

評価者	指摘領域	改訂箇所(書籍ページ)	ご意見	対応コメント
外部評価者N	全体	—	手引きの各項目について確認した結果、特に問題は見受けられませんでした。	貴重なコメントありがとうございます。
パブコメS	全体	—	今回の手引きにいれるかどうかは別としてですが、GPVが検出された方の長期のフォローアップについて何か仕組みがあればいいと思います。本人が遺伝子変異、医学的管理の方法、その実施状況などが把握できて医療者と共有できる手帳のようなものがあり、医療機関が変わっても継続できる仕組みができればと思います。	ご指摘の通り、この手引きを活用して遺伝性腫瘍症候群の病的バリエーション保持者を支える医療体制、社会体制の構築が重要になります。医療者と共有可能な手帳については紙ベースのものに加えて、最近ではアプリ開発の動きがあります。
外部評価団体B	全体	—	本学会の役員、委員に意見を求め、取りよめるための内容としてコメントいたしました。ウェブのコメントをさせていたが、本学会としてコンセンサスを得たものではありません。大変勉強になり、膨大な資料に基づく作業に敬意を表します。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価団体B	全体	—	用語集、略語集と共に一般の医療スタッフにも分かりやすく、英語表記や関連する用語の【参照】があるのもとても良いと思いました。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価団体D	全体	—	内容的にも多遺伝子パネル検査の広範な観点の諸問題に言及した現時点でのMGPTの最新の知見とステートメントを集めた労作であると考えます。 ただ、この冊子が、遺伝性腫瘍症候群の全般的な概説・知見の整理(そのためにコドン表なども記載されている)を主眼に置いたものなのか、あるいは表題にあるようにMGPTの実際の臨床導入に際しての手引きなのか、少しわかりにくいようにも思いました。もし後者であれば、もう少し分量を絞った形での冊子にした方が使いやすいようにも思えます。また、学会や厚労科研の研究班として推奨を含む公式なステートメントを述べるのであれば、公正なエビデンスの収集がなされているか、適切なステートメントの意思決定がなされているのか、などの記述が必要だと思います。例えば、エビデンス収集に関してはもう少し具体的なエビデンス収集方法(文献の検索歩法やキーワード)を追記するとか、あるいは、遺伝性腫瘍症候群当事者及び血縁者の意見はどのように取り入れられたかが記載されていると、より目的に沿ったものだと感じられました。	本手引きは、MGPTの臨床導入拡大を目指した本邦初の臓器および診療科横断的な管理指針となる手引きです。 エビデンス収集に関する冒頭文書を修正いたしました。 遺伝性腫瘍症候群当事者の意見については、本手引きに対して外部評価者よりコメントいただくようにいたしました。
パブコメT	全体	—	全体として、(残念ながら)海外での報告の数字が多く、日本人集団での結果やエビデンスがあるものは、できるだけ引用すべき。	関連する臓器、遺伝子ごとに可能な限り国内診療ガイドラインや本邦からの報告を採用するようにいたしました。しかしながら、国外診療ガイドラインや海外からのエビデンスが中心となる部分もあり、今後の知見の蓄積が待たれます。
外部評価者P	全体	—	使用者は研究医、専門医だけではないことが想定されているため、よりわかりやすく、また読みやすくする工夫が必要。特に、セクションによっては、研究論文的な書き方がされており、臨床の関係者にはわかりづらい。一般的に英単語が多用されているため読みづらいというセクションもあるので、それは解決すべき点である。	全体を見渡し、非医療者の読者にも理解しやすい構成を心掛けました。略語の使用については、本書を通じて多用する状況があり、冒頭に略語集、索引で検索可能と致しました。
外部評価団体H	目次	x	目次:BQ2, BQ4, BQ8, BQ9の表記が本文と一致していない	修正対応いたしました。
外部評価者R	本手引き作成に当たって	2	Multigene panelはどの範囲の遺伝子群を含むかの認識は人により様々で、本書における定義は最初から読んでいく過程でとても気になりました。22ページにそのわかりやすい説明と図が出てきますが、この定義はとても重要ですので、このページに持ってきた方がとてもわかりやすいように思います。	MGPTの説明を最初のページに追記しました。図については参照を誘導いたしました。
外部評価者R	本手引き作成に当たって	2	同様に、保険の範囲にどこまで含まれるかは、初学者が読む上でも、数年経過してどの時点の話か明確する上でも重要に思うため、とてもわかりやすいP.34の表2-2をここに記載してもよいと思います。	本手引き作成にあたっての内容に保険記載の詳細は含まず、遺伝性腫瘍症候群に関連する遺伝子関連検査(保険収載状況含む)については、表2-2の記載としております。
外部評価団体B	本手引き作成に当たって	2	「リスク管理の診療基準がない遺伝子が含まれていることがMGPT診療の障壁の一つとなっていた」、とあります。実際の臨床において、医療者の立場から、適切な健康管理に結びつけることが難しいような結果は開示の際に悩ましく感じる場合がありますが、受検者の立場から、そういった現状も踏まえた上でも知っておきたい、というのが検査の動機になることが多いように思います。そしてこの障壁なるものはMGPTがどんなに普及しても解消されることはないと思います。障壁と捉えるのではなく、課題のような表現の方がなじむのではないのでしょうか。	修正いたしました。
外部評価団体B	本手引き作成に当たって	2	(…健康上の問題)とありますが、問題ではなく「課題」ではないのでしょうか。	修正いたしました。
外部評価者P	本手引き作成に当たって	3	「BQ」としてきたが初登場なので説明が必要。	修正し、略語集に追記いたしました。
外部評価者P	本手引き作成に当たって	3	GPVはひとつの例であるが、「病的バリエーション」と日本語になおしたほうが読みやすい	本書を通じて略語を使用するために冒頭に略語集、索引で検索可能といたしました。
外部評価者P	本手引き作成に当たって	3	GPV: 同様、日本語にしてほしい。以下、同様に	本書を通じて略語を使用するために冒頭に略語集、索引で検索可能といたしました。
パブコメU	本手引き作成に当たって	3	「4. 第2章のBQ設定過程」の「BQ」を省略しない言葉があると分かりやすいです。	修正いたしました。
外部評価団体B	本手引き作成に当たって	3	BQ、FQについて、初出時にBQ(バックグラウンドクエスト)FQ(フューチャークエスト)と明記してはいかがでしょうか。	修正いたしました。
外部評価団体F	本手引き作成に当たって	3	BQとFQのスペルアウトはどこかにありますか	修正いたしました。
外部評価団体G	本手引き作成に当たって	3	BQ,FQなどの略語の説明がない。	修正いたしました。
外部評価者Q	本手引き作成に当たって	4	わずかな違いとなりますが、上記4点のガイドライン名を正式名称へ。	修正いたしました。
外部評価者R	本手引き作成に当たって	4	各種ガイドラインの情報がこのようにまとまっているのはとても重要に思います。もし可能でしたら、出版形態(本、ウェブページ)も含め、表にして頂けると見やすいと思います。P.239の表はとてもわかりやすく、このページに記載してもよいかもしれません。	冒頭文のため、表を用いない表記とさせていただきます。また、第5章6の表への誘導を行いました。
外部評価団体C	本手引き作成に当たって	5	および、の前に「MGPTの使用を考慮する集団、」を入れる	修正いたしました。
パブコメU	本手引き作成に当たって	5	「6. 第4章におけるリスク管理のエビデンス収集」において、選出した遺伝子数を明示的に書いていただくと助かります(今回だと57遺伝子でしょうか)。ガイダンスをアップデートした際に、遺伝子数がアップデートしたことも書いていただくと、PMDAへの承認審査などを念頭に置くと、臨床有用性の引用などで有効に活用できるためです。	56遺伝子であることを、明記いたしました。
外部評価団体E	本手引き作成に当たって	5	現在対応できるMGPTは、自費であるため、既発症者、未発症者、受検希望者とMGPTを受検する対象者についての線引きはないとっております。今後の保険診療を想定した手引きであるならば、どのような対象者がMGPTを選ぶことが出来るのかの示唆が欲しいと思いまし	今回は、保険診療における対象者については言及しておらず、ご指摘通りがん既発症、がん未発症を含むMGPTの対象としてBQ1に掲載させて頂きました。
外部評価者Q	本手引き作成に当たって	5	基本的に医療者さまの手引きと認識していますが、プラスαとして、クライアントや市民も参照できる立ち位置でもいい気がしました。	追記いたしました。
外部評価者K	本手引き作成に当たって	5	本手引きの利用関係者の意見など定期的な取り入れについて 今後、現場の医師や遺伝カウンセラー患者の声、新しい情報提供など定期的に吸い上げる仕組みについて言及してはどうか。	本手引きは今後も関連団体や市民と調整し、改定を行っていく予定です。
外部評価者R	本手引き作成に当たって	5	ACMG/AMPガイドラインは大きな改訂が予定されており、学会などで近いうちに発表されると聞きます。本手引きが出版されるまでに、新しいガイドラインが報告される可能性もあり、そういった大きな改訂が行われる旨は1-2行書いておいてもよいと思われま	ACMG/AMPガイドラインに限定せず、今後のエビデンスに基づいた改訂の可能性について、「手引き作成にあたって」の今後の予定の中で言及いたしました。
パブコメU	用語集	7	「HGVS Variant Nomenclature Committee (HNVC)」の部分で、HGVSの略があるとわかりやすいです。後半に出てくるのですが、この点が先に出てきたりするためです。	The Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclatureとして修正いたしました。

外部評価団体H	用語集	7	HGVSのspell outは必要ないでしょうか。	The Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclatureとして修正いたしました。
外部評価団体G	用語集	7	用語集についてのブラッシュアップが必要ではないか。	修正いたしました。
外部評価者R	用語集	8	病原性が判定できなかっただけではなく、pathogenic・benignの両方のエビデンスが十分にあった場合もVUS扱いとなります。	修正いたしました。
外部評価団体C	用語集	8	SNPは頻度が1%以上としたのは、古い考え方で、削除が望ましい。SNPが不適切なのでSNVとしたと記載したほうがよい。	修正いたしました。
外部評価団体H	用語集	8	PGPV(presumed germline pathogenic variant)の解説として「腫瘍組織のみや血中遊離DNAを解析するCGPIにおいて、生殖細胞系列が疑われる病的バリエーション」とあるが、必ずしもCGPだけではない(例えば、MyChoiceなどの検査)ので修正が必要	修正いたしました。
外部評価団体C	用語集	9	遺伝子座 -> 座位 p. 11 12行も同様。	修正いたしました。
外部評価者Q	用語集	9	“未発症を対象とした発症予防はなされていない。”について。リスク低減手術は未発症でも施行されることがありますが、“未発症者も対象とすることもあるが、”で、担保されているという解釈でよろしいでしょうか。	修正いたしました。
パブコメV	用語集	9	「発症予防はなされていない」は「発症予防は保険診療として行えない」が適切ではないか	修正いたしました。
外部評価者R	用語集	10	クローン性造血は、遺伝学検査時にTP53やCHEK2のクローン性造血を誤って病的バリエーションと判定することが問題で(Am J Hum Genet. 2023;110:551-564.)、その旨を記載したほうがよいと思います。	本文第一章P25のクローン性造血の初出の際に、追記させていただきました。
外部評価団体C	用語集	10	交付 -> 公布	修正いたしました。
外部評価者Q	用語集	10	患者の権利について。未発症者や家族に該当するため、ブライアントといった包括的なワードにのみならず大文字で示す	修正いたしました。
外部評価者P	用語集	10	SNPがわからない人もいるので説明してほしい	SNPはSNVにて記載統一し、またSNVの用語集も修正いたしました。
外部評価者R	用語集	11	遺伝的バリエーションの呼び方は依然として様々使われており扱いが難しいのですが、遺伝子変異と遺伝子多型を併記するのは別物である印象となってしまいます。	修正いたしました。
外部評価者R	用語集	11	リファレンス配列と同様、一つの遺伝子に複数のtranscriptome情報がある場合、どれを使うかでcDNA上やタンパク上の位置が変わってきて、同じバリエーションを違うものと評価してしまうことも記載したほうがよいと思います。	修正いたしました。
外部評価者R	用語集	11	細かいことですが、RNAもDNAにしてから解析するのが一般的に思います。	修正いたしました。
外部評価者Q	用語集	11	タイトルおよび主語が、“参照配列(リファレンス配列)”なので、(参照配列、リファレンス配列と呼ぶ)を、やや整理したほうがわかりやすいかもしれません。	修正いたしました。
外部評価者P	用語集	12	germline findings: すでに説明されているので、ここは日本語で表記してほしい。	追記修正しました。
外部評価者P	用語集	12	MGPTの説明: ここに「遺伝性腫瘍症候群」は入れなくても良いのか。本文ではSSGTではなくMGPTが推奨されていることから、ここでも説明文に入れたほうがよいと思われる。	MGPTの定義について追記修正し、「遺伝性腫瘍症候群」を明記しました。
外部評価者R	用語集	12	germline findingsとsecondary findingsに関して、説明が大きく異なります。この二つは厳密に使い分けられている印象を受けます。	各種学術組織においても両用語の使い分けについて議論が分かれております。本手引きの用語使用に際しては、本手引きの定義として使用しています。
外部評価者R	用語集	13	遺伝的バリエーションの呼び方は依然として様々使われていますが、きちんとした定義を引用をつけて記載したほうがよいと思います。	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」2022年3月改定の注2と同じ内容となるよう修正しました。
外部評価団体H	用語集	14	包括的「がん」ゲノムプロファイリング検査であれば、元語はComprehensive “cancer” genomic profiling	ご指摘いただきありがとうございます。本文中で、がん診療においては、診療上の位置づけの違いから、(マルチプレックス)コンパニオン診断と、(包括的)ゲノムプロファイリング検査に大別される旨を明記させていただき、包括的がんゲノムプロファイル検査をComprehensive genomic profilingとして記載させていただいております。
外部評価者R	用語集	14	遺伝子なのかバリエーションなのか明確に使い分けていないことも多いので難しいですが、ポリジェニックリスクスコアについては、遺伝子ではなくバリエーション単位で計算すると書いたほうがよいように思います。	修正いたしました。
パブコメV	用語集	14	「性腺モザイクを持つ親からは」は「性腺バリエーションを持つ親からは」ではないか	修正いたしました。
外部評価団体C	用語集	14	「バリエーションと同様な意味を持つ言葉」を削除、「変異はバリエーションのうち病原性を有するものとされるが、使い方に混乱があるため近年は変異は用いられないことが多い」とする。	修正いたしました。
外部評価者R	用語集・略語集	16	この略語集の中には、ACMGのように何度も本書で使われるものから、CDCやEUAのようにほとんど出てこないものが混在しており、利用しづらいように思います。本書でよく出てくるものだけピックアップして、この前の用語集に入れたほうがわかりやすいように思います。	略語集に頻出用語を明示し対応いたしました。
外部評価団体J	第1章	20	希少がんについての説明があった方がよいのではないのでしょうか	修正いたしました。
パブコメX	第1章	20	100年前から～の書き出しですが、どこで、だれが知られてきたのか書いたほうが良いと思います。	参考文献を付記し修正いたしました。
パブコメT	第1章	20	GPVは、がん患者の10%前後に存在すると推定される。 >10%という数字は疑わしいので、「全がんの10%が遺伝性や家族歴がある、という従来からの定説があり、」と、前置きを加えるのがよいのでは	本書内は第2章BQ3,BQ6でもNCCNガイドライン等を参照し、定説として「すべてのがんの10%が遺伝性である」として記載しております。このため、現行のままとしております。
外部評価者R	第1章	20	タイトルの付け方ですが、GPVの有する遺伝情報ですと、想定するものと記載が少し違うように感じました。	修正いたしました。
パブコメV	第1章	21	表1-1 PPGLの遺伝形式 (父性遺伝を含む)を足してはいかがでしょうか 表1-2 共有性 の文章がわかりにくいです	SDHDの父性遺伝は常染色体顕性遺伝形式であり、p189の第4章SDHDで詳細を補足説明しております。また、共有性については修正いたしました。
外部評価団体C	第1章	21	遺伝性乳癌卵巣癌 -> 遺伝性乳癌卵巣癌症候群	本手引きでは、「遺伝性乳癌卵巣癌」で統一しています。
外部評価者R	第1章	21	それぞれの疾患にどこまで遺伝子を含むかは出典によりばらつきがあると思いますので、引用を入れて頂くのがよいと思います。	第4章に記載されている遺伝子を対象とし、「代表的な遺伝性腫瘍症候群」として示しました。
外部評価者R	第1章	21	Lynch症候群にEPCAMを入れるべきなのではないでしょうか？その遺伝子自体の機能ではなく、特定の領域の大きな欠損が下流のMSH2の発現に影響を与えるためと考えられており、他の4つの遺伝子と異なります。注記でもよいのでその旨、記載したほうがよいように思います。	「各遺伝子の詳細は第4章の各論を参照」と注記追加しました。
外部評価者P	第1章	21	この表で記載されている「がん易罹患遺伝子」を検査できる保険収載されたSSGT、MGPTの検査名、社名などが記載された表があるとよい。	追記を検討しましたが、本手引き内に各検査会社のMGPTの詳細を入れることは難しいと判断いたしました。
パブコメT	第1章	22	子孫への遺伝性が、患者にとっては非常に重要な内容であり、子孫への遺伝性の対応や説明についても、もう少し、詳細に記載すべきではないか	遺伝形式を追記しtwo hit theoryを図示いたしました。また第2章BQ4中のサイドメモ2-1に小児への対応について追記いたしました。

外部評価者O	第1章	22	「家系内で1人の情報がわかれば、血縁者の検査は容易となる」について。 ⇒発症前診断、出生前診断に加えて、着床前遺伝学的検査に触れることはしないのでしょうか。国内では議論中ですが、海外の検査機関を通すなどすれば現在でも実施可能だと思います。	修正いたしました。
外部評価団体D	第1章	22	表1-2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」の遺伝情報の特性の8つの項目のうち4つをピックアップしていますが、これは出典を記載しなくてよろしいでしょうか。	出典を明示いたしました。
外部評価者P	第1章	22	将来の発症を予測することがある:「将来の発症を予測することがある」となっていると、この主語は遺伝情報なのですが、医師がそれを使いアクションを起こさないと予測されないと判断されてしまう可能性がありように思えます。そこで、「予測できることもある」としたほうが、予測できないこともある現状を反映してよいのではないのでしょうか。ご検討ください。	修正いたしました。
外部評価者P	第1章	22	de novo: 英語のままなので、日本語の意味をつけて英語はカッコにおさめた方がわかりやすいと思います。	『de novo (新生変異)』と修正いたしました。
外部評価者Q	第1章	22	ここは、“患者”限定になりますか。未発症者もメカニズムは同様だと感じたため。	修正いたしました。
外部評価者R	第1章	22	病的バリエーションは体細胞も含むのが言葉の定義のようですが、本書を通じてほとんどそういった扱いをしていません。そのため「機能喪失型の病的バリエーション」ではなく「機能喪失型の体細胞バリエーション」くらいがわかりやすいように思います。また、de novoは少し説明を加えた方がわかりやすそうです。	修正いたしました。
外部評価者P	第1章	23	誰が多遺伝子パネル検査の対象となるのか、また、その基準は明確なのかどうか、それがわかるようにここでは説明していただければと思います。 年齢、家族歴、特定のがんの既往歴など、検査を受けるための適応基準が曖昧だと、患者が適切な診断を受ける機会を逃す可能性があります。 ASCOでは、家族歴がない場合でも特定の遺伝子変異のリスクが高いと判断されるケースでは検査が推奨されていると聞いています。 これらの基準のわかりやすい比較の表があるとよいと思います。	第2章BQ1,2で詳細を説明しており、同項に導入できるようにいたしました。
外部評価者P	第1章	23	MGPT: MGPTが推奨できると思われるが、がん種別パネルと包括的パネルに大別されるとあります。患者目線で読むと、このままではどちらを使う方がよいのかわかりません。 将来的にはWES,WGSなどが使われる可能性までも示唆されています。現段階では、どちらのパネルを推奨するかの理由を明確にして、簡単に記載してはどうでしょうか。後半ではより詳細に説明されていますので、それにふれてもよいかと思えます	第2章BQ3およびFQ1で詳細を説明しており、同項に導入できるようにいたしました。
外部評価者P	第1章	23	がん種別MGPTと包括的MGPTが説明されていますが、どちらのパネルが推奨されるかの理由を明確にして、記載してはどうでしょうか。 各検査機関が解析対象遺伝子を選定しているとありますが、がん種別MGPTでは、表1に対応した症候群ごとに検査される遺伝子が標準化はされているのかわかりづらいます。これに関しても検査名と遺伝子リストを表にして掲載してはどうでしょうか。	第2章BQ3で詳細を説明しており、同項に導入できるようにいたしました。
パブコMY	第1章	23	同一遺伝子でも検査会社ごとに調べている範囲が異なるので、遺伝子検査の選定には解析方法や調べられる範囲等も重要かと思いました。	追記いたしました。
外部評価者O	第1章	23	各検査機関が独自の選定基準で解析対象遺伝子を選定していることに留意し、遺伝学的検査の選択肢を十分に吟味する必要があります。 →サイドメモとして、各施設で選定基準が異なることを補足していただける事は、患者側への情報提供としてとてもありがたいです。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価者R	第1章	23	包括的がんパネルは、包括的MGPTの方が図の右にあるものと一致してわかりやすいです。	修正いたしました。
外部評価者P	第1章	23	SSGT、MGPTとありますが、市販されている検査の名称などの表があるとよいと思います。 また保険収載されている検査については、症候群の名前、遺伝子変異、検査名、企業名、保険点数などが記載された表があるとよいと思います。 患者とその家族がどの検査を受けるべきかが判断できるように、遺伝性腫瘍症候群と対応するパネル検査、それに含まれる遺伝子の選定基準がわかりやすく示されている表があるとよいでしょう。	本手引き内では具体的な企業や検査名称の一覧は敢えて掲載しない方針としております。
外部評価者P	第1章	24	このパラグラフは英語が多くて、専門的すぎてわかりづらいと思います。 臨床関係者がSVIに関連してMLPA法やアレイCGH法について知っておく必要があるのであればそのまま残していただければと思います。	全体を見渡し、非医療者の読者にも理解をしやすい構成を心掛けました。略語の使用については、本書を通じて多用する状況があり、冒頭に略語集、索引で検索可能と致しました。
外部評価者P	第1章	24	germline findings:ここも日本語表記が望ましいと思います。	全体を見渡し、非医療者の読者にも理解をしやすい構成を心掛けました。略語の使用については、本書を通じて多用する状況があり、冒頭に略語集、索引で検索可能と致しました。
外部評価者P	第1章	24	CGP で検出された PGPV がGPV であるかどうか確認する検査: 専門用語が羅列されていますが、専門用語を日本語に置き換えたほうが読みやすくなると思います。	全体を見渡し、非医療者の読者にも理解をしやすい構成を心掛けました。略語の使用については、本書を通じて多用する状況があり、冒頭に略語集、索引で検索可能と致しました。
外部評価団体B	第1章	24	「遺伝性腫瘍症候群の的確な遺伝学的診断」の箇所ですが、的確という言葉は「的確ははずれず確かなこと。真相を突いていて正確なこと」と意味しますので、例えばどのMGPTを選ぶか、検査の目的を何にするか、といった精度管理以外の事項も含むように思います。精度管理としては「正確」や「確度を高めるためには」等のほうが相応しい表現かと思いました。	修正いたしました。
外部評価者P	第1章	25	この5つの分類方法を使って、バリエーションを分類し、病的意義ありの割合を示した図があるとわかりやすくなると思います。	第2章BQ5 図2-2 ACMG/AMPガイドラインによる5つの病原性分類(①～⑤)にあり、同項に導入できるようにいたしました。
パブコMT	第1章	25	CHIPについて、具体的にはTP53 のCHIPがCGPIにて検出されてきて大きな問題となっており、このあたりを少し詳細に記載すべき	追記修正いたしました。
外部評価者R	第1章	25	血液由来のDNAを解析する遺伝学的検査において、VAFがずれる要因として一番大きいのはCHIPだと思えます。そのため、そちらをまず記載してから、体細胞モザイクを説明した方がよいかもしれません。	貴重なご意見ありがとうございます。項目タイトルに沿ってまずは体細胞モザイクの説明をしております。今回は反映できませんでしたが、次回改訂の際に参考とさせていただきます。
外部評価者R	第1章	25	体細胞モザイクを持つ親から出生し、該当遺伝子にGPVを持つ子が、典型的な臨床経過をとるのは、親の配偶子ではモザイクとなっていないためでしょうか？その旨、記載した方が理解しやすそうです。	修正いたしました。
外部評価者R	第1章	25	体細胞モザイクを保持するがん患者は1000人あたり1人以上という点について、引用を追加して頂けないでしょうか？	削除いたしました。
外部評価団体H	第1章	26	遺伝カウンセリングについて、本手引きの中だけで詳しく述べることは難しいので、詳細について成書に導く等してはどうでしょうか。	ご指摘の通り遺伝カウンセリングについての詳細は限界があり、本書ではMGPTに関わる遺伝カウンセリングに特化した内容として第2章BQ4へ導入させていただきます。
外部評価者P	第1章	26	遺伝子毎にGrade が示されている: 表1では症候群と遺伝子変異がリストされていますが、それに該当するGradeAAA,GradeAAの遺伝子に関する、開示が推奨される遺伝子の表があるとわかりやすくなります。また、患者や家族に説明するときにも使えると思います。	本手引き内ではGradeを定義しておらず、詳細については原文に戻っていただくためにあくまで紹介に留めました。

外部評価者P	第1章	26	検査結果の解釈が患者や家族にとり、理解しやすいかたちで提供されているのかを確認してほしいと思います。特に陽性・陰性・不明な変異の解釈が明確にしめされているのかを確認してほしいです。また、各施設毎にバラツキがでないようにquality面の管理もしっかりと進めてほしいので、それに関連する説明も必要と思います。	現時点での限界を含め、第2章BQ5コラム「バリエーションのための協議体制」に紹介しました。
外部評価者P	第1章	27	これは特に重要なポイントです。この点実践されているか、担保されているかの定期的な検証が必要。がん対策の均てん化の観点から、日本全国の医療施設でこのような点について、PDCAサイクルがまわせるような仕組みが構築されるか、知りたいポイントです。学会のリーダーシップに期待したいです。	貴重なコメントありがとうございます。アカデミア横断的な今後の課題と認識しております。
外部評価者L	第1章	27	遺伝カウンセラーの国家資格化についての方向性についての言及はなくてもよいか。	認定遺伝カウンセラーの国家資格化に関する方向性については具体的な情報がなく、現制度下の状況について記載しました。
外部評価者L	第1章	27	「～計画の策定と実行が必要となる。」など、計画策定にとどめない表現が必要。雇用や保険など、まだ未確定な部分が多いので。	貴重なご意見ありがとうございました。ご指摘の通り国策としての計画および実行が肝要と認識しております。今回は反映できませんでしたが、次回改訂の際に参考とさせていただきます。
外部評価団体E	第1章	27	充実が、MGPTを実施する施設においては、強く求められている	貴重なご意見ありがとうございました。今回は「がん診療に従事するすべての医療者」を対象としていることから現行のままとしております。今回は反映できませんでしたが、次回改訂の際に参考とさせていただきます。
外部評価者Q	第1章	27	表記のゆれは今回コメントしませんが、明らかな誤植や意味の誤解を招くと感じた表現のみ記載します(以上・以下同)。 “即座に悩んだり決断できないことは～”だと、即座に悩んだり、あるいは、即座に悩むことができない、と読み取れてしまう気がします。5行目に“悩んだり”があるため、“即座に決断できないことは～”のみでいいと思いました。	修正いたしました。
外部評価団体J	第1章	29	SSGTの具体例を挙げるとわかりやすいのでないでしょうか	追記修正いたしました。
パブコメU	第1章	29	この部分に、MGPTだけでなく、全ゲノム解析検査(WGS)、全エクソン解析検査(WES)についても記載してもらえれば、と思います。	本手引きでは臨床検査としてのMGPTを念頭に置いていることから、WGS/WESは本手引きの対象外と考えます。しかしながら、今後の展開を注視しつつ次回改訂時の検討課題とさせていただきます。
パブコメU	第1章	29	「FQ1も踏まえて、MGPTはもちろんのこと、WGS、WESで、薬事承認を得た検査があった場合には、本ガイドラインを参照してもらいたい」などを記載できると良いかと思えます。PMDAへの薬事承認の際の、臨床有用性を言える記載が欲しいためです。	本手引きでは臨床検査としてのMGPTを念頭に置いていることから、WGS/WESは本手引きの対象外と考えます。しかしながら、今後の展開を注視しつつ次回改訂時の検討課題とさせていただきます。
外部評価団体B	第1章	29	(「MGPTは」が主語となるので)「SSGT よりも遺伝性腫瘍症候群診断は効率的となり」→「SSGT よりも遺伝性腫瘍症候群診断が効率的となり」	削除いたしました。
外部評価者Q	第1章	29	課題としては、予期しない遺伝学的診断が得られる可能性がある、も含まれる気がしました。	追記いたしました。
外部評価団体B	第1章	29	遺伝性腫瘍症候群が疑われる対象は、「表現型から遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアント」しか該当しないと思えます。「予防介入を検討するクライアント」や「薬剤感受性予測が必要なクライアント」の二つは、遺伝性腫瘍症候群に関するMGPTを検討する、あるいは活用を検討する対象者ではないでしょうか。	修正いたしました。
外部評価者P	第1章	29	SSGTに対するMGPTの有用性が説明されているが、MGPTでもがん種別と包括的が記載されており、保険収載されているとの記載がないことから、それぞれの検査の特徴、費用、結果がもどされるまでの日数、対象となる患者の特性が説明された一覧表があるとよい。	現時点でのMGPT検査やサービスも過渡期であり本手引き内では具体的な企業や検査名称の一覧は取えずに掲載しない方針としております。
外部評価団体E	第1章	30	日本における社会実装が追い付いていない現状があることが、MGPT受験者にどのような影響を及ぼすかを、具体的に示していただいた方がわかりやすいと思えます。	追記修正いたしました。
外部評価団体E	第1章	30	役割を担う体制を構築することが期待される	修正いたしました。
外部評価団体B	第1章	30	①検査会社との契約で、確認しておく事項として、修正報告だけでなく、報告書の内容(わかりやすさ、言語)、費用等は含まないのでしょうか。費用が高額だという課題があり、実際には検査会社によってかなり異なっています。患者の視点からも、報告書のわかりやすさや費用も大切だと思います。	追記修正いたしました。
外部評価団体G	第1章	30	検査機関からのMGPT報告書については、日本と外国の法規制が異なっており、日本の検査機関からの報告書の内容には合致しない結果解釈などの内容が含まれているのではないかと(総論2)日本の検査機関と外国の検査機関の報告書の違いなどを踏まえ、それぞれへの対応が必要ではないか。	MGPTの報告書の記載内容と形式は、各検査会社により統一されていないことは確認し、本文中にも記載しています。
外部評価者M	第1章	30	「匿名化ID」は「仮名化ID」の誤りではないか？ 参考＝個人情報保護委員会HP「匿名加工情報と仮名加工情報の違いは何ですか」 <a href="https://www.ppc.go.jp/all_faq_index/faq1-q14-1/">https://www.ppc.go.jp/all_faq_index/faq1-q14-1/</a>	修正いたしました。
外部評価団体I	第2章	33	検査の技術的要求事項の確認を含めた検査精度の確保について、今回のパブコメ用の手引書に、全体としてリテラシーが向上するような仕組みが必要である、とどこかに記載していただけますと幸甚です。	検査精度確保に加えて、遺伝性腫瘍症候群に関する診療のための遺伝リテラシー向上に本手引きが貢献できればと考えます。検査精度に特化した記載は追記いたしませんでした。
外部評価団体H	第2章	33	本手引きは、MGPTを用いた遺伝性腫瘍症候群の診療に関する手引きと理解しております。その観点からすると、本章のタイトルや一連のBQは、MGPTのみならず、SSGTやCGPからの診断も含めた、遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査全体にわたっており、フォーカスがかなり広くとられている印象を持ちます。本手引きが、「遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査に関する手引き」であれば、内容とタイトルに齟齬はないと考えます。	本手引きはあくまで遺伝性腫瘍症候群の診断に用いられるMGPTを用いた遺伝学的検査の手引き、というコンセプトで作成しております。MGPTと比較してSSGTやCGPの説明をしているため全般的な対象となることをご理解いただけますと幸いです。
外部評価団体B	第2章	33	BQ4 ③(3)VUSの対応について、BQ5バリエーションの解釈のVUSについて、BQ7バリエーションの病原性解釈が困難な場合の対応、エビデンスが不十分な遺伝子にバリエーションが認められた場合の対応 など、解釈の難しさに関わる内容が漏れずに盛り込まれており大変参考になると思いました。	貴重なコメントをありがとうございます。
外部評価団体B	第2章	35	「薬剤感受性予測が必要なクライアント」にMGPTを強く推奨する。というのは、米国等でPARPがCHeck2等にも適応されると言う状況とは異なる日本の現状においてあるのでしょうか。指針作成の目的である、医療者と当事者のSDMを支援するためするとむしろ混乱をきたすことが懸念されます。	本手引きでは、現行の保険上の適応にこだわらず、遺伝医療としてどうあるべきかという立ち位置での記載としております。
外部評価者L	第2章	35	特に予防介入、薬剤感受性予測の判断基準がどのようになっているのでしょうか？	予防介入や薬剤感受性の判断基準については、個別に第3章を参照ください。
外部評価団体E	第2章	35	具体的に、確率された評価系とは何を指し示しているのでしょうか。	「出検から結果報告までの精度管理が」確立された・・・と追記いたしました。
外部評価団体H	第2章	35	BQ1「強く推奨する」のステートメントを用いるのであれば、強力なエビデンスが必要で、特に、SSGTや、WES/WGSと比較した優位性(cost-effectivenessも含む)の根拠となる結果が必須です。現状示されているデータは、MGPTによる検出率や、それによる治療法選択の記述にとどまっています。また、「遺伝性腫瘍症候群と診断された者の血縁者」に対するMGPT実施の考慮については、その根拠が示されていません。	「強く推奨する」よりも、「特に推奨する」が適切と考え修正いたしました。

外部評価団体B	第2章	35	冒頭に「MGPTの対象は必ずしも特定の集団に限定されるものではなく、がん発症の有無を問わず検査の意義(利点と留意点)を理解し受検を希望する者が対象であるといえる。」という表現があると、ある意味(希望する)すべての人々が対象となります。 将来的には大切な考え方ですが、今後保険収載等を考慮した場合には臨床の現状に沿った対象を明確に絞る必要があり、現時点ではP26のようにこの表現は末尾に持ってきた方がよいように思われます。(P7の29行対象集団との整合性も考慮)	末尾に冒頭の文を移動しました。
外部評価団体A	第2章	35	特徴的な組織型のがん既往がある→「特徴的な組織型、遺伝子不安定性(MSI, HRD)のがん既往がある」と追記してはどうか。 化学療法を受けた場合のコンパニオン診断薬のなかに、遺伝学的検査ではないが、遺伝子不安定性を調べる検査があり、それによりリンチ症候群やHBOCを含むHRR遺伝子のGPVが疑われるため。	追記いたしました
外部評価者L	第2章	36	大変わかりやすいチャート図である。できれば、保険収載の状況についても色分けをして表現するなどができればさらによいと思われます。	遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査に対する保険収載については、罹患がん種や罹患条件によって多様のため、表現が困難な状況です。保険収載状況については、資料2-2などでご確認いただけるように追記いたしました。
外部評価者R	第2章	36	このMGPT一覧に含めるか一定の基準があるのだと思いますが、下記の疾患についても、MGPTの研究結果の報告があります。 ・腎がん (Sekineら, Hum Mol Genet. 2022;31:1962-, 1532人, 40遺伝子) ・胆管がん (Okawaら, J Hepatol. 2023;78:333-, 1292人, 27遺伝子) ・リンパ腫 (Usuiら, Cancer Sci. 2022;113:3972-, 2066人, 27遺伝子) ・上部尿路上皮がん (Sekineら, Jpn J Clin Oncol. 2022;52:1441-, 208人, 27遺伝子)	本手引きでは造血管腫瘍を扱っていないため、リンパ腫の報告以外を表に追加いたしました。
外部評価団体D	第2章	37	BQ1では、MGPTの対象として、根拠とする文献を示して「遺伝性腫瘍症候群と診断された者の血縁者」にも考慮される、としています。一方で次のBQ2でも、特定の遺伝子検査(SSGT)を検討する場合、「GPVが既知の場合、その血縁者も当該遺伝性腫瘍症候群の確定診断のための遺伝学的検査の対象となる。」となっています。現時点では、作成委員会では遺伝性腫瘍の原因遺伝子が判明している場合、どちらを推奨しているのでしょうか。がんの場合はこれまで後者で対応する場合がほとんどであったと思いますが、今後は両方提示してMGPTを希望する血縁者にはこれを受けていただく、という方針でよいのでしょうか。海外での遺伝子検査の状況などの記載よりも、わが国の与えられた保険診療体制の中で、現時点でどのように対応するのがよいか、示すのもこの手引きの役割と思います。日常の診療に大きく関わる点なのでBQ1のステートメントにこの点について言及しておくのがよいと思います。	発端者・血縁者に関係なく、遺伝学的検査の選択(MGPT, SSGT, シングルサイト解析)は、家系の情報(家族歴)に基づく各種遺伝性腫瘍症候群のリスク評価を行い、本人の費用負担(保険・保険外だけでなく、本人の感じる費用対効果)に基づくと考えます。遺伝カウンセリングの中で、遺伝学的評価と本人の意向によってどの検査を選択するかが異なると思われます。本手引きでは、一概にどの検査を推奨するという事を明確に示すことには限界があると考えております。BQ1に、最終的には個別の選択があることがわかるように記載いたしました。
外部評価者Q	第2章	37	“GPVが検出された家系であっても”は、“GPVが検出された家系の場合”の間違い？	この文章の表現を検討し、文章修正いたしました
外部評価団体H	第2章	37	健診での活用は、本BQの範囲を超え、FQとすべきと考えます。	本手引きでは単独のFQを立てず、BQに短い文章を入れる形といたしました。次回以降の版での検討事項とさせていただきます。
外部評価者Q	第2章	37	利用法としての訴求なので(利益)、これでいいと思いますが、MGPTの課題は(不利益)、別箇所でも触れているため、BQ1の項目では言及しない、という認識であっていますか。  流れでコメントしますが、「健常地域住民コホート」の後は、“では”が抜けていると思いました。	ご指摘の通り、MGPTの課題は第1章で触れており本書を通しての重要なポイントと考えます。2点目のコメントに関して修正いたしました。
外部評価団体H	第2章	39	BQ2 SSGTの選択が、本手引きのBQとして挙がっていることには違和感があります。BQ1の一部として、SSGTをMGPTの使い分けについて記載するほうが整理として適切ではないでしょうか。	SSGTで特記すべき事項としてコンパニオン診断もあるため、BQを別立てとしております。
パブコメY	第2章	40	「日本における遺伝性腫瘍症候群に関連する保険既収載の検査」ですので、タラソパリブを追加してはどうでしょうか。	追加いたしました。
パブコメV	第2章	40	表2-2 転移再発乳がんで コンパニオン診断(タラソパリブ)がない L17「必要かどうか」は「必要とするかどうか」でないか	2点、修正いたしました。
外部評価者Q	第2章	41	“価値観”や“考え方”といった、個人の想いに関する記述があったほうがよいと感じました。	追記いたしました。
パブコメZ	第2章	42	近隣にMGPTを実施できる医療機関がありません。 本文にはMGPTを行う医療機関の基準や、遺伝カウンセリングの実施医師等に関する記載がありません。あえて記載しないのであれば、資格に縛られずにMGPTを行うことができありがたいことではあります。	MGPT実施に関する留意点についてはBQ3に概説しておりますが、明確な要件としての記載は本手引きにはありません。BQ5ではMGPT実施の要件は明示してはおりませんが、バリエーションの病原性解釈を含め必要な知識や体制について記載しております。
パブコメT	第2章	42	全がんの10%が遺伝性である という従来からの定説であるが。。。 >以下の、欧米ではGVP検出率が5.5-17.5% と記載しているが、日本ではどうなのか？ 日本の研究では、GVP検出率は3-5%ではないのか。10%は多すぎるように思う。	日本国内での研究としてのデータは報告がありますが、日本の実臨床でのデータは存在しない状況のため、今回は海外データを引用しました。今後改訂の際に、再度検討いたします。
外部評価団体D	第2章	43	38ページ、各章の小項目の最後にある数字【iv】などはどこに対応しているのでしょうか。わかりにくいと思います。 MINASについて、BRCA1とBRCA2のdouble mutationの頻度はわが国のJOHBOCのデータがあります。	ローマ数字はアルファベットに置換しました。 MINASについては、Arai, 2018での頻度について追記いたしました。
外部評価者R	第2章	43	日本人のデータとして、7051人の女性乳がん患者のうち3名がMINASでありその臨床情報が記載されています。(Nat Commun 2018;9:4083)	MINAS頻度について追記いたしました。
パブコメAA	第2章	44	・MGPTの注意点には、「検査によって各遺伝子の解析対象となる領域が異なる」という点も追加してはどうか ・シングルサイト検査の特徴には「TAT(結果返却までの期間)が短い」という点も追加してはどうか ・「Multigene...」と定義されていたがこの表では「Multi-gene...」となっている	追記・修正いたしました。
外部評価者Q	第2章	44	SSGTとシングルサイト検査の目的の違いが、もう少し浮き彫りになると、よりよい気がしました。もちろん、このままでも構いません。	追記・修正いたしました。
外部評価団体B	第2章	44	「追加検査を行う場合に費用が嵩む」とありますが、P26でも時間もかかることが記載されておりましたので、ここにも時間もかかることを記載した方がよいと思います。	追記いたしました。
外部評価団体B	第2章	44	シングルサイト検査の「陰性結果であっても」とありますが、検査会社によっては陽性陰性の解釈をつけず、当該バリエーションの有無だけを結果とする場合もあります。「陰性と判定された場合や、解析対象のバリエーションが検出されなかった場合」と表現を修正するのはいかがでしょうか。	修正いたしました。
外部評価団体B	第2章	44	MGPTの【VII】structural Variation(SV)の検出精度とありますが、NGSだけでは高次構造異常が検出しにくいこと、という解釈でよろしいでしょうか。検査(会社)によってMLPAやマイクロアレイをどこまで取り入れているかが異なるため、精度の違いが出る可能性があるということも含みますか？  【I】～【IX】までありますが、【IX】が【VII】の前になっているのはなぜですか？	各検査会社で採用している手法が異なり、検査精度も異なるため、全ての状況を記載しきれておりませんことをご容赦ください。 ローマ数字については、アルファベットに置換いたしました。表記順は文書中の内容に応じた並びとしております。

パブコメAA	第2章	45	薬剤投与に別途コンパニオン診断が必要となる場合について、どのような場合があるのか説明があればよりわかりやすいと感じました。	BQ2にコンパニオン診断について記載があります。「(BQ2参照)」を追記しました。
外部評価団体A	第2章	45	記載の参考文献を引用するのであれば、“遺伝専門部門での実施”ではなく、“遺伝に関する専門知識を有する者による実施”がより正確ではないでしょうか。	「遺伝専門部門での実施」を「遺伝に関する専門知識を有する者による実施」に修正いたしました。
パブコメT	第2章	46	既存の報告によると、MGPTにおけるVUSの頻度はおおむね30% >日本の研究では(Momozawa et al. など)、もっと高いはず。日本人のvariants がDBIにすくなく、解釈不足でVUSになっているものが多い	日本人におけるVUSに関する見解は、本文中に記載しております。
パブコメT	第2章	46	SVでは、EPCAM-MSH2 と記載すべき	記載修正いたしました
外部評価団体E	第2章	46	現在対応できるMGPTは、自費であるため、既発症者、未発症者、受検希望者とMGPTを受検する対象者についての線引きはないと思っております。今後の保険診療を想定した手引きであるならば、どのような対象者がMGPTを選ぶことが出来るのかの示唆が欲しいと思いました。そして、手引書として、どのような体制、システムとしての準備が必要かまでしめしていただくと、今後MGPTを導入する施設が実装化を図る際に手引きとして活用できると感じます	現状で、どのような方がMGPT受検の対象者となるかの考え方、MGPT導入の際の体制の望ましい在り方については第2章BQ1に記載しております。
外部評価者R	第2章	46	MGPTでは、リスクとの関連が不明だったり管理指針が不明確なものが多いにもかかわらず、高い臨床的有用性があることを伝えることが、本書では特に重要に思います。この記載をもう少し引用も含めて膨らませて頂くとよいと思います。	本手引きの全体からのバランスを鑑み、臨床的有用性については現状の記載にとどめております。
外部評価者P	第2章	46	保険適用: 英国ではMedicalConsumerという言葉を使いますが、Consumerの観点からの説明もあるとよいと思います。例えば、複数の会社からMGPT検査が販売されているのであれば、市販されている検査名、検査機関名、費用などのリストがあると比較しやすくなり、また、読んでいるものにとりわかりやすくなるので検討してほしいと思います。	現時点でのMGPT検査やサービスも過渡期であり、特定の検査会社を掲載すること、費用は医療機関によって異なることもあり、本手引き内では具体的な企業や検査名称の一覧は敢えて掲載しない方針としております。
外部評価者P	第2章	46	時間と費用の節約になる:節約の話が書かれていますが、SSPTとMGPTに関しては、検査結果がもどるまでの具体的な日数であるとか、自費の場合の費用、コスパなどがわかるように具体的に書かれていると理解しやすいと思います。	現時点でのMGPT自体やサービスも過渡期で検査やTATも多様であること、自費診療であることから検査費用も一律ではありません。本手引き内では具体的な企業や検査名称の一覧は敢えて掲載しない方針としております。
パブコメAA	第2章	47	リスク低減「手法」とありますが、あえての言葉でしょうか。「手術」の誤字でしょうか。	リスク低減手法には、リスク低減手術や化学予防を含んでいるため、「手法」として記載しております。意図を明確にするためにリスク低減手法(リスク低減手術や化学予防)と記載いたしました。
パブコメV	第2章	47	GPVが検出されなかった場合、検査の限界、将来新たな遺伝性腫瘍の原因遺伝子や情報が追加される可能性について、特に未発症血縁者がシングルサイト検査にかえてMGPTを受けた場合には丁寧に伝える必要があることを追記願えませんか。	一般的な遺伝学的検査の限界に準ずるものと考えます。第1章総論に追記いたしました。
外部評価者P	第2章	49	MGPTには、患者のプライバシーやデータ保護、家族への告知など、倫理的・法的な側面も含まれています。特に、患者からの同意取得や家族歴に基づくリスクの共有の方針などが明確にされる必要があります。また、検査後のフォローアップ体制についての説明も必要と思います。	検査後フォローアップ体制および遺伝カウンセリングについては第1章総論(p29)および第2章BQ4で記載追加いたしました。
外部評価者L	第2章	49	26行目にある知る権利・知りたくない権利、血縁者への影響など、当事者が遭遇するであろう心理的な懸念についてもカウンセラーの留意事項として明記していただきたい。	一般的な遺伝カウンセリングの検査の限界でも同様の状況でもあるかと思えます。第1章総論(p26,27)に記載がございます。
パブコメS	第2章	49	BQ4の1.検査実施前の遺伝カウンセリングの③の1)リスク管理方法や浸透率が不明な遺伝子のGPVが検出される可能性の情報提供の中に記載されているより、例えば3. 検査結果に応じた医学的管理方法と診療体制の構築など項目立てて記載されている方がわかりやすいと思いました。GPVが検出されたときの対応や診療体制の構築について知りたいと思いますが、項目がなかったのどこに書かれてあるのか探しました。さらにもっと具体的な診療体制の構築について記載があるとこれから体制を整備していくときの参考になると思いました。	検査前に話すべき内容として本文には記載させていただきました。GPVが検出された際の対応については、第3章、第4章を参照ください。GPVが検出された際の診療体制については、総論で概要を記載しております。遺伝性腫瘍症候群全体としての記載であり、個別の症候群については各疾患のガイドライン等を参照いただければと思います。
外部評価団体E	第2章	50	概要と、「血縁者への影響も併せて、情報提供を行う」ことも追記していただけたらと思いました。	血縁者への情報共有については一般的な配慮事項として第1章総論および第2章BQ4表2-5に記載しております。
外部評価者Q	第2章	50	リスク管理不明なものがあるといった記載が追加されると、なおいとと思いました。	追記いたしました。
パブコメU	第2章	51	包括的がんパネルを拡大したものと、全エクソン解析(WES)、全ゲノム解析(WGS)についても記載してもらえれば、と思います。	MGPTは検査対象遺伝子を確定して行う検査であり、WES/WGSとは特徴が異なります。WES/WGSのについてはFQ1に記載しています。また、包括的がんパネルの拡大に関する概念については、第1章総論1で記載があります。
外部評価団体E	第2章	51	家族や血縁者からのプレッシャー(MGPTを受けるよう)はないか、患者を擁護する姿勢も大事になるかと思いました	MGPTに関わらず、遺伝学的検査全般の課題と考え、総論に追記しました。
外部評価者Q	第2章	51	“MGPTから得られたGPVの結果は、コンパニオン診断として使用できない”は、案外、患者さんに知られていません。その情報を“伝える”といった表現がどこかにあると、よりよいと感じました。事実として網羅しているという解釈であれば、このままでも。	第2章BQ4では現状の事実としての記載をしております。コンパニオン診断としての承認がない検査についてはMGPT以外でも同様の状況となりますので、今回は特記しておりません。
外部評価者P	第2章	51	患者と家族にとり、この点をわかりやすく説明してもらうことが重要ですので、パンフレットのようなものを用意して手渡してもらいたいと思います。保険適応の検査とは異なり、自費で行う検査であることから、特にSESにより負担の度合いは異なるとはいえ、特に高額な検査費用は障壁となることがあるため(FinancialToxiity)、支援制度の説明もあるとよいと思います。	MGPTの選択に関わるエビデンスを追加記載いたしました。パンフレットについては今後の検討事項と考え、次回改訂時の課題とさせていただきます。支援制度については現状明記できるものがございませんでした。
パブコメS	第2章	51	この内容はVUSとどう関係があるのか疑問を持ちました。どちらかという④MGPTの選択に関する意思決定支援に関する内容のように感じました。	③ではなく、④に記載すべき内容でした。修正いたしました。
外部評価団体E	第2章	52	そのためにも、施設内での連携体制をとることや、クライアントが住居を移動した際に、他施設との連携/協働体制の構築についても求められるかと思いました。	「他施設との連携・協働体制の構築が求められる」ことを追記いたしました。
外部評価団体B	第2章	52	結果開示後の血縁者への情報共有については、今後課題となるように思います。遺伝性疾患の家系内での共有に関する課題とあわせて、MGPTの結果を家系員に共有することにより生じる課題を今後検討していく必要があるように感じました。VUSの頻度が高く、VUSが出た場合に、結果をどのように健康管理に活かしていくかが曖昧な情報を家族に共有することに關してはどのように共有するか、共有する時の家系員へのケアが検討される必要があるように思います。	ご指摘内容は「BQ43)VUS検出が高いこととその場合の対応」に記載しております。MGPTに限らず、VUS対応の課題は重要と認識しておりますが、全体の配分から、今回の記載量となっております。
外部評価者K	第2章	52	検査結果開示時の遺伝カウンセリングについて 検査結果開示時の患者の心理ケアについては成人と小児によってアプローチが異なるのではないかと。親が子供に言えず隠して育ててしまう事でそのまま知らずに成人期となり取り返しのつかない事案が多々起こっているのが現状です。子供にどう伝えるかというのは患者の親が抱える悩みでもある。今現在、難病という領域で遺伝カウンセリングを受けている患者は少なく後は遺伝学的検査が診断の入口となる事が増えていく事が想定されるため遺伝カウンセリングの分野に期待してあります。親が『言えない、隠してしまう』という現状から『成長と共に子供にどう伝えていくか、成人期にどう以降するか』という取り組みが進むよう小児には成人と違うアプローチの必要性を感じます。	MGPTに限らず、一般的に遺伝性腫瘍症候群としての共通事項かと存じます。第1章総論にサイドメモ1-2として記載いたしました。

外部評価団体D	第2章	53	47ページの文献4. でofficial journal of the American College of Medical Geneticsというような記載は不要だと思います。他の場所にもあったかもしれません。	記載整備いたしました。
パブコメAB	第2章	54	遺伝学的検査の場合、バリエントの解釈等々を”検査会社任せ”で実施するわけにはいかないと。 ”誰が”バリエントの病的意義の解釈を行うかについての記載がないようです。同様に、”10. 報告書に評価・解釈の過程について記載すべきか？”の箇所においても、”誰が作成する報告書なのか”が明記されていないようです。	バリエントの評価、解釈、報告、再評価に関しては、多くの方から誰が何をこなすのかについてコメントを頂いております。原則として、検査をおこなう機関が全てを担うことを想定しておりますが、公的データベースの情報以外に医療機関にしかない臨床情報や実験的検証を用いた評価が病原性解釈に影響を与えるクライテリアも存在します。よって最終的な病原性解釈をどこがどのようにするのか、結果の共有をどうするのかについての議論が必要です。また、日本独自の基準やデータベースの必要性も関係してくると考えております。このような理由から、今回の手引きでは役割分担とは切り離れた形で、バリエントの病原性解釈がどのようなものかについて説明しております。具体的な手順についてもやや曖昧になっている点をご理解頂ければと思います。一方で、現段階で想定される役割について手引きを利用される方にご理解頂くことも重要であるため、本文中にバリエントの病原性解釈をおこなう施設について追記しました。
外部評価団体D	第2章	54	BQ5について、この病的バリエントの評価は、受託検査企業のタスクではなく、遺伝医療担当者もこのステートメントに従って、バリエントの評価をしなくてはならない、という主旨でしょうか。52ページには報告書作成の際の注意事項が記載されていますが、病的バリエントの評価について、一般には受託検査会社で解析を行うので、ここまでは受託検査企業の責務でレポート作成を行う、ここから先は遺伝子検査をオーダーした医療者が医師の診断の責務として行う、というような記載をしたほうが、医療者にはわかりやすいと思います。	バリエントの評価、解釈、報告、再評価に関しては、多くの方から誰が何をこなすのかについてコメントを頂いております。原則として、検査をおこなう機関が全てを担うことを想定しておりますが、公的データベースの情報以外に医療機関にしかない臨床情報や実験的検証を用いた評価が病原性解釈に影響を与えるクライテリアも存在します。よって最終的な病原性解釈をどこがどのようにするのか、結果の共有をどうするのかについての議論が必要です。また、日本独自の基準やデータベースの必要性も関係してくると考えております。このような理由から、今回の手引きでは役割分担とは切り離れた形で、バリエントの病原性解釈がどのようなものかについて説明しております。具体的な手順についてもやや曖昧になっている点をご理解頂ければと思います。一方で、現段階で想定される役割について手引きを利用される方にご理解頂くことも重要であるため、本文中にバリエントの病原性解釈をおこなう施設について追記しました。
外部評価者R	第2章	54	各検査会社において病原性解釈を行うとともに、過去のデータに基づいて判定を行っているのが実態だと思います。そのあたりについても記載頂いた方がよいと思います。	本書では、極力各検査企業間での解釈の違いを防ぐため、公開されているデータベースの利用と、新しい評価の情報及び解釈結果の速やかな公開と共有を紹介しております。しかし、コメントの通り internal dataによる判定が検査機関で行われているのも事実だと思います。現段階では、評価手順に関する内容は未確定な部分が多くやや曖昧な形となっていることをご理解頂ければと思います。
外部評価者R	第2章	54	ミトコンドリア病のうち、ミトコンドリアゲノムにあるものはspecial considerationとして記載されているので、ここではメンデル遺伝病という記載だけでよいように思います。	修正いたしました。
パブコメS	第2章	54	定期的に再評価を行う体制を構築するのは主語は誰でしょうか？検査を提出する医療機関でしょうか？検査会社から解釈変更の連絡があった場合に対応するだけでなく、医療機関でも定期的に再評価を行う必要があるということでしょうか？どのようなマンパワーでそれが実施できるのか心配になったので質問しました。	バリエントの評価、解釈、報告、再評価に関しては、多くの方から誰が何をこなすのかについてコメントを頂いております。原則として、検査をおこなう機関が全てを担うことを想定しておりますが、公的データベースの情報以外に医療機関にしかない臨床情報や実験的検証を用いた評価が病原性解釈に影響を与えるクライテリアも存在します。よって最終的な病原性解釈をどこがどのようにするのか、結果の共有をどうするのかについての議論が必要です。また、日本独自の基準やデータベースの必要性も関係してくると考えております。このような理由から、今回の手引きでは役割分担とは切り離れた形で、バリエントの病原性解釈がどのようなものかについて説明しております。具体的な手順についてもやや曖昧になっている点をご理解頂ければと思います。一方で、現段階で想定される役割について手引きを利用される方にご理解頂くことも重要であるため、本文中にバリエントの病原性解釈をおこなう施設について追記しました。
パブコメU	第2章	56	機能喪失以外のメカニズムが病原性原因となる遺伝子について、想定される遺伝子を全て記載していただきたいです。	本書で各遺伝子の疾患メカニズムに関して分類できればいいのですが、未だ不明な部分が多く、比較的知られている遺伝子を例に挙げて説明させて頂きました。ガイドラインの留意点をご説明する目的の文章であり、このような遺伝子の評価方法について言及するものではないことをご理解頂ければと思います。
外部評価者R	第2章	56	この図の意味するところはVUSがとても多いということでしょうか？実際に多くの人数の遺伝学的検査結果について、ACMGで評価した論文も多くありますので、実際の数値に基づいた図の方がよりよいと思います。	図2-2は、一定以上のエビデンスが蓄積した場合のみPathogenicあるいはBenignと解釈され、それ以外はVUSと判断されることを示している図です。VUSについてはその数も含めいろいろと重要な事項が御座いますが、今回の手引きにおけるBQ5の内容としては上記にとどめたいと考えております。
外部評価者P	第2章	56	ひとつの症候群を例にとり、病的意義ありの割合が示せるとよいと思います。	本図は割合を示すことを意図しておらず、病的の評価、良性的の評価は確度が高いものに限られることをイメージしています。また本手引きでは一つの症候群を抽出することを行ってならず、原因遺伝子ごとに異なる限界を本書を通じて記載しております。
外部評価者Q	第2章	57	本案はすべて、“2024年8月現在”という表記なので、4月ではなく8月と記載したほうがよいかもしれません。文献の統一付なら、このままで。	変更を行いました。変更に伴い、遺伝子特異的なクライテリアにMMR遺伝子を追加しました。
外部評価者R	第2章	58	データベースやツールについて、具体的な名称などを挙げて頂けると、利用しやすいように思います。	第5章資料表5-3を追加致しました。
外部評価者R	第2章	58	クライテリアというよりは、日本人の頻度データを使う、日本人で解析されたバリエントの疾患リスクを使うという感じでデータのように思います。	「日本人で解析されたデータの利用」に修正しました。
外部評価者R	第2章	59	バリエントの評価がどの程度変わったかは、引用23以外にもいくつか報告されており、それらを参考にVUSから病的バリエントになったのは〇%で、その逆は〇%のように定量的な記載を行うとよりわかりやすいように思います。	コメントの通り再評価ではVUSがdowngradeされることが多いという定量的なデータは記載すべき内容と考えます。VUSのreclassificationに関する文献はかなり多いため、比較的まとまったReviewを引用し(引用23を置き換え)おおまかな数値を記載しました。
外部評価団体G	第2章	60	検査の品質・精度の確保について、分析プロセスの説明がない中、外部精度管理の内容が記載されていることに違和感がある。本手引の趣旨から、医療機関での対応に特化すべきではないか。	医療機関内での対応については、分析前プロセスと分析後プロセスのなかでまとめております。(分析プロセスは多くが医療機関外で行われると考え当初は割愛しましたが)、別の外部評価団体から分析プロセスの追記を求められましたので、今回追記しました。
パブコメT	第2章	61	Variantsの解釈は、民族/人種内の頻度や特異的表現型もあり、日本人のvariants DBでの共有と解釈へのエフォートが少ないので VUSが多くなっていくものである。日本人のvariants DBの充実と解釈のシステムが望まれる。	日本人のデータを利用し、新たな評価に関わる知見は速やかに共有することが重要と考えられます。ClinVarへの登録では他の施設の評価に影響を受け、また公開までに時間がかかるため、国内でCurationと共有がなされる必要があると考えます。
外部評価団体J	第2章	62	CGPではSVを検出できないが、MGPTでは検出可能という誤解をあたえないでしょうか？	MGPTによるSV検出精度の限界に関しては、BQ3に記載があり、MGPTで必ずしも検出可能という意図ではございません。

外部評価者P	第2章	62	BQ6: このセクションはがんの領域ではとても重要なポイントなので、ステートメントは、専門用語をできる限り日本語に置き換えて、誰でもわかるように、わかりやすく説明してほしいと思います。 特にCGPIには保険償還された検査が5種類あるので、それらとMGPTの比較が用意にできる表が必要です。日本では保険償還されていないMSK-IMPACTも本文では紹介されているので、保険で使える5種類のCGPのより詳しい説明があるとよいと思います。	全体を見渡し、非医療者の読者にも理解をしやすい構成を心掛けました。略語の使用については、本書を通じて多用する状況があり、冒頭に略語集、索引で検索可能と致しました。MSK-IMPACTはCGP検査におけるGPV検出率のエビデンスとして紹介しており、本手引きはMGPTに主眼を置いたものであるためCGPについては現状の記載にとどめております。
外部評価者P	第2章	64	具体的な検査名が紹介されているのでわかりやすい。他のセクションでも具体的な検査名、会社名などをリストしていただきたい。	コンパニオン診断は保険収載されているため、具体名を記載可能ですが、MGPT自体やサービスも過渡期であり本手引き内では具体的な企業や検査名称の一覧は取って掲載しない方針としております。
外部評価者P	第2章	64	ここに記載されているような検査後のフォローアップ、患者の意思決定を支援していくことはとても重要です。そのようなケアができる体制が備わっているのか否かについても、学会側で検証していただきたいと思います。今後の対応に期待します。	貴重なコメントありがとうございます。アカデミア横断的な今後の課題と認識しております。
外部評価者P	第2章	64	今後、医療に関する費用対効果がとわれていくことになるため、CGPIに加えてMGPTに関連する諸費用についての説明、対比もあるとよいと思います。	貴重なコメントありがとうございます。費用対効果などの検証も今後の課題と認識しておりますが、MGPTは現状、医療機関によって提供価格が異なるため、対比はしていません。
外部評価団体E	第2章	64	患者の意思決定支援を支援していく具体的な専門職についてはどのように、考えていらっしゃいますでしょうか。MGPTは現在保険対象外であります。遺伝の専門医を取得している医師、遺伝看護専門看護師、認定遺伝カウンセラーらが主体的にその責務を担うかと想像しました。保険診療となった際には、この他に、当該科の腫瘍専門医やがん看護専門看護師、がん関連の認定看護師や遺伝性腫瘍の看護の研鑽を積んだ看護職らが協働する専門職として、想定されていくのではないかと考えました	MGPT実施に関する留意点については第2章BQ3に概説しておりますが、明確な要件としての記載は本手引きには記載していません。日本の保険診療として実施する場合の各種要件については、規制当局の判断に依存するところになります。本手引きでは要件は明示していませんが、必要な知識や体制について記載しております。
パブコメAC	第2章	66	検査の過程で、がんに関連しないバリエーションや検出された場合に、どの範囲は返却することが推奨されるのか、の議論は必要ないでしょうか？ ・未診断の疾患の診断につながる病的バリエーション ・血縁者で既診断の疾患の保因者かどうか ・未診断の疾患だが放置すると重篤な経過を取りうる(例:遺伝性の不整脈など)バリエーションなどを想定しております。	本手引きでは遺伝性腫瘍症候群の診断を目的としたMGPTを念頭に置いていることから、がんに関連しない遺伝子やバリエーションは本手引きの対象外と考えます。しかしながら、今後の展開を注視しつつ次回改訂時の検討課題とさせていただきます。
パブコメAC	第2章	66	小児患者でバリエーションが検出された場合の返却方針についての議論は不要でしょうか？(例として、小児期にはがんを発症しないBRCA1/2やPALB2の病的バリエーションが検出された場合など)	第2章BQ4のサイドメモと2-1して記載いたしました。
外部評価者L	第2章	66	将来的な追加の可能性について言及いただいたことは重要であるが、連絡方法などどのようにされるのか、別途検討が必要かと思えます。	解説2の最後に追記しました。
外部評価団体H	第2章	66	BQ7「エビデンスが不十分な」だけでは、なんのエビデンスなのか一目してわかりづらいので、「疾患発症リスクとの関連性についてのエビデンスが不十分な」とすることを薦めます。	追記いたしました。
外部評価者Q	第2章	66	“受検者”は、家族なども含まれますか。“など”、もしくは“クライアント”や“当事者”？ 家族に知られたくない方もいるので、どこまで表記するか悩みどころですが。	「クライアント」に修正いたしました。
外部評価者R	第2章	66	GWASで同定される遺伝的バリエーションではなく遺伝子全体が解析対象になることもあるのでしょうか？	BQ7はMGPTに加えて全ゲノム解析などからの所見も想定して記載していました。MGPTでは、効果量の比較的大きな遺伝子が選定されると思われます。
外部評価団体G	第2章	67	VUS やエビデンス不十分な遺伝子のGPV の取り扱いなどについて今後の検討となっており、現状では医療機関に委ねられているようで、混乱を招くおそれがないか(BQ4,BQ7等)。 見出されたバリエーションの具体的取り扱い(どこまで返却するかなど)が明確でなく、混乱をきたさないだろうか。	第2章BQ7に追記いたしました。
外部評価団体F	第2章	67	将来にわたってフォローしていく体制作りが求められていると思えました。BQ4 にもあるように、MGPTの検査前と検査後の説明も重要であり、1例検査するだけでも相当な労力・時間が費やされると思います。カウンセリングの実施者を増やすことと労力に見合う費用を算定できるように今後なるのがMGPTを普及するのに重要であると感じました。	今後のMGPTの保険収載に当たっては、検査の保険点数の議論に加えて、遺伝カウンセリング加算の検査前後での請求の議論なども検討されるべきと思われます。
外部評価者L	第2章	67	あいまいな結果に対して、患者は原因を追究したくなる気持ちになるはずなので、この一文はとても重要だと思えました。	MGPT、全エクソン、全ゲノムと範囲が広範になるほど、あいまいな結果が増えてくるのが想定されます。クライアントのあいまい性に対する不安を取り除くために可能な対応を取ると同時に継続的な情報提供や遺伝カウンセリングは大切であると考えます。
外部評価団体H	第2章	68	BQ8 本BQ背景の記載は、MGPTに特化された記述ではなく、遺伝子関連検査全般のことになっています。本手引きの主旨としては、(SSGTと比して)MGPTに特化した記載にすることが望ましいと考えます。	ここでは取って遺伝子関連検査全般の精度管理について述べており、SSGT、MGPTなどの別に関わらず検査精度の確保に留意する必要があることを示しています。
外部評価団体G	第2章	68	難病領域の遺伝学的検査に関して、現状では不適切と考えられる表記があり、誤解を与える懸念がある。保険収載と臨床検査が同じこととして記載されているが、臨床検査に保険収載(保険診療可)、保険未収載(自費診療)があることを踏まえて誤解のないよう記載すべきではないか。	修正いたしました。
外部評価団体I	第2章	68	64ページからの検査精度に関する部分では、自施設(医療機関)における精度管理上の責務については記載されているようですが、外部委託されたMGPTの精度管理における登録衛生検査所の責務の記載が見当たりません。2次委託先の精度確保は本来登録衛生検査所の責任と思われるのですがいかがでしょうか。あえて記載しなかった、という理解で良いでしょうか。	登録衛生検査所の責務については、本手引きの趣旨ではなく言及していません。
外部評価団体D	第2章	70	66ページ、造血幹細胞移植を受けた患者は、遺伝学的検査は対象外、と記載されています。今後、小児の血液腫瘍などが治癒するようになり、成人例の異時がん発症も想定されるため、もしそのような症例に遭遇して遺伝子検査が必要になった場合の対応などを提言として記載してあると有用と思います(例えば毛髪や頬粘膜を利用して研究として解析する、など)。	修正いたしました。
外部評価団体I	第2章	70	分析前と分析後プロセスの精度管理の記載はあるものの、分析プロセスの記載がないことに違和感を感じました。この辺りの事情を御存知でしたら共有していただけますでしょうか。恐らく、海外の企業に外部委託して、EQAもそのまま海外に依頼することを想定して国内版の記載を割愛したと思われるのですがいかがでしょうか。「分析プロセス」についても記載していただく必要はないでしょうか。	分析プロセスの項目を追記いたしました。
外部評価者L	第2章	72	ここという医療機関の中に薬局もはいつているのでしょうか？マイナンバーの使用により、薬剤情報も処方薬局がみられるようになり、地方など小さなコミュニティの中では、これを懸念する当事者も少なからずいます。基本法策定時にも、「噂話」なども偏見や差別につながる行為として含まれていますので、病院内の電子カルテだけではないケースについても言及が必要かと思えました。	特定の遺伝性疾患に紐づいた薬剤の処方箋については、薬局および薬剤師レベルでの配慮が必要であることは承知していますが、MGPTに特化した事項ではないため、追記は見送らせていただきます。
外部評価団体H	第2章	72	本BQは、MGPTに特化したものではなく、遺伝学的検査全般に関することであり、あえて本手引きのなかにBQとして新たに書き起こす意義は少なく、総論に記載すればよいものと考えます。	重要な事項でもあり、MGPTに特化した記載を追加した上でBQは残すこととしました。



外部評価者P	第2章	72	患者・家族に個人情報取り扱いに関して説明するための留意点、説明文などについても追記していただきたいと思ます。特に家族への説明文については模範となる説明文を作成するなどして、標準化することが望ましいと思ます。	ご指摘の通り、患者・家族に対する留意点は重要です。第5章内で本手引きの作成母体である「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」班のサイト( <a href="https://www.iden-gan.jp/">https://www.iden-gan.jp/</a> )で作成されたモデル文書を第5章資料p229で紹介しています。
外部評価団体D	第2章	73	「一定数」という表現は科学的な根拠を議論する文書には適切ではないと思ます。70ページ、「遺伝情報に関連する差別・不利益を経験した回答者が一定数存在する」、どの程度なのか、数値として引用するのがよいと思ます。他にも2箇所この表現が用いられています(32,53ページ)。	BQ5については、「確実に含まれてはいるが全体像は不明」という意味で「一定数」としていましたが、コメントに従いBQ9 では約3%と数値引用に修正しました。
外部評価者R	第2章	74	遺伝子例外主義についての本書の立場は、遺伝子例外主義を取るべきではないということでしょうか？この段落の最後に結論がありませんので、追記をお願いいたします。	現状認識を追記しました。
外部評価者K	第2章	74	遺伝情報に基づく差別や不利益についてこの問題についてガイドラインにて言及していただき感謝しております。昨今、多様性という言葉が一般的に使用されるようになり難病や障害など偏見に苦しむ人にとっては昔よりは生きやすい世の中になっていますが多様性という言葉が一人歩きをしていると感じます。多様性の原点を辿れば全て遺伝子に辿り着くのではないかと患者会が抱える問題の一つでもある差別について専門家が遺伝子という視点から多様性の啓発に共に取り組んで下さることを切に願っております。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価者M	第2章	74	MGPTの対象年齢について、昨今の動向を踏まえて追加記述してほしい。提案＝未成年者等や同意能力がない者を対象とするMGPTの実施について日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2022年3月改定版)には、「未成年者に対する非発症保因者の診断や、成年以降に発症する疾患の発症前遺伝学的検査については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親等の代諾で検査を実施すべきではない」と明記されている。しかし、MGPTの普及によって遺伝的な易罹性を測定する検査として未成年者の希望が増加していくことが予想される。特にがん患者は「将来、自分の子が癌になることを何としても回避したい」との思いが強く、「できるだけ早く検査を受けたきたい。そうすることが子の幸せになる」と考える患者が少なくない。こうした状況を踏まえ、受検対象年齢については特段の配慮と十分な説明が必要である。	総論2のサイドメモ1-2(p27)に記載しました。
外部評価者P	第2章	74	ここは重要なポイントです。これを守るためにこのガイドではゲノム医療推進法をふまえて、どのような対策を推奨しているのか、わかりやすくコラムなどを設定して説明していただくとうよいと思ます。	ゲノム医療法の基本理念であり、具体的な推奨を記載することは本手引きの限界と考え現行の記載にとどめました。具体的な対策については、アカデミア横断的な今後の課題と認識しております。
外部評価者Q	第2章	75	“患者”に限定しないほうがよいと感じました。	修正いたしました。
パブコメAC	第2章	76	網羅的ゲノム解析の特徴の表につきまして、前後の記事を踏まえますとSVの検出について記載を加えることが望ましいのではないのでしょうか？	SVの検出については「構造変化」として記載しております。
外部評価者R	第2章	76	WTSは一般的なRNAseqを指すのでしょうか？それであれば、遺伝子の機能への影響を予測するためというより、splicing異常や融合遺伝子を検出しやすいためと思ます。	発現量変化、スプライシング、融合遺伝子などをまとめて遺伝子機能としております。該当箇所に具体例を追記しました。
外部評価者P	第2章	76	この表はわかりやすいのでよいと思ます。ここにCGPのコラムがありません。CGPとの比較対象なのでCGP欄もぜひ追加してほしいと思ます。そうすることにより、CGPとMGPTの比較対象もできると思ます。	本表はあくまでMGPTとその他の解析手法との比較であり、生殖細胞系列遺伝学的検査としての比較表となっております。体細胞バリエーション解析であるCGPIは比較対象とならないと考え、掲載表にとどめています。
外部評価団体D	第3章	79	第3章は、臓器別の概要をまとめています。項目として、サーベイランス方法、サーベイランス間隔、外科治療、化学予防、などが記述されています。これは原稿を見ても臓器ごとに執筆できるものではなく、やはり疾患ごとに病態が異なるので、各論としては、遺伝性腫瘍ごとに章立てを行い、サーベイランスや治療について言及するとともに、有用なサイトや情報源を掲載し、現時点でMGPTを使用する利点と注意点について言及すれば十分のように思ます。臓器別にまとめようとするとうしても、75ページにあるように「疾患・原因遺伝子ごとにサーベイランス方法や開始年齢、治療方法が少しずつ異なっている。」というような記載にならざるを得ないと思ます。	遺伝性腫瘍症候群ごとのリスク管理は疾患毎に纏められている既存のガイドラインがございます。本手引きの第3章では、各診療科・専門領域の担当者の臨床的な利便性を考慮し、臓器毎のリスク管理方法について記載しております。
外部評価団体F	第3章	79	第3章で臓器別、第4章で遺伝子ごとにマネジメントがまとめられており、本手引きの実用性が高くなったと思ます。大変な労力と思ました、たいへんお疲れ様でした。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価者L	第3章	79	臓器別のパートのサーベイランスの記述にいて、CTなど比較的被ばく量が多い検査が入っています。基本的に変異がわかっていて当事者においては、被ばく量が多い検査は避けるべきと思たいたしますが、その点の統一はどのようにお考えでしょうか？	ご指摘の通り、放射線の被ばくを可及的に避けることは肝心です。一方で、検査精度管理の視点からは被ばくを伴う検査が有用と考えられることもあり、各遺伝子ごと、臓器ごとにエビデンスの記載をしています。
外部評価団体B	第3章	79	遺伝性腫瘍症候群の臓器別と原因遺伝子別マネジメントがあるのは、わかりやすく、活用しやすく、大変良いと思ました。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価者P	第3章	79	マネジメントに関しては、関連する学会に有益な情報源があるのであれば、そのURLを疾患別マネジメントの巻末にリストしてはどうでしょうか。そうすることにより、この手引の利用者には学会間の連帯感も生まれるのでよいと思ます。	第5章の資料(p230-233)に「各遺伝子の国内外ガイドラインへの掲載状況」として掲載いたしました。
外部評価者P	第3章	80	各臓器の冒頭文章:表1を参照するように説明していただきたいと思ます。再度ここに表1のようなまとめの小さな表をつけて、わかりやすく説明してもよいと思ます。	表1は代表的な遺伝性腫瘍の一覧であり、すべてを網羅していないことから参照は追記いたしませんでした。各臓器と関連遺伝子については各臓器の冒頭に説明を追記いたしました。
外部評価者R	第3章	81	Li-Fraumeni症候群で、最初に造影MRIで腫瘍を認めなかった場合、次回から造影検査が不要な理由を追記願います。	追記いたしました。
外部評価団体D	第3章	86	81ページ、◎その他の遺伝性腫瘍症候群に関連する眼腫瘍と眼所見、の項目のナンバリングが誤っています。1,2,1,2となっています。	修正いたしました。
外部評価者Q	第3章	91	少し前に男性乳癌に触れていること、別項目でもBRCA2バリエーション保持者に言及しているため、プレスト・アウェアネスは、女性に限定しないほうがよい気がしました。	修正いたしました。
外部評価者L	第3章	92	温存の場合は放射線療法が必要になり、発がんリスクを高めることになるかと思ます。価値観に応じて許容することは理解できますが、上記についてしっかりと意思決定支援をしていただきたいと思っています。	十分な情報提供に基づく意思決定支援が重要である点を追記しました。
外部評価者L	第3章	92	TP53だけをみるのであれば、シングルサイトで検査することも可能かと思ます。追加の検査の可能性を費用、目的とともに伝えることも重要ではないでしょうか(将来の保険収載を待つまでの間)。	syndrome-specific genetic testing:SSGTあるいはMGPTについて追記しました。

パブコメAD	第3章	95	BAP1腫瘍易罹患性症候群に関しては悪性中皮腫(胸膜中皮腫、腹膜中皮腫など)の記載が(p. 137)にあります。第3章臓器別マネジメントからは認識することが難しいです。腹膜に関してはP118～の卵巣・卵管・腹膜の項目がありますが、腹膜癌が念頭に置かれており、腹膜中皮腫の記載はなさそうです。また、P90～の「肺」の項目は「肺・胸膜」などでもよいのではないかと思います。関連するBAP1腫瘍易罹患性症候群に関してはPMID: 37607989のMesotheliomaの項目やPMID: 34670806のLung cancer and genetic susceptibility to malignant mesotheliomaの項に記載がありました。	臓器別マネジメントとしてのエビデンスは不十分と考え、今回の記載は見合わせていただきました。今後の課題とさせていただきます。
パブコメAD	第3章	95	Germline Gentic Testing:ASCO Guidelineでは肺癌に関して、EGFR,STK11がMore Strongly Recommended, TP53がLess Strongly Recommendedとして記載ありましたので、その旨を概要欄に記載してもよいように思いました。(Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline)	各臓器における検査対象の遺伝子は各臓器の書き出し部分にまとめさせていただきました。
パブコメAD	第3章	95	Peutz-Jeghers Syndromeに関してNCCN guideline (Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version: 1.2024)では以下の記載がありましたので、追記してもよいように思いました。 「% Lifetime Risk 7-17%」(PJS-3) 「For lung cancer, education should be provided about symptoms and smoking cessation, if necessary. No other specific recommendations have been made for lung cancer.」(MS-31)	一般的な内容でもあるため、喫煙のリスクについては化学予防の項目で記載させていただいております。
パブコメAD	第3章	95	EGFRの生殖細胞系列に関しては人種差の報告もあり、日本人での検討では0/627例という記載もあるようですので、触れておいてもよいように思いました。PMID: 24736066	日本人での未報告の疾患もいくつか含まれておりますが、区別はせずに記載させていただきました。
パブコメAD	第3章	95	メキシコのGERMLUNG研究では、肺腺癌患者の選択されたコホート(肺癌家族歴、50歳以下、60歳以下で喫煙歴<20PY、EGFR、ALKなどドライバー変異陽性症例)において、約21%の症例でPGVを持つ結果であった。(PMID: 38945003)という報告もあり、環境要因が強く発症する腫瘍ではあるものの、患者選択により生殖細胞系列の病的バリエーション保持者を効率よく抽出できる可能性がある旨を追記してもよいように思いました。	特定の集団を抽出することのエビデンスは不十分と考え、今回の記載は見合わせていただきました。
パブコメAD	第3章	95	リー・フラウメニ患者における肺腺がんリスクについて、1,2と書かれている参考文献が合っていないように思います。1についてはPMID: 24642672と思いますが、2に関しては見つけられませんでした。PMID: 28772291がMRIサーベイランスと肺腺癌発症に関して言及している文献としてありましたので、ご報告いたします。	修正いたしました。
パブコメAD	第3章	95	PMID: 35420638では主に日本人を対象に解析した論文で、BRCA1に関しては肺癌との関連が否定しきれない結果とも解釈できそうですので、記載してもよいのではないかと思います。	確かにBRCA1においてOR3.7と少しリスクが上がる報告ではありますが、他臓器での記載と歩調を合わせて今回の記載は見合わせていただきました。
パブコメAE	第3章	95	生涯発症リスク2-7% この引用元は肺癌診療ガイドラインであります？	文献を追加いたしました。
パブコメAE	第3章	95	TSCではLAMのリスクが高まる。この表現どうなのでしょう？TSCではLAMを合併する、の方が自然な気がします。	合併するに変更いたしました。
パブコメAF	第3章	95	ここで記載されている遺伝子のバリエーションによる肺癌が単発なのか多発で起こりやすいかを記載したほうが良いと思います。また	明確なエビデンスがなく、今回は記載を見合わせました。
パブコメAF	第3章	95	その他、稀ですがHER2遺伝子バリエーションによる多発性肺癌の報告があります(J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt338.)本論文に記載されていますが、浸透率はかなり高いともいます。	記載いたしました。
外部評価者L	第3章	96	化学予防として、肺がんのみ喫煙についてふれられていますが、肺がんのほかにも、喫煙、受動喫煙が発がんリスクにつながることは明らかです。全体の統一性をもたせるか、疫学研究と変異保持者の発がんリスクについて別途ふれるか、検討が必要と思いました。	全体の統一性を考慮して対応いたしました。
外部評価者Q	第3章	96	“Li-Fraumeni症候群では注意を要する。”について。放射線療法は避けるという認識でしたが、それであっていますでしょうか。“薬物療法を選択するが”、が途中にあるので、一瞬、わかりづらい感じがしました。事実誤認、もしくは周知の事実でしたら、このままで。	文言を修正しました。
パブコメAE	第3章	96	なお、EGFR GPV保持者を…、の文章ですが、“前向き観察研究では…可能性がある”という表現がまず日本語として変です。加えて in situ adenocarcinoma→adenocarcinoma in situ(AIS)、引用番号の記載抜け(3です)。且つ元論文をみると生後3年目ではなく “the third decade of life”なので、20代でも見つかる、の記載の様です。	修正いたしました。
パブコメAE	第3章	96	薬物療法で「Li-Fraumeni症候群では注意を要する」ってさっさと書いてますが 何に注意をすべきなのかわからず、informativeでないですね…。	修正いたしました。
パブコメAE	第3章	96	治療方針を作成する？	修正いたしました。
パブコメAE	第3章	96	”胸腔鏡下生検(VATS)生検”はおかしいですね。そもそも、この文章自体全体的に変です。大きさや部位によって術中迅速診断を行うか決めるのでしょうか？細かいですが、句読点がコンマが混在しています。	修正いたしました。
パブコメAE	第3章	96	引用されているガイドラインが最新ではなく、且つ悪性悪性となっている。	変更いたしました。
外部評価者R	第3章	99	日本人のデータでは、MMR遺伝子とピロリ菌の間には、HRR遺伝子のような相互作用は観察されなかったようです(N Engl J Med 2023;388:1181-90のTable 3)。GPV関係なく除菌する意味はもちろんあると思いますが、GPV保持者に特に除菌をするかという観点では、HRR遺伝子の方が意義が大きそうです。	ご指摘の通り、引用文献1の論文ではLynch症候群患者にHRR遺伝子のような相互作用は評価セットの臨床データで確認されておりませんが、評価セットではLynch症候群の患者数と胃癌発生数が少なく、パワー不足やリアルデータによる様々な交絡の影響のようにも解釈できました。よって、日本の遺伝性大腸癌ガイドライン2024年版やNCCNガイドライン(引用文献2と4)での記載から、 <i>H. pylori</i> 感染のスクリーニング検査の推奨と除菌の考慮と記載させていただきました。HRR関連遺伝子と <i>H. pylori</i> 感染の胃癌リスクに対する相互作用につきましては重要な知見ですので、文献1を引用してその相互作用を記載しております。
外部評価団体J	第3章	102	膀胱癌においてNCCNオンスコまたはTOPパネルでgBRCA1/2の病的バリエーションが検出された際に、EPでオラパリブによる治療を推奨された場合は、同薬剤投与可能となることを追記してはいかがでしょうか？	本手引きの内容の統一性の観点から記載を見合わせました。
外部評価団体D	第3章	102	96ページ、遺伝性乳癌卵巣癌で5%、とありますが、日本の桃沢先生のデータでは10%以上です(PMID:35420638)。わが国のデータも引用しておくのがよいと思いました。	修正いたしました。

外部評価団体H	第3章	102	「遺伝性遺伝性膵癌関連遺伝子のGPV保持者における、膵癌の生涯発症リスクはPeutz-Jeghers症候群で36%、遺伝性膵炎で25%-40%、CDKN2A PGV保持者で10%-17%、遺伝性乳癌卵巣癌で5%、Lynch症候群で3.7%と報告されている」とあるが、これは正しいでしょうか？ 特に、Peutz-Jeghers症候群や遺伝性膵炎については臨床診断が可能な疾患ですが、遺伝学的検査を実施されて病的バリエーションが確認されたPeutz-Jeghers症候群／遺伝性膵炎でのデータとして確認されているということでしょうか。	膵癌発症リスクの個別の参考文献について追記いたしました。参考文献中、Peutz-Jeghers症候群の遺伝学的確定診断例に限定しているかは明記されていませんでした。遺伝性膵炎について遺伝学的診断未実施例を含めている可能性はありますが、臨床診断基準による診断例が含まれる点について本文に追記いたしました。
パブコメAG	第3章	106	乳頭部腫瘍の胆管・膵管伸展診断に対してNCCNではERCPが推奨されているようですが、日本の実臨床ではEUS(超音波内視鏡検査)をまず行い、伸展が疑われる場合には必要に応じてERCPを実施する施設が多いかと思えます。ERCPにともなう膵炎等の合併症のリスクもあり適応は慎重にすべきかと考えます。EUSによる乳頭部腫瘍の胆管・膵管進展の正診率を評価した論文もpubmedベースで存在しますので、コメントとしてあげさせていただきます。	今回はNCCNガイドライン2024 ver 2と遺伝性大腸癌診療GLの記載を引用させていただきました。専門施設でEUSも含めた精査の必要性は判断して頂くスタンスと考え記載しております。
パブコメT	第3章	106	胆道癌 日本人の1292例の胆道がん症例の27遺伝子のTargeted sequencingでは、5.5%の頻度でGPVが見ついている。BRCA1, BRCA2, APC, MSH6, PALB2 Okawa Y, Iwasaki Y, Johnson TA, Ebata N, Inai C, Endo M, Maejima K, Sasagawa S, Fujita M, Matsuda K, Murakami Y, Nakamura T, Hirano S, Momozawa Y*, and Nakagawa H. Hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancers. J Hepatol. 78(2):333-342 (2023)	修正いたしました。
パブコメAH	第3章	112	最大腫瘍の径が 2cm に達したところで外科治療を考慮する 2.とありますが2にそのような記載があるかご確認ください。	引用文献を修正いたしました。
外部評価者R	第3章	112	腎がんMGPTの関係は、論文がいくつか出ております。 ・アメリカ 676人 152遺伝子:Cell 2018;173:355-370 ・日本 1563人 40遺伝子:Hum Mol Genet. 2022;31:1962-1969 ・カナダ 960人 46遺伝子:JCO Precis Oncol. 2024;8:e2400094 ・アメリカ 1436人 143遺伝子:Eur Urol Open Sci. 2024;62:107-122	こちらではノックアウトマウスなどを用いた分子生物学的な機能解析により、ドライバー遺伝子であると腎癌研究者に受け入れられている遺伝子について記載いたしました。
外部評価者Q	第3章	114	このサーベイランスは、“褐色細胞腫”の場合でしょうか。それとも“遺伝性”の場合でしょうか。前者、もしくは両者に違いがなければこのままで。	遺伝性であるか否かにかかわらず原文通りといたしました。
外部評価者R	第3章	116	日本人208名について遺伝性腫瘍関連遺伝子27個の解析結果として、MMR遺伝子の病的バリエーションキャリアが3名(1.44%)で、リスクが14.5倍であったと報告があります。(Jpn J Clin Oncol. 2022;52:1441-)	文献を追加させていただきました。
外部評価者L	第3章	118	PSA検診は検診ガイドラインに準じ、実施している自治体・検診機関などが減ってきているかと思えますので、整合性について検討していただきたい。	PSA測定は唯一のサーベイランス方法になります。
外部評価団体H	第3章	118	FOne (Liquid) CDx は、オラパリブのコンパニオン診断としても利用可能です(D006-19としてではなく、D006-18として実施)。	記載済みであることを確認致しました。
外部評価者R	第3章	118	日本人前立腺がん患者7636名の結果として、BRCA2、HOXB13、ATMの3遺伝子は有意な関連があり、合計のキャリア頻度は2.4%でリスクは2.86~5.65でした。また、HOXB13は白人で見つかったものとは異なるp.G132Eが病的バリエーション保持者の大部分を占めていました(J Natl Cancer Inst. 2020;112:369-376.)。また、BRCA2の病的バリエーション保持者の予後が悪いことが欧米(J Clin Oncol. 2019;37:490-503)や、日本でも示されており(Br J Cancer. 2022;127:1680-1690.)、重要な知見であると思われま。	修正いたしました。
外部評価団体C	第3章	120	子宮頸がん 子宮頸癌 が入り混じっている。意識的に使っているのかどうか不明だが、確認して欲しい。	修正いたしました。
外部評価者Q	第3章	120	リスク低減を目的とした子宮全摘術は十分なエビデンスが示されていないため、保険収載ではないという解釈で、未収載の件はきりがなため記載なし、です。	他がん種との統一性を考慮して、現状の記載のままさせていただきます。
外部評価者Q	第3章	123	リスク低減手術としての子宮全摘術に関して、死亡率の低減効果は示されていないため、保険収載ではないという解釈で、未収載の件はきりがなため記載なし、です。	他がん種との統一性を考慮して、現状の記載のままさせていただきます。
外部評価者Q	第3章	126	本案はすべて、“2024年8月現在”という表記なので、6月ではなく8月と記載したほうがいいかもしれません。	修正いたしました。
パブコメT	第3章	131	まず、Li-Fraumeniではないか	修正いたしました。
外部評価者Q	第3章	132	診療料を超えた連携の必要性があると、なおいと感しました。	「上記の通り骨軟部腫瘍は四肢の皮膚・筋・骨から内臓器まで様々な部位に生じることから、サーベイランスにおいては診療料を超えた連携の必要性がある。」と追記致しました。
外部評価者L	第3章	134	第三章が臓器別に整理している中で、このパートだけライフステージになっている理由は？ また、小児の定義について、何歳から何歳までを表しているのか明記が必要かと思いました。	第3章が臓器別に整理している中で、敢えて小児のパートを設けた理由は、幼小児では成人と同じ検査が実施不可能な場合や望ましくない場合があるためです。小児の特徴として、低年齢からより長期のサーベイランスを必要とするため負担が大きいこと、放射線による障害が二次がんに加えて成長発達の面からも出現しやすいこと、MRIは被ばくがなことから二次がんリスク低減の観点からはより小児に望ましい半面、一般に8歳以下の幼小児では鎮静を要することから、リスクとベネフィットを患者さん毎に考慮し、他の方法を選択したほうが良い場合があること、の3点があるためです。したがって、小児においては、年齢を考慮したうえで、臓器別マネジメントの記載に基づき、マネジメントを行うことが望ましい旨を冒頭に書き加えました。 小児と成人の区別を何歳にすべきかは遺伝性腫瘍症候群によって異なりますが、MRIを鎮静なしで実施できる年齢が一般的には8歳とされていること、小児の設定がない治療などでは体重30kgや12歳が区切りとされていることから、10~12歳以降であれば、成人と同様の臓器別マネジメントが実施可能と思われま。ただし、10~12歳という年齢は精神面の発達の個人差も大きいため、ケースバイケースでの対応が必要と思われま。これについても冒頭に書き加えました。
外部評価者L	第4章	139	大変わかりやすいです。	貴重なコメントありがとうございます。
外部評価団体B	第4章	139	結果が出たときのサーベイランスを院内、院外でどのように対応していくかが重要な課題であり、原因遺伝子によるマネジメントの一覧は、実臨床において非常に参考になります。	貴重なコメントありがとうございます。
パブコメU	第4章	139	「第4章.遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子とマネジメント」の対象遺伝子57遺伝子の説明(ファクトシート)につきまして、PDFだけではなく、コンピュータで読める形式(テキスト形式、できれば構造化テキスト形式)としていただけますと、参照先あるいは引用として活用しやすくなります。	出版社との契約上、本形式以外での提供が難しい状況で記載を見送りました。

外部評価者Q	第4章	139	表記のゆれは基本的にコメントしていませんが、“海外ガイドラインと推奨されるマネジメント”は、“海外ガイドラインで推奨されるマネジメント”、もしくは、“海外診療ガイドラインで推奨されるマネジメント”ではないでしょうか(以下同)。	修正いたしました。
パブコメU	第4章	139	各遺伝子の説明中に染色体バンド名(G-Band)を追記していただきたいです。	今回の遺伝子に対する記載としては必須ではなく、次回以降の検討とさせていただきます。
パブコメAI	第4章	139	これまでも臨床で経験した遺伝性腫瘍がリストに入っていないものがあり、選択がどのようにされたのか、専門家が入っていたのかは気になることです。  Gorlin症候群(PTCH1, SUFU) ラブドイド腫瘍(SMARCA4, SMARCB1) POT1-PTD(POT1) などはなぜ外れているのでしょうか？ GeneReviewsにサーベイランスやマネージメントがかなり詳細に記載されています。 NCCNガイドラインは疾患に偏りがあり、無視されている遺伝性腫瘍群があります。 半面、ポリポーシス関連の非常にマイナーな遺伝子が含まれているようにも思います。  PRSS1, SPINK1は最初の59遺伝子から除かれましたね。 PRSS1は単独でGeneReviewsに掲載されています。SPINK1とともに基本は慢性膵炎ですが、膵癌リスクが非常に高いので遺伝性膵癌としてマークしておくことは考えられると思います。	遺伝子の選択は「本手引き作成にあたって」3ページの「第4章におけるリスク管理のエビデンス収集」に記載いたしました。併せて、遺伝子の選出時期(2024年7月末時点)とエビデンスの更新と改訂版作成についても明記しております。
パブコメAI	第4章	140	Gorlin症候群(PTCH1, SUFU) ラブドイド腫瘍(SMARCA4, SMARCB1) POT1-PTD(POT1) は重要な遺伝性腫瘍であり、GeneReviewsにサーベイランスやマネージメントがかなり詳細に記載されており、海外ガイドラインがある状態に相当すると考えられ、このリストに盛り込むべきと考えます。 NCCNガイドラインは疾患に偏りがあり、無視されている遺伝性腫瘍群がある。 半面、ポリポーシス関連に、エビデンスの極めて低い非常にマイナーな遺伝子が含まれています。このように疾患群により、重み付けの差が大きい。横断的に幅広く検討できるメンバーによる総合的な検討が必要である。 MSH3(biallelic)含まれているが、NCCNではほぼ同一の記載のMLH3(biallelic)が含まれていないのは、バランスを欠く。	遺伝子の選択は「本手引き作成にあたって」の「6. 第4章におけるリスク管理のエビデンス収集」に沿って行いました。国内外の診療ガイドラインにおける臨床マネジメントの記載を提示することを前提としており、記載されたサーベイランスやマネージメントの出典が不明あるいは古い場合が少なくないGeneReviewsは検索対象外となりましたことをご了解いただけますと幸いです。 MLH3(biallelic)の掲載については、次回改訂の際に対応させていただきたいと思います。
パブコメV	第4章	140	常染色体潜性遺伝形式での疾患(ファンconi貧血)が知られている遺伝子にはその旨追記してはいかがでしょうか	BRCA1, BRCA2 など顕性遺伝形式としての固形がん発症リスクを提示しております。本手引の読者が必ずしも遺伝を専門とする医師とは限らないことから、潜性遺伝形式でのFanconi貧血を提示することは、誤った理解につながる恐れもあるため、今回は記載を控えることといたしました。
外部評価者L	第4章	140	ガイドラインは更新があるので、鑑みた時点での年などを記載したほうがよいのではないのでしょうか。	参照したガイドラインのバージョンは3ページの「第4章におけるリスク管理のエビデンス収集」に記載しております。併せて、遺伝子の選出時期(2024年7月末時点)とエビデンスの更新と改訂版作成についても明記しております
パブコメAJ	第4章	140	ナイメーヘン症候群(常染色体劣性遺伝形式)の原因遺伝子であるNBN遺伝子について、生殖細胞系列での片アレルでの機能欠失によるがん発症リスク上昇についてはエビデンス不十分とする報告が主流になっていると思います。小杉班二次的所見リストからも削除された経緯があり、国内外の診療ガイドラインで推奨されるマネジメントがいずれも「無」であることから、がん発症リスクについてはARでのエビデンスとする、もしくはリストから外す方が適切でないのでしょうか？	削除が妥当として、NBNは第4章から削除することといたしました。P4に経緯を記載いたしました。
外部評価団体B	第4章	144	「AXIN2」などががん発症リスクの記載がないものについて、関連がんが分かりにくいので、「関連がん(発症リスク)」のように併記してはいかがでしょうか。 ex)大腸がん(不明)	補足欄に「NCCNガイドラインではGPVによる大腸癌の発症リスクは不明(Insufficient data to define)」と記載。」を追記しました。RNF43も同様に対応いたしました。その他、MET, RB1も「がん発症リスク」欄にがん種を追記しました。
外部評価団体D	第4章	147	BLM遺伝子について、ホモの場合はBloom症候群となり、血液疾患などががんの易罹患性を示すことを補足の項目に記載してはいかがでしょうか。	今回は顕性遺伝形式としての固形がん発症リスクを提示しております。本手引の読者が必ずしも遺伝を専門とする医師とは限らないことから、潜性遺伝形式でのBloom症候群のリスクを提示することは、誤った理解につながる恐れもあるため、今回は記載を控えることといたしました。
パブコメV	第4章	149	リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)・開始年齢記載なし→推奨年齢記載なし でしょうか	修正いたしました。
パブコメV	第4章	150	リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)・開始年齢記載なし→推奨年齢記載なし でしょうか	修正いたしました。
外部評価者Q	第4章	150	表記のゆれは基本的にコメントしていませんが、BRCA1と同じ部分に関しては(BRCA2特有のもの以外)、表現をあわせたいほうがいい気がしました。	修正いたしました。
外部評価者R	第4章	152	CDH1の病的バリエント保持者は小葉癌になることは報告されていますが、乳がん患者全体でCDH1の病的バリエント保持者は白人では0.02%、日本人では0.03%で見つかりますが、対照群でも同程度見つかると、集団で見た乳がん発症への寄与はとて小さそうです(N Engl J Med. 2021;384:428-439, Nat Commun. 2018;9:4083.)。	Nat Communのデータを追加で引用しました。CHD1 GPVの少数データかつ組織型不明のため、統計的意義は不明と考えます。
外部評価者Q	第4章	154	表記のゆれは基本的にコメントしていませんが、記載します。“海外ガイドラインと推奨されるマネジメント”“膵癌の項目。“EUSと”の“と”はなし？ それとも“/”がなしでしょうか。	修正いたしました。
外部評価者R	第4章	155	c.1100delCは白人に特異的で、日本人には見つからないことを記載してもよいと思います。引用が必要であればNat Commun. 2018;9:4083になります。	リスク評価の対象としているバリエントについての特記事項のため、このままの記載とさせていただきます。
外部評価者R	第4章	157	補足に記載されていることはとても重要で、EPCAMにある1~数塩基の機能喪失バリエントはリンチ症候群の原因とならない点は、補足ではなく、もう少し上の方に説明があってもよいように思います。	補足欄にて記載させていただきました。
外部評価者R	第4章	157	LYNCH8のOMIM番号は613244のようです。他のOMIM番号も確認いただいた方がよいかもしれません。	修正いたしました。
外部評価団体C	第4章	158	Synonymous -> 同義語	修正いたしました。
パブコメT	第4章	159	ほとんどが、肺のう胞-気胸の既往があり、再発性気胸がある場合FLCNを疑う	第3章「肺」での記載がございます。
パブコメT	第4章	162	HOXB13 欧米のp.Gly84Gluと違い、日本人特異的 p.Gly132Glu や中国人に特異的多いp.Gly135Gluが、多数検出されている。 Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, Sugano K, Yoshida T, Murakami Y, Matsuda K, Nakagawa H, Spurdle AB, and Kubo M. Germline pathogenic variants in 7,636 Japanese patients with prostate cancer and 12,366 controls. J Natl Cancer Inst. 112(4): 369-376 (2019)	欧州由来集団で見られないバリエントの評価は、ClinVarでエビデンス不足としてVUSとなる傾向があり、MGPTを提供している検査会社の判断も同じと考えられます。補足に記載いたしました。

外部評価者R	第4章	162	日本人ではG84Eではなく、G132Eが0.73%の前立腺がんの患者さんに見つかることも記入してもよいと思います。引用は同じ85になります。	欧州由来集団で見られないバリエーションの評価は、ClinVarでエビデンス不足としてVUSとなる傾向があり、MGPTを提供している検査会社の判断も同じと考えられます。補足に記載いたしました。
外部評価者Q	第4章	164	表記のゆれは基本的にコメントしていませんが、記載します。“国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント“の、“副腎腫瘍“は”副腎皮質腫瘍“、“胸腺NET“は”胸腺気管支NET“ではないでしょうか。※なお、P165のMSH2、P168のMSH6、P177のPMS2も同様です。	追記いたしました。
外部評価者Q	第4章	166	“がん発症リスク“の“腎盂・尿管“は、“腎盂・尿管癌“ではないでしょうか。※なお、P165のMSH2、P168のMSH6、P177のPMS2も同様です。	修正いたしました。
外部評価者Q	第4章	166	“国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント“に、大腸癌がありませんが、特にないという解釈でよろしいでしょうか。MSH2には記載があったため、念のためコメントします。	追記いたしました。
外部評価団体C	第4章	170	APC遺伝子バリエーション -> APC遺伝子GPV MUTYH遺伝子バリエーション -> MUTYH遺伝子GPV	修正いたしました。
外部評価団体A	第4章	170	APC 遺伝子バリエーションが検出されない場合、20-99個の大腸腺腫を認める患者では7%に両アレルのMUTYH 遺伝子バリエーションを認め、10-19 個の患者では4%に両アレルのMUTYH 遺伝子バリエーションを認めたという報告がある →APCのGPVが検出されない場合、20-99個の大腸腺腫を認める患者では7%に両アレルのMUTYHにGPVを認め、10-19 個の患者では4%に両アレルのMUTYHにGPVを認めたという報告がある	修正いたしました。
外部評価者K	第4章	171	P172 がん発症リスクについて 発生頻度の比較的高い乳癌やNF1特有の悪性末梢神経鞘腫瘍などは患者の知識としてもここ数年で多く知られるようになってきました。 しかしジストなどはまだまだリスクとしての周知も低く更にはP20の白血病などは知る患者は殆どの居ないのが現状です。 リスクとして高い頻度で発症するわけではない事や素人である患者会が声を上げる事で過度に不安を煽るリスクもあり患者会としても大きな声はあげてきませんでした。 とくに白血病などは小児からリスクがあるものかと思えます。 今後、遺伝学的検査が診断の入口となっていく事も増えていくかと思えます。 遺伝性腫瘍症候群という視点から過度に不安を煽ることなく診断をしっかりとつけることで医療に繋げられるリスクを正しく知る事がメリット(安心感)に繋がることを専門的な分野から周知いただきたいと思います。	今回の手引の対象が、主に固形腫瘍となっており、第3章でも造血器に関しては扱っておりません。このため、第4章でも固形腫瘍の易罹病性に関する記載を原則としています。ご指摘の点は重要であり、今後リスクに関するエビデンスの蓄積とともに、記載が妥当な事項も変化してくることが十分予想されますので、次回改訂の際には考慮させていただきます。
外部評価者Q	第4章	174	“海外ガイドラインと推奨されるマネジメント“の、乳癌について。男性乳癌の”BRCA1“は、“BRCA2“ではないでしょうか。	NCCNガイドラインではBRCA1のGPV保持者と同様のスクリーニングとの記載になっているため、このままの記載といたしました。
パブコメT	第4章	175	PMS2 (補足)偽遺伝子(きわめて相同性の高い配列)が多数あり、MGPT でのvariant call の精度がやや低い傾向があることを留意すべき。また、他のDMR遺伝子に比べて、penetrance や表現型も弱い	PMS2のpseudogeneによる解析限界については第2章で追記、MGPTを含む遺伝学的検査の限界についても提示いたしました。
外部評価者R	第4章	175	PMS2のexons 10-15は相同性がとても高い配列がゲノムの他の領域に存在するため、特別なゲノム解析法を用いる必要があること(Cancer Res 2004;64:4721-4727.)は、重要な点であり記載いただいてもよいと思います。また、ここについて各ゲノム会社がどこまで対応しているか存じ上げませんが、情報があるのであれば記載してもよいと思います。	PMS2のpseudogeneによる解析限界については第2章で追記、MGPTを含む遺伝学的検査の限界についても提示いたしました。
外部評価者Q	第4章	176	表記のゆれは基本的にコメントしていませんが、記載します。“海外ガイドラインと推奨されるマネジメント“の、“下部消化管内視鏡検査～2-5年若い方の年齢から開始の間に開始。“は、誤植だと思われました。	修正いたしました。
外部評価者Q	第4章	176	“がん発症リスク“の“大腸外病変“が、ブランクとなっていました。※なお、P180のPOLEも同様です。	「大腸外病変:」を削除いたしました
パブコメV	第4章	179	卵巣癌:リスク低減卵管卵巣摘出術を 45-50 才から開始 → 45-50才で推奨 でしょうか	修正いたしました。
パブコメV	第4章	180	卵巣癌:リスク低減卵管卵巣摘出術を 45-50 才から開始 → 45-50才で推奨 でしょうか	修正いたしました。
外部評価団体C	第4章	181	Missense -> nonsynonymous	参考文献での表記に合わせて、missenseとしております。
外部評価団体A	第4章	182	有:多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック・多発性内分泌腫瘍床診療ガイドブック編集委員会編(2013) 出版年を追加	修正いたしました。
外部評価者Q	第4章	191	“国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント“の肺癌について。“一般的な検診よりも早期の開始を考慮“は、他の項目のように具体性があるとより親切だと感じましたが、言及できなければこのままで。	ガイドラインの記載では「考慮しても良い」となっていました。その他も含め、ガイドラインの記載の引用追加しました。
外部評価者R	第4章	191	CDH1と同様に、STK11の病的バリエーション保持者は乳がんを発症することが報告されていますが、乳がん全体でSTK11の病的バリエーション保持者は、0.01%程度見つかりますが、対照群と差がなく、集団で見た表がん発症への寄与はとても小さそうです。(N Engl J Med. 2021;384:428-439, Nat Commun. 2018;9:4083.)	ガイドラインの記載では「考慮しても良い」となっていました。その他も含めガイドラインの記載の引用追加し、限界も考慮し今回は記載追記なしといたしました。
外部評価者R	第4章	193	TP53では、病的バリエーションかCHIPかの識別は重要な点ですので、強調してもよいと思います。(Hum Mutat. 2020;41:203-211.)	TP53個別ではなく、第1章でまとめて記載いたしました。
外部評価者Q	第4章	194	“国内診療ガイドラインと推奨される臨床マネジメント“の心横紋筋腫について。3歳未満の回数が記載されていないのは、1度行えばよいという解釈であっていますでしょうか。※なお、P205 のTSC2も同様です。	「心横紋筋腫:胎生期に出現し出生時にもっとも大きくなる。出生前超音波で発見された場合(特に多発性)は、TSC のリスク、出生後の心症状出現リスクが高いため、経時的に胎児心超音波を行う」を追記しました。それ以外の記載は患児についての旨を追記しました。
パブコメT	第4章	196	VHL (補足)日本人206家系の解析では、20%がMLPAで検出されたlarge deletion であり、3例のモザイク変異も検出されている。Large deletion の検出は必須。  Tamura K*, Kanazashi Y, Kawada C, Sekine Y, Maejima K, Ashida S, Karashima T, Kojima S, Parrish NF, Kosugi S, Terao C, Sasagawa S, Fujita M, Johnson TA, Momozawa Y, Inoue K, Shuin T, and Nakagawa H. Mutation spectrum of von Hippel-Lindau disease and its genomic heterogeneity in Japan. Hum Mol Genet. 32(12):2046-2054 (2023)	「日本人206家系の解析では、20%がMLPAで検出されたlarge deletion であり、3例のモザイク変異も検出されている。」と追記いたしました
パブコメV	第5章	213	遺伝性腫瘍の家族歴聴取では、診断年齢が重要であることを強調していただければと思います。	ご指摘いただきましたがんの診断時年齢を含め、遺伝性腫瘍症候群のリスク評価の参考とするための聞き取り内容であることを明示するように修正いたしました。
外部評価団体B	第5章	222	ClinVar の使い方が記載された手引きというのは他に見かけなく斬新だと思いました。一方、ClinVarだけ検索方法を紹介するのでよいのかなど悩ましい点はあります。	修正いたしました。

外部評価者Q	第5章	225	細かくて恐縮ですが、未発症者もいるため、患者・家族に限定できないと感じました。ただし、表記が難しいのでこのまま で構いません。※P236の13・29も同様ですが、患者さんなのか患者なのか、家族なのかご家族なのか、統一したほうが いい気もします。	ご指摘事項については、元サイトでの記載文書を引用しております。
外部評価団体C	第5章	227	<p>ジェネティックエキスパートを追記する。以下に例を示しました。</p> <p>ジェネティックエキスパート (<a href="http://www.gene-dt.jp/GE.html">http://www.gene-dt.jp/GE.html</a>) 【認定学会・組織】 日本遺伝子診療学会 【対象】 遺伝医学あるいは遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査などヒトを対象とした遺伝子関連検査に関係した学術活動(論文発 表、学会発表、講習会・セミナー参加等)を行っている者。 【申請資格】 ジェネティックエキスパート認定制度委員会が実施する臨床遺伝情報検索講習会(または旧遺 伝子技術講習会)を受講す ること。必要受講回数は別に定める。遺伝医療あるいは遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査などヒトを対象として医療に資 する目的の遺伝子関連検査に関わる施設での実務経験が3年以上あり、それを証明するにあたって2名の推薦者を得 ること。詳細はホームページに記載されている。 【役割】 遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査などヒトを対象とした遺伝子関連検査や遺伝情報を取り扱うにあたり、情報を適確に選 択して検査・解析結果を正確に解釈し、その意義を迅速かつわかりやすく医療者に報告・説明でき、検査・解析の精度管理 に携わるとともに、データベース等に基づいて検査法の開発を主導できる遺伝子診療の専門家を養成・認定し医療に貢献 する。</p>	追記いたしました。