

研究要旨

エキスパートパネルを構成する専門的な人材（医師）等が備えるべき知識や資質等を明らかにする目的で、模擬症例を用いたトライアルを行った。全12のがんゲノム医療中核拠点病院エキスパートパネルでエビデンスレベルが高い（A/B/R）遺伝子異常に正確なクリニカル・アノテーションがなされている一方、エビデンスレベルが低い（C/D/E/F）遺伝子異常に正確なクリニカル・アノテーションがなされていないことがわかった。このことはC-CATや臨床試験登録サイト検索からの情報からでは限界があることを示しており、特にエビデンスレベルが低い（C/D/E/F）遺伝子異常に関するコンセンサス・アノテーション（正解のアノテーション）をon-timeで共有する仕組み作りが必要である。二次的所見（遺伝カウンセリング・外来受診が必要な症例の適切な選択）には小杉班提言を基に教育を実施する必要がある。令和3年度はがんゲノム医療中核拠点病院に加え、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルを含み、関連学会と協働した教育プログラムを実践していく。

土原 一哉・国立研究開発法人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

内藤 陽一・国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 総合内科/先端医療科/乳腺・腫瘍内科/希少がんセンター・医長

角南 久仁子・国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床検査科・医員

A. 研究目的

がんゲノム医療中核拠点病院で開催されるエキスパートパネルを構成する研究者を中心に、エキスパートパネルの質向上と標準化・最適化をゴールとし、最適な運用方法、症例検討の標準的な手順法の確立、標準的な返却レポート様式の確立、遺伝子異常にマッチする臨床試験情報を正確かつ迅速に掌握する方法や遺伝カウンセリング・外来を推奨・考慮すべき症例を適切に選択する方法等を含む、医師（臨床腫瘍医）の人材育成に資する質保証された教育カリキュラムを作成・実施することを目的とする。

B. 研究方法

『平成31年度厚生労働科学研究費補助金（がん政策研究事業）次世代シークエ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（土原班）』、『がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 エクスパートパネルWG』、および関連学会〔日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会〕でのがんゲノム医療に関する活動と整合性を取りながら、模擬症例を用いたトライアルを行い、エキスパートパネルの質向上と標準化の達成度を検証する。模範回答集は冊子化して各エキスパートパネルの教材とする（手順やレポート作成の考え方も付記する）。

1. 令和元年度に引き続き、各がんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネルの実績（2020年2月1日から2021年1月31日までの実績（検討症例数[自施設/連携病院]）、自施設症例のうち遺伝子異常にマ

ッチする臨床試験に参加した症例数および遺伝カウンセリング・外来受診に繋がった症例数、など）を検討した。

2. 令和元年度に実施した模擬症例を用いたパイロットトライアルを深化させ、下記の手順で模擬症例を用いたトライアルを本格的に行った。

I. 頻度の高いがん種（肺、乳、大腸、前立腺、胃、肝、子宮、食道、中枢神経、皮膚、卵巣、軟部組織）*において、高頻度で検出される遺伝子異常を公的データベース（The Cancer Genome Atlas, TCGA）より抽出し**、模擬症例50例を作成した。*Lancet. 17;391(10125):1023-1075. 2018 ** アクセス日 2020/4/2

II. 模擬症例50例について臨床経過、検査会社レポート（2019年6月に保険償還された2つのNGSパネルのいずれか）、C-CAT調査結果（作成日：2020年6月25日、C-CATと連携）を作成した。模擬症例50例の臨床経過や遺伝子異常が実際の症例と齟齬が無いことを全12がんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネル関係者（分担・協力者）に確認した。厚生労働省健康局がん・疾病対策課の担当者に進め方に関する議論をした（2020年5月27日）。

III. 50例の模擬症例に対するコンセンサス・アノテーション（正解のアノテーション）を全12がんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネル関係者（分担・協力者）と対面・WEBハイブリッド型の班会議にて作成した（2020年9月25日・26日）。

IV. がんゲノム医療中核拠点病院において上記エキスパートパネル関係者（分担・協力者）を除くエキスパートパネルメンバーで模擬症例50例に対するエキスパートパネル会議を実施し、推奨治療および遺伝カウンセリング・外来受診の必要性を議論した。

V. それぞれのがんゲノム医療中核拠点病院エキスパートパネルから模擬症例50例のエキスパートパネル報告書を回収し、統計学的に一致率を解析した。令和3年3月5日に関係者（分担・協力者）と対面・WEBハイブリッド型の班会議で解析結果を議論した。

(倫理面への配慮)

実施計画書を作成し、模擬症例を用いたトライアルを行った。国立がん研究センターの倫理審査委員会に諮問したが、医学系指針「第2 用語の定義 (1) 人を対象とする医学系研究」において、指針のかかる範囲は「人(試料・情報を含む。)を対象として」実施される活動であり、医学系指針ガイダンスでは「個人の健康に関する情報」とある。本研究は模擬症例のみを用いる研究ため、指針の対象外=倫理審査は不要(IRB確認済)であった。国立がん研究センター以外の倫理審査委員会に諮問したが、全12がんゲノム医療中核拠点病院の倫理審査委員会では指針の対象外=倫理審査は不要の判断となった。

(1) 遵守すべき研究に関係する指針等

- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- 臨床研究法
- 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 動物実験等の実施に関する基本指針
- その他の指針等(指針等の名称:指針対象外)

(2) 本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無

- 有
- 無

C. 研究結果

1.

2020年2月1日から2021年1月31日までの実績は、計5,406例の症例がエキスパートパネルで検討された(自施設2,288例/連携病院分3,118例の内訳)。自施設症例のうち遺伝子異常にマッチする臨床試験に参加した症例数および遺伝カウンセリング・外来受診に繋がった症例数(%)は、それぞれ174例(7.6%)、254例(11.1%)であった。遺伝子異常にマッチする臨床試験に参加した症例数のうち治験または患者申出療養を活用した臨床試験(NCCH1901, jRCTs031190104)が全体の61.5%を占めていた。治験+NCCH1901の登録数と遺伝子異常にマッチする臨床試験に参加した症例数に強い相関に認めた(Spearman相関係数 $R^2=0.72$) 本成果の詳細をを国内外の学会で報告、論文化する予定である。

2.

全12のがんゲノム医療中核拠点病院エキスパートパネルが参加した。具体的には本班エキスパートパネル関係者(分担・協力者)を除くエキスパートパネルメンバーで模擬症例50例に対するエキスパートパネル会議を実施し、推奨治療および遺伝カウンセリング・外来受診の必要性が議論された。全施設から模擬症例50例のエキスパートパネル報告書を回収した。

全体の一致率は62.2%(50%から86%に分布)であった。がん腫毎の一致率は、大腸がん100%、肺がん73%と良好であった。遺伝子毎の一致率は、「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(2020年5月8日第2.1版)」のエビデンスレベルが高い(A/B/R)と一致率が高かった。エビデンスレベル毎の一致率の検討では、前述を支持するようにエビデンスレベルが高い(A/B/R)と一致率が高く、逆にエビデンス

レベルが低い(C/D/E/F)と一致率が統計学的に有意に低かった。症例毎の一致率に影響を及ぼす因子を検討した多変量解析の結果、エビデンスレベルが高い(A/B/R)遺伝子異常のみを含む症例(オッズ比4.4)および治療薬のあるエビデンスレベルが低い(C/D/E/F)遺伝子異常を含む症例(オッズ比0.06)が有意な独立因子であった。さらにC-CAT調査結果への記載有無が一致率に大きく影響していることがわかった。C-CAT調査結果に、エビデンスレベルが高い(A/B/R)遺伝子異常にマッチする臨床試験に関する記載はあるが、エビデンスレベルが低い(C/D/E/F)遺伝子異常にマッチする臨床試験に関する記載が有意に少ないことがわかった。仮説であるが、エビデンスレベルが低い(C/D/E/F)遺伝子異常に関するコンセンサス・アノテーション(正解のアノテーション)を作成しここが100%正解できた場合の一致率は87%と大きく改善し、エビデンスレベルが高い(A/B/R)症例の一致率88%と同程度になると考えられた。

模擬症例50例に遺伝カウンセリング・外来受診が必要な症例は6例含まれていた。施設別陽性的中率は33%から100%と施設間差があった。「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」(研究代表者:京都大学 小杉眞司)(以下、小杉班)の定義での推奨度別の一致率として、AAAは85%、Aは46%であった。

本成果の詳細をを国内外の学会で報告、論文化する予定である。

D. 考察

2020年2月1日から2021年1月31日までの実績は、計5,406例の症例がエキスパートパネルで検討され、自施設症例のうち遺伝子異常にマッチする臨床試験に参加した症例数および遺伝カウンセリング・外来受診に繋がった症例数(%)は、それぞれ7.6%、11.1%であった。前回調査の2019年6月1日から2020年1月31日までの実績である1,522例、3.7%、2.4%から格段の進歩が認められた。治験および患者申出療養制度の活用の重要性が示唆された。しかしながら海外の報告では、遺伝子異常にマッチする臨床試験に参加した症例の割合は3-20%と報告されており、決して満足のいく結果とは言えない。2019年6月1日に保険適用となったがん遺伝子パネル検査の対象は「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。))」であって、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」であるが、最新版「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(2020年5月8日第2.1版)」には「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。」とある。さらなる患者還元を実現するためには、現在のがん遺伝子パネル検査の対象を再検討する必要がある。今後は瀬戸班(がんゲノム医療推進に向けたがん遺伝子パネル検査の実態調査研究)と連携し活動していく。

今回のトライアルから、全12のがんゲノム医療中核拠点病院エキスパートパネルでエビデンスレベルが高い(A/B/R)遺伝子異常に正確なクリニカル・

アノテーションがなされている一方、エビデンスレベルが低い (C/D/E/F) 遺伝子異常に正確な臨床・アノテーションがなされていないことがわかった。原因の一つとしてC-CAT調査結果に、エビデンスレベルが高い (A/B/R) 遺伝子異常にマッチする臨床試験に関する記載はあるが、エビデンスレベルが低い (C/D/E/F) 遺伝子異常にマッチする臨床試験に関する記載が少ないことが考えられた。このことはC-CATや臨床試験登録サイト検索からの情報からでは限界があることを示しており、特にエビデンスレベルが低い (C/D/E/F) 遺伝子異常に関するコンセンサス・アノテーション (正解のアノテーション) をon-timeで共有する仕組み作りが必要であると考えられた。つまり豊富な治験情報を有する施設が主導し、エキスパートパネルを運用するがんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院間でsecureな環境下 (機微性の高い情報のため) で制限共有する仕組み作りが必要である。二次的所見 (遺伝カウンセリング・外来受診が必要な症例の適切な選択) には小杉班提言を基に教育を実施する必要が明らかとなった。

現在、包括的ゲノムプロファイリング検査 (Comprehensive Genome Profile、以下、「CGP」) を受けた全症例 (A11) にエキスパートパネルが行われている。今回の調査で2020年2月1日から2021年1月31日までの1年間に、計5,406例の症例がエキスパートパネルで検討されていた。さらに令和3年3月22日に本邦においてFoundationOne Liquid CDx製造承認された。日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3学会合同ゲノム医療推進タスクフォースによる政策提言「血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」によれば、①現在、保険診療下で実施されている組織CGP検査におけるエキスパートパネルと同様に、血漿CGP検査においてもエキスパートパネルによる検討を実施する、②生殖細胞系列遺伝子の病的バリエーションの存在が疑われた場合には、エキスパートパネル実施施設において、遺伝相談外来などとの連携を行い、遺伝カウンセリングを検討する、とある。近い将来エキスパートパネルの負担はさらに増加すると考えられ、全症例 (A11) から必要な症例 (Some) に絞って行う (複雑な症例や教育的な症例をより重点的に検討) というエキスパートパネルの最適化が必要であると考える。合わせて臨床医個人レベルのクリニカル・アノテーションの教育を日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会と協働して行うことが重要であると考える。

令和3年度は全12のがんゲノム医療中核拠点病院エキスパートパネル関係者 (分担・協力者) と、がんゲノム医療中核拠点病院に加え、最大33のがんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルを含んだ活動を行う (以下、「エキパネプログラム」)。エキパネプログラムとは、令和2年度にがんゲノム医療中核拠点病院で行った50例の模擬症例を用いて、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネル (団体) およびがんゲノム医療中核拠点病院所属臨床医 (個人) で行い、その中間で教育セミナー (以下エキパネ道場、日本臨床腫瘍学会/吉野小班共催、日本癌治療学会・日本癌学会・全12がんゲノム医療中核拠点病院後援予定) を実施し、教育セミナー前後での教育効果を検証するプログラムである。事前に、生物統計家による、全12のがんゲノム医療中核拠点病院の正解率に基づきコンセンサスアノテーション

(正解のアノテーション) との一致率に影響を与える因子が偏らないように2群 (25例ずつ) に割り当てる (教育前用A、教育後用B)。合わせて治療薬のあるエビデンスレベルが低い (C/D/E/F) 遺伝子異常に関するコンセンサス・アノテーション (正解のアノテーション) を本研究班でupdateしていく予定である (C-CATと連携しながら)。二次的所見 (遺伝カウンセリング・外来受診が必要な症例の適切な選択) には小杉班提言を基に教育を実施する予定である。令和3年4月6日にがんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルおよびがんゲノム医療中核拠点病院臨床医向け説明会を実施した。血漿CGP検査の保険適用を鑑み、模擬症例25例を新たに作成する予定である。さらに革新的技術であるAI診断によるエキスパートパネル支援または代替の可能性も検討する必要がある。本研究班とは独立しておこなわれるが、AI診断関連企業対象に国立がんセンターとの共同研究が計画されている。令和3年4月7日厚生労働省健康局がん・疾病対策課と対面会議にて上記の承認を得た。

予算規模の拡大が必要となるが、e-learning化が可能となれば関連学会と協働し全国的な普及が可能となる。

E. 結論

今回の検討で、全症例 (A11) から必要な症例 (Some) に絞って行うというエキスパートパネルの最適化のためのエビデンスが創出された。エビデンスレベルが低い (C/D/E/F) 遺伝子異常に関するコンセンサス・アノテーション (正解のアノテーション) をon-timeで共有する仕組み作りと合わせて、関連学会と協働した教育プログラムを実践していくことが必要である。がんゲノム医療に対する高度な知識と経験を有する臨床医により、適切ながんゲノム医療を広く国民に提供することが可能となると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sunami K, Naito Y, Aimonio E, Amano T, Ennishi D, Kage H, Kanai M, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Yoshino T. The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar;26(3):443-449. doi: 10.1007/s10147-020-01844-1. Epub 2021 Jan 1. Erratum in: *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar 30;; PMID: 33385275; PMCID: PMC7895780.

(2) Sunami K, Naito Y, Aimonio E, Amano T, Ennishi D, Kage H, Kanai M, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Yoshino T. Correction to: The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar 30. doi: 10.1007/s10147-021-01897-w. Epub ahead of print. Erratum for: *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar;26(3):443-449. PMID: 33786712.

2. 学会発表

- (1) Yoichi Naito, Kuniko Sunami, Daisuke Sakai, Takahiro Maeda, Toraji Amano, Keigo Komine, Eriko Aimono, Daisuke Ennishi, Sachi Morita, Masashi Kanai, Hidenori Kage, Takafumi Koyama, Shinji Kohsaka, Katsuya Tsuchihara, Takayuki Yoshino. Initial Assessment of Expert Panel Performance in Cancer Genomic Medicine Core Hospitals. The 58th Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology. 23rd October 2020 in Kyoto. Oral Presentation.
- (2) Kuniko Sunami, Yoichi Naito, Eriko Aimono, Toraji Amano, Daisuke Ennishi, Hidenori Kage, Masashi Kanai, Keigo Komine, Takafumi Koyama,

Takahiro Maeda, Sachi Morita, Daisuke Sakai, Shinji Kohsaka, Katsuya Tsuchihara, Takayuki Yoshino. The Initial Expert Panel Performance in Core Hospitals for Cancer Genomic Medicine in Japan. JSMO 2021. Presidential Session.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

本研究班の成果を国内外の学会で報告、論文化する予定である。