

## 意見書 A に関する QA 集

Q1. 意見書 A 作成依頼文書の「貴学会に所属する当該遺伝疾患を担当する専門医」が具体的に誰からどの情報をもって誰に何を返信するのかをわかりやすく教えていただきたい。

A1. 従来の重篤性の基準に該当しないと思われる事例について PGT-M の申請を学会に行う場合、当該遺伝性疾患の専門医が申請医師に加わる必要がある。

日産婦学会で申請内容から従来の重篤性の基準に該当しないと判断した時点で、該当する診療科の学会および当該遺伝性疾患専門医へ意見書 A の作成依頼を、日産婦学会からメールで連絡する。当該遺伝性疾患専門医は各学会と連絡をとり、事例に関する情報の共有など意見書 A の作成を先導する。作成された意見書 A は、各専門学会から日産婦学会へ送付する。

Q2. 「申請者の一人となる貴会所属の当該遺伝疾患専門医」は以下のどのような方を想定されているのか？

- a) 申請者の家系内の当該遺伝疾患患者の主治医。
- b) 主治医ではないが産婦人科担当医等から事情の説明を受けた同病院勤務等の専門医。
- c) 専門学会が専門医の紹介の依頼を受け、紹介された当該遺伝疾患の専門医。

A2. 審査対象疾患の診療を専門とする医師とはその家系の発端者の当該疾患の診療を行っている主治医、もしくは申請を希望する申請カップルの保因者診断を行った医師で当該疾患の診療を専門とする医師を想定している。ただし、そうした医師からの意見や承諾を得ることができない場合には、当該疾患の診療を専門とする第三者的な立場の医師からの提出も可としている。よって、a) のケースを主に想定しているが、b) や c) の可能性もある。

Q3. 専門学会が当該遺伝疾患専門医を紹介しなければならないのか？

A3. 従来の重篤性の基準を満たさない疾患の申請の場合には、当該遺伝疾患専門医が申請者の一人となる必要があり、申請の際には 当該遺伝疾患専門医の承諾書（承諾書様式 M3）が必要となる。各専門学会がこの承諾書が作成可能な各疾患の専門医を紹介するシステムを確立していただくところまでは想定していない。基本的には各施設の産婦人科担当医、遺伝専門医が自身で探るか、紹介された当該疾患の専門医にコンタクトをとり、承諾書様式 M3 の作成が可能かどうかを確認することを想定している。

Q4. 専門学会と連絡を取り、意見書 A の作成のためのその症例に関する資料提出・背景の説明等は誰が行うのか？

A4. 申請者の一人となる貴会所属の当該遺伝疾患専門医が担当する。

Q5. 依頼書の「生殖医療に関しては年齢ということが大きな因子であり、意見書 A 作成においては、専門学会での迅速な判断が必要となる」については、PGT-M 希望のご夫婦の年齢と妊娠適齢期との兼ね合いが大きな因子となるということか？

A5. 妊娠には、とくに女性側のご年齢が大きく影響する。日本の体外受精の統計では、女性の年齢が 35 歳での生児獲得率は 20% で、年齢が上がるにつれて低下し、40 歳での生児獲得率は 10% 弱となる。これは卵子の質の低下などが原因と考えられている。現状では、PGT-M をご希望で来院されてから、実際に PGT-M が実施できるまでに 6 ヶ月から 1 年かかっている。妊娠適齢期を逸しないように、この期間をなるべく短縮させる必要がある。

Q6. 身体と精神の両面に影響する遺伝性疾患もあるため、意見書 A について、1 つの専門領域の医師で判断しきれないような疾患もあるのではないかと。そのような時はどうするのか。

A6. 「死亡」や「日常生活を強く損なう」といった転帰に最も影響する領域の専門家に優先的に意見書を欲しいと考えている。複数の領域の専門家に同時に意見書 A の依頼を出すこともありえるかもしれない。

Q7. 審査結果が出たあとのことはどうなるのか。

A7. 遺伝カウンセリングは PGT-M を実施する各施設で行われる。検査には偽陽性や偽陰性のリスクが必ずあるが、それは各実施施設で説明される場所だ。そのような医療行為に付随する一般的な部分は実施施設が責任を持つという建て付けになっている。

Q8. 遺伝性疾患の診断の正確性はどのようなレベルとなっているのか。

A8. 臨床的診断基準に該当するのは当然で、審査に際して日産婦学会によりあらためて検証されることとなる。また申請者の病態が見つかっている遺伝子変異により説明できるかどうか（pathogenicity）についても検討される。

Q9. 従来の重篤性の基準では、どのくらいの数の疾患が PGT-M の対象となっていたのか？

A9. 日産婦学会による審査の仕組みができて 10 年間疾患数は 10 を少し超えるくらいであったが、現在は 30 ～50 くらいまで増加している。

Q10. PGT-M の対象となる遺伝性疾患はどんどん増えるのか？

A10. 増えていく方向性であると思われるが、PGT-M の対象をどんどん増やしていくつもりはない。また、審査結果は疾患単位で一律に決まるのではなく、症例毎の特徴や患者背景、その患者、その疾患への支援の状況を踏まえて総合的に決まってくるものである。例えば、家系図なども調査し、同じ疾患であっても、家系図のなかでそれぞれの人の重症度なども参照して審査を進めることとなる。そのため、同じ遺伝性疾患であっても、PGT-M が承認される人とされない人が出てくる可能性がある。

Q11. 審査は包括的に有効となるのか。それとも一回の PGT-M のみに対して有効なのか？

A11. 一度申請がとった申請者で、審査された遺伝性疾患が同一であれば、その後は継続的に PGT-M が認められることとなる。

Q12. PGT-M で受精卵に遺伝子異常があると分かって、それでもその胚を子宮に戻すことを希望される人はどのくらいいるのか？

A12. PGT-M で罹患胚とわかって、母体にその胚に戻すことは通常されないと思う。PGT-M は、重篤な遺伝性疾患をもつお子さんを育てるのが難しいという何らかの事情（例えばお一人目のお子さんが発症していて、次のお子さんも同じ疾病を発症するようであればケアしきれないなど）があって適用を申請する。PGT-M の適用を望んでいる時点で、“遺伝性疾患の有無による産み分け”の希望のあるカップルと考えられる。

Q13. PGT-M の審査・判断に係る法的な裏付けはあるのか？

A13. 法的な裏付けは全くない。現状では、日産婦学会の「着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会」での検討過程などを蓄積していくしかないだろうと考えている。

Q14. 精神疾患について、遺伝性疾患は少ないが、そのような理解で間違いないか。

A14. 現実的には 22q11.2 欠失が想定されるくらいではないか。また、22q11.2 欠失についても、「死亡」や「日常生活を強く損なう」ところに直結するのは精神科以外の部分かもしれない。

Q15. 意見書 A の書式からそのような印象を受けたのかもしれないが、不承認となる理由を具体的に想像することが難しかった。

A15. 例えば申請者が経済的に裕福だから遺伝性疾患を持って生まれてくるお子さんを育てられるだろう、といった判断にはならない。その家庭ごとの総合的な状況を広く検討して審査する。審査結果として、判定不能という結論も想定している。意見書の作成を依頼する場合、不承認の場合は、特に理由をよく書いてほしいとお願いしていく予定である。また、PGT-M の従来の審査過程では、PGT-M を利用して妊娠したい人の気持ちを汲む仕組みがなかったということも知って頂きたい。これまでの議論の中で、妊娠したい人たちの気持ちを汲む仕組みがない点についておかしいという意見が多く寄せられていた。

Q16. 国は、PGT-M の適応拡大にあたって、どのようなスタンスを示しているのか。

A16. 法的根拠がないこともあって、国はこの問題について、何等かの方向性を示す様子はない。日産婦学会としては、中立的な第三者機関による審査・議論が必要と考え、国会議員等にも働きかけをしてきている。

Q17. 意見書 A の作成にあたり、当事者の状況をどのようにして確認するのか。

A17. 意見書を依頼する時点で確認できている範囲の当事者の状況について、情報提供する。さらに確認が必要な事項があれば、その旨を意見書に記載。基本的には検査の申請は産婦人科生殖補助医療担当者、当該遺伝性疾患担当者、遺伝専門医の 3 名であり、その 3 名のいずれかが当事者の状況を把握しているはずであり、情報を得ることは可能であると思われる。

Q18. PGT-M の新しい審査体制ができて、機能するようになった場合、例えば検査業界のコマーシャリズムなどが働いて、PGT-M が濫用されるおそれはないのか。

A18. そのようなおそれはそれほど想定されない。ただし、日産婦学会としては、病院評価機構ができることで全国の医療安全の仕組みが標準化されていったようなモデルを念頭に、PGT-M についても公的な評価機関が作られ、標準的な検査・治療から大きく逸脱する医療機関がでてこないようにする制度が整備されるべきと考えている。そのような制度的な担保があれば、濫用されるおそれはなお低減するだろう。

Q19. 審査費用は申請者が負担するのか？

A19. 審査費用については今のところ請求していない。日産婦学会から各学会へ依頼する意見書 A については、作成に要する実費程度の謝金の支出を考えている。

Q20. 意見書 A の作成にはどのくらいの時間の猶予があるか？

A20. PGT 審査小委員会の開催頻度が 2 ヶ月ごとくらいであるので、2 ヶ月以内を目安に作成いただければと考えている。

Q21. 胚の着床前遺伝学的検査で陽性(疾患胚)の場合は中絶することになるのか？

A21. 胚の時点での診断となるので、疾患胚は子宮内に戻さないことになる。

Q22. 疾患の重症度は幅があり、出生前の段階では分からないのではないか？

A22. 重症度は疾患で判断するのではなく、同じ疾患でも事例ごとに家系内の患者の状況や遺伝子変異などから重症度を判断している。

Q23. 重症度の幅がある疾患では、軽度から重症までの可能性があることを記載するだけの報告になってしまうと思う。我々の意見があまり役に立たないのではないか

A23. 意見書をいただきたい事例は重症度に幅がある疾患の場合である。各申請事例での重症度をどのように考えるかについての専門的なご意見をいただきたい。

Q24. PGT が広く行われてくると、デザイナーベビーのような問題が危惧されるのではないか。これに対する歯止め（線引き）はどのように考えているか？

A24. 学会としてデザイナーベビーを認めるつもりはない。デザイナーベビーの可能性のある申請に対しては、3名の申請者の同意は得られないと考えられるし、申請されたとしても PGT 審査小委員会で全員一致で承認されることはないと考えている。

Q25. PGT の診断精度はどうか？

A25. 審査では、直接法および間接法での診断法を必須としており、ほぼ 100%の精度と考えている。直接法での診断が難しい場合には、羊水検査による出生前検査も夫婦の希望があれば行うこともある。

Q26. 不承認になったら患者はどのように対応しているのか？ 海外で PGT を行っているのか？

A26. 不承認後に海外で PGT を実施している事例がある。適応は病名で決めるのではなく、事例ごとに当事者たちの人生を判断にいれて決める必要がある。障害者の立場を尊重しながら PGT をすすめていくのが学会としての立場である。また、不承認の場合でも、再申請が可能になっている。従来は全員一致で承認でなければ不承認となっていたが、新しい審査方法ではより患者に寄り添った審査方法になっている。

Q27. 個人的には、当事者が希望されるのであれば PGT の適応の基準を下げてもいいのではないかと感じているが、どのように意見書を作成すべきか？

A27. 重篤性の定義をあえていろいろな解釈ができるようにしている。広くさまざまな分野の方々の意見を集約したうえで適応の判断を行えるようなシステムを構築した。いままでは PGT の重篤性の基準において、医学的な基準のみで評価し、当事者の辛さや生活背景などの評価は全くされてこなかった。意見書は本音ベースで意見をいただきたい。

Q28. 当学会領域の対象となりうる疾患のなかで、他の診療科の症候も認める疾患の場合、意見書 A を作成する診療科はどのように割り振られるのでしょうか？ 仮に当学会にご依頼いただいた場合、当科領域の症候に関してのみ意見書を作成するというスタンスでよいか？

A28. 従来の重篤性の基準に該当しないと思われる事例の申請では、当該遺伝性疾患専門医が申請者に加わる必要がある。この遺伝性疾患専門医は、複数の診療科の症候を認める場合には、死亡や日常生活を強く損なうといった転帰に最も影響する領域の専門医となることが想定される。意見書 A は、原則として、この申請者の一人となる当該遺伝性疾患の専門医が所属している学会にご作成をお願いすることになる。また、他領域の症候を認める場合でも、当該領域の症候に関してのみ意見書 A を作成いただければよい。

Q29. 事前に疾患ごとに意見書 A の雛形を作る必要性も感じており、当科に依頼される可能性のある疾患が分かればご教示いただきたい。

A29. PGT の適応に関しては、疾患単位で一律に決めるのではなく、事例毎の特徴や患者背景、その患者、その疾患への支援の状況を踏まえて総合的に判断していただく必要がある。このため、同じ遺伝性疾患であっても、事例によって PGT-M の承認・不承認の結論が異なる可能性がある。この点をご考慮いただき、事例ごとに総合的にご判断いただいたうえで、疾患ごとの一律の意見書 A ではなく、個別に意見書 A をご作成いただきたい。

Q30. 対象となる遺伝性疾患では、家系内の罹患者の責任遺伝子と病的バリエーションが同定されていると考えてよいのか？

A30. 家系内の罹患者の責任遺伝子と病的バリエーションが同定されており、胚の診断が可能であることが PGT 申請の条件となる。

Q31. PGT-M の審査結果が出てから体外受精を行い、受精卵が 8 細胞-胚盤胞前後に PGT-M を行う流れと考えるとよいのか？

A31. 学会での審査で承認を得た後、実施施設の倫理委員会で審査、承認を得る必要がある。承認後は実施施設で体外受精（採卵）を行い、胚生検（主に胚盤胞での生検）を行って胚の解析を行い、生検した胚は凍結保存して、診断結果がでてから非罹患胚を子宮に戻す（胚移植）。

Q32. 意見書 A では、判断根拠 2 として希望するご夫婦の生活背景や置かれた立場の考慮を加えた総合判断とされているが、具体的にどのような背景や立場が想定されるか？また、判断するにあたり、何か基準となるものがあるか？

A32. すでに疾患を有する児が存在する場合、介護等により、ご夫婦の身体的、経済的に大きな負担が生じている状況が想定される。また、臓器移植など提供されている医療がご夫婦への身体的、経済的に大きな負担となっているような場合や、必ずしも適切な福祉が得られていない状況なども考えられる。

意見書 A の作成に当たっては、申請者の中に貴学会所属の当該遺伝性疾患専門医が入っており、その医師より情報を得ることが可能である。また、疾患を有する障害者の生活状況、提供されている医療・福祉の状況について非医療者として障害者支援の立場からの説明を記載した意見書 C を資料として提出していただくことになっており、判断の材料となると考えている。

Q33. 意見書 A の総合判断として「①適応あり」、「②適応なし」、「③PGT-M 臨床倫理個別審査会での検討を要する」の 3 つから選ぶことになるが、PGT-M 臨床倫理個別審査会の開催を要望すべき要件がはっきりとしない。③を選ぶことは特殊なことなのか、それとも積極的に要望すべきなのか教えていただきたい。

A33. 適応があるかないか判断が難しいような場合には、「③PGT-M 臨床倫理個別審査会での検討を要する」を選択いただくことになる。

臨床倫理個別審査会は、①PGT 審査小委員会での PGT-M 適応の有無の判断に不一致のあったときや、②全員反対で PGT-M 実施適応なしの判断に疑義があり再審査希望があったときに、個別に審査を行う場として設けたものである。PGT 審査小委員会で重篤性の基準を満たしているかどうかなどで承認、不承認の判断が分かれた場合には、個別審査会で審査を行うことになる。

個別審査会は、原則として以下の委員で構成される。

- ・本会会員
- ・審査対象疾患と関係の深い臨床専門学会が推薦する専門家
- ・臨床遺伝専門学会が推薦する専門家

・倫理学・法律学・人文社会科学の分野の専門家

必要に応じて審査対象疾患に関連する医療・福祉・倫理・法学・人文社会科学ほか生活支援等に関わる委員が追加される。

また、個別審査会では以下の内容を中心に議論を行う。

・医学的視点：検査の正確性と重篤性の基準

・申請書から得られる情報と必要に応じて提出された意見書 C の内容を踏まえて検査を希望する夫婦の生活背景や置かれた立場、考え方に関して特に重点を置く。

Q34. 例えば同じ疾患の同じ病的バリエーションをもつ場合、2 例目以降も同じ流れで最初から審査が行われると考えて良いか？異なる家系の場合と同一家系の次子の場合が想定される。

A34. 異なる家系の場合、同じ疾患、同じ病的バリエーションでも、重症度は疾患で判断するのではなく、事例ごとに家系内の患者の状況や遺伝子変異などから重症度を判断する必要がある。このため、事例ごとに最初から審査が行われる。1 児目が PGT を実施して出産となり、次子にも PGT を実施する場合には審査は不要となる。

Q35. 意見書 A の作成において学会会員の個人的な意見としての意見書でも差し支えないと説明があったが、作成者の資格や書類の承認などの基準はあるか？

A35. 特別な基準は設けていない。各専門学会が推薦いただいているということで、作成者の基準は満たしていると考えている。

Q36. PGT-M の申請者の中で当該遺伝性疾患専門医が承諾書 M3 を作成することになっていることを当学会の会員にお知らせした方が良いか？

A36. 申請者の中心になる産婦人科の生殖医療担当者には承諾書 M3 作成に関しても周知しているので、その医師より貴学会の申請者の一人となる医師には詳細な説明がされることになっている。必須ではないが、貴学会の会員の先生方へ事前に周知いただければよりスムーズに運用できる。

2022.6.27