

記者会見資料

場所 厚生労働記者クラブ

日程 26/Apr/2016 14時から1時間

会見人 仲田洋美 医師

①中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシア

ム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コース1期生

②新宿ミネルバクリニック

③一般社団法人 ELSI 研究会理事

望月宣武 弁護士

①日本羅針盤法律事務所

②一般社団法人 ELSI 研究会理事長

母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する臨床研究の問題点

仲田洋美

- ①新宿ミネルバクリニック 院長
- ②中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コース 社会人枠大学院生
- ③一般社団法人ELSI研究会 理事

一般社団法人ELSI研究会

- 医師・弁護士たちの研究倫理・臨床倫理・医事法学のリテラシー向上を目的として設立
- 医学と法律学は社会の両輪
- その軸たるべく機能したい
 - ✓ 理事は弁護士と医師で構成 同数を予定（現在、弁護士理事が一名欠員）
 - ✓ 名誉総裁は高久史磨日本医学会会長

社員、理事長 望月宣武弁護士

- 東京大学法学部卒
 - ✓ 東京大学在学中に障害者権利擁護活動、法改正運動に携わる。
 - ✓ 政治家秘書を経て、北海道大学法科大学院に1期生として入学。
 - ✓ 2007年 弁護士登録
 - ✓ 2008年 北見赤十字病院事件を受任

社員、理事 仲田洋美医師

- 高知医科大学医学部卒1995年医籍登録第371210号
 - ✓ 1995年、第3内科入局。
 - ✓ 2002年 臨床試験不正を告発して母校を強制辞職。
 - ✓ 2002年 中央大学法学部学士入学（商法以外を学んで中途退学）
 - ✓ 2005年 母校の外科からの要請で臓器横断型腫瘍内科医として第2外科学教室に赴任
 - ✓ 2008年、がん対策基本法に基づいてその理念を実現する医療職を養成するという目的で設置されたがんプロフェッショナル養成プラン（医学部大学院コース）の一つ、中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コースに1期生として入学。
 - 2010年、腫瘍内科コースのアウトカムであるがん薬物療法専門医を取得
 - 2011年、遺伝性腫瘍の診療体制の整備が必要と感じて、兵庫医科大学遺伝学教室に国内留学の上、臨床遺伝専門医を取得
 - 2011年、望月弁護士と出会い、北見赤十字病院事件の協力医となる。

資格

- ・ 医籍登録番号 第371210号
- ・ 麻酔科標榜医 厚生労働省医政発第1017001号 麻 第26287号
- ・ 日本内科学会 認定内科医 第19362号
- ・ 日本内科学会 総合内科専門医 第7900号
- ・ 日本プライマリ・ケア連合学会 指導医 第2014-1243号
- ・ 日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医 第1000001号
- ・ 臨床遺伝専門医制度委員会認定 臨床遺伝専門医 第755号
- ・ 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医 第10190193号
- ・ 日本感染症学会認定 インフェクションコントロールドクター ID3121号
- ・ 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医 第J-535号

理事(医師)

- ・ 吉田雅幸 東京医科歯科大学生命倫理研究センター長、医学系倫理委員会連絡会議理事、臨床遺伝専門医、循環器専門医、老年病専門医、動脈硬化専門医
- ・ 櫻井晃洋 札幌大学遺伝学教授、日本人類遺伝学会理事、日本内分泌学会評議員、臨床遺伝専門医、日本内分泌学会専門医、日本糖尿病学会専門医
- ・ 植田真一郎 琉球大学臨床薬理学教授、同大倫理委員会委員、J-CLEAR(臨床研究適正評価教育機構)副理事長、日本臨床薬理学会元理事長、日本薬理学会評議員など
- ・ 西山成 香川大学薬理学教授、同大倫理委員会副委員長、日本腎臓学会評議員、日本内分泌学会評議員、日本高血圧学会評議員、日本薬理学会評議員など
- ・ 仲田洋美 新宿ミネルバクリニック、香川大学医学系研究科

理事(弁護士)

- ・ 兼川真紀 早稲田大学法学部卒
インテグラル法律事務所
前日本弁護士連合会事務次長
- ・ 松田竜(りょう) 一橋大学法学部卒
小寺・松田法律事務所 札幌弁護士会副会長
- ・ 荘美奈子 京都大学法学部卒 飯塚合同法律事務所
セブン&アイホールディングス顧問弁護士

7

はじめに

- 当該会見は、誰かを告発するというのが趣旨ではありません。
- ✓ 医療安全の考え方としては、発生してしまったことについて責任を追及するのではなく、次に同じことが起らないようにしていく、ということです。
- わたしたちは、失敗の中から学んで次につなげていくことができませぬ。

8

当該会見で指摘する問題点は

- 既に国の関係する部署のすべてに連絡して、このような問題を未来に生じないようにするための政策提言も行っています。
- ✓ 我が国は、既にディオバン、STAP問題で臨床研究、基礎研究の両方で世界から信頼を得られにくい状況にあります。
- これを改善するために、倫理審査委員会の果たすべき役割は大きいのです。
- ✓ 海外からの信用を損ねないために、いまこそ倫理審査の質を上げねばなりません。

9

本会見までの経緯

- 懇意にしている全国新聞記者から、「NIPTがアウトカムが出ない研究であるということが問題になっているがどういうことか」と質問を受けた。
- ✓ このときのわたしの返事は、「日本医学会がコントロールして行っているものなのでそんなはずはない」
- しかし、これが「大きな組織がやっていたら問題ない」、「多くの目を通っていることは正しい」というナンセンスな思い込みであったことが判明した。

10

平成25年3月9日

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

社団法人 日本医師会
会長 横倉 義武
日本医学会
会長 高久 史廣
公益社団法人 日本産科婦人科学会
理事長 小西 穂生
公益社団法人 日本産婦人科医会
会長 木下 勝之
一般社団法人 日本人類遺伝学会
理事長 福岡 義光

11

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」については、平成24年8月末のメディア報道を契機に国民から大きな関心が寄せられ、日本産科婦人科学会の中に検討委員会が設置されました。同委員会には、日本小児科学会からの委員、日本人類遺伝学会からの委員、および法学・倫理の専門家も委員として加わり、有識者からの意見聴取を行うとともに、公開シンポジウムにより広く一般からの意見聴取も行いました。また、日本医師会および日本医学会でも本検査に関する会議がもたれました。

このような議論を経て、平成24年12月15日、日本産科婦人科学会は「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針(案)を提示しました。この指針(案)には、パブリックコメントとして、200通を超える貴重なご意見が寄せられました。日本産科婦人科学会ではこれらのご意見も取り入れ、平成25年3月9日、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針を確定しました。

このたび、日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会および日本人類遺伝学会は、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」について共同して下記の方針で臨むことにいたしました。

12

1. 本検査には倫理的に考慮されるべき点のあること、試料を分析する検査会社が未だ国内にはないこと、わが国独自の解析経験とデータの蓄積が存在しないとなどから、その実施は、**まず臨床研究として**、認定・登録された施設において慎重に開始されるべきである。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の定める「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、および日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に則って行われるべきである。

2. 本検査を実施する施設の認定・登録は、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置する「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会で行う。本部会は、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本人類遺伝学会からの委員および法学会・倫理の専門家が構成される。

3. 今後、出生前遺伝学的検査には、今開のような常染色体の数的異常に関する検査以外にも種々の遺伝学的検査が開発されることが予想される。このような検査を用いた出生前診断では、十分な遺伝カウンセリングが行われる体制の整備が必要であり、私たちは、わが国における遺伝カウンセリング体制のより一層の普及と充実のために努力する所存である。

4. 日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本人類遺伝学会の会員以外の、学術団体、医学研究機関、医療機関、臨床検査会社、遺伝子解析施設、遺伝子解析の仲介会社、健康関連企業、マスメディアなどにも、本指針の考え方を尊重するよう呼びかける。

新型出生前診断、中国企業が既に実施 学会は注意喚起
2013年12月22日朝日新聞

妊婦の血液で胎児の染色体異常を調べる新型出生前診断について、日本で営業活動を始めた中国BGI社に医療機関から数十件の問い合わせがあり、すでに一部で検査を行ったことが分かった。十分な遺伝カウンセリング（遺伝相談）なしに検査が広がりがちなこととして、日本医学会は23日に会見し、指針を守るよう注意喚起する。

中国BGI社の関連会社BGIヘルスジャパン（神戸市）の副社長が朝日新聞の取材に応じ、複数の病院やクリニックと1件約10万円程度検査の契約を結んだことを明らかにした。すでに、採取した血液を香港の事業所に郵送し、これまでに結果が出た検査はすべて陰性だったという。具体的な施設名や数は明かしていないが、日本医学会が審査して、遺伝相談が整っていると認定した医療機関は含まれていないと認めた。同社は今月から関東や関西地方を中心に、産婦人科の医療機関を調べて資料を送付。これまでに数十件の問い合わせがあり、担当者が向向き、費用や検査方法を説明しているという。血液だけで利用できる新型出生前診断は、結果によって、十分な情報と知識なしに人工妊娠中絶につながる可能性が否定できない。このため、日本産科婦人科学会（日産婦）は3月、この検査の実施施設は、常勤の小児科医の勤務や遺伝に関する専門外来の設置などを要件にする指針をまとめた。この指針をもとに日本医学会が実施施設を認定している。

しかし、同社が契約した医療機関はいずれも、学会の認定施設ではないという。副社長は「学会の認定施設ではないが、小児科医がいて、遺伝カウンセリング体制が整っているところと契約している。学会の指針には賛成だ」と話した。現時点で、学会が認定していない施設の検査を請け負った理由については答えなかった。国内では遺伝相談の専門家の育成は遅れがちで、総合病院でも専門家がいない施設は少ないのが実情だ。日本医学会の「遺伝子・健康・社会」検討委員会は、このままではBGI社の検査が野放しに広がりがちなことと判断。23日に都内で緊急の記者会見を開き、日産婦の指針や、慎重な実施を求めた厚生労働省の通知を守るよう呼びかけることを決めた。この検査は採血だけで可能で、産婦人科医以外にも広がる可能性があるため、国内118の学会を束ねる日本医学会が呼びかけることとした。日産婦の小西産科理事長は「新型出生前診断を提供する企業や実施する医療機関は、ルールにのっとって実施して欲しい」と話す。

2013年12月23日

関係各位
日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会
委員長 福岡直生
委員 藤嶋高生

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」に関する最近の報道について

この度、新型出生前遺伝学的検査（NIPT）について、日本産科婦人科学会の指針*およびこれを支持する関連団体の共同声明**を掲載する形で、営業活動を行っている検査会社が出現し、医療機関に働きかけを行っているとのメディア報道がなされました。日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会としては、この事実は大変遺憾であり、かつゆいしき事象と捉えており、緊急に、以下の説明を行うものです。

記
1. 国内でNIPTを受託・実施する検査会社には、わが国の現状を十分理解の上、当該共同声明**の趣旨を尊重し、上記指針*を遵守した事業活動を行われない。

*日本産科婦人科学会「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」
http://www.japog.or.jp/www/pdf/guideline/NIPT_20130309.pdf
**日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本人類遺伝学会「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査についての共同声明」
<http://jam.med.or.jp/infobooks/jha/statement.pdf>

研究計画書
研究課題名
母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

研究責任者
左合治彦 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター長

研究組織
共同研究者
北川道弘 山王病院副院長
和田誠司 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター胎児診療科医長
佐々木愛子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科医師
小崎里華 国立成育医療研究センター器官病態系内科遺伝診療科医長
西山深雪 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター遺伝カウンセラー
関沢明彦 昭和大学医学部産婦人科学教室教授（研究事務局）

研究協力者
川目 裕 茨城大学 横浜市立大病院産婦人科助産
三浦清徳 長崎大学病院産婦人科准教授
山下隆博 東京大学病院産婦人科講師
澤井英明 兵庫医科大学病院産婦人科准教授
山田崇弘 北海道大学病院産婦人科助産
室月 洋 宮城県立こども病院産科部長
佐村 修 国立病院機構兵庫医療センター-中国がんセンター産婦人科医長
池田敏郎 鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室特任准教授
鈴森伸宏 名古屋市立大学病院産婦人科准教授
藤元智洋 東京慈恵会医科大学産婦人科助産
西元洋子 昭和大学産婦人科学教室特別研究生
遠藤保明 札幌医科大学附属病院産科産科准教授
福島明宗 岩手医科大学附属病院産婦人科准教授
生野孝史 新潟大学医学部総合病院産婦人科助産
平久達也 神戸大学医学部附属病院産婦人科特命助産
吉原圭一 愛媛大学医学部附属病院産婦人科准教授
千里俊幸 福岡大学病院総合周産期母子医療センター准教授
前田和寿 徳島大学病院産婦人科准教授
小川昌宣 国立病院機構九州医療センター産科婦人科医長
谷垣伸治 吉林大学医学部附属病院産婦人科講師
佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター長
舞波 聡 埼玉医科大学病院産婦人科講師
長田久夫 千葉大学医学部附属病院産科産科准教授
西澤幸紀 藤田保健衛生大学医学部産婦人科准教授
岡本陽子 大阪府立母子保健総合医療センター産科副部長

金川武司 大阪大学大学院医学系研究科産科産婦人科学教室講師
小川正樹 東京女子医科大学病院母子総合医療センター准教授
中村博昭 大阪府立総合医療センター産科副部長
高木紀実代 長野県立こども病院産科副部長
金井 誠 信州大学医学部産科産婦人科学教室教授
堀 誠司 山形大学医学部附属病院産婦人科講師
和泉優一郎 東海大学医学部附属病院産婦人科助産
片桐由起子 東邦大学医療センター大森病院産婦人科准教授
笠井靖代 日本赤十字社医療センター第三産婦人科部長
渡邊 洋 日本医科大学付属病院遺伝診療科部長
木戸浩一郎 帝京大学医学部附属病院産婦人科准教授
成瀬勝彦 奈良県立医科大学付属病院産婦人科助産
百松 洋 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部長
藤田太輔 大阪医科大学附属病院産婦人科助産
早田 桂 岡山大学病院産科産婦人科助産
長瀬由希 広島大学病院産科産婦人科助産
近藤未音 四国こどもととなの医療センター-周産期科医長
池上信夫 高知大学医学部附属病院産科産婦人科講師
川野由紀枝 大分大学医学部附属病院産科産婦人科助産
大場 隆 熊本大学医学部附属病院産科産婦人科准教授

4. 研究目的:

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来の cell-free DNA が循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シーケンサーが登場して研究が加速された。胎児由来の cell-free DNA は母体血漿中の DNA 断片の約 10% を占めている。母体血漿中の DNA 断片を網羅的にシーケンスし、各々の DNA 断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来する DNA 断片量の変化から胎児の 21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された (Palomaki, 2011, 2012)。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており (ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている (Chetty, 2013)。

目的の中に背景が書かれている

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中 cell-free DNA を用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われることと定めるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」(倫理委員会受付番号: 602) として 2013年4月から開始したところ、被検者数は 2013年9月末時点で設定数の 1000例を上回る計 3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の受当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠経過や児の状況を継続的に把握して解析する **前向きコホート研究として実施**する。

前向きコホート研究は、介入群と非介入群との間で、エンドポイントとして設定されたイベント発生率の違いが「偶然のばらつき」によって説明できる範囲に収まっているかどうか(収まっているという仮説を帰無仮説という)を統計的に検定するものである。したがって、**誰も大抵は「帰無仮説が正しいのか?」を多く前向きコホート研究の計算書表、研究計画として見ることは出来ない。**

5. 研究対象:

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

- 1) 妊娠 10 週以降の妊婦
- 2) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会、日本医学会)で定める以下のいずれかに該当する者
胎児超音波検査で、胎児が染色体数異常を有する可能性が示唆された者。
母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数異常を有する可能性が示唆された者。
染色体数異常を有する児を妊娠した既往のある者。
高齢妊婦の者。

高齢の定義がない。日産婦の高齢の定義はあくまでも日産婦のものであり、この研究計画書ではこの研究の高齢の定義をきちんと書かねばならない。

両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

- 3) 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

十分とは何かについて定義がない

6. 被験者数の設定:

18,000例 2013年4月から9月までの検査受検者数から推定

コホート研究のサンプルサイズは推測ではなく計算して出すもの

7. 研究期間:

倫理委員会承認から5年間

多施設共同なのに各施設の倫理審査委員会に通ってからののか?

8. 研究方法:

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20ml を採血する。検体を Sequenom 社等へ送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シーケンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の経過や児の状況など(症例報告項目)を研究事務局へ集計し、解析する。

なにをどのように解析するのか? 帰無仮説がないため、どのように統計処理をするのか、エンドポイントはなにかなど、前向きコホート研究に必要なものが一切ない。そもそも症例報告項目は、研究計画の中にきちんと書かねばならない。逆に、書いていないことを勝手にやってはいけないのである。これでは分析できない。

【施設条件】

- 「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会、日本医学会)で定める要件をすべて満たす施設
- 出生前診断、とくに 13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師(産婦人科専門医)と、出生前診断、とくに 13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師(小児科専門医)がともに常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師(産婦人科専門医)は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師(小児科専門医)は臨床遺伝専門医または周産期(新生児)専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師(産婦人科専門医)、小児科医師(小児科専門医)の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

臨床遺伝専門医は横断的に診療可能として養成されているのに、小児科と産婦人科領域の臨床遺伝専門医しか NIPIT に参加できないようになっていっているのはなぜだ疑問。人類遺伝学会は自分たちの専門医養成トレーニングプログラムが守られていないと宣言しているのか?

2. 遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師(および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職)が協力して診療を行っていること。

3. 検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

十分な時間をかけたら適切なカウンセリングなのか?

4. 検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

なぜ自施設であるひつようがあるのか?

5. 絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。
6. 妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

認定遺伝カウンセラー CGG は医療職ではなく、養成課程によっては医療職でなくても入学可能としているため医療の知識がない CGC もいるが? 適切なカウンセリングはどのように定義するのか?

7. 出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

- ・【症例報告項目】
- ・ 症例情報
- ・ 1. 施設名
- ・ 2. 記載者氏名
- ・ 3. 記載日
- ・ 4. 病院ID
- ・ 5. 検査日
- ・ 6. 検査日年齢
- ・ 7. 検査理由
- ・ 8. 検査結果
- ・ 9. 妊娠歴
- ・ 10. 不妊治療歴
- ・ 11. その他出生前診断受検歴
- ・ 検査後の転帰
- ・ 1. 妊娠合併症
- ・ 2. 妊娠帰結
- ・ 3. 分娩施設
- ・ 4. 分娩様式
- ・ 5. 分娩日
- ・ 6. 出生体重
- ・ 7. 出生時の児の異常
- ・ 8. 1か月検診時の児の異常

これらの報告項目で、どうやってNIPT non invasive prenatal testingの意思決定過程における遺伝カウンセリングの有用性についてのアウトカムが出せるのか？

9. 予測される成果・研究の意義：
無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。
それは医療政策として行うべきであり、研究のアウトカムではないのでは？

10. 研究参加のメリット・デメリット
メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。
デメリット：検査における採血（約20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：
① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。
② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。
③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：
本研究で実施する検査費用（約21万円）は患者負担とする。データ解析などは成育医療研究開発費（24-2）を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：
事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。
研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。
*個人情報担当管理者 左合治彦 周産期・母性診療センター センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：
資料は研究終了後に廃棄する。試料は該当しない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：
添付資料参照。

16. 医療情報の利用：
8. 研究方法の症例報告項目を参照。

17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日
研究終了後1ヶ月内

18. 参考文献等の添付
1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013
5) 先行研究（受付番号602）の報告
6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

NIPT研究の問題点

- 前向きコホート研究であると書かれている
- ✓ しかしながら、帰無仮説という最も大切なものを欠くため、研究としてアウトカムを出せない。
- 論点：
 - ① NIPTはその侵襲性が採血のみと軽度であるため、羊水検査等に比較して爆発的に普及する可能性が高い。生命の選択につながる検査を安易に普及させるべきでない
 - 規制の必要性
 - ② 規制手段として日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会等で臨床研究として行うことに決定した。
 - 規制手段の決定
 - ③ 規制としての研究ならアウトカムが出ないデザインでも許されるのか？ ■ そのようなことを予定して同意をとっているのか？ **純粋に研究計画の瑕疵の問題**

Step1: CQは何か？

- Clinical Question : CQ 4種類
- ① 病気や診療の実態を調べる： 例：病気の頻度など
- ② 診断法を評価する： 例：この検査はこの疾病の診断に有用か？
- ③ 要因とアウトカムの関係を調べる： どのような要因がアウトカム（例：疾病の発症や悪化、合併症の発症、死亡など）と関係があるかというリスクファクター研究。
- ④ 治療・予防法の効果を調べる： 例：治療法AとBどちらが優れているか？

Step2: CQをRQにする

- Reserch Question RQ
- ✓ あいまいな疑問であるCQを具体的かつ明確で、実施可能な研究の形に整える。
- ✓ 研究目的を具体的かつ明確に伝える短い文章のこと
 - 必要な要素
実施可能性、真に興味深いこと、問題の切実性、科学的に測定可能であること、修正可能性、独自性、倫理性、構造化、具体的に明確な表現

PECO/PICO

- Patients (対象者)
 - ✓ Exposure (要因) / Intervention (介入)
 - ✓ Comparison その要因 / 介入の有無を比較
 - ✓ Outcomes 効果
 - ✓ 例: P13/18/21トリソミー妊娠可能性の高い妊婦
 - E 有資格者による遺伝カウンセリング後NIPT
 - C 無資格者による遺伝カウンセリング後NIPT
 - O P13/18/21トリソミー陽性の場合の墮胎率
- 帰無仮説: 有資格者によるGCをしても墮胎率は変わらない

31

帰無仮説とは

仮説検定

第1段階: 検定すべき母数についての仮説を立てる。
ある理論から予想される事実を証明するために、調査または実験を行い、データを収集する。

この際の作業仮説(または実験仮説)を対立仮説 H1 とする。

例: 新しく開発された薬剤は、従来薬より有効である

これに対して、作業仮説を否定する仮説を帰無仮説 H0 とする。

例: 新しく開発された薬剤は、従来薬より有効とはいえない

仮説検定の対象となるのは帰無仮説。

帰無仮説が棄却されれば、対立仮説が支持される。

つまり、帰無仮説は棄却されて始めて研究者の調査・実験意図が達せられるわけでこの意味で 帰無仮説(無に帰される仮説)と呼ばれるのである。

32

サンタ論法

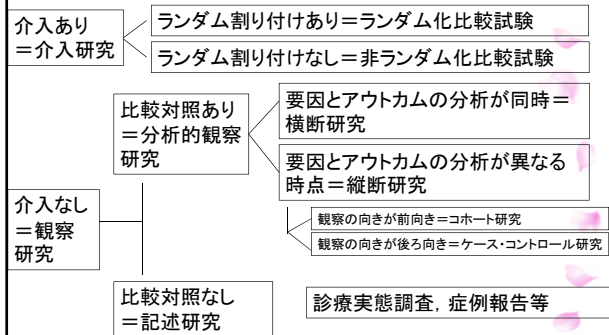
- 祈った! 降った! よかった!
雨はいつか降る。
降ったのは雨乞いの効果か?



- ✓ クスリ使った! 治った! 効いた!

33

研究デザインの「型」



34

今回のNIPTコンソーシアムの研究計画では

- 比較を欠くのであるから、記述研究でしかありえない。

35

エビデンスレベル

Level

- 1a ランダム化比較試験のメタアナリシス
- 1b 少なくとも一つのランダム化比較試験
- 2a ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究)
- 2b ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
- 3 ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
- 4 処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
- 5 症例報告, ケースシリーズ
- 6 専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

36

エビデンスレベルが高いからと 言って

- 研究デザインがコホートではないのにコホートと書いてはいけないのは自明の理。
 - ✓ 問題は、なぜこれが多数の大学病院を含む大病院の倫理審査委員会とナショナルセンターの倫理審査委員会を通過したかである。
 - ✓ 医療安全の見地からは、責任追及はしないが、原因を調査して、今後の発生を予防する対策は講じなければならない。

37

国立成育医療センターの研究計画者に 問い合わせたところ

- これは日本医学会が研究で規制すると決めた研究であり、だからいいんだ。
 - ☛ アウトカムが出せないデザインを研究と呼べません。コホートと書いている以上帰無仮説が必要です。そもそも何の倫理指針に従うのかすら記載がありません。一体どうやってナショナルセンターである成育の倫理審査委員会を通過したのですか？
 - ✓ これは疫学研究の観察研究として採血を位置付けているから、介入ではないのだ。なんでもかんでも採血があれば介入というわけではないだ。
 - ☛ 百歩譲って、たとえ疫学研究であったとしても、コホート研究には帰無仮説が必要です。
 - ✓ 失礼な奴だ。どこの大学だ？指導教官は誰だ？
 - ☛ そんなこと関係ないじゃないですか？どうぞいくらでもわたしの大学院にご連絡くださいませ。だれもそんな馬鹿馬鹿しいことで私を指導したりは致しません。【時代錯誤も甚だしい】
 - ✓ 怒って電話を切られました。
 - NIPTに規制が必要だ。規制手段として臨床研究と言う形にする。研究計画はきちんと立てねばならない。これらはすべて階層の違う問題であるが、**みそくそ一纏**。
 - このような議論の仕方は海外では通用しない。

38

検査提出先との利益相反 (Conflict Of Interest: COI)は大丈夫か？

- NIPTは開始時点ではシーケノム社に限定されていた。
 - ✓ 現在はそれが撤廃されて、どの会社に提出しても良いことになっている。
 - ✓ アメリカではCLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 法が1988年からあり、臨床検査のクオリティーコントロールがなされている。検査会社はアメリカ。
 - ✓ 質の問題ではないとすると、1社に限定した理由は何か？NIPTコンソーシアムは合理的に説明する義務を負う。

39

臨床研究のご法度

- 泥縄: データーを取ってから研究デザインを考える
- Research Questionが具体的でない
- 対象、セッティングを明示していない
- 主要な要因やアウトカムを設定していない
- 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討していない
- 研究の型や解析デザインを事前に決めていない
- 結果の解釈において臨床的社会的意味を検討しない

臨床研究の道標 NPO法人健康医療評価研究機構

40

更なる問題: 論文不正

DOI: 10.1002/ajpg.12101

PRENATAL DIAGNOSIS

ORIGINAL ARTICLE

Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience

Haruhiko Soga¹, Akiko Saitohawa^{2,3*} and Japan NIPT consortium¹

¹Japan NIPT consortium, Tokyo, Japan
²Center of Hematology, National and International Medical Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
³Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka University School of Medicine, Shizuoka, Japan
 *Correspondence to: Akiko Saitohawa. Email: saitoamad@shizuoka.ac.jp
 Members of Japan NIPT consortium can be found in Appendix 1

ABSTRACT

Objective To report the 1-year experience of a nationwide demonstration project to introduce noninvasive prenatal testing of aneuploidy from maternal plasma and discuss how to implement this program in Japan.

Methods The test was conducted to detect aneuploidy in high-risk pregnant women with adequate genetic counselling. The clinical data, test results, and pregnancy outcomes were recorded.

Results Of the 7740 women tested, 142 (1.8%) had positive results, 7044 (90.1%) had negative results, and four (0.1%) had results that were not reportable. Of the 142 women who tested positive, 123 cases resulted in in-utero fetal death, and three cases refused to undergo the invasive procedure. Of the 120 positive cases confirmed on karyotyping, a normal karyotype was observed for trisomy 21 in three cases, trisomy 18 in eight cases, and trisomy 13 in two cases. In the follow-up study of the negative cases (n = 10,536), only one false-negative case of trisomy 18 was detected.

Conclusions We described our nationwide 1-year experience with noninvasive prenatal genetic testing. It is expected that the present data will establish a debate regarding prenatal genetic testing and hopefully lead to improvements in the prenatal care system with respect to genetic counselling in Japan. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Funding source: Supported by the Chief of the National Center for Child Health and Development 243, Japan.
 Conflict of interest: None declared.

41

何が不正か？

- 研究計画にあった「前向きコホート」を削り落としている。これを書いたら絶対英文雑誌の査読を通らない。査読のない雑誌への投稿は業績と認められない。意図的に自分の都合が悪いものを削除する = 改ざん
- 研究計画になかった高齢妊娠の定義を35歳以上と入れている。
 - = ねつ造
 - ✓ 臨床研究は研究計画がすべて。アウトカムのでないデザインである以上、アウトカムを出してはならない。出したらそれ自体が不正である。

42

日本の常識世界の非常識

- 赤信号みんなで渡れば怖くない(日本)
- 赤信号みんなで渡ればはねられる(海外)
- 海外のジャーナルに投稿する以上、海外のルールに従わねばならない。

43

さらに別の問題が発覚(時間不足で調査できていない)

- NIPTコンソーシアム事務局の昭和大学関沢先生によると
 - ✓ 当該研究計画は1年でクローズした。
 - ✓ 現在第3次が走っている。
 - ✓ しかし、わたしの国内留学先であった兵庫医科大学では倫理審査をこの件に関して一度しかしていない。
 - 研究計画を変更したのにもかかわらず、倫理審査委員会にかけていないのか??
 - 調査が必要である。

44

NIPT規制の必要性

- 母体の採血だけという圧倒的な低侵襲性
 - ✓ 安易に普及して生命の選択につながるというジレンマ
 - このため、規制は必要である

45

規制のためなら方法が不正でもいいのか?

- NIPTには規制が必要である
- 規制方法として臨床研究としてのみ行うことに決めた
- 研究デザインは別途国立成育医療センターが多施設共同研究として組んだ。
 - ✓ これらはすべて階層の違う問題である。
 - 一つ一つは問題ない。
 - ✓ 問題は、規制としての研究が研究としての体をなしていなかったことなのである。

46

たとえ規制手段としての臨床研究であったとしても

- 臨床研究として行うのであれば、研究デザインは研究として成り立つように組まねばならないのである。
 - ✓ 研究として成り立たないデザインを、ナショナルセンターの倫理審査委員会が通してしまったことが最大の問題である。
 - 多施設共同の場合、大元の倫理審査を信用して、簡素化された手続きでその他の機関では審査されてしまう。

47

判りやすくととえと

- 急病の家族を受診させるのにスピード違反でパトカーに止められた。
 - ✓ 動機と無関係に行いが義務法則に合致することを求めるのが法律や各種指針
 - たとえ急病の家族を急いで受診させたくても、スピード違反することは許されない
 - 同じ理由で、たとえNIPTの規制のためではあっても、研究が研究としての体をなしていない、それに国費が投入されるのは、補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律に抵触するおそれがある。

48

結果として

- 現在までに66施設が登録されている
 - ✓ これらの医療機関の倫理審査委員会を致命的なデザインの瑕疵があるまま通過してしまった。
 - 倫理審査委員会は【全会一致の原則】があるため、一人でも反対していたら通らないものである。

49

不本意ながら

- 日本の倫理審査委員会の審査能力の低さを証明してしまったと言っても過言ではない。

50

問題①迅速審査

- 2008年改正の「臨床研究に関する倫理指針」
(9) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。
<細則> この指針がいう迅速な審査に委ねることができる事項は、一般的に以下のとおりである。
 - ① 研究計画の軽微な変更
 - ② 共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同臨床研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査
 - ③ 被験者に対して最小限の危険(日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう。)を超える危険を含まない臨床研究計画の審査

51

迅速審査の問題点

- ②に該当する研究計画のすべてを迅速審査の対象とするのは大変危険。「主たる研究機関」の倫理審査委員会が十分な審査能力を有していることが、②を認める前提条件であるが、**現在の日本の倫理審査委員会には質の保証がない**ためである。
倫理審査委員会の委員長は、②に該当する研究を迅速審査の対象としてよいかどうか、極めて慎重に判断するべきであり、「主たる研究機関」の倫理審査委員会の質が確認できない場合は、通常審査を行う方が無難である。
✓ http://www.med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/e-learning/flow.html#h10
- **迅速審査の方法については指針には明確な規定がない。疫学研究と臨床研究の倫理指針が統合されて人を対象とする医学系研究に関する倫理指針になったが、それでも同じ。**
- 迅速審査に関わる人数も委員会が決めればよいため現状では1名でも可。

52

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 平成26年12月22日

迅速審査 倫理審査委員会は、次に掲げるいずれかに該当する審査について、当該倫理審査委員会が指名する委員による審査(以下「迅速審査」という。)を行い、意見を述べる ことができる。**迅速審査の結果は倫理審査委員会の意見として取り扱うものとし、当該審査結果は全ての委員に報告されなければならない。**

- ① 他の研究機関と共同して実施される研究であって、既に当該研究の全体について 共同研究機関において倫理審査委員会の審査を受け、その実施について 適当である 旨の意見を得ている場合の審査
- ② 研究計画書の軽微な変更に関する審査
- ③ 侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査
- ④ 軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査

53

問題点②倫理審査と関係ない事情を斟酌して デザインの瑕疵を知りながら通した

- その道でずっとやってきた第一人者がやっているのだから。
☛ その道の第一人者がやること、倫理審査を四角四面に行わなければならないことは別の次元の問題。
- 受けたいという妊婦の希望にこたえなければならないから。
☛ 妊婦の希望にこたえること、瑕疵があると知っていて倫理審査を通すことは別問題。研究計画に瑕疵があることを指摘しておいてもらい、NIPTコンソーシアムに入らずNIPTを臨床研究として行うことも可能である(例: 聖路加国際病院)。

54

今回の事態を受けて①

- 迅速審査のありかたを再考せねばならない
 - ✓ 性善説に立つこと自体に無理がある。性善説を捨てることは性悪説を取ることに同義ではない。
 - 人は誤りをおかすものである、というHuman Errorの概念を理解するようにつとめ、システムティックに誤りの発生を防止するという医療安全の考え方を正しく普及することが肝要である。
 - ✓ 誰かを責めても発生したことはなかったことにできない
 - 医療法を定める国こそ、同法に医療安全を盛り込むからにはその理念を各種指針に取り入れるべきである。

55

今回の事態を受けて②

- 倫理委員会のクオリティーコントロールが必要である。
 - ✓ このままでは、日本の研究成果を海外のジャーナルが安心して査読できない。
 - ✓ 医療評価機構は、v6で倫理委員会の設置を義務付けているが、その運用の適正性について全く評価項目に入れていない。
 - ✓ 外形だけを評価する(あればよい？ないよりまし?)ことにどれくらい意味があるのかを考えるべき。

56

NIPT規制の必要性

- 近い将来、ゲノム編集が技術的に可能になる。いつか胎児の遺伝子変異を診断できる時代も到来する。
 - ✓ 生命の選択、デザイナーズ・ベイビーといった重いテーマと向き合わねばならない。
 - 国民的議論を要するテーマである。
 - ✓ 遺伝子変異をもっていても生まれる権利、遺伝子変異をもった子を産まない権利という二つのぶつかり合い
 - 前者は胎児であり意思表示できないのが最大の問題

57

遺伝性疾患患者として胎児の代弁を試みる

- わたしは胎児ではないが、希少常染色体優性遺伝性疾患患者である。
 - ✓ 全ての胎児を代弁できないが、この場で少し代弁してみたい。
 - わたしは、偽性偽性副甲状腺機能低下症という希少常染色体優性遺伝性疾患患者である。
 - ✓ しかし、それを知って結婚した夫との間に3回出産して子供をもった。
 - わたし自身は、自分が遺伝性疾患患者と知らなかった。結婚当時医学生だったため、知識がなかった。

58

希少常染色体優性遺伝性疾患患者兼臨床遺伝専門医1

- 1987年、偽性偽性副甲状腺機能低下症と診断。
- 1988年、高知医科大学医学部医学科入学。
- 2008年、がん対策基本法の理念を現場で実行する医療職養成のために設置された大学院コース、がんプロフェッショナル養成プラン1期生として、中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がん腫瘍内科コースに入学。
- 腫瘍内科コースの取得目標であるがん薬物療法専門医を2010年に取得。
- 遺伝性腫瘍の診療体制の整備が必要だと気づき、臨床遺伝専門医トレーニングコースに入るため、兵庫医科大学に2011年より国内留学。
- 2011年4月、勉強していたら自分が希少常染色体優性遺伝性疾患患者だと突然気が付いた。

59

希少常染色体優性遺伝性疾患患者兼臨床遺伝専門医2

- 臨床遺伝専門医として、出生前診断にかかわると、時代によっては、わたしは産まれることが出来なかったのであると感じる。
- わたしには遺伝子変異がある。そのための骨格異常があり、うまれてこのかた正常だったことは一秒もない。
- わたしの持っている病的遺伝子は、インプリンティングという現象がある遺伝子であり、わたしは父から新生突然変異(配偶子形成過程でおこる突然変異)により病的遺伝子を伝達されているので、骨格形成異常が主体である。
- 母親のわたしが子供たちに病的遺伝子を伝達すると、知的障害を含めた多彩な症状をもった偽性副甲状腺機能低下症となるため、必ず重症化する。
- 知っていたらわたしは出産したのか？

60

希少常染色体優性遺伝性疾患 患者兼臨床遺伝専門医3

- ・ 臨床遺伝専門医として、出生前診断にかかわると、時代によっては、わたしは産まれることが出来なかったのであると感じる。
- ・ わたしには遺伝子変異がある。そのための骨格異常があり、うまれてこのかた正常だったことは一秒もない。
- ・ わたしの持っている病的遺伝子は、インプリンティングという現象がある遺伝子であり、わたしは父から新生突然変異(配偶子形成過程でおこる突然変異)により病的遺伝子を伝達されているので、骨格形成異常が主体である。
- ・ 母親のわたしが子供たちに病的遺伝子を伝達すると、知的障害を含めた多彩な症状をもった偽性副甲状腺機能低下症となるため、必ず重症化する。
- ・ 知っていたらわたしは出産したのか？

61

希少常染色体優性遺伝性疾患 患者兼臨床遺伝専門医4

- ・ 夫は知っていたとのことである。子供たちは病的遺伝子を伝達されていないが、もしも偽性副甲状腺機能低下症だったとしても育てられると思っていたそうである。
- ・ 何も知らされなかったことについては、今でも疑問に思っている。
- ・ 母親になれたことについては、単純に幸せだと感じている。
- ・ 胎児を代弁すると、「わたしの生まれる権利を奪わないでほしい」

62

ゲノム医療の扉

- 時代には逆らえない。
 - ✓ しかし、生命倫理を法制化することも視野に入れて国民的議論をする必要はないのか？
 - ✓ 先進諸外国は殆ど生命倫理を法制化している。
 - ✓ 韓国も法制化あり。

63

もうひとつのコンソーシアム問題

● 遺伝性乳がん卵巣がんHBOC

✓ 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会 2014年次報告

12. 日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会 平成 23 年度に発足した委員会、日本医学会として遺伝情報の取り扱い、検査の質保証、提供体制などに取り組むことを目的としている。委員長：福嶋耀光(信州大学医学部教授)、委員：鎌谷直之(株式会社スタージェン情報解析研究所長)、高田史男(北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学教授)、中村清吾(昭和大学医学部乳 腺外科教授/大学病院プレストセンター診療科長)、宮地真人(東海大学医学部基盤 診療医学系臨床検査学教授)、横田俊平(国際医療福祉大学熱海病院長)、小西郁生(京 都大学大学院産婦人科学教授)の 7 名で構成されている。第 8 回委員会は、平成 26 年 5 月 29 日に開催した。主な議題は、1. NIPT 施設認定・登録部会、2. わが国に於ける遺伝性乳癌卵巣癌診療体制の構築、3. 遺伝子検査ビジネス関連の動向。

第 9 回委員会は、平成 26 年 12 月 4 日に開催し、主な議題は、1. NIPT 現状報告と課題、2. 遺伝性乳癌卵巣癌総合診療体制制度、3. 遺伝医療、“遺伝子検査”ビジネスにまつわる動き等であった。

64

HBOCコンソーシアム

- NIPTコンソーシアム方式で、予防的乳房切除RRM、予防的卵巣卵管切除RRSOを施設登録して規制しようとする動きがある。
 - ✓ やはりCOIという問題があるが、これでよいのか？検討を要する。
 - 問題をオープンにして、国民的議論をすることが肝要である。

65

乳癌学会診療ガイドライン2011年版

● HBOCを初めて盛り込んだ

- ✓ しかし、ファルコバイオシステムズの執行役員権藤氏と共にBRCA1/2遺伝子検査の普及につとめていた認定遺伝カウンセラー田村智恵子氏がこの部分を一人で記載した。
 - 当時のガイドライン委員長は、現在日本医学会の「遺伝子・健康・社会」検討委員会委員の中村清吾氏。
 - ✓ 田村氏がこの部分を一人で書いて、だれも知識がなかったことでチェック機構が働かなかったことについては、ガイドライン小委員長の村上茂氏(故人)から聴取済み。(証拠として保管中)

66

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・某大学乳腺外科

- ・僕たちのところの遺伝専門医は、がんに興味はありません。
- ・仕方がないので、僕たちが資格を取って遺伝カウンセリングをしています。
- ・資格と言うのは、家族性腫瘍学会のセミナーの受講終了です。
- ・BRCA1/2の検査を受注する会社が、契約に当たりこのセミナーを受けていることを要件としています。
- ・僕たちは遺伝専門医ではありませんから、血縁者に関しては全く関与していません。

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・遺伝性乳がん卵巣がん

当該疾患について、日本乳がん学会ガイドラインにて、2011年版で初めて言及されました。

総説：遺伝性乳癌と遺伝子検査、遺伝カウンセリング
改訂日：2011/09/01 CQID:400003

乳癌の5～10%は遺伝性であると考えられている。そこで、遺伝的な乳癌発症リスクを評価し、リスクが高い人に対する早期発見、早期治療を目指し、個人の遺伝的リスクに基づく検診サーベイランスや治療を実施することが推奨されている。欧米では、乳癌既発症者を対象に遺伝性乳癌の可能性を評価し、遺伝子検査や遺伝カウンセリングを実施している。遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、それに基づいて、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス、リスク軽減手術、薬物による化学予防などを行うことが標準的医療となりつつある。日本では、健康保険が適応でないなどの事情もあるが、これらの事項がほとんど行われていないのが現状で、今後、早急なる診療体制の整備が期待されている。

- (1)既発症者の乳癌が遺伝性である可能性を考慮すべき状況
- (2)遺伝性乳癌家系の可能性がある場合に推奨される詳細な評価(二次詳細評価)
- (3)遺伝性乳癌を考慮する場合の選択肢としての遺伝子検査
- (4)遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人々に対する検診などの対策
- (5)乳癌の遺伝カウンセリング
- (6)心理支援

(5)乳癌の遺伝カウンセリング

乳癌の遺伝について扱う際は、通常の乳癌診療の中で、あるいは、別途面談時間を設けるなどして、十分な時間を確保し、これらの事項を実施することが推奨されている。

そうした際に、欧米では遺伝カウンセリングの実施が推奨されているが、欧米の「遺伝カウンセリング」と、日本の「遺伝カウンセリング」は、その内容や担当者の専門性が必ずしも同じではない。欧米における遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、個人や家系の癌の遺伝性の詳細評価や遺伝子検査の選択肢を考慮すべきかどうかの判断がなされ、評価結果に基づいた情報の提供が行われる。遺伝性乳癌などの遺伝性腫瘍では、個人と他の血縁者の既往歴をもとに遺伝性腫瘍の可能性を評価することが、欧米の遺伝カウンセリングの大きな柱の一つである。

一方、日本では、遺伝カウンセリングの多くが小児先天性疾患や産科領域で実施されてきた歴史がある。癌の一般診療で一次的に拾いあげられた症例に対して、遺伝カウンセリング専門外来にて遺伝性腫瘍の可能性の詳細な評価を行うという作業は、これまでほとんど経験されていない。また、日本における遺伝カウンセリングの主たる担い手として、全国に約600人の臨床遺伝専門医、約100人の認定遺伝カウンセラー有資格者が存在するが、こうした人々のほとんどは遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングに関して十分な教育を受けておらず、実際のカウンセリングの経験にも乏しい。さらには、遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングの標準的内容の議論もまだ十分に行われていないのが現状である。

なお、2011年2月に発表された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」によれば、「すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査に関する事前の説明とインフォームドコンセントの確認は原則として主治医が行う」とされている。したがって今後は、乳癌と診断された人に対して行う遺伝子検査の事前の説明とインフォームドコンセントの確認は、乳腺専門医が中心となって行うことが期待されている。

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・遺伝診療関連ガイドライン

- 1994「遺伝カウンセリング、出生前診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)
- 1995「遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)
- 1997「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」(UNESCO)
- 1998「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理問題に関する国際ガイドライン」(WHO)
- 1998「家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれに応用した診療に関するガイドライン」(家族性腫瘍研究会)
- 1998「母体血清マーカー検査に関する見解」(日本人類遺伝学会倫理審議委員会)
- 1998「着床前診断に関する見解」(日本産科婦人科学会)
- 1998「ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解」(日本産科婦人科学会)
- 1999「母体血清マーカー検査に関する見解について」(日本産科婦人科学会周産期委員会)
- 1999「遺伝子解析研究に付随する問題等に対応するための指針(ミレニアム指針)」(厚生省)(3省指針の策定で廃止)
- 2000「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議・生命倫理委員会)
- 2001「遺伝学的検査に関するガイドライン(案)」(遺伝医学関連10学会)
- 2001「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(社)日本衛生検査所協会)
- 2001「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(三省指針)」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)
- 2003「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」(UNESCO)
- 2003「遺伝学的検査に関するガイドライン(10学会ガイドライン)」(遺伝医学関連10学会)
- 2004「医療・介護関係事業者における個人情報取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省)
- 2011「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会)

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・日本医学会 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン

3-1)すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査

すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は、主に、臨床的に可能性が高いと考えられる疾患の確定診断や、検討すべき疾患の鑑別診断を目的として行われる。遺伝学的検査は、その分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性[注3]などを確認した上で、臨床的および遺伝学的に有用と考えられる場合に実施する。複数の遺伝学的検査が必要となる場合は、検査の範囲や順番について、臨床的に適切に判断した上で実施する。検査実施に際しては、検査前の適切な時期にその意義や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性があること等についても説明し、被検査者がそれらを十分に理解した上で検査を受けるか受けないかについて本人が自発的に意思決定できるように支援する必要がある。十分な説明と支援の後には、書面による同意を得ることが推奨される。これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解(成人におけるインフォームド・コンセント)、未成年者等におけるインフォームド・アセント)の確認は、原則として主治医が行う。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリング[注4]や意思決定のための支援を受けられるように配慮する。

すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査に関する事前の説明とインフォームドコンセントの確認は原則として主治医が行う

日本医学会の許可もなく勝手に都合よく短縮して乳癌学会ガイドラインに引用 著作権法違反か？！

[注4]遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、1)疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2)遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、3)インフォームド・チョイス(十分な情報を得た上での自発的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

現在、わが国には、遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」<<http://jbmg.org/>>と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」<<http://plaza.umin.ac.jp/GG/>>があり、いずれも日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の概要(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)

新ガイドライン作成に至るまでの経緯

2009年10月26日に、日本医学会から日本人類遺伝学会倫理審議委員会に、遺伝医学関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」の見直しについての依頼状が届いた。日本人類遺伝学会倫理審議委員会、および同理事会は、遺伝学的検査に関する学会の協力を求め、作成委員会を結成し、見直し作業を開始した。

しかし、当該ガイドラインは、10学会ガイドラインを廃止するものではない。

遺伝学的検査に関するガイドライン(10学会ガイドライン)

IV. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

2. 遺伝カウンセリングは、十分な遺伝医学的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医などにより被検査者の心理状態をつねに把握しながら行われるべきである。遺伝カウンセリング担当者は、必要に応じて、精神科医、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどの協力を求め、チームで行うことが望ましい。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

12 遺伝カウンセリング

(1)目的

ヒトゲノム・遺伝子解析研究における遺伝カウンセリングは、対話を通じて、提供者及びその家族又は血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、その者の遺伝性疾患等に関する理解を深め、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝性疾患等をめぐる不安又は悩みにこたえることによって、今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援し、又は援助することを目的とする。

(2)実施方法

遺伝カウンセリングは、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、医療従事者等が協力して実施しなければならない。

医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン

10. 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い

遺伝学的検査等により得られた遺伝情報については、本人の遺伝子・染色体の変化に基づく体質、疾病の発症等に関する情報が含まれるほか、その血縁者に関する情報でもあり、その情報は生涯変化しないものであることから、これが漏えいした場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、遺伝学的検査等により得られた遺伝情報の取扱いについては、UNESCO国際宣言等(別表-5-6参照)、別表5に掲げる指針及び関係団体等が定める指針を参考とし、**特に留意する必要がある。**

また、検査の実施に同意している場合においても、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つ場合が多い。したがって、医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により、遺伝カウンセリングを実施するなど、本人及び家族等の心理社会的支援を行う必要がある。

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・規制手段

- ①法律による規制:違反行為に対する罰則規定に担保された強制力を特徴とするため、大きな規制効果を期待することができる。
- ②政府ガイドラインによる規制
 - (i)法律に基づくガイドライン: 特定の法律によって規制効果が担保
 - (ii)単なる省令などのガイドライン: 各省庁の権限内においてと限定されるが、行政指導などの規制ツールを使って一定の規制効果を確保することができる。
- ③専門家集団のガイドラインなど内部規定による規制: 内部規定であるため、専門家集団内でのみ規制効果を発揮。規制効果は概して弱い。⇒非学会員には関係ない。

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・ガイドラインによる規制の問題点

- ・ガイドラインの遵守状況監査システムの不存在
⇒規制効果が定量的に把握できない

ガイドライン遵守をある程度担保してきた要因

①資格要件

⇒ガイドラインを読めば、遺伝学的検査は、遺伝子診療の専門家である臨床遺伝専門医の指導の下に行われ、また、遺伝カウンセリングは、同じく臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーによって行われることと解釈できる。どちらの資格も日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会によって認定および管理されている。

②遺伝学的検査が行われているのは大学病院や地域の基幹病院が中心であった。
⇒そのような医療機関において無資格者に遺伝学的検査を実施させるといことは考えにくい。主要学会が有する関連資格のコントロール権限を通じた、秩序維持策はある程度機能してきた。

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・社会情勢の変化

- ・コマーシャルベースの検査が登場。
以前は大学病院など、医療業界の中でも高い倫理性と責任を求められる医療機関が主に検査を提出してきた。
- ・乳がん学会ガイドラインにHBOCが記載されたことを根拠に「主治医でもできることになったんですよ」
- ・「専門医は持ってなくても、専門家です」⇒おれさま専門家

2012年遺伝カウンセリング学会発表より・結語

・ガイドラインは、法律と違い、公権力による罰則を受けたり、指導されることはないものの、ある程度の遵守を望めるものではある。

・しかし、ガイドラインは、その策定趣旨を理解しようとせず、一文だけ抜き取られて利用されることも、現実としてある。

乳癌学会ガイドライン問題

- ファルコが懇意にしているCGC田村氏が書いたこのガイドラインを手に、全国の乳腺外科に検査を売り込んだ
 - ✓ ガイドライン作成過程のCOI問題
 - 2012年2月に中村清吾氏に直接指摘して、人類遺伝学会との間で訂正する運びとなったにもかかわらず、2013年1月時点で放置されていた。
 - ✓ この間、人類遺伝学会は、乳癌学会からの依頼で草案を作る作業をした。

86

HBOCコンソーシアム第1回学術集会 2013年1月

- すべて企業の名前を入れた共催(冠つき)で行われた
 - ✓ 最後の部分は、ファルコがスポンサーになり、ファルコの学術顧問という肩書き(まるで外部の人材であるかのような誤解を招く)で、実際は執行役員である権藤氏が講演した。
 - これが学術集会のあり方なのか?
 - ✓ これではまるで企業の講演会ではないか?
 - 全国の大学から参加した人たちは、どうやって出張旅費を申請していいかわからない事態となった。

87

乳癌学会ガイドライン訴訟

- この有様に一石を投じるべく、乳癌学会を名誉毀損で訴えた
 - ✓ まったく理由がなければ、公判はない
 - 一応公判はされた
 - ✓ 名指していないからという理由で結果は棄却
 - 乳癌学会の言い分を公式に出してもらったためであったので、目的は達成
原告訴訟代理人 望月宣武 他
被告訴訟代理人 野村憲弘 他

88

乳癌学会の主張

- 遺伝専門医は遺伝性乳癌を診療できない
- 産婦人科は遺伝性乳癌卵巣がんを診療できない
 - ✓ 自分たちの書いた内容の真実性を主張するというあきれた主張を繰り返した
 - 日本は、COIまみれのガイドラインを作り、他の学会の専門医を役立たず呼ばわりして、その真実性を証明する、という世界に恥ずべき国である。

89

乳癌学会ガイドライン訴訟の帰結

- 小ガイドライン委員長の村上茂氏の自殺
 - ✓ 訴訟提起数日後、職場でネクタイによる縊死をはかり、植物状態で集中治療室に搬入。
 - 植物状態の間に、乳癌学会に対して退会届が出された
 - ✓ 死亡時には会員ではなかったので、コメントもなし
 - 乳癌学会は、ニュースレターの中で、訴訟原告となった会員に対して、乳癌学会に対する名誉毀損であるとして除名処分を検討している旨を明記した。規約にない理由で、会員の除名処分を検討するのが学術団体なのか、はなはだ疑問である。

90

規制手段について

- このような有様の中、本当にこうしたコンソーシアムが規制する側として適格性があるのかについて、一石を投じるものである。
 - ✓規制の適格性の担保をいかに実現するか？
 - ✓今後の大きな課題である。

研 究 計 画 書

1. 研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2. 研究責任者

左合治彦： 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター長

3. 研究組織

共同研究者

北川道弘	山王病院副院長
和田誠司	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター胎児診療科医長
佐々木愛子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科医師
小崎里華	国立成育医療研究センター器官病態系内科部遺伝診療科医長
西山深雪	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター遺伝カウンセラー
関沢明彦	昭和大学医学部産婦人科学教室教授（研究事務局）

研究協力者

川目 裕	お茶の水女子大学大学院（遺伝カウンセリング）教授
浜之上はるか	横浜市立大学病院産婦人科助教
三浦清徳	長崎大学病院産婦人科准教授
山下隆博	東京大学病院産婦人科講師
澤井英明	兵庫医科大学病院産婦人科准教授
山田崇弘	北海道大学病院産婦人科助教
室月 淳	宮城県立こども病院産科部長
佐村 修	国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科医長
池田敏郎	鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室特任准教授
鈴森伸宏	名古屋市立大学病院産婦人科准教授
種元智洋	東京慈恵会医科大学産婦人科助教
四元淳子	昭和大学医学部産婦人科学教室特別研究生
遠藤俊明	札幌医科大学附属病院産科周産期科准教授
福島明宗	岩手医科大学附属病院産婦人科准教授
生野寿史	新潟大学医歯学総合病院産科婦人科助教
平久進也	神戸大学医学部附属病院産科婦人科特命助教
松原圭一	愛媛大学医学部附属病院産婦人科准教授
吉里俊幸	福岡大学病院総合周産期母子医療センター准教授
前田和寿	徳島大学病院産科婦人科准教授

小川昌宣	国立病院機構九州医療センター産科婦人科医長
谷垣伸治	杏林大学医学部付属病院産婦人科講師
佐世正勝	山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター長
難波 聡	埼玉医科大学病院産婦人科講師
長田久夫	千葉大学医学部附属病院周産期母性科診療教授
西澤春紀	藤田保健衛生大学医学部産婦人科准教授
岡本陽子	大阪府立母子保健総合医療センター産科副部長
金川武司	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室講師
小川正樹	東京女子医科大学病院母子総合医療センター准教授
中村博昭	大阪市立総合医療センター産科副部長
高木紀美代	長野県立こども病院産科副部長
金井 誠	信州大学医学部産科婦人科学教室教授
堤 誠司	山形大学医学部付属病院産婦人科講師
和泉俊一郎	東海大学医学部付属病院産婦人科教授
片桐由起子	東邦大学医療センター大森病院産婦人科准教授
笠井靖代	日本赤十字社医療センター第三産婦人科部長
渡邊 淳	日本医科大学付属病院遺伝診療科部長
木戸浩一郎	帝京大学医学部附属病院産婦人科准教授
成瀬勝彦	奈良県立医科大学付属病院産婦人科助教
吉松 淳	国立循環器病研究センター周産期・婦人科部長
藤田太輔	大阪医科大学附属病院産婦人科助教
早田 桂	岡山大学病院産科婦人科助教
兵頭麻希	広島大学病院産科婦人科助教
近藤朱音	四国こどもとおとなの医療センター周産期科医長
池上信夫	高知大学医学部附属病院産科婦人科講師
川野由紀枝	大分大学医学部附属病院産科婦人科助教
大場 隆	熊本大学医学部附属病院産科婦人科准教授

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シーケンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10%を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシーケンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された (Palomaki, 2011, 2012)。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており (ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている (Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」(倫理委員会受付番号: 602)として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する前向きコホート研究として実施する。

5. 研究対象:

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

- 1) 妊娠 10 週以降の妊婦
- 2) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会、日本医学会) で定める以下のいずれかに該当する者

- ・ 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- ・ 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
- ・ 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- ・ 高齢妊娠の者。
- ・ 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。

3) 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

18,000 例 2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体を Sequenom 社等に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シーケンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1. 出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに

常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2. 遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。
3. 検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。
4. 検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。
5. 絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。
6. 妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。
7. 出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1. 妊娠合併症

2. 妊娠帰結
3. 分娩施設
4. 分娩様式
5. 分娩日
6. 出生体重
7. 出生時の児の異常
8. 1か月検診時の児の異常

9. 予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。

デメリット：検査における採血（約 20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

- ① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。
- ② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。
- ③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用（約 21 万円）は患者負担とする。データ解析などは成育医療研究開発費（24-2）を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者 左合治彦 周産期・母性診療センター センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

資料は研究終了後に廃棄する。試料は該当しない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日

研究終了後1ヶ月内

18. 参考文献等の添付

- 1) Palomaki, 2011
- 2) Palomaki, 2012
- 3) ACOG, 2012
- 4) Chetty, 2013
- 5) 先行研究（受付番号602）の報告
- 6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
- 7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明