicines and Healthcare Products Regulatory
 Agency:MHRA17
 英国個人情報保護法 UK Data Protection133
 エビデンスに基づく医療
 evidence-based-medicine:EBM
140,154,163,191
 エビデンスに基づくヘルスケア
 evidence-based-healthcare:EBHC140,191
 エンリッチメント法 enrichment route69

オ行

欧州委員会 European Commission:EC	204
欧州医薬品庁 European Medicines Agency:EMA	204
欧州議会 European Parliament	204
欧州連合 European Union:EU	204
オーストラリア保健倫理委員会	191
Australian Health Ethics Committee:AHEC	191
お金に見合う価値 value for money	16,145,150,157
親子鑑定 paternity test	105,106,108,113,114

カ行

外部コスト external cost	147,148,149
科学的内実の認識 scientific insight	66,68,73,119
学際的ゲノム薬理学 レビューグループ	181
Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group:IPRG	181
確率論的 probabilistic	122,132,141
仮説検証 hypothesis testing	123,126,131
仮説生成 hypothesis generating	100,123,131,212
仮説探索 hypothesis exploration	126
家族性高コレステロール血症	105
familial hypercholesterolemia	193
カナダ保健省 Health Canada	194
カナダ保健省の健康食品と保健局	27
カリウムチャネル potassium channel	144
患者層別化 patient-stratifying	168
患者団体 patient group	98,123
患者(被験者)の除外 exclusion	98,123
患者(被験者)の除外 inclusion	7,15,16,146,148,149
間接コスト indirect cost	109,110
完全浸透率 full penetrance	110,113
完全浸透率検査 full penetrance test	99,109,110,111,112,116,120,122,145,148,152
感度 sensitivity	200
漢民族 Han Chinese	200

キ行

基準的賭け standard gamble	151
機敏な情報 sensitive information	106
起立性低血圧 postural hypotension	23,41
凝固系ライデン第5因子変異	121
Factor-V-Leiden variant in thrombosis	110
偽陰性 false negative	110
偽陽性 false positive	28,38,53,71,170,180
禁忌 contraindication	222

ク行

組入れ基準 enrolment criteria	69
--------------------------	----

ケ行

血管浮腫 angio-oedema	81
血漿中ホモシステイン濃度	105
plasma homocystein level	110,122,132
決定論的 deterministic	110,113,114
ゲノムデータの自発的提出	77,181
Voluntary Genomic Data Submission:VGDS	77,181

コ行

健康アウトカム	89,109,140,141,149,163
health outcome	71
検出力 power	94
検証的試験 confirmatory test	136

ク行

公共政策 public policy	136
高血圧患者のための薬物治療の個別化	197
Individualization of drug therapy for patients with hypertension	23,41
好酸球増加筋痛症候群	214,216
eosinophilia-myalgia syndrome	217,221,225,226
厚生労働省	151
Ministry of Health, Labor and Welfare:MHLW	195,215
候補遺伝子 candidate gene	195,215
候補遺伝子プロジェクト	195,215
国際ハップマッププロジェクト	195,215
International Hap Map Project	195,215
国立臨床エタセレンス研究所	140,151
National Institute of Clinical Excellence:NICE	224
国家医療倫理委員会	224
National Medical Ethics Committee:NMEC	224

ク行

本家 inspection	209
三環系うつ薬 tricyclic antidepressant	176
サンプルコーディング sample coding	125,130
サンプル撤回 withdraw the sample	126,211
サンプルの保存期間 sample storage duration	130

シ行

ジェネリック薬 generics	80
識別可能 identified	126
識別可能なサンプルとデータ	209
identified samples and data	163
試験錯誤 try and error	167,179,220
施設内審査委員会	110
Institutional Review Board:IRB	110,113,114
事前確率 prior probability	151
疾患要因検査 predisposition test	10
質調整生存率	149
quality adjusted life year:QALYs	209
市販後監視システム Med Watch	114
社会の団結 societal solidarity	114
社会保険番号 Social Security Number	114
集計分析 aggregate analysis	114
出生後検査 postnatal test	114
出生前検査 prenatal test	114
少数民族のための薬物治療研究所	197
Research Center for Medication in Minorities	130
承認後の調査 post approval surveillance	98
承認申請資料 regulatory submission	114
情報コンテンツ information content	114
情報保護 confidentiality	115,116,121,122,123,136
知りたくない権利 the right not to know	127
自律原則 autonomy	119,120,123
シングルコード化されたサンプルとデータ	126,211
single-coded samples and data	210
新興経済諸国 emerging economies	135,136
心室性不整脈 ventricular arrhythmia	28
人頭割り支払制 capitation fee	156
浸透率 penetrance	106,116
新薬治験許可申請	63,181
investigational new drug (IND) application	63,181
新薬承認申請 new drug application:NDA	63,181

ス行

錠体外路症候群 extrapyramidal symptoms	23,41
スクリーニング必要数	151
number needed to screen:NNS	38
スプライシング異常 splicing defect	29,80
スロー・アセチレーター slow-acetylator	29,80

セ行

正確度 accuracy	136
正義原則 justice	120,134,135
精度 precision	136
成功確率	66,68,69,70,76
probability of success:PoS	181
生物製剤の承認申請	224
biological license application:BLA	28
生命倫理諮問委員会	120,130
Bioethics Advisory Committee:BAC	28
セロトニントランスポーター	120,130
serotonin transporter	120,130
善行原則 beneficence	120,130

ソ行

増分費用効果比	151
incremental cost-effectiveness ratio:ICER	151
訴訟用金控積立ファンド	15
overall funding requirement	15

タ行

第Ⅰ相 phase I	37,45,55,68,226
第Ⅱ相 phase II	46,55,69,77,226
第Ⅲ相 phase III	37,56,65,66,69,70,71,72,203,226
第Ⅳ相 phase IV	56,72,73
大うつ病 major depression	27,44
体格指数 body mass index:BMI	38
代謝の速い人 poor metaboliser:PM	52,23,24,30,31,41,42,45,46,47,49,55,57,84,85,94,98,112,153,163,165,176,177
代謝の速い人 extensive metaboliser:EM	22,24,31,41,42,45,49,55,57,84,85,94,98,112,153,165
代諾者 representative	128
多遺伝子性 polygenic trait	4
体内拳動 disposition	126,85,93
対立遺伝子 allele	52,23,30,38,50,75,83,145,176,177,178,200
脱落率 attrition rate	63,75,77
ダブルコード化されたサンプルとデータ	126,211
double-coded samples and data	210
単一遺伝子疾患 single gene disorder	104,105,106,110,121,122,132,163
男性型の禿 male pattern baldness	176

乳酸アシドーシス lactic acidosis13,23,41,48

チ行

知的所有権 intellectual property127,128,136
運発性ジスキネシア 錐体外路症候群
tardive dyskinesia and extrapyramidal syndrome31
中核の臨床試験 pivotal clinical trial99
中間代謝型 intermediate metaboliser:IM22
中薬のゲノム薬理と近代化
Pharmacogenomics and modernization of
Chinese herbs196
超高代謝型 ultrarapid metaboliser:UM
.....22,23,30,39,41,47,84,85,133,163
超高密度情報 コンテンツ
very high information content108
直接コスト direct cost7,16,143,147,149,152,153
直接消費者型 direct-to-customer:DTC161
治療係数 therapeutic index24,31,53,85,142,163
治療必要数 number needed to treat:NNT82,151

テ行

データの所有 ownership of data128
データ保管 data storage146
データ保護 data protection115,165
適応外使用 off-label use131
出来高払い free-for-service156
撤退 withdrawal or withdraw3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

ト行

特異度 specificity96,99,109,110,111,112,
116,122,134,145,148,152
匿名 anonymous126,211
独立倫理委員会
Independent Ethics Committee:IEC167,179
トップダウン 指令 1)アプローチ
Top-down "directive" approach155,156

二行

日米EU医薬品規制調和国際会議
International Conference on Harmonization:ICH
.....49
日本医師会 Japan Medical Association:JMA217
日本製薬工業協会
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:
JPMA216,217

ノ行

ノン・コンプライアンス non-compliance1
ノン・レスポンス non-responder
.....3,66,81,95,97,112,135,177,201,217

ハ行

ハイスループット high-throughput3,39,75,87,200
発展途上国 developing nations135
ハプロタイプ
haplotype30,48,93,96,195,200,215,221,226
バリデーション 試験 validation study178
反差別 anti-discrimination134
ハンチントン病 Huntington's disease110,114,176
万人対応 one-size-fits-all79

ヒ行

被験者識別 subject identifier210
人用医薬品委員会
Committee for Medicinal Products
for Human use:CMPH191
ヒューマンサイエンス振興財団
Japan Health Sciences Foundation:JHSF216
表現型 phenotype4,22,25,30,31,32,39,46,54,55,
57,58,67,83,84,85,87,89,97,98,
99,142,176,196,198,222,225
表現型模写 phenocopy5,110,116
費用効果分析
cost-effectiveness analysis:CEA150
費用効用分析
cost-utility analysis:CUA151
費用最小化分析
cost-minimisation analysis:CMA150
費用対効果
cost-effectiveness30,31,58,73,76,77,78,80,88,
94,139,142,157,166,167
費用対利益比 cost/benefit ratio131
費用便益分析 cost-benefit analysis:CBA149,150

フ行

ファーマコゲノミクス・ワーキンググループ
Pharmacogenomic Working Group:PWG125
ファーマコビジランス pharmacovigilance12,56

ファルマニップコンソーシアム
Pharma SNP Consortium:PSC216
風土病 endemic disease200,202
副作用 adverse drug reaction:ADR
.....1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,15,16,21,22,25,
27,30,31,32,38,39,40,47,50,56,58,66,67,
71,73,74,75,80,81,84,88,89,95,142,147,
151,179,180,197,198,201,220,222

副作用人タイプ adverse drug reaction:type A7,9

副作用Bタイプ adverse drug reaction:type B7
副作用Cタイプ adverse drug reaction:type C7
副作用Dタイプ adverse drug reaction:type D7
副作用Eタイプ adverse drug reaction:type E7
副作用Fタイプ adverse drug reaction:type F7

脂薬順守 adherence141

プライバシー privacy132

ブリーフィング会議 briefing meeting205

ブリッジング試験 bridging study51

プローブ probe39,57,220

分子鑑別診断 molecular differential diagnosis135

分析感度 analytical sensitivity96

分析的妥当性 analytical validity96,99

ベ行

米画食品医薬品局
US Food and Drug Administration:FDA8,10,12,46,49,51,147,179,181,182,183
ベテロ接合体遺伝子型 heterozygous22,49
ベルモント・レポート Belmont Report120
変異型対立遺伝子 variant allele
.....3,5,24,25,26,31,39,40,43,58

ボ行

保因者 carrier57,113,115,122,203
法医学的検査 forensic test105,106,108,113
包括予算システム global budget system156
保存サンプル repository of sample129
ホモシステイン尿症 homocystinuria105
保有率 prevalence134,152,157

マ行

前向き研究 prospective study9,10,24,109,165
マネージドケア市場 managed care market150

ミ行

民族間の差 inter-ethnic difference26,47,50,51

民族間のパラッキ inter-ethnic variability26
民族的要因 ethnic factor199

ム行

無危害原則 non-maleficence120
無形コスト intangible cost147,148

メ行

明示的 explicitly129
メタ分析 meta-analysis9,25

モ行

モデル化 modeling140
モルヒネ毒性 morphine toxicity23
モンテ・カルロ法 Monte-Carlo method154

ヤ行

薬剤経済学的評価

pharmacoeconomic evaluation139,140,149,157

薬物相互作用 drug interaction

薬物動態 pharmacokinetics

.....7,8,9,16,29,45,47,49,54,84,89

.....2,21,26,37,38,39,40,42,49,50,51,52,

53,54,55,58,66,67,68,83,93,167,179,

180,201,202,203,216,220,226

薬物動態学的パラメーター

pharmacokinetic parameter68

薬物トランスポーター drug transporter21

薬物反応性 drug response

.....1,2,3,4,5,22,28,30,31,32,38,39,42,43,44,

46,48,51,53,56,57,58,64,66,67,69,70,71,

72,81,82,83,84,89,93,94,95,97,112,122,

132,147,163,164,165,166,167,176,177,

178,197,198,199,206,208,217,225,226

薬物標的 drug target2,44,176

薬理学 pharmacodynamics2,21,37,38,167,201

薬理学的標的 pharmacological target

.....21,27,42,44,50,54,55,57,58,76,89

野生型 wild type4,24

ユ行

有害事象 adverse event54,67,69,73,94,95,99,100,
119,133,143,164,167,177

有機アニオントランスポーター

organic anion transporter26

有機カチオントランスポーター organic cation transporter	26
有効性の失敗 failure of efficacy	7
尤度 likelihood	81, 96, 107, 139, 141, 153, 180
ヨ行	
陽性的中率 positive predictive value: PPV	4, 5, 96, 99, 109, 110, 111, 116, 145, 148
用量設定試験 dose-ranging study	45, 46, 58
用量-反応性 dose-response	49, 50, 51, 54, 55
予測医学 predictive medicine	94
予測可能性 current predictability	121
予測的正確さ predictive accuracy	110
予測的中率未知 predictive value unknown	121

リ行	
利益共有 benefit sharing	127
罹患 morbidity	7, 81, 155, 156, 165
罹患率 morbidity	1, 2, 8, 12, 16, 30, 32, 141
リスク因子検査 risk factor test	111, 112, 113, 114
利他主義 altruism	127
臨床試験申請 clinical trial (CT) application	63
臨床的感度 clinical sensitivity	96
臨床的関連性 clinical relevance	39, 53, 70, 71, 171
臨床的帰結 clinical consequence	22, 40, 41, 85
臨床的症候 clinical presentation	111, 112
臨床的妥当性 clinical validity	67, 96, 99
臨床的な検証 clinical validation	74
臨床的有用性 clinical utility	31, 83, 96, 99, 165

ラ行	
ライデン第5因子変異 Factor-V-Leiden variant	111, 114
ラピッド・アセチルター rapid-acetylator	80
ラベル表示 labelling	45
ランダム化比較試験 randomised controlled clinical trial	96, 154

レスポンス	
responder	3, 95, 99, 112, 149, 151, 177, 201, 217
連結不可能匿名化 anonymization or anonymized	115, 126, 127, 130, 209, 210, 212
連結不可能匿名化されたサンプルとデータ	212

欧文索引

A	
accuracy 正確度	96
adherence 服薬順守	141
adverse drug reaction:ADR 副作用	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 21, 22, 25, 27, 30, 31, 32, 38, 39, 40, 47, 50, 56, 58, 66, 67, 71, 73, 74, 75, 80, 81, 84, 88, 89, 95, 142, 147, 151, 179, 180, 197, 198, 201, 220, 222
adverse drug reaction: type A 副作用Aタイプ	7, 9
adverse drug reaction: type B 副作用Bタイプ	7
adverse drug reaction: type C 副作用Cタイプ	7
adverse drug reaction: type D 副作用Dタイプ	7
adverse drug reaction: type E 副作用Eタイプ	7
adverse drug reaction: type F 副作用Fタイプ	7
adverse event 有害事象	54, 67, 69, 73, 94, 95, 99, 100, 119, 133, 143, 164, 167, 177
advocacy group アドボカシー・グループ	171
aggregate analysis 集計分析	115
allele 対立遺伝子	5, 23, 30, 38, 50, 75, 83, 145, 176, 177, 178, 200
allelic variant アレル変異	83
ALOX-5 gene ALOX5-遺伝子	28, 31, 177
altruism 利他主義	127
analytical sensitivity 分析感度	96
analytical validity 分析の妥当性	96, 99
angio-oedema 血管浮腫	81
anonymized samples and data 連結不可能匿名化されたサンプルとデータ	212
anonymization or anonymized 連結不可能匿名化	115, 126, 127, 130, 209, 210, 212
anonymous 匿名	126, 211
anti-discrimination 反差別	134
ApoE4 allele ApoE4対立遺伝子	111
attrition rate 脱落率	63, 75, 77
Australian Health Ethics Committee: AHEC オーストラリア保健倫理委員会	191
autonomy 自律原則	119, 120, 123
B	
Belmont Report ヘルメント・レポート	120
beneficence 善行原則	120, 130
benefit sharing 利益共有	127
Bioethics Advisory Committee: BAC 生命倫理諮問委員会	224
C	
biology license application: BLA 生物製剤の承認申請	181
body mass index: BMI 体格指数	38
bridging study ブリッジング試験	51
briefing meeting ブリーフィング会議	205
candidate gene 候補遺伝子	4, 22, 30, 46, 76, 93, 200, 217, 221, 225, 226
capitation fee 人頭割り支払制	156
carrier 保因者	57, 113, 115, 122, 203
Clin Alert	13, 15
clinical consequence 臨床的帰結	22, 40, 41, 85
clinical presentation 臨床的症候	111, 112
clinical relevance 臨床的関連性	39, 53, 70, 71, 171
clinical sensitivity 臨床的感度	96
clinical trial (CT) application 臨床試験申請	63
clinical utility 臨床的有用性	31, 83, 96, 99, 165
clinical validation 臨床的な検証	74
clinical validity 臨床的妥当性	67, 96, 99
Committee for Medicinal Products for Human use: CMPH 人用医薬品委員会	191
Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP 医薬品委員会	49, 51, 191, 206
confidentiality 情報保護	113, 119, 121, 123, 124, 129, 132, 210
confirmatory test 検証的試験	94
contraindication 禁忌	28, 38, 53, 71, 170, 180
cost/benefit ratio 費用対利益比	131
cost-benefit analysis: CBA 費用対益分析	149, 150
cost-effectiveness 費用対効果	30, 31, 58, 73, 76, 77, 78, 80, 88, 94, 139, 142, 157, 166, 167
cost-effectiveness analysis: CEA 費用対効果分析	150
cost-minimisation analysis: CMA 費用最小化分析	150
cost-utility analysis: CUA 費用対用分析	151
current predictability 予測可能性	121
D	
data protection データ保護	115, 165
data storage データ保管	146
deterministic 決定論的	110, 122, 132

236
237

- developing nations 発展途上国135
- direct cost7,16,143,147,149,152,153
- direct-to-customer:DTC 直接消費者型161
- disease susceptibility 易罹性2,83,93,94,132,161,162,196,208
- disposition 体内挙動1,26,85,93
- DNA testing DNA検査実施105
- dose-ranging study 用量設定試験45,46,58
- dose-response用量-反応性49,50,51,54,55
- double-coded ダブルコード化126,211
- double-coded samples and data210
- ダブルコード化されたサンプルとデータ210
- drug interaction 薬物相互作用7,8,9,16,29,45,47,49,54,84,89
- drug response 薬物反応性1,2,3,4,5,22,28,30,31,32,38,39,42,43,44,46,48,51,53,56,57,58,64,66,67,69,70,71,72,81,82,83,84,89,93,94,95,97,112,122,132,147,163,164,165,166,167,176,177,178,197,198,199,206,208,217,225,226
- drug target 薬物標的2,44,176
- drug transporter 薬物トランスポーター21
- emerging economies 新興経済諸国135,136
- endemic disease 風土病200,202
- enrichment route エンリッチメント法69
- enrolment criteria 組入れ基準69
- eosinophilia-myalgia syndrome 好酸球増加筋痛症候群23,41
- Essentially yours あなた自身のものです192
- ethnic factor 民族的要因199
- EU Data Protection Directive EUデータ保護条列133,165
- EU directive EU指令207
- European Commission:EC 欧州委員会204
- European Medicines Agency:EMA 欧州医薬品庁125,179,182,204,205
- European Parliament 欧州議会204
- European Union:EU 欧州連合204
- evidence-based-healthcare:EBHC エビデンスに基づくヘルスケア140,191
- evidence-based-medicine:EBM エビデンスに基づく医療140,154,163,191
- exceptions to informed consent インフォームド・コンセントの例外129,136
- exclusion 患者(被験者)の除外98,123
- explicitly 明示的129
- extensive metaboliser:EM 代謝の速い人22,24,31,41,42,45,49,55,57,85,94,98,112,153,165
- external cost外部コスト147,148,149
- extrapyramidal symptoms 錐体外路症候群23,41
- F
- Factor-V-Leiden variant ライデン第5因子変異111,114
- Factor-V-Leiden variant in thrombosis 凝固系ライデン第5因子変異121
- failure of efficacy 有効性の失敗7
- false negative 偽陰性110
- false positive 偽陽性110
- familial hypercholesterolemia 家族性高コレステロール血症105
- forensic test 法医学的検査105,106,108,113
- free-for-service 出来高払い156
- full penetrance 完全浸透率109,110
- full penetrance test 完全浸透率検査110,113
- G
- generics ジェネリック薬80
- genetic counselling 遺伝カウンセリング113,114
- genetic exceptionalism 遺伝子例外主義121,123,136,146
- genetic information 遺伝情報103,161
- genetic marker 遺伝マーカー29,30,67,69,70,71,72,74,75,112,113,122,180
- genetic profiling 遺伝子プロファイリング119
- genetic test 遺伝子検査105,107,109,111,113,114,116,132,170
- genetics fatigue 遺伝学疲れ161
- genotyping 遺伝子型判定5,24,25,30,32,41,43,45,49,50,52,53,54,55,56,57,69,72,87,88,99,157,170,175,182,225,226
- global budget system 包括予算システム156
- H
- Han Chinese 漢民族200
- haplotype ハプロタイプ30,48,93,96,195,200,215,221,226
- Health Canada カナダ保健省193
- Health Information Portability and Accessibility Act HIPAA法133,165
- health outcome 健康アウトカム89,109,140,141,149,163
- Health Product and Food Branch:HPFB カナダ保健省の健康食品と保健局194
- Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project B型、C型肝炎ウイルス薬理学分プロジェクト201
- heterozygous ヘテロ接合体遺伝子型22,49
- high-throughput ハイスループット3,39,75,87,200
- HLA genotype HLA遺伝子型29,178
- homocystinuriaホモシステイン尿症105,113
- Huntington's disease ハンチントン病110,114,176
- hypothesis exploration 仮説探索126
- hypothesis generating 仮説生成100,123,131,212
- hypothesis testing 仮説検証123,126,131
- I
- identified 識別可能126
- identified samples and data 識別可能なサンプルとデータ209
- implicitly 暗示的129
- incentive-based approach インセンティブに基づいたアプローチ155
- inclusion 患者(被験者)の選択98,123
- incremental cost-effectiveness ratio:ICER 増分費用効果比150,151
- Independent Ethics Committee:IEC 独立倫理委員会167,179
- indirect cost 間接コスト7,15,16,146,148,149
- Individualization of drug therapy for patients with hypertension 高血圧患者のための薬物治療の個別化197
- informal cost インフォーマルコスト147
- information content 情報コンテンツ103,106,108,109,111,112,113,115,116,121,122,123,136
- informed consent インフォームド・コンセント119,120,124,126,127,128,129,130,136,216,223,224
- inspection 査察209
- Institutional Review Board:IRB 施設内審査委員会167,179,220
- intangible cost 無形コスト147,148
- intellectual property 知的所有権127,128,136
- Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group:IPRG 学際的ゲノム薬理学レビューグループ181
- inter-ethnic difference 民族間の差26,47,50,51
- inter-ethnic variability 民族間のバラッキ26
- intermediate metaboliser:IM 中間代謝型22
- International Conference on Harmonization:ICH 日米欧医薬品規制調和国際会議49
- International Hap Map Project 国際ハップマッププロジェクト195,215
- investigational new drug (IND) application 新薬治験許可申請63,181
- J
- Japan Health Sciences Foundation:JHSF ヒューマンサイエンス振興財団216
- Japan Medical Association:JMA 日本医師会216,217
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:JPMA 日本製薬工業協会217
- justice 正義原則120,134,135
- L
- labelling ラベル表示45
- lactic acidosis 乳酸アシドーシス13,23,41,48
- likelihood尤度81,96,107,139,141,153,180
- long QT syndrome:LQTS QT延長症候群28,42,226
- M
- major depression 大うつ病27,44
- male pattern baldness 男性型の禿176
- managed care market マネージドケア市場150
- Med Watch 市販後監視システム10
- medical test 医学検査105,106,108,113,114
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency:MHRA 英国医薬品庁17
- meta-analysisメタ分析9,25
- Ministry of Health, Labor and Welfare:MHLW 厚生労働省214,216
- modeling モデル化140
- molecular differential diagnosis 分子鑑別診断135
- Monte-Carlo method モンテ・カルロ法154
- morbidity 罹患率1,28,12,16,30,32,141
- morbidity 罹患7,81,155,156,165
- morphine toxicity モルヒネ毒性23
- N
- National Institute of Clinical Excellence:NICE 国立臨床エクセレンス研究所140,151

National Medical Ethics Committee:NMEC	224
国家医療倫理委員会	224
negative predictive value:NPV 陰性的中率	116,145,148
new drug application:NDA 新薬承認申請	63,181
non-compliance ノン・コンプライアンス	1
non-maleficence 無危害原則	120
non-responder ノン・レスポネダー	3,66,81,95,97,112,135,177,201,217
number needed to screen:NNS	151
スクリーニング必要数	82,151
number needed to treat:NNT 治療必要数	82,151
off-label use 適応外使用	131
one-size-fits-all 万人対応	79
organic anion transporter	26
有機アニオントランスポーター	26
organic cation transporter	26
有機カチオントランスポーター	26
overall funding requirement	15
新設用全費積立ファンド	128
ownership of data データの所有	128
O	
off-label use 適応外使用	131
one-size-fits-all 万人対応	79
organic anion transporter	26
有機アニオントランスポーター	26
organic cation transporter	26
有機カチオントランスポーター	26
overall funding requirement	15
新設用全費積立ファンド	128
ownership of data データの所有	128
P	
PAHO/WHO Collaboration in Medical Centre for Bioethics	193
PAHO/WHO生命倫理協力センター	193
paternity test 親子鑑定	105,106,108,113,114
patient group 患者団体	168
patient-stratifying 患者層別化	144
penetration浸透率	106,116
pharmacoeconomic evaluation	139,140,149,157
薬利経済学的評価	139,140,149,157
Pharma SNP Consortium:PSC	216
ファルマスニップコンソーシアム	216
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA	216
医薬品医療機器総合機構	216
Pharmaceutical Benefit Advisory Committee:PBAC	140,151
医薬品給付諮問委員会	140,151
pharmacodynamics 薬力学	2,21,37,38,167,201
Pharmacogenomic Working Group:PWG	125
ファーマコゲノミック・ワーキンググループ	125
Pharmacogenomics and modernization of Chinese herbs	196
中薬のゲノム薬理学と近代化	196
pharmacokinetic parameter	68
薬物動態学的パラメーター	68

pharmacokinetics 薬物動態	2,21,26,37,38,39,40,42,49,50,51,52,53,54,55,58,66,67,68,83,93,167,179,180,201,202,203,216,220,226
pharmacological target 薬理学的標的	21,27,42,44,50,55,57,58,76,89
pharmacovigilance ファーマコビジランス	12,56
phase I 第I相	37,45,53,68,226
phase II 第II相	46,55,69,77,226
phase III 第III相	37,56,65,66,69,70,71,72,203,226
phase IV 第IV相	56,72,73
phenocopy 表現型模写	5,110,116
phenotype 表現型	4,22,25,30,31,32,39,46,54,55,57,58,67,83,84,85,87,89,97,98,99,142,176,196,198,222,225
physician's discretion 医師の裁量	129,131
pivotal clinical trial 中核的な臨床試験	99
plasma homocysteine level	105
血漿中ホモシステイン濃度	105
polygenic trait 多遺伝子性	4
poor metaboliser:PM 代謝の遅い人	22,23,24,30,31,41,42,45,46,47,49,55,57,84,85,94,98,112,153,163,165,176,177
positive predictive value:PPV	84,85,94,98,112,153,163,165,176,177
陽性的中率	4,96,99,109,110,111,116,145,148
post approval surveillance 承認後の調査	130
postnatal test 出生後検査	114
postural hypotension 起立性低血圧	23,41
potassium channel カリウムチャネル	27
power 検出力	71
precision 精度	71
predictive accuracy 予測の正確さ	110
predictive medicine 予測医学	94
predictive value unknown 予測的中率未知	121
predisposition test 疾患素因検査	110,113,114
prevalence 有病率	134,152,157
prior probability 事前確率	110
privacy プライバシー	132
probabilistic 確率論的	122,132,141
probability of success:Pos	66,68,69,70,76
成功確率	66,68,69,70,76
probe プローブ	39,57,220
prospective study 前向き研究	9,10,24,109,165
public policy 公共政策	136
Q	
QT interval prolongation QT間隔延長	14,23,37,28,41,43,44,45,46

quality adjusted life year:QALYs	151
質調整生存年	151
R	
randomised controlled clinical trial	96,154
ランダム化比較試験	96,154
rapid-acetylator ラピッド・アセチレーター	80
regulatory submission 承認申請資料	98
repository of sample 保存サンプル	129
representative 代議者	128
Research Center for Medication in Minorities	197
少数民族のための薬物治療研究所	197
responder レスポネダー	3,95,99,112,149,151,177,201,217
retrospective case study 後向き症例研究	23
retrospective cohort study 後向きコホート研究	24
risk factor test リスク因子検査	111,112,113,114
S	
sample coding サンプルコーディング	125,130
sample storage duration サンプルの保存期間	130
scientific insight	66,68,73,119
科学的内視の認識	66,68,73,119
sensitive information 機微な情報	106
sensitivity 感度	99,109,110,111,112,116,120,122,145,148,152
serotonin transporter	28
セロトニントランスポーター	28
single gene disorder	104,105,106,110,121,122,132,000
単一遺伝子疾患	104,105,106,110,121,122,132,000
single nucleotide polymorphisms:SNPs	25,29,30,39,44,48,67,82,83,93,96,180,216
一塩基多型	25,29,30,39,44,48,67,82,83,93,96,180,216
single-coded シングルコード化	126,211
single-coded samples and data	210
シングルコード化されたサンプルとデータ	210
slow-acetylator スロ・アセチレーター	29,80
Social Security Number 社会保険番号	209
societal solidarity 社会の団結	149
specificity 特異度	96,99,109,110,111,112,116,122,134,145,148,152
splicing defect スプライシング異常	38
standard gamble 基準的賭け	151
T	
tardive dyskinesia and extrapyramidal syndrome	31
遅発性ジスキネシア/錐体外路症候群	31
the right not to know 知りたくない権利	127
Therapeutic Goods Administration:TGA	191
医薬用物品管理局	191
therapeutic index 治療指数	24,31,53,85,142,163
Top-down "directive" approach	155,156
トップダウン「指令」アプローチ	155,156
tricyclic antidepressant 三環系抗うつ薬	176
try and error 試行錯誤	163
U	
UK Data Protection 英国個人情報保護法	133
ultra-rapid metaboliser:UM 超高速代謝型	22,23,30,39,41,47,84,85,133,163
US Food and Drug Administration:FDA	8,10,12,46,49,51,147,179,181,182,183
米国食品医薬品局	8,10,12,46,49,51,147,179,181,182,183
utility measure 効用値	151
V	
validation study バリデーション試験	178
value for money お金に見合う価値	16,145,150,157
variant allele 変異型対立遺伝子	3,5,24,25,26,31,39,40,43,58
ventricular arrhythmia 心室性不整脈	28
very high information content	108
超高密度情報コンテンツ	108
Voluntary Genomic Data Submission:VGDS	77,181
ゲノムデータの自発的提出	77,181
W	
wild type 野生型	4,24
withdraw the sample サンプル撤回	126,211
withdrawal or withdraw 撤退	3,8,12,13,27,29,31,48,63,80
β 2-adrenoceptor β 2-アドレナリン受容体	28

酵素・タンパク質索引

5-リボキシゲナーゼ	87,177
CYP1A2	40
CYP2A6	40
CYP2B6	40
CYP2C8	40
CYP2C9	21,23,24,31,38,39,40,47,87,157,203
CYP2C19	21,24,31,38,40,45,46,52,87,88,203,218
CYP2D6	13,21,22,29,30,31,38,39,40,41,42,44,46,47,48,52,53,55,57,84,85,87,88,99,145,163,165,166,176,177,225,226
CYP2E1	40
CYP3A4	40,45,46,53
CYP3A5	40
HMG-CoA還元酵素	45
N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT2)	45
P-糖タンパク質 P-glycoprotein	21,29,87,163
UDPグルクロン酸転移酵素	26,87
UDP-glucuronosyltransferase	20,25
アンジオテンシン変換酵素	1,80,87,157
angiotensin converting enzyme	2,79,164
グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ	2,79,164
glucose-6-phosphate dehydrogenase	2,79,164
コリンエステラーゼ colinesterase	163
コレステリルエステル転送タンパク質(CEPT)	87
cholesteryl ester transfer protein	87
ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ(DPD)	22,87
dihydropyrimidine dehydrogenase	87
多剤耐性タンパク質(MDR-1)	87
Multi-drug resistance protein	87
チオプリンS-メチル転移酵素(TPMT)	87
thiopurine S-methyltransferase	87
チトクロムP450(CYP) cytochrome P450	38,50,67,84,87,98,163,170,180
デブリソキノ水酸化酵素	85
debrisoquine hydroxylase	85
ビタミンK エポキシド還元酵素	24
vitamin K epoxide reductase	24
メチルテトラハイドロ葉酸還元酵素	105
methyltetrahydrate	105
ロイコトリエン合成酵素	87
leucotriene synthesising enzymes	87
第II相抱合酵素 phase II conjugating enzymes	87

薬名索引

6-チオグアニン 6-thioguanine,	85
タブロイド® Tabloid® Lanvis®	85
6-メルカプトプリン 6-mercaptapurine,	85
ロケイン®	5,24,85,157
d-ソルトロー d-sotalol, ソタコール®	47
L-トリプトファン L-tryptophan,	23,41
L-トリプトファン®	86
MDMA エクスタシー® ecstasy®	46
s-シタロプラム S-citalopram	25,24,157,201
アザチオプリン azathioprine,	80
アザニゾール astemizole, ヒスマナール®	25
アセチルサリチル酸 acetylsalicylic acid	47,86
アタザナビル atazanavir, レイアタツ®	29,67,178
アトモキセチン atomoxetine, Strattera®	86
アバビル abacavir, ギアイジェン®	14
アミトリプチリン amitriptyline,	86
アミプリン® トリプタノール®	86
アルピデム alpidem	86
アルプレノロール alprenolol,	86
レグレチン®, スカジロール®	14
アロセトロン alosetron, ロトネックス®	29,80
イソニアジド isoniazid,	26,29
イスコチン®, ヒド® Hydrazid®	180,218
イブuprofen ibuprofen	86
イマチニブ imatinib,	25,218
グリベック® Gleevec®	41,86
イミプラミン imipramine,	45
イミドール®, トフランニール®	57
イリノチカン irinotecan,	14
カンプト®, トボチン®	45
インドラミン indoramin	57
エソメプラゾール esomeprazole,	14
ネクシアム®, Nexium®	45
エビネフリン epinephrine, ポスミン®	57
エプロチジン ebrotidine	14
エンカイニド	45
encainide, Enkaid®	13,14,23,30,41,47,48,86
オキシコドン oxycodon,	86
オキシコンチン®, Oxycotin®	86
オクスプレノール oxprenolol, トラサコール®	86
オメプラゾール omeprazole,	45,218
オメプラゾール®, オメプラール®, Prilosec®	45,218
オンダンセトロン ondansetron,	23,27,41
ゾフランザイデイス®	201
カルバマゼピン carbamazepine,	201
テグレート®	201
カルベジロール carvedilol, アーチスト®	28,86
キノジン quinidine,	86
硫酸キニジン® Cardioquin® Quinaglate®	85
グレバフロキサシン grepafloxacin,	14
ラサール®, ヴァクサー®	86
クロミプラミン clomipramine,	86
アナフラニール® Anafranil®	86
クロルフェニラミン chlorpheniramine,	14
クロル・トリメトン®, Chlor-Trimeton®	217
クロルメザニン chlorazepate, Trancopal®	23,30,41,47,86
ゲフィチン gefitinib, イレッサ®	28,42
コデイン codein, リン酸コデイン®	31,39
サルブタモール salbutamol,	13,14,28,48
ベネトリン®, アス・タージス®	14
ジクロフェナク diclofenac,	28
ボルタレン®, Voltaren®	86
シサプリド cisapride,	47
アセナリン®, リサモール®	3,14,15
ジレバロール dilevalol	42
ジローン zileuton	14
ズクロベンチノール zuclopenthixol	28
スバルテイン sparteine	23,41,86,165
セレコシブ celecoxib	47
セリバスチン certivastatin, セルタ®	14,46,86
セルチン ドール sertindole	42
セルトラリン sertraline	14
ソルビジン solvidine	41,46,86
チオリダジン thioridazine, メレリル®	86
チモロール timolol,	57,86
チモブート® Blocadren®, Timoptic®	23,41,44
デキストロメトर्फラン dextrometorphan,	13,14,28,48
メジコン®, Berylin DM®, Delsym®	13,14,48
デクスフェンフルラミン	86
dexfenfluramine	23,41,44
デシプラミン	13,14,28,48
desipramine, Norpramin®, Pertofrane®	13,14,48
デブリソキン debrisoquine	86
デマフロキサシン temafloxacin	86
デュロキシセチン duloxetine	23,41,44
テリカレント terikant	13,14,28,48
テルフェナジン terfenadine,	13,14,48
トリルダン®, Seldane®	86
テロジリン terodiline	86
ドキシピン doxepin, Sinequan®, Zonalon®	86
トラキソプロゾル traxoprodil	86
トラスツズマブ trastuzumab,	86
ハーセプチン Herceptin	97,180,182,217

トラニラスト tranilast,	
リザベン®, ترامラス®	25.67
トラマドール tramadol	23.41, 47.86
トリアゾラム triazolam,	
ハルシオン®, トリアゾラム®	14
トリミプラミン trimipramine, スルモンチール®	86
トルカポン tolcapon, Tasmar®	14
トルクロジン tolterodine, Detrol®	86
トルブタミド tolbutamide,	
ジアベン®	ヘキストラスチノン®, Orinase® 39
トルレスタット tolrestat	14
トログリタゾン troglitazone	3, 14, 217
トロバフロキサシン trovafloxacin, Trovan®	14
トロセクロトン tropisetron, ナボパン®	23, 27, 41.86
ドロベリドール droperidol	14
ネビゾール nebiivol	86
ノルトリプチン nortriptyline,	
ノリトレン®, Avenyl®	23, 41, 47, 85, 86, 163
ハイドロコドン hydrocodon	86
パロキセチン paroxetine,	
パキシール®, Paxil®	27, 42, 44, 86
ハロファントリン halofantrine	28
ハロベリドール haloperidol,	
セレネース®, Haldol®	86
ピオグリタゾン pioglitazone, アクトス®	218
フィベキサイド fexipride	14
フェニトイン phenytoin, アレビアチン®,	
ヒダントール®, Dilantin®	24, 29, 85, 201
フェンフォルミン phenformin	13, 23, 41, 48, 86
フェンフルラミン fenfluramine	14
ブアラロール bufuralol	86
フラボピリドール flaviopiridol	25
プリマキン primaquine	2
フルオキセチン fluoxetine, Prozac®	42, 55, 86
フルオキノロン fluoroquinolone	3
フルコナゾール fluconazole,	
ジフルカン®, Diflucan®	46
フルボキサミン fluvoxamine,	
デプロメール®, ルボックス®, Luvox®	28, 42

フレライニド flecainide,	
タンボコール®, Tambocor®	23, 41, 47, 86
プレニラミン prenylamin	13, 48
フロセキナン floxquinan	14
プロパフェノン propafenone,	
プロノン®, Rhythmol®	23, 30, 41, 86
プロプラノロール propranolol,	
インデラル®, Inderal®	86
プロムファエナク bromfenac	14
ペモリン pemoline, ベタナミン®, Cylert®	14
ペルフェナジン perphenazine,	
トリラホン®, Trilafon®	23, 41, 86
ペルヘキシリン perhexiline	13, 22, 23, 40, 41, 47, 48, 86
ベンザロン benzarone	14
ベンダザック bendazac, ジルダザック®	14
ベンラファキシン venlafaxine, Effexor®	86
マプロチリン maprotiline,	
ルジオミール®, Ludomil®	86
ミアンセリン mianserin, テトラミド®	86
ミナプリン minaprine	14
ミベフラジル mibefradil	3, 14
ミルタザピン mirtazapine	27, 44
メキシレチン mexiletine,	
メキシチール®, Mexitil®	30, 86
メタドン methadone	86
メトプロロール metoprolol,	
セロケン®, ロブレゾール®,	
Lopressor®, Toprol-XL®	23, 30, 41, 86
モリジジン moricizine, Ethmozine®	47
リスベリドン risperidone, リスパダール®	86
レバセチルメタドール levacetylmethadol	13, 14, 48
レボメプロマジン levomepromazine	86
レモキシプリド remoxipride	14
ロフェキシジン rofecoxib	14
ワルファリン warfarin,	
ワーファリン®, Coumadin®	23, 39, 85, 157, 183, 201

監訳者略歴
津谷 喜一郎 (つたに・きいちろう)

1972年 東京工業大学工学部経営工学科卒業
1979年 東京医科歯科大学医学部卒業
1984年 WHO西太平洋地域事務局初代伝統医学担当医官
1990年 ハーバード大学公衆衛生学部・武国際保健プログラムリサーチフェロー
1992年 東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門 (臨床薬理学) 助教授
2001年 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授

[著・訳書]

医薬品の適応外使用—20世紀末のエビデンス— (ライフサイエンス出版、2004年)
くすりエビデンス (共編、じほう、2004年)
ランダム化比較試験 (共訳、じほう、2004年)
薬の歴史・開発・使用 (共編著、放送大学教育振興会、2000年)
医薬品適応外使用のエビデンス (共編、デジタルプレス、1999年)
世界伝統医学大全 (訳、平凡社、1995年)
Clinical Research Methodology for Complementary Medicine (共著、Hodder & Stoughton、1993年)

Pharmacogenetics

Towards improving treatment with medicines

ファーマコジェネティクス 薬物治療の改善を目指して

平成17年12月1日 第1刷 定価 本体4,800円+税

編 著 Council for International Organizations of
Medical Sciences (CIOMS)

監 訳 津谷 喜一郎

発行者 大塚 賢一郎

発行所 株式会社 テクノミック

〒104-0031 東京都中央区京橋1-16-10 (オーグビル京橋)
電 話 03 (3538) 2531 (代表)
FAX 03 (3538) 2537

©2005 カバーデザイン・本文レイアウト・DTP (有)リタワークス 印刷 (有)博文堂
・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は
株式会社テクノミックが保有します。

・**図** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物
本書の無断複製等は著作権法上での例外を除き禁じられます。複写される場
合は、そのつど事前に (株)日本著作出版権管理システム (電話03-3817-5670、
FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

ISBN 4-86026-059-7

11



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—

津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座客員教授)

はじめに

ファーマコジェネティクスに関して過剰な期待とある種の興奮とが観察される。2005年3月のFDAによる“Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions”，厚生労働省の「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス (PGx) の利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」，同7月の日本製薬工業協会による「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)」と，2005年前半はPGxについてレギュレーションを主とした制度的な議論が進んだ。

また，薬事行政における具体的な進展としては，FDAから，2005年2月にロッシュ・ダイアグノスティック社のP450のキットが承認され，同8月にはイリノテカン irinotecan (カンプト® Campto®，トポテシン® Topotecin®) の副作用を予測するインベダー UGT1A1 Molecular Assay による遺伝子検査が承認された。

時を同じくして，米国の大手製薬企業が，Cox2 阻害剤の副作用で総額3兆円にのぼる損害賠償請求訴訟を抱えることが報道されている。このような状況下で，PGx は将来の問題を解決する潜在的なツールとなりうると大きな期待がかけられている。

一見，ことは順調に運んでいるようにも見えるが，期待されているほどには進んでいない。特に日本の進展は遅いとされる。

世界的にこの領域では，ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスの二つの用語が使われている。それぞれ複数の定義が存在している。本章の第2節 (11-2) で国際医科学協議会 (Council of International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) の定義を紹介するが，ここではひとまず，医薬品の「研究・開発」(research and development: R&D) という言葉を用い，開発の段階での用語を「ファーマコジェネティクス」(pharmacogenetics: PGt)，研究と開発の

双方で用いられる用語を「ファーマコゲノミクス」(pharmacogenomics: PGx) としておこう。

本章では、この医薬品開発の「川下」で用いられるファーマコジェネティクスを用いた臨床試験と市販後の臨床研究について、現在の問題点とその解決法について CIOMS レポートで議論されたことを主として考えてみたい。

11-1

ファーマコジェネティクス臨床試験の現状

—現状の把握の方法としての臨床試験登録公開制度—

ファーマコジェネティクスを用いた臨床試験は、どこで、どのようなものが、どのくらいの数、存在するのだろうか？ この疑問は、多くの関係者がもっているものである。次節で述べる CIOMS ファーマコジェネティクス・ワーキンググループ (CIOMS Working Group on Pharmacogenetics) でも諸外国の多くのメンバーから出された疑問である。ところが、これに答えるのはなかなか難しい。

そこでワーキンググループでは、ファーマコジェネティクスを用いた臨床試験の登録公開制度に関する議論を開始し、その報告書には、独立した章を設けて、世界に啓発しようとした。

1990年代後半から世界的な流れとなった、エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) を理解するメンバーは、行政やアカデミアのみならず、企業関係者もこの考えを支持した。だが、レポート¹⁾ で取り上げるべき項目が多くなったこともあり、また、あまりこの臨床試験登録のトピックに熱心ではないメンバーもあり、2004年夏頃にレポートの最終の構成案が確定する頃までには原稿が完成せず、結局レポートには入らないことになった。

ところがこの2004年初夏、レポートの構成が確定する頃に、米国での抗うつ剤 (パロキセチン paroxetine, パキシル® Paxil®) の臨床試験中に起きた自殺企図の有害事象の報告が適切になされなかったというスキャンダルが発生した。これをきっかけに臨床試験の登録公開制度 (clinical trial registry: CTR) に対する関心が世界的に急速に高まった。2004年9月には、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE) が、あらかじめ臨床試験が公的なファンドに基づく臨床試験登録公開制度に登録されていない限り論文原稿を受理しないという声明を出したことから、各国でいろいろな動きがみられるようになった^{2,3)}。

日本でも動きがみられ、2004年10月に作成・運営のワーキンググループが設立された。筆者もメンバーとして参加した。世界の動向の分析やシステムの設計を行い、2005年6月に UMIN 臨床試験登録公開制度 (UMIN clinical trial registry: UMIN-CTR) がスタートした。図 11-1 にそのホームページを示す。

この作成プロセスの中で、CIOMS ワーキンググループでのディスカッションが念頭にあり、登録すべき項目の中に「ゲノム情報の取扱い」が組み込まれた。米国の clinicaltrials.gov などと対比してその項目を図 11-2 に示す。世界中の主たる臨床試験登録公開制度の中では、UMIN-CTR がこの種の情報の収載の嚆矢となったものである。

UMIN-CTR での 2006 年 1 月末での結果を示す。317 試験中 24 試験、約 8% でゲノム情報が

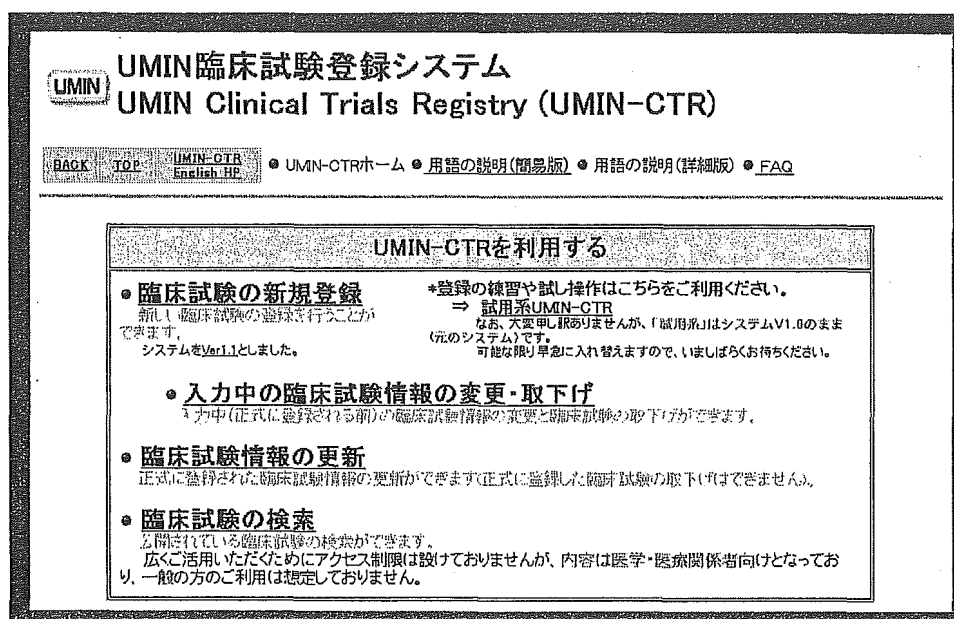


図 11-1 UMIN-CTR のホームページ

<http://www.umin.ac.jp/ctr/>

Use of genomic information in clinical trial is requested to be included in UMIN-CTR
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

	UMIN-CTR (日)	IFPMA	ICMJE (第4版・第5版・第6版・第7版・第8版・第9版・第10版)	Clinicaltrials.gov (3)
4				
31	疾患領域2	○ 疾患領域2		
32	疾患・目的	○ 目的1	○ Study hypothesis	○ Brief summary
33	Detailed description	○ Trial description		○ Detailed description
34	エンドポイント	○ 目的2 (基本的な目的)		○ Endpoint
35	主要アウトカム評価項目	○ 主要アウトカム評価項目	○ Definition of the primary outcome measures	○ Primary outcomes
36	副次アウトカム評価項目	○ 副次アウトカム評価項目	○ Definition of the secondary outcome measures	○ Secondary outcomes
37	ゲノム情報の取扱い	○ ゲノム情報の取扱いの有無		
38	試験フェーズ	○ 第I相/第II相/第III相/第IV相/該当せず	○ Trial phase	○ Study phase
39	試験デザイン・方法	○ 試験デザイン		○ Study design
40	介入・観察	○ Trial type (Interventional)		○ Study type (Interventional/observational)
41	基本デザイン	○ 基本デザイン		○ Assignment
42	ランダム化	○ ランダム化		○ Allocation
43	ランダム化の単位 (背景因子の考慮) 層別化	○ ランダム化の単位		
44	(背景因子の考慮) 動的割付	○ 背景因子による層別の有無		
45	(背景因子の考慮) 動的割付	○ 背景因子による動的割付の有無		
46	(背景因子の考慮) 施設	○ 背景因子としての施設の考慮		
47	ブロック化	○ ブロック化の有無		

図 11-2

UMIN-CTR は「ゲノム情報の取扱い」を含む。

取扱われている。そのうちの約6割ががん、残り約4割ががん以外の領域となっている。UMIN-CTRは企業がスポンサーではない臨床試験が主体であるが、予想以上にゲノム情報を用いた臨床試験が行われていることが明らかになった。

なお、ここで「ゲノム情報の取扱い」という項目名は、全体の登録システム設計の際に、なるべく単純化しユーザーが入力しやすくした表現になっている。臨床試験期間中のゲノム情報の取扱いには、ある特定の遺伝子型（複数もありうる）や、ある薬の有効性や安全性に関連した遺伝

子型をレトロスペクティブに測定する，またそのなかでもサンプルを保管し（sample repository）将来遺伝子型を測定する，プロスペクティブに遺伝子型を臨床試験参加者の選択基準（entry criteria）とするなど，複数のタイプがあるが，この項目では，そこまでは詳しくは聞いていない。

なお，日本ではその後，日本医薬品情報センター（Japan Pharmaceutical Information Center: JAPIC）や日本医師会治験促進センターでも臨床試験登録公開のシステムが立ち上がり，後者ではゲノム情報の取扱いの項目が含まれることとなった。

一方，米国ではサンプル保管が普通になされており，2004年末の時点で，これまでに企業スポンサーのファーマコジェネティクス臨床試験が約2,000と推計されている．日本でも倫理的な面が解決できれば，多くの臨床試験で使われることと予想される。

11-2

CIOMS Working Group on Pharmacogenetics

CIOMS ファーマコジェネティクス・ワーキンググループ（CIOMS Working Group on Pharmacogenetics）は，2回の準備会議を経て2002年2月にロンドンで発足した．その後3年にわたり，議論を世界各国における会議とインターネットによって行い，2005年2月にレポートが発行された．英文の表紙と日本語訳の表紙を図11-3に示す．

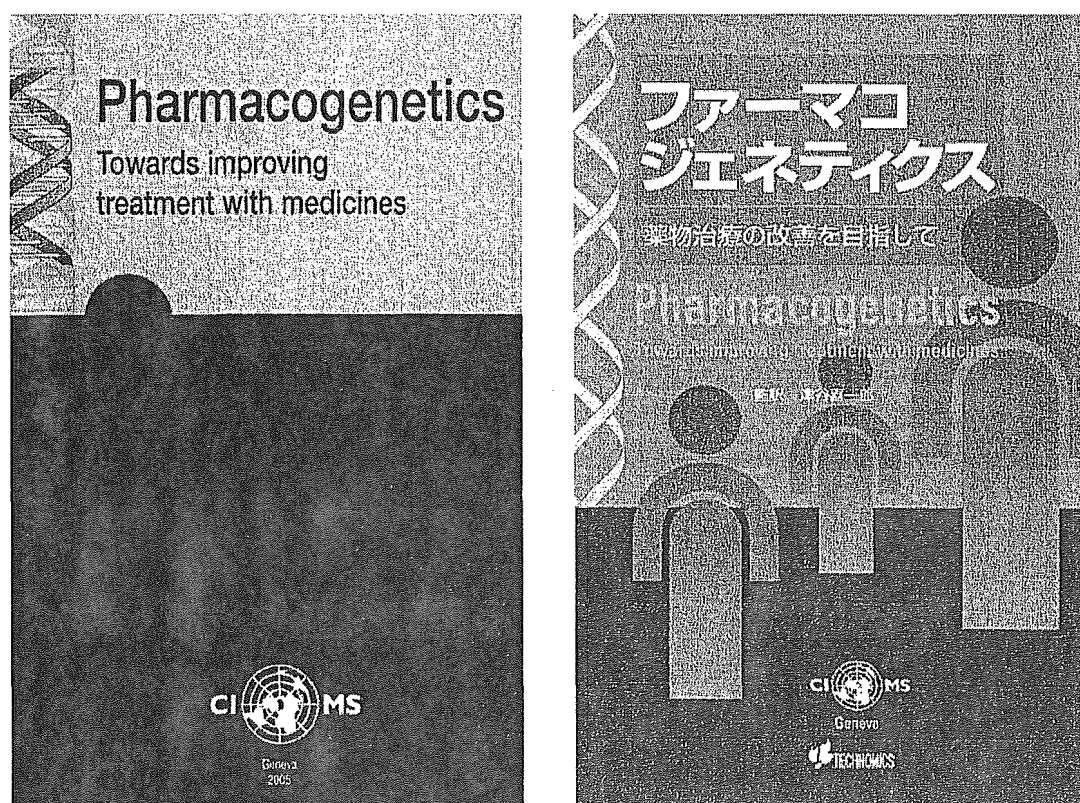


図 11-3 CIOMS Pharmacogenetics レポートの原本（2005）と日本語訳（2005）。

表 11-1 ELSI 領域におけるファーマコジェネティクスの世界の動き

1997		WHO	Report on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service
2000		UNESCO	Guidelines
2002	Nov	EMEA/CPMP	CPMP Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics
2003	Jan	CPMP	Concept Paper on Pharmacogenetics "Briefing Meetings"
2003	Feb	FDA	Draft Guidance for Industry and FDA Reviewers, Multiplex Tests for Heritable DNA Markers, Mutations and Expression Patterns
2003	Nov	FDA	Draft Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions
2004	Jul	EMEA	Understanding the Terminology used in Pharmacogenetics
2005	Jan	CIOMS	Report: Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines
2005	Mar	EMEA/CHMP	Draft Guideline on briefing meetings: format and content
2005	Mar	EMEA/CHMP	Draft Concept Paper on the Development of a Guideline on Biobank Issues Relevant to Pharmacogenetics
2005	Mar	FDA	Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions
2005	Apr	FDA	Draft Preliminary Concept Paper: Drug-Diagnostic Co-Development

表 11-2 ELSI 領域におけるファーマコジェネティクスの日本の動き

2001	Jun	MHLW	Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals
2001	Jun	MHLW	Methods of Drug Interaction Studies
2001	Apr	MHLW, MOE, MIT	Ethics Guidelines for Human Genome/gene Analysis Research
2003	Apr	JHSF	WG report: Clinical Application of Pharmacogenomics" including survey among industries
2003	Apr	JHSF	Symposium on Genomic-based Medicine 2003
2004	Jun	ABPI/JPM	R&D Conference 2004: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics—Perspectives in Regulatory science—
2004	Jun	MHLW	Draft notification: Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments
2005	Feb	MHLW, MOE, MIT	Revised Tripartite Ministries guidelines
2005	Mar	MHLW	Notification: Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments
2005	July	JPMA	Draft points for consideration on PGx trials

このワーキンググループの活動の、世界と日本のこれまでの特に、倫理的、法的、社会的課題 (Ethical, Legal and Social Implications: ELSI) の活動の流れの中での位置づけを、表 11-1 と表 11-2 に示す。CIOMS は、1949 年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) と国連教育科学文化機関 (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: UNESCO) により設立された機関で、生命倫理、保健政策、医薬品開発と使用、安全性などの活動を行っている。生命倫理の面では、2002 年 10 月に改訂された「人に係わる生物医学研究のための国際倫理ガイドライン」(International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects) がよく知られている。

このワーキンググループのメンバーを表 11-3 に示す。CIOMS のような国際機関はバランスを重要視する。ここでいうバランスには 2 つの意味がある。第 1 に産官学のバランス、第 2 に地

表 11-3 CIOM ファーマコジェネティクス・ワーキンググループのメンバー

Regulators:	Industry:
・ Afssaps (France) ・ BfArM (Germany) ・ EMEA (London) ・ FDA (USA) ・ Health Canada ・ Instytut Lekow (Poland) ・ MHRA (UK) ・ MHLW (Japan) ・ NAM (Finland) ・ WHO	・ Abbott Laboratories ・ Aventis ・ Bayer ・ GlaxoSmithKline ・ F. Hoffmann-La Roche ・ Merck & Co ・ Novartis ・ Pfizer ・ Serono ・ Schering-Plough ・ Yamanouchi
Academia:	
・ University of Tokyo ・ University of Copenhagen ・ Dr Mgrte Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmacologie	

表 11-4 CIOMS ファーマコジェネティクスレポート (2005) の内容

CONTENTS
Chapter
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
1. Process and Membership of CIOMS Working Group on Pharmacogenetics
2. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Australia
3. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Canada
4. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in China
5. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei
6. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union
7. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan
8. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Republic of Korea
9. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Singapore

理的バランスである。私はアジアにいて大学でファーマコエコノミクスという新しい分野を担当しているということで参加することになった。その後いくつかの経緯があり、日本の企業として山之内製薬（現・アステラス製薬）、行政は厚生労働省や医薬品医療機器総合機構から参加があった。