

ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関する ガイドライン

その1：がんゲノム検査を中心に
【改訂第3版】

20210908

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、十分な理解の上で、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

本ガイドラインは、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コミュニケーションを行うことで、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、関連する種々の事項について正確な理解の上で、本ガイドラインを尊重し、適切に対応することが求められる。

3. 本ガイドラインの対象

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つのものが、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施されるいわゆるがんゲノム検査(がんゲノム検査においては、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。なお、腫瘍部組織の代わりに、血液中の循環腫瘍 DNA(ctDNA: circulating tumor DNA)を用いる検査(Liquid Biopsy)も導入が進められているが、本検査も腫瘍部組織のみを用いた検査と同様に、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)。がんゲノム検査には全ゲノム解析、全エクソーム解析、数百のがん関連遺伝子を対象としたがん遺伝子パネル解析などの網羅的解析が含まれる。

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ゲノム解析および全エクソー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ガイドラインの対象とはしない。ただし、研究で得られた結果の開示においても本ガイドラインの考え方を参考とすることはできる。また、人を対象とする生命科学・医学系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。

また、どの程度の情報を求めているかなどの患者の意向や価値観に沿い、レディネスを確

認し、信頼関係を構築しながら、コミュニケーションプロセスを進めていくことは、全ての医療において必要なことであるが、専門性の高いゲノム医療においては特に留意されるべきである。

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、本ガイドラインでは、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、今回の対象においての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(がんゲノム医療の現場では、germline findings と表現されることも多い)

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(truncating mutation)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. がんゲノム検査にかか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 がんゲノム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
- 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、がんゲノム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（がんゲノム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考え方や伝え方などについても適切な研修を受けている必要がある

- 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 しかしながら、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では本末転倒となる）
- 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ゲノム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を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、後日の記入でもよい）
- 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（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しておくことが望ましい
- 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）が整備されていること
- ⑩ がんゲノム検査は、遺伝性腫瘍等の診断の代用となるものではないため、病歴や家族歴等から遺伝性腫瘍等の遺伝性疾患が疑われる場合には、がんゲノム検査とは別に生殖細胞系列を直接解析する検査を実施する必要があること
- ⑪ 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
- ⑫ 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(PGPV: Presumed Germline Pathogenic Variant)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

- ⑬ 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、代諾を得ることとなるが、患者の理解力に応じてインフォームド・アセントを得ることが望ましい

(2) 検査前に説明すべき事項

- 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
- 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がんゲノム医療中核拠点病院・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（がんゲノム検査においては二次的所見と同義）が発見されうること。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。すなわち、遺伝性腫瘍の診断を目的とした検査と同じ精度で結果が得られるものではないこと
- 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 がんゲノム検査のデータは、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、個人情報厳重に管理された状態で、医療者間で共有されることが望ましいと考えられていること。これにはデータバンク等での共有も含まれる
- ⑯ 腫瘍部組織のみを用いて変異を調べるがんゲノム検査においては、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(PGPV)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
- ⑰ 代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定できる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要である。その時期に改めて遺伝性腫瘍等に関する結果を知りたいかどうか、データバンク等へのデータ提供を継続してよいかを尋ねることと、それについても代諾者へ説明をしておくことが求められる（ただし、これは将来的に患者本人が改めて結果を知る権利・知らないでいる権利を行使できる機会を担保するためのものであり、同意を取得した医療者が必ず本人に対して再度意思確認の機会を設けることを約束するものではない。）

(3) 検査結果の検討

- ① がんゲノム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、分子遺伝学やがん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、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）を定期的を開催すること（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ランス」(注6)⁶⁾等を参考とすること
 - 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をすること
 - 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(PGPV)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できる体制が整備されることが望ましい(注8)
- (4) 開示を検討すべき二次的所見
- 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 likely pathogenic あるいは pathogenic と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) recommendations⁷⁾で指定されている 73 遺伝子が参考となること(注9)。ただし、我が国における治療・予防の可能性などの Actionability は、医療制度の違いなどから、同一ではない。そこで、Actionability Working Group-Japan⁸⁾では、我が国の状況に応じた Actionability Summary Report を順次公開しており、参考とすることができる
 - 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

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

(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生殖細胞系列の病的変異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(PGPV)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 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（注8）
- 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. がんゲノム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、がんゲノム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、別途のガイドラインを設けた（注12）。

8. 二次的所見への対応を含むゲノム医療体制がより適切に実施可能となるための条件整備

- ① ACMG73 遺伝子⁷⁾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基盤診療としてより整備されること
- ⑤ 遺伝カウンセリングやゲノムインフォマティクスを担う高度専門的人材養成を中長期的視点から積極的に実施すること
- ⑥ 遺伝情報・ゲノム情報による差別を明確に禁止する法整備を行うこと
- ⑦ 診療基盤情報としてのゲノム情報を安全に管理するとともに適切に共有すること
- ⑧ ゲノム医療関係者は、ゲノム医療に関する正確でわかりやすい情報を患者・家族・一般市民に届けるだけでなく、患者・家族・一般市民からのフィードバックを受け、双方向的なコミュニケーションを常に心がけること

などの条件が整えられていくことが前提であり、本ガイドライン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、本ガイドライン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。

（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、本ガイドラインでは、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。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申⁹⁾やACMGのいう”secondary findings”の定義¹⁰⁾

とは若干異なる。米国大統領委員会の答申では、“secondary findings”は、「実施者はAを発見することを目的とし、かつ専門家の推奨によるDも積極的に検索する」と説明されており、例として「ACMGはいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24の表現型形質の原因となるバリエーションを検索すべきと推奨する」とある。ACMGのrecommendations¹⁰⁾では、56遺伝子（現在は73遺伝子⁷⁾を患者がOpt-outしない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を“secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMGのいう“secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国ではACMG73遺伝子⁷⁾をactionableなものと限定することはまだできず、actionabilityは種々の状況で異なるもののため、米国と同じ“secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。また、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝子診断結果に基づく治療やLynch症候群のスクリーニングにもなりうるマイクロサテライト不安定性検査の結果に基づく治療が始まっており、これらにおける生殖細胞系列遺伝子変異は、治療のための一次的な所見に近く、他の二次的所見に比較し、より重要性が高い。このように、がんゲノム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、「がんゲノム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、全国のがんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院でのコミュニケーションを円滑に進めるためにも、それを「二次的所見」と呼ぶように提唱するものである。

（注2） 二次的所見の開示希望については、検査前に意向を聞いた上で、開示前に確認を行うことを原則とするが、がんゲノム検査実施前に最終的意思決定をすることを必須とはせず、開示前までに確認するような対応を考慮してもよい。また、同意の撤回の権利があることも確認する必要がある。腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において、生殖細胞系列の変異が疑われ(PGPV)、確認検査が必要となった場合は、確認検査の実施について、一次的所見を開示した際などにその希望を確認する必要がある。その際、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが患者説明に協力することが望ましい。

（注3） 現時点でのがん薬物治療に関する情報（保険償還された薬剤の情報、国内未承認薬の治験の状況など）を含む説明が必要である。

（注4） 一般にがんゲノム検査を施行すると、全体として数%の確率で生殖細胞系列変異が検出されるといわれているが³⁾⁴⁾⁵⁾、生殖細胞系列変異が検出される頻度は癌や集団間で異なる。例えば卵巣癌（卵管癌および腹膜癌を含む）においては、本邦で11.7%、アシユケ

ナージ系ユダヤ人で 29.0%の例で、*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞列変異が存在することが報告されており)¹¹⁾¹²⁾、がんゲノム検査を施行すると、これらの癌に潜在する生殖細胞系列変異が同定される可能性がある。

(注 5) エキスパートパネルの構成員としては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を参照すること。また、構成員とその役割については参考図 1 および別表 2 を参考にすること。

(注 6) 本ガイドラインは、ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスにフォーカスを絞ったものであり、がんゲノム検査に基づくがん診療全体については、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ランス」⁶⁾が参照されるべきである。

(注 7) がんゲノム検査においては、腫瘍部組織だけを用いて変異を調べる場合と、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、遺伝子の種類、生殖細胞系列創始者変異に一致した変異、発症年齢、現病歴、既往歴、家族歴、アレル頻度、腫瘍細胞割合などの情報より生殖細胞系列の変異が疑わしいか総合的に判断する¹³⁾。その判断には「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0」（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、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及び同ガイドランス、血中循環腫瘍 DNA を用いたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針及びガイドランス)を参考とすることができる。生殖細胞系列の変異が疑われる場合 (PGPV) には、それを確認する検査が必要となる。一方同時に調べた場合において精度管理された解析がなされていれば、原則として再検査は必要ない。しかし、その解析に一定の精度管理がなされていない場合は確認検査を必要とする。

(注 8) 保険診療で実施されるがん遺伝子パネル検査においては、その結果開示の際に遺伝性腫瘍カウンセリング加算を算定できる。しかし、PGPV の確認検査、引き続いて患者の血縁者が別途遺伝カウンセリングを受ける場合や血縁者の遺伝学的検査 (6. (6) ① ②) の大半は現時点では保険収載されておらず、通常診療としての体制整備に課題がある。

(注 9) Likely pathogenic バリエントの取扱いについてはエキスパートパネルで慎重に検討すること。バリエントの評価については ACMG ガイドライン¹⁴⁾も参照すること。また、短縮型機能欠失変異であってもタンパクの C 末端近くに生じるナンセンス変異・フレ

ームシフト変異はまれに病的といえないこともあるため、確実な病的ミスセンス変異として確立している変異よりも5'側のバリエーションであることが必要である。各種ガイドライン等で管理法が提唱されている遺伝子については個別に開示を検討すること

(注10) 健康管理に役立つ二次的所見の血縁者への伝達については、まず患者本人から血縁者へ行くことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達することも必要となる。その際、家族（代理人）に連絡を行うのは、診療科担当医か、遺伝カウンセリング部門かは、医療者側と患者や家族（代理人）との関係や、患者の病状の説明の必要性などを考慮し、症例ごとに判断すること

(注11)本ガイドラインの対象としては、生殖細胞系列の疾患群遺伝子パネル検査（通常数十～数百遺伝子程度までを調べるもの）は、概念的には二次的所見は生じえないものとして直接の対象とはしていない。しかしながら、多数の遺伝子を含む遺伝子パネル検査においては、当初想定されていなかった遺伝子に変異が見いだされる可能性もあることから、本ガイドラインの考え方を参考とすることができる。

(注12)「ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン 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」を参照のこと。

文献・参考資料

- 1) 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会 (2011 年)
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 2) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針文部科学省、厚生労働省、経済産業省(2021) https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2262_01.pdf
- 3) Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol* 2016; 27: 795–800.
- 4) Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, et al. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2017;108:1440-1446.
- 5) Schrader KA, Cheng DT, Joseph V et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2016; 2:104-11.
- 6) 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ランス」(2020年5月15日)
<https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>
- 7) David T. Miller, Kristy Lee, Wendy K. Chung et al.: ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), *Genet Med* advance online publication, May 20, 2021 ; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- 8) Actionability Japan;
http://www.idenshiiryoubumon.org/actionability_japan/index.html
- 9) ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Dec 2013
http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf
- 1 0) ACMG Board of Directors.: ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing *Genet Med* 17: 68-69, 2014.
- 1 1) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al.: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; ; 8(68):112258-112267.
- 1 2) Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.
- 1 3) Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM,

Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 19:4-23. 2017

- 14) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405-423, 2015

変更ログ

1. 初版：ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—がん遺伝子パネル検査と生殖細胞系列全ゲノム/全エクソーム解析について—【初版】（2018年3月21日）
<https://www.amed.go.jp/content/000031253.pdf>
2. 改訂版：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【改定版】（2019年3月27日）
<https://www.amed.go.jp/content/000045427.pdf>
3. 改訂2版：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】（2019年12月11日）
<https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>

謝辞

本ガイドラインの作成にあたり、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議（インフォームド・コンセントワーキンググループおよび二次的所見サブワーキンググループ）等、および東京大学名誉教授・武蔵野大学法学部特任教授樋口範雄氏より、多くの建設的なご意見をいただきましたことに深謝いたします。

厚生労働科学研究費補助金 倫理的法的社会的課題研究事業

「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」

研究代表者

小杉眞司 京都大学

研究分担者

浅井 篤 東北大学
井本逸勢 愛知県がんセンター
金井雅史 京都大学
川目 裕 東京慈恵会医科大学
後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター
児玉聡 京都大学
櫻井晃洋 札幌医科大学
竹之内沙弥香 京都大学
太宰牧子 ゲノム医療当事者団体連合会
難波栄二 鳥取大学
西垣昌和 国際医療福祉大学
服部高宏 京都大学
平沢晃 岡山大学
三宅秀彦 お茶の水女子大学
武藤香織 東京大学
武藤 学 京都大学
山田崇弘 京都大学
吉田雅幸 東京医科歯科大学
渡邊淳 金沢大学
横野恵 早稲田大学

研究協力者

和田敬仁、中島健、川崎秀徳、鳥嶋雅子、吉田晶子、吉岡正博、近藤知大、村上裕美、本田明夏、松川愛未、稲葉慧、春山瑳依子（京都大学）
佐々木佑菜（北海道大学）
山本佳世乃（岩手医科大学）
赤間孝典（福島県立医科大学）
桑田健、平岡弓枝、木村香里（国立がん研究センター東病院）
織田克利、張香理、秋山奈々（東京大学）
平田真、田辺記子（国立がん研究センター中央病院）
中山智祥（日本大学）
金子実基子、原田佳奈（東京慈恵会医科大学）
佐々木元子（お茶の水女子大学）
源明理（国立精神・神経医療研究センター）
堤正好（日本衛生検査所協会）
鈴木みづほ（東海大学）
佐藤智佳、島田咲（関西医科大学）
孫徹（西神戸医療センター）
洪本加奈（兵庫県立こども病院）
山本英喜、浦川優作、二川摩周、十川麗美、加藤芙美乃（岡山大学）
岡崎哲也（鳥取大学）
鹿田佐和子（九州大学）

別表1 がんゲノム検査における二次的所見に関連する説明・同意のフロー

T/N ペア検査：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）同時に調べるパネル検査

T only 検査：腫瘍部組織のみを調べるパネル検査

	T/N ペア検査	T only 検査
検査前説明	二次的所見*が生じうること	二次的所見の疑い(PGPV)が生じうること 二次的所見を確認するには、追加の確認検査が必要なこと
検査前同意	二次的所見を聞くか？	二次的所見の疑いについて聞くか？
検査の実施	がん組織と血液に対して実施	がん組織のみに対して実施
エキスパートパネル	二次的所見があるか？	二次的所見の疑いがあるか？ 確認検査が実施可能か？
結果開示	一次的所見と二次的所見（同時でなくてもいい）	二次的所見の疑いがあること
結果開示時同意		二次的所見の確認検査を受けるか？
確認検査の実施		採血して実施
結果開示		二次的所見

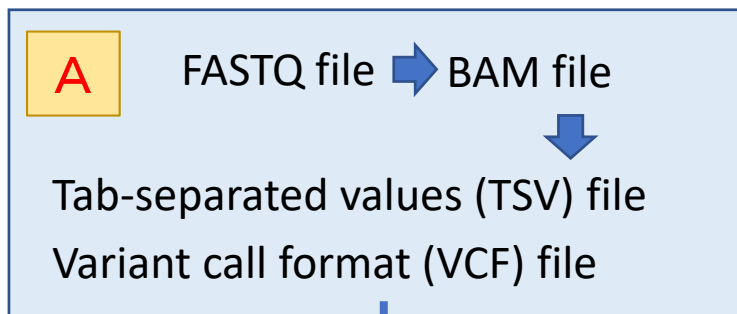
*この表での「二次的所見」とは、開示すべき（対処法のある）二次的所見を意味する。

参考図 1. の流れ

Analytic Validityのチェック
(分析的妥当性)

A 解析結果が正しいかの判断

NGS検査で出現するデータ



検査会社
あるいは
院内検査室

Clinical Validityのチェック
(臨床的妥当性)

B VUSか、病的変異かの判断

C 一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック
(臨床的有用性)

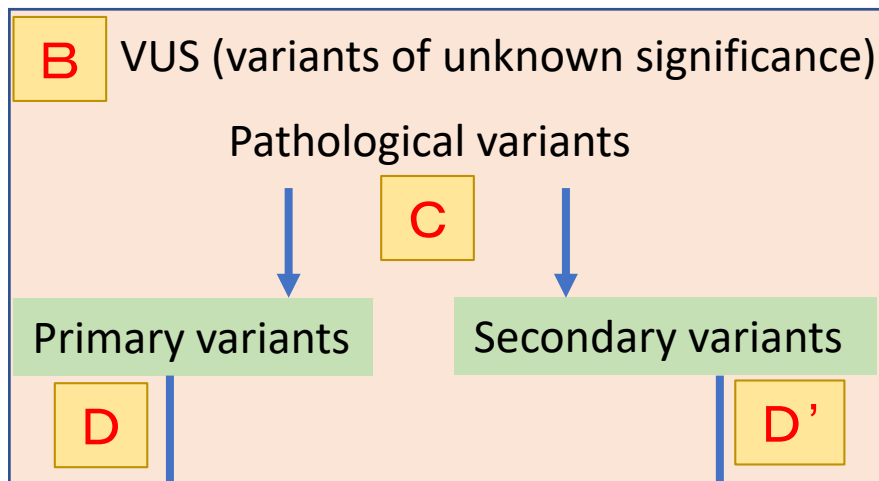
D 同定された変異に関連する疾患の
治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮

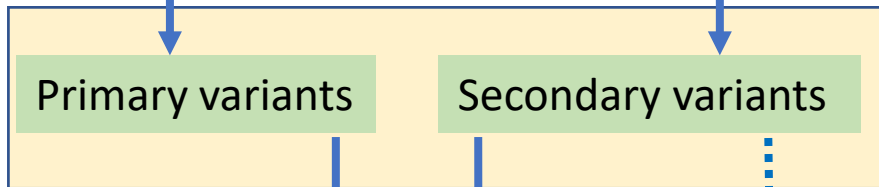
(倫理、法的、社会的観点)

遺伝カウンセリング内容を含む

E 遺伝カウンセリングを含む
開示の仕方、医療提供



ゲノム中核
拠点病院
(エキスパートパネル)



結果開示

結果非開示

別表2. がんゲノム医療エキスパートパネル構成員と役割 ◎：中心となる構成員、○：議論に参加して欲しい構成員、△場合による

プロセス	がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針におけるエキスパートパネルの構成要件。II 2.1(2)②エ(*)はエキスパートパネル参加は要件ではないが望ましいと思われる)	(ア) がん薬物療法の専門家	(イ) 遺伝医療の専門家	(ウ) 遺伝カウンセリングの専門家	(エ) 病理医	(オ) がんゲノム医療の専門家#	(カ) ハイインフォマティクス	(キ) 担当医	* 説明補助・遺伝カウンセリングに繋ぐ人	CRC	がん診療に携わる看護師	がん診療に携わる薬剤師	がん診療に携わる臨床検査技師・臨床検査医
	がんゲノム中核拠点要件	○	○	○	○	○	○	○	○				
A	解析結果が正しいかの判断	○			○	○	◎						○
B	VUSか、病的変異かの判断	○	○	○		◎	○						
C	一次所見か、二次所見かの判断	○	◎	○	△*	○		○					
D	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	◎	○	○		○		○				○	
E	遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供	○	○	◎		○		○	○		○		

#分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家

*最初がん細胞のみしか調べない場合は、がん細胞の割合なども二次的所見の判断に必要

ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関する ガイドライン

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

【改訂2版】

20210908

本ガイドラインは、臨床検査として実施される次世代シーケンサー等を用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の際の対応を目的としている。しかしながら、2021年時点において、我が国で臨床検査として実施されている生殖細胞系列遺伝学的検査は、保険診療となっているもので147疾患、先進医療や自由診療として実施されているものを含めても200疾患程度にとどまっている。次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析・全ゲノム解析検査などの生殖細胞系列網羅的解析については、我が国においてはこれまでほぼすべてが研究としての解析であった。

米国等では、数年以上前から、臨床検査として生殖細胞系列全エクソーム解析等の網羅的解析検査が実施されている状況に鑑み、我が国においても将来的な対応を目指した検討が必要である。現在我が国では、全ゲノム解析等実行計画を患者起点・患者還元原則の下、着実に推進し、これまで治療法がなかった患者に新たな個別化医療を提供するため、産官学の関係者が幅広く分析・活用できる体制整備を進めているところである。

遺伝性疾患疑い患者の診断目的に行われる生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査では、検出されるバリエーション(標準配列と異なる塩基配列)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(注1)の疾患分野が多岐に及ぶ可能性のあることなど、がんゲノム検査とは異なる特徴がある。結果開示までの準備をより周到に行うことが必要であり、十分な遺伝カウンセリングを行うとともに、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の提供や係る疾患領域の専門医への紹介が必須となる。

生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、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 (<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>) が作成された当時(2011年)には我が国ではほとんど想定されていなかったものである。また、がんゲノム検査とは、大きく性質が異なるが、今後、全ての医療領域において重要な検査となっていくと考えられるため、関係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、関連する種々の事項について正確な理解の上で、本ガイドラインを尊重し、適切に対応することが求められる。

(1) 本ガイドラインの対象とする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（注2）

臨床検査として、医療法及び臨床検査技師法に基づき、診療の用に供する目的で、医療機関または登録衛生検査所において実施されるものであり、通常、保険診療あるいは、先進医療を含む自費診療として行われるものを指す。

- ① 臨床検査として実施される全ゲノムシーケンスなどの全ゲノム解析検査
- ② 臨床検査として実施される全エクソーム解析検査
- ③ 臨床検査として実施される疾患群横断的パネル検査
- ④ 研究として実施された上記①～③に相当する解析の結果を、臨床検査として確認し、その検査結果を患者に開示する場合

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の結果は、被検者に所属するものであるため、インフォームド・コンセントの内容によっては被検者に返却することが可能である。しかし、これは臨床検査の結果ではないので、診療の用に供する場合に求められる精度管理が制度的に行われているものではないことに留意の上、慎重かつ適切に取り扱う必要がある。特に、研究の限界を被検者に十分理解いただくことが重要である。このような研究の結果の返却の場合においても、本ガイドラインの趣旨を参考とすること。また、「研究における個人の遺伝情報の結果返却 検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題に関する提言」(<https://www.amed.go.jp/content/000048196.pdf>) も参考とすること

(2) 検査実施における留意事項

- ① 網羅的遺伝学的検査を行う場合には、遺伝子医療部門（遺伝カウンセリング体制が整っており、診療科と連携する組織）が構築されていることが必要である。遺伝子医療部門の構成要件としては、認定遺伝カウンセラー及び複数の臨床遺伝専門医が常勤職として勤務していること、遺伝子医療部門が連携したカンファレンスが定期的で開催されていること、臨床遺伝専門医制度の研修施設であること、全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟していることなどが望ましい
- ② 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の結果解釈においては、臨床情報が極めて重要なことから、他の臨床検査を含む必要な臨床情報を十分収集し、可能な一般的な遺伝学的検査（染色体検査、候補遺伝子の検査、疾患群パネル検査など）を実施してから、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を検討することを原則とする。しかし、状況によっては最初から網羅的解析を実施する方が効率的である場合もあり、柔軟に対応すること
- ③ 検査の主目的はこれまで不明であった診断を確定することであるが、その結果は血縁者も共有しうる情報となるため、検査の実施前の説明は、患者の症状を専門とする担当医または専門医と臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医療の専門家が密接に連携しながら、十分な時間をかけて行い、二次的所見について

も適切な説明をすること

- ④ 一次的所見が血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性や、二次的所見が見いだされる可能性があり、患者のみならず、両親や同胞の解析を同時に行うこともあるので、両親や同胞などの家族等の同伴者にも適切な情報提供を行うことが望ましい
- ⑤ しかしながら、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現在の疾病の診断であり、二次的所見についての説明が強調されすぎでは本末転倒となる）
- 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十分に説明した上で確認し(注3)、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どに備えて、一次的所見及び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が望ましい（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網羅的遺伝学的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、後日の記入でもよい）
- ⑧ 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
- ⑨ 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、上記に述べたような側面の他に、必ずしも一次的結果の得られる確率が高くないこと、確定的な結果が得られない場合があること、親が未発症者や保因者であることが判明する可能性などのあることから、その心理社会的側面への影響は大きいと考えられる。これらのことに加えて、検査を希望する理由や検査への期待を話し合う検査前の遺伝カウンセリングが重要であること
- ⑩ 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、代諾を得ることとなるが、患者の理解力に応じてインフォームド・アセントを得ることが望ましい

(3) 検査前に説明すべき事項

- ① これまでの経過と実施した検査及びその結果の確認、担当医が行ってきた診断の過程及び網羅的遺伝学的検査が提案される理由
- ② 本検査は現在の症候を起こしている原因を調べ、診断を確定することを第一の目

的とするものであること

- ③ 現在の症候を起こしている病的遺伝子変異（病的バリエント）が見つかる可能性（とのその予想される確率）と見つからない可能性があること（注4）。
- 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こと。しかし、現在の症候を起こしている病的遺伝子変異が見つかったとしても、直ちに治療法に結びつくとは限らないこと、今後の健康管理法や自然歴について明らかになるとは限らないこと、生命予後に重大な影響を与える可能性があること
- ⑤ また、病的意義についての評価は、現時点での最大限の努力と最新の情報に基づいてなされるものであるが、研究の積み重ねにより新規の知見が集積することにより、後日解釈が変更される可能性があること
- ⑥ これまでに報告が全くあるいはほとんどない遺伝子の変異であるなど、見いだされた遺伝子変異によっては、追加の臨床検査などが必要になること、さらに真に病因であるかどうかは今後の研究成果などを参照する必要がある場合もあること
- ⑦ 多数のバリエントの病的意義を検討するため、患者の両親や同胞などの血縁者の解析を同時に行い、比較することが重要である場合があること
- ⑧ 次世代シーケンサーの技術的な限界等により、大きな構造変化や欠失などが検出されないこともあるため、一次的所見が得られないことが、遺伝性疾患を否定するものではないこと
- ⑨ 得られる一次的所見（疾患の原因遺伝子変異）は血縁者に共有されている可能性があり、血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性があること
- ⑩ 一定の確率（注5）で、現在の症状と関係のないと考えられる病的変異（二次的所見）が発見されうること。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に対する対処法（治療法・予防法など）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（遺伝性腫瘍や遺伝性循環器疾患など）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 ゲノム検査のデータは、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、個人情報に厳重に管理された状態で、データベースなどで医療者間で共有されることが望ましいと考えられていること
- ⑯ 得られた所見が、診断の対象である疾患の原因である一次的所見であるか、疾患と関係ない二次的所見であるか判別が困難な場合もあること
- ⑰ 対象が小児である場合に、二次的所見のうち、遅発性で対処法のある疾患が見いだされた場合は、親や血縁者には有益な情報であっても、小児への直接的な医学的有益性はないため、開示することによる心理社会的な影響について、十分に話し合う必要性が生じる場合があること
- ⑱ 代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定ができる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要である。その時期に改めて二次的所見に関する結果を知りたいかどうか、データバンク等へのデータ提供を継続してよいかを尋ねることと、それについても代諾者へ説明をしておくことが求められる（ただし、これは将来的に患者本人が改めて結果を知る権利・知らないでいる権利を行使できる機会を担保するためのものであり、同意を取得した医療者が必ず本人に対して再度意思確認の機会を設けることを約束するものではない。）
- ⑲ 検査結果（一次的所見及び二次的所見）が本人や家族に心理的影響を与える場合があること。検査前の遺伝カウンセリングとして、検査結果に応じての予期的ガイダンス(注6)や話し合いを行うことが望ましい（注7）
- ⑳ 研究として解析した結果（一次的所見及び二次的所見）を臨床検査の結果として診療の用に供する場合には、本ガイドラインに従って、確認検査が考慮されることを研究参加の際に説明しておくこと。確認検査は原則として再採血の上実施すること、その際に確認検査についての同意の確認を行うこと

(4) 検査結果の検討

- ① 診療科と遺伝子医療部門が連携したカンファレンス（エキスパートパネル）を、担当医、臨床領域の専門医、遺伝医療・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等の遺伝学的検査結果の解釈に精通した者を必須メンバーとして定期的で開催し、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の個別結果を関係者で総合的に検討することが望ましい。必要に応じて、専門領域の遺伝学的検査の専門家、実際にゲノム解析を担当した解析責任者、当該ゲノム解析に関わるバ

イオインフォマティシャン(ジェネティックエキスパートなど)、看護師、臨床検査技師などが参加する。一施設では、二次的所見の対象領域の専門家などを含めたエキスパートパネルを構成することができない状況も十分に想定されるため、地域や全国規模の体制で生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の検討を行うことのできる組織やネットワークを整備する必要がある

- 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)
- ③ エキスパートパネルでは、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)・血縁者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(5)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をすること
- ⑤ 研究として実施した結果(一次的所見及び二次的所見)を臨床検査の結果として開示する際は、原則として再採血の上、臨床検査機関での確認検査が必要である。

(5) 開示を検討すべき二次的所見

- ① 臨床的に確立した治療法や予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度が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 などの公的データベースに likely pathogenic あるいは pathogenic と登録されている病的バリエーション(注8)
- ③ 精度や病因としての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
- 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) recommendations¹⁾で指定されている 73 遺伝子が参考となること。ただし、我が国における治療・予防の可能性などの Actionability は、医療制度の違いなどから、同一ではない。そこで、Actionability Working Group-Japan

(http://www.idenshiiryoubumon.org/actionability_japan/index.html)では、我が国の状況に応じた Actionability Summary Report を順次公開しており、参考とすることができる

- ⑤ 非発症保因者診断に利用できる所見が得られた場合でも、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

(6) 一次的所見の開示における留意点

- ① 結果の開示希望について確認を行うこと
- ② 患者の症候を専門とする担当医または専門医と、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医療の専門家が密接に連携して結果開示を行うこと
- ③ 結果の、患者本人及び血縁者に対する意義について丁寧な説明を行うこと

(7) 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3）
- 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は、一次的所見の結果説明の際にその旨を伝えること。開示すべき二次的所見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
- ③ 開示すべき二次的所見が存在した場合、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医との連携を行うこと。特に、施設内に当該専門医がいない場合、難病医療ネットワーク等の情報を活用しながら、遺伝子医療部門の認定遺伝カウンセラーなどにより、検査を行う端緒となった担当医と二次的所見に関与する医療機関との連携を行うこと。
- ⑤ 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9)

(8) 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 一次的及び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いたり、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

(9) その他

本ガイドラインの対象としては、生殖細胞系列の疾患群遺伝子パネル検査（通常数十～数百遺伝子程度までを調べるもの）は、概念的には二次的所見は生じえないものとして直接の対象とはしていない。しかしながら、多数の遺伝子を含む遺伝子パネルにおいては、当初想定していなかった遺伝子に変異が見いだされる可能性もあることから、本ガイドラインの考え方を参考とすることができる。

生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査の際の具体的な遺伝カウンセリングのありかたについては、今後さらに検討して付記していく予定である。

なお、本ガイドライン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。

また、研究として実施された生殖細胞系列網羅的遺伝子解析の結果を被検者に返却を検討する場合は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」や、「研究における個人の遺伝情報の結果返却 検討および留意すべき事項と今後の議論・検討に向けた課題に関する提言」（<https://www.amed.go.jp/content/000048196.pdf>）を参照すること。

(10) 二次的所見への対応を含むゲノム医療体制がより適切に実施可能となるための条件整備

- ① ACMG73 遺伝子¹⁾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基盤診療としてより整備されること
- ⑤ 遺伝カウンセリングやゲノムインフォマティクスを担う高度専門的人材養成を中長期的視点から積極的に実施すること
- ⑥ 遺伝情報・ゲノム情報による差別を明確に禁止する法整備を行うこと
- ⑦ 診療基盤情報としてのゲノム情報を安全に管理するとともに適切に共有すること
- ⑧ ゲノム医療関係者は、ゲノム医療に関する正確でわかりやすい情報を患者・家族・一般市民に届けるだけでなく、患者・家族・一般市民からのフィードバックを受ける双方向的なコミュニケーションを常に心がけること

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

(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、本ガイドラインでは、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。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申²⁾や ACMG のいう“secondary findings”の定義³⁾とは若干異なる。米国大統領委員会の答申では、“secondary findings”は、「実施者は A を発見することを目的とし、かつ専門家の推奨による D も積極的に検索する」と説明されており、例として「ACMG はいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24 の表現型形質の原因となるバリエーションを検索すべきと推奨する」とある。ACMG の recommendations³⁾では、56 遺伝子（現在は 73 遺伝子¹⁾）を患者が Opt-out しない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を“secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMG のいう“secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国では ACMG73 遺伝子¹⁾を actionable なものと限定することはまだできず、actionability は種々の状況で異なるもののため、米国と同じ“secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。

(注2) 本ガイドラインは、出生前診断や胎児組織の診断は対象としない。

(注3) 二次的所見の開示希望については、検査前に意向を聞いた上で、開示前に確認を行うことを原則とする。また、同意の撤回の権利があることも確認しておく必要がある。研究としての解析に際しても、二次的所見が疑われ、臨床検査としての確認検査が必要となる場合を想定して、事前に確認検査の実施について希望を確認することが望ましい。

(注4) 一般に全エクソーム解析における診断率は、約 25-40%、また全ゲノム解析では、約 50%であると報告されている⁴⁾。生殖細胞系列変異が検出される頻度は診断対象の症状や対象集団、家族歴の有無、さらには病的意義の解釈方法などで異なる。

(注5) 一般に全エクソーム解析を実施すると、全体として数%の確率で二次的所見にあたる生殖細胞系列変異が検出されるといわれているが、二次的所見の定義や病的意義の解釈方法などで異なる⁵⁾⁻¹²⁾。

(注6) Anticipatory Guidance. 検査実施前に、検査結果を聞いた時に想定される自分自身に起こる気持ちの変化やそれに対する具体的な対応方法などを被検者自身に考えてもらうこと。

(注7) 現状では生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、未診断の遺伝性疾患が疑われる症例に実施されることが多い。その検査の病的変異が見出されて診断が確定された場合には、長期にわたる原因の追求（診断の探索）からの解放（“end of diagnostic odyssey”）というように、将来の見通しが判明し安堵や安心に繋がるという調査知見がある。一方、遺伝性疾患であることの確定や予後情報等によって精神的な負担、新たな診断に対する適応の難しさ、それまでのピアネットワーク（同じ病気や境遇を持つ人とのネットワーク）の喪失を経験する場合も報告されている。必ずしも“diagnostic odyssey”の終わりではなく、新たな“odyssey”の始まりであるとの知見もある。さらに病的変異が見出されない場合や曖昧な結果の場合の心理社会的影響については、さらなる今後の知見が必要であり、現状、結果のいかに関わらず結果説明後の継続的な遺伝カウンセリングが重要である^{4),13)-15)}。具体的には、病的変異がわかって本人や家族が精神的ショックを受けることがある一方で、わかってすっきりするケースもある。また、病的変異が見つからなかった場合には安心することもあるが、かえって落ちつかない気持ちになることもある。さらに、二次的所見の場合には実際に検査をうけるかどうかや、検査の話や結果を伝えるかどうかについて家族に軋轢が生じたり、サバイバーズ・ギルト（生存者や病気でない人が感じる罪悪感）を感じたりすることがある。

(注8) Likely pathogenic バリエントの取扱いについてはエキスパートパネルで慎重に検討することとすること。バリエントの評価についてはACMGガイドライン¹⁶⁾も参照すること。また、短縮型機能欠失変異であってもタンパクのC末端近くに生じるナンセンス変異・フレームシフト変異はまれに病的といえないこともあるため、確実な病的ミスセンス変異として確立している変異よりも5'側のバリエントであることが必要である。各種ガイドライン等で管理法が提唱されている遺伝子については個別に開示を検討すること

(注9) 健康管理に役立つ二次的所見の血縁者への伝達については、まず患者本人から血縁者へ行うことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達することも必要となる。

文献・参考資料

- 1) David T. Miller, Kristy Lee, Wendy K. Chung et al.: ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the

- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Genet Med advance online publication, May 20, 2021; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- 2) ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Dec 2013
http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf
 - 3) ACMG Board of Directors.: ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing Genet Med 17: 68-69, 2014.
 - 4) Sawyer SL, Hartley T, Dymant DA et al.: Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. Clin Genet. 89:275-84,2016
 - 5) Yang Y, Donna M, Fan X, et al.: Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole Exome Sequencing. JAMA 312: 1870–1879, 2014
 - 6) Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al.: Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. JAMA 312:1880-1887, 2014
 - 7) Olfson E, Cottrell CE, Davidson NO, et al.: Identification of Medically Actionable Secondary Findings in the 1000 Genomes. PloS One 10:e0135193, 2015
 - 8) Jurgens J, Ling H, Hetrick K, et al.: Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor–Hopkins Center for Mendelian Genomics. Genet Med. 17:782-788, 2015
 - 9) Mi-Ae Jang, Lee SH, Kim N, Ki CS: Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes. Genet Med. 17:1007-1011, 2015
 - 1 0) Gambin T, Jhangiani SN, Below JE, et al.: Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample. Genome Med. 7:54, 2015
 - 1 1) Kwak SH, Chae J, Choi S, et al.: Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study. Exp Mol Med. 49:e356, 2017
 - 1 2) Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K et al.: Evaluation of Recipients of Positive and Negative Secondary Findings Evaluations in a Hybrid CLIA-Research Sequencing Pilot. Am J Hum Genet 103(3):358-366, 2018
 - 1 3) Krabbenborg, L., Vissers LE, Schieving J et al. :Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. J Genet Couns, 25(6):1207-1214, 2016.
 - 1 4) Rosell, AM., Pena LD, Schoch K, et al.. Not the end of the odyssey: Parental perceptions of whole exome sequencing (WES) in pediatric undiagnosed disorders. J Genet Couns, 25(5): 1019-31,2016.

- 1 5) Tolusso LK et al: Pediatric Whole Exome Sequencing: an Assessment of Parents' Perceived and Actual Understanding. J Genet Couns 26(4):792-805, 2017
- 1 6) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405-423, 2015

変更ログ

1. 初版：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【初版】（2019年3月27日） <https://www.amed.go.jp/content/000045429.pdf>
2. 改訂版：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【改定版】（2019年12月12日） <https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>

謝辞

本ガイドラインの作成にあたり、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議等および東京大学名誉教授・武蔵野大学法学部特任教授樋口範雄氏より、多くの建設的なご意見をいただきましたことに深謝いたします。

厚生労働科学研究費補助金 倫理的法的社会的課題研究事業

「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」

研究代表者

小杉眞司 京都大学

研究分担者

浅井 篤 東北大学
井本逸勢 愛知県がんセンター
金井雅史 京都大学
川目 裕 東京慈恵会医科大学
後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター
児玉聡 京都大学
櫻井晃洋 札幌医科大学
竹之内沙弥香 京都大学
太宰牧子 ゲノム医療当事者団体連合会
難波栄二 鳥取大学
西垣昌和 国際医療福祉大学
服部高宏 京都大学
平沢晃 岡山大学
三宅秀彦 お茶の水女子大学
武藤香織 東京大学
武藤 学 京都大学
山田崇弘 京都大学
吉田雅幸 東京医科歯科大学
渡邊淳 金沢大学
横野恵 早稲田大学

研究協力者

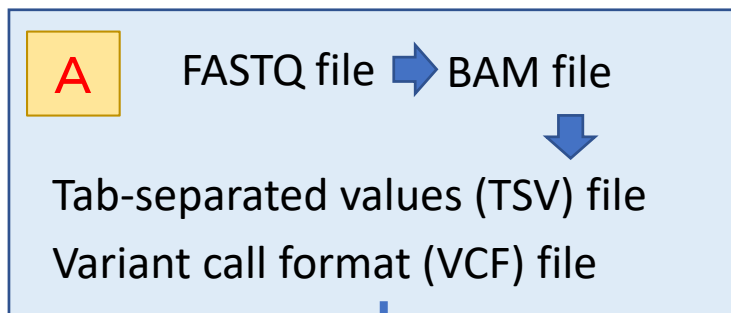
和田敬仁、中島健、川崎秀徳、鳥嶋雅子、吉田晶子、吉岡正博、近藤知大、村上裕美、本田明夏、松川愛未、稲葉慧、春山瑳依子（京都大学）
佐々木佑菜（北海道大学）
山本佳世乃（岩手医科大学）
赤間孝典（福島県立医科大学）
桑田健、平岡弓枝、木村香里（国立がん研究センター東病院）
織田克利、張香理、秋山奈々（東京大学）
平田真、田辺記子（国立がん研究センター中央病院）
中山智祥（日本大学）
金子実基子、原田佳奈（東京慈恵会医科大学）
佐々木元子（お茶の水女子大学）
源明理（国立精神・神経医療研究センター）
堤正好（日本衛生検査所協会）
鈴木みづほ（東海大学）
佐藤智佳、島田咲（関西医科大学）
孫徹（西神戸医療センター）
洪本加奈（兵庫県立こども病院）
山本英喜、浦川優作、二川摩周、十川麗美、加藤美美乃（岡山大学）
岡崎哲也（鳥取大学）
鹿田佐和子（九州大学）

参考図 1. の流れ

Analytic Validityのチェック
(分析的妥当性)

A 解析結果が正しいかの判断

NGS検査で出現するデータ



検査会社
あるいは
院内検査室

Clinical Validityのチェック
(臨床的妥当性)

B VUSか、病的変異かの判断

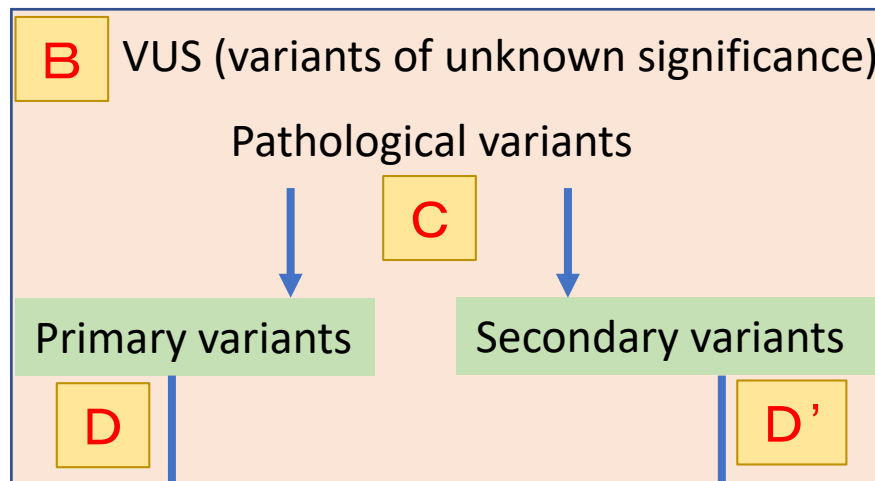
C 一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック
(臨床的有用性)

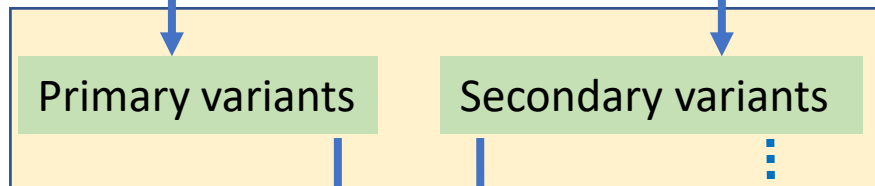
D 同定された変異に関連する疾患の
治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮
(倫理、法的、社会的観点)
遺伝カウンセリング内容を含む

E 遺伝カウンセリングを含む
開示の仕方、医療提供



ゲノム中核
拠点病院
(エキスパートパネル)



結果開示

結果非開示

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0

2021年8月16日

1. 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 Ver 3.1 2
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 Ver 2 5
3. 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 Ver 2 ガイダンス 20210725 版 6
4. 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1 9
5. 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1 ガイダンス 20210725 版 10

本資料の利用にあたっては、必ず「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2版）」

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html> を参照の上、ご対応をお願いいたします。

す。なお、本提言は改定作業中で、近日中に公開を予定しています。

厚生労働科学研究費 倫理的法的社会的課題研究事業 「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」研究班 研究代表者 小杉真司

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 (Ver3.1_20210815)

Potentially Actionable SF Gene List			搭載 パネル	生殖細胞系列において 病的バリエーションが確定 した場合の医学的観点 (Actionability)からの開 示推奨度 (注1)	T-only PanelにおいてPGPV*を検出 した場合に、生殖細胞系列確認検査 を実施する判断基準・実施推奨度 (注2)
Gene	Major Phenotype	備考	F:Foundati onOneCDx N:NCCOF		
APC	FAP		F/N	AAA	age<30
ATM	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
BAP1	BAP1 Tumor Predisposition Synd		F/N	B	Melanoma/Mesothelioma
BARD1	Cancer Predisposition Synd		F/N	B	◎
BMPR1A	Juvenile Polyposis			AAA	□
BRCA1	HBOC		F/N	AAA	◎
BRCA2	HBOC		F/N	AAA	◎
BRIP1	Cancer Predisposition Synd		F	A	◎
CDH1	HDGC		F	AA	○
CDK4	Melanoma		F/N	B	△
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca		F/N	A	△
CHEK2	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
EPCAM	Lynch	Deletion		AA	□
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC)		F	B	Renal Cell Ca/Skin Ca/Soft tissue Sarcoma/Uterine Sarcoma
FLCN	Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD)		F	B	Renal Cell Ca
HNF1A	MODY3	non-tumor	F	A	□
MAX	HPPS			AA	□
MEN1	MEN1		F/N	AAA	○
MET	Hereditary Papillary Renal Cancer (HPRC)		F/N	B	□
MLH1	Lynch		F/N	AAA	◎
MSH2	Lynch		F/N	AAA	◎
MSH6	Lynch		F/N	AAA	◎
MUTYH	MAP	Biallelic	F	AA	◎
NBN	Cancer Predisposition Synd		F	A	657del5に限る
NF1	NF1		F/N	AA	age<30 & Breast Ca/Glioma/ Nerve Sheeth tumor/GIST/Pheochromocytoma
NF2	NF2		F/N	AA	△
PALB2	Cancer Predisposition Synd		F/N	AA	◎
PMS2	Lynch		F/N	AAA	◎
POLD1	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		F/N	A	□
POLE	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		F/N	A	Endometrial Ca/Glioma/Colon Ca
POT1	Malignant Melanoma			B	□
PTEN	PTEN Hamartoma		F/N	AAA	△
RAD51C	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
RAD51D	Cancer Predisposition Synd		F	A	◎
RB1	Retinoblastoma		F/N	AAA	age<30
RET	MEN2		F/N	AAA	◎
SDHA	HPPS		F	A	◎
SDHAF2	HPPS			AA	◎
SDHB	HPPS		F	AA	◎
SDHC	HPPS		F	AA	◎
SDHD	HPPS		F	AA	◎

SMAD3	Loeys-Dietz	non-tumor		A	□
SMAD4	Juvenile Polyposis		F/N	AAA	△
SMARCB1	Rhabdoid Tumor Predisposition Synd		F/N	B	△
STK11	Peutz-Jeghers		F/N	AAA	△
TERF2IP				B	□
TERT	Inherited Bone Marrow Failure Synd		F	B	□
TGFBR1	Loeys-Dietz	non-tumor		A	□
TGFBR2	Loeys-Dietz	non-tumor	F	A	△
TMEM127	Pheochromocytoma			AA	□
TP53	Li-Fraumeni		F/N	AAA	age<30 & Adrenocortical Ca/Bone Sarc/Breast Ca/Breast Sarc/Soft Tissue Sarc/Uterine Sarc
TSC1	Tuberous Sclerosis CompleX		F/N	AA	△
TSC2	Tuberous Sclerosis CompleX		F/N	AA	◎
VHL	VHL		F/N	AAA	◎(△Renal tumor) **
WT1	WT1-related Wilms		F	AA	□

注1 生殖細胞系列において病的バリエントが確定した場合の医学的観点(Actionability)からの開示推奨度

Grade	説明
AAA	我国で病的バリエント保持者に対する診療方針のガイドラインが存在する
AA	ACMGSFv3(73遺伝子)で遺伝性腫瘍原因遺伝子 NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致して開示推奨されているもの
A	NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で開示推奨が一致していないもの その他の遺伝子で主要論文で一致して強い開示推奨があるもの
	ACMGSFv3(73遺伝子)で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	一部の論文のみで開示推奨のあるもの

注2 T-only PanelにおいてPGPV*を検出した場合に、生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準・実施推奨度

Grade	説明
◎	Germline Conversion Rateが高いため、原則として確認検査を実施する
○	Germline Conversion Rateがやや高いため、できるだけ確認検査を実施する
□	Germline Conversion Rateに関するデータが乏しいため、関連する表現型を有する時のみ、確認検査を実施する
△	Germline Conversion Rateが低いため、関連する表現型を有する時のみ、確認検査を実施する
腫瘍名の記載	検体の腫瘍(原発巣)が記載のものである場合は、確認検査を実施する
年齢の記載	患者年齢が記載の条件の場合は、確認検査を実施する
バリエントの記載	特定のFounder Mutationに一致する場合は、確認検査を実施する
**	腎臓腫瘍の場合には、若年性あるいはその他のVHL病の表現型を有する場合に確認検査を実施する

* Presumed Germline Pathogenic Variant. T-only パネルで検出された、生殖細胞系列由来の可能性のある病的バリエントを指す。T-only パネルを使用している場合には、開示推奨度に加え、当該PGPVの生殖細胞系列確認検査実施の判断に基づいて、開示するかどうかを決定する。

例1) TP53にPGPVを検出→推奨度AAAであるが、患者は65歳で、LFS関連腫瘍でもないため、生殖細胞系列確認検査を提示する意義は小さいと判断し、当該PGPVについて「開示しない」とエキスパートパネルで判断した。

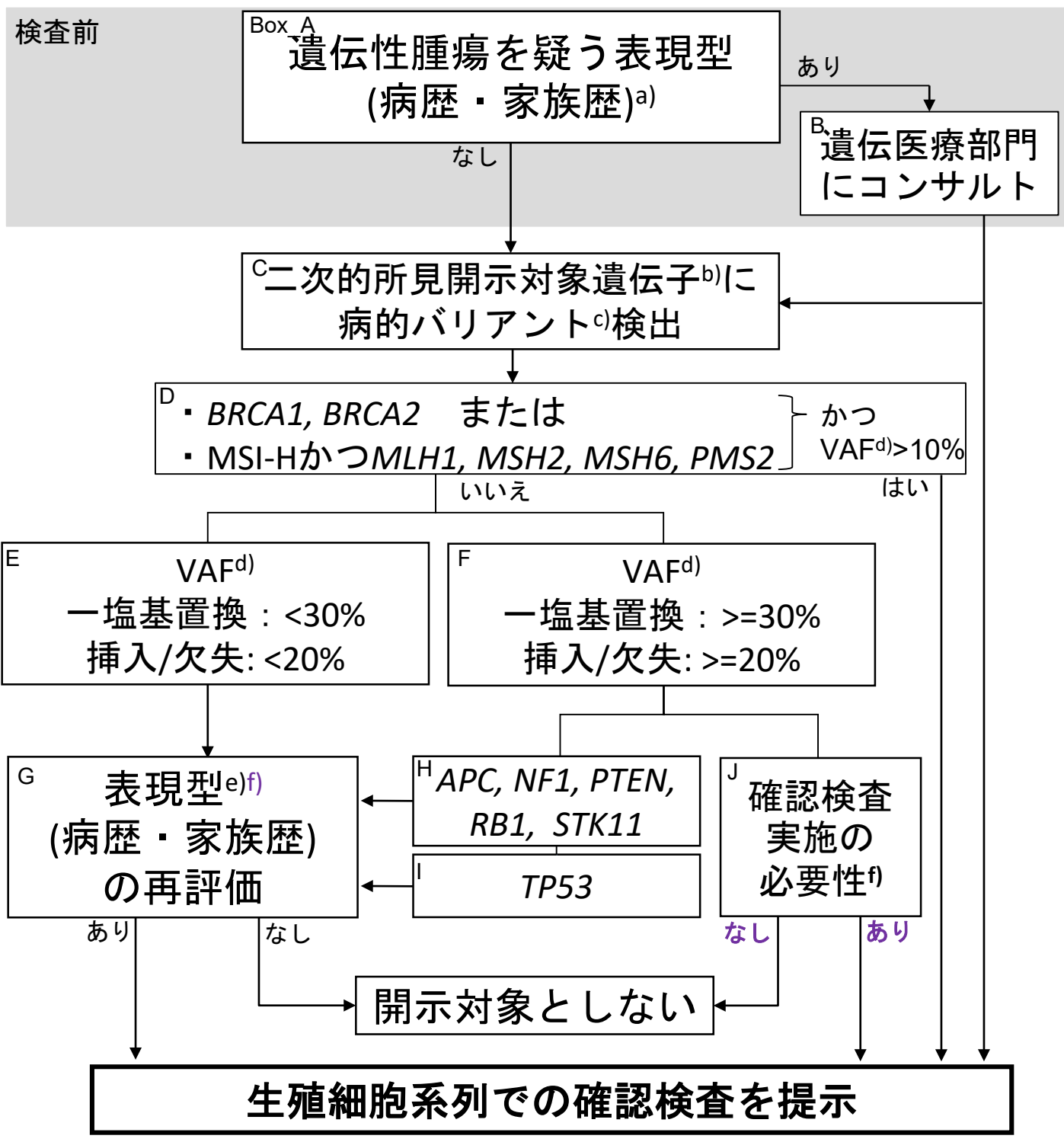
例2) RAD51DにPGPVを検出→推奨度Aも開示対象としている機関。当該PGPVの生殖細胞系列確認検査の実施判断基準(◎)に基づいて、確認検査を患者に提示するため、当該PGPVについて「開示する」とエキスパートパネルで判断した。

例3) PTENにPGPVを検出→推奨度AAAであるが、生殖細胞系列確認検査実施の判断基準が△であるため、遺伝子診療部門に表現型の評価を依頼した。その結果、PTEN関連過誤腫症候群の表現型はみられないため、当該PGPVについて「開示しない」とエキスパートパネルで判断した。

主要参考文献等

- 1) Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, et al. *Eur J Hum Genet.* 26(12):1732-1742 (2018).
- 2) When Should Tumor Genomic Profiling Prompt Consideration of Germline Testing? DeLeonardis K, Hogan L, Cannistra SA, et al. *J Oncol Pract* 15:465-473 (2019) (Table 2. Established Cancer Susceptibility Gene and Primary Associated Cancer Risks.)
- 3) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA, Talukdar S, et al. *Ann Oncol.* 30(8)1221–1231 (2019).
- 4) Erratum to ‘Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group’ Mandelker D, Donoghue MTA, Talukdar S, et al. *Ann Oncol.* 32(8):1069-1061 (2021).
- 5) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 10(8):a036590 (2020) (Table 4. Hereditary cancer risk gene e and screening implications.)
- 6) Identification and Confirmation of Potentially Actionable Germline Mutations in Tumor-Only Genomic Sequencing. Clark DF, Maxwell KN, Powers J, et al. *JCO Precision Oncol* Published online: August 19, 2019 DOI <https://doi.org/10.1200/PO.19.00076> (Table 1. Genes Evaluated for inclusion in the Somatic Referral Pipeline.)
- 7) ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). David T. Miller, Kristy Lee, Wendy K. Chung, et al. *Genet Med* 23, 1381–1390 (2021)
- 8) Yield and Utility of Germline Testing Following Tumor Sequencing in Patients With Cancer. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, et al. *JAMA Network Open.* 3(10):e2019452. (2020)

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 Ver 2



各BOXの詳細はガイダンスを参照すること

- a) 若年性, 多重性・多発性, 家族性のほか, 特徴的な表現型(ポリポーシス等). 不明時には遺伝医療部門にコンサルト
- b) 生殖細胞系列において検出した場合の開示推奨度参照
- c) ClinVar, MGenD等の公的DB, ACMG/AMP2015を参考に判断
- d) Variant Allele Frequency (カットオフ基準はESMOガイドライン2019に準拠した)
- e) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に, PGPVに対応する遺伝性腫瘍の表現型について評価
- f) 生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準参照

1. 前文

がん遺伝子パネル検査の主目的は、腫瘍細胞のみを対象とするか、腫瘍細胞と末梢血正常細胞をペアで対象とするかに関わらず、Druggableながん細胞特異的体細胞バリエントを検出することにある。このため、生殖細胞系列での病的バリエントが疑われる場合でも、遺伝性疾患の診断を目的とした専用の遺伝学的検査に比較して検出感度・特異度とも不確実性が高い。

本運用指針は、検査の結果、生殖細胞系列由来である可能性が疑われる病的バリエント(P resumed Pathogenic Germline Variant:PGPV)が検出され、かつ生殖細胞系列由来であったとしたら臨床的にActionableな可能性がある場合に、結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。むしろ各医療機関は、本運用指針を参考に、基準を明確に持つ必要がある。

また、検出されたバリエントが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示対象でないと判断された場合も、生殖細胞系列由来の病的バリエントであることが否定されたわけではないことには注意が必要である。

2. 検査前に考慮すべき事項(Box_A, B)

本運用指針の前提として、患者やその血縁者の表現型が確認されていることが必要である。すなわち、病歴、家族歴はもちろん、身体所見、病理所見等、臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族性といった一般的な遺伝性腫瘍の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍に関連する表現型を認め、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査とは別に、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝子診療部門にコンサルトを依頼しておく。

3. 二次的所見開示対象遺伝子(Box_C)

生殖細胞系列に病的バリエントが認められた場合、Actionableな遺伝子ではあっても、実際にサーベイランスや予防的治療などの対応が可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、小杉班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(2021年)、ACMG SF v3.0 73遺伝子を参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. 病的バリエントの確認(Box_C)

がん遺伝子パネル検査の主目的である、体細胞のバリエントに基づいた薬剤選択においては、COSMIC等の体細胞変異DBが病原性評価に有用である。一方、二次的所見としてのバリエントは、生殖細胞系列での病原性を評価する必要がある。そのため、ClinVar、MGeND等の公的DBにおける生殖細胞系列でのデータを参照しつつ、ACMG/AMP2015を参考に最新のエビデンスに基づき判断する。

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、この

ほかに、CNV (Loss, Amplification) も検出されうるが、現時点では本フローの対象としない(「6. バリエントアレル頻度」参照)。施設により、Lossに関する生殖細胞系列の確認検査が実施可能な場合には、推奨度にもとづいて開示を検討する。

5. アレル頻度によらず生殖細胞系列検査を推奨する特定の遺伝子(Box_D)

バリエントアレル頻度 (VAF) が低値であっても生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子として*BRCA1*、*BRCA2*の2遺伝子が相当する。また、免疫組織染色でdMMRまたはマイクロサテライト不安定性 (MSI) が見られ、かつミスマッチ修復遺伝子に病的バリエントが認められた場合には、リンチ症候群の可能性を考慮して生殖細胞系列確認検査を提示する。MSIが認められない場合でも、MMR遺伝子の病的バリエントが生殖細胞系列由来の可能性が否定されるわけではないため、MSSの場合にはBOX_E, Fに進み再評価する。

これらの遺伝子を他遺伝子と区別して扱っている理由の一つに、これら由来の疾患(遺伝性乳癌卵巣癌症候群, リンチ症候群)は、病的バリエント保持者に対する医学的管理・サーベイランスに関するエビデンスが充実していることが挙げられる。各施設においては、これらの病的バリエント保持者に対する管理体制を整備しておくことが望まれる。

6. バリエントアレル頻度 (VAF) (BOX_E, F)

VAFの情報は、一塩基置換や小さな欠失・挿入などのバリエントの生殖細胞系列由来であるかどうかの評価には利用可能であるが、CNVではVAF情報が得られないため評価ができない。

シーケンス検体の腫瘍細胞割合 (purity assessment) が高値の場合には、体細胞由来の病的バリエントであっても、野生型アレルの消失やバリエントアレルの増幅により見かけ上高VAFとなる可能性がある。特に腫瘍抑制遺伝子の場合には、体細胞由来でも腫瘍細胞割合と同程度の値まで示すことがある。一方、腫瘍細胞割合が低値の場合、これを大きく越えたVAFを示す場合には値に関わらず生殖細胞系列由来を疑う。

7. 表現型の再評価(Box_G)

評価可能な臨床情報 (2を参照) が得られていることを確認した上で、バリエント情報をもとに、再度GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価する。この際には、Box_Aでの評価よりもより疾患特異的な評価が求められるため、遺伝専門医および関連科で協力して評価することが望ましい。

このBoxでの表現型再評価は、Box_Eからのフローと、Box_HおよびIからのフローにおいて実施されるが、それぞれのフローで意味合いが異なることに注意する。Box Eからのフローでは、生殖細胞系列由来であっても低VAFを示す場合があることをふまえ、PGPVから疑われる特定の遺伝性腫瘍の表現型を見逃さないためことを目的としている。一方、Box HおよびIからのフローは、腫瘍細胞において高頻度に見られるものの、生殖細胞系列由来である頻度が低く、かつ、生殖細胞系列由来であった場合には比較的明確な表現型を呈する遺伝子について、当該遺伝性腫瘍の表現型がないことの確認を目的としている。

8. 高VAFの場合に表現型の評価を推奨する遺伝子(BOX_H)

このBOXに示した遺伝子群は、腫瘍細胞において高頻度に病的バリエントが検出されるもののうち、仮にこれらが生殖細胞系列由来であった場合、何らかの表現型を現に有している

可能性が高い。そのため、これらの遺伝子にPGPVが検出された場合には、対応する遺伝性疾患について専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系列検査を提示する。

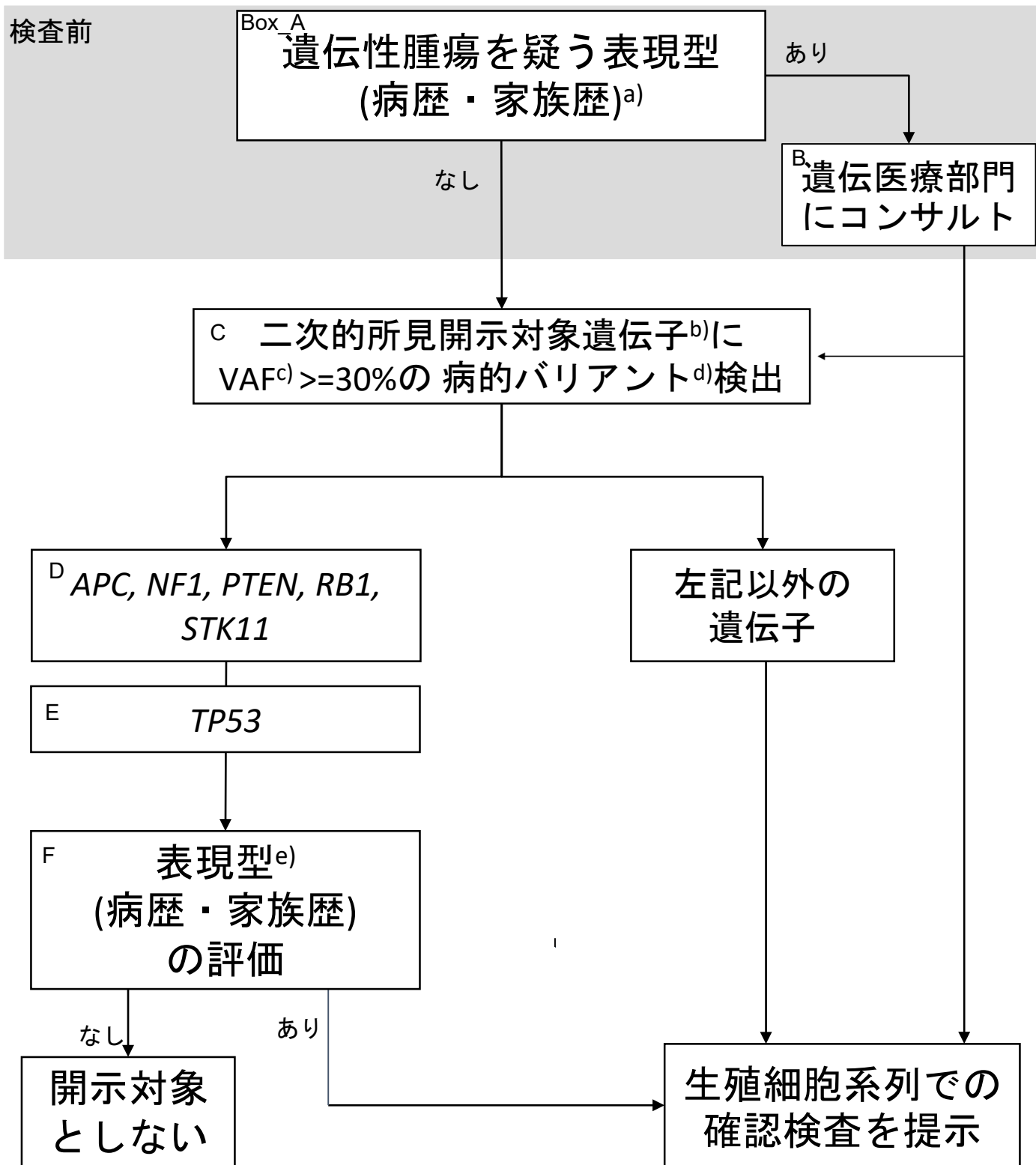
9. *TP53*遺伝子 (BOX_I)

病的バリエーションが検出される頻度が高く、そのほとんどは体細胞由来とされる。一方、近年、*TP53*の病的バリエーションは一般集団頻度が高いことが報告され、また感度が高いとされる改訂Chompret基準（2015）を満たさず明確な表現型がない例が多遺伝子パネル遺伝学的検査で同定されている。*TP53*の体細胞での病的バリエーション頻度が高い癌種（組織型を含む）など、病歴や家族歴以外の表現型も参考になる。

10. 確認検査実施の必要性 (BOX_J)

がん遺伝子パネル検査 二次的所見患者開示 推奨度リストにおける「T-only PanelにおいてPGPVを検出した場合に、生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準（注2）」を参考に、確認検査実施の必要性を評価する。Box_Jに至った高VAFのPGPVは、原則として関連遺伝性腫瘍の表現型の有無によらず生殖細胞確認検査を要するが、一部の遺伝子では特定の表現型以外では生殖細胞系列由来の頻度が低いこともふまえ、確認検査実施の必要性を検討する。

血中循環腫瘍 DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1



各BOXの詳細はガイダンスを参照すること

a) 若年性, 多重性・多発性, 家族性のほか, 特徴的な表現型(ポリポーシス等). 不明時には遺伝専門医にコンサルト

b) 生殖細胞系列において検出した場合の開示推奨度参照

c) Variant Allele Frequency

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

e) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に, PGPVに対応する遺伝性腫瘍の表現型について評価

1. 前文

血中循環腫瘍DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査の主目的は、Druggableながん細胞特異的体細胞バリエントを検出することにある。このため、血液検査を用いるものの、その分析対象は腫瘍DNAであり、生殖細胞系列での病的バリエントが疑われる場合でも、遺伝性疾患の診断を目的とした専用の遺伝学的検査に比較して検出感度・特異度とも不確実性が高い。

本運用指針は、検査の結果、生殖細胞系列由来である可能性が疑われる病的バリエント (Presumed Pathogenic Germline Variant: PGPV) が検出され、かつ生殖細胞系列由来であったとしたら臨床的にActionableな可能性がある場合に、結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。各医療機関は、本運用指針を参考に、開示基準を明確にしておく必要がある。

また、検出されたバリエントが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示対象でないと判断された場合も、生殖細胞系列由来の病的バリエントであることが否定されたわけではないことには注意が必要である。

2. 検査前に考慮すべき事項 (Box_A, B)

本運用指針の前提として、患者やその血縁者の表現型が確認されていることが必要である。すなわち、病歴、家族歴はもちろん、身体所見、病理所見等、遺伝性腫瘍の臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族性といった一般的な遺伝性腫瘍の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍に関連する表現型を認め、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査とは別に、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝子診療部門にコンサルトを依頼しておく。

3. 二次的所見開示対象遺伝子 (Box_C)

Actionableな遺伝子ではあっても、実際に対応可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、小杉班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 (2021年)、ACMG SF v3.0 73遺伝子を参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. 病的バリエントの確認 (Box_C)

がん遺伝子パネル検査の主目的である、体細胞のバリエントに基づいた薬剤選択においては、COSMIC等の体細胞変異DBが病原性評価に有用である。一方、二次的所見としてのバリエントは、生殖細胞系列での病原性を評価する必要がある。そのため、ClinVar、MGeND等の公的DBにおける生殖細胞系列でのデータを参照しつつ、ACMG/AMP2015を参考に最新のエビデンスに基づき判断する。

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、この

ほかに、CNV (Loss, Amplification) も検出されうるが、これらの情報は現在保険承認の対象外であるため、本フローの対象とはしていない。

5. 高VAFの場合に表現型の評価を推奨する遺伝子 (BOX_D)

このBOXに示した遺伝子群は、腫瘍細胞において高頻度に病的バリエントが検出されるもののうち、仮にこれらが生殖細胞系由来であった場合、何らかの表現型を現に有している可能性が高い。そのため、これらの遺伝子にPGPVが検出された場合には、対応する遺伝性疾患について専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系検査を提示する。

6. TP53遺伝子 (BOX_E)

病的バリエントが検出される頻度が高く、そのほとんどは体細胞由来とされる。一方、近年、TP53の病的バリエントは一般集団頻度が高いことが報告され、また感度が高いとされる改訂Chompret基準 (2015) を満たさず明確な表現型がない例が多遺伝子パネル遺伝学的検査で同定されている。TP53の体細胞での病的バリエント頻度が高い癌種 (組織亜型を含む) など、病歴や家族歴以外の表現型も参考になる。

7. 表現型の評価 (Box_F)

評価可能な臨床情報 (2を参照) が得られていることを確認した上で、バリエント情報をもとに、再度GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価する。この際には、Box_Aでの評価よりもより疾患特異的な評価が求められるため、遺伝専門医および関連科で協力して評価することが望ましい。