

ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関する ガイドライン

その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査にお ける具体的方針

【改訂2版】

20210908

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

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

遺伝性疾患疑い患者の診断目的に行われる生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査では、検出されるバリエーション(標準配列と異なる塩基配列)の病因としての意味付けが明確にならないことが比較的多いこと、二次的所見(注1)の疾患分野が多岐に及ぶ可能性のあることなど、がんゲノム検査とは異なる特徴がある。結果開示までの準備をより周到に行うことが必要であり、十分な遺伝カウンセリングを行うとともに、開示の希望があった二次的所見が見いだされた場合には新たな医療の提供や係る疾患領域の専門医への紹介が必須となる。

生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、日本医学会による医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>) が作成された当時(2011年)には我が国ではほとんど想定されていなかったものである。また、がんゲノム検査とは、大きく性質が異なるが、今後、全ての医療領域において重要な検査となっていくと考えられるため、関係学会等をはじめとする全ての関係者・団体は高い倫理観を保持し、ゲノム医療が患者・家族・社会の理解及び信頼を得て有益なものとなるよう、関連する種々の事項について正確な理解の上で、本ガイドラインを尊重し、適切に対応することが求められる。

(1) 本ガイドラインの対象とする次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査（注2）

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

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

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

(2) 検査実施における留意事項

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

も適切な説明をすること

- ④ 一次的所見が血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性や、二次的所見が見いだされる可能性があり、患者のみならず、両親や同胞の解析を同時に行うこともあるので、両親や同胞などの家族等の同伴者にも適切な情報提供を行うことが望ましい
- ⑤ しかしながら、二次的所見に関する事前の説明は、本来の検査目的の説明とのバランスに配慮しておこなうこと（本来の検査の目的はあくまで現在の疾病の診断であり、二次的所見についての説明が強調されすぎでは本末転倒となる）
- ⑥ 患者に十分理解いただいたうえで、治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見が見いだされた場合の開示希望の有無について、原則として検査前に十分に説明した上で確認し(注3)、同意書に記載してもらうこと。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあることも説明すること
- ⑦ 急な容体変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際などに備えて、一次的所見及び二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に解析結果を伝えて良い家族(代理人)とその連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式・記入枠等を用意しておくことが望ましい（氏名・連絡先が記載される「家族(代理人)」は、検査前の説明等の面談に同席しているなど、あらかじめ患者本人の病状や網羅的遺伝学的検査について知らされていることが望ましく、伝えられることについての意思が確認できることが望ましい。また、この記入欄は未記入あるいは、後日の記入でもよい）
- ⑧ 上記の内容を患者・家族に十分に事前に理解頂いた上で、患者のインフォームド・コンセントを得ること
- ⑨ 生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査は、上記に述べたような側面の他に、必ずしも一次的結果の得られる確率が高くないこと、確定的な結果が得られない場合があること、親が未発症者や保因者であることが判明する可能性などのあることから、その心理社会的側面への影響は大きいと考えられる。これらのことに加えて、検査を希望する理由や検査への期待を話し合う検査前の遺伝カウンセリングが重要であること
- ⑩ 小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明し、代諾を得ることとなるが、患者の理解力に応じてインフォームド・アセントを得ることが望ましい

(3) 検査前に説明すべき事項

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

的とするものであること

- ③ 現在の症候を起こしている病的遺伝子変異（病的バリエント）が見つかる可能性（とのその予想される確率）と見つからない可能性があること（注4）。
- ④ 診断の確定は医療の基本であり、診療上の必要性より行われる重要な検査であること。しかし、現在の症候を起こしている病的遺伝子変異が見つかったとしても、直ちに治療法に結びつくとは限らないこと、今後の健康管理法や自然歴について明らかになるとは限らないこと、生命予後に重大な影響を与える可能性があること
- ⑤ また、病的意義についての評価は、現時点での最大限の努力と最新の情報に基づいてなされるものであるが、研究の積み重ねにより新規の知見が集積することにより、後日解釈が変更される可能性があること
- ⑥ これまでに報告が全くあるいはほとんどない遺伝子の変異であるなど、見いだされた遺伝子変異によっては、追加の臨床検査などが必要になること、さらに真に病因であるかどうかは今後の研究成果などを参照する必要がある場合もあること
- ⑦ 多数のバリエントの病的意義を検討するため、患者の両親や同胞などの血縁者の解析を同時に行い、比較することが重要である場合があること
- ⑧ 次世代シーケンサーの技術的な限界等により、大きな構造変化や欠失などが検出されないこともあるため、一次的所見が得られないことが、遺伝性疾患を否定するものではないこと
- ⑨ 得られる一次的所見（疾患の原因遺伝子変異）は血縁者に共有されている可能性があり、血縁者の健康状態や健康管理、生殖行動などに影響する可能性があること
- ⑩ 一定の確率（注5）で、現在の症状と関係のないと考えられる病的変異（二次的所見）が発見されうること。ただし、全ての二次的所見が発見されるわけではないこと
- ⑪ 二次的所見によっては予想される表現型に対する対処法（治療法・予防法など）がある場合とない場合があること
- ⑫ 二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があること
- ⑬ 治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる二次的所見（遺伝性腫瘍や遺伝性循環器疾患など）が見いだされた場合にはその情報を積極的に活用することができること。このような情報を活用しないことが、不利益をもたらす場合もあること。ただし、十分理解した上で知らないでいる権利もあること。さらに、適切なタイミングでの意思決定や意思変更が可能であること
- ⑭ 対処法が存在しないあるいは明らかでない二次的所見の開示は困難であること（次世代シーケンサーを用いた解析では、膨大な量のデータが自動的に生成されるという性質があり、その中から検査の目的に合致するデータ（一次的所見）を

拾い出し、その正確性を評価する必要がある。検査目的外の膨大なデータも同時に生成されるが、それらの評価（データが正確か、その病原性が確からしいかなど）を全て実施することは現実的に不可能であるため。）

- ⑮ ゲノム検査のデータは、一次的所見も二次的所見も、多く蓄積されて今後の医療の発展と患者への還元に寄与することが期待されることから、個人情報が厳重に管理された状態で、データベースなどで医療者間で共有されることが望ましいと考えられていること
- ⑯ 得られた所見が、診断の対象である疾患の原因である一次的所見であるか、疾患と関係ない二次的所見であるか判別が困難な場合もあること
- ⑰ 対象が小児である場合に、二次的所見のうち、遅発性で対処法のある疾患が見いだされた場合は、親や血縁者には有益な情報であっても、小児への直接的な医学的有益性はないため、開示することによる心理社会的な影響について、十分に話し合う必要性が生じる場合があること
- ⑱ 代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定ができる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要である。その時期に改めて二次的所見に関する結果を知りたいかどうか、データバンク等へのデータ提供を継続してよいかを尋ねることと、それについても代諾者へ説明をしておくことが求められる（ただし、これは将来的に患者本人が改めて結果を知る権利・知らないでいる権利を行使できる機会を担保するためのものであり、同意を取得した医療者が必ず本人に対して再度意思確認の機会を設けることを約束するものではない。）
- ⑲ 検査結果（一次的所見及び二次的所見）が本人や家族に心理的影響を与える場合があること。検査前の遺伝カウンセリングとして、検査結果に応じての予期的ガイダンス(注6)や話し合いを行うことが望ましい（注7）
- ⑳ 研究として解析した結果（一次的所見及び二次的所見）を臨床検査の結果として診療の用に供する場合には、本ガイドラインに従って、確認検査が考慮されることを研究参加の際に説明しておくこと。確認検査は原則として再採血の上実施すること、その際に確認検査についての同意の確認を行うこと

(4) 検査結果の検討

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

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

- ② エキスパートパネルでは、原則として以下の項目が検討される必要があること。
(A)検査結果の分析的妥当性の判断(外部委託検査の場合はこの項目は含まれないこともある)、(B)VUS(Variant of Uncertain Significance)か病的変異かの判断、(C)一次的所見・二次的所見に該当するかの判断((B)(C)を合わせて臨床的妥当性の判断)、(D)臨床的有用性の判断(同定された一次的所見・二次的所見を含む病的変異に関連する疾患の治療、予防法等の医療に関する検討)、(E)倫理的法的社会的観点への配慮(結果開示の方法、医療の提供の方法など)(参考図1)
- ③ エキスパートパネルでは、検査結果(一次的所見)をどのように患者(場合によっては代理人)・血縁者に伝えるかも含めて検討すること
- ④ エキスパートパネルでは、一次的所見の検討が第一の課題であるが、二次的所見については、遺伝子ごとの異なる側面に注意しながら、下記の(5)に示すような開示すべきものが存在するか、確認検査が必要か、開示に伴う具体的なメリットは何か、開示に際しての留意点とその方法について十分討議すること。必要に応じて、二次的所見の関与する疾患の診療科や他の施設を含む専門家も交えて討議をすること
- ⑤ 研究として実施した結果(一次的所見及び二次的所見)を臨床検査の結果として開示する際は、原則として再採血の上、臨床検査機関での確認検査が必要である。

(5) 開示を検討すべき二次的所見

- ① 臨床的に確立した治療法や予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度が高く病因として確実性の高いバリエーション
- ② 具体的には短縮型機能欠失変異もしくは ClinVar などの公的データベースに likely pathogenic あるいは pathogenic と登録されている病的バリエーション(注8)
- ③ 精度や病因としての確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと
- ④ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations¹⁾で指定されている 73 遺伝子が参考となること。ただし、我が国における治療・予防の可能性などの Actionability は、医療制度の違いなどから、同一ではない。そこで、Actionability Working Group-Japan

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

- ⑤ 非発症保因者診断に利用できる所見が得られた場合でも、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいいため、原則開示対象としないこと

(6) 一次的所見の開示における留意点

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

(7) 二次的所見の開示における留意点

- ① 開示希望について再度慎重に確認を行うこと（注3）
- ② 事前の開示希望があり、開示すべき二次的所見が見いだされなかった場合は、一次的所見の結果説明の際にその旨を伝えること。開示すべき二次的所見が見いだされなかったことは二次的所見が存在しないことを意味するものではないことに留意すること
- ③ 開示すべき二次的所見が存在した場合、その開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーを含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下、プライバシーの確保された場所で行うこと
- ④ 二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門医との連携を行うこと。特に、施設内に当該専門医がいない場合、難病医療ネットワーク等の情報を活用しながら、遺伝子医療部門の認定遺伝カウンセラーなどにより、検査を行う端緒となった担当医と二次的所見に関与する医療機関との連携を行うこと。
- ⑤ また、状況に応じては、同意書に記載された「二次的所見が血縁者の健康管理に役立つ場合に、解析結果を伝えて良い家族（代理人）」への連絡を行って血縁者への遺伝カウンセリングを実施すること(注9)

(8) 継続的な遺伝カウンセリングと患者・家族・血縁者の支援

- ① 一次的及び二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びついたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること
- ② 血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと

(9) その他

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

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

なお、本ガイドラインに記載していない事項については、医療・介護関係事業者における個人情報 の適切な取扱いのためのガイダンス（平成 29 年 4 月 14 日）（<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf>）を参照し、関連法令等を遵守して対応すること。

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

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

- ① ACMG73 遺伝子¹⁾など治療・予防法のある遺伝子変異所見の確認検査が診療として実施できること（具体的には実施する施設があり、保険診療や先進医療などにより、適切な検査費用で実施できること）
- ② それらの検査の精度が十分なレベルにあること
- ③ 検出された変異の病的意義を正しく判断できる集団特異的なデータベースなどがより整備されること
- ④ 遺伝カウンセリング体制が基盤診療としてより整備されること
- ⑤ 遺伝カウンセリングやゲノムインフォマティクスを担う高度専門的人材養成を中長期的視点から積極的に実施すること
- ⑥ 遺伝情報・ゲノム情報による差別を明確に禁止する法整備を行うこと
- ⑦ 診療基盤情報としてのゲノム情報を安全に管理するとともに適切に共有すること
- ⑧ ゲノム医療関係者は、ゲノム医療に関する正確でわかりやすい情報を患者・家族・一般市民に届けるだけでなく、患者・家族・一般市民からのフィードバックを受ける双方向的なコミュニケーションを常に心がけること

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

(注1) 従来「偶発的所見・二次的所見」と記載されることが多かったが、本ガイドラインでは、明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。「偶発的所見」という用語は、あくまでも解析対象であることの意識が薄れる懸念があり、所見が発生した時の対応が後手に回ることもつながるからである。この「二次的所見」の定義は、米国大統領委員会の答申²⁾や ACMG のいう“secondary findings”の定義³⁾とは若干異なる。米国大統領委員会の答申では、“secondary findings”は、「実施者は A を発見することを目的とし、かつ専門家の推奨による D も積極的に検索する」と説明されており、例として「ACMG はいかなる臨床目的でも大規模な遺伝学的解析を行う検査者は、24 の表現型形質の原因となるバリエーションを検索すべきと推奨する」とある。ACMG の recommendations³⁾では、56 遺伝子（現在は 73 遺伝子¹⁾）を患者が Opt-out しない限り、別に調べることを求めており、これで病的変異が見いだされた場合を“secondary findings”と呼んでいる。したがって、ACMG のいう“secondary findings”は治療法・予防法があり開示すべきもののみを指していると思われる。しかし、我が国では ACMG73 遺伝子¹⁾を actionable なものと限定することはまだできず、actionability は種々の状況で異なるもののため、米国と同じ“secondary findings”の定義を採用することはできない。ここで定義する「二次的所見」には、治療法・予防法があり開示すべきものとそうでないものを含むことになる。そのうえで、開示すべきかどうかエキスパートパネルにおいて慎重に検討する必要がある。

(注2) 本ガイドラインは、出生前診断や胎児組織の診断は対象としない。

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

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

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

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

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

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

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

文献・参考資料

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

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

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

変更ログ

1. 初版：ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【初版】（2019年3月27日） <https://www.amed.go.jp/content/000045429.pdf>
2. 改訂版：ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改定版】（2019年12月12日） <https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>

謝辞

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

厚生労働科学研究費補助金 倫理的・法的・社会的課題研究事業

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

研究代表者

小杉眞司 京都大学

研究分担者

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

研究協力者

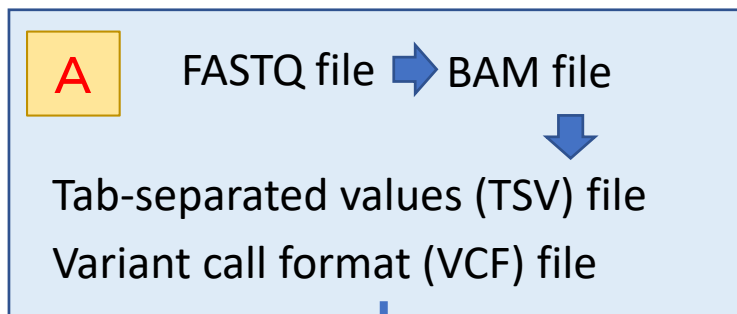
和田敬仁、中島健、川崎秀徳、鳥嶋雅子、吉田晶子、吉岡正博、近藤知大、村上裕美、本田明夏、松川愛未、稲葉慧、春山瑳依子（京都大学）
佐々木佑菜（北海道大学）
山本佳世乃（岩手医科大学）
赤間孝典（福島県立医科大学）
桑田健、平岡弓枝、木村香里（国立がん研究センター東病院）
織田克利、張香理、秋山奈々（東京大学）
平田真、田辺記子（国立がん研究センター中央病院）
中山智祥（日本大学）
金子実基子、原田佳奈（東京慈恵会医科大学）
佐々木元子（お茶の水女子大学）
源明理（国立精神・神経医療研究センター）
堤正好（日本衛生検査所協会）
鈴木みづほ（東海大学）
佐藤智佳、島田咲（関西医科大学）
孫徹（西神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

参考図 1. の流れ

Analytic Validityのチェック
(分析的妥当性)

A 解析結果が正しいかの判断

NGS検査で出現するデータ



検査会社
あるいは
院内検査室

Clinical Validityのチェック
(臨床的妥当性)

B VUSか、病的変異かの判断

C 一次的所見か、二次的所見かの判断

Clinical Utilityのチェック
(臨床的有用性)

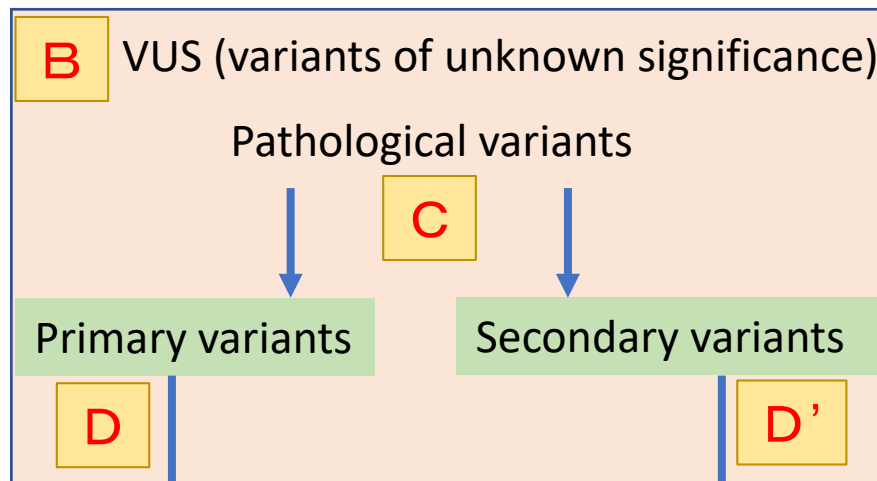
D 同定された変異に関連する疾患の
治療、予防法等の医療に関する検討

ELSIの配慮

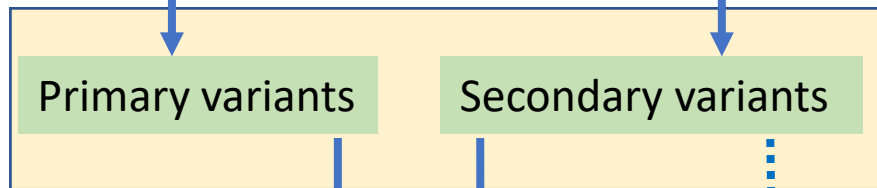
(倫理、法的、社会的観点)

遺伝カウンセリング内容を含む

E 遺伝カウンセリングを含む
開示の仕方、医療提供



ゲノム中核
拠点病院
(エキスパートパネル)



結果開示

結果非開示