

株式会社ゲノムクリニック倫理審査委員会 (第二回・迅速審査) 議事録

日 時	2019年2月5日～2019年3月22日
場 所	メール上での討議・確認
出席委員 (成立要件)	<p>※株式会社ゲノムクリニック倫理審査委員会規定第11条（迅速審査手続き）にて規定された迅速審査にて実施。</p> <p>審議委員3名（委員長+2名）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人文社会学系有識者：1名 高崎経済大学 地域政策学部 准教授 若林 隆久（委員長） ・自然科学系有識者：2名 千葉大学大学院医学研究院(生殖医学)特任教授 / ファミール産院きみつ院長 長田 久夫 京都大学 iPS細胞研究所 日本学術振興会特別研究員 三嶋 雄太
陪 席	<p>曾根原弘樹（株式会社ゲノムクリニック代表取締役）</p> <p>麻生要一（株式会社ゲノムクリニック代表取締役）</p>
議 案	[審議] BRCA1, BRCA2 解析に基づく乳がん・卵巣がん・前立腺がんリスク判定 (BRCA seq)

(以下、議事内容の要旨)

Q1: 今回のサービスでは、全ゲノムを読んで BRCA だけを報告するのか、それとも BRCA 領域だけ読むのか？

A1: BRCA のコーディング領域のみを PCR で増幅し、シーケンスする。よって、偶発的に読まれる断片以外は BRCA 領域のみが読まれる。他の領域から Incidental Findings が見つかる可能性は低いと考えている。

Q2: 倫理審査申請書 5 ページの「4. 対象者を選ぶ基準」には「男性の前立腺がん」も対象とすることが述べられているので、他の箇所や、インフォームドコンセントの規約や一般生活者向けの告知文面の該当箇所・関連箇所にもそのように記載する必要があるのではないか？

A2: 「男性の前立腺がん」に対応する形で他の書類・文面を修正する。一方で、最も対象と考えているのは「女性」であり「乳がん・卵巣がん」であると考える。曾根原が婦人科を専門としている点に加えて、データベースとしても豊富であり、予測精度も高まることが想定されるからである。同時に、男性の方が本解析を希望された場合、女性ほどのデータはないものの「前立腺がん」のリスク

予測に関するエビデンスがあり、実は「男性乳がん」も存在する。また、男性・女性ともに「膵臓がん」などの他のがんのリスクとなる点も知られている。しかし、「膵臓がん」など他のがん種に関するエビデンスは依然不十分な点があり、早期介入法も不十分であるため対象とはしない。これらの状況を踏まえ、「倫理申請書」「同意書(IC)」「一般生活者むけ告知文」に明記され、伝わるように変更する。

Q3 前回の倫理審査委員会の個人ゲノム解析では医療機関経由で受け付ける形式だったが、株式会社ゲノムクリニックが直接依頼を受ける形になることによって、マーケティングやプロモーションの方法が変わるのか、どういった手法になるのかをおしえて欲しい。

A3:マーケティングやプロモーションについて、当初は大々的なものは想定していない。検体取り違いや解析ミスなどを回避する目的で当初は小規模な解析から開始する予定。一定数の解析が不備なくこなせることを確認した後、より大規模な解析に移行したいと考えている。

Q4:外部精度管理委託先（A社）の倫理審査に関する考え方や体制についておしえて欲しい

A4:A社には全く個人が特定できない状態（番号とDNAサンプルのみ）で発送するため、倫理的問題は発生しないと考えている。A社は全国から様々なDNA検体を受託し解析しているが、その度に倫理委員会は開催されていない状況である。

Q5:対象者及び対象疾患を明確にしてほしい。

A5:

女性→乳がん・卵巣がん

男性→乳がん・前立腺がん

解析サービスとしての「その他のがん」のリスク判定は行わない。

Q6:前立腺がんについて、サービスの提供や事業の進め方としては取り扱いに違いがある（女性の乳がん・卵巣がんのリスク判定がメインである）としても、倫理審査、倫理審査申請書、IC・同意書には表記する必要があるのでは？

A6:倫理審査申請書及びインフォームドコンセント書類に追記する

Q7:膵臓がんをはじめとした他のがんについては判定を行わない（結果を返さない）ということでしょうか。ICでは触れることになるが、その考え方は？

A7:現状のデータベースへの登録が「乳がん>卵巣がん>>前立腺がん>>膵臓がんなどその他のがん」というイメージなので、膵臓がんなどその他のがんについてはリスク判定を精確に行いたくても不可能な状況。結論として、「膵臓がんなどその他のがん」についてはリスク判定は行わない点をIC2ページ目の遺伝子の説明に追記する。

Q8:「乳がん・卵巣がん・前立腺がんのリスク判定を行うこと」と「膵臓がんなど他のがんができやすい可能性があることを伝えること」の違いは何か。前者は数字（50%、30%など）やランク（A・B・C・Dなど）で結果を返し、後者は文字通り「できやすい可能性がある」と伝えるということか。表記や表現に違いがあるとして、その本質的な違いは何か？

A8:BRCA seqの主な目的は「(女性)乳がん・卵巣がん、(男性)前立腺がんのハイリスク者を発症前に見つけ出すことで早期介入につなげる」ことにある。これらのがん種に関しては（特に乳がん

に関して)かなりのデータが蓄積かつ公開されており、遺伝子上の変異の位置によるリスクまで算出することが可能。実際にはパーセンテージではなく ACMG のバリエーション判定ガイドラインに基づいたランクによりリスクを伝える予定。一方で、「膵臓がんやその他のがん」については BRCA1,2 との関連を示唆する研究データや症例報告はあり、また理論上、変異陽性者は全身で DNA 修復活性低下が起こるため、がんの発生率は上がると考えられる。しかし、大規模なデータとしては整理されておらず、リスクとしてお伝えすることには慎重であるべきだと考える。(技術的にも乳がんの発症率を上げる変異が同様に膵臓がんの発症率を上げるかは明らかではない) また膵臓がんの早期発見がないため、「不安だけをあおる」可能性がある。よって、IC の際の遺伝子の説明で関連を示唆するのみに留め、変異陽性者に「膵臓がんやその他のがんの発症率が高い」とは伝えない考え。もし「わたしは膵臓がんやその他のがんリスクも高いのですか？」と質問を受けた場合は「現時点ではデータの不足により、あなたの変異が膵臓がんやその他のがんのリスクを上げるかは判定できない」と答える。

Q9:「膵臓がんやその他のがん」は ACMG ガイドライン 27 疾患 59 遺伝子の「アクションナブルなもの」から逸脱するのではないかとともに前回倫理審査委員会で審議した「個人ゲノム解析に基づく疾患リスク判定」では、ACMG の公開するガイドラインに記載されている 27 疾患 59 遺伝子が対象であり、それは「アクションナブルな(変異があった場合にその後の対処法がある)もの」であるということだった。そして今回の BRCA Seq はその一部を切り出したものであると理解している。しかし、27 疾患 59 遺伝子に含まれないもの(具体的には、BRCA1・BRCA2 とすい臓がんやその他のがんの組み合わせ)も取り扱うということであれば、前提は変わってくるのではないかと。

A9:ACMG ガイドラインに明記された Actionable な疾患を逸脱してリスク判定をすることはしない。繰り返しとなるが、膵臓がんやその他のがんについては圧倒的に「BRCA 解析が予防に寄与する」とのエビデンスが不足しており、リスク判定のデータも乏しい状況である。乳がん・卵巣がん・前立腺がんについては米国において既に、濃厚な家族歴のない方でも BRCA 変異陽性者をフォローすることで Stage1 の段階でがんを捉えることができる症例が報告されてきている。将来的に当社が疾患や遺伝子を拡大する際も、やはり Predictable かつ Actionable というエビデンスが整っている(或いは当社がそのエビデンスを作った)疾患と遺伝子のみを提供する。

Q10:IC の際の遺伝子の説明で関連を示唆すべきか否か、判断が難しい。「乳がん・卵巣がん、前立腺がん以外にも膵臓がんなどのがんの種類が BRCA1, BRCA2 と関連することが知られていますが、まだデータが不足しているためリスク判定は行なえません」この説明をしてしまえば、結局は不十分なエビデンスに基づいて不安だけをあおることになってしまうのではないかと。

A10:確かに、説明の仕方によっては不安だけをあおる可能性も捨てきれない。特に現時点で早期発見が難しく、予後も非常に悪い「膵臓がん」については人によっては不治の病のイメージも強く、病名を出すことは慎重であるべきとの立場もあると思う。悩ましいが、現状で正確な判定はできないことから IC の遺伝子の説明から「膵臓がん」の病名を排し、「その他のがん」という表記に変更する。

Q11:BRCASeq のロゴのところの表記に前立腺がんを追記すべきか。

A11:BRCA のがん発症リスク判定に関するエビデンスは「乳がん・卵巣がん」に関するものが「前立腺がん」を一段上回っていると考えている。また曾根原の専門が婦人科をバックグラウンドとしているため、「乳がん・卵巣がん」を前面に押し出したい。説明に関しては「前立腺がん」に触れる

ものの、ロゴについては現状の「乳がん・卵巣がん」と「ピンクリボン」の組み合わせを残したいと考えている。

Q12:「～研究を続けることで、結果が分かり次第お伝えします」が即時起こるのか、約1年のフォローのタイミングで起こるのかわかりにくい。

A12:IC書類のフォローに関する記述を修正する。

修正点としては、

- データの解釈のフォローとして「VUS(意義不明な変異)」と「病原性あり」についてのみ行う。
(「病原性なし」→「病原性あり」となる例はほばないため)
- 1年ごとのアップデートにはこだわらず、常にデータベースを巡回し変化があった時点でお知らせする。(「約1年ごとに」との記載は削除)
- 健康状態の確認は「病原性あり」の方に対して、電話またはメールで行う。

Q13:後に強い相関がわかった時に、報告のタイミングによっては「わかっていたのに連絡が来なかったじゃないか!!」という問題に発展しないか。

A13:確かに解釈の変化の確認やアラートが遅れてしまい、その間にがんを発症した場合、責任を追求される可能性はあると考える。ただ、「病原性なし」→「病原性あり」へと解釈が変化して、楽観視していた方がショックを受けるという状況は想定しづらいと考えている。その理由としては、「病原性なし」と判断される主な根拠がアレル頻度であり「すでに人口の5%以上であることが分かっているバリエーション」が「病原性なし」と判断されることが多いからである。または5%未満であっても、すでに一定数の未発症者での保有が確認されているなどの理由で「病原性なし」となっていることが多く急な変化は考えづらいと思う。一方、懸念されるのが「VUS」→「病原性あり」のパターン、これは現在もミリアド社と国際データベースの解釈の違いなどで問題になっている。なので、基本的にはVUSと判定された方には「楽観視せずに検診をしっかり受けること」を伝える考え。加えて、遺伝学的検査は絶対ではなく、

- ・「病原性あり」となっても全員が発症するわけではないこと(過度に恐怖心を抱いてしまう危険性)
- ・「病原性なし」となっても、BRCAに関連しないがんは常に発症する危険性はあるため検診を省いて良いわけではないこと(過度に楽観視する危険性)
- ・更には検診そのものも100%がんをみつけられるわけではなく、ステージ1で見つかったとしても100%治癒するわけではないこと

上記の点を、「遺伝子解析による利益と不利益」の欄に追記する。

Q14:サービスが BRCASeq となった場合も判定のレポートだけを返すという形か？レポートには BRCA 遺伝子上の変異の場所とその配列情報は表記されているか？

A14:レポートについては遺伝子上の変異の場所と配列情報を国際ルールに準拠して記載する。具体的には NP_009225.1(BRCA1):p.Leu63Ter のような形で記載する予定。これにより将来的にクライアントが他社や病院で再確認を希望する場合にも役立つと考えている。

Q15:「研究(フォロー)を続けた結果、お伝えする」というのはガイドラインで Actionable と認定されたものという理解でよいか？

A15:主には ACMG ガイドラインでも最優先で扱われている ClinVar という国際データベースをチェックする。ただ、このあたり将来的に変化する可能性(新たなデータベースやガイドラインの変

化)もあるので、その都度、最適な方法を選択する。

Q16:サービスを受ける方にとっては一度受けていれば、リスクがあったら教えてくれるものだと捉えると思う。それを価値に受けに来る人もいるかも知れないので、このあたりは詳細に想定されてパンフレット等には記載したほうが良いのでは。返ってくるデータを含め。

A16:了解した。パンフレットにデータのフォロー方針について明記する。

審議結果	承認
付帯条件	なし