

〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都  
シンポジウム18：病態時の薬物動態試験推進における臨床薬理の役割

### 3. 病態時薬物動態試験の現状と課題

野 元 正 弘\*

I相、II相、III相の治験を終了しても治療薬として応用するには、最小限の限られた情報しか得られていない。治験にエントリーされる被験者は、選択されたごく一部の患者のみである。エントリーの条件には年齢制限を設けており、健康であっても高齢者は不可とされる。治験期間は数カ月間の短期ではあるが、高齢者では治験中の健康障害が起こるリスクが高く試験薬の評価には不都合なため被験者からは除外されている。しかし、多くの場合、病気をし薬を必要とするのは高齢者が多い。また腎機能障害例は除外されるが、70歳になると健常成人に比べて腎機能は約半分以下となるために、日常生活には特別な障害はなくても除外されやすい。同効薬で加療中の被験者も除外される。私たちは生涯で半数以上がガン患者となるが、再発等の健康障害を考慮してガン経験者も除外されることが多い。当然のことであるが、治験参加に同意の得られた患者が対象となる。治験の対象となる疾患に罹っていても、以上の条件に合致することは、むしろ少なく市販後に治療対象となる症例の数分の1以下となる。承認されても選択された対象例で検討された限られた情報しか得られていない。

このために治療薬として用いるためには、I、II、III相という3つの臨床試験パッケージのみでは不十分である。また、健常人であってもAUCには数倍の差が見られ (Fig.1)、合併症や併用薬はなく、除外基準をクリアして選ばれた一部の症例であっても10倍以上の個体差を認める (Fig.2)。このために治療の現場で用いるときには合併症等により除外された患者、高齢者、併用薬使用時の情報が必要となる。さらに治療に応用するときには10倍以上の個体差を考慮することが必要となる。現在使用されている治療薬の添付文書は、国内で得られた情報が少なく、また、日本人のデータがあっても表示していないことが多い (Table)。病態時の使用は常時であるが、特殊な例として

500 mg (力価) 投与 (n=5)

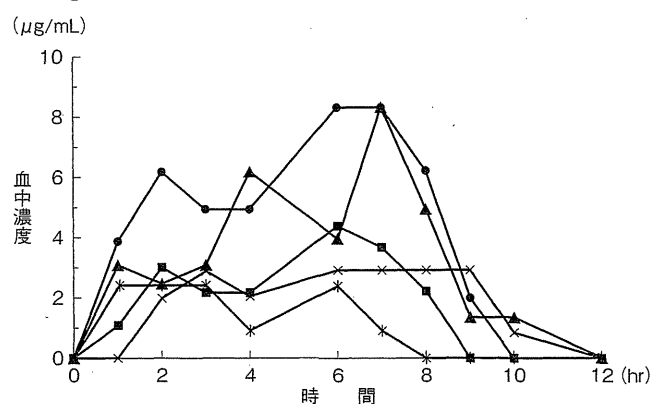


Fig.1 健常人におけるAUCの比較  
健常人5人で数倍のAUCの差を認める。  
(L-ケフレックス®の添付文書から)

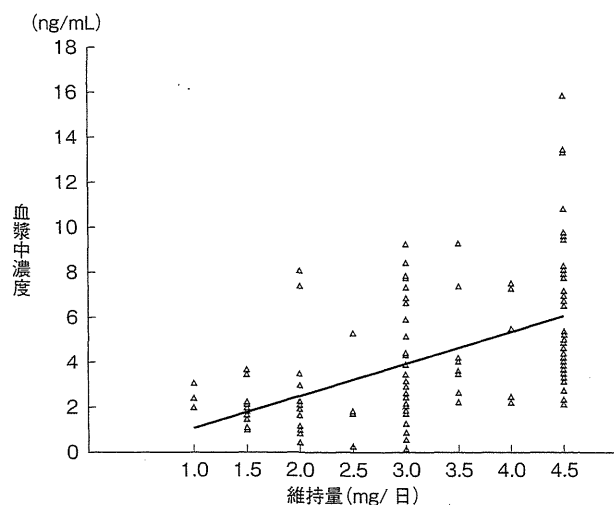


Fig.2 治験時の薬物血中濃度のトラフ値  
10倍以上の個体差を認めている。  
(ビ・シフロール®の添付文書から)

取り扱われ、かつ、海外のデータを用いており必要な情報が医療現場に届きにくいことも少なくない。

これに対応するためには、I相、II相、III相という単純な臨床試験パッケージのみでは不十分であり、II

\* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター  
〒791-0295 東温市志津川

Table 国内のデータを使用していない例

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。〔禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照

〈参考〉クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

| クレアチニンクリアランス<br>(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 投与間隔 (100 mg/回) |
|-----------------------------------------------|-----------------|
| >75                                           | 12 時間           |
| 35~75                                         | 1 日             |
| 25~35                                         | 2 日             |
| 15~25                                         | 3 日             |

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

高齢者の多くは 35~75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となり、承認用量と矛盾する。  
(シンメトレル®の添付文書から)

相での取組みとして、少ない症例でⅢ相試験では除外される例を検討すべきである。このような試験はⅢ相と並列して行い、検証試験の情報を補うものとして位置づけられる。

## パネルディスカッション テーマ2：アカデミックCROの現状と課題

### マイアミ大学のPhase I Unitについて

Department of Clinical Pharmacology Phase I Unit at University of Miami

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

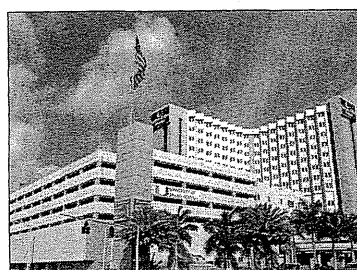
University of Miami Hospitalは3つの医療機関の集まりで、medical complexとなっています (Fig. 1, 2)。とくにJackson Medical Centerはスペイン人がフロリダに入ってきた早い段階にできた医療機関で、地元の人々の自慢となっています。アメリカはどこもそうですが建物が敷地内にいくつもあって、はじめて行くと、どこで何科の診療

を担当しているかよくわからないのですが、ここも同様です。これは小児科棟で、大きな小児病院です。これはリハビリテーションセンターです。これはあまり大きくない建物ですが癌の研究施設で、こちらは眼科の病院、糖尿病の病棟、図書館があります。もっとも大きなメインビルディングが医学部です。予約のない方の受付はかなり混ん

Fig. 1 University of Miami Hospital Miller School of Medicine University of Miami



Fig. 2 Medical Complex



University of Miami Hospital



Jackson Memorial Hospital



Miami VA Medical Center

Fig. 3 外来受付

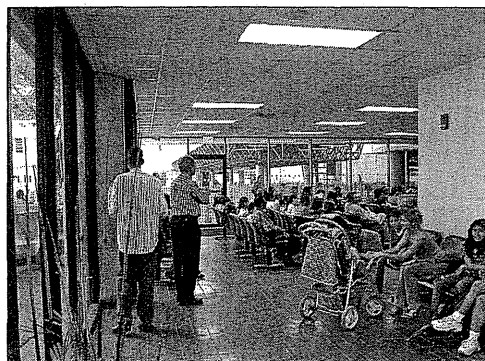
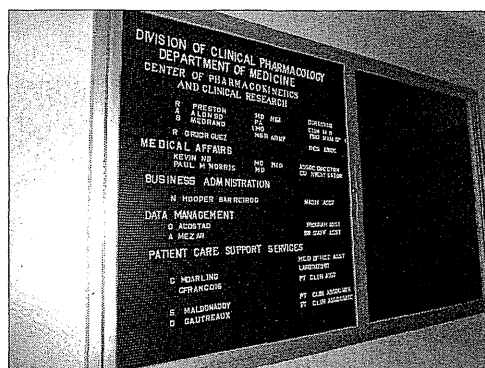
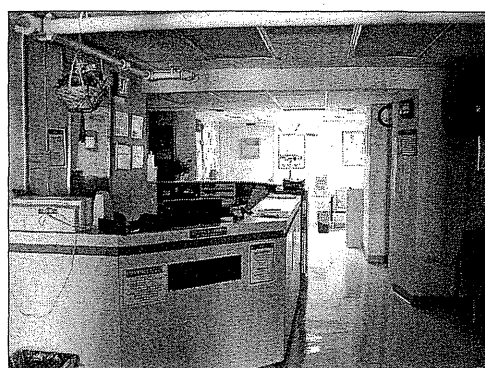


Fig. 4 薬局



Fig. 5 Division of Clinical Pharmacology



であり、日本の病院のような印象を受けます (Fig. 3). これは薬局です (Fig. 4). 処方せんを持って自宅の近くでももらえますが、ここでもらえるようになっていました。フロリダですのでスパニッシュの受診者が多いようです。

Division of Clinical Pharmacologyは、医学部の7階にあります (Fig. 5). Richard Preston教授が運営をしています。数人のスタッフがおり、薬剤師や秘書兼regulatory scienceなど法的なことを担当するスタッフがおり、被験者をケアをする看護師で構成をされていました。Preston教授は (Fig. 6), 内科医で腎臓疾患を担当しています。そのことから腎不全の患者さんや、また健常人の臨床試験では腎機能をみる試験が多いようです (Table 1). 病棟は20床まで入れるけれども20床を使うことはなく, special populationを担当しており, 10床入ると大変だそうです。Division of Clinical Pharmacology Miller School of Medicineが現在の名称で, Millerというのはファンドを出してくれた方の名前だそうです。特徴としてacademically-based Phase I to Phase III clinical research center, であり, 外来や病棟の患者を対象に薬物動態試験ができることを, 特徴にしています。Phase I Unitのある研究棟はmedical campusの中にあり, 1階が軽食をとる場所になっていて, 事務室が2階にあり, いくつかの研究室があります。

Fig. 6 Prof Prestonと筆者

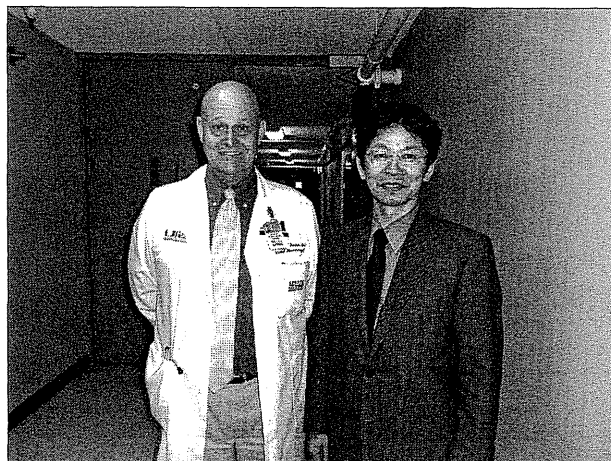


Table 1 The Division of Clinical Pharmacology Miller School of Medicine University of Miami

Academically-based Phase I to Phase III clinical research center with both outpatient and inpatient capabilities.

Phase I inpatient center is located conveniently on the medical campus of the University of Miami School of Medicine.

We are located within the Medical School complex which has three large teaching hospitals and numerous specialty clinics: Jackson Memorial Hospital (1,200 beds), the Miami VA Medical Center (800 beds) and the University of Miami Hospital. As one of the largest medical centers in the United States. We conduct pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in special populations such as renal impairment, hepatic impairment, hepatitis C infected subjects, postmenopausal, elderly, patients with high blood pressure and other special disease populations. In addition we have a very good database for healthy elderly and healthy young subjects and can conduct an age and gender Phase I study.

学生がおり、学生に対して治験ボランティア募集を行っていました。試験の対象はspecial populationsが多く、腎臓、肝臓、肝炎、更年期、高齢者、高血圧を行っています。Miami VA medical center、退役軍人病院、それからUniversity of Miamiです。University of Miami Hospital、Jackson Memorial Hospital、Miami VA Medical Center、の3つに患者さんが集まっているため、診療科と連絡が取れて臨床試験ができるとPRをしています。このPhase I Unitは25年ぐらいの歴史があり、いろいろな診療科の臨床試験を支援しており、学校の中での臨床試験施設の1つの基本例になるのではないかと考え、紹介しました。

#### <質疑応答>

**Q** academically-based Phase I を挙げておられました。academicallyの具体的な意味としてmedical writingにも言及されていましたが、具体的にどこがacademicallyなのか、もしわかれれば教えてください。

**野元** 大学が運営している点と受託研究とともに自主研究をテーマにしていることが、アカデミアです。

経済的に運営できることが必要ですが、同時に医学的な課題をテーマとして臨床試験を行い、解

明していくことがもう1つのテーマです。当然、明らかにできたことを論文として発表し、情報を発信することがもとめられます。

**Q** 依頼された治験に対し、アカデミアとしてプロトコルとか、実際のやり方とか、そういうところまで何かアドバイスをするといったことはいかがでしょうか。

**野元** 私どもの経験からしますと、デバイスの開発に関してはプロトコルの作成や申請資料作成のアドバイスなど大きな支援ができています。薬の開発は会社で検討されており、大きな問題はないのですが、POCは正確でないことが多く、治療薬の有効性をまとめるときのターゲットの設定やまとめるときの記載ではかなり支援ができています。どのような支援ができるかは開発チームによります。むしろ教わることもあります。何より、自分たちの特徴を持ってサポートできることが重要になると思います。

**Q** 先生はClinical Research Organizationという言葉が使われていましたが、普通CROというとContract Research Organizationですが、先生のそうした問題意識からでしょうか。

**野元** おっしゃるとおりです。経営、ビジネスだけというよりも少し幅広くというか、現場から貢献できるような形でできないかと考えています。

## シンポジウム「臨床薬理のアウトカム」

## EBM データベースと日本の取組

Major database for clinical trials and clinical practice guidelines in Japan

内田 英二

Eiji Uchida

昭和大学研究推進室

Office for Promoting Medical Research, Showa University

## 1. EBMとは

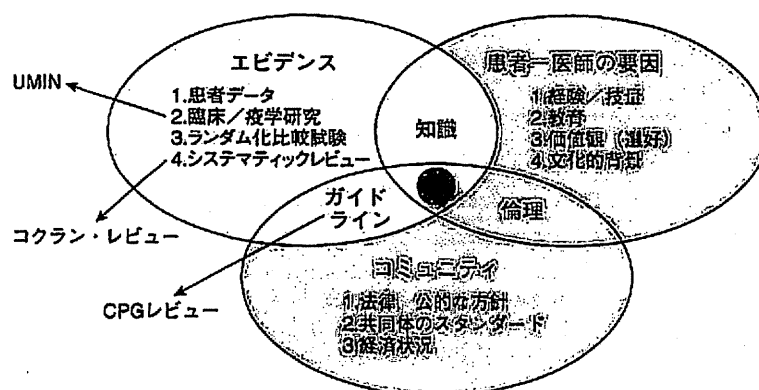
EBM (evidence-based medicine) の定義は、1996年には「現今の最良のエビデンスを、良心的、明示的、そして妥当性のある用い方をして、個々の患者の臨床決断を下すこと」であったものが、1999年には変わり、「リサーチから得られたエビデンスと臨床的専門技能と患者の価値観を統合したもの」とされ、患者の価値観が入り、かつ、具体的になりました。以前のほうが哲学的な表現です。

臨床現場では何をもって意思決定するか (Fig. 1).

1つはエビデンスですが、それだけではなく医療者や病院は種々の法律で規制されており、それらが意思決定に影響します。医師の経験、技量、教育も非常に重要な要因です。専門家はガイドラインをつくり、患者さんにもオープンにされます。発表倫理、研究倫理、生命倫理などの問題も関わってきます。今日はエビデンスについて話しますが、その中でも日本語でアクセスできる情報として、臨床研究についてはUMIN (University Hospital Medical Information Network: 大学病院医療情報ネットワーク)、システムティックレビューとガイドラインについては公益財団法人日本医療機能評価機構のシステムについて紹介します。

Fig. 1 臨床決断の3要素

リサーチから得られたエビデンスと臨床現場の状況と患者の価値観を統合したもの



## 2. 日本の登録サイト：UMIN

2008年のヘルシンキ宣言の19項に「すべての臨床試験は最初の患者さんが入る前に登録されなければならない」という原則が入りました。2004年にはICMJE (International Committee of Medical Journal Editors: 医学雑誌編集者国際委員会) が、事前に登録していない臨床試験の結果は雑誌に載せないという声明を出しました。同年静岡での第25回日本臨床薬理学会で、私と長嶋悟先生でその問題についてのシンポジウムを行いました。

日本の臨床試験登録サイトはUMIN, JAPIC (Japan Pharmaceutical Information Center: 日本医薬情報センター), 日本医師会にあります。例

えば高齢者における収縮期血圧の降圧が脳卒中を予防するかについて、プラセボが8.3%, 降圧したほうが5%弱、追跡率が非常に高く、大変評価された論文があります<sup>\*1</sup>。こうした情報を集めて、実施中の臨床試験の情報を公表しようとなったのが2004年です。

こうした動きを受けて、UMIN, これも津谷喜一郎先生が仕掛け人ですが、木内貴弘先生が一緒になって立上げられました。私もregistryの項目をつくるのに参加しました。UMINの「CTR-臨床試験登録」をクリックし、下のほうの「登録・公開された全臨床試験の一覧」をクリックすると (Fig. 2), 登録された研究の数が出ます。5,858件です<sup>\*2</sup>。2005年からなので、年間1,000件ほどがUMINに登録されています。JAPIC, 日本医師会を合わせると約7,000件ぐらいです。

Fig. 2 UMIN-CTR 試験情報の検索結果

UMIN

UMIN-CTR 試験情報の検索結果

[HOME](#) [TOP](#) [UMIN-CTRホーム](#) [用語の解説\(英語版\)](#) [用語の解説\(日本語版\)](#) [お問い合わせ](#) [FAQ](#)

- UMIN-CTR登録者のフォーマット変更について
- UMIN-CTRによる登録データの管理
- 本データベースは、臨床試験に関する情報公開を目的としています。
- 特定の医薬品や治療法については、関連関係や一致の方向に付与することを目指しています。
- 臨床試験の検索方法
- 1年以上更新されていない試験情報は登録が灰色で表示されます。

たしか6年ほど前からなので  
年間約1,000件が登録されている

検索件数: 5658 件    1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39/40/41/42/43/44/45/46/47/48/49/50/51/52/53/54/55/56/57/58/59/60/61/62/63/64/65/66/67/68/69/70/71/72/73/74/75/76/77/78/79/80/81/82/83/84/85/86/87/88/89/90/91/92/93/94/95/96/97/98/99/100/101/102/103/104/105/106/107/108/109/110/111/112/113/114/115/116/117/118/119/120/121/122/123/124/125/126/127/128/129/130/131/132/133/134/135/136/137/138/139/140/141/142/143/144/145/146/147/148/149/150/151/152/153/154/155/156/157/158/159/160/161/162/163/164/165/166/167/168/169/170/171/172/173/174/175/176/177/178/179/180/181/182/183/184/185/186/187/188/189/190/191/192/193/194/195/196/197/198/199/200/201/202/203/204/205/206/207/208/209/210/211/212/213/214/215/216/217/218/219/220/221/222/223/224/225/226/227/228/229/230/231/232/233/234/235/236/237/238/239/240/241/242/243/244/245/246/247/248/249/250/251/252/253/254/255/256/257/258/259/260/261/262/263/264/265/266/267/268/269/270/271/272/273/274/275/276/277/278/279/280/281/282/283/284/285/286/287/288/289/290/291/292/293/294/295/296/297/298/299/300/301/302/303/304/305/306/307/308/309/310/311/312/313/314/315/316/317/318/319/320/321/322/323/324/325/326/327/328/329/330/331/332/333/334/335/336/337/338/339/340/341/342/343/344/345/346/347/348/349/350/351/352/353/354/355/356/357/358/359/360/361/362/363/364/365/366/367/368/369/370/371/372/373/374/375/376/377/378/379/380/381/382/383/384/385/386/387/388/389/390/391/392/393/394/395/396/397/398/399/400/401/402/403/404/405/406/407/408/409/410/411/412/413/414/415/416/417/418/419/420/421/422/423/424/425/426/427/428/429/430/431/432/433/434/435/436/437/438/439/440/441/442/443/444/445/446/447/448/449/450/451/452/453/454/455/456/457/458/459/460/461/462/463/464/465/466/467/468/469/470/471/472/473/474/475/476/477/478/479/480/481/482/483/484/485/486/487/488/489/490/491/492/493/494/495/496/497/498/499/500/501/502/503/504/505/506/507/508/509/510/511/512/513/514/515/516/517/518/519/520/521/522/523/524/525/526/527/528/529/530/531/532/533/534/535/536/537/538/539/540/541/542/543/544/545/546/547/548/549/550/551/552/553/554/555/556/557/558/559/560/561/562/563/564/565/566/567/568/569/570/571/572/573/574/575/576/577/578/579/580/581/582/583/584/585/586/587/588/589/590/591/592/593/594/595/596/597/598/599/600/601/602/603/604/605/606/607/608/609/610/611/612/613/614/615/616/617/618/619/620/621/622/623/624/625/626/627/628/629/630/631/632/633/634/635/636/637/638/639/640/641/642/643/644/645/646/647/648/649/650/651/652/653/654/655/656/657/658/659/660/661/662/663/664/665/666/667/668/669/670/671/672/673/674/675/676/677/678/679/680/681/682/683/684/685/686/687/688/689/690/691/692/693/694/695/696/697/698/699/700/701/702/703/704/705/706/707/708/709/710/711/712/713/714/715/716/717/718/719/720/721/722/723/724/725/726/727/728/729/730/731/732/733/734/735/736/737/738/739/740/741/742/743/744/745/746/747/748/749/750/751/752/753/754/755/756/757/758/759/760/761/762/763/764/765/766/767/768/769/770/771/772/773/774/775/776/777/778/779/780/781/782/783/784/785/786/787/788/789/790/791/792/793/794/795/796/797/798/799/800/801/802/803/804/805/806/807/808/809/810/811/812/813/814/815/816/817/818/819/820/821/822/823/824/825/826/827/828/829/830/831/832/833/834/835/836/837/838/839/840/841/842/843/844/845/846/847/848/849/850/851/852/853/854/855/856/857/858/859/860/861/862/863/864/865/866/867/868/869/870/871/872/873/874/875/876/877/878/879/880/881/882/883/884/885/886/887/888/889/890/891/892/893/894/895/896/897/898/899/900/901/902/903/904/905/906/907/908/909/910/911/912/913/914/915/916/917/918/919/920/921/922/923/924/925/926/927/928/929/930/931/932/933/934/935/936/937/938/939/940/941/942/943/944/945/946/947/948/949/950/951/952/953/954/955/956/957/958/959/960/961/962/963/964/965/966/967/968/969/970/971/972/973/974/975/976/977/978/979/980/981/982/983/984/985/986/987/988/989/990/991/992/993/994/995/996/997/998/999/1000/1001/1002/1003/1004/1005/1006/1007/1008/1009/1010/1011/1012/1013/1014/1015/1016/1017/1018/1019/1020/1021/1022/1023/1024/1025/1026/1027/1028/1029/1030/1031/1032/1033/1034/1035/1036/1037/1038/1039/1040/1041/1042/1043/1044/1045/1046/1047/1048/1049/1050/1051/1052/1053/1054/1055/1056/1057/1058/1059/1060/1061/1062/1063/1064/1065/1066/1067/1068/1069/1070/1071/1072/1073/1074/1075/1076/1077/1078/1079/1080/1081/1082/1083/1084/1085/1086/1087/1088/1089/1090/1091/1092/1093/1094/1095/1096/1097/1098/1099/1100/1101/1102/1103/1104/1105/1106/1107/1108/1109/1110/1111/1112/1113/1114/1115/1116/1117/1118/1119/1120/1121/1122/1123/1124/1125/1126/1127/1128/1129/1130/1131/1132/1133/1134/1135/1136/1137/1138/1139/1140/1141/1142/1143/1144/1145/1146/1147/1148/1149/1150/1151/1152/1153/1154/1155/1156/1157/1158/1159/1160/1161/1162/1163/1164/1165/1166/1167/1168/1169/1170/1171/1172/1173/1174/1175/1176/1177/1178/1179/1180/1181/1182/1183/1184/1185/1186/1187/1188/1189/1190/1191/1192/1193/1194/1195/1196/1197/1198/1199/1200/1201/1202/1203/1204/1205/1206/1207/1208/1209/1210/1211/1212/1213/1214/1215/1216/1217/1218/1219/1220/1221/1222/1223/1224/1225/1226/1227/1228/1229/1230/1231/1232/1233/1234/1235/1236/1237/1238/1239/1240/1241/1242/1243/1244/1245/1246/1247/1248/1249/1250/1251/1252/1253/1254/1255/1256/1257/1258/1259/1260/1261/1262/1263/1264/1265/1266/1267/1268/1269/1270/1271/1272/1273/1274/1275/1276/1277/1278/1279/1280/1281/1282/1283/1284/1285/1286/1287/1288/1289/1290/1291/1292/1293/1294/1295/1296/1297/1298/1299/1300/1301/1302/1303/1304/1305/1306/1307/1308/1309/1310/1311/1312/1313/1314/1315/1316/1317/1318/1319/1320/1321/1322/1323/1324/1325/1326/1327/1328/1329/1330/1331/1332/1333/1334/1335/1336/1337/1338/1339/1340/1341/1342/1343/1344/1345/1346/1347/1348/1349/1350/1351/1352/1353/1354/1355/1356/1357/1358/1359/1360/1361/1362/1363/1364/1365/1366/1367/1368/1369/1370/1371/1372/1373/1374/1375/1376/1377/1378/1379/1380/1381/1382/1383/1384/1385/1386/1387/1388/1389/1390/1391/1392/1393/1394/1395/1396/1397/1398/1399/1400/1401/1402/1403/1404/1405/1406/1407/1408/1409/1410/1411/1412/1413/1414/1415/1416/1417/1418/1419/1420/1421/1422/1423/1424/1425/1426/1427/1428/1429/1430/1431/1432/1433/1434/1435/1436/1437/1438/1439/1440/1441/1442/1443/1444/1445/1446/1447/1448/1449/1450/1451/1452/1453/1454/1455/1456/1457/1458/1459/1460/1461/1462/1463/1464/1465/1466/1467/1468/1469/1470/1471/1472/1473/1474/1475/1476/1477/1478/1479/1480/1481/1482/1483/1484/1485/1486/1487/1488/1489/1490/1491/1492/1493/1494/1495/1496/1497/1498/1499/1500/1501/1502/1503/1504/1505/1506/1507/1508/1509/1510/1511/1512/1513/1514/1515/1516/1517/1518/1519/1520/1521/1522/1523/1524/1525/1526/1527/1528/1529/1530/1531/1532/1533/1534/1535/1536/1537/1538/1539/1540/1541/1542/1543/1544/1545/1546/1547/1548/1549/1550/1551/1552/1553/1554/1555/1556/1557/1558/1559/1560/1561/1562/1563/1564/1565/1566/1567/1568/1569/1570/1571/1572/1573/1574/1575/1576/1577/1578/1579/1580/1581/1582/1583/1584/1585/1586/1587/1588/1589/1590/1591/1592/1593/1594/1595/1596/1597/1598/1599/1600/1601/1602/1603/1604/1605/1606/1607/1608/1609/1610/1611/1612/1613/1614/1615/1616/1617/1618/1619/1620/1621/1622/1623/1624/1625/1626/1627/1628/1629/1630/1631/1632/1633/1634/1635/1636/1637/1638/1639/1640/1641/1642/1643/1644/1645/1646/1647/1648/1649/1650/1651/1652/1653/1654/1655/1656/1657/1658/1659/1660/1661/1662/1663/1664/1665/1666/1667/1668/1669/1670/1671/1672/1673/1674/1675/1676/1677/1678/1679/1680/1681/1682/1683/1684/1685/1686/1687/1688/1689/1690/1691/1692/1693/1694/1695/1696/1697/1698/1699/1700/1701/1702/1703/1704/1705/1706/1707/1708/1709/1710/1711/1712/1713/1714/1715/1716/1717/1718/1719/1720/1721/1722/1723/1724/1725/1726/1727/1728/1729/1730/1731/1732/1733/1734/1735/1736/1737/1738/1739/1740/1741/1742/1743/1744/1745/1746/1747/1748/1749/1750/1751/1752/1753/1754/1755/1756/1757/1758/1759/1760/1761/1762/1763/1764/1765/1766/1767/1768/1769/1770/1771/1772/1773/1774/1775/1776/1777/1778/1779/1780/1781/1782/1783/1784/1785/1786/1787/1788/1789/1790/1791/1792/1793/1794/1795/1796/1797/1798/1799/1800/1801/1802/1803/1804/1805/1806/1807/1808/1809/1810/1811/1812/1813/1814/1815/1816/1817/1818/1819/1820/1821/1822/1823/1824/1825/1826/1827/1828/1829/1830/1831/1832/1833/1834/1835/1836/1837/1838/1839/1840/1841/1842/1843/1844/1845/1846/1847/1848/1849/1850/1851/1852/1853/1854/1855/1856/1857/1858/1859/1860/1861/1862/1863/1864/1865/1866/1867/1868/1869/1870/1871/1872/1873/1874/1875/1876/1877/1878/1879/1880/1881/1882/1883/1884/1885/1886/1887/1888/1889/1890/1891/1892/1893/1894/1895/1896/1897/1898/1899/1900/1901/1902/1903/1904/1905/1906/1907/1908/1909/1910/1911/1912/1913/1914/1915/1916/1917/1918/1919/1920/1921/1922/1923/1924/1925/1926/1927/1928/1929/1930/1931/1932/1933/1934/1935/1936/1937/1938/1939/1940/1941/1942/1943/1944/1945/1946/1947/1948/1949/1950/1951/1952/1953/1954/1955/1956/1957/1958/1959/1960/1961/1962/1963/1964/1965/1966/1967/1968/1969/1970/1971/1972/1973/1974/1975/1976/1977/1978/1979/1980/1981/1982/1983/1984/1985/1986/1987/1988/1989/1990/1991/1992/1993/1994/1995/1996/1997/1998/1999/2000/2001/2002/2003/2004/2005/2006/2007/2008/2009/2010/2011/2012/2013/2014/2015/2016/2017/2018/2019/2020/2021/2022/2023/2024/2025/2026/2027/2028/2029/2030/2031/2032/2033/2034/2035/2036/2037/2038/2039/2040/2041/2042/2043/2044/2045/2046/2047/2048/2049/2050/2051/2052/2053/2054/2055/2056/2057/2058/2059/2060/2061/2062/2063/2064/2065/2066/2067/2068/2069/2070/2071/2072/2073/2074/2075/2076/2077/2078/2079/2080/2081/2082/2083/2084/2085/2086/2087/2088/2089/2090/2091/2092/2093/2094/2095/2096/2097/2098/2099/2100/2101/2102/2103/2104/2105/2106/2107/2108/2109/2110/2111/2112/2113/2114/2115/2116/2117/2118/2119/2120/2121/2122/2123/2124/2125/2126/2127/2128/2129/2130/2131/2132/2133/2134/2135/2136/2137/2138/2139/2140/2141/2142/2143/2144/2145/2146/2147/2148/2149/2150/2151/2152/2153/2154/2155/2156/2157/2158/2159/2160/2161/2162/2163/2164/2165/2166/2167/2168/2169/2170/2171/2172/2173/2174/2175/2176/2177/2178/2179/2180/2181/2182/2183/2184/2185/2186/2187/2188/2189/2190/2191/2192/2193/2194/2195/2196/2197/2198/2199/2200/2201/2202/2203/2204/2205/2206/2207/2208/2209/2210/2211/2212/2213/2214/2215/2216/2217/2218/2219/2220/2221/2222/2223/2224/2225/2226/2227/2228/2229/2230/2231/2232/2233/2234/2235/2236/2237/2238/2239/2240/2241/2242/2243/2244/2245/2246/2247/2248/2249/2250/2251/2252/2253/2254/2255/2256/2257/2258/2259/2260/2261/2262/2263/2264/2265/2266/2267/2268/2269/2270/2271/2272/2273/2274/2275/2276/2277/2278/2279/2280/2281/2282/2283/2284/2285/2286/2287/2288/2289/2290/2291/2292/2293/2294/2295/2296/2297/2298/2299/2300/2301/2302/2303/2304/2305/2306/2307/2308/2309/2310/2311/2312/2313/2314/2315/2316/2317/2318/2319/2320/2321/2322/2323/2324/2325/2326/2327/2328/2329/2330/2331/2332/2333/2334/2335/2336/2337/2338/2339/2340/2341/2342/2343/2344/2345/2346/2347/2348/2349/2350/2351/2352/2353/2354/2355/2356/2357/2358/2359/2360/2361/2362/2363/2364/2365/2366/2367/2368/2369/2370/2371/2372/2373/2374/2375/2376/2377/2378/2379/2380/2381/2382/2383/2384/2385/2386/2387/2388/2389/2390/2391/2392/2393/2394/2395/2396/2397/2398/2399/2400/2401/2402/2403/2404/2405/2406/2407/2408/2409/2410/2411/2412/2413/2414/2415/2416/2417/2418/2419/2420/2421/2422/2423/2424/2425/2426/2427/2428/2429/2430/2431/2432/2433/2434/2435/2436/2437/2438/2439/2440/2441/2442/2443/2444/2445/2446/2447/2448/2449/2450/2451/2452/2453/2454/2455/2456/2457/2458/2459/2460/2461/2462/2463/2464/2465/2466/2467/2468/2469/2470/2471/2472/2473/2474/2475/2476/2477/2478/2479/2480/2481/2482/2483/2484/2485/2486/2487/2488/2489/2490/2491/2492/2493/2494/2495/2496/2497/2498/2499/2500/2501/2502/2503/2504/2505/2506/2507/2508/2509/2510/2511/2512/2513/2514/2515/2516/2517/2518/2519/2520/2521/2522/2523/2524/2525/2526/2527/2528/2529/2530/2531/2532/2533/2534/2535/2536/2537/2538/2539/2540/2541/2542/2543/2544/2545/2546/2547/2548/2549/2550/2551/2552/2553/2554/2555/2556/2557/2558/2559/2560/2561/2562/2563/2564/2565/2566/2567/2568/2569/2570/2571/2572/2573/2574/2575/2576/2577/2578/2579/2580/2581/2582/2583/2584/2585/2586/2587/2588/2589/2590/2591/2592/2593/2594/2595/2596/2597/2598/2599/2600/2601/2602/2603/2

### 3. Minds

ネフローゼ症候群です。実はまだまだあって、11章から小児のCKD、高齢者、と続きます。かなりの内容、量が入っています。「肥満」をクリックすると、メタボリックシンドロームのところには肥満とCKDということで、幾つかのコメントがあり、参考文献も載っています。

次はCPG (clinical practice guidelines) レビューです (Fig. 4)。レビューはまだすべてのガイドラインに対してあるわけではありません。CKDは「はじめに」, 「公開ガイドラインの種類」, 「他のガイドラインとの比較」と、海外のCPGとの相違とその理由がまとめられています。日本のCPGでは禁煙を危険因子として強く推奨しています。他の国もですが、糖尿病を合併した場合に勧めています。イギリスは柔軟です。糖尿病患者にCKD発症のリスクの情報提供を勧めるのみです。違う理由は、日本ではCVD (cerebral vascular disorder : 脳血管障害) の危険因子としての喫煙のエビデンスをより厳しく評価しているためと考えられます。ガイドライン同士の比較もあり参考になります。

**Minds** 医療情報サービス Minds (マインズ)  
厚生労働省医政課・EOM(健康と生活に関する政策)により公開中

• トップページ • お問い合わせ •

ここ

|                    |        |                        |         |        |          |         |
|--------------------|--------|------------------------|---------|--------|----------|---------|
| <b>Minds検索エンジン</b> |        | <b>Minds6ブログ検索エンジン</b> |         | 関連サービス | ガイドライン作成 | ENGLISH |
| <b>(C)医療関係者向け</b>  |        | <b>(A)一般向け</b>         |         |        |          |         |
| ホーム                | ガイドライン | 動画ダウンロード               | コラムレビュー | トピックス  | DPGレビュー  | ガイドライン  |
|                    |        |                        |         | 新刊     | 医師会一覧    | マイメニュー  |

ようこそ uchihiさん

[最新内容追加!](#) | [ログイン/ログアウト](#)

---

## 試しにこれクリックしてみましょう

**ガイドライン**

| 病名    | 国・国際機関      | 呼吸器             | 循環器       | 女性子どもの口腔 | 消化器         | 腎臓泌尿            | その他           |
|-------|-------------|-----------------|-----------|----------|-------------|-----------------|---------------|
| 内分、代謝 | 腫瘍科         | 皮膚              | がん        | 予防、救急    | ケア計画        | 眼科              | すべて           |
| ア行    | アキレス腱断裂     | アルツハイマー型痴呆(認知症) | 胃潰瘍       | 胃癌       | 胃がん検診       | インプラント歯科診断      | う蝕(虫歯)        |
| カ行    | 悪性性大腸炎      | 耳閉感症            | カンパルニア    | 肝癌       | 急性心筋梗塞      | 急性肺炎            | 急性胆管炎・膵炎      |
|       | 急性付着性骨髄炎    | 頸椎性疼痛症          | 健康診査の受診項目 | 口唇癌      | 高血圧         | 高尿酸血症・痛風        | 骨・関節感染症       |
| サ行    | CKD(慢性腎臓病)  | 子宮頸癌            | 子宮頸がん検診   | 子宮体癌     | 痔瘻病(痔核肛門瘻等) | 周産期メタボリック・バイオンス | 小児合併性耳炎       |
|       | 糖尿病性神経障害    | 肥厚性心臓病(高血圧性)    | 上肢外傷上肢炎   | 壊疽       | 全盲症         | 腎癌              | 膝前十字靭帯(ACI)損傷 |
|       | 前立腺がん検診     | 前立腺肥大症          |           |          |             |                 | 前立腺癌          |
| タ行    | 太陽神経節/新子部血管 | 大腸癌             | 大腸がん検診    | 眼圧症      | 糖尿病         | 特発性正常圧水頭症       |               |
| ナ行    | 軟部組織        | 乳癌              | 尿失禁       | 尿路結石症    | 妊娠出産        | 膀胱癌             | 脳出血           |
|       |             |                 |           |          |             |                 | 脳卒中           |
| ハ行    | 肺癌          | 肺がん検診           | 白内服       | アレルギー    | 性の欠損の補綴     | 市販薬の適正          | 不整脈           |
|       |             |                 |           |          |             |                 | 変異性股関節症       |
| マ行    | 慢性心不全       | 慢性腎臓病           | 未熟児低血糖症   | 尿管狭窄     |             |                 |               |
| ヤ行    | 有床癆菌病       | 慢性付着性骨髄炎        | ヘルニア      | 腰痛       |             |                 |               |
| ラ行    | 卵巣がん        |                 |           |          |             |                 |               |

コクラン・レビューもあります。津谷先生がJANCOC (Japanese Informal Network for the Cochrane Collaboration) というグループをつくって十何年になります。日本語訳等々をされていましたが、中国にコクランセンターができて、人がすごく必要になってきてこちらのほうが引き継いだようです。

今まで見ていたのはMindsのスタンダードで、Mindsプロフェッショナルというのがあります。こちらに入るにはIDとパスワードが必要です (Fig. 5)。「表から選ぶ」、「図から選ぶ」、「五十音から選ぶ」などがあります。表から選ぶとザーッと出てきます。各疾患に対応して、「ガイドライン」、「コクラン・レビュー」、「トピックス」、

Fig. 4 医療情報サービス (Minds) の検索 (2)

Fig. 5 医療情報サービス (Minds) の検索 (3)

| No. | 疾患名         | 医療提供者向け | 一般向け |
|-----|-------------|---------|------|
| 23  | 高血圧性心臓病     | ○       | ○    |
| 24  | 骨-関節病変感染    | ○       | ○    |
| 25  | 骨粗鬆症        | ○       | ○    |
| 26  | CKD (慢性腎臓病) | ○       | ○    |
| 27  | 歯科          | ○       | ○    |
| 28  | 子宮頸癌        | ○       | ○    |
| 29  | 子宮がん        | ○       | ○    |
| 30  | 子宮体癌        | ○       | ○    |
| 31  | 歯周病 (歯肉病等)  | ○       | ○    |

「CPGレビュー」などをクリックして選べばいいのです。

CKDに関してはコクランのレビューはそれほどなかったのですが、胃がんを見ると、同じような形が出ます。面白いのは、ここに「クリニカルクエスチョン」のバーがあります。「切除可能な胃／下部食道の腺がんを有する患者において、周術期の epirubicin, cisplatin, fluorouracil 静脈内投与 (ECF) によるレジメンは外科切除のみに比べて有効か?」といったいくつかのクエスチョンが出てきてくれます。

エビデンスのデータベースを紹介しましたが、意思決定には、最初に Fig. 1 で紹介したように、情報だけではなく様々な要因も考慮していくことが必要です。その基本を理解することが一番重要かと思います。

#### <質疑応答>

笹栗 Mindsのクリニカルクエスチョンへの回答はコクラン・レビューの和訳ですか。

内田 そのあたりは津谷先生がよくご存知かと思いますが、いかがでしょうか。

津谷 直接の担当ではありませんが、私はMindsに関係していますので、Mindsの活動を少し歴史的な経緯を含めてお話しします。2002年4月にMindsを開設するためのタスクフォースが設置されました。その後2003年6月に診療ガイドライン選定委員会（現：診療ガイドライン選定部会）が立ち上がり福井次矢先生が担当されました。同時期に医学文献評価選定委員会（現：EBM普及啓発部会）が立ち上がり森實敏夫先生が担当され、そこでつくられているのが「Mindsアブストラクト」です。

Minds websiteに最初の診療ガイドラインが出たのは2004年5月です。その1年ほど後、2005年4月に私はMindsの医療技術評価部会・部会長として関係するようになりました。その業務の1つがコクラン・レビューのアブストラクトの翻訳です。現在コクラン・レビューの総数は約4,500

です。コクランはNGOですが、Wileyを通して世界的に提供しています。MindsはWileyと契約し、日本語翻訳の権利を得ています。翻訳会社にまず素訳を作ってもらい、15人ほどのチームのメンバーがそれをチェックしています。2006年4月からMinds websiteで見られるようになりました。ただしすべてのコクラン・レビューの日本語訳ではなく、現在、約70の診療ガイドラインがMindsに収載されていますが、それに関係したコクラン・レビューのアブストラクトの訳で、全体の約1/4になります。

もう1つの業務はCPGレビューです。CPGは診療ガイドラインの英名のclinical practice guidelinesの略です。これは同じ疾患に複数のCPGがある場合、それをレビューするものです。例えばアトピー性皮膚炎だと皮膚科専門医用のガイドラインと一般の医師用のガイドラインがあります。それらの違い、また海外のものとの違い。さらに今後こんなエビデンスがあるともっとよい診療ガイドラインになる。そのためにはこんなRCT (randomized controlled trial: ランダム化比較試験) が必要、といったことも書いています。

Mindsのwebsiteで引用するとともに一時期、日本医師会雑誌の2007年4月号から連載で収載されていましたが、15本ほど出たところで、内容が難しすぎると言われて休止になりました。その後は、第一三共提供の広告ページで「診療ガイドラインのガイド」のようなカラフルな構成のものとなっています。そういうわけで現在、CPGレビューはMindsのwebsiteのみでアクセス可能ということになります。

なお、以前はMindsを使いたい人全員が最初に登録を必要としましたが、2008年9月から登録は必要なくなり、その後ユーザーは急速に増えました。ログ解析も行っていますが、一番アクセスの多いコクラン・レビューは腰痛関連です。また褥瘡関係も多いです。歯科の領域も意外と使われています。

「クリニカルクエスチョン」は、この登録制度が存在していた頃に、検索を容易にするために作

られたものです。「クエスチョン」に対する「アンサー」としては、診療ガイドライン、Mindsアブストラクトなどを基にしています。現在は、登録制度がなくなったため、Googleでも直接Mindsの内容を検索できます。このため「クリニカルクエスチョン」はMindsの中では存在理由がはっきりしなくなっています。混乱するので将来は、整理する方向と聞いています。

またMindsは、厚生労働省の研究という形で日

本医療機能評価機構で動いてきましたが、本2011年4月からは公募制になりました。Mindsが入札に勝って、日本医療機能評価機構のEBM医療情報部が行っています。

内田 実はMinds以外にPMDA（医薬品医療機器総合機構）には重篤副作用マニュアルがあり、30～40ほどあると思いますので、こちらも活用していただければと思います。

\* \* \*

## PGx サンプルングの現状と今後の課題

Current status and issues of PGx sampling in Japan

内田 英二  
Eiji Uchida

田代 志門  
Shimon Tashiro

昭和研究推進室  
Office for Promoting Medical Research, Showa University

### 1. PGxとゲノム指針

臨床試験でゲノム解析のためのサンプルングが行われるようになってきています。特に外資系の会社の場合すべての臨床試験でfuture sampling, 何を測定するか決まっていな段階で遺伝子解析用の試料, サンプルを収集する方針であるところもあります。日本の医療機関で治験におけるPGx (pharmacogenomics) サンプルングについての議論は十分に行われていません。治験の領域だけではなく、遺伝子が究極の個人情報なのか (遺伝子例外主義), 遺伝子情報が医療情報と同レベルのものなのか, いろいろな意見があります。

厚生労働省ではゲノム薬理学を利用した治験についてQ&Aを出しています\*。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(ゲノム指針)も参考にして、ということです。Q1, Q2, 特定されているもの, まだ特定されていないもの, 疾患関連遺伝子, そういうものの試料提供を含む治験の場合, 当該治験を行うことの適否その他治験に関する調査審議は治験審査委員会において行うことでよいかというQに対し, 「よい」と言っています。このQ&Aは, 治験の中にゲノム解析があ

るとゲノム指針の委員会と治験のIRBの二重審査をしているところがあったため, 治験のIRBだけでよいという行政の見解を明らかにしたものです。

### 2. DIAの動き

2011年9月にDIA (Drug Information Association) でimproving clinical trial sampling for future research (SFR) に関し, 日米欧の産官学でのワークショップがフィラデルフィアでありました。たまたま声がかかり, 私はPennsylvania大学にいたことがあり, 同大学のあるフィラデルフィアには30年ほど行っていなかったもので, これを機会に行くことにしました。

これはそのときに使ったスライドです。メインのスタディの同意と, 将来の研究へのadditional なインフォームドコンセントを得てサンプルを集める。何を測定するかは特定されていない。こういった試験が多くなっています。

### 3. 昭和大学病院のサンプルング

これはうちの病院の例です (Table 1)。将来の

\* 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。ゲノム薬理学を利用した治験について。平成20年9月30日 薬食審査発第0930007号。

研究のためのサンプリングをして解析するのは会社ですが、疾患のメカニズム、疾患の発生機序等に関する何らかの知見を与えてくれるかもしれません。新しい治療法の発見、手立てになるかもしれません。しかし私は目の前の患者の安全性を一番に考えています。SFRについて患者に説明し、納得してもらうには時間がかかり、難しいです。何を測られ、結果がいつ出て、その結果をどうするかは担当医師には知らされていません。そうはいっても説明文書を作るのは日本のGCPでは責任医師の責務です。よくわからないが患者に対して危害がないのならよいかという現場の感覚です。では患者は同意を求められた際にどう答えているか。

Table 1 An investigator's view (in a hospital)

Sampling for future research (SFR) is not a research of my own.

Although SFR may lead to a clue to understand a part of disease mechanisms and/or to produce of a new medicine in future, my concern is a quality of health of my patients in front of me.

To perform a clinical trial and to secure patients' safety are my chief concern.

To explain SFR with ICF takes a time to convince patients.

I cannot explain what will be measured and how the results will be.

Table 2 What patients think when asked for SFR

Yes It is just a blood collection.

It is a kind of donation so I will participate.

I know this is not for me but for future patients.

Since you asked me, I will agree.

No I would make the amount of blood taken the smallest.

I would not support one company for its profit.

るか。これはうちの病院でサンプリングをしたときの結果です。私は2012年3月一杯で病院を辞めて別のことに従事しているのもその時点までのデータですが、34例に聞いて32例が承諾しています。

承諾の理由を聞きました (Table 2)。単に血液を採られるのならよい。今後遺伝子の解析で有効性なり安全性なり、何らかの手がかりがつかめるかもしれないとなるとdonationのようなものだというのでよい。もちろん自分のためにならないが将来の患者のためになることがわかったからよい。先生が私に聞くのだから私はよい。私はこういう回答が一番好きです。

「No」と言う人もいました。採られる血液量なるべく少なくしてほしい。これを言われたのはリウマチの患者です。リウマチの治験は1回の採血で30～40ccのときがあります。高齢で血管も出ない人から30～40ccというのは本当に大変です。採られるほうも大変です。私はたまに循環器に行きますが、循環器の教授が私を捕まえるとフルセットで検査を出します。それでも大体30ccです。30cc採られるのはものすごくつらいです。

I would not support one company for its profit, 私は会社の利益になるためにそんなことはOKしないと。でも治験には入っているのです。

#### 4. アメリカのサンプリング

アメリカのNIH (National Institutes of Health) のBioethics DepartmentのDavid Wendlerのチームが将来のためのサンプリングをどう考えるかについて調査しました (Table 3)。30試験で33,000人の回答がありました。多くの被験者が「yes」と答えています。20のstudyで80%以上の人が「どうぞ採ってください、差し上げます」と言っています。

3つのstudyでは嫌というほうが多かったのですが、その理由はespecially method of obtaining samples, つまり採血をする、組織をとる、などの侵襲が嫌ということで、PGx, 遺伝子を解析さ

Table 3 IC and willingness to donate for FR

The vast majority of individuals want to decide whether their biological samples are used for research purposes (30 studies over 33,000 individuals).

When asked, vast majority of individuals willing to donate samples for research.

Of the 20 studies that assessed willingness, 17 found that at least 80% of respondents were willing to donate their samples.

In the remaining three studies, most unwilling respondents were concerned with factors other than research use, especially method of obtaining samples.

The majority of individuals were willing to provide one-time general consent and rely on IRBs to determine when their samples would be used in future research projects.

David Wendler, NIH, International Course on Research Ethics in Nagasaki, 2011

れるのが嫌ということではない、ということです。

多くの人たちが同意は一度だけでよいと言っています。将来の研究では改めてプロトコルを書いて倫理委員会を通します。そのときに再度説明同意が必要かということそこまではいらないということです。それはIRBを信頼しているからだということです。日本のIRBが信頼できるかどうかはわかりません。NIHのDavid Wendlerたちの調査によれば、ということです。

日本でIRBの側の考えについて聴いたところをまとめました。製薬企業がサンプルを取り扱う場合に製薬企業を信頼できるのか。例えばcodingをして匿名化するが、保管はどうするか。分析はどこで行うのか。それは書いていないのでわかりません。PGxをサンプリングするといってもサンプリングに対する責任者はいったい誰なのか、プロトコルの中に何も書いていません。SOP (standard operating procedure) があつたとしても出てきませんから、誰が会社をチェックできるのか。Corporate social responsibility (CSR), すなわち企業倫理に対する疑念があるわけです。

匿名化するとしても、グローバル試験で、地域は特定されてしまうのではないか。個人はわからないとしても、民族の特徴がわかってしまうかもしれない、という話も当然出てきます。

日本の厚生労働省は、倫理的配慮についてはゲノム指針を参考にして、と言いますが、GCPに

はゲノムに対しての具体的な記載が何もなく、困ってしまうわけです。

## 5. アジア、ヨーロッパのサンプリング

国立循環器病研究センターの松井健志先生らはアジアにおいてサンプリングがどのように考えられているか調査しました。倫理委員会委員, policy makers, 研究者に聞いています。China, Egypt, India, Korea, Japanでの調査です。Prospective consentが必要という意見とそうでない意見とが半分半分という結果です。サンプルを提供する人たちではなく、研究実施側の人たちが回答した形です。

ヨーロッパでは、28の国にそれぞれの法令があり統一されたものはありません。EUとしてfuture sampling, 遺伝子解析等に関しての統一した見解はありません (Table 4)。国際共同試験の場合に試験参加者全員から同意が得られればよいのですが、同意した人だけということだと、結果の妥当性に問題が出てしまいます。

## 6. アメリカのサンプリング： VAホスピタル

アメリカの例ですが、Veterans Administration (VA) Hospital, 退役軍人の病院は大変多くの症

Table 4 EU panel questions

- ❑ How to improve the availability and biobanking capacity of clinical trials samples in Europe under the current legislation?
- ❑ How to agree on internationally accepted and science-based quality criteria for samples?
- ❑ The usual evidentiary standards for regulatory decision making (including pre-specification, replication, Type I error control etc) might be difficult to meet with many genomic sampling exercises. How should this apparent conflict be resolved?
- ❑ How do Ethics Committees in Europe approach pharmacogenomics? Is there a region-specific approach?
- ❑ How can we raise awareness for the need to unify criteria for acceptance of future use sample collection?

PGx-DIA2011より

Table 5 米国VAホスピタルの例

- ❑ Primary mission of the VA is to care for Veterans  
*To fulfill President Lincoln's promise "To care for him who shall have borne the battle, and for his widow, and his orphan" by serving and honoring the men and women who are America's veterans.*
- ❑ How do we make sure that the rights and welfare of veterans who participate in research are protected while at the same time allowing important research to proceed?
- ❑ Current guidelines for specimen banking by for-profits:
  - Off-site storage waiver needed if specimens will be stored >90 days
  - Specimens may only be stored for 1 year past study closure
  - Banking for future unspecified use not permitted
- ❑ Several surveys of Veterans views on specimen and data sharing suggest:
  - General willingness to share
  - Less willing to share with industry
  - Concerns about sharing outside the US

PGx-DIA2011より

例数があります (Table 5)。アメリカだけで200以上のメディカルセンターと1,000以上のクリニックがあります。Department of Veterans Affairs (退役軍人省) では統一されたデータベースを持っています。Current guidelines for specimen banking by for-profitsと言っています。VAホスピタルは1年以上の保管は許しません。日本では15年、20年と言っています。今日本で行われている治験でのサンプリングをVAホスピタルは認めません。Banking for future unspecified use not permitted, 特定されていないものは認めませんと言っています。

退役軍人たちは情報をシェアしてよいというのは基本的にその通りだが、会社とはシェアしたくないと言っています。アメリカの会社は退役軍人からは好かれていないのがよくわかります。アメリカの会社が日本の医療機関に来てFDAの考えによると言っていると、FDAの考えに従ってアメリカ人は皆そうやっている日本人は思うかもしれませんが、逆で、会社だけがそう言っているのです。

Concerns about sharing outside the US, アメリカに集めるのはよいが自分たちのものを外に出したくないと言っているわけです。中国がサンプル

を出さないとよく言われますが、アメリカでも同様の意見があるというのが見えてくるわけです。Future samplingは当たり前だと思えることが間違いで、いろいろな問題があり、それを理解しておく必要があります。

## 7. ゲノム指針と個人情報保護法の関係

では日本でどうすべきか。遺伝子解析に関してある程度細かいことを規定しているのはゲノム指針ですが、今のゲノム指針では誰も研究しなくなってしまう。研究者が研究したくないと思ったら科学は進みません。ゲノム指針を改正しようという動きが現在あります。遺伝子情報は究極の個人情報だとする人もいれば、メディカル情報と同じと考える人もいます。個人を特定する情報となると個人情報保護法が適用され、開示の問題と同意の問題が出てきます。個人情報保護法で開示を求められたら開示せざるを得ません。説明文書の中に結果が出て知らせませんと書いてあっても、患者、家族に開示を求められたら開示せざるを得ません。

指針を遵守することはよいのですが、指針に従って実施された研究も対象者からの訴えに対し、国の指針通りの研究であるとして防御できません。指針は行政指導です。行政指導に従ったという理由だけで違法性が阻却されるわけではありません。これはもう判例になっています。仮にこれが法律だったなら不法行為にはなりません。

## 8. 個別法策定の動き

個人情報保護法だけで医療情報を取り扱うのは難しく、憲法における学問研究の自由の保障との関係を明確にできません。医療等における個人情報保護の個別法策定を目指すワーキンググループが設けられています。

ゲノム指針の改正は2012年秋ぐらいとの話がありましたが、先に延びるでしょう。臨床研究、ゲノム、疫学研究などは個人情報保護法に対応し

て2003年に全部改正され個人情報保護法に関する規定が指針に盛り込まれたのですが、特別法ができればこれらの規定は削除され、特別法に従うという1行で済むようになります。

いろいろな指針がばらばらになっているので調和しようという動きもあります。既存試料の扱いとして、ゲノム指針では、A群、B群、C群といった区別がありますが、これを廃止し、情報公開と倫理委員会承認で利用の道をひらこうということです。

患者がいない、どうしても同意を得ることができない場合、利用目的の通知、公開とか、連結不可能匿名化になれば問題ないのですが、拒否権を含む5つの条件（危険性や不利益が最小、公衆衛生の向上、代替不可能、拒否権の担保、同意困難）を満たした形で使えるようにしようという動きがあるようです。

## 9. ゲノム指針改正のポイント

ゲノム指針の改正では他の指針との調和に向けて動いています。特に既存試料の利用についてです。バンクという言葉をやめようという話があります。連結可能匿名化で他機関への試料の提供を可能にしようという形になっています。問題は同意の範囲、同意の撤回、遺伝情報の開示です。先ほどEU、アメリカの例を見せましたが、国際的にもまだいろいろな問題があります。

EJ Emanuelは臨床研究が倫理的であるための8つの項目を出しています（Collaborative partnership, Social value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable risk-benefit ratio, Independent review, Informed consent, Respect for human subjects）。彼は現在Pennsylvania大学の教授です。アメリカのオバマ大統領のコンサルタントのような立場です。コモン・ルールを変えようという大きな動きがアメリカにあります。もし改正がなされれば日本への影響は少なからずあるでしょう。

## &lt;質疑応答&gt;

Q 治験の場合の匿名化は連結可能、不可能のどちらが多いのでしょうか。

内田 治験は連結可能匿名化です。医療機関がコードを持っています。遺伝子情報と患者の副作用情報との関連性を検討するには連結可能匿名化でなければ意味がありません。ただ現在のゲノム指針では、連結可能匿名化にするとそういう動きがほとんどできないぐらい制約されています。連結可能匿名化であっても遺伝子解析が行えるような枠組みを作っていこうと現在検討されています。

司会（長谷川） 私ども鳥取大学の施設では遺伝子解析は行わないということで審査にかかってくることが多いのですが、内田英二先生のところでは皆さん承諾されるということですか。

内田 どこまで深い話をしているかは別にしても、結論として承諾しています。

上村 私は開発の仕事もしていますが、個人的な意見ですが、future samplingでPGxがどんどん役に立つかという疑問を持っています。特定のターゲットを絞り込んでサンプリングをして遺伝子の多型を見ていくという仮説を持った試験があって、そこに目的があって責任者がいるような集め方をするのであれば何らかのデータが出てくると思いますが。しかし仮説もないままPhase Iか

らⅢまで闇雲に全部遺伝子を集めてもほとんど何の役にも立たないように思います。費用だけがかかっているのではないかという感覚があります。

その一方で、当たり前のようにやっているものもあるのだと思います。アメリカでも被験者によっては「冗談ではない」という方もいれば、内田先生の患者のようにあまり考えずに「頼まれたら何でもよい」、もともとボランティアで来られる方ですから「どうぞ」という方もいます。

倫理委員会やIRBの考え方で駄目というところもありますが、そのほうが却ってすっきりしてそのプロトコルではgenomic samplingはしない、あるいは特例である国に対してはやらないと認めざるを得ないという形もあります。必ずしも全部とっているわけではない、全部とりましようと言っているわけでもない、と個人的には思います。

内田 結局は会社の意思決定です。医療機関側は会社から依頼を受けて対応するので、全部の試験でのサンプリングをするのか、それがなぜか、会社の側できちんと検討してほしい。有効利用できるのかどうかは解析する側の問題です。医療機関側、被験者側にしてみれば、そういう可能性があるならば協力しましょう、くらいの意識です。無駄にしていることが知れたら大変な話になるでしょうが、無駄にはしていないと思います。

\* \* \*

## 特集

## 薬効を予測するバイオマーカー

## フッ化ピリミジン (Fluorouracil, S-1, Capecitabine) について

平島 詳典 白尾 国昭\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(11): 1603-1607, November, 2012]

Predicting Drug Efficacy-Fluorinated Pyrimidines (Fluorouracil, S-1 and Capecitabine): Yoshinori Hirashima and Kuniaki Shirao (Dept. of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine)

## Summary

The elucidation in recent years of intracellular signaling mechanisms related to cancer cell growth has been accompanied by increases in both drug development and biomarker research. While treatment strategies using biomarkers have been established and put to clinical use for various types of cancers and medications, most are limited to drugs targeting specific molecules, and none have been established for traditional cytotoxic drugs. For fluoropyrimidines, the standard drugs used in chemotherapy for gastrointestinal cancer, biomarker research has been conducted on targets such as thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), and thymidine phosphorylase (TP). The results of research on these targets have recently been reported, albeit retrospectively, in a number of additional studies and large-scale clinical trials. While some studies suggested that there is future potential for these targets, in general, it appears that there are insufficient data for their clinical application as biomarkers at present. Given the advances made toward the realization of personalized medicine, the discovery of biomarkers for fluoropyrimidines is of great importance and warrants further study. Key words: Fluorinated pyrimidine, Biomarker, Thymidylate synthase, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Thymidine phosphorylase, Corresponding author: Yoshinori Hirashima, Department of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasamamachi, Yufu, Oita 879-5593, Japan

**要旨** 近年、癌の細胞増殖に関する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれ、薬剤の開発と同時にバイオマーカーの研究が盛んに行われるようになった。実際に様々な癌または薬剤においてバイオマーカーを用いた治療戦略が確立し、臨床応用されているが、これらのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては未だ確立したものが無いのが現状である。消化器癌の代表的治療薬であるフッ化ピリミジン系抗癌剤に関しては、以前よりバイオマーカー研究として thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP) などの検討が行われてきた。最近、これらの研究成果をレトロスペクティブではあるが大規模臨床試験の付随研究で確認した成績がいくつか報告された。その結果、今後の方向性を示唆する報告もみられしたが、現段階では臨床的に応用可能なバイオマーカーと認定するには未だ不十分というのが結論ではないと思われる。個別化医療が現実化しつつあるなかで、フッ化ピリミジン系抗癌剤のバイオマーカーを見いだすことは重要なことであり、今後のさらなる研究成果が期待されることである。

## はじめに

バイオマーカーとは「悪性腫瘍における治療的介入がない場合の生物学的、病理学的自然経過の指標、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定される特性」と定義される<sup>1)</sup>。通常前者は予後因子 (prognostic biomarker)、後者は治療薬の効果予測因子として臨床に応用される (predictive biomarker)。

これまでに非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子<sup>2)</sup> や *EML4-ALK* 遺伝子<sup>3)</sup>、乳癌・胃癌における *HER2* 遺伝子<sup>4)</sup>、大腸癌における *KRAS* 遺伝子<sup>5)</sup>、消化管間質腫瘍における *c-kit* 遺伝子<sup>6)</sup>、黒色腫における *BRAF* 遺伝子<sup>7)</sup> などが、主に効果予測因子として治療法決定に際して臨床応用されている。しかしながらこれらバイオマーカーのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては肺癌のペメトレキセドな

\* 大分大学医学部・腫瘍内科学講座

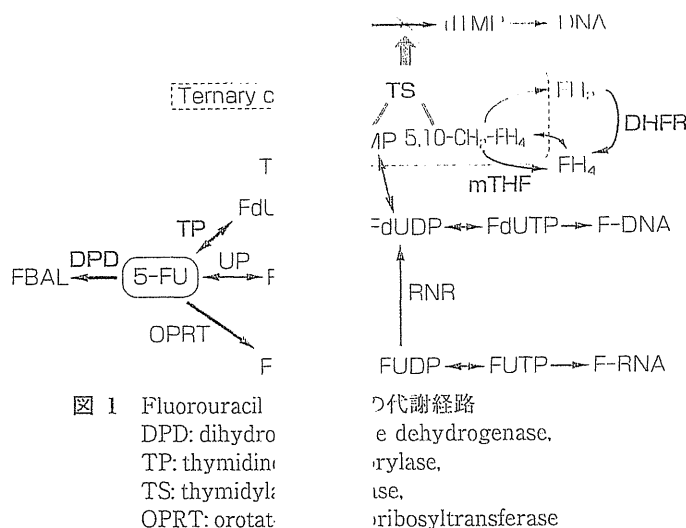


図1 Fluorouracil  
DPD: dihydro  
TP: thymidine  
TS: thymidyl  
OPRT: orotate

ど特殊なものを除いて存在していないのが現状である。消化器癌の代表的治療薬であるフッ化ピリミジン系薬剤についても同様未だ日常臨床に応用されるバイオマーカーは存在しないが、本稿ではいくつかの報告を概観しながらその現状について考察を加える。

## I. Fluorouracil

fluorouracil はラットの肝細胞癌にて uracil の取り込みが亢進しているという知見を基に、Duschinsky によって開発されたフッ化ピリミジン系の代謝拮抗薬である<sup>8)</sup>。

fluorouracil は nucleotide transporter により能動的細胞内に転入した後、その多くが分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により分解され不活性化され  $\alpha$ -fluor- $\beta$ -alanine (FBAL) として尿中に排泄される。一方で分解を受けなかった fluorouracil と同じピリミジン代謝経路でリン酸化され同位体を受け活性化される。図1に fluorouracil の代謝経路を示す。fluorouracil は thymidine phosphorylase (TP) を介した DNA 合成障害、orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を介した RNA 機能障害により抗腫瘍効果を来すとされる。具体的には TP により fluorouracil は fluorodeoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) 代謝され、thymidylate synthase (TS) および還元型酸補酵素の 5, 10-methylene tetrahydrofolate (mTHF) と強固な三元共有結合複合体 (ternary complex) を形成する。その結果 deoxyuridine monophosphate (dUMP) から thymidine 5'-monophosphate (TMP) への変換抑制されることで DNA 合成障害を来す。また一方 OPRT により 5-fluorouridine monophosphate (FUMP) を経て細胞内の RNA に取り込まれることで RNA 機能障害を起こす。

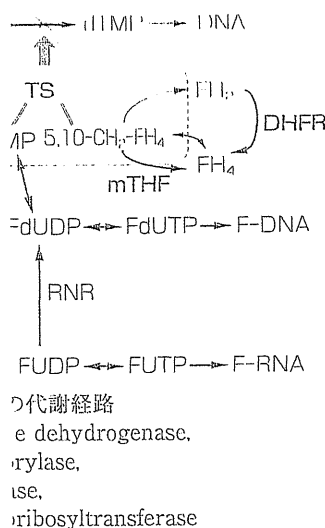


図2 代謝経路  
DPD: dihydro  
TP: thymidine  
TS: thymidyl  
OPRT: orotate  
RNR: ribonucleoside  
reductase

静脈投与された fluorouracil はその約 80% が肝臓の DPD により即時に分解されるが<sup>9)</sup>、これが後に述べる S-1 と capecitabine の創薬コンセプトとなっている。

以上の代謝経路を基に fluorouracil のバイオマーカーとして、主に DPD や TS が詳細に検討されている。

## II. S-1

S-1 は fluorouracil のプロドラッグである tegafur (FT) に gimeracil (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine: CDHP) と oteracil potassium (Oxo) をモジュレータとして 1:0.4:1 のモル比で配合したフッ化ピリミジン系経口剤である。本剤中の FT は主として肝臓の P450 により徐々に fluorouracil に変換されるが、fluorouracil の項で述べたように変換された fluorouracil は肝の DPD によって分解を受け、不活性化される。しかし、配合された CDHP が fluorouracil の分解酵素である DPD を強力に阻害することで血中および組織内の fluorouracil を高濃度に長時間持続させることを可能にする。一方で Oxo は消化管粘膜において fluorouracil のリン酸化酵素である OPRT を拮抗的に阻害する作用をもち、下痢などの消化管毒性を軽減させる。以上 S-1 は DPD を阻害することで fluorouracil の癌組織内濃度を長時間高く保つことによって、より高い抗腫瘍効果を期待した薬剤といえる。バイオマーカーとして S-1 も fluorouracil と同様、DPD や TS が検討されている。

## III. Capecitabine

capecitabine は fluorouracil のプロドラッグである 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine: 5'-DFUR) にさらなる腫瘍選択性をもたせることにより抗腫瘍効果を高め、消化器毒性や骨髄毒性を軽減させた薬剤である。

capecitabine は消化管から吸収された後、肝臓におい

て carboxylesterase (CE) により 5'-DFCR に変換され、その後肝臓および腫瘍組織で活性の高い cytidine deaminase (CyD) により 5'-DFUR に変換される。腫瘍組織内で 5'-DFUR はさらに TP によって fluorouracil に変換されることにより抗腫瘍効果を来す。なお CyD による 5'-DFUR への変換は腸管内では起こらず、また CyD は骨髄で発現が低いため、腸管毒性や骨髄毒性は低く抑えられる。以上 capecitabine は TP を介して選択的に腫瘍組織内で fluorouracil を生成し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。本剤のマーカーとしては TP との関係が数多く報告されている。

#### IV. フッ化ピリミジン系薬剤において 治療効果予測は可能か

前述のように各フッ化ピリミジン系薬剤の作用機序から、薬剤の抗腫瘍効果に影響を及ぼす重要な代謝関連酵素として、TS、DPD、TP などの基礎的・臨床的研究が数多く行われてきた。特に TS の腫瘍組織内発現量はフッ化ピリミジン系薬剤の効果を規定しており、TS が高発現の腫瘍では fluorouracil に抵抗性であることが報告されている<sup>10-13)</sup>。同様に腫瘍組織内における DPD の発現量は fluorouracil に対する感受性と負の相関を示す報告が多数を占める<sup>14-18)</sup>。また TP に関しては、腫瘍組織中の TP 発現量と capecitabine の感受性との相関が報告されている<sup>19-22)</sup>。

さらに近年になると大規模臨床試験におけるバイオマーカー解析の結果が報告されるようになった。Sasako らは stage II/III 胃癌を対象とした術後化学療法としての S-1 の有用性を検証した無作為化第Ⅲ相試験の付随研究として、腫瘍細胞内の TS および DPD 遺伝子の発現が測定可能であった 829 例について、各酵素の遺伝子発現量と生存期間との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、S-1 投与群において TS および DPD の発現が高い患者群は低い患者群に比較して有意に生存期間の延長を認めた (TS 高発現群; HR: 0.521, 95% CI: 0.319-0.850, DPD 高発現群; HR: 0.616, 95% CI: 0.416-0.914) こと<sup>23)</sup>を報告した。また、進行胃癌に対する first-line として CPT-11+CDDP, S-1, fluorouracil を比較した無作為化第Ⅲ相試験 (JCOG9912 試験) においても、バイオマーカーの付随研究が行われた。Yamada らは腫瘍内の TS、DPD および excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) の遺伝子解析が可能であった 365 人について、各酵素の mRNA 発現量と治療効果との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、TS 高発現例 (HR: 1.99), DPD 高発現例 (HR: 2.05), ERCC1 高発現例 (HR: 2.26) では、fluorouracil 群に比べ

て S-1 群で progression-free survival (PFS) が良好であり、DPD 低発現例では S-1 群よりも CPT-11+CDDP 群で PFS が良好であった (HR: 0.57, 95% CI: 0.32-1.01) が、DPD 高発現例ではそのような傾向はみられなかった (HR: 1.24, 95% CI: 0.76-2.04)<sup>24)</sup>と報告している。さらに capecitabine に関しては、第Ⅱ相試験ではあるが比較的規模の大きい臨床試験で治療効果と TP との関連性を検討した報告がある<sup>19-22)</sup>。Meropol らは切除不能大腸癌に対する capecitabine+CPT-11 療法の第Ⅱ相試験として腫瘍細胞の TP、DPD、TS の発現を治療効果との関連を報告した。登録患者 67 人中、免疫組織学的に検討が可能であった 58 例において TP 陽性群は、TP 陰性群に比較して生存期間中央値が有意に長く (原発巣: TP 陽性 vs TP 陰性=28.2 か月 vs 14.9 か月,  $p=0.045$ , 転移巣: 26.6 か月 vs 9.8 か月,  $p=0.001$ ), capecitabine を含む併用療法における TP による効果予測の可能性について論じている。

また、TS の発現量に影響を及ぼす TS 遺伝子多型と fluorouracil の効果および毒性との関連性も報告されている。Horie らは TS 発現量において TS 遺伝子上のエンハンサー領域に存在する 28 塩基対の繰り返し配列の回数により規定され、3 回 (3R) のほうが 2 回 (2R) より TS の発現が高く、fluorouracil の薬効を落とすと報告した<sup>25)</sup>。これら遺伝子多型と fluorouracil の薬効に関していくつか同様の報告があるが<sup>26-28)</sup>、一方で fluorouracil の毒性においては 2R のほうが強い傾向にあり、Schwab らは fluorouracil による治療を受けた 683 人の前向き観察研究において TS 遺伝子型が 2R/2R であった患者群では grade 3 以上の下痢の発生頻度が高いと報告している<sup>29)</sup>。

以上のような報告は腫瘍内の TS、DPD、TP の発現がフッ化ピリミジン系薬剤の効果を予測するバイオマーカーになり得る可能性を示唆するものである。しかしながら、これらの検討はすべて基礎研究およびレトロスペクティブなデータの解析によるものであり、なかには相反する結果を示した報告もあることに留意しなければならない。また本稿では紹介できなかった他の酵素や遺伝子、新しい方法論での研究なども進んでおり、その結果が待たれるところである。

#### おわりに

抗 EGFR 製剤をはじめとする癌分子標的治療薬とバイオマーカー研究の連携は、これまで以上にバイオマーカーの重要性を知らしめるものとなった。しかしながら現在判明しているバイオマーカーのほとんどは分子標的治療薬に関するものであり、細胞傷害性薬剤においては