

院内における PGx 検査の体制構築に向けた取組みについて

寺田智祐¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部

Construction of new framework for pharmacogenomics on clinical practice

Tomohiro TERADA¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

In recent years, there has been substantial progress in the field of pharmacogenomics (PGx). Some of PGx have already been achieved in clinical practice, and many followers will be applied in the near future. In this context, we have to construct the framework for PGx testing on the routine clinical practice at Shiga University of Medical Science Hospital. As the first step, PGx guideline from Shiga University of Medical Science Hospital was established.

Keyword Pharmacogenomics, PGx, guideline, clinical practice

はじめに

遺伝子関連検査は、病原体（ウイルス、細菌など）の検出やがん細胞における特異的遺伝子異常の検出のみならず、分子標的療法における治療薬の選択や効果予測に用いる体細胞遺伝子検査が、保険診療として実臨床に導入され、その数も年々増加している。さらに遺伝子関連検査は、治療薬の副作用予測や投与量調節にも利用可能となり、薬物代謝などに関係した遺伝子検査、すなわちファーマコゲノミクス (pharmacogenomics: PGx) 検査として利用が拡大しつつある[1-3]。PGx 検査としては、2008 年 11 月に抗がん剤イリノテカンの代謝酵素の遺伝子多型を調べる UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)多型検査が初めて保険適用となった。また、保険適用にはなっていないものの、スタチンによる重症筋障害に関係する SLCO1B1 遺伝子[4]、C 型肝炎のインターフェロン治療時の IL28B 遺伝子[5]、カルバマゼピンによる重症薬疹と HLA の遺伝子多型[6]、各種薬物の代謝に関わるチトクローム P450 (CYP)の遺伝子[7]など、PGx 検査の臨床的有用性が臨床薬理学的研究で明らかにされてきた。一方で、このような新規の治療、診断技術を導入するにあたっては、後述の様々な問題点が存在する。本稿では滋賀医科大学医学部附属病院における PGx 検査の体制構築に向けた取組みに関する現状と今後の方針について概説する。

PGx 検査の現状

ゲノム情報を臨床や予防へ応用する際には、以下の

4 つの要素を考慮する必要がある。

- 1) 分析的妥当性
- 2) 臨床的妥当性
- 3) 臨床的有用性
- 4) 倫理的、社会的、法的問題

(ELSI: ethical, legal and social issues)

中でも 4) 倫理的、法的、社会的問題 (ELSI: ethical, legal and social issue) については十分な考慮が求められる。これまで、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査においては、匿名化や親展報告書などにより、これらの諸問題に対応してきた経緯がある。これは、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査で得られた結果は、「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」、「世代を超えて受け継がれる」という、生殖細胞系列遺伝子に特有の性質を有しているためである。

一方、PGx 検査は生殖細胞系列遺伝子検査に相当するが、その目的は、薬物の効果や副作用の予測補助であり、単一遺伝子疾患における診断とは異なる。具体的には、PGx 検査で得られる遺伝情報は「表現型(副作用等)を避けることが可能である」という点で、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査により得られた結果とは異なる。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(副作用等)が生じるため、対象の薬物を使用しなければ表現型(副作用等)を回避することができる。さらに、PGx 検査で得られる遺伝型(検査結果)と表現型(副作用出現や投与量)の関係は、遺伝子以外の要因(環境要因)が関与するため、1対1には対応しておらず、浸透率が

低い多因子疾患の遺伝素因のように、表現型の予測力が必ずしも高くない。このような観点から、PGx 検査は生殖細胞系列遺伝子検査に相当するが、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の結果とは異なる特性を有していると考えられている。

2008年11月に、グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)の遺伝子多型解析が保険適用となったことをきっかけにして、ガイドラインの改訂や新規制定が行われてきた。しかし、各施設間で、生殖細胞系列遺伝子検査の考え方についてはばらつきがあるため、PGx 検査を実施・運用しようとする施設において、一定の方針を明確にすることが指針上求められている。

国内ガイドラインでの取り扱いを例に挙げると、2011年2月に日本医学会は、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の中で、PGx 検査について以下のように示している(以下、ガイドライン本文より引用)。下線部にあるように、関連ガイドラインを参照した上で、通常の診療情報と同様に扱うことができることとされている。

3. 遺伝学的検査の留意点

3-4) 薬理遺伝学検査

ゲノム薬理学検査に含まれる薬理遺伝学検査[注5]は、生殖細胞系列の遺伝情報を取扱うものであるが、以下の特性があるため、単一遺伝子疾患の遺伝情報とは異なり、診療の場においては、関連ガイドライン「注5」を参照した上で、通常の診療情報と同様に扱うことができる。

- 危険な副作用をもたらす薬物、または有効性に乏しい薬物の投与を回避できること
- 適切な投与量を推定できること
- 遺伝型に基づく表現型の予測力が必ずしも高くないこと

[注5]ゲノム薬理検査と薬理遺伝学検査

「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)では、「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。本定義に従えば、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。なお、本ガイドラインにおいては、前記定義を踏まえたうえで、薬物応答に関して生殖細胞系列の遺伝情報を取扱う検査を薬理遺伝学検査として定義し、ガイドラインの適用範囲とした。これらの検査に関連した指針等には、「ファーマコゲノミクス

検査の運用指針」および「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」がある。

上記のガイドラインで記載されている「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」は、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が合同で策定し、初版が2009年3月に公表された。その後、数回の改訂を経て、2012年7月に第4版が公表され、PGx 検査を実施・運用しようとする施設毎に次の8つの課題についての方針を明らかにするように示された(以下、ガイドライン本文より引用)。本ガイドラインでも、一定の条件下で通常の臨床検査と同様に扱うことが容認されうるとされている。

1. 実施予定のPGx 検査が「PGx 検査運用指針」の対象となる遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)か、対象外である体細胞遺伝子検査かの確認を行う。
2. PGx 検査が遺伝学的検査の場合には、検査の対象が単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝情報を明らかにする遺伝学的検査か否かを確認する。
3. インフォームド・コンセントの取得に際して、被検者への説明と同意を文書により行うか否かの方針を決める。
4. PGx 検査項目を、院内のオーダーリングシステムに掲載するか否かの方針を決める。
5. PGx 検査を検査センター等に外部委託する際に被検者(患者)氏名を匿名化するか否かの方針を決める。
6. 院内電子カルテへ PGx 検査の結果を掲載するか否かの方針を決める。
7. オーダーリングシステムや電子カルテへのアクセス制限をどのように設けるのかの方針を決める。(被検者(患者)に関わる診療情報の共有化と個人遺伝情報保護体制の整合性をどのように図るのかについての方針を決める)。
8. PGx 検査を実施する際に、医療機関に設置された倫理審査委員会による審査が必要か否かの方針を決める。

なお、PGx 検査の情報管理として、被検者(患者)の匿名化、オーダーリングシステムへの掲載、検査結果の電子カルテ掲載等については、各種安全管理措置を講じた上で、以下の場合には通常の臨床検査と同様に扱うことが容認されうる。

- 体細胞遺伝子検査に分類される PGx 検査の場合
 - 検査対象となる遺伝子が単一遺伝子疾患の原因遺伝子である生殖細胞系列の PGx 検査であっても、被検者に健康障害をもたらさない場合
- 以上、「PGx 検査運用指針」を遵守し、1.~8.に示し

た課題等を踏まえた上で、PGx 検査の実施体制全体を施設として取り決める必要がある。

本院での対応

上記の2つのガイドラインの原則を確認しつつ、2013年2月より、薬事委員会、基礎と臨床の融合研究発表会、臨床倫理委員会などで、本院におけるPGx検査の位置付けについて議論を重ねてきた。その結果、PGx検査については、個人の遺伝情報の保護よりも治療上の有益性を優先する方がベターではないかという一定のコンセンサスが得られた。この原則のもと、上記1.~8.については、以下のように対応することとなった。

1. 生殖細胞系列遺伝子検査を対象とする。ただし、対象とする遺伝子は、医学的評価の定まっているものとし、米国あるいは日本の添付文書で、医薬品の有効性あるいは安全性と関連のあることが記載されている遺伝子多型とする。体細胞遺伝子検査に分類されるPGx検査の場合は、通常の臨床検査と同様に扱う。
2. 健康障害をもたらす単一遺伝子疾患の遺伝学的検査は、PGx検査に含めない。
3. PGx検査におけるインフォームド・コンセントの取得は、文書による同意は必ずしも必要としない。ただし、患者が希望する場合や説明者が必要と考える場合には、被検者への説明と同意を文書により行う。
4. PGx検査項目を、院内のオーダーリングシステムに掲載する。
5. PGx検査を外委託する際には、被検者（患者）氏名を匿名化しなくても良いことを原則とする。
6. 院内電子カルテへPGx検査の結果を掲載する。
7. オーダーリングシステムや電子カルテへのアクセス制限は原則設けない。
8. PGx検査の対象や運用は、臨床倫理委員会での承認を必須とする。

ただし、PGx検査の情報管理の安全管理措置として、9.に掲げる研修会の開催と受講を設定することにした。

9. 医療従事者は、1年に少なくとも1回は、医療倫理や電子カルテの守秘義務に関する研修会を受講しなければならない。

以上、本院におけるPGx検査の体制構築に向けた取組みとして、ガイドラインの作成を中心とした概略を記した。電子カルテへの実装等の具体的な取組みについては医療情報部や検査部等の関連部署と連携を取りながら進め、並行して薬剤部内でのPGx検査の運用指針を確立する。より安全で先進的な医療の提供には、基礎研究と日常診療の融合が求められるが、

PGx検査体制の構築により、シームレスな融合が可能となるものと期待している。

参考ガイドライン

- I. 日本医学会 『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』2011年2月
- II. 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『ファーマコゲノミクス検査の運用指針』2012年7月2日改訂
- III. 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『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』2010年12月16日
- IV. 「日本の未来を拓く医療～治療医学から先制医療へ」、井村裕夫編集 第2章 1.ゲノム情報、鎌谷直之、pp48-55、診断と治療社、2012年12月

文献

- [1] M.A. Hamburg, F.S. Collins, The path to personalized medicine, *N Engl J Med*, 363 (2010) 301-304.
- [2] L. Wang, H.L. McLeod, R.M. Weinshilboum, Genomics and drug response, *N Engl J Med*, 364 (2011) 1144-1153.
- [3] E.G. Phimister, W.G. Feero, A.E. Guttmacher, Realizing genomic medicine, *N Engl J Med*, 366 (2012) 757-759.
- [4] E. Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, R. Collins, S.C. Group, SLC01B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study, *N Engl J Med*, 359 (2008) 789-799.
- [5] Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama, M. Kurosaki, K. Matsuura, N. Sakamoto, M. Nakagawa, M. Korenaga, K. Hino, S. Hige, Y. Ito, E. Mita, E. Tanaka, S. Mochida, Y. Murawaki, M. Honda, A. Sakai, Y. Hiasa, S. Nishiguchi, A. Koike, I. Sakaida, M. Imamura, K. Ito, K. Yano, N. Masaki, F. Sugauchi, N. Izumi, K. Tokunaga, M. Mizokami, Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C, *Nat Genet*, 41 (2009) 1105-1109.
- [6] W.H. Chung, S.I. Hung, H.S. Hong, M.S. Hsih, L.C. Yang, H.C. Ho, J.Y. Wu, Y.T. Chen, Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome, *Nature*, 428 (2004) 486.
- [7] J.J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer, L. Grandia, A.H. Maitland-van der Zee, H. Mulder, G.A. Rongen, R.H. van Schaik, T. Schalekamp, D.J. Touw, J. van der Weide, B. Wilffert, V.H. Deneer, H.J. Guchelaar, Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines, *Clin Pharmacol Ther*, 89 (2011) 662-673.