

造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針

資金提供 ・ 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究
「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成」

2022年8月17日 第1版
2023年3月30日 一部改訂

「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成」班

研究代表者	赤司浩一	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
分担研究者	飯田真介	名古屋市立大学医薬学総合研究院 血液・腫瘍内科学
	伊豆津宏二	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
	遠西大輔	岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター
	大賀正一	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野
	片岡圭亮	慶應義塾大学 血液内科
	加藤元博	東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座
	加留部謙之輔	名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学/病院病理部
	清井仁	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
	坂田（柳元）麻実子	筑波大学医学医療系 血液内科学
	真田昌	名古屋医療センター 臨床研究センター
	鈴木達也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
	高折晃史	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
	南谷泰仁	東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科学
	前田高宏	九州大学大学院医学研究院 プレシジョン医療学
	三谷絹子	獨協医科大学 内科学（血液・腫瘍）
	村松秀城	名古屋大学医学部附属病院 小児科
	吉田輝彦	国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門
	李政樹	名古屋市立大学医薬学総合研究院 血液・腫瘍内科学
研究協力者	安藤弥生	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	片岡伸介	名古屋大学医学部附属病院 小児科
	諫田淳也	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
	成田朋子	名古屋市立大学医学研究科 血液・腫瘍内科学

目次

1. はじめに.....	6
2. 造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査の有用性と意義.....	7
2.1 診断.....	7
2.2 予後予測.....	8
2.3 治療法選択.....	9
3. 本邦における造血器腫瘍診療の現状とパネル検査臨床実装に向けた課題.....	10
3.1 造血器腫瘍臨床の実施施設体系と現行のがんゲノム医療施設体系との乖離.....	10
3.2 造血器腫瘍パネル検査結果を検討するエキスパートパネルの必要性.....	11
3.3 パネル検査結果の迅速返却の必要性.....	12
3.4 パネル検査の対象となる患者数.....	13
4. 造血器腫瘍に対するがんゲノム医療提供体制に関する提言.....	14
4.1 「造血器がんゲノム医療連携病院」（仮称）の設置.....	14
4.2 造血器腫瘍パネル検査結果を検討するエキスパートパネルの設置.....	15
4.3 パネル検査結果の迅速返却.....	16
4.4 パネル検査の診療報酬算定における取扱い.....	16
5. パネル検査から得られるゲノム情報の管理と活用について.....	17
5.1 造血器腫瘍パネル検査のシーケンスデータ・臨床情報の収集（共通）.....	17
5.1.1 シーケンスデータおよび臨床情報収集の流れ.....	17
5.1.2 検体発送時の収集項目.....	18
5.1.3 造血器腫瘍に特徴的な収集項目.....	19
5.1.4 既存データベースとの関係性.....	20
5.2 造血器腫瘍パネル検査のシーケンスデータ・臨床情報の収集（疾患別）.....	20
5.3 造血器腫瘍パネル検査の C-CAT 調査結果のあり方.....	20
5.3.1 造血器腫瘍パネル検査における C-CAT の調査結果.....	21
5.3.2 臨床的エビデンスレベルの分類.....	21
5.3.3 造血器腫瘍における臨床試験情報・薬剤情報.....	22
5.4 造血器腫瘍パネル検査における倫理的・法的・社会的課題（ELSI）.....	22
6. 造血器腫瘍及びその類縁疾患に関連した生殖細胞系列の病的バリエーションについて.....	23
6.1 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.....	23
6.1.1 造血器腫瘍の発症と関連する遺伝的背景（predisposition）.....	23
6.1.2 遺伝性骨髄不全症候群.....	24

6.1.3	遺伝性症候群の症状としての造血器疾患	25
6.1.4	造血器疾患と遺伝的多型	25
6.1.5	遺伝的背景の actionability	26
6.1.6	造血器疾患の遺伝的背景に関する注意点	26
6.2	バリエントの由来(somatic/germline)の判断基準	27
6.2.1	バリエントの由来の考え方	27
6.2.2	造血器疾患に関連する代表的な遺伝子のバリエントの考え方	28
6.2.3	対照検体の取り扱いの注意点	29
6.3	病的バリエントの開示について	30
6.3.1	開示の推奨度の考え方	30
6.3.2	開示する／しない遺伝子変異の条件	31
6.3.3	小児患者に対する特別な配慮	31
6.4	生殖細胞系列の病的バリエントの特性をふまえた造血器腫瘍パネル検査のあり方	32
6.4.1	生殖細胞系列の病的バリエントを検出可能なパネル検査の要件	32
6.4.2	造血器疾患のゲノムプロファイリング検査に搭載すべき遺伝子	32
6.4.3	造血器疾患のゲノムプロファイリング検査を取り扱うための要件	32
6.5	造血器分野の遺伝カウンセリング体制のあり方	33
6.5.1	造血器分野の遺伝カウンセリングの現状と課題	33
6.5.2	造血器分野の遺伝カウンセリングに必要な情報	34
6.5.3	造血器疾患の遺伝カウンセリングの体制の在り方に関する提案	36
6.6	同種造血細胞移植ドナーに認めた生殖細胞系列バリエントの取り扱いについて	38
6.6.1	同種造血細胞移植ドナーにみられる生殖細胞系列バリエント	38
6.6.2	同種造血細胞移植ドナーに対して説明すべき内容と開示の考え方	38
6.6.3	ドナー選択を目的としたゲノムプロファイリング検査	41
7.	パネル検査結果に基づいた治療薬選択と治療薬へのアクセスについて	42
7.1	総論	42
7.2	本邦における治療薬のアクセスに関する現状と課題	43
7.2.1	保険診療	43
7.2.2	保険外併用療法	44
7.3	治験情報の集約・公開方法についての課題	46
7.4	その他の課題	47
7.4.1	小児患者への対応	47
7.4.2	リアルワールドデータの活用	47
8.	造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育と人材育成について	48
8.1	血液内科医のゲノム医療に関する理解と認識の現状	48
8.2	造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育のあり方	49
8.2.1	ゲノム医療教育の現状	49
8.2.2	ゲノム医療教育における課題	49
8.2.3	ゲノム医療教育に関する提言	49
8.3	造血器分野におけるゲノム医療人材育成のあり方	50
8.3.1	人材育成の現状と課題	50

8.3.2 造血器分野におけるゲノム医療人材育成に関する提言	50
9. 造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査実施ガイドライン	52
9.1 既存の遺伝子検査との位置づけ	52
9.1.1 染色体分析	52
9.1.2 FISH	52
9.1.3 キメラスクリーニング・RT-qPCR	54
9.1.4 MLPA	54
9.1.5 サンガーシーケンス	54
9.1.6 コンパニオン診断薬	55
9.2 パネル検査に使用する検体の取り扱い	56
9.2.1 総論	56
9.2.2 非腫瘍コントロール検体の採取	57
9.2.3 腫瘍検体の採取	58
10. 保険診療下での造血器腫瘍パネル検査使用指針	61
10.1 急性骨髄性白血病 (AML)	62
10.2 骨髄異形成症候群 (MDS)	63
10.3 骨髄増殖性疾患 (MPN *CML は除く)	63
10.4 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)	64
10.5 好酸球増加を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍 (MLN-e)	64
10.6 慢性骨髄性白血病 (CML)	65
10.7 急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	65
10.8 再発・難治 Ph 陽性急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	66
10.9 アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (Aggressive B-NHL)	67
10.10 慢性リンパ性白血病 (CLL)	67
10.11 多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma: MM)	67
10.12 組織球および樹状細胞腫瘍 (HDCN)	68
10.13 病理診断、既存の検査等で確定診断に至らず、治療法選択が困難な場合	69
参考文献	72
資料 1 : 造血器腫瘍関連疾患の略称	78
資料 2 : 造血器腫瘍エキスパートパネル実施可能性についてのアンケート集計報告	80

1. はじめに

固形がん患者を対象にした遺伝子パネル検査（以下パネル検査）が2019年6月に保険適用となり、固形がん分野におけるゲノム医療の本格的運用が開始された。この検査は「固形がんの腫瘍細胞を検体とし、100以上のがん関連遺伝子の変異等を検出するがんゲノムプロファイリング検査」と定義されており、対象は「標準治療がない固形がん患者又は局所進行も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）」である。一方、その使用に関しては「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、当該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」に限られている（保医発0305第1号令和2年3月5日）。2022年8月現在、保険診療下で実施可能な造血器腫瘍を対象としたパネル検査は存在せず、がんゲノム情報を活用した医療を造血器腫瘍患者にいち早く提供するため、パネル検査導入に向けた環境整備が急務である。

固形がん臨床においては、分子標的薬の適応決定がパネル検査の主目的である。一方で、造血器腫瘍臨床では、分子標的薬の適応決定のみならず、「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の各観点からパネル検査が有用であり、造血器腫瘍及びその類縁疾患患者を対象としたパネル検査の最適な使用方法、運用方法は、固形がんのそれとは必ずしも同様でない。日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の3学会による「次世代シーケンサー等を用いたパネル検査に基づくがん診療ガイドランス」においても、「造血器腫瘍と固形がんでは対象となる遺伝子や活用方法が異なるため、今回のガイドランスの対象としない」とされている。

造血器腫瘍に関しては、日本血液学会より造血器腫瘍に対するパネル検査の「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の各観点における有用性が提唱されており、臨床経過の各段階におけるゲノム検査使用の推奨度、疾患・遺伝子ごとの臨床的有用性が提示されている（日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」）。実際、造血器腫瘍パネルの臨床的有用性を検討した本邦における最近の前向き研究によれば、176例の造血器腫瘍患者において、「診断」「予後予測」「治療法選択」の各観点においてそれぞれ、82%、58%、49%の症例でエビデンスレベルの高い臨床的有用性が示唆されている¹。

本研究班では、造血器腫瘍臨床の特殊性や本邦における現行の造血器腫瘍臨床体系に鑑み、造血器腫瘍に対するゲノム医療実現に向けた現状の問題点を整理し、そのあるべきかたちをここに提言する。なお、本提言は、日本血液学会、日本小児血液・がん学会等の関連学会と協働して作成されたことを付記する。

2. 造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査の有用性と意義

造血器腫瘍及びその類縁疾患に対する診療においては、形態所見や免疫学的検査による診断に加えて、ゲノム検査結果も統合した所見による正確な「診断」が必須である。さらに、分子標的療法を含めた薬物療法などの「治療法選択」を行い、遺伝子異常も含めた「予後予測」に基づいて造血幹細胞移植等の適応を精緻に検討することが求められる。すなわち、造血器腫瘍と診断された段階、もしくは造血器腫瘍が疑われた段階で（初発時）、化学療法の開始前から多くの患者がゲノム検査を行うべき対象となる。同時に、再発時、治療抵抗状態の評価においてもゲノム検査の有用性が示されている。また、再生不良性貧血、遺伝性骨髄不全症候群等の血球減少をきたす疾患においては、ときに造血器腫瘍との鑑別が困難であり、パネル検査による遺伝子異常の評価が確定診断、さらには治療法選択につながる。また、このような造血器腫瘍類縁疾患においては、将来的な造血器腫瘍発症のリスクが高いことが知られており、パネル検査による、経時的な異常クローンの質および量的評価が、治療方針を決定するうえで重要である。

造血器腫瘍の実臨床においてパネル検査の有用性を検討した研究は限られているが、米国からの報告では、パネル検査によるゲノムプロファイリングにより、急性骨髄性白血病（AML）患者の約 56%において遺伝子異常に基づいたサブスタディへの登録が可能になり、標準治療を選択した患者に比べて予後が優れていたことが報告されている²。さらに、造血器腫瘍パネルの臨床的有用性を検討した本邦における最近の前向き研究においても、176 例の造血器腫瘍患者において、「診断」「予後予測」「治療法選択」の各観点においてそれぞれ、82%、58%、49%の症例でエビデンスレベルの高い臨床的有用性が示唆されている¹。

遺伝子異常に関する知見やその臨床的有用性は常に更新されるため、本提言に記載されている内容はあくまで提言発表時のエビデンスに基づいたものであることに留意する必要がある。各遺伝子異常の臨床的有用性や、疾患別・病期別のパネル検査の推奨度は、定期的にその内容が更新される日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」(<http://www.jshem.or.jp/genomgl/home.html>)を参照されたい。

前述の通り固形がん分野におけるパネル検査の目的が、分子標的薬の適応決定に限られるのに対して、造血器腫瘍分野においては、「診断」「予後予測」「治療法選択」とその使用目的は多岐にわたる。以下に、造血器腫瘍分野における「診断」「予後予測」「治療法選択」各観点からみたパネル検査の臨床的有用性に関して概説する。なお、文中で使用する造血器腫瘍関連疾患の略称に関しては資料 1 を参照のこと。

2.1 診断

World Health Organization (WHO)、International Consensus Classification (ICC)をはじめとした国際的な造血器腫瘍分類³⁻⁷においては、多くの疾患の病型・亜型分類に遺伝子異常の情報が含まれている。例えば、WHO 分類第 5 版の骨髄系腫瘍においては、急性骨髄性白血病 (AML) の分類に “Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities” という項目があり、比較的頻度の高い融合遺伝子群に加えて、*NPM1*、*CEBPA* の遺伝子変異を有する AML が、亜型として定義されている⁴。また、小児・成人ともに、骨髄系腫瘍発症の背景として、生殖細胞系列の病的変異が一定の割合で存在すること

が明らかになり、” Subtypes of myeloid neoplasms associated with germline predisposition” の項目が設けられ、関連する遺伝子変異の情報とともに、疾患が定義されている⁴。このように、がんゲノム情報は造血器腫瘍の病型・亜型診断に必要な不可欠のものである³⁻⁷。

遺伝子変異に疾患特異性がある場合には、ゲノム情報が鑑別診断に有用である。例えば、CNLにおける *CSF3R* 変異⁸、LPL/WMにおける *MYD88* 変異 (L265P)⁹、HCL、組織球肉腫および Langerhans cell histiocytosis における *BRAF* 変異 (V600E)^{10,11}、AITL における *RHOA* 変異 (G17V)¹²、T-LGLL における *STAT3* 変異 (D661V など)¹³、Mastocytosis における *KIT* 変異 (D816V)¹⁴ などは、疾患特異性が高く確定診断の補助となる。また、パネル検査によって造血器腫瘍に特徴的な遺伝子変異が「検出されない」ことも診断の補助となる場合がある。たとえば、貧血や血小板減少をきたした患者の診断において、骨髄異形成症候群 (MDS) の鑑別診断を要する場合、骨髄スミア所見や染色体検査の結果に加えて、特徴的な遺伝子変異が検出されないという情報は、MDS を除外する根拠の一つとなりうる。

分子標的薬を保険診療下で使用するうえで、承認された体外診断薬による遺伝子異常の検出が必要である。例えば、本邦では 2022 年 8 月現在、2 種類の FLT3 阻害剤が再発又は難治性の *FLT3* 変異陽性の AML に適応があるが、*FLT3* 変異の検出に使用される体外診断薬は、その手法から、AML でみられるすべての *FLT3* 変異を検出できるわけではない。分子標的薬の適応を決定するうえで、パネル検査をはじめとした網羅的な遺伝子変異検出法を使用することにより、分子標的薬の患者への到達性を高めることが可能になる。また、同時に多数の遺伝子変異を検出できるため、検査の効率を高め、結果的に診断コストを低下させる可能性がある。

2.2 予後予測

一部の遺伝子異常と、治療反応性、予後との関連は以前より報告されており、例えば *TP53* の変異と治療抵抗性、予後との関連は 20 年以上前より示唆されてきた。最近では、遺伝子異常の種類に基づいた予後予測・治療法の選択が、学会等の治療ガイドラインにも導入されている。例えば、AML では、ELN (European Leukemia Net)、米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のどちらのガイドラインにおいても、染色体異常や複数の遺伝子異常 (*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53* など) の有無により Favorable、Intermediate、Adverse/Poor の 3 段階に予後を規定している (ELN 2022¹⁵, NCCN AML, v2. 2022)。また、MDS では、従来 of 予後予測アルゴリズム¹⁶ に遺伝子異常のプロファイルを大幅に加味した IPSS-Molecular (IPSS-M) が提唱されている (doi.org/10.1056/EVIDoa2200008)。遺伝子異常のプロファイルと予後との相関を探る試みは、様々な造血器疾患でなされており¹⁷⁻²¹、今後、がんパネル検査の普及により、更なるデータの蓄積が見込まれる。造血器腫瘍の臨床、特に造血幹細胞移植が治療の選択肢となる疾患においては、ゲノム情報に基づいた疾患の予後予測と移植適応の判断が極めて重要である。

2.3 治療法選択

遺伝子変異を検出することで、変異遺伝子がコードするタンパク質を標的とした分子標的薬の適応決定が可能となるため、ゲノム情報は治療薬選択に不可欠である。ゲノム情報から分子標的薬の適応を決定する例として、*BCR::ABL1*を有するCML、ALLに対するチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)²²、*PML::RARA*陽性のAPLに対するレチノイン酸や亜ヒ酸²³、*FLT3-ITD/TKD*を有するAMLに対するFLT3阻害剤²⁴、*EZH2*変異を有するFLに対するEZH2阻害剤^{25,26}などが挙げられる。また、遺伝子異常によって活性化する下流のシグナル経路が治療標的となる例として、*MYD88*変異を有するLPL/WMに対するBTK阻害剤がある²⁷。

分子標的薬の耐性クローンを早期に検知し、治療法・治療薬を変更する際にも、ゲノム情報が有用である。例えば、*ABL1*の変異によって一部のTKIに対する耐性を獲得することが知られており、T315I変異を有する場合にはPonatinibのみ有効である^{28,29}。また、*RARA*変異によるATRA耐性^{30,31}、*PML*変異による亜ヒ酸耐性^{30,32}、*FLT3*の変異 (F691Lなど)によるFLT3阻害剤耐性³³、*CXCR4*、*CD79B*、*MYD88*、*CARD11*等の変異によるBTK阻害剤耐性²⁷、*NT5C2*変異による6MP耐性³⁴などが知られている。また、*TP53*変異や*RAS*関連遺伝子は、多くの薬剤の感受性に影響を及ぼすことが知られている。

ゲノム情報が、薬剤の副作用軽減に有用な可能性も指摘されている³⁵。がんパネル検査では、多数のSNP (一塩基多型)を標的としたプローブを含めることによって、既知の薬剤感受性や薬剤代謝に関連するSNPの同定も可能である。*NUDT15*のコーディング領域のSNPと6MP感受性との関連が代表的なものである³⁶。また、特定の遺伝子異常を有する腫瘍において薬剤の感受性が特に高い場合は、腫瘍崩壊症候群を予見するバイオマーカーとなる。例えば、*IDH1/2*、*NPM1*の変異を有するAMLに対してBCL2阻害剤を使用する場合には、腫瘍崩壊症候群の発症を特に注意することが推奨されている³⁷。

患者に一部の生殖細胞系列の病的バリエーションを認める場合、造血幹細胞移植時の骨髄破壊的前処置による臓器障害発症の可能性が高いことから³⁸、前処置の治療法選択にゲノム情報が有効な場合がある。さらに、造血幹細胞移植ドナーの選択に際して、ドナー候補となる血縁者も同様の生殖細胞系列の病的バリエーションを保有している可能性があり、移植後の造血不全・2次がん発症のリスクを回避する観点から、ドナーのゲノム情報を把握することも重要である^{39,40}。

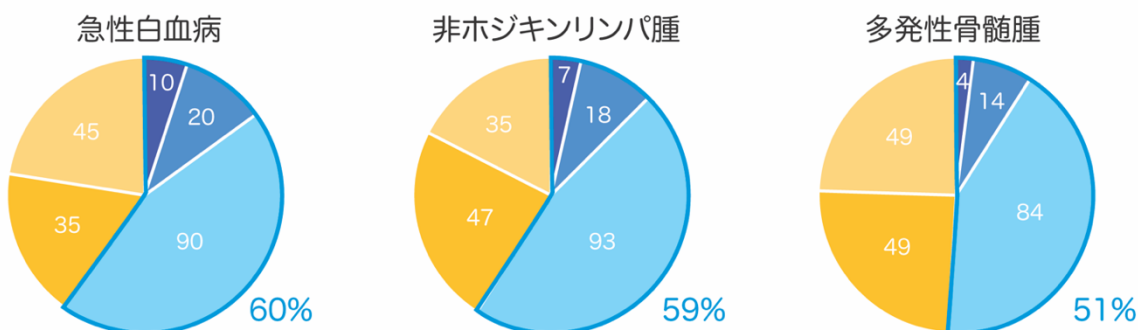
3. 本邦における造血器腫瘍診療の現状とパネル検査臨床実装に向けた課題

3.1 造血器腫瘍臨床の実施施設体系と現行のがんゲノム医療施設体系との乖離

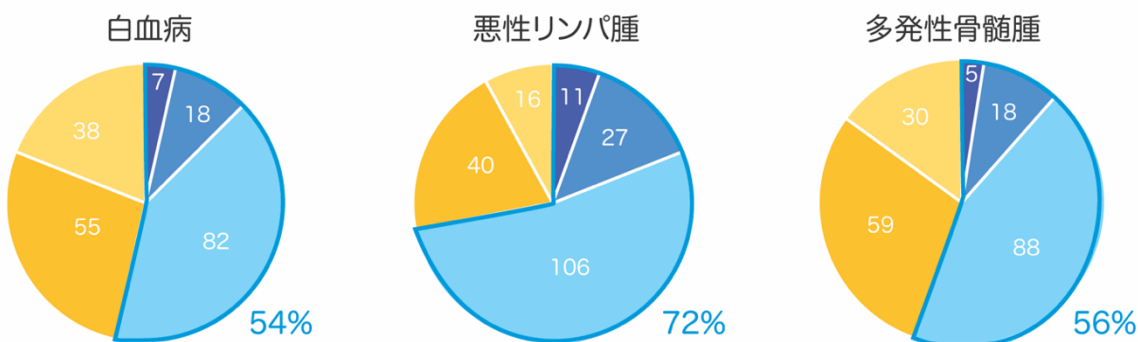
保険診療下での固形がん患者を対象としたパネル検査は、ゲノム医療を実施するための体制が整備された施設でのみ実施可能であり、「がんゲノム医療中核拠点病院」「がんゲノム医療拠点病院」「がんゲノム医療連携病院」の枠組みでのみ実施可能である。中核拠点、拠点、連携病院の各施設要件は厚生労働省健康局長通知（健発第 1225 第 3 号平成 29 年 12 月 25、一部改正:令和元年 7 月 19 日）において定められている。

本邦における造血器腫瘍診療主要施設の内訳（患者数上位200施設）

厚労省令和元年度DPC退院患者数調査



国立がん研究センター2019年度院内がん登録全国集計



- 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
- がん診療連携拠点病院等または小児がん拠点病院
- いずれにも属さない

図 1. 本邦における造血器腫瘍診療主要施設の内訳

「令和元年度 DPC 導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」（厚生労働省保険局医療課）」および、「2019 年度院内がん登録全国集計」（国立がん研究センター）より、各疾患の患者数上位 200 施設の内訳を調査した。「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」のいずれかに属する施設の割合 (%) を示し、各分画の白抜き数字は施設数をあらわす。「がんゲノム医療連携病院」の施設要件となるがん診療連携拠点病院等または小児がん拠点病院に属する施設数、さらにはいずれの枠組みにも適合しない施設数も示した。

「2018年全国がん登録 罹患数・率報告（厚生労働省健康局がん・疾病対策課）」によれば、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病など）、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫の本邦における年間症例数はそれぞれ14,287例、35,782例、7,765例である。「令和元年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」（厚生労働省保険局医療課）」によると、代表的な造血器腫瘍のうち、本邦における急性白血病、非ホジキンリンパ腫、多発骨髄腫の診療実績（退院患者数）上位200施設のうち、「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」の枠組みに当てはまる施設は、それぞれ60%、59%、51%にとどまる（図1）。さらに、診療実績上位10施設をみても、急性白血病、非ホジキンリンパ腫、多発骨髄腫において、それぞれ4/10施設、2/10施設、6/10施設が固形がん分野のゲノム医療体系の枠組みから外れている。「2019年度院内がん登録全国集計」（国立がん研究センター）においても、同様な傾向がみられた（図1）。

造血器腫瘍のパネル検査は、標準治療がない患者に対する治療法選択に有用なだけでなく、初診時の診断、予後予測を精密に行うことにより、初回治療や、その後の造血幹細胞移植の選択の判断に必要である。このため、診断時より検査が実施でき、その結果をふまえた診療が提供できる体制の整備が必要である。さらに、急性白血病等の一部の疾患においては、固形がん比べてきわめて急性の経過をとることがあり、パネル検査目的での患者紹介・転院が困難な場合も想定されることを考慮すべきである。

以上より、造血器腫瘍臨床の施設体系が、現行の固形がん分野のゲノム医療体系に必ずしも沿わないことが懸念される。診療施設側のゲノム医療体制整備にむけた努力にくわえて、現行の造血器腫瘍臨床の現状に沿ったゲノム医療体系の構築が必要である。

3.2 造血器腫瘍パネル検査結果を検討するエキスパートパネルの必要性

固形がん患者を対象にした保険診療下でのパネル検査においては、結果を患者に提供するにあたり、検査結果を医学的に解釈するために、多職種 of 専門家集団（EP：エキスパートパネル）で結果を検討することが求められている[「特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて」（保医発0304第3号令和4年3月4日）、「がん・疾病対策課長通知（令和4年3月3日）」]。造血器腫瘍に対するパネル検査の結果解釈には、「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の各観点における遺伝子異常の臨床的意義を検討する必要があり、造血器腫瘍のゲノム医学・遺伝学の高度な知識を有する専門家がEPの構成員として参加する必要がある。また、病理所見、腫瘍含有率を評価するうえで、造血器腫瘍病理の専門家に加え、骨髄スメア標本等を評価する血液内科医・小児科医もしくは臨床検査技師のEP参加も望ましい。さらに、固形がんとは異なる生殖細胞系列の病的バリエーションを認める遺伝子の種類が異なるだけでなく、病的バリエーションの表現型が固形がん分野でみられるものとは異なることや、遺伝性骨髄不全症候群を背景とした発症があること、造血幹細胞移植のドナー選択に影響を及ぼすことがあるなど、その病的意義の評価と患者及びその親族に対する対応には専門的知識と経験が必要である。したがって、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を有する患者や潜在的な保因者または未発症者である血縁者への遺伝カウンセリングが求められることがある。以上のように、造血器腫瘍に対するパネル検査を臨床導入するにあたり、造血器腫瘍臨床の特殊性をふまえたEPの開催方法、EP構成員のありかたを検討する必要がある。

当研究班で2022年6月に実施したがんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院(計45施設)を対象としたアンケート調査において、「造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査でも、エキスパートパネルでの検討が算定要件となった場合、貴施設ではエキスパートパネルの実施を自施設で予定するか」との問いに対して、回答が得られた43施設中、36施設が自施設で実施すると回答したが、3施設は他施設に依頼したいと回答した(4施設が不明と回答)(資料2)。自施設で実施するとして36施設において想定される造血器腫瘍を対象としたエキスパートパネルの実施体制は、20施設が固形がんを対象としたエキスパートパネルと同時に実施と回答したが、8施設は造血器腫瘍を対象としたエキスパートパネルを単独で実施と回答した。回答が得られた43施設での常勤の血液専門医の数(血液内科、小児科の合計)は、中央値9であったが、1~25人と施設によるばらつきが大きかった。また、造血器腫瘍に関して分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家の数は、中央値4であったが、3施設が0(いない)と回答した。また、「自施設で造血器腫瘍特有の生殖細胞系列の素因の検討や判断は対応可能か」との問いに対して、回答が得られた43施設中、33施設は「自施設で対応が可能」と回答したが、4施設は「自施設のみでは対応が難しく、知見のある他施設に協力(連携)を求めたい」と回答した。以上から、がんゲノム医療中核病院・拠点病院の一部では、造血器腫瘍を対象とするエキスパートパネルを他施設に依頼できる体制が必要で、自施設で実施する場合でも、施設の実情にあわせて造血器腫瘍を対象とするエキスパートパネルの実施形態が選択できることが望ましい。また、造血器腫瘍特有の生殖細胞系列の素因の検討や判断について、知見のある他施設に協力(連携)を求めることができる体制が必要である。

3.3 パネル検査結果の迅速返却の必要性

現行の固形がん患者を対象にした腫瘍組織からのパネル検査においては、検体採取から遺伝子解析、解析結果のエキスパートパネルでの検討を経て主治医へ報告書が提供されるまでに、おおよそ1ヶ月の所要期間(TAT: turnaround time)を要することが一般的である。急性白血病などの一部の造血器腫瘍では、病気の進行が非常に急速な経過をとるため、遺伝子異常のプロファイルに基づいて治療方針を数日以内に決定し、即座に治療を開始する必要がある。実際、急性白血病等の一部疾患においては、検査結果の迅速な返却が、臨床的に有用であることが示唆されている²。従って、急性白血病をはじめとした急速な転帰をとる疾患においては、1ヶ月のTATは適切でなく、特に初期治療の選択・決定に関わり、結果の解釈に高度の判断を必要としない一部の遺伝子群に関して5-7日以内の迅速な結果返却が必要である。

上記のような造血器腫瘍臨床の特殊性に鑑み、日本血液学会では、迅速な結果返却が望ましい遺伝子異常を「Fast-track 対象遺伝子異常」と定義し、2022年8月現在、19の遺伝子における変異が提示されている。なお、Fast-track 対象遺伝子異常は以下の3条件を全て満たした遺伝子異常である: 1)十分に臨床的有用性のエビデンスが確立されている(日本血液学会造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインの「診断」もしくは「予後予測」におけるエビデンスレベルがA、または、「治療法選択」におけるエビデンスレベルがC以上); 2)迅速な結果返却が臨床的にきわめて有用である(迅速な遺伝子情報の返却が診断や治療法選択等の臨床判断に大きく影響を与え、診療方針の決定に重要である); 3)シーク

エンス結果の解釈における確実性が担保されており、かつ病的意義が確立している（ホットスポット変異など）。

「Fast-track 対象遺伝子異常」は EP を経ることなく迅速に結果を返却する一方で、パネル検査結果全般に関しては EP において詳細に検討する、といった多段階的な結果返却によって、パネル検査結果がより有効に患者に還元されることが望ましい。また、今後のパネル検査の実装に伴い収集されるリアルワールドデータによって、遺伝子変異についてエビデンスが蓄積し、Fast-track の対象となる遺伝子が拡充でき、より臨床的有用性の高い結果返却が可能になると期待される。

3.4 パネル検査の対象となる患者数

日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021 年度版」において、造血器腫瘍及びその類縁疾患のパネル検査推奨度を別表 1 に示す。パネル検査推奨度の総合推奨度が最も高い（strong recommendation: SR）とされる疾患・病期は、以下の通りである：

- 急性骨髄性白血病（AML）：初発時
- AML：再発・難治時
- 骨髄異形成症候群（MDS）：初発時
- 骨髄増殖性腫瘍（MPN）：初発時
- 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）：初発時
- 好酸球増加を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍（MLN-e）：初発時
- 慢性骨髄性白血病（CML）：加速期、急性転化期、一次治療不成功時
- 急性リンパ芽球性白血病（ALL）：初発時
- Ph 陽性急性リンパ芽球性白血病（Ph+ ALL）：再発・難治時
- アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（Agr-B-NHL）：初発時
- インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫（Ind-B-NHL）：診断困難例
- T/NK 細胞性非ホジキンリンパ腫（T/NK-NHL）：診断困難例
- 慢性リンパ性白血病（CLL）：再発時
- 多発性骨髄腫（MM）：初発時
- 組織球および樹状細胞腫瘍（HDCN）：初発時
- 再生不良性貧血（AA）：初発時（診断困難例）
- 遺伝性骨髄不全症候群：初発時

院内がん登録(2017 年)と日本血液学会の血液疾患登録(2017 年)に基づいて、疾患・病期毎に遺伝子パネル検査の対象となる患者数を概算した(別表 2)。急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病等、院内がん登録で疾患毎・医療機関毎の患者数のデータがある疾患については、がんゲノム医療中核拠点病院等とその他の医療機関に分けて患者数を示した。それ以外の疾患では、院内がん登録と日本血液学会の血液疾患登録に基づいて概算した全国での患者数を示した。

4. 造血器腫瘍に対するがんゲノム医療提供体制に関する提言

4.1 「造血器がんゲノム医療連携病院」(仮称)の設置

造血器腫瘍を対象としたパネル検査は、現行のがんゲノム医療提供体制を基盤として、がんゲノム医療中核病院・拠点病院・連携病院において実施されるべきである。一方で、造血器腫瘍臨床の特殊性や本邦における造血器腫瘍臨床の提供体制の現状に鑑みると、現行のがんゲノム医療提供体制をそのまま適応した場合には、造血器腫瘍分野におけるゲノム医療の均てん化が達成できないことが危惧される。

造血器腫瘍パネル検査を造血器腫瘍の初回診断時より用いることにより、「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の精度を高め、造血器腫瘍患者の予後や生活の質の向上が期待できる。このため、造血器腫瘍の患者が初回治療を受ける医療機関の多くで、造血器腫瘍パネル検査が提供できる体制の整備が必要である。しかしながら、造血器腫瘍の診療実績上位の医療機関の一部が固形がんのゲノム医療の枠組みにおけるがんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院に指定されていないのが現状である(図1)。さらに、急性白血病のように、迅速に治療を開始することを余儀なくされる疾患においては、ゲノム検査目的で、がんゲノム医療の枠組みに組み込まれた他の医療機関を受診することは困難である。従って、造血器腫瘍のゲノム検査の実施要件に現在のゲノム医療の枠組みをそのまま適用した場合、造血器腫瘍の患者の多くが、がんゲノム医療を適切に受けることができないことが予想される(図1)。このような造血器腫瘍臨床の特殊性、本邦における造血器腫瘍の診療体系に鑑み、現行のがんゲノム医療提供体制の中に、パネル検査の患者説明・検体準備、結果説明、治療を造血器腫瘍に限って実施できる、「造血器がんゲノム医療連携病院」(仮称)を設けることを提案する。

「造血器がんゲノム医療連携病院」の施設要件として、以下を考慮する必要がある。

- がんゲノム医療連携病院の指定要件のうち「がん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院」には該当しないが、造血器腫瘍において一定の診療実績を有している。
- がんゲノム医療連携病院と同様の診療機能・診療従事者・診療実績等の要件を有していることが望ましい。ただし、造血器腫瘍パネル検査の臨床的意義が、分子標的薬の適応決定のみを目的とした固形がん分野のパネル検査と異なることを踏まえる必要がある。例えば、がんゲノム医療連携病院では治験・先進医療Bの実績が要件とされているが、これにかえて造血幹細胞移植の実績を要件の一つとすることなどが考えられる。
- 一部の施設においては、造血器腫瘍以外のがん診療実績が乏しく、通常のがん領域の生殖細胞系列のバリエーションを想定した遺伝カウンセリング体制が十分でない可能性がある。現行の「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」であっても、造血器腫瘍に特徴的な生殖細胞系列のバリエーションに対応可能な遺伝カウンセリング体制を整えることは困難であることから、他の医療機関と連携して遺伝カウンセリングを行うことを許容することが望ましい。

4.2 造血器腫瘍パネル検査結果を検討するエキスパートパネルの設置

造血器腫瘍パネル検査結果を検討するエキスパートパネルのあり方に関して、以下の点を提言する。

- 造血器腫瘍に対するパネル検査の結果解釈には、「診断」、「予後予測」、「治療法選択」の各観点における遺伝子異常の臨床的意義を検討する必要があり、造血器腫瘍のゲノム医学・遺伝学の高度な知識を有する専門家がEPの構成員として参加する必要がある。現行の固形がんを対象としたEPの構成員を基本とし、造血器腫瘍パネル検査の結果解釈に必要な専門家が参加するとともに、がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する医師に代わり、造血器腫瘍の診断と治療に関する専門的な知識及び技能を有する医師が構成員として加わることで、造血器腫瘍パネル検査の結果解釈に対応できるEPとする。
- 造血器腫瘍パネル検査が加わることで、1回のEPあたりの検討症例数が増加することが予想される。したがって、各施設の事情により、固形がんを対象としたEPとは別に造血器腫瘍のみを対象としたEPの開催を許容する。
- 「がんゲノム医療連携病院」や、「造血器がんゲノム医療連携病院（仮称）」は、造血器腫瘍パネル検査に対応できるEPを備えたがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院と連携し、造血器腫瘍パネル検査の結果解釈を依頼する。
- がんゲノム医療中核拠点および拠点病院の一部は、造血器腫瘍の診療実績が十分でなく、造血器腫瘍パネルの結果解釈に必要な専門家を揃えることができないことが想定される。このため、小児がん症例等で、必要に応じて他のがんゲノム医療連携中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院へのEPの依頼が特別対応として許容されているのと同様に、造血器腫瘍パネル検査の結果解釈に対応できるEPを備えた中核拠点病院または拠点病院へ連携の枠組みを超えての依頼を許容する。
- 造血器腫瘍EPでは、造血器腫瘍のゲノム医学・遺伝学の高度な知識を有する専門家が構成員として参加する必要がある。また、固形がんとは異なり、骨髄・血液検体が検討の対象となり、診断や腫瘍細胞含有率を評価する上で骨髄・血液塗抹標本やフローサイトメトリーの評価が重要となるため、これらの血液学的検査について専門的知識を有する者が構成員として参加することが望ましい。
- 造血器腫瘍では固形がんでみられる生殖細胞系列の病的バリエーションを認める遺伝子に加えて、造血器腫瘍に特異的にみられる病的バリエーションがみられる。また、病的バリエーションの表現型が固形がん分野でみられるものとは異なることや、遺伝性骨髄不全症候群を背景とした発症についても検討する必要があること、造血幹細胞移植のドナー選択に影響を及ぼすことがあるなど、その病的意義の評価と患者及びその親族に対する対応には専門的知識と経験が必要である。したがって、造血器EPの構成員となる遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師は、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の知識を有することが望ましい。また、造血器EPの構成員となる遺伝カウンセリング技術を有する者は、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の知識を有し、移植ドナーとのカウンセリングの技能も有することが望ましい。

4.3 パネル検査結果の迅速返却

急性白血病等の一部の造血器疾患においては、病勢が急速に進行するなかで、数日以内にゲノム異常を含む疾患の情報を収集し、病型に則した治療法を即座に開始することが患者の救命、長期予後の改善につながる。従って、一部の造血器腫瘍においては、パネル検査の結果を迅速に返却することの臨床的有用性が非常に高く、網羅的に遺伝子異常を検出することが可能であるパネル検査を、現行の検査と組み合わせることで、より迅速かつ精緻な診断、予後予測、治療法選択が可能となる。一方、パネル検査結果の迅速返却に際して留意すべき点として、検査の特性上、一部の遺伝子異常に関しては、その結果解釈に十分な注意が必要な点が挙げられる。例えば、遺伝子・遺伝子部位の挿入・欠失、コピー数変化、構造異常（融合遺伝子、遺伝子再構成など）等の遺伝子異常に関しては、シーケンス結果の解釈が困難な場合があり慎重を期す必要がある。さらに、生殖細胞系列の遺伝子異常の可能性のあるものに関しては、EPにおける丁寧な検討が必要である。

日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」では、パネル検査から得られる結果のうち、迅速返却が望ましい遺伝子異常を「Fast-track 対象遺伝子異常」と定義し、2022年8月現在、シーケンス結果の解釈における確実性が担保されており、かつ病的意義が確立している臨床的有用性の高いホットスポット変異を指定している。これらの

「Fast-track 対象遺伝子異常」に関しては、結果返却をできるだけ迅速（5-7日以内）に行うために、現行のキメラ遺伝子検査・染色体検査と同様、検査会社からEPを介することなく直接主治医に結果返却し診療に利用することを許容し、主治医による迅速な診断、治療法選択、予後予測を可能とすべきである。なお、「Fast-track 対象遺伝子異常」は、今後の技術の進歩や、データ・経験の蓄積により、対象とすべき遺伝子異常が変化する可能性があるため、日本血液学会における専門家会議で定期的にその情報が更新されることが望ましい。なお、パネル検査によって、遺伝子異常^{注1)}が検出されなかった場合においても、その結果返却が臨床的に有用であることから、同様に迅速結果返却の対象とすべきである。

一方、「Fast-track 対象遺伝子異常」に該当しない遺伝子異常に関しては、その臨床的意義を包括的に検討する必要があるため、現行の固形がんに対するがんゲノムプロファイリング検査と同様、最終的な結果はEPを経て主治医に返却する必要がある。

注1) ここでいう「遺伝子異常」には意義不明変異（VUS: variant of unknown significance）は含まれない。

4.4 パネル検査の診療報酬算定における取扱い

造血器腫瘍パネル検査は、診断・予後予測に加えて、初回治療の治療法選択に関する有用な情報を提供するため、一部の疾患においては、初診時に使用されることが想定される。急性白血病等の一部の造血器腫瘍は、診断後、直ちに入院を要することが少なくなく、入院中に造血器腫瘍パネル検査の検体提出や、結果説明が行われることが想定される。造血器腫瘍パネル検査の実施の有無は、患者毎に判断されるため、検査や結果説明に関する費用をDPC包括評価の対象外とする等、入院中であっても算定に支障がないような配慮が必要である。

5. パネル検査から得られるゲノム情報の管理と活用について

5.1 造血器腫瘍パネル検査のシーケンスデータ・臨床情報の収集（共通）

5.1.1 シーケンスデータおよび臨床情報収集の流れ

造血器腫瘍においても、固形がんでも実施されているように、全国のゲノム医療の情報の収集・分析・提供を行い、その情報を新たな医療の提供と創出のために適切に利活用するために、がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT）に臨床情報とゲノム情報等のデータを集積し、利活用を推進することが必要である（第4回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告（令和3年3月5日）：<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000748555.pdf>）（図2）。C-CATデータの利活用の形態は、（1）中核拠点病院等と共有し、診療行為及び保険医療の向上のために利用すること（一次利活用）及び（2）C-CAT からC-CAT データの利用許諾等を受ける第三者機関による研究や開発へ利用すること（二次利活用）の二つが挙げられる（図3）。

二次利用を行う場合はC-CAT データ二次利活用ポリシー（<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000748571.pdf>）に準拠する必要がある。また、C-CAT のサービス利用を予定している検査会社は、がんゲノム検査標準化フォーマット

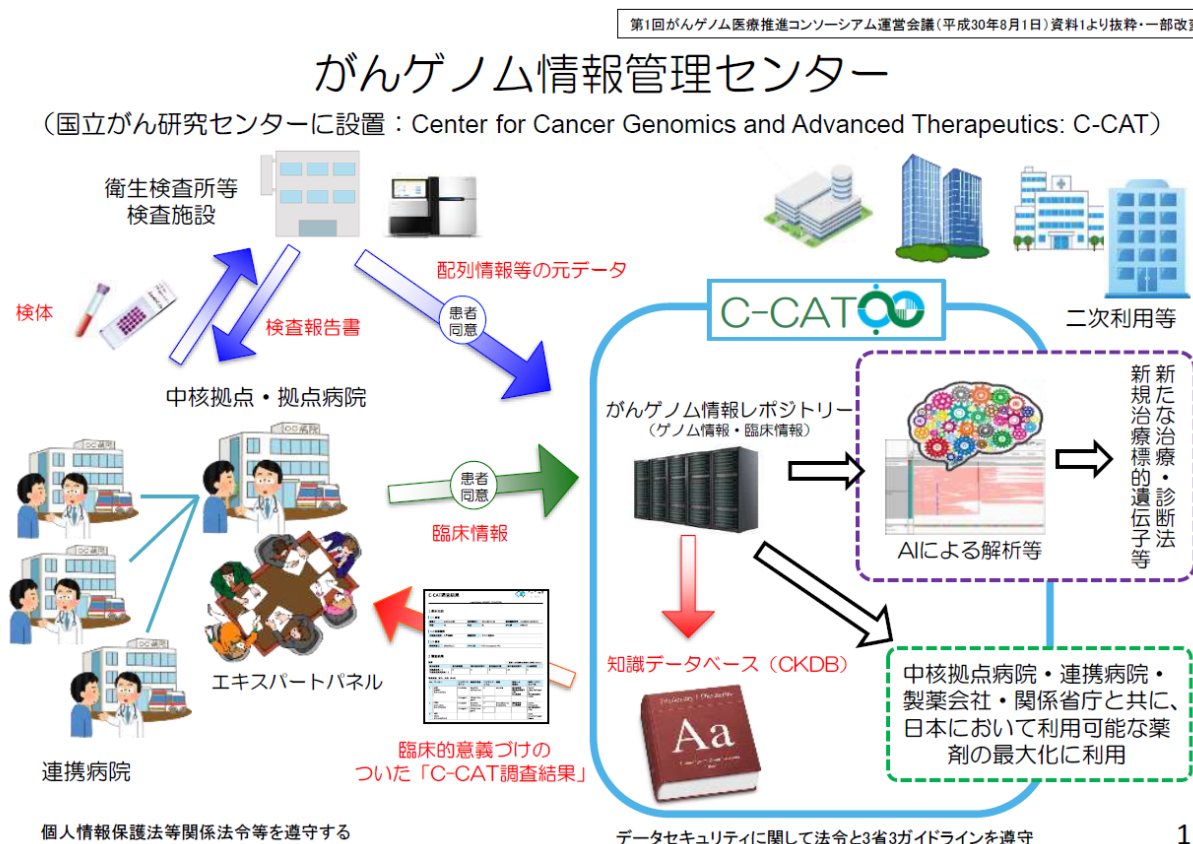


図2. シーケンスデータおよび臨床情報の流れ（第4回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告から引用）

ト (CATS Format: https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/060/index.html) と C-CAT が推奨しているインターフェイス仕様

(https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/080/index.html) に準拠する必要がある。また、医療機関又は検査会社等から C-CAT にデータを提出する場合に、C-CAT 検査データ転送システム利用規約および細則

(https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/070/index.html) に準拠する必要がある。造血器腫瘍においても、このような固形がんでは実施されている仕組み・規約は順守されなくてはならない。

5.1.2 検体発送時の収集項目

固形がんにおいては、臨床情報収集項目として、患者基本情報、患者背景、検体情報、がん種情報、化学療法、有害事象、転帰、中止、管理情報、院内がん登録、病理などが、検体発送まで、エキスパートパネル (EP) 前、EP 後に分けて収集されている (第 2 回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告 (令和 3 年 3 月 5 日) :

<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486799.pdf>) (図 4)。

このような収集項目の中で、造血器腫瘍においては、検体発送まで (別表 3)、エキスパートパネル (EP) 前 (別表 4~9)、EP 後 (別表 10) に分けて収集するとともに、

- がん種情報-がん種区分: Oncotree から WHO 分類への変更
*重複がんとして固形がんが生じた場合、がん種区分は Oncotree に従う。
- 検体情報: 検体種別として FFPE、新鮮凍結、末梢血、その他に加えて、骨髄、口腔スラブ等の検体種の追加

C-CAT集積データ

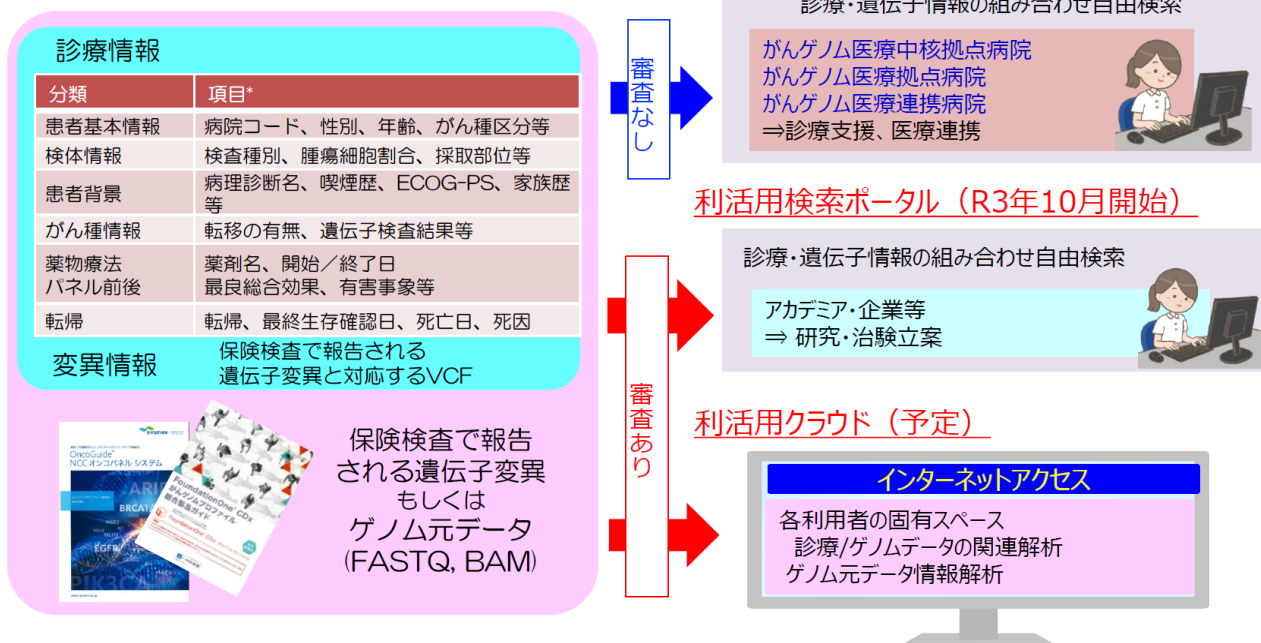


図 3. C-CAT データの一次・二次利活用 (C-CAT より提供)

- 患者背景情報：重複がんにおける造血器腫瘍と固形がんの区別、多発がんの削除、治療関連腫瘍の区別、先行疾患の追加
- 治療（EP前・後）：薬物治療以外の治療（放射線療法・造血幹細胞移植など）の追加、薬剤レジメン登録（別表12、13）による入力簡易化、薬物療法の有害事象の削除

などの修正が望ましい。

5.1.3 造血器腫瘍に特徴的な収集項目

造血器腫瘍における臨床的有用性や、パネル検査が推奨されるタイミング（初発時および再発時）、造血器腫瘍自体の特殊性に鑑みて、造血器腫瘍患者では共通してEP前に血液・骨髄・生化学検査、ウイルス情報、病期：初発・再発、造血幹細胞移植例における移植後キメリズムなど（別表5）、EP後に病型移行など（別表10）について収集することが望ましい。また、造血幹細胞移植・CAR-T細胞療法に関しては、5.1.4に述べるように、既存のデータベースと連携しながら、必要十分な項目を収集する必要がある（別表11）。

臨床情報収集項目案

患者基本情報	匿名化患者ID、中核拠点病院コード、連携病院コード、性別、年齢、生年月日、同意情報、がん種区分、登録時転移の有無、登録ID
患者背景	診断名、喫煙歴、飲酒歴、ECOG PS、多発がん（有無/活動性）、重複がん（有無/部位/活動性）、家族歴（有無/続柄/がん種/罹患年齢）
検体情報	検査種別、検査ID、採取日、採取方法、採取部位
がん種情報	特定のがん種に対する遺伝子検査結果（EGFR, ALK, ROS1, HER2, KRAS, NRAS, BRAF, gBRCA1/2など）
化学療法	治療ライン、実施目的、実施施設、レジメン名、用法用量、開始/終了日、最良総合効果、判定日
有害事象	Grade3以上の有害事象有無、有害事象名、発現日、最悪Grade
転帰	転帰、最終生存確認日、死亡日、死因
中止	検査中止日、中止理由
管理情報	（患者ID、医療等ID、）前の登録ID、症例関係区分
院内がん登録	転帰以外の情報 →診断日、診断根拠、診断施設、治療施設、症例区分、原発部位（局在コード、テキスト）、臨床病期、病理病期、病理診断（形態コード、テキスト）など
病理	病理レポート

図4：臨床情報収集の項目案（第2回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告から引用）

5.1.4 既存データベースとの関係性

血液内科領域では、日本血液学会による血液疾患登録や、日本造血・免疫細胞療法学会による TRUMP（移植登録一元管理）、FormsNet3 など、全国的なデータベースが複数あるため、これらと連結可能な形式で登録されることが望ましい。一方で、これらのデータベースにおいても C-CAT データとの連結を前提として構築されたわけではないため、各データベースにおける倫理的な検討も必要となる。

5.2 造血器腫瘍パネル検査のシーケンスデータ・臨床情報の収集（疾患別）

造血器腫瘍においては、主に急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群などを含む骨髄系腫瘍（別表 6）、急性リンパ性白血病（別表 7）、悪性リンパ腫（別表 8）、多発性骨髄腫（別表 9）などを含む形質細胞腫瘍に分類される。各疾患では、EP 前にこれらの別表に記載の項目を収集することが望ましい。小児の場合、造血器腫瘍の基礎疾患として様々な疾患を認める場合がある。具体的には、*RUNX1* 異常症/*GATA2* 異常症/ファンコニー貧血/シュワツハマン・ダイヤモンド症候群/ダイヤモンド・ブラックファン貧血/先天性好中球減少症/先天性角化不全症/ヌーナン症候群/神経線維腫症 1 型/ダウン症候群/リ・フラウメニー症候群などが挙げられ、これらの疾患の有無についても情報収集することが望ましい^{39,41,42}。

* EP 前の遺伝子異常：国内の受託サービス（BML, SRL, LSI メディエンスなど）で検査可能な異常に限定する。

5.3 造血器腫瘍パネル検査の C-CAT 調査結果のあり方

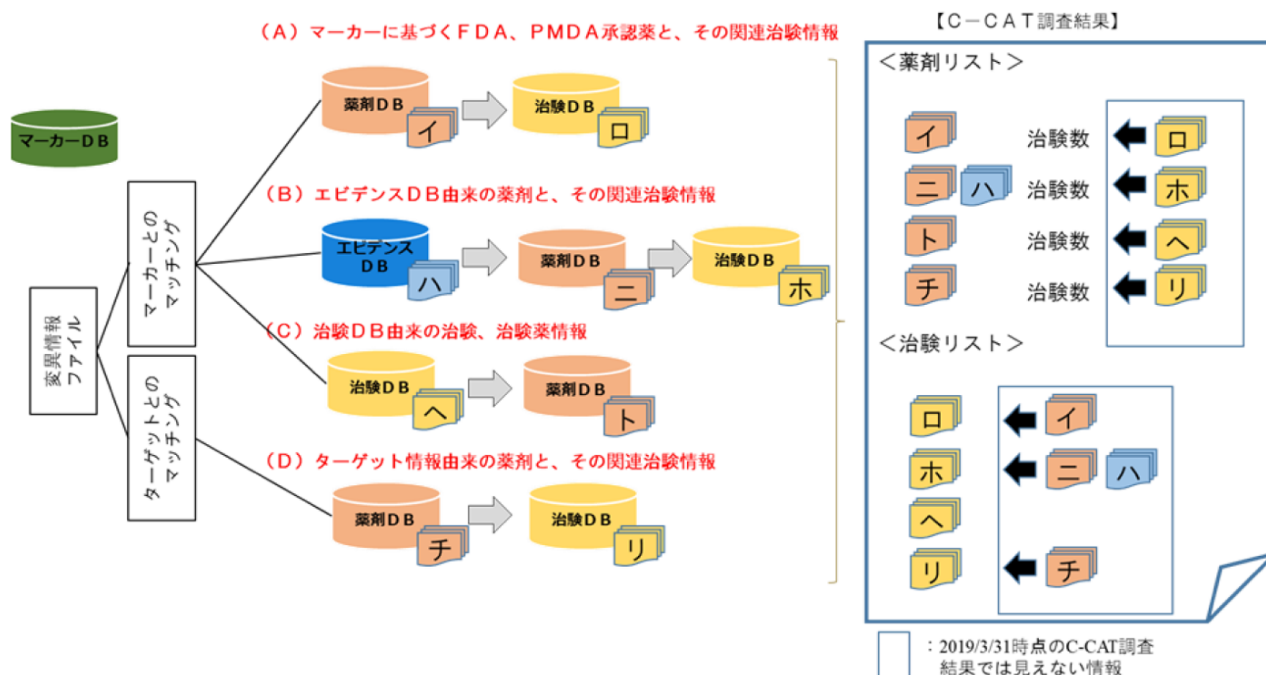


図 5：C-CAT 調査結果におけるデータベース情報の付与（C-CAT 調査結果 説明書から引用）

5.3.1 造血器腫瘍パネル検査における C-CAT の調査結果

固形がんにおけるゲノム医療では、検査会社による解析レポートに加えて、C-CAT 調査結果が返却される。C-CAT 調査結果は、マーカーとのマッチングによる (A) 薬剤データベース (DB)、(B) エビデンス DB、(C) 治験 DB、の情報、および、ターゲットとのマッチングによる (D) 薬剤 DB の情報が出力される (C-CAT 調査結果 説明書 第 2.1.3 版) (図 5)。造血器腫瘍においても、このような固形がんでは実施されている C-CAT の調査結果が返却されることが望ましい。

5.3.2 臨床的エビデンスレベルの分類

造血器腫瘍においては、日本血液学会の造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン

(<http://www.jshem.or.jp/genomgl/>) に示されているように、診断・予後予測・治療法選択のそれぞれにおいてパネル検査が有用である(「2. 造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査の有用性と意義」参照)。すなわち、造血器腫瘍においては、診断・予後予測・治療法選択それぞれの臨床的エビデンスが返却されることが必要である。また、治療法選択においては初発・再発患者の両方に有用であるが、診断・予後予測においては主に初発患者において有用であり、初発・再発患者においてエビデンスレベルが異なる点に留意が必要である。臨床的エビデンスの中で、治療効果に関するエビデンスレベルの分類には、以下に挙げるように複数の基準が存在する(図 6)。固形がんにおけるエキスパートパネルにおいては、独自の分類 (EPWG 案) および米国三学会の分類が主に用いられており、現行

治療効果に関するエビデンスレベル分類案

基準	日本三学会	米国三学会	造血器腫瘍	EPWG案
当該がん種、国内承認薬がある遺伝子変異	1A		A	A
当該がん種、FDA承認薬がある遺伝子変異	1B	A	A	A
当該がん種、ガイドライン記載されている	1B	A	A	A
当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	2A	B	B	B
異なるがん種、国内またはFDA承認薬あり	2B	C	C	C
異なるがん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある				C
(がん種に関わらず) 規模の小さい臨床試験で有用性が示されている		C	D	C
臨床試験の選択基準に使用されている		C	C	-
(がん種に関わらず) 症例報告で有用性が示されている	3A		D	D
前臨床試験 (in vitroやin vivo) で薬剤の治療効果との関連が報告されている	3B	D	D	E
がんに関与することが知られている	4			F
薬剤耐性変異				R

図 6：治療効果に関するエビデンスレベルの分類 (第 2 回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告から引用)

の C-CAT 調査結果においても同様である。そのため、造血器腫瘍においても C-CAT 調査結果では、固形がんと同様に EPWG 案および米国三学会の分類に基づく治療効果に関するエビデンスなどが返却されることが望ましい。一方、検査会社からのレポートでは、分子標的薬の適応という観点のみならず、診断・予後予測に関するエビデンスについて、日本血液学会の造血器腫瘍ゲノム検査ガイドラインに沿ったエビデンスが返却されることが望ましい。

臨床的エビデンスは、疾患と遺伝子異常の組み合わせ（例：急性骨髄性白血病-*IDH1* 変異など）に対して付与される。疾患、および、病型分類は WHO 分類に従うことが望ましい。造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン（2021 年度版）と WHO 分類（第 4 版）との対応に関しては別表 14 を参照のこと。

5.3.3 造血器腫瘍における臨床試験情報・薬剤情報

C-CAT 調査結果の作成に必要な臨床試験情報・薬剤情報等のデータベース（Cancer Knowledge Data Base: CKDB）の構築・整備には C-CAT キュレーターが必要である。今後、造血器腫瘍領域においても、C-CAT キュレーターを養成し、C-CAT と連携して造血器腫瘍も対象とした CKDB の構築が必要である。

5.4 造血器腫瘍パネル検査における倫理的・法的・社会的課題（ELSI）

ゲノム医療における倫理的・法的・社会的課題（ELSI）については、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議において、インフォームドコンセント（IC）における共通性・整合性の確保、共通の同意説明文書（ICF）の作成、C-CAT に集積されたデータの公平・適切かつ有効な二次利活用のあり方、病院間の情報閲覧のあり方、外部へのデータ提供の状況に関する情報公開のあり方などが検討され、IC 手順書・モデル文書、C-CAT データ二次利活用ポリシー（<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000748571.pdf>）などが作成されている。造血器腫瘍においても、これらの検討を踏まえた運用が望ましい。一方、造血器腫瘍独自の課題もあり、さらなる検討が必要である。例えば、造血幹細胞移植を受けた患者のパネル検査によって得られたドナー由来のゲノム情報の取扱いについては結論が定まっておらず、ドナー由来のゲノム情報を研究に利活用することには継続的かつ慎重な議論が必要である⁴³。さらに、造血器腫瘍に特徴的な二次的所見（incidental/secondary findings）が存在するため、遺伝カウンセリング担当者への教育コンテンツ作成などの情報提供や人類遺伝学会など関連学会との連携が必要となる（6.3 参照）。

6. 造血器腫瘍及びその類縁疾患に関連した生殖細胞系列の病的バリエーションについて

6.1 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

6.1.1 造血器腫瘍の発症と関連する遺伝的背景 (predisposition)

造血器腫瘍の発症に関与するゲノム異常は後天性に獲得される体細胞 (somatic) 変異であることが前提とされていた。一部の造血器腫瘍において、生殖細胞系列 (germline) の病的バリエーションによる遺伝性の造血器腫瘍の存在は従来から知られていた。高率に造血器腫瘍を発症する家系の解析から、*RUNX1* の病的バリエーションによる家族性血小板異常症からの家族性骨髄腫瘍 (FPD/AML) の発症が報告されているが⁴⁴、その他にも *ETV6* や *PAX5* などの造血細胞の制御遺伝子の機能異常が遺伝的に造血器腫瘍を発症する原因となることが同定されている⁴⁵。また、*SAMD9/9L* のように、機能獲得変異が細胞増殖に抑制的に働き、変異側のアレルを失うこと (somatic reversion) でクローン性の増殖優位性を獲得する、という特殊な機序も明らかになっている⁴⁶。ただ、これらの遺伝的な背景に関連した造血器腫瘍はいずれも頻度が低く、造血器腫瘍は「(ごく稀な特殊例を除いて) 偶然の積み重ねにより発症するもの」として、遺伝的背景の関与は限定的であると考えられていた。

近年のゲノム解析技術の進歩を利用してさまざまな研究が行われ、造血器腫瘍の発症には遺伝的背景による好発素因 (predisposition) が従来の想定よりも広く関与していることが明らかになりつつある。例として、低二倍体の ALL のうち、染色体本数 32~39 本の患者の約半数では *TP53* の病的バリエーションが検出されること⁴⁷や、7 番染色体の欠失を伴う造血器腫瘍の 10~20% で *SAMD9* または *SAMD9L* のバリエーションが検出されることが報告されている⁴⁸。さらに、このような predisposition の存在は特定の病型に限定されないことが大規模研究から明らかになっている。小児期に発症した ALL を対象として解析した結果からは、*TP53* や *ETV6* の病的バリエーションがいずれも 0.7~0.8% の患者で見られており、さらには *TP53* の病的バリエーションの保有者は予後不良であり、かつ治療終了後の二次がんのリスクも高いことが示されている⁴⁹。個々の遺伝子ごとのバリエーション保有者の頻度はそれほど高くはないが、網羅的なゲノム解析の結果からは、20 歳未満に発症した小児がん (固形腫瘍を含む) 患者の 8.5% でがん発症の素因となる遺伝子 (cancer predisposing gene) に病的バリエーションが検出され、ALL に限定しても 4.4% の頻度であったと報告されている⁵⁰。このような病的バリエーションの保有者のうちがんの家族歴を有する割合は 40% 程度であり、家族歴を伴わない孤発例であっても遺伝的背景が関与していることが明らかになった。

遺伝的背景の関与は小児期に発症した造血器腫瘍に限らない。*RUNX1* バリエーションによる FPD/AML による造血器腫瘍の発症年齢の中央値は 30 代であるとされており⁵¹、家族性白血病の原因となることが知られている *GATA2* や *CEBPA* の病的バリエーションの保有者の白血病発症の中央値も 30 歳前後である⁴⁵。さらに、成人の MDS 発症者で *DDX41* の病的バリエーションを探索した研究からは、バリエーションの保有者の MDS 発症の中央値は 69 歳と報告されている⁵²。以上のように、造血器腫瘍の発症には、広く遺伝的な背景が関与していることが明らかになり、その重要性が注目され、WHO 分類 (第 5 版) でも「Subtypes of myeloid neoplasms associated with germline predisposition」として生殖細胞系列の関与に言及がなされている⁴。

遺伝的背景と疾患との関係は、造血器疾患に限らない。ゲノムプロファイリング検査などで多数のがん関連遺伝子を解析すると、本来の目的であるがん細胞のゲノム異常（一次的所見：primary findings）が生殖細胞系列に由来する可能性が判明し、結果的に発症に関連する遺伝的背景が判明することがある。このような所見は「偶発的所見(incidental findings)」と呼ばれていたが、がんの発症に遺伝的な背景が関与する割合が従来想定されていたよりも高い、という前提にたち、そもそもそのような所見は偶然見つかるものではなく、必然的に検出されうるという意図で「二次的所見(secondary findings)」との表現が使われている。また、診断されている造血器疾患と直接は関連のないゲノム異常が検出されることもありうる。

生殖細胞系列変異にも機能がまだ明らかでない遺伝子を含むゲノム異常や、発症時期や症状・重症度に個人差を認める浸透率が低いゲノム異常なども多くあり、明確に「異常」と「正常」の線引きが困難なものも多く存在する。そのため、「異常」と直結する印象を持つ「変異」という言葉が避けられ、生殖細胞系列に検出された参照配列と異なるシーケンスの違いをすべて「バリエント」と表現し、そのうち症状に影響していることが検証されているものを「病的バリエント（変異）」、一般集団に検出され症状に影響しないことが検証されているものを「非病的バリエント」、症状に影響しているかどうか不明な場合を「不確定なバリエント（VUS: variant of unknown significance）」に分類している。XX 男性や XY 女性といった性の不一致が確認される場合や、染色体異数性異常や不均衡型構造異常などの生殖細胞系列変異が推定できるゲノム異常が検出される場合があることも認識しておく必要がある。

6.1.2 遺伝性骨髄不全症候群

遺伝性骨髄不全症候群（IBMFS: inherited bone marrow failure syndromes）は遺伝学的な要因により造血不全をきたす疾患群の総称であり、代表的なものとしては Fanconi 貧血や先天性角化不全症、Shwachman-Diamond 症候群などが含まれる⁴²。このような IBMFS はそれぞれの疾患に特徴的な症状や検査値異常を伴いうるが、その一方で、骨髄不全以外の臨床症状を欠く IBMFS 患者も少なからず認められることから、特発性再生不良性貧血をはじめとする小児骨髄不全症の診断において IBMFS を鑑別することは重要である。また、これらの IBMFS は MDS や AML を一定の確率で発症するものが多い。Fanconi 貧血ではその 20～30%が MDS/AML に移行する⁵³（別表 15）。IBMFS を背景とした造血器腫瘍は成人期に発症することも多く、また、骨髄不全やその他の併発症状が軽度なため診断されることなく経過し、造血器腫瘍が初発症状となることもある。そのため、MDS/AML の診療にあたっては、本来は「IBMFS が背景にない」ことの確認が望ましい⁵⁴。IBMFS の診断には、それぞれの疾患に対する特異的な検査（Fanconi 貧血であれば染色体脆弱性試験）が有用であるが、確定診断には遺伝学的診断が必要である。しかし、IBMFS は種類が多く、また、それぞれの疾患の原因となる遺伝子も多岐にわたる。さらには遺伝子によってはバリエントに特定のホットスポットがないものも多く、遺伝学的な確定診断はしばしば困難であった。ゲノムプロファイリング検査により IBMFS の正確な遺伝学的診断が可能になることが期待される。

6.1.3 遺伝性症候群の症状としての造血器疾患

造血器疾患は、さまざまな遺伝性症候群の一症状として発症することもある。例として、21トリソミー（ダウン症候群）は白血病の発症率が高いことが知られている⁵⁵。特に一過性骨髄異常増殖症をきたした21トリソミーの患者は20%前後の頻度で4歳ごろまでに急性巨核芽球性白血病を発症する⁵⁶。また、急性リンパ性白血病の発症リスクも一般人口に比べて20倍ほど高く⁵⁵、治療に伴う有害事象も多いことから慎重な治療強度の調整が必要なことが知られている⁵⁷。モザイク型の21トリソミーからの発症も報告されており、造血器腫瘍の発症を契機に診断されることもある。

そのほかの例として、小児期にみられる若年性骨髄単球性白血病（JMML）の患者において、背景にNoonan症候群を持つことがある。Noonan症候群は*KRAS/NRAS/PTPN11*などRAS経路を制御する遺伝子のバリエーションに由来する「Rasopathies」のひとつである。表現型としてNoonan症候群の特徴をもたないJMMLもRAS経路の遺伝子異常が80%以上でみられ、その由来がgermlineであることも多い。JMMLの治療方針はこれらの遺伝子異常とその由来によっても決定されるため⁵⁸、ゲノムプロファイリング検査により同定することが診療において有用である。また、Wiskott-Aldrich症候群などの原発性免疫不全症の中には、リンパ系腫瘍を中心とした造血器腫瘍の発症リスクが高いものも多い⁵⁹。リンパ腫発症の初期症状は発熱やリンパ節腫脹など免疫不全と関連した感染症と症状がしばしば重複するため、生検による病理組織学的な確認とともにゲノムプロファイリング検査によるゲノム異常の検出も診断に寄与できる。

6.1.4 造血器疾患と遺伝的多型

造血器疾患においては、発症や臨床経過と一塩基多型（SNP）との関連も知られている。SNPは集団の中に一定の割合でみられる遺伝的な個体差であるが、小児ALLに対する全ゲノム関連解析の結果、*IKZF1*や*ARID5B*などの近傍にある多型が発症と有意に相関するものとして抽出されている^{60,61}。これらの多型の保有者の発症リスクは1.1~1.3倍とわずかであるが、複数のリスク多型を持つことで最大で9倍程度の発症リスクになることが報告されている⁶²。しかし、そもそもの疾患の罹患頻度が低いことから、多型保有者のスクリーニングやサーベイランスが臨床的な意義を持つには至らず、現時点ではがんゲノムプロファイリング検査での解析の対象にはならない。

発症と相関がある以外にも、特定の薬剤の代謝に関連する多型が知られている。例として、*NUDT15*や*TPMT*の多型は6-MPの感受性に強く相関し、特に両アレルの多型の保有者は著しく高い感受性を持ち、重篤な骨髄抑制から治療の中断がしばしば必要となる⁶³。*TPMT*多型がアジア人では頻度が低い一方で、*NUDT15*多型はアジア人において多型アレル頻度が高いことが報告されている³⁶。さらに、*NUDT15*多型は二次がんの発症と相関することや⁶⁴、ACVやGCVの代謝とも相関すること⁶⁵が報告されている。患者の遺伝的体質に基づいた薬剤選択や用量調整を考えるにあたり臨床的にも有用であることが認められ、*NUDT15*はその多型解析が保険適用となっている。6-MPによる過度な有害事象や治療中断リスクを最小化するために、6-MPの投与前に*NUDT15*多型を確認し、適切な減量を計画することが推奨される⁶³。

6.1.5 遺伝的背景の actionability

造血器疾患と関連する病的バリエントが同定された場合でも、そのバリエントを補修するような治療法は確立されていない。しかし、遺伝的な特性に基づいた対応が可能であり、遺伝的背景には臨床的に actionable なものが含まれている。例として、TP53の病的バリエントが検出され、Li-Fraumeni 症候群と診断された場合は、がんサーベイランス（定期検査）の適応を考慮することとなる⁶⁶。北米の臨床試験では、全身MRI・超音波検査・内視鏡検査を中心とした定期検査が実施され、TP53バリエント保有者の生存率の改善が示唆されている⁶⁷。また、新たながん発症の誘因とならないよう、放射線照射をできる限り回避するなどの論点も考慮される。また、骨髄不全症や造血器腫瘍に IBMFS が背景にあることが判明した場合、原則として同種造血細胞移植の適応となるが、それぞれの IBMFS により最適な前処置が異なる。例として、Fanconi 貧血はアルキル化剤に著しく高い感受性を持つことから、移植前処置として用いるシクロホスファミドを減量する必要がある。IBMFS に対する移植成績は徐々に改善しているが、その進歩には正確な診断が基盤となっている。また、別表 15 に示すとおり、IBMFS により併発する症状も異なることから、適切なフォローアップを行うためにも遺伝学的検査による診断が望ましい。さらに、IBMFS は症状の出現時期が成人してからのこともあるため、血縁者がドナーとなる場合には患者と同じバリエントを保有しているかどうかを確認することが望ましい⁴¹。この点に関する倫理的配慮については別項「6.6. 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」に記載する。

6.1.6 造血器疾患の遺伝的背景に関する注意点

造血器腫瘍に関連する遺伝学的背景として、単因子遺伝が多く知られるようになったが、発症におよぼす影響はバリエントによってまちまちである。バリエントを有する個体が疾患を発症する割合を浸透率と呼び、遺伝カウンセリングの際には重要なデータとなる。

発端者が生殖細胞系列の病的バリエントを有していた場合も、親からは同じバリエントが検出されないことがある。ヒトの個体は、母親の卵子と父親の精子が受精した受精卵が複製と細胞分裂を繰り返して形成されるため、個体を形成する体細胞はどれも、原則として受精卵だったときと同じゲノム構成を有している。受精卵あるいは発生のごく初期から存在したゲノムバリエント（変異）を生殖細胞系列変異という。一方、始原生殖細胞に分化した細胞から配偶子（卵子・精子）を形成する減数分裂の過程で、様々な新規のゲノム変異も一定の頻度で生じることが知られており、表現型を持たない親からも遺伝性疾患を有する児は生まれうる。

また、ひとりの個体が2種類以上の異なるゲノム構成をもつ細胞から形成されていることがあり、その2種類以上の細胞が同一接合子（受精卵）に由来する場合をモザイクと表現する。がん細胞を有するヒトはモザイクの状態ともいえる。

さらに、正常な表現型の親から、同じ遺伝性疾患を有する複数の罹患児が生まれた場合、親は病的バリエントを有しているにも関わらず疾患の浸透率が低いこと（不完全浸透）により症状が現れていない状態である可能性や、親の始原生殖細胞の一部に変異が生じ、当該疾患の病的バリエントを有する細胞と有さない細胞が混在している「性腺モザイク」という状態である可能性を考慮する必要がある。クローン性造血は体細胞モザイクと一部重複する概念であり、加齢に伴い増加し、骨髄性腫瘍にみられる変異を有する事が多いこと

を特徴とするが、疾患としての表現型を持たないこともありその場合は「意義が不確定なクローン性造血：CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)」とよばれる^{68,69}。CHIPは加齢とともにみられる頻度やクローンサイズが拡大するだけでなく、CHIPを有することが造血器腫瘍や心血管系疾患の発症リスクと相関することが報告されている⁷⁰。

6.2 バリアントの由来 (somatic/germline) の判断基準

6.2.1 バリアントの由来の考え方

本章で記載している通り、腫瘍細胞のゲノム検査で検出されたゲノム異常であっても、後天的に獲得されたものではなく、患者の生殖細胞系列に由来することがありえる。このことを確実に判断するためには、腫瘍細胞と正常細胞の両方を検査する (T/N ペア検査) が望ましいが、ゲノムプロファイリング検査によっては腫瘍細胞のみを検査する (T-only 検査) ことがありえる。その場合、既存のデータベースで一般集団にみられる頻度や、腫瘍検体中のバリアントアレル割合 (VAF: variant allele frequency)、患者の病歴 (既往症や合併症、家族歴) を参考として総合的な情報としてゲノム異常の由来を推定することになる。患者と同じ人種のデータベースを用いることが望ましく、日本人集団を中心としたデータベースとしては、東北メディカルメガバンク

(<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>) や HGVD (<https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>) などが一般的に参照されている。造血器腫瘍は希少疾患が多いことから、これらのデータベースで 0.1% 以上のものは病態に関与していない可能性が高いと推測されるが、浸透率が低い (エフェクトサイズが小さい) バリアントではこの基準よりも高頻度であっても病態に関連することがある。

ゲノム検査で得られた VAF と、検体中の腫瘍細胞含有率により、ゲノム異常の由来をある程度推定できることがある。理論的には、腫瘍含有割合が約 70% の検体の検査では、somatic 変異は 35% の VAF となり、germline 変異は 50% の VAF となる。そのため、固形腫瘍のゲノムプロファイリング検査では、点変異であれば 30% 未満、挿入・欠失変異であれば 20% 未満を somatic 変異とする判断基準としている。しかし、腫瘍細胞含有割合が 100% の場合は、変異の由来を VAF のみから推定することはできない。また、検出される VAF も数値の前後がありえることと、腫瘍細胞割合も正確な算出はしばしば困難であることに加え、造血器腫瘍では腫瘍細胞にコピー数異常やアレル不均衡を頻繁に伴うことや、モザイク型のバリアント保有者もあることなどから、どのような VAF であっても T-only 検査のみでの由来の確定は困難である。

患者の既往歴や併発症、(他のがんや骨髄不全などの) 家族歴などがある場合、検出されたゲノム異常が生殖細胞系列に由来することをより強く疑う。一方で、これらが無い場合でも、変異が生殖細胞系列に由来することは否定できない。患者に初めて生じた de novo 変異であることや、浸透率が高くないため、患者の診断時点では自身や家族に表現型として表れていない可能性も十分にある。例として、*TP53* の病的バリアントによる Li-Fraumeni 症候群は遺伝性腫瘍の代表疾患であり、白血病の発症リスクが高いが、Li-Fraumeni 症候群の約 10% が de novo 変異であり、また、40 歳までのがん罹患率は 40% 程度

である。すなわち、患者自身や家族の既往歴などが「ある」場合にのみゲノム異常が生殖細胞系列に由来する参考になる情報と考えられる。

6.2.2 造血器疾患に関連する代表的な遺伝子のバリエーションの考え方

造血器疾患の発症や経過に関連する遺伝子は多岐にわたる。バリエーションの機能的な影響の程度は連続的なものであり、明確な意義の判定が困難なことも多い。また、研究の成果によりその情報も変化している。既存の情報では機能的な影響が不確定であり VUS と区分していたバリエーションが病的または非病的バリエーションと判明することや、非病的とされていたものが機能的な影響をもたらすことが判明することもある。なお、造血器腫瘍において検出されたゲノム異常の病原性の確証度に関しては、遺伝子ごとに専門家によるガイドラインが作成されることが望ましい。米国では NIH と米国血液学会が中心となり、遺伝性骨髄性腫瘍に関連した遺伝子に関して、生殖細胞系列バリエーションの病的意義の解釈に関する指針を作成する活動が進行中である (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50034/>)。

このように、個々のバリエーションの判定には信頼性の高い、かつ情報の確認・更新が定期的になされる情報を基にする必要があり、すべての造血器疾患関連遺伝子のすべてのバリエーションについてこの提言の中で一覧にすることは困難である。そのため、ここでは造血器疾患に関連する代表的な遺伝子を例として、バリエーションの考え方について示す。

6.2.2.1 RUNX1

RUNX1 の生殖細胞系列バリエーションは家族性血小板減少症/骨髄系腫瘍 (FPD/MM) の原因とされている^{44,71}。しかし、発症する造血器腫瘍は骨髄系腫瘍に限らず、急性リンパ性白血病の発症も多くあり⁴⁵、発症は低年齢に限らず成人してから発症することや、血小板減少症のみで経過していることもあり⁵¹、多様な臨床像をとることに注意が必要である。血小板減少症や造血器腫瘍に関連する *RUNX1* の生殖細胞系列バリエーションは多様であり、塩基置換だけでなく部分的な欠失も報告されている⁷¹。*RUNX1* にみられるバリエーションの解釈に関する指針が作成されている⁷²。

6.2.2.2 DDX41

DDX41 の生殖細胞系列バリエーションは骨髄性腫瘍の約 3% にみられ、特に高リスク MDS と二次性 AML に多い。そのうち約半数が対側の *DDX41* の体細胞変異を伴う。また、*DDX41* の病的バリエーションを伴う骨髄性腫瘍の発症年齢は 60 歳代とする報告⁵²があり、病的バリエーションを背景とした発症が若年に限らないことにも注意が必要である。この遺伝子は民族によって生殖細胞系列バリエーションのプロファイルが大きく異なるため日本人のデータを知ることが重要である。具体的には欧米では p.D140fs や p.M1I が多い一方、日本人では p.A500fs が最も多く次に p.S363del が多い。体細胞変異は民族によらず p.R525H が最も多い。日本人健常者との比較において、骨髄性腫瘍の発症が有意に高いことが示されるバリエーションは p.A500fs, p.S363del, p.Y259C, p.E7X, p.E256K の 5 箇所である。また、未発症の病的バリエーション保有者である親族ドナー由来の白血病が報告されている^{73,74}。

6.2.3 対照検体の取り扱いの注意点

造血器腫瘍のゲノム検査にあたっては、可能な限り腫瘍検体と対照検体をペアで検査することが望ましいが、固形腫瘍では末梢血が対照検体として一般に用いられるものの、造血器腫瘍の場合には「正常」な検体を採取することは必ずしも容易ではない。固形腫瘍と異なり、造血器腫瘍の場合は末梢血中に腫瘍細胞が混入しやすいため、末梢血を正常対照とした場合、腫瘍細胞に生じたゲノム異常の検出や、生殖細胞系列に由来するかの判定が困難になりえる。また、同種造血細胞移植後の患者では、通常は末梢血の血球細胞はドナー由来となっているため、移植後再発の疑いなどの際には、T/N 検査ではなく T-only の検査が望ましいこともある。

対照検体としての正常細胞の採取にあたっては、1. 可能な限り腫瘍細胞の混入を少なくすること、2. 解析が可能な品質の核酸等を抽出できること、の2点が重要である。また、口腔粘膜や爪などは検査対象者本人でも容易に採取可能な検体ではあるが、検体の取り違えを回避するために検査対象者を確認したうえで検体の採取を実施することが望ましい。また、口腔粘膜・爪・毛髪からは DNA の抽出は可能であるが、ゲノムプロファイリング検査で解析可能な RNA を抽出することは一般に困難である。

造血器疾患に対する正常細胞の取り扱いに関する考え方について以下に述べる。なお、具体的な検体採取・処理方法等については、9.2.2 「非腫瘍コントロール検体」に記載する。

6.2.2.1 末梢血

末梢血には、腫瘍細胞の混入が懸念される。そのため、特に治療早期に末梢血を正常検体とする場合には、形態的に腫瘍細胞が混入していないことの確認が必要である。ただし、塗抹標本などの形態評価で検出可能な白血病細胞割合の閾値は一般的に5%程度であるが、骨髄異形成症候群などでは腫瘍細胞の混入割合の正確な判定が難しいこともしばしばある。腫瘍細胞の混入を否定するためには、検出精度の高い他の手法（FISH 法や FCM/PCR-MRD など）での確認が望ましい。また、骨髄系腫瘍に対して CD3 陽性 T 細胞を正常対照として用いるなど、腫瘍細胞とは異なった細胞系列を分離して用いることもある。また、同種造血細胞移植後の患者では、末梢血の正常細胞はドナー由来であるため、患者の腫瘍細胞を解析する上での対照としては、患者の末梢血を用いることはできない。

6.2.2.2 口腔粘膜

スワブ（綿棒）により口腔粘膜を採取することで、非血球系の正常細胞として用いることができる。ただし、採取時の擦過により血液や細菌などが混入しうることに注意が必要である。特に、うがいができない年少児では食事や母乳などが混入することがあり、検体を採取するタイミングに配慮が望ましい。血液由来の DNA の混入は10%以上になることもあり、特に同種造血細胞移植後の場合はドナーの一塩基多型などが解析のノイズとなりうる。綿棒は、検体採取用に製造された綿棒を用いる。採取にあたっては、口腔内に残存した食事などの成分や唾液の混入を避けるために、水で口腔内をすすいだ後に採取することが重要である。

6.2.2.3 唾液

唾液から DNA を回収することが可能であるが、白血球に由来する DNA が大半を占めるため、末梢血の代替として用いることはできない⁷⁵。

6.2.2.4 口腔スワブ以外の代替試料

爪からも DNA を回収することが可能であるが、他人由来の爪が混入しないよう、できる限り患者専用の爪切りで爪先の白い部分を採取し、室温で保存する。また、同種造血細胞移植後に患者から採取した爪を用いた解析で、ドナー由来の STR (short tandem repeats) が検出されることがあると報告されているため、血液由来の成分の混入がありうることに注意が必要である⁷⁶。採取した爪から抽出できる DNA 量は検体ごとに差があるが、収量が限られることが多く、ゲノムプロファイリング検査に利用できる機会は限られる。採取にあたっては、採取前には指先をよく洗い、垢やごみをできるだけ取り除いた状態で爪を採取する。また、他人由来の爪が混入しないよう、できる限り患者専用の爪切りを用い、爪先の白い部分を採取し、室温で保存する。DNA を抽出する際には、爪を細断してから行うことで収量を増やすことができる。

6.2.2.5 毛髪

毛髪中の DNA は主に毛根に存在し、毛幹部分には少ないため、毛根を含めた状態で検体を採取する。また、整髪料や毛染め剤等は DNA の収量不足や断片化、PCR 反応の阻害につながる。採取した毛髪から抽出できる DNA 量は検体ごとに差があるが、収量が限られることが多く、ゲノムプロファイリング検査に利用できる機会は限られる。

6.2.2.6 線維芽細胞

皮膚や骨髄などから培養することで得られる線維芽細胞は、継代培養が可能であり、かつ、同種造血細胞移植後でも患者自身の線維芽細胞が得られる利点がある。しかし、十分な細胞数を得るために数週間以上の時間を要する。また、国内では研究での利用にとどまっており、診療目的でのゲノムプロファイリング検査に利用できる機会は限られている。

6.3 病的バリエーションの開示について

6.3.1 開示の推奨度の考え方

骨髄不全症など、患者の生殖細胞系列のゲノム異常の検出がゲノムプロファイリング検査の目的に含まれている対象疾患では、診断に寄与するゲノム異常が検出された場合は開示の対象となる。二次的所見として患者の遺伝的な体質に関する情報が得られた場合、検査の対象になった造血器疾患の治療法選択も含め、患者の健康管理に有用かどうか、が開示の推奨度を決定するもっとも重要な基準となる。造血器腫瘍においては、ドナー選択などにもゲノム異常の情報が有用なこともあり、固形腫瘍でみられる二次的所見よりもさらに臨床的に有用な範囲は広い。また、患者自身の健康には直接の影響がなくても、血縁者

(患者の将来の子孫を含む)の健康管理に有用な情報であれば、開示を推奨するものになりえる。

直接の健康管理に有用な情報でなくても、既診断の病態の理解につながるゲノム異常であれば、開示することは妥当である。ただし、これらの二次的所見の開示はいずれも患者自身(未成年であれば代諾者)の検査前からの意向が確認されていることが前提であり、ゲノムプロファイリング検査を実施する際には事前に二次的所見が検出されうることについての説明がなされる必要がある。一方で、患者の既診断の造血器疾患とは関係ないゲノム異常(真の偶発的所見)については、原則として開示の対象とはならない。特に、潜性遺伝(劣性遺伝)形式の遺伝性疾患の保因者となりうる病的バリエーションは健常者でも多数もつことから、開示対象外である。例外として、検出されたゲノム異常が「生命に重大な影響を与えることが確実であり、かつ、有効な対処方法が確立しているとき」については開示の対象となりえる。これらの開示の推奨度の考え方は、固形腫瘍に対するゲノムプロファイリング検査に関連する他のガイドライン・指針などとあわせて議論がなされる必要がある。

6.3.2 開示する／しない遺伝子変異の条件

二次的所見として得られた病的バリエーションを開示する条件は、1. 検出されたゲノム異常の病原性の確証度、2. ゲノム異常の表現型への浸透率、3. 臨床的な actionability、4. 患者(または代諾者)の開示の意向、などによる。実際には、臨床的に確立した治療法や予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、精度が高く病因として確実性の高いバリエーションが開示対象となりうる。一方で、既存の情報のみでは確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、バリエーションの情報を開示することの有益性が勝ることが明らかでない場合は、開示対象とならない。具体的な遺伝子として、ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) で推奨されている遺伝子群が参考となる。また、本邦においても固形腫瘍のゲノムプロファイリング検査における二次的所見の取り扱いについて、厚労科研小杉班より、「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示 推奨度別リスト」が公開されている(http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/gccrc/pdf/k101_kentousiryo_v1.pdf)。一方で、これらのリストでは造血器腫瘍の実情に必ずしも合致しないものもある。例として、Fanconi 貧血関連の遺伝子 (*FANCA* など) は ACMG の遺伝子リストにないが、白血病発症者にゲノムプロファイリング検査を実施して *FANCA* 遺伝子の病的バリエーションが両アレルに検出された場合、Fanconi 貧血に続発した白血病と考え同種造血細胞移植の適応であるだけでなく、前処置の選択にも影響するため、開示して治療法選択に反映させる必要がある。

6.3.3 小児患者に対する特別な配慮

小児患者に対するゲノムプロファイリング検査においても、成人患者と同様に適切な遺伝カウンセリング体制の構築が重要である。すなわち、保護者からのインフォームド・コンセントにとどまらず、年齢・理解度に応じて適切な資料を準備し、可能なかぎり小児患者本人からのアセントを取得するよう努める必要がある。また、結果の開示の点においても小児患者では特別な配慮が必要なことがある。例えば、一般に、未成年者における遺伝性疾患の保因者診断は望ましいものではないとして特別な必要性がなければ避けられている

が、ゲノムプロファイリング検査を通じて、小児患者が特定の遺伝性疾患の保因者であることが明らかとなる可能性がある。ゲノムプロファイリング検査の実施に先立ち、あらかじめ本人および家族への結果の説明のあり方について、相談を進めておくことが望ましい。なお、上記 6.3.2.にも関連するが、*DDX41* 遺伝子異常のように晩期に発症する遺伝性造血器腫瘍に関連した遺伝子異常については、小児患者に対する開示に関して専門家間での一定のコンセンサスは存在しないが、患者自身の意志が尊重されることが重要であり、理解可能な年齢（16歳相当が目安とされている）になった段階で、患者に適切な説明のうえで意向を確認し、開示の判断をすることが必要である。他方、小児患者で見つかった病的バリエーションをきっかけとして、血縁者の健康管理に関連する情報となることがあり得る⁴³。ただし、代諾者である親が同時に血縁者であることから、親のバリエーションの有無を判断することを第一の目的として小児にゲノムプロファイリング検査が施行されてはならない。

6.4 生殖細胞系列の病的バリエーションの特性をふまえた造血器腫瘍パネル検査のあり方

6.4.1 生殖細胞系列の病的バリエーションを検出可能なパネル検査の要件

造血器腫瘍及びその類縁疾患（以下、造血器疾患）の遺伝的背景の特性や、病態の背景となっている頻度を踏まえると、造血器腫瘍を対象とした検査であっても腫瘍細胞と正常細胞の両方の解析を行う T/N ペア検査が望ましい。腫瘍細胞の持つゲノム異常の由来を把握することで、病態をより正確に理解するだけでなく、実際の治療方針にも有用である。

6.4.2 造血器疾患のゲノムプロファイリング検査に搭載すべき遺伝子

これまでに述べたように、遺伝性造血器腫瘍の発症と関連する転写因子（*RUNX1*、*ETV6*、*GATA2*）、*DDX41* などの遺伝子が解析可能になることが望ましい。また、造血器腫瘍の背景にある骨髄不全や免疫不全の診断に有用な遺伝子も搭載されることで診療により有用なゲノムプロファイリング検査となる。骨髄不全や免疫不全は個々の症例は頻度が低いものの疾患数は多数あり、さらにはそれぞれの疾患の原因遺伝子も複数あることから、各遺伝子を個別に検索して可能性のある遺伝子をすべて網羅することは困難である。そのため、ゲノムプロファイリング検査によってはじめて診断される症例も多く、その臨床的な意義は大きい。また、遺伝性造血器腫瘍が、Sanger 法では検出できないようなゲノムの部分欠失に起因することもあるため、点変異のみならずコピー数異常も検出できることが望ましい。また、治療薬剤の感受性と関連する遺伝子多型（6-MP の感受性予測に有用な *NUDT15* など）についてもタイピングが可能になることで、より精密な治療法選択が可能になる。

6.4.3 造血器疾患のゲノムプロファイリング検査を取り扱うための要件

造血器疾患にみられる遺伝的背景は固形腫瘍でみられるものとは種類やその意義も異なるものが多いため、ゲノムプロファイリング検査を適切に行うためには、「造血器疾患の遺伝的背景」についての知識と経験を持った医療者がチームに加わって診療できる体制が望ましい。また、その後のフォローアップをできる体制もあわせて構築されることが必要である。

6.5 造血器分野の遺伝カウンセリング体制のあり方

6.5.1 造血器分野の遺伝カウンセリングの現状と課題

6.5.1.1 造血器疾患の遺伝カウンセリングの目指すべきすがた

現状と課題を明確にするため、まず「造血器疾患の遺伝カウンセリングの目指すべきすがた」を、以下のように設定した：

「造血器疾患の遺伝カウンセリング」は以下の2条件を満たすことが望ましい。

- 造血器疾患の専門医が、専門領域の遺伝性疾患の基本的な遺伝カウンセリングを提供できる。
- 必要に応じて、遺伝カウンセリングの専門家の支援等を受けられる。

上記の考え方については、南江堂「遺伝カウンセリングマニュアル 改定第3版」福嶋義光（監修）・櫻井晃洋（編）の他、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年2月、2022年改訂）の下記の記載等を参考にした：

「すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は、主に、臨床的に可能性が高いと考えられる疾患の確定診断や、検討すべき疾患の鑑別診断を目的として行われる。（中略）これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・アセント）の確認は、原則として主治医が行う。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。」

すなわち、「遺伝カウンセリング」は高度な専門性を持つ医療として、それに特化した教育・研修が必要であるが、医療・ケアは全人的であるべきという観点、遺伝カウンセリングは一人の医療者が一回だけ行うのではなく、複数の医療者が、複数回行うことが十分あり得るという観点から、上記の2条件を規定した。なお、遺伝性造血器疾患が、多臓器にがんを好発する遺伝性腫瘍の臨床病態の一部として表れる場合がある。

全人的医療を基本としながらも、その時々優先順位が診断・治療なのか、もしくは検診なのか、クライアントと医療者との関係の歴史などに応じて、遺伝カウンセリングの主体を担う医療者が決まってくると考えられる。たとえばそれが小児科医であったり、遺伝診療部門のスタッフであったりすることも考えられる。

6.5.1.2 造血器疾患分野の遺伝カウンセリングに必要な人材の要素

遺伝カウンセリング体制の整備の要となるのは、何よりも人材である。上記6.5.1.1の「目指すべきすがた」に対応し、以下の2条件を満たすことが必要である。

- 当該遺伝性造血器疾患の医療に関わる分野（小児医療を含む）の専門家であること。
- 非がんを含め、遺伝性疾患全般の遺伝カウンセリングの専門家であること。

6.5.1.3 必要な人材の確保に関する現状と課題

上記 6.5.1.2 の必要な人材の 2 大要素に対応した現状と課題は以下の通りである。

- 遺伝性造血器疾患の疾患頻度が比較的低いため、実際に十分な臨床経験を持つ造血器疾患の専門医は限られており、全国の診療に対応できない可能性がある。
- 造血器疾患の専門医は、発症している患者・患児の治療・ケアに多くの時間を割く必要があり、日常診療の中で、血縁者も含めた本格的な遺伝カウンセリングの提供は困難な場合が多い。
- 遺伝性造血器疾患の、内外の診療ガイドライン等も十分整備されていない（特に治療等を目的として行われたゲノム検査の「二次的所見」として見出された遺伝素因については、エビデンス等も不足している）。
- 遺伝関連学会の学術大会や、遺伝カウンセリングの研修セミナーでも、遺伝性造血器疾患がまとまって取り上げられることは少なかったが、近年ようやく、合同シンポジウムや、研修セミナーでの優れた講義などが企画されるようになった。
- 遺伝カウンセリングを専門とする医師やカウンセラーの教育・認定・雇用については一定の確保ができています。ただし、がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院以外では必ずしもその限りではない。また、遺伝性造血器疾患はさらに希少であり、それらを専門的に扱える医療機関は、必ずしもがん診療の拠点ではないことから、現行のがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院であっても遺伝性造血器疾患についての経験は不十分なことも多い。
- 遺伝カウンセリングは、従来、疾患横断的な専門領域であり、各個別疾患の医療の専門家との連携が前提となっている。そのためにはまずは適切な遺伝性造血器疾患の専門家と出会う必要があるが、個人の人脈に頼っているのが現状であり、効率的かつ恒常的な仕組みがない。

6.5.2 造血器分野の遺伝カウンセリングに必要な情報

専門家を中心とする医療提供者が必要とする情報と、患者・家族がアクセス可能な公開情報に大別される。必要な情報の多くは、既により広く実施されている固形腫瘍の遺伝カウンセリングとほぼ共通であるが、造血器疾患に比較的特徴的と思われる情報もあり、最新・正確・包括的で広くアクセス可能な情報として、様々なかたちで整備・発信していく必要がある。そのためには、内外の小児領域を含めたがんや血液学関連学会、遺伝関連学会、公的資金による研究費の研究班、患者・家族等サポートグループ、さらには造血器疾患の医療・予防医療に取り組む民間企業等との連携を、多角的な視点で広く、かつ恒常的に透明性を持って推進していくことが求められる。ここでは日々情報が更新される各論ではなく、総論として、必要とされる情報の類型について箇条書きで記載する。

6.5.2.1 当該遺伝性造血器疾患の医療に関する情報（小児医療を含む）

- 1) 当該遺伝性造血器疾患に関する医学書・ガイドライン的情報
疾患概念、病態・病理・分子機序、診断・検査（臨床診断・検査基準、鑑別診断に必要な情報を含む）、治療とその副作用（小児における成長への影響を含む）、予防（二次予防のための検診を含む）、環境要因・生活習慣等の関与。
遺伝学的検査関係では、原因遺伝子、遺伝形式、（我が国の）有病率、浸透率、de novo mutation の割合、我が国の founder mutation、genotype-phenotype 関連、遺伝学的検査の原理・感度・特異度などの情報が含まれる。また、造血幹細胞移植に関する情報もしばしば必要になる。
- 2) 当該疾患に関する内外の最新の医療や研究に関する情報。
- 3) 我が国において多くの症例を経験している、あるいは先進的な医療への取り組みを行っている施設・医療者に関する情報。
- 4) 我が国における保険診療・治験や先進医療等保険外併用療養・自費診療（遺伝学的検査、検診、化学予防・予防的切除等を含む）に関する情報。
- 5) 我が国における医療費等の補助に関する情報。
- 6) 生殖補助医療の選択肢に関する情報。
- 7) 患者会・サポートグループ等に関する情報。

6.5.2.2 遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに関する情報

6.5.1.1 「目指すべきすがた」で記載したように、遺伝カウンセリングの専門家は必要に応じて、主治医の支援を行うものである。また、基本的には上記1)～7)の情報をカウンセリングに先立って関係者間で共有しておくことが重要である。さらに、それらの情報をクライアント（患者・家族等）の希望や理解度を適確に把握したうえで、わかりやすく説明し、クライアントの心理社会的支援と、意思決定等の支援をすることが求められる。また、遺伝カウンセリングの専門家は、とくに治療や関連する検査について、主治医の持つ情報や、主治医によるクライアントへの説明内容をよく把握したうえで、主治医からクライアントに提供されている情報との食い違いがないように配慮する必要がある。

上記1)～7)の情報のうち、遺伝カウンセリングの専門家は以下の3点に特に配慮する必要がある。

- 当該遺伝性造血器疾患の遺伝学的検査に関するより詳細な情報
検査の感度・特異度、複数の原因遺伝子（genetic heterogeneity）に関する情報、遺伝子-遺伝子相互作用・修飾遺伝子・多遺伝子遺伝に関する情報、浸透率（可能な限り遺伝子・年齢・病態別に層別化された浸透率）、genotype-phenotype 関連、ACMG/AMP ガイドラインに基づく pathogenicity 評価に用いられる各種情報（population の頻度情報、症例対照研究のデータ、バリエーションの実験的あるいは in silico 機能解析、バリエーションの各種知識ベース、網羅的解析の場合の二次的所見（ドナー細胞に認められる場合を含む）の可能性と対応・選択肢、研究的解析に関する情報、我が国における遺伝情報に基づく差別等の実態・取り組みなどに関する情報など）。

- 未発症血縁者のリスク評価・予防に必要な情報
未発症者の遺伝学的検査法・予防法に関するエビデンスとガイドライン
- クライエントの心理社会的支援と、それに必要なチーム医療に関する情報
看護師・精神科スタッフ・心理士・Child Life Specialist/Hospital Play Specialist/子ども療養支援士など、院内外が多職種、およびそのネットワークに関する情報。

6.5.2.3 患者とその家族、一般市民に公開する情報

患者とその家族は、造血器疾患の遺伝カウンセリングを受けるにあたって、あらかじめ知っておくべき情報はなく、主治医（造血器疾患の専門医）や遺伝カウンセリングの専門家から、クライアント毎の状況や希望、理解度等に応じて、わかりやすく個別に説明を受けることが基本となる。しかし、多くのクライアントがインターネットの検索等から情報を得て、遺伝カウンセリングに到達することも多く、医療に関する正確・最新でわかりやすく、誤解を生じにくい公開情報のニーズは高い。特に、遺伝と遺伝性疾患に関する正しい情報の普及が、遺伝情報に関する差別などに対する根本的な対策と考えられ、保険診療実装や医療補助などの社会医療の整備にもつながると期待される。発信する内容に関しては、主治医やカウンセリングの専門家に必要な上記の情報（6.5.2.1、6.5.2.2）と同じであるが、医療者との個別の対話による説明がなくても、正しく理解できる（自分に当てはまることと、必ずしもそうでないことを含む）わかりやすい情報発信が必要である。

6.5.3 造血器疾患の遺伝カウンセリングの体制の在り方に関する提案

目指すべきすがたと、それを実現するために必要な体制の要となる人材を同定し、ついで遺伝性造血器疾患の希少性と我が国における専門家の分布を含む現状把握を踏まえ、造血器疾患の遺伝カウンセリングの実施に向けた体制整備に関する以下の点を提案する。

- 1) 上記6.5.1.1「目指すべきすがた」に段階的に到達するため、造血器疾患の専門医と遺伝カウンセリングの専門家との連携体制を構築する。その一環として、各医療機関の主治医や当該患者が、造血器疾患分野の遺伝性疾患に関して、気軽に問い合わせできる「遺伝性造血器腫瘍相談窓口（仮称）」を拠点となる施設に設ける。
- 2) 「遺伝性造血器腫瘍相談窓口（仮称）」は、必要に応じて多機関共同でエキスパートパネル（EP）を開催する。なお、共同で行われるEPにおける検討項目は以下を含む：
 - 遺伝性疾患を含む鑑別診断
 - 遺伝学的検査の進め方
 - 遺伝学的検査の結果の医学的解釈
 - 医学的検査の結果に対応したアクションの選択肢（他施設への紹介の可能性も含む）

- 遺伝カウンセリングにおける心理社会的留意点

3) 多機関共同で行われる EP に求められる要素としては以下を含む：

- 医療支援の仕組みとして活動すること。
- 全国の医療機関から広くアクセス可能であること。
- 造血器疾患の専門医、遺伝カウンセリングの専門家の両方を含むメンバーリストを維持すること。
- 造血器疾患の専門医および遺伝カウンセリングの専門家の人材育成の場となること。
- 関連学会や、固形がん等における既存の同様の取り組みとも広く連携し、協力すること。
- 十分なセキュリティが保たれた web 会議等のプラットフォーム提供が可能であること。
- EP としての必要な責任を担い、かつ安定した運営ができること。現行のがんゲノム医療提供体制の EP の仕組み*を進化させて適用するなどの検討が必要。

*健康局長通知（R01.07.19）より抜粋：

“エキスパートパネルについて、小児がん症例等については、自施設において、必ずしもエキスパートパネルでの議論が可能とは限らないため、必要に応じて、知見のある他のがんゲノム医療中核拠点病院又はがんゲノム医療拠点病院に適切に依頼すること”

4) 主治医は、多機関共同で行われる EP における議論を受け、遺伝カウンセリングを提供する。その際の留意点としては以下を含む：

- 各施設の遺伝診療体制に基づき、遺伝診療部門と連携して行うこと。
- 他施設への紹介の可能性に関して EP で検討しておくこと。
- 必要に応じて、他施設所属の造血器疾患の専門医、遺伝カウンセリングの専門家の同席を手配すること（オンラインあるいは電話での参加を含む）。
- 十分なセキュリティが保たれた web 会議等のプラットフォーム提供が可能であること。

5) 他施設の医療従事者が遺伝カウンセリングに同席する場合の保険診療上の検討課題としては以下の点が挙げられる：

- 遺伝カウンセリングに同席する他施設職員の身分と責任。非常勤職員発令等の必要性。
- 他施設の職員への報酬、あるいは他施設における診療報酬算定。
- 新しいオンライン診療としての遺伝カウンセリングの整備。

6.6 同種造血細胞移植ドナーに認められた生殖細胞系列バリエーションの取り扱いについて

6.6.1 同種造血細胞移植ドナーにみられる生殖細胞系列バリエーション

同種造血細胞移植後に、患者の病状を把握するために患者の血液または骨髄を用いて遺伝学的な検査が行われることがある。このことは以前から行われていたものではあるが、従来は染色体検査や、事前に判明していた患者の持つ遺伝子異常に絞った解析のみであった。しかし、移植後に再発が疑われる場合など、ゲノムプロファイリング検査が患者に実施されることで、ドナー細胞のゲノムプロファイルが取得される。あくまでも患者の疾患の診断・評価のために実施される検査ではあるが、造血器疾患に関連する多数の遺伝子については一塩基の違いまで検出される。その結果、ドナーが造血器疾患の発症と関連する病的バリエーションを持つかどうか明らかになりうる。さらに、検出されるゲノム異常の中にはまだ病的意義が明らかでないものも含まれるだけでなく、SNP も含めたより詳細なゲノム情報が含まれる。

ドナーのゲノムプロファイルが移植を受けた患者の移植後の経過に影響することは例外的であるが、血縁ドナーでは患者と同じバリエーションを共有している可能性がある。また、非血縁ドナーも含め、ドナーが保有している病的バリエーションやCHIPなどに由来する「ドナー由来白血病」が報告されている^{14,77}。なお、ドナーの遺伝情報を知ることが検査の本来の目的ではないため、可能な限りレシピエント由来の造血器腫瘍細胞の遺伝情報のみを得られるよう努力することが望ましい⁴³。

6.6.2 同種造血細胞移植ドナーに対して説明すべき内容と開示の考え方

血縁者間、非血縁者間移植のいずれの場合においても、提供にあたり、患者の移植後の検査によりドナーの遺伝情報が判明しうることについては、一般的な事項として造血幹細胞提供前に説明がなされることが必要である。また、ドナーの遺伝情報の一部がレシピエントにとって actionable な場合に限り、レシピエントに開示される可能性があること、臍帯血ドナーにおいては、子の遺伝情報が判明しうることに限って提供前に説明がなされる必要がある。一方で、ドナーの遺伝情報は、その情報がレシピエントにとって actionable でない限り、レシピエントに開示するべきではない。なお、提供後に遺伝情報等が判明することを過度に強調する説明が行われるあまり、ドナーとして提供したいという善意を躊躇させてはならない。また、提供の目的が検査を受けることにならないよう、ドナーに対する説明が適切におこなわれるべきである。また、ドナーは健康であることが前提であることに加え、ドナーの遺伝情報が判明することは本来の提供の意図とは異なるため、遺伝性造血器疾患の血縁ドナーの場合を除き「偶発的所見」となる。そのため、患者のゲノムプロファイリング検査でみられた二次的所見とは異なる開示基準が必要となる。さらには、その基準も血縁者・非血縁者・臍帯血などのドナー種類や年齢によって異なる。この点については後述する。

これまでも移植後の染色体検査などでみつけていた従来の遺伝情報とは異なり、ゲノムプロファイリング検査で見つかるものについては、*DDX41* など、明確に発症する・しないという影響ではなく、発症の「リスク」に関与するような遺伝子のバリエーションも含まれる。さらに、現時点では病的な意義も十分には明らかになっていないものも多く、そのよ

うなものは健常者が自らのゲノム異常を知ることの臨床的な有用性については不明確である。すなわち、移植後の患者の解析を通じて判明したドナーのゲノム異常についての開示基準はより保守的である必要があり、ドナーに伝える場合にも、より慎重かつ丁寧な説明が重要である。

ゲノム医療の発展とともにゲノム情報に関する知識が広く普及することで、自らのゲノム情報を適切に理解し健康管理に活かす社会が将来的には想像されるが、現時点ではそれぞれのゲノム異常には判断根拠となる情報は不十分であるものが多く、ゲノム情報に基づく健康管理の受け口も整備は十分ではない。そのため、現時点では拙速かつ安直にドナーの偶発的所見を開示することは望ましくないが、今後のゲノム研究の進歩や、ゲノムプロファイリング検査の実装により集積されたリアルワールドでの情報をもとに、継続的に議論がなされることが重要である。

血縁ドナー

血縁ドナーは同種造血細胞移植を受ける患者の血縁者であるために、必然的に患者の発症と関連した生殖細胞系列の病的バリエーションをドナーも保有する事前確率が高くなる。特に患者の遺伝学的診断がなされている場合は、非血縁ドナーとは異なり、偶発的な所見ではないため、ドナーに保因者または未発症者であることが判明しうる点についてあらかじめ説明がなされることが望ましい。なお、血縁ドナーの候補者は自らの血縁者である患者の疾患について事前に知っていることが想定されるが、自らがその疾患の保因者または未発症者でありえることまでは十分に知らされていない可能性にも配慮が必要である。

移植を受ける血縁者の疾患が常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式である場合は、ドナーが小児年齢の場合には、通常は自らの意志を示すことができる年齢までは、保因者であるかを確認する検査の実施は推奨されない。この点は、成人してからしか発症しないことが明らかな疾患の未発症者診断についても同様である。ドナー候補となることで結果的に保因者（または未発症者）かどうか判明しうるため、検査の時点ではドナーとしての適格性についての説明にとどめ、保因者（または未発症者）についての情報はドナー自身が理解可能な年齢になった際に、情報を知る希望について、あらためてドナー本人の意向を確認することが求められる。これらの点は、遺伝性疾患であることが判明した時点で、遺伝カウンセリングにより適切な情報が提供されていることが望ましい。また、移植を受ける血縁者の既診断の疾患を除き、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患の保因者であることが偶然判明しても、ドナーに対する開示対象にはならない。

骨髄バンクドナー

骨髄バンクドナーは移植を受ける患者とは家族関係にない健康なドナーであり、自らが病的バリエーションなどの保有者であることは通常は想定していない。しかし、移植後の患者に原疾患の病状を把握する目的で実施された染色体検査・遺伝子検査等の結果、ドナーが持っている遺伝情報等が判明することは想定されており、ドナーへの説明に用いられる日本骨髄バンクの「ドナーのためのハンドブック」でも「骨髄または末梢血幹細胞提供により、ドナーの遺伝情報等が判明した場合の情報開示について」と項を設けて説明がなされている。そのうえで、下記の2条件を満たす場合に、ドナーの事前の開示希望を条件とし

て結果がドナーに返却される（「非血縁者間(骨髄・末梢血幹細胞)採取・移植に係る遺伝学的情報開示に関するガイドライン」より抜粋）。

①医学的前提条件

- 情報を持つ細胞が骨髄・末梢血幹細胞ドナー由来である事が確認され、遺伝学上の変化を特定できること
- 疾患、障害の重篤度および不利益の程度が予測できること
- 治療法もしくは予防法の有無に関する情報が得られること

②骨髄・末梢血幹細胞ドナーに下記のいずれかの利益があると考えられること

- 発症前診断もしくは保因者診断ができること
- 積極的に早期発見や予防的措置、治療を行うことができること
- リスクや医療サービスについて知る機会が得られ、家族や子孫の健康管理等に役立つこと

上記①②の条件を満たす場合、ドナーの情報開示の希望を前提として結果が説明される。現在、日本骨髄バンクでは、ドナーから「有効な予防・治療の方法がある場合」「有効な予防・治療の方法がない場合」「有効な予防・治療の方法が不明もしくは未確立である場合」の3つに分け、それぞれにおいて結果返却の希望の有無を確認している。ただし、従来の標準的な染色体・遺伝子検査手法で判明する「ドナーの遺伝情報等」は染色体異常など意義が明確なものが多く、かつ、その頻度も高くはなかった。ゲノムプロファイリング検査で初めて明らかになる遺伝情報等については、上記①②の判断基準も明確でないものが多いことから、十分な情報が集積されるまで、より保守的な開示判断が望ましい。また、骨髄バンクドナーでは常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患の保因者であることが判明しても、ドナーに対する開示対象にはならない。

臍帯血バンクドナー

臍帯血バンクに保存された臍帯血は、提供者となった児が生後9か月まで健康であることが確認されたものが公開の対象となっている。これまでに、提供された臍帯血に由来する遺伝性疾患が臍帯血移植を受けた患者から発症した報告はないが、臍帯血移植後のドナー由来白血病の報告は多くあり⁷⁸、移植後の患者の検査により臍帯血ドナーの遺伝情報等が判明する事例も少数ではあるが報告されている。

移植後の患者の検査で判明した臍帯血の遺伝情報については、これまで個別に臍帯血バンクで議論が行われているが、臍帯血は提供が親の代諾で行われていることや、検出される染色体異常そのものには直接の介入ができないことから、これまで「偶発的に判明した臍帯血の遺伝情報」について提供者（またはその親）に開示されたことはない。このように、骨髄バンクと臍帯血バンクとでドナーに対する開示の位置づけが異なることに配慮が必要であり、これまでの経緯を踏まえると、臍帯血移植後に判明した臍帯血提供者の遺伝情報については、現時点では慎重に判断し、原則として開示しない方針が妥当と考えられる。しかし、ゲノムプロファイリング検査の拡大により、より多くの遺伝情報が判明するようになり、偶発的に見つかるものの中には、造血器腫瘍のみならず、免疫不全や代謝

疾患など、介入が可能であり早期に知ることが臍帯血提供者にとって有益なものが含まれる。そのため、今後のゲノムプロファイリング検査の実装を踏まえて継続的に議論することが必要である。本来は、このような「知ることで早期介入が有益な疾患」に対してはスクリーニングの対象となることが望ましく、免疫不全や代謝疾患を対象としたマススクリーニングが将来実装することでこの論点が発展的に解消することが理想的である。

6.6.3 ドナー選択を目的としたゲノムプロファイリング検査

血縁ドナーを中心に、ドナーが保有している病的バリエーションやCHIPなどに由来する「ドナー由来白血病」が報告されている^{77,79}。このことを考えると、特に血縁者がドナー候補となる場合、患者の疾患と明らかに関連することが判明している病的バリエーションを「保有していない」ことがドナーの要件になることが議論される。ただし、あくまでもドナーとしての適格性における議論であり、患者への開示や説明の方法については「6.6.2. 血縁ドナー」の項で記載した通り十分な議論が必要である。さらに、ドナーとしての適格性を判定するにあたり、現行で行っている一般の血液検査や生理学的検査に加え、ゲノムプロファイリング検査を実施することの意義に議論が拡大する。しかし、健康に生活しているドナー候補に網羅的な遺伝子検査を行うことの妥当性については、倫理的な観点から十分に議論がなされることが必要である。

7. パネル検査結果に基づいた治療薬選択と治療薬へのアクセスについて

固形がんにおいては、2019年に本邦で初めてパネル検査が保険適用され、現在は3種類のパネル検査が、計230か所のがんゲノム医療中核拠点病院等において、保険診療下で実施されている（2022年6月1日現在）。造血器腫瘍においても、今後保険診療下でパネル検査が実装されることが期待されているが、先行する固形がんの診療実績からは、パネル検査後に推奨された治療薬に結び付く割合は決して高くないことが指摘されている⁸⁰（がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院 2020年現況報告、2021年現況報告）。その背景の一つとして、パネル検査によって判明した遺伝子異常に対して、効果が期待される薬剤があるものの、本邦では未承認、または、既承認薬であっても当該疾患に対しては薬事承認されていない現状がある。造血器腫瘍においても、パネル検査後の治療については、同様の課題が想定されることから、本項では、ゲノムプロファイリング検査に基づく治療薬へのアクセスに関する課題を整理するとともに、課題解決のための対策について検討する。

7.1 総論

造血器腫瘍は、元来、薬物療法が治療の根幹であり、初発あるいは再発・難治のいずれの段階においても、細胞障害性抗がん剤あるいは分子標的薬などを組み合わせた多剤併用療法が実施され、薬物療法により治癒を目指す疾患である。固形がんにおいては、分子標的薬の選択に際し、がんゲノム医療が社会実装されているが、造血器腫瘍においても、がんゲノム医療に関する研究開発が進行中である。米国では、60歳以上の未治療AMLを対象とし、次世代シーケンサーを用いたゲノムプロファイリングの結果に基づき、治療法選択を行う前向き試験が行われた。その結果、約56%の患者がゲノムプロファイリングに基づくサブスタディに登録され、30日死亡率は、サブスタディに登録された患者が、標準治療を選択した患者等に比べて良好であったと報告されている²。さらに、造血器腫瘍パネルの臨床的有用性を検討した本邦における最近の前向き研究においても、176例の造血器腫瘍患者において、「診断」「予後予測」「治療法選択」の各観点においてそれぞれ、82%、58%、49%の症例でエビデンスレベルの高い臨床的有用性が示唆された¹。

本邦においては、がんゲノム医療が先行している固形がんにおいて、パネル検査の結果に基づいた治療を受けられる患者の割合は決して高くなく、治療薬へのアクセス改善が喫緊の課題となっている。今後、造血器腫瘍においても、保険診療下でのがんゲノム医療の実装が期待されているが、固形がんと同様、治療薬へのアクセスは課題になると考えられる。

具体的には、遺伝子異常に基づき推奨される治療薬が必ずしも薬事承認されたものではなく、保険外併用療養を検討する必要があること、また、治験などの情報集約の体制が確立されておらず、治験情報を包括的に入手することが困難であること等が挙げられる。一方で、造血器腫瘍においては、各疾患の罹患者数が固形がんと比較して少なく、このなかで特定の遺伝子異常をもった希少なサブタイプはさらに限定される。そのため、臨床試験・治験の実施の観点からは、こうした集団を対象にした治験は立案されにくく、検証的な比較試験を実施するのが難しいため、治療薬開発が進まない現状もある。また小児患者においては、年齢の観点から、登録できる治験数が限定されており、そもそも小児の用

法・用量が定まっていないために適応外使用が進まない等の理由から、成人患者よりもさらに治療薬へのアクセスが困難であるという課題もある。

7.2 本邦における治療薬のアクセスに関する現状と課題

本項では、造血器腫瘍におけるがんゲノムプロファイリング検査の結果、推奨される薬剤があるにもかかわらず、先行する固形がんにおける状況と同様、本邦では未承認、または、既承認薬であっても当該疾患に対しては保険適用されていない等、治療薬アクセスに関する課題について、整理する。がんゲノムプロファイリング検査を実施し、いかようにして治療へ結びつけるか検討する必要がある。パネル検査によって明らかになった遺伝子異常と治療薬との対応は、以下のような場合が想定される。

- 変異遺伝子がコードするタンパクを直接標的とする薬剤（例：ABL 阻害薬、IDH1/2 阻害薬、FLT3 阻害薬など）
- ゲノム異常によって生じた下流の活性化シグナル経路を標的とする薬剤（例：Ras 経路遺伝子異常を有する Erdheim-Chester 病-MEK 阻害薬）
- ゲノム異常によるシグナル異常等を治療の反応性を予見するバイオマーカー (predictive biomarker) として使用可能な薬剤（例：IDH1/2 変異-Venetoclax/Azacitidine 併用療法）
- ゲノム異常により極めて予後不良であると予測され、既存の標準治療では難治であると予想される場合にこれを凌駕するための治療薬（再発・難治を要件とする薬剤や、治験薬など開発中の新規薬剤が想定される）

なお、治療薬アクセスにおける課題は、該当する薬剤に共通の問題であることから、本項では各薬剤に関して個別に言及せず、これらの薬剤全般を対象として議論する。

7.2.1 保険診療

2022年6月1日現在、変異遺伝子に対応して保険診療下で投与可能な薬剤は、以下のようなものがある。

- *BCR::ABL1* (CML、Ph+ALL)：TKI
- *FIP1L1::PDGFRA* (CEL)：TKI
- *EZH2* 変異 (FL)：EZH2i
- *FLT3* 変異 (AML, MPAL)：FLT3i
- *PML::RARA* (APL)：ATRA, AM80 (Tamibarotene), ATO

がんゲノムプロファイリング検査の結果、コンパニオン検査が存在する遺伝子の変異等が確認された場合、当該遺伝子異常に対応した治療薬の投与に際して、改めてコンパニオン検査を行う必要があるかどうかについては、別途の検討が必要である。

7.2.2 保険外併用療法

がんゲノムプロファイリング検査により推奨される薬剤が、当該疾患に対しては保険適用がない、もしくは病期によって保険診療下で使用できない場合、主に臨床試験・治験の枠組みで保険適応外の薬剤の使用が検討される。具体的には、他のがん種では適応があるものの当該疾患では適応外である場合、再発・難治症例のみを対象に承認されており、初発時には適応外である場合、単剤での使用は承認されているが、他薬剤との併用療法は用法・用量として未承認である場合である。特に、造血器腫瘍においては、分子標的薬を含めて多剤併用療法が薬物療法の主流であるため、がんゲノムプロファイリング検査に基づいた治療法も、他の薬剤との併用療法が推奨される可能性がある。

7.2.2.1 評価療養（治験、先進医療）

A. 企業治験や医師主導治験、先進医療が国内で進行中の薬剤

- 造血器腫瘍を対象とした治験の例（2022年6月1日現在）：
 - *FLT3* 変異（AML）：FLT3i（移植後 maintenance の治験）
 - Mixed Lineage Leukemia（MLL）再構成又は Nucleophosmin 1（*NPM1*）変異が陽性の AML：DSP-5336
- 他がん種を対象とした治験の例（2022年6月1日現在）：
 - *TP53* 変異（進行性または転移性固形がん）：AMG650
 - *KRAS* 変異（進行性または転移性固形がん）：SPYK04, BI3011441, BI1701963
 - *FGFR* 変異（進行性または転移性固形がん）：TAS117, Futibatinib

なお、造血器腫瘍を対象とした治験数は、疾患の希少性から固形がんと比較して多くなく、また治験実施施設が限られており、地理的にアクセスが困難であるために、治験に参加できない場合もある。さらに、特定の遺伝子異常から分類される希少なサブタイプは、患者集積に時間を要し、検証的比較試験の実施が困難である場合が多い。その場合、第 II 相試験で有効性を評価する事も考えられ、複数の薬剤またはがん種に対して評価するマスタープロトコールや、パネル検査と連動したアンブレラ型の治験が必要である。そして、それらの試験のサブグループ解析の結果から、薬事承認を目指せるのが理想である。また、固形がんを含めたがん種を問わず早期の治験に参加できるスキームも重要である。さらに、治療薬へのアクセスという観点からは、治験の対象とならない患者に対して、人道的見地から治験薬を提供できる機会として、拡大治験も選択肢として検討されるべきである。

B. 特定の遺伝子変異を対象に薬剤の有効性が示唆されているものの、国内での臨床試験・治験が進行していない薬剤（適応外薬剤）

- *ABL1*-fusions（AML, MPAL）：TKI（Imatinib, Dasatinib など）

- JAK/STAT-associated fusions (*JAK2*等に関連した融合遺伝子を有する JAK/STAT シグナル関連の *BCR::ABL1*-like ALL): JAK 阻害薬 (Ruxolitinib)
- ABL-associated fusions (*ABL1*, *PDGFRB*等に関連した融合遺伝子を有する ABL-class の *BCR::ABL1*-like ALL): TKI (Imatinib, Dasatinib など)
- *ALK*-fusions (AML, JMML, C-ALCL, LBCL): ALKi (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib)
- *ETV6::PDGFRB* (MLN-e): TKI
- *KIT* 変異 (aggressive systemic mastocytosis): Imatinib
- *FGFR3* rearrangement (MM): FGFRi (Erdafitinib)
- *BRAF* 変異 (histiocytic and dendritic cell neoplasms): BRAFi (Vemurafenib)

C. 特定の遺伝子変異を対象に薬剤の有効性が示唆されているものの、国内での臨床試験・治験が進行していない薬剤 (未承認薬剤を含む)

海外では治験を実施しているが、国内では実施されていない薬剤や、海外では承認されているが、国内では治験も実施されていない薬剤も存在する。特に、造血器腫瘍においては、国際共同治験に日本が含まれず、その後の治療開発がなされないために、欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない状況、いわゆるドラッグ・ラグが大きく存在する。そのため、欧米と比較して、患者が必要とする抗がん剤の投与に至るまでに長い時間がかかり、そもそも日本で開発が行われないものもある。この問題は、抗がん剤に限らず、医薬品全体として存在し、本邦の医療向上のために、ドラッグ・ラグ解消に向けた取組は喫緊の課題である。国内において、ドラッグ・ラグの解消のために、様々な取り組みがなされてきた。しかし、米国における申請時期との差は依然 0.5 年ほどあると言われており (ドラッグ・ラグの試算については: www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0013.html)、ドラッグ・ラグの解消は十分ではない。製薬会社に向けて、本邦での国際共同治験の実施を促す方策を検討するとともに、造血器腫瘍のみならず、固形がんを含めた医薬品の早期開発を実施する体制を、国内に整備することが必要である。

- 海外では承認されているが、国内承認に向けた対応がない薬剤 (造血器腫瘍) :
 - *IDH1* 変異 (AML, ALL, MPAL, MDS): *IDH1* 阻害薬 (Ivosidenib)
 - *IDH2* 変異 (AML, ALL, MPAL, MDS): *IDH2* 阻害薬 (Enasidenib)
- 海外では承認されているが、国内承認に向けた対応がない薬剤 (他癌腫) :
 - *CDK12* 変異 (前立腺がん) : Olaparib
- 海外でのみ治験が進行中の薬剤 (造血器腫瘍) :
 - *MLL-r* (AML, ALL): Menin 阻害薬 (KO-539: Ziftomenib)
 - *TP53* 変異 (MDS, AML): APR-246 (Eprexetapopt)

- 海外でのみ治験が進行中の薬剤（他癌腫）：
 - *PI3KCA*（進行性または転移性固形がん）：GDC-0077

7.2.2.2 患者申出療養

患者が投与を希望している未承認薬について、治験や先進医療が実施されていない場合に、患者申出療養制度を利用した保険外併用療養が検討される。この制度下においても、将来的な保険適用につなげるための科学的根拠を蓄積し、治療開発につながる可能性があり、固形がんにおいては、2019年度より「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901）」（jRCTs031190104）が進行中である。バイオマーカーに基づいた治療薬を投与するアンブレラ型試験で、有効なデータが得られた際には、その後の治験の立案・実施から適応拡大・保険適用へ繋げることを目指している。造血器腫瘍においても、バイオマーカーに基づいて対象を設定するアンブレラ型・バスケット型試験は、今後の試験の在り方として求められると考える。一方で、標準治療が終了した造血器腫瘍患者では病勢の進行が極めて急速である場合が多いこと、現時点で対象となりうる分子標的薬が少ないこと、などが今後検討すべき課題である。

7.3 治験情報の集約・公開方法についての課題

がんゲノムプロファイリング検査の結果に応じた適切な治療薬に到達するには、企業治験、医師主導治験、先進医療などの情報の入手が極めて重要である。本邦では、治験を実施する際は、当該治験に係る情報を臨床研究実施計画・研究概要公開システム[jRCT: Japan Registry of Clinical Trials (<https://jrct.niph.go.jp>)]に登録し、情報が集約されることになっている。しかしながら、jRCTにおいては、遺伝子異常情報と治療薬情報は必ずしも連結されておらず、遺伝子異常に基づいた治験を網羅的に検索するのは困難である。また、治験情報のアップデートについても、必ずしも適切なタイミングで行われている訳ではなく、最新の情報を入手できないこともある。そこで、最新の治験情報を網羅的に収集し、遺伝子異常の同定から治療薬アクセスへとスムーズに繋げる仕組みの構築が重要である。

固形がんにおいては、2019年6月にパネル検査が保険適用されて以降、国立がん研究センターに設置されたがんゲノム情報管理センター（C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics）において、診療情報とゲノム情報が収集され、遺伝子異常に応じた治験情報が共有される仕組みが、すでに運用されている。造血器腫瘍においてもC-CATとの連携により、造血器腫瘍特有の遺伝子異常にも対応した治験情報が、患者に返却される仕組みが必要である。

また、治験の多くが適格基準に年齢の制限を設けていることから、小児造血器腫瘍患者においては、治験に登録可能な年齢の情報が重要であるが、jRCTから登録可否の情報を得るのは、容易ではない。日本小児がん研究グループ（JCCG: Japan Children's Cancer Group）では、造血器腫瘍・固形がんともに小児年齢でも登録可能な治験情報を収集し、ホームページ上で公開している。一方、AYA世代（15歳～39歳）のがん患者の治療において

は、成人・小児医療の双方に跨がる可能性があり、成人・小児における治験情報の収集は、統一的に推進するのが理想である。

7.4 その他の課題

7.4.1 小児患者への対応

小児患者では、治験等の立案段階から、年齢の下限が一律に制限されていることが多く、治療薬のアクセスが限定されている点も重要な課題である。成人患者においては、標準的に使用されている薬剤であっても、小児患者に対する治験を実施しておらず小児患者のデータが乏しいことから、添付文書上に小児患者の用法・用量が定まっていないものが多く存在する。患者申出療養制度を利用した保険外併用療養においても、用法・用量が定まっていないため、実施が困難な場合がある。しかし、造血器腫瘍においては、病勢が急速に進行し、致命的になるケースもあることから、有効性に関する科学的な根拠と安全性に関する倫理的な配慮が確保されることを前提として、効果が期待される薬剤へのアクセスは年齢を問わず整備されることが望ましい。

7.4.2 リアルワールドデータの活用

昨今、実際の医療環境下で取得されたデータであるリアルワールドデータ(RWD)を、医薬品開発において利活用を試みる動きがある。特に、造血器腫瘍における遺伝子異常から定義されるような希少なサブタイプに対しては、比較試験の実施が困難であり、RWDを臨床試験の外部対象や臨床成績として用いることで、承認申請に活用し、医薬品開発が促進される可能性がある。一方で、RWDは、一般的に薬事承認を目指して収集されたデータではないため、データの適切性等には十分考慮する必要があり、前向きにレジストリデータ等を収集する場合においては、将来的な薬事への活用を念頭において構築する事が望ましい。

8. 造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育と人材育成について

造血器腫瘍におけるゲノム医療の臨床実装を目指す中で、それを実施する医療従事者が、ゲノム医療の正しい知識を持つことが必要である。特に既に実用化されている固形がんを対象としたゲノムプロファイリング検査（パネル検査）との相違点を明確にし、造血器腫瘍に特化したゲノム医療教育体制の構築と人材育成が必要である。本項では、造血器腫瘍分野でのゲノム医療の均てん化の推進を目的とし、造血器腫瘍の診療に関わる医師やコメディカルのパネル検査・ゲノム医療に関する知識向上を目指し、その具体的方法として教育プログラムの実施や、今後のゲノム医療教育体制の拡充のための課題をまとめ、その解決策を提示する。

8.1 血液内科医のゲノム医療に関する理解と認識の現状

造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育と人材育成についての課題を抽出するにあたり、血液内科医のゲノム医療に関する理解と認識の現状把握が必要不可欠である。そのため本ゲノム医療教育小班では、日本血液学会の協力のもと、主に血液学会に所属する医師向けに「造血器腫瘍におけるゲノム医療教育に関するアンケート調査」をwebにて実施し（実施期間：令和2年3月29日～令和2年5月6日）、599件の回答が得られた。アンケート項目は別表16に示すとおりである。主なアンケート回答者の属性を図7に示す。血液内科医80%、小児科医15%、病理医1%、その他4%から回答が得られた。がん薬物療法専門医・指導医を有する回答者は20%であった。回答者の所属施設に関して、現行のがんゲノム医療実施施設（がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院）に該当しない施設が約半数を占めた。また、がんゲノム医療で実施されるエキスパートパネルに参加したこ

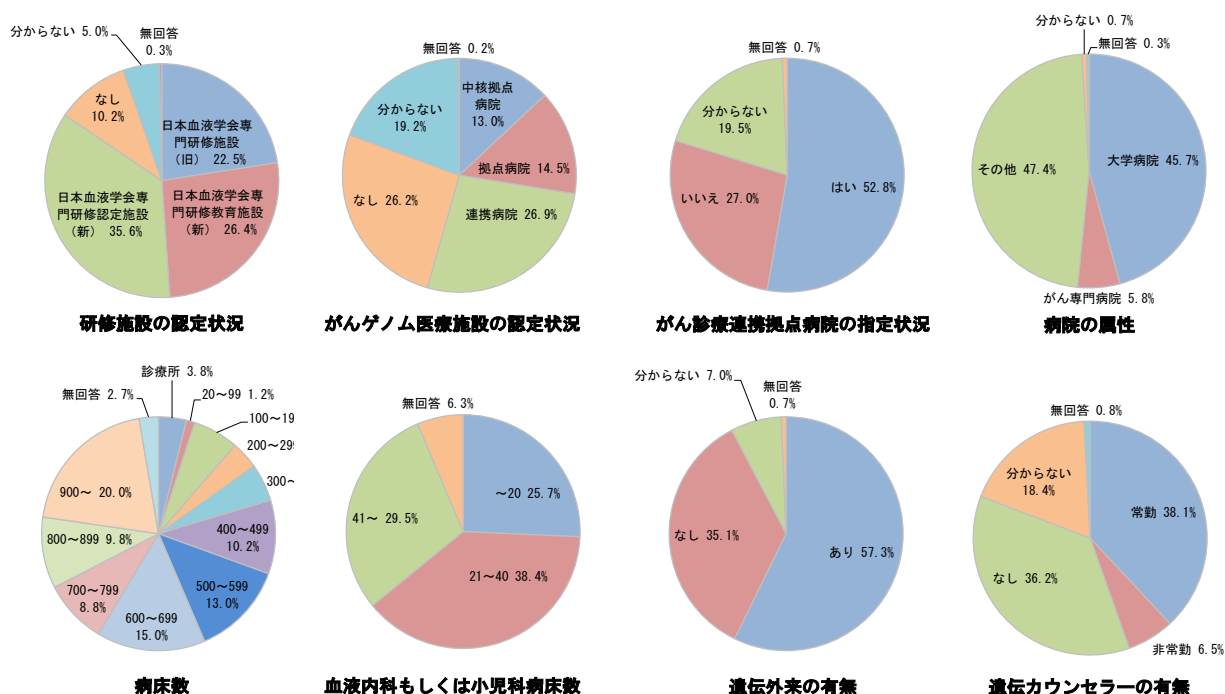


図7：「造血器腫瘍におけるゲノム医療教育に関するアンケート調査」回答者の所属施設の属性

とのない回答者が70%に上ったことから、固形がんを対象としたゲノム医療に接する機会の少ない血液内科医や施設についてのゲノム医療の認識や理解度を把握する上で、有用な調査であると考えられる。

8.2 造血器腫瘍分野におけるゲノム医療教育のあり方

8.2.1 ゲノム医療教育の現状

8.1に示したアンケートにおいて、造血器腫瘍に関するゲノム医療に関するセミナー・講演を聞いたことがある血液内科医は約67%であり、予想以上に多くの血液内科医が過去に聴講したことがあることが明らかとなった。一方、日本臨床腫瘍学会（以下、「JSMO」）等のがんゲノム医療従事者講習会に参加したことがある血液内科医は10%以下にとどまっており、これまでの造血器腫瘍のゲノム医療教育のほとんどが、企業などが主催する研究会であることが想定された。また、エキスパートパネルへ参加したことがある、あるいは研究等で次世代シーケンサーを使用もしくは解析に関わったことがある血液内科医は30%程度にとどまることから、ゲノム医療教育の内容として、まずは基本的知識の習得が中心となると考えられる。一方、少数ながら一部の血液内科医はがんゲノム検査の結果解釈など、実地診療にて求められる知識の習得が目的となり、このような幅広いニーズに対応するゲノム医療教育体制の構築が必要であることから、学会などでの系統だったゲノム医療教育体制の構築が急務である。

8.2.2 ゲノム医療教育における課題

このような中で、本ゲノム医療教育小班は関連学会の協力のもと、日本リンパ網内系学会学術総会（令和3年6月26日）、日本血液学会学術集会（令和3年9月24日）でゲノム医療教育セッションを開催した。日本リンパ網内系学会では、リンパ腫教育セミナーにおいて「ゲノム医療の基礎知識」に関するセッションを開催し、病理と臨床の立場からそれぞれ2演題を企画した。また日本血液学会学術集会では、シンポジウム「血液内科におけるゲノム医療の現状と課題」を開催し、造血器腫瘍臨床におけるパネル検査の活用について、診断・予後予測、治療薬選択、そして生殖細胞系列変異に関して基本的な知識を解説した。また後半はパネルディスカッションを行い、造血器腫瘍の臨床におけるゲノム医療の現状や課題について幅広く意見交換した。いずれのセッションも多数の参加者（500人以上）が聴講したことから、血液内科医のゲノム医療への関心の高さが伺われる。一方、今後はより多数の血液内科医にゲノム医療教育を行っていくことが必要であり、上記関連学会の学会員以外にも教育機会を提供し、幅広い人材育成に繋げることが求められる。また、このような教育機会を継続的に提供する仕組みの構築が課題である。

8.2.3 ゲノム医療教育に関する提言

上記で述べた課題に対して、今後は教育コンテンツを作成し、効率的に情報を届けることが重要である。そのため、関連学会の年次総会や地方会等において実施された、ゲノム医療の教育セッションを動画として資材化することで、教育コンテンツとして活用することは有効な手段であると考えられる。一方、作成した教育コンテンツの配信方法は、アクセスの容易さや継続性を考慮し、造血器腫瘍を扱う関連学会（日本血液学会、日本リン

パ網内系学会、日本小児血液・がん学会) と共同で学会ホームページにて閲覧する形式が望ましい。こうした場合、資料の管理(教育コンテンツの著作権の管理や更新)や財源の確保などをどのようにしていくかという点については、今後、引き続き検討すべき課題である。また、先行して行われている固形がんにおけるゲノム医療の教育企画への参加や、教育コンテンツを利用することが、がんゲノム医療における基本的知識の習得に寄与すると考えられる。したがって、固形がん分野の関連学会(日本臨床腫瘍学会、日本癌学会、日本癌治療学会など)と連携し、閲覧可能な教育コンテンツの情報の集約方法に関して検討するなど、ゲノム医療教育企画の情報を血液内科医に伝達する仕組みの整備が今後の検討課題である。

8.3 造血器分野におけるゲノム医療人材育成のあり方

8.3.1 人材育成の現状と課題

8.2で述べた課題や提言は、基本的には造血器腫瘍臨床に携わる医師(血液内科、小児科、病理医)を対象にしている。一方で、造血器腫瘍に対するゲノム医療推進のためのコメディカルスタッフ(看護師、臨床検査技師、認定遺伝カウンセラー)の人材育成も重要な課題であり、特に造血器腫瘍に特徴的な内容に関しては、それらを扱う学会等と連携し、コメディカルスタッフ向けの育成プログラムを企画・開催する必要がある。また、血液内科医においても、実地臨床でパネル検査を提出するだけでなく、各拠点施設においてエキスパートパネルを運営するなど、造血器腫瘍におけるゲノム医療を牽引する人材の育成も求められる。

8.3.2 造血器分野におけるゲノム医療人材育成に関する提言

8.3.2.1 造血器腫瘍のゲノム検査を扱うことができる遺伝カウンセラーの養成

造血器腫瘍に関連した生殖細胞系列の遺伝子異常に対応可能な遺伝カウンセラーの養成は急務である。日本血液学会、小児血液・がん学会が中心となり、日本人類遺伝学会、日本遺伝性腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会等の関連学会と連携しながら、人材育成の機会を創出する必要がある。

8.3.2.2 関連学会での専門医試験へのゲノム医療項目の導入

各学会の専門医試験へ、ゲノム医療・パネル検査に関する問題を含めることが必要である。さらに、オンライン講義の視聴を専門医資格更新に使用できることが望ましい。

8.3.2.3 造血器腫瘍ゲノム検査におけるキュレーター(C-CAT)の養成

先行する固形がんのがんゲノム医療では、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)から、パネル検査結果に基づき、臨床試験や薬剤情報、エビデンスレベルなどを付加した、C-CAT調査結果が提供されている。その際、腫瘍内科医を中心としたキュレーターが、臨床試験情報、薬剤情報、エビデンス情報の更新を行っている。造血器腫瘍にお

けるがんゲノム医療が実装された際にも、血液内科医からなるキュレーターチームが必要不可欠であり、その養成が必要である。

9. 造血器腫瘍及びその類縁疾患におけるパネル検査実施ガイドライン

9.1 既存の遺伝子検査との位置づけ

既存の遺伝子検査で解析されていた遺伝子異常の多くは、パネル検査においても検出可能であるが、測定原理が異なるために検出感度等に差異がある場合もある。したがって、各検査の特性を理解したうえで、パネル検査と既存の検査が互いに補完するかたちで、本邦での造血器腫瘍臨床におけるプレシジョン医療が発展することが期待される。

9.1.1 染色体分析

分裂中期の染色体を G-分染法等で染色、観察することで、染色体の異数性や構造異常（転座、逆位、欠失、増幅等）をゲノム全体にわたって、単一細胞レベルで評価することが可能な検査方法である。一般には、染色体検査のみで、異常に関わる標的遺伝子の特定に至ることは難しい。細胞の培養状態等により、分裂中期像が得られない場合には解析不能である。

・パネル検査との比較と関係性

対象としている遺伝子の種類・ゲノム領域によって異なるが、パネル検査では分裂中期像の有無に拠ることなく染色体数の変化や転座などを評価することが可能である。染色体分析は分裂中期にある 20 個程度の細胞のみを評価するために、増殖バイアスにより、検出されたクローンの割合を正確に予測することは困難である。その一方、パネル検査は腫瘍組織・細胞集団全体から抽出した DNA を使用するため、腫瘍細胞集団におけるゲノム異常の全体像やクローン構造を評価できる可能性があるが、染色体分析のような 1 細胞レベルでの評価は不可能である。また、パネル検査の種類により、カバーしているゲノム領域に違いがあり、検出可能な染色体数の変化や転座などが異なる可能性がある。従って、染色体分析とパネル検査はそれぞれ長所、短所があり、互いに補完する関係にある。

9.1.2 FISH

遺伝子座特異的な蛍光標識された核酸プローブを用いて、融合遺伝子の形成や遺伝子の再構成に至る染色体の構造異常やコピー数変化を検出する方法である。解析には間期核を用いるため、染色体検査で分裂中期像が得られない場合でも染色体の構造異常やコピー数変化を検出することが可能である。免疫グロブリン遺伝子座や T 細胞受容体遺伝子座を含む染色体転座（*IGH::BCL2*, *IGH::MYC* など）や融合遺伝子を伴う逆位や転座（*PML::RARA*, *NPM1::ALK* など）、また、遺伝子増幅を含むコピー数異常（*MYC* 遺伝子の増幅など）の検出に有効である。

・パネル検査との比較と関係性

一般的に FISH 法では数十から数千の細胞を 1 細胞ごと評価するのに対して、パネル検査は腫瘍組織・細胞集団全体から抽出した DNA を使用するため、腫瘍細胞集団におけるゲノム異常の全体像を評価できる可能性がある。一方で、パネル検査では FISH のような 1 細胞レベルでの評価は不可能である。以下、融合遺伝子、遺伝子再構成、コピー数異常それぞれの検出におけるパネル検査と FISH 法の違いを概説する。

- 融合遺伝子の検出：
FISH 法による融合遺伝子の検出は、目的とする融合遺伝子を 1-2 程度に絞って実施されることが多い。一方、DNA を使用したパネル検査では、融合遺伝子、遺伝子再構成をきたしているゲノム領域をカバーしている場合に限ってのみ、その検出が網羅的に可能である。例えば、融合タンパクをコードする融合遺伝子の場合、融合部位がパネル検査に搭載の遺伝子領域（エクソン）に近傍の場合、もしくは融合部位を形成しているイントロン領域をカバーしている場合に、融合遺伝子を検出する可能性が高まる。また、融合遺伝子を形成する 2 つの遺伝子のどちらか一方のみをカバーしている場合にも、相手方の遺伝子を同定することが可能な場合もある。すなわち、一つの特定の融合遺伝子の有無を証明したい場合には、FISH が有用である場合があるが、想定する融合遺伝子候補がパネル検査で検出可能な場合や特定の融合遺伝子の存在を想定していない場合には、パネル検査が有用である。さらに、RNA から逆転写された相補鎖 DNA を用いた targeted-sequencing をパネル検査に含めることで、融合遺伝子の同定が飛躍的に高まる。
- 遺伝子再構成の検出：
FISH 法による遺伝子再構成の検出は、融合遺伝子と同様、特定の遺伝子再構成を想定して実施される。パネル検査による遺伝子再構成の検出に関しては、再構成をきたしているゲノム部位が必ずしも翻訳領域の近傍に位置しているとは限らず、一般的なパネル検査では検出が困難な場合が多い。一方で、*IGH*, *IGK*, *TRA*, *TRB* 等の多数の遺伝子と再構成する遺伝子においては、再構成に関わるイントロン領域を含め広くカバーすることで、パネル検査による遺伝子再構成の検出率を上げることが可能となる。
- コピー数異常の検出：
FISH 法によるコピー数異常の検出は、特定の遺伝子領域のコピー数変化を想定して実施され、コピー数異常を生じている領域のサイズは評価できない。一方、パネル検査では、対象としている遺伝子の種類・ゲノム領域によって異なるが、より網羅的なコピー数変化の評価が可能であり、コピー数異常を生じている領域のサイズも評価できる。

上記のように FISH 法は、通常、特定の融合遺伝子、遺伝子再構成、コピー数変化の存在を想定して実施される。一方、パネル検査は網羅的にこれらの遺伝子異常を検出できるものの、その検出能力はパネル検査の種類（カバーする遺伝子数、ゲノム領域）に大きく依存する。従って、FISH 法とパネル検査の優劣を単純に比較することは困難であり、検査目的、利用可能なパネル検査の種類・特性に応じて、どちらかを選択もしくは併用することが望ましい。

9.1.3 キメラスクリーニング・RT-qPCR

リアルタイム PCR 法とも呼ばれる。RNA から逆転写酵素を用いて cDNA を作製し、標的遺伝子特異的な PCR プライマーと蛍光プローブ、もしくは核酸と結合する蛍光色素を用いて標的 RNA の発現量を定量解析する方法である。融合遺伝子の定量解析に有用であり、病型診断や測定可能残存病変・微小残存病変 (MRD: measurable/minimal residual disease) の解析などに広く臨床応用されている。RNA-sequencing とは異なり、プライマーを設計した既知の融合遺伝子のみ検出可能である。

・パネル検査との比較と関係性

パネル検査では、カバーしている遺伝子の種類・ゲノム領域によるものの、既存のキメラスクリーニングよりも多くの融合遺伝子を同時に評価可能である。特に、RNA から逆転写された相補鎖 DNA を用いた targeted-sequencing をパネル検査に含めることで、既存の融合遺伝子の同定が飛躍的に高まる。従って、融合遺伝子の存在を定性的にスクリーニングする目的では、一部のパネル検査に優位性があると考えられる。一方で、MRD 測定を念頭とした特定の融合遺伝子の定量的評価を目的とした場合は、検出感度の観点からキメラスクリーニングに優位性が高く、さらに、現状ではパネル検査よりも迅速に結果が得られる。従って、キメラスクリーニングとパネル検査の優劣を単純に比較することは困難であり、相補的なものであると考え、検査目的、利用可能なパネル検査の種類・特性に応じて、どちらかを選択もしくは併用することが望ましい。

9.1.4 MLPA

鋳型 DNA にハイブリダイズしたプローブを PCR により増幅することにより、対象ゲノム領域のコピー数変化を定量的に解析する方法である。ALL における *IKZF1* など一部の遺伝子のコピー数減少の判定に用いられる場合がある。

・パネル検査との比較と関係性

MLPA 法による対象ゲノム領域のコピー数変化の評価は、特定のエクソンやゲノム領域に絞って実施されることが多く、コピー数異常を生じている領域のサイズの評価もされない。一方、パネル検査では、各パネル検査が対象としている遺伝子の種類・ゲノム領域によって異なるが、より網羅的なコピー数変化の評価が可能であり、コピー数異常を生じている領域のサイズも評価できる。両者の感度、定量性に関しては、十分に比較・検討されておらず、その優位性は不明である。

9.1.5 サンガーシーケンス

古典的なサンガーシーケンス法を用いた解析である。対象とする遺伝子領域に対する特異的プライマーを用いて PCR 増幅した後、増幅産物を解析する。スループットの観点から、解析可能な遺伝子数・領域には著しい制限があり、網羅的な遺伝子解析には適さない。

・パネル検査との比較と関係性

サンガーシーケンスでは、特定のゲノム領域を標的として PCR 増幅した後に、その産物の核酸配列を解析する。従って、解析可能な遺伝子数・領域には著しい制限がある。一方で、パネル検査では、多数のゲノム領域を対象として、網羅的かつ定量的な解析が可能であり、スループット、定量性の観点から優位性がある。従って、検査の目的がごく限られたゲノム領域で、かつ定量性を問わない場合にのみ、サンガーシーケンスにコスト面、迅速性の観点から優位性がある可能性がある。パネル検査においては、搭載遺伝子の変異の有無を同時に評価可能であるが、限られた遺伝子の解析であれば、現状ではサンガーシーケンスの方が迅速に結果を得られる。

9.1.6 コンパニオン診断薬

パネル検査との分析学的同等性評価に関する提言が AMED 「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」（永井班）より 2022 年 3 月に出されている。エキスパートパネルで議論したうえで、コンパニオン診断薬での確認を行わずにパネル検査の結果を基に医薬品投与を行う場合の留意点などについても言及されており、参考にされたい。

9.1.6.1 LeukoStrat® CDx FLT3

AML 患者における FLT3 阻害剤の適応を判断するための PCR ベースの体外診断薬である。FLT3-ITD ならびにチロシンキナーゼドメイン (TKD) にある D835 または I836 の塩基置換並びに欠失変異を検出することが可能である。Mutant:Wild-type signal ratio (SR) は、変異型 (TKD or ITD) シグナルの強度を野生型シグナルの強度で除した値であり、0.05 をカットオフ値としている。TKD、ITD (もしくはその両方) が $SR > 0.05$ で検出された場合を「変異陽性」と判定する。複数の変異シグナルが検出された場合は、各変異シグナルの値を合算して SR を算出する。なお、最近の ELN リスク分類においては、FLT3 変異の SR の大小がリスク分類に反映されなくなった¹⁵。

・パネル検査との比較と関係性

パネル検査においても LeukoStrat® CDx FLT3 で同定される FLT3 変異の同定が可能である。D835, I836 以外の FLT3 阻害剤の有効性が期待できる TKD 変異についても検出可能である⁸¹。腫瘍含有率が少ない場合や変異がマイナークローンのみが存在する場合、ITD のサイズ等によっては、どちらか一方のみで検出される可能性がある。検出系の違いから、LeukoStrat とパネル検査の感度を直接比較することは困難であるが、LeukoStrat が通常のパネル検査 (VAF > 0.02 程度の検出感度) よりも検出感度において特に優れているわけではない。

9.1.6.2 cobas® EZH2

濾胞性リンパ腫患者における EZH2 阻害剤の適応を判断するための、アレル特異的なリアルタイム PCR 法による EZH2 変異検出用の体外診断薬である。Y646N、Y646H、Y646F、Y646S、Y646C、A682G、A692V 変異を検出可能である。

・パネル検査との比較と関係性

パネル検査においても cobas® EZH2 で同定される EZH2 変異の同定が可能であり、NGS を用いた解析結果との高い一致性が示されている。cobas® EZH2 の検出感度は 1-5% とされており、一般的なパネル検査よりも検出感度がやや優れている可能性があるが、パネル検査では cobas® EZH2 で解析対象としていないアミノ酸変異の有無についても解析可能である。腫瘍含有率が少ない場合や変異がマイナークローンのみが存在する場合、どちらか一方のみで検出される可能性がある。

9.2 パネル検査に使用する検体の取り扱い

9.2.1 総論

多くの造血器腫瘍では、固形がんに対して、比較的、低侵襲に腫瘍細胞を採取可能であるが、その一方で、固形がんでは一般に正常検体として用いられる末梢血を正常対照に使用することが難しい疾患が多いなど、検体の選択・取扱いには留意が必要である。なお、本指針作成時点において、国内で造血器腫瘍に対して保険収載されたパネル検査は存在しないため、検査に提出可能となる検体種別は現時点で不明である。従って、パネル検査が保険償還され、実際に検体を提出する際には、事前に検査可能な検体種別や検査会社における受け入れ状況を確認する必要がある。

9.2.1.1 腫瘍細胞比率と純化

固形がんにおけるがんプロファイリング検査と同様に腫瘍細胞比率が 20%を下回った場合、腫瘍細胞特異的な遺伝子変異が検出できず、偽陰性となる可能性が想定される。腫瘍細胞比率が低いと想定される場合には FACS (fluorescence-activated single cell sorting) や MACS (magnetic cell sorting) を使用した細胞純化や濃縮、マイクロダイセクションを事前に行うことにより、腫瘍細胞特異的な遺伝子変異の検出率の改善が見込める可能性がある。ただし、これらの作業を自施設で行う場合には、他検体等とのコンタミネーションの防止に十分な留意が必要である。なお、骨髄異形成症候群や骨髄増殖性疾患においては形態上の芽球比率が低い場合でも腫瘍クローンの割合が高く、純化等せずに解析可能なことがある。

9.2.1.2 細胞保存

検体採取後早期に検査の提出もしくは核酸抽出を行えない場合は、適切に細胞保存を行うことにより、検査の実施が可能になる。骨髄穿刺液または末梢血においては、密度勾配遠心法または溶血法を用いて有核細胞を単離したのちに、細胞凍結用の保存液を用いて、液体窒素タンクもしくは超低温フリーザーで凍結保存を行う。過度な溶血や適切な細胞数を超えた保存、不適切な条件での凍結は、核酸の品質・収量の低下を招くため、処理方法を十分に習得したうえで実施すべきである。

9.2.1.3 核酸抽出

通常、臨床検査としてのパネル検査においては、核酸抽出前の検体（組織、血液、骨髄液など）を提出することが原則であると考えられる。核酸抽出を自施設で行う際に

は、次世代シーケンサーでの解析に適した市販の核酸抽出試薬を使用し、良質な核酸を解析に使用することが望ましい。品質が不良な RNA を用いて融合遺伝子の同定を行った場合は、解析不能もしくは偽陰性となる可能性がある。また、前項と同様に、自施設で核酸抽出を行う際には、コンタミネーションの防止にも留意が必要である。

9.2.2 非腫瘍コントロール検体の採取

固形がんと異なり、造血器腫瘍の場合は末梢血中に腫瘍細胞が混入しやすいことや同種造血幹細胞移植後の患者末梢血はドナー由来の血球になっている可能性などにも留意が必要である。造血器疾患に対する正常細胞の取り扱いに関する考え方や注意点については、6.2.2「対照検体の取り扱いの注意点」に記載をした。本項では、検体の採取・処理方法について記載をする。

9.2.2.1 末梢血

末梢血を正常細胞として取り扱う場合の採取方法については、一般的な規程と同様である。「遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル（パート2）（JCCLS 日本臨床検査標準協議会、遺伝子関連検査標準化専門委員会）」等を参照のこと。

9.2.2.2 口腔粘膜

スワブ（綿棒）により口腔粘膜を採取することで、正常細胞として用いることができる。ただし、採取時の擦過により唾液、血球細胞や細菌などが混入しうることに留意が必要である。唾液から DNA を回収することも可能であるが、白血球に由来する DNA が大半を占めるため、末梢血の代替として用いる用途には不向きである。採取の際には以下の点に留意する必要がある。

- 口腔内に残存した食事などの成分や唾液中の白血球の混入を避けるために、水で口腔内を十分にすすいだ後に採取する。
- スワブ（綿棒）を用いて、両頬の内側を 10～15 回擦過する。
- 速やかに 1 時間ほど乾燥させ、抽出まで室温で保存する。

9.2.2.3 口腔スワブ以外の代替試料

低侵襲に採取可能な爪や毛髪などからも非血球細胞由来の DNA を抽出可能であるが、収量が限られることが多く、ゲノムプロファイリング検査に利用できる機会は限られる。

9.2.2.3.1 爪

採取の際には以下の点に留意する必要がある。

- 採取前には指先をよく洗い、垢やごみをできるだけ取り除いた状態で爪を採取する。
- 他人由来の爪が混入しないよう、できる限り患者専用の爪切りを用いる。

- 爪先の白い部分を採取し、室温で保存する。
- DNA を抽出する際には、爪を細断してから行う。

9.2.2.3.2 毛髪

採取の際には以下の点に留意する必要がある。

- 毛抜き等で毛根を含む形で毛髪を採取する。
- 毛根部を含む 1-2cm を試料として用い、滅菌スピッツ等に採取する。
- 抽出まで室温にて保存する。

9.2.3 腫瘍検体の採取

9.2.3.1 骨髄穿刺液、末梢血など

腫瘍形成を伴わない造血器腫瘍においては、腫瘍細胞比率を考慮したうえで、骨髄穿刺液や末梢血などを腫瘍検体として選択される。生検診断が困難な一部のリンパ腫の診断において、血漿や脳脊髄液などに含まれる遊離 DNA の遺伝子解析が有用であることが示されているが、本ガイドラインにおいては腫瘍細胞を含む検体の取扱いについて記載する。末梢血、骨髄、胸水並びに腹水の取扱いについては、遺伝子関連検査 検体品質管理マニュアル（パート2）（JCCLS 日本臨床検査標準協議会、遺伝子関連検査標準化専門委員会）に詳細に記載されており、同マニュアルを抜粋し、一部を以下に掲載する。

- 末梢血の場合は、抗凝固剤（EDTA 等）入り採血管を用いて採血したのちに、直ちに転倒混和を行う。採血後 24 時間以内に核酸を抽出することが望ましいが、DNA においては冷蔵条件で 3 日間までの保管が可能とされている。
- 水や腹水の場合は、採取後の検体は冷蔵（2～8 度）する。
- 骨髄検体においては、規定量を専用の保存液（FBS を含んだ細胞培養液）に入れる。もしくは、末梢血と同様に、抗凝固剤（EDTA 等）入りスピッツに移し、直ちに転倒混和を行う。
- その他の検体群（末梢血、骨髄、胸水並びに腹水等）においては、必要に応じて分離し（細胞成分、液性成分等）、その後の処理を行わない場合には、できるだけ早く保存する。
- 細胞成分を分離回収（腫瘍細胞の純化など）する必要がある場合は、その処理を先に行う。単核球分離を行うさい、過度な溶血処理は RNA が劣化する恐れがあるため回避する必要がある。また、目的の細胞を sorting する場合には、細胞にストレスを与えやすいため、sorting 後の検体は速やかに核酸を抽出することが好ましい。それができない場合は直ちに液体窒素タンクもしくは超低温フリーザーで凍結保存する。
- 細胞分離・凍結保存することが困難な場合は、骨髄クロット（ホルマリン固定）標本を作製しておくことで、将来、パネル検査に使用できることがある。

9.2.3.2 組織検体

9.2.3.2.1 凍結あるいは生標本を用いる場合

以下の点に留意する必要がある。

- 手術により切除された組織は、摘出後は速やかに液体窒素で凍結することが望ましいが、困難な場合は冷蔵庫など4℃下で保管し、遅くとも3時間以内に凍結あるいは保存液への浸漬処理を行う。
- 凍結標本あるいは生標本は5mm角程度の検体を一個提出する。凍結検体は解凍しないように注意し、生検体は細胞培養液など適切な保存液に浸して提出する。同一標本から作成したFFPE検体を用いて、腫瘍細胞が20%以上含まれているかについて、病理医が確認することが望ましい。

9.2.3.2.2 ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いる場合

ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本を用いた検体の採取、提出に関しては、固形がんパネル検査における各施設での運用方針を尊重する。しかし検体の状態が不十分であることが疑われた際には、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程を参考に取り扱いの改善に努めることが望ましい。下記に特に重要と思われる項目について抜粋、改変したものを掲載する。

- 切除・採取直後の組織の取扱い
手術あるいは生検により切除された組織は、摘出後は速やかに冷蔵庫など4℃下で保管し、1時間以内、遅くとも3時間以内に固定を行うことが望ましい。
- ホルマリン固定液の組成
10%中性緩衝ホルマリン溶液を固定に用いることが望ましい。
- ホルマリン固定時間
組織検体（手術検体、内視鏡的に切除された検体、生検検体）では、常温で6～48時間の固定を行うことが望ましい。
- 脱灰処理
骨髄などの硬組織を含む検体をゲノム診断に供する可能性がある場合は、酸脱灰を回避し、EDTA脱灰を行うべきである。
- FFPEブロックの選択
ゲノム診断に供する検体は、解析に必要な腫瘍量を有し、作成時期が最新の検体を原則病理医が選択する。
- 病理医による腫瘍細胞割合の確認とマーキング
未染標本スライド上の腫瘍細胞の割合は、有核細胞の20%以上あることが望ましく、それに満たない場合はマーキングの上、マクロダイセクションを行うことで腫瘍細胞の割合を確保することが望ましい。
- 検体の提出
外部業者に未染標本として提出する場合は、提出するパネルに応じた必要量の標本を作成する。
- 核酸品質の確認

古い FFPE 検体や過固定等による核酸の品質低下が懸念される場合、核酸品質の確認が推奨される。

(参考文献)

ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程	一般社団法人	日本病理学会
ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程	一般社団法人	日本病理学会

10. 保険診療下での造血器腫瘍パネル検査使用指針

本提言の作成時点では、1-2年以内に造血器腫瘍に特化したパネル検査が臨床実装されると想定されている。パネル検査の推奨される使用法に関しては、日本血液学会の「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」において、科学的エビデンスに基づいたその臨床的有用性に鑑み、「疾患・病期別パネル検査推奨度」（以下、「学会推奨度」）として確立されている（<http://www.jshem.or.jp/genomgl/levels.html>）（別表1）。一方で、保険診療下で造血器腫瘍パネル検査を実施するにあたっては、日本血液学会が提唱する科学的エビデンスに基づいた推奨度にくわえて、1）造血器腫瘍のゲノム医療に対応可能な検査体制・施設体系；2）造血器腫瘍パネル検査に対応可能なEP開催の実現可能性・想定される各施設における実務的負荷；3）医療経済に及ぼす影響、等を考慮する必要がある。

本項では、日本血液学会の「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021年度版」において、推奨度が最も高い（SR: strong recommendation）疾患・病期を、上記1)-3)の観点からさらに検討し、保険診療下でパネル検査を実施することが最優先で強く推奨される状況を「SR_A」、強く推奨される状況を「SR_B」として定義した（図8）。

以下、各疾患病期における推奨理由を記載する。

パネル検査推奨度	疾患	病期
SR_A	急性骨髄性白血病（AML）	初発時
SR_A	急性骨髄性白血病（AML）	再発・難治時
SR_A	骨髄異形成症候群（MDS）	初発時
SR_B	骨髄増殖性腫瘍（MPN）*CMLを除く	初発時
SR_B	骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）	初発時
SR_B	好酸球増加を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍（MLN-e）	初発時
SR_B	慢性骨髄性白血病（CML）	加速期、急性転化期、一次治療不成功時
SR_A	急性リンパ芽球性白血病（ALL）	初発時
SR_B	Ph陽性急性リンパ芽球性白血病（Ph+ ALL）	再発・難治時
SR_B	アグレッシブ B細胞性非ホジキンリンパ腫（Aggressive B-NHL）	初発時
SR_B	慢性リンパ性白血病（CLL）	再発時
SR_B	多発性骨髄腫（MM）	初発時
SR_B	組織球および樹状細胞腫瘍（HDCN）	初発時
	病理診断、既存の検査等で確定診断に至らず、治療法選択が困難な場合	
SR_A	原因不明の血球減少（AA、MDS、IBMFS等の造血器腫瘍類縁疾患の疑い）	病期を問わず
SR_A	骨髄増殖性疾患およびその類縁疾患	病期を問わず
SR_A	リンパ系腫瘍およびその類縁疾患	病期を問わず

図8：保険診療下での造血器腫瘍パネル検査使用指針

日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021年度版」において、推奨度が最も高い（SR）疾患・病期（別表1参照）を、1）造血器腫瘍のゲノム医療に対応可能な検査体制・施設体系；2）造血器腫瘍パネル検査に対応可能なEP開催の実現可能性・想定される各施設における実務的負荷；3）医療経済に及ぼす影響、等の観点から班内で検討を重ねた。検討の結果、保険診療下でパネル検査を実施することが最優先で強く推奨される状況を「SR_A」、強く推奨される状況を「SR_B」として定義した。

10.1 急性骨髄性白血病 (AML)

初発時 : SR_A

推奨理由 :

WHO、ICC 等の国際的な疾患分類に遺伝子変異が導入されており、複数の遺伝子変異の有無を調べるのが AML 診断の標準となっている^{4,7,15}。NCCN ガイドライン(AML v2. 2022)においても、病型に特徴的な染色体転座や染色体異常に加え、*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53* 遺伝子の変異の有無に基づいた ELN2017 のリスク分類⁸²を採用しており、造血幹細胞移植の適応判断を含めた治療法選択を、より正確に行うことが推奨されている。ごく最近発表された International Consensus Classification⁷にもとづいた ELN2022 リスク分類¹⁵においても、リスク評価に必要な遺伝子の種類が大幅に増加しており、パネル検査によるゲノムプロファイリングが初発 AML の治療方針決定、特に造血幹細胞移植の適応決定に不可欠となっている。

パネル検査によるゲノムプロファイリングによって、治療標的となる *PML::RARA*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2* 遺伝子変異、さらには Venetoclax などの分子標的薬の効果に関わる遺伝子の変異が同時に検出できることから、分子標的薬の適応決定をより正確に行うことが可能となる。NCCN ガイドライン(AML v2. 2022)では、*FLT3* 変異陽性例に対して FLT3 阻害剤である Midostaurin 併用の多剤併用化学療法、高齢者 *IDH* 変異陽性例に対して Venetoclax と Azacitidine の併用療法、Ivosidenib (IDH1 阻害剤) と Azacitidine の併用療法などが推奨されている⁸³⁻⁸⁵。*TP53* 変異 AML は、ELN2022 において独立した予後不良亜型として定義され、NCCN ガイドラインでは標準的な寛解導入療法にかわる治療法が推奨されている。従って、パネル検査により *TP53* 変異の有無を解析することも治療法を決定するうえで非常に重要である。また、パネル検査により、AML の発症に関わる *DDX41* などの germ-line predisposition に関わる生殖細胞系列の病的変異が、明らかな家族歴を有さない症例も含めて一定の頻度で認められるため、移植ドナーの選択を含めた治療方針の決定において重要である^{86,87}。

以上より、AML の初発時におけるパネル検査の臨床的有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

再発時 : SR_A

推奨理由 :

NCCN ガイドライン(AML v2. 2022) において、パネル検査を用いて治療標的となる遺伝子異常の有無を調べるのが推奨されており、*FLT3* 変異陽性の再発・難治 AML に対して、FLT3 阻害剤 (Gilteritinib, Quizartinib) の使用、*IDH* 変異陽性の成人再発・難治 AML に対して、Ivosidenib (IDH1 阻害剤) もしくは、Enasidenib (IDH2 阻害剤) などの分子標的薬治療後の造血幹細胞移植が推奨されている⁸⁸⁻⁹⁰。*FLT3*, *IDH1*, *IDH2* 遺伝子の変異、さらには Venetoclax などの分子標的薬の感受性に関わる遺伝子変異の有無、ATRA や FLT3 阻害剤などの分子標的薬剤に対する耐性変異などを同時に検出できることから、分子標的薬の適応決定にパネル検査が重要である。なお、初発時にパネル検査を行っていない場合においても、2次治療としての分子標的薬の適応決定、臨床試験への適応決定が可能となるため、パネル検査を行うことが強く推奨される。また、再発時に検査を行い、初発時の検査結果

と比較することにより、薬剤耐性クローンの出現や、クローン構成の変化が明らかとなり、2次治療法や移植前治療法を選択するうえで有用である。

以上より、AMLの再発時の治療法選択におけるパネル検査の有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

10.2 骨髄異形成症候群 (MDS)

初発時：SR_A

推奨理由：

MDSはその病態・予後において非常にheterogenousな疾患群である。長期間にわたり比較的緩徐な経過をたどる患者が存在する一方で、一部の患者においては急速にAMLへと病態が進行することがある。したがって、MDSの診療においては、初診時より患者の予後を的確に予測し、リスクに応じた治療方針、特に造血幹細胞移植の適応決定をおこなうことが非常に重要である。現在、Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)¹⁶など、臨床データのアルゴリズムを用いてMDSのリスク分類がおこなわれているが、最近、遺伝子異常のプロファイルをアルゴリズムに加味したIPSS-Molecular (IPSS-M)の有用性が提唱され、MDS診療においてゲノムプロファイリングは不可欠なものとなった (doi.org/10.1056/EVIDoa2200008)。NCCNガイドライン (MDS v3.2022)においても、MDS初診時における遺伝子パネル検査の実施が強く推奨されている。具体的には、*TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *STAG2*, *NRAS*等の遺伝子の異常は予後不良を示唆するため、これらの遺伝子異常を同定することは移植適応を含めた初診時における治療方針決定に特に重要である。また、*SF3B1*異常の存在は比較的良好な予後を示唆するだけでなく、環状鉄芽球の存在と強く相関しており、WHO、ICC等の国際的な疾患分類に基づいたMDSの亜型分類に必須である^{4,7}。治療の観点からは、5番染色体長腕部欠失を伴う一部の低・中間リスクMDSに対してレナリドミドの使用が国内承認・FDA承認されている。さらに、*SF3B1*の変異が確定診断の補助となるMDS-RS (MDS with ring sideroblasts)、MDS/MPN-RS-T (MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis) に対してLuspaterceptがFDA承認されている。

MDS発症の背景として、生殖細胞系列の病的バリエーションが一定の割合で存在し、特に小児MDSではその頻度が高い⁴。したがって、MDS発症と関連する生殖細胞系列の病的バリエーション有無の評価、さらには移植適応などの治療方針の決定ならびに移植ドナーの選択においても、パネル検査の臨床的有用性は極めて高い⁴²。

以上より、MDSの初発時の診断、予後予測、および治療法選択におけるパネル検査の有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

10.3 骨髄増殖性疾患 (MPN *CMLは除く)

初発時：SR_B

推奨理由：

MPNの診断において、*JAK2*, *CALR*, *MPL*変異、*BCR::ABL1*融合遺伝子の有無の判定は不可欠である^{4,91} [NCCNガイドライン(MPN v2.2022)]。また、AMLとの鑑別が困難な場合に、AML

に特徴的な融合遺伝子の存在を否定することが臨床的に重要である。さらに、MPN 発症の背景として、生殖細胞系列の病的変異が一定の割合で存在することから⁴²、生殖細胞系列の病的バリエーションの有無を判定するためにも、パネル検査は有用である。

一部の遺伝子異常 (*JAK2* V617F, *MPL* W515L/K, *CALR* Type1/Type1-like, *ASXL1*, *EZH2*, *RAS* など) と予後との関連も示唆されており [NCCN ガイドライン (MPN v2. 2022)]、PMF では *JAK2*, *CALR*, *MPL* 変異のいずれも認めないいわゆる triple negative 症例⁹²は特に予後不良である^{93,94}。従って、予後予測の観点からゲノムプロファイリングの有用性が高く、造血幹細胞移植の適応を決定するうえでパネル検査が推奨される。

2022 年 7 月現在、MPN における *JAK2* V617F および *JAK2* exon12 変異、*MPL* W515L/K 変異、*CALR* 変異の評価は診療の一部として実施可能である。一方で、*JAK2*, *MPL*, *CALR*、さらには付随する遺伝子異常を網羅的、かつ同時に検出できる点で、パネル検査の有用性は高い。なお、triple negative 症例は、PV では稀であり、ET の 20%程度、PMF の 10-15%にみられる^{91,92}。ゲノムプロファイリングによる *JAK2*, *CALR*, *MPL* 以外の遺伝子異常 (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1* など) 評価によるクロナリティの解析が、予後予測の観点から推奨されているが [NCCN ガイドライン (MPN v2. 2022)]、その臨床的意義はまだ十分に確立されていない。

以上より、MPN の初発時の診断、予後予測、および治療法選択におけるパネル検査の有用性は高く、強く推奨される。

10.4 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)

初発時 : SR_B

推奨理由 :

MDS/MPN (CMML, aCML, JMML, MDS/MPN-RS-T) の診断には特徴的な遺伝子異常 (*JAK2*, *SF3B1*, *PDGFRB* 転座等) の情報が重要であり、CML (*BCR::ABL1* 融合遺伝子の有無)、その他の MPN 関連疾患 (*JAK2*, *MPN*, *CALR* 遺伝子変異の有無) や MLN-e (*PDGRFA*, *PDGFRB*, *FGFR1* 再構成の有無) を除外するうえでも臨床的有用性は高く、造血幹細胞移植の適応を含めた治療法選択においても有用な情報となる^{4,7}。従って、既存の検査等によっても診断が困難な場合は、パネル検査が強く推奨される。JMML においては、その 90%以上の症例で RAS 経路関連の遺伝子変異 (*PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NFI*) を認め、一部の症例ではチロシンキナーゼ (*ALK*, *ROS1*, *FLT3*) 融合遺伝子が報告されており、これらの遺伝子異常を網羅的に解析可能なパネル検査の診断における有用性は高く、キナーゼ阻害薬を含む治療法の選択においても重要な情報となる⁹⁵。

以上より、MDS/MPN の初発時の診断および治療法選択におけるパネル検査の有用性は高く、強く推奨される。

10.5 好酸球増加を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍 (MLN-e)

初発時 : SR_B

推奨理由 :

WHO、ICC 等の国際的な疾患分類に即した MLN-e の診断には、*FIP1L1::PDGFRA* 陽性の好酸球増多を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍、*ETV6::PDGFRB* などの *PDGFRB* 転座陽性の骨髄系/リンパ系腫瘍、*FGFR1* 転座陽性の骨髄系/リンパ系腫瘍、*PCM1::JAK2* 陽性の骨髄系/リンパ系腫瘍など、疾患特異的な融合遺伝子の検出が不可欠である^{4,7,96}。なお、最新の WHO 第 5 版、ICC ではともに、”myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions” として定義されている^{4,7}。MLN-e に特徴的な融合遺伝子は染色体分析のみで判断することは難しく、既存の FISH 検査等でも検出可能であるが、パネル検査により関連する融合遺伝子を網羅的に検索・同定可能である。

FIP1L1::PDGFRA 陽性の好酸球増多症候群に対して、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) である Imatinib の適応があり、*ETV6::PDGFRB* などの *PDGFRB* 関連転座例に対しても、Imatinib の有効性が示唆されている [NCCN ガイドライン (MLN-e v1.2022)]。さらに、*FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3* の再構成を有する blast phase の MLN-e に対しては、各分子標的薬の使用が推奨されており、分子標的薬の適応を決める目的においてもパネル検査の有用性が高い [NCCN ガイドライン (MLN-e v1.2022)]。

以上より、MLN-e の初発時の診断および治療法選択におけるパネル検査の有用性は高く、強く推奨される。

10.6 慢性骨髄性白血病 (CML)

加速期、急性転化期、一次治療不成功時：SR_B

推奨理由：

慢性期 CML の標準治療はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるが、T315 などの *ABL1* のキナーゼドメインの遺伝子の変異により TKI 抵抗性を獲得するため、加速期、急性転化期、一次治療不成功が疑われた場合には、*ABL1* 遺伝子の変異の評価が必要である。変異情報をもとに感受性が期待できる TKI を選択することが標準となっている [日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版、NCCN ガイドライン (CML v3.2022)]。サンガーシーケンスによる *ABL1* の変異解析は保険検査で行われているが、NGS を用いることにより低アレル頻度変異の高感度な検出の有用性が報告されている⁹⁷。パネル検査では、*ABL1* 変異以外の TKI 耐性化や急性転化に関わる遺伝子異常も検査可能であり、治療方針の決定に有用な情報が得られることが期待できる [NCCN ガイドライン (CML v3.2022)]。

以上より、CML の加速期、急性転化期、一次治療不成功の治療法選択におけるパネル検査の有用性は高く、強く推奨される。

10.7 急性リンパ芽球性白血病 (ALL)

初発時：SR_A

推奨理由：

WHO、ICC 等の国際的な疾患分類に遺伝子変異の情報が導入されており、病型診断において複数の遺伝子変異の有無を調べるのが標準となっている^{5,7}。NCCN ガイドライン (ALL v1.2022) では、層別化リスクとして染色体本数 (高二倍体・低二倍体) の他、*ETV6::RUNX1*, *KMT2A* 再構成、*BCR::ABL1*, *IKZF1* 異常などが記載されており、Ph-like ALL

として *ABL1/2*、*CRLF2*、*CSF1R* などの再構成や *FLT3*、*IL7R*、*JAK1/2/3* などの変異も予後予測を補助する。しかし、病型診断や適切な患者層別化のために解析が必要な遺伝子は多数あり、既存の検査では網羅できない。さらに、*IKZF1* 異常 (*IKZF1plus*) は複数の遺伝子の欠失を検出することでのみ判定が可能である⁹⁸。病型診断や予後予測に基づく層別化は初発 ALL の治療に必須であるが、既存の検査では網羅できないことから、NCCN ガイドライン (ALL v1. 2022) でも次世代シーケンサーを用いた解析が推奨されている。また、*BCR::ABL1* が検出された場合は、チロシンキナーゼ阻害剤を併用した化学療法が標準となるが、既存検査である PCR によるキメラ遺伝子スクリーニングでは、主要な切断点である major/minor *BCR-ABL1* のみが検出可能であり、micro/nano *BCR::ABL1* は検出ができず、パネル検査によりはじめて検出が可能である。

パネル検査により、ALL の発症に関わる *RUNX1* や *TP53* などの leukemia predisposition に関わる生殖細胞系列の病的バリエーションが、がんや白血病の家族歴を有さない症例でも一定の頻度で認められる⁹⁹。患者に対する放射線照射の適応の判断や、二次がんリスクの推定、移植ドナーの選択を含めた治療方針の決定において有用である。また、ALL においては *NUDT15* の多型をタイピングすることで、治療に用いる 6-メルカプトプリン感受性の予測により投与量等を判断することの有効性が認められており、多型解析が保険収載されている¹⁰⁰。ただし、既存の保険収載されている検査で検出可能なのはコドン 139 の多型のみであるが、*NUDT15* にはコドン 18 の多型など他の低活性多型も報告されている。

以上より、ALL の初発時におけるパネル検査の臨床的有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

10.8 再発・難治 Ph 陽性急性リンパ芽球性白血病 (ALL)

再発・難治時：SR_B

推奨理由：

Ph 陽性 ALL は *BCR::ABL1* 陽性であることが確定している病型であり、パネル検査を行うことの診断分類における意義はない。ただし、既存検査である PCR によるキメラ遺伝子スクリーニングでは、主要な切断点である major/minor *BCR::ABL1* のみが検出可能であり、micro/nano *BCR::ABL1* は検出ができず、一部のパネル検査により検出が可能である。Ph 陽性 ALL の中で *IKZF1* 異常の有無を判定することで予後予測が可能になるとされているが⁹⁸、再発時の予後因子としての意義は明らかになっておらず、予後予測の観点でもパネル検査の意義は限定的である。また、*BCR-ABL1* mRNA の定量性を指標とした治療反応性評価について、パネル検査では意義が確認されておらず、通常は定量 PCR による評価が用いられる。しかし、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 併用化学療法を行った後の再発・難治例においては、*BCR::ABL1* の *ABL1* 部位に変異を獲得していることがあり (T315I など)、複数ある TKI の有効性が変異ごとに異なるため、再発・難治例においては適切な TKI を選択するために *ABL1* 変異解析が必須であり、NCCN ガイドライン (ALL v1. 2022) では、再発・難治の Ph 陽性 ALL に対して *ABL1* ドメインの変異解析を推奨している。既存の *ABL1* 変異解析では検出できる変異が限られており、TKI 併用療法を経た後の再発・難治例においてパネル検査は有用であり、*ABL1* 以外の遺伝子変異も網羅的に検索ができる。

以上より、Ph 陽性 ALL の再発・難治時におけるパネル検査の臨床的有用性は高く、強く推奨される。

10.9 アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (Aggressive B-NHL)

初発時 : SR_B

推奨理由 :

Aggressive B-NHL では、Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)、high-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements (double hit lymphoma; DHL)、Burkitt lymphoma の鑑別が重要であり、生検検体の組織病理学的診断、細胞表面マーカー検索に加え、*MYC*、*BCL2*、*BCL6* 再構成の情報が不可欠である^{6,101}。特に、組織病理学的に DLBCL として矛盾のない形態を呈する場合に、DLBCL と DHL を鑑別することは治療法選択にも関わることから、FISH などによるこれらの遺伝子再構成の情報は必須である。現在、複数の FISH 同時検査が実施可能であるが、検体量や質の問題などで、これらの遺伝子再構成の結果が得られない場合では、パネル検査により診断に有用な結果が得られることが期待される [NCCN ガイドライン (B-cell lymphomas. v4. 2022)]^{6,101}。

以上より、Aggressive B-NHL の初発時におけるパネル検査の臨床的有用性は高く、強く推奨される。

10.10 慢性リンパ性白血病 (CLL)

再発時 : SR_B

推奨理由 :

再発 CLL において、遺伝子異常に基づいた亜型分類の意義は確立しておらず、また特定の遺伝子異常を適応症の要件とする分子標的薬は存在しない。Ibrutinib 抵抗性と関連する遺伝子異常として、*BTK* (C481 など)^{102,103} や *PLCG2*¹⁰³ の変異、Venetoclax 抵抗性と関連した *BCL2* 変異 (G101V, D103Y など)¹⁰⁴ が知られており、再発 CLL において薬剤耐性クロロンを網羅的に検出可能であるパネル検査が有用である [NCCN ガイドライン (CLL v3. 2022)]。また、del(17p)、*TP53* 変異陽性例は、免疫化学療法に対する反応性が悪いことが知られており、他のレジメンが推奨されることから [造血器腫瘍診療ガイドライン (2018 年版補訂版)、NCCN ガイドライン (CLL v3. 2022)]、治療法選択においてパネル検査によるゲノムプロファイリングが有用である。

以上より、CLL 再発時においてパネル検査の臨床的有用性は高く、強く推奨される。

10.11 多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma: MM)

初発時 : SR_B

推奨理由 :

MM の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、頻度の多い染色体転座 (*IGH::CCND1*、*IGH::NSD2* や *IGH::MAF* など) を調べることにより総合的に行われる。多発性骨髄腫に特異的で頻度の多い遺伝子変異として *DIS3*、*FAM46C* 変異などがあるため、従来

法（FISH 法）による検索を行えない場合や、反応性病変や他の成熟 B 細胞性腫瘍との鑑別が困難な場合においては、これらを含むパネル検査の有用性が高い [NCCN ガイドライン (MM v1. 2022)]^{6,101}。

診断時の高リスク染色体 [*IGH::NSD2*、*IGH::MAF*、*IGH::MAFB*、*del(17p)*、*amp(1q21)*、*del(1p)*]の有無が予後と相関しているが [NCCN ガイドライン (MM v1. 2022)]、それぞれは既存の FISH 検査で判定可能であるため、パネル検査自体の意義は乏しい。一方、予後が極めて悪い double hit myeloma が提唱されており、1) *TP53* 遺伝子の両アリル不活化と 2) 1q21 領域の 4 コピー以上の増幅の 2 つを有するものと定義される¹⁰⁵。*TP53* 遺伝子の両アリル変異と欠失を同時に調べるためには、パネル検査は有用であり、治療法選択に重要な情報となる¹⁰⁵。

以上より、多発性骨髄腫の初発時においてパネル検査の臨床的有用性は高く、強く推奨される。

10.12 組織球および樹状細胞腫瘍 (HDCN)

初発時：SR_B

推奨理由：

HDCN（組織球肉腫、ランゲルハンス細胞組織球症、濾胞樹状細胞肉腫、disseminated juvenile xanthogranuloma 等）の診断は、生検検体を用いた病理組織、フローサイトメトリー、等により総合的に行われる。しかしながら、希少がんであることもあり、各施設においてはしばしば診断に難渋する。ランゲルハンス細胞組織球症や Erdheim-Chester 病において、*BRAF* V600E 変異が高頻度にみられることから、正確かつ迅速な診断的意義が高く^{4,7}、治療法選択となり得ることから、パネル検査の有用性が高い [NCCN ガイドライン (Histiocytic Neoplasms v1. 2022)]¹⁰⁶。加えて、*BRAF* V600E 変異以外の MAP 経路の遺伝子変異 (*ARAF*, *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1/2*, *PIK3CA*, *CSF1R*)、および *ALK*, *NTRK1* 遺伝子座を含む染色体転座あるいはこれらを含む融合遺伝子などについても、パネル検査により検出されることで診断の補助となり、臨床的有用性が高い (NCCN ガイドライン Histiocytic Neoplasms v1. 2022)。パネル検査の治療方針決定における有用性については、*BRAF* V600E 変異陽性の Erdheim-Chester 病に対して *BRAF* 阻害薬 Vemurafenib が FDA では承認されている¹⁰⁷。*BRAF* V600E 変異陽性の場合にはランゲルハンス細胞組織球症に対しても *BRAF* 阻害薬の有効性、MAP 経路変異あるいは *ALK* 陽性の Erdheim-Chester 病およびランゲルハンス細胞組織球症に対しては、*MEK1/2* 阻害薬あるいは *ALK* 阻害剤の有効性を示唆する報告があり、*BRAF* V600E、MAP 経路の変異および *ALK* や *NTRK* の再構成の検索は治療法選択に有用な可能性がある^{11,108} [NCCN ガイドライン (Histiocytic Neoplasms v1. 2022)]。ただし、組織球症に対する *BRAF* や *MEK*、*ALK*、*NTRK* 阻害剤は本邦では 2022 年時点で適応外である。

以上より、HDCN の初発時の診断および治療法選択においてパネル検査の有用性は高く、強く推奨する。

10.13 病理診断、既存の検査等で確定診断に至らず、治療法選択が困難な場合

10.13.1 原因不明の血球減少 (AA、MDS、IBMFS 等の造血器腫瘍類縁疾患の疑い)

SR_A

推奨理由：

白血球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少をきたす要因は造血器疾患のみならず、自己免疫疾患、代謝性疾患、ウイルス感染症、固形がんの骨髄浸潤、薬剤性など、数多く存在し、その鑑別は、適切な治療方針を決定するうえで極めて重要である。家族歴・既往歴の聴取、臨床所見、画像診断、末梢血の血球検査、末梢血スメア鏡検、生化学検査にくわえて、必要に応じて骨髄穿刺検査、骨髄生検、骨髄液もしくは末梢血からのフローサイトメトリー解析、染色体検査、キメラスクリーニング等が実施される。通常、これらの検査結果と臨床所見を総合的に評価し、血球減少が腫瘍性疾患に起因するのか、それとも薬剤・免疫学的機序等の非腫瘍性疾患に起因するものかを判定するが、必ずしも確定診断に至らず、ゲノムプロファイリングにより初めて診断に至る場合がある^{4,7,42}。たとえば、遺伝性骨髄不全症 (IBMFS: inherited bone marrow failure syndromes) は臨床像のみによる診断は困難なことが多く、原因となる遺伝子も多岐にわたるため、確定診断にはパネル検査が必須である。日本血液学会のゲノム検査ガイドライン 2021 年度版においては、約 70 の IBMFS に関連した遺伝子が挙げられている。

原因不明の血球減少、特に再生不良性貧血 (AA: aplastic anemia) の診断には MDS、IBMFS の除外が必須である。AA に準じて免疫抑制治療を選択するのか、MDS もしくは IBMFS に準じて抗腫瘍治療、さらには造血幹細胞移植を念頭に治療をすすめるのか、初診時の診断が治療方針を決定するうえで非常に重要である。なお、AA と骨髄低形成 MDS の鑑別において、*PIGA* 遺伝子の異常、6 番染色体短腕 (6p) の HLA 遺伝子領域における片親性 2 倍体 (6pUPD) は AA における特異性が高いことが知られており¹⁰⁹、パネル検査は鑑別診断に有用である。また、AA に対する免疫抑制治療の反応性が不良な場合や、治療経過中に続発性の骨髄性腫瘍 (MDS, AML など) の発症を疑う場合には、付加的な遺伝子異常を獲得している可能性があり、AML, MDS に準じて改めてパネル検査の適応を考慮すべきである。また、造血幹細胞移植が必要な症例では、IBMFS 関連遺伝子異常の存在^{4,7}、さらにはその種類によって患者組織・細胞の治療に対する感受性が異なるため、適切な移植前処置に用いる抗がん剤・放射線照射の内容を決定するために、特に慎重な診断が必要である。また、AA の診断基準を満たさない血球減少の場合においても、造血器疾患の家族歴がある場合、先行する血小板減少・免疫不全を認める場合、なんらかの先天性疾患の存在が疑われる場合には、特に MDS、IBMFS をはじめとした遺伝性の造血器腫瘍を鑑別する必要がある^{4,7,42,99}。なお、遺伝性の造血器腫瘍に関連した病的バリエーションを評価する際には、その発症年齢、浸透率が遺伝子ごとに異なることを念頭におく必要がある⁴²。

以上より、原因不明の血球減少に対して、診断、治療法選択におけるパネル検査の有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

10.13.2 骨髄増殖性疾患およびその類縁疾患

SR_A

推奨理由：

MPN、MDS/MPN、MLNeなどの骨髄増殖性および類縁疾患の診断は、末梢血所見、骨髄穿刺検査（スメア鏡検、クロット病理など）や骨髄生検に基づく形態診断、骨髄穿刺液もしくは末梢血のフローサイトメトリー解析、染色体分析などの遺伝学的検査を含む各種臨床検査や臨床所見などにより総合的に行われるが、疾患に特徴的な遺伝子異常の有無は、診断を行ううえで、非常に有用性の高い情報である^{4,7}。染色体分析、FISH検査、キメラスクリーニング、MPN関連遺伝子検査等の既存の遺伝学的検査による診断が困難な症例については、パネル検査を行うことで、確定診断に至る場合がある。また、パネル検査を行うことにより、正確な診断に基づく治療方針を決めることができるのみならず、*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3*, *ALK*などの分子標的薬剤の治療標的となる遺伝子異常が検出される場合がある [NCCN ガイドライン(MLN-e v1.2022)]。

以上より、既存の検査による診断や病態把握が困難な骨髄増殖性疾患および類縁疾患に対して、診断、治療法選択におけるパネル検査の臨床的有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

10.13.3 リンパ系腫瘍およびその類縁疾患

SR_A

推奨理由：

リンパ系腫瘍の診断は生検検体の組織病理学的診断、フローサイトメトリー、頻度の高い染色体転座（*IGH/BCL2*など）の所見をもとに、WHO、ICC等の国際的な疾患分類に基づいて行われる [NCCN ガイドライン(B-Cell Lymphomas v4.2022)]^{6,101}。多くの疾患は上記の解析により適切な診断に至るが、通常の方法では正確な診断が困難な症例も存在する。特に、反応性病変や他のリンパ系腫瘍との鑑別が困難な場合においては、ゲノムプロファイリングの有用性が高く、確定診断、さらには治療法選択をするうえで、パネル検査の有用性が非常に高い。たとえば、B細胞性リンパ腫に対しては、R-CHOP療法が選択されることが多いが、低悪性度腫瘍ではCHOP療法を用いない選択肢もあり、正確な診断が適切な治療法選択につながる。さらに、一部のB細胞リンパ系腫瘍においては、疾患特異性の高い遺伝子異常が報告されており（LPLにおける*MYD88*変異、HCLにおける*BRAF*変異、FLにおける*EZH2*変異など）、確定診断をするうえでパネル検査が非常に有用である^{6,101}。同様に、T/NK細胞関連の腫瘍においても、AITL、PTCL-TFHにおける*RHOA*、*TET2*、*IDH2*変異、HSTLやMEITLにおける*STAT5B*、*STAT3*変異、T-LGLにおける*STAT3*変異は疾患特異性が高く、確定診断、さらには治療法選択するうえでパネル検査が非常に有用である [NCCN ガイドライン(T-Cell Lymphomas v2.2022)]^{6,101}。実際に、リンパ系腫瘍の診断においてパネル検査を用いた場合、471例のリンパ系腫瘍について診断時にパネル検査を行った場合、26例(5.5%)の症例で診断に影響があったとの報告がある¹¹⁰。この報告では、診断困難とされる具体的な状況として、(1)針生検や小さい検体のために腫瘍性/非腫瘍性の判断が難しい症例(2)リ

リンパ系腫瘍と判断されるが WHO 分類による細分類が困難な症例 (3) リンパ系腫瘍の既往があり、再発かどうかの判断が求められる症例、の 3 つが挙げられている。

以上より、既存の検査による診断や病態把握が困難なリンパ系腫瘍に対して、診断、治療法選択におけるパネル検査の臨床的有用性は非常に高く、最優先で強く推奨される。

参考文献

1. Fukuhara S, Oshikawa-Kumade Y, Kogure Y, et al. Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies. *Cancer Sci*. 2022.
2. Burd A, Levine RL, Ruppert AS, et al. Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. *Nat Med*. 2020.
3. Swerdlow SH, Omiya S, Iqbal F, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; 2017.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022.
6. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022.
8. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1781-1790.
9. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
10. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.
11. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*. 2019;567(7749):521-524.
12. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2014;46(2):171-175.
13. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1905-1913.
14. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(23):10560-10564.
15. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022.
16. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465.
17. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet*. 2017;49(3):332-340.
18. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679-690.

19. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1416-1430.
20. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396-1407.
21. Bustoros M, Anand S, Sklavenitis-Pistofidis R, et al. Genetic subtypes of smoldering multiple myeloma are associated with distinct pathogenic phenotypes and clinical outcomes. *Nat Commun*. 2022;13(1):3449.
22. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*. 2000;105(1):3-7.
23. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111(5):2505-2515.
24. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299-312.
25. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet*. 2010;42(2):181-185.
26. Italiano A, Soria JC, Toulmonde M, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):649-659.
27. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-1440.
28. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-1215.
29. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(3):193-200.
30. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97(6):717-725.
31. Gallagher RE, Moser BK, Racevskis J, et al. Treatment-influenced associations of PML-RAR α mutations, FLT3 mutations, and additional chromosome abnormalities in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(10):2098-2108.
32. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood*. 2011;118(6):1600-1609.
33. Smith CC, Wang Q, Chin CS, et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012;485(7397):260-263.
34. Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med*. 2013;19(3):368-371.
35. Giacomini KM, Yee SW, Mushiroda T, Weinshilboum RM, Ratain MJ, Kubo M. Genome-wide association studies of drug response and toxicity: an opportunity for genome medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(1):1.

36. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016;48(4):367-373.
37. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood.* 2020;135(2):85-96.
38. Bonfim C. Special pre- and posttransplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):107-114.
39. Rafei H, DiNardo CD. Hereditary myeloid malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(2):163-176.
40. Blombery P, Fox L, Ryland GL, et al. Utility of clinical comprehensive genomic characterization for diagnostic categorization in patients presenting with hypocellular bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2021;106(1):64-73.
41. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-432.
42. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood.* 2019;133(10):1071-1085.
43. Marwa B, Krueger J, Stephenson EA, et al. Ethical and Analytic Challenges With Genomic Sequencing of Relapsed Hematologic Malignancies Following Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:1339-1347.
44. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet.* 1999;23(2):166-175.
45. Brown AL, Hahn CN, Scott HS. Secondary leukemia in patients with germline transcription factor mutations (RUNX1, GATA2, CEBPA). *Blood.* 2020;136(1):24-35.
46. Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet.* 2016;48(7):792-797.
47. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(3):242-252.
48. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med.* 2021;27(10):1806-1817.
49. Qian M, Cao X, Devidas M, et al. TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol.* 2018;36(6):591-599.
50. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-2346.
51. Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, et al. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to hematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Ann Oncol.* 2016;27(5):887-895.
52. Sebert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood.* 2019;134(17):1441-1444.
53. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003;101(4):1249-1256.
54. Tawana K, Drazer MW, Churpek JE. Universal genetic testing for inherited susceptibility in children and adults with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: are we there yet? *Leukemia.* 2018;32(7):1482-1492.

55. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;355(9199):165-169.
56. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009;113(12):2619-2628.
57. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016;30(9):1816-1823.
58. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125(7):1083-1090.
59. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*. 1992;52(19 Suppl):5465s-5467s.
60. Trevino LR, Yang W, French D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(9):1001-1005.
61. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(9):1006-1010.
62. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):733-742.
63. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1095-1105.
64. Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, et al. NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021;5(23):5420-5428.
65. Nishii R, Mizuno T, Rehling D, et al. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun*. 2021;12(1):4181.
66. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38-e45.
67. Villani A, Shore A, Wasserman JD, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1295-1305.
68. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-2498.
69. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487.
70. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121.
71. Brown AL, Arts P, Carmichael CL, et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv*. 2020;4(6):1131-1144.
72. Luo X, Feurstein S, Mohan S, et al. ClinGen Myeloid Malignancy Variant Curation Expert Panel recommendations for germline RUNX1 variants. *Blood Adv*. 2019;3(20):2962-2979.
73. Berger G, van den Berg E, Sikkema-Raddatz B, et al. Re-emergence of acute myeloid leukemia in donor cells following allogeneic transplantation in a family with a germline DDX41 mutation. *Leukemia*. 2017;31(2):520-522.

74. Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y, et al. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2017;31(4):1020-1022.
75. Theda C, Hwang SH, Czajko A, Loke YJ, Leong P, Craig JM. Quantitation of the cellular content of saliva and buccal swab samples. *Sci Rep*. 2018;8(1):6944.
76. Imanishi D, Miyazaki Y, Yamasaki R, et al. Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem-cell transplants. *Blood*. 2007;110(7):2231-2234.
77. Sakata N, Okano M, Masako R, et al. Donor-derived myelodysplastic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in a family with germline GATA2 mutation. *Int J Hematol*. 2021;113(2):290-296.
78. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, et al. Donor cell-derived hematological malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Leukemia*. 2016;30(8):1742-1745.
79. Coutinho EM. Therapeutic experience with gestrinone. *Prog Clin Biol Res*. 1990;323:233-240.
80. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1480-1490.
81. He R, Devine DJ, Tu ZJ, et al. Hybridization capture-based next generation sequencing reliably detects FLT3 mutations and classifies FLT3-internal tandem duplication allelic ratio in acute myeloid leukemia: a comparative study to standard fragment analysis. *Mod Pathol*. 2020;33(3):334-343.
82. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
83. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
84. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-629.
85. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531.
86. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658-670.
87. Yang F, Long N, Anekpuranang T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood*. 2022;139(8):1208-1221.
88. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1061-1075.
89. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
90. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
91. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15.
92. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-2390.

93. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28(7):1472-1477.
94. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062-1069.
95. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*. 2019;133(10):1060-1070.
96. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(1):129-148.
97. Soverini S, Bavaro L, De Benedittis C, et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. *Blood*. 2020;135(8):534-541.
98. Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, et al. IKZF1(plus) Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1240-1249.
99. Hamilton KV, Maese L, Marron JM, Pulsipher MA, Porter CC, Nichols KE. Stopping Leukemia in Its Tracks: Should Preemptive Hematopoietic Stem-Cell Transplantation be Offered to Patients at Increased Genetic Risk for Acute Myeloid Leukemia? *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2098-2104.
100. Suiter CC, Moriyama T, Matreyek KA, et al. Massively parallel variant characterization identifies NUDT15 alleles associated with thiopurine toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(10):5394-5401.
101. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. 2022.
102. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-1443.
103. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(11):1469-1479.
104. Birkinshaw RW, Gong JN, Luo CS, et al. Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations. *Nat Commun*. 2019;10(1):2385.
105. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159-170.
106. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319-1331.
107. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):384-388.
108. Kemps PG, Picarsic J, Durham BH, et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood*. 2022;139(2):256-280.
109. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016;128(3):337-347.
110. Davis AR, Stone SL, Oran AR, et al. Targeted massively parallel sequencing of mature lymphoid neoplasms: assessment of empirical application and diagnostic utility in routine clinical practice. *Mod Pathol*. 2021;34(5):904-921.

資料 1 : 造血器腫瘍関連疾患の略称

(日本血液学会ゲノム検査ガイドライン 2021 年度版より転載)

AA	aplastic anemia
aCML	atypical chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-negative
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL	anaplastic large cell lymphoma
ALCL (ALK+)	anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive
ALL	acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma
AMKL	acute megakaryoblastic leukaemia
AML	acute myeloid leukaemia
AML with MRC	acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes
APL	acute promyelocytic leukaemia with PML-RARA
ATLL	adult T-cell leukaemia/lymphoma
AUL	acute undifferentiated leukaemia
B-ALL/LBL	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
BL	Burkitt lymphoma
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
C-ALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
CHIP	clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CHL	classical Hodgkin lymphoma
CLL	chronic lymphocytic leukaemia
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukaemia/ small lymphocytic lymphoma
CLPD-NK	chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
CML	chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive
CMML	chronic myelomonocytic leukaemia
CNL	chronic neutrophilic leukaemia
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma
ENKTL	extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
ET	essential thrombocythemia
ETP-ALL	early T-cell precursor ALL
FL	follicular lymphoma
FTCL	follicular T-cell lymphoma
HCL	hairy cell leukaemia
HCL-v	hairy cell leukaemia variant
HCDN	histiocytic and dendritic cell neoplasms
HGBL	high-grade B-cell lymphoma
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma
iAMP21-ALL	intrachromosomal amplification of chromosome 21-ALL
IBMFS	inherited bone marrow failure syndromes
JMML	juvenile myelomonocytic leukaemia
LBCL (ALK+)	ALK-positive large B-cell lymphoma
LBCL with IRF4-r	large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma

MALT	extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
MCL	mantle cell lymphoma
MDS	myelodysplastic syndromes
MDS/MPN-RS-T	myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
MLN-e	myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia
MM	multiple myeloma
MPAL	mixed-phenotype acute leukaemia
MPN	myeloproliferative neoplasms
M-PTLD	monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder
Nodal PTCL with TFH phenotype	nodal peripehral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
NLPHL	nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
PBL	plasmablastic lymphoma
PCNSL	primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (CNS)
PMBL	primary mediastinal large B-cell lymphoma
PMF	primary myelofibrosis
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
PTFL	pediatric-type follicular lymphoma
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorders
P-PTLD	polymorphic post-transplant lymphoproliferative disorders
PV	polycythemia vera
SM	systemic mastocytosis
SM-AHN	systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm
SMZL	splenic marginal zone lymphoma
SS	Sézary syndrome
SPTCL	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
TAM	transient abnormal myelopoiesis
T-ALL	T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
T-LGL	T-cell large granular lymphocytic leukaemia
t-MNs	therapy-related myeloid neoplasms
T-NHL	T-cell Non-Hodgkin lymphoma
T-PLL	T-cell prolymphocytic leukaemia
TAM	transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
THRLBCL	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
WM	Waldenström macroglobulinemia
XLP	X-linked lymphoproliferative disease

資料 2：造血器腫瘍エキスパートパネル実施可能性についてのアンケート集計報告

がんゲノム医療中核病院(12 医療機関)・拠点病院(33 医療機関)を対象としてアンケート調査を実施した。アンケートは各医療機関の血液内科・小児科 診療科責任者宛に郵送し(発送 2022/6/3・回答期限 2022/6/20)、医療機関毎に1つの回答をするように依頼した。2022/7/6 時点で 43 医療機関より回答を得た。

1. 医療機関名
2. 診療科名(関連する診療科名を列挙してください)
3. 回答者名
4. 回答者連絡先(メールアドレス)
5. 貴院の血液内科における入院病床数を教えてください
6. 貴院の小児科における造血器腫瘍患者の入院病床数を教えてください。
7. 貴院の血液内科における常勤の血液専門医の人数を教えてください。
中央値 7 最小値 1 最大値 20
8. 小児科における常勤の血液専門医の人数を教えてください。
中央値 4 (小児科のない医療機関を除いた集計) 最小値 1 (小児科のない医療機関を除いた集計) 最大値 9 (小児科のない医療機関を除いた集計)
(7, 8 の合計)医療機関における常勤血液専門医数 (血液内科・小児科合計)
中央値 9 最小値 1 最大値 25
9. 固形がんのエキスパートパネルでは、「分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が構成員に含まれること」が要件となっていますが、貴施設において造血器腫瘍に関してこれに相当する専門家の人数を教えてください。貴診療科への所属の有無は問いません。無しの場合、「0」人としてください。
中央値 4 最小値 0 (3 施設) 最大値 14
10. 造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査でも、エキスパートパネルでの検討が算定要件となった場合、貴施設ではエキスパートパネルの実施を自施設で予定しますか？
自施設で実施する 36/43 他施設に依頼したい 3/43 現時点では不明 4/43
11. 設問 10. で「自施設で実施する」と回答された施設に伺います。貴施設の造血器腫瘍対象のエキスパートパネルは、以下の実施体制のうち、どちらが想定されますか？

<p>固形がんを対象としたエキスパートパネルと同時に実施する 20/36 造血器腫瘍を対象としたエキスパートパネルを単独で実施する 8/36 現時点では不明 7/36 その他 1/36 (枠組みとしては固形がんを対象としたエキスパートパネルと同時に実施するが構成員については異なる可能性を考えます)</p>
<p>12. 設問 10. で「自施設で実施する」と回答された施設に伺います。貴施設の造血器腫瘍対象のエキスパートパネルでは、他院からのエキスパートパネル依頼を含め、年間で最大どのくらいの症例数が検討可能でしょうか？</p>
<p>10, 20 (2 施設) , 24, 30, 50, 75, 80, 120(2 施設), 150, 160, 200 (3 施設), 240 (3 施設), 250, 360, 700 現時点で不明 15 施設</p>
<p>13. 造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査では、造血器腫瘍特有の生殖細胞系列の素因が対象となる可能性があり、固形がんを対象とする遺伝子パネル検査とは異なる知識や対応が必要にあることが考えられます。貴施設のエキスパートパネルで造血器腫瘍特有の生殖細胞系列の素因の検討や判断は対応可能でしょうか？</p>
<p>自施設で対応が可能 33/43 自施設のみでは対応が難しく、知見のある他施設に協力(連携)を求めたい 4/43 現時点では不明 6/43 その他 0</p>
<p>14. 設問 13 の記載のような、造血器腫瘍に特有の生殖細胞系列の素因が判明した場合、その後の診療相談や遺伝相談などについて対応可能でしょうか？</p>
<p>自施設で対応が可能 37/43 自施設のみでは対応が難しく、知見のある他施設に協力(連携)を求めたい 3/43 現時点では不明 3/43 その他 0</p>
<p>15. その他、診療としての造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査の実施について、確認が必要なこと、不安に感じることなどがありましたら、自由にご記載ください。</p>
<p>・当院には、造血器腫瘍の分子遺伝学やがんゲノム医療に精通している専門家がおりません(医師を含め)。また、多くの臨床業務を抱えながらエキスパートパネルの準備を独自に行うことは、現実的に困難です。エキスパートパネルを実施するには、外部の専門家のサポートが少なからず必要だと思います。</p> <p>・対象疾患、検査タイミング(初発、再発)により検査数が大きく異なると思われます。初発白血病で検査可能な場合は、大学病院以外で診断されることがほとんどであり、学外からのエキスパートパネル依頼となるのでしょうか？保険診療で行うのであれば全国どこで白血病を診断されても均等に受けられる検査であって欲しいと思います。</p> <p>・診断や予後には一部有用ですが、現時点では治療へのアクセスに必ずしも繋がらないため、(承認の条件に依存すると思いますが)実際にどのように運用されるのか、やや不明瞭な印象です。</p> <p>・固形腫瘍よりは柔軟な運用が望ましいと考えております</p>

- ・対象となる疾患、患者負担額について。キメラ遺伝子などの情報が十分に得られるかなど。
- ・個人的には数施設毎（県またぎで）で血液疾患に特化したエキスパートパネルを行う方が安心な気がしております。
- ・当院の小児科における造血器腫瘍患者の入院病床数（28床）は固形腫瘍とあわせた数です。
 - ・初診時から検査可能となった場合、中核拠点病院・拠点病院・連携病院以外の病院でも遺伝子パネル検査が必要になる可能性が高いですが、これらの病院以外でも遺伝子パネル検査が保険診療として実施できるようにする必要があるのではないのでしょうか。例えば、造血器腫瘍では、一般的に病勢進行が早いいため遠方の中核施設にアクセスするのが難しい場合も想定されます。将来的には、このような患者さんがパネル検査の恩恵を受けられるよう、Web診療なども併せた検査へのアクセス作りも検討が必要ではないのでしょうか。
 - ・初診時から検査可能となった場合、エキスパートパネルの負担を分散するために、エキスパートパネルの要件を緩和するなどして、拠点病院・連携病院でもエキスパートパネルが実施可能となるようにしたほうが良いのではないのでしょうか。特に、血液専門医以外のエキスパートパネルへの参加がどの程度有効か疑問があります。必要に応じて血液専門医以外の専門家へのコンサルテーションが可能であれば、必ずしもエキスパートパネルの構成に関して必須事項とする必要はないのではないのでしょうか。一方で、各施設で要件を緩和してまで無理にエキスパートパネルを作るよりも、エキスパートパネルのさらなるセントラル化が現場の負担軽減及びエキスパートパネルの質の向上に有効である可能性もあります。中核拠点病院のエキスパートパネル負担の軽減に向けた配慮が望まれます。
- ・血液特有のパネルが臨床実装された場合、連携病院からの依頼が十分要望に応じることが可能かどうか不安がありますが、今後状況に応じて人手や規模を調整する必要があるかと考えております。
- ・保険診療で実施可能な遺伝子パネル検査の対象がどのように規定される方向性なのかを知りたい。
- ・臨床遺伝専門医を維持し続けるには全体的なスタッフ数を考慮すると困難感がある。
- ・遺伝子パネル検査が保険診療下で実施可能となった場合に、従来保険適応となっている遺伝子検査や染色体・FISH検査の位置づけはどうなるのでしょうか？検査の感度や特異度によって使い分けることができるのでしょうか？後者は全く不要になるのでしょうか？
- ・他院からの依頼症例が増え、エキスパートパネル業務が過剰となる可能性がある一方、費用的なサポートがない点が不安である。
- ・遺伝子パネル検査自体のみならず、検査から結果返却に至る過程で必要な経費（人件費を含む）を十分に見積もる必要があると感じました。
- ・やはり対象症例数が最も気になりますが、特に不安な点はありません。
- ・他施設の「造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査」エキスパートパネルを見学（Webでも）したり、エキスパートパネルの結果を拝見することができればありがたいと思います。
- ・固形腫瘍エキスパートパネルの共通する人材（バイオインフォマティクス専門家や人類遺伝専門医など）のリソースへの負担の増大

- ・造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査においても、設問 13 や 14 に書かれている「造血器腫瘍特有の生殖細胞系列の素因」以外にも、がん以外の疾患の遺伝性素因にかかわるバリエーションが同定されることがあったり、あるいは現病歴・既往歴・家族歴等からそのようながん以外の遺伝性疾患が疑われることがあるかと思えます。その場合には、必要に応じて、当該遺伝性疾患の専門家と容易に協議ができるような、アクセスのよい疾患横断的なネットワークが構築・運用されることが必要と思えます。
- ・エキスパートパネルの実施体制を整備するには、コーディネーター等の増員が必要で時間を要する。遺伝子検査結果に基づく治療（治験等）が少ない状況である。適応外診療への対応に関して指針が欲しい。
- ・検体処理がどの程度大変になるかが不安です。
- ・今後、院内の固形がんのエキスパートパネルとの調整を要します。
- ・小児科病床数についてですが、病名毎に病床数を区別しておらず、造血器腫瘍患者に限定した病床数の回答は難しいため全体数を記載させて頂いております。
- ・固形腫瘍のエキスパートパネルでは、遺伝子変異が認められ、推奨できる治療法があったとしても実際にたどり着けるかどうかというのがしばしば問題になっているかと思えます。造血器腫瘍の場合、時間的な制約（病勢の進行がより早いケースが多い）も重なり、実際に患者さんのメリットにつながるような遺伝子パネル検査・エキスパートパネルを実施できるか慎重に症例選択せざるを得ないと思えますが、保険診療で行えるようになると患者さんや家族からすれば、必ずやってもらえるものだという気持ちも生じるでしょうし、トラブルが発生する可能性を懸念しています。保険適用となった後は、検査から実際に結果が返ってくるまでにどれぐらい時間がかかるのか、といった点についてもホームページなどで紹介してもらいたいと思えます。現状（中外製薬の HP）では”血液検査の方が検査にかかる時間が短い”といった抽象的な表現にとどまっており、「詳しくは主治医にお問い合わせください」となっているため、結果的に拠点病院への問い合わせが一定数生じているのではないかと思えます。自分自身が窓口になった場合にその問い合わせに答えることで余計な時間がとられるかもしれない、というのは若干懸念しています。
- ・当院では固形腫瘍のエキスパートパネルには血液内科は一切関係していなかったためどれぐらい協力が得られるか不安です。
- ・現時点では特にありません。
- ・不安はある。ある程度のノウハウを提供していただくと運用においてスムーズになると考えます。
- ・CCAT 入力 of 労力について不安に感じています。