

厚生労働科学研究費補助金（がん政策推進総合研究事業事業事業）

総括研究報告書

「造血器腫瘍のパネル検査実施体制に関する研究」

研究代表者：赤司浩一 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査は、現在、保険診療として実施できておらず、その提供体制の整備が喫緊の課題である。造血器腫瘍と固形がんでは、遺伝子異常のプロファイルが大きく異なるだけでなく、パネル検査の使用目的も異なる。固形がんでは、標準治療のない患者を対象に、分子標的薬の適応決定に使用されるのに対し、造血器腫瘍では、**分子標的薬の適応決定に加えて、病型診断、予後予測に基づく治療強度の選択や造血幹細胞移植の適応決定にも必要であり、治療開始前や標準治療実施中の患者も対象となる。**さらに、現行の固形がん分野のパネル検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院の枠組みで実施されているが、本邦の造血器腫瘍診療実績数上位200施設のうち、40%程度がこの枠組みに属しておらず、現行のパネル検査実施体制をそのまま踏襲することが困難である。このような状況を踏まえ、本研究班の目的は、造血器腫瘍の臨床的特性に則したパネル検査の提供体制の整備とその標準化に向けて、本邦における造血器腫瘍パネル検査の提供体制のあるべきかたちを提案するとともに、造血器腫瘍分野の臨床体系に則したパネル検査の使用ガイドラインを作成することである。

研究分担者（順不同）

飯田真介 名古屋市立大学・医学研究科・教授
伊豆津宏二 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科長
大賀正一 九州大学・医学研究院・教授
遠西大輔 岡山大学病院・ゲノム医療総合推進センター・准教授
片岡圭亮 国立がん研究センター・研究所分子腫瘍学・分野長
加藤元博 東京大学・大学院医学研究科・教授
加留部謙之輔 名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
清井仁 名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
坂田（柳元）麻実子 筑波大学・医学医療系・教授
真田昌 名古屋医療センター・臨床研究センター・高度診断研究部長
鈴木達也 国立がん研究センター・中央病院血液腫瘍科・医長、がんゲノム情報管理センター・センター長補佐
高折晃史 京都大学・医学研究科・教授
南谷泰仁 東京大学医科学研究所・教授
前田高宏 九州大学・医学研究院・教授
三谷絹子 獨協医科大学・医学部・教授
村松秀城 名古屋大学・医学部附属病院・講師
吉田輝彦 国立がん研究センター・中央病院
李政樹 名古屋市立大学・医薬総合研究院（医学）・准教授

研究協力者（順不同）

安藤弥生 国立がん研究センター中央病院・臨床研究支援部門・医員
片岡伸介 名古屋大学医学部附属病院・助教
諫田淳也 京都大学・医学研究科・講師
成田朋子 名古屋市立大学・医学研究科・講師

A. 研究目的

1. 造血器腫瘍パネル検査の本邦における提供体制のあるべきかたちの提案

パネル検査の運用方法に関連した6つテーマごとに、各分野の専門家からなる小班を設ける。2022年度には、本研究班全体として、本邦における造血器腫瘍パネル検査の提供体制のあり方に関する提言を作成、公表する。

2. 造血器腫瘍分野におけるパネル検査の使用ガイドラインの作成

日本血液学会のガイドラインをもとにガイドラインを作成する。また、一般臨床医の教育、人材育成を目的としたプログラム、セミナー等を企画する。

B. 研究方法

上記研究目的を達成するために、以下の6つの小班を設け、各班の課題に沿って研究を遂行した。令和2年11月に本研究班が発足して以降、コロナ禍の影響から対面による会議を行わず、2022年度は、第7回全体会議（2022/4/18）、第8回全体会議（2022/5/31）、第9回全体会議（2022/7/5）、第10回全体会議（2023/2/9）、第11回全体会議（2023/3/31）と計5回の全体会議をオンラインで行った。

A班. 造血器腫瘍のパネル検査実施体制に関する検討班：

所属研究分担者：伊豆津宏二、前田高宏、南谷泰仁、加藤元博、片岡圭亮、鈴木達也、坂田麻実子、加留部謙之輔

課題1. パネル検査実施施設の枠組みの検討：

現行のがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院を基軸としたパネル検査実施体制と比較し、本邦における造血器腫瘍臨床の実施施設の現況に鑑みて、そのあるべきかたちを検討する。

課題2. パネル検査結果の返却方法に関する検討：

造血器腫瘍臨床の特性から、パネル検査の結果返却方法が、現行の固形がんのパネル検査における体制とはそぐわない可能性がある。結果の返却方法、特に、TAT、主治医・患者に返却する検査結果内容、エキスパートパネルのあり方について検討する。

B班. 造血器腫瘍に関連した生殖細胞系列の病的バリエーションに関する検討班：

所属研究分担者：大賀正一、加藤元博、吉田輝彦、真田 昌、村松秀城、南谷泰仁

課題1. 造血器分野に特徴的な生殖細胞系列の病的バリエーションの特性に関する検討：

造血器腫瘍、及びその類縁疾患に特徴的な生殖細胞系列の病的バリエーションの特性をとりまとめる。

課題2. 造血器分野の遺伝カウンセリング体制のあり方に関する検討：

造血器腫瘍に特徴的な生殖細胞系列の病的バリエーションが判明した場合の対処法に関する指針と、その提供体制を検討する。

課題3. ドナーの2次的所見の取り扱いに関する検討：

移植後患者にパネル検査をした際に判明する可能性のある、ドナー（血縁・非血縁、臍帯血）の2次的所見に対する対応指針を、関連団体と連携しながら作成する。

C班. 治療薬アクセスに関する検討班：

所属研究分担者：清井仁、坂田麻実子、加藤元博、李政樹、伊豆津宏二、遠西大輔、前田高宏

課題1. パネル検査より判明した遺伝子異常に対する治療薬へのアクセスを可能とする診療体系に関する検討：

パネル検査の普及により、検査から判明した遺伝子異常に対する分子標的薬の効果が、一定の科学的エビデンスを持って証明されているながら、当該疾患に対して本邦での保険適応がない事例が生じる可能性が高い。このような事例に対して、治療薬へのアクセスを可能とする診療体系のあり方を検討する。

課題2. パネル検査のコンパニオン診断薬としてのあり方に関する検討：

パネル検査のコンパニオン診断薬としてのあり方に関して、医学的、医療経済的側面から検討する。

D班. データに関する検討班：

所属研究分担者：飯田真介、片岡圭亮、南谷泰仁、村松秀城、李政樹、加留部謙之輔、鈴木達也

課題 1. シークエンスデータ、臨床情報の管理方法、C-CAT との連携に関する検討：

造血器腫瘍のパネル検査においても、固形がんにおけるパネル検査のように、C-CAT へのデータ提供を念頭に置いている。造血器腫瘍のパネル検査データの取り扱い、付随する ELSI、C-CAT との連携方法（データの流れ、提供する臨床情報の種類など）に関して検討し、データ管理体制に関する提言を取りまとめる。

E 班. ガイドライン作成班：

所属研究分担者：三谷絹子、真田 昌、坂田麻実子、加留部謙之輔、遠西大輔、李政樹、加藤元博、前田高宏
日本血液学会作成のガイドラインをもとに、日本血液学会、日本小児血液・がん学会と協同して造血器腫瘍に特化したパネル検査の共同ガイドラインを作成する。

F 班. ゲノム医療教育班：

所属研究分担者：高折晃史、遠西大輔、村松秀城、伊豆津宏二、真田 昌、鈴木達也、南谷泰仁、片岡圭亮、前田高宏

造血器腫瘍分野のパネル検査の臨床実装に向け、一般の成人・小児血液内科医を対象にゲノム医療に関する理解向上、人材育成につながる方策を検討し、オンラインリソースの構築、教育講演・セミナー等を企画する。

C. 研究結果

各研究小班における令和 4 年度における研究結果は以下の通りである。

A 班

造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査の有用性と意義、本邦における造血器腫瘍診療の現状とパネル検査臨床実装に向けた課題、造血器腫瘍に対するがんゲノム医療提供体制に関する問題点を検討し、指針に取りまとめた。

B 班

造血器腫瘍及びその類縁疾患に関連した生殖細胞系列の病的バリエーションについて総合的に検討し、その特性、バリエーションの由来の判断基準、病的バリエーションの開示について、生殖細胞系列の病的バリエーションの特性をふまえた造血器腫瘍パネル検査のあり方、造血器分野の遺伝カウンセリング体制のあり方、同種造血細胞移植ドナーに認めた生殖細胞系列バリエーションの取り扱いについて検討し、指針に取りまとめた。

C 班

本邦における治療薬のアクセスに関する現状と課題、治験情報の集約・公開方法についての課題、小児患者への対応、リアルワールドデータの活用について検討し、指針に取りまとめた。

D 班

パネル検査から得られるゲノム情報の管理と活用について、造血器腫瘍パネル検査のシークエンスデータ・臨床情報の収集について、造血器腫瘍パネル検査の C-CAT 調査結果のあり方について、造血器腫瘍パネル検査における倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) に付いて検討し指針に取りまとめた。また、パネル検査の臨床実装に向けて、C-CAT 側と問題点を洗い出し、造血器腫瘍臨床の特性に即したデータ管理のあり方に関して検討した。

E 班

パネル検査実施ガイドライン作成のため、既存の遺伝子検査との位置づけ、パネル検査に使用する検体の取り扱いに関して検討し、指針に取りまとめた。さらに、保険診療下で造血器腫瘍パネル検査を実施するにあたって、日本血液学会の推奨度にくわえて、1) 造血器腫瘍のゲノム医療に対応可能な検査体制・施設体系； 2) パネル検査に対応可能な EP 開催の実現可能性・想定される各施設における実務的負荷； 3) 医療経済に及ぼす影響、等を考慮し、保険診療下での造血器腫瘍パネル検査使用指針を取りまとめた。

F 班 造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育と人材育成について、血液内科医のゲノム医療に関する理解と認識の現状を把握し、ゲノム医療教育のあり方、造血器分野におけるゲノム医療人材育成のあり方に関して検討し、指針に取りまとめた。また、日本血液学会、リンパ網内系学会等と協力し、年次総会における教育セミナーを開催した。

各班の検討事項を、計 5 回の全体会議で検討し、提言内容を「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針」として取りまとめ、発表した。

D. 考察

米国、豪州、欧州の主要国では、遺伝子パネル検査が造血器腫瘍の日常臨床における検査の一つとしてルーチンに行われており、WHO、ICC (international consensus classification) 等の造血器腫瘍の国際的な診断基準においても、パネル検査によるゲノムプロファイリングは必要不可欠となっている。一方で、2023 年 5 月現在、本邦で薬事承認されている造血器腫瘍を対象としたパネル検査は存在せず、本邦の造血器腫瘍臨床・研究は大きな遅れを取っている。パネル検査によるゲノムプロファイリングが、臨床検査の一部として行われないことにより、本邦の造血器腫瘍患者にとって、世界の標準治療へのアクセスが妨げられている可能性がある。

本研究班の研究結果は、造血器腫瘍分野の臨床、研究、ゲノム医療の最前線で活躍する専門家からなる班員の総意をもって、「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針」として総括されている。今後、保険診療下での造血器腫瘍パネル検査の適用を検討する際には、本指針がその基盤となる知見を提供すると考える。また、造血器腫瘍臨床に携わる多くの医療従事者にとって、本指針がゲノム医療に関する理解を深める一助となることを願う。

E. 結論

固形がん臨床においては、分子標的薬の適応決定がパネル検査の主目的である。一方で、造血器腫瘍臨床では、分子標的薬の適応決定のみならず、「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の各観点からパネル検査が有用であり、造血器腫瘍及びその類縁疾患患者を対象としたパネル検査の最適な使用方法、運用方法は、固形がんのそれとは必ずしも同様でない。本研究班では、保険診療下での造血器腫瘍遺伝子パネル検査のあるべき姿を提示すべく、パネル検査の実施施設体系、造血器腫瘍臨床におけるパネル検査の臨床的有用性、データ管理のあり方、薬剤到達性、造血器腫瘍に特徴的な生殖細胞系列の病的バリエーションへの対応、ゲノム医療教育・人材育成等、様々な観点から検討を重ねた。さらに、日本血液学会が提唱する科学的エビデンスに基づいた推奨度にくわえて、1) 造血器腫瘍のゲノム医療に対応可能な検査体制・施設体系； 2) 造血器腫瘍パネル検査に対応可能な EP 開催の実現可能性・想定される各施設における実務的負荷； 3) 医療経済に及ぼす影響等をふまえ、「保険診療下での造血器腫瘍パネル検査使用指針」を発表した。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし