

資料 2**「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班
第一回班会議 議事録**2017年5月21日 10:00-14:20
京都大学医学研究科 G棟 3階演習室

記録者：松川愛未

(以下、敬称略)

出席者： 小杉眞司（京都大学 研究開発代表者）、金井雅史（京都大学 研究開発分担者）、武藤学（京都大学）、佐々木瑛里（京都大学）、宮本恵宏（国立循環器病研究センター）、孫徹（国立循環器病研究センター）、櫻井晃洋（札幌医科大学）、三宅秀彦（お茶の水女子大学）、和田敬仁（京都大学）、西垣昌和（京都大学）、山手政伸（厚生労働省）、笹又理央（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）、落合雅子（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）村上裕美（京都大学）、鳥嶋雅子（京都大学）、佐藤智佳（関西医科大学）、本田明夏（京都大学）、稲葉慧（京都大学）、松川愛未（京都大学）、十川麗美（京都大学）、永田美保（京都大学） 計 21 名

1. 挨拶と自己紹介 10:00～**1-1. 挨拶 （小杉）****※提案の経緯**

京都大学では、2015年からOncoPrimeを開始。germlineの遺伝子バリエーションが見つかる可能性を想定し、がんセンターと遺伝子診療部で連携して実施している。疾患に関与する遺伝子バリエーションが見つかった場合に、臨床の現場として対応するためのガイダンスがなく、困難な状況に直面している。そのため、患者や家族に対して、必要とされる説明事項や留意事項に関する提言が求められている。

※求められていること

概念ではなく、具体的な対応が求められている。まずは、具体的提案としてがん医療、難病の遺伝医療の側面から策定する。

※成果のスケジュール

スピード感を持って取り組み、H30年度中にガイドライン作成、H29年度中にその案、さらにそのたたき台となるものをできれば本年8月頃を目安に作成するなど、ある程度まとまった成果が必要。

1-2. 出席者の自己紹介**2. 研究計画に関する説明 （小杉） 10:25～****2-1. 小杉研究班の位置づけ (p.3 資料2)****※位置づけ**

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）にある下記3つの班のうちのA-②である。3つの班は連携して研究を進めることが求められている。

A-①：検査品質・精度確保課題（増井班）

A-②：ゲノム情報患者還元課題（小杉班）

A-③：人材育成課題（西原班）

※小杉班のタスク

患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化すること。つまり、疾患に関する遺伝子バリエーションが見つかった場合に、患者や家族に対して、必要とされる説明事項や留意事項に関する具体的な入口／出口（対応）を明文化することが求められている。

2-2. 「ゲノム情報患者還元課題」背景 (p. 5～ 資料 3)

❖ The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)の動向

- **ACMG ガイドライン** : Secondary Findings/Incidental Findings について、検査室から臨床医への結果返却が対象。医師から患者への返却に関しては、Opt-out を認めるべきという意見が多く、あくまでも doctor patient relationship のなかで行われるべきでとしている。
- **用語** : Secondary Findings (SF) に統一 (2014 年)
- **SF の対象遺伝子** : 56 遺伝子 (2014 年) → 59 遺伝子 (2016 年)
- **今後の課題** : Variant of uncertain significance (VUS) が病的変異と分かった場合に再度コンタクトを取り伝える必要があるのか

❖ 日本の状況

- **認証制度** :

アメリカでは精度管理を保証する CLIA 認証があり、SF の返却に際し CLIA 認証が必要のとの考え方があ。日本には CLIA に相当する認証はない。ただし、米国においても CLIA 認証以外の施設で解析した結果も一定条件のもとに返却することも可能である。

- **解析方法** :

日本では exome seq は、ほぼ研究として実施されている。

- **日本のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針** :

提供者が開示を希望しないときでも生命に重大な影響を与えることが判明したときは、提供者に十分な説明を行った上で、患者の意向を確認し当初希望していなくても、開示することがあるということが明記してある。IF/SF の返却に相当するこの記載は、ACMG の提言と大きな相違はない。

- **遺伝医療に関する調査(土屋・小杉, 2014 年)** :

4 割は次世代 Seq に接する機会があり、8 割以上が指針は必要と回答。具体的方針は、臨床的有用性があるバリエーションについては「開示」、「すべて非開示」に分かれた。また、被検者の意向の確認、遺伝カウンセリング(GC)が必要という意見についても 9 割以上が肯定的な意見。IF の精度管理に対しては、検査限界を知らせた上で、臨床検査として別途サンガー法などによる確認を勧めるが 6 割。

❖ 京大病院の体制

- **OncoPrime の開始 (2015 年)** :

がん組織において一度に 200 以上のがん関連遺伝子を調べる。

- **説明同意文書** :

「本検査はがん細胞のみに起こっている遺伝子変異を調べる検査ですが、万が一、あなたやあなたの家族の健康を保つうえで重要と考えられる遺伝子変化を有する可能性があり、かつそれに有効な対処上があると考えられるような事態が生じた場合、その内容を伝えてよいかの問い合わせをさせて頂くことがある」と明記。60～90 分かけて、説明。

- **Germline mutation 発見時の対応** :

ACMG の遺伝子に germline mutation が疑われる場合は、(1) ClinVar で過去の報告を確認、(2) 本人・家族に追加検査の希望の有無を確認、(3) 家族性腫瘍外来での遺伝カウンセリングの対応、(4) 血縁者の検査は、通常の家族性腫瘍同様、検査会社等に依頼。

2-3. ワーキンググループのテーマ分担 (p. 34)

❖ 小杉 G: 総合的検討

- **連携方法の検討**：がん医療や難病医療と遺伝医療の連携の仕方・課題について取り組む。
- **対応遺伝子の選定**：ACMG59 遺伝子に必ずしも fix する必要はないが、リストの増減にも対応できるようにする。
- **SF 対応方法の検討**：actionable な遺伝子変異が見つかったときの、確認解析内容・依頼方法を検討。

❖**金井 G：がんの SF**

- **調査**：がんのクリニカルシーケンスを行っている千葉大学、北海道大学、岡山大学などと連携し、実際のケーススタディをまとめる。
- **説明文書の作成**：がんのクリニカルシーケンスにおける説明文書の雛形の作成。

❖**川目 G：網羅的な遺伝学的検査を行うところで、GC のパラダイムシフトも含めた研究**

- **調査 1**：網羅的解析時の事前説明・SF の対応方法について国内外の情報収集。
- **調査 2**：東北メガバンクでの事例を中心に、日本における SF の結果返却例の情報収集。
- **SF 委員会発足**：日本で SF を横断的に検討する委員会。

❖**後藤 G：ゲノム医療体制として、どのように難病関わっていくのか**

- **指針策定**：ACMG の指針を日本の指針として考えるときの妥当性を難病の観点から検討。
- **各学会との連携**：各医療職種・関連する職種の役割を明確化し、そのネットワークを構築。

❖**宮本 G：循環器疾患の対応**

- **体制整備**：ACMG の 59 遺伝子の循環器疾患に関する検査体制の整備。
- **連携**：循環器領域と遺伝医療との連携方法のフローを具体化。

2-4. 厚労省からの要望 (p.24 資料 4, p42 資料 6, p25 資料 6)

❖**小杉班への要望**

- **中签班の流れを継承**：中签班（加藤和人分担研究班）で検討されていた点を具体化する。
- **29 年度の目標**：ガイドラインの原案の策定。用語の統一。
- **最終目標**：オールジャパンで取り組み、臨床現場で役に立つガイドラインの策定。医療者が読んで具体的にわかるもの。

3. 金井先生報告 (金井) 11:10~

3-1. がんクリニカルシーケンス (別冊子 資料 7)

❖**日本のがん診療における遺伝学的検査の現状**

- **治療選択方法の変化**：

以前は、病理検査による臓器別の治療選択だったが、現在は解析コスト低下と解析時間の短縮により、遺伝子検査がより簡便に行われるようになり、がんの型を判別し治療選択する流れになりつつある。

- **精度管理**：

アメリカでは、CLIA 認証を受けたラボにおいて遺伝学的検査が認められているが、日本では CLIA に該当する規制はない。日本の複数のラボに検体を提出したところ、返却されてきた結果が大きく異なっていたことが過去の調査で明らかとなっている。臨床で用いるためには、ラボの精度管理は不可欠である。

❖**OncoPrime**

- **具体的なフロー**：

(1) 患者が京大受診 (2) 抽出した DNA を海外の CLIA ラボにて Sequence. (3) N-of-One 社にて、アノテーションを付加 (4) 三井情報 (MKI) にて、国内の臨床試験情報や薬剤に関する情報を付加 (5) 京大病院

の OncoPrime カンファレンスにて、患者への返却方法の検討 (6) 患者に結果を返却 (7) 臨床症状と遺伝子検査結果をセットにしてデータベースに保存・管理

- **解析対象遺伝子：**

210 遺伝子の全 exon と転座 17 遺伝子。

・すでに FDA に承認されている薬剤がある遺伝子は((SNP) : *ALB, ALK, BRAF, BRCA1, BRCA2, BTK, EGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, JAK1, JAK2, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MET, ROS1, SMO*, (転座) *ALK, BRAF, EGFR, ROS1*)。

・間接的にターゲットとする薬剤のある遺伝子は ((SNP) : *AKT1, AKT2, AKT3, APC, AR, ATM, BAP1, CCND1, CHEK1, CHEK2, CTNNA1, IGF1R, MSH2, MSH6, NTRK1, NTRK2, PALB2, PIK3CA, PMS1, PMS2, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51*)。

・ACMG 対象遺伝子 (*APC, BRCA1, BRCA2, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PMS2, PTEN, RB1, RET, SMAD3, STK11, TGFBR2, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1*)

- **これまでの実績：**

2 年間で 150 件。actionable mutation が見つかった例は全体の 15%。膵がん、大腸がん、胆管がんなどが中心。標準治療に対し抵抗性を示し新たな治療法探索目的で受検する 60 歳以下の人が多い。

❖ **実装して見えてきたこと**

- **actionable mutation アノテーション内容の多様性：**

コンパニオン診断薬と共に承認薬がある変異から、そのエビデンスレベルが動物実験レベルにとどまるものまで様々。変異が見つかったも、人に投与できるレベルの薬があるかどうか不確かな場合も多い。

- **SF 対応すべき対象遺伝子の妥当性：**

59 遺伝子でいいのか。truncation タイプの mutation で明らかに疑われるときに、“ClinVar などのデータベースで報告ないから扱わない”という判断でいいのか。

- **SF 対応体制：**

京大では研究費で確認検査し、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどと協働しているが、一般化する際に両者が京大のようにいくとは限らない。検査費用、遺伝カウンセリング費用負担(京大では初回は無料、2 回目以降は患者負担)も課題である。

- **IC 時の患者の反応：**

多くの患者は、目の前の自身の治療のことで頭がいっぱいであり、SF の説明をしても記憶に残っていないことが多い。SF の説明にどれくらい時間を割くかも課題である。

- **施設間比較：**

順天堂大学、岡山大学、北海道大学、京都大学で行われている検査は検査する遺伝子の数に値段が比例している。国立がん研究センターで行われているクリニカルシーケンスは、患者の治療目的ではなく、予め決めておいた遺伝子に変異が認められたときは結果を返却するため、返却するまでの時間が長い。

- **SF の頻度：**

H28 年度までに、京大、岡山大、北海道大で行われた 204 例中 9 例(4%)に SF が認められた。海外と同様の頻度である。(武藤班のデータベースを利用した調査より)

3-2. OncoPrime 解析体制の変更 (別冊子 資料 7)

❖ **旧体制と新体制の違い**

- **解析の流れ：**これまで海外に検体を輸出して Sequencing していたが、Sequencing を理研ジェネシス (CLIA 認証ラボ) に行う。

- **対象遺伝子数：**ACMG の 59 遺伝子に含まれる遺伝子は、21 遺伝子から 11 遺伝子に減る。

- **germline mutation と同時並行：**現行は、最初の解析大小は、組織の DNA だけだが、新しい体制では組織(somatic)と血液(germline)を同時に調べる。

3-3. 本研究班における金井 G の目標

- ① SF についての実例情報収集のための調査票実施
- ② 対象遺伝子の選定
- ③ ガイドラインの作成
- ④ 遺伝カウンセリング費用・検査費用の検討
- ⑤ SF フォローアップ体制の検討

3-4. 質疑応答 (まとめ)

❖ 国内ラボに解析を委託することについて

- 実装時期 :

京大病院では 6 月から、他の施設は 7 月からの予定 (武藤)

- データ解析アルゴリズムの変更 :

生データをフィルタリングする際のアルゴリズムに変更点あり。truncation による loss-of-function mutation など ClinVar への登録はないが明らかに pathogenic という変異は報告書に載せる予定 (金井)

- 対象遺伝子 129 選定の根拠 :

国立がん研究センターで開発されている Onco パネルが、国内の医療機器とセットで先進医療の認証を得ようとしていることが背景にあるため、京大で選定したというわけではない (金井、武藤)

- 血液 (germline) を最初から検査する際の留意点 :

自身の治療のことで気持ちの余裕がない患者に説明するという点を考慮しながら、SF の可能性にも言及した説明同意書の工夫が必要。(小杉、金井) ①組織のみ、②血液と組織、の 2 パターン考える必要があるかもしれない (金井)

- N-of-One にアノテーション付加を依頼する際の留意点 : 海外への情報流出 (宮本)

(12:05~12:40 自由情報交換)

4. 加藤和人班報告書に関する紹介 (稲葉) 12:40~

4-1. 加藤和人班の研究 (p68-79 資料 8)

❖ 概要

- 3 年半のプロジェクト。

- 2 つのグループから構成される :

①理論面の検討…具体的な返却フローの作成

②統括…返却プロセス、IF/SF の現状の課題の抽出

- 成果物 : SF 返却の判断チャート、SF 返却体制のフロー

- 問題点 : ポリシー案策定が目標だったが課題抽出に留まっている、聞き取り調査対象施設ががんセンター、ナショナルセンターなどに偏っている

❖ 加藤班で不十分であったが小杉班で検討すべきこと

- ・ IF/SF の定義 (具体的な事例をもって提示)
- ・ IF/SF の事前の説明内容
- ・ 説明対象者 (同意能力の程度も加味する必要)
- ・ 説明の実施者は誰か

- ・ 事前の説明の場所（高次機関か否か）
- ・ 被験者の遺伝医療の関心度
- ・ 検査の目的（研究か診断か）
- ・ 緊急性
- ・ 血縁者への返却の判断チャート
- ・ 関係者に広くコンセンサスを得る

4. 今後の計画（小杉）（p80～） 13:00～

4-1. ガイドライン策定

❖ スケジュール

H29 年度：8 月～10 月までにガイドライン原案策定。

H30 年度：ガイドラインを発表。

❖ 作成するもの

① ガイドライン

- 枠組み：厚労省の資料を枠組みとして原案作成に取り組む。
- 対象：大きく分けて、がんと難病の領域。

② 標準的説明文書：がんと難病と 2 種類

③ 子ども、同意能力に課題ある人用の説明文書（今年度中は難しい可能性）

4-2. ガイドライン策定に向けた活動

❖ 関連学会との連携

- **遺伝カウンセリング学会**：ゲノム医療実装化委員会で議論予定。加藤班分担者（斎藤、福島）と情報共有。（担当：小杉）
- **日本人類遺伝学会**：倫理審査委員会で議論予定。（担当：後藤）
- **全国遺伝子診療部門連絡会議**：ワークショップで SF を課題に取り上げてもらう。（担当：後藤）
- **日本癌治療学会**：がん診療ガイドライン統括・連絡委員会にて、具体的に話し合う内容を提案し議論する予定。（担当：武藤）
- **遺伝子診療学会**：（担当：小杉）
- **日本循環器学会，日本不整脈心電学会，日本動脈硬化学会**：各学会に働きかけ議題に挙げてもらう予定。（担当：宮本）

❖ ACMG 遺伝子変異保有者に対するマニュアル作成

未発症者に対する対応について記載されている箇所を日本の学会のガイドラインや GeneReviews から抜き出す。

① 家族性腫瘍（担当：櫻井，佐藤）

② 循環器系疾患（担当：宮本，孫，和田，西垣）

❖ 今後について

- 後藤先生・川目先生にお願いする内容については、2017/6/18 の第二回班会議の時に再確認予定。
- 各学会で、主に循環器系疾患と家族性腫瘍についてのコンセンサスを得ていく。
- 確認検査や血縁者検査の実施設、費用、人材確保、バリエーションの評価も必要となるが、それは小杉班のミッションではない。小杉班では、これらのテーマについてどういった部分が課題であるかを、明確にすることである。

4. 総合討論（小杉） 13:30～

❖ 用語統一

- がんのクリニカルシーケンスの場合、偶発的とはいいいにくい面がある。また偶発的か否かは出検した人の意識に左右される。Secondary Findings (SF)と統一するのはどうか（小杉）
- 医療技術の進歩により、それぞれの医師の専門領域の範囲を超えた二次的所見も見つかるようになった（宮本）
- がん領域では、治療方法を見つけるために BRCA の遺伝学的検査を含むパネル検査を行っているため、incidental ではない（金井）

→用語を Secondary Findings (SF) に統一することとする。

❖ がんクリニカルシーケンスの課題

① 事前説明の内容・所用時間

- 現在京大病院で事前説明に 60 分かかっている。結果開示時は 60-90 分（金井）

② 被験者（死亡）の検査・検体の取寄せ

- 血縁者がサンプルを持参し、代諾者となり受検（金井）

③ 被験者死亡時の結果開示

- 子どもがいる 30-40 代の被験者の Opt-out を認めるのかガイドラインに明記する必要（金井）
- 事前説明時に被験者死亡時の結果開示方法について説明する必要。意思確認が困難になった場合に誰に連絡とるかを予め聞いておく必要（小杉）
- 被験者死亡時にコンタクトを取る人とその連絡先を同意書に明記することも重要。ただし、その人（血縁者）に結果開示を行う際に、遠方のため時間と交通費の負担が問題となることもある（金井）
- SF 時に遺伝カウンセリング実施施設に紹介可能な施設でなければクリニカルシーケンスは実施不可とすることも一案（金井）

④ 「代諾者」という用語の定義

- 現行は、「本人に委任状を書いてもらう」（山手）
- 「患者と遺伝的利害を共有している人」（宮本）
- 配偶者は遺伝的要因を共有していないが、それだからこそ中立的な立場に立てることもある（三宅）
- 被験者本人が来院しない場合は、来院した人が代諾者となっている（金井）
- 「何かあったときにご家族で話していい人」被検者に検査の意義を説明した上で受検を決めてもらうことが大切（小杉）
- 本人のほかに、「検査の情報が家族などの健康管理に役立つ可能性のある時に、連絡して欲しい人」などの記載で、事前に同意書に記載してもらうのはどうか（小杉）

⑤ フォロー体制の整備・明文化

- 2011 の日本医学会のガイドラインに、専門的な施設にきちんと連絡できるような体制ができていれば遺伝学的検査を実施することができると明記されている（小杉）
- 常に対応が必要ならば、今回のガイドラインにも明記することが望ましい（武藤）

❖ 入口・出口をがんと難病で分けるべきか

- 治療が優先のがん患者と難病とでは、SF を説明する際の重み付けが異なる（武藤）

- どういう状況のときに、どれほど説明すべきかきちんと明示する必要。網羅的解析はこれまでの単一遺伝子を検査する場合と異なるので、遺伝カウンセリングの対応方法のパラダイムシフトが必要(小杉)
- がんのクリニカルシーケンスと遺伝性疾患が重なっているものもある(例：結節性硬化症)。入口は同じにし、出口を緊急性の度合いにより分けると良いのではないか(三宅)
- 患者は自分の病気に関心があるので、説明はそこに重点おいて行うことが重要。実際に詳しく説明するかは病態・病状に合わせて主治医が判断するのはどうか(宮本)
- 担当医は深入りせず、SF の疾患領域の医師に紹介しフォローアップしてもらおう体制はどうか(金井)
- 入口・出口共に事前説明の内容が鍵となる。今後検討していく必要。

❖ ACMG 59 遺伝子(循環器系疾患)についての確認

- 確認検査を国立循環器病研究センターで行える疾患：

マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群、ROMAND-WARD QT 延長症候群 1-3 型、CTVT、カテコラミン心筋症、ブルガタ症候群、家族性高コレステロール血症、遺伝性の肺高血圧症、遺伝性毛細血管拡張症(孫)

- 検査依頼時の手順：

各疾患(遺伝子の解析)について、臨床の担当医がいるので、そこに連絡してもらう。その担当医が、適確性を確認し検体の送付方法等を直接指示する。現在、保険診療のものは外注、そうでないものは今のところは研究費で検査を行っている(孫)

- 検査内容：

サンガー法。国立循環器病研究センター独自のデータベースを使用しアノテーションを行う。確認検査の場合は安価で実施可能(宮本)

→

❖ 山手氏への加藤規弘班との連携についての確認 (p88)

- ガイドラインの策定：

小杉班には、中釜班の流れを受け継ぎ、患者に遺伝学的検査の結果を返却する際に臨床現場が困らないためのガイドラインの作成をお願いしたい。がんと難病、それぞれ共通したプロセス・考えもあり、異なるプロセス・考えもあるということ、両領域で共通の認識として持ち合わせた上で策定してほしい。ACMG の 59 遺伝子やガイドラインは一つの参考とし、日本の現状(医療保険制度など)に合ったガイドラインを策定することが重要。

- 保険収載に向けて：

事前説明・結果開示における遺伝カウンセリングについて保険適応を目指すのであれば、その必要性を明確にし、エビデンスを確立することが必要。また、保険収載に当たっては、関連学会のコンセンサスが必要であるため、各学会と連携して進めることが必要。

- スケジューリング：

がんのパネル検査を先進医療として実施するために、H29 年度夏までにガイドラインの原案策定。

- 加藤規弘班との住み分け：

小杉班は、中釜班の流れを受け継ぎつつ、緊張感・スピード感・オールジャパン体制で行う研究。加藤班は従来の流れを汲んでじっくりと取り組む研究という位置付け。

(14:20 以上をもって、終了した)