

2023年11月14日放送

日本臨床薬理学会発「診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言」

名古屋大学医学部附属病院 化学療法部
教授 安藤 雄一

「診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言」についてお話しします。この提言は、昨年5月に日本臨床薬理学会が公開しました。薬理遺伝学検査の定義、検査の品質と精度の管理、遺伝カウンセリング、個人情報の保護など重要なことが書かれていますが、本日はその中から特に重要なこととして、検査の説明と同意、すなわち薬理遺伝学検査を行うときに、患者さんにどのように説明して同意をいただくかについてお話しします。

薬理遺伝学とは

まず、薬理遺伝学検査の薬理遺伝学とは何でしょうか？昔から、薬の効果や副作用には人によって違いがあることが知られていますが、こういった薬の効き具合の違いは、さまざまな研究によって、人それぞれがもつ遺伝的な多様性に関係していることが分かっています。同じ機能を持つ同じ遺伝子であっても、人によって DNA 配列がわずかに違うだけのいくつかの型があることがあり、これらを遺伝子多型、最近ではバリエーションとよびます。ここで注意したいのは、遺伝的な多様性というのは、遺伝子の異常ではないということです。とくに薬の効き具合に関係する遺伝子のバリエーションは、ほとんどの場合、普段の生活に影響はなく、また病気になることもありません。そして、このような遺伝子の多様性が薬の効き具合にどのように影響するかを調べるのが薬理遺伝学です。いわば遺伝学

薬理遺伝学とは

- 薬理遺伝学(薬理ゲノミクス, PGx)
 - 薬物応答と関連するDNA配列の多様性に関する学術領域¹
 - 薬物応答とは薬物の動き(吸収・分布・代謝・排泄)と薬物作用(有効性及び副作用)のこと
- 遺伝型と表現型との関連を明らかにする研究
 - 薬物代謝酵素の遺伝子多型(CYP2D6, CYP2C19など)が典型的
- 薬理遺伝学検査
 - 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^{2,3}
 - 危険な副作用をもたらす薬物や有効性の乏しい薬物の投与の回避や適切な投与量の推定等によって診療に有益な情報をもたらす
 - 遺伝性疾患の遺伝学的検査と区別して運用³

¹ゲノム薬理学における用語集(厚生労働省2008);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, 改定2022);³診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言(日本臨床薬理学会2022)

と薬理学の交差点とも言えます。

薬の効き具合や副作用の違いを薬理遺伝学で説明できる例をあげてみます。身近な例では、風邪薬を飲むと正常な反応として眠気が起きますが、眠気の程度は人によって大きく違います。ほとんど眠気が起きない人もいれば、車の運転が危ないほど眠くなる人もいます。これは、風邪薬に含まれる抗ヒスタミン薬を体内で分解する役割をもつ薬物代謝酵素であるチトクローム・ピー・フォーフィフティ（Cytochrome P450 CYP）のバリエーションが関係しているからです。酵素の働きが低下するバリエーションをもつ人は、抗ヒスタミン薬の薬物代謝が遅くなり、そのぶん血液中の薬物濃度が高いままとなり、その結果眠気が強くなってしまいます。

また、がん薬物療法でよく用いられる抗がん薬であるイリノテカンの添付文書には、イリノテカンの薬物代謝に関係する *UGT1A1* 遺伝子のバリエーションによって重篤な骨髄抑制のリスクが高まることが記載されています。同じイリノテカンのリポソーム製剤を使う場合には、*UGT1A1* 遺伝子多型のバリエーションによって最初の投与量を調整することになっています。すなわち、*UGT1A1* 遺伝子検査によって、イリノテカンの治療を安全に行うために有用な情報が得られるだけでなく、治療を受けるには *UGT1A1* 検査を前もって受けなければならないのです。この *UGT1A1* 遺伝子検査は、現在日本で保険適用されている3種類の薬理遺伝学検査のひとつです。

遺伝子名	目的	添付文書の記載より
CYP2C9	シボニモド、フマル酸*の投与可否・維持用量の判断	本剤投与開始前にCYP2C9遺伝子型を確認すること CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者については、維持用量は1日1回1mg**とすることが望ましい。 CYP2C9*3/*3を保有している患者は投与禁忌
UGT1A1	イリノテカンによる重篤な副作用(特に好中球減少)の発現リスクの予測	2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ患者では、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること
NUDT15	アザチオプリン投与後の白血球減少等の発現リスクの予測、投与可否の判断 メルカプトプリンの投与後の白血球減少等の発現リスクの予測	NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告があるため、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること(アザチオプリン添付文書) NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある(メルカプトプリン添付文書)

薬理遺伝学検査は、ある薬の効き具合に関係する遺伝子のゲノムDNA配列を調べることによって、薬の効き具合の違いを予測したり説明したりするのに役立つのです。

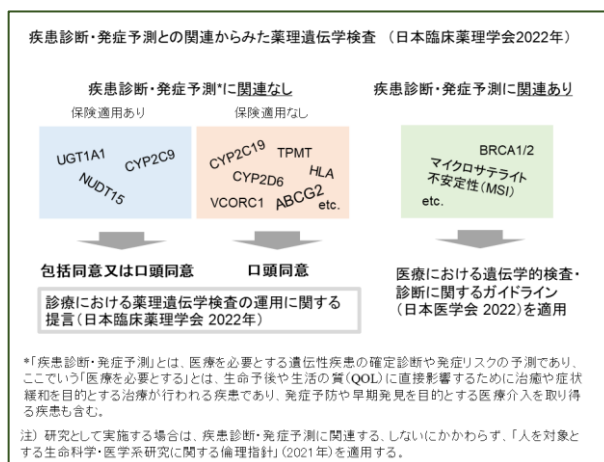
薬理遺伝学検査の特徴

ここで、薬理遺伝学検査の特徴について、重要な点を2つお話します。

1 つ目は、薬理遺伝学検査は人が生まれたときからもっている正常な遺伝子を調べているということです。最近のがん治療では、抗がん薬を選ぶのがん細胞がもつ遺伝子を調べ、遺伝子変異などがん細胞に起こった異常を調べます。一方、薬理遺伝学検査で調べるのは、正常の細胞がもつ遺伝子です。この遺伝情報は、受精した時に精子や卵子から持ち込まれたままで、体中のすべての細胞で同じです。そのため、薬理遺伝学検査では末梢血液中の白血球から遺伝子を取り出して調べます。

2 つ目は、薬理遺伝学検査のなかには薬の効き具合だけでなく、遺伝性疾患の診断や発症の予測にも関係するものがあることです。例えば、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子のバリエーションには、パーブ阻害薬と呼ばれる抗がん薬の効果を予測して適応を判断するとともに、遺伝性乳癌卵巣癌症

候群の診断、すなわち乳がんや卵巣がんの発症の予測にも用いられます。実は、これらの検査はもともと遺伝性疾患の診断に用いられていましたが、最近になって、病気の原因となる遺伝子の変化を標的にする有効な治療薬が使われるようになってきました。また、有効な抗がん薬を見つけるために行われるがん関連遺伝子の網羅的解析、これはがん遺伝子パネル検査とよべますが、これによって明らかになることもあります。いずれにしても、これらの検査は薬の効き具合を予測するという点では薬理遺伝学検査ですが、遺伝性疾患を診断したり発症を予測したりする点で性質は大きく異なります。検査の結果が保険や雇用、結婚、教育など社会生活において患者さんや血縁者の方に不利益や差別をもたらす可能性があり、薬の効き具合だけを予測する薬理遺伝学検査とは区別して運用しなければなりません。



薬理遺伝学検査の普及

薬理遺伝学検査によって、薬の効果や副作用を予測できれば、強い副作用をもたらす薬や効果が期待できない薬を避けたり、投与量を調整したりすることができます。患者さんの治療に有用な情報になることは言うまでもありません。ところが、実際の診療の現場では、これまで薬理遺伝学検査はあまり普及してきませんでした。患者さんにとって有益な検査であるのに、一体なぜでしょうか。原因はいくつか考えられます。薬理遺伝学の有用性がよく理解されていないことや、後から薬理遺伝学検査が有用とわかって、すっかり使い慣れてしまっている薬の使い方を変えるのはなかなか大変であることも理由でしょう。

そして、薬理遺伝学検査を診療の現場でどのような手順で行うのか、その運用の手順がはっきりしていなかったことも理由ではないでしょうか。現在、生殖細胞系列の遺伝子を調べる検査としては、難病を含めた遺伝性疾患の診断や発症の予測のために行う遺伝学的検査が多くを占めます。遺伝性疾患の診断や発症の予測のための遺伝学的検査では、結果によって患者さんや家族が社会的な不利益を被る可能性があるため、患者さんに丁寧に説明して、患者さんがよく理解したうえでなければなりません。日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が推奨するように、通常は書面を用いて説明し、患者さんが文書に署名して同意を確認します。一方、薬理遺伝学検査は、検査の結果によって患者や家族が社会的な不利益を被る可能性はないといってよく、一般的な検査や診療行為と同じです。自分がうける治療を安全に有効に行うための検査に同意しない患者さんはまずいないでしょう。にもかかわらず、国内の多くの病院や医療施設において薬理遺伝学検査を書面による説明と同意のもとで実施してきました。同じ生

殖細胞系列の遺伝情報を扱うことから、遺伝性疾患の診断や発症の予測のための遺伝学的検査と一括りにして運用されてきたのです。これは、医療現場に不要な負担をかけていることになり、同時に薬理遺伝学検査の普及を妨げてきた理由であったと考えられます。

日本臨床薬理学会の提言では、薬理遺伝学検査のうち、遺伝性疾患の診断や発症の予測に関係しない検査を行うときには、書面での説明と文書署名による同意の手続きはなくして、もはや口頭同意のみでよく、とくに保険適用のある薬理遺伝学検査については、一般の検査などと同じように包括同意でよいとしています。包括同意とは、侵襲の程度の低い一般診療で行われるような診療行為を対象として、包括的に説明を行って同意を得ることです。初診患者に包括的に説明を行って同意を得る方法や、ウェブサイトや院内掲示に施設の方針を通知してオプトアウトを利用する方法などがあります。この提言が、薬理遺伝学検査を遺伝性疾患の診断や発症の予測のための遺伝学的検査か



ら明確に区別した意義は大きく、医療現場の負担が軽減され、薬理遺伝学検査が普及するきっかけになるでしょう。この提言を受けて、出演者の所属する病院でも、初診患者に求めている包括同意のなかに薬理遺伝学検査を追加しています。これで私の話を終わります。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>