

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年3月24日
2009年11月2日改定
2010年12月1日改定
2012年7月2日改定

【背景】

遺伝子関連検査¹は、近年のゲノム・遺伝子解析研究の進歩と検査技術の革新の結果、対象が拡大し、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すでに保険診療で利用可能となった。

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の解析に基づく検査システムが開発されファーマコゲノミクス(pharmacogenomics: PGx)²検査として利用が拡大しつつある。そして、PGx 検査として、2008年6月に抗がん剤イリノテカン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。しかしながら、本検査は遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)に相当する。したがって、検査の運用にあたり、適切な診療体制を整える為には、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会 2011年2月)³や「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 2003年)⁴などの指針を参照する必要がある。

一方、同じ遺伝学的検査であっても、PGx 検査の目的は、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。このため、PGx 検査の利用において、診療現場の実情に即した内容の運用指針の策定が求められる。

このため、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の3団体では、以下の4項のPGx検査実施の要件からなる「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」(以下、「PGx検査運用指針」という)を策定した。

¹ 遺伝子関連検査 [(1)病原体遺伝子検査(核酸検査)、(2)ヒト体細胞遺伝子検査、(3)ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)] の分類と定義については、別紙1. 用語の定義 1)を参照のこと。

² ファーマコゲノミクス(pharmacogenomics: PGx)検査の定義等については、別紙1. 用語の定義および解説 1)および2)を参照のこと。

³ 別紙2. 参考ガイドライン等 13)を参照のこと。

⁴ 別紙2. 参考ガイドライン等 3)を参照のこと。

【指針の目的と適用範囲】

本指針の利用は、前記背景を鑑みて、今回、各種指針で述べられている内容を踏まえつつ、PGx 検査の普及と適正な利用の促進を目的とし、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する。

なお、本運用指針の適用範囲は、診療(保険診療、先進医療等⁵)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)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PGx検査)は対象外とする⁶。

さらに、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)は対象外とする。

【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

PGx 検査におけるインフォームド・コンセントにおいては被検者が、検査実施にあたり、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などを理解し、原則として、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る。

ここで最も重要なことは、「PGx 検査実施についての同意」と「検査に関する十分な説明」である。

被検者に対して説明する検査の具体的な内容として、遺伝医学関連 10 学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」では、「検査の目的、方法、予想される検査結

⁵ 薬事法に基づく治験、市販後調査及び臨床研究に従い実施される場合を除く。

⁶ 別紙 1. 用語の定義および解説 1) を参照のこと。

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)⁷、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」などが挙げられている。

これらについて、原則として主治医が被検者に十分な説明のうえ、同意取得を行う。検査に関する説明は、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)から受ける。

一方、これらの説明項目は、被検者に提供される PGx 検査の製品や検査の内容によって異なる。このため、PGx 製品や検査を提供する企業(診断薬メーカーおよび衛生検査所等)においては、供給する PGx 製品・検査における特性を明らかにし、前記項目(検査の分析的妥当性、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。また、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、同様の情報提供を被検者に行う必要がある。

2. 検査前後の説明

PGx 検査の利用においては、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)により、被検者に対して検査前後の説明を行う。

また、主治医および医療機関は、被検者の PGx 検査の利用に必要な情報へのアクセスを確保することが重要である。

なお、PGx 検査を利用する主治医および PGx 検査について、必要に応じて被検者に説明を行う 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)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。

⁷ PGx 検査により得られる結果の特性については、別紙 1. 用語の定義および解説 6)を参照のこと。

また、PGx検査が遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)であることを考慮し、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が受けられる体制を整えておく⁸。

3. 個人の遺伝情報の保護

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⁹や親展報告書¹⁰などにより、個人情報¹⁰が保護されている。

PGx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」¹¹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、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方はその限りでない¹²。

⁸ 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可能である。

⁹ 別紙1.用語の定義および解説 3)および2.参考ガイドライン等 3)、6)を参照のこと。

¹⁰ 別紙2.参考ガイドライン等 6)を参照のこと。

¹¹ 別紙2.参考ガイドライン等 2)を参照のこと。

¹² 別紙1.用語の定義および解説 5)を参照のこと。

4. 生体試料(検体)の検査前後の取扱い

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、測定精度を左右する。これを踏まえ、測定前の生体試料の取扱いは、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」(2011年12月)¹³に従う。

遺伝学的検査の実施においては、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(目的外使用)が懸念されている。¹⁴

これらの懸念を払拭し、PGx検査の適切な運用のためには、測定後の生体試料は、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)を参照し、「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」¹⁵という規定を設けて運用する。

【指針の改定について】

PGx検査を取巻く環境や技術的進歩が非常に速いことから、本「PGx検査運用指針」は必要に応じて適宜見直しを図る予定である。

¹³ 別紙2. 参考ガイドライン等 12)を参照のこと。

¹⁴ 別紙2. 参考ガイドライン等の9)の分類C参照のこと。

¹⁵ 別紙1. 用語の定義および解説 4)および2. 参考ガイドライン等 4)、5)、6)を参照のこと。

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

特定非営利活動法人(NPO)日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS)¹⁶に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」では、これまで用いられてきた「遺伝子検査」の用語を次のように分類・定義し、(1)~(3)を「遺伝子関連検査」¹⁷として総称する。

(1)病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌等微生物)の核酸(DNA あるいは RNA)を検出・解析する検査

(2)ヒト体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

(3)ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)

単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査

以上の(1)(2)(3)をそれぞれ、(1)病原体遺伝子検査(核酸検査)、(2)体細胞遺伝子検査、(3)遺伝学的検査と略す。

現在利用されているPGx検査は、「体細胞遺伝子検査」として、肺がんのゲフィチニブ(イレッサ)治療時の *EGFR* 変異解析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)*変異検査や慢性骨髄性白血病(CML)のイマチニブ(グリベック)治療時の *BCR-ABL* キメラ mRNA 発現の測定等が実施されている。さらに、「遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)」としては、*UGT1A1* やチトクローム P450 (CYP) 遺伝子多型検査等が実施されている。

このように各種の遺伝子検査が PGx検査として実施されているが、本「PGx検査運

¹⁶ NPO 法人日本臨床検査標準協議会は、臨床検査医学の標準化に長らく貢献しており、1985年に米国の NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards : 米国臨床検査標準委員会、現在は名称を CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に変更) をモデルとして臨床検査医学の標準化を主な事業内容として設立された。また、NPO 法人日本臨床検査標準協議会は主に、特別会員 (官公庁)、正会員 (関連医学学会、協会、団体)、特別助成団体 (日本医師会)、特別維持会員 (企業)、個人会員等から構成されている。 <http://www.jccls.org/index.html>

¹⁷ 別紙 2. 参考ガイドライン等の 12) に基づく分類

用指針」では、生殖細胞系列の遺伝情報を検査する遺伝学的検査のみをその適用範囲としている。

2) 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)では、ゲノム薬理学(Pharmacogenomics: PGx)と薬理遺伝学(Pharmacogenetics: PGt)を以下に定義している。

(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

また、「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)におけるゲノムバイオマーカーに関する補足情報では、ゲノムバイオマーカーとし以下が示されている。

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

・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. 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

なお、前記事例に示されたように、「ゲノム薬理学における用語集」は研究分野の用語を整理したものである。さらに、生殖細胞系列の遺伝学的情報を取り扱うか否か、体細胞遺伝子変異解析か、遺伝子発現解析か等の分類は行われていない。

3) 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。

a. 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

b. 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
(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」より引用)

なお、本運用指針の対象とする「診療における匿名化」とは、医療機関において、被検者氏名と匿名化符号又は番号を記載した対応表を作成し、厳密に保管された連結可能匿名化をいう。

4) 検査に用いた生体試料(検体)とその取扱いについて

(1)被検者より採取された血液、組織、細胞、体液および排泄物やこれらから調製・精製されたDNA およびRNA をいう。

(2)PGx検査を被検者に提供する医療機関および衛生検査所において、保管期間を経過した検体の一部を、検査の精度の維持・向上のため管理試料として用いる場合には、匿名化を厳格に行ない(連結不可能匿名化)、倫理審査委員会の承認を受けた上で実施するなど各施設の責任のもと対処する。

5) PGx検査の実施・運用体制について

本「PGx検査運用指針」は、2009年3月に公表し、その後11月にはPGx検査の説明者として、「臨床検査技師」を追加するとともに、3. 個人の遺伝情報の保護の項に、「PGx検査の解析対象が単一遺伝子疾患の原因遺伝子であっても、原則として健康障害をもたらさない場合は、匿名化等の措置を講じなくても良いこと」が追加記載された。

しかしながら、その後もPGx検査を被検者に提供する際や、検査を実施(院内での検査の実施や検査の外部委託)する際の取扱い方に関する各種の質問・指摘等が寄せられたため、今回再度の改定をおこなうとともに、各施設においてPGx検査の実施・運用体制を検討する際の課題を以下に整理した。

PGx検査を実施・運用しようとする施設においては、以下の課題についての方針を明らかにする必要がある。

- (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。

6) PGx検査の特性

PGx検査により得られる結果は、以下の特性を持つことが「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)により示されている。

(以下、ガイドライン本文より引用。)

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、または有効性の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」¹⁸がある。

¹⁸ 別紙2. 参考ガイドライン等の14)を参照のこと。

2. 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) 「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/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- 3) 「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>
- 4) 「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>
- 5) 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>
- 6) 「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/>
- 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
- 8) 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
- 9) 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>

- 10) 「ゲノム薬理学を利用した治験について」(平成 20 年年 9 月 30 日)
「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」
厚生労働省 医薬品食品局 審査管理課
<http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/doc/tsuchi/2028I200930007.pdf>
- 11) 「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>
- 12) 「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
- 13) 「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) 日本医学会
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 14) 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