

2023年5月17日

厚生労働省

保険局医療課 課長 眞鍋 馨 殿

医政局医薬産業振興・医療情報企画課 課長 安藤 公一 殿

公益社団法人日本臨床腫瘍学会

理事長 石岡千加史

血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査に関する見解

(要約)

血液検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査 (CGP) は現在 FoundationOne Liquid CDx ががんゲノムプロファイルが保険収載されている。加えて 2022 年 3 月には血液検体を用いた Guardant360 CDx ががん遺伝子パネルが薬事承認された。

2 つの検査に共通する点としては、1) 次世代シーケンサーを用いた包括的ゲノム解析を行い、塩基置換、挿入・欠失、融合遺伝子等の検出を行う、2) 組織検査と比べ遜色のない薬剤到達率がある、3) 血液循環腫瘍 DNA (ctDNA) 検査の適正使用に関するコンセンサスでの推奨がある、になる。

また 2 つの検査において異なる点としては、1) 解析する遺伝子数、2) 薬事承認されている項目、に違いを認める。

しかしながら、がんゲノムプロファイリング検査で最も重要な薬剤到達率に関しては差を認めず、ctDNA 検査の適正使用に関するコンセンサスでの推奨がある点を鑑み、本学会としては、現時点では搭載する遺伝子数の差によらず、これらの 2 つの検査は同様の臨床的位置づけで使用されることが妥当であり、保険償還においても同様に扱うべきと結論づけた。

(詳細)

2019 年 6 月に国内で初めて腫瘍検体を用いるがんゲノムプロファイリング検査 (CGP) である OncoGuide NCC オンコパネルシステムおよび FoundationOne CDx ががんゲノムプロファイルが保険適用された後、2021 年 8 月には血液検体を用いるがんゲノムプロファイリング検査として FoundationOne Liquid CDx ががんゲノムプロファイルが保険適用され、翌 2022 年 3 月には同じく血液検体を用いる Guardant360 CDx ががん遺伝子パネルが薬事承認された。Guardant360 CDx は、米国において 2020 年 8 月に世界初のリキッドバイオブシーを用いた CGP として FDA 承認を取得し、

2022年1月時点で全世界で累計25万回以上の検査が提供されている¹⁾。

現在のわが国の診療報酬制度上、CGP検査は一生に一回しか実施できず、組織を用いた検査が原則とされている。しかし、組織が古い、または組織量が少ないなどの医学的な理由から、組織によるCGP検査には適さない症例が一定数存在し、その場合は、血中循環腫瘍DNAを用いたCGPが活用されている。わが国では、すでに血中循環腫瘍DNAを用いたCGPであるFoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルとGuardant360 CDx がん遺伝子パネルの2つの検査が薬事承認されているが、本見解では、これらの検査を使用する上での臨床的位置づけに関して、学会としての考えを示す。

CGPは、薬事上、コンパニオン検査薬「体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）」等とは別に、「遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）」等として、包括的にがん関連遺伝子を解析可能な検査としての評価がされ承認が得られている。上記のCGP検査について、基本的な性能とその薬事承認状況について以下にまとめた（2023年3月時点）。なお、ここでは腫瘍検体を用いる2つのCGPも参考として示す。

現在保険適用されている唯一の血液検体によるFoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルでは、MSI-Highの検出、遺伝子増幅の検出が製造販売承認を受けた分析性能として含まれていない。TMB-Highは全がん種Stage 4の1～7%を占め、*ERBB2* 増幅遺伝子は、乳がんでは18%、胃がんでは7%、大腸がんでは3.6%と高い頻度で見られ、それ以外の転移性がん全体では2%の頻度で存在するが³⁾、それぞれ免疫チェックポイント阻害剤、HER2阻害剤が高い効果を示すため、これらを適切に診断する必要がある。一方、Guardant360 CDx がん遺伝子パネルは、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが持つコンパニオン診断薬対象遺伝子のNTRK 2/3 融合遺伝子を含んでいない。NTRK 2/3 融合遺伝子は、成人では希少がんである唾液腺分泌がんや乳腺分泌がんでは80-100%、小児では乳児型線維肉腫で87.2-100%と比較的高い頻度で検出されるが、それ以外では数%～1%以下と頻度は低い⁴⁾⁵⁾。しかし、NTRK 2/3 融合遺伝子を有するがん種はNTRK阻害剤が高い有効性を示すため、これらの変異を適切に検出する必要がある。このように、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルおよびGuardant360 CDx がん遺伝子パネルは、それぞれが有する機能を理解し適切に選択することにより、より多くの患者に対して治療選択の機会を提供することが可能になると期待できる。

表 1. CGP 薬事承認状況 (がんゲノムプロファイリング検査)

	Guardant360 CDx がん遺伝 子パネル	Foundation One Liquid CDx がんゲノムプ ロファイル	Foundation One CDx がん ゲノムプロファイル (参考)	OncoGuide NCC オンコパネ ル システム (参考)
技術	NGS*	NGS	NGS	NGS
検体	血液	血液	組織	組織
解析対象遺伝子数	74	324	324	124
塩基置換検出	既承認	既承認	既承認	既承認
挿入・欠失検出	既承認	既承認	既承認	既承認
遺伝子増幅検出	既承認	未承認	既承認	既承認
融合遺伝子検出	既承認	既承認	既承認	既承認

NGS: Next-generation Sequencing

なお、下記に各 CGP のコンパニオン診断薬機能に関する薬事承認状況を示す。表 2. CGP のコンパニオン診断薬機能に関する薬事承認状況

	Guardant360 CDx がん遺伝 子パネル	Foundation One Liquid CDx が んゲノムプロファイル	Foundation One CDx がんゲノム プロファイル (参考)	OncoGuide NCC オンコパネ ル システム (参考)
非小細胞肺 がん	<i>KRAS</i> G12C 遺 伝子変異	活性型 <i>EGFR</i> 遺伝 子変異 <i>EGFR</i> エクソン 20T790M 変異 <i>ALK</i> 融合遺伝子 <i>ROS1</i> 融合遺伝子	活性型 <i>EGFR</i> 遺伝 子変異 <i>EGFR</i> エクソン 20T790M 変異 <i>ALK</i> 融合遺伝子 <i>ROS1</i> 融合遺伝子 <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	
固形がん	MSI-H	<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺 伝子	MSI-H TMB <i>NTRK1/2/3</i> 融合遺 伝子	
悪性黒色腫			<i>BRAF</i> V600E 及び V600K 変異	
乳がん			<i>ERBB2</i> コピー数異常	
結腸・直腸 がん	MSI-H		<i>KRAS/NRAS</i> 野生 型 MSI-H	
卵巣がん			<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変 異	
前立腺がん		<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変 異	<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変 異	
胆道がん			<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	

これらの検査は次世代シーケンサー(NGS)を用いて幅広い固形がんを対象として包括的にがん関連遺伝子の解析を行う点で、従来のコンパニオン検査薬とは異なる。本学会としては、これら CGP は搭載遺伝子数に関わらず、患者に最適な医療を提供する体外診断用医療機器として使用されることが適切であると考え。その根拠を薬剤到達率および循環腫瘍 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA) 検査の適正使用に関するコンセンサスの2つの観点から以下に示す。

1. 薬剤到達率について

CGP 検査の目的は「個々の患者におけるがんの遺伝子変化を明らかにし、その特性に応じた最適ながん治療の機会を供与すること（NGS など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 v2.1）⁶⁾」であることから、薬剤到達率が CGP 検査の性能や臨床的有用性を評価する上で最も重要な指標の一つである。先に紹介した4つの CGP 検査それぞれに対して、薬剤到達率に関して報告されているデータおよび根拠資料を以下の表にまとめた。このデータに基づけば、本邦で承認されている4つの CGP 検査の薬剤到達率に明確な差は認められない。また、大腸がん及び非小細胞肺癌を対象としたリアルワールドデータにおいて、CGP 検査の結果に基づいた治療を受けた患者ではそうでない患者と比較して、全生存期間等の評価項目の成績が有意に良好であったという結果も報告されており、CGP 検査による薬剤到達が予後の改善に繋がることが示されている⁷⁾⁸⁾点からも、薬剤到達率が臨床上重要である。

表3. 薬剤到達率に関するデータの概要（製品別）

製品名	薬剤到達率	根拠資料
Guardant360CDx がん遺伝子パネル	21.6%	国内データ ⁹⁾
FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	情報なし	-
FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（参考）	11～34%*	審査報告書 ¹⁰⁾
	22.3%	国内データ ¹¹⁾
OncoGuide NCC オンコパネルシステム（参考）	13%	審査報告書 ¹²⁾

*検出された遺伝子異常の情報が治療方針の決定に活用された割合

2. ctDNA 検査の適正使用に関するコンセンサス

がんゲノム医療に携わる医師等の育成を目的とした厚生労働科学研究（がん対策推進総合研究事業）において 2022 年に作成された、進行固形癌に対する ctDNA 検査の適正使用に関する Expert Panel Consensus Recommendations¹³⁾¹⁴⁾では、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルおよび Guardant360CDx がん遺伝子パネル双方に対して、本見解同様に、ctDNA 検査を使用する上で、実地診療下で遭遇する Clinical Question に対して明確な推奨事項および推奨度が示されている。なお、2022 年 10 月に発行された大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドライン改訂第 5 版¹⁵⁾では、血液生検を用いるがん遺伝子パネルによって検出可能なバイオマーカー等、それぞれの特徴について下記の表にまとめられている。

表 4. 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス改訂第 5 版より

	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル
対象遺伝子数	324	74
TMB	△	-
MSI	△	◎
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	◎	○
<i>KRAS/NRAS</i>	○	○
<i>BRAFV600E</i>	○	○
<i>HER2</i> 増幅	△	○

◎コンパニオン診断薬として承認

○体外診断用医薬品として承認

△測定可能だが薬事承認されていない

以上より、薬剤到達率等に関する情報、ctDNA 検査の適正使用に関するコンセンサスと 2 つの異なる観点から検討した結果、すでに本邦で薬事承認されている 2 つの ctDNA を用いた CGP 検査の性能に臨床上的差はないと考える。したがって、本学会としては、現時点では搭載する遺伝子数の差によらず、これらの 2 つの検査は同様の臨床的位置づけで使用されることが妥当であり、保険償還においても同様に扱うべきと結論づけた。

なお、現状の保険では患者 1 人につき 1 回に限った算定に限られていることに鑑み、担当医がそれぞれの検査の特徴と個々の患者のがん種や状況に応じて最良の治療選択ができるようにすることで、患者の利益に資する医療を提供することにつながると期待する。

参考文献：

1. Press Release of Guardant Health, Inc. - Study Shows Guardant360® Liquid Biopsy Test Helps Guide Treatment for Patients with HER2-Driven Metastatic Colorectal Cancer
<https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2021/Study-Shows-Guardant360-Liquid-Biopsy-Test-Helps-Guide-Treatment-for-Patients-with-HER2-Driven-Metastatic-Colorectal-Cancer/default.aspx>
2. Maria Lorenzi et al., Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. Volume 2020 |Article ID 1807929
3. Ecterina Dumbrava et al., Targeting ERBB2 (HER2) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients With Advanced or Metastatic Solid

- Tumors Beyond Conventional Indications. DOI: 10.1200/PO.18.00345 JCO Precision Oncology - published online October 21, 2019
4. Vaishnavi A, Le A, Doebele RC. *Cancer Discov.* 2015;5:25-34.
 5. Bourgeois JM, et al. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 937-946
 6. 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ンス 第 2.1 版(2020 年 5 月 15 日) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会
 7. Yoshiaki Nakamura et al., Comprehensive Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of a Real-World Healthcare Claims Database, *Curr Oncol.* 2022 May 9;29(5):3433-3448.
 8. Steven Olsen et al., Real-World Clinical Outcomes after Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.*Curr Oncol.* 2022 Jul 8;29(7):4811-4826.
 9. Shintaro Matsudera et al., A Pilot Study Analyzing the Clinical Utility of Comprehensive Genomic Profiling Using Plasma Cell-Free DNA for Solid Tumor Patients in Japan (PROFILE Study), *Ann Surg Oncol*, Mar 2021
 10. FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル 審査報告書
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdf
 11. Yasuko Aoyagi et al., Clinical utility of comprehensive genomic profiling in Japan: Result of PROFILE-F study.*PLoS One* Published March 31, 2022
 12. OncoGuide NCCオンコパネルシステム 審査報告書
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190122001/480585000_23000BZX00398000_A100.pdf
 13. 厚生労働科学研究費（がん対策推進総合研究事業）（分担）研究報告書 がんゲノム医療に携わる医師等の育成に資する研究 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202108005A%E3%83%BCbuntan1.pdf
 14. Mitsuho Imai et al., Expert panel consensus recommendations on the use of circulating tumor DNA assays for patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2022 Nov;113(11):3646-3656.
 15. 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス改訂第5版 Version 3 (2022年 10月5日) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 編集