

**遺伝学的検査に関する監視強化：
保健衛生局長官直属委員会（SACGT）勧告**

**Enhancing the Oversight of Genetic Tests:
Recommendations of the SACGT**

**遺伝学的検査に関する保健衛生局 長官直属委員会
Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing ;
McCabe ERB, Barr PB, Beardsley KC, Boldt AH, Boughman J, Burke W,
Charche P, Davidson ME, Hillback ED, Koenig BA, Lewis JA,
Penchaszadeh VB, Tuckson RV ;**

松田一郎；仮訳

謝辞 (ACKNOWLEDGMENTS)

国民の参加が基礎となってこの報告書が製作された。SACGT は、400 以上の個人とグループがこの報告書に関与し、また勧告書にコメントを寄せてくれたことに深く感謝している。委員会は、審議会を開いている期間中、多くの人々が証言してくれたその行為に、また 2000 年 1 月 27 日、冬の嵐の中をボルチモアのメリーランド州立大学で行われた公聴会に出席した 250 人以上の人々に、感謝の念を捧げたい。1 月 27 日の会合は SACGT の公聴会のなかでも、特に重要であった、その理由は遺伝学的検査の監視に関して、公的見解として、多彩なコミュニティーの展望を含んだ、幅広い枠組みが約束されたからである。また、委員会は遺伝性疾患に罹患している人々が抱えている期待と恐怖を、直接耳にする機会を得ることができた。SACGT はこの公聴会成功の多くを、この計画、実行を助力するために作られた臨時運営グループのメンバーから寄せられた重要な助言に負っている。かれらの寄与と支持に対して、SACGT は、特に Maricela Aguilar, RN, MSN; Adrienne Asch, Ph.D., M.S.; Sylvia Au, M/S.; Thomas Bleecker, Ph.D., Vence Bonham, JD; Mei-Ling Chang, M.P.H., William Freeman, M.D., M.P.H., Jane Lin-Fu, M.D. Ilana Mittman, M.S./C.G.C.; Robert Murray, M.D.; Doma Olsen; Pilar Ossorio, Ph.D., J.D.; and Gisela Roderiguez, M.S の方々に感謝したい。

要約(Executive Summary)

監視報告に関する5つの課題(Five major issues for oversight report)

- 遺伝学的検査の便益とリスクの評価に際して如何なる基準を採用すべきか？
 - 遺伝学的検査の便益とリスクの基準を検査のカテゴリー別に如何に使用できるか？
 - カテゴリーとは何か、異なったカテゴリーを分別するのにどのような機構が利用できるのか？
 - それぞれのカテゴリーについて、単一、またはグループを構成する検査でのデータ収集、評価、普及にはどのような過程を踏むべきか？
 - 遺伝学的検査を監視する際、その選択肢として何が考えられるか、また選択肢の長所、短所とは何か？
 - 遺伝学的検査それぞれのカテゴリーにおける監視の適切なレベルとは何か？
-

SACGT は、一般公開時の意見を踏まえて、以下に述べるような包括原則,と推薦提示を行う。

包括的原則 (overacting principles)

- 遺伝学的検査の主たる目的の一つは個人とその家族の健康と安寧を増進することにある。この目的達成は遺伝学的検査の迅速、且つ広範な利用度、及びその適正な使用に依存している。その検査は、診断および/または健康状態の予知に関して、適切な方法で利用できると判断されるまでは、市場に出されることがあってはならない。従って、国民は、遺伝学的検査に関する適切な監視と遺伝学的検査の発展の双方が強化されることで、最善の恩恵を受けることになる。
- 遺伝学的検査を受けようと思う個人及びその家族は、検査を受けるに際してのインフォームド・デシジョンに要する適切な遺伝学教育を受け、カウンセリング受診体制にアクセスできなければならない。遺伝学教育とカウンセリングは、厳しい検討(high scrutiny)を経た全ての検査(この定義は後に示す)に対して行われることが要求される。遺伝学教育とカウンセリングは多くの遺伝学的検査の受ける場合に必須であり、検査を施行する機関は、それに必要な教育とカウンセリングサービスを同時に施行しなければならない。こうしたサービスは今後益々必要になるので、遺伝学教育を受けた療従事医者の数が不十分な現状や、この分野での医療関係者の教育訓練の必要性が問題になっている。
- 遺伝学的検査結果を適切に利用し、解釈し、理解するために遺伝教育とカウンセリングは不可欠である、従って国民に対しても医療関係者と同様に、遺伝学について教育する努力を惜しんではならない。

- 綿密な監視を要する遺伝学的検査の実施に際しては、インフォームド・コンセントのための文書が不可欠である。他の全ての検査についても署名されたインフォームド・コンセントを取得すべきであるとする考えについては、慎重な審議が必要である。
- 就職、健康保険の加入に際して、遺伝情報が差別に悪用されることを防止するために、連邦法が必要である。カルテでの医療情報と同じく遺伝情報のプライバシーを守るためにも連邦法が必要である。こうした予防法が制定されていなければ、国民は自身の健康と安寧に役立つ場合であっても、遺伝学的検査を受けることに抵抗を感じるであろう。
- 遺伝学的検査に関連した問題については、支援グループ(advocacy groups)、機関、個人などを含めた対象者全てに配慮する必要がある。こうした配慮は、遺伝学的検査の目的、利用に関連して、少数集団や利害を異にした集団が関与する場合に特に必要となる。

勧告 (Recommendations)

問題 1: 遺伝学的検査の便益とリスクの評価に際して如何なる基準を採用すべきか？

分析的妥当性(analytical validity), 臨床的妥当性(効果)(clinical validity), 臨床的有用性(clinical utility)、および社会的的重要性(social consequence) が遺伝学的検査の便益とリスクを評価する場合に重要な基準になる。(註; 後に clinical efficacy; 臨床効果の語がでてくるので、validity を妥当性と訳した。)

問題 2: 遺伝学的検査の便益とリスクの評価基準を検査のカテゴリーの分別に如何に使用できるか? カテゴリーとは何か、異なったカテゴリーを分別するのにどのような機構が利用できるのか?

検査について評価する場合、その有効な手法の一つは様々な角度から検討することである。以下の基準は必要事項であるが、すべての検査で十分であるとは言い難い。

- それは体細胞、もしくは生殖細胞での変異を検出するための検査なのか?
- それは基本的に診断目的として、もしくは予測目的として開発されている検査なのか?
- それは稀な疾患の検出のための、もしくは稀な変異の検出のための検査なのか?
- 検査様式の複雑さが検査施行や検査結果の解釈を困難なものにしているか?
- 検査対象になっている変異の浸透率は高いか、低いのか?
- 施行検査対象となっている疾患には、予防または治療のための有用な手法があるのか?
- それは集団を対象としたスクリーニング目的の検査なのか、もしくは個人を対象とした検査なのか?

- 検査対象の疾患の頻度は高いのか、または低いのか？
- 検査結果により個人、もしくはグループが差別を受ける危険性はないのか？
- それは複数の病態を診断する、もしくは同定する検査なのか？

例えば、予測的検査は診断検査よりもより慎重な検討(more scrutiny)を必要とする。同様に、浸透率の低い変異遺伝子に関する検査は、浸透率の高い変異遺伝子に関する検査よりも、より厳しい評価が必要になる。(予防、治療などの)介入方法のない病態についての検査は、介入方法がある病態についての検査よりも、より詳細な検討が要求される。従って、例えば、より綿密な検討を要する検査とは、予測的で、浸透率の低い、そして介入方法がない、そうした検査ということになる。同様に、複雑な検査、例えば、解釈が困難な連鎖解析では、変異の存在、もしくはその欠除を確かめる検査に比較して、監査をより必要としている。逆に、体細胞での変異のみを検出する検査、もしくは症状をもつ患者の臨床処置に直接かかわる遺伝子型情報のみを検出する検査では厳しい検討(high scrutiny)を要しない。

検査について検討レベルをどう定めるか、その分類は検査評価の最初の重要なステップになる。特定の遺伝学的検査に必要な評価レベルを決めることは、検査の特性、検査対象となる疾患もしくは病態、検査の利用目的、予想される医学的成果などについて、その検査が適切なレベルでの評価を受けているか、否かの確認のために重要になる。必要とされる検討レベルに従って、検査を分類する基準と方法を開発するために、さらに努力を重ねる必要があるので、関連する連邦機関の代表、専門家組織、公的もしくは私的セクターによって補強された SACGT ワーキンググループは、遺伝学的検査の分類アルゴリズムを提案する作業を早期に始めることを計画している。この努力が実を結んだ時点で、遺伝学的検査の分類のためのアルゴリズムの概略を述べた報告書の補項を、2000年の秋に提出する予定である。こうした基準、方法論を遺伝学的検査の分類に使用するように勧告したい。

問題 3: それぞれのカテゴリーについて、単一、またはグループを構成する検査のデータ収集、評価、普及にはどのような過程を踏むべきか？

- 検査の分析的妥当性に関連した最初のデータの収集義務は検査を開発した機関にある。
- 最初に、遺伝学的検査のもつ臨床的妥当性について理解することは、検査の安全性と有用性を評価する上での基本事項である。より詳細な理解はさらに付加された研究、長期に渡る追加データの収集と解析に依存している。研究者と検査の開発者は、検査の臨床的妥当性と有用性に関するデータを収集、共有しなければならない。
- データの共有と解析は重要なことなので、DHHS 関連機関は、研究者や検査開発者と共同してデータ収集を促進させ、得られた情報の医療関係者へ、また国民へ提供するべく努力すべきである。CDC の協力の下に、DHHS が予知探索データ (initial exploratory data) 集積のた

めに払う努力は、価値あるものであり、継続されるべきものである。DHHS 機関には関連したエキスパート、機関、データ集積に関する公的代表者が参加すべきである。適切な、時期を得たデータ収集は、遺伝学的検査の評価に不可欠な多様なアセスメント、例えば 1) 既存の文献から集められた情報の比較分析、2) すでに出版された、もしくは未出版のデータの集積、分析のためのパイロットプロジェクト、3) 一般的なテクノロジーアセスメント、などに寄与することになる。このようなアセスメントの結果は、適時、一般公開されるべきである。

- データの守秘義務と個人のプライバシー保護はデータ収集努力の進展に不可欠である。
- 各検査施設には、適切な時期に、正確に、また理解できる方法で、市場に出る前および/もしくはその後に、データ収集をすることが推奨され、また要求されるべきである。
- 市場に出た後（上市後）のデータ(post-market data)集積は、最新の遺伝学的検査の適応への理解を高め、最初に決められた適応範囲をこえた拡大使用に対しても重要である。臨床遺伝サービスを担当する検査機関は上市後データの収集に関与すべきである。

問題 4: 遺伝学的検査を管理する際、その選択肢として何が考えられるか、また選択肢がもつ短所、長所とは何か？

- 遺伝学的検査の監視は、新しい検査に限ることなく、もしくはその利用が極端に遅延することなく、新しい革新的な監視機構を通じて完成されなければならない。遺伝学的検査に関する適正で、適切な監視を強化するために、多機関はプライベート・セクターと協力して、遺伝学的検査の評価に関する新たな多段階過程(multi-step process)を展開し、実現するべきである。
- FDA は、基礎的研究段階を終えた、総ての新しい遺伝学的検査のレビュー、承認、およびラベリングに責任をもつ連邦機関として機能すべきである。FDA で採用される検査のレビュー・レベルは、問題 2 で論議された、SACGT が開発したシステム規定に従って保証された検討レベル (level of scrutiny) と連動していなければならない。FDA は、既に専門家組織(医師会、学会)で標準化された、また既存の法律、例えば CLIA に基づいて定められた基準を利用して、遺伝学的検査の上市前評価(pre-market evaluation)のレビュー・プロセスを詳細に記載しなければならない。この過程では、分析的妥当性、臨床的妥当性に関連したデータの評価に、また検査開発者の臨床的有用性についての主張に、焦点を合わせるべきである。このレビュー・プロセスは、検査の妥当性評価の質を損なうことのないように配慮した上で、期間と費用については低く押さえるように工夫すべきである。検査の利用性を高めるために、上市後のデータ収集についての要求は承認過程で義務付けるべきである。実際にレビュー・プロセスが実施される以前に、また適切な時期に、様々な検討レベルを内包する検査の多様性に対応する

ための詳細な提案を構築すべきである、そこでは、検査の費用、利用度、要する時間などが含まれることになる。

- 遺伝学的検査の有用性の発展をめざした、上市後情報(post-market information)収集のためのデータフォーマットの作成は、必要に応じてなされるべきであり、それは FDA、連邦機関、プライベート・セクターなどと共同して、CDC が果たすべき義務である。上市後データの収集、集積、解析は CDC の支援の下でなされるべきものであり、承認された検査の開発機関、およびその利用者、双方に要求される。こうした努力は、検査の臨床的な有効性を十分に理解することに焦点をさぼるべきである。収集されたデータには個人識別可能なデータを含んではならない。
- 関係機関、専門家組織、プライベート・セクター、公的代表者による継続的な協力の強化をめざして、SACGT は提案過程の発展と実行を達成のための長官の情報源(resource)とならなければならない。
- 臨床検査改善促進法(Clinical Laboratory Improvement Amendment Regulation)に、遺伝的検査を行う検査機構の質の向上を計るための特別条項の設定が増設されるべきである。
- DHHS 機関には、遺伝学的検査の拡大監視機構を運用するための十分な資金(resource)が供給されるべきである。

問題 5： 遺伝学的検査のそれぞれのカテゴリーに対する監視の適切なレベルとは何か？

- 個人識別が可能な人体、もしくは検体を使用して行われる遺伝学的検査の研究プロトコールには、全て、如何なる研究資金に拠ろうとも、IRB のレビューが不可欠である。研究に参加する全てのヒトから、インフォームド・コンセントを取得しなければならない。IRB をもたない機関は、それと同質の管理機構を持つべきである。IRB はそうしたレビューを行うのにふさわしい体制を整えておくよう努力すべきである。加えて、CLIA 承認検査機関のみが、個人の治療、診断、患者の健康状態評価に耐えうる検査結果をだせると考えられている、そこで連邦機関は、稀な疾患、または稀な変異について、遺伝学的検査を施行する機関については、CLIA 承認要求に対応できるように援助するべきである。
- FDA は、安全で、効果的な介入（予防、治療）をもたない疾患、または病態の予測に利用する遺伝学的検査については、特別な配慮を払うべきである。他の検査についても、FDA のレビュー様式により、高いレベルでの検討が保証されていなければならない。

- 将来は、遺伝学的検査は大きな社会的、倫理的問題を生むことになるだろう。FDA のレビューは検査の分析的、臨床的妥当性を確認することに焦点をあてているので、関係機関の許容範囲には検査の倫理的、社会的含意を評価することまでは含まれていない。長官は、大きな社会的、倫理的懸念をもたらす検査については、それを発見し、適切にレビューする機構を作る努力をしなければならない。
- 学際的グループは、新しい遺伝学的検査に関するレビュー原則に従い、この目的達成のために、すでに市場で利用されている検査についても、臨床的有用性の評価や、適正使用のためのガイドライン制定のためにレビューすべきである。
- 遺伝学的検査の振興とマーケティングに関しては、FDA および Federal Trade Commission により、新しい法規が執行されるべきである。

結論 (Conclusion)

SACGT は遺伝学的検査の監視機構の適切性に関して、厳格な問題提起を行う機会を持つことを光榮に思っている。委員会の提言はこの問題について、公的に、また慎重に配慮して、種々の角度から検討した内容を基礎にして行われた。SCAGT は、この勧告が長官にとって有益であることを望んでいる、さらに遺伝学検査がもつ便益の確約と、同時この検査がもつ真の、もしくは潜在的なリスクへの理解などを反映した、監視方法の展開とその実施に役立つことを望んでいる。この提言が長官に受け入れられれば、SACGT は遺伝学的検査の新しい監視機構の発展と実施に喜んで協力する所存である。

遺伝学検査の監視強化(Enhancing the oversight of genetic testing)

SACGT の勧告(recommendations of the SCGT)

緒言(Introduction)

この遺伝学的検査に関する保健衛生局長官直属委員会 (SACGT) は 1998 年 6 月、遺伝学的検査の開発に伴って提起された、その医学的、科学的、倫理的、法的、社会的問題に関する、DHHS の提言を受けて発足した。SACGT の構成は NIH-DOE(Department of Energy;エネルギー省)委員会の Task Force on Genetic Testing と NIH-DOC ヒトゲノム・プロジェクトに対する倫理的、法的、社会的含意プログラムの合同委員会の勧告に従って作られたものである。健康医務局副長官 (Assistant Secretary for Health and Surgeon General)である Dr. David Satcher はこの委員会に、国民の意見を聴取し、遺伝学的検査の新しい監視機構の適切性を評価すること、また正当化できるなら、さらなる監視機構の選択肢を用意することを求めた。

Dr. Satcher は、アセスメントをまとめるに当たり、5つの主題となる設問を用意し、これに対して 2000 年 5 月までに報告書をまとめるように SACGT に指示した。1999 年の夏から秋にかけて、委員会は遺伝学的検査に対する背景となる情報を収集し、遺伝学的検査の監視に対する専門家および一般国民の意見を聞くために 5 つの方策を計画し、まずパブリック・コメントを求めるための文書を作成した。1999 年 12 月から 2000 年 3 月まで一般国民の意見をもとめた。2000 年 2 月 24- 25 日に、委員会は寄せられた一般国民の意見を検討し、遺伝学的検査の監視の適切性に関する結論を下し、勧告をおこなうこととした。SACGT は 2000 年 3 月 15 日に Dr Satcher に短い勧告案を提出した。2000 年 4 月から 5 月にかけてパブリック・コメントを求めた。委員会は 2000 年 6 月 5- 7 日に、パブリック・コメントを検討し、遺伝学的検査に関する監視機構について結論を下し、勧告を行うために会議を開催した。

背景 (background)

過去 10 年間、遺伝研究は多くの医学的進歩や公衆衛生上の進歩をもたらした。この分野の発見速度は、科学者を、多くの一般的な、但し問題の多い疾患、例えば、心臓病、がん、糖尿病における遺伝子の関与を理解するための急速な進歩に、関与させることになった。そして、こうした病態を、時には、発症以前に検出できる、新しい検査法の開発についての知識が集積されるようになった。

遺伝学的検査はヒトの DNA、RNA、遺伝子、または染色体を使って、特定の疾患、病態の原因となるまたは原因と推定される、遺伝性の、もしくは獲得性の遺伝子型、遺伝子変異、表現型、核型などを分析する手技である。また遺伝学的検査は、遺伝性の、もしくは獲得性の遺伝子型、遺伝子

変異、または表現型を検出するためのヒト蛋白質、または代謝産物の分析も含んでいる。この遺伝学的検査の目的は疾患の個人、または家族、集団での予測的リスク、新生児スクリーニング、診療実務、保因者検索、出生前診断、臨床診断、予後などを含んでいる。基本的には他の目的に使用する検査であるが、遺伝性疾患（血液標本、ある種の血清生化学的検査）にも使用されるような検査はここで述べる定義には含まない。同様に、法医学的目的でなされる検査も含まない。

- **着床前診断**(*preimplantation diagnosis*)は体外受精に際して、遺伝性の疾患、もしくは病態を受精卵の着床させる以前に診断する場合に使用される。
- **出生前診断**(*prenatal diagnosis*) は遺伝性の疾患、もしくは病態を胎児期に診断する場合に使用される。
- **新生児スクリーニング** (*newborn screening*) は州の公衆衛生プログラムに基づいて、早期の診断と治療が有効な、特定の遺伝性疾患の検出を新生児について行う検査である。
- **保因者検索** (*carrier detection*) は特定の常染色体劣性遺伝病の1変異遺伝子コピーを持っているか、否かを検出する手技である。劣性遺伝病では親から受け継いだ2つのコピーの双方が疾患に関連した変異を持つ場合に発症する；従って、保因者の両親からは、各々の出産に際して25%の確率で罹患した子どもが生まれる。
- **診断的 / 確認診断**(*diagnostic/confirmatory testing*) は罹患している個人について、疾患または病態の診断のために、または確認のために使用される。診断検査は疾患の予後を推定するのに、また治療の選択のために使われる。
- **予測的検査** (*predictive testing*) はある疾患について、その家族歴をもつ、もしくは持たない健康な者が、将来発症する可能性 (probability) について検査することである。**発症前検査** (*presymptomatic testing*) とは家族歴をもつ個人について、その疾患の発症を予測する検査である。伝統的に、発症前検査の語はHuntington病のように、陽性の結果が出た場合には発症の可能性 (侵透率という) が極めて高い疾患についての検査の場合に使用する。

これまで、多くの検査が稀な遺伝病の診断、もしくは確認のために開発されてきた。最近になり、検査は、ごく普通の、問題のある状況（例えば、乳がん、卵巣がん、大腸がん、心臓血管病）に関与する変異を検索するために開発されるようになった、しかしその変異遺伝子の影響は晩年にならなければ、出現しないのが一般的である。最も適切な利用法は、こうした検査は疾患の家族歴を持つ人について、疾患の素因チェックに使う場合であり、普通はこうした検査は家族歴を持たない個人には勧めることはできない。しかし将来は、ある特定の成人期発症の一般的な疾患もしくは病態

について、その家族歴を持たない個人に対しても、この予測的検査が提供される可能性は十分考えられる。

変異遺伝子の発見とそれを理解する過程、またそれが疾患で果たす役割は、かなり込み入った問題であり、その解明には長期間の研究が要求される。さらに、ゲノムは巨大で、特定の疾患に関連した遺伝子を同定するには、これまでは、かなり困難な時間のかかる仕事であった。とはいうものの、遺伝学的検査の開発と、臨床での応用は、今後 10 年間、さらに急速に進展し、DHHS 内の機関、特に NIH から、また、民間のセクターから研究費と指導が導入されて、より大型化することが期待されている。ヒトゲノム・プロジェクトは公的機関によって開発され、支援されている大型の国際的協力プロジェクトで、これには NIH, DOC が加わっているが、この機関の目的は遺伝子発見と遺伝学的検査にインパクトを与えることである。そして、このヒトゲノム・プロジェクトの成果は、新しい技術、例えばタンデムマススペクトログラフィー、マイクロアレイ、ジンチップなどの開発と共に、疾患遺伝子の発見を促進に役立っている。

一度、ヒトゲノム・シーケンスが解明されると、科学者はそれぞれの遺伝子が人体の発生と機能に如何に拘わるかを理解するため、難しい問題に直面することになる。しかし、特定の遺伝子変異によって演じられる疾患発症の役割は、完全には理解するのは難しいかもしれない、何故なら、さらに込み入った因子、各遺伝子間の相互作用や環境（喫煙、食事など）の影響が関与しているからである。最近の、また個人の将来の健康に、各変異遺伝子がどう拘わるのかを完全に理解するには、さらなる研究が必要になる。その研究は、各遺伝子が相互間に、また環境因子との間に、如何なる拘わりをもつのか、その意味を解明することに焦点を絞った、詳細な生化学レベルから広く集団レベルまでの大掛かりなものになるだろう。

これまで、多くの検査が稀な遺伝病の診断、もしくは確認のために開発されてきた。最近になり、検査は、ごく普通の、問題のある状況（例えば、乳がん、卵巣がん、大腸がん、心臓血管病）に関連する変異を検索するために開発されるようになった、しかし、その遺伝子変異の影響は晩年にならなければ、出現しないのが一般的である。最も適切な利用法は、こうした検査は疾患の家族歴を持つ人について、疾患の素因を試すのに使われる場合であり、普通は、こうした検査は家族歴を持たない個人には勧めることはできない。しかし将来は、ある特定の成人期に発症する普通の疾患、もしくは病態について、その家族歴を持たない個人に対しても、この予測的検査が提供される可能性は十分考えられる。

医学において、新しく浮上してきた問題は、薬理遺伝学である、これはゲノミクスと薬理学の両者が統合して作られたもので、ヒトゲノム・プロジェクト研究の上に構築されるものである。ヒトがもつ多くの遺伝子変異は DNA のごく僅かな違いであり、それを単一塩基多型(single nucleotide polymorphisms ; SNPs)とよんでいる。薬理遺伝学とは、遺伝学的変異が薬理効果に如何に影響

するかを理解するために、遺伝科学や遺伝技術を応用する学問である。ヒトはそれぞれ与えられた医薬品に対して、同じ反応をするとは思えない、だから個人のユニークな SNPs と薬物反応との関係は大きな意味をもつことになる。薬理遺伝学検査は治療薬の安全性と効果に関する情報を提供してくれる、それが医師にとって、それぞれの個人に対して、薬理効果を高めることができるのか、また副作用を軽減できるのかなど処方前に、その薬理作用を判断するための重要な情報になる。

現在、アメリカでは遺伝学的検査は 300 以上の疾患もしくは病態について、200 以上の検査施設で実際に行われている、研究者は他に 325、もしくはそれ以上の疾患又は病態についての検査開発を目指している [1]、最近の遺伝学的検査に関する調査によれば、3 年間に、検査数は毎年 30% づつの伸びを示し、1994 年には 100,000 件であったのが、1996 年には 175,000 件にまで成長している [2]

1997 年、NID DOE は特別委員会にアメリカにおける遺伝学的検査の調査と、安全で効果的な検査の発展のための勧告を求めた。そこでは、アメリカでの遺伝学的検査はこれまで成功裏に進んではきたものの、問題点も指摘できると結論している [3] 特別委員会は問題点として、次の 4 つを挙げた： 1) 検査を臨床の場に導入する方法； 2) 検査機関の質的レベルを規定する十分、且つ適切な法律； 3) 医療従事者、患者、一般公衆の遺伝に関する理解度、 4) 稀な遺伝病の検査について、その質的レベルの確保と利用の継続性。

特別委員会が挙げた勧告の多くは、検査を開発し、検討し、臨床の場で実用化するために、どう支援し、強化すべきか、それを問題にしている。委員会は、検査をどう評価すべきかを検討し、追加データや検査に関する施設外審査機構の必要性について提言している。特別委員会は、遺伝学的検査の効果と有効性を評価するのに、現行のレビュー・プロセスを見直すことが必要であること勧告しているが、現在、検査機関が行っている遺伝学的検査(laboratory-based genetic testing)のレビューについては、それをどう変えるべきかについては特に触れていない。

[1] 遺伝病の検査を引き受けている検査会社の主管、Gene Tests によるデータで、詳細は：

<http://www.genetests.org>を参照

[2] McGovern, M.M ; Benach, M.O; Wallenstein, S; Quality assurance in molecular genetic testing laboratories. JAMA 281(19): 835-40,1999

[3] Holtzman N.A.; Watson MA(eds) Promoting safe and Effective genetic Testing in the united States: final report of the Task force on genetic Testing. Baltimore: Johns Hopkins University Press,1997

DHHS は、遺伝学的検査の継続的な利用と、その利用数の増加に呼応して、臨床、公衆衛生双方の実務に何らかの革命的な変革を行い、国民を援助するために SACGT を組織した。そこで、SACGT

は、遺伝学的検査の正確性と有効性を評価する最近のプログラムは、満足すべきものなのか、または他の方法が必要なのかを評価するために、特別委員会の仕事をさらに前進させることにした。

最も重要なのは、国民(the public)にとって極めて便益性が高い遺伝学的検査であっても、同時に医学的リスク、精神的リスク、家族へのリスク、社会経済へのリスクを含んでいること、そしてそれが個人だけでなくその個人を包んだ集団全体に影響が及ぶということを理解することである。遺伝学的検査を診断や予測に利用するのが増加するにつれて、また検査の社会への影響が明らかになるにつれて、そのインパクトは拡大し、最終的には、われわれの生活の全てを巻き込むことになる。こうした検査の利用と、その派生效果については、まだ十分に理解されているわけではない、従って、遺伝学的検査の安全性と有効性を確認する現在のプログラムは満足できるものなのか、または、広く臨床に導入される前に、さらなる監視機構が必要になるのか、こうした問題についてさらに考慮する必要がある。

委員会への要請(charge to the committee)

SACGT は以下 5 つの問題について勧告を行うように要請された。

問題 1: 遺伝学的検査の便益とリスクの評価に際して如何なる基準を採用すべきか？

問題 2: 遺伝学的検査の便益とリスクの評価基準を検査のカテゴリーの分別に如何に使用できるか？ カテゴリーとは何か、異なったカテゴリーを分別するのにどのような機構が利用できるのか？

問題 3: それぞれのカテゴリーについて、単一、またはグループを構成する検査のデータ収集、評価、普及にはどのような過程を踏むべきか？

問題 4: 遺伝学的検査を管理する際、その選択肢として何が考えられるか、また選択肢がもつ短所、長所とは何か？

問題 5: 遺伝学的検査のそれぞれのカテゴリーに対する監視の適切なレベルとは何か？

遺伝学的検査についての監視レベルの設定は、医学上、社会上、倫理上、法律上、経済上、公共政策上、明確な含意を有している。監視システムは、遺伝学的検査を受ける者、遺伝学的検査を医療の場で提供する者、検査の開発に従事する者に大きな影響をもたらすので、SACGT はこの 5 つの設問に対するパブリック・コメントを積極的に求めてきた。委員会はこうした要請に十分に答える

ために、遺伝学的検査に特に関与する者、遺伝学的検査をいまだかつて受けたことがないが、しかし将来その問題に直面する可能性のある者など、様々なコミュニティに拡大して意見聴取をするのが重要であるとの結論に達した。

公開意見聴取のプロセス (public consultation process)

SACGT はパブリック・コメントを求めるために、また遺伝学的検査を取り巻く問題について論議を開始する前の状況を把握するために、様々な方策を採用した。連邦当局は、この問題に興味を持つ個人や機関からの手紙、インターネット上での意見供述、一般の人々が参加した公聴会での意見表明などにより意見聴取がなされたことを認めている。[4]委員会に要請された5項目に関する意見聴取のために、SACGT は“遺伝学的検査の監視に関する公聴”のための文書を作製した、これは現行の遺伝学的検査の限界、検査のもつ便益とリスク、今後設置が想定される監視機構のための準備などを含んだ、遺伝学的検査の背景となる情報を提供するものである。公聴のための文書の要旨は英文とスペイン語で記載した。

SACGT には 400 に達する一般人、医療関係者、遺伝病の罹患者とその家族、宗教家、州保険局、企業、専門家組織(医師会、学会)、大学、患者支援団体などからの意見供述があった。コメントは、SACGT に要請された5つの設問ごとに分類され、解析された。(寄せられた意見はアメリカ国民の代表意見というわけではないので、統計的な処理は行っていない。)

パブリック・コメントに配慮した後に、SACGT は 2000 年 3 月 15 日に予備的な結論と勧告を Dr. Satcher に提出した。さらに次の段階でのパブリック・コメントを求めるために、予備的な結論と勧告を“Federal Register”[5]として発刊し、これを最初の意見聴取時にコメントを寄せてくれた全ての個人、団体に送付し、また SACGT の web-site にも掲載した。約 60 通のコメントが一般人、医療関係者、遺伝病罹患者の家族、宗教家、州保険局、企業、専門家集団、大学、患者支援団体から寄せられた[6]。SACGT は公聴と意見表明の機会に参加してくれた人々に深く感謝している、またこの勧告が国民によって共有される見解、意見、展望によって強化され、より充実したものになることを信じている。

遺伝学的検査の監視に関して広範な展望を収集する努力の一環として、SACGT は遺伝学的検査に関する 70 以上の学術論文をレビューし、分析した。論文の多くは過去 5 年間に出版されたもので、法律、科学、生命倫理の専門家によって書かれたものである。

[4] 1999 年 11 月までに 2,500 通の意見表明が個人、団体から送られてきた、コメントは 2000 年 1 月までに送られてきたものである。公聴会はメリーランド大学で 2000 年 1 月 27 日に行われた、これは SACGT とその他、様々なコミュニティの問題に詳しい専門家によって構成され、計画された。

[5] 付録の Appendix A

遺伝学的検査の特性と検査監視の意義 (characteristics of genetic tests and implications for oversight)

監視に関連して問題となるのは、現行の遺伝学的検査には一定の限界があるということである[7]。最も重要なことの一つは、検査しても、必ずしも、推定される全ての変異を見出せるわけではないこと（一つの遺伝子には様々な変異が起きる可能性があるし、またその位置もまた多彩である。）さらには、全ての変異が同じ作用を示すとは限らないことである。例えば、嚢胞線性維症では800以上の遺伝子変異が同定されているが、そのうちのいくつかは重症な病態に関連しているが、他の変異はなんらの症状を伴わないこともある。つまり、嚢胞線性線維症の変異についての検査結果が陽性であっても、罹患した個人での病態がどうなるのか、明確な答えが用意されているわけではない。検査は一般にいくつかの頻度の高い変異について行われるので、またごく稀な変異は発見しにくいので、陰性の検査結果も変異の存在を完全に否定することにはならない。さらには、よく見られる変異にしても、その頻度は各国で異なっている。

[7] ここで、遺伝子、遺伝研究、遺伝学的検査について提示された情報は Understanding Gene Testing, National Cancer Institute and the National Human genome Research Institute から出版されている小冊子によるものである。この冊子は以下のところから入手可能である。

<http://www.accessexcellence.org/AE/AEPC/NIH/index.html>.

ヒト疾患での複雑性(complexity of human disease)

遺伝学的検査の持つ別の限界は、特にそれが予測目的に使用される場合にみられるもので、それは疾患の発症機構の複雑性と関係している。疾患、もしくは病態は多くの遺伝子と環境因子の相互関係に依存している。つまり、普通、予測的検査は、誰が乳がん、もしくは大腸がん罹患するかを完全に言い当ててくれる検査ではない。予測的検査は個人が罹患するか否かの可能性(probability)を提示するだけに過ぎない。この可能性は、複数の遺伝と環境因子に関して、個々の家族や集団で異なっている。同じ嚢胞性線維症の変異遺伝子を持っていても、属している集団が違えば、遺伝と環境の兼ね合いで、異なった臨床症状を呈することもあり得る。

診断と治療のギャップ (gap between diagnosis and treatment)

遺伝学的検査の別の限界は、遺伝学的検査によって多くの遺伝病や病態が診断、また予測されていても効果的治療がないことである。また、ある状況下では、治療ギャップといわれるように、治療法があっても、それを利用できない可能性もある。しかし、仮にその情報が直ちに臨床的な便益を生まなくても、罹患が診断できること、もしくは予測できることが、疾患や病態への効果的対応を支援するモニタリング・チャンスを増やすかもしれない。だが同時に、将来の罹患を予測するする

リスク情報は感情的な、また精神的な負担を強いることになる可能性もある。プライバシーが保障されない、また被差別から保護されな状況下では、その遺伝情報が差別や誤用につながるかもしれない。

遺伝情報の質の変遷 (the changing nature of genetic information)

遺伝学的検査が、個人またはある特定の集団にもたらす便益とリスクは、情報量が増えると変わる可能性がある。従って、それについての理解を深めることは、遺伝学的検査を臨床もしくは公衆衛生の領域で適切に利用していく上で、極めて重要である。

遺伝学的検査の潜在的な便益 (potential benefits of genetic tests)

家族に遺伝病患者を抱えている者は、自分自身に、また自分の子どもの将来に不安を抱いて生活している、その不安が遺伝学的検査で解消されるかもしれない。例えば、もしも検査結果が陽性なら、心理カウンセリングの機会が与えられ、リスク軽減のための介入、例えば定期的スクリーニングや健康的な生活習慣が紹介されることになろう。早期介入（例えば、大腸がんの初期症状である前がんポリープのチェックのための定期的な大腸鏡検査）は大腸がんで若死にするのを予防してくれるかもしれない。もしも検査が陰性（変異が存在しない）なら、精神的に解放されるし、もはや苦痛をもたらしたり、高価であったりする頻回のチェックやスクリーニングは不用になる。

遺伝学的検査は、時々、疾患経過について重要な情報を提供する。例えば、ある嚢胞性線維症の遺伝子変異は軽症な病態を予測させる。また逆に、あるがん遺伝子の変異は悪性度の高い進行性のがんを予測させる。

遺伝学的検査は治療方法に関する情報を提供してくれることもある。遺伝学的因子は薬剤に如何に反応するかを知らせてくれるので、特別な変異を有しているかどうかを知ることは医療関係者にテイラーメイド治療を可能にする。例えば、ある変異遺伝子を有する Alzheimer 病の患者は Alzheimer 病治療薬に反応しない[8]。しかし、この変異遺伝子をもたない、または1つしかもたない患者に対しては、この薬剤に疾患進行の抑制効果があると推定されている。

[8] Farlow MR; et.al. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. Neurology 50; 669-77,1998

遺伝学的検査の潜在的なリスク (potential risks of genetic tests)

しかし、遺伝学的検査は潜在的便益だけでなく、リスクも内包している、それには検査を受けた本人への、またその家族への身体的、医学的、精神的、社会的、経済的リスクが含まれている。多くの場合、検査に使用されるのは採血サンプルか、口腔粘膜なので、遺伝学的検査の身体的リスクは軽度である。しかし、出生前診断に使われる手法はリスクを伴う。例えば、羊水穿刺は 200 回～400 回に 1 度の割合で流産を誘発する。

遺伝学的検査の医学的リスクは、検査結果に反応して表現される行動に関連している。陽性結果は本人の生殖、及びその他の生活での選択行動にインパクトを与える。例えば、陽性結果を得た場合、その人は子どもを持たない選択をするかもしれないし、また時には一般的とはいえない予防策、例えば乳がんの発症を予防するために、乳房の外科的摘出をするかもしれない。陰性結果を得た者は、問題とした疾患に最早罹患しないと誤って信じ込み、スクリーニングを受けるのを止めるかもしれない。実質的な危険は不適切な検査の結果、または結果の読み間違いによってもたらされる。偽の陰性結果は診断、治療の遅れをもたらす、偽の陽性結果は不必要、不適切な、そして時には取り返しのつかない追跡検査や治療に導くことになる。

遺伝的検査結果は潜在的に精神的、心理的リスクをもたらす。健康な人を対象とした予測的検査にはかなりの精神的、社会的インパクトが存在する。例えば、疾患リスクに関する知識は、心臓病での食事療法とかホルモン置換療法などでみられるように、予防法が常に一定せず、正確な対応が期待できないのなら、それを知ることが負担になるに違いない。

陽性結果に対する感情的なインパクトは大きく、持続する心痛、苦悩、怒り、鬱、さらには絶望さえももたらす。病気の家族をもつ人はきっと、もしかしたら自分も将来、同じようなことになるのではという恐怖にさいなまれるのであろう。陰性の結果も大きな感情的な影響をもたらすことになる。確かに、ほとんどの人は陰性の結果に安堵はするものの、彼等は、同時に、他の家族が罹患しているのに自分だけがその危険から逃れたことに罪の意識 (survivor guilt) を感じるかもしれない。陰性結果は、一般の人と同じリスクを持っていることを示しているに過ぎないのに、安全性について間違った考えをもたらすかもしれない。

遺伝学的検査は個人の、さらにその家族についての遺伝情報をも提示するので、すでに述べたように、その情報は家族の問題へと移行していく可能性がある。例えば、もしも乳児が新生児スクリーニングで鎌状赤血球症に罹患していることがわかれば、両親は保因者ということになる。また、遺伝学的検査が子どもの真の父性を不適切に明らかにすることもある。

遺伝学的検査はある集団に汚名を着せ、差別する危険性につながる可能性も持っている。遺伝学的検査で得た結果に基づく、汚名と差別の危険性に関する懸念については、特に以前に差別を受けた経験のあるマイノリティーが敏感である。

上記したようなリスクは、特に健康に関連した状態(health-related condition)に対する遺伝学的検査に潜在することを強調したい。将来は、ある状況、例えばアルコール依存性、ニコチン依存性、摂食障害などに陥りやすい遺伝子、または将来の行動を予測する遺伝子などについての検査が可能になるであろう。これらについて、単一の、または複数の遺伝子が関与することが解明されるというのは単純な想像かもしれないが、そうした検査には深い懸念を抱かせる、何故ならそこに潜在する精神的、社会的、経済的危険性は明らかであり、情報が誤用される可能性も大きいからである。このように複雑な問題が絡んでいるので、SACGT は、焦点を個人、及び/またはその家族の健康関連情報(health-related information)に関連した遺伝学的検査の利用にしばって論議した。

現行の遺伝学的検査の監視機構 (current system of oversight of genetic tests)

この要請の一つとして、SACGT は遺伝学的検査に関して現存している監視機構をレビューした。現在、政府機関は遺伝学的検査と非遺伝学的検査を同じレベルで認可している。遺伝学的検査は、連邦レベルでは、3つの機構を通じて規制されている。

- 1) the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) (42CFR 493);
- 2) the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 USC 301 et seq); 及び
- 3) 現在審査中の the Federal Policy for the Protection of Human Subjects (45 CFR 46, 21 CFR 50, and 21 CFR 56)

DHHS の4機関は遺伝学検査を監視する役割を担っている：それらは the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Food and Drug Administration (FDA), the Health Care Financing Administration (HCFA)、と the Office for Human Research Protection (OHRP)である。これらの機関は規制機能を持っていないが、NIH, the Human Resource and Services Administration (HRSA)と the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) が、遺伝学と遺伝学的検査に関する知識と経験を統合する研究とプロジェクトの進行支援を行っている。さらには、いくつかの州では州独自に遺伝学的検査を規制している、またいくつかの専門家組織(学会、医師会)は専門的立場からガイドラインを制定している。

CDC と HCFA の役割 (the roles of CDC and HCFA)

個人の健康情報を提供する臨床検査は全て CLIA によって承認された検査機関で行われなければならない。これら検査機関に課せられる規制要求は、検査内容が複雑になるのに従って、さらに厳格なものになる。CLIA のもとで、HCFA の Division of Laboratories and Acute Care Service,は、

CDC の Division of Laboratory Systems と共に、検査機関承認の基準作製に取り組んできた。さらに、CDC は法規内容の変更が必要なときには、それを助力するための研究を推進し、会合を召集してきた。同様に、この問題については、Clinical Laboratory Improvement Advisory (CLIA) Committee に対して助言が求められた。

CLIA プログラムでは、HCFA の科学捜査官、もしくはそこから要請を受けた検査官、この目的のために承認された、または州の管理下にある CLIA プログラムから要請を受けた捜査官によって、2 年ごとに、実地検証による監視 (on-site inspection) が行われている。この監視は検査の実施環境、人事、検査能力、質管理、質保証などの総合的な評価を含んでいる。検査機関の主任は臨床検査利用の安全性と適切性を保障する件に関して重要な役割を果たしてきた。検査機関の主任は、CLIA が定める主任資格に合格し、そこで行われる検査方法は患者のケアに必要、且つ正確な結果をもたらすことを確認しなければならない。検査主任には、CLIA によって決められた、連続した検査の各ステップを確認するための質管理プログラムの達成に、中心的に関与することが要求されている。CLIA では検査機関は検査の全ステップに責任を持つことになるが (検体の収集から検査結果の報告まで) CLIA 監視機構は検査結果の臨床利用ではなく、検査室内での検査行程の監視に主眼をおいている。HCFA と CDC は、検査行程の解析前後の各段階での展望を含めた、遺伝学的検査に関するより専門的な検査室への要求事項を、CLIA の下で作成することを計画している、また CDC は変更提案に関するパブリック・コメントを収集するために *州法 (Federal Register)* に Notice of Intent をだした [9]。現在、HCFA によれば、CLIA は遺伝学的検査の適正使用、例えば臨床的感度、臨床的特異度を含む臨床的正当性、臨床的有用性 (後に論議する)、インフォームド・コンセントや遺伝カンファランスに関連した問題などについて、監視制度を追加する意思はもっていない。

CDC は、Office of Genetics and Disease Prevention を通じて、遺伝研究の進歩を公衆衛生に取り入れる役割；遺伝情報の収集、分析、普及の推進、ヒト遺伝子に関する疫学情報の相互監視 (peer-review)；公衆衛生研究、政策、実施への遺伝情報利用の共同作業を担っている。CDC は、また公的 / 私的機関が協調して如何に、自由意思で、遺伝学的検査の臨床的正当性を評価するデータを収集し、レビューし、伝搬させるかを探索する省庁間の努力を先導しようとしている。嚢胞性線維症とヘモクロマトーシスの 2 つのパイロット研究が現在進行中である。

[9] Federation Register 65(87), 2000 年 5 月、pp 25928-25934

FDA の役割 (the role of FDA)

全ての臨床検査とその構成内容は、Food, Drug and Cosmetic Act に従って、FDA 監視の対象になる。この法律の下では、臨床検査は診断用具 (diagnostic devices) と位置づけられ、包装され、キットとして多くの検査機関に販売されている診断用具については発売前の承認、もしくは FDA の認可が必要である。この市販前レビュー対象には検査手法の正確性と同時に *分析的感度、分析的特*

異度(後に論議する)が含まれる。この市販前のレビューは検査企画者から提出されたデータに基づいてFDAのOffice of Device Evaluation内にあるDivision of Clinical Laboratory Devicesの科学審議官によって行われる。さらに、臨床的行為と分析的行為の関連性が立証されていない検査手法については、FDAは検査の臨床的有意性、つまり臨床的感度(*clinical sensitivity*)と臨床的特異度(*clinical specificity*)、を確かめるために追加分析を行うことを要求する。ある場合には、FDAは検査の的中率(*predictive value*)(後に論議する)を陽性また陰性結果について解析することを要請する。

多くの新しい遺伝学的検査は研究室で開発され、臨床検査として提供される。これらの検査はin-house検査、または“home brews ; 自家製”検査とよばれる。FDAは、法によって、こうした検査を規制できる権威を持っていると認識している、しかし、こうした検査の数が現在のレビューの許容量を越えているのが理由の一つではあるが、これまで実際にはこの権威を行使しない方向で対応してきた。

しかし、FDAは、実際に遺伝学的検査に使用する試薬(analyte-specific reagent)を管理することで、自家製検査の法規制に踏み切った。この法律では試薬会社をgood manufacturing practiceのような特定の総合管理機構の対象に位置づけている。

しかし僅かの例外はあるものの、現行の法的プロセスは試薬の市販前レビューを要求していない。(例外は血液供給の安全性確認するための、またはHIVや結核のような公衆衛生上ハイリスクな検査のための試薬などである。)法律は高度に複雑な検査を実施するための試薬の販売を制限し、試薬と検査結果双方に関する情報提供を要求している。明確になっていないのなら、試薬のラベルでは“分析的特性、また実際上の特性は未だ確立していない”と記載しなければならない。また同じく、検査結果は検査を開発した検査機関によって、その検査内容の特徴を明らかにするものでなければならない、そこで、この検査は“アメリカFDAによって保障または承認されたものではない”との記載がなされるべきである。さらには、法律は自家製検査を消費者に直接販売することを禁じている。1999年、FDAは分子及び臨床遺伝に関する医療機器審査のための助言委員会(Molecular and Clinical Genetics Panel of Medical Devices Advisory Committee)を設立し、DNA診断の領域に独立して助言を行うことにした。

ヒトの検体保護法の役割 (the role of regulations protecting human subject)

遺伝学的検査の研究段階で、もしも研究が個人識別可能なヒト検体またはDNA検体を取り扱うのなら、追加監視が適用される。OHRP、FDAは研究に使用されるヒト検体の保護に適用される法律を執行する。OHRPはDHHS研究費による研究でのヒト研究検体の保護を監視する。FDAは最終的には商業化を目指しているが、試験研究段階にある医療機器、薬品、生物製剤(まだ承認を受けていない)については、ヒト研究検体(human research subject)の保護監視を遂行する。

これらの規制の基本的要求事項は、ヒト検体(human subject)を使用する研究計画はヒト検体の安全性を確認し、インフォームド・コンセント・プロセスを点検、承認し、便益がリスクを上回るかどうかを評価するために、施設内の審査機関;IRB(Institutional Review Board)によってレビューすることである。試験研究の全てが、もしくはその一部分が DHHS 機関の研究費に拠る場合には、または試験研究が商業化をめざして開発されている場合には、法律の適用を受ける。しかし、研究機関が自家製(home brew)遺伝学的検査を開発する場合には、その機関に対して FDA 法は適応されない、今のところ FDA はそうしたことについてまで、権威を誇示する目的で作られたものではないからである。CLIA の要求事項は、DHHS 費用で行われる研究であっても、遺伝学的検査の結果が患者のケアに利用されること、つまり患者、患者の家族、または患者にかかわる医療従事者に、その結果が提供されることを目指して行われる場合に限り、適用される。OHRP 法は、研究室が DHHS によって作られた場合、または研究室が DHHS からの研究費を受けている研究所によって運営されている場合に適用される。

NIH の役割

NIH の使命は健康増進のための医学研究を支援し、遂行することである。この研究は基礎研究、臨床研究、行動研究、集団研究、及びヘルスサービス研究を包含している。NIH は、ヒトゲノム・プロジェクトを含む遺伝研究に多大の研究費を援助することや、研究がヒト検体法や適切なガイドラインに従って実施されているのを確認することに加えて、国民やプライベート・セクターへ知識や技術を普及させる重要な役割を果たす、多くのプログラムを支援している。また、NIH は医療関係者、患者、一般大衆に対して重要な問題に関する見解開示や技術評価報告を行っている。遺伝学的検査に関連したトピックスには鎌状赤血球症、嚢胞性線維症の新生児スクリーニング、及びフェニルケトン症のスクリーニングと治療などが含まれている。

AHRQ の役割(the role of AHRQ)

AHRQ は、ヘルスケアの質向上に関与する先導的な州機関として、遺伝サービスの組織化、提供、資金調達に至る手法を積極的に探索し、それらが患者ケアの質の向上に与えるインパクトを評価する、そうした役割を果たすように強く期待されている。

結論と勧告(Conclusions and Recommendation

SACGT は、遺伝学的検査のもつ正確性と効率を確認するための最近のプログラムは満足すべきものか、もしくは別の方法が必要なのかについて、問われる立場にたった。このアセスメントは個人、家族、社会に対する潜在的な便益とリスク（社会的、経済的、心理的、医学的危険性を含む）について考察することを、また必要ならば、その便益とリスクに従って、遺伝学的検査を分類する方法も開発を要求している。それぞれの遺伝学的検査について、それらが適切に利用されているか、否かを決めるために、検査の便益とリスクを検討することは、臨床および公衆衛生上、極めて重要なことである。

遺伝学的検査は、健康増進を願う家族、および本人など、多くの人々に、希望を約束し、またそれを供与する。しかし同時に、もし遺伝学的検査が不十分、もしくは不適切に利用された場合には、得られた検査結果は、ある個人、またあるグループを、危険な状況に導くことになり兼ねない。従って、新しい検査の開発への意欲と普及と、リスクを上回る便益を確立する必要性、この双方間に一定のバランスをとることが重要な課題になった。

遺伝学的便益とリスクの項に記載したように、SACGT は、遺伝学的検査がリスクをもつこと、またそのリスクが、検査を受けた個人、さらに家族、集団にまで及ぶ可能性を認識している。多くの人は遺伝学的検査のリスクと潜在的便益は、他の医学検査に比して大差がないと考えているかもしれないが、遺伝学的検査は他の医学的検査とは異なるので、実際に遺伝学的検査を受けた人は他の医学検査を受けた人とは異質の経験をするということになるという明確な概念を持つべきである。医学と健康管理の場で、遺伝学的検査や、他の遺伝学的技術が保持する公共性と革新性、さらに広い潜在的インパクトに照らして、社会は、遺伝学的検査は高度の基準を保つこと、そして遺伝学的検査から得た結果を不正利用から守ることを確約しなければならない。

SACGT に寄せられたパブリック・コメントは、個人の遺伝情報が不適切に開示された際の危険性について、またその開示が烙印や差別を生む可能性について、詳細な、また固執した懸念が存在することを明らかにした。ある人は、“一般人は検査結果のプライバシーの確証がない状況下では、また健康保険、雇用に際しての差別に対するセーフガードがない場合は、遺伝学的検査がめざすものを十分に活用することは不可能である”と述べている。

遺伝学的検査の一貫としての、遺伝カウンセリングと遺伝教育の重要性を訴えたコメントが数多く提出された。同様に、ある人はインフォームド・コンセントを得られなければ、遺伝学的検査を行うべきではないと述べている。しかし他に、総ての検査で遺伝カウンセリング/教育、インフォームド・コンセントが必要なわけではないという見解もあった、つまり、カウンセリング、教育、インフォームド・コンセントの必要性は、使われる遺伝学的検査のタイプと検査結果が生む危険性のレベルに依存するという考えである。人々は、検査を受ける人に対して遺伝学カウンセリング、教育サービスを供給することや、あるタイプの遺伝学的検査に対してインフォームド・コンセントを

取得することを全体として支持している。

最近の検討では、総ての遺伝学的検査について、遺伝教育や遺伝カウンセリングをするべきであるか否かについては特に言及されていない。遺伝学的検査の結果には、解説が困難であったり、理解しがたい表現で提示されていたり、家族への検査結果の開示について重要な問題を生じたり、時には治療について難しい選択を含んだりなど、様々な可能性が内在している。このように問題は難渋であり、そのため、遺伝学的検査を提案する者には、遺伝学的検査の受検者とその家族に対して、遺伝教育、もしくはカウンセリングを可能にすることが薦められる、もしくは要求される。

ある遺伝学的検査が実際に臨床で利用可能になっても、遺伝学的検査が個人、およびその家族にもたらす予測性とインパクトを考慮するなら、検査の便益とリスクが十分に伝えられ、インフォームド・コンセントが取得されない限り、検査は実行されるべきではないとの提言もある。

ここに示された、また他に示された懸念に基づいて、SACGT は、一般の人が抱く問題意識に対応するために、監視強化を目的としたいいくつかの基準を設定した。

- 遺伝学的検査の主たる目的の一つは個人とその家族の健康と安寧を増進することにある。この目的達成は遺伝学的検査の迅速、且つ広範な利用度、及びその適正な使用に依存している。その検査は、診断および/または健康状態の予測に関して、適切な方法で利用できると判断されるまでは、市場に出されることがあってはならない。従って、国民は、遺伝学的検査に関する適切な監視と遺伝学的検査の発展の双方が強化されることで、最善の恩恵を受けることになる。
- 遺伝学的検査を受ける個人及びその家族は、検査を受けるに際してのインフォームド・デシジョンに要する適切な遺伝学教育を受け、カウンセリング受診体制にアクセスできなければならない。遺伝学教育とカウンセリングは、厳しい検討(high scrutiny)を経た全ての検査(この定義は後に示す)に対して行われることが要求される。遺伝学教育とカウンセリングは多くの遺伝学的検査の受ける場合に必須であり、検査を施行する機関は、それに必要な教育とカウンセリングサービスを同時に施行しなければならない。こうしたサービスは益々必要になるので、遺伝学教育を受けた療従事医者の数が不十分な現状やこの分野での医療関係者の教育訓練の必要性が問題になっている。
- 遺伝学的検査結果を適切に利用し、解釈し、理解するために遺伝教育とカウンセリングは不可欠である、従って国民に対しても医療関係者と同様に、遺伝学について教育する努力を惜しんではない。
- 綿密な監視を要する遺伝学的検査に際してはインフォームド・コンセントのための文書が不可

欠である。他の全ての検査についても署名されたインフォームド・コンセントを取得すべきであるとする考えについては、慎重審議が必要である。

- 就職、健康保険の加入に際して、遺伝情報が差別に悪用されることを防止するために、連邦法が必要である。カルテでの医療情報と同じく遺伝情報のプライバシーを守るためにも連邦法が必要である。こうした予防法が制定されていなければ、国民は自身の健康と安寧に役立つ場合でも、遺伝学的検査を受けることに抵抗を感じるであろう。
- 遺伝学的検査に関連した問題については、権利擁護を要するグループ、機関、個人などを含めた大衆に配慮する必要がある。こうした配慮は、遺伝学的検査の目的、利用に関連して、少数集団や利害を異にした集団が関与する場合に特に必要となる。

こうした基本的な原則を開発することに加えて、SACGT は、互いにオーバーラップする部分のあることも理解した上で、以下の5つの設問それぞれについて検討することにした。委員会の結論と提言は、国民から頂いたコメント、文献の検索、さらにこの問題に関して開催した4回の公開討論での論議などを分析し、それを基盤にして行ったものである。

問題 1、遺伝学的検査の便益とリスクの評価に際して如何なる基準を採用すべきか？

- 分析的妥当性(analytical validity)、臨床的妥当性 (clinical validity)、臨床的有用性(clinical utility)、および社会的的重要性(social consequence) が遺伝学的検査の便益とリスクを評価する場合に重要な基準になる。

SACGT は4つの基準—分析的妥当性(*analytical validity*)^[10]、臨床的妥当性(*clinical validity*)、臨床的有用性(*clinical utility*)^[11]、社会的的重要性(*social consequences*)^[12]—を定義した、これらは遺伝学的検査の便益とリスクの評価に利用で可能である。この定義の重要性はパブリック・コメントで確認された。遺伝学的検査のもつ潜在的な便益とリスク評価は、いくつかの段階を経て行われる一つの進行過程である。ある検査が実際臨床、または公衆衛生管理の場面で使われる以前に、検査のラボラトリー・レベルでの有効性—つまり、検査が分析的に妥当性を有するか否か、を決めて置かなければならない。検査の複雑さの程度は、分析的な妥当性を評価する場合に、特に重要な因子になる。

分析的妥当性(Analytical validity)

分析的妥当性とは、検査が意図しているように、対象物、あるいは 特性または特徴(property or

characteristic)を如何に正しく測定分析できるか、その指標である。分析的妥当性は、DNA を基礎にした検査では、特定の遺伝子変異が存在する（発見された）場合（分析的感度 analytical sensitivity）はポジティブと判断される、変異が存在しない（発見されない）場合（分析的特異性 analytical specificity）はネガティブと判断される。検査の分析的妥当性を計る鍵は正確度 (accuracy)、もしくは測定値があらかじめ決められた範囲 (predefined range) 内にあるという確率 (probability) である。他の分析的妥当性を示す指標は信頼度 (reliability)、もしくは検査を反復した際に同じ結果を得られる確率である。新しい検査の妥当性を調べる過程での評価は、既に存在する最も優れた手法、もしくは “golden standard” と比較することで可能になる。もしも、新しい検査に対応する “golden standard” が存在しない場合には、検査は、既に疾患に罹患している個人から得られたサンプルについて、検査の診断精度検索し、それを指標にして評価すべきである。

[10] 分析的妥当性(analytical validity)；この語は検査が検査室で如何に正しく行われているかを示すもの——つまり、測定しようとした対象物(property)、あるいは特徴 (characteristic) を如何に正確に測定分析するかの指標である（遺伝学的検査にあっては、対象物は DNA、たんぱく質、その代謝物質）。別の表現をすれば、検査はそのマーカーが示していることを果たして正確に測定分析しているか、という設問である。もし正確なら、繰り返し替えても、また異なった検査機関で行っても、その検査結果は同じはずである。

[11] 臨床的妥当性(clinical validity)；これはある病態(clinical condition)、または易罹患性について、それが存在するか、否かを予測する検査の正確度を表す語である。従って、検査が、もしも疾患、または易罹患性を正しく診断するなら、臨床的に妥当性があるということになる。検査は、最初に、既に罹患している患者（同じく罹患していない者）について、その診断確率を決めるために実施される。

[12] 臨床的有用性(clinical utility)；これは、検査を受けた人に対する、検査の有用性と情報の価値を示す語である。もしも、有用な検査なら、その結果—陽性、もしくは陰性—は、その検査を受けた人に、治療もしくは予防に利用できる価値のある情報を供給することを意味する。仮に、疾患、もしくは病態に対して治療、予防などの介入ができなくても、結果を知ることによる便益はあるかもしれない。

臨床的妥当性と臨床的有用性 (Clinical validity and clinical utility)

検査の分析的妥当性を決めても、検査のもつ潜在的な便益とリスクを評価する基準としては、まだ十分ではない。多くの方は、治療選択の可能性、または疾患の予防、もしくはその進行改善の機会の有る、無しが便益を決める鍵になり、もしその可能性がないのなら便益はない、という見解をとっている。しかし、ある人にとっては 仮に予防や治療の選択がなくても 状況を知ることが便益に

なることを知るの重要なことである。また、ある遺伝学的検査が不確実性を解決する可能性をもっていることは、ある人々にとっては、重要な便益になり得る。逆に、介入方法のない状況について検査結果を知ること、価値を見出すことはできないという人もいる。

一度、分析的妥当性が成立したのなら、検査の便益とリスクを評価する次のステップは、その検査が実際の臨床の場で、如何に機能するかを調査することである。これには、検査の臨床的妥当性、及び臨床的有用性が含まれる。臨床的妥当性とは健康状態に関する診断精度や、易罹患性リスクの検出精度をあらわし、与えられた健康状態での検査の感度(sensitivity)、特異度(specificity)、的中率(predictive value)で示される。臨床的有用性とは、陽性もしくは陰性の検査結果と関連して成果(outcome)を同定することも含んでいる。遺伝学的検査の臨床的妥当性と臨床的有用性は、検査を受ける対象の健康状態や対象となる集団などで変わるので、こうした基準はそれぞれの検査について、個人のレベルで評価されたものでなければならない。

従って、その検査の安全性と有用性を判断材料にして、便益とリスクを調査するシステムを考える場合、検査を受けたその個人だけが陽性と陰性のバランスを判断できるのであって、全ての人と同じ判断をするとは限らない、そのことを理解すべきである。公聴会に参加した複数の人が、遺伝学的検査の最も大きな便益の一つとして、インフォームド・メディカル・デシジョンができること、生活を選択できることを挙げている。一人の参加者は“人々は高度の正確性を望んでおり、医学的もしくは個人的決断に利用できる遺伝情報を期待している”と述べて、この考えを支持している。

検査結果の解釈をめぐる複雑性が、リスクに関する重要な判断材料になっている、そして、発症については、他の遺伝的因子や環境因子の関与が、この解釈をより複雑にしている。そしてそれが複雑になればなるほど、臨床的有用性の理解は難しくなる。例えば、ある集団では臨床的妥当性があり、有用な検査でも、他の集団ではそうでないこともある。もしくは、成人では適切でも、新生児ではそうでない検査もある。さらには、単一遺伝子病であっても、ある疾患では遺伝子型/表現型が認められないものもある。

検査のリスクと潜在的便益を考える場合、その重要な区別(distinction)は与えられた検査の技術的見解 つまり、臨床的妥当性と有用性 と、それに対する医療技術提供者と検査を受ける個人による解釈、それら双方間に存在している。臨床的に妥当な検査でも、訓練を積んでいない人の手にかかれば、妥当性の低い、または不正確な検査と同様のリスクをもたらす。インフォームド・デシジョン・メイキングなしに施行されたなら、臨床的妥当性のある検査でも、それを受ける個人、及びその家族にかなりのリスクをもたらす可能性がある。従って、被害を最小限のものにする一つの方法は、検査は資格をもった専門家によって行われること、そして適切な遺伝学教育、遺伝カウンセリングが提供されることである。

SACGT にコメントを寄せた複数の人が、医療関係者が、情報の理解とその解釈について、どの程度の判断能力をもっているのか、それを明らかにする必要性に触れている、また多くの人が遺伝カウンセリングの利用体制や、それへのアクセスが、一般大衆の遺伝学的検査に関する懸念を和らげるのに役立つと述べている。

あるコメントは、便益とリスクの問題は“ 遺伝カウンセリングや評価が遺伝学的検査に、極めて必要であるという理由 ” になると述べている。さらに、ある遺伝学的検査を提供している私的検査機関は、“ 医療関係者やクライアントからの質問の多くは、検査報告について、その遺伝情報をどう読み、解釈するかと言う質問である。” と述べている。 実際、しばしば言われるのは、“ 不適切な国民の理解と医師の不十分な教育が、遺伝学的検査での困惑とリスクの原因になる “ ということである。ある人は “ 強調すべき点は、医療関係者における遺伝教育の改善と、それがもたらす遺伝問題対応への影響である “ と主張している。公聴会への参加者も、多様な社会にあって、遺伝学的検査の潜在的危険性を最小化し、潜在的便益を最大化するためには、教育が如何に重要であることを強調している。

臨床的妥当性の評価に際し考慮すべき因子 (Factors to be considered in assessing clinical validity)

検査の臨床的妥当性は様々な因子によって影響される、それには検査の目的、検査対象となる疾患、または病態の *頻度 (prevalence)* [13]、臨床的妥当性を決める情報の的確さなどが含まれる。遺伝学的検査の目的は多様であり、その中には複数の目的を包含しているものもある。遺伝学的検査について受け入れ可能な適中率 (predictive value) [14] のレベルは、検査目的によって変化する (例えば、症状を持った患者の診断に使う場合、または症状を持たない人での将来の健康被害について使用する場合)。

臨床的妥当性、特に適中率は集団での疾患頻度に影響される。臨床的妥当性の評価は特に稀な疾患の検査の場合に問題になる。それは、ごくわずかの人が罹患するので、統計的に有意なデータを集めることが困難だからである。従って、疾患頻度は、検査を患者に提供する前に、検査実施に際してどれだけのデータが収集可能かを決める因子になる。

多くの遺伝学的検査、特にそれが予測的検査、もしくは発症前検査なら、検査が利用されるようになった後も、臨床的妥当性に関するデータは、長い期間、不十分の状態のままに放置されるかもしれない。臨床的妥当性に影響する情報が不完全のときは、検査の潜在的危険性は増加する可能性があるため、一層の警戒が必要になる。

臨床的有効性の評価に際して考慮すべき因子 (Factors to be in assessing clinical utility)

臨床的有用性とは、検査結果が個人、家族、社会に与えるインパクト及びその有用性を考慮したものである。問題とされる便益とリスクには、健康上の成果についての解釈、及び検査の精神的、社会的、及び経済的重要性が含まれている。遺伝学的検査を使用する場合、その決断は、最初の陽性結果確認のために必要とされるあらゆる追跡調査で生じるリスクに対する考え、利用可能な治療の有効性、診断を可能にする正確性、そして診断された場合の治療効果に対する精神的、社会的、経済的影響、これらに基づいてなされるべきである。臨床的有用性に関与する因子には、1) 検査の目的；2) 成果を評価する根拠の質；3) 検査結果の潜在的便益とリスク；4) 健康状態の内容(nature of health condition)と潜在的な成果；5) 遺伝学的検査の不正確性；6) 他の家族への関連した情報の提供(provision)、がある。

[13] 罹患率 (prevalence) とは与えられた時期に特定の疾患に罹患する人がある集団の何%になるかを示す語である。

[14] 遺伝学的検査は、その検査の臨床的感度、及び特異度(臨床的妥当性)に依存して、陽性の適中率(positive predictive value,陽性の検査結果を示す個人が実際に罹患する確率)、または陰性の適中率(negative predictive value,陰性の検査結果を示す個人が実際に罹患しない確率)をもつ。

検査目的 (Purpose of the test)

検査目的は、臨床的妥当性の評価のように、臨床的有用性を推測する一つの重要な因子である。将来罹患する疾患、もしくは病態に対する予測検査には、診断目的で使われる検査とは異なったリスクと不確実性がある。例えば Duchenne 型筋ジストロフィーの患者に、特定の変異を同定するための遺伝学的検査をするのと、何ら症状を持たない女性に、乳がんや卵巣がんのリスクをもたらす *BRCA1*, *BRCA2* の変異を同定するために検査するのでは、意味が異なる。診断目的で使用される検査は、多くの場合、ある特定の疾患を診断するための臨床的評価の一つとして施行される、もしくは明らかに遺伝する疾患、病態に関して施行される。

同一の遺伝学的検査を、ある集団でスクリーニング目的として用いる場合には、個人の健康に関する情報検索の場合より以上の問題をもたらす可能性がある。集団スクリーニングでは、多くの人が予想しない結果を受け取ることになる、しかもそれは確実な情報であることも、またそうでないこともある。スクリーニングに遺伝学的検査を使用するか否かの決断は、その状況の頻度に依存している、何故なら、目的とする遺伝病の頻度が高ければ高いほど、検査が疑陽性の場合に不必要な治療を受ける人の数が、また疑陰性の場合に誤った措置を受ける人の数が増加するからである。一方、もしも治療の選択が可能なら、頻度の高い疾患のスクリーニングは公衆衛生の立場から価値があるものになるであろう。

成果を評価するための根拠の質(The quality of the evidence for assessing outcomes)

遺伝学的検査結果の評価に關与する証拠の質は、検査の臨床的有用性を決定する際の判断材料になる。多くの場合、臨床的有用性の判断に必要な証拠は少ないか、欠けている。証拠の質(quality of evidence)の評価のために開発された方法は、成果の評価にも利用可能なものでなければならない。(データの収集と分析にかかわる問題は、問題3で十分に論議されている。)

潜在的な便益とリスク(Potential benefits and risks)

遺伝学的検査にかかわる多くの潜在的な便益とリスクは、陽性もしくは陰性の検査結果と関連している。例えば、陽性結果の潜在的便益には、診断結果、またはリスク状況を伝えてくれる可能性が含まれている、その結果、予防または治療介入の手段が講じられるかもしれないし、もしくは他の家族についてのリスク情報(潜在的危険性)を検出することにもなる。陰性結果の潜在的便益は特定の遺伝病診断または危険性を否定し、不必要なスクリーニング、もしくは治療の要求を排除することである。

陽性結果の潜在的リスクには、被検者が未承認の医療を受ける可能性、社会的、精神的、経済的な被害、例えばセルフ・イメージの変化、家族関係への影響、烙印、健康保険、雇用からの締め出し、他の家族でのリスクの判明(同様に潜在的便益)などが含まれる。陰性結果は、遺伝とは関係しないリスクの再検査を怠る誤りを犯し、また survivor guilt (他の家族は罹患しているのに自分だけはそれから逃れたことに対する罪悪感)といわれる精神的な負担を担わされることにもなる。

健康状態の性質(Nature of the health condition)

与えられた検査の比較リスクと比較便益(relative risks and benefits)の決定に際して、こうした成果は、検査目的となる疾患の性質(重症度、付随する障害、潜在的に烙印を押される可能性)に照らして考慮される、いずれも臨床的有用性を決める因子として重要である。

例えば、歯周疾患に対する遺伝学的検査は、がんの遺伝的易罹患性に関連した検査よりも問題になる懸念は低い。また、アルコール依存性、知的障害のような疾患の発症に関連した検査は、その情報が誤用される危険性があるだけに、さらに大きな問題を提起する懸念がある。罹患率、死亡率の指標で計られる健康状況に関する成果(health outcome)は、遺伝学的検査の臨床的有用性を評価する場合に重要になる、またその成果は健康状態の性質(nature of health care)と治療の利用度、性質、効果の双方の影響を受ける。健康状況に関する成果について、その不正確性が高ければ、高いほど、検査の潜在的な危険性は大きくなる。こうした考えは、ガン、心臓病などの一般的疾患の遺伝学的検査の場合、重要な課題になる、何故ならこの健康上の結末(health outcome)は遺伝的リスク、環境的リスク、行動リスクなどの各因子が重複した最終結果だからである。

遺伝学的検査結果の不正確性(Uncertainties of genetic tests results)

健常人について、ある特定の疾患、または病態を予測するための遺伝学的検査は疾患、もしくは病態の診断に使用する場合に比較して、大きなリスクと不正確性を伴うことになる。最近、予測目的

に用いられる検査は、問題となる疾患または病態発生に関して、個人的なリスクを予測するようになってきた。しかし、リスクアセスメントは、他のまだ明確化されていない、また未知の遺伝的、環境的因子のために不十分な状況にある。しかし、仮にそうでも、予測的遺伝学的検査は健常人の生活に多大の影響をもたらすことになる。

疑陰性結果は遺伝学的検査を含めて、診断検査の開発初期には普通にみられる現象である。開発初期の遺伝学的検査は、問題とする病態に関与した変異の一部のみを同定するに止まっていた。他の遺伝的、環境的因子の重要性は、様々な状況に対して、まだ不明のままである、またこれは遺伝学的検査結果の正確性にも影響を及ぼすことになる。

家族への含意 (Implication for family)

遺伝情報は検査を受けた個人の血縁者への含意も有しているため、検査の臨床的有用性を評価する際、さらに考えておくべき問題として、家族の遺伝情報が明るみにでるような、もしくは家族関係に変化をもたらすような、潜在性に対するが配慮があげられる。例えば、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症、もしくは他の状況での DNA 検査は、罹患している患者のみでなく、保因者をも同定することが可能な検査である。もしも、Huntington 病の検査で陽性の個人がいれば、その一等親以内の血縁者は 50% の確率で、同じ変異遺伝子の保有者になる。家族の中には自身の遺伝的リスクを明らかにして欲しくない人もいるだろう、しかし一方、別の家族は、自身の遺伝学的検査の受検を決めるのに、血縁者の検査結果を利用したいと思うであろう。

社会的重要性 (Social consequences)

社会的重要性は、仮にそれが正確で臨床的に意味のある検査であっても、ある検査の場合には、そのリスクを増強する場合に問題になる。ある健康状態、例えば精神病、もしくは痴呆に関連する状態 (condition) に内在する社会的含意が原因で、それについての検査が、特別な社会的リスクを持つこともある。従って、遺伝学的検査のある部分は、個人と同様に、社会全体に、またその一部に影響を及ぼすし、そして、このことから脆弱グループ、またはリスクグループの人々にもたらされる烙印や差別の潜在的リスクに対する特別な配慮が要求される。

遺伝学検査の結果は、自分の家族、友人、社会からどう見られるか、また自分自身をどう見るか、など見方を変える可能性がある。遺伝病、または病態に罹患している、またはそのリスクを有していると診断された人は、接触した、また関連を持った他人の態度から影響を受けることになる。社会から否定的見解をもって見られる疾患、または病態へのリスクを持つ、またその状態にある人は、差別を受け、心理的、精神的危害を受けることになるだろう。自分が他人からどう見られているか、このことについての変化に加えて、社会的影響は自己意識に影響し、生活のあり方に深いインパクトを与える可能性がある。

SACGT へのパブリック・コメントの中で繰り返し触れられているように、個人に関する診断的、または予測的情報は、健康保険、生命保険、就職での差別などの恐怖につながる可能性を秘めている。この差別に対する恐怖は、効果的な入手可能な治療法がなく、慢性で重症な疾患、または病態のリスクを抱えている場合に、特に、深刻である。この人たちには教育の機会が十分に与えられていないし、生活の可能性はより制限された状況下にある。遺伝的差別に対する恐怖があるが故に、多くの方は連邦プライバシー法や抗差別保護法の制定に高い優先権を与えたのである。こうした差別に対する懸念に加えて、将来の発症に関する、まだ十分に解明されていない、リスク予測に焦点をあてた医療変革がもたらす誘導効果(downstream effect)もある。

かつて、検査プログラムはアメリカ優性思想と関連して進められたことがある。1970 年の鎌状赤血球症のスクリーニング・プログラムは、遺伝学的検査が明らかに社会的重大問題を生み出すことを示した一つの重要な例である。プログラムそのものは臨床的には適切なものであったが、特定のグループに的を絞った検査であったために、そのグループ全体に汚名と、差別をもたらす結果になった。従って、あるグループ集団について、検査を計画するのは高い危険性を伴うことになりかねない。

加えて、民族文化的差異(ethnocultural difference)を識別するのに使用される社会的カテゴリーは、しばしば、その集団内での実際的な遺伝学的変動(genetic variation)を反映していない可能性がある。遺伝学的検査結果の正確な解釈のために、検査を受けた人々の民族文化的、および/または遺伝的背景についての知識を可能な限り、獲得するべく努力しなければならない。さらに注意しなければならないこともある。遺伝学的検査の発展についてみれば、異なった集団を対象にした場合には、それらの検査が正確に作動することを確認しなければならない、そして例えそのように作動しても、遺伝子と民族文化的独自性の間に、直接的な一対一の関係が存在するという過った仮説を不適切に強めれば、烙印(stigmatization)を生むことになることになる。正確な検査でさえ過った文化的認識(cultural notice)を強化させるのである。

問題 2: 遺伝学的検査の便益とリスクの評価基準を検査のカテゴリー別に如何に使用できるか? カテゴリーとは何か、異なったカテゴリーを分別するのにどのような機構が利用できるのか?

SACGT は、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、および社会的重要性は検査に関連した潜在的便益、潜在的リスクを解析するのに役立つかどうかについて考察した。この情報を用いて、SACGT は、検査は“高いリスク”、“低いリスク”のような、カテゴリーに分別できることを一般公開の文書中で提言している、しかしこうしたカテゴリー分類は単純な、または簡単な課題ではないことにも言及している。カテゴリー化は、検査の特性、安全で効果的な治療の存在の有無、診断、もしくはリスク状態の同定の社会的重要性(social consequence)などの諸因子の組み合わせに依存している。1975 年、National Academy of Sciences は、検査を受けた個人に対する情報の複雑性

と有用性を根拠にして、遺伝学的検査を3カテゴリーについて考察するように提言した。

単純な枠組みに到達することの困難さは、パブリック・コメントにも反映されている。ある人は、検査目的に従って、遺伝学的検査を、例えば、新生児マススクリーニング、出生前診断、保因者診断、予測的検査、もしくは診断的検査にカテゴリー化されることを指摘した。他の人は、検査のカテゴリー化は、治療法、もしくは予防法入手の可能性、臨床的妥当性の証明、または検査法の開発状況などによると示唆している。

多くのパブリック・コメントは、ある種の遺伝学的検査は、他の検査に比較して、より倫理的、法的、社会的問題を提起すると信じている。このカテゴリーでは、彼等は出生前検査、発症前検査、予測的検査、特に治療法が入手できない場合、などに分けている。コメントでは診断的検査、確認検査、治療法のある疾患に対する検査、などでは問題性は薄いとしている。

遺伝学的検査をレビューする場合、さらに問題になるのは遺伝子頻度である、つまり検査はごく一般的な疾患を対象とするのか、もしくはごく稀な遺伝病を対象にするのか；検査は集団レベルで行われるのか；または個人レベルで行われるのか；烙印が押される潜在性は、個人に対して想定されるのか、ある集団に対してなのか；偽陽性結果の発生減少を確認するための独立した有効な手法、検査について評価する場合、その有効な手法の一つは様々な角度から検討することである。以下の基準は必要事項であるが、すべての検査で、十分であるとは言い難い。

- それは体細胞もしくは生殖細胞での変異を検出するための検査なのか？
- それは基本的に診断目的として、もしくは予測目的として開発されている検査なのか？
- それは稀な疾患の検出のための、もしくは稀な変異の検出のための検査なのか？
- 検査様式の複雑さが検査施行や検査結果の解釈を困難なものにしているか？
- 検査対象になっている変異の浸透率は高いか、低いのか？
- 施行検査対象となっている疾患には、予防または治療のための有用な手法があるのか？
- それは集団を対象としたスクリーニング目的の検査なのか、もしくは個人を対象とした検査なのか？
- 検査対象の疾患の頻度は高いのか、または低いのか？
- 検査結果により個人、もしくはグループが差別を受ける危険性はないのか？
- それは複数の病態を診断する、もしくは同定する検査なのか？

例えば、予測的検査は診断検査よりも、より慎重な検討(more scrutiny)を必要としている。同様に、浸透率の低い変異遺伝子(weakly penetrant mutation)に関する検査は、浸透率の高い変異遺伝子に関する検査よりも、より厳しい評価が必要になる。(予防、治療などの)介入方法のない病態についての検査は、介入方法が存在する病態についての検査よりも、より慎重な検討が要求される。

従って、例えば、より綿密な検討を要する検査とは、予測的で、浸透率の低い、介入方法がない、そうした検査ということになる。同様に、複雑な検査、例えば解釈が困難な連鎖解析では、変異の存在もしくは欠損を確かめる検査に比較して、監視をより必要としている。逆に、体細胞での変異のみを検出する検査、もしくは症状をもつ患者の臨床処置に直接かかわる遺伝子型情報のみを検出する検査は厳しい検討を必要としない。図 1 に示した、スキームは検査を 3 次元で分類しようとした試みである、浸透率が低く、治療法のない場合は、厳しい検討を要するクラス(high scrutiny classification)に分類される。

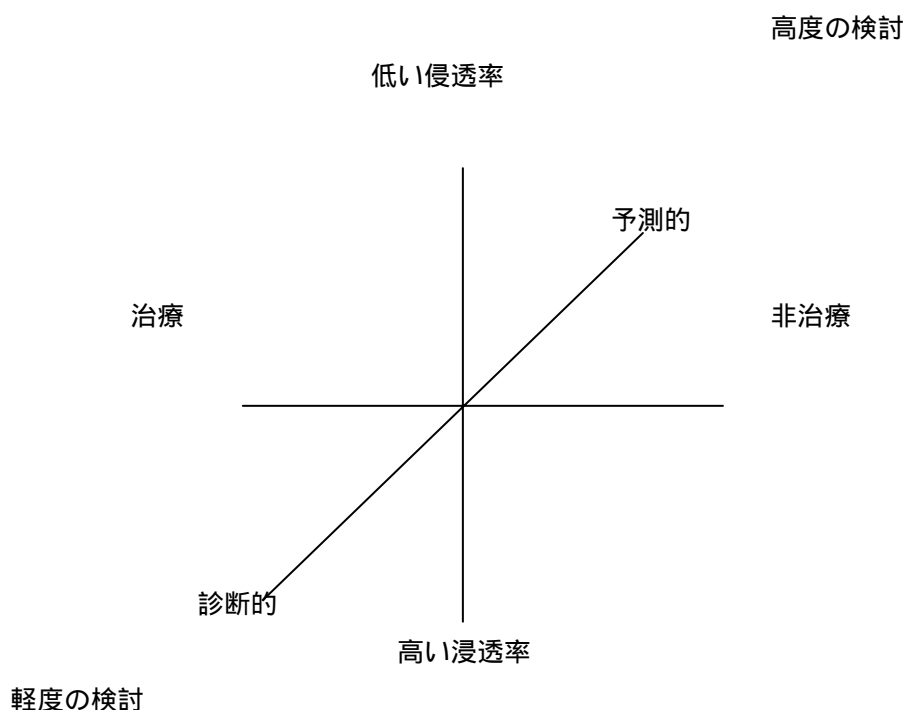


図 1 検討レベルを決めるための評価基準

第 2 次パブリック・コメント収集期間中に、臨床基準に従った検査分類に関する別のアプローチが SACGT に提案された。遺伝カウンセリング学会は(NSGC)は遺伝学的検査の監視についての適切なレベルを決めるのに、10 のパラメーターを提案した。このパラメーターには検査のタイプ(例えば、診断的、新生児スクリーニング); 集団での有病率; 疾患に関する調査、治療の効用(availability); 局所異質性(locus heterogeneity)の程度、検査の発見頻度、遺伝子型 表現型関連性、表現度、アンティシペーション(anticipation); 予想される検査費用、などが含まれている。

NSGC は、こうしたパラメーターが、監視に備えて、遺伝学的検査を低度、中等度、高度のカテゴリーに分類して検討するのに役立つアルゴリズムに発展するように勧告している。

検査について検討する場合、そのレベルをどう定めるか、その分類(classification)が検査評価の重要な最初のステップとなる。特定の遺伝学的検査に必要な評価レベルを決めることは、検査の特性、検査対象となる疾患もしくは病態、検査の利用目的、予想される医学的成果などについて、その検査が適切なレベルでの評価を受けているかどうかの確認のために重要になる。必要とされる検討レベルに従って、検査を分類する基準と方法を開発するために、さらなる努力が必要なので、関連する連邦機関の代表、学会、公的もしくは私的セクターによって補強された SACGT ワーキンググループは、遺伝学的検査の分類アルゴリズムを提案する作業を早期に始めることを計画している。この努力が実を結んだ時点で、遺伝学的検査の分類のためのアルゴリズムの概略を述べた、補項を 2000 年の秋に提出する予定である。この基準、方法論を遺伝学的検査の分類に利用するように提言したい。

問題 3:それぞれのカテゴリーについて、単一、またはグループを構成する検査のデータ収集、評価、普及にはどのような過程を踏むべきか？

現在、遺伝学的検査データは様々な検査機関で収集されている。それらのうちのあるデータは一般に入手可能であるが、他は入手が不可能である。臨床的に利用される検査のデータに関しては、専門家組織、研究室、研究機関、政府機関など様々な機関からから集められ、評価されることになろう。データをより広く集めようとするれば、そこに内在する問題として、収集過程での負担やヘルスケア提供の加算費用などの問題が生じてくる。こうした重要な課題は十分に理解され、解決されなければならない。

SACGT は遺伝学的検査に関するデータの収集、評価、周知については、以下のような、多くの選択肢が考えられる。:

- それぞれの機関が独自に、またほかの情報源、例えば研究報告、または広く同意を得た論議 (consensus conference) から収集、解析した情報に基づいて決定された、現行の検査業務の続行を認可すること、
- 検査を行う各検査機関に、国の基準に従って、検査内容を支持するのに必要な情報の収集、解析の義務を要求すること、
- 国の機関は、特定の変異を同定する検査の臨床応用のための情報を収集する、またその検査の適切な内容を明確にする基本的義務(primary responsibility)を負うことを確立すること、
- 検査の臨床応用に関して、情報を生み、収集し、解析するために、政府機関、専門家組織、業界が協議会を作ること。

データ収集の選択肢に関係なく、一度データが収集され、解析されたなら、医療機関に、また国民に、適切な手法で周知させるべきである。あるパブリック・コメントは、“ 遺伝学的検査に関するデータが生み出す情報は、医療従事者に知らされると同時に、国民にも知らされるべきである ” と述べている。他の意見では、情報は全ての人に容易にアクセス可能であるべきである、またそれにはインターネット・データベースが推薦されると述べられている。あるコメントは、“ 査読機構を持ったインターネット情報設立の考えを提唱し、そこでは医療従事者や一般人に遺伝学的検査の情報を提供する ” と述べている。

SACGT は、遺伝学的検査のデータベースには検査を実際に臨床に導入する前に、一般化されたデータのみでなく、上市後評価のためのデータも含まれるべきであると結論した。周知させるための一つの選択肢は、検査提供のプロセスとして、臨床応用時のデータのサマリーの開示を検査機関に要求することである。そうしたサマリーは、医療機関、国民、もしくはその双方に向けられることになるだろう。さらに、情報収集、分配のための方法は一樣ではなく、それぞれの検査で、違ったものになるであろう。それらの違いを明確にするには、ガイドラインもしくは法規が必要になるだろう。実際に検査を施行する者が、時間をかけて、一般人に知らせてくれることを期待しながら、読者に情報を伝える出版物、および会員に情報を伝達する学会などを頼りにするやり方もある。それに代わるものとして、連邦政府または協議会が、実際に意味のあるデータが医師、国民双方に利用可能であることを確認する責務を負う方法もある。

SACGT は、パブリック・コメントを通じて、個人のプライバシー、及び研究で収集されたデータの守秘義務の問題は研究に参加した人が抱く最大の懸念であることを学んだ。あるコメントは、“ 分析的妥当性と臨床的妥当性を完成させるためのデータ収集は、差別の恐怖をより強いものにする ” と述べている。多くの人々は、インフォーム・ドコンセントが得られていて、個人秘密が守られるのなら、遺伝学的検査データ、個人識別情報を共有することに同意するとしている。多くのコメントは、研究でのデータ収集の際は個人識別を除く、また個人のプライバシー保護とデータの守秘義務は法律化されるべきであると述べている。公聴会への参加者は、研究に参加する個人は研究成果や発見成果からのフィードバックを受けるべきであると述べている。他の意見では、情報の真の意味が理解される以前に、研究段階での検査結果を知らされることには危険性を伴うとしている。

データ収集を促進するためには、国民の支持が必要になる。他の人々のコメントでは、遺伝学的検査に直接関連したデータと分析は公的に承認されるべきであると提言している。

- **検査の分析的妥当性に関連した最初のデータの収集義務は検査開発機関にある。**
- **最初に、遺伝学的検査のもつ臨床的妥当性について理解することは、検査の安全性と有用性を評価する上での基本事項である。より詳細な理解はさらに付加された研究、長期に渡る追加デ**

ータの収集と解析に依存している。研究者と検査の開発者は、検査の臨床的妥当性と有用性に関するデータを収集、共有しなければならない。

- データの共有と解析は大事なことなので、DHHS 関連機関は、研究者や検査開発者と共同してデータ収集を促進させ、得られた情報の医療関係者への、また国民への提供に努力すべきである。DHHS が、最初に CDC と協力して、予知探索データ (initial exploratory data) 集積のために払う努力は評価され、且つ継続されるべきものである。DHHS 機関には関連したエキスパート、機関、データ集積に関する公的代表者が参加すべきである。適切な、時を得たデータ収集は、遺伝学的検査の評価に不可欠な様々なアセスメント、例えば 1) 既存の文献から集められた情報の比較分析、2) すでに出版された、もしくは未出版のデータの集積、分析のためのパイロットプロジェクト、3) 一般的なテクノロジーアセスメント、などに寄与することになる。このようなアセスメントの結果は、適時、一般公開されるべきである。
- データの守秘義務と個人のプライバシー保護は、データ収集努力の進展に不可欠である。

市場にでた後のデータ収集と周知させることの必要性(need for post-market collection and dissemination)

SACGT は遺伝学的検査が市場に出た後も、データを収集することは大切なことであると信じている。検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、または臨床的有用性についての、もしくはそれらが存在しないことについてのデータは医療側、もしくは患者側に開示されるべきであるが、現在、それは要求の対象にはなっていない。BRCA1 はその良い例である、この検査は家族内に多発した、小数の、厳選されたケースに基づいたデータによるもので、臨床的妥当性については制限されたものであるということを警告して、市場に出されるべきであった。より望ましい上市后データの収集とその解析は、最初にターゲットになった集団で証明され、理解された後なら、検査の使用拡大に貢献することになる。最低基準(minimal standard)に基づいて検査が予備的に承認された後に、データが追加収集され、継続的に発表され、それに従って、如何なる場合も、その時点で、最も正確な検査情報が入手できるという何らかの保証がなされるべきである。いくつかの選ばれた検査では、さらに詳細な研究が必要であるし、その情報は適切な時期にレビューされなければならない。完全なデータの収集はその所有者の考え(proprietary consideration)によって阻止されることがあってはならないし、一般的に、受け入れ可能であるべきである。

- 各検査施設には、適切な時期に、正確に、理解できる方法で、市場に出る前および/もしくはその後、データ収集をすることが推奨され、また要求されるべきである。

- 市場に出た後（上市後）のデータ(post-market data)集積は、最新の遺伝学的検査の適応への理解を高め、最初に決められた適応範囲をこえた拡大使用に対しても重要である。臨床遺伝サービスを担当する検査機関は上市後データの収集に関与すべきである。

問題 4： 遺伝学的検査を監視する際、その選択肢として何が考えられるか、また選択肢がもつ短所、長所とは何か？

遺伝学検査の管理には様々なアプローチが考えられる。SACGT は遺伝学的検査の管理増進のためにいくつかの可能性を示した、それには 1) 最近の CLLA、もしくは FDA 法規、もしくは自発的な標準、ガイドラインの強化と拡大； 2) 機関相互間のレビューボードの設置； 3) 政府、企業、専門家組織による協議会の設置、などである。SACGT は検査の開発、利用、マーケティング以外にも多くの領域、例えば医療担当者のトレーニング、教育、遺伝学的検査に対する国民の理解増進などがあること、またそれらは遺伝学的検査の安全性と有効性の保証に関しては、同等の比重をもつ重要なインパクトになると認識している。

監視機構についてのパブリック・コメントでは、連邦のより強い関与を求める意見と、公的機関と私的機関の協議会 (consortium) がその責務を負うべきであるという 2 つの意見が相半ばした。協議会の利点は柔軟さと権利保持者 (stakeholder) の幅広い意見陳述にあるというコメントがあった。ある見解では、FDA が遺伝学的検査の監視を行う連邦機関としてその任に当たることを提案している。ある見解は “ FDA は全ての遺伝学的検査、および遺伝子検査の目的で開発される検査キットの監視にその権威を行使すべきである ” と述べた。別の意見は、最近の CLIA 法規の強化は歓迎すべきものである、というものであった。さらに、検査の妥当性に関して FDA 管理の役割強化を狙った協議会の拡大、分析検査前後の機能 (pre-and post analytical test functions) 強化を含めた CLIA の検査監視の拡大と共に、3 つのアプローチ (訳注； CLIA、FDA、協議会) 全てを強化することを依然として望んでいる意見もあった。公聴会参加者は、監視は検査そのものに限定しないこと、検査がどう行われるか、その方法 (manner) にも向けられるべきであると述べている。予備的な結論と提言についての第 2 回目のパブリックコメントでは、企業や職業家集団からの多くの参加者が、監視機構の追加が遺伝学的検査の発展、利用、採用などに及ぼすインパクトを懸念して、FDA の役割増加に対して強い反対意見を述べている。

さらに監視を保証するか否かの問題について、SACGT は遺伝研究と遺伝技術の急速な発展に伴う遺伝学的検査の発展、周知、利用についての現在のシステムに対する追加監視の必要性を考察した。SACGT は、遺伝学的検査の監視体制をさらに整備することの便益性は、それを通じてリスクを克服できることであると信じている、そして新しいレビュー過程は、タイムリーに、また有効な方法

で、検査の適切性を判断しなければならないが、それは増加する遺伝学的検査の数に、また利用されるまでの速度に、十分に対応できるように柔軟でなければならない。

- **遺伝学的検査の持つ急速な発展性、その将来の広範な利用と、誤用、もしくは結果の過った解釈の危険性に対する一般大衆の懸念などに基づいて、追加監視 (additional oversight)はすべての遺伝学的検査で正当視されている。**

遺伝学性疾患の持つ様々な特性とその検索は、現在用いられている戦略とは別の、追加的な監視機構を必要としている。そこで使われる方法論は以下に述べるような問題点に配慮したものでなければならない：

- ヒトゲノム・プロジェクトの間近な完成をうけて、近い将来、数多くの遺伝学的検査が開発されることになる。さらには、遺伝子・遺伝子間の相互作用、遺伝子・環境因子間の相互作用に関して、またそれがヒトの健康にもたらす意味について解明が進めば、それに従って、遺伝学的検査の数は増加することになる。
- 多くの検査が稀な変異の検出を対象にして実施される可能性がある、その場合の対象疾患、もしくは病態はいわゆる典型的な稀少疾患 (orphan disease) だけではない。仮に小数の集団でしか起きないような遺伝性疾患でも、“原因”、または“マーカー”は数多くある可能性がある。
- 特定の遺伝子変異の検査法も様々に利用される。つまり、検査は、他の遺伝子変異が存在する可能性、もしくは環境因子に暴露したかどうかなど、それぞれの臨床状況によって有用性が異なることになる。
- 検査の臨床的妥当性、臨床的有用性に関する理解は、検査の使用頻度が増加し、また検査の受診者の追跡調査により、より深いものになるだろう。
- 遺伝と疾患、もしくは遺伝と健康の関係に関する理解は、単なる臨床検査分析としてでなく、ヘルスケア・システム全体の中で進められるべきものである。

遺伝学的検査の現在のレビュー・システムをそのまま変えずに存続させようとするれば、いくつかの望ましくない事態が生ずる可能性がある。検査によっては開発が不可能になることも考えられる。多くの小さな検査機関は困難な問題に直面し、場合によっては、開発に要する経費が競争力や、検査の有効性(availability)と利用性(accessibility)の低下を招くこともある。レビュー・プロセスに、疾患に対する新しい考え方が反映されなくなり、検査市場は明らかに時代遅れのものになるかもしれない。遺伝学的検査の基本的便益の実現は、知見の性質を認識し、且つ知見の進展に基づいて、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性を継続的に再確認する十分な柔軟性を保持するレビュー・プロセスに懸かっている。監視形式は検査の開発段階で、またその検査が“厳しい検討 (high scrutiny)”カテゴリー、もしくは“緩やかな検討 (low scrutiny)”カテゴリーのいずれに属するかで、異なったものになる。しかし、全ての検査について、いくつかのレビュー・レベルを

設定を目指して、連邦監視の役割を強化する何らかの行動がとられることになる。特に、検査監視における CLIA、FDA の役割は強化され、拡大されなければならない。遺伝学的検査に関して監視を追加することは、臨床側(clinical community)によるケアと実践に対する継続的なレビューを通じてなされるべきものである。

- 遺伝学的検査の監視は、新しい検査に限ることなく、もしくはその利用が極端に遅延することなく、新しい革新的な監視機構を通じて完成されなければならない。遺伝学的検査に関する適正で、適切な監視を強化するために、多機関はプライベート・セクターと協力して、遺伝学的検査の評価に関する新たな多段階過程(multi-step process)を発展させ、実現するべきである。
- FDA は、基礎的研究段階を終えた、総ての新しい遺伝学的検査について、レビュー、承認、およびラベリングに責任ある連邦機関として機能すべきである。FDA で採用される検査のレビュー・レベルは、問題 2 で論議された、SACGT が開発したシステムの規定に従って、保証された検討レベル (level of scrutiny) と連動していなければならない。FDA は、既に専門家組織(医師会、学会)で標準化された、また既存の法律、例えば CLIA に基づいて定められた基準を利用して、遺伝学的検査の上市前評価 (pre-market evaluation)のレビュー・プロセスを詳細に記載しなければならない。この過程では、分析的、臨床的妥当性に関連したデータの評価に、また検査開発者の臨床的有用性についての主張に、焦点を合わせるべきである。このレビュー・プロセスは、検査の妥当性評価の質を損なうことのないように配慮した上で、期間と費用については低く押さえるように工夫すべきである。検査の利用性を高めるために、上市後のデータ収集についての要求は承認過程で義務付けるべきである。実際にレビュー・プロセスが実施される以前に、また適切な時期に、様々な検討レベルを抱えた検査の多様性に対応するための詳細な提案を構築するべきである、そこでは、検査の費用、利用度、要する時間などが含まれることになる。
- 遺伝学的検査の有用性の発展をめざした、上市後情報(post-market information)収集のためのデータフォーマットの作成は、必要に応じてなされるべきであり、それは FDA、連邦機関、プライベートセクターなどと共同して、CDC が果たすべき義務である。上市後データの収集、集積、解析は CDC の支援の下でなされるべきものであり、承認された検査の開発機関、およびその利用者、双方に要求される。こうした努力は、検査の臨床的な有効性を十分に理解することに焦点を絞るべきである。収集されたデータには個人識別可能なデータを含んではならない。
- 関係機関、学会、プライベートセクター、公的代表者による継続的な協力強化をめざして、SACGT は提案過程の発展と実行を達成のための長官の情報源(resource)とならなければならない。

ない。

遺伝学的検査のもつ様々な因子（分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、検査方法）は追加監視を必要とする多様な問題を惹起した。遺伝学的検査は、検出しようとした異常を実際に発見できると見極められるまで、臨床応用（つまり、研究目的でなく）に使用してはならない。CLIA は検査機関に臨床利用する前に、検査の分析的妥当性を明確にすることを要求している。最近のシステムでは、検査を提供しようとする検査機関は、CLIA の承認を受けた時点で、CLIA の監査(inspection) による事後評価を受けるという判断をすることになっている。SACGT は現在のシステムにはレビューが必要であると信じている。検査の分析的妥当性が決定され、それが承認されたのなら、もしくは検査機関が臨床応用を申請する以前に、独立した第三者からの同意(concurrence)が得られたのなら、その時、検査機関への支援を強化するのは標準的行為である。SACGT は、CLIA 法規を遺伝学的検査に向けて拡大するのに賛同するパブリック・コメントを受け取っている。

- **臨床検査改善促進法(Clinical Laboratory Improvement Amendment Regulation)には、遺伝学的検査を行う検査機構の質の向上を計るための特別条項の設定が増設されるべきである。**

SACGT によって提言された、さらなる監視と、データの収集については資金強化(enhancement of resource)が必要になる。

- **DHHS 機関に対して、遺伝学的検査の拡大監視機構を運用するのに十分な資金(resource)が供給されるべきである。**

最後に、専門家組織(医師会、学会)および州の保険衛生局は、追加的監視保護(additional oversight protection)を提供できる。これまで、CAP、ACNG、NCCLS などの機関は、遺伝学的検査の開発とその利用に関するガイドラインと基準を制定し、それを継続してきた；今後、州の保険衛生局は遺伝学的検査を実施する検査機関と担当者に、ライセンスをとることを要求することになる。そして、重要な点は、支援グループ、及び遺伝病態に罹患している本人と家族は、基準を決める場合やガイドラインを決める場合に、重要な役割を演ずることになるであろうということである。

問題 5：遺伝学的検査、それぞれのカテゴリーに対する管理の適切なレベルとは何か？

現在、遺伝学検査が実際に臨床利用される前に行われる検査結果のレビューに際して、標準的方法(standardized methodology)に従った、系統的、もしくは信頼できる解析方法が適用されているというわけではない。従って、遺伝学的検査を研究レベルから臨床レベルに移行させる場合、そのことをかなりの正確性をもって決めるというのは事実上困難な状況にある。(臨床の間では、データを単に収集の対象にするのでなく、患者もしくはその家族に還元されるとする考えである)さらに、

一度、検査がヘルスケア・システムで使われるようになると、得られたデータや成果を検索するのは難しくなる。SACGT は、遺伝学的検査は開発から臨床での利用までの、全行程に亘って評価されるべきであるが、レビューする場合のレベルと視点はその検査の段階(stage)と複雑性を考慮した適切なものでなければならない、と結論している。例えば、浸透率が高い疾患での診断検査で、予防または治療が存在する場合は、確立された治療法のない予測的な検査に比べて、検討(scrutiny)の程度は緩やかなものになるだろう。

同様に、重要なのは陽性又は陰性の検査結果によって提供される便益の程度である。普通、遺伝学的検査は人々が自身の健康、福祉に関連して意思決定する際に有用な情報を提供するものでなければならない。ある利用者は健康に便益をもたらさないような検査なら、有用性はないと主張するかもしれない。例えば、陰性の遺伝学的検査結果でも、それはインフォームド・デシジョンメイキングの情報として有用な基礎を提供することがある。しかし、他の意見は、仮に健康に関連した介入(health-related intervention ; 予防、治療)をもたらすような検査でなくとも、情報にアクセスすることが有用であると主張している。現在は、遺伝学的検査の臨床的有用性を、臨床に使用する前に、評価するには要求されていない、検査の有用性についてのより十分な認識(greater awareness)を確立するために監視を追加すること(additional oversight)が必要になるであろう。

監視レベルの正当性を論議する場合、監視と関連したリスク、便益、経済問題(短期、長期の双方)などについて考察しなければならない。例えば、より厳重な監視(stringent oversight)ば、検査が正しく実施され、有用であること、患者に対するセーフガードが保証されること、価値の低い検査に支払われる費用の節約になること、これらの正確性を強く保障することになる。しかし、一方で、新しい検査の臨床への導入(既存の検査の改善)が不必要に遅れる可能性があり、また検査開発費用の高騰をもたらし、それが新しい検査開発の断念つながる結果を招くかもしれない。如何なるタイプであれ、追加的監視の今後のあり方(provision)は全て、遺伝学的検査の費用と検査の一般利用にかかわる資源(resources)に関連している。

パブリック・コメントは、検査が臨床応用に入る際、ガイドライン、もしくは国の基準(national standard)を制定する必要性を強調している。多くのコメントが、臨床的妥当性、有用性が確立した時点で、臨床応用に踏み切るべきであると主張している。一つ、研究的な検査は“十分なデータが収集され、正確性(accuracy)、妥当性(validity)を決める評価がなされた場合のみ”、一般検査として利用できるという意見があった。公開討論の参加者は直接検査を受ける際の便益は、それを受けないときに失うものに対抗する立場で評価することが重要であると述べた。一般的には、稀な疾患での検査には特別な考慮を払うべきで、その利用は制限されるべきではない、という考えであった。稀な疾患に対する遺伝学的検査に対しては、“その妥当性が決まる前であっても、その検査へのアクセスを可能にするよように”特別な配慮が要ると述べた人もいた。

遺伝学的検査に関する系統的、且つ継続的レビューは、医療関係者や個人に、検査の有用性と潜在的リスク、便益についての決断を援助するために必要な情報を提供することになるであろう。あるコメントは、遺伝学的検査の定期的なレビューは、如何に検査が行われ、解釈されているか、それに関する認識を更新するために必要であると、述べている。遺伝学的検査を受けた人の情報についての守秘レベルは高いものでなければならない。

検査の正確性、予測力に対する情報を可能にし、理解可能にする、また検査対象になる疾患の治療に対する有効性を確立することは大衆にとって重要なことである、しかし、多くのコメントはそれだけでは管理機構として十分ではないと考えている。

レビューを継続することは重要である、何故なら検査会社が採用する検査手法や試料が、意図的に、または非意図的に、変更された場合、その検査方法のもつ特異性、分析的妥当性が変わるからである。CLIA は、検査方法が変更した場合、それについて再評価することを要求するが、その際、新しく採用した検査方法、検査資料により以前の分析的妥当性が変更されるようなら、検査の再評価に際して詳細な説明理由が要求される。

必要な監視レベルへの考察に加えて、SACGT はそのタイミングについても考慮している。検査の臨床的妥当性は、それが集団で使用された場合には、別なものになる可能性がある、従って、監視は検査の導入から時間をかけて、研究の早期から臨床応用までを広く視野に入れるべきである。

SACGT は、遺伝学的検査の様々な段階やタイプに配慮して、それぞれの監視レベルを認可している。研究開発段階の検査、臨床応用前及び集団使用前の検査、市場に出る前の検査などについては、特別な提言が行われる。

研究段階にある検査に対する監視 (Oversight of tests in the research phase of development)

分析的妥当性は最初の研究段階で決定されるべきである。臨床的妥当性に関するデータは集団での検査に拡大した場合にのみ可能になる。従って、研究段階にある検査の基準は、広く臨床に使用される検査に比して、やや異なったものになる。それは、検査の臨床応用にとって、また検査を施行するのが適切である集団ににとって論理性のあるものでなければならない。ある場合には、最終的臨床利用をめざして検査を開発した検査機関は、個人の識別可能な患者サンプルを使用して研究をすることになる。研究に州の研究費を用いない場合、または FDA に提出しない場合は、州は検査機関が検査に参加する患者からのインフォームド・コンセントを取得することを要求していない。さらには、DHHS からの研究費で行われない研究に対しては、IRB は法的には要求されていないので、現在のところ、遺伝学的検査を開発中の機関の全てが IRB の監視機構を所内に有しているわけではない。

- 個人識別が可能な人体、もしくは検体を使用して行われる、遺伝学的検査の研究プロトコールについては、全て、如何なる研究資金に拠ろうとも、IRB のレビューが不可欠である。研究に参加する全てのヒトから、インフォームド・コンセントを取得しなければならない。IRB をもたない機関はそれと同質の監視機構を持つべきである。IRB はそうしたレビューを行うのにふさわしい体制を整えておくよう努力すべきである。加えて、CLIA 承認検査機関のみが、個人の治療、診断、患者の健康状態評価に耐えうる検査結果の提出が可能である、そこで連邦機関に対しては、稀な疾患、または稀な変異について遺伝学的検査を施行する機関については、CLIA 承認要求に対応できるように援助するべきである。

遺伝学的検査の臨床利用、及び公衆衛生利用への移行 (Transition of genetic tests to clinical and public health use)

検査機関が検査の分析的妥当性を証明した後は、その検査の臨床的妥当性、有用性は集団での検査によってのみ証明される。疾患の存在、または将来発症する可能性についての情報をもたらす検査能力についての質問には答えなければならない。検査の臨床的妥当性について評価する場合、しばしばその進行過程が問題にされることになる。検査の感度、特異度、適中率を示す初期のデータは、情報の展開に従って、時間をかけて再整理され、解明されなければならない。同時に、多くの人は、しばしば臨床的妥当性が十分に確立される以前でも、発見された遺伝子については、出来るだけ早急に臨床応用に漕ぎつけることを望むであろう。検査の使用は新しい情報が手に入り次第、再整理される。何時になったら、検査が臨床検査に利用可能になるかを決めるのにはどうするか、また検査の性質から判断して、その不正確さの開示部分をどこまでとするか、これらの問題に関して、州の基準は設置されていない。FDA は新検査の導入について、“ゲートキーパー”としての中心的役割を果たさなければならない。検査の多くは、“緩やかな検討(low-scrutiny)” カテゴリーに入る、従って、速やかにレビューを受けるべきである。懸念がもたれる検査 それらは診断検査よりむしろ予測的検査であり、浸透率が低く、証明された介入が存在しない病態を検索する、もしくは烙印、もしくは差別につながる大きなリスクをもつ小集団での変異を検索する に対しては、厳しい検討(greater scrutiny)が保証される。

- FDA は、安全で、効果的な介入をもたない疾患、または病態の予測に利用する遺伝学的検査については、特別な配慮を払うべきである。他の検査についても、FDA のレビュー様式により、高いレベルでの検討が保証されていないであろう。
- 将来、遺伝学的検査は大きな社会的、倫理的問題を生むことになるであろう。FDA のレビューは検査の分析的、臨床的妥当性を確認することに焦点をあてているので、関係機関の許容範囲には検査の倫理的、社会的含意を評価することまでは含まれていない。長官は、大きな社会的、倫理的懸念をもたらす検査については、それを取り上げ、適切にレビューする機構を作るように努力するべきである。

SACGT は遺伝学的検査の管理について、コーディネーターとしての重要な役割を果たすことができる。AHRQ,CDC,FDA,HCFA,HRSA,NIH から選出されたメンバーによる委員会は、検査の監視強化の実行を目指す DHHS の進展を支援し、必要に応じて、監視についての前向きな提言をすることを確約した。SACGT は、遺伝学的検査について case-by-case レビューに関与すべきではなく、検査の承認、リリース、レビュー進行などによって生ずる問題に関する懸念について公に討論するフォーラムとしての役割を果たすべきである。

既に市場にでている検査に関するレビュー(Review of tests already on the market)

SACGT は既に上市されている検査のあるものについては、その臨床的効果(clinical efficacy)を再評価すべきである、またその適切な利用についてガイドラインを作るべきであると信じている。学際的機関(multidisciplinary body)は、こうしたレビューを指導するための構成になるであろう。こうしたグループは、遺伝学的検査について、信頼できる実際的ガイドライン設立を目指して、科学的証拠をレビューする、系統的な分析法を強調する方法論を開発することができる。評価は医学(医療)機関、特に学会、政府機関、遺伝サービスに関与している他のグループに提出され、査読制度をもつジャーナルやその他の出版物に掲載されることになる。

- 学際的グループは、新しい遺伝学的検査についてのレビュー原則に従い、この目的達成のために、既に市場で利用されている検査についても、臨床的有用性の評価や、適正使用のためのガイドライン制定についてレビューすべきである。

検査の振興とマーケティング法規の施行(Enforcement of test promotion and marketing regulation)

連邦政府は、生産物(products)とサービス(時には教育出版物の場合もあるが)の振興とマーケティングについては信頼性と真実性を要求するが、遺伝学的検査が関与する虚偽の、または欺瞞目的での説明に対して、これまで何ら行動を起こしたことはなかった。虚偽の、または欺瞞目的での説明は現在それほど問題ではないという少数意見もあるが、多くの人は、遺伝学的検査の、特に患者/消費者への広告と宣伝は禁止すべきであると提言している。他に、虚偽の、または欺瞞のための主張に対して行動を起こすべきではあるが、遺伝学的検査の宣伝、広告は許そうとする提言もある。

- 遺伝学的検査の振興とマーケティングに関しては、FDA および Federal Trade Commission により、新しい法規が執行されるべきである。

結論 (Conclusion)

SACGT は遺伝学的検査の監視機構の適切性に関して、厳格な問題提起を行う機会を持つことを光栄に思っている。委員会の提言はこの問題について、公的に、また慎重に配慮して、種々の角度から検討した内容を基礎にして行われた。SCAGT は、この提言が長官にとって有益であることを望んでいる、さらに遺伝学検査がもつ便益の確約と、同時この検査がもつ真の、もしくは潜在的なリスクへの理解などを反映した、監視方法の展開とその実施に役立つことを望んでいる。この提言が長官に受け入れられれば、SACGT は遺伝学的検査の新しい監視機構の発展と実施に喜んで協力する所存である。