

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)
総括研究報告書

次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づく
がん診療ガイドランスの改訂のための研究

研究代表者 土原 一哉
国立がん研究センター先端医療開発センター
トランスレーショナルインフォマティクス分野 分野長

研究分担者

油谷浩幸¹, 天野虎次², 池田貞勝³, 大瀬戸久美子⁴, 織田克利⁵, 加藤元博⁶, 金井雅史⁷, 清田尚臣⁸,
高阪真路⁹, 小峰啓吾¹⁰, 角南久仁子¹¹, 武田真幸¹², 豊岡伸一¹³, 内藤陽一¹⁴, 夏目敦至¹⁵, 西尾和人¹⁶,
馬場英司¹⁷, 林田哲¹⁸, 古川徹¹⁹, 松村到²⁰, 三浦裕司²¹, 谷内田真一²², 吉野孝之²³, 檜山英三²⁴,
木下一郎²⁵

1 東京大学 先端科学技術研究センター 教授, 2 北海道大学 大学病院臨床研究開発センター 特任助教, 3 東京医科歯科大学 腫瘍センター 准教授, 4 東京大学 医学部附属病院ゲノム診療部 特任研究員, 5 東京大学 大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻産婦人科学講座 准教授, 6 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科 診療部長, 7 京都大学 医学研究科 臨床腫瘍薬理学・緩和医療学講座 特定准教授, 8 神戸大学 医学部附属病院 腫瘍センター 特命准教授, 9 国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野 主任研究員, 10 東北大学病院 腫瘍内科 助教, 11 国立がん研究センター 中央病院 病理・臨床検査科・医員, 12 近畿大学 医学部 内科学腫瘍内科部門 講師, 13 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学 教授, 14 国立がん研究センター 東病院 先端医療科/乳腺・腫瘍内科 医員, 15 名古屋大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学 准教授, 16 近畿大学 医学部ゲノム生物学教室 教授, 17 九州大学 大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学 教授, 18 慶應義塾大学 医学部外科学(一般・消化器) 専任講師, 19 東北大学大学院 医学系研究科 病態病理学分野 教授, 20 近畿大学 医学部 教授, 21 虎の門病院 臨床腫瘍科 医長, 22 大阪大学 医学系研究科 がんゲノム情報学 教授, 23 国立がん研究センター 東病院 消化管内科 科長, 24 広島大学 自然科学研究支援開発センター 教授, 25 北海道大学 大学院医学研究院腫瘍内科学教室 准教授

研究要旨

がんゲノム医療体制の実働開始、がん遺伝子パネル検査の保険収載等に合わせ、がん関連3学会による診療ガイドランスの改訂を実施した。実地診療に有用な指針を目指し検査全般にわたる解説を行うとともに、適切な検査対象の選択などのクリニカルクエスションについて推奨を行った。がんゲノム医療は今後も急速な進捗が予想され、診療ガイドランスも今後継続的な見直しが必要である。

A 研究目的

がん遺伝子、がん抑制遺伝子の異常は病態・病因診断に加え、分子標的療法等の発達に伴い治療選択への応用が進んでいる。第3期がん対策推進基本計画(2018年)ではがん患者が全国どこにいてもゲノム医療を受けられる体制の構築が掲げられた。厚生労働省「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」報告書(2017年)ではがんゲノム医療の実施体制として、質の担保されたNGS検査を実施、解釈し治療および臨床開発を実施する「がんゲノム医療中核拠点病院」、臨床ゲノム情報を集約、管理し、診断治療開発への利活用を推進する「がんゲノム情報管理センター」の設置が提言された。これらを受けて2018年に全国11か所のがんゲノム医療中核拠点病院、135か所の連携病院、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)が整備され、同年末に遺伝子パネル検査システムの製造販売承認、2019年6月に保険収載が行われた。

がんゲノム医療を迅速かつ安全に臨床の現場に普及させるためには、多方面の専門家によって編

集された医療従事者むけのガイドランスが有用である。2017年度厚生労働科学特別研究事業の一環として、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会のがん関連3学会は合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス第1版」を発売した。遺伝子パネル検査の先進医療および保険収載、開発が進む新しい遺伝子パネル検査システムの情報、日本血液学会など関連する学会、研究班等からのガイドライン・提言等第1版の発売以降の情報を加味し、第1版で記載された遺伝子パネル検査の対象や時期、医療機関の要件、エビデンスレベル分類等を再検討するとともに、実地に遺伝子パネル検査を実施する際に必要な患者への検査に関する説明、検体の準備、エキスパートパネルの実施、患者への検査結果の説明等について解説を追加した改訂を行うこととした。改訂にあたっては臨床現場での適応可能性を考慮することとし、遺伝子パネル検査を実施するがんゲノム中核拠点病院等において、パネル検査の標準化に資するガイドランスを目指し、2019

年度末までに発出することを目的とした。

B．研究方法

1．改訂案策定メンバーの選定

本研究に先行し、2018年度がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議エキスパートパネル標準化ワーキンググループ(EPWG)でエビデンスレベルの改訂案が議論されていたこと、遺伝子パネル検査の主たる対象が薬物療法の対象となる固形がん患者であり各臓器の治療開発動向を踏まえた議論が必要であること、ガイダンス第1版が学会の枠を超えた協力で作成されたものであることをふまえ、(1)がんゲノム医療中核拠点病院及び連携病院に所属し、がん遺伝子パネル検査の運用に関わっている(2)EPWGをはじめがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の実務者ワーキンググループに参加している(3)各臓器の治療開発の動向に詳しい、あるいは関連学会でがんゲノム医療に関する活動を行っている研究者を研究分担者として選定した。さらに個別項目においてより詳細な検討が必要な領域について研究協力者を招請した。

2．改訂にあたっての検討事項

- 1) ガイダンス体裁
- 2) ゲノム検査の目的・利点・限界の明確化。現行制度との整合性に加え、学術的な合理性をふまえた記述とすること。
- 3) 現行制度に基づいた第1版の本文記載内容の改訂。
- 4) AMED 小杉班報告(ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言)、AMED 小崎班報告(次世代シーケンサーによるバリエーション解析のレコメンデーション)、日本病理学会や日本血液学会のガイドライン等関連する情報との整合性を踏まえた事項の追加。
- 5) 海外の類似ガイダンスとの比較。
- 6) コンパニオン診断法と遺伝子プロファイル検査の用途、運用。
- 7) EPWG での議論に基づくエビデンスレベルの改訂。
- 8) 第1版別表の遺伝子ごとのエビデンスレベルリストの廃止。それにかわる推奨すべき知識ベース要件の提示。
- 9) エクスパートパネルの質向上、標準化にむけた要件の提示。
- 10) 臨床導入が予測される新規技術の取扱い。
- 11) 診断、予後予測を目的としたゲノム診断の用途の拡充。
- 12) 小児がん・AYA 世代がんでのゲノム情報の取扱い。

3．作業スケジュール

2019年4-6月

- 1) 全体会議を開催し、改訂事項、各研究分担者が担当する調査項目を決定。

2019年7-12月

- 1) 各研究分担者による改訂案の執筆・編集。
- 2) がん関連3学会による改訂案外部評価。

2020年1-3月

- 1) パブリックコメントの収集。
- 2) 外部評価、パブリックコメントを参考に確定版の編集。
- 3) 3学会からのガイダンス発出。
- 4) 確定版をもとに英語版の作成。

C．研究結果

1．改訂案策定メンバーの選定

「研究方法」に示した方針に従い、25名の研究分担者が参加した。改訂版において、より詳細な記載が必要となった「検査の実施体制」「個人情報やデータの取り扱い」「新規技術」「薬剤の適応外使用」「がんゲノム情報管理センター(C-CAT)」について、上野秀樹(国立がん研究センター中央病院)、沖田南都子(国立がん研究センター中央病院)、高橋秀明(国立がん研究センター東病院)、中村能章(国立がん研究センター東病院)、河野隆志(国立がん研究センター研究所)、小田直之(国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター)、田代志門(東北大学大学院文学研究科)を研究協力者として招請した。

研究代表者、研究分担者、研究協力者の計33名により、「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス 第2版策定ワーキンググループ(WG)」を構成した。

各学会より、WGで策定した改訂案について中立の立場からの評価の必要性が指摘され、各学会から推薦された滝口裕一(委員長・千葉大学)、青木大輔(慶應義塾大学)、衣斐寛倫(愛知県がんセンター)、河野浩二(福島県立医科大学)、西原広史(慶應義塾大学)、原勲(和歌山県立医科大学)、原文堅(がん研究会有明病院)、三森功士(九州大学病院別府病院)の8名による外部評価委員会が設置された。

さらに各学会より、WGメンバーおよび外部評価委員について、日本医学会が定めた「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス(平成29年3月)」に準拠した利益相反の管理が求められ、3学会を代表して日本臨床腫瘍学会利益相反管理委員会が審査を実施した。審査の結果、上記ガイダンスに抵触する研究者についてはWGにおける役割を専門的な情報提供に限定したアドバイザーとし、クリニカルクエスチョンの決定プロセスには関与しないこととした。策定WGメンバーの名簿、利益相反事項の開示内容については資料1として添付する

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス第 2.1 版」を参照。

2. 改訂案の策定プロセス

2.1 予備調査

改訂案策定に必要な予備調査を実施するコアメンバーとして研究代表者および研究分担者から角南、高阪、内藤を指名し、2019年4月4日、4月19日にコアメンバー会議を2回実施した。予備調査では第1版発出後に公表された関連学会等および海外のガイドライン等の収集と分析、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議エキスパートパネル標準化ワーキンググループ(EPWG)でのエビデンスレベル改訂資料の分析、ガイドンス体裁に関する資料の分析、全体会議に向けたガイドンス改訂に必要な論点整理が行われた。

2.2 第1回全体会議

予備調査の結果を踏まえ、2019年5月8日に研究代表者および全研究分担者による第1回全体会議をウェブ会議形式で開催した。今回の改訂版では、保険収載されたがん遺伝子パネル検査を用いた診療の手引きを中心とすること、上記に関する解説(総論)と、臨床現場での適応可能性を考慮し、実地診療で特に問題となる点(クリニカルクエスチョン、CQ)に対する推奨からなる二部構成とすることとした。また発出までのタイムラインが決定された。記載内容に関連する文献情報収集に関して、システムティックレビューの必要性が議論されたが、予備調査において本ガイドンスが対象とする領域においてエビデンスレベルの高い研究の集積が不十分であることが報告され、今回は実施を見送り、研究分担者および協力者による参考文献の収集に止めることとした。

引き続きメール会議によって、総論部分の詳細項目、クリニカルクエスチョン項目を決定し、各項目について調査・執筆の分担を決定した。また専門的な記載が必要な項目に関する研究協力者の選任を行った。

2.3 第2回全体会議

2019年6月30日までに担当者から提出された第一稿を編集し、全ての研究分担者、研究協力者に回覧したのち、2019年7月19日に研究代表者、研究分担者および研究協力者による第2回全体会議を対面およびウェブ会議の併用により実施した。ここで、特に記載と推奨にあたって検討が必要な課題として、検査対象の合理的な設定、エキスパートパネルの合理化、新規技術としてのリキッドバイオプシーの3点について討議し、全体の方針を決定した。

全体会議の内容を踏まえ、以後メール会議によ

って担当者間および全研究者による改訂案の検討が続けられ、2019年9月25日に策定WG案(総論およびCQに対する推奨)をまとめた。これをもとにCQに対する推奨度の投票をメール会議によって実施し、10月7日に投票結果を確定した。

2.4 学会による評価、パブリックコメント

2019年10月17日に、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会に対し、改訂案の評価、WGメンバーの利益相反問題の管理を要請した。利益相反問題の審査資料を2019年11月19日に提出し、12月23日に審査結果を受領した。

外部評価は後述のパブリックコメントと並行して資料2として添付した改訂案に対して行われた。評価にあたっては診療ガイドラインを評価するツールとして国際的に広く用いられている AGREE II (appraisal of guidelines for research and evaluation)の日本語訳が用いられた。2020年1月29日に受領した評価結果を資料3として添付する。

外部評価に提供したものと同内容の改訂案を対象にパブリックコメントを実施した。専用ウェブサイトを開設し、1月19日まで意見を募集した。パブリックコメントの実施は日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会のウェブサイトを通じて広報したほか、がん関連のニュースサイト(日経メディカル Oncology ニュース 2020年1月10日掲載)でも取り上げられた。パブリックコメントには38名からのべ127件のコメントが寄せられた。コメントの一覧を資料4として添付する。投稿者の内訳は医師19名、研究者1名、患者14名、製薬企業関係者2名、診断薬企業関係者2名であった。

2.5 改訂版の発出

外部評価およびパブリックコメントの結果を参考に改訂案を確定した。策定WGメンバーの確認を経て、2020年2月26日に日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の各理事長の巻頭言を掲載した最終版について学会承認を依頼した。3月9日に全ての学会理事会において承認され、2020年3月11日に日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の連名で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス第2.0版」として発出され、学会ウェブサイトにおいて公開された。

公開後、参考文献の記載の不備を修正した第2.1版(資料1)を2020年5月15日に公開した。また、第2.0版のCQ部分の英訳を行った。英訳版CQを資料5として添付する。

3. 改訂案の内容(資料1)

3.1 がんゲノムプロファイリング検査の解説

前半の解説部分では、ガイドンスの対象を、主に

固形がん細胞・組織に生じる変異を検出するがんゲノムプロファイリング検査と明記し、遺伝性腫瘍、造血器腫瘍に関しては、参照程度の記載に留め、別途定められる関連学会のガイダンスを参照することとした。また現在保険適用となっているがんゲノムプロファイリング検査が、薬物療法の治療効果予測を主たる目的としていることから、薬物療法の対象となる患者を対象とした。ただし、がんゲノムプロファイリング検査に用いられる遺伝子パネルによっては、治療方針の決定に資する診断および予後予測のための遺伝子を含む場合、あるいはコンパニオン診断機能も有するものもあり、それぞれの取り扱いについて記載した。実地臨床における運用時に問題となる検査時期、検査結果のエキスパートパネルによる検討、結果の返却については、現行制度の解説に加え、直近の研究成果等をふまえ医学的な見地から最も合理的と考えられる記述を行った。

これに沿って、薬事承認された、あるいは先進医療として実施された検査(2.1 がんゲノムプロファイリング検査の概要)、検査対象と時期に関する考え方(2.2 検査の位置づけ)、保険診療に必要な施設・人的要件等(2.3 検査の実施体制)、検体の品質管理(2.4 遺伝子パネル検査に供する検体の品質管理)、インフォームドコンセントの取得における留意点(2.5 説明と同意)、個人情報の保護・解析の妥当性の解釈・結果の臨床的有用性の解釈・二次的所見の取り扱い・エキスパートパネルに必要な要件・レポート作成取り扱いの留意点(2.6 検査結果の取り扱い)について項目を設けた(カッコ内はガイダンス目次に記載の項目名)。また、参考情報として、人材育成、新規技術(リキッドバイオプシー、全ゲノム解析)、治療効果予測以外のがんゲノム検査の用途、薬剤の適応外使用、小児・AYA世代のがん、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)について解説を行った。

なお、ゲノムDNAに生じる塩基配列、構造の違いを指す言葉として、現在「遺伝子変化」「遺伝子変異」「遺伝子異常」「バリエーション」「ゲノム異常」等の用語が混在して使用されているが、点変異、遺伝子増幅、遺伝子融合等を包含し、病的意義の有無を問わない用語として「遺伝子変化」を主に使用することとした。

3.2 クリニカルクエスト

後半では以下のCQについて推奨を行なった。

CQ1 固形がん患者に対してがんゲノムプロファイリング検査を行うことは正確な診断を行うために勧められるか

推奨：がんゲノムプロファイリング検査を行うことがより正確な診断に寄与するかどうかは明らかではないが、一部の疾患では有効性が報告されている。

CQ2 固形がん患者に対してがんゲノムプロファイリング検査を行うことは予後を改善するために勧められるか

推奨：がんゲノムプロファイリング検査を行うことが予後を改善するかどうかについては明らかではないが、症例や検査時期を選択して行うことで予後を改善できる可能性がある。

CQ3 がんゲノムプロファイリング検査を行う上で必要な施設要件は何か

推奨：厚生労働省「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」に定められた要件を順守することが勧められる。

CQ4 エキスパートパネルの必要要件は何か

推奨：厚生労働省「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」に定められた要件を順守することが勧められる。必要な職種のうち臨床遺伝、遺伝カウンセリング、バイオインフォマティクスの専門家は、常勤でない場合綿密な連携がとれる体制を構築することを推奨する。

CQ5 がんゲノムプロファイリング検査はどのような患者に行うべきか

推奨：がんゲノムプロファイリングをどのような患者について行うべきかについては明らかではない。今後の検討課題である。がんゲノムプロファイリングの後に考慮される治療は治験等の試験的な薬物療法が主に想定される。それ以外の適応外使用が考慮される場合も含め、検査後の全身状態及び臓器機能が薬物療法に耐えられることを予想した患者選択を行うべきである。

CQ6 がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか

推奨：治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。

CQ7 がんゲノムプロファイリング検査はどのような検体で行うべきか

推奨：ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程等、関連する規定に従うことを推奨する。

CQ8 がんゲノムプロファイリング検査を行う上で推奨される遺伝子パネルはどのようなものがあるか

推奨：

1. 臨床検査としての品質保証の下で実施されている遺伝子パネル検査を選択することが推奨される。
2. 患者の費用負担や、がんゲノム情報管理センターから国内治験情報が提供されるという観点からは、保険収載されている遺伝子パネル検査の実施をまず検討することが望ましい。
3. 遺伝子パネル検査同士の有用性を直接比較するエビデンスはないため、検査目的や提出できる検体の状況等によって遺伝子パネル検査を選択する。

CQ9 がんゲノムプロファイリング検査を行う前に説明しておくべき事項は何か

推奨：検査の目的、対象、方法、費用、期待される結果と限界、予測される不利益、二次的所見等について説明することを推奨する。

CQ10 がんゲノムプロファイリング検査のレポートに必要な事項は何か

推奨：がんゲノムプロファイルのレポートには、検体の質、得られた遺伝子変化の臨床的意義付け、二次的所見について、検査の対象範囲と限界等を含むことを推奨する。

CQ11 がんゲノムプロファイリング検査の結果説明に際して必要な事項は何か

推奨：結果に基づく適した治療法の有無とその実施可能性、さらには二次的所見の有無とその対処法について、患者および家族の心情やプライバシーに十分に配慮して説明することを推奨する。

CQ12 エキスパートパネルによる検討はいつ行うべきか

推奨：

1. がんゲノムプロファイリング検査として、「がんゲノムプロファイリング検査は、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）で関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者」に対して行われた場合、可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論し、患者へ結果を説明すべきである。

2. 上記以外の場合において、がんゲノムプロファイリング検査結果が得られている場合についても、可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論すべきである。結果の説明のタイミングについてもエキスパートパネルで検討の上、個別の対応が推奨される。

各CQに対してエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に推奨度を決定したが、いずれのCQについても明快な推奨の根拠となるエビデンスレベルの高い研究結果は限られており（エビデンスレベル：低）、WGでの投票の結果、いずれもExpert consensus opinion（ECO：エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている）に決定した。

4 主なディスカッションポイント

CQの推奨度が全般に低いものになった理由は科学的なエビデンスレベルの高い研究結果が報告されていない、という事実であった。がんゲノムプロファイリング検査による予後の改善について、前向きランダム化比較試験として実施されたのは、標準治療終了後の固形がんを対象とし2015年に発表されたSHIVA試験のみであった。195例が検査結果にマッチさせた分子標的薬を投与された試験治療群（99例）あるいは担当医が選択した治療薬を投与された対照群（96例）にランダム化割付されたが、試験治療群の予後の改善は得られなかった。一方、その後に発表された症例対象研究や症例シリーズ研究では、治療歴や検査のタイミングは様々ではあるものの、検査結果にマッチした治療を受けた群は対照群と比べ、あるいはコホート内での比較により予後の改善が示唆されている。こうした背景からがんゲノムプロファイリング検査による予後の改善を問うCQ2の推奨は限定的なものにとどまった。

同様に、現在の実地診療で原則として標準治療終了後に限定されている検査のタイミングについても、対象や評価項目の違いがあり評価には注意を要するものの、標準治療終了後に限ったSHIVA試験ではがんゲノムプロファイリング検査による有効性が示されず、他方治療ラインを制限しない研究では有効性が示唆されていた。このことから検査対象を積極的に早期に拡大する推奨は行わなかったが、標準治療終了後に検査対象を制限する科学的根拠も認められないと判断した。標準治療が数次にわたるがん種の場合においても、新規薬剤の臨床試験は初回治療を対象とするものもあること、得られた検査結果によっては治療方針の決定に影響しうること、標準治療の終了を待つ間に患者の全身状態および臓器機能等が悪化し治療のチャンスを逃す可能性もあることなどの診療上のリスクを考慮し、推奨を「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討すること」としWGでのコンセンサスを得た。

今後、実地臨床への導入が予想される新規技術、特にリキッドバイオプシーに関する記述についても注意を払った。個別の検査システムの分析的、臨床的有用性の判断は、今後の薬事審査の中で行われるべきものと考えるが、一般論としてのリキッドバイオプシーの可能性について見解を述べている。

侵襲性の低い血中循環腫瘍DNA（circulating tumor DNA；ctDNA）解析は治療経過中の検体採取が容易なため、分子標的薬の耐性機構として獲得される新たな遺伝子変化を検出することが可能である。また、ctDNA解析により治療直前の遺伝子変化のより正確な把握も期待されており、多遺伝子のパネル検査の開発も進んでいる。American Society of Clinical OncologyとCollege of American Pathologistsは、2018年時点で過去の論文を総括し、実地臨床での次世代シーケンサーを利用したアッセイを推奨するエビデンスは不十分と発表したが、その後、臨床的有用性に言及した報告が増えている。一方で、検体の取り扱いや検査の分析的・臨床的妥当性の評価方法等について統一基準がないこと、原発・転移腫瘍の局在部位や遺伝子変化の種類（融合遺伝子の検出など）により感度が低下する可能性があること、加齢とともに検出されるクローン性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential；CHIP）を伴う遺伝子変化とがん細胞由来の体細胞変異の判別が難しいことなど、臨床の現場で使用する際の限界があることにも留意して、それぞれの症例ごとに、組織を用いた検査とリキッドバイオプシーの有用性を適切に判断した上で、検査法を選択すべきであることとした。

5 外部評価・パブリックコメント

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会から推薦された8名の委員によるAGREE IIにのっとった外部評価が行われた(資料3)。領域別評価では「編集の独立性(75%)」、「対象と目的(73%)」がやや高評価であったが、「利害関係者の参加(54%)」では低い評価であった。「編集の独立性」では本ガイドランスが3つの学会主導で作成されていることなどが高評価の理由として上げられた。「利害関係者の参加」では一般市民、患者関係者のほか、システムティックレビューの専門家、統計学者などの参加がないこと、作成委員名簿は明らかにされているもののその専門分野が必ずしも明らかにされていないなどが低い評価につながった。全体評価は概ね高評価であった(平均点5.5、中央値5:いずれも7点満点)。このガイドランスの使用に対する推奨(「推奨する」、「推奨する(条件付き)」、「推奨しない」から選択)については、「推奨する」が6名、「推奨する(条件付き)」が2名であった。条件付きの理由としては、本ガイドランスを熟読し利用する必要はあるが、これだけでは不十分であり、引き続き情報を収集しつつエビデンスの構築を行うことの必要性があげられた。日本で始まったばかりの医療であり、エビデンスが少ないことが本ガイドランスの限界として指摘された一方、その制限が大きい現状での本ガイドランスの存在意義は大きいと総評された。

パブリックコメントでは、記載整備や情報の更新が必要な部分の指摘があった一方で、現行制度での運用上の課題を指摘するものがあった。特に、標準治療終了後に限定されている検査のタイミングについての改善を求める意見、エキスパートパネルや患者説明に関わる人材・システムを整備することの負担を指摘する意見が寄せられた。また参考情報として掲載したリキッドバイオプシーの臨床的有用性に関する見解や、臨床検査学の専門家の関与を求める意見があった。(資料4)

D. 考察

「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス第1版」は、がん遺伝子パネル検査の本格的な運用に先立つ2017年に発出されたものであり、実地診療における具体的な手順等にまで踏み込んだ記載は不十分であった。一方、がんゲノム医療中核拠点病院の指定や、遺伝子検査システムの薬事承認など、検査体制の整備が急ピッチで進められた中で、実地診療に従事する医療者が情報を共有することの困難さも明らかとなっていた。こうした背景を考慮し、ガイドランスの改訂は迅速性を第一に考え、令和元年度内の発出を最優先することとした。そのために、国内の主要施設でゲノム診療の第一線に立つ多くの研究者を募り、

対面の会議に加えウェブ会議やメール会議を利用した作業の効率化を図るとともに、発出までのタイムラインを随時共有するプロジェクトマネジメントを行った。全ての研究参加者の献身的な協力により計画を完遂できた。

実施診療に必要な内容を取り上げた結果、ガイドランスのボリュームは第1版の5ページから第2.1版では105ページと大幅に増加した。今回は組織検体の取り扱いやgermline findingsへの対応など、他の学会等で指針が示されているものについて、引用に留めた部分もあり、これらも網羅した場合、ガイドランスはさらに大部になることが予想され、診療の現場の必要に応じて参照するという用途に必ずしも適さないおそれもある。ガイドランスの網羅性と簡便性のトレードオフについては、次回以降の改訂において事前に十分な検討が必要だと考えられる。

記述量が増大した背景には、検査前の患者説明や出検時に始まる中央データセンターへのデータ登録、複数回にわたる保険請求など、これまでの臨床検査に比べて大規模かつ複雑な検査体制が必要とされること、またこれらの制度が短期間のうちに構築されたために、その根拠を周知する機会が限られていたこともある。

一般的な診療ガイドランスではエビデンスレベルが高い研究結果をもとに、日常診療における治療選択を推奨する。本ガイドランスでも、診療そのものに関わる部分と、実施に必要なインフラに関する部分をより明確に書き分けていくことも今後検討すべきだと考える。

本ガイドランスで取り上げたがんゲノム医療の領域は、技術革新が特に急速であり、それらの技術の臨床現場への導入と従来型の大規模な臨床試験によるエビデンス構築との間に時間的なギャップが生じやすいことも、一般的な推奨を難しくした一因と思われる。推奨の方法について、従来の診療ガイドランスと同等の様式が最適か否か検討課題である。

推奨が限定的となったことは今後の運用面で問題となる可能性もある。一例として、検査の時期に関する推奨を「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討すること」としたことで、診療の現場で医師が最適なタイミングで検査を実施するには、各がん種によって異なる新規治療の開発状況等について一定の知識を持っていることが前提となった。本ガイドランスに前後して発出された、日本臨床腫瘍学会「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドランス第4版」、日本肺癌学会「肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き」など、各臓器のがんにおけるがんゲノムプロファイリング検査の位置付けの議論も進んでおり、今後も専門的な

学会、ガイドランスとの連携はより必要になる。また、エキスパートパネルの運用に関わる専門医に加え、がん医療中核拠点病院等で検査をオーダーしたり、これらの施設に患者を紹介したりする、がん治療に関わる医師全般への情報提供、教育の重要性がますます高くなる。

がんゲノムプロファイリング検査の対象が拡大することで、実施施設のエフォートがさらに増大することも留意すべき点である。CQ4ではエキスパートパネルの必要要件に言及し、臨床遺伝、バイオインフォマティクスの専門家について必ずしも常勤者をあてる必要はないことに言及したが、エキスパートパネルに加え、特に詳細な説明が必要な事前事後の患者説明なども合理化が喫緊の課題であり、今後も継続した議論が必要である。

近年、学会等のガイドランスの記載を根拠に新規技術の有用性を判断する事例が見受けられるが、こうした論点を診療ガイドランスに含めるべきかについても再考してもよいと思われる。新規技術については、実地診療での使用経験がある臨床医に限られることから、臨床腫瘍学に加え、基礎医学、臨床検査医学、規制科学など多方面の専門家による客観的かつ迅速な議論が必要であるとともに、コンセンサスの成立には必ずしもエビデンスの集積を待つ必要がない場合も予想される。Provisional expert opinionなど、体裁にこだわらない機動的な方法で科学的な情報発信も必要と考える。

本研究を開始するにあたり、研究方法の欄で述べ

たとおり、研究代表者が応募時に分担者を選定し、一定の議論を進めた後に、改訂案の評価時点で学会が参加者の適格性を判断する変則的な運用となった。学会が発出するガイドランスの中立性、透明性を担保するためには、改訂案の編集作業を開始する前に委員の適格性を判断するのが望ましく、研究開始時に、より綿密な計画立案が必要であった。同じく、学会ガイドランスである以上、策定の基本方針について、発出主体となる学会がより能動的な役割を担うことも重要であろう。がんに関連する主要な3学会のネットワークが一層強固になることが望まれる。

E . 結論

がんゲノム医療の中核となるがん遺伝子パネル検査に基づくがん診療の指針となるガイドランスの改訂を完成させた。がんゲノム医療は今後も急速な進展が予想され、診療ガイドランスも今後継続的な見直しを続けるべきである。

F . 研究発表

1. 日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本癌学会．次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 第2.0版．2020年3月11日
2. 日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本癌学会．次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 第2.1版．2020年5月15日

G . 知的財産権の出願・登録状況

特記なし