

に告知する患者や医師の責任問題についても同じく重要な意味合いである。

Q17. 薬理遺伝学的検査をもとにした治療方針を誰が最終決定するのかという点について議論はないですか？

薬理遺伝学的検査の結果として異なった議論が上がった。まず考えるべき事として、処方に関して患者と医者との間での見解の不一致の可能性が指摘された。つまり医者が危険あるいは無効と考える薬剤の処方を患者が望むことから起きる可能性のものである。治療をしないかの最終的な決定は医者が行い、それゆえ医者は臨床的判断において偽ってはない義務がある。

「Trust社は薬理遺伝学的検査が治療方針決定時にどのようにして使用されるべきかについて医者や医療従事者達への十分な説明もなく導入されたらいくつかの問題が生じるだろうと指摘している。」

その他の分野においての議論として上がったのが、保険事業者と医者との間でのことである。例えば、医者は特定の薬剤を考え、処方に適した検査を行うとする、しかし、NICEのような組織がその薬剤や検査を推奨していない場合支払いはNHSに課せられる。このような場合、薬剤供給は民間の医療保険制度に委ねられるべきである。

その他に薬理遺伝によってさまざまな議論が生じるであろうが、現存する以上の問題ではなく、また、根本的な意志決定過程の変化を来すものではない。

Q18. 薬剤に対する反応を見る遺伝子検査を患者は拒否し、さらに処方を受けることは出来

ると考えますか？

原則的に患者の遺伝子検査を拒否することは認められ、そして拒否したために薬理遺伝学的検査に関連する薬剤の提供を拒否されることがあってはならないとしている。また、多くは次のように示唆している。この状況は薬理遺伝学的検査の状況によって異なる。すなわち、「もしも薬理遺伝学的検査の予測性能が悪くかつ治療における副作用が皆無であれば、処方時における薬理遺伝学的検査の拒否を受け入れるのは比較的容易である。反対にこのような状況以外においてはこの問題解決を困難にするだろう。」

疾患、関連検査の特徴また、薬理遺伝学的検査の上に許可されたものやその他に得られる選択肢を含めた薬剤の特徴の評価は、薬理遺伝学的検査を拒否できるか薬剤を受け入れられるかを決定する際に最も適切でなければならない。

Q19. 健康保険事業者は薬理遺伝学情報を知る権利があるべきと思いますか？また、生命保険などの他の保険事業においてはどうか？

薬理遺伝学情報は患者の医療情報の一部である。すなわちそのような情報は極秘であり、かつ同意下においてのみ公開可能なものである。多くの回答者達は保険会社が薬理遺伝学情報の取得に反対であった。回答者は現時点における薬理遺伝学的情報が持つ意義に限界があることを次のように指摘している。

「薬剤代謝に関連する遺伝子の浸透度に関して現在得られている情報を考慮すると、薬理遺伝学的検査から得られる情報が、保険業者

によるリスク評価を替えるほどに重要な意義を持つことは無い。現時点においては、保険適用の基準を決めているのは疾患のリスクである」

BUPA から得られた回答をここに載せる。

「HGAC(人類遺伝諮問機関)の前身は原則的に(リスクと関連がある情報と区別される他の)遺伝子情報の取得を拒む理由などなにもないとの見解を示している。このふたつの遺伝情報が信頼に足るべきリスク評価を提供すると思われるまで、このような情報を保険会社に実務上開示されるべきではない。同じ基本理念は薬理遺伝学的情報にも適用されるべきである。保険関連事業主は保険料の決定、個人の保険に同意する前に具体的な遺伝子情報を知る権利がある。このようにして他の情報において施行しているのと同じである。

その契約条件を認めるかどうか、保険の同意の一部として薬理遺伝学的情報を提供するかどうかは個人に委ねられることになる。もしも保険事業主がすでに個人に保険を提供することに同意している場合には、その元の同意になれば後になって遺伝学的情報を要求する権利はない

BUPA はまた民間保険会社の薬理遺伝学情報に関連した請求についてどう取り扱うかについても言及している。薬理遺伝情報は民間保険において取り扱われる請求と関連がある。我々は既知の悪性腫瘍に存在する受容体に基づいた腫瘍分野での治療における予算編成に関する決定を下した。癌細胞以外の代謝と関連ある薬理遺伝は論理的に記述の内容の延長としか考えられない。

その他の前例として、我々はすでに保健省の

遺伝子の同意を得ており、癌の脅威から考えられる予防的乳房切除術、卵巣摘出術などに保険金を支払うかどうかを決定するにあたり、我々は BRCA1 や BRCA2 遺伝子検査に関して検討することになっている。

薬理遺伝学において保険関連事業が及ぼしうる潜在的な影響力について議論が展開されていた。

「保険会社による薬理遺伝学的情報の誤った利用に関する潜在的な認識は、臨床及び研究において患者達の検査への積極的な同意を妨げ、その結果として引き起こされる薬理遺伝学が患者にもたらす恩恵を台無しにする可能性を秘めている。」

人種と民族性

Q20. 薬理遺伝学が医療目的に人種や民族性による患者の層別化の可能性を拡大すると思いますか？もしそのように考えるのなら、民族的な社会的反響はどのようなものでしょうか？

この質問に対する反響は様々だった。薬理遺伝学が民族性による患者達の層別化を拡大することを示唆している。

しかしながら、例えば Ashkenazi Jews や Tay Sachs disease のような多く民族特異的な疾患があるようにこのような状況は今に始まったことではないと指摘している。平均的にある民族群において有効ではない薬剤があった場合、医師たちは仮に一部に効果的があったとしてもその民族群に対してその薬剤による治療を避けるかもしれない懸念材料がある。例えば最近の研究で心疾患の治療に使用されるある薬剤は黒人における効果は白人より低いことがわかった。この結果から、一部には効果があるに

もかかわらず、医師達によっては全ての黒人患者達に対して処方しなくなった。

発展しうる市販薬を医師達が提示しなければ、ある民族に効果のある数少ない薬品を開発しても層別化の拡大は実現できないという懸念がある。

薬剤の反応を予測する際に、民族性よりも遺伝子型の方が有用であると考えられていることから、薬理遺伝学的手法は民族や人種による患者の分類を減らす可能性があるとも考えら

れている。民族性という分類は薬剤の反応を予測するのにほとんど関連がないと考えられている。

「薬理遺伝学すなわち遺伝子型に基づいた患者情報の取得によってこれまで医療目的において患者の分類を民族や人種といった表現型に頼っていたことが、解消されるかもしれない。」

治療および臨床応用における倫理的諸問題

緒言

- 5.1 本章では、診療において薬理遺伝学検査と薬剤の使用により生じる臨床的諸問題について考察し、それぞれの患者と主治医にとって薬理遺伝学がもつ意味合いを検討する。現在のところ、薬理遺伝学が臨床医学に実際に利用されている例は少ない。さらに、薬剤の有効性や安全性に影響する要因は多様かつ複雑であること、必ずしも薬理遺伝学検査の実施が費用効率に優れ臨床的に有用という訳ではないことから、薬剤反応に影響する遺伝的要因の発見が臨床行為の直接的または即時的な変化を意味するものではないと認識することが重要である。
- 5.2 これらを念頭に置いた上でも、薬理遺伝学検査によって今後相当な臨床的に有意義な情報が得られる状況が生じると思われる。ハーセプチン(囲み記事2.3:ケースレポート2)という薬剤と、6-メルカプトプリン(4.5節)投与を受ける急性リンパ芽球性白血病患者で行われる検査が2つの良い例である。英国では、ハーセプチンの使用は適切な腫瘍型の患者にのみ承認されており、腫瘍の遺伝的特性を明らかにする検査を実施してからでなければハーセプチンを使用することはできない。¹ 上記以外にも、種々の酵素の特殊な変異型(例、CYP2D6の変異型—囲み記事2.2参照:ケーススタディ1)をもつ患者において有害反応の可能性が警告されているチトクロム P450 酵素により代謝される様々な薬剤がある。しかし、これらの薬剤の認可条件には、処方前に患者が薬理遺伝学検査を実施するという要件はない。アパカビル(囲み記事2.4:ケーススタディ3)に対する反応における有害反応の研究などの予備的所見は新たな研究が行われているところであり、まだほとんどの国で臨床に取り入れられていない。

薬理遺伝学情報の伝達

- 5.3 その経済的意味合いがどうであれ、また財源配分問題がどのように解決されようとも、薬理遺伝学が広く適用されるようになれば、効果的な伝達を行うために NHS(国民健康サービス)には相当な試練が課されることになろう。薬理遺伝学検査が普及すれば、検査機関の引き受け能力が問われ、薬剤処方過程に遅れを出さないように、薬理遺伝学検査を迅速かつ効率的に実施できるシステムを整備する必要が生じる。一般開業医(GP)の診察時間は既に切迫した状況である以上、薬理遺伝学検査を役立て、患者がその利用に関する決断を下すためにどれだけ十分な時間を割くことができるかという問題に注意を払う必要があるだろう。今日、薬理遺伝学検査の中で専門的検査または中央施設による検査が必要とされる割合は不明である。適切な検査機関における投資の必要性について戦略的な決断を下すことができるように、現時点および今後新たに現われる診断技術を評価する必要がある。検査の一部は、例えば薬局または一般開業医による手術に際して治療時点で実施されると思われるが、専門的な検査機関で実施される検査もある。
- 5.4 薬理遺伝学情報の効果的な伝達には、患者、医師、薬剤師およびその他の医療従事者の協

力が必要である。プロセスの様々な側面全体を誰が管理すべきかという問題に取り組む必要がある。従来の薬剤では、ある薬剤供給を患者、薬剤師または医師の管理下に置くべきかどうか、またその方法については、国レベルで決定が下されることになっている。管理権の分布は、処方が必要か、薬剤師の承認が必要か、または自由な市販薬かという判断に基づき、薬剤により異なる。これは既に複雑な様相を呈している。薬理遺伝学がルーチンの診療にどの程度組み込まれているかによって、検査の実施や薬剤利用可能性が関連検査の実施によって決まるかどうかに関する補足的な判断のように、新たな要件が課せられることになる。

- 5.5 一般的に、患者間の遺伝的多様性に基づく薬理遺伝学検査によって、ある薬剤に反応する患者と反応しない患者という限定的カテゴリーに患者が割り振られることはないと思われる。むしろ、安全性や有効性に関する確率論的な予測を与えるものとなるであろう。このために治療に関する決定が複雑になるとも考えられる。例えば医師は、検査によって患者がある特異的治療に反応する可能性がわずかしかないかまたは副作用のリスクが高いということが判れば、その治療を行わないように助言するかもしれない。それでも患者は、特に他に効果的な代替治療がない場合、その治療を希望することができる。医療従事者と患者は薬理遺伝学的情報の価値を評価する立場にあるのか？治療に関する決定の責任をどこに置くべきか？我々は、薬理遺伝学的情報の提供や検査結果が患者に与える心理学的影響、検査を実施するか否か、または関連検査をせずに薬剤を処方できるのかどうかを誰が決定するのかという問題、および法的意味合いのいくつかについて考察する必要がある。

臨床判断と患者の選択

情報、研修および教育

- 5.6 薬理遺伝学検査と薬剤がより広範囲に使用されるようになるにつれ新しい所見が現われ新しい検査が開発されるため、一般開業医(GP)や薬剤師を含む医療従事者への教育が必要になる。患者も、検査と治療について信頼できる情報を容易に入手できなければならない。近年、一般開業医は薬剤に関する情報の多くを製薬会社から得ていると報告されている。² 一般開業医は患者に関連医学情報を提供する際に基本的な役割を果たすが、他の情報源もなければならない。信頼でき、簡単に入手できる医学情報は、医療従事者と患者の両者にとって重要である。インターネットは患者がより多くの情報を入手できるというプラスの効果を持っているが、誤った情報が広がるリスクも増加する。薬理遺伝学のような医学への新しいアプローチの導入により、信頼できる情報の必要性が特に差し迫っている。一部からは、患者に情報を提供する単一の独立機関の設立が提案されている。³
- 5.7 最近の「遺伝学白書」は、一般開業医を含む医療従事者に研修を提供するためのNHS 遺伝学教育開発センターや、遺伝学に関する最新情報を収集し臨床判断の一助とするための健康に関する国立電子ライブラリーの開発、そして患者がこの情報を入手できるようにするための「NHSダイレクト」(訳注:医療情報の直接提供サービス)が遺伝学の実現に遅れをとらないことを保証する努力を含め、'遺伝学の知見を統合し NHS 全体にわたる医療の実施をサポートす

るための様々なイニシアチブを提案している。⁴我々は、薬理遺伝学検査と薬剤に関する独自の公平な情報を、患者と一般開業医および薬剤師を含む医療従事者に提供するためのイニシアチブが推進されることを勧告する。

- 5.8 しかし、正確な情報がすぐに入手できるだけで十分なわけではない:患者がその情報と重要性を理解できなければならない。薬理遺伝学検査によって得られる情報の確率的性質は、患者と医師が治療について情報に基づいた議論を行えるかどうかという問題を提起する。また、薬理遺伝学的情報の利用は、検査に関する情報と治療に関する情報の両者を含んでいるという二面的性質によりさらに複雑になる。これは種類が異なる情報である。検査に関する情報については、これらの検査が何を明らかにし何を明らかにしないかを理解できなければならない。治療に関する情報は主に身体への効果に関する情報であり、リスクと利益に関する考え方についての教育を必要とする。医療現場でのコミュニケーションの方法におけるリスクに関し多くの研究が行われている。我々は、薬理遺伝学に関する情報を患者に伝える方法についての研究を実施し、医療従事者に適切な研修を提供することを勧告する。

同意

- 5.9 臨床行為において患者から同意を得るのは、患者の自律性を尊重する手段としてだけでなく、医療従事者を告発から守る法的機構とするためでもある。書面による同意は主に、鎮静作用や麻酔を必要とする処置に際して利用される。胎児への有害性が知られている薬剤や重大な有害反応リスクがある薬剤を除き、薬剤処方に関連して同意書が求められることはまれである。同意を得るためのより厳密な要件は、ハンチントン舞踏病や遺伝性の乳癌などの遺伝病のためのいくつかの診断検査に適用されている。これは、患者とその家族にとって陽性結果が出た場合の意味合いが重大であるためである。
- 5.10 今日、英国では、ハーセプチンを処方すべきかどうかを判断するために患者が HER2 の過剰発現検査用の標本を採取してもらう場合、書面による同意は利用されていない。この理由は、検査は症状の治療を決定するために利用されるに過ぎず、遺伝情報は各自の遺伝した DNA ではなく病変組織における体細胞変異に関与するものであるためと思われる。これらの因子は、検査結果が正しい薬の処方に役立つこと以外に患者にとって関連をもつ可能性を低くするため、特殊な同意が必要とはみなされていない。しかし、診療行為において薬理遺伝学検査を受ける患者に、書面による同意と遺伝カウンセリングの実施が提案されている。⁵
- 5.11 この問題に決着をつけるには、薬理遺伝学検査がもたらしうる情報の考察が重要である。1.8 ~1.11 節で見たとおり、第一の問題は、得られる情報の性質と患者およびその他の人々にとっての意味合いであり、その情報が遺伝性であると説明できるかどうかではない。薬理遺伝学検査は、医師が処方希望する特殊な薬剤に関して実施できる。そのような検査は 1 つ以上の薬剤に適切と思われる。また、検査は後に有効と思われる情報を得るためのスクリーニングプログラムの一部として実施されることもある。従って、検査の目的の違いは得られる遺伝情報の範囲の差にも一致する。

- 5.12 薬理遺伝学情報は、疾患に対する遺伝的感受性に関する情報とはその意味合いにおいて異なるか？薬理遺伝学情報は、ある疾患の発症リスクに関するよりデリケートな情報ではなく、どんな薬剤を使用すべきかという情報を示すに過ぎないため、倫理的問題性は低いと主張されることが多い。しかし、そのような違いは、ある程度重要ではあるが、明確でもなければそれほど単純なものでもないと考えられる理由がある。まず、薬理遺伝学情報は、効果的な治療法がないことを示すか、または患者の疾患は特殊な予後を示す特殊な亜種であることを示すことにより、患者の予後の指標となりうる。第2に、遺伝的変異は、変異がなければ無関係と思われる多くの遺伝形質に影響を及ぼすことがあるため、ある薬剤への反応に関する薬理遺伝学情報は、疾患への感受性を示すこともある。例えば、*ApoE* 遺伝子の変異は、心臓の問題だけでなくアルツハイマー病を発症する可能性を意味する。今日、遺伝的変異があれば別の薬を使用しなければならないと言われている患者は、後に、このことが自分が重大な疾患にかかるリスクが大きいことも意味するのだと知るかもしれない。また、依存症などの他の形質への感受性が識別されるという可能性もある。⁶ 薬剤反応に影響する遺伝的変異と疾患または他の形質への感受性に影響する遺伝的変異の重複の程度を予測することは難しいが、そのような場合も生じうる。⁷ この情報が前もって分かっていたら、患者に伝える情報にそれを加えたり、望ましくない情報を薬理遺伝学検査の結果から削除することができる。しかし、疾患感受性に関する知見が後に露見した場合、結局、予測的情報が不注意に取得されていたことが明るみに出る。
- 5.13 薬理遺伝学検査から得られる情報の性質は、その検査が病変組織の遺伝的特性を調べるのか、それとも遺伝したDNAにおける遺伝的多様性を調べるのかによって異なるであろう。我々は5.10節で、乳癌治療におけるハーセプチンの使用と関連して、前者の種類検査は倫理的問題を生じさせないとみなされていることに注目した。この場合、検査からは、問題の特異的治療と疾患という状況以外では関連性がない癌性腫瘍である病変組織における変異型DNAに関する情報が得られる。後者の場合、遺伝的情報は疾患の因果関係に無関係であることが多いが、他の薬剤に対して生じうる反応や他の状況に対する感受性のような事柄との関連を持つ場合もある。繰り返すが、現時点の診療においては、これらの薬理遺伝学検査のための書面による同意とカウンセリングは、その薬剤が偶々特別に重大な有害反応を起こす可能性がある場合でないかぎり、求められることはないであろう。
- 5.14 薬理遺伝学検査の心理学的な影響も考慮する必要がある。検査によって、その患者の症状のための薬剤は全て無効または受容しがたい副作用があるために、その患者に効果的な治療ができないことが明らかになる場合もある。そのような情報は、ある病気にかかりやすいという情報と同じように悲惨であろう。また、患者が、利用できる治療法が限定される診断情報を突き付けられたと感じ選択肢が少なくなったという印象を持つ場合には、他の問題も生じると思われる。薬理遺伝学情報の利用は、患者を全人的に考慮するのではなく、ゲノムのみを考慮するアプローチとみなされる。しかし、選択肢の限定に関わる同様の結果を持つ非遺伝的検査は、乳癌におけるエストロゲン受容体検査のように、長年臨床現場で利用されている。
- 5.15 薬理遺伝学検査の場合、これらのどのような考察によって、我々は書面による同意と遺伝カウ

ンセリングの必要について考えるに至るのか？患者に特別な注意が払われないうまま、薬理遺伝学検査により得られる情報と似た性質の情報を受け取ることについての議論が可能である。患者は、ある形態の悪性脳腫瘍のように、薬理遺伝学検査に頼らずとも、自分の症状に効果的な治療法がないことを知らされる場合がある。同様に、治療法はあるが NHS では利用できないと告知される場合もある。情報の解釈において、これは治療の多くの面に影響する問題である。薬理遺伝学情報は、非遺伝学的検査後に主治医から患者にルーチンとして伝えられるべき情報と異なるという点については明らかではない。

- 5.16 医学検査の重要な特徴は、それによって得られる情報の内容であって、その情報が遺伝的性質のものかどうかではないことは既に述べた。遺伝的例外論 genetic exceptionism の罠に陥らず、例えば治療を指示するだけでなく将来的な罹患の確率に関する情報をも示す高血圧の検査のように、その検査に関連して同様のリスクが生じることがある非遺伝検査と比較して、薬理遺伝学検査にはより高い水準の同意を求めることが重要である。しかし、よく知られているように、遺伝学的データの重要な特徴の一つは、当該疾患に無関係またはいかなる疾患にさえも無関係な情報が明らかになり得ること、この付加的情報は遺伝学的標本の採取時点では判明していない可能性があるということである。このことは検査に対するインフォームドコンセントの取得を困難にしている。3.29 節で、倫理的に重要な同意の要件は、それが完璧であることではなく真実であること、十分なインフォームドコンセントを達成することは不可能なことであると述べた。この点について再度述べておこう。いかなる同意書でも、その時点において判明していない不測の事態について患者に伝えておくことはできない。しかし、同意書は場合によっては必要である。2 つの例を挙げる：(i)標本または検査結果が、処方に役立てるという本来の目的とは実質的に異なる目的のために利用される有意な機会、または患者に関し当該薬に無関係な情報が明らかになるという有意な機会が存在する場合；(ii)検査結果が患者の健康または生活様式に特に深刻な影響をもたらす得る場合。両例とも、非遺伝検査の提案時にも生じ得ることに留意する必要がある。
- 5.17 我々は、臨床現場で行われる薬理遺伝学検査に対し、書面による同意を要求すること、各検査はその検査によって得られる情報の性質に従って判断すべきであることを勧告する。無関係な薬剤または疾患に関する情報が得られる可能性がある場合、または検査結果が患者の健康または生活様式に有意な影響をもたらす得る場合に、書面による同意が適切と思われる。我々は多くの場合、書面による形式は不要と考える。しかし、特に検査によって複雑で確率的な情報が明らかになる場合、患者に対し書面による情報を提供すべきである。そのような情報源を開発する際には、関連機関は同様に複雑な非遺伝学的検査についても開発すべきかどうかを考察しなければならない。

検査と治療に対する責任

- 5.18 薬理遺伝学に基づく患者の薬剤治療に関する決定に対し誰が責任を負うべきか？少なくとも次に述べる異なる 3 種の決定を区別する必要がある：検査を行うべきかどうかの決定、検査後

に薬を使用するかどうかの決定、患者が関連検査を望まない場合に薬を使用するかどうかの決定。

5.19 ほとんどの人々は、どの薬でも処方箋無しで市販されたりインターネットで市販されたりして良い訳ではないことは認めている。しかし、薬理遺伝学検査はどうだろうか？検査は薬剤ほど直接的な身体リスクを課すものではないという根拠に基づき、より広範囲な患者管理に関して一応成立する事例がある。しかし、状況は複雑である。公衆衛生システム内では、健康に対するリスクは治療に対する専門的管理を維持する唯一の理由ではなく、患者が国家に薬理遺伝学検査の費用負担を期待する限りにおいては、患者はその使用に関するある種の制約に従わなければならない。さらに、既に述べたとおり、薬理遺伝学検査の結果はマイナスの心理的作用をもたらすこともあり、このことは検査利用を管理するシステムの正当性を提供することになるだろう。この議論は、検査が自由に行われるだけでなく、これらの検査の多くが信頼性が低い解釈が困難なシステムに関連する場合に最も激しくなるだろう。しかし、患者が自らの情報を入手することについて相当な管理を行うことに関する説得力のある論拠が存在する。例えば、我々は妊娠検査薬を処方箋無しで購入することを認めており、これらの検査結果が精神的にどれほど影響を及ぼすかを知っており、また検査が100%信頼できるものではないことも知っている。しかしこれらの検査は有用で解釈しやすく、薬理遺伝学検査が同様の状況である限りにおいては、患者の選択という主張は強力であろう。

5.20 近年、遺伝検査を消費者に直接提供することに関して議論が行われている。⁸「人類遺伝学評議会」(HGC)は、直接的遺伝検査はより厳密に管理するべきであり、標本採取や検査を患者が自宅で行う予測的検査を推進すべきではないと勧告している。⁹ HGCは主に疾患の予測または診断のための検査に焦点を当てているが、薬理遺伝学の発展が重要な関連問題であることには気付いていた。HGCが提案した管理の枠組みは、直接的な遺伝検査の安全性規範の責任を英国医薬品庁(MHRA)に課し、検査の有効性をレビューする責任を英国遺伝検査ネットワークに課した。HGCは結論として、遺伝検査によって得られる情報の複雑性と感受性から見て、それらの検査は医療従事者によって提供され解釈されるものと推定されると述べた。しかし、直接的な遺伝検査は、企業が以下のような説得力のある主張を提示することができれば承認されるだろう：

‘検査の有効性が十分に証明され、検査の提供に関与する者全てが正しい研修を受けた熟練者であり、高い質の助言を消費者に提供することができる。例えば、我々は、薬剤処方の指針となるある種の遺伝検査は、ある種の薬剤師によって適切に提供され得ると認識している。’¹⁰

5.21 我々の公開諮問に対する回答者の多くは、薬理遺伝学検査によってもたらされ得る情報の性質が複雑であること、そのような情報はどの薬剤を処方すべきかという決定の一部に過ぎないことから、医療従事者の関与に賛成する推定を広く支持している。処方箋無しの検査を利用できることは、たとえ付加的利益がわずかでも、医師がより高価な薬剤を処方するための圧力となり、NHS 予算の負担となる。さらに、医師は、結果を確認するため、私企業が実施し

た検査を再度実施したがるであろう。特殊な薬剤の販促キャンペーンの一部として検査がまったく無料で行われることがないように管理しなければ、そのようになることは容易に想像できる。治療が比較的困難な症状の患者は特に、違いは比較的わずかでどの薬剤にも大した効果はないと思われるにも関わらず、高価な薬剤は安価な代替薬よりも効果がありそうに思わせるアプローチの対象となりやすい。

- 5.22 我々は結論として、一部の薬理遺伝学検査は、処方箋なしで購入できる薬または処方箋に基づいて入手できる薬に関して、明白ですぐに解釈可能な情報を提供できると考える。そのような検査が英国医薬品庁(MHRA)によって承認されれば、その検査が直接消費者に提供されることを妨げる理由は何もない。しかし、薬理遺伝学検査の大半はより複雑になるだろうし、より確実性の低い予測しか提供されないであろう。このような場合、検査の前後において専門的助言が求められると思われ、検査の直接的な商業的提供は不適切であると考えられる。英国医薬品庁(MHRA)は検査の臨床的有効性と質の評価に責任をもつことになるだろう(4.3節)。我々は、英国遺伝検査ネットワークは消費者に薬理遺伝学検査を直接販売することに関する助言に責任を負い、ケース・バイ・ケースのアプローチを行うべきであると勧告する。我々は、患者に直接販売されるべきでない薬理遺伝学検査は患者に宣伝すべきではないと考える。
- 5.23 関連する薬理遺伝学検査を受けずに治療を受けるという選択肢はどうか？患者が、検査に同意すれば救命の可能性がある薬剤の処方を受ける唯一の機会が存在することを知っている場合、検査に対する患者の同意はどのようにして自発的とみなされるか？しかし、薬理遺伝学検査がないという状況で、救命の可能性がある薬剤そのものを使用するかどうかという決定との類似性を考えてみよう。この場合も、決定が真に自発的とみなされるかという重大な問題は存在する；しかし、道徳的に許容されると思われることは同じく明らかで、実際、薬剤を提供することは道徳的には義務でさえある。我々の考えでは、同じことは、検査せずにその薬剤が投与された場合に、明白で実質的で検査すれば回避できるリスクが存在する限りにおいて、治療条件としての薬理遺伝学検査を提供することに当てはまる。
- 5.24 患者は薬理遺伝学検査によって安全で効果的な治療を受ける確率が増大する場合でも、その検査を熱望するとは推測できない。そのような嫌悪感是非合理的であるが、検査によって得られる情報が保険の取得を困難にするか、有効な治療ができない医学的状况に関する情報が間接的に明らかになるのではないかという正当な恐怖感に基づくものであろう。我々の諮問に対する回答者の多くは、治療に関する決定の最終的責任は処方箋を書く者に在るという見地に立っていた。それにも関わらず、回答者の多くは、患者が薬理遺伝学検査を受けるように助言されても拒絶することができ、そしてそれでもその薬の投与を受けることができなければならないとも感じていた。回答では、自分の治療に関して決定する際の患者の責任と、患者に十分な情報伝達を保証する際の医療従事者の責任が強調されていた：
- ‘患者は、十分な情報に基づく選択肢がある限り、[薬理遺伝学検査を拒絶することができ、それでもその薬の投与を受けることができなければならない。]’(遺伝学に関わる看護

師とカウンセラーの協会)

‘当学会は、患者は薬剤に対する反応を明らかにするための遺伝学検査を拒絶することができ、それでも処方を受けることを期待できなければならないという見地を支持する。患者には有害な副作用に関する全情報が伝えられなければならない、患者はそれに基づいて決定を下す必要がある’。(アルツハイマー学会)

これらの見解は、遺伝的情報を他の医学的情報とは別に扱うべきであるのかという問題を提起する。患者は、医師がある薬剤の有効性を判断することに関連して患者の非遺伝的情報を知ることが拒絶できるが、それでもその薬剤の投与を期待できるという見地も支持されるのだろうか？

- 5.25 状況は複雑である。医療従事者は、薬剤に承認されている特徴がみられない患者にもその薬剤を処方できるが、結果として生じる問題の責任もかかってくる。これは‘認可外’処方と呼ばれる。薬理遺伝学検査がある薬剤の認可条件の一部であれば、特にそれが患者を有害反応のリスクにさらすことや、わずかな効果しかない可能性もある薬剤を処方することを意味する場合、医療従事者がその検査なしでその薬剤の処方を望むとは考えられない。しかし、検査が認可条件の一部ではない場合、検査によって得られる情報はまさにその薬剤を処方すべきかどうかを決定する際の多くの因子の中の一つである。ある患者の反応率は低いが代替の治療法がなく、その薬剤に関連する有害事象が実質的でない場合、その薬剤は検査なしで処方することができるだろう。
- 5.26 法的責任に関しては、医師の責任は、あらゆることを考慮して、その薬剤を患者に処方すれば効果的である可能性が高いことを保証することである。医師には、仮に患者が薬理遺伝学検査を受けないことを選択する場合でも、その検査が利用可能であると患者に伝えることが求められる。これは場合によって、患者にNHSではその検査を利用できない場合でも検査の存在を伝えることにつながると考えられる。医師は患者に検査の拒絶が意味する内容を伝えることも求められるだろう。患者が関連情報を考察した後に検査を拒否する場合、医師はその薬剤を処方しない決定を下すことができる。法は医師が臨床判断に背いて行動することを要求しないが、微妙なバランスの上に立つ決定が関与し相反する意見が存在する場合、患者の意見を重視するべきである。
- 5.27 我々は4.16～4.17節において、NICEのような機関は薬剤が供給される状況に関する指針を提供し、これにはハーセプチンの事例のような薬理遺伝学検査の結果への言及が含まれると述べた。そのような指針は医療従事者を正式に拘束する訳ではないが、患者と医師の間の全ての論争において言及されるだろう。このように医師は、関連する薬理遺伝学検査を受けそのような指針に設定された必要な基準に適合する患者に対して、処方制限を強制されていると感じるかも知れず、事実、医療提供者はそのような要件を課している。これらの状況において、自分にとって効果があると思われる治療を不当に排除されていると感じる患者は、司法審査によりその決定に異議を申し立てることができるだろう。
- 5.28 我々は、薬理遺伝学が進歩し、ある種の亜群に薬剤がもたらす重大な危険のため、関連検査

が行われなければ認可されないと思われる薬剤が認可されるようになることを期待できると考えている。そのような場合、検査を行わずに処方認めることは正しくないと思われる。また別の場合は、薬理遺伝学検査は薬剤の認可条件の一部でないこともある。医療従事者は従って、規制機関または専門機関による指針に関心を持つ各患者の治療に関して決定を下すように求められる。実際、これは患者が関連薬理遺伝学検査を受けなければ特殊な薬剤が処方される可能性は低いことを意味する。

- 5.29 自分の治療について決定を下すことができないと判断される精神疾患がある患者、または精神衛生法の下で拘束され同意なしに薬剤投与を受けている患者の場合、薬理遺伝学検査は患者の最大の関心であろうという根拠に基づき、医師によりそのような検査が要求される。精神疾患を持つ患者の強制治療はデリケートな問題で、この領域における薬理遺伝学の適用は特殊な懸念を生じさせる。薬理遺伝学検査は、精神疾患または行動障害の薬理的治療、または有罪判決を受けた犯罪者の治療を要求するために利用されることがあり、精神衛生分野において医学的方法を適用するという既存の傾向に拍車をかけている。

発展途上国における認可外の使用

- 5.30 単に薬理遺伝学検査施設がないという国では、認可外処方の可能性も存在する。薬理遺伝学検査と併せて使用するように開発された薬剤が購入され、検査を経ずに処方される国もあると思われる。そのような施設の不足は、薬理遺伝学検査によって薬剤の重篤な有害反応を被る患者を高い確率で予測できる場合に、特に懸念される。このジレンマは新しいものではない:より貧しい国々では潜在的な有害反応の監視と治療に必要な機器が高額なために、多くの医学的治療が安全に適用されていない。しかし、医学における種々の開発の中で薬理遺伝学はそうした状況の拡大をもたらし得る。我々は、特殊な国において薬剤の処方を許可する決定はその国における薬剤規制機関の責任であると考え。決定は、状況の重大性や代替治療の利用可能性、そして薬理遺伝学検査によって得られる情報の性質を考慮して、ケース・バイ・ケースで下されると思われる。

プライバシーと薬理遺伝学的情報の秘密性

- 5.31 薬理遺伝学検査が数年以内にルーチンの臨床行為において大部分を占めるようになるとは考えられない。従って、この状況において薬理遺伝学的データがどのように入手され保存されるのかを予測することは困難である。アプローチの範囲は、処方に際して行われる遺伝検査を可能にする組織構造の確立から、各患者の遺伝的多様性に関するデータを含み、必要に応じてアクセスできる大規模なデータベースの提供まで多岐にわたる。これら2つのアプローチは、まったく異なる論理的問題および倫理的問題を提起する。少なくとも短期間では、国民の大半は薬理遺伝学検査を受けたことがないため、大規模なデータベースの使用が望ましいとも実際的であるとも考えられない。多くのクラスの薬剤に対し臨床的に重要な反応を決定する比較的限られた数の遺伝子の存在が明らかになれば、特殊な範囲の予測因子に

関する情報を得るため、前もって行うルーチン検査が有効である可能性について議論できるだろう。しかし、必要が生じた時に検査を実施する方が費用効率が優れていると思われる。

5.32 一般開業医または薬剤師による遺伝情報の保管は、他の全ての医学的データの保管と同様に、そのような情報のプライバシーに関する問題を提起する。情報の濫用または誤用の可能性を低減する一つの方法は、薬理遺伝学検査を当該の正確な遺伝的変異に制約することであり、それぞれの患者の遺伝子型に関する付加的データが取得されないことを保証することであろう。検査結果も、特異的な遺伝的変異については述べずに患者の医療記録に保存することができると思われる。しかし、薬理遺伝学の適用は、遺伝情報が臨床情報の形式においてのみ存在するのではないことを意味する。患者が遺伝的変異を考慮する特異的な薬剤投与を受ければ、その薬剤は間接的に患者の遺伝子型を示すことになる。これは、多くの薬剤の代謝に異常機能を持つ酵素が関与する患者に薬剤を投与する際に重要となる。薬剤それぞれの投与は間接的に、投与されている患者が他のいくつかの薬剤にも特殊な反応を示すと推測されることを意味する。

5.33 シェフィールド大学の研究者らは英国保健省に代わり、保健データの保管と利用に対する国民の姿勢に関する調査を実施した。これによりほとんどの国民は、自分の治療に直接責任を持つ医療チームとその情報を共有することに同意しているが、ソーシャルワーカーや理学療法士のような他のグループが情報に接近することに関しては懸念を抱いていることが分かった。文書による記録に比較して電子的保管に対しては特に懸念しているようには思われなかった。しかし、一般的に匿名化という処理は信頼できないと思われているため、情報の匿名化については懸念を表明した。¹¹ 我々は、NHS 内部における遺伝情報の保管という問題は HGC によって考察済みと考え、下記の HGC の結論に同意する：

‘我々は、保健サービスの中で遺伝情報の保管に関して個別の処理が容易であるとは考えていないが、それにも関わらず、潜在的にデリケートな性質をもつこの情報は、患者の医学的情報全般における秘密保護の重要性を強調していることを指摘する。’¹²

第三者による使用

家族

5.34 重大な疾患に関する遺伝検査は、それにより他の家族も当該疾患にかかる可能性が高いかどうかという情報が明らかになるため、検査を受ける本人だけではなく家族にも大きな意味を持つと思われる。しかし、患者が家族に検査結果を進んで知らせたいと思うかについては推測できない。同様の緊張は薬理遺伝学検査に関連して生じるだろうか？緊急の状況で使われる薬剤への有害反応に関する情報が分かる薬理遺伝学検査が開発されれば、家族はリスクの存在する可能性について知り、用心のための検査を受けることに関心を持つであろう。薬理遺伝学検査が他の疾患に対する感受性も明らかにする場合、家族も伝えてもらいたいと考えるであろう。(家族への情報開示に関するデータ保護法の意味合いについては3.40～3.43節に述べている。)

- 5.35 しかし、先に述べたとおり、薬理遺伝学的データが家族に関連性を有する確率は低い。例えば、家族にとって家族的問題として知っておく価値があるペニシリンに対するアレルギー反応のような例もあるが、この情報は家族と医療従事者の間でルーチンとして共有されている。同様に、患者の家族に関して得られた薬理遺伝学検査の結果が、医療従事者にその検査を患者にも実施した方が良いと思わせることがあるかもしれない。しかし、一般的に、検査が臨床的に適用される場合、家族に関して得られた検査結果とは無関係に、問題の個人毎に実施されると考えられる。例えば乳癌患者の姉妹2人は、姉妹のうち1人の結果がもう1人に当てはまるとは想定できないため、HER2 発現検査を2人とも受けることになる。患者に対する医療従事者の義務が他者に対する義務と相対立する状況や、そのために患者に薬理遺伝学的情報を家族に伝えるよう薦めたいという状況があり得る。我々は、この可能性は医学的情報の共有に関する既存の業務により対応が可能と考える。

保険業者

- 5.36 保険業者による遺伝学的情報の利用に関しては相当議論されている。¹³ 薬理遺伝学という背景において、各自が‘治療困難’と分類され、既存の薬剤が無効であるため治療は特別に高額になるという根拠に基づき、保険を拒否されることがあるのではないかという特有の心配がある。このようなことは、英国などの公的医療システムでは私的医療の場合より少ないと思われる。「薬理遺伝学連絡協議会」は以下の仮説を提唱している：
- ‘ある者が、その者の重篤な症状のために有効な唯一の薬剤(または薬剤群)がその者にとっては効果的でないか、またはその者にとって安全な使用ができないことを意味する遺伝子型を有している場合、その者は保険業者または雇用主から治療不能な重症疾患であるとみなされてよい。このリスクは、(a)当該症状に有効な代替治療が無い場合、または代替治療がはるかに高額である場合、または(b)保険業者または雇用主が懸念するに足るほど症状が重篤である場合、および保険業者および/または雇用主が決定を下す際にこの種の情報を考慮することができる場合にのみ生じる。’¹⁴
- 5.37 薬理遺伝学情報は、生命保険だけではなく私的医療保険や重症疾患保険、収入保護保険、長期療養保険を含む種々のタイプの健康保険を提供する保険業者にとって重大な意味を持ちうる。そのような情報は、保険証書申し込み者の掛け金査定時と、保険証書保持者への支払いに関する決定を下すための請求審査時という異なる2つの段階で利用されることになる。
- 5.38 請求審査の段階では、薬理遺伝学的情報は、どの治療を保険適用とするかを決定する際の公的医療システムにとって重要であるのと同じく、私的医療保険を提供する保険業者にとっても重要である。そのような情報は既に、薬剤の処方決定が薬理遺伝学検査を利用して測定される予測の有効性に基づいて行われるハーセプチンのような事例で利用されている。疾患ではなく個人の遺伝学的特徴を検討する新しい検査は同様に有効であろう。しかし、有効と予測されない薬剤が一番に処方されるとは到底考えられないため、患者が後に私的健康

保険が適用されないかもしれない治療を受けると言っているのではない。

- 5.39 掛け金の設定に関しては、薬理遺伝学検査の予測値は比較的low、単一遺伝子による疾患の遺伝学的検査やその個人が喫煙者であるかどうかのような非遺伝的情報に比較してはるかに低いため、薬理遺伝学的情報が保険業者に広く利用されるとは考えられない。その情報を入手して処理する管理費はリスク評価におけるその価値をはるかに上回る。我々の諮問に対する回答において英国保険業協会は次のような見解を表明した：

‘薬理遺伝学的情報が[重症疾患保険、長期療養保険および収入保護保険]にとってある程度重要と思われる唯一の領域は、薬剤に対する保険受給者の反応により引き起こされた疾患に対して請求がなされた場合であろう。その疾患が、当該保険受給者が例えば特殊な薬剤に対する有害反応を起こす可能性がきわめて高いことを示す薬理遺伝学検査に従うことを拒絶したために発生した場合、このことはその請求を支払うかどうかに関して保険業者側が考察する際に重要となろう。しかし、薬理遺伝学的情報は、そのような場合、議論の場における確認的エビデンスの作用を果たすに過ぎない。請求が棄却される実際の理由—‘医学的助言への不服従’—は多くの健康保険証書における標準的な免責事項である。’

これは保険業者が、薬理遺伝学検査の内容に対し、その患者の健康にとってその情報が持つ間接的な意味合いより低い関心しか抱かないことを意味している。

- 5.40 我々は、遺伝検査の結果が保険業者に提供されない場合でも、患者が特殊な薬剤の投与を受けるかまたはいかなる薬剤投与も受けないという事実は、他の一般的に使用される薬剤が適切でないことを意味する以上、関連する薬理遺伝学的情報は間接的に公表されるものと考ええる。私的保険の申し込み者は、情報が一般開業医(GP)により医学的既往に基づいて提供されることを承諾している。この情報は現時点の処方も含む。そのような情報は、申し込み者の特殊な DNA 配列の知見として保険業者にとってはるかに有用であることがある。ある個人の医学的既往は薬理遺伝学的情報を間接的に保険業者に提供するという事実は重要である。遺伝学と保険に関する既存の議論において、保険業者が遺伝学的情報を入手しようとするのが認められていないのに家族歴の入手が認められているのは矛盾するのではないかという問題が問われている。遺伝学的情報入手に反対する主張がある以上、提唱された選択肢の一つは家族歴の入手も制限することである。薬理遺伝学の場合、同じ議論は、保険業者は保険を申し込んだ特殊な患者に関する情報を入手してはならないということになる。しかしそのような禁止は私的保険システムの基本的前提と矛盾する。従って、薬理遺伝学的情報の場合は、リスクの累積というよりもむしろ共有に重きを置く保険システムに利がある議論を重視するとみなされる。

- 5.41 英国は、掛け金設定における生命保険業者による遺伝学的情報の利用に関して 2006 年まで期限付き禁止としている(50 万ポンドを超える生命保険証書におけるハンチントン舞踏病の検査結果を除く)。この状況が変更される場合、患者は自分にとって大きな価値がある薬理遺伝学検査を、保険が適用されなくなるのではないかと恐れるため、この怖れが真実であれ

思い込みであれ、薬理遺伝学検査を受けようという気をそがれる危険性がある。我々は、薬理遺伝学的情報は英国における現時点の期限付き禁止事項に該当すると考え、保険会社が掛け金設定における薬理遺伝学的情報の利用は価値がないと思われると表明していることに注目している。これらの状況に照らし、我々は期限付き禁止を継続すべきであると勧告する。

脚注

- 7 薬剤代謝に影響する遺伝的変異は環境中有毒物質の体内における処理にも影響する。その結果、これらの遺伝的変異は癌などの疾患の感受性に影響する可能性がある。報告されている一つの例は、発癌物質の代謝不良をもたらす酵素N-アセチルトランスフェラーゼ2の変異がある場合、膀胱癌のリスクがやや上昇することである。この酵素は多くの薬剤代謝にも重要である。Green Jら、(2000)N-アセチルトランスフェラーゼ2と膀胱癌:遺伝子と環境の相互作用のエビデンスに関する概観および考察、*Br J Cancer* 83:412-17
- 11 研究主導者はシェフィールド大学の Dr. Darren Shickle。調査に関するその後の情報は www.shef.ac.uk にて入手可能。いくらか異なる結果が得られた類似の研究は英国郊外の患者39例という小規模群の面接により行われた。この調査では、一部の患者が自分の治療に直接的な責任がない医師や看護師が自分の記録を入手することへの懸念を表明した。この調査で面接を受けた患者は全て文書記録に対して電子的医療記録の利用に懸念を示した。(German DとBritten N(1995)医療記録の秘密性:患者の視点、*Br J Gen Pract* 45:485-8.)
- 13 生命倫理に関するナフィールド会議(1993) *遺伝スクリーニング:倫理的問題*(ロンドン:生命倫理に関するナフィールド会議);ヒト遺伝学諮問委員会(1997) *保険にとっての遺伝検査の意味合い*(ロンドン:保健省);下院の科学技術専門委員会(2001) *遺伝と保健、第5報告*(リッジ:The Stationery Office);人類遺伝学会議(2001) *保健における遺伝情報の利用:人類遺伝学会議の中間勧告*。HGC は保健と遺伝学について論じる種々の会議を開催し、関連議事録は <http://www.hgc.gov.uk/topics.htm#ins> で入手できる。2002年7月19日開設。

研究構成員名簿

研究構成員名簿

氏名	郵便番号	勤務先住所・所属・役職	電話番号	FAX
----	------	-------------	------	-----

主任研究者

小崎 健次郎	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科助教授	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978
--------	----------	-------------------------------------	--------------------------	--------------

分担研究者

高橋 孝雄	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科教授	03-3353-1211 内線 62364	03-5379-1978
谷川原 祐介	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 薬剤部教授	03-5363-3847 内線 62507	03-5269-4576
長谷川 奉延	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科助教授	03-3353-1211 内線 62365	03-5379-1978
山岸 敬幸	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科専任講師	03-3353-1211 内線 62363	03-5379-1978
奥山 虎之	157-8535	東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療センター 遺伝診療科医長	03-3416-0181	03-3416-2222
熊谷 昌明	157-8535	東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療センター 血液腫瘍科医員	03-3416-0181	03-3416-2222
百々 秀心	157-8535	東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療センター 循環器科医長	03-3416-0181	03-3416-2222
緒方 勤	154-8509	東京都世田谷区太子堂 3-35-31 国立成育医療センター-研究所 小児思春期発育研究部部长	03-3414 -8121	03-3419-0381

氏名	郵便番号	勤務先住所・所属・役職	電話番号	FAX
----	------	-------------	------	-----

菅谷 明則	204-8567	東京都清瀬市梅園 1-3-1 都立清瀬小児病院 循環器内科医長	0424-91-0011	0424-91-0044
-------	----------	---------------------------------------	--------------	--------------

研究協力者

森 鉄也	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科専任講師	03-3353-1211 内線 62365	03-5379-1978
佐藤 玲子	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 薬剤部助手	03-5312-5916 内線 63910	03-5312-5917
島崎 紀子	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科助手	03-3353-1211 内線 62365	03-5379-1978
田村 和代	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科若手医師	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978
山岸 千尋	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科若手医師	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978
吉田 理恵	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科若手医師	03-3353-1211 内線 62365	03-5379-1978
藤田 秀樹	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科若手医師	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978
矢作 尚久	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科若手医師	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978
鮫島 葉月	160-8582	東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部 小児科研究員	03-3353-1211 内線 62368	03-5379-1978

本厚生労働科学研究の遂行に当たって多大なご尽力を下さいました分担研究者、若手医師、臨床研究協力者各位に、主任研究者として、深甚なる謝意を表します。(小崎 健次郎)