

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 年 12 月 16 日

目次

1. 背景	p3
2. スコープ	p5
3. ゲノム薬理学研究／検査の分類と特徴	p6
4. 一般の臨床検査、研究的検査についての指針	p8
5. 検査前後の説明	p8
6. ゲノム薬理学検査の有用性の確認	p10
7. 個人の遺伝情報の保護	p11
8. ゲノム薬理学に関するカウンセリング	p11
9. ゲノム薬理学検査に用いる生体試料（検体）の取扱い	p11
10. ゲノム薬理学研究を目的とした資料の保管	p12
11. 本ガイドラインの改定	p12
12. 用語の概念と解説	p13
(1) 遺伝子関連検査の分類	p13
(2) 匿名化	p13
(3) ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス;PG _x)と 薬理遺伝学(ファーマコジェネティクス;PG _t)	p14
(4) ゲノムバイオマーカー	p14
(5) ICH	p15
(6) GCP省令	p15
(7) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（三省合同）	p16
(8) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」（遺伝医学関連10学会）	p18
(9) ファーマコゲノミクス（PG _x ）検査の運用指針	p19
(10) ヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）の特性	p20
(11) 遺伝学的検査の倫理問題とゲノム薬理学の特性	p20
13. 参考ガイドライン等	p22
14. ガイドライン検討委員会名簿	p25

1. 背景

適切な薬物療法とは、正しい患者に、正しい薬物を、正しい用量で投与することである。アウトカムを評価するランダム化比較試験によるエビデンスは集団での有効性を示唆するものであって、その結果だけでは患者や疾患の多様性に対応することができない。個々の患者への適切な薬物療法を確立するには、医薬品開発の早期から薬物応答の多様性について検討されなければならない。ゲノム薬理学研究は多様性への対応のための強力なツールであり、ゲノムバイオマーカー¹を用いた早期臨床試験（治験）のみならず、今後はマーカーの同定、確立、妥当性、有用性の検証などを目的とした臨床研究の必要性も増加すると考えられる。ヒトゲノム配列の解読、遺伝子やゲノム解析技術の発展により個人の遺伝情報や腫瘍細胞における遺伝子変異等に関する情報が比較的容易に得られるようになった。しかし本邦ではこれまでこのようなゲノム薬理学研究やその成果を診療に適用する検査に適切に対応できる倫理指針、実施ガイドラインが整備されていなかった。

ゲノム薬理学研究は「薬物応答と関連する DNA および RNA の特性の変異に関する研究」と定義されている²。したがって研究対象は生殖細胞系列の遺伝子変異だけではなく、腫瘍細胞の体細胞遺伝子変異解析や細胞内の遺伝子発現解析も含まれる。

ヒトゲノム、あるいは遺伝子を対象とした研究に関しては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（三省合同指針）³が発表されている。この指針は生殖細胞系列の遺伝子解析を取扱い、体細胞遺伝子変異解析や遺伝子発現解析は対象としていない。また、GCP 省令⁴が適用される医薬品の臨床試験および製造販売後臨床試験は対象としないと明記されているが、その他の臨床研究は対象⁵に含まれている。これは本邦の GCP 省令と ICH-GCP の間で適用対象となる臨床試験が異なることが原因である。なお、これら三省合同指針の対象外となる各種遺伝子検査やゲノム薬理学を利用した治験等が行われる場合においても、三省合同指針の趣旨を尊重し、ゲノム・遺伝子解析研究が科学的、倫理的に適正に実施されるよう通知されている点については配慮が必要である⁶。

一方、遺伝学的検査については、2003 年 8 月に遺伝医学関連 10 学会より「遺伝学的検査に関するガイドライン」⁷が公表されている。これは、遺伝学的検査の倫理的、法的、社会的諸問題（ELSI）や技術的・科学的妥当性等を考慮したガイドラインであり、

¹ 12. 用語の概念と解説の(4)

² 12. 用語の概念と解説の(3)および 13. 参考ガイドライン等の(19)参照

³ 12. 用語の概念と解説の(7)および 13. 参考ガイドライン等の(10)参照

⁴ 12. 用語の概念と解説の(6)参照および 13. 参考ガイドライン等の(13)参照

⁵ 12. 用語の概念と解説の(7)および 13. 参考ガイドライン等の(10)参照

⁶ 12. 用語の概念と解説の(7)および 13. 参考ガイドライン等の(10)参照

⁷ 12. 用語の概念と解説の(8)および 13. 参考ガイドライン等の(4)参照

現在、色々な方面で遺伝学的検査を実施するための規範となっている。この「遺伝学的検査に関するガイドライン」は、薬理遺伝学的検査をも適用範囲としているが、詳細は書かれていない。なお、「遺伝学的検査に関するガイドライン」は、2005年に日本医学会により、日本医学会所属の学会に送付され、会員に周知するように要請がなされている。

以上の指針、あるいはガイドラインは、主として単一遺伝子疾患の研究、あるいは遺伝学的検査を第一の対象としたものである。しかし、薬物反応性に関連するゲノム薬理学における倫理的、社会的、臨床的問題点は単一遺伝子疾患の問題とは大きく異なる⁸。すなわち、これまで公表されてきた指針・ガイドラインにおいては、ゲノム薬理学研究/検査の実施に際して、単一遺伝子疾患に関する研究あるいは他の遺伝学的検査実施に際してのインフォームド・コンセントの取得方法、個人の遺伝情報の保護体制、検査に用いた生体試料の取扱い、検査前後の説明や遺伝カウンセリング等の基準がどのように違うかについては明確に記載されていない。また、腫瘍細胞の遺伝子解析は、これらの指針の適用対象外である。

2008年6月に抗がん剤イリノテカン塩酸塩による副作用の可能性を調べるヒト遺伝子診断薬〔UDP-グルクロン酸転移酵素をコードする遺伝子 (*UGT1A1*) 多型検査〕が初めて厚生労働省から製造販売承認を取得し、11月には保険適用となった。このため、ゲノム薬理学検査の指針が無いことによる臨床現場での混乱を避けるため2009年3月に「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」⁹が公表された（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）。この指針では、個人の遺伝情報の保護に関して、ゲノム薬理学に関わる遺伝学的検査は「健康障害をもたらす単一遺伝子疾患が考えられる場合」は匿名化を含む個人情報の保護や検査結果の開示について、単一遺伝子疾患と同様の対応を義務付けている。即ち、それ以外の場合は、単一遺伝子疾患の場合のような対応を義務付けてはいない¹⁰。

しかし、上記の「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」は、臨床現場において、すでに保険適用となった検査を含むゲノム薬理学検査についての指針であり、その他のゲノム薬理学研究に関しての指針ではない。さらに、*K-ras* (*KRAS*) 遺伝子変異、*EGFR* 遺伝子変異、あるいは乳癌組織の遺伝子発現プロファイルなどが抗がん剤使用についての判断に有用との研究報告も相次いでいる。これらの遺伝子検査は、生殖細胞系列の遺伝子検査ではないため、区別して考慮すべきであるが、臨床現場や医薬品開発の現場でその区別は必ずしも浸透していない。従って、これらについても解説し臨床現場の指針となるようなガイドラインを策定する事の意義は大きい。

以上のように、本ガイドラインの発表前の時点では、生殖細胞系列のゲノム薬理学研究/検査については、GCP省令が適用される臨床試験ではGCP、保険適用となったゲノム

⁸ 12. 用語の概念と解説の(11)参照

⁹ 13. 参考ガイドライン等の(25)参照

¹⁰ 12. 用語の概念と解説の(10)参照

薬理学検査等を臨床の場で検査として用いる場合は、「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」、それ以外は本来単一遺伝子疾患の遺伝子解析を念頭においた「遺伝学的検査に関するガイドライン」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う必要があった。また、体細胞遺伝子変異解を行うゲノム薬理学に関しては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」はあてはまらず、結局「臨床研究に関する倫理指針」¹¹に従って行うことになっていた。

「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」（以下、本ガイドライン）は、ゲノム薬理学情報は単一遺伝子疾患の遺伝学的情報と大きく異なる側面があることを踏まえ、ゲノム薬理学研究並びにその成果を診療に適用する検査を取り扱うガイドラインとして新たに策定した。

なお、ゲノム薬理学研究/検査には、医学、検査医学、薬学など複数の分野が関与することを鑑み、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の5団体がこの策定に関わった。

ゲノム薬理学研究/検査に携わるすべての方面の方々に、本ガイドラインの精神と原則を理解していただくとともに、ゲノム薬理学研究/検査を実施する場合の指針としていただきたい。

2. スコープ

本ガイドラインはゲノム薬理学に関わる医療機関、医療従事者（医師、薬剤師等）、治験や製造販売後調査に関わる製薬企業等および研究者を対象とする。

ICH¹²や厚生労働省は「ゲノム薬理学（Pharmacogenomics: PGx）」を、「薬物応答と関連するDNAおよびRNAの特性の変異に関する研究」、「薬理遺伝学（Pharmacogenetics: PGt）」を、「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」と定義している¹³。以上の定義は古典的な人類遺伝学での定義と必ずしも一致しないが、本ガイドラインでは厚生労働省による定義を用いる。

本ガイドラインの取り扱う範囲は、上記のゲノム薬理学に関わる研究および検査の範囲全体である。即ち、ヒト生殖細胞系列遺伝子解析、ヒト体細胞遺伝子解析、ヒト遺伝子発現解析を含む¹⁴。しかし、個人の遺伝情報の取扱い上、特別な倫理的問題が存在するのは生殖細胞系列の遺伝子解析のみであり、その理由は巻末の「ヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）の特性」の項で詳しく述べる¹⁵。また、ヒト体細胞遺伝子解析

¹¹ 13. 参考ガイドライン等の(7) 参照

¹² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）

12. 用語と概念の解説(5) 参照

¹³ 12. 用語と概念の解説(3)および13. 参考ガイドライン等の(19) 参照

¹⁴ 12. 用語と概念の解説(1) 参照

¹⁵ 12. 用語と概念の解説(10) 参照

とヒト遺伝子発現解析を厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に沿って実施すれば倫理的な問題は生じないと考えられる。従って、ゲノム薬理学が関わる研究および検査を実施する場合、それが次の世代へ伝わる生殖細胞系列の情報を含むか否かを正しく判断することが何よりも大切である。

本ガイドラインは、通常の医療以外の目的で行われるゲノム薬理学検査、例えばDTC (direct-to-consumer) サービス¹⁶として行われるもの、一般市民を対象とした遺伝子検査や、個人識別や血縁鑑定に用いる場合等は対象としない。

3. ゲノム薬理学研究／検査の分類と特徴

ゲノム薬理学研究／検査の使用領域と使用用途に関しては2009年7月にICH、E16ガイドライン（案）¹⁷が公表された。

ICH E16ガイドラインの主たる目的は、医薬品開発に関連したゲノムバイオマーカー適格性確認のための資料を当局に提出する際の様式の統一にあるが、ゲノム薬理学の目的を謳い国際的コンセンサスを有する指針として重要である。ゲノム薬理学の適用領域としては非臨床における薬理・安全性および毒性、臨床における薬理・安全性・有効性であり、使用用途としては患者選択、作用機序の評価、用量の最適化、有効性・安全性のモニタリング、毒性・有害反応の予測によるリスクの最小化である。ICHガイドラインは医薬品開発を目的としたものであるが、ここで示された概念は、治験のみならず、製造販売後調査、治験以外の臨床研究、日常診療においてゲノム薬理学を適用する上で参考となる。

臨床におけるゲノム薬理学は、使用領域において次のように分類できる。

(1) 保険診療と先進医療に関連したゲノム薬理学検査

a. 保険診療下で実施されるゲノム薬理学検査

例えばイリノテカン塩酸塩による重症副作用の発症リスク判断のための *UGT1A1* 多型の検査等のように保険適用となり、診療で用いられるゲノム薬理学検査

b. 先進医療として実施されるゲノム薬理学検査

先進医療¹⁸とは、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、厚生労働大臣が定める「評価療養」の1つであり、保険診療との併用が認められている。複数の検査がゲノム薬理学に関連する先進医療として認められており、施設要件を満たす施設は都道府県への届け出により実施することができる。施設要件には実施医師の条件、

¹⁶ direct-to-consumer genetic testing ; 医療機関を介さず、消費者に直販される遺伝学的検査

¹⁷ 13. 参考ガイドライン等の(22)参照

¹⁸ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/index.html> 参照

倫理委員会の設置、「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」¹⁹の遵守等が含まれている。

(2) 治験、製造販売後臨床試験以外の臨床研究（GCP 適用外）で実施するゲノム薬理学研究

治験や製造販売後臨床試験以外のゲノム薬理学研究としては、以下があげられる。

a. ゲノムバイオマーカーと薬物代謝あるいは薬力学の関連を評価する研究および適切な用量を設定するための研究。

b. ゲノムバイオマーカーと薬剤の有効性、安全性の関連を評価する研究

医師主導型研究として市販後に実施される。介入試験（ランダム化比較試験）として実施される場合、欧米では ICH-GCP が適用され、従ってゲノム薬理学研究も GCP を遵守する必要がある。しかし本邦では治験以外の臨床研究は厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」²⁰が適用されるため、ゲノム薬理学研究に特化した指針はない。観察研究として実施される場合も同様である。（有効性、安全性のモニタリング）

c. ゲノムバイオマーカーと毒性、副作用の関連を評価する研究

市販後医師主導型研究（主として後ろ向きの観察研究、探索的な研究）、あるいは厚生労働省の認めた中心研究施設が副作用報告などをもとに行う研究として実施される。また、医薬品の製造販売業者等が自社製品による副作用の原因調査のために実施する場合もこれに含まれる。

d. ゲノムバイオマーカーの臨床的有用性を評価する研究

ゲノムバイオマーカーを用いた診療が、用いない診療と比較して、予後や QOL を改善することを証明しようとするもので、上記の有効性・安全性のモニタリング、毒性・有害反応の予測によるリスクの最小化に関して臨床的有用性があることの証明となる。これらの試験に関しても日本では GCP 適用とはならない。

e. 将来のゲノム薬理学研究のための遺伝子の保管²¹

使用領域、用途を特定せず将来の探索的研究のための遺伝子の保管が実施されている。

(3) 治験、製造販売後臨床試験（GCP が適用されるもの）に関連したゲノム薬理学研究

治験においては対象患者の選択、用量設定、作用機序の評価、有効性、安全性のモニタリングに関してゲノム薬理学を含む臨床研究が実施されることがある。治験におけるゲノム薬理学研究は、治験実施時に具体的な方法と実施時期が定められている当該薬物の評価に限定した遺伝子解析、および治験実施時に具体的な研究方法、実施時期は定め

¹⁹ 13. 参考ガイドライン等の(26)参照

²⁰ 13. 参考ガイドライン等の(7)参照

²¹ 13. 参考ガイドライン等の(10)および(23)参照

られていないが、当該薬物の評価に限定した遺伝子解析（重篤な副作用が認められた場合の、ゲノムバイオマーカー探索など）がある。これらは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」ではなく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号、いわゆる新GCP省令）が適用され、「ゲノム薬理学を利用した治験について」²²（薬食審査発第0930007号）を遵守する必要がある。施設での審査も治験審査委員会（IRB）のみで実施される。

なお、これら三省合同指針の対象外となる分野においてゲノム薬理学を利用した治験等が行われる場合においても、三省合同指針の趣旨を尊重し、ゲノム・遺伝子解析研究が科学的、倫理的に適正に実施されるよう通知されている点については配慮が必要である。²³

4. 一般の臨床検査、研究的検査についての指針

遺伝学的検査は、すべて臨床検査に含まれるので、臨床検査により得られるデータ（臨床検査データ）についての指針の対象となるのは当然の事である。これらの臨床検査データに関する指針の規制は遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）に求められる規制より厳しくないのが普通である。

前記3の(1)の、保険診療と先進医療に関連したゲノム薬理学検査については医師法等に定められた医療従事者の守秘義務等が個人の臨床検査データにも適用される。

3の(2)の治験、製造販売後臨床試験以外の臨床研究（GCP適用外）で実施するゲノム薬理学検査については「臨床研究に関する倫理指針」²⁴が個人の臨床検査データを取り扱う際の指針に相当する。

3の(3)の治験、製造販売後臨床試験（GCPが適用されるもの）に関連したゲノム薬理学研究についてはGCP省令がこれに相当する。

これら3の(1)-(3)の各場面における臨床検査について言及がある法律、省令、または指針を「各場面における臨床検査、研究検査に関する法律、省令、または指針」と称する。これらの法律、省令、または指針は、すべての遺伝子検査が、もともと臨床検査に含まれることを考えると、当然守るべき規定である。

さらに、ゲノム薬理学検査データは個人情報の一部なので個人情報保護法の対象となる。

5. 検査前後の説明

ゲノム薬理学検査の利用においては、主治医および必要に応じてゲノム薬理学検査に関する専門的知識を有する医師・担当者（薬剤師・看護師・臨床検査技師等）は、検査

²² 13. 参考ガイドライン等の(21)参照

²³ 13. 参考ガイドライン等の(21)参照

²⁴ 13. 参考ガイドライン等の(7)参照

に関し被検者²⁵に十分な説明を行い、自由意思に基づき同意を得る。これら説明者の資格の範囲は、守秘義務が法律で義務付けられている資格とする。守秘義務が法律で義務付けられている職種でない場合は、ゲノム薬理学を担当する診療機関と守秘義務契約を結び、研修などによりゲノム薬理学に関する説明の能力を有する者とする。なお、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の2004年の改定では、ゲノム・メディカルリサーチコーディネータ（GMRC）が説明と同意を担当する実態を反映して、「インフォームド・コンセント履行補助者」の項目が追加された²⁶。

なお、ゲノム薬理学検査を利用する主治医およびゲノム薬理学検査について必要に応じて被検者に説明を行う担当者（薬剤師・看護師・臨床検査技師等）に対しては、講習会またはそれに準ずる教育機会への参加を推奨する。ゲノム薬理学に関する専門的知識の修得が試験範囲とカリキュラムに含まれているゲノム薬理学関連の認定資格の取得を推奨する。

また、ゲノム薬理学検査の一部が遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）であること、ときに単一遺伝子疾患の診断情報を提供することを考慮し、主治医および医療機関は、被検者の希望がある場合には、専門医を紹介する、または遺伝カウンセリング²⁷が受けられる体制を整えておく。

主治医および医療機関は、被検者の検査の利用に必要な情報提供並びにアクセスを確保することが重要である。必要とされる情報は、被検者に提供されるゲノム薬理学検査の製品や検査の内容によって異なる。このため、ゲノム薬理学検査を実施するあるいは検査用の製品を提供する企業、研究所においては、供給するゲノム薬理学に関する製品・検査における特性を明らかにし、前記項目（検査の分析妥当性、臨床的妥当性を含む）それぞれについて分かりやすい情報を主治医および医療機関に提供する。

検査機関（臨床検査室、衛生検査所等）は、薬事承認されていない診断薬を用いてゲノム薬理学検査を実施する際には、分析的妥当性（Analytical validity）を確認し、そのデータをゲノム薬理学検査の委託元に提供する。分析的妥当性の具体的な事項は、測定精度、正確性、分析感度、分析特異性、検査システムの報告可能な結果レンジ、基準範囲、その他の測定性能である。

研究機関での研究的検査の実施に際しても上記分析的妥当性を確認する。

また、臨床的妥当性（Clinical validity）として、検査の臨床的感度、特異度などの値とその対象の評価項目（有効性達成や有害事象発生等）をゲノム薬理学検査の説明書等に表示し、これら情報をゲノム薬理学検査の委託元に提供する。さらに、陽性的中率、陰性的中率も表示する事が望ましい。

²⁵ ゲノム薬理学に関わる検査対象者は「被検者」、研究対象者は「被験者」と表記した。

²⁶ 12.用語と概念の解説(7)参照

²⁷ 8.ゲノム薬理学に関するカウンセリングの項を参照

6. ゲノム薬理学検査、および研究結果の有用性の確認

ゲノム薬理学検査を行うに当たっては、慎重にその臨床的有用性 (Clinical utility) を確認し、被検者に提示する必要がある。

なお、臨床的有用性とは、

- 1) ゲノムバイオマーカーと薬物動態、薬力学の関連の有無
- 2) マーカー検査が患者の選択、薬剤の選択、薬剤の用量の適正化、副作用の予測、有効性の予測に有効かどうか
- 3) マーカー検査の実施が患者の予後を改善するかどうか
- 4) コストの問題

等で判断される。

例えばワルファリン代謝酵素である CYP2C9 の遺伝子多型は、主として観察研究で用量と遺伝子多型、副作用出現と遺伝子多型の関連は示唆されているものの、遺伝子多型に基づいた用量設定のアルゴリズムに関しては他の遺伝子多型や併用薬などの影響も大きく、その有用性は確立していない。また、CYP2C9 の遺伝子多型検査が予後を改善できるか否かはランダム化比較試験が実施されているものの、その有効性については未だ明らかではない。

本来ゲノム薬理学検査の臨床的有用性の評価については、副作用回避（治療安全性、苦痛軽減）のみならず、真のアウトカム（生存期間、無病生存期間、医療経費）を改善するかの検証が必要である。例えば、抗がん剤の投与量を減量するか否かは、治療成績に関するエビデンスに基づき、副作用の重症度と管理のしやすさとの関係で慎重に検討する。ゲノム薬理学検査は、費用と医学的効果 (effectiveness) の両面から評価される必要がある。さらに、費用対効果 (cost-effectiveness) の検証に際しては、患者・被験者にかかる総費用における効果を明らかにする必要がある。臨床的有用性に関する情報は、有用とする根拠（臨床薬理試験、横断研究、前向き、後ろ向きの観察研究、ランダム化比較試験、多施設、単施設など）を明示する。

なお、米国食品医薬品局 (FDA) では妥当性のある (Valid) ゲノムバイオマーカーとして、医薬品添付文書に掲載されているゲノムバイオマーカーを、対象となる薬剤、目的（患者選択、用量の設定、副作用のリスク予測など）、推奨度（推奨、必須など）を付記してリストアップしている。²⁸

ゲノム薬理学研究を行う場合は、その意義について臨床的妥当性と臨床的有用性の面から十分な考察を行い、被検者への開示については、被検者にとってのメリットおよびデメリットを吟味した上で研究計画の作成段階で明示すべきである。

また、ゲノム薬理学研究により得られた研究結果を開示しない場合には、その理由を明確にしたうえで事前に被験者からインフォームド・コンセントを取得しておく。

²⁸ <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.Htm> 参照

7. 個人の遺伝情報の保護

個人の遺伝情報は、広い意味での個人情報の一部であり、個人情報保護法に従うことは当然である。さらに、ゲノム薬理学検査は臨床検査の一部なので、4. 一般の臨床検査、研究的検査についての指針の項で述べたように、「各場面における臨床検査、研究検査に関する法律、省令、または指針」を順守する必要がある。

また、ゲノム薬理学検査により得られる情報が、健康障害をもたらす単一遺伝子疾患に直接関係する際には、匿名化等を行うなど、「遺伝学的検査に関するガイドライン」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」における個人情報の保護の基準に従わなければならない。それ以外の場合は、匿名化の必要性や電子カルテあるいは紙カルテでの取扱いは、その限りでは無く、「各場面における臨床検査、研究検査に関する法律、省令、または指針」に則る。

8. ゲノム薬理学に関するカウンセリング

ゲノム薬理学検査は臨床検査の一部なので、4. 一般の臨床検査、研究的検査についての指針の項に述べたように、「各場面における臨床検査、研究検査に関する法律、省令、または指針」に従い、カウンセリングの必要性について記載されている場合は、カウンセリングを行わねばならない。治療方法の選択や予後についておよび心理的・社会的支援やセカンドオピニオンの紹介等が必要な場合には専門職との連携により被検者を総合的に支援する必要がある。

ただし、健康障害をもたらす単一遺伝子疾患に直接関係する情報については、遺伝カウンセリングを行うなど、「遺伝学的検査に関するガイドライン」²⁹や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」³⁰における遺伝カウンセリングの基準に従わなければならない。

9. ゲノム薬理学検査に用いる生体試料（検体）の取扱い

ゲノム薬理学検査の利用について、医療機関での検体採取は、医師、看護師ときに患者本人であり、検体運搬、保存の担当者にはより多くの職種が関与している。ゲノム薬理学検査の社会的浸透、研究への利用拡大、外部検査機関への委託等を考慮すると、検体採取、運搬、保存に関して、医療機関のみの検査実施状況下で予想される以上の多様な影響要因が発生することが懸念される。ゲノム薬理学検査の測定精度保証のために、検査利用者から測定実施者を含む検体管理、すなわち検体採取、運搬および保存において、適正な品質を確保し不適切な検体に由来する検査誤差を回避する必要がある。この際には、日本臨床検査標準協議会³¹の遺伝子関連検査標準化専門委員会が策定した「遺

²⁹ 13. 参考ガイドライン等の(4)参照

³⁰ 13. 参考ガイドライン等の(10)参照

³¹ 特定非営利活動法人 (NPO) 日本臨床検査標準協議会 : JCCLS; Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards

伝子関連検査における検体品質管理マニュアル」(2009年)³²を参照する。

遺伝学的検査の実施において、検査後の生体試料(検体)について他の研究などへの利用の可能性が懸念されている³³。これらの懸念を払拭し、ゲノム薬理学検査の適切な利用を促進するために、他の臨床検査における試料の取扱いと同様に、日本臨床検査医学会の見解「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」(2009年)³⁴を参照し、「管理者が責任を持って廃棄する」という規定を設けて運用する。

検査機関における業務への使用は、上記見解を参照し、「残存検体の業務への使用は、プール化および/または連結不可能匿名化して行う」という規定を設けて運用する。

なお、検査機関の業務とは、ゲノム薬理学検査に関する分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的精度管理、統計解析、基準範囲の設定、異常値検体の精査、新試薬と現有試薬の比較、測定法の改良と評価などである。

10. ゲノム薬理学研究を目的とした資料の保管

ゲノム薬理学研究を目的とした資料(試料と情報を含む)の保管は、その保管の目的を明確にする必要がある。特に、特定の薬物のゲノム薬理学研究のためだけに用いるのか、他の薬物を含むゲノム薬理学研究を目的とした研究に使用する可能性もあるのか、あるいは疾患研究等を含んだ広い利用を目的とするのかを明確に示す必要がある。さらに匿名化の方法を明記し、資料の保管終了時および終了後の計画についても記載する必要がある。また、各場面における臨床検査、研究検査に関する法律、省令、または指針³⁵を遵守する。

11. 本ガイドラインの改定

本ガイドラインは、今後も議論を継続し、必要に応じて改定する。

³² 13. 参考ガイドライン等の(26) 参照

³³ 13. 参考ガイドライン等の(23) の分類C 参照

³⁴ 13. 参考ガイドライン等の(5) 参照

³⁵ 13. 参考ガイドライン等の(10)(23) 参照

12. 用語と概念の解説

(1) 遺伝子関連検査の分類

遺伝子検査は遺伝子（ゲノムを含む）に含まれる情報を知るための検査であって、外来性の病原体（ウイルス、細菌等）の核酸（DNA、あるいは RNA）を検出・解析する検査を含むが、ヒトの核酸を対象とする遺伝子検査は以下の3分類を含む。

1) ヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）

遺伝学的検査とは生殖細胞系列情報の変化や違いを検出する検査である。生殖細胞系列情報とは生殖細胞系列細胞の中の DNA に起きた変異の結果を言い、それ以外の細胞の中の DNA に起きた変異である体細胞変異と区別される。生殖細胞系列に起きた変異のみが次の世代へ伝わり、体細胞に起きた変異は次の世代に伝わらないと言う大きな違いがある。

2) ヒト体細胞遺伝子検査

体細胞遺伝子検査は癌細胞等の体細胞に起きた遺伝子の変化（変異、欠失、転座等）を検出する検査であり、その情報は変異が起きた細胞の子孫の細胞のみが保有し、次の世代には伝わらない。

3) ヒト遺伝子発現検査

遺伝子発現検査とは、癌等の組織での RNA の発現量を調べる検査である。RNA を逆転写により DNA に変換して測定する手法を含むが、蛋白質や小分子の発現量を測定する検査は含まない。

(2) 匿名化

ある人の個人識別情報が含まれている情報が外部に漏洩しないように、その人に関する情報から個人識別情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。検体に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、他で入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。

匿名化には、次に挙げるものがある。

1) 連結可能匿名化

必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化

2) 連結不可能匿名化

個人を識別できないように、上記(a)のような対応表を残さない方法による匿名化

(3)ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス;PGx)と薬理遺伝学(ファーマコジェネティクス;PGt)

「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)³⁶では、ゲノム薬理学(Pharmacogenomics: PGx)と薬理遺伝学(Pharmacogenetics: PGt)を以下のように定義している。

1)ゲノム薬理学(Pharmacogenomics: PGx):

薬物応答と関連するDNAおよびRNAの特性の変異に関する研究

2)薬理遺伝学(Pharmacogenetics: PGt):

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

(4)ゲノムバイオマーカー

① ゲノムバイオマーカーはICH E15によれば「正常な生物学的過程、発病過程および/または治療的介入など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」と定義されている。

一方FDAでは、承認された薬剤の添付文書に記載されている、用量の設定や有効と思われる患者の選択、有効性の予測、副作用リスクの最小化などに役立つと思われる妥当なゲノムバイオマーカー(valid genomic biomarker)についてリストアップしている³⁷。薬物代謝酵素のDNA配列の変異など生殖細胞系列のみならず*K-ras* (*KRAS*)遺伝子など腫瘍遺伝子の変異などもゲノムバイオマーカーとして取り扱われる。ゲノムバイオマーカーの開発、同定、妥当性の検証は今後の効率のよい医薬品開発や個別化治療の実施に重要である。

② 「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)³⁸におけるゲノムバイオマーカーに関する補足情報(以下の事例では、ゲノム薬理学研究か検査か、生殖細胞系列の遺伝学的情報か体細胞遺伝子変異か遺伝子発現解析か等の分類は行われていない。)

1. ゲノムバイオマーカーは、例えば以下により測定される:

・ 遺伝子の発現 ・ 遺伝子の機能 ・ 遺伝子の制御

2. ゲノムバイオマーカーは、デオキシリボ核酸(DNA)および/リボ核酸(RNA)の1つまたは複数の特性から構成され得る。

3. DNAの特性には以下が含まれる:

・ 一塩基多型 ・ 短い繰り返し配列の多様性(繰り返し数の違い)
・ 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

³⁶ 13. 参考ガイドライン等の(19)参照

³⁷ <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

³⁸ 13. 参考ガイドライン等の(19)参照

- ・細胞遺伝学的な再配列
- 例：転座(translocation)、重複(duplication)、欠失(deletion)、逆位(inversions)
- 4. RNA の特性には以下が含まれる（ただしこれらは限定するものではない）：
 - ・RNA 配列　・RNA 発現　・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
- 5. これら定義はヒト由来試料に限定するものではない
- 6. 蛋白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

(5) ICH

ICH とは、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）³⁹の略称である。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関（WHO）、カナダ保健省、欧州自由貿易連合（EFTA）の 3 組織が参加している。

ICH の目的は、各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることにある。

ICH では、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性にかかわるデータ収集などについてガイドラインを作成し、公表している。ガイドラインが ICH で合意に至ると、そのガイドラインを適用した医薬品開発や臨床試験、医薬品申請が各地域で可能となるよう、各国が法的な整備も含めた必要な措置を取る。

日本では、ICH で合意されたガイドラインは厚生労働省医薬食品局から通知される。

(6) GCP 省令

GCP は、Good Clinical Practice の略であり、医薬品の臨床試験において遵守すべき基準である。

GCP は、ヘルシンキ宣言⁴⁰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、すなわち倫理的、科学的な質の確保することを目的として制定された。ICH-GCP は本来日、米、EU の 3 極間での臨床試験データの相互受入れを促進するため統一基準を提供することを目的としている。

本邦における GCP 省令（1997 施行）⁴¹は内容的には ICH-GCP に基づいているが、治験

³⁹ http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

⁴⁰ 13. 参考ガイドライン等の(1)参照

⁴¹ 13. 参考ガイドライン等の(13)参照

のみに適用される。それ以外の臨床研究は厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」⁴²の適用となるが、これらは指針であって省令ではなく、またゲノム薬理学に関する記載はない。ICH-GCP は医薬品の承認申請を目的とした臨床試験（治験）だけではなく、欧米では市販後も含めすべての臨床試験に原則として適用される。したがって臨床試験におけるゲノム薬理学研究は欧米では全て ICH-GCP が適用されるが、本邦では治験でのゲノム薬理学のみに GCP 省令が適用されるという違いが生じる。

(7) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（三省合同指針）

平成13年3月29日（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）（平成20年12月1日一部改正）文部科学省・厚生労働省・経済産業省

本指針の適用範囲は以下のとおりである。「 」の文章は本文指針より引用した。

「第1 基本的考え方 2 本指針の適用範囲

(1) 本指針は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を対象とし、その研究に携わる研究者等に遵守を求めるものである。適正な研究の実施のためには、研究者等一人ひとりの努力が重要であるほか、研究を行う機関においても個人情報の保護や倫理面での対応を適切に行うために必要な組織体制や環境の整備を図ることが重要である。

なお、診療において実施され、解析結果が提供者およびその血縁者の診療に直接生かされることが医学的に確立されている臨床検査およびそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は、医療に関する事項として、今後、慎重に検討されるべき課題であり、本指針の対象としない。

ただし、これらのヒトゲノム・遺伝子解析についても、診療を行う医師の責任において、個人情報の保護に関する法律に基づく医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのための指針に従うとともに、関係学会等において作成される指針等を参考に、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。」

また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は以下のように定義されている。以下の定義にあるように本指針の対象は、生殖細胞系列の遺伝学的情報を取り扱うヒトゲノム・遺伝子解析研究である。ただし、薬事法等に従い実施されるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関しては、本指針の対象外であることが明確に示されている。

「第6 用語の定義 16 用語の定義

(3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究

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

薬事法（昭和35年法律第145号）に基づき実施される医薬品の臨床試験および市販後調査、又は医療機器の製造、輸入承認申請のために実施される臨床試験およ

⁴² 13. 参考ガイドライン等の (7) および(8)参照

び市販後調査については、同法に基づき、既に医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）および医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成9年厚生省令第10号）により規制されており、本指針の対象としない。

＜本指針の対象とするヒトゲノム・遺伝子解析研究の範囲に関する細則＞

本指針の対象とするヒトゲノム・遺伝子解析研究は、提供者の白血球等の組織を用いて、DNA又はmRNAから作られた相補DNAの塩基配列等の構造又は機能を解析するものであり、その主たるものとして、いわゆる生殖細胞系列変異又は多型（germline mutation or polymorphism）を解析する研究がある。一方、がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究（いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を解析する研究をいい、変異の確認のために正常組織を解析する場合を含む。）、遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究については、原則として本指針の対象としない。ただし、このような研究であっても、子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにする目的で研究が実施される場合には、本指針の対象とする。なお、本指針の対象としないこれらの体細胞変異、遺伝子発現及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究においても、本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる。」

前記細則には三省合同指針の対象としない体細胞変異、遺伝子発現等についても指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれるとの記載に配慮を要する。

なおこれまでは、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」では対象とならない薬事法等に従い実施されるヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施に関する枠組みおよび方針は明確となっていなかった。

「インフォームド・コンセント履行補助者」に関しては以下のように示されている。

第3 提供者に対する姿勢

10 インフォームド・コンセント

(7) 研究責任者は、当該機関に属する研究者等以外の者（以下「履行補助者」という。）との間で、業務の範囲と責任を明らかにする契約を締結することにより、当該履行補助者にインフォームド・コンセントを受けるのに必要な説明を行わせ、その他インフォームド・コンセントを受けるのに必要な業務の一部を行わせることができる。

この場合、研究責任者は、研究計画書にその旨を記載するとともに、必要に応じ当該履行補助者の研修の機会を確保しなければならない。

＜インフォームド・コンセントの履行補助者に関する細則＞

1. 試料等の提供が行われる機関の研究責任者は、試料等の提供が行われる機関に属する者以外の者にインフォームド・コンセントを受けることを行わせる際には、履行補助者を置くことおよび必要に応じて研修方法等について研究計画書に記載し、当該研究計画書は試料等の提供が行われる機関の倫理審査委員会により承認され、試料等の提供が行われる機関の長の許可を受けるものとする。

2. 試料等の提供者又は代諾者等から同意を受けることを含めて行わせる場合は、履行補助者は、原則として、医師、薬剤師等、刑法第 134 条、国家公務員法第 100 条およびその他の法律により業務上知り得た秘密の漏えいを禁じられている者が行う場合に限る。

(8) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会)

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) (平成 15 年 8 月)

本ガイドラインの対象範囲は、遺伝学的検査(染色体検査・遺伝生化学的検査・DNA 検査)であり、生殖細胞系列の遺伝学的情報を取り扱う各種検査が対象となる。

「」はガイドライン本文より引用した。

「I. 本ガイドラインの対象

このガイドラインが適用される遺伝学的検査(染色体検査・遺伝生化学的検査・DNA 検査)は、ヒト生殖細胞系列[注 2]における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査、あるいはそれらに関連する検査であり、確定診断のための検査、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査(いわゆる体質診断を含む)、薬理遺伝学的検査、出生前検査、先天代謝異常症等に関する新生児スクリーニングなどを含む。但し、癌などの体細胞に限局し次世代に受け継がれることのない遺伝子変異・遺伝子発現・染色体異常の解析[注 2]、細菌・ウイルスなどの病原体の核酸検査、および親子鑑定などの法医学的 DNA 検査は対象としない。

[注 2] 遺伝子変異には生殖細胞系列遺伝子変異と体細胞遺伝子変異がある。前者は個体を形成するすべての細胞に共通して存在し、遺伝学的情報として子孫に伝えられ得る変異であり、末梢血液、皮膚線維芽細胞などを用いて検査することが可能である。後者は受精後もしくは出生後に体細胞において後天的に獲得される遺伝子変異であり、主として悪性腫瘍などにみられる変異である。この場合は直接、その腫瘍化した細胞、もしくは組織を用いて検査することが必要である。」

また、ファーマコゲノミクス/ゲノム薬理学に関しては、以下の記載がある。なお、本ガイドラインが策定された平成 15 年(2003 年)時点では、ファーマコゲノミクス/ゲノム薬理学検査等は具体的に実施されていなかったため、今後の必要性についての期待を示した内容に留まっていた。

「IV. 目的に応じた遺伝学的検査における留意点

4. 薬物に対する反応性の個体差を判定することを目的とする遺伝学的検査[注 9]

薬物代謝酵素の遺伝子多型検査による薬剤感受性診断は、直接治療に役立て得る情報であり、有用性が高いと考えられるが、この情報が遺伝的差別などに誤用されることのないよう、他の目的の遺伝学的検査と同様の注意が必要である。

[注9] 薬剤の効果や副作用に個人差があることはよく知られている。最近、いくつかの薬物代謝酵素の遺伝子多型がこの個人差に関係していることが明らかにされてきた。薬剤を投与する前に遺伝学的検査を行い、個々の薬剤の有効性や副作用について予知できるようになれば、患者に対して大きな便益が期待できる。したがって、今後そうした遺伝学的検査の必要性が高まることが予想される。」

(9) ファーマコゲノミクス (PGx) 検査の運用指針

「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(2009年3月24日、11月2日改定)

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

2008年6月に抗がん剤イリノテカン塩酸塩による副作用の可能性を調べるヒト遺伝子診断薬(UDP-グルクロン酸転移酵素をコードする遺伝子(*UGT1A1*)多型判定試薬)が初めて厚生労働省から製造承認を取得し、2008年11月に保険適用となり、2009年3月より発売された。このため、本指針は、日本臨床検査医学会、日本臨床検査標準協議会および日本人類遺伝学会の3団体により2009年3月に公表された。

本指針は、ゲノム薬理学検査の普及と適正な利用の促進を目的とし策定されたものであり、その適用範囲は、遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)とし、体細胞遺伝子検査(がん細胞などにおける治療標的を明らかにするための検査)および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い実施されるヒトゲノム・遺伝子解析研究および薬事法に従い実施される治験(市販後調査を含む)は対象外としている。

また、対象者は、今後のゲノム薬理学検査の普及と適正な利用の促進を踏まえ、ゲノム薬理学検査を提供する主治医と医療機関、ゲノム薬理学検査を提供する診断薬メーカーおよびこれら検査を受託する検査センターであり、本指針の遵守を求めるものである。

本指針では、以下の4項についての方針が示されている。

1. 検査実施時のインフォームド・コンセントについて
2. 検査前後の説明
3. 個人の遺伝情報の保護
4. 検査に用いた生体試料(検体)の取扱い

なお、本指針を公表した時点では、1. 2. 項に示された、検査実施時の説明者およびインフォームド・コンセントを得る者として、「主治医および担当者(薬剤師・看護師)」とされていたが、11月2日の改定時には担当者として「臨床検査技師」が追加され、あわせて3. 個人の遺伝学的情報保護の項に以下のアンダーラインの箇所が追記された。本追記の理由としては、*UGT1A1*多型判定検査により得られる遺伝学的情報がジルベール症候群の診断にも利用されうるものであるが、本症は特段の健康障害とはならないためである。「」は指針本文より引用した。

「現在、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査では匿名化や親展報告書などにより、個人情報保護されている。

ゲノム薬理学検査の実施においても、単一遺伝子疾患が考えられる場合は、医療機関等において、各種安全管理措置(組織的、人的、物理的、技術的安全管理措置)を講じた

上で、個人情報の保護は「匿名化」にて運用する。

ただし、単一遺伝子疾患が考えられる場合でも、原則として、健康障害をもたらさない場合はその限りでない。」

(10) ヒト遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）の特性

生殖細胞系列の遺伝子変化（遺伝子型；SNP等）を検出するヒト遺伝学的検査は、体細胞遺伝子検査、遺伝子発現検査から区別される。前の世代で起きた生殖細胞系列情報の変化は体内のすべての細胞が保有するが、体細胞遺伝子情報や遺伝子発現の情報は現世代の体細胞（癌細胞等）の中の特定の細胞に限られる。従って、「一生変化しない」、「血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる」などの生殖細胞系列の遺伝学的情報が持つ特有の性質は、生殖細胞系列遺伝子検査のみに存在する。そのため、生殖細胞系列の遺伝学的情報のみが遺伝学的検査特有の問題があり、その他の情報にはそのような問題は存在しない。

以上の理由により、体細胞遺伝子検査や遺伝子発現検査の情報は、DNAやRNAから得られたものであっても通常の個人の臨床情報である血液学的検査、生化学的検査の情報と同様に取り扱うのが適当である。

(11) 遺伝学的検査の倫理的問題とゲノム薬理学の特性

世代を超えて伝わるヒトゲノム、あるいは遺伝子の情報（生殖細胞系列の遺伝学的情報）の倫理問題に関し、二つの異なった主張が存在する。ユネスコによる「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」や、その流れをくむ多くの宣言やガイドラインでは、生殖細胞系列の遺伝学的情報は「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、国際医科学協議会（CIOMS）⁴³が2005年に発行した”Pharmacogenetics – Towards improving treatment with medicines”では、このような「遺伝子例外主義」に強く反対し、「薬理遺伝学的データを含むすべての遺伝データは、広い範囲をもつ医学データの一部として考えられるべきであり、別個に分類されるべきではない」と主張している。この二つの考え方は、一応、遺伝学的情報のすべてを含む範囲に及ぶ、としているものの、ユネスコの宣言では単一遺伝子疾患の遺伝学的情報に重点が置かれているのに比較し、CIOMSの勧告ではゲノム薬理学に重点が置かれているという違いがある。また、ユネスコの宣言の時代にはヒトゲノムや遺伝子の全容の解明が進んでいなかったために、遺伝学的情報には多くの不明の部分があり、予期せぬ情報を含んでいることが、遺伝子や遺伝学的検査を特別扱いする大きな理由となっている。

個人に対する薬物反応性とゲノム、あるいは遺伝子の関連を取扱う分野がゲノム薬理学である。ゲノム薬理学には体細胞における遺伝子変異、あるいは遺伝子発現なども含まれるが、世代を超えて伝わる生殖細胞系列の遺伝情報（これを遺伝学的情報という）

⁴³ 国際医学団体協議会（CIOMS）：Council for International Organizations of Medical Science

のみが遺伝学的検査特有の倫理問題を有する。

遺伝学的情報の、他の医学データとの際立った特徴は、1. 一生変化しないこと、2. 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること、の二つである。そのため、通常の臨床情報とは異なった注意が必要であり、インフォームド・コンセント、匿名化を含む個人情報の保護、検査に用いた生体試料の取扱い、検査前後の遺伝カウンセリングに際しての注意などが必要であるとされる。なお、以上の性質はまた、遺伝学的情報が研究や臨床上で極めて強力な威力を発揮する理由でもある。例えば、連鎖解析の成功や本人の確認、親子鑑定を含めた親族鑑定において強力な威力を発揮するのは、上記の遺伝学的情報の性質に依存している。

ゲノム薬理学情報についても、生殖細胞系列の遺伝学的情報である限り、これと同じ性格を持つ。即ち、ゲノム薬理学に関する遺伝型は一生変化しない。しかし、ゲノム薬理学情報については「表現型を避ける事が可能である」という、多くの遺伝学的情報と大きな違いがある。つまり、リスクのある遺伝型を持っていても、特定の薬物の使用により初めて表現型が生じるのであり、その薬を避ける事により表現型を回避できる。これは、本人だけでなく、親族についても言える事である。

しかも、多くのゲノム薬理学情報の場合、遺伝型と表現型の関係において、単一遺伝子疾患より多因子疾患に類似している場合が多い。つまり、遺伝型と表現型が一对一に対応せず確率的な対応である場合がほとんどである。つまり、浸透率が低い。浸透率が低い理由は、遺伝以外の要因が関与するためと考えられる。このように浸透率が低い遺伝学的情報の場合、本人においても家族においても、遺伝学的情報による表現型の予測力は弱い。

以上に述べた、1. 表現型が不可避ではない、2. 表現型の予測力が弱い事が多い、という二点で、ゲノム薬理学情報は単一遺伝子疾患の遺伝学的情報とは別の対応が必要であると考えられる。即ち、遺伝型は確かに一生変化しないが、表現型は必然ではなく、しかも予測力が弱い。また、家族の遺伝型は予測できても、家族の表現型の予測力も弱い。これは、重症の単一遺伝子疾患の場合のように、疾患型の遺伝型とわかれば患者は一生重症の疾患に苦しみ、家族も特定の確率で同じ疾患に苦しむ場合に比べ深刻さは低い。例えば、ある薬物による重篤な副作用の原因が遺伝子にあると確定し、親族も同様の可能性があるかと判定されても、親族はその特定の薬物の服用を避ける事が出来るし、実際にその薬物を一生の間に服用しなければならない場合はそれほど多くは無い。以上の点から、ゲノム薬理学情報の倫理的問題の程度は、単一遺伝子疾患の場合より相当に低いと考えられる。

13. 参考ガイドライン等

- (1) ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」
(2008年10月修正：WMA（世界医師会）)
<http://jshg.jp/news/data/helsinki.pdf>
- (2) 「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」 第32回ユネスコ総会採択（2003年10月）
<http://www.mext.go.jp/unesco/009/005/004.pdf>
- (3) 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
(平成16年12月24日通達 平成18年4月21日改正) 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- (4) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」(平成15年8月)
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)
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- (5) 「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」
-日本臨床検査医学会の見解-
(2002年5月25日 2009年12月19日改訂) 日本臨床検査医学会
<http://www.jslm.org/committees/ethic/kaikoku201002.pdf>
- (6) 「患者の病理検体（生検・細胞診・手術標本）の取扱い指針」について」
(平成17年5月10日) 日本病理学会 外科関連学会協議会
http://jsp.umin.ac.jp/guidelines/guideline_090114.html
- (7) 「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日 平成16年12月28日全部
改正 平成20年7月31日全部改正) 厚生労働省
<http://www-bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- (8) 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集（Q&A）の周知について
(平成20年12月26日) 厚生労働省医政局研究会開発振興課長
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/gigisyokai.pdf>
- (9) 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」
(平成13年4月10日策定 平成16年9月16日改正 平成19年4月1日改正)
社団法人日本衛生検査所協会
<http://www.jrcla.or.jp/>
- (10) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
(平成13年3月29日策定 平成16年12月28日全部改正 平成17年6月29日一
部改正 平成20年12月1日一部改正) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genome/04122801.htm
- (11) 薬事法 昭和35・8・10・法律145号
<http://www.houko.com/00/01/S35/145.HTM>

- (12) 「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」実施要領
http://members3.jcom.home.ne.jp/yrq01133/E2BM2/20080229_0706002_b.pdf
- (13) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号)
最終改正：平成二一年三月三十一日 厚生労働省令第六八号
- (14) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医薬品の臨床薬物動態試験について」
(医薬審発第796号) (平成13年6月1日)
<http://www.nihs.go.jp/phar/material/material2/C1PkQa.pdf>
- (15) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について」
(医薬審発第813号) (平成13年6月4日)
- (16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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提供について」
(薬食審査発第0318001号) (平成17年3月18日)
http://www.jhsf.or.jp/hsmag/publish/info_20050318_01.pdf
- (17) 厚生労働省医薬局安全対策課長通知「重篤な皮膚有害事象などに関する研究への協力について(依頼)」(薬食安発第061500号) (平成18年6月15日)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/181002-c00.pdf>
- (18) ICH E15 guideline :DEFINITIONS FOR GENOMIC BIOMARKERS,
PHARMACOGENOMICS, PHARMACOGENETICS, GENOMIC DATA AND SAMPLE
CODING CATEGORIES (E15)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/step4_e15_e.pdf
- (19) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知および厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「ゲノム薬理学における用語集について」(薬食審査発第0109013号) および(薬食安発第0109002号) (平成20年1月9日)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf
- (20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室
「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」
(平成20年4月4日)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/200408-a00.pdf>
- (21) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
「ゲノム薬理学を利用した治験について」
(薬食審査発第0930007号) (平成20年年9月30日)
<http://www.jmacct.med.or.jp/report/files/other080930.pdf>
- (22) DRAFT CONSENSUS GUIDELINE GENOMIC BIOMARKERS RELATED TO DRUG
RESPONSE:CONTEXT, STRUCTURE AND FORMAT OF QUALIFICATION SUBMISSIONS (E16)
Current Step 2 version dated 10 June 2009
http://www.pmda.go.jp/ich/e/step3_e16_09_07_31_e.pdf

- (23) 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) (2008年3月14日) 日本製薬工業会 医薬品評価委員会
<http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/phamageno.html>
- (24) 「OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing」
「分子遺伝学的検査における質保証に関するOECDガイドライン」
(2007年5月) <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>
- (25) 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」 (2009年3月24日、11月2日改定)
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
<http://jshg.jp/news/data/pgx.pdf>
- (26) 「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」 (2009年2月)
日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会
http://www.jccls.org/techreport/tentative_guideline.pdf

14. ガイドライン検討委員会名簿

- 日本人類遺伝学会 薬理遺伝学委員会 委員長 鎌谷 直之
- 日本臨床検査医学会 遺伝子委員会 委員長 宮地 勇人
- 日本臨床薬理学会 ゲノム委員会 委員長 植田 真一郎
- 日本 TDM 学会 理事長 谷川原 祐介
- オブザーバー 日本臨床検査標準協議会
遺伝子関連検査標準化専門委員会 副委員長 堤 正好