

表 11-10 インフォームド・コンセントに当たっての必要項目¹⁾

The PG informed consent should include:

- 1) A statement of clear rationale
- 2) Fields of study for sample use
- 3) Length of time the sample will be stored
- 4) Sample coding
- 5) Options to withdraw the sample
- 6) Expected benefits to the patient or others (if any)
- 7) Potential risks
- 8) Treatment of and participant's access to the study results
- 9) Handling of intellectual property generated from the use of samples
- 10) Ownership or custodianship of samples
- 11) Ownership or custodianship of data
- 12) Access to samples and data
- 13) Liability of the investigator

スは否認から承認に、つまり各国のガイドラインや規制要件によって承認、否認の状況は変わってきている。

11-7

日本でのファーマコジェネティクスの受容

さて、日本ではこのようなファーマコジェネティクスはどのように受け取られているだろうか？ ここでは2005年7月にインターネットを用いてアンケートを行った調査結果を紹介しよう⁹⁾。500人を対象として、20代から60代の年代ごとに等しい数の人を対象とした。結果をみると、日本では約8割の人がゲノムという言葉を知ったことがある。また、ゲノム情報に基づいた医療については約5割の人が聞いたことがある。

そこで、いくつかの質問の後に以下のようなメッセージを提示した。

「新しいクスリが開発されて、多くの患者さんに安心して使用していただくためには、発売前にそのクスリの試験が必要です。新しく開発されたクスリを患者さんに使用していただき、安全かつ人の病気に有効であるかどうかの試験を何段階かにわたって行います。この試験を「治験」といいます。そして、それらの結果をもとに厚生労働省に申請し、販売の承認を得ることになります。

通常、1つのクスリの治験に参加する患者さんの数は、全体でおおよそ1,000人とされています。しかし、クスリが販売され、実際に患者さんに使われた時は1万人に1人という確率でおこる重い副作用もあります。治験に参加した時に提供していただいた血液などを保存しておき、予期せぬ副作用がおきた時などに、あらためてファーマコゲノミクス研究に使用することも考えられます。それにより、そのクスリがさらに安全に使えるようになる可能性があります。」

このメッセージを提示した上で、以下の質問をした。

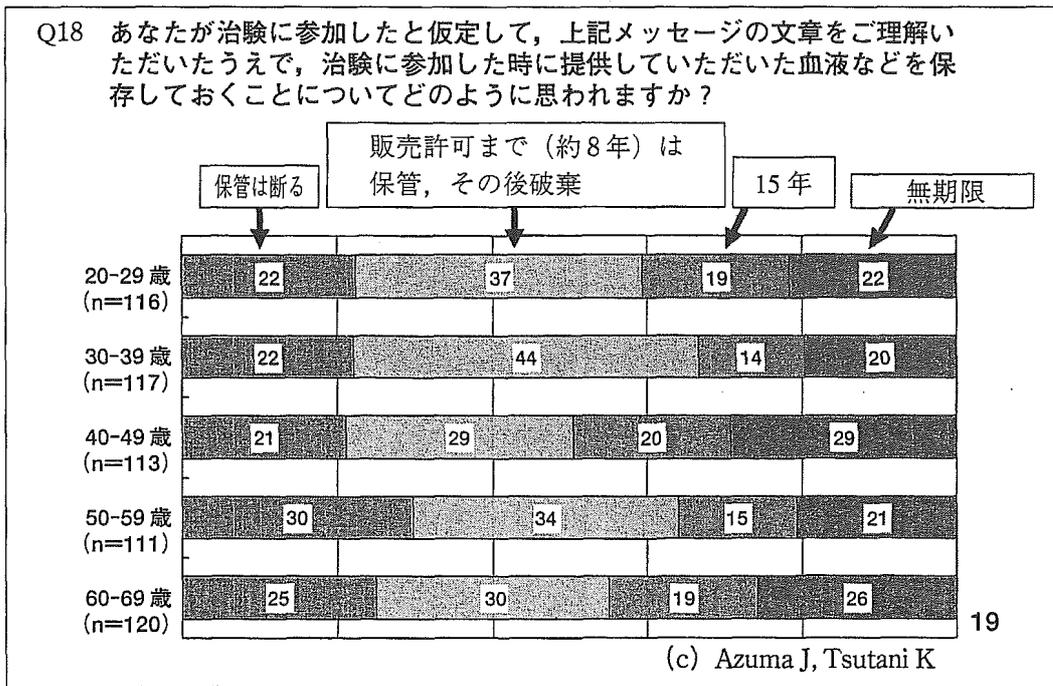


図 11-10 サンプル保管期間に対するインターネット調査結果

「あなたが治験に参加したと仮定して、上記メッセージの文章をご理解いただいたうえで、治験に参加した時に提供していただいた血液などを保存しておくことについてどのように思われますか？」

結果を図 11-10 に示す。保存を不可とする人が 25% である。保存してもよいというケースでは、約 35% の人が販売許可まで、20% 弱の人が 15 年間、また 25% の人が永遠に保存してよいと答えている。ただし、若干年代によって違いがある。

当然、インターネット調査の場合はパネルがすべての日本人を代表しているわけではないが、一定の傾向は把握できるであろう。

最後に、遺伝子例外主義 (genetic exceptionalism) について述べる。遺伝子例外主義とは「遺伝情報を他の医学情報から特別視し、保護すべき」という考えをさす。これに対して、遺伝情報は医学情報の一種であり、その情報コンテンツ (information content) に応じて、しかるべく取扱うべきだとの考えがある。先の CIOMS レポートも後者の考えに基づいている。この遺伝子例外主義問題は、遺伝情報をどのようにとらえるかによって、考えが変わってくる。欧米では遺伝情報を HIV 情報のような医療センシティブ情報の一つとして理解する傾向が強まっており、医療従事者や法律家において遺伝子例外主義に批判的な議論が起きている。日本では、本格的議論はまだ起きていない。今後、遺伝子例外主義の是非をめぐる議論を積み重ねていく必要がある。その際には、治験審査委員会や倫理委員会のメンバーを含めたプロフェッショナル・エデュケーションや国民のパブリック・エデュケーションが強く勧められる¹⁰⁾。

おわりに

ファーマコジェネティクスに関する問題は、大きく、生物学的複雑性、技術的な障害、ビジネス関連の障害、診療における障害、一般の認知 (perception) にわかれる。本章では、主に臨床試験に係わる技術的な問題と、ビジネスに係わる経済的、さらに一般の認知にも関係する倫理面について論じた。倫理が経済面にも大きく関与するのは、ファーマコジェネティクスが初めてのケースではない。1995年にICH-GCPが設定され、日本では1998年に新GCPが完全施行された。その後の日本での臨床試験の動きをみると、臨床試験のコストの上昇、治験の数の減少、治験の海外への移行、CROやSMOなどの興隆という大きな動きがみられた。21世紀をまたぐあたりから始まるファーマコジェネティクスを用いた臨床試験は、倫理と経済に大きな影響を与える第二の波と考えられる。ファーマコジェネティクス臨床試験の問題の解決に「速効」を示す手立てはない。ファーマコジェネティクスのゴールは、薬を効率的に開発し、標的を絞って患者に投与し、よりよいアウトカムを得ることである。このゴール達成には、知性 (intellect)、忍耐 (persistence)、精励 (hard work) が必要であろう¹⁾。

参考文献

- 1) Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines. Geneva: CIOMS 2005. [津谷喜一郎 監訳. ファーマコジェネティクス —薬物治療の改善を目指して—. テクノミック 2005.]
- 2) 津谷喜一郎. 臨床試験の登録と結果の公開 (ポジティブ, ネガティブを含めて) —医薬経済学の立場から—. 臨床医薬 2005; **21**(1): 47-57.
- 3) 津谷喜一郎. 臨床試験に関する「オタワ声明」と「ジュネーブ会議」の動向. 薬理と治療 2005; **33**(6): 543-66. [http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/ottawa/ottawaindex.htm]
- 4) 津谷喜一郎. 集団に効くことと個人に効くこと—「効き目」のコミュニケーション—. 日本東洋医学雑誌 1998; **48**(5): 569-98. [厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室・監修. わかりやすいEBM講座. 厚生科学研究所, 2000にも転載. p.77-119.]
- 5) Bobbio M, et al. Completeness of reporting trial results: effect on physician's willingness to prescribe. *Lancet* 14 May 1994; **343**: 1209-11.
- 6) Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998; **317**: 307-12.
- 7) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004; **328** (7454): 1490-7 [津谷喜一郎, 中山健夫, 島村治子 (訳). エビデンスの質とお勧め度のグレーディング. 薬理と治療 2005; **33**(12): 1241-54]
- 8) Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; **60**(24): 6921-6.
- 9) 東 純一, 津谷喜一郎, 玉起美恵子, 渡邊裕司, 藤尾 慈. ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 臨床薬理 2005 Suppl: S188 [full paperを投稿準備中]
- 10) 額賀淑郎, 津谷喜一郎. 「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; **134**(12): 2385-90.

13



ファーマコゲノミクス と倫理

玉起美恵子 (アステラス製薬(株)研究企画部課長)

具嶋 弘 ((独)医薬基盤研究所監事)

はじめに

1990年から2004年までの15年間に、安全上の理由により34種類の医薬品が市場から撤退している¹⁾。最近では、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 選択的阻害薬ロフェコキシブ rofecoxib (バイオックス® Vioxx®) を18か月以上服用する患者は心臓障害のリスクが高まるという臨床試験APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) の結果を受けて2004年9月にメルクがバイオックスを自主回収した。バイオックスは米国では1999年の承認後、回収されるまでに2000万人以上が服用していた。日本では、第Ⅲ相臨床試験が行われていたが、中止された。2005年9月現在、約6400件の訴訟が起こされ、賠償金の支払いが約3兆円に達するのではないかとの試算もある。このような事件が企業に与える損害は大きく、その経営基盤を揺るがしかねない。いかに副作用の発生を抑えて市場からの撤退と訴訟を避けるかが医薬品開発における重要な課題となっている。ファーマコゲノミクスが注目されている理由の一つとして、この問題を解決する手段の一つになるのではないかと期待されていることがある。

13-1



ファーマコゲノミクスとは

厚生労働省(厚労省)の「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」²⁾では「臨床薬理試験およびその他の臨床試験において、医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別する等の手段を用い、被験薬の有効性、安全性等を探索的、検証的に解析・評価することをファーマコゲノミクス(ゲノム薬

表 13-1 Drugs withdrawn from various markets (1990 to 2004) for safety reason¹⁾

Drug	Year of withdrawal	Reason(s) for withdrawal from market
Dilevalol	1990	Hepatotoxicity
Triazolam	1991	Neuropsychiatric reactions
Terodiline	1991	QT interval prolongation and TdP
Encainide	1991	Proarrhythmias
Fipexide	1991	Hepatotoxicity
Temafloxacin	1992	Hypoglycaemia, haemolytic anaemia and renal failure
Benzarone	1992	Hepatotoxicity
Remoxipride	1993	Aplastic anaemia
Alpidem	1993	Hepatotoxicity
Flosequinan	1993	Excess mortality possibly due to proarrhythmias
Bendazac	1993	Hepatotoxicity
Soruidine	1993	Myelotoxicity following drug interaction
Chlormezanone	1996	Hepatotoxicity and severe skin reactions
Tolrestat	1996	Hepatotoxicity
Minaprine	1996	Convulsions
Pemoline	1997	Hepatotoxicity
Dexfenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension
Fenfluramine	1998	Cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension
Terfenadine	1998	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Bromfenac	1998	Hepatotoxicity following prolonged administration
Ebrotidine	1998	Hepatotoxicity
Sertindole	1998	QT interval prolongation and potential for TdP
Mibefradil	1998	Statin-induced rhabdomyolysis following drug interaction and concerns on other potential drug interactions, including the risk of TdP
Tolcapone	1998	Hepatotoxicity
Astemizole	1999	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Trovafloxacin	1999	Hepatotoxicity
Grepafloxacin	1999	QT interval prolongation and TdP
Troglitazone	2000	Hepatotoxicity
Alosetron	2000	Ischaemic colitis
Cisapride	2000	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Droperidol	2001	QT interval prolongation and TdP
Levacetylmethadol	2001	Drug interactions, QT interval prolongation and TdP
Cerivastatin	2001	Rhabdomyolysis following drug interactions
Rofecoxib	2004	Myocardial infarction and strokes

(TdP = torsade de pointes)

理学) という」と規定されている。

また、日本製薬工業協会(製薬協)自主ガイドライン(案)³⁾ではファーマコゲノミクスとファーマコジェネティクスを次のように定義している。

- 1) ファーマコゲノミクス (pharmacogenomics) : 細胞, 組織, 個人, 民族のレベルにおいて, 薬に対する生体応答の差異をゲノム情報に基づいて調べる研究分野であり, 治療の最適化などに関連している。したがって, 創薬および臨床開発において, 個々人の薬剤に対する反応性や疾患の感受性に関与する遺伝子の発現の多様性を研究, 例えば Responder/Non-responder の判定なども含む科学分野を指す。
- 2) ファーマコジェネティクス (pharmacogenetics) : 1950年代から薬に対するヒトの反応性の個人差を説明する因子(病態, 食事・栄養状態など)の研究が始まり, 薬が作用するターゲット分子や薬物動態に影響する生体側の生まれつきの個体差, すなわち遺伝的因子の関与するものを対象とする学問として発展してきたもので, 今日までに薬物動態に関与する分子種を中心に展開されてきている。

欧州では EMEA/CPMP/3070/01⁴⁾ に次のような記載がある。

- 1) There is at present no consensus in the literature on the definitions of “pharmacogenetics” and “pharmacogenomics”. Actually the terms are frequently used interchangeably.
- 2) Pharmacogenetics is the study of interindividual variations in DNA sequence related to drug response.
- 3) Pharmacogenomics is the study of the variability of the expression of individual genes relevant to disease susceptibility as well as drug response at cellular, tissue, individual or population level. The term is broadly applicable to drug design, discovery, and clinical development.

米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス「Pharmacogenomic Data Submissions」⁵⁾では次のように定義されている。

- 1) For the purposes of this guidance, pharmacogenomics is defined as the use of a pharmacogenomic or pharmacogenetic test in conjunction with drug therapy.
- 2) Pharmacogenetic test: An assay intended to study interindividual variations in DNA sequence related to drug absorption and disposition (pharmacokinetics) or drug action (pharmacodynamics), including polymorphic variation in the genes that encode the functions of transporters, metabolizing enzymes, receptors, and other proteins.
- 3) Pharmacogenomic test: An assay intended to study interindividual variations in whole-genome or candidate gene, single-nucleotide polymorphism (SNP) maps, haplotype markers, or alterations in gene expression or inactivation that may be correlated with pharmacological function and therapeutic response. In some cases, the pattern or profile of change is the relevant biomarker, rather than changes in individual markers.

このようにファーマコゲノミクスの定義は様々であり, ファーマコゲノミクスの理解を広める上での障害の一つとなっていると考えられるが, 2005年11月にシカゴで ICH (International Conference on Harmonization) 会議が開かれ, ファーマコゲノミクスの非公式のワーキングで, terminology (用語定義) を検討課題とすることが確認された⁶⁾ こともあり, 今後, 世界的なレ

ベルで用語の統一が図られることが期待される。次に製薬企業等によるファーマコゲノミクスの取り組みの状況について簡単に紹介する。

13-2

ファーマコゲノミクスの現状

EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異は、ゲフィチニブ gefitinib (イレッサ® Isessa®) の有効性を予測しうる重要な因子であることが示されている^{7,8)}。アストラゼネカは、レスポンダーと副作用に関係する SNPs (一塩基多型) を発見するため東京大学医科学研究所と共同研究を行っている。また、バイオマーカーを開発するために東京医科大学臨床プロテオーム・センターおよびメディカルプロテオスコープと共同研究を行っている。

FDA は 2005 年 6 月、イリノテカン irinotecan (カンプトサル Camptosar®) の添付文書を改訂し、グルクロン酸転移酵素 UGT1A1 の遺伝子多型である * 28 をホモでもつ患者では、用量を減量しなくては副作用が生じる危険性があると明記した⁹⁾。そして 8 月に、Invader UGT1A1 Molecular Assay が認可された¹⁰⁾。日本でも、第一製薬、第一化学薬品が、診断薬を開発中であるという。これまでに、FDA は遺伝子検査として、シトクロム P450 の 2D6 および 2C19 の変異を検出する Roche AmpliChip¹¹⁾ 並びに HIV の薬剤耐性に係わる変異を検出する TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit を認可している。

製薬協基礎研究部会では、2005 年 1 月から 2 月にかけてトキシコゲノミクスおよびファーマコゲノミクスの取り組みについて加盟企業 80 社を対象にアンケート調査を実施した (有効回答数 63)¹²⁾。その結果、トキシコゲノミクスは約 40 % (24 社) の企業で導入され、創薬段階での薬物ふるい分け、前臨床試験での毒性予測、ヒト副作用の予測、毒性メカニズム解析、バイオマーカーによる毒性評価、バイオマーカー確立、他剤との差別化に活用されていた。酵素誘導評価においてレポーターアッセイ、RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) を取り入れている企業も含め、何らかの形でファーマコゲノミクスを薬物動態評価に取り入れている企業は約 45 % (30 社) であった。

製薬企業主導で臨床研究等を実施している医薬品としてトラスツズマブ trastuzumab (ハーセプチン® Herceptin®)、トログリタゾン troglitazone (ノスカール®)、メシル酸イマチニブ imatinib (グリベック® Gleevec®)、ピオグリタゾン pioglitazone (アクトス®)、プロトンポンプ阻害剤などがよく知られている。その他にも 50 以上の製薬企業主導の臨床試験が行われていると推測される。

医薬品開発においてファーマコゲノミクスに期待することは、臨床開発の効率化、他社製品との差別化、ドロップアウト化合物の再トライ、効果・副作用の作用機序解明、バックアップ化合物のための情報などである。また、ファーマコゲノミクス情報を実際の医薬品開発や医療に活用するためにゲノムだけではなく、プロテオーム、メタボロームを含めたバイオマーカー探索が今後、ますます盛んになってくると思われる。FDA はこの動きに対応して 2005 年 4 月にドラフトコンセプトペーパー「Drug-Diagnostic Co-Development」¹³⁾ を公開した。

Drug-Device co-development process: Key steps during development

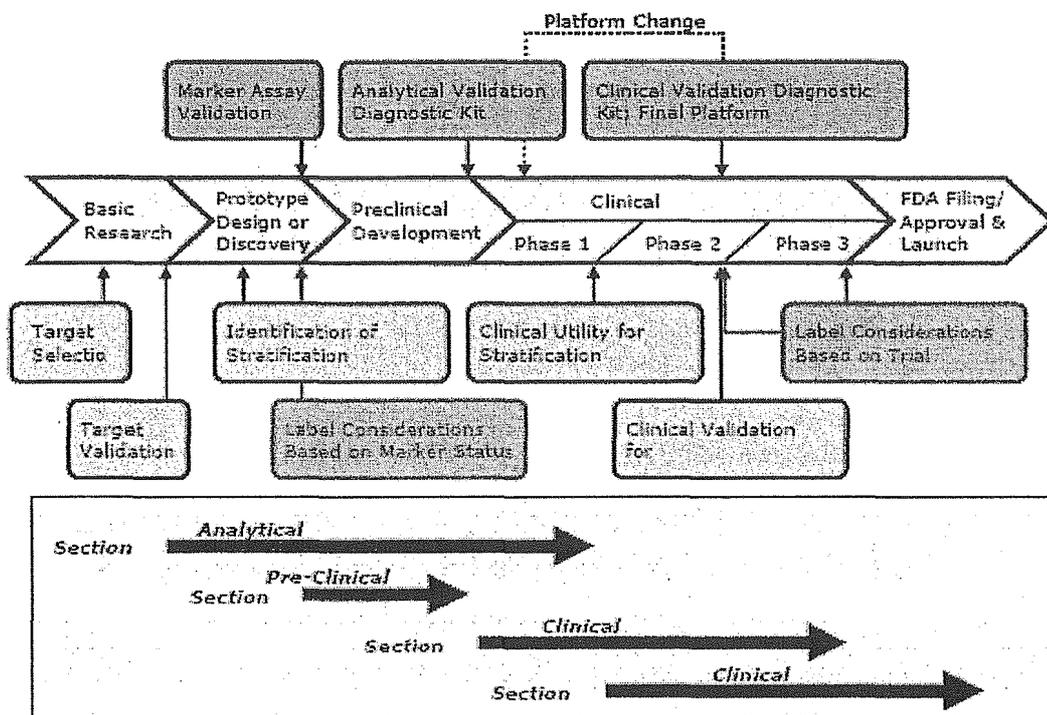


図 13-1 Drug-Device Co-Development Process: Key Steps During Development¹³⁾

このようにファーマコゲノミクスが実際の医薬品開発等において具現化されるようになってきたが、さらに進めていくためには社会の理解を得ることが不可欠であり、そのためには、倫理面に配慮することは当然のことである。

13-3

医学研究に係る倫理指針の見直し

2005年4月1日、個人情報保護法¹⁴⁾の全面施行と共に、見直しされた倫理指針なども同日施行された。6月末には関係する省から各研究機関の長に対して、新指針に基づく倫理審査委員会の設置状況などについて報告を求める通知「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づく倫理審査委員会の設置および運営の状況の把握等について」¹⁵⁾が出された。

個人情報保護法の施行を踏まえた倫理指針の見直しは2004年5月から検討され、12月末には改正された指針が告示された。

医療分野における個人情報について、参議院個人情報保護に関する特別委員会で「医療（遺伝子治療等先端的医療技術の確立のため国民の協力が不可欠な分野についての研究・開発・利用を含む）、金融・信用、情報通信等、国民から高いレベルでの個人情報の保護が求められている分野について、特に適正な取扱いの厳格な実施を確保する必要がある個人情報を保護するための個

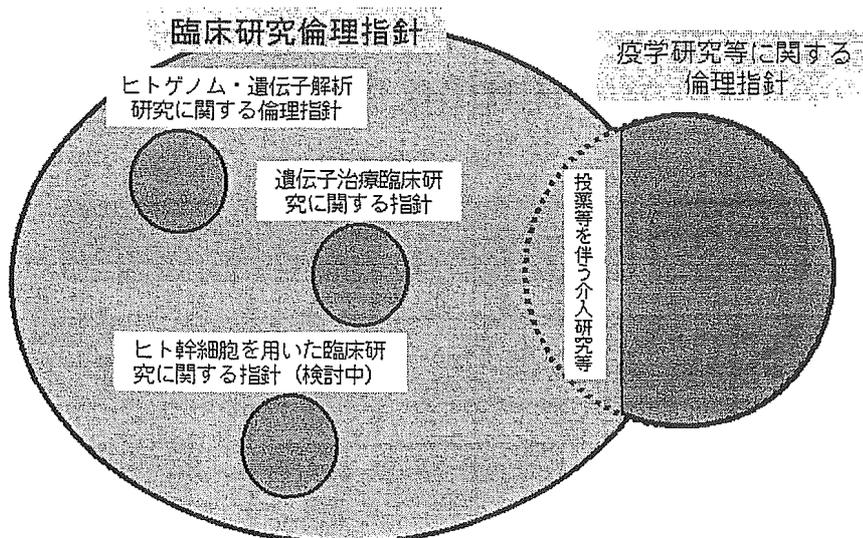


図 13-2 臨床研究倫理指針と他指針との関係 (概念図)¹⁷⁾

別法を早急に検討し、本法の全面施行時には少なくとも一定の具体的結論を得ること」という附帯決議が出され、医学研究などにおける個人遺伝情報を含む個人情報の取扱いに関し、検討する必要があるとされた。このため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省はそれぞれ委員会を設置し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は3省の、遺伝子治療臨床研究および疫学研究は文科省と厚労省の2省の委員会を合同開催し、臨床研究は厚労省の委員会で検討が行われた¹⁶⁾。

医学研究に係る四つの指針の関連を図 13-2 に示す。

臨床研究に関する倫理指針¹⁸⁾の適用となる臨床研究とは、ヒトを対象とする（個人を特定できるヒト由来の材料およびデータに関する研究を含む）研究である。臨床研究のうち、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、遺伝子治療研究はそれぞれの指針を、疫学研究のうち介入研究（手術・投薬等の医療行為を伴うもの）は臨床研究の指針を遵守しなければならない。

さらに今回、新たなガイドラインが作成された。個人遺伝情報を用いる「事業」についても何らかのルールが必要であるとして経済産業省が作成した「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」¹⁹⁾、個人情報保護法の対象となる病院、診療

表 13-2 個人情報保護法の施行を踏まえた指針・ガイドライン

所管省	指針・ガイドライン
医療一般 厚生労働省	<ul style="list-style-type: none"> 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004年)²⁰⁾ 健康保険組合等における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (2004年)²¹⁾
研究 文部科学省 厚生労働省 経済産業省	<ul style="list-style-type: none"> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2004年改定)²²⁾ 遺伝子治療臨床研究に関する指針 (2004年改定)²³⁾ 疫学研究に関する倫理指針 (2004年改定)²⁴⁾ 臨床研究に関する倫理指針 (2004年改定)¹⁸⁾
事業全般 経済産業省	<ul style="list-style-type: none"> 個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン (2004年)²⁵⁾ 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン (2004年)¹⁹⁾

所、薬局、介護保険法に規定する居宅サービス事業を行う者等の事業者が行う個人情報の適正な取扱いの確保に関する活動を支援するために厚生労働省が作成した「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」²⁰⁾ などである。

これらの指針およびガイドラインを表13-2にまとめた。

13-4

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究とは提供者の個体を形成する細胞に共通に存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノムおよび遺伝子の構造または機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究をいう。研究に用いる試料等の提供等のみが行われる場合も含まれる。

今回の主な見直し点を筆者の解釈とQ & A集²⁶⁾からの回答から考慮してまとめてみた。

1) 研究実施に係る最終責任者：研究を行う機関の長であり、法人の場合は代表取締役社長、大学であれば総長となる。ただし、指針の定める権限または事務を機関内の適当な者に委任することができる。

〈指針に定める権限または事務の委任に関する細則〉

- ・大学等に附属する病院の場合 病院長
- ・保健所の場合 保健所長
- ・大学医学部の場合 医学部長
- ・企業等に附属する研究所の場合 研究所長

2) 匿名化情報の取扱い：個人情報保護法では「個人情報」とは生存する個人に関する氏名、生年月日等の情報であり、特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合するこ

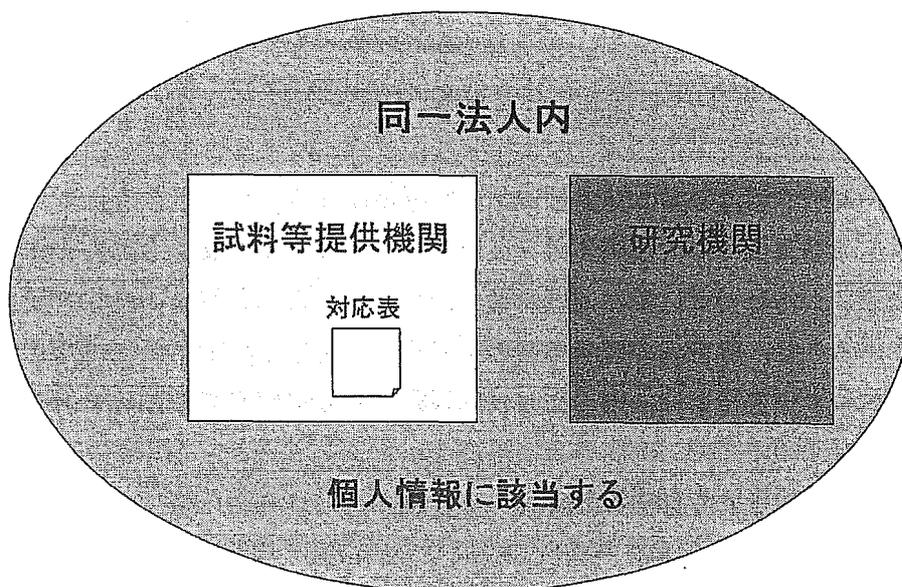


図13-3 同一法人内における連結可能匿名化情報²⁷⁾

とができ、それにより個人を識別することができるものを含む)をいう。図13-3に示すように連結可能匿名化した試料等を提供された法人内の研究機関では対応表がなくてもそれらは個人情報に該当する。一方、法人から共同研究先に出された試料等は連結可能でも個人情報には該当しない²⁷⁾。

3) 安全管理措置：指針では組織的、人的、物理的および技術的安全管理措置のそれぞれについて、その措置の内容が細則で示されており(計18項目)、原則としてすべて実施しなければならない。しかし、研究機関によっては情報が電子化されていない場合などもあるので、各機関は指針に示された内容を参照して、研究内容や情報の種類(連結可能か)、情報の状態(電子化されているか)などに応じて全体として個人情報が適切に保護されるために必要な措置を講じる必要があるとされている。

4) ヒトゲノム・遺伝子研究：本指針の対象範囲は、生殖細胞系列変異または多型を解析する研究であり、がん等の体細胞変異、遺伝子発現、タンパク質の構造または機能の研究は含まれない。ただし、対象外であっても、子孫に受け継がれ得るゲノムまたは遺伝子情報を明らかにする場合には対象となる。また、対象外の研究において偶然の理由により遺伝情報が得られた場合には、試料等の取扱いは研究を行う機関の長が倫理審査委員会に諮った上で決定する。したがって、将来、生殖細胞系列変異または多型を解析する可能性がある場合には、最初からこの指針に従って研究することが望まれる。

13-5

医学研究に係る倫理指針の今後の課題

今回、四つの倫理指針が見直され、またその他に新たなガイドラインが施行されたことから、3省ではそれぞれの指針・ガイドラインについてQ & A集^{26, 28)}を作成し、円滑な導入を図っている。一方、各研究機関では今回改定された倫理指針に基づいて適切に研究を推進していると思われる。

今後の見直しでは、意見書¹⁶⁾に検討の必要が謳われている以下の項目が中心になる。

- 1) 遺伝子カウンセリング
- 2) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に資するバンクの在り方
- 3) 法制化：前述の委員会でも、法制化のメリット・デメリットが議論された。詳細は意見書に譲るが、結論は、指針では法的な罰則や強制力はないものの、指針の遵守を研究費・助成の要件としていること、所管省の監督権限の中で指針の遵守を指導することなどから、指針の遵守状況をフォローアップし、その結果に基づき、必要に応じて法制化を含めた措置を検討する、となった。
- 4) 同一法人内における連結可能匿名化情報

また、委員会では公的な倫理審査委員会の設置や一般市民の理解を得るためのパブリックアクセプタンス活動と、そのための国予算の大幅な増額が要望された。

13-6

ファーマコゲノミクスにおける倫理

2005年2月、日米欧の産学官の専門家からなる CIOMS（国際医科学協議会）pharmacogenetics ワーキンググループによるレポート「Pharmacogenetics-Towards improving treatment with medicines」¹⁾ が出版され、その翻訳版²⁹⁾ も2005年12月に発刊された。このレポートはファーマコゲノミクスを進める際の羅針盤として期待されるが、その中の「倫理的問題」では遺伝子例外主義（genetic exceptionalism）の再考を促す立場がとられ、教育および合理的な公共政策に関して以下が勧奨されている。

- ・ Pharmacogenetics 情報は医療情報の一部として捉えられるべきであり、他の医療データと全く異質のものではない。
- ・ すべての遺伝情報の機密性は、他の医療あるいは個人情報と同様の厳重な保護をしなければならない。
- ・ Pharmacogenetics およびその生み出す情報の意味を理解してもらうためにも、一般および専門家向けの教育を大いに活発にする必要がある。
- ・ 公共政策においては、pharmacogenetics データを含むすべての医療情報の不正使用を防止するための安全管理措置を講じなければならない。

2005年4月、ワシントン郊外において、DIA（Drug Information Association）とFDAなどが共同で「Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision Making」ワークショップを開催し、日本からも20人前後が参加してファーマコゲノミクスを用いたレトロスペクティブ（後ろ向き）な解析により新たな適応症やバイオマーカーを探索する試みなどについて討議された。

また、2005年10月、ジュネーブでDIA/EMEA/CIOMS/EFPIAが共催して「Pharmacogenetics Development Issues and Solutions for Safe and Effective Medicines」ワークショップを開催した。このワークショップでは、これまで産業界、行政がファーマコジェネティクスに取り組んできた中で、ファーマコジェネティクスが実際に役立つようになるために解決しなければならない課題としてサンプル収集、バイオマーカーのバリデーション、医薬品と診断薬のコディベロップメント、臨床での妥当性と有用性などが重要であることが明らかになってきたことから、各演者から解決に向けた色々な提案がなされた。欧州では国毎に状況が異なり、必ずしもファーマコジェネティクスのためのサンプル収集が容易に行われているわけではないが、行政も推進に向けて積極的にサポートしていく姿勢が伺えた。

いずれにしても、ほとんどの欧米企業は治験において包括的なインフォームド・コンセントを得て試料等を長期間保存しようとしており、わが国もこの方向に向かうのは間違いなく、インフォームド・コンセント、試料の管理、個人情報の保護などについて十分検討する必要がある。

おわりに

ファーマコゲノミクスを推進するために日米欧の規制当局から種々のガイダンスなどが出された。また、製薬協も2005年7月にファーマコゲノミクス検討のためのゲノム・遺伝子解析を伴う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目的で自主ガイドライン(案)を出し、各方面から意見聴取を行っており、2006年中にこれらの意見を反映した最終版が出される予定である。

一方、医学研究に係る倫理指針が見直され、また、新たなガイドラインが策定・施行された。さらに、2005年6月末には指針の遵守状況調査のための通知が3省から出された。

このようにファーマコゲノミクスを取り入れた医薬品開発を行うための基盤整備が進みつつある。また、医薬品開発の課題を解決する手段の一つとしてファーマコゲノミクスに対する期待も大きい。したがって、今以上に医学研究や医薬品開発においては連結可能匿名化されたヒト試料と情報の取扱いが重要になってくると思われる。

製薬企業にはGCP (Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準) や倫理指針を遵守した上で適正な医学研究や臨床試験を推進することにより、患者により良い医療・医薬品をより早く届けることが求められる。

参考文献

- 1) CIOMS. Pharmacogenetics-Towards improving treatment with medicines. Geneva: CIOMS; 2005.
- 2) 厚生労働省. 医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について, 薬食審査発第0318001号. 2005年3月18日.
- 3) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会. 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). 2005年7月1日.
- 4) Position paper in terminology in Pharmacogenetics. EMEA/CPMP/3070/01. London, 21 November 2002. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>
- 5) FDA. Guidance for Industry, Pharmacogenomic Data Submissions. March 2005. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6400fml.pdf>
- 6) 厚生労働省. 日米 EU 医薬品規制調和国際会議シカゴ会議(運営委員会/専門家作業部会)の結果について, 2005年11月18日. http://www.nihs.go.jp/dig/ich/news/051118_chicago.pdf.
- 7) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; **350** (21): 2129-39.
- 8) Raffaella Sordella, Daphne W. Bell, Daniel A. Haber, Jeffrey Settleman. Gefitinib-Sensitizing EGFR Mutations in Lung Cancer Activate Anti-Apoptotic Pathways. *Science* 2004; **305** (5687): 1163-7.
- 9) FDA. June 7, 2005. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020571s0261bl.pdf>
- 10) FDA. August 22, 2005. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01220.html>
- 11) FDA. December 23, 2004. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01149.html>

- 12) 川原潤一, 井上秋晴, 王鞍孝子, 松本真一, 小平輝明, 根本真吾他. 日本トキシコロジー学会学術年会 2005; 32: 168.
- 13) FDA. Drug-Diagnostic Co-Development-Preliminary Draft Concept Paper, April 8, 2005. <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf>
- 14) 個人情報の保護に関する法律. 法律第 57 号. 2003 年 5 月 30 日. <http://www.kantei.go.jp/jp/it/privacy/houseika/hourituan/>
- 15) ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づく倫理審査委員会の設置および運営の状況の把握等について. 17 文科振第 346 号, 科発第 0629006 号, 平成 17・6・29 製局第 3 号. 2005 年 6 月 29 日. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0506tuuchi.html>
- 16) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室. 医学研究等における個人情報の取扱いの在り方等について. 2004 年 12 月 24 日. http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/05011101.htm
- 17) 厚生労働省. 厚生科学審議会科学技術部会 第 5 回臨床研究の指針に関する専門委員会 配布資料. 2002 年 11 月 7 日. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1107-5e.html>
- 18) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正). <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>
- 19) 経済産業省. 2004 年 12 月 17 日. <http://www.meti.go.jp/policy/bio/index.html>
- 20) 厚生労働省. 2004 年 12 月 24 日通達. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- 21) 厚生労働省. 2004 年 12 月 27 日通達. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/161227kenpo.pdf>
- 22) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. 平成 16 年 12 月 28 日全部改正. http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genome/04122801.htm
- 23) 文部科学省, 厚生労働省. 平成 16 年 12 月 28 日全部改正. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/identshi/0504sisin.html>
- 24) 文部科学省, 厚生労働省. 平成 16 年 12 月 28 日全部改正. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>
- 25) 経済産業省. 2004 年 6 月 15 日. <http://www.meti.go.jp/feedback/downloadfiles/i40615hj.pdf>
- 26) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての Q & A. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504qa.html>
- 27) 吉川展代. 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」の改正について. 2005 年 3 月 16 日. 東京. 講演資料
- 28) 「疫学研究に関する倫理指針」についての Q & A. <http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/q-and-a.htm>
「臨床研究に関する倫理指針」指針関連 Q & A. http://www.imcj.go.jp/rinri/main/04qa_top.htm#top
「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に関する Q & A (事例集). <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170520iryuu-kaigoqa.pdf>
「健康保険組合等における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を補完する事例集 (Q &

A). <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170331kenpoqa.pdf>

「個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン」等に関する Q &

A. http://www.meti.go.jp/policy/it_policy/privacy/q&a.htm

「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」Q & A 集.

<http://www.meti.go.jp/policy/bio/seimei-rinri/fi>

- 29) 津谷喜一郎監訳. ファーマコジェネティクス 薬物治療の改善を目指して. 東京: 株式会社テクノミック; 2005.

15



医薬品開発における International Harmonization(ICH)

内田 英二 (昭和大学医学部第二薬理学教室教授, 昭和大学病院
臨床試験支援センター長)

はじめに

現在の治験を取り巻く状況に関しては種々の問題点が指摘されている。CRO (Contract Research Organization) や SMO (Site Management Organization) が認知されたことにより、大病院から小規模クリニックに実施場所が拡大してきている。治験に関係する組織およびヒトが拡大したことにより、治験の「質」、「スピード」、「コスト」に関する議論がオープンになった。これらは、欧米がたどってきた過程でもある。

日本における医薬品開発の方法・考え方は近年ドラマティックに変化した。新医薬品を世の中に出すためには、候補化合物の発見、*in vitro* または動物での薬理作用・毒性の検討、ヒトでの臨床試験、承認申請、の過程を順に経なければならない。これらの過程は各国独自の規制に基づいて実施されてきた。個々の研究ステップの規制の根幹をなすものは、医薬品の製造管理および品質管理に関する基準 (Good Manufacturing Practice: GMP)、動物での医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (Good Laboratory Practice: GLP)、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice: GCP) である。

日本において、臨床試験に関する基準である GCP (旧 GCP) は 1989 (平成元年) 年に当時の厚生省薬務局長通知 (薬発第 874 号) として出された。旧 GCP は、日本での臨床試験を科学的かつ倫理的に実施するための最初の基準であったが、口頭同意を認めるなど日常臨床の枠を越えることができなかった。また治験審査委員会 (Institution Review Board: IRB) の規程が存在するにも係わらず、IRB を設置せず IRB 以外の委員会で審議を行う医療機関も存在した。さらに約 83 % の IRB には外部委員が存在していなかった¹⁾。旧 GCP にはいくつかの問題が存在したが、治験実施の責任範囲 (治験総括医師) が規定されていたにもかかわらず、実際には依頼者が肩代わりして行い、その内容を厳しく監視するシステムが含まれていなかったことが、治験の信頼性

の面から最も問題の点であったと考えられる。このような状況下であったため、日本の臨床試験の質は外国からは非常に低く評価されていた。にもかかわらず当時は、治験に関与する者（行政・製薬企業・医療機関）の認識は現状肯定が大多数であった。

1996年にICH-GCPがハーモナイズされ、1997年に新GCPが公布され1998年に完全施行された。その後の現場での混乱は各自ご存じと思われる。依頼者にとっては、治験実施の責任が明確化され、プロトコルの整備および補償措置が必要となり、モニター教育の改善が必須事項となった。治験の企画・立案、プロトコルの設定、施設選定、モニタリングおよび直接閲覧（Source Data Verification: SDV）、有害事象報告、データマネジメントおよび解析、総括報告書の作成等、依頼者の責任の明確化と多くの必須文書の発生およびそれに伴う人的資源の投入が必要となり、いわゆる“Me too drug”は開発品目から除外されることになった。このことにより、日本の治験数が大きく減少することになった。医療機関においては、医療機関の長および責任医師の責務の明確化、説明文書の作成、インフォームド・コンセントの実施、プロトコル逸脱への対応、有害事象報告、直接閲覧の受け入れなど、医師だけでは対応できない状態が発生し、それらに対応する治験事務局の設置および協力者としての治験コーディネータ（Clinical Research Coordinator: CRC）が登場することになる。必要なモニター数あるいは質を確保できない依頼者はCROを活用し、必要な事務的業務の遂行あるいは協力者を確保できない医療機関はSMOと提携することになった。CRO、SMO、CRCの治験への関与は、欧米では当然のことであり日本がようやく追いついてきた段階にあるといえる。

15-1

ICHの構築

1960、1970年代に、日・米・欧はそれぞれの地域で医薬品承認のためのガイドラインや規制を制定してきた。一方、製薬企業が国際化してグローバルな開発が進む中で、それぞれの地域で臨床試験を重複して行うことは、資源の浪費と同時に必要とする患者さんに新しい薬を提供する時期にタイムラグを生じさせることになった。1980年代にEC（European Community）は単一のマーケットをEC内部で確立しようと試み、同時に日本および米国と規制のハーモナイゼーションの可能性が話し合われた。1989年、パリで開かれたWHOのDrug Regulatory Authoritiesの会議で具体案が提示され、規制当局は国際製薬団体連合会（International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association: IFPMA）に働きかけを行った。1990年の4月に欧州製薬団体連合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: EFPIA）が主催し、日・米・欧三極の規制当局と製薬業界による医薬品の規制の国際協調会議（ICH）が発足した。運営委員会（Steering Committee: SC）は少なくとも1年に2回、三極の持ち回りで開催されることになった。

日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）の理念は、より良い医薬品を迅速に、それを必要とする患者さんに提供し、人類の健康・福祉に貢献することである。

日・米・欧の三極で提供される新医薬品の数は全世界の8～9割に及ぶが、医薬品の承認申請に必要な規制は各極で異なるため、ある地域で承認されている医薬品でも別の地域で承認を得るためにはその地域の規制に基づいた臨床試験を再度行わなければならなかった。各極での臨床試験の実施は、近年の工業技術の進歩・賃金の増加等に伴う費用の増加も意味しており、医薬品開発に係わる費用は年毎に急増していた。さらに、医薬品開発に係わる費用の増加は医薬品の価格増加につながり、医療費全体の増加につながることであり、このことは各極で共通の問題として認識されていた²⁾。日・米・欧の三極共、質の高いデータであれば受け入れを拒否する理由はないとしており、ICHは三極の規制当局の承認申請に係わる規制をハーモナイズすることにより新医薬品の迅速な提供を目指すために1991年ブリュッセルで第I回本会議が開催された。その後、1993年にオランダ(ICH-II)、1995年に横浜(ICH-III)、1997年に再びブリュッセル(ICH-IV)、2000年にサンディエゴ(ICH-V)、2003年に大阪(ICH-VI)で本会議が開催され、専門家作業部会(Expert Working Group: EWG)の進捗状況が公表された。

15-2

ICHの構成・運営

ICH関連の情報は下記のWEB上で検索することができる(<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)。

ICHは下記の6パーティとオブザーバーおよび事務局で構成されている。

1) 欧州連合 (European Commission (EC)-European Union: EU)

ECはEUの25加盟国から構成されている。ICHの活動はthe European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA, <http://www.ema.eu.int/>)の中のCommittee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)によって行われている。

2) 欧州製薬団体連合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: EFPIA)

EFPIAは29の製薬企業協会と45のリーディング製薬企業から構成されている(<http://www.efpia.org/>)。

3) 厚生労働省 (Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan: MHLW)

ICHの活動は主に厚生労働省医薬局の中の審査管理課と安全対策課で行われている。医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)、国立医薬品食品衛生研究所 (the National Institute of Health Sciences: NIHS) および各領域の専門家が科学的、技術的なアドバイスを行っている (<http://www.pmda.go.jp/>, <http://www.nihs.go.jp/mhw/index.html>)。

4) 日本製薬工業協会 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association: JPMA)

日本製薬工業協会は外資系企業を含む75社の加盟製薬企業から構成されている (<http://www.jpma.or.jp/>)。JPMAの専門家はICHの各トピックの専門家会議 (Expert Working Group: EWG)

で活動している。

5) 米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration: FDA)

ICH の活動は、Center for Drug Evaluation (CDER, <http://www.fda.gov/cder/>) と Center for Biologics Evaluation and Research (CBER, <http://www.fda.gov/cber/>) が中心となり行われている。

6) 米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA)

PhRMA (<http://www.phrma.org/>) は米国製薬企業連合で 37 の製薬企業およびそれら製薬企業傘下の 34 の関連会社から構成されている。

7) オブザーバー

オブザーバーは ICH の運営委員会 (Steering Committee: SC) にそれぞれ議席を一つずつもっている。

世界保健機関 The World Health Organization (WHO)

欧州自由貿易連合 The European Free Trade Area (EFTA)

Canada

8) 事務局

The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA) は世界中の 56 か国の製薬企業団体連合で、ICH 運営委員会に議席を二つもつとともに、事務局を運営している (<http://www.ifpma.org/index.aspx>)。

15-3

運営委員会 (SC) の役割

ICH の活動の方向性を決定するのが運営委員会である。具体的には、どのようなトピックをハーモナイズするかを 6 パーティおよびオブザーバーの意見を考慮して決定する。運営委員会でトピックが決定すると、各極で専門家を選出し専門家会議 (Expert Working Group: EWG) を組織する。EWG はガイドラインを作成するために定期的に会合をもち討議を繰り返し、進捗状況を逐一運営委員会に報告し、運営委員会の評価を仰ぐ。ガイドラインが最終的にハーモナイズされるまでの過程の概略を下記に示す。

1) Step 1: Consensus building

コンセプトペーパーに基づき 6 パーティから選出された EWG の専門家が討議し、報告者 (rapporteur) はガイドラインのドラフトを運営委員会に提出する。この際、合意した証として EWG のメンバーが署名を行う。

2) Step 2: Start of Regulatory action

ガイドラインのドラフトに運営委員会が承諾を行う。運営委員会のメンバーが署名する。

3) Step 3: Regulatory Consultation

ガイドラインのドラフトは三極にもち帰られ、各極で内部および外部の意見収集を行う。Non-ICH 加盟国 (地域) には IFPMA あるいは WHO からガイドラインのドラフトが配布され、意見

表明ができる。規制当局の報告者は、それらの意見を他の二極の規制当局者と調整し、最終ガイドライン案を作成し合意の署名を得る。

4) Step 4: Adoption of a Tripartite Harmonised Text

運営委員会は、最終ガイドライン案が Step 2 で承諾したドラフトと極端に解離していないことを確認し採択する。三極の規制当局者が署名を行う。仮に、産業側から強い反対が表明された場合は、更に意見収集を行うことになる。

5) Step 5: Implementation

各極でガイドラインとして通知され、実行される。

15-4

ICH のトピック

ICH のトピックは、品質 (Quality)、安全性 (Safety)、有効性 (Efficacy) および複合領域 (Multidisciplinary Regulatory Communication) の4分野に分かれる。それぞれの分野で対象となる複数の項目が設定されている。ほとんどが各地域でガイドラインとして実施されている。各項目の詳細はそれぞれに掲げる URL を参照されたい。なお、時間とともに項目数や Step は変化することをご了承願いたい。

A 品質 (Quality)

“品質”分野は化学物質や医薬品の品質保証に関するものである。トピックは大きく下記の9つで、それぞれのトピックでさらに細分化されている。内容に関しては <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/qindex.html> を参照して頂きたい。

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Q1 (1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F) | : 安定性試験法に関するガイドライン |
| Q2 (2A, 2B) | : 分析バリデーションのテキスト |
| Q3 (3A, 3B, 3C) | : 新有効成分医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン |
| Q4 (4, 4A, 4B) | : 薬局方 |
| Q5 (5A, 5B, 5C, 5D, 5E) | : バイオテクノロジー医薬品の品質 |
| Q6 (6A, 6B) | : 試験法の設定 |
| Q7 (7A) | : GMP |
| Q8 | : 製剤開発 |
| Q9 | : 品質リスクマネジメント |

B 安全性 (Safety)

“安全性”は *in vitro* や *in vivo* の非臨床試験に関する分野で大きく8つのトピックがある (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/sindex.html>)。