

## 参考資料 8

### 同意書(目的の研究終了後の生体試料の取り扱いについて)

〇〇〇〇(住所)

〇〇大学〇〇〇〇殿

私は先に説明を受け、同意した貴大学で実施される「〇〇〇〇の研究」の終了後も、採取した生体試料をさらに当該研究目的以外に使用するため、誰のものかわからない状態(連結不可能匿名化)にして保存すること、将来この試料を用いた研究を行うときには改めて倫理委員会の審議を経て承認を受けた後に使用することに関して、説明文書を受け取り、研究担当者から十分な説明を受けました。さらに私がそれに同意した後も、自らの意思で、取りやめることができること、及び同意しなかった場合や途中で取りやめた後もなんら不利益を受けないことについても説明を受けました。

説明を受け理解した項目は次のとおりです。(□の中にレ点を付けてください)

研究終了後の生体試料の取扱い

個人情報の保護(連結不可能匿名化)

将来この試料を用いた研究には、改めて倫理委員会の審議・承認が必要なこと

以上のことを理解した上で、私の意志により、下記の状態で生体試料を保存することに同意いたします。

〇〇〇〇の研究終了後の試料などの取扱いについて(□の中にレ点を付けてください)

試料は当該研究にのみ使用され、研究終了後破棄される。

試料は当該研究終了後も、上記病気に関連するほかの研究をおこなうために、管理保存され使用される。

試料は当該研究終了後も、ほかの医学的研究をおこなうために、管理保存され使用される。

年 月 日

[本人]

氏名

(署名または記名・押印)

住所

[電話番号]

[代諾者]\* 必要な場合のみ

氏名

(署名または記名・押印)

住所

[電話番号]

(説明者)〇〇大学

職名

氏名

(署名または記名・押印)

(連絡先)〇〇大学〇〇学部〇〇研究室

電話番号

(研究実施責任者)〇〇大学〇〇学部〇〇研究室

職名

氏名

(署名または記名・押印)

## 参考資料 9

### 試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

〇〇〇〇殿

私は、貴大学の「〇〇〇〇に関わる遺伝子の解析」(研究責任者 〇〇〇〇)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

#### 記

- 当該研究中の試料及び情報は全て破棄、削除してください。
- 当該研究終了後の試料及び情報は全て破棄、削除してください。
- 試料は上記病気の当該研究とそれに関連するほかの研究のみに、使用してください。
- 試料は医学的研究を行うために使用してください。

年 月 日

[本人]

氏名

(署名または記名・押印) 氏名

[代諾者]\* 必要な場合のみ  
(署名または記名・押印)

住所

住所

[電話番号]

[電話番号]

(以下は当施設で記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、\_\_\_\_\_様から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いします。

研究計画責任者:

(署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師:

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

年 月 日

個人情報管理者:

(署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

年 月 日

検体管理責任者:

(署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

年 月 日

解析責任者:

(署名または記名・押印)

\_\_\_\_\_様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

年 月 日

研究責任者:

(署名または記名・押印)

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)  
副作用症例の生体試料バンクシステム構築に向けた基盤整備研究  
分担研究報告書

副作用症例の生体試料バイオバンクシステム構築に向けた基盤研究  
-副作用症例における生体試料の収集に必要な情報と  
それらの収集における倫理的配慮-

研究分担者 本間 真人 筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨

薬剤の副作用の原因や発症機序を当該被験者から採取した生体試料を用いて行おうとするとき、試料と被験者の情報を連結して解析する必要がある。特に、用いる生体試料をゲノムDNAとして、副作用関連遺伝子を探索する研究では、その因果関係が解析対象遺伝子に基づくものか否かを検証する必要があり、それ以外の要因の関与を除外する意味でも被験者の背景にかかわる情報が欠かせない。本研究では、副作用症例についてその解析を主として生体試料(ゲノムDNAを含む)を用いることを想定しているバイオバンクシステムにおいて必要な患者情報の取り扱いを考察することを目的とし、具体例として「芍薬甘草湯投与による横紋筋融解症」の例を示して考察した。

その結果、生体試料と個人情報の取り扱いに関しては各医療機関の倫理委員会における厳密な審査が求められることが想定され、倫理審査委員会での取り扱いに関しては、ファーマコゲノミクス解析のためのゲノムDNAの取り扱いの場合と類似することが想定された。また、稀な副作用を対象とした場合、その生体試料について因果関係が解析可能な数の収集には長期間を要し、それに伴い情報や試料の保管も長期化することも予想された。

以上より、生体試料と連結できる個人情報を病院外に持ち出して解析することは不可能ではないが、個人情報の保護の観点で整備されている病院の規定では、極めてハードルが高く、煩雑な手続きが必要となる。また、専門の倫理審査委員会が設置されていない中小病院審査を経ず患者の生体試料と個人情報が持ち出されるとするならば倫理的に問題となる。バイオバンクが病院外の機関として患者の生体試料や連結した個人情報を保管し解析すると考えると、大学病院やナショナルセンターなど限られた施設からの試料と情報しか取り扱うことができないと予想されるが、発症頻度の低い重篤な副作用の解析まで考慮するならば、できる限り多くの施設を対象として試料と情報を収集することのほうが効率良くバイオバンクの目的を達せると考えられる。

バイオバンクを副作用症例とその生体試料の所在を一元化して管理する「情報ステーション」として機能させることが可能であれば、生体試料とそれに連結する個人情報を病院外に持ち出すことなくバイオバンクの目的を達せられると考えられる。

キーワード:副作用/バイオバンク/生体試料/個人情報/倫理委員会

## A. 研究目的

薬剤の副作用の原因や発症機序を当該被験者(主として患者)から採取した生体試料を用いて行おうとするとき、試料と被験者の情報を連結して解析する必要がある。特に、用いる生体試料をゲノム DNA として、副作用関連遺伝子を探索する研究では、その因果関係が解析対象遺伝子に基づくものか否かを検証する必要がある、それ以外の要因の関与を除外する意味でも被験者の背景にかかわる情報が欠かせない。例えば、薬剤性肝障害において薬剤の組織濃度が問題となる場合、組織内濃度の他にそれに影響する因子が重要である。組織内濃度に影響する因子としては、トランスポーターや薬物代謝酵素の遺伝子多型の関与が考えられるが、それ以外に投与量、年齢、性別、肝腎機能、結合蛋白濃度、併用薬剤なども同時に解析し、各要因の寄与を明らかにする必要がある。

医療機関における医薬品の副作用症例(疑い)の報告は、薬事法に基づいて義務づけられており、医薬品安全性情報報告書の項目を網羅する必要がある(表 1)<sup>1)</sup>。これらの情報を厚生労働省に報告する場合、個々の患者から同意を取得する必要はないが、被偽薬の副作用であることを確定する情報としては、必ずしも十分とは言えない。被偽薬の副作用であることを確定するには、さらに専門家による副作用症例の詳細な臨床経過の評価が必要であり、バイオバンクシステムではそれらと連結可能な生体試料の採取保存が想定される。

本分担研究では、副作用症例についてその解析を主として生体試料(ゲノムDNAを含む)を用いることを想定しているバイオバンクシステムにおいて必要な患者情報の取り扱いを考察することを目的とする。

## B. 研究方法

バイオバンクシステムでは副作用症例の詳細な臨床経過の評価と連結可能な生体試料の採取保存が想定され、このことは研究

目的での生体試料の利用と情報の取り扱いに該当し、患者の同意が必要となる。その具体例として「芍薬甘草湯投与による横紋筋融解症」の例を示して考察した<sup>2)</sup>。

## (倫理面への配慮)

本研究は、個別の副作用症例や生体試料を用いた研究ではなく、文献や事例をもとにした、生体試料の取り扱いのあり方に関する研究であるので、患者・被験者の倫理的に配慮すべき事項はないと考えられる。

## C. 研究結果

症例:76 歳女性、体重 48.2 kg

主訴:全身倦怠感、筋肉痛

既往歴:高血圧

現病歴:平成12年11月、全身倦怠感、腰痛、関節痛で近医の往診をうける。同年12月から芍薬甘草湯(TJ-68)とジクロフェナクナトリウム、平成13年3月からアルファカルシドールの投与を受けたが症状の改善は見られなかった。その後全身倦怠感が増悪し、3月23日の血液検査でAST(348 U/L)、ALT(176 U/L)およびLDH(2,232 U/L)の上昇を認め、急性肝炎が疑われて入院となった。

入院後経過:四肢筋力低下、低K血症(1.3mEq/L)、CPKの著しい上昇(14,780 U/L)と血中ミオグロビン濃度の上昇(2600ng/ml)から横紋筋融解症と診断された。肝機能低下の他に血糖値の上昇(165 mg/dL)、高血圧(178/80 mmHg)、コルチゾール(F)上昇(24 µg/dL)、低レニン(0.1 ng/mL/h未満)および低アルドステロン(25 pg/mL未満)から偽アルドステロン症が横紋筋融解症の原因と考えられた(表1)。入院後、芍薬甘草湯を含む全ての内服薬の服用を中止し、水分補給とK補正、スピロラクトンの投与によって2週間で肝機能、CPKおよび血清Kは改善し、血中ミオグロビン濃度も低下した。

確定診断:入院翌日に同意を得て血清試料を採取し、血清グリチルレチン酸(GA)濃度とコルチゾン(E)およびF濃度を測定した。血

清GA濃度は257ng/mLであった。血清EとFはそれぞれ14 ng/mLと156 ng/mLであり、血清E/F濃度比は0.09であった。

芍薬甘草湯の副作用として低K血症と高血圧を特徴とする偽アルドステロン症が知られている。本症は、甘草成分のGAが副腎皮質ホルモンのFをEに代謝不活化する酵素(11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase: 11 $\beta$ -HSD)を阻害することにより、細胞内で過剰となったFがミネラルコルチコイド受容体に結合して発症するものであり、重篤化すると横紋筋融解症に至る。本症の診断は、低K血症と高血圧の他に血中の低レニン活性と低アルドステロン濃度の観察によって行われるが、確定診断には原因物質のGA血中濃度や11 $\beta$ -HSDの指標である血中E/F濃度比が重要であり、これらの測定に血清試料が必要となる。

同意によって得られた血清中のGA濃度は257ng/mLと甘草摂取による偽アルドステロン症での報告値(70~80 ng/mL)よりも高く、11 $\beta$ -HSDを反映するE/F濃度比も0.09と著しく低下していた。血中E/F濃度比は通常0.2~0.3であり、腎機能の低下に伴って低下する。本症例では腎機能低下がなかったにもかかわらず、血中E/F濃度比は慢性腎不全のレベル(0.09 $\pm$ 0.03)まで低下しており、GAによる11 $\beta$ -HSD活性の低下(偽アルドステロン症)が確認された例である。

#### ①生体試料と個人情報の取り扱い

上述したように副作用の確定には、医薬品安全性報告書に必要な項目の詳細情報以外に連結可能な生体試料が必要であり、これらの収集や採取、利用にあたっては患者の個人情報が必要である。表1に示した項目のうち、\*印で示したものは、診療録に記載された情報であり、検体の採取現場となる病院では個人情報取り扱い規定に則って利用される。

表2に大学病院における個人情報の取り扱いの一例を示した。個人情報の利用は(1)

病院での利用、(2)病院および大学での利用、(3)他の事業者等への情報提供に分類されている。副作用症例の個人情報(表1に示した診療録のデータ)は(3)の項目にある「法令に基づく行政機関への報告」に該当するため、仮にバイオバンクが「行政が関与する公的機関」に属する場合、その開示は倫理的に問題ないと考えられる。ただし、匿名化される必要がある。しかし、さらに副作用を確定するための生体試料の収集と利用は、(2)の項目の「学術研究活動」に該当するため、その情報と連結させた個人情報の開示は患者の同意なしに行うことは倫理的に問題である。また、基本的に病院内での「学術研究活動」にあたる臨床研究を行うには、大学病院の場合、倫理審査委員会(治験の場合は治験等審査委員会:IRB)において事前に承認を受ける必要があり、さらにゲノムを扱う場合は、遺伝子に関する専門の倫理委員会(遺伝子解析倫理審査委員会等)の承認が必要な大学もある。

#### ②倫理審査委員会での取り扱い

バイオバンクについて倫理委員会等の審査で想定される問題は、治験などの際に採取されるファーマコゲノミクス(PGX)解析のためのゲノムDNAの取り扱いの場合と類似していると考えられる。日本製薬工業協会医薬品評価委員会は治験におけるPGX解析を表3のように分類している<sup>3)</sup>。すなわち、解析遺伝子や解析時期が同意取得時に明らかになっている場合(分類A)、将来未知の遺伝子も解析される可能性がある場合(分類B)および直接薬剤とは関連がない疾患遺伝子等の解析も含む場合(分類C)である。IRBでは、分類Aの場合、同意や試料の取り扱い手順に不備がなければ承認され易いが、分類BやCに該当する場合は、専門の倫理審査委員会での審査を要求することが多い。バイオバンクで想定される生体試料の扱いは分類Bに該当すると考えられたため、専門の倫理審査委員会の審議が必要となると思われる。

分類 B や C の審議では以下のような問題点があげられる。

1. 同意取得時点で解析される遺伝子が明らかでない(将来、効果や副作用と関連が発見される遺伝子の解析についても同意を求められる)。
2. 生体試料や連結できる個人情報の保管の期間が明らかでない(同意文書に「採取後5年以上」等と記載されている場合がある)。
3. 長期保管における生体試料や連結できる個人情報の取り扱いが不明である(企業の倒産や買収された場合の取り扱いはどうなるのか)。
4. 患者が死亡した場合の同意の撤回や生体試料・情報の廃棄(死亡した患者の情報は個人情報として取り扱うのか)。

バイオバンクでの問題点もこれらとほぼ同じであろうと想定される。すなわち稀な副作用を対象とした場合、その生体試料について因果関係が解析可能な数を収集するためには長期間を要し、それに伴い情報や試料の保管も長期化すると予想されるためである。

#### D. 考察

上述して来たように、生体試料と連結できる個人情報を病院外に持ち出して解析することは不可能ではないが、患者個人情報の保護の観点で整備されている病院の規定では、極めてハードルが高く、煩雑な手続きが必要と言わざるを得ない。また、多くの中小病院では専門の倫理審査委員会が設置されておらず、そのような病院から審査を経ず患者の生体試料と個人情報が持ち出されるとするならば倫理的に問題となるであろう。

バイオバンクがあくまでも病院外の機関として患者の生体試料や連結した個人情報を保管して解析すると考えると、大学病院やナショナルセンターなど限られた施設からの試料と情報しか取り扱うことができないであろう。

医薬品の副作用の発生はどの病院でも起こりうるものであり、特に発症頻度の低い重篤なもの解析は、できる限り多くの施設を対象として試料と情報を収集することのほうが効率良くバイオバンクの目的を達せると考えられる。

#### E. 結論

バイオバンクを副作用症例とその生体試料の所在を一元化して管理する「情報ステーション」としての機能させることを提案したい。その機能は以下のようである。

1. 医薬品安全性情報報告書にもとづいて厚生労働省に報告された症例の情報を医療施設ごとに記録し、生体試料の所在をデータベース化する。
2. 各医療施設では、副作用症例の診療録とともに生体試料も保存する。副作用について生体試料解析の必要性が生じた場合、バイオバンクの研究者がデータベースにもとづいて各医療機関を訪問し、副作用症例の解析・検証を行う。

この方法であれば、生体試料とそれに連結する個人情報は病院外に持ち出すことなくバイオバンクの目的を達せられるのではないだろうか。今後検討されることを期待したい。

#### 参考論文

- 1) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ ([www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html))
- 2) 芍薬甘草湯による横紋筋融解症の一例. 本間真人, 田辺正樹, 小宅典子, 幸田幸直. 医療薬学, 31:77-80(2005)
- 3) 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 (暫定版, 日本製薬工業協会医薬品評価委員会, 2008. 3. 14)

F. 研究危険情報  
特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

表1. 副作用報告に必要な情報

医薬品安全性情報報告書の記載項目

偽アルドステロン症症例の具体例

患者に関する項目

・イニシャル※

・性別※

・年齢(副作用発現時)※

・身長※

女性

76歳

・体重※	48.2kg
・妊娠の有無※	無
・原疾患・合併症※	腰痛、関節痛
・既往歴※	高血圧
・過去の副作用歴※	
・特記事項（飲酒、喫煙、アレルギー、その他）※	
<b>副作用等に関する項目</b>	
・症状・異常所見※	全身倦怠感、四肢筋力低下、高血圧
・転帰※	回復
・重篤度	
・被疑薬※	芍薬甘草湯 (TJ-68)
・製造販売業者の名称	ツムラ
・投与経路	経口
・一日投与量	7.5g
・投与期間	約4カ月
・使用理由	腰痛、関節痛
・その他使用医薬品※	ジクロフェナク、アルファカルシドール
・発生及び処置等の経過※	投薬中止、水分補給、K補正
・影響を及ぼす上記以外の処置・診断の有無※	無
・再投与、再発の有無※	無
・報告日、報告者、施設名、住所、電話	
・報告者意見	
・検査値（副作用と関係のあるもの）※	血清K値、尿中K値 肝機能値 (ALT、AST、LDH) 血清レニン活性、血清アルドステロン値 血清コルチゾール濃度
<b>確定診断に必要な追加項目</b>	
・生体試料	血清
・測定項目	グリチルレチン酸濃度 コルチゾン/コルチゾール比

表 2. 大学病院における患者個人情報の取り扱い例

病院での利用

- ・医療の安全性と質の確保
- ・医療保険事務
- ・管理運営業務
  - ・入退院時の病棟管理
  - ・会計・経理



- ・医療事故の報告など
- ・医療サービスや業務改善の資料

病院および大学での利用(原則として匿名化)

- ・医学系教育
- ・学術研究活動(症例報告等)
- ・外部監査機関への情報提供

他の事業者への情報提供

- ・他の医療機関(病院、診療所、薬局等)との医療サービスにかかわる連携
- ・業務委託(検体検査業務等)
- ・患者の家族への説明
- ・医療保険事務
- ・審査支払い機関または保険者からの照会
- ・法令に基づく行政機関および司法機関等への提出
- ・医療に関する専門団体、保険会社等への届出等(医師賠償責任保険等)

表3. 日本製薬工業協会による PGX の分類

	分類 A	分類 B	分類 C
目的遺伝子	特定	特定/未定	特定/未定
当該薬物の評価への限定	有	有	無
試料・結果の匿名化*	連結可能	連結可能/不可能	連結不可能
ゲノム・遺伝子解析の実施時期	特定	未定	未定

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
副作用症例の生体試料バンクシステム構築に向けた基盤整備研究  
分担報告書

副作用症例の生体試料バイオバンクシステム構築に向けた基盤整備研究  
生体試料バンクの機能、あり方に関する検討

研究分担者 水澤 博 独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部 部長

研究要旨

治療薬の投与による副作用の発症については、その迅速な原因究明と解決が求められ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構によって副作用情報収集システムが構築された。この情報を元に研究の推進が求められるが、それには患者さんに由来するヒト試料の提供が必要になる。そこで、厚生労働省が実施してきた研究資源バンク事業の経験を踏まえて副作用試料に関するヒト試料を収集することの可能性について考察した。

A. 研究目的

基礎的な生命科学研究は各種疾病の原因究明を促し、従来治療困難であった疾病の治療法や治療薬の開発にヒントを与え人類社会に貢献するものである。近年、科学や技術は大きく発展し、それに伴い基礎的な研究といえども規模は巨大化して内容も複雑になってきた。そのため、一つの研究課題を遂行するにあたっても多く研究者の協力なくして実施することは不可能になってきた。また、生命科学研究が対象とする研究材料である『生命体』は生きているという特徴を持つため、その入手や維持には様々な難しさが伴うのが普通である。従って、材料の確

保が研究を遂行するうえで大きな関門となっているのが生命科学研究の大きな特徴である。特に厚生労働省が対象としているヒトを対象とする生命科学研究ではヒトの生命の本質を明らかにすることを通じて、様々な疾病原因の解明を目指し、その結果の向こうには治療という重要な課題が横たわっている。しかし、ヒトに由来する研究材料の入手に困難が伴うことから、研究者の参入には限界が生じ、研究の推進を阻害しているという側面もある。

しかし、一方で『研究』にヒト由来の試料を用いるという行為については、未だに第二次世界大戦において発生したあ

の忌まわしい人体実験の影が付きまとい、多くの国民の忌避反応をさそう。そのため、人体材料を研究に使用することをはっきり口に出して言いにくいという現実があり、その利用環境を整備することが阻害されてきたのではないだろうか。しかし、ヒトの疾病原因を解明して治療に道を開くことは疾病で苦しんでいる多くの国民から期待されていることであり、多くの崇高な意思をもって研究を志している人々をして研究を積極的に進めるよう環境を整備することは多くの国民が求めるものと矛盾しないはずである。

従って、我々は過去の忌まわしい記憶を忘れることがあってはならないが、国民、医師、研究者が相互に理解しあえる研究環境を新たに構築して、ヒトに由来する試料を利用して研究を推進できる仕組みを構築しなければならない。

#### B. 研究目的

本研究班は、副作用症例に関する研究の支援の検討を目的に設置されたが、副作用を発症した患者さんに由来するヒト試料の収集システムを検討するものである。

#### C. 研究方法

現在までに厚生労働省が実施してきた研究資源バンク事業の経験を踏まえ、副作用試料に関するヒト試料を収集することに関し考察した。

#### D. 研究結果

副作用を発症した患者さん由来のヒト試料を収集するためには、公的バンクの介在が適していると思われる。つまり、治療によって副作用が発生するという事を事前に説明しておくということがまず大変に重要であることに加えて、場合によっては副作用がまだ出ていないうちに試料を採取するという作業をしなければならない可能性があることもあり、公平性を担保できるのが公的機関だからである。

#### E. 考察

まだ出ていない副作用の可能性を説明すると『副作用が出るのがわかっていて薬を使うのか』とか『それは人体実験ではないか』というような非難を受けることもあると思われるが、それが怖くて薬の危険性という側面に触れないできたということもあるのではないかと思う。実際、薬とは毒であることを理解したうえで、注意深く使用しながら治療に使うべきものであって、副作用が出る可能性があることは常に考えながら使うべきものであると考えなければかえって危険であることは理解を得る必要がある。そのためには日常的にヒト試料を得てモニターする体制を準備しておくことも必要性ではないだろうかという問いかけを患者さんにも行い議論をしてゆくというこ

とが重要である。このような議論についても倫理課題に関する研究の一環として生物資源バンクでは取組んでいる。実際の材料を収集するという実務に加え、収集しているヒト試料にまつわる倫理性と患者さんや一般国民の理解を得るための活動を積極的に実施できることもこれからの時代の研究資源バンクに求められていることであろう。

薬の副作用については、まず最初に副作用が発生したという情報を入手しなければならない。そして、その最初の情報は患者さんと接する医師からもたらされるものである。発生が認識されると重篤性を勘案してその原因や発生時期などに関する調査へと進む。ある程度までは患者さんからの聞き取り調査が有効であるが、問題を深く探るには副作用発症者の人体に由来する試料が必ず必要になる場合が多い。しかし、これまではそうした試料の採取や保存はシステムチックにはなされてきていなかったために、原因説明等の調査研究を実施することは難しかった。

副作用とは基本的に想定外に発生するものなのでその発生を見たら医師の判断で血液等の材料を採取してしかるべき保存機関に送付する仕組みが出来ていると都合は良い。しかし、現在ではそのような仕組みは確立していないので、試料を預ける機関は無く、採取や保存の必要性を感じてもそれを実施することは不可能

である。また、副作用に関する原因解明を目指そうという場合での試料の収集は、副作用が発生してからだいぶ時間が経ってからなされることが普通である。副作用の解明にかかわる調査といっても実際には研究であって正確な研究を実施するには対照群の試料も重要な役割を果たすがその保存などにはあまり注意は向けられていない。色々な形の対照群の取り方が考えられるがその一つは同一人の発症前と後という対照の取り方は実は重要である。勿論、副作用が出ていないうちに出るかもしれないから試料を採取するという方法は現在では非現実的である。

これについていえば我国だけではなく国際的にも整備している国は無いが、近年英国においては大掛かりな疫学調査の必要性に注意が向けられるようになり、1万人規模で出生時から死に至るまでの間継続して健康状態について調査しようという大掛かりなコホート研究を開始している(資料2)、将来的にはこのようなコホート研究の中で血液試料の収集をバイオバンクとして実施したいという意向もあるようだが、副作用に関するヒト由来試料の収集と保存についても、究極にはこのような大掛かりなバイオバンクの構築という課題に行きつくように思う。

#### <副作用情報>

近年多数の治療薬が生産販売されており、多くの国民がその恩恵を得ている。

しかし、本来薬とは毒性を伴うものであり、それを認識した上で可能な限り安全に使用したいという国民の願いに沿って使用するものである。そのため『薬』は多大な経費と時間を費やして様々な角度から検討を加えて効能と安全性の両面から評価したうえで上市される。それでも、『薬』の本質を考えればある程度の毒性があるが故に病気を治すことが出来るとの考え方もあり、100%安全な薬というものは有り得ないとの指摘もある。それでも現在直面している疾病を治療できるという事実は国民にとって意義のあることで、これからも薬は使用され続ける。

従って、薬の使用は副作用が発生しているかどうかということに注意深く監視しながらおこなう必要がある。このような視点で既に医薬品の副作用情報については独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、副作用情報の報告制度が整備され、医薬品の使用によって発生する健康被害（副作用、感染症及び不具合）に関する情報収集を実施している（薬事法第77条の4の2第2項）。これにより報告された情報は、専門的観点から分析・評価されるとのことで、上市後の医薬品の安全対策として機能する体制の1つとして利用されている。こうした制度は幾多の曲折を経て我国に整備されてきたが、1965年のWHO第18回総会において『国内モニター制度』を確立するよう勧告を出したことに端を発するよう

ある（厚生省50年史、p1067）。その後整備は必ずしも順調には進まず、いくつかの薬害の発生を許してしまったが、1974年のサリドマイド訴訟の確認書や1979年のスモン訴訟の確認書などを経て、現在では上述の副作用情報の報告制度が整備された。

そして、一般的な解釈であれば副作用が報告された薬剤は販売を取り消すことによって一件落着すると考えられるであろう。しかし、その医薬品が重要であればあるほど、無くなったら治療ができなくなる患者さんが出てくることについても考えなければならない。即ち、副作用の発症メカニズムの解明と薬の改良を目指すしなければならぬ場合もあるということである。

#### <副作用患者さんに由来する試料>

前項で述べたように副作用の出現に関する情報は医薬品医療機器総合機構において収集が開始されており、問題の解決への第一歩は踏み出されている。そこで、その有効な利用と問題解決となる次のステップを考えなければならないが、それは原因究明のための研究を活性化することに他ならない。副作用の発生の仕組みなどの原因が明らかにされていないのは、それらに関する研究の取組みが少ないためである。副作用が生じる頻度が比較的少ないということもあるが、副作用が生じた患者さんの試料が積極的に研究者の

手に渡ることが無く、研究そのものに着手する状況が少なかったことにも大きな要因があると思われる。

そこで、副作用情報に基づいた原因の解明や発生時期の特定などに資する作業や研究を推進するのであれば、そうした患者さんの試料を研究利用できるよう手配する必要がある。そのためには、研究を可能にする研究試料を収集して研究者に提供するシステムを構築することが必要であろう。現状では、副作用に関連する生体試料の収集登録するシステムは我国にないため、興味を引く研究テーマに関与して培養細胞化することが無ければ、試料を公に利用できるようにする状況には無かった。

副作用患者さんからの試料については、様々な形態が考えられる。副作用の出現部位に関連する直接的試料に意味があるのか、副作用患者さんの全身の反応を標的として観察するための血液サンプルなどに意味があるのか、調査目的によって様々な試料形態を考えることができる。そして、かかるサンプルによって副作用の如何なる問題へのアプローチが出来るのかを考えることによって具体的な試料の形式を考える必要があると思われる。

投薬を受けている患者さんに副作用が出ているかもしれないと担当の医師が考えたときに最初に検査するのは血液であろう。血液の中には様々な指標となる物質が含まれておりそれらの分析法は相当

程度確立してきているので、血液から得られる情報は大変に多い。それゆえ、その変動から症状の特徴を把握しようという試みは必ず行われる。また、現在では遺伝的要因によって副作用の出現をある程度予測しようという考えが有力な考え方となっているので、血液から DNA の解析を実施して遺伝的指標まで調査することも可能である。こうして、血液試料は重要な検査・研究対象である。また、さらに問題が深刻であると認識すれば、遺伝子の発現の状況を確認することや、特定の蛋白質の存在などまで僅かな血液サンプルから知ることができる。そして、そのための DNA や RNA の抽出法は今や基盤的技術として確立しているため、血液から抽出した核酸を中心に物質として保存することも可能である。

DNA は極めて安定な物質であるため、ろ紙に吸着させた状態で室温保存することが可能である。この方法は極めて効率的で場所を取らずに保存できるので都合が良い。また近年の DNA 周辺技術の発展は大変大きく、DNA の複製の仕組みを上手に利用して、細胞が無い状態でも DNA だけでその量を増やすという操作が可能になった。この技術を使うと、DNA に限定すれば細胞が無くても、DNA だけで量を増やすことが出来るために、必要とする研究者が多く存在しても、無限に配布し続けることができるようになったのである。ただ、この方法は DNA

のみにとどまり蛋白質の保存は不可能であるという点に弱点がある。

なお、我国では副作用の問題に限らず、過去いくつかの感染症が発生して国民を困らせた事件が発生した。問題が発生した時期や地域を特定することはなかなか困難であるが、それも人体試料がシステムチックに残されていないためであると考えられる。

ウイルス感染症などの場合は血液からウイルスの痕跡を検出することが可能なことも多いので、各時期の人体試料をまとめて保存しておくことが出来れば、今後国家の衛生管理に役立つのではないと思われる。

英国では 1950 年頃からいくつかの大規模コホート研究が開始されているが、Aberdeen コホートは良く知られている。1950-56 年に Aberdeen で生まれた 12000 名を対象にしたコホート研究で出生時の体重、妊娠期間、身長、体重などのデータを調査すると共に出生時の血液試料を保存しているという。

英国のバイオバンク構想においては、収集すべき対象として血液を検討していたが、量が膨大になることを考慮して DNA 試料に限定することが現実的であると考えているようである。ただ、DNA を収集して保存することは、後に事故や事件が発生した場合に遺伝子配列などの調査を実施して原因究明を試みることを前提として考えているが、遺伝子情報は究極の

個人情報として研究者がそれを利用することに対する市民の疑問は根深い。少なくとも、使用目的については明確に説明して、了解を得るシステムを構築しなければ社会から批判を受けることは免れないように感じる。現在では、DNA 試料を収集する際に現時点では明確に示せない目的で遺伝子解析をする可能性があることを伝えてそれに同意したうえで採血したものでなければ一切使用することができない。

ところが我国においては、現在でも、あちこちの病院等で採取された血液が残されている場合もあるが、そのほとんどはまだ十分同意を得るシステムが確立していない時代（2000 年以前）に採取されて保存されたものであるものが大部分なので、それらを副作用試料として利用することは困難である。

勿論、かかる調査は国民の健康を守るうえで重要であるため、機関内倫理委員会の了解を得て使用するという選択肢も無いわけではないが、患者さん等から採取した様々な人体試料が無断で研究に利用されているという告発が続いている現在、こうした方法を取ることは極めて困難であり、まずは IC (Informed Consent、説明と同意) を得て試料を保存するシステムをこれから構築することをまず考えるべきである。これまでも度々発生してきたウイルス感染症などの事例を考えると、副作用が出た人だけでなく、一般の人々

の血液を比較のために一定集団確保することも対照試料群の確保としての意味があるので、その点も考えなければならぬ。

人体由来組織のあるものは試験管のような人工環境下で培養系に移すことができる(培養細胞)。この場合は、採取したヒト試料を研究者に無限に提供することが可能になるので大変に都合が良い。しかし、培養細胞系とすることが出来るのは、通常であっても採取したヒト組織のうちのごく一部であり、全てのヒトから採取した組織を培養化することができるわけではない。また、培養そのものが手間のかかる作業であるため、無限に人材を確保するという事はまず不可能であり、自ずと処理できる数は決まってしまう。ちなみに、医薬基盤研究所細胞バンクには、細胞を培養する技術者を4名と指導する研究者2名が担当しているが、これだけの人数では年間50種程度の細胞の処理が限界であり、最小規模でも毎年数百名単位で試料を集めなければならないことが予想されるバイオバンクでは、細胞培養を担当する職員の片手間で行える仕事では無いので、作業を行う技術職員を確保しなければ、副作用試料の収集事業を実際にこなすことはできない。最も簡単なDNAでの保存でも、収集した血液からDNAを抽出する作業にはそれなりの手間がかかり、しかも、それを数百名単位で実施しなければならないのである。

なお、遺伝子の扱いに習熟している遺伝子バンクにおいても職員数は研究員3名、技術職員2名であり、別途難病試料のバイオバンク事業の構築を開始したところである。

なお、DNAで保存する場合は、DNAを基質にDNAを増幅するという技術が普及し、物質としてのDNAを人工的に複製することが可能となっている。この方法を採用すれば培養細胞という形態をとらずにDNAを多くの研究者に提供することが可能になる。ただ、DNAだけでわかることがどの程度であるのかについては検討を加えておく必要はあろう。

既に検討したように、血液や組織の場合は培養系に持ち込まない限り複製することはできない。従って、採取量によって使用できる量は限定され、無限に使用できるわけではない。しかし、副作用症例についての調査の場合、その資料を使用したメカニズム解明などの研究とは異なり、副作用の発生に拘わる調査が大きな目的となり、大規模な問題が発生することも比較的少ないので、発生年代の特定や、患者さんが使用していた医薬品の特定を目指すことが目的である。また、副作用が発生するとしても、将来のことを簡単に予測することはできないが、それほど多くの事例が高頻度に発生しているわけではない。従って、数回の調査に使えるぐらいの試料の量であっても、十分に目的を果たすことは可能ではないだ



ろうか。

#### <血液試料と保存方法>

(この項、試料3の写真を参照のこと)

血液試料は、患者さんを含む被験者に比較的少ない負担で採取できる試料である。患者さんや被験者の方々が目的を十分に理解して協力してくれるのであれば、一人当たり1回の針刺しで50ml程度の血液を入手することは可能である。ただ、試料を将来利用する場合にどの程度の量を使用するかを判断するのは意外に困難である。時代と共に実験方法は代わり、それにより試料の量も変化するものである。一般的に技術の進歩は試料を少なくする方向に進んでいるので、それがまだ続けば試料の保存は50mlより少なくても良いであろう。また、これまでのバンクの経験によれば、生体試料は液体窒素中で凍結保存するのが最も安全であると言えるが、その場合1mlの血液サンプルを保存するセラムチューブを使用し、気相式液体窒素容器に保存するのが現実的である。このように保存した試料の提供については、セラムチューブを1本単位で提供することになる。従って50mlの血液試料を得れば、50本の保存試料を作成することになるので、最大で50名の研究者に提供出来るということになる。なお、長期間安定に保存するには液体窒素下の一196度で保存することが望ましいが、サンプルの扱い易さという点を考慮

すると、セラムチューブを気相式容器に保存することが最も現実的である。これまで気相式容器は一160度保存が限界とされていたが、技術の進歩により一190度まで温度を下げて保存できる気相式が開発されて市販されるようになったので、それを使うのが望ましい。

現在厚労省細胞バンクが使用している液体窒素保存容器は、内容量430リットルという大型の容器である。これは国内市販品の中では最も大きな容器であり、ここに12800本のセラムチューブを収納している。収容本数を増やしたい場合は、セラムチューブの大きさを少し小さくして15000本の収納とすることも可能である。一人1本の血液(1ml)を保存するなら、15000名の試料を保存できるが、それでは一人の研究者にしか材料を提供できない。一方、一人の患者さん(被験者)あたり50mlを保存しようとする、1mlチューブで50本保存できる。この場合は1つの大型容器に300名ぶんの試料しか保存できないこととなる。もし、もっと効率良く多くの試料を1つ液体窒素容器に保存する場合には、これまでの試料保存システムとはまったく異なる保存容器を考案することが必要となる。いずれにせよ、一人の患者さんならびに被験者から10ml以上のサンプルを頂いた場合であっても、サンプルの提供のたびに融解と凍結を繰り返すのはサンプルの劣化を招くので最初に1mlずつに分注して凍結した

後は、利用希望者には1チューブを単位に提供することが望ましい。

このようなシステムを構築することを想定して、年間300名のサンプル（一人あたり50本）を保存し、10年保存後使用しなかったものは順次廃棄して新しいサンプルに入れ替えるとする、430リットルの液体窒素保存容器を最終的に10台増設することを考えなければならない。容器は毎年買い足してゆくことは可能であるが、容器を収納する建屋については、現在の医薬基盤研究所では副作用試料の収集は当初予定していなかったもので、現在の基盤研の施設の中に收容することは不可能である。最も少なく見積もっても10台を収納する建屋をプレハブ建築（コストの抑制）等も考慮して建築することを検討する余地はあろう。なお、副作用に由来する試料保存が10年で十分か否かについても議論の余地があり、少なくとも半世紀という時間単位で考えるべき課題である。

さらに、300名ぶんの試料では少ないと考えられるので、一人ぶんの試料の保存数の50試料を一人あたり10本等に減らして1500名ぶんにするという考え方も取れる。あるいは、液体窒素保存容器数をさらに増やすか、試料容器（セラムチューブ）の小型化やセラムチューブのラックの形状などを検討して1台の液体窒素保存容器に収納できる保存数を増加することなどについても検討しなければ

ならない。これらは色々な側面から考えなければならないが、上記の考え方は既存の細胞バンクや遺伝子バンクで使用している液体窒素保存システムを元に考えており、中規模の培養細胞保存を基準にしているため、規模が大きくなる副作用試料とは馴染まない部分が多い。

そのため、英国で計画が進んでいると言われる大規模なバイオバンクシステムも参考にすべきであろう（ハードウェアに関する調査は無い）。特に、副作用の試料の場合時系列での保存も視野におかなければならないと思われるので、最低でも年間1000人ぶんに10年間保存することを念頭に、バンク自らも血液試料からの独自のデータの収集を行い迅速に公開する作業を積極的に実施しなければならない。情報の公開は研究者のモチベーションを高めるのに必要である。

いずれにせよ、副作用ヒト試料の保存に関しては、年間の保存人数、一人当たりの保存サンプル数、血液あるいはDNA試料の別などの方針を明確に示す必要があると思われる。これが実行されればハードウェアを担当する可能性が高い医薬基盤研究所の研究資源バンク（特に遺伝子バンク）は、その計画によって施設規模を算出することになる。

#### <研究資源バンク>

『研究資源バンク』という組織は、研究の近代化の過程にあって、入手しにく

い生物系研究材料を安定に供給し、生命科学の発展を支援するという目的でつくられた組織であり、研究倫理への配慮についても最大限注意深く取り扱ってきた。さらに、事業の実施を通じて、生物系材料に発生しやすい汚染や誤謬などの諸問題を客観的に評価して解決するよう先導できるというメリットのあることも明らかにしてきた。そのため、研究資源バンクは、登録している生物材料についての信頼を得て、倫理的課題についても一定の評価を頂くことができてきたのではないかと考えている。但し、漫然とバンクを運営していれば自動的に問題を解決できるということはありません、問題の所在とその解決に関する検討を日々実施し、意識的に多くの情報を公開するという作業を通して可能になることを運営主体（バンク運営者）は理解すべきであり、当該分担研究者が所属している厚労省細胞バンクはこの課題に意識的に取り組んできた。

生物研究資源の重要性に早い時期に気がついていた米国においては 1940 年代から巨大な研究支援システムを整備し、その人材の育成にもあたってきた（微生物並びに培養細胞）。研究活動の総体を理解して、その中に先端的な研究部隊と、それを支援する支援部隊（ロジスティックス）に分けて体制整備を行うという考え方は、欧米では一般的なものであり、それに基づいて研究体制は整備されてき

た。そのため、欧米では常に細胞バンク、情報センター、図書館などの整備は並行して進められることが多い（特に米国においては顕著である）。日本において、こうした考え方が取り入れられるようになったのは比較的新しく 1985 年に厚生労働省のプロジェクトである対がん 10 年総合戦略が開始された時からであった。癌研究の効率的な推進を目指すなら、研究を担う研究者に質の高い培養細胞研究資源を迅速に提供するシステムの整備が必須だと米国に長く在住して癌研究に携わってきた掛札堅博士（米 NCI, NIH）の提言をきっかけに、国立医薬品食品衛生研究所に設置されたのが我国初の細胞バンクとなった（JCRB 細胞バンク）。この後文部科学省でも生物資源の保存育成の重要性を強く認識して、ナショナルバイオリソース事業として様々な生命科学系研究材料（植物から動物まで 40 種あまりの生物材料を収集）を維持管理するシステムの構築を推進することとなった。現在では、最初の細胞バンクが設置されてから 25 年が経過し、培養細胞の需要は iPS 細胞の樹立にも後押しされながら順調に需要を伸ばしつつある。

厚生労働省は、国民の健康を守るという課題に直結する研究や政策立案を主な目的とする国の機関として、各種疾病への対策を実施することがその使命であるが、ここには大きな矛盾が存在し厚生労働省関係者を大きく悩ませている。現在

疾病に苦しんでいる患者さんの方々はその苦しみからの解放を願い、少しでも可能性が見える治療薬があるなら早く承認して治療を開始して欲しいと願うが、その一方でもし薬に副作用が出た場合は責任を問われることとなることは明らかで、その承認には必要以上に臆病になっている。この両者は互いに矛盾するものであるが故に厚労省の悩みは深い。

近代国家においては、医学や薬学に関連する先端的な研究の推進は必須で、その帰結として得られる先端的医療や医薬品の開発が求められている、そして、同時に副作用等の問題についても注意を払い問題の発生を迅速に見出して対策を講じなければならず、その備えをしておく必要は常にある。そうした備えという視点から資源バンク事業は有意義なものであると考えている。

#### <海外の動向>

研究資源の課題は大変地味なため、マスコミに取上げられる機会も少なく我国ではあまり周知されていないように見える。現在米国や英国等を中心にヒト由来試料(培養細胞以外)を利用する環境整備の動きは活発化している。特に、2004年にクローンES細胞の捏造事件が発覚して以来、全世界的に対応策が模索され始めています。この事件への反省も含めてヒト由来試料の確保については、その品質を如何に高度に保つかという問題と倫理

的に了解できる仕組みを作るという課題の2点を整備してヒト材料を利用する仕組みを作ることが目指されているように見える。

米国NCIでは『近年、生体分子についての技術の未曾有の進歩により、がん研究で用いられる分析方法の能力と精度が飛躍的に向上し、個別化医療への取り組みが加速している。ヒト試料はこのような発展途上にある新しい技術基盤の分析対象として注目を集めてきている。』(訳・資料1)という認識で、ヒト試料のシステムチックな収集システムの構築を目指し始めており、英国においては『英医学研究評議会』と『ウェルカム財団』が過去において収集したものを含めてヒト試料を公的な研究に利用する場合の倫理的問題についての検討を開始している。

#### E. 結論

当該研究班において検討を開始した副作用を発症した患者さん試料を収集することは問題の解決に有効であることは間違いないが、ヒト試料の収集という点でその意義と倫理的問題の所在や解決についてあらかじめ十分な検討が必要であることは認識しておきたい。我国だけの検討に留まらず国際的な基準に照らしての妥当性を検討するうえで米NCIの報告書と英国の報告書は役立つと思われるので、その冒頭の序文部分を資料として掲載しておくので参考にされたい。