

がんゲノム医療に携わる医師等の育成に資する研究

研究分担者 吉野 孝之 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 消化管内科・科長

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、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルを主たる対象とした、模擬症例を用いたトライアルを、がん関連学会と協働し行った（エキパネプログラム）。27のがんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルが参加し、Accreditation率（エビデンスレベルが高い遺伝子異常への正解率90%以上かつ治療薬のあるエビデンスレベルが低い遺伝子異常への正解率40%以上を達成するがんゲノム医療拠点病院の割合）は55.6%（ $P<0.001$ ）と主要評価項目を達成した。本研究班は令和3年度をもって終了するが、今後、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と考えられる。

進行固形癌に対するctDNA検査の適正使用に関するExpert Panel Consensus Recommendationsを作成した。世界的に見ても本検討のような実施診療に根差したConsensus Recommendationsはなく、本邦のゲノム医療ばかりでなく、世界のゲノム医療への貢献が期待される。

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把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 エキスパートパネル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. エキパネプログラム；令和2年度に実施した模擬症例を用いたがんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネルに対して実施したトライアルを、下記の手順で、一部日本臨床腫瘍学会と協働し、本模擬症例を用いたトライアルをがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネルに対して行った。

- I. 50例の作成済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）と定期的に更新・共有した。
- II. がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルで本模擬症例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。なお、令和2年度に実施したがんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネルの正解率を参考に、統計学的に難易度が同程度になるように25例×2回に分割し、前半、後半の2回のトライアルを実施した。前半、後半のトライアルの中間で、日本臨床腫瘍学会と共催の教育セミナー（医師向け、エキパネ道場）を行い、解析した。
- III. 参加したがんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルから模擬症例50例（25例×2回）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11月23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。令和3年12月19日にトライアル参加者向け結果報告会を対面・WEBハイブリッド型の会議で行った。

2. 令和3年8月にCPG検査としてctDNA検査が保険適応されたことを受け、進行固形癌に対するctDNA検査の適正使用に関するExpert Panel Consensus Recommendations作成目的で、令和4年2月23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を行った。事前にClinical Question (CQ)・Recommendation・模擬症例作成コアメンバーで、14のCQを設定し、関係者(分担・協力者)でCQの適切性を検討した。CQの確定後に、コアメンバーで模擬症例をドラフトし、関係者(分担・協力者)の承認を得た。コアメンバーで事前に用意したCQに対する推奨文は令和4年2月23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討議およびvoting(がんゲノム医療がん中核拠点病院 12施設代表者が投票者)を行った。

(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. エキパネプログラム

令和2年度に実施したがんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネルの正解率を参考に、統計学的に模擬症例の難易度が同程度になるように、模擬症例50例を25例×2回に分割し、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネル・がんゲノム医療中核拠点病院の医師(個人)を対象に、前半、後半の2回のトライアルを実施した。前半、後半のトライアルの中間で、日本臨床腫瘍学会と共催の教育セミナー(医師向け、エキパネ道場)を行なった。327施設から753名の医師の参加があった。

がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルメンバーで模擬症例25例×2回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25例×2回のエキスパートパネル報告書を回収した。

主要評価項目は、後半の模擬症例25例で、エビデンスレベルが高い(A/B/R)遺伝子異常への正解率90%以上かつ治療薬のあるエビデンスレベルが低い(C/D/E/F)遺伝子異常への正解率40%以上を達成するがんゲノム医療拠点病院の割合(Accreditation Rate)とした(閾値20%、期待値50%に設定)。

27のがんゲノム医療拠点病院エキスパートパネル(団体)と14人のがんゲノム医療中核拠点病院の医師(個人)が参加した。Accreditation率は、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルで55.6%($P < 0.001$)と主要評価項目を満たした。14人のがんゲノム医療中核拠点病院の医師(個人)のAccreditation率は35.7%(探索的 $P = 0.17$)であり、個人より団体の方が良好な結果であった。前半、後半のトライアルの中間で行われた日本臨床腫瘍学会と共催の教育セミナー(エキパネ道場)により、団体、個人ともに正解率の向上が認められた(団体、58.7%から67.9%:個人、55.3%から61.0%へ向上)。参考であるが本研究班とは独立して行われたAI診断システム(1社)の正解率は88.0%であり、がんゲノム医療拠点病院エキスパートパネルの正解率67.9%より良好な成績であった(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承認済)。本成果の詳細を国内外の学会で報告、論文化する予定である(ASCO2022ポスター発表予定)。

2. ctDNA検査の適正使用に関するExpert Panel Consensus Recommendations作成

下記の表にCQおよび各CQに対する推奨文を示す。本成果の詳細を論文化する予定である(現在英文誌に投稿中、題名Expert Panel Consensus Recommendations on the Use of Circulating Tumor DNA Assays for Patients with Advanced Solid Tumors)。

Number	CQ	Recommendation
1	When no gene fusion is detected with a ctDNA CGP test, should tissue CGP tests be recommended?	Tissue CGP tests are recommended if low ctDNA levels are suspected and the presence of gene fusion is expected.
2	When no CNA (copy number alteration) is detected with a ctDNA CGP test, should tissue CGP tests be recommended?	Tissue CGP tests should be considered if low ctDNA levels are suspected and the presence of CNA (copy number alteration) is expected.
3	Should an immune checkpoint inhibitor be recommended for patients with a TMB-high solid tumor?	ICIs are strongly recommended for patients with TMB-high by tissue CGP test.
4	When MSI is clinically suspected and not detected by ctDNA CGP tests, are tissue CGP tests recommended?	In the case of low tumor fraction, tissue CGP tests or alternative validated tests are strongly recommended.
5	Should ctDNA CGP tests be recommended for cancer types with low ctDNA levels?	Tissue CGP tests are recommended for cancer types with low ctDNA levels.
6	In cases with a low tumor burden, should the NGS tests prioritize tissue CGP tests over ctDNA CGP tests?	If the tumor volume is small, tissue CGP tests are recommended.
7	Are ctDNA CGP tests recommended during a systemic therapy ?	A1: ctDNA CGP tests are not recommended for patients with tumors that are responding to the systemic therapy A2: ctDNA CGP test are recommended for patients with tumors that are refractory to the systemic therapy.
8	When should the origin of a variant be suspected as being clonal hematopoiesis (CH)?	Variants may be of clonal hematopoiesis origin if the gene is commonly implicated in CH and variant allele frequency is low.
9	When should the origin of a variant be suspected as being germline?	A variant should be suspected of being germline in origin if variant allele frequency (VAF) is 30% or higher.
10	Should a variant suspected of being germline be confirmed by a validated method?	If a variant is suspected of being germline in origin, a validated method for confirmation should be considered if the variant is (likely) pathogenic and the gene is listed in the latest American College of Medical Genetics and Genomics Secondary Findings list.
11	Should a treatment targeting highly suspected subclonal variants be recommended to the patient?	Subclonal variants may be less likely to benefit from a therapy targeting that variant. However, it is still unclear that subclonal variants truly predict for lack of response.
12	Should a genomically-matched therapy be recommended based on an actionable alteration detected by ctDNA CGP tests that could not be detected by a tissue test?	When an actionable alteration that could not be identified by a tissue test is detected by ctDNA CGP tests, a genomically-matched therapy is recommended if it is likely to be clonal and the assay is validated.
13	When should ctDNA CGP tests be prioritized over tissue CGP tests?	Initial genotyping with ctDNA CGP tests are recommended, over tissue CGP tests, when rapid results are required or when a tissue sample is unavailable or inappropriate.
14	Should ctDNA CGP tests be recommended for all cancer patients with no actionable alterations by previous tissue CGP tests?	Longitudinal ctDNA CGP test should be considered for certain patients with cancer if actionable alterations are expected.

D. 考察

本エキパネプログラムから、がん関連学会と協働し、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および教育が必要であることが検証された。本研究班は令和3年度をもって終了するが、今後、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と考え。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する仕組み作りが必要であり、課題として残った。本研究班とは独立しておこなわれたAI診断システムの正解率は高く、エキスパートパネルの代替可能なレベルであることが分かった。

令和4年3月3日に厚生労働省健康局がん・疾病対策課長から発出された課長通知令および事務連絡で、リアルタイムでのエキスパートパネルの開催が必ずしも必要としない症例が示されたが、令和2年度の本研究班の成果に基づく。

令和3年8月にCPG検査としてctDNA検査が保険適応されたことを受け、進行固形癌に対するctDNA検査の適正使用に関するExpert Panel Consensus Recommendationsを作成した。実地診療下で遭遇するCQに対して明確な推奨文および推奨度を示すことができた。世界的に見ても本検討のような実施診療に根差したConsensus Recommendationsはなく、本邦の

ゲノム医療ばかりでなく、世界のゲノム医療への貢献が期待される。

E. 結論

本研究班の活動により、がんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネル、さらにはがんゲノム医療に携わる医師の育成に資する教育資料作成およびセミナーが実施され、高い教育効果が示された。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の必要性、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に必要性が科学的に証明された。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
なし (英文誌投稿中2編、準備中1編)

2. 学会発表
(1) Keigo Komine, Kuniko Sunami, Yoichi Naito, Toraji Amano, Daisuke Ennishi, Mitsuho Imai, Hidenori Kage, Masashi Kanai, Hirotsugu Kenmotsu, Takafumi Koyama, Takahiro Maeda, Sachi Morita, Daisuke Sakai, Shinji Kohsaka, Katsuya Tsuchihara, Yusuke Saigusa, Takeharu

Yamanaka, Takayuki Yoshino. Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. #551P ESMO 2021

(2) Hidenori Kage, Kuniko Sunami, Yoichi Naito, Toraji Amano, Daisuke Ennishi, Mitsuho Imai, Masashi Kanai, Hirotsugu Kenmotsu, Keigo Komine, Takafumi Koyama, Takahiro Maeda, Sachi Morita, Yusuke Saigusa, Daisuke Sakai, Takeharu Yamanaka, Shinji Kohsaka, Katsuya Tsuchihara, Takayuki Yoshino. Concordance analysis of treatment recommendations between central consensus and multidisciplinary tumor boards. Mini Oral Presentation ESMO 2021

(3) Toraji Amano, Kuniko Sunami, Yoichi Naito, Daisuke Ennishi, Mitsuho Imai, Hidenori Kage, Masashi Kanai, Hirotsugu Kenmotsu, Keigo Komine, Takafumi Koyama, Takahiro Maeda, Sachi Morita, Yusuke Saigusa, Daisuke Sakai, Ichiro Kinoshita, Tshiyuki Kozuki, Hiroyuki Sakashita, Shinji Kohsaka, Katsuya Tsuchihara, Takayuki Yoshino. Japanese Society of Medical Oncology/Health Authority of the Japanese Government Cooperative Virtual Educational Program for Improving the Clinical Annotation for Cancer Genomic Medicine. #1519TiP ESMO 2021

(4) ワークショップ「ゲノム医療に資する医師の人材育成はどこまで進んだか」第59回日本癌治療学会学術集会(2021年10月)で本研究班の成果を発表(下記)

- ・内藤 陽一. ガンゲノム医療の現状
- ・小峰 啓吾. 日本におけるガンゲノム医療の進歩
- ・鹿毛 秀宣. 中核拠点病院代表者のコンセンサスと各エキスパートパネルによる推奨治療の一致率解析
- ・天野 虎次. ガンゲノム医療におけるクリニカルアノテーション効率化のための教育プログラム

(5) 会長企画シンポジウム「ガンゲノム医療の最前線」第59回日本癌治療学会学術集会(2021年10月)で本研究班の成果を発表(下記)

- ・吉野孝之. ガンゲノム医療の現状と将来展望(基調講演)

- ・角南 久仁子. ガンゲノム医療の現状と展望 - ガンゲノム医療中核拠点病院の立場から

(6) Kuniko Sunami. The current status of precision oncology in Japan. 特別企画8: ガンゲノム医療から全ゲノム解析への展開 Joint symposium with JSCO and JSMO 第80回日本癌学会学術集会

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

本研究班の練和3年度の成果も国内外の学会で報告、論文化する予定である。