

# 「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7回班会議 議事録

2019年5月12日(日)

京都大学医学研究科 G棟2階セミナー室A

記録者:松川愛未

(以下、敬称略、順不同)

**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)、川目裕(東北大学 研究開発分担者)、後藤雄一(国立精神・神経医療研究センター 研究開発分担者)、櫻井晃洋(札幌医科大学 研究開発分担者)、武藤学(京都大学)、山本佳宏(京都大学)、近藤和大(京都大学)、芦田佳奈美(京都大学)、須賀淳子(京都大学)、清水玲子(国立精神・神経医療研究センター)、難波栄二(鳥取大学)、三宅秀彦(お茶の水女子大学)、西垣昌和(京都大学)、原田直樹(京都大学)、和田敬仁(京都大学)、山田崇弘(京都大学)、孫徹(国立循環器病研究センター)、川崎秀徳(京都大学)、吉岡正博(京都大学)、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)、土屋実央(京都大学)、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)、本田明夏(京都大学)、高嶺恵理子(東京医科歯科大学)、松川愛未(京都大学)、佐藤優(京都大学)、松浦香里(鳥取大学)、十川麗美(岡山大学)、洪本加奈(京都大学)、幅野愛理(京都大学)、小池佳菜子(京都大学)、横田恵梨(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)、笹又理央(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)、朝重耕一(国立研究開発法人日本医療研究開発機構) 計42名

### 1. 挨拶・議事録確認 (小杉) 10:00～

#### 1.1 挨拶

##### 初めての参加者から一言挨拶

**須賀:** 京大病院腫瘍内科でがんゲノム担当をしている。

**朝重:** 4月からこの研究班を担当することになった。

**吉岡:** もともと京大病院 消化器内科、腫瘍内科。この4月より NGSD として遺伝子診療部の医員。

**平岡:** 国立がん研究センター東病院で遺伝カウンセラーをしている。

#### 1.2 議事録確認

ご確認をお願いします。

## 2. 分担研究報告(金井) 10:10～

### 2.1 研究報告 (p25-p33, 資料 3)

本来ならば、2つのがん遺伝子パネル検査が4月から保険適用とのことだったが、実際は遅れている。6月という話もあるがそれもわからない状況である。がん遺伝子パネルが保険承認された場合の問題点をいくつか提示する。

#### エキスパートパネルでの症例検討

- ・保険承認の条件として専門家会議で議論して患者に伝えるように求められている。
- ・京大では web システムを使用:時間の制約(週に一回)、データセキュリティの担保が課題。
- ・新聞記事の通り 10 万人が受検した場合、中核拠点病院一施設あたり 1 万症例、一か月あたり 1000 例弱の症例を検討しなければならないということになる。京大の連携病院は 28 施設、一施設一症例提示したとしても現実的に厳しい数である。
- ・複数の中核と連携している病院もある。その場合はどの中核拠点病院でエキスパートパネルを行うかは不明。
- ・今年の秋には 30-40 施設のゲノム医療拠点病院が選定される予定。拠点病院は自施設でエキスパートパネルを行う。

#### C-CAT

- ・ゲノム情報と臨床情報を保管・管理する。
- ・アノテーション付きのがん遺伝子パネル検査レポートが C-CAT から各中核拠点病院に返却される。
- ・中核拠点が C-CAT から連携病院の分まで取りに行き、再分配する必要がある。調査結果の取り違い、中核拠点の負担増が懸念される。
- ・複数の中核拠点到連携している場合はどの中核拠点が調査結果を取りに行くのかは不明。

#### 二次的所見

- ・FoundationOne CDx は腫瘍検体のみ、NCC OncoPanel は腫瘍検体、末梢血のペア解析である。腫瘍検体の場合、二次的所見を確診するには末梢血を用いた追加検査が必要となる。
- ・京大病院においてこれまでに行った遺伝子パネル検査 194 症例中、二次的所見疑いは 88 症例、そのうち追加検査を行ったのは 9 症例、確診に至ったのは 3 症例。確診に至った遺伝子はいずれも *BRCA1/2* であった。
- ・追加検査受けない理由:全身状態悪化、再採血が困難、本人が希望しない(一人身で血縁者いない)など
- ・担当医からの説明不十分の可能性もある。

- ・二次的所見疑いの7割近くが *TP53* と *APC* の変異であり、*TP53* と *APC* はほとんどが somatic の変異であるということも理由となっている。一方で、*BRCA1/2* は腫瘍のみの検査で検出されても germline mutation の可能性が高い。

### **今後検討すべき点**

- ・腫瘍のみの場合：二次的所見が疑われた場合、担当医は全症例に対し追加の確認検査を積極的に勧める必要があるか？
- ・*BRCA1/2* が見つかった場合、二次的所見疑いについての患者説明時に遺伝カウンセラーに支援を得ることは可能か？
- ・シングルサイトの確認検査は個人負担となるのか？：かずさ DNA 研究所は、臨床遺伝専門医が常勤していないと受け入れてくれないと聞いた。その場合、臨床遺伝専門医のいる病院や、中核拠点病院にシングルサイトのために相談しなければならないということになる。

## **2.2 質疑応答**

**小杉**：検討しようと考えている点について挙げて頂いた。今週出された論文には *APC* と *TP53* は年齢 30 歳以下に限るとある。二次的所見が確定したときから遺伝専門家関与になっているが、疑いのおきから関与すればいいのではないかと考え始めている。山田先生が交渉してくださり、がん遺伝子パネル検査のシングルサイトの確認検査も、かずさ DNA 研究所でできるようになった。噂によると Foundation Medicine 社がデータを C-CAT に入れるのを渋っており、厚労省と折り合いがつかないことが理由で保険承認が遅れているようである。

**武藤**：中外製薬のがん遺伝子パネル担当者に先日聞いたところ、交渉は続けているそうだが、医療機関から C-CAT に臨床情報とゲノム情報を登録するということが進んでいるとのこと。一方で、保険収載の条件にするということについて厚労省は強引に進めようとしているが、それは保険の仕組みではないのではないかといろんところで批判が出ているようである。保険の枠組みを超えているという意見が国会議員からもあるよう。

## **3. 追加報告（近藤） 10:30～**

### **3.1 研究報告（p34-p41, 資料 4）**

京大病院において経験した二次的所見疑い症例、2018 年度のデータをまとめた。

#### **方法**

- ・がん遺伝子パネル検査の種類：
  - OncoPrime: 腫瘍組織のみの検査。

- Guardant360: Liquid biopsy, 血液中に漏出するがん由来の DNA を検査。
- ・期間: 2018 年 4 月～2019 年 3 月
- ・二次的所見疑い: ACMG59 遺伝子及び、*ATM*, *CDH1* のいずれかに actionable mutation が検出された場合

### OncoPrime

- ・OncoPrime 検査が成功した 71 症例（研究非同意 1 例を除く）
- ・患者背景:
  - 中央値 61y [41-92y]
  - 男性 41 人, 女性 29 人
  - Stage I (0 人), Stage II (5 人), Stage III (3 人), Stage IV (62 人)
  - 癌腫: 肺がん、消化器系のがんが多い(当院の特徴ともいえる)
- ・二次的所見疑い:
  - 44/71 例
  - *TP53* (3 例)、*APC* (7 例)、*PTEN* (6 例)の順に多い
  - 44 症例→二次的所見として扱わず(11 例)→本人が外来に来院(19 例)、家族のみ来院(6 例)、当院での外來說明なく電話や手紙送付(8 例)
- ・本人が外来に来院(19/44 例):
  - 追加検査を説明(14 例)、カルテ確認できず(3 例)、検査結果に不満を持たれたため追加検査説明不可(1 例)
  - 追加検査(germline 検査)希望(3/14 例):
    - *MLH1*, *TP53*, *RB1*: 死亡
    - *BRCA1*: その後の詳細不明
    - *CDH1*: 近日遺伝子診療部受診予定
- ・家族のみ来院(6/44 例):
  - 家族のみ来院理由: 死亡・体調不良(4 例)、本人の治療を優先するため(1 例)、治療と関連した結果ではないため(1 例)
  - 追加検査説明(6/6 例)
  - 追加検査(Germline 検査)希望(1/6 例):
    - *BRCA2*: その後の詳細不明
- ・当院での外來說明なし(8/44 例):
  - 当院での外來說明なし理由: 死亡・体調不良(4 例)、遠方・紹介元で説明を希望(4 例)

### Guardant360

- ・Guardant360 を受検した 32 症例 33 検体（1 例は 2 回施行）

- ・患者背景：
  - 中央値 64y [38-80y]
  - 男性 20 人, 女性 13 人
  - Stage I (1 人), Stage II (2 人), Stage III (4 人), Stage IV (18 人), N/A (8 人)
  - 癌腫: 膵がんが最も多い
- ・二次的所見疑い:
  - 21/33 例
  - *TP53* (10 例), *APC* (5 例), *BRCA2* (4 例)の順に多い
  - 21 症例→二次的所見として扱わず(7 例)→本人が外来に来院(11 例)、家族のみ来院(1 例)、当院での外來說明なく電話や手紙送付(2 例)
- ・本人が外来に来院(11/21 例):
  - 結果返却まで短期間だったため OncoPrime よりも人数多と考えられる
  - 追加検査を説明(6 例)、カルテ確認できず(3 例)、二次的所見開示非同意(1 例)、既知の変異が検出された(1 例)
  - 追加検査(Germline 検査)希望(3/6 例):
    - *APC*, *TP53*→Sanger 法で確認→陰性
    - *BRCA2*: 他院で検討、その後詳細不明
    - *BRCA2*: BRACAnalysis 結果待ち
    - 検査希望のなかった 1 例は主治医が germline mutation 否定的と判断
- ・家族のみ来院(1/21 例):
  - 家族のみ来院理由: 死亡・体調不良(1 例)
  - 追加検査説明(1/1 例)
  - 追加検査(germline 検査)希望(1/1 例):
    - *BRCA2*: その後の詳細不明
- ・当院での外來說明なし(2/21 例):
  - 当院での外來說明なし理由: 死亡・体調不良(1 例), 遠方・紹介元で説明を希望(1 例)

### 3.2 質疑応答

小杉: 2018 年度一年間で二次的所見疑いが同定されて遺伝子診療部(遺伝カウンセリング)にまわってきたのはゼロ件だったと聞いた。金井先生の発表では 3 例だったがこれは、これまでの累積か?

金井: はい。

小杉: 先進医療で行われた NCC OncoPanel の方は直接 germline をみているが、これまでに行った 21 例は?

金井: germline mutation はみつかっていない。

小杉: OncoPrime Basic は?

**金井:** テスト段階で 30 例行い、germline mutation はゼロの状況。

**小杉:** 初期のころは腫瘍内科の限られたメンバーだったと思うが、今はどうか？

**金井:** 現在は医師5名＋*o*がオーダーしている状況。ただし、他の診療科からはオーダーしていない。保険診療になった場合は、他の診療科からのオーダーもされるようになる。

**小杉:** 検査の説明は、腫瘍内科担当医と説明補助者が行っているのか？

**金井:** 基本は、腫瘍内科担当医が説明を行っている。検査の申し込みの際はコーディネーターが補足説明を行っているが、検査結果説明の際はコーディネーターはその場にはいない。

**小杉:** がんゲノム医療中核拠点病院の指定要件の中に二次的所見があったときに遺伝医療に繋ぐ人が配置されている必要があるとのことで、そのようにコーディネーターが行うことが期待されていると思うが実際はどうか？

**金井:** 補助説明と結果に関してもコーディネーターから説明あった方が望ましいが、マンパワー的にもそこまでまわってない状況。

**小杉:** 昨年度、二次的所見疑いの方がその後遺伝カウンセリングにつながっていたケースはゼロであったと聞きとショックを受けている。おそらく germline mutation の可能性が低いとってしまうとその後紹介はしにくいという現状があるのではないか。追加の検査の説明をしても、希望しない理由が具体的に何かあるのか、その現状がわかりにくいところがいまのフローの中にはあると思う。そこを明らかにする必要がある。

**山田:** 今回 39 例が二次的所見疑いの確定までたどりつけていない。同意の仕方をかえたとき、高い同意率になったという結果だったと思う。京大の腫瘍内科の先生に最初に説明頂いているのは高いオリティでの説明と思うが、途中で確定に至る方の割合が下がってしまう。次の一手は、同意をとったところで末梢血とってしまう。または、二次的所見疑いの追加検査について提案したいときは遺伝カウンセラーを投入するなどが考えられるのではないか。初期のところの同意が後になって覆ってしまう点が問題であると考えます。

**西垣:** 今年度に入ってから Guardant360 の症例で二次的所見疑いがあり、追加検査に出した症例が 1 例、Oncoprime 症例で germline 検査のための来院予定が 1 例。現在、腫瘍内科での結果開示の際に、二次的所見の詳細については遺伝子診療部で患者さん自身が電話予約をするよう依頼するという形式で、連絡を待っている症例は 4-5 例あるが、実際にはかかってきていない。追加検査に出した症例については、遺伝子診療部の方から電話していいかを主治医に確認して、遺伝カウンセラーから患者に連絡した。患者さんが大変な時期なので、こちらからコンタクトをとるといいのではないかとこの印象を持っている。患者さんからの連絡を待っていると、追加検査につなぐハードルがより高くなっている印象がある。

**小杉:** 次の視察報告内容と合わせて議論したい

**川目:** NCC OncoPanel は腫瘍と血液のペア解析なので、二次的所見疑いがかなり減るという解釈でいいか？

**金井・武藤:** はい

**川目:** 2つのパネルが同時に保険償還される。同じ薬価で保険診療にあがってきている理由を知りたい。片方は germline をみて片方は腫瘍組織のみという解析の方法は、二次的所見を考える立場からすると意味の異なる種類の検査のように思えるが、なぜ2種類のパネルが保険収載されるということになっているのか。

**武藤:** もともとパネルの開発の段階からの意図の違いがある。NCC OncoPanel は家族性腫瘍も検出することに力を入れている。FoundationOne CDx は、somatic のみをみている。コスト優先の検査である。なので2つのパネルは開発段階において考え方が異なる。

**川目:** 薬価も同じなのか？

**武藤:** 2つのパネルは異なるコストになることが予想される。2つのパネルでも、NCC OncoPanel はNGSを解析してバリエーション出すまでが薬事承認されるとのことで、FoundationOne CDx は解析されたものに対してアノテーションつけるところがソフトウェアとして薬事承認されるとのことである。従って、NCC OncoPanel は全体のコストを算出できるが、FoundationOne CDx はアノテーションの部分だけのコスト算出となる。また、コンパニオン診断薬として承認されると薬価は安くなる。

**山田:** コストの話。一次的所見である Somatic mutation については結果のレポートにアノテーションが見つが、二次的所見である Germline mutation としての評価はなされていない。現状毎回遺伝子診療部のスタッフ(臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラー)が(週末に)再評価を行っているが、この germline の評価に対する我々のエフォートは評価はされていない。腫瘍検体・末梢血のペアテストにおいては確実に germline mutation が見出され、それに対してのバリエーション評価であるが、腫瘍検体のみの場合は germline mutation 疑いに対しての評価となる。実際には多くが Somatic mutation との結果になるため無駄な労力が非常に多い。また、遺伝子診療部側のエフォートに対してコストは支払われていない。京大病院の連携病院の中にはその germline の評価が自分たちでできず、中核拠点病院の遺伝子診療部スタッフがサポートすることも多い。

**武藤:** とても大事な点。コストの問題はその他にもある。例えば、病理の先生が腫瘍含有率を確認したり、がんゲノム担当医師がアクションナブルな変異かを判断する、エキスパートパネルの準備等々、パネルに対して薬価がついても、病院に対するそれらをカバーするインセンティブがない。ただ働きのボランティアになってしまうので、技術料とらないと病院にとってもメリットない。遺伝関連の3学会、がん関連の3学会の6学会合同で、診断技術管理費を申請している。パネルの薬事承認と合わせて技術料についても議論されているはずだが、その部分についての議事録がでてこない。遺伝カウンセリング、臨床遺伝専門医のコストなどの技術料をすべて積算し、一番高い技術料を申請している。通るかどうかは国の判断になるが、もしこれらの技術料が加算されなかったら、このがん遺伝子パネル検査は、ボランティアでやる検査ということになってしまう。

**武藤:** 腫瘍検体しか見ない場合には、追跡どうしたらいいのか？どこまで想定してフローに入れるか？BRCA1/2だけに絞るのか、すべてについて行っているとエキスパートパネルがパンクしてしまう。NCC OncoPanel だけにしぼるのか？

小杉: その点は後で検討したいと思う。

川目: 近藤先生に質問。p38 エキスパートパネルで SF 扱わないのは 11 例になるがこれらの症例に対してその根拠はあるか？

近藤: 西垣先生と山田先生に判断いただいている。

山田: *TP53* の症例など、家族歴のない症例に関しては追加検査対象としていない。また、アレル頻度、バリエント評価やりなおして pathogenic と判断しない場合もある。

平岡: Guardant360 二次的所見疑いとはどういうことか？ ACMG の 59 遺伝子に含まれる遺伝子が結果報告書に記載されていた場合、すべて拾い上げているということか？アレル頻度が 1%未満であっても、二次的所見疑いとしているのか？

近藤: Guardant360 は 0.2%くらいがアレル頻度の中央値らしいのでアレル頻度が 1%未満でもレポートではポジティブバイオマーカーとして拾い上げてきている。Guardant360 の結果は基本的には腫瘍由来の DNA を検出した結果ではあるが、ACMG の 59 遺伝子に含まれる遺伝子等が含まれている場合は、ClinVar などでも pathogenic かを確認し、エキスパートパネルで二次的所見疑いがあるかを判断している。

平岡: Guardant 社で somatic のみの変異が検出されるような独自のアルゴリズムを作り、すべて germline 疑いは排除しており、*BRCA1/2* と *EGFR* T790M だけがコメント欄に記載されると伺っている。当院では、そのコメント欄に挙がっているバリエントのみを二次的所見疑いとして扱っている。1%未満でも二次的所見疑いとして扱っているということについて当院でも共有させていただきたい。

西垣: バリエントとしては検査結果に上がってきているという意味で、二次的所見疑いとして扱っている。しかしながら、二次的所見の疑いがあるかを患者に話すということとここで拾ってきたこととは別であり、すべて二次的所見疑いとして患者に話しているわけではない。

金井: *BRCA1/2* と *EGFR* の一部のバリエントのみ検査報告書に germline 疑いとして記載されることは聞いている。確かに理屈上は確認する必要はないが、*TP53* の pathogenic の germline と判断した場合は区別して返却している。(補足: Guardant で 40-60%のアレル頻度であれば *TP53* についても germline mutation の可能性は残る)

## 4. MSK 視察報告 (松川、平岡、高嶺) 10:50~

### 4.1 視察報告 (p42-p55, 資料 5)

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) に 2 月末から 3 月初めにかけて、1 週間ほど視察に行ってきたのでその内容を報告する。

#### Clinical Genetics service



- ・MSKCC 内で遺伝子診療部の役割を担っているのが Clinical Genetics service。医師7人 (non-geneticist 含む)、認定遺伝カウンセラー18人が所属する。
- ・遺伝カウンセラーは、13人がメインクリニック、4人がサテライトのクリニックで働いており、全体を統括するマネージャーが1人いる。腫瘍全般を受け持つ人が大半だが、乳腺、婦人科、消化器、小児など、関わっている研究分野などにより専門性をもつ遺伝カウンセラーもいる。
- ・2018年の新患は約3,350人、そのうちがん遺伝子パネル検査で認められた二次的所見に関する遺伝カウンセリングは約1000例、院外からの紹介は約600例であった。

### MSKCCにおける二次的所見の対応

- ・がんパネル検査の種類
  - ①MSK-IMPACT (Part A): 腫瘍検体のがん遺伝子パネル検査。468遺伝子。
  - ②Secondary-IMPACT (Part C): 末梢血を用いたがん遺伝子パネル検査。88遺伝子。
  - ③Primary-IMPACT: 末梢血を用いた発端者の遺伝学的検査。
- ・3つのパネルの比較
  - データ取得のプロトコル:①-③で同一
  - データ解析:②と③はカットオフ値が異なる。③はカットオフ値が遺伝子ごとにカスタマイズされている。②はVUSは返却しないが、③はVUSを返却する。
  - 同意取得:①は医師のみ。②・③は遺伝カウンセラーが可。③は医師不可。

※以下①・②についての説明。
- ・基本的にMSKCCのすべての患者にMSK-IMPACT (Part A・Part C) がオファーされる
- ・OncologistとClinical Genetics serviceにおけるActionableの考え方は異なるという結論に至り、Clinical Genetics serviceにおけるactionabilityを話し合っただけで決めた(p46)。Part Cの88遺伝子を理解する上で重要なのは、「生殖への影響」「保因者であること」という項目。Carrier testingを行い、着床前診断につなげることができる変異という感覚。
- ・Mandelker先生(MSK-IMPACT Part Cに関する論文(JAMA)の筆頭著者)の話
  - Part Cは腫瘍組織特異的な変異を導くためのデータとして取得されていたが、PARP阻害剤のように、germline mutationがあることが治療選択に関わることから、Part Cの返却、つまりSFの返却が2014年ごろから始まった。
  - Germline Mutationのスクリーニングという位置づけ。Part Cのアリル頻度のカットオフ値は25%であるが、後で確認検査を行えばよいので偽陽性はさほど気にしていない。
- ・Part C 88遺伝子を決めたときの選択基準
  - ”known to be hereditary cancer predisposition”の遺伝子(文献数が少なくとも何かしらの報告があれば候補として選択)
  - 治験に使用されるかもしれない遺伝子
  - 治療選択には何かしら役立つかもしれない遺伝子
- ・MSKではGermline Findingsを3つのレベルに分けて返却している

- ・MSK-IMPACT (Part C)の同意
  - 研究の目的、期間、個人情報の管理、費用についての大まかな説明
  - あなたのサンプルから変異が見つかった場合、あなたにコンタクトをとっていいですか？→ Yes/No にチェック
  - あなたがもし何等かの理由で結果を聞けない状態であった場合に、見つかったあなたの変異について家族に伝えてもいいですか？→Yes にチェックした場合は、具体的な家族を記載。大方の患者が家族の「誰でも」と記載するそう。
- ・現状: Part A と Part C のペア解析はおよそ月 600 件で、そのうち germline findings が見つかるのは 70-100 件程度、それをすべて Clinical Genetics service で対応。
- ・もともと Part A と Part C は別々の同意書だったが、一年ほど前に一枚の同意書にし(ただボックスにチェックをするだけ)、6分間のビデオを導入。その結果、同意取得率が上がった。
- ・Part C に同意しない理由の例: 敬虔な Ashkenazi Jewish の方で、子どもの結婚に影響することが心配。
- ・家族への返却は基本的には患者が亡くなったときのみだが、家族が予約の電話で血縁者が行くという回答だった場合、それに対して止めることも委任状を持参することを求めることもしていない。

#### MSKCC における二次的所見対応のフロー

- ① Oncologist が患者に同意をとる。この際に6分間の説明ビデオをみてもらう。
- ② Oncologist が in house lab に検査をオーダー。同意のステータス、つまり Part A のみの同意なのか Part C も含めた同意なのかは主治医が電子カルテ上に入力した後、そのステータス情報がラボ内へのオーダーにも反映される。  
※Part A のみの同意だった場合、Part C の結果、つまり germline findings の結果はシステム上自動的にマスクされ、ラボメンバーも知ることはない。
- ③ Part A, Part C の両方の結果が主治医へ、Part C の結果のみ Clinical Genetics service へメール配信される。毎日平均 10-20 ケースの結果が一人の専任の遺伝カウンセラーとその遺伝カウンセラーにつく Research Assistant にメールで送られる(平均一日 5 例が positive)。
- ④ Research Assistant がその中で陽性の結果を拾い、その陽性者の電子カルテを一通りチェックする。同意のステータス、過去にすでに germline の検査を行っていないかを確認し、主治医に germline findings 開示をメールで依頼。また、開示したら連絡をくれるように伝える。その際、BRCA などの有名な遺伝子でなかった場合は簡単に遺伝子の説明等をつける。これらの作業は、専任の遺伝カウンセラーのアドバイスを受けながらリサーチアシスタントが行う。
- ⑤ 主治医が germline findings を開示すると、主治医から返信がある。ほとんどは、看護師や主治医のアシスタントが代わりに返信をくれる。

専任の遺伝カウンセラーは positive だった全症例について主治医が返信しているか否かをトラッキングし、未返信のケースに関しては、リマインダーを送る。

- ⑥ 予約業務は、3つのリスクレベルに応じて administrative のチームより患者にコンタクトしてもらい予約をとる。医師の返信のトラッキング同様、患者が Clinical Genetics service に予約されているかについても、専任の遺伝カウンセラーが確認。administrative が3回ほど電話してもノーレスポンスだった場合、Close out letter を送る。
- ⑦ High risk, middle risk は来院してもらい Clinical Genetics service を受診。Low risk の人は専任の遺伝カウンセラーが電話での遺伝カウンセリングを実施。
- ⑧ 遺伝子の変異に応じてサーベイランスを行う。MSK 内の所定の診療科に紹介。紹介後はその各診療科がフォロー。ハイリスクに関してはガイドラインに準拠した内容でのサーベイランス。Middle Risk でガイドラインがない遺伝子に関しては、それぞれの医師の判断で行っている。

### 二次的所見の対応について(その他)

- ・Close out letter: 法的なものであり、相手が受け取ったか連絡があるタイプの郵送方法で送付。受け取った人のほとんどが電話をかけてきてくれる(患者が亡くなっている場合の血縁者も含め)。
- ・Low Risk Gene の結果開示: germline と somatic の違いだけでなく、常染色体優性遺伝形式(AD)と常染色体劣性遺伝形式(AR)の違いについても説明する必要がある。
- ・苦勞:
  - IRB 上の義務から、医師へリマインドメールを必ず送付しなければならない、患者が同意書に記載している人と Oncologist が伝えようとする人が異なるが、IRB 上は同意書に記載している人に伝えなければならない。
  - High Risk Gene に病的な変異が認められたが、同意書「誰にも教えないでほしい」と記載されていた場合は、次の(1)-(3)いずれかの人にコンタクトをとるよう試みる (1)主治医にコンタクトをとり、診察時に同伴者はいたか聞く、方法 (2)初診時に記載した緊急時のコンタクト者、(3)手術時に記載した緊急時のコンタクト者
  - 上記(1)-(3)いずれも難しかった場合に、Genomics Advisory Panel (GAP) という委員会にかける。GAP は、医師、研究者、心理士1人、患者代表者1人、IMPACT に関わっているリサーチアシスタントから成る。GAP で議論されるポイントは Actionable かどうか、そして患者が結果を知りたいと思っているかという点。
  - 患者へのコンタクトのタイミング。

### ラボでの解析

- ・Part A
  - 腫瘍率 20%以上で検査実施
  - Variant 評価には、ClinVar, HGDV, FACETS, OncoKB (in house ver.) を使用。

-評価が難しいケースは週に一度、キュレーションスタッフと lab director (MD 2 人, PhD 1 人、全員 ABMG)で話し合い最終的な評価を行う。

・Part C

-tumor, blood, order, consent がすべて別々のタイミングでラボにやってくる。2015 年に始めたときは administration の人たちがマニュアルでトラッキングしていたが、今は informatic system で tracking しており、すべてそろった時点でシーケンスを開始する。

-allele frequency は 25%以上 : allele frequency は 25%未満だとデータの質が保てないことが判明し 25%とした。モザイクも疑って詳細解析をしたが、germline モザイクは認められなかった。

-Clinical level で返すので Part C も SNV, small in/del は Sanger 法で, CNV, large in/del は MLPA で確認検査を実施している

-自分たちで評価したことのある variant が増えてきたので、MSK-IMPACT (Part C) 結果返却が早くなってきた

### MSKCC における遺伝カウンセリング

- ・緊急度に応じて4つのレベルに患者を分類し、それぞれ予約枠に予約をとっている。
- ・遺伝カウンセラーが単身でセッションを進め、途中で 10-15 分ほど医師が加わり質疑応答。医師が遺伝学的検査の同意書にサインをする。
- ・院内ラボが商業用パネルの出検も管理している。
- ・結果開示は、陽性・VUS の場合はクリニックで返却。陰性の場合は電話で結果を報告する。
- ・乳腺:術式検討のため、がん診断告知直後などの患者対応のための外来枠あり。
- ・Lynch 症候群のユニバーサルスクリーニング:大腸癌患者、子宮体癌患者全例に対して MMR-IHC を実施。
- ・婦人科における卵巣サーベイランス:超音波, CA125 はあまり意味がなく、RRSO がベストな方法と説明。
- ・卵巣がん:全例 MSK-IMPACT (Somatic & Germline) の同意をとるようにしている(膀がんも)。
- ・小児:RB clinic, Brain tumor clinic など腫瘍ごとにチームがある。Clinical Genetics service は横断的に関わっており、タイミングはまちまちだがほとんどすべての小児がん患者と面談している。
- ・周産期:出生前診断, 着床前診断等を希望した場合はニューヨーク市内の genetic clinic に紹介しており、MSKCC では周産期領域の GC は一切行っていない。

## 4.2 論文概説 (別紙: p56-p86, 資料 6)

Mandelker D et al., Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing:

Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* (2019)

- ・約 16,000 サンプル(quality 高いケースのみ)
- ・ACMG 59 遺伝子リストにある遺伝性腫瘍の遺伝子と *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51C*, *BRIP1*, *SDHD* が recommendation 検討対象遺伝子
- ・腫瘍, 年齢に分けて遺伝子ごとに germ/somatic の割合を解析
- ・*APC* と *TP53* は見つかる変異数は多いけれども、年齢が 30 歳未満と条件を絞ると germline の割合が少し高くなる
- ・既知の関連がん以外のがん種のがんでも germline mutation は検出されている

### 4.3 質疑応答

小杉: MSK ではペアで解析しているデータが豊富。そのデータを用いて導きだされた germline でみつかると頻度がこの論文の中で提唱されているのだと思う。非常に高い頻度で腫瘍組織で見つかる *TP53* と *APC* は 30y 以下の場合にのみ germline の確認をするのがよいだろうということである。日本で行われる腫瘍のみのがん遺伝子パネル検査についてもこの条件で対応ができるのではないかと。労力の効率化の参考になると思う。

小杉: MSK-IMPACT で行っている Part A, Part C は research なので無料か？

松川: はい

小杉: だから逆に IRB の縛りがでてくるのだと思う。

小杉: 腫瘍 only で Part A と Part C の同意をとっていくということだと思うが、Part C の同意がなくても、採血をされていて、解析をされているということか？

松川: 当初から germline を差し引くために Part C が行われているので採血はなされている。

小杉: Part C の同意がなくても、Part C の差し引きの計算は行われているということか？

松川: はい。

小杉: そこで疑問に思うのは、Part A は 468 だか、Part C は 88 という点である。おそらく Part C の 88 というのは germline の変異として意味のある変異ということだと思うが、実際は 468 調べているということか？

松川: そのように理解しているが、明確に回答を頂けてはいない。

小杉: 差し引きのことを疑問に思うことがある。もし BRCA1/2 に変異があった場合に必ず消えてしまうということか？

松川: なので、Mandelker 先生らが絶対に Part C は返却すべきだと主張され返却することになった。

小杉: 11 月の Kelsey さんの講演時は Part C の同意率は 1/8 くらいと言っていた。その後全体更新したとき 1/4 となり、今回 98% ということだった。それは同意時のビデオでそんなに同意率が上がったということなのか？

**松川**: 同意率に関して、伺う方によって回答が異なっていた。Mandelker 先生、つまりラボ側からみた同意率は 98%くらいということで受け取って頂けたらと思う。

**小杉**: Part C の偽陽性は具体的にどういうものか？

**高嶺**: たとえそういう偽陽性があったとしてもその後 confirmation をするので、とりこぼしをしないようにという意味合いである。

**川目**: germline なのにカットオフ値が 25%ということはないのではないかと？ VUS は返さないということなので、Likely pathogenic とか、Likely Benign とかそういう VUS も含めて出てくるけれどもそういうものはあまり気にしないということですか？

**松川**: その意味も含んでいると思う。この話が出てきたのは、カットオフ値が 25%の理由を伺ったときに話が出たので、モザイクの場合や欠失などでうまく配列が読めなかったもので拾い上げられているということだと理解している。

**小杉**: Middle risk の遺伝子は ACMG の遺伝子以外。それはもともと保険でカバーされている遺伝子が少ないということか？

**松川**: はい。

**小杉**: 逆にハイリスクの ACMG の遺伝子のほとんどは保険でカバーされるということか？

**松川**: はい。もちろん保険の種類にはよるが。

**山田**: germline を見に行くというのならば、偽陰性の方が気になる。germline のパネルでやるとひっかかるものが偽陰性であることもあったりするのではないかと？ がん遺伝子パネルを行って病的変異が見つからなかったけれども、家族歴はある人に対して、germline の検査をやる意義があるのではないかと？

**松川**: 偽陰性に関するディスカッションはしていないが、家族歴のある人ということに関していうと、家族歴のある方はすでに Clinical Genetics service に紹介されているはず。

**山田**: secondary findings ならばいいかもしれないが、ここでは germline findings としているので、治療選択についても、germline の変異をみるのに最適な方法で検査するということを考えた方がいいのではないかと？

**松川**: 偽陰性に関してはディスカッションできていない。申し訳ありません。

**西垣**: re-contact はどのようにしているのか？

**松川**: 同じバリエントが出てきて reclassification されたら最初に見つかっていた患者に re-contact する

**西垣**: reclassify というのはホームラボかそれともデータベースか？

**松川**: OncoKB の in house のデータベース。バリエントを蓄積している。同じバリエントが 10 回以上出てきたら固定評価としているとのこと。

**西垣:** 論文の質問。30 歳未満に限定ということだが、これは単に年齢で絞っていくのか？ phenotype ベースで考えるのか？実際のクリニックではどのようにしているのか？

**松川:** 滞在中にそのようなケースにあたっていないので詳細は分からない。

**小杉:** 私が理解しているところによると 71 ページの表で、このうちの右のカラムに関しては、遺伝子とリンクしている腫瘍のときのみ解析する。薄い方はそれにあたらない腫瘍。30 歳未満で関連腫瘍があったときに疑うということ。

**武藤:** 京大でも同意のステータスどうするかと考えている。バイオバンクでも複数科で重複して説明を受けていることがある。Germline の開示希望があるかないかも確認できるように整えつつある。同意のページを作り、同意の有無がひと目で分かるようになっていく。Oncologist もシステム上（電カル上）で、オーダーの有無が分かり、遺伝カウンセラーも全部オーダーされた人の一覧が分かるようになっていくのか？

**松川:** 遺伝カウンセラーが知るのは、Part C に同意した人のみ。専任の遺伝カウンセラーとそのアシスタントのところのみラボから連絡が来る。

**武藤:** 京大ではエキスパートパネルにかけるのをシステム上で管理するシステムを作っている。すべて状況を管理しないと担当医がエキスパートパネルで、検討しないで開示してしまうというリスクがある。全部、電子カルテ上で管理されているのか？

**松川:** 同意をその都度確認するという話は話していたが、Oncologist からどのように見えているのかは今回の視察からは分からなかった。

**武藤:** おそらくそういった管理システムがあるのではないかと思う。その管理するシステムをみておくと日本での参考になると思う。

**松川:** 一連のトラッキングは専任の遺伝カウンセラーがマニュアルで行っており、すべてシステムで管理されているわけではなく、不完全であると感じた。アシスタントが、陽性だった結果の人の電子カルテを一人一人マニュアルで見ている。

**武藤:** 管理するためのシステムはあるということか？電カル見ながら自分たちのデータ入れてスケジュール管理しているということか？

**松川:** 後者。

**武藤:** マニュアルで自分たちでトラッキングのデータ入れているということか？

**松川:** そうだと思う。なので、このトラッキング作業はとても大変と仰っていた。

**武藤:** 日本の場合、中核病院の症例と合わせてこのようなトラッキング作業を行わなければならない、またエキスパートパネルにかける症例を選択しなければならず、現場はパンクしている。

**松川:** 大変な作業なので、もう一人要請すると言っていた。

**小杉:** MSK でこれだけのスタッフがいるからこのようなことができているのだと思う。MSK のように人員が十分でないペンシルバニア大学では、自動的に振り分けられるシステムを構築したとのことだった。

**松川:** ペンシルバニア大学では、アリル頻度、遺伝子の種類等で独自のアルゴリズムで二次的所見か否かを判断する自動システムを構築した。ただしこれは院内パネルのみであり、FoundationOne CDx の結果は管理外とのこと。

**小杉:** 日本ではどの施設でもマンパワーが十分というところはないので、システムティックに行わないと無理だと思う。

**山本:** Part A は本当に germline の結果を加味した結果なのか？ germline 率が、本当に somatic なのか、germline の可能性が含まれた somatic なのか？

**高嶺:** 誰もわかりません。Part C に同意しないとなった時点で、スタッフも自動的に結果はみられないということになっている。BRCA1/2 のような治療標的になるようなものがあつたとしても、Part A の結果はそれらがすべて差し引きされた状態の結果で出てくる。

**山本:** そうすると germline mutation 率を出しているデータははっきりと germline かわからないデータとして扱っているのか？

**松川:** 論文の詳細を失念した。

**小杉:** 腫瘍検体、末梢血ペアで行った場合のみを対象としていると考えられる。

**川目:** MSK のようにマンパワーのあるがん専門施設で、すべてを輸入することは難しいかと思うが、さきほど武藤先生の質問とも関わるが、エキスパートパネルはこのフローでどこ部分になるか？

**小杉:** アメリカでは日本のエキスパートパネルにあたるものはない。

**川目:** ということはこの in house のラボで research base のものを行って、その中で解釈が済んでいるということですね。それで Part C に同意している場合には、一人の遺伝カウンセラーとアシスタントに情報が集約されてくる。それで主治医にメールを送る。ということは二次的所見が明らかなものから Clinical Genetics service にかかっているということか？

**松川:** そういうことにはなる

**川目:** 同意取得時のビデオは観たか？

**松川:** 頼んだが、今回観させて頂くことができなかった。非常に心残りである。

**川目:** ぜひ次回に期待。

**原田:** エクスパートパネルもないので、VUS の見直しを専門医が担うということはないということか？

**松川:** バリエントの解釈のところ、病理の部門で解釈が難しいバリエントに関しては週1回のミーティングにかけている。

**原田:** VUS は返してはいけないというのが臨床検査の決まりでアメリカでもある。CAP でも返却は Likely Pathogenic までとなっている。VUS も返却しているということか？

**松川:** Invitae 社の検査報告書には記載されていたし、スタンフォード大学でも返却していた。

**小杉:** Vistaseq でも VUS は返却されてくる。



**原田:** 臨床検査のラボから結果を返却するときに、VUS は報告しないことになっている。評価の見直しも誰が行うかということも問題になる。

**松川:** 定期的な見直しを行っているというわけではなく、同じバリエーションが出たらその都度解釈を行っている。さきほどは述べなかったが、MSK の in house ラボは発端者の検査で、商業ラボに出検する場合も一度 in house ラボを通すようにしており、商業ラボから返却されてきた結果も MSK のデータベースと照合しデータを蓄積されるフローとなっている。

**小杉:** Tumor only で二次的所見の疑いが出てきたときに、どのように患者さんにコンタクトして、確認検査を行うかという話が出ていた。そもそも入口のところで、APC, TP53 は労力をかけるのは意味がないということがわかってきた、入り口を限定するということと誰がどのようにやるかを考えていく必要がある。

**西垣:** 疑いが出たときに遺伝カウンセラーが患者やご家族にコンタクトをするのは一つの方法だと考える。もしくはそれが難しい場合は、コーディネーターの方が行うなどが考えられるだろう。

**小杉:** ここで、国内の京大以外の施設でどのように行っているか聞いてみたいと思う。

**高嶺:** がんゲノム診療科のレポートは遺伝カウンセラーが全部目を通して。二次的所見疑いの症例に関しては、院内のエキスパートパネル後に、結果開示の予約が入った時点でコーディネーターの方から予約が入ったことを聞き、その時間を空けておく。結果開示の際に同席しているコーディネーターから、この後遺伝カウンセラーから話しをすることができるがどうするかを伺い、希望すればその後遺伝カウンセラーが二次的所見について説明、追加検査を遺伝子診療部するために予約するかを伺って、遺伝子診療科の予約をとっている。がんゲノム検査の結果開示時は検査結果の説明と治療選択の説明が中心なので、二次的所見について説明しても患者さんは理解しきれないことが多い。よって、結果開示の場ではなくその後に、遺伝カウンセラーから説明している。

**小杉:** 結果開示のときは待機しているということか？

**高嶺:** 待たなければならないが、件数は少ないので対応可能。また、大幅に時間が遅れることもない。

**平岡:** 実際のところ当院では、遺伝カウンセラーはがんゲノムには深くは関わっていない。医師からの説明の後に、コーディネーターの看護師が補助説明をしている。遺伝カウンセラーは、コーディネーターや看護師から相談を受ける形にしており、アドバイザー的役割を担っている。当院のコーディネーターは、薬剤師、看護師、臨床検査技師などからなり、今年度から 10 人となった。がんゲノム医療には、看護師が多く関わっている。ちなみに、中央病院も同じような状況と聞いており、がんゲノム医療の運営の主体は、コーディネーターとなっている。

**小杉:** 実働部隊はコーディネーターということですね。

**西垣:** 当院は臨床遺伝診療部に主治医から直接電話がかかってきても、常に遺伝子診療部スタッフの誰かは対応可能な状態となっている。ただ待機することが可能なのは当院だからであるとも言える。連携病院のシチュエーション考えたときには、誰がどのように対応するのか繋ぐのか(中核に紹介するのか)考えるべきであると思う。もちろん遺伝カウンセラーの絶対数の増加が根本的な解決策ではある

が、現状の人数で、がんゲノム医療において遺伝カウンセラーというリソースをどのように使うか、代理となるリソースを活用するのか、といった現実的な運用について考えるべきであると思う。また、がんゲノムの結果開示の中心は、治療法のことを中心。同日にどれくらい二次的所見のことに重きをおいて話をするのかというタイミングの問題も考えるべきだと思う。タイミングについてもし印象があったら教えてほしい。

**高嶺:** 二次的所見の話を聞くかをコーディネーターの方から、話聞きたいか伺い、患者さんが今日はちょっと..ということだったら、後日患者さんが希望した日に話をすることにしている。直後に話をしたケースでは、二次的所見について、受け止められない人とぜひ知りたという人に分かれる。結果開示直後の説明内容だからこそ頭に入って来る人もいる。時間が経つといわれたことを忘れる人もいる。ケースバイケースではあるが主治医の方から、遺伝性の可能性があるので一度話聞いたらどうですか？と話して、話に乗ってくる方に関しては拒否反応はあまりでない印象である。

**平岡:** 当院のように遺伝カウンセラーが対応困難な施設もある。中核病院や連携病院での二次的所見の対応、他施設への繋ぎなどではコメディカルの方が必要になると思う。中核・連携病院に対し、コーディネーター研修会のようなものを中核拠点病院が中心に連携病院向けに行っていく予定と聞いている。

## 情報交換 12:23～12:50

### 5. 分担研究報告（櫻井、西垣）12:50～

#### 5.1 研究報告（p87-p100, 資料7）

ClinGen Actionability Summary Report を元に日本におけるエビデンスと合わせて日本版 evidence list を作成することが櫻井分担班の目標

#### ACMG 2019 Annual Clinical Genetics Meeting

- ・2019年4月シアトルで開催された ACMG 2019 Annual Clinical Genetics Meeting において ClinGen Actionability Working Group との情報共有を行った。
- ・日本版では、日本における有病率の検討、accessibility の検討を追加している

#### 進捗状況

- ・作成フローのパイロット版: マルフアン症候群、HBOC、ファブリー病、ADPKD の4疾患
- ・パイロット版を作成フロー: まず一人が作成、分担班の班員で総合レビューし、最後に外部のその疾患の専門家の先生に依頼する

## MEN1とMEN2のサマリーレポート(実例) p90-p100

- ・櫻井先生の専門が MEN1 と MEN2 であるので、最後の外部専門家に依頼するというフローを省略
- ・黒字：原版を翻訳，赤字：日本人のデータを記載，青字：オリジナルは削除。(古いデータも多いため、必要なデータは追記し、古いデータは削除するという作業必要。)

## 今後の方針

- ・アクセシビリティ (Accessibility) の定義とグレーディングの検討
  - A, B, C のグレーディングを考える必要
  - 保険収載，先進医療などの費用負担という意味での accessibility とどの病院でも受けることのできる治療や介入という意味での accessibility がある。
- ・レビューフローの確立の検討
  - どのように専門家に依頼するか
  - 最初から専門家にサマリー作成を依頼する方がいいか
- ・パイロット版 4 疾患のサマリーレポート作成終了後は、二次的所見のミニマムリストに関して優先的にサマリーレポートを作成する予定。循環器について今年度中に作成できたらと思っている。その後最終的にはがん遺伝子パネル検査に含まれる遺伝子についても対象を拡大しサマリーレポートを作成したい。
- ・サマリーに GENEReviews Japan のリンクを貼ることも検討している。

## 5.2 質疑応答

小杉：今年度中に作成するサマリーレポートは ACMG の腫瘍と循環器疾患？

櫻井：今年度はミニマムリストをまず優先。腫瘍と循環器できるところまで作成できたらと考えている。

西垣：actionability のあるものを開示対象とするのか？限られた施設だけで開示するのかなどもみなさんのご意見を伺いたい。その場合、Clinician が判断しやすい基準がいいと思うが。

櫻井：たとえば HBOC の時のサーベイランスは、MRI はどこの施設でもできるわけではない。そういったことをどう考えるか。

西垣：現時点ではどこでも受けられるか、特殊なところでしか受けられないかという基準が一番いいのではないかと考えているがどうか？

小杉：保険という観点よりもそれが一番いいのではないか？

櫻井：とりあえずグレーディングに関しては、グループで作成し、小杉班班員にメールで回すのでいいか？

小杉：承知。

西垣：メンバーの増員をお願いしたい。

櫻井: 絶対嫌だという人は手を挙げてください。(→挙手者なし)

三宅: ClinGen に prenatal のことが記載されている。現在、日本産婦人科学会では、PGD の条件を緩和して実施可能施設が増える可能性があり、腫瘍疾患の Clinical Actionability レポートを PGD の根拠として検討する施設が出てくるのが懸念される。海外では実際に腫瘍疾患の PGD を行っている国もあり、歯止めが効かなくなるかもしれない。よって、PGD 対象でないことの注釈をつけてほしい。

西垣: PGD の対象になるような actionability の低い疾患はリストに上がらないようなフローになっている。どういう根拠でこの疾患をレビューしたのかということを示す注釈をつけることとする。

## 6. 遺伝学的検査リスト (山田) 13:13~

### 6.1 研究報告 (別紙: Potential Cancer Actionable SF List)

二次的所見を疑ったとき、腫瘍のみの場合の検査のバリエーションは、追加検査(シングルサイト検査)を行い二次的所見であるか否かを確診する。各検査会社に追加検査受入れ有無を確認した。

#### 腫瘍バリエーション情報からのシングルサイト検査受入れ可否

- ・ファルコバイオシステムズ: 可 (*BRCA1, BRCA2, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MEN1, RET, PTEN, RB1*)
- ・SRL: 可 (*MLH1, MSH2, MSH6, APC, VHL, MEN1, RET, PTEN*)
- ・LSI メディエンス: △
- ・ラボコープジャパン: 当初は不可とのことだったが、Vistaseq と Mutseq にて対応する
- ・かずさ DNA 研究所: 可(すべての遺伝子)。一検体1万円で受入れ予定。6-7 月にはこの体制が整う予定とのこと。

#### 課題

- ・がん遺伝子パネル検査の報告書のほとんどは、アミノ酸情報で返却される。この場合、フレームシフトは何塩基欠失してフレームシフトになっているのかががん遺伝子パネル検査の報告書からは分かりかねる。

### 6.2 質疑応答

小杉: かずさ DNA 研究所へは、京大に限らずどこでも出せるのか? 臨床遺伝専門医がいる病院からしか出せないなどはないのか?

山田:どの施設からでも出検可能。そのような施設条件は聞いていない。(補足:検査オーダー時に、予め連携をとる予定の臨床遺伝専門医を指定する必要がありますが、常勤は要件ではありません)

小杉:どの遺伝子、バリエーションでも確認検査ができることが現実的になりつつある。

## 7. 分担研究報告 (川目) 13:20~

### 7.1 研究報告 (p101-p109, 資料 8)

※今年度 4 月より、慈恵医大の遺伝子診療部と東北大とのクロスアポイント

#### 今年度の目標

- ・遺伝カウンセリングの観点から、網羅的検査に関する冊子あるいは動画の作成。
- ・小児における網羅的な検査、新生児の検査に関しては配慮が必要と考える。

#### 川目分担班 班会議に関する報告

- ・日時:2019 年 1 月 13 日(日)@東京国際フォーラム G505 号室
- ・目的:今後の遺伝カウンセラーの卒前教育などの検討
- ・参加者:遺伝カウンセラー養成課程 15 大学院のうち 13 大学院の養成課程スタッフ、後藤先生、AMED 笹又さま
- ・内容:基調講演(川目先生)と、小杉班の概略と進捗(小杉先生)、総合討論(事前アンケートに基づき各コースの発表と討論)
- ・総合討論で出た話題:遺伝カウンセラー養成課程のカリキュラムが作られたのは 2002 年。ゲノム時代に合わせ、実習内容やカリキュラムの検討を行う必要がある。また遺伝カウンセラーコース間で科目や授業内容の共有も不可欠である。

#### 基調講演より 3 つの文献を紹介

- ・Profato et al., 2014
  - 米国の遺伝カウンセラー養成課程の director へのゲノム医療に関する教育の実態調査(2011 年実施)
  - “Genetic Counselors are likely to be on the front lines”
  - 17/38 養成課程が回答
  - ほとんどの養成過程でゲノム医療に関するトピックスを教えていた:GWAS, DTC 検査(SNP), Pharmacogenomics, Genomic counseling など
- ・Hooker et al., 2014
  - 網羅的ゲノム解析における遺伝カウンセリングに備えた養成課程のプログラムや生涯教育について探索したコメントリー

-バリエーション解釈(VUS の解釈も含む)、Client Education、Ethics、Counseling skill  
(情報提供の情報は多岐にわたるので、CLに合わせて情報提供する必要, psychology of uncertainty, 曖昧な解釈に対するスキル)

-アプローチ例:自身の全ゲノム解析を体験できる全14コマのコース@Mount Sinai

•Middleton et al., 2015

-イギリスの現状についてのコメント

-“genomic medicine is being mainstreamed on an enormous scale”

-遺伝カウンセラーがどういうことをするかわからない人もたくさんいる。啓発を行っていくことも  
遺伝カウンセラーの役割。

### 1/13 の事前アンケートの回答

- ① 技術的側面
- ② 遺伝カウンセリングの側面
- ③ 時間数
- ④ 担当教員
- ⑤ 自由記載

- ・全養成課程で、何等かの形で網羅的なゲノム解析に関する教育が行われていることが分かった。
- ・単独の科目で開講していたのは、東北大と岩手医大。いずれも、東北メガバンクがあるため、バイオインフォマティクスも遺伝カウンセラー養成課程の教育に容易に関わることができるからということが推察される。
- ・ウェット・企業実習は3校、ドライの演習は4校、バイオインフォマティクスについては4校が扱っていた。
- ・課題:2年間という短い期間の中で、医療に関する科目も含めながら、実習時間を確保する、マンパワーを確保することが難しい。
- ・卒然教育のコアカリキュラムを作成すること、認定カウンセラー制度委員会で到達目標を改訂することなどを今後期待したい。

## 7.2 質疑応答

小杉:認定遺伝カウンセラーの到達目標の改定についての現状について三宅先生お願いします。

三宅:8/1に第一回の会議を行う予定。委員の変更、ワーキンググループ発足を考えている。

制度委員会としても、認定遺伝カウンセラーの国家資格化する方針についても検討したい。また、遺伝カウンセリングと genomic counseling の違い、ゲノム情報がわかった上でどのように対応するかについて考える場にもしたいと考えている。

小杉:小杉班のもともとのミッションから拡大しているが、2年くらい前に養成校に何が足りないかのアンケートを実施した。この時のアンケートは、実際に養成を行っている養成課程が対象だった。従って、

養成課程を立ち上げようとしているが立上げに至っていないところの現状については反映されていない。

養成校になり得るところ、つまり遺伝医療を臨床で行っているところは増えてきているが、やりたいがコースワークを整えることが大変という意見も聞いたことがある。全国の養成課程の教材の基本となるようなものを作成し、養成課程を立ち上げようとしているところにその教材をシェアすることも、認定遺伝カウンセラー制度委員会で考えていただきたい。全国の養成校を web でつないだ授業をやってみるのは意味のあることだと思う。新三宅委員長に検討をよろしくお願いします。

## 8. 分担研究報告（後藤） 13:50~

### 8.1 研究報告(p110-p116, 資料 9)

難波班は当初は法律に準拠した体制づくりを目標として立ち上がったが、実際は日本におけるゲノム医療の実践体制について検討する班となっている。難波班と兼任して情報交換しながら、後藤分担班ではそれぞれの医師をつなぐネットワークを形にすることが目標。

#### 今年度の目標

- ・ 難病版の提言の改訂
- ・ 難波班、人材育成の豊岡班との連携し、難病のエキスパートパネルについて検討
- ・ 厚労省の難病支援医療ネットワークは実態がないため、実際にどうするかを検討
- ・ 遺伝学的検査関連情報の発信、難病情報センターや全国遺伝子医療部門連絡会議との協力をナショナルセンターとしてどう対応するかを模索
- ・ 川目先生と遺伝カウンセリングのガイドラインの検討

#### 難病医療の課題

- ・ 難病拠点病院すべてが難病に対応できるわけではない。
- ・ 全国レベルでの診断サポート、診断後の治療情報のサポート体制が必要。
- ・ がんゲノム医療体制の進め方を模倣するならば、遺伝学的検査を保険診療で実施できる施設条件設定を難病にも適応するということになるが、既にある程度の遺伝学的検査が保険適応となっている中で、保険診療可能施設条件の設定は困難であると考える。(将来 WES/WGS の保険適応については可能であるかもしれない)
- ・ 遺伝学的検査のどのような検査結果を患者に返却するか
- ・ 一堂に会して検討することが難しい場合も多い。

#### 難病におけるエキスパートパネルの構成員と役割

- ・ 難病の場合、稀な疾患に関してはその疾患の専門の先生にコンタクトをとる必要がある。二次的所見の領域の専門医とのコンタクト、連携、紹介をプロセスの一つの項目として入れた。(p113 上段の図(オ)「二次的所見の領域の専門医」の列)

- ・(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) バイオインフォマティシャンは、難病においても必須であると考えられる。
- ・項目 A「解析結果が正しいかの判断」は、昨年 12 月の医療法改訂が大きく影響する。医療法の新しい改正方法を守ればよいという判断になると考えられる。
- ・項目 D「同定された変異に関連する疾患の治療、予防法などの医療に関する検討」、項目 E「二次的所見の領域の専門医とのコンタクト、連携、紹介」項目 F「遺伝カウンセリングを含む開示、フォロー」を行うことが難病のエキスパートパネルにおいて最低限必要なことなのではないか。
- ・例) Duchenne 型/Becker 型疑い例の検査フローチャート
  - 遺伝性筋疾患が全国からナショナルセンターに紹介されてくる。
  - まず筋生検を行っている。筋病理診断をした後に遺伝子検査 (パネル) を決定している。
  - 実際のところ、一人の医師が病理、WES、WGS すべてを行っている。
- ・希少疾患の診断は、専門家に依頼する方が診断早く正確であり、患者を専門家に繋げることが大切である。

### 今後の体制づくり

- ・厚労省の難病医療提供体制のイメージ図：具体的な形で紹介を受けるシステムを考えていきたい。
- ・IRUD 臨床専門分科会、全国遺伝子医療部門連絡会議、難病情報センターと連携しながら体制を構築したい。
- ・ナショナルセンターとしての役割：一部は衛生検査所として登録し、遺伝子の検査を実施できる体制づくりも整えていきたい。

## 8.2 質疑応答

小杉：難波班から何か補足あるか。

難波：もともと遺伝学的検査の精度管理が目的の研究班だったが、医療法の改正が不十分である、希少難病の遺伝学的検査のアクセス、費用等の問題も含む、難病領域の遺伝学的検査の課題、保険診療に関する課題も検討するよう厚労省から依頼されているのが現状。現在、難病班対象にアンケートを実施しているところで5月中には回答が集まる予定。その結果を元に、後藤先生、小杉先生にご相談しながら進めていきたいと考えている。実は、難病の遺伝性疾患の遺伝学的検査は、保険が通っている76遺伝子は、薬事法の承認を得ていない。保険局等から、今後はあまりそのような流れは考えてほしくないと言われている。今後はがんゲノム医療が行っているような方法を参照しながら取り組んでいきたいと思う。



## 9. 提言に関する状況（小杉） 14:18~

### 9.1 前回班会議以降の状況（p117, 資料 10）

#### がん版（改定版）、難病版（初版）掲載までの流れ

12/16 第 6 回班会議

1/22 改定案（がん版）班員に送付

1/24 改定案（難病版）班員に送付

2/20 再改定案（がん版）班員、AMED に送付

2/20 再改定案（難病版）班員、遺伝医学関連学会、AMED に送付

3/5 厚労省のコメントをうけて一部修正

3/27 AMED ホームページにがん版（改定版）、難病版（初版）を掲載

#### がん版（改定版）、難病版（初版）までに頂いたコメント・改定作業

##### ・網羅的解析とは何か？（タイトルの変更）

- p134 厚労省コメント：網羅的解析の定義を教えてください。遺伝子パネル検査でどのようなものを網羅的解析と呼ぶのかを含め、整理をお願いします。
- p118 資料 11：初版ではサブタイトルをつけていたが、がん版と難病版に分けたため、「生殖細胞系列網羅的解析について」を削除。
- p146 資料 15：生殖細胞系列の分もつけたが、「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」とした

##### ・開示希望の確認

- p135 厚労省コメント：治療法・予防法などの対処法が存在しない二次的所見についても、開示による利益は明らかではないことを説明したうえで、開示の希望がないことを確認しなくてもよいのでしょうか？
- 小杉回答：このような説明をすると返却してほしいと回答する患者が多いことが、海外の調査から分かっている。従って、すべての結果について開示希望を聞きルーチンで返却することは現場に大混乱をもたらすこととなる。
- 小杉回答：今回の提言をまとめるにあたり、がんゲノム医療中核拠点病院のインフォームド・コンセントワーキンググループおよび SFsubWG（二次的所見サブワーキンググループ）で継続的に協議したことから、オール・ジャパンで検討されたといえる。
- しかしその後、なかなか承諾が下りず（p136-p145, 資料 13-14）、最終的には、追記文書を付け足したら掲載しても良いということとなった。

・法律の専門家による確認

-p135 厚労省コメント：一度法律の専門家にご確認いただいたほうがよいのではないでしょうか。

-30年度中に一度改訂版を公開しなかったこともあり、本件については次の改定版において検討することとした

-どの法律家に意見を頂くかで結論変わる可能性がある。

-サブワーキンググループで作成した文書も違法となってしまう可能性がある。

-臨床的有用性(治療法・予防法)がある変異は返却し、それがない場合は返却しないことを事前に説明して同意を得ればよいと考えている。

-小杉：p122 コメント 4 例えばこのような文言を追記することも考えたが、ここまですると小杉班の提言はなくてもいいということになってしまう。

**金井**：そこまでこの提言の中で述べてしまうと、担当医レベルで開示することは担当医の負担が大きくなるのではないかと。二次的所見があろうがなかろうが遺伝カウンセリングを受けたい人に希望をとるという考えもあるが、臨床現場で説明することは実際には無理だと考えらえる。

**小杉**：気になる患者がいたら遺伝カウンセリングに紹介いただいて対応するのでいいと思う。提言に入れるのはなかなか難しい。

**P121 ⑧**：提言中では、「患者自身の関心や疑問、不安については、がん診療に関わる医療者でまず対応するとともに、不安の状況によっては検査前説明時から必要に応じて、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等に支援を求められる体制を構築することが望ましい」としており、この表現でよいのではないかと考える。法律の重箱の可能性をすべて言わなければならないのは現実的でない。

**清水**：知る権利は保証しなさいということだと思う。知らない権利も保証する。知らないでいる権利をどういうふう担保するかが難しい。

**後藤**：病気に関連しない遺伝子検査に関しては知りたくないです。最初に承諾することで解決するように思う。

**小杉**：それがよくわからない。ことさら書くことで逆に違法性が高いといわれるのではないかと心配もある。

**難波**：全部知りたいという人がいるはず。それを保証しなくていいのかということ指摘しているのではないかと。検査の限界もある。それでも知りたい人がいたらどうしたらいいのか。常識だったものが平気で覆るということを医政局とのやりとりで経験しているので、このメールは軽視せず対応した方がよいと考える。

**小杉**：研究の場合は研究で行っているため、結果を返却しないという前提で参加してもらう。生データを開示してほしいという人がでてくる。

**難波**：医療の概念の中でどうやるかということ。研究と診療をあまり分けてこれまで考えてこなかったが、考える必要があるということなのではないか。

**金井**：診療であった場合、患者がカルテ開示した場合に生データを開示しなさいということなのか。

**難波**：医政局は法律で決められていることがすべてなので、そういうことになるかもしれない。医療法の問題であると考えられるため医療法でどのように定められているか確認した方が良い。

**小杉**：その部分は開示しないという同意をとるところかということに記載しようとしていたが、よく考えると、自分の責任で取り扱ってくださいということができるため、生データを渡す方が簡単であるともいえる。

**武藤**：これはアメリカの話だが、呼吸器内科にかかっていた患者が子宮癌になった。呼吸器内科のフォロー中に画像で子宮癌を発見できていたのではないかと訴えられたが、アメリカでは、自分の専門でない場合は責任問われないということになっていると聞いた。がんの治療探索が主目的なので、ここまで問われたらきりがなくなると思う。

**小杉**：二次的所見に関しては今の提言を押し通した方がいいのではないかと考えている。

**武藤**：この判例（p136-p143, 資料 13）は別の病気が見つかったからということか？

**小杉**：よく読むと主治医は説明をしようと努力している。だが、もっと努力すべきだったのではないかという結論になっている。

**小杉**：がんについては細かく検討し、ある程度検討が終了しているので、法律の専門家に確認したいと思う。

**三宅**：医療・介護関係事業者における個人情の適切な取り扱いのためのガイダンスを参照とするのでいいのではないか？我々にとって困難なものは患者にとっても解釈困難なのではないかと考える。

#### **難病版の検討（p146-p157, 資料 15）**

※赤コメント：未対応であることを示す

・[SK1] マイクロアレイを提言の対象に含めるか

-福嶋先生や涌井先生よりマイクロアレイを含めた方がいいというご意見、マイクロアレイは含めないと明記した方がいいというご意見、原田先生からはマイクロアレイを扱っている人も参照できるような内容にすべきというご意見などが出た。

- これまでの班会議の議論から本提言は、次世代シーケンサーを用いた解析について議論してきたので、本提言はマイクロアレイは含めないこととした。
- ・[SK4] 出生前や POC は本提言の対象外も明記した方がいいのではないか？
  - 三宅・山田：出生前診断は対象外というコメントを注の形で付けた方がいい。
- ・[SK6] 辻先生からのコメント。「疾病の原因を明らかにする」から「診断を確定する」ことという表現に変更。
- ・[SK11] 辻先生のコメント。反映できる部分は p149 ④, ⑥, Anticipatory guidance についての説明を追加などに反映。
- ・[SK24] 後藤先生のコメント。相談できる施設ができればよいということで、現時点ではこのままとしている。
- ・[SK26] 辻先生コメント。大きく変更はしていない。
- ・[SK30] 後藤先生の改訂案に従う。
- ・[SK31] 厚労省からのコメントを挿入。
- ・[SK32] 辻先生のコメント。このコメントは小杉班が意図していること異なるように思っている。
- ・[SK37] 辻先生のコメント。Odyssey が続くという意見と真逆の意見。この班の提言としてはこのままでいいのではないかと考える。(川目) 辻先生のコメントももっともである側面あり、これが家族向けのものであればこの部分の記載はより慎重になるべきである。

### **エキスパートパネル構成員の表**

**小杉**：p158 前回の班会議では構成員に関しての表は確定できないのではないかとということで構成員の表は提言には未掲載。構成員の表を挿入する場合、「NGS で出現するデータの流れ」の ABCDE も修正する必要がある。

**難波**：難病の場合は領域が広いので、各論を議論し固定してしまうとそれに当てはめられなかった場合に混乱を招く。難波班でもそういったことが度々議論にあがっている。

**後藤**：関連する文章が厚労省にあるかもしれない。難病拠点だけでなく、今後あらゆる病院でも関係することである。イギリスのように保険診療で検査できる施設が明確に定まっていないのが日本の現状。この表を満たす施設はほんの一部の施設となってしまうかもしれない。

**小杉**：表は小杉班内でもっておき、文言だけ加えるという形にするか？

**後藤**：コーディネーターする機能の人が必要ということを含めることが必要と考え、表に追記したが、その内容が明記されていればいいと思うので、本日提示した表は取り下げる。コーディネーターする機能を担う人材が必要ということを明記することが重要と考える。

## 10. 今後の進め方(小杉) 15:05～

### 成果物(予定)

- ・成果報告書: サマリーを提出し、小杉班全体としては、160-200 ページの成果報告書を作成。
- ・海外視察: 日本遺伝カウンセリング学会誌に p161, 資料 8 の構成で投稿を考えている。編集委員会の古庄先生に了解を得ている。

### 今年度のスケジュール (p160, 資料 17, p162-p171, 資料 19)

- 7-9 月: 分担研究者全員または一部と PS, PO と最終成果への方針を相談。
  - 11 月末: 成果報告書 (AMED 提出用)。各分担者 7-8 ページずつを予定。
  - 12 月末: 成果報告書 (詳細版)。各分担者 20 ページずつを予定。
  - 1 月中旬: 事後評価委員会あり。
  - 2 月末: 成果報告書 (詳細版) 印刷完了。
  - 3 月末: 成果報告書 (詳細版) 発送。HP 掲載。
- ※笹又: 上記 AMED 関連スケジュールに変更なし
- ※次回班会議: 10/13, 10/26, 11/17 のいずれか

### 分担研究班

#### ・金井先生: ミニパネルを用いた検討

- 膵がん患者: 家族歴なくても *BRCA1/2* 変異が見つかる。膵がん患者の 10% が *BRCA1/2* 変異をもっていると言われている。
- 研究費で DNA 修復関連遺伝子をのせた小規模パネルを作成し、CLIA ラボで解析予定である。
- 近藤先生に前向きに膵がんの患者を集めて登録してもらっている。
- 家族歴あっても変異がみつからなかった人に対し、Vistaseq 等で検査を行ったときに germline mutation がみつかるかということも検討しようとしている。
- 金井: 成果報告書にはまとまると思う

#### ・川目先生: 説明補助資料作成

小杉: どういった資料か?

川目: ビデオは難しいかもしれないが、遺伝カウンセリングにおける課題を盛り込んだ資料を作成したい。分かりやすく説明したスライドセットや冊子を考えている。

### **提言（がん版）：小児腫瘍に対する提言**

小杉：小児腫瘍に対する提言やコメントは必要か？

川目：小児腫瘍の専門家に意見をもらう必要があるが、基本的に今回の提言で小児も網羅できると思う。

小杉：コンセプトはかわることはないと思う。代諾とインフォームドアセントの考え方、成人期発症の遺伝子変異に対応についてのニュアンスは基本的には盛り込んでいる。

秋山：基本的なスタンスは網羅されていて小児の領域でどのように応用していくか、また現場の先生のマンパワーの問題だと思う。具体的なフローや項目が決まってしまうと、対応できない、もしくは難しい施設や症例が出てきてしまうように感じる。川目先生が企画されている遺伝カウンセリングの動画、資料をもとにフォローするのがいいのではないかと思う。

### **提言確定の流れと今後**

- ・リーガルチェックを受けて確定させたい
  - ・がんパネルに関しては保険償還後に起こってくる問題に対応して改訂するという計画にしているが、保険償還の時期がわからないため、タイミングのはかり方が難しい
  - ・ゲノム創薬の部署からの募集ないと聞いている。従って、小杉班が続くことはない。
- ClinGen Actionability Summary Report の話など、遺伝医学連合につなげるというのが一案。

(15:23 以上をもって終了した)