

厚生労働省科学研究費補助金（がん政策研究事業）
小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究
リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン

日本小児血液・がん学会(JSPHO)、および、日本遺伝性腫瘍学会(JSHT)のパブリックコメントへの対応表

2020年3月12日作成

番号	ご意見	対応	理由	対応箇所（前）	対応箇所（後）
JSPHO -1	<p>CQ5)サーベイランスの対象者についての部分。現在の記載は、以下の2項目です。</p> <p>* <i>TP53</i>生殖細胞系列病的バリエーション保持者</p> <p>* 古典的LFS診断基準を満たす人</p> <p>後者の解釈ですが、発端者本人はサーベイランス対象として当然ですが、『発端者の同胞でがん未発症、<i>TP53</i>が不明または変異が検出されなかった場合』にLFSと診断すべきかを含め、サーベイランス対象として取り扱うべきか否か、明記いただけるとありがたいです。</p>	訂正	<p><i>TP53</i> 生殖細胞系列病的バリエーションを保持していなくても、古典的LFS基準を満たす人はがんサーベイランスの対象者となる。また、その血縁者も、<i>TP53</i> 遺伝学的検査を受けた上で、対象者となる。</p>	<p>p13 左 14 行目：AACR の推奨プロトコール（AACR プロトコール）ではがん未発症の <i>TP53</i> 病的バリエーション保持者および古典的LFS診断基準を満たす者としている⁶。</p>	<p>p13 の CQ5 の解説の 2 行目：AACR の推奨プロトコール（AACR プロトコール）ではがん未発症の <i>TP53</i> 病的バリエーション保持者、および、<u><i>TP53</i> 病的バリエーションを保持していなくても古典的LFS診断基準を満たす場合は対象者として</u>いる⁶。後者の血縁者もまた、<u><i>TP53</i> 遺伝学的検査を受けた</u>上で、対象者となる。</p>
JSHT- 1.1	<p>Li-Fraumeni 症候群の確定診断についてです。 <i>TP53</i> variants はほとんどが Somatic mutations であるこ</p>	追記 訂正	<p><i>TP53</i> 遺伝子のバリエーションには、ミスセンス・バリエーションが多く、病的意義の解釈が必ずしも容易ではないことが少</p>	<p>p5 の左 15 行目： これまでに 250 種類以上の <i>TP53</i> 生殖細胞系列病的バリエーション (pathogenic/likely</p>	<p>p5 の 1.4.2 の 2 行目： これまでに 250 種類以上の <i>TP53</i> 生殖細胞系列病的バリエーション (pathogenic/likely</p>

	<p>と、Germline mutations であっても Pathogenic Variants, VUS、遺伝子多型等の評価を慎重にかつ正確に行わないといけないと思います。日本と海外のデータベースでの評価は異なりますし、国内でも多型の地域差がある可能性があります。患者さんおよび血縁の方々への ELSI の影響もあることから、安易な確定診断を行わないように、診断のためのエキスパートパネルの要件を明確にすべきと存じます。</p>		<p>なくない。したがって、病的意義の解釈は専門家により慎重に行われる必要がある。また、医療者や施設によって病的意義の解釈が異なるように、米国 ACMG などの病的意義の解釈の標準化指針にのっとり解釈を行っている検査機関を利用し、また TP53 遺伝子の病的バリエーションの解釈に詳しい専門家のコンサルテーションも利用することが望ましい。</p>	<p>pathogenic variant)が報告されているが、<u>良性のバリエーション (benign/likely benign variant)から病的意義が不明なバリエーション (variant of unknown significance, VUS)も多く、検出されたバリエーションの病的意義の判定には、後述のホットスポットを除き、エキスパートパネルなど専門家による判定が不可欠である。</u></p>	<p>pathogenic variant)が報告されているが、<u>TP53 遺伝子のバリエーションには、ミスセンスバリエーションが多く、病的意義の解釈が必ずしも容易ではないことが少なくない。したがって、病的意義の解釈は専門家により慎重に行われる必要がある。また、医療者や施設によって病的意義の解釈が異なるように、米国 ACMG などの病的意義の解釈の標準化指針にのっとり解釈を行っている検査機関を利用し、また TP53 遺伝子の病的バリエーションの解釈に詳しい専門家のコンサルテーションも利用することが望ましい。</u></p> <p>p12 の CQ2 の解説の 8 行目：また、TP53 生殖細胞系列バリエーションにはミスセンスバリエーションが多く、病的意義の解釈</p>
		追記			

					が困難な場合があることを合わせて説明する。
		訂正		p11の右最終行: しかし、LFSでは放射線療法やアルキル化剤などDNAを損傷しうる治療により、二次がん発症のリスクが高くなることが示唆されている。このため、がん患者などにおいて、LFSが疑われた場合にTP53生殖細胞系列病的バリエーション保持の有無を確認する意義は大きいと考えられている ⁶ 。	p12のCQ2の解説の10行目: 「しかし」を削除し、第一段落から第二段落に変更。
JSHT-1.2	NGSのAMeD小杉班提言との整合性を再確認すべきと存じます。	追記	二次的所見としてLFSと診断された場合もまた本診療ガイドラインに従って診療を行うこととなるため、本ガイドラインでもこれについて言及する必要がある。		p3の下から5行目: 1.3.3. 二次的所見 ゲノム医療の普及により、遺伝子パネル検査の二次的所見としてTP53生殖細胞系列病的バリエーションが検出される場合があるが、体細胞系列のみの解析でTP53の病的バリエーションが検出されたときに、

					<p>そうした病的バリエーションの多くは後天的な変化で生殖細胞系列には存在しないが、一部、生殖細胞系列にも存在することがあり、生殖細胞系列での検査を追加することが望ましい場合がある。生殖細胞系列にも体細胞系列の解析で見つかったものと同じ病的バリエーションが見つかる可能性がどの程度あるか、本人の病的や家族歴から慎重に判断した上で、必要に応じて生殖細胞系列の解析を行って確認する。</p> <p>がん遺伝子パネル検査の二次的所見の解釈については「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1：癌遺伝子パネル検査を中心に（改訂第2版）」AMEDゲノム創薬推進研究事業（研究代表者：小杉真司、</p>
--	--	--	--	--	--

					https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf を参照されたい。
JSHT-2.1	<p>臨床的・クエスチョンをどのように立案・選択したかのプロセスが不明瞭（ガイドライン作成委員が提案したとだけ有りますが）。</p>	訂正追記	<p>CQ の作成方法について明示する必要がある。</p>	<p>p2 の左 15 行目: 本診療ガイドラインの作成方法</p> <p>研究班内に、主に臨床医からなる「ガイドライン作成委員会」と、それとは独立した遺伝性腫瘍を専門としない医師からなる「文献レビュー委員会」を結成した。ガイドライン作成委員会は臨床的・クエスチョン (Clinical Question, CQ) を作成し、文献レビュー委員会では LFS に関する約 10,000 件の論文を CQ ごとに分類し、システマティックレビューを行った。研究開始当初、このシステマティックレビューからエビデンスを抽出・統合したエビデンス・レポートに基づいて、ガイドライン作成委員会が、利益・不利益</p>	<p>「本ガイドラインの作成方法」を後方に移動、複数の章に分け、以下の章を作成：</p> <p>p16 の 2 行目:</p> <p>臨床的疑問（臨床的・クエスチョン, clinical question, CQ) の作成</p> <p>研究班内に、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラーおよび倫理学者からなる「ガイドライン作成委員会」を結成し、LFS の診断、予防・治療、フォローアップからなる診療行為と CQ からなるアナリティック・フレームワークを作成した。LFS の臨床像についてはアナリティック・フレームワーク外に CQ を作成した。CQ は PICO (P: patients, problem, population,</p>

				<p>などを評価し CQ に対する推奨を作成する予定であったが、LFS が希少疾患であることから多数例を対象とした報告が少なく、また、研究方法の標準化や再現性の確認がなされている報告も限られており、エビデンスの統合、さらには、利益・不利益の判定が困難な CQ が多いことがわかった。このため本診療ガイドラインでは、エビデンス・レポートに極力基づきつつ、随所にエキスパート・オピニオンを採用することとした。</p> <p>このようにして作成した本ガイドラインは、研究班員（研究分担者および研究協力者）の合意を経て最終案とし、日本小児血液・がん学会、および、日本遺伝性腫瘍学会のパブリック・コメントを経て完成した。</p>	<p>I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) に基づいて原案を作成し、全体会議での議論を経て、同委員会が CQ を決定した。</p>
--	--	--	--	---	--

<p>JSHT-2.2</p>	<p>ガイドライン作成委員等の p24～25 にリストアップされている方々の利益相反マネジメントを日本医学会の COI 管理マネジメントのガイドラインに準拠して開示すべきです（他学会の診療ガイドラインのように）。今や COI マネジメント無くして「ガイドライン」とは名乗れません。</p>	<p>追記</p>	<p>研究代表者、および、研究分担者は毎年度末に厚生労働省に本研究について COI を申告している。本ガイドライン出版の際には研究協力者も含め、再度 COI 申告を実施する予定である。</p>		<p>p16 の下から 5 行目に以下の章を作成： 資金源と班員の利益相反関係 本ガイドラインの資金源は、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制実装のための研究」（研究代表者、熊本忠史）による。 利益相反については、本研究班の研究分担者より自己申告を集め、その作成と利益相反に問題のないことを確認した。</p>
<p>JSHT-2.3</p>	<p>外部評価が行われていないようです。独自に外部評価委員会を設置するか、日本癌治療学会のガイドライン評価委員会に外部評価を委託されてはいかがでしょうか。今や外部評価無くして「ガイドライン」とは名乗れません。</p>	<p>追記</p>	<p>外部評価として、日本小児血液・がん学会、および、日本遺伝性腫瘍学会のパブリックコメントを公募した。しかし、本診療ガイドラインはエキスパートオピニオンを随所に採用しており、AGREE II などによる評価は困難と判断してい</p>		<p>p16 の下から 11 行目に以下の章を作成： 外部評価 本ガイドラインは以下の評価を受けた。 日本小児血液・がん学会のパブリック・コメント 日本遺伝性腫瘍学会のパブリ</p>

			<p>る。</p> <p>外部評価ではないが、本診療ガイドラインは遺伝性腫瘍を専門とする医療者以外に、専門としない医師（放射線医、外科医、整形外科医など）、倫理学者、患者会代表者など、多職種による検討・評価を何度も行うことにより、公平性を保つこととしている。</p>		<p>ック・コメント</p> <p>なお、本ガイドラインはエキスパート・オピニオンを随所に採用したため、AGREE II による評価は困難と判断した。</p>
JSHT-2.4	<p>外部評価が行われると必ず指摘されると思いますが、本ガイドラインの対象者の明示、資金源の明示（厚労科研が全額かと思いますが）、改訂の予定時期の明示などが不明確だと思います。資金源の明示は非常に重要で、一般的には規制当局（厚労）からの資金の場合は外部評価で評価が下がります（余談ですが）。各方面の専門医等の読者はその</p>	追記	<p>対象者の明示、資金源の明示が必要である。</p>		<p>p16 の下から 5 行目に以下の章を作成：</p> <p>資金源と班員の利益相反関係</p> <p>本ガイドラインの資金源は、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するゲノム医療体制実装のための研究」（研究代表者、熊本忠史）による。</p> <p>利益相反については、本研究班の研究分担者より自己申告</p>

	当たりを気をつけて見るはず。				を集め、その作成と利益相反に問題のないことを確認した。
JSHT-2.5	全体的に遺伝子名の表記（ <i>TP53</i> はイタリックになっているが BRCA1 と BRCA2 は BRCA1/2 と非公式表示かつ非イタリック、p53 がタンパク質の表記としては国際的に未だ一般的ですが、 <i>TP53</i> の非イタリックがタンパク質の用語として用いられているなど）について、細部を統一性を含め再検討を。	訂正	遺伝子名の表記を統一する必要がある。	<i>TP53</i> BRCA1/2 MDM2 p53	<i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> <i>MDM2</i> <i>TP53</i> p.**
JSHT-2.6	P2 の疫学のところで「東北メディカル・メガバンクのデータベース (2KJPN)」のところでありますが、現在、4.7KJPN です。東北メディカル・メガバンクに保持者の率が何%か最新データに更新してください（少なくとも 3.5KJPN はデータが出ているはず）	訂正なし	3.5K、4.7K について承知しているが、現時点で論文化されているのは 2KJPN までである。		

JSHT-2.7	P5 : DNA 非結合部位のバリエーションである R337H を含め、codon 337 と 344 は p53 の 4 量体形成ドメインの遺伝子変異 (病的バリエーション) なので、「DNA 非結合部位の 4 量体形成ドメイン上の」とか「DNA 非結合部位 (4 量体形成ドメイン)」とか「4 量体形成ドメイン」とすべきだと考えます (この部位の LFS その他に見られる変異は 4 量体形成障害とその結果、転写活性化機能消失が明らかにされています)。	訂正	Codon 337, 344 について 4 量体形成ドメイン上にあることを記載する必要がある。	p5 の右 7 行目: <u>TP53-codon 337 または 344 のいずれかに変化がある場合に平滑筋肉腫を高頻度に発症すること</u>	p5 の 1.4.2 の解説の 2 行目: <u>TP53 codon 337 または 344 など 4 量体形成ドメイン上に変化がある場合に平滑筋肉腫を高頻度に発症すること</u>
JSHT-2.8	P5 : 「TP53 を regulate する」 → 「TP53 の分解を調整する」	訂正	訂正が必要。	p5 の右 18 行目: <u>TP53 を regulate する</u>	p5 の 1.4.2 の解説の 7 行目: <u>p53 の分解を調整する</u>
JSHT-2.9	P5 : 「Pro をホモ」という記載と「Pro/Pro」という記載、	訂正	用語の記載方法の統一が必要。	p5 の右 22 行目: <u>TP53 病的バリエーション保持者</u>	p5 の 1.4.2 の解説の 9 行目: <u>TP53 病的バリエーション保持者</u>

	MDM2 SNP309G アリルと MDM2 SNP309 T/T という表現は表記方法がことなり、素人にはわかりにくいので用語の統一性やわかりやすさを重視して書き直して方が様と思います。			において <i>TP53</i> codon 72 が Arg アリルを有する場合に、同部位が Pro をホモで有する場合に比べて有意にがん発症年齢が低く、特に MDM2 SNP309 G アリルと <i>TP53</i> codon 72 Arg アリルを有する場合は <u>MDM2 SNP309 T/T および <i>TP53</i> codon 72 Pro/Pro</u> である場合より明らかに発症年齢が低いとする報告がある ⁷³	において <i>TP53</i> codon 72 が Arg アリルを有する場合に、同部位が Pro をホモで有する場合に比べて有意にがん発症年齢が低く、特に <i>MDM2</i> SNP309 G アリルと <i>TP53</i> codon 72 Arg アリルを有する場合は <u>MDM2 SNP309 T をホモで有しかつ <i>TP53</i> codon 72 Pro</u> がホモである場合よりも明らかに発症年齢が低いとする報告がある ⁷³
JSHT-2.10	CQ 全般について：ガイドラインなので「推奨度」による推奨が必要です。出来れば作成委員の投票結果もあるとベターです。	追記	システマティックレビューおよびエビデンスレポートの作成過程において、LFS が希少疾患であることから多数例を対象とした報告が少なく、また、研究方法の標準化や再現性の確認がなされている報告も限られており、エビデンスの統合、さらには、利益・不利益の判定が困難な CQ が多い		「本ガイドラインの作成方法」を後方に移動、複数の章に分け、以下の章を作成： p16 の 14 行目： 推奨の作成 研究開始当初エビデンス・レポートに基づいて、ガイドライン作成委員会が、利益・不利益などを評価し CQ に対する推奨を作成する予定であった

			<p>ことがわかった。このため本診療ガイドラインでは、エビデンス・レポートに極力基づきつつ、随所にエキスパート・オピニオンを採用したため、推奨度を判断しないこととした。また、推奨度の代替として、各 CQ に対する合意の可否についての投票から算出される「合意率」を記載することとした。</p>		<p>が、エビデンス・レポートの作成過程において、LFS が希少疾患であることから多数例を対象とした報告が少なく、また、研究方法の標準化や再現性の確認がなされている報告も限られており、エビデンスの統合、さらには、利益・不利益の判定が困難な CQ が多いことがわかった。このため本診療ガイドラインでは、エビデンス・レポートに極力基づきつつ、随所にエキスパート・オピニオンを採用し推奨とした。推奨への合意の可否は、遺伝性腫瘍を専門とする医師・遺伝カウンセラー、専門ではない医師（小児科医、小児外科医、放射線診断医、整形外科医など）、倫理学者、患者会代表者など多職種からなる研究班員（研究分担者および研究協力者）26 名による投票により</p>
--	--	--	---	--	---

					<p>判定した。投票数は 23 であった。なお、ガイドライン作成委員会、および、文献レビュー委員会の委員は投票者から除外した。推奨の度合いについてはエキスパートオピニオンを採用したことからこれを特定せず、投票から算出した合意率を記載することとした。</p> <p>CQ1-6 の推奨の文末に合意率を追記：</p> <p>CQ1 推奨：（合意率 96%, 22/23）</p> <p>CQ2 推奨：（合意率 96%, 22/23）</p> <p>CQ3 推奨：（合意率 91%, 21/23）</p> <p>CQ4 推奨：（合意率 96%, 22/23）</p> <p>CQ5 推奨：（合意率 100%, 23/23）</p> <p>CQ6 推奨：（合意率 100%, 23/23）</p>
--	--	--	--	--	--

JSHT-2.11	CQ1 について: question と推奨が解離しています。Chompret 基準は有用か?と問うているのに、推奨は「実施することを推奨する」とあります。CQ は推奨を変更すべき。私なら、CQ を「Li-Fraumeni 症候群を疑字場合、TP53 遺伝学的検査を行うべきか。」	訂正	CQ と推奨に解離があり、修正が必要である。しかし、合意形成後であり、大幅な修正は困難であり、微修正にて対応が必要と判断する。	p11 の CQ1 の推奨: 推奨: <u>Chompret 基準は有用であるが、本基準のみにとらわれることなく、LFS を疑った場合は TP53 遺伝学的検査^注を実施することを推奨する。</u>	p11 の CQ1 の推奨を下記に訂正: 推奨: <u>Chompret 基準により多くの TP53 病的バリエント保持者を検出することが可能であり有用であるが、本基準を満たさない LFS 患者も少なくはないため、LFS を疑う基準として本基準のみにとらわれる必要はない。</u>
JSHT-2.12	CQ 3～6 全般について: 例えば「放射線照射は回避すべきか?」は「TP53 バリエント保持者に対する放射線照射は回避すべきか?」などのように、	訂正	CQ はそれだけで自立した文面であるべきであり、修正が必要である。	p12: CQ3) 放射線照射は回避すべきか? p12: CQ4) がんサーベイランスを実行すべきか? p13: CQ6) サーベイランスの	p12: CQ3) <u>TP53 病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射は回避すべきか?</u> p12: CQ4) <u>TP53 病的バリエント保持者にはがんサーベイ</u>

	CQ はそれだけで自立した文面であるべきです（ガイドラインの CQ はそうすることが推奨されているはず）。			開始時期は？	ランスを実行すべきか？ p13: CQ6) <u>TP53病的バリエーション保持者に対するがんサーベイランスの開始時期は？</u>
JSHT-3.1	治療と診断をまとめて議論するのはよろしくない	訂正	治療と診断について、可能な限り分類して記載する必要がある。	p12: CQ3) 放射線照射は回避すべきか？	p12: CQ3) <u>TP53病的バリエーション保持者に対する放射線被ばく・照射は回避すべきか？</u>
JSHT-3.2	診断目的で放射線を用いる場合には、照射ではなく「被ばく」または「被曝」とすべきである	訂正	放射線を用いた検査についての表記を被ばく、治療についての表記を放射線照射に分けて記載する必要がある。	推奨: <u>TP53病的バリエーション保持者に対する放射線照射により二次がんが増加するという疫学上の報告は限定的である。</u> しかし、理論上がん発症を誘発する可能性があり、他に選択肢がある場合は放射線照射を回避することが望ましい。	推奨: <u>TP53病的バリエーション保持者に対する放射線被ばく・照射により二次がんが増加するという疫学上の報告は限定的である。</u> しかし、理論上がん発症を誘発する可能性があり、他に選択肢がある場合は放射線照射を回避することが望ましい（合意率 91%, 21/23）。
JSHT-3.3	「他に選択肢がある場合は回避」とされていますが、日常診療では他に選択肢がないことも多く、「リスク・ベネフィットバランスについて検討した上で照射することも許容される」という文言があるほうがよい（特に転移・再発患者の緩和照射などはベネフィットが優先されるので）	訂正	放射線の回避の記載方法については、推奨作成の段階でも多くの議論があった箇所であり、文言の訂正が必要である。	解説: <u>TP53はDNA損傷をもたらす細胞ストレスなどに反応して誘導される。TP53は「ゲノムの守護神」と呼ばれ、DNA修復、細胞分化・増殖の停止、細胞の老化、細胞死など</u>	解説: <u>TP53はDNA損傷をもたらす細胞ストレスなどに反応して誘導される。TP53は「ゲノムの守護神」と呼ばれ、</u>

				<p>を誘導する経路の中心に位置する⁹⁵。従って、理論上 <i>TP53</i> の活性が減弱・消失した細胞ではこれらの経路が不全状態に陥入り、細胞のがん化を誘導するものと示唆されている。<i>TP53</i>病的バリエント保持者に対する放射線照射が二次がんを誘発するといった報告は限られているが、CT、PET-CT など画像検査で用いる放射線照射も含めて、可能な限り回避することが推奨されている⁶。</p>	<p>DNA 修復、細胞分化・増殖の停止、細胞の老化、細胞死などを誘導する経路の中心に位置する⁹⁵。従って、理論上 <i>TP53</i> の活性が減弱・消失した細胞ではこれらの経路が不全状態に陥入り、細胞のがん化を誘導するものと示唆されている。<i>TP53</i>病的バリエント保持者に対する放射線被ばく・照射が二次がんを誘発するといった報告は限られているが、CT、PET-CT など画像検査で用いる放射線被ばくや、治療のための放射線照射は、可能な限り回避することが推奨されている⁶。しかし、日常診療においては、他に選択肢がないことも多く、リスク・ベネフィットバランスについて検討した上で照射が行われることは許容される。</p>
--	--	--	--	--	--

JSHT-4	NCCN ガイドライン に言及されていない点ですが、小児がんを対象としているのであれば NCCN ガイドライン に特に言及する必要はないのでしょうかと思考しております。	追記	NCCN ガイドラインに関する言及が必要である。		p7 の 1.6.1 の 11 行目: 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいても、同様のがんサーベイランスを行うことが記載されている (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Ver 1. 2020 – December 4, 2019 (NCCN のサイトからダウンロード可能))。
--------	--	----	--------------------------	--	--