

1. はじめに（本ガイダンスをまとめるにあたって）

次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の臨床への実装が着実に進んでいる。希少疾患分野においては、これまで診断のつかなかった患者に対して、疾患原因である遺伝子変異を特定することが可能となりつつある。がんゲノム分野では、包括的ゲノムプロファイリング検査による多数の遺伝子の情報に基づき、高い治療効果を期待できる治療法を選択する診療が実現していることを踏まえると、今後は希少疾患分野においても、次世代シーケンサーを用いた検査法が臨床実装され、Personal Medicine, Precision Medicine の時代が到来することに疑いはない。未診断疾患あるいは診断困難な希少疾患と考えられる患者に対する網羅的遺伝子解析は、疾患の確定診断のための検査として将来的に中心的な位置づけを占めると考えられる。

がんゲノム分野においてはゲノム解析の主たる目的は治療に有効な抗がん剤の選択にある。現在はがん遺伝子パネルを用いた解析が主流であり、治療反応性と関連のある数十～数百の遺伝子について高深度で読みだし、検出されたバリエーションから治療に有用な抗がん剤の選択が行われる。臨床的意義付けを行うにあたり、各遺伝子バリエーションの治療反応性のエビデンスをまとめるだけではなく、臨床試験情報、薬事承認情報等の情報の提示も重要である。一方において、希少疾患分野においてはゲノム解析の目的は疾患の確定診断にある。患者から検出される多数の生殖細胞系列バリエーションから疾患を惹起する1つないし2つのバリエーションに絞り込むことが求められる。比較的頻度の高い疾患についても新規疾患原因遺伝子が次々と同定されるため、限られた遺伝子を標的としたパネル解析を繰り返し使用するよりも、全ゲノムを網羅的にスクリーニングする方法が世界的な潮流である。解析の結果、患者の疾患原因の候補として多数のバリエーションが示されるが、最終的な原因を決める際には患者の臨床症状と一致するかを十分に検討しなければならない。

上述のように、希少疾患におけるバリエーションの解析に際して、全ゲノムないしエクソームを対象とする網羅的手法の場合には、診断に際し探索的な要素も含むことから、その結果の臨床的意義付けにおいて特殊な配慮を要する。このため、希少疾患のバリエーションの「臨床的意義付け」において必要とされるプロセスおよびデータベースがもつべき特性について多角的立場から検討を行い、希少疾患分野の医療現場において質が担保された網羅的遺伝子解析を運用する際の推奨事項として、本ガイダンスを取りまとめた。また、次世代シーケンサーによる解析が従前の検査と異なる発展中の新規技術であること、さらなるバリエーションデータの蓄積に際して一定の質の担保が重要と考えられることから、本ガイダンスにおいては精度保証に向けて参考とすべき事項についても記載している。これらはいずれも、検査機器メーカー等が次世代シーケンサーを利用した検査システムを開発・承認申請する際に考慮すべき事項も含んでいる。

最新の検査技術を臨床へ実装するにあたり、患者の利益が最大限となるよう本ガイダンスを活用し、希少疾患を対象とする網羅的遺伝子解析による医療の質を保証されたい。

2. 次世代シーケンサーを使用した検査に関する留意事項

2.1. 次世代シーケンサーを使用した検査システムの流れと主な管理の考え方

さまざまな学会・研究会等が次世代シーケンサーを使用した検査の精度管理について言及している。次世代シーケンサーを使用する検査は、①各種サンプル（血液、唾液等）からDNAを抽出する工程、②さまざまなキットを用いてDNAから全ゲノム領域・エクソーム領域・ターゲットとする領域などを濃縮し、次世代シーケンサーに対応するライブラリを作成する工程、③次世代シーケンサーを用いて生データ（fastq ファイル）を作成する工程、④生データ（fastq ファイル）をマッピングし、バリエーションを検出しリスト（vcf ファイル）を作成する *in silico* の工程、⑤得られたバリエーション群にさまざまな情報を付与（アノテーション）し、結果を解釈する工程の5つ

に分類される。①の DNA を抽出する工程に関しては従来の遺伝学的検査と同様の扱いが求められるため、日本臨床検査標準協議会の遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル等を参照されたい。②のライブラリの作成における工程では、各種機器を製造するメーカーによりライブラリ作成におけるチェックポイントで検体のクオリティチェックが求められるため、マニュアルに従い確認を行う。③次世代シーケンサーの定期的なメンテナンスについては各機器のマニュアルに従った保守点検を実施する。④の生データから解釈可能な vcf ファイルを得るまでには、さまざまなツールが利用される。パイプラインの一例として Broad Institute が提唱する GATK (Genome Analysis ToolKit) Best practice 等が知られているが、これに限るものではない。さまざまな解析ソフト、ツールを用いることが可能だが、解析の際に使用したソフト名、バージョン等を管理すべきである。⑤のアノテーションおよび結果の解釈については各論で記載する。

遺伝学的検査に使用する次世代シーケンサーについては、ヒトゲノム標準試料 (例えば、NA12878) を使用した解析等によりターゲットとなる遺伝子領域の 95%以上においてカバレッジが確保されていることが望ましい。求められる深度については検査手法や目的により異なってくるため、適切な深度が確保されるように設計されていることを確認すべきである。ヒトゲノム標準試料は現状では米国で作成された標準試料 (NA12787 等) が入手可能であるが、日本人由来の標準試料を用いてバリエーション検出精度を確認することも有用である。

2.2. 臨床検査室における精度管理

遺伝学的検査を行う検査室には、コンタミネーションの防止など高度な管理が求められる。標準操作手順書、作業日誌等の整備が必要である。次世代シーケンサーの精度管理として、各機器のマニュアルに従い、保守管理を定期的に行う。外部精度管理調査に参加して、自施設の検査の質を把握しておくことが望まれる。

2.3. 臨床的意義付け (解釈) のためのデータベース (知識ベース) の選択

希少疾患分野において使用するデータベースは臨床症状を対象とし、治療薬を対象とするがんゲノム分野とは特性が異なるが、数多くのバリエーション・変異情報が収載された信頼できるデータベースの利用が非常に有用であり、日々データが蓄積し更新されていく点は共通である。データベースの選択に際しては、データベースの量と質の両面からの評価が重要であり、収載されるデータ量のみならず、どのようなデータが登録されているか、登録されたデータと臨床的な意義がどのように結びつけられているのかを確認しなければならない。

2.4. 報告書について

遺伝学的検査においては、検査の依頼から結果の活用まで複数名のステークホルダーが存在する。報告書の作成においては、いずれのステークホルダーにも理解可能な内容と特定のステークホルダーにのみ有意義な内容に区分し、記載する。また、希少疾患分野に通暁し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析について技術的な知識を有する医師が報告書作成のプロセスに関与すべきである。

遺伝学的検査のみでは、臨床的に有用な情報が得られないこともある。主治医は報告書の内容と患者の病像・臨床像に矛盾がないことを必ず確認すべきである。必要時には専門家の判断を仰ぐことも重要である。

とくに慎重な対応を要する事項として、病原性かどうか判定不能なバリエーション (VUS : variant of uncertain significance) がある。バリエーションの病原性を過剰に高く判断することは患者に不安を与えることにつながるため、十分な科学的合理性が認められるか慎重に判断すべきである。

2.5. スタッフの教育

網羅的遺伝子解析は急速な発展を遂げつつある分野であるため、解析に関わるすべてのスタッフに対して定期的な教育を行い最新の知見を提供すべきである。

2.6. ハードウェア・ソフトウェアの取扱い

網羅的遺伝子解析は、コンピューターのハードウェア・ソフトウェアの使用を前提としている。ハードウェア・ソフトウェアともに日々急速な進歩を遂げており、陳旧化した機器、ソフトウェアのバージョンを固定して使うことは患者の恩恵とはならない。そこで、標準物質やコントロールデータの使用、施設間の双方向のバリデーション等の内部精度管理・外部精度管理などの方法を用いて、ハードウェア・ソフトウェアの質の保証を行うことが推奨される。

2.7. データ蓄積とシェアリング

検査の普及により膨大なゲノム解析データとそれに付随する臨床情報が生み出される。これらの実臨床データは将来的な診断、治療のエビデンスのもととなるものであり、広く収集し、蓄積・共有していくことが望ましい。解釈結果はエビデンスの蓄積により変わりうるものであることに留意されたい。

3. 希少疾患における胚細胞変異の解釈に関わるガイダンス

未診断疾患あるいは診断困難な希少疾患と考えられる患者に対する確定診断への糸口として実施される網羅的遺伝子解析は、現在のところ研究ベースで行われているが、医療実装も検討されている。網羅的遺伝子解析では参照配列とは異なるアレルをもつバリエーションが多数検出され、その解釈にはデータベースによるフィルタリングが必須である。一般集団を対照データとした頻度情報によるフィルタリングの他、疾患特異的データベースを活用することで診断効率および精度の向上が見込まれる。本ガイダンスは、未診断や診断困難希少疾患に対して網羅的遺伝子解析を行った際にどのような解釈がなされるべきか、またその際に利用可能な質の高いデータベースはどのようなものであるべきかについて記載したものである。

3.1. 臨床的解釈の妥当性

未診断疾患や診断困難希少疾患の患者における次世代シーケンサーを使用した網羅的遺伝子解析は、検出される多くのバリエーションから真に疾患の原因となるバリエーションを特定し、診断に結びつけることを目的として実施される。希少疾患では多数の新規のバリエーションを評価することが必要だが、新規バリエーションの情報は不足しておりエビデンスに基づく評価や解釈はきわめて困難である。

2015年に日本人のバリエーションデータベースとして Integrative Japanese Genome Variation Database (iJGVD) が公開され、対照データとして利用可能となり、解析精度が飛躍的に向上した。一方で、不完全浸透のため家族歴と完全に一致しない病原性バリエーションや同一バリエーションでも多彩な表現型を呈するバリエーションも数多く発見されており、画一的な解釈は困難である。検出されたバリエーションが病原性であるかどうかを判断するためには過去の論文報告等が有用である。

3.2. 臨床的解釈のプロトコル構築

診断のために必要となる臨床的解釈をどのようなプロセスをもとに行うかについて定めたプロトコルを作成・共有し、標準化する必要がある。各検査機関により最終的に発行される報告書は、記載内容に差異が生じる可能性があるが、主治医が正しく理解できるように明確に方針を定めるべきである。また検査機関側も連携する主治医に対して結果報告の範囲を明示することが望ましい。

3.3. 臨床的解釈の実施者について

臨床的解釈を行う際のエビデンスとなる、既報の論文、あるいはそれらのデータを収載した「疾患ゲノムデータベース」の整備が国内外、公的あるいは商用ベースで進められている。「疾患ゲノムデータベース」とは、バリエーションと臨床診断（病名）に関する情報を整理したデータベースである。臨床的解釈の実施者はこれらのデータベースを活用し、結論を導くことができる適切な専門家であることが求められる。つまり最新の各情報リソースの性質や限界を

よく理解したうえで、適切な情報を利用し、遺伝子バリエーションについて適切に臨床的解釈を行うとともに、バリエーションの病原性を過剰に高く評価しないように注意を払う必要がある。

3.4. 臨床的解釈の実施

(1) 解釈に有用なデータベースの選定

遺伝子バリエーションの臨床的解釈には、主に疾患（病名）とバリエーションを結びつける「疾患ゲノムデータベース」と臨床所見がない人のバリエーションおよびその頻度情報を集積した「一般集団データベース」が使用される。「疾患ゲノムデータベース」については、臨床的解釈に係る信頼性の高いデータベースを使用すべきであり、下記の項目が明確に記載された標準操作手順書（SOP）が存在するデータベースを使用することが推奨される。

① データベースの運用体制

データベースの運用体制として SOP が公開されていることが必要である。バリエーション情報が変更されることも含まれるため、データ登録日、更新日を記録していることが必要である。

② セキュリティの確保

データベースの全体的な安定性および構築には、データの関連付けを確実に維持する必要がある。全ての日本の関係法令（保護された健康情報、患者プライバシー、ヒトを対象とする研究、およびデータセキュリティに関する改正個人情報保護法およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を含む）を遵守し、個人情報および保護された健康情報における機密保持およびプライバシーを保証するための、セキュリティ対策を講じる必要がある。

③ キュレーション、バリエーション評価、および再評価システムの構築

データの品質保証のためのプロセスを明記し、データベースの運営機関においてデータのキュレーションが実施されていることが必要である。キュレーションの方法や、実施者の質などの実施体制が公開されていることが望ましい。また、誤った意義付けを行うリスクを回避するため、情報の定期的な更新がされていることが望ましい。

キュレーションにおいては、その変異がどの情報リソースに収録されたものか示されていることが重要であり、当該情報リソースにアクセス可能である必要がある。単報の症例報告、複数の施設からの報告、バリエーションの機能解析の有無、などの情報によりバリエーションの意義の信頼度が異なるため、根拠となる文献、研究名等が明記されていることが望ましい。バリエーションの評価分類として、病原性は **pathogenic, likely pathogenic, uncertain significance, likely benign, benign** の 5 つに分類されるが、具体的にどのようなプロセスで収録されたバリエーションを分類したのかを記載することが望ましい。

また、バリエーションや疾患名は誤認のないように統一された形式を取る必要があり、バリエーションは HGVS 形式等、疾患名は名称と OMIM 番号を記載する。

④ データの保存計画

データベースの各バージョンについて、完全なバックアップがとられていることが必要である。

⑤ 利益相反の公開

データベースに関与する研究者・技術者の利益相反が公開されていることが必要である。

(2) 変異予測プログラムの利活用

希少疾患におけるバリエーションの評価では、既報論文あるいはデータベースに収録されたバリエーションと同一座標のバリエーションが検出されることは少なく、報告のない新規のバリエーションを評価する必要がある。その方法の 1 つとして American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) が 2015 年に発表したガイドラインに準拠して実施することが挙げられる。このガイドラインではアレル頻度、発症者の家族情報、遺伝子の機能解析の有無など多方向からスコアリング付けに基づき、バリエーションの病原性を **pathogenic, likely pathogenic, uncertain significance, likely benign, benign** の 5 つに分類する方法が提唱されている。このようなバリエーションの病原性を予測するプログラムの結果は補助診断として参考に利用することが推奨されるが、直接的な確定診断の根拠とするべきではない。

(3) バリエント頻度と対照集団の使用

潜在的病原性を評価する際には、最初に対照集団または一般集団におけるバリエント頻度を考慮する。こうした頻度に関する情報は、人種を一致させた対照者データとして公的に入手可能な集団データベース、すなわち日本人においては東北メディカル・メガバンクの全ゲノム解析に基づく「日本人ゲノム多様性情報の統合されたデータベース (<https://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp/>)」を検索することにより評価する。

対照集団におけるアレル頻度が疾患で予測される以上に大きい場合は、稀なメンデル遺伝病の原因である可能性は低く、良性バリエントである強い裏付けとみなす。特に 3%を超える場合は、病原性は低いと判断する。

さらに、研究対象の疾患が年少時に 100% 発症する疾患である場合、バリエントが健康成人集団で見られることは良性バリエントであることの強いエビデンスとみなす。

別のデータベースにおける過去の文献でバリエントが病原性である、もしくは病原性の可能性が高いと判断されたとしても、アレル頻度基準から良性とみなされる場合には、当該バリエントを良性とみなす。

(4) 新規検出バリエントの種類ごとの具体的な評価手法

a. *de novo* バリエント

親の遺伝子型データが利用可能である場合に両親のいずれも当該バリエントを持たないことが示され、新生突然変異として発生したと考えられる *de novo* バリエントの場合は、患者の臨床症状が候補遺伝子と矛盾しない場合には病原性バリエントである可能性が高い。両親の陰性結果は、サンガー法、あるいはバリエント位置での十分数のリード深度によって確認されなければならない。

b. ヌルバリエント

ヌルバリエントとは、ナンセンスバリエント、フレームシフトバリエント、エクソン領域から±1 または 2 塩基にあるスプライシングに大きな影響を及ぼす部位にあるバリエント、開始コドン内のバリエント、および単一エクソンまたは複数エクソンの欠失を意味する。これらは転写欠如あるいは変異転写物のナンセンス変異依存分解機構による遺伝子産物の欠損につながることから、遺伝子機能を乱すと予測される。ヌルバリエントがみられ、疾患遺伝様式と一致するものに関しては病原性と考える。

常染色体優性遺伝疾患において、患者がヌルバリエントを有していて、患者の表現型が遺伝子と関連する疾患と合致し、関連性と一致する場合、かつ当該遺伝子の機能喪失非許容スコア (pLI スコア:

<http://exac.broadinstitute.org>) の値が 0.9 以上の場合は、患者の発症機序はハプロ不全である可能性が高い。なお、短縮型バリエントが、文献で病原性が確定している最も 3' 末端側の短縮型バリエントの下流に位置する場合、バリエントは切断されない可能性があり (このことは、予測される終止コドンが最後のエクソンで起きた場合、あるいは最後から 2 番目のエクソンの最後の 50 塩基対で起きた場合に特に当てはまる)、ナンセンス変異依存分解機構は予測されない。

c. スプライス部位のバリエント

±1 または 2 の基準スプライス部位におけるバリエントは、前記の「ヌルバリエント」の項目の記載の通り、転写欠如あるいは変異転写物のナンセンス変異依存分解機構による遺伝子産物の欠損につながり、遺伝子機能を乱すと想定される。一般に、±1 または 2 の基準スプライス部位にあるバリエントがあり、当該遺伝子の異常により予測される症状が患者の表現型に一致する場合は病原性とみなす。

上記以外のスプライス部位のバリエントは、エクソンが飛ばされるエクソンスキッピングや短縮、本来のスプライス部位以外でコンセンサス配列と類似した配列にスプライシングが起きるなど、アミノ酸配列の異常をきたすことがある。スプライシング変異がどの程度アミノ酸配列に影響を及ぼすか予測するソフトウェアを利用することは可能で

ある。コンピュータによるエビデンスからスプライシングに影響しうることが示唆された場合、もしくはその影響の疑いが生じた場合（例：バリエントがトランスにおいて劣性遺伝疾患の遺伝子における既知の病原性バリエントと共に生じた場合）、当該バリエントは、機能的な評価により影響の最終的評価が得られるまで、あるいは病原性の関与を否定するその他のエビデンスが得られるまで、意義不明として分類する必要がある。この影響が RNA またはタンパク質分析による機能解析によって裏付けられ、患者の表現型が妥当な特異度を伴って遺伝子の疾患関連性と一致した場合、そのバリエントは病原性とみなす。

d. ミスセンスのバリエント

頻度基準および de novo 基準を前述のように適用する。ミスセンスバリエントの病原性が特定不能である場合、以下の評価を実施する。

① 同一アミノ酸置換

異なるミスセンスバリエントであっても既知のミスセンスバリエントであっても病原性が既に報告されているミスセンスバリエントと同一のアミノ酸変化を来す場合、変化したアミノ酸配列により異常を来すことが考えられる。患者の表現型と既報の遺伝子変異に伴う疾患の表現型が一致するとき、既知の病原性のミスセンスバリエントと同一のアミノ酸置換を来すものは病原性ありとみなす。

② 同じ位置にある新規ミスセンスバリエント

既知の病原性を伴うミスセンスバリエントの変化と同じ位置で起こる新規ミスセンスのアミノ酸置換は、患者の表現型と既報の遺伝子変異に伴う疾患の表現型が一致する場合、病原性がある可能性が高い。

③ 変異のホットスポットまたは十分に確立された重要な機能ドメイン

タンパク質機能にとって重要であることが知られている特定のタンパク質ドメインのミスセンス変異は、患者の表現型と既報の遺伝子変異に伴う疾患の表現型が一致する場合、かつ下記の両条件を満たす場合、病原性がある可能性が高い。

- i) 現在までに同定されているドメインにおける全てのミスセンス変異体が病原性であると明らかにされている。
- ii) これらのドメインに良性バリエントが報告されていない。

特に、成人期より前に発症する重篤な疾患が除外されている集団一般集団である ExAC データベースにおいて良性バリエントがないことを示唆する Z スコアが 2 以上であること。

④ コンピュータ (*in silico*) の予測

ミスセンスバリエントについて、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD: cadd.gs.washington.edu) スコアや Mutpred2 (mutpred.mutdb.org) スコアをはじめとする各種スコアが算出され、参照される。ただし、コンピュータの予測を病原性を評価するための唯一のエビデンスとして使用してはならない。さまざまな *in silico* ツールの判定結果を組み合わせたスコアによる予測は、もとの判定結果と独立したエビデンスとしてはみなされない。の断片ではなく、一つのエビデンスとみなす。病原性の有無は包括的に評価する必要がある、多角的な検討を行い、結論を出す必要がある。

e. インフレーム欠失/挿入およびストップロスによるタンパク質の全長の変化

終止コドンがアミノ付加コドンに変わることによる 1 個以上のアミノ酸の欠失または挿入ならびにタンパク質の伸展（例：ストップロスバリエント）は、タンパク質の長さの変化の結果として、ミスセンス変化の単独よりもタンパク質の機能を乱す可能性が高い。そのため、インフレーム欠失/挿入およびストップロスは、中程度の病原性のエビデンスとみなされる。欠失、挿入または伸展が大きいくほど、欠失するアミノ酸の数が多くなるため、さらに病原性を裏付ける十分なエビデンスとなる。対照的に、リピート領域または分子進化論的に保存されていない領域に存在する小さいインフレーム欠失/挿入は病原性の可能性が低い。インフレーム欠失/挿入の影響を予測するソフトウェアとして Protein Variation EffectAnalyzer (PROVEAN: <http://provean.jcvi.org>) 等が知られる。スコアが -2.5 以下

であり、患者の表現型と疾患の症状が一致する場合、検出されたバリエントには病原性がある可能性が高い。

f. 同義バリエント

一般に同義バリエントは病原性がない場合が多い。ヌクレオチドの位置が進化の過程で保持されている領域内の同義バリエントでは、ヌクレオチドの変化によりスプライシング異常につながる可能性がある。同義バリエントであっても「スプライス部位のバリエント」で記載した予測アルゴリズムによりアミノ酸への影響を予測し、評価すべきである。

(5) 家系図からの検討

常染色体劣性遺伝形式の疾患が想定され、2か所以上のバリエントが認められたとき、それぞれのバリエントがシスの関係にあるか（同一染色体上）、トランスのか関係にあるか（異なる染色体上）検討する必要がある。また、複数の家系もしくは大家系からバリエントの病原性を推測する場合には分離分析により検討を行う。

a. シス・トランス

常染色体劣性遺伝疾患の遺伝子において2個のヘテロ接合性バリエントが同定された際には、両者がシス（同一染色体上）またはトランス（異なるアレル）のいずれの関係にあるか確認するため、両親のサンプルの検査が有用である。あるバリエントが病原性と分かっている場合、トランスに存在する別のバリエントは「病原性の可能性が高い」とみなされる。

次世代シーケンサーの解析によって2カ所のヘテロ接合性バリエントが検出されたとき、どちらも病原性が不確かなものについては慎重に検討する必要がある。なお、バリエントがシスに検出された場合、これらのバリエントが疾患の原因である可能性は低くなる。

b. 分離分析

家系内において特定のバリエントが有症状者のみに認められることは、当該バリエントが病原性を有することを支持する。家族の表現型と特定バリエントの分離は、疾患と遺伝子座が連鎖しているエビデンスとなる。しかしバリエントそのものの病原性に関するエビデンスとはならない。

家系内において、特定のバリエントの有無と臨床症状の有無が一致しない場合は、そのバリエントは良性である可能性が高い。しかし他の非生物学的な関係（養子縁組、提供精子・卵子の使用、父親が子供の生物学的父親ではないなど）を除外するため、生物学的な家族関係の確認を要する場合がある。

(6) 臨床的解釈の最終決定

臨床的解釈は、データベースや変異予測プログラム、家系図を利用し、その結果を遺伝子解析の専門家、病理医、臨床遺伝学者、その他の医療専門家、そして患者を直接診察している主治医を含めた検討会で多角的に評価し、検出されたバリエントの解釈が妥当なものか最終的に決定する。

3.5 報告書の発行

(1) 多職種での検討会を経て、最終的な報告書を発行する。

報告書には実施機関の方針によって報告書の記載範囲を定めておく必要がある。

(2) 報告書には病原性バリエントが目立つように記載を行う。

遺伝子の命名法は広く受け入れられている命名法を用いて報告を行う。

(3) 報告書の内容には下記の内容を含めることが望ましい。

- ・ 報告したバリエントの解釈を支持する臨床症状に関する所見の説明
- ・ 患者の表現型と関連する遺伝子の要約
- ・ バリエント解釈のために依拠したデータベース
- ・ 報告書の記載範囲
- ・ データベースへのアクセス日
- ・ 臨床的解釈は今後変わりうるものである、等の留意事項

(4) 予め定めるべき報告方針

- ・ どのクラスのバリエントが報告されているかを明示し、報告書に記載されていないバリエントが存在する可能性についてを記載する。
- ・ 偶発的所見の取扱いについて
- ・ 意義不明のバリエントの取扱いについて

(5) 発行後の対応

- ・ 報告書を発行した後は、原則的に改訂すべきではなく、発行日を明確に記載する。
- ・ 発行後に医学的情報の更新があった場合には、自動的に再発行をする必要はないが、最新の情報による結果解釈を求められた場合にはこれらに応じるべきである。