

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 武田 真幸・奈良県立医科大学 がんゲノム・腫瘍内科学講座・教授

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た。また、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、研修の実施を準備した。がんゲノム医療に必須の知識を身につける際に求められる研修資料、教育プログラムの策定、モデル研修会の実施と評価法の策定を行った。

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、治療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

Yoshii Y, Okazaki S, Takeda M: Current Status of Next-Generation Sequencing-Based Cancer Genome Profiling Tests in Japan and Prospects for Liquid Biopsy. *Life (Basel)*. 11:79, 2021.

Hirokawa E, Watanabe S, Sakai K, Takeda M, Sato C, Takahama T, Nishio K, Nakagawa K.: Durable response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in a patient with non-small cell lung cancer harboring an EGFR kinase domain duplication. *Thoracic Cancer* 12:2283-2287, 2021.

Sunami K, Bando H, Yatabe Y, Naito Y, Takahashi H, Tsuchihara K, Toyooka S, Mimori K, Kohsaka S, Uetake H, Kinoshita I, Komine K, Takeda M, Hayashida T, Tamura K, Nishio K, Yamamoto N; Working Group of a Joint Task Force of Three Academic Societies for the Promotion of Cancer Genomic Medicine.: Appropriate use of cancer comprehensive genome profiling assay using circulating tumor DNA. *Cancer Sci* 112:3911-3917, 2021.

Kato R, Hayashi H, Sakai K, Suzuki S, Haratani K, Takahama T, Tanizaki J, Nonagase Y, Tanaka K, Yoshida T, Takeda M, Yonesaka K, Kaneda H, Nishio K, Nakagawa K.: CAPP-seq analysis of circulating tumor DNA from patients with EGFR T790M-positive lung cancer after osimertinib. *Int J Clin Oncol* 26:1628-1639, 2021.

Fukui T, Sakai K, Sasaki J, Kakegawa MI, Igawa S, Mitsufuji H, Takeda M, Takahama T, Nakagawa K, Nishio K, Naoki K.: Implementation of clinical sequencing for molecular profiling in patients with advanced cancer. *Cancer Biomark* 31:119-126, 2021.

Sakai, H., Takeda, M., Sakai, K., Nakamura, Y., Ito, A., Hayashi, H., Tanaka, K., Nishio, K., Nakagawa, K.: Impact of cytotoxic chemotherapy on PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer negative for EGFR mutation and ALK fusion. *Lung Cancer* 127:59-65, 2019.

Sakai, K., Takeda, M., Shimizu, S., Takahama, T., Yoshida, T., Watanabe, S., Iwasa, T., Yonesaka, K., Suzuki, S., Hayashi, H., Kawakami, H., Nonagase, Y., Tanaka, K., Tsurutani, J., Saigoh, K., Ito, A., Mitsudomi, T., Nakagawa, K., Nishio, K.: A comparative study of curated contents by knowledge-based curation system in cancer clinical sequencing. *Sci Rep* 9:11340, 2019.

Takeda, M., Sakai, K., Nishio, K., Nakagawa, K.: Successful long-term treatment of non-small cell lung cancer positive for RET rearrangement with pemetrexed. *Oncotargets Ther* 12:5355-5358, 2019.

Takeda, M., Sakai, K., Takahama, T., Fukuoka, K., Nakagawa, K., Nishio, K.: New Era for Next-Generation Sequencing in Japan. *Cancers (Basel)* 11, 2019.

Watanabe, S., Otani, T., Iwasa, T., Takahama, T., Takeda, M., Sakai, K., Nishio, K., Ito, A., Nakagawa, K.: A Case of Metastatic Malignant Breast Adenomyoepithelioma With a Codon-61 Mutation of HRAS. *Clin Breast Cancer* 19:e589-e592, 2019.

Yonesaka, K., Iwama, E., Hayashi, H., Suzuki, S., Kato, R., Watanabe, S., Takahama, T., Tanizaki, J., Tanaka, K., Takeda, M., Sakai, K., Azuma, K., Chiba, Y., Atagi, S., Nishio, K., Okamoto, I., Nakagawa, K.: Heregulin expression and its clinical implication for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Sci Rep* 9:19501, 2019.

Yonesaka, K., Tanaka, K., Kitano, M., Kawakami, H., Hayashi, H., Takeda, M., Sakai, K., Nishio, K., Doi, K., Nakagawa, K.: Aberrant HER3 ligand heregulin-expressing head and neck squamous cell carcinoma is resistant to anti-EGFR antibody cetuximab, but not second-generation EGFR-TKI. *Oncogenesis* 8:54, 2019.

Haratani, K., Yonesaka, K., Takamura, S., Maenishi, O., Kato, R., Takegawa, N., Kawakami, H., Tanaka, K., Hayashi, H., Takeda, M., Maeda, N., Kagari, T., Hirotsu, K., Tsurutani, J., Nishio, K., Doi, K., Miyazawa, M., Nakagawa, K.: U3-1402 sensitizes HER3-expressing tumors to PD-1 blockade by immune activation. *J Clin Invest* 130:374-388, 2020.

Takahama, T., Azuma, K., Shimokawa, M., Takeda, M., Ishii, H., Kato, T., Saito, H., Daga, H., Tsuboguchi, Y., Okamoto, I., Otsubo, K., Akamatsu, H., Teraoka, S., Takahashi, T., Ono, A., Ohira, T., Yokoyama, T., Sakai, K., Yamamoto, N., Nishio, K., Nakagawa, K.: Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M-positive non-small cell lung cancer: West Japan Oncology Group 8815L/LPS study. *Cancer* 126:1940-1948, 2020.

Takeda, M., Sakai, K., Hayashi, H., Tanaka, K., Haratani, K., Takahama, T., Kato, R., Yonesaka, K., Nishio, K., Nakagawa, K.: Impact of coexisting gene mutations in EGFR-mutated non-small cell lung cancer before treatment on EGFR T790M mutation status after EGFR-TKIs. *Lung Cancer* 139:28-34, 2020.

Takeda, M., Takahama T, Sakai K, Shimizu S, Watanabe S, Kawakami H, Tanaka K, Sato C, Hayashi H, Nonagase Y, Yonesaka K, Takegawa N, Okuno T, Yoshida T, Fumita S, Suzuki S, Haratani K, Saigoh K, Ito A, Mitsudomi T, Handa H, Fukuoka K, Nakagawa K, Nishio K. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist*. 26(4):e588-e596. 2021.

Haratani K, Takeda, M., Nakagawa K. A first attempt to establish a definition of oligometastatic non-small cell lung cancer by a European consensus group. *J Thorac Dis*, 11(12): 5635-42, 2019.

Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, Shimizu S, Tomida S, Niwa T, Yokoyama T, Fukuda Y, Chiba Y, Kato R, Tanizaki J, Tanaka K, Takeda, M., Ogura T, Ishida T, Ito A, Nakagawa K. Impact of EGFR-TKI Treatment on the Tumor Immune Microenvironment in EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 26(8): 2037-46, 2020.

Takeda, M., Ohe Y, Horinouchi H, Hida T, Shimizu J, Seto T, Nosaki K, Kishimoto T, Miyashita I, Yamada M, Kaneko Y, Morimoto C, Nakagawa K.

Phase I study of YS110, a recombinant humanized monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 137: 64-70, 2019.

Udagawa H, Akamatsu H, Tanaka K, Takeda, M., Kanda S, Kirita K, Teraoka S, Nakagawa K, Fujiwara Y, Yasuda I, Okubo S, Shintani M, Kosloski MP, Scripture C, Tamura T, Okamoto I. Phase I safety and pharmacokinetics study of rovalpituzumab tesirine in Japanese patients with advanced, recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 135: 145-50, 2019.

2. 学会発表

武田真幸、NGS パネル検査をどう臨床応用するか、第 60 回日本肺癌学会学術集会、2019、大阪
武田真幸、メディカルスタッフが知っておくべき肺癌ゲノム診療②、第 60 回日本肺癌学会学術集会、2019、大阪

川上尚人、米阪仁雄、武田真幸、中川和彦、HER2 遺伝子増幅を持たないヘテロな HER2 タンパク発現大腸癌に対する [fam-]trastuzumab deruxtecan の抗腫瘍効果の検討、第 23 回がん分子標的治療学会学術講演会、2019、大阪

渡邊諭美、米阪仁雄、武田真幸、中川和彦、HER2 陽性乳癌細胞株における抗 HER3 抗体パトリツマブと抗 HER2 抗体トラツズマブ/ペルツヅマブの 3 剤併用療法、第 23 回がん分子標的治療学会学術講演会、2019、大阪

磯本 晃佑, 原谷 浩司, 林 秀敏, 清水 重喜, 富田 秀太, 丹羽 崇, 横山 俊秀, 福田 泰, 千葉 康敬, 加藤 了資, 谷崎 潤子, 田中 薫, 武田真幸, 小倉 高志, 石田 直, 伊藤 彰彦, 中川 和彦 「腫瘍免疫と微小環境 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌の腫瘍微小環境への影響」 *肺癌* 59(6): 567, 2019.

磯本 晃佑, 原谷 浩司, 林 秀敏, 清水 重喜, 富田 秀太, 丹羽 崇, 横山 俊秀, 福田 泰, 千葉 康敬, 加藤 了資, 谷崎 潤子, 田中 薫, 武田真幸, 小倉 高志, 石田 直, 伊藤 彰彦, 中川 和彦 「EGFRチロシンキナーゼ阻害薬のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌のPD-L1発現率への影響」 *肺癌* 59(4): 419, 2019.

加藤 了資, 林 秀敏, 米阪 仁雄, 原谷 浩司, 酒井 瞳, 高濱 隆幸, 岩朝 勤, 田中 薫, 吉田 健史, 武田真幸, 金田 裕靖, 清水 重喜, 坂井 和子, 伊藤 彰彦, 西尾 和人, 中川 和彦 「実臨床におけるリキッドバイオプシーの役割 CAPP-Seqを用いたLiquid biopsyによるT790M陽性非小細胞肺癌のオシメルチニブ耐性因子の検討」 *肺癌* 59(6): 575, 2019.

金村 宙昌, 林 秀敏, 武田真幸, 高濱 隆幸, 田

中 薫, 中川 和彦, 坂井 和子, 西尾 和人 「PD-L1発現陰性/TMB Highの肺腺癌に対して化学療法とペムブロリズマブの併用療法を施行した1例」 肺癌 59(4): 413-14, 2019.

杉本 藍, 福井 朋也, 佐々木 治一郎, 石原 未希子, 日吉 康弘, 井川 聡, 坂井 和子, 武田 真幸, 高濱 隆幸, 中川 和彦, 西尾 和人, 猶木 克彦 「固形がんに対する腫瘍遺伝子網羅的解析結果に関する観察研究」 肺癌 59(6): 765, 2019.

中川 航, 武田 真幸, 名倉 温雄 「痙性麻痺尖足治療におけるアキレス腱延長の短期成績」 日本足の外科学会雑誌 40(1): 172-74, 2019.

武田 真幸 「How to use approved NGS panels adequately in clinical practice」 肺癌 59(6): 545, 2019.

武田 真幸, 坂井 和子, 林 秀敏, 田中 薫, 原谷 浩司, 高濱 隆幸, 加藤 了資, 米阪 仁雄, 西尾 和人, 中川 和彦 「Impact of Co-Mutations in EGFR-Mutated NSCLC Before EGFR-TKIs on T790M Mutation Status After TKIs」 肺癌 59(6): 723, 2019.

武田 真幸, 和田 晃房, 窪田 秀明, 名倉 温雄, 高杉 伸一郎, 前田 伸也, 栗原 まり, 加賀良 健太 「股関節内旋歩行に対する股関節筋解離術の限界」 日本脳性麻痺の外科研究会誌 29: 39-41, 2019.

米阪 仁雄, 岩間 映二, 林 秀敏, 高濱 隆幸, 谷崎 潤子, 武田 真幸, 東 公一, 安宅 信二, 岡本 勇, 中川 和彦 「EGFR変異陽性肺癌におけるHER3リガンド・ヘレグリン発現とEGFR-TKIの治療効果との関係」 肺癌 59(6): 723, 2019.

名倉 温雄, 武田 真幸, 和田 晃房, 中川 航, 窪田 秀明 「股関節脱臼・亜脱臼に対する筋解離単独

手術の適応と限界 骨切り術・観血的整復術の必要症例とは 脳性麻痺による股関節亜脱臼に対する整形外科的選択的痙性コントロール手術の成績とその検討」 日本脳性麻痺の外科研究会誌 29: 87-93, 2019.

名倉 温雄, 和田 晃房, 武田 真幸, 中川 航, 窪田 秀明, 杉田 健 「低酸素性虚血性脳症による重度の右股関節開排拘縮・左股関節脱臼・両膝伸展拘縮に対して広範囲観血的拘縮解離術を行い車椅子坐位が可能となった1例」 日本小児整形外科学会雑誌 28(1): 137, 2019.

野長瀬 祥兼, 武田 真幸, 東 公一, 林 秀敏, 原谷 浩司, 田中 薫, 米阪 仁雄, 石井 秀宜, 星野 友昭, 中川 和彦 「EGFR変異陽性非小細胞肺癌における組織・血漿中AXL・GAS6発現レベルに関する研究」 肺癌 59(6): 765, 2019.

鈴木 健介, 原田 博史, 武田 真幸, 植村 芳子, 大江 知里, 河原 明彦, 澤田 俊輔, 岩井 大 「当院における分泌癌症例の臨床病理・分子遺伝学的検討」 日本唾液腺学会誌 60: 22, 2019.

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