

シンポジウム1 ● PGxの進歩

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
市原 伴子

はじめに

新薬の開発において、ファーマコゲノミクスに関する研究は、有効性の向上、重篤副作用の回避等の臨床上的有用な知見が得られると期待され、全世界で積極的に取り組まれている。このファーマコゲノミクス検討を普及させ、研究成果をさらに医薬品開発に取り入れやすくするため、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 (以下、「製薬協」) では、製薬企業や医療現場の環境整備を図る目的で「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」(以下、「考慮すべき事項」) を作成した。本口演ではこの概要を紹介する。

1 「考慮すべき事項」作成の背景

ファーマコゲノミクス検討を含む臨床試験を実施する際、しばしば医療機関で以下のような問題が起こり、手続きの負荷や治験進行の遅れにつながっていた。

- ・ 倫理委員会と治験審査委員会 (以下「IRB」) の二重審査
- ・ 包括同意 (バンキング) の困難性
- ・ Retrospective な遺伝子解析についての IRB (or 倫理委員会) での審査 or 報告
- ・ 遺伝子データの開示方法
- ・ 資料の保管

- ・ 遺伝カウンセリング
- ・ 個人情報に対する懸念

薬事法に基づき実施される臨床試験は、ファーマコゲノミクス検討のためのゲノム・遺伝子解析を伴う場合であっても「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) にのっとり適切に実施されてきたところではあるが、GCP には、急速に進展してきたゲノム・遺伝子解析を意識した記載はない。そこで、製薬協では、ファーマコゲノミクス検討を伴う臨床試験を実施する場合、倫理的側面から、通常の臨床試験に補足的に行うべき事項を明確にして、当該臨床試験の実施を支援し、促進すること目的として、「考慮すべき事項」を作成した。

2004 年 3 月、本資料の作成を開始し、2005 年 7 月に“案”を公表して広く意見を募集した。一方、2005 年秋から ICH にてファーマコゲノミクスがトピック化されたことからその動向にあわせながら、検討を重ね、2008 年 3 月、暫定版を公表した。

2 「考慮すべき事項」の概要

本資料は、医薬品の臨床試験において倫理的・科学的に妥当なファーマコゲノミクス検討を実施するために、考慮すべき事項および方法の概略を示した。目次を次に示す。

表 1 ファーマコゲノミクス試験の標準的な実施体制

	対象分類	治験依頼者	検査受託機関	実施医療機関
治験実施計画の策定	A, B, C	○	—	—
治験実施計画の審査		—	—	○ 治験審査委員会
試料の採取		—	—	○
試料の保存・廃棄		○	○	—
PGx 検討実施計画の策定	B	○	—	—
PGx 検討実施計画の妥当性検討		○	—	—
研究計画の策定	C	○	—	—
研究計画の審査		○ 倫理審査委員会	—	—
ゲノム・遺伝子解析	A, B, C	○	○	—
評価・報告		○	—	—

ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q & A 【Q3】¹⁾ 参照

<目次>

1. 基本的考え方
 - 1.1 基本方針
 - 1.2 本資料の適用範囲と分類
2. ファーマコゲノミクス試験の実施体制
 - 2.1 治験実施計画および研究計画の審査体制
 - 2.2 治験実施計画およびファーマコゲノミクス検討実施計画書の策定
3. ファーマコゲノミクス検討のための試料等の提供者に対する基本姿勢
 - 3.1 ファーマコゲノミクス検討に関するインフォームド・コンセント
 - 3.2 ファーマコゲノミクス検討結果の開示
 - 3.3 相談窓口
 - 3.4 治験依頼者における守秘義務
4. ファーマコゲノミクス検討のための試料等の取扱い
 - 4.1 匿名化の原則
 - 4.2 試料の管理と体制整備
 - 4.3 ゲノム・遺伝子解析データの保護管理と体制整備
5. 用語の定義

1) ファーマコゲノミクス検討の分類

本資料では、実施するファーマコゲノミクス検討をゲノム・遺伝子解析の実施のタイミングおよびその目的から以下のように分類した。

分類 A

治験実施時に具体的な方法と実施時期が決定されている当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析

例) CYP2C19 の遺伝子型別による薬物動態の評価など

分類 B

治験実施時に具体的な方法または実施時期が決定されていない当該薬物の評価に限定したゲノム・遺伝子解析

例) 重篤な副作用が認められた場合
副作用の発現に関連するようなマーカー探索のための検討

分類 C

当該薬物の評価とは直接関係しない探索的研究

例) 疾患関連遺伝子の探索

2) ファーマコゲノミクス試験の実施体制

ファーマコゲノミクス試験の標準的な実施体制を表 1 に示す。

ファーマコゲノミクス試験においては、治験依頼者は、治験実施計画の策定、ゲノム・遺伝子解析、評価および試料の管理に対し責任を有し、実施医療

表 2 ゲノムデータおよび試料のコード化分類<ICH E15>²⁾

試料のコード化 分類	被験者の個人識別情報とゲノム バイオマーカーデータとの連結	被験者を識別できる可能性/ 臨床モニタリング、 被験者の追跡調査、新規データ の追加の可能性	被験者の情報の機密性および プライバシー保護の程度
Identified 識別可能	(直接的に) 有 被験者の特定が可能	有	一般的な医療上の機密性および プライバシー保護と同程度
Single coded シングルコード	(間接的に) 有 被験者の特定が可能 (一つのコードキーを介して)	有	治験の標準
Double coded ダブルコード	(非常に間接的に) 有 被験者の特定が可能 (二つのコードキーを介して)	有	シングルコード化よりも高度な 機密性およびプライバシー保護
Anonymised 連結不可能匿名化	無 コードキーが削除されているた め被験者の再特定ができない	無	コードキーが削除されているた めゲノムデータおよび試料は被 験者と連結できない
Anonymous 非連結匿名	無 個人識別情報は収集されず、 コードキーも作成されない 被験者の特定ができない	無	ゲノムデータおよび試料は一度 も被験者と連結されない

機関はゲノム・遺伝子解析用試料の採取を担当する。また、分類 A, B および C とともに、治験実施計画は IRB で審査し、分類 C の研究計画 (ゲノム・遺伝子解析計画) のみ倫理審査委員会で審査する。

3) ファーマコゲノミクス検討結果の開示

GCP には記載されていない事項の一つとしてゲノム・遺伝子解析結果の開示がある。「考慮すべき事項」では、次のように考える。

- ・本人の求めに応じ、原則として本人に開示する
- ・開示は、医療機関の定める方法に従って治験責任医師等が本人以外の者には知りえない方法で行う
- ・代諾者への開示は、開示を求める理由、必要性を IRB に示したうえ、IRB の意見に基づき実施医療機関の長が決定する
- ・血縁者への開示は、原則として提供者本人の承諾がある場合に限る
- ・非開示とする場合には、その理由を同意説明文書に記載し、あらかじめ IRB の承認を得て、被験者から同意を得る
- ・連結不可能匿名化試料については、提供者個人を特定できないため開示が不可能となる

ファーマコゲノミクス検討結果の開示については、さらに考慮すべき点がある。

被験者は「結果を知らされるか否か」を自身で決定する権利を有する。これは UNESCO の 3 つの世

界宣言に明記されている。

- ・ Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (1997)
- ・ International Declaration on Human Genetic Data (2003)
- ・ Universal Declaration on the Bioethics and Human Rights (2005)

「考慮すべき事項」でも、ゲノム・遺伝子解析結果は原則開示とした。

しかしながら、ファーマコゲノミクス検討は、まだ、探索的であり、研究的側面もある。科学的に信頼性の高い妥当な情報であって、健康の改善に役立つなど、被験者にとってメリット・デメリットを含め重要な意味を有する場合に限り開示すべきという意見もある。したがって、ゲノム・遺伝子解析結果の科学的妥当性/確実性あるいは信憑性はどの程度か有用性はどの程度かということを、十分に慎重に検討し、開示・非開示を決定する必要がある。

4) 試料・データの取り扱い

ファーマコゲノミクス検討用試料・データの取り扱いについて、医薬品の承認申請にゲノム・遺伝子情報を用いる場合

- ・生データに規制当局がアクセスできないとしない
- ・治験においては、連結不可能匿名化検体を用いることは原則ありえない

- ・個人情報の保護とデータの信頼性確保の両立が重要である

そのため、試料収集後、統一した適切なコード化と管理が必要である。

試料とデータのコード化に関する定義は、「ゲノム薬理学における用語集 (ICH E15 ガイドライン)」²⁾を参照すること (表2)。

おわりに

ファーマコゲノミクス推進のため、バイオマーカーの開発は必要不可欠である。そのバイオマーカー開発には次のような多くの課題がある。

- ・バイオマーカー探索や検証を目的とした試料バンク
- ・前臨床から臨床へのトランスレーショナル リサーチの確立
- ・バイオマーカー開発
 - 探索的臨床試験についてのガイダンス
 - バイオマーカー検証体制の構築
 - バイオマーカーの実用化に向けてのガイドライン, 基準

—バイオマーカーのエビデンスレベル

- ・バイオマーカーの保険適用の基準
- ・医薬品とバイオマーカーの同時申請・審査・承認

これらの課題解決には産官学連携体制の構築, また, レギュラトリー・サイエンス (新薬の承認申請への応用) の確立が必要である。この観点からも本研究会に期待するところは大きい。

なお, 「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)」は, 製薬協の HP (<http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/phamageno.html>) を参照されたい。

文 献

- 1) ゲノム薬理学を利用した治験について, 薬食審査発第 0930007 号, 平成 20 年 9 月 30 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知.
- 2) ゲノム薬理学における用語集について, 薬食審査発第 0109013 号および薬食安発第 0109002 号, 平成 20 年 1 月 9 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知および厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知.