

## 特集：当院におけるがん診療の現在地—当院が生き残るためには

## がんゲノム医療

## Cancer genomic medicine

中川 悟 塩路 和彦 三富 亜希  
八木 幹夫 古寺 大介

Satoru NAKAGAWA, Kazuhiko SHIOJI, Aki MITOMI, Mikio YAGI, Daisuke KODERA

## 要 旨

がんゲノム医療とは、癌の遺伝子情報に基づく個別化治療の1つであり、がん遺伝子パネル検査を用いて個々の患者における癌の遺伝子変化を明らかにして、その変化に応じた最適な治療を提案することを目的としている。当院では、2020年3月よりがん遺伝子パネル検査を開始し、2023年5月までに220例実施している。臓器別では結腸・直腸が75例と最も多く、ついで膵臓45例であった。エキスパートパネルにて、推奨される治療が見つかった患者は39例（治療推奨率 17.7%）であり、保険適応のある薬剤が15例、治験・臨床試験が24例であった。この39例において、推奨治療が実施されたのは15例であり、保険適応の薬剤が12例、治験・臨床試験が3例であった（治療到達率 6.8%）。また、二次的所見が見つかった患者は27例（12.3%）であり、遺伝カウンセリングを希望された患者は7名であった。がんゲノム医療において治療到達率を向上させることが、今後の課題である。

## はじめに

がんゲノム医療とは、癌の遺伝子情報に基づく個別化治療の1つである。がんゲノム医療では、次世代シーケンサーによる「がん遺伝子パネル検査」を用いて個々の患者における癌の遺伝子変化を明らかにして、その変化に応じた最適な治療を提案することを目的としている。本邦においては、2019年6月に組織検体を用いるがん遺伝子パネル検査であるFoundationOne® CDx (F1 CDx) とOncoGuide™ NCC オンコパネル (OP) が「包括的がんゲノムプロファイリング (Comprehensive genomic profiling (CGP)) 検査」として保険収載された。さらに2021年8月には血液検体を用いたFoundationOne® Liquid CDx (F1 Liquid CDx) がCGP検査として保険収載された。2023年7月24日にはガーダントヘルスジャパン株式会社の血液を検体とするGuardant360 CDx がん遺伝子パネルが、更に8月1日にはコニカミノルタ株式会社のGenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムが保険承認され、現在5つのパネル検査が保険診療にて実施可能となった。

CGP検査は厚生労働省に指定された「がんゲノム医療中核拠点病院」, 「がんゲノム拠点病院」もしくはこれらに指定された「がんゲノム医療連携病院」にて実施している<sup>1)</sup>。保険診療上、CGP検査の適応は「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）であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能から、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」である<sup>2)</sup>。

がんゲノム医療において、多職種による専門会議である「エキスパートパネル (EP)」が重要な位置を占めている。EPでは、癌の遺伝子の変化に基づく推奨治療および遺伝性腫瘍に関連する遺伝子変化（二次的所見）についての議論がなされる。当院はがんゲノム医療拠点病院である新潟大学医歯学総合病院で開催されるEPに参加し、がん遺伝子パネル検査の結果について検討している。小児のがん遺伝子パネル検査については国立生育医療研究センターのEPに参加している。新潟県では、当院の他に新

令和5年5月現在 220例

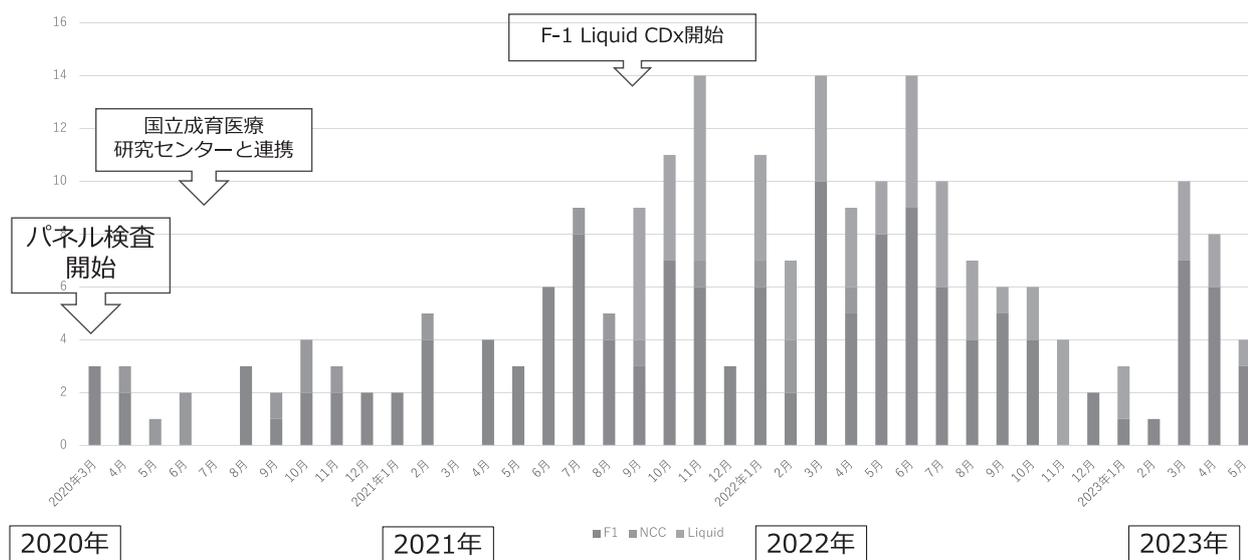


図1 実施件数

令和5年5月現在 220例

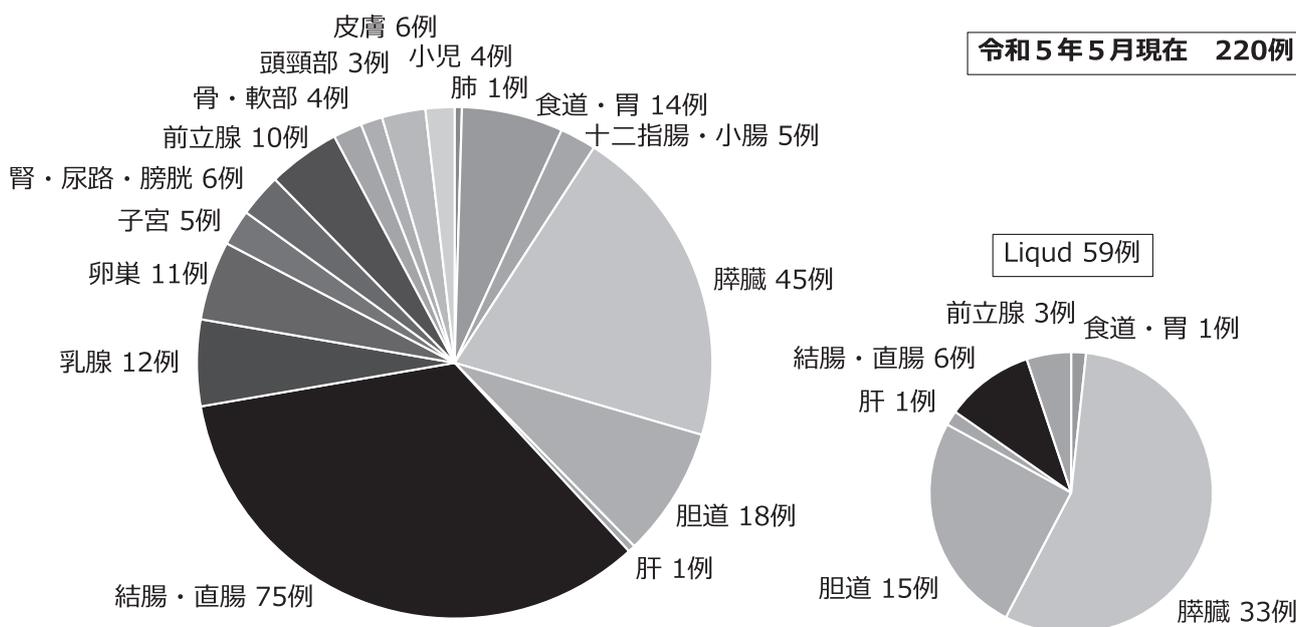


図2 臓器別実施件数

潟市民病院と長岡赤十字病院ががんゲノム医療拠点病院として指定されており、新潟県におけるがんゲノム医療を担っている。今回、当院でのがん遺伝子パネル検査の現状について紹介する。

### がん遺伝子パネル検査について

がんゲノム医療において、がん遺伝子パネル検査が“どの患者に適応”となり、“いつ実施すればいいのか”が、臨床の現場では大きな問題である。保険診療上では、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了と

なった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断したがん患者に対して実施する場合に算定できるとなっている。日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会作成の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（改訂第2.1版）」<sup>3)</sup>では以下の内容が推奨されている。

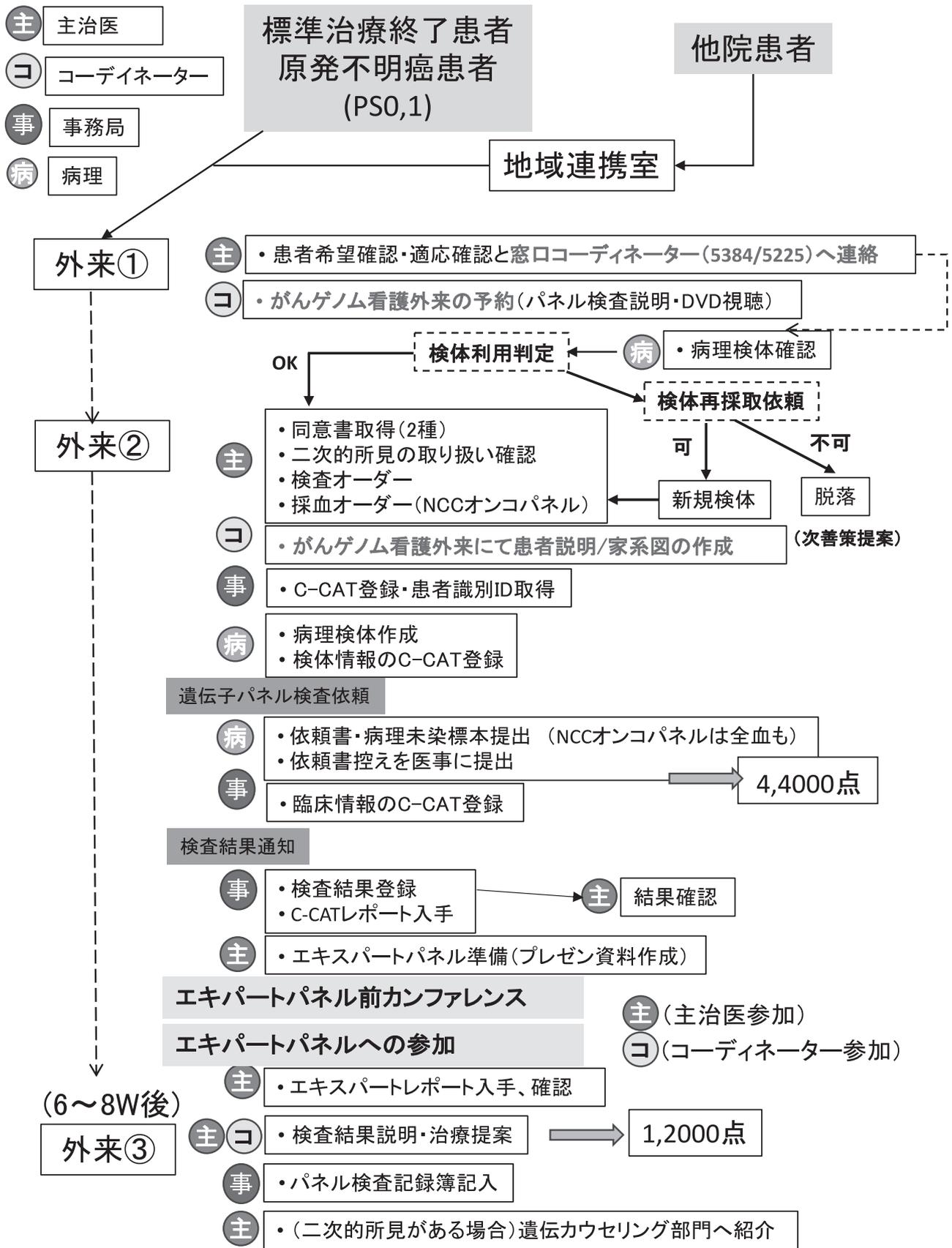
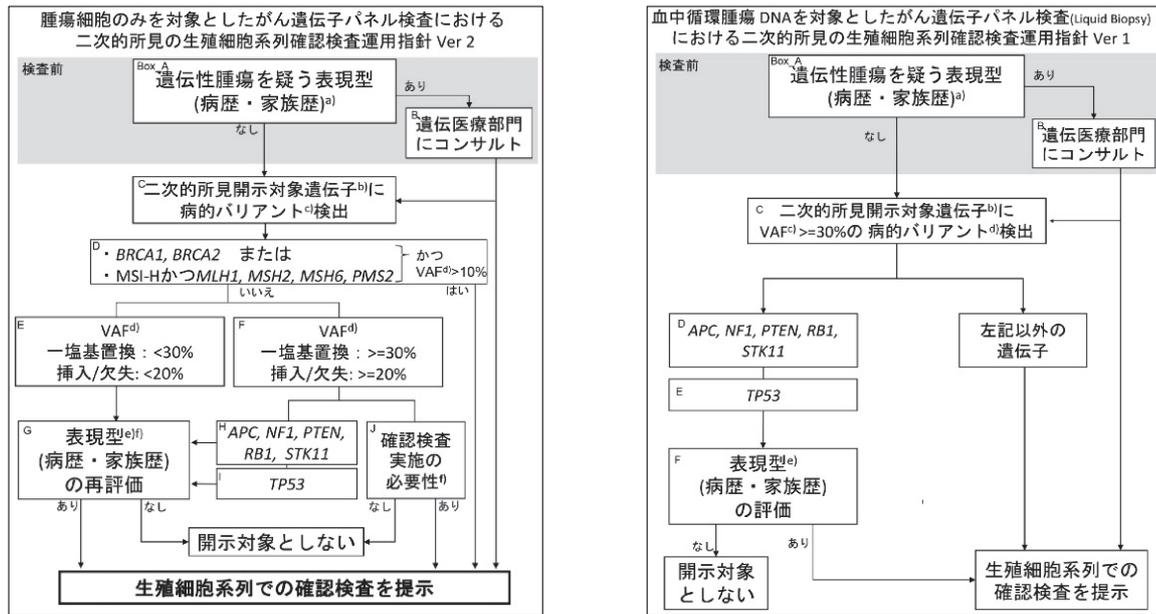


図3 パネル検査フローチャート.R5年度



がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0 20210816版より抜粋

図 4 二次的所見への対応

### 「CQ 5 がんゲノムプロファイリング検査はどのような患者に行うべきか」

どのような患者について行うべきかについては明らかではない。今後の検討課題である。がんゲノムプロファイリングの後に考慮される治療は治験等の試験的な薬物療法が主に想定される。それ以外の適応外使用が考慮される場合も含め、検査後の全身状態及び臓器機能が薬物療法に耐えられることを予想した患者選択を行うべきである。(エビデンスレベル：低)

### 「CQ 6 がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか」

治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。(エビデンスレベル：低)

結局は、明確な基準があるわけではなく「いつ」、「どの患者に本検査を行うか」は、患者の状態、そのがん種、コンパニオン診断の結果、臨床試験の有無などを考慮し、総合的に判断する必要がある。

### がん遺伝子パネル検査の実施状況

当院では、2020年3月よりF1 CDxとOPによる組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査を開始し、2021年9月には血液検体を用いたF1 Liquid CDxを

追加し検査を行なっている。2023年5月までに計220例実施しており、F1 Liquid CDxを追加してから、検査例数はより増加している(図1)。また、臓器別の検査実施状況では、結腸・直腸が64例と最も多く、ついで膵臓45例であった(図2)。F1 Liquid CDxの内訳では、膵臓33例、胆道15例と容易に組織検体が採取できないがん種が実施されていた。

当院における「検査フローチャート」を図3に示すが、患者に結果を説明するまでには多くの作業が必要となる。EP前に新潟大学腫瘍内科の専門医による事前カンファレンスを開催している。このカンファレンスでは、検査結果の基本的な事柄からより発展した内容についてご教授頂いている。パネル検査をよく理解する上では、非常に有益なカンファレンスになっている。

### エキスパートパネル (EP) について

当院は「がんゲノム医療拠点病院」である新潟大学医歯学総合病院より「がんゲノム医療拠点病院」として指定を受けており、新潟大学医歯学総合病院で毎週木曜日の16時に開催されるEPにWebにて参加している。EPではがん遺伝子パネル検査にて検出された遺伝子変異に基づき「治療推奨」と「二次的所見」について議論が行われる。

### 「治療推奨」

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

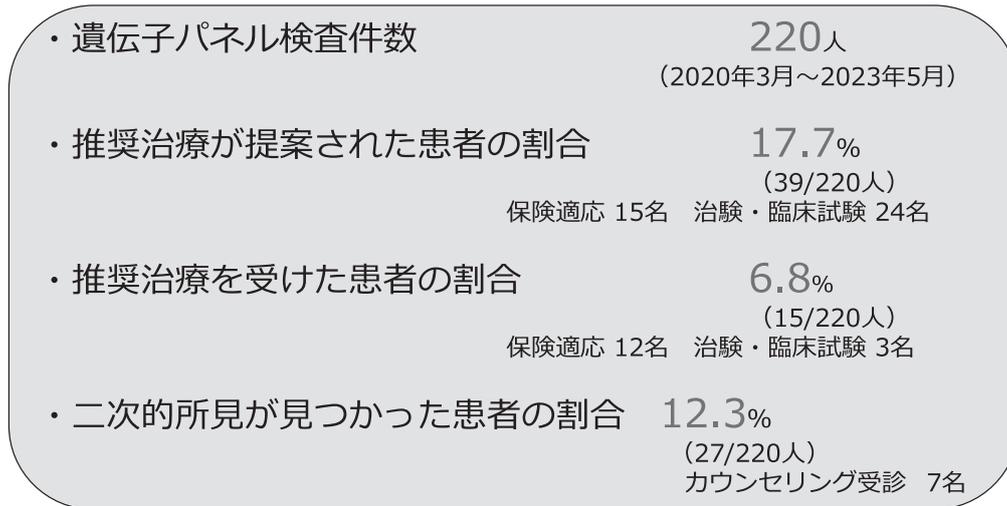


図5 EP後結果

Therapeutics : C-CAT) から提供されるC-CAT結果報告書と日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会作成の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (改訂第2.1版)」を参考にEPにて議論を行なっている<sup>3)</sup>。

### 「二次的所見」

日本医療研究開発機構 (AMED) 研究「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班 (AMED小杉班) : 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 : がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版) および日本医療研究開発機構 (AMED) 研究「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班 (AMED小杉班) : 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2 : 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針 (改定版) を参考に議論している (図4)<sup>4, 5)</sup>。

EPにて推奨される治療選択の原則は、当該がん種で国内承認薬がある場合は保険適応内の薬剤を選択する。保険適応の薬剤がない場合は、遺伝子変異に応じた臨床試験および治験が推奨され、臨床試験や治験がない場合には患者申出療養が推奨される。

EPにて、推奨される治療が見つかった患者は39例 (治療推奨率17.7%) であり、保険適応のある薬剤が15例、治験・臨床試験が24例であった (図5)。保険適応のある薬剤の内訳は、ペムブロリズマム8例 (MSI-High 6例, TMB-High 2例), オラパリブ5例, その他2例であった。この39例において、推奨治療が実施されたのは15例であり、保険適応の薬剤が12例、治験・臨床試験が3例であった (治療到

達率6.8%)。治験・臨床試験で推奨治療された患者において実施されない要因としては、多くの治験・臨床試験が国立がん研究センターを中心とした首都圏で実施されていることより、身体的な病状やCOVID-19の蔓延などにより遠隔地での治療を希望しないケースが多かった。また、二次的所見が見つかった患者は27例 (12.3%) であり、遺伝カウンセリングを希望され受診された患者は7名であった。

全国においては、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) によると、本邦で実施された30822症例のがん遺伝子パネル検査の集計の結果、治療到達率は9.4%であった<sup>6)</sup>。また、二次的所見として開示すべき遺伝子変化は10~14%と報告されている<sup>7, 8)</sup>。

### がん遺伝子パネル検査の今後

本検査の課題は、推奨される治療がまだまだ2割以下であり、さらに推奨治療が実施される割合が低いことである。当院でも治療到達率は6.8% (15例) であり、実施された治療も保険適応のある薬剤が12例であった。推奨される治験・臨床試験が首都圏などで実施されているため、遠隔地での治療を希望されないケースが多く見られた。また、病状の悪化により推奨治療が受けられないケースもあるため、がん遺伝子パネル検査の出検タイミングも問題である。

国立がん研究センター中央病院にて、遺伝子パネル検査をもっと早いタイミングで実施する研究が先進医療Bとして実施された。この研究は、抗がん剤による治療の開始時にがん関連遺伝子を網羅的に調べ、抗がん剤の選択に利用するというものであった。2020年6月より2022年3月まで実施され、現在

は追跡調査中とのことである。今後、がん遺伝子パネル検査の出検のタイミングが治療の早い段階で認められることを期待したい。

がん遺伝子パネル検査の保険診療が開始となった2019年6月以降に特定の遺伝子変異に対する薬剤が多くの癌種で薬事承認を得ている。BRCA1/2変異を有する膵癌および前立腺癌に対するオラパリブやHER2増幅を有する唾液腺癌および大腸癌に対するトラスツズマブなどが例として挙げられる。しかしながら、治療の対象となる遺伝子変異および原因遺伝子に対する薬剤はまだまだ十分でないのが現状である。開発および治験などに時間を要するのは仕方ないと思うが、治療到達率を少しでも改善させる必要がある。また、推奨される治験・臨床試験が首都圏を中心に実施されており、当県のような地方では参加するには少しハードルが高い状況である。当県にいても参加できるような体制の構築も必要である。

令和4年6月7日に「経済財政運営と改革の基本方針2022」が閣議決定されている<sup>9)</sup>。その中に「全ゲノム解析等実行計画の推進」についての記載があり、「がん・難病に係る創薬推進等のため、臨床情報と全ゲノム解析の結果等の情報を連携させ搭載する情報基盤を構築し、その利活用に係る環境を早急に整備する」となっている。がん遺伝子パネル検査はあらかじめ決まった遺伝子を検査するものであったが、今後は全ゲノムを対象とした全ゲノム解析へと移行していくことが予想される。がんゲノム医療はより高度な内容となり、治療のみでなく、「がんの予防」や「がんの早期発見・診断法」などにも応用されていくものと考えられる。この全ゲノム解析

への対応も今後の重要な課題となっていくものと思われる。

## 文 献

- 1) 関東信越厚生局. 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. p105-106. 2022. [2023-9-14閲覧] <https://kouiseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/index.html>
- 2) 社会保険研究所. がんゲノムプロファイリング検査について: 医科点数表の解釈 第42版. p454-456. 2022.
- 3) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン改訂第2.1版. 2020.
- 4) 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班 (AMED小杉班). 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: がん遺伝子パネル検査を中心に改定第2版. 2019.
- 5) 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班 (AMED小杉班). 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2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針改定版. 2019.
- 6) 国立がん研究センター. がんゲノム情報管理センター (C-CAT): C-CAT登録状況. 2023. [2023-9-14閲覧] <https://www.ncc.go.jp/jp/about/pamphlet/index.html>
- 7) Kikuchi J, Ohhara Y, Takada K, et al. Clinical significance of comprehensive genomic profiling tests covered by public insurance in patients with advanced solid cancers in Hokkaido, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 51 (5): 753-761. 2021.
- 8) Okazawa-Sakai M, Yamamoto Y, et al. Handling of Germline Findings in Clinical Comprehensive Cancer Genomic Profiling. *Acta Med Okayama*. 76 (6): 673-678. 2022.
- 9) 厚生労働省. 厚生科学審議会科学技術部会全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会資料. 2023. [2023-9-14閲覧] [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei\\_467561\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_467561_00004.html)