

薬学的視点に基づいたプレシジョン・メディシンの 国内基盤構築のための調査研究

辻 大樹¹, 斎藤嘉朗², 蒔田泰誠³, 三浦昌朋⁴, 平 大樹⁵, 寺田智祐^{*6}
静岡県立大学 薬学部 臨床薬効解析学分野¹, 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部²
理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム³
秋田大学医学部附属病院 薬剤部⁴, 立命館大学 薬学部 医療薬学研究室⁵, 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部⁶

An Investigational Study to Establish the Basic Construction of Precision Medicine from a Pharmaceutical Perspective

Daiki Tsuji¹, Yoshiro Saito², Taisei Mushiroda³, Masatomo Miura⁴, Daiki Hira⁵ and Tomohiro Terada^{*6}
*Department of Clinical Pharmacology & genetics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka¹,
Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences²,
Laboratory for Pharmacogenomics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences³,
Department of Pharmacy, Akita University Hospital⁴,
Laboratory of Clinical Pharmacy, College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University⁵,
Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital⁶*

〔 Received October 7, 2019
Accepted December 13, 2019 〕

Given that the cancer gene panel test was approved in June 2019, precision medicine based on the information about somatic mutation is expected to be widely available. Similarly, pharmacogenomics (PGx) associated with germline genes, such as drug-metabolizing enzymes, could also be effective tools. However, its clinical implementation has been delayed.

To address this issue, we conducted a survey regarding pharmacists' involvement in "cancer genomic medicine (CGM)" and actual use of PGx and therapeutic drug monitoring (TDM). The response rate of the survey was 96.8% (121/125).

According to this survey, genetic polymorphism analysis for irinotecan (UGT1A1), which is approved for genetic testing, was most commonly used. Among the tests not covered by insurance, tacrolimus (CYP3A5) and voriconazole (CYP2C19) were commonly used. Only a few facilities conducted PGx tests. Unlike PGx, many drugs are covered by insurance for TDM, which was commonly used. Vancomycin was most commonly used, followed by teicoplanin and cyclosporine. Regarding CGM, it was found that the pharmacists were most commonly involved in dose adjustment support, followed by support for selection of anti-cancer agents. Pharmacists' participation in the expert panel was 21.3%.

This survey revealed that PGx testing is less common compared with TDM. PGx of drug-metabolizing enzymes could potentially influence adverse reactions and efficacy. It might be possible to provide individualized pharmacotherapy if PGx testing could be performed at the same time as gene panel tests. Insurance-covered PGx testing may increase in the future if more high-quality clinical trials are conducted and its usefulness is validated.

Key words — precision medicine, pharmacogenomics, therapeutic drug monitoring, questionnaire survey

緒 言

がん治療の分野においては、腫瘍細胞の遺伝子変異などのバイオマーカーにより、抗がん薬の適応の可否を決定するプレシジョン・メディシンが

急速に展開し、現実のものとなりつつある。2000年代以降、抗HER2抗体薬やEGFR阻害薬に代表されるようにコンパニオン診断薬を用いて体細胞遺伝子変異の有無を抗がん薬投与前に検査し、その遺伝子解析結果に基づいて治療法を選択する

*〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

など、臨床応用が着実に進んでいる。生殖細胞系列遺伝子においては2018年7月に遺伝性乳がん・卵巣がん症候群にかかわる *BRCA* 遺伝子変異の有無を確認してオラパリブ（リムパーザ®）の投与の可否を判断する添付文書改訂が行われ、生殖細胞系列遺伝子の情報を活用した治療薬選択も実施されるようになってきた。また、2018年3月に策定された第3期がん対策推進基本計画では「がん医療の充実」が三本柱の1つとして設定され、そのなかで「がんゲノム医療の推進」が重要政策の1つとして掲げられている。¹⁾ がんゲノム医療を牽引するがんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療連携病院が2018年度に指定を受け、さらに2019年6月には遺伝子パネル検査が保険収載されるなど、ゲノム情報を活用した新たな医療提供体制の構築が進められている。ゲノム医療の推進に関しては、経済財政運営と改革の基本方針2019（令和元年6月21日、閣議決定）にも記載されている。

薬物代謝酵素などの遺伝子解析に基づいて最適な薬物の選択や投与量設定を行うファーマコゲノミクス（pharmacogenomics: PGx）や薬物血中濃度測定・解析に基づいて最適な投与量設計を行う薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring: TDM）もプレジジョン・メディシンを支援するための有効なツールとして期待が寄せられている。しかしながら、薬物代謝酵素などを対象とする生殖細胞系列のPGxにおいては、2008年に下痢や骨髄抑制などの毒性発現回避を目的として実施されるイリノテカンの代謝にかかわる *UGT1A1* 遺伝子多型検査が保険償還されたものの、それ以降は遺伝子多型検査が臨床応用に至ったものがない状況が長く続いた。2019年2月に重篤な脱毛や白血球減少症の発現を回避する目的でチオプリン製剤の代謝にかかわる *NUDT15* 遺伝子多型検査が保険償還され、薬学領域を中心に強い関心が寄せられてはいるものの、現在保険適用となっている薬物動態関連の遺伝子多型検査は *UGT1A1* と *NUDT15* の2つに限られているのが現状である。これまでに薬学的視点に基づく臨床研究が実施されてきたが、PGxの臨床実装については順調に進んでいるとは言い難く、PGx研究の成

果をどのように臨床普及させるかということが大きな課題となる。

日本医療薬学会の学術第二小委員会では平成30年度の調査研究課題として採択された「薬学的視点に基づいたプレジジョン・メディシンの国内基盤構築のための調査研究」を実施している。本研究ではがんゲノム医療中核拠点病院など日本国内の医療機関を対象とし、がんゲノム医療における薬剤師のかかわりや臨床現場で実施されているPGx並びにTDMの活用状況についての実態を把握し、薬学的視点に基づくプレジジョン・メディシンの臨床実装への道筋と薬剤師の今後の関与の在りかたを検討する際の一助とすることを目的としてアンケート調査を実施した。

方 法

1. 調査方法および調査内容

特定機能病院、臨床研究中核病院、がんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療連携病院（2018年4月時点）の薬剤部長に依頼状を郵送し、回答先であるwebアンケート（Googleフォーム）のURLを周知した。郵送した依頼状に医療機関番号とパスワードを記載し、同一医療機関から複数の回答が得られることによる重複集計を避けるため、Googleフォームに開設したwebアンケートの表紙画面に医療機関番号とパスワードの入力欄を設定し、薬剤部長または担当者が直接入力するものとして回答を収集した。なお、結果公表時には施設が特定されるような情報が公表されないことを事前に通知した。

主なアンケート内容は1) アンケート回答医療機関の施設情報（選択式）、2) 遺伝子多型解析および血中濃度測定・TDMの実施部署（選択式）、3) 遺伝子多型解析や血中濃度測定を実施または外注している薬物、実施件数（選択式）、4) 保険診療対象外の遺伝子多型解析およびTDMの実施薬剤と測定費用の財源について（選択式）、5) 保険診療対象外の薬剤について遺伝子多型解析や血中濃度測定を実施するうえでの問題点（選択式）、6) がんゲノム医療に関する薬剤師のかかわりについて（選択式および自由記述）とした。

2. 調査実施期間

回答期間は2018年10月1日～2018年11月27日に設定した。

3. 倫理規定

本研究は滋賀医科大学（承認番号：30-062）、静岡県立大学（承認番号：30-21）、国立医薬品食品衛生研究所（承認番号：310）、理化学研究所（承認番号：H30-14）、秋田大学（承認番号：2006）および立命館大学（承認番号：BKC-人医-2018-036）の倫理審査委員会承認を得て実施した。なお、本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に留意して実施し、アンケート調査の結果については匿名化して取り扱った。

結 果

1. アンケート回収率

全国の対象医療機関125施設のうち、121施設より回答を得た（回収率：96.8%）。

2. 医療機関の施設情報

該当する所属機関の内訳は、がんゲノム医療中核拠点病院は11施設、がんゲノム医療連携病院が97施設、特定機能病院が83施設、臨床研究中核拠点病院が12施設であった。病床数は501～1,000床が66.1%で最も多く、1,001床以上が19.8%、500床以下が14.0%であった。薬剤師数は41～60名の施設が36.4%で最も多く、次いで61～80名（26.4%）、21～40名（22.3%）の順であった。

3. 遺伝子多型解析および血中濃度測定・TDMの実施部署

遺伝子多型解析を行っている部署（外注の場合は窓口となっている部署）は、検査部（外注）とする回答が106施設（87.6%）、次いで検査部（院内測定）が27施設（22.3%）、薬剤部（院内測定）が13施設（10.7%）、薬剤部（外注）が3施設（2.5%）の順であり、薬剤部で遺伝子多型解析を行っている施設は少なかった（図1A）。薬物血中濃度測

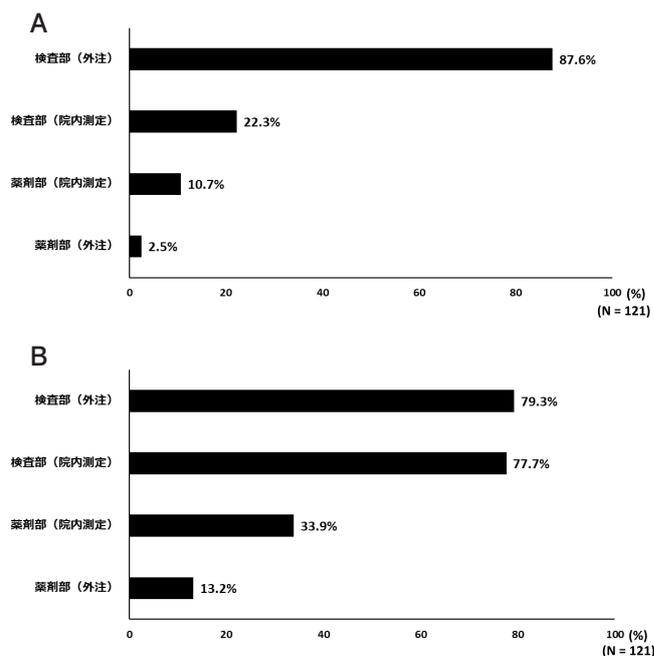


図1 遺伝子多型解析および血中濃度測定・TDMの実施部署

A：遺伝子多型解析を行っている部署（外注の場合は窓口となっている部署）（該当するものをすべて選択）。B：血中濃度測定を行っている部署（外注の場合は窓口となっている部署）（該当するものをすべて選択）。

定を行っている部署に関しては、検査部（外注）とする回答が96施設（79.3%）、検査部（院内測定）が94施設（77.7%）、薬剤部（院内測定）が41施設（33.9%）、薬剤部（外注）が16施設（13.2%）の順であった（図1B）。一方、投与設計や解析結果の臨床へのフィードバック（TDM解析）を担当している部署としては、ほぼすべての施設で薬剤部が担当していた。

4. 遺伝子多型解析・TDMを実施している薬物、実施件数

(1) 遺伝子多型解析

院内で遺伝子多型解析を実施または外注している薬物は、イリノテカン（*UGT1A1*）が99施設（81.8%）で最も多く、次いでタクロリムス（*CYP3A5*）が20施設（16.5%）、ポリコナゾール（*CYP2C19*）が16施設（13.2%）、アタザナビル（*UGT1A1*）が14施設（11.6%）、クロピドグレル（*CYP2C19*）が12施設（9.9%）の順であった。イリノテカン（*UGT1A1*）以外の遺伝子多型解析を実施または外注している施設は全体的に少なく、12施設に

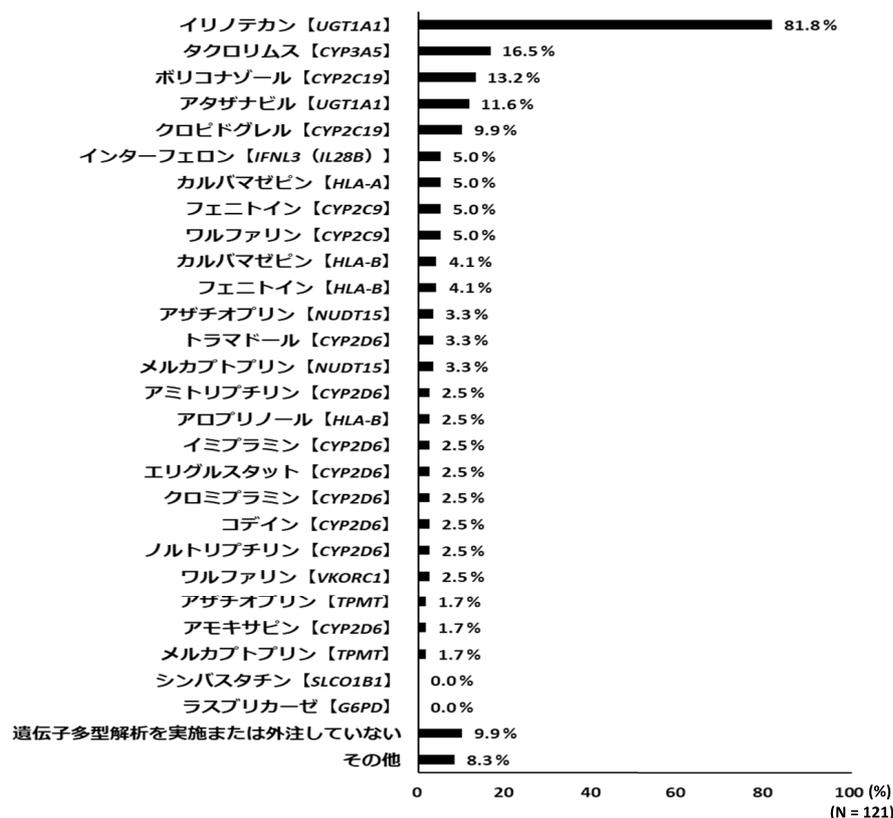


図2 院内で遺伝子多型解析を実施または外注している薬物（該当するものをすべて選択）

おいてはPGx検査が実施されていない結果であった（図2）。

遺伝子多型検査の実施または外注した件数（2018年6月の1カ月間）では1～10回と回答する施設が56.2%で最も多く、0回（21.5%）、11～51回（19.0%）、51回以上（3.3%）の順であった。

(2) TDM

TDMを実施している薬物については、抗菌薬ではバンコマイシンが121施設（100%）で最も多く、すべての施設でTDMが実施されていた。次いで、テイコプラニン（118施設：97.5%）、ボリコナゾール（100施設：82.6%）の順であった（図3A）。抗てんかん薬・抗精神病薬では、バルプロ酸（99施設：81.8%）、フェニトイン（97施設：80.2%）、カルバマゼピン（92施設：76.0%）、フェノバルビタール（92施設：76.0%）の順であった（図3B）。循環器系薬ではジゴキシン（98施設：81.0%）、アミオダロン（68施設56.2%）、シベンゾリン（63施設：52.1%）が上位3薬物であった（図3C）。免疫抑制薬・抗がん薬・その他の薬物においては、シクロスポリン（103施設：85.1%）、タクロ

リムス（102施設：84.3%）、メトトレキサート（101施設：83.5%）の順であった（図3D）。その他、自由記載とした回答においては、抗菌薬ではイセパマイシン、フルコナゾール、循環器系薬ではリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、抗てんかん薬・抗精神病薬ではルフィナミド、ラコサミド、ペランパネル、トリメタジオン、ジアゼパム、アセタゾールアミド、トリメタジオン、ジアゼパム、スチリペントール、スルチアム、免疫抑制薬・抗がん薬・その他ではアファチニブ、アセトアミノフェン、インフリキシマブについてTDMを実施していると回答する施設があった。抗菌薬においては「すべての薬物でTDMを実施している」と回答する施設が多かった。TDMが実施されない理由については、「対象患者がいない、または少ない」との回答が最も多く、対象患者がいる場合では多くの施設でTDMが実施されていた。

週当たりの全薬剤のTDM実施頻度は21回/週以上が51.2%、以降、2～5回/週（16.5%）、6～10回/週（14.0%）、11～20回/週（13.2%）、1回/週（3.3%）、0回/週（1.7%）の順であった。

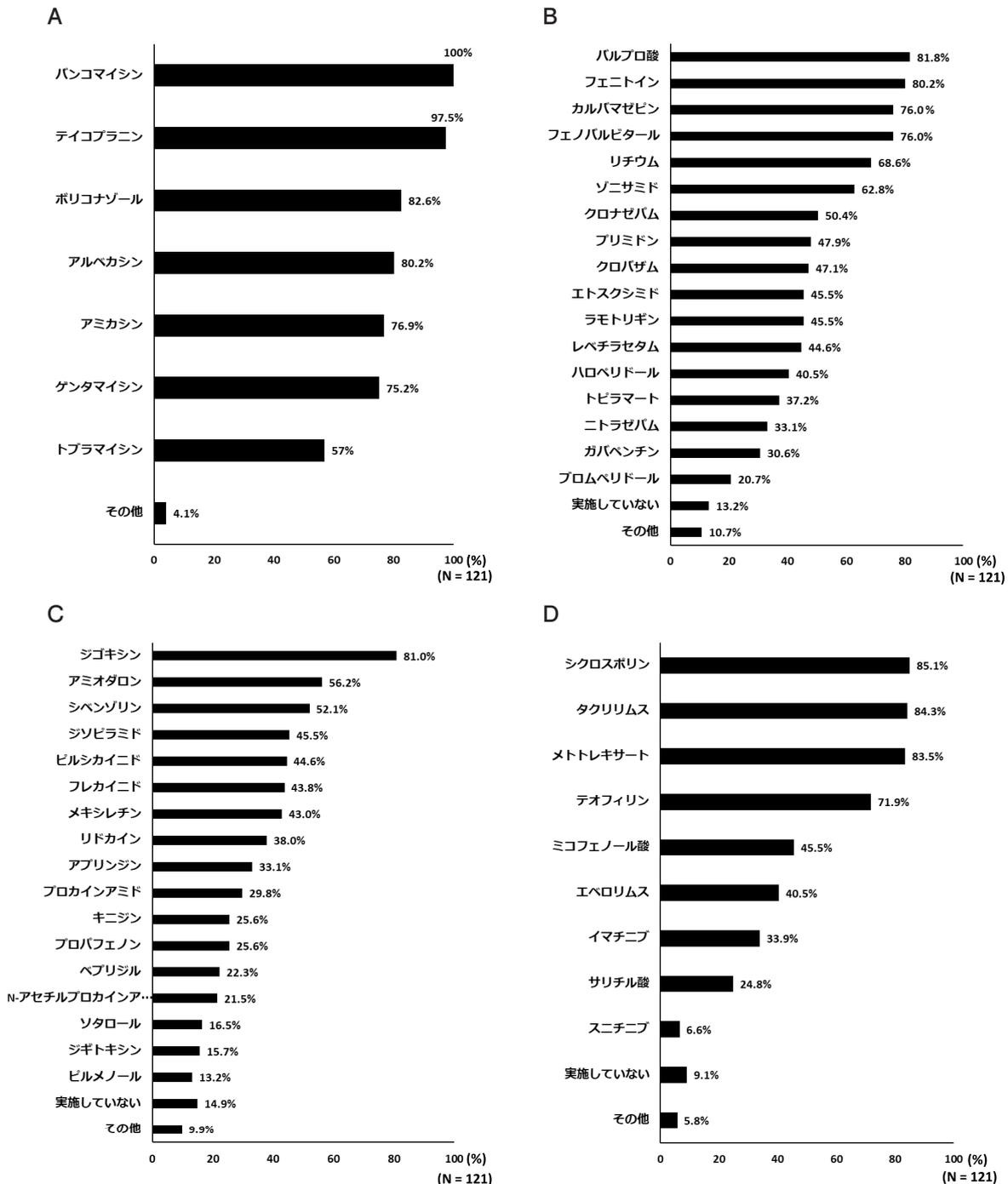


図3 TDMを実施している薬物（該当するものをすべて選択）
 A：抗菌薬，B：循環器系薬，C：抗てんかん薬・抗精神病薬，D：免疫抑制薬・抗がん薬・その他。

5. 保険診療対象外の遺伝子多型解析およびTDMの実施薬剤と測定費用の財源

(1) 遺伝子多型解析

保険診療対象外で臨床応用として前向きに遺伝子多型検査を実施している薬剤（遺伝子）について自由記載形式で回答を求めたところ、タクロリムス（*CYP3A5*）、ポリコナゾール（*CYP2C19*）、

クロピドグレル（*CYP2C19*）、プロトンポンプ阻害薬（*CYP2C19*）、アザチオプリン（*NUDT15*）、メルカプトプリン（*NUDT15*）、スニチニブ（*ABCG2*）が挙げられた。

保険対象外薬剤の遺伝子多型解析を実施するための財源を問う質問においては「測定していない（79施設：65.3%）」が最も多く、「測定依頼診療

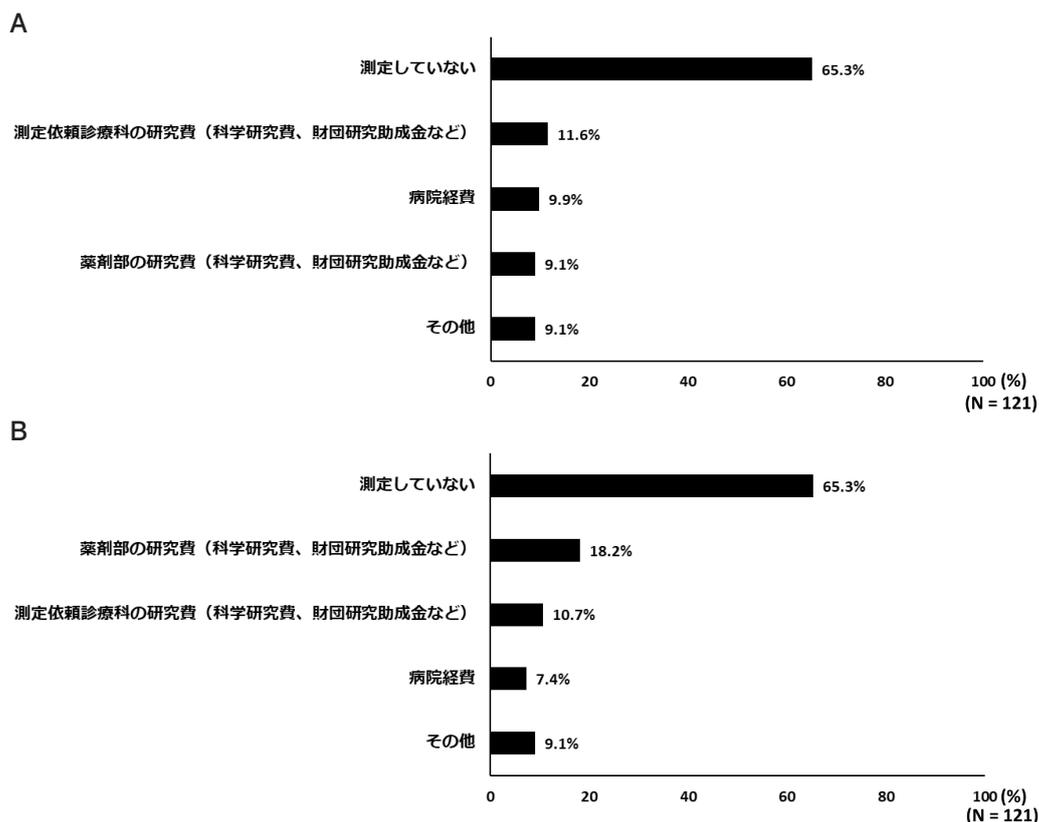


図 4 保険対象外薬剤の測定にかかる費用の財源 (該当するものをすべて選択)

A : PGx, B : TDM.

科の研究費 (14 施設 : 11.6%)], 「病院経費 (12 施設 : 9.9%)], 「薬剤部の研究費 (11 施設 : 9.1%)」の順であった。(図 4A)。

(2) TDM

保険診療対象外で定期的に TDM が実施されている薬剤はイトラコナゾール, クロザピン, ミゾリビン, アキシチニブ, アファチニブ, ダサチニブ, ニロチニブ, パゾパニブ, プスルファン, ボスチニブ, ポナチニブ, レゴラフェニブ, ミトタン, カフェインであった。保険対象外薬剤の血中濃度測定にかかる費用の財源を問う質問においては「測定していない (79 施設 : 65.3%)], 「薬剤部の研究費 (22 施設 : 18.2%)], 「測定依頼診療科の研究費 (13 施設 : 10.7%)], 「病院経費 (9 施設 : 7.4%)」の順であった (図 4B)。

6. 保険診療対象外の薬剤について遺伝子多型解析や血中濃度測定を実施するうえでの問題点

遺伝子多型解析を実施するうえでの問題点としては「解析を行うための経費がかかる (75 施設 :

62.0%)」が最も多く, 「人材が不足している (52 施設 : 43.0%)], 「検査の有用性が少ない, または不確かである (46 施設 : 38.0%)」の順に問題点を挙げる施設が多かった (図 5A)。保険対象外薬剤の血中濃度測定を実施するうえでの問題点としては「測定を行うための経費がかかる (86 施設 : 71.1%)], 「人材が不足している (56 施設 : 46.3%)], 「検査の有用性が少ない, または不確かである (51 施設 : 42.1%)」の順であった。医師や患者, メディカルスタッフの同意が得られにくいと回答する施設はいずれも少なかったものの, このなかでは「医師の同意が得られない」を保険対象外の遺伝子多型解析および血中濃度測定を実施するうえでの問題点として挙げる施設が多かった (15 施設 : 12.4%)。その他「遺伝子多型解析結果の解釈がわからない (23 施設 : 19.0%)], 「遺伝子多型の解析方法がわからない (20 施設 : 16.5%)], 「血中濃度測定結果の解釈がわからない (14 施設 : 11.6%)], 「血中濃度の測定方法がわからない (12 施設 : 9.9%)」を問題点として挙げる施設もみられた (図 5B)。

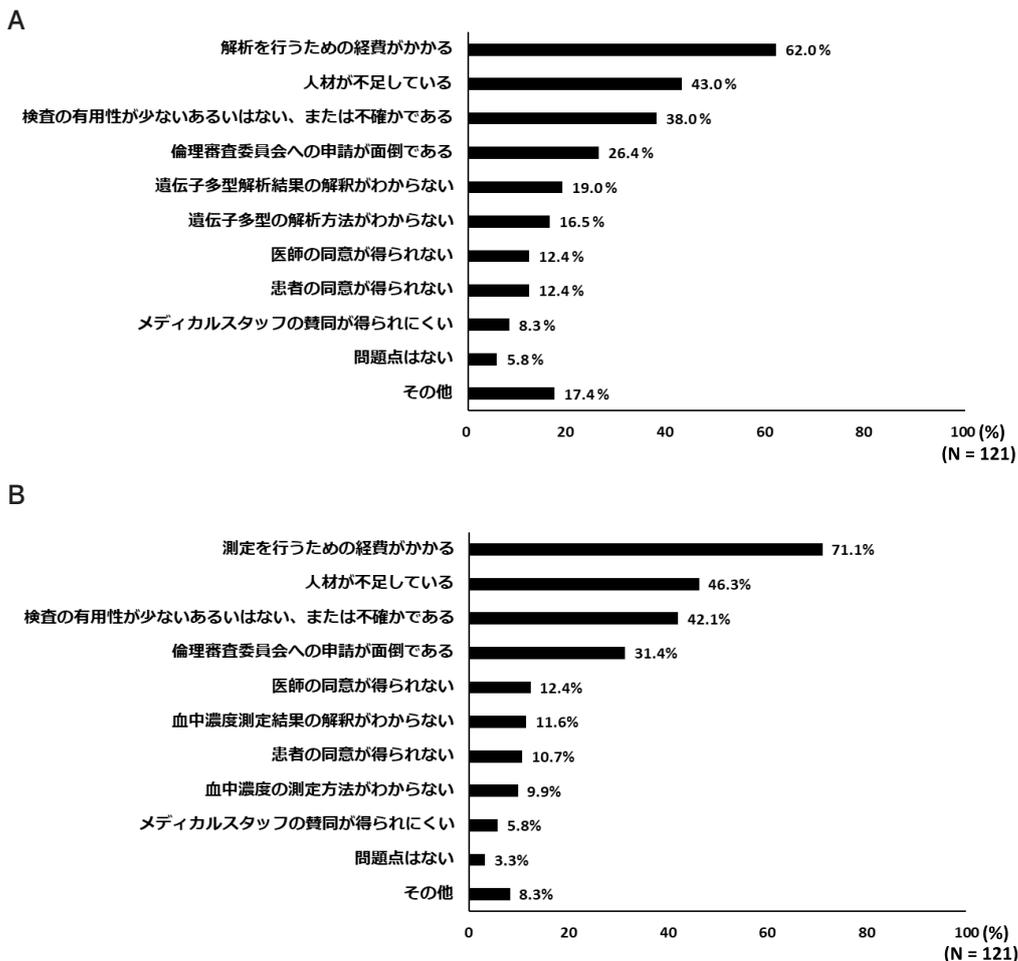


図5 保険対象外の薬剤の問題点（該当するものをすべて選択）
A：遺伝子多型解析，B：血中濃度測定。

7. がんゲノム医療に関する薬剤師のかかわりについて

がんゲノム医療中核拠点病院 11 施設、およびがんゲノム医療連携拠点病院 90 施設を対象とした調査において、エキスパートパネルに参加していると回答したがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療連携拠点病院は 108 施設中 23 施設（21.3%）であった（図 6A）。がんゲノム医療中核拠点病院に限定した場合、6 施設（54.5%）であった（図 6B）。

がんゲノム医療に関して薬剤師が関与できると考えられるものを問う設問においては、投与量調節の支援が 107 施設（88.4%）と最も多く、抗がん薬選択の支援（103 施設：85.1%）、施設における抗がん薬の未承認・適応外使用の申請支援（90 施設：74.4%）の順であった（図 7）。オラパリブ（リムパーザ®）の臨床導入にあたり薬剤部

としての具体的な対応については、何かしらの対応を行っているという回答した施設は全体で 13.2%であった（図 8A）。がんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療連携病院に限定した場合、対応を行っているという回答した施設はそれぞれ 18.2%、13.4%であった（図 8B, C）。また、薬剤部としての具体的な対応例としては「統一した対応を徹底するため、院内と院外薬局用の説明資料を作成している」、「院外で処方される場合はかかりつけ薬局に事前に連絡を行い、プライバシー等に配慮してもらうよう注意喚起を行う」、「外来で導入する際は、薬剤師外来にて服薬指導のうえ、内服開始する運用としている」、「地域の保険薬局との勉強会を開催した」などが挙げられた。

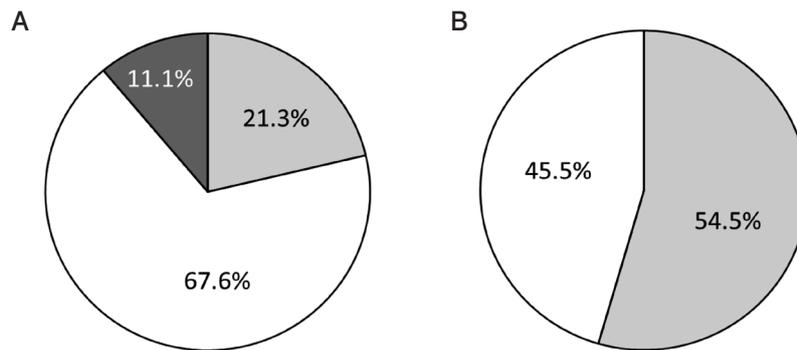


図6 薬剤師はがんゲノム医療におけるエキスパートパネルのメンバーですか？

A：がんゲノム医療中核拠点病院（11施設）+ がんゲノム連携病院（97施設）。■メンバーである（n=23），□メンバーでない（n=73），■その他（n=12）。 B：がんゲノム医療中核拠点病院（11施設）。■メンバーである（n=6），□メンバーでない（n=5）。

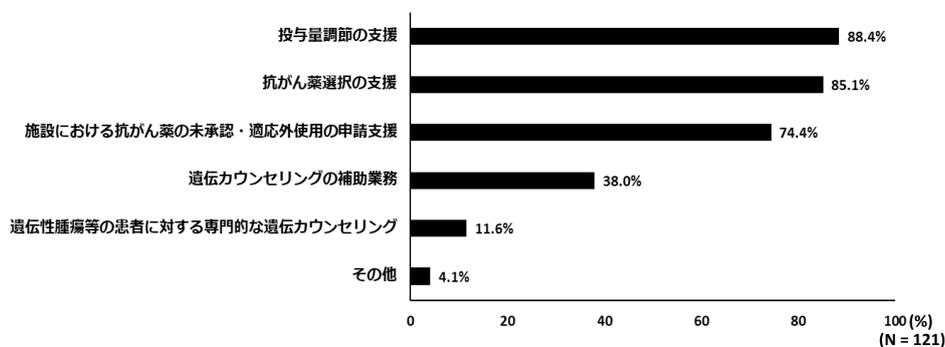


図7 がんゲノム医療に関して、薬剤師が関与できると考えられるもの（該当するものをすべて選択）

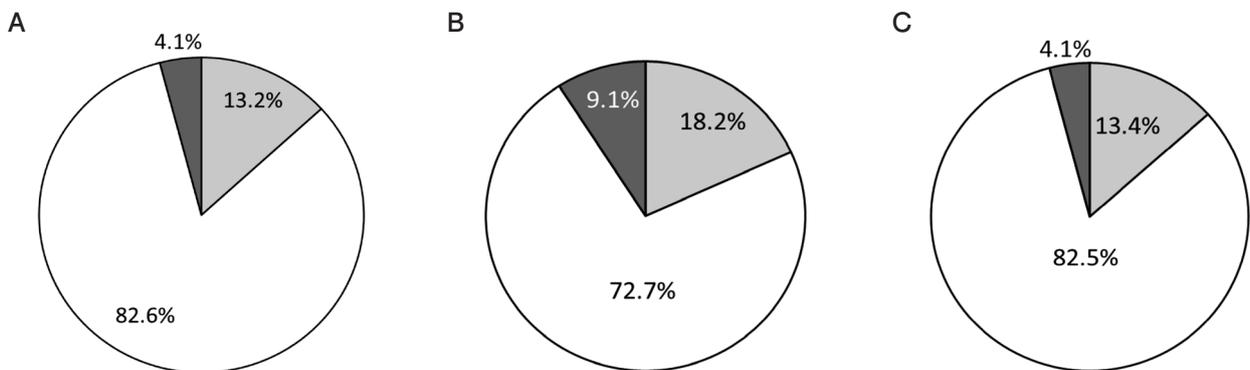


図8 オラパリブ（リムパーザ®）の臨床導入にあたり薬剤部として具体的に何か対応をしていますか？

A：全施設（121施設）。■はい（n=16），□いいえ（n=100），■その他（n=5）， B：がんゲノム医療中核拠点病院（11施設）。■はい（n=2），□いいえ（n=8），■その他（n=1）， C：がんゲノム医療連携病院（97施設）。■はい（n=13），□いいえ（n=80），■その他（n=4）。

考 察

次世代シーケンサーに代表される近年のゲノム解析機器の目覚ましい進歩やそれらを使用した臨床応用に向けての臨床試験の成果により、腫瘍細胞のゲノム情報を活用した医療が医学領域を中心

として急速に展開している。特にがん治療においては遺伝子パネル検査が保険収載されたことを契機として体細胞遺伝子変異等のゲノム情報に基づくプレジジョン・メディシンが実地診療として広く普及することが想定される。生殖細胞系列遺伝子においても2018年に転移・再発乳がんの一部

に対し PARP 阻害薬であるオラパリブのコンパニオン診断として *BRCA1/2* 遺伝子検査が保険承認され、生殖細胞系列遺伝子の情報を活用した治療薬選択が実施されるようになってきた。一方、薬学領域においては薬物動態学的な観点から個々の患者に合わせた最適な薬物療法を提供することを目的とした PGx が、きめ細やかな薬物療法を実践するための有益な情報として注目されている。しかし、腫瘍細胞のゲノム情報を活用したがんゲノム医療と比較すると臨床実装が遅れているのが現状である。

各施設における PGx や TDM の実施状況について調査したところ、検査部で実施あるいは外注しているとする施設が多かった。しかし、血中濃度測定結果に基づく投与量設計等については 96% の施設で薬剤部が担当しており、薬剤師の関与が大きいことが示唆された。また、遺伝子多型解析を院内で実施または外注している薬物の数は TDM と比較して少ないことが明らかとなった。この理由として、投与量設定などにかかわる薬物動態関連の PGx においては、本調査実施時点において、保険請求可能なものはイリノテカン投与時の *UGT1A1* 遺伝子多型検査のみであり、TDM と比較し保険請求できるものが限られていることが主要因であると考えられる。そのため、PGx の臨床実装には保険収載される遺伝子多型検査の数を増やすことが重要である。近年、アザチオプリンやメルカプトプリンの代謝に関与する *NUDT15* 遺伝子多型と重篤な脱毛や白血球減少症の発症との関連が明らかとなり、²⁾ 2019 年 2 月より *NUDT15* 遺伝子多型検査が保険償還されている。すでに保険償還されているイリノテカン投与時の *UGT1A1* 遺伝子多型については、ほぼすべての施設で PGx 検査が実施されていることから、*NUDT15* 遺伝子多型検査についても今後、実施件数が増えることが期待される。*UGT1A1* 遺伝子多型検査以外に実施件数が多い薬物（遺伝子）はタクロリムス (*CYP3A5*)、ポリコナゾール (*CYP2C19*) であった。タクロリムスについては、免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドラインのなかで *CYP3A5* 遺伝子多型について「タクロリムスの体内動態に影響を与える」、「遺伝子多型の診断（特に *CYP3A5*）は個別化医

療を行ううえで有用な情報となるかもしれない」と明記されている。³⁾ また、ポリコナゾールについても抗菌薬 TDM ガイドラインにおいて「*CYP2C19* の遺伝子多型により代謝能欠損あるいは低下している poor metabolizer (PM) は血中濃度以上高値の要因となる。PM の発現頻度はアジア人で高く TDM 実施の根拠となっている」との記述があり、⁴⁾ PGx に関する情報がガイドラインに明記されていることが日常診療として PGx 検査が実施されている要因ではないかと考えられた。TDM は 1980 年にはじめて躁うつ病治療薬である炭酸リチウムが保険償還され、すでに 40 年が経過しようとしている。それ以降も抗てんかん薬などについて、TDM を実施し、血中薬物濃度モニタリングを行いながら投与量調節を行うことで、重篤な副作用回避や治療面での有用性が確認されるとともに、TDM の対象薬剤が漸次拡大され、近年においてもイマチニブやスニチニブなどの経口分子標的抗がん薬が保険償還され臨床で有効活用されている。一方、PGx についてはイリノテカン投与時の *UGT1A1* 遺伝子多型の検査が 2008 年にはじめて保険償還されてから 10 年が経過したところであり TDM と比べて歴史が浅く、そのため保険償還されている遺伝子多型検査は少ないのではないかと考えられた。PGx 検査は多くが保険対象外となっているが、保険対象外の遺伝子多型解析を実施するうえでの問題点を調査したところ、経費や人材不足といった問題点に加え、検査の有用性についての問題点を挙げる施設も多くみられた。しかし、近年では PGx においても質の高い研究デザインによる大規模臨床研究が実施され、その成果が論文報告されている。⁵⁻¹¹⁾ また、これらの報告のなかには遺伝子多型が副作用発現のみならず、治療効果に影響を及ぼすとするものもあり、今後、多くの薬物を対象として PGx 検査の有用性を検証する質の高い研究が実施され、その臨床的意義が示されれば、保険償還される PGx 検査が増えることが期待される。保険対象外の遺伝子多型解析を実施するうえでの問題点として「医師の同意が得られない」を回答する施設も一定数見られた。患者により有効で安全な薬物療法を提供するためには医師および医療スタッフとの連携が不可欠で

ある。そのため、薬学系の学会のみならず医学系の学会にも働きかけを行い、他職種の理解や関心を高めることを目的としたPGx関連のシンポジウムやセミナーなどを開催することも有用と思われる。また、その他の問題点として、保険対象外であるため経費がかかるといった問題以外に人材不足、検査の有用性が不明確であることを挙げる施設が多かった。そのため、薬剤部における人員確保に加えPGxやTDMに精通した人材を育成することや検査の意義についての啓発活動を行っていくことが必要であると考えられる。

がんゲノム医療においては、遺伝子パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団であるエキスパートパネルを設置することが、がんゲノム医療中核拠点病院設置の指定要件となっている。また、がんゲノム医療連携病院においても連携するがんゲノム医療中核拠点病院と連携して、定期的開催されるエキスパートパネルに参加することが規定されている。しかし、薬剤師がエキスパートパネルに参加していると回答した施設は21.3%に留まり、がんゲノム医療中核拠点病院に限定しても54.5%という結果であった。遺伝性乳がん・卵巣がん症候群にかかわる生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異の有無を確認して投与の可否が判断されるオラパリブ（リムパーザ®）の医薬品添付文書が本アンケート調査実施の3カ月前に改訂されており、薬剤部として具体的な対応の有無を調査した。具体的な対応をしていると回答した施設は全体で13.2%であった。がんゲノム医療中核拠点病院に限定した解析においては具体的な対応をしている割合が若干高い傾向が認められたが、多くの施設においては対応が施されていない現状が明らかとなった。一方、がんゲノム医療に関して薬剤師が関与できると考えられることについては、ほとんどの施設で投与量調節の支援や抗がん薬選択の支援、施設における抗がん薬の未承認・適応外使用の申請支援について関与できると回答され、多くの施設で何かしらの支援ができると考えていることが示された。遺伝カウンセリングの補助的な業務についても四割弱の施設で薬剤師が関与可能な業務として回答している。がんゲノム医療においては患者のゲノム情報にもとづき、エキスパートパ

ネルにおいて最適と考えられる抗がん薬が提案され、報告書を基に患者に抗がん薬による治療が実施されることとなる。選択された抗がん薬のなかには未承認薬や適応外の抗がん薬を使用するケースも少なくない。従って、エキスパートパネルに参加するなど治療方針決定の早い段階から情報を収集し、患者指導を行う際は、投与される抗がん薬について適切な情報提供を行うことが求められる。また、遺伝子パネル検査においては本来の目的とは異なる二次的所見の結果開示という課題も生じているため、患者指導時には遺伝子変異や遺伝性腫瘍についての質問を受けることも想定される。そのため、ゲノム医療に関する知識を習得し、がんゲノム医療の全貌を把握したうえで有益な情報を適切に患者に伝えるスキルを身につけ、適切な説明・指導することが必要であると考えられる。

がんゲノム医療は「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を基に治療の最適化・予後予測・発症予防を行う医療」と定義されており¹²⁾、個々の患者において、がんの原因となっている遺伝子変異を明らかにすることで、遺伝子変異に基づいて、有効性の観点から個々の患者に最適な治療薬選択が展開できると考えられている。現在、実地臨床で活用されているゲノム情報のほとんどは腫瘍細胞の遺伝子に関するものであり、薬物代謝酵素やトランスporterなど患者側のゲノム情報は有効に活用されているとは言い難い。薬物代謝酵素などの薬物動態遺伝子多型は、抗がん薬の血中濃度の変動をもたらすため、用量依存的な副作用と関連することが想定され、薬物治療の有効性にも影響を及ぼすことも考えられる。そのため、有用性が証明された薬物動態関連のPGx検査をがんゲノム医療における遺伝子検査のなかにも含めることができれば、副作用発現の可能性が低く、有効性の高い薬物を選択することや抗がん薬の用量を調節して用いることで、質の高い薬物治療の提供が可能となり、薬学領域のプレジジョン・メディシンのプレゼンス向上が期待できる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省, がん対策推進基本計画, 平成30年3月9日.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>, 2019年11月15日.
- 2) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, Takagawa T, Ikeya K, Sakuraba H, Nishida A, Nakagawa S, Miura M, Toyonaga T, Onodera K, Shinozaki M, Ishiguro Y, Mizuno S, Takahara M, Yanai S, Hokari R, Nakagawa T, Araki H, Motoya S, Naito T, Moroi R, Shiga H, Endo K, Kobayashi T, Naganuma M, Hiraoka S, Matsumoto T, Nakamura S, Nakase H, Hisamatsu T, Sasaki M, Hanai H, Andoh A, Nagasaki M, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masamune A, Suzuki Y; MENDEL study group, NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study, *J Gastroenterol*, 2018, **53**, 1065-1078.
- 3) 日本TDM学会・日本移植学会編, “免疫抑制薬TDM標準化ガイドライン [臓器移植編]”, 金原出版, 東京, 2014, pp52-53.
- 4) 日本化学療法学会/日本TDM学会, 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編, “抗菌薬TDMガイドライン改訂版”, 公益社団法人日本化学療法学会, 東京, 2016, pp118-120.
- 5) Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, Toupance O, Touchard G, Alberti C, Le Pogamp P, Moulin B, Le Meur Y, Heng AE, Subra JF, Beaune P, Legendre C, Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing, *Clin Pharmacol Ther*, 2010, **87**, 721-726.
- 6) Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M; EU-PACT Group, A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin, *N Engl J Med*, 2013, **369**, 2294-2303.
- 7) Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, Li J, Rodríguez T Jr, Miller JP, McMillin GA, Pendleton RC, Jaffer AK, King CR, Whipple BD, Porche-Sorbet R, Napoli L, Merritt K, Thompson AM, Hyun G, Anderson JL, Hollomon W, Barrack RL, Nunley RM, Moskowitz G, Dávila-Román V, Eby CS, Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2017, **318**, 1115-1124.
- 8) Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, Pan Y, Liu L, Wang D, Wang C, Meng X, Xu J, Wang Y; CHANCE investigators, Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack, *JAMA*, 2016, **316**, 70-78.
- 9) Pan Y, Chen W, Wang Y, Li H, Johnston SC, Simon T, Zhao X, Liu L, Wang D, Meng X, Wang Y; Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) Investigators, *JAMA Neurol*, 2019, **76**, 552-560.
- 10) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M; GENCAT Study Group, Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population, *JAMA Neurol*, 2018, **75**, 842-849.
- 11) Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, HerrmanJR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM, A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI, *N Engl J Med*, 2019, **381**, 1621-1631.
- 12) 厚生労働省, がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～, 平成29年6月27日.
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000169236.pdf>, 2019年11月15日.