

特集

がんゲノム医療アップデート

井本逸勢*

はじめに

本邦におけるがん診療に関わる体制整備は、がん対策基本法および、がん対策推進基本計画に基づいて進められ、その施策は、全国どこでも標準治療が受けられることを念頭に置く「均てん化」を中心にしたものであった。しかし、本特集で取り上げられるゲノム医療は高い専門性が必要であることから、均てん化にはなじまない可能性があり、がん診療への導入にあたっては、2017年3月からの厚生労働省の「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」で議論された¹⁾。その結果、全国レベルでの一定の質を担保した包括的がんゲノムプロファイリング能をもつがん遺伝子パネル検査 (comprehensive cancer genome profiling : CGP) の実施と、その結果に基づいた医療提供、ならびにその効果に関する情報集積のエコシステム構築と、国民皆保険制度の下で実現されるべきとする、がんゲノム医療の提供体制のあり方が定められた。

2018年2月に、がんゲノム医療中核拠点病院(以下、中核病院と略す) 11 機関が、3月には、がんゲノム医療連携病院(以下、連携病院と略す) 100 機関がCGP 実施機関として指定された²⁾。その後、

がんゲノム情報の管理および利活用促進のためのがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT) の開設と共に、2019年6月に後述する2種類のCGPが保険収載され、本格的にがんゲノム医療が開始されるに至った。2019年9月には34機関が、がんゲノム医療拠点病院(以下、拠点病院と略す)に新たに指定された。その後の指定見直しを受け、2020年4月からは、12中核病院、33拠点病院、161連携病院の全206医療機関において、保険医療でのCGPが全国で提供されている。また、C-CATへのデータ集積、蓄積と利活用による、がん診療の改善と新規診断・治療法開発の推進に加え、将来的ながん克服を目指した全ゲノム解析研究と治療開発を進めるために、がんと難病を対象に「全ゲノム解析等実行計画」³⁾が開始されている。

本稿では、国内におけるがんゲノム医療の現状と課題を概説する。

I. 保険収載された2種類のCGPとその適応

現在、中外製薬のFoundationOne[®] CDxがんゲノムプロファイル(以下、FICDxと略す)とシスメックス社のOncoGuide[™] NCCオンコパネルシステム(以下、NCCOと略す)の2種類がCGPとして保険収載されている(表1)。FICDxは、検体として手術や生検標本から得られた腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本のみを用い(T-only)、324遺伝子を検出対象とする。

— Key words —
がんゲノム医療, がんゲノムプロファイリング検査,
エキスパートパネル, Germline findings

* Issei Imoto : 元・愛知県がんセンターリスク評価センター/
愛知県がんセンターがんゲノム医療センター/
愛知県がんセンター研究所分子遺伝学分野
現・愛知県がんセンター研究所

表 1 2種類のがんゲノムプロファイリング検査(CGP) (2020年12月13日現在)

項目	FoundationOne [®] CDx がんゲノムプロファイル	OncoGuide [™] NCC オンコパネルシステム
必要な検体	腫瘍組織 (FFPE) のみ (T-only)	腫瘍組織 (FFPE)・血液 (2mL) (T/N-paired)
パネルサイズ	検査対象遺伝子数	114
	検査対象融合遺伝子数	12
	ACMG59 遺伝子数 ⁵⁾	13
Microsatellite instability (MSI)	解析可能 (コンパニオン診断の承認なし)	—
Tumor mutational burden (TMB)	解析可能	解析可能
生殖細胞系列バリエーションの検出	なし	あり (16 遺伝子のみ参考情報として 示される)
候補薬剤・治験情報の返却	あり	なし
Turnaround time (TAT)	約 14 日間	20 営業日
必要な腫瘍組織サイズ	25 mm ² 以上または 1 mm ³ 以上・4～5 μm 厚 10 枚	16 mm ² 以上・10 μm 厚 5 枚
必要な腫瘍細胞含有比率	20% 以上 (>30% を推奨)	20% 以上

ACMG59 遺伝子：米国遺伝医学会 (American College of Medical Genetics and Genomics : ACMG) が、「診療上の全ゲノム解析により発見される偶発的／二次的所見のうち、予防法や治療法があり疾患との関連が明らかな変異を積極的に医師に報告すべき 24 疾患 56 遺伝子」のミニマムリストを 2013 年に公表した (ACMG56 遺伝子)。2014 年に「検査前に患者が自発的に偶発的／二次的所見の情報を受け取らない選択ができる」とするアップデートが行われ、2016 年には 27 疾患 59 遺伝子からなる v2.0 にリストが更新された (ACMG59 遺伝子)。

(各検査会社の資料をもとに筆者作成)

一方、NCCO は、腫瘍 FFPE 標本に加えて対照検体として正常細胞 (末梢血リンパ球) も用い (T/N-paired)、114 遺伝子を検出対象とする。いずれも、対象遺伝子の配列 (塩基置換や短い挿入・欠失)、コピー数異常 (増幅、欠失)、再構成・融合を検出できる以外に、腫瘍変異頻度 (tumor mutation burden : TMB) を算出できる。さらに F1CDx では、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) や卵巣がんでの loss of heterozygosity (LOH) スコアの評価結果も報告される。

MSI-High や TMB 高値は、免疫チェックポイント阻害薬の臓器横断的な効果予測バイオマーカーとして治療薬選択に有用な情報となり得る。LOH スコアも、相同組換え能欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) の指標の一部として、治療薬選択に有用な情報となり得る。必要な検体量や腫瘍細胞割合は、F1CDx のほうが

NCCO に比べて多くなる。治療選択に関してエビデンスレベルの高い遺伝子の変異検出能に大きな差はないが、一部の遺伝子に関しては一方でのみ検出可能であるため、期待する情報、FFPE 検体の状態などにより使い分けが行われる。

保険診療での CGP の適応は、① 標準的な治療が確立されていない希少がんや原発不明がんの患者、または局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了 (見込みを含む) となった固形がん患者で、② 関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態や臓器機能等から、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となっており、患者 1 人につき 1 回のみ実施可能である。

標準治療のある進行がんでは、ガイドラインで各がん種に示されている「標準治療」があっても、個々の患者でさまざまな要因により変わり得る。このため標準治療終了の判断は主治医に委ねられ、

判断が難しい場合がしばしばある。また標準治療がない症例が原則適応ということは、CGPの結果に基づく治療の提案は、ほとんどが治験での未承認薬使用や既承認薬の適応外使用など、研究的なものになることを示唆しており、全身状態の評価は検査時でなく、治験参加時を予測して、turnaround time (TAT)を考慮して行う必要がある。

また現在の制度では、NCCOやFICDxをCGPとして行う場合、保険点数の算定は、検査会社に出検した時点で8,000点、返却された解析結果に関し、中核病院・拠点病院で開催されるエキスパートパネル(EP)で討議した上で、患者に治療方針等について文書を用いて説明を行った時点で48,000点が算定可能となる。医療機関としては、検査の費用が高額で、かつ48,000点の保険算定前に請求されることから、何らかの理由で結果説明を実施できなければ負担が大きくなる。このため全身状態の評価は、医療機関が検査のコストを確実に回収するためにも不可欠である。

II. がんゲノム医療推進におけるC-CATの重要性

C-CATは、本邦のがんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための機関として、国立がん研究センター内に設置された。検査を提出する指定医療機関は、検査に際して患者の同意が得られれば、C-CATがんゲノム情報レポジトリに患者基本情報、検体情報、症例サマリー関連情報(患者背景、がん種、院内がん登録、化学療法、有害事象等)、全臨床情報(化学療法、有害事象、転機等)を必要時に入力する必要がある。

C-CATがんゲノム情報レポジトリには、検査会社からCGPの結果も提供され、がんゲノム医療の実施と研究利用のためのマスターデータベース構築が行われる。この情報から、C-CAT登録同意が得られた患者に関しては、症例ごとに知識データベース(Cancer Knowledge Database: CKDB)に基づいたC-CAT調査結果(レポート)が作成され、EPに提供される。CKDBには、臨床試験・治験を総合的に参照可能なシステムが構築

されており、定期的なアップデートが行われている(2020年10月現在は月1回程度とされる)。レポートには、遺伝子変異と対応する候補薬剤についてのエビデンスレベル、薬剤到達性、候補となる臨床試験情報が記載されており、これらの情報を含まないNCCOのレポートを補完する役割がある。

C-CATには、レポジトリに収集した臨床情報と紐づけられた、がんゲノム情報に関する日本人のreal world data (RWD)の集約だけでなく、データの一次・二次利活用の促進による医療の発展への貢献も求められている。一次利活用では、「診療検索ポータル」(2020年9月30日開始)を通じて、がんゲノム医療を実施する医療機関とデータを共有し、実際のがん診療に利用する。二次利活用では、二次利活用ポリシーに従い、「利活用検索ポータル」、「利活用クラウド」(2021年度以降開始を予定)を通じて、RWDを用いた新たな医学的知見の創出や、新規バイオマーカー・革新的医薬品開発の推進を目標にしている。

III. CGPの実施におけるEPの役割

前述したように、保険収載されたCGPを実施した場合は、保険点数の算定のために全例がEPでの検討を経た上で、患者に治療方針等について文書を用いて説明することが求められている。

EPを開催できるのは、中核病院、拠点病院に限られ、連携病院はいずれかの中核病院、拠点病院のEPでの検討に参加する。161の連携病院のうち119機関(74%)が中核病院と連携し、一方で連携病院をもたない拠点病院が14機関ある。拠点病院には、がんの症例数が多い地域のがんセンターなど、単独での検査実施数が中核病院を上回る医療機関が含まれるため、検査数の均てん化としては機能しているとも言える。またEPの実施は、安全性を担保したWeb会議形式で可能であり、検査結果や臨床情報等は、C-CATが管理するクラウド(C-CAT共有フォルダ)等を通じて共有可能であるため、医療機関同士の距離は実務上問題にならない。しかし、検査後の患者の治療へのアクセスなどを考えると、より地域性を考慮した連

携体制に再編することもひとつの選択肢であろう。

EP では、がん薬物療法・病理学・遺伝医学に関する専門的な知識および技能を有する医師、遺伝カウンセリング技術を有する者、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、担当医等多領域の専門家が集まって、検査結果の医学的解釈と臨床的意義づけから、主治医に推奨する治療方針を検討する²⁾。EP では、検体およびデータの品質を確認した後に、各遺伝子変異に対する生物学的意義づけ・具体的な候補薬と、そのエビデンスレベル・アクセス可能性・優先的推奨薬剤の検討を行う⁴⁾。また、生殖細胞系列遺伝子変異を認めた(または疑われた)場合には、関連するガイドライン・ガイダンス・提言に従った意義づけと対応を検討する(後述)⁴⁾。EP での議論内容が記載された EP レポート作成、または診療録への記載は、あくまで担当医への報告を目的とし、患者への開示は医療機関ごとに定めた方法に基づいて行う。

IV. 生殖細胞系列の病的バリエーションへの対応

NCCO は、腫瘍細胞の体細胞バリエーションと正常細胞由来の生殖細胞系列バリエーションとを別に評価可能で、遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病的バリエーションが検出されれば、ACMG59 遺伝子⁵⁾中の 13 遺伝子を含む 16 遺伝子に関しては報告書に記載され、確定診断につながり得る(germline pathogenic variant: GPV)。ただし、生殖細胞系列の変異検出に特化した遺伝学的検査ではないため、陽性所見が報告されなかった場合でも偽陰性があり得ることから、報告対象遺伝子に変異がないとは言えないことに留意する。

一方で、腫瘍組織のみを解析する T-only の FICDx は、病的バリエーションが遺伝性腫瘍の原因遺伝子に検出された場合には、生殖細胞系列のバリエーションである可能性(presumable germline pathogenic variants: PGPV)までしか言えない。このため、必要に応じて確定診断のための遺伝学的検査の提案を考慮する必要がある。ただし、この場合の確認検査は自費診療となるため、CGP

受検を契機にした遺伝性腫瘍診療の壁になり得る。

GPV や PGPV は、検査実施のときにあらかじめ想定されているものの、目的外の二次的所見と呼ばれてきた。しかし、生殖細胞系列の病的バリエーションを治療標的とする薬剤が登場し、病的バリエーションが確定されれば、この薬剤の選択に寄与するようになったこと、遺伝性腫瘍が診断されれば、本人や血縁者の健康リスクや生命リスクに対する予防介入につながり得ることなどから、これらはもはや二次的とは言えない。このため、医学的有用性の有無に関わらず、CGP における germline findings と呼ばれるようになっている。

CGP における GPV や PGPV の開示および生殖細胞系列由来であることの確認検査の提案をすべきかどうかの判断は、現時点では日本医療研究開発機構(AMED)小杉班の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言(改訂第 2 版)」^{6, 7)}を参考に行われている。今後、ゲノム解析が全エクソン(エクソーム)や全ゲノムに移行していく可能性を考慮すると、いまのうちから遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患に対応できる準備が必要である。がんの専門家だけで、がんゲノム医療を行っていくこと自体が困難になることも想定される。

V. CGP の臨床的有用性における課題と対応

現在の保険適用の条件で実施される CGP では、結果が実際の治療に結びつく患者は多くないことが課題としてあげられている。2019 年 11 月の厚生労働省による調査では、保険承認後 2019 年 10 月末までの 5 カ月間に、全国の医療機関において保険診療下で CGP を受けた 805 例中 88 症例(10.9%)が治療に結びついたと報告されている⁸⁾。この治療到達率は国立がん研究センターで行われた先行研究でも同程度で⁹⁾、欧米と比べても著しく低いわけではない¹⁰⁾。治療に結びつく患者の割合を上げるためには、現在、国立がん研究センターにおいて検討されている先進医療(Upfront NCC オンコパネル)のような、手術不能進行固形がん患者での初回治療前からの CGP 実施、RNA シーケンスや全ゲノムシーケンスを用いた CGP

で見逃されている融合遺伝子の検出，リキッドバイオプシーの保険収載など，検査の改善やその適応拡大に加え，新規薬剤の開発推進，さらなる医師主導治験・患者申出療養の実施といった出口戦略の拡充が必要である。

おわりに

2019年6月より本邦で保険診療として提供された，CGPで得られるバリエーションの病原性やエビデンスレベルは固定されたものではなく，その医学的解釈も臨床の有用性も変化する。得られる情報も検体や検査の技術革新で変化していく。このため，EPでは常に最新の情報を参照して検討が行われる必要があるが，医療機関によってEPが推奨する治療やgermline findingsに対する対応は差が生じる。リキッドバイオプシーによるCGPの薬事承認・保険収載も近いとされ，さらに全ゲノム解析の臨床実装が現実のものとなれば，これらに対応できるよう，がんやがんゲノム以外の領域の専門家もEPに必要な可能性がある。CGPを用いたがんゲノム医療は発展途上にあり課題も多いが，一方で保険医療として開始され，全国に広く浸透し，使いこなせる医師も増えていると考えられる。今後は抽出された課題をもとに，制度設計や体制の見直し，教育の推進を図り，より患者に利益をもたらすことができるがん医療として最適化されていくことが期待される。

利益相反

本論文に関して，筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 厚生労働省：がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書(平成29年6月27日) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000169236.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 2) 厚生労働省：がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(平成29年12月25日，令和元年7月19日改正) http://www.toyama.med.or.jp/wp/wp-content/uploads/2019/08/osirase_iryoukikan_2019ken2_61.pdf. 2020年12月13日閲覧
- 3) 厚生労働省：全ゲノム解析等実行計画 第1版(令和元年12月20日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000579016.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 4) 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 第2.1版 <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 5) Kalia SS, et al : Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0) : a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017 ; **19** : 249-255.
- 6) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「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：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) . <https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 7) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「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：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 (Ver2.0_20191210) . <https://www.amed.go.jp/content/000056448.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 8) 厚生労働省：遺伝子パネル検査の実態把握調査の報告(第3回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議資料1-2) (令和元年12月5日) . <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000573712.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 9) Sunami K, 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** : 1480-1490.
- 10) Zehir A, et al : Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017 ; **23** : 703-713.