

- (5) ゲノム薬理学に関するサテライト会議、IUPHARM世界薬理学会議 (2006)  
Satellite Meeting on Pharmacogenomics, IUPHARM World Congresses of  
Pharmacology (2006)

#### 4. 製薬産業 Pharmaceutical Industry

薬物代謝、薬物反応性における民族差、薬物代謝酵素の表現型と遺伝子型との関係性 (relationship) に関する調査と解明が進められてきた。特に心血管疾患 (高血圧、心不全などを含む) や胃潰瘍などの患者を対象に、より精確 (precise) な処方を実施するための個別療法アドバンスセンターが近日設立される。また、複数の製薬会社が薬の有効性/副作用と特定の遺伝子型との関係性を調べる臨床試験を実施しようとしている。より多くの薬が個別化されたやり方で処方されるようになるだろう。

## Annex 5

### 中国台北における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Chinese Taipei

中国台北・医薬品評価センター前臨床部門  
薬物動態審査官  
邱怡君 (Yi-Jin Chiou, PhD)

#### 1. ガイドライン Guidelines

##### (1) 生命倫理に関するガイドライン Guidelines on Bioethics

台湾における生命科学研究は着実な進展をみせ、「研究目的で人試料を採取・利用するためのガイドライン」(Guidelines on Collection and Use of Human Samples for Research Purpose) などの生命倫理に関する一般的なガイドラインが作成されているが、現時点では、ヒトゲノム/遺伝子研究、遺伝子検査に関する国全体の生命倫理ガイドラインは存在しない。そのため研究機関は、基本的には施設内委員会が定める個々の研究ガイドラインや規定 (regulations)、ないし衛生署 (Department of Health: DoH) が定める臨床試験に関する一般的なガイドラインにしたがう。薬理遺伝学、ゲノム薬理学を含むヒトゲノム研究に関する倫理問題を取り扱う包括的研究ガイドラインの策定が目下、衛生署で検討されている。

##### (2) 「海外臨床データの受け入れにおいて考慮すべき民族的要因に関するガイドライン」

Guidelines on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

このガイドラインと衛生署が2000年に発表した関連通知は、民族的感受性の評価に基づいて新薬のブリッジングスタディを実施する必要性を定めたものであり、薬理遺伝学にも密接に関連する重要なガイドラインである。ある臨床データパッケージを評価する際は、遺伝多型を有する酵素、トランスポーターが薬物動態に大きく関与しているかどうかを判断する必要があることから、このガイドラインにより、製薬会社が遺伝多型の分析を含む多国間臨床試験においてアジア人を試験に組み入れることが促進されると期待される。

#### 2. ゲノム薬理学の基礎を構築するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for pharmacogenomics

##### (1) 遺伝医学のための国家研究プログラム

National Research Program for Genomic Medicine

- 1) これは2002年に開始された全国規模の5ヶ年プログラムであり、4分野の研究プ

プロジェクト-遺伝医学、バイオインフォマティクス、プロテオミクスと構造ゲノム科学、ELSI (倫理的、法的、社会的意味) -を含んでいる。国家科学委員会と衛生署が開始したこのプロジェクトには、台湾全土の医療センターや研究所から著名な医師や科学者が参加している。

- 2) 目的 (ゲノム薬理学関連)
- 疾患標的分子を特定し、治療薬発見を促すための新技術 (遺伝子デリバリー技術、ゲノム解析、遺伝子型決定、マイクロアレイ技術、プロテオミクス技術、治療薬発見プラットフォームを含む) の開発
  - 人が罹る病氣、すなわち癌、代謝性疾患、免疫疾患、神経疾患、精神疾患、心血管疾患、感染症などに関与している遺伝子多型/変位の特定
  - ELSI関連の研究プロジェクトの促進、ELSIプロジェクトの成果を政策決定者を対象とした具体的な報告もしくは推奨の形にして、ヒトゲノム研究の生命倫理にかかわる法律やガイドラインの制定を促す。

### 3) 進捗状況

今年はこの国家プログラムから生まれたプロジェクトの多くが実行に移され、ゲノム薬理学を含むあらゆる分野で進展をみせている。

- (2) 「スーパーコントロール・ゲノムデータベース」の構築  
Establishment of "Super Control Genomic Database"

- 1) 目的  
さまざまな風土病 (endemic disease) の研究に際して複数のコントロールを確保できるような、十分な標本数を含むコントロールプール (control pool) を構築
- 2) 進捗状況  
台湾在住の漢民族 (Han Chinese) の健康被験者 (N=3312) を募集した。疾患単位 (disease entities)、標本サイズ、ELSI問題、運営方法、管理機関を確立するための試験的研究は2005年までに実施される。疾患情報を含む数万個のDNA サンプルを採取する計画については試験的研究の実施後に検討される。ハイスループット遺伝子多型解析の実施に向け、薬物代謝酵素やトランスポーター、副作用に関与している可能性のある候補遺伝子の一塩基多型 (SNP) が選択されている。「スーパーコントロール」プールから任意に選ばれた被験者を対象にSNPの対立遺伝子、ハプロタイプの頻度を決定する。

- (3) 中央研究院生物医学研究所におけるゲノム薬理遺伝学プログラム  
The Pharmacogenomics Program at Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica

- 1) 目的
- ワルファリン、アザチオプリン、カルバマゼピンなどの薬によって引き起こされる副作用の遺伝的感受性データベースの構築
  - 有効性における個人差の原因となる遺伝的要因の特定
  - 薬理ゲノム学的プロファイリングを利用した薬物動態、薬力学的作用の解明。

### 2) 進捗状況

中程度-重篤な副作用が出ている患者を募集しており、臨床患者における特定の副作用 (カルバマゼピンによって誘発されるステイブンス・ジョンソン症候群のような命にかかわる深刻な症状を含む) のリスク要因となる遺伝子変異型が特定されつつある。

- (4) B型、C型肝炎ゲノム薬理学プロジェクト  
Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project

- 1) 目的  
インターフェロン (IFN) による治療を検討中の慢性C型肝炎新規患者におけるIFNの反応性の予測を可能にする患者のSNPを特定することにより、IFNのレスポンスとノン・レスポンスの遺伝的変異型のパターンを区別する。
- 2) 進捗状況  
国立台湾大学医学院付設医院と台湾における代表的なゲノム関連会社が提携して2つの研究を続行している。これらの研究では、IFN $\alpha$ の投薬を受ける患者がレスポンスとノン・レスポンスとに分類されている。抗ウイルス薬ワルファリン以上の8個の遺伝子において、B型、C型肝炎患者におけるIFNの反応性に影響すると考えられるSNPを10以上特定することに成功した。

### 3. 活動 Activities

- (1) シンポジウムとワークショップ Symposium and workshop  
過去数年にわたり、薬理遺伝学/ゲノム薬理学に関連する学術会議が数多く開催されている。会議の例を以下に示す。
- 台北科学技術法フォーラム-21世紀のバイオテクノロジー革命に対応した法改革 Taipei Science and Technology Law Forum-Legal Reform in Response to the Bio-Tech Revolution in the 21st Century  
個別治療のためのゲノム薬理学、遺伝子検査の活用、患者個人の遺伝子情報の保護などが討議された (2002年8月)
  - 臨床研究セミナーシリーズ-ゲノム薬理学とポピュレーション薬物動態学 Clinical Research Seminar Series-Pharmacogenomics and Population Pharmacokinetics

医薬品におけるゲノム薬理学の役割、規制当局の意思決定が討議された (2002年12月)

- 3) 生物医学研究とバイオインフォマティクスに関するワークショップ  
Workshop on Biomedicine Research and Bioinformatics  
ゲノム薬理学の課題、応用、規制に関する問題、バイオインフォマティクスに関する問題が討議された (2004年3月)

- (2) 医薬品評価センター Center for Drug Evaluation: CDE  
内部作業部会 (internal taskforce) の会合を通して、薬理遺伝学/ゲノム薬理学関連の研究プロジェクト、臨床試験の現状を把握し、ゲノム薬理学関連の法規則の制定に向けた衛生署、ELSIプロジェクト、医薬品評価センター間の連携を強める。

#### 4. 台湾の学会と産業界におけるゲノム薬理学の現状

Present situation of pharmacogenomics in academia and industry in Taiwan  
薬物動態ないし薬力学的作用にかかわる遺伝子多型を調べる研究プロジェクトは、おもに2つの研究組織の連携という形で、学会と主要な医療センターで盛んになってきている。ゲノム薬理学の分野に注目する民間の製薬会社はまだ少ないが、すでにゲノム関連会社数社が、ゲノム薬理学的アプローチを用いて主要な風土病の薬物反応にかかわる遺伝子やパスウェイを把握することによって疾患の診断と治療を改善し、最終的な治療を促進する試みを実践している。

- (1) 産業界と臨床研究機関との連携による主要プロジェクト

Major projects by collaboration between industry and clinical research institutes

- 1) 喘息  
アレルギー特異的IgEによって引き起こされる喘息の発病に決定的な影響力をもつ遺伝子を調べ、その機能や調節に影響する自然発生的な遺伝変異を特定しようとしている研究が1件ある。このプロジェクトにより、小児喘息におけるIgEレベルに上昇に関与するSNPがいくつか特定されており、特許申請が行われている。
- 2) 糖尿病  
糖尿病性腎症にかかわる遺伝子機能を調べることが目的とする。
- 3) 中薬のゲノム薬理学的開発  
このゲノムベースの生物医学研究は、高血圧や肝炎などのような主要疾患の診断の改善に向けた遺伝マーカーの特定、これらの疾患の治療法改善に向けた薬の開発を目的とする。

#### (2) 臨床研究と臨床試験 Clinical Research and Clinical Trials

- 1) フェニトイン (phenytoin)  
1ヶ月以上にわたってフェニトインによる治療を受けてきた合計169名のてんかん患者を対象に臨床試験が実施された。その結果、PCR-RFLPにより解析されたCYP2C9多型とCYP2C19多型の代謝活性に基づきフェニトインの投与量を最適化できることがわかった。
- 2) ゲノム薬理学分析のための血液サンプル採取と薬物動態に影響する遺伝子多型の評価を伴う多国間第III相試験、市販後臨床試験が数多く開始されている。
- (3) 診断キットの開発 Development of Diagnostic Kits  
1) C型肝炎の治療: IFNを用いた現行の単独療法もしくは併用療法に感受性を示す患者もしくは保因者を検出するためのゲノム薬理学的アプローチを用いた独自のDNAベースの診断技術が開発された。この診断技術の特許が出願されている。
- 2) 肝硬変、肝腫瘍、喘息、乳癌、糖尿病、糖尿病性神経障害などの主要疾患の早期発見と治療改善に向け、進行形の疾患のある患者やさまざまな薬により治療を受けている患者から得られたサンプルを収集し分析して数多くの分子診断関連技術や製品が開発されつつある。

## Annex 6

## 欧州連合における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the European Union

欧州連合 (European Union: EU) における薬理遺伝学とゲノム薬理学の開発は、ダイナミックな知識主導型経済を念頭に、研究と革新における欧州領域の構築を支援するよう、より大きな政策的枠組みの中で考慮する必要がある。これらの施策は、EU統合革新事業の促進を目的とするものであり、パブリックヘルス、産業、社会などの枠組みを通して効力を発揮する (首相閣僚理事会決議、リスボン、2000年3月 [http://ue.eu.int/ueDocs/cms\\_Data/docs/pressData/en/ec/00100-r1\\_en0.htm](http://ue.eu.int/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/ec/00100-r1_en0.htm))

2000年、欧州議会 (European Parliament) は、人類遺伝学の倫理的、法的、経済、社会的インパクトを評価するために、「近代医学における人類遺伝学と新技術に関する暫定委員会」(Technology Committee on Human Genetics and New Technologies in Modern Medicine) を設立した。この委員会が発表した2001年11月付けの報告案、2002年11月に採択された「生命科学とバイオテクノロジーに関する委員会通達に関する欧州議会報告書 - 欧州戦略」(European Parliament Report on the Commission communication Life Sciences and Biotechnology - A Strategy for Europe) の双方において、共通の法的枠組みを構築するためには、医療目的、非医療目的の遺伝子検査の活用に関する政策的措置が必要であると指摘している。

欧州委員会 (European Commission: EC) は、その他のEU機関との連携で数多くのイニシアティブを開始してきた。その中で、欧州委員会は遺伝子検査にかかわるさまざまな問題に取り組み、1) 新しい、もしくは、より優れた遺伝子検査の開発、2) 遺伝子サービスの質の向上、3) 倫理的、法的、社会的側面の分析、4) 関連政策の策定支援、5) 社会との対話の促進、6) 国際的な対話の奨励、に貢献しようとしている。

欧州委員会に属する複数の部門間で情報を共有し、互いのイニシアティブを支援し、重複のリスクを回避するために、遺伝子検査に関する「部門間調整」(inter-service) グループが設立された。このグループは定期的な会合をもち、閣僚理事会、欧州議会レベルで行われる主要政策事項の討議に備え、生物推進委員会 (Biological Steering Committee) に経過報告を行っている。

欧州委員会もまた、情報交換を促し、遺伝学分野における数多くの重要な国家イニシアティブ (DNA バイオバンクの設立や国家指針の発表など) の調整を図る目的で、加盟国代表者の参加による高度なレベルの調査委員会を設立するためのイニシアティブを始動してきた。

欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMEA) もまたゲノム薬理学関連活動の

一環として、2000年6月、ゲノム薬理学に関する実態調査セミナーを主催し、欧州医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP、2004年5月からCommittee for Medicinal Products for Human use: CMPHと名称変更)、産業界、患者組織などがこれに参加した。ワークショップで明らかになった優先事項に取り組みするために、2001年、CPMPによってゲノム薬理学に関する学際的特別専門家グループ (Ad Hoc Expert Group) が設立された。

2002年、「薬理遺伝学における専門用語に関するポジションペーパー」(Position Paper on Terminology on Pharmacogenetics) がCPMPによって公開され、本冊子にも添付されている (p.206を参照)。この資料は、臨床試験中の薬理遺伝学的検査実施から生成されたデータとサンプルの取り扱いにかかわる重要用語の使い方について説明したものであり、技術的、行政的、プライバシー保護などに関するCPMPの見解を示している。この文書は薬理遺伝学の専門用語に関する参考資料としてすでに国際レベルで受け入れられている。さらに、この文章は、患者団体が加わったCPMP作業班との協議を経て、専門家以外の一般の人にもわかる用語 (lay language) に書き換えられている。同文書の普及を図るために、2005年前半までにはすべてのEU言語版で入手可能となる。

2002年以来、EMEAは、要請に応じて欧州議会の数多くのイニシアティブ、特に研究の技術的側面や、薬理遺伝学とゲノム薬理学特有の倫理問題などについて、協力している。また、EMEAは遺伝子検査に関する部門間調整グループにも参加している。

2003年、CPMPは「薬理遺伝学に関するブリーフィング会議」(Briefing Meetings on Pharmacogenetics) という新たな取組みを開始した。この会議では、スポンサーと規制当局との間で、医薬品開発と科学的、規制の評価において薬理遺伝学に伴う主な技術的課題に焦点を当てた非公式の討議が行われる。EMEAで開催されるこのような非公式の会議に、2004年7月時点で製薬会社10社が参加を申し込んでいる。

この分野における国際的対話の必要性を見越し、EMEAは2001年後半、CIOMS薬理遺伝学ワーキンググループに加わり、さらにいくつもの国際会議 (2002年5月ワシントン、2003年10月ロンドン、2004年7月ワシントン) においてFDAとの間で協力を開始している。

著しい規制上の違いから地域レベルもしくはグローバルレベルの障壁が生じ、薬の開発、承認、臨床応用において、この新しいテクノロジーの最適な利用が阻まれることがないようにするためにも、EUレベル・国際レベルでさらなるイニシアティブを波及していく。

詳細については以下のURLを参考にするとよい。

<http://europa.eu.int/index.htm>

<http://heads.medagencies.org/>

<http://www.emea.eu.int/index/indexhl.htm>

<http://pharmacos.eudra.org/>

## 医薬品委員会 (CPMP)\* 薬理遺伝学における専門用語に関するポジションペーパー

Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics  
Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)  
London 21 November 2002  
EMEA/CPMP/3070/01

\* 2004年5月からCommittee for Medicinal Products for Human use: CHMPと名称変更

### 1. はじめに Introduction

薬理遺伝学は、一つの薬にすべての被験者が同様の反応を示すわけではないのではなく、このような個人間の違い (difference between individual) の一部は個々の遺伝的プロフィールの違いに起因するのではないかと、という見方から生まれた研究分野である。

ある集団における個人間のバラツキ (inter-individual variability) のすべてを医薬品開発プログラムにおいて明らかにすることは不可能であることから、医薬品開発プログラムにおける被験者 (subject) は、主に実務上の理由から、比較的同質の集団に属するものとみなされるのが現状である。薬物反応性に個人間の違いが予測される場合は、たとえば腎臓病や肝臓病の患者もしくは年齢による違いなど、ある特定のサブグループを対象とした試験が要請される。

薬物反応性の個人差における遺伝的要因の影響は、その他の要因の影響とは比べものにならないくらい大きく、薬理遺伝学はこの遺伝的要因の解明を目的とする学問である。幅広い被験者を対象とした遺伝的変異の分析により、同じ薬でも、特定の遺伝子型をもつサブグループは当該集団におけるその他の被験者と比較してより高い反応の確率をもちうることがある。全体的な遺伝的プロフィールは、民族性によって変わってくる。

遺伝学とゲノム学分野の発展に伴い、医薬品開発や薬物治療のあり方が従来とは変わってくると見込まれる。

利害関係者により調和され広く受け入れられた用語の使用により、対話における明確性が増すだろう。しかし現時点では、薬理遺伝学的臨床研究に欠かせない作業定義 (working definition) について合意された資料は存在しない。特に、倫理委員会、研究責任者、被験者との間のコミュニケーションを円滑にするために、薬理遺伝学的検査に関する記載を含むプロトコルやガイドラインの作成が早急に望まれている。

広範な協議を経て、CPMPは臨床試験の現状に即した定義をまとめた文書を合意のもとで作成した。これらの定義は、科学の発展を受け、またこれらから制定される法律を考慮しながら、適宜改定されていく必要があるだろう。ここに示される定義は、薬理遺伝学的検査に関する記載を含む個々の臨床プロトコルのシナリオに非常に関連深いものである。しかし、これらの定義は原則的には薬理遺伝学的検査以外の検査を用いる試験にも適用さ

れるものである。

「薬理遺伝学」(Pharmacogenetics) と「ゲノム薬理学」(Pharmacogenomics) という用語、さらには薬理遺伝学的検査のためのサンプルやデータの取り扱いの際に使用される用語については、科学的・技術的観点から定義した。

これらの定義は、適切な協議を経て専門家以外の一般の人々にもわかる用語 (lay-term) に書き換えられ、すべてのEU公用語に翻訳される。薬理遺伝学的検査プロトコルの内容や医薬品臨床試験のためのコンセンサスフォームの内容を理解する上で、規制当局、倫理委員会、医療専門家、被験者には有用な知的資産となるだろう。

### 2. スコープ Scope

このポジションペーパーは、薬理遺伝学的検査のプロトコルに頻出する重要用語、検査結果やサンプルが臨床試験でどのように使われるのかを説明する上でプライバシー保護の程度を定義するのに必要な重要用語に焦点をあてる。

どの程度のプライバシー保護を保証するのかは、データやサンプルを識別可能な被験者 (identifiable subject) にリンクすることがどの程度望ましいか、あるいはそれがどの程度可能かによって決まるものであり、サンプルリンケージの特定のカテゴリ (category of sample linkage) に対応する。

どの程度のプライバシー保護が最も望ましいのかは、研究内容、データの用途、法規制環境、研究責任者と研究スポンサーの関心に左右される。プライバシー保護の程度を決める際は、臨床試験に参加する被験者のプライバシーへのニーズに十分配慮する必要がある。

通常、研究における被験者のプライバシー保護の程度が高ければ高いほど、いったんサンプルが採取され、薬理遺伝学的検査が実施されてしまうと、研究の途中段階で個々のサンプルを撤回したり、検査結果について被験者個人に通知することは難しくなる。情報のプライバシーがどれだけ守られるのか、サンプル利用に関して被験者がどの程度管理 (control) できるのか、研究結果を知ることができるのか、はすべて、被験者の研究参加意志に影響を及ぼすものである。そのため、薬理遺伝学的検査実施が計画されている臨床試験に、どれだけの被験者を組み入れることができるのかは、プロセスの選択に大きく影響される。サンプルのコード化手順は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (good clinical practice: GCP)、もしくは関連EU指令 (EU directive) と添付のガイダンス資料 (guidance document) の指示にしたがって文書化されなければならない。報告されているエビデンスの検証 (validation) のためには一次研究 (primary study) のデータとオリジナル研究 (original study) に関する記録へのアクセスを、権限のある規制当局に提供しなければならぬ。規制当局がどの程度のレベルの資料を受領するのかは、研究の詳細、あるいはその他に入手可能なエビデンスや記録の有無によって変わるが、臨床アウトカムを特定の患者にリンクしなければならぬケースも存在する。原則的には、臨床試験に組み込

まれた患者を保護するための枠組みはすでに整備されており、若干の修正を加えれば、この枠組みを薬理遺伝学的検査実施を伴う臨床試験にも十分適用できると考えられる。

被験者が完全に匿名化され、サンプル/データが被験者個人にリンクされる可能性がまったくない場合、検査結果の有用性に大きなインパクトを与え、また関係当局によるGCP検査 (GCP inspection) やスポンサーによる監査 (sponsor audit) において検証されうる項目にもインパクトを与える。個々の被験者記録は、規制当局に提出するデータの重要な一部であることから、薬や臨床診断検査のラベルに加えるフレームの申請においては、匿名化したサンプルを用いた研究から得られたデータの使用は受け入れられない。

臨床試験を計画する研究責任者とスポンサーは、関係当局や倫理委員会のアドバイスを参考にしながら、研究目的の達成と被験者の安全性とプライバシーの権利保護とのバランスが最適化される方法を見つけるよう試みるべきである。

被験者のカルテ (medical record) と遺伝子型情報との間のリンクが断たれていても、被験者固有のDNAデータを用いることによってそのリンクが再構築される可能性があることがわかっていく。被験者の希望とプライバシー保護を尊重するためにも、そのようなリンクの再構築がないよう、手順 (procedure) は確実に保証されるべきである。同様の理由から、コードについてはランダムに割り振られた番号を含むべきで、プロトコル番号や、施設番号 (おそらく性別) に基づくものであってはならないとさらに勧められる。なぜなら、たとえばある特定のサイトで試験に組み入れられた被験者の数が少なかった場合、個々の被験者へのリンクの再構築が理論的に可能となることも考えられるためである。

### 3. 薬理遺伝学とゲノム薬理学 Pharmacogenetics and pharmacogenomics

現時点では、「薬理遺伝学」と「ゲノム薬理学」の定義に関する見解は文献によってさまざまである。実際、これらの用語はあまり区別されずに使われていることが多い。これらの用語に関して広く容認可能な作業定義の構築は、臨床試験への薬理遺伝学とゲノム薬理学の応用に向けた最初の有用なアプローチとなるだろう。薬理遺伝学とゲノム薬理学は、遺伝子検査という一つの大きな分野からは切り離して考える必要がある。後者は特にサンプルの取り扱い、データ、試験結果管理の機密性、において前者とは異なったレベルの懸念がある。

「薬理遺伝学」(pharmacogenetics) とは、薬物反応性に関与するDNA配列における個人間のバラツキ (interindividual variation) を研究する分野である。

「ゲノム薬理学」(pharmacogenomics) とは、易罹患性 (disease susceptibility) や薬物反応性にかかわる個々の遺伝子の発現における変異 (variability) を、細胞レベル、組織レベル、個人レベル、集団レベル、で研究する分野である。この用語は、薬のデザイン、発見、臨床開発、で広く適用可能である。

### 4. 薬理遺伝学的検査実施を伴う臨床試験におけるDNAサンプルとデータに適用される定義

Definitions applicable to DNA samples and data in clinical trials including pharmacogenetic testing

薬理遺伝学的研究のための人サンプル収集とその後のデータ管理にはいくつもの異なる用語が関係している。本書で説明する一連の用語は、サンプルとデータの取り扱いを適正にする鍵であり、さらには、臨床研究、規制当局による医薬品評価、診療、における薬理遺伝学的アプローチについて、製薬業界、倫理委員会、規制当局、被験者間のコミュニケーションの透明性を確保するのに欠かせない。

サンプルやデータの収集、ラベルの表示、保管などのために踏んだ手順は、収集したサンプルや検査結果を将来どのように利用できるのか、サンプルを提供した被験者に対して研究責任者、スポンサーがどのような責務 (obligation) を有するのか、の問題に直接的な影響を及ぼす。すなわち、被験者が研究の途中段階で参加への同意を撤回した場合に、情報を被験者もしくは被験者の担当医に返すことができるかどうか、さらには報告書や規制当局への申請資料において当該患者データの検証が可能かどうか、上述の手順によって決まる。また、研究に参加したい、あるいは参加したくないという被験者の気持ち (readiness) や意思 (willingness) に影響を与える要因として、検査結果の用途、被験者が受け取る情報の性格 (nature)、遺伝情報を第三者に開示することによって生じると考えられるリスク、などがあげられる。

薬理遺伝学的検査サンプルとデータの、ラベル表示とコード化のために表1に示す5つの定義を提案する。薬理遺伝学的検査におけるサンプルの取り扱い方法や、それに対応するプライバシー保護のレベル、規制上の目的のための情報利用、においてこれらの定義が直接的な意味合いをもつのかもあわせて説明する。サンプルの保管期間やその廃棄については、プロトコルもしくはコンセンサスフォームに明記されるべきである。あるいは、適切であれば、サンプルそのものの連結不可匿名化 (anonymization) の時期と手順がこれらの資料において明確にされるべきであろう。

#### (1) 識別可能なサンプルとデータ Identified samples and data

識別可能なサンプルとデータは、「個人を識別できる情報」、すなわち「氏名」(Name) や「社会保障番号」(Social Security Number) がラベルに表記されているサンプルやデータのことである。識別可能なサンプルとデータは、日常的な医療業務において取得されるデータとほぼ同様に扱われる。このようなサンプルやデータは、それがどの被験者に属するものなのかを直接把握できるため、研究からサンプルやデータを撤回し、被験者情報を更新し、被験者に結果を通知するのに容易である。また、試験の査察 (inspection) においては、被験者と報告結果との連結性 (connection) を証明することが可能である。その一方で、被験者の遺伝子型に関する情

報が被験者個人に直接リンクされ、識別可能なサンプルの使用におけるプライバシー保護は、通常のプライバシー保護のレベルと変わらなるところがない。試験の終了後、所定の時期に、長期的なプライバシー保護のために識別可能なサンプルやデータがコード化されることがある。プロトコルにはサンプルやデータが廃棄もしくは連結不可能匿名化されるかどうか、またその時期が明記されるべきである。

(2) シングルコード化されたサンプルとデータ Single coded samples and data

シングルコード化されたサンプルとデータとは、個人保護のための単一のコード (single code) が付されたサンプルやデータのことである。任意に割り振られた番号もしくは文字によるコード化が推奨される。

サンプルのコードを被験者個人のデータに結び付けるコードを保管するのは研究責任者 (investigator) である。このステップにより、被験者の個人情報や薬理遺伝学的分析の結果から切り離されることになる。研究者 (researcher) は、薬理遺伝学的データを把握していても、被験者の個人情報にはアクセスできない。コードを解くこと (breaking the code)、によってのみ被験者の個人情報が明らかになる。

希望があれば、研究の途上で被験者のサンプルを撤回し、被験者本人の検査結果を被験者もしくは医師に通知することも可能である。

被験者と薬理遺伝学的情報との間のリンクが単一のコードによって維持されるため、個々の被験者に関するデータの検証が可能である。サンプルをコード化した研究責任者は薬理遺伝学的データへのアクセス権を有している可能性があるため、医師と患者の間の秘密保持義務を含む被験者のプライバシー保護のレベルは従来の臨床試験業務におけるものと変わらない。

(3) ダブルコード化されたサンプルとデータ Double-coded samples and data

ダブルコード化されたサンプルとデータは、2回目のコード化を行うシステムにより、より入念なプライバシー保護が可能となる。サンプルとデータをさらにもう一度コード化することがさらなる保護を与えるのである。

最初のコードしか知らない研究責任者は、第2のコードは把握していない。このように、薬理遺伝学的検査結果を知っている者は、被験者識別子 (subject identifier) を含むデータセットと薬理遺伝学的検査に関する情報を含むデータセットとのコードをリンクするためのキーを使わない限りは、被験者について、コード化された識別子 (coded identifier) までではトレースできても、それ以上知ることができない。

ダブルコード化された検査サンプルと情報をリンクするコードキーは第三者によって保管される。研究責任者は、コード化されたサンプルないし情報を被験者に

表 1. サンプルのラベル表示のための5つの用語のまとめ

サンプルのラベル表示カテゴリ	被験者の個人情報と薬理遺伝学的データとの間のリンク	臨床モニタリングのために記録された情報の識別が可能になっているか	被験者が同意を撤回した場合の可能な措置	被験者に対する個々の検査結果のプライバシー保護の範囲
識別可能 Identified	直接可	可	サンプルはこれ以上利用されることのないよう即座に撤回できる	一般的なヘルスケアにおける情報保護 (confidentiality) と同様である
シングルコード化 Single coded	コードキーを紹介して間接的に可	プロトコルに記載された手順にしたがって可	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	臨床研究の標準 GCP原則に適合
ダブルコード化 Double coded	非常に間接的で、あるが、2つのコードキーを用いることによって可	プロトコルに記載された手順にしたがって可	サンプルはこれ以上利用されることがないよう即座に撤回できる	ダブルコード化は、シングルコード化よりもプライバシー保護を提供する
連結不可能匿名化 Anonymized	不可。薬理遺伝学的データと被験者の個人情報をリンクするキーが消去される	不可	サンプル及びデータは識別不可能である。一旦コードをリンクすれば、サンプルを撤回することは不可能である	薬理遺伝学的データが被験者個人にリンクされることはない
匿名 Anonymous	なし	不可	不可	完全

リンクするキーを所有してはならない。

ダブルコードのキーは、スポンサー組織が厳格な業務基準 (operating procedure) にしたがって、(法律、品質保証、臨床統計、にかかわる) 機密情報 (confidential information) の保管場所として指定されている場所である。あるいは、政府機関、法律顧問、研究に関与していないその他の適確な第三者などが外部機関がキーを保管してもよい。

検査から得られたサンプルとデータを患者個人にリンクするためには、2つのコードが必要となる。サンプルは被験者の個人情報を一切含まないが、2つのコードキーが存在する限りは被験者を特定することは可能であると考えられる。

シングルコード化されたサンプルの場合と同様、薬理遺伝学的データと被験者の個人情報との間にリンクが存在する限りは、サンプルやデータの撤回、被験者情報

の更新、検査結果の通知、プロセスの査察 (inspection)、は可能である。しかし、いかなる目的のためであれ、薬理遺伝学的情報が被験者の個人情報にリンクされる場合の条件は、研究プロトコルの細目 (specifics) に厳密にしたがって決定される。この条件は各プロトコルに、明確に記述され、被験者のインフォームド・コンセントに含まれている。

#### (4) 連結不可能匿名化されたサンプルとデータ Anonymized samples and data

連結不可能匿名化されたサンプルとデータとは、実用的な目的のために、ダブルコード化されたサンプルにおいて、第1のコードないし第2のコードをリンクするキーが消去 (delete) されたものである。前述のシングルコード化されたサンプルにおいてシングルコード化されたサンプルにおいてシングルコードキーが消去されたもの、また前述の識別可能なデータにおいて氏名/識別子が消去されたものもこの定義に含まれる。

連結不可能匿名化されたサンプルやデータにはもはや個人を識別できる情報は含まれていないことになる。いったんコードをリンクするキーが消去されれば、被験者の個人情報薬理遺伝学的検査結果に関するデータにリンクされることはもうない。これにより、個人データの安全性がより確実になる。

連結不可能匿名化が行われた後は、被験者のサンプルを分析から撤回したり、さらなる使用のために被験者情報を更新したり、被験者や被験者の担当医に検査結果を通知したり、はできない。また、試験の査察では、薬理遺伝学的データがある特定の患者を正確に反映したものが否かを確かめることもできない。

規制当局では、保管されていたサンプルによって臨床アウトカムに関する追加的情報を得られることもあるだろう。状況によってはやむをえず個々のデータについて患者個人にリンクしなければならぬこともあるため、サンプルの連結不可能匿名化には問題がある。

一般的に、連結不可能匿名化されたサンプルの使用は仮説生成 (hypotheses generating) することを目的とした研究に適しているが、ラベル情報の基となる臨床試験にはあまり適していない。

#### (5) 匿名サンプルとデータ Anonymous samples and data

匿名サンプルとデータとは、サンプルと被験者の個人情報との間に一切のリンクがないものを指す。

匿名サンプルには集団に関する情報 (例: 糖尿病の患者群から得られたサンプル) が含まれてはいても、被験者をたどれるような個人データは含まれていない。臨床情報は「コレステロール値 > 240mg/dlの50-55歳の男性」というような広義のデータに限定される。サンプルに何の臨床データも含まれないケースも多い。

このようなサンプルやデータの使用が可能になるのは、十分な集団規模が確保され、リンクの構築を阻止する対策がとられた場合である。

薬理遺伝学的研究のいくつかのタイプにおいて、匿名サンプルの使用は有用である。

#### 参考文献 References

- 1) European Directive 95/46/EC on the protection of individuals with regard to the processing of personal data
- 2) Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicines adopted on 4 April 1997
- 3) "Ethical aspects of human tissue banking" by the European Group of Ethics in science and new technologies dated 21 July 1998
- 4) European Parliament draft report issued by the Temporary Committee on Human Genetics and Other New Technologies in Modern Medicine (August 2001)
- 5) European Society of Human Genetics (ESHG) (<http://www.eshg.com/>)
- 6) EFPIA Pharmacogenetics Working Group: Terminology for Sample Collection in Clinical Genetic Studies (in press)
- 7) Rashmi R. Shah. Implications of Pharmacogenetics for the Regulatory Assessment of New Chemical Entities. *Pharmaceutical News*, 7 2000, (6) : 32-38
- 8) Due Theilade M, Ehler Knudsen L, Renneberg J. Regulatory Requirements for Inclusion of Pharmacogenetic Testing in Applications for Clinical Trials in Europe. *Regulatory Affairs Journal*, February 2001
- 9) McCarthy Pharmacogenetics. *BMJ* 2001; 322 (7293):1007-8.
- 10) Epidemiology set to get fast-track treatment. *Nature* 2001; 414: 139
- 11) Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-865
- 12) Mathew C. Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *BMJ* 2001; 322: 1031-134
- 13) Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351
- 14) Mathew CG. DNA diagnostics: goals and challenges. *Br Med Bull* 1999; 55: 325-339
- 15) Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847-56
- 16) Collins FS. Shattuck lecture: medical and societal consequences of the human genome project. *New Engl J Med* 1999; 341: 28-37



## 日本における薬理遺伝学とゲノム薬理学

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Japan

バイオフィロンティニアバーナードナース  
常勤顧問  
具嶋 弘(PhD)

### 1. ガイドライン Guidelines

(1) 厚生労働省 Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) からの薬理遺伝学に関する通知

厚生労働省が発表した薬理遺伝学関連の通知には以下の2つがある。

- 1) 医薬品の臨床薬物動態について (2001年6月1日) [医薬審発第796号 <http://www.mhlw.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010601-796/010601-769.pdf>]
- 2) 薬物相互作用の検討方法について (2001年6月4日) [医薬審発第813号 <http://www.mhlw.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010604-813/010604-813.pdf>]

(2) 生命倫理に関するガイドライン Guidelines on Bioethics

日本における薬理遺伝学の推進に関係する1件の法律と6件のガイドラインには以下がある。

- 1) 個人情報の保護に関する法律 (2003年5月30日) <http://www.kantei.go.jp/it/privacy/houseika/hourituan/>
- 2) ヒトゲノム研究の基本原則 (2000年6月) [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/index.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/index.htm)
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する法律 (2001年4月) [2004年12月に全部改正。施行は2005年4月] [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/0506270/htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/0506270/htm)
- 4) 日本衛生検査所協会「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理ガイドライン」(2001年4月) <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idenet/idsoudan/guideline/rimri.pdf>
- 5) 疫学研究に関する倫理ガイドライン (2002年6月) [2004年12月に全部改正。施行は2005年4月] <http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurimri/index.htm>
- 6) 臨床研究に関するガイドライン (2003年7月) [2004年12月に全部改正。施行は2005年4月] <http://www.imcj.go.jp/rimri/main/menu.htm>

- 7) 遺伝学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003年8月) <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>

個人情報保護法は2003年5月に成立した(施行2005年4月1日)。この法律は、学術研究分野、パブリックヘルス、健康にかかわる問題には適用されないとされており、それらには個別の法律やガイドラインの制定の必要性が検討されている。

上記のガイドラインのうち最も重要なものが、2001年4月に施行されたヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理ガイドラインである。2005年4月1日付けで個人情報保護法が施行されるのに伴い、このガイドラインは見直された。ゲノム学や遺伝学分野の研究者は、本ガイドラインが示すヒトゲノム・遺伝子解析に関する規則に準拠しなければならない。その基本原則はつぎの通りである。

- a. 人間の尊厳の尊重
- b. 事前の十分な説明と自由意志による同意 (インフォームド・コンセント)
- c. 個人情報保護の徹底
- d. 人類の知的基盤、健康および福祉に貢献する社会的に有益な研究の実施
- e. 個人の権利保障の科学的または社会的利益に対する優先
- f. 本指針に基づき研究計画の作成および遵守ならびに独立の立場に立った倫理審査委員会による事前の審査および承認による研究の適性の確保
- g. 研究の実施状況の第三者による実地調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保。

薬事法に基づき実施される臨床試験や市販後調査については、薬事法により規制されているため、本ガイドラインには含まれない。

<http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>

### 2. 薬理遺伝学の基盤を確立するためのプロジェクト

Projects to establish a foundation for pharmacogenomics

(1) 国際ハップマッププロジェクト The International Hap Map Project

- 1) 期間: 2002-2004会計年度 (3ヶ年)
- 2) 参加国: 米国、英国、日本、カナダ、中国
- 3) 目的: 薬理ゲノム学の臨床応用
- 4) スコープ: ハプロタイプマッピングのために、モンゴリアン、コーカシアン、アフリカ系アメリカ人のドナーより合計200-400の血液サンプルを採取。分析責任の25%を日本が担う。データは2004年に公開された。
- 5) 日本におけるプロジェクトリーダー: 中村裕輔 (東京大学医科学研究所)

(2) 遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト Project on Realization of a Medical

- Care System in accordance with Genetic Information
- 1) 期 間: 2003-2007会計年度 (5ケ年)
- 2) 予 算: 200億円
- 3) 目 的: 患者の遺伝子組成の解明による薬物治療の最適化
- 4) スコープ: 約30万人の患者から得られたDNAと血清を用い、有効性、副作用の発現、疾患に関するSNPを特定、癌や糖尿病を含む40の疾患を編羅しており、患者からは事前のインフォームド・コンセントを取得
- 5) プロジェクトリーダー: 中村裕輔 (東京大学医学科学研究所)

(3) 癌疫学研究 Cancer Epidemiology Research  
 全国10万人の患者から遺伝子サンプルを採取するプログラムと合わせ、2005年より本格的な癌疫学研究が開始される予定である。

(4) ファルマスイノベーション consortium: 日本製薬工業協会 (JPMA)

- 1) 期 間: 2000-2002会計年度 (3ケ年)
- 2) 予 算: 10億円
- 3) 目 的: 日本人を対象とした、薬物動態に関する遺伝子多型についての研究 (特に一般的な集団を対象としたSNP頻度解析) の推進、医薬品の研究開発基盤の整備、遺伝学的研究の促進を通じた国内外の医療への貢献
- 4) 結 果: 薬物動態に関係する202個の遺伝子における4272個のSNPに関する頻度解析結果が得られ、2003年12月に全世界に向けて公表した。996の細胞株が確立され、ヒューマンサイエンス研究資源バンク (HSRRB) に寄託された。CYPとトランスポーターの変異タンパク質の機能解析のための手法が標準化された。
- 5) 参 加 者: 日本製薬工業協会: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

3. 活動 Activities

- (1) 厚生労働省: Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW): 薬理遺伝学の活用に向けた施策を検討するための厚生労働省、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) による内部検討会
- (2) ヒューマンサイエンス振興財団 Japan Health Sciences Foundation (JHSF): ワーキンググループによるゲノム学に関する調査の実行、報告書の公表、薬理遺伝学の普及のためのシンポジウムの開催

(3) 日本医師会 Japan Medical Association (JMA): 医療研究などにおいて用いられる患者の個人情報保護するための個別の法律の制定を検討するための、ヒト遺伝情報

- の取扱いに関する委員会
- (4) 日本製薬工業協会 Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
- 1) 薬理遺伝学の普及のためのシンポジウム (2004年6月、京都)
- 2) 医薬品評価委員会: ワーキンググループ
- 3) 研究開発委員会: ワーキンググループ

また2005年7月1日には、日本製薬工業協会医薬品評価委員会から「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項 (案)」が出された。ゲノム・遺伝子解析を伴う医薬品の臨床試験を実施する際の基本方針を明らかにし、その環境整備を図るのが目的である。2005年8月末まで意見募集が行なわれた。

4. 日本の製薬産業による薬理遺伝学活用に向けた取組みの現状

Present situation of pharmacogenomics by the industry in Japan

ヒューマンサイエンス振興財団の調査報告書「ゲノム科学の臨床応用に向けて」(2003年4月発行)によれば、日本の臨床開発においてゲノム情報の活用は以下の通りである。開発段階もしくは開発計画段階にある化合物に関しては、現時点で製薬会社16社が遺伝子多型の影響について臨床的に調査を実施している、もしくはその実施を計画している。薬物代謝酵素に関しては、4件の臨床研究が進行しており、さらに6件の研究が近々開始される予定である。薬物反応性に関しては、3件の臨床研究が進行しており、7件の研究が近々開始される予定である。こうした現状をみると、遺伝子多型の影響を調べる臨床研究がこれから1-2年の間に急増することが予測される。現在、製薬会社5社が自社の市販薬を対象に、レスポンダーとノン・レスポンダーを特定し、特定の副作用の発現との関連性を調べるための前向き試験を計画している。その他の会社で、このような研究の実施計画がない主な理由として、現時点で適切な候補薬がないことがあげられる。

(1) 臨床応用の例 Examples of Clinical Usage

- 1) トラスツズマブ (trastuzumab): トラスツズマブの投与対象患者を選定するため
- のIHC検査、FISH検査の実施には保険が適用され、診療においてすでに実施されている。

(2) 臨床研究 Clinical Research

- 1) トログリタゾン (troglitazone): II型糖尿病用薬のトログリタゾンは、肝毒性が原因で200年5月、市場から回収されるに至った。110名の患者の血液サンプルから得られた51個の候補遺伝子における68個のSNPを分析した結果、代謝酵素のGSTT1、GSTM1におけるSNPが肝毒性の発現に寄与している可能性のある

- ことが明らかになった。
- 2) メシル酸イマチニブ (imatinib mesilate): 各患者の遺伝子発現に基づきメシル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) ゲファイチニブ (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、間質性肺炎に与するSNPを特定する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校臨床薬理学  
 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システム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の応用
  - 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)、申焯斗 (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: 俞香淑 (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3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

(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研究センター (Pharmacogenomics 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-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-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籍製薬会社もある。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](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](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。
- 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ストの審査、機密性、の倫理原則の採択。
  - 認可された施設での研究の実施
  - 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
  - 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・コロラティアブ社

(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/NUUS) 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.nccs.com.sg/Rsch/DMS_tissue.html), [http://www.nss.com.sg/rsch/rsch\\_therapy.htm](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/NUUS) 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/gistechnology-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](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関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に関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

- (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パツクランプ法を用いた、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年の第一-4半期にかけ、薬理遺伝学的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、全ゲノムスクラ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ICHのMI 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、薬利経済学 (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、その歴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らることになった。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ままでの例がない。同じ人が担当することで

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だ、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う強みがある。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、あるトピックに関するプロのみ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のよ様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。何度か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が支持された。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。私は薬剤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のチームの代表となった。さらに言いだすべしという事で、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、ファーマコジェ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つはとでも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、ファーマコジェネティクスの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、ある薬のスキヤ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、ファーマコジェ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、ファーマコジェ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、原本が改定される時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」の政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、ファーマコジェ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 gene ..... 28,31,177  
 ApoE4対立遺伝子 ApoE4 allele ..... 111  
 B型、C型肝炎ゲノム薬理学プロジェクト  
 Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project ..... 201  
 Clin Alert ..... 13,15  
 DNA検査実施 DNA testing ..... 105  
 EU指令 EU directive ..... 207  
 EUデータ保護条例  
 EU Data Protection Directive ..... 133,165  
 HIPPA法  
 Health Information Portability and  
 Accessibility Act ..... 133,165  
 HLA遺伝子型 HLA genotype ..... 29,178  
 PAHO/WHO生命倫理協力センター  
 PAHO/WHO Collaboration in Medical Centre  
 for Bioethics ..... 193  
 QT延長症候群 long QT syndrome:LQTS ..... 28,42,226  
 QT間隔延長 QT interval prolongation  
 ..... 14,23,27,28,41,43,44,45,46  
 $\beta$ 2-アドレナリン受容体  $\beta$ 2-adrenoceptor ..... 28

## ア行

あなた自身のものです Essentially yours ..... 192  
 アドボカシー・グループ advocacy group ..... 171  
 アレル変異 allelic variant ..... 83  
 暗示的 implicit ..... 129

## イ行

医学検査 medical test ..... 105,106,108,113,114  
 医師の裁量 physician's discretion ..... 129,131  
 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 counselling ..... 113,114  
 遺伝学疲れ genetics fatigue ..... 161  
 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 profiling ..... 119  
 遺伝情報 genetic information ..... 103,161

## 遺伝子例外主義

genetic exceptionalism ..... 121,123,136,146  
 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:  
 CPMP ..... 49,51,191,206  
 医薬品医療機器総合機構  
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:  
 PMDA ..... 216  
 医薬品給付諮問委員会  
 Pharmaceutical Benefit Advisory Committee:  
 PBAC ..... 140,151  
 易罹急性 disease susceptibility  
 ..... 2,83,93,94,133,161,162,196,208  
 医療用物品管理局  
 Therapeutic Goods Administration:TGA ..... 191  
 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 approach ..... 155  
 インフォームドコスト informal cost ..... 147  
 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 consent ..... 129,136

## ウ行

後向きコホート研究 retrospective cohort study ... 24  
 後向き症例研究 retrospective case study ..... 23

## エ行

英国医薬品庁  
 Medicines and Healthcare Products Regulatory  
 Agency:MHRA ..... 17  
 英国個人情報保護法 UK Data Protection ..... 133  
 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:EBHC ..... 140,191  
 エンリッチメント法 enrichment route ..... 69

組入れ基準 enrolment criteria .....69

ク行

血管浮腫 angio-oedema .....81

血漿中ホモステロイン濃度  
plasma homocystein level .....105

決定論的 deterministic  
ゲノムデータの自発的発生  
Voluntary Genomic Data Submission:VGDS  
健康アウトカム  
health outcome .....89,109,140,141,149,163

検出力 power .....71

検証的試験 confirmatory test .....94

コ行

公共政策 public policy .....136

高血圧患者のための薬物治療の個別化  
Individualization of drug therapy for patients  
with hypertension .....197

好酸球増加筋痛症候群  
eosinophilia-myalgia syndrome .....23,41

厚生労働省  
Ministry of Health, Labor and Welfare:MHLW  
候補遺伝子 candidate gene .....4,29,30,46,76,93,200,  
217,221,225,226

効用値 utility measure .....151

国際ハップマッププロジェクト  
International Hap Map Project .....195,215

国立臨床エクセレンス研究所  
National Institute of Clinical Excellence:NICE  
国家医療倫理委員会  
National Medical Ethics Committee:NMEC .....224

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  
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  
familial hypercholesterolemia .....105

カナダ保健省 Health Canada .....193

カナダ保健省の健康食品と保健局  
Health Product and Food Branch:HPFB .....194

カリウムチャネル potassium channel .....27

患者層別化 patient-stratifying .....144

患者団体 patient group .....168

患者(被験者)の除外 exclusion .....98,123

患者(被験者)の選択 inclusion .....7,15,16,146,148,149

完全浸透率 full penetrance .....109,110

完全浸透率検査 full penetrance test .....110,113

感度 sensitivity .....99,109,110,111,112,116,  
120,122,145,148,152

漢民族 Han Chinese .....200

シ行

ジェネリック薬 generics .....80

鑑別可能 identified .....126

鑑別可能なサンプルとデータ  
identified samples and data .....209

試験錯誤率 error and error .....163

施設内審査委員会  
Institutional Review Board:IRB .....167,179,220

事前確率 prior probability .....110

疾患要因検査 predisposition test .....110,113,114

質調整生存率  
quality adjusted life year:QALYs .....151

市販後監視システム Med Watch  
社会の団結 societal solidarity .....149

社会保険番号 Social Security Number .....209

集計分析 aggregate analysis .....115

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  
Research Center for Medication in Minorities .....197

承認後の調査 post approval surveillance .....130

承認申請資料 regulatory submission  
情報コンテンツ information content .....98

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  
single-coded samples and data .....126,211

新興経済諸国 emerging economies .....210

心室性不整脈 ventricular arrhythmia .....135,136

人頭割り支払制 capitation fee .....28

浸透率 penetrance .....156

新薬治療許可申請  
investigational new drug (IND) application 63,181

新薬承認申請 new drug application:NDA .....63,181

シ行

品質管理 quality control .....128

多遺伝子性 polygenic trait .....4

対立遺伝子 allele  
5,22,30,38,50,75,83,145,176,177,178,200

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  
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

ク行

スクリーニング検査 extrapyramidal symptoms .....23,41

スクリーニング必要数  
number needed to screen:NNS .....151

スプライシング異常 splicing defect .....38

スロー・アセチレーター slow-acetylator .....29,80

カ行

春察 inspection .....209

三環系抗うつ薬 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

セ行

正確度 accuracy .....80

正義原則 justice .....120,134,135

精度 precision .....96

成功確率  
probability of success:PoS .....66,68,69,70,76

生物製剤の承認申請  
biologics license application:BLA .....181

生命倫理諮問委員会  
Bioethics Advisory Committee:BAC .....224

セロトニントランスポーター  
serotonin transporter .....28

善行原則 beneficence .....120,130

シ行

増分費用効果比  
incremental cost-effectiveness ratio:ICER 150,151

訴訟用全数積立ファンド  
overall funding requirement .....15

ク行

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

代謝の遅い人 poor metaboliser:PM  
22,23,24,30,31,41,42,44,45,46,47,49,55,57,  
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,  
57,85,94,98,112,153,165

代諾者 representative .....128

多遺伝子性 polygenic trait .....4

体内差動 disposition .....1,26,85,93

対立遺伝子 allele  
5,22,30,38,50,75,83,145,176,177,178,200

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  
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

ス行

スクリーニング検査 extrapyramidal symptoms .....23,41

スクリーニング必要数  
number needed to screen:NNS .....151

スプライシング異常 splicing defect .....38

スロー・アセチレーター slow-acetylator .....29,80

民族間のパラッキ inter-ethnic variability . . . . .26  
民族的要因 ethnic factor . . . . .199

ファルマニッポコンソーシアム  
Pharma SNP Consortium:FSC . . . . .216  
風土病 endemic disease . . . . .200,202  
副作用 adverse drug reaction:ADR . . . . .

ノ行  
ノン・コンプライアンス non-compliance . . . . .1  
ノン・レスポンス non-responder . . . . .

ハ行  
ハイスループット high-throughput . . . . .3,39,75,87,200  
発展途上国 developing nations . . . . .135  
ハプロタイプ . . . . .

知的所有権 intellectual property . . . . .127,128,136  
運発性ジスキネジア 非体外路症候群  
tardive dyskinesia and extrapyramidal syndrome . . . . .31  
中核的な臨床試験 pivotal clinical trial . . . . .99  
中間代謝型 intermediate metaboliser:IM . . . . .22  
中薬のゲノム薬理学と近代化  
Pharmacogenomics and modernization of  
Chinese herbs . . . . .196  
超高度代謝型 ultrarapid metaboliser:UM . . . . .

無危害原則 non-maleficence . . . . .120  
無形コスト intangible cost . . . . .147,148

副作用Aタイプ adverse drug reaction:type A . . . . .7,9  
副作用Bタイプ adverse drug reaction:type B . . . . .7  
副作用Cタイプ adverse drug reaction:type C . . . . .7  
副作用Dタイプ adverse drug reaction:type D . . . . .7  
副作用Eタイプ adverse drug reaction:type E . . . . .7  
副作用Fタイプ adverse drug reaction:type F . . . . .7  
脂薬順守 adherence . . . . .141  
プライバシー privacy . . . . .132  
ブリーフィング会議 briefing meeting . . . . .205  
ブリッジング試験 bridging study . . . . .51  
ブローチ薬 probe . . . . .39,57,220  
分子鑑別診断 molecular differential diagnosis . . . . .135  
分析感度 analytical sensitivity . . . . .96  
分析的妥当性 analytical validity . . . . .96,99

ベ行  
米国食品医薬品局  
US Food and Drug Administration:FDA . . . . .8,10,12,46,49,51,147,179,181,182,183  
ヘテロ合体遺伝子型 heterozygous . . . . .22,49  
ベルモントレポート Belmont Report . . . . .120  
変異型対立遺伝子 variant allele . . . . .3,3,24,23,26,31,39,40,43,58

ヒ行  
被験者識別 subject identifier . . . . .210  
人用医薬品委員会  
Committee for Medicinal Products  
for Human use:CMHP . . . . .191  
ヒューマンサイエンス振興財団  
Japan Health Sciences Foundation:JHSF . . . . .216  
表現型 phenotype . . . . .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  
表現型模写 phenocopy . . . . .5,110,116  
費用効果分析  
cost-effectiveness analysis:CEA . . . . .150  
費用効用分析  
cost-utility analysis:CUA . . . . .151  
費用最小化分析  
cost-minimisation analysis:CMA . . . . .150  
費用対効果  
cost-effectiveness . . . . .30,31,58,73,76,77,78,80,88,  
94,139,142,157,166,167  
費用対利益比 cost/benefit ratio . . . . .131  
費用便益分析 cost-benefit analysis:CBA . . . . .149,150

フ行  
ファーマコゲノミクス・ワーキンググループ  
Pharmacogenomic Working Group:PWG . . . . .125  
ファーマコビジランス pharmacovigilance . . . . .12,56

モテル化 modeling . . . . .140  
モルヒネ毒性 morphine toxicity . . . . .23  
モンテ・カルロ法 Monte-Carlo method . . . . .154

薬物相互作用 drug interaction  
薬物動態 pharmacokinetics . . . . .7,8,9,16,29,45,47,49,54,84,89  
薬物動態学的パラメーター  
pharmacokinetic parameter . . . . .68  
薬物トランスポーター drug transporter . . . . .21  
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 target . . . . .2,44,176  
薬理学 pharmacodynamics . . . . .2,21,37,38,167,201  
薬理学的標的 pharmacological target . . . . .  
野生型 wild type . . . . .21,27,42,44,50,54,55,57,58,76,89,  
94,24

ヘ行  
保固者 carrier . . . . .57,113,115,122,203  
法医学的検査 forensic test . . . . .105,106,108,113  
包括予算システム global budget system . . . . .129  
保存サンプル repository of sample . . . . .156  
ホモステイン尿症 homocystinuria . . . . .105  
保有率 prevalence . . . . .134,152,157

マ行  
前向き研究 prospective study . . . . .9,10,24,109,165  
マネージドケア市場 managed care market . . . . .150

ミ行  
民族間の差 inter-ethnic difference . . . . .26,47,50,51

薬剤経済学的評価  
pharmacoeconomic evaluation . . . . .139,140,149,157  
薬物相互作用 drug interaction  
薬物動態 pharmacokinetics . . . . .7,8,9,16,29,45,47,49,54,84,89  
薬物動態学的パラメーター  
pharmacokinetic parameter . . . . .68  
薬物トランスポーター drug transporter . . . . .21  
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 target . . . . .2,44,176  
薬理学 pharmacodynamics . . . . .2,21,37,38,167,201  
薬理学的標的 pharmacological target . . . . .  
野生型 wild type . . . . .21,27,42,44,50,54,55,57,58,76,89,  
94,24

ニ行  
日本医師会 Japan Medical Association:JMA . . . . .49  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

ノ行  
データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

ト行  
特異度 specificity . . . . .96,99,109,110,111,112,  
116,122,134,145,148,152  
匿名 anonymous . . . . .126,211  
独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee:IEC . . . . .167,179  
トップダウン「指令」アプローチ  
Top-down "directive"approach . . . . .155,156

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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

ト行  
特異度 specificity . . . . .96,99,109,110,111,112,  
116,122,134,145,148,152  
匿名 anonymous . . . . .126,211  
独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee:IEC . . . . .167,179  
トップダウン「指令」アプローチ  
Top-down "directive"approach . . . . .155,156

ニ行  
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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

ノ行  
データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

ト行  
特異度 specificity . . . . .96,99,109,110,111,112,  
116,122,134,145,148,152  
匿名 anonymous . . . . .126,211  
独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee:IEC . . . . .167,179  
トップダウン「指令」アプローチ  
Top-down "directive"approach . . . . .155,156

ニ行  
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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

ノ行  
データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

ト行  
特異度 specificity . . . . .96,99,109,110,111,112,  
116,122,134,145,148,152  
匿名 anonymous . . . . .126,211  
独立倫理委員会  
Independent Ethics Committee:IEC . . . . .167,179  
トップダウン「指令」アプローチ  
Top-down "directive"approach . . . . .155,156

ニ行  
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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

ノ行  
データ的所有 ownership of data . . . . .128  
データ保管 data storage . . . . .146  
データ保護 data protection . . . . .115,165  
適応外使用 off-label use . . . . .131  
出来高払い free-for-service . . . . .156  
撤退 withdrawal or withdraw . . . . .3,8,12,13,27,29,31,48,63,80

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:JMA . . . . .217  
日本製薬工業協会  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association:  
JPMA . . . . .216,217

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

三行

陽性的中率 positive predictive value:PPV  
.....4,5,96,99,109,110,111,116,145,148  
用量減試験 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

ラ行

ライデン第5因子変異  
Factor-V-Leiden variant .....111,114  
ラピッド・アセチレーター 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

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 presentation .....22,40,41,85  
臨床的症候 clinical onset .....111,112  
臨床的妥当性 clinical validity .....67,96,99  
臨床的交検証 clinical validation .....74  
臨床的有用性 clinical utility .....31,83,96,99,165

リ行

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  
anonymized samples and data .....212

欧文索引

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 .....5,22,30,38,50,75,83,  
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  
apoE4 allele ApoE4対立遺伝子 .....134  
attrition rate 脱落率 .....111  
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

A

biologics 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 プリーフィング会議 .....205

C

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 臨床的交検証 .....74  
clinical validity 臨床的妥当性 .....67,96,99  
Committee for Medicinal Products  
for Human use:CMPPH  
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 検証の試験 .....94  
contraindication 禁忌 .....28,38,53,71,170,180  
cost/benefit ratio 費用対利益比 .....131  
cost-benefit analysis:CBA 費用便益分析 .....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  
費用効果分析 .....150  
cost-minimisation analysis:CMA  
費用最小化分析 .....151  
cost-utility analysis:CUA 費用効用分析 .....151  
current predictability 予測可能性 .....121

B

Belmont Report ベルモント・レポート .....120  
benefit sharing 利益共有 .....120,130  
Bioethics Advisory Committee:BAC  
生命倫理諮問委員会 .....224  
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

D