

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50施設のうち、3分の1以上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）

前田高宏 九州大学・医学研究院・教授
 加留部謙之輔 琉球大学・大学院医学研究科・教授
 南谷泰仁 京都大学・大学院医学研究科・特定准教授
 坂田（柳元）麻実子 筑波大学・医学医療系・准教授
 清井仁 名古屋大学・大学院医学系研究科・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
 高折晃史 京都大学・医学研究科・教授
 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
 三谷絹子 獨協医科大学・医学部・教授
 鈴木達也 国立がん研究センター・中央病院血液腫瘍科、がんゲノム情報管理センター・医長、センター長補佐
 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
 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
 大賀正一 九州大学・医学研究院・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
 加藤元博 東京大学・大学院医学研究科・教授
 李政樹 名古屋市立大学・医薬総合研究院（医学）・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、関連学会との共同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、令和3年3月までに各小班ごと1-3回のオンライン会議を設け各班の課題を検討した。さらに、令和2年12月には、研究班全体のオンライン会議を開催し、各小班において検討すべき点に関して、分担研究者間で問題点を共有し、検討項目の洗い出しを行った。

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、セントラルレビューシステムの可能性について検討する。

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2年度における研究結果は以下の通りである。

A 班 小班会議(Web開催)を令和3年2月26日に実施、班員より造血器腫瘍パネル検査実施体制についての意見交換を行い、今後の作業内容の確認を行った。固形がんにおけるがんゲノム医療の医療機関の枠組み、医療機関の要件等を、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について(厚生労働省健康局長通知・平成29年12月25日・一部改正令和元年7月19日)別添の「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」により確認した後、造血器腫瘍において遺伝子パネル検査に期待される役割、疾患の特性、診療体制の違い等を踏まえ、造血器腫瘍でのがんゲノム医療の体制を検討する際に留意すべき点について意見交換を行った。主な議論点は以下のとおり。

1. 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の目的として、固形がんと同様に標準治療のない患者を対象とした分子標的薬の選択以外に、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用いることが期待されている。
2. 造血器腫瘍の診療実績の国内上位である少なからずの医療機関が、がん診療連携拠点病院に指定されておらず、がんゲノム医療の枠組みに入っていない。
3. 造血器腫瘍において異常を来す遺伝子は、固形がんとは異なるものが多く、造血器腫瘍での遺伝子変化について熟知するものが、結果の意義づけに参加することが必要である。
4. 生殖細胞系列の偶発的所見について、造血器腫瘍特有の問題があるとされているが、その頻度や対応について未知な点が多く、B班での検討事項を反映させることが必要。

B 班 研究分担者によるWeb会議を、2021年1月27日、2021年2月24日の2回開催し、その議論をもとに資料を共有し、メール等での議論を追加して検討を重ねた。造血器疾患に対するゲノムプロファイリング検査の臨床実装に際し、生殖細胞系列の病的バリエーションに関連して検討すべき事項として以下の点が考えられ、それぞれについて研究分担者で検討を行った。

1. 造血器分野に特徴的な生殖細胞系列の特性

造血器分野における生殖細胞系列の病的バリエーションの存在について情報を整理する必要がある。造血器腫瘍の背景に骨髄不全がありうることに注意が必要である。また、腫瘍で検出されたゲノム異常が somatic/germline のどちらに由来するかの判断基準が不明確なことが多いため、造血器腫瘍の特性に配慮した判断のフローチャートや、開示の推奨度を作成することが望ましい。造血器疾患における生殖細胞系列の遺伝的背景の意義を踏まえると、由来を明確にするために T-N ペアでの解析が推奨される。

2. 造血器分野の遺伝カウンセリング体制の在り方に関する検討

造血器疾患の診療に必要な知識であるが、造血器疾患分野の遺伝性腫瘍・骨髄不全に関する知識と経験を持った専門家が不足している。関連する学会等と連携し教育や遺伝カウンセリングにおける協力体制を整備することが重要である。固形腫瘍との共通の病的バリエーションについて、既存の枠組みと連携して議論を進め、カウンセリング体制の整備のための資料が作成されることが望ましい。

3. 同種造血細胞移植ドナーの二次的所見の取り扱いに関する検討

同種造血細胞移植後の患者に検査を行うことで、ドナーの生殖細胞系列の情報が得られることに配慮が必要である。ゲノムプロファイリング検査では、従来よりもさらに詳細な遺伝子解析がなされるため、ドナーの同意書の記載内容についても、関係する団体等と議論する必要がある。

C 班 定例会議を合計 3 回設けて議論を行った (20210121 第 1 回、20210218 第 2 回、20210415 第 3 回 20210304)。さらには、コンパニオン診断薬としての位置づけに関する意見交換会として、東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセンター 講師・副センター長 東京大学 TR 機構 兼務永井純正先生先生、レジストリデータを活用した医薬品等の開発の動向に関する意見交換会として、国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター生物統計部 柴田大朗先生に講演をいただき、班員とともに議論を行った。永井先生からは、AMED 研究班「遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討」に取り組まれている段階であり、成果について随時シェアしていただけることとなった柴田先生からは「治験・臨床試験とレジストリ・その他の RWD の長所・短所を考えたエビデンスの統合」を考えていくことが必要と助言をいただいた。また、製薬協とのヒアリングにより、今後の前向きな協力体制を構築した。

D 班 C-CAT やがんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議等より発表されている資料を参照し、現行の固形がんを中心としたがんゲノム医療体制における①シーケンスデータ・臨床情報の収集、および、②C-CAT 調査結果の在り方を精査することで、造血器腫瘍において踏襲することが可能な部分と困難な部分に分類し、困難な部分については、造血器腫瘍において適切な方法を検討した。

1. シーケンスデータ・臨床情報の収集

第 4 回 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 (令和 3 年 3 月 5 日) 資料 1 に示されている通り、現行の体制においては、中核・拠点病院から C-CAT に臨床情報が渡り、知識データベース (CKDB) を用いた臨床的意義づけが行われた上で、中核・拠点病院に C-CAT 調査結果が戻る。検査は、中核・拠点病院から検体が検査施設に送られ、遺伝子解析パネルによる検査後に、検査報告書が中核・拠点病院に、配列情報等の元データが C-CAT に送られる。本班における検討でも、このシーケンスデータおよび臨床情報の流れについては踏襲可能と考えられた。

臨床情報の内容に関しては、現行の体制においては、1) 検体発送時：患者基本情報、がん種情報、同意情報、検体情報、2) エキスパートパネル前：患者背景、がん種情報、3) エキスパートパネル前後：薬物療法、4) エキスパートパネル後：転帰などが収集されている。この中で、半数以上は踏襲可能であるが、喫煙・飲酒歴、重複・多発がん、薬物療法の副作用などは、造血器腫瘍において収集の意義が少ないと考えられた。また、がん種区分 (現在は Oncotree を採用)、検体採取部位、がん種情報、薬物療法の詳細 (薬剤名・投与量など) などは、造血器腫瘍において内容を変更する必要があると考えられた。本班では、特に検討する必要性が高いがん種情報について、疾患毎 (骨髄系腫瘍、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍など) に担当を決めて検討中である。

2. C-CAT 調査結果の在り方

C-CAT 調査結果は収集される臨床情報の影響を受けるため、①について十分な検討後に、議論することが妥当であると考えられた。

E 班 WEB 会議による研究分担者会議を 2021 年 3 月 1 日に開催し、ガイドライン作成に向けた方向性を議論した。会議における議論をもとに、メール等での議論を追加して、検討を重ねた。造血器腫瘍に対するゲノムプロファイリング検査の臨床実装に向けて、本研究班で作成する造血器腫瘍に特化したパネル検査の使用ガイドラインについて、ガイドラインの位置づけや記載すべき内容について議論を行った

1. ガイドラインの位置づけについて

ゲノムプロファイリング検査を用いた固形腫瘍を対象としたゲノム医療が実装され、関連学会から、いくつかのガイドライン・ガイダンスが公開されている。造血器腫瘍診療に特有の内容もあることから、その点に力点を置いて、作成を行う。また、日本血液学会からは造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインが公開されており、同ガイドラインとの整合性は担保したうえで日本小児血液・がん学会などの関連学会とも連携をして、より実用的なガイドラインを目指すこととした。

2. ガイドライン作成における留意点について

本研究班では、造血器腫瘍に対するゲノムプロファイリング検査の実施体制に対する検討も分担研究課題の中で並行して行われており、他の分担班との情報共有を含めた連携を進めていく。現時点において、保険収載されているゲノムプロファイリング検査が存在しないため、ガイドラインの公表時期により、本ガイドラインの意義が異なってくる可能性が考えられ、公表時期等についても、今後、検討を重ねていく。

3. ガイドラインの記載項目について

実用的なガイドラインを目指す観点において、実臨床で遭遇し得る Clinical Questions に対する推奨度を記載する。解析に用いる検体ならびにその取扱いについては、固形腫瘍と大きく異なり、かつ造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン (日本血液学会) においても記載が限られており、本ガイドラインにおいて詳細な解説を行う。生殖細胞系列の遺伝情報に関しても造血器腫瘍固有の観点があり、「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研究」グループと連携して進めていく。造血幹細胞移植後患者における検査の留意点も、非血縁ドナーの遺伝情報を含め造血器腫瘍固有の観点が多く含まれるため、本ガイドラインで取り扱うべきである。

F 班 令和2年度はゲノム医療教育班小会議を3回実施し（2021年1月22日、2月11日、4月18日）、ゲノム医療教育の推進の方向性と具体的な活動内容を議論した。その中で、造血器腫瘍におけるゲノム医療に対する、医師の認識や理解度を把握する目的で、アンケート調査を実施するし、その結果を踏まえた各種学術集会における教育プログラムの実施を議論した。

令和2年度中に実施した具体的な成果としては、以下の2点があげられる。

1. アンケート調査の実施

日本血液学会の協力のもと、主に血液学会所属の医師向けにアンケート調査をwebにて実施し、599件の回答が得られた。現在、詳細な結果解析を行っている。

2. 日本リンパ網内系学会、日本血液学会で、ゲノム医療の教育セッションを開催する。また日本小児血液・がん学会での教育セッションの開催も予定している。それぞれの発表内容を教育コンテンツとして資料化を目指す。

D. 考察

本研究班発足以降、約5ヶ月にわたり各小班において、課題に対する検討を重ねてきたが、造血器腫瘍臨床の特徴に則した遺伝子パネル検査の提供体制の必要性がより明確となった。具体的には、固形がん分野においては分子標的薬の適応決定のみがパネル検査の目的であるのに対して、造血器分野では、ゲノム情報が診断、予後予測にも重要であるため、結果の解釈には造血器腫瘍分野のゲノム医療に精通した専門家の関与が必要であり、現行のエキスパートパネル体制では対応できず、造血器腫瘍臨床に即したエキスパートパネルのあり方に関するより具体的な方策の検討が必要と考えられた。さらに、急性白血病等の一部疾患においては、分子標的薬の適応となる遺伝子異常の同定、診断に寄与する疾患特異的キメラ遺伝子の同定等の観点から、パネル検査結果の1週間以内の結果返却（TAT: turnaround time）が望ましく、現行の固形がんのTATが約1ヶ月であることに鑑みると、新たな結果返却方法の検討も必要と考えられた。

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50施設のうち、3分の1以上がこの枠組みに属していない現状がある。造血器腫瘍分野におけるゲノム医療提供体制の国内における地域差を生じさせないために、いかに現行の固形がんのゲノム医療提供体制を活用していくのか、具体的な方策の検討が本研究班としての喫緊の課題である。

現行の固形がん分野におけるゲノム医療提供体制においても、がんの発症・進展に関連した生殖細胞系列の遺伝子異常を有する患者に対する対応が重要であり、特に遺伝カウンセリング体制の構築が必須である。造血器腫瘍分野においては、造血器腫瘍発症に関連した（固形がんには認められない）特徴的な遺伝子異常が存在するため、遺伝カウンセリングを行ううえで、専門的な知識を必要とする。臨床に携わる医師のみならず、遺伝カウンセラーに対してもそのような専門知識が要求され、今後どのように人材育成をするかを提言としてまとめる必要がある。また、遺伝カウンセラーが絶対的に不足している現状において、造血器腫瘍の知識も有するカウンセラーを全国くまなく配置するのは非常に困難であり、オンラインカウンセリングによる対応の可能性等についても検討する必要がある。

パネル検査によって判明した遺伝子異常に則した薬剤を、いかに効率よく患者に到達させるかは、固形がん分野と同様、造血器分野においても重要な課題である。臨床試験、企業が主体となる臨床治験等の情報を効率よく施設間で共有するかが重要であり、日本血液学会等の関連学会、製薬協等の業界団体と協議しながら、その体系構築を検討する必要がある。また、適応外・未承認の薬剤の適応となる遺伝子異常が同定された際に、どのようにその結果を当該患者、もしくは同様の遺伝子異常を有する将来の患者に対する治療に活かすかに関して、固形がん分野で行われている患者申出療養を基軸とした薬剤提供体制とどのように協同していくのか、それとも異なる体制を構築するのか検討する必要がある。

造血器腫瘍パネル検査から得られるゲノム情報は、基本的にC-CATに集約していくこととなると予想されるが、現在固形がん分野において集約している臨床情報項目とは異なる、造血器腫瘍臨床に特徴的な項目が存在するため、C-CATとの協議が必要となる。さらに、固形がん分野におけるC-CATレポートが、パネル検査結果から判明した適応となる分子標的薬に関する情報に限られるのに対して、造血器腫瘍パネルでは、薬剤に関する情報に加えて、診断・予後予測に関する情報がレポートに付加されることが望ましい。この点に関して、D班を中心にC-CATとより具体的な協議をする必要がある。

造血器腫瘍臨床において、どのような疾患・病期において遺伝子パネル検査を考慮すべきか、その指針を提供することは、本研究班の大きな研究目的の一つである。本研究班では、日本血液学会によって作成

された「2021 年度版造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」をもとに、より実臨床に即したガイドラインを作成する必要があると考えられる。

造血器腫瘍分野におけるゲノム医療の均てん化の観点から、血液内科・小児血液内科医のゲノム医療に関する理解を深めることが重要である。F 班では、日本血液学会の会員に対して大規模なアンケート調査を実施し、現状におけるゲノム医療に関する理解度を把握するとともに、日本血液学会、日本小児血液・がん学会学、日本リンパ網内系学会等の関連学会と協議し、年次総会等でのゲノム医療に関する教育セッションの開催を計画している。さらに、症例ベースでのゲノム医療に関する教材の作成とその共有方法や、各種学会の専門医試験におけるゲノム医療に関する出題の依頼等、臨床に携わる医師のゲノム医療に関する理解を深める方策を多角的に検討している。

E. 結論

令和2年度の活動により、造血器腫瘍に対するパネル検査を臨床実装するうえでの課題がより明確となった。令和3年度以降の活動においては、各小班での議論をさらに深めるとともに、より具体的な方策を打ち出し、一定の見解をまとめる必要がある。本研究班の研究テーマは多岐にわたっているが、一部の課題に関しては、早期の臨床実装にむけて、より時間軸を意識した提言の作成に努める予定である。

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