

DNA検査、である。

今日に至るまで、製薬業界と規制当局の間で議論されてきた事項は、薬理遺伝学やゲノム薬理学の妥当性 (validity)、予測性 (predictability)、有用性 (usefulness) について実現しつつある規制方針に関連する諸課題に焦点を当てたものであった。薬理遺伝学的あるいはゲノム薬理学的検査の開発と利用は、さまざまな意味において、臨床試験における薬の安全性あるいは有効性を明らかにするための「エンリッチメント」(enrichment)の手法となりうる。医薬品開発において、有効性を約束するために対象患者のエンリッチメントを行うと、ノン・レスポンス患者が試験組入れから除外されるため、小規模で効率的な試験が実施できる。

しかし、未解決の重大な問題の一つは、遺伝子検査によって対象患者が組み入れられた薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的臨床試験において、新薬の安全性に関する十分なデータをどのように収集できるかである。市販後調査において薬理遺伝学とゲノム薬理学を利用することで、この問題を解決するための糸口がみえてくるかもしれない。

特定の遺伝子型もしくは表現型 (例: 特定のタンパク質、特定のmRNA発現パターン) をもつ患者の選択 (inclusion) または除外 (exclusion) は、規制当局や製薬業界で現在取り入れている他のエンリッチメントの手法に類似する。短期的に規制当局や製薬業界が考慮すべき事項は以下のようにまとめられる。

- (1) 世界中の規制当局は、薬理遺伝学やゲノム薬理学に関する問題に焦点を当てたワーキンググループを内部で編成し、薬理遺伝学とゲノム薬理学分野の科学的な理解を深め、製薬業界向けのガイドラインあるいはガイドラインを作成する必要性や実行可能性について考慮してきた。医薬品開発と規制当局による評価 (regulatory assessment) において、薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的データを利用し、世界的な一貫性 (global consistency) を促進するためには、国際的にハーモナイズされたアプローチを実現することが、望ましい。
- (2) 規制当局側の科学者 (regulatory scientist) は、医薬品開発におけるCYP450の遺伝子検査の使用が増えることを予測している。実現すれば検査の利用と価値に関する情報が、製品情報の中でより多く記載されるようになるであろうと思われる。たとえば、承認申請資料 (regulatory submission) に、臨床試験の対象患者をEMとPMの遺伝子型に分類するための情報や、探索的あるいは検証的な臨床試験から得られた薬理遺伝学もしくはゲノム薬理学に関連する新たなデータ (進歩した技術から得られたもの) を含むことがあげられる。これらの情報をいっしょにラベルや添付文書に記載していくのが重要な課題である。
- (3) 薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的技術の利用を奨励し促進するための方策を模索し、ブリックヘルスを向上させる上で、これら科学の臨床的価値を開拓し、かつこれを試みる製薬会社の損失にならないようにするためには、規制当局、アカデミアの研究者、

製薬会社の科学者が、互いに対話を継続することが重要である。

(4) 副作用を引き起こす原因の一つとなりうるのは、薬物代謝、あるケースにおいては薬物の輸送 (transport) に関して、遺伝的なバリエーションがあることである。多型を有する酵素 (例: CYP2D6) によって代謝される薬については、医薬品開発の初期段階において、所定の投与量での全身曝露量 (systemic exposure) における違いを評価しなければならない。もし、この違いと有害事象のより高いリスクとの関連、ないし、ある患者群のサブセットでは通常の推奨用量で有効性が得られないこととの関連が示唆される場合には、当該情報を製品ラベルに記載し、遺伝子型からリスクがあるサブセットに、適切な推奨用量が記載されるべきである。意図される標的集団での遺伝的バリエーションの出現だけでなく、副作用の臨床的重要性、薬の全体的なリスク/ベネフィット比、薬を処方される可能性のある数多くの患者における遺伝子型判定の実施についても考慮する必要がある。

(5) 薬のレスポンスあるいはリスクのある患者を特定するために、前向きに遺伝子検査を実施するのであれば、規制当局からの承認を得るためには以下のような点に関するエビデンスが必要になる。

- 1) 遺伝子検査における分析の質を評価 (分析的妥当性の検証、analytical validation)。
- 2) 「機能的」研究からのデータ (例: DNAの変化とタンパク質の機能ないし発現量変化の関連性の研究)。すなわち、疾病の病理学的発現にかかわる遺伝的/ゲノム要因、あるいは多型を特定することが、薬を投与された患者におけるベネフィットを向上させ、かつリスクを減らすことが可能となるようなデータ。なお当該データは、検査の基礎となる遺伝子型と表現型の相関性を提示するものでなくてはならない。
- 3) 治療的な応用や意思決定のための遺伝子検査の臨床的妥当性と臨床的有用性に関する情報。遺伝子検査においてもその陽性的中率と陰性的中率 (感度と特異度)、薬を使用する上で遺伝子検査を実施した場合としない場合の臨床的妥当なベネフィット、の双方を評価するに十分な情報を提供するために、中核的な臨床試験 (pivotal clinical trial) を計画する際には十分な考慮が必要である。
- (6) 薬理遺伝学的検査の規制においては、アウトカムが独立して再現されること、すなわち、検査と臨床的エンドポイントの関連性を示す結果が再現されるエビデンスが必要になる。遺伝子検査の信頼性 (感度 sensitivity と特異度 specificity) を複数の臨床検査施設で検証し、検査結果 (陽性と陰性) の臨床的妥当性を確保することが重要となってくる。製品のラベルに記載されている特定の検査法が、薬を処方する前に必須であるのか (ほとんどの場合に該当すると思われる)、あるいはオプションとして実施すればよいのかを考慮する必要がある。これらの実施にあたっては、検査の臨床的有用性を提示する論拠とエビデンスのレベルが考慮されるべきだろう。理想的には、規制当局は添付文書中で実施を推奨されている、薬物特異的な予測のた

めのデータについては、医薬品と検査が同時に、承認されることが望ましい。

- (7) 薬物治療の有害事象あるいは効果とゲノムバイオマーカーとの関連性を探索するための、薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的的手法を取り入れたケース: コントロールスタディーの利用は、ほとんどの場合、探索的であり仮説生成的 (hypothesis generating) であると考えられよう。

6. 要約と結論 Summary and conclusions

医薬品開発のすべての相で薬理遺伝学とゲノム薬理学を考慮すべきである。これらの科学は、薬の安全性や有効性に関する我々の理解を促し、最適な用量・用量計画を改善する可能性があると思われる。

遺伝学とゲノム技術は、上記のことを念頭に置いて、すぐれた科学に基づき、医薬品開発のみならず行政による評価においても意思決定過程を改善させる非常に大きなチャンスが到来した場合に、適用されるべきである。

急速に進化したつつある薬理遺伝学とゲノム薬理学分野における不確実性を減じるためにも、アカデミアの研究者、製薬企業の科学者、規制当局、の間で対話が継続されるべきであろう。社会のため、将来の薬のリスク/ベネフィット比を最適化するために、これらの技術を探査し医薬品開発段階と規制当局の評価の段階で (薬理遺伝学的/ゲノム薬理学的) データを利用する戦略は、そこから導かれるであろう。

参考文献 References

- 1) Anon. Note for Guidance on Dose Response Information to Support Drug Registration. (CPMP/ICH/378/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1995.
<http://www.emea.eu.int/htms/human/ich/efficacy/ichfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 2) Anon. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. (CPMP/ICH/289/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1998.
<http://www.emea.eu.int/htms/human/ich/efficacy/ichfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 3) Anon. Guidance note on Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro. Rockville Maryland, USA: Food and Drug Administration; 1997.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 4) Anon. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions. Rockville, Maryland,

USA: Food and Drug Administration 1997 (Draft Guidance); November 2003
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [Accessed on 30 January 2004]

- 5) Anon. Guidance on Pharmacokinetic Studies in Man. (Eudra/C/87/013). In: 'The Rules Governing Medicinal Products in the European Union' EudraLex, Vol 3C 'Guidelines - Efficacy'. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1998. p. 99
<http://pharmacos.eudra.org/E2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc3aen.pdf> [Accessed on 30 January 2004]
- 6) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions. (CPMP/EWP/560/95). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 1997.
<http://www.emea.eu.int/htms/human/ewp/ewpfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 7) Anon. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. (CPMP/EWP/QWP/1401/98). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 2001.
<http://www.emea.eu.int/htms/human/ewp/ewpfin.htm> [Accessed on 30 January 2004]
- 8) Anon. Concept paper on pharmacogenetics "Briefing meetings". (CPMP/4445/03). London: Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA; 2003.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/pharmacogenetics/444503en.pdf> [Accessed on 30 January 2004]
- 9) Anon. Guidance on Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals. ELD Notification No 796. Ministry of Health, Labour and Welfare: 1 June 2001, Tokyo, Japan
[医薬品の臨床薬物動態試験について] (医薬審発第796号, 2001.6.1)
- 10) Anon. Guidance on Methods of Drug Interaction Studies. ELD Notification No 813. Ministry of Health, Labour and Welfare: 4 June 2001, Tokyo, Japan
[薬物相互作用の検討方法について] (医薬審発第813号, 2001.6.4)
- 11) Shah RR. Implications of pharmacogenetics for the regulatory assessment of new chemical entities. *Pharmaceutical News* 2000; 7: 32-38
- 12) Lesko LJ, Woodcock J. Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 20-24
- 13) Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: Report of the first FDA-PWG-PhRMA-Drugsafe Workshop. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 342-58
- 14) Shah RR. Regulatory aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitschutz* 2003; 46: 855-67

遺伝子検査実施、遺伝データ、 遺伝情報

Genetic Testing, Genetic Data and Genetic Information

1. はじめに Introduction

遺伝子検査実施 (genetic testing, 薬理遺伝学的検査実施を含む)、遺伝データ (genetic data)、遺伝情報 (genetic information) に関する議論は、このコンテキストで "genetic" という明確な定義がないために、これまでに進まなかった。容認される定義を構築するには、この用語の定義に影響を与えられ、検査実施 (testing)、データ (data)、情報 (information) におけるパラメーターや基準を考慮する必要がある。

重要なのは、"genetic" の定義には事実としての (factual)、科学的 (scientific)、知的 (intellectual) な見解 (viewpoint) のみならず、それらにかかわるダイアレートが白熱することになった背景をも反映させなければならないという点である。この背景には、倫理的、社会的、法的な意味合い (implication)、"genetic" という用語に一般 (public) が抱く認知 (perception) や心証 (sentiment)、が含まれる。

遺伝子 (薬理遺伝学的を含む) 検査実施に関する、最も重要な特性は、それ自体がもつ「遺伝子」(genetic) としての性格よりも、むしろ情報コンテンツ (information content) にある。その検査が遺伝子検査なのか、非遺伝子検査なのかというような技術的な面に基づいた区別は、個々の情報の保護と利用に関する指針 (guidance) を提供する助けにはならない。

2. 遺伝子検査定義のためのアプローチの考慮

Considerations of approaches towards a definition of genetic tests

遺伝子検査とは何かという核心に迫るために、下記に示すいくつかのアプローチが試みられてきた。1) 分析対象物質 (analyte, 検査が直接測定する生化学物質) に基づく定義、2) 検査対象となっている疾患もしくはパラメーターにおける遺伝する性質に基づく定義、3) 現時点の一般人の認知範囲内でのその用語の理解と意味、である。

2.1 分析対象物質に基づく定義 Definition based on analyte assayed

分析対象物質には広義に2つのカテゴリーがある。

(a) 核、ミトコンドリアの DNA 配列 (RNA 発現データを除く)

賛成意見

次世代の子孫 (生殖細胞系 germ-line) や細胞 (体細胞 somatic) に受け継がれる情報のみを包括し、遺伝しない要因 (体細胞突然変異 somatic mutation を除く) によって影響される情報はすべて除外する。

反対意見

DNA ベースではない他の検査はすべて除外される。家族性の腸腫性大腸ポリポーシス患者に対して実施されるタンパク質トランケーション検査 (protein truncation test) などのように、単一遺伝子疾患 (single gene disorder) の検査として一般的に利用されている非DNAベースの検査で、一般には「遺伝子」検査として認識されているものを除外している。

(b) 核酸ベースの検査 (RNA 発現を含む)

賛成意見

関連する変異に関する知識がない場合でも、遺伝子発現への影響に基づいて調節部位 (regulatory region) における特定の変異を把握 (capture) できる。

反対意見

上記の(a)と同じ。それに加え、転写活性 (transcriptional activity) およびメッセージの安定性に影響を与える、本来的には遺伝しない現象と遺伝する変異を識別するのがきわめて困難となろう。

分析対象物質 (DNA ないし核酸) のみに基づいて遺伝子検査を定義すると、その範囲はあまりにも小さくなり、直接DNA配列を解析するのではなく、DNA配列が原因の現象を決定するための検査の多くは除外される。

一方で、RNA発現レベルのデータをすべて包括すれば、遺伝子発現におけるDNAに基づかない遺伝しない変化までもが含まれるので、遺伝子検査の範囲があまりにも拡大する。

2.2 検査されたパラメーター/疾患の遺伝する特性に基づいた定義

Definition based on the heritable nature of the parameter/condition tested

この定義は、さまざまな文献において採用されている最も一般的なものである。遺伝子

検査の定義は通常、遺伝子、染色体へと拡大される。場合によってはタンパク質産物 (代謝物) までも含む。

このアプローチは、非DNAベースの検査から得られる診断情報もしくは予後情報がDNAベースの検査から得られるものと実質的に変わらないような、浸透率の高い稀な単一遺伝子疾患には適している。しかし、一般的複合疾患群 (common complex diseases) も一定の遺伝する性格を示すことから、これら疾患の生化学的マーカーもまた、ほとんどがなんらかの遺伝情報を含まれていることになる。そのため、これらの分析もまた一種の遺伝子検査とみなされる。このアプローチでは、遺伝子検査の定義があまりにも広義で曖昧になってしまう。なぜなら、たとえDNA変異との相関 (correlation) が乏しくても、実質的にすべての検査と分析対象物質が定義のカテゴリーに入ってしまうからである。

例：家族性高コレステロール血症患者 (familial hypercholesterolemia) にみられる極端に高い血漿中コレステロール濃度は、この状態に対して当然遺伝子検査 (genetic test) を正当化するのであろう。コレステロールが高いことは、その異常の基本的な診断のための情報をもっていることを示す。しかし、どんなコレステロール値も (ある部分) 遺伝的な情報であると考えられるかもしれない。なぜなら、コレステロールが低い値でも、さまざまな脂質経路のタンパク質成分における複数の遺伝的変異の影響を受けているからである。しかし、環境要因もまたコレステロール値に影響することから、その場合にはどれが遺伝子でないし非遺伝子によるものなのかを判別することはたいへん困難あるいは不可能だろう。同様に、メチルトラヒドロ葉酸還元酵素をコードする遺伝子の大半 (most) の変異と、血漿中ホモシステイン濃度 (plasma homocystein level, これらは食事要因によっても影響を受ける) の測定結果と関連付けることはできない。一方、その検査はホモシステイン尿症 (homocystinuria) をもつ家族の診断にも、使われる。

2.3 遺伝子検査実施に対する一般の認知に基づく定義

Definition based on the public perception of genetic testing

遺伝子検査と他の医学検査 (medical test) に関する一般の認知は、このトピックの議論を刺激する大きな要因になっている。そこで、遺伝子検査の定義を構築する上で、「遺伝子検査」(genetic test) に対する人々の認知を考慮してみることは、合理的と考えられる。

人々がこれまでに直面してきた遺伝子検査には、2通りある。第1に、稀な遺伝する疾患のための検査、第2に、身元確認 (identification) ためのDNA検査実施 (DNA testing, たとえば法医学的検査実施 forensic testing や親子鑑定実施 paternity testing など)。

2.4 定義の統合 Synthesis of a definition

DNA構造から導かれた情報を提供する検査は、その情報が体細胞 (somatic)、生殖細胞系 (germinal)、いずれにかかわるものであろうと、すべて遺伝子検査 (genetic test) として分類されるべきである。同様に、遺伝する特性に直接かかわるデータや情報を提供する検査も遺伝子検査として分類されるべきである。

遺伝子検査の定義は何に基づいて決まるのかを考えるには、遺伝子データや遺伝情報の定義に立ち返ってみるとよい。一般に使われている「genetic」(遺伝的) という用語は「inherited」(遺伝する、受け継ぐ) と同義であることから、遺伝子データや遺伝情報は遺伝する特性を指すと考えられる。

このことから、「遺伝子検査実施」(genetic testing) という用語には、つぎの意味を含むことが提案される。

- (1) 次世代 (細胞 cell もしくは子孫 offspring) に受け継がれるミトコンドリアDNAもしくは核DNAの構造を直接調べる検査は、いかなる医学的帰結 (medical consequence) にかかわらずすべて、遺伝子検査である。
- (2) 特徴や特性に関する情報で、DNA配列の関与を明確に結論付けることを可能にするような情報を提供できる検査は分析対象物質 (RNA、タンパク質、代謝物など) を問わず、すべて、遺伝子検査である。

さらに、以下の2つを区別するとよいだろう。

- (1) 医学的遺伝子検査実施 Medical Genetic Testing
これは、以下に列挙された医療に関する情報を引き出すための「遺伝子検査」(Genetic test) の応用である。

- 1) 疾患の診断
- 2) 疾患の治療
- 3) 疾患のリスク予測 (検査の時点では臨床的には明らかではなく、遺伝子検査によってのみ判別できるような疾患を示す検査)
- 4) リプロダクティブ・ヘルス (出生前に、ある特定の状態が子に受け継がれ、あるいは子に認められる尤度 likelihood を予測する検査)

一般的に、後者2つのカテゴリは、倫理的、法的、社会的に最も問題視される種類のものであることに留意すべきであろう。

- (2) 非医学的遺伝子検査実施 Non-medical genetic testing
これは、医療上の意思決定以外の目的への「遺伝子検査実施」(Genetic testing) の

である。これら検査によって、遺伝子検査とは何なのか、また遺伝子データや遺伝情報が何を意味するのか、という人々の認知の大半が形成されたと考えられる。このため、人々は以下のような検査を遺伝子検査であるとみなす傾向がある。

- (1) 典型的な、浸透率 (penetrance) の高い単一遺伝子疾患の診断や予測のための検査すべて (DNAベースや他の分析対象物質であるかどうかを問わず)。
- (2) 親子鑑定実施や法医学的検査実施 (特に後者が遺伝子検査に対する一般見解に大きな影響を及ぼしている) を含めて、DNA配列の違いを分析する検査すべて。

これら2つの検査には以下の重要な特徴がある。

- (1) 一般的な医学検査においては、稀とも言えるきわめて高度な情報内容が、重篤な疾患の予測や正確な個人特定データ入手に関して、得られる。
- (2) 遺伝する要因のみによって決定される情報内容が得られる。

以下のことから、人々は遺伝子検査、遺伝子データは、非常に的中率の高い微細な情報 (sensitive information) であるとする見方をするようになった。

- (1) 人々が経験したことがある、もしくは直面したことのある現在入手可能な遺伝子検査のほとんどが、上記2つのカテゴリに属する遺伝子検査 (非常に高度な情報コンテンツを提供する検査) である。
- (2) これから発症するかもしれない疾患の予測を可能とするような、非常に高度な情報コンテンツを得られる医学検査のほとんどが、稀な単一遺伝子疾患を予測するための遺伝子検査である。

単一遺伝子疾患を予測する検査やDNAベースの身元確認検査はその他大多数の医学検査とは相当異なる。また、これらの遺伝子検査は一般遺伝子検査と関連付けられる。それゆえ遺伝子検査というものは他の医学検査とはカテゴリ的に本当に異なり、プライバシーや機密性を脅かす可能性が高いという人々の認知が生じたことは理解できることである。

データは、含まれる情報量が多いほど濫用の可能性も高くなることから、高度な情報コンテンツを含むデータについて懸念する声が上がるとも無理からぬことである。前述のように、現在一般に最もよく知られている例は、機密性の高い種類の遺伝子検査であることから、人々は、検査が提供する情報が機微 (sensitive) なものかどうかではなく、その検査が遺伝子検査である、ということのみの認知となっている。この現状は残念ではあるが、理解できる。

応用である。特に、親子鑑定や法医学的検査、そして動物原料や植物原料の有無の特定のために実施されるものを指す。

3. 遺伝子検査実施のコンテキスト上の定義へ向けての アプローチの考慮

Consideration of approaches towards a contextual definition of genetic testing

遺伝子検査実施/データ/情報に関する現在の人々の認知 (public perception) はこれまでの遺伝子検査に関する経験したことに関係している (上記2.3参照)。それらはいずれも特有の性格をもっている。すなわち、そこで生成される情報は「超高密度情報コンテンツ」(very high information content) である。

高密度情報コンテンツは、データの個人的機密性に直接転換される。すなわち、誤用 (misuse) や濫用 (abuse) の潜在的可能性が高くなる。そこで当然ながら遺伝子検査に関するパブリックディベートに特徴づけられる関心が高まりつつある。遺伝学や遺伝データに関するパブリックディベートは、非常に的中率の高い検査 (highly predictive test) に基づいている。実際には、人々は (ずっと低い情報コンテンツをもつものであるが)、遺伝データの大部分には十分には接していない。

どのようなデータについても言えるが、実際の情報コンテンツにより、そのデータの機密性 (sensitive) が決まるのである。遺伝データが非遺伝データか、ということだけでデータの機密性が決まるわけではない。そのため、あらゆる遺伝データセットについてパランスのよい合理的な評価に達するには、上記の定義のように、情報コンテンツに基づき遺伝データの中で区別をするのが妥当である。

情報の意味の評価を可能とするには、上記の定義にさらに情報コンテンツの計測 (metric) が加えられる必要がある。ただし、情報コンテンツはデータが利用される状況によって変わるものである。すなわち同じデータセットでも、問われる質問によって情報内容が違ってくる、ことに留意すべきである。

このことが明確に示されれば、すべての遺伝データの中で、患者個人に特定の帰結を及ぼしうる情報と、情報コンテンツが乏しいデータと、を区別することが可能となる。これにより、遺伝子検査の利用に向けたより計測された (measured) 合理的なアプローチが可能となる。また、情報コンテンツが低くて特異的でないものから情報コンテンツが高く非常に特異的なものまで、広いスペクトルが存在することは、遺伝子検査に限らずすべての医学検査に共通して言える。

4. 情報コンテンツに基づく遺伝子検査の区分評価に関する提案

Proposal for a differentiated assessment of genetic tests based on information content

遺伝子検査の定義と遺伝子検査に対する前述の人々の認知を考えると、どのような種類の検査であれ、得られたデータの意味と患者個人への影響を最終的に決定するのは、情報コンテンツであることは明らかであろう。前向き研究 (prospective study) には陽性の中率 (positive predictive value: PPV) や陰性の中率 (negative predictive value: NPV)、後向き研究 (retrospective study) には特異度 (specificity) や感度 (sensitivity) というように、医学検査には情報の質を計測し評価するための確立したパラメーターが数多く存在する。検査結果がもたらしうる医療上もしくは潜在する社会的インパクトを決定するのは、効果のある陽性予測と陰性予測の能力 (effective predictive power)、あるいは特異度や感度であり、疾患の重症度やその疾患が医療・社会に及ぼすインパクト、あるいは問題となっている臨床的アウトカム (health outcome) が関係する。

これらのパラメーターは、通常、疾患の特性、とりわけ、その疾患が単一遺伝子疾患なのか、複合疾患なのかに影響される。遺伝子検査を分類するためには、PPV/NPV、特異度/感度のような数値のみを用いるのではなく、むしろこれらの検査が生物学的機式 (biological mode) を経て健康アウトカム (health outcome) に影響を及ぼすか否かによる、遺伝子検査を分類することが意味あるように思われる。

以上から、得られる情報コンテンツによって遺伝子検査を以下の3つのカテゴリに分類することが可能である。これらの定義については、このトピックについて記載されたあらゆる白書に、述べられている (図1)。

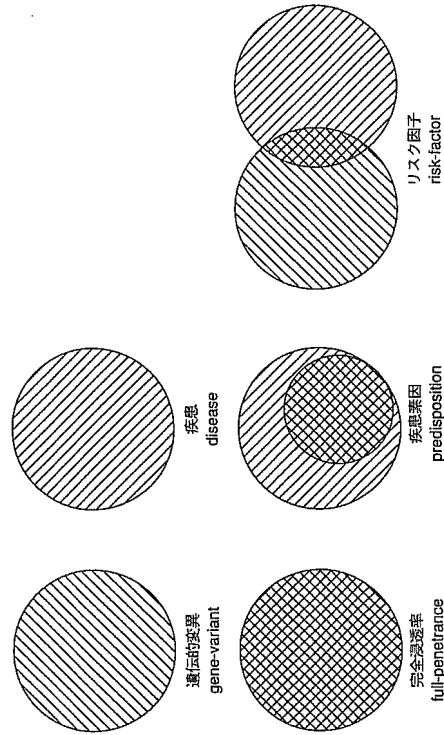


図1

4.1 完全浸透率検査 Full penetrance tests

この検査は、遺伝的変異と疾患との間に非常に高い相関性が認められる古典的な単一遺伝子疾患を調べるためのものである。この場合、ある遺伝的変異が存在すれば実質的に必ず発病し（完全浸透率 *full penetrance*）、存在しなければ絶対に発病しない（いわゆる表現型模写 *phenocopy*、すなわち遺伝的素因以外の素因による疾患の「模写」 *imitation* は起こらない）。

検査の結果、変異型遺伝子の存在が認められると、その疾患の診断、予測の中枢はきわめて高く（陽性的中率 *PPV*が高い）、認められなければ、その疾患が発病する可能性はゼロに近い（陰性的中率 *NPV*が高い）。疾患が発病することが知られている家族の構成員を対象にこのような検査が実施される場合は特にそうである（検査実施の適合度 *testing fidelity*を示す重要なパラメーターである事前確率 *prior probability*が高くなる）。

このような検査では偽陰性（*false negative*）結果や偽陽性（*false positive*）結果が出る可能性がきわめて低く、感度、特異度が共に高い。この種の予測的正確さ（*predictive accuracy*）はほとんど決定論的（*deterministic*）であり、臨床医学においてはこのような検査は稀であり、遺伝する希な疾患を対象としたものに限られる。この的中率の高さは、その変異型遺伝子の浸透率が高いということ、そしてDNAシーケンシングの結果が通常疑いの余地のないものであること、の結果である。

2.4に示される定義に基づけば、このような診断技術は、分析対象物質（核酸配列、タンパク質濃度/構造/機能、もしくはその他の機能検査）の如何を問わず、すべて「遺伝子検査」（*Genetic Test*）であるとみなされる。ただし、その分析対象物質には前述のように疾患との強い相関（*correlation*）が認められなければならない。つまり、その分析対象物質における変異が、DNA鋳型（*DNA template*）における変異によって決定付けられているか、あるいは変異を示唆するものでなくてはならない。対象となる疾患の例は、ハンチントン病（*Huntington's disease*、DNA配列分析によるテスト）とフェニルケトン尿症（非DNAベースのアッセイを用いた検査）である。

4.2 疾患素因検査 Predisposition tests

この検査は、遺伝子の浸透率が完全とは言えないが、表現型模写の起こる可能性が低い家族性の疾患を調べるためのものである。検査で陽性結果が出た患者すべてが病気を発症するわけではないが（中程度の*PPV*もしくは特異度）、陽性結果の出た個人に病気が発症すると、それは遺伝的変異の結果であると考えられる。同様に、陰性結果が出ると、疾患が存在するいは発症する可能性は少ない。

そのため、こうした検査は発病歴のある家族においては感度が高く（偽陰性結果がない/少ない）*NPV*も高いが、特異度は限られている（偽陽性結果が出ることもある）。この制約（*constraint*）は、その他の分析対象物質（DNAベースの変異の影響のみならず、その他多くの要因の影響を受ける物質）を扱う検査で特に大きくなる傾向があることから、こ

のカテゴリの検査は、2.4に示される定義にしたがって、DNA配列ベースの検査のみが「遺伝子検査」とみなされるべきである。対象となる疾患の例は、家族性（*BRCA1/2*）にかかわる乳癌、遺伝性血色素症である。

4.3 リスク因子検査 Risk factor tests

この検査は、遺伝子変異の浸透率が低い、一般的複合疾患群を調べるためのものである。疾患の発現に、複数の異なる遺伝的要因に加え、通常、環境要因も関与してくるからである。一つの遺伝的変異のみで疾病はほとんど予測できない。

そのような要因がさまざまな形で絡み合い同じ臨床的症候（*clinical presentation*）が現れることから、表現型コピーも多く見受けられる。検査の結果、ある特定の遺伝的リスク因子の存在が認められれば、その疾患を発症する可能性（*odds*）が高くなるというものの、陽性結果が出た患者の多くが発症せず、また陰性結果が出た患者が発症することもある（その他のリスク因子の組み合わせによって）。

したがって、このような検査には*PPV*や*NPV*に限界がある（ないし感度や特異度にも限界がある）。そのため、これらの検査の結果が医療上の意思決定に及ぼすインパクトは、従来の医学検査（血圧やコレステロール値を調べる検査）と変わらない。ゆえに、このカテゴリの検査は、DNA配列ベースの検査のみが「遺伝子検査」とみなされるべきである。例として、ライデン第5因子変異（*Factor V Leiden variant*）や、*ApoE4*対立遺伝子（*ApoE4 allele*）がある。

このカテゴリは連続変量（*continuous variable*）のスケクトルを単純化したものである。生物学のどの領域についても同様のことが言える。しかし、上記のカテゴリは、「遺伝子検査」という、情報コンテンツが多様ゆえ患者個人への潜在する医療的・社会的インパクトも一様ではない検査手法を分類するための、一つの実用的なアプローチを提供してくれる。実際、医療現場に新しい検査が導入された場合、測定されるパラメーターが示す生物学的動態（*biological behaviour*）に基づき、それらの検査をケータースバイケータースで上記のカテゴリにあってはめめることは有用かもしれない。

5. 薬理遺伝学的検査とデータ Pharmacogenetic tests and data

定義上当然のことながら、薬理遺伝学的検査の帰結は薬とともに使われることにより、可能性と適用性が最大限に引き出される。薬物反応性（*drug response*）における個人間の差に關係する検査は根底にある生物学的パラメータの内容に基づき、下記のように、概念的にまったく異なる2つのカテゴリに分類できる。

6. 医療と研究における意味合い

Implications for medical practice and research

リスク因子検査、そして通常、疾患遺伝子検査についても言えることだが、遺伝子検査と非遺伝子検査の区別は（本章で提示されているものも含め）恣意的なものであると言わざるを得ない。なぜならば、これらDNAベースの検査から得られる情報の（眼界のある）質は、その他の生物医学的検査から得られる情報の質と実質的に変わりがないためである。

同様に（観点は逆だが）、完全浸透率検査においては、DNAベースであろうと、非DNAベースであろうと、得られる高い情報コンテンツにほとんど違いはない。そのため、医療情報の見地からすると、すべての検査は分析対象物質の如何にかかわらず「医学検査」として分類されるべきであり、収集された情報は「個人医療情報」(private medical information) とみなされるべきである。

6.1 情報保護 Confidentiality

「遺伝子検査」から得られる情報を含め、いかなる医療データの情報コンテンツも、その情報がどのような環境で何のために使われるのかによって、大きく変わってくる。そのため、ある一連の遺伝子検査が、健康状態について何の予測的情報コンテンツも提供しないこともありうる。しかし同様に、法医学的検査 (forensic) や親子鑑定 (paternity) においては情報コンテンツが極めて高い。このため、すべての遺伝子データは、明らかな情報内容の如何にかかわらず、その他の個人データや医療データと同じく、情報保護 (第9章 p.130の訳註参照) のための高い水準で取り扱われなければならない。診療においても研究においても、同様のことが言える。

6.2 被験者の保護 Protection of human subjects

ある特定の状況下で実施された検査の情報コンテンツによっては、その情報が遺伝情報であるか否かにかかわらず、高い中率の医療情報を保持する患者個人への (検査への、ではなく)、特別な考慮が必要か否かを調べるのが慎重な対応であると言えよう。

6.3 遺伝カウンセリング Genetic counselling

遺伝子検査プロセスの一環として遺伝子検査についてのカウンセリングが必要か否かは、検査結果がその個人ないし家族に及ぼすインパクトによって決まる。したがって、「完全浸透率検査」、「疾患遺伝子検査」、「リスク因子検査」、を区別したほうが適当 (appropriate) だろう。

「完全浸透率検査」は主に生殖にかかわる意思決定 (reproductive decision) に意味をもつことから、検査対象の家族にも重大な影響を及ぼしうる。そのため、これらの保因者

(1) 「古典的な薬理遺伝学的」(classical pharmacogenetic) 検査は、それ自身が疾患を引き起こしたり疾患に寄与したりするものではないが、問題となつてくる薬の作用に使われて反応した時点ではじめて臨床的症候を表すような生物学的パラメータを調べるための検査である。こうした遺伝的変異は、ある薬と薬物動態的相互作用 (吸収、分布、代謝、排泄) もしくは薬力学的相互作用のいずれかに影響を及ぼす。

(2) 「疾患の機序にかかわる薬理遺伝学的」(disease-mechanism-related pharmacogenetic) 検査は、(1)とは対照的に、直接疾患に関係しており、それ自体 (per se) に病理学的意義のあるような生物学的パラメータを確認するための検査である。これは、ある全体としての臨床疾患/診断本体 (overall clinical disease/diagnostic entity) におけるサブグループを診断するものである。このシナリオでは、ある特定の薬への薬物反応性における違いは、薬が標的とする疾患機序が、ある患者において疾患に寄与しているかどうか (つまりその患者が、その薬が意図する臨床疾患本体のサブグループに属するかどうか) に関連している。

よって、この薬理遺伝学的検査は、患者の「分子鑑別診断」(molecular differential diagnosis) であるとも言える。

上記2つのカテゴリは概念的にはやや異なるが、投薬において果たす役割は共通する。すなわち、いずれもDNAにコードされるある特定の遺伝子マーカー (genetic marker) に基づいて患者を層別化するためのものである。この層別化により、前者の検査では患者個別の投与量計画 (dosing regimen) が策定され、後者の検査では投薬に適した患者と適していない患者 (eligibility/ineligibility) とが決定されるが、いずれも「薬理遺伝学」の用語の傘下 (under the umbrella) にあるものと考えてさしつかえないだろう。

いずれの検査も、生成される情報コンテンツはさほど重大ではない。すなわち検査のパフォーマンスを予測する2種のパラメーター (PPV/特異度もしくはNPV/感度) のいずれか (あるいは両方とも) が、「リスク因子検査」におけるそれに相当するものであると考えられる。通常は検査結果に基づき、患者はいわゆる「代謝の遅い人」(poor metaboliser: PM) と「代謝の速い人」(extensive metaboliser: EM, 古典的な薬理遺伝学的検査)、もしくは薬の「レスポンス」(responder) と「ノン・レスポンス」(non-responder, 疾患機序に関する検査) に区別する用語が一般に使われる。これらの検査は得られる情報コンテンツに限界があり、たかだかあるスタイルで薬物に反応しやすいか (likely) しにくいかを区別しているにすぎない。

検出 (carrier detection) や出生前検査実施 (prenatal testing) への、ケアの標準として遺伝子検査を実施するのが妥当であると一般的には考えられている。

「疾患素因検査」と「リスク因子検査」にカウンセリングが必要か否かは、基本的には治療を担当している医師個人の領分に属する。たとえば、ライデン第5因子変異という異常を抱えていることによる相対的リスク (relative risk) の増加の度合いは喫煙者であるということに相当するものであり、そのリスクに見合った対応が求められる。

6.4 品質管理と規制当局による監督 Quality control and regulatory supervision

どのような医学検査においても、信頼性の高い結果を患者に提供するためには、厳格な品質管理 (quality control) と保証 (assurance)、研究施設 (laboratory) の適当な認証 (accreditation)、が必須である。

遺伝子検査の多くの歴史をみても、適切な基準の設定が必須である (もともとは研究ベースの検査から臨床で利用される検査へと進化した) が、GCPのガイドラインに沿った基準が必ずしも適切に確立されないうままのものもある。

6.5 治療法がない疾患を調べる検査実施

Testing for conditions without currently available treatment

診断を目的とした出生前検査や出生後検査実施 (postnatal testing) は、医療上必要と判断された場合は、無料で提供されるべきである。また、十分な説明を受けた患者が出生後の予測検査を要請した場合は、陰性結果が陽性結果と同様に重要である (あるいはより重要でさえある) こともあることから、そのような検査が提供されるべきである。

また、多くの一般的な複合疾患群は多因子的であることから、それらは環境要因や生活様式の影響も強く受ける。疾患のリスクがより正確に評価できるようになれば、人々は全体的なリスク軽減のために生活様式を変更するなど、ヘルスケアのインフォームド・チョイスができるようになるだろう。

しかし、治療法/予防法のない遺伝性の疾患 (例: ハンチントン病) を予測するための遺伝子検査は、小児が法定年齢 (legal age) に達してから自ら検査を受けるか否かの判断を下すべきであり、両親がそれを無視して勝手に検査を要請してはならない、という一般的なコンセンサスがある。

7. 社会的/法的側面 Social and legal aspects

7.1 「規制される検査実施」 "Controlled testing"

当然のことながら、多くの人が遺伝子検査はすべて、ヘルスケア・システムを介して提供されるべきであると考えている。しかし今日、DNAベースの親子鑑定や、特定の疾患

素因検査 (遺伝性ヘモクロマトーシス) については、しばしばインターネットなどから誰でも自由にアクセスできる。

自分の体について知る権利は、基本的な権利である。そのような検査が医師の診察を経て実施されるのが最も望ましいのは確かだが、十分理解できる (well informed) 年齢に達した成人から要請された場合には、それは却下されるべきではない。

規制当局は、このような検査を提供する研究施設を認可する場合、検査前の医師の診察を要件とするかもしれない。

7.2 データ保護 Data protection

すべての患者は、自らの医療データが、自らが承認を与えた所定の目的以外で利用されるべきでないことを保証 (assurance) されるべきである。ただし、適切なプロセスを経て機密性が保証され (サンプルとデータの完全な連結不可能匿名化 anonymization と適切なシステム監査 systems auditing)、データが集計分析 (aggregate analysis) の形でのみ使用される場合には、特定された研究目的のためにあれば、患者がサンプルや医療情報の使用に対する権限 (control) を放棄する (relinquish) かもしれないか患者の自由に任せられるべきであるとする見解が大半である。

7.3 被験者保護 Subject protection

個人によりよい医療を提供するという目的が達成されるためには、遺伝子検査を含むすべての医学検査から得られるデータをその個人の治療に携わっているヘルスケア・プロフェSSIONナルの間で共有されなければならない場合がある。しかしこれには、意図せぬ第三者 (unintended recipient) がデータにアクセスし、被験者が望みもしないし承認もしないような形での誤用 (misuse) や濫用 (abuse) へのドアを開く可能性がある。

この問題について今最も懸念されているのが、このようなデータに基づく雇用上の差別と保険加入上の差別である。遺伝子データやさらに広くはすべての個人医学情報の意図せぬ利用を避けるには、法的ガイドラインを含む社会的なコンセンサスが必要であろう。また、個人医学データの合法的利用を規制し個人に害をもたらしような使用を禁止する最良の実施原則 (best practice principle) が求められるであろう。

8. 概要 Summary

医学検査における最も重要な特性は、その情報コンテンツである。遺伝子検査と非遺伝子検査を区別することには科学的論拠がなく、たとえ区別しても、個々の情報をどのように利用し保護し、どうすれば保因者 (carrier) を情報の不正使用から守れるかのガイドラインをつくるのに役立つわけでもない。

参考文献 References

- 1) Miller F, Hurley J, Morgan S, et al. Predictive genetic tests and health care costs. Final Report Prepared for the Ontario Ministry of Health and Long Term Care; 2002

しかし、遺伝情報に基づく差別の可能性に一般の関心が強いことに耳を傾けることは大切である。遺伝子検査と第三者による烙印 (stigmatisation) や濫用の可能性に対する一般の見解が深刻に受け止められ、誤った認識が医療の進展を阻むことがないよう注視すべきである。

また社会は、そこに暮らす人々に対し、遺伝データを含むあらゆる医療データに基づく差別からの保護を提供しなければならぬ。保護がなければ、すべての「遺伝子検査」が、その情報コンテンツ (多くは非常に限られている) の如何にかかわらず、差別の原因となる可能性を秘めているという現在の一般の主張は、正当化され、事実が目向けられないまま、自己完結してしまいう可能性すらある。

本章に示されているように、遺伝子検査は個々の医療と人々のパブリックヘルスに新たな利益 (advantage) を提供する可能性がある。それを認識する一方、その限界についても理解することが重要である。理想的には、検査はすべて、分析対象物質ではなく、予測や診断の的中率に基づいて評価されるべきである。同時に、DNAベースの検査一般に対する一般の関心について認識すべきである。

用語集

分析対象物質 (analyte)

医学検査において質的もしくは量的特性が分析される生化学的もしくは生物学的分子

感度 (sensitivity)

疾患を有する人に陽性結果が出る尤度 (すなわち感度が高くなるほど偽陰性結果率は低くなる)

特異度 (specificity)

疾患をもたない人に陰性結果が出る尤度 (すなわち特異度が高くなるほど偽陽性結果の確率は低くなる)

陽性的中率 (positive predictive value: PPV)

陽性結果の出た患者が疾病を有する、あるいは発病する尤度

陰性的中率 (negative predictive value: NPV)

陰性結果の出た患者が疾病をもたない、あるいは発病しない尤度

浸透率 (penetrance)

ある遺伝的変異が関連疾患を引き起こす能力 (capacity)

表現型模写 (phenocopy)

ある疾患の、問題となっている遺伝的変異の存在と無関係な発現

1. はじめに Introduction

個人の遺伝的多様性や薬物反応性 (drug response) についての科学的内実の認識 (insight) を深めることにより、薬の発見、開発、使用における進歩、さらには薬の有効性を改善し安全性を向上させる可能性が約束される。患者が薬にどのように反応するか、有害事象 (adverse event) を経験するかどうかを理解できれば、疾患の治療や予防のターゲットを絞ったアプローチができるようになるだろう。こうした情報の利用により、ある特定の治療的介入から最も大きな、あるいは最も少ない利益を受けると予測されるサブグループ、さらには被害を被ると考えられるサブグループを、それぞれに遺伝的に特定できらるであろう。

薬理遺伝学は臨床研究と医療の双方に影響を与えるであろう。それゆえに、薬理遺伝学から生じうる倫理的課題について調べる必要がある。国内的また国際的な多くの資料やガイドラインにおいて、遺伝データにかかわる情報保護 (confidentiality)¹⁾、インフォームド・コンセント (informed consent)^{2,3)}、遺伝子プロファイリング (genetic profiling)、臨床研究と診療⁴⁾、検査とサンプリング⁵⁾、患者データの所有 (ownership) と所有権 (property right)⁶⁾ に関連する課題が取り上げられている。

公的な (public)、そして民間の (private) 薬理遺伝学的研究が増加するのに伴い、この分野に関する知識が広まり、臨床研究と医療における潜在的な倫理的意味合いについて刺激的なダイアログが交わされるようになってきた。遺伝子検査と遺伝情報全般に関する一般社会の認識を踏まえて、これらの倫理的課題のいくつかについて議論することは時宜を得た、意義あるものである。

2. 医学研究と医療に関する現行の倫理ガイドライン

Current ethical guidelines for medical research and practice

人を対象とした研究の倫理⁷⁾ については、4つの基本原則が設定されている。それらは医学・生物学の分野で広く受容され、使用されている。1) 自律原則 (autonomy)、すなわち個人の尊重 (respect for individuals) と個人の自己決定権 (right of self-determi-

nation)の尊重、2)善行原則 (beneficence)、3)無危害原則 (non-maleficence)、(4)正義原則 (justice)である。ベルモント・レポート (Belmont Report)においてはこれらの基本原則が人を対象とした臨床研究との関連で定義されており⁸⁾、WHOの1997年発表の「医学遺伝学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関する報告」(Report on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services)においても、研究と医療における遺伝データに、上記の基本原則が適用されている⁹⁾。これらの原則は、薬理遺伝学的データの研究、それらの診療への応用にも適用できるであろう。

(1) 自律原則 Autonomy

個人と個人の自己決定権尊重の原則は、医学研究や治療の対象者 (subject)の信条 (belief)と選択 (choice)を認める (acknowledge)の原則は、十分な、バイアスのない情報を提供することにより、対象者が熟慮のもとに意思決定を行えるようにすることを可能にする。さらに対象者は、研究や治療計画の参加にあたって、それに伴うリスクの範囲、参加の決定が任意であること、また対象者の医療データに関するプライバシー保護、という3つの点について理解すべきである。インフォームド・コンセントの適切な水準が満たされるということは、この機会が提供されることである。

(2) 善行原則 Beneficence

善行原則は、対象者が臨床研究と医療に参加することによって得られる可能性のある利益を最大にし、潜在的な害を最小にすることによって対象者を保護するものである。研究のスポンサー (research sponsor)、研究者 (investigator)、倫理委員会には、当該研究に関する体系的で包括的な情報を収集し、研究による潜在的な利益が研究によって生じうる害を正当化するかを審査 (access)する責任がある。この審査は、研究あるいは治療計画に参加するかどうかに関し、対象者もしくは患者の意思決定を支援するだろう。

(3) 無危害原則 Non-maleficence

無危害原則は、提案された介入から生じうる危害を最小にすることによって研究対象者や患者を保護するものである。この原則はヒポクラテスの誓いにある、「第一に、傷つけてはならない」(premium, non nocere)という精神を實踐するものであり、患者を危害から守る義務をヘルス・プロフェッショナルに課している。

(4) 正義原則 Justice

正義原則は、研究の利益と負担の分配 (distribution)における公平 (fairness)をガイドするものである。対象集団の選択について、さらには研究成果の利益を受ける可能性のある対象者について考慮する。

前述の基本倫理原則は、臨床研究と医療における薬理遺伝学の応用と医学の他のすべての領域に共通して適応されるものである。しかし、薬理遺伝学については、追加的な考慮やガイドラインが必要ではないかという疑問があがっている。このように、遺伝子検査や遺伝情報の利用は、その他の医学検査や医学情報とはカテゴリーが異なる性質のものであるとすると考え方は、「遺伝子例外主義」(genetic exceptionalism)と称されている。

3. 薬理遺伝学的情報の理解 Understanding pharmacogenetic information

遺伝子例外主義は、薬理遺伝学的情報は他のタイプの医学情報に比べてさらに機密にかかわる (sensitive)ものであり、悪用される可能性も高いため、患者/対象者の情報保護 (confidentiality)を徹底するためには、追加的措置を採る必要があるとする考え方である。

3.1 遺伝データの Kategorisierung Genetic data categorisation

薬理遺伝学的データを含むすべての遺伝データは広い範囲をもつ医学データの一部として考えられるべきであり、別個に分類されるべきではない。遺伝データが悪用されることがあるとすれば、それは検査、あるいはデータの性質 (遺伝あるいはその他)ではなく、情報コンテンツ (information content)によるものである。遺伝データや標本 (specimen)の機密性を保護するための手順 (procedure)を確立する必要がある。この手順は、そのデータの予測性をもつ情報コンテンツとインパクトの多様性 (variation)を考慮したものでなくてはならない。現在の予測可能性 (current predictability)には以下のものがある。

- (1) 予測的中率未知 (Predictive Value Unknown)
薬理遺伝学的データのほとんどがこれにあてはまる。ここでは科学が発展途上であり、関連 (association) が不確かで一貫性なく確立されていない。
- (2) 予測的中率低 (Predictive Value Low)
一般的複合疾患 (common complex disease) 群における一つのリスク要因。例として血拴症における凝固系ライデン第5因子変異 (Factor-V-Leiden Variant)。
- (3) 予測的中率中 (Predictive Value Intermediate)
特定の家族性の一般的疾患における疾患原因のマーカー。例として乳癌におけるBRCA1/2。
- (4) 予測的中率高 (Predictive Value High)
稀な単一遺伝子疾患 (single gene disorder)。例としてハンチントン病。

薬理遺伝学的データを含むあらゆる医学データの情報コンテンツは、まわりの状況やそのデータが答えようとする質問に即して考えられるべきである。薬理遺伝学的データには、

他の医学データから区別する特別な科学的特徴は認められない。

3.2 バブリングクデータイベートのための考慮 Considerations for public debate

大部分の薬理遺伝学的研究はまだ探索段階 (exploratory stage) にある。そのため、そのような情報が最終的にヘルスクエア・プロフェッショナルや他の人々によってどのように利用されるかについて多くの疑問が湧いている。これらの多くは、遺伝情報の使用全般に関する最近のデータイベートの中で浮上してきたものである。以下が含まれる。

- (1) ヘルスクエア・プロフェッショナルや患者は、薬理遺伝学的検査の実施や薬物反応性を予測するデータをどのように扱うべきだろうか？
- (2) 医療記録に薬理遺伝学的情報が含まれることによって個人の自由が脅かされ、個人がプライバシー侵害や差別にさらされたりすることがあるだろうか？
- (3) 雇用者は、薬理遺伝学的データに基づいて被雇用者や就職希望者を差別することが許されるだろうか？
- (4) 医療保険提供者や医療提供者は、個人の薬理遺伝学的データに基づいてその個人を差別することが許されるだろうか？ あるいは、生命保険会社はある個人の薬理遺伝学的データに基づきその個人の保険加入を断ることが許されるだろうか？

当然のことながら、十分な情報に基づいたデータイベートを行うためには、すべての利害関係者がヘルスクエアにおける薬理遺伝学情報の性質 (nature) と潜在的応用 (potential application) についての十分な知識をもつ必要がある。

3.3 人々の認知と教育の必要性を反映した合理的な公共政策

Reflecting perceptions and need for education and rational public policy

遺伝情報をめぐる現在の議論は、すべての遺伝データが決定論的 (deterministic) で、例外的に高度な情報コンテンツをもち、遺伝マーカー (genetic marker) の保因者 (carrier) やその血縁者双方についても深く関係するという認知 (perception) に影響されている。しかし、われわれの身体的・心理的特性の大部分は単に遺伝されるものではなく、外的要因 (環境、生活習慣、薬物療法の最適化など) にも影響される。

ある稀な単一遺伝子疾患の検査 (ハンチントン病の場合など) は特異度 (specificity) も感度 (sensitivity) も高いことから、決定論的認知 (perception of determinism) が正当化されるようにみえるかもしれない。しかし、非遺伝的疾患 (たとえばHIV) の検査も類似の情報コンテンツをもつものである。薬理遺伝学的検査の予測的中率は、単一遺伝子疾患検査などの的中率に比べると格段に低いと予想されており、血圧やコレステロール値のような、より確率論的情報 (probabilistic information) をもつと考えられる。

的中率の高い遺伝子検査が、的中率がずつと低い薬理遺伝学的検査に不適切に、一般化された。このため薬理遺伝学的検査は悪用される可能性が高く、より徹底した情報保

護対策が必要である、という一定の認知を招いてしまった。

一般人と医療関係者双方を対象に、薬理遺伝学的データのコンテキストとその価値についての教育が必要である。このような教育は、遺伝子例外主義という誤解を払拭することを手助けするとともに、薬理遺伝学的情報に基づいた差別という、好ましくない傾向を阻止するだろう。

社会がこのまま遺伝子例外主義を保持し続け、薬理遺伝学的検査の結果に基づく何らかの差別を受け入れると、データの性格や情報源ではなく、むしろ情報コンテンツに基づく推奨は、意味のないものとなるだろう。合理的な公共政策を推進すること、社会の誤解を払拭すること、が非常に重要である。

4. 自律原則の課題と薬理遺伝学 Autonomy issues and pharmacogenetics

4.1 臨床研究：承認前 Clinical research/study: Pre-approval

自己決定の原則に立脚すると、薬理遺伝学的研究への参加は自発的 (voluntary) でなくてはならない。この原則にしたがえば、薬理遺伝学的サブスタディを含む主たる (actual) 臨床研究には参加しない、ということもありうる。初期臨床研究や、新しい治療法の承認前段階で実施される、探索的、仮説生成的 (hypothesis generating)、あるいは仮説検証 (hypothesis testing) 目的の研究は、自己決定と自律原則にしたがうべきである。そのため、薬理遺伝学的検査実施への参加は、どんな臨床研究においても自発的でなくてはならない。また主たる臨床研究への参加から独立したものであるべきである。

臨床研究は、臨床上の決定や明確に定義された選択基準 (criteria)、もしくは薬理遺伝学的検査実施に基づき被験者選択 (たとえば特定の遺伝子型に基づき被験者グループ選択 core selection) を伴う。薬理遺伝学的検査実施に基づいて選択 (inclusion) 基準もしくは除外(exclusion)基準が設定されるような場合、被験者の臨床試験参加への同意は、その前提である薬理遺伝学的検査実施への参加と連結したものであるであろう。独立したものにはならない。

(1) 情報保護* Confidentiality

情報保護は複雑なコンセプトで、本質的 (intrinsic) であると同時に手段的 (instrumental) であり、いくつかが異なる点はあるが相互に重なり合う個人的利害を含む¹⁰⁾。薬理遺伝学の現状において高度な個人情報管理は、情報保護のゴールへの中心的な課題である。患者は、自分の薬理遺伝学的検査結果へのアクセスを有するのが誰なのかを告知されなければならない。また患者に告知された、アクセスを許された人たちが外が検査結果にアクセスすることはないことを、再度保証されなければならない。特に、複数の研究グループ間あるいは国を越えたサンプルの共有ややりとりについては、国際

的および各国内の法律や慣行 (practice) が遵守されなければならない。

臨床研究の実施においては、適用される法、ルール、規制 (regulation) に準拠したブライバシーや倫理基準を厳守することが必須である。

* 【訳註：守秘義務 (confidentiality) は情報が内から漏れないようにすること、機密性 (security) は外からの攻撃から情報を守ることであり、この2つの方向性もち、情報保護 (information protection) が成り立つという考え方もある。本節では、双方の意味を含み、confidentialityと呼んでおり、「情報保護」と訳した】

(2) インフォームド・コンセント Informed consent

薬理遺伝学的研究を含むすべての臨床研究においてインフォームド・コンセントは非常に重要である。インフォームド・コンセントのプロセスの本身は、自己決定、ブライバシー、情報保護を強調し、これらに配慮した措置がとられる。臨床研究や医療業務においては日常的にさまざまな医学検査や医療処置が施されるが、通常それらは別途同意の署名を要請することはない。

しかし、薬理遺伝学的検査の実施を伴う薬理遺伝学的研究においては、主に以下のような事情から、個別のインフォームド・コンセントを得るのが標準的 (quasi-standard) となっている。

- 1) 薬理遺伝学的検査から得られる情報は他の医学検査から得られる情報とはカテゴリ的に異なる、という正当性を欠く認知。
- 2) ほとんどの薬理遺伝学的検査の意味は多くの場合、不正確であるが、時折重要な情報が含まれていることがあるという正当な見解。
- 3) 薬理遺伝学的研究にかかわるすべての情報を個別のインフォームド・コンセントフォームに掲載したいという倫理委員会への要望。その結果、臨床研究の承認・管理は、その一部となる薬理遺伝学的研究の承認なしでも進められる。

よって薬理遺伝学を応用した臨床研究においては、薬理遺伝学的検査の実施については別のインフォームド・コンセントが取得されるのは保守的な選択肢であり、提案された臨床研究プロトコルを審査する倫理委員会は、薬理遺伝学的検査の実施に関する追加的なインフォームド・コンセントについても審査し承認しなければならぬ。しかしこの分野が発達するにつれ、より多くの研究が医薬品プロファイルを設定する不可欠なものとして、ないし選択/除外基準として、遺伝子型を含むようになりつつある。この結果、標準的な単一のインフォームド・コンセント・フォームへとシフトしつつある。

薬理遺伝学に関するインフォームド・コンセント・フォームや適正なフォームは、以

下の事項を含むべきである。

1) 明確な論拠の提示 A statement of clear rationale

研究を実施する正当性 (justification)。通常、薬理遺伝学のコネセプトについての紹介が含まれる。

2) サンプルを使用する研究の領域 Fields of study for sample use

領域 (field) には、単一のプロトコルに特定されたある診断、適応、医療に限定した「狭い」(narrow) ものと、複数もしくは考えられるすべての適応の研究に利用可能な「広い」(broad) もとがある。同様に、薬理遺伝学的分析のスコープは特定の遺伝子多型から全ゲノムスキャン (genome wide scan) までである。一般的に、コンセントのスコープが狭ければ狭いほど、発生する問題も少なくなる。広いコンセントを得ることを許すことについて疑問を呈する倫理専門家もいる。彼らはアウトカムを予測できない研究の参加に同意することから社会は個人を守るべきなのではないかと訴えている。一方で、狭いスコープは、医学知識の進歩を限定し、このような勃興しつつある分野で起きるかもしれない将来の関連した進歩を考慮しないものである、と主張する者もいる¹¹⁻¹²。

3) サンプルの保管期間 Length of time the samples will be stored

サンプルを保管する時間の範囲は、その後の何年もの研究期間に相当する。それは開発プログラムの後の時点に発生する疑問に答えるためのものである。ただしその地域に関連するルールや規制 (regulation) の遵守を前提とする。

4) サンプルコーディング Sample coding

サンプルコーディングの程度は、データやブライバシー保護の程度に強く関連している。そこでサンプルコーディングはコンセンサスにより5つのカテゴリに構造化されている。これらは規制当局¹³ や製薬業界¹⁴ で採用されている。下表は、製薬産業 (ファーマコゲノミック・ワーキンググループ: Pharmacogenomic Working Group: PWG) や規制当局 (欧州医薬品庁 European Medicines Agency: EMA) の用語集 (terminology) を示したものである。これは現在の、確立した対応表である。

表1 サンプルコーディングの用語集

PWG	EMEA	日本語**
Identified	Identified	識別可能
Coded	Single-Coded	シングルコード化
De-identified	Double-Coded	ダブルコード化
Anonymized	Anonymized	連結不可能匿名化
Anonymous	Anonymous	匿名

**【訳註：PWGとEMEAの原語に対応する日本語とともに示した。なおAnnex 6 (p.211)の表1を参照】

データプライバシーの程度は、究極的にはデータベースとその監査の追跡 (audit trail) に適用される標準手順書 (standardised operating procedure: SOP) に依存するものであることに留意しなければならない。ただし、対象者の薬理遺伝学的データののみが収集される匿名サンプル (anonymous sample) は除かれる。サンプル暗号化 (sample encryption) の方法は、データ取扱い (handling) とデータの応用 (application) に直接的なインパクトがある。たとえば、連結不可能匿名化された (anonymized) データは探索的研究においては価値があるかもしれないが、規制当局の監査 (audit)、また対象者に関連する研究成果を対象者に伝えるという要件を満たさなくなるだろう。

5) サンプル撤回のオプション Options to withdraw the sample
 すべての臨床研究において、患者が研究から撤回 (withdraw) できるオプションを提供することは非常に重要な要素である。これはニユルンベルグ綱領 (Nuremberg Code) ¹⁵⁾ に由来するものである。このオプションは患者の良好な状態 (well being) に影響を与えるような介入から患者を守るものである。しかし、これをサンプルに適用することは、連結不可能匿名化 (anonymization) が不可能となることから、法、規定、倫理の専門家によりその是非が問われている。しかし、患者の自律 (autonomy) のスベクトルの一要素として連結不可能匿名化が尊重されなくてはならない。患者が後に気が変わることもありうる。一方、サンプルの撤回をできなくすることは許容できない、とする見方もある。ド・コンセントに明記されているかぎり、サンプルを撤回する権利を放棄させることも受け入れられる、とする見方もある。

6) 患者その他の人々に期待される利益 (もしあるならば) Expected benefits to the patient or others, if any
 ほとんどのケースにおいて、患者への利益はまだ仮説検証 (hypothesis testing) もしくは仮説探索 (hypothesis exploration) の状態にあり、可能性のある治療アウ

トカム改善のための医薬品と薬理遺伝学的検査に基づいた患者分別 (pharmacogenetic differentiation) の利益は、これからお確立されなければならない。インフォームド・コンセントにおいてはこの点が明記されていなければならない。

7) 潜在的リスク Potential risks

潜在的なリスクには、直接的と間接的なものが含まれるであろう。前者には薬理遺伝学的サンプルの採取の際に生じる一般的なマイナーなもの (採血失敗 phlebotomyのリスク)、後者にはプライバシーの侵害にかかわるものがある。インフォームド・コンセントにおいてはこれらのリスクが明記されていなければならない。

8) 研究結果の取り扱いと参加者のアクセス Treatment of and participant's access to the study results

インフォームド・コンセント・フォームには、薬理遺伝学的検査の結果が参加者に伝えられるか否かが明記されるべきである。予備的な薬理遺伝学的検査 (preliminary pharmacogenetic test) の結果を参加者に伝えることは、特に臨床上の意味 (clinical relevance) が確立されていないものについては、あまり意味がないことがしばしばである。また、サンプルが連結不可能匿名化されている場合は、参加者に結果をフィードバックするのは不可能である。しかし、企業がスポンサーする場合は、研究する医師 (research physician) に対する報告書に、研究の集計結果 (aggregate result) の発表が含まれていることが普通である。しかし、検査結果はすべて参加者からのアクセスが可能になっていなければならない。参加者にデータへのアクセスを放棄させるようなインフォームド・コンセント・フォームは容認できないとすする見方もある。たとえ検査結果へのアクセスが与えられている場合も、結果を知りたくない参加者のために「知りたくない権利」 (the right not to know) が与えられることについても記載されていなければならない。しかし、グループとしてまとめた結果ではなく、個人の結果の場合、情報を伝えることはデータの誤った解釈や誤用によるリスクに参加者を曝す可能性がある。また、妥当性が保証されていない情報 (non-validated information) や予備的研究データは参加者にとって何の意味もないものである。薬理遺伝学がまだ黎明期 (infancy) にあることを考えると、精度が高く、有用で、妥当性の保証された情報が得られる機会はきわめて少ない。

9) サンプル利用から生まれた知的所有権の取り扱い Handling of intellectual property generated from the use of samples

臨床試験に一般的には関連のないトピックではあるが、DNAサンプルを提供した個人もしくはコミュニティの利益共有 (benefit sharing) の課題もある。臨床研究は利他主義 (altruism) に基づくものであることから、この議論は不適切である。

共有の方々は、少数集団 (minority population) における研究に由来するものであり、薬理遺伝学が実施されるグローバル研究のフレームワークに適用されるものではない。インフォームド・コンセントのプロセスや文書において、この点が明確にされるべきである。

- 10) サンプルの所有と管理責任 Ownership or custodianship of samples
研究者、研究参加者、あるいは両者の間に入る人々 (intermediary) など、誰がサンプルを所有すべきかについて、考え方は分かれている。示唆されているある妥協的な解決法は「英国自然法」(English Common Law) に基づく。それによれば、人の身体もしくはその一部を所有すること自体は可能ではなく、そのため、サンプルを所持する者が誠意をもつて管理責任をもつものである。インフォームド・コンセント・フォームでは、サンプルの所有と管理責任の詳細は適切に、明確にされるべきである。
- 11) データの所有と管理責任 Ownership or custodianship of data
インフォームド・コンセントにおいては、薬理遺伝学的検査実施により得られるデータから発生するかもしれない潜在的な知的所有権 (intellectual property) についての取り決めも含め、データの所有と管理責任が明確に記述されるべきである。
- 12) サンプルとデータへのアクセス Access to samples and data
収集されたサンプルとデータは、多様なプロセスの中で取り扱われる。それは分析、保存、監査の追跡 (audit trail)、第三者、規制当局への提出などである。インフォームド・コンセントの文書には、適用される制限 (restriction) や法的要請を含めて、サンプルの保存とアクセスについて記載されるべきである。
- 13) 研究者の責務 Liability of the investigator
その他のすべての臨床試験の場合と同様に、参加者に身体的な害やその他の損害が及んだ場合、研究者ないしスポンサーにどの程度 (extent) の責任が問われるのかが、明確にされるべきである。口頭であれ文書であれ、インフォームド・コンセントには対象者やその代諾者 (representative) に対象者の法的権利を放棄もしくは放棄させるようにみえる表現、もしくは研究者、スポンサー、研究機関もしくはそのエージェンツの責任 (liability) や過失責任 (negligence) の免除を意味する、もしくは意味するようにみえる表現が含まれるべきではない。

(3) インフォームド・コンセントにおける例外の可能性

Possible exceptions to informed consent

遺伝学研究において明示的な書面によるインフォームド・コンセントが広く使われるようになる以前に収集され、潜在的に情報をもつ保存サンプル (repository of sample) に、研究のためにアクセスすることができないのではないかと、という声があがっている。このようなサンプルを利用するために研究参加者にコンタクトすることはもはや非現実的であり、また多くの場合不可能である。「インフォームド・コンセントの例外」(Exceptions to Informed Consent) として、上記のようなサンプルについては、その国の法、ルール、規制に抵触しないかぎり、当該研究プロトコルが適当な施設内倫理委員会 (institutional ethics committee) において例外として承認されれば、利用が可能となることが勧められる。そこにはIRB/IEC【訳註：ICH E6トピックのGCP (1995) の用語集 (glossary) によるもの】による例外の決定も含まれる。

4.2 診療：承認後 Medical practice: Post-approval

適切かつ安全な治療や投薬のためには薬理遺伝学的検査から得られる情報が必要である旨が医薬品のライセンスタイラベルに記載されていたり、医療における使用や実践の標準となっている場合、薬理遺伝学的検査はもはや任意のものでも患者の自己決定権のうち (domain) のものでもなくなり、適切な診療 (good medical practice) に欠かさない要素となる。しかし、治療や薬の選択は依然として医師の裁量 (physician's discretion) に委ねられるものである。それに対し、患者は自分の考えを表明し、治療に対する受け入れを表明する。これによって薬理遺伝学的検査実施を拒否した患者は、それを必要としない、代わりの治療法がもしあれば、それを選択することも可能となる。さらに、患者は治療を受けたい権利も保持する。

(1) 情報保護*** Confidentiality

どの医学検査から得られた結果についても言えることだが、だれが薬理遺伝学検査の結果へのアクセスを認められているか、そして認められていない人による不正なアクセスには、それを禁止するための手順が定められていることが、患者に十分知らされるべきである。しかし、患者の治療にかかわる広いケアチーム (薬剤師、ケア提供者など) が検査結果を入力する理由がある場合には、その何人かにはその理由が明示的 (explicitly) もしくは暗示的 (implicitly) に知られることとなる、という点も明確にされなければならない。ヘルスケアチームのメンバーに検査の理由や結果を知られたくない患者については検査を実施するべきではなく、代わりの治療法を模索すべきである。

***【訳註：本章p.124の訳註参照】

(2) インフォームド・コンセント Informed consent

患者の治療過程で実施される薬理遺伝学的検査については、検査の臨床的価値と意義を含め、明確に定義されるべきである。薬理遺伝学的検査の説明には以下に關係する情報が含まれるべきである。

1) 薬理遺伝学的検査実施の論拠 Pharmacogenetic Testing Rationale
治療と、その治療法選択の意志決定に必要なことに關連する薬理遺伝学的検査実施。

2) サンプルの保存期間 Sample Storage Duration
治療法決定を支援する検査結果を得るために用いられたサンプルは、通常、結果が確認された後に廃棄される。

3) サンプルコーディング Sample Coding
この状況下では、サンプルを連結不可能匿名化****することはできない。しかし、テスト結果の機密性は保持されるべきである。

**** [訳注：原文はcoded。具体的にはp.126の表1の“annonymized”に対応するため、ここでは連結不可能匿名化とした]

4) 承認後の調査 Post-Approval Surveillance
承認後の疫学的な活動 (initiative) や医薬品調査 (drug surveillance) の活動の一環として医療アウトカムを評価するために、サンプルがより長期間にわたって保管される場合がある。このような活動を、そして適切な場合には、サンプルとデータの取扱いをも、患者は薬理遺伝学的研究の概要にしたがって、明確に知らされるべきである。

5. 善行原則と薬理遺伝学 Beneficence and pharmacogenetics

研究のコネクティブトで使われる「善行」(benefit, 利益とも) という用語は、健康 (health) もしくは福祉 (welfare) にかかわるポジティブな価値をあらわすものである。薬理遺伝学的研究の善行とは、提案された研究のための包括的情報の収集、研究対象になっている疾患の優れた治療法が開発できる可能性、の両面を含む。また、薬理遺伝学的研究は、被験者個人、その家族、社会全体ないし社会における特別な被験者集団 (group of subject) に影響を及ぼす可能性があるために、研究の正当性 (justifiability) を決定する人々は、その研究の科学的妥当性 (scientific validity) を、考慮しなければなら

らない。

薬理遺伝学的研究を判断 (judgement) する際には、研究に参加した特定の集団の健康状態や、予測される利益の性質や程度といった多様な要素を考慮する必要がある。この評価 (assessment) においては、当該研究についての体系的かつ包括的な情報、たとえばその研究デザインが適切か否か、を収集する機会と責任の双方が示される。

そのため、新規の臨床研究と介入から得られる利益を被験者が理解したことを確かめることは、研究スポンサーと研究実施者の責務である。これらのことは、仮説生成 (hypothesis generating) や仮説検証 (hypothesis testing) を目的とした研究にも、検証 (confirmation) やエンリッチメントを目的としてデザインされた臨床研究にも当てはまる。

実際の医療現場においては、特定の集団向けに薬理遺伝学的検査とセットで販売された薬が、なぜ薬理遺伝学的検査を受けていない患者に処方されたのか、なぜ不確定的なテスト結果に基づいて処方されたのか、あるいは薬理学的検査によるほとんど治療効果を期待できない患者になぜ処方されたのか、という種類の問題が発生すると考えられる。

しかし、実際の医療では、どのように薬を処方するかはラベル通りであるにせよ適応外使用 (off-label use) にせよ、医師の決定に委ねられている。したがって、ある薬の処方において、その薬とセットになっている薬理遺伝学的検査を実施するかしないかは、最終的に医師の裁量によるのである。その場合、薬理遺伝学的検査の結果を利用するかどうかは、ある特定の患者に当該薬を処方することによって得られるリスクと利益についての医師による評価に基づく。

市販後研究において、人々 (population) を、ある特定の薬から利益を受けられる尤度 (likelihood) の、より高い、ないし、より低いサブグループに層別化する上で、薬理遺伝学的検査が有用であることが示された場合、たとえそれが、その市販薬のラベル変更や医薬品の再審査 (re-assessment) を促すに足る十分なエビデンスを伴わないものであっても、倫理上やつかい問題が発生する可能性がある。薬物反応性 (drug response) が比較的に弱いと判明したからといって、そのサブグループが薬から相応の利益を得ていない、ことにはならない。

しかし、第三者の支払者からは、このサブグループに処方された場合には、薬の代金を給付しないという圧力がかかってくる可能性がある。そうすると、その患者は、その薬から受けられたかもしれない利益 (他のサブグループに比べれば少ないとはいえ) を奪われることになる。

この状況は、医療予算の制約が原因で生じる、費用対利益比 (cost/benefit ratio) が劣る (poor) 患者が治療を受けるにふさわしいのか否かという、困難な問題に似ている。このような問題を解決するには、患者、医師、支払側、政府関係者との間に対話が必要となる。

他のすべての医学検査や治療について言えることであるが、患者にとって、薬理遺伝学的検査や検査結果の情報源であり助言者となるのは、医師であろう。医師は患者に対し、

既存の薬理遺伝学的情報の成果を説明し、前向き (prospective) 薬理遺伝学的検査と薬理遺伝学的検査の結果に基づく治療の可能性についてアドバイスをするであろう。

薬理遺伝学的検査は、薬物反応性を予測することにより、特定の治療法 (certain therapy) ないし治療 (treatment) を受けることを確認 (confirm) もしくは制限 (restrict) することになる。これらの理由から、医師は、さまざまな治療の選択肢の限界を患者が理解するのを助ける上で重要な役割を果たす。

6. 薬理遺伝学における無危害の側面

Non-maleficence aspects of pharmacogenetics

薬理遺伝学的情報が誤用 (misuse) される懸念は、多くの場合、現時点ですべての遺伝情報への社会の反応がどのようになるのかということから生じている。薬理遺伝学の利益を実現させるためにも、情報の誤用を防止するフレームワークが開発され、情報の利用にあたり付帯情報 (collateral information) を最小限にとどめるシステムが構築されるべきである。研究に必要な情報の流通を許しながらも、その一方で機密性を守るような仕組みや手順について慎重な考慮が必要であろう¹⁶⁾。

薬理遺伝学的検査実施の利用が患者にどのような不利益をもたらすのか。よく取り上げられるのは、健康保険や生命保険にかかわる差別の可能性、頻度は低いが雇用における差別の可能性、の問題である。

しかし実際には、稀な単一遺伝子疾患の易罹患性 (disease susceptibility) を調べるための遺伝子検査 (genetic test) と比べると、薬理遺伝学的検査から得られた結果が上記のような差別の原因になる可能性は低い。

上記の問題は、一般的複合疾患のリスク要因を調べること (遺伝的および非遺伝的) から生じる問題に類似する。いずれも、決定論的 (deterministic) 情報を与えると、より、ほとんどの場合、アウトカムにかかわる確率論的 (probabilistic) 評価や予測を提供するものである。しかし、薬理遺伝学的検査の的中率に関する特有の限界の不十分な理解が原因で、その使用によって個人が不利な立場に立たされるようなことがあれば、薬理遺伝学的検査実施は、差別を引き起こす可能性がある。そこから、エビデンスに基づかない、また正当性もない複雑な倫理問題が浮上することになる。

6.1 プライバシー Privacy

現時点では、易罹患性に関する個人の遺伝データへのアクセスは制限されている。しかし、ある患者における治療成功の見込みを向上させることを意図する薬理遺伝学的データの使用、アクセスの制限はむしろより緩和されるべきであろう。収集された薬理遺伝学的データからならぬ利益を得ようと思えば、医療の過程においてこのデータを何人かの

医療関係者と共有する必要がある。

ある特定の遺伝子型を有する患者集団に限定された薬を処方することは、その薬を処方される患者の遺伝子型が、診療と管理部門の双方の段階で患者のヘルスケアのプロセスにかかわるすべての人々にわかっただけでなく、公を意味する。このように、患者の遺伝子型が思いがけず (inadvertent)、意図せず (unintentional)、公になってしまふ (public disclosure) こと (実際のデータを示すのではなく、単なる情報であっても) を防ぐには、すなわちデータのプライバシーと情報保護のためには、特定の治療から得られる利益を犠牲にするしかないだろう。

だからといって薬理遺伝学的情報には通常の処方情報よりも厳格なプライバシー保護が必要だとすることは適切でない。患者の薬理遺伝学的データに関するプライバシーは、その他の医療情報に関するプライバシーと同様に扱われるべきである。EUデータ保護条例 (EU Data Protection Directive)、1996年の米国のHIPAA法 (Health Information Portability and Accessibility Act)、1998年の英国個人情報保護法 (UK Data Protection Act)、そして同様のガイダンスや関連する法規は、すべての医学データを含む個人を特定できるデータすべてに適用される¹⁷⁻¹⁹⁾。

6.2 差別 Discrimination

薬理遺伝学的データに基づく個人への差別の可能性のあるシナリオはどのようなものかありうるかについては、現在さまざまなタイプがなされている。その個人とは、以下のように特定される者である。

- (1) 特定の治療に反応する尤度が低い者
- (2) 非常に高用量の処方を必要とする者 (超高代謝型 ultrarapid metaboliser: UM)
- (3) 代わりの治療法がなければ重篤な有害事象 (adverse event) に苦しむ可能性が高い者
- (4) より高価な医薬品による治療を必要とする遺伝子型をもつ者

このディベートは上記のような個人が健康保険供給者や生命保険業者にとつて分別すべき (differential) リスクを有する者としてみなされるであろうという見解に基づく。

このような差別の可能性は遺伝学や薬理遺伝学だけに関連するものではない。高額または長期の治療を必要とする個人も時には差別の対象となる。いかなる潜在的理由があるにしても、医療へのアクセスにかかわる不公正な差別は容認できない。

6.3 薬理遺伝学的検査実施に基づく差別から患者を守るために必要な要件

Requirement for protection from discrimination based on pharmacogenetic testing
現実的に考えると、機微な医療情報の性質や、その伝播や開示だけが非常に重要な

なった。それはいくつかの薬による治療選択をガイドするものである²⁰⁾。
 民族性が無視される(民族的な要因にのみ基づき薬理遺伝学的検査の結果によらな
 い)ことによって、分配の公平と選択的な利益が示されないならば、正義原則は実現
 されないことになる。

(2) 疾患サブグループ Disease subgroups

つぎのような可能性も懸念される。すなわち、薬理遺伝学的研究の過程で新しい疾
 患サブグループが特定され定義されるが、それが比較的小さいサブグループであること
 から、現在のパラダイムではそのサブグループのためだけに特別な薬物療法を開発する
 ことが経済的に可能ではないということである。つまり、適応症のより広い薬が優先さ
 れることにより、このサブグループは治療されなまま放置されることになるかもしれ
 ない。

新たに認知された分子鑑別診断 (molecular differential diagnosis) の分野でいう
 「疾患のサブグループ化」(disease subgrouping) は新しい概念かもしれない。しかし、
 この問題はすべてのヘルスケアに共通するものであり、少数患者グループのためには高
 額な治療費を負担できるかどうかにかかわるものである。

しかし、このような問題は、薬理遺伝学の応用によるものではなく、医療上のサブ
 集合 (sub-entity) を基礎にした疾患の特質に基づくものである。薬理遺伝学的検査
 が患者を「ノン・レスポンド」(non-responder) にするわけではない。その検査は単
 に患者をよりよく特定しているにすぎない。

仮にノン・レスポンドが特定されないままの場合、このようなサブグループは全体
 としての適応に用いられる標準治療からは、利益を受けられないばかりか、副作用を
 経験することさえある。

7.2 新興経済諸国と発展途上国 Emerging economies and developing nations

薬理遺伝学は、発展途上国における薬物治療とQOLを改善させる可能性を秘めている。
 しかし、すべてのヘルスケアの進歩について言えるように、アクセスは、治療費を負担で
 きるかどうか、そして適切なインフラが利用可能かどうか、にかかっている²¹⁾。

ヘルスケアにおける格差を拡大しないためにも、パブリックヘルスや国際援助に向けた
 取組みの中で、発展途上国が薬理遺伝学の利益を受けられるよう尽力すべきである。発
 展途上国の中には基本的医療ニーズ (basic medical needs) すら満たされていない国が存
 在するという現実を考えると、複雑な薬理遺伝学的治療アルゴリズムを一次選択の治療
 として導入することは、現時点では、現実的ではないと考えられる。

正義原則にしたがえば、いかなる研究においても、分配の公正や利益を受けられる可能
 性のある集団への配慮が議論されなければならない。すなわち、新興経済諸国や発展途上
 国においても薬理遺伝学的研究のもたらす利益について考慮される必要がある。

けではない。医療情報がどのように、そして何のために利用されるのかも重要である。こ
 のような理由から、個人と社会の利益のためには、コンセンサスに基づくフレームワーク
 として、薬理遺伝学的情報や他の医療情報の正当な使用 (legitimate use) を管理する
 ルールや規制が必要である。それらは、ヘルスケアを改善し、個人に対する最適な保護を
 与えながらも、コミュニティの利益 (communal interests) に配慮した、合理的かつ許容し
 うる折り合いをつけた解決策が盛り込まれたものでなくてはならない。

そのようなルールを制定する目的で、欧州のいくつかの国の議会や米国の立法府におい
 て遺伝子検査にかかわる「反差別」(anti-discrimination) 法案が審議されている。個人の
 医療情報の生成、取得、さらにはそのようなデータの現実での活用は、当該個人の自由選
 択と同意を常に条件とするものである。

7. 正義原則と薬理遺伝学 Justice and pharmacogenetics

正義原則は、研究の利益と負担の分配、の公平 (fairness) をガイドするものである。
 考慮されるべき課題は、臨床研究の被験者選択、またその研究の知見を応用する潜在的
 な受益者としての個人やコミュニティの選択である。

この原則は、特定の集団について実施されたものにも、新興経済諸国もしくは発展途上
 国において実施されたものにも、すべての薬理遺伝学的研究に同様に適用されるものであ
 る。

7.1 分配の公平さ、利益を受ける可能性のある集団への配慮

Fairness of distribution and potential beneficiary concerns

既存のレスポンドのサブグループについて、また、新たに遺伝学的に特定されるレス
 ポンド・サブグループについて、薬理遺伝学的アプローチのもつ可能性のある効果につ
 いての関心が高まってきた。また、なんらかの利益や負担が生じるとすれば、それは
 伝統的な研究活動を進めた場合と何が違うのか、などについての関心も高まっている。

(1) 民族性 Ethnicity

薬理遺伝学的検査の結果が、研究の選択 (inclusion) / 除外 (exclusion) 基準とし
 て、あるいは治療への組入れ (eligibility for treatment) に利用される場合、関連する
 遺伝子型の保有率 (prevalence) は民族集団によって異なるかもしれない。しかし、民
 族性は長年の間、弱いながら、臨床反応を予測するものとして使われてきたが、民族
 や人種の類型 (stereotype) よりもむしろ薬理遺伝学的アプローチは、薬の有効性や毒
 性の実際の計測に基づく特異度の高い情報を提供する約束をもたらしにくる。この
 約束は人種の類型 (racial stereotype) をより予測能力の高い反応に置き換えることに

参考文献 References

- 1) Revised Outline of the International Declaration on Human Genetic Data, International Bioethics Committee (IBC), Ninth Session (Montreal, Canada, 26-28 November 2002). Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO); 22 January 2003
- 2) Statement on the Principled Conduct of Genetics Research approved by HUGO Council, 21 March 1996. Based on a discussion paper by Knoppers BM, Hirtle M, Lorneau S. Ethical issues in International Collaborative Research on the Human Genome: The HGP and the HGDP". *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 1995; 6: 59-60
- 3) Anderson DC, Gomez-Mancilla B, Spear BB, et al. Elements of informed consent for pharmacogenetic research: Perspective of the Pharmacogenetics Working Group. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 284-92
- 4) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Guideline 18. Geneva: CIOMS; 2002.
- 5) Council of Europe Steering Committee on Bioethics. Working document on the applications of genetics for health purposes. [http://www.coe.int/T/E/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF\(2003\)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage](http://www.coe.int/T/E/Legal%5FAffairs/Legal%5Fco%2Doperation/Bioethics/Activities/Human_genetics/INF(2003)3e_genetics_working_doc.asp#TopOfPage) [Accessed on 1 April 2003]
- 6) Australian Law Reform Commission. Australian Health Ethics Committee - Paper 96, Essentially Yours: Protection of Human Genetic Information in Australia, 2003. <http://www.austlii.edu.au/au/other/alrc/publications/reports/96/> [Accessed on 30 January 2004]
- 7) World Medical Association, Declaration of Helsinki Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington : 2002.
- 8) DHEW Publication No. (OS) 78-0013 and No. (OS) 78-0014, 1979, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.
- 9) Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. WHO Human Genetics Programme, 1998.
- 10) Lowrance WW. Learning from Experience, Privacy and the Secondary Use of Data in Health Research. The Nuffield Trust, 28 November 2002. ISBN: 1-902089-73-1 <http://www.nuffieldtrust.org.uk/bookstore/> [Accessed on 30 January 2004]
- 11) Clayton EW, Steinberg KK, Khoury MJ, et al. Informed consent for genetic research on stored tissue samples. *JAMA* 1995; 274: 1786-92
- 12) White MT, Gamm J. Informed consent for research on stored blood and tissue samples: a sur-

8. 勧奨 Recommendations

以下のような勧奨がある。

- (1) 教育と合理的公共政策 Education and Rational Public Policy
 - 1) 薬理遺伝学的情報は医療情報の広がり (spectrum) の一部として捉えられるべきである。
 - 2) 公共政策は、薬理遺伝学における「遺伝子例外主義」の見解を否定すべきである。たとえ意図せずと言及された場合でも、このような見解は医学・生物学的研究とヘルスケアの提供を妨げるであろう。
 - 3) それら外見上の情報コンテンツにかかわらず、すべての遺伝データは、他の個人あるいは医療情報と同じような高い情報保護水準の扱いを受けるべきである。
 - 4) 薬理遺伝学と薬理遺伝学的データの意味の理解を改善するために一般向けとプロフェSSIONナル向けの教育を大いに盛んにしなければならない。
 - 5) 公共政策においては、薬理遺伝学的データを含むすべての医学データの不適切な使用を防止するための安全管理措置を講ずるべきである。
- (2) インフォームド・コンセントの文書 Informed Consent Documents

「使用の領域」(field of use) についての詳細な記述が必要である。適当で広範な領域の使用も容認されうるであろう。
- (3) 知的所有権 Intellectual Property

サンプルとデータの発生する知的所有権の取り扱いに関する記載がインフォームド・コンセントの文書に明確に記される。
- (4) インフォームド・コンセントの例外 Exceptions to Informed Consent

関連国内法、ルール、規制に抵触しないかぎりは、施設内倫理委員会が当該プロトコルを承認すれば使用が許される。
- (5) 新興経済諸国と発展途上国 Emerging Economies and Developing Nations

パブリックヘルスや国際援助に向けた取組みの中で発展途上国が薬理遺伝学の利益を受けられるよう尽力すべきである。