

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制
の整備および国民の理解と参画に関する研究」班

がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 対応手順 に関する指針 (2025 版)

2025 年 10 月 10 日作成

目次

1. はじめに.....	3
2. GPV/PGPV 対応手順で考慮される因子.....	3
1) がん遺伝子パネル検査の種類と開示推奨遺伝子.....	3
2) 遺伝診療提供体制.....	4
3) 患者（がん遺伝子パネル検査受検者）の意思.....	4
4) その他.....	4
3. 開示推奨遺伝子.....	5
4. 各がん遺伝子パネル検査検査における検査指針.....	7
1) 腫瘍細胞と血液を対象としたがん遺伝子パネル検査（マッチドペア検査）における GPV への対応指針 2025 年版.....	8
2) 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル（T-only）検査における PGPV への 対応指針 20250206 改訂版.....	13
3) 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル（LiquidBx）検査における PGPV への対応指針 20250206 改訂版.....	19
がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 開示推奨遺伝子.....	25

1. はじめに

がん遺伝子パネル（がんゲノムプロファイリング検査）の主な目的は druggable なゲノム変化を検出することにある。一方、その解析結果には一定の確率で生殖細胞系列病的バリエーション（germline pathogenic variant: GPV）もしくは生殖細胞系列の可能性が疑われる病的バリエーション（presumed germline pathogenic variant: PGPV）が含まれる。GPV/PGPV の検出は当該患者およびその血縁者の医学的マネジメントにおいて有用な情報となり得ることから、その対応についてがん遺伝子パネル検査に関わる手順として整備しておくことは重要である。

「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（厚生労働省）ではがん遺伝子パネル検査を実施する医療機関は、GPV/PGPV が検出された場合の対応方針について、「がん遺伝子パネル検査の二次的所見として、生殖細胞系列に病的バリエーションが同定された場合の対応方針について、明文化された規定を作成し、確認検査も含めて適切に対応すること。またその運用状況について、院内で把握し必要に応じて改善を図ること。」とある。本指針は各医療機関の基準を明確に示すための一助となることを目指している。その上で、GPV/PGPV に対し適切な遺伝医療が提供できるよう、各医療機関もしくは他医療機関との連携体制を整備する必要がある。

なお本指針は各医療機関の実情に合わせた独自の基準を作成することを妨げるものではない。

2. GPV/PGPV 対応手順で考慮される因子

1) がん遺伝子パネル検査の種類と開示推奨遺伝子

本邦で薬事承認されるがん遺伝子パネル検査としては、腫瘍細胞と血液細胞を対象としたがん遺伝子パネル検査（マッチドペア検査）、腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査（T-only 検査）および血液（血漿）を対象としたがん遺伝子パネル（LiquidBx 検査）の3種が存在する。

マッチドペア検査においては、血液細胞に対する解析結果として GPV が同定される。このため、同検査において GPV として同定され、臨床的マネジメントが明確なものは開示推奨遺伝子（後述）として考慮される。なお、マッチドペア検査であっても GPV 同定は薬事承認外であり、遺伝性疾患の診断を目的とした遺伝

学的検査として精度管理・品質保証された検査ではなく、大規模な挿入・欠失（large-Indel）や深部のイントロン配列（deep-intron）を同定できない可能性がある（＝遺伝学的検査の代替にはならない）ことに留意する必要がある。

T-only 検査および LiquidBx 検査では、原則 GPV と体細胞バリエーションの区別はできない。バリエーションアレル頻度などに基づき GPV の可能性が高いことが知られている遺伝子が PGPV 開示推奨遺伝子となる（後述）。T-only/LiquidBx での PGPV 同定についても、大規模な挿入・欠失や深部のイントロン配列を同定できない可能性があることに留意する必要がある。

2) 遺伝診療提供体制

国内診療ガイドライン等で GPV 保有者に対する臨床的マネジメントが提示されている場合でも、保険未収載の項目も含まれており、提供可能性を考慮する必要がある。また各医療機関で実施困難な場合でも、開示推奨から外すのではなく、他医療機関との連携による遺伝医療提供体制を構築していくことが必要である。

3) 患者（がん遺伝子パネル検査受検者）の意思

がん遺伝子パネル検査にて認められた GPV/PGPV の開示については、遺伝に関する情報提供希望に関する患者本人の意思を尊重する。

GPV/PGPV 結果開示の第一の意義は、該当する GPV により予想される疾患発症リスクに対し、臨床的マネジメントが提案できることにある。対象者としては、がん遺伝子パネル検査を受けた患者本人に加え、その血縁者も考慮される。

臨床的マネジメントの提案可否に関わらず、患者ががん発症にかかわる情報として GPV の可能性を含めて知りたい場合にも、結果開示が考慮される。

がん遺伝子パネル検査を提案する担当医は、必要に応じて遺伝カウンセリング担当者などの支援のもと、上記について十分な説明を行い、患者の意思を確認する。

4) その他

患者背景情報（年齢、性別、治療状況、パフォーマンスステータス、血縁者等）や PGPV に対しては腫瘍以外の表現型などが疾患・遺伝子に応じて個別に考慮

される。なお GPV 情報は、分子標的治療薬適応判定など治療方針の決定の目的でも利用されているが、その可否判断は本指針の対象とはしない。

3. 開示推奨遺伝子

GPV に基づく特定疾患の発症リスクに対する予防や早期発見に向けたサーベイランス、リスク低減手術、化学予防などの臨床的マネジメント方針の提案と利用が可能である遺伝子、とする。

以上を踏まえ、本指針における GPV 開示推奨遺伝子は、以下のいずれか 1 つ以上を満たすものとした（表 1）。

- 1) 本邦の腫瘍性疾患に対する診療ガイドライン/ガイドブック/手引き等^{*1}で GPV 保有者に対し推奨される臨床的マネジメント方針（サーベイランス、リスク低減手術等）の記載がある。
- 2) ACMG SF3.3 list (DOI: doi.org/10.1016/j.gim.2025.101454) ^{*2}に掲載される。
- 3) 海外の主要な診療ガイドライン^{*3}で GPV 保有者に対し推奨されるマネジメント方針の記載がある。
- 4) Germline Genetic Testing Panels に関する ASCO ガイドライン^{*4}に記載がある。

*1 参考とした診療ガイドライン/ガイドブック/手引き等は以下のとおり

遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査（MGPT）の手引き 2025 年版（2025）

叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン（2024）

遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版（2024）

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2024 年版（2024）

フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き（2024 年版）（2024）

小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン（2020 年版）（2020）

小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン（2020 年版）（2020）

小児・成人のための若年性ポリポシス症候群診療ガイドライン（2020 年版）（2020）

リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン 2019 年度版 v1.1（2019）

神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018（2018）

結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン —改訂版—（2018）

褐色細胞腫・パラガングリオマ診療ガイドライン 2018 (2018)

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック (2013)

*2 American College of Medical Genetics and Genomics が選定した、クリニカル全エクソーム/全ゲノム解析で GPV が認められた際に臨床医への報告が推奨される遺伝子リスト

*3 参考としたガイドラインは以下のとおり

NCCN guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3.2024)

NCCN guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric (Version 1.2024)

NCCN guidelines® Kidney Cancer (Version 3.2025)

NCCN guidelines® Prostate Cancer (Version 4.2024)

NCCN guidelines® Melanoma: Cutaneous (Version 2.2024)

*4 ASCO Guideline. J Clin Oncol 2024; 42(21): 2599-615

開示推奨遺伝子として、本指針では腫瘍性疾患リスクに関わる遺伝子のみを対象とする（表 1）今後導入が予想される多遺伝子パネル検査（multigene panel testing: MGPT）や全エクソーム解析、全ゲノム解析での利用を想定し、本邦で薬事承認されるがん遺伝子パネル検査に搭載されていない遺伝子も含まれる。

表 1 GPV 開示推奨遺伝子

レベル	説明	遺伝子
A	本邦の診療ガイドライン/ガイドブック/手引きに臨床的マネージメントに関する推奨記載がある	<i>APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, DICER1, EPCAM, FH, FLCN, GREM1, HOXB13, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH3 (bi), MSH6, MUTYH (bi), NF1, NF2, NTHL1 (bi), PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1</i>
B	本邦の診療ガイドライン/ガイドブック/手引きに臨床的マネージメントに関する推奨記載がない	<i>ALK, CDC73, CDK4, CTNNA1, EGFR, EGLN1, EPAS1, HRAS, KIF1B, KIT, MBD4, MC1R, MITF, NRAS, PDGFRA, POT1, PTCH1, RNF43, SMARCA4, SMARCB1, SUFU, TERT</i>

bi: 両アレル (bi-allelic) の病的/バリエーションとえられる場合のみ

GPV: 生殖細胞系列病的/バリエーション (germline pathogenic variant)

GPV 開示推奨遺伝子のうち、ESMO Precision Medicine Working Group での検討 (doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.003) にて T-only 遺伝子検査でバリエーションアレル頻度 (Variant Allele Frequency, VAF) が 30% (一塩基置換) もしくは 20% (挿入/欠失) で認められた場合に 20 症例以上の検討で GPV の確率 (Germline Conversion Rate, GCR) が 5% 以上と想定される遺伝子を PGPV 開示推奨遺伝子とする (表 2)。

表2 PGPV開示推奨遺伝子

APC *, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDKN2A* *, *CHEK2*, *DICER1*, *FH*, *FLCN*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*(bi), *NF1*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN* *, *RAD51C*, *RAD51D*, *RB1* *, *RET*, *SDHA*, *SDHB*, *TP53* *, *TSC2*, *VHL*

*: 30歳未満

bi: 両アレル (bi-allelic) の病的バリエーションと考えられる場合のみ

PGPV: 生殖細胞系列の可能性が疑われる病的バリエーション (presumed germline pathogenic variant)

非腫瘍性疾患に関わる遺伝子については本指針での対象としないが、開示することを妨げない。特にマッチドペア検査にて ACMG SF3.3 list に掲載される遺伝子の GPV が同定された場合には、開示することが推奨される。参考として現在のがん遺伝子パネル検査に搭載・報告され GPV として開示される可能性がある遺伝子の例を表3にあげる。

表3 GPV開示推奨遺伝子（非腫瘍性疾患）の例

HNF1A, *SMAD3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*

GPV: 生殖細胞系列病的バリエーション (germline pathogenic variant)

あわせて、検出されたバリエーションが、指針の基準に照らして開示推奨でないと判断された場合も、特定疾患のリスクへの関与が否定されたわけではないことに留意する。

4. 各がん遺伝子パネル検査における検査指針

1) 腫瘍細胞と血液を対象としたがん遺伝子パネル検査（マッチドペア検査）における GPV への対応指針 2025 年版

1. 前文

本対応指針は、マッチドペア検査の結果、GPV 開示推奨遺伝子に GPV が認められた場合に、結果を開示するか、また確認検査が推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。その目的は、当該患者およびその血縁者に対し、腫瘍発症リスクに応じた適切な遺伝医療を提供することにある。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。むしろ各医療機関は、本運用指針を参考に、基準を明確に持つ必要があるとともに、開示推奨遺伝子の GPV に対し適切な遺伝医療が提供できるよう、各医療機関もしくは他医療機関との連携による体制を構築することが求められる。

なお、がん遺伝子パネル検査は遺伝学的検査の代替ではなく、検出されたバリエーションが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示推奨でないとは判断された場合も、がん遺伝子パネル検査では同定困難な GPV の存在が否定されたわけではないことに注意が必要である。臨床所見等から遺伝性腫瘍症候群が疑われた場合には、がん遺伝子パネル検査の結果に関わらず、臨床的に想定される疾患・遺伝子に対する遺伝学的検査を提案する。

2. 検査前に考慮すべき事項（図 1 Box_A）

がん遺伝子パネル検査を予定する担当医は、現病歴、既往歴、家族歴に加え、身体所見、病理所見等、遺伝性腫瘍症候群の臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族集積性といった一般的な遺伝性腫瘍症候群の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍症候群に関連する表現型が認められ、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝医療部門へのコンサルテーションが推奨される。

3. 開示推奨遺伝子

GPV が認められた場合、開示推奨遺伝子ではあっても、実際にサーベイランスや予防的治療などの対応が可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、GPV 開示推奨遺伝子リストなどを参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. バリアントの病的意義評価（図1 Box_B）

がん遺伝子パネル検査の主目的は体細胞のバリアントに基づいた薬剤選択であり、当該検査報告書に記載される病原性判断に加え、COSMIC 等の体細胞病的バリアントデータベース（DB）に基づく C-CAT 報告書での評価などが参考にされる。生殖細胞系列のバリアント病的意義の評価の標準は ACMG/AMP ガイドライン（DOI: 10.1038/gim.2015.30）であり、ClinVar、MGeND 等の公的 DB における生殖細胞系列での評価なども参考にする。この際、表現型（現病歴、既往歴、家族歴を含む）との比較も参考になる

なお、一般的に GPV の場合には血液細胞にて同定される病的バリアントの VAF は 50%程度と予想される。この割合よりも低い場合には、クローン性造血やモザイクの可能性についても考慮が必要となる。

5. エキスパートパネルでの検討（図1 Box_C）

開示推奨遺伝子に GPV が検出された場合、エキスパートパネルにて GPV としての開示推奨について検討する。

なお、クローン性造血やモザイクの可能性のほか、一部のマッチドペア検査（GenMineTOP）では報告対象遺伝子以外の遺伝子に認められた病的バリアントが報告対象外となることに留意が必要である。臨床所見などから報告対象外の遺伝子が原因となる遺伝性腫瘍症候群の可能性が疑われる場合には、GPV が同定されていない場合にも遺伝医療部門へのコンサルテーションを考慮する。

6. 結果開示（図1 Box_D）

エキスパートパネルにて開示推奨となった GPV に対し、診療担当医もしくは当該医療機関での手順で規定される医師が結果を開示する。診療担当医から結果を説明する際、必要に応じて遺伝カウンセリング担当者の同席などを求める。

GPV に関連した詳細な情報と遺伝カウンセリングを提供するため、遺伝カウンセリング担当部署へのコンサルテーションを行う。必要に応じて、家族の同席を推奨する。

7. 遺伝カウンセリングおよび生殖細胞系列確認検査（図 1 Box_E）

遺伝カウンセリング担当者は、GPV が同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリングを提供する。

がん遺伝子パネル検査はマッチドペア検査であっても遺伝学的検査として GPV の同定を目的として精度管理・品質保証された検査ではないことから、臨床検査の観点からは遺伝学的検査として精度管理・品質保証された遺伝学的検査（再採血検体によるシングルサイト検査など）による確認を実施することも考慮する。目的とする遺伝子領域以外の領域に存在する偽遺伝子などの相同性の高い配列の影響を受けやすいことが知られている遺伝子（*PMS2* 遺伝子など）で検出されたバリエーションにおいては、必要に応じて別法による確認は有用である。実施した場合は同等検査としての確認になるとともに、血縁者で同一の遺伝学的検査を実施する際の陽性コントロールの提供となり、血縁者で実施する遺伝学的検査の精度を保証できる重要な根拠となる。ただし遺伝性腫瘍に関して、保険収載される遺伝学的検査は令和 7 年 8 月現在 6 疾患 8 遺伝子に限定され、GPV 確認検査としてのシングルサイト検査は現在薬事承認・保険償還された検査とはなっていないため、遺伝学的検査の必要性は症例ごとに検討する。遺伝学的検査の実施については、日本医学会『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』を参照する。

マッチドペア検査で同定された GPV に対する確認検査として一般にはシングルサイト検査が提案されるが、保険診療で実施可能な遺伝学的検査（例えば卵巣がん症例に対する BRACAnalysis 診断システム）が適応可能で、かつ未実施の場合には単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査も考慮される。またがん遺伝子パネル検査の実施以前に遺伝医療部門へのコンサルテーションが実施された場合（Box_A からのフロー）には、がん遺伝子パネル検査で GPV/PGPV が検出される可能性も考慮の上、単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査の実施を検討する。

がん遺伝子パネル検査で用いられる解析手法の限界として、大きな挿入・欠失やイントロン配列に対する検出感度が低いことが挙げられる。このため、がん遺伝子パネル検査で GPV が同定されなかった場合も、臨床所見などを踏まえて追加の遺伝学的検査の提案を考慮する。

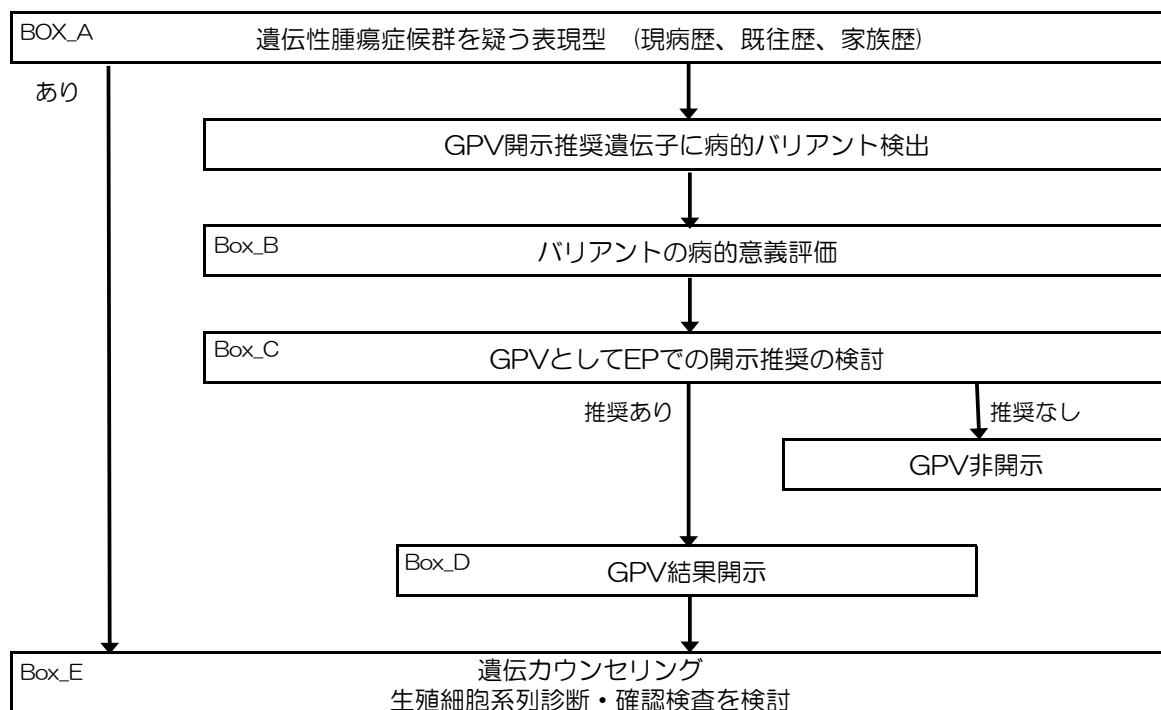


図1 腫瘍細胞と血液を対象としたがん遺伝子パネル検査（マッチドペア検査）における GPV への対応

臨床所見から遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、遺伝医療部門へのコンサルテーションを考慮する（Box_A）。がん遺伝子パネル検査でGPVが同定された場合、公的データベースなど参照し、最新のエビデンスに基づき同定されたバリエーションの病的意義を評価する（Box_B）。エキスパートパネルで同定されたGPVの開示推奨を判断する（Box_C）。開示推奨GPVは、担当医もしくは医療機関の手順で規定される医師が患者に開示する（Box_D）。遺伝カウンセリング担当者は、GPVが同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリングを提供する（Box_E）。

EP: エクスパートパネル

GPV: germline pathogenic variant

2) 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル (T-only) 検査における PGPV への対応指針 20250206 改訂版

1. 前文

本運用指針は、T-only 検査の結果、GPV であれば開示推奨となる遺伝子に PGPV が認められた際、結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。その目的は、当該患者およびその血縁者に対し、腫瘍発症リスクに応じた適切な遺伝医療を提供することにある。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。むしろ各医療機関は、本運用指針を参考に、基準を明確に持つ必要があるとともに、開示推奨遺伝子の GPV に対し適切な遺伝医療が提供できるよう、各医療機関もしくは他医療機関との連携による体制を構築することが求められる。

なお、がん遺伝子パネル検査は遺伝学的検査の代替ではなく、検出されたバリエーションが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示推奨でないと判断された場合も、がん遺伝子パネル検査では同定困難な GPV の存在が否定されたわけではないことに注意が必要である。臨床所見等から遺伝性腫瘍症候群が疑われた場合には、がん遺伝子パネル検査の結果に関わらず、臨床的に想定される疾患・遺伝子に対する遺伝学的検査を提案する。

2. 検査前に考慮すべき事項 (図2 Box_A)

がん遺伝子パネル検査を予定する担当医は、現病歴、既往歴、家族歴に加え、身体所見、病理所見等、遺伝性腫瘍症候群の臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族集積性といった一般的な遺伝性腫瘍症候群の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍症候群に関連する表現型が認められ、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝医療部門へのコンサルテーションが推奨される。

3. PGPV 開示推奨遺伝子

GPV であることが確認された場合、実際にサーベイランスや予防的治療などの対応が可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、PGPV 開示推奨遺伝子リストなどを参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. バリアントの病的意義評価（図2 Box_B）

がん遺伝子パネル検査の主目的は体細胞の病的バリアントに基づいた薬剤選択であり、当該検査報告書に記載される病原性判断に加え、COSMIC 等の体細胞病的バリアント DB に基づく C-CAT 報告書での評価などが参考にされる。生殖細胞系列のバリアント病的意義の評価の標準は ACMG/AMP ガイドライン（DOI: 10.1038/gim.2015.30）であり、ClinVar、MGeND 等の公的 DB における生殖細胞系列での評価なども参考にする。この際、表現型（現病歴、既往歴、家族歴を含む）との比較も参考になる

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される遺伝子の、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、このほかに、コピー数異常（Copy Number Variation, CNV）も検出されうるが、バリアントアレル頻度による評価ができない場合には、本フローの対象としない（「6.バリアントアレル頻度」参照）。Loss に関する生殖細胞系列確認検査が実施可能な場合には、遺伝子ごとの推奨度にもとづいて開示を検討することは妨げない。

5. アレル頻度によらず生殖細胞系列検査を推奨する特定の遺伝子（図2 Box_C）

BRCA1, *BRCA2* については VAF が低値であっても GPV である可能性も報告されており、生殖細胞系列検査を考慮する。

なお、がん遺伝子パネル検査で用いられる解析手法では、大きな挿入・欠失や深部のイントロン配列における GPV 同定が困難な場合があり、臨床的所見遺伝性乳癌卵巣癌が疑われる場合には薬事承認された遺伝学的検査を考慮する（「11.生殖細胞系列確認検査」参照）。

6. バリアントアレル頻度（VAF）（図2 Box_D）

がん遺伝子パネル検査で閾値以上の VAF をもって同定された病的バリエーションが GPV である可能性に関するデータが報告されており (Annal Oncol 2023 34:215)、その際、同定された病的バリエーションが GPV である割合は遺伝子により異なることが示されている。本指針では当該データに基づき VAF が 30% (一塩基置換) もしくは 20% (挿入/欠失) の場合に GPV となる割合が 5% 以上と想定される遺伝子について、病的バリエーションを PGPV 開示推奨遺伝子とする (別添: GPV/PGPV 開示推奨遺伝子リスト)。この際、一部の遺伝子 (*APC*, *CDKN2A*, *PTEN*, *RB1*, *TP53*) では発症年齢 30 歳未満発症 (*APC* については大腸ポリポース発症) の条件付きとする。

VAF の情報は、一塩基置換や小さな欠失・挿入などのバリエーションが GPV であるかの推定に利用可能であるが、CNV で VAF 情報が得られない場合は評価ができないことから本フローの対象とはしない。

T-only 検査に用いられた病理組織検体における腫瘍細胞割合 (purity assessment) が高値の場合には、体細胞由来の病的バリエーションであっても、野生型アレルの消失やバリエーションアレルの増幅により見かけ上高 VAF となる可能性がある。特に腫瘍抑制遺伝子の場合には、体細胞由来でも腫瘍細胞割合と同程度の値まで示すことがある。一方、腫瘍細胞割合が低値の場合、VAF 30% 未満であっても GPV の可能性を考慮する。たとえば腫瘍細胞割合 20% の場合、片アレルの体細胞由来病的バリエーションであれば VAF は 10% と予想されるため、臨床所見から遺伝性腫瘍症候群が疑われ、その原因となり得る遺伝子に 30% 近い VAF で病的バリエーションが認められた場合には、開示推奨の検討対象となり得る。

7. エキスパートパネルでの検討 (図 2 Box_E)

PGPV 開示推奨遺伝子に病的バリエーションが検出された場合、エキスパートパネルにて PGPV としての開示推奨について検討する。原則として遺伝カウンセリング担当部門における生殖細胞確認検査が考慮されるが、治療方針決定もしくは薬剤適応判定のための遺伝学的検査が保険適用となっている遺伝子については、診療担当科における遺伝学的検査の実施についても検討する。

TP53 や大腸癌での *APC*、サルコーマにおける *RB1* など腫瘍細胞において高頻度に病的バリエーションが検出される遺伝子や、*STK11* など GPV であった場合には、

何らかの表現型を現に有している可能性が高い遺伝子については、対応する遺伝性疾患に関する表現型を専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系列確認検査を提示する。

8. 結果開示（図2 Box_F）

エキスパートパネルにて開示推奨となったPGPVに対し、担当医もしくは医療機関の手順で規定される医師が結果を開示する。診療担当医から結果を説明する際、必要に応じて遺伝カウンセリング担当者の同席などを求める。

遺伝カウンセリングと生殖細胞系列確認検査の提示のため、遺伝カウンセリング担当部署へのコンサルテーションを行う。必要に応じて、家族の同席を推奨する。

9. 遺伝カウンセリングと生殖細胞系列確認検査の提示（図2 Box_G）

遺伝カウンセリング担当者は、PGPV が同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリングを提供するとともに、GPV 確認のための遺伝学的検査を提示する。提示された遺伝学的検査を患者が受検するかどうかについては、検査によって遺伝性腫瘍症候群であることが確認された場合に、それによって患者本人やその家族にもたらされる影響について、本人らが十分に理解したうえで決定される必要がある。そのため、遺伝学的検査は十分な遺伝カウンセリングを経てなされなければならない。

PGPV に対する確認検査として一般にはシングルサイト検査が提案されるが、保険診療で実施可能な遺伝学的検査（例えば卵巣がん症例に対するBRACAnalysis 診断システム）が適応可能で、かつ未実施の場合には単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査も考慮される。またがん遺伝子パネル検査の実施以前に遺伝医療部門へのコンサルテーションが実施された場合（Box_A からのフロー）には、がん遺伝子パネル検査でPGPV が検出される可能性も考慮の上、単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査の実施を検討する。遺伝学的検査の実施については、日本医学会『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』を参照する

がん遺伝子パネル検査で用いられる解析手法の限界として、大きな挿入・欠失やイントロン配列に対する検出感度が低いことが挙げられる。このため、がん遺伝子パネル検査で PGPV が同定されなかった場合のほか、PGPV として同定された病

的バリエーションが GPV でなかった場合にも PGPV としたものが second hit である可能性などを考慮し、臨床所見などを踏まえて追加の遺伝学的検査の提案を考慮する。

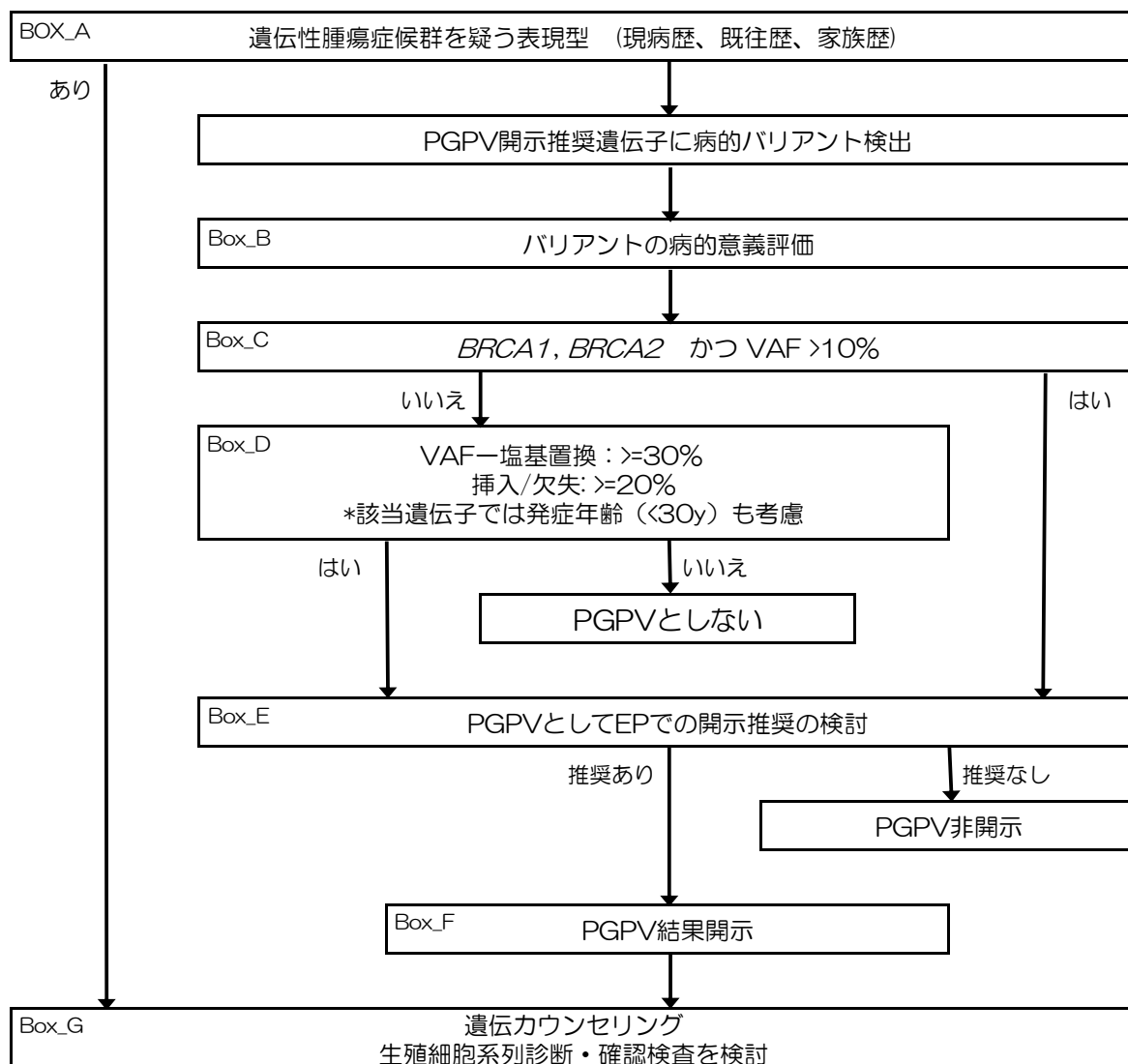


図2 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル (T-only) 検査におけるPGPV への対応

臨床所見から遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、遺伝医療部門へのコンサルテーションを考慮する (Box_A)。がん遺伝子パネル検査でPGPVが同定された場合、公的データベースなど参照し、最新のエビデンスに基づき同定されたバリアントの病的意義を評価する (Box_B)。当該遺伝子がBRCA1もしくはBRCA2でVAFが10%以上の場合にエキスパートパネルでの検討対象とする (Box_C)。その他のPGPV開示推奨遺伝子についてはバリアントの種類 (ー塩基置換/挿入欠失)、VAF、年齢を考慮し、エキスパートパネル開示推奨を判断する (Box_D)。エキスパートパネルでは同定されたPGPVの開示推奨を判断する。GPVであった場合に何らかの表現型を有している可能性が高い遺伝子では、臨床所見も参照する (Box_E)。担当医もしくは医療機関の手順で規定される医師がPGPVを患者に開示する (Box_F)。遺伝カウンセリング担当者は、PGPVが同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリング、GPV確認のための遺伝学的検査を提示する (Box_G)。

EP: エクスパートパネル

GPV: germline pathogenic variant

PGPV: presumed germline pathogenic variant

VAF: variant allele frequency

3) 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル (LiquidBx) 検査における PGPV への対応指針 20250206 改訂版

1. 前文

本運用指針は、LiquidBx 検査の結果、GPV 開示推奨遺伝子に病的バリエーションが認められた際、PGPV として結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。その目的は、当該患者およびその血縁者に対し、腫瘍発症リスクに応じた適切な遺伝医療を提供することにある。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。むしろ各医療機関は、本運用指針を参考に、開示基準を明確にしておく必要があるとともに、開示推奨遺伝子の GPV に対し適切な遺伝医療が提供できるよう、各医療機関もしくは他医療機関との連携による体制を構築する必要があると求められる。

なお、がん遺伝子パネル検査は遺伝学的検査の代替ではなく、検出されたバリエーションが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示推奨でないとは判断された場合も、がん遺伝子パネル検査では同定困難な GPV の存在が否定されたわけではないことに注意が必要である。臨床所見等から遺伝性腫瘍症候群が疑われた場合には、がん遺伝子パネル検査の結果に関わらず、臨床的に想定される疾患・遺伝子に対する遺伝学的検査を提案する。

2. 検査前に考慮すべき事項 (図3 Box_A)

がん遺伝子パネル検査を予定する担当医は、現病歴、既往歴、家族歴に加え、身体所見、病理所見等、遺伝性腫瘍症候群の臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族集積性といった一般的な遺伝性腫瘍症候群の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍症候群に関連する表現型が認められ、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝医療部門へのコンサルテーションが推奨される。

3. PGPV 開示推奨遺伝子

GPV が認められた場合、開示推奨遺伝子ではあっても、実際にサーベイランスや予防的治療などの対応が可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、GPV 開示推奨遺伝子リスト（表1）などを参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. バリアントの病的意義評価（図3 Box_B）

がん遺伝子パネル検査の主目的は体細胞の病的バリアントに基づいた薬剤選択であり、当該検査報告書に記載される病原性判断に加え、COSMIC 等の体細胞病的バリアント DB に基づく C-CAT 報告書での評価などが参考にされる。生殖細胞系列のバリアント病的意義の評価の標準は ACMG/AMP ガイドライン（DOI: 10.1038/gim.2015.30）であり、ClinVar、MGeND 等の公的 DB における生殖細胞系列での評価なども参考にする。この際、表現型（現病歴、既往歴、家族歴を含む）との比較も参考になる

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される遺伝子の、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、このほかに、CNV も検出されうるが、 VAF の評価ができない場合には、本フローの対象としない。Loss に関する生殖細胞系列確認検査が実施可能な場合には、遺伝子ごとの推奨度にもとづいて開示を検討することは妨げない。

5. バリアントアレル頻度(VAF)（図3 Box_C）

なお腫瘍組織を対象とするがん遺伝子パネル（T-only）検査では、PGPV として認められたバリアントが GPV である確率が VAF と相関していること、またその相関の値は遺伝子により異なることが示されている（Annal Oncol 2023 **34**: 215）。一方、LiquidBx 検査において認められた PGPV が GPV である確率や、その際の VAF との相関についての詳細は限られている（J Clin Oncol 2018 **36**: 3458, NPJ Precis Oncol 2023; 7(1): 76）。このため、本指針では VAF が 30% 以上（一塩基置換、挿入/欠失とも）で認められた病的バリアントを PGPV とし、その開示を検討するフローを提示するが、今後 LiquidBx 検査からの GPV 同定に関する知見が集積することにより変更される可能性があることに留意する。

なお、LiquidBx 検査ではクローン性造血の可能性についても考慮が必要である（6.クローン性造血関連遺伝子を参照）。また臨床的に GPV の存在が疑われる遺伝子に低頻度の VAF で病的バリエーションが認められる場合、モザイクの可能性についても検討する。

6.クローン性造血関連遺伝子（図3 Box_D）

LiquidBx 検査では腫瘍細胞のほか非腫瘍性細胞由来の DNA における遺伝子変化も同定され、特にクローン性造血（Clonal Hematopoiesis, CH）の病態を伴う場合には CH で生じている病的バリエーションが GPV として同定される可能性が指摘されている。CH は加齢とともに増加するとされているが（*Nat Med* 2021 27: 1921）、化学療法なども修飾因子となる可能性がある。CH で認められる病的バリエーションは多くの場合低 VAF であるが、*TP53* などでは 50%を超える VAF で認められるケースも報告されている。ただし単回の LiquidBx 検査結果では GPV と CH の区別は容易ではなく、また遺伝学的確認検査でも判定困難となる可能性もある。CH 関連遺伝子で CH の可能性が疑われた場合には、血液を用いた遺伝学的検査での病的バリエーションアレル頻度も参考にし、必要に応じて血液以外の試料（爪や毛髪など）を用いる確認検査についても考慮する。

7. エキスパートパネルでの検討（図3 Box_E）

GPV 開示推奨遺伝子に病的バリエーションが検出された場合、エキスパートパネルにて PGPV としての開示推奨について検討する。

APC, *NF1*, *PTEN*, *RB1*, *STK11* などの遺伝子は、腫瘍細胞において高頻度に病的バリエーションが検出されるもののうち、仮にこれらが GPV であった場合、何らかの表現型を現に有している可能性が高い。これら GPV であった場合には、何らかの表現型を現に有している可能性が高い遺伝子については、対応する遺伝性疾患に関する表現型を専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系列確認検査を提示する。

TP53 などクローン性造血に関わる遺伝子の場合には、その可能性についても検討除外する。原則として遺伝カウンセリング担当部門における生殖細胞確認検査が考慮されるが、治療方針決定もしくは薬剤適応判定のための遺伝学的検査が保険適

用となっている遺伝子については、診療担当科における遺伝学的検査の実施についても検討できる。

8. 結果開示（図3 Box_F）

エキスパートパネルにて開示推奨となったPGPVに対し、診療担当医もしくは医療機関での手順で規定される医師が結果を開示する。診療担当医から結果を説明する際、必要に応じて遺伝カウンセリング担当者の同席などを求める。

遺伝カウンセリングと生殖細胞系列確認検査の提示のため、遺伝カウンセリング担当部署へのコンサルテーションを行う。必要に応じて、家族の同席を推奨する。

9. 遺伝カウンセリングと生殖細胞系列確認検査の提示（図3 Box_G）

遺伝カウンセリング担当者は、PGPV が同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリングを提供するとともに、GPV 確認のための遺伝学的検査を提示する。提示された遺伝学的検査を患者が受検するかどうかについては、検査によって遺伝性腫瘍症候群であることが確認された場合に、それによって患者本人やその家族にもたらされる影響について、本人らが十分に理解したうえで決定される必要がある。そのため、遺伝学的検査は十分な遺伝カウンセリングを経てなされなければならない。

PGPV に対する確認検査として一般にはシングルサイト検査が提案されるが、保険診療で実施可能な遺伝学的検査（例えば卵巣がん症例に対するBRACAnalysis 診断システム）が適応可能で、かつ未実施の場合には単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査も考慮される。またがん遺伝子パネル検査の実施以前に遺伝医療部門へのコンサルテーションが実施された場合（Box_A からのフロー）には、がん遺伝子パネル検査でPGPV が検出される可能性も考慮の上、単一遺伝子もしくは疾患に対する遺伝学的検査の実施を検討する。遺伝学的検査の実施については、日本医学会『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』を参照する

がん遺伝子パネル検査で用いられる解析手法の限界として、大きな挿入・欠失やイントロン配列に対する検出感度が低いことが挙げられる。このため、がん遺伝子パネル検査でPGPV が同定されなかった場合のほか、PGPV として同定された病的バリエーションがGPV でなかった場合にもPGPV としたものがsecond hit である

可能性などを考慮し、臨床所見などを踏まえて追加の遺伝学的検査の提案を考慮する。

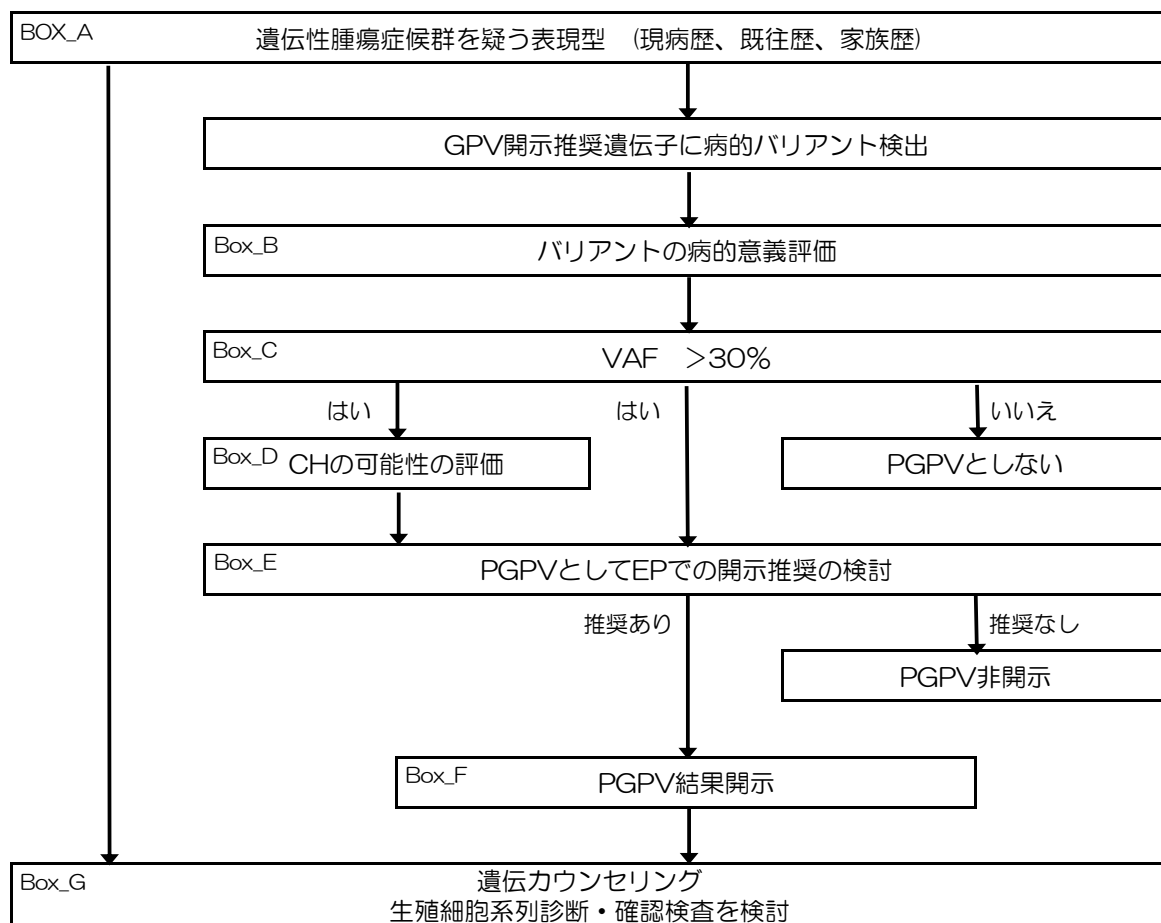


図3 血中循環腫瘍 DNAを対象としたがん遺伝子パネル (LiquidBx) 検査におけるPGPVへの対応

臨床所見から遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査の実施に関わらず、遺伝医療部門へのコンサルテーションを考慮する (Box_A)。がん遺伝子パネル検査 (LiquidBx) でGPV開示推奨遺伝子が同定された場合、公的データベースなど参照し、最新のエビデンスに基づき同定されたバリアントの病的意義を評価する (Box_B)。当該バリアントがVAF30%以上で同定されている場合に、エキスパートパネルでの検討対象とする (Box_C)。その際、クローン性造血の可能性について臨床所見を含めて考慮する (Box_D)。エキスパートパネルでは同定されたPGPVの開示推奨を判断する。GPVであった場合に何らかの表現型を有している可能性が高い遺伝子では、臨床所見も参照する (Box_E)。担当医もしくは医療機関の手順で規定される医師がPGPVを患者に開示する (Box_F)。遺伝カウンセリング担当者は、PGPVが同定された患者および家族等に対し、必要な情報の提供と遺伝カウンセリング、GPV確認のための遺伝学的検査を提示する (Box_G)。

CH: clonal hematopoiesis

EP: エクスパートパネル

GPV: germline pathogenic variant

PGPV: presumed germline pathogenic variant

VAF: variant allele frequency

がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 開示推奨遺伝子

表4 がん遺伝子パネル検査におけるGPV/PGPV 開示推奨遺伝子リスト

Gene	疾患名*	本邦診療ガイドライン/ ガイドブック/手引きでの記載	T-only PanelでのPGPV開示推奨	備考
ALK	NEUROBLASTOMA, SUSCEPTIBILITY TO, 3: NBLST3			
APC	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1: FAP1	✓	✓	原則大腸ポリープ発症30歳未満で開示推奨
ATM	BREAST CANCER, FAMILIAL	✓	✓	
AXIN2	OLIGODONTIA-COLORECTAL CANCER SYNDROME: ODCRCS	✓		
BAP1	TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 1: TPDS1	✓	✓	
BRCA1	BREAST CANCER, FAMILIAL	✓	✓	
BRCA2	BREAST CANCER, FAMILIAL	✓	✓	
BRCA1	BREAST CANCER, FAMILIAL	✓	✓	
CDK3	HYPERPARATHYROIDISM, FAMILIAL ISOLATED PRIMARY: FIHP			
CDH1	DIFFUSE GASTRIC AND LOBULAR BREAST CANCER SYNDROME: DGLBC	✓		
CDK4	MELANOMA, CUTANEOUS MALIGNANT, SUSCEPTIBILITY TO, 3: CMM3			
CDKN2A	MELANOMA-PANCREATIC CANCER SYNDROME	✓	✓	原則30歳未満発症例で開示推奨
CHEK2	TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 4: TPDS4	✓	✓	
CTNNA1	-			
DICER1	GOITER, MULTINODULAR 1, WITH OR WITHOUT SERTOLI-LEYDIG CELL TUMORS; MNG PLEUROPULMONARY BLASTOMA: PPB	✓	✓	
EGFR	LUNG CANCER			
EGLN1	-			
EPAS1	-			
EPCAM	LYNCH SYNDROME 8: LYNCH8	✓		
FH	HEREDITARY LEIOMYOMATOSIS AND RENAL CELL CANCER: HLRCC	✓	✓	
FLCN	BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME 1: BHD1	✓	✓	
GREM1	POLYPOSIS SYNDROME, HEREDITARY MIXED, 1: HMPS1	✓		
H0XB13	PROSTATE CANCER, HEREDITARY, 9: HPC9	✓		
HRAS	COSTELLO SYNDROME: CSTLO			
KIF1B	NEUROBLASTOMA, SUSCEPTIBILITY TO, 1: NBLST1			
KIT	GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: GIST			
MAX	PHEOCHROMOCYTOMA, SUSCEPTIBILITY TO	✓		
MBO4	MELANOMA, UVEAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1: UVM1			
MC1R	MELANOMA, CUTANEOUS MALIGNANT, SUSCEPTIBILITY TO, 5: CMM5			
MEN1	MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE I: MEN1	✓		
MET	RENAL CELL CARCINOMA, PAPILLARY, 1: RCCP1	✓		
MTF	MELANOMA, CUTANEOUS MALIGNANT, SUSCEPTIBILITY TO, 8: CMM8			
MLH1	LYNCH SYNDROME 2: LYNCH2	✓	✓	
MSH2	LYNCH SYNDROME 1: LYNCH1	✓	✓	
MSH3(bi)	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 4: FAP4	✓		
MSH6	LYNCH SYNDROME 5: LYNCH5	✓	✓	
MUTYH(bi)	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 2: FAP2	✓	✓	
NF1	NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I: NF1	✓	✓	
NF2	SCHWANNOMATOSIS, VESTIBULAR: SWNV	✓		
NRAS	NOONAN SYNDROME 6: NS6			
NTHL1(bi)	FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 3: FAP3	✓		
PALB2	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 5: BROVCA5	✓	✓	
PDGFRA	GIST-PLUS SYNDROME: GISTPS			
PMS2	LYNCH SYNDROME 4: LYNCH4	✓	✓	
POLD1	COLORECTAL CANCER SUSCEPTIBILITY TO, 10: CRC10	✓	✓	
POLE	COLORECTAL CANCER SUSCEPTIBILITY TO, 12: CRC12	✓	✓	
POT1	TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 3: TPDS3			
PTCH1	BASAL CELL NEVUS SYNDROME 1: BCNS1			
PTEN	COWDEN SYNDROME 1: CWS1	✓	✓	原則30歳未満発症例で開示推奨
RAD51C	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 3: BROVCA3	✓	✓	
RAD51D	BREAST-OVARIAN CANCER, FAMILIAL, SUSCEPTIBILITY TO, 4: BROVCA4	✓	✓	
RB1	RETINOBLASTOMA: RB1	✓	✓	原則30歳未満発症例で開示推奨
RET	MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIA MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIB	✓	✓	
RNF43	SESSILE SERRATED POLYPOSIS CANCER SYNDROME: SSPCS			
SDHA	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 5: PPGL5	✓	✓	
SDHAF2	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 2: PPGL2	✓		
SDHB	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 4: PPGL4	✓	✓	
SDHC	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 3: PPGL3	✓		
SDHD	PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA SYNDROME 1: PPGL1	✓		
SMAD4	JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME: JPS	✓		
SMARCA4	RHABDOID TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 2: RTPS2			
SMARCB1	RHABDOID TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME 1: RTPS1			
STK11	PEUTZ-JEGHERS SYNDROME: PJS	✓		
SUFU	MEDULLOBLASTOMA PREDISPOSITION SYNDROME			
TERF	LEUKEMIA, ACUTE MYELOID: AML			
TMEM127	PHEOCHROMOCYTOMA, SUSCEPTIBILITY TO	✓		
TP53	LI-FRAUMENI SYNDROME: LFS	✓	✓	原則30歳未満発症例で開示推奨
TSC1	TUBEROUS SCLEROSIS 1: TSC1	✓		
TSC2	TUBEROUS SCLEROSIS 2: TSC2	✓	✓	
VHL	VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: VHL	✓	✓	
WT1	WILMS TUMOR 1: WT1	✓		

* OMIM An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders Updated August 22nd, 2025 (omim.org) より

bi: 両アレル (bi-allelic) の病的バリエーションと考えられる場合のみ

GPV: germline pathogenic variant

PGPV: presumed germline pathogenic variant

注) 非腫瘍性疾患原因遺伝子は記載していない。