

「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(PGx 検査運用指針)
Q&A

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
2012年7月2日

本 PGx検査運用指針 Q&A は、PGx 検査を被検者に提供する主治医および医療機関、PGx 製品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衛生検査所を対象とした「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(PGx検査運用指針)(参考ガイドライン等1. 参照)を円滑に導入するためのヒントや解決方法を、目的に応じて Q&A 形式で説明したものです。

Q1. ファーマコゲノミクス(PGx)検査とは何ですか？

A1.ファーマコゲノミクス(PGx)検査は、薬物代謝や薬物応答等に関係した遺伝子を解析する検査で、おもに治療薬の選択、副作用予測や投与量の調節を目的として行われます。

(PGx検査の分類については Q2 を参照)

なお、「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)(参考ガイドライン等5. 参照)では、ファーマコゲノミクス(PGx)を研究分野の用語として『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』と定義されています。

*PGx検査運用指針参照項目:

<指針の目的と適用範囲>別紙 1. 用語の定義および解説 1) 遺伝子関連検査の分類と定義

Q2. 現在利用されている PGx検査にはどのようなものがありますか？

A2.PGx検査は、遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査;SNP 等)、体細胞遺伝子検査に分けられます。遺伝学的検査で得られた遺伝情報は、被検者の体内のすべての細胞に共通ですが、体細胞遺伝子検査で判明した遺伝情報(遺伝子変異(キメラmRNA定量等を含む)・遺伝子発現プロファイル)は体細胞の中の特定の細胞(がん細胞等)に限られています。

PGx検査運用指針の対象となる「遺伝学的検査であるPGx検査」として、消化器がん、肺がん、卵巣がん等のイリノテカン(カンプト・トポテシン等)治療時の *UGT1A1*多型検査、C型肝炎のインターフェロン治療時の *IL28B*多型検査や各種薬物の代謝に関わるチトクローム P450(CYP)多型検査等があります。

また、PGx検査運用指針では対象としていない「体細胞遺伝子検査であるPGx検査」としては、肺がんのゲフィチニブ(イレッサ)治療時のEGFR変異検査や、大腸がんにおけるセツキシマブ(アービタックス)投与時のKRAS(K-ras)変異検査、慢性骨髄性白血病(CML)のイマチニブ(グリベック)治療時のBCR-ABLキメラmRNA発現の測定等があります。

*PGx検査運用指針参照項目:

<指針の目的と適用範囲> 別紙 1. 用語の定義および解説 1) 遺伝子関連検査の分類と定義

Q3. PGx検査の対象となる遺伝学的検査と体細胞遺伝子検査の取扱いはどこが違いますか。

A3. 遺伝学的検査(生殖細胞系列)で判明した遺伝子変化(遺伝型等)は世代を超えて伝わっていきますが、体細胞遺伝子検査で明らかになった遺伝子変化は世代を超えて伝わることはありません。すなわち、生殖細胞系列の遺伝学的情報が持つ「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」等の特性は、遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)のみに存在します。このため、生殖細胞系列の遺伝学的情報には遺伝学的検査特有の倫理的・法的・社会的諸問題(ELSI: Ethical, Legal and Social Issues)があり、体細胞遺伝子検査の情報にはそのような問題は原則として存在しません。(参考ガイドライン等2. 3. 参照)

以上のことより、体細胞遺伝子検査の情報は、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や生化学的検査の情報と同様に取り扱うのが適当と考えられます。

*PGx検査運用指針参照項目:

<指針の目的と適用範囲> 別紙 1. 用語の定義および解説 1) 遺伝子関連検査の分類と定義

Q4. PGx検査運用指針(「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」)の適用範囲は?

A4. PGx検査運用指針の適用範囲は、診療(保険診療、先進医療等)において、PGx 検査として実施する遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)です。

体細胞遺伝子検査やヒトゲノム・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)は対象外としています。

(研究として行うPGx検査についてはQ17を参照)

*PGx検査運用指針参照項目:

<指針の目的と適用範囲> 別紙 1. 用語の定義および解説 1) 遺伝子関連検査の分類と定義

Q5. PGx検査運用指針適用となるPGx検査(遺伝学的検査:生殖細胞系列遺伝子検査)と単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査ではどこが異なりますか?

A5. 単一遺伝子疾患の遺伝学的検査で得られた結果(遺伝子変化)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」という特有の性質を有しています。PGx検査運用指針の適用となるPGx検査により得られた結果も、生殖細胞系列の遺伝情報であり遺伝子変化は一生変化しません。しかし、同じ遺伝学的検査であっても、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ります。つまり、リスクのあるアレルまたは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)が生じるのであり、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ため、実際上の影響はありません。さらに、多くのPGx検査で得られる遺伝情報における遺伝型(検査結果)と表現型(副作用出現や投与量)との関係は、単一遺伝子疾患より多因子疾患に類似しており、遺伝要因以外の要因(環境要因)が関与するため遺伝型と表現型が一对一には対応していません。すなわち、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との点で、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の結果とは異なる特性があります。

(参考ガイドライン等2. 3. 参照)

*PGx検査運用指針参照項目:

<指針の目的と適用範囲> 別紙 1. 用語の定義および解説 1) 遺伝子関連検査の分類と定義

Q6. 検査前・検査実施時のインフォームド・コンセントにおける留意点とは何でしょうか？何を説明したらよいのでしょうか？

A6. インフォームド・コンセントにおいては、被検者がその検査の目的、方法、精度、限界、結果の開示方法および予測される不利益等を理解し、原則として、被検者の自由意思に基づき検査実施について同意することが求められています。ここで留意しなくてはならない点は、主治医(必要に応じてPGx検査に関する専門的知識を有する医師および担当者(薬剤師・看護師・臨床検査技師等))からの「検査に関する十分な説明」です。

「検査に関する説明」の具体的な内容としては、「検査の目的、方法、予想される検査結果、内容(想定される被検者の利益・不利益を含む)、精度(特に不可避な診断限界)、被検者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性」等が挙げられます。

PGx検査を実施する際のインフォームド・コンセントの取得に際して、被検者への説明と同意の手法は、理解度を増すために文書、口頭やさまざまな媒体を用いても行われています。

なお、インフォームド・コンセントは、診療の一環として、原則として主治医が被検者から取得する必要があります。(参考ガイドライン等2. 参照)

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx検査実施の要件> 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

Q7. PGx 検査の結果は被検者だけではなくその血縁者もリスクを推定することになるので、PGx 検査を実施する際には被検者だけではなく血縁者にも説明する必要があるのではないのでしょうか？

A7. PGx検査の結果によりリスク(投薬による副作用が現れるリスク等)のあるアレルまたは遺伝型を持っていることが判明しても、特定の薬物の使用により初めて表現型(副作用等)が生じるのであり、その薬を避けることにより表現型(副作用等)を回避することができます(遺伝型と表現型の関係はQ5を参照)。これは、本人だけでなく、血縁者についてもいえます。しかも、多くのPGx検査により得られる情報は、多因子疾患におけるリスクと類似しているといえます。すなわち、多因子疾患では遺伝要因以外の環境要因が関与するため遺伝型と表現型が必ずしも一対一に対応せず、本人においても家族においても、遺伝情報による表現型の予測力は必ずしも高くないといえます。例えば、薬物による重篤な副作用の原因の遺伝型があると診断された被検者の血縁者について、被検者と同様の遺伝型の可能性がある判定されても、血縁者はその特定の薬物の服用を避けることができます。また、血縁者は被検者に比べ、実際にその薬物を一生の間に服用する機会はそれほど多くはないと考えられることから、PGx検査の結果が血縁者に及ぼす影響は、単一遺伝子疾患の場合より相当に低いと考えられます。しかし、被検者が血縁者への説明を希望する場合には、その要望に対応できる体制を準備しておくことが必要です。

(参考ガイドライン等2. 3. 参照)

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件> 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

Q8. 検査結果説明時の留意点は何でしょうか？

A8. PGx 検査の結果は、治療薬の副作用予測や投与量の調節予測等に利用できます。しかしながら、得られる結果は確率に基づく予測補助であることに留意すべきです。すなわち、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から、当該 PGx 検査に関するエビデンス(科学的根拠)を有する最新の情報に基づき、PGx 検査の結果とともに身体的要因や環境要因を踏まえ総合的に判断し、治療薬・用法・用量を選択し決定していくことが重要です。

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件>2. 検査前後の説明

Q9. PGx検査の利用に必要な情報へのアクセスを確保するにはどのようにすればよいですか？

A9. PGx検査の利用に必要とされる情報は、提供されるPGx検査の製品や検査の内容によって異なります。

このため、PGx 検査を実施する、あるいは検査用の製品やサービスを提供する企業(診断薬メーカーおよび衛生検査所)においては、供給する PGx 製品・検査の特性を明らかに

し、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性を含む製品や検査の内容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ことが求められています。医療機関が自施設内でPGx検査をhome-brew methodにより行う場合についても、同様の情報提供が求められます。

また、被検者に説明を行う主治医や医療機関は、企業(診断薬メーカーおよび衛生検査所、製薬会社等)からの情報を収集する体制を施設内で整備するとともに、施設内で薬剤部や検査部等と連携する体制を整備する等により、情報へのアクセスを確保することができます。

***PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件>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**

Q10. この運用指針では遺伝カウンセリングをどのように位置づけていますか？

A10. PGx検査運用指針の適用となる PGx検査(生殖細胞系列遺伝子検査)では、生殖細胞系列の遺伝学的情報を扱うことから、検査内容に関する被検者からの問合せへの対応やPGx 検査実施に関連した単一遺伝子疾患の診断に関する情報の提供方法等について考慮しなければならない場合があります。

このような場合には、必要に応じて、疾患の遺伝学的関与、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を被検者やその血縁者が理解し、適応していくことを助けるプロセスである遺伝カウンセリングの提供が有用となります。

***PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件>2. 検査前後の説明**

Q11. 遺伝カウンセリングが受けられる体制はどのように作ればよいですか？

A11.まず、施設内に遺伝カウンセリングに対応できる診療部門があるかを確認してください。もし、施設内に遺伝カウンセリングに対応する診療部門がない場合は、紹介できる遺伝カウンセリングを受けられる施設を把握しておくことが必要です。

わが国には、遺伝カウンセリング担当者を養成する制度として、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」<<http://jbmg.org/>>と医師以外を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」<<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>>があります。臨床遺伝専門医制度委員会のホームページには、全国臨床遺伝専門医・指導医一覧が掲載されています。また、遺伝カウンセリングに対応する診療部門としては、大学病院や高度医療機関を中心に遺伝子医療部門が設置されており、これらは全国遺伝子医療部門連絡会議<<http://www.idenshiiryoubumon.org/>>のサイトから情報を得ることができます。

***PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件>2. 検査前後の説明**

Q12. 個人の遺伝情報保護について留意すべき点はどのようなものですか？

A12. ヒトゲノム・遺伝子解析研究や多くの単一遺伝子疾患の遺伝情報の管理は、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）を講じた上で被検者の匿名化にて運用されています。（参考ガイドライン等4. 7. 9. 参照）

生殖細胞系列の PGx検査のうち、単一遺伝子疾患が考えられる場合であっても、被検者に健康障害をもたらさない場合における匿名化等の取扱いはこの限りではなく、体細胞遺伝子検査に分類される PGx検査（KRASや EGFR 変異検査、BCR-ABL キメラ mRNA 発現の測定等）と同様に通常の臨床検査により得られる情報として取扱うことは各医療機関の判断に委ねられています。（参考ガイドライン等 1. 9. 参照）

*PGx検査運用指針参照項目：<PGx検査実施の要件>3. 個人の遺伝情報の保護 別紙 1. 用語の定義および解説 5)PGx検査の実施・運用体制について

Q13.PGx検査運用指針の適用となる PGx検査では「診療における匿名化」や親展報告書は必要ですか？

A13. 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等により個人情報保護されています。（参考ガイドライン等4. 9. 参照）

PGx検査運用指針の適用となる PGx検査の結果は遺伝情報ではありますが、対象の薬物を使用しなければ実際上の影響はなく、ABO 式血液型や通常の臨床検査と同じ扱いになり得るため、匿名化や親展報告書による取扱いを行っていない施設もあります。（遺伝型と表現型の関係は Q5 を参照）

PGx検査を実施する際に、施設内で匿名化のステップを加えることは、被検者に結果を返却する際には匿名化の解除というステップが必要となります。このため、PGx検査は単一遺伝子疾患の場合に比べて被検者数も非常に多い検査であり、匿名化を行うことは返ってヒューマンエラー を惹起する可能性があります。匿名化による取扱いを行っていない施設は、これを理由としています。

*PGx検査運用指針参照項目：<PGx検査実施の要件>3. 個人の遺伝情報の保護 別紙 1. 用語の定義および解説 5)PGx検査の実施・運用体制について

Q14. PGx検査の結果の診療録での取扱いについて、個人の遺伝情報を多くの医療者が閲覧可能な電子カルテに掲載してしまってもよいのでしょうか？

A14.PGx検査の結果により副作用予測や投与量の調節が可能となり、薬剤の用量の変更や他の薬剤への変更等、治療法の検討に利用されます。PGx検査により得られた結果を診療録（電子カルテあるいは紙カルテ）に記載し、担当医以外の他の医療者、特に関連職種（薬剤師・看護師・臨床検査技師等）との情報の共有により、服薬指導の充実等により、よりよい医療の提供が可能となることが期待されます。また、PGx 検査によってはその検査結果が複数の薬剤の使用法に関連したり、将来他の薬剤を使用する際の情報として活用されるこ

とも想定されることから、情報の共有や保管は非常に重要となります。

一方、PGx 検査結果の情報の共有に伴い、他のすべての遺伝情報も共有して良いと誤解される可能性があります。また、個人の遺伝情報が漏えいした場合には、本人および血縁者が被る被害および苦痛は大きなものとなるおそれがあります。このため、これら不利益を防止するため、個人の遺伝情報が記載された診療録へのアクセス権限を限られた医療者のみに与えるといった対策もあり、すでにそのようなアクセス体制を整備して PGx検査により得られた情報を活用している施設も複数存在しています。

「チーム医療の推進に必要な遺伝情報の共有」と「個人の遺伝情報の漏えいの防止」という二つの課題の両立を、どのように図るかについては医療機関ごとに検討し、施設としての方針を決める必要があります。

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx検査実施の要件>3. 個人の遺伝情報の保護 別紙 1. 用語の定義および解説 5)PGx検査の実施・運用体制について

Q15. PGx検査運用指針適用となるPGx検査の実施において、単一遺伝子疾患が考えられる例に何がありますか？また、健康障害をもたらさない単一遺伝子疾患とはどのようなものですか？

A15. *UGT1A1* では、変異部位により UDP-グルクロン酸転移酵素活性を低下あるいは欠損させ、軽症であるジルベール症候群あるいは重篤となるクリグラール-ナジャー症候群を引き起こします。*UGT1A1* 多型検査において、*28 と*6を検査することで、ジルベール症候群に関わる一部の遺伝型を判定する可能性があります。しかしながらジルベール症候群は体質性黄疸の症状を呈しますが、ビリルビン値の上昇は軽度で特に治療を必要としません。このため、このような症状があっても健康障害がないため、医療の対象にならない疾患を『健康障害をもたらさない単一遺伝子疾患』と定義しています。

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx検査実施の要件>3. 個人の遺伝情報の保護 別紙 1. 用語の定義および解説 5)PGx検査の実施・運用体制について

Q16. 生体試料(検体)の検査前後の取扱いの留意点とは何でしょうか？

A16. PGx検査に用いる生体試料(検体)の測定前プロセス(採取、保存と処理)は、日本臨床検査標準協議会が策定した「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」(承認文書)(2011年12月)に従う必要があります。(参考ガイドライン等10. 参照)

なお、PGx検査の検体となるゲノムDNAは、すべての遺伝情報を含んでいます。したがってPGx検査後に、他の研究等への利用(目的外利用等)の可能性が懸念されています。

このため、PGx検査を実施する医療機関等でゲノムDNAを取り扱う際には、PGx検査に用いた検体の取扱いについて、「管理者が責任をもって、明確な一定期間の保管経過後、試料を廃棄する」という規定を設けて運用する必要があります。

(研究に利用する場合はQ17を参照)(参考ガイドライン等8. 9. 参照)

*PGx検査運用指針参照項目:<PGx 検査実施の要件>4. 生体試料(検体)の検査前後の取扱い

Q17. 研究として行っている PGx検査は、この運用指針の対象となるのでしょうか？

A17.ゲノム薬理学研究はPGx検査と同じく、取扱う遺伝情報は単一遺伝子疾患と異なる側面を有しています。PGx検査運用指針は、診療(保険診療、先進医療等)として実施するPGx検査のみが対象であり、ゲノム薬理学研究にはPGx検査運用指針は適用されません。

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「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)が策定され、2010年12月に公表されました。(参考ガイドライン等3. 参照)

なお、介入等を伴うゲノム薬理学研究を実施する際には、「臨床研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って研究を実施する必要があります。

(参考ガイドライン等6. 7. 参照)

*PGx検査運用指針参照項目:<指針の目的と適用範囲>

Q18. 今後の課題としてはどのようなことがありますか？

A18. PGx 検査の取扱いを周知し、PGx検査運用指針の対象となる PGx 検査の適正な利用を促進し、PGx 検査を診療の中で普及していくことが大きな課題です。PGx 検査への認識を深めていくためには、主治医をはじめとする PGx検査に関わる各職種(薬剤師・看護師・臨床検査技師等)一人ひとりの努力が重要です。また、施設内で検査結果や検体の取扱い等個人情報の保護や倫理面での対応を適切に行うために、PGx 検査に関わる各職種・部門が連携し、必要な組織体制や環境の整備を図ることが重要です。

一方、PGx検査の歴史は新しく、現在は PGx検査の実施・運用体制には施設間で大きな差が生じています。従って、教育機会の充実や情報提供システムの構築にはPGx 検査を行う医療施設間の情報交換が有用であり、PGx 検査に関わる企業等(診断薬メーカー、衛生検査所、製薬会社)、PGx 検査に関するガイドラインの策定を行う学会やPGx 検査を活用する医療現場の監督省庁との連携が重要となります。

参考ガイドライン等

1. 「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(2010年12月1日改定)
http://www.jccls.org/techreport/pgx_guideline.pdf
2. 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会(2011年2月)
<http://jams.med.or.jp/guideline/index.html>
3. 「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)
http://jstdm.umin.jp/about/osirase_public_genom.pdf
4. 「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 平成18年4月21日改正 平成22年9月17日改正) 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>
5. 「ゲノム薬理学における用語集」について(平成20年1月9日)
厚生労働省医薬食品局 審査管理課 安全対策課
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf
6. 「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月16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.imcj.go.jp/rinri/main/02.htm>>
7. 「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)(平成16年12月28日全部改正)
(平成20年12月1日一部)(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
8. 「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>
9. 「遺伝学的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
平成23年10月1日改正) 社団法人日本衛生検査所協会
<http://www.jrcla.or.jp/>
10. 「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」(承認文書)(2011年12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