

資料0

「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理 社会的課題抽出と社会環境整備」班 第1回班会議

<配布資料>

| | | ページ |
|------|--------------------------|-----|
| | 議事次第 | 別紙 |
| | 参加者リスト | 別紙 |
| 資料0 | 配布資料 (1) | 1 |
| 資料1 | 公募要項抜粋 (5) | 2 |
| 資料2 | 研究計画概要 (4) | 7 |
| 資料3 | 事前評価結果 (2) | 11 |
| 資料4 | AMED 小杉班事後評価結果 (4) | 13 |
| 資料5 | 吉岡先生資料 (7) | 17 |
| 資料6 | 山田先生資料 (3) | 24 |
| 資料7 | 櫻井先生資料 (8) | 27 |
| 資料8 | 後藤先生資料 (8) | 35 |
| 資料9 | 武藤香織先生・太宰様資料(10) | 43 |
| 資料10 | 「提言」へのご意見1 (4) | 53 |
| 資料11 | 「提言」へのご意見2 (8) | 57 |
| 資料12 | AMED PSPO コメント (3) | 65 |
| 資料13 | AMED 提言イメージ(2017年4月) (5) | 68 |
| 資料14 | 厚労省安藤様からのご連絡 (1) | 73 |
| 資料15 | データヘルス推進特命委員会提言抜粋 (3) | 74 |
| 追加資料 | 川目先生資料 | 別冊 |

資料 1

令和 2 年度

厚生労働科学研究費補助金公募要項
(二次)

令和 2 年 3 月 9 日

厚生労働省大臣官房厚生科学課

A D 倫理的法的社会的課題研究事業

1 研究事業の方向性

(1) 倫理的法的社会的課題研究事業の現状（研究事業以外の施策を含む）

ゲノム、ICT、人工知能（AI）等の新たに生み出された科学技術を社会実装してより一層イノベーションを推進していくことが重要であるが、これらの新たな技術がもたらす倫理的、法的、社会的諸問題（以下、「ELSI（※）」という）が、既存の社会的枠組に与える影響が大きいことも予想されている。

この影響が、イノベーション推進にブレーキをかけることがないように、新たな技術がもたらす ELSI を抽出し、その影響度等に応じて必要な政策を立案、実施することが必要である。特に、厚生労働分野は国民生活と密接する部分が多く、国民の関心も高いものの、**健康・医療関連に特化した具体的な ELSI の課題の抽出、解決に向けた研究は国内では十分行われていないことが指摘されている**

そこで、ゲノム、ICT、人工知能（AI）等の新たな科学技術の開発とこれらの新たな科学技術がもたらす ELSI の研究を両輪とする研究開発を行うことによりイノベーションを加速させることを目指す。

※ELSI : Ethical, Legal and Social Issues（倫理的・法的・社会的課題）

(2) 倫理的法的社会的課題に対する研究事業の方向性

最先端の科学技術の進展がもたらす倫理的、法的、社会的課題について、健康・医療に特化した国内特有の政策課題に関する報告は平成 30 年度まで包括的には行われておらず、新たな研究事業として、人文社会科学及び自然科学の様々な分野の視点から具体的な課題の抽出やその重要度等の評価を行う。

研究事業の成果を踏まえ、科学的根拠に基づき社会的便益、社会的コスト、意図せざる利用等を予測し、その上で利害調整を含めた制度的枠組の構築について検討を行い、必要な政策を講じる。

(3) 研究事業全体の目標と成果

ゲノム分野においては、平成 31 年より遺伝子パネル検査を用いたがんゲノム医療が実用化され、さらには全ゲノム解析を用いた研究等も進められている。ゲノム医療を進めるに当たっては、**適切なゲノム情報の取扱い、ゲノム解析等の結果判明する偶発所見への患者サポート対応やカウンセリング体制の強化、国民に対するゲノム・遺伝子に関する知識の普及啓発や教育の充実等といった ELSI を解決し、国民が安心してゲノム医療を受けるための環境整備を進める必要がある。**

また、AI 分野においては、内閣府を中心に関係省にて策定された「人間中心の AI 社会原則」が平成 31 年 3 月に公開され、同年 8 月には総務省が「AI 利活用ガイドライン」を公開した。保健医療分野での AI 利活用は、医療従事者の負担軽減、医療の均てん化、新たな診断方法や治療方法の創出等の効果が期待でき、本邦においても、例えば AI を搭載した内視鏡診断支援ソフトウェアが薬事承認される等、AI の社会実装が本格化している。このような中、AI を診断・治療支援等の保健医療分野で使用する際に生じる ELSI について、引き続き検討を行う必要がある。

(4) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究との関係性について
AMED 研究に該当研究はない

A D - 1 公募研究課題

(1) 研究課題名

国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るための課題整理とガイドライン作成に向けた研究(20A D O 1 0 1)

(2) 目標

ゲノム分野においては、2019年よりがん遺伝子パネル検査を用いたゲノム医療が開始され、さらに2020年度からは全ゲノム解析等を用いた研究が進められる予定である。ゲノム医療の推進のために、適切なゲノム情報の取扱い、患者サポート体制の強化、国民に対するゲノム・遺伝子に関する知識の普及啓発や教育の充実等といった倫理的法的社会的課題(ELSI)を整理し、それらを解決した上でゲノム医療を推進できるようにするためのガイドラインを作成し、継続的な議論が行うために必要な体制整備を行い、国民が安心してゲノム医療を受けるための環境整備を進める必要がある。

(3) 求められる成果

- ①ゲノム医療推進に伴うELSIの整理
- ②上記整理を踏まえた、ゲノム医療推進のためのELSIガイドラインの作成
- ③ガイドライン作成後の継続的な議論が行える体制の提言

(4) 研究費の規模等※

研究費の規模： 1課題当たり年間 4,500千円程度※(間接経費を含む)

研究実施予定期間： 最長3年間 令和2年度～令和4年度

新規採択課題予定数： 1課題程度※

※ 研究費の規模等はおおよその目安となります。研究費の規模及び新規採択課題予定数等については、今後の予算成立の状況等により変動することがあります。

(5) 採択条件(【 】内は条件を満たしていることを示す書類等)

- ・ ELSIに関する専門的知識を有する者が研究代表者または研究分担者として研究に参画していること。
- ・ 研究代表者はELSIに関する委員会等の委員としての複数の活動実績があること。
- ・ ELSIに関わる幅広い分野の専門知識を有する研究分担者との連携構築が可能であること。
- ・ ELSIに関する学会、患者会等からの協力が得られること。【関係学会等から協力が得られることを示す書類等】
- ・ 研究分担者又は研究協力者として、若手研究者・女性研究者を研究班に参画させるよう努めること。

A D - 2 公募研究課題

(1) 研究課題名

保健医療分野における人工知能（AI）の利活用により生じる倫理的法的社会的課題の抽出及び重要度評価と対応策の提言のための研究（20A D O 201）

(2) 目標

AI を保健医療分野に用いた際の倫理的法的社会的問題（ELSI）を解決し、国民が安心してAI を享受できる環境整備の政策提言に活用可能な成果を得る。

(3) 求められる成果

- ・ 保健医療分野におけるAI の利活用について、国内外の規制状況、倫理的・法的・社会的課題に係る議論の状況の調査、課題の整理を行い、AI に特徴的な課題を抽出する。なお、既に社会実装されているAI だけでなく、中長期的に社会実装が想定される製品・サービスに伴い生じうる課題についても検討すること。
- ・ AI に特有の倫理的事項について、AI 開発・利活用に関与する者が活用できる資料を作成する（例 従来の倫理指針の内容に追加して考慮すべき事項について、研究計画の策定時、倫理審査時に参照可能な資料。AI を利用する医療関係者向けに留意すべき倫理的事項を教育するための資料。）。

(4) 研究費の規模等※

研究費の規模： 1 課題当たり年間 3,000～4,000 千円※（間接経費を含む）

研究実施予定期間： 最長2年間 令和2年度～令和3年度

新規採択課題予定数： 1 課題程度※

※ 研究費の規模等はおおよその目安となります。研究費の規模及び新規採択課題予定数等については、今後の予算成立の状況等により変動することがあります。

(5) 採択条件

- ・ 国内外の医療関係法制に関する専門的知識を有する者、AI に関する専門的知識を有する者及び ELSI に関する専門的知識を有する者が研究代表者又は研究分担者として研究班に参画していること。
- ・ 保健医療分野におけるAI 利活用に関して、国民の意見を反映できる研究班体制となっていること（一般国民を対象とした調査の実施、患者団体や市民団体等の関係団体の研究班への参加、協力などが研究計画に明記されていること）
- ・ 研究分担者又は研究協力者として、若手研究者・女性研究者を研究班に参画させるよう努めること。

資料 2

国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備

1 研究目的

【研究目的】

研究の目的、必要性及び特色・独創的な点について、適宜文献を引用しつつ、1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。

なお、記入にあたっては以下の点に留意すること。

- ・当該研究計画に関して現在までに行った研究等、研究の最終的な目標を達成するのに必要な他の研究計画と、当該研究計画の関係を明確にすること。
- ・研究期間内に何をどこまで明らかにするか、各年度の目標を明確にしたうえで記入すること。
- ・当該研究の特色・独創的な点については、国内・国外の他の研究でどこまで明らかになっており、どのような部分が残されているのかを踏まえて記入すること。

【期待される効果】

厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性、間接的な波及効果等（民間での利活用（論文引用等）、技術水準の向上、他の政策上有意な研究への発展性など）が期待できるか）を中心に600字以内で記入すること。

なお、記入にあたっては、当該研究がどのような厚生労働行政の課題に対し、どのように貢献するのか等について、その具体的な内容や例を極力明確にするよう留意すること。

【流れ図】

研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

【研究目的】※1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。

莫大な量のゲノム情報を生成する次世代シーケンサーが臨床現場で実用化されており、その解析力の飛躍的な進歩は、遺伝情報の取扱いに必然的なパラダイムシフトをもたらしている。2019年より保険診療としてがん遺伝子パネル検査が開始された。難病の遺伝学的検査においても、次世代シーケンサーを用いた多くの検査が可能となっている他、AMEDのIRUD研究事業では、全エクソーム解析が主体であり、全ゲノム解析による研究事業も開始されている。

臨床検査として網羅的遺伝子解析を実施する場合、医療者が患者・家族に情報伝達をする際の留意事項や説明事項を明確化するガイドラインとして、研究代表者が中心となって「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」で「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：がん遺伝子パネル検査を中心に。その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針」をまとめた。この提言は、適切なゲノム情報の取扱い、ゲノム解析等の結果判明する二次的所見への患者サポート対応や遺伝カウンセリング体制の強化なども含むものとなっている。

今回計画している研究では、これらの提言を、遺伝医学及び癌診療関係研究者・医療者のみならず、患者、一般市民、倫理社会科学系研究者、法律家も含めた検討によってさらにブラッシュアップするとともに、患者・医療者関係の課題以外に、一般市民の遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実、遺伝カウンセラーなどの専門家の人材養成などの在り方や具体的な方策についても同時に検討する。その検討には、提言を社会実装する際のコスト・ベネフィットや、遺伝子検査ビジネスにおける不適切なゲノム情報の利用、その他の意図せざる情報利用への対策など及びその他の具体的な課題の抽出や重要度の評価も含むものとする。

そのため、下記のタイムスケジュールで研究を行う。

- ① ゲノム医療推進に伴う ELSI の整理（令和2年度—3年度）
- ② 上記整理を踏まえた、ゲノム医療推進のための ELSI ガイドラインの作成（令和2年度—3年度）
- ③ ガイドライン作成後の継続的な議論が行える体制の構築（令和3年度—4年度）

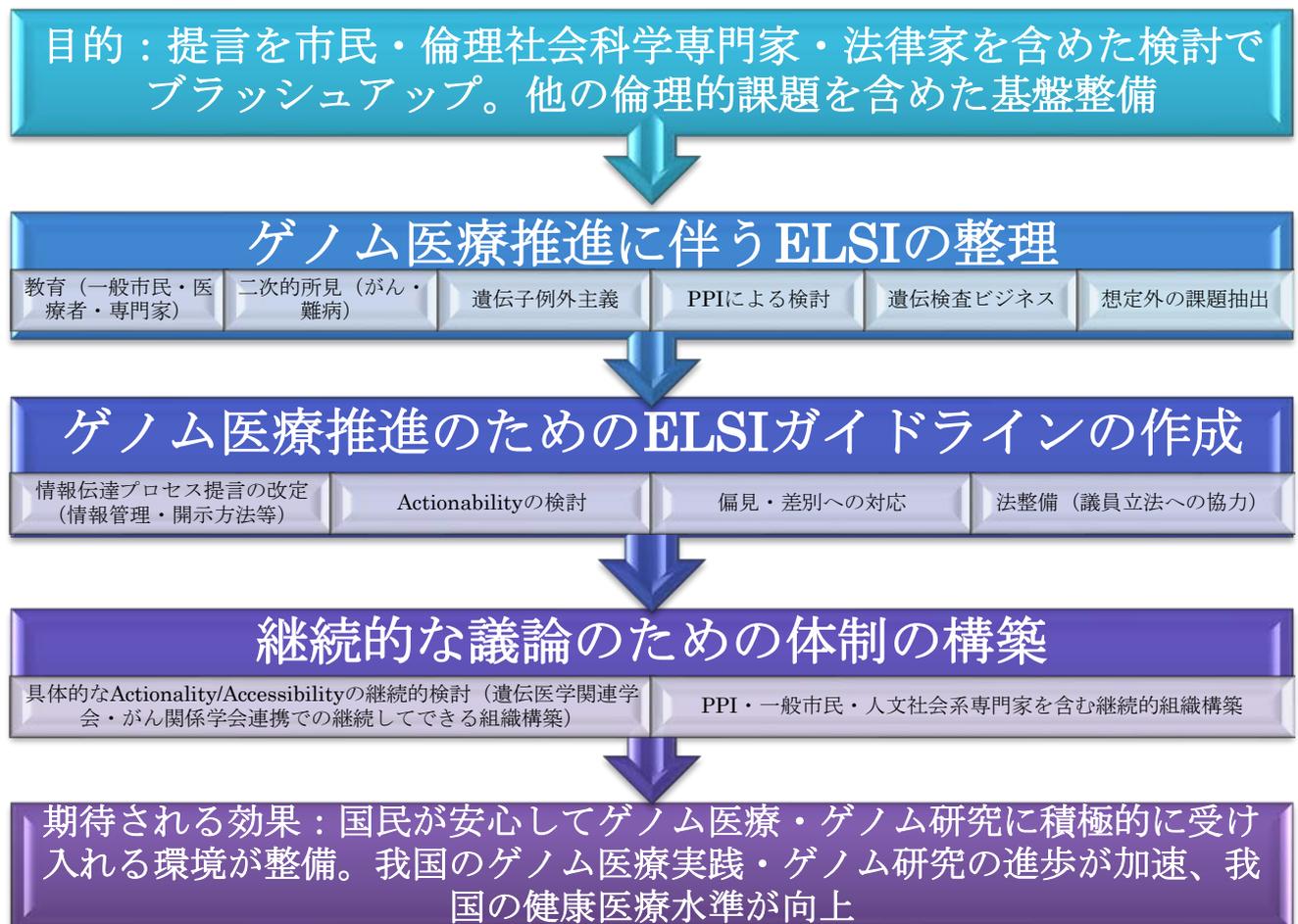
上記の提言の対象内容については、ベストプラクティスが定まっていないことが欧米視察で明らかとなっており、この提言は世界的に見ても先進的なものである。ブラッシュアップすることは意義が大きい。

【期待される効果】※600字以内で記入すること。

ゲノム情報は、一生変化せず、血縁者間で共有されている性質より、疾病の予防や早期発見・早期治療などの健康管理に重要な情報である。一方で、究極の個人情報とも言われ、適切な配慮のもと取り扱う必要がある。そのため、ゲノム情報の不適切な取扱いを阻止するための方針を明確にし、さらに一般人におけるゲノム情報の特性の理解を促進することを目指す。本研究により、ゲノム医療やゲノム研究に伴う倫理的法的社会的問題が解決され、国民が安心してゲノム医療を受けたり、全ゲノム解析などのゲノム研究に積極的に参加したりできるための環境が整備される。その結果、我が国のゲノム医療実践やゲノム研究の進歩が加速され、我が国の健康医療水準の向上に寄与する。

ゲノム医療において先んじて保険診療化されているがん遺伝子パネル検査の実践における課題を明確化することにより、今後さらに拡大が予想されるゲノム医療体制の充実に資する。特に、充実させることが急務であると以前より指摘され、ゲノム医療の拡大に伴って体制整備への要望が多方面から指摘されることは確実であるにもかかわらず、現在保険診療化されていない遺伝カウンセリングの通常診療化への道筋が開ける。遺伝カウンセリングの通常診療化は、必要な患者・家族への遺伝カウンセリングの提供を促進するとともに、病院も遺伝カウンセラーの雇用が促進されるため、より多くの優秀な人材を養成することが可能になる。

【流れ図】



2 研究計画・方法

研究目的を達成するための具体的な研究計画及び方法を 1, 600字程度 で記入すること。
なお、記入にあたっては以下の点に留意すること。

- ・ 当該年度の研究計画・方法を明確にすること。
- ・ 研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の具体的な役割を明確にすること。特に、量的・統計的調査を行う場合は、疫学、統計調査の専門家の関与について記入すること（別紙2にも氏名等を記入すること）。
- ・ 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と年次計画との関係がわかるように記入すること。
- ・ 本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境の状況を踏まえて記入すること。
- ・ 臨床研究においては、基本デザイン、目標症例数及び評価方法等を明確に記入すること。
- ・ アンケート等による量的・統計的な調査を行う場合は、質的調査ではなく多数を対象とした量的・統計的な調査とする理由、調査対象の属性・要件、調査票の配布数と期待回収数（サンプルサイズ）の決定方法、核心的な質問項目の具体的な質問内容を記入すること。
- ・ 海外調査（情報収集を主な目的とした学会参加を含む）を行う場合は、既存資料やインターネットで明らかになっていること、明らかになっておらず現地を訪問して明らかになること、調査対象の機関名等と選定理由、調査対象とのこれまでのコミュニケーションの状況について記入すること。

① ゲノム医療推進に伴う ELSI の整理（令和2年度—3年度）

ゲノム医療を推進させるのに必要な課題の抽出を下記の内容を含んで実施する。専門家による頻回の班会議および関連学会・団体等へのフィードバックによる意見聴取によって実施する。

- ・ 一般市民から医療従事者まで広く国民全体の遺伝リテラシー向上と双方向的な遺伝医学・ゲノム医学の知識・理解の向上のための検討（教材作成方針の検討を含む）（渡邊、平沢他）
- ・ 遺伝カウンセラー等の遺伝医療専門職の効果的な教育の整備のための検討（川目・三宅・小杉）
- ・ 遺伝子例外主義の背景・問題点の抽出とそれからの脱却のための検討（吉田・櫻井・平沢・井本）
- ・ 個別化予防・医療を目指すゲノム医療・遺伝医療の現場で重要な患者・市民参画（PPI）体制の整備（ゲノム医療当事者団体との連携およびPPIをがんゲノム医療中核拠点病院から実装）（武藤香織・太宰）
- ・ がん遺伝子パネル検査保険収載後の具体的課題の検討（山田・金井・井本）
- ・ 難病エキスパートパネル、二次的所見の取扱いの検討（全国遺伝子医療部門連絡会議・難病専門医ネットワークとの協働）（後藤）
- ・ 海外視察による遺伝医療・がんゲノム医療についての情報収集を継続して実施。これまでに、6か国（米英仏豪伊西）、21施設、187名に面談、遺伝カウンセリング陪席などにより、遺伝医療制度、倫理社会的問題、領域ごとの遺伝カウンセリングの状況、遺伝カウンセラーの養成状況、二次的所見への対応を含むがんゲノム医療の状況、WES/WGSにおける二次的所見対応状況などに関する実質的で詳細な情報を入手できた。現場でしか確認できない情報をアップデートする（小杉）

② 上記整理を踏まえた、ゲノム医療推進のための ELSI ガイドラインの作成（令和2年度—3年度）：

- ・ 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班で作成された「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」（その1及びその2）について、ディスカッションを深め、改定作業を行い、**ELSI部分をより充実**させる。具体的には解析によって得られた遺伝情報の管理、遺伝性疾患の原因遺伝子が同定された場合の患者や家族への開示、遺伝学的検査の結果に基づく偏見・差別の防止、法整備など、生殖細胞系列バリエーションの同定と開示によって生じる諸課題を検討する。（がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 SFWG/ICWG と連携も：平沢、武藤学、金井）
- ・ 開示が考慮される二次的所見についての actionability summary report の継続的な作成（櫻井・西垣・井本）
- ・ がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リストの更新（井本・西垣・小杉）

③ ガイドライン作成後の継続的な議論のための体制の構築（令和3年度—4年度）の検討を実施する

研究代表者は、日本遺伝カウンセリング学会理事長、日本遺伝子診療学会理事長、全国遺伝子医療部門連絡会議次期理事長、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 SFWG 座長であり、上記の研究は関連学会等との綿密な連携によって実施する：

- ・ 日本人類遺伝学会倫理審議委員会（委員長：吉田）
- ・ 日本遺伝カウンセリング学会倫理問題検討委員会（委員長：山田）
- ・ 日本遺伝子診療学会 E L S I 委員会（委員長：渡辺）
- ・ 認定遺伝カウンセラー協会（理事：西垣）
- ・ 日本遺伝性腫瘍学会学術教育委員会（平沢）
- ・ 日本生命倫理学会（副代表理事：浅井、理事：武藤香織）
- ・ 一般社団法人ゲノム医療当事者団体連合会（代表理事：太宰）

また、関連研究事業との連携し、オールジャパン体制を構築する。

- ・ 厚生労働行政推進調査事業「難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究」（分担研究者：武藤香織）
- ・ 厚生労働科研「難病ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの実態調査と教育システムの構築に資する研究」（班長：三宅）
- ・ 厚生労働科研「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」（班長：難波）
- ・ AMED 事業 IRUD（拠点病院取纏：小杉）

資料3

別表 事前評価結果（研究者通知用）

研究事業名（年度）：倫理的法的社会的課題研究事業（令和2年度）

研究者名：（研究代表者） 小杉 眞司

研究課題名：国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備

| |
|---------|
| 課題の採択結果 |
| 採択 |

○評価点数 5点中 **4.7** 点（平均点 3.6点）
（ ）内は全研究課題の平均点

○評価点数の分布

| 点 数 (x) | $x \leq 2.50$ | $2.50 < x \leq 2.75$ | $2.75 < x \leq 3.00$ | $3.00 < x \leq 3.25$ | $3.25 < x \leq 3.50$ | $3.50 < x \leq 3.75$ | $3.75 < x$ |
|------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
| 課 題 数 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |

【評価委員会のコメント】

評価できる点、推進できる点

- ・ 研究代表者らの出した提言を基に、早いペースで「ゲノム医療推進のための ELSI ガイドライン」を作成し、作成後の議論の体制構築を成すことを評価する。代表者がすでに行ってきた研究の成果により、本研究の基盤はできている。それをブラッシュアップすることにより研究期間内に具体的・実地的な成果が期待できる。ゲノム医療推進に伴う ELSI の整理がすでに一応行われており、そのうえでガイドラインの対象も具体化されているのは良い。これまでの実績の上に発展させるべき項目が具体的に明示されている。
- ・ 「ゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るために、具体的に「遺伝カウンセリングの通常診療化を目指すこと」を挙げている点
- ・ 「ELSI への対応」として必要な方策を構築する意義を有している。本申請は、臨床実装に適切なゲノム医療担当者が多く研究分担者として参画しているところが利点であり、ELSI 検討、ガイドライン策定が、即時にシームレスに我が国の診療に生かされる可能性がある。
- ・ 多機関の多様な専門家が含まれており、ELSI ガイドラインの作成を議論する体制としてはよい。必要な分野の研究分担者が参画している。医学系を中心に倫理・法・患者団体を加え、多様な視野から研究が企画・実施される体制である。構成も全国的で、力量の高い研究者を配し、内容の濃い研究となろう。
- ・ 市民参画の視点も取り入れられている。
- ・ 研究の分担具合も的確で、研究計画として優れている。

疑問点、改善すべき点その他助言等

- 20名の研究者のうち、女性は3名、男性17名は全員医師、女性3名は非医師というジェンダーおよびジェンダーによる職種の偏りがある点
- ゲノム医療は「がん」だけではない。未診断疾患イニシアチブ(IRUD)やオミックス解析におけるゲノム解析研究が、早いスピードで臨床実装されつつある。またゲノム解析による早期診断が先進治療につながり、それらの治療の保険収載も始まっている。このような背景より、本申請を見直し、研究目的、研究計画としては、がんゲノム医療、がんパネル検査に留まるELSI検討を超えて、広く全ゲノム解析実行におけるELSI検討、ガイドライン策定として、スピード感をもった計画に修正することを条件として採択したい。
- 継続的な議論のための体制の構築については、もう少し具体化されているとよかったが、研究計画の年限内に一定のめどが立つとよい。
- 班会議や海外調査が重要な研究活動となると思われるが、メンバーが全国に散らばっており、経費計画上、旅費が十分でないのではないかと。
- 参加する研究者が代表者も含めてそれぞれ様々な研究計画をもっており、各人の応募中の計画を含めるとエフォート率が100パーセントをはるかに超える者も複数あり、エフォート管理に疑問なしとしない。計画通りに本研究計画を進めることができるか、期待した成果を上げることができるか、一抹の不安が残る。
- 本研究については、政府が進める全ゲノム解析等実行計画の実行に沿った研究にする必要があるため、あらかじめ、研究のスケジュール感について厚生労働省とよく相談されたい。また、がんや難病領域の検討会等における議論を適切に把握し本研究班の検討内容を政策に直結させるため、研究班に、がんに関する全ゲノム解析等に関する部会の構成員である横野恵氏を加えることを提案する。特段の事情によりそれが困難な場合は、その理由とともに厚労省に相談され、政策研究の今後の進め方について相談されたい。

資料 4

31 医研開第 5932 号
令和 2 年 3 月 19 日

国立大学法人京都大学大学院医学研究科
教授 小杉 眞司 殿

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
理事長 末松 誠



「ゲノム創薬基盤推進研究事業」事後評価結果について（通知）

当該事業の課題評価委員会において実施しました事後評価の結果を、下記のとおり通知します。

記

事後評価結果

課題管理番号： 19kk0305006h0003
研究課題： 医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究
評 価：
・総合評価： 7.9 点 / 10 点満点（1～10 点）
・コメント： 別添参照

以上

問合せ先

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
基盤研究事業部 バイオバンク課
朝重、笹又、堀越、高橋、高井
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1
読売新聞ビル 21F
TEL: 03-6870-2228 FAX 03-6870-2246

令和元年度実施
ゲノム創薬基盤推進研究事業
事後評価書面審査コメント集

医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究
【京都大学】

令和2年1月

1. 研究開発進捗状況に関する評価

1-1 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

コメント

二次的所見等のゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関し、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」を作成・公開する等、研究は計画的に進められている。

また、各種の専門学会への働きかけや市民への啓蒙活動等優れた成果を挙げている。

2. 研究開発成果に関する評価

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされたか

コメント

3年間の研究開発期間中に関係者からの声も拾い上げつつ成果をまとめたことは評価に値する。結果としてカウンセリング、エキスパートパネル等現実に不足しているリソースの在り方についての提言ができたと言える。

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」に関し、「その1：がん遺伝子パネルを中心に」、「その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における擬態的方針」、並びに「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマルリスト暫定案」を作成・公開する等、予定した成果が順調に得られており、医療分野、特にゲノム医療の進展に大きく貢献することができた。

一方、①主治医、検査をオーダした医師、疾患関連専門医、ゲノム解析者と各所属機関の役割や責任が明確でない、②ACMG 指定 59 遺伝子の位置づけが明確でない、③患者の「希望」が強調され、疾患の重篤性、治療可能性、検査オーダ時の予測可能性等に関する個別性を考慮するか明確でない、④法的検討が最後に入れ込まれた印象があり検討がまだ不十分である、といった問題点が存在しており、今後の改善に期待したい。

3. 実施体制に関する評価

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・十分な連携体制が構築されていたか

コメント

実施体制は研究代表者により適切にまとめられており、分担研究者がそれぞれ異なる課題を担当し、他の研究グループや学会と連携して研究が進められた。

班会議を頻回に開催し、十分な連携体制、進捗管理がとられた。また、海外視察が若手認定遺伝カウンセラーにより行われたことは、若手育成の面でも評価できる。

4. 今後の見通しに関する評価

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

コメント

本研究班の今後の発展として多数の方針が立てられており、ゲノム医療、医学研究の普及・進展に大きな貢献することが期待できる。

5. その他の事項に関する評価

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表等科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

コメント

生命倫理、安全対策に対する法令等は遵守されていた。
若手後継者の育成やキャリアパス支援の面で良い成果を挙げた。
まんが教材の作成等、一般市民に対するアウトリーチ活動は活発になされた。

6. 総合評価

コメント

成果物として、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」を公開したこと、及び一般市民向けのまんが教材の作成によるアウトリーチ活動や若手研究者に海外視察の学会発表をさせたことは人材育成として評価され、研究計画が適切に実施された。

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」に関し、がんの遺伝子パネル検査における二次的所見の対応の参考になった。

がんゲノム医療が社会実装される時期に、ゲノム情報の開示に関する様々な調査・提言を実施できたことは評価される。

クリニカルシーケンスにおける用語の統一、Incidental Findings/Secondary Findings等の患者への開示に際した方針やその際に起こり得る問題点等を関連学会と密に連携し、最終的に医療現場で利用できる提言の形でまとめたことは評価できる。

また、今後も小児腫瘍におけるガイドンス作成に関わっていただきたい。

さらに、治療法や予防法がでてくるであろう遺伝性疾患の variants が Secondary Findings として見つかることが想定されるため、Secondary Findings の開示遺伝子リストについて、議論を継続していただきたい。

資料5

がん遺伝子パネル検査における 生殖細胞系列バリエーションに関する実態調査

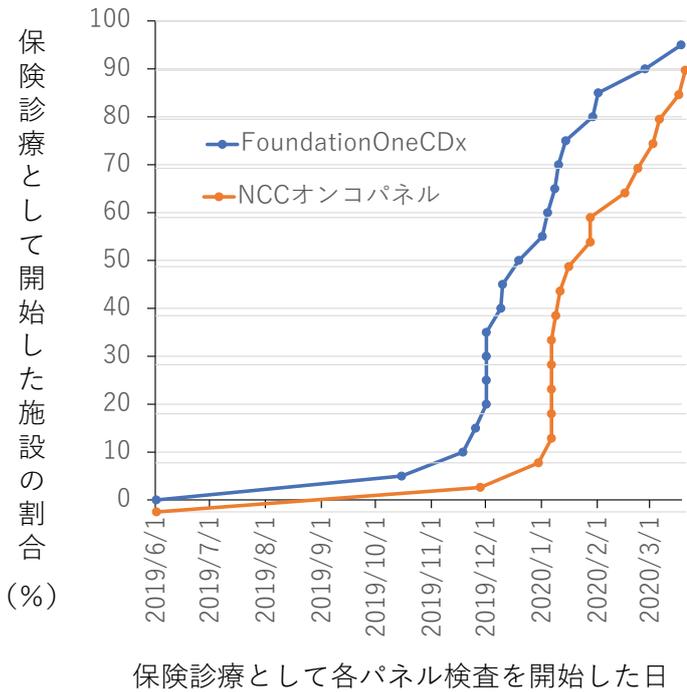
京都大学医学部附属病院腫瘍内科 吉岡正博

20200905

がん遺伝子パネル検査における生殖細胞 系列バリエーションに関する実態調査

- がんゲノム医療中核拠点病院連絡会議 二次的所見ワーキンググループにおいて、がんゲノム医療の提供体制の質向上を目的として上記アンケート調査が行われた
- 今回は、京都大学医学部附属病院（中核拠点）と、その連携施設（19施設）に関するデータを供覧する（合計20施設）
- 対象検査：OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム（NCCOP）、FoundationOne CDx（F1CDx）
- 対象期間：保険診療化から2020年5月末まで

保険診療として各パネル検査を開始した日



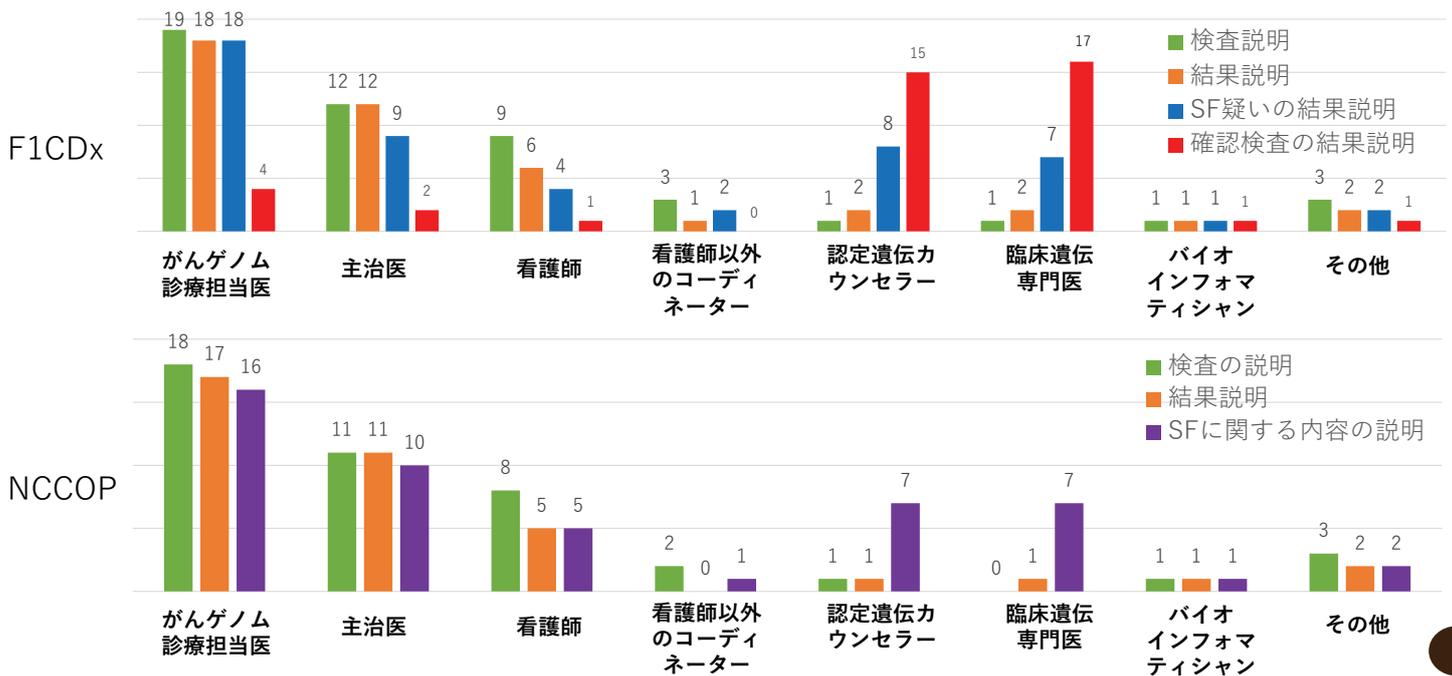
保険収載：2019年6月1日

FoundationOne CDx
・開始準備中 1施設

NCCオンコパネルシステム
・開始準備中 2施設

各検査の各段階における説明担当者(複数回答可)

20施設中。ただし、F1検査前の説明担当者のCGCに関する項目のみ19施設中。



検査結果を患者や開示対象者に開示できたか？

- F1CDx…開示できた：233件、開示できなかった：20件

開示できなかった理由

- 検体都合により検査が正常に終了しなかった：9件
- 患者が亡くなったもしくは重篤であり、かつ結果を本人以外に開示することを希望していない：8件
- 患者が亡くなり、かつ家族等から問い合わせがない：1件
- 患者の状態が悪化し、検査の続行を取り止めた：1件
- 入院中であり結果開示が遅れている：1件

- NCCOP…開示できた：110件、開示できなかった：11件

開示できなかった理由

- 検体都合により検査が正常に終了しなかった：7件
- 患者が亡くなったもしくは重篤であり、かつ結果を本人以外に開示することを希望していない：3件
- 患者が亡くなり、かつ家族等から問い合わせがない：1件

二次的所見

| Potentially Actionable SF Gene List | | | NCC Oncopanel | | Founda tion One CDx | 開示推 奨度 | T-only panel における Germline testの必要性 |
|-------------------------------------|---|-----------|---------------|----------|------------------------------|-----------|--|
| Gene | Major Phenotype | 備考 | tumor | germline | tumor | 注1 | 注2 |
| APC | FAP | | ○ | ○ | ○ | AAA | △ |
| ATM | Breast Ca | | ○ | | ○ | A | ○ |
| BAP1 | Malignant Mesothelioma etc. | | ○ | | ○ | B | |
| BMPRI1A | Juvenile Polyposis | | | | | AA | |
| BRCA1 | HBOC | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| BRCA2 | HBOC | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| BRIP1 | Ovarian Ca | | | | ○ | A | ◎ |
| CDH1 | Diffuse Gastric Ca | | | | ○ | AA | ○ |
| CDK4 | Melanoma | | ○ | | ○ | B | ○ |
| CDKN2A | Melanoma/Pancreatic Ca | | ○ | | ○ | A | ○ |
| CHEK2 | Breast Ca | | ○ | | ○ | A | ○ |
| EPCAM | Lynch | Deletion | | | | AA | |
| FH | Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca | | | | ○ | B | ○ |
| FLCN | Birt-Hogg-Dube syndrome | | | | ○ | B | ○ |
| MAX | HPPS | | | | | B | |
| MEN1 | MEN1 | | | | ○ | AAA | ○ |
| MET | GIST | | ○ | | ○ | B | |
| MLH1 | Lynch | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| MSH2 | Lynch | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| MSH6 | Lynch | | | | ○ | AAA | ◎ |
| MUTYH | MAP | Biallelic | | | ○ | AA | ◎ |
| NBN | Breast Ca | | | | ○ | A | |
| NF1 | NF1 | | ○ | | ○ | A | △ |
| NF2 | NF2 | | | | ○ | AA | ○ |
| PALB2 | Breast Ca | | ○ | | ○ | AA | ◎ |
| PMS2 | Lynch | | | | ○ | AAA | ◎ |
| POLO1 | Colon Ca | | ○ | | ○ | B | |
| POLE | Colon Ca | | ○ | | ○ | B | ○ |
| POT1 | Malignant Melanoma | | | | | B | |
| PTEN | PTEN hamartoma | | ○ | ○ | ○ | AA | △ |
| RAD51C | Ovarian Ca | | ○ | | ○ | A | ◎ |
| RAD51D | Ovarian Ca | | | | ○ | A | ◎ |
| RB1 | Retinoblastoma | | ○ | ○ | ○ | AAA | △ |
| RET | MEN2 | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| SDHA | HPPS | | | | ○ | A | |
| SDHAF2 | HPPS | | | | ○ | AA | ◎ |
| SDHB | HPPS | | | | ○ | AA | ◎ |

| | | | | | | | | | |
|---------|------------------------|-----------|--|--|---|---|----|-----|---|
| SDHC | HPPS | | | | | ○ | AA | ◎ | |
| SDHD | HPPS | | | | | ○ | AA | ◎ | |
| SMAD3 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | A | | |
| SMAD4 | Juvenile Polyposis | | | | ○ | ○ | AA | ○ | |
| STK11 | Peutz-Jeghers | | | | ○ | ○ | AA | △ | |
| TERF2IP | | | | | | | B | | |
| TERT | Acute Myeloid Leukemia | | | | | | B | | |
| TGFBR1 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | A | | |
| TGFBR2 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | ○ | A | |
| TMEM12 | Pheochromocytoma | | | | | | B | | |
| TP53 | Li-Fraumeni | | | | ○ | ○ | ○ | AA | △ |
| TSC1 | Tuberous Sclerosis | | | | ○ | ○ | ○ | AA | ○ |
| TSC2 | Tuberous Sclerosis | | | | | | ○ | AA | ◎ |
| VHL | VHL | | | | ○ | ○ | ○ | AAA | ◎ |
| WT1 | WT1-related Wilms | | | | | | ○ | AA | ○ |

(注1) 二次的所見が明らかになった際の開示推奨度

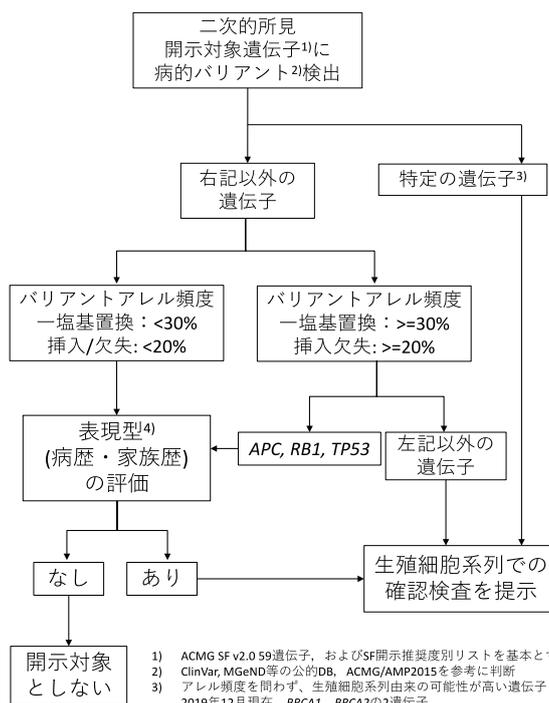
| Grade (開示推奨度) | 説明 |
|---------------|--|
| AAA | ・我が国で変異キャリアに対する診療方針のガイドラインが存在する(ミニマムリスト2019.1.21版のもの) |
| AA | ・ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍原因遺伝子 ・NCCN ガイドラインのうち、下記の主要論文で一致して開示推奨されているもの |
| A | ・NCCN ガイドラインの内、下記の主要論文での開示推奨が一致していないもの ・下記の主要論文で一致して強い開示推奨あるもの ・ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子 |
| B | ・一論文でのみ開示推奨のあるもの |

(注2) T-only panel で germline mutation を疑った検査をするか?

| Grade | 説明 | 根拠 |
|-------|-----------------------|---|
| ◎ | 必ず疑って検査する | 下記のいずれかの主要論文で無条件で推奨されている |
| ○ | できるだけ検査する | 下記のいずれかの主要論文で、条件付きで推奨されている |
| 記載なし | 可能なら検査する | |
| △ | 臨床的に強く疑われ、特別な場合だけ検査する | 臨床的に疑わしい場合のみ(むしろ、積極的に検査しない方向) P53, APC など |

参考図2

腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例



ゲノム医療における情報伝達
プロセスに関する提言

検査開始時点における二次的所見（疑い）の開示希望

| | |
|--------------------------------|------------|
| FoundationOne CDxの検査オーダー数 | 285 |
| 検査開始時点から、遺伝性腫瘍疑いの開示を希望されなかった件数 | 11 (3.86%) |

開示を希望されなかった理由

- 遺伝性腫瘍疑いと聞くことが怖いと考えたから：3件
- 自分の治療に役立たないと考えたから：4件
- 興味がないから：1件
- 不明：3件

| | |
|--------------------------------|--------|
| NCCオンコパネルシステムの検査オーダー数 | 126 |
| 検査開始時点から、遺伝性腫瘍の結果開示を希望されなかった件数 | 0 (0%) |

9

F1CDxにおいて 遺伝性腫瘍の疑いありと判定されたケースについて

| |
|---|
| エキスパートパネルでSF疑いと判定された件数：32例/253例 (12.7%) |
| 遺伝性腫瘍疑いであることを開示した件数：29例 (SF疑い開示希望なし1例、結果説明日程調整中2例) |
| 開示後、確認検査を実施した件数：7例 |
| 開示後、確認検査を希望されなかった件数：15例 |

確認検査を実施した7例

- 遺伝性腫瘍が確定：3例
(3例/253例, 1.2%)
- 遺伝性腫瘍ではなかった：2例
- 結果未着：2例

遺伝性腫瘍が確定した3例
GCに来談した血縁者：2家系5人
GTを受けた血縁者：1人
GT陽性の血縁者：1人

確認検査を希望されなかった理由（複数回答可）

- 自分の治療に役立たない：4例
- 影響する血縁者がいない：4例
- 全身状態の悪化：2例
- 原疾患の治療を優先したい：1例
- 子供に伝えるかどうか考えたい：1例
- 勧めたGCに来談していない：3例
- 既知の変異だった：1例

※GC:遺伝カウンセリング
GT：遺伝学的検査

10

NCCOPにおいて 遺伝性腫瘍が診断されたケースについて

遺伝性腫瘍が診断された：8例/121例（6.6%）

遺伝性腫瘍であることを開示した件数：6例
（1例は結果開示日程調整中、1例は詳細不明）

遺伝性腫瘍が確定した6例
GCに来談した血縁者：1家系3人
遺伝学的検査を受けた血縁者：1人
遺伝学的検査陽性の血縁者：1人

※GC：遺伝カウンセリング
GT：遺伝学的検査

11

SFに関する実態調査結果（京大HP；F1CDx）

（調査対象：保険診療化～2020年8月末までにEP完了した保険での検査）

- F1CDx（保険診療）：81例
 - SF開示希望あり：77例
 - SF開示希望なし：4例
 - ✓（治療に役立たないから、知ることの負担が大きいから）
- SF疑い検出：11例
 - TP53 4件、PTEN 2件、ATM 2件、BRCA1 1件、MSH2 1件、TSC1 1件、SDHD 1件
 - SF開示希望なし1例、F1CDx結果説明未1例、患者死亡1例
主治医判断でSF疑い開示せず1例
GC希望なし2例、GC済・確認検査希望なし1例
GC予約中1例、確認検査済み3例（2例陰性、1例結果待ち）

SFに関する実態調査結果（京大HP；NCCOP）

（調査対象：保険診療化～2020年8月末までにEP完了した保険での検査）

- NCCOP（保険診療）：13例
 - SF開示希望あり：13例
 - SF開示希望なし：0例

- SF検出：0例

AMED小杉班提言発出以降の状況と問題点

- 「組織のみの遺伝子解析によって遺伝性腫瘍の原因となりうる遺伝子の病的バリエーションが検出された場合の対応アルゴリズム案」の評価や課題
- 特に小児の場合の *TP53* の二次的所見疑いをどうするか？

「組織のみの遺伝子解析によって遺伝性腫瘍の原因となりうる遺伝子の病的バリエーションが検出された場合の対応アルゴリズム案」の評価や課題

- 現状の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1:癌遺伝子パネル検査を中心に(改訂第2版)」では *APC*, *RB1*, *TP53* はバリエーションアレル頻度が高くても「表現型(病歴・家族歴)の評価」によって開示対象とするかどうか決定する。
- がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト(Ver2.1_20200215)では「T-only panel における Germline test の必要性」に△(臨床的に疑わしい場合のみ(むしろ、積極的に検査しない方向))が6つ (*APC*, *NF1*, *PTEN*, *RB1*, *STK11*, *TP53*) がある。
- *NF1*, *PTEN*, *STK11* の取り扱いについて検討を要す。

小児の場合の TP53の二次的所見疑いをどうするか？

- TP53はバリエーションアレル頻度が高くても「表現型(病歴・家族歴)の評価」によって(年齢について言及なし)開示対象とするかどうか決定する。
- 熊本班の「リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン」(2020/3/12) (<http://jsht.umin.jp/news/download/2020032404.pdf>)とのすり合わせ

熊本班ガイドラインの二次的所見についての記載：

1.3.3. 二次的所見

ゲノム医療の普及により、遺伝子パネル検査の二次的所見として TP53 生殖細胞系列病的バリエーションが検出される場合があるが、体細胞系列のみの解析で TP53 の病的バリエーションが検出されたときに、そうした病的バリエーションの多くは後天的な変化で生殖細胞系列には存在しないが、一部、生殖細胞系列にも存在することがあり、生殖細胞系列での検査を追加することが望ましい場合がある。生殖細胞系列にも体細胞系列の解析で見つかったものと同じ病的バリエーションが見つかる可能性がどの程度あるか、本人の病的や家族歴から慎重に判断した上で、必要に応じて生殖細胞系列の解析を行って確認する。

がん遺伝子パネル検査の二次的所見の解釈については「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1:癌遺伝子パネル検査を中心に(改訂第2版)」

AMED ゲノム創薬推進研究事業 (研究代表者:小杉眞司、

<https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>)を参照されたい。

小児の場合の TP53の二次的所見疑いをどうするか？

- TP53はバリエーションアレル頻度が高くても「表現型(病歴・家族歴)の評価」によって(年齢について言及なし)開示対象とするかどうか決定する。
- 熊本班の「リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン」(2020/3/12) (<http://jsht.umin.jp/news/download/2020032404.pdf>)とのすり合わせ

熊本班ガイドラインの二次的所見についての記載：

LFS患者を取り巻く環境には様々な倫理的・法的・社会的課題

(Ethical, legal, and social issues, ELSI) があり(表 5)¹¹⁸、LFS をあえて診断すべきではないとの意見も少なくはない。しかし、ゲノム医療の時代となりつつある現代において LFS の診断はもはや回避できない。ゲノム医療の有用性は明らかであり、LFS の診断が不利益となってはならない。LFS の心理的影響はネガティブなものばかりではない^{82,88,113-116}。自身の遺伝学的背景を知ること、自身やその子供・親族の健康を守り、また、将来設計に繋げる意欲をもつことができる。我々はこのような LFS 患者の「受け皿」を準備しておかなければならない。海外では遺伝学的検査の正確性を担保した上で、放射線照射やアルキル化剤からの回避、がんサーベイランスなど、がん予防・治療、がん早期発見につながる対処法や、遺伝カウンセリングでの情報更新、心のケアなど、LFS の包括的診療法が着々と策定・構築されつつある⁶。この様な海外動向の下、LFS を診断しない、また、LFS であることを告知しないという選択肢は倫理的にも問題であり、早急に診療体制を整備し、対処しなければならない。

 **開示しない・できないというのは極力避けてゆくべきと言うメッセージ**

小児の場合の *TP53* の二次的所見疑いをどうするか？

- *TP53* はバリエーションアレル頻度が高くても「表現型(病歴・家族歴)の評価」によって(年齢について言及なし)開示対象とするかどうか決定する。
- 熊本班の「リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン」(2020/3/12) (<http://jsht.umin.jp/news/download/2020032404.pdf>) とのすり合わせ

例えば)

- T-only test で *TP53* の病的バリエーションアレル頻度が高く検出された場合に、「表現型(病歴・家族歴)の評価」だけでなく小児例については Germline test (シングルサイト検査) を推奨する。
- 小児における T-only test の検査前には上記のことを説明しておく。
- 表現型(病歴・家族歴)から Li Fraumeni 症候群が疑われる場合には最初から *TP53* の Germline test を検討する。
- T-only test を使用するか T/N-paired test を使用するかどうかは一次的な目的から判断する。

ゲノム医療推進のためのELSIガイドラインの作成

開示が考慮される二次的所見についてのactionability summary reportの継続的な作成

がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リストの更新

櫻井晃洋（札幌医科大学）

井本逸勢（愛知県がんセンター）

西垣昌和（国際医療福祉大学）

AMED小杉班での成果

- GeneReviews Japanの疾患項目の充実
⇒ ミニマムリスト疾患の項目の収載・改訳
- 日本における開示対象疾患の検討
⇒ actionability summary reportの作成
- T-only プロファイリングにおける二次的所見
⇒ 確認検査運用指針（アルゴリズム）

2020.9.4.現在
191項目を公開中

リンチ症候群

(Lynch Syndrome)

[同義語: HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer]

Gene Reviews 著者: Wendy Kohlmann, MS and Stephan B Gruber, MD, PhD

日本語訳者: 眞浦祐子 (札幌医科大学大学院医学研究科遺伝医学), 櫻井晃洋 (札幌医科大学附属病院遺伝子診療科)
AMED「医療現場でゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班 (研究開発代表者: 小杉直司)

Gene Reviews 最終更新日: 2018.4.12 日本語最終更新日: 2018.10.10

原文: [Lynch syndrome](#)

要約

疾患の特徴

Lynch症候群は 大腸がん(CRC)および子宮内臓, 胃, 卵巣, 小腸, 肝胆道系, 尿路, 脳および皮膚のがんのリスクが上昇することを特徴とする。Lynch症候群患者の生涯がん罹患リスクは, 以下の通り:

- 大腸がん: 52%-82% (診断時平均年齢44-61歳)
- 女性における子宮内臓がん: 25%-60% (診断時平均年齢48-62歳)
- 胃がん: 6%-13% (診断時平均年齢56歳)
- 卵巣がん: 4%-12% (診断時平均年齢: 42.5歳。およそ30%は40歳より前に診断される)

Lynch症候群に関連するその他のがんのリスクは低い, 実際, 一般集団よりは高い。

診断・検査

症状の治療:

大腸がんにおいては, 大腸全摘, 回腸直腸吻合術 が推奨されている。その他の腫瘍については, 一般集団のマネジメントと同様に行う。

一次症状の予防:

予防的 子宮および両側卵管卵巣摘出術は, 出産を終えた後に考慮される。定期的な大腸内視鏡検査とポリープ切除術が予防的 措置として有効であるため, Lynch症候群 であることがわかっている人に対する大腸がん発症前の予防的大腸切除術は, 一般的には推奨されない。

サーベイランス:

1~2年に1回の前がん状態のポリープ切除術を含む大腸内視鏡検査, 開始年齢は20~25歳の間, もしくは家系内で最も早く大腸がんと診断された年齢よりも2~5歳若い年齢 の, いずれか早いほうに準ずる。子宮内臓がん, 卵巣がん, 胃がん, 十二指腸がん, 尿路および 中枢神経系のがんにおけるサーベイランスの効果は不明である。

避けるべき化学物質/環境:

喫煙

リスクのある血縁者に対する評価:

発症者においてLynch症候群の診断が確定すれば, 早期のサーベイランスと介入を受けることが有益である第一度近親者を明らかにするために, Lynch症候群に関連する病的パリアントを調べる分子遺伝学的検査を提案するべきである。18歳未満のリスクのある血縁者に対するLynch症候群の分子遺伝学的検査は一般的に推奨されないが, がん発症率が早い家系では, 18歳になる前に発症前検査をすることも考慮される。

遺伝カウンセリング

Lynch症候群は常染色体優性遺伝の形式をとり, 患者の大部分は親から変異を受け継いでいる。しかしながら, 不完全浸透であること, がんの発症年齢にばらつきがあること, スクリーニング または予防的手術により発がんリスクが軽減さ

状態: 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC)

遺伝子: *BRCA1, BRCA2*

1. 病的アレルを有する人の健康への影響

| 項目 | エビデンスに関する説明 | 参考文献 |
|---------------|---|------|
| 遺伝性疾患の有 病率 | 女性の場合, 生涯リスクの推定によると, 乳癌を発症するのは 12.3%, 乳癌で死亡するには 2.8%である。卵巣がんは 1.4%が発症し, 1%が卵巣癌で死亡する。これらの乳癌および卵巣癌の症例のうち, それぞれ3%および10%がBRCAの病的変異を有する。 (追記) 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編 2018, p13 に国内の乳癌の罹患率, 死亡率の記載がある。 国内の乳癌の症例のうち, 2.71%がBRCA2, 1.45%がBRCA1の病的変異を有する (Y. Momozai 国内の卵巣癌の。 (Enomoto, | 1, 2 |

最終的な合意スコア

| 結果/介入 | 重症度 | 浸透率 | 有効性 | 介入の程度とリスク | アクセス性 | スコア |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----------|-------|--------|
| 乳癌 (BRCA1)/ サーベイランス | 2 | 3A | 2A | 3 | A | 10AA-A |
| 乳癌 (BRCA1)/ 乳房切除 | 2 | 3A | 3A | 1 | C | 9AA-C |
| 卵巣癌 (BRCA1)/ 卵巣 摘出 | 2 | 2A | 3A | 1 | C | 8AA-C |
| 乳癌 (BRCA2)/ サーベイランス | 2 | 3A | 2A | 3 | A | 10AA-A |
| 乳癌 (BRCA2)/ 乳房切除 | 2 | 3A | 3A | 1 | C | 9AA-C |
| 卵巣癌 (BRCA2)/ 卵巣 摘出 | 2 | 2A | 3A | 1 | C | 8AA-C |

臨床像 (症候/症状)

BRCA1 および性腺腫瘍のリスクが高い可能族歴に関連し、(追記) HBOC 診療の手

自然歴 (重要なサブグループおよび生存/回復)

BRCA 関連のこり, 乳癌は“トロン受容体および大きな乳癌患者が長期での全生について同様の (追記) とくに追記なし

2. 予防的介入の効果

項目

患者の管理
化学予防薬 (例 高リスク女性のは BRCA の病的 (追記)

関連: HBOC 診療の手引き 2017 年版 p16。追記事項はなし。
関連: 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編 2018, p117。「BRCA 遺伝子変異を有する女性に対してタモキシフェンによる予防的内分泌療法を行わないことを強く推奨する。」

Actionability Summary Report

本研究班でのタスク

- GRJ/ASRの作成（疾患の拡大）と公開
- T-only プロファイリングの対応アルゴリズムの見直し
- 二次的所見開示推奨度別リストの更新
- 小児がんへの対応

作成済みサマリーレポート

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0_20191210)

| Potentially Actionable SF Gene List | | | NCC Oncopanel | | Founda tion One CDx | 開示推 奨度 | T-only panel における Germline testの必要性 | |
|-------------------------------------|---|-----------|---------------|----------|------------------------------|-----------|--|---|
| Gene | Major Phenotype | 備考 | tumor | germline | tumor | 注1 | 注2 | |
| APC | FAP | | ○ | ○ | ○ | AAA | ● | △ |
| ATM | Breast Ca | | ○ | | ○ | A | | ◎ |
| BAP1 | Malignant Mesothelioma etc. | | ○ | | ○ | B | | |
| BMPRIA | Juvenile Polyposis | | | | | AA | ● | |
| BRCA1 | HBOC | | ○ | ○ | ○ | AAA | ● | ◎ |
| BRCA2 | HBOC | | ○ | ○ | ○ | AAA | ● | ◎ |
| BRIP1 | Ovarian Ca | | | | ○ | A | | ◎ |
| CDH1 | Diffuse Gastric Ca | | | | ○ | AA | ● | ○ |
| CDK4 | Melanoma | | ○ | | ○ | B | | ○ |
| CDKN2A | Melanoma/Pancreatic Ca | | ○ | | ○ | A | | ○ |
| CHEK2 | Breast Ca | | ○ | | ○ | A | | ○ |
| EPCAM | Lynch | Deletion | | | | AA | ● | |
| FH | Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca | | | | ○ | B | | ○ |
| FLCN | Birt-Hogg-Dube syndrome | | | | ○ | B | | ○ |
| MAX | HPPS | | | | | B | | |
| MEN1 | MEN1 | | | | ○ | AAA | ● | ○ |
| MET | GIST | | ○ | | ○ | B | | |
| MLH1 | Lynch | | ○ | ○ | ○ | AAA | ● | ◎ |
| MSH2 | Lynch | | ○ | ○ | ○ | AAA | ● | ◎ |
| MSH6 | Lynch | | | | ○ | AAA | ● | ◎ |
| MUTYH | MAP | Biallelic | | | ○ | AA | ● | ◎ |
| NBN | Breast Ca | | | | ○ | A | | |
| NF1 | NF1 | | ○ | | ○ | A | | △ |
| NF2 | NF2 | | | | ○ | AA | ● | ○ |
| PALB2 | Breast Ca | | | | | | ○ | ○ |
| PMS2 | Lynch | | | | | | ○ | ○ |
| POLD1 | Colon Ca | | | | ○ | | ○ | ○ |
| POLR | Colon Ca | | | | ○ | | ○ | ○ |
| POT1 | Malignant Melanoma | | | | | | ○ | ○ |
| PTEN | PTFN hamartoma | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| RAD51C | Ovarian Ca | | | | ○ | | ○ | ○ |
| RAD51D | Ovarian Ca | | | | | | ○ | ○ |
| RBI | Retinoblastoma | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| RET | MEN2 | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SDHA | HPPS | | | | | | ○ | ○ |
| SDHAF2 | HPPS | | | | | | ○ | ○ |
| SDHB | HPPS | | | | | | ○ | ○ |
| SDHC | HPPS | | | | | | ○ | ○ |
| SDHD | HPPS | | | | | | ○ | ○ |
| SMAD3 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | | A |
| SMAD4 | Juvenile Polyposis | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| STK11 | Peutz-Jeghers | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| TERF2IP | | | | | | | | B |
| TERT | Acute Myeloid Leukemia | | | | | | | B |
| TGFBR1 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | | A |
| TGFBR2 | Loeys-Dietz | non-tumor | | | | | ○ | A |
| TMEM127 | Pheochromocytoma | | | | | | | B |
| TP53 | LI-Fraumeni | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| TSC1 | Tuberous Sclerosis | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| TSC2 | Tuberous Sclerosis | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| VHL | VHL | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| WT1 | WT1-related Wilms | | | | | | ○ | ○ |

- AAA疾患（ミニマムリスト）：作成済
- AA疾患(ACMG59遺伝子)：作成予定のまま終了

- GeneReviews最新版
- 要改訳

AWG-J, GRJの状況:推奨度別リスト(AAA, AA)

| 太字: ACMG59遺伝子 | | NCC Oncopanel | | Foundation One CDx | 開示推奨度 | AWG-J | GRJ |
|---------------|--------------------|---------------|----------|--------------------|-------|-------|------|
| Gene | Major Phenotype | tumor | germline | tumor | | | |
| APC | FAP | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| BRCA1 | HBOC | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| BRCA2 | HBOC | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| MEN1 | MEN1 | | | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| MLH1 | Lynch | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| MSH2 | Lynch | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| MSH6 | Lynch | | | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| PMS2 | Lynch | | | ○ | AAA | 作成済み | 最新版 |
| RB1 | Retinoblastoma | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 要改訳 |
| RET | MEN2 | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 要改訳 |
| VHL | VHL | ○ | ○ | ○ | AAA | 作成済み | 要改訳 |
| BMPR1A | Juvenile Polyposis | | | | AA | 作成中 | 要改訳 |
| CDH1 | Diffuse Gastric Ca | | | ○ | AA | 未着手 | 要改訳 |
| EPCAM | Lynch | | | | AA | 作成済み | 最新版 |
| MUTYH | MAP | | | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| NF2 | NF2 | | | ○ | AA | 作成中 | 要改訳 |
| PALB2 | Breast Ca | ○ | | ○ | AA | 未着手 | 項目なし |
| PTEN | PTEN hamartoma | ○ | ○ | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| SDHAF2 | HPPS | | | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| SDHB | HPPS | | | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| SDHC | HPPS | | | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| SDHD | HPPS | | | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| SMAD4 | Juvenile Polyposis | ○ | ○ | ○ | AA | 作成中 | 要改訳 |
| STK11 | Peutz-Jeghers | ○ | ○ | ○ | AA | 未着手 | 要改訳 |
| TP53 | Li-Fraumeni | ○ | ○ | ○ | AA | 作成中 | 最新版 |
| TSC1 | Tuberous Sclerosis | ○ | ○ | ○ | AA | 作成中 | 要改訳 |
| TSC2 | Tuberous Sclerosis | | | ○ | AA | 作成中 | 要改訳 |
| WT1 | WT1-related Wilms | | | ○ | AA | 未着手 | 最新版 |

AWG-J, GRJの状況:推奨度別リスト(A, B)

| 太字: ACMG59遺伝子 | | NCC Oncopanel | | Foundation One CDx | 開示推奨度 | AWG-J | GRJ |
|---------------|---|---------------|----------|--------------------|-------|-------|------|
| Gene | Major Phenotype | tumor | germline | tumor | | | |
| ATM | Breast Ca | ○ | | ○ | A | 未着手 | 未着手 |
| BRIP1 | Ovarian Ca | | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| CDKN2A | Melanoma/Pancreatic Ca | ○ | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| CHEK2 | Breast Ca | ○ | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| NBN | Breast Ca | | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| NF1 | NF1 | ○ | | ○ | A | 未着手 | 要改訳 |
| RAD51C | Ovarian Ca | ○ | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| RAD51D | Ovarian Ca | | | ○ | A | 未着手 | 項目なし |
| SDHA | HPPS | | | ○ | A | 作成中 | 最新版 |
| SMAD3 | Loeys-Dietz | | | | A | 作成中 | 要改訳 |
| TGFBR1 | Loeys-Dietz | | | | A | 作成中 | 要改訳 |
| TGFBR2 | Loeys-Dietz | | | ○ | A | 作成中 | 要改訳 |
| BAP1 | Malignant Mesothelioma etc. | ○ | | ○ | B | 未着手 | 未着手 |
| CDK4 | Melanoma | ○ | | ○ | B | 未着手 | 項目なし |
| FH | Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca | | | ○ | B | 未着手 | 未着手 |
| FLCN | Birt-Hogg-Dube syndrome | | | ○ | B | 未着手 | 要改訳 |
| MAX | HPPS | | | | B | 作成中 | 最新版 |
| MET | GIST | ○ | | ○ | B | 未着手 | 項目なし |
| POLD1 | Colon Ca | ○ | | ○ | B | 未着手 | 項目なし |
| POLE | Colon Ca | ○ | | ○ | B | 未着手 | 項目なし |
| POT1 | Malignant Melanoma | | | | B | 未着手 | 項目なし |
| TERF2IP | | | | | B | 未着手 | 項目なし |
| TERT | Acute Myeloid Leukemia | | | | B | 未着手 | 項目なし |
| TMEM127 | Pheochromocytoma | | | | B | 未着手 | 最新版 |

AWG-J, GRJの状況: 腫瘍関連遺伝子以外(ACMG59)

| Gene | Major Phenotype | onset | AWG-J | GRJ |
|---------|---|-------------|-------|------|
| COL3A1 | EDS-vascular type | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| FBN1 | Marfan syndrome | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| TGFBR1 | Loeys-Dietz | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| TGFBR2 | Loeys-Dietz | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| SMAD3 | Heritable thoracic aortic diseases | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| ACTA2 | Heritable thoracic aortic diseases | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| MYH11 | Heritable thoracic aortic diseases | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| MYBPC3 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| MYH7 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| TNNT2 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| TPM1 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| MYL3 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| ACTC1 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| PRKAG2 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| MYL2 | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| LMNA | Cardiomyopathy | child/adult | 作成中 | 要改訳 |
| GLA | Fabry disease | child/adult | 作成済み | 最新版 |
| RYR2 | Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| PKP2 | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| DSP | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| DSC2 | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| TMEM43 | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| DSG2 | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | child/adult | 未着手 | 項目なし |
| KCNQ1 | Long QT syndrome | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| KCNH2 | Long QT syndrome | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| SCN5A | Long QT syndrome | child/adult | 作成中 | 最新版 |
| LDLR | Familial hypercholesterolemia | child/adult | 作成中 | 未着手 |
| APOB | Familial hypercholesterolemia | child/adult | 作成中 | 未着手 |
| PCSK9 | Familial hypercholesterolemia | child/adult | 作成中 | 未着手 |
| ATP7B | Wilson disease | child | 未着手 | 最新版 |
| OTC | OTC deficiency | newborn | 未着手 | 要改訳 |
| RYR1 | Malignant hyperthermia susceptibility | child/adult | 未着手 | 未着手 |
| CACNA1S | Malignant hyperthermia susceptibility | child/adult | 未着手 | 未着手 |

サマリーレポートの作成

作業の優先順位

1. エキスパートレビューが終了しているものの最終チェック
→公開 (公開するサイトの確保)
2. 和訳が挙がっているもののWGレビュー
→エキスパート探し&依頼
3. 残りの疾患の和訳

疾患は、推奨度リストを参考に決める

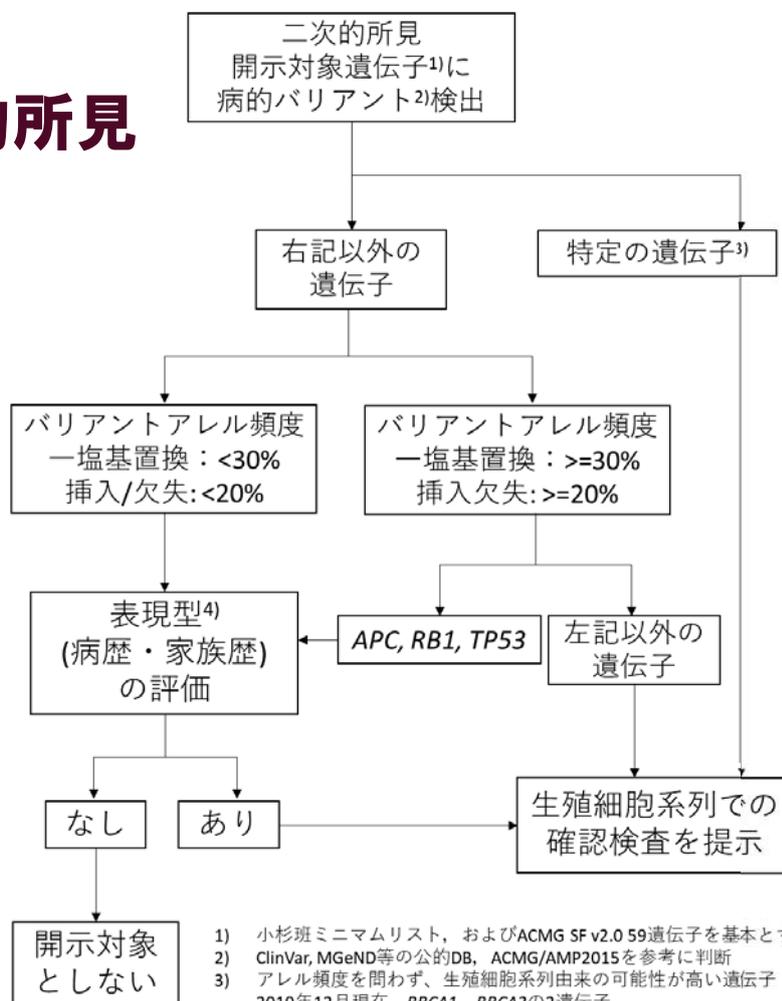
公開場所 このあと西垣先生から

ACTIONABILITY JAPAN

本サイトはClinGenのサマリーレポートを日本の医療関係者にご参照頂き、適切に二次的所見を患者に返却できることを目的としております。

CLINGENサイト

T-only の二次的所見



1) 小杉班ミニマムリスト，およびACMG SF v2.0 59遺伝子を基本とする

2) ClinVar, MGeND等の公的DB, ACMG/AMP2015を参考に判断

3) アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子
2019年12月現在 BRCA1、BRCA2の2遺伝子

T-only 二次的所見:検討すべき課題

- 1) T-onlyのフローについては、現在は入り口をミニマムリスト+ACMG59としているがこれでよいか。
- 2) 開示基準をVAFのみで線引きしているが、on-tumorかoff-tumorかを勘案しなくてよいか。
⇒まだエビデンスのあるものは少ないが一部の遺伝子是对応可能かも。
- 3) 開示対象外と確認検査提示の2択しかないが、たとえば①開示対象外、②確率は低いが調べるオプションがあるという説明、③一定の水準で検査を推奨、というようなもう少し出口を分ける必要はないか。
- 4) 推奨度別リストの「T-only panel におけるGermline testの必要性」で、◎は「無条件で推奨」と書かれているので、「germline testをやらなければならない」と受け取られる可能性がある。
※がんゲノム医療拠点病院、連携病院の医師を対象とした研修会のアンケートでは、開示対象の場合すぐに検査をオーダーするという回答が、16%あった。
⇒現実的には、germlineである可能性を示し、希望があれば遺伝カウンセリングの上検査を実施、という流れを示す

T-only 二次的所見:検討すべき課題

- 5) Liquid biopsyへの対応はどうすべきか。
⇒まだエビデンスが十分ではないが、固定組織よりもVAF基準が有効では？
⇒F-One liquidも今年中には入ってくるので急ぐ必要あり。
- 6) 二次的所見開示推奨度別リストの改訂は必要か。
⇒現時点では新たなエビデンスはない。今後ウォッチして、必要に応じて小改訂を加えていく。

小児がんへの対応

- 本家AWGは本格的にAdultとPediatricを分け始めている。Pediatricで挙がっているものについてSummary Reportを確認する。
 - 最近LFSガイドラインが作成されて小児血液・がん学会のホームページで公開されているが、そこでは二次的所見についてはAMED小杉班を参考にせよ、なっている。
 - 小児のFOne経験例のほとんどは肉腫でTP53の取り扱いに迷う。
 - 放射線治療が選択肢に入っている場合には、調べておく意義は大きい。
- ⇒国立がん研究センター中央病院の熊本忠史先生に研究協力者として加わっていただく。

ClinGenのAWGはadultとpediatricを分けた

Actionability
Aims to identify those human genes that, when significantly altered, confer a high risk of serious disease that could be prevented or mitigated if the risk were known.

[Subgroups](#) [Documents](#) [Tools](#) [Membership](#)

Goals

1. Develop rigorous and standardized procedures for categorically defining clinical actionability; a concept that includes a known ability to intervene and thereby avert a poor outcome due to a previously unsuspected high risk of disease
2. Nominate genes and diseases to score for clinical actionability
3. Produce evidence-based reports and semi-quantitative metric scores using a standardized method for nominated gene disease pairs
4. Make these reports and actionability scores publicly available to aid broad efforts for prioritizing those human genes with the greatest relevance for clinical intervention.

Chairs

Adam Buchanan, MS, MPH, LGC
Katrina Goddard, PhD
Jessica Ezzell Hunter, MS, PhD
Bradford Powell, M.D., Ph.D.

Coordinators

Please contact a coordinator if you have questions.
Kristy Lee, MS, CGC
kristy_lee@med.unc.edu

Subgroups

Adult Actionability Working Group
[About this group](#)

Pediatric Actionability Working Group
[About this group](#)

資料 8

厚労科研小杉班「国民が安心してゲノム医療を受ける貯めの社会実現に向けた倫理的社会的課題の抽出と社会環境整備」班

2020年度 令和 2 年 9 月 5 日

難病エキスパートパネル、二次的所見の取扱いの検討

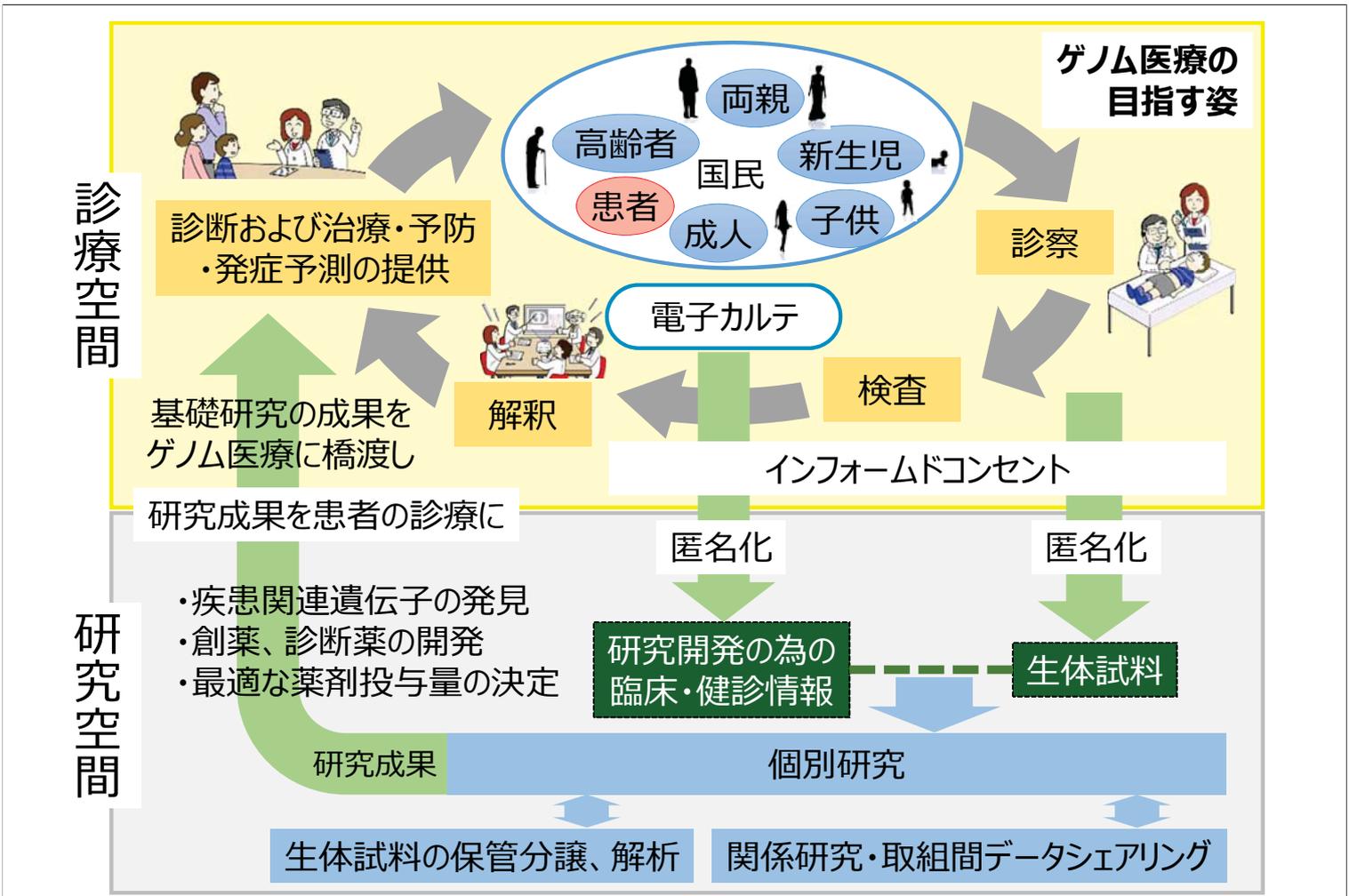
国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター
後 藤 雄 一

研究の目的および内容

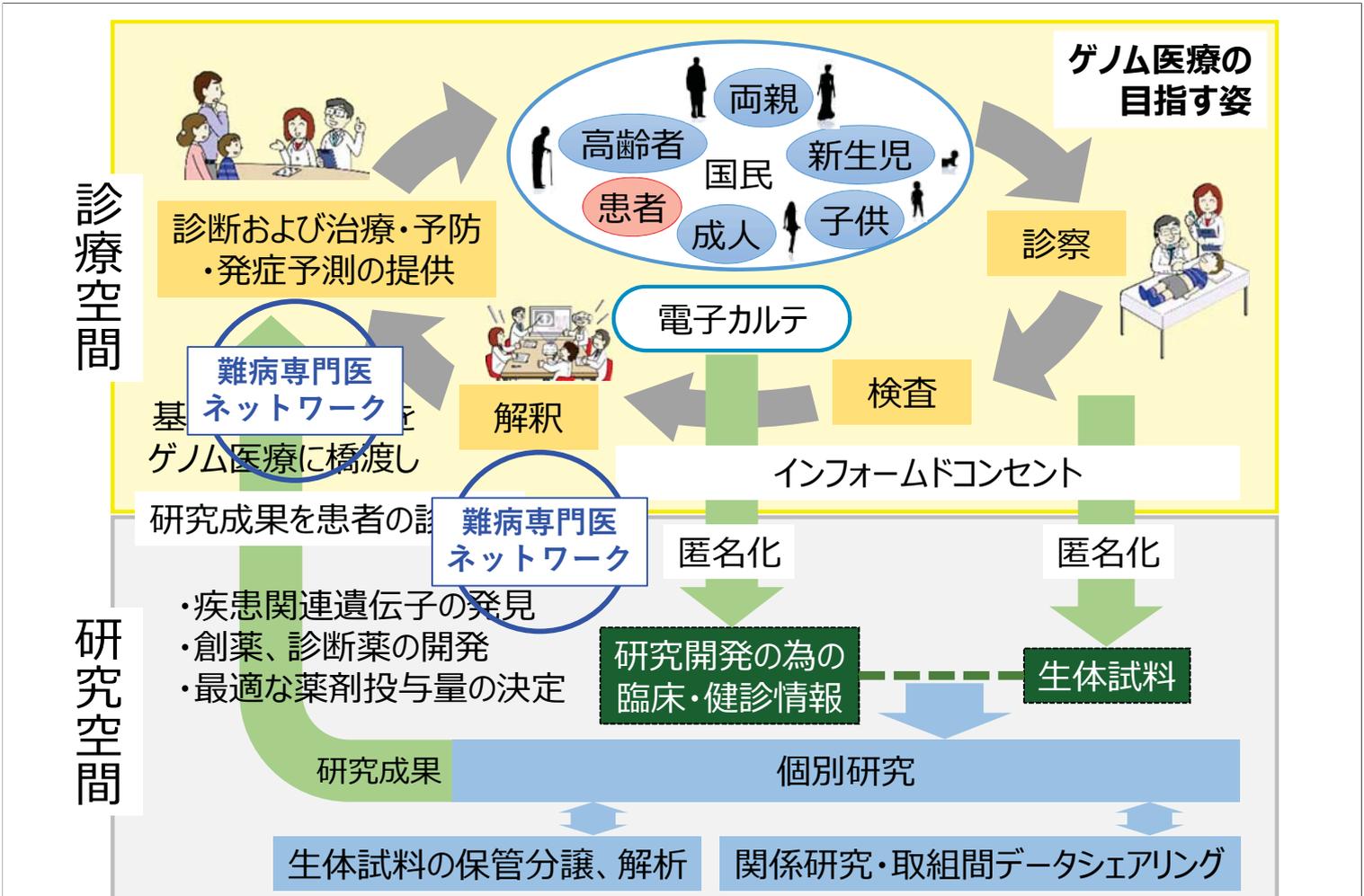
難病（主に単一遺伝子疾患）に対して、だれが、どのように検査を行い、結果を解釈し、結果を返却し、医療に活かすかについて、専門職の連携体制を構築し、適切に持続可能な医療実装のモデルを検討する。全国遺伝子医療部門連絡会議や遺伝関連学会と連携して進める。特に、ゲノムをよく理解している各疾患領域の専門医のネットワークを確立し、ゲノム検査で見出される二次的所見への対応を含めた体制を提唱する。

難病ゲノム医療の特徴とその実現への課題

1. 実態として、難病拠点病院が「すべての難病」に対応できるわけではない



http://www.biobank.amed.go.jp/content/pdf/news/AMED_for_NGS.pdf ※ ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ (H27.7) の概念図を簡略化したもの



http://www.biobank.amed.go.jp/content/pdf/news/AMED_for_NGS.pdf 36 ※ ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ (H27.7) の概念図を簡略化したもの

難病遺伝学的検査実施のチーム構成

難病専門医
ネットワーク
が関る可能性

| | | (ア) 患者の症状を 専門とする担 当医または専 門医 | (イ) 遺伝医療の 専門家 | (ウ) 遺伝カウンセ ルの専門家 | (エ) バイオインフ ォर्मーション、AI 診断 | (オ) 二次的所見 の領域の専 門医 | (カ) 診療に携わる 看護師・コー ディネーター | (キ) 診療に携わる 臨床検査医・ 臨床検査技師 |
|---|--------------------------------------|---|---------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| A | 検査をオーダーする | ◎ | ○ | ○ | | | | △ |
| B | 解析結果が正しいかの判断 | ○ | ○ | △ | ○ | △ | | ○ |
| C | VUSか、病的変異かの判断 | ○ | ◎ | ○ | ◎ | △ | | △ |
| D | 一次的所見か、二次的所見かの判断 | ◎ | ◎ | △ | △ | ○ | | |
| E | 同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討 | ◎ | ○ | ○ | | ◎ 二次的所見 について | ○ | |
| F | 同定されたVariantに関連する領域の専門医とのコンタクト、連携、紹介 | ○ | ○ | ◎ | | ◎ 二次的所見 について | ◎ | |
| G | 遺伝カウンセリングを含む開示、フォロー | ○ | ◎ | ◎ | | | ○ | |

◎：中心となる構成員、○：参加して欲しい構成員、△：必要に応じて

AMED小杉班評価書

2. 研究開発成果に関する評価

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされたか

コメント

3年間の研究開発期間中に関係者からの声も拾い上げつつ成果をまとめたことは評価に値する。結果としてカウンセリング、エキスパートパネル等現実に不足しているリソースの在り方についての提言ができたと言える。

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」に関し、「その1：がん遺伝子パネルを中心に」、「その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における擬態的方針」、並びに「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示ミニマルリスト暫定案」を作成・公開する等、予定した成果が順調に得られており、医療分野、特にゲノム医療の進展に大きく貢献することができた。

一方、①主治医、検査をオーダーした医師、疾患関連専門医、ゲノム解析者と各所属機関の役割や責任が明確でない、②ACMG 指定 59 遺伝子の位置づけが明確でない、③患者の「希望」が強調され、疾患の重篤性、治療可能性、検査オーダー時の予測可能性等に関する個別性を考慮するか明確でない、④法的検討が最後に入れ込まれた印象があり検討がまだ不十分である、といった問題点が存在しており、今後の改善に期待したい。

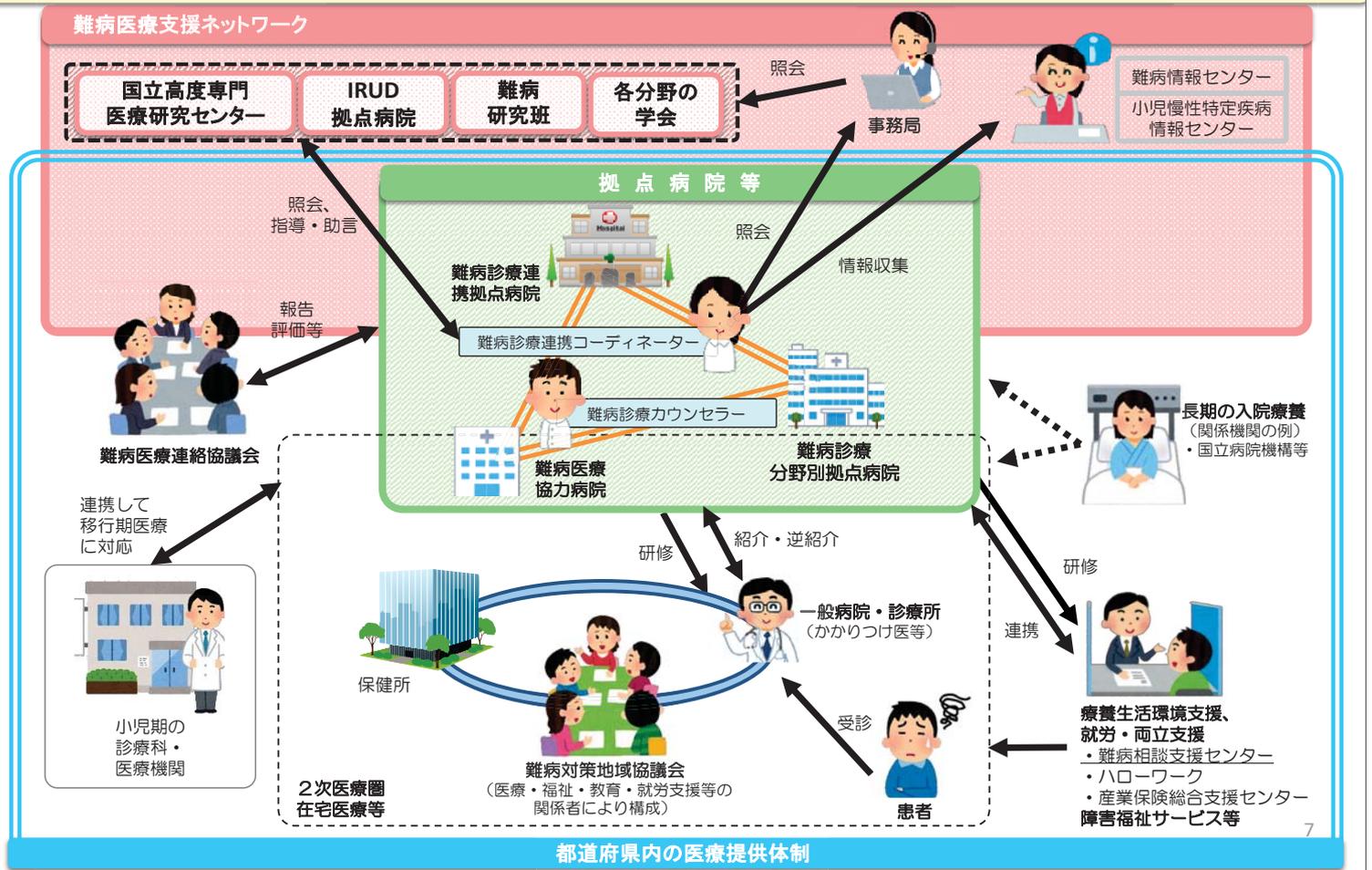
難病ゲノム医療の特徴とその実現への課題

1. 実態として、難病拠点病院が「すべての難病」に対応できるわけではない
2. 遺伝カウンセリング体制が十分でない
3. 全国レベルの診断サポート(相談窓口／コンサルティング)及び治療サポートの要望がある

難病ゲノム医療の特徴とその実現への課題

1. 実態として、難病拠点病院が「すべての難病」に対応できるわけではない
2. 遺伝カウンセリング体制が十分でない
3. 全国レベルの診断サポート(相談窓口／コンサルティング)及び治療サポートの要望がある
4. 難病医療支援ネットワークの運用開始(平成30年度から)

新たな難病の医療提供体制のイメージ（全体像）



難病のゲノム医療にはゲノム医療を理解している各診療科の専門家集団が必要

厚労省のいう難病医療支援ネットワーク

診断・治療全般 種々の組織を並べたのみ

難病専門医ネットワークの母体とすべき組織は？

全国遺伝子医療部門連絡会議

国立高度専門医療研究センター

難病研究班

各診療分野の学会

難病情報センター



IRUD専門臨床分科会

臓器横断的な疾患（家族性腫瘍、ミトコンドリア病など）

全国遺伝子医療部門連絡会議

1. すべての国立大学病院、ナショナルセンター等が参加
→ オールジャパン体制を組める
2. 遺伝子医療実施施設検索システム等を有する
→ すでに基本的なネットワークができている
3. すべての診療域をカバーできる
→ 研究ではなく、診療部門の連携組織である
→ 診療領域横断的な活動ができる
3. 多くの施設内にゲノム医科学を研究してる研究者がいる
→ 解析結果の科学的意義について相談できる体制
→ 当該施設で行われる研究におけるIFにも対応可能

この組織内に、実質的な難病専門医ネットワークを構築する

全国遺伝子医療部門連絡会議にて、WSを開催



WS6

「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」を開催し、情報共有と具体的なネットワーク構築の活動を開始した

主な論点

- 1) すでにあるネットワークをどう活用するか。
- 2) 誰が使うかを考えた情報収集と公開が必要
→ 相談する側の体制の確定が先でないか。
- 3) そうなら、医療機関単位でネットワークへの希望をアンケートする
- 4) 遺伝学的検査は遺伝子診療部門を通して依頼する体制を作り、結果の解釈等のチェックと解釈が困難なバリエーションがあれば繋ぐ役割はどうか (ゲートキーパー)
- 5) 地域格差の問題 (遠隔医療の可能性)
- 6) コンサルトに費用が必要ではないか

難病ゲノム医療の特徴とその実現への課題

1. 実態として、難病拠点病院が「すべての難病」に対応できるわけではない
2. 遺伝カウンセリング体制が十分でない
3. 全国レベルの診断サポート(相談窓口／コンサルティング)及び治療サポートの要望がある
4. 難病医療支援ネットワークの運用開始(平成30年度から)
5. 難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究班の発足 **水澤班**

難病の全ゲノム解析等に関する検討について

難病の全ゲノム解析等についての概要

がん・難病の全ゲノム解析等について
(令和2年8月、厚生労働省資料)

- 2019年10月、**難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会**(以下、検討会)を設置。
- 2019年12月、検討会等における議論を基に、**全ゲノム解析等実行計画**を策定。
- 2020年4月、難病ゲノム医療の体制整備等を検討する**厚生労働科学研究班(難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究)**を設置。
- これらの議論を踏まえ、2020年度後半から先行解析の実施に関する研究班を設置し、先行解析の実施を進め、適宜、研究成果を検討会に報告しつつ、本格解析につなげていくことを想定。

検討体制

難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会
2019年10月～

難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究
2020年4月～

当面の主な全ゲノム解析等 関連研究

先行
解析
実施

先行解析の実施に関する研究班を設置

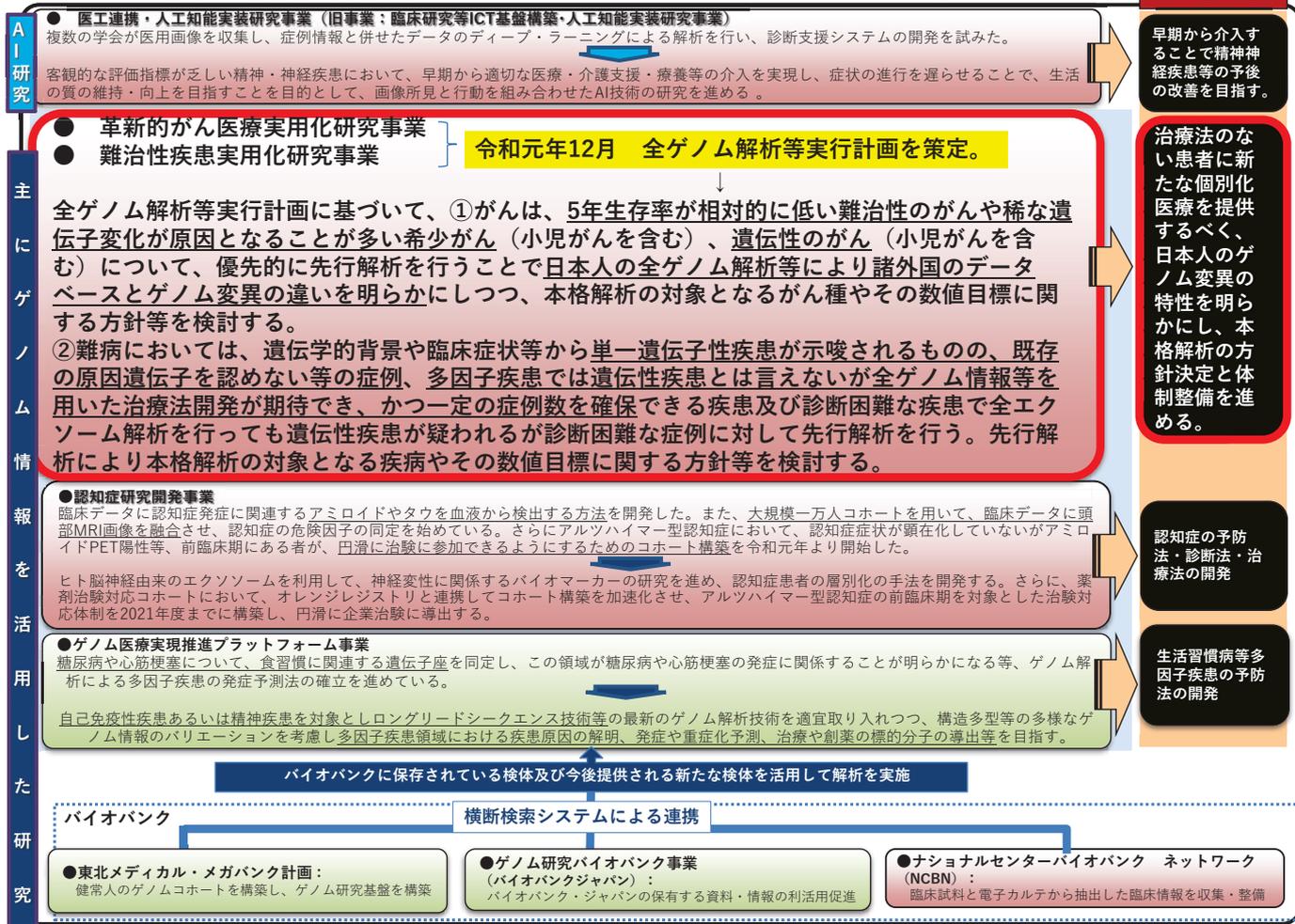
※検討会及び厚生労働科学研究班(難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究)の議論を踏まえて対応。
※難病の解析拠点10機関(オミックス解析拠点/IRUD解析拠点)と協力。

体制
整備

体制整備等に関する検討(厚生労働科学研究班(難病に関するゲノム医療推進にあつての統合研究))

①協力医療機関のあり方について ②同意書の検討・国民への普及啓発 ③臨床情報の検討
④ゲノム基盤の運営・管理について ⑤データの産業利用のあり方 ⑥人材育成等

令和3年度概算要求におけるゲノム・データ基盤PJの重点項目



2020年度の活動目標

- 2020年11月に予定されている「全国遺伝子医療部門連絡会議」において、昨年に引き続いて、専門医ネットワークの構築に向けた課題の抽出と具体的な活動計画を検討する。
 - 水澤班から提出される「難病ゲノム医療の将来計画」をふまえて、厚労省のいう「難病支援ネットワーク」との整合性を探る
 - 難波班で検討されている、遺伝学的検査の保険収載と一体化した体制、精度管理、専門的結果解釈の有料化等の要点も加味
- 英国が行っている、疾患ごとの「遺伝学的検査のディレクトリー」などを参考に、適切な遺伝学的実施体制に必要な情報提供のあり方も検討する
- 諸外国で研究として行われている、小児・新生児のゲノムスクリーニング、難病キャリアースクリーニング、population gene screening等の情報を収集し、わが国での応用における課題を検討する。

個別化予防・医療を目指す ゲノム医療・遺伝医療の現場で重要な 患者・市民参画(PPI)体制の整備

(ゲノム医療当事者団体との連携およびPPIをがんゲノム医療中核拠点病院から実装)

ゲノム医療当事者団体連合会

東京大学医科学研究所 公共政策研究分野

太宰牧子

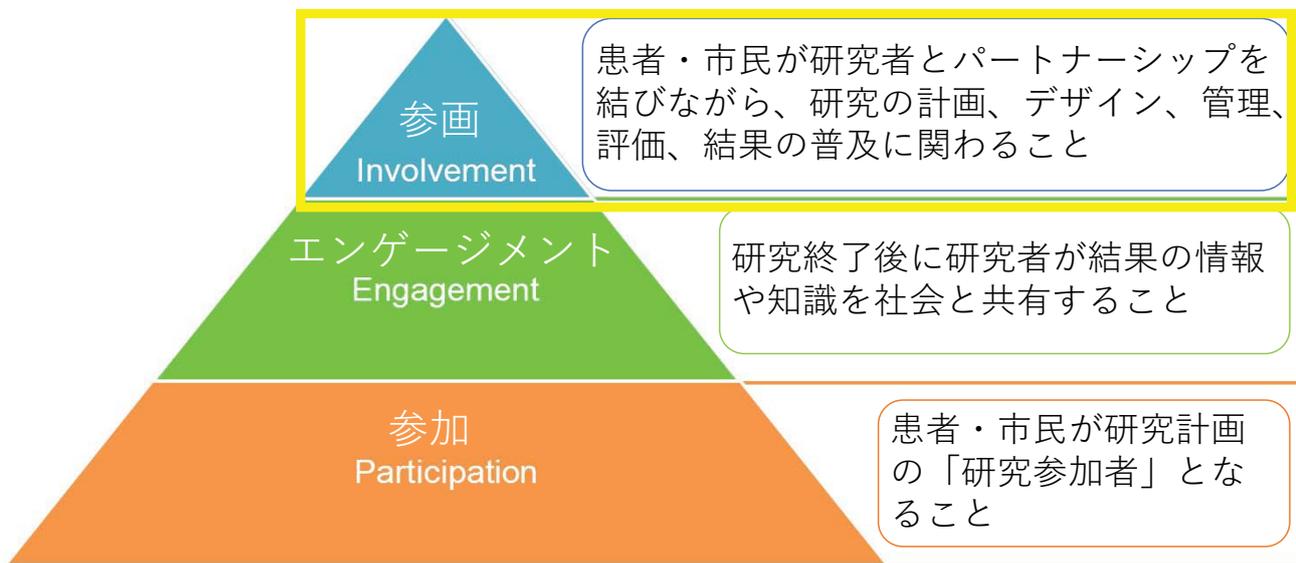
武藤香織

目 的

- 1) PPIを通じた本研究における様々な課題の抽出と検討
- 2) 遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実
- 3) PPIをがんゲノム医療中核拠点病院から実装
- 4) PPIの継続的組織の構築

全ての人が安心してゲノム医療・研究を受け入れられる
環境整備の構築

PPI: Patient and Public Involvement(患者・市民参画)



<http://www.invo.org.uk/>

3

PPIとは「対話」と「協働」

- 英国以外の英語圏では、“engagement”が主流
 - 主体性を重んじるニュアンス
 - ただし、その意味は、分野によって理解が異なる点が難点
 - 保健・予防事業では、「患者教育」の文脈からよく使われてきた用語。患者自身が主体的に関心を持ち、行動変容できるように促すニュアンス
- 英国では、“involvement”を意図的に使用する
 - 多様な立場の人を「巻き込む」というニュアンス

AMEDや厚労省では、英国式の“involvement”と「参画」を採用しているが、草の根の患者運動では「協働」も多用

4

研究、医療、保健医療政策には、患者・市民が必要とされている

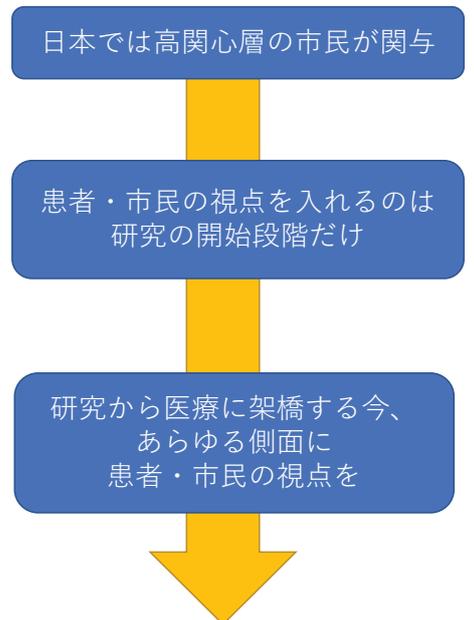
| | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 研究 | 様々な医学研究の倫理審査委員会（2001～） | 各種研究倫理指針では、一般の立場の者を含むよう要請。「医学系研究に関する倫理指針」では、一般の立場の委員が不在だと開催不可。 |
| 医療 | 「がん対策情報センター」の「患者・市民パネル」（2008～） | 新たな情報コンテンツのレビューや改善の検討などに100名（定員）の委員が貢献。委員は多様性を重視して公募で選定される。 |
| 医療 | 診療ガイドラインの策定（2014 作成マニュアル導入） | 患者と医療者による意思決定を支援できるガイドラインとするため、作成段階から患者・市民の視点導入を求め、各学会・研究班等で取組み |
| 政策 | 都道府県での医療計画の策定（2015「地域医療構想ガイドライン」） | 医療法上の要件ではないが、国は患者・市民からの意見聴取を推奨。 |
| 医療 | 特定機能病院の医療安全業務の外部監査委員会（2017～） | 委員の半数以上は、一般の立場の者を含む外部委員で構成する必要あり。 |
| 研究 | 研究への患者・市民参画（PPI）（2015～） | ゲノム医療実現推進協議会、がん対策推進基本計画、アレル10年戦略などなど |
| 政策 | 医療技術評価（???～） | 日本はどうなる？ |

公益財団法人日本医療機能評価機構、Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2017、2016年3月15日版、八巻他、患者さんや家族に寄り添える情報提供を目指して－国立がん研究センターがん対策情報センター「患者・市民パネル」による取り組み－、癌の臨床、61(1): 63-67, 2015.

5

ゲノム研究・ゲノム医療における患者・市民参画

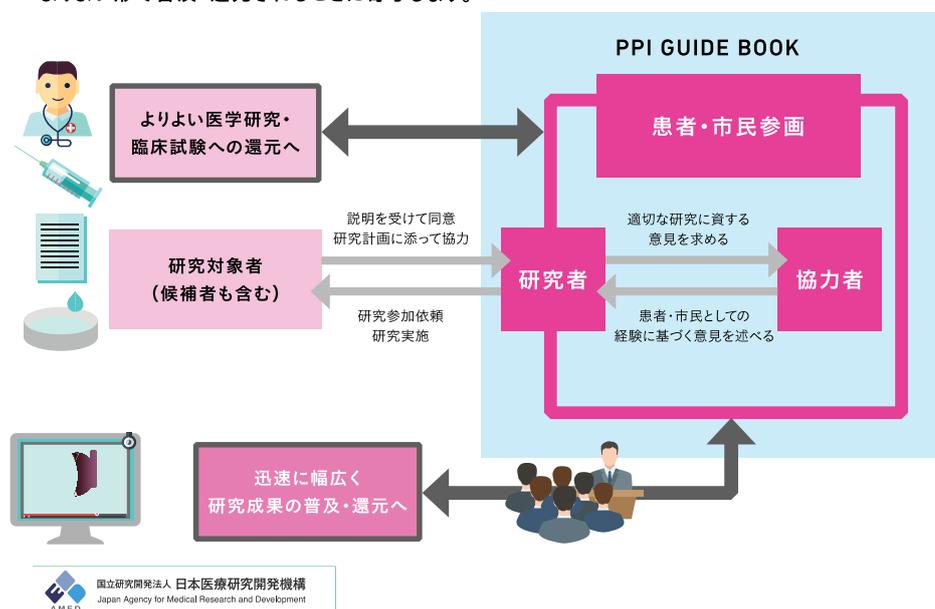
| 時期 | 制度化 |
|---------|---|
| 1990年代～ | ゲノム研究のELSIの議論と政策的意思決定への関与 |
| 2000年代～ | ゲノム研究の普及・拡大 <ul style="list-style-type: none"> 「研究計画に対して、研究者は研究対象者から評価を求められる機会が少なく、研究対象者は受動的な関与に留まっている。また、研究対象者が長期にわたって研究の趣旨に賛同し、研究協力の意思を継続できているかどうか把握できていない」（健康・医療戦略推進本部 ゲノム医療実現推進協議会「中間とりまとめ」（2015年7月） |
| 2020年代～ | ゲノム研究からゲノム医療へ <ul style="list-style-type: none"> 「ここに構築するがんゲノム医療の基盤は国民共有の財産である。広く国民の理解及び賛同なくしては成り立たず、「がんの撲滅」も現実のものとはならない。本懇談会では、がんゲノム医療の基盤整備は、国民が主体的に参加し、その恩恵も国民が享受すべきものであることを銘記して、検討を進める」（p.5）（2017年「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」報告書の副題は、「国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて」） |



6

患者・市民参画の位置づけ

患者・市民参画は、医学研究・臨床試験の現場がよりよいものとなること、またその成果が社会によりよい形で普及・還元されることに寄与します。



日本の患者からの苦情 「研究者からのフィードバックがない」

- 形骸化した例、意味のある参画が実現しない例、コミュニケーションや継続のコストを重視しない例など。
- ELSIへのPPIは、よりハードルが高く、PPIコーディネータの役割が重要

ゲノム医療のELSIに関する「対話」と「協働」の進め方(案)

1. そもそも進め方自体を議論して決定し、プロセスを透明に
 - 本研究班のPPIのありかたが問われる
2. 協力者を公募して決める
 - 密に議論するメンバーと、もう少しエフォートの低いメンバーと。
3. ゲノム医療の専門家側が持っている懸念や問題意識、患者・市民に尋ねたいことを明確に示す
4. 当事者側が抱く懸念や問題意識もフィードバックする。その繰り返し
5. ELSI研究の文献調査等で論点を深掘りし、議論の支柱を支える
6. 科コミ・リスコミの支援も得て、コミュニケーションを支える
7. 最終的には、ゲノム医療の専門家と、何らかのルールを協働策定できると理想的！

より具体的に

本研究分担者の皆様にご協力をお願いしたいこと

目 的

- 1) PPIを通じた本研究における様々な課題の抽出と検討
- 2) 遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実
- 3) PPIをがんゲノム医療中核拠点病院から実装
- 4) PPIの継続的組織の構築

全ての人^が安心してゲノム医療・研究を受け入れられる
環境整備の構築

目的：提言を市民・倫理社会科学専門家・法律家を含めた検討でブラッシュアップ。他の倫理的課題を含めた基盤整備

ゲノム医療推進に伴うELSIの整理

| | | | | | |
|------------------|--------------|---------|----------|----------|----------|
| 教育（一般市民・医療者・専門家） | 二次的所見（がん・難病） | 遺伝子例外主義 | PPIによる検討 | 遺伝検査ビジネス | 想定外の課題抽出 |
|------------------|--------------|---------|----------|----------|----------|

ゲノム医療推進のためのELSIガイドラインの作成

| | | | |
|---------------------------|------------------|-----------|---------------|
| 情報伝達プロセス提言の改定（情報管理・開示方法等） | Actionabilityの検討 | 偏見・差別への対応 | 法整備（議員立法への協力） |
|---------------------------|------------------|-----------|---------------|

継続的な議論のための体制の構築

| | |
|---|-----------------------------|
| 具体的なActionability/Accessibilityの継続的検討（遺伝医学関連学会・がん関係学会連携での継続してできる組織構築） | PPI・一般市民・人文社会系専門家を含む継続的組織構築 |
|---|-----------------------------|

期待される効果：国民が安心してゲノム医療・ゲノム研究に積極的に受け入れる環境が整備。我国のゲノム医療実践・ゲノム研究の進歩が加速、我国の健康医療水準が向上

- 1) 本研究の内容に沿った倫理的課題の抽出（各課題におけるPPIでの検討）
- 2) PPI実施のためのツール、研修
- 3) PPI普及のための研修や情報提供
メディアや講座を通じて啓発
- 4) 偏見・差別に関する調査（法整備対策）
- 5) 生命保険の問題（HBOC以外の問題について、生保協会ガイドラインなど）
- 6) 全過程を踏まえながら、継続的組織構築
今後変化する医療、研究へ対応
- 7) 市民へのフィードバックとPPI評価
- 8) ゲノム医療の専門家と、何らかのルールを協働策定

1) PPIを通じた本研究における様々な課題の抽出と検討

「ゲノム医療の専門家側が持っている懸念や問題意識、患者・市民に尋ねたいことを明確に示す」

- ・PPI継続的組織構築に向けた準備
- ・PPIを進める上で課題に沿った検討を実施

2) 遺伝・ゲノムに関する知識の普及啓発や教育の充実

「一般市民から医療従事者まで広く国民全体の遺伝リテラシー向上と双方向的な遺伝医学・ゲノム医学の知識・理解の向上のための検討」

- ・PPIの実施
- ・医療従事者、患者・市民の相互理解
- ・ゲノム医療の社会的実現に向け、市民への理解につなげる
- ・教育講座の開設、他研究班との連携
- ・診療ガイドライン

3) PPIをがんゲノム医療中核拠点病院から実装

- ・説明文書・同意文書・インフォームド・コンセントなど
現状と問題点の抽出、検討
- ・PPI参画のための情報発信も可能
- ・ゲノム医療における研究者、医療者の研修ツールの制作
- ・医療者、市民へ研修、PPIの実施

4) PPIの継続的組織の構築

- ・PPI実装のために必要な基盤整備
- ・PPI実装のため
患者・市民の募集、選考、予備知識の提供、意見聴取
- ・謝金、利益相反や個人情報への取扱いについての検討
- ・プラットフォームの構築
- ・ゲノム医療の専門家と、何らかのルールを協働策定

PPI実施の注意点

PPIへの参画は、患者プロや活動熱心な人に偏ることなく、一般市民、患者はがん、難病一般的な疾患など、**疾患横断的かつバリアフリー**であること

患者だけではなく、**全ての市民**に参加する権利があること

PPI実施の注意点

「PPI実践ごとのフィードバックを忘れない」

- ・協力した患者や市民、当事者の意識の向上、エビデンスの構築に良い影響をもたらします

PPIおよび調査研究の実施体制

一社) ゲノム医療当事者団体連合会加盟団体

- 1、NPO法人クラヴィスアルクス(遺伝性乳癌卵巣癌症候群/HBOC)
- 2、ハーモニー・ライン(家族性大腸腺腫症/FAP)
- 3、むくろじの会(多発性内分泌腫瘍症/MEN)
- 4、ノール・アルモニー(家族性大腸腺腫症/FAP)
- 5、日本ハンチントン病ネットワーク(ハンチントン病)
- 6、NPO法人日本マルファン協会(マルファン症候群)
- 7、Fabry NEXT(ファブリー病)
- 8、RBピアアポートの会(網膜芽細胞腫/RB)
- 9、PXE JAPAN(弾性線維性仮性黄色腫/PXE)
- 10、NPO法人ALDの未来を考える会(副腎白質ジストロフィー/ALD)
- 11、ひまわりの会(リンチ症候群)
- 12、SBMA家族の会(球脊髄性筋萎縮症/SBMA)
- 13、がんゲノム医療患者の会
- 14、Insutitute of Genetic Studies (特定非営利活動法人クラヴィスアルクス遺伝性がん教育部門)

その他、加盟団体以外の患者支援団体、地域の患者支援グループ、各疾患連絡協議会、
遺伝性疾患啓発・がん教育実施グループ、患者、市民への参加協力への働きかけを行う

まとめ

PPIとは「対話」と「協働」

研究を通じがんゲノム医療・研究の理解につなげる

そのためのELSI課題の整備

ゲノム医療の専門家と、ルールを協働策定を目指す

ゲノム医療におけるPPI基盤の構築が必須

AMED 小杉班提言についての AMED 班員以外の厚労班研究分担者からのご意見

本提言は、2011 年の日本医学会日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に規定されていなかった遺伝学的情報の扱いについての拠り所になっていると感じております。特に、遺伝学的情報を診療に活用する場合の取扱いを明確にさせていただいているのはとてもありがたいと感じております。本提言はエキスパートパネルで検討するにあたって報告書からどのように情報を抽出するかまでの流れを主に示していただいております、その点は、「情報伝達プロセス」という語があることは意義があると感じています。この提言により、施設間で共有意識を持つことが出来、施設間差が少なくなってきたと感じております。ありがとうございます。

ご検討いただきたい点は、以下 5 点です。

1. 二次的所見と遺伝性腫瘍の関係性の再検討。

その 1 の（注 1）にある、「このように、がん遺伝子パネル検査における二次的所見としての遺伝性腫瘍の定義があいまいになりつつあることにも留意する必要がある。しかし、「がん遺伝子パネル検査において見いだされる生殖細胞系列の病的変異」の表現を毎回用いることは煩雑であり、」とありますが、改訂後からも二次的所見としての遺伝性腫瘍の定義があいまいさは変動している印象を持っています。今回改めて、遺伝性腫瘍の定義の現状を整理、共有した上で、追記するかもご検討いただけると良いかと感じております。「がん遺伝子パネル検査において見いだされる生殖細胞系列の病的変異」は、germline findings と表記している方が増えてきており、併記するかもご検討事項かと存じます（既に、ご検討いただいている事項かもしれませんが）

→その 2 との用語の統一が必要であった。一般の方にもわかりやすい用語の必要性があるため

2. いくつかの日本語表記は、英語と併記したほうが良い印象を持ちました。

例えば、短縮型機能喪失変異ですが、truncation mutation の訳かと存じますが、以前は短小化型変異と記載している時期もあったようですし、日本語に訳さず英語表記のままにしているものもあります。（個人的には、短縮型機能喪失変異が判りやすいです）。先ほどの germline mutation も日本語名を作成するのではなく、「がん遺伝子パネル検査において見いだされる生殖細胞系列の病的変異」（ときに、germline findings と示されることもある）と示すのも 1 つかと存じます。

3. 本提言の一部解釈に幅が生じるのではないかと考えます（例えば、その 1 におけるフローチャート）。この提言を用いた「情報伝達プロセス」の施設間差（例えば、同じ報告書を用いて、どのようなエキスパートパネルが行われるかの施設間差が生じるか）がないかの検討により、内容の再検討ができる気がします。（連携病院もだいぶ数が増えてきており、この提言の周知度とともに、提言の活用度、理解度も気になりました）

4. 今後版が増えることを考えると、文書本文中の最後に版のログがあると良いと考えます。

特に、改版による変更した重要な事項や、削除あるいは追加した図表等があると、前の版を使用している

場合にも明確になると考えます。

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0_20191210) は「ミニマムリスト」(がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 Grade1 ミニマムリスト 案 (Ver1.2_20190121)の改訂版である。は、本文中にも記載があった方が良いでしょう。

→リストは随時更新していく予定のため、本文中からは切り離しています。

5. この提言を周知いただくためには、

厚労省から出ている「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス 10. 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い」にある別表5に掲げられている関係団体等が定める指針に取り上げていただくのも1つではないかと考えます。

よろしくをお願いします。

金沢大学附属病院 渡邊淳先生

少し気になったのは、タイトルにあります「情報伝達プロセス」というフレーズです。昨今、プロセス(手続)の重要性がよく言われるところですので、プロセスという言葉を使うのはよいかと思うのですが、

(1)プロセスというのがどこが始点でどこが終点のプロセスなのか、本文を読んでも明示されていないように思います。バージョンアップする場合は、その点を明示してはいかがでしょうか。

また、「情報伝達」という表現に落ち着いた経緯についても少し気になりました。英語で communication という場合と比べ、日本語の「情報伝達」は一方向的な響きがあるように

思われるため、「コミュニケーションプロセス」とすべて片仮名にするか、あるいは本文では「説明」が問題になっているので、「患者(および家族)への説明プロセス」でもよいように思うのですが、

(2)「情報伝達」という表現が適切かどうか、次のバージョンでもこのまま行く場合は、「情報伝達」の意味を明示してはいかがでしょうか。

京都大学 児玉聡

提言のタイトルにつきまして、児玉先生がご指摘くださっております点が、私も少し気になっておりました。患者さんがどの程度情報を求めているか、誰と相談したいと希望されるかなど、患者さんの意向や価値観に沿い、レディネスを確認し、確かなコミュニケーションスキルで信頼関係を構築しながら話し合っていくプロセスであると拝見しましたので、「説明」や「伝達」のような一方向のイメージが想起される表現より、「コミュニケーションプロセス」が良いかと拝見しました。

京都大学 竹之内先生

タイトルの「情報伝達」について、既に意見が出ておりましたが、私も双方向性が感じられる用語のほうがよいと思います。

東京大学 武藤香織

1. 提言その 1：p.4 6(1) ⑫「小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、同意を得ることとなるが、患者の理解力に応じたインフォームド・アセントを得ることが望ましいこと」(提言その 2：p.3 (2)⑩も同様の記載)

↓

2 年前のがん遺伝子パネル検査での検討では原則を述べるに留まりましたし、今でも難問ではあるのですが、そろそろ「インフォームド・アセント」について、以下の論点を含んで提示する時期がきていると感じます。

- ・望ましい／最低限のアセントのプロセス
- ・望ましい／最低限の成長に応じた対応

2. 「提言その 1」 p.5 の 15 (検査前の説明事項)。「がん遺伝子パネル検査のデータは、一次的所見も二次的所見も、多く蓄積されて今後の医療の発展と患者への還元に寄与することが期待されていることから、個人情報厳密に管理された状態で、共有されることが望ましいこと」

↓

今後、ゲノム医療にかかわる医療従事者が増えますので、クライアントへの説明事項というよりも、**説明担当者への理解を促す目的で、ゲノム医療基盤としてのデータ共有を推奨する理由について、言及を増やしてもいいか**と思います。「提言その 2」も同様です。

ただ、本提言の主たるテーマであるところの、**「検査結果の情報共有」という文脈で使われている「共有」と混同しそうなので、表記については工夫が必要か**と思いました。

東京大学 武藤香織先生

○「二次的所見」について

確認ですが、「開示すべき二次的所見」であるための要件は、①臨床的に確立した治療法や予防法が存在する、②患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見である、③精度が高く病院として確実性の高いバリエーションである(確実な診断ができるということ?)、の 3 点でしょうか。この場合、3 点は相互に関係するのでしょうか。①→②の関係はわかるのですが、①と③は関連しているのでしょうか、それとも互いに独立しているのでしょうか。たとえば、精度が高く病院として確実性の高いバリエーションではあるものの、臨床的に確立した治療法や予防法がない(よって、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見ではない)、ということはあるのでしょうか。

→③は分析的妥当性および臨床的妥当性であり、①②は臨床的有用性になります。臨床的有用性のためには分析的妥当性・臨床的妥当性が前提になります。

逆に、「開示が困難な二次的所見」とは何でしょうか。「開示すべき二次的所見」の(上記の)3つの要件のうちの1つでも欠ければ、「開示が困難な二次的所見」とされるのでしょうか。提言では、「開示が困難な二次的所見」について、「精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合」という説明(【その 1】6(4)③など)と、「対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難である」(【その 1】1(2)⑭)などという説明とがありますが、「二次的所見の開示が困難」とされる場合の一番のポイントは、「精度や確実性が不十分」という点であるのか「対処法が存在しない」という点であるのか、は

っきりとはわかりませんでした。関連して、精度や確実性が十分であるものの、対処法がない場合には、ただちに「開示が困難な場合」になるのかどうか、気になりました。

→前段落の説明と同じになります。

○検査前の説明事項

「治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見が見いだされた場合の開示の希望の有無」を事前説明で患者に尋ね（【その1】6（1）⑥）、患者から「希望する」との回答があった場合、検査後に、二次的所見について開示できないとの態度を病院側が示せば、患者に対し、対処法がないことを認めたのと同じにならないでしょうか。

【その2】（3）④「診断の確定は医療の基本であり、診療上の必要性より行われる重要な検査である。」の部分は、（3）②と同じ内容なので、省いてもよいのではないのでしょうか。④は、その部分と「しかし、」を省いて、「現在の症候を起こしている病的遺伝子異変が見つかったとしても、～」とする方が、趣旨がはっきりするのではないかと思います。

また、【その2】（3）⑩で、対象が小児である場合、遅発性に対処法のある疾患が二次的所管として得られた場合に、小児への直接的な医学的有益性がないというのは、その疾患が遅延性のため、高齢になってからしか発症しないから、という理由によるのでしょうか。また、かかる場合に、開示することによる「心理社会的な影響」というのは、何に対するどのような影響でしょうか。

→例えば、多発奇形のある幼児の検査の結果、遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）の原因となる病的変異が見いだされた場合などです。HBOCは小児期に症状がでる疾患ではなく、この間の医療的対応も必要ありませんが、児に対するスティグマが生じる可能性があることなどが考えられます。

☒ 誤記？ 【その1】6（4）①2行目「精度高く」→「精度が高く」

京都大学 服部高宏先生

がんゲノムがはじまり、当事者側からも課題となるべきことは提言の中に多く盛り込まれており感謝致しております。今後、適切なプロセスとは何かより具体的に医療現場のみならず、患者、国民、社会全体へ伝えるための情報提供、共有の在り方、対策をご検討いただけたらと思います。また、ゲノム医療に関わる法的な整備についても、言及していただけたらと思います。太宰牧子様

拝読して大変有用なガイドラインを含んだ提言だと考えました。私の方からは現時点では意見等ございません。東北大学 浅井先生

内容について確認させていただきましたが、特に追加のコメントなどはありません。

今後、これらの提言にあるようなプロセスが我が国で浸透することを祈っております。

東京医科歯科大学 吉田先生

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その1：がん遺伝子パネル検査を中心に
【改定第2版】

20191211

1. はじめに

次世代シーケンサー技術によるゲノム・遺伝子解析の極めて急激な高速化は、多数あるいはすべての遺伝子を一度に解析することを可能としており、日常診療にもその技術が応用されてきている。遺伝学的検査の実施に当たっては、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)¹⁾がその基本となるが、多数あるいは網羅的遺伝子の解析という観点から、従来の少数の目的遺伝子を解析する場合に加え新たな考え方や体制が求められている。

また、がん細胞のゲノム・遺伝子検査は、本質的には、ヒト体細胞遺伝子の検査であるが、生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリエーション)が同定されることが日常診療でも発生する状況となっており、いわゆる二次的所見に対する具体的な対応方針を整備する必要がある。

さらには、分子標的治療薬や酵素補充療法などの新しい効果的な治療薬が次々と利用可能となっているが、対象分子の遺伝子の状態を正確に把握することが必要である場合が多い。このようなゲノム・遺伝子解析技術と治療薬の進歩は、人類共通の財産でもあり、それらを適切に結びつけるゲノム情報を用いた医療(ゲノム医療)の実用化が急務で、患者家族も含めたできるだけ多くの人々が、●●●●により、その恩恵を受けることができることが求められる。

2. 目的

本提言は、医療の現場において、医療従事者が適切なプロセスを経てゲノム医療に係る情報伝達を行うことで、患者及び家族がゲノム医療について十分に理解し、開示されるゲノム情報が患者及び家族の医療及び健康管理のために適切に役立つことを目的とするものである。関連学会等をはじめとする全ての関係者・団体は高い倫理観を保持し、ゲノム医療が患者・家族・社会の理解及び信頼を得て有益なものとなるよう、本提言を尊重し、適切に対応することが求められる。

3. 本提言の対象

医療において、臨床検査として実施される次世代シーケンサーを用いた多数同時あるいは網羅的な遺伝子解析検査を対象とする。現時点で臨床実装が進みつつある下記の2つのもので、具体的な対象となるが、今後新たなものが追加される可能性がある。

ア) がんの診断及び治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞変異を検出する目的で実

コメントの追加 [竹之内1]: ゲノム医療について専門知識が不足しておりますので、不適切な意見かもしれませんが、「情報伝達プロセス」の表現は、医師等の医療専門職から患者への「伝達」するプロセスが最重要であるかのような誤解を招き、患者の語りを傾聴する姿勢を欠いてしまう可能性があることを危惧します。
「コミュニケーションプロセス」と表現することではいかがでしょうか？

コメントの追加 [竹之内2]: 「検査」が適切に実施されることの恩恵を受けられるための提言であるのか、あるいは「検査結果について話し合えることにより」患者さんやご家族が恩恵を受けることを目指す提言であるか、わかりづらいように感じました。

もし「検査」自体が提言の対象でしたら、提言のタイトルを再検討していただく方が良いのかもしれない。

コメントの追加 [w3]: 医療専門職における理解についても言及がどこかで必要かと思えます

コメントの追加 [SK4R3]: 追記を予定します。

施されるいわゆる「がん遺伝子パネル検査」(がん遺伝子パネル検査においては、腫瘍部組織のみを用いた検査と、腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を(正常細胞や採血等により)同時に調べる場合がある。前者の場合において、開示すべき生殖細胞系列の変異が疑われた際には、それを確認する検査が必要となる。別表1にそれらの検査における二次的所見に関するフローをまとめた)

イ) 難病等の診断及び治療のために実施される生殖細胞系列の全エクソーム解析および全ゲノム解析や疾患横断的遺伝子パネル解析などの「網羅的解析」

生殖細胞系列の特定の遺伝子ないし遺伝子群を解析する遺伝学的検査については、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹⁾を参照すること。

研究として実施される生殖細胞系列遺伝子解析については、その結果を患者に開示する場合でも、解析精度や確認手段、開示の体制、経費的な状況などが研究ごとに大きく異なると考えられることから、診断または治療を専ら目的とする医療を対象とした本提言の対象とはしない。ただし、研究で得られた結果の開示においても本提言の考え方を参考とすることはできる。また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針²⁾を順守することが求められる。

4. 基本的考え方

生殖細胞系列の遺伝情報の特性については、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)¹⁾に明記されているが、そのなかでも、一生涯変化しないこと、血縁者間で一部共有されていること、そして、血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる場合や、発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること、不適切に扱われた場合には患者および患者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があることについては、特に留意する必要がある。

次世代シーケンサーにおいて見いだされる解析結果には、検査の主たる目的である「一次的所見」と以下に述べる「二次的所見」がある。検査の主たる目的については、時間をかけて詳細に患者に説明される必要があるが、二次的所見が発生しうることも必ず事前に説明し、理解を得る必要がある。

5. 二次的所見の定義(注1)

従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本提言では、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。

従って、今回の対象における二次的所見とは以下となる。

ア) において、生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること

イ) において、診断目的とされた症候とは別の病的と確定できる遺伝子変異が見出されるこ

コメントの追加 [竹之内5]: 「がん遺伝子パネル検査結果に関する話し合い」が、この提言の対象でしょうか?あるいは、検査自体がこの提言の対象なのでしょうか?

コメントの追加 [竹之内6]: 上記と同じです。

と

ここでいう病的と確定できる遺伝子変異とは、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)¹⁾による「分析的妥当性」「臨床的妥当性」が確立した検査の対象遺伝子変異であり、具体的には短縮型機能喪失変異もしくは ClinVar や公的データベース等において、pathogenic と登録されている確実な病的変異とすることを原則とする。ただし、公的 DB 等に登録された情報についても、false positive である場合があるので、必要に応じて、臨床情報などを含めてエキスパートパネル(下記 6.(3)参照)において総合的に検討すること。

6. がん遺伝子パネル検査に係るコミュニケーションにおける具体的方針

(1) 検査前説明実施における留意事項

- ① がん遺伝子パネル検査の実施前の説明は、がん薬物療法の専門家などの担当医が中心になり、下記の留意事項を遵守して実施すること。また、患者および家族の十分な説明に基づく理解を深めるために、補助的説明を行うスタッフを配置し、支援を受けられる体制を構築しておくことが望ましい~~こと~~
- ② 患者およびその家族は、がんの告知や治療を説明された場合、その情報の理解で精一杯であることが多い。そのため、患者の感情を思慮し、がん遺伝子パネル検査の説明をするタイミングには十分配慮すること
- ③ 検査の主目的はがん治療でありあるため、必要な治療(がん薬物療法や外科的治療、放射線治療など)の経験豊富な担当医または専門医が中心になり、事前の検査についての説明を十分な時間をかけて詳細に行うこと。その説明者自身が生殖細胞系列変異(がん遺伝子パネル検査においては二次的所見と同義)についても適切な説明をすること。説明者は、二次的所見の伝え方についても適切な研修を受けていることが望ましい
- ④ 二次的所見が見いだされる可能性もあるので、配偶者や子などの家族等の同伴者に検査前の説明を一緒に聞いてもらうことが望ましい~~こと~~(これは、がん治療という観点からも望ましいことである。ただし、がん治療の時間的制約等のため同伴者を必須とはしない。また、結果開示時の同席については患者の意思を尊重すること)
- ⑤ 七か七ながら、二次的所見に関する事前の説明は、本来の検査目的の説明とのバランスに配慮しておこなうこと(本来の検査の目的はあくまでがんの治療であり、二次的所見についての説明が強調されすぎるされすぎてのは本末転倒となる)
- ⑥ 患者に十分理解いただいたうえで、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見が見いだされた場合の開示希望の有無について、原則として検査前に確認し(注2)、同意書に記載してもらうこと。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあることも説明すること
- ⑦ 急な容体変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際な

コメントの追加 [竹之内7]: これは(1)の全体の留意事項に関する説明ですので、①とせずに、(1)の下に直接記載されてはいかがでしょうか？

コメントの追加 [竹之内8]: 「●●●●が望ましい」と提言している場合、「こと」は不要であるように拝見しました。以下全て同様です。

書式変更: 取り消し線

書式変更: 取り消し線

コメントの追加 [竹之内9]: 忙しい臨床の中で、患者の気持ちの動きを、知らず知らずのうちに無視したり遮ったりしていることが少なくありません。そのため、当然のことではありますが、敢えて「患者の感情を思慮し、」と追加させていただきたいと存じます。

コメントの追加 [竹之内10]: 説明を加えました。

コメントの追加 [SK11R10]: 伝え方だけでなく、二次的所見全般になります。

どに備えて、二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族（代理人）とその連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式・記入枠等を用意しておくこと（氏名・連絡先が記載される「家族（代理人）」は、検査前の説明等の面談に同席しているなど、あらかじめ患者本人の病状やがん遺伝子パネル検査について知らされていることが望ましく、伝えられることについての意思が確認できることが望ましい。また、この記入欄は未記入あるいは必ずすることもできるし、後日の記入することもできるでも良い

- ⑧ 患者自身の関心や疑問、不安については、がん診療に関わる医療者でまず対応するとともに、不安の要因状況（がんの家族歴が多い、漠然とした「がん家系」の不安など）によっては、検査前説明時から必要に応じて、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等に支援を求められる体制を構築することが望ましいこと
 - ⑨ 生殖細胞系列変異に関連する所見に伴って患者とその家系内に発生しうる、遺伝カウンセリングへのニーズに対応できる体制（遺伝子診療部門の設置、紹介体制等）が整備されてすきれていること
 - ⑩ 上記の内容を患者・家族に十分に事前に理解頂いた上で、患者のインフォームド・コンセントを得ること
 - ⑪ 腫瘍部組織のみを調べるパネル検査においては、治療法・予防法等の対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、別途確認検査が必要になることを検査前に説明し、そのような二次的所見の疑いが生じた場合にそのことを聞きたいかどうかについて同意を得ること
 - ⑫ 小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、代諾同意を得ることとなることとなるが、患者の理解力に応じた応じてたインフォームド・アセントを得ることが望ましいこと
- (2) 検査前にの説明すべき事項
- ① 罹患したがんそのものに関する情報（症状、治療(注3)、自然歴等）
 - ② 本検査はがん細胞における遺伝子変化（体細胞遺伝子変異）を調べることを第一の目的とするものであること
 - ③ がんの治療に役立つ遺伝子変異が見つかる可能性と見つからない可能性があること
 - ④ 本解析結果により候補となる薬剤が見つかったとしても、既承認の医薬品の効能・効果の範囲外である場合や、国内未承認薬が含まれる場合があること
 - ⑤ 上記理由により候補となる薬剤が見つかったとしても高額な費用負担等の理由により実際に治療を受けることが困難な場合が生じること
 - ⑥ 解析に用いた検体の品質や量によっては解析自体が不成功に終わる可能性があること
 - ⑦ 上記③-⑥について現時点でのおおよその成績を示すこと

コメントの追加 [w12]: とくに、⑨、⑫など、ゲノム指針・医学系指針の定める説明事項との関係を整理する必要があるように思います

コメントの追加 [SK13R12]: 本提言は研究を対象とするものではないため、研究指針とは必ずしも一致しないと考えています

- ⑧ 使用する検体とその採取方法、解析機関（海外の場合はその旨）、結果開示までのおおよその日数と検査費用
 - ⑨ 解析結果はエキスパートパネルで解釈され治療方針が検討されること及びゲノム医療（中核）拠点病院・連携病院間で情報が共有されること、また、がんに関わる医療者の教育や他の患者さんへの対応のために参考とさせていただくことがあること
 - ⑩ 一定の確率（注4）³⁾⁴⁾⁵⁾で生殖細胞系列変異（がん遺伝子パネル検査においては二次的所見と同義）が発見されうる。ただし、全ての二次的所見が発見されるわけではないこと
 - ⑪ 二次的所見によっては予想される表現型（がん以外のものもある）に対する対処法（治療法・予防法等）がある場合とない場合があること
 - ⑫ 二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があること
 - ⑬ 治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見（遺伝性腫瘍の原因遺伝子など）が見いだされた場合にはその情報を積極的に活用することができること。このような情報を活用しないことが、不利益をもたらす場合もあること。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあること。さらに、適切なタイミングでの意思決定や意思変更が可能であること
 - ⑭ 対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難であること（次世代シーケンサーを用いた解析では、膨大な量のデータが自動的に生成されるという性質があり、その中から検査の目的に合致するデータ（一次的所見）を拾い出し、その正確性を評価する必要がある。検査目的外の膨大なデータも同時に生成されるが、それらの評価（データが正確か、その病原性が確からしいかなど）を全て実施することは現実的に不可能であるため。）
 - ⑮ がん遺伝子パネル検査のデータは、一次的所見も二次的所見も、多く蓄積されて今後の医療の発展と患者への還元に寄与することが期待されることから、個人情報 が厳重に管理された状態で、共有されることが望ましいこと
 - ⑯ 腫瘍部組織のみを用いて変異を調べるパネル検査においては、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、別途確認検査が必要になること。しかし、そのような二次的所見の疑いについて聞かない、確認検査も実施しないという選択肢もあること
- (3) 検査結果の検討
- ① がん遺伝子パネル検査の個別結果を関係者で総合的に検討するために、担当医、がん薬物療法の専門家、病理医、遺伝医療の専門家、遺伝カウンセリングの専門家である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、バイオインフォマティシャン、分子遺伝学やゲノム医療に関する知識を有する専門家、がん診療に携わる薬剤師、

コメントの追加 [w14]: 開示が有益と考えられる二次的所見の範囲は研究の進展の影響などにより変わりうる ことについても言及すると良いかと思えます。

コメントの追加 [SK15R14]: 検討しますが、治療法・予防法は経時的に進展するのは当然ともいえます。

コメントの追加 [w16]: 一次的所見については血縁者への影響に関する記述がない点が気になりました

コメントの追加 [SK17R16]: がん遺伝子パネル検査における一次的所見とは、がん患者さんのがん組織にのみ生じている遺伝子の変化で、血縁者に影響するものではありません。

看護師、臨床検査技師、Clinical Research Coordinator (CRC)などによる多職種合同のカンファレンス（エキスパートパネル）を定期的に開催すること（注5）

- ② エキスパートパネルでは、原則として以下の項目が検討される必要があること。
(A)検査結果の分析的妥当性の判断（外部委託検査の場合はこの項目は含まれないこともある）、(B)VUS(Variant of Uncertain Significance)か病的変異かの判断、(C)一次的所見・二次的所見に該当するかの判断（(B) (C)を合わせて臨床的妥当性の判断）、(D)臨床的有用性の判断(同定された一次的所見・二次的所見を含む病的変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討)、(E) 倫理的法的社会的観点への配慮（結果開示の方法、医療の提供の方法など）（参考図1、別表2）
 - ③ エキスパートパネルでは、治療に関する内容や留意点を検討する他、適応外の薬剤や国内未承認薬であった場合に、治験や先進医療、患者申出療養制度等の適切な制度下での臨床試験や治療に関する情報の提供、複数の薬剤が候補になった場合の対応についても検討し、検査結果（一次的所見）をどのように患者(場合によっては代理人)に伝えるかも含めて検討すること
 - ④ エキスパートパネルにより検討される遺伝子パネル検査レポートの項目、エビデンスレベルによる分類、治療選択の記載については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス」(注6)⁶⁾等⁷⁾⁸⁾を参考とすること
 - ⑤ エキスパートパネルでは、一次的所見の検討が第一の課題であるが、二次的所見については、遺伝子ごとの異なる側面に注意しながら、下記の(4)に示すような開示すべきものが存在するか、確認検査が必要か、開示に伴う具体的なメリットは何か、開示に際しての留意点とその方法について十分討議すること。必要に応じて、二次的所見の関与する疾患の診療科や他の施設を含む専門家も交えて討議すること
 - ⑥ 腫瘍部組織のみを用いるパネル検査で、開示すべき二次的所見が疑われる場合において、生殖細胞系列変異の確認検査が必要な場合（注7）は、検査実施あるいは外部委託のための体制が整備されていること
 - ⑦ 生殖細胞系列変異の確認検査が必要な場合は、そのための患者の負担増をできるだけ軽減するように、初期費用に算入するなどの検討を行うことが望ましい(注8)
- (4) **開示すべき二次的所見**
- ① 臨床的に確立した治療法・予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度高く病因として確実性の高いバリエーション
 - ② 具体的には短縮型機能欠失変異もしくは ClinVar や公的データベースに pathogenic とのみ登録されている確実な病的バリエーション（注9）
 - ③ 精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象とし

コメントの追加 [w18]: 「開示を検討すべき」などの方が適切であるように思います

コメントの追加 [SK19R18]: 検討します。

ないこと

- ④ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations⁹⁾で指定されている 59 遺伝子が参考となること(注 9)
- ⑤ 非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいため、原則開示対象としないこと

(5) 二次的所見の開示における留意点

- ① 開示希望について再度慎重に確認を行うこと (注 2)
- ② 事前の開示希望があり、開示すべき二次的所見が見いだされなかった場合及び腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われなかった場合は、一次的所見の結果説明の際に担当医がその旨を伝えること。開示すべき二次的所見やその疑いが見いだされなかったことは二次的所見が存在しないことを意味するものではないことに留意すること。また、腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われた場合は、二次的所見の確認検査について再度説明し、同意を得て実施すること
- ③ 開示すべき二次的所見が確定した場合、その開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下、プライバシーの確保された場所で行うこと
- ④ 二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門家との連携を行うこと
- ⑤ 二次的所見の開示の時期は必ずしも一次的所見の開示と同時でなくてもよく、患者本人の治療経過や家族歴、家族の状況などにより総合的に判断すること(二次的所見によって必要とされる他の臓器のサーベイランスは、がんの治療中である患者本人にとっては、意義が小さいこともありうるため)
- ⑥ この場合、患者本人が遺伝カウンセリングを受けることに対する追加の費用負担はできるだけ軽減するよう各施設において検討することが望ましい(注 8)
- ⑦ また、状況に応じては、同意書に記載された「二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族(代理人)」への連絡を行って血縁者への遺伝カウンセリングを実施すること(注 10)。「家族(代理人)」に伝える二次的所見は、基本的に患者本人に伝える二次的所見と同一とする)

(6) 継続的な遺伝カウンセリングと患者・家族・血縁者の支援

- ① 二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること
- ② 血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと
- ③ 相談支援センターや医療機関に設置されている心理支援体制(臨床心理士、緩和ケ

アチームなど)の紹介など患者・家族への継続的な支援を行うこと

7. 難病の網羅的遺伝学的検査における具体的方針(注11)

「6. がん遺伝子パネル検査における具体的方針」と基本的に同様な考え方で、該当しない項目を削除すればよい。ただし、難病の場合に行われる全エクソームや全ゲノム検査では、検出される遺伝子変異の病因としての意味付けが明確にならないことが比較的多いこと、二次的所見の疾患分野が多岐に及ぶ可能性のあることなど、がん遺伝子パネル検査とは異なる特徴がある。多くは結果開示までの準備を周到に行うことが必要になり、十分な遺伝カウンセリングと、開示の希望があった二次的所見が見いだされた場合には新たな医療提供や紹介が必須となり、その費用を別途徴収する必要がある。従って、難病の網羅的遺伝学的検査に関しては、別途提言を設けることとする(注12)。

8. 二次的所見への対応がより適切に実施可能となるための条件整備

- ① ACMG59 遺伝子⁹⁾など治療・予防法のある遺伝子変異所見の確認検査が診療として実施できること(具体的には実施する施設があり、保険診療や先進医療などにより、適切な検査費用で実施できること)
- ② それらの検査の精度が十分なレベルにあること
- ③ 検出された変異の病的意義を正しく判断できる集団特異的なデータベースなどがより整備されること
- ④ 遺伝カウンセリング体制がより整備されること

などの条件が整えられていくことが前提であり、本提言とは別に検討されるべき課題である。

9. その他の課題

なお、本提言に記載していない事項については、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス(平成29年4月14日)

(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf>)を参照し、関連法令等を遵守して対応すること。

資料 1 2

AMED ホームページ成果情報への掲載について PS/PO からのコメント

PS 水谷先生

小杉班報告書は大変素晴らしいと思いました。HP 掲載に異論はありませんが以下の点についてご検討いただくと幸いです。(現状で十分素晴らしいので無理を言うつもりはありません。)

(回答)ご意見いただきありがとうございます。提言に相当する部分(6-39 ページ)は、承認の上で AMED HP で公開されておりますので、現時点での変更は考えていません。ただし、提言は今後もバージョンアップしていくべきものですので、その際にいただきましたご意見を参考とさせていただきたい存じます。

◆ 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」報告書(11~12 ページ目、30 ページ目)

- ③と④を入れ替える。その上で④と⑤は「開示すべきでない2次的所見」として新たに項目(5)を設けてはどうか?(以後()項目がずれる)「開示すべきでない」は独立した項目立てする必要がある重要な内容だと考えました。

↓↓

(4) 開示すべき二次的所見

- ① 臨床的に確立した治療法・予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度高く病因として確実性の高いバリエーション
- ② 具体的には短縮型機能欠失変異もしくは ClinVar や公的データベースに pathogenic とのみ登録されている確実な病的変異とすること(注9)
- ③ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations⁹⁾で指定されている59遺伝子が参考となること(注9)

(5) 開示すべきでない二次的所見

- ① 精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと
- ② 非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいいため、原則開示対象としないこと

◆ 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」報告書(15 ページ目)

- (注8) : 二次的所見のために必要となるカウンセリング料を最初の検査費用に参入した場合、カウンセリングが必要でなかった分は返却されるのか? この手続き考えると最初のカウンセリング料の中で費用を先取りすることはいかがなものか?

◆ 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」報告書(全般)

- この報告書は大変詳細で優れた内容を網羅していると思いました。それを考えると若手医師(医学
生)、検査技師、心理士、カウンセラーのためのダイジェスト版があると良いように思いました。又市民
向けにさらに噛み砕いた啓蒙書が作成できると良いなとも思いました。

(回答)ご意見いただきありがとうございます。今後検討させていただきたいと存じます。

PO 山田先生

AMED ホームページへの掲載依頼ありがとうございます。

このホームページでは、多くの方に内容を容易に正しく理解していただくために工夫をしていただくことが大事です。

今回提出いただきました総括報告書から全体像を把握するためには、かなりの時間を要してしまい、多くの方は読破できないと推察いたします。

◆ 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」報告書

- そのために、成果物の概要を HP に記載して頂きたいと思います。

下記課題（①から⑥）に対する回答、提言を、図などを用いて各々簡潔に明確に記載してください。

（下記の①～⑥の項目建てとこの報告書の目次とが一致していません）

- ①がんと難病のクリニカルシーケンスにおける総合的検討
- ②がんのクリニカルシーケンス時における偶発的所見・二次的所見に関する研究
- ③我が国における網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに関する研究
- ④稀少疾患・難病におけるゲノム医療実践体制に関する研究
- ⑤二次的所見の開示における具体的対応方針の検討
- ⑥海外視察による欧米諸国の遺伝医療に関する状況の把握（日本と比べどうなのですか？）

(回答)ご意見いただきありがとうございます。①から⑥の要約については、「事後評価報告書」(46-52 ページ)に記載しています。全体報告書の目次建てとの関係を示すために、4 ページの目次において 6 項目との関係がわかりやすいように修正しました。

◆ 英語版提言書

- Part1 及び Part2 の English summary を作成し、それを AMED ホームページのフロントページに掲載してください。

(回答)ご意見いただきありがとうございます。English summary を作成しようと試みましたが、Proposal は重要なポイントを列挙しているため、特に重点に絞っても、全体の 1/3 程度になってしまいます。和文の要約も特に作成していないのはそのためです。英文提言書の紹介文もありますので、イントロとしてはそれでよいのではと考えています。

遅くなりましたが、虎島 PO から、下記のとおり、コメントを受領いたしました。

◆ 今後、総括報告書の内容を、各種学会、シンポジウム、勉強会などでわかりやすく啓蒙活動をしてほしい。

(回答) ご意見いただきありがとうございます。これまでも学会、研究会などで報告する機会が多ありましたが、今後も活動を続けてまいります。

資料 1 3

資料6 ガイドラインイメージ

4/4 厚労省がガイドラインイメージとして提示していたもの
対象は検査を本ガイドラインが対象か? (18/4/24) ↓

ゲノム医療に係る情報伝達プロセスに関する提言 (案)

1. 前文

- ▶ ゲノム情報を用いた医療の普及にあたっては、遺伝子関連検査の実施に際して、患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項（ゲノム医療に係る情報伝達プロセス）を明確化し、医師等に対して周知が行われる必要がある。
- ▶ ゲノム医療に係る情報伝達プロセスに関して、国内で参考となる指針としては、3省指針である「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、遺伝医学関連学会等による「遺伝子学的検査に関するガイドライン」及び日本医学会による「医療における遺伝子学的検査・診断に関するガイドライン」が掲げられるが、適応範囲や、偶発的所見に関する記載が十分でない。
- ▶ ゲノム医療においては、ゲノム情報を伝達する際に医療の対象となる患者本人のみならず、血縁関係にある親族へ影響が及ぶ可能性があり、上記ガイドラインで述べられている基本的な考えに加え、偶発的所見に関する姿勢を補完した、ゲノム情報に係る情報伝達プロセスの提示が急務である。

2. 目的

本提言は、医療従事者が適切なプロセスを経てゲノム医療に係る情報伝達を行うことで、患者等がゲノム医療を受けることを十分に理解し、また返却されるゲノム情報を十分に受け入れる等、医療従事者と患者等とのより良い信頼関係を構築することを目的とするものである。

3. 本提言が対象としている遺伝学的検査

- ▶ ヒト生殖細胞系列における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査、あるいはそれらに関連する検査であり、確定診断のために検査、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査（いわゆる体質診断を含む）、薬理遺伝子学的検査、生前検査、先天代謝異常症等に関する新生児スクリーニングなどを含む（遺伝学的検査に関するガイドラインより抜粋）。
- ▶ 癌などの体細胞に局限し次世代に受け継がれることのない遺伝子変異・遺伝子発現・染色体異常の解析
- ▶ 細菌・ウイルスなどの病原体の核酸検査、及び親子鑑定などの法医学的DNA検査は対象としない。

○上記の検査で、本指針の対象とすべき遺伝子学的検査はどれか、全てで良いか。

○もしくは、遺伝情報の伝達において偶発的に得られる遺伝子情報が得られる可能性が高いシーケンス解析を有する検査に限定すべきか

○癌などの体細胞に限局し次世代に受け継がれることのない遺伝子・遺伝子発現・染色体異常の解析において、生殖細胞系列の遺伝情報が関係する可能性は、どの程度で、かつどのような場合に起きうるのか

4. 定義

・得られるゲノム情報の種類について

- 遺伝子検査で得られる主目的のゲノム情報
- 遺伝子検査で偶発的に得られたゲノム情報

情報伝達は、disclosure/ return 日本語では開示？返却？

参考（以下の用語はゲノムに限らず検査全般で通用する概念）

- Primary findings
- Incidental findings (anticipatable or unanticipatable)
- Secondary findings
- Discovery findings

用語が統一
され
ない
ため
議論
が
あ
ら
ない

| Type of result discovered | Description | Example |
|---|---|---|
| Primary finding | A を見つけようとする A がみつかると。 | ワクチン摂取歴が不明の児に、水疱瘡のワクチンを打つ前に免疫状態を検査した。 |
| Incidental findings: Anticipatable | A を見つけようとして B がみつかると (B は A を検査する段階で予想は可能)。 | 生体腎移植のドナー検査で、父親の適合性を検査したところ、父親でなかった。 |
| Incidental findings: Unanticipatable | A を見つけようとして C がみつかると (C は A を検査する段階で予想不可能)。 | DTC 遺伝検査会社が、検査をする段階では不明であった、遺伝子変異に関する新しい情報を得た場合 |
| Secondary findings | A を見つけようとする検査で、専門家の意見により D を積極的に見つけに行く。 | 広範囲なシーケンス解析で臨床的に重要な遺伝子変異をみつけに行く。 |
| Discovery findings | A を見つけようとする、広範囲な検査により Z がみつかると。 | 全身 CT で Abnormal finding がみつかると。 |

注：肝臓を精査する目的の CT スライスで腎がんが見つかる場合は、Anticipatable Incidental finding だが、癌検診などの全身 CT でみつかると異常な所見は Discovery finding (上記表の出典：Anticipate and communicate Ethical management of incidental and Secondary Findings in the Clinical, research, and Direct-to-Consumer Contexts)

○フルゲノムシーケンス等で、*secondary findings* に相当する、臨床的重要な遺伝子変異の追加検索はどの程度行われているのか。臨床と診療で *secondary findings* に対する姿勢は異なるのか。

5. ゲノム医療に係る情報伝達に関する一般原則

5-1 原則論

- 医療従事者は、患者にとって理解を得やすいように、懇切丁寧に遺伝子検査で得られる情報について説明しなくてはならない。
- 説明を行う医療従事者は、遺伝子検査に関する必要十分な知識を有し、かつ患者の自律的な意思決定を促す高度なコミュニケーションスキルを有していなければならない。
- 遺伝子検査で得られる情報についての説明は対面で行い、口頭に加え、説明文書を用いて行わなければならない。

5-2 各論

1) 検査前に説明すべきこと

実施する検査内容

- 実施を予定している検査の遺伝子検査の目的、意義
- 実施を予定している遺伝子検査の範囲（関連領域の検索等）について

得られる遺伝子情報について

- 遺伝子情報の性質についての説明
 - ◇ 生涯変化しないこと（不変性）
 - ◇ 将来の発症を予測できること（予測性）
 - ◇ 血縁者間で一部、同じ情報が共有されていること（共有性）
- 施行する遺伝子検査の具体的方法、診断が確定する確率等、検査精度について説明すること。
- 遺伝子検査で主目的である遺伝子情報が意味する情報について、疾患に関する情報のみならず、遺伝情報の性質（不変性・予測性・共有性）等に関して十分説明すること。
- 遺伝子検査においては、主目的以外に偶発的に発見される遺伝子情報があること。
- 偶発的に発見された遺伝子情報についても、遺伝子情報の性質（不変性・予測性・共有性）を有するものであること。
- 主目的である遺伝子情報と偶発的に得られた遺伝子情報では、情報の精度に差があり得ること。

- 偶発的に得られた遺伝子情報の判断には家族歴、身体所見等を含めた総合的な判断が必要なこと。
- 偶発的に得られた遺伝子情報には、臨床的重篤度、治療法の有無、緊急度など様々な側面があること。

血縁者への対応について

主目的である得たい遺伝子情報が、生殖細胞系列の遺伝情報である場合の血縁者への遺伝情報の開示について

○主目的である得たい遺伝子情報が、生殖細胞系列の遺伝情報である場合は、実臨床では患者の同意のみで検査施行しているのか。どのようなプロセスを経ているのか。

遺伝子検査をうけるか否かの決定、また情報の返却について

- 遺伝子検査で得られる遺伝子情報の説明を聞いて、検査を受けるかどうかは自由意思で決めるべきものであること
- 遺伝子検査を受けても、検査の中断を申し出ることが可能であること
- 遺伝子検査の結果の返却を、検査後に拒否することが可能であること
- 遺伝子検査の結果の返却の方法を主目的である遺伝子情報のみに係わらず、偶発的に得られる遺伝子情報についても説明すること。偶発的に得られる遺伝子情報には臨床的重篤度、治療法の有無、緊急度など様々な側面があり、得られる偶発的所見の重要度によって返却の方法を決めることができること。
- 検査後に、情報返却の方法を再度確認するため、その際に検査前に決めた返却の方法について変更可能であること。
- 患者が偶発的に得られた遺伝子情報の返却を希望していないが、その遺伝子情報を医療従事者が返却すべきと考える場合（重篤な影響を及ぼす可能性がありかつ治療法があるもの等）は、しかるべき部署（院内倫理委員会など）に相談し、その審査結果によって返却をすることがあり得ること。
- 必要時、適切なカウンセリングを受けることが可能なこと。

2) 検査後に説明すべきこと

情報の返却について

- 主目的である遺伝子情報、偶発的に得られた遺伝子情報に関する情報返却の方法について、検査前と同様か、変更があるか、確認すること。
- 検査前に情報の返却を希望しないとした遺伝子情報についても、その後意向が変わった場合には、検査後の何時でも希望があれば返却が可能であること。
- 必要時、適切なカウンセリングを受けることが可能なこと。

主目的である遺伝子情報について（返却の希望がある場合）

- 主目的である遺伝子情報が得られたか否か説明すること。
- 主目的である遺伝子情報が得られた場合、その精度、妥当性について説明すること。
- 主目的である遺伝子情報が意味する情報について、疾患に関する情報のみならず、遺伝情報の性質（不変性・予測性・共有性）等に関して十分説明し、かつその対応についても十分に説明すること。

偶発的に遺伝子情報が得られ、返却の希望がある場合

- 偶発的に遺伝子情報が得られた場合、疾患に関する情報のみならず、遺伝子情報の性質（不変性・予測性・共有性）等に関して十分に説明すること。
- 偶発的に遺伝子情報が得られた場合はその精度、妥当性について説明すること。
- 偶発的に得られた遺伝子情報の判断には家族歴、身体所見等を含めた総合的な判断が必要であり、追加検査について説明すること。

偶発的に遺伝子情報が得られ、返却の希望がない場合

- 検査前、検査後の患者の意向に従い、偶発的に得られた遺伝情報は原則返却しない。
- 患者が偶発的に得られた遺伝子情報の返却を希望していないが、その遺伝子情報を医療従事者が返却すべきと考える場合（重篤な影響を及ぼす可能性がありかつ治療法があるもの等）で、かつしかるべき部署（院内倫理委員会など）に相談し、その審査結果によって返却をすることが許容された場合は、返却を検討する。その場合は、適切なカウンセリングを実施する。

6. その他検討すべき課題

- ・ 小児に対する対応
- ・ 自ら意思を表明できない患者への対応

（参考文献）

遺伝学的検査に関するガイドライン（遺伝医学関連学会）

医療における遺伝的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

資料 1 4

厚労省安藤様からのご連絡（抜粋）

8月4日にゲノム医療協議会が開催されました。

ゲノム医療及び研究段階においても、ELSIは非常に重要な課題であり、省庁を超えて取り組むこと、という議論が活発に行われました。厚労省としては、検討会等でELSIについて引き続き議論を行うと共に、先生の班からご助言を頂き、ゲノム医療や全ゲノム解析等実行計画を推進して参りたいと考えております。

6月30日に公表された自民党のデータヘルス推進特命委員会がんゲノム・AI等WG提言書において、ELSIへの対応について、2021年3月までに何らかの取りまとめを行うことが求められました。

——（以下抜粋）——

ELSI（倫理的・法的・社会的な課題）への対応について、引き続き検討をしていくことが必要である。塩基配列情報には、個人の将来の健康状態を予測し得る等の特性があることに鑑みれば、ゲノム医療の推進には、患者のプライバシー保護や塩基配列情報に係る不当な差別からの保護、データセキュリティが担保されることが不可欠である。

全ゲノム解析等で患者の治療に有用な情報が得られた場合の、患者本人への情報の返し方について、患者や家族への丁寧な説明等のガイダンスを策定し【2021年3月まで】、人材育成においても反映する。

先生の班には本年度末に全ゲノムに関するELSIの考え方の整理のような形で構いませんので、何らかのまとめを御作成いただきたく、当省としてもご助言いただきながら、今後の考え方を示していきたいと考えております。また年明け頃のタイミングで厚労省の検討会においてプレゼンいただきたくと考えております。

データヘルス推進特命委員会提言

令和2年6月30日
自由民主党政務調査会

1. はじめに

わが国には世界に冠たる国民皆保険制度があることから、検診・健診情報、医療情報、薬剤情報、介護情報など、豊富で充実した保健医療データが存在する。世界に先駆けて急激な少子高齢化、人口減少が進む中で、健康寿命を延伸し、国民一人ひとりがこれまで以上に活躍できる社会を構築するとともに、社会保障制度の持続可能性の確保に向けて、保健医療データの利活用の取組を進めていくことが求められている。しかし、昨年、本特命委員会が提言したとおり、我が国においては Society5.0 の実現を目指し、データヘルス改革を強力に推進する必要があるにも関わらず、これらの情報に関するデジタル化、データベース化、相互連携、法制を含むルール整備等が進んでおらず、他の先進国から大きく遅れをとりつつある状況にある。

国民一人ひとりが、健康管理のための情報として、自らの健康をヒストリカルに把握することを通じて予防行動をとることを可能にするとともに、病院、薬局等の医療機関や介護・福祉施設としても当該情報を共有することを通じて、検査や投薬の重複の低減を含め、より効率的・効果的な対応を可能にし、健康寿命の延伸に役立てることができるような環境整備を可及的速やかに行う必要がある。更に、この度の新型コロナウイルス感染症の拡大を経験する中で、基礎疾患の有無やその内容などに応じた、国民一人ひとりに対する、よりの確かつ迅速な対応を可能とするためにもデータヘルス改革を進めていくべきとの認識が多くの国民の間でも共有されたことを、政府としても重く受け止めるべきである。

こうした認識の下、本特命委員会においては、①国民視点のデータヘルス基盤整備 WG、②国民視点のデータヘルス法制 WG、③がんゲノム・AI 等 WG、④データに基づく科学的介護・栄養等 WG を設置し、有識者等からのヒアリングを積極的に重ね、検討を行ってきた。

感覚と専門知識を併せ持つ人材ないしは各々に秀でた人材の組合せの活用が必要である。ビジネスモデル案については【2020年12月末まで】整理する。

ELSI（倫理的・法的・社会的な課題）への対応について、引き続き検討をしていくことが必要である。

塩基配列情報には、個人の将来の健康状態を予測し得る等の特性があることに鑑みれば、ゲノム医療の推進には、患者のプライバシー保護や塩基配列情報に係る不当な差別からの保護、データセキュリティが担保されることが不可欠である。

全ゲノム解析等で患者の治療に有用な情報が得られた場合の、患者本人への情報の返し方について、患者や家族への丁寧な説明等のガイダンスを策定し【2021年3月まで】、人材育成においても反映する。また、全ゲノム解析等の結果により、社会の様々な場面で不適切な取扱いを受けたり、不利益を被ったりすることがないように、必要な法制度を検討し、相談支援体制を整備する。【2021年3月まで】

全ゲノム解析等に基づく医療の推進の観点から、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の諸指針の改正を検討するとともに、データセキュリティについて、世界的な標準化の動きと整合するルール策定を進める。また、全ゲノム検査を受けた患者を治験等へ結びつける支援を行う制度、保険適用外の薬剤で治療を行う場合の費用を支援する公的・私的制度について、具体的な方針を検討し結論を得る。【2021年3月まで】

また政府においては、ゲノム研究及び医療に関する知識の普及・啓発など社会環境の整備のための必要な方策について検討する。【2021年3月までに】

医師、遺伝カウンセラー、バイオインフォマティクス・クリニカルインフォマティクス、コーディネーター、倫理の専門家、その他医療従事者等の全ゲノム解析等及びゲノム情報に基づく個別化医療の推進に必要な人材の育成が急務であり、年内に必要な人材の数値目標を整理すべきである。相談支援に関する多様な患者のニーズに対応するためのAI等の活用の検討も求められる。

本格解析のステージでは、厚生労働省と関係機関で連携しながら全ゲノム解析等に必要な知識や技術について国内外でのOJT（On the Job Training）等を活用した人材育成が可能となるよう、先行解析で体制を整備することが必要。

現在は開発段階であるリキッドバイオプシーによる個別化医療や再発予測、ゲノム情報に基づく医薬品の使い分けなどの個別化医療を推進し、また、ネオ

アンチゲンや特異的T細胞受容体遺伝子導入T細胞療法等といった新たな治療法の開発を推進する。

全ゲノム解析等を用いた医療の実現が期待される疾患は、全ゲノム解析等実行計画が対象とするがんと難病であるが、がん・難病以外の疾患のうち、全ゲノム解析等による成果が期待される精神疾患、免疫・炎症疾患等に関しても、全ゲノム解析等実行計画の進捗状況を踏まえつつ、それら分野における全ゲノム解析等の実施と利活用方法について検討する。

全ゲノム解析等データを活用した予防等の将来的な社会実装／医療実装を前提とした、個人のヘルスレコードとの連結やリアルワールドデータの活用等が可能となるような、連結可能な情報管理方法等、情報基盤体制整備を検討する。また、他のゲノム・AIに関わる先進的な取り組みと連動した、分野横断的な研究を推進する。