

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 小山 隆文・国立がん研究センター中央病院・先端医療科・医員

研究要旨

主としてがんゲノム医療中核拠点病院等以外に勤務し、がん診療に携わる医師等を対象にがんゲノム医療に携わる医師等が備えるべき知識や資質について検討し教育プログラムの策定をおこなった。また、研修実施者の育成も念頭に置いた上で、研修を実施実施した。教育効果及びアンケート調査を行い、研修会の評価を行うと共に、研修用資料の改定を行った。研修指導者の育成のためにワーキンググループを結成し活動を開始した。

A. 研究目的

がんゲノム医療に携わる医師等が備えるべき知識や資質について検討し、そのような知識や資質等を身につけるための方策を検討の上、医師等を対象に、研修実施者の育成も念頭に置いた上で、モデル研修及び研修を実施し、評価を行うこと。主としてがんゲノム医療中核拠点病院等以外に勤務し、がん診療に携わる医師等を対象に、がんゲノム医療に必須の知識（がんゲノム医療に必要な用語の知識、遺伝子パネル検査の原理やレポートの理解、遺伝子パネル検査の活用方法、遺伝性腫瘍に関する知識等）を身につける際に求められる研修資料やe-learning及び研修プログラムの作成と研修の実施及び評価を行う。上記の研修の実施・評価の結果を踏まえて、研修資料、e-learning及び研修プログラムを改訂、完成させる。

B. 研究方法

- ①医師等が備えるべき知識や資質等を明らかにする。（2020年3月までに）
- ①-1. 関係者へのヒアリングを行う（2020年3月までに）。
- ①-2. ヒアリングの結果から課題を抽出する（2020年3月までに）。
- ②教育用プログラムの作成（2020年3月までに）。
- ②-1. 教育目標を設定する（2020年3月までに）。
- ②-2. ディプロマポリシーを設定する（2020年3月までに）。
- ②-3. 到達目標等を設定する（2020年3月までに）。
- ②-4. 教育用プログラム原案を策定する（2020年3月までに）。
- ②-5 分担研究者によるレビューを完了する（2020年3月までに）。
- ③ 研修用資料の作成（2019年10月までに）。
- ④ モデル研修会の実施、評価、研修用資料の改定（2021年3月までに）
- ④-1 モデル研修会の実施（2021年3月までに）
- ④-2 モデル研修会の評価（2021年3月までに）

- ④-3 研修用資料の改定（2021年3月までに）
- ⑤ 研修の実施（2021年12月までに）
- ⑥ 研修実施者の育成（2021年12月までに）
- ⑦ 研修実施者のビデオ撮影の公開（2022年3月までに）
- ⑧ 教育用コンテンツのブラッシュアップ（2022年3月までに）
- ⑨ 生涯教育への活用（2022年3月までに）
（倫理面への配慮）
該当せず。

C. 研究結果

- ①医師等が備えるべき知識や資質等を明らかにした。
- ①-1. 関係者へのヒアリングを行った。
複数名の関係者へのヒアリングを実施した。「達成済み」
- ①-2. ヒアリングの結果から課題を抽出した。
関係者へのヒアリングが終了したものについて、課題抽出を行った。「達成済み」
- ②教育用プログラムを作成した。「達成済み」
- ②-1. 教育目標を設定した（2020年3月までに）。
抽出した問題点等を踏まえ、教育目標を設定した。
がんゲノム医療中核拠点病院以外の拠点病院、連携病院等で、がんゲノム医療に従事する医師等が備えるべき知識や資質等を習得し、がんゲノム医療を患者に提供することを教育目標とした。「達成済み」
- ②-2. ディプロマポリシーを設定した（2020年3月までに）。
抽出した問題点等を踏まえ、ディプロマポリシーを設定した。
一般目標を達成するために必要な講義およびアクティブ・ラーニングの研修を受講し、その学習効果が到達目標に達したことを事後評価で客観的に検証した上で、研修を修了することを目指すことをディプロマポリシーとした。「達成済み」
- ②-3. 到達目標等を設定した（2020年3月までに）。

一般目標を「がんゲノム医療の実用化に必要な医療従事者として、遺伝子関連検査、患者・家族への伝え方、多職種との連携、意思決定支援等について必要な知識・態度・技術を習得する。」とした上で、下記の15項目を到達目標と定めた。

1. Pre-analysis段階における検体の品質管理の留意点を把握し、適切な病理検体を遺伝子パネル検査用に提出することができる。

2. 遺伝子パネル検査の特徴を説明できる。

3. 遺伝子パネル検査にかかわる遺伝学的及び分子生物学的用語が理解できる。

4. 遺伝子パネル検査の同意説明時に、遺伝子パネルのメリット・デメリットについて適切に説明ができる。

5. エキスパートパネルに参加し、主治医としての役割を果たし協同することができる。

6. エキスパートパネルのレポートの内容を理解、説明できる。

7. エキスパートパネルのレポートに基づき、結果を患者に簡潔に説明できる。

8. エキスパートパネルのレポートに基づき生じる問題について多職種との連携を含めた問題解決能力を発揮できる。

9. 遺伝子異常のエビデンスレベルについて概略を説明できる。

10. がんゲノム医療に関するガイダンス等の指針について説明することができる。

11. 意思決定支援を行うための患者申出療養、治験について説明できる。

12. 生殖細胞系列変異と体細胞変異の違いを説明できる。

13. 二次的所見に関して説明し、次のとるべきアクションを説明できる。

14. 遺伝子パネル検査の説明に必要な薬物療法等に関わる知識として、対象がん種の診療ガイドラインを理解する。

15. C-CATレポートを参照することができる。

「達成済み」

②-4. 教育用プログラム骨子案を策定した(2020年3月までに)。

教育用プログラム原案を策定した。「達成済み」

②-5 分担研究者によるレビューを完了した(2020年3月までに)。

教育用プログラム原案を分担研究者、研究協力者によるレビューを実施した。主に到達目標に関

する項目の追加、変更について議論し、改定した。

「達成済み」

③ 研修用資料を作成した(2019年10月までに)。

教育用プログラム原案を基に研修用資料を作成に取り掛かった。また、研修用資料作成にあたり、モデル研修会の構成および評価法の検討を行い、同内容を踏まえた研修用資料作成を行った。その際、研修会の実施時期を2020年3月と定め、本年度内の研修会の実施を計画した上で、研修用資料の作成等の準備を行った。COVID-19の影響により3月の研修会の実施は中止した。「達成済み」

④ 本研究用のウェブサイト(<https://ca-genome-edu.jp/>)を開設し、研修のための教育プログラムを公開した

⑤ 研修の実施(2021年12月までに)

[達成済み(令和3年10月)]

<達成状況の説明>

講習会(令和3年10月9日、WEB開催)を実施した。(資料1)

参加申し込み:1,025名申込分まで受け付け(定員1,000名)、参加予定者1025名、参加者(最終log確認値)858名(関係者を含む)であった。事前事後問題結果(資料2)を用い教育効果の評価を行った。事前事後問題の解答率の中央値は事前問題3.5点/8点、事後問題4.4点/8点($p < 0.0001$ 、Mann-Whitney test)であり、教育効果が示された(資料3)。小班会議を開催し、アンケート調査結果を基に、課題の抽出を行った。

⑥ 研修実施者の育成(2021年12月までに)

[達成済み(令和3年10月)]

講習会の実施を通じて研修実施者の育成をおこなった。アンケート調査結果(資料4)を基に小班会議(令和3年10月9日、WEB開催)を開催し、改善点を話し合った。(資料5)事前・事後問題の解答をWEB上(<https://ca-genome-edu.jp/>)に掲示した。(資料6)

⑦ 研修実施者のビデオ撮影の公開(2022年3月までに)

講習会の録画を行った。編集作業を行った。

[達成済み(令和4年3月)]

⑧ 教育用コンテンツのブラッシュアップ(2022年3月までに)

講習会で用いた教育用コンテンツのブラッシュアップを行った。

[達成済み(令和4年3月)]

⑨ 生涯教育への活用(2022年3月までに)

作製した講義用資料の活用方法について検討した。
[達成済み(令和4年3月)]

D. 考察

モデル研修会を2021年10月9日、WEB開催した。参加申し込みが500名を超える応募があり、アンケ

ート調査でも、WEB希望が多く、今後の研修会・講習会の在り方にWEB開催を念頭におくことが必要であると考えられた。

本研究事業において作成した教育用コンテンツを用い、ワーキンググループによる研修会を実施し、その教育効果を評価することなどにより、指導者の育成を行うと共に、全ゲノム解析研究の進展等に対応する教育コンテンツのより一層の充実を図る。これらを生涯学習への活用に向けた取り組みに繋げる。

E. 結論

医師等を対象に、モデル研修及び研修を実施し、評価を行った。

主としてがんゲノム医療中核拠点病院等以外に勤務し、がん診療に携わる医師等を対象に、がんゲノム医療に必須の知識（がんゲノム医療に必要な用語の知識、遺伝子パネル検査の原理やレポートの理解、遺伝子パネル検査の活用方法、遺伝性腫瘍に関する知識等）を身につける際に求められる研修資料やe-learning及び研修プログラムの作成と研修の実施及び評価を行う。

研修実施者の育成も念頭に置いて、ワーキンググループを結成し、活動を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Doi T, Yamamoto N, Naito Y, Kuboki Y, Koyama T, Piao Y, Tsujimoto N, Asou H, Inoue K, Kondo S: Merestinib monotherapy or in combination for japanese patients with advanced and/or metastatic cancer: A phase 1 study. *Cancer Med* 10:6579-6589, 2021.

Kondo S, Shimizu T, Koyama T, Sato J, Iwasa S, Yonemori K, Fujiwara Y, Shimomura A, Kitano S, Tamura K, Yamamoto N: First-in-human study of the cancer peptide vaccine TAS0313 in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 112:1514-1523, 2021.

Mizuno T, Yoshida T, Sunami K, Koyama T, Okita N, Kubo T, Sudo K, Shimoi T, Ueno H, Saito E, Katanoda K, Shibata T, Yonemori K, Okusaka T, Boku N, Ohe Y, Hiroshima Y, Ueno M, Kuboki Y, Doi T, Nakamura K, Kohno T, Yatabe Y, Yamamoto N: Study protocol for NCCH1908 (UPFRONT-trial): a prospective clinical trial to evaluate the feasibility and utility of comprehensive genomic profiling prior to the initial systemic treatment in advanced solid tumour patients. *Jpn J Clin Oncol* 51:1757-1760, 2021.

Rottey S, Clarke J, Aung K, Machiels JP,

Markman B, Heinhuis KM, Millward M, Lolkema M, Patel SP, de Souza P, Duca M, Curigliano G, Santoro A, Koyama T, Brown M, Vezina H, He C, Chu QS: Phase I/IIa Trial of BMS-986148, an Anti-mesothelin Antibody-drug Conjugate, Alone or in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 28:95-105, 2022.

Sato J, Shimizu T, Koyama T, Iwasa S, Shimomura A, Kondo S, Kitano S, Yonemori K, Fujiwara Y, Tamura K, Suzuki T, Takase T, Nagai R, Yamaguchi K, Semba T, Zhao ZM, Ren M, Yamamoto N: Phase 1 Dose Escalation Study of the Liposomal Formulation of Eribulin (E7389-LF) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2022.

Shimizu T, Fujiwara Y, Yonemori K, Koyama T, Sato J, Tamura K, Shimomura A, Ikezawa H, Nomoto M, Furuuchi K, Nakajima R, Miura T, Yamamoto N: First-in-Human Phase 1 Study of MORAb-202, an Antibody-Drug Conjugate Comprising Farletuzumab Linked to Eribulin Mesylate, in Patients with Folate Receptor- α -Positive Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 27:3905-3915, 2021.

Takahashi S, Fujiwara Y, Nakano K, Shimizu T, Tomomatsu J, Koyama T, Ogura M, Tachibana M, Kakurai Y, Yamashita T, Sakajiri S, Yamamoto N: Safety and pharmacokinetics of milademetan, a MDM2 inhibitor, in Japanese patients with solid tumors: A phase I study. *Cancer Sci* 112:2361-2370, 2021.

Yamamoto N, Shimizu T, Yonemori K, Kitano S, Kondo S, Iwasa S, Koyama T, Sudo K, Sato J, Tamura K, Tomomatsu J, Ono M, Fukuda N, Takahashi S: A first-in-human, phase 1 study of the NEDD8 activating enzyme E1 inhibitor TAS4464 in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 39:1036-1046, 2021.

Yonemori K, Shimizu T, Kondo S, Iwasa S, Koyama T, Kitano S, Sato J, Shimomura A, Shibaki R, Suri A, Kase Y, Sumino S, Tamura K, Yamamoto N: The safety, tolerability and pharmacokinetics of niraparib in Japanese patients with solid tumours: results of a phase I dose-escalation study. *Jpn J Clin Oncol* 51:693-699, 2021.

Kondo S., Shimizu T., Koyama T., Sato J., Iwasa S., Yonemori K., Fujiwara Y., Shimomura A., Kitano S., Tamura K., and Yamamoto N. "First-in-Human Study of the Cancer Peptide Vaccine Tas0313 in Patients with Advanced

- Solid Tumors." *Cancer Sci* 112, no. 4 (Apr 2021): 1514-23. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.14765>.
- 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., and Yoshino T. "The Initial Assessment of Expert Panel Performance in Core Hospitals for Cancer Genomic Medicine in Japan." *Int J Clin Oncol* 26, no. 3 (Mar 2021): 443-49. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-020-01844-1>.
- Takahashi S., Fujiwara Y., Nakano K., Shimizu T., Tomomatsu J., Koyama T., Ogura M., Tachibana M., Kakurai Y., Yamashita T., Sakajiri S., and Yamamoto N. "Safety and Pharmacokinetics of Milademetan, a Mdm2 Inhibitor, in Japanese Patients with Solid Tumors: A Phase I Study." *Cancer Sci* (Mar 9 2021). <http://dx.doi.org/10.1111/cas.14875>.
- Yonemori K., Shimizu T., Kondo S., Iwasa S., Koyama T., Kitano S., Sato J., Shimomura A., Shibaki R., Suri A., Kase Y., Sumino S., Tamura K., and Yamamoto N. "The Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Niraparib in Japanese Patients with Solid Tumours: Results of a Phase I Dose-Escalation Study." *Jpn J Clin Oncol* (Feb 24 2021). <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyab013>.
- Yamamoto N., Shimizu T., Yonemori K., Kitano S., Kondo S., Iwasa S., Koyama T., Sudo K., Sato J., Tamura K., Tomomatsu J., Ono M., Fukuda N., and Takahashi S. "A First-in-Human, Phase I Study of the Nedd8 Activating Enzyme E1 Inhibitor Tas4464 in Patients with Advanced Solid Tumors." *Invest New Drugs* (Feb 9 2021). <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-020-01055-5>.
- Kitano S., Shimizu T., Koyama T., Ebata T., Iwasa S., Kondo S., Shimomura A., Fujiwara Y., Yamamoto N., Paccaly A., Li S., Rietschel P., and Sims T. "Dose Exploration Results from Phase I Study of Cemiplimab, a Human Monoclonal Programmed Death (Pd)-1 Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignancies." *Cancer Chemother Pharmacol* 87, no. 1 (Jan 2021): 53-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-020-04161-6>.
- Doi T., Fujiwara Y., Koyama T., Ikeda M., Helwig C., Watanabe M., Vugmeyster Y., and Kudo M. "Phase I Study of the Bifunctional Fusion Protein Bintrafusp Alfa in Asian Patients with Advanced Solid Tumors, Including a Hepatocellular Carcinoma Safety-Assessment Cohort." *Oncologist* 25, no. 9 (Sep 2020): e1292-e302. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0249>.
- Mizuta H., Nakano E., Takahashi A., Koyama T., Namikawa K., and Yamazaki N. "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Advanced Malignant Melanoma Accompanied by Ipilimumab and Nivolumab: A Case Report and Literature Review." *Dermatol Ther* 33, no. 3 (May 2020): e13321. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13321>.
- Ebata T., Shimizu T., Fujiwara Y., Tamura K., Kondo S., Iwasa S., Yonemori K., Shimomura A., Kitano S., Koyama T., Sato N., Nakai K., Inatani M., and Yamamoto N. "Phase I Study of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Inhibitor Navoximod (Gdc-0919) as Monotherapy and in Combination with the Pd-L1 Inhibitor Atezolizumab in Japanese Patients with Advanced Solid Tumours." *Invest New Drugs* 38, no. 2 (Apr 2020): 468-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-019-00787-3>.
- Fujiwara Y., Kuchiba A., Koyama T., Machida R., Shimomura A., Kitano S., Shimizu T., and Yamamoto N. "Infection Risk with Pi3k-Akt-Mtor Pathway Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Solid Tumours in Phase I Clinical Trials." *ESMO Open* 5, no. 2 (Apr 2020). <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000653>.
- Ebata T., Shimizu T., Koyama T., Shimomura A., Iwasa S., Kondo S., Kitano S., Yonemori K., Fujiwara Y., Yamamoto N. Improved survival among patients enrolled in oncology phase I trials in recent decades. *Cancer Chemother Pharmacol*, 85(2): 449-59, 2020.
- Koyama T., Shimizu T., Iwasa S., Fujiwara Y., Kondo S., Kitano S., Yonemori K., Shimomura A., Iizumi S., Sasaki T., Furuse J., Yamamoto N. First-in-human phase I study of E7090, a novel selective fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*, 111(2): 571-79, 2020.
- Sato J., Itahashi K., Shimizu T., Koyama T., Kondo S., Fujiwara Y., Yamamoto N. Dynamic change in the distribution of cancer types in oncology phase I trials. *Ann Oncol*, 30 Suppl 1: i12, 2019.

2. 学会発表

小山隆文「がんゲノム医療の現状と個別化医療実現に向けた提案」(第81回日本癌学会、横浜、2021/9/30)

小山隆文「Lessons and challenges for implementing precision oncology: Learning from cases」, (第19回日本臨床腫瘍学会、京都、2022/2/15)

小山隆文「遠隔地からのがんゲノム医療」, (第19回日本臨床腫瘍学会、京都、2022/2/19)

小山隆文「Phase 1 Study of Retifanlimab (Anti-PD-1) and INCB001158 (Arginase Inhibitor), Alone or in Combination, in Solid Tumors」(口演, 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2021/2/20, オンライン)

小山隆文「遺伝子解析の結果から他者検体混入の可能性を考えディスカッションを要した症例」(専門医部会企画, 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2021/2/20, オンライン)

小山隆文「Trial of QOL for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics among patient and their family members (Q-CAT)」(口演, 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2021/2/19, オンライン)

小山隆文「がんゲノム医療の現状と課題」(学術セミナー, 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020/10/23, オンライン)

小山隆文「The current status of precision oncology in Japan」(特別企画, 第26回日本癌学会学術集会, 2020/10/1, オンライン)

小山隆文「ゲノム医療における迅速化・グローバル化する早期薬剤開発の役割」(シンポジウム, 第26回日本遺伝性腫瘍学会学術集会, 2020/8/21-8/30, オンライン)

柿島 裕樹, 福原 萌, 千木良 浩志, 時田 和也, 澁木 康雄, 北見 繭子, 久保 崇, 川村 公彦, 角南 久仁子, 橋本 大輝, 小山隆文, 山本 昇, 谷田部 恭, 松下 弘道 「当院におけるがん遺伝子パネル検査の運用体制の構築について」日本染色体遺伝子検査学会雑誌 37(2): 50, 2019.

久保 崇, 角南 久仁子, 小山隆文, 北見 繭子, 加藤 護, 市川 仁, 河野 隆志, 山本 昇 「Clinical utility of NCC Oncopanel test based on outcome of patients who received gene-matched therapy」日本癌学会総会記事 78回: P-3237, 2019.

小山隆文 「がんゲノム医療の実際と今後の展望」日本染色体遺伝子検査学会雑誌 37(2): 31, 2019.

水野 孝昭, 藤原 豊, 堀之内 秀仁, 佐藤 潤, 吉田 達哉, 村上 修司, 後藤 悌, 神田 慎太郎, 山本 昇, 大江 裕一郎, 小山隆文, 久保 優子, 並川 健二郎, 本島 新司 「ペムプロリズマブ投与中に乾癬様皮疹と多発骨関節痛を来した肺扁平上皮癌の1例」肺癌 59(3): 323-24, 2019. (第60回日本肺癌学会学術集会、大阪、2019. 12. 6-8)

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
なし