

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

その1：がん遺伝子パネル検査を中心に

【改定第2版】

20191211

1. はじめに

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

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

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

2. 目的

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

3. 本提言の対象

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

ア) がんの診断及び治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞変異を検出する目的で実施されるいわゆるがん遺伝子パネル検査(がん遺伝子パネル検査においては、腫瘍部組織の

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

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

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

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

4. 基本的考え方

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

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

5. 二次的所見の定義（注1）

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

従って、今回の対象においての二次的所見とは以下となる。

ア) において、生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること

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

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

6. がん遺伝子パネル検査における具体的方針

(1) 検査前説明実施における留意事項

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

い家族（代理人）とその連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式・記入枠等を用意しておくこと（氏名・連絡先が記載される「家族（代理人）」は、検査前の説明等の面談に同席しているなど、あらかじめ患者本人の病状やがん遺伝子パネル検査について知らされていることが望ましく、伝えられることについての意思が確認できることが望ましい。また、この記入欄は未記入とすることもできるし、後日記入することもできる）

- ⑧ 患者自身の関心や疑問、不安については、がん診療に関わる医療者でまず対応するとともに、不安の状況（がんの家族歴が多い、漠然とした「がん家系」の不安など）によっては、検査前説明時から必要に応じて、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等に支援を求められる体制を構築することが望ましいこと
- ⑨ 生殖細胞系列変異に関連する所見に伴って患者とその家系内に発生しうる、遺伝カウンセリングへのニーズに対応できる体制（遺伝子診療部門の設置、紹介体制等）が整備されていること
- ⑩ 上記の内容を患者・家族に十分に事前に理解頂いた上で、患者のインフォームド・コンセントを得ること
- ⑪ 腫瘍部組織のみを調べるパネル検査においては、治療法・予防法等の対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる生殖細胞系列の変異が疑われる場合は、別途確認検査が必要になることを検査前に説明し、そのような二次的所見の疑いが生じた場合にそのことを聞きたいかどうかについて同意を得ること
- ⑫ 小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、同意を得ることとなるが、患者の理解力に応じたインフォームド・アセントを得ることが望ましいこと

(2) 検査前の説明事項

- ① 罹患したがんそのものに関する情報（症状、治療(注3)、自然歴等）
- ② 本検査はがん細胞における遺伝子変化（体細胞遺伝子変異）を調べることを第一の目的とするものであること
- ③ がんの治療に役立つ遺伝子変異が見つかる可能性と見つからない可能性があること
- ④ 本解析結果により候補となる薬剤が見つかったとしても、既承認の医薬品の効能・効果の範囲外である場合や、国内未承認薬が含まれる場合があること
- ⑤ 上記理由により候補となる薬剤が見つかったとしても高額な費用負担等の理由により実際に治療をうけることが困難な場合が生じること
- ⑥ 解析に用いた検体の品質や量によっては解析自体が不成功に終わる可能性があること
- ⑦ 上記③-⑥について現時点でのおおよその成績を示すこと
- ⑧ 使用する検体とその採取方法、解析機関（海外の場合はその旨）、結果開示までの

おおよその日数と検査費用

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

(3) 検査結果の検討

- ① がん遺伝子パネル検査の個別結果を関係者で総合的に検討するために、担当医、がん薬物療法の専門家、病理医、遺伝医療の専門家、遺伝カウンセリングの専門家である臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、バイオインフォマティクシヤン、分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家、がん診療に携わる薬剤師、看護師、臨床検査技師、Clinical Research Coordinator (CRC)などによる多職種合

同のカンファレンス（エキスパートパネル）を定期的を開催すること（注5）

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

- ④ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations⁹⁾で指定されている 59 遺伝子が参考となること(注 9)
 - ⑤ 非発症保因者診断に利用される所見は、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいいため、原則開示対象としないこと
- (5) 二次的所見の開示における留意点
- ① 開示希望について再度慎重に確認を行うこと (注 2)
 - ② 事前の開示希望があり、開示すべき二次的所見が見いだされなかった場合及び腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われなかった場合は、一次的所見の結果説明の際に担当医がその旨を伝えること。開示すべき二次的所見やその疑いが見いだされなかったことは二次的所見が存在しないことを意味するものではないことに留意すること。また、腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われた場合は、二次的所見の確認検査について再度説明し、同意を得て実施すること
 - ③ 開示すべき二次的所見が確定した場合、その開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下、プライバシーの確保された場所で行うこと
 - ④ 二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門家との連携を行うこと
 - ⑤ 二次的所見の開示の時期は必ずしも一次的所見の開示と同時でなくてもよく、患者本人の治療経過や家族歴、家族の状況などにより総合的に判断すること(二次的所見によって必要とされる他の臓器のサーベイランスは、がんの治療中である患者本人にとっては、意義が小さいこともありうるため)
 - ⑥ この場合、患者本人が遺伝カウンセリングを受けることに対する追加の費用負担はできるだけ軽減するよう各施設において検討することが望ましい(注 8)
 - ⑦ また、状況に応じては、同意書に記載された「二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族(代理人)」への連絡を行って血縁者への遺伝カウンセリングを実施すること(注 10)。「家族(代理人)」に伝える二次的所見は、基本的に患者本人に伝える二次的所見と同一とする)
- (6) 継続的な遺伝カウンセリングと患者・家族・血縁者の支援
- ① 二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること
 - ② 血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと
 - ③ 相談支援センターや医療機関に設置されている心理支援体制(臨床心理士、緩和ケアチームなど)の紹介など患者・家族への継続的な支援を行うこと

7. 難病の網羅的遺伝学的検査における具体的方針（注11）

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

8. 二次的所見への対応がより適切に実施可能となるための条件整備

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

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

9. その他の課題

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

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

（注1）従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本提言では、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることにもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申¹⁰⁾や ACMG のいう“secondary findings”の定義⁵⁾とは若干異なる。米国大統領委員会の答申では、“secondary findings”は、「実施者は A を発見することを目的とし、かつ専門家の推奨による D も積極的に検索する」と説明されており、例と

して「ACMG はいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24 の表現型形質の原因となるバリエーションを検索すべきと推奨する」とある。ACMG の recommendations¹¹⁾では、24 疾患（現在は 27 疾患 59 遺伝子⁹⁾）を患者が Opt-out しない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を”secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMG のいう”secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国では ACMG59 遺伝子⁹⁾を actionable なものと限定することはまだできず、actionability は種々の状況で異なるもののため、米国と同じ”secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。また、遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝子診断結果に基づく治療や Lynch 症候群のスクリーニングにもなりうるマイクロサテライト不安定性検査の結果に基づく治療が始まっており、これらにおける生殖細胞系列遺伝子変異は、治療のための一次的な所見に近く、他の二次的所見に比較し、より重要性が高い。このように、がん遺伝子パネル検査における二次的所見としての遺伝性腫瘍の定義があいまいになりつつあることにも留意する必要がある。しかし、「がん遺伝子パネル検査において見いだされる生殖細胞系列の病的変異」の表現を毎回用いることは煩雑であり、全国のがんゲノム医療中核拠点病院・連携病院でのコミュニケーションを円滑に進めるためにも、それを「二次的所見」と呼ぶように提唱するものである。

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

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

(注4)一般にがん遺伝子パネル検査を施行すると、全体として数%の確率で生殖細胞系列変異が検出されるといわれているが³⁾⁴⁾⁵⁾、生殖細胞系列変異が検出される頻度は癌や集団間で異なる。例えば卵巣癌（卵管癌および腹膜癌を含む）においては、本邦で 11.7%、アシケナージ系ユダヤ人で 29.0%の例で、*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞列変異が存在することが報告されており¹²⁾¹³⁾、がん遺伝子パネル検査を施行すると、これらの癌に潜在す

る生殖細胞系列変異が同定される可能性がある。

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

(注6) 本提言は、ゲノム医療における情報伝達プロセスにフォーカスを絞ったものであり、遺伝子パネル検査に基づくがん診療全体については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」⁶⁾が参照されるべきである。

(注7) がん遺伝子パネル検査においては、腫瘍部組織だけを用いて変異を調べる場合と、腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べる場合がある。前者の場合において、遺伝子の種類、生殖細胞系列創始者変異に一致した変異、発症年齢、現病歴、既往歴、家族歴、アレル頻度、腫瘍細胞割合などの情報より生殖細胞系列の変異が疑わしいか総合的に判断する¹⁴⁾。その判断には参考図2を参考とすることができる。生殖細胞系列の変異が疑わしい場合には、それを確認する検査が必要となる。一方同時に調べた場合において精度管理された解析がなされていれば、原則として再検査は必要ない。しかし、その解析に一定の精度管理がなされていない場合は確認検査を必要とする。

(注8) 費用軽減のためには、二次的所見の開示に必要な遺伝カウンセリング料等は最初の検査費用の中に算入しておくなどの方法がある。ただし、引き続いて患者の血縁者が別途遺伝カウンセリングを受ける場合や血縁者の遺伝学的検査の場合（6. (6) ①②）は必要な費用負担を求めることができるものとする。

(注9) Likely pathogenic バリアントの取扱いについてはエキスパートパネルで慎重に検討すること。バリアントの評価についてはACMGガイドライン¹⁵⁾も参照すること。また、短縮型機能欠失変異であってもタンパクのC末端近くに生じるナンセンス変異・フレームシフト変異はまれに病的といえないこともあるため、確実な病的ミスセンス変異として確立している変異よりも5'側のバリアントであることが必要である。各種ガイドライン等で管理法が提唱されている遺伝子については個別に開示を検討すること

(注10) 健康管理に役立つ二次的所見の血縁者への伝達については、まず患者本人から血縁者へ行くことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達することも必要となる。その際、家族（代理人）に連絡を行うのは、診療科担当医か、遺伝カウンセリング

グ部門かは、医療者側と患者や家族（代理人）との関係や、患者の病状の説明の必要性などを考慮し、症例ごとに判断すること

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

(注 12)「ゲノム医療における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」を参照のこと。

文献・参考資料

- 1) 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会 (2011 年)
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 2) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」文部科学省、厚生労働省、経済産業省(2017 年一部改正) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>
- 3) Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol* 2016; 27: 795–800.
- 4) Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, et al. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2017;108:1440-1446.
- 5) Schrader KA, Cheng DT, Joseph V et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2016; 2:104-11.
- 6) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」(2017 年 10 月 11 日)
<http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013.pdf>
- 7) 同 別表 1 エビデンスレベル分類
http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013_guidance_1.pdf
- 8) 同 別表 2 エビデンスレベル
http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013_guidance_2.pdf
- 9) Sarah S. Kalia ScM, Adelman K, et al.: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. 2016, *Genet Med* advance online publication, November 17, doi:10.1038/gim.2016.190
- 1 0) ANTICIPATE and COMMUNICATE Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Dec 2013
http://bioethics.gov/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf
- 1 1) ACMG Board of Directors.: ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing *Genet Med* 17: 68-69, 2014.
- 1 2) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al.: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; ; 8(68):112258-112267.
- 1 3) Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the

risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.

- 1 4) Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 19:4-23. 2017
- 1 5) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405–423, 2015

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）

A-②：ゲノム情報患者還元課題

「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」

研究開発代表者	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究開発分担者	金井雅史	京都大学大学院医学研究科臨床腫瘍薬理学・緩和医療学
研究開発分担者	川目 裕	東北大学 東北メディカルメガバンク機構 遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野 東京慈恵会医科大学附属病院 遺伝診療部
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 メディカル・ゲノムセンター
研究開発分担者	櫻井晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学
研究協力者	武藤 学	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部
研究協力者	三宅秀彦	お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリングコース
研究協力者	孫 徹	国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部／創薬オミックス解析センターオミックス解析推進室
研究協力者	和田敬仁	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	山田崇弘	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	平沢晃	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	松本繁巳	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	高 忠之	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学
研究協力者	西垣昌和	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
研究協力者	佐藤智佳	関西医科大学 病態検査学
研究協力者	赤羽智子	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
研究協力者	清水玲子	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者	宮崎幸子	札幌医科大学附属病院
研究協力者	井本逸勢	愛知県がんセンター研究所
研究協力者	本田明夏	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	稲葉 慧	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	松川愛未	京都大学大学院医学研究科医療倫理学
研究協力者	森田瑞樹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者	難波栄二	鳥取大学 研究推進機構

研究協力者	原田直樹	京都大学 iPS 細胞研究所
研究協力者	近藤知大	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部・腫瘍内科
研究協力者	吉岡正博	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	山本佳宏	京都大学医学部附属病院腫瘍内科
研究協力者	秋山奈々	千葉県こども病院 こども・家族支援センター
研究協力者	平岡弓枝	国立がん研究センター東病院 遺伝子診療部門
研究協力者	高嶺恵理子	東京医科歯科大学医学部附属病院 腫瘍センター/遺伝子診療科
研究協力者	川崎秀徳	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
研究協力者	村上裕美	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	鳥嶋雅子	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者	中川奈保子	京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学

謝辞

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

別表1 がん遺伝子パネル検査における二次的所見に関連する説明・同意のフロー

T/N ペア検査：腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べるパネル検査

T only 検査：腫瘍部組織のみを調べるパネル検査

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

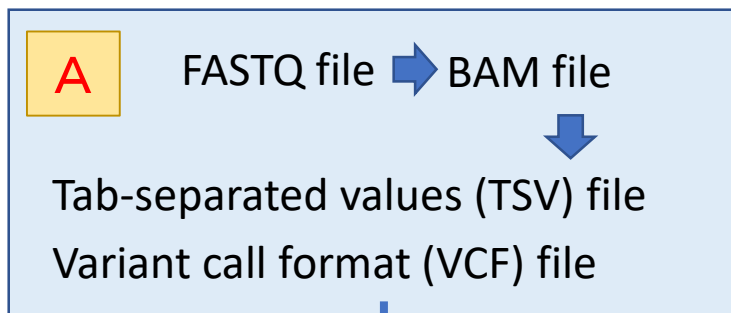
*この表での「二次的所見」とは、開示すべき（対処法のある）二次的所見を意味する。

参考図 1. の流れ

Analytic Validityのチェック
(分析的妥当性)

A 解析結果が正しいかの判断

NGS検査で出現するデータ



検査会社
あるいは
院内検査室

Clinical Validityのチェック
(臨床的妥当性)

B VUSか、病的変異かの判断

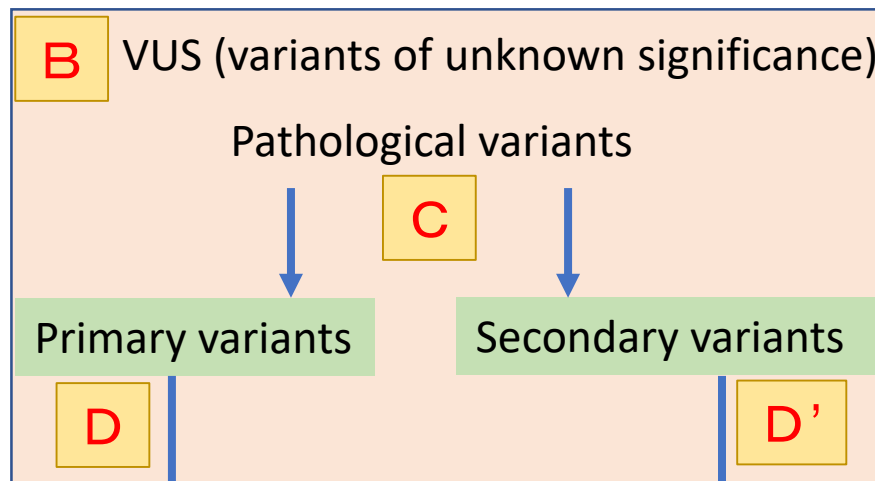
C 一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック
(臨床的有用性)

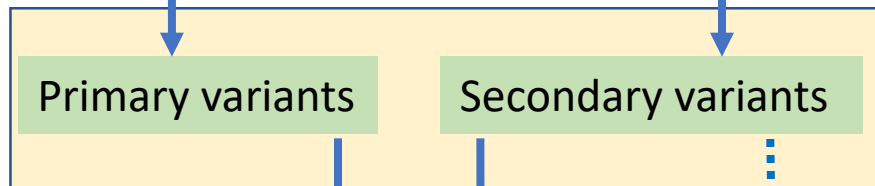
D 同定された変異に関連する疾患の
治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮
(倫理、法的、社会的観点)
遺伝カウンセリング内容を含む

E 遺伝カウンセリングを含む
開示の仕方、医療提供



ゲノム中核
拠点病院
(エキスパートパネル)



結果開示

結果非開示

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

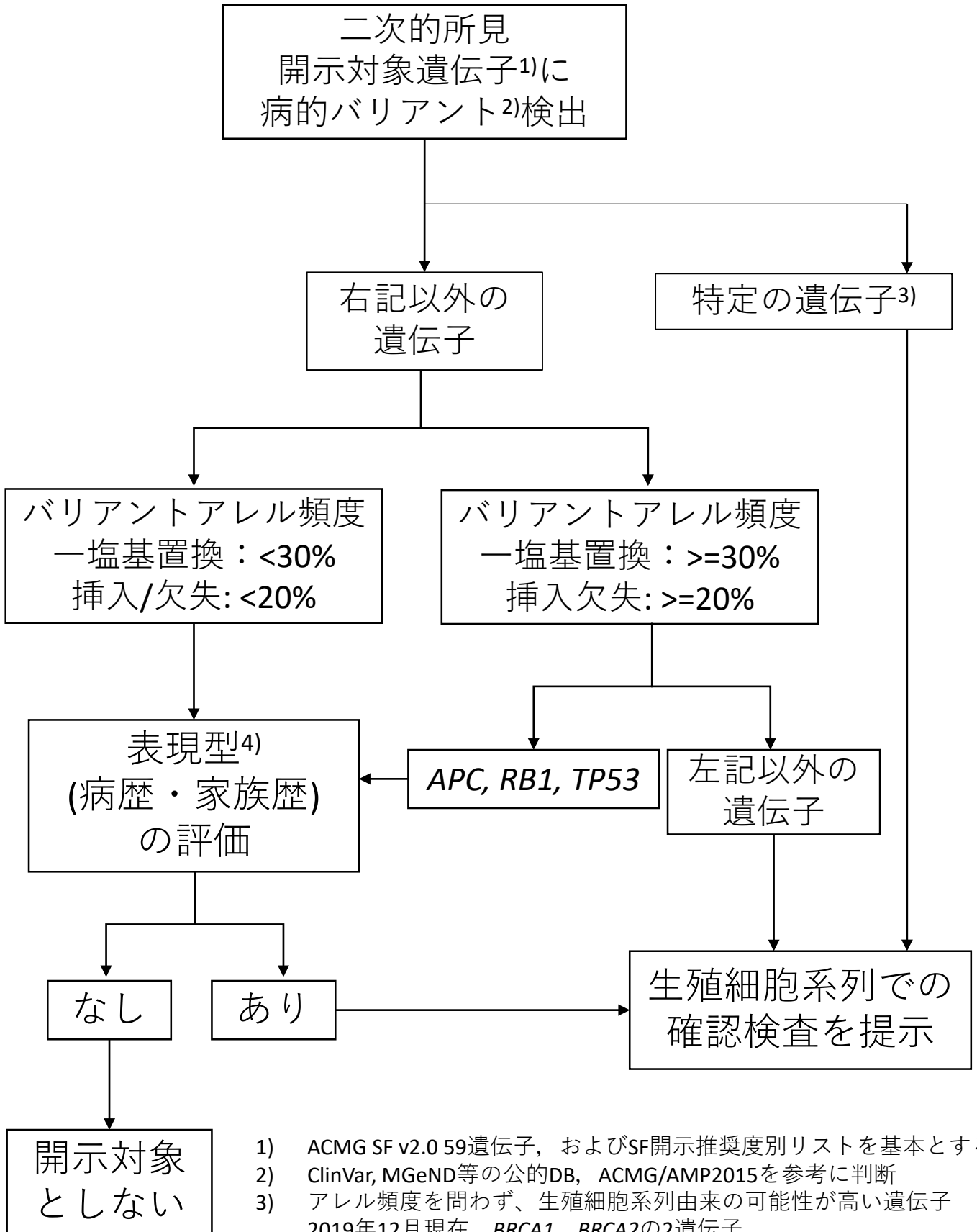
プロセス	がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針におけるエキスパートパネルの構成要件。II 2 1(2)②エ(*)はエキスパートパネル参加は要件ではないが望ましいと思われる)	(ア) がん薬物療法の専門家	(イ) 遺伝医療の専門家	(ウ) 遺伝カウンセリングの専門家	(エ) 病理医	(オ) がんゲノム医療の専門家#	(カ) ハイインフォマティクス	(キ) 担当医	* 説明補助・遺伝カウンセリングに繋ぐ人	CRC	がん診療に携わる看護師	がん診療に携わる薬剤師	がん診療に携わる臨床検査技師・臨床検査医
	がんゲノム中核拠点要件	○	○	○	○	○	○	○	○				
A	解析結果が正しいかの判断	○			○	○	◎						○
B	VUSか、病的変異かの判断	○	○	○		◎	○						
C	一次所見か、二次所見かの判断	○	◎	○	△*	○		○					
D	同定された変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討	◎	○	○		○		○				○	
E	遺伝カウンセリングを含む開示の仕方、医療提供	○	○	◎		○		○	○		○		

#分子遺伝学やがんゲノム医療に関する知識を有する専門家

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

参考図 2

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



- 1) ACMG SF v2.0 59遺伝子, およびSF開示推奨度別リストを基本とする
- 2) ClinVar, MGenD等の公的DB, ACMG/AMP2015を参考に判断
- 3) アレル頻度を問わず、生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子
2019年12月現在 BRCA1、BRCA2の2遺伝子
- 4) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価