



## ABCプロジェクト/ミニセミナー⑱

### 知っておきたい乳がんのゲノム医療 ～転移性乳がんを中心に～ Zoom セミナー

- =====
- ・日時：2022年10月15日（土） 18時00分～19時00分
  - ・場所：Zoom WEB会議システム
  - ・講師：下井辰徳先生（国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 医長）
  - ・モデレーター：桜井なおみ氏（キャンサー・ソリューションズ株式会社）
- =====

近年、がんの治療において話題となっている「ゲノム医療」。今回は、国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科の下井辰徳先生に、転移性乳がん患者さんを対象にしたゲノム医療について、わかりやすく解説していただきます。がん遺伝子検査（コンパニオン検査・がん遺伝子プロファイリング検査）の解説、ゲノム医療が受けられる施設、検査を受けるタイミングや費用など、ご活用いただける内容となっております。

#### <主な内容>

- ・はじめに
- ・ゲノム検査とは
- ・治療の選択
- ・パネル検査とは
- ・現状と課題
- ・参加者からの質問

- ・はじめに

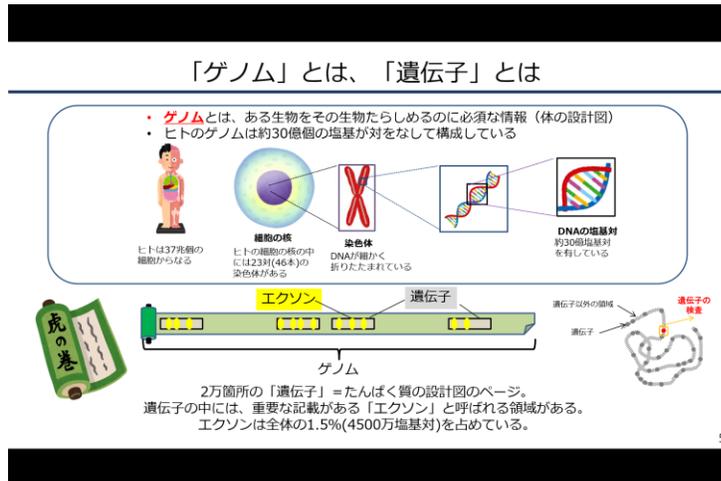
#### ■がんは遺伝子異常の蓄積で発生

遺伝子やゲノムというと、なにやら難しそうで訳がわからないと思うかもしれませんが、実際、さまざまな細かい違いがあるため、医療従事者でも理解しきれない点もあり、勉強を進めているところで。みなさんには言葉だけでも覚えてイメージしていただくため、最初に用語として説明します。

ゲノムは生物を形作るために必要な情報のことで、身体的设计図といわれています。人間の身体は37兆個もの細胞で作られており、その細胞1つひとつの核の中に46本（23対）の染色体があり、

その染色体は約 30 億個の塩基というものが対となって構成されています。この対になった塩基が DNA と呼ばれるものです。ゲノムは、門外不出の秘伝が書かれた“虎の巻”に例えられます。

巻物の全体がゲノムだとすると、そのなかに書籍で例えるなら重要なページが数ページあり、それらが身体を構成する基となるたんぱく質を作る設計図である遺伝子に当たります。重要なページには、さらに重要な個所がいくつかあり、それらがエクソンと呼ばれています。遺伝子とエクソンは、どちらもたんぱく質を作るための重要な情報です。



ゲノムは生物にとって重要な情報ですが、まったく変化しないわけではありません。ゲノム変化のパターンは大きく2つに分けられ、1つは生殖細胞系列のゲノム変化で、生まれ持った身体の違い・個体の違いに関係するものです。もう1つは体細胞系列のもので、病気などの異常として現れ、がんが発生した場合にはがんだけが持つゲノムの違い（がんゲノム異常）が見られます。

体細胞系列のゲノム異常は、生まれ持ったものではありません。がん発生を例にみると、もともと正常な細胞でも遺伝子に傷が入って、何かの異常をもった細胞に変化します。本来、異常が生じた細胞は取り除かれる（免疫）のですが、そこを逃れて（免疫からの逃避）蓄積したものが、がんとなります。遺伝子の傷は、がん発生の重要な要素の1つですが、近年では遺伝子以外の部分が、がんの発生・増殖・生存などに関わることもわかってきました。

ゲノム異常にも種類があり、巻物に例えることができます。さらに少し細かく説明すると、以下の通りです。

- ① 文字の羅列の中で1か所だけ文字が変わってしまうような“文字の乱丁”  
 =遺伝子変異（塩基レベル）⇒ 塩基置換変異（ミスセンス変異・ナンセンス変異など）／  
 フレームシフト変異／アミノ酸挿入・欠失変異（=ノンフレームシフト変異）
- ② 同じページが重なってしまう“重複”や、あるべきページが消えてしまう“抜け”  
 =コピー数異常（遺伝子レベル）⇒ 遺伝子増幅／遺伝子欠失
- ③ 何ページもまとめて他のページと組み変わってしまう“巻物同士の乱丁”  
 =構造異常（染色体レベル=遺伝子以外の部分も変化）⇒ 融合遺伝子

・ゲノム検査とは

## ■がんの増殖を断ち切るための検査

数年前から、ゲノム検査の結果を基に、投薬などの治療を決定することが行われてきました。ゲノム検査をすると、がんの特徴や遺伝子の異常がわかります。遺伝子異常を調べることは、抗がん剤などのお薬を選ぶのに役立っているのです。

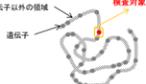
ゲノム検査にも種類があり、がんに関する1つの遺伝子に異常があるかどうかを調べるのが単一遺伝子検査。結果により、対応する治療薬が確立されており、遺伝子と治療薬が1対1で紐づいていることからコンパニオン検査とも呼ばれます。さまざまながんの種類で、保険適用となるものが20種類以上あります。

また最近、複数の遺伝子領域を100~500個まとめて調べられる一括検査が出てきました。がん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）です。1か所ずつ検査するより比較的、費用は安くなりますが、対応する薬物療法が確立されていないものも含まれており、保険適用となるのが3つ、先進医療を受けられるものが2つとなっています。

このほか、約2万か所もある遺伝子の領域すべてを検査していく全エクソン検査、それに加えて遺伝子以外の領域も同時にチェックする全ゲノム検査があります。全ゲノム検査は国家の一大プロジェクトとして、日本中で取り組まれています。現在、実際に臨床で使われているのは単一遺伝子検査・がん遺伝子パネル検査の2つとなります。

ゲノムの検査の種類

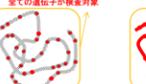
がんゲノム検査の種類	単一遺伝子検査 (コンパニオン検査)	がん遺伝子パネル検査 (がんゲノムプロファイリング検査)	全エクソン検査	全ゲノム検査
対象	・がんに関連する 1つの遺伝子	・がんに関連する 複数の遺伝子 ・(100~500箇)	・全ての遺伝子領域 ・(約2万か所)	・全てのゲノム領域 ・(全ての遺伝子 (約2万か所)と全ての 遺伝子以外の領域)
治療との 関連	・対応する治療薬が 確立している遺伝子	・対応している薬物療法が 確立していない遺伝子も 含む	・対応している薬物療法 が確立していない遺伝 子が大半を占める	・機能がわかっていない 領域が大半を占める
医療保険との 関係	・保険適用の 検査あり(20種以上)	・先進医療(2つ) ・保険適用(3つ)	・研究	・研究



遺伝子以外の領域  
遺伝子



検査対象



全ての遺伝子が検査対象



すべてのゲノムが検査対象

がんの発生に、どのくらいの数の遺伝子変異が起きているかを調べた研究があります。その数は、がんによって異なりますが、乳がんに関しては1検体あたり48個ほどとわかりました。そのなかでも特に要となる遺伝子異常があり、ドライバー遺伝子と呼ばれています。例えるなら、暴走族のような悪いドライバーのイメージでしょうか。このドライバー遺伝子は、発がん・がんの悪性化の引き金（直接的な原因）となるもので、どのようながんでも平均1~2個となっています。

唐突ですが、落語などで耳にする『風が吹くと桶屋が儲かる』という話があります。内容はビュービューと大風が吹くと、めぐりめぐって一見まったく関係ない桶屋が儲かるというもの。見方を変えると、この一連の流れをどこかで断ち切れれば、桶屋は儲からないと考えられます。

実は、最近の抗がん剤の考え方もこれに似ているのです。遺伝子も、それを基に作られるたんぱく質から身体が形成され、それぞれが機能するという流れの順番が決まっています。ドライバー遺伝子の異常によって、細胞増殖を促進するたんぱく質も増加することで、異常をもつ細胞が増殖してがん化します。そのため、ドライバー遺伝子の検査を行い、そこから作られるたんぱく質を抑えるお薬を

投与すれば、治療効果を得られるということが実証されています。この、がんのゲノム異常（特に遺伝子異常）を調べ、その結果から診断・予後予測（＝調子が良いか悪いかを推定）して、治療を行うことをがんゲノム医療といいます。本来、一連の流れすべてを指すのですが、現時点では検査からつながった治療（遺伝子情報に基づいた医薬品の投与）に限定し、ゲノム医療と呼んでいます。



#### ・治療の選択

### ■ 遺伝子異常から治療薬を選ぶ時代

まず、分子標的薬について説明します。

がんの増殖に関わるたんぱく質を阻害するために開発されたお薬を分類して分子標的薬と呼び、遺伝子異常に基づいた効果予測を可能としました。それまでの抗がん剤は、細胞分裂に関わるたんぱく質を阻害するため、髪や爪など増殖の速度が速い正常細胞にもダメージがありました。がんに特化した抗がん作用が発揮できる分子標的薬は、すべての細胞に影響する訳ではなく、副作用が少ないのが特徴です。しかし、通常の抗がん剤治療とは異なる特徴的な副作用が現れる場合がある点は知っておいていただきたいと思います。

最初にゲノム医療の効果がはっきりわかったのが肺がんです。昔は、肺がんにも全員に同じ抗がん剤を投与しており、ゲフィチニブという抗がん剤が承認された2002年には、およそ4人に1人ほどの方に効果が得られる（奏効27.5%）という実績でした。ところが後々、ゲフィチニブはEGFRを抑えるお薬だということがわかり、EGFR遺伝子変異のある患者さんに限定して投与したところ、なんと4分の3ほどの方に効果がみられた（奏効76.4%）のです。遺伝子の検査をすることで効く方だけを抽出し、効かない方々への投与を避けられるようになりました。

乳がんも同様に、ゲノム医療として使われるお薬にオラパリブがあります。もともと細胞のなかにあるDNA・ゲノムは、何千回も傷がついて治されてを繰り返しています。特に大きな修復の方法にBRCAが関係する二本鎖修復と一本鎖修復という2種類があります。もともとBRCAは機能していない場合があり、ゲノム検査でBRCA異常がわかります。

オラパリブは一本鎖修復を機能させなくする効果があるので、BRCA異常がある乳がん患者さんに投与すると、自然経過の中でがん細胞が死んでしまう（細胞死）ことが予想され、実際に治療効果があることが検証されました。

それがOlympiaAD試験。転移性乳がんではBRCAの1もしくは2の遺伝子変異がある方を対象とし、オラパリブか、それ以外の抗がん剤いずれかを使った場合が比較された研究です。無増悪生存期間（病気が進まずにいる時間）を見ると、通常の抗がん剤治療で4か月ほどだったところが、およそ

7か月ほど維持できるように改善されました。あくまで中央値ですが、治療が維持できる期間が長くできたという結果から、オラパリブが有効であることがわかったのです。また、腫瘍を縮める割合も、他の抗がん剤治療で2割ほどのところ、6割ほどまで成績が上がることも知られています。このようにBRCA 遺伝子の変化があると、オラパリブが効くということがわかっています。

これまでは、がん表面のたんぱく質の発現状況を顕微鏡でみて分類し、治療薬を選んできましたが、分子標的治療薬が開発され、同じがんでも遺伝子の異常によって投与するお薬を変えて治療する時代がきたわけです。そして、遺伝子の異常とがんの関係性がハッキリしていれば、どんなところから出たがんであっても、同じ遺伝子異常には同じお薬が効くのではないかと考えられるようになりました。そのなかで、実際に使われるようになったお薬もあります。

その代表的なものが、エヌトレクチニブとラトロレクチニブという NTRK (=エヌトラック) 融合遺伝子に関するお薬です。NTRK 融合遺伝子を持った方々には、身体の発生箇所を問わず効果があることがわかりました。この遺伝子は、通常の浸潤性乳がん(もっとも一般的な乳がん)の方で、およそ 1000 人に1人の陽性割合となります。多くの方に出ている遺伝子異常ではありませんが、稀なタイプの分泌がんの方は、この遺伝子異常によって起きている可能性が非常に高いことがわかっています。逆にいうと、病理組織 (=顕微鏡で見た組織) から推定し、NTRK 融合遺伝子を調べることでゲノム医療につなげることもできるようになります。

ゲノムによって治療を選ぶ時代となり、まだ選択肢が多い訳ではありませんが、上記で説明したように、いろいろなお薬が開発されてきています。乳がんを含め、さまざまながんに対する遺伝子異常と、その際に使うお薬が決まっており、すでに 20 種類以上の遺伝子検査が保険適用となっています。

**治療薬判断に用いられる保険収載の悪性腫瘍の遺伝子**

がん種	検査項目 (悪性腫瘍の遺伝子異常)	保険収載となる検査適用の医薬品の例
非小細胞肺癌	①ALK融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクサニブ、セリチニブ、ロルチニブ
	②ROS1融合遺伝子	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ
	③EGFR遺伝子変異	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ
	④EGFR遺伝子変異 T790M	オシメルチニブ
	⑤BRAF遺伝子変異	ダブラフェニブ+トラメチニブ
大腸癌	⑥MET/RET 遺伝子検査	テボチニブ、カゾマチニブ
	⑦RET融合遺伝子	セルベルチニブ
	⑧BRAF遺伝子変異	エンコラフェニブ+セツチニブ (+ビニメチニブ)
胃癌	⑨RAS (KRAS、NRAS) 遺伝子変異	抗EGFR抗体薬 (セツチニブ、パニツムマブ) を併用しない
	⑩HER2遺伝子増幅	トラスツズマブ
乳癌	⑪HER2遺伝子増幅	トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、T-DM1、DS8201a
	⑫BRCA1/2遺伝子変異 (生殖細胞系列)	オラパリブ
卵巣癌	⑬BRCA1/2遺伝子変異 (生殖細胞系列、悪性腫瘍)	オラパリブ
	⑭myChoice診断システム: HRD score (悪性腫瘍)	ニラパリブ、オラパリブ (+パニツズマブ)
膵臓癌	⑮BRCA1/2遺伝子変異 (生殖細胞系列、悪性腫瘍)	オラパリブ
胆膵癌	⑯BRCA1/2遺伝子変異 (生殖細胞系列)	オラパリブ
肝内胆管癌	⑰EGFR融合遺伝子	ペニチニブ
悪性黒色腫	⑱BRAF遺伝子変異	ダブラフェニブ+トラメチニブ、ペムラフェニブ、エンコラフェニブ+ビニメチニブ
	GIST (消化管間質腫瘍)	①c-kit遺伝子変異 (参考)
凶形腫瘍全般	⑲マイクロサテライト不安定性検査	ペムゾリツズマブ
	⑳NTRK融合遺伝子	エヌトレクチニブ、ラトロレクチニブ
急性骨髄性白血病	㉑MLL	ペムゾリツズマブ
慢性骨髄性白血病	㉒JAK2遺伝子検査	キムチニブ、キサルチニブ
慢性好酸球性白血病	㉓Major BCR ABL融合遺伝子 mRNA定量	イマチニブ、ニロチニブ、ダリチニブ、ボスチニブ、ボチニブ
慢性好酸球性白血病	㉔FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子検査	イマチニブ

ここまで、覚えていただきたいポイントをまとめますと、以下のようになります。

- がんのゲノム異常 (遺伝子異常) を検査して治療に応用することをゲノム医療と呼ぶ
- 転移・再発乳がんの抗がん剤選択のゲノム検査としてHER2 遺伝子検査、BRCA、TMB、NTRK が実用化されている

• パネル検査とは  
**■ゲノム解析を医療に応用するために**

ここからが今日の本題です。まず、いちばん気になる費用についてお話ししますと、米国のデータになりますが、当初、全ゲノム解析には1億ドルもかかっていた。一般的な市場原理から、解析



ここで、未承認薬・適応外薬という言葉について説明しておきます。日本でお薬を使うには、厚生労働省の承認が必須です。PMDA という専門機関が、治験などのデータをチェックし、そのお薬が「こういった病気に対して安全かつ有効に使える」と認証されます。

日本では、適応性が認められた病気（適応症）以外には使えないという条件があり、本来は肺がんにお薬を肝臓がんで使いたいとなると、適用外のお薬（適用外薬）を適用外使用するという言い方になります。また、国が承認していない（適用症・適用者が決まっていない状況）新しいお薬（＝新薬）は未承認薬と呼ばれます。

先ほど、他のがんのお薬であっても同じ遺伝子異常があれば効果が得られる可能性があり、そのお薬を投与してはどうか、という考え方も出てきていると説明しました。では、パネル検査の結果、遺伝子異常から適用外薬や未承認薬が見つかった場合、実際に日本で投薬してもらえるのかが気になるところでしょう。そこで必要となるのが専門家の会議（＝エキスパートパネル）です。

エキスパートパネルは 10 種類ほどの職種の専門家が参加し、検査レポートに推奨された適用外薬・未承認薬の効果や信頼度の高さを検証したり、日本国内で治療が受けられる病院を探したり、主治医から患者さんに説明する際の補助資料を作成します。パネル検査の結果を活用するためには欠かせない会議ですが、どこの病院でも開催できるわけではなく、中核拠点病院・拠点病院は、その体制が整っている意味でも指定されているともいえます。

#### ・現状と課題

### ■まだ研究途上の受け皿試験に期待

パネル検査からエキスパートパネルを経て、お薬を投与された乳がん患者さんの事例が当院でもあります。抗がん剤治療中に転移が出て、がん遺伝子パネル検査を受けたところ *BRAF V600E* という遺伝子異常がありました。これは、肺がんやメラノーマ（皮膚の悪性黒色腫）で使われているお薬が推奨されるもので、実際に投与すると病変が縮小し、痛みがやわらぐなど治療効果が得られました。適応疾患への使用時を超える副作用などはなく、適用外使用による大きな問題もありませんでした。

乳がん患者さんの一例～57 歳女性

【病歴】右乳がんⅢC期＝切除不可能な病変の広がり

初回抗がん剤治療のAC療法実施中、病変が急速増大して胸水も出現

治療抵抗性であることからパネル検査を実施

【パネル検査の結果】化学療法前の生体検体にて *BRAF V600E* 異変を検出

【検査に基づく治療】*BRAF/MEK* 阻害薬（ダブラフェニブ＋トラメチニブ療法）の治療へ

（この治療薬は、肺がんと悪性黒色腫に適応；乳がんは適応なし）

パネル検査を受けるタイミングは、保険適用となる既存の治療（標準治療）が終了もしくは終了見込みの時となっています。乳癌学会のガイドラインでは、第3次治療を超えていれば終了見込みとして推奨されています。パネル検査による治療薬は適用外使用となるため、臨床試験（治験）として行うこととなり、ご自身の意思で受ける治験や先進医療などを個別化医療といいます。2019 年にパネル検査が保険適用となり、それまで以上に治験が身近になってきていると思います。

パネル検査の実施状況として、がんゲノム情報管理センターに登録されたゲノム情報の数をみると、今年の8月までで約3万7000人。ちなみに乳がん患者さんは1割弱です。保険適用時の国立がんセンターの統計では、パネル検査の結果から治療につながったのは13%ほど。治療提案があったものの、推奨されたお薬を投与されなかった方が46%おり、この方々に治療を受けていただくには、どうしたらよいかという課題が出てきました。

企業による治験では、がんの種類を問わずに遺伝子異常があれば誰もが受けられるものもあります。ある一時期、日本中を網羅して治験状況をチェックしたのですが、例えば肺がんの方、乳がんの方、

誰もが入れるといっても遺伝子変異の数は5~6個しかない上、お薬の種類もそれほど多くはないのが日本の状況でした。

受け皿となるような固形がん全般を対象とした治験の例

バイオマーカー	治験薬	試験のPhase	臨床試験番号
HRM又はHRD陽性	ペムブロシズマブ オラパリブ併用	Phase2 企業治験	NCT04123366 JRCT2011200025
BRCA遺伝子変異	ニラパリブ	Phase2 医師主導治験	JRCT2011200023
BRCAまたはATM遺伝子変異	タラパリブ アベルマブ併用療法	Phase2 企業治験	NCT03565991 JapicCTI-194898
FGF/RGFR異常	TAS-120	Phase2 企業治験	NCT02052778 JapicCTI-184178
活性化FGFR異常又は転座	ベミカナニブ	Phase2 企業治験	NCT03822117 JapicCTI-194976
FGFR遺伝子変異又は融合遺伝子	erdafitinib	Phase2 企業治験	NCT04083976 JapicCTI-205204
血中循環腫瘍DNA: FGFR遺伝子異常	TAS-120	Phase2 企業治験	JapicCTI-194624
FGFR及びKLB発現陽性	Robititinib (FGF401)	Phase1/2 企業治験	NCT02325739 JapicCTI-152932
FGFR遺伝子異常 (融合遺伝子、 活性化型遺伝子変異、遺伝子増幅)	E7090	Phase2 企業治験	JRCT2031210043
HER2過剰発現/増幅を示さない HER2変異陰性	Tucatinib トラスツズマブ併用療法	Phase2 企業治験	NCT04579380 JRCT2031210113
KRAS p.G12C変異	Sotorasib	Phase1/2 企業治験	NCT03600883 JapicCTI-194823
KRAS p.G12C変異	Sotorasib	Phase1/2 企業治験	NCT04185883 JRCT2031210121
BRAF V600E	ダブラフェニブ+トラメチニブ	Phase2 企業治験	NCT02034110 JapicCTI-173743

<https://rctportal.niph.go.jp/>において検索

42

本来、遺伝子異常に応じてたくさんのお薬のラインナップがあるのが理想です。1つの場所に行ってパネル検査を受ければ、それぞれに応じた治験に振り分けられるスタイル(プラットフォーム試験)の確立が目指されます。米国ではNCIという国の公的機関で、さまざまな遺伝子異常と紐づいたお薬の研究(NCI-MATCH試験)が行われており、日本でも同様の研究が開始されました。それが、2019年10月から開始された患者申出療養(未承認薬や対象外の治験を受けるための制度)による研究、通称・受け皿試験です。

国立がん研究センター中央病院が調整事務局となり、全国12のがんゲノム医療中核拠点病院でお薬の投与を可能としました。具体的には、適用外薬でも既に承認されている添付文書にのっとって使用し、適用外使用の場合の治療成績・安全性データを収集して、それぞれのお薬の有効性をみています。これまで20種類ぐらいのお薬で研究が始まっており、現在450名弱の方が登録されて治療を受けています。使われるお薬は、すべて製薬企業から無料提供されるという、ありがたい状況です。

医薬品リスト 1か月分の薬価約25万円~約164万円相当

2022年10月13日現在  
白色: JRCT公開情報(処方可)  
灰色: 登録済薬

分類	一般名	販売名	製造販売業者等	小児	備考
1	ALK阻害薬	セリニニブ	シカフィニブ錠150mg クリバク錠100mg	—	無償提供
2	BCR/ABL阻害薬	イマチニブメシル酸塩	グリバク錠100mg	—	無償提供
3	mTOR阻害薬	エベロシムス	アフィニール錠2.5mg/5mg アフィニール分散錠2mg/3mg	—	無償提供
4	EGFR阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィニールカプセル50mg/75mg	対象	無償提供
5	MEX阻害薬	トラスメチニブ	メキニスト錠 0.5mg/2mg	—	無償提供
6	マルチキナーゼ阻害薬	パロパチニブ	ヴォトリエント錠200mg	—	無償提供
7	BRF阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィニールカプセル50mg/75mg	—	無償提供
	MEX阻害薬	トラスメチニブ	メキニスト錠 0.5mg/2mg		
8	マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸水和物	ダンクテラピブル 50mg/150mg/200mg リヤクビ錠5mg/10mg	—	無償提供
9	JAK阻害薬	ルモソリチニブリン酸塩	ラシメチニブ錠150mg/200mg	—	無償提供
10	MET阻害薬	カプマチニブ塩酸水和物錠	タプレクタ 150mg/200mg	—	無償提供
11	ALK阻害薬	アレクサニブ塩酸塩	アレクサニブカプセル150mg	—	無償提供
12	HER2トキソモノクローナル抗体	トラスツズマブ (遺伝子組換え)	ハーセプチン注射液150	—	無償提供
13	PD-L1トキソモノクローナル抗体	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	テセントリク広域注射液1200mg	—	無償提供
14	チロシンキナーゼ阻害薬	エヌレチニブ	ロズニートンカプセル 100mg	—	無償提供
15	ヒト型抗体トPOドモノクローナル抗体	ニボルマブ (遺伝子組換え)	オプジーホ注射液240mg	—	無償提供
16	BRF阻害薬	エンコラフェニブ	ピラフィカピブル50mg	—	無償提供
	MEX阻害薬	ヒメチニブ	メクトビ錠15mg		
17	チロシンキナーゼ阻害薬	クリソチニブ	ザーゴリカピブル200mg/250mg	—	無償提供
18	チロシンキナーゼ阻害薬	ボリチニブ塩酸塩	アイクルシブ 15mg	—	無償提供
19	CDK4/6阻害薬	アバマンクシブ	バージニール錠50mg/100mg/150mg	—	無償提供
20			ビジュニブ錠	—	無償提供

日本国内で、パネル検査を受けて実際に治療を受けられた方の割合をみると、エキスパートパネルで推奨されたお薬を使えた方が7%。そのうちの14%ぐらいが患者申出療養となっています。患者

申出療養でも、さまざまな研究がされていますが、実施件数をみるとほとんどが受け皿試験の患者さんとなっております。受け皿試験の必要性がわかります。

しかし、患者申出療養で治療を受ける患者さんのメリットがあるかは、まだ研究中的なお薬を使うため、現段階で結論は出ていません。参考になるデータとして、フランスで行われた SAFIR（サフィア）02 試験の研究報告があります。これは通常の抗がん剤か、遺伝子異常にマッチしたお薬か、ランダムに振り分けて比較した研究で、ESCAT（=エスキャット）でレベルの高いお薬を使うと通常の抗がん剤よりも病気を抑えられる時間が長くなり、まだ検証が不十分なお薬では有意差はみられない結果となりました。ESCAT というのは、遺伝子変化がどのくらいお薬と紐づいているか、信頼できるデータが十分か、という評価がガイダンスとしてまとめられたものです。そのなかで信頼性の高いお薬であれば、患者さんにメリットがあると考えてよいでしょう。

実は、日本での受け皿検査は、研究費の助成が今年で終わってしまいます。いろいろなところに来年以降の研究費を申請していますが、今のところは未定で存続の可否を問われている状況です。もし、研究資金が枯渇してしまえば、現在の研究も途中で止めざるを得ないかもしれません。ちょっと気持ちが沈むような話になってしまいましたが、本日のポイントを以下にまとめます。

#### まとめ

- 国は、がんの大規模な遺伝子情報を医療に応用することをゲノム医療とした
- 日本のゲノム医療推進のため、がんゲノム医療推進コンソーシアムという体制を組むこととし、ゲノム医療に特化した医療機関体制と情報管理センターによってゲノム医療が行われる
- 数百の遺伝子を一括で調べて、保険適用外の抗がん剤を選択するものとして、がん遺伝子パネル検査があり、その治療選択肢へのアクセスを増やす試みが検討されている
- 将来的にはリキッドバイオプシー、全ゲノム解析が進んでいくことが想定されるが、実臨床に幅広く応用されるのは5~10年先の未来

- 参加者からの質問

#### ■実際にパネル検査を受けるには

——F1(ファンデーションワン)と NCC オンコパネルの違いはありますか？ どちらを受けるのがよいかアドバイスをお願いします。

基本的には差がないと言われています。パネル検査で調べられる遺伝子の数は、NCC オンコパネルでは124種類、F1だと324種類。だいぶスペックが違うように思うかもしれませんが、そのなかで治験が行われている遺伝子の変化は50種類ほどで、どちらにも入っているのです。

違う点をあげると、NCC オンコパネルには先ほどお話しした *BRCA* 遺伝子のように、もともと体質的に生まれ持ったがんの素因を調べるような遺伝子が含まれています。また、将来的に324種類の中に、新しくお薬が開発される遺伝子が入っているかもしれないと期待されるのであれば、F1にかけるという考え方もあります。

——先にオラパリブが使えるか *BRCA* 検査を受け、その後、お薬を変えたいときにパネル検査を受けることも可能でしょうか？

可能です。

一方で、まだオラパリブを使っていない方で、オラパリブのための *BRCA* 検査もしていない場合、パネル検査で一括チェックすることもあり得るかと思います。NCC オンコパネルで *BRCA* 遺伝子を保有しているか調べられます。パネル検査で保険が効くのは1回ですが、それとは別に *BRCA* 検査を受けることは可能です。

——パネル検査を、どのタイミングで受けるか迷っています。腫瘍マーカーや血小板の数値が上がっていないとできないという話を聞いたのですが。

腫瘍マーカーの話は微妙なところですが、保険適用のお薬がある段階でも、標準治療のお薬をだいぶ使っていて、それが効かなくなってしまう可能性が万が一でも考えられれば、パネル検査を検討します。次の治療を考えなくてはいけない、という時には腫瘍マーカーが下がってきていてもパネル検査をすることはあるかと思います。最終的に検査を提出するのは主治医の先生なので、やはり直接よく相談してみてください。

医療従事者の方については、例えば看護師さんやソーシャルワーカーさんなど、実際、患者さんには「主治医の先生に聞いてね」と言うことが多いと思います。しかし、ゲノム検査をすることのメリット・デメリットに関しては、一般的な話として誰もが知らないといけな部分です。ゲノム検査の限界も知ったうえで、ご説明いただくのがよいかと思います。

結局、ゲノム検査によって受けられる治療は治験で、臨床試験と呼ばれる新薬の研究です。それが受けられるかどうかを調べる検査で、見つからない可能性もありますし、もし見つかってその効果が出るかどうかは、さらに未知数という所があります。もう1つは、治験に参加する対象は、通常の抗がん剤よりも厳しくなっていて、腎臓・肝臓の機能や、血小板の数などが条件になっていることはよくあります。治験が見つかって必ずしも参加できるとは限りません。

——パネル検査は、最初の治療のときから受けられた方が効果がある気がします。早い段階で検査することはできないのですか？

早い段階から検査を受けるとなると、その効果を示すデータがありません。実際にパネル検査がはじまり、治験に入れた方は1割ほど。これが2～3割になるなら、早い時期のパネル検査も保険対象になる可能性はあります。パネル検査が保険適用となると、そこで見つかるのが主に治験ということで、患者さんへの医療提供といえるのかが厚生労働省内で議論になりました。現在、保険診療ではない治療（治験）のために検査を受けられるのは、患者さんや国民のみなさんの希望であり、治験を受けることも治療機会の1つという考えから、保険適用になじむという議論が実際にあって保険適用されました。

また、医療費だけの話をすると、今だと年間1万人ほどのがん患者さんがパネル検査を受けています。おおよそ50万円の検査で5億円ほど財政に影響が出ています。それが仮に前倒しされると20万人ほどが受けると予測され、財政影響も20倍となって5億円が100億円に。それをゲノム解析だけに使ってもよいか、国民のみなさんに大きく影響するところです。パネル検査を早い時期に行うことが真に利益が大きくなるのがデータとして示されたうえで、それがこの財政影響とのバランスで良いのであろうかといった議論があって、最終的に検査が前倒し可能になると予想されます。

例えば、がんばかりお金をかけるのはアンバランスという考えもあります。そこも含め、本当にパネル検査が必要であるというデータを示し、誰もが納得する必要があると考えています。

——検査を受ける病院によって内容が異なったりしますか？ また、検査結果でお薬がみつからなくても、後からお薬ができれば連絡がもらえるのでしょうか。

ゲノム解析は検査会社で行われるので、かかっている病院によって内容や結果が異なることはありません。最終的には中核拠点病院や拠点病院でエキスパートパネルをしていますので、実際に治験の情報も教えてもらえます。ただ実際に治験を受けることになると、その場所が限られてしまうため、飛行機などの旅費や宿泊費といったコストがかかる場合も多く、そこも大きな課題です。

また、リマインドのような仕組みは現在まだ実用化はされていませんが、もう間もなく始まる予定になっています。最初に検査をしたときC-CATという国の機関から、登録した方に該当する治験のデータレポートを返すことになっています。その後新しく治験が始まったことは、これまで連絡していませんでしたが、対象となる治験が出てきた場合に知らせるシステムが始まると、後から「あなたの該当する治験がありました」というリマインドが来る可能性があります。

——パネル検査の保険適用は1回だけなので、2回目を自費で受けることはできますか？ その場合、検査結果による治療も自由診療となるのでしょうか。パネル検査の費用も教えてください。

パネル検査はいくらか、というと56万円です。もし2回目のパネル検査を受けるとなると、検査会社に直接申し込む自費診療のものとなります。保険適用外の検査で、パネル検査を行っている医療機関や検査会社があります。

治験や臨床試験は、検査の手法は問わずに保険適用など関係なく参加できますが、自費診療の検査では、その結果に基づいて保険適用の薬が使えなかったり、がんゲノム情報管理センターからの実施中の治験の案内が得られないなど、自費診療ならではの問題があります。

国内で行われている治験の情報は、エキスパートパネルやC-CATレポートでないと出てこない場合が多く、パネル検査を受けて遺伝子異常がわかって、それに対する治験を自分で探さなければいけないのです。それは患者さんには難しく、検査を活用できない可能性が高いと思います。

また、治験に入れる可能性として、それぞれの研究ごとに検査方法が決められているため、それに該当しなくなるケースも考えられます。一方で、保険適用のお薬が使える結果が出る場合もあり、それに関しては保険で認められた検査でないと投与ができません。自費診療で受けた検査の結果は、その後の保険診療にはつながりませんし、必要であれば保険適用の検査でチェックしなおすことになると思います。

ライター：さかい ようこ

31歳で初発の診断を受け、術後9年6か月の検診で転移が見つかる。以後、さまざまな投薬をつなぎながら、今年の夏でABC歴も丸11年。仕事では、寄る年波か…全盛期を過ぎた感は否めないものの、まだまだ現役！ 月1の診察も、なんとか「安定」継続中。