

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関する研究
分担研究報告書

サブテーマ 5

Regulatory issues/ELSI/医療経済/保険診療導入等に関する提言

分担研究者 藤原 康弘 国立がん研究センター 企画戦略局 局長

分担研究者 田代 志門 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 生命倫理研究室長

分担研究者 石川 ベンジャミン 光一 国立がん研究センター 社会と健康研究センター臨床経済研究室長

分担研究者 山本 精一郎 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 保健社会学研究部長

研究要旨

ゲノム医療を巡る薬事規制要件、ELSI（Ethical, Legal and Social Implications）、医療経済ならびに保険診療導入の在り方について、海外調査を元に提言を行うことを本研究の目的とした。そのために、（株）三菱総合研究所に、英国、フランスを主体に、米国と韓国について、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託すると共に、各分担研究者が、英国、フランス、米国の研究者、医療者から個別にヒアリング調査と文献調査を行った。結果、国民皆保険下でゲノム医療の実現を考えることが重要であり、平成 30 年度診療報酬改訂において、次世代シーケンサーを用いたゲノム医療を診療報酬に組み込むと共に、がん遺伝相談外来の診療報酬上の位置づけを充実させることが不可欠であると考えた。また、遺伝性腫瘍を巡る診療における倫理面での体制充実とゲノム医療に関する医療経済分析を今後の推進研究課題とすることも合わせて重要であると考えた。

A. 研究目的

平成 28 年度末までに、我が国における、がんのゲノム医療提供体制に関する提言を行うという本特別研究全体目標にむけて、ゲノム医療を巡る薬事規制要件、ELSI（Ethical, Legal and Social Implications）、医療経済ならびに保険診療導入の在り方について、海外調査を元に提言を行う。

B. 研究方法

株式会社三菱総合研究所（以下、三菱総研）ヘルスケア・ウェルネス事業本部に、英国、フランスを主体に、米国と韓国について、ゲノム医療の実態の文献調査とヒアリング調査を委託すると共に、各分担研究者が、英国、フランス、米国の研究者、医

療者から個別にヒアリング調査と文献調査を行った。

なお、本研究では「ゲノム医療」を、保険償還される「ゲノム情報を用いた診療」と定義して、各研究を行った。また、本研究では、体細胞遺伝子異常を巡るゲノム医療を主たる研究対象とした。

C. 研究結果

1) 次世代シーケンサー（NGS）とコンパニオン診断薬に関する薬事関連規制の状況

EU 全域の医薬品等の審査を担当している欧州医薬品庁（EMA）はコンパニオン診断薬を含む体外診断薬については Regulation on in vitro

diagnostic medical devices and repealing (2017年4月2日採択)に従って規制を行っている(3年間の猶予期間の間は従前の規制、Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EUも既存のものには有効である)さらに、EMAは2016年4月28日付で“Guidance on good pharmacogenomics practice”の案を発出し、現在は寄せられた意見の集約中である。この他に、NGSやコンパニオン診断薬に特化した規制方針を示すガイドライン・ガイダンスはEMAから発出されていない。

上記のEU規則は下記のURLでアクセス：

・ REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on in vitro diagnostic medical devices

http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/revision_en

英国の医薬品等の規制官庁である MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) は、体外診断薬について、前述の指令(Directive 98/79/EC)に従って規制していたが、EU 離脱後にどうなるのかは、現時点で不明である。次世代シーケンサーやコンパニオン診断薬に特化した規制方針を示したガイドライン・ガイダンスを発出していない(2016年に、MHRA Guidance on companion diagnostic IVDsの案を発出しているようであるが(Cancer Research UK や The Royal College of Pathologists が意見書を出している)案文は現時点では公開されていない)。

フランスの医薬品等の規制官庁である ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) も、体外診断薬については、前述の指令及び規則(Regulation)に従って規制している。

米国の医薬品等の規制官庁である食品医薬品局(FDA)は、体外診断薬(IVD, in vitro diagnostic products)については、連邦規則集 Title 21 Part 809 (21CFR809)に従って規制をしている。

21CFR809 は下記の URL にアクセス：
<https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title21-vol8/CFR-2011-title21-vol8-part809>

分子標的薬の薬事承認時に、当該薬と紐づく形で(薬剤の添付文書に当該薬剤の分子標的となる遺伝子異常等を検出する体外診断薬を特定する形で)薬事承認される体外診断薬(コンパニオン診断薬(In Vitro Companion Diagnostic Devices)と呼称)も同じ規制下にある。

なお、米国での調査の結果、臨床現場では、遺伝子異常の診断にはコンパニオン診断薬として承認されていない(分子標的薬の添付文書に当該記載が無い)体外診断薬も広く使われ、保険償還されていることがわかった。ただし、この場合でも体外診断薬は、臨床検査実施機関の品質確保を担保する法律(CLIA; Clinical Laboratory Improvement Amendments)により認証を受けた場所で使用(検査)されていることが原則となっている。

上記のFDAガイダンスは下記URLでアクセス：

・ Guidance for Industry "In Vitro Companion Diagnostic Devices" (2014年8月6日)

<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>

・ Draft Guidance for Industry "Principles for Co-development of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product" (2016年7月15日)

なお、FDAが承認しているコンパニオン診断薬(companion diagnostics device)は、2017年4

月末現在で 33 件である。(<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>)

一方、FDA は NGS について 2 つのガイダンス案 (下記) を 2016 年 7 月に示しているが、最終版は発出されていない。

・ Draft Guidance for Stakeholders "Use of Standards in FDA 's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics (IVDs) Used for Diagnosing Germline Diseases" provides (2016 年 7 月 8 日)

・ Draft Guidance for Stakeholders " Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics " (2016 年 7 月 8 日)

また、FDA は現時点でがん領域での NGS については、2016 年 10 月 19 日付で、分子標的薬 rucaparib のコンパニオン診断薬として生殖細胞系列の BRCA1,2 遺伝子変異を検出する Foudation Medicine 社の The FoundationFocus CDxBRCA のみを薬事承認している。

(<https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title21-vol8/CFR-2011-title21-vol8-part809>)

なお、米国ではアカデミア等の研究室単位で実施されている薬事未承認体外診断薬による検査 (LDT, Laboratory Developed Test) についても、従来のプロセス管理を主眼とした CLIA による規制に加えて、FDA が検査性能を規制するという方向で動いており、2014 年 6 月に Draft Guidance " Framework for Regulatory Oversight of 7 Laboratory Developed Tests (LDTs) " を提案した。しかし、各方面よりの意見集約に時間を要しており、最終ガイダンス発出には至っていない。

2) ELSI

インフォームド・コンセント

いずれの国においても、通常の癌患者対象のものと遺伝性 (家族性) 腫瘍対象のものは別に扱われている。

米国マサチューセッツ総合病院における「腫瘍組織を用いたがん関連遺伝子ならびにタンパク異常検査に関するインフォームドコンセント」 (Consent to test tumors for cancer related gene and protein abnormalities) では、以下の 6 点の同意を求めている。i) 通常の診断・治療のプロセスで採取されている (既存の) 腫瘍組織及び正常組織を検査すること。ii) 検査は遺伝性疾患は対象としていないこと。iii) 検査の目的は担当の腫瘍専門医 (oncologist) の治療選択に結果を資することであるが、治療方針決定に有益な情報が得られるとは限らないこと。iv) 検査結果は、通常の病理検査結果と同様に、診療録に綴じ込まれ、担当医と患者との議論に用いられること。v) 原則 4 週間以内の結果返却としているが、この時間制限を超えることがあること。

科学の進歩により、新たな異常に意義が見いだされた場合、研究や治療決定の目的で患者への連絡がされる可能性のあること。

3) 医療経済

ゲノム医療を巡る医療経済分析は限定的である。乳がんの術後化学療法の要否を判定する Oncotype-DX (21 の遺伝子発現プロファイルからリスクを判定 : 米国 Genomic Health 社製) を巡る費用対効果分析の論文報告は多い。公的機関による費用対効果分析をみると、英国 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Diagnostics guidance [DG10] (2013 年 9 月発行) が、Oncotype Dx は費用対効果分析の結果から、エストロゲン受容体陽性・Her-2 陰性・腋窩リンパ節転移陰性の早期乳がん患者における術後化学療法の要否決定に資すると、その使

用を推奨している。

なお、がん医療への NGS 導入の費用対効果分析は世界的に端緒についたばかりであり、現状でまとまったものは無い。

4) 保険診療導入

英国では NHS が保険償還可能としているコンパニオン診断薬(米国の定義とは異なり、EU では添付文書上で、特定の分子標的薬と紐づいた形で体外診断薬の特定はなされていない)については、三菱総研海外文献調査 最終報告 p 16-22 を参照されたい。

NGS について、明確に保険償還可能としている文書は調査範囲では無かった。

一方で、分子標的薬の多く(例:乳がんに対する T-DM1)が NICE での評価により、使用の推奨を受けられず、保険で薬剤費がカバーされない実態がある。ただ、薬事承認を受けたが NICE による保険償還可能との推奨を受けられなかった抗がん剤について、イングランドでは、がん専門医の主治医が自分の患者での使用に際して個別に申請を行い、承認された場合には Cancer Drug Fund (CDF; <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>) という英国政府が拠出するファンドが、その薬剤費をカバーしてくれる仕組みが 2011 年頃から稼働している。2016 年 7 月の規定改正により、適応外使用される抗がん剤についても CDF の仕組みを活用できるようになっている。2017 年 5 月時点で CDF の対象となっている抗がん剤のリストは以下で見ることができる:

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/updated-national-cdf-list-v1-26.pdf>

なお、希少な遺伝子異常をターゲットとする抗がん剤の使用については、企業の compassionate use program に頼らざるをえない現状にある

(University of Cambridge Duncan Jordell 教授私信)

フランスのがん領域のコンパニオン診断薬(定義については、英国と同じ)の診療での使用実態については、三菱総研海外文献調査 最終報告 p 49-77 を参照されたい。フランスでは、がん領域のコンパニオン診断薬は、米国でいうところの LDT (薬事規制の外)として、その結果は診療に提供されている。当該検査は、フランス国立がん研究所(INCa)の予算によって全国に 28 か所設置されている molecular genetics center (大学病院あるいはがんセンターにある検査室; ISO15189 による認証取得を 2016 年までに求められている; 当該センターでは体細胞遺伝子異常を検査)で行われている。さらに検査の品質保証は、INCa の発出しているグッドプラクティスガイドラインに順守する(順守のチェックは、)ことにより実現されている。2017 年 1 月現在、60 個の体細胞遺伝子異常が molecular genetic center での検査対象となっている。

Oncotype Dx とやはり乳癌の術後化学療法の要否の判断をする MammaPrint (英国では NICE の評価により NHS で保険償還されない)は、RIHN (Referentiel des actes innovants hors nomenclature)という INCa の予算システムで可能になっており、患者負担は無い。

NGS については体細胞遺伝子異常を検査する前述 molecular genetic center 及び生殖細胞系列の遺伝子異常を検査するフランス全土で 25 ある oncogenetics laboratory で実施されており、経費は INCa が出している。

なお、フランスでは抗がん剤の適応外使用は推奨されていない。

米国では、コンパニオン診断薬として FDA が承認しているものは保険償還される。さらに、CLIA 認証のされた検査室で実施された体外診断薬検査

(LDT)は、やはり保険償還される。FDAの承認しているがん関連のNGSは前述の通りであり、保険償還される。

FDA未承認のNGSについては、CMSがlocal coverage determination (LCD)として、サウスカロライナ、ヴァージニア、ウェストヴァージニア、ノースカロライナの4州のみで、非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子再編成、ROS1遺伝子再編成を診断することについてのNGSの使用が公的保険償還可能とされている。民間保険に関する公開情報は入手できなかった。

https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/lcd-details.aspx?LCDId=36143&ContrId=381&ver=19&ContrVer=1&CtrctrSelected=381*1&Ctrctr=381&name=&DocType=Active&s=34&bc=AggAAAQAAAAAA%3d%3d&

抗がん剤の適応外使用については、compendiaに、その使用が掲載されていれば、保険償還は公的保険及び民間保険共、受けられる。

D. 考察

海外調査により、コンパニオン診断については、各国薬事規制に基づいて保険診療への導入は図られている実態が明らかになったが、英国では政府機関であるNICEによる費用対効果分析により、保険償還対象とはならないゲノム異常を標的とする抗がん剤がある一方で、政府拠出のCDFが償還されない薬剤費を患者に補填するという、財政的には非常に矛盾する状態にあることは興味深かった。また、米国では、FDAとCMSという官庁同士の規制権限を巡る勢力争いがゲノム医療を巡っては存在すること、公的保険カバー範囲の州単位での相違の存在や、公的保険と民間保険のカバー範囲の相違、さらにはFDAによる厳密な薬事規制がある一方で、compendia制度による適応外使用に対する保険償還の仕組みが存在するなど、実態

と規制の乖離が興味深かった。

NGSを用いた遺伝子プロファイル検査に関する薬事規制や保険償還については、世界的に制度設計が始まったばかりであり、我が国が大きく遅れをとっているわけではないことがわかった。したがって、このような流れを考える際に、INCaの予算の下に、国民からの費用徴収なく、がんゲノム医療を実現しているフランスの制度設計は、短期的には望ましいものと思われたが、財政支出を抑える長期的な観点から国民の費用負担ゼロの制度には難点ありと考えた。

ゲノム情報を用いたがん診療においては、特に、生殖細胞系列の遺伝子異常の検査結果を患者・家族に返し診療を進める点が倫理的に最も難しく、海外文献調査からわかるように遺伝カウンセラー、腫瘍内科医、遺伝専門医等の緊密なチーム医療が、そのスムーズな実施には不可欠と思われた。しかし、我が国では、これらの人材の不足に並んで、がん遺伝相談外来の診療報酬上の位置づけが脆弱であり(網膜芽細胞腫と甲状腺髄様癌の2がん腫の患者に対してのみ、月1回医師が行う遺伝カウンセリングのみ500点の算定が可能)、早急な解決(様々な遺伝性腫瘍の患者と未発症の家族にも対象を広げ、医師以外の職種が行う遺伝カウンセリングにも算定できる診療報酬上の措置)が必要であると考えた。

なお、上記を巡る人材育成や施設整備等については他の分担研究者の報告書・提言を参照されたい。

E. 結論

平成30年度診療報酬改訂において、NGSを用いたゲノム医療を我が国の国民皆保険に組み込むことは、がん医療の分野で科学の進歩の恩恵を国民に幅広く提供し、健康寿命の延伸において世界をリードできる千載一遇機会である。また、高額なコンパニオン診断薬に依存して高額抗がん剤投与の要否を判断せざるを得ない現在の世界の医療提

供体制にも一石を投じることになると思われた。

なお、被験者保護については、体細胞遺伝子異常を巡るゲノム医療においては、その導入に大きな障害は無い。また、ゲノム医療に関する医療経済分析は、今後継続的に推進すべき研究・実践領域であるとする。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし