

5)

アメリカにおける安全且つ有効な遺伝学的検査の施行に関する見解  
特別調査委員会による最終レポート

Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States-  
Final Report of the Task Force on Genetic Testing

Neil A. Holtzman, M.D., M.P.H., and Michael S. Watson, Ph.D.

The Task Force was created by the NIH-DOE Working Group on Ethical, Legal, and social Implications of Human Genome Research

要約(Executive Summary)

疾患発症に關与する遺伝因子の急速な解明は、発症以前にその危険を予測する能力を開発、増進させてきた。少ない数ではあるが、われわれは発病を如何に防ぐか、その予防方法を学んできたし、またその他の疾患では治療法についても開発を進めてきた。遺伝子治療も積極的に研究されている。こうした輝かしい進歩にもかかわらず、遺伝学的検査(genetic testing)のリスクと便益の問題となると、まだ不明なことが多い。

- ほとんどの遺伝性疾患では、効果的な対応は未だに発見されていない。
- 陰性（正常）の結果は、将来疾患に罹患することを完全に否定しているわけではない。
- 陽性の結果は必ず発症することを意味しない。

遺伝学的検査に関する特別調査委員会の考へは、基本的には、この検査がもつ潜在的なリスク及び便益は不明であるという文脈に拠っている。

特別調査委員会の構成と活動(Origin and work of the task force)

特別調査委員会は NIH-エネルギー課(DOE)、ヒトゲノムプロジェクトの倫理的、法的、社会的問題（ELSI：Ethical Legal and Social Implication）検討委員会の命により作られ、アメリカにおける遺伝学的検査問題を検討し、この検査を安全、且つ効果的に運用するために助言することになった。特別調査委員会は遺伝学的検査の妥当性と有用性を検討し、さらには、精度を保証された検査施設への資料提供、医療関係者及び利用者の適切な利用などを推進するため、その安全性と有効性を明らかにした。

ワーキンググループは遺伝学的検査に關連する施設に参加を要請し、そのなから特別調査委員

がメンバーを選出した。加えて、ワーキンググループは保険福祉省；HHS(Department of Health and Human Services)の5機関に、投票によらない政府関係メンバーの参加を依頼した。特別調査委員会の原則及び勧告は太字で記述した。

#### 遺伝学的検査の定義(Definition of genetic testing)

**遺伝学的検査** 遺伝子型、変異、表現型、臨床目的の染色体検査に関連して、**遺伝性疾患を診断するために、ヒトの DNA、RNA、染色体、タンパク質、代謝産物を解析すること。その目的には疾患リスクの予測、保因者の検出、出生前診断、臨床的診断の確立、及び予後の推定などが含まれる。出生前、新生児、保因者のスクリーニングも含まれる。代謝に関する検査は、単一遺伝子の変異を示唆する代謝産物の過剰産成、または欠如のように、かなりの確率で診断可能な場合にのみ利用される。**純粋に研究目的で行われる検査はこの定義からは除外される、同じく遺伝が関与しない体細胞変異についての検査、及び法医学が関与する検査も除外する。

特別調査委員会は、基本的に、健康な、または一見健康な人を対象とした、遺伝学的検査の予見的利用(predictive use)に懸念を持っている。予見的検査結果は、疾患は必然的に発症するか、または全く発症しないとかを、必ずしも意味するものではない；検査は集団でのデータ (population data) または家族歴に基づいた個人の重大なリスクと、遺伝子型に基づいたリスクとを置き換える役を果たすことになる。全てではないが、いくつかの予見的遺伝学的検査は、特定の遺伝子型をある集団で検索するような特殊な“遺伝的スクリーニング”に利用できる。

#### 勧告の必要性(The need for recommendation)

多くの場合、アメリカでの遺伝学的検査は成功裏に発展し、遺伝性疾患の回避、予防、治療に選択の機会を提供している。しかし、最近、実際面で問題が起きてきている、

- 遺伝学的検査の中には安全性、有効性、有用性が確認される以前に、普及されているものがある
- 臨床目的で遺伝学的検査を行っている全ての検査施設が、高度の基準を満たしているという証拠はない
- しばしば、アカデミック及びコマーシャルの遺伝学的検査の実施施設から伝達される情報が、その提供者とそれを受ける患者の間に存在する理解の格差を埋めるのに十分に役立つ情報でない場合がある
- 今後数年間、遺伝学的検査の提供について大きい負担になる問題は、正規のトレーニングをほとんど受けていないか、遺伝について経験を持たない人の検査への参入であろう。

このレポートでは特別調査委員会は、特にいくつかの検査をとりあげて、そのあり方を勧告するのではなく、新しい検査法が、十分条件を満たさない状況で普及する以前に、安全性と有効性についての基準に合致することを確認し、それにより未熟な状態のまま実際臨床の場で一般化されるのを防ぐための枠組みを示唆することを目指している。**潜在する問題点に対する特別調査**

委員会がもつ基本的な考えは、如何なることがあっても、遺伝学的検査のもつ利点を減ずることのないように配慮することである。最終目的は可能性のある有害事象を除き、危険度を低くした状態で、検査のもつ利点を生かすような検査のあり方を勧告することである。

#### 遺伝学的検査に関する諮問委員会の必要性(Need for an advisory committee on genetic testing)

特別調査委員会は、保険福祉省長官に、その事務局内に、遺伝学的検査に関する諮問委員会を設置することを依頼した。委員会のメンバーは遺伝学的検査に密接に関わる機関、医学会（一般医学、遺伝医学、病理学、遺伝カウンセリング）、バイオテクノロジー産業、一般消費者、保険会社、他の関係団体を代表する者でなければならない。遺伝学的検査の発展と普及に関与する保険福祉省内の複数の機関からも諮問委員会に指定メンバーを送ることを依頼した、これでこれらの公的機関と私的機関、それぞれが関連した活動に協調が保たれることになる。特別調査委員会は、諮問機関と遺伝医学と公共政策に関してさらに広範な領域を司る他の機関（遺伝医学的検査はその一部でしかない）、これら両機関の関係についての取り扱いについては長官に一任した。

委員会は長官に、以下の事項についての確認を求めて、この特別調査委員会から出された勧告の実施を進言する、(a) 新しい遺伝学的検査を臨床分野に導入する場合は、その解析面と臨床面双方での妥当性、およびその有用性を基礎にしたものであること；(b) 遺伝学的検査を臨床検査施設で実施する場合、そのすべての段階において精度基準(quality standards)に見合うものであること；(c) 遺伝学的検査を提案し、指示する医師は患者の福祉を守るために、遺伝医学及び遺伝学的検査について十分な知識を持っていること；そして(d) 検査の有用性を稀な遺伝病に対しても継続的に拡大させること。

特別調査委員会は遺伝学的検査が広範な包括的特性(widely inclusive nature)を有していることは認識している。したがって、諮問委員会が長官の配慮に訴えて政策勧告をするのは重要なことと理解している。これにより勧告を実行に移す機関及び組織(agency and organizations)は厳しい監視を必要とする遺伝学的検査に関して、その採用を裁定することが可能になる。厳格な監視は、検査が健康な人、もしくは外見上健康な人について遺伝病の予見能力を持つとき、またはその目的で使われるとき、そして他にそれについての確認検査がないときに、適用される。諮問委員会またはその指名機関はその他の必要事項を明確にしなければならない。

諮問委員会は機能を全うするために、独自のスタッフと予算を持つべきである。

特別調査委員会は、今後2年間にわたり遺伝学的検査に関する諮問委員会の活動を見守り、さらに続行すべきか否かの判断を下すことを勧告する。

#### 重要原則 (Overarching principles)

安全性と有効性について勧告するに当たり、特別調査委員会は検査の妥当性と有用性、検査

施設の精度、医療関係者の能力に注目した。しかし、他に検査を侵害する問題があること、そしてその問題は検査施行に関連して生じることが認識された。この問題に関して特別調査委員会は以下の原則を支持する。

#### インフォームド・コンセント(Informed consent)

特別調査委員会は署名入りのインフォームド・コンセントの取得を強く提言する。特別調査委員会が特に他の事項についてインフォームド・コンセントに触れていない場合でも、それはインフォームド・コンセントを取得すべきでないということを意味するものではない。

#### 検査の開発(Test development)

**サンプルの由来を同定できる個人識別が可能な状況下で検査の妥当性を検討する際は、如何なる場合であれ、インフォームド・コンセントは必須である。**

#### 検査の臨床応用(Testing in clinical practice)

1. 個人またはその家族を強制または威嚇して、予見的な遺伝学的検査(predictive genetic testing)を実施することは厳に慎まなければならない。個人のオートノミーを尊重することは最も重要なことである。検査の提案を受けた人は、検査は自由意思で行われることを理解していなければならない。彼らが如何なる選択をしようとも、彼らのケアが危険にさらされるようなことがあってはならない。
2. 臨床の場で予見的検査を実行する前に、医療関係者は検査を受ける（可能性のある）人に遺伝学的検査で得られる（可能性のある）結果を含めた検査のもつ将来的意味を説明しなければならない。

#### 新生児スクリーニング(Newborn screening)

1. もしも、新生児スクリーニングでインフォームド・コンセントを取得することを放棄するのなら、検査の解析的、臨床的妥当性(analytical and clinical validity)、検査の臨床的有用性が完全に証明されていなければならない、そして両親にはそのスクリーニングの意義について十分な情報が与えられていなければならない。委員会は、スクリーニングで見いだされた乳児の治療成績を向上させる手段は安全で効果的であることが証明されているという前提に立っている。
2. 新生児スクリーニングが可能である、しかし検査についてはまだ妥当性が証明されていない、もしくは臨床的な有用性は示されていない、という場合には、署名入りのインフォームド・コンセントが要求される。

#### 出生前、および保因者検査(Prenatal and carrier testing)

出産の決断(reproduction decision)を支援するための検査に対しては、個人/カップルが抱く信念、価値観を尊重することは極めて重要なことであり、決断を可能にする最善の方法は非指示的対応である。非指示的対応維持を可能にする、また両親の決断を自律的に施行させる一つの方法はインフォームド・コンセントを取得することである。

#### 小児での検査(Testing of children)

**成人になってから発症する疾患について行われる遺伝学的検査は、医学的便益が直接小児に**

もたらされることが確かでない限り、また小児が成人になるまで待機することでその便益を失うことにならない限り、小児期に行ってはならない。

#### 守秘義務(Confidentiality)

情報を守秘義務によって守ることは、遺伝学的検査が実行される全ての場合に本質的なことである。

1. 検査を受けた本人が情報の開示に同意した場合のみ、検査結果を開示すべきである。情報の伝わる範囲は、情報がそれにアクセスする権限を持たない人や、機関に漏れるのを最小限に保つように配慮されなければならない。本人の署名入りのコンセン同意がない限り、如何なる遺伝情報も、それを所有する人物を同定出来る状態で、企業、保険会社、政府機関を含んだ外の如何なる機関にも漏らしてはならない。
2. 特別の状況下でない限り、医療側は検査を受けた人の情報を、本人の同意なしに、その家族に伝える義務はない。

#### 差別(Discrimination)

如何なる人も遺伝学的検査を受けたことで、また異常な結果を得たことで、第三者機関から差別を受けることがあってはならない。第三者機関には、一般に、サービスや地位に関連して健康診査を要求する保険会社、企業、学校、その他の機関が含まれる。

#### 利用者の政策決定への関与(Consumer involvement in policy making)

検査に関与する他の人(stakeholder)も利用者の保護に関心を持ってはいるが、遺伝学的検査の最終利用者自身にもたらされる展望に常に配慮できるわけではない。利用者は新しい遺伝学的予測検査の採用、導入、利用などの政策決定に(必ずしも技術面での必要性はない)関与すべきである。

### 新しい遺伝学的検査の安全性と有効性の確認 (Ensuring the Safety and Effectiveness of New Genetics Tests)

遺伝学的検査のもつ便益とリスクが評価されていない限り、医療側も利用者も検査を使用するか否かについて十分なインフォームド・デシジョンをすることは不可能である。利用度が高いということが最終的に便益の高さを証明することにはなる、しかし中には僅かではあるが最終的に利用不能と判断され、破棄される検査もある。その間、ある人はリスクをもつと誤診されたり、治療対象にされたりする、逆に、治療の必要はないと誤診されたり、時には危険な状況に置かれたりする。他の場合には、本来なら有効な治療を受けられる筈の人が“正常”と診断され、治療の機会を失うこともあり得る。遺伝医学的検査に関して特別調査委員会は以下の基準を満たすことを強く勧告する。

1. 遺伝学的検査で明らかにされた遺伝子型は、疾患の発症と関連づけられた科学的に妥当な手法を用いて証明されなければならない。

2. 遺伝学的検査の感度 (sensitivity) と特異度 (specificity) は、その検査が実際に臨床で実施される以前に、確認されていなければならない。
3. 遺伝学的検査の臨床的妥当性を証明するデータ (臨床的感度、特異度、予測値 ; predictive value) は研究プロトコルに従って集められなければならない。これらを臨床的に確認するためには、研究資料 (study sample) は検査を実施しようとしている集団を代表するグループから採取したものでなければならない。遺伝学的検査については、それぞれの目的に叶った正式な確認作業が必須である。
4. 遺伝学的検査が臨床の場で一般的に採用される前に、陽性、陰性双方の結果が生む便益とリスクを証明するのに必要なデータを集めなければならない。

安全性基準と有効性基準の順守確認 (Ensuring compliance with criteria for safety and effectiveness)

検査の臨床的利用の適切性の判断には長期間を要するので、検査開発の過程で安全性と有効性に関してのデータ収集を確認するのは極めて重要である。現在、政府機関は開発過程にある全ての予測的な遺伝学的検査について、その妥当性と有用性に関するデータの収集を要求する政策はとっていない。

今日、アメリカでは外部の者によるレビューシステムを採用している点を考慮して、特別調査委員会は遺伝学的検査開発のためのプロトコルについて、その科学的メリットが研究に参加する者のリスクを正当化できるか否かを判断する場合、IRB (Institutional Review Board) が最も適切な機関であるとの見解を持っている。

個人の識別が可能な状態で行われ、検査目的が一般臨床での普及を目指したものであるなら、予測に利用される遺伝学的検査開発のためのプロトコルは、IRBの承認を受けるべきである。プロトコルの適性については、IRBは以下の点に配慮すべきである：(a) 研究に参加する人の保護、(b) 解析的、臨床的妥当性 (analytical and clinical validity) についてのデータ、及び受検者本人に対する検査の妥当性についてのデータの収集。もしも、検査結果が患者、もしくは医療側に伝えられるのなら、開発途中の検査は CLIA (Clinical Laboratory Amendments) によって承認された研究機関で施行されるべきである。

こうした条件を満たす遺伝学的検査を開発している保健局研究施設 (Health Department Laboratories) または他の政府機関は、そのプロトコルを、適切に構成されている IRBs に提出すべきである。特別調査委員会は OPRR (Office of Protection of Human Subjects from Research Risks) に遺伝学的検査プロトコルのレビューに際して、IRBs を支援するガイドラインを作成するように勧告した。指名された長官の諮問委員会は OPRR と共にこの課題達成のために共同して事に当たるべきである。IRBs のためのガイドライン作成については、OPRR は厳格な監視を必要とする開発途上の検査に先ず焦点を絞るべきである。指名された長官の諮問委員会、またはそれによって計画された機関は OPRR と共同して、厳格な監査のための基準を作成すべきである。

#### 利害の対立(Conflict of interest)

特別調査委員会は、遺伝学的検査のための特別プロトコルを検討する際、利害の対立、またはその出現を回避するために、全ての IRBs(コマーシャル、アカデミックに関係なく)は精力的に努力することを勧告した。OPRR はあらゆるタイプの IRBS に対して、より厳格な基準を設け利害の対立を避けるべきである。

#### 施行(Enforcement)

検査施設は、遺伝学的検査プロトコルについては、自由意思で IRBs の承認を得なければならない。IRB 承認実施に際しての、特別調査委員会の別の見解は：( 1 ) FDA はその権威を使用して、検査の開発者全員に IRBs へのプロトコルの提出を義務づける、( 2 ) 検査開発者が IRB 承認のプロトコルに従って、妥当性/有用性研究を行ったことを示さない限り、第三者支払い機関(third-party payer)はその遺伝学的検査費用の支払いを拒否する、( 3 ) 検査機関が自ら開発した新しい遺伝学的検査について IRB の承認を得ていることを、臨床検査調査機関が確認する、( 4 ) 議会は、如何なる援助により施行されるものであろうと、研究プロトコルは全て IRB に提出されることを要求する法律を制定する。

#### データの収集(Data collecting)

データ収集の促進に関してはしばしば共同作業が要求される。OPRR は、遺伝学的検査に関する諮問委員会の意見を入れて、低コストで、短期間に検査を開発するために、多施設共同プロトコルの IRB レビューを簡素化すべきである。

特別調査委員会は、連邦機関とくに NIH と CDC(Center of Disease Control and Prevention) に、新しい遺伝学的検査の安全性と有効性のデータの収集を促進するため、共同体(consortia) や、他の共同作業を支援するように呼びかけた。CDC はデータ収集に際して中心的役割を果たすべきであるし、この目的のために十分な予算が組まれるべきである。データの共有とプールに関する問題として、データの個人帰属に関する守秘義務は厳重に守られるべきである。

#### 上市後の調査の必要性(The need of post- market surveillance)

特別調査委員会は、遺伝学的検査のいくつかはその妥当性、有効性を評価するには長期間を要することを認めている。準備段階でのデータがその検査に妥当性、有効性があることを示唆するなら、検査は上市することを承認し、(下記参照)開発者はより確実な答えが得られるまでデータの収集を継続すべきである。要求されるデータの収集を奨励する見解には以下の事項が含まれる：

1. 検査が臨床で使用された後、開発者の自由意思によるデータの収集。
2. データ収集が行われている研究段階での第三者支払い機関による検査費用の見返り、または支払い。
3. FDA による遺伝学的検査キットに対する条件付き承認。条件付き承認への返報として、データ収集中、開発者は収益増収を計画してキットの価格値上げが可能である。

#### 証拠に基づいた新しい遺伝学的検査の臨床実施への参入(Evidence-based entry of new genetic tests into clinical practice)

検査の開発者は、その妥当性と臨床的な有用性を示すデータを、施設内及び独立した施設外のレビュー機関に提出すべきである。さらに、検査開発者は、その一般使用に際して、インフォームド・デシジョンを取得するために、情報を医療機関に提供しなければならない。但し特別調査委員会はすべての検査がこうしたレビューの対象になるとは考えていない。指名を受けた長官の諮問機関は外部審査を行なう際の基準を示唆すべきであるし、厳格な審査を要する検査については、そのレビューが行われることを確認するための方法論を勧告すべきである。後者の達成には、様々な政府機関、非政府グループが共同してレビューを確実なものにし、同時にそれを支持しなければならない。レビューに際しては、検査に関わりを持つ人(stakeholder)の幅広い層からの参加が求められるべきである。

#### 地域でのレビュー(Local review)

特別調査委員会は、新しい検査を開発した機関はそれを市場に出す前に、または、もしそうでないなら、臨床的に使用可能にする前に、それについて解析的、臨床的妥当性と有用性を組織的にレビューすることを強く勧告する。この組織化されたレビューには、実際に検査の開発に、またデータ収集に直接関わらなかった人が当たるべきである。医療センターの中には常任委員会を持ち、そこが、開発機能をもつ研究所内の臨床検査科から申し出された検査をレビューしている所がある。商業機関では、企業内の他の部局が、検査を開発した研究機関からは独立して、データをレビューすべきである。

#### 国レベルでのレビュー(National review)

現在、法的にレビューが要求されているのは、遺伝学的検査がキットとして市販される前に検閲を受ける場合のみで、それはFDAによって行われている。遺伝学的検査とそれに関連した問題についてFDAの今後の対応を改善するため、特別調査委員会は、単一回もしくは複数回使用できる遺伝学的検査材料についてのガイダンスをFDAに提供するために、既存の調査団(panel)から遺伝学的検査に関するコンサルタントを集めるか、もしくはまたは新しく調査団をつくることをFDAに勧告する。

他に法的に要求されている機構は存在しないが、医療側が新しい医学技術を採用するか否かを決めるときにかなり影響力を有しているレビュー機関は他にもいくつかある。例えば：医学会の見解、コンセンサス形成のための調査団、アメリカの予防サービス特別調査委員会(Preventive Service Task Force)によるランキングなどである。生命保険会社が特別な遺伝学的検査を彼らの便益もしくは償還パッケージに含めて、採用するかどうかを決断することも検査の使用に影響する、またその決断は保険会社自社内の、または外部のレビューに基づいて下される可能性がある。

遺伝学的検査を実施する検査機関の精度の確認(Ensuring the Quality of Laboratories Performing Genetic Test)



遺伝性疾患での染色体検査、生化学検査、DNA 検査は、1988 年の CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)の一般規定に従わなくてはならないが、CLIA での要求内容は遺伝学的検査全体について確認作業を行なうのには適切とは言い難い。何故なら細胞遺伝学的検査以外は特に遺伝学的検査を対象として計画されたものは現在何もないからである。特に遺伝学的検査の精度管理プログラムについてみれば、遺伝医学的検査を実施しているほとんどの機関は、自発的に参加しているのであって、実際にはそれが要求されているわけではない。したがって、医療側及び利用者側は全ての検査機関が適切に機能しているかどうかについては確認されていないのが実情である。

#### 新遺伝学検査を実施する検査機関に対する基準( Principle for laboratories adopting new genetic tests)

如何なる検査施設も、IRB が承認したプロトコール、または条件付きで FDA が認めた上市前同意書(conditional pre-market approval)に従ってデータを集める場合を除いて、臨床的妥当性が確立していない検査を行なうべきではない。検査機関は実施に際して新しくその検査を始めることを決断する根拠を正当化し、それを文書で残さなければならない。採用される検査が何処で開発されようとも、臨床検査施設の主任は、検査を臨床的に使用可能にする以前に、彼らの検査施設が提供するそれぞれの遺伝学的検査について、分析的妥当性(analytic validity)を確認しておく義務がある(研究プロトコール以外に)。

検査施設は既に臨床的に妥当性が証明されている遺伝学的検査を一般に普及させる前に、パイロット研究を行い検査行程の各ステップでの取り扱いが適切であることを確認しておくべきである。もしも、パイロット研究が、その検査機関が他の検査機関と比べて能力が劣っているか、もしくは遺伝変異をもつ人を予想されたほど検出できないのなら、検査機関はその問題を改正することなく、患者に特異的な結果(patient-specific results)として報告することは避けるべきである。

#### CLIA に準拠した要求事項 ( Requirements under CLIA )

CLIA が何処までその厳密性を要求するかといえば、それは遺伝学的検査が持っている複雑性レベル(complexity level)と特異性(specialty)に依存している。

#### 複雑性の評価(Complexity ratings)

CDC はあらかじめ決めてある基準 ( predetermined criteria ) に従って、検査の複雑性のレベル(complexity level)を評価している。高度に複雑な検査(high complexity tests)を行なう検査施設はより厳格な人材管理、及び精度管理が要求される。利用性は多彩でも、検査法の評価基準判定は唯一である。特別調査委員会は将来罹患する疾患を予測する目的で使用される検査の複雑性については、高い評価 ( rating of high complexity ) を与えることを勧告する。

#### CLIA 特異性 ( CLIA specialties )

検査施設は検査について認可を受けた特異性 ( specialty ; 訳注 ; 特異な病態に対する適応及び検査のもつ特異性 ) についてのみ、検査を施行することができる。現在は細胞遺伝学検査につ

いてその特異性を問うているが、他の遺伝特異性についてはこの記載はない。特別調査委員会は CDC が臨床検査改善促進委員会；CLIA(Clinical Laboratory Improvement Advisory Committee)に遺伝部会(genetic subcommittee)を開設し、それが CLIA の下で政策に助言を与える意図をもつことを歓迎している。特別調査委員会は、この部会に厳格な監視を必要とする予測的遺伝学検査の全てについて、その特異性(specialty)を規定するべく配慮するように力説したい。もし遺伝学的特異性の規定が難しいのなら、部会は DAN/RNA 解析検査に関する分子遺伝学についての特異性、もしくは準特異性(subspecialty)について考慮すべきである。後者の場合、非 DNA/RNA 検査を行っている検査施設の精度について、それを如何に評価するか明らかにすべきである。部会は、一つの特異性に対する以外に、広く、多彩な用途を持っている検査についても、同様な配慮を行なうべきである。

#### 検査施設の人材(Laboratory personnel)

CLIA で問題にされる人材、特に検査機施設の所長のレベル(要求度)については、検査もしくは分析が規定する検査の特異性、及び複雑性のカテゴリーが関与している。遺伝学的特異性を考慮しないのであれば、遺伝学的検査は、遺伝に関する特別なトレーニングを必要としないし、他の(検査の)の特異性と区別できなくなる。特別調査委員会は、分子遺伝学、遺伝生化学、細胞遺伝学で指摘される特異性(specialty)に配慮して、高い複雑性(complexity)を伴う検査施設にあっては、その施設長および技術主任は人類遺伝学、臨床遺伝学の正規のトレーニングを受け、所定の機関(organ)からの認定書を得ることを勧告する。所定の機関とは、その認定過程で人類遺伝学、臨床遺伝学の知識を獲得させ得る機関で、例えば、American Board of Medical Genetics である。アメリカでは以前に比較して、より多くの人類遺伝学と臨床遺伝学に関する内容を技師/技術員のトレーニングプログラムに盛り込む必要に迫られている。

#### 検査施設の実施状況のモニタリング(Monitoring laboratory performance)

検査機関は多くの州でサービスを医療側と患者側に提供しているので、検査施設の承認、または認可(certification or accreditation)に際しては、50 の州別の基準よりも、さらに厳しい連邦基準(federal standard)が必要になる。さらには、地方で一つもしくは僅かの検査機関が検査を担当しているような場合には、幾つかの州にまたがって遺伝学的検査が遂行されるのは避けられない。熟達度テスト(proficiency test)と現場視察(onsite inspection)を含めた、遺伝学的検査を施行する検査施設に対する国の認可プログラム(national accreditation program)は国全体の水準を向上させるために不可欠である。こうした認可プログラムは遺伝学的特異性(genetics specialty)が CLIA により確立された場合に、より容易に作成できる。CLIA により遺伝学的特異性(genetic specialty)が同定されるまでの間、予測目的で DNA/RNA 検査を実施する検査機関は、CAP(College of American Pathologists)/ACMG(American College of Medical Genetics)の分子遺伝学熟達度テストプログラム(molecular genetics proficiency testing program)を含んだ、CAP の分子病理プログラムへの参加を自由意思で選ぶべきである。CAP/ACMG がカバーしない分析手法による遺伝学的検査、例えば Tay-Sachs 保因者診断や新生児マススクリーニングを実施する検査施設は他の有用な熟達度テストプログラムに参加すべきである。

### 熟達度テスト(Proficiency testing; PT)

CLIA の下では、中程度の、または高度の複雑性(complexity)を持つ検査を行なう全ての施設は HCFA によって認可された PT プログラムに参加することが求められる。熟達度テストに合格しなかった検査施設はその改善策を実行しなければならない。

これまで、健康福祉省(Department of Health and Human Services)は遺伝学的検査の熟達度テストプログラム を承認の対象にしてこなかった、理由は、遺伝学的検査は、法律で規制されている物質(regulated analyses)を、PT 目的で、測定するわけではないからである。しかしながら CLIA によれば、検査施設は、自身が選択した手法で、検査の正確性と信頼性を確立しなければならない。これは自由意思による PT プログラムの一つを含んでいる。これらのプログラムは CLIA によって承認されているわけではないので、いかなる検査機関もそれらに従う義務はなく、他の方法で正確性と信頼性を確立してもいいが、CLIA による現場視察に入用なデータは作成しなければならない。(以下参照)

CLIA によって遺伝学的特異性が同定したときには、**遺伝学的検査のために完成された熟達度テストプログラム(proficiency testing program)への参加が強く求められる。適切な熟達度テストプログラムが存在しない場合は、検査施設は、可能なら何時でも、各検査施設間の比較検討プログラムに参加すべきである、もしもそのようなプログラムがない場合は、そのプログラムを作成するように援助すべきである。**

**熟達度テストは広い基盤を持つものでなければならない、何故なら遺伝性疾患はかなりの数に上ると共に、また検査のための解析方法もまた数多いからである。**

### 現場視察(Onsite inspection)

CLIA 認可の検査施設は、全て、2 年毎に調査サイクルで視察を受けなければならない、関与するのは、( 1 ) HCFA 地方局と州機関、( 2 ) 検査施設が連邦法による要求事項を満たすかどうか、それを確認するのに “ 相応しい状況 ” (deemed status)にあると HCFA が認めている民間の非利益者機構、( 3 ) 州の免許が関与しない承認プログラム、などである。

CAP は幾つかの特異性に関連して視察を行なうのには “ 相応しい状況 ” にある、しかし CLIA は遺伝の特異性を確立していないので、CAP プログラムは遺伝に関しては “ 相応しい状況 ” にはない。CAP 遺伝プログラムでは、自由意思でプログラムに参加する検査施設は、その視察対象にしている。

### 検査施設の業務能力の開示(Making laboratory performance assessments public)

十分な検査機能を持つ施設名を公表することは、リストに記載されていない検査施設は、外部のレビューに提出していないか、または適切に運営しされていないことを利用者に助言する役目を果たすことになるであろう。HCFA は毎年 “Laboratory Registry” リストを発表し、問題のある検査施設の全てを公開している。CAP は遺伝領域での業務確認には相応しい状況にないので、遺伝学的検査の実施能力を評価できない。**特別調査委員会は、CAP/ACMG が、プログラムに自由意思で参加した検査施設について調査し、十分に遺伝学的検査を行なえる施設名を示すリストを定期的に、公開可能になることを勧告する。**他の PT プログラムも、もし未だ行っていない

のなら、今後は十分な機能を果たしている検査施設名を公表すべきである。マネージド・ケア機関(Managed Care Organization; 訳注 ; HMO などの健康保険機構)や他の第三者支払い機関は、遺伝学的検査の支払いを十分な機能を有しているとしてリストされた遺伝学的検査施設に限定すべきである。

#### セルラインおよび DNA の中央管理(A central repository of cell lines and DNA)

疾患に関係した変異をもつセルライン、または DNA を多くの施設で利用できる体制を作るとは、新しい検査法の妥当性の検定、測定(calibration)、標準化、精度管理、などに有用であろう。これを達成するために、**解析の妥当性、検査精度の向上、その他の必要事項の解決をめざして、患者、保因者、正常対照由来の適切なサンプルを中央化された保存施設(centralized repository)を通じて、広く利用可能にするべきである。**

#### 検査における解析前および解析後の対応の重要性( The importance of the pre- and post-analytic phases of testing)

検査を実施しようとしている医療側と利用者側はいずれも、検査施設が作成した検査内容についての教育用、宣伝用説明文書(educational and promotional material)を使用する機会は少なくない。従って、こうした文書の完璧性と正確性が極めて重要になる。**特別調査会は、検査施設は、適切と考える場合は、文書によるインフォームド・コンセントを取得すべきであり、もしその文書が欠失している場合は、検査解析を行なうべきではないとの見解を有している。**

遺伝医学のトレーニングをそれほど、またはほとんど受けていない医療関係者によって、今後ますます、遺伝学的検査が実施されるようになる可能性がある。**検査施設は、遺伝学的検査の結果について、遺伝医学専門家でない医療関係者でも理解可能な形式で、文書により報告しなければならない。**

特別調査委員会は、CAP と ACMG に、Alliance Genetic Support Group のような利用者団体から、また全国遺伝カウンセラー学会(NSGC :National Society of Genetic Counselors)から、利用者に直接拘わってくる検査前や検査後の教育的、心理的問題、とカウンセリングの問題について、**助言と情報提供を求めることを勧告する。**CDC は、予見的遺伝学検査の前及び後での対応に際して、如何にしたら CLIA 基準及び法規により重い比重を置くことが可能になるか考えなければならない。

#### 国民に向けての遺伝学的検査の直接提供(direct marketing of genetic test to the public)

多くの検査施設が公衆に向けて検査の利用宣伝を行っている。**極めて重要なのは、直接国民に伝へられる遺伝学的検査に関する情報は便益に関するものだけでなく、正確で、しかもリスクや限度も含んだものでなければならない。**利用者は検査用のサンプルを採取する以前に、医療関係者と検査の選択について詳しく話し合うべきである。特別調査委員会は予測的遺伝検査を公衆に向けて宣伝したり、提供したりするべきではないと判断している。

#### 国際的協調

特別調査委員会は、遺伝学的検査のための、性能の高い検査施設(high possible laboratory quality)を認証するため、協調して国際規格を作成すべきであると勧告した。

## 医療提供者の遺伝学的検査に関する理解度の向上 (Improving Provider's Understanding of Genetic Testing)

臨床遺伝学または遺伝カウンセリングのトレーニングを受けた、または学会認定を受けたヘルスケア専門家数の増加率は、遺伝学上の発見や遺伝学的検査の潜在的必要性の増加率に見合ったものになっていない。他のヘルスケア専門家がその任にあたるか、もしもその要求を満たすことを考えるなら、検査についての新しいモデルを考えるべきであろう。

### 非-遺伝ヘルスケア専門家の役割 (A role for non-genetic health care professionals)

プライマリケア提供者であろうと他の非-遺伝専門家であろうと、ケアを提供しようとしているヒト集団(ethnic group)について、検査の妥当性や疾患と変異の頻度などに関する適切な知識をもっているなら、予測的遺伝検査をリスクをもつ個人に提供することが可能な人物、またそうすべき人物ということになる。検査結果を解釈する際、非-遺伝専門家の果たす役割は複雑である。陽性結果の解釈は、家族歴を含めて、リスクのさらなる解明に依存することになる。リスクを少なくするための選択肢もまた知っていなければならない。結果はしばしば他の血縁者にとっても重要になるからである。検査の感度(sensitivity) や予測値(predictive value)はヒト集団で異なる可能性がある。医療関係者は、検査結果を判断する際にこうした諸々のことに配慮でき、さらに検査を受けた本人、両親、代理人にリスクに関する情報や検査の意味を伝えられる能力を備えていなければならない。遺伝学専門医、及び/または遺伝カウンセラーと相談するのが適切であろう。

### 非-遺伝ヘルスケア専門家の能力向上を目指した政策(Policies for improving the ability of non-genetic health care professionals)

#### 国民の遺伝に関する知識の向上(Greater public knowledge of genetics)

**遺伝医学及び遺伝学的検査に関する知識を一般大衆に広めなければならない。**正しい知識がなければ、インフォームド・デシジョンは不可能であるし、オートノミーの主張やインフォームド・コンセントは難しくなる。より深い知識をもっている人なら、検査を勧められたとき、医療関係者が取り上げた問題をよりの確に把握できるだろう。そうすれば、説明(教育)したり、話し合ったりするのに必要な時間を、検査の意味を不十分に理解させることなしに、節約することも可能になる。**患者や他の検査利用者にたして行なう教育、カウンセリングのための新しいモデルが必要になる。**

#### 卒前、卒後の医学教育(Undergraduate and graduate medical education)

**特別調査委員会は医学部、医科大学に遺伝医学のカリキュラムを設置し、全ての医師が、患者及びその家族がもつ遺伝的リスクファクターを認識し、遺伝学的検査の問題点や遺伝サービス**

の利用について正しく理解できるような研修制度(residency training)を設置することを勧告する。こうした教育と研修が担うべきものは、全ての医学的ケアは受け取る側の自由意思を基礎に供給され、この領域でのケアの提供には教育が必須であること、それを認識することから始まる。遺伝学的検査はまさにその好例である。さらには、遺伝学的検査について教育することは、その分析的及び臨床的妥当性を含めて、広い意味で臨床検査のもつ重要性、つまり検査の信用性、感度、特異性など一般的諸問題を学生や研修医に紹介することにもなる。

#### 医師免許と専門医認定(Licensure and certification)

もしも遺伝に関連した情報が医師免許(general licensure)や専門医認可(specialty board certification) に試験問題に出題され、遺伝に関する問題での一定の正解率が合格基準に必要とされるなら、遺伝学がカリキュラムに採用される可能性が増強するであろう。

#### 医学教育の持続性(Continuing medical education)

医学部、医科大学カリキュラム、及び研修カリキュラムに遺伝医学を採用することで便益効果が期待されるが、それが長期間継続するとは限らないであろう。そこで、医師になってからも、実際に遺伝学的検査を提供し、正確に解釈する能力を増強させることは何にも増して重要なことである。既に触れたような基礎的なカリキュラムに加えて、特別調査委員会は、遺伝性疾患に罹患した患者のケアに関わるそれぞれの専門家は遺伝医学について継続的に学ぶ機会をもつために、自分自身でカリキュラムを計画する必要性を提言している。

患者の選別(triage)、費用負担、費用返済など医療機関の運営にかかわる、管理者及び他の医師以外の人をもまた遺伝学的検査の便益とリスクに関する知識をもつべきである。

特別調査委員会は、最近米国医師会(American Medical Association)によって作られた医療従事者の遺伝医学専門教育に関する全国連合(NCHPEG; National Coalition for Health Professional Education in Genetics)、さらにゲノム研究協会(National Genome Research institute)に期待をよせている。重複を避ける目的で、全国連合(Coalition)こそが遺伝医学の教育に関する様々なカリキュラム、教育プログラム、研究費、研修プログラムなどの情報に関しての登録機関、クリアリングハウス、普及機関としての役割を果たすべきである。医師会はそれぞれそれぞれの教育プログラム、の効果を追求するように努力すべきである。

教育活動での最も大きな問題点は、医療関係者を含めて、人々が新しい情報について学び、それを維持していけるタイミングである、つまり“教育が可能な時点(teachable moment)は何時か”ということである。その時点とは医師が遺伝医学的検査について聞かれた時か、または患者に検査を勧めるに足る状況にあつて検査用紙を示す時である。Teachable moment に情報が得られるように、1-800 ホットラインを用意して、特別な遺伝医学的検査に関してより多く学べる機会を作ることをNCHPECは勧告すべきである。

#### 医師の持つ能力の提示(Demonstrating provider competence)

関連した医療専門の評価機関(medical specialty department)からの指示に従い、病院及びマネージド・ケア機関(managed care organization)は、厳重な精査(stringent scrutiny)を必要とする予測的遺伝学的検査を医師(provider)がオーダーするのを許可する前に、またはそれについ

てカウンセリングする前に、医師の能力を示す証拠の提示を求めるべきである。定期的に、組織的に病歴のレビューを行ない医師にフィードバックする機構は、遺伝学的検査の適切性を確認するために必要である。成功させるために、この政策は、まず、どのような検査が医師の能力(competence)を必要としている検査なのか、次に、その検査のために要する能力とは何かを明確にし、最後に、そうした能力を医師が獲得するために利用できる教育学習単位(modules)を示すことを要求する。

病歴監査(medical record audits)をすることにより、マネージド・ケアやその他の機関は医師が標準的なケアを十分に行っていることを確かめることができる。医師にフィードバックすることは、既に学んだことの確認作業としての価値を高めることになる。医学検査が頻回に行われた場合、それについての記録監査も考慮されるべきである。

#### 他のモデル(Other models)

##### 看護婦(Nursing)

看護婦はこれまで遺伝学的検査の前、最中、その後に、被験者に様々な助力を提供してきた。彼女らは多彩で、幅広いヘルスケアに関する能力を有しているため、遺伝学的検査の実施に際して重要な役割を果たすことができる。人々に遺伝学的検査の理解を深めさせるために、看護婦の力量に頼ることを目指して、彼女らに追加教育と研修を受けさせるべきである。

##### コミュニティーと公衆衛生(Community and public health)

マズレベルで行われるスクリーニングは個人のヘルスケアに関与するが、これについては種々のモデルが考えられる。多くの州では、子どもが生まれると、病院に新生児スクリーニングを実施する義務が課せられる。今後、さらに遺伝性疾患での検査が可能になり、安全で効果的な治療法が開発されれば、新生児スクリーニングはさらに大きく進展するだろう。

コミュニティーを中心としたスクリーニングは別のモデルを提示する。Tay-Sachs 病の保因者スクリーニングは最初コミュニティー・レベルで行われていた。コミュニティーを基にした遺伝的スクリーニングは、如何なるものでも、コミュニティーの支援と参加がなければ遂行できない。特にマイノリティーのコミュニティーが参加する場合は、プログラムは差別問題への木目細かい配慮が必要であるし、また教育とカウンセリングに関する十分な情報を供給するべきである。

スクリーニングは保健所(health department)、移動車(mobile vans)や他の機関でもできるであろう、しかしその地域の人全てが利用できるとは限らない。普通の医師 患者関係でのプライバシーの場合に比較して、コミュニティーや保健所の方が、守秘義務を侵害する機会が多くなる可能性がある。保健所は、それが行なわなければ国民が危険にさらされるような、受け入れ可能な事業(例えば、予防接種、結核予防)であれば、臨床的ケアとして伝統的に深く関わってきた。遺伝的スクリーニングを拒否した者がいても、それが国民の健康を危険にさらすことにはならないということを、公衆衛生担当官を評価させるのは難しいかもしれない。

こうした新しいモデルを研究する前に、それに関与する担当官を追加研修するのは大事なことである。**看護、公衆衛生、社会福祉の教育機関は遺伝医学の研修プログラムを強化しなければならない。**

## 稀な遺伝病にかんする遺伝学的検査(Genetic Testing of Rare Inherited Disorders)

1,000万~2,000万のアメリカ人は、生涯で、これまで知られている数千の稀な遺伝病のうちの一つ、もしくはそれ以上に罹患する可能性を有している。乳癌、大腸癌、Alzheimer病など、普通ありふれた病気での遺伝変異の関わりが解明されたことに伴い、(罹患者のなかの一部ではあるが)、**稀な遺伝病の検査の開発と、その維持は今後益々推進されるべきものである。稀な疾患についてはそのデータを総合的に収集できるシステムの構築が必須である。**稀な疾患での検査の妥当性を確立するには、常に多彩な情報源が必要不可欠である。CDCやNIHの稀少疾患事務局(NIH Office of Rare Diseases:ORD)は、稀な疾患の遺伝学的検査の妥当性を検索するために要する適切なデータの収集やモニターに関わるシステムの開発に、互いに協調してあたるべきである。

### 稀な疾患に関する情報の普及(Dissemination of information about rare diseases)

残念なことに、稀な疾患の診断は遅れることが多い。この遅れの理由は情報へのアクセスに問題があるからである。**稀な遺伝性疾患の症状や徴候をもつ患者に接した医師は、鑑別診断に必要な疾患を含んだ正確な情報、臨床的診断や臨床検査診断に協力してくれる機関や、稀な疾患の検査をする施設を教えてくれる正確な情報、それらにアクセスできる状況になければならない。**

幾つかの個人的、及び公的機関は医師と利用者の双方向けに、稀な疾患の情報を提供している。特別調査委員会はある情報は不必要に重複していたり、またある場合にはある疾患やある検査については情報が不足していたりするのではと危惧している。**過度の重複を避け、これら機関の専門家の意見を利用するために、NIHはORD(Office of Rare Disease)に協力して事に当たらせることを決め、さらに、この特別調査委員会が稀少疾患について勧告した内容を実現するために、十分な予算をORDに措置するべきである。ORDは定期的に長官諮問委員会に活動状況を報告すべきである。**遺伝医学においての役割を果たすCDCと共に、ORDはこの分野の活動に深く関与すべきである。

### 稀な疾患の検査の継続性と精度についての保証(Ensuring continuity and quality of tests for rare diseases)

多くの疾患はその頻度が稀であるが故に、アメリカでも、また他の国でも、僅か1~数カ所の施設がそれらの正確な検査を行なえる状況にある。**このデータベースを維持し、拡大するためにもORDは世界規模で稀な遺伝学的検査を行なえる検査施設を同定し、採用している検査方法や、その検査を研究目的で行っているのか、臨床検査として行っているのか、また確定診断として行っているのか、などについて明らかにすべきである。**

稀な疾患の臨床検査の幾つかは、研究目的で費用を徴収しないで行われている。これらの検査



機関はやがて彼らの研究が終了し、別のことに興味が移れば、検査をやめて臨床的な診断にまかせることになろう。NIH の ORD は、**稀な遺伝性疾患での検査が行われなくなる事態が起きる**という情報を入手した場合、その安全で有効な検査能力を持続することを保証する責務を負うべきであろう。

稀な疾患の遺伝医学的検査の精度の保証(Ensuring the quality of genetic tests for rare diseases)

特別調査委員会は、最近の法律に従って、遺伝学的検査を行なおうとする検査施設は臨床診断及びまたは治療方針のために、如何なる検査を行なうとも、如何なる施設であっても、CLIA の認可を受けることを勧告する。遺伝学的検査を行い、その結果を医師または患者に提供することを、最近では中止しているが、将来そうする計画を持っている検査施設は CLIA に登録しなければならぬ。一度、登録した場合は、臨床検査を行なう前に調査を待つ必要はない。

臨床的な意思決定に使用する、遺伝学的検査結果を医師に提供する検査施設は検査を確認し(validate)、他の施設同様に、同じ施設内の、及び各施設間のレビューを受けるべきである。しかし、CLIA の小委員会は遺伝的特異性の規定用語(regulatory language) の設定を現在検討中である点も考慮すべきである、つまり、厳密性にはやや欠けるが、検査施設の精度そのものは損なわず、ごく稀に、ごく少量のサンプルで検査を行い、その結果は医療側もしくは患者にとって有用である、そうした遺伝学的検査があるからである。

稀な遺伝性疾患の検査を行なう検査施設の施設長は検査施設が CLIA の認可を受けているか否か、また他の機関例えば、CAP や ACMG によってなされる、精度評価(quality assessment)や熟達度評価(proficiency assessment)を満足させることができるか否か、それらを明示しなければならぬ。施設長たる者にはこうしたプログラム、または他に作られた少なくとも同質のプログラムに、参加するように努力することを勧めたい。

特別調査委員会が最も懸念しているのは、CLIA による認定が遺伝学的検査、とくに稀な疾患にたいする検査についての確認が可能か、どうかの問題である。CLIA の遺伝に関する小委員会認定は状況を大きく変える可能性がある。稀な疾患における検査の多くは生化学検査である。こうした検査の精度管理は(quality of performance)、もしもそれが遺伝学的特異性(genetic specialty)の概念でまとめられるなら、確かなものになるであろう。

松田一郎；訳