

「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3回班会議

2021年5月16日 14:00-17:30 Zoom

<議事次第>

- 14:00-14:05 開会挨拶（小杉・厚労省 杉山栄里様）
- 14:05-14:15 中間評価について（小杉）
- 14:15-14:25 今年度の方針(小杉)
- 14:25-14:35 SFWG アンケートについて(小杉)
- 14:35-15:15 A 班発表・討議（金井先生・西垣先生・山田先生）
- 15:15-15:45 B 班発表・報告（後藤先生・山田先生・難波先生・川  
目先生）
- （休憩）
- 16:00-16:20 C 班発表・報告（渡辺先生、太宰様）
- 16:20-16:50 D-班発表・報告（吉田先生・平沢先生・小杉）
- 16:50-17:00 E 班発表・報告（横野先生）
- 17:00-17:30 総合討論・今後の進め方について

「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3回班会議 <配布資料>

テーマ	資料番号	内容	ページ
		議事次第	1
	資料0	配布資料 (1)	2
	資料1	第2回班会議議事録(28)	3
中間評価	資料2-1	研究成果申告書(1/12提出)(6)	31
	資料2-2	中間評価書面評価コメントと回答(3)	37
	資料2-3	中間評価ヒアリングプレゼン(2/17)(15)	40
	資料2-4	中間評価と追加コメント(2)	55
令和3年度方針	資料3-1	ゲノム交流会(仮称)実施案(2)	57
	資料3-2	ゲノム交流会(仮称)募集案(1)	59
	資料3-3	令和3年度スケジュール(1)	60
	資料3-4	今年度の方針(1)	61
	資料3-5	研究分担案 0516(1)	62
SFWG アンケート報告・他	資料4-1	SFWG アンケート報告(5)	63
	資料4-2	改定開示推奨度リスト(2)	68
A. がん遺伝子パネル検査・ がん SF 推奨度リスト・ ActionabilitySummaryReport	資料5-1	金井先生資料(T/Pathoge/Liq)(4)	70
	資料5-2	西垣先生資料(ASR?・困難例) 2+6+1+6)=15	74
	資料5-3	山田先生資料(インタビュー調査)(6)	89
B. 遺伝性難病診療・網羅的 解析	資料6-1	後藤先生資料+山田先生資料(12)	95
	資料6-2	難波先生資料(5+15)	107
	資料6-3	川目先生資料(4)	127
C. 双方向遺伝リタラシー・ PPI	資料7-1	渡辺先生資料(3+5)	131
	資料7-2	太宰様資料(ブロック開設について)(6)	139
D. 遺伝子例外主義からの脱 却(遺伝医療の診療情報のい 共有について)	資料8-1	吉田先生資料(アンケート結果)(4)	145
	資料8-2	平沢先生資料(岡大アンケート)(8)	149
	資料8-3	小杉資料(新アンケート案)(3)	157
E. 遺伝差別・法整備	資料9	横野先生資料(5)	160

「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2回班会議 議事録

2020年11月23日(土)

Zoom ミーティング

記録者：秋山奈々、松川愛未

**出席者** (敬称略、順不同)： 小杉真司 (京都大学 研究代表者)、浅井篤 (東北大学 研究分担者)、井本逸勢 (愛知県がんセンター 研究分担者)、金井雅史 (京都大学 研究分担者)、後藤雄一 (国立精神・神経医療研究センター 研究分担者)、児玉聡 (京都大学 研究分担者)、櫻井晃洋 (札幌医科大学 研究分担者)、太宰牧子 (ゲノム医療当事者団体連合会 研究分担者)、難波栄二 (鳥取大学 研究分担者)、西垣昌和 (国際医療福祉大学 研究分担者)、服部高宏 (京都大学 研究分担者)、平沢晃 (岡山大学 研究分担者)、三宅秀彦 (お茶の水女子大学 研究分担者)、武藤学 (京都大学 研究分担者)、山田崇弘 (京都大学 研究分担者)、吉田雅幸 (東京医科歯科大学 研究分担者)、渡邊淳 (金沢大学 研究分担者)、横野恵 (早稲田大学 研究分担者)、和田敬仁 (京都大学)、川崎秀徳 (京都大学)、村上裕美 (京都大学)、鳥嶋雅子 (京都大学)、山口裕子 (京都大学)、稲葉慧 (京都大学)、松川愛未 (京都大学)、佐藤優 (京都大学)、小澤瑳依子 (京都大学)、小林明理 (京都大学)、佐々木佑菜 (京都大学)、島田咲 (京都大学)、安部東子 (京都大学)、宇都笑李 (京都大学)、大高理生 (京都大学)、酒井恵利 (京都大学)、土屋実央 (アミカス・セラピューティクス株式会社)、近藤知大 (京都大学)、佐藤智佳 (関西医科大学)、秋山奈々 (千葉県こども病院)、平岡弓枝 (国立がん研究センター東病院)、中島健 (がん研有明病院)、中山智祥 (日本大学)、堤正好 (日本衛生検査所協会)、吉田晶子 (理化学研究所)、田辺記子 (国立がん研究センター中央病院)、張香理 (東京大学)、山本佳世乃 (岩手医科大学)、鈴木みづほ (東海大学)、安藤弥生 (厚生労働省大臣官房厚生科学課)、山本英喜 (岡山大学)、坂井美佳 (岡山大学)、二川摩周 (岡山大学)、十川麗美 (岡山大学)、加藤芙美乃 (岡山大学)、岡崎哲也 (鳥取大学)、浅田晶子 (国際医療福祉大学)、齋藤美幸 (国際医療福祉大学)、原田佳奈 (慈恵医科大学)、熊本忠史 (国立がん研究センター中央病院)、平田真 (国立がん研究センター中央病院)、桑田健 (国立がん研究センター東病院)、織田克利 (東京大学)、鹿田佐和子 (九州大学)、浦川優作 (岡山大学)、佐々木元子 (お茶の水女子大学)、木瀬真紀 (ゲノム医療当事者団体連合会)、菅野綾 (ゲノム医療当事者団体連合会)、佐藤千佳子 (ゲノム医療当事者団体連合会) 計 67 名

以下、敬称略

## 1. 挨拶（小杉） 17:00～

### 1.1 挨拶

- ・ 発表関連の資料は事前に送付した通りである。前回の議事録も資料に含んでいる。
- ・ 本日はA班から順番にご発表いただく予定だが、都合が悪く順番を入れ替える必要があればお知らせいただきたい→議事録の順番どおりで進行することとなった。

### 研究分担について

- ・ 以前にメールでお送りした分担の組分けを提示している。A班を中心に課題を整理し、組み換えが一部あった。資料2(p25-p26)の通りの担当で進めていきたい。
- ・ 研究分担者以外の方にも研究協力者としてご参画いただきたく手上げ方式、もしくはこちらでお名前を記載させていただいている。現在名前の記載のない方も希望があればお知らせいただきたい。また、班内での連絡を促進するためにも、現在資料にお名前の記載がある方々について、メールアドレス等の情報は共有させていただきたい右に連携している研究班やプログラムが記載されており、これらのものと連携して課題の検討を進めていきたい。
- ・ 本日の会議で各班の方向性が固まるので、それに沿って今後活動を添加していただきたい。
- ・ このあとの記載については、武藤(香)先生、横野先生からの情報を元に関連する研究班について少し詳細を記載したものになる。

## 2. A班発表・討議（山田、櫻井、井本、西垣、金井、平沢、武藤

(学)) 17:10～

### 2.1 A班活動の概要（山田）(p28-p30, 資料3)

#### 課題

- A-1: がん遺伝子パネル検査、二次的所見(SF)推奨度リストの作業のグループ。
- A-2: Actionability summary reportの作業グループ。将来的なことを見据えてがん遺伝子パネル検査だけでなく全ゲノムまで検討。B班と連携予定。

※多岐にわたった内容になるため、これらの課題について下記サブグループに分かれて作業。

#### サブグループ

- ・ サブグループ1
  - 全体の統括。提言改定、SF開示リストの改定。
- ・ サブグループ2

- AMED 小杉班の際に SF 開示リスト策定に関わっていたメンバー中心。A-2 班と協同して作業にあたる。
- フローチャートの改定、SF 開示リストの改定。最新のエビデンスを改定に反映させる。
- T-only パネルである FoundationOne CDx (F1) における *TP53* 遺伝子変異に関しては熊本先生にご協力いただきながら具体的な対応方針を検討。頻度の高い遺伝子の具体的方針も検討。
- ClinGen の Adult、Pediatric の方針調査、A-2 班のメインテーマである Actionability summary report をこのサブグループで取り扱う。

#### ・サブグループ3

- SF の開示困難例のケースシリーズの収集。

#### ・サブグループ4

- リキッドバイオプシーについて取り扱う予定。リキッドバイオプシーの対応フローチャートの作成。必要に応じてフローチャートのカラムを追加する予定。

※ロードマップマイルストーンについては各グループの担当者から説明を行う。

## 2.2 サブグループ1 (山田、平沢)

- ・中核拠点病院のエキスパートパネルに対してヒアリングを行い、サブグループ2~4の調整を行いながら問題点の抽出を今年度中に行う。
- ・来年度には改定案の提案修正し、改訂第一版につなげていきたい。再来年度には修正を行い、改訂第二版に進んでいきたい。

## 2.3 サブグループ2 (櫻井、井本、西垣)

- ・11月2日にwebミーティングを行い、Todoリストをまとめた。
- ・小杉班のSF開示に関するフローチャートの改定
  - 各施設のフローと小杉班のフローチャートを比較検討予定。
  - VAF: 基準値をどうするかというディスカッションも出ていたが、現時点の基準を覆すエビデンスはどこにもない。基準値についての記載方法は要件等。
  - 現在のフローチャートでは *TP53* の取り扱いについて困難を感じている。具体的な方針等について、熊本先生の厚労研究班での提言、ご意見を聞きながら進めていきたい。特に、小児がんで行われるようになると大人以上に扱いは悩ましくなる。
- ・F1における頻度の高い遺伝子に対する具体的方針の決定
  - MMR を含めるか、VHL をどうするかというディスカッションになっていた。
  - MMR については PGPV と MSI-High の場合には VAF 関係なく加える、ということを検討している。
- ・ClinGen の Adult と Pediatric の比較

- 両者の内容はほとんど同一なので、この作業の優先順位は低くなると考えている。
- ・ Actionability summary report
  - 作成済みのレポートについてはメンバーでのレビュー、エキスパートのレビューを経て公開という流れ。
  - 循環器疾患の関連のレポートも、優先的にエキスパートのレビューに進めていきたい。孫先生(国循)にご協力をいただけることになっている。
  - お手伝いをいただけるメンバーの増員が必要。
- ・ タイムスケジュールは資料3 (p29-p30)に示す通り。
- ・ 今年度の研究計画
  - SF 開示推奨別遺伝子リストの使用状況の調査は、先日の遺伝子診療部門連絡会議のアンケートで情報収集済。
  - *TP53*の取り扱いについては具体的な例がないため、今後サブグループ3と併せてヒアリングを行いたい。
  - Actionability Working Japanからの情報発信：Actionability Working Japan Web サイトを作ることになった。遺伝子診療部門連絡会議で予算を出していただけることになった。来年早々に公開をしていく。
- ・ 来年度の研究計画
  - フローチャートとSF 開示推奨度別遺伝子リストの改訂版の案を作成。
  - 夏に意見聴取、修正を行う。
  - 報告書の時期に合わせて改訂版の公表と、その後のモニタリングと作業を継続予定。

## 2.4 サブグループ3（西垣）

- ・ 最終的なアウトカムはSF 開示困難例の具体的な情報収集。
- ・ 前回のAMED 小杉班の中でも数例報告を行ったが、そのような形で事例集をまとめることと、事例集として現場に還元するだけでなく、エキスパートがディスカッションしてベストプラクティスを議論するという形を最終目的として考えている。
- ・ 今年度の研究計画
  - 先日の遺伝子医療部門連絡会議にご参加の方はアンケートの結果をご覧になっていると思うが、SFの開示に関して困難を感じている施設は少なくないことが明らかになった。まずはいくつかの施設を選定していきたいと考えている。
  - がんゲノムのコンテクストで考えると、中核拠点病院で抱えている困難と、拠点病院・連携病院で抱えている困難は異なる点もあると考えられるため、それぞれの施設から事例が集められるように施設の選定を検討している。
- ・ 来年度以降の研究計画
  - 各施設へのオンラインでのヒアリング。

- それぞれの中核拠点・拠点・連携病院における、共通点、相違点を整理。
- 類型化して、対応内容、対応方法についてのベストプラクティスをフォーカスグループインタビューで検討。
- フォーカスグループインタビューの内容を整理し、ベストプラクティスの内容を公開、周知したうえでみなさまからのご意見をいただきながら改善していく予定。

## 2.5 サブグループ4（金井、武藤(学)）

- ・ リキッドバイオプシー時における SF 対応について検討を行う。
- ・ 現時点で分かっていること
  - Foundation One liquid CDx は 2020 年 3 月に承認申請されており、300 を超えるがん関連遺伝子を網羅している。NCC オンコパネルと比べても多くの SF 対象遺伝子が含まれている。
  - リキッドバイオプシーは遺伝子検査パネルに適した組織がない患者、組織の保管期間が長く組織採取の後に様々な分子標的薬治療を行っていて、現在の遺伝子変異プロファイルが変わっていることが推測されるような患者に有用。
- ・ 現時点では不明な点
  - 適格患者についての情報
  - Germline 疑いのバリエーション情報がどのようにレポートに付記されるか。現在、京大で使用しているリキッドバイオプシーの検査では *BRCA1/2* と *EGFR* の特定のバリエーションで germline の可能性がある場合にレポートに記載されている。リキッドバイオプシーのレポートでは、腫瘍組織由来のアレル頻度中央値が 0.39% であるのに対して、Germline 由来の SNP 等のアレル頻度中央値は 50%（ヘテロ）もしくは 100%（ホモ）となり、アレル頻度に大きな乖離がある。小杉班のアルゴリズムでは *BRCA1/2* では VAF を問わずに SF 対象とする、となっているが、Liquid biopsy の場合には VAF の情報がフィルタリングに活用できるのではないかと考えている。
- ・ 研究計画
  - Foundation One Liquid CDx に関する情報収集対応の文献調査
  - 来年度は SF 対応のフローチャート（案）の作成とそれに対する意見収集と修正を行い、最終年度に最終報告を行う予定。

## 2.6 質疑応答（A 班活動について）

小杉：SF 開示推奨別遺伝子リストの使用状況の調査は、昨日の遺伝子診療部門連絡会議で平沢先生が座長をされていた WS4 で結果報告されていたアンケート？平沢先生、内容としてこういったものに活用できそうか？

平沢：議事録の形で出るので、なんらかの提言と一緒に出したいと考えている。

小杉：サブグループ1のエキスパートパネルのヒアリングはどういったところを対象にと考えているか？

山田：今のところは中核拠点病院・拠点病院を検討している。

小杉：網羅的な情報ではないが、私の印象としては先ほど西垣先生がおっしゃっていたように中核拠点・拠点・連携病院間で問題は異なるように感じている。

山田：もう少し広く考えた方がいいか？

小杉：連携病院まで対象とすると数が多くなってしまいますので、ある程度サンプリングしながらということになるかと思う。

小杉：全体的なタイムスケジュールについて、令和2年度～令和4年度までの3カ年の計画となっているが、令和2年から令和3年の間にある程度の成果物を出し、令和4年はサステナビリティを検討するという流れになっている。ただ、令和2年度の研究成果報告書の様式が私のところに送られており、12月20日くらいに提出となっている。これを考えると、まだ4か月しかたっていないが、今年の報告書に関しては課題の抽出を行い、今後の方針をどのようにするかという報告でよいと思うが、来年度の報告書にはある程度成果が形になっている必要がある、ということをお班に限らずみなさまにご理解いただければと思う。

山田：来年の今頃にはリキッドバイオプシー以外の最初の改定を行うということですね。

小杉：そう。みなさんそういうご認識をいただければと思う。

小杉：ClinGenでPediatricのみの項目はないことを私も確認した。この話題と実際にPathogenicバリエーションが見つかった時のActionabilityの話と、F1のようなPGPVでのTP53の対応が混在しているようなので切り分けて議論されるべきと感じた。

## 2.7 九州大学でのSF開示基準について（鹿田）（p31-p43, 資料4）

小杉：資料4にあるように、九州大学でPGPVの取り扱いについてこれまでも検討されてきたということをお伺いしており、認定遺伝カウンセラー（CGC）の鹿田さんにご発表いただこうと思う。

※資料修正：39ページ 参考資料1のESMO on tumor と off tumor のデータが逆

### 院内の体制紹介

- ・ 九大病院のエキスパートパネル：月曜日10例前後の対応。連携は8施設。
- ・ エキスパートパネルを実施する前に一次レポート、一次チェック、二次チェックを担当する医師がSFの開示基準に沿ってレポートを作成。SFの開示対象遺伝子に関しては、遺伝診療部門のスタッフも独立してチェックを行い、エキスパートパネルで結果を話し合っている。



## **背景**

- ・ 2018 年 9 月から研究として F1 での模擬的なエキスパートパネルを実施していたが、SF 対応に混乱していた。
- ・ 明確化が必要であるとの意見はあったが、どのように対応すればよいか悩んでいた。特に *TP53*、*PTEN*、*APC* のすべてを PGPV として対応を行うにはマンパワー不足であった。
- ・ 2019 年 5 月に提示された ESMO の recommendation 中心に、ACMG、NCCN、SFAWG のミニマムリスト、*TP53* については Chompret Criteria 2015 を参考に院内での対応を検討した。

## **第一版**

- ・ 開示対象遺伝子として 30 遺伝子をリスト化。
  - － F1 では Pathogenic/Likely pathogenic の判定となったもの
- ・ VAF : SNP で 0.3 以上、in/dell で 0.2 以上。
- ・ 遺伝カウンセリング推奨グレードを設定。(わかりにくいため第二版では「遺伝カウンセリングを推奨する/しない」との記載に変更)。

## **第二版**

- ・ 2020 年 4 月から運用。
- ・ 遺伝子リスト : AMED 小杉班提言後は提言をベースに ESMO の recommendation を追加しながら院内で対応できるものをリスト化。
  - － グループ A : 小杉班提言で AAA~A、かつ、ESMO で germline conversion rate が 10% 以上
  - － グループ B : グループ A 以外 (*BAP1* は強く疑われる症例対応があり、追加。取り扱いに悩んだためグループ B としている)。
- ・ フローチャート :
  - － 使用しているのは一次レポートを作成する医師、一次チェック、二次チェック担当の先生方。
  - － VAF : 基準値以下でも Germline の可能性が高いと考えられる症例もあるが、判定の基準があった方が分かりやすいため、フローチャート内は VAF を入り口とした。
  - － VAF が低くても家族歴、on tumor/ off tumor 等を参考にしながら検討し、エキスパートパネルで開示についてディスカッション。

## **運用の結果**

- ・ 2019 年 8 月~2020 年 10 : 436 例。開示率 8.9%。
- ・ 家族歴を考慮すると SF の可能性は低いと判断できる症例もあり、germlime の確認検査を強く推奨しない症例もあった。

### **第三版に向けての検討**

- ・ AMED 小杉班提言のリストに記載されているが、院内基準で開示対象としていない 10 遺伝子についての再評価。
- ・ *VHL* : 腎臓がんについて年齢を設定する必要。
- ・ *TP53* : 40 歳以下の乳がんを対象としていく。
- ・ *BRCA1/2* : loss と rearrangement について治療対象に繋がる可能性もあり、開示対象とする。イントロンの rearrangement をどのように確認検査を実施するかを検討。
- ・ 確認検査ができない場合の患者さんへの説明についての検討。

### **2.8 質疑応答（九州大学における取組みについて）**

**井本** : *BRCA1/2* の loss と rearrangement について。どちらも体細胞の可能性が高いと考えられるが、開示を考慮するというのは体細胞であっても治療の対象となる可能性が高いからか？

**鹿田** : そう。SF の項目に *BRCA1/2* の loss と rearrangement についてはこれまで記載していなかったが、治療については loss と rearrangement について記載があり、よく勉強されている患者さんも多いので「これ遺伝性じゃないの？」と思われる方もいらっしゃるのでは追記しようと考えている。

**西垣** : 小杉班でも表現型の確認をどこまで入れるか悩ましいとのディスカッションになっていた。九大では家族歴等の確認で SF の可能性が低いと考えているとのことだったが、家族歴や表現型がないのに germline の可能性があるバリエーションが出てくるのが SF の基本概念と考える。表現型から特定の家族性腫瘍が疑われる方については、最初から遺伝性腫瘍の診療で対応がなされているはず。表現型からの判断を行うという方向性になったのは、どんな議論の流れからか？

**鹿田** : 家族歴を考慮しない場合はかなりの数が SF 開示対象となる。検討事項として家族歴・既往歴を入れないと我々の体制ではフォローが行えないためフローチャートに入れた。

**小杉** : その所見が一次的か二次的かを分けることが目的ではなく、遺伝性腫瘍の患者さんを見つけることが最終目的。次に私がまとめた資料を共有します。

### **2.9 提言の改定について（小杉）（p44-p46, 資料 5）**

- ・ 次回の改定に盛り込むべき事項を資料 5 にまとめた
- ・ 太宰さんより、当事者の方に説明する機会があってもよいのでは？とコメントをいただいた。患者、当事者目線を入れることがこの班に求められていることであり、特徴である。ぜひ行っていきたい。
- ・ 2020 年度日本人類遺伝学会での発表（小杉研 小林ら）：
  - 中核拠点 12 施設、連携施設 19 施設に対してアンケート調査。
  - 検査スタート時点で開示希望しないケースは 2.9%

- SF として開示すべき症例で実際に開示され確認検査まで進んだ症例は 1/3~1/4 程度。：治療の役に立たない、全身状態の悪化、遺伝カウンセリングに来談しなければならない等が理由として挙げられていた。
- ・標準治療が終わってステージが進んだ方が対象となっていて、家族への開示や情報共有、来談が難しくなっている。確認検査のための来談との混合診療の問題が解決されることも一つと考えている。
- ・フローチャートにはバリエーションが確認された後、エキスパートパネルでのディスカッションについてしか記載がない、検査前からのフローが必要と考えている。
- ・表現型の評価基準が曖昧。一方で、検査前から遺伝カウンセラーが家系図をとる、前説明に遺伝医療の専門家が関わっている施設がいくつかある（札幌医大や千葉大）。
- ・結果説明の際に PGPV でなくても、全例遺伝医療の専門家が同席している施設もある。
- ・ベストプラクティスとして、全例に遺伝医療の専門家が関わるのが可能なのか、可能であってもそうすることが適切なのか。家族歴を聞く際には最低限年齢を聞くとか、そういったことを担当医やコーディネーターができることが必要なのでは？と考えている。

## 2.10 質疑応答（提言の改定について）

**平沢**：自由診療であった時と比べて、遺伝診療への連携が明らかに減ったと感じている。自由診療時代と現在との比較を試みることも一つかもしれない。その日のうちに GC が受けられない、確認検査が受けられない、というのは技術料としての遺伝カウンセリング費用や確認検査が保険診療に入っていないことも問題として挙げられる。早急に取り組まなければいけない課題。昨日の遺伝子診療部門連絡会議でも同様のことが上がっていた。提言として進めていきたい。

**小杉**：その部分は制度的にしっかりと議論されていくべき部分と考える。最初の入り口のところはどうか？

**櫻井**：札幌医大では、他の部門でゲノム医療への対応が難しかったため遺伝子診療科が窓口になった経緯がある。遺伝カウンセラーが最初からかかわっているが、検査説明をしているのは腫瘍内科。遺伝カウンセラーはゲノム医療のスペシャリストとして関与。事務方のマンパワー不足も手伝ってもらいながら運用している状況。実際 SF が見つかった時には、最初から顔がツながっているの、あとあと対応を行いやすいということも実感している。

**西垣**：家族歴聴取を、他の医療者に教育するのは限界がある。がん遺伝子パネル検査に進んでいくような患者さんに対して利用できるような問診票があるとよいのではないか。エキスパートパネルに参加していても腫瘍発症年齢がわからなかったり、叔父叔母は父方・母方どちらなのかわからなかったりする。専門の人でなくても項目を埋めていくことで我々が必要としている情報を得られるようなものがあるとよいと感じた。

小杉：まさにベストプラクティスに関わる部分。小杉班のフローチャートの影響力は大きいと感じている。提言文章内には記載されているが、チャートの中に明記する必要があると感じている。より具体的に行うために、重要な点をカバーできるようなシートがあるといいのか。

西垣：評価シートを用いて、検査前に家族歴を聞く、その情報を遺伝医療の専門家に評価してもらおうというのはどうか？

小杉：京大のエキスパートパネルでも、家族歴を見ても「家系図で見せてほしいな」と思うときも多い。

西垣：そちらもA2班で検討することとする。

井本：愛知がんでは、25~30例/月を取り扱っている。とてもじゃないが、検査の入り口のところで遺伝医療部門が関わることは不可能。専任と専従のコーディネーターとして看護師さんと事務の方がいらっしゃる。その方々に事前オリエンテーションで説明をしておく、家系図も書いてくれている。その情報をベースにして気になった症例にもアクセスできるので、実際の現場でうまく進んでいけると思う。

小杉：ありがとうございます。またそういったところでも情報共有をいただければと思う。

### 3. B-3 班発表・討議（後藤、難波、川目、山田）18：05～

#### 3.1 遺伝性難病診療：網羅的解析（後藤）（p47-p53 資料6, p59 資料7）

分担班が担当する課題：難病エキスパートパネル、二次的所見の取扱い

→難病は多様なため、一つの病院で対応することは難しく、専門医のネットワークをどのようにつくるかが現時点での課題。

・2019度、2020年度全国遺伝子医療部門連絡会議：「具体的にどのようなネットワークがある  
とよいか」を討議。

- 既存の医療者間のコンサルのネットワーク（例：小児神経）に繋げる。
- 全国遺伝子医療部門連絡会議を活用した難病専門医ネットワーク：領域ではなく細かい疾患を施設情報に記載し公開。厚労省の難病研究班や難病情報センターとの連携によりコンサルと窓口を提供。
- コンサルタント費用：がんゲノム（連携が中核拠点病院・拠点病院にコンサル費用を支払う）を参考にした仕組み。

・本邦における全ゲノム解析研究

- 「難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究」が2020.4より開始（水澤班）。
- 臨床実装には時間がかかる可能性。

・難病の遺伝学的検査 →難波先生より（後述）

・難病領域二次的所見開示についてのアンケート調査 →山田先生より（後述）

- ・ 網羅的な遺伝子診断の説明動画と解説書の開発
  - 川目先生を中心に、AMED 小杉班における活動を継続する形で実施

### 3.2 難病 NGS パネル検査の開発（難波）（p54-p56, 資料 6）

- ・ 難波班の背景
  - 精度管理は、医療実装のため。均質的な精度管理を実施し難病遺伝学的検査の保険収載に繋げたい。
  - 近年 SMA の遺伝子治療など、難病に対する画期的な治療法が開始された。
  - 難病数は非常に多い。指定難病 133 疾患すべての遺伝学的検査を保険収載することを目指す。
  - 指定難病でないと保険収載されない。
  - IRUD で診断された疾患の半分が指定難病。
- ・ 難病 NGS パネル検査
  - 将来的に指定難病数は増加、小児慢性特定疾病にも拡大したいため、Whole Exome Sequencing (WES) ベースの解析体制を目指したい。(Whole Genome Sequencing (WGS) は研究が始まったばかりなので時期尚早と考える)
  - 難病の場合、確定診断に直結するため、がんゲノムのように体外診断用医療機器 (IVD) として機器も含めてすべて保険承認することは困難のため、Laboratory Developed Test (LDT) としての承認を目指す。ただし、医療機器プログラムを柔軟に改訂できるようにするためには、解析プログラムを IVD 化して、残りの部分を LDT で実施する。ただしこの LDT について厳格な精度管理を設定することが重要である。
  - 難病 NGS パネル開発企業のリクルート中。
- ・ 今後の課題
  - エキスパートパネルの保険点数の設定。
  - 病院内の整備も重要であるため、その基準を学会等で策定する必要。
  - 難病拠点病院設置と難病 NGS パネル検査の医療実装をリンクさせる必要。

### 3.3 難病領域の二次的所見開示についてのアンケート調査（山田）（p57-p58, p60-p67, 資料 7）

#### アンケート調査

- ・ 目的
  - 小杉班提言（その 2）の評価
  - 現場での難病二次的所見開示の状況の把握
  - 小杉班提言（その 2）のブラッシュアップに繋げる。
- ・ 背景

- 2013 年, 2019 年に日本遺伝カウンセリング学会倫理委員会で実施した専門家に対する調査実施。
- 結果、難病領域における二次的所見の開示についての意識の高まりについて確認することができた。
- 2019 年の調査は小杉班提言（その 2）公開直後の調査であり、小杉班提言（その 2）の影響については反映できていない。
- ・ 質問項目（案）
  - 二次的所見の開示対象決定方法
  - 開示対象遺伝子の判断基準
  - 開示したことがある遺伝子
  - 開示対象を決定する際の困難（自由記載）
  - 遺伝カウンセリングでの困難（自由記載）
- ・ 質問紙の対象
  - 専門医ネットワーク

### 3.4 質疑応答

小杉：アンケートはいつ頃の予定か？内容は fix か？

山田：できるだけ早く。対象を検討中。専門医ネットワークなどが対象になるのではないかと考えている。内容は、この形で実施することを考えている。

小杉：もし、こういうことも聞いてみたらというのではというのがあったら受け付けるか？

山田：いただきたいです。

西垣：似たようなテーマで複数の調査が実施されている印象。どこかで集約して、一つの調査の中で現在複数の研究班で計画されている調査を実施することは可能か？

山田：難病の場合、網羅的検査を研究で実施している状況なので、全国遺伝子医療部門連絡会議に加入していない施設で実施していることも多いため統合は難しいと考える。

小杉：難病 NGS パネルの具体的なパネルはないという話だったが、いくつかのパネルが薬事承認に向けて動いていると聞いている。

難波：いろいろ動きはあるが、指定難病をすべて網羅したパネルがない（すでに動いているものは指定難病全体の半分以下）。先行して一部の疾患のみが入ってしまうと、頻度の低い疾患が漏れてしまうことを憂慮している。その辺りのことは、難病対策課も理解している。

後藤：シャルコーマリートゥース病は 80-100 遺伝子、ミトコンドリア病も 200 遺伝子が原因遺伝子として挙げられる。従って網羅的なパネルを構築する際にどこまで遺伝子数を絞り込むかの判断は難しく、WES が現実的なのではないかと考えている。

堤：既存の保険収載項目についてどのように扱うかが気になる。厚労省は既存で保険収載した遺伝子については手を付けないという方針。難病 NGS パネルに、すでに保険収載されている遺伝子すべてが含まれるのであれば問題ないが、すでに保険収載されている遺伝子は搭載しないという流れになることは注意が必要と思う。

難波：すでに保険収載されている遺伝子すべてを含める方針。検査方法含め、全く異なるパネルとし、「診断のつかない症例の診断をつける」という目的のパネルにしようと考えている。

## 4. B-4 班発表・報告（三宅）18:30～

### 4.1 遺伝カウンセラー教育（三宅）(p27-p34, 資料 8)

#### 概要

- ・ 難病医療領域について現状調査
- ・ 教育システムの構築：三宅班の研究結果から CGC の到達目標を改訂、生涯教育の制度設計。

#### 難病医療領域について現状調査

- ・ コロナの影響で回答率が悪かった。
- ・ 人類遺伝学会でも発表を行ったが、次のアンケートを準備している

#### 教育システムの構築

- ・ カリキュラム策定の流れ、到達目標、学生教育のポイントとプロセス、コース修了後のキャリアについて検討予定。
- ・ 英国の教育体制調査（オンライン）：予備調査終了。今後本調査の予定。
- ・ Genomic counseling に関する教育の現状調査：指導医と CGC にアンケートを実施予定。
- ・ CGC 教育のなかでも、Genomic カウンセリングがメインテーマ。
  - ゲノム医療においても、CGC 独自に求められる役割があるのではないか。
  - 体細胞の結果についてもゲノム医療の専門家としての CGC としての役割があるのかもしれない。
- ・ 認定遺伝カウンセラーの到達目標
  - 千代先生の厚労研究班で作成されていた到達目標が現在も利用されているが、改訂が必要な時期であると考える。
  - 制度委員会との連携が必要だが、小杉班で到達目標について提言が出せるといいかもしれない。
- ・ イギリスにおけるゲノミックカウンセラーの養成
  - 3年のコース。

- ・ イギリスのシステム（教育プログラム）に、日本の CGC 教育をどのように近づけていくかが課題。

## 4.2 質疑応答

小杉：アンケートの進捗について佐々木先生からお話いただけますでしょうか。

佐々木：11 月末締め切りで実施。352 通発送、宛先不明 8 通が戻ってきた。金曜日の時点で 90 通の返信があり、25.6%の回答率であった。

小杉：CGC としてバリエーション解釈の確認ができる等の話題もあったが、それより前のプロセスに関することは求められないのでしょうか？解釈そのものについて。

三宅：バリエーションデータの解釈ができるかというよりも、その解釈をクライアントに分かりやすく説明できるかどうか CGC に求められる仕事と考える。今回の調査項目ではバイオインフォマティクスや臨床医も対象としているので、どのような役割分担をしていけばよいかという話としてご理解いただきたい。昨日の連絡会議でも話題にあがっていたが、解釈については AI を活用する方向に進むという話題も挙がっていた。解釈の確認作業が CGC に求められる役割の落としどころではないか、と現時点では考えている。CGC が解釈そのものをするというのは、能力として持っている人もいると思うが、それが本来の「認定遺伝「カウンセラー」」の仕事かといわれるとちょっと違うのかな、と考えている。

休憩：18:43-18:50

## 5. C-5 班発表・報告（渡邊）18:50～

### 5.1 多様な遺伝リタラシー活動について（渡邊）(p79-p99, 資料 9)

#### 教育対象者

- ・ 患者をとりまく環境は多様。誰を対象とした教育かを考えることは重要。
- ・ 日本人類遺伝学会教育推進委員会：医療職全体対象（医療者養成（卒前）期、卒後教育、専門職教育）
- ・ 日本遺伝カウンセリング学会遺伝教育啓発委員会：市民対象（成人前教育（初等・中等教育）、生涯教育）

#### 日本人類遺伝学会教育推進委員会

**卒前**



- ・本邦における臨床遺伝教育の課題（2010年）：到達目標が明確でない、学習意欲が低下？となる環境、遺伝医学は急速に進歩・刷新している分野
  - ・国家試験、モデル・コア・カリキュラムに対する対応がそれぞれの医療職で異なる。
  - ・医師養成：櫻井先生らのご尽力もあり、医学部卒前医学教育に、医学部卒然遺伝医学教育モデルカリキュラムが、医学教育モデル・コア・カリキュラムに組み込まれた（平成28年）
  - ・看護師養成：モデル・コア・カリキュラムは大学を対象としている、医師と異なり国家資格の出題基準に、疾患名はなく成人看護分野では遺伝は扱いにくい。よって卒後に「遺伝」について初めて学ぶというのが現状。最近ではがんを通して遺伝性疾患を知ること増えている。
  - ・臨床検査技師：モデル・コア・カリキュラムは存在しない。医療法改正にて、「遺伝子関連検査・染色検査」が大分類の一つとして組み込まれたことから、今後「遺伝医学」は重要になるだろう。
- 各職種間でばらつきがあるため各職種間での連携、高校生の段階で「ヒトの遺伝」を実施、最新の情報に合わせたカリキュラムの提案や刷新・見直し。

#### **卒後**

- ・保険適用の遺伝学的検査増加への対応が課題。
- ・医師：「医師の職業倫理指針第3版」に初めて「遺伝子をめぐる課題」について明記された。
- ・看護師職：遺伝/ゲノム医療に関わる全ての看護師職に求められる実践能力として遺伝/ゲノム医療に関わる内容か否かの判断が組み込まれている。

#### **日本遺伝カウンセリング学会遺伝教育啓発委員会**

- ・2013年：アンジェリーナ・ジョリーの話、NIPTについてなど新聞等に取り上げられることが多かった
- ・社会人の遺伝学リテラシーおよび大学と高校の生物学教育について（日本学術会議、基礎生物学委員会・統合生物学委員会・合同 遺伝学分科会、2017年）：高校生物でヒトの遺伝についての内容が少なくなっている。
- ・中学校で学ぶ内容と、高等学校で学ぶ内容との橋渡しも課題。
- ・保健体育・倫理では遺伝が取り上げられている。よって教科間の連携も重要。
- ・学習指導要領（平成29・30年）：アクティブラーニングや、カリキュラム・マネジメントとして教科間のつながりが指摘されている。小学校は2020年度、中学校は2021年度、高等学校は2022年度から新しい学習要領。
- ・がん教育に関する取り組み：がん教育において大きな取り組みの変化がある。がんは一生で1/2の人が罹る。日本全国どの小・中・高等学校でもがんについて学べる体制になってきている。外部講師を用いたがん教育ガイドラインもあり、遺伝要因もあることを明確に伝えることについて明記されている。発達段階に応じたカリキュラムの設定も重要。「がん教育にお

ける配慮事項ガイドライン」には遺伝は不安を与えることもあり、気を付けることが必要であることが明記されている。

- ・ヒトゲノム（遺伝）教育の目標：遺伝性疾患は身近な病気である、予防・早期発見・健診等について関心をもち正しい知識をみにつける。ヒトゲノムはみなもつということも含めて、改めて考えることが大切。
  - 『ヒトのゲノム教育』に関与する関係者が一丸となる場を構築、ネットワークの構築、学校教育（小・中・高）間の教科間の連携を推進。
- ・高等学校教員と学会の joint meeting：教育資材は増えてきているが、資材のばらつきがある。
  - 視聴覚教材の検討会を実施している
- ・ヒトの遺伝教育啓発検討会（臨床遺伝 2019）でも、遺伝教育の在り方を検討・実践。
- ・遺伝教育・啓発コンテンツを把握するために、評議員を対象としてアンケートを実施予定。
- ・オンライン教育：コンテンツを学習目標に合わせてどのように活用するかが重要。
- ・来年度より中学校の教科書にて、「優性/劣性」→「顕性/潜性」に表記が移行することへの対応も必要。日本医学会でも検討中。疾患名の検討も必要。
- ・卒後教育、生涯教育、患者・患者の周囲に対する対応できていない状況。
- ・日本遺伝カウンセリング学会 遺伝看護委員会では「第1回 遺伝の初歩セミナー」を実施予定。

## まとめ

- ・対象：多様
- ・方向：本研究班の中で課題を抽出
- ・方法：調査実施
- ・留意点：連続性、関連性があるので分担はしつつ統合
- ・手段：学会、教員、市民、メディア、賛助など共有の場を構築することが大切

→関心がある方はぜひご連絡ください。

## 5.2 質疑応答

小杉：さまざまな対象、遺伝教育に関する教育を包括的に発表いただいた。よく理解できたと思う。ただ、今後の研究班の活動としてすべて取り扱うことは難しい。そこで、この研究班では当事者目線が重要であると考え。今の状況を伺いつつ、対象としては医療者でない人を対象としたリテラシーと思う。実際にそのプロセスに関わる人の話は、教員までしかできていない状況。当事者の方はこの研究班で協力いただいているので、その方々からのインプットをお願いしたい。今回のテーマとして「双方向性」と付け加えたのは、我々医療者が気づかない部分を当事者、一般の方から教えていただくためである。よってより積極的に当事者を巻き込んでいただきたい。具体的に何をすることが大事。私の一つの考えとしては、①この遺伝

教育の領域は、遺伝カウンセラーや遺伝カウンセラーコース院生の関心が高いので、遺伝カウンセラー、院生を巻き込むことが大切。②教育コンテンツは、大学院生や遺伝カウンセラーが既に作成したコンテンツが多数ある。発掘されて眠っている状態はもったいないと考える。既に作成された質の高い資料を再利用することに意味があると思う。その中で、既存の資料に対してプラスαの工夫ができないかとも思う。そういうところと患者さんの involvement など具体的なことを考えていくことをお願いできたらと思う。市民参画。市民目線に近い大学院生などを巻き込んでいって頂けたらと思う。

渡邊：はいわかりました。

## 6. C-6 班発表・報告（武藤（香）） 19:15～

### 6.1 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（武藤）（追加資料）

※別会議に参加のため動画での報告

#### 海外の動向

- ・ NHGIR の戦略ビジョン (Green et al., 2020)
  - ELSI 研究は優生学・遺伝学の誤用を繰り返さないために設けられ、発展してきた。非医療領域での応用、AI との関係、行動科学との関係も課題であると指摘している。
  - 以前から言われていたが、医療への実装について、データとプライバシーについての同意について議論すべき。
- ・ All of Us Participant Partners
  - 参加者パートナー（32 名）が様々な意思決定機構やガバナンスに関与していて、安定した運用になっている。
- ・ Genomics England: The Participant Panel
  - Genomics England Board の助言組織。
  - 全ゲノム解析やデータ解析に同意した参加者から構成されている。
  - 事業の実施状況を報告、委員会にも参加。
  - コロナのゲノム解析研究の参会者、NIS サービスの利用者患児の親、男性、エスニックマイノリティーの方にフォーカスを当てて、追加人員を募集中。

#### PPI モデル

- ・ 対話モデルの区別 (Mikami and Sturdy, 2017)
  - ① Public engagement workshop model : 多様な見解や意見を聞くことを目的にそのテーマに直接かかわっていない人も含めて考えや意見、批判を聞く。

- ② Policy engagement workshop model : 課題について一緒に考えていくための方法を模索することを目的に、ある問題に関する理解を共有している人たちが「安全に話せる場」を提供する。
- ・ Policy engagement workshop model を用いた稀少疾患の研究
    - 稀少疾患の治療へのアクセス経験のある方を対象者として（意図的に稀少がんは対象から除外：稀少がんと難病では治療に関する状況が異なっているため）2016年に2日間のワークショップを開催。
    - 対話で建設的な発言ができ、独断的・敵対的な言動から遠い人を選んで声をかける、というリクルート方法についても明記。
    - 守秘義務としてチャタムハウスルール（議論の中で「誰が何を言った」ことは口外してはならない。どんな議論があっても自分は賛成か、反対かは伝えてもよい。）を使用した。

### バイオバンクに関する PPI の影響

- ・ 世界のバイオバンクでは全体の 1/3 で PPI を導入。
- ・ 導入によってバイオバンクの説明責任や透明性、参加者の継続参加が向上した報告もある。
- ・ 一方で批判的な論文もある：導入にはプラス、マイナスのどちらのインパクトもない、患者を PPI でなだめているだけ。
- ・ Puerta の論文 (2020) : PPI を導入することでどんな良い影響があったか、運営改善、研究デザインの改善、バイオバンクの創設、スタッフ・参加者への良い影響について分析。PPI を入れたバイオバンクによって他の研究領域にも良い影響があるという結果。

### 文献調査から PPI について改めて確認できること

- ・ データの利活用や同意に焦点化されている：データ提供者である患者・市民の視点を理解することの重要性を示唆。
- ・ 大型の事業において PPIE 活動は組み込まれている、研究参加者が活動者となっている。
- ・ PPI 活動を組み込んだとしても意思決定や責任者の人と話せる環境がないと意味がない、末端に参加して放っておかれるのは PPIE とは言えない。
- ・ 方法論や実践報告を見てみると、おおよその方法は定まってきている。効果やインパクトについてしっかり記録を残すことが重要。

→この班における次のステップはテーマに応じた Policy engagement workshop model による対話と論点の絞り込み。

### PPI 導入優先度の高い領域

#### ① 全ゲノム解析実行計画

- ・ 研究ではあるが、2017 年がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会の報告書では「国民の財産であり、国民の理解・賛同が必要である」という理念が明記されている。

- ・2019年の実行計画では患者さん・市民への言及が一切ない。進捗に関する報道もないため、患者市民は状況をほとんど把握できていない。この部分に組み込んでいく必要があると個人的には感じている。
- ・今急がれているのは、どの範囲を活用することに同意するか、企業への情報共有への議論、患者が懸念することへの議論。

## ② ゲノム医療の実装

- ・患者の視点が必要な領域をアンケート調査予定。
- ・この研究班の成果としてPPI実装ができたものがあれば、成果として報告できればと思う。

## ③ 社会環境整備

- ・遺伝的特徴に基づく差別抑止の法整備が間に合っていない状況。
- ・患者や市民サイドからの動きが必要であると感じている。

### 先行解析の主な倫理的な論点

- ・がんと難病併せて2.1万人分の既存資料の解析を行う計画となっている。
- ・広く知っていただくには、マスコミでの適切な情報提供が重要。
- ・元々の研究における目的が損なわれないようにする必要がある。
- ・将来の研究利用に同意している方の資料・情報を使わせていただくべき。
- ・全ゲノム解析との明記がなくとも、網羅的なゲノム解析への言及があればよいのではないかと考えられるが、患者さんたちの視点から見たときにどう感じるかを検討する必要。

※PPIに馴染みのない方も多いと思うので、「患者・市民参画（PPI）ガイドブック」を読む会（オンラインイベント）を開催する予定。2020年11月24日19時。

## 6.2 質疑応答

**小杉**：武藤先生からの動画を拝見いただいた。具体的にこの研究班で何をやっていくかということについてはなかなか見えてこない印象。12枚目のスライドの研究班の先生方への調査ということで、実際患者さんたちがこのことについてどう感じるかを具体的に投げることで意見を聞くことができる、ということが理解できた。小杉班の提言に対する理解や意見ということで、解説や説明をする機会を作ることもここにつながっていくと思う。太宰さんから追加あるか？

**太宰**：今回は海外の報告が中心だったので、私からのコメントは特にない。重要なのは、スライド12。医療における実装という領域でどのような研究や調査がなされるかを知っていただきたい、そして患者・市民を対象とした研究を進める際に事前にご相談をいただけたらと思う。同様に、公開講座等での情報発信についても、今まさに患者が求めているものなのかどうかということも、事前に確認してアンケートや意見交換をすることも可能。PPIという大規模な形ではないところでも活用していただければと考えている。

小杉：ありがとうございます。この点に関して主に HBOC で櫻井先生の研究班も関係するかどうか、何か追加あるか。

櫻井：私から直接の発言はないが、小杉先生、武藤先生、太宰さんとどのようなことをやっていくか整理をしながら、みんなで進めることが必要であると考えている。

小杉：何か他に追加のご発言はありますか。ぜひこういった領域で当事者の方に関わっていただきたいというのがあれば、積極的に言っていただければと思う。

三宅：武藤先生もご指摘されていたが、広く呼び掛けていく中で本当に声を出したくても出せない人の声を拾う方法論等を検討していくことが重要と思う。SNS やツイッター等をどう活用するかも重要と思う。正確な情報発信についても PPI での情報発信でも大切になると思う。リテラシーの向上とも関連する部分かと思う。

小杉：具体的な課題で進めていくことができればその経験を次に活かしていくことができる。ぜひ、具体的な動きを考えていきたいと思う。

太宰：三宅先生がお話されたことに関連して、SNS もそうですが、PPIE で意見が偏ることも問題がある。年配の方やインターネットが苦手な方向けに、新聞や地方紙等の様々な情報媒体を使っていくことが必要。渡邊先生がご発表いただいたがん教育の中でも地域の学校に外部講師（患者、医師）が派遣されるが、そこに CGC が入ることで地域との連携や遺伝カウンセリング等について情報提供できるのではないか。

## 7. D-7 班発表・報告（平沢・鈴木）19:38～

### 7.1 遺伝子例外主義からの脱却（平沢）(p100-p103, p108-113, 資料 10)

喫緊の対応が必要な課題として、「診療録における遺伝情報の取り扱い」から取り組みを開始したい。

#### 2011 年の日本医学会からのガイドライン

- ・発症者の情報は診療録に記載することが明記されているが、未発症は定義されていない。
  - 東日本の影響もあり電子カルテの普及が急がれたという背景がある。
  - 乳がんを発症し卵巣がんを発症していない HBOC の方は？浸透率を考えたときにどうなるのか？など「未発症者」の定義は難しい。
- ・遺伝情報の管理：施設の責任で実施するように記載されている。
  - 遺伝カウンセリングの記録は通常の診療録とは切り離して保管、電子カルテへの記載は研修を受講した人のみ、もしくは閲覧制限をかけるなど施設によりさまざま。
  - 今から遺伝情報の取り扱いを検討したい施設・医療者にとっては、このような背景を知らない状態ではかなり厳密に感じるガイドラインである可能性。

- ・ 遺伝子例外主義＝賞味期限切れという論文も昨年報告されている。

### **生命保険診断書における遺伝情報の取り扱い**

- ・ 生命保険協会の指針：2019年の4月「加入の際には遺伝子情報の回収はしない」と明言。
- ・ 徳島大学安部先生の症例報告

#### - 症例 1

*BRCA1/2* 遺伝学的検査実施前に生命保険に加入。HBOC の確定診断を受け、婦人科と乳腺科でサーベイランスを開始。婦人科では子宮筋腫のフォローアップ（保険診療）に合わせてサーベイランスを実施。半年後に生命保険の見直しを実施。数年後、乳がんを発症。

保険会社から婦人科、乳腺科の担当医師にそれぞれ問い合わせと、診断名、HBOC との因果関係を記載するよう依頼があり。乳腺科では「乳がんで HBOC との関連あり」と書類に記載したところ、保険会社からの問い合わせと支払いが止まった。

→中核拠点・拠点病院として生命保険協会に問い合わせ：疾患名記載の不要、記載したとしても支払いや加入に影響はしないとの回答。何かあれば生命保険協会へ問い合わせをしてほしいとのことであった。

#### - 症例 2

電子カルテに記載がないことでコンパニオン診断を2回出検してしまった。院内で情報共有しないことにより生じた例と考えられる。

### **遺伝子診療部門連絡会議の報告**

- ・ 鈴木先生の調査を経時的にみていくことが必要。
- ・ シンポジウムや公開講座等で国民の声を聴くことも大切。
- ・ 遺伝子例外主義に関して、人類遺伝学会からの声明だけでなくこの研究班との連携が必要。先に提言を出すのか。どのような順番で進めていくのか今後検討。
- ・ 中核拠点病院に一番問い合わせが多かったのはゲノム情報の取り扱いであった。早急な整備が必要と考えている。

## **7.2 遺伝子関連情報管理実態研究（鈴木）(p104-p107, 資料10)**

平沢：東海大学 鈴木みずほ先生の日本遺伝カウンセリング学会でのご発表が日本の現状を知る上で重要であると考え、本日研究内容についての発表を依頼した。

※日本遺伝カウンセリング学会で報告した内容と9月1日までの情報を追加して報告する。

### **研究概要**

- ・ 医療機関でどのように遺伝情報が扱われているか、その背景を含めて調査した質的研究。
- ・ 20施設、臨床遺伝専門医（外科、小児科、内科）。

- ・報告を行う項目：遺伝情報の ①管理状況、②アクセス制限、③アクセス制限の背景。

## 結果

### ①管理状況

- ・遺伝子関連情報を電子カルテに記載し、共有管理している施設：25%（5施設）
- ・そのほかでは紙カルテ、アクセス制限のある電子カルテ、電子カルテとは別フォルダで段階的なアクセス制限を行っている施設：75%（15施設）。

### ②アクセス制限の対象としている情報

- ・患者の要望に応じて管理方法を選択している施設：13施設
- ・保因者未発症者の情報を別途保管している施設：12施設
- ・家系図、研究結果、遺伝カウンセリング記録を別途保管している施設もある
- ・電子カルテに遺伝子関連情報を記載していない施設：2施設

### ③アクセス制限の背景

- ・保因者・未発症者の情報：医療的ケアがないから、共有する必要がないから
- ・家系図：本人だけの情報ではないから、医療者からの情報漏洩が心配だから
- ・遺伝カウンセリング記録：読むだけで疾患が推測されるから
- ・バリエーション情報：VUS を病気の原因と勘違いする医療者がいるから
- ・研究での遺伝学的検査：医療法解析への対応のため
- ・自費診療：医療とは言えない場合もあるため
- ・その他・利便性：紙ベースでの結果原本の保管、書き留めるには手書きの方がよいから

## 課題・考察

- ・遺伝情報全般を記載していないのは2施設からは、ガイドラインや、指針を明瞭化してほしい。その他の施設での学会の趨勢やコンセンサスを注視しているという意見が聞かれた。
- ・遺伝情報の特殊性については、管理方法を多様化させたことが示唆された。
- ・家系情報の流出については、リテラシー不足。医療者の内なる遺伝子例外主義のような言動のある先生方もいた。
- ・診療に必要な情報に対する価値観の違い、医師の専門領域によって線引きが異なることが原因と考えられる。

## 7.3 東京医科歯科大学における遺伝情報管理方法（吉田）

- ・確定診断がついている人と、HBOC 等での片側未発症の人は別情報として制限のある情報として保管していた。
- ・RRSO/RRM が実施できるようになり、関連診療科からは診療に必要なため情報を共有してほしいという要望が出ているため、一部の診療科との情報共有が始まった。今後は共有する範囲が広がっていきだろうと考えている。



- ・ 今後保険収載の検査が増えること、治療法が増えていくことを考えると、患者側のニーズ、治療としての情報公開のニーズが増えていくと予測している。

#### 7.4 質疑応答

**小杉** とても重要で、スピード感を持って進めていかなければならないこと。関連の先生にご意見をいただければ。

**平沢**：吉田先生、検査結果の陰性、陽性は区別なく情報を開示しているのか？

**吉田**：陽性情報のみを共有している。VUS等は確定診断がついたということではないため共有していない。

**平沢**：検査の時保険病名の登録をしていると思うがどのように登録しているのか？

**吉田**：疑い病名として登録している。Pathogenic バリエーションが出なければ、疑いそのまま確定診断ではないという形になる。

**平沢**：櫻井先生、2011年の日本医学会ガイドラインの取り扱いを変えるにはどのような手順が良いか？

**櫻井**：既存のガイドラインを廃止するのは難しい。どうやって上書きするかなのではないかと。日本医学会から新しいものを出せば上書きされると考える。2011年のものは人類遺伝学会から素案を作り、学会連合としてスタートし、日本医学会にお墨付きをいただいたというプロセスであった。今回も同様の流れが考えられる。AMED 小杉班の提言も多数引用されている。この件に関しても研究班から提言を作成し、上の組織に挙げていくのがよいのでは？先ほど鈴木さんからご発表いただいた内容について、それなりの施設を対象とした調査である結果というのは少しショック。この研究班中心に進めていくしかないと思う。

**小杉**：日本医学会のガイドライン改定プロセスに関して、福嶋義光先生から10月に話があった。福嶋先生が、遺伝子・健康・社会の検討員会を今年から2年間担当されるとのこと。現在のガイドラインに関して個人的な意見をお伝えした。網羅的解析に関しては小杉班の提言を引用いただくようにして、情報管理・カルテ記載に関しては改定いただく必要があると考える。櫻井先生にご提案いただいたように、この班から提案するというの是一案だと思う。先ほどのアンケートにあるように、新しいガイドラインで決めてくれればよいと思っている人はまだよくて、問題意識がなく変える必要がないと考えている人もいるのが現状。この作業は難航が予想される。

**櫻井**：がんの領域と、小児・難病で、遺伝情報の管理方法について温度差があるのは事実。擦り合わせをしていきたいが、あんまり時間をかけることもできない。

**平沢**：そもそも遺伝診療部門が自らを例外として扱っているような状況はやはり良くない。

**小杉**：同意。自らをブラックボックス化している。他診療科から、積極的に利用してもらえない一因とする。情報公開し、遺伝カウンセリング等を通して、丁寧な対応をしていることを知ってもらおうことが大事。

**難波**：今の点に追加して、精度管理のことも重要。日本医学会のガイドラインを改定するのであれば両方を明記することが重要。この研究班である程度まとまった考えを提示することが必要と考える。私にも福嶋先生からご連絡をいただいている。検査のことについてな難波班と協同する形で進められたらと思う。

**小杉**：この改定作業は、私たちが考えているほど簡単ではないかもしれない。ここでひとつ重要なのは、当事者・患者がどう考えるか。そういったところも積極的に取り入れていきたい。

**井本**：医療情報がカルテから流出するのは、遺伝情報でなくても法律違反。遺伝情報を共有しないで複数の医療者が患者に関わることは、患者の利益に繋がらない。しかし、情報共有しない方が良く考えている人が多い。小杉班と難波班で声明にまとめることが必要。2年前より *BRCA1/2* のコンパニオン診断の受検者数、血縁者のシングルサイト検査も増加、今年4月から HBOC の確定診断に関しても保険収載になった。待ったなしの状況と言える。

**小杉**：スピード感を持つことが大切。もし仮に患者さんからカルテに記載してほしいといわれた時も、それに伴うデメリットも説明したうえで、対応をしないといけないということ。

**太宰**：平沢先生、先ほどの生命保険の件について。記載を間違えた医師に対しての対処は？

**平沢** 記載を間違えたわけではない。HBOC 疑い病名をつけて、遺伝学的検査を実施した。乳腺科医師はそのまま病名を記載した、婦人科医師は遺伝学的情報の記載はしなくてもいいといわれたので、記載しなかったということ。インシデントはもう一つの症例で同じ検査を2回してしまったこと。

**太宰**：私たち当事者会の調査によると、先ほどのスライドに誤りがあるのかなと。症例1については、実際には20年以上前に加入されていた保険であるということ、検査後約半年とされていたが実際には1年ほど時間が経っていた。学会で発表される際には、それを聞いた医療者はそれを基準に判断をしていくことになる。乳腺科医師の知識不足もあるが、上級医が確認でも記載に不備があったとも言える。しかしながら、当事者に対しては謝罪がなかったと聞いている。保険がおりる、おりないというのは本人にとってはとても大きな負担になる。当事者は、自身で協会に問い合わせるよう言われた。いろいろな負担がある中でその対応に問題があったのではないかと。櫻井先生の研究班でも大きな課題になる部分。生命保険に関するワーキンググループを作って検討していくことを提案したい。

**櫻井**：本件の重要さは十分に認識している。どのように対応を行っていくかについては、継続性・連続性を考えながら HBOC 研究班では検討していきたい。

## 8. E-8 班発表・報告（横野）20:13～

### 8.1 遺伝情報差別（横野）（英語：p114-p, 資料 11；日本語：追加資料）

アメリカとカナダについての最新の状況についての報告

#### 諸外国における社会実態

- ・ 差別そのものの実態把握は難しい。
- ・ 過去 20 年の間の意識調査では、多くの人々が差別に対して懸念や不安をもっていることが報告されているが、多くが個人的な対人関係への影響に対する主観的な不安であり、研究対象とされることが少ない。
- ・ 保険分野における差別に対する懸念や不安が大きい。
- ・ 諸外国では、差別禁止の法律・政策が施行されているが、懸念や不安を完全には払拭できないのが現状。
- ・ 保険分野の各国の動向：
  - オーストラリア：2019 年 保険業界がルールを策定し政府が承認。一定期間遺伝情報を使用してはならないというモラトリアムを導入。
  - カナダ：2017 年 連邦法律で遺伝情報による差別禁止。
  - イギリス：2018 年 政府と業界団体とのゆるやかな協定 (concordat) であったものが、規範 (code) となり、3 年ごとの期限付きだったものが期限廃止されることでより強い規制となっている
  - アメリカ：GINA が制定されてから 10 年あまり経っており、ポスト GINA の議論が盛んになってきている。

→ 諸外国では、すでに遺伝情報差別について、何等かの規定がある上での議論ということになっている。

#### カナダ

- ・ 2017 年 5 月 カナダ遺伝情報差別禁止法 (GNDA) の制定：遺伝情報差別の禁止及び防止を目的とする連邦法。
- ・ 罰則が厳しい：最大で 1000 万ドルの罰金もしくは 5 年以下の拘禁刑。
- ・ ケベック州控訴裁判所は、全員一致で GNDA, カナダ議会の立法権限を逸脱しているとして違憲判断 (2018 年 12 月)。Canadian Coalition of Genetic Fairness がカナダ最高裁へ上訴。カナダ最高裁は違憲ではないという判断を下した。
- ・ GNDA 適用の全容はまだ見えていない
- ・ 遺伝情報を扱う上での「同意」について規定：「同意」の理解に混乱がある。日本の個人情報保護法と同義の「同意」なのか、インフォームドコンセントと同義の「同意」なのか。

- ・他国と比べて広範囲にわたる保護を提供しているため、保険業界への影響が懸念されている。
- ・GINA との違い：雇用主が従業員にウェルネス制度での遺伝子検査を求めることを禁じており、例外規定を置いていない。（カナダは公的健康保険であることがこの違いの理由でもある）

## アメリカ

- ・遺伝学的検査結果による差別
  - 例：住宅会社との契約や高齢者向け住宅の入居契約に際して事前にアルツハイマー型認知症のリスクに関する遺伝学的検査の結果を確認することを条件とする
  - 差別を危惧して、人々が遺伝子検査の受検を差し控える可能性がある
- ・GINA 以外にもさまざまな連邦法・州法が存在する。
  - 連邦法：遺伝情報差別禁止法（GINA）、障害を持つアメリカ人法（ADA）、育児介護休業法（FMLA）、1964年の公民権法第7編
  - 育児介護休業法：休業申請のために介護を必要とする家族の病歴情報を雇用主に提供することを想定した制約が明記されている。
  - アフォーダブルケア法（オバマケア）：個人市場における健康保険事業者が遺伝情報に基づいて健康保険の適用資格に関するルールを制定することを違法とすることで、より包括的な差別からの保護を提供
- ・遺伝情報差別禁止法（GINA）：健康保険と雇用において遺伝情報に基づく差別からの保護を目的とする連邦法。
  - 遺伝情報も基づく差別の禁止
  - 遺伝情報へのアクセスの制限
  - 「遺伝情報」：本人の遺伝学的検査結果、家族の遺伝学的検査結果、家族の病歴を含む。
  - 適用範囲の限界：意図的でない差別行為については訴訟を起こすことはできない
- ・遺伝情報差別に関する裁判例
  - Norman-Bloodsaw v. Lawrence Berkeley Laboratory 事件判決(1998)：第9巡回区連邦控訴裁判所は、無断での遺伝子検査が憲法に違反するプライバシー侵害であるとした。ただし、連邦最高裁では未だ判断を示していない。
- ・ポストGINAの議論
  - 遺伝情報差別からの保護を強化するための法案が連邦議会に提出されている
  - 生命保険、長期介護保険、その他民間保険について、州独自の規制を設けている州もある

- 新しい法律も策定されている：メイン州（House Paper 949（“DTC 遺伝子検査により取得された情報の利用”））、イリノイ州（House Bill 2189（“遺伝プライバシー：保険”））、フロリダ州（House Bill 1189（“保険を目的とする遺伝情報の利用”））
- DTC 検査に関する立法が増加。
  - 例：カリフォルニア州上院法案(SB 980)。消費者から直接または DTC 遺伝子検査から得られた遺伝データを収集・管理する企業に以下の事項を義務づける法律。（州知事が法案を拒否中のため今後形を変えて新たな法案が出てくる可能性あり。）
  - SB 980 の背景：犯罪捜査に GEDmatch（自身の祖先を辿る DTC 検査サービス）が使用されていた。オプトアウトできるはずであったが、GEDmatch がきちんとシステムを設定しておらず全ユーザーの情報を使用できる状態となっていた。

### 諸外国の状況（まとめ）

- ・ 遺伝情報についての法規制は、個人のプライバシー保護と遺伝情報へのアクセスに関するその他の利益とのバランスを取ることが求められる
- ・ 様々な法規制が各国・各州で存在するが、どのような法規制モデルが有効であるかは現時点では明らかでない

### 本邦での議論で視野に入れるべきこと

#### 検討の視点

- ・ 遺伝情報による新たな差別だけでなく、既存の差別や不利益の拡大を防止することが重要
- ・ 雇用分野については具体的な場面を想定した検討が必要

#### 実施項目

- ・ 諸外国の動向が変化しているので継続的に調査し、情報発信を行う
- ・ RISTEX 瀬戸山班による実態調査を活用する
- ・ 国際的な潮流に鑑みて必要な法整備について提言する
- ・ その他法的論点として本人同意が得られない場合の血縁者への情報開示についても検討する

## 8.2 質疑応答

堤：法整備のイメージを、なにかもたれているか

横野：GINA 後の 10 年を評価や調査がでてきているが、それらの中で不利益な事例の報告はない。情報を不適切に入手したことに対する争いが多いようなので、守秘義務や不適切な情報入手に着目した法整備をすると、情報共有の問題も含めて議論しやすくなると考えている。

堤：ありがとうございます。

三宅：新たな立法を考えるのか、既存の法律に改正かえるのかどちらがよいのか。個人情報保護法の延長として考えた方がいいのか、理念法やガイドラインの策定という形で考えた方がいいのか。

**横野**：難しい問題だが、個人情報保護法は次の改定の骨子ができているので、個人情報保護法に組み入れるのは難しいと思う。遺伝情報に特化した個人情報保護法を策定すべきという議論もあり、その議論が具体化するのであれば、そちらに記載するのが現実的と考える。

**三宅**：ありがとうございます。

**平沢**：臨床の現場でも“遺伝子検査は「特殊である」”“不適切に扱われた場合、あなたやあなたのご家族に社会的不利益（結婚、就職、保険加入など）がもたらされる可能性が生じるかもしれない”など、差別を冗長するような同意書も存在する。医療者側も現場で直していく必要があると考える。櫻井班でHBOCの説明同意書を集めて、全国共通の同意書を策定しようとする動きもあり、こういった問題を解消していきたいと考えている。

**横野**：ありがとうございます。

## 9. 総合討論・今後の進め方について（小杉）20:25～

### 9.1 本研究班の今後の進め方

**小杉**：全体についてこれだけは発言しておきたい人はいるか。

**渡邊**：研究協力者はどのような形でアプローチすればいいか？

**小杉**：今日の資料（p26）に班の構成を記載してある。ここに記載している方についてメールアドレスの共有をお願いしたいと思う。問題なければ、分担研究者・研究協力者にメールアドレスを共有する。

**渡邊**：ここにまだ記載がないが、研究協力を希望する人は小杉先生のところに連絡する形か？

**小杉**：はいそのようにお願いします。

**小杉**：今年度の研究成果報告書の依頼が厚労省よりあり（12/20 締切）。12月中頃までに報告書の内容に相当するものをお願いする。どういう情報必要か明日明後日ご連絡。今日の時点では、班始まって4か月ほどで方向性を明らかにしたこと、本日の班会議での課題を記載いただく。これから一年で成果を出していく形になると考える。

**横野**：がんゲノム解析実行計画との関係で、AMED 小杉班の提言改正の方向性について、今月末までに依頼している。ご協力いただけたらと思う。

**小杉**：方向性は決まっているので、その内容を記載させて頂けたらと思う。

（20:33 以上をもって終了した）

## 研究成果報告書（倫理的法的社会的課題研究事業）

**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

**課題番号** 20AD0101

**研究代表者** 京都大学大学院 医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学・教授  
小杉 眞司

### 1. 本年度の研究成果

#### A: がん遺伝子パネル検査・二次的所見開示推奨度

- 1) 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ーその1: がん遺伝子パネル検査を中心に」(AMED 小杉班提言その1) 後1年が経過し、癌遺伝子パネル検査が保険収載され、臨床上の問題点も明らかになりつつある。提言本文の改訂と二次的所見(SF)開示リストの改定がミッションである。保険収載された FoundationOne CDx (F1)と NCC オンコパネルシステム (NCCOP)の実施状況、SFの開示状況と問題点について、中核拠点病院12、拠点病院24、連携病院76に対して中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループと協同して実施したアンケートにより問題点の抽出が行われた。検査実施前の説明時には F1 (n=2784) で 97.8%が、NCCOP(n=1077)で 98.7%が SF 開示を希望していた。しかし、F1 で SF が疑われた場合(n=237)の確認検査は 23%にしか行われていなかった。NCCOPにおいても SF が判明した症例 (n=36) のうち開示されたのは 26 件であり、血縁者が遺伝カウンセリングに来談したのは 6 家系 9 人と必ずしも有効に活用されていなかった。自由記載では適切な専門性を持つ人材配置でない、遺伝カウンセリングに対するスタッフ間の認識の違いと連携不足、施設間で共通した方針がない、確認検査やサーベイランスの accessibility に関する問題が挙げられた。
- 2) 網羅的検査によって得られる生殖細胞系列の病的バリエーションの開示を検討するにあたり、遺伝性疾患の治療予防可能性 (Actionability) の解釈ならびに腫瘍のみを用いた検査 (T-only パネル) での Presumed Germline pathogenic variants (PGPV)の確認検査の必要性の検討を目的に医療者が参照可能な資料の整備を行った。Actionable Working Group-Japan (AWG-J)で作成している各疾患のサマリーレポートの作成を継続した。既にレビュー済 8 疾患について公開のための web サイトを用意した。和訳完了 17 疾患に関し、レビューを開始した。未処理 7 疾患に関して和訳を開始した。T-only パネルでの PGPV の確認検査の必要性を解釈するフローチャート改訂は、Variant allele frequency (VAF)基準や特別な取扱を要する遺伝子に関して、具体的記述を追加する方針を確認、検討を開始した。
- 3) SF 開示困難例情報を収集、事例集・ベストプラクティス集作成を目的とする。がん遺伝子パネル検査 (自由診療含) を受けた患者の内、SF に関する遺伝カウンセリングのケースシリーズ研究、SF 結果開示と確認検査実施に影響をする要因を探索するための電子カルテを用いた後向き研究を実施。7 家系 9 症例のケースシリーズから、「治療薬剤の候補の有無」「患者の全身状態」「SF の影響がおよぶ血縁者の有無」が影響している可能性が示された。後向き研究では、SF が疑われた患者が生殖細胞系列検査を受けるか否かには結果開示担当医による差があることが明らかになり、SF 取扱の腫瘍医の働きの重要性が示された。
- 4) 次年度には血中の circulating tumor DNA (ctDNA) をターゲットとしたがん遺伝子パネル検査 (リキッドバイオプシー) が保険承認の見込であり、SF 対応のフローチャートを策定する必要があり文献調査を行った。リキッドバイオプシーでは体細胞由来の

variant allele frequency (VAF) の中央値は 0.46%であり、組織を用いた検査と比べて低い。一方、生殖細胞系列由来の VAF はほぼ 50%であり、体細胞由来の VAF と大きな乖離がある。従って VAF の情報が生殖細胞系列由来かの判別には有用と考えられる。ある論文ではアレル頻度 40%を超えるバリエントを生殖細胞系列由来とみなしていた。ctDNA 量が多かったりコピー数増幅が存在すると、体細胞由来のバリエントでも VAF が 40%を超えることがあり、VAF のみで完全に区別できるわけではなかった。

#### B: 遺伝性難病診療・網羅的解析

- 1) 難病ゲノム医療におけるエキスパートパネル:がんゲノム医療のエキスパートパネルと同様、難病ゲノム医療においても多職種からなるエキスパートパネルが必要になると予想される。全国遺伝子医療部門連絡会議におけるワークショップ「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」開催に先んじ、多くが難病医療拠点病院として登録されている大学病院を含む維持機関に対し、難病エキスパートパネルの準備状況等についてアンケートを行った。自施設でエキスパートパネルを組織できると回答したのは 6/44 施設にとどまった。
- 2) 難病専門ネットワークの構築: 難病専門医のネットワーク構築の必要性は、AMED 小杉班報告書に明確に記載されている。全国遺伝子医療部門連絡会議のアンケートでも、45/52 機関が利用したいと応えている。具体的なネットワーク構築の方法については、すでに全国遺伝子医療部門連絡会議を核としたもの、難病情報センター等準公的機関に付随等の可能性があり、厚労省が進める行政システムとリンクさせることが重要と判断していた。
- 3) SF の取扱いの検討: AMED 小杉班の「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」が公開された 2019 年以降の SF の開示経験とその際の困難事象についてのアンケート調査の準備を行った。
- 4) 「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」(難波班)では、難病領域の遺伝学的検査の体制を検討している。難波班での検討状況 (SF を含めた結果解釈、難病 NGS パネルの開発方針、難病の遺伝学的検査体制) の情報を得、網羅的遺伝学的検査が医療実装される今後の方針を、検討した。
- 5) 難病ゲノム医療において、網羅ゲノム解析による正確な診断、治療法の開発、症例のレジストリーは必須である。IRUD (未診断疾患イニシアチブ) においては、研究の枠組で未診断疾患の新規の疾患概念確立や治療法の開発が行われている。しかし網羅的なゲノム解析について、一般向け説明書や解説動画は未だない。そこで、網羅的遺伝子診断の説明動画と解説書の開発を開始した。AMED 小杉班において実施した研究成果を基に網羅的検査を理解するための検査前“遺伝カウンセリング”を中心とした解説動画、冊子を作成した。
- 6) 遺伝カウンセラー教育: ゲノム情報を取扱う遺伝カウンセリング (ゲノミックカウンセリング) について現状の調査と検討を行った。認定遺伝カウンセラー®教育は大学院の養成課程における教育と、資格取得後は学会主催研修会や職能団体である日本認定遺伝カウンセラー協会における研修会で行われている。英国の遺伝カウンセラー教育では、2016 年に Scientific Training Programme に、Genomic Counselling のコースが設置されている。また、米国の Accreditation Council for Genetic Counseling の実践に基づくコンピテンシーでも、医学的知識、心理社会的側面の両方で、ゲノムの考え方が記載されている。以上の様な状況より、認定遺伝カウンセラー®の到達目標をゲノム医療に対応させるために、カリキュラムの改定と資格取得後の教育の目標も検討することが必要と考えられた。

#### C: 双方向遺伝リタラシー・ゲノム医療の現場で重要な患者・市民参画(PPI)体制の整備

- 1) これまでに、遺伝医療、ゲノム医療に関連する様々なコンテンツが出始めているが、必ずしも有効に活用できていないケースも多くみられている。本年度は、既にあるコンテン



ツを有効活用するための課題について抽出した。コンテンツの作成者として認定遺伝カウンセラーも多くいることから、分担研究には患者当事者や認定遺伝カウンセラーも参画している。現状の遺伝リタラシーを高める機会として、まず、一般市民に向けた遺伝リタラシーコンテンツを収集し整理した上で再活用する方向性を明確にした。

2)日本での患者・市民参画 (patient and public involvement/engagement、以下 PPI/E) は、外資系の製薬企業の後押しもあり、臨床試験・治験での議論から活発化したが、ゲノム研究での議論は後回しとなっている。本年度は、海外における ELSI の研究動向と PPI に関する動向の文献調査を行った。ゲノム医療を中心とした PPI/E の実践状況に関連した取組みを確認した。今後の PPI/E で取り組むべきことに関する検討に着手した。米国の All of Us Research Program では、2018 年より研究参加者を中心とした参画が積極的に行われ、現在までに計 32 名を招聘、様々な運営の意思決定の場に関与させていた。全体の意思決定に関わる場への関与から特定の事項への関与まで幅広い (研究の優先順位の決定、参加者の脱落防止、プライバシーやセキュリティ、参加者に意味のある情報の返却等)。また、日本の全ゲノム解析実行計画がモデルとしている Genomics England でも 2016 年から助言組織として参加者パネルを設けていた。年 4 回の会合を通じて事業の方向性や将来のあり方への意見を求めているほか、データアクセス委員会、倫理委員会、民間パートナーとの連携促進委員会にも門戸が開かれていた。以上のように、英米の大型ゲノム解析産学連携事業には PPI/E 活動が組込まれ、主に研究参加者の声を聴く仕組みを導入しており、意思決定の場への参加やトップと直接対話できる関係性の実現が仕掛けられていることがわかった。他方で、両者とも PPI/E 導入の成果の評価については触れられていなかった。

#### D: 遺伝子例外主義からの脱却

ゲノム医療推進のための倫理的法的社会的課題の整理の一環として、遺伝子例外主義の背景・問題点の抽出とそれからの脱却を念頭に、まずは喫緊の課題である「遺伝情報の診療録における扱い」に関する検討を行った。①第 18 回全国遺伝子医療部門連絡会議において、がんゲノム医療における遺伝子医療部門の役割を考える中で、遺伝子例外主義からの脱却に関する検討を行った (令和 2 年 11 月)。同内容をもとに提言を作成予定である。② 日本生命倫理学会第 32 回年次大会シンポジウム「診療記録における遺伝情報の管理は、遺伝子例外主義を乗り越えるべきか」において、研究分担者の平沢 晃が「遺伝情報の共有とゲノム医療実地における課題」に関する発表を行った (令和 2 年 12 月) ③第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会以協力者の鈴木みづほが「日本の医療現場における遺伝子関連情報管理についてのインタビュー調査」に関する発表を行った (令和 2 年 7 月)。

#### E: 遺伝差別・法整備

米英、カナダ、オーストラリア等の諸外国における遺伝情報差別に関わる法規制・政策の動向について文献調査を実施、以下の点を明らかにした。調査対象国ではいずれも、直近の数年で遺伝情報差別に関わる法律や政策に新たな展開が生じていた。1) 米国では、2008 年の遺伝情報差別禁止法 (GINA) 制定以降も遺伝情報差別に関する立法的取組が継続しており、祖先検査等を目的とする DTC 遺伝子検査の利用の急速拡大等を背景として、近年とくに議論が高まっている。GINA で規制されない生命保険等に関しても州レベルの法規制が進みつつあり、連邦議会に関連法案が提出されるなど、対策強化を図るための動きが見られる。2) カナダでは、連邦の遺伝情報差別禁止法 (GNDA) が 2017 年に制定された。同法をめぐっては、ケベック州によって違憲訴訟が提起されていたが、2019 年 10 月の最高裁判決で合憲性が認められた。同法の罰則は、他国と比較してもきわめて厳しいものとなっており、今後の適用状況を注視する必要がある。3) 英国では、英国保険協会

と政府が 2005 年に締結した協定が 2018 年に見直された。遺伝情報の利用制限の範囲には変更がないが、名称が 3 年の期限付きの「モラトリアム協定」から「規範 (Code)」に改められ、規範性が強化された。4) オーストラリアでは従来、保険における遺伝情報の利用に公的制限がなく問題視されてきたが、2019 年 7 月に金融分野の業界団体がモラトリアムを導入し、政府の承認を受ける形で新たな規制が導入された。

## 2. 研究成果の意義

A: 1) 本研究成果は提言の改定において基礎となる情報である。

2) 今後改訂の必要な開示推奨遺伝子リストに反映させるとともに、その運用上の利便性を高めることができる。

3) 次年度以降に実施する医療施設対象横断調査、保険適用後のがん遺伝子パネル検査受検者対象インタビューのプレ研究の成果として、質問項目およびインタビュー作成に用いる。

4) 本研究成果は次年度に計画しているフローチャート案作成時の礎となるものである。

B: 1)-3) 難病における網羅的遺伝学検査の医療実装を間近に控え、難病医療体制のセーフティシステムとしての機能をもつ難病専門医のネットワーク構築は急務である。また、本ネットワークは二次的所見に対する適切な対応に資する。

4) 難病領域における網羅的遺伝学的検査の医療実装は、日本のゲノム医療推進において重要な課題の一つとなっており、本研究により医療現場での課題を解決することができゲノム医療の推進を図ることができる。

5) 全エクソーム解析の実施において、検査前の検査内容の理解、得られる結果に応じて予期的遺伝カウンセリングは必須であることが、欧米の先行研究で明らかになっている。これらの検査前の遺伝カウンセリングに用いることが可能である。即ち、難病ゲノム医療の課題のひとつである遺伝カウンセリング体制の充実に貢献でき、小杉班提言その 2 を補完する役割を担える。これらの検査の意義を広く一般社会へ伝えるツールにもなり得る。

6) 本研究結果から、現時点までの遺伝カウンセリング教育の流れが整理され、今後に向けた改定の方針を明らかにすることができた。ゲノム医療の実践に必要な遺伝カウンセリングへのアプローチの構築は、ゲノム医療を受ける人達にとって利益になると考えられる。

C: 1) 活用できる遺伝リタラシーコンテンツを提供し、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に繋がる。このことは、国民が安心して遺伝医療・ゲノム医療、ゲノム医療、遺伝カウンセリングを受ける機会となり、遺伝学的検査の結果理解度が向上する。全ゲノム解析の意義を理解しゲノム研究に積極的に参加できる機会が広がる。この過程を通して、専門家の人材養成や患者会等の連動による PPI 活動を促進する。

2) 産学連携及び産業界のデータ利用を強く促進する施策の中で、研究参加者が事業推進に対して中長期的に関与することを通じて、事業への信頼を獲得・維持することは不可欠である。英米の動向は、今後、全ゲノム解析実行計画等の事業構想において、研究参加者に意見を求める仕組みづくりの参考になろう。

D: 遺伝情報には「不変性・共有性・予測性」が「特徴」であるといわれているものの、医療者が遺伝を「特殊」なものとして扱われる事例もある。実地臨床では「遺伝子例外主義」によって、同じ病院の医療者同士ですらゲノム情報の共有をさせない仕組みも見受けられる。がん遺伝子パネル検査施行例の約 1 割で生殖細胞系列の病的バリエーションが同定されるが、生殖細胞系列の情報は「分かってしまう」ものではない。2020 年 4 月には遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する一部保険収載が始まり、乳癌・卵巣癌既発症者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術やリスク低減乳房切除術の保険診療が可能となった。国民が安心してゲノ

ム医療を受けるための社会実現を目指すためには、ゲノム医療実用化がされてきた今こそ社会が遺伝を「特殊」なもの扱わないための遺伝に対する理解と対応が重要である。

**E:** 諸外国の最新の動向を明らかにした。各国で効果的な規制のあり方が継続的に模索されている。とくに近年、ゲノム医療の実装や大規模ゲノム解析イニシアチブ（数 10 万～100 万人規模）の計画・実施等を背景として対策の強化が図られており、わが国においても取り組みが必要であることが改めて示唆された。

### 3. 今後の研究計画・予定

**A:1)** 本年度において明らかとなった問題点を元に本文および SF 開示リストを改定した提言改定版（案）を作成し、2021 年度中に公開する。

**2)** AWG-J サマリーレポートの一部公開と疾患群の充実を行う。SF 開示リスト改訂版の公開に合わせ PGPV 確認検査の運用指針となるフローチャートの改訂版の作成・公開を行う。

**3)** がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携それぞれの病院を対象に、SF 開示に関する調査ヒアリングを実施し、困難事例のパターン化および対応の実態を明らかにする。その後、エキスパートによるフォーカスグループを経て、SF ベストプラクティスを作成する。

**4)** 2021 年度は保険導入後のリキッドバイオプシーにおける二次的所見対応に関する実態調査を行い、フローチャート案作成を予定している。

**B:1)** SF 取扱に関する事例を把握、その対処法を検討して、AMED 小杉班で作成した提言（その 2）の改訂版を作成する。難病専門医ネットワーク構築の具体化を進める。

**2)①** 難病 NGS パネル検査として、疾患別パネル、領域別パネル、エクソームパネル、全ゲノムパネルが想定される。それぞれに対し、専門的結果解釈の体制やその課題の抽出を行う。② 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」（2011 年）の内容を点検、難病領域における網羅的遺伝学的検査の医療実装について検討する。

**3)** 作成した動画を、人文系、倫理、患者団体などの多彩な領域からの班員へのピアレビューを実施する。その後、ベータ版動画＋冊子の完成。さらに主に利用するステークホルダーである認定遺伝カウンセラー®へのヒアリングを経て公開を予定する。

**4)** 認定遺伝カウンセラー®の育成は、認定遺伝カウンセラー制度委員会が担当しているため、教育システムの検討には制度委員会との連携が必須である。その上で、生涯教育を含めたゲノム医療に対応した認定遺伝カウンセラー®の教育のマイルストーンを検討する。

**C: 1)** 「ヒトの遺伝」に関連するコンテンツ収集活動するため、遺伝関連学会での学会抄録検索や遺伝カウンセリングコースへの調査を行う。コンテンツを活用するために、一般市民・当事者との双方向で検討する場の構築を進める。現状のコンテンツ収集、整理した上で再活用する過程を通して、コンテンツの作成へのノウハウを明確する指針を作成する。本研究班のブログを公開、本研究班の活動を発信する。

**2)** 日本の研究者及び患者・市民に対して、研究参加者・患者・市民の視点を取り入れた研究の実施体制構築の意義と課題がどのように認識されているかを検討する。

**D:** ① がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」（代表者：櫻井晃洋）との連携、② 国民との対話：シンポジウム、公開講座等の開催、③ 遺伝子例外主義からの脱却に関連した提言の作成

**E:** 諸外国の動向が継続的に変化しており、今後も調査を行って情報を発信する。当事者団体等との連携による課題把握やステークホルダーとの意見交換を行い、国際的な潮流に鑑みて本邦で必要とされる法制度や政策のあり方について提言を行う。

#### 4. 倫理面への配慮

患者や一般人に対する聞き取りやアンケートが必要になった場合は、医学系研究に関する倫理指針等に従って、適切な倫理審査を受ける。

#### 5. 発表論文

①本年度の発表論文数：60編

②主要な発表論文（5編まで）

- 1) Tsuchiya M, et al. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: A nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet.* 2020;65(12):1045-1053.
- 2) Yamamoto Y, et al. Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing. *J Hum Genet.*2020;65:125-132.
- 3) Kondo T, et al. BRCA2 Reversion Mutation Identified by Liquid Biopsy After Durable Response to FOLFIRINOX in BRCA2-Associated Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2020 Oct 2. doi: 10.1097/MPA.0000000000001672. Epub ahead of print.
- 4) Kondo T, et al. Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer. *Cancer Sci.* 2020 doi:10.1111/cas.14674. Epub ahead.

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属機関に おける職名
小杉真司	研究の総括	京都大学・医療倫理学・遺伝医療学	教授
浅井篤	遺伝差別・法整備他	東北大学・医療倫理学	教授
井本逸勢	がん遺伝子パネル検査他	愛知県がんセンター・分子遺伝学	分野長
金井雅史	がん遺伝子パネル検査	京都大学・腫瘍内科学	准教授
川目裕	遺伝性難病診療・網羅的解析	東京慈恵会医科大学・臨床遺伝学	教授
後藤雄一	遺伝性難病診療・網羅的解析	精神・神経医療研究センター・分子遺伝学	センター長
児玉聡	遺伝差別・法整備	京都大学・倫理学	准教授
櫻井晃洋	がん遺伝子パネル検査他	札幌医科大学・遺伝医学	教授
竹之内沙弥香	遺伝リターン・患者参画 PPI	京都大学・看護学	准教授
太宰牧子	遺伝リターン・患者参画 PPI 他	ゲノム医療当事者団体連合会・団体運営	代表理事
難波栄二	遺伝性難病診療・網羅的解析	鳥取大学・人類遺伝学	教授
西垣昌和	がん遺伝子パネル検査他	国際医療福祉大学・遺伝カウンセリング学	教授
服部高宏	遺伝差別・法整備	京都大学・法学	教授
平沢晃	遺伝子例外主義からの脱却他	岡山大学・臨床遺伝学	教授
三宅秀彦	遺伝性難病診療・網羅的解析	お茶の水女子大学・臨床遺伝学	教授
武藤香織	遺伝リターン・患者参画 PPI 他	東京大学・医療社会学	教授
武藤学	がん遺伝子パネル検査	京都大学・臨床腫瘍学	教授
山田崇弘	がん遺伝子パネル検査他	京都大学・臨床遺伝学	特定准教授
吉田雅幸	遺伝子例外主義からの脱却	東京医科歯科大学・臨床遺伝学	教授
渡邊淳	遺伝リターン・患者参画 PP	金沢大学・遺伝診療学・遺伝医学教育	特任教授
横野恵	遺伝差別・法整備	早稲田大学・医事法学・生命倫理学	准教授

受付番号	主任研究者名	主任研究者の所属機関及び職名
1	小杉 眞司	京都大学・教授
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	
応募研究分野	ゲノム【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】	

ご発表内容は、書面評価コメントを踏まえ、下記についてご説明ください。

1. 令和2年度の研究成果
2. 令和3年度の研究計画
3. 書面評価コメントに対する回答：今回お送りしました書面評価コメントに対する回答について、発表の中でご説明ください。（口頭での説明が困難な場合は、書面のご回答でも結構です。様式は問いません。）

#### 評価できる点、推進すべき点

- ・ がん遺伝子パネル検査・二次的所見確認、開示割合の低さ、連携の問題など抽出できたこと
- ・ コロナ禍で様々な研究活動に支障があるにも拘らず、初年度としては着実な進捗がみられ、課題によっては2年次目で達成できる目標もある。
- ・ 計画された内容を着実に実施している。
- ・ 専門性の高いメンバーにより、中間評価の時点において既にこれまでの調査からかなりの重要な知見が得られており、今後の研究・調査により、さらに厚みの増した成果が得られることが期待できる。今後の予定も、これまでの知見に基づいて考えられている。その成果は今後のゲノム医療に関する行政に反映できる基礎となることが期待できる。
- ・ 二次的所見の開示等という困難なミッションを実現する為に多数の対策を実施しており、高く評価できる。今後も引き続きその努力を続けていただきたいと思う。


#### 疑問点、改善すべき点その他助言等

- ・ がんゲノム検査の実装における ELSI 問題抽出に対して、解決の方針が不明であること
- ・ 全ゲノム解析等実行計画の実行に沿った研究進捗であるか明確にしてほしい。例えばマイルストーンなどタイムラインを呈示して、4半期ごとの研究の進捗管理を確認するなど。
- ・ 令和3年度末に「全ゲノム解析等実行における ELSI ガイドライン作成」が可能であるのか。
- ・ 当初の目的に「遺伝カウンセリングの通常診療科を目指すこと」を挙げていたが、その点の進捗はどのようになっているか。
- ・ 本研究の ELSI 検討、ガイドライン策定がなされたとして、我が国の施策へのシームレスな反映はどのようにする計画であるのか。
- ・ 本研究課題内の各研究テーマは明確であるが、テーマ間の関係や ELSI 課題の全体像と構造が必ずしも明確にされていないように思われる。今後の研究の進捗の中で全体像を明確にしつつ、個別の課題の研究を進めるよう期待したい。
- ・ 国民の安心について、正しい情報を伝達すれば実現するという狭い科学中心主義に立脚しているのではないか。遺伝子例外主義の位置付けについても同様。
- ・ 諸外国における患者・市民参画の実例をどのように理解し、評価しているか。

- **がんゲノム検査の実装における ELSI 問題抽出に対して、解決の方針が不明であること**  
→保険診療が開始されたがんゲノム検査の実態及び問題点を明らかにするために、がんゲノム医療中核拠点病院等に対する質問紙調査、担当医師に対するインタビュー調査を実施し、ELSI 問題を含めた課題の抽出を実施することができた。次年度はがんゲノム検査を受けた患者を対象とした調査研究を実施する予定である。
- **全ゲノム解析等実行計画の実行に沿った研究進捗であるか明確にしてほしい。例えばマイルストーンなどタイムラインを呈示して、4 半期ごとの研究の進捗管理を確認するなど。**  
→全ゲノム解析等実行計画には次のように記載されている「(ELSI (倫理的・法的・社会的な課題) への対応) 全ゲノム解析等を推進するにあたり、患者・市民参画の仕組みを設けるなど ELSI (倫理的・法的・社会的な課題) への対応ができる体制の在り方等について検討する。全ゲノム解析等は、膨大な 2 次的所見が発見されることが想定されるため、どのような情報を返すべきか検討を行った上で患者や家族への丁寧な説明が必須となる。(中略) 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、相談支援体制の確保や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が重要である。そのための必要な方策について引き続き検討する。」。本研究はこの全ゲノム解析等実行計画の課題を解決すべく検討されている。マイルストーンは、最後のスライドに記載した。
- **令和 3 年度末に「全ゲノム解析等実行における ELSI ガイドライン作成」が可能であるのか。**  
→研究計画書に記載のようにゲノム医療推進のための ELSI ガイドラインは「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」をブラッシュアップすることにより作成する。「提言」その 1 は、がん遺伝子パネル検査を中心としたもの、その 2 は、生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査を対象としたものであり、全ゲノム解析にすでに対応した内容となっており、改定のための準備は順調に進んでいる。
- **当初の目的に「遺伝カウンセリングの通常診療化を目指すこと」を挙げていたが、その点の進捗はどのようになっているか。**  
→BRCAanalysis は当初コンパニオン診断だけを対象としたものであったが、HBOC の診断における遺伝学的検査や、多数の遺伝性難病の遺伝学的検査が保険収載され、それに伴う遺伝カウンセリング加算が保険診療で認められている。また、がんゲノム医療を実施する施設要件として「遺伝性腫瘍等に関する専門的な遺伝カウンセリングが実施できること」が明記され、遺伝カウンセリング体制の充実に大きく寄与している。しかしながら、遺伝カウンセリング加算は検査判断料であり、遺伝カウンセリング自体は保険診療となっておらず、自由診療のままなので、保険診療との同日実施ができないなど、遺伝カウンセリングの通常診


療化はまだ道半ばである。技術料としての遺伝カウンセリングの保険診療化に向けてさらに努力を続けていきたい。

- 本研究の ELSI 検討、ガイドライン策定がなされたとして、我が国の施策へのシームレスな反映はどのようにする計画であるのか。  
→がんゲノム医療に関しては、がんゲノム医療中核拠点病院等拠点病院 SFWG の座長として、網羅的解析に関しては、全国遺伝子医療部門連絡会議理事長および IRUD 拠点病院取り纏め機関として IRUD 推進会議などを通して、情報をスムーズに交換し、施策へ反映させたいと考えている。
- 本研究課題内の各研究テーマは明確であるが、テーマ間の関係や ELSI 課題の全体像と構造が必ずしも明確にされていないように思われる。今後の研究の進捗の中で全体像を明確にしつつ、個別の課題の研究を進めるよう期待したい。  
→スライド 2 枚目に全体像をまとめました。
- 国民の安心について、正しい情報を伝達すれば実現するという狭い科学中心主義に立脚しているのではないか。遺伝子例外主義の位置付けについても同様。  
→「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」の中で、すでに双方向性のコミュニケーションの重要性を強調しており、法律家、倫理学者、社会学者、当事者をも含んだ研究班による議論で、患者視点をより強化する。その他、一般市民への遺伝リタラシーの向上だけでなく、医療者が何気なく使っている言葉が与える違和感を理解するなどの、双方向的遺伝リタラシーを重視している。遺伝子例外主義は、医療者側が作り上げてきた無意識な差別的意識とも大いに関連しているので、当事者や一般市民の率直な声を反映した対応を行う。
- 諸外国における患者・市民参画の実例をどのように理解し、評価しているか。  
→PPI/E (Patient and public involvement/engagement) は、公衆衛生、医療、医学研究に広範に関わる概念であり、2000 年代から諸外国で導入が広がった。研究成果申告書に記載した英米での状況からは、英米において PPI/E が ゲノム研究実施体制の一部 として織り込まれていることを示している。本邦においても、内閣官房ゲノム医療実現推進協議会「中間とりまとめ」(2015) では、「研究対象者の研究参画等の促進」が謳われた。また、厚生労働省「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて」(2017) 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。」などのように明記されている。しかし、ゲノム研究・医療での PPI の普及啓発や導入例の集積、適切な手法の検討には遅れがみられる。本邦におけるゲノム研究・医療における PPI がどのような形であるべきかについては、本研究班において今後も検討を続けたい。



令和3年2月18日


厚労科研費 中間評価ヒアリング



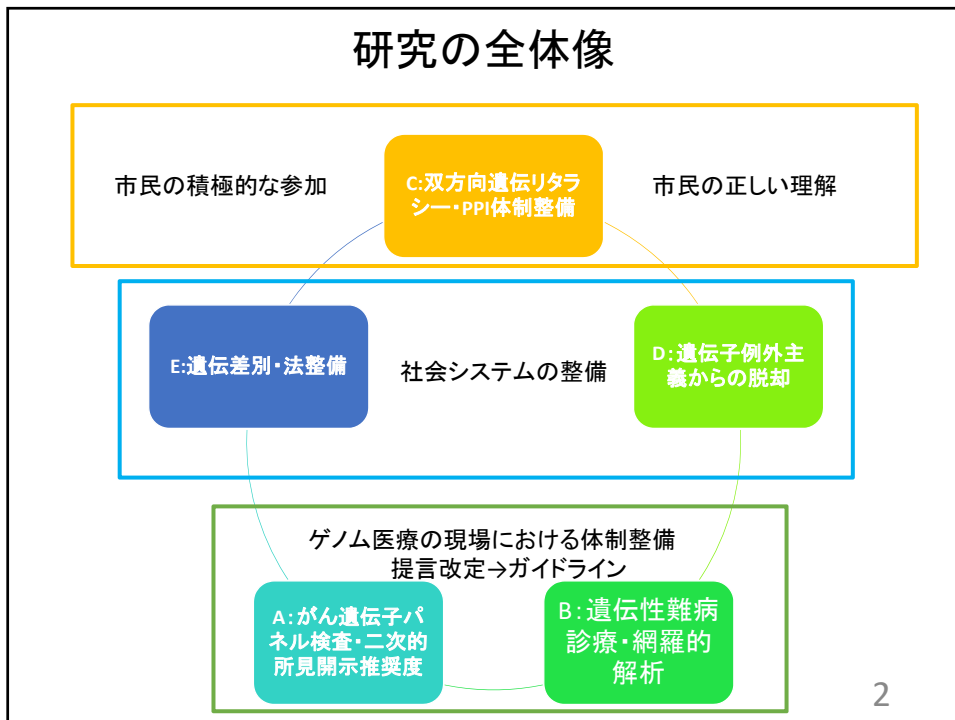
## 「国民が安心してゲノム医療を受けるための 社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と 社会環境整備」研究班

京都大学医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学 教授  
 京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部・倫理支援部部长  
 京都大学 医の倫理委員会 委員長  
 日本遺伝カウンセリング学会理事長(2017.4-2021.3)  
 日本遺伝子診療学会理事長(2017.4-2021.3)  
 全国遺伝子医療部門連絡会議理事長(2020.7-)  
 がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議SFWG座長

**小杉 眞司**



1





## 提言のブラッシュアップ(A,B)

AMED 「ゲノム情報研究の医療への実応用を促進する研究」

A-②:ゲノム情報患者還元課題 小杉班(2017-2019年度)

「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)
- ・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)
- ・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

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html>

遺伝医学関連学会(人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会、遺伝子診療学会、全国遺伝子医療部門連絡会議)、がん関連学会(癌学会、臨床腫瘍学会、癌治療学会)、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議、同SFWGなどに対し、繰り返し意見を求めて改定

3

## 「提言」改定によるガイドラインの作成

<提言全体のブラッシュアップ>

- ・ 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**も含めた班構成員による検討を実施:→タイトル「情報伝達プロセス」→「コミュニケーションプロセス」(**双方向性をより重視**)
- ・ 当事者への小杉班報告書の送付と**説明会の実施**
- ・ **NCCオンコパネルでシーケンシングレポートが全てつけられる方針**→中核拠点・拠点全施設対象に開示推奨度アンケート実施中
- ・ **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更新を含む提言改訂版の2021年度内公開**

<がんパネル検査の実態調査によるフィードバック>

- ・ がんパネル保険収載後の問題点について実施施設に対するアンケートとインタビューを実施
- ・ **がん遺伝子パネル検査受検者への調査**

\*「緑色」での記載は令和3年度実施予定内容(以下同じ)

4

## がんゲノム医療中核拠点病院等に対するアンケート (112施設、2019.6-2020.5のデータ)

	検査数 N	検査前(SF/PGPV) 開示希望	SF/PGPV数	確認検査・家族検査
FoundationOneCDx	2784	97.8%(PGPV)	237(PGPV)	23%(確認検査数)
NCCオンコパネル	1077	98.7%(SF/GPV)	36(SF/GPV)	26件(開示)、6家系9例(血縁者来院)

## がんゲノム医療等中核拠点病院担当医に対するインタビュー(4施設14名、2020.8-12)

- PGPV確認検査に保険適応なし。混合診療を避けるため、別日来院必要
- 認定遺伝カウンセラーなどの専門家の不足
- がん治療開始時からのパネル検査の実施の必要性
- 一般人、医療者ともに、遺伝リタラシーの向上が必要
- 遺伝差別を防ぐ法整備が必要
- がん医療部門と遺伝医療部門の連携強化が必要
- がん診療医の遺伝医療への理解の向上が必要
- SF取扱の腫瘍医による違いが存在

5

## 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		Foundation 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	
BMPR1A	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	◎

○生殖細胞系列病的バリエント開示検討のための資料整備

Actionability Working Group-Japan (AWG-J)で開示が考慮される疾患の二次的所見についてのサマリーレポート（病的バリエントが見いだされた場合に我が国においてどのように対応できるかを遺伝子・疾患別に記載）の継続作成

公開webサイト作成

→AWG-Jサマリーレポートの公開と疾患群の充実

SF開示リスト改訂版公開

7

## AWG-J, GRJの状況:推奨度別リスト(AAA, AA)

Gene	Major Phenotype	NCC Oncopanel (○は改定後)		Foundation One CDx	開示推奨度 *ACMG	AWG-J	GRJ
		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*	R2年度	要改訳
CDH1	Diffuse Gastric Ca			○	AA	R3年度	要改訳
EPCAM	Lynch				AA	作成済み	最新版
MUTYH	MAP			○	AA*	R2年度	最新版
NF2	NF2	○	○	○	AA*	R2年度	要改訳
PALB2	PALB2 related Ca	○	○	○	AA <sup>*,VUS,0</sup>	R3年度	項目なし
PTEN	PTEN hamartoma	○	○	○	AA*	R2年度	最新版
SDHAF2	HPPS			○	AA*	R2年度	最新版
SDHB	HPPS			○	AA*	R2年度	最新版
SDHC	HPPS			○	AA*	R2年度	最新版
SDHD	HPPS			○	AA*	R2年度	最新版
SMAD4	Juvenile Polyposis	○	○	○	AA*	R2年度	要改訳
STK11	Peutz-Jeghers	○	○	○	AA*	R3年度	要改訳
TP53	Li-Fraumeni	○	○	○	AA*	R2年度	最新版
TSC1	Tuberous Sclerosis	○	○	○	AA*	R2年度	要改訳
TSC2	Tuberous Sclerosis			○	AA*	R2年度	要改訳
WT1	WT1-related Wilms			○	AA*	pediatric	最新版

8

## AWG-J, GRJの状況:推奨度別リスト(A, B)

Gene	Major Phenotype	NCC Oncopane (○は改定後)		Foundation One CDx tumor	開示推奨度	AWG-J	GRJ
		tumor	germline				
ATM	Breast Ca	○	○	○	A	R3年度	
BRIP1	Ovarian Ca			○	A	R3年度	
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca	○	○	○	A	R3年度	
CHEK2	Breast Ca	○	○	○	A	R3年度	
NBN	Breast Ca			○	A	原簿なし	
NF1	NF1	○	○	○	A	R3年度	
RAD51C	Ovarian Ca	○	○	○	A	R3年度	
RAD51D	Ovarian Ca			○	A	R3年度	
SDHA	HPPS			○	A	R2年度	
SMAD3	Loeys-Dietz				A*	R2年度	
TGFBR1	Loeys-Dietz				A*	R2年度	
TGFBR2	Loeys-Dietz			○	A*	R2年度	
BAP1	Malignant Mesothelioma etc.	○	○	○	B	R3年度	
CDK4	Melanoma	○	○	○	B	原簿なし	
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca			○	B	R3年度	
FLCN	Birt-Hogg-Dube syndrome			○	B	R3年度	
MAX	HPPS				B*	R2年度	
MET	Familial papillary renal cell carcinoma 1	○		○	B	R3年度	
POLD1	Colon Ca	○		○	B	R3年度	
POLE	Colon Ca	○		○	B	R3年度	
POT1	Malignant Melanoma				B	原簿なし	
TERF2IP					B	原簿なし	
TERT	Acute Myeloid Leukemia				B	原簿なし	
TMEM127	Pheochromocytoma				B*	R2年度	

9

## 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	R2年度	要改訳
FBN1	Marfan syndrome	child/adult	R2年度	要改訳
TGFBR1	Loeys-Dietz	child/adult	R2年度	要改訳
TGFBR2	Loeys-Dietz	child/adult	R2年度	要改訳
SMAD3	Heritable thoracic aortic diseases	child/adult	R2年度	最新版
ACTA2	Heritable thoracic aortic diseases	child/adult	R2年度	最新版
MYH11	Heritable thoracic aortic diseases	child/adult	R2年度	最新版
MYBPC3	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
MYH7	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
TNNI2	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
TPM1	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
MYL3	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
ACTC1	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
PRKAG2	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
MYL2	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
LMNA	Cardiomyopathy	child/adult	R2年度	要改訳
GLA	Fabry disease	child/adult	作成済み	最新版
RYR2	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	child/adult	R3年度	なし
PKP2	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	child/adult	R3年度	なし
DSP	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	child/adult	R3年度	なし
DSC2	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	child/adult	R3年度	なし
TMEM43	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	child/adult	R3年度	なし
DSG2	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	child/adult	R3年度	なし
KCNQ1	Long QT syndrome	child/adult	R2年度	最新版
KCNH2	Long QT syndrome	child/adult	R2年度	最新版
SCN5A	Long QT syndrome	child/adult	R2年度	最新版
LDLR	Familial hypercholesterolemia	child/adult	R2年度	なし
APOB	Familial hypercholesterolemia	child/adult	R2年度	なし
PCSK9	Familial hypercholesterolemia	child/adult	R2年度	なし
ATP7B	Wilson disease	child	R3年度	最新版
OTC	OTC deficiency	newborn	R3年度	要改訳
RYR1	Malignant hyperthermia susceptibility	child/adult	R3年度	なし
CACNA1S	Malignant hyperthermia susceptibility	child/adult	R3年度	なし

10

## サマリーレポート作成状況まとめ

- 令和2年度新規作成: 18疾患35遺伝子
  - Brugada症候群, 肥大型心筋症, 拡張型心筋症, エーラスタンロス症候群IV型, 神経線維腫症2型, 家族性大動脈瘤・解離, 家族性高コレステロール血症(ヘテロ/ホモ), 若年性ポリポーシス, リ・フラウメニ症候群, ロイス・ディーツ症候群, QT延長症候群, マルフアン症候群, MUTYH関連ポリポーシス, パラガングリオーマ, PTEN過誤腫症候群, 結節性硬化症
  - *ACTA2, ACTC1, APOB, BMPR1A, COL3A1, FBN1, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, PCSK9, PRKAG2, PTEN, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, TGFBF1, TGFBF2, TMEM127, TNNT3, TNNT2, TP53, TPM1, TSC1, TSC2*
- 令和3年度予定: 15疾患24遺伝子
  - 不整脈源性右室異形成, カテコラミン誘発多形性心室頻拍, 悪性高熱症, OTC欠損症, ボイツ・ジェガース症候群, ウィルソン病, 神経線維腫症1型, 乳癌, 卵巣癌, 悪性黒色腫/膀胱癌, 腫瘍易罹患性症候群, 遺伝性平滑筋腫症および腎細胞癌症候群, Birt-Hogg-Dube症候群, 遺伝性乳頭状腎細胞癌, POLE/POLD1関連大腸癌
  - *ATM, ATP7B, BAP1, BRIP1, CACNA1S, CDKN2A, CHEK2, DSC2, DSG2, DSP, FH, FLCN, MET, NF1, OTC, PKP2, POLD1, POLE, RAD51C, RAD51D, RYR1, RYR2, STK11, TMEM43*

11

Actionability Japan

Actionability Japanについて 日本語版サマリーレポート リンク集 お問い合わせ

## 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

[http://www.idenshiiryoubumon.org/actionability\\_japan/index.html](http://www.idenshiiryoubumon.org/actionability_japan/index.html)

12

**Actionability Japan**

**サマリーレポートリスト**

遺伝子名	関連疾患	結果	介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	スコア合計	英語更新日	日本語更新日	
ACTC1	肥大型心筋症	心臓突然死	ICD植え込み	3	2N	3N	2	A	10NNA	2020.07.11	2020.07.11
APC	FAP	大腸癌	大腸内視鏡	2	3A	2B	2	A	9AB-A	2020.07.11	2020.07.11
APC	FAP	大腸癌	結腸切除	2	3A	3B	1	A	9AB-A	2020.07.11	2020.07.11

13

**サマリーレポート例**

**状態：Von Hippel-Lindau Syndrome (VHL) \***

遺伝子：VHL

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
1. 病的アレルを有する人の健康への影響	エビデンスに関する説明	参考文献
3. 健康危害が生じる可能性	エビデンスに関する説明	参考文献
4. 介入の方法	エビデンスに関する説明	参考文献
5. 推奨されるケアにおいて、発症前のリスクを軽減が見込まれる可能性	エビデンスに関する説明	参考文献
6. 遺伝学的検査へのアクセス	エビデンスに関する説明	参考文献

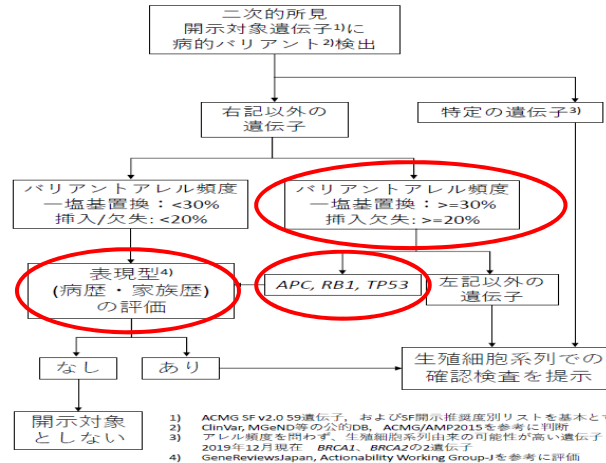
**最終的な合意スコア**

結果/介入	重症度	浸透率	有効性	介入の程度とリスク	アクセシビリティ	スコア
肉眼組織腫瘍/サーベイランス	2+	3C+	2B+	3+	B+	10CB-B+
特種感傷/サーベイランス	2+	3C+	3C+	3+	B+	11CC-B+

14

## ○T-onlyパネルでのPGPVの確認検査必要性のフローチャート改訂

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



Variant allele frequency (VAF)基準や特別な取扱いを要する遺伝子に関し、具体的記述追加の方針を確認、検討開始

→フローチャートの改訂版の作成・公開

15

## ○SF開示困難例を収集、事例集・ベストプラクティス集作成

がん遺伝子パネル検査受検患者のSFに関する遺伝カウンセリングの7家系9症例の**ケースシリーズ研究**: 「治療薬剤の候補の有無」「患者の全身状態」「SFの影響がおよぶ血縁者の有無」が影響

SF結果開示と確認検査実施に影響をする要因探索のための電子カルテを用いた**後向き研究**: SFが疑われた患者が生殖細胞系列検査を受けるか否か→「結果開示担当医による差」「SF取扱いの腫瘍医の働きの重要性」

→がんゲノム医療実施病院を対象、SF開示に関する調査ヒアリングを実施、**困難事例のパターン化および対応の実態を明らかにする**。その後、エキスパートによるフォーカスグループを経て、**SFベストプラクティス**を作成

16

## ○リキッドバイオプシーにおけるSF 対応フローチャート作成

circulating tumor DNA (ctDNA) によるリキッドバイオプシーが保険承認見込。フローチャートを策定のための文献調査を実施。

体細胞由来variant allele frequency (VAF) の中央値は0.46%、生殖細胞系列由来のVAFはほぼ50%、大きな乖離。VAFの情報が生殖細胞系列由来かの判別には有用。

ある論文ではアレル頻度40%を超えるバリエントを生殖細胞系列由来と判定。

ctDNA量が多い、コピー数増幅などで、体細胞由来のバリエントでもVAFが40%を超えることがあり、VAFのみで完全に区別できない場合も。

→2021年度は保険導入後のリキッドバイオプシーにおける二次的所見対応に関する実態調査を行い、フローチャート作成予定

17

## B：遺伝性難病診療・網羅的解析

### 難病エキパネ、遺伝性難病診療ネットワークのあり方検討

○難病ゲノム医療におけるエキスパートパネル(EP)：

全国遺伝子医療部門連絡会議ワークショップ「二次的所見と遺伝子医療部門ネットワーク」：難病エキスパートパネルの準備状況アンケート実施：自施設でEPを組織できるとの回答：6/44施設

→SF取扱に関する事例把握、対処法を検討、AMED小杉班で作成した提言(その2)の改訂版を作成。難病専門医ネットワーク構築の具体化を進める

○難病専門ネットワーク：アンケートで、45/52機関が利用希望

具体的なネットワーク構築の方法：遺伝子医療部門連絡会議を核、難病情報センター等準公的機関に付随等、厚労省が進める行政システムとリンク重要

→難病NGSパネル検査として、疾患別パネル、領域別パネル、エクソームパネル、全ゲノムパネルが想定される。それぞれに対し、専門的結果解釈の体制やその課題の抽出を行う。

○SFの取扱の検討：AMED小杉班の提言—その2が公開された2019年以降のSFの開示経験とその際の困難事象についてのアンケート案作成→実施 18



## ○網羅的遺伝子診断の説明ツールの開発

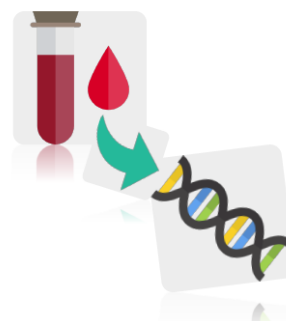
説明動画と解説書の開発を開始。**網羅的検査を理解するための**検査前“遺伝カウンセリング”を中心とした**解説動画**、冊子を作成。

動画を、人文系、倫理、患者団体などの多彩な領域からの班員へのピアレビューを実施。その後、ベータ版動画+冊子の完成。さらに主に利用するステークホルダーである認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>へのヒアリングを経て公開。

19

トップ画面

## 全エクソーム検査とは？



20200114v2 Hiroshi Kawame  
Icon made by Freepik from www.flaticon.com

20

## 目次

1. 事例の紹介
2. 全エクソーム検査の提案
3. 細胞, 染色体, DNA, ゲノム
4. 4つの塩基
5. DNAのある領域が遺伝子
6. 遺伝子とタンパク質, その変化がタンパク質の働きに影響
7. 遺伝子の変化の種類の紹介
8. 全エクソーム検査とは?
9. エクソンとは
10. その調べ方
11. できた変化の解釈, 結果のするまで
12. 具体的な結果1:陽性;診断率
13. 具体的な結果2:陰性
14. 具体的な結果3:VUS
15. 血縁者の診断, 二次的所見
16. 検査前の遺伝カウンセリングの大切さ, どんなことを話し合う

5

21

## ○遺伝カウンセラー教育

### ゲノミックカウンセリングについて現状の調査と検討

英国の遺伝カウンセラー教育：2016年にScientific Training Programme に、Genomic Counselling のコース設置。

米国のAccreditation Council for Genetic Counseling：医学的知識、心理社会的側面の両方で、ゲノムの新しい考え方が記載

以上の様な状況より、認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>の到達目標をゲノム医療に対応させるために、カリキュラムの改定と資格取得後の教育の目標も検討することが必要と考えられた。

認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>の育成は、認定遺伝カウンセラー制度委員会が担当しているため、教育システムの検討には制度委員会との連携が必須。生涯教育を含めたゲノム医療に対応した認定遺伝カウンセラー<sup>®</sup>の教育のマイルストーンを検討

22

## C:双方向遺伝リタラシー

既にある遺伝医療、ゲノム医療に関連するコンテンツを有効活用するための検討実施。一般市民に向けた遺伝リタラシーコンテンツを収集し整理した上で再活用する方向性を明確に。

「ヒトの遺伝」に関連するコンテンツ収集：遺伝関連学会での学会抄録検索や遺伝カウンセリングコースへの調査を実施。コンテンツを活用するために、一般市民・当事者との双方向で検討する場の構築を進める。現状のコンテンツ収集、整理した上で再活用する過程を通し、コンテンツの作成へのノウハウを明確する指針を作成。本研究班のブログを公開、本研究班の活動を発信。

23

## 患者・市民参画（patient and public involvement/engagement：PPI/E）

海外のELSIの研究動向とPPIに関する動向の文献調査(ゲノム医療を中心)実施。PPI/Eで取組むべきことについて検討に着手。

米国のAll of Us Research Program、2018年より研究参加者を中心とした参画を積極的に。全体の意思決定に関わる場への関与から特定の事項への関与まで幅広い（研究の優先順位の決定、参加者の脱落防止、プライバシーやセキュリティ、参加者に意味のある情報の返却等）。

Genomics Englandでも2016年から助言組織として参加者パネルを設置。年4回の会合で事業の方向性や将来のあり方への意見、データアクセス委員会、倫理委員会、民間パートナーとの連携促進委員会にも門戸。

英米の大型ゲノム解析産学連携事業にはPPI/E活動が組込まれ、主に研究参加者の声を聴く仕組み、意思決定の場への参加やトップと直接対話できる関係性の実現。両者ともPPI/E導入の成果の評価については触れられていなかった。

日本の研究者及び患者・市民に対して、研究参加者・患者・市民の視点を取り入れた研究の実施体制構築の意義と課題がどのように認識されているかを検討する。

24

## D：遺伝子例外主義からの脱却

**遺伝子例外主義：遺伝情報を特段に保護する(隠匿する)べきという考え  
隠すべき「悪い情報」という考えが差別を助長しているとも  
遺伝情報を適切に保護しつつ医療に活用する点から行き過ぎの懸念**

**「遺伝情報の診療録における扱い」に関する検討を実施**

全国遺伝子医療部門連絡会議：がんゲノム医療における遺伝子医療部門の役割を考える中で、遺伝子例外主義からの脱却に関する検討を実施（令和2年11月）

生命倫理学会年次大会「診療記録における遺伝情報の管理は、遺伝子例外主義を乗り越えるべきか」において、研究分担者の平沢 晃が「遺伝情報の共有とゲノム医療実地における課題」に関して発表（令和2年12月）

遺伝カウンセリング学会学術集会「日本の医療現場における遺伝子関連情報管理についてのインタビュー調査」に関する発表（令和2年7月）

国民との対話：シンポジウム、公開講座等の開催、  
遺伝子例外主義からの脱却に関連した提言の作成

**医学会ガイドラインの改定も検討**

25

## E:遺伝差別・法整備（理念法が必要）

米英、カナダ、豪等における遺伝情報差別に関わる法規制・政策の動向について  
**文献調査**を実施→直近数年で遺伝情報差別に関わる法律や政策に新たな展開

1) 米国：2008年の遺伝情報差別禁止法（GINA）制定以降も遺伝情報差別に関する立法的取組が継続。GINAで規制されない生命保険等に対しても対策強化を図るための動き（州レベルの法規制、連邦議会に関連法案提出）

2) カナダ：連邦遺伝情報差別禁止法（GNDA）2017年制定。違憲訴訟→2019年10月の最高裁判決で合憲。罰則がきわめて厳しい、今後の適用状況を注視する必要

3) 英国：英国保険協会と政府との協定（2005年）2018年見直し。遺伝情報の利用制限の範囲には変更がないが、3年の期限付「モラトリアム協定」から「規範（Code）」に、規範性が強化

4) 豪：保険における遺伝情報の利用に公的制限がなく問題視されてきたが、2019年7月に金融分野の業界団体がモラトリアムを導入、政府承認を受ける形に

諸外国の動向が継続的に変化。今後も調査を行って情報を発信。当事者団体等との連携による課題把握やステークホルダーとの意見交換。国際的な潮流に鑑みて  
**本邦で必要とされる法制度や政策のあり方について提言**を行う。

26

## 全ゲノム解析等実行計画の記載

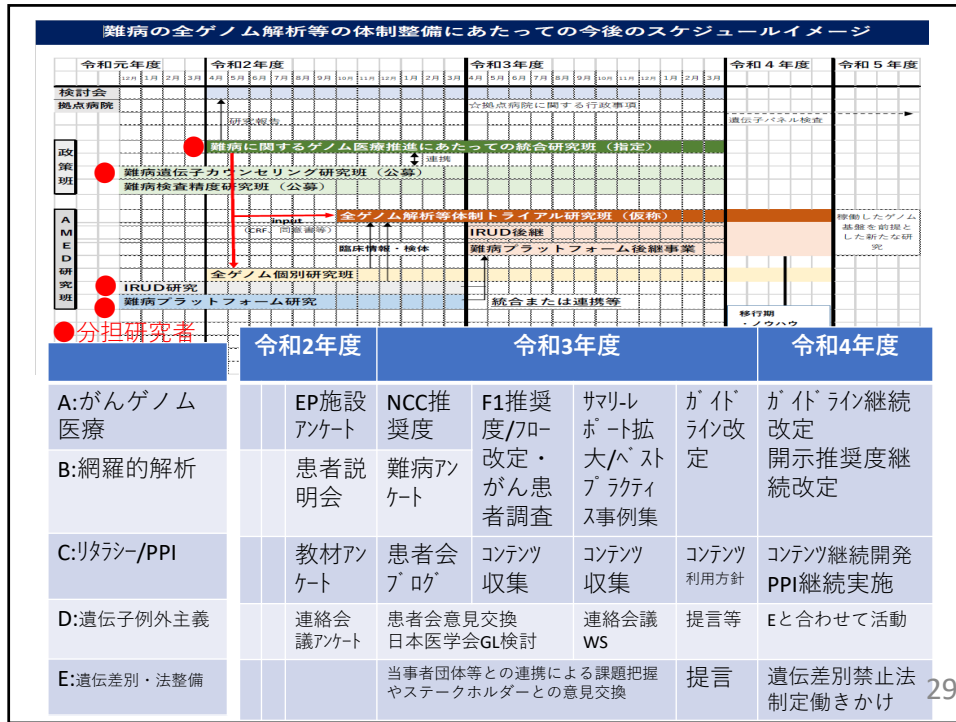
(ELSI (倫理的・法的・社会的な課題) への対応)

全ゲノム解析等を推進するにあたり、患者・市民参画の仕組みを設けるなどELSI (倫理的・法的・社会的な課題) への対応ができる体制の在り方等について検討する。全ゲノム解析等は、膨大な2次的所見が発見されることが想定されるため、どのような情報を返すべきか検討を行った上で患者や家族への丁寧な説明が必須となる。全ゲノム解析等を推進するにあたり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の運用を確認しつつ、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、相談支援体制の確保や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が重要である。そのための必要な方策について引き続き検討する。

27

## 全ゲノム解析計画等や他の関連研究への関与

- 厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患政策研究事業「難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究」(研究代表者：**水澤英洋**) **分担研究者**。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析(先行解析)に関する説明会(2/10/28)で報告
- 第2回がん全ゲノム解析等連絡調整会議オブザーバー、第4回がん全ゲノム解析等連絡調整会議(3/2/5)において、参考人として進捗報告を実施
- IRUD**拠点病院(37)取り纏め機関としてIRUD推進会議に継続参加
- がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議SFWG座長**
- 遺伝カウンセリング研究(三宅班) **分担研究者**、難病プラットフォーム研究(松田班) **分担研究者** 28



小杉 眞司 殿

厚生労働省大臣官房厚生科学課長



政策科学総合研究事業（倫理的法的社会的課題研究事業）  
中間・事後評価委員会の評価結果について

貴殿より報告のあった令和2年度政策科学総合研究事業（倫理的法的社会的課題研究事業）に関する研究成果申告書、研究計画書を総合的に審査・評価した結果、貴研究班の各評定事項の評価点及び中間・事後評価委員会からの評価コメント等は、別表のとおりであったので通知する。

別表 中間評価結果（研究者通知用）

研究事業名（年度）：政策科学総合研究事業（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：（研究課題） 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
継続

○評価点数 5点中 4.0 点

※評価対象が2課題のため、全研究課題平均点は省略

○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	0	0	0	0	2

【評価委員会のコメント（書面評価におけるコメントへの追加）】

評価できる点、推進できる点

- ・ WEB 会議を利用して、多くの研究分担者を統括していることを評価する。本研究成果としての統一見解を全国に広める素地をさらに形成して充実させてほしい。

疑問点、改善すべき点その他助言等

- ・ PPI/E の観点から、一定の「市民」「患者代表（当事者）」が複数の研究に分担者として参画しており、意見を述べているが、「市民」「患者」がプロフェッショナル化していることにより、真に「市民」「患者」の声を代表しているのか、という危惧がある。ゲノムを理解して、「市民」「患者代表」として意見を述べる人材の少なさは理解するが、ELSI 研究においては、広く「市民」「患者」の声を聴き、対話が必要である。



背景：中間評価のコメント「国民の安心について、正しい情報を伝達すれば実現するという狭い科学中心主義に立脚しているのではないか」にあるように、双方向性がより強く求められている。市民公会講座的なものではだめだろう。「双方向」でも二項対立の構図であり、不適切かもしれない。

目的：ゲノム医療の様々な課題について、一般市民、患者、家族、認定遺伝カウンセラー、医師、医療関係者などがフラットな立場で、多面的な情報交換をし、様々な立場や考え方を共有する。それにより、安心してゲノム医療が進められる社会を目指す。

位置付け：小杉班全体の活動であるとともに、PPI 活動の一環でもある。班終了後も自発的に継続できる仕組みを作る。

開催形態：

- ・当面、オンラインで（コロナ収束後は、各地で、医療に関係なく市民が集う場所で。オンラインも残す）
- ・2月に一度くらい、土日午後と平日夜のパターンで交互に開催、1回2時間程度
- ・CGCをブレイクアウトセッションのファシリテータに（CGCの経験、スキル、継続性、認知向上）
- ・リレー式（次回責任者と開催日を決めておく）（公募要項：「継続的な議論を行える体制の整備」）

**【第1回：がんゲノム医療と遺伝医療】**

\* 提言について、研究班の役割や提言が市民に関わること \* がんゲノム医療と遺伝医療

日時：6月13日（日曜）14:00-16:00（予定）

場所：Zoom 開催

参加費：無料

1. 挨拶（5分）、講演（35分）、質疑（5分）、休憩5分
2. ブレイクアウトセッション（40分）、休憩5分
3. 総合討論（30分）

今後のテーマ案：

- ・同意説明文書について（秋：櫻井班と合同）
- ・遺伝教材
- ・小杉班の課題で患者、市民へ向けた公開講座を必要とするもの
- ・遺伝差別と法整備
- ・患者・市民参画
- ・遺伝子検査と生命保険
- ・「病院で結果を伝えられた後のこと、家族や親類への伝え方」（平沢案）

名称：CGC に募集、ゲノムインフォメーションボード・・・

開催詳細：

- ・実名個別登録制
- ・主催によるレコーディング
- ・参加人数上限 100 名程度
- ・事前ブレイクアウトグルーピング（ファシリテータ指定）
- ・ファシリテータによる打合せ必要
- ・終了後反省会を実施

広報：関連学会、地方新聞社、フライヤーの掲示、ブログサイトでの案内

厚生労働省「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(京都大学)）では、ゲノム医療の様々な課題について、一般市民、患者、家族、認定遺伝カウンセラー、医師、医療関係者などがフラットな立場で、多面的な情報交換をし、様々な立場や考え方を共有する交流会（仮称：ゲノム交流会）を開催する予定です。安心してゲノム医療が進められる社会を目指します

#### 【第1回：がんゲノム医療と遺伝医療】

日時：6月13日（日曜）14:00-16:00 場所：Zoom 開催 参加費：無料

1. 挨拶（5分）、講演（35分）で今回のテーマについて概要をスライドなどを用いてお話しさせていただきます。質疑(5分程度)
2. Zoom のブレイクアウトセッション（40分）でグループディスカッションをしていただきます。活発な討論をお願いします。
3. 総合討論(30分)

#### <参加にあたってのご注意>

- ・事前登録制(実名登録)とします。申し込まれたメールアドレスでサインインください。参加時は実名表示をお願いします。
- ・登録時に通知されるログイン情報は転送しないでください。他の方が参加希望の場合は、直接主催者に連絡ください。
- ・今後の会の運営向上のために、ブレイクアウトセッションを含み全体をレコーディングさせていただきます。スタッフ以外による記録はお控えください。
- ・全体会議で発言される場合およびブレイクアウトセッションの実施中はカメラ ON をお願いします。
- ・初回のため、参加人数の見通しが立ちません。人数が対応困難となった場合は、登録を締め切らせていただくことがありますので、何卒、ご了承ください。
- ・ブレイクアウトセッションの組み分けは主催者側でさせていただきます。
- ・交流会でいただいたご意見や内容については、個人が特定されないように配慮した上で、本研究班に関わる研究事業報告、学会での発表等、研究班の活動の趣旨に基づいて使用させていただくことがあります。
- ・参加することによって得られた個人情報、ご本人の許可なく第三者に伝えることや SNS による悪意ある拡散は禁止いたします。
- ・主催者側も、参加者の個人情報を会および班研究の運営の目的以外には使用しません。参加者に対して、アンケートやインタビューをお願いすることがありますが、ご協力は任意です。
- ・会の目的や趣旨に鑑み、参加者が安心して議論できるよう、他の参加者の人格と多様性を尊重する姿勢でお願いいたします。
- ・迷惑行為があった場合は、退出いただくことがあります。
- ・上記に同意いただいた上で参加登録をいたします。

## 資料 3 - 3

臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業・倫理的法的社会的課題研究事業  
令和 3 年度スケジュール

※令和 3 年 4 月時点の予定であり、COVID-19 の状況等により変更があります。

### ● 中間評価委員会

対象：当初の研究期間が令和 3 年度で終了ではない研究課題であって、令和 4 年度への継続  
を希望する研究課題

スケジュール：

	項目	予定	備考
(1)	令和 3 年度研究成果 申告書、令和 4 年度研 究計画書の提出	提出〆切： 令和 3 年 12 月末～ 令和 4 年 1 月上旬	スケジュールは、(3) の委員会の 実施日に依存するため、12 月まで に改めて連絡します。
(2)	中間・事後評価委員会 (書面による評価)	令和 4 年 1 月	評価がとりまとめ次第、事務局 は、各課題の研究代表者に対し、 ヒアリング評価の有無、疑問点等 を連絡します。
(3)	中間・事後評価委員会 (ヒアリングによる 評価)	令和 4 年 1～2 月	対面・web ハイブリッド型を想定
(4)	評価結果通知	令和 4 年 2 月	

### ● 事後評価委員会

対象：当初の研究期間が令和 3 年度で終了する研究課題

スケジュール：

	項目	予定	備考
(1)	事業実績報告書等の 提出	提出〆切： 令和 4 年 5 月末	
(2)	中間・事後評価委員会 (書面による評価)	令和 4 年 6 月	
(3)	中間・事後評価委員会 (ヒアリングによる 評価)	—	提出された事業実績報告書では、 記載が不十分で実施内容が評価 できない場合等、評価委員会が必要 と認める場合にはヒアリング による評価を行います。
(4)	評価結果通知	令和 4 年 7 月以降	

資料 3 - 4

今年度の方針

- ・ 3 年計画の 2 年目として、確実に成果をだす
- ・ 班会議は 2 月一度：5 月、7 月、9 月、11 月、
- ・ A-E 各グループは月 1 度 1 時間程度の WEB 会議を実施いただき、議事要旨をお送りいただく
- ・ ゲノム交流会も 2 月に一度：6 月、8 月、10 月、12 月、

	7 月	9 月	11 月
A) 提言本文 (その 1、その 2)	改定案提示	決定	フォローアップ
・ T-only panel フローチャート	改定案提示	決定	フォローアップ
・ P53 具体的方針	案提示	決定	フォローアップ
・ その他の高頻度遺伝子方針	案提示	決定	フォローアップ
・ SF 開示推奨度リスト	改定案提示	決定	フォローアップ
・ LB フローチャート案提示	案提示	決定	フォローアップ
・ ASR 作成			
・ SF 開示困難例の具体的対応			
・ がん患者インタビュー			
B) 難病診療体制			
・ 難病 SF アンケート			
・ 網羅的解析動画			
C) 双方向リタラシ・PPI(リタラシ教材の収集と整理・再活用)			
D) 遺伝子例外主義			
E) 遺伝差別・法整備			

今回のご報告に当たり、班会議ごとのタイムスケジュール感をお示しください。会議終了後でも結構です。

令和 3 年度の方針については資料 2 - 1 「研究成果申告書」の 5 ページ目の「今後の研究計画・予定」をご確認ください。

その他メモ：・ PPI:研究者へのアンケート？

- ・ 例外主義：医学会指針の改定・当事者視点からの受け止め方

		分担研究課題	分担研究者(班長・副班長)	研究協力者	今後の具体的内容
A		がん遺伝子パネル検査・がんSF 推奨度リスト・Actionability summary report	(1) <u>山田</u> ・平沢 (2) <u>櫻井</u> ・井本・西垣 (3) <u>西垣</u> (4) <u>金井</u> ・武藤学	吉岡・近藤・平岡・田辺・熊本・平田・桑田・織田・鹿田・中島・小林・島田・安部・大高・松川・川崎・孫	(1) 提言本文改定・当事者説明会 (2) フォローチャート改定・SF 開示リスト改定・P53 具体的方針・頻度の高い遺伝子の具体的方針・ASR 作成公開 (3) SF 開示困難例への具体的対応 (4) リキッドバイオプシーのフローチャート
B	3	遺伝性難病診療・網羅的解析	<u>後藤</u> ・ <u>難波</u> ・川目・山田	中山・堤・土屋・洪本・稲葉・安部・大高・岡崎・張・原田・金子・吉田晶子	・難波班・水澤班・全国遺伝子医療部門連絡会議との連携・難病 SF アンケート・提言その2の改定
	4	遺伝カウンセラー教育	<u>三宅</u> ・ <u>川目</u>	佐藤智・松川・村上・佐々木元・ <b>赤間</b>	・ゲノミックカウンセリングとは?
C	5	双方向遺伝リテラシー	<u>渡辺</u> ・太宰・竹之内	和田・鳥嶋・秋山・佐藤智・松浦・酒井・宇都・浦川・十川	・一般市民・当事者との双方向リテラシー・リテラシー教材の収集と整理・再活用
	6	PPI (患者・市民参画)	<u>武藤香織</u> ・ <u>太宰</u> ・竹之内・ <b>小杉</b>	小澤・宇都・東島仁(千葉大)・中田はる佳(国がん)	・具体的な進め方(研究者へのアンケート)
D	7	遺伝子例外主義からの脱却	<u>平沢</u> ・ <u>吉田</u> ・ <u>櫻井</u> ・井本・浅井	鈴木・佐藤智・稲葉・安部・酒井・大高・浦川・吉田晶子	・医学会指針の改定・当事者視点からの受け止め方
E	8	遺伝差別・法整備	<u>横野</u> ・ <u>児玉</u> ・太宰・服部・浅井・武藤香織	酒井・安部・丸山・山本	・今後の具体的な進め方

C-5,6 (連携)：櫻井班 5-③当事者の意思決定に役立つ説明・同意文書の作成:中田・川上・浦川

D-7 (連携)：櫻井班 5-⑤遺伝情報の活用と「遺伝子例外主義」に対する対応：中田・川上・浦川・武藤香織

E-8 (連携)：JST-RISTEX ELSI プログラム「遺伝子差別に対する法整備に向けての法政策の現状分析と考察」瀬戸山・横野

## 資料4 - 1

# NCCOP改定に伴う二次的 所見開示推奨度に関する アンケート調査

がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院  
全施設対象調査の結果報告  
がんゲノム医療中核拠点等連絡会議SFWG  
座長 小杉眞司  
副座長 平沢晃

## NCCオンコパネルの一部変更承認(適応開始時期未定)への対応

### 背景

・NCCオンコパネルはT/Nペアのパネルであるにもかかわらず、一部の遺伝子の生殖細胞系列バリエーションがサマリーレポートの報告対象外という問題点があった。未搭載の遺伝性腫瘍関連の重要遺伝子の存在も問題となっていた。

### 変更点

- ・下記19遺伝子の生殖細胞系列のバリエーションがサマリーレポートに報告(開示推奨度AA以上) *APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PALB2, PMS2, PTEN, RB1, RET, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*
- ・全124遺伝子の生殖細胞系列バリエーションをシーケンシングレポートに記載

### SFWGとしての対応

- ・上記19遺伝子について生殖細胞系列のバリエーションが認められた場合の対応について、開示推奨とする方針でよいか
- ・サマリーレポートには報告されず、シーケンスレポートに報告される遺伝子についても、開示推奨度を上げる必要があるものはないか

## NCCオンコパネル生殖細胞系列結果表示

生殖細胞系列バリエーションの記載	現在		バージョンアップ後	
	サマリーレポート	シーケンシングレポート	サマリーレポート	シーケンシングレポート
記載遺伝子	13遺伝子 (GPVのみまとめたレポートを返却) *次ページ補足	16遺伝子 (13遺伝子 + PALB2, NF1, SMARCB1)	19遺伝子** (GPVのみまとめたレポートを追加) *次ページ補足	124全遺伝子
遺伝子としての開示推奨度記載	なし	なし	記載(AAA,AA)	記載(AAA-Bなし全て)
記載される病原性の基準	下記のいずれか ・ClinVar P ・短縮型変異 ・スプライシング変異	・既知DBに登録orエクソン領域変異(サイレントを除く)orスプライシング変異 AND ・SNPDBで1%未満	下記のいずれか ・ClinVar P/LP ・短縮型変異 ・スプライシング変異	・既知DBに登録orエクソン領域変異(サイレントを除く)orスプライシング変異 AND ・SNPDBで1%未満
腫瘍側アレル頻度	なし	サマリーレポートと同じ	記載(例: 45.8% (477/1042))	サマリーレポートと同じ
非腫瘍側アレル頻度	記載(例: 46.2% (187/405))	サマリーレポートと同じ	記載(例: 46.2% (187/405))	サマリーレポートと同じ

\*\*APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PALB2, PMS2, PTEN, RB1, RET, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL(AAAあるいはAAに該当)

#3

## NCCオンコパネル生殖細胞系列結果表示

	IVD版 サマリーレポート (NCCオンコパネルシステムが自動生成するレポート)	RGサマリーレポート (理研ジェネシス社がIVDレポート+測定結果を目視確認を実施したレポート)
現在のVer	13遺伝子 Somaticと区別せずに記載	13遺伝子 GPVのみまとめた追補レポート追加
バージョンアップ後	19遺伝子 GPVのみまとめた追補レポート追加	19遺伝子 GPVのみまとめた追補レポート追加

前ページ「\*」の説明

#4



エキスパートパネルを実施している全ての施設から回答を得た (中核拠点12施設・拠点33施設：実施期間:2021/3/1-31)

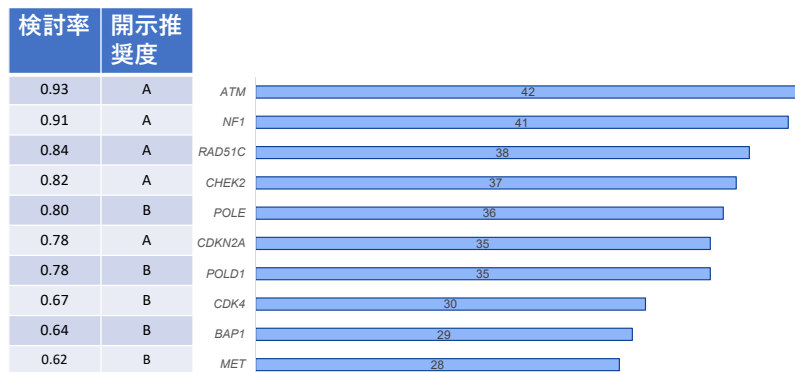
NCCOP搭載小杉班グレードAAA, AA (19遺伝子)  
 について生殖細胞系列の病的バリエントが認められた場合の  
 貴施設での対応をお答えください



90%以上の施設で、AAA,AAを開示対象としていた

シーケンシングレポートにのみ報告される小杉班 患者開示推奨度別リストでAまたはBとされている10遺伝子について、貴施設にてどのように判断されているかお答えください。

バリエントの確認：「シーケンシングレポートを確認する」  
 (回答施設：45/45)

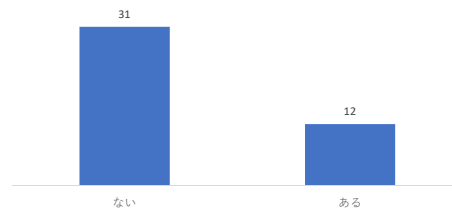


Aもほぼ80%以上、Bも60%以上が開示検討として確認するとしていた

生殖細胞系列の病的バリエーションが同定された場合、その結果を開示した方がよいと考えられる遺伝子は他にありますか？「ある」場合は、その遺伝子名と理由をお答えください。

- **ALK, BARD1, EGFR, KIT, PDGFRA, PTCH1, SMARCA4, SMARCB1, IDH1, IDH2**（アンダーラインは複数施設）
- PGVであればがん発症リスクに関与することが知られている遺伝子（＝遺伝性腫瘍原因遺伝子）全て

10遺伝子以外で開示した方がよいと考えられる遺伝子は他にありますか？  
（回答施設: 43/45施設）



## その他の意見

- **KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, RAF1, MAK2K1/MAP2K2** に germline の変異が同定される場合は、RASopathies として先天異常症になります。小児例などを想定した124遺伝子のgermline変異のレポート記載かもしれませんが、もしこのようなgermlineの変異が見つかる場合にはぜひ患者さんの診断・今後のフォローのためにも、当該難病研究班と連絡を取るようなシステムを考えていただくとありがたいです。他にも先天異常症の原因遺伝子がみられますので気になりました。

## 今後に向けて . . .

- 今後124遺伝子の腫瘍組織、生殖細胞系列のバリエーション情報が蓄積される
- 腫瘍組織バリエーションの生殖細胞系列由来率（いわゆるgermline conversion rate）が124遺伝子について明らかになる
- T-only panel においてPGPVを検討するための重要な情報になるはず（MSKCC2019年と同様な日本人データ）
- C-CATで、このようなデータを集積・解析可能なのか？

Potentially Actionable SF Gene List			NCC Oncopanel	Foundation One CDx	開示推奨度	T-only panelにおけるGermline testの必要性	Acitonability Summary Report
Gene	Major Phenotype	備考	tumor/germline	tumor	注1	注2	注3
<i>APC</i>	FAP		○	○	AAA	age<30	○
<i>ATM</i>	Cancer predisposition syndrome	Breast Ca, Ovarian Ca, Pancreatic Ca	○	○	A	◎	
<i>BAP1</i>	BAP1 Tumor Predisposition Syndrome		○	○	B	Melanoma/Mesothelioma	
<i>BMPR1A</i>	Juvenile Polyposis				AA	□	○
<i>BRCA1</i>	HBOC		○	○	AAA	◎	○
<i>BRCA2</i>	HBOC		○	○	AAA	◎	○
<i>BRIP1</i>	Cancer predisposition syndrome	Ovarian Ca		○	A	◎	
<i>CDH1</i>	HDGC			○	AA	○	
<i>CDK4</i>	Melanoma		○	○	B	△	
<i>CDKN2A</i>	Melanoma/Pancreatic Ca		○	○	A	△	
<i>CHEK2</i>	Cancer predisposition syndrome	Breast Ca, Colon Ca	○	○	A	Breast Ca/Colon Ca/Appendiceal Ca	
<i>EPCAM</i>	Lynch	Deletion			AA	□	○
<i>FH</i>	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC)			○	B	Renal Cell Ca/Skin Ca/Soft tissue Sarcoma/Uterine Sarcoma	
<i>FLCN</i>	Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD)			○	B	Renal Cell Ca	
<i>MAX</i>	HPPS				B	□	
<i>MEN1</i>	MEN1		○	○	AAA	○	○
<i>MET</i>	Hereditary Papillary Renal Cancer (HPRC)		○	○	B	□	
<i>MLH1</i>	Lynch		○	○	AAA	◎	○
<i>MSH2</i>	Lynch		○	○	AAA	◎	○
<i>MSH6</i>	Lynch		○	○	AAA	◎	○
<i>MUTYH</i>	MAP	Biallelic		○	AA	◎	
<i>NBN</i>	Cancer predisposition syndrome	Breast Ca		○	A	□	
<i>NF1</i>	NF1		○	○	A	age<30 & Breast Ca/Glioma/ Nerve Sheath tumor	
<i>NF2</i>	NF2		○	○	AA	△	
<i>PALB2</i>	Cancer predisposition syndrome	Breast Ca, Ovarian Ca	○	○	AA	◎	
<i>PMS2</i>	Lynch		○	○	AAA	◎	○
<i>POLD1</i>	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		○	○	B	□	
<i>POLE</i>	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		○	○	A	Endometrial Ca/Glioma	
<i>POT1</i>	Malignant Melanoma				B	□	
<i>PTEN</i>	PTEN hamartoma		○	○	AA	△	○
<i>RAD51C</i>	Cancer predisposition syndrome	Ovarian Ca	○	○	A	◎	
<i>RAD51D</i>	Cancer predisposition syndrome	Ovarian Ca		○	A	◎	
<i>RB1</i>	Retinoblastoma		○	○	AAA	age<30	○
<i>RET</i>	MEN2		○	○	AAA	◎	○

<i>SDHA</i>	HPPS			○	A	○	
<i>SDHAF2</i>	HPPS				AA	◎	
<i>SDHB</i>	HPPS			○	AA	◎	
<i>SDHC</i>	HPPS			○	AA	◎	
<i>SDHD</i>	HPPS			○	AA	◎	
<i>SMAD3</i>	Loeys-Dietz	non-tumor			A	□	○
<i>SMAD4</i>	Juvenile Polyposis		○	○	AA	△	○
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers		○	○	AA	△	
<i>TERF2IP</i>					B	□	
<i>TERT</i>	Inherited Bone Marrow Failure Syndrome	Acute Myeloid Leukemia			B	□	
<i>TGFBR1</i>	Loeys-Dietz	non-tumor			A	□	○
<i>TGFBR2</i>	Loeys-Dietz	non-tumor		○	A	△	○
<i>TMEM127</i>	Pheochromocytoma				B	□	
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni		○	○	AA	age<30 & Adrenocortical Ca/Bone Ca/Breast Ca/Breast Sarc/Soft Tissue Sarc/Uterine Sarc	○
<i>TSC1</i>	Tuberous Sclerosis Complex		○	○	AA	△	○
<i>TSC2</i>	Tuberous Sclerosis Complex		○	○	AA	◎	○
<i>VHL</i>	VHL		○	○	AAA	◎(△Renal tumor)	○
<i>WT1</i>	WT1-related Wilms			○	AA	□	

# 小杉班班会議

リキッドバイオプシーにおけるSF対応フロー

分担研究者 金井雅史 山田崇弘 武藤学

研究協力者 吉岡正博 近藤知大

## 現在のエキパネにおける課題の抽出

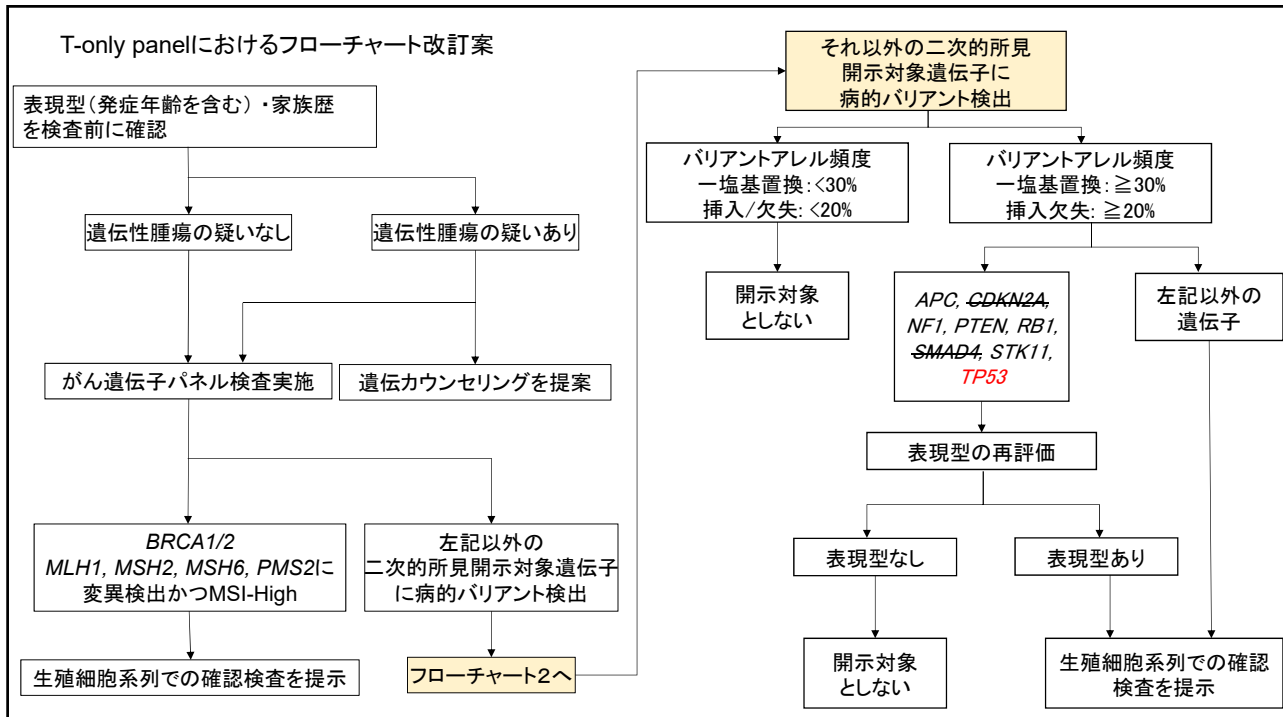
(4/27 金井、近藤、吉岡、山田)

- T-onlyパネルのSFフローチャートが多くの施設で広く用いられているが、あくまでもがん遺伝子パネル検査時におけるSF対応のフローであり、表現型(臨床経過や家族歴等)から遺伝性腫瘍が強く疑われる場合にはSFフローチャートとは関係なく遺伝子診療部にコンサルトすべき
- フローチャートでSF開示対象から外れた場合でも、生殖細胞系列変異の存在が完全に否定されたわけではない
- 追加検査が必要な遺伝子について見直しが必要では？

## germ line由来である事前確率が低い(<5%) 遺伝子の一覧

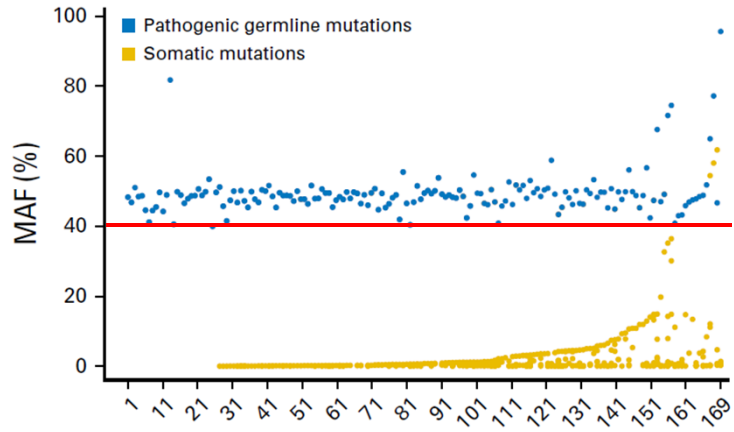
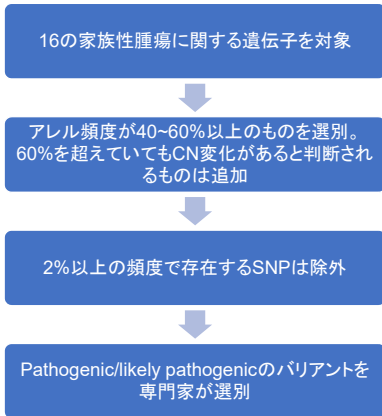
- APC
- BMPR1A
- CDH1
- CDK4
- CDKN2A
- MEN1
- MET
- NF1
- NF2
- PTEN
- RB1
- SMAD4
- STK11
- TP53
- TSC1
- WT1

Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1221-1231



# Liquid biopsyにおけるgermline変異のAF

10,888例中156例 (1.4%)にputative germline変異が検出



Sample  
J Clin Oncol. 2018 Oct 19;36(35):JCO1800328

## Liquid biopsyにおけるフローチャート改訂案

表現型(発症年齢を含む)・家族歴を検査前に確認

遺伝性腫瘍の疑いなし

遺伝性腫瘍の疑いあり

がん遺伝子パネル検査実施

遺伝カウンセリングを提案

二次的所見開示対象遺伝子に病的バリエント検出

バリエントアレル頻度 <40%

バリエントアレル頻度 ≥40%

開示対象としない

APC, NF1, PTEN, RB1, STK11, TP53

左記以外の遺伝子

表現型の再評価

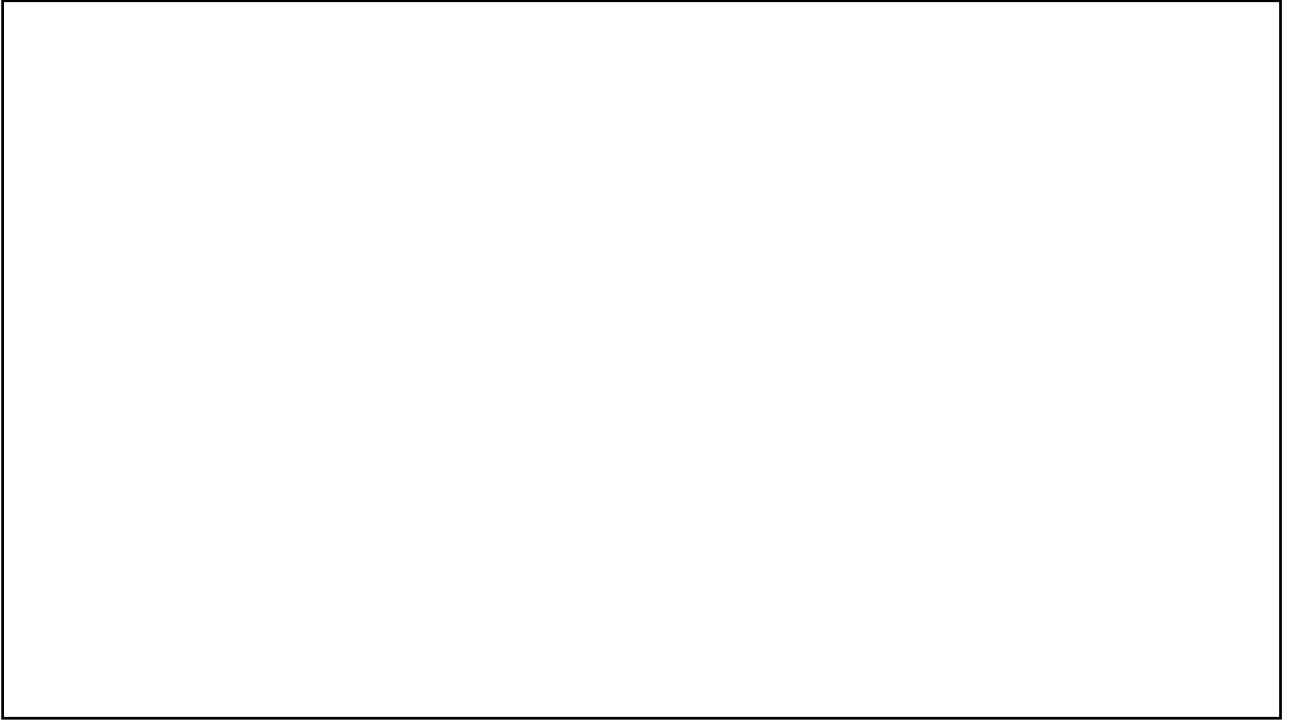
表現型なし

表現型あり

開示対象としない

生殖細胞系列での確認検査を提示





## 資料 5 - 2

Actionability Working Group-Japan

令和 2 年度 エキスパートレビュー依頼→最終チェック・公開待ち

Parangliomas 1, 2, 3, 4, 5; Pheochromocytoma	与那嶺 正人	琉球大学
Neurofibromatosis Type II	藤井 正純	福島県立医科大学
PTEN Hamartoma Tumor Syndrome - Cowden Syndrome	六車 直樹	徳島大学
Ehlers-Danlos Syndrome Type IV	古庄 知己	信州大学
MUTYH-Associated Polyposis	山口 達郎	都立駒込病院
Tuberous Sclerosis Complex (TSC)	新井田 要	金沢医科大学
Juvenile polyposis syndrome	中島 健	がん研有明病院
Familial thoracic aortic aneurysms and dissections (FTAAD)	武田 憲文	東京大学循環器内科
Loeys-Dietz Syndrome		
Marfan Syndrome		
Li-Fraumeni Syndrome	服部 浩佳	名古屋医療センター
Dilated cardiomyopathy	稲垣 夏子	東京医科大学
Familial Hypertrophic Cardiomyopathy		
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	野原 淳	石川県立中央病院
Homozygous Familial Hypercholesterolemia		
Brugada Syndrome	相庭 武司	国立循環器病研究センター
Long QT Syndrome, types 1, 2, and 3		

参考：LiFraumeni Syndrome エキスパートレビュー終了版

令和3年度作成対象

疾患(17)	遺伝子(26)
Malignant Hyperthermia Susceptibility	<i>CACNA1S, RYR1</i>
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	<i>OTC</i>
Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia	<i>DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43</i>
Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	<i>RYR2</i>
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i>
Peutz-Jeghers Syndrome	<i>STK11</i>
Hereditary Diffuse Gastric Cancer	<i>CDH1</i>
Pancreatic cancer/melanoma syndrome	<i>CDKN2A</i>
POLE and POLD1 associated susceptibility to CRC	<i>POLE, POLD1</i>
Wilson disease	<i>ATP7B</i>
Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer	<i>FH</i>
Birt-Hogg-Dube syndrome	<i>FLCN</i>
Familial papillary renal cell carcinoma 1	<i>MET</i>
Ovarian Cancer	<i>BRIP1, RAD51C, RAD51D</i>
Tumor Predisposition Synd	<i>BAP1</i>
PALB2-related cancers	<i>PALB2</i>
Breast Cancer	<i>ATM, CHEK2</i>

6月中に和訳終了→9月までにエキスパートレビューを終了

状態：リ・フラウメニ症候群

遺伝子：TP53/TP53

赤字は追記部分

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
LFS関連がん / がんサーベイランス	2	3C	2B	2	<del>BD</del> C	9CB-B
LFS関連がん / 放射線治療の回避	2	3C	2B	2	B	9CB-B

コメントの追加 [H1]: がん非発症部位に対する検査は保険適応外なので本邦では実施されておらず、一般的な入院医療とは言えないと思われます。CかDか迷ったのですが、施設によってはサーベイランスを行っているところもありますので、高度医療（先進医療を目指す）という意味でCとしました。

### 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	LFSは稀な腫瘍症候群であり、有病率は100,000人に1-9人と推定される。	1
臨床像(症候/症状)	LFSは <u>遺伝性腫瘍がん素因を有する症候群</u> であり、発症年齢が若く、多発性に原発がんを生じるという特徴がある。 最も多くみられる腫瘍は、軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がんであり、これらがLFS関連がんの約70%を占める。他には大腸がん、胃がん、白血病がある。LFS家系において、男性乳がんの報告は稀である。	1-5
自然歴(重要なサブグループおよび生存/回復)	LFS関連がんは小児期あるいは青年期に好発する。女性の方が男性に比べ、より発症リスクが高く、平均発症年齢が若い(女性29歳、男性40歳)。がん発症リスクは30歳までにおよそ50%、60歳までに90%である。LFSの人は <u>追加の二つ以上の悪性腫瘍をも</u> 発症しやすい。約57%の人が二つ目のがんを、38%が三つ目のがんを発症すると推測されている。 <u>複数のがんをが何度も</u> 発症する確率は、初発の診断時年齢が若いことに逆相関する。LFS関連がんとそれ以外のがんとの間に、若年発症である他に、明確な特徴の差はないが、LFSの乳がんは、LFSでないケースと比べてHER2陽性である場合が多いという報告がある。また、LFS乳がんの大部分がエストロゲンおよび/あるいはプロゲステロンホルモン受容体陽性である。LFSの全体的な予後は不明であり、発症する悪性腫瘍のタイプや重症度により異なる。	1-5

### 2. 予防的介入の効果

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
患者の管理	<del>LFS女性に限らず、すべての</del> 女性は自分の乳房に関心を持ち、何かしらの変化があれば直ちに医療者に報告すべきである。 <u>医療的な乳房検診の推奨について</u>	4, 6

コメントの追加 [H2]: 原文には「LFSに限らず」との記載はなかったので修正しました。

<p>は、<u>複数のガイドラインでにより</u>見解が異なる。あるガイドラインでは、女性は20歳から、半年～1年ごとに医療機関での乳房検診を開始するよう推奨される。しかしながら、他のガイドラインでは、高リスク集団を対象とした単独のサーベイランス方法として、医療機関での乳がん検診と自己検診のいずれが有効であるのかについて、エビデンスの不足が指摘されている。(Tier2)</p>	
<p><u>注：以下の情報は、問題になっている遺伝子と疾患のペアとが直接関連していない。下記の4つの研究の内容は、出典元としている6のNICEのガイドラインに記載されていない。</u></p> <p>化学予防として、閉経前女性に対しては5年間のタモキシフェン投与（血栓塞栓症あるいは子宮内膜がんの既往歴や高リスクの場合を除く）、閉経後女性に対しては、5年間のアナストロゾール投与が推奨される。</p> <p>タモキシフェンとラロキシフェンは、重度の骨粗鬆症か、もしくはアナストロゾールの服用を希望しない、閉経後女性に対して考慮されるもよい。</p> <p><u>TP53 TP53</u> 病的バリエントを有する女性に特化した化学予防の効果についての、直接的なエビデンスは確認されていない。<u>乳がん、卵巣がん、関連がんあるいは遺伝的素因の家族歴を有するハイリスク集団におけるデータがある。</u></p> <p><u>4つの研究</u>（3つのRCTおよび1つの前向きコホート研究）において、30歳から70歳の女性に対するタモキシフェンとプラセボ（n=488対n=13,207）による治療の比較が行われた。治療期間は5年から8年であった。3つのRCT（n=19,687）のメタアナリシスから得られた低レベルのエビデンスによれば、タモキシフェンはプラセボに対して浸潤性乳がんの発症リスクを低下させることが示唆された（RR=0.70, 95%CI:0.61-0.80）。3つのRCTのメタアナリシスから得られた中程度のエビデンスでは、タモキシフェンはプラセボに対してDCISのリスクを低下させることが示された（RR=0.59, 95% CI: 0.44-0.78）。これらの臨床試験のうち、一つの長期フォローアップ研究がその後に発表された。平均16年を超える研究期間において、全乳がんの発症リスクがタモキシフェン群で著明に低減した（HR=0.71; 95% CI: 0-0.83）。しかしながら、乳がん特異的な死亡率の差異は認められなかった（OR=1.19; 95% CI: 0.68-2.10）。ランダム化試験（中エビデンスレベル）の一つは、アナストロゾールがプラセボに対して浸潤性乳がんの発症リスクを低減させることを報告した（RR=0.51; 95% CI: 0.33-0.77）。1つのランダム試験（低エビデンスレベル）から、プラセボ群と比較してエキメスタン投与群において乳がん発症率が低下することが示唆された（HR=0.35, 95% CI: 0.18-0.70）。(Tier 1)</p>	6
<p>リスク低減策として、予防的な両側乳房切除術および卵巣摘出術が推奨されるが、<u>TP53病的バリエントをもつ女性について、リスク低減切除手術の有効性を示す直接的なエビデンスはない。</u></p> <p><u>※TP53 TP53 病的バリエントを有する女性について、リスク低減を目的とした手術は日本では一般的ではない。なお日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(2018年版 Ver.4/2020年8月23日改訂)では、LFSにおけるリスク低減乳房切除術についての記載はされていない。</u></p> <p><u>TP53病的バリエントをもつ女性について、リスク低減切除手術の有効性を示す直接的なエビデンスはない。注：以下に示す情報は、問題になっている遺伝子と</u></p>	6, 7

コメントの追加 [H3]: 6の文献、Clinical guideline [CG164]を確認しましたが、この対象は、「乳癌既往のない乳癌高リスク女性」です。TP53病的バリエント保持者はBRCA1/2とともに乳癌高リスク者に該当すると定義されており、化学予防についてLFSにおける直接的なエビデンスはないので、BRCA1/2あるいは家族歴による乳癌高リスク集団のデータに基づき、LFSの乳癌未発症者に対する化学予防について述べていると理解しました。

この部分の記載に関してはNICEガイドラインで2017年にamendmentが出ています。タモキシフェンもアナストロゾールもラロキシフェンもUKで承認されなかったとあります。日本もタモキシフェン、アナストロゾールともに既発症の乳癌にのみ適応がありますので、予防は保険適応外です。さらに、ラロキシフェンは骨粗しょう症にしか保険適応がありません。乳癌診療ガイドラインでも、「少なくともBRCA遺伝子変異陽性乳癌に対するタモキシフェンの対側乳癌の予防効果がある可能性は高いが、これをもってタモキシフェンのBRCA遺伝子変異保持者への乳癌の予防効果を証明することはできない。BRCA1, BRCA2遺伝子変異保持者に対するラロキシフェン、アロマターゼ阻害薬の予防効果に関するデータはみられない。以上より現時点では、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弱く推奨する。」とあります。

以上よりこの部分は、BRCA1/2を含む乳癌ハイリスク集団に対しての記載でありLFSの直接的なエビデンスではないこと、たとえBRCA1/2に対する記載としても、日本の乳癌診療ガイドラインと齟齬があるため割愛するのが良いのではないかと考えます。

	<p>疾患のペアとが直接関連していない。下記の観察研究については、出典元として いる 6 の NICE のガイドラインには記載されていない。家族歴や BRCA1/2BRCA1/2 バリエントのため高リスクとみなされた集団で、両側乳房 切除および卵巣摘出後のリスク低減効果はそれぞれ約 90%と 50-75%である。 ある観察研究より、リスク低減乳房切除術が、高リスクとされる女性の乳がん死 亡率を 81-94%低下させることが明らかになった。(Tier 2)</p>	
	患者には、がんの兆候や症状についての教育がなされるべきである。(Tier 2)	4
	患者は特に頭痛、骨の痛み、腹部の不快感などの長引く症状や病気について、問 題があればただちに主治医に相談すべきである。(Tier 3)	2
	妊婦はがんの可能性のあるどんな症状についても、主治医に知らせるべきであ る。(Tier 4)	2
サーベイランス	LFS のスクリーニングとマネジメントは複雑である。LFS 患者は本症候群のマ ネジメントを専門とする施設でのフォローが推奨される。(Tier 4)	4
	<p>乳房 MRI の年 1 回の定期サーベイランスは、20-49 歳の女性には推奨されるべ きであり、50-69 歳の女性には考慮されるべきである。MRI が不適切あるいは MRI 結果の解釈が困難である場合を除き、超音波検査およびマンモグラムによ る乳房サーベイランスは推奨されない。TP53 TP53 変異保持者の MRI 乳房サー ベイランスの有効性に関するエビデンスはない。</p> <p>注:以下に示す情報は、問題になっている遺伝子と疾患のペアとが直接関連して いない。しかしながら、家族歴をもつ 50 歳未満の女性で、マンモグラフィによ るサーベイランス中に乳がんが診断された人は、コントロール群、すなわちスク リーニングを受けておらず同年代で乳がんを発症した女性と比べて、乳がんに よる死亡は低いという研究報告がある。(HR=0.24; 95% CI: 0.09-0.66)</p> <p>二つ目の研究報告より、BRCA1/2BRCA1/2 バリエントを持つ 28-77 歳の女性 で、集中的なマンモグラフィによるサーベイランスプログラム中に乳がんが診 断された場合、プログラムに参加していないコントロール群と比べて総死亡率 が低いことが示された。(HR=0.44 (95% CI: 0.25-0.77) MRI は、高リスク女性 について乳がんを早期に見発見する場合、より高感度であることが示されてい るが、それにより生存率を向上させるというエビデンスはない。(Tier 1)</p>	6
	<p>TP53 TP53 遺伝子の生殖細胞系列変異に関連する他の多くのがんは、早期発見 が難しい。したがって、追加の推奨は一般的なものとなる: 稀ながんや二次がん を強く疑い、神経学的検査を含む全身の身体診察 (6-12 か月毎)、25 歳からは 2-5 年毎の大腸内視鏡と上部消化管内視鏡検査 (家系内で最も若い大腸がん発症 年齢よりも 5 年前から開始する)、18 歳から皮膚科診察 (年 1 回)、血液検査 (年 1 回)、全身 MRI (年 1 回)、脳 MRI (年 1 回)。家族歴によっては、さらなるサ ーベイランスの追加が推奨される。</p> <p>11 年間の前向き観察研究から、TP53 TP53 変異保持者におけるサーベイランス プロトコル実施群と非実施群のアウトカムが報告された。40 人がサーベイラ ンスプロトコルを選択し、49 人がサーベイランスを拒否した (19 人はサーベイ ランス群へクロスオーバーしたため、計 59 人がサーベイランスを実施した)。サ ーベイランスでは生化学検査と画像検査 (年 1 回のマンモグラフィ検査、年 1 回 の脳 MRI、年 1 回の全身の迅速全身 MRI、腹部および骨盤の超音波検査、大腸</p>	4, 5

	内視鏡検査)が実施された。平均 32 か月間 (IQR: 12-87)にわたるサーベイランスの結果、59 人中 19 人 (32%) において 40 個の無症候性の腫瘍が認められた。これらの腫瘍には悪性腫瘍、および、軽度もしくは前がん病変が含まれた。当初サーベイランスを拒否した 49 人のうち、43 人 (88%) に 61 個の症候性腫瘍が診断された。サーベイランスを受けてがんと診断された患者の、フォローアップ期間中 (平均 38 か月、IQR : 12-86) の生存率は 84% (16 人/19 人) だったが、サーベイランスを選択せずがんと診断された患者における生存率は 49% (21 人/43 人 ; 平均フォローアップ期間 46 か月、IQR : 22-72) だった。(p=0.012) 非サーベイランス群で死亡した全患者の死因はがんだった。5 年間の全生存率はサーベイランス群 (88.8%) の方が、非サーベイランス群 (59.6%) と比べて良好だった。(p=0.0132) 別のメタアナリシスでは、13 の前向きコホートにおける 578 人について、全身 MRI の評価が行われた。このコホートでは、ベースラインスキャン時点では無症候であり、新たに診断される必要がない全参加者について、全身 MRI がベースライン評価の一部として行われた。サンプル中 7% にがんが認められたが、このうち 83% はがんが限局し、根治療法が可能だった。(Tier2)	
家族の疾患管理	本文なし	
回避すべき事項	がんの治療目的での放射線被曝は他の方法が選択可能であれば回避すべきであり、診断目的の場合は正確さを損なわない範囲で可能な限り最小限にとどめるべきである。FP53 TP53 病的バリエーションをもつ人々について、治療後の照射野に二次がんが生じた 12 のケーススタディを含む、放射線に起因する腫瘍が報告されている。(Tier 2)	4
	FP53 TP53 の病的バリエーション保持者は、日光への曝露、喫煙、他の既知あるいは疑いのある発がん物質を回避することが推奨されるべきである。FP53 TP53 変異保持者について、喫煙者は非喫煙者と比べて肺がんのリスクが 3.16 倍(95%CI =1.48-6.78)になることが分かっている。(Tier 3)	2

### 3. 健康危害が生じる可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
遺伝形式	常染色体優性遺伝 (AD)	
遺伝子変異 (病的バリエーション) の頻度	LFS の特徴を示す家系の 50-80% に、FP53 TP53 遺伝子の生殖細胞系列変異が認められる。(Tier 3) 一般集団における生殖細胞系列の FP53 TP53 病的バリエーションの頻度は、米国で約 1/5,000~1/20,000、英国では 1/10,000~1/25,000 と推定される。最近では、本邦の東北メディカル・メガバンクのデータベース (2KJPN) において 0.27%、米国 National Cancer Institute では 0.2% (約 1/500) と、従来考えられていたよりも高頻度であったことが報告されている。(Tier 3)	1, 2, 4, 8, 9
浸透率 (Include any high risk racial or ethnic subgroups)	LFS は、がんの生涯発症リスクが高く、高い浸透率を示す。 米国立がんセンターの LFS 調査 (n=286) の解析から、生涯累積がん発症率はほぼ 100% であることが示された。さらに本研究において、70 歳までの累積発症率が次のように推定されている。	4

コメントの追加 [西垣昌和4]: 日本のデータがあればご教示ください

コメントの追加 [浩佳5R4]: 追記しました。

	女性：乳がん 54%、軟部組織肉腫 15%、脳腫瘍 6%、骨肉腫 5% 男性：軟部組織肉腫 22%、脳腫瘍 19%、骨肉腫 11% (Tier 3)	
	<b>TP53/TP53</b> 病的バリエーションの推定がんリスクは、45 歳までに約 60%、70 歳までに約 95%とされる。(Tier 3)	4
	生涯のがん発症リスクは、女性がほぼ 100%に対し、男性は 73%である。(Tier 3)	1, 2, 5
<b>相対リスク (Include any high risk racial or ethnic subgroups)</b>	全体の腫瘍発生相対リスクは不明だが、腫瘍特異的な相対リスクと 95%信頼区間は以下の通りである。骨: 107 (49-203)、結合組織: 61 (33-102)、脳: 35 (19-60)、膵臓: 7.3 (2-19)、乳房: 6.4 (4.3-9.3)、大腸: 2.8 (1-6)、肝臓: 18 (2.1-64). (Tier 3)	2, 5
<b>表現度</b>	LFS 患者の、発症年齢、腫瘍部位、腫瘍の数やタイプは非常にばらつきがある。(Tier 3)	2

#### 4. 介入の性質（主効果以外の影響）

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
<b>介入の性質</b>	本レポートにおける介入には、標的臓器を摘出する予防的手術、 <b>集中的詳細なサーベイランス</b> 、副作用を伴い得る薬物治療が含まれる。化学予防薬の副作用には、頭痛、ホットフラッシュ、陰分泌物、高血圧、筋骨格症状、血管運動症状、白内障、子宮内膜がん（子宮体がん）、血栓イベントが報告されている。	

コメントの追加 [H6]: 化学予防に関する記載であり、2. 予防的介入の効果を割愛するのであれば、この部分は不要と思われます。

コメントの追加 [H7]: 化学予防の副作用についてであるので同様。

#### 5. 推奨されるケアにおいて、発症前のリスクや徴候が見逃される可能性

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
<b>臨床的に見逃される可能性</b>	患者は <b>日常的な臨床モニタリングや通常の定期検査ではなく、集中的詳細なサーベイランスプロトコルに従う必要が</b> 受けるべきである。そのプロトコルは <b>日常の臨床モニタリングや定期検査のように典型的ではない</b> 。(Tier 2)	4

#### 6. 遺伝学的検査へのアクセス

項目	エビデンスに関する説明	参考文献
<b>遺伝学的検査</b>	本邦における <b>TP53/TP53</b> 遺伝学的検査は保険適用ではない。 <b>がん遺伝子パネル検査である OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムには含まれているが、検査の目的が異なること、保険適応・算定上の制限があり実用的ではない。複数の検査会社が単独あるいは多遺伝子パネル検査に含める形で提供しており、自費診療で使用できる。</b>	

コメントの追加 [H8]: 単独の TP53 遺伝学的検査はファルコバイオシステムズがシーケンスと MLPA をセットで提供しています。

日本の現状ということで追記しましたが、状況に応じて削除ください。

#### 備考:

・日本におけるリスク低減手術については、最近では下記学会報告が行われている。

「乳癌既発症のリ・フラウメニ症候群クライアントに対してリスク低減乳房切除を実施した 1 例」宮本 健志 群馬県立がんセンター乳腺科/群馬県立がんセンター遺伝診療科、第 25 回日本家族性腫瘍学会学術集会(2019)



・日本における研究班については、2015年10月30日付で、日本遺伝性腫瘍学会 Li-Fraumeni 症候群 (LFS) 部会が発足している。

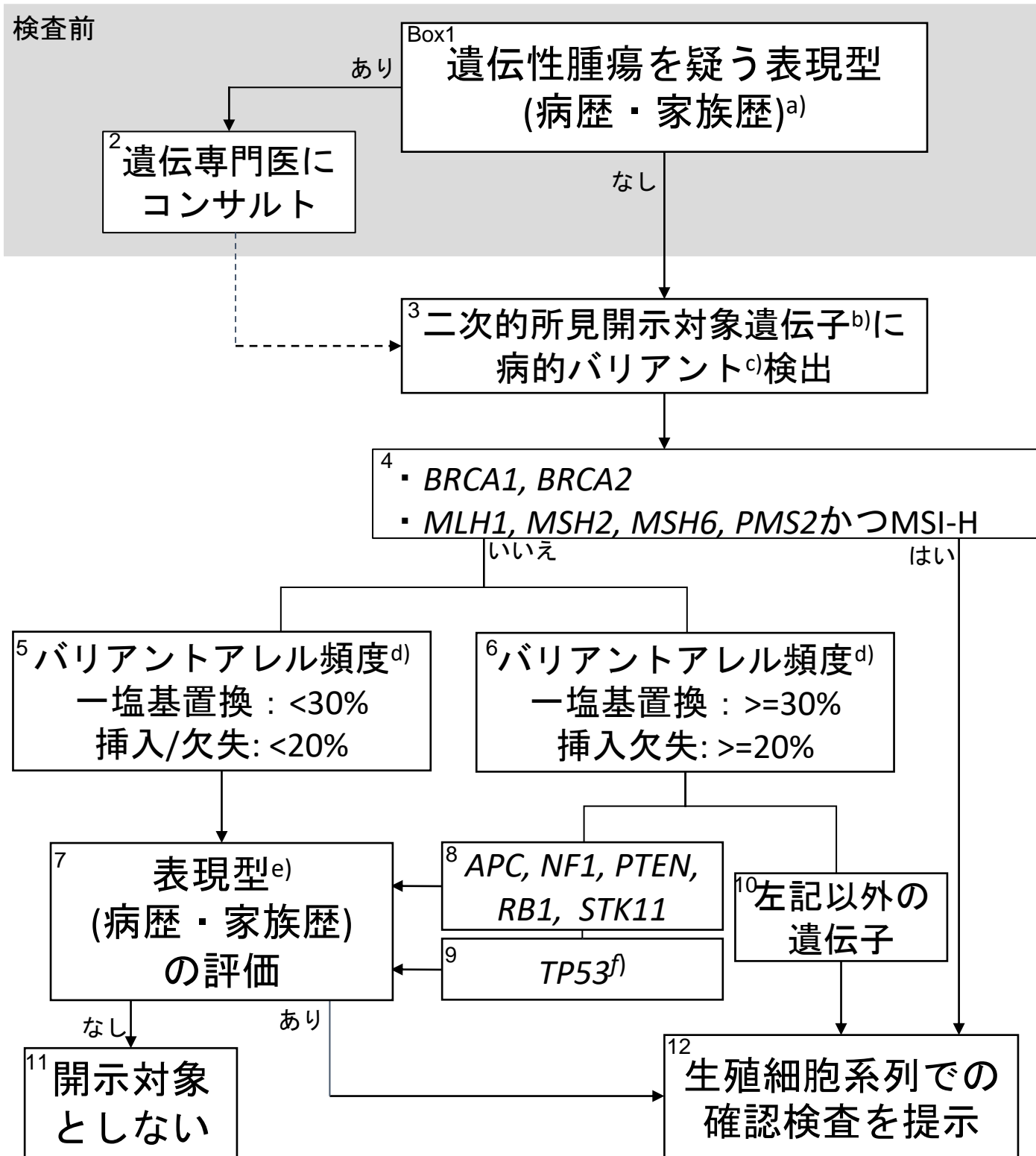
#### 参考文献

1. *Li-Fraumeni syndrome*. Orphanet encyclopedia, [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=524](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=524)
2. K Schneider, K Zelle, KE Nichols, J Garber. *Li-Fraumeni Syndrome*. 1999 Jan 19 [Updated 2013 Apr 11]. In: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311>
3. *Online Medelian Inheritance in Man, OMIM*®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. *LI-FRAUMENI SYNDROME 1; LFS1*. MIM: [151623](https://omim.org); 2016 Jun 24. World Wide Web URL: <http://omim.org>.
4. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian*. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. (2017) Website: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
5. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, Thomas DM, Mitchell G. *Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management*. *Nat Rev Clin Oncol*. (2014) 11(5):260-71.
6. *Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer*. *NICE*. (2013) Website: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/recommendations>
7. [日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン](http://jbcqs.jp/guideline/2018/index/)  
<http://jbcqs.jp/guideline/2018/index/>
8. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR, Karlins E, Koster R, Wang M, Gapstur SM, Gaudet MM, Freedman ND, Landi MT, Lemonnier N, Hainaut P, Savage SA, Achatz MI. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline *TP53* variants in individuals unselected for cancer history. *Hum Mutat*. (2017) 38(12):1723-1730.
9. Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, Suzuki Y, Kawame H, Fuse N, Nagasaki M, Kawai Y, Kojima K, Katsuoka F, Saito S, Danjoh I, Motoike IN, Yamashita R, Koshihara S, Saigusa D, Tamiya G, Kure S, Yaegashi N, Kawauchi Y, Nagami F, Kuriyama S, Sugawara J, Minegishi N, Hozawa A, Ogishima S, Kiyomoto H, Takai-Igarashi T; ToMMo Study Group, Kinoshita K, Yamamoto M. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet*. (2018) 63(2):213-230.

コメントの追加 [H9]: 文献を追加しました。

# 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

本指針の使用にあたっては、必ず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) 推奨度リスト参照。

c) ClinVar, MGenD等の公的DB、ACMG/AMP2015を参考に判断

d) (Loss, purityと関連した注意書き?)

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) ガイダンス参照

## 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改訂（案）

### ガイダンス部（案）

#### 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ーション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ーション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と比較して検出感度・特異度とも不確実性が高い。

本運用指針は、検査の結果、臨床的にActionableな可能性がある生殖細胞系列での病的バリエーションが疑われた場合に、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り、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、基準を明確に持つ必要がある。

また、検出されたバリエーションが、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ーション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(Box1, 2)

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行っておく。

#### 3. 二次的所見開示対象遺伝子(Box3)

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（2020年）、ACMG SF v2.0 59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. 病的バリエーションの確認(Box3)

がん遺伝子パネル検査の主目的である、体細胞のバリエーション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ーションは、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、ACMG/AMP2015を参考に判断する。

#### 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 (Box4)

バリエントアレル頻度 (VAF) を問わず生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子として *BRC A1*、*BRCA2* の2遺伝子が相当する。また、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 5, 6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のぞまれる。

#### 6. バリエントアレル頻度 (VAF) (BOX5, 6)

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評価には利用可能であるが、大きなコピー数欠失 (コピー数 = 0) の評価には利用できない。

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. 表現型の評価 (Box7)

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、Box1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。

#### 8. 高VAFの場合に表現型の評価を推奨する遺伝子 (BOX8)

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 (BOX9)

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。

以上

井本

以下議事録

金井先生より

、フローチャートでSF開示対象ではないとされても、生殖細胞系列バリエーションの存在が完全に否定されたわけではないことを明記したい

- ・BRIP1のような、推奨される対策があるmoderate risk geneについては別グループとしてフローチャートに入れるのはどうか

- ・BRCA1/2は現在無条件に確認検査提示となっているが、VAF基準を設定してもよいのではないか

以下は推奨リストについて

- ・NF1, PTEN, CDKN2A等の、発見される頻度が高く、かつgermline conversion rate<5%(ESMOの10%よりも厳しく設定)の遺伝子は、推奨度を△としてもよいのでは。

- ・確認検査の推奨について、A, B, C, Dのような分類にできないか

- ・ESMO-PMWGにはあるが小杉班リストにないものをピックアップして反映

植木：表現型の確認をどこに入れ込むのかという点は明確であるとよい。また、開示対象遺伝子をどのように設定するのか、AAAだけとするのか、AやBまで検討するのかは施設によって差があるのが現状。現実的には各施設の対応能力によって差ができるのは当然であるが、それをよしとしてよいのか。

小杉：EP施設に実施した調査では、NOPの場合、Aでも8割以上、Bでも6割以上が開示対象としている。基準を決めてほしいという意見もあれば、縛らないほうが良い、という意見もある。

櫻井：このフローチャートが金科玉条のようになってしまうとよろしくなく、基本的には各施設の対応能力に合わせて各施設で運用を考えるうえでの道標という位置づけが適切と考えている。ただし、行き当たりばったりではなく、各施設それぞれの基準は明示できる状態であることが重要だと考える。

田辺：表現型は最初にしっかり評価するようにしてほしいというのは同意見。個別の遺伝子については、NCCではAPC, RB1と同列に、NF1, STK11, PTENを入れている。SMAD4は悩ましいが、基本的に同様の扱いとしている。現在のフローチャートでは3つの遺伝子だが、そうするとここにはない遺伝子は無視してよい、と考えている施設もあるようなので、フローに追加することも検討してもよいかもしれない。CDKN2Aは逆に表現型が明らかでないのに、家族歴がなければ対象としていない。Lossについては、germlineで出てくることが多いもの(RAD51Cのexon6-9)は、F0neで出てきたら指摘することになっている。Rearrangementについて生殖細胞系列で確認ができないか、といったような要望がでてくることがある。T-onlyは治療選択のためのものであって、germline検査の代替として考えるのは違う、ということは啓発しないとイケない。MMRについては、MSIやTMBとの関係を見て判断するようなフローができればよいが、複雑になりすぎるかもしれない。

櫻井：フローに入れ込んでいくと、どんどん複雑になっていくので、解説文というかたちで入れていかないと難しいかもしれない。現在APC, RB1, TP53が入っているボックスに入れるべき遺伝子はどうか考えるべきかの確固たる根拠はない状況。

西垣：この3つは、パネル検査でよく見つかるものの中でも、表現型を評価すれば明らかなものが並べられている。そこに、RAD51系やSMAD4のような必ずしも表現型が明確でない遺伝子が入ってくると混乱しないか。

田辺：このボックスに入るのは、表現型がはっきりしているものがよい。

植木：「表現型の評価」といった時に、臨床の先生が何をイメージするかは異なるように思うので、表現型を別に列挙するとよいのではないか。

金井：そもそもこのフローのスタンスとして、一例も漏らさず拾い上げる、とするのか、体細胞パネル検査を実施した際に最低限これだけは二次的所見として提示しよう、というスタンスなのか。後者であれば、このフローから落ちるのはやむを得ないように思う。

櫻井：表現型がはっきりしているものに関しては、今後はこのフローの最初の部分で引っ掛けるべきものになってくる。家族歴をどれぐらい適切にとれているかが、施設によって格差があるので、それには注意喚起が必要。

武田：がん治療医の立場からすると、現状のフローでも難しいと感じる。遺伝の専門医がいても、遺伝性腫瘍が専門でない場合には、がん治療医が中心となって解釈する必要が出てくる。その際に、ミニマムリストの11遺伝子であれば対応できたが、AA, Aまで検討するとなると、専門外でディスカッションのしようもなく、エキパネが混乱するものとなっているように思う。Aまで対応しないといけない、となると専門家を呼んでこななければいけない、といったところまでなっている。遺伝性腫瘍専門の医師がいない場合でも、エキスパートパネルがそれなりにできるよう、どの推奨度まで対応するかが記載されているとよい。現状では、40あるエキスパートパネルができる施設で、二次的所見として遺伝性腫瘍への対応ができる専門家がいるところは少ないのではないかという印象がある。そのような施設での対応指針が整備されるとよい。

井本：germlineへの対応については、見逃しがについて問題にならないように、minimum requirementを設定して、それにはすべての施設が対応して、それ以上の $+\alpha$ は施設によってことなるので責任は問わない、という運用をせざるを得ない。Germlineに関しては100%の感度を出すことは目的にはできない。治療に関してはベストプラクティスを追求する、germlineはminimum requirement、という方向性を定めて、フローに盛り込んでいければよい。たとえば、臨床的に比較的容易に診断可能な疾患についてはフローの最初で対応し、特定の疾患を疑って見ないとわからないような疾患については、PGPVが検出された以降に対応するように分けてもよいのではないか。

櫻井：フローやリスト改定するにあたって、前文のような形で、使用上の注意として、これに拘り定規に従っておけばOKということではなく、それぞれの施設でどこまで対応するかを、対外的に説明できるようにしたうえで活用されることを意図している旨を明示することが重要。

西垣：各施設でどの推奨度のものまで対応するかということに関する前文は、フローよりも推奨度リストにつけるものとする。フローチャートについては、パネル実施前の評価について充実させるということと、現バージョンの注釈1)の書きぶりを変更する。

武田：治療医の立場からすると、1)にACMG59と書いてあると、それらも網羅しなければいけないように見えてしまうので、書きぶりが変更されると、経験の少ないエキスパートパネルでも対応できる。

山田：事前の遺伝性腫瘍の評価、APC、RB1、TP53に加えて表現型がはっきりしているものを具体的にフローの中に付け加える、という意見に同意する。

櫻井：個別の遺伝子を増やしていくかどうかは、今後改定にあたってしっかり決めなければいけないところ。あまりたくさん具体的な遺伝子名を出すと、対応できない現場もでてくる、ということもありうる。個別の遺伝子名は出さずにフローを作る、という考え方もあるかもしれない。書くとすればミニマムリストにあるものぐらいか。

植木：BRCAのVAFについて、PleSSisionで7%でBRCA1がGermline由来だったことがあり、VAFできるのは難しい印象がある。一方で、POLE等の腫瘍に伴うBRCA1で1-2%等のものを確認するかというところではない。今のフローだと全例になっているが、数字だけではなくてプラスの情報に基づいて判断するという議論もあってよいと思う。

山田：見逃したらどうしよう、というプレッシャーに対しては、最大限の努力はしているけれども、そもそもそのような目的の検査ではない、ということの説明書きとして書いておけば、プレッシャーも和らぐのではないか。

櫻井：それも含め、フローの最初のところに遺伝性腫瘍の評価をする、ということを明示していくのが何よりも重要と考える。二次的に見えてしまうものを見逃すことが過度に強調されてしまっていて、本来の目的とはずれてしまっているところがあるかもしれない。

山田：訴訟になった場合にも参考資料として使われる資料だと考えられるので、遺伝性腫瘍の診断につなげることが本来の目的ではない、ということは明記しておいたほうが良い。

服部：治療標的を見つける目的の検査であるのに、二次的所見が強調されることによって、家族歴からすると遺伝性腫瘍を疑うような場合でなくても躊躇してしまうようなことがあるので、説明書きを加えるのには賛同。TP53に関しては、VAFが高くて低くても表現型で評価ということになっているので、現状のままで問題ないと思う。

櫻井：古典的なChompre基準に乗らないようなLFSも多いので、別枠のガイダンスシートは作る予定。その他にも、ガイダンスを作成していく。

田辺：遺伝性腫瘍を診断するものではないので、その限界はシンプルに書くとよい。そのうえで、腫瘍治療医の先生でもできる、というのを目的としたときにどこまで簡略化するか、というのは議論が必要。また、エキスパートパネルにおいて、中核拠点の基準で連携病院に指摘を

しても、連携では対応できない、といったこともある。どこまで指摘をするのか、というような、多施設のエキスパートパネルでどう取り扱うかのガイドが必要かもしれない。

櫻井：とても重要な点。先ほどの訴訟の話でも、中核主催のエキスパートパネルで指摘されているのに連携が対応していなかったらどうなるのか、という問題もある。中核・拠点が連携にどのように推奨をだすか、というのはこのフローの中では全く想定していないが、その点はどこに組み込めばよいかは要検討。

井本：ミニマムリストは、ガイドラインが存在する疾患であるので、エキパネ主催機関からは、広めに指摘をするが、連携レベルではガイドラインにのっとって対応する、ということで切り分けるしかないのではないかな。

武田：ミニマムリストに乗っているものにも対応できていない連携病院も多いかもしれない。

櫻井：とても重要な課題であり、この研究班全体のどの部分に入れ込んでいくかは小杉先生と相談。ミニマムリストに対応できない、というのは連携病院として想定していなかったが、もう一度条件を確認して、遺伝性腫瘍への対応がもっとも難しいと考えられる施設をボトムラインに設定して考えていかなければならない。

#### 大まかな方針

- ・いまのフローよりも細かく分岐をするような変更は基本的にせず、前文や注意書き等のガイダンスを作成する。
- ・櫻井，井本，西垣で今日の意見を反映させたドラフトを作成し，班会議で意見をうかがう。



## 資料 5 - 3

厚労科研小杉班

厚労科研「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

A-1「がん遺伝子パネル検査・がんSF推奨度リスト」

第3回班会議 令和3（2021）年5月16日

## 研究計画

がん遺伝子パネル検査における  
二次的所見（Secondary Findings: SF）の開示をめぐる  
がん患者やその家族の心理的反応に関する質的探索

山田崇弘  
島田咲

医師対象&amp;患者対象

## 背景と目的

生殖細胞系列に病的バリエントを有する患者やその家族においては、スティグマ、予期的悲嘆等、様々なネガティブな心理的反応を呈することが知られており<sup>[1][2]</sup>、SF開示においてもこのような反応が生じうる。

これまでがん遺伝子パネル検査のSF開示プロセスにおいて、**医療者や患者が抱える課題や感情**に焦点をあてた研究はない。

まずは担当医がSF開示プロセスで抱える課題や感情、遺伝子診療部門に求めることを明らかにするためにインタビュー研究を行った。

2

1. Clift KE et al. Appl Transl Genom. 2015 Mar;4:38-43.
2. Gray SW et al. J Oncol Pract. 2012;8(6):329-335.

医師対象

# 方法

## 対象者

がんゲノム医療中核拠点病院（4施設）で  
がん遺伝子パネル検査を行う外来を  
担当した経験がある医師14名

## 質問項目

- 検査申込時、結果説明時の状況
- SF検出時の感情
- PGPV時に確認検査受検に繋げるための課題
- SF開示プロセスで遺伝カウンセリング担当者に求めること

表. 対象者の属性

	N/14 (%)
<b>卒後年数</b>	
5-20	6 (43)
21-40	8 (57)
<b>基本領域専門医</b>	
総合内科	9 (64)
産婦人科	2 (14)
臨床検査	1 (7)
脳神経外科	1 (7)
病理	1 (7)
<b>外来担当期間 (ヶ月)</b>	
4-20	7 (50)
31-50	4 (29)
51+	3 (21)
<b>がん遺伝子パネル検査件数</b>	
5-25	4 (29)
26-50	4 (29)
51-150	4 (29)
151+	2 (14)

3

PGPV: presumed germline pathogenic variant, SF疑い

# 結果

コード(44)	サブテーマ(18)
<b>テーマ1. 申込時SF説明で担当医が感じる課題</b>	
1 患者の理解が悪く遺伝性腫瘍の説明にたどり着けないこと	1)患者の理解力に関する課題
2 様々な理解力の患者に理解してもらうことの難しさ	
3 SFの具体的な内容を説明することの難しさ	2)担当医自身に関する課題
4 患者の立場に立った情報提供が必要	
5 患者の予後に関係のないSFの説明	
6 家族への影響を説明する適切な資料の必要性	3)家系員への影響説明に関する課題
7 家系情報聴取にかかる多大な労力	
<b>テーマ2. PGPV/PGV検出時の担当医の感情</b>	
8 EP参加や解析経験があるため担当医例でSF検出時に驚きなし	4)経験により克服されるSF対応の困難感
9 表現型でなくアレレル頻度に従ったPGPV開示に感じる疑問	
10 全エクソーム検査で開示対象遺伝子が限られていることに対して感じるジレンマ	5)SF開示基準への疑問
11 施設の方針に従わず開示検討する医師の存在	
12 CGCの人数不足から察していると感じるSF開示基準	
13 検出頻度が低いことによるSFへの軽視	
14 予防法のある遺伝性腫瘍のみを対象としている現状に感じる気まずさ	6)担当医にとって重要性を感じられないSF
15 確定していないpgpvを伝えていない現状に感じる気まずさ	
16 SF開示時のプロセスは担当医にないで困難はなし	
17 SFの不確定的要素を理解できない患者/家族は開示しない方がよい	7)理解力不足の患者に対する説明意欲の低下
18 SF検出時に患者本人の感情は複雑と感じる担当医	
19 SFのメリットを感じていない担当医	8)SF開示の患者にとっての功罪
20 もっと早く生殖細胞系列情報を知らせてあげたかったと感じる担当医	
<b>テーマ3. 今後遺伝子医療部門に求めること</b>	
21 遺伝子医療部門からのフィードバックを望む担当医	9)遺伝子医療部門との連携
22 がん遺伝子パネル検査前説明時からCGCの同席を希望する担当医	
23 時間的制約から望まれるがん遺伝子パネル検査を扱う外来と遺伝子医療部門の分業体制	
24 遺伝専門職は「二次的」所見である事を踏まえ、時間に配慮した対応が必要	
25 今後は遺伝の専門家が腫瘍もメインストリームとして扱う必要あり	10)遺伝子医療部門のがん診療への理解と積極的な参画
26 遺伝子医療部門が積極的に関わることが必要	
<b>テーマ4. 確認検査の必要性についての疑問</b>	
27 検出頻度が低いSFに労力を割くことへの疑問	11)SFの臨床的有用性に関する不十分な理解
28 SF確定の意義を感じていない担当医	
29 流行がんの患者には関係のないSFに関連する疾患の予防戦略立案	
30 治療中においてSFの確定を重視しない担当医	12)あくまでも「二次的」で低く感じる優先度
31 確認検査の案内は必要だが、最終的に受検するかは患者次第	
32 担当医のSFへの関心の差	
<b>テーマ5. 確認検査受検に向けた課題</b>	
33 保険適用化が必要	
34 治療開始時にがん遺伝子パネル検査を実施することが必要	13)医療システムの改善
35 オンラインQCを通じた家族のQCアクセスの向上	
36 一般病棟における遺伝子医療部門へのアクセスの向上	
37 患者に確認検査のメリットを理解してもらうために欠かせない主治医の理解	14)患者の理解を進めるための担当医の教育
38 担当医が患者にQCの流れを説明するためにQCの可視化が必要	
39 一般人の遺伝リテラシーの向上が必要	15)遺伝リテラシーの向上
40 医療者の遺伝リテラシーの向上が必要	
41 心理社会的側面のアンティシパトリーガイダンスが重要	16)心理的支援
42 心理的側面の支援の提示	
43 日本におけるPGPVの社会的差別に対する法整備が必要	17)法整備
44 CGCの人数不足	18)遺伝医療専門職の育成

医師対象

- 44コード
- 18サブテーマ
- 5テーマ

4

医師対象

## テーマ1. 患者の理解を支援するために

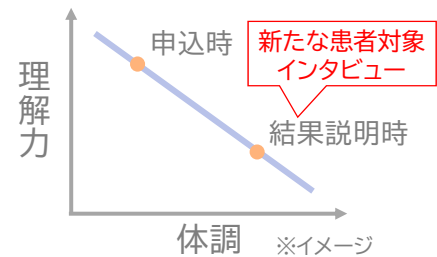
- がん患者の65%は他の種類の疲労とは異なる倦怠感を感じている

Rost et al., J Genet Couns 2020

- 結果説明時に理解が得られない

Downing et al., Patient Educ Couns 2013

- ✓体調が芳しくなく、理解が進まない
- ✓条件の良い申込時からSFの理解を得る必要



5

医師対象

## テーマ5. 確認検査につなげるために



患者たちは  
どう感じているか？

6

計画：患者対象

## 計画 | 患者対象研究

### 医師対象研究の限界

PGPV時に確認検査受検に繋がらない理由に関して、  
**患者を対象とした研究**の必要性



### 患者対象研究の目的

がん遺伝子パネル検査のSF開示プロセスにおいて、  
 検査申込時やSF開示時に患者が感じていることを明らかにし、  
 よりよいSF開示プロセスを検討すること

7

計画：患者対象

## 方法1

**方法** インタビュー研究（半構造化面接）

### 対象者と予定者数

京都大学・関西医科大学で、

- ① がん遺伝子パネル検査で**SFの開示を受けた**患者やその家族  
15名程度※
- ② がん遺伝子パネル検査で**SFの開示を希望しなかった**患者やその家族  
10名程度※

※理論的飽和に達した人数とする

8

計画：患者対象

## 方法2 | 質問項目（予定）

### ①②検査申込時

SF説明でわかりやすかった点・わかりにくかった点  
SF開示同意・非同意理由  
医療者から伝えてほしかったこと・伝えてほしくなかったこと

① SF開示を受けた患者やその家族

② SF開示を希望しなかった患者やその家族

### ①結果説明時

SF開示時の感情  
血縁者への情報伝達

### ①②その他

遺伝に対する考え  
SF開示プロセス全体を通じて求める支援

9

計画：患者対象

## 研究の流れ

リクルート

### A. がんゲノム外来を受診予定の方

結果説明時（Visit3）に担当医より  
説明文書をお渡しいただく

### B. 遺伝子診療部へ来談予定の方

来談時に遺伝カウンセリング担当者より  
説明文書をお渡しいただく

ご協力いただける方より、研究担当者（島田）までメール・ハガキでご連絡いただく

同意書・事前アンケートを送付し、記入の上、研究担当者までお送りいただく

インタビュー方法・日程の調整

研究の実施

本人確認  
対面/電話/webでインタビューを実施（60分程度）

分析

10

## 研究計画と今後の予定

### ●予想される結果と意義

SF開示に関して患者が感じる困難感を抽出することで、現状を把握し、それに対する対応を検討することができる

### ●今後の予定

#### 主たる研究機関

京都大学 倫理申請承認済 → 今後リクルート開始予定

#### 参加施設

関西医科大学 倫理申請中 → 承認され次第、リクルート開始予定

## 資料 6 - 1

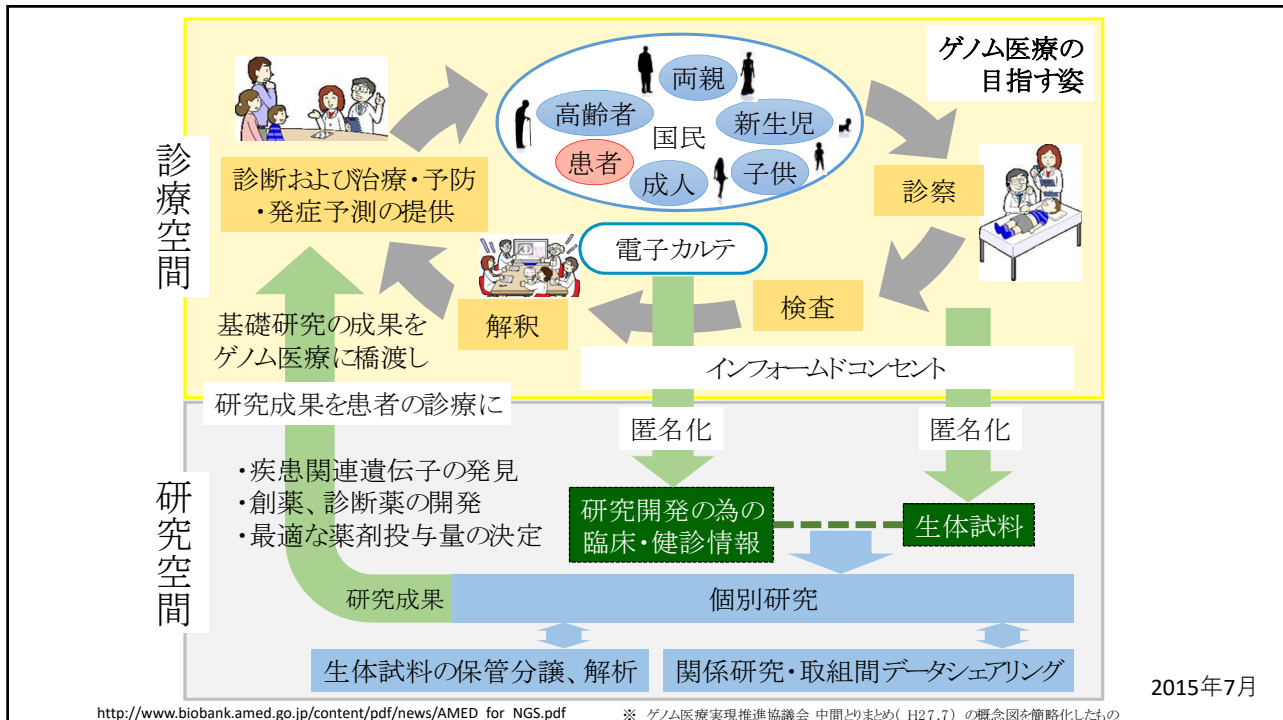
厚労科研小杉班「国民が安心してゲノム医療を受ける貯めの社会実現に向けた  
倫理的社会的課題の抽出と社会環境整備」班

2021年度 第1回班会議 令和 3 年 5 月 16 日

## 遺伝性難病診療・網羅的解析

難病エキスパートパネル、二次的所見の取扱いの検討

後藤 雄一 (班長)  
難波 栄二 (副班長)  
川目 裕  
山田 崇弘



## 次世代型シーケンスを臨床応用するには

- |  |                  |
|--|------------------|
| 1. 遺伝カウンセリング体制の整備  | 体制               |
| 2. 次世代型シーケンスの臨床的必要性、有用性、手順を十分理解している担当医がオーダーすること<br>(ゲートキーパーとして機能する必要がある)               | 運用               |
| 3. 次世代型シーケンスの結果を、総合的(科学的、臨床的)に判断できる専門家集団のネットワークを至急組織すること<br>(各領域の疾患への対応、二次的所見への対応援助など) | 支援<br>(人ネットワーク)  |
| 4. 得られたデータを人類共有の情報とするシステムの構築   | 支援<br>(情報ネットワーク) |
| 5. 市民に対する、ゲノムや遺伝に関する教育、啓発  | 教育               |

2017.6.18 AMED 小杉班班会議資料\_後藤雄一

## 難病ゲノム医療実現への課題

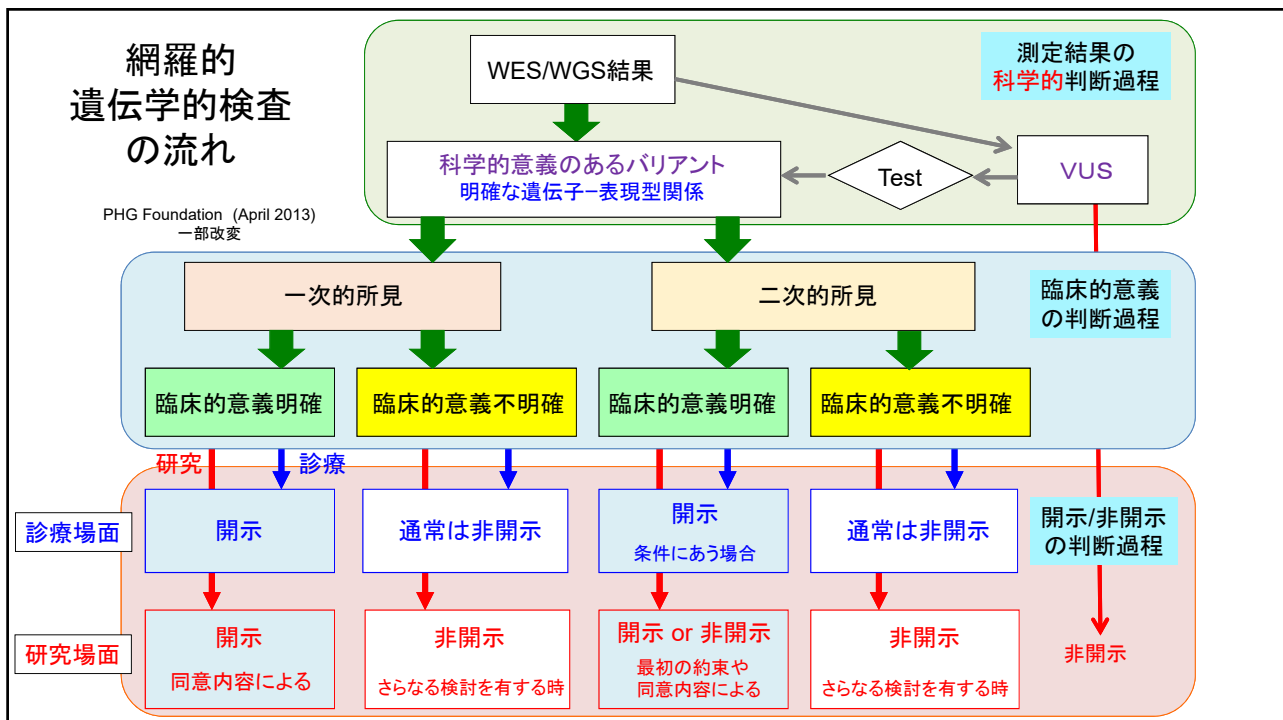
- 難病の医療提供体制の整備が進んでいない
  - 遺伝カウンセリングを含む診療体制全体が十分でない
  - その状況に、「ゲノム医療」を載せようとしている  
先行するがんゲノム医療との異同を踏まえた推進ができるか
- 全国レベルの診断サポート(相談窓口/コンサルティング)及び治療サポートの要望がある
  - 難病医療支援ネットワークが実質的に動いていない  
専門家集団のネットワークの必要性がある
- 関連する省庁(審議会や研究班、WGの活動)の難病医療との関係、整合性が見つけにくい
  - ゲノム医療協議会(内閣府健康・医療戦略室、令和元年10月～)
  - 厚生科学審議会疾病対策部会(厚労省)
  - 難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究班(厚労省)
  - がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会(厚労省)
  - ゲノム医療実現推進プラットフォーム、利活用システム(文科省)など



## 難病ゲノム医療実現への課題


### 1. 難病の医療提供体制の整備が進んでいない

- ・ 遺伝カウンセリングを含む診療体制全体が十分でない
  - ・ その状況に、「ゲノム医療」を載せようとしている
- 先行するがんゲノム医療との異同を踏まえた推進ができるか



## 難病遺伝学的検査実施チーム（エキスパートパネル）構成

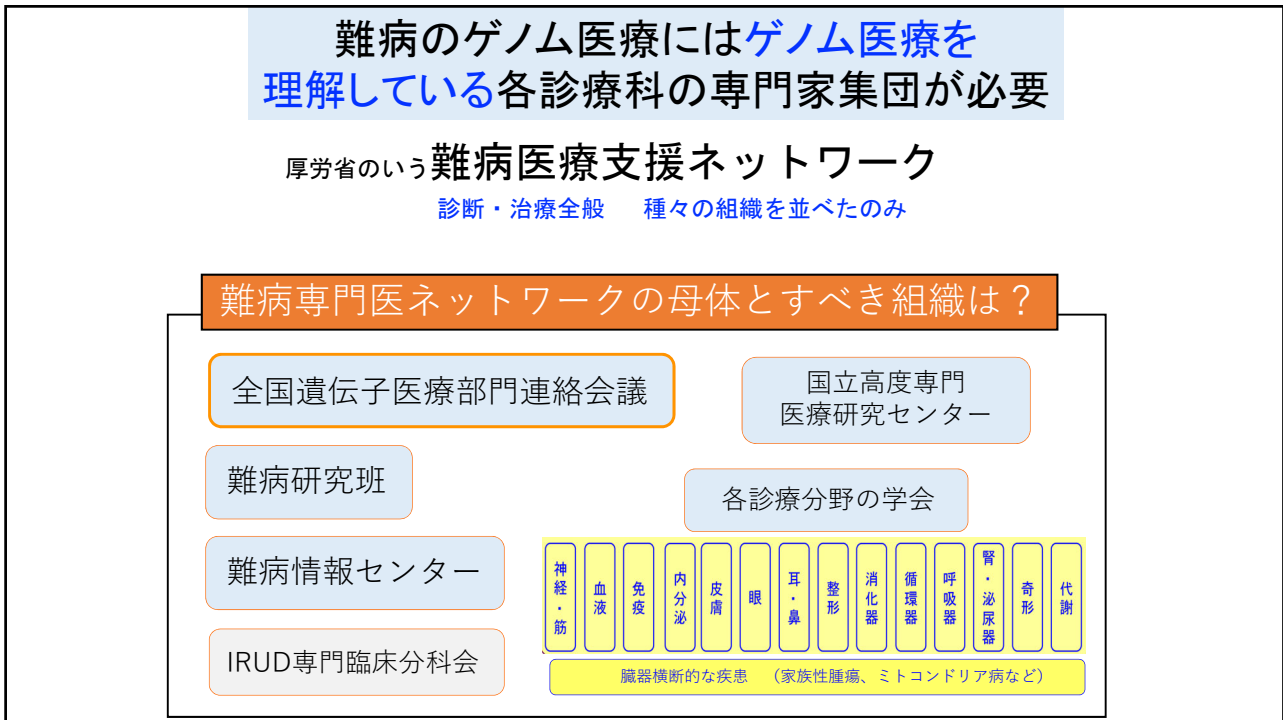
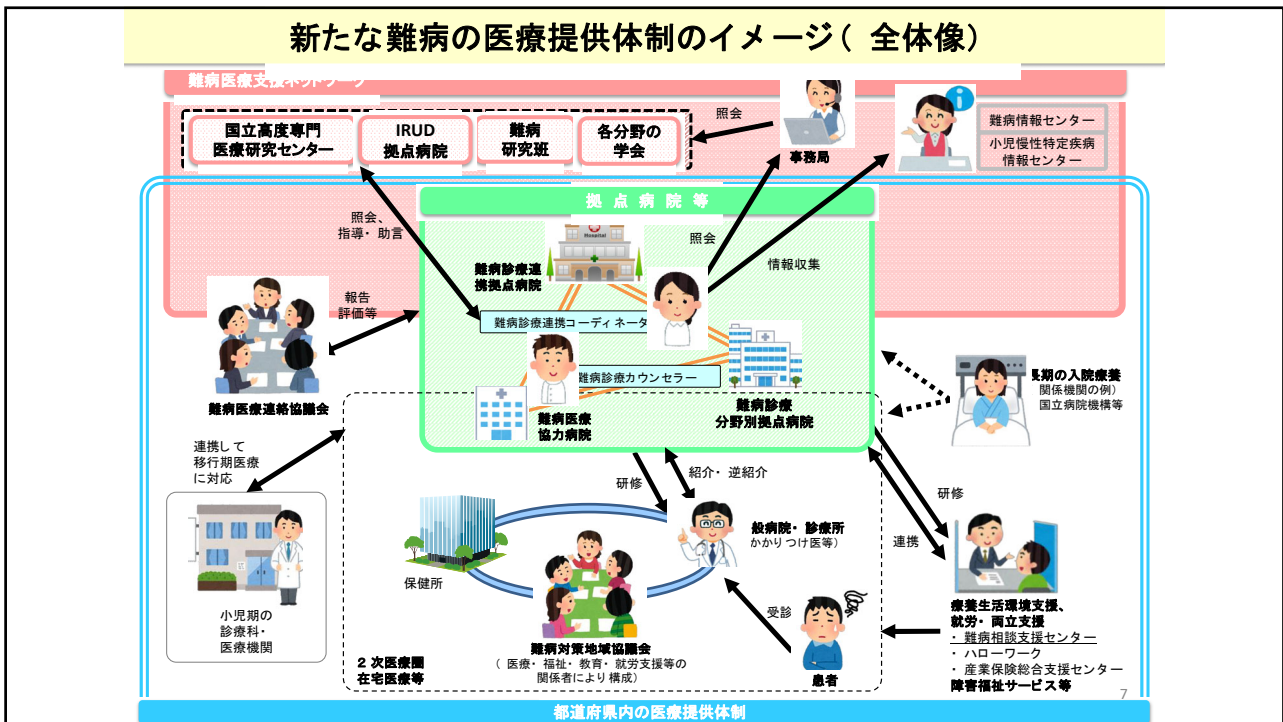
		(ア) 患者の症状を 専門とする担 当医または専 門医	(イ) 遺伝医療の 専門家	(ウ) 遺伝カウンセ リングの専門家	(エ) バイオインフ ォर्मエーション、AI 診断	(オ) 二次的所見 の領域の専 門医	(カ) 診療に携わる 看護師・コー ディネーター	(キ) 診療に携わる 臨床検査医・ 臨床検査技師
A	検査をオーダーする	◎	○	○				△
B	解析結果が正しいかの判断	○	○	△	○	△		○
C	VUSか、病的変異かの判断	○	◎	○	◎	△		△
D	一次的所見か、二次的所見かの判断	◎	◎	△	△	○		
E	同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検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

  
難病専門医  
ネットワーク  
が関わる可能性

◎：中心となる構成員、○：参加して欲しい構成員、△：必要に応じて

## 難病ゲノム医療実現への課題

1. 難病の医療提供体制の整備が進んでいない
  - ・ 遺伝カウンセリングを含む診療体制全体が十分でない
  - ・ その状況に、「ゲノム医療」を載せようとしている  
先行するがんゲノム医療との異同を踏まえた推進ができるか
2. 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
  - ・ 難病医療支援ネットワークが実質的に動いていない  
専門家集団のネットワークの必要性がある



## 全国遺伝子医療部門連絡会議にて、WSを開催



2020年に、2回目の  
Workshopを開催した。

「二次的所見と遺伝子  
医療部門ネットワーク」

2019年の会議の主な論点 **難病専門医ネットワーク関連**

- 1) **すでにあるネットワーク（遺伝子医療提供検索等）**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**  
(ゲートキーパー)、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疾患専門医と**繋ぐ役割**をどうするか
- 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**

## 難病専門医ネットワーク 議論のポイント

ネットワーク全体のあるべきイメージを作ること → **具体的な構築に向けた動きを加速すべき**

役割は何か？ どういうしくみ、どういシステムが必要か？ たとえば

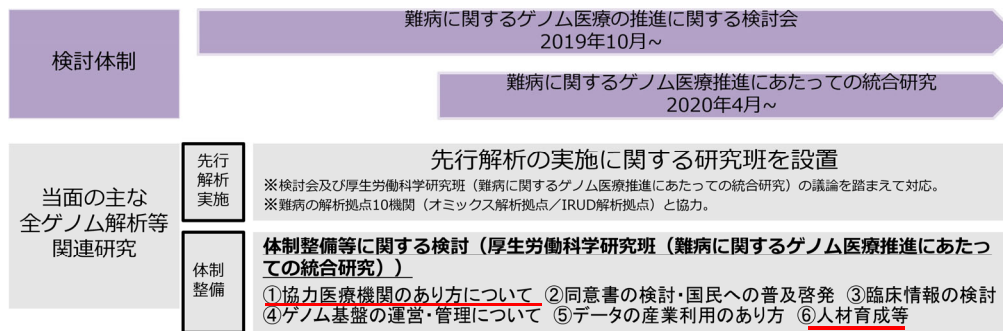
- 1) 国がIRUD型で進めるのであれば、それに乗っかるか？ 独自のネットワークが必要か
- 2) 保険適用される際に、だれでもできる検査にしてよいか？ ゲートキーパー問題  
Ex. CGHアレイが近いうちに保険適用される見込み
- 3) 疾患専門医に相談するだけか、医療としてどう繋ぐのか？  
Ex. 相談は医療関係者から、医療は患者自身から受ける（遠隔診療の可能性）
- 4) コンサルト費用を出すべきか？ 実際に出せるのか？ ネットワークの維持費は？
- 5) 人材情報の広報のしかた、質の担保はどうするか？

## 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。



## 難病ゲノム医療実現への課題

1. 難病の医療提供体制の整備が進んでいない
  - 遺伝カウンセリングを含む診療体制全体が十分でない
  - その状況に、「ゲノム医療」を載せようとしている  
先行するがんゲノム医療との異同を踏まえた推進ができるか
2. 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
  - 難病医療支援ネットワークが実質的に動いていない  
専門家集団のネットワークの必要性がある
3. 関連する省庁（審議会や研究班、WGの活動）の難病医療との関係、整合性が見つけにくい
  - ゲノム医療協議会（内閣府健康・医療戦略室、令和元年10月～）
  - 厚生科学審議会疾病対策部会（厚労省）
  - 難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究班（厚労省）
  - がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会（厚労省）
  - ゲノム医療実現推進プラットフォーム、利活用システム（文科省）など

## 難病ゲノム医療実現への課題

1. 難病の医療提供体制の整備が進んでいない
  - ・ 遺伝カウンセリングを含む診療体制全体が十分でない
  - ・ その状況に、「ゲノム医療」を載せようとしている  
先行するがんゲノム医療との異同を踏まえた推進ができるか
2. 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
  - ・ 難病医療支援ネットワークが実質的に動いていない  
専門家集団のネットワークの必要性がある
3. 関連する省庁(審議会や研究班、WGの活動)の難病医療との関係、整合性が見つけにくい
  - ゲノム医療協議会(内閣府健康・医療戦略室、令和元年10月～)
  - 厚生科学審議会疾病対策部会(厚労省)
  - 難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究班(厚労省)
  - がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会(厚労省)
  - ゲノム医療実現推進プラットフォーム、利活用システム(文科省)など

## 2021年度の活動経過と目標

1. 専門医ネットワークの構築
 

2020年11月に行われた「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した。

  - A) 厚労省から提出される「難病ゲノム医療の将来計画」をふまえて、厚労省のいう「難病医療拠点病院体制」、「難病支援ネットワーク」との整合性を探る  
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動きを見ながら
  - B) 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

厚生労働科学研究費補助金（難治疾患政策研究事業）

## 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

難波先生から報告

### 2021年度の活動経過と目標

1. 専門医ネットワークの構築  
2020年11月に行われた「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  
な活動計画を検討した。
  - A) 厚労省から提出される「難病ゲノム医療の将来計画」をふまえて、厚労省  
のいう「難病医療拠点病院体制」、「難病支援ネットワーク」との整合  
性を探る  
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動きを見ながら
  - B) 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
2. 二次的所見開示における課題抽出を目指した現状調査（アンケート）

厚労科研小杉班

「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的社会的課題の抽出と社会環境整備」班

B-3 遺伝性難病診療・網羅的解析

令和3年5月16日

## 難病領域の二次的所見開示についての アンケート調査

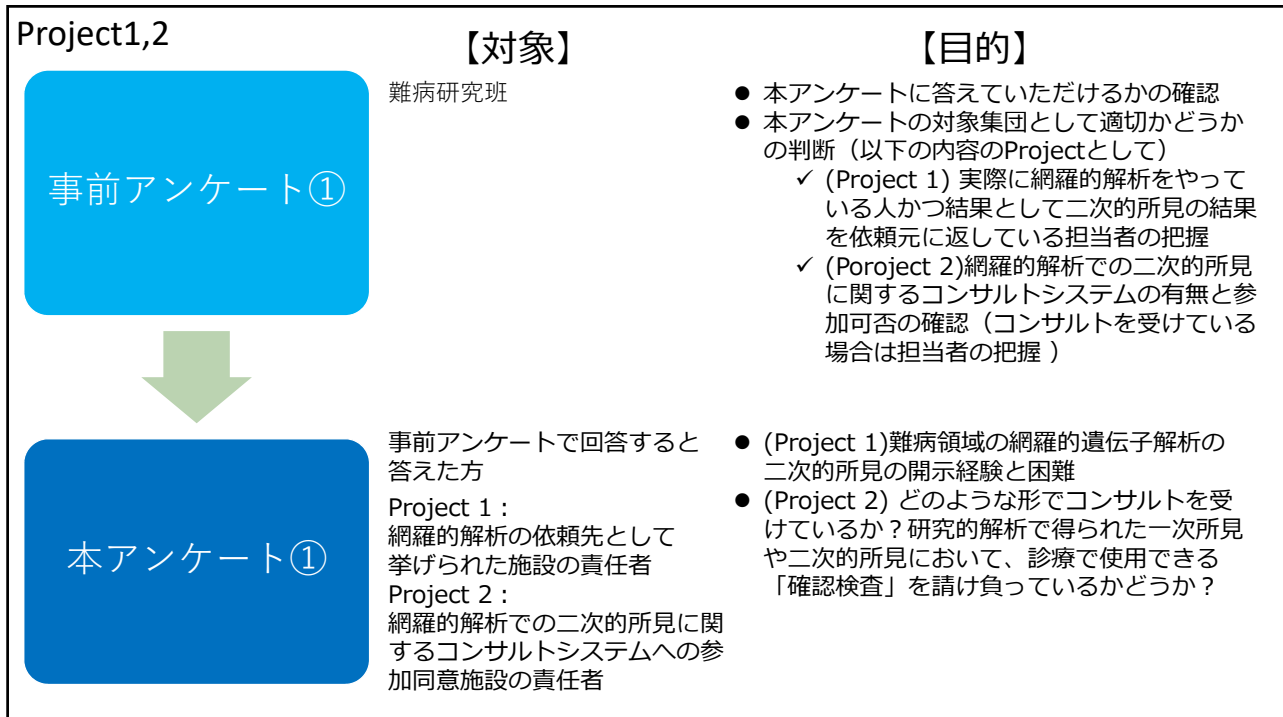
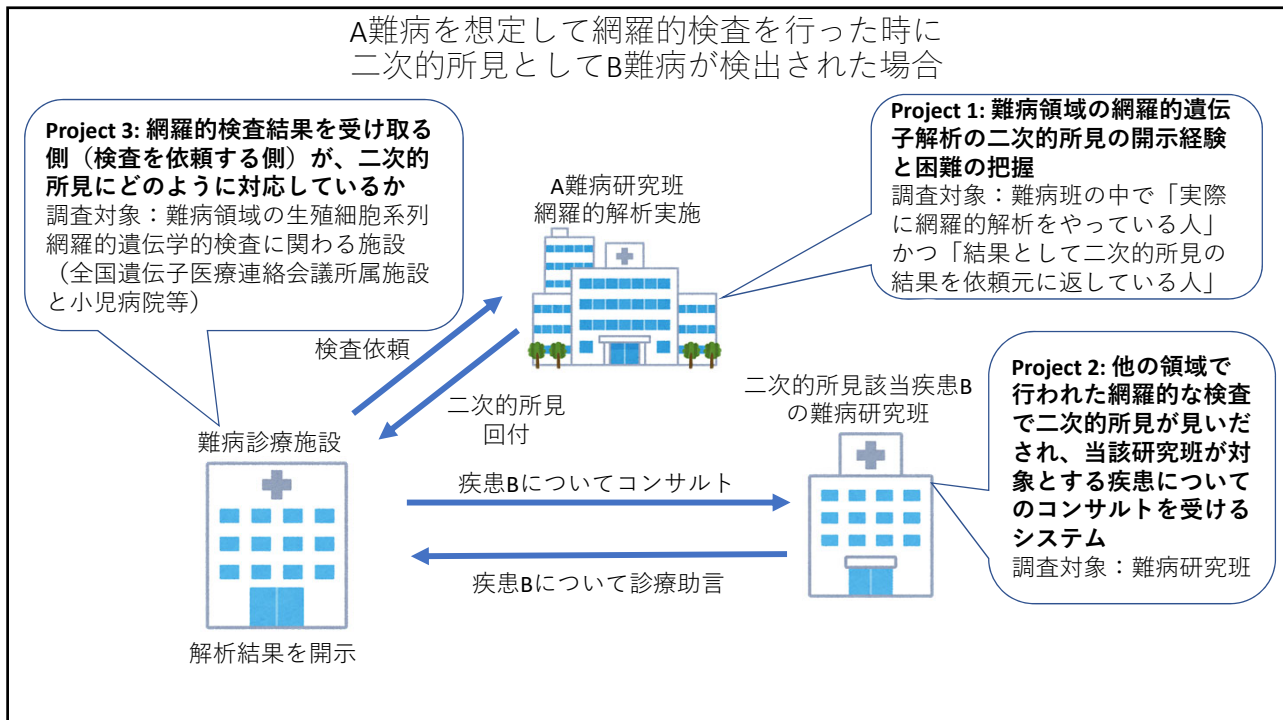
分担研究者：後藤・難波・川目・山田

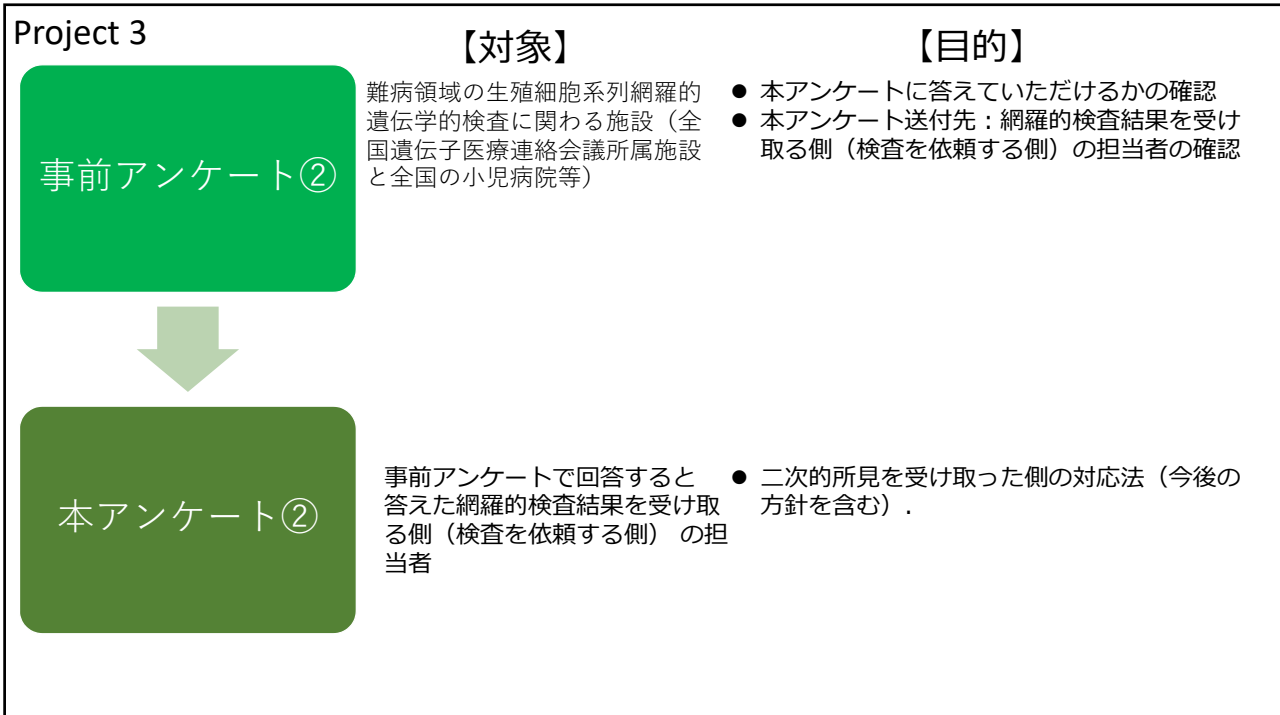
研究協力者：中山・堤・土屋・洪本・稲葉・安部・  
大高・岡崎・張・原田・金子

### 目 的

難病領域におけ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を行っている施設の「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】」が公開された2019年以降の二次的所見の開示経験とその際の困難事象、検出された二次的所見を適切に医療につなげるために必要なリソースを明らかにし、今後の網羅的遺伝子解析のシステムを整備するための情報を得ること







## 予想される結果と意義

### ① 難病領域に関する二次的所見の開示に対する現状の把握

二次的所見の取り扱い経験、開示対象の判断基準や決定の場の現状が明らかになる。

### ② 二次的所見開示にまつわる課題への対応策の検討

開示対象を決定する際の困難、遺伝カウンセリングでの困難を実際に抽出することでそれに対する対応を検討することができる。

### ③ 他の領域で行われた網羅的な検査で二次的所見が見いだされ、当該研究班が対象とする疾患についてのコンサルトシステムの実現可否の調査

難病領域の網羅的遺伝学的解析の二次的所見に関するコンサルトシステムの協力が得られそうかどうかを知ることができる。

資料 6 - 2

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

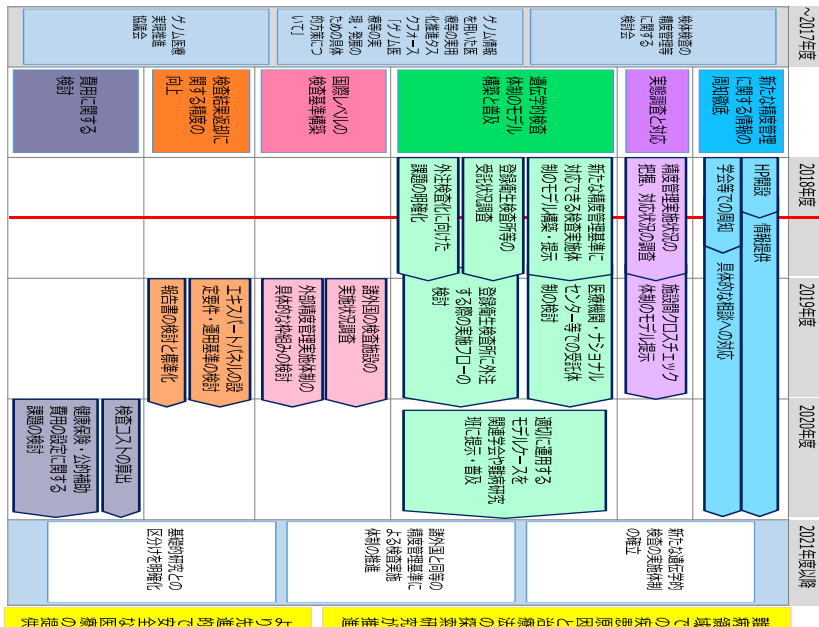
2021年度 第1回班会議 令和 3 年 5 月 16 日

厚生労働科学研究費補助金（難治疾患政策研究事業）

「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」  
（2018年10月～2021年3月）から

難波栄二

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に向けた工程表



2021年2月27日 Webシンポジウム

## 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題

### 講演1 難波班の活動報告と難病遺伝子パネル検査の提案

難波 栄二（鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室 教授）  
座長：松原 洋一（国立成育医療研究センター 所長）

### 講演2 難病の遺伝学的検査実績とNGS検査の精度管理について

小原 収（かずさDNA研究所 ゲノム事業推進部 副所長 兼 部長）  
座長：原田 直樹（京都大学 iPS細胞研究所 准教授）

### 講演3 希少・難病のゲノム医療と大型研究（IRUD等）：研究と診療の切り分け

要 匡（国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部 部長）  
座長：後藤 雄一（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 センター長）

### 講演4 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装

黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター・内科系専門医療部門遺伝科 部長）  
座長：古庄 知己（信州大学 学術研究院医学系（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター） 教授）

### 講演5 難病遺伝学的検査の精度の確保について

宮地 勇人（東海大学 医学部基盤診療学系臨床検査学 教授）  
座長：堤 正好（日本衛生検査所協会 顧問）

### パネルディスカッション：課題達成に向けて（LIVE）

1. 遺伝学的検査の体制と精度管理
2. 難病遺伝子パネル検査と保険収載

## 難病遺伝子パネル検査の開発（案）

網羅的遺伝学的検査の保険収載を目指して

## 指定難病遺伝子パネル検査と未診断疾患イニシアチブ（IRUD）との違い

### 指定難病遺伝子パネル検査（診療）

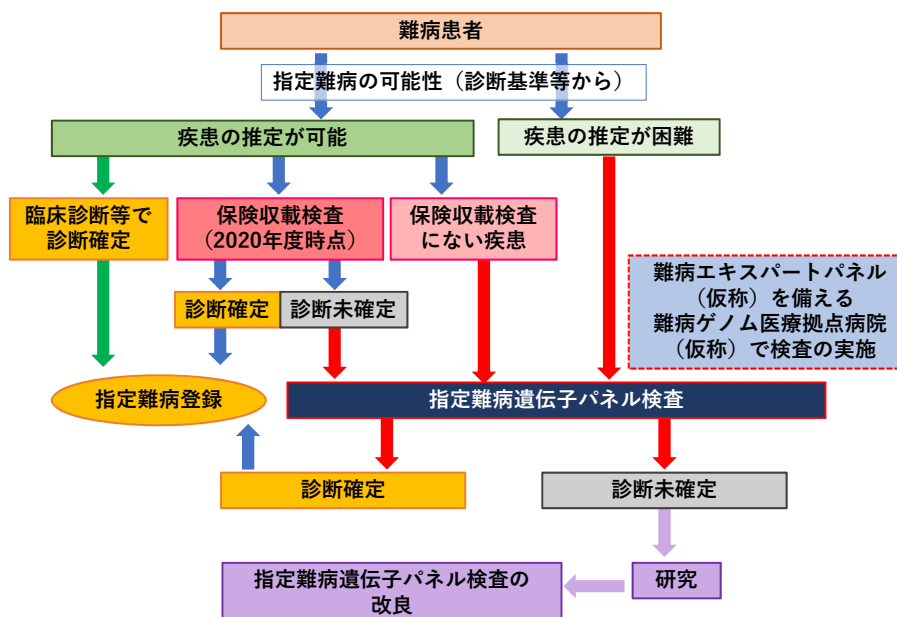
- 保険診療で実施（目指す）
- 臨床検査としての検査の品質・精度を確保\*
- 倫理審査委員会の承認は不要
- 検体は患者のみ
- 指定難病の原因遺伝子を対象とする
- 検査結果の返却期間（TAT）は3ヶ月以内
- 評価の定まった結果を返却
- 検査の適応と結果報告書は難病ゲノム拠点病院（仮称）の難病エキスパートパネル（仮称）で検討
- 結果を研究に用いるには倫理審査委員会の承認が必要

### IRUDプロジェクト（研究）

- 研究費で実施
- 研究解析として実施
- 倫理審査委員会の承認が必要
- 検体はトリオ（本人及び両親等）が原則
- すべての難病の原因遺伝子を対象とする
- 検査結果のTATは定めず（半年～3年程度）
- 新規バリエーションなども返却
- 検査の適応と結果報告書は診断拠点病院の診断委員会で検討
- 結果を診療に用いるには臨床検査としての確認検査が必要

\*改正医療法を遵守（実施場所・施設、責任者、各種手順書・台帳、内部精度管理・外部精度管理調査（CAP等）、研修など） ISO15189は推奨

## 指定難病遺伝子パネル検査の流れ



## 指定難病遺伝子パネル検査（案）

### 使用目的

1. 指定難病の診断補助を行うことを目的とする。
2. 血液から抽出されたゲノムDNAを用いてNGSパネル検査に基づき生殖細胞系列の遺伝子異常を検出し、その情報を診断の補助に用いる。

### 開発方針

1. 指定難病の原因となる遺伝子（800～900程度）を解析対象とする（遺伝子リスト作成中）。
2. 解析プログラムと反応キットからなるコンビネーション医療機器として開発する。
3. IRUD研究やかずさDNA研究所での実績を元に開発する。
4. 既存の実績のあるエクソーム解析用試薬を利用しNGSで解析するが、この解析はLDTとして実施し解析データを出力する。
5. その出力された解析データを解析プログラムで処理し病原性の可能性のあるバリエントを出力する。
6. 解析プログラムはIVD・MDとして開発する。
7. 検査の依頼は難病エキスパートパネル（仮称）を設置する難病ゲノム医療拠点病院（仮称）で実施する。
8. 難病エキスパートパネルで疾患のバリエントの評価、診断の妥当性を検討し報告書を策定する。
9. 検査の実施基準や報告の基準に関しては、学会等で検討し指針等を作成する。
10. エクスパートパネルでの評価を保険点数に加える。

## 難病班等へのアンケートの結果の報告

J Hum Genet (perspective) 2021 March 31 (in press)

Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan:  
Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act

Kaori Adachi <sup>1</sup>, Kazuhito Satou <sup>2</sup>, Eiji Nanba <sup>3,4</sup>

### Conclusions

Many tests for intractable diseases are being conducted in research laboratories, but with the enactment of the Revised Medical Care Act, the creation of a testing system for medical purposes has become an issue. At research laboratories, due to challenges securing funds and human resources, further continuation of testing is becoming increasingly difficult. In the future, we need to promote more public medical insurance coverage of genetic testing, conduct NGS-based tests at clinical laboratories with accuracy assurance, and create a system that is linked with the research groups. The present survey showed the current situation of testing for intractable diseases in Japan. Based on the results, we need to create a sustainable system for genetic testing of intractable diseases for medical purposes that is in accordance with the Revised Medical Care Act.

難病領域の診療における遺伝学的検査の指針

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
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

2021年3月31日

目次

はじめに ..... 2

1. 本指針の基本方針 ..... 2

2. 診療における遺伝学的検査の実施について ..... 3

1) 保険収載されている遺伝学的検査とその実施に関して ..... 3

2) 自由診療における遺伝学的検査の実施に関して ..... 3

3. 改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究費で提供するには ..... 3

1) 研究室を病院の組織の一部として位置づける ..... 4

2) 衛生検査所として登録し、臨床検査として実施する ..... 4

4. 研究の結果を診療の用に供するための対応について ..... 4

1) 研究における遺伝子解析 ..... 4

2) 研究結果を被検者に開示する場合の留意点 ..... 4

3) 診療の対象とする遺伝子 ..... 5

4) 診療の対象とするバリエーション ..... 5

5) 診療のための確認検査の実施 ..... 5

6) 確認検査の結果報告 ..... 6

5. 検査の費用負担について ..... 6

おわりに ..... 6

[注] 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制 ..... 7

資料 ..... 8

関連するガイドライン等 ..... 9

図 ..... 11

表 ..... 12

本指針策定に関する各障ならびに利益相反 (COI) の開示 ..... 13

図1 改正医療法等施行における遺伝学的検査体制の違い

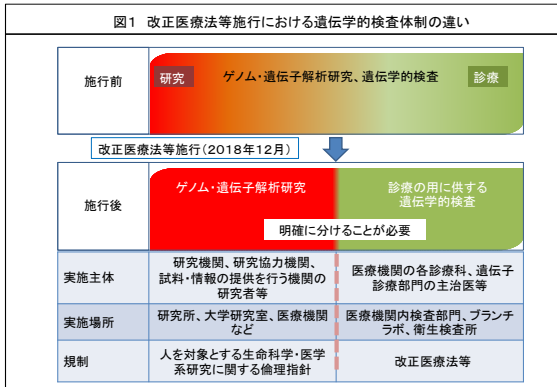
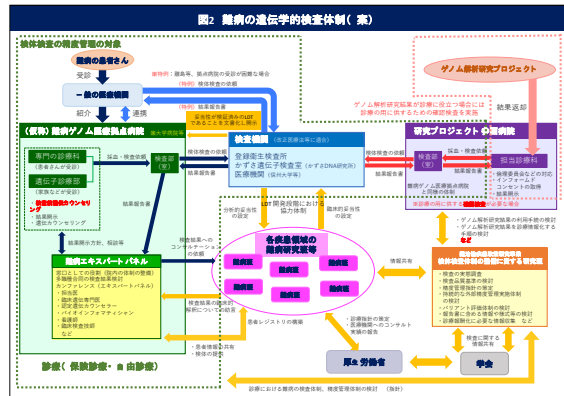


図2 難病の遺伝学的検査体制 (案)



難病領域の診療における遺伝学的検査の指針

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
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

2021年3月31日



## 目次

はじめに .....	2
1. 本指針の基本方針 .....	2
2. 診療における遺伝学的検査の実施について .....	3
1) 保険収載されている遺伝学的検査とその実施に関して .....	3
2) 自由診療における遺伝学的検査の実施に関して .....	3
3. 改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究室で提供するには .....	3
1) 研究室を病院の組織の一部として位置づける .....	4
2) 衛生検査所として登録し、臨床検査として実施する .....	4
4. 研究の結果を診療の用に供するための対応について .....	4
1) 研究における遺伝子解析 .....	4
2) 研究結果を被検者に開示する場合の留意点 .....	4
3) 診療の対象とする遺伝子 .....	5
4) 診療の対象とするバリエント .....	5
5) 診療のための確認検査の実施 .....	5
6) 確認検査の結果報告 .....	6
5. 検査の費用負担について .....	6
おわりに .....	6
[注] 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制 .....	7
資料 .....	8
関連するガイドライン等 .....	9
図 .....	11
表 .....	12
本指針策定に関する名簿ならびに利益相反（COI）の開示 .....	13

## はじめに

近年、世界的にゲノム医療の推進が図られ、難病の原因遺伝子の解明が進み、酵素補充療法や遺伝子治療など画期的な治療法の開発と実用化が進んでいる。日本でも指定難病の遺伝学的検査の保険収載が拡大され、遺伝子治療用医薬品が保険収載されるなど、難病の医療の充実が図られている。さらに、全ゲノム解析等実行計画が進められており、今後すべての難病領域の疾患に対する遺伝子パネル検査等の保険収載が期待される（資料1）。

従来、希少難病の遺伝学的検査の多くは、大学等の研究室や研究所などで研究の一環として実施されてきたが、2016年にゲノム医療実現推進協議会ならびにゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースにおいて議論が行われ（資料2、3）、諸外国と同様の水準を満たす遺伝子関連検査の品質・精度を確保することが必要とされた。この精度確保に対応するために、検体検査の精度管理等に関する検討会が開催された（資料4）。この検討会のとりまとめに従って、検体検査の品質・精度に係る医療法等が一部改正（改正医療法等）され、2018年12月1日に施行となった（資料5）。

難病の遺伝学的検査は、検体検査の分類上、遺伝子関連・染色体検査に含まれ、改正医療法等で新たに設けられた基準の品質・精度の確保が求められる。しかし、研究として実施されてきた難病領域の遺伝学的検査は、そのままの体制では新たな基準の品質・精度を確保することが困難であり、ゲノム医療実現推進協議会においても今後の課題として取りあげられた（資料6）。

そこで、「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」（研究班）（2018年10月～2021年3月）（資料7）では、係る課題の解決と難病領域の診療の充実を図ることを目的として本指針を策定した。

### 1. 本指針の基本方針

本指針は、欧米の体制〔注〕を参考に診療に用いる遺伝学的検査と研究室で実施される遺伝子解析を明確に分け、診療に用いる遺伝学的検査についての具体的な対応を示すことを基本方針とした（図1）。

一方、研究として行われる遺伝子解析等は本指針の対象外であり、研究の指針に従って実施する必要がある（資料8）。前述のように、研究として実施する遺伝子解析と、改正医療法等が対象とする診療に用いる遺伝学的検査とでは、その結果の利用目的、必要とされる検査の品質・精度の確保の要件が異なり、明確に分けて実施すべきである。但

し、研究で得られた結果が、その被検者である患者の診断に結びつき、診療に役立つ場合が少なからずある。この場合には診療にできるだけ役立つように対応することが必要であり、その手順についても本指針に含めた。

なお、DTC (Direct-to-consumer) 遺伝子検査ビジネスなど商業的遺伝子分析で得られた結果については、診療に用いるには科学的根拠に乏しく、本指針の対象としない。

## 2. 診療における遺伝学的検査の実施について

### 1) 保険収載されている遺伝学的検査とその実施に関して

ゲノム医療の推進により、がんや難病領域の遺伝学的検査の保険収載が進められている。難病領域においては、令和2年度診療報酬改定時に、指定難病64項目（エに7項目、オに57項目）が新たに保険収載され、現在D006-4 遺伝学的検査は、140検査項目（111疾患）が保険収載されている。この検査区分はア～オに分かれており、このうちエとオの検査では保険償還するための施設要件が定められており、地方厚生（支）局長への届け出が必要である。また、遺伝学的検査を2回以上実施する場合や、オの項目検査を実施する場合には診療報酬明細書の摘要欄への記載が必要になる。さらにこれらの実施に関しては、遺伝カウンセリング加算の算定が可能となっている。

診療の用に供する検体検査は、改正医療法等に従い医療機関の検査部門や衛生検査所で実施することが求められる。現在、遺伝学的検査の多くは衛生検査所において受託検査として実施されている。本研究班では、遺伝学的検査の具体的な情報が個別に検索可能な情報提供サイトを構築し公開している（資料9）

### 2) 自由診療における遺伝学的検査の実施に関して

保険未収載の遺伝学的検査を自由診療として実施する場合にも、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性を事前に確認し、必要に応じて倫理的対応を行い、改正医療法等に従って医療機関の検査部門または衛生検査所に委託して検査を実施する。

## 3. 改正医療法等に適合した遺伝学的検査を研究室で提供するには

診療に用いる検体検査を提供できる施設は、医療機関内、医療機関内ブランチラボ、衛生検査所に限られ、病院に属さない研究室や研究所がこれらを実施する場合には、以下1) または2) のいずれかの対応が求められることが医療法に定められている。この対応には行政や自治体への登録申請などの手続きのみならず、検査の精度確保のための人員や予算の確保が必要になる。こうした対応が困難な場合には、医療機関の検査部門

や衛生検査所へ検査の移管を検討することが望ましい。

#### 1) 研究室を病院の組織の一部として位置づける

「医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料 (Q&A)」(厚生労働省医政局) では、「病院等の業務として実施する場合は、当該研究施設のうち検体検査を行う区域が、都道府県等に申請する当該病院等の建物の構造の中に含まれていること及び当該検体検査について病院等の管理者及び検体検査の精度の確保に係る責任者の権限が及ぶこと等により、病院の組織の一部として位置付けられている必要がある。」と示されている。病院内の研究施設であっても、検体検査を実施する部門として病院組織内の位置づけを行う必要がある。

医療機関での検体検査の実施に関する対応については表に示す(表)。

#### 2) 衛生検査所として登録し、臨床検査として実施する

病院区域から離れた研究室など、1) の対応が困難な場合には、衛生検査所として登録を行い、臨床検査として、検体検査の精度の確保のもとで実施する必要がある。

### 4. 研究の結果を診療の用に供するための対応について

#### 1) 研究における遺伝子解析

研究として実施する遺伝子解析は科学としての新規性や再現性を重視し、診療で行う臨床検査は臨床的有用性、検査手法の普遍性や標準性・汎用性、正確な手順の遂行が重視され、その実施の基盤とする考え方が異なる。本来の趣旨・目的が異なることから、諸外国と同様に研究と診療は明確に区別されるべきである。研究そのものに改正医療法に従った検体検査の精度の確保等の要件を求めることは、研究とは別の労力・資金の負担を課すこととなり、また自由度を狭め、研究を阻害する可能性がある。

#### 2) 研究結果を被検者に開示する場合の留意点

研究の倫理指針では、被検者が希望した場合には原則としてその結果を開示することが定められている(資料8)。被検者には、検査実施前に研究と診療の違いを説明し、結果の開示において、研究として実施された結果であることを説明し理解を求める。研究結果を診療の参考情報として扱うことはできるが、この結果を治療などの診療の用に供する場合には、以下の3) から6) を参考に対応する。

網羅的遺伝子解析研究においては、臨床的意義がある結果の開示の希望の有無を研究参加同意の際に確認することが必要であり、そこで同意を得た場合に病因性が明らかにされたバリエーションのみを対象とする。しかし、それぞれの結果は多岐にわたるため、複

数領域の専門家の合議による検討体制を実施施設で構築しておくことが望ましい。各診療科に加えて、臨床遺伝学や遺伝学的検査の実績がある診療部門（遺伝診療部等）を加えて討議し、疾患関連遺伝子・バリエント情報を適切に解釈して正確に臨床的意義について判定し、遺伝カウンセリングにも対応できることが求められる。また、遺伝子関連検査の精度の確保に係る知識と経験を有する者が加わることが望ましい。この診療体制としては IRUD 診断拠点病院が参考になる。

### 3) 診療の対象とする遺伝子

指定難病、小児慢性特定疾病、さらに研究によって疾患概念が確立した疾患において、病因性が明らかにされた遺伝子を対象とする。既知の疾患においては、ClinGen Gene-Disease Validity で疾患関連性が **Definitive** と **Strong** にクラス分類されている遺伝子が対象となる（資料 10）。新規の疾患において、特定の遺伝子が疾患の原因となることが確定するためには、複数の症例においての十分な検証が必要となる。しかし、その時点で報告症例数が少なく、遺伝子-疾患関連性が不十分と考えられる場合であっても、当該遺伝子に病因性が確認されるバリエント（後述）が見つかった報告が、査読付き学術雑誌に掲載されていること等を前提に、ClinGen Gene Clinical Validity Curation Process SOP（資料 11）の判定基準等を参考とし、当該疾患領域の専門家にも相談して、診療の対象とすべきかどうかの評価を行うことが望ましい。

### 4) 診療の対象とするバリエント

基本的には病因性が確認されるバリエントを対象とする。バリエントの病因性を判断する基準として ACMG/AMP の標準ガイドラインと ClinVar の Clinical Significance Value があげられ、基本的に **pathogenic**、**likely pathogenic** と評価されたバリエントを一次候補として検討する（資料 12、13）。これらの他、新規のバリエントの病因性について、すでに機能解析やモデル細胞・モデル動物などを用いた明確な証拠があり、専門家間の検討などで一定のコンセンサスが得られている場合も確認検査（次項）の対象となりうる。

### 5) 診療のための確認検査の実施

確認検査は、当該バリエントの確認を目的とする。網羅的遺伝子解析研究の結果を含め、確認検査においては、改めて診療の中で採血等の検体採取がなされることを基本とし、主治医が所属する医療機関内で行う。検査は当該バリエントの確認が可能な、精度保証された医療機関の検査部門等または衛生検査所において実施する。遺伝学的検査結果が他の血縁者などへ影響することも考慮し、遺伝カウンセリングや関連する診療科と

の連携体制を整えておく。必要に応じて、当該疾患の専門家が所属する他施設とも連携することが望ましい。

難病領域において薬事承認された体外診断用医薬品（IVD）・製造販売届出された医療機器（MD）による遺伝学的検査が現時点で存在しないことから、測定に用いる機種・試薬等は問わない。しかし、DNA シークエンス法等、汎用性が確保され、複数の施設で行われている標準的な検査手法、機器にて行われることを原則とする。

## 6) 確認検査の結果報告

検査実施施設側の報告は、基本的には、当該バリエーションのみに関する情報として「当該バリエーション（遺伝子名、バリエーションを明記）を認める」あるいは、「当該バリエーション（遺伝子名、バリエーションを明記）を認めない」という結果とする。被検者への結果告知は、依頼施設において検討を行い、最終的な診断名や診療の情報を含め主治医が伝える。血縁者に対しては、遺伝診療部等での遺伝カウンセリングで対応する。

## 5. 検査の費用負担について

保険収載済みの D006-4 遺伝学的検査などについては、保険診療として費用を徴収することが可能である。特に、指定難病の申請や、特定の難病に対する遺伝子治療・酵素補充療法などの治療を実施する場合には、保険診療として遺伝学的検査を実施する事が求められる。

しかし、小児慢性特定疾病などの指定難病以外の疾患では、保険収載された遺伝学的検査は非常に少なく、また、リスクがあっても症状のない血縁者に対しては、その遺伝学的検査は保険診療の適応にはならない。これらに対しては、今後さらなる保険収載の拡充が望まれるが、個々の病院で費用規定を策定し、患者・クライアントから自由診療として費用徴収することも一つの選択肢になる。なお、混合診療とならない仕組みで対応する必要がある。

研究結果を診療に用いる際の確認検査は、研究ではなく通常の診療（保険診療または自由診療）の一環として行われ、研究とは別に検査費用を確保することを基本とする。

## おわりに

現在、次世代シーケンサー等を用いた網羅的な遺伝子解析技術によるゲノム医療が世界的に推進されている。わが国の難病領域においても、未診断疾患イニシアチブ（IRUD）、オミックス解析、さらに全ゲノム解析等実行計画等が推進され、既知疾患や

新規疾患の原因遺伝子が次々に解明されている。さらに、次世代シーケンサーによる網羅的シーケンシングのコストが今後も低減していくことが予想され、今後、臨床検査においても全エクソームや全ゲノムシーケンスが基盤技術として導入されていくことが予想される。

難病領域の疾患においては、症状や一般検査などでは鑑別する疾患を特定することが困難な場合が多く、その診断の確定には網羅的な遺伝学的検査が必要になる患者も多い。そのために、諸外国ではすでに臨床検査として実施されている次世代シーケンシングによる包括的な遺伝学的検査を我が国でも開発し、保険収載を進めることが強く望まれる。そして、網羅的な遺伝学的検査を実施する施設として、IRUD 診断拠点病院などを参考に難病エキスパートパネルを備えた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）の体制を構築することが必要と考えられる（図2）。なお、二次的所見に関しては、ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言が出されており、その取り扱いは本指針には含めない（資料14）。

最後に、本指針がわが国の難病診療に活用され、患者によりよい医療が提供されることを期待する。

#### **【注】 欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制**

米国では、診療に用いる検査の実施において CLIA 法（臨床検査室改善法）による認証制度のもと、米国病理学会（CAP）の認定によって客観的に保証された検査の品質・精度確保が行われている臨床検査室において、多くの遺伝学的検査が診療に用いられている。研究室で実施された研究結果は診療に用いる検査結果として利用することはできず、診療と研究が明確に分けられている。また、英国においても、国際規格 ISO 15189 による遺伝子関連検査のための認定プログラムが実施されており、客観的な検査の品質・精度確保の体制が整っている（資料15）。

これに対し、日本でも臨床検査室の国際規格 ISO 15189（臨床検査室—品質と能力に関する要求事項）に基づく施設認定プログラムが薬事承認取得済の体外診断薬による検体検査項目を対象として運用されてきた。ゲノム医療実現推進のために、諸外国と同様の水準を満たす遺伝子関連検査の品質・精度の確保を求める議論を踏まえて遺伝子関連検査のための ISO 15189 ガイダンス文書の策定に続き（資料16）、遺伝子関連検査を対象とする認定プログラムの運用が2020年から開始された。このような環境体制整備のもと、今後は国レベルで適切な予算措置がなされ、難病の遺伝学的検査においても検査室の第三者認定のもと、客観的な品質・精度の確保が求められてゆくと考えられる。

## 資料

資料 1 難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

[[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_07012.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07012.html)]

資料 2 ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ. 平成 27 年 7 月

[[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707\\_torimatome.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf)]

資料 3 ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について (意見とりまとめ)

[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000140440.pdf>]

資料 4 検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ. 2018 年 3 月 30 日

[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000200534.pdf>] (検体検査の精度管理等に関する検討会  
[[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei\\_487624.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_487624.html)])

資料 5 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について〔医療法〕(平成 30 年 8 月 10 日付け医政発 0810 第 1 号厚生労働省医政局長通知)

[[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc3585&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3585&dataType=1&pageNo=1)]

資料 6 ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめに対する最終報告書. 令和元年 8 月 1 日

[[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/r0108\\_torimatome.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/r0108_torimatome.pdf)]

資料 7 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「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」ホームページ

[<http://www.kentaikensa.jp/>] (2021 年 3 月 28 日現在)

資料 8 文部科学省、厚生労働省、経済産業省. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 令和 3 年 3 月 23 日

[[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/Seimeirinnri/seimei\\_igakukie\\_sisin\\_honbun.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Seimeirinnri/seimei_igakukie_sisin_honbun.pdf)]

資料 9 遺伝学的検査 検索システム [<http://www.kentaikensa.jp/search/>] (厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「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」ホームページ) (2021年3月28日現在)

資料 10 ClinGen Gene-Disease Validity

[<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity?page=1&size=All&order=asc&sort=symbol&search=>] (2021年3月28日現在)

資料 11 ClinGen Gene Clinical Validity Curation Process Standard Operating Procedure

[[https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/gene\\_curation\\_sop\\_pdf-1.pdf](https://www.clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/gene_curation_sop_pdf-1.pdf)]

資料 12 Richards S et al. 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 17:405-24, 2015

資料 13 Clinical significance on ClinVar submitted records (SCV)

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>] (2021年3月28日現在)

資料 14 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究 (ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究) 班. 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系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改訂版】(20191212).

[<https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>]

資料 15 宮地勇人. 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. 令和元年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「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」令和元年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 難波栄二) pp.19-22 令和2年(2020)年5月

資料 16 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査のための ISO15189 ガイダンス文書 (2019年11月)

## 関連するガイドライン等

(遺伝学的検査に関するガイドライン)

資料 17 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.

2011年2月. [<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>]

(ゲノム医療に関するガイドライン等)

資料 18 日本血液学会. 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン (2020 年度版)

[<http://www.jshem.or.jp/genomgl/home.html>]

資料 19 臨床検査振興協議会. がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方 (第 2.0 版) (2019 年 5 月 31 日)

[[https://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531\\_ver2.0.pdf](https://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf)]

資料 20 日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会. 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イン (2020 年 5 月 15 日 第 2.1 版) [<https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>] (難病領域)

資料 21 日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会. 診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイダンス (2019 年 3 月 31 日)

[[https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/20200330\\_microarray\\_guidance.pdf](https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/20200330_microarray_guidance.pdf)]

(検体検査の品質・精度の確保に関するガイドライン等)

資料 22 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン (承認文書 2012 年 3 月、解説版用 2016 年 3 月)

資料 23 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査検体マニュアル Approved Guideline (承認文書) (2011 年 12 月)

資料 24 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査検体マニュアル (パート 2) 新規測定技術・解析試料の品質管理 (2017 年 10 月)

資料 25 日本衛生検査所協会. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解 (平成 25 年 5 月 23 日策定) [<http://www.jrcla.or.jp/info/info/030401.pdf>]

資料 26 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Page list reviewed: December 28, 2010. The ACCE model's list of targeted questions aimed at a comprehensive review of genetic testing

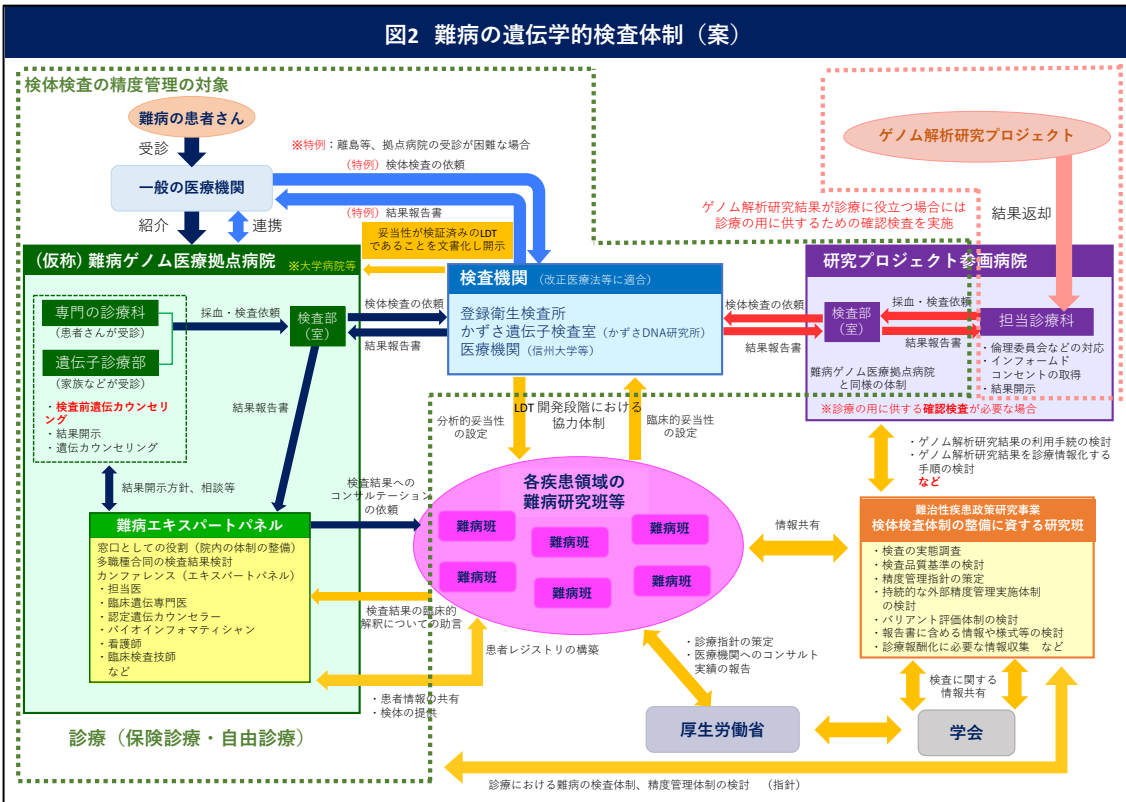
[[https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce\\_proj.htm](https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce_proj.htm)] (白岩健、津谷喜一郎訳 2007 : 『ACCE によるモデルクエスションリスト : 遺伝子検査の包括的なレビューのために Ver.1.0』. [<http://pgsi.umin.jp/list.pdf>] 参照)



図1 改正医療法等施行における遺伝学的検査体制の違い

施行前	研究	ゲノム・遺伝子解析研究、遺伝学的検査	診療
改正医療法等施行(2018年12月)			
施行後	ゲノム・遺伝子解析研究	診療の用に供する 遺伝学的検査	
明確に分けることが必要			
実施主体	研究機関、研究協力機関、 試料・情報の提供を行う機関の 研究者等		医療機関の各診療科、遺伝子 診療部門の主治医等
実施場所	研究所、大学研究室、医療機関 など		医療機関内検査部門、ブラン ラボ、衛生検査所
規制	人を対象とする生命科学・医学 系研究に関する倫理指針		改正医療法等

図2 難病の遺伝学的検査体制 (案)



## 表

### 医療機関での検体検査の実施に関する対応

1. 検査の実施場所
1) 病院の検査部門（医療機関内）
2) 研究施設（病院の組織の一部として位置づけられている）*
2. 構造設備と責任者
1) 構造設備の基準は求めないが、バイオセーフティに配慮 #&
2) 検査全般の精度の確保に係る責任者の配置 #
3) 遺伝子関連・染色体検査に係る精度の確保に係る責任者の配置 &
3. 各種標準作業書、作業日誌、台帳関連
1) 標準作業手順書**：「検査機器保守管理標準作業手順書」、「測定標準作業書」の作成 #&
2) 作業日誌：「検査機器保守管理作業日誌」、「測定作業日誌」の作成 #&
3) 台帳：「試薬管理台帳」、「統計学的精度管理台帳」（内部精度管理台帳）、「外部精度管理台帳」の作成 #&
4. 内部精度管理、外部精度管理調査の受検、適切な研修
1) 内部精度管理の実施 ##&
2) 適切な研修の実施 ##&
3) 外部精度管理調査の受検 ##
4) 外部精度管理調査の受検およびその代替方法 &&
5) 第三者認定（ISO15189 等） &&&

\* 当該研究施設のうち検体検査を行う区域が、都道府県等に申請する当該病院等の建物の構造の中に含まれていること及び当該検体検査について病院等の管理者及び検体検査の精度の確保に係る責任者の権限が及ぶこと等により、病院の組織の一部として位置付けられている必要がある。

\*\* 既存のマニュアル等の活用が可能

# 義務	} 遺伝子関連・染色体検査以外の検査
## 努力義務	
& 義務	} 遺伝子関連・染色体検査
&& 努力義務	
&&& 勧奨	

## 本指針策定に関する名簿ならびに利益相反（COI）の開示

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「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」

### 研究代表者

難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構

### 分担研究者

小原 収 かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部

堤 正好 一般社団法人 日本衛生検査所協会

宮地 勇人 東海大学 医学部基盤診療学系 臨床検査学

中山 智祥 日本大学 医学部病態病理学系 臨床検査医学分野

古庄 知己 信州大学 学術研究院医学系

（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター）

要 匡 国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部

原田 直樹 京都大学 iPS 細胞研究所

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構

佐藤 万仁 国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部

奥山 虎之 国立成育医療研究センター 臨床検査部

後藤 雄一 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

黒澤 健司 神奈川県立こども医療センター 遺伝科

### 研究協力者

福嶋義光 信州大学 医学部 遺伝医学教室

（医学部附属病院/遺伝子医療研究センター）

涌井 敬子 信州大学 医学部 遺伝医学教室

### 利益相反（COI）の開示

小原 収 寄付講座特任教授（信州大学、クリニカルシークエンス学講座）（株式会社ビー・エム・エル、サーモフィッシャーサイエンティフィック・ライフテクノロジーズジャパン株式会社）

宮地 勇人 顧問報酬（株式会社ビー・エム・エル）、原稿料（株式会社エスアールエル）

古庄 知己 寄付講座責任教員（教授）（信州大学、クリニカルシークエンス学講座）  
（株式会社ビー・エム・エル、サーモフィッシャーサイエンティフィック・  
ライフテクノロジーズジャパン株式会社）

以下の者については申告事項はなし

難波 栄二、堤 正好、中山 智祥、要 匡、原田 直樹、足立 香織、佐藤 万仁、奥  
山 虎之、後藤 雄一、黒澤 健司、福嶋義光、涌井 敬子

## 資料 6 - 3

厚労科研小杉班

「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的社会的課題の抽出と社会環境整備」班  
B-3 遺伝性難病診療・網羅的解析

2021年5月16日

## わかりやすい網羅的な遺伝子診断の 説明動画と解説書の開発

分担研究者：川目・後藤・難波・山田

研究協力者：中山・堤・土屋・洪本・稲葉・安部・大高・岡崎・張・原田・金子

- ① AMED：小杉班において作成した、「網羅的な遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングを理解するための検査前の“遺伝カウンセリング”を中心とした解説動画，および冊子」を基に，本グループメンバーで内容をレビュー
- ② 本研究班の多彩な領域の班員へのピアレビューを実施
- ③ ベータ版動画+冊子の完成
- ④ 遺伝カウンセリングコースでのレビュー
- ⑤ 学術雑誌に投稿・公開
- ⑥ 難病ゲノム医療の課題：遺伝カウンセリング体制の充実に貢献

## 背景

- AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業：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（小杉班）**分担研究開発課題名：「網羅的な遺伝学的解析の遺伝カウンセリングに関する研究」を担当**
- 「海外調査，ASHGでの情報収集」「システムティック・レビュー」「国内ステークホルダーの意識調査（遺伝カウンセリングコース）」**「網羅的遺伝子診断における遺伝カウンセリング指針の作成」**
- 網羅的なゲノム解析の検査前の遺伝カウンセリングの重要性

2

# 目的

- 検査を受ける人がより良く網羅的な遺伝学的検査の内容（全エクソーム解析）を理解できるように、検査前の情報、遺伝カウンセリングを中心とした解説動画、および冊子を作成し、広く臨床に場で利用、参考にさせていただく
- 「その2：生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針」（難病提言案）を補完する
- そのまま実際のIC、遺伝カウンセリングで利用可能

3

# 説明冊子

## 動画

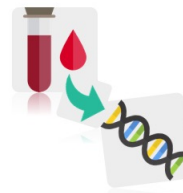
全エクソーム検査のしおり

目次

- はじめに 3
- 総論：検査名「DNA、ゲノムとは？」 3
- 検査方法 4
  - 1. 検体の採取について
  - 2. 検体の受け取りから検査まで
- 全エクソーム検査について 4
  - 1. エクソームとは何か？
  - 2. エクソーム検査の意義
  - 3. エクソーム検査の限界
- 結果について 5
  - 1. 検査結果が正常と判定された場合
  - 2. 異常の疑いと判定された場合
  - 3. 検査結果が不明と判定された場合
- その他 5
  - 1. 目的
  - 2. 対象
  - 3. 費用
- 検査結果 5
  - 1. 検査結果が正常と判定された場合
  - 2. 異常の疑いと判定された場合
  - 3. 検査結果が不明と判定された場合
- 結論 5
  - 1. 検査結果が正常と判定された場合
  - 2. 異常の疑いと判定された場合
  - 3. 検査結果が不明と判定された場合

トップ画面

## 全エクソーム検査とは？



20200114v2 Hiroshi Kawame  
\*Icon made by Freepik from www.flaticon.com\*

4



## 班員へのレビュー

### 2021年度

- 幅広いバックグラウンドの班員が集まっている小杉班の班員に、動画と解説書を、アンケート票によりレビューしていただく

(Birch et al. J Genet Counsel (2016) 25:1298–1308を参考に作成)

- 無記名、結果を収集



- これらをもとに**beta版を作成**

### 2022年度

- 全国の遺伝カウンセリングコースの学生、また、主に先天異常症の家族会へのレビューを実施



- 最終版の完成



- 公開へ

## 方法

- レビューの招待（郵送）
- 動画にアクセス・解説書のDL
- アンケート票のDL
- 無記名にて記入，メールにて返送

#### WES説明動画および解説書のレビューのお願い

分科研究「B-3: 遺伝性難病診療・網羅的解析」において、網羅的な遺伝子診断の説明動画と解説書の開発に取り組んでおります。そこで、現在制作中の説明動画(ver.1)および解説書(ver.1)について、皆様のご意見をうかがいたく存じます。

より良い動画および解説書の開発のため、何卒ご協力の程をお願い申し上げます。

研究分担者：川口 裕 研究協力者：金子 実希子 原田 佳奈

#### Q1. 動画の内容について、当てはまるものにチェックを入れてください

a. 構成	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
b. 長さ	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
c. わかりやすさ	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
d. 役に立つか	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
e. 情報量	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
f. 医学用語の説明	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

(5:よい 4:まあよい 3:普通 2:よくない 1:悪い)

#### Q2. 動画のグラフィックについて、当てはまる数字にチェックを入れてください

a. イラストの適度	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
b. アニメーション	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

(5:よい 4:まあよい 3:普通 2:よくない 1:悪い)

#### Q3. 動画の良かった点、改善すべき点など、思いつく意見をお聞かせください

**どうぞよろしくご協力を  
お願いいたします。**

## 資料 7 - 1

厚労科研費中間評価ヒアリング 2020

## C: 双方向遺伝リタラシー

既にある遺伝医療、ゲノム医療に関連するコンテンツを有効活用するための検討実施。一般市民に向けた遺伝リタラシーコンテンツを収集し整理した上で再活用する方向性を明確に。

「ヒトの遺伝」に関連するコンテンツ収集：、遺伝関連学会での学会抄録検索や遺伝カウンセリングコースへの調査を実施。コンテンツを活用するために、一般市民・当事者との双方向で検討する場の構築を進める。現状のコンテンツ収集、整理した上で再活用する過程を通し、コンテンツの作成へのノウハウを明確する指針を作成。本研究班のブログを公開、本研究班の活動を発信。

23

遺伝リタラシー分科会 会議 2021年3月25日（木）

## コンテンツ

既にある遺伝医療・ゲノム医療に関連するコンテンツを有効活用するための検討

- ・現状の（一般市民に向けた）**コンテンツ収集**
  - ・ **検証**・整理した上で再活用する過程を
  - ・ コンテンツの作成へのノウハウを明確する**指針**の作成
- ・ 一般市民・当事者との**双方向**で検討する場の構築を進める。

**現状のコンテンツ収集**（JSGC教育啓発委員会）

JSGC評議員等に向けGoogle フォームを用いたアンケート調査を2021年2月に実施

質問内容：「ヒトの遺伝」に対する教育・啓発活動状況  
利用しているコンテンツ

32名回答 教育・啓発活動を行っている者は21名

コンテンツは21名中18名が利用し、合計27種のコンテンツ揭示

種別、テーマで分類 ⇒ 幅が広い、同じテーマでも様々

コンテンツのアーカイブ化、利用への課題抽出

7月 JSGC大会発表

4月から新委員会体制 コンテンツ作成者が増える

（学会委員会はメンバーは原則学会員のみ）

### 遺伝カウンセリングコースへの調査

1施設内でもそれぞれの領域が一部重なりながらもフォーカスが異なっている教育分野の特殊性を考えると長期に継続されているプログラムは少ないのでは

対象：修士研究・催事

調査方法：研究班班員が主催するコース

⇒ （結果を踏まえて調査内容のブラッシュアップ）コース全体

### 遺伝関連学会での学会抄録検索

数年間を見るとJSGC が多いのでは。多くは、遺伝カウンセリングコース。

### 学校教育での「ヒト遺伝」教育に向けた研究班からのアプローチの必要性

#### ：がん教育（資料参照）

1. これまでの学校教育における市民に向けた「ヒトの遺伝」リテラシー：生物

2. 初等・中等教育に導入されるがん教育

中学校では2021年度より、高校では2022年度より全国的に実施

保健体育で「がんとその予防」が新規項目（2021年度改訂中学「学習指導要領」）

3. がん教育の中での「遺伝」の扱い

学校教員以外に外部講師（がんの専門家）の登用、活用体制の整備

資材やマニュアルでの扱いは様々

外部講師を用いたがん教育ガイドライン（2021一部改訂 文部科学省）

「遺伝要因が関与するものなど本人自身で回避できない要因があることを明確に伝えることが必要」

がん教育における配慮事項ガイドライン（2020 全国がん患者団体連合会）

「遺伝するがんもあることを話すことで、がんは遺伝するという誤解を与え、身内にがん経験者がいる場合に、過度の不安を与えてしまう」

児童生徒を対象としたがんの原因についての認識調査（2013）

がんの原因として「遺伝」と回答する割合は校種を上げるにしたがい増加

## がん教育での「遺伝」の取り扱い

文部科学省  
がん教育推進のための教材 補助教材  
(2021改訂)

### 主ながんの原因

喫煙・受動喫煙・飲酒・食事(野菜不足、脂肪のとりすぎなど)運動不足など

細菌・  
ウイルス

生活習慣

遺伝的  
原因

生活習慣は自分で  
気をつけることができる

福井県 (2019)

**がん** について考えよう!!

中・高校生用

### がんの原因を知ろう



男性のがんの約50%、女性のがんの約30%は、喫煙や不適切な食事といった生活習慣や、ウイルス・細菌等の感染が要因。まれに、遺伝や原因不明のがん、子どもがかかる小児がんもあり、これは生活習慣が原因ではありません。  
がんは、だれでもかかる可能性があります。望ましい生活習慣で予防ができます。

## 中学保健体育教科書での「がん」の発生 (2021) —「遺伝子」との関わり

### 資料 ① | がんの発生と進行のしくみ

正常な細胞の状態。



遺伝子<sup>①</sup>が変つた、異常な細胞ができる。



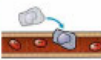
異常な細胞が無秩序に増殖する(がん化)。



がん細胞がかたまりになる。周囲の組織や臓器に広がりがやすくなる。



血管などに入りこみ、全身に広がる(転移)。



### 資料 ① | がんの発生と経過

正常な状態



異常な細胞<sup>①</sup>ができる。



異常な細胞が増殖して塊になる。



周囲の組織を壊す。体のほかの部分に転移する。



## (資料) がん教育により変化する「ヒトの遺伝」リテラシー 202105

### 1. これまでの成人前教育における市民に向けた「ヒトの遺伝」リテラシー

日本では、高校までの学校教育を受けた者が「ヒトの遺伝」、遺伝的多様性や遺伝病に対する正しい知識を持ちにくい状況にある<sup>1)</sup>。

中等教育において、遺伝現象はほとんど「生物」教科で教授されていた。日本の高校生物の教科書はアメリカなどと比べ、「ヒトの遺伝」はほとんど扱われていない。さらに、10年ごとの学習指導要領改訂により、高校教科書におけるヒトの遺伝、ヒトの生物学の基盤が非常に貧弱になり、30年前と比べて減少している<sup>1)</sup>。前回、10年前(2012年)の改訂において、交配実験による遺伝の規則性を示すメンデルの法則が中学に移行し、遺伝(継承する)現象が高校の学習指導要領から削除された。

高校教科書では生物学において重要な用語である「遺伝型」、「表現型」、「アレル/対立遺伝子」、「優性(顕性)」、「劣性(潜性)」という言葉が取り入れられていないか、あっても正確な定義が記載されていない教科書が多い。遺伝学関連の重要用語に関するきちんとした説明が大部分の教科書から消えたことは、ヒトの遺伝学を含む遺伝学リテラシーの普及にとって大きな障害となっている。日本学術会議の生物科学分科会でまとめられた「高等学校の生物教育における重要用語の選定について」<sup>2)</sup>では、高等学校の生物教育で学習すべき用語として最重要語、重要語併せて512語(うち遺伝関連106語)を選定した。上記の用語も含まれた他、最重要語には、Geneの訳として「遺伝子」、Heredity/Inheritanceの訳として「遺伝」、「遺伝情報」も加えられている。しかし、遺伝子 vs 遺伝(遺伝する)といった用語間の関係性、違いは示されていない。

一方、ヒトの遺伝情報・ゲノム情報が有するELSI(倫理的・法的・社会的課題)については社会(倫理、現代社会)で、生殖や病気の原因の一つとしての遺伝に関する内容(表1)は保健体育等の複数の教科で教授される。しかし、同じ学校内でそれぞれの教科間での連携はほとんど行われていないと言われている。「現状では、遺伝学の進歩により集積した知識を社会に生かすための基盤ができていない。」と評価されている<sup>1)</sup>。

## 2. 初等・中等教育に導入されるがん教育

2016年12月に改正されたがん対策基本法において、がんに関する教育を推進するために必要な施策を講ずる旨の文言が新たに記載された。第3期がん対策推進基本計画（2017～2022年度）では、この5年以内に学校教育での健康教育全体の中で「がん教育」の実施を目標とすると示された。それに基づいて「がん教育」は、中学校では2021年度より、高校では2022年度より全国的に実施される<sup>3)</sup>。

一方、文部科学省が定める「学習指導要領」により、全国のどの学校でも一定の教育水準が保てるよう各教科の教科書や時間割は作られている。学習指導要領はおよそ10年に1度改訂しており、小学校：2020年度、中学校：2021年度、高等学校：2022年度に新しい学習指導要領がスタートする。公示された中学校及び高等学校の新学習指導要領では、保健体育において新たに「がん」を取り扱うことが明記された。

2021年に改訂された中学の保健体育教科書では、「がんとその予防」が新規項目として追加された。がんが発生するしくみは図で示され、教科書によっては段階の1つとして「遺伝子に傷がつき異常な細胞ができる」とがん発生と「遺伝子」の関連が記載されている<sup>4)5)</sup>。また、従来、中学・高校の保健体育の教科書では病気にかかわる主体要因の1つとして、「遺伝」が示され（表1）、がんが発生する原因の1つとして「遺伝」が挙げられている。一方、同じ教科書内で「遺伝子」と「遺伝」が記載されているが、両者の関連については示されていない。そのため、「genetic disease：遺伝性疾患、遺伝子・ゲノムの異常で起きる疾患」と「inherited disease：遺伝（継承）する疾患」の違いが判らず、混同することもあり得る。

生物教科においてヒトに関する記述が少ないのは、保健で教えるためという理由もあるが、成人病、感染症に加えてがんも、生物学のしっかりした科学的基盤の上に、生物学の他の知識との関連性も含めて教える方が良い<sup>1)</sup>。新課程においては、主体的・対話的で深い学びの実現に向けて、教科間で横断的な視点によるカリキュラム・マネジメントが強調され、今後の動向に期待したい<sup>4)5)</sup>。

### 3. がん教育の中での「遺伝」の扱い

具体的にがん教育の中での「遺伝」はどのように扱われるだろうか。がん教育が学習指導要領に導入されても、学校の教員だけでは対応は難しい。先に紹介した第3期がん対策推進基本計画では、がん教育の充実に向けて地域の実情に応じて、学校教員以外に外部講師（がんの専門家）の登用、活用体制の整備が示された。外部講師ががん教育を実施するに当たり、作成された教育ガイドラインが等での「遺伝」の扱いは様々である（図1）。

外部講師を用いたがん教育ガイドライン（平成28年4月、令和3年4月一部改訂 文部科学省）<sup>6)</sup>では、「がんにかかるか否かは本人自身の行いによる。」という表現が使われ、たばこを吸わない、定期的に健康診断を受けるなどがんにかかるリスク（初版では危険性）を減らす工夫はあるが、遺伝要因が関与するものなど本人自身で回避できない要因があることを明確に伝えることが必要であると示されている。

「がん教育における配慮事項ガイドライン」（全国がん患者団体連合会）<sup>7)</sup>では、学校における「がん」に関する配慮すべき10の基本事項を示している。基本事項の4つ目に、「がんは遺伝子の異常により起きます。また、遺伝するがんもあることを話すことで、がんは遺伝するという誤解を与え、身内にがん経験者がいる場合に、過度の不安を与えてしまうことがあります。」と記載している。説明の仕方の例として、「がんは遺伝子に傷がついて、細胞が無秩序に増えてしまう状態です。その異常な遺伝子を持ったがん細胞が増えていきますが、それは、遺伝する訳ではありません。また、遺伝するがんもありますが、ごく一部の限られた種類のもので。」と述べられている。

一方、2013年に実施された児童生徒を対象としたがんの原因についての認識調査（複数回答可）<sup>8)9)</sup>において、がんの原因として「遺伝」と回答する割合は校種が小学生（37.5%）、中学生（57.4%）、高校生（69.3%）と上がるにしたがって、増加する傾向にあった。一部のがんでは遺伝的な要因も重要だが、「遺伝で決まるのだから、日常生活で努力しても無駄」という認識を児童生徒が持たないように、がんの原因について遺伝に関する事柄や生活習慣については、特に中等教育段階で正しく詳細に指導していくことが必要であると考察されている<sup>8)</sup>。

本稿の最初に述べたように、がん診療において誰もが持つゲノムを検査する機会が増え、予期せず「遺伝性」を知る機会がある。がん教育の中での「遺伝」の扱いは、避ける・話さない/伝えないのではなく、学生の認識度に合わせ、将来に向けた準備ができる状況設定を目指し、指導内容を検討することが必要である。



## 文献

- 1) 日本学術会議基礎生物学委員会・統合生物学委員会・合同遺伝学分科会 社会人の遺伝学リテラシー及び大学と高校の生物学教育について 2017  
<http://www.scj.go.jp/ja/member/iinkai/kiroku/2-20170905-2.pdf>
- 2) 日本学術会議 基礎生物学委員会・統合生物学委員会合同 生物科学分科会. 高等学校の生物教育における 重要用語の選定について（改訂）2019  
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-h190708.pdf>
- 3) 文部科学省「がん教育」の在り方に関する検討会 学校におけるがん教育の在り方について（報告）. 2015  
[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/\\_icsFiles/afieldfile/2016/04/22/1369993\\_1\\_1.pdf](http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/_icsFiles/afieldfile/2016/04/22/1369993_1_1.pdf)
- 4) 文部科学省 中学校保健教育参考資料 改訂「生きる力」を育む中学校保健教育の手引 2020 [https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1354075.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1354075.htm)
- 5) 文部科学省 高等学校保健教育参考資料 改訂「生きる力」を育む高等学校保健教育の手引 2021  
[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1371839.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1371839.htm)
- 6) 文部科学省. 外部講師を用いたがん教育ガイドライン（平成28年4月，令和3年4月一部改訂）2021  
[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1369991.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1369991.htm)
- 7) 全国がん患者団体連合会. 「がん教育における配慮事項ガイドライン」2020  
[http://zenganren.jp/?page\\_id=1835](http://zenganren.jp/?page_id=1835)
- 8) 植田誠治（著，編集），物部博文（著），杉崎弘周（著）学校におけるがん教育の考え方・進め方 大修館書店 2018
- 9) 物部博文，植田誠治，杉崎弘周，衛藤隆，渡邊正樹，助友裕子，森 良一. 日本の児童生徒のがんの原因についての認識と情報源. 学校保健研究 56, 262-270 2014

表1 「病気」の原因における「遺伝」の捉え方 (2017年現在)

—学習時期による保健体育教科書の記載の違い

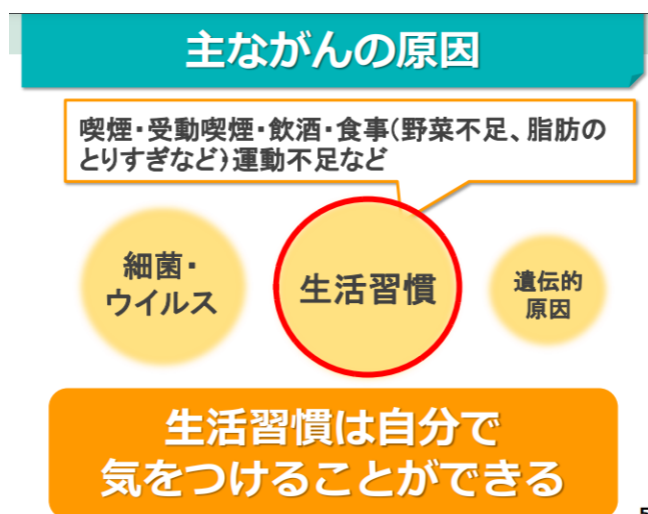
小学校 5・6年	病気の多くは、病原体、体のていこう力、生活のしかた、環境などが、 かかわり合って起こります。
中学校	健康や病気には自分自身（主体）の問題と、身のまわり（環境）の問題 が関係しています。主体の要因と環境の要因は切り離せるものではな く、重なりあって健康に影響を与えます。主体には、大きく2つに分 けられます。1つは、年齢、性、免疫、 <b>遺伝</b> などのもともと備わって いる要因（素因）であり、もう1つは、生まれたあとの生活に関係す る要因で習慣や行動があげられます。もともと備わっている要因は簡 単に変えられませんが、習慣や行動は自分で変えることができます。
高校	本人にかかわる主体要因と、それを取り巻く環境要因の両方が、私たち の健康の成り立ちに関係しています。健康の成り立ちに関係する主体 要因には、年齢、性別、 <b>遺伝</b> 、免疫などの人間の生物としての側面と、 食事、運動、休養・睡眠、喫煙、飲酒などの生活習慣があります。

図1 がん教育での「遺伝」の取り扱い

文部科学省 がん教育推進のための教材 補助教材 (2021 改訂)

[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1385781.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1385781.htm)

[スライド教材モジュール4：がんの予防（13スライド）\(PowerPoint:844KB\)](#)



5



厚労科研「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 2021年5月16日班会議

### 研究課題C-5 双方向遺伝リテラシー 遺伝リテラシー分科会

渡邊 淳／太宰牧子／竹之内沙弥香  
和田敬仁／鳥嶋雅子／佐藤智佳／浦川優作  
松浦香里／十川麗美／宇都笑李／酒井恵利



### C:双方向遺伝リテラシー

既にある遺伝医療、ゲノム医療に関連するコンテンツを有効活用するための検討実施。一般市民に向けた遺伝リテラシーコンテンツを収集し整理した上で再活用する方向性を明確に。

「ヒトの遺伝」に関連するコンテンツ収集：、遺伝関連学会での学会抄録検索や遺伝カウンセリングコースへの調査を実施。コンテンツを活用するために、一般市民・当事者との双方向で検討する場の構築を進める。現状のコンテンツ収集、整理した上で再活用する過程を通し、コンテンツの作成へのノウハウを明確する指針を作成。本研究班のブログを公開、本研究班の活動を発信。

23

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE

Education & Communication



限定的にならないように...  
誰でも知ること  
見ること  
考えること

厚労科研「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 2021年5月16日班会議

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE

Education & Communication



あのサイト見れば何かある  
最初はそこからが良い

厚労科研「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 2021年5月16日班会議

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE

Education & Communication



基本的には**コンテンツ**の紹介  
教材・教育プログラム・サイト

オリジナル評価  
見やすさ、わかりやすさ、総合判断  
○×が良い

厚労科研「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 2021年5月16日班会議

2020-2021

## GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE



### GENOME Journalについて



### 本研究班事業について

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、国民のみなさまに対するゲノム・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）を市民倫理社会科学専門家・法律家を含めた検討、ブラッシュアップすることで、他の倫理的課題を含めた基盤整備を行うために研究活動を行なっております。

その中でも、双方向遺伝リタラシーの向上を目指し、様々なコンテンツの紹介を通じてゲノム医療や遺伝医療に関わるまだ国民に馴染みのない言葉、用語についても解説し「国民が安心してゲノム医療を受けるため」の環境整備を進めてまいります。

## 研究代表者



小杉眞司

京都大学医学研究科 医療倫理学・遺伝医療学 教授  
京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部・倫理支援部部长

「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」という長つたらしい課題名の研究班を作りました。一人一人のゲノム情報を活用した「ゲノム医療」が進んできています。2015年に当時のオバマ大統領が提唱したPrecision Medicineです。これまでの医療と異なり、一人一人異なる遺伝情報に最適化させたきめ細かい診療を目指しています。専門的な内容も多いため理解が難しかったり、遺伝情報を扱うことに不安を感じる人もいます。ゲノム医療の様々な課題について、専門家だけで検討するのではなく、一般市民、患者さん、認定遺伝カウンセラー、医師などがフラットな立場で情報交換をし、様々な立場や考え方を共有すること、ゲノム情報だけではない多様性の尊重が重要と考えています。それにより、安心してゲノム医療が進められる社会を目指したいと思います。

## 研究分担者



渡邊 淳

金沢大学附属病院  
遺伝診療部/遺伝医療支援センター

誰もが持っているゲノムや遺伝子の情報を病気の診断や治療に活用する機会が増え

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE



2021-05-14

#01 遺伝カウンセラーと学ぶ『がんゲノムを知ろう!』

#教材の紹介

# GENOME JOURNAL

EDUCATION & COMMUNICATION

ゲノム医療のコンテンツ紹介

#01 遺伝カウンセラーと学ぶ  
「がんゲノムを知ろう!」



皆さま、こんにちは。

認定遺伝カウンセラーの山根亜希子 ほか、金沢大学医学部附属病院 遺伝子診療部

プロフィール



本サイトは、市民や患者の皆様に遺伝に関わるさまざまなコンテンツを紹介し、日々の中で遺伝やゲノムをより身近に感じていただきながら、日々の健康管理、情報収集にお役立ていただくための情報ブログです。

[+ 読者になる](#)

検索

記事を検索

最新記事

はじめまして

カテゴリ

カテゴリー

ABOUT

研究班について

皆さま、こんにちは。

認定遺伝カウンセラーの十川麗美です。いつもは、岡山大学病院臨床遺伝子診療科で遺伝医療に携わっています。今回は、私が企画制作いたしました、まんが教材「遺伝カウンセラーと学ぶ『がんゲノムを知ろう！』～「遺伝子」と「がん」のおはなし～」についてご紹介いたします。

高校生以上の市民を対象に「がんゲノム」に対する啓発活動を目的として、親しみやすいツールとしてのまんが教材を企画いたしました。

本教材は手に取ってくださった方が「遺伝」や「がんゲノム」に興味を持つきっかけとなり、将来自分や身近な人が「がん」になった時の一助となることを願って企画しました。

また認定遺伝カウンセラーの仕事も知っていただき、「遺伝カウンセリング」を必要際には活用してほしいと思います。



まんがを描いていただいたのは漫画作家のえのき ころちゃんさん、他にも京都精華大学（京都国際マンガミュージアム）や、京都大学の臨床遺伝専門医をはじめ多くの方に協力いただきました。

制作の過程で、皆さまの反応は、この教材が役に立つことを願っています。ご意見もお待ちしております。

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE

Education & Communication



## 交流会やPPIの参加登録

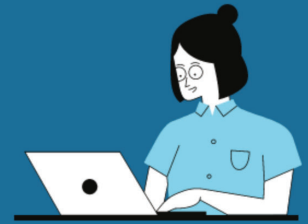
## 研究班活動の啓発

2020-2021

# GENOME JOURNAL

ELSI FOR GENOMIC MEDICINE

Education & Communication



安心は知ることから



# “遺伝子例外主義”の再検討から 今後の結果共有を考える研究

## Webアンケート調査結果概要

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科修士課程

医歯理工保健学専攻先進倫理医科学分野 遺伝カウンセリングコース 服部百恵

東京医科歯科大学生命倫理研究センター・遺伝子診療科

教授 吉田雅幸

東京医科歯科大学生命倫理研究センター・遺伝子診療科

講師 甲畑宏子

## 調査の概要

未発表データ

【調査対象】 全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設（132施設）

【調査時期】 2021年2月23日～2021年3月31日

【調査方法】 Webアンケート調査

【結果】

\*回収率 …50.0%（66施設）

\*属性 …大学病院 70.6%、大学病院以外の医療機関 29.4%

\*設立年数 …10年未満 44.1%、10年以上 55.9%

\*遺伝学的検査実施状況

確定診断目的 …100.0%

発症前診断目的（治療/予防法のある疾患）…94.1%

発症前診断目的（治療/予防法のない疾患）…78.1%

保因者診断目的 …82.4%

出生前診断目的 …70.6%

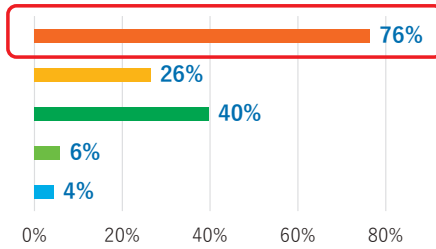
※現在データのクリーニング中のため、今回の報告は最終結果とは異なる可能性があります。

# Q. 遺伝学的検査の結果の管理方法

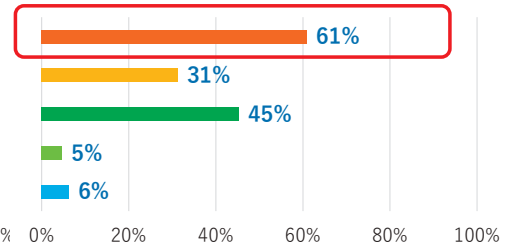
未発表データ



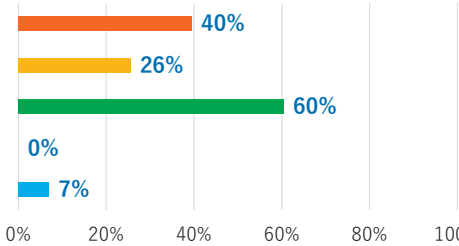
確定診断 (n=68)



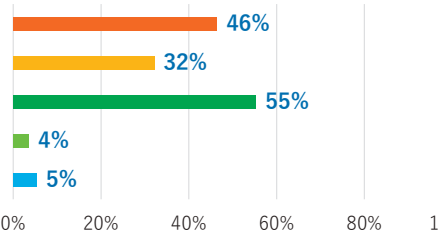
発症前診断：治療/予防法のある疾患 (n=64)



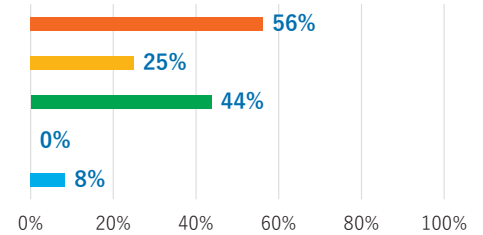
発症前診断：治療/予防法のない疾患 (n=43)



保因者診断 (n=56)



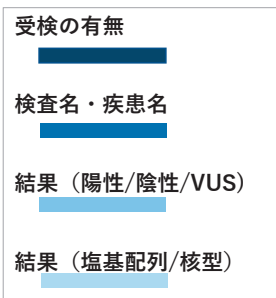
出生前診断 (n=48)



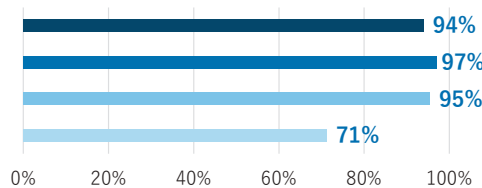
確定診断及びactionableな結果が得られる検査の結果は約6~7割が医療者間で共有されている

# Q. 電子カルテで共有している遺伝情報の内容

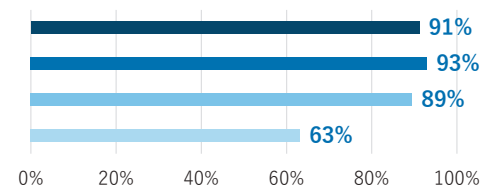
未発表データ



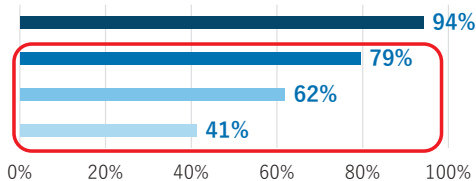
確定診断 (n=66)



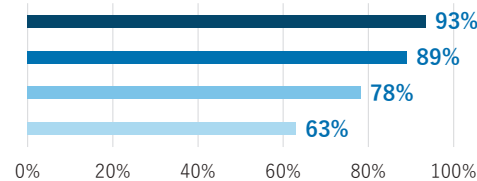
発症前診断：治療/予防法のある疾患 (n=57)



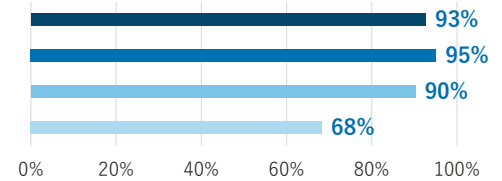
発症前診断：治療/予防法のない疾患 (n=34)



保因者診断 (n=46)



出生前診断 (n=41)



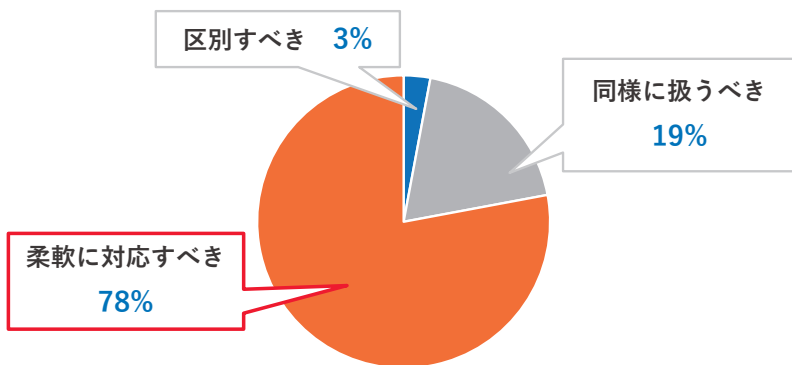
actionableでない疾患の発症前診断においては「検査名・疾患名」および「結果」の共有割合が他の検査より低い

## Q. 遺伝情報の取扱いに関する認識

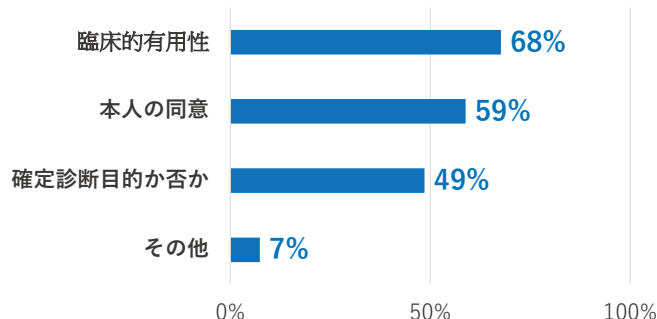
未発表データ

\* 遺伝情報と一般診療情報の取扱いについて

(n=68)



\* 取扱いの判断にあたり基準とすべきことは何か (n=53)

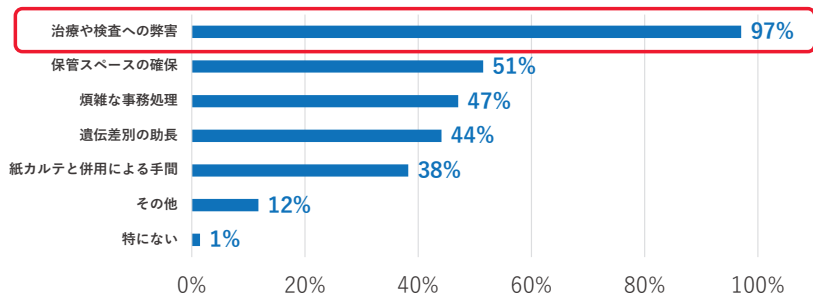


多くの回答者は、遺伝学的検査の臨床的有用性や同意の有無等により、遺伝情報の取扱いは柔軟に対応すべきであると考えている

## Q. 遺伝学的検査の結果共有に関する考え

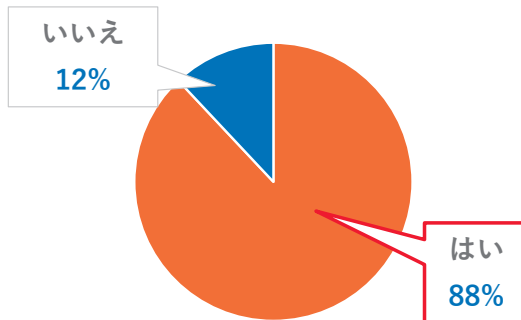
未発表データ

\* 結果共有しないことのデメリット (n=68) ※複数回答

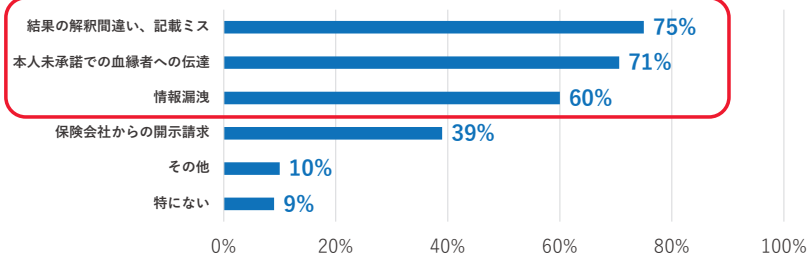


\* 遺伝学的検査の結果共有に関する

提言や指針は必要か (n=68)



\* 結果共有にあたって懸念とされること (n=68) ※複数回答



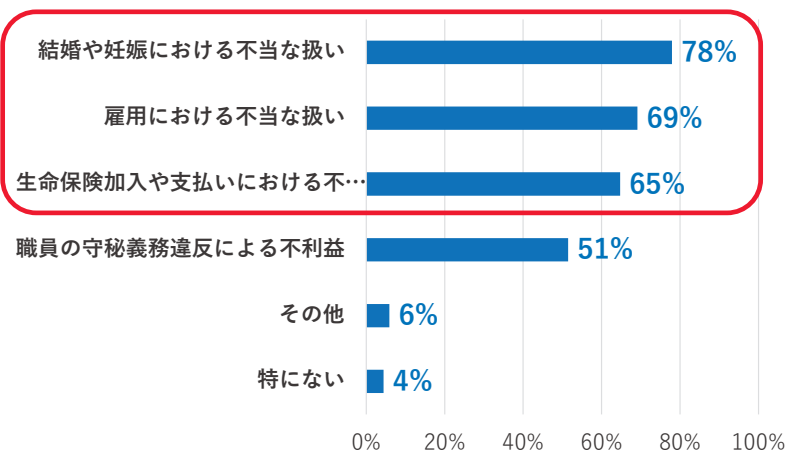
大半の回答者は、結果共有しないことのデメリットを認識しており、共有に関する指針の必要性を感じている

同時に、結果共有に関する複数の懸念も持っている

## Q. 遺伝差別に関する認識

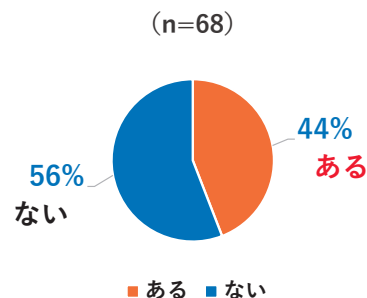
未発表データ

\* 遺伝差別に関して危惧されること (n=68) ※複数回答

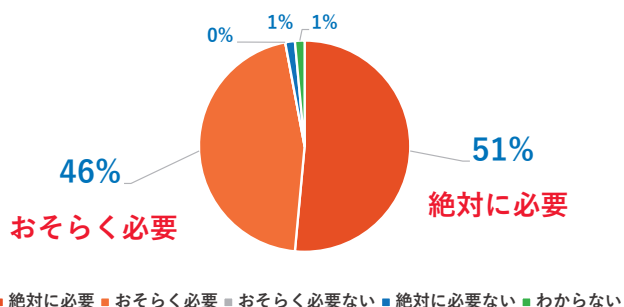


回答者の多くは遺伝差別について何らかの懸念を示しており、法規制を必要と考えている

\* 遺伝差別を受けた話を聞いたことがあるか



\* 遺伝差別に関する法規制は必要か (n=68)



## 考察

- ・ 確定診断目的以外の遺伝学的検査の結果共有の対応は施設により多様であった。
- ・ 診療上の有益性などのメリットと、遺伝情報共有による社会的不利益の懸念などのデメリットとのトレードオフの配慮が、上記多様性の背景にあると思われる。
- ・ 遺伝情報の結果共有について、何らかの提言や指針を必要と感じている回答者が多かったことを踏まえ、
  - ①学会等における提言・指針の発出
  - ②法規制の必要性についての検討などの対応が求められるのではないかと。

## 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果

### 遺伝情報の取り扱いに関するアンケート

- 対象 42施設

がんゲノム医療中核拠点病院	1 施設
がんゲノム医療拠点病院	4 施設
がんゲノム医療連携病院	31 施設
がんゲノム医療準備中の医療機関	6 施設

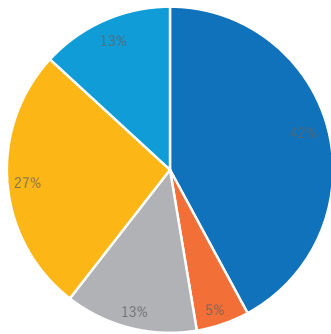
- 回答数 39施設 (93%)

- 質問内容

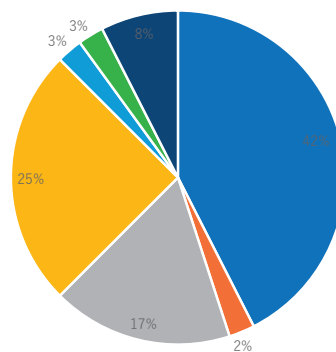
がんゲノムプロファイリングおよび遺伝学的検査の管理状況  
電子カルテへの保管やアクセス制限に関する情報

# 検査結果報告書の管理と保管方法

がんゲノムプロファイリング検査  
(n = 38)



遺伝学的検査  
(n = 39)

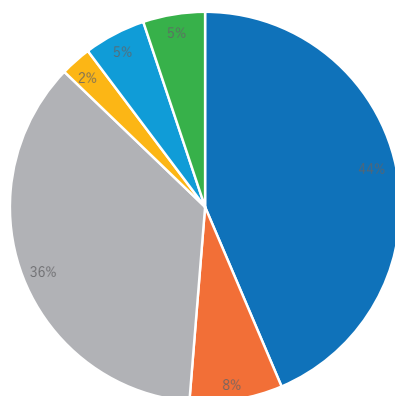


- 全て電子カルテのみで保管している (アクセス制限なし)
- 全て電子カルテのみで保管している (アクセス制限あり)
- 一部を電子カルテで保管し、残りを別の場所に保管している (アクセス制限なし)
- 一部を電子カルテで保管し、残りを別の場所に保管している (アクセス制限あり)
- 電子カルテでは管理していない
- 診療科によって管理が異なる
- その他

アクセス制限の有無は両検査で共通している施設が多い

# 遺伝カウンセリング記録の管理と保管方法

(n = 39)

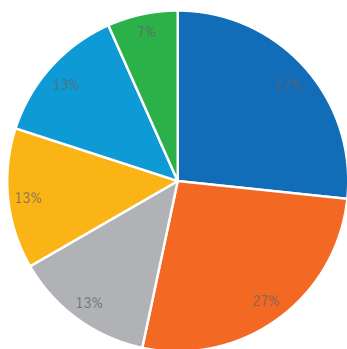


- 全て電子カルテのみで保管している (アクセス制限なし)
- 全て電子カルテのみで保管している (アクセス制限あり)
- 一部を電子カルテで保管し、残りを別の場所に保管している
- 紙媒体のみ
- 遺伝カウンセリングを実施していない, 検討中
- その他

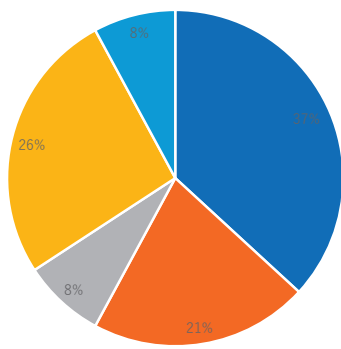
遺伝学的検査よりもアクセス制限をかけるもしくは別の場所に保管する割合が高くより配慮されている傾向にある

## アクセス権限付与の職種

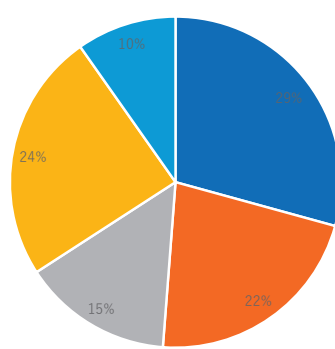
がんゲノムプロファイリング検査  
(n = 30)



遺伝学的検査  
(n = 26)



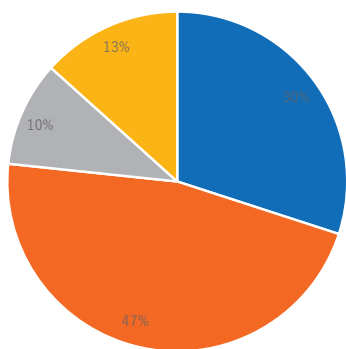
遺伝カウンセリング  
(n = 26)



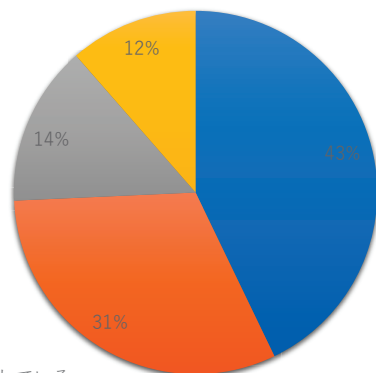
- アクセス制限していない
- 当該患者の診療に関わる医師
- 当該患者の診療に関わる医師以外のスタッフ
- 遺伝子医療部門のスタッフ全員
- 事務職員等の医療職以外のスタッフ

## 電子カルテ以外の保管場所

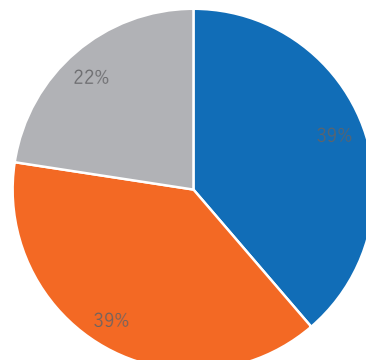
がんゲノムプロファイリング検査  
(n = 30)



遺伝学的検査  
(n = 35)



遺伝カウンセリング記録  
紙媒体の保管場所  
(n = 31)

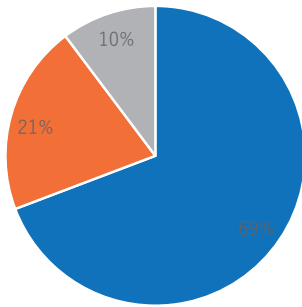


- 全て電子カルテに保管している
- 遺伝子医療部門（ゲノムセンター等を含む）
- 遺伝子医療部門以外
- その他

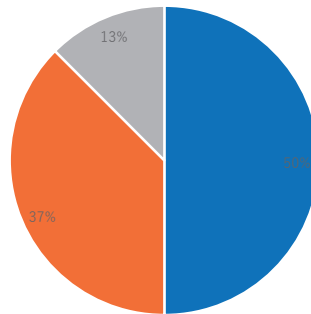
- 紙保管なし
- 遺伝子医療部門（ゲノムセンター等を含む）
- 遺伝子医療部門以外

## 今後の対応について

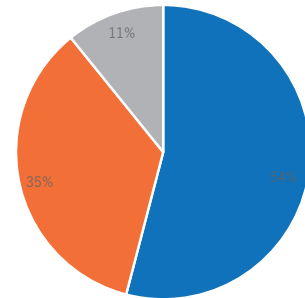
がんゲノムプロファイリング検査  
(n = 38)



遺伝学的検査  
(n = 39)



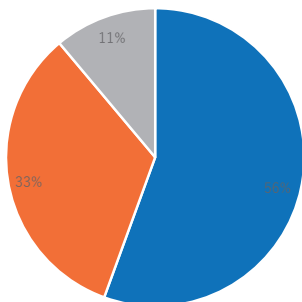
遺伝カウンセリング  
(n = 37)



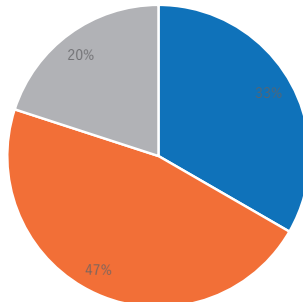
■今のままでよい ■管理方法の変更を検討中 ■管理方法を検討したいが難しい

## 今後の対応について (アクセス制限あり, もしくは電子カルテ管理なし)

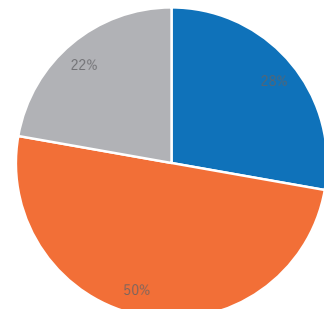
がんゲノムプロファイリング検査  
(n = 18)



遺伝学的検査  
(n = 15)



遺伝カウンセリング  
(n = 18)

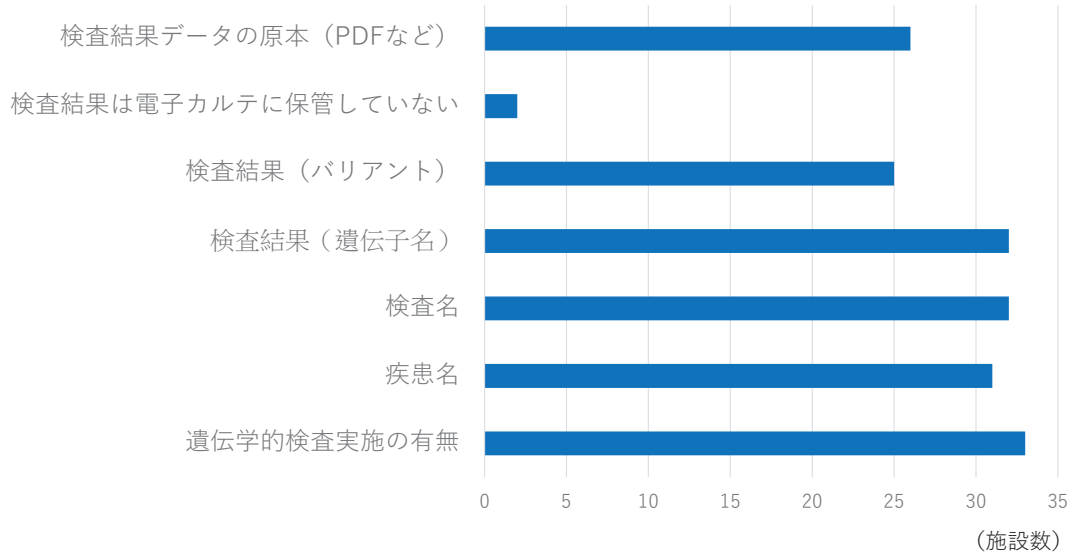


■今のままでよい ■管理方法の変更を検討中 ■管理方法を検討したいが難しい

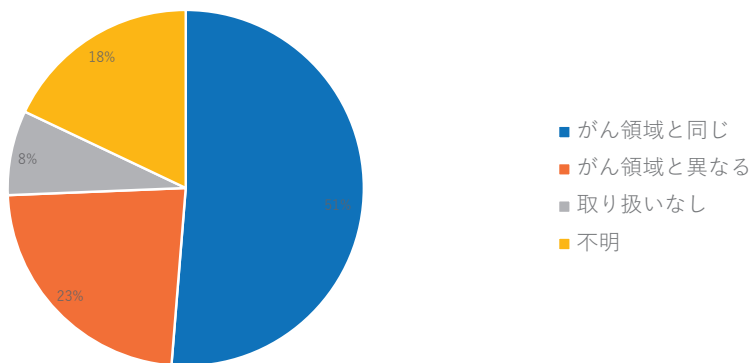
遺伝学的検査, 遺伝カウンセリング記録にアクセス制限を設けている施設の多くは, 管理方法の変更を検討中



## 遺伝学的検査 電子カルテに保管される情報



## がん領域以外の遺伝情報の管理 (n = 39)



がん領域以外では、診療科単位で管理している施設もあり  
具体的なバリエント情報まで電子カルテ上に記載していないなど

## コメント

- 診療実績が長いので、歴代のカウンセラー達が情報共有の工夫を色々やりながら今日まで来ました。そのぶん独自の約束事が多く、今後は出来るだけシンプルな形に持っていきたいと考えています。
- 学会等において情報取り扱いの指針を、時代の変化に遅れないように改訂してゆく事を希望します。個人の考え方で方針を決められません。
- 遺伝学的検査やこれらの情報を用いた診療を行うことに、情報管理の厳格さや手順の煩雑さから尻込みする医療従事者も多いと感じています。
- 治療と直結する保険診療の遺伝学的検査を主に実施しているので、電子カルテに保存しアクセス制限なしで確認できるようにしている。しかし、掲示板のようにカルテを開いたら全て閲覧できる状態にはしておらず、遺伝学的検査や遺伝カウンセリング記録はあえて見ようとしない限り確認できない状態にしている。サーベイランスなどで様々な診療科と連携が必要な遺伝性疾患は、検査内容と結果がアレルギーや感染のようにまとめて一覧できる状態を望む声があり、アイコン標記も倫理面を踏まえて検討中である。
- 当院では遺伝性疾患に関する情報は「ゲノム情報」という部分に集約して保存していますが、遺伝情報を確認しやすくするために工夫されている点があればお聞きしたいです。
- 診療科別に行った結果は、不明となることがある。（医師に直接返事が来るような、治験や大学に依頼したような結果について）

## コメント

- 遺伝情報の結果の保管について、がんやそれ以外の領域においても統一した見解があるといいと思います。診療科の管理が異なるので、主治医の転勤などで検査結果の紛失などを危惧しています。
- 各科で対応していた現状があるため、統一ルールを作成するのに時間がかかります（現在統一ルールに向けて動いています）
- 電子カルテにアクセス制限なく記載するようにする際、遺伝情報の取り扱いに関する講演会を全職員対象に開催したが、継続開催はできておらず、新たに入職した職員など講演を聴いていない職員も増えてきた。全国共通で見られるe-ラーニングなどがあればありがたいと思う。
- カルテ開示の際に、遺伝学的検査が意図せず開示される可能性があるため、患者・家族へ遺伝情報の共有をどのように説明していくか。
- 外注(特に自費)の検査項目が多彩であり、電子カルテでの管理運用をしたいと考えているが、移行に時間がかかると思われる。
- 確定診断目的か発症前診断目的かで対応を変えている。
- 匿名化したうえで提出する遺伝学的検査の検体採取や提出方法等。また、遺伝情報の管理方法。
- 電子カルテへのアクセスの倫理的問題について、講習を行っている。（個人情報保護など）
- 遺伝情報の取り扱いについて、院内共通のルールにより全て電子カルテで管理する方向で検討中です

## コメント

- 人口が少ない地域のため、受付→遺伝カウンセリング→検査部→会計までの間に血縁者や知人が遭遇することがよくあります。よって、その間に知らず知らずの間に血縁者に情報が伝わってしまう可能性もあります。カルテ記載に関して治療に影響するものは必ず電子カルテに記載していますが、患者さんに許可を得ています。
- もっと問題のは遺伝カウンセリングができないもっと過疎地の病院だと、医療スタッフがご近所さんみたいなもので、遺伝性疾患であることが知られてしまいます。よって、紹介状の返事などどのように保存いただくのか、各病院にも状況を説明し確認しております。
- 高齢者の割合が高い地域ですので、「遺伝病だなんて、そんな怖いことよう言えません」「あそこの家は遺伝病なので結婚させませんわ」という言葉を耳にします。そういった高齢者の考えを今すぐ変えることは難しいのが現状です。
- 関西など人口が多い地域ではなかなか想像がつきにくいかもしれませんが、カルテ記載することが患者さんの精神的な差別など不利益になる可能性もあるため慎重に扱いたいと思っています。
- コロナが落ち着けば市民講座やケーブルテレビなどで、遺伝子や遺伝性疾患の話などをさせていただき、少しずつ田舎独特の雰囲気を変えていければなと思っています。

## まとめ

1. 遺伝情報の特徴を理解し、診療録上で情報共有することで診療に有効活用できる環境を整えていくことの必要性は多くの医療機関で共通の認識であった。
2. アクセス制限を設けている施設においては、制限することの不利益を解消するため、管理方法の再検討中の施設が多かった。
3. 医療機関側にも遺伝情報の取り扱いや課題や不安があり、学会の提言や指針を求める意見があった。

# 謝辞

---

- ご協力いただいた施設のみなさまに深謝申し上げます。

本アンケート結果は、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」（研究代表者:櫻井晃洋）および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）等の研究成果として公表させていただく予定です。

## 資料 8 - 3

遺伝情報の診療録上の特別扱いに関する調査

427 版

1. 中央一括電子カルテを用いる方法以外の遺伝情報の管理法（複数回答可）
  - 1) 紙カルテでの別個保管
  - 2) 電子カルテでの診療科による閲覧制限
  - 3) 電子カルテでの職種による閲覧制限
  - 4) その他（ ）
  
2. 中央電子一括カルテを用いる方法以外で管理する遺伝情報の種類（複数回答可）
  - 1) 保険診療となっている遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 2) 薬理遺伝医学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 3) 確定診断・除外診断の遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 4) 発症前診断の遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 5) 保因者診断の遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 6) 出生前診断の遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 7) 着床前診断の遺伝学的検査の結果（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 8) 遺伝カウンセリング記録（疾患による場合はその基準などを自由記載欄に記載ください）
  - 9) その他（ ）

自由記載欄：

3. 医師法第 24 条には、「医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない」と規定されています。したがって、意図的に診療録に記載をしなければ医師法違反になりかねないことについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： ）

4. 遺伝情報を共通カルテに記載しない場合、そのことによってデメリット\*が生じることについてクライアントに説明し、それに同意したことを署名してもらう必要があることを、医療安全上及び開示請

求対策上、求めるべきであるという意見があります。それについてどう思いますか？（\*デメリットの例として、その病院を救急受診したときに遺伝子医療部門で診断された内容について、救急部門では一切情報がなく、高度な医療が開始されるまでに時間がかかる、あるいは正確な診療が実施されないなどという医療安全上の問題が発生することがありえる）

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

5. カルテに記載されていないことは存在しない（診療していない）ことと同じであるので、上記のデメリットを患者が同意した事実もカルテ上に残らないこととなります。実際にデメリットが生じた際に、患者側が訴えたとしても医療者側に証拠がないことになる可能性があることについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

6. 「診療録管理加算」（入院初日に 100 点）ではすべての診療録の中央管理が必要ですが、中央管理ができていないのに本加算を請求していれば、診療報酬の違法請求になりかねないことについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

7. 遺伝情報を別保管し、遺伝子医療部門での診療を秘匿しても、他診療科や他施設との間の診療情報提供書（紹介・返信）で、診療のエッセンス部分が明らかになるので、そのような対応に意味がないのではないかという意見があります。これについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

8. 遺伝情報を別保管し、他の診療科からのアクセスが困難なると、遺伝子医療部門での診療がブラックボックス化し、「なにしているところかわからない」診療部門となり、遺伝カウンセリングの重要性や遺伝子医療部門の役割が病院に理解されにくくなり、遺伝医療の普及や院内連携を阻害するという意見があります。これについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う

- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

9. 遺伝情報を隠すべき情報としてあつかうことは、それが悪い情報であるとし、差別を助長していることになるという意見があります。これについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

10. 丁寧な遺伝カウンセリングの場でこそ得られる sensitive で詳細な情報を他の診療科でも共有したいとの意見があることについてどう思いますか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

11. 「遺伝医療のカルテが誰でも閲覧できること」が問題であるとして、診療録の共有化を行わないという考えを持つ方もおられるようですが、「誰でも閲覧できる」というのは誤解を招きかねない表現です。カルテを閲覧する権限を与えられている人は当然守秘義務が課されていますし、業務目的以外の閲覧は個人情報保護法に明らかに違反する行為です。遺伝情報を遮断するのではなく、遺伝情報にアクセスする医療関係者に対して、遺伝医学の基本的知識、および個人の遺伝情報の適切な取扱いに関する事項について十分な教育・研修を行うことにより、チーム医療の推進に必要な遺伝情報の共有ができる方が重要ではないでしょうか？

- 1) その通りと思う
- 2) その通りと思わない(理由： )
- 3) その他（自由記載： )

## 資料 9

## 遺伝差別・法整備

横野 恵（早稲田大学 社会科学部）

2021/05/16 厚労科研小杉班第3回班会議

本資料は以下の研究費による支援を受けた研究成果の一部を含みます

- 厚生労働科学研究費補助金倫理的・法制的・社会的課題研究事業JPMH20AD1001
- JSPS科研費18H00606, 20H03917
- JST-RISTEX「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」JPMJRX19B5
- JST-RISTEX「科学技術の倫理的・法制的・社会的課題（ELSI）への包括的実践研究開発プログラム」JPMJRX20JE

1

## 遺伝情報差別禁止：諸外国の例からみた法規制のあり方

規制対象分野		
雇用	保険	共通
規制内容		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 事業者による労働者の遺伝情報の取得の規制（原則禁止+例外）</li> <li>■ 遺伝情報（受検・結果提供拒否を含む）に基づく雇用上の不利な取り扱いの規制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 保険者による遺伝情報の取得（受検要請・既存結果提供要請）の規制</li> <li>■ 危険選択における遺伝情報の利用の規制</li> </ul>	無断解析の禁止
情報保護アプローチ（遺伝情報の取得制限） + 差別禁止アプローチ（遺伝情報に基づく不利な取扱いの禁止）		

## 米国の規制

- 連邦法であるGINA（2008年制定の遺伝情報差別禁止法）が知られているが、実際の規制はGINAのみならず、さまざまな連邦法と州法のパッチワークで構成されている
- GINAの規制範囲は限定的だが、差別に対する不安を解消する上で連邦法であるGINAの象徴的・メッセージ的意義は大きいとされている

2



## 諸外国の規制動向（保険分野）

近時多くの国で規制が強化されている

### 背景

- ゲノム解析技術の発達（NGS, 全ゲノム解析）
- 大規模ゲノム解析イニシアチブの計画・開始（数10万～100万人規模）
- ゲノム医療の実装→研究と診療の一体化
- DTC遺伝子検査の拡大（とくに米国）
- 情報プライバシー分野での規制強化の流れ（GDPR等）

各国動向（いずれも保険分野での遺伝情報の利用・取得等を規制）

豪州	モトリアム導入（2019）	業界団体の規範改定→連邦政府が承認
英国	規制見直し（2018）	協定から規範に変更 期限廃止（3年ごと見直し）
カナダ	遺伝情報差別禁止法制定（2017/連邦法）	最大100万ドルの罰金
米国	ポストGINAの議論本格化	州法規制強化の動き
中国	健康保険管理弁法（2019施行/中国銀行保険監督管理委員会命令）	

規制の要否について議論する段階は終わり、一定の規制の存在が議論の前提となっている

3

## なぜ保険分野が規制対象となっているのか

- 諸外国の規制は保険分野が先行

### 規制目的

- 差別への不安・懸念を軽減し、医学研究・医療における適切な遺伝情報の利用を促進する

### GINA（2条）

「一般市民を差別から十分に保護し、差別の可能性に対する懸念を軽減することによって、遺伝学的検査、技術、研究及び新しい治療法を利用しやすくする」

### GNDAに関するカナダ最高裁判決（2020年）

「この法律における禁止規定の本質的な性格は、禁止された行為、すなわち遺伝情報差別と遺伝学的検査の結果に基づく差別に対する不安が、自律性、プライバシー、平等、公衆衛生等の刑事法によって伝統的に保護されてきた公共の利益にもたらす危害のリスクに対するカナダ議会の対応を表している」

これまでの研究では遺伝的リスクの高い個人が遺伝学的検査を回避する場合の主な理由の1つが生命保険における不利益に対する懸念であると示唆されている

個人が必要な検査を適切な時期に受けられるようにするためには生命保険分野の規制が重要

### GINAに対する批判

DTC遺伝子検査の利用やゲノム研究への参加は増えたが、肝心の医療目的での検査を必要な個人が安心して受けられる環境整備にはつなげていない

Rothstein, M.A. (2021), Can Genetic Nondiscrimination Laws Save Lives?. Hastings Center Report. <https://doi-org.ez.wul.waseda.ac.jp/10.1002/hast.1204>

4

## フロリダ州法

- 2020年6月30日成立 (§627.4301)
- 2021年1月1日以降に新規に加入または更新する生命保険、長期介護保険、就業不能保険に適用

### 遺伝情報の定義

- 遺伝学的検査による検査時点では未発症の疾患の原因遺伝子または発症リスクに関する情報
- 遺伝学的検査以外の臨床検査による情報や家族歴の情報、診断済みの疾患の情報は含まない

### 禁止される行為

- 保険に関する目的での遺伝情報の要求、検査結果の利用または遺伝学的検査に関する個人の判断もしくは行動の考慮
- 遺伝学的検査以外の臨床検査による情報や家族歴の情報は含まない

### 適用対象外

傷害専用保険、入院費実費給付補償保険、定額補償保険、歯科保険、視覚保険

“ 米国生命保険協会 (ACLI) のスーザン・ニーリー会長は同法成立前の2020年1月、生命保険会社は遺伝情報について、それがたとえ顧客にとって有利に使われる場合でも利用できないこと、加入者の医療カルテに記載されている場合でも原則保険の引き受け査定に利用できないことに異論を唱え、同法の修正を求めていた ”

引用文献：「米フロリダ州、遺伝情報利用規制法を制定」生命保険経営89巻1号(2021)113-114頁  
参考文献：Rothstein, M.A. (2021), Can Genetic Nondiscrimination Laws Save Lives?. Hastings Center Report. <https://doi-org.ez.wul.waseda.ac.jp/10.1002/hast.1204>

5

## 医療機関から生命保険会社等への情報提供

### 1. 遺伝医学関連10学会 遺伝学的検査に関するガイドライン (2003年)

「仮に被検者の承諾があった場合でも、雇用者、保険会社、学校から検査結果にアクセスするようなことがあってはならない」

### 2. 個人情報保護法上の取り扱い

#### (1) 第三者提供の取扱い

医療・介護関係事業者は、あらかじめ本人の同意を得ないで、個人データを第三者に提供してはならないとされており、次のような場合には、本人の同意を得る必要がある。

#### (例)

##### ・民間保険会社からの照会

患者が民間の生命保険に加入しようとする場合、生命保険会社から患者の健康状態等について照会があった場合、**患者の同意を得ずに患者の現在の健康状態や既往歴等を回答してはならない。**

交通事故によるけがの治療を行っている患者に関して、保険会社から損害保険金の支払いの審査のために必要であるとして症状に関する照会があった場合、**患者の同意を得ずに患者の症状等を回答してはならない。**

Source: 個人情報保護委員会・厚生労働省「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日通知, 同年5月30日適用, 令和2年10月9日改正)

6

## 2. 個人情報保護法上の取り扱い

Q4-6 民間保険会社等から医療機関に対して、患者の治療結果等に関する照会があった際、民間保険会社等が患者本人から取得した「同意書」を提示した場合は、回答に当たり、本人の同意が得られていると判断して良いのでしょうか。

A4-6 個人データの第三者提供に当たっては、個人データを保有し、第三者提供を行う個人情報取扱事業者である医療機関が、本人の同意を得る必要があります。このため、民間保険会社から照会があった際に、本人の「同意書」を提出した場合であっても、医療機関は、当該同意書の内容について本人の意思を確認する必要があります。

これは、本人が、同意書に署名する際に提供して良いと考えていたものの、その後、考えが変わっている場合もあり得るからです。このため、医療機関が民間保険会社に第三者提供を行う際に、提供する個人データの範囲（いつからいつまでの時期の情報を提供するの、診療録の要約等を作成するの、検査結果のデータも提供するの、など）や、どのような形態で提供するかなどについて、具体的に説明し本人の意思を確認する必要があると考えます。

**医療機関から保険会社に個人データを提供する場合には、データの範囲や内容を説明し、個別に本人意思を確認することが求められる**

Source: 個人情報保護委員会事務局・厚生労働省「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」7 に関するQ&A事例集（平成29年5月30日適用、令和2年10月9日改正）

## 個人情報の情報漏えい等に関わる法規制

### 漏えい行為等の処罰

秘密漏示罪およびデータベース等不正提供罪を基本形とし、感染症法、精神保健福祉法、がん登録法等の医療分野の個別法では罰則の強化等によりより厳格な保護を図っている

現状では、ゲノム情報の漏えいについて罰則を強化する法規定はない

#### 秘密漏示罪（刑法134条1項） \*看護職は保助看法42条の2

「医師、薬剤師、医薬品販売業者、助産師、弁護士、弁護人、公証人又はこれらの職にあった者が、正当な理由がないのに、その業務上取り扱ったことについて知り得た人の秘密を漏らしたときは、六月以下の懲役又は十万円以下の罰金に処する」

行為 「秘密」 = 非公知性 + 秘匿の必要性

(正当な理由がないのに) 業務に関して知り得た秘密を漏らす行為

#### 罰則

6か月以上の懲役または10万円以下の罰金

#### データベース等不正提供罪（個情法84条）

「個人情報取扱事業者若しくはその従業者又はこれらであった者が、その業務に関して取り扱った個人情報データベース等を自己若しくは第三者の不正な利益を図る目的で提供し、又は盗用したときは、一年以下の懲役又は五十万円以下の罰金に処する」

#### 行為

業務に関して取り扱ったデータベース等を自己若しくは第三者の不正な利益を図る目的で提供又は盗用する行為

罰則 令和2年改正により法人の罰則は1億円以下の罰金に引き上げ

一年以下の懲役又は五十万円以下の罰金

漏えい等の報告・本人通知 個情法令和2年改正（2022年4月施行予定）により、データ漏えい等が発生し、個人の権利利益を害するおそれ大きい場合に、個情委への報告および本人への通知が義務化される（22条の2）

要配慮個人情報（ゲノム情報を含む）の漏えいは件数に関わらず対象となる（施行規則6条の2）

## 考えられる立法の方向性について

### 差別禁止・ゲノム情報保護の理念規定を置いた上で情報保護等に関しては既存法令も活用する

理念的規定であっても差別禁止の法制化には一定の意義がある

差別があるかもしれないという不安の解消が重要

諸外国の規制も不安の解消を主たる目的としている

規定があれば法的に保護されていることをゲノム研究・ゲノム医療のIC等で説明できる

規定自体が裁判規範としての機能や救済システムを備えていなくとも象徴・メッセージとしての意味は大きい

理念規定でも既存法令や裁判による救済を発動するために援用することは可能

米国GINAの場合も象徴的な意義が大きい

### 既存法令の活用

情報保護アプローチに関しては既存法令の活用である程度の対応が可能

ゲノム情報について罰則規定の強化等により、より手厚い保護を可能とする法整備を求めることも考えられる

プライバシー・ポリシーにより情報保護の方針を丁寧に示して説明・公開することも1つの方法  
(保険会社や捜査機関への対応等、法的可否よりもトラストの醸成が重要)

## 差別禁止に関わる法規定のあり方

### 1. 基本理念型

基本理念に盛り込む（間接的表現または直接的表現）  
国は基本理念を踏まえて施策を策定・実施する責務を負う

### 2. 基本方針型

政府による基本方針の策定を義務づけ、差別の予防や解消に関わる事項を基本方針に盛り込むべき事項として規定

### 3. 施策型

国・地方公共団体の施策として対策を推進することを規定

### 4. 直接禁止型

行政機関や事業者を名宛人とする差別禁止の規定を置く  
関連する指針を国が策定する

### 5. 検討課題型

一定期間を目途に検討を加え必要な措置を講じる旨の規定を置く

### ハンセン病問題の解決の促進に関する法律（基本理念型）

**第三条 3** 何人も、ハンセン病の患者であった者等に対して、ハンセン病の患者であったこと若しくはハンセン病に罹り患していることを理由として、又はハンセン病の患者であった者等の家族に対して、ハンセン病の患者であった者等の家族であることを理由として、差別することその他の権利利益を侵害する行為をしてはならない。

### 次世代医療基盤法（基本方針型）

**第四条** 政府は、医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する施策の総合的かつ一体的な推進を図るため、医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する基本方針（以下「基本方針」という。）を定めなければならない。

2 基本方針は、次に掲げる事項について定めるものとする。

- 三 匿名加工医療情報の作成に用いる医療情報に係る本人の病歴その他の本人の心身の状態を理由とする本人又はその子孫その他の個人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないための措置に関する事項（以下略）

### 発達障害者支援法（施策型）

**第十二条** 国及び地方公共団体は、発達障害者が、その発達障害のために差別され、並びにいじめ及び虐待を受けること、消費生活における被害を受けること等権利利益を書されることのないようするため、その差別の解消、いじめの防止等及び虐待の防止等のための対策を推進すること、成年後見制度が適切に行われ又は広く利用されるようにすることその他の発達障害者の権利利益の擁護のために必要な支援を行うものとする。