

厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）  
（総合）研究報告書

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**

**【1年目】**

がんゲノム医療中核拠点病院の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、模擬症例を用いたパイロットトライアルを行った。その結果、推奨治療（治験情報）の把握度にエキスパートパネル間で差があった。治験参加数は推奨治療（治験情報）の把握度との相関が示唆された。エキスパートパネルを効率的に運用するためには、エキスパートパネル主要メンバーによるレポートの下準備の最適化の必要性が明らかになった。そのため、人材育成に資する質保証された教育カリキュラムの作成・実施が必要であり、令和2年度（2年目）の本研究班は、重要ながん遺伝子異常を有する模擬症例、その模範回答集を作成し、各エキスパートパネルの教材（手順やレポート作成の考え方も付記）とする活動を中心に行う。

**【2年目】**

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。

**【3年目】**

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

### 【1年目】

『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（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、日本癌学会等〕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）。

各中核拠点病院のエキスパートパネルの運用方法（レポートの下準備を含む、問題点の共有、2020年1月31日時点での実績（検討症例数[自施設/連携病院]）、自施設症例のうち治験参加数および遺伝外来受診に繋がった症例数、など）を検討した。

現在、米国でvirtual molecular tumor board (VMTB) のIoT基盤を整備し、複数の医療機関グループにサービス提供をしているSyapse社を訪問し、知識ベース整備や、遠隔で専門的助言を各医療機関に提供する専門家の確保、教育について視察、意見交換するとともに、実際にmolecular tumor boardを実施している医療機関を訪問し、専門家会議の内容を視察し、現状の課題などについて意見交換する。この意見交換の結果を鑑み、本邦における最適なエキスパートパネルのあり方を検討する。

### （倫理面への配慮）

模擬症例を用いたパイロットトライアルを行う。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、医学系指針ガイドランスでは「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。

令和2年度以降は、頻度が高いもしくは治療に結び付く可能性が高い遺伝子異常を中心にC-CATに登録されている症例の情報を参考として模擬症例を作成するため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施計画書を作成し、IRBの承認を得る。

### (1) 遵守すべき研究に関する指針等

- 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： ）

(2) 本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無

- 有
- 無

### 【2年目】

『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（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. 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と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

#### 【3年目】

『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（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。

VI. 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。

VII. 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。

VIII. 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年目】

パイロットトライアルとして、2例の模擬症例を班会議前に配布し、各がんゲノム医療中核拠点病院でのエキスパートパネルによるClinical Annotationを行い、班会議でその結果を比較検討した。この結果、がんゲノムプロファイル検査で検出された遺伝子異常に対する推奨治療(治験情報)の把握度にエキスパートパネル間の差があることが明らかになった。

各中核拠点病院のエキスパートパネルの運用方法を検討した結果、エキスパートパネルで議論される主な内容は、遺伝性腫瘍の可能性および参加できる治験(試験)候補に関する検討であった。2020年1月31日時点での実績は、計1,522例の症例がエキスパートパネルで検討された(自施設747例/連携病院分775例の内訳)。自施設症例のうち治験参加数および遺伝外来受診に繋がった症例数(%)は、それぞれ13例(1.7%)、19例(2.5%)であった。治験参加数は推奨治療(治験情報)の把握度との相関が示唆された。さらに、エキスパートパネルを効率的に運用するためには、エキスパートパネル主要メンバーによるレポートの下準備の最適化の重要性が明らかになった。本成果を国内外の学会で報告、論文化する予定である。

VMTBの現状把握のためSyapse社を訪問した。いく

つかのヘルスケアシステムや病院と提携することで臨床情報を効果的に収集し、VMTB用のわかりやすいインターフェイスを作成するとともにリアルワールドデータのデータベースを構築していることが特徴的であった。Aurora health St. Luke's medical centerを訪問し、実際のVMTBに参加した。他、Swedish Cancer Instituteについては元Executive DirectorのDr. Thomas D. Brownより詳細を聞き、Henry Ford Cancer Instituteについては電話会談を行った。いずれのVMTBにおいてもNGS検査全例を扱うのではなく、複雑な症例に限定して十分な時間をとって検討を行っており、専門医の人材育成がOn-The-Job Training (OJT) 中心で進んでいるのが特徴的であった。また、VMTBの構成員として専門的なトレーニングを受けたメディカルスタッフの役割が大きいことも特徴的であった。しかしながら米国においても、全国的に標準化された人材育成プログラムが存在していないのが現状である。

### 【2年目】

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ダンス(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。

本成果の詳細を国内外の学会で報告、論文化する予定である。

### 【3年目】

#### 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ネルメンバーで模擬症例25例×2回に対するエキス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 bTMB-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

### 【1年目】

模擬症例を用いた検討（パイロットトライアル）から、中核拠点病院間で推奨治療（治験情報）の把握度に差異が認められた。豊富な治験情報を有するNCC中央、NCC柏等から情報を発信する取り組みを検討する必要がある。エキスパートパネルWGで2019年度に作成した「エキスパートパネル標準化案」の中で、遺伝子異常とそれに対応する薬剤のエビデンスレベルおよび、薬剤到達度ランクをつけることが求められているが、それらの解釈の差が推奨治療の差の一因と考えられる。

令和2年度以降は、頻度が高いもしくは治療に結び付く可能性が高い遺伝子異常を中心に模擬症例を用意し、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で検討して模範解答を作成し、エキスパートパネルの均てん化を目指すと共に、エビデンスレベルおよび薬剤到達度ランクのエキスパートパネル間差を比較検証することとする。これらの教材（手順やレポート作成の考え方も付記）を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で活用することで、本邦におけるエキスパートパネルの質向上と標準化・最適化につながるものとする。さらに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。

各中核拠点病院のエキスパートパネルの運用方法

の検討から、1. エキスパートパネルで検討された内容はあくまで推奨または意見であり、担当医が治療方針を決定する役割分担の明確化が必要、2. 各症例に複数の報告書が存在することから、取り間違えが起こらないようにsecureな環境整備が必要、3. 薬剤耐性に関するエビデンスレベルの程度の評価法の改善が必要、等の課題が明らかになった。

2020年度は12のがんゲノム医療中核拠点病院で活動する。しかしながら、がんゲノム医療拠点病院が指定されたことを受け、2021年度よりがんゲノム医療拠点病院を含める形で活動することを検討する必要がある。ただし予算規模の拡大が必要となる。

米国はがん遺伝子パネル検査について本邦より先行しているが、VMTBの内容について本邦と比較し特段優れている印象はなかった。しかし、症例検討数が少ないことやメディカルスタッフの役割が大きいこと、またSyapseのような企業の参入により医療現場の負担は少なくなっていた点は、本邦におけるエキスパートパネルの最適化を検討するうえで貴重な経験であった。本邦においても複雑な症例や教育的な症例をより重点的に検討するための基準作りが必要であるとする。

### 【2年目】

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的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イン(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。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性が明らかとなった。

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られる。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られる。

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。

### 【3年目】

本エキスパネルプログラムから、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られる。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

### 【1年目】

頻度が高いもしくは治療に結び付く可能性が高い遺伝子異常を中心に模擬症例を用意し、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で検討して模範解答を作成し、エキスパートパネルの均てん化を目指すと共に、エビデンスレベルおよび薬剤到達度ランクのエキスパート

パネル間差を比較することで、教育効果を検証することは重要である。この模範回答集(手順やレポート作成の考え方も付記)を冊子化して各エキスパートパネルの教材とすることで、質の高いエキスパートパネルの判断に基づき、がんゲノム医療や分子標的治療に対する高度な知識と経験を有する医師等により、がんゲノム医療が実施されることにより、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。

### 【2年目】

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。

### 【3年目】

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

(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.

(英文誌投稿中2編、準備中1編)

## 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.

(3) 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

(4) 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

(5) 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

(6) 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. がんゲノム医療の現状
- ・小峰 啓吾. 日本におけるがんゲノム医療の進歩
- ・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. がん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

(7) 会長企画シンポジウム「がん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. がんゲノム医療の現状と将来展望(基調講演)

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

(8) Kuniko Sunami. The current status of precision oncology in Japan. 特別企画8:がん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

本研究班の令和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。