



**分子遺伝学的検査における質保証に関する
OECDガイドライン
(JBA訳)**

**OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN
MOLECULAR GENETIC TESTING**

2007年7月

JBA

財団法人バイオインダストリー協会

Originally published by the OECD in English under the title:
OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing
©2007 OECD
All rights reserved.

©2007 Japan Bioindustry Association (JBA) for this Japanese edition
Published by arrangement with the OECD, Paris.
The quality of the Japanese translation and its coherence with the original
text is the responsibility of Japan Bioindustry Association (JBA).

仮訳作成にあたって

財団法人バイオインダストリー協会

経済協力開発機構（OECD）は、2007年5月10日に開催された理事会において、「分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン」（OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing）を、勧告として採択した。勧告として公表された本ガイドラインは法的拘束力を持たないものの、OECD 加盟国はガイドラインの普及及び履行に関してコミットすることになる。そこで、財団法人バイオインダストリー協会（JBA）では、本ガイドラインの日本語訳を作成し、普及につとめることとした。

本ガイドライン策定にいたる経緯を概観してみる。ヒトゲノム解析プロジェクトの進展に伴い、疾患に関連する遺伝子が同定されるにつれ、遺伝子情報に基づき、疾病発症の可能性を予測・診断することが可能になってきた。OECD は 2000 年 2 月にウィーンで、分子遺伝学的検査に関するワークショップを開催した。本分野の技術進展により、疾病発症の予防、適切な治療方法の開発が可能になるものの、他方では、検査結果が患者本人のみならずその家族の将来の生活にも深く関わる深刻な問題となりうることから、実施される検査の質の保証、診断結果の取扱いが社会的に重要な課題と考えられた。

OECD は引き続き 2002 年に、OECD 加盟国全体の分子遺伝学的検査の現状・普及度を取りまとめる調査を実施した。また、分子遺伝学的検査施設で使用される既存の質保証手順及び試料と遺伝子データの越境移動をも含む取扱いについても調査した。OECD 加盟 18 ヶ国（オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、日本、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国及び米国）がこの調査に参加し、その結果、分子遺伝学的検査の着実な伸びと広範な普及を確認することができた。また、各国の検査施設が、国内外に存在する様々な委託ネットワークを利用して、国境を越えて試料を送付していることも明らかになった。

そこで、分子遺伝学的検査に共通する課題を解決するためには、国際的に調和された基準を作成する必要性が提起され、2004年1月のOECD 科学技術政策委員会の閣僚級会合及び同年5月のOECD 保健相会合で承認された。これを受け、OECD 加盟国は、専門家や利害関係者との協議のもとで、臨床目的での分子遺伝学的検査における質保証のための原則とベストプラクティスを定めるガイドラインを作成することに合意した。一方、国際標準化機構（ISO）の212技術委員会（TC212）でも、我が国の発議で2004年6月のISO/TC212 総会において遺伝子関連検査の標準化が議論され、2005年2月に新規作業項目提案（NWIP）として正式に受理された。そこで、OECD におけるガイドライン策定作業とISO/TC212における提案の連携をはかるため、2005年12月に両機関は書簡を交換し、作業を加速させることに合意した。こうした背景の下、数回にわたる専門家会合と広範囲のコンサルテーションを経て、本ガイドラインは完成に至った。更に本ガイドラインの完成と同時に、ISO/TC212でも総会の議決を経て、2007年5月下旬に遺伝子関連検査に関するプロジェクトチームが新設され、規格作成に向けて直ちに活動を開始した。

なお、本仮訳では、「Molecular Genetic Testing」を「分子遺伝学的検査」と訳したが、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（JCCLS）の遺伝子関連検査専門委員会は、「遺伝学的検査」を「遺伝病などに係る一生変化しない遺伝学的情報を明らかにする検査」、「遺伝子検査」を「がん疾患などに係る病状とともに変化する一時的な遺伝学的情報を明らかにする検査」、「核酸検査」を「感染症などに係るヒト以外の遺伝学的情報を明らかにする検査」と分類しており、これら「遺伝学的検査」、「遺伝子検査」、「核酸検査」を総称して「遺伝子関連検査」（Genetic Testing）と呼んでいる。

また、この日本語訳は 2007 年 7 月時点での JBA 仮訳であり、我が国政府による公訳ではないことに留意いただきたい。必要な場合、英語版原文を参照されることをお願いしたい。英語版は OECD ウェブサイトにも掲載されている。現在、上記遺伝子関連検査専門委員会の作業部会において、遺伝子関連検査に関するガイドラインの日本版作成が進められている。本仮訳がこうした作業の一助になることを期待する。

目 次

背景	1
前文	3
第1部：分子遺伝学的検査の質保証に関する原則とベストプラクティス	5
1. 範囲	6
2. 原則とベストプラクティス	6
分子遺伝学的検査のための一般原則とベストプラクティス	6
分子遺伝学的検査における質保証システム	7
技能試験：検査施設の実績の質をモニタリングする	8
結果の報告の質	9
検査施設要員の教育と訓練の基準	11
第2部 注釈	13
はじめに	14
一般的用語	14
分子遺伝学的検査の一般原則と実務	16
分子遺伝学的検査における質保証システム	18
技能試験：検査施設の実績の質をモニタリングする	20
分子遺伝学的検査の結果報告における質を確保する	22
検査施設要員の教育と訓練の基準	23
用語集	25

背 景

遺伝学的検査の利用は、1980年代から、疾患診断の1つとして、また、将来の疾患リスクを予見するために、着実に増加してきた。また、遺伝学的検査は、個人の遺伝子変異に基づく薬物療法の処方について情報を提供するためにも、まさに使用されはじめている（薬理遺伝学）。2006年には、官民両分野の遺伝学的検査業務を通じて、検査が国際的に実施されており、また、各地で規制・監視手続きが顕著に異なるという環境で、ヒトの試料と関連データが国境を越えて交換されているという証拠がある。こうした遺伝学的検査の使用拡大と「国際化」は新たな問題を引き起こし、遺伝子関連業務を統括する現在の規制の枠組みに挑んでいる¹。

OECDのバイオテクノロジー作業部会は、2002年に、OECD加盟国全体の分子遺伝学的検査の普及度を取りまとめる調査の実施について決定した。また、分子遺伝学的検査施設で使用される既存の質保証手順及び越境移動をも含む試料と遺伝子データの取り扱いに関する政策も記録されている。OECD加盟18ヶ国（オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、日本、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国及び米国）がこの調査に参加した。この調査の結果は、OECD「分子遺伝学的検査の質保証と技能試験：OECD加盟18ヶ国の調査報告概要」（2005年）として出版された。

この調査により、分子遺伝学的検査の着実な成長とその広範な普及が確認できた。また、各国の検査施設が、国内外に存在する公式・非公式の専門的委託ネットワークを利用して、国境を越えて試料を送付していることも明らかになった。OECD加盟各国には、不適切かつ不正確な検査から生じる損害リスクを低減し、分子遺伝学的検査方法の質を確保するために、いくつかのメカニズムが整備されている。一部の国では、規制・監視制度を構築し、医療検査に関与する検査施設の質を向上させるために、明確に確立された認可、認定及び認証手続きを設けている。

しかしながら、こうした規制・監視手続きは、OECD加盟諸国全体の診断用遺伝学的検査施設まで広範に、また、何らかの整合性をもって浸透してはいない。それは、各検査施設が遵守すべき規制の多くが分子遺伝学的検査専用になっていないためかもしれない。認可、認証及び認定手続きの使用法に大きな相違があり、そのため、分子遺伝学的検査、特に検査の実施基準や臨床応用のための結果の報告基準、そして、検査施設要員に必要とされる訓練と資格に関して、いくつかの課題が提起されている。

したがって、用語や最適な品質システムの選択には不確かさが残る。また、質保証システムを相互に受け入れることに関して、国際社会での理解不足もある。各検査施設は国内、国外双方の顧客へのサービス提供が今後ますます増えるため、国際的合意とベストプラクティスを発展させ、利用できるサービスの質に一貫性を確保する必要がある。

¹ 「遺伝学的検査：新世紀の政策課題」、OECD、2000年

こうした課題を解決するため、国際的な行動をとる必要性について、2004年1月のOECD科学技術政策委員会の閣僚級会合及び2004年5月のOECD保健相会合で承認された。そこで、OECD加盟国は、専門家や利害関係者との協議のもとで、臨床目的での分子遺伝学的検査における質保証のための原則とベストプラクティスを定めるガイドラインを作成することに合意した。本作業の結果が、2007年5月10日にOECD理事会で採択された「分子遺伝学的検査の質保証に関する勧告」につながった（C(2007)48 参照²）。本勧告では、とりわけ、本活動分野に関連した、いくつかの原則とベストプラクティスを提供する。「原則」は政策のための勧告であり、特に、各政府や遺伝子関連業務の規制関係者を対象とする。「ベストプラクティス」はこの「原則」の実施における実務上のガイダンスの提供をめざす勧告であり、先進国や発展途上国経済圏における分子遺伝学的検査業務の専門機関やプロバイダーが対象となる。

² OECD理事会の勧告は法的な拘束力を伴う文書ではないものの、その加盟国にとって重要な政策的コミットメントとなる。

前 文

遺伝学的検査は、個人の将来の健康状態を高度に予見することができる。これは健康な人、何らかの病態症状を示す人、また、検査対象者の親族にとっても重要な意味を持つことになる。遺伝子型を確定するために行われる検査施設での検査は、通常再検査されることなく、その結果が診療記録として永続的に引き継がれる。したがって、遺伝学的検査を提供する前や結果報告後に、患者とその家族に適切なレベルの支援を行いつつ、諸サービスを提供することが重要となる。試験の実施基準（GLP）と関係する質基準はすべての医学的検査施設の責務ではあるが、こうした分子遺伝学的検査の特性は、そのサービスの質を保証するための検査施設の義務を強化することになる。研究施設は新しい試験方法の開発と評価に貴重な役割を果たす。とりわけ希少疾患に対する遺伝学的検査法の提供の場合に顕著である。政府、規制関係者及び専門機関は、すべての遺伝学的検査サービスが、国民の信頼を保持する質保証の枠組みの中で確実に提供されるようにする責任を負う。

本ガイドラインは、臨床目的の分子遺伝学的検査における質保証に関する「原則」と「ベストプラクティス」から構成される。本ガイドラインは、次の目的のために、適切な質保証方法の作成と導入について、OECD加盟国のみならず非加盟国を支援しようとするものである。

- ・ 質保証システム及び分子遺伝学的検査施設の業務に対する最低限の要求事項を国際的に推進する。
- ・ 質保証枠組みの相互理解を促進する。
- ・ 国際的な協力関係を強化し、また、適切な場合には、試料の取り扱い、保存、安全性、個人情報保護及び守秘義務について認定された原則に従って、臨床目的での国境を越えた試料の流れを促進する。
- ・ 分子遺伝学的検査の監督に対する国民の信頼を増大する。

「原則」は主として政府及び遺伝子関連業務の規制関係者向けであり、一方、「ベストプラクティス」は主として分子遺伝学的検査施設の専門家組織及び責任者、並びにその他分子遺伝学的検査の提供に関与する人々を対象とする。国際的な宣言や条約に定められた倫理的・法的原則及び国内外の地域における制度の相違が、本ガイドラインの作成中に認識された。

本ガイドラインは、遺伝子関連業務の提供の一側面に焦点を当てている。また、臨床場面で提供される分子遺伝学的検査及び当該検査を実施する検査施設の質保証実務に関するものである。研究目的のみで実施される検査は対象としない。

本ガイドラインは、生殖細胞系列の DNA 配列の変異、又は遺伝しうるゲノム配列の変化に直接起因する結果で、ある個人の健康に対する影響を予見したり、健康管理に影響するような遺伝学的検査を対象とし、特定の疾患や病態の診断用の分子遺伝学的検査やその疾患や病態の発症前にしばしば実施される予見的遺伝学的検査を中心とする。また、本ガイドラインは、ある個人が薬剤や一連の治療クールに対して応答するプロフィールを予見したり、又は、易罹病性、患者の予後、カウンセリング、治療、家族計画等に影響したりす

る遺伝性 DNA 変異体の検査に関するものである。

分子遺伝学的検査は無症候の個人に対して実施されることがあり、その結果は検査対象者にとっても、その家族と子供にとっても、重要な一生を左右する決定に関係することがあるだけに、特別な配慮を必要とする。本ガイドラインは分子遺伝学的検査のこの特別な責任を反映し、適切なレベルのカウンセリングとの連携を含む検査と報告プロセスのすべての側面の精度を重視する。

本ガイドラインの一部は、細胞遺伝学検査や生化学的遺伝学検査の諸側面にも関連があり、適用可能である。本ガイドラインは、体細胞変異、組織適合における重要な変異体、病原体の遺伝子解析や鑑定検査の領域を直接対象とするようには設計されていないが、これらは全て関連する技術を共有している。

本ガイドラインは改訂することを前提としており、採択後 4 年以内及びそれ以降は定期的に、遺伝学の新たな知見、技術進歩、質管理の進歩や社会的ニーズに照らして見直しを行い、望まれる目標を達成しつつあることを確認する必要がある。

第 1 部は、OECD 理事会勧告として採択された、分子遺伝学的検査における質保証に適用される「原則」を、関連する「ベストプラクティス」とともに提供している。「原則」は分子遺伝学的検査を実施し、報告する技能から、検査施設要員の教育、訓練にいたるまで、質に関するあらゆる側面を保証するための任意の手段を想起させるための枠組みを提供している。「ベストプラクティス」はその枠組みを実践するための実際的手段である。本ガイドラインの第 2 部は、第 1 部の「原則」と「ベストプラクティス」を解釈するための説明的な注釈からなる。最後に、用語集及びその他関連出版物を掲載している。

第1部

分子遺伝学的検査の質保証に関する原則とベストプラクティス

(PRINCIPLES AND BEST PRACTICES FOR
QUALITY ASSURANCE OF
MOLECULAR GENETIC TESTING)

1. 範囲

本勧告は、臨床場面で提供される分子遺伝学的検査の質保証に適応する。本勧告は、生殖細胞系列の DNA 配列の変異、又は遺伝しうるゲノム配列の変化に直接起因する結果で、個人の健康に対する影響を予見したり、健康管理に影響するような遺伝学的検査を対象とする。

本勧告は、特定の疾患や病態の診断用の分子遺伝学的検査やその疾患や病態の発症前にしばしば実施される予見的遺伝学的検査に焦点を当てている。また、ある個人が薬剤や一連の治療クールに対して応答するプロフィールを予見したり、あるいは、易罹患性、患者の予後、カウンセリング、治療、家族計画等に影響する遺伝性 DNA 変異体の検査に関するものである。なお、研究のみを目的に実施される検査は対象としない。

2. 原則とベストプラクティス

A. 分子遺伝学的検査のための一般原則とベストプラクティス

原 則

A.1 分子遺伝学的検査の実施にあたっては、適用される法的・倫理的・専門的基準を尊重すべきである。

A.2 分子遺伝学的検査は医療制度の中で実施されるべきである。

A.3 すべての分子遺伝学的検査業務は質保証の枠組みの下で提供・実施されるべきである。

A.4 検査のインフォームドコンセントは規範とすべきで、適用される法的・倫理的・専門的基準に従って取得すべきである。

A.5 検査前及び検査後のカウンセリングを用意すべきである。これは、当該検査の特徴、検査の限界、有害の可能性、並びに検査結果の個人とその親族に対する関連性につり合ったものであり、適切なものでなければならない。

A.6 個人遺伝情報は適用法に従ってプライバシー保護とセキュリティの対象とすべきである。

A.7 分子遺伝学的検査のための患者試料と個人情報の国境を越えた交換の恩恵を認識すべきである。

A.8 分子遺伝学的検査のために収集した患者試料の使用、保管、移転及び廃棄は適用される法的・倫理的・専門的基準に従うべきである。

A.9 分子遺伝学的検査と機器に関する広告・宣伝及び技術文句には提供される検査の特徴と限界が正確に記載されるべきである。

ベストプラクティス

A.i 規制・専門機関は、質保証の枠組みを管理するために使用できる手段が、分子遺伝学的検査を提供する検査施設に適応できるか、解釈できるかどうかを適宜検討すべきである。

A.ii 検査施設は、検査の分析的妥当性及び臨床的妥当性に関する情報を提供すべきである。

A.iii 分子遺伝学的検査の結果はカウンセリングや医療上の意思決定ができるように委託元の医療従事専門家に報告されるべきである。

B. 分子遺伝学的検査における質保証システム

原 則

B.1 政府・規制機関は、医療検査施設の認定が質を保証するための効率的な方法であることを認識すべきである。

B.2 臨床医療目的の分子遺伝学的検査結果はすべて、本ガイドラインに合致した認定又は同等の承認によって確定された能力ある検査施設から報告されるようにすべきである。

B.3 認定及び同等の承認は、分子遺伝学的検査業務の相互承認を円滑化するように、国際的に認められた規格とガイドラインに基づくべきである。

B.4 法律、規制、専門団体は、検査施設が認定又は同等の承認によって資格があると認められるための諸要件を、アクセスが可能で、明確に記述され、かつ効率的なものにしなければならない。

B.5 認定又は同等の承認の整備と導入を促進するために、規則とインセンティブを導入すべきである。

B.6 認定又は同等の承認に関する諸要件を達成する上での障害を明らかにし、対処すべきである。

B.7 政府・規制機関は、検査施設が質保証基準を満たさない例を監視し、これに対処するような制度を整備すべきである。

B.8 政府は、分子遺伝学的検査用の標準物質の開発、検証、使用のための国際協力を奨

励すべきである。

B.9 政府は、分子遺伝学的検査の開発と検証のための国際協力を奨励すべきである。

ベストプラクティス

B.i 臨床医療目的の分子遺伝学的検査結果を報告する検査施設はすべて、認定をうけるか、同等の承認を得るべきである。分子遺伝学的検査を実施する研究目的の検査室で、認定やそれに同等する承認を受けていない場合は、検査結果が、そのような認定又は承認を受けた検査施設によって実証され、報告されるように手配しなければならない。

B.ii 品質保証システムに関して、国際的に容認された標準用語・命名法を採用し、一貫して使用すべきである。

B.iii 認定機関又は同等の承認を発行する機関に代わって活動する技術評価者は、分子遺伝学的検査に関する資格・訓練・経験を備えていなければならない。

B.iv 検査施設は、実施するすべての検査の分析的妥当性を文書で証明する方針と手続きを備えていなければならない。

B.v 検査施設は、施設内の質保証手段を定期的に評価する方針と手続きを備えておき、得られた知見及び欠陥を改善するために行った措置を文書化すべきである。

B.vi 検査施設は、提供する検査の臨床的妥当性と有用性に関する最新の証拠を、サービス利用者にわかるようにすべきである。

B.vii 開発業者、製造業者、医療の専門家及び検査施設は、その他関連するグループとともに、検査の臨床的妥当性と有用性、特に、希少な条件での妥当性と有用性を確立するために共同すべきである。

B.viii 検査施設は、分子遺伝学的検査用の標準物質を収集、開発、検証し、利用可能にするために、国内外の関連施設との協力関係を追求すべきである。

B.ix 検査施設は、提供可能な標準物質、及び／又は、必要かつ可能な家族固有（私的）の変異対照を使用すべきである。

C. 技能試験：検査施設実績の質のモニタリング

原 則

C.1 臨床分子遺伝学的検査を提供する検査施設の実績を評価測定すべきである。

- C.2 政府及び規制・専門機関は技能試験の普及とこれの利用をサポートすべきである。
- C.3 技能試験制度のプロバイダーは、認定又は同等の承認によって、こうした試験制度を提供する資格を得なければならない。
- C.4 技能試験制度のプロバイダーを国際的に承認するためには、認定又は同等の承認を基盤とすべきである。
- C.5 政府及び規制・専門機関は、各検査施設が認定された技能試験制度を利用するよう、又は、当該計画がない場合は、同検査施設が実施する検査の質を評価する代替方法を使用するよう、奨励する措置をとるべきである。
- C.6 検査施設の実績を監視し、持続的な実績不良に対処する制度を設けるべきである。

ベストプラクティス

- C.i 技能試験プロバイダーと専門機関は、分子遺伝学的検査を提供する検査施設にとって、許容可能な実績レベルを確立するために協力しあうべきである。
- C.ii 検査施設の合意された基準に対する実績を監視する任務を負う規制・専門機関は、合意された規格に照らして、持続的な実績不良を明らかにし、適宜、修正措置が施され、文書化されることを確認すべきである。
- C.iii 技能試験制度は、結果の報告を含めて、検査施設で実施される分析過程のすべての段階を評価するように構成されるべきである。
- C.iv 技能試験プロバイダーは、分析方法の進歩を考慮して、技能試験制度を作成・変更すべきである。
- C.v 検査施設は、検査する各疾患について、そうした計画がある場合は、それぞれの技能検査制度を利用すべきである。そのような制度がない場合は、同検査施設が実施する検査に関連する代替方法に参加すべきである。
- C.vi 検査施設は技能試験へ参加したことを公表すべきである。
- C.vii 技能試験制度における個別検査施設の実績は、任意ベースで当該検査施設により自発的に開示することもできるが、法律により義務付けられる場合を除きプロバイダーから公表されるべきでない。

D. 結果の報告の質

原 則

D.1 すべての検査施設は、分子遺伝学的検査の結果を、書面及び／又は電子媒体による報告書として、委託元の臨床医又は医療専門家に発行すべきである。

D.2 報告書が患者に直接発行される管轄区内では、政府、規制・専門機関は、臨床分子遺伝学的検査を実施するすべての検査施設に対して、患者がその試験結果のもつ意味を理解できるように、適切な臨床医又はヘルスケア専門家に相談するように勧めることを奨励すべきである。

D.3 政府及び規制機関は、報告書の発行と保管にあたり、すべての検査施設が、情報の機密性に関するものを含め、適用される法規則を遵守することを要求すべきである。

D.4 分子遺伝学的検査結果の解釈は患者個人と臨床状況にふさわしいもので、客観的証拠に基づくものでなければならない。

ベストプラクティス

D.i 報告書は、その受領者が専門的医療従事者でないこともある場合を考慮して、効果的に情報を伝えなければならない。

D.ii 報告書は、適宜、正確、簡潔かつ包括的であるべきで、患者とヘルスケア専門家による効果的なヘルスケア上の意思決定ができるように、すべての必須情報を伝えなければならない。

D.iii 報告書では、引用配列の同定を含め、適用される国際的に容認された用語と命名法を使用すべきである。

D.iv 検査施設は、検査依頼が適正であることを確認し、検査結果を解釈するために、その検査施設が必要とする患者・家族情報を、サービス利用者に通知すべきである。

D.v 検査施設が報告を通常または電子的な患者記録に登録することが許可される場合、すべての必須・関連要素がその記録に含まなければならない。

D.vi 最低限、以下の情報を報告書に含めること。

1. その報告を患者と決定的に結びつける識別
2. 委託元のヘルスケア専門家の名前とその連絡先情報
3. 検査の指示、検査の解釈に関連する場合は固有の医療情報
4. 実施した試験と使用した方法（解析の範囲、試験の限界及び解析感度と特異性を含む）
5. 解釈に必要な場合、元試料のタイプ
6. 試料の受領日
7. その試料を実際に検査した検査施設（委託された検査施設を含む）の名称と所在

- 地
8. 検査結果
 9. 検査の指示及び検査施設に提供されたその他すべての情報に基づく試験結果の解釈
 10. 報告書を承認した個人の身元
 11. 検査施設の連絡先情報
 12. 報告書の発行日

D.vii 場合によって、検査報告書には以下の情報も含めること。

1. 適切なヘルスケア専門家による遺伝カウンセリングの勧め
2. その他の家族構成員にとっての意味
3. フォローアップ検査の勧め

D.viii 委託された検査施設により報告される試験結果と解釈に関するすべての必須・関連要素は、その検査を発注したヘルスケア専門家への報告書に含まれるべきである。

E. 検査施設要員の教育と訓練の基準

原 則

E.1 検査施設の要員は、分子遺伝学的検査の提供における検査施設の能力を保証するために、教育と訓練に裏打ちされ、承認された基準を満たす適切な専門資格を有するべきである。

E.2 検査施設の認定又は同等の基準は、すべての分子遺伝学検査要員がその能力を証明する教育、訓練、技能及び経験を総合的に備えていることを要求すべきである。

E.3 分子遺伝学的検査に関連し、承認された基準を満たす既存の専門家教育・訓練プログラムを政府、規制／専門機関が正式に採択すべきである。

E.4 教育・訓練プログラムが存在していない場合、これらの作成を奨励すべきである。

E.5 関係する政府・専門機関当局は、医遺伝学が臨床上及び検査施設上の専門性を構成する科目であると認識すべきである。

E.6 国外機関により交付された医学上・科学上の資格が政府、規制・専門機関により承認される場合、こうした承認は分子遺伝学的検査における同等の資格にも適用拡大されるべきである。

E.7 分子遺伝学的検査に従事する要員はすべて、適用される法的・倫理的・専門的基準により形成される枠組みの中で業務を実践しなければならない。

ベストプラクティス

E.i 専門的能力を保証する措置を確立すべきである。これらの措置は検査施設医学の他の分野に適用されるものと同等のものでなければならない。これには分子遺伝学的検査固有の教育、訓練、資格、技能についての要件の妥当性を確認する制度が含まなければならない。

E.ii 分子遺伝学検査施設の責任者についての適切な専門資格、教育、訓練基準を確立すべきである。検査施設責任者に必要な最低限の資格は、MD、PhD 又はこれらと同等と認められるものでなければならない。教育上の要件には分子遺伝学に関する正式訓練、又は、もしあれば臨床検査の分子遺伝学、又はその他関連分野の専門科目修了証を含めるべきである。

E.iii 検査施設責任者は、患者の材料について診断結果を報告することを目的とした分子遺伝学的検査を実施する前に、すべての要員が関連する訓練を受けており、その能力があることを文書で証明されるべきことを保証しなければならない。

E.iv 遺伝学における教育・訓練が、分子遺伝学的検査を履行する専門的能力を強化する不可欠な要素として、規制・専門機関により認識されなければならない。

E.v 検査施設責任者は、分子遺伝学検査に従事する要員がすべて、その役割にふさわしく、能力をさらに開発・維持することを目的とした教育・訓練プログラムに継続して参加することを保証すべきである。

E.vi 各地の専門教育・訓練制度の比較は、互換性を確立する手段として促進すべきである。

第 2 部

注釈
(ANNOTATIONS)

はじめに

1. この「注釈」の目的は、本ガイドラインの第1部にある「原則」と「ベストプラクティス」に関する付加的情報を記載することにある。「注釈」は「原則」と「ベストプラクティス」の記述順に構成されている。参照を容易にするために、それぞれの注釈で言及する「原則」と「ベストプラクティス」を関連するパラグラフの最後に（ ）内に示している。
2. 本ガイドラインは臨床目的の分子遺伝学的検査における質保証の原則とベストプラクティスを提供する。これらは分子遺伝学的検査の規制及び提供に関係するすべての人々を対象とする。本ガイドラインは、OECD加盟国政府及び非加盟国政府が、質保証制度及び分子遺伝学的検査施設の業務のための基準を作成し、導入することを支援することを意図している。また、本ガイドラインは、地域的、国内的、国際的な質保証の枠組みがあることを認識し、それらの相互承認の促進も追求している。
3. OECD加盟諸国は、国際的・相互的に承認された質保証制度が、国民の信頼を確保・維持し、国際協力関係を通じてサービスの包括的普及を確実にする上で不可欠であるという見解を表明した。この相互承認は、分子遺伝学的検査業務の質が一致することを確保するための、最低限の共通基準に関する国際的合意を通じて初めて達成できる。
4. 大部分のOECD加盟国は、不適切かつ不正確な分子遺伝学的検査によるリスクを少なくするための機構を備えているが、このような規制・監視手続きはOECD加盟諸国全体の分子遺伝学的検査施設にまだ十分に一貫性をもって浸透していない。これには用語のあいまいさや最適な品質システムの選択など数多くの要素が絡んでいることが示唆されてきた。

一般的用語

5. 本ガイドラインは臨床場面で提供される分子遺伝学的検査に適用される。
6. 本ガイドラインでは、質保証とは品質システムの枠内で計画され、実施される系統的な活動であり、また、必要に応じ、それ自体が品質の要件³を満たすことを確信させるための活動すべてを意味する。
7. 本ガイドラインは、検査施設の医学における質保証を促進するために、OECD加盟国間で異なる機構や方法があることを認めている。質保証の規制に関連する手段には次のものがある：認定、認可、認証、技能試験、内部精度管理措置、方針と手順の文書化、及び／又は、検査施設要員の認証や登録を含む要員能力の保証。
8. 認定とは、当局機関が、ある団体が特定の職務を実行する能力があるという正式な

³ [ISO 9000]

承認を付与する手続きである⁴。これは検査施設の能力の公的承認である。これは外部基準に照らした特定の科学的・技術的能力の他に、技術評価員による当該検査施設の管理、環境、方針と手順の徹底的な現場評価の後にはじめて付与される。認定は技能試験を提供する機関にも適用される。本ガイドラインは同等の承認をも考慮に入れている（パラグラフ 24 参照）。2003 年の OECD による質保証に関する調査から、認定が質保証を向上させる最も効果的な方法であるということが示されたが、OECD 加盟国の診断目的の分子遺伝学的検査施設に広まっていない⁵。

9. 国際規格は管轄区固有の認定制度の立案と関連がある。ISO 15189 はすべての一般的医療検査施設と関連するが、分子遺伝学的検査施設に固有のものではない。関連する ISO 17025 はあらゆるタイプの検査・校正施設の認定用に立案されている。これらの規格はそれ自体が認定制度ではないが、認定を付与する権限をもつ国家当局機関が参照することができる。

10. 臨床検査施設に関する現代の認定規格は次の点を重視している：効果的な質保証制度の設置、検査施設サービスのユーザーとしての患者と医師のニーズに応えようとする熱意及びすべての方針立案と運営上の決定の中心となる連続的な質向上のサイクルの必要性。

11. 認定プロセスを通して検査施設の能力を開発していくためには、検査施設のインフラ評価とすべての内部精度管理及び質評価の方策が含まれる。例えば、認定を獲得するために、検査施設は、他の要件の中でも、適切な資格と訓練を備えた要員を適切に配置していなければならない。解析検査の標準業務手順書など適切な書類を整備していなければならない。さらに、できれば認定された検査施設の技能試験制度の利用を通じて、その検査の外部評価を証明しなければならない。また、満足できる実績を証明し、技能試験を通じて明らかにされた実績不足、及び日常的な検査施設内の精度管理策で発見された実績の逸脱に敏感であることを示すことも義務付けられうる。

12. それに対して、認可とは、選任された機関又は政府機関から検査施設を運営することの法的許可又は公式認可である。これには、当該施設の存在、施設のアカウンタビリティ、及びその活動の概略、例えば提供するサービスの種類などの書類を提出することが必要となろう。これと引き換えに、検査施設は公式に登録され、公のリストに記載される。実際は許可当局により異なる。認可の付与に、方針、手順ないし実務の責任ある当局による正式監査を必要としても、しなくてもよい。ある管轄区域では、許可当局は正式監査を要求している（パラグラフ 8 参照）。

13. 認証とは、第三者が、ある製品、プロセス、または、サービスが特定の要件に適合

⁴ [ISO/IEC17000:2004]

⁵ 「分子遺伝学的検査の質保証と技能試験：OECD 加盟 18 カ国の調査に関する報告」、OECD (2005)

することの証明書を付与する方式である⁶。認証はある組織の質管理の広く認識された指標であるが、認定ほど厳密ではない。これは、第三者が、ある製品、プロセス、又はサービスが特定の要件に適合することの証明書を付与する方式を含むが、外部規格に照らした特定の能力の監査を必要としない。ISO9001:2000 は任意の製造工程やサービスに適用される認証用規格の一例である。一方、ISO/IEC17024 で認定された人物の認証プログラムは人物の能力試験を要求する。

14. 技能試験制度とは、特定の試験分野に対する検査施設の実績を決定するシステムである⁷。これにより、ある検査施設がその個別の検査や技法の実績を他の検査施設のものと比較することができる。技能試験制度では、主として、既知で妥当性を確認された遺伝子型を有する多数の生物学的試料が参加検査施設に提供される。各検査施設は、試料の遺伝子型を特定し、その報告を技能試験オーガナイザーに返送するよう求められる。遺伝子型の精度を専門家チームが評価し、実績に対する個別のコメントが参加検査施設に返送される。各検査施設はその実績を改善するために欠点への対処を求められる。また、技能試験制度は利用した検査施設の報告実務も評価する。これは、技能試験用試料とともに模擬臨床シナリオを提供し、参加者にその臨床シナリオとの関連で遺伝子型の結果を解釈し、その所見を彼らの通常の報告書フォーマットで報告するよう求めることによる。

1. 分子遺伝学的検査の一般原則と実務

15. 本ガイドラインの適用範囲である分子遺伝学的検査は、個人とその親族の健康と福利に重要な影響をもたらす可能性がある。したがって、懸念を示す個人に対して、試験の潜在的結果に適した支援が重要である。試験は診断を裏付けるために使われるかもしれないし、又は疾患のあとでの発症を様々な不確実性をもって予測するために使われるかもしれない。また、認可された管轄区域では、遺伝学的検査が保有状態の決定のために、あるいは着床前や出生前の試験のために、実施されることがある。(A.2)

16. 「原則」は、すべての遺伝学的検査業務が共通した質保証の枠組みの対象となるべきであると明記している。このような状況では、ある1つの枠組みが、ある検査施設の業務の質に直接ないし間接的に影響するメカニズムの総体とみなされる。これらメカニズムには、法律的、非法律的、及び/又は、実務コードや臨床ガイドラインのような専門的メカニズムがある。(A.3)

17. インフォームドコンセントの手続きは、遺伝学的検査を含む医療行為にとって必要な1つのステップであり、ヘルスケア専門家の責務である。除外は規制・法律・専門的ガイドラインに認められる。本ガイドラインの中で、インフォームドコンセントは患者の自主性を確保し、分子遺伝学的検査の良い影響、悪い影響の両方に関する情報を学び、理解する機会を提供するためのセーフガードとしての意義がある。インフォームドコン

⁶ [ISO/IEC17000:2004]

⁷ UKAS 検査施設の技能試験制度の提供者の認定(2005)に基づく。

セントは単なる契約上の合意ではなく、対話に続く1つのプロセスとしてみなされるべきで、患者の教育と理解に努めるべきである。このプロセスの性質とこれにかかる時間は、患者本人、患者の年齢と同意する能力、そして遺伝学的検査の性質に応じて差がある。インフォームドコンセントを行うプロセスは確立された規制や専門的ガイドラインに従うべきである。一部の検査、特に予測的検査や発症前検査では、評価や検査が行われる前に患者が読んでサインするために、遺伝学的検査のリスクと利益及び検査の限界を記載した書面により説明すると思われる。インフォームドコンセントプロセスの書面による確認は患者の記録に残されるべきである。試料が保存される期間、試料の再検査が行われる場合（例、知識や技術の重要な進歩による）に再度連絡する義務、二次的使用の可能性、試料への第三者によるアクセスの可能性、秘密保護の方法（記号化／匿名化）などの情報も含まれる。関連したインフォームドコンセントに関する国際宣言や協定には、（1997年のユネスコ）ヒトゲノムと人権に関する世界宣言、（2003年のユネスコ）ヒト遺伝情報に関する国際宣言、（2005年のユネスコ）生命倫理と人権に関する世界宣言がある。（A.4）

18. 遺伝学的検査の提供に合わせて、ヘルスケア専門家による検査前と検査後の遺伝カウンセリングの必要性を考慮しなければならない。本ガイドラインでは、遺伝カウンセリングは、疾患に対する遺伝的寄与が医学的・心理学的・家族的にどういう意味を持つかを人々が理解し、適応するように支援するプロセスである。本プロセスは次のとおり：

- ・ 疾患の発症や再発の可能性を評価するための家族歴及び病歴の解釈
- ・ 遺伝現象、遺伝学的検査、疾患の管理、予防、社会的資源及び研究についての教育
- ・ インフォームド・チョイス及び遺伝的リスクや遺伝的状态への適応を促進する遺伝カウンセリング⁸

19. カウンセリングの性質や期間は遺伝学的検査の種類、その内容、及びその潜在的結果によるべきである。遺伝カウンセリングは、個人及び家族に、遺伝性障害に関する正確かつ十分に偏らない情報を知らせ、意思決定プロセスにおけるサポートを提供する。これは複雑なプロセスになると思われ、家族が遺伝性障害の診断を克服し、その持つ意味に直面し、彼らが医学上及び医学以外の選択肢に基づく決定を下すのを助けることになる。これは予測的・症候発現前の検査で特に重要である。カウンセリングでは、個人の権利として、検査を受けるか受けないかの選択の自立性、第三者の圧力からの自由、及び秘密が守られることを保証する。（A.5）

20. 何千種類もの分子遺伝学的検査が、遺伝性の単一遺伝子疾患のリスクのある患者のために使用できる。これら疾患のほとんどは非常にまれである。遺伝子異常の数の多さ、及び各々のために固有の診断検査一式を設計し、妥当性を確認する必要があることから、

⁸ [全国遺伝カウンセラー協議会・定義に関するタスクフォース; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL, 新しい遺伝カウンセリングの定義: 全国遺伝カウンセラー協議会・定義に関するタスクフォース. J Genet Couns. 2006; 15(2): 77-83.]

一国だけで分子遺伝学的検査の提供を自給自足できる国はない。その結果、国境を越えた患者の材料と遺伝学的検査の交換がもたらされている。2003年、OECDの質保証に関する調査は、少なくとも18,000件以上の試料がOECD18カ国の国境を横断したと報告している。国境を越えた流れは、明らかに、数多くの国における希少疾患の検査の普及度に関する著明なギャップを埋めるメカニズムである。「原則」は、この交換を明確に規定された透明で国際的に合意を見た規格と手順を通じて可能にし、促進する必要性を認めている。(A.7)

21. 分子遺伝学的検査には、診断用組織試料と臨床詳細情報の処理、及び一時には国境を越えた一交換がかかわる。これらは機密性があるとみなされうる個人データである。こうした交換は、OECDの個人情報保護ガイドラインがその安全管理措置の原則を含め実質的に守られていない場合を除き、適宜促進されるべきである。OECDの個人情報保護と国境を越えたデータフローに関するガイドライン及び情報システムとネットワークのセキュリティのためのガイドラインは、個人データの保護及びそれらの処理と交換に使用されるシステムとネットワークのセキュリティの最低基準を規定している。OECDの個人情報保護ガイドラインでは、一般的に、加盟諸国は、このガイドラインが実質的に守られている場合は個人データの国境を越えた流れを制限することは控えるべきであると規定している。また、これは他の国で同等の保護が規定されていない一部のカテゴリーの個人データ（例、機密性データ）に関して制限を設けることも規定している。さらに、試料の保管・維持・使用、記録及び報告はいずれも、法的・倫理的・専門的基準の対象となる。例示すると、(1997年のユネスコ)ヒトゲノムと人権に関する世界宣言、(2003年のユネスコ)ヒト遺伝情報に関する国際宣言、(2005年のユネスコ)生命倫理と人権に関する世界宣言がある。(A.6; A.8)

22. ベストプラクティスでは、臨床検査施設用の質保証の枠組みを管理する基本的な手段がすでに利用可能であり、分子遺伝学的検査に使用すべきであると認めている。また、ベストプラクティスでは、それらが適応と解釈を必要とする可能性があることも示唆している。これには、技術査定者の訓練、質保証計画の推進、標準物質の入手可能性、技能試験制度の推進と拡張及び分子遺伝学的検査要員固有の能力の選別などが含まれる。(A.i)

23. ベストプラクティスでは、検査施設がその解析方法の質を設定し維持することにより、検査結果がその臨床目的にかなうこと、及び使用した方法が与えられた臨床応用にふさわしいことを保証する責任があることを認めている。また、ベストプラクティスは、臨床医と検査を提供する検査施設との間のコミュニケーションへも特別な注意を払っている。(A.ii; A.iii)⁹

2. 分子遺伝学的検査における質保証システム

⁹ このベストプラクティスはISO 15189, 5.6.2に基づいており、これは「検査施設は、重要かつ可能な場合、結果の不確かさを判定する」ことを義務付けている。

24. 「原則」の B2 では、「同等の承認」という概念を引用している。これには、技術的能力、関連する教育・訓練など、提供されるサービスの能力の評価を含んでおり、また、関連する法的・専門的な質管理基準に適合すべきである。(B.2)

25. 認定又は同等の承認が ISO 15189 及び ISO/IEC 17025 などと同一もしくは同等の規格に基づいているところでは、国際的にはほぼ同じレベルの能力を獲得できる可能性がある。国際検査施設認定機関協力機構 (ILAC) により維持されている相互承認協定 (MRA) は、各国間での検査施設業務の同等性の基盤を提供しており、各国間での検査施設認定の相互主義の基盤となっている。遺伝学的検査の質保証規格における国際的比較同等性は分子遺伝学的検査に対する国民の信頼の維持にとって不可欠である。(B.3)

26. 適用される手段の種類は監督の性質と範囲に依存する。規制的及び／又は専門的監督は効果的にすることができる。必要なときには介入が行われるべきであり、誤った遺伝学的検査へのリスクに見合うものでなければならない。また、規制を作成し、実施する目的・意図・過程は透明性を有するべきである。規制当局者は、その決定を正当化することができ、実施が実際的で有用な規制を提供しなければならない。例えば、分子遺伝学的検査施設の認可はそのアウトプットの質に直接貢献するものではない。しかし、サービスプロバイダーを監視するために当局が使用する貴重な手段となりうる。これは特に着床前診断の提供のように、極めて予測的な検査の場合、監督に特別な要件を示すことになる。対照的に、認定は質保証を改善するための強力な手段である。これは独立した監査による外部規格に照らした検査施設の評価を必要とする。(B.4)

27. 規制及び適切なインセンティブの導入は、分子遺伝学的検査の質を向上させる主たる推進役としての役割を果たすことができる。本ガイドラインでは、1つの原則として、認定又は同等の承認の規格への適合を達成・維持するには、この目標の達成に財源を必要とすることを認めている。本ガイドラインは、また、プロセスの評価とベンチマーキングのための正式な取り決め、及び実績の向上を奨励する構造の構築が必要であることも認めている。(B.5, B.6)

28. 原則では、訓練と簡素化により、質規格を積極的に普及することが奨励されている。規格が満たされ、実績の向上が維持されることを保証するために、定期的なモニタリングと個別の行動が必要となる。(B.6, B.7)

29. 今日利用されている大部分の分子遺伝学的検査については、標準物質が提供されていない。本ガイドラインの目的は、標準物質の収集、開発、検証、使用のために、国際協力と適切なメカニズムまたは計画¹⁰の確立を奨励することにある。このためには、「原則」A7 に明記するように、診断用試料が精密診断のため、又は標準・管理物質として必要な場合には、それらの国境を越えた流れを促進することも必要となる。(B.8)

¹⁰ 例：米国疾病予防管理センターの遺伝学的検査の質管理物質プログラム (GTQC)、EURO Gentest

30. 国際協力は、希少疾患の検査、新規検査のような場合、その解析的・臨床的妥当性を確立するために特に重要である。(B.9; B.vii)

31. 研究施設は、新規検査の開発と評価、特に希少疾患の遺伝学的検査の提供に重要な役割を果たしている。希少疾患の変異の解析は、こうした疾患がめったに起こらないため資源的に研究施設で困難な業務となっているなど、いくつかの理由により、認定又は同等の承認を受けた分子遺伝学的検査施設で、必ずしも提供可能であるとはいえない。そのため、希少疾患の変異の解析は、原因遺伝子を研究し、罹患した家族を採用し、本分野の研究を進めることのできる、世界でもごく少数の研究施設でしか行われていない。本ガイドラインでは、ヘルスケアに使用可能な臨床的に重要な結果が、受容できる質保証の枠組みの中で、実証され、報告されるよう奨励している。(B.i)

32. OECDで2003年に行われた分子遺伝学的検査施設業務の質保証に関する調査は、質保証に関する既存の用語の採用と使用における明確さと整合性の欠如を明らかにした。例えば、「認定」、「認証」及び「認可」という用語にしばしば異なる意味が与えられている。政府、規制・専門機関は、国際的に合意された用語と命名法を一貫して使用するように推奨すべきである。(B.ii)

33. 検査の解析上の妥当性を文書化するための方針と方策は外部評価を十分満足すべきである。(B.iv)

34. 患者に関係した臨床的妥当性と有用性に関連した情報は、サービスのユーザー（ヘルスケア専門家と患者）が利用できるようにすべきである。こうした情報は、関連した既存の医療ガイドラインや査読のある文献に基づくべきであるが、査読に適した内部の研究を含めたり、補充することができる。データの出所は引用すべきである。(B.vi)

35. 遺伝学的検査の臨床的妥当性は、疾患の状態又はリスクに関して、個人を正しく分類する能力を反映する。妥当性の評価には感度、特異性、陽性予測値及び陰性予測値が含まれる¹¹。予測値は検査対象となる集団の条件の発病率に大きく依存する。その結果、ある検査を高リスク集団の個人に適応した場合は臨床的に妥当であるが、一般集団に適応した場合には妥当でないかもしれない。したがって、誰を試験対象とすべきかの評価は臨床的妥当性評価の一部となる。臨床的有用性とは、多様な因子が発症に影響することを認めながら、検査結果が臨床的に利用されることにより、健康上の結果などに期待される効果をさす。(B.vi; B.vii)

3. 技能試験：検査施設の実績の質をモニタリングする

¹¹ 分子遺伝学的検査の重要な限界は、1)これがある疾患に関連するあらゆる変異を検出するわけではないこと、及び、2)臨床的に発症が検出された変異体から常に予測できるとは限らないこと、にある。一つの遺伝子が多数の異なる変異を示すことがあり、それは遺伝子全体のどこでも生じうる。さらに、共通変異の頻度に人口集団の中で変動がある。患者それぞれの人種/民族性について検査の検出率を理解することが、陰性の検査結果の場合の彼らの残存リスクの判定においてしばしば決定的に重要となる。

36. 本ガイドラインでは、「技能試験」という用語を、試験結果の報告までを含めた検査施設での解析プロセスのすべての評価を包含するという広義で採用している。ある技能試験計画では外部質評価という用語も意味する。本ガイドラインでは両用語は同等とみなしている。

37. OECD 加盟国全体で、多くの遺伝学的検査用の技能試験は日常的なベースで導入されていない。この限界は希少疾患及び研究環境で実施されている診断用検査について特に明らかである。遺伝子標的に特異的な分子遺伝学的検査の数が膨大であることは、各遺伝学的検査のためにそれぞれ技能試験制度を設けることが非現実的なことを意味する。さらに、方法と診断手法の幅の広さを考慮すると、技能試験の包括的な普及は難題として残る。

38. ガイドラインでは、外部レビュープロセスの使用が勧められており、技能試験制度を提供する機関は認定又は同等の承認によって能力があることを認められて実施すべきであると勧告している。この勧告は、技能試験プロバイダーの能力基準の国際検査施設認定機関協力機構 (ILAC) ガイドライン (ILAC-G13.2000) 及び ISO/TEC ガイド 43-1:1996 年¹²に含まれた基準に基づいている。この ISO ガイドは、技能試験制度の作成と運用のための勧告を行っており、各地域の間における技能試験制度の同等性を承認するための基盤を示している。(C.3, C.4)

39. 多くの遺伝病は希少であることから、疾患を持つ家族を集め、自前の検定法を開発し、検査を実施している検査所が、世界でたった一つ、またはとても少ないこともある。このことは、これらの疾患関連業務のための技能試験制度の作成を非現実的なものとする。技能試験は業務の比較可能性、施設間の試料交換のために、最低限の施設の参加及び検査量に依存するからである。「原則」では、このような問題点が認識されており、原則 C.5 で検査施設の実績を評価する代替方法を用意すべきことを勧告することによって、技能試験が使用できない疾患のための規定条項を含めている¹³。ベストプラクティスでは、検査施設がこのような代替方法を使用することを奨励している。代替方法には、検査施設間での盲試料の交換と試験結果の評価、盲試料の反復検査、異なる独立した方法による検査及び結果と臨床・検査パラメーターとの相関関係がある。もし現実的であれば、検査施設間の盲試料の交換が好ましい手法である。このような代替方法には分析プロセス (例、DNA 配列決定) における個々のステップの検査施設の実績を試験するように設計された汎用計画も含むことができる。(C.5, C.v)

40. 本ガイドラインでは、1つの原則として、技能試験における実績不良を監視し、対処するシステムが必要であることを認めている。本ガイドラインの文脈において、技能

¹² ISO/CASCO 322:ISO/IEC ガイド 43 : 検査施設間比較による技能試験-第 1 部 : 技能試験制度の作成と運用. 1996 年

¹³ この原則は CSLI の文書 GP29-A、「認定試験ができない場合の検査施設試験の妥当性確認」に基づく。

試験を監視するシステムとは、それぞれの検査施設が満足できるレベルの実績に合致しているかどうかを適切に認めるために必要な手続き及び統計的手法を指す。例えば、技能試験には、計画して参加検査施設の実績を監視する統計的手法を含むことができる。こうした統計は、参加検査施設の実績のばらつきを決定し、一般的傾向を明らかにし、不一致部分を突き止めるために使用できる。手続きは検査施設に適切なフィードバックを提供するために実施されなければならない。(C.6)

41. 本ガイドラインでは、実績の合格水準を確定するうえで、技能試験プロバイダーと専門機関との間の共同が必要なことを認めている。(C.i)

42. 規格が確実に満たされ、持続的な実績不良が効果的に対処されるようにするために、定期的モニタリングと修正措置の文書化が必要である。規制・専門機関は、規格が満たされていない場合にどの機関が介入する権威を有するか、また、どのような介入をすべきかを検討すべきである。(C.ii)

4. 分子遺伝学的検査の結果報告における質を確保する

43. 本ガイドラインの目的において、試験結果の報告とは、検査施設で実施した検査結果を患者の管理とカウンセリングに利用するために、事実に基づき提示することである。

44. 分子遺伝学的検査が、疾患やその素因に関連する遺伝子型を判定するために、あるいは、ある医薬品に対する個人の応答を予測するために、発注される際、ある検査で患者と家族固有の情報が考慮されなければ、遺伝子型自体は情報価値がないか、あるいは誤って解釈されることがある。遺伝学的検査結果はしばしば他の家族構成員にとって意味を持つため、報告を受け取るヘルスケア専門家はこのような意味合いを理解することが重要である。保有者、発症前及び感受性の検査では、患者はしばしば発症しておらず、検査結果がリスク増大の唯一の指標となりうる。そのため、報告は分析検査結果の確かさ又は不確かさ、その限界及び必要な場合は検査対象患者とその家族にとっての意味を伝えることが不可欠となる。

45. 原則では、臨床分子遺伝学的検査の結果を報告するすべての検査施設が委託元のヘルスケア専門家に対して書面及び／又は電子媒体で報告書を発行することを推奨している。本ガイドラインの中で、ヘルスケア専門家とは、現地や国の機関により、遺伝学的検査を患者のカウンセリングや管理に使用することを許可された人を指す。ヘルスケア専門家には、医師、看護師、助産婦、医師助手及び遺伝カウンセラーが含まれる。(D.1)

46. ベストプラクティスでは、遺伝学的検査の結果はヘルスケア専門家によって患者に提供されるべきとなっているが、これは必ずそうであるとは限らない。ある地域では、消費者が遺伝学的検査を直接発注することが許されており、医療従事者を介さずに結果を受け取ることもできる。他の場合では、患者が医療従事者に送付された自らの遺伝学的検査の報告の写しを受け取ることができる。原則では、検査施設から報告を直接受け取った患者はすべて、その結果及び意味するところについて、ヘルスケア専門家に相談

すべきとの勧告を受けることを保証するよう求めている。(D.2)

47. 報告は明確かつ完全であり、ヘルスケア専門家(使用された技術を熟知していないかもしれない)による検査結果の理解と、その後の患者への効果的な伝達の両方を保証するものでなければならない。また、本ガイドラインでは、分子遺伝学的検査の結果を報告する場合、検査施設は検査結果、それに至った方法に関する情報及び結果の遺伝学的解釈を報告すべきであると勧告している。検査結果は、特に希少疾患のケースの場合、患者個人及びその家族にとって、遠い将来にわたる意味をもつことがある。(D.i, Dii)

48. 歴史的理由により、多数の共通変異には標準的命名法と一致しない名称がついている。混乱を避けるために、ベストプラクティスでは、そのような変異の一般的名称を標準的命名法とともに引き続き使用すべきことを勧告している。報告書はどのシステムを使用しているかを示すべきである。(D.iii)

49. 分子遺伝学的検査の報告の有用性は、しばしば検査施設に提供される情報の正確さと適性に依存している。ベストプラクティスでは、検査施設が任意の検査を実施するために必要なすべての必須・重要要素は、委託検査施設への検体の移送を含め、検査プロセス全体を通じて患者の検体に付随すべきであると勧告している。(D.iv)

50. 委託検査施設は、専門的に追加あるいは確認の試験・検査のために試料が提出される外部の検査施設である。委託検査施設からの報告をヘルスケア専門家への報告にそのまま残しておくことが重要である。(D.viii)

51. 委託先のヘルスケア専門家により提供され、遺伝子型の解釈に使われる情報には、関連した人口動静情報、臨床データ、家系情報、臨床的感度・特異性に関する情報などがある。報告の受領者が臨床的有用性と検査結果の限界を理解できるように、解釈を展開すべきである。受け取った試料の量・質・適性が結果に影響する可能性のある場合、そのことを報告に記載すべきである。識別は患者と報告を連結しなければならない。(D.vi)

5. 検査施設要員の教育と訓練の基準

52. 要員は遺伝学の原理、採用した技術、使用する検査の限界、検査結果の臨床的意味についての適切な理解、及びこの情報の伝達方法についての専門知識をもつように、教育・訓練されなければならない。(E.1)

53. 検査施設の認定規格又は同等の承認は、臨床分子遺伝学的検査を提供し、解釈するすべての要員が、診断用遺伝学的検査施設における彼らの役割にふさわしい教育、訓練、経験を総合したものを備えていることを義務付けるべきである。(E.2)

54. 数多くの地域は、研究医学における専門家の資格、教育、訓練のための規制とガイドラインを備えている。政府及び専門機関は診断用分子遺伝学実務に関する規制とガイ

ドラインを、これらが無い場合には確立することが奨励される。また、本ガイドラインでは、分子遺伝学的検査を適切な臨床専門科目と結びつけることが、専門的能力を推進する重要な手段であることも認めている。さらに、分子遺伝学的検査における専門家の能力を導く教育・訓練プログラム及び基準は、遺伝医学やその他の認定された学問分野に通用するものにすることによって強化することができる。(E.3)

55. 分子遺伝学における専門家の訓練プログラムの欠如は、有能なスタッフの供給不足を招き、質保証に影響を及ぼす。教育・訓練プログラムが増大する診断用分子遺伝学的検査施設要員の必要性を確実に満たすために必要かもしれない。そのような計画が不足している地域では、そうした計画の採用又は開発を考慮することが奨励される。(E.4)

56. あらゆるレベルの診断用分子遺伝学的検査施設要員の主要な能力の定義は、各地域間で、また同じ国の中でさえ異なる可能性がある。本ガイドラインでは、同等の資格の相互承認を促進し、各地域の間で専門家教育と訓練プログラムを比較するためのメカニズムを確立する必要があることを認めている。(E.6, E.vi)

57. 分子遺伝学的検査の解析プロセスに関与するすべての要員は、その専門性を導く倫理的・法的原则について健全な知識を持つべきである。(E.7)

58. 適切に教育と訓練を受けた検査施設所長は、診断用分子遺伝学的検査における質の指標に大きく影響を及ぼす。検査施設所長の資格と認証は多数の地域で規制されているが、これは関連専門科目における訓練や証明を考慮することなく、MDの確認に限定されることが多い。政府及び専門機関は、適用される場合、MDやPhD、又は認定された同等資格をもち、また、分子遺伝学における正式な訓練を受けた人物が検査施設所長としての重要な資質とみなされるようなプロセスを確立すべきである。認定された同等資格の定義は、各地域内で政府及び専門機関が行える。診断用分子遺伝学施設の所長やその他の資格を有し、指名を受けた人物の訓練は、本人の役割にふさわしいものとするべきであり、また、最低限、次の事項を行うための知識と技能を持つべきである。すなわち、*1)* 検査の要請が適切であるかを検討する、*2)* 検査の妥当性を確認し、実施する、*3)* 分子的異常を同定し、解釈する、*4)* この情報を専門家であるか、専門家以外であるかを問わず、委託元に伝達する、*5)* 分子遺伝学検査施設の運営に日常的に責任を負う、*6)* 質管理システムの維持を確立し、確認する。(E.ii)

用語集

次の定義は参照を容易にするために提供される。これらは国際的文書で一般に使用されている定義から抜粋しており、OECD がこれら定義の解釈について合意を求めるものでも、新しい定義を作成するものでもない。出典は定義の後に角括弧で引用し、謝辞とする。

認定 (Accreditation) とは、ある団体が特定の職務を実行する能力を有するという正式な承認を、権威機関が与える手続きをいう。[ISO/IEC 17000:2004]

監査 (Audit) : 証拠を取得し、これを客観的に評価して監査基準がどの程度満たされているかを判定するための系統的で、独立しており、かつ、文書化されたプロセス。[ISO 9000:2000 質管理システム—基本と語彙]

能力 (Competence) とは、基礎的な学術教育、卒業後の研究教育、継続的研究、並びに、医療検査施設における数年間の訓練・経験の産物をいう。[ISO 15189:2003]

インフォームドコンセント (Informed consent) : 被験者がある検査行為に参画することを決定するために関連した検査行為のすべての側面についての情報を提供された後、被験者が自主的に検査行為を受けることを確認するプロセス。インフォームドコンセントは、単なる契約だけに基づくのではなく対話に基づくプロセスで、患者の教育や理解のために努めるべきであり、確立された規制・専門的ガイドラインに従うべきである。[ICH の GCP ガイドライン E6]

検査施設責任者 (Laboratory director) : ある検査施設について責任を負い、権限を持つ有能な人物。[ISO 15189; 2003]

客観的証拠 (Objective evidence) : 存在を支持するデータ、又はあることを確認するデータ。客観的証拠は、観察、測定、検査、その他手段を通して取得することができる。[ISO 9000:2000]

技能試験 (Proficiency testing) とは、検査施設が外部で妥当性を確認された材料を用いて、同等の施設の実績に比較して、その実績を計測する正式なプロセス。[ISO/IEC 17000:2004]¹⁴

質保証 (Quality assurance) とは、品質システム内で実施に移され、ある機関が品質に対する必要性を満足するという信任を適切に与えるために必要と証明された、計画された系統的活動のすべてを意味する。¹⁵

委託検査施設 (Referral laboratory) : ある試料が補助検査または確認検査の手順と報告の

¹⁴ ISO/IEC 17000:2004

¹⁵ [ISO 9000]

ために提出されている外部の検査施設。[ISO/WD 15189 v1.05]

標準物質 (Reference material) : その特性の 1 つ以上が十分に均一かつ安定した物質であり、測定方法における使用が適していることが明確に確立されているもの。[ISO ガイド 35:2006]

注 1 : 標準物質は一般的な用語である。

注 2 : 性質は定量的または定性的である。例、性質や種類が明らかになっている。

注 3 : 使用には、測定システムの校正、測定方法の評価、他材料への値の割当、質管理などが含まれる。

注 4 : 標準物質はある測定では単一の目的のためにのみ使用される。

技術評価者 (Technical assessor) : 検査施設の技術的能力の評価を実施する評価者、又は認定の望ましい範囲にある個別の領域についての視察機関。[ILAC G11:07/2006 評価者及び技術専門家の資格及び能力に関する ILAC ガイドライン]

妥当性確認 (Validation) : 特定の用途のための要件が満たされていることの検査及び客観的証拠の提供による確認。[ISO 8402:1994、質管理と質保証—語彙 (用語集)]

**OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE
IN MOLECULAR GENETIC TESTING**



ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT

The OECD is a unique forum where the governments of 30 democracies work together to address the economic, social and environmental challenges of globalisation. The OECD is also at the forefront of efforts to understand and to help governments respond to new developments and concerns, such as corporate governance, the information economy and the challenges of an ageing population. The Organisation provides a setting where governments can compare policy experiences, seek answers to common problems, identify good practice and work to co-ordinate domestic and international policies.

The OECD member countries are: Australia, Austria, Belgium, Canada, the Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Japan, Korea, Luxembourg, Mexico, the Netherlands, New Zealand, Norway, Poland, Portugal, the Slovak Republic, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, the United Kingdom and the United States. The Commission of the European Communities takes part in the work of the OECD.

OECD Publishing disseminates widely the results of the Organisation's statistics gathering and research on economic, social and environmental issues, as well as the conventions, guidelines and standards agreed by its members.

*This work is published on the responsibility of the Secretary-General of the OECD.
The opinions expressed and arguments employed herein do not necessarily reflect the
official views of the Organisation or of the governments of its member countries.*

© OECD 2007

No reproduction, copy, transmission or translation of this publication may be made without written permission. Applications should be sent to OECD Publishing: rights@oecd.org

Table of Contents

Background.....	5
Preface	7
Part I. Principles and Best Practices for Quality Assurance of Molecular Genetic Testing.....	11
1. Scope.....	13
2. Principles and best practices	13
<i>General principles and best practices for molecular genetic testing</i>	13
<i>Quality assurance systems in molecular genetic testing</i>	14
<i>Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance</i>	16
<i>Quality of result reporting</i>	17
<i>Education and training standards for laboratory personnel</i>	19
Part II. Annotations.....	21
Introduction.....	23
General terminology	23
<i>General principles and practices for molecular genetic testing</i>	26
<i>Quality assurance systems in molecular genetic testing</i>	29
<i>Proficiency testing: Monitoring the quality of laboratory performance</i>	31
<i>Ensuring quality in molecular genetic test result reporting</i>	33
<i>Education and training standards for laboratory personnel</i>	35
Glossary	37

Background

Since the 1980s, the use of genetic testing as an aid in diagnosing disease and to predict future disease risk has grown steadily. Genetic testing is also just beginning to be used to inform prescribing of drug therapy based on individual genetic variation (pharmacogenetics). In 2006, testing is offered internationally, through both public and private sector genetic testing services, and there is evidence that human samples and related data are being exchanged across borders in an environment where regulatory and oversight procedures vary significantly between jurisdictions. This expanded use and “internationalisation” of genetic testing raises novel issues and is challenging the current regulatory frameworks governing genetic services.¹

In 2002, OECD’s Working Party on Biotechnology decided to carry out a survey to document the availability and extent of molecular genetic testing throughout the OECD Member countries. It also documented existing quality assurance practices in use in molecular genetic testing laboratories and policies for the handling of samples and genetic data including transfers across borders. Eighteen OECD member countries (Austria, Belgium, Canada, the Czech Republic, Finland, France, Germany, Ireland, Italy, Japan, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, the United Kingdom and the United States) participated in this survey. The results of the survey were published as “Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries”, OECD (2005).

The survey confirmed the steady growth of molecular genetic testing and its widespread availability. The survey also showed that laboratories in all countries use both formal and informal professional referral networks that exist either within or outside each country to send samples across borders. A number of mechanisms are in place in all OECD Member countries to reduce the risk of harm from inappropriate and inaccurate testing and to assure the quality of molecular genetic testing procedures. Some countries have well established licensing, accreditation and certification procedures to

1. “Genetic Testing: Policy Issues for the New Millennium”, OECD, 2000.

provide regulation and oversight and to promote the quality of laboratories involved in medical testing.

However, these regulatory and oversight procedures have not penetrated diagnostic molecular genetic testing laboratories across OECD Member countries to a high degree and with any consistency. One reason for this could be that regulations with which laboratories must comply are not specifically designed for molecular genetic testing. Considerable differences exist in the use of licensing, certification, and accreditation procedures and this poses a number of challenges for molecular genetic testing, particularly with respect to the standards under which tests are performed and results are reported for clinical application, and the training and qualifications required by laboratory personnel.

Consequently, there is uncertainty about terminology and the choice of the most appropriate quality system. There is also a lack of understanding amongst the international community on the mutual acceptability of quality assurance systems. As laboratories increasingly provide their services to both national and international customers there is a need to develop international consensus and best practice to assure consistency in the quality of services available.

The need to take international action to resolve the issues was endorsed by OECD's Committee for Scientific and Technological Policy meeting at ministerial level in January 2004 as well as by OECD health ministers at their meeting in May 2004. OECD Member countries thus agreed to develop guidelines setting out principles and best practices for quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes in consultation with experts and interested parties. This work led to the *Recommendation on Quality Assurance in Molecular Genetic Testing* adopted by the OECD Council on 10 May 2007 (see C(2007)48)² which sets out, *inter alia*, a number of principles and best practices relevant to this field of activity. The Principles are policy recommendations specifically directed to Governments and those involved in the regulation of genetic services. Best Practices are recommendations that aim to provide operational guidance in implementing the Principles and are directed to professional bodies and providers of molecular genetic testing services in developed and developing economies.

2. While a Recommendation of the OECD Council is a non-legally binding document, it represents an important political commitment on the part of the Member countries.

Preface

Genetic tests may be highly predictive of the future health of the individual. They are relevant to healthy people as well as those showing symptoms of a condition and may have important implications for the relatives of the person tested. The single laboratory test to establish a genotype is usually not repeated and its result forms a permanent part of the medical record. Consequently, it is important that services are provided with the appropriate level of support to the patient and their family prior to the offer of a genetic test and following the result. Whilst good laboratory practices and adherence to quality standards are the responsibility of all medical testing laboratories, these features of molecular genetic testing place an enhanced duty on laboratories to assure the quality of their services. Research laboratories play a valuable role in the development and validation of new tests particularly in the provision of genetic testing for rare diseases. Governments, regulators and professional bodies have a responsibility to ensure that all genetic testing services are offered within a quality assurance framework that retains the confidence of the public.

These Guidelines comprise Principles and Best Practices for quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes. The Guidelines seek to assist both OECD and non-OECD Member countries in the development and introduction of appropriate quality assurance procedures to:

- Promote minimum standards internationally for quality assurance systems and molecular genetic testing laboratory practices.
- Facilitate mutual recognition of quality assurance frameworks.
- Strengthen international co-operation and facilitate, where appropriate, the cross-border flow of samples for clinical purposes in accordance with recognised principles for their handling, storage, safety privacy and confidentiality.
- Increase public confidence in the governance of molecular genetic testing.

Principles are directed primarily at governments and those involved in the regulation of genetic services, whereas Best Practices primarily are aimed at professional associations and directors of molecular genetic testing laboratories and others involved in the provision of molecular genetic testing. The ethical and legal principles set out in international declarations and agreements and the diversity of systems and jurisdictions within and between countries have been recognised during the development of these Guidelines.

These Guidelines focus on certain aspects of the provision of genetic services. They concern molecular genetic testing offered in a clinical context, and the quality assurance practices of laboratories that carry out such tests. They do not address testing carried out only for research purposes.

The Guidelines address genetic testing for variations in germ line DNA sequences or products arising directly from changes in heritable genomic sequences that predict effects on the health, or influence the health management, of an individual. They focus on molecular genetic testing for the diagnosis of a particular disease or condition and predictive genetic testing often carried out before any clinical signs of the disease or condition appear. They are relevant to tests for heritable DNA variants that predict the response profile of an individual to a drug or course of therapy and that affect susceptibility to disease, patient prognosis, counselling, treatment and family planning.

Molecular genetic tests require particular consideration since these tests may be performed on asymptomatic individuals and results may have relevance to important lifetime decisions both for the individuals being tested and for their family and children. The Guidelines reflect this particular responsibility of molecular genetic testing and place emphasis on the accuracy of all aspects of the testing and reporting process including forming links to appropriate levels of counselling.

In part, these Guidelines are also relevant and applicable to aspects of clinical cytogenetics testing and biochemical genetic testing. They are not designed to address directly the areas of testing for somatic mutations, variants important in tissue matching, genetic analysis of pathogenic organisms and identity testing, though all share related technologies.

These Guidelines are intended to be evolutionary in nature and will therefore need to be reviewed within four years of adoption and thereafter periodically in light of new genetic knowledge, technological advances, evolution of quality management and societal needs and to ensure that they are achieving the desired objectives.

Part One sets out the Principles applicable to quality assurance in molecular genetic testing together with related Best Practices that were adopted as an OECD Council Recommendation. The Principles provide a framework within which to conceive measures that assure all aspects of quality, including competence to carry out and report molecular genetic tests as well as the education and training of laboratory personnel. The Best Practices are practical means for putting into place that framework. Part Two of the Guidelines contains explanatory Annotations which elaborate on the Principles and Best Practices in Part One. Finally, a glossary of terms as well as a list of other relevant publications is provided.

Part I

PRINCIPLES AND BEST PRACTICES FOR
QUALITY ASSURANCE OF
MOLECULAR GENETIC TESTING

1. Scope

This Recommendation applies to quality assurance of molecular genetic testing offered in a clinical context. It addresses genetic testing for variations in germ line DNA sequences or products arising directly from changes in heritable genomic sequences that predict effects on the health, or influence the health management, of an individual.

It focuses on molecular genetic testing for the diagnosis of a particular disease or condition and predictive genetic testing often carried out before any clinical signs of the disease or condition appear. It is relevant to tests for heritable DNA variants that predict the response profile of an individual to a drug or course of therapy and that affect susceptibility to disease, patient prognosis, counselling, treatment and family planning. It does not address testing carried out only for research purposes.

2. Principles and Best Practices

A. General principles and best practices for molecular genetic testing

Principles

- A.1 Applicable legal, ethical, and professional standards should be respected in the practice of molecular genetic testing.
- A.2. Molecular genetic testing should be delivered within the framework of health care.
- A.3 All molecular genetic testing services should be provided and practised under a quality assurance framework.
- A.4 Informed consent to test should be the norm and should be obtained in compliance with applicable legal, ethical, and professional standards.
- A.5 Pre and post test counselling should be available. It should be proportionate and appropriate to the characteristics of the test, the test limitations, the potential for harm, and the relevance of test results to individuals and their relatives.
- A.6 Personal genetic information should be subject to privacy protection and security in accordance with applicable law.
- A.7 The benefits of cross border exchange of patient samples and personal information for molecular genetic testing should be recognised.

A.8 The use, storage, transfer and disposal of patient samples collected for molecular genetic testing should be subject to applicable legal, ethical and professional standards.

A.9 Advertising, promotional and technical claims for molecular genetic tests and devices should accurately describe the characteristics and limitations of the tests offered.

Best Practices

A.i Regulatory and professional bodies should, as appropriate, review whether the instruments available to manage a quality assurance framework require adaptation and interpretation for laboratories providing molecular genetic testing.

A.ii Laboratories should make available information on the analytical and clinical validity of tests.

A.iii Molecular genetic test results should be reported back to the referring health care professional to enable counselling and healthcare decision-making.

B. Quality assurance systems in molecular genetic testing

Principles

B.1 Governments and regulatory bodies should recognise that accreditation of medical laboratories is an effective procedure for assuring quality.

B.2. All molecular genetic testing results for clinical care purposes should be reported by competent laboratories, as established by accreditation or other equivalent recognition consistent with these Guidelines.

B.3 Accreditation and other equivalent recognition should be based on internationally recognised standards and guidelines to facilitate mutual recognition of molecular genetic testing services.

B.4 The requirements adopted by legal, regulatory and professional bodies for laboratories to be recognised as competent through an accreditation or equivalent recognition should be accessible, clearly stated, and effective.

B.5 Regulation and incentives should be introduced to facilitate the development and implementation of accreditation or other equivalent recognition.

B.6 Impediments to achieving the requirements for accreditation or other equivalent recognition should be identified and addressed.

B.7 Governments and/or regulatory bodies should ensure that systems are in place to monitor and address instances where laboratories do not meet quality assurance requirements.

B.8 Governments should encourage international collaboration for the development, verification, availability and use of reference materials for molecular genetic testing.

B.9 Governments should encourage international collaboration for the development and validation of molecular genetic tests.

Best Practices

B.i All laboratories reporting molecular genetic testing results for clinical care purposes should be accredited or hold an equivalent recognition. Research laboratories carrying out molecular genetic testing which are not accredited nor hold an equivalent recognition should arrange for such results to be verified and reported by a laboratory holding such an accreditation or recognition.

B.ii Internationally accepted standard terminology and nomenclature should be adopted and used consistently with respect to quality assurance systems.

B.iii Technical assessors acting on behalf of accreditation bodies or bodies delivering equivalent recognition should have qualifications, training and experience relevant to molecular genetic testing.

B.iv Laboratories should have policies and procedures to document the analytical validity of all tests performed.

B.v Laboratories should have policies and procedures to regularly evaluate internal quality control measures and to document findings and any corrective actions taken to address deficiencies.

B.vi Laboratories should make available to service users current evidence concerning the clinical validity and utility of the tests they offer.

B.vii Developers, manufacturers, health care professionals and laboratories, as well as other relevant groups, should collaborate to establish the clinical validity and utility of tests, particularly for rare conditions.

B.viii Laboratories should cooperate with relevant national and international institutions to collect, develop, verify and make available reference materials for molecular genetic tests.

B.ix Laboratories should use available reference materials and/or family-specific (private) mutation controls where appropriate and available.

C. Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance

Principles

C.1 The performance of laboratories offering clinical molecular genetic tests should be measured.

C.2 Governments, regulatory and professional bodies should support the availability of and access to proficiency testing.

C.3 Providers of proficiency testing schemes should be competent to provide such schemes, as established by accreditation or equivalent recognition.

C.4 Accreditation or equivalent recognition should be the basis for the international recognition of proficiency testing scheme providers.

C.5 Governments, regulatory and professional bodies should take steps to encourage laboratories to participate in accredited proficiency testing schemes or, when not available, to use alternative methods to assess the quality of the tests they perform.

C.6 Systems to monitor laboratory performance, and address persistent poor performance, should be in place.

Best Practices

C.i Proficiency testing providers and professional bodies should collaborate to establish acceptable performance levels for laboratories offering molecular genetic tests.

C.ii Regulatory and professional bodies responsible for monitoring laboratory performance against agreed standards should identify persistent poor performance and ensure that timely corrective actions are taken and documented.

C.iii Proficiency testing schemes should be structured to assess all phases of the laboratory process, including result reporting.

C.iv Providers of proficiency testing should develop and modify proficiency testing schemes to take into account the evolution of analytical methods.

C.v Laboratories should participate in a proficiency testing scheme for every disease for which they test, where such schemes are available. When not available, they should participate in alternative methods relevant to the tests they perform.

C.vi Laboratories should make the fact that they participate in proficiency testing publicly known.

C.vii Individual laboratory performance in proficiency testing schemes may be disclosed on a voluntary basis by the laboratory concerned but should not be made public by proficiency testing scheme providers unless so required by law.

D. Quality of result reporting

Principles

D.1 All laboratories should issue molecular genetic testing results in the form of a written and/or electronic report to the referring clinician or health professional.

D.2 Within jurisdictions where reports may be issued directly to patients, governments, regulatory and professional bodies should encourage all laboratories performing clinical molecular genetic tests to recommend that patients consult an appropriate clinician or health care professional to help them understand the implications of the test result.

D.3 Governments and regulators should require that in issuing and archiving reports, all laboratories comply with applicable law and regulations, including those concerning the confidentiality of information.

D.4 The interpretation of molecular genetic test results should be appropriate to the individual patient and clinical situation and should be based on objective evidence.

Best Practices

D.i Reports should communicate information effectively taking into account that the recipient may not be a specialist health care professional.

D.ii Reports should be timely, accurate, concise, comprehensive, and communicate all essential information to enable effective decision-making by patients and health care professionals.

D.iii Reports should use applicable internationally accepted terminology and nomenclature including identification of reference sequences.

D.iv Laboratories should inform service users of the patient and family information the laboratory requires to ensure the appropriateness of the test request and to interpret the results.

D.v In jurisdictions that allow laboratories to enter reports into a conventional or electronic patient record, all essential and relevant elements should be included.

D.vi Reports should include at a minimum the following information:

1. Identification that unequivocally links the report to the patient.
2. The name of the referring health care professional and contact information.
3. The indication for testing and specific medical information where it is relevant to test interpretation.
4. The test performed and the methodology used (including the scope of the analysis, the limitations of the test and its analytical sensitivity and specificity).
5. The primary sample type where necessary for the interpretation.
6. The date of receipt of the sample.
7. The name and location of laboratory(ies), including any referral laboratory(ies), which performed the actual testing on the sample.
8. The test result.
9. An interpretation of the result in the context of the indication for testing and all other information provided to the laboratory.
10. The identity of the individual approving the report.
11. Laboratory contact information.
12. The date of issue of the report.

D.vii Where appropriate, the test report should also include the following information:

1. A recommendation for genetic counselling by a qualified health care professional.
2. Implications for other family members.
3. Recommendations for follow-up testing.

D.viii All the essential and relevant elements of test results and interpretation reported by a referral laboratory should be included in the report to the health care professional who ordered the test.

E. Education and training standards for laboratory personnel

Principles

E.1 Laboratory personnel should have appropriate professional qualifications that meet recognised standards, underpinned by education and training, to assure laboratory competence in the provision of molecular genetic testing.

E.2 Standards for laboratory accreditation or other equivalent recognition should require that all molecular genetics personnel have a combination of education, training, skills and experience that ensures their competence.

E.3 Existing specialist education and training programmes relevant to molecular genetic testing that meet recognised standards should be formally adopted by governments, regulatory and/or professional bodies.

E.4. Development of educational and training programmes should be encouraged where they do not exist.

E.5. Relevant government or professional authorities should recognise medical genetics as a discipline comprising both a clinical and a laboratory specialty.

E.6 Where governments, regulators and professional bodies recognise medical and scientific qualifications awarded by foreign institutions, such recognition should be extended, as appropriate, to equivalent qualifications in molecular genetic testing.

E.7 All personnel involved in molecular genetic testing should practice within the framework formed by applicable legal, ethical and professional standards.

Best Practices

E.i Measures to assure professional competence should be established. These measures should be comparable to those applied in other areas of laboratory medicine. They should include systems to validate requirements for education, training, qualifications and skills specific to molecular genetic testing.

E.ii Appropriate specialist qualifications, education and training standards for individuals directing molecular genetics laboratories should be established. The minimum qualification required to direct a laboratory should be an MD or PhD or a recognised equivalent qualification. Educational requirements should include formal training in molecular

genetics and where available, certification in the specialty of clinical laboratory molecular genetics, or another relevant discipline.

E.iii Laboratory directors should ensure that all laboratory personnel have relevant training and have their competence documented prior to performing molecular genetic testing for the purpose of reporting a diagnostic result on any patient material.

E.iv Education and training in genetics should be recognised by regulatory and/or professional bodies as an essential element to strengthen professional competence to deliver molecular genetic testing.

E.v Laboratory directors should ensure that all personnel involved in molecular genetic testing participate in continuing education and training programmes appropriate to their roles and designed to further develop and maintain competence.

E.vi Comparison of specialist education and training systems between jurisdictions should be facilitated as a means to establish equivalence.

Part II

ANNOTATIONS

Introduction

1. The purpose of these Annotations is to provide additional information on the Principles and Best Practices found in Part One of the Guidelines. The Annotations follow the structure of the Principles and Best Practices. For ease of reference, Principles or Best Practices to which a specific annotation alludes to are included in parentheses at the end of the relevant paragraph.
2. These Guidelines offer principles and best practices for quality assurance in molecular genetic testing for clinical purposes. They are addressed to all those involved in the regulation and provision of molecular genetic testing. The Guidelines are intended to assist both OECD and non-OECD governments in the development and introduction of their standards for quality assurance systems and molecular genetic testing laboratory practices. The Guidelines recognise the existence of regional, national and international quality assurance frameworks and seek to facilitate their mutual recognition.
3. OECD Member countries have expressed the view that internationally and mutually recognised quality assurance systems are essential to securing and maintaining public confidence and ensuring the comprehensive availability of services through international collaboration. This mutual recognition can only be achieved through international consensus on minimum common standards to assure consistency in the quality of molecular genetic testing services.
4. Whilst most OECD Member countries have mechanisms in place to reduce the risk of inappropriate and inaccurate molecular genetic testing, these regulatory and oversight procedures have not penetrated molecular genetic testing laboratories across OECD Member countries to a high degree and with any consistency. It has been suggested that many factors may contribute to this, including uncertainty about terminology and the choice of the most appropriate quality system.

General terminology

5. The Guidelines apply to molecular genetic tests offered in a clinical context.
6. For the purpose of these Guidelines, quality assurance means all those planned and systematic activities implemented within a quality system, and

demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfil requirements for quality.³

7. The Guidelines acknowledge that different mechanisms or procedures exist across OECD Member countries to promote quality assurance in laboratory medicine. Instruments relevant to quality assurance may include: accreditation, licensing, certification, proficiency testing, internal quality control measures, documentation of policies and procedures, and/or assurance of personnel competence that may include certification or registration of laboratory personnel.

8. Accreditation is a procedure by which an authoritative body gives formal recognition that a body is competent to carry out specific tasks.⁴ It is a public recognition of a laboratory's competence. It is only granted after a thorough on-site assessment by technical assessors of the management, environment, policies and procedures of the laboratory in addition to specific scientific/technical competences measured against external standards. Accreditation is also applicable to organisations providing proficiency testing. The Guidelines also conceive of equivalent recognition (see paragraph 24). In 2003, the OECD quality assurance survey provided evidence that accreditation is the most effective way to improve quality assurance, but it is not widespread in diagnostic molecular genetic testing laboratories in OECD Member countries.⁵

9. International standards are relevant to the design of jurisdiction specific accreditation systems. The ISO 15189 standard is relevant to all general medical laboratories but not specific to molecular genetic testing laboratories. The related ISO 17025 standard is designed for the accreditation of testing and calibration laboratories of all types. These standards are not themselves accreditation systems but may be referred to by the authoritative bodies that award accreditation.

10. Accreditation standards related to clinical laboratories place emphasis on having an effective quality assurance system in place; on a commitment to meeting the needs of patients and their doctors as users of laboratory services; and on a need for a continuous cycle of quality improvement at the centre of all policy making and operational decisions.

11. Establishing the competence of a laboratory through an accreditation procedure includes an assessment of the laboratory infrastructures and all

3. [ISO 9000].

4. [ISO/IEC17000:2004].

5. "Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Report of a Survey of 18 OECD Member Countries", OECD (2005).

internal quality control and quality assessment measures. For example, to achieve accreditation a laboratory must, amongst other requirements, be adequately staffed by personnel with appropriate qualifications and training. It must maintain adequate documentation, including standard operating procedures for analytical tests. In addition it must demonstrate external assessment of its tests preferably through participation in a recognised laboratory proficiency testing scheme. It may also be obliged to demonstrate satisfactory performance and show that it is responsive to shortcomings demonstrated through proficiency testing as well as deviations in performance discovered as a result of routine internal laboratory quality control measures.

12. In contrast, licensing is a legal permit or a formal permission from a constituted authority or governmental agency to operate a laboratory. It may involve documenting the existence, institutional accountability and, in general terms, the activities of the facility, for example the types of service provided. In return, the laboratory is officially registered and may be publicly listed. Practice amongst licensing authorities varies. The granting of a licence may or may not require a formal audit of policies, procedures or practice by the responsible authority. In some jurisdictions licensing authorities require formal accreditation (see paragraph 8).

13. Certification is a procedure by which a third party gives written assurance that a product, process or service conforms to specific requirements.⁶ Certification is a well-recognised indicator of the quality management of an organisation but it is less stringent than accreditation. It involves a procedure by which a third party gives written assurance that a product, process or service conforms to specific requirements but does not require examination of specific competences against external standards. ISO9001:2000 is an example of a certification standard that can be applied to any manufacturing process or service. In contrast, a certification programme for persons that is accredited to ISO/IEC 17024 requires examination of the competence of persons.

14. Proficiency testing schemes are systems to determine laboratory performance for particular fields of testing.⁷ They allow a laboratory to compare its performance for an individual test or technique against that of other laboratories. Typically, a proficiency testing scheme provides a number of biological samples of known and validated genotype to participating laboratories. Laboratories are asked to genotype the samples

6. [ISO/IEC17000:2004.].

7. Based on UKAS Accreditation of Providers of Proficiency Testing Schemes for Laboratory Testing. 2005.

and return their reports to the proficiency testing scheme organiser. Genotype accuracy is assessed by a panel of experts and individual comments on performance are returned to participating laboratories. Laboratories are asked to act on shortcomings to improve their performance. Proficiency testing schemes may also assess the reporting practices of the participating laboratories, by providing mock clinical scenarios with the proficiency testing samples and asking participants to interpret the genotype results in the context of the clinical scenario and to report their findings in their usual reporting format.

1. General principles and practices for molecular genetic testing

15. Molecular genetic testing within the scope of these Guidelines may have important consequences for the health and well-being of an individual and their relatives. Therefore, support to the individuals concerned, appropriate to the potential outcomes of testing is important. The test may be used to support a diagnosis, or may be used to predict, with variable certainty, later onset of disease. In jurisdictions where permitted, genetic testing may be carried out to determine carrier status or for pre-implantation or prenatal testing. (A.2)

16. The Principles specify that all genetic testing services should be subject to a quality assurance framework. In this context, a framework is considered to be the totality of the mechanisms that directly or indirectly affect the quality of a laboratory service. These may include statutory, non statutory, regulatory and/or professional mechanisms such as code of practices and clinical guidelines. (A.3)

17. A process leading to informed consent is a necessary step for medical procedures including molecular genetic testing and the responsibility of health care professionals. Exceptions are recognised in regulation, law, and professional guidelines. Within these Guidelines informed consent is intended as a safeguard to ensure the patient's autonomy and to provide an opportunity to learn and understand information with respect to both the positive and negative consequences of a molecular genetic test. Informed consent should be considered as a process, following a dialogue, not simply a contractual agreement and should strive for patient education and understanding. The nature and duration of the process may vary depending on the patient, his/her age and ability to consent, and the nature of the molecular genetic test. The process leading to informed consent should follow established regulation or professional guidelines. For some tests, in particular for predictive or pre-symptomatic testing, it may take the form of a written statement describing the risks and benefits and limitations of genetic testing for the patient to read and sign before the evaluation and/or

test is performed. Documenting evidence of an informed consent process should be preserved in the patient record. Information such as length of time the sample will be stored, duty to re-contact if samples might be retested (*e.g.* due to relevant advances in knowledge and technologies), possible secondary use(s), potential third-party access to samples, procedures to protect confidentiality (coding/de-identification), may also be included. Relevant international recommendations and declarations on informed consent include the (1997 UNESCO) Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights; the (2003 UNESCO) International Declaration on Human Genetic Data; and the (2005 UNESCO) Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (A.4)

18. Together with the offer of a genetic test, consideration must be given by a health care professional to the need for pre-and post-test genetic counselling. For the purpose of these Guidelines, genetic counselling is the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease. This process integrates the following:

- Interpretation of family and medical histories to assess the chance of disease occurrence or recurrence.
- Education about inheritance, testing, management, prevention, resources and research.
- Counselling to promote informed choices and adaptation to the risk or condition.⁸

19. The nature and duration of counselling should be dependent on the type of genetic test, its context and its potential outcomes. Genetic counselling provides individuals and families with a heritable disorder with accurate, full and unbiased information and offers support in the decision making process. It may be a complex process, which seeks to help families to cope with the diagnosis of a heritable disorder, to face its implications and to make decisions on the basis of their medical and non-medical options. It is of particular relevance in predictive and pre-symptomatic testing. Counselling ensures that the individual's prerogatives include autonomy of choice to undertake or not to undertake the test, freedom from third party pressures, and that confidentiality is respected. (A.5)

8. [National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A New Definition of Genetic Counselling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.]

20. Thousands of molecular genetic tests are available to patients at risk of heritable single gene conditions. Most of these conditions are very rare. Given the large number of genetic disorders, and the need to design and validate a specific set of diagnostic assays for each, no single country can be self-sufficient in the provision of molecular genetic testing. This results in exchange of patient material and genetic testing across national borders. In 2003, the OECD quality assurance survey reported that at least 18 000 samples crossed 18 OECD Member countries' borders. Transborder flow is clearly a mechanism to fill a significant gap in the availability of tests for rare disorders in many countries. The Principles recognise the need to enable and facilitate this exchange through clearly stated, transparent, internationally agreed standards and procedures. (A.7)

21. Molecular genetic testing involves the processing and exchange – sometimes across borders – of diagnostic tissue samples and clinical details. These are personal data that may be considered sensitive. Such exchange should be facilitated, as appropriate, except where the OECD privacy guidelines are not substantially observed, including their security safeguards principle. The OECD *Guidelines on the Protection of Privacy and Transborder Data Flows* and *Guidelines for the Security of Information Systems and Networks* provide minimum standards for the protection of personal data and the security of the systems and networks used for their processing and exchange. These OECD Privacy Guidelines provide that, in general, Member countries should refrain from restricting the flow of personal data across countries where the Guidelines are substantially observed. They also provide that restrictions may be imposed in respect of certain categories of personal data (*e.g.* sensitive data) for which no equivalent protection has been provided in the other country. Furthermore, the storage, retention and use of samples, records and reports are subject to legal, ethical and professional standards. Examples are the (1997 UNESCO) Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights; the (2003 UNESCO) International Declaration on Human Genetic Data; and the (2005 UNESCO) Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. (A.6; A.8)

22. Best Practices recognise that the principal instruments to manage a quality assurance framework for medical laboratories are already available and should be used for molecular genetic testing. Best Practices suggest that they may however require adaptation and interpretation. This may include the training of technical assessors, promotion of quality assurance schemes, availability of reference materials, promotion and extension of proficiency testing schemes and drafting of competencies specific to molecular genetic testing personnel. (A.i)

23. Best Practices recognise that laboratories are responsible for ensuring that test results are fit for their clinical purpose by setting and maintaining the quality of their analytical methods, and the methods used are appropriate for the given clinical application. The Best Practices also draw special attention to the communication between the clinicians and the laboratory providing the testing. (A.ii; Aiii)⁹

2. Quality assurance systems in molecular genetic testing

24. Principle B2 refers to the concept of “equivalent recognition”. This should include assessment of competence in services provided, including technical competence and relevant specialist education and training; and also compliance with relevant legal, professional and quality management standards. (B2)

25. Where accreditation or equivalent recognition is based on the same or compatible standards, such as ISO 15189 and ISO/IEC 17025, there is the potential for achieving similar levels of competence internationally. The mutual recognition arrangement (MRA), contemplated by the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), provides a basis for equivalence of laboratory services and is a base for laboratory accreditation reciprocity between countries. International comparability in genetic test quality assurance standards is essential to retain public confidence in molecular genetic testing. (B.3)

26. The type of instrument applied will depend on the nature and scope of oversight. Regulatory and/or professional oversight can be effective. Intervention should occur when necessary and should be appropriate to the risk of an erroneous genetic test result. The intent, meaning and process by which regulations are developed and administered should be transparent. Regulators must be able to justify their decisions and provide regulations that are practical and useful to implement. For example, the licensing of a molecular genetic testing laboratory does not contribute directly to the quality of its output. However, it may be a valuable tool which is used by authorities to monitor service providers. It may indicate a particular requirement for oversight, particularly where highly predictive tests, such as prenatal diagnosis, are offered. By contrast, accreditation is a powerful tool to improve quality assurance. It requires having the laboratory assessed against external standards by independent audit. (B.4)

9. The Best Practice is based on ISO 15189, 5.6.2, which requires that “The laboratory shall determine the uncertainty of results, where relevant and possible”.

27. The implementation of regulation and appropriate incentives can act as major drivers to promote the quality of molecular genetic testing. The Guidelines recognise as a principle that achieving and maintaining compliance with the standards of accreditation or equivalent recognition requires resources to achieve this objective. They also recognise that establishment of formal arrangements for evaluation and benchmarking of processes, and structures to encourage performance improvement are necessary. (B.5, B.6)

28. Principles encourage active dissemination of quality standards through training and facilitation. Regular monitoring and specific actions may be necessary to ensure that standards are being met and performance improvements are maintained. (B.6, B.7)

29. For most molecular genetic tests in use today, there are no reference materials available. The objective of the Principles is to encourage international collaboration and the establishment of appropriate mechanisms or programmes¹⁰ for the collection, development, verification and use of reference materials. To achieve this, it is also necessary to facilitate cross-border flow of diagnostic samples when needed for precise diagnosis or as reference/quality control materials, as stated in Principle A7. (B.8)

30. International collaboration is particularly important for certain tests, including those for rare diseases and new tests, in establishing analytical and clinical validity. (B.9; Bvii)

31. Research laboratories play a valuable role in the development and validation of new tests particularly in the provision of genetic testing for rare diseases. Characterization of mutations in rare diseases is not always available in an accredited or recognized equivalent molecular genetic testing laboratory for a number of reasons, including the fact that the infrequency of such conditions makes this activity resource-prohibitive for such laboratories. Consequently, characterization of mutations in rare diseases is often only undertaken by a small number of research laboratories in the world that are studying causative genes and recruiting affected families to further the research in this area. The Best Practice recommends that results of clinical importance which are to be used for health care are verified and reported within an acceptable quality assurance framework. (Bi)

32. The OECD 2003 survey of quality assurance molecular genetic testing laboratory practice revealed a lack of clarity and consistency in the adoption and use of the existing terminology relevant to quality assurance; for example, different meanings are often assigned to the terms ‘accreditation’, ‘certification’ and ‘licensing’. Governments, regulatory and professional

10. For example: The US Centers for Disease Control and Prevention Genetic Testing Quality Control Materials Program (GTQC), EUROGenest.

bodies should encourage consistent use of internationally agreed terminologies and nomenclature. (B.ii)

33. The policies and procedures to document the analytical validity of tests should be sufficient to satisfy external assessment. (B.iv)

34. Information pertaining to the clinical validity and utility of a test, relevant to the patients served, should be made available to service users (healthcare professionals and patients). It should be based on relevant existing medical guidelines and peer reviewed literature and may include or be supplemented by in-house studies appropriate for peer review. Sources of data should be cited. (B.vi)

35. Clinical validation of a genetic test reflects its ability to correctly classify individuals with respect to their disease status or risk. Measurements of validity include sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value¹¹. Predictive values are heavily dependent on the prevalence of the condition in the population being tested. As a result a test may be clinically valid when applied to individuals from a high risk population, but not so when applied to the general population. Thus, an assessment of who should be offered the test is part of the assessment of clinical validity. Clinical utility refers to the anticipated effect(s) of the clinical use of the test result, including on health outcomes, recognising that a variety of factors influence this outcome. (B.vi; B.vii)

3. Proficiency testing: monitoring the quality of laboratory performance

36. For the purpose of these Guidelines, the term “proficiency testing” is taken in a broad sense to include assessment of all phases of the laboratory analytical process, including test result reporting. Some proficiency testing programmes may also refer to the term external quality assessment. In these Guidelines the terms are deemed to be equivalent.

37. Across OECD Member countries, proficiency testing for many molecular genetic tests has not been implemented on a routine basis. This limitation is particularly evident for rare diseases and for diagnostic tests being performed in a research context. The large number of gene target

11. Important limitations of molecular genetic tests are 1) that they may not detect every mutation associated with a disorder and 2) that the clinical presentation cannot always be predicted from the variants detected. A single gene can have many different mutations and these can occur anywhere along the gene. In addition, the frequency of common mutations may vary among population groups. An understanding of the detection rate of the test for the patient’s subpopulations is often crucial in defining their residual risk in the event of a negative test result.

specific molecular genetic tests means that it is not practicable to provide a proficiency testing scheme for each genetic test. In addition, considering the large variability in methodologies and diagnostic approaches, the comprehensive availability of proficiency testing remains challenging.

38. The Guidelines recommend the use of an external review process and recommend that organisations providing proficiency testing schemes should be competent to do so as established by accreditation or equivalent recognition. This recommendation is based upon the requirements contained in the International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing (ILAC-G13:2000) and on ISO/IEC Guide 43-1:1996.¹² This ISO Guide gives recommendations for the development and operation of proficiency testing schemes and provides a basis for recognition of equivalence of Proficiency Testing schemes between jurisdictions. (C.3, C.4)

39. Many genetic diseases are rare and testing may be carried out by only one or a few laboratories in the world which are studying the causative genes, have recruited affected families and have developed in-house assays. This makes development of proficiency testing schemes for these disease services impractical since they rely on the possibility of comparing practices, on the participation of a minimum number of centres for inter-laboratory sample exchange and on a critical volume of testing. The Principles acknowledge these issues and include provisions for disease testing for which proficiency testing is unavailable by recommending under Principle C.5 that alternative methods for measuring laboratory performance should be made available.¹³ The Best Practices encourage laboratories to make use of these alternative methods. Alternative methods include blind sample exchanges and review of results between laboratories, blind repeat testing, testing by different independent methods, and correlation of results to clinical and laboratory parameters. If practicable, blind sample exchanges between laboratories is the preferred approach. These alternative methods could also include generic schemes designed to test laboratory performance of individual steps in the analytical process (*e.g.* DNA sequencing). (C.5, C.v)

12. ISO/CASCO 322: ISO/IEC Guide 43: Proficiency Testing by inter-laboratory comparisons -Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes. 1996.

13. The principle is based on CSLI document GP29-A: "Validation of Laboratory Tests When Proficiency Testing is not available".

The Guidelines recognise as a principle that systems to monitor and address poor performance in proficiency testing are needed. In the context of these Guidelines, the term ‘systems to monitor proficiency testing’ refers to the procedures and statistical techniques needed to adequately establish whether or not each participant laboratory has met satisfactory performance levels. For example, proficiency tests can, by design, include statistical techniques to monitor a participant’s performance. These statistics can be used to determine a participant’s performance variability, identify general trends and spot inconsistencies. Procedures must be in place to provide laboratories with the appropriate feedback. (C.6)

40. The Guidelines recognise that in establishing acceptable performance levels, collaboration between proficiency testing providers and professional bodies is necessary. (C.i)

41. To ensure that standards are being met and effectively address persistent poor performance, regular monitoring and documentation of corrective actions are necessary. Regulatory and professional bodies should consider what body will have authority to intervene in case standards are not being met and what interventions these will be. (C.ii)

4. Ensuring quality in molecular genetic test result reporting

42. For the purpose of these Guidelines, the test result report is the factual presentation of results of tests done in a laboratory useful for patient management and counselling.

44. When genetic testing is ordered to determine a genotype associated with disease, predisposition to a disease, or to predict an individual’s response to a medicine, the genotype, in itself, can be uninformative or misinterpreted if appropriate test, patient or family-specific information is not taken into consideration. Genetic test results may have implications for other family members, and it is important that the health-care professional receiving the report understands these implications. For carrier, pre-symptomatic and susceptibility testing, the patient is often asymptomatic and the test result may be the sole indicator of increased risk. As such, it is essential that the test result report communicates the certainty or uncertainty of the analytic test result, its limitations and, where appropriate, the implications for the patients tested and their family.

45. Principles recommend that all laboratories reporting clinical molecular genetic test results issue a written and/or electronic report to the referring health professional. Within the Guidelines, health professionals are persons authorised by local and/or national bodies to use molecular genetic tests for patient counselling and/or management. Health professionals may include

physicians, nurses, midwives, physician assistants, and genetic counsellors. (D.1)

46. While it is recognised best practice that genetic test results should be provided to patients by a health care professional, this does not always happen. Some jurisdictions permit ordering of genetic tests directly by members of the public, and such individuals may receive results without the involvement of a health care professional. In other situations, patients may receive a copy of their genetic test report which has also been sent to their health care professional. This Principle seeks to ensure that all patients receiving reports directly from a laboratory also receive a recommendation to consult a health care professional about the result and its possible implications. (D.2)

47. The report should be clear and complete, to ensure both understanding of the test result by health-care professionals (who may not be familiar with the technologies used) and subsequent effective communication with the patient. The Guidelines recommend that when reporting the results of a molecular genetic test, the laboratory should report the test result, information on the method by which it was reached and the genetic interpretation of the result. Test results may have far reaching consequences for the individual patient and their family particularly in the case of a highly penetrant disorder. (D.i, D.ii)

48. For historical reasons, a number of common mutations have names that do not conform to standard nomenclature schemes. To avoid confusion, the Best Practices recommend that the common designation of such mutations continue to be used alongside standardised nomenclature. Reports should indicate which system is being used. (D.iii)

49. The utility of a molecular genetic test report is often dependent on the accuracy and adequacy of information provided to the laboratory. The Best Practices recommend that all essential and relevant elements necessary for the laboratory to perform appropriate testing should follow the patient specimen through the entire testing process including the transfer of a specimen to a referral laboratory. (D.iv, D.viii)

50. A referral laboratory is an external laboratory to which a sample is submitted for a specialist, supplementary or confirmatory examination procedure and testing. It is important that the integrity of the report from the referral laboratory is maintained in the report provided to the health care professional (D.viii)

51. Information provided by the referring health care professional and used in the interpretation of the genotype may include: relevant demographic information, clinical data and information about a family history and clinical

sensitivity and specificity. The interpretation should be developed to ensure that the recipient of the report is able to understand the clinical usefulness and limitations of the test result. Where the quantity or quality or the adequacy of the sample received may affect the result, this should be noted in the report. Identification must unequivocally link the patient to the report. (D.vi)

5. Education and training standards for laboratory personnel

52. Personnel should be educated and trained to possess expert knowledge of genetic principles, the technologies employed, the limitations of the tests used, an appropriate understanding of the clinical implications of the test result and how to communicate this information. (E.1)

53. Laboratory accreditation standards or other equivalent recognition should require that all personnel who provide and interpret clinical molecular genetic tests have a combination of education, training and experience appropriate for their role in a diagnostic molecular genetics laboratory. (E.2)

54. Many jurisdictions have regulations and guidelines for specialist qualifications, education and training in laboratory medicine. Governments and professional bodies are encouraged to establish regulations and guidelines relevant to the practice of diagnostic molecular genetics where they are not available. The Guidelines also recognise that linking molecular genetic testing to an appropriate clinical speciality is an important means to promote professional competency. Moreover, education and training programmes and requirements leading to specialist competence in molecular genetic testing can be strengthened by being accountable to a medical genetics or other recognised professional discipline. (E.3, E.5)

55. Lack of specialist training programmes in molecular genetics may lead to inadequate availability of competent staff with consequences for quality assurance. Education and training programmes may be necessary to meet the growing personnel requirements of diagnostic molecular genetic testing laboratories. Jurisdictions lacking such programmes are encouraged to consider the adoption or development of such programmes. (E.4)

56. The definition of core competencies for diagnostic molecular genetic testing laboratory personnel at all levels may differ across jurisdictions and even within the same country. The Guidelines recognise that there is a need to facilitate mutual recognition of equivalent qualifications and establish mechanisms for comparison of specialist education and training programmes between jurisdictions. (E.6, E.vi)

57. All personnel involved in the analytical process of a molecular genetic test should have sound knowledge of the ethical and legal principles guiding their profession. (E.7)

58. An appropriately educated and trained laboratory director is a key influence on quality markers in diagnostic molecular genetic testing. Whilst qualification and certification of laboratory directors is regulated in a number of jurisdictions, this is often limited to recognition of an MD without regard for relevant specialty training or certification. Governments and/or professional bodies, as applicable, should establish a process whereby an MD, PhD, or recognised equivalent, as well as formal training in molecular genetics are deemed important qualifications for a director of a molecular genetics laboratory. A recognised equivalent may be defined by governments and/or professional bodies within each jurisdiction. Training of a diagnostic molecular genetics laboratory director should be appropriate to their role and, at a minimum, provide the knowledge and skills to 1) review test request for appropriateness, 2) validate and perform tests, 3) identify and interpret molecular abnormalities, 4) communicate this information to referrers whether specialists or non-specialists, and 5) assume the day-to-day responsibilities for the operation of a molecular genetics laboratory 6) establish and ensure the maintenance of a quality management system. (E.ii)

Glossary

The following definitions are provided for ease of reference. They are drawn from definitions commonly used in international instruments and do not represent an effort by OECD to agree on interpretations of these definitions or develop new ones. The source material reference is acknowledged in square brackets following the definition.

Accreditation is a procedure by which an authoritative body gives formal recognition that a body is competent to carry out specific tasks. [ISO/IEC 17000: 2004]

Audit: systematic, independent and documented process for obtaining evidence and evaluating it objectively to determine the extent to which audit criteria are fulfilled. [ISO 9000: 2000 Quality Management Systems: Fundamentals and Vocabulary]

Competence is the product of basic academic, postgraduate and continuing education, as well as training and experience of several years in a medical laboratory. [ISO 15189: 2003].

Informed consent: a process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness in a particular testing act, after having been informed of all aspects of the act that are relevant to the subject's decision to participate in the act. Informed consent is a process, following a dialogue, not simply a contractual agreement, should strive for patient education and understanding and should follow established regulation or professional guidelines. [Based on ICH Good Clinical Practice Guidelines E6]

Laboratory director: competent person with responsibility for, and authority over a laboratory [ISO 15189: 2003].

Objective evidence: data supporting the existence or to verify something. Objective evidence may be obtained through observation, measurement, test, or other means. [ISO 9000: 2000]

Proficiency testing is the formal process by which laboratories measure their performance against that of their peers using externally validated materials. [ISO/IEC 17000: 2004]

Quality assurance means all those planned and systematic activities implemented within a quality system, and demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfil requirements for quality. [ISO 9000: 2000]

Referral laboratory: external laboratory to which a sample is submitted for a supplementary or confirmatory examination procedure and report. [ISO/WD 15189 v1.05]

Reference material: material, sufficiently homogeneous and stable with respect to one or more specified properties, which has been established to be fit for its intended use in a measurement process. [ISO Guide 35:2006]

Note 1: Reference material is a generic term.

Note 2: Properties can be quantitative or qualitative, *e.g.* identity of substances or species.

Note 3: Uses can include the calibration of a measurement system, assessment of a measurement procedure, assigning values to other materials, and quality control.

Note 4: A Reference Material can only be used for a single purpose in a given measurement.

Technical assessor: an assessor who conducts the assessment of the technical competence of the laboratory or inspection body for specific area(s) of the desired scope of accreditation. [ILAC G11:07/2006 ILAC Guidelines on Qualification and Competence of Assessors and Technical experts.]

Validation: confirmation by examination and provision of objective evidence that the requirements for a specific intended use are fulfilled. [ISO 8402; 1994 Quality Management and Quality Assurance - Vocabulary (Glossary)]