次世代シークエ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ダンス（第2.0版）

土 原 一 哉†

IRYO　Vol.74　No.6（293－296）2020

【キーワード】がんゲノム医療，がんゲノムプロファイリング検査，診療ガイダンス

がんゲノム診療３学会ガイダンス改訂の経緯

2017年に日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本癌学会から発出された「次世代シークエ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ダンス第１版」[1]は，がんゲノム医療拠点病院等の整備，遺伝子パネル検査システムの開発，審査等に影響を与えたが，その後の遺伝子パネル検査の保険収載等の新たな情報を加味し，2019年度に改訂が行われた．改訂案の策定には，がんゲノム医療中核拠点病院および連携病院に所属し，がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の実務者ワーキンググループにも参加している各臓器の治療開発の動向に詳しい研究者に加え，倫理や情報セキュリティー等の専門家を含めた33名が委員，アドバイザーとして参画した．

改訂の方針として，保険診療における検査実施医療機関の医師，とくに検査をオーダーし，結果を解釈し，治療を選択するmedical oncologistの指針とすることを目指した．そこで，検査全般にわたる解説に加え，実地診療での課題をクリニカルクエスチョン（Clinical question：CQ）として掲出し推奨が作成された．

改訂版ガイダンスの内容：解説パート

解説パートでは，（１）薬事承認された，あるいは先進医療として実施された検査（２）検査対象と時期に関する考え方（３）実施体制（４）検体の品質管理（５）説明と同意（６）結果の取り扱い（個人情報の保護，解析の妥当性，結果の解釈，二次的所見，エキスパートパネル，レポート）を取り上げた．また，参考情報として，人材育成，新規技術（リキッドバイオプシー，全ゲノム解析），治療効果予測以外のがんゲノム検査の用途，薬剤の適応外使用，小児・AYA世代のがん，がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics：C-CAT）について言及した．

改訂版ガイダンスの内容：クリニカルクエスチョン

後半では以下のCQについて推奨を行った．

国立がん研究センター　先端医療開発センター　トランスレーショナルインフォマティクス分野　†医師
著者連絡先：土原一哉　国立がん研究センター　先端医療開発センター　分野長，主任研究員
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉６－５－１
e-mail：ktsuchih@east.ncc.go.jp
（2020年３月６日受付，2020年６月12日受理）
Clinical Practice Guidance for Next -Generation Sequencing in Cancer Diagnosis and Treatment（Edition 2.0）
Katsuya Tsuchihara, Division of Translational Informatics, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center
（Received Mar. 6, 2020, Accepted Jun, 12, 2020）
Key Words：cancer genome medicine, cancer gene profiling test, clinical practice guidance

	がんゲノムプロファイリング検査	コンパニオン診断
治療推奨	医学的に効果が期待できる未承認薬（臨床試験），適応外使用	エビデンスに基づいた承認薬
診断のプロセス	臨床的意義を専門家が総合的に判断	対応する承認薬の使用を直接決定
実施施設	専門家会議が開催可能な施設	保険医療機関

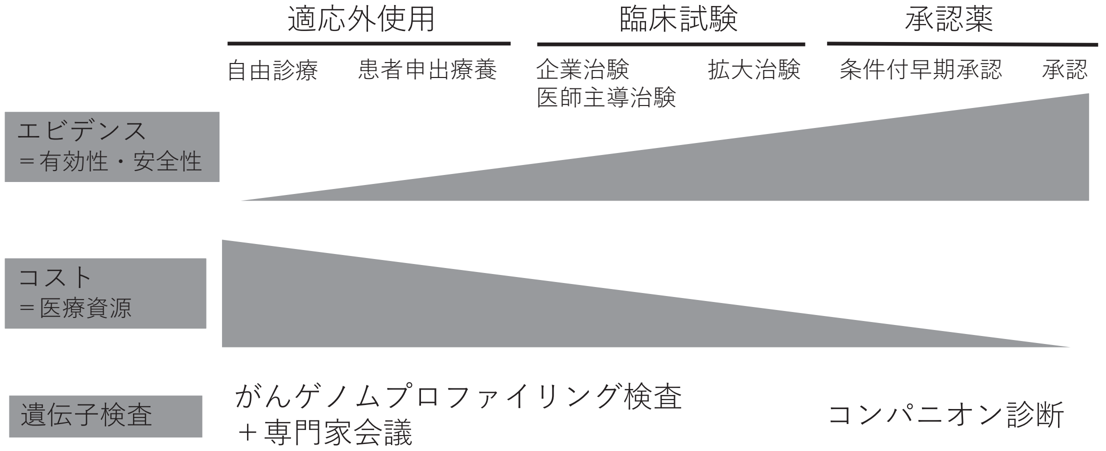

図１　がんゲノムプロファイリング検査とコンパニオン診断の比較

がんゲノムプロファイリング検査は標準的治療では効果が期待できない症例の治療探索に用いられる．標準治療終了の有無だけにとらわれず，各臓器のがんの治療開発状況も勘案して適切なタイミングで検査を実施することが重要である．

CQ１　固形がん患者に対してがんゲノムプロファイリング検査を行うことは正確な診断を行うために勧められるか
推奨：がんゲノムプロファイリング検査を行うことがより正確な診断に寄与するかどうかは明らかではないが，一部の疾患では有効性が報告されている．

CQ２　固形がん患者に対してがんゲノムプロファイリング検査を行うことは予後を改善するために勧められるか
推奨：がんゲノムプロファイリング検査を行うことが予後を改善するかどうかについては明らかではないが，症例や検査時期を選択して行うことで予後を改善できる可能性がある．

CQ３　がんゲノムプロファイリング検査を行う上で必要な施設要件は何か
推奨：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」に定められた要件を順守することが勧められる．

CQ４　エキスパートパネルの必要要件は何か
推奨：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」に定められた要件を順守することが勧められる．必要な職種のうち臨床遺伝，遺伝カウンセリング，バイオインフォマティクスの専門家は，常勤でない場合綿密な連携がとれる体制を構築することを推奨する．

CQ５　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
推奨：がんゲノムプロファイリングを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．

CQ６　がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか

推奨：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．

CQ７　がんゲノムプロファイリング検査はどのような検体で行うべきか
推奨：ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程等，関連する規定に従うことを推奨する．

CQ８　がんゲノムプロファイリング検査を行う上で推奨される遺伝子パネルはどのようなものがあるか
推奨：
1．臨床検査としての品質保証の下で実施されている遺伝子パネル検査を選択することが推奨される．
2．患者の費用負担や，がんゲノム情報管理センターから国内治験情報が提供されるという観点からは，保険収載されている遺伝子パネル検査の実施をまず検討することが望ましい．
3．遺伝子パネル検査同士の有用性を直接比較するエビデンスはないため，検査目的や提出できる検体の状況等によって遺伝子パネル検査を選択する．

CQ９　がんゲノムプロファイリング検査を行う前に説明しておくべき事項は何か
推奨：検査の目的，対象，方法，費用，期待される結果と限界，予測される不利益，二次的所見等について説明することを推奨する．

CQ10　がんゲノムプロファイリング検査のレポートに必要な事項は何か
推奨：がんゲノムプロファイルのレポートには，検体の質，得られた遺伝子変化の臨床的意義付け，二次的所見について，検査の対象範囲と限界等を含むことを推奨する．

CQ11　がんゲノムプロファイリング検査の結果説明に際して必要な事項は何か
推奨：結果に基づく適した治療法の有無とその実施可能性，さらには二次的所見の有無とその対処法について，患者および家族の心情やプライバシーに十分に配慮して説明することを推奨する．

CQ12　エキスパートパネルによる検討はいつ行うべきか
推奨：
1．がんゲノムプロファイリング検査として，「がんゲノムプロファイリング検査は，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者」に対して行われた場合，可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論し，患者へ結果を説明すべきである．
2．上記以外の場合において，がんゲノムプロファイリング検査結果が得られている場合についても，可及的速やかにエキスパートパネルで結果を議論すべきである．結果の説明のタイミングについてもエキスパートパネルで検討の上，個別の対応が推奨される．

適切ながんゲノムプロファイリング検査のタイミング

推奨にあたって難渋したのは，明快な推奨の根拠となるエビデンスレベルの高い研究結果が乏しいことであった．予後の改善について，前向きのランダム化比較試験として実施されたのは，標準治療終了後の固形がん195例を対象としたSHIVA試験のみであるが，検査結果にマッチさせた試験治療群は対照群に対して予後の改善を示さなかった[2)]．一方，治療ラインを限定しない後ろ向きコホート研究等では予後の改善が示唆されている．そのため，消極的な判断であるが，検査のタイミングについても標準治療終了後に制限する科学的根拠には乏しいとした．さらに，新規薬剤の臨床試験は初回治療を対象とするものもあること，得られた検査結果によっては治療方針の決定に影響しうること，標準治療の終了を待つ間に患者の全身状態および臓器機能等が悪化し治療のチャンスを逃す可能性もあることなどから，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した．

がんゲノムプロファイリング検査の位置づけ

改めて，今回議論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）の位置付けを図説する（図１）．がんゲノム医療において，エビデンスレベルの高いゲノムバイオマーカーと治療薬の組み合わせはその多くがコンパニオン診断として薬事承認され，標準的治療として確立している．医療コストのかかる現行のがんゲノムプロファイリング検査は標準的治療では効果が期待できない症例に医学的に効果が期待できる治療を探索するための手段であることを念頭に適切な症例選択を行うことが求められる．

改訂版は，2020年３月11日に各学会のホームページで公開された[3]．今後新規技術の導入や，有効性，経済性に関するエビデンスの蓄積により，早々に次の改訂の必要性が予想される．質の高いがんゲノム医療の進展のため，ガイダンスの意義はますます重要になってくる．

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし．

［文献］

１）日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同．次世代シークエ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ダンス（第1.0版）2017. https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2017/files/20171013.pdf

２）Le Tourneau C, Delord JP, Gon?alves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer（SHIVA）: a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2015 ; **16** : 1324-34.

３）日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会．次世代シークエ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ダンス改定(第2.0), 2020. http://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/200310.html

・本ガイダンスは,参考文献の記載整備を行った第2.1版を2020年５月15日に発出した．
http://www.jca.gr.jp/reseacher/topics/2020/200518.html