

# 薬物治療における個別化医療の現状と展望 ー基礎研究の進展が医薬品開発に与えるインパクトー

南雲 明

(医薬産業政策研究所 主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No. 56

(2013年3月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会および医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

南雲 明

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル 5F

TEL: 03-5200-2681; FAX: 03-5200-2684

E-mail: nagumo-opir@jpma.or.jp, opir-sp@jpma.or.jp

URL: <http://www.jpma.or.jp/opir/>

## 目次

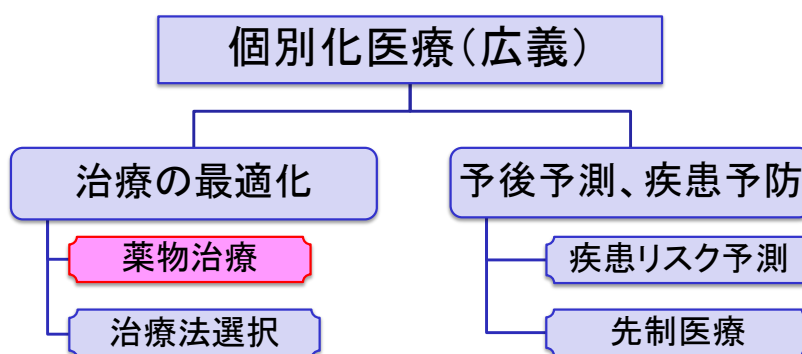
|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| はじめに .....                         | 1  |
| 用語解説 .....                         | 2  |
| 第1章 個別化医療の概要 .....                 | 4  |
| 1.1. 個別化医療の目的 .....                | 4  |
| 1.2. 個別化医療の意義 .....                | 5  |
| 1.3. 個別化医療実現へのアプローチ法 .....         | 6  |
| 1.3.1. ゲノムベース .....                | 7  |
| 1.3.2. オミックスベース .....              | 8  |
| 1.3.3. システムベース .....               | 10 |
| 1.4. 基礎基盤研究の現状と課題 .....            | 11 |
| 1.4.1. 個別化医療に関連する科学研究論文 .....      | 11 |
| 1.4.2. 国際連携による取組み .....            | 12 |
| 1.4.3. 国際連携における今後の課題 .....         | 19 |
| 第2章 医薬品開発における個別化医療の現状 .....        | 21 |
| 2.1. 製薬企業の動向 .....                 | 21 |
| 2.1.1. 創薬プロセスにおける PGx のインパクト ..... | 21 |
| 2.1.2. 製薬企業における個別化医療関連論文 .....     | 26 |
| 2.1.3. 日本の製薬企業による個別化医療関連共同研究 ..... | 28 |
| 2.2. 臨床試験における PGx .....            | 29 |
| 2.2.1. 臨床試験における PGx の利用動向 .....    | 29 |
| 2.2.2. 海外製薬企業の臨床試験における PGx .....   | 32 |
| 2.2.3. 国内製薬企業の臨床試験における PGx .....   | 35 |
| 2.2.4. 今後の展望 .....                 | 35 |
| 2.3. 市販薬における PGx .....             | 36 |
| 2.3.1. 日本の添付文書における PGx 情報 .....    | 37 |
| 2.3.2. 個別化医療を適用した医薬品の事例 .....      | 39 |
| 2.3.3. 個別化医療医薬品の医療経済学的評価 .....     | 43 |
| 2.4. 個別化医療に関する政策と規制 .....          | 44 |
| 2.4.1. 個別化医療に関する政策動向 .....         | 44 |
| 2.4.2. 個別化医療に関する規制動向 .....         | 47 |
| 第3章 個別化医療進展に向けた課題 .....            | 50 |
| 3.1. バイオバンク .....                  | 50 |
| 3.1.1. 疫学研究の基礎 .....               | 50 |
| 3.1.2. バイオバンクの現状 .....             | 51 |
| 3.1.3. 世界の特徴的バイオバンクの概要 .....       | 56 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 3.1.4. | 日本の主要なバイオバンクの概要.....  | 58 |
| 3.1.5. | バイオバンクの課題と展望.....   | 60 |
| 3.2.   | 倫理的・法的・社会的諸問題（Ethical, Legal, and Social Implications）..... | 61 |
| 3.2.1. | 生命科学における研究倫理規範.....   | 62 |
| 3.2.2. | 倫理的課題.....  | 64 |
| 3.2.3. | 法的課題.....   | 65 |
| 3.2.4. | 社会的課題.....  | 66 |
| 第4章    | 結び.....   | 68 |
| 参考文献   | .....   | 69 |

## はじめに

個別化医療とは、患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態などを考慮して、患者個々に最適な治療法を設定する医療と定義される。一般的に、日本では「オーダーメイド医療／テーラーメイド医療」、欧米では「Personalized Medicine／Individualized Medicine」などと呼ばれる。広義の個別化医療における目的は、図 0-1 に示すように「治療の最適化」と「疾患の予防・予後予測」に大別される。個別化医療において最も進んでいる適用分野は、治療の最適化における薬物治療への応用である。本稿では、主に薬物治療における個別化医療について取り上げる。薬物治療における個別化医療は、個人の持つゲノム情報等に基づき患者個々に対する医薬品の効果を最大限に高め、副作用を最小限に抑えることを目的とする。2003 年のヒトゲノムプロジェクト完了を契機とした生命科学研究の著しい進展により、ゲノム情報等を利用した個別化医療が一部現実のものとなりつつある。これを牽引しているのは、ゲノム薬理学（Pharmacogenomics、以下 PGx）と呼ばれる研究分野である。PGx は、生体の薬物応答性と遺伝子多型等の因果関係を明らかにする研究分野で、医薬品のより適切な使用や新薬開発プロセスの効率化に役立つものとして期待されている。Personalized Medicine Coalition (PMC)<sup>1)</sup> がまとめた報告書 [PMC, 2011]によれば、米国では PGx の適切な利用によって、乳がんにおける化学療法の使用を 34%減少させ、脳卒中の発症を年間 17,000 件予防し、大腸がんにおける医療費を年間 6 億ドル以上節約するとされている。さらに、製薬企業における PGx の利用は、ゲノム情報等を用いた医薬品開発により個別化医療の実現を目指すものといえる。本稿では、まず個別化医療の概要と意義を概説し、医薬品開発における PGx 利用動向の現状と個別化医療を適用した医薬品の実例を紹介した後、個別化医療実現に向けた課題と将来展望を考察する。

図 0-1 個別化医療の全体像



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

<sup>1)</sup> Personalized Medicine Coalition：個別化医療の推進を目的として 2004 年に設立された団体。200 以上に上る製薬・診断薬企業、大学・公的研究機関、保険者、患者団体などで構成されている。

## 用語解説

### ゲノム (Genome)

ゲノムは遺伝情報の総称であり、ある生物がその生物として存在するために必要な遺伝情報の1セットを指す。ヒトの場合、24種類の染色体に分散する形で蓄えられた遺伝情報を2セット持つ。便宜的には「生命の設計図」と説明されることがある。

### デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid、DNA)

ゲノムの遺伝情報を担う化学物質であり、糖・塩基・リン酸から構成される。塩基にはアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の4種類があり、遺伝情報はこれら塩基の並び順 (塩基配列) の形で保持されている。二重螺旋構造をとっているDNAでは、2本のDNAが塩基の部分で結合しており、AはTと、GはCとそれぞれ対となるため塩基対 (base pair) と呼ばれる。塩基対はDNA断片の大きさを表す単位としても使われる。ヒトのゲノムは約30億塩基対から成り立っている。

### 遺伝子 (gene)

遺伝情報のうちタンパク質に翻訳されることによって、生命活動を行う上で必要な様々な機能を担うゲノムDNA上の領域を指す。

### リボ核酸 (ribonucleic acid、RNA)

ゲノムDNA上の遺伝情報に基づいてタンパク質を合成する過程で、種々の重要な役割を果たす。機能的にはメッセンジャーRNA (mRNA)、転移RNA (tRNA)、リボソームRNA (rRNA)、ノンコーディングRNA (ncRNA) などに大別される。

### バイオマーカー

正常の生物学的過程、病理的過程もしくは治療行為に対する薬理的応答の指標として客観的に測定かつ評価される特性と定義される [FDA, 2005]。バイオマーカーは、その証拠の強さから以下に分類される。なお、バイオマーカーには至らないPGxデータは探索的／研究的PGxデータに分類される。

#### 既知で根拠が確実なバイオマーカー (known valid biomarker)

良く確立された性能特性を持つ分析試験系で測定され、試験結果の生理的・毒性的・薬理的もしくは臨床的な意味について医学的もしくは科学的コミュニティにおいて広く合意されたバイオマーカー。

#### 根拠はあるが確実とまではいえないバイオマーカー (probable valid biomarker)

良く確立された性能特性を持つ分析試験系で測定され、試験結果の生理的・毒性的・薬理的もしくは臨床的意義を説明し得ると思われる科学的枠組みまたは一連のエビデンスがあるバイオマーカー。以下に示す理由のいずれかに該当するため known valid biomarker までには広く合意に達していない。

- その意義を説明するデータが一企業のみで生じたものであり、公的に科学的吟味が成されていないもの
- その意義を説明するデータは非常に示唆的だが、結論的ではない
- 結果の客観的な立証が成されていない。

### ゲノムバイオマーカー (genomic biomarker)

正常な生物学的過程、発病過程、及び／または治療的介入等への反応を示す指標となる、DNA もしくは RNA の測定可能な特性と定義される [厚生労働省, 2008]<sup>2)</sup>。このゲノムバイオマーカーの定義はヒト由来の試料に限定するものではなく、動物試料と同様にウイルスや感染物質からの試料、即ち非臨床及び／または毒性試験においても適用される。また、この定義にはタンパク質あるいは低分子量代謝産物の測定値や特性は含まれない。

### ゲノム薬理学 (Pharmacogenomics, PGx)

薬物応答と関連する DNA 及び RNA の特性の変異に関する研究。DNA の特性には以下が含まれる (ただし、これらに限定するものではない) : 一塩基多型 (SNP)、短い繰返し配列の多様性 (繰返し数の違い)、ハプロタイプ、DNA の修飾 (例 : メチル化)、塩基の欠失 deletion または挿入 insertion、コピー数の変異、細胞遺伝学的な再配列 (例 : 転座 translocation、重複 duplication、欠失 deletions、逆位 inversions)。RNA の特性には以下が含まれる (ただし、これらに限定するものではない) : RNA 配列、RNA 発現量、RNA プロセッシング (例 : スプライシング、エディティング)、マイクロ RNA 量。

なお、薬理遺伝学 (Pharmacogenetics, PGt) は、「ゲノム薬理学 (PGx) の一部であり、薬物応答と関連する DNA 配列の変異に関する研究」と定義される。

<sup>2)</sup> 厚生労働省「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・薬食安発第 0109002 号)  
(2008 年 1 月 9 日)

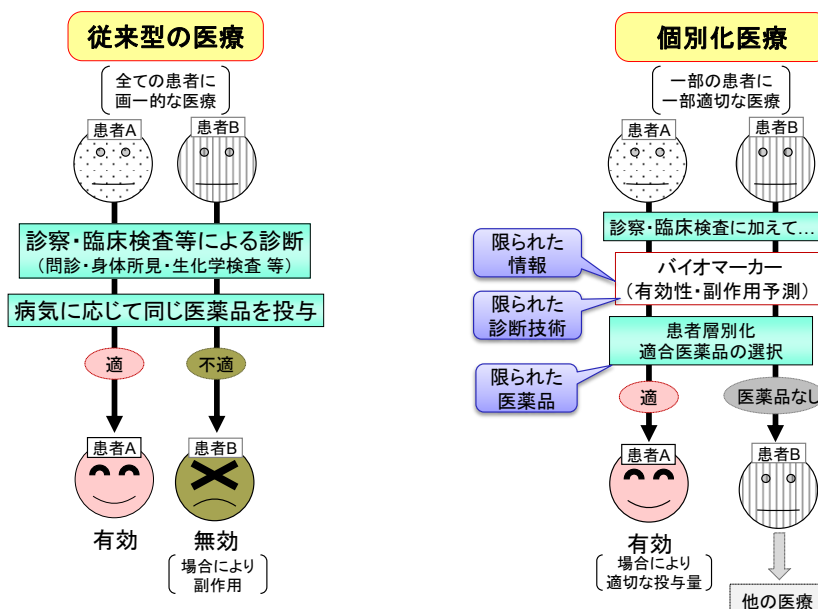
## 第1章 個別化医療の概要

本章では、個別化医療の意義と方法論について概説する。

### 1.1. 個別化医療の目的

個別化医療の目的は、個々の患者に対する治療効果の最大化と副作用の最小化にある。図 1-1 には「従来型の医療」と「個別化医療」の概略を簡単な模式図として示した。「従来型の医療」は、一般的な診療情報（問診、身体所見、生化学検査 等）に基づき病名が確定すると、その病名に応じた標準薬が提供される。この場合、患者個々の体質はほとんど考慮されないため、薬が有効の場合もあれば無効の場合もあり、時に副作用が出現することもある。また、疾患の状態は患者個々で千差万別であり、同じ病名であっても標準薬を適用することが必ずしも正しくないことは古くから知られていた。Spear ら [Spear, Heath-Chiozzi, Huff, 2001]によれば、疾患別の医薬品有効率は、最も高いもので Cox-2 阻害剤の 80%、最も低いものはがん化学療法剤の 25%であり、他の疾患分野における医薬品の多くは有効率 50~75%であった。(表 1-1)。このような医薬品の効果における個人差は、実際に治療を行いその効果を観察しなければ分からないものであり、最適な医療の提供には試行錯誤的アプローチが必要とされていた。「個別化医療」は、一般的な診療情報に加えて患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態をバイオマーカーによって把握し、患者個々に適切な治療法を設定しようとする医療である。近年、生命科学研究の著しい進展により、特定の疾患分野において個別化医療が一部実現されている。

図 1-1 個別化医療（薬物治療）の概要



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

表 1-1 疾患別にみた医薬品の有効率

| 疾患分野      | 薬剤の有効率(%) |
|-----------|-----------|
| アルツハイマー病  | 30        |
| 鎮痛(Cox-2) | 80        |
| 喘息        | 60        |
| 不整脈       | 60        |
| 鬱病(SSRI)  | 62        |
| 糖尿病       | 57        |
| C型肝炎      | 47        |
| 偏頭痛(急性)   | 52        |
| がん        | 25        |
| 骨粗鬆症      | 48        |
| 関節リウマチ    | 50        |
| 統合失調症     | 60        |

出所：Spear BB et al., “Clinical application of pharmacogenetics”, Trends in Molecular Medicine, 7, 201-204, 2001 をもとに医薬産業政策研究所にて作成。

## 1.2. 個別化医療の意義

個別化医療の実現は、患者、医師、製薬産業および国に様々なベネフィットをもたらすと考えられる。表 1-2 には想定される個別化医療のベネフィットを各ステークホルダ別に記

表 1-2 個別化医療がもたらすベネフィット

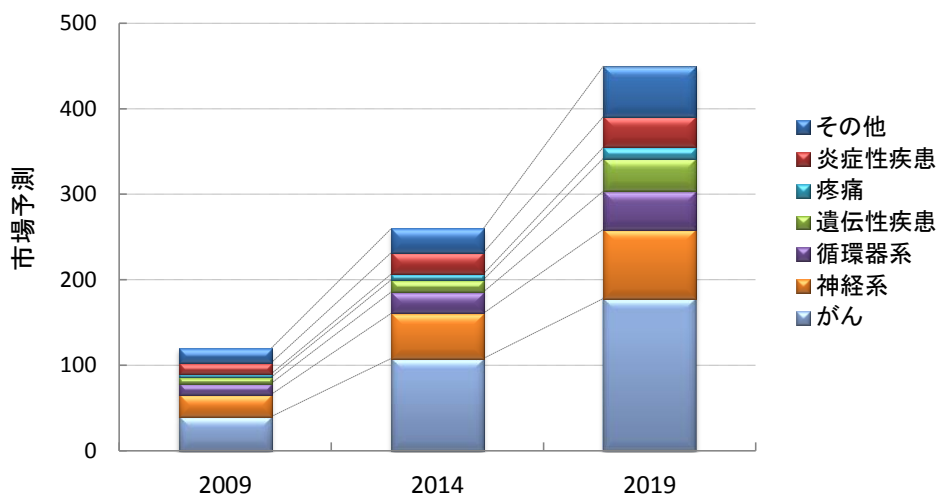
| 患者   | 医師   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 安全性・有効性の高い医薬品の入手</li> <li>- 低効果・無効な治療回避による副作用リスクの減少</li> <li>- 無効薬投与による無駄な医療費の削減</li> <li>- 治療満足度・QOLの向上</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 科学的根拠に基づく治療法の決定</li> <li>- 試行錯誤的アプローチによる医薬品選択の回避</li> <li>- 分子診断情報に基づくより適切な医療の提供</li> <li>- 医療提供者としての満足度向上</li> </ul> |
| 製薬産業   | 国  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 創薬プロセスの効率化(コスト・期間・成功確率)</li> <li>- 革新的医薬品の研究開発の促進</li> <li>- 販売・開発中止薬の復活・救済・適用拡大</li> <li>- 産業競争力の強化</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 次世代予防医療の推進</li> <li>- 国民医療費の削減</li> <li>- 疾病予防・早期回復による労働生産性向上</li> <li>- 医療関連産業の育成・成長による雇用創出</li> </ul>               |

出所：医薬産業政策研究所にて作成。



載した。個別化医療の進展は、薬剤の有効性・安全性向上や予防医療の推進による患者 QOL の向上、効率的医療による医療費の削減といった医療上並びに医療経済学上のベネフィットが期待できる。また、効率的な薬剤開発による製薬産業の活性化・競争力強化、病気からの早期回復・予防医療の推進による労働生産性の向上、医療産業の育成・成長に伴う新たな雇用創出など、産業面や政策面でも様々なベネフィットが期待できる。個別化医療を適用した医薬品は未だ多いとはいえないが、今後 10 年間で急速に増加すると予想されている。Jain PharmaBiotech の報告書 [Jain, 2010]によれば、2009 年における個別化医療に関連した世界市場総計は 120 億ドルと推定されており、2019 年には 450 億ドルの市場に成長すると予測されている（図 1-2）。

図 1-2 疾患分野別にみた個別化医療市場予測



出所：Jain PharmaBiotech Report をもとに医薬産業政策研究のにて作成。

出典：政策研ニュース No.31 「個別化医療実現に向けた取組み－現状と課題－」、医薬産業政策研究所（2010 年 10 月発行）。

### 1.3. 個別化医療実現へのアプローチ法

個別化医療は急速に進展・拡大する先端生命科学を基盤とするため、取り扱う技術・情報・方法論などに試行的なものが混在し、全体像の把握が非常に難しい。また、基礎研究の成果を臨床利用するためには、情報基盤整備や臨床エビデンスの蓄積などに多くの社会的資源を投入する必要がある。従って、これらの基盤整備を進めるにあたっては、全体像の理解に基づく社会的合意形成が重要となる。しかし、全体像把握の困難さによって「個別化医療」に関する共通のイメージが持ちにくく、それが社会的合意形成などを議論する際の障壁の一つとなっている。ここでは、個別化医療の実現に向けた 3 つのアプローチ（表 1-3）について、それぞれの特徴と基盤整備に向けた課題を取り上げる。

表 1-3 個別化医療実現に向けた3つのアプローチ

| アプローチ    | 情報   | 目的  | 例  |  |
|----------|--|---|--|--|
|          |  |   | 医薬品一般名(製品名)  | ゲノムバイオマーカー                                     |
| ゲノムベース   | 生殖細胞系列のゲノム情報<br>(全組織で同一・生涯不変)<br>-ゲノミクス(ゲノムDNAの多型・変異)  | 薬物療法への利用<br>-薬物代謝能予測による患者層別化<br>-標的分子感受性による患者層別化<br>-低頻度・重篤副作用の回避 | イリノテカン<br>メルカプトプリン<br>ワルファリン<br>アバカビル(ザイアジェン)                      | UGT1A1<br>TPMT<br>VKORC1, CYP2C9<br>HLA-B*5701 |
|          |  | 予防医療、予測医療<br>-疾患への易罹患性予測  | <乳がんの易罹患性>   | BRCA1, BRCA2                                   |
| オミックスベース | 体細胞・病変部位のオミックス情報<br>-ゲノミクス(染色体の変異・重複・欠損・転座)<br>-エピジェノミクス(DNA・ヒストン修飾)<br>-トランスクリプトミクス(mRNA, ncRNA)<br>-プロテオミクス(タンパク質)<br>-メタボロミクス(代謝産物)<br>-その他のオミックス | 薬物療法への利用<br>-標的分子の質・量による患者層別化                                     | イマチニブ(グリベック)<br>トラスツズマブ(ハーセプチン)<br>ゲフィチニブ(イレッサ)<br>セツキシマブ(アービタックス) | Bcr-Abl<br>HER2<br>EGFR<br>K-RAS               |
|          |  | 精密医療(Precision Medicine)<br>-疾患の進展状況・患者状態の精密把握                    | -  | -  |
|          |  | 先制医療(Preemptive Medicine)<br>-病状顕在化前の積極的介入治療                      | -  | -  |
| システムベース  | 生体シミュレーション(多重オミックス準拠)<br>-システム生物学<br>-システム病理学  | 新しい疾患概念の確立<br>-新しい治療戦略への応用<br>-新しい創薬ターゲットの探索                      | -  | -  |

注：表中のゲノムバイオマーカーに関する簡単な説明は以下の通り。

UGT1A1 (UDP グルクロン酸転移酵素：イリノテカンの代謝に関与しており、その遺伝子多型は好中球減少などの重篤な副作用リスクが高まることが報告されている)、TPMT (チオプリン S-メチル転移酵素：抗癌剤や免疫抑制剤の代謝に関与し、その解毒分解系に重要な酵素と考えられている)、VKORC1 (ビタミン K エポキシド還元酵素複合体：ビタミン K の再利用に関与する酵素複合体の一部であり、抗凝固薬ワルファリンの有効性に関与する)、CYP2C9 (チトクローム P450 の分子種で代表的な薬物代謝酵素：抗凝固薬ワルファリンの代謝に関与する)、HLA-B\*5701 (ヒト白血球型抗原の一つ：抗 HIV 薬アバカビルに対する過敏反応は、HLA-B\*5701 対立遺伝子の有無と強く関連することが知られている)、BRCA1 および BRCA2 (がん遺伝子の一種：遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子として同定された)、Bcr-Abl (フィラデルフィア染色体上に存在する bcr-abl 遺伝子から生成される異常タンパク質：恒常的に活性化されたチロシンキナーゼであり、細胞増殖シグナルの異常亢進による過剰な細胞増殖を引き起こす)、HER2 (ヒト上皮細胞増殖因子受容体遺伝子と類似の構造を有する癌遺伝子として同定された受容体型チロシンキナーゼ)、EGFR (上皮細胞増殖因子受容体)、K-RAS (がん遺伝子のひとつ：EGFR が出す細胞増殖のシグナルを核に伝達して、細胞増殖を進めるアクセラとしての機能を持つと考えられており、アービタックスは K-RAS 遺伝子に変異のない患者に効果の高いことが明らかにされている)

出典：政策研ニュース No.34 「個別化医療実現に向けた3つのアプローチ」、医薬産業政策研究所 (2011年11月発行)、一部改変。

### 1.3.1. ゲノムベース

ゲノムベースのアプローチは、生殖細胞系列のゲノム情報、即ち親から子に伝わり全組織で同一かつ生涯にわたり不変のゲノム情報に基づいて個別化医療を目指す。薬物治療においては、ゲノム情報に基づく患者層別化により医薬品の安全性・有効性の改善、用量の最適化、低頻度・重篤副作用の回避などが主な目的となる。例としては、イリノテカンにおける UGT1A1、メルカプトプリンにおける TPMT などが挙げられる。また、乳がんの発症に関与する BRCA1/2 のように、ゲノム情報に基づいた疾患への易罹患性予測もゲノムベースのアプローチに含めるものとした。分析機器 (次世代 DNA シーケンサー<sup>3)</sup> など) や解析手法 (GWAS<sup>4)</sup> など) の進歩と情報基盤の整備 (国際 HapMap 計画<sup>5)</sup> など) によって、得

3) 次世代 DNA シーケンサー：超大量の DNA 塩基配列決定を超高速度で行う分析機器。従来の数万から数十万倍の処理能力があり、多様な用途に対応できるなど生命科学に与えるインパクトは計り知れない。  
4) ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) : ゲノム全域をカバーする多型マーカー (SNP 等) を用いて遺伝統計学的解析により疾患関連遺伝子等を探索する解析手法。

られるゲノム情報量は急増しており<sup>6)</sup>、膨大なデータをいかに効率よく整理し、共有・利用していくかが重要な課題の一つとなっている。本アプローチで取り扱うゲノム情報は、全組織で同一であるため、被験者から比較的容易にサンプルが入手できる。また、一生涯不変の情報すなわち一生に一度の測定で生涯利用可能であるため、ゲノム情報を統合した医療データベースの整備により臨床利用が可能となれば、その有用性は極めて大きい。一方、本情報は生殖細胞系列のゲノム情報であり、親から子へ世代を越えて伝わるため、倫理的問題が生じる。ただし、「遺伝子例外主義」<sup>7)</sup>などに基づく過剰な反応や規制により、本情報の適切な利用が阻害されないような配慮が必要である。今後は、臨床利用に向けたエビデンスの蓄積、そのために必要なバイオバンク・総合医療データベース等のインフラ整備、社会的合意形成などが重要な課題となる。

### 1.3.2. オミックススペース

オミックススペースのアプローチは、体細胞および病変部位におけるオミックス情報に基づいて個別化医療を目指す。オミックスとは生体内に存在する分子全体を網羅的に調べる研究領域を指す。生体内には核酸（DNA、RNA）、タンパク質、代謝産物（有機酸、アミノ酸、脂質、糖など）など膨大な種類の分子が存在する。これらの分子は階層構造（核酸→タンパク質→代謝産物など）を持った要素として存在し、それぞれの要素が複雑に関連し合って生命活動が営まれている。生体の働きを包括的に理解しようするとき、これら生体内分子の網羅的解析が極めて重要となる。生体内分子である遺伝子（DNA）、転写産物（RNA）、タンパク質、代謝産物などの情報を網羅的に収集・解析する研究分野を総称して「オミックス」と呼ぶ。表 1-4 に主なオミックスの種類とそれぞれの累計関連論文数を示した。オミックスの研究対象は生体分子のみならず、細胞や表現型などの「生体構造体」や「現象」にまで広がりつつある。各オミックス研究の進展状況を把握するため、それぞれの関連論文数を見ると、各研究分野の進展度には非常に大きな差のあることが分かる。オミックスにおいて、ポストゲノム研究として近年特に注目されているのは、メタボロミクス<sup>8)</sup>とエピジェノミクス<sup>9)</sup>であり、2008 年以降急速に論文数を増やしている（図 1-3）。

---

<sup>5)</sup> 国際ハップマップ計画：第 2 章 2.2.2 参照。

<sup>6)</sup> 1,000 人以上の全ゲノム塩基配列を解析する国際共同プロジェクト（1000 ゲノムプロジェクト）から得られるデータ量は、日米欧の公的データベースが 25 年かけて整理・蓄積したデータ量の約 60 倍といわれている。

<sup>7)</sup> 遺伝子例外主義：通常の医学データと比較して、遺伝子のデータの方がより情報の価値が高く、より厳重な管理を必要とするという考え方。この考え方は、遺伝子の影響が極めて高い単一遺伝子疾患などの場合を除き科学的事実と異なる。

<sup>8)</sup> メタボロミクス：ある瞬間の生体内状態を分子レベルで知るための貴重な手がかりを得ることができ、上流に位置するオミックス（トランスクリプトミクス、プロテオミクス）を論理的に補完するものとして注目されている。

<sup>9)</sup> エピジェノミクス：DNA の配列変化を伴わずに遺伝子発現量を変化させるメカニズムに関する研究分野。DNA のメチル化や染色体を構成するタンパク質であるヒストンの化学修飾等を指す。

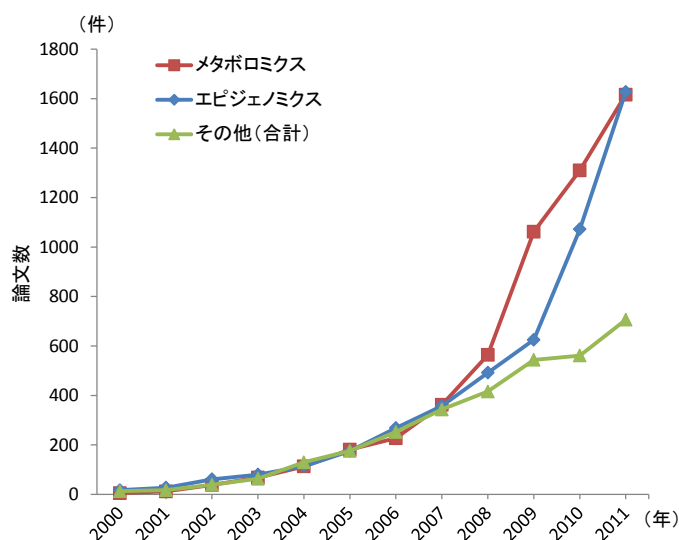
表 1-4 オミックスの主な種類と関連論文数

| 対象                        | 総体 (-ome)                   | 網羅的解析 (-omics)                 | 関連論文数   |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| 遺伝子(DNA)<br>gene          | ゲノム<br>genome               | ゲノミクス<br>genomics              | 877,217 |
| 後天的遺伝子発現機構<br>epigenetics | エピゲノム<br>epigenome          | エピジェノミクス<br>epigenomics        | 4,961   |
| 転写産物(RNA)<br>transcript   | トランスクリプトーム<br>transcriptome | トランスクリプトミクス<br>transcriptomics | 93,783  |
| タンパク質<br>protein          | プロテオーム<br>proteome          | プロテオミクス<br>proteomics          | 46,235  |
| 代謝産物<br>metabolite        | メタボローム<br>metabolome        | メタボロミクス<br>metabolomics        | 5,560   |
| 糖鎖<br>glyco-              | グライコーム<br>glycome           | グライコミクス<br>glycomics           | 999     |
| 脂質<br>lipid               | リピドーム<br>lipidome           | リピドミクス<br>lipidomics           | 587     |
| タンパク質間相互作用<br>interaction | インタラクトーム<br>interactome     | インタラクトミクス<br>interactomics     | 1,090   |
| 表現型<br>phenotype          | フェノーム<br>phenome            | フェノミクス<br>phenomics            | 341     |
| 生理機能<br>physiology        | フィジオーム<br>physiome          | フィジオミクス<br>physiomics          | 139     |
| 細胞<br>cell                | セローム<br>cellome             | セロミクス<br>cellomics             | 124     |

出所：関連論文数はPubMedをもとに集計（2011年12月31日現在）。

出典：表1-3と同じ。

図 1-3 新興オミックス関連論文数の年次推移



注：その他はグライコミクス、リピドミクス、セロミクス、インタラクトミクス、フィジオミクス、フェノミクス関連論文数を合計して示した。

出所・出典：表1-4と同じ。

その他のオミックスについては、論文数から推察されるように、未だ十分に体系化された研究分野とは言い難いものも存在する。病変部位におけるオミックス情報は、疾患の発症・進展に関与する分子（標的分子）の質的・量的情報を提供する。オミックススペースのアプローチでは、これらの情報を利用して特定の医薬品に対する感受性を予測し、患者の層別化を行う。例としてはグリベックにおける **Bcr-Abl**、ハーセプチンにおける **HER2** などが挙げられる（2.3.2.参照）。これらは単一のオミックス情報に基づく患者層別化であるが、将来的には複数のオミックス情報を組み合わせた多重オミックスによって、疾患の進展状態や患者の生理的状态を、より精密・正確に把握することが可能となる（精密医療）。さらに、疾患の発症・進展プロセスが分子レベルで明らかになれば、病状が顕在化する前からの積極的介入治療（先制医療）への応用も期待できる。本アプローチの基盤となるオミックス情報は、その総体が未だ把握できておらず、各オミックスの分析技術も発展途上にある。また、体細胞・病変部位ごとの情報解析が必要であり、疾患の進展状態に応じてサンプル採取の部位と時期を考慮する必要があるなど、基盤情報の整備において非常に大きな困難が待ち受けている。個別化医療の利用が最も期待される「がん」の疾患分野では、このような極めて困難な課題に対し、国際がんゲノムコンソーシアム（1.4.2.参照）を発足し、国際協力による課題解決を図っている。これらの研究成果は速やかに公開され利用可能となるが、先端科学のノウハウ取得や人材育成の観点からも、このような国際共同研究に参加する意義は大きい。最近わが国は、それまで見合わせていた国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（1.4.2.参照）への参画を決めた。今後は、このような国際協調への継続的参画を可能とする国内環境整備が望まれる。

### 1.3.3. システムベース

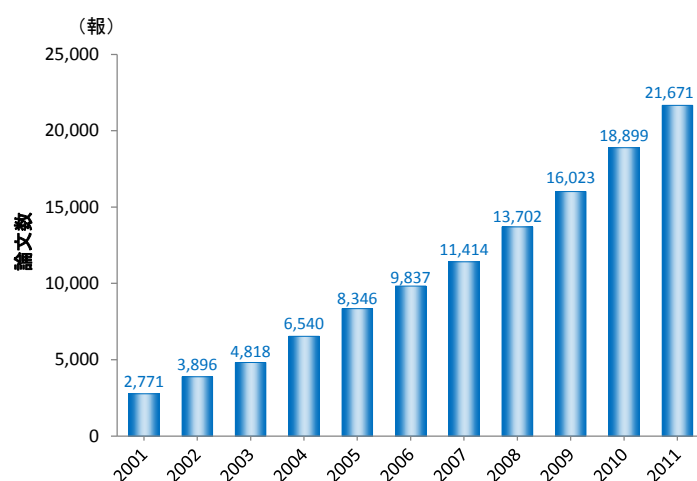
システムベースのアプローチは、多重オミックス情報を基盤とした生体シミュレーションに基づいて個別化医療を目指す。このアプローチは、生命現象をシステムとして考え、疾患をシステムの歪みとして把握しようとするものである。生命現象をシステムとして理解しようとする考え方は古くから存在したが、かつてはその基盤となる分子情報がほとんど入手できなかった。多重オミックス情報が限定的ながら利用可能となり、それらを用いて生命現象を理解しようとするシステム生物学の研究分野が進展している。システムベースのアプローチは、遺伝的要因に加えて後天的要因（環境因子、外部刺激など）による生体への影響を分子レベルで包括的に把握できる可能性がある。また、疾患の発症メカニズムや進展プロセスの解明にも有用であり、新たな治療戦略や新規創薬ターゲット探索への応用も期待できる。しかし現状では、基盤となる多重オミックス情報の総体が把握できていない状況であり、たとえ各オミックスの総体が明らかとなっても、あまりにも膨大で多様な情報を統合できるコンピュータモデルが確立されるまでには、ハード面・ソフト面からも多くの時間と労力が必要であろう。

## 1.4. 基礎基盤研究の現状と課題

### 1.4.1. 個別化医療に関連する科学研究論文

個別化医療に関する研究動向を、関連分野における研究論文を通して見ることにする。2001年から2010年に掲載された科学論文から、Web of Science®（トムソン・ロイター）を用いた検索により個別化医療に関連する論文を抽出した。検索式に使用したキーワード<sup>10)</sup>には個別化医療の基盤研究であるゲノム解析・オミックス関連ワードの他、個別化医療の実施に必須となるバイオマーカーを加えた。抽出された論文総数は117,917報（2011年12月31日現在）であり、その年次推移をみると毎年着実な増加を示し、本研究分野が急速に進展していることが伺える（図1-4）。

図 1-4 個別化医療に関する科学論文数の年次推移



出所：Web of Science®（トムソン・ロイター）をもとに作成。

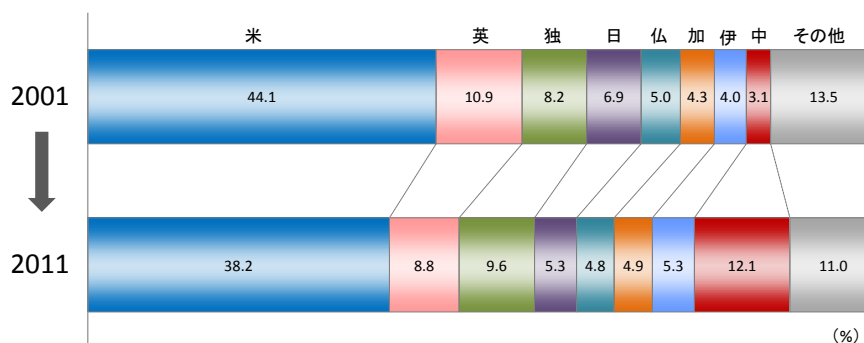
出典：政策研ニュース No.32「個別化医療実現に向けた製薬企業の動向」、医薬産業政策研究所（2011年2月発行）、一部改変。

これら論文の国別シェアをみると、米国が約40%を占め他国を圧倒している。また、直近10年間の国別論文シェアの変化をみると、ほとんどの国の論文シェアが大きく変化していない中で、中国のみがそのシェアを4倍近くにまで伸ばしており、中国における本研究分野の活動が急速に高まっていることが分かる（図1-5）。生命科学分野への重点投資策を打ち出し、世界的にも高い評価をうける研究拠点<sup>11)</sup>を持つに至った中国の現状をよく反映していると言える。

<sup>10)</sup> 検索キーワード："personalized medicine" OR "individualized medicine" OR pharmacogenomics OR pharmacogenetics OR epigenomics OR epigenetics OR transcriptomics OR proteomics OR metabolomics OR metabonomics OR bioinformatics OR "systems biology" OR biomarker OR GWAS OR SNP OR CNV。

<sup>11)</sup> 中国 BGI (Beijing Genome Institute) 社：中国の国家戦略により誕生したゲノム解析センターで、現在では次世代 DNA シーケンサー180 台以上を擁する世界最大のゲノム解析企業に成長している。

図 1-5 個別化医療関連論文の国別シェア（2001 vs 2011）



出所・出典：図 1-4 に同じ。

#### 1.4.2. 国際連携による取組み

個別化医療は、患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態などを考慮して、患者個々に最適な治療法を設定する医療であり、医療分野における現状の様々な課題（有効性・安全性・有効率改善、未充足医療ニーズ対応、医療経済学的問題など）を解決する次世代医療として期待されている。個別化医療の根幹を成す研究分野は、極めて複雑な生命現象を解き明かそうとする生命科学である。生命科学の進展には、最先端の技術・情報・手法等とそれらを生み出すための莫大な資金・膨大な人材を必要とする。これらの課題は、少数の研究機関や単独の国家では対応できないため、国際コンソーシアムなどによる国際共同プロジェクト（以下、国際プロジェクト）によって、課題解決に向けた取組みが行われている。本節では、生命科学における国際プロジェクトのうち、個別化医療の実現において基盤となる情報・技術・方法論等を生み出すもの（表 1-5）について、その特徴、意義及びわが国の貢献を概説する。

表 1-5 個別化医療に資する国際プロジェクト

| 名称  | 開始年  | 参加 国・地域など                |
|---|------|--------------------------|
| ヒトゲノムプロジェクト<br>Human Genome Project (HGP)                                 | 1990 | 米国、英国、日本、フランス、ドイツ、中国     |
| 国際ハップマッププロジェクト<br>International HapMap Project (HapMap)                   | 2002 | 米国、英国、日本、カナダ、中国          |
| ENCODEプロジェクト<br>Encyclopedia of the Human DNA Elements Project            | 2003 | 米国、英国、日本、スペイン、シンガポール     |
| 重篤有害事象国際コンソーシアム<br>International Serious Adverse Event Consortium (ISAEC) | 2007 | Wellcome Trust、製薬企業11社   |
| 1000ゲノムプロジェクト<br>1000 Genomes Project (1000G)                             | 2008 | 米国、英国、中国、ドイツ、カナダ 他11カ国   |
| 国際がんゲノムコンソーシアム<br>International Cancer Genome Consortium (ICGC)           | 2008 | 米国、英国、日本、中国、EU、カナダ、他6ヶ国  |
| 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム<br>International Human Epigenome Consortium (IHEC)       | 2010 | 米国、日本、EU、ドイツ、カナダ、韓国、イタリア |

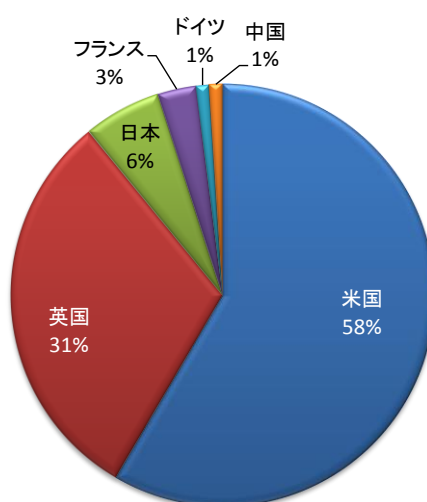
出所：各国際プロジェクトの Web ページ情報。

出典：政策研ニュース No.37「個別化医療の基盤となる国際プロジェクト」、医薬産業政策研究所（2012年11月発行）。

### ヒトゲノムプロジェクト (Human Genome Project、以下 HGP)

ゲノムは生命の設計図とも言われており、生命現象を理解する上で全ての基礎となる極めて重要な情報である。HGP は、ヒトゲノムを構成する全 DNA 配列決定を目標として、1990 年に開始された国際プロジェクトであり、2003 年にヒトゲノムの全 DNA 配列決定が宣言された。HGP は、米国を中心に英国、日本、フランス、ドイツ、中国の計 6 か国 24 機関が参画し、日本からは理化学研究所ゲノム科学総合研究センター（理研 GSC、当時）、慶応義塾大学などが参画し、米国、英国に次ぐ約 6% の DNA 配列決定に貢献した（図 1-6）。

図 1-6 塩基配列決定分担からみた HGP における国別貢献度



出所：平成 16 年度文部科学白書および関連ニュース。  
出典：表 1-5 に同じ。

理研 GSC は 11、18、21 染色体の一部を担当し、科学技術振興事業団（JST）などの支援を受けた慶應義塾大学医学部のグループが 2、6、8、21、22 番染色体の一部を担当した。その他、東海大学医学部及び（財）癌研究会による解読結果の一部も含まれる。HGP の成果により、ヒトを分子レベルで理解するために最も基盤となるゲノム DNA 配列情報が整備され、その後のゲノム医科学を中心とする生命科学の発展が大きく加速されることとなった。HGP に投入された資金の総額は 13 年間で 30 億ドルを超えるとされている。本プロジェクトの成果は公的データベースを通じて公開されている。

### 国際ハップマッププロジェクト (International HapMap Project、以下 HapMap)

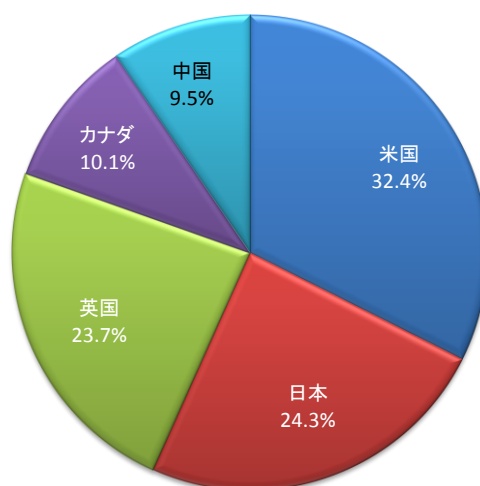
HapMap は、ヒトゲノム上にある遺伝子多型<sup>12)</sup>情報の臨床応用に不可欠な情報基盤を作成するために、多国間の国際協力として 2002 年に開始された。ヒトのゲノムは、各個人で

<sup>12)</sup> 遺伝子多型：遺伝情報はゲノムの DNA 配列によって書かれており、その個人差を遺伝子多型という。



それぞれ 0.1%ずつ異なっており、これらの一部が各個人の遺伝的特性を決定している。中でも、ゲノム上の一箇所（塩基）の違いである一塩基多型（SNP）<sup>13)</sup>は、ヒトゲノム上で最も単純かつ多数の遺伝子多型であることから、薬剤に対する効果・副作用や疾患との関連性を解析するための有用なツールとなる。ゲノムは親から子に伝わる時に組み換えが起こり、近くにある SNP は一連のセット（まとまり）として遺伝する。このような「SNP のまとまり」をハプロタイプ<sup>14)</sup>という。ハプロタイプは人種等によって違いがあり、その違いを解析することは、疾患関連遺伝子などを特定する上で重要となる。全ゲノムにわたるハプロタイプの地図を作成することにより、SNP 解析をブロック単位で行うことが可能となり、ゲノム全体の遺伝子型を効率的に把握することができる。プロジェクトの名称である HapMap（ハップマップ）はハプロタイプ地図の作成を目指すことに由来している。

図 1-7 ハプロタイプ地図決定分担からみた HapMap における国別貢献度



出所：文部科学省、(独) 理化学研究所プレスリリース「国際共同研究チームによるヒト全染色体のハプロタイプ地図完成（2005年10月27日）。

出典：表 1-5 に同じ。

HapMap では 269 人（ナイジェリア 90 人、日本人 44 人、中国人 45 人、北西ヨーロッパ系 90 人）の SNP を調べ、100 万種以上の SNP の頻度や相互関連性の程度を解明して、ヒトゲノム全域に渡る SNP パターンの地図（ハップマップ）が作成された。HapMap は、米国、英国、日本、カナダ、中国、ナイジェリアの国家機関・財団・研究者などによって進められ、日本からは理化学研究所遺伝子多型研究センター（理研 SRC、当時）が参画して、24.3%の解析を分担した（図 1-7）。2010 年に発表された本プロジェクトの最新成果では、解析対象が世界 11 集団に由来する 1,184 人に拡大されている。研究成果は HapMap の Web

<sup>13)</sup> 一塩基多型（SNP）：single nucleotide polymorphism。ゲノム上の 1 つの塩基（DNA の構成成分）が他の塩基に置き換わっているもので、数百塩基対に 1 つ程度割合で存在しており、ゲノム中には約 1,000 万か所の SNP がある。主に、ゲノム全体を効率的に解析するための標識として利用される。

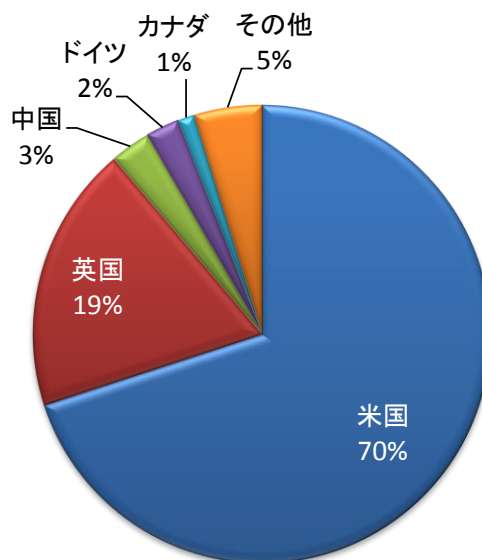
<sup>14)</sup> ハプロタイプ：染色体（ゲノム）のある領域に並んでいる 1 セットの SNP の組み合わせと定義される。

ページを通じて公開されている。本プロジェクトの成果によって、SNP に関する膨大な研究基盤が構築された。加えて、大量の SNP を比較的安価で高速に解析する技術（DNA チップ）が開発されたことにより、ゲノム全域に渡る遺伝子多型の網羅的解析手法（ゲノムワイド関連解析、GWAS）が世界中に広まり、疾患関連遺伝子探索研究が急速に進展した。

### 1000 ゲノムプロジェクト（1000 Genomes Project、以下 1000G）

1000G は、米国、英国、中国の研究機関が中心となり、2008 年に開始された国際プロジェクトで、次世代 DNA シーケンサー<sup>15)</sup>を用いて、多人数のゲノムの全 DNA 配列を決定しようとするものである。解析対象は世界 26 集団から由来する 2,600 人以上（日本人 100 人を含む）に及ぶ。本プロジェクトは、HapMap をさらに進め、より詳細なゲノム地図の作成を目的としている。本プロジェクトの成果により、HapMap では不可能であった詳細さで多型解析が可能となる。また、SNP 以外のゲノム構造変異（ゲノムの一部の置換、挿入・欠失、複製など）も解析ツールとして利用可能となるため、疾患関連遺伝子等の検出感度は 5～10 倍以上に向上すると予測されている。1000G により産生されるデータ量は極めて膨大なものとなる。現在までに蓄積されたデータ量は 200 テラバイトで、情報共有の方法が課題となっており、現在、アマゾンのクラウドサービスを通じた情報共有の方法が試みられている<sup>16)</sup>。1000G における各国の分担等は公表されていないため、国別貢献度は不明である。図 1-8 には、参考として国別の研究者割合を示す。なお、わが国は 1000G に参加していない。

図 1-8 1000G における研究者の国別割合



出所：1000G の Web ページに掲載された参加研究者を国別に集計した（<http://www.1000genomes.org/home>）。

出典：表 1-5 に同じ。

<sup>15)</sup> 次世代 DNA シーケンサー：超大量の DNA 配列決定を超高速度で行う分析機器。現在の第 2 世代ではヒトゲノム 6 人分をカバーする DNA 配列を 12 日間で決定できる。

<sup>16)</sup> NIH News “1000 Genomes Project data available on Amazon Cloud”（2012 年 3 月 29 日）。

## ENCODE プロジェクト

### (Encyclopedia of the Human DNA Elements、以下 ENCODE)

ENCODE は、ヒトゲノムの遺伝情報における全ての機能要素の解析を目的として、2003 年から開始された国際プロジェクト。本プロジェクトは、HGP によって決定されたヒトゲノム全 DNA 配列上に、遺伝情報としての機能を担う領域を全て書き込んで、全ヒトゲノムの百科事典を作成しようとするもの。解析の対象となる要素（転写領域、転写因子結合部位、クロマチン構造、ヒストン修飾など）をヒトゲノム上にマッピングするためには、機能と塩基配列を関係付ける様々なデータが要求される。本プロジェクトには世界 5 カ国（米国、英国、日本、スペイン、シンガポール）の 32 の研究機関が画し、データの収集と解析が行われている。日本からは理化学研究所オミックス基盤研究領域（理研 OSC）が参画し、独自に開発したゲノム解析方法（CAGE 法<sup>17)</sup>）を用いて、プロジェクトの進展に大きく貢献した。本年 9 月に報告された ENCODE の最新成果では、ヒトゲノムの少なくとも 80% に何らかの機能があることが明らかとなった。HGP で決定された全ゲノム DNA のうち、生命現象の直接の担い手（タンパク質）の設計図（遺伝子）はわずか 2% で、残りの多くの部分は機能不明なためジャンク DNA などとも呼ばれていた。本プロジェクトの成果により、ヒトゲノムの機能解析をさらに進めるための基盤となる貴重なデータベースが整備された。今後は、このデータベースを骨格として、ヒト疾患などに関連した様々なデータが肉付けされ、より充実したデータベースとなることが期待される。ENCODE の成果は、世界的に著名な 3 つの学術誌（*Nature*、*Genome Research*、*Genome Biology*）に合計 30 報の論文として掲載され、無料で閲覧が可能となっている。これらの論文には、147 種類の培養細胞を用いて産出・解析された 1,640 のデータセットが含まれている。各論文における膨大で複雑なデータは、Nature Publishing Group が提供する Web サイト（*Nature* ENCODE<sup>18)</sup>）において相互にリンク付けされており、研究者が情報を閲覧・利用するための利便性が図られている。

## 重篤有害事象国際コンソーシアム

### (International Serious Adverse Event Consortium、以下 iSAEC)

iSAEC は、発生頻度が低い薬剤誘発性の重篤有害事象発現予測に有用な遺伝子多型の特定と検証のために 2007 年に設立された非営利団体。その活動は、先進的なグローバル製薬企業など<sup>19)</sup>からの会費により運営されている。また、アカデミアや規制当局（米国食品医薬品局 FDA、欧州医薬品審査庁 EMEA など）から科学的戦略についての助言を受けるなど、

<sup>17)</sup> CAGE 法：Cap Analysis of Gene Expression。理研 OSC が独自に開発した方法で、耐熱性逆転写酵素や cap 捕捉法を組み合わせることで転写物の 5' 末端の塩基配列を決定する実験技法。ゲノム全域に渡る遺伝子の転写開始点を同定できる。

<sup>18)</sup> Nature ENCODE (<http://www.nature.com/encode/>)。

<sup>19)</sup> iSAEC コーポレートメンバー：アボット、アムジェン、第一三共、GSK、J&J、米メルク、ノバルティス、ファイザー、ロシュ、サノフィ、武田薬品工業、Wellcome Trust。

産官学の統括的な取り組みがなされている。第 1 期研究（2007-2010 年）では、薬剤性肝障害、重症薬疹（スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症）、トルサード・ド・ポアンツ／QT 延長症候群に関する遺伝子マーカーの特定などが、第 2 期研究（2010-2012 年）では薬剤性急性過敏性反応、横紋筋融解症、無顆粒球症、血管性浮腫などが研究対象となっている。iSAEC における成果は、必要な条件を満たした研究者に無料で公開されている。

## 国際がんゲノムコンソーシアム

### (International Cancer Genome Consortium、以下 ICGC)

がんの患者数は、世界中で急速に増加し、早期診断やがん死亡の減少が人類社会にとって喫緊の課題となっている。ほとんど全てのがんはゲノムに異常（変異）が生じ、正常な分子経路が破綻した結果、無秩序な細胞増殖をもたらすことが分かっており、がんは「ゲノムの病気」ともいわれている。さらに、特定のがんや病態では、特徴的なゲノム変異が認められることも明らかとなっているため、それぞれのがんに生じたゲノム変異を網羅的に同定し、カタログ化することは、新たな予防・診断・治療法を開発するための基盤として大きな期待が寄せられている。ICGC は、臨床的に重要ながんを選定し、それらのがんについてゲノム変異の包括的なカタログを作成するため、2008 年に世界 15 の国と地域が参画して発足した国際コンソーシアムである。ICGC では、情報交換の促進やゲノム解析作業

表 1-6 国・地域別にみた ICGC における担当がん種

| 国・地域(担当数)  | 担当がん種   |
|------------|---|
| 米国(16)     | 膀胱がん、血液がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、子宮体がん、胃がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、皮膚がん |
| 英国(5)      | 骨がん、乳がん、慢性骨髄性疾患、食道がん、前立腺がん  |
| カナダ(3)     | 脳がん、膵臓がん、前立腺がん、   |
| フランス(3)    | 乳がん、肝臓がん、腎臓がん   |
| メキシコ(3)    | 乳がん、頭頸部がん、非ホジキンリンパ腫   |
| ドイツ(3)     | 悪性リンパ腫、小児脳腫瘍、前立腺がん  |
| オーストラリア(2) | 卵巣がん、膵臓がん   |
| EU(2)      | 乳がん、腎臓がん  |
| 日本(1)      | 肝臓がん  |
| 韓国(1)      | 乳がん   |
| 中国(1)      | 胃がん   |
| スペイン(1)    | 慢性リンパ球性白血病  |
| インド(1)     | 口腔がん  |
| イタリア(1)    | 希少膵腫瘍   |
| サウジアラビア(1) | 甲状腺がん   |

出所：国際がんゲノムコンソーシアムの Web サイト (<http://icgc.org>)。

出典：表 1-5 に同じ。

の重複回避などメンバー間の調整を行い、50種 25,000 症例以上のがんからのデータ収集を目指す。現在、各国において 47 のプロジェクトが進行中であり、2012 年 8 月の時点で 6,590 症例の解析データが公表されている。ICGC の各メンバーは、本コンソーシアムで定められた共通基準に従い、少なくとも 1 種類のがんについて約 20 億円を負担し、約 500 症例の解析を分担する。表 1-6 に各国の分担を示す。日本からは理化学研究所、国立がん研究センター、医薬基盤研究所が参画している。ICGC で得られた成果は、研究の公共的意義を最大限にするため、適切な基準を満たす研究者に速やかに提供される。これにより臨床的に意味のあるがんの分類が進み、がん患者の予後予測や治療方針の決定、さらには新たながんの治療法開発に貢献することが期待される。なお、ICGC から生じる 1 次データに対しては知的所有権の申請を行わないことが決められている。

### 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム

#### (International Human Epigenome Consortium、以下 IHEC)

ヒトは約 60 兆個の細胞から構成されており、全ての細胞は基本的に同一の設計図（ゲノム）を有している。それらは 1 個の受精卵から発生し様々な細胞・組織へと分化したもののだが、各細胞は同じ設計図を持つにもかかわらず、互いに異なる形態・機能を持つ。これは「ゲノム（DNA 配列）を変えずに遺伝子の働きを調節する仕組み」によるもので、そのような現象をエピジェネティクスという。エピジェネティクスの主体はゲノムの化学修飾（DNA メチル化、ヒストンアセチル化など）によるクロマチン<sup>20</sup>の構造変化であり、細胞内のゲノムで起こる全ての化学修飾（総体）はエピゲノムと呼ばれる。

表 1-7 国・地域別にみたエピゲノム関連プロジェクトの概要

| 国・地域 | プロジェクト名称<br>(予算)                                   | プロジェクトの概略   |
|------|--|---|
| 米国   | NIH Roadmap Epigenomics Project<br>(1億9000万ドル + α) | 2008年からNIHによって開始されたプロジェクトで、次世代エピゲノム解析技術の開発と健康者及び各種疾患におけるエピゲノム解析を行う。プロジェクトは、がん・神経・精神・代謝・免疫・腎臓などの各種疾患を基盤として行われる。NIHからは、5年間で総額1億9,000万ドルが投じられる予定。さらに、NIH傘下の各研究所からはそれぞれの疾患研究のために競争的研究費が別途提供される。     |
| 日本   | CREST "Disease Epigenome"<br>(5,000万ドル)            | JSTの戦略的創造研究推進事業CRESTとして進められているプロジェクト。2011年度のCREST新規研究領域として「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」が発足された。本プロジェクトは、疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の解明等の基盤技術の創出を目標に、8年間で総額5,000万ドル以上が投入される予定。 |
| EU   | BLUEPRINT<br>(3,900万ドル)                            | BLUEPRINTはEUの第7次研究・技術開発枠組計画(7th Framework Programme)からの約3,000万ユーロの資金提供により、欧州の41の大学・研究機関・企業が参画して実施されるプロジェクト。健康者と悪性白血病患者の造血細胞にフォーカスし、2016年4月までに少なくとも100個のリファレンスエピゲノムの解析を目指す。                      |
| ドイツ  | DEEP<br>(2,080万ドル)                                 | DEEPはドイツ教育・研究省(BMBF)からの約1,600万ユーロの資金提供により、ドイツの21の研究グループが参画する17のサブプロジェクトにより構成される。2017年までに70個のリファレンスエピゲノムの解析を行う。  |
| カナダ  | Epigenomic Platform Program<br>(1,500万ドル)          | Canada Epigenetics, Environment and Health Research Consortium(CEEHRC)が4か所のエピゲノム解析機関に合計1,500万ドルを提供して行われるプロジェクト。様々なタイプの細胞(がん細胞、リンパ系細胞、造血細胞、患者由来iPS細胞など)を用いて、5年間で200個のリファレンスエピゲノム解析を目指す。          |

注：EUおよびドイツの予算は€1=\$1.3で換算した。

出所：国際ヒトエピゲノムコンソーシアムの Web サイト (<http://ihec-epigenome.net/>)。

出典：表 1-5 に同じ。

<sup>20</sup> クロマチン：染色体の構成要素である DNA とタンパク質ヒストンの複合体。クロマチンの構造変化により遺伝子の発現調節が行われている。

健康と疾患に関連する重要なエピゲノムの解エピゲノムは環境要因など外部刺激によって後天的に変化することが知られており、疾患の発症・進展との関連が注目されている。IHCEは、読を目標として2010年に発足したコンソーシアムで、現在までのところ7つの国と組織（米国、EU、カナダ、イタリア、ドイツ、韓国、日本）の正式参画が決まっており、その他にオブザーブ・メンバーとして英国、フランス、オーストラリアが参加している。IHECでは、ヒト細胞の重要なエピゲノムについてリファレンスマップを作成し、7～10年で少なくとも1,000個の標準エピゲノム解読を目標としている。現在までに公表されている各国・地域のプロジェクト概要を表1-7に示す。日本では、2011年度から科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業CRESTの新たな研究領域として「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」が開始された。2011年度は9件（応募80件）、2012年度は5件（応募36件）が採択されている。

#### 1.4.3. 国際連携における今後の課題

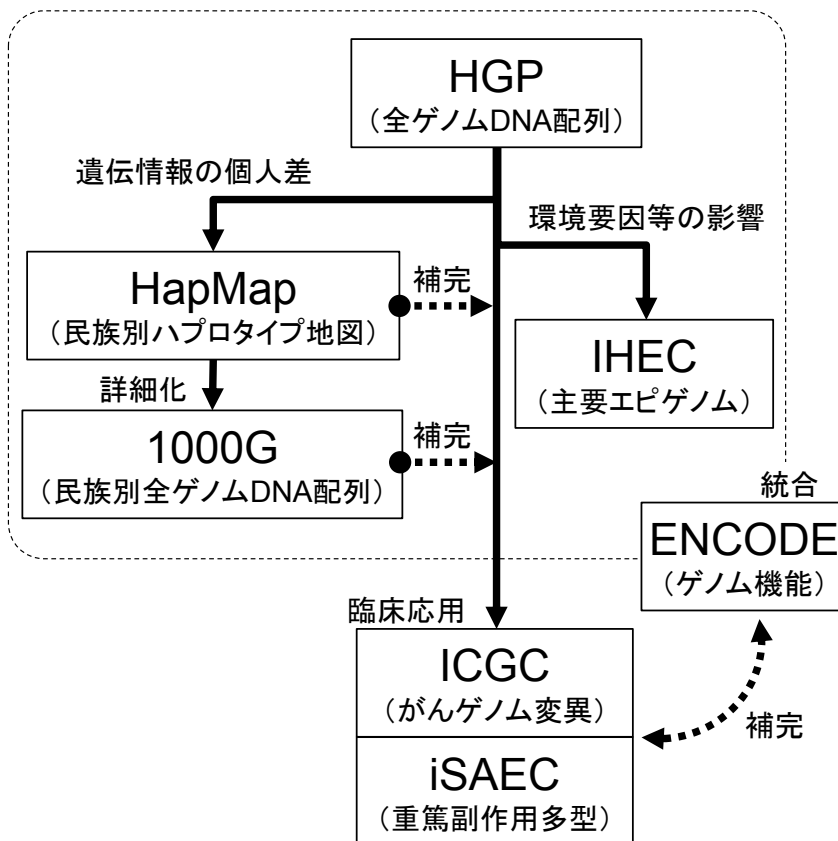
生命科学は、生命現象の複雑かつ精緻なメカニズムを解明する研究分野である。HGPによるヒトゲノム全DNA配列決定により、生命科学を基盤とする医療・医薬品分野の飛躍的進歩が期待された。しかし、生命現象のメカニズムはあまりにも複雑であり、生命の設計図たるゲノム全DNA配列の決定程度では、生命現象を医療・医薬品分野に有効利用することはできなかった。HGPで得られた成果の1つは、それまでブラックボックスとされていた遺伝情報が、膨大だが有限であることを明確にしたことであろう。その成果を拠り所として、生命現象解明に向けた人類の新たな挑戦が、国際連携の下に進められている。本稿では、個別化医療の基盤となる、ヒトゲノムを対象とした国際プロジェクトを取り上げた。それらは図1-9に示すように、相互に協調しながら着実に歩を進めている。わが国は、HGPの後、ゲノム科学の重要性に対する理解が乏しく、投入すべき予算や支援体制が不十分だったことから、関連する基礎研究や技術開発を大規模に進めることができなかった。そのため、極めて重要な複数の国際プロジェクトに対し、わが国の貢献度はその科学的潜在力には見合わないものにとどまっている<sup>21)</sup>。生命科学の研究分野は、ゲノム科学を基盤として、たんぱく質（プロテオミクス）、代謝産物（メタボロミクス）、システム生物学等（1.3参照）に拡大しつつあり、今後も新たな国際連携を通じた研究の進展が予想される<sup>22)</sup>。わが国は、これらの研究分野で高い研究水準を維持しているが、人材育成や研究基盤の整備が遅れれば、生命科学研究における次世代の主戦場で諸外国に致命的な遅れをとることになりかねない。このような国際プロジェクトによる成果は、今後何世紀にも渡り生命科学の発展に寄与する人類共通の財産となるであろう。しかし、それらが個別化医療などに臨床

<sup>21)</sup> ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2012年版、独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター。

<sup>22)</sup> プロテオミクスに関する国際プロジェクトとして Human Proteome Organization による Human Proteome Project が2010年から開始されている (<http://www.hupo.org/research/hpp/>)。

応用されるには、まだまだ長い時間と多大な労力を必要とする。先端科学研究に対する国民の理解と信頼を深め、十分な社会的リソースの投入を臨機応変に行うための体制整備が望まれる。これらの成果により、人類の福祉と健康を向上させる個別化医療の、より一層の進展を期待したい。

図 1-9 国際プロジェクトの関係性



出所：各国際プロジェクトの情報をもとに医薬産業政策研究所にて作成。  
 出典：表 1-5 に同じ。

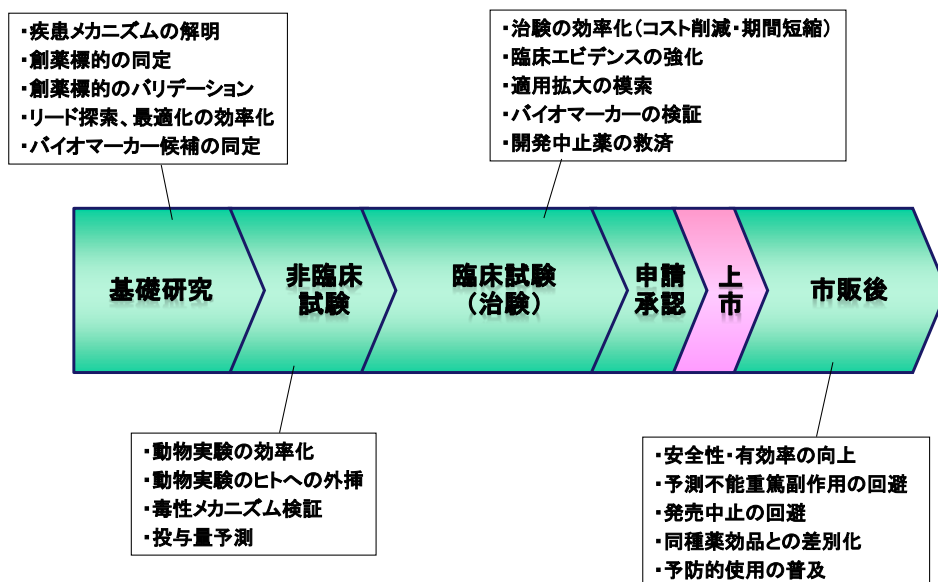
## 第2章 医薬品開発における個別化医療の現状

### 2.1. 製薬企業の動向

#### 2.1.1. 創薬プロセスにおける PGx のインパクト

個別化医療を牽引する研究分野の PGx には、医薬品の研究開発において様々なベネフィットが期待されている。図 2-1 には、期待される主なベネフィットを開発ステージ別に示した。創薬プロセスの最初のステージである基礎研究段階では、PGx の基盤となるオミックスやシステム生物学などを利用した疾患メカニズムの解明、創薬標的の同定・妥当性検証、臨床後期／臨床におけるバイオマーカー候補の同定などが期待される。非臨床試験段階では、実験動物とヒトの PGx 情報等を利用することにより、動物における実験結果のヒトへの外挿性の向上などが期待できる。また、創薬プロセスにおいて最も費用と時間のかかる臨床試験段階では、有効／無効患者の層別化等による治験サイズの最適化により費用・期間を削減が期待でき、臨床エビデンスの強化、適用拡大の模索、開発中止薬の救済などにも役立つ可能性がある。さらに市販後では、安全性・有効率の向上、予測不能な低頻度重篤副作用発現の回避、薬剤の予防的使用の普及などにおいてベネフィットがあると期待される。以下に、臨床開発において PGx を利用した事例を紹介する。

図 2-1 創薬プロセスにおいて期待される PGx のベネフィット



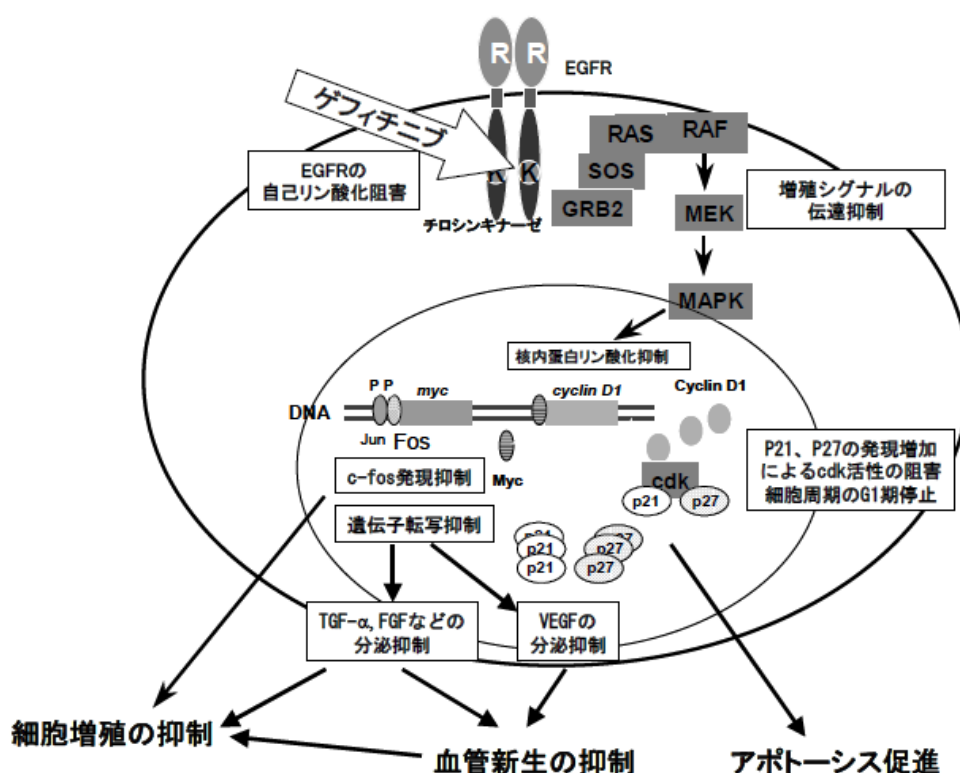
出所：医薬産業政策研究所にて作成。



## イレッサ (ゲフィチニブ)

イレッサ (一般名：ゲフィチニブ) は、アストラゼネカにより開発された上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor、以下 EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤である。日本では、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌の治療薬として承認されている。EGFR は非小細胞肺癌を含め多くの悪性腫瘍で過剰発現しており、腫瘍の増殖・維持に関与していることが明らかとなりつつある (図 2-2)。さらに EGFR の発現あるいは過剰発現がみられる腫瘍は、発現のみられない腫瘍に比べて高転移性を示すこと、予後不良であることなどが報告されている。

図 2-2 イレッサの推定作用機序



出典：イレッサ錠 250 医薬品インタビューフォーム (2010年11月、改訂第15版)。

表 2-1 にはイレッサ承認をめぐる動きを示した。イレッサは、日本では 2002 年 7 月に手術不能または再発非小細胞肺癌を適用として世界に先駆けて承認された。米国では 2003 年 5 月に迅速承認制度を利用して承認されたが、その後の臨床試験 ISEL<sup>23)</sup>で生存期間の延長が認められず、これを受けて FDA は 2005 年 6 月にイレッサの新規使用を原則禁止とした。欧州においては 2003 年 2 月に承認申請が行われていたが、ISEL の結果を受けてアストラゼネカは 2005 年 1 月に欧州での承認申請を取り下げた。そのような状況下、2004 年

<sup>23)</sup> ISEL : Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) Study。

表 2-1 イレッサをめぐる動き

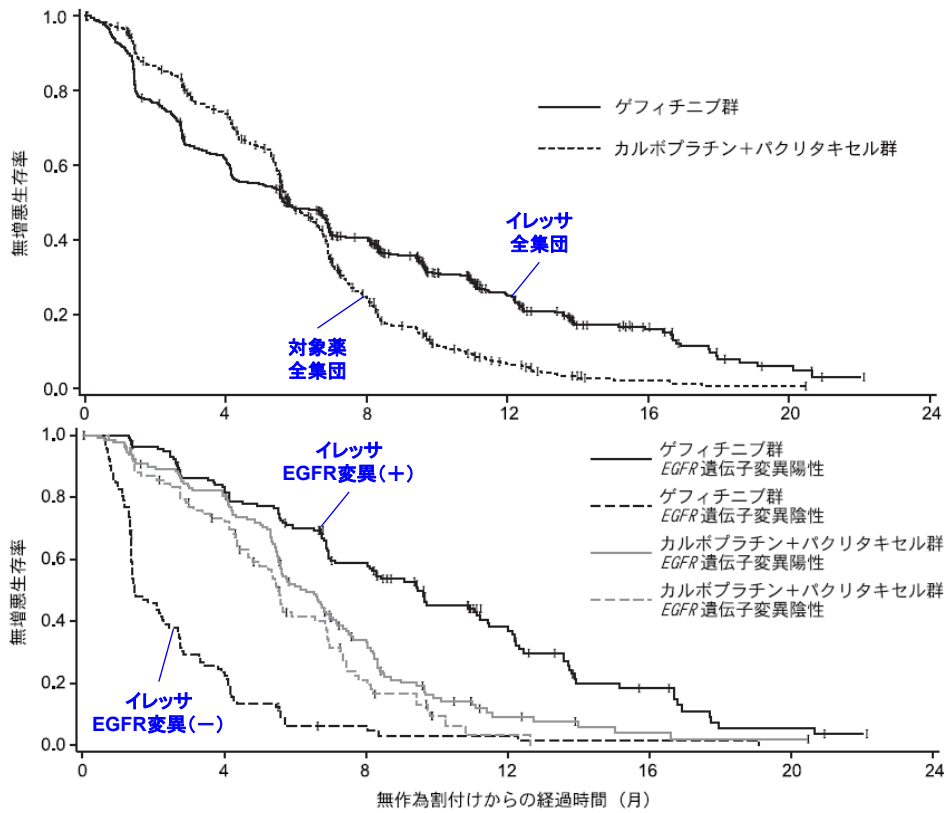
| 日付      | 日本   | 海外                |
|---------|--|-------------------|
| 2002.07 | 承認取得(世界初)  |                   |
| 2003.05 |  | 米国 承認取得(迅速承認制度)   |
| 2004.12 | ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) 初回解析結果 ⇒ 延命効果なし |                   |
| 2005.01 |  | EU 承認申請取り下げ       |
| 2005.06 |  | 米国 新規患者への投与原則禁止   |
| 2008.07 | IPASS (Iressa Pan-Asia Study) 結果                                 |                   |
| 2009.07 |  | EU 承認取得(EGFR変異陽性) |
| 2011.11 | 承認事項一部変更(EGFR変異陽性)   |                   |

出所：医薬産業政策研究所にて作成。

に米国から EGFR 遺伝子変異をもつ症例でイレッサの効果が高いという報告が出された。これを検証する臨床試験が国内外で開始され、臨床試験 IPASS<sup>24)</sup>におけるサブセット解析の結果、主要評価項目である無増悪生存期間 (progression free survival、以下 PFS) が EGFR 遺伝子変異の有無で大きく異なることが示された (図 2-3)。イレッサを投与した EGFR 変異陽性群は化学療法群に比べて PFS が有意に上回り、逆に EGFR 変異陰性群では PFS 大きく下回った。この結果によって EGFR 変異がイレッサの有効性を予測するバイオマーカーであることが明らかとなった。また、奏効率にも大きな差があり、変異陽性群での奏効率 71.2%に対し陰性群では 1.1%と極めて低かった (図 2-4)。2008 年 5 月には欧州で再申請が行われ、2009 年 7 月に EGFR 変異陽性患者を適応とする薬剤として欧州で承認された。日本においては 2011 年 11 月に承認事項の一部変更が行われ、添付文書の効能・効果に「EGFR 遺伝子変異陽性」の記載が追加されている。イレッサ開発における PGx の利用はレトロスペクティブなものであったか、PGx により開発が進んだ事例と言えよう。

<sup>24)</sup> IPASS : Iressa Pan-Asia Study

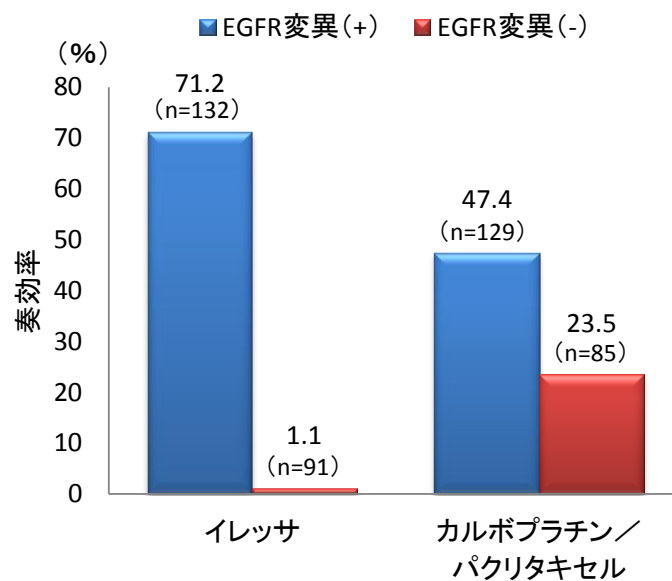
図 2-3 IPASS におけるイレッサの効果（無増悪生存率）



出所：アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS）

出典：イレッサ錠 250 添付文書（2011 年 12 月改訂、第 23 版）。

図 2-4 IPASS におけるイレッサの効果（奏効率）



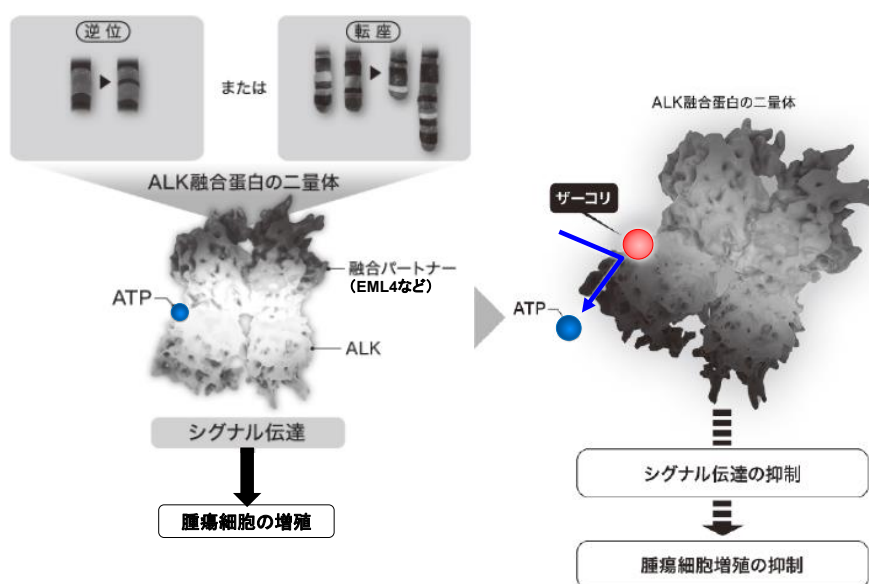
出所：アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS）のデータをもとに医薬産業政策研究所にて作成。

## ザーコリ（クリゾチニブ）

ザーコリ（一般名：クリゾチニブ）は、ファイザーにより開発された未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase、以下 ALK）とその発癌性変異体（ALK 融合タンパク及び特定の ALK 変異体）に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。日本では、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞性肺癌の治療薬として承認されている。自治医科大学の間野博行教授らは、62 歳の喫煙者に生じた非小細胞肺癌（腺がん）の検体から新規のがん遺伝子 *EML4-ALK* 融合遺伝子を発見した [Soda, ほか, 2007]。ALK 遺伝子は未分化リンパ腫リン酸化酵素（anaplastic lymphoma kinase、以下 ALK）と呼ばれるチロシンキナーゼをコードし、*EML4* 遺伝子は微小管会合タンパク（echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下 EML4）をコードしている。両遺伝子の産物である ALK と EML4 は、もともと正常細胞内で個々に存在する。しかし、ALK 遺伝子が *EML4* 遺伝子と融合すると、チロシンキナーゼ活性が異常に活性化した EML4-ALK 融合タンパクが産生されて肺癌が発症すると考えられている（図 2-5）。

図 2-5 ザーコリの推定作用機序

### ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の病態



出典：ザーコリカプセル 200mg 250mg 医薬品インタビューフォーム（2012年9月、第3版）、一部改変。

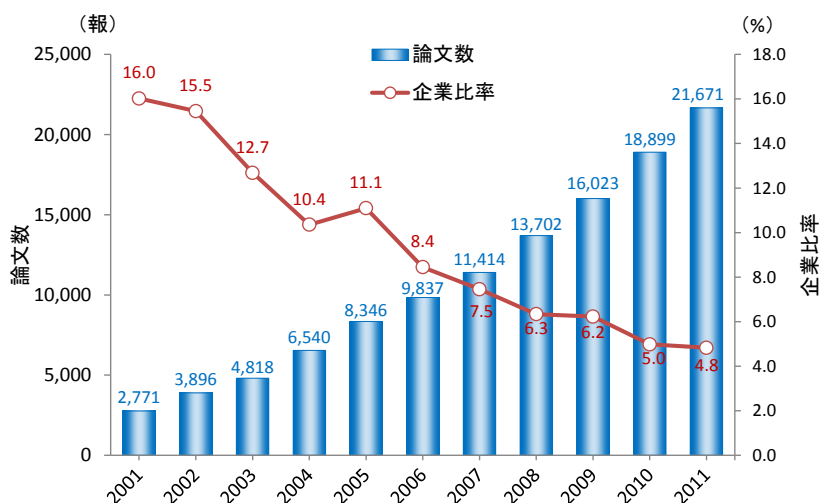
*EML4-ALK* 融合遺伝子の可能性に注目したファイザーは、c-met 阻害剤として開発していたクリゾチニブの開発方針を転換し、ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を開始した。海外フェーズ I の結果は奏効率 61%（119 例）、国際共同フェーズ II では奏効率 51%（136 例）と、他の治療に抵抗性となった患者に対する治療としては、

際立って高い有効性を示した<sup>25)</sup>。これらの結果を受けて、米国では2011年8月に、日本では2012年3月に承認を取得した。ザーコリの承認審査はフェーズⅠ及びフェーズⅡの結果が対象となっており、フェーズⅢは承認取得後に進められている。従来の抗がん剤の開発は、フェーズⅠからフェーズⅢへと3段階で実施され、肺がんを含む5大がんでは数百から千以上の患者群を対象とした無作為化比較試験が必須であった。しかし、ザーコリはフェーズⅡまでの結果で承認されている。*EML4-ALK*融合遺伝子陽性患者は非小細胞肺癌患者全体の2~4%とされており、従来のようなフェーズⅢを実施することは現実的でなかったという事情もあったが、対象患者を事前に層別化することにより、標的分子の発見からわずか4年という短期間で承認を取得したことは、がん化学療法の歴史において画期的なことであった。なお、ザーコリは対象患者を層別化するコンパニオン診断薬（Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット／アボット）が同時発売された最初の例となった。

### 2.1.2. 製薬企業における個別化医療関連論文

1.4.1.1.において、個別化医療に関連する科学研究論文数の年次推移をみたが、抽出された論文の90%以上はアカデミア（大学、国公立研究機関、医療機関等）から公表されたものであった。図2-6には、著者の所属がアカデミア以外と思われる論文（以下、企業論文）の比率を年次推移で示した。全体に占める企業論文の比率は2001年から2011年までの10年間で約1/3（16.1%→4.8%）に減少している。このことより、企業における本研究分野の活動がアカデミアほど急速に進展していないことがうかがえる。

図 2-6 個別化医療に関する論文数と企業比率の年次推移



出所：Web of Science®（トムソン・ロイター）をもとに作成。

出典：政策研ニュース No.32「個別化医療実現に向けた製薬企業の動向」、医薬産業政策研究所（2011年2月発行）、一部改変。

<sup>25)</sup> ザーコリカプセル 200mg 250mg 医薬品インタビューフォーム（2012年9月、第3版）。

次に、抽出された論文のうち製薬企業が関与した論文についてみると、対象となった論文の60～80%は他機関との共同論文であった。各社の論文について、共著者の所属機関上位10位をまとめたものが表2-2である。興味深いことに、共著者所属機関として他の大手製薬企業が上位に来ており、米系製薬企業（ファイザー、米国メルク）においてその傾向が強かった。また、米国の審査当局であるFDAが各企業で共著者所属機関上位として名を連ねていた。それらの論文内容の多くは、バイオマーカー適格性確認、医薬品承認申請におけるバイオマーカー利用のプロセス標準化等に関するものであり、FDAと製薬企業が協力して個別化医療実現に向けた基盤・体制整備を進めていることが分かる。一方、国内製薬大手5社について同様の調査を行った結果を表2-3に示す。国内製薬企業の場合、公表された関連論文数自体は少なかったが、他機関との共同論文の比率は世界製薬大手と同じく60～80%である。しかし、共著者の所属先は世界大手と比較して多くがアカデミアであり、国内製薬企業における本研究分野の研究活動は、各企業が個別にアカデミアと実施する基礎段階の研究が中心であると思われる。

表 2-2 世界大手 5 社の個別化医療関連論文における共著者所属

| 共著者所属順位    | ファイザー                 | ノバルティス                | 米国メルク                 | ロシュ                | グラクソ・スミスクライン          |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| 1          | カリフォルニア大学 (34)        | スクリプス研究所 (31)         | ハーバード大学 (25)          | ウィーン大学 (25)        | インペリアル・カレッジ・ロンドン (53) |
| 2          | インペリアル・カレッジ・ロンドン (24) | カリフォルニア大学 (26)        | ファイザー (23)            | カリフォルニア大学 (21)     | ケンブリッジ大学 (45)         |
| 3          | 米国メルク (23)            | ハーバード大学 (23)          | FDA (18)              | グラクソ・スミスクライン (14)  | デューク大学 (44)           |
| 4          | グラクソ・スミスクライン (19)     | ファイザー (14)            | カリフォルニア大学 (18)        | 米国メルク (13)         | カリフォルニア大学 (32)        |
| 5          | アリストル・マイヤーズ・スタイク (18) | 米国メルク (14)            | グラクソ・スミスクライン (17)     | ノバルティス (12)        | ハーバード大学 (27)          |
| 6          | イーライ・リリー (18)         | FDA (14)              | アリストル・マイヤーズ・スタイク (17) | FDA (11)           | アルバータ大学 (26)          |
| 7          | FDA (18)              | ロシュ (12)              | イーライ・リリー (17)         | ファイザー (10)         | アリナム・アド・ウイメス病院 (20)   |
| 8          | ハーバード大学 (17)          | バーゼル大学 (12)           | ノバルティス (14)           | スタンフォード大学 (10)     | ローザヌマ大学 (20)          |
| 9          | ペンシルバニア大学 (17)        | インペリアル・カレッジ・ロンドン (10) | ワシントン大学 (14)          | バーゼル大学 (10)        | ヴェローナ大学 (20)          |
| 10         | ノバルティス (14)           | ニューヨーク大学 (10)         | ロシュ (13)              | アリナム・アド・ウイメス病院 (9) | ファイザー (19)            |
| 総論文数       | 23,427                | 15,696                | 20,809                | 12,597             | 17,197                |
| 個別化医療関連論文数 | 554 (2.36%)           | 385 (2.45%)           | 321 (1.54%)           | 368 (2.92%)        | 513 (2.98%)           |

注1：□は大手製薬企業。( )は論文数。

注2：全著者の所属機関をカウントしているため、著者が複数機関に及ぶ論文については重複がある。

出所・出典：図2-6に同じ。

表 2-3 日本大手 5 社の個別化医療関連論文における共著者所属

| 共著者所属順位    | 武田薬品工業                | アステラス                  | 第一三共               | エーザイ               | 大塚ホールディングス           |
|------------|-----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 1          | アリナム・アド・ウイメス病院 (5)    | 東京大学 (9)               | 東京大学 (6)           | 科学技術振興機構 (7)       | 京都大学 (3)             |
| 2          | INST CLIN RES DEV (4) | カリフォルニア大学 (5)          | 東北大学 (3)           | 国立がん研究センター (3)     | 東京女子医大 (3)           |
| 3          | アリストル・マイヤーズ・スタイク (2)  | コロラド大学 (4)             | イーライ・リリー (2)       | 大阪大学 (3)           | 徳島大学 (3)             |
| 4          | イーライ・リリー (2)          | フレッド・ハッチソンがん研究センター (2) | 国立医薬品食品研究所 (2)     | 千葉大学 (2)           | 北海道大学 (2)            |
| 5          | 食品安全委員会 (2)           | 九州大学 (2)               | 理化学研究所 (2)         | 中外製薬 (2)           | 大阪大学 (2)             |
| 6          | ヨハネス・ゲーテンベルグ大学 (2)    | 理化学研究所 (2)             | 東北薬科大学 (2)         | 慶応義塾大学 (2)         | 北京大学 (2)             |
| 7          | MDSファーマセビス (2)        | シヤープ (2)               | ピオムニス (1)          | 京都府立医科大学 (2)       | アリストル・マイヤーズ・スタイク (1) |
| 8          | 米国メルク (2)             | 東京工科大学 (2)             | アリナム・アド・ウイメス病院 (1) | 米国立糖尿病消化器腎臓研究所 (2) | 中外製薬 (1)             |
| 9          | 国立がん研究センター (2)        | エジンバラ大学 (2)            | 岐阜大学 (1)           | スロテルヴァール病院 (2)     | 大日本住友製薬 (1)          |
| 10         | 医薬基盤研究所 (2) 他9        | ファイザー (2)              | 千葉大学 (1) 他34       | 東北大学 (2) 他4        | 同志社女子大学 (1) 他34      |
| 総論文数       | 2,872                 | 2,607                  | 2,124              | 1,286              | 1,620                |
| 個別化医療関連論文数 | 25 (0.87%)            | 50 (1.92%)             | 34 (1.60%)         | 44 (3.42%)         | 16 (0.99%)           |

注・出所・出典：表2-2に同じ。

### 2.1.3. 日本の製薬企業による個別化医療関連共同研究

#### ファルマ・スニップ・コンソーシアム (Pharma SNP Consortium、以下 PSC)

ここで、国内における個別化医療関連研究の現状について、製薬企業の観点から見てみる。わが国において製薬企業が関与した個別化医療関連研究としては、まずファルマ・スニップ・コンソーシアム (PSC ; Pharma SNP Consortium) が挙げられる。PSC は 2000 年 9 月に日本製薬工業協会加盟 83 社 (当時) 中の 43 社により、ゲノム創薬推進のために設立された企業共同体である。PSC では、参加企業から集めた総額 10 億円の予算を投入して、日本人の薬物動態関連遺伝子多型に関する研究が 3 年間にわたり実施された。本研究では、日本人の個々の体質に応じた医薬品の適正使用 (個別化医療) の推進を目的として、薬剤感受性 (薬の効果、副作用発現、薬物動態) 研究に必要な共通基盤データの整備が行われた。また、日本で初めて 1,000 人を超える一般人からの血液試料収集とゲノム情報解析が行われ、これにより蓄積された方法論やノウハウ (インフォームド・コンセントの文書作成・取得方法、連結不可能匿名化、情報保護体制の確立など) はその後の大規模プロジェクトに活かされることとなった。しかし、本研究の成果である PGx データについては、製薬企業による医薬品開発等への積極的活用には結びつかなかった。本研究で得られた PGx データは限定的なものであり、当時の未成熟な技術レベル・基盤整備の状況下では、PGx を利用したビジネスモデルの確立が極めて困難であったためと思われる。当初の期待が大きかっただけに、PGx を利用した個別化医療は「遠い将来の話」との印象を与えた感があり、PGx に対する製薬企業の興味は大きく後退し、PGx の有効利用に必要な基盤整備が遅れる一因となった。

#### 日本 PGx データサイエンスコンソーシアム

PGx の有効利用に必要な標準 DNA データベースは、人種・民族差を考慮して地域特有のものが必要とされる。世界製薬大手は、臨床試験で収集した血液試料等から構築した欧米白人の標準 DNA データベースを保有し、PGx による副作用関連遺伝子探索に活用しているといわれている。国内製薬企業にとって、日本人の標準 DNA データベース構築は、PGx 利用進展のために重要な課題であり、そのために設立されたのが日本 PGx データサイエンスコンソーシアム (Japan PGx Data Science Consortium、以下 JPDS) である。JPDS は、実用性の高い日本人の標準 DNA データベース構築を目指して、2009 年 2 月に国内製薬企業 6 社 (アステラス製薬、大塚製薬、第一三共、大正製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬) によって設立された企業共同体である。JPDS では、約 3,000 例の日本人試料を収集し、医薬品の安全性及び有効性評価に利用可能な日本人の標準 DNA データベースを構築した。医薬品を使用する上で大きな課題の一つは、重篤で予測不可能な副作用の発現である。例えば、スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome、以下 SJS、別名: 皮膚粘膜眼症候群) 及び中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis、

以下 TEN) は、医薬品の重篤な副作用の一つで、高熱とともに高度の発赤・びらん・出血などの粘膜病変が口唇、口腔、眼結膜、外陰部に現れ、さらに全身の皮膚に紅斑・水疱・びらんが認められる重篤な全身性疾患である。TEN は SJS の進展した状態であると考えられており、TEN による死亡率は 20~30%に達し薬疹の中では最も重症なものである。SAJ /TEN の発生頻度は人口 100 万人当たり年間 1~6 人と報告されており、その多くは医薬品が原因で発症すると考えられている<sup>26)</sup>。本疾患の発症が確認されている医薬品は多種多様で、日本では 1,900 件以上の添付文書（全体の約 16%）に「重大な副作用」として記載されている。しかしその発症機構は不明であり、これまでは予測不可能な副作用として対処するしかなかった。このような重篤副作用を起こす原因を科学的に明らかにして、その発生を避ける方策を検討する必要に迫られている。近年、JPDSC が構築した日本人の標準 DNA データベースを使って、高尿酸血症改善薬アロプリノール誘因性の重症薬疹と強い関連のみられるゲノムバイオマーカーが同定されている [Tohkin, ほか, 2011]。なお、JPDSC 標準 DNA データベースは、(株) スタージェンを通じて一定条件下で JPDSC メンバー以外の企業も利用可能となっている。

## 2.2. 臨床試験における PGx

薬物治療における個別化医療の目的は、医薬品の効果の最大化と副作用の最小化であり、これを牽引する研究分野が PGx である。製薬企業における PGx の利用は、ゲノム情報等を用いた医薬品開発により個別化医療の実現を目指すものといえる。製薬企業における PGx の利用動向を知ることは、今後の個別化医療の進展を予測し、課題を探るうえで重要と考えられる。ここでは、医薬品開発における重要なステージである臨床試験に着目し、製薬企業における PGx の利用実態から今後の課題を考察する。

### 2.2.1. 臨床試験における PGx の利用動向

臨床試験における PGx 利用動向の調査は、ClinicalTrials.gov を対象として行った。本サイトは、米国立医学図書館<sup>27)</sup>によって 2000 年 2 月に開設された世界最大級の臨床試験登録サイトであり、2011 年 8 月末現在 113,037 件の臨床試験が登録されている。このうち、PGx に関連する検討項目が記載された臨床試験（以下、PGx 試験）を PGx 関連キーワード<sup>28)</sup>により検索した。2011 年 8 月末までに本サイトに登録された PGx 試験は 7,922 件であった。

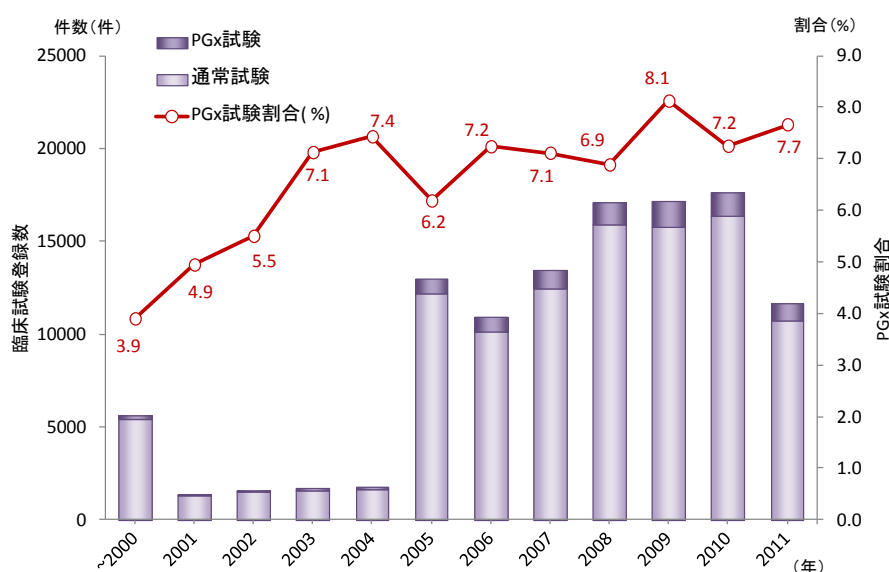
<sup>26)</sup> 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群、厚生労働省（2006）。

<sup>27)</sup> 米国立医学図書館（National Library of Medicine）：米国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）を構成する組織の一つで、世界最大の生物学系図書館。

<sup>28)</sup> PGx 関連キーワード：pharmacogenomics OR genomic OR gene expression OR polymorphism OR gene copy OR gene amplification OR gene mutation OR SNP OR single nucleotide polymorphism OR genotype OR expression profile OR methylation OR cytogenetic OR DNA microarray OR DNA chip OR "RNA expression" OR "molecular profiling" OR "genomics data" OR genetic expression OR metabolizer OR fusion variants OR mutational OR "genomic DNA" OR pharmacogenetics OR germline OR (DNA AND sequencing) OR "DNA profile"。



図 2-7 臨床試験登録数と PGx 試験の割合



出所：ClinicalTrials.gov をもとに作成（2011年8月31日現在）。

出典：政策研ニュース No.35 「ファーマコゲノミクスの利用動向と課題」、医薬産業政策研究所（2012年3月発行）、一部改変。

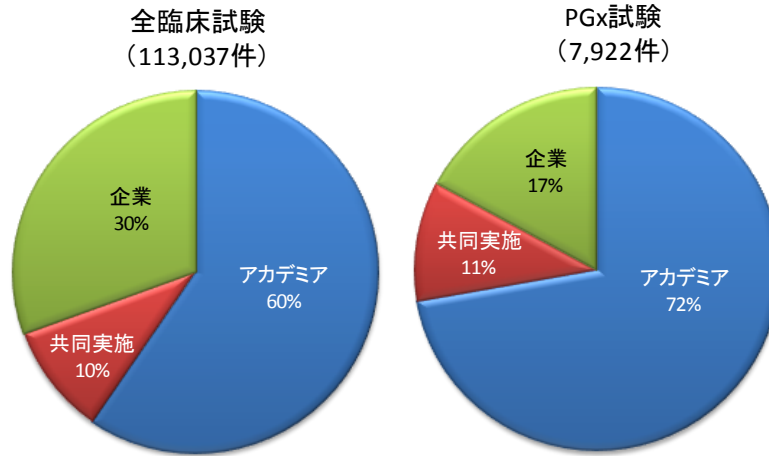
図 2-7 に臨床試験登録件数と PGx 試験の割合を年次推移で示す。本サイトにおける登録数は 2005 年を境に著しく増加している。これは 2004 年に国際医学雑誌編集者委員会<sup>29)</sup>から発表された声明<sup>30)</sup>が大きく影響していると考えられる。さらに、2007 年の FDA 改正法成立<sup>31)</sup>により、翌年の 2008 年以降は毎年 17,000 件以上の登録数となっている。PGx 試験の割合は 2005 年以降年間 6~8%で推移していた。PGx 試験として抽出された 7,922 件のスポンサーを見ると、72% (5,722 件) が大学・公的研究機関などのアカデミアであり、企業が関与する試験はアカデミアとの共同試験も含めて全体の 28% (2,200 件) であった (図 2-8)。全臨床試験と PGx 試験における企業スポンサーの割合を比較すると、PGx 試験における企業の割合は全臨床試験の約半分に減少していた (30%→17%)。企業における PGx 試験の実施が、アカデミアより進んでいない実態が窺える。図 2-9 は、スポンサー別にフェーズ割合を集計したものである。アカデミアがスポンサーの臨床試験では、全臨床試験及び PGx 試験のいずれでもその約半数が「不明」に分類された。「不明」に分類される試験は、フェーズ情報が記載されていない試験で、医療に関する基礎的検討や治療を目的としない

<sup>29)</sup> 国際医学雑誌編集者委員会 (International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)：世界の主要医学雑誌の編集者で構成される組織。臨床医学領域における主な加盟誌は New England Journal of Medicine、Lancet、JAMA、BMJ、Annals of Internal Medicine など。

<sup>30)</sup> 臨床試験の不透明性解消を目的に ICMJE が出した声明。ICMJE 加盟誌では、臨床試験に関する論文の掲載を検討する条件として、公的な臨床試験公表データベースへの事前登録を要求したもの。

<sup>31)</sup> FDA 改正法：医薬品・医療機器の安全性強化を目的として 2007 年に成立した米国の公法で、臨床試験登録義務の厳格化が図られた。

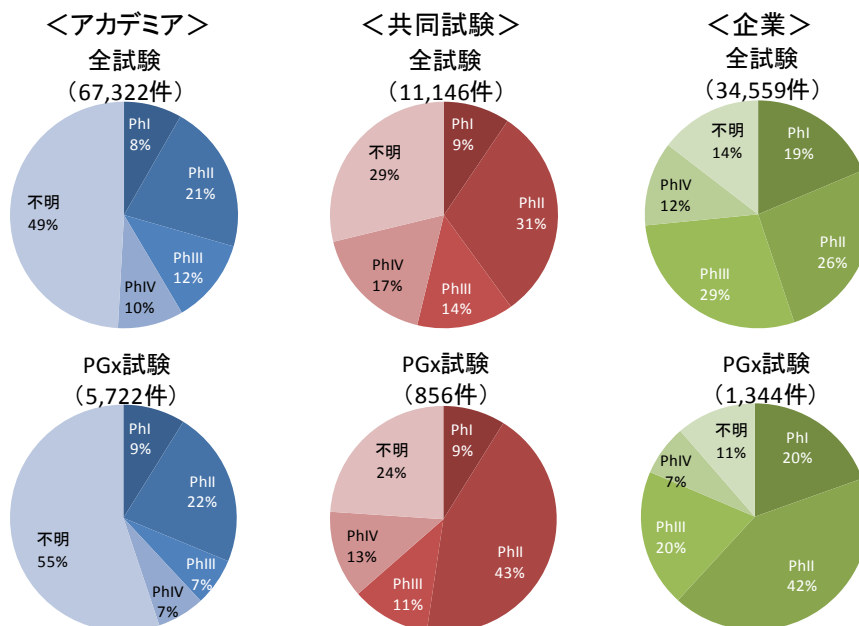
図 2-8 スポンサー別にみた臨床試験の割合



出所・出典：図 2-7 に同じ

疫学研究などが含まれる。「不明」の割合は企業の関与が強くなるに従って減少傾向を示した。全臨床試験と PGx 試験の各フェーズ割合をスポンサー別に比較すると、アカデミアではフェーズⅢが PGx 試験でわずかに減少した（12%→7%）が、その他のフェーズでは大きな変化はなかった。一方、企業ではフェーズⅡの割合が PGx 試験で増加し（26%→42%）、フェーズⅢ（29%→20%）及びフェーズⅣ（12%→7%）が若干減少した。企業が実施する PGx 試験においては、候補品の有効性・安全性を比較的小規模で検討するフェーズⅡにおいて PGx の検討を行う機会が多いと思われる。

図 2-9 スポンサー別にみた臨床試験のフェーズ割合



出所・出典：図 2-7 に同じ。

## 2.2.2. 海外製薬企業の臨床試験における PGx

次に、世界売上上位 10 社の製薬企業（世界大手 10 社）<sup>32)</sup>が関与する臨床試験に着目し、その PGx 試験の割合を調査した（表 2-4）。世界大手 10 社が登録している全臨床試験数は 18,248 件で、そのうち 5.9%（1,070 件）が PGx 試験であった。臨床試験に占める PGx 試験の割合が最も高いのはロシュで、その割合は他社と比較して突出したものであった（11.5%）。また、ロシュに次いで高い PGx 試験割合を示したのは米国メルクであった（7.9%）。

表 2-4 世界大手 10 社における PGx 試験の割合

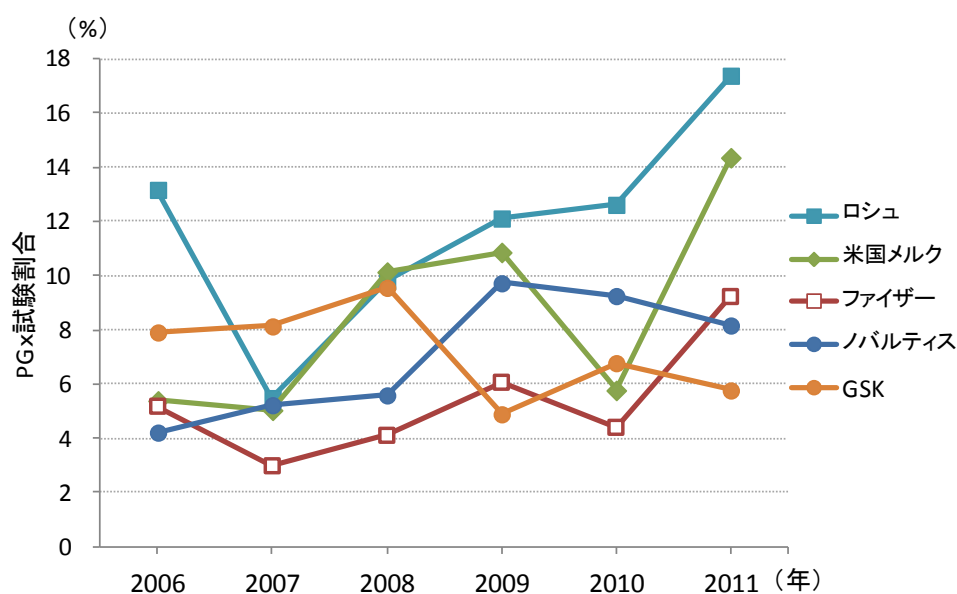
|              | 全臨床試験(件)                        | PGx試験(件)                     | PGx試験割合                   |
|--------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| ファイザー        | 3,168<br>日本: 5.8% (185/3,168)   | 158<br>日本: 7.7% (12/158)     | 5.0%<br>日本: 6.5% (12/185) |
| ノバルティス       | 2,293<br>日本: 5.0% (114/2,293)   | 152<br>日本: 2.0% (3/152)      | 6.6%<br>日本: 2.6% (3/114)  |
| 米国メルク        | 2,225<br>日本: 1.0% (23/2,225)    | 175<br>日本: 1.7% (3/175)      | 7.9%<br>日本: 13.0% (3/23)  |
| サノフィ         | 1,546<br>日本: 3.1% (48/1,546)    | 52<br>日本: 1.9% (1/52)        | 3.4%<br>日本: 2.1% (1/48)   |
| ロシュ          | 1,194<br>日本: 0.8% (10/1,194)    | 137<br>日本: 0% (0/137)        | 11.5%<br>日本: 0% (0/10)    |
| グラクソ・スミスクライン | 2,766<br>日本: 4.1% (114/2,766)   | 186<br>日本: 5.9% (11/186)     | 6.7%<br>日本: 9.6% (11/114) |
| アストラゼネカ      | 1,770<br>日本: 5.6% (99/1,770)    | 86<br>日本: 3.5% (3/86)        | 4.9%<br>日本: 3.0% (3/99)   |
| ジョンソン&ジョンソン  | 1,261<br>日本: 1.9% (24/1,261)    | 39<br>日本: 10.3% (4/39)       | 3.1%<br>日本: 16.7% (4/24)  |
| イーライリリー      | 1,138<br>日本: 6.9% (78/1,138)    | 38<br>日本: 2.6% (1/38)        | 3.3%<br>日本: 1.3% (1/78)   |
| アボット         | 887<br>日本: 5.5% (49/887)        | 47<br>日本: 0% (0/47)          | 5.3%<br>日本: 0% (0/49)     |
| 計            | 18,248<br>日本: 4.1% (744/18,248) | 1,070<br>日本: 3.6% (38/1,070) | 5.9%<br>日本: 5.1% (38/744) |

注 1: 「日本:」は全試験における日本実施試験の割合。( ) は日本実施試験数/全試験数。

注 2: 青字は日本実施全試験における日本実施 PGx 試験の割合。( ) は日本実施 PGx 試験数/日本実施全試験数。  
出所・出典: 図 2-7 に同じ。

<sup>32)</sup> 2010 年医薬品売上ランキング上位 10 社: ファイザー、ノバルティス、米国メルク、サノフィ・アベンティス、ロシュ、グラクソ・スミスクライン、アストラゼネカ、ジョンソン&ジョンソン、リリー、アボット (Pharma Future)。

図 2-10 世界大手 5 社における PGx 試験割合の年次推移



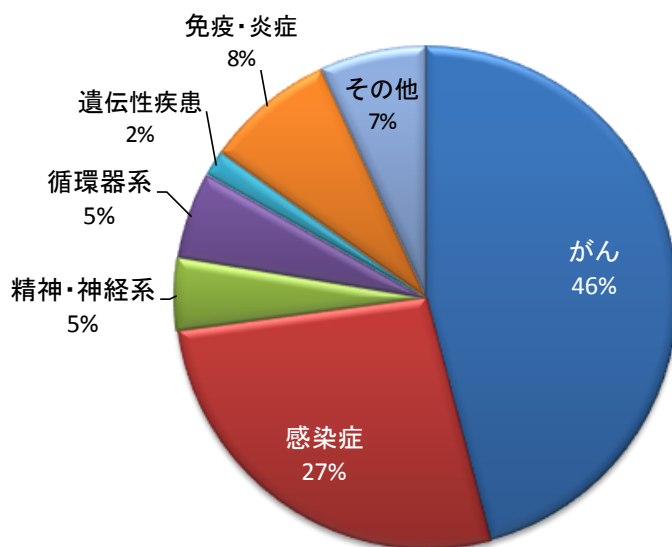
注：世界大手 10 社のうち PGx 試験数上位 5 社について示した。  
出所・出典：図 2-7 に同じ。

図 2-10 に、PGx 試験数上位 5 社の年次推移を示した。羅シュ及び米国メルクが近年急速に PGx 試験割合を伸ばしていること分かる。羅シュはグループ内に診断薬メーカー（羅シュ・ダイアグノスティクス）を持ち、全ての開発パイプラインでバイオマーカー・診断薬開発を目指すなど、「個別化医療」を事業戦略の柱に位置付けている。一方、米国メルクは今のところ個別化医療に関する明確な方針を表明していないが、がん分野の診断薬開発に関する羅シュとの提携（2011 年 6 月）や、バイオマーカー探索に関する中国 BGI 社（1.4.1. 脚注 11）参照）との戦略的提携（2011 年 9 月）など、最近になって個別化医療推進に向けた動きを活発化させている。ここで得られた結果は、両社における個別化医療戦略を反映したものといえる。なお、臨床試験の実施国として日本が含まれる試験（日本実施試験）の割合は、全臨床試験で 4.1%（18,248 件中 744 件）、PGx 試験で 3.6%（1,070 件中 38 件）であった。また、日本実施試験について PGx 試験割合を見ると 5.1%（744 件中 38 件）であり、試験実施国を特定しない場合の PGx 試験割合 5.9%（18,248 件中 1,070 件）と大きな違いはなかった。

次に、世界大手 10 社がスポンサーの PGx 試験 1,070 件について、疾患分野別の割合を調査した（図 2-11）。最も多い疾患分野は「がん」で、全体の 46%を占めていた。次いで多い疾患分野は「感染症」（27%）であり、その大部分はエイズおよび C 型肝炎に関する臨床試験であった。各疾患分野別に試験数の年次推移を見ると、「がん」における PGx 試験数が明らかな上昇傾向を示した（図 2-12）。これは、がん分野の医薬品開発において PGx の利用が最も活発であることを反映している。「がん」「感染症」を除く疾患分野の PGx 試験数

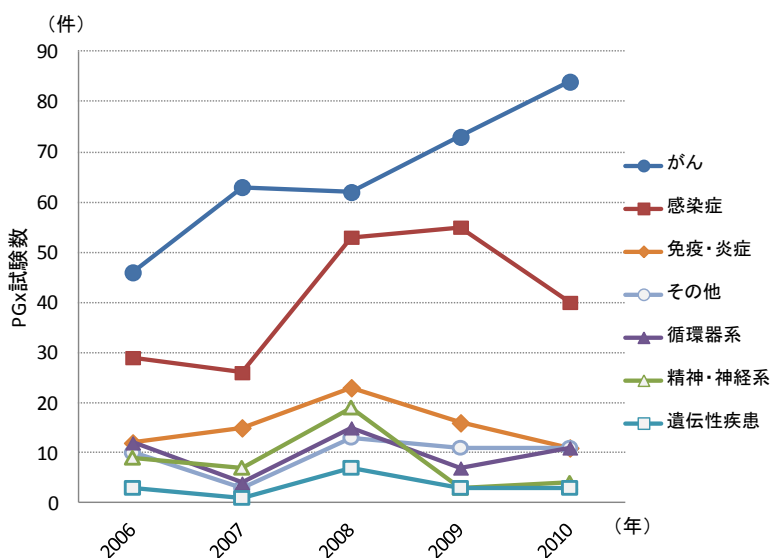
は、合算しても全体の3割弱であり、図2-12に示した年次推移を見てもほぼ横ばいであった。現状では、「精神・神経系」「免疫・炎症」「循環器系」などの疾患分野における臨床試験でPGxの利用が進んでいないことが窺える。これらの疾患分野では、疾患の発症メカニズムや進展プロセスに未だ不明な部分が多く、臨床上有用なPGx情報が不足している。それが、これら疾患分野の臨床試験においてPGxの利用が進まない要因の一つと考えられる。

図 2-11 世界大手 10 社における PGx 試験の疾患別割合



出所・出典：図2-7に同じ。

図 2-12 世界大手 10 社における PGx 試験の疾患別年次推移



出所・出典：図2-7に同じ。

### 2.2.3. 国内製薬企業の臨床試験における PGx

表 2-5 は、日本の大手製薬企業 5 社（日本大手 5 社）について同様の調査結果を示したものである。日本企業の PGx 試験割合は、世界大手 10 社と比較して全体的に低い（世界 5.9% vs 日本 2.7%）。その中では、エーザイが比較的高い PGx 試験割合（4.5%）を示した。エーザイは 2009 年 7 月に研究開発体制を刷新し、バイオマーカーに重点を置いた研究開発戦略を打ち出しており、表 2-5 の結果はこれを反映したものとなっている。なお、日本大手 5 社の日本実施試験の割合は 16.6%（1,850 件中 307 件）であり、これは世界大手 10 社の日本実施試験の割合 4.1%（18,248 件中 744 件）と比較して明らかに高かった<sup>33)</sup>。一方、日本実施試験について PGx 試験割合を見ると 0.7%（307 件中 2 件）であり、試験実施国を特定しない場合の PGx 試験割合 2.7%（1,850 件中 50 件）と比較して非常に低かった。

表 2-5 日本大手 5 社における PGx 試験の割合

|            | 全臨床試験(件)                       | PGx試験(件)              | PGx試験割合                  |
|------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 武田薬品工業     | 505<br>日本: 5.7% (29/505)       | 12<br>日本: 0% (0/12)   | 2.4%<br>日本: 0% (0/29)    |
| アステラス製薬    | 496<br>日本: 19.6% (97/496)      | 14<br>日本: 0% (0/14)   | 2.8%<br>日本: 0% (0/97)    |
| 第一三共       | 186<br>日本: 12.9% (24/186)      | 4<br>日本: 50.0% (2/4)  | 2.2%<br>日本: 8.3% (2/24)  |
| エーザイ       | 378<br>日本: 20.1% (76/378)      | 17<br>日本: 0% (0/17)   | 4.5%<br>日本: 0% (0/76)    |
| 大塚ホールディングス | 285<br>日本: 28.4% (81/285)      | 3<br>日本: 0% (0/3)     | 1.1%<br>日本: 0% (0/81)    |
| 計          | 1,850<br>日本: 16.6% (307/1,850) | 50<br>日本: 4.0% (2/50) | 2.7%<br>日本: 0.7% (2/307) |

注・出所・出典：表 2-4 に同じ。

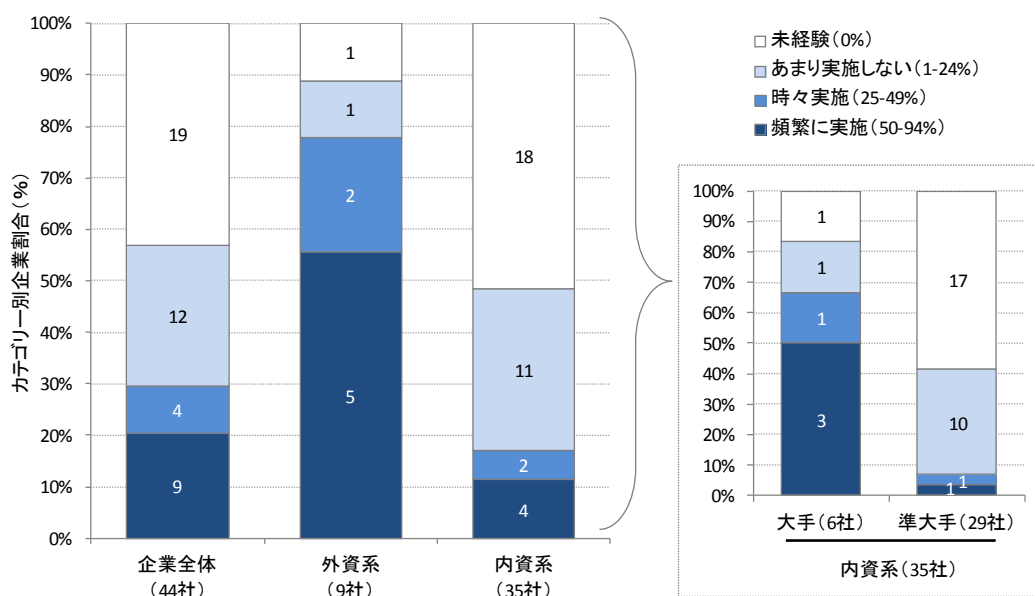
### 2.2.4. 今後の展望

個別化医療の進展は、正確・精密な診断により従来の試行錯誤的医薬品処方を減少させ、医薬品を安全かつ効率的に使用することで、治療アウトカムの改善が期待できる。また、医薬品開発においても PGx の利用により臨床試験の成功確率改善・規模縮小・期間短縮などが期待できるため、製薬企業にとって非常に大きなインパクトを持つ。しかし、製薬企業の臨床試験における PGx 利用動向を見ると、各社で明確な差が認められた。各社における事業戦略の違いがその一因と考えられるが、現状における PGx の利用が特定の疾患分野

<sup>33)</sup> 本稿で調査対象とした ClinicalTrials.gov は米国の臨床試験登録サイトであるため、日本で実施する臨床試験の中には本サイトに登録されていないものも存在する。

(がん、感染症)に偏っていることから、開発パイプラインの疾患構成も、各社のPGxに対する取り組み動向に影響しているものと考えられる。世界大手10社と日本大手5社の動向を比較すると、日本企業のPGxに対する取り組みは相対的に低いものであった。また、世界大手10社及び日本大手5社について日本実施試験のPGx試験割合を比較すると、世界大手10社は5.1%(744件中34件)であるのに対し、日本大手5社は0.7%(274件中2件)と非常に低い値であった。わが国において、日本企業によるPGx試験が進んでいない実態が窺える。日本製薬工業協会にて実施したPGx試験の実施状況に関するアンケート(以下、製薬協PGxアンケート<sup>34)</sup>)の結果によれば、PGx試験の実施率は外資系に比較して内資系のPGx試験実施率は非常に低いものであった(図2-13)。ただし、大手企業同士で比較した場合、内資系大手と外資系大手のPGx試験実施率に大きな違いはなく、内資系準大手においてPGxの利用が進んでいない実態が明らかとなった。

図 2-13 製薬協 PGx アンケートにおける PGx 試験実施率



出所：製薬協 PGx アンケート (「脚注 34」参照)。

### 2.3. 市販薬における PGx

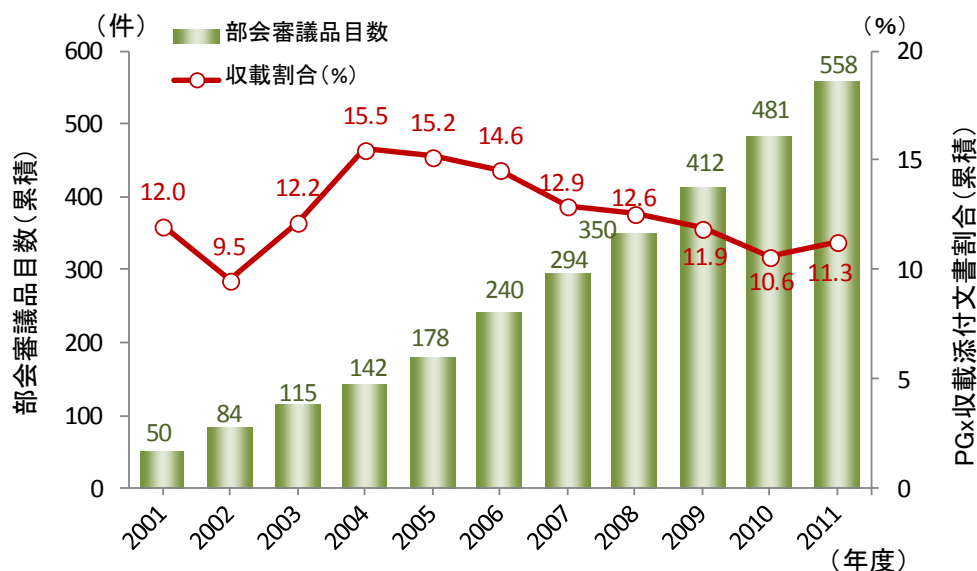
個別化医療が適用されている医薬品の現状を把握するために、医薬品添付文書におけるPGx情報の記載状況を調査し、情報の内容を分析する。また、個別化医療適用医薬品の実例を紹介し、その医療経済学的評価について概説する。

<sup>34)</sup> 製薬協 PGx アンケート：医薬産業政策研究所および日本製薬工業協会医薬品評価委員会医薬品評価部会(以下、医薬品評価部会)が協力して2012年9月に実施したアンケート。医薬品評価部会加盟66社を対象に、PGx臨床試験の実施状況および問題点に関するアンケートを行った。詳細は政策研ニュース No.38 (2013年3月発行)参照。

### 2.3.1. 日本の添付文書における PGx 情報

医薬品の添付文書は薬事法に基づき製薬企業が作成する資料で、医薬品を適正に使用するために必要な情報が記載されている。石黒ら [石黒 宇山, 2010]は、わが国における PGx 情報の利用動向を把握するため、添付文書における PGx 情報の収載状況 (2002 年度～2007 年度) を調査している。本稿では、この先行研究を参考に、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会部会審議品目として審議され、2001 年度から 2010 年度に承認された医薬品の添付文書について同様の調査を行った。調査方法は、PGx 関連用語<sup>35)</sup>を用いて当該添付文書を検索後、記載内容を確認した。図 2-14 は承認品目数の累積推移と、その中で PGx 情報が収載された添付文書の割合 (累積) を示したものである。ここ 10 年間の累積推移を見ると、概ね 10%～15%の添付文書に PGx 情報が収載されている。

図 2-14 承認品目数と PGx 収載添付文書割合の年次推移



出所：各医薬品の添付文書をもとに作成。

出典：政策研ニュース No.33 「医薬品添付文書における PGx 情報の利用動向」 (2011 年 7 月発行)、一部改編。

2011 年度までに添付文書に収載された PGx 情報を分類すると、「薬物代謝酵素」10%～15%の添付文書に PGx 情報が収載されている。これらの PGx 情報を分類すると、「薬物代謝酵素」(CYP2D6、CYP2C19 など<sup>36)</sup>) 20.6%、「病原体」(HCV、HIV など<sup>37)</sup>) 38.1%、

<sup>35)</sup> PGx 関連情報検索キーワード：遺伝、変異、多型、欠損、発現、陽性、染色体、先天性、指向性、ジェノタイプ、Extensive Metabolizer、Poor Metabolizer。

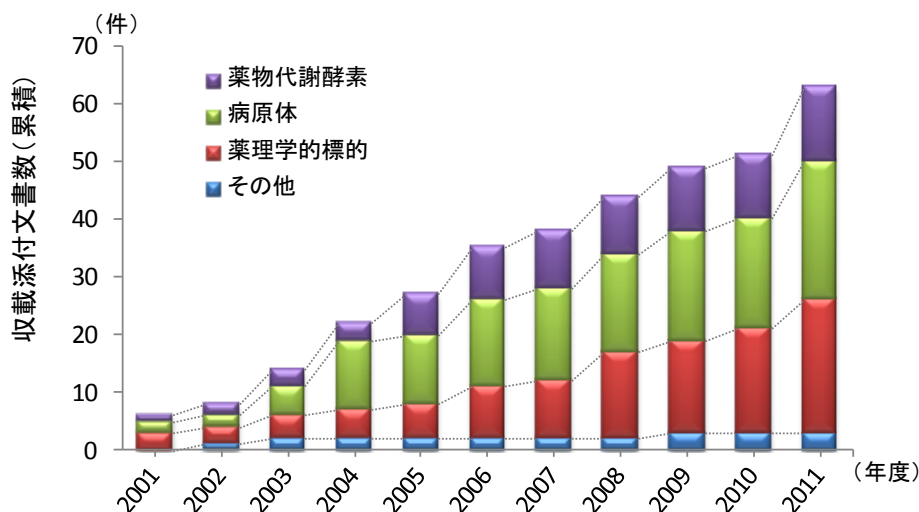
<sup>36)</sup> CYP2D、CYP2C9：いずれもチトクローム P450 の分子種で代表的な薬物代謝酵素。

<sup>37)</sup> HCV：C 型肝炎ウイルス。HIV：ヒト免疫不全 (エイズ) ウイルス。



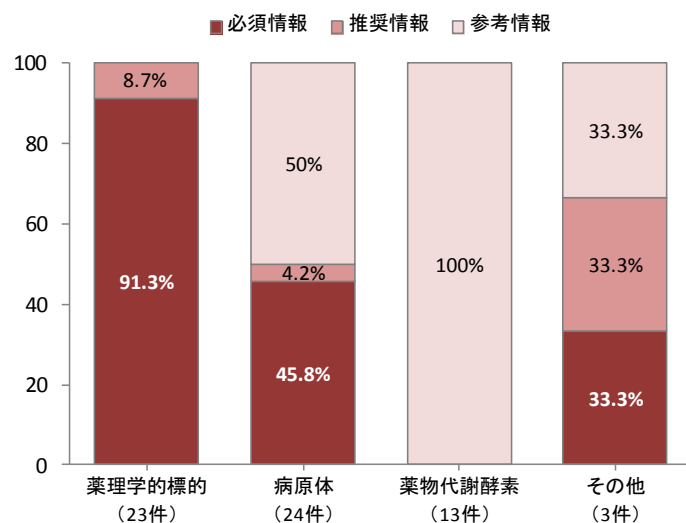
「薬理的標的」(EGFR、HER2 など<sup>38)</sup> 36.5%、「その他」(G6PD、HGPRT など<sup>39)</sup> 4.8%であった(図 2-15)。各分類別の状況をみると、「薬理的標的」における増加が大きく、ここ 5 年で 2 倍(9 件→18 件)に増えていることが分かる。これは、医薬品の有効性・安全性予測における PGx 情報の有用性が高い、分子標的薬の増加を反映しているものと思

図 2-15 添付文書に記載された分類別 PGx 情報の年次推移



出所・出典：図 2-14 に同じ。

図 2-16 添付文書に記載された PGx 情報の重要度



出所・出典：図 2-14 に同じ。

<sup>38)</sup> 2.3.2.参照。

<sup>39)</sup> G6PD：グルクロン酸 6 リン酸脱水素酵素。HGPRT：ヒポキサンチン-グアニン・ホスホリボシル・トランスフェラーゼ。

われる。図 2-16 には、収載情報の分類ごとにその重要度を示した。「薬理学的標的」の 9 割および「病原体」の約半数の PGx 情報が、医薬品の使用に際して PGx 情報の利用（バイオマーカーの事前検査）が要求される「必須情報」である。一方、「薬物代謝酵素」では、収載された PGx 情報の全てが「参考情報」として記載されている。薬物代謝酵素の遺伝子多型に関しては、医薬品の体内動態に影響を及ぼす因子として多数の研究が行われてきた。しかし、医薬品の体内動態には複数の薬物代謝酵素・薬物輸送体等が関与しており、それ以外にも多くの因子（体重、性別、年齢、薬物併用、投薬期間、臓器障害など）が影響を及ぼす。そのため、体内動態予測における単一の薬物代謝酵素 PGx 情報の有用性は高いとは言えない。また、実際に臨床で PGx 情報を利用する際に必要となる PGx 検査の費用と臨床上的効果（費用対効果）による評価も必要となる。一般的に、薬物代謝酵素の PGx 情報と医薬品使用の組合せは、臨床有効度が低いとされている。現状では、これら PGx 情報の全てが「参考情報」とされているが、これは薬物代謝酵素 PGx 情報の現状における臨床上の位置づけを反映しているものと考えられる。

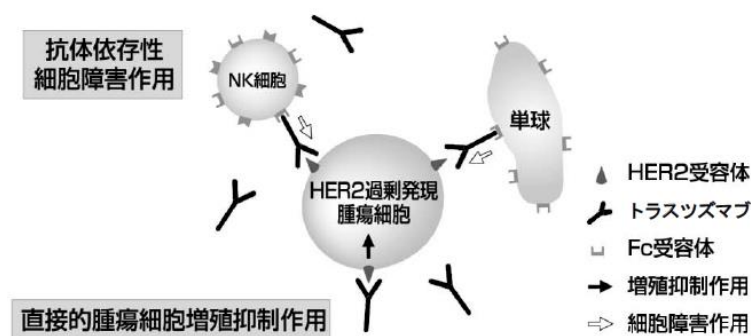
### 2.3.2. 個別化医療を適用した医薬品の事例

個別化医療が適用された医薬品は、未だ多いとは言えないが、その代表的なものについて以下に紹介する。

#### ハーセプチン（トラスツズマブ）

ハーセプチン（一般名：トラスツズマブ）は、HER2<sup>40)</sup>を標的としたヒト化モノクローナル抗体医薬品で、HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する治療薬である。ヒト乳癌症例の 15～25%で HER2 遺伝子の増幅と HER2 タンパク質の過剰発現が認められる。HER2

図 2-17 ハーセプチンの推定作用機序（1）

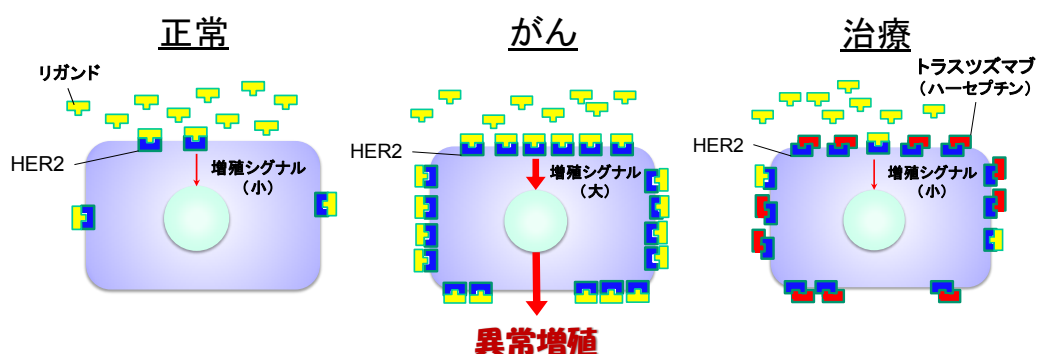


出典：ハーセプチン インタビューフォーム（2012年7月、改訂第17版）。

<sup>40)</sup> HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称 c-erbB-2。ヒト癌遺伝子 HER2/neu の遺伝子産物として同定された増殖因子受容体であり、分子量 約 185kDa の膜貫通型タンパク質である。

の過剰発現は細胞の増殖を刺激して異常増殖を誘導し、癌の増悪因子として働く。ハーセプチンは細胞表面の HER2 に特異的に結合した後、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞)、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用により抗腫瘍効果を発揮する (図 2-17)。また、HER2 へのハーセプチンの結合により、細胞増殖シグナルが低減し、直接的に細胞増殖抑制作用を示すとも考えられている (図 2-18)。ハーセプチンの HER2 過剰発現のある乳癌患者は予後不良であり、抗癌剤に対する感受性や各種治療法に対する抵抗性を示すとの報告もあり、HER2 過剰発現は効果予測・予後予測の両面から臨床的に重要視されている。このため、ハーセプチンの使用にあたり HER2 検査の実施が求められている。なお、現在では HER2 過剰発現が確認された胃癌に対しても適応を取得している。

図 2-18 ハーセプチンの推定作用機序 (2)



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

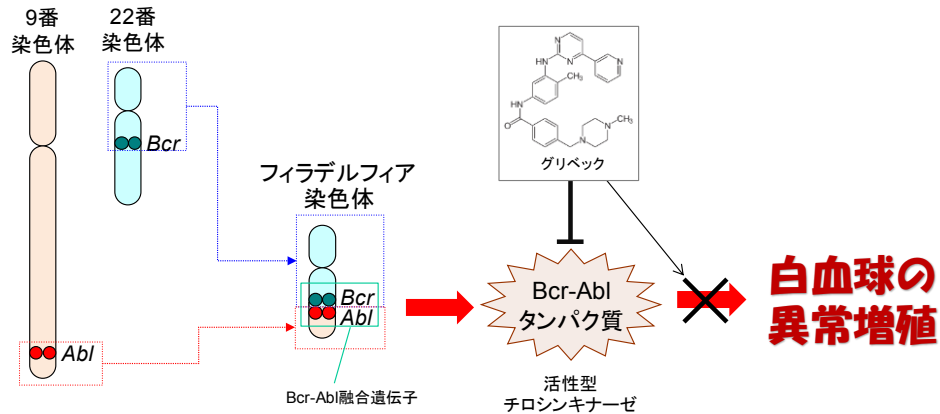
### グリベック (イマチニブ)

グリベック (一般名:イマチニブ)は慢性骨髄性白血病治療薬 (chronic myeloid leukemia、以下 CML) として、日本では 2001 年に発売され、その後 2003 年に KIT (CD117)<sup>41)</sup>陽性消化管間質腫瘍、2007 年にフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、2012 年に FIP1L1-PDGFR $\alpha$ <sup>42)</sup>陽性好酸球増多症候群/慢性好酸球性白血病の効能追加を取得している。CML は多能性造血幹細胞の腫瘍化により、主に顆粒球が不可逆性に無制限に増殖する疾患であり、90%以上の患者でフィラデルフィア染色体 (Philadelphia chromosome、以下 Ph 染色体) と呼ばれる疾患特異的な染色体異常を認める。Ph 染色体は、9 番染色体と 22 番染色体が相互転座した結果生じる異常染色体で、この相互転座により 9 番染色体上の *Abl* 遺伝子と 22 番染色体上の *Bcr* 遺伝子が融合した *Bcr-Abl* 融合遺伝子が形成される。*Bcr-Abl*

<sup>41)</sup> KIT (CD117) : チロシンキナーゼの一種。造血幹細胞、消化管の間葉細胞、及びメラニン細胞などの成長や増殖などの役割を担っており、この異常は消化管間質腫瘍の主な原因と考えられている。

<sup>42)</sup> FIP1L1-PDGFR $\alpha$  融合遺伝子 : FIP1L1 (factor interacting with poly(A)polymelase 1) と PDGFR $\alpha$  の遺伝子の一部が融合した異常遺伝子で、その産物であるタンパク質は恒常的なチロシンキナーゼ活性を有し、発癌原因の一つになると考えられている。

図 2-19 グリベックの推定作用機序



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

融合遺伝子からの産物である *Bcr-Abl* 融合タンパク質は、恒常的に活性化されたチロシンキナーゼであり、細胞内基質や自己をリン酸化し、細胞増殖、形質転換、アポトーシス抑制にかかわる様々な細胞内シグナル伝達を活性化する。グリベックは *Bcr-Abl* 融合タンパク質をターゲットとした分子標的治療薬である (図 2-19)。CML 患者で、Ph 染色体または *Bcr-Abl* 遺伝子の存在を確認することにより、グリベックの有効性を予測することが可能となっている。

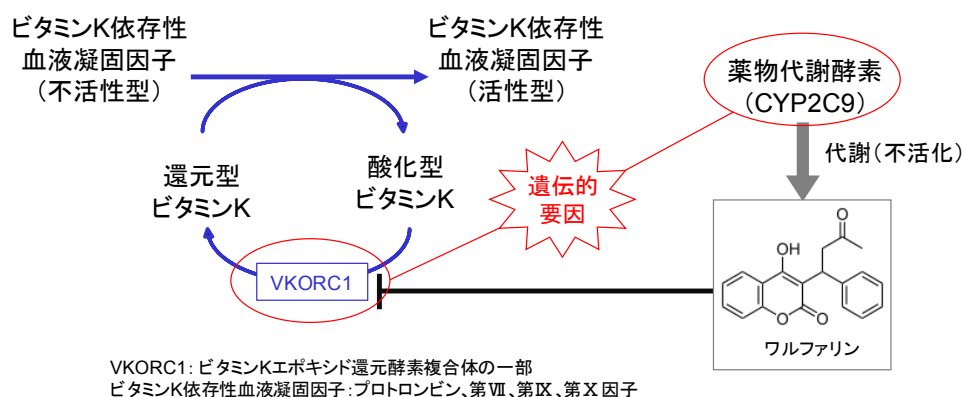
### ワルファリン

ワルファリンは、血栓塞栓症の治療・予防薬として世界的にも古くから使用されている経口抗凝固薬で、ビタミンKの再利用を妨げることによって血液の凝固を抑える働きがある (図 2-20)。しかし、個人別の必要量が大きく異なることから、服用開始後に至適投与量を見つけるため、頻回に凝固時間を測定して投与量の増減をはかる必要がある。ワルファリンは、患者個々に適切な投与量を決めるまで、平均しては30~60日かかることとされている。その期間中、過量投与は脳や消化管からの出血という時に重篤な副作用につながり、投与量の不足は血栓予防効果の不足による血管閉塞性疾患 (脳梗塞など) の発症を招くリスクを抱える。出血は医療行為 (投薬) によって発生し、脳梗塞などは病気の進行に伴うと受け止められがちであることから、医師は前者を回避するために量を少なめ (不十分な量=十分な治療効果が得られない) に投与する傾向にあるとされている。ワルファリン維持用量を規定している遺伝的な要因として、ワルファリンの代謝酵素 CYP2C9<sup>43)</sup> と標的分子 VKORC1<sup>44)</sup> の遺伝子多型が特定されている (図 2-20)。CYP2C9 の遺伝子多型\*2 および

<sup>43)</sup> CYP2C9 (cytochrome P450 2C9) : チトクローム P450 2C9。ワルファリンの代謝に関与する酵素。

<sup>44)</sup> VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) : ビタミン K エポキシド還元酵素。ビタミン K のリサイクルに関与する酵素。

図 2-20 ワルファリンの推定作用機序



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

\*3 は、通常型の\*1 と比較してその活性が低下する。したがって\*2 または\*3 の遺伝子型を持つ人は、ワルファリン代謝速度の低下が予想されるため、少ない投与量から投薬を開始する必要がある。また、VKORC1 に遺伝子変異（1,639 番塩基の G→A 置換）を持つ人では、ワルファリンに対する感受性が高くなり、必要投与量は通常型（G/G）>ヘテロ型変異（A/G）>ホモ型変異（A/A）の順に少なくなる傾向にある。これら 2 種類の遺伝子多型情報を用いて、ワルファリン初期投与量予測に関する大規模な国際共同研究が行われ、臨床上的有用性が示されている [International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, 2009]。米国においては、2007 年にワルファリン投与量の影響因子として PGx 情報が添付文書に記載され、次いで 2010 年には初期投与量を決める際に参考となる遺伝子型別の予想投与量域が記載された（表 2-6）。日本においては CYP2C9 及び VKORC1 の遺伝子多型に関する情報が一部の医薬品インタビューフォームに記載されている。

表 2-6 ワルファリン添付文書における PGx 情報

| VKORC1<br>遺伝子型 | CYP2C9遺伝子型 |        |          |          |          |          |
|----------------|------------|--------|----------|----------|----------|----------|
|                | *1/*1      | *1/*2  | *1/*3    | *2/*2    | *2/*3    | *3/*3    |
| G/G            | 5-7 mg     | 5-7 mg | 3-4 mg   | 3-4 mg   | 3-4 mg   | 0.5-2 mg |
| A/G            | 5-7 mg     | 3-4 mg | 3-4 mg   | 3-4 mg   | 0.5-2 mg | 0.5-2 mg |
| A/A            | 3-4 mg     | 3-4 mg | 0.5-2 mg | 0.5-2 mg | 0.5-2 mg | 0.5-2 mg |

注1：CYP2C9の遺伝子型で\*1は一般的に見られる通常型、\*2は430番塩基のC→T置換型、\*3は1,075番塩基のA→C置換型を示す。

注2：VKORC1の遺伝子多型は1,639番塩基のG→A置換。

出所：米国のワルファリン（製品名：COUMADIN®）添付文書。

出典：政策研ニュース No.33「医薬品添付文書におけるPGx情報の利用動向」、医薬産業政策研究所（2011年7月発行）。

### 2.3.3. 個別化医療医薬品の医療経済学的評価

薬物治療における個別化医療の提供は、安全性・有効率改善や適性投与量予測などの医療上のベネフィットだけではなく、高額医薬品の不必要な使用の回避や、副作用による障害の治療費削減など医療経済的な効果も期待されている。Davis らは、PGx による医療費の削減効果を

$$\begin{aligned} \text{医療費削減効果} = & (\text{PGx 診断で治療方針が変更されこと得られる医療費削減額}) \\ & \times (\text{PGx 診断で治療方針が変わる確率}) \\ & - (\text{PGx 診断のコスト}) \end{aligned}$$

として試算している [Davis, ほか, 2009]。

表 2-7 個別化医療を適用した医薬品の医療経済学的評価

|                                     | ハーセプチン                         | グリベック                                 | ワルファリン                   |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 適応症                                 | 乳癌                             | 慢性骨髄性白血病                              | 血栓塞栓症                    |
| バイオマーカー                             | HER2過剰発現                       | <i>Bcr-Abi</i> 融合遺伝子<br>(フィラデルフィア染色体) | CYP2C9遺伝子多型              |
| 医療上のベネフィット                          | 有効・無効患者の層別化                    | 有効・無効患者の層別化                           | 至適投与量予測                  |
| PGx診断で治療方針が変更される<br>ことで得られる年間医療費削減額 | \$40,000                       | \$80,000                              | \$2,000                  |
| 治療方針が変更される確率<br>(PGx診断で陰性となる確率)     | 70%                            | 5%                                    | 35%                      |
| PGx診断あたりの医療費削減額                     | \$28,000<br>(\$40,000 × 70%)   | \$4,000<br>(\$80,000 × 5%)            | \$700<br>(\$2,000 × 35%) |
| PGx診断のコスト                           | \$100                          | \$1,000                               | \$300                    |
| 医療費削減効果(／診断／年)                      | \$27,900<br>(\$28,000 - \$100) | \$3,000<br>(\$4,000 - \$1,000)        | \$400<br>(\$700 - \$300) |

出所：Davis *et al.*, “The microeconomics of personalized medicine: today’s challenge and tomorrow’s promise”, *Nature Rev. Drug Discov.*, 8, 279-286 (2009)をもとに医薬産業政策研究所にて作成。

出典：政策研ニュース No.31 「個別化医療の実現に向けた取組み－現状と課題－」、医薬産業政策研究所（2010年10月発行）。

表 2-7 には 2.3.2. で挙げた医薬品の医療経済学的ベネフィットを示した。ハーセプチンでは年間平均医療費を 60,000 ドルとし、専門家からのインタビューに基づいて、治療効果のない患者のうち半数は半年間ハーセプチン投与を行い、残る半数の患者は 1 年間投与を続けると仮定して、年間医療費削減額を 40,000 ドルと見積もっている。また、PGx 診断で治療方針が変更となる確率すなわち PGx 診断陰性となる確率を 70%としている。グリベックでは年間平均医療費を 80,000 ドル [Davis *et al.*, 2008] とし、PGx 診断により治療

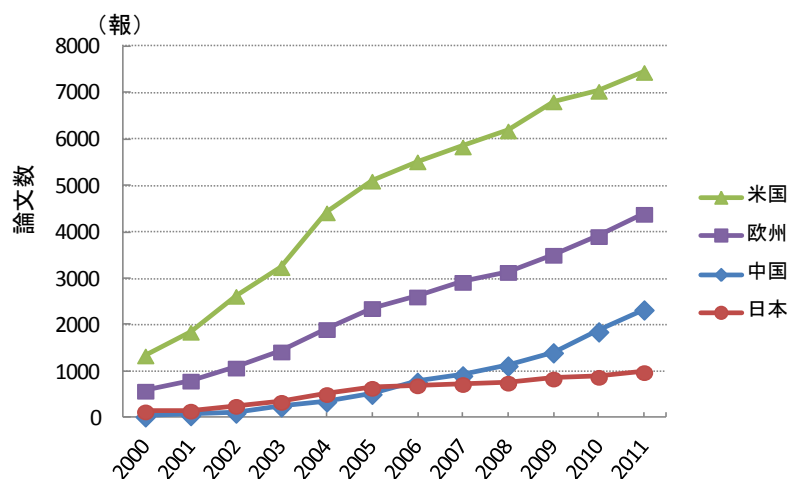
方針変更確率を5%としている。ワルファリンでは、CYP2C9 遺伝子多型による出血性副作用の回避のみの削減額を2,000ドルとしている。これは、出血性副作用の医療費を13,500ドル、CYP2C9の遺伝子多型によって出血性副作用の発現率が15%減少(27.6%→12.6%)することから推定されている。なお、ここでは血栓性副作用の回避による削減額は含まれていない。それぞれのPGx診断のコストを引くと、年間医療費削減額は、PGx診断1件あたりハーセプチン27,900ドル、グリベック3,000ドル、ワルファリン400ドルと試算された。なお、ワルファリンに関してMcWilliamら[McWilliam, Lutter, Nardinelli, 2006]によると、米国では1年間に約200万人の患者が新規にワルファリンの服用を始め、VKORC1とCYP2C9の遺伝子多型情報を考慮して初期の投与量を規定すると、約85,000人が脳出血や消化管出血などの副作用を回避でき、約17,000人が投与量不足による脳梗塞を予防することができるとしている。また、PGx診断の費用を1件について100ドルと仮定すると、年間10億ドル以上の医療費削減の可能性に言及している[中村, 2009]。

## 2.4. 個別化医療に関する政策と規制

### 2.4.1. 個別化医療に関する政策動向

個別化医療の実現においてゲノム研究のさらなる推進は必要不可欠であるが、極めて複雑な生命現象をゲノム情報のみをベースとした遺伝的背景だけで規定することには限界があり、質の高い個別化医療の実現には、生体内の全分子情報を基に生命現象をシステムとして理解する必要性が指摘されている。現状の科学的概念や技術力でこれを達成すること

図 2-21 個別化医療に関する基礎研究分野の科学論文数



注：検索に用いたキーワードは「pharmacogenomics OR epigenetics OR transcriptome OR proteomics OR metabonomics OR bioinformatics OR systems biology」。

出所：PubMedで上記キーワードにより検索後、出版年・筆頭著者所属機関国籍別に集計した結果をもとに医薬産業政策研究所にて作成。

出典：政策研ニュース No.31「個別化医療実現に向けた取組み—現状と課題—」、医薬産業政策研究所（2010年10月発行）、一部改変。

は極めて困難であるため、基盤となる基礎研究分野への長期的視野に立った積極的・戦略的投資が重要となる。その中心となる研究分野はゲノム研究を含むオミックス研究とそれらを統合するシステム生物学であろう。個別化医療に関する基礎研究アクティビティを地域別に推測するため、関連基礎研究分野における科学論文数を日米欧中で比較した（図2-21）。米国では生命科学分野に圧倒的な研究予算が投入され、個別化医療関連基礎研究において質・量ともに高い研究水準が維持されており、関連する学術論文数も他を圧倒している。欧州は米国に次ぐ研究水準を保っており、その傾向は関連学術論文数にも現れている。現在のところ日本の研究水準は米国・欧州に次いで高いものの、欧米の研究アクティビティが上昇傾向にあるにもかかわらず日本は横ばいであり、彼我の差はますます開きつつある。さらに、生命科学分野への重点投資策を打ち出している中国によって急迫を受けており、関連学術論文数を見ても2006年の時点で既に逆転を許すなど、わが国における基礎研究水準の国際競争力低下が強く懸念される。

個別化医療の基盤となる基礎研究の推進に加えて、基礎研究で得られた成果をいち早く実用化につなげるための体制整備も重要となってくる。米国ではこれらの課題に対応するため、バラク・オバマ大統領のリーダーシップの下、国家レベルでゲノム研究の推進と個別化医療の促進に向けた取り組みが進められている。オバマ大統領は2006年の上院議員時代に「Genomic and Personalized Medicine Act of 2006」という法案を米国議会に提出しており、大統領就任以前より個別化医療の重要性を認識していたと思われる。2009年8月には、ヒトゲノムプロジェクトの責任者であったフランシス・コリンズ氏をNIH所長に任用した。その後コリンズ氏は、FDA長官のマーガレット・ハンバーグ氏と共同して個別化医療実現のためのロードマップを公表した [Hamburg Collins, 2010]。FDAは個別化医療促進のためNIHと協力して基礎研究の成果を迅速に臨床応用へつなげるためのシステム整備を進めている。そのために重要なトランスレーショナル・サイエンス<sup>45)</sup>とレギュラトリー・サイエンス<sup>46)</sup>の分野で「FDA-NIH 合同リーダーシップ協議会」を設置し、科学的成果をいち早く画期的医療に結びつけるために、基礎研究から新薬承認に至る各ステップをつなぎ合わせるための、より統合されたシステムの構築を目指している。このように米国では生命科学研究を統括するNIHと医療行政機関であるFDAが密接に連携して、個別化医療実現のための体制作りを強力に推し進めている。また、次世代DNAシーケンサー等の基盤技術に対しては、利用拠点となるセンターを複数設立し技術的・人的ハードルが高い最先端技術の利用体制を整備している。

一方わが国では、「ゲノム研究は過去の研究分野」との認識が一部にあり、ゲノム研究に戦略的な予算配分がされているとは言い難い。また、生命科学分野における研究予算の絶

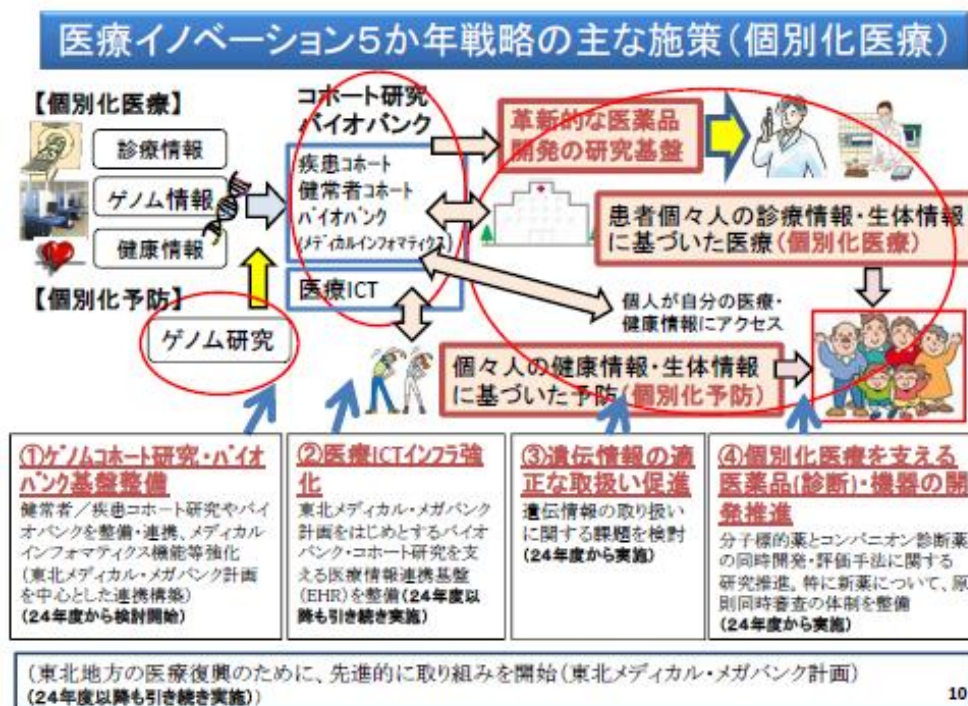
<sup>45)</sup> トランスレーショナル・サイエンス（橋渡し科学）：基礎研究成果の実用化を促進するためのアプローチで、基礎研究と臨床の間をつなぐ開発研究の総称。

<sup>46)</sup> レギュラトリー・サイエンス（規制科学、評価科学）：既存の枠組みでは評価できない最先端科学の成果を、安全性を科学的に担保しつつ実用化していくためのアプローチ；製品のより効率的な開発および安全性・有効性・品質のより効果的な評価のために新規ツール、基準、手続きなどの開発・使用を促進する。



対額不足と相まって、ゲノム研究におけるインフラ整備（次世代 DNA シーケンサー導入、バイオインフォーマティクス養成等）に後れを取っているのが実情である。ゲノムシーケンス・解析拠点の整備については、2009 年度よりスタートした文部科学省「革新的細胞解析研究プログラム」により進められている（予算：2009 年度 8 億円、2010 年度 8.9 億円、2011 年：8.8 億円、2012 年度 8.5 億円）。2011 年 1 月に内閣官房にされた医療イノベーション推進室において、個別化医療が主要検討項目として取り上げられた。2012 年 6 月には、「医療イノベーション 5 か年戦略」が策定され、世界最先端の医療実現のための施策として個別化医療が取り上げられている（図 2-22）。主な取り組み課題としては、ゲノムコホート研究・バイオバンク基盤整備、医療 ICT インフラ強化、遺伝情報の適正な取扱い促進、個別化医療を支える医薬品・機器の開発促進が挙げられている。医療イノベーション推進室は、10～20 年後、さらには 50 年後の世界的な医療技術動向も見据えて、国際競争力を持つ日本発の医薬品・医療機器・再生医療などを生み出し、世界に誇れる医療イノベーションを起こすための「国の司令塔」とされている。しかし、医療イノベーション推進室独自の予算背景がなく、実際の予算は関係各省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、総務省）がそれぞれ確保・執行する形態であるため、本推進室設置の大きな目的の一つである「縦割り行政の排除」が進んでいるとは言えない。司令塔機能をさらに充実させ、如何に実効性のあるものにしていくかが大きな課題と考えられる。

図 2-22 医療イノベーション 5 か年戦略（個別化医療）



出所：第 5 回医療イノベーション会議資料（2012 年 6 月 6 日開催）。

## 2.4.2. 個別化医療に関する規制動向<sup>47)</sup>

### 米国における規制動向

FDA は、2005 年 3 月に PGx に関するガイダンスとして「Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions」を公表した。このガイダンスでは、PGx を利用した臨床試験の実施を推奨し、医薬品審査の意思決定に PGx データをどのように用いるかについて、バイオマーカーの信頼性を基本として整理する考え方を示した。2005 年 4 月には、医薬品と診断薬・機器との共同開発を推奨するコンセプトペーパー<sup>48)</sup>、2006 年 2 月にはゲノムデータの収集を推奨するためのコンセプトペーパーなどを公表している。また、2011 年 7 月には、コンパニオン診断薬開発のに関するドラフトガイドライン<sup>49)</sup>が公表された。

### EU における規制動向

欧州医薬品診査庁（European Medicines Evaluation Agency、当時）は、2002 年 11 月に薬理遺伝学における用語集についてのポジションペーパー<sup>50)</sup>を公表し、PGx に関連する用語の定義が明確化された。2007 年 4 月には薬物動態における遺伝的要因の関与について検討を推奨するガイダンス<sup>51)</sup>、2007 年 11 月には循環器疾患における大規模臨床試験でのゲノミクス取扱いに関するコンセプトペーパー<sup>52)</sup>が公表されている。また、2010 年 6 月には医薬品開発における PGx バイオマーカーおよびアッセイ法の同時開発に関するドラフトガイドライン<sup>53)</sup>が、2011 年 6 月には臨床試験と患者層別化における PGx バイオマーカーの方法論的問題点に関するドラフトガイドライン<sup>54)</sup>が公表されている。

### 日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH<sup>55)</sup>）における規制動向

ICH では、2007 年 11 月に「ICH E15 ゲノム薬理学における用語集<sup>56)</sup>」が採択され、日本では 2008 年 1 月に通知された。また、2010 年 8 月には「ICH E16 医薬品またはバイオ

47) 参考資料：日本臨床薬理学会ゲノム委員会「医薬品評価におけるファーマコゲノミクスの利用に関する現状と課題に関する報告書」、2007 年 3 月 30 日。

48) Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (Draft)、FDA (April 2005)。

49) Draft Guidance for Industry and FDA Staff: In Vitro Companion Diagnostic Devices、FDA (July 2011)。

50) Position paper on terminology in pharmacogenetics、EMEA (Nov. 2002)。

51) Reflection paper on the use of pharmacogenetics in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products、EMEA (April 2007)。

52) Reflection paper on the use of genomics in cardiovascular clinical trials、EMEA (Nov. 2007)。

53) Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development、EMA (June 2010)。

54) Reflection paper on methodological issues with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection、EMA (June 2011)。

55) ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use の略称。日本・米国・EU それぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成され、他にオブザーバーとして世界保健機構（WHO）、カナダ保健局、欧州自由貿易連合（EFTA）の 3 組織が参加している。

56) Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories、ICH (Nov. 2007)。

テクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式<sup>57)</sup>」が採択され、日本においては2011年1月に通知された。

### 日本における規制動向

PGxの研究対象は、生殖細胞系列の遺伝子変異だけではなく、体細胞遺伝子の変異（例えば癌細胞）や細胞内の遺伝子発現も含まれる。表2-8には、日本におけるPGx関連ガイドライン等を列記した。ヒトゲノムあるいは遺伝子を対象とした研究に関する政府指針としては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、三省指針）」が発表されている。本指針は、生殖細胞系列の遺伝子解析研究を対象とし、体細胞遺伝子変異や遺伝子発現は対象としていない。また、薬事法に基づき実施される臨床試験や市販後調査は対象外と明記されている。これらには「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下、GCP<sup>58)</sup>省令）」が適用されるが、GCP省令にはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する記載

表 2-8 日本におけるPGx関連ガイドライン等

| 名称  | 所管省庁、学会等   | 制定・改正日  |
|---|--|---|
| ヒトゲノム研究に関する基本原則   | 科学技術会議<br>生命倫理委員会  | 2000.6.14作成   |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(三省指針)   | 文科省、厚労省、経産省  | 2001.3.29制定、2004.12.28全部改正、2005.6.29改正、2008.12.1改正、2013.2.8改正告示 |
| 遺伝学的検査に関するガイドライン  | 日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会 | 2003.8制定  |
| 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                   | 厚労省  | 2005.3.18薬食審査発第03118001号  |
| テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)開発ガイドライン2007ー遺伝子型(ジェノタイプ)検査用DNAチップに関してー       | 経産省  | 2007.5制定  |
| ゲノム薬理学における用語集について   | 厚労省  | 2008.1.9 薬食審査発第0109013号<br>・薬食安発第0109002号                       |
| DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標  | 厚労省  | 2008.4.4 薬食機発第0404002号  |
| 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   | 2008.3.14作成   |
| ゲノム薬理学を利用した治療について：別添、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                  | 厚労省  | 2008.9.30 薬食審査第0930007号   |
| 大腸がん患者におけるKRAS遺伝子変異の測定に関するガイドライン                                    | 日本臨床腫瘍学会   | 2009年1.30発行   |
| ファーマコゲノミクス検査の運用指針   | 日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会   | 2009.3.24作成、2009.11.2改訂、2010.12.1改訂                             |
| ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン  | 日本人類遺伝学会、日本臨床検査医学会、日本臨床薬理学会、日本TDM学会、日本臨床検査標準協議会  | 2010.12.16策定  |
| 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式 | 厚労省  | 2011.1.20 薬食審査発0120第1号<br>・薬食安発0120第1号                          |
| テーラーメイド医療用診断機器分野<br>遺伝子発現解析用DNAチップ開発ガイドライン2012                      | 経産省  | 2012.8制定  |

出所：医薬産業政策研究所にて作成。

<sup>57)</sup> Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions, ICH (Aug. 2010)。

<sup>58)</sup> GCP：Good Clinical Practiceの略で、医薬品の臨床試験において遵守すべき基準。ヘルシンキ宣言に基づき、臨床試験における被験者の人権、安全性や試験の信頼性の確保（倫理的・科学的な質の確保）を目的として制定された。

がなく、臨床試験の現場で混乱を生じる一因となった [玉起, 2009]。そのため、日本製薬工業協会は臨床試験における PGx 利用の支援・促進を目的として、2008 年 3 月に「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）」を公表した。また、厚生労働省は同年 9 月に「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」を発出し、臨床試験における PGx 利用の推進を図られている。しかし、PGx 研究に関する分類・内容・問題の所在・適用指針などが不明確なため、期待されたほど PGx の利用は進んでいない。PGx に関して、統一的な指針等の整備が望まれる。

### 第3章 個別化医療進展に向けた課題

本章では、個別化医療進展に向けた課題として、基礎研究の成果を臨床応用するために極めて重要な科学研究インフラの1つであるバイオバンクと、個別化医療の基盤となるゲノム研究における倫理的・法的・社会的問題について取り上げる。

#### 3.1. バイオバンク

人類を苦しめる多くの病気（がん、心臓疾患、脳血管疾患など）の大部分は、生活習慣などの環境要因と遺伝要因が複雑に相互作用することによって発症・進展すると考えられている。これらの要因を明らかにすることは、有効な医薬品・治療法の開発や予防医療等を進める上で極めて重要である。主に環境要因に関しては、疫学的手法を取り入れた研究が古くから行われていたが、近年、ゲノム医科学研究の進歩を背景に、従来の疫学研究にゲノム解析情報を取り入れて遺伝要因を探るゲノムコホート研究が注目されている。「バイオバンク<sup>59)</sup>」は、これらの研究を行う上で必要不可欠な研究資源であり、世界各国でその整備が進められている。ここでは、バイオバンクに関する背景と現状を概観し、その課題と展望を考察する。

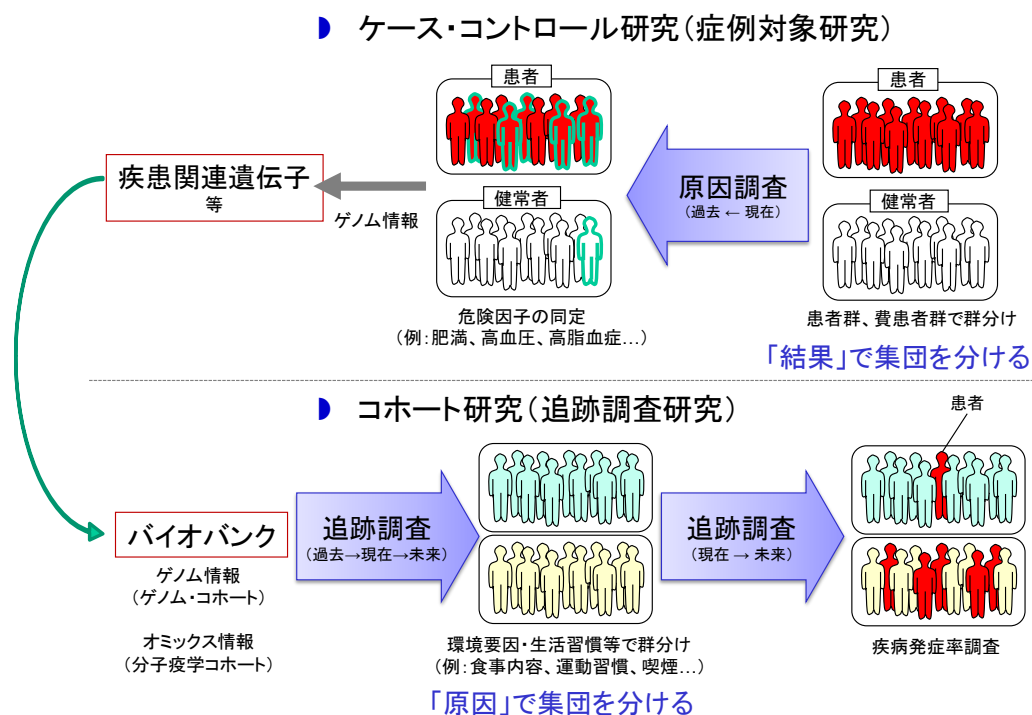
##### 3.1.1. 疫学研究の基礎

まず、バイオバンクの重要性を理解する上で必要となる疫学研究の基本事項について記載する。図3-1には疫学研究における観察研究の代表的な手法である、ケース・コントロール研究（症例対象研究）とコホート<sup>60)</sup>研究（追跡調査研究）の模式図を示した。ケース・コントロール研究は、疾病の有無によって患者集団（ケース群）と非患者集団（コントロール群）を設定し、それぞれの過去に遡って要因を解析する。発生頻度の低い事象（例えば、重篤な副作用）でも研究ができる利点があるが、情報を過去にさかのぼって調査する後ろ向き研究（retrospective study）なので種々の偏りが避けられない。ゲノム情報（生殖細胞系列）の場合には、原則として一生涯不変という利点があり、この問題がある程度克服できる。一方、コホート研究は、特定の暴露要因を有する集団と有さない集団を、ある時点から未来に向かって長期にわたり追跡調査する手法で、研究対象となる事象の発生（例えば、特定の疾患の発症）を集団間で比較することにより、特定の暴露要因と事象の発生との関連を調べる研究である。世界的に整備が進められているバイオバンクの多くは、コホート研究のためにデザインされており、対象となる研究参加者は原則として健常人である。研究参加者の将来を長期的に追跡調査し、あらかじめ設定した調査項目（環境・医療・

<sup>59)</sup> バイオバンク：本稿の対象は疫学研究に利用されるヒト生体試料バンクとする。広義には微生物・細胞などの研究試料バンク、血液・組織・臍帯血・骨髄、幹細胞などの治療目的バンク、病理診断用組織切片などの診断目的バンク、精子・卵子バンクなどが含まれる。

<sup>60)</sup> コホート（cohort）の語源：元々は古代ローマ軍の歩兵隊一連隊をさす言葉。前進するローマ軍の姿から「前向き調査研究」を指すと言われる。

図 3-1 疫学研究（観察研究）における代表的手法



出所：医薬産業政策研究所にて作成。

ゲノム情報など）と疾病の発症・進展状況や治療に対する反応性などを前向きに解析する。疫学研究を実施する上で、バイオバンクは非常に重要な役割を担っている。OECD（経済協力開発機構）によれば、バイオバンクとは「集団または集団中の小集団に関する生体物質とそれに関連したデータ・情報が、高度に管理されたシステムで保管されたコレクション」と定義されている<sup>61)</sup>。すなわちバイオバンクには、単に生体試料（血液・細胞・組織など、以下「試料」）が保管されているだけでなく、それに付随する様々な個人情報（環境・医療・家系情報など、以下「情報」）が厳格なガバナンスの下で保管・維持・管理される。

### 3.1.2. バイオバンクの現状

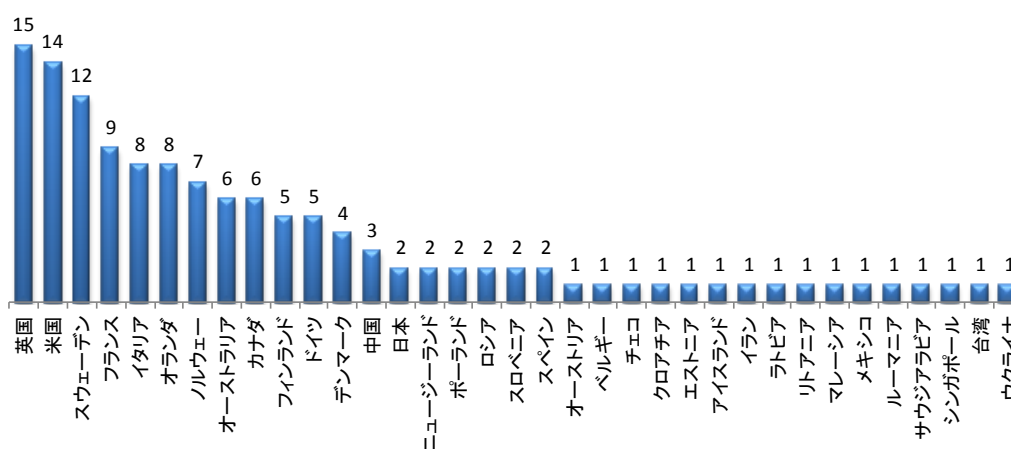
次に、世界におけるバイオバンクの現状を概観する。ここでは、世界の主要バイオバンク 100 件<sup>62)</sup>をリストアップし、その内容について調査した。図 3-2 には、国別のバイオバンク数を示す。バイオバンク数が最も多い国は英国（15 件）で、次いで多いのは米国（14 件）であった。また、全体の 7 割にあたるバイオバンクが欧州に存在し、特に北欧諸国（ス

<sup>61)</sup> OECD, Glossary of statistical terms, Definition (<http://stats.oecd.org/glossary/detail.asp?ID=7220>).

<sup>62)</sup> P3G (Public Population Project in Genomics)に登録されたバイオバンクのうち必要な情報が揃う 94 件に加え、「Biobanks in Europe: Prospects for Harmonisation and Networking」(EC/JRC, 2010)等を参考に 6 件を選定し 100 件とした。

ウェーデン 12 件、ノルウェー 7 件、フィンランド 5 件、デンマーク 4 件) に多くのバイオバンクが見られた。中でもスウェーデンは、英国や米国に次いで第 3 位のバイオバンク数を示した。スウェーデンでは、古くからヒト由来試料が研究資源として保存されていた。また、個人識別システム (個人識別番号) や健康情報登録制度など、バイオバンクに必要な社会基盤が整備されており<sup>63)</sup>、これらがバイオバンクの設立を促した一因と考えられる。なお、日本の 2 件は多目的コホート研究とバイオバンク・ジャパンであった。

図 3-2 国別にみたバイオバンク数



注：複数国が関与するバイオバンクは重複してカウントした。

出所：Public Population Project in Genomics (P3G)の Web サイト、Biobanks in Europe: Prospects for Harmonisation and Networking, European Commission-Joint Research Centre (2010)及び関連文献をもとに作成 (2012 年 5 月現在)。

出典：政策研ニュース No.36 「バイオバンクの現状と展望」、医薬産業政策研究所 (2012 年 7 月発行)。

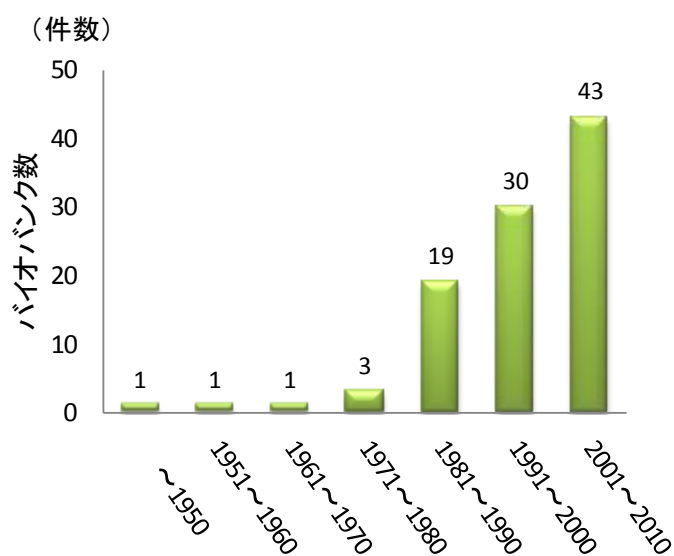
図 3-3 は、バイオバンクの設立数を年代別に示したものである。1970 年以前に設立されたバイオバンクは 3 件で、最も古いものは 1948 年に設立された米国の Framingham Heart Study だった。1980 年代に入るとバイオバンクの設立数は 19 件と急速に増加し、ゲノム医科学研究が本格化した 2000 年代には 43 件に達している。

図 3-4 にはスポンサー別のバイオバンク数を示す。バイオバンクのスポンサーとしては、政府や国公立研究機関などが 60%以上を占め、非営利団体などの公益法人と大学または病院によるバイオバンクがそれぞれ 16~17%を占めた。また、民間企業が単独でスポンサーとなっているバイオバンクは、アイスランドの Icelandic Biobank (deCODE) のみであった。

図 3-5 に示すバイオバンクの参加者数を見ると、1 万~10 万人が約 6 割、10 万~100 万人が約 3 割を占め、参加者数 100 万人を超えるバイオバンクが 2 件存在した (英国 Million Women Study : 130 万人、米国 Million Veterans Program : 100 万人)。

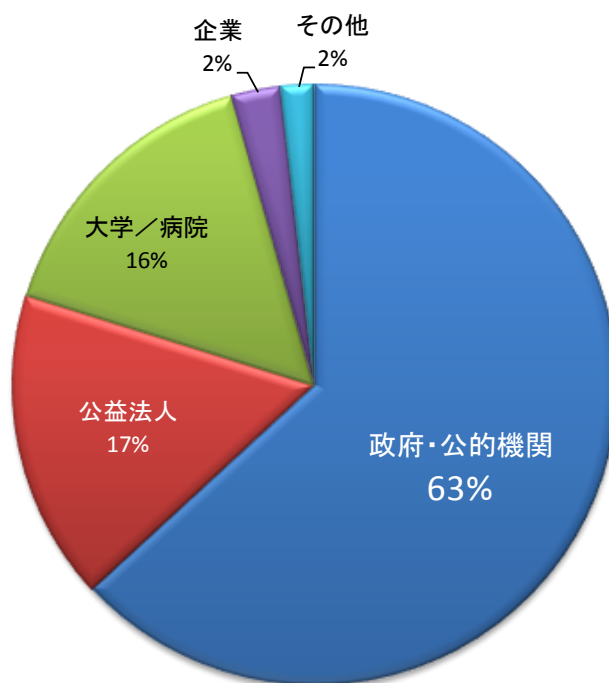
<sup>63)</sup> 増井徹、「スウェーデンのバイオバンク」、科学研究費補助金 (基盤 (B)) 「生命科学・医学の発展に対応した社会規範形成—生命倫理基本法の構築」 班長：位田隆一 分担研究報告書 (平成 18 年度)。

図 3-3 設立年代別バイオバンク数



注：100 件のうち開始年度不明のバイオバンク 1 件と 2011 年以降に開始されたバイオバンク 1 件は含まない。  
出所・出典：図 3-2 に同じ。

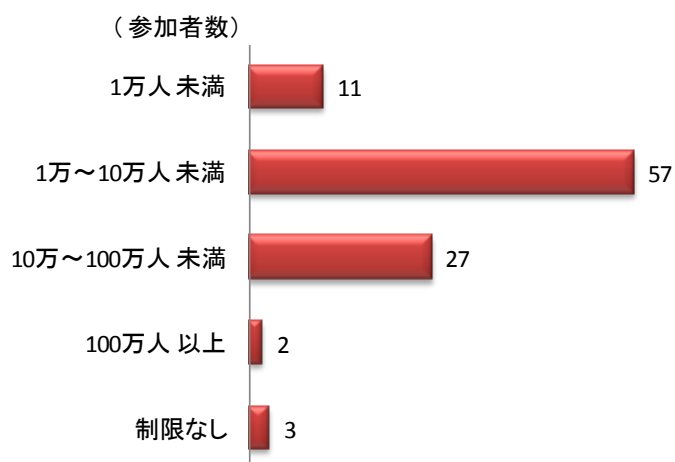
図 3-4 スポンサー別バイオバンク



注：複数のスポンサーが関与するバイオバンクについては重複してカウントした。  
出所・出典：図 3-2 に同じ。

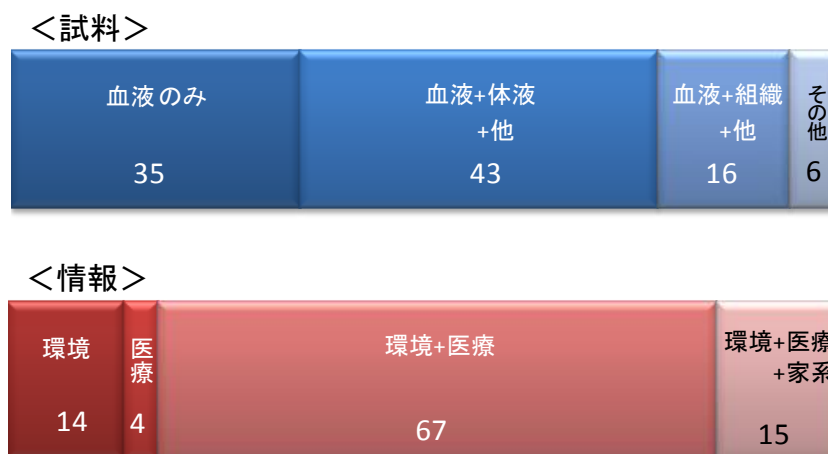


図 3-5 バイオバンクの規模



注：参加者数は原則として予定数または最終目標数を示した。  
出所・出典：図 3-2 に同じ。

図 3-6 「試料」「情報」の種類



注1：「血液・体液 他」は血液・唾液・尿・臍帯血・口腔細胞・毛髪・爪などを含む。「血液・組織 他」は上記に加えて脂肪組織・脳組織・がん病変組織などを含む。ただし、各バイオバンクがそれぞれ全ての試料を含むわけではない。

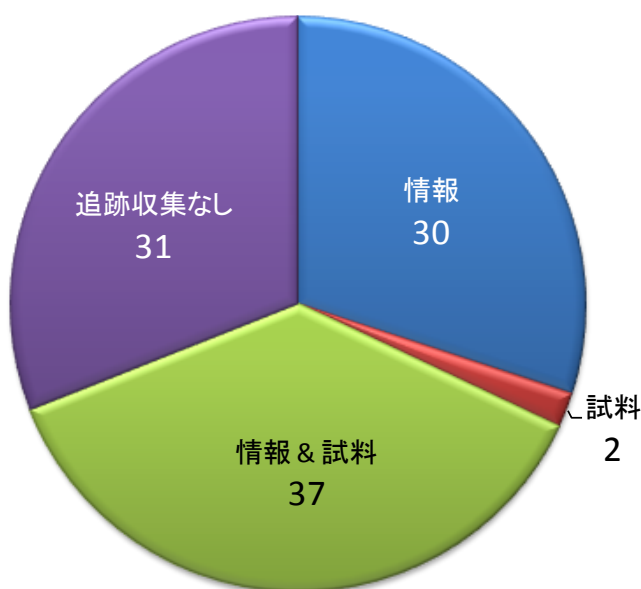
注2：「環境」は居住地・教育歴・出生国・家族構成・生活習慣などの情報、「医療」は身体所見・病歴・診療録などの情報、「家系」は家系図情報を含む。ただし、各バイオバンクがそれぞれ全ての情報を含むわけではない。

出所・出典：図 3-2 に同じ。

図 3-6 には、「試料」及び「情報」について種類別にバイオバンク数を示す。「試料」に関しては、血液のみを収集するバイオバンクが 35 件、血液に加えて他の体液（唾液・尿・臍帯血）と口腔細胞・毛髪・爪などを収集するバイオバンクが 43 件であった。さらに、これらの「試料」に加えて脂肪組織・脳組織・がん病変組織などの体組織を収集するバイオバンクが 16 件であった。「情報」に関しては、環境情報（居住地・教育歴・出生国・家族構成・生活習慣等）および医療情報（身体所見・病歴・診療録等）をあわせて取得するバイオバンクが約 7 割（67 件）を占め、これらに加えて家系情報を収集するバイオバンクが 15 件であった。

図 3-7 には、「試料」及び「情報」の継続的収集を設定しているバイオバンク数を示す。約 7 割のバイオバンクで、「試料」または「情報」のいずれかまたは両方について収集のフォローアップが計画されている。表 3-1 は、バイオバンクで保管・管理されている「試料」及び「情報」について、外部研究者への提供の可能性を示したものである。アカデミア研究者に対しては 77 件のバイオバンクで「情報」の提供を認めており（うち 71 件は「試料」提供可）、企業研究者に対しては 61 件のバイオバンクが提供を認めていた（うち 55 件は「試料」提供可）。ただし、提供にあたっては、ほとんどの場合、各バイオバンク独自の審査などの条件が設定されている。

図 3-7 「試料」「情報」のフォローアップ



出所・出典：図 3-2 に同じ。

表 3-1 外部研究者への提供

|            | 情報 (+試料) |        |
|------------|----------|--------|
|            | アカデミア    | 企業     |
| 外部研究者への提供可 | 77(71)   | 61(55) |

注：( ) は情報に加えて試料を提供可能なバイオバンク数。  
出所・出典：図 3-2 に同じ。

### 3.1.3. 世界の特徴的バイオバンクの概要

世界のバイオバンクのうち、表 3-2 に示す特徴的なものについて、以下に概要を紹介する。

表 3-2 世界の特徴的バイオバンク

|                                     | 実施国    | 開始年  | 規模    | 特徴   |
|-------------------------------------|--------|------|-------|--|
| Framingham Heart Study (フラミンガム心臓研究) | 米国     | 1948 | 1万5千人 | 3世代にわたるコホート研究。リスクファクターの概念を提唱。バイオバンクのプロトタイプ。                        |
| Kaiser Permanente Research Program  | 米国     | 2005 | 50万人  | ペイヤー(カイザー)によるバイオバンク。健康保険加入者の医療記録を直接利用。                             |
| UK Biobank                          | 英国     | 2003 | 50万人  | 英国国民健康サービス(NHS)が集中管理する医療情報データベースを利用。                               |
| Icelandic Biobank (deCODE)          | アイスランド | 1996 | 11万人  | 民間企業によるバイオバンク。国が管理する保健医療データベースを利用。2012年12月アムジェンが買収を発表(4億1,500万ドル)。 |
| 多目的コホート研究                           | 日本     | 1990 | 14万人  | 全国の保健所を拠点としたコホート研究。国立がん研究センターが中心となって実施。                            |
| バイオバンク・ジャパン                         | 日本     | 2003 | 20万人  | オーダーメイド医療実現化プロジェクトにより整備されたバイオバンク。                                  |
| 内閣府ゲノムコホート研究                        | 日本     | 2011 | 30万人  | 平成23年度科学技術アクションプランに従い、国立がん研究センターが中心となって実施。                         |
| 東北メディカル・メガバンク                       | 日本     | 2011 | 15万人  | 東日本大震災における被災地の地域医療復興・次世代医療体制構築を目指した計画。                             |

出所：医薬産業政策研究所にて作成。

#### Framingham Heart Study (フラミンガム心臓研究) (米国)

米国における心血管合併症増加への対応を検討するため、1948年に米国心臓研究所<sup>64)</sup>によって開始されたコホート研究。マサチューセッツ州フラミンガム市の住民 5,209 人によって開始され(オリジナルコホート)、その子供と配偶者を追跡するオフスプリングコホート(5,124人)、さらにその子供たちを対象とした第三世代コホート(4,095人)を加えた

<sup>64)</sup> 米国心臓研究所(National Heart Institute)：米国衛生研究所(National Institute of Health)傘下の研究所で、現在は米国肺血液研究所(National Heart, Lung and Blood Institute)。

追跡調査が現在も進行中。本研究は、当時感染症研究の手法であった「疫学」を初めて循環器疾患分野に応用したもので、疾患の危険因子（リスクファクター）という概念が提唱され、心血管疾患の予防と治療に多大な影響をもたらした。研究開始当時には想定されなかった研究項目に備え、血清の凍結保存が行われるなど、その先見性が高く評価されている。また、データ解析のために新たな統計解析手法（多変量解析など）が開発され、後に続く研究にも大きな影響を与えた。現在では、保管された「試料」・「情報」を世界中の研究者に提供しており、バイオバンクのプロトタイプと考えられている。

### **Kaiser Permanente Research Program on Genes, Environment and Health（米国）**

カリフォルニア州を拠点とする米国最大の保健維持機構<sup>65)</sup>Kaiser Permanente によって、2005年に開始された大規模コホート研究。喘息・アルツハイマー病・がん・鬱病・糖尿病・心疾患・生殖障害など、多岐にわたる疾患の発症に関与する遺伝因子・環境因子の同定を目的とする。Kaiser Permanente が提供する健康保険の加入者を対象に参加者を募り、50万人からの「試料」・「情報」収集を目標としている。本研究の特徴は、健康保険加入者の医療記録を直接利用できる点にあり、疾患発症に関する遺伝因子・環境因子同定の他に、新薬の効果を評価する目的でも利用できるものと期待されている。保管された「試料」・「情報」は一定の条件下で外部研究者に提供される。

### **UK Biobank（英国）**

英国人口の約1%にあたる50万人を対象として、2003年に予備的研究が始まり、2007年から本格的にスタートした大規模コホート研究。生活習慣病など一般疾患の罹患率が上昇する40～69歳の英国国民を対象に、自由意思により募った参加者から「試料」・「情報」が収集される。また、参加者には今後20～30年にわたる追跡調査への協力が要請されている。「情報」のフォローアップは、定期的なアンケートの他、英国国民健康サービス（NHS）<sup>66)</sup>が集中管理している医療情報データベースなどを通じて行われる。長期間にわたり必要となる巨額の資金は、Wellcome 財団、英医学研究諮問委員会（MRC）、英国保健省（DH）、NHS などから出資される。収集された「試料」・「情報」は、厳格なガバナンスの下で管理され、UK Biobank の倫理審査委員会による審査を通れば、外部研究者や企業も利用することができる。

<sup>65)</sup> 保健維持機構（Health Maintenance Organization）：米国の保健医療システムにおいて、企業が提供する健康保険のうちの1つ。

<sup>66)</sup> 英国国民健康サービス（National Health Service, NHS）：患者の医療ニーズに対して公平なサービスを提供することを目的に1948年に設立された英国の国営医療サービス事業。利用者の健康リスクや経済力にかかわらず、完全無料で利用が可能。

### **Icelandic Biobank (deCODE) (アイスランド)**

1996年に設立された民間企業 deCODE Genetics 社 (以下 deCODE) により運営されているバイオバンク。アイスランドは、北大西洋上に位置する人口約 30 万人の島国。移民の流入がほとんどなく、少数祖先の遺伝子プールを保ったまま現在の人口まで増加したため、国民の遺伝的同一性が非常に高い。また、医療水準が高く、全国的に均一な医療提供体制が敷かれており、各医療機関には長期にわたる国民の診療記録が保存されていた。さらに先祖代々の家系図を保つことが誇りとされており、1000 年以上に及ぶ家系図記録が残されていた。1998 年に成立した「保健医療分野データベース法 (Health Sector Database Act)」により、国内の全医療情報が 1 つのデータベースに集約され、個人の遺伝情報や家系図情報との照合も可能となった [林, 2003]。この法律は、これらの「情報」をアイスランドにおける健康政策に還元することを目的としたが、同時に deCODE が独占的に「情報」を企業活動に利用することも許可した。現在までに、アイスランド国民 112,500 人から血液が収集され、それらを用いた疾患関連遺伝子探索などの事業が展開されている。外部研究者からバイオバンク内の「試料」・「情報」への直接アクセスは認めず、主に共同・委託研究契約などによる研究が行われている。なお deCODE は、バイオ医薬品メーカーとして知られるアムジェンによって、4 億 1,500 万ドルで買収されることが 2012 年 12 月に発表された。

#### **3.1.4. 日本の主要なバイオバンクの概要**

本節の調査でリストアップした 100 件のうち、日本のバイオバンクは 2 件 (多目的コホート研究、Biobank Japan) であった。ここではこれらに加えて、近年日本において整備が進むバイオバンクの概要を併せて以下に紹介する。

#### **多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-based prospective Study)**

日本におけるがんや心血管疾患の危険因子を明らかにし、生活習慣病対策を推進することを目的とした大規模コホート研究。1990 年に開始され、これまでに約 14 万人から「情報」の収集が行われており、そのうち約 6 万人からは血液も収集されている。本研究は、2009 年度まで厚生労働省がん研究助成金による指定研究班として実施されていたが、2010 年度以降は国立がん研究センターによって実施されている。本研究は、全国 11 保健所、国立循環器病研究センター、大学、研究機関、医療機関などとの共同研究として実施されており、その他の研究者への「試料」・「情報」の提供については不明。2011 年 12 月より、国立がん研究センターにおける新たな試みとして、保存血液を用いたオミックス研究が開始されている。

#### **バイオバンク・ジャパン (Biobank Japan)**

ミレニアムプロジェクトの一環として、2003 年より実施された「オーダーメイド医療実

現化プロジェクト」において整備されたバイオバンク。基本的にはケース・コントロール研究としてデザインされているが、疾患重症化の過程を分子レベルで研究するために、参加者の血清および臨床情報が毎年継続的に収集されている [田中, 2009]ため、コホート研究の側面も持つと思われる。2012年1月現在、47疾患を対象に200,000人(328,993症例)から「試料」・「情報」が収集されている<sup>67)</sup>。「試料」は、東京大学医科学研究所に保管されており、外部研究者も利用が可能<sup>68)</sup>。「情報」に関しては、配布試料の対象疾患選択に必要な試料群分け情報のみが提供され、個別の「試料」ごとに付随する「情報」は提供されない。

### 内閣府ゲノムコホート研究

2010年7月に総合科学技術会議が策定した「平成23年度 科学・技術重要施策アクション・プラン」<sup>69)</sup>において、ライフイノベーション推進のための施策の1つに「ゲノムコホート研究と医療情報の統合による予防法の開発」<sup>70)</sup>が記載され、その中に10万人規模のバイオバンク整備計画が盛り込まれた。本施策の実質的な活動は、国立がん研究センターにより進められている。科学技術戦略推進費<sup>71)</sup>で実施される科学技術システム開発事業<sup>72)</sup>の2011年度プロジェクトとして、「大規模分子疫学コホート研究の推進と統合(国立がん研究センター)」が採択された。本プロジェクトは、国際的評価にも耐えうる質の高い大規模分子疫学コホート研究の実現を達成目標とし、既存コホート研究を統合するための標準化とノウハウ開発を進め、最終的には数十万人規模(最低30万人)のバイオバンク構築を目指している。

### 東北メディカル・メガバンク

2011年3月11日に発生した東日本大震災からの復興を前提に計画された施策。被災地における医療の再生と医療機関の復興にあわせ、被災地を中心とした大規模ゲノムコホート研究を行うことにより、地域医療復興への貢献と次世代医療体制(予防医療、個別化医

<sup>67)</sup> 日経バイオテクプロフェッショナルセミナー 個別化医療におけるゲノムデータベースの活用「オーダーメイド医療実現化プロジェクトとバイオバンク・ジャパン(久保充明)」(2012年11月12日)資料より。

<sup>68)</sup> 試料提供の条件は、国内に法人格を持つ機関が国内で使用すること。試料はBiobank Japanでの審査を経た上で配布される。

<sup>69)</sup> 平成23年度 科学・技術重要施策アクション・プラン：2010年6月に閣議決定された新成長戦略の方針(グリーン/ライフ・イノベーションの推進)に従い策定された。

<sup>70)</sup> 大目標を「予防医学の推進による難治性疾患の罹患率の低下」とし、短期的に実現すべき目標として「大規模ゲノムコホート推進体制の完成とバンキング事業の実施」「横断的解析からの疾患関連マーカーの同定」「疾患にかかわる遺伝、環境因子の同定と相互作用の解明」としている。

<sup>71)</sup> 科学技術戦略推進費：総合科学技術会議が自ら策定した科学技術イノベーション政策を戦略的に推進するために2011年度に新設された予算。予算の事務的対応は文部科学省が担当する(「競争的資金以外の研究費」として計上されている)。

<sup>72)</sup> 科学技術システム開発事業：文部科学省の委託を受けて、科学技術振興機構(JST)が公募により採択する。

療など)の構築を目指している。被災地域である宮城県、岩手県の住民を対象に、約15万人から「試料」・「情報」が収集される予定。事業内容は、大規模ゲノムコホート研究の実施と医療情報ネットワークの構築を柱に、バイオバンク・ジャパンや既存コホート研究との連携を視野にいれた活動が計画されている。保管された「試料」・「情報」は、必要な審査・手続きを経て希望する外部研究者にも提供される予定。実施期間は当面10年で、2012年度までに総額214億円の予算が投入されている(文部科学省:2011年度第三次補正予算158億円、2012年度予算56億円)。

### 3.1.5. バイオバンクの課題と展望

疫学研究では、解析結果の信頼性を向上させるため、より大きなサンプルサイズが要求される。地域住民を対象としたコホート研究の場合、参加者数の世界標準は10万人以上となっており、更に複数のコホート研究によるメタ解析あるいは総合解析が盛んに行われている[吉田輝彦, 2011]。現在、世界に散在するバイオバンクの間で、「試料」・「情報」の共有に向けた動きが活発化している。そのための国際ネットワークが既に複数設立されており(表3-3)、本稿で情報源としたP3Gはその1つである。これらの国際ネットワークでは、バイオバンクにおけるガバナンス・デザイン・サンプル処理・品質管理・品質保証等の標準化と、統一された規制・倫理要件などが検討され、連携促進に向けた活動が進められている。わが国においても、国際連携を見据えた対応が望まれる。

表 3-3 バイオバンクの国際ネットワーク

| 機関・組織名   | スコープ   |
|--|--|
| International Society for Biological and Environmental Repositories  | バイオバンキングにおける高度標準化とイノベーションの推進                   |
| OECD: Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases   | 指針・勧告の作成に関する国際政府フォーラム                          |
| Public Population Project in Genomics (P <sup>3</sup> G) Observatory | 集団ゲノム科学における連携推進のための非営利団体                       |
| Biomolecular and Biobank Research Infrastructure                     | 欧州及び世界における生物医学・生物学研究のための汎欧州レベル基盤               |
| Marble Arch Working Group  | バイオバンキングのハーモナイゼーションに向けた研究者主導の国際シンクタンク          |
| Forum of International Biobanking Organizations                      | ヒトバイオバンクを扱う組織における世界規模での関係強化に向けたコミュニケーション・フォーラム |

出所: Hewitt, R *et al.*, “Biobanking in a Fast Moving world: An International Perspective”, J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 42, 50-51 (2011) をもとに医薬産業政策研究所にて作成。

出典: 政策研ニュース No.36 「バイオバンクの現状と展望」、医薬産業政策研究所 (2012年7月発行)。

一方、大手製薬企業は独自にバイオバンクの構築を進めているとされている。欧米などで大型新薬が市販後の予期せぬ副作用により発売中止となる事例が相次いだが、その対策

の 1 つとして、臨床試験における血液試料の収集を進められた。予期せぬ副作用が発生した時点で、保管されている血液試料を用いたゲノム情報の網羅的解析を行い、副作用に関連するゲノムバイオマーカーを同定して、患者層別化に利用しようとするものである。企業のバイオバンクに関する詳細は不明だが、製薬協 PGx アンケート(2.2.4.参照)によれば、製薬企業における PGx 試料は厳格な基準によって取り扱われていることが明らかとなった(表 3-4)。回答が得られた企業(不明を除く 24 社)のうち、9 割以上が信頼性基準または GLP 準拠によって PGx 試料を取り扱っていた。これは、将来的に承認申請データの取得を考慮してのものと思われる。

表 3-4 製薬企業における PGx 試料の取扱基準

| 基準      | 回答数 |
|---------|-----|
| 信頼性基準   | 10社 |
| GLP     | 12社 |
| 適合していない | 1社  |
| 不明      | 6社  |
| その他     | 1社  |

出所：製薬協 PGx アンケート (2.3.4.「脚注 32」参照) をもとに医薬産業政策研究所にて作成。

疫学研究は科学技術の進展を背景に、新たな段階を迎えており、その対応も非常に重要である。次世代型コホート研究と称される「分子疫学コホート研究」は、オミックス技術を駆使して生体の状態を分子レベルで把握し、コホート研究に活かそうとするものである。しかし、これを実現するためには、分析技術や情報処理・解析技術等の分野で飛躍的進歩が必要とされる。また、倫理的課題への対応、国民理解の醸成、安定資金の長期的確保など多くの課題があり、国家レベルの対応が望まれる。バイオバンクは、医科学研究領域における基礎研究の成果を臨床応用に結び付けるトランスレーショナル・リサーチにおいて、極めて重要な研究資源である。しかし、バイオバンクの成果が実を結び、臨床応用されるまでには、まだまだ多くの労力と長い時間を必要とする。従って、バイオバンクは次の世代に残す貴重な財産と考えるべきであろう。様々な課題を適切に解決し、次世代にとって最大限有用な贈り物となることを願いたい。

### 3.2. 倫理的・法的・社会的諸問題 (Ethical, Legal, and Social Implications)

生命科学や先端医療の進展に伴い、人間の尊厳や人権に関わる倫理的・法的・社会的課題 (Ethical, Legal, Social Implications, ELSI) への対応が重要となっている。ヒトゲノムプロジェクトを契機に、ゲノム解析技術は飛躍的に進歩し、現在では個人のゲノム塩基配列を数日のうちに 1,000 ドル以下で決定することも可能となってきた。個別化医療は個



人のゲノム情報等を、疾患の原因解明・診療・治療・予防あるいは創薬等に利用しようとするものであり、ゲノム研究の進展によって生じる生命倫理上の問題に対する取り組みは、社会の中でゲノム研究を育みその成果を利活用する上で必要不可欠となっている。特に、生殖細胞系列の遺伝情報は、基本的に個人において全組織同一・一生涯不変であり、血縁関係にある親族間においてメンデルの法則に基づく確率で共有されるという性質を持つ。ここでは、生命科学における倫理規範形成の歴史的背景に触れ、ゲノム研究において現状で認識されている課題について概説する。

### 3.2.1. 生命科学における研究倫理規範<sup>73)74)</sup>

生命科学研究（医学研究）における最初の国際的倫理規範は、1947年のニュルンベルク綱領とされている。これは、第2次世界大戦下のナチスドイツによる非人道的人体実験を裁いたニュルンベルク国際軍事裁判判決の中で、「許容される医学実験、原則10箇条」として示されたもので、人体を用いた医学研究における倫理基準を定めている。ニュルンベルク綱領は非治療的研究を対象としていたが、その後、治療的研究（臨床研究）を対象に加えたヘルシンキ宣言が、1964年の第18回世界医師会総会において採択された。ヘルシンキ宣言は時代とともに改訂され（最新版は2008年ソウル改訂版）、現在でも人間を対象とする医学研究の世界的基本原則となっている。米国では1966年に、米国連邦政府出資の全研究を包括した倫理指針が発表されたが、その後もタスキギー梅毒研究<sup>75)</sup>などの人体実験スキャンダルが持ち上がった。1974年には、米国における医学研究全般の規制を目的とした国家研究法（National Research Act）が、猛烈に反発する医学界等との激しい論争の末に成立した。国家研究法では、臨床研究を実施する機関に施設内審査委員会（Institutional Review Board, IRB）の設置を義務付けた。また、「生物医学・行動学研究における被験者保護のための国家委員会<sup>76)</sup>」が設置され、本委員会によって1979年にベルモント・レポート<sup>77)</sup>が作成された。ベルモント・レポートでは、臨床研究が従うべき一般的倫理的原則として「人格の尊重（respect for persons）」「恩恵／善行（beneficence）」「正義（justice）」の3つが挙げられた。これらはそれぞれ「インフォームド・コンセントの確保」「危険性と利益の評価」「被験者の公正な選抜」として臨床研究に適用される。ベルモント・レポートが打ち出した倫理原則は、米国連邦行政規則第45編第46部（45CFR46<sup>78)</sup>）で法制化され、

<sup>73)</sup> 参考資料：福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク eラーニング  
([http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet\\_fukuoka/e-learning/index.html](http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/e-learning/index.html))、アクセス2013年1月10日。

<sup>74)</sup> 参考資料：文部科学省科学技術・学術審議会第4回生命倫理・安全部会、配布資料4-7B「海外における生命倫理問題の検討とその具体化の経緯について」、2003年3月19日。

<sup>75)</sup> タスキギー梅毒研究：米国公衆衛生局がアラバマ州タスキギーで40年にわたって行った研究で、梅毒に罹患した黒人住民を無治療下におき、梅毒の自然経過を観察したもの。徴兵による治療を回避するために徴兵免除の措置がとられ、有効なペニシリンの投与も行われなかった。

<sup>76)</sup> National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.

<sup>77)</sup> ベルモント・レポート（The Belmont Report）：被験者保護のための倫理原則およびガイドライン（Ethical principle and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research）。

<sup>78)</sup> 45CFR46：The Code of Federal Regulations, Title 45 Public Welfare, Part 46 Protection of Human Subjects.

同規則サブパート A (Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects、通称コモン・ルール) は米国における被験者保護の基本方針を形成している。一方わが国では、ベルモント・レポートのような研究倫理の根幹となる倫理原則を築くことなく倫理指針を作る動きが始まった。表 3-5 には、日本における生命科学研究倫理に関する主な法令・指針等を示す。これらは、社会問題として浮かび上がった事例について対症療法的に策定されたものが多く、計画性に乏しく系統立っていないため、各指針間の整合性にも問題がある。これらは、研究倫理審査を行う上で混乱を招く要因の 1 つとされている。生命科学の発展とそれを支える技術の進歩は、ヒトの生命現象に関する科学的理解を深め、人類の健康保持や疾病の予防・診断・治療などに大きく貢献している。しかし、「生命の設計図」と言われるヒトゲノムの研究は、生命の根源に迫る科学研究であり、人間や生命についての社会的価値観を変容させる可能性がある。それ故に、ヒトゲノム研究は倫理的にどこまでどのように許容されるのかが問題となる。これまで、生命倫理に関する十分な理念や議論の枠組みがなかったわが国では、生命科学に対する適切な理解と認識に基づく倫理規範の形成が大きな課題となっている。

表 3-5 日本の生命科学研究倫理に関する政府法令・指針等

| 名称                                    | 所管省庁              | 制定・改正日  |
|---------------------------------------|-------------------|---|
| 医薬品の臨床試験の実施に関する基準                     | 厚労省               | 1989.10.2 薬発第874号、1990.10.1 施行  |
| 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令)          | 厚労省               | 1997.3.27制定、2009.3.31最終改正   |
| ヒトゲノム研究に関する基本原則                       | 科学技術会議<br>生命倫理委員会 | 2000.6.14作成   |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (三省指針)          | 文科省、厚労省、経産省       | 2001.3.29制定、2004.12.28全部改正、2005.6.29改正<br>2008.12.1改正、2013.2.8改正告示              |
| 特定胚の取扱いに関する指針                         | 文科省               | 2001.12.5制定、2009.5.20全部改正   |
| 遺伝子治療臨床研究に関する指針                       | 文科省、厚労省           | 2002.3.27制定、2004.12.28全部改正、2008.12.1改正  |
| 疫学研究に関する倫理指針                          | 文科省、厚労省           | 2002.6.17制定、2004.12.28全部改正、2005.6.29改正、<br>2007.8.16全部改正、2008.12.1改正、2012.12～改訂 |
| 臨床研究に関する倫理指針                          | 厚労省               | 2003.7.30制定、2004.12.28全部改正、2008.7.31全部改正、<br>2012.12～改訂                         |
| 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令          | 厚労省               | 2004.12.20制定  |
| ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針                   | 厚労省               | 2006.7.3制定、2010.11.1全部改正  |
| ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針/ヒトES細胞の使用に関する指針   | 文科省               | 2009.8.21制定、2010.5.20改正   |
| ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針 | 文科省               | 2010.5.20制定   |
| ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針           | 文科省、厚労省           | 2010.12.17策定  |

出所：医薬産業政策研究所にて作成。

### 3.2.2. 倫理的課題<sup>79)</sup>

ヒトゲノム研究では多数の患者や健常者から「試料」・「情報」を入手し、ゲノム情報等の解析結果から疾患の発症・進展等の要因を探る。これらの「試料」・「情報」および解析結果はバイオバンクやデータベースに収められ、当初かかわった研究者以外の多くの研究者が利用することになる。その結果、今までの生命科学研究ではみられなかった倫理的課題が生じる。以下に、現状で認識されている主な課題について記載する。

#### インフォームド・コンセント

ヒトゲノム研究における「試料」・「情報」は、他の生命科学研究と同様にインフォームド・コンセントに基づいて収集される。本来、「試料」・「情報」を提供する研究参加者は、自分が関わる研究の目的や内容について説明を受け、利益やリスクについて納得した上で、自らの自由意思による判断で「試料」・「情報」の提供に同意するのが生命倫理の原則である。ところが、ゲノム研究では「試料」・「情報」が提供される時点で、研究の目的や内容を特定できない場合がある。前述の疫学研究（3.1.1.参照）におけるゲノムコホート研究がこれにあたる。ゲノムコホート研究は、仮説を立てない前向きのコホート研究であるため、将来どのような疾患の研究につながるかは予測できない。従って、いわゆる「包括的同意」が必要となる。包括的同意は、「試料」・「情報」をどのような医学研究に利用しても構わないという限定無しの形で同意を取ることを意味する。これは研究を遂行する研究者の視点からは好ましい方法であるが、提供者の視点からは自らが提供した「試料」・「情報」とそれが内包するデータが、将来どのように使われどのようなリスクが生じるかを知らないままの状態に置かれることになり、乱用される懸念もあるため倫理的には批判が多い。

#### 同意の撤回

研究参加者は、自らの自由意思による判断で「試料」・「情報」提供の同意を撤回する権利を有する。同意撤回の権利は、インフォームド・コンセントとやらで現代研究倫理の中心を成す原則となっている。同意の撤回は、いつでもどの段階でも可能であることが基本だが、ゲノム研究の場合には困難な問題が存在する。ゲノム研究では、複数の「試料」・「情報」による分析データを統合してゲノム解析等が進められる。解析が終わった後で、特定の研究参加者のデータだけを分離して廃棄することは、實際上困難な場合が多い。そのため、同意の撤回をどの時点まで認め、どのような手続きで進めるかを研究開始前に決定し、インフォームド・コンセント取得の際に十分に説明することが重要となる。

<sup>79)</sup> 参考資料：加藤和人「パーソナルゲノム時代の研究倫理－国際動向と日本の課題」、実験医学 27、2016-2021。

## 個人情報保護

研究参加者の個人情報を保護するための基本原則は、「試料」・「情報」から研究参加者を特定する情報を切り離す匿名化である。匿名化には、研究参加者を同定する可能性を残す「連結可能匿名化」と、同定を完全に不可能とする「連結不可能匿名化」がある。今後のゲノム研究では、研究参加者の生活環境・医療情報等を長期間にわたって蓄積していく必要があり、匿名化は連結可能であることが必要とされる。そのため、長期間にわたって情報漏洩などを起こさない機密保持・管理システムの構築と運用が不可欠とされている。

## データの公開・共有

ゲノム研究では、膨大なデータから十分な研究成果を生み出すために、研究者間でのデータ共有が必須となる。そこで、国際共同プロジェクトなどで得られたゲノム情報は、基本的に公的データベースを通じて速やかに公開される。しかし、個人に関する詳細なゲノム情報を完全公開することには大きな懸念が存在する。ゲノム情報やその元になる試料には、それ自身が法医学的に個人の特定を可能とする情報を内包する「*identifiability* (同定可能性)」という特徴がある。そのため、多くの研究者がゲノム情報を利用して最大限に研究を進める仕組みとともに、個人のゲノム情報が悪用されない仕組みを作ることが重要とされている。

### 3.2.3. 法的課題

ヒトゲノム研究における倫理問題の1つとして、遺伝情報を特別な情報と見なす「遺伝子例外主義」という主張がある。遺伝子例外主義は、1993年に米国の生命倫理学者ジョージ・アナスが提唱した「遺伝情報は特別な情報であり、特別な保護・規制が必要である」という考え方 [Annas, 1993] に端を発する。遺伝子例外主義の論拠として、予示性 (未来の健康の予想)、共有性 (家族の医療情報を含む)、有害性 (優生学<sup>80)</sup> などへの悪用や社会心理学的危害をもたらす可能性) が挙げられている。ユネスコによる「ヒト遺伝情報に関する国際宣言<sup>81)</sup>」や、その流れをくむ多くの宣言・ガイドラインでは、世代を超えて伝わる遺伝情報 (生殖細胞系列の遺伝情報) は、「特別な地位」を持つので、他の個人情報とは異なった取扱いが必要であるとしている。これに対し、遺伝情報を特別視せず、他の医療情報と同等に扱うべきであるとの主張がある。その場合、社会的不利益を生じる可能性のある遺伝情報 (単一遺伝子疾患に関する遺伝情報など) は、HIV 感染陽性情報などと同じ医療セ

<sup>80)</sup> 優生学: 人類の遺伝的素質を向上または減退させる社会的要因を研究して、悪性の遺伝的素質を淘汰し改善をはかることを目的とした応用遺伝学の一分野。かつては、ナチスドイツによるユダヤ人虐殺政策の理論的根拠として利用された。

<sup>81)</sup> ヒト遺伝情報に関する国際宣言: International Declaration on Human Genetic Data. 2003年10月16日の第32回ユネスコ総会 (The General Conference of UNESCO) で採択された、ヒト遺伝情報の取扱いに関する国際的枠組み。

ンシティブ情報<sup>82)</sup>と見なされる。近年、ヒトゲノム研究の進展から、遺伝情報を有害視せず、先端科学の研究成果を積極的に医療に利活用しようとする考えが強まっている。しかし、「究極の個人情報」とも言われる遺伝情報には、社会的差別（保険、就職、婚姻など）を生じる可能性があることも事実であり、遺伝情報を適切に役立てていくための法整備が必要とされている。1990年のベルギーを皮切りに、遺伝情報による差別禁止に関する法整備が世界各国で進んでおり、米国では2008年に遺伝子差別禁止法<sup>83)</sup>が成立した。わが国では、関係する法整備の必要性は認識されている<sup>84)</sup>が、法整備に向けた具体的な取り組みは未だ見えていない。ただし法整備の際には、生命科学の進歩に伴って発展する新たな概念を、法制度に柔軟に反映させていく必要がある。従来通りの法的概念に縛られた法制度に無理やり組み込めば、その歪みによる不利益は国民が背負うことになる。生命科学がもたらす恩恵とリスクを適切に理解し、安全かつ有効に利活用するために、法制度自体を進歩させる努力も必要であろう。また、遺伝情報に基づく差別を禁止する法制度は、必要であるがそれだけで十分なものではない。欧州における経験から、こうした法制度が整備された後も、差別を恐れて遺伝子検査を辞退する例もある [Van Hoyweghen Horstman, 2008]。これらは主に遺伝情報に対する無理解・混乱・誤解に基づくものと考えられる。遺伝情報がもたらす利益とリスクを適切に理解し、社会全体で安全かつ有効に利用していくための環境整備が必要であろう。

### 3.2.4. 社会的課題

生命科学研究の成果を社会の中で利活用していくためには、一般市民の適切な理解に基づく信頼を得ることが極めて重要となる。先端科学の不確実性が十分に理解されないまま、明るい側面だけを謳って利用を進めれば、研究成果の社会還元を阻害する要因となり得る。ゲノム研究に関連するものとして、商業的な遺伝子検査の問題が指摘されている。近年、インターネットや郵送を利用して、消費者に遺伝子検査を直接提供するサービスが増えている。遺伝子検査は、もともと医療行為の一環として医師が患者の身体状況を判断するために行われてきた。ゲノム研究が進み、不完全ながらも遺伝子と体質に関する情報が報告されるようになり、技術進歩による検査費用の低下などから、一般市民の健康志向に対する関心に対応するビジネスが興隆してきたものと思われる。これらの遺伝子検査サービスは、病気のなりやすさ（生活習慣病の易罹患性）や体質（肥満、薄毛など）など健康や容姿に関わるものに留まらず、個人の能力（知能、文系・理系、音感）、性格（外交的、内向的）、進路適正（音楽、美術、運動）などの非医療分野にまで広がっている。しかしその多

<sup>82)</sup> 医療センシティブ情報：本人の利益を侵害する可能性のある個人医療情報。例えば HIV 感染陽性情報などは予示性・有害性を含む。「例外主義」という用語は、HIV 感染症に対して初めて使用された。

<sup>83)</sup> 遺伝情報差別禁止法：The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008。2008年に米国で成立した法律で、健康保険加入や雇用における遺伝情報に基づく差別の禁止が定められている。

<sup>84)</sup> 医療イノベーション5ヶ年戦略（2012年6月6日策定）における主な施策（個別化医療）において、遺伝情報の適正な取扱い促進に関する課題が検討されている。

くは、科学的根拠に乏しく、検査の意義さえ疑問視されるものもある。また、個人遺伝情報保護の対策や専門家による遺伝カウンセリング体制について不明確な場合も多く見られる。最も懸念される事態は、科学的根拠に乏しい遺伝子検査サービスによって不利益を受けた人々が、ゲノム科学に対する間違った認識を持ち、誤解から生じた誤った信念に基づきマスコミ等においてことさらに恐怖心を煽ったり、感情的な判断で世論を誘導したりすることである。問題が混乱すれば、遺伝情報を科学的なエビデンスとして利用する個別化医療の健全な発展を阻害する要因となり得る。このような状況に対し、経済産業省は遺伝子検査サービスの日本における実態調査を行っている<sup>85)</sup>。さらに、日本人類遺伝学会は、2010年10月に「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」を公表し、遺伝子検査サービスに関する問題提起と、改善に向けた提言として、専門家の関与の必要性・科学的検証の継続・教育啓蒙活動の促進を表明している。

社会的課題の根本にあるのは、わが国の遺伝学における教育の脆弱さにあると考えられる。日本における「遺伝学」は、その訳語から「遺伝の科学」と捉えられるのが一般的である。しかし、「遺伝学」の元となっている英語「genetics」は、国際的に「heredity（遺伝）と variation（多様性）の科学」と定義される。つまり、日本の「遺伝学」には variation（多様性）の概念が抜け落ちている。そのため一般の人々のみならず、研究者においても遺伝学上の概念を理解する上で混乱を招くことがしばしばある。遺伝情報を個別化医療に利用する上で必要なことは、多様性に基づく遺伝情報の不確実性を理解し、ゲノム研究で得られる膨大なデータを統計学的に解析し、できるだけその不確実性を小さなものにする努力である。さらに、ゲノム情報は文字列（デジタル情報）で表されるため、個人間の相互比較が容易であり、その差異情報を正確に共有できる。一方、ゲノム情報はそれを持つ個体で起きる将来の事象（未来）を確率的に予測できる可能性を持つが、その未来予測には不確実性がある。ゲノム情報が持つ「明確さ・正確さ」と「不確実性」という性質のギャップも、ゲノム情報を理解する上で混乱を招く要因の一つとなっている。このようなゲノム情報を用いた先端科学の成果を社会で利活用するためには、先端科学に対する国民の理解と支持を受けなければならない。そのためには、初等教育からゲノム・遺伝学に関する教育が必要であり、単に知識として理解するだけでなく、感情や意思のレベルで理解することの重要性が指摘されている [増井 高田, 2003]。

<sup>85)</sup> 経済産業省「平成21年度環境対応技術開発等（バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究（ヒト細胞等の適正な活用を促進するための環境整備に関する調査研究））報告書、2010。

## 第4章 結び

本稿では、次世代医療の 1 つとして期待される個別化医療について、その目的・意義・方法論を明確にするとともに、アカデミアや産業界における動向を調査し、個別化医療進展に向けた課題と展望を考察した。薬物治療における個別化医療を牽引する PGx は、医薬品開発に非常に大きなインパクトを与えつつある。ここで、個別化医療進展において製薬企業が担うべき役割について触れておきたい。個別化医療の進展には、適応する医薬品の開発とバイオマーカーの探索・開発が必要不可欠であり、その主体となる製薬企業の役割は極めて大きい。製薬企業における PGx の利用は、ゲノム情報を用いた医薬品開発により個別化医療の実現を目指すものといえる。しかし、第 2 章で示したように、現段階で個別化医療の適用が進む疾患分野は限られており、各企業の対応も各社ごとに大きく異なっている。その要因の 1 つには、基盤となるゲノム医科学等の成果に未だ不確実性があり、臨床利用に足るエビデンスの確立したものが少ないことにある。これについては、バイオバンク等のインフラ整備による改善の努力が行われているが、それらを有効活用するためには数段階にわたる基礎研究の進展と技術革新が必要であろう。他の要因としては、個別化医療の経済的課題に起因するものが考えられる。個別化医療を適用した医薬品は、患者層別化により対象患者数が少なくなることから、相対的に高薬価となる。マクロな観点からみた医療費抑制効果は期待できるが、対象患者の少ない医薬品の高額化をどこまで許容し、その負担を社会的にどのように分担していくかについては議論が必要であろう。

個別化医療の基盤となるゲノム医科学の進展は、医薬品の創生・利用、疾病の予防、健康の保持・増進といった医療の大分野において極めて大きな影響を及ぼしている。ゲノム医科学が目指す最終目標の一つは、「医療の有効性向上」である。米国立衛生研究所 (NIH) の Green らは、ヒトゲノムプロジェクト実施から始まったゲノム医科学の進展について 2010 年までを総括し、その後 10 年とそれ以降の展望を 4 つの期間と 5 つのステップに分けて考察している [Green, Guyer, NHGRI, 2011]。1990 年から 2003 年は、ヒトゲノムプロジェクトが実施され「1.ゲノム構造の理解」が急速に進展した期間であり、次の 2004 年から 2010 年は、ゲノム構造情報を基盤として「2.ゲノム機能の解明と理解」に研究の中心が移行した期間である。2011 年から 2020 年では、「3.疾患の生物学的理解」すなわち疾患の発症メカニズム・進展プロセスの解明が研究の中心となる。そして 2020 年以降、疾患メカニズムに基づく新たな治療法・治療薬開発の実現を可能とする「4.科学技術の進歩」を経て、「5.医療の有効性向上」へと結びつく展望が示されている。これらを実現するためには、生命科学への継続的投資が必要不可欠となる。個別化医療に関連する研究分野は、ゲノム医科学を基盤として非常に広範なものとなっている。ヒトゲノムプロジェクトの例からも分かるように、それらの研究成果は人類共通の知的財産になるとともに、科学技術のブレークスルーをもたらし、人類の未来に対する新たな可能性を開拓するものである。生命科学の意義と重要性に関する適切な認識・理解を広め、社会的合意に基づく継続的投資により、人類の福祉と健康に貢献する貴重な財産が生み出されることを期待したい。

## 参考文献

- AnnasJGeorge. (1993). Privacy rules for DNA detabanks, Protecting coded 'future diaries'. JAMA 270, 2346-2350.
- DavisCJerel, FurstenthallLaura, DesaiAamar, NorrisTroy, SutariaSaumya, FlemingEdd, ほか. (2009). The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tommorrow's promise. Nat Rev Drug Discov, 8, 279-286.
- FDA. (2005). Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. FDA.
- GreenDEric, GuyerSMark, NHGRI. (2011). Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. Nature, 470, 204-213.
- HamburgAM, CollinsSF. (2010). The path to personalized medicine. N Engl J Med, 363, 301-304.
- International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med, 360, 753-764.
- JainKK. (2010). Personalized Medicine -Scientific and Commercial Aspects-. Jain PharmaBiotech.
- McWilliamA, LutterR, NardinelliC. (2006). AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetics: The Case of Warfarin. AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies 2006.
- <No authors listed> (2008). Nilotinib (Tashigna) for CML. Med Lett Drugs Ther, 50, 26-27.
- PMC. (2011). The Case for Personalized Medicine, 3rd Edition. Personalized Medicine Coalition.
- SodaM, ChoiYL, EnomotoM, TakadaS, YamashitaY, IshikawaS, ほか. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature, 448, 561-566.
- SpearBBrian, Heath-ChiozziMargo, HuffJeffrey. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med, 7, 201-204.
- TohkinM, KaniwaN, SaitoY, SugiyamaE, KuroseK, NishikawaJ, ほか. (2011). A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Steves-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J, Sep 13, doi: 10. 1038/tpj.2011.44.
- Van HoyweghenIne, HorstmanKlasien. (2008). European practices of genetic information and insurance: lessons for the Genetic Information Nondiscrimination Act. JAMA 300, 326-327.
- 吉田輝彦. (2011). がん研究基盤としてのバイオバンクの整備と展望. 血液内科 63, 140-150.
- 玉起美恵子. (2009). 医薬品開発におけるファーマコゲノミクスの現状と展望. YAKUGAKU ZASSHI, 129, 135-145.
- 厚労省. (2008). 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・薬食安



発第 0109002 号、2008 年 1 月 9 日) . 厚生労働省.

石黒昭博, 宇山佳明. (2010). 「医薬品投与におけるゲノム薬理学の活用に関する医薬品審査当局の最近の動向」. ファルマシア 46, 437-441.

増井徹, 高田容子. (2003). ゲノム研究の倫理的、法的、社会的側面—新しいゲノム研究は病歴など個人情報の利用枠組みなしには成り立たない. YAKUGAKU ZASSHI, 123, 107-119.

中村祐輔. (2009). これからのゲノム医療を知る. 羊土社.

田中敏博. (2009). オーダーメイド医療実現化プロジェクト. 実験医学 27, 1836-1841.

林かおり. (2003). アイスランドの「保健医療分野のデータベース法」及び「バイオバンク法」. 外国の立法, 218, 92-135.