

治験におけるファーマコゲノミクスの現状に関する医療機関を対象としたアンケート調査



欧州製薬団体連合会技術委員会 (EFPIA-J TC) PGx タスクフォース
宍戸 晃, 黒木 義弘, 大石 哲久, 後藤 好史, 新明 智, 高岸 正幸

【背景と目的】

■近年、PGxは医薬品開発に活用され、いくつかの成果が得られている。我々は、治験におけるPGxの現状を把握するため、2006年、2008年および2010年にEFPIA-J加盟会社を対象にアンケート調査を実施した。これまでの調査から、EFPIA-J加盟各社はPGxへの関心が高く、日本における治験に積極的に導入してきていることが示された。一方で、規制当局、業界団体等から公表されている各種の指針、基準等に対する準拠状況や解釈が一様ではない現状がうかがえた。同様の状況は治験依頼者のみならず、治験実施医療機関においても存在すると考えられたため、医療機関を対象としたアンケート調査を実施し、治験実施医療機関の視点からの現状と課題を把握することとした。

【方法】

■2012年7~8月に社団法人日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークに登録している医療機関を対象に治験におけるPGxへの取り組みに関するアンケート調査を実施し、37施設(内訳:公立大学病院 8, 私立大学病院 6, 国立病院機構 3, 国立病院 2, 私立病院 16, 診療所 2)から回答を得た。PGxを含む治験(将来評価するための検体採取のみの場合も含む)の実施経験のある30施設から得られた回答を以下に示す。

【結果と考察】

I 背景(PGx治験の実施数/承認状況等)

①PGxを含む試験の実施経験

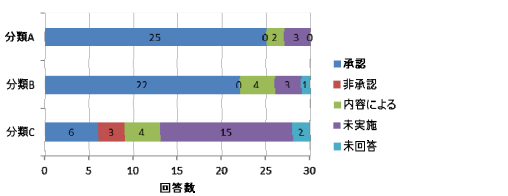
◆最近1年間に21施設(70%)が1-5試験, 3施設(10%)が6-10試験, 5施設(17%)が11以上のPGx治験を審議したと回答した。⇒**実施されているPGx試験の多くは国際共同治験であった**

		PGx検討を含む国際共同治験数				Total
		0	1-5	6-10	≥11	
PGx検討を含む 治験数	0	1				1
	1-5	3	18			21
	6-10		2	1		3
	≥11		1	1	3	5
	Total	4	21	2	3	30

②PGxの承認状況

◆PGx治験のIRB承認の可否に関して分類A/B/C毎に下図に示す。分類A及び分類Bでは非承認と回答した施設はなかった。分類Cでは未経験が半数を占めた。⇒**企業が分類CのPGx治験の実施を躊躇している可能性があると考えられる。**

PGx治験のIRB承認の是非

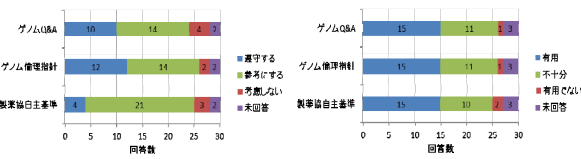


II IRBでの審議について

③PGxのガイドライン/指針

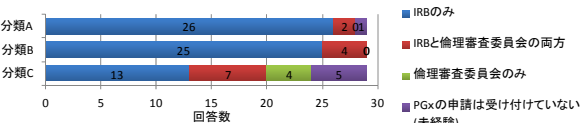
◆80%以上の施設がゲノムQ&A及びゲノム倫理指針を遵守または参考にしており、70%の施設が製薬協自主基準を参考にしていると回答した。また、20% (6/30)の施設が複数のガイドラインが存在することに対して弊害があると回答しており、ガイドライン間で規定が異なっていることが問題視されている。⇒**ゲノムQ&A遵守の徹底が必要であると考えられる。また、ガイドライン間の規定の整合性を考慮するなどの改訂が望まれている。**

ガイドライン/指針の適用



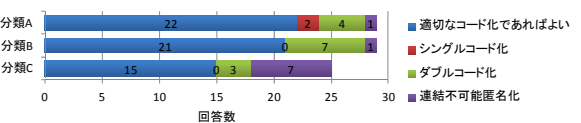
④PGx治験の審議

◆分類A及びBでは、IRBのみの審議と回答した施設がほとんどであった。分類CではIRBと倫理審査委員会の両方及び倫理審査委員会のみの合計が11施設であり、IRBのみの11施設と同数であった。分類Cの審査を経験していないIRBもあった。⇒**ゲノムQ&Aの規定どおり分類A及びBではほとんどIRBのみの審議であったが、分類CではIRBに加えゲノム倫理指針による倫理審査を採用している施設があった。**



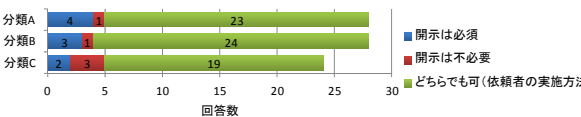
⑤PGx検体のコード化/匿名化

◆分類A及びBでは「適切なコード化であればよい」と回答した施設が多くを占めた。ダブルコード化と回答した施設は、分類A、B、Cでそれぞれ4、7、3施設であった。分類Aではシングルコード化と回答した施設が2施設、分類Cでは連結不可能匿名化と回答した施設が7施設であった。⇒**ゲノムQ&Aでは「適切なコード化」としか規定していない。これを反映して多くは「適切なコード化であればよい」との回答であったが、分類Cで連結不可能匿名化としている施設数がやや多いのは、製薬協自主基準での「分類Cは連結不可能匿名化」の規定を採用しているためと考えられる。**



⑥個別のPGx解析結果の提供者への開示

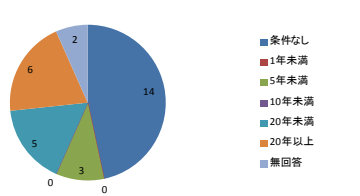
◆分類A、B、Cによらず、「開示、非開示のどちらでも可」と回答した施設がほとんどであった。開示が必須と回答した施設は、分類A、B、Cでそれぞれ、4、3、2施設であった。また、分類Cでは、開示が不必要との回答が3施設であった。⇒**すべてのガイドライン等で原則開示と規定されているが、多くの施設では「開示、非開示のどちらでも可」と回答している。これは、依頼者の意向に対応した結果と考えられる。**



⑦PGx検体の保管期間

◆30施設中14施設でPGx検体の保管期間を制限していなかった。保管期間について条件を設定する場合、1~5年の保管よりも10~20年あるいはそれ以上の長期の保管期間が想定されていた。⇒**PGx検体の保管期間に関するコンセンサスはないが、長期の保管も許容することにより多様なプロトコールに対応していると考えられる**

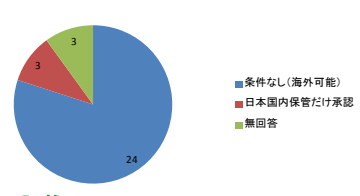
PGx検体の保管期間



⑧PGx検体の保管場所

◆30施設中24施設ではPGx検体の保管場所を制限していないが、3施設は日本国内保管を条件としていた。⇒**治験依頼者のグローバル化に対応し、多くの医療機関ではPGx検体の保管場所を制限していない。**

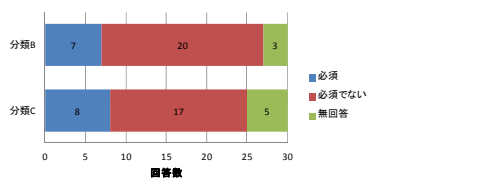
PGx検体の保管場所



⑨解析対象遺伝子の記載

◆分類B、Cともに、IRB/EC審議時に解析対象遺伝子の記載を必須としない施設数が必須とする施設数を上回った。⇒**最新の医学的知見や解析技術の進歩を踏まえ、解析対象遺伝子の記載を必須としないことは現実的であるが、PGx解析前に解析対象遺伝子を含めて再度IRB/ECで審議される場合もある。**

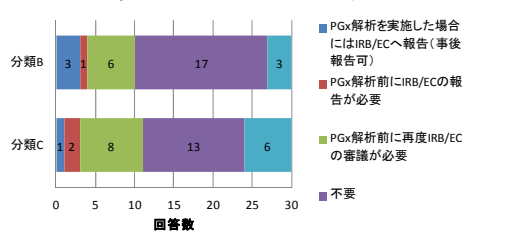
解析対象遺伝子の記載



⑩PGx解析実施時の審査/報告

◆分類B、Cともに多くの医療機関でPGx解析実施時に審議、報告を求めている。一方で、IRB/ECへの報告あるいは審議を求めている医療機関も存在している。⇒**PGx解析実施時のIRB/ECによる審議あるいは報告についてコンセンサスはない。**

IRB/ECでの解析実施時の審査



⑪IRBについて

◆IRB委員のゲノム専門委員の存在について

PGxの審議に関してゲノム専門家(アドバイザー含)を含めて行っているIRBは17施設(57%)であった。また、対応していないIRBは11施設(37%)であった。⇒**多くのIRBでPGxの審議でゲノム専門家を含めての審議を行っていない。**

ゲノム専門委員はいる	4 (13)
専門委員はいないが、詳しい委員はいる	8 (27)
委員ではないが、アドバイザーがいる	5 (17)
対応はしていない	11 (37)
無回答	2 (7)

◆IRBの手順書について

PGxに関連した手順書を作成している施設は6件(20%)であった。手順書を作成していないIRBは22件(73%)であった。⇒**多くのIRBでPGxに関連した手順書を作成していない。**

◆IRBでの施設特有の審査(承認)要件

- ・分類BおよびCは、PGxリサーチを実施する時には、研究計画を事前にIRBへ報告する
- ・分類C検体については、IRB前にゲノム審査委員会で審査する
- ・PGxの目的が明確になっていることが承認条件である。
- ・PGxに関する施設作成のチェックリストの提出。

◆PGxの実施上の問題点

- ・将来何に使われるか不明な場合、被験者同意時の説明に困る。実際に解析を行っているのか、またはその結果がどうであったのか明確な回答を得られない事がある。
- ・患者の了解を得るための説明に時間がかかる。
- ・PGxの詳細についてプロコールに記載ない場合が多い。
- ・当該薬物の評価に限定されない研究は、付随試験として実施することが治験実施には必要である。
- ・PGx(分類BまたはC)が必須で、PGx研究実施時に当院への報告が出来ない場合、治験が実施できない。

III 治験依頼者の対応について

⑫治験依頼者の担当者(治験担当モニター等)のPGxの理解度

治験依頼者のモニターのPGx理解度について、良く理解していると回答した施設はなかった。まあまあ理解していると回答した施設は15件(50%)とほとんど多かったが、全く理解していないまたはあまり理解していないと回答した施設が11例(37%)もあった。⇒**治験依頼者の担当者の対応の問題が何えた。**

よく理解している	0
まあまあ理解している	15 (50)
あまり理解していない	8 (27)
全く理解していない	3 (10)
無回答	4 (13)

◆治験依頼者(依頼者/企業として)のPGxの対応

治験依頼者のPGx研究の説明や質疑事項の対応について、満足、やや満足と回答した施設が半数以上であった。やや不満または不満と回答した施設が36%以上もあった。⇒**治験依頼者の担当者の対応の問題が何えた。**

	満足	やや満足	やや不満	不満	無回答
PGx研究の説明	1 (3)	14 (47)	8 (27)	4 (13)	3 (10)
質疑事項の対応	1 (3)	15 (50)	7 (23)	4 (13)	3 (10)

◆治験依頼者に求めるもの(コメント回答)

- ・PGxのメリットや利用価値について明確にしてほしい
- ・分かり易くPGxの説明してほしい。たとえば、PGxの担当者の説明など(モニターの理解が不十分なため)
- ・PGxの実施体制や実施手順(検体の輸送、保管)、研究実施の報告体制をプロコール等に明確にしてほしい
- ・PGx研究の実施状況の報告
- ・当該治験薬の有効性/安全性に関係しない研究を治験実施計画書に組み込むべきではない。治験は製造承認取得のための試験である
- ・実のある研究結果が得られないような資源の無駄使いとなり、それが結果的に薬価に跳ね返るならしめない方がよい

IV 総合コメント

- ガイドラインなどの体制の整備・情報開示
 - ・EU/USなど諸外国の現状(問題点を含めた)の開示
 - ・ガイドライン/指針等の統一化
- プロトコールなどのオペレーション上の整備
 - ・PGx関連の教育・研修資料の提供
 - ・PGxプロトコールの整備及び別冊化
 - ・プロトコールや同意説明文書への記載内容(項目)の統一
- その他
 - ・PGx資材が海外規格なため国内で適応できない場合がある

⇒**2010年に実施した欧州製薬会社への実施したアンケート結果と同様にガイドラインや指針などの解釈が一様でないため、改善を望む意見もあった。また、治験依頼者へのプロコールの整備などを望む意見もあり、治験依頼者を含めた関係者による環境整備が重要であることがうかがえた。**

【用語説明】
ゲノムQ&A:ゲノム薬理を利用した治験について(医薬審査発第0930007号)ゲノム倫理指針:ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(H16.12.28(H20.12.1改訂))製薬協指針:医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノム実施に際し考慮すべき事項(暫定版, 2008.3.14)
PGx分類は「ゲノム薬理を利用した治験について(医薬審査発第0930007号)を基に分類」【分類A】:治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されているもの【分類B】:治験実施時にゲノム・遺伝子解析の対象や実施時期が具体的に特定されておらず、将来的に当該治験薬の評価に係る解析を実施しようとしているもの【分類C】:当該治験薬の評価とは関係ない、疾患関連遺伝子の探索等を目的としたゲノム・遺伝子解析

【結語】

■今回のアンケートは、回答施設数が少なかったものの、医療機関においても治験におけるPGxの実施経験を積んでおり、その多くは国際共同治験であった。PGx治験の承認については分類A及び分類Bは受け入れられており、その審議はゲノムQ&Aの規定通りIRBのみとなっているが、分類Cを含む試験の実施のハードルは高い状況が窺えた。PGxのガイドラインについては、ゲノムQ&Aを遵守または参考にしている施設が80%にとどまらず、医療機関での取り扱いが一様ではなく、さらなるガイドラインの浸透が必要であると考えられた。治験依頼者の対応については、モニターのPGxの理解度不足との回答が多く、治験依頼者側の対応に改善が必要であることが窺えた。医薬品に関連しない分類Cについて、Q&Aでは治験でサンプルを採取や実施が可能であると記載されているが、治験に携わる全ての関係者間でコンセンサスが得られていないため、PGxの必要性、利用価値、サンプル取扱いなどについての協議の必要性が示唆された。また、最近、国内で実施される国際共同治験が増えてきていることも考慮すると、国際的な協調を踏まえ、治験におけるPGxが実施しやすいようになるようなガイドラインの作成、実施医療機関におけるPGx試験に対するガイドラインに沿った対応ならびに治験依頼者から医療機関へのPGxの必要性等の明確な説明など、治験に携わる全ての関係者による環境整備が重要であると考えられた。

【謝辞】

■今回のアンケート調査にご協力頂いた社団法人日本医師会治験促進センターならびにアンケートにご回答頂きました医療機関の方々に厚く感謝申し上げます。