

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

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
がん診療ガイドランスの改訂のための研究

（資料 2）

【3 学会評価・パブコメ用】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ンス改定第 2 版(案)

（全 96 ページ）

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
がん診療ガイドンス(案)

2017年10月11日 第1.0版
2019年X月日 第2.0版

資金提供

・厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「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改訂のための研究」

発刊にあたり(第 2.0 版)

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

一般社団法人 日本癌治療学会

日本癌学会

(発刊時に追加予定)

DRAFT

発刊にあたり(第 1.0 版)

近年の次世代シーケンサー等のバイオテクノロジーの革新により、遺伝子解析技術も格段に進歩しました。それにより、少量のがん組織臨床検体を用いたゲノム解析を行い、がんの遺伝子異常に基づくがん分子標的薬等の治療法の選択が可能となってきました。各種のがんの遺伝子異常の解明が進むと、同一の遺伝子異常が異なったがん種の発がんや進展に重要な役割を果たしていることが多いことが分かり、分子標的薬治療の時代では臓器横断的な視野が必要になっています。

次世代シーケンサー等を用い多数の遺伝子を一度に解析し、治療方針を決定することはがんの治療成績の向上に繋がると期待され、precision medicine の一部としてゲノム医療の推進の一翼を担っています。わが国においてゲノム医療を実地診療で実践するためには遺伝子パネル検査を実装する必要がありますが、これに先立ち日本臨床腫瘍学会では、日本癌治療学会、日本癌学会と合同で、固形がんを対象とするガイドンスを発刊することになりました。本ガイドンスは、がん薬物療法を受けられる固形がんの患者さんを対象とした遺伝子パネル検査を保険診療下で実施する際に懸念される事項に関し、一定の方向性を示す内容となっています。造血器腫瘍と固形がんでは対象となる遺伝子や活用方法が異なるため、今回のガイドンスの対象とはしませんでした。現在得られている最新のエビデンスを基に立案し、外部査読を経て作成いたしました。この場を借りて、本ガイドンス作成に関わるすべての関係者に厚く御礼申し上げます。一方、ガイドラインやガイドンスは遅滞なくアップデートする必要があります。今後、がんゲノム医療に関する知見が急速に蓄積されていくことは必定であり、今後も本ガイドンスを定期的に改定していくことが計画されています。

本ガイドンスが有効に活用され、がんゲノム医療の実装に貢献し、一日でも早く患者さんの役に立つことを祈念しています。

2017 年 10 月吉日

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
理事長 南 博信

発刊にあたり(第 1.0 版)

日本癌治療学会では、わが国におけるがん遺伝子パネル検査の臨床実装に先立ち、日本臨床腫瘍学会、日本癌学会と合同で、固形がんを対象とする「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドンス」を策定し、この度発刊することになりました。近年の遺伝子研究の進歩と解析技術の発展により、一度に多くの遺伝子を網羅的に解析し、個々のがんにおける遺伝子変異に基づいた治療を実施するいわゆる Precision Cancer Medicine の時代が到来しつつあります。この新たな時代の到来により、がんに罹患した患者さんにごがん遺伝子パネル検査とその結果得られる情報を適正に提供するための体制構築が求められています。今回、わが国におけるがんに関連した主要3学会が学際的に協力し本ガイドンスを速やかに作成し、発刊に至ったことは大変意義深いことであると存じております。本ガイドンスは、最新のエビデンスを基に立案し、外部評価を経て作成されています。今後、がん遺伝子パネル検査を実施する際の重要な礎となるものと期待しています。

今後、がん遺伝子パネル検査を用いた Precision Cancer Medicine は様々な変化を伴いながら発展していくものと期待されます。Precision Cancer Medicine に関する最新の情報を医療従事者のみならず国民の皆様適切に伝えるために、本ガイドンスも改定を続けていくことが必要と思います。本ガイドンスが、がん遺伝子パネル検査の臨床実装において、医療現場の効果的な道標になり、より良い医療が患者さんに届けられることを心より祈念しています。

最後に、本ガイドンス作成にあたり、大変お忙しい中、学会の枠を超えて御協力くださった皆様に心より厚く御礼申し上げます。

2017 年 10 月吉日

一般社団法人 日本癌治療学会
理事長 北川雄光

発刊にあたり(第 1.0 版)

21世紀に入って分子標的治療薬が次々に登場し、がんの診断・治療法は革命的なスピードで変化してきました。ヒトゲノムの全塩基配列が解読されてまだ十数年ですが、次世代シーケンサーが登場し、ゲノム解析の結果が臨床の場に応用される時代となっています。米国オバマ前大統領が 2015 年 1 月の一般教書演説で Precision Medicine Initiative を提唱して以来、世界中がこの動きに呼応し、日本でもゲノム情報を用いて治療介入するゲノム医療が開始に向けて急速に進む結果となりました。一方で、がんのゲノム医療の実現にあたっては、標準の手順書を定めて品質保証下での遺伝子パネル解析を行うことが不可欠であり、同時に倫理支援や遺伝カウンセラーの充実、将来に向けては人工知能の活用や知識ベースの充実など、取り組むべき喫緊の課題も浮かび上がってきています。

本ガイダンスはこうした次世代シーケンサーなどを用いた遺伝子パネルに基づいたがんゲノム医療の実践にあたり、有効な治療法が見出せない病態の固形癌を中心に、新しい治療の選択や確定診断、予後予測の情報を提供し治療方針の決定に役立つことを目的として、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の3学会の協力の元に作成され、発刊されることとなりました。

本ガイダンスの作成にご尽力くださいました関係者の皆様に厚く御礼を申し上げますとともに、本ガイダンスが活用され、我が国のゲノム医療の実践に役立つことを祈念いたします。

2017 年 10 月吉日

日本癌学会
理事長 宮園 浩平

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ンス 第
2版 策定ワーキンググループ(WG)

座長	土原 一哉	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
委員	天野 虎次	北海道大学病院	臨床研究開発センター
委員	池田 貞勝	東京医科歯科大学	医学部附属病院 腫瘍センター
委員	上野 秀樹	国立がん研究センター	中央病院 肝胆膵内科
委員	大瀬戸 久美子	東京大学	医学部附属病院 ゲノム診療部
委員	沖田 南都子	国立がん研究センター	中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 薬事管理室
委員	小田 直之	国立がん研究センター	がんゲノム情報管理センター ネットワーク・システム管理室
委員	加藤 元博	国立成育医療研究センター	小児がんセンター 移植・細胞治療科
委員	木下 一郎	北海道大学病院	がん遺伝子診断部
委員	清田 尚臣	神戸大学	医学部附属病院 腫瘍センター
委員	高阪 真路	国立がん研究センター	研究所 細胞情報学分野
委員	河野 隆志	国立がん研究センター	研究所 ゲノム生物学研究分野
委員	小峰 啓吾	東北大学病院	腫瘍内科
委員	角南 久仁子	国立がん研究センター	中央病院 臨床・病理検査科
委員	高橋 秀明	国立がん研究センター	東病院 肝胆膵内科
委員	武田 真幸	近畿大学	医学部 内科学腫瘍内科部門
委員	田代 志門	東北大学	大学院文学研究科 社会学専攻分野
委員	豊岡 伸一	岡山大学	大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学

委員	内藤 陽一	国立がん研究センター	東病院 先端医療科/乳腺・腫瘍内科
委員	中村 能章	国立がん研究センター	東病院 消化管内科
委員	夏目 敦至	名古屋大学	大学院医学系研究科 脳神経外科学
委員	西尾 和人	近畿大学	医学部 ゲノム生物学教室
委員	馬場 英司	九州大学	大学院医学研究院 連携社会医学分野
委員	檜山 英三	広島大学	自然科学研究支援開発センター
委員	古川 徹	東北大学	大学院医学系研究科 病態病理学分野
委員	三浦 裕司	虎の門病院	臨床腫瘍科
委員	谷内田 真一	大阪大学	大学院医学系研究科 がんゲノム情報学
委員	吉野 孝之	国立がん研究センター	東病院 消化管内科
アドバイザー	油谷 浩幸	東京大学	先端科学技術研究センター
アドバイザー	織田 克利	東京大学	大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻産婦人科学講座
アドバイザー	金井 雅史	京都大学	大学院医学研究科 臨床腫瘍薬理学・緩和医療学講座
アドバイザー	林田 哲	慶應義塾大学	医学部外科学(一般・消化器)
アドバイザー	松村 到	近畿大学	医学部 血液・膠原病内科

(五十音順)

作成ワーキンググループ(WG)の利益相反
(3学会による審査結果を掲載予定)

DRAFT

0.	要 約	- 11 -
1.	本ガイドンスについて	- 15 -
1.1	背景と目的	- 15 -
1.2	がんゲノムプロファイリング検査全般における考え方	- 16 -
1.3	推奨度の決定	- 17 -
2.	がんゲノムプロファイリング検査	- 18 -
2.1	がんゲノムプロファイリング検査の概要	- 18 -
2.1.1	承認されている/先進医療が行われているがんゲノムプロファイリング検査 (2019 年 9 月現在)	- 18 -
2.1.2	各がんゲノムプロファイリング検査の特徴	- 18 -
2.2	検査の位置づけ	- 21 -
2.2.1	がんゲノムプロファイリング検査機能のみを有する遺伝子パネル検査の対象と時期に関する考え方	- 22 -
2.2.2	コンパニオン検査およびがんゲノムプロファイリング検査両機能を有する遺伝子パネル検査の対象と時期に関する考え方	- 23 -
2.2.3	がんゲノムプロファイリング検査機能のみを有する遺伝子パネル検査、コンパニオン検査及びがんゲノムプロファイリング検査両機能を有する遺伝子パネル検査の共通事項	- 24 -
2.3	検査の実施体制	- 25 -
2.4	遺伝子パネル検査に供する検体の品質管理	- 26 -
2.5	説明と同意	- 27 -
2.5.1	インフォームド・コンセントの準備	- 27 -
2.5.2	説明における留意点	- 28 -
2.5.3	同意の撤回	- 32 -
2.5.4	患者が未成年の場合の対応	- 32 -
2.6	検査結果の取り扱い	- 33 -
2.6.1	個人情報の保護	- 33 -
2.6.2	解析の妥当性	- 35 -
2.6.3	結果の解釈	- 38 -
2.6.3.1	エビデンスレベル	- 39 -
2.6.3.2	知識ベース (knowledge base)	- 46 -
1)	エビデンスレベルの定義	- 46 -
2)	キュレーション	- 47 -
➤	プロセス	- 47 -
➤	参照情報	- 47 -
➤	フィルタリング	- 47 -
2.6.3.3	Germline findings (いわゆる二次的所見)	- 50 -

2.6.4	エキスパートパネル	- 53 -
2.6.4.1	構成員	- 53 -
2.6.4.2	カンファレンス	- 54 -
2.6.4.3	エキスパートパネルで検討されるべき内容	- 55 -
2.6.4.4	個人情報やデータの取り扱い	- 56 -
2.6.5	レポート	- 58 -
2.6.5.1	レポートの作成	- 58 -
2.6.5.2	レポートの返却	- 59 -
2.6.5.3	レポートの取り扱い	- 60 -
2.7	遺伝カウンセリング	- 60 -
3.	参考情報	- 65 -
3.1	人材育成	- 65 -
3.2	新規技術	- 66 -
3.3	ゲノム医療の展開	- 69 -
3.4	薬剤の適応外使用	- 69 -
3.5	小児・AYA 世代	- 70 -
3.6	がんゲノム情報管理センター (C-CAT)	- 71 -
3.6.1	がんゲノム情報管理センター (C-CAT) への情報登録について	- 71 -
II.	クリニカルクエスチョン	- 73 -
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	- 73 -
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	- 74 -
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	- 78 -
CQ4	エキスパートパネルの必要要件は何か	- 80 -
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	- 81 -
CQ6	がんゲノムプロファイリング検査はいつ行うべきか	- 82 -
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	- 83 -
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	- 84 -
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	- 86 -
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	- 88 -
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注意すべき事項は何か	- 90 -
CQ12	エキスパートパネルによる検討はいつ行うべきか	- 91 -
III.	参考文献	- 93 -

0. 要約

推奨度は下記に従う(表 I-1 参照)。

SR: 強く推奨する (Strong recommendation)

R: 推奨する (Recommendation)

ECO: 考慮する (Expert consensus opinion)

NR: 推奨しない (No recommendation)

A: 棄権 (Abstain)

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 2、R: 3、ECO: 17、NR: 1、A: 4]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 5、ECO: 16、NR: 1、A: 4]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3、R: 8、ECO: 13、NR: 0、A: 3]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 2、R: 8、ECO: 13、NR: 1、A: 3]

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検査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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 1、ECO: 19、NR: 1、A: 5]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 8、ECO: 12、NR: 2、A: 4]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 4、R: 10、ECO: 9、NR: 0、A: 4]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 8、R: 4、ECO: 11、NR: 0、A: 4]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 8、ECO: 14、NR: 0、A: 4]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 6, ECO: 15, NR: 0, A: 5]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 4, R: 7, ECO: 13, NR: 0, A: 3]

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: がんゲノムファイルのレポートには、検体の質、得られた遺伝子異常の臨床的意義付け、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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3, R: 8, ECO: 13, NR: 0, A: 3]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3, R: 7, ECO: 14, NR: 0, A: 3]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 9, ECO: 14, NR: 0, A: 3]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 9、ECO: 13、NR: 1、A: 3]

DRAFT

I. 本ガイドンスについて

分子生物学の進歩により、がん細胞の悪性形質獲得に関連のある複数の遺伝子異常(以下ゲノム変異)が同定され、薬物療法の治療効果予測、がんの分類・確定診断および予後予測に用いることが期待されている。多様ながんのゲノム変異について、検索する遺伝子の種類が増えると、個々の遺伝子を検索するために必要な検体の確保が困難になる場合や、検査に係る時間が増加する場合、最良の治療法を選択するための十分な情報を得ることが困難になる場合が生じる。本ガイドンスで対象とする遺伝子パネル検査は、個々の患者におけるがんのゲノム変異を明らかにし、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を目的とし、複数のゲノム変異が同時に検出可能な遺伝子パネルを用いて次世代シーケンサー(next-generation sequencing; NGS)等によるゲノム変異を解析する検査である。遺伝子パネルには、薬物療法の有効性、確定診断および予後予測に係る既知の遺伝子が含まれ、遺伝子変異、欠失、挿入、遺伝子融合、コピー数異常等の情報を一度に明らかにする。本ガイドンスは、遺伝子パネル検査により、有効な治療法が見出せない病態の固形がんを中心とした種々のがんに対して、新しい治療の可能性、確定診断、予後予測等の情報を提供し、最適な薬物療法等の治療方針を決定することを第一の目的として、現時点の臨床的位置づけを記したものである。したがって、コンパニオン診断薬やそれに類する遺伝子関連検査が存在する非小細胞肺癌や大腸がんなどのがん種においては、その検査を優先することを前提に記載している。遺伝子パネルに搭載される一部の遺伝子がコンパニオン診断薬として承認・使用される場合には、コンパニオン診断部分は、各学会等で示されているガイドラインに従い、標準治療法を決定する。また、診断治療技術の進展等により将来的に遺伝子パネル検査の対象とする範囲は変わり得るものである。

1.1 背景と目的

国立がん研究センターがん情報サービスによると、2016年に新たに診断されたがん(全国がん登録)は995,132例、2017年にがんで死亡した人は373,334人であり、死因の第1位である¹。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

がん遺伝子、がん抑制遺伝子の異常は病態・病因診断に加え、分子標的療法等の発達に伴い治療選択への応用が進んでいる。第3期がん対策推進基本計画(2018年)ではがん患者が全国どこにいてもゲノム医療を受けられる体制の構築が掲げられた。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(2017年)ではがんゲノム医療の実施体制として、質の担保されたNGS検査を実施、解釈し治療お

よび臨床開発を実施する「がんゲノム医療中核拠点病院」、臨床ゲノム情報を集約、管理し、診断治療開発への利活用を推進する「がんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT)」の設置が提言された。これらを受けて2018年より全国11か所のがんゲノム医療中核拠点病院、34か所のがんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院(2019年10月現在122か所)、がんゲノム情報管理センターが整備され、遺伝子パネル検査システムは2018年12月に製造販売承認、2019年6月には保険収載された。

がんゲノム医療を迅速かつ安全に臨床の現場に普及させるためには、多方面の専門家によって編集された医療従事者向けのガイダンスが有用である。2017年10月に日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会のがん関連3学会は合同で「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1版」を発出し、わが国の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てきた。ガイダンスでは研究開発の進展等にもなう不断の改訂の必要性が言及されているが、第1版の発出以降、各種遺伝子パネル検査を用いた先進医療、わが国および海外において開発が進む新しい遺伝子パネル検査システム、日本血液学会など関連する学会、研究班等からのガイドライン、提言等、がんゲノム医療に関する新たな情報が次々と加わり、第1版に記載された内容の再検討の必要性が明らかになってきた。そこで改めて遺伝子パネル検査の実施に必要な事項(遺伝子パネル検査の対象や時期、医療機関の要件、エビデンスレベル分類等、患者への検査に関する説明、検体の準備、エキスパートパネルの実施)について、遺伝子パネル検査の標準化に資するガイダンスとして改訂作業を実施することとした。改訂により全国のがん患者のがんゲノム医療中核拠点病院等を中心とするネットワークを介して質の高いがんゲノム医療を受ける機会の確保に貢献するとともに、不要な検査実施を回避することで医療経済的な適正化にも役立つことを期待している。

1.2 がんゲノムプロファイリング検査全般における考え方

本ガイダンスで対象とするのは、主に固形がん細胞・組織に生じる変異を検出するがんゲノムプロファイリング検査である。造血器腫瘍は本ガイダンスでは対象としない。本ガイダンスでは遺伝性腫瘍、造血器腫瘍に関しては、参照程度の記載に留め、別途定められるガイダンスを参照する。

現在保険適用となっているがんゲノムプロファイリング検査は、薬物療法の治療効果予測を主たる目的としており、薬物療法の対象となる患者を対象とする。がんゲノムプロファイリング検査に用いられる遺伝子パネルによっては、治療方針の決定に資する診断および予後予測のための遺伝子を含む場合、あるいはコンパニオン診断機能も有するものもあり、それぞれの取り扱いについて記載した。検査時期、検査結果

のエキスパートパネルによる検討、結果の返却についても記載した。

1.3 推奨度の決定

本ガイドランスの作成にあたり、臨床上の疑問についてクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し、そのCQに対する回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで文献を収集しシステマチックレビューを行った。文献検索には PubMed、Cochrane Library のデータベースを用い、各種学会報告も重要なものについては採用した。その結果をもとに、各CQに対する推奨度を決定するため、推奨に関する委員の投票を行い、その結果をもとに、各CQに対する推奨度を設定した(表 I-1)。推奨度は、各CQ におけるエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に決定された。診療内容(検査、治療の適応症を含む)の本邦における薬事承認や保険適用状況は、投票の際には考慮しないこととし、必要に応じて備考欄に記載した。投票により ①:SR (強く推奨する、strong recommendation) が 70%以上の場合には SR、②:①を満たさず SR+R (推奨する、recommendation) が 70%以上の場合には R、③:①②を満たさず SR+R+ECO (考慮する、Expert consensus opinion) が 70%以上の場合には ECO、④:①-③に関わらず NR (推奨しない、No recommendation) が 50%以上の場合には NR を全体の意見とし、①-④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とした。

なお、各CQ に対する推奨について、現時点では十分なエビデンスに基づかないものも含まれる。また、今後の新たなエビデンスの蓄積により、本文の記載および推奨度が大きく変化する可能性がある。本ガイドランスも適宜アップデートしていく予定であるが、実臨床における検査の適応や薬剤使用にあたっては、最新の医学情報を確認し、適切な使用に努めていただきたい。

表 I-1 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される。	強く推奨する
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される。	推奨する
Expert consensus opinion (ECO)	エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている。	考慮する
No recommendation	エビデンスがなく、推奨されな	推奨しない

(NR)	い。	
------	----	--

2. がんゲノムプロファイリング検査

2.1 がんゲノムプロファイリング検査の概要

がんゲノムプロファイリング検査は、対象とされた全遺伝子または一部について、塩基置換・挿入/欠失変異、遺伝子増幅・欠失、遺伝子融合および遺伝子発現などを、次世代シーケンサー(NGS)を用いて解析し、それらの結果を包括的に解釈して治療方針を選択するための検査である。エビデンスが確立し、承認薬が存在する個別のバイオマーカーではなく、得られた遺伝子異常を包括的なプロファイルとして解釈し、標準治療以外の治療に反映させる点が、従来の遺伝子検査の主体であったコンパニオン診断薬と大きく異なる。

がんゲノムプロファイリング検査では、得られた結果が臨床上どういった意味を持つのか、どのような治療選択に繋がるのかなど、専門的知識に基づく解釈が必要となる。そのため、現状ではがんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院で開催される専門家の会議体「エキスパートパネル」で治療方針の策定を行うことが義務付けられており、使用施設もがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院に限定されている。

2.1.1 承認されている、あるいは先進医療が行われているがんゲノムプロファイリング検査 (2019年9月現在)

がんゲノムプロファイリング検査の定義として搭載遺伝子の数に明確な基準はないが、2019年6月1日の保険収載では、『包括的なゲノムプロファイルとして、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とし、100以上のがん関連遺伝子の変異等を検出するがんゲノムプロファイリング検査に用いる医療機器等として薬事承認又は認証を得ているシーケンサーシステムを用いて、包括的なゲノムプロファイルの取得を行う場合は、本区分の「3」処理が極めて複雑なものの所定点数を準用して、患者1人につき1回に限り算定できる。』とされ、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム(シスメックス社)と、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル(中外製薬社)の2種類の遺伝子パネル検査ががんゲノムプロファイリング検査として保険収載されている。また、先進医療Bとして、東京大学医学部附属病院が申請医療機関の「遺伝子パネル検査(Todai OncoPanel)」、がんゲノムプロファイリング検査ではないがNGSを用いた検査として大阪大学医学部附属病院の「Oncomine™ Target test システム」が実施中である。

2.1.2 各がんゲノムプロファイリング検査の特徴

保険収載もしくは、先進医療Bとして実施中のがんゲノムプロファイリング検査の特徴は以下の通りである(表1-2)。

① OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム²³

がん関連 114 遺伝子を搭載し、114 遺伝子の塩基置換・挿入/欠失変異と遺伝子

増幅、12 遺伝子の遺伝子融合および腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden; TMB) が検査可能である。腫瘍組織由来 DNA だけでなく、正常コントロールとして非腫瘍細胞(末梢血)由来 DNA を用いることで、まれな遺伝子多型も含め除外でき、体細胞遺伝子変異と生殖細胞系列遺伝子変異も区別できるという特徴がある。

② FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル⁴⁵

324 遺伝子を搭載し、309 遺伝子の塩基置換・挿入/欠失変異と遺伝子増幅、36 遺伝子の遺伝子融合、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) および腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden; TMB) 測定ができる。がんゲノムプロファイル検査機能に加えてコンパニオン診断薬として機能を持つのが特徴であり、非小細胞肺癌では *EGFR* 変異 (exon19 del, exon21 L858R) に対するアファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ(オシメルチニブは exon20 T790M も)と *ALK* 遺伝子融合に対するアレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、乳がんでは *ERBB2* コピー数異常に対するトラスツズマブ、悪性黒色腫では *BRAF* V600E/K 変異に対するダブラフェニブ+トラメチニブ、ベムラフェニブ、大腸がんでは *KRAS/NRAS* 野生型に対するセツキシマブ、パニツムマブおよび固形がんの *NTRK1/2/3* 遺伝子融合に対するエヌトレクチニブ、卵巣がんの *BRCA1/2* 変異に対するオラパリブの投与判断のためのコンパニオン診断が可能である。

③ Todai OncoPanel⁶

Todai OncoPanel は DNA だけでなく、RNA も解析対象としており、478 遺伝子を搭載した DNA パネルと 677 遺伝子を搭載した RNA パネルの 2 つから構成される。DNA パネルでは 478 遺伝子の翻訳エクソン領域と *TERT* 遺伝子のプロモーター領域の体細胞変異を解析対象とし、hypermutator の検出や染色体コピー数異常の検出も可能である。さらに、RNA パネルで融合遺伝子やエクソンスキッピングの検索だけでなく、発現量解析が可能な点が大きな特徴である。

④ Oncomine™ Target test システム

全 46 遺伝子が搭載されており、腫瘍検体由来 DNA を用いて 35 遺伝子の変異の有無を解析するとともに、腫瘍検体由来 RNA を用いて *ALK*、*ROS1* をはじめとした 21 遺伝子について融合遺伝子を解析対象としている。前述の①～③の遺伝子パネル検査と異なりアンプリコンシークエンス法が用いられており、病的意義のある hot-spot 変異の有無が報告される。マルチプレックス PCR 技術を基盤とするため、少量サンプル(DNA および RNA、各 10ng)からでも検出することが可能である。さらに、マルチプレックス PCR で直接的に融合遺伝子を検出することで、約 250 種類の豊富なアイソフォーム検出が可能である。現在、本邦では Oncomine™ Target test システムと同原理であるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステムが薬事承認を取得しているが、プロファイリング検査ではなく、非小細胞肺癌に対するコンパニオン診断薬とし保険収載されているため、*EGFR* 変異 (exon19 del, exon21 L858R)、*ALK* 遺伝子融合、*ROS1* 遺伝子融合、*BRAF* V600E 変異の有無のみが結果として報告される。ただし、研究としての利用に限定して医師の要望があった場合に限り、全 46 遺伝子についての解析結果が検査会社から参考情報として返却される。

表 I-2 保険収載および先進医療 B で実施中のがんゲノムプロファイリング検査のまとめ

検査名	OncoGuide ^T M NCC オン コパネルシ ステム	FoundationOn e [®] CDx がんゲノムプ ロファイル	Today OncoPanel	Oncomine™ Target Test
対象検体	腫瘍 (FFPE) + 正 常 (末梢血)	腫瘍 (FFPE)	腫瘍 (FFPE) + 正常 (末梢 血)	腫瘍 (FFPE)
対象核酸	DNA	DNA	DNA、RNA	DNA、RNA
必要とされる 腫瘍検体量	5 μ m \times 10 枚 (16mm ² 以上を推奨)	25mm ² の場 合: 4-5 μ m \times 10 枚 (それ以下の 場合は 1mm ³ になるように 枚数調整)	15 \times 15mm 以 上: 10 μ m \times 4 枚、10 \times 10mm 以上: 10 μ m \times 6 枚、 5 \times 5mm 以 上: 10 μ m \times 16 枚	25mm ² 以上、厚み 10 μ m を推奨
検体適格条 件	腫瘍細胞率 20%以上	腫瘍細胞率 30%以上を推 奨(最低 20% 以上)		腫瘍細胞率 20%以上
搭載遺伝子	114	324	464(DNA)、 463(RNA)	46
解析対象	変異、増 幅、融合	変異、増幅、 融合	変異、増幅、 融合 発現量(参考)	変異、増幅、融合
コンパニオン 診断機能	-	非小細胞肺が ん: <i>EGFR</i> (exon19del, exon21 L858R, exon20 T790M), <i>ALK</i> 融合 悪性黒色腫: <i>BRAF</i> V600E/K 乳がん: <i>ERBB2</i> コピー 数異常 大腸がん: <i>KRAS/NRAS</i>	-	-

		野生型		
		固形がん： <i>NTRK1/2/3</i> 融合		
TMB	○	○	○	—
マイクロサテライト不安定性	—	○	○	—
遺伝性腫瘍原因遺伝子の病的バリエーション (報告対象遺伝子)	○ <i>(APC, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, PTEN, RB1, RET, STK11, SMAD4, TP53, TSC1, VHL)</i>	—	○ <i>(TP53, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, RB1, PTEN, MEN1, RET, STK11, VHL, SDHB, NF1, TSC1, TSC2, CDH1, WT1, PALB2)</i>	—

2.2 検査の位置づけ

遺伝子パネル検査には、がん関連遺伝子の変異等を検出し、包括的なゲノムプロファイルの取得を行うがんゲノムプロファイリング検査のみならず、抗悪性腫瘍薬による治療法の選択を目的として行うコンパニオン検査、腫瘍の遺伝子変異量 (tumor mutation burden; TMB) やマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) などのゲノム・バイオマーカーの機能を有するものも存在する⁷。実臨床でのパネル運用に際しては、遺伝子パネルがどの機能を有しているか、また検出できるバイオマーカーと検出できないバイオマーカーを理解した上で、それぞれのパネルの特性を考慮する。

平成 28(2016)年度 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究「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 (研究代表者中釜 斉)」の報告によれば、体細胞ゲノム診断の対象となる症例数は低位推計で 16.4 万人、高位推計で約 40 万人と推定され、そのうちゲノム診断によって予防または治療が実施される症例もそれぞれ 7.7 万人ないし 15 万人と予想される⁸。

がんゲノム医療対象者の推計 (1/31/2017)

1. 定義:

- 体細胞 (がん細胞) ゲノム診断
 - ✓ クリニカルシーケンシング (= 診療のために、主治医の指示で行い、その結果が主治医に報告される塩基配列解析) または遺伝子発現解析であって、
 - ✓ 多遺伝子パネル以上の解析を対象とする (単一の遺伝子あるいは特定のホットスポットを解析する遺伝子検査は含まない)。
- 生殖細胞系列ゲノム診断
 - ✓ 多遺伝子パネル以上のクリニカルシーケンシング。
 - ✓ 単一の遺伝子の塩基配列解析を含む。

2. 推計:

がんゲノム医療2大区分	推計の幅	ゲノム診断対象者	ゲノム診断に基づく個別化治療または予防対象者
体細胞ゲノム医療	①低位推計	16.4万人	7.7万人 (治療)
	②高位推計	40万人	15万人 (治療)
③生殖細胞系列ゲノム医療		2.8万人	8,000人 (予防)

がんゲノム医療対象者の推計の根拠: Somatic (1/31/2017)

1. 推計の根拠:

- 体細胞ゲノム診断の適応範囲を狭く限定した低位推計
 - ✓ 早期承認・保険適用が求められる対象者数として、下記の3大がんのみについてそれぞれ推計し、合算。
 - A) 大腸がん: GI-SCRUMの例を参考に、上記の【定義】に基づき、「ゲノム診断」の対象者と、その結果に基づき「治療」が必要となる対象者を推計 (NCCE吉野先生 1/26/2017)。
 - B) 肺がん: LC-SCRUMの例を参考に、同上 (NCCE後藤先生 1/25/2017)。
 - C) 乳がん: Oncotype DXの例を参考に、「ゲノム診断」の対象者を推計する (Oncotype DXの場合、術後補助化学療法の適応予測であり、分子標的治療・免疫治療等の選択は行わないため) (NCCH清水千佳子先生)。
- 適応範囲を広くとらえた高位推計
 - ✓ …次の段階として保険診療体制下に組み入れるべき全ての対象者数を推計する:
 - D) 全てのがん種の、化学療法を希望する全症例 (小児~成人) がゲノム診断の対象となる: TOP-GEARの例を参考に推計。

2. 推計:

- 低位推計値「ゲノム診断対象者/ そのゲノム診断情報に基づいて行われる個別化「予防」・「治療」の対象者」
 - A) 大腸がん = 「54,320人/ 28,246人」 (2015年のNCCの集計によれば大腸がん罹患数は135,800人、そのうち薬物療法の適応となるのは40%で、54,320人)
 - B) 肺がん = 「7.7万人/ 48,510人」 (肺がん新規発生患者数は11万人/年、その70% = 7.7万が非扁平上皮非小細胞肺がんであり、遺伝子スクリーニングの主な対象)
 - C) 乳がん = 「32,290人/ 0人」 (2016年の乳がん罹患予測は9万人、それに腋窩リンパ節陰性・少数陽性85%、ER+HER2- 67%、閉経後63%等を組み合わせて32,290人)。
 - A) + B) + C) = 「16.4万人/ 7.7万人」
- 高位推計
 - D) 全てのがん種 = 「40万人/15万人」 (2016年の全がん罹患予測101万人、そのうち40%が化学療法を希望。TOPICS-1では45%にactionable mutation同定)

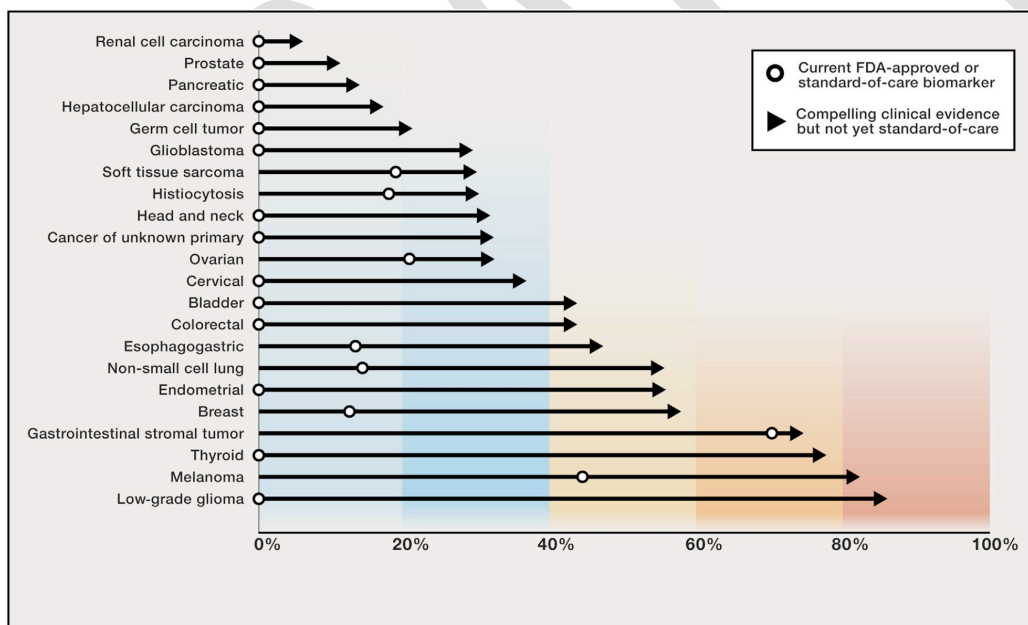
2.2.1 がんゲノムプロファイリング検査機能のみを有する遺伝子パネル検査の対象と時期に関する考え方

保険収載されている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を保険適用とし、患者1人につき1回を限度として算定される(2019年9月現在)。がんゲノムプロファイリング検査の目的はがんゲノム情報に基づいた精緻な治療方針の検討のため、遺伝子パネル検査による治療薬の選択に係るゲノム変異情報を得る目的で実施するが、今後診断、予後予測、がん素因(cancer predisposition)の検討などの機能を有する遺伝子パネルも想定される⁹。生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取することが望ましいが、採取困難な場合は診断時等の保存検体を使用してもよい。この場合、保存検体が検査に適しているかを慎重に検討する。

各疾患における標準治療がどの範囲を指すのかについては、関連学会等のガイドラインに従い、個々の症例で担当医が判断をすべきである。バイオマーカーと関連する薬剤についてどの程度の割合で存在するかは疾患ごとに異なることが想定される¹⁰。

図1-1 治療標的となりうる遺伝子変化(文献10より)



したがって、検査のタイミング、治療の適否については各疾患の専門家による検討が重要である。

2.2.2 コンパニオン検査およびがんゲノムプロファイリング検査両機能を有する遺伝子パネル検査の対象と時期に関する考え方

コンパニオン検査とゲノムプロファイリング検査の両機能を有する遺伝子パネル検

査も存在する。当該腫瘍に対し、コンパニオン検査として遺伝子パネル検査が承認されている場合は、対応する薬剤の適応を判断する時点で遺伝子パネル検査を実施することが可能である。この場合、コンパニオン検査結果が優先して患者に提供される。なお、現在の保険診療上では、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として特定の遺伝子の変異の評価を行った際に併せて取得している包括的なゲノムプロファイルの結果を、標準治療の終了(終了見込み)となった時点でエキスパートパネルでの検討を経た上で患者に返却し、治療方針等について文書を用いて患者に説明することができる(2019年9月現在)。また、遺伝子パネル検査をコンパニオン検査目的として使用する場合とプロファイリング目的で使用する場合は、保険収載の点数が異なることに留意する必要がある。コンパニオン検査以外の遺伝子プロファイリング情報の患者へ開示について、別途記載する(CQ12)。

2.2.3 がんゲノムプロファイリング検査機能のみを有する遺伝子パネル検査、コンパニオン検査およびがんゲノムプロファイリング検査両機能を有する遺伝子パネル検査の共通事項

固形がん患者においてがんゲノムプロファイリング検査の最適な実施タイミングについて検討した報告はなく、今後の検討課題である。なお、CQ2 において述べられているように、「標準治療終了後」の患者を対象に行ったランダム化比較試験では、がんゲノムプロファイリング検査を行うことによるベネフィットは明らかではなかった。一方、デザインや評価方法は異なるものの、「標準治療終了後」に限らずに検討が行われた後ろ向きコホート研究や症例シリーズ等では、がんゲノムプロファイリング検査の有効性が報告されている。標準治療が終了した後の治療選択肢が限られている現状を鑑みると、NGS 検査の結果により、治療をはじめとする臨床試験等により治療機会を提供することも考えられ、また、遺伝子パネル用に腫瘍組織提出後、解析結果の返却までのターンアラウンドタイム(TAT)に約 1-2 か月要することを考慮し、対象患者については、臨床試験の組み入れ条件等も参考として、全身状態(例:パフォーマンス・ステータス)や臓器機能良好な症例が望ましい。

病勢の進行が認められた際に、がんゲノムプロファイリング検査を繰り返し行うことの意義については現在も検討が続けられているが、非小細胞肺がんの *EGFR* 遺伝子変異における T790M のように、既知の分子標的薬の耐性変異でありかつ他の薬剤の選択に有用であることが証明されている遺伝子変異も報告されている。*EGFR* T790M のリアルタイム PCR 法検査は、再発や増悪により、*EGFR* 遺伝子変異の二次変異(T790M)が疑われ、再度治療法を選択する必要がある非小細胞肺がんの患者のうち、医学的な理由により、肺がんの組織を検体として、検査を行うことが困難な患者を対象にすでに承認されており、このような clonal evolution の検討の意義は今後

の課題である。上記知見より、ドライバー遺伝子変化陽性症例において、次治選択目的に耐性変異の有無を検索する場合や、新たに獲得された遺伝子変化により治療戦略が変わるような場合については、ゲノムプロファイリング検査を再度実施する意義があるであろう。一方、同じ検体を用いて複数の遺伝子パネル検査を行う意義は乏しいと考えられ、カバーする遺伝子等に大きな違いがあるなど臨床的意義が高く再検査の蓋然性がない限り推奨されない。遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、コンパニオン検査が存在する遺伝子の異常について、当該遺伝子パネル検査を用いて確認された場合、遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子異常に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であって、主治医が当該医薬品投与について適切であると判断した場合は、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与する。

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測に用いる TMB (tumor mutation burden) 検査や適応判定に用いる MSI (microsatellite instability) 検査がコンパニオン検査として承認された遺伝子パネル検査はない (2019 年 9 月現在)。TMB (tumor mutation burden) 検査もしくは MSI (microsatellite instability) 検査の適応がん種、検査タイミングについては、遺伝子パネル検査の添付文書や各学会等で示されるガイドライン・ガイダンスに従う。コンパニオン検査として承認されていない NGS の MSI (microsatellite instability) データの取扱いについては、日本癌治療学会提言「DNA ミスマッチ修復機能欠損を有する進行固形腫瘍患者に対する暫定的臨床提言」を参考とする。

2.3 検査の実施体制

「第 3 期がん対策推進基本計画」において、がん患者が全国どこにいてもゲノム医療が受けられる体制を段階的に構築することが目標に掲げられたが、がんゲノムプロファイリング検査機能を有する遺伝子パネル検査を実装するにあたっては、コンパニオン検査とは異なる様々な課題が存在することが指摘されていた。そこで厚生労働省は 2017 年に「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」を開催し体制や制度について検討した結果、遺伝子パネル検査は以下の要件を満たす専門的な医療機関(がんゲノム医療中核拠点病院)で行うことが望ましいとされた。

- ・ 適切な病理検体の準備等、品質が保たれた遺伝子パネル検査を実施できる体制を有する(NGS 解析の体制に関しては、検査会社等へ委託することも想定し、外注でも可とされた)
- ・ 遺伝子パネル検査の適切な医学的解釈が可能な専門家集団(エキスパートパネル)を有する
- ・ 専門的な遺伝カウンセリングの体制を有する
- ・ 遺伝子パネル検査で見出された遺伝子バリエーションに対する薬物療法の治験や臨

床試験を推進する体制が備わっており、実績を有する

- ・ 遺伝子パネル検査を受けた臨床情報等を適切に管理し、がんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT)に登録する体制を有する
- ・ 遺伝子パネル検査の対象となるがん患者の診療について、実績を有する
- ・ 患者や家族にがんゲノム医療等に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する
- ・ 手術検体等の生体試料を新鮮凍結保存できる体制を有する

これらの要件は、「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するサブワーキンググループ」(2017年)にて具体化され、体制に関してはがんゲノム医療中核拠点病院と連携しながら遺伝子パネル検査を提供するがんゲノム医療連携病院を整備することが患者アクセスの観点から提案され、報告書にとりまとめられた。厚生労働省はこれらの検討結果に基づき「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(以下、整備指針)」を2017年12月に定め、2018年2月に11か所のがんゲノム医療中核拠点病院を指定し、2019年4月までに156か所のがんゲノム医療連携病院を整備してきた。2019年6月に保険収載されたがんゲノムプロファイリング検査機能を有する2つの遺伝子パネル検査においても、整備指針に記載されたこれらの医療機関でのみ検査を実施することが条件とされている。

さらに2019年4月には、医療機関の要件や体制の見直しを目的に「がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」が開催され、がんゲノム医療中核拠点病院11施設のみではエキスパートパネルの処理能力に限界があることから、自施設でエキスパートパネルを行うがんゲノム医療拠点病院を新設することが提案され、5月に報告書がとりまとめられた。検討内容を反映した指針は7月に発出され、2019年9月に、がんゲノム医療連携病院の中から34か所のがんゲノム医療拠点病院が新たに指定された。

2.4 遺伝子パネル検査に供する検体の品質管理

遺伝子パネル検査には日常的な病理診断のために用いられるホルマリン固定パラフィン包埋組織(formalin-fixed paraffin embedded tissue; FFPE)が用いられる。FFPEは一般的な病院診療機関において入手可能なきわめて汎用性の高い組織リソースであるが、ゲノム診療に用いる際は、質の高いDNAを得るために、組織の取り扱いに必要な注意を行った上で作成されたものを使用する必要がある。日本病理学会より、ゲノム診療用組織のクオリティ保持のためのガイドラインとして『ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程(2018年3月初版)』が示されており、その中では実証データに基づいた推奨法が記載されていて、以下はそれ¹¹⁾および他資料¹²⁾に基づいた推奨である。

- ・採取:手術により切除された組織は、摘出後は速やかに冷蔵庫など4°C下で保管し、1時間以内、遅くとも3時間以内に固定を行う。摘出後30分以上室温で保持することは極力回避する。生検により採取された組織は速やかに固定を行う。細胞検体もホルマリン固定パラフィン包埋化を行うことが可能で、その際は必要な前処理を適切に行ったのちに可及的速やかに固定を行う。
- ・固定:組織量に対し10倍量以上の容量の10%中性緩衝ホルマリン溶液を用い、室温で6~48時間の固定を行う。
- ・保存:FFPEブロックは多湿を避け冷暗所(室温で可)に保管する。未染色FFPE薄切切片として保管することは避け、ゲノム診断に拠出する際は再薄切を行う。
- ・ゲノム診断への拠出:ゲノム診断に供する検体は、病理診断時に作製されたHE染色標本の観察や病理診断報告書の記載等に基づき、解析に必要な腫瘍量を有するFFPEブロックを原則病理医が選択する。出血や壊死、また、炎症細胞等の非腫瘍細胞が多いブロックの使用は可能な限り避ける。切片中の腫瘍含有率は30%以上が望ましく、最低でも20%は必要で、腫瘍含有率が低い場合はマクロダイセクションにより非腫瘍部を除いて含有率を高める。5×5mm²の大きさの組織切片で腫瘍含有率30%の場合4~5μm厚切片が最低10枚必要となる。組織が小さい場合は追加切片が必要となる。
- ・ゲノムDNAの抽出と解析:ゲノムDNAの抽出と解析は解析ラボで行われるのが通常であり、抽出したDNAの量、品質については規定の条件をクリアする必要がある。品質の低いDNAで解析が行われた場合はデータの解釈に格段の注意を要する。
- ・保管期間:ゲノム診断には作製後3年以内のFFPEブロックを使用することが望ましい。
- ・脱灰:脱灰は酸脱灰を回避しEDTA脱灰を行う。

2.5 説明と同意

この項目では、ゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の下に設置されたインフォームドコンセント・情報利活用WG(ICWG)により作成された「インフォームド・コンセント手順書案」とICWGで作成された「がん遺伝子パネル検査に関する同意書案(モデル文書)」を参考に、患者への説明準備や、意思変更・同意撤回への対応を含め、同意と説明に関する留意事項を記載する。

2.5.1 インフォームド・コンセントの準備

- ・説明および同意の取得は主治医が行う。主治医の監督のもと、説明補助者*¹が説明および同意取得の補助を行ってよい。適切な環境設定を行い、同席者についても相談を行うことが望ましい。また、患者の理解度を事前に把握しておくことも重要

である。

- ・患者が自らががん遺伝子パネル検査を受けるかどうかを十分検討できるよう努め、患者への事前の概要説明のほか、可能であれば説明補助資料・動画コンテンツを患者が読む・見る機会を提供する。

*1: 説明補助者は「がんゲノム医療コーディネーター研修会」等をはじめとする、がん遺伝子パネル検査に関連する研修に参加した経験を有することが望ましい。

2.5.2 説明における留意点

【検査の目的と意義】

がん遺伝子パネル検査は、がん細胞の特徴をゲノム解析によって網羅的に調べ、がんに関連する多数の遺伝子変異等を確認することを通して、適切な薬剤や治療法、対象となる可能性のある臨床試験・治験の有無を専門家チームが検討し、その結果を患者に伝える検査である。

【検査の対象】

検査の対象は、用いる検査により異なることが想定される。

2019年6月1日に保険適用となったがん遺伝子パネル検査を包括的ながんゲノムプロファイリングを取得する場合に用いる場合は、以下の対象と明記されている。

「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。)であって、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」、つまり、各種の標準的化学療法を行った上でエビデンスに基づいた化学療法の提案が困難になりつつある進行固形がん患者や、そもそも標準薬物療法に関するエビデンスが乏しい小児がんや希少がん、原発不明がんなどに罹患した患者、あるいは治験などの新規治療を検討する場合は、がんゲノムプロファイリング検査を行う対象として想定される。標準治療の対象となる固形がんやそもそも標準薬物療法に関するエビデンスが乏しい小児がんや希少がん、原発不明がんについて、より早期から検査を行う意義については十分確立されていないが、有効な薬剤をより早期から使用する機会を逸しないこと、検査結果を取得するまでに治療ができなくなる懸念などから、適正な検査の時期については今後の課題である(CQ6)。

【がん遺伝子パネル検査の利益と限界】

がん遺伝子パネル検査を実施することで、適切な薬剤や治療法、対象となる臨床試験・治験についての情報を得られる可能性がある。しかしながら、使用するパネル

の種類にもよるが、がん遺伝子パネル検査が行えた場合に、実際に何らかの actionable mutation が見出される可能性は、海外からの報告で 27-36%¹³¹⁴、本邦からの報告で 45-60%¹⁵¹⁶¹⁷¹⁸である。さらにこれらの結果が何らかの対応した治療に結びつく可能性は海外からの報告で 6-11%、本邦からの報告で 8-13%程度である(小児・AYA[Adolescent and Young adult]がん領域では国内治験が少なく、本検査結果に基づいた治験を受けられる可能性が成人よりも低くなることが想定される)。

解析に用いた検体の品質や量によっては、解析自体が不成功に終わる可能性がある。そのため、これらについて事前に十分な説明を行い、がん遺伝子パネル検査を希望するかを検討する必要がある。

適した薬剤が見つかった場合でも、以下のような場合には、治療法として選択できないことが多く、事前に説明しておく必要がある。

- ・ 日本国内では販売が承認されていない薬剤
- ・ 当該がん種への適応が認められていない薬剤
- ・ 当該患者が適格基準を満たさない臨床試験や治験でのみ使用されている薬剤など

がん遺伝子パネル検査を受けないことを選択された場合でも、BSC(Best Supportive Care)を含む最善の選択肢が提示され、その後の治療において不利益が生じないことを説明する必要がある。

また、遺伝性腫瘍についての情報が得られる可能性があるため、事前に生殖細胞系列バリエーションに関わる所見等の二次的所見が得られた場合の患者の意向を確認し、文書にて記録しておく。二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があることについて、事前の説明同意を行う必要がある。

【検査方法】

がん遺伝子パネル検査で用いる検体は、患者の腫瘍組織または腫瘍組織と正常組織(血液)を用いる。生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用してもよい。血液検体については、新鮮血が必要なため、通常新たに採血が行われる。ただし、輸血などがすでに施行された患者の血液検体には他家のゲノムが混入している可能性があるため注意を要する。

また、解析が海外で行われる場合には、その旨を説明に加える。

がん遺伝子パネル検査は腫瘍組織等の遺伝情報の解析のみではなく、検査会社から報告された解析結果をもとに専門家が医学的解釈を行う過程(エキスパートパネルによる検討)までを含むものである(エキスパートパネルでの検討内容等はエキスパートパネルの項目を参照)。がん遺伝子パネル検査の開始から、専門家チームの検討を踏まえ、最終的な結果説明ができるまでのおおよその日数を伝えておく。

【検査に伴う負担】

新たに生検を実施する場合、生検に伴う費用や身体的負担を負う可能性がある。採血による身体的負担は通常軽微である。

【がんに関する遺伝の情報(遺伝性腫瘍)が判明する可能性】

二次的所見(「2.6.3.3. Germline findings (いわゆる二次的所見)」参照)については、「治療法・予防法などの対処法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益と考えられる所見が見いだされる可能性」、「十分に理解したうえで知らないでいる権利」があることの双方を説明する。

腫瘍組織と正常組織を共に解析する検査の場合は、二次的所見が生じうることを説明し、その結果を知りたいかどうかの意思確認をしておく必要がある。

腫瘍組織のみを用いる検査の場合は、二次的所見の疑いが生じうることを説明し、その結果を知りたいかどうかの意思確認を行い、二次的所見の疑いがある場合の確定診断は別途行う必要があることを併せて説明する。

また、二次的所見については開示対象となる遺伝子についての情報であり、二次的所見が認められないということが遺伝性腫瘍を否定できるものではないことを説明する必要がある。

二次的所見について結果開示の希望を事前に確認することは重要であるが、検査開始時まで決められない場合も生じうる。そのため、検査結果を開示する時期まで時間をかけて判断してよいことを併せて説明しておく。また、二次的所見についての結果開示についての意思変更(「希望しない」から「希望する」へ、もしくは「希望する」から「希望しない」へ)は可能であり、その場合は意思変更確認書を提出する。また、意思確認の過程や結果開示後のいずれの場合でも、遺伝カウンセリングについて、相談できる窓口があることも紹介する。

【がん遺伝子パネル検査の結果の説明】

検査結果の開示前には、遺伝性腫瘍に関する結果についての開示希望を再度確認する。

検査の結果については、本人のみで聞くことも家族等と一緒に聞くことも可能であるが、以下の点について事前に説明が必要である。

- ・がん遺伝子パネル検査の結果を家族等に伝えることを事前の同意書で本人が希望しており、本人が結果を聞くことができなくなった場合には、その家族等へ結果を開示することが許容されること。
- ・検査結果の共有の可否および家族等の連絡先を記載しない場合でも、検査を進められること。ただし、空欄である場合には以下の点を説明しておく。家族等が希望さ

れても結果を伝えるのが困難となること、家族等に結果開示についての意思を尋ねる可能性があること、検査結果自体はカルテに取り込まれること。

- ・ 家族が同席して結果を聞く場合には、その家族は事前の説明と一緒に聞いた家族であることが望ましい。
- ・ 急な容体変化や死亡時のように本人に直接結果を伝えることが困難になった際などに備えて、本人の検査結果を本人以外に説明することを希望するか、その場合の対象とその連絡先について、予め記載しておくことが望ましい。記名された家族等との続柄や、開示される内容について、その対象となる家族等の意思や、疾患・病態についての認知度・理解度も確認し、カルテに記載しておく。

【がん遺伝子パネル検査の費用】

がん遺伝子パネル検査は、保険診療として実施される。費用が請求されるタイミングや、万一、十分な解析結果が得られない場合でも一部費用は発生する可能性があることを含め、事前に説明する。コンパニオン診断とがんゲノムプロファイリング検査の両機能を有する場合、費用請求が複数回になる可能性があることも説明する。

【がん遺伝子パネル検査に用いたデータ等の取り扱い】

ここでは3つの項目についての意思確認を行う。

- ①患者を直接特定できない形にした情報やゲノムデータ等をがんゲノム情報管理センター(C-CAT)へ提供することへの同意
- ②C-CAT に提供された情報・ゲノムデータ等を、厳格な審査を経て、学術研究や医薬品等の開発目的での利用を希望する第三者に提供することへの同意
- ③解析を実施する企業内もしくはその企業から第三者へゲノム情報が提供されることへの同意

①に同意した場合は、国立がん研究センター内に設置されているがんゲノム情報管理センター(C-CAT)へ臨床情報ならびにゲノム情報等を登録する(海外の検査会社で検査が行われる場合には、同企業にもゲノム情報等が送付される)。その場合には、C-CAT 調査報告書ががんゲノム医療中核拠点病院等エキスパートパネル実施施設に送付され、エキスパートパネルの補助を行う。そのため①については検査を受ける意思決定と同時に同意を得る必要がある。

C-CAT への情報登録に同意しない場合でも検査を受けることは可能であるが、C-CAT 調査報告書が作成されないことを説明する。

③については、各企業における利用目的や研究内容(第三者との共有等を含む)についての情報を収集し、適宜患者へ説明を行う。

①～③を通して、「同意」から「不同意」に意思を変更した場合に備え、以下のこと

に誤解がないよう予め説明しておく。

- ・「不同意」の申出時点以降のデータの収集・第三者提供・利用は停止されるが、定期的な集計対象には含まれること。
- ・すでに第三者に提供されたデータを含め、物理的にデータベースからデータを完全に削除できるわけではないこと。

また、①～③すべて「同意しない」とした場合でもパネル検査を受けることができ、②③については検査を受ける意思決定と同時でなくてもよいこと。

2.6.1 の「個人情報の保護」に記載のあるように、今回取り扱う「ゲノムデータ」や「ゲノム情報」「遺伝情報」は配慮を要するべき情報に該当する場合がありますと考えられることが言及されている。そのため、検査を実施する各医療機関ならびに C-CAT、データを解析する検査会社等も取り扱いには十分に注意を行いデータのやり取りに関しても十分にセキュリティを考慮した回線を用いる。しかし、完全にこれらの情報の漏洩がないという保証ができないということも検査の同意の段階で説明をする必要がある。

2.5.3 同意の撤回

がん遺伝子パネル検査の実施について、結果開示の前に検査自体の同意を撤回することが可能である。しかしながら、検査の進捗の状況によっては費用が減免されない可能性がある。

なお、同意が撤回されても、その後の治療において不利益が生じないことを説明する必要がある。

また、検査実施の際に C-CAT へのゲノム情報・臨床情報含めた患者情報の提供や二次的所見の結果開示・データの二次利活用について同意を得ていた場合で、その後いずれかの項目で同意を撤回したい場合には意思変更確認書の提出が必要であり、いつでも提出が可能であることを説明しなくてはならない。

2.5.4 患者が未成年の場合の対応

患者本人に本検査に関する意思決定能力がある場合

成人用の文書を用い、代諾者の同意も併せて得ることを原則とする。なお、意思決定能力の有無の判断は担当医が行う。16 歳未満であっても本人の理解力に応じて成人用の文書を用いて説明してよく、必ずしも年齢によって区切る必要はない。

患者本人に本検査に関する意思決定能力がない場合

代諾者用の説明文書、同意書、意思変更届出書を使用することができるが、この場合の代諾者は血縁者を想定していることが多く、それ以外の場合(血縁のない親族の親権者や未成年者後見人など)の遺伝性腫瘍に関する結果の取り扱いについては個々の症例に応じて判断が必要となる。

なお、代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定できる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要である。将来的に本人に改めて遺伝性腫瘍に関する結果を知りたいかどうか、C-CAT へのデータ提供を継続してよいかを尋ねる機会について、代諾者へ説明しておくことが求められる。ただし、この代諾者への説明は、将来的に患者本人が改めて結果を知る権利・知らないでいる権利を行使できる機会を担保するためのものであり、同意を取得した医療者が必ず本人に対して再度意思確認の機会を設けることを約束するものではない。

また、患者の意思が文書で保管またはカルテに記録されていることが望ましい。

2.6 検査結果の取り扱い

2.6.1 個人情報の保護

「個人情報の保護に関する法律」(以下「個人情報保護法」)は、平成 15 年 5 月に公布され、平成 17 年 4 月に全面施行された。平成 27 年 9 月には改正個人情報保護法が公布され、平成 29 年 5 月 30 日に全面施行されている。

個人情報保護法は、主に個人情報を取り扱う民間事業者の遵守すべき義務等を定める法律であるが、「基本理念」(個人情報保護法第 1 章、3 条)、「国及び地方公共団体の責務」(個人情報保護法第 2 章)、「個人情報保護施策等」(個人情報保護法第 3 章)については、国の行政機関、独立行政法人等、地方公共団体にも適用される。

行政機関における個人情報の取扱いについては、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成 15 年 5 月 30 日法律第 58 号)において、独立行政法人等における個人情報の取扱いについては、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成 15 年 5 月 30 日法律第 59 号)において定められ、都道府県庁や市町村役場、教育委員会、公立学校、公立病院等における個人情報の取扱いについては、各地方公共団体が策定する個人情報保護条例が適用される。

平成 28 年 1 月 22 日にゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォースの意見とりまとめが公表され、その中において、『次世代シーケンサーの出現などの科学技術の進展に伴い容易に「ゲノムデータ」を取得できるようになったことや、通信技術の発達等により、流通が促進していることを踏まえ、改正個人情報保護法における「ゲノムデータ」等の位置づけについて』検討されたことが言及されている。このタスクフォースでは、「ゲノムデータ」は、塩基配列を文字列で表記したもの、「ゲノム情報」は、塩基配列に解釈を加え意味を有するもの、「遺伝情報」は、ゲノム情報の中で子孫へ受け継がれるもの、として整理されている。また、「ゲノムデータ」は、塩基配列を文字列で表記したものであり、それ単体で医学的意味合いを持つものではないが、一方で、単一遺伝子疾患、疾患へのかかりやすさ、治療薬の選択に関するものなど

に関する「ゲノム情報」は配慮を要すべき情報に該当する場合があると考えられることが言及されている。

個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン(通則編)(平成28年11月(平成29年3月一部改正))において、政令第1条第1号イで、細胞から採取されたデオキシリボ核酸(別名 DNA)を構成する塩基の配列について、『ゲノムデータ(細胞から採取されたデオキシリボ核酸(別名 DNA)を構成する塩基の配列を文字列で表記したもの)のうち、全核ゲノムシーケンスデータ、全エクソームシーケンスデータ、全ゲノム一塩基多型(single nucleotide polymorphism; : SNP)データ、互いに独立な40箇所以上のSNPから構成されるシーケンスデータ、9座位以上の4塩基単位の繰り返し配列(short tandem repeat; STR)等の遺伝型情報により本人を認証することができるようにしたもの』は個人識別符号に該当すると定義され、がんゲノム医療の普及によりこのようなデータの取り扱いが増加することが想定されることから、関連する法律・条令やガイドライン等についても熟知のうえで、ゲノム医療にあたる必要がある。

また、万が一個人情報の漏えいが生じた場合については、『個人データの漏えい等の事案が発生した場合等の対応について(平成29年個人情報保護委員会告示第1号)』において次のように定めている。すなわち、対象とする事案は(1)個人情報取扱事業者が保有する個人データ(特定個人情報に係るものを除く。)の漏えい、滅失又は毀損(2)個人情報取扱事業者が保有する加工方法等情報(個人情報の保護に関する法律施行規則(平成28年10月5日個人情報保護委員会規則第3号)第20条第1号に規定する加工方法等情報をいい、特定個人情報に係るものを除く。)の漏えい(3)上記(1)又は(2)のおそれ、のいずれかで、漏えい等事案が発覚した場合に講ずべき措置として(1)事業者内部における報告及び被害の拡大防止責任ある立場の者に直ちに報告するとともに、漏えい等事案による被害が発覚時よりも拡大しないよう必要な措置を講ずる。(2)事実関係の調査及び原因の究明漏えい等事案の事実関係の調査及び原因の究明に必要な措置を講ずる。(3)影響範囲の特定上記(2)で把握した事実関係による影響の範囲を特定する。(4)再発防止策の検討及び実施上記(2)の結果を踏まえ、漏えい等事案の再発防止策の検討及び実施に必要な措置を速やかに講ずる。(5)影響を受ける可能性のある本人への連絡等漏えい等事案の内容等に応じて、二次被害の防止、類似事案の発生防止等の観点から、事実関係等について、速やかに本人へ連絡し、又は本人が容易に知り得る状態に置く。(6)事実関係及び再発防止策等の公表漏えい等事案の内容等に応じて、二次被害の防止、類似事案の発生防止等の観点から、事実関係及び再発防止策等について、速やかに公表する。

2.6.2 解析の妥当性

解析の妥当性について、参照すべき規準・指針等を挙げる。

国内検査において、がん遺伝子パネル検査に関する規準としては、臨床検査振興協議会の「がん遺伝子パネル検査の品質・制度の確保に関する基本的な考え方(2.0版)」¹⁹と、日本衛生検査所協会の「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解(平成30年改定)」²⁰が詳しく、これらに準拠していることが望まれる。病理検体の取り扱いに関しては、遺伝子パネル検査に供する検体の品質管理の項を参照されたい。これらに示される検査手続きは医療法にも定められているように、第三者認証を受けた検査施設・部門において、定められた手順に従って職員教育も含めた業務管理が行われる必要があり、それらの記録の保管も必要となる。

データ解析に関する部分については米国分子病理学会(AMP)のガイドライン等²¹⁾²²⁾²³⁾が上記で引用されている。AMPによるガイドライン¹⁹⁾²³⁾では、データ解析を行うバイオインフォマティクス・パイプラインの妥当性を検討するための以下の17項目が挙げられており、自施設内で解析を行う場合に必要となる。

- ①使用するバイオインフォマティクス・パイプラインのバリデーションを遂行する。それにより、そのバイオインフォマティクス・パイプラインの性能と欠点、限界を理解しておく。例えば、配列既知の標準物質を使用して行う。
- ②バリデーションの際には、NGS解析に熟練した専門家(遺伝子検査室責任者など)の監督下で行う。
- ③バリデーションは、そのバイオインフォマティクス・パイプラインのデザイン、開発、適合化、熟知が終了してから行う。
- ④バリデーションは、実際にラボで行う環境下で実施する。
- ⑤バリデーションは分析に使用されるバイオインフォマティクス・パイプラインの全ての要素について行い、各要素は責任監督者の校閲、承認を受ける。
- ⑥デザインと実施には、患者個人情報保護を確実に行う。
- ⑦バリデーションは、活用する目的(症例、試料、標的遺伝子、バリエーション種類など)に適ったものでなければならない。
- ⑧検査室はバイオインフォマティクス・パイプラインのデザイン、実施、妥当性確認が、適合する検査室認定標準や規定に従ったものであることを保証しなければならない。
- ⑨バイオインフォマティクス・パイプラインは分析法の一部であり、その要素とプロセスは検査室認定標準や規定に従って作成、記録されていること。
- ⑩検体の識別は、バイオインフォマティクス・パイプラインの各ステップを通して保護さ

なければならない。すなわち、検体取り違いなどはあってはならない。

- ⑪精度管理と品質保証のパラメータが、妥当性確認を通して評価され、満足できる性能と証するために使用されなければならない。
- ⑫シーケンスデータのフィルタリングや加工は妥当性が確認されたものを使用し、的確に文書化し記録しておく必要がある。
- ⑬バイオインフォマティクス・パイプラインによって生成された各データファイルは、ネットワークによる転送や移動によってデータの安全性が脅かされてはならない。すなわち、ゲノム情報の漏洩やファイルの破損などが生じてはならない。安全性を担保し、適切にデータの健全性を保証する必要がある。
- ⑭インシリコバリデーションをバイオインフォマティクス・パイプラインのバリデーションのために使用しても良い。ただし、ヒト試料を用いたバリデーションに置き換えるものではない。基本的には各種サンプルの FASTQ ファイルを用いて技能試験を行う。
- ⑮バイオインフォマティクス・パイプラインのバリデーションは、高品質で臨床的にも保証された代表的なバリエーションセットを確認して行う。なお、その際、異なった方法で生成されたリファレンスデータを使用することが望ましい。なぜなら、似通った方法で得られたデータセットは、往々にして同じ間違いを生じているからである。バリエーションの種類による適切なバリデーションの品質基準は報告されるべきである。
- ⑯臨床検査室はソフトウェア生成 HGVS バリエーションの命名とアノテーションの正確性を保証し、それがマニュアルでレビューされたり修正されたりする必要がある時には的確に行い、正しい結果を返却しなければならない。
- ⑰バイオインフォマティクス・パイプラインの要素のいずれかに顕著な変更がなされた時には必ず補足的なバリデーションが必要である。

また、解析パイプラインにより算出される各解析項目について、品質評価として確認すべきものとして必須 21 項目、必須ではないが強く勧められるもの 3 項目、任意の項目として 8 項目が挙げられる²³⁾。

それぞれのカテゴリーにおける評価項目は互いに関連しており、どの項目にどのような異常がみられるかによって、解析全体のどの部分に問題が生じているのかを検討することが可能であり、各サンプルごとに評価する必要がある。

表 1-3

カテゴリー	推奨度		
	必須	推奨	任意
サンプル調整	・腫瘍細胞含有割合		

	<ul style="list-style-type: none"> ・DNA 濃度 ・DNA フラグメントサイズ ・ライブラリ濃度 		
シーケンス関連	<ul style="list-style-type: none"> ・クラスター密度 ・設定閾値以上のBQ割合 ・有効リード数割合 ・設定閾値以上のリード数割合 		
解析関連	<ul style="list-style-type: none"> ・マッピング品質 ・解析対象範囲内の平均リード深度 ・設定閾値以上の塩基深度が得られた割合 ・設定閾値以上の品質値を持つ塩基の割合 ・平均インサートサイズ ・PCR 重複割合 	<ul style="list-style-type: none"> ・参照配列と不一致な塩基の割合 ・AT/GC バイアス 	
変異関連	<ul style="list-style-type: none"> ・変異位置の深度 ・変異品質 ・アレル頻度 ・ストランドバイアス ・同一位置における変異数 ・設定閾値範囲内の変異個数 		<ul style="list-style-type: none"> ・胚細胞系変異数 ・ハプロタイプバイアス
QC 関連	<ul style="list-style-type: none"> ・解析上の性別評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・コンタミネーション割合の推定 	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェノタイプ一致の有無 ・変異部位における塩基割合 ・SNP/indel 比

			<ul style="list-style-type: none"> ・Ti/Tv 比 ・ホモ/ヘテロ比 ・CNV プロファイル
--	--	--	---

(文献 21 の Table.4 を改編)

これらのデータ全てが公開されない場合もあるが、実際に検査を行う前にはその検査においてどのような品質評価が行われているのかを把握しておく必要がある。また、任意とされる項目の中にもサンプルコンタミネーションの検討やサンプルの品質評価に関わる SNP/indel 比や Ti/Tv 比などの重要な項目も含まれる。どのような事前評価が行われているかを知ること、得られた結果がどの程度の確からしさを持つかを把握することができるため、結果を正しく評価するためには、それぞれの項目について確認が必要である。各検査の PMDA の審査結果報告書や FDA の Summary of Safety and Effectiveness Data なども参考になる。

2.6.3 結果の解釈

1. 臨床的意義付け

現在の薬事承認における位置づけでは、臨床的意義付けにおいて参照される知識ベースは、薬事申請が必要な医療機器の範囲には含まれていない²⁴。したがって遺伝子パネル検査で検出された遺伝子バリエーションの解釈に基づいて治療を提供するためには、遺伝子バリエーションの解釈として、そのエビデンスタイプとエビデンスレベルを付記すると共に、薬剤や臨床試験への到達性等も総合的に評価した「臨床的意義付け」のプロセスが必要である。

2. 臨床的意義付けの実施方法

プロトコル構築、人材、知識ベースといった環境を整備したうえで、検出された遺伝子バリエーションについて臨床的意義付けを実施することが望ましい。また、遺伝子パネルに搭載された遺伝子の一部は、当該遺伝子に対するコンパニオン診断薬が薬事承認されている。このような遺伝子バリエーションが検出された場合、当該治療薬の「効能・効果」、「使用上の注意」を参照し、使用の判断を行う必要がある。

3. 臨床的意義付けのためのプロトコル構築

臨床的意義付けの実施に際しては、予めそのプロセスを定めたプロトコルを作成・共有し、実施機関内だけでなく、実施機関間で臨床的意義付けの標準化を行う必要がある(詳細は「2.6.4 エキスパートパネル」を参照)。レポートの作成、記載範囲は、各実施機関の方針に従って決定することができるため、同じ遺伝子バリエーションであってもレポートの内容に差異が生じる可能性がある(例として、実際に治療する医師が利

用しやすいレポートとなるよう、臨床的意義が明確なバリエーションのみ記載する、良性バリエーションは記載しない、といったあえて情報量を少なくする方針がある。一方で、治療を担当する医師自身がレポートの結果を元に複数の考察ができるよう、その時点ではエビデンスが確立されていないバリエーションであっても記載するという方針も考えられる。方針によってレポートに記載される内容が大きく異なるため、当該レポートの方針を公開し、患者の治療に携わる医師に誤解を与えないようにすることが望ましい。

この機関ごとのレポートの差異を、実際に治療を行う医師が正しく理解できるよう、実施機関は明確に方針を定め、当該患者の治療に関わる医師に対して、当該レポートの報告範囲を公開することが望ましい。

4. 臨床的意義付けの実施者

遺伝子パネル検査結果の臨床的意義付けに不可欠である「知識ベース」の整備が、公共および商用の双方において進められている（詳細は「2.6.3.2 知識ベース (knowledge base)」を参照）。知識ベースとは、遺伝子バリエーションに関するエビデンスタイプ、エビデンスレベルの情報を整理したデータベースである。臨床的意義付けの実施者は、知識ベースおよび生殖細胞系列/体細胞の遺伝子バリエーションデータベース、承認された治療薬およびコンパニオン診断薬のデータベース、臨床試験データベース、文献データベース等、複数のリソースの情報に基づいて結論を導くことができる適切な専門人材であることが求められる。この専門人材は、各知識ベースを含む最新の各情報リソースの性質や限界をよく理解したうえで適切なリソースを選択し、利用することによって遺伝子バリエーションの臨床的意義付けを実施することができる。

2.6.3.1 エビデンスレベル

【エビデンスレベル】

遺伝子バリエーションの臨床的意義付けにおけるエビデンスレベルの定義は、各知識ベースによって異なるため、知識ベースを用いる際はエビデンスレベルの定義を確認する必要がある（遺伝子バリエーションの臨床的意義付けのために、複数のグループがエビデンスレベルの定義を示している。各グループが示すエビデンスレベルの定義が異なるのは、グループごとに異なる目的のためにエビデンスレベルを定義していることによる。患者をスムーズに臨床試験に導入すること（開発段階での使用）を目的としたエビデンスレベル^{25,26}は、臨床試験段階にある遺伝子バリエーションを上位に置いている。一方で、実臨床での利用を目的としたエビデンスレベルの定義²⁷は、薬事承認やガイドラインにおける記載の有無を上位に定め、臨床試験ではなくより有効性・安全性が担保された治療に患者を導くことを優先した基準である）。

また、同一遺伝子および同一遺伝子の同一バリエーションであっても、エビデンスタイプによっては、エビデンスレベルが異なることがある。特に治療効果予測では、治療薬

や対象とする臓器によってもエビデンスレベルが異なる場合があるため、エビデンスタイプ別にエビデンスレベルが定義されていることが望ましい(近年、実臨床の場においても、「治療効果予測」だけでなく、「診断」、「予後予測」のために遺伝子バリエーションの情報が活用されている。診断、治療効果予測、予後予測といった使用目的によって、科学的に有効なエビデンスの蓄積状況や、医薬品や体外診断用医薬品等の薬事承認の状況が異なるため、同一の遺伝子および同一遺伝子の同一バリエーションであっても、使用目的に応じてエビデンスレベルが異なる。そのため、エビデンスタイプ別のエビデンスレベルの違いに対応できる定義²⁶²⁸も示されている。中でも、米国臨床腫瘍学会(ASCO)、米国病理医協会(College of American Pathologists; CAP)、米国分子病理学会(Association for Molecular Pathology; AMP)の3学会が合同で作成したRecommendation²⁹では、治療効果予測を「感受性」と「耐性」に分けて記載しており、より実臨床で利用することを目的としたエビデンスレベルの検討が行われている。また、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology; ESMO)からは the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Target (ESCAT)が発表されている。日米欧の各ガイドラインにおけるエビデンスレベルの定義の比較を別表に示す)。

さらに、当該遺伝子バリエーションを適応とする治療薬やコンパニオン診断薬の薬事承認、保険収載は、各国で状況が異なる。よって、日本における薬事承認や、治療ガイドラインでの推奨が組み込まれたエビデンスレベルを使用することが望ましい(既存の知識ベースのエビデンスレベルは、米国食品医薬品局[Food and Drug Administration; FDA]における承認を基準の一つとして採用している場合が多い³⁰³¹³²。しかし、FDAにおいて承認されている遺伝子バリエーションでも、日本では薬事承認されていない場合があり、知識ベースに記載されたエビデンスレベルをそのまま適用すると、日本人における安全性・有効性の保証がない可能性や、自由診療となる可能性があるため、そのまま日本での臨床的判断に適用することはできない。薬事承認と科学的なエビデンスは同一ではないことに注意すべきである。例えば薬事承認された薬剤であっても、その後の臨床試験においてより有効な薬剤が承認された場合、もともとの薬剤は必ずしも標準治療ではなくなっている可能性もあり、その位置づけについては関連する疾患のガイドライン等を参照し、推奨度の決定について慎重に判断すべきである)。

なお、遺伝子パネル検査には、コンパニオン診断薬として承認されている遺伝子バリエーションも含まれているため、治療選択をする際には留意が必要である。

【エビデンスタイプ】

遺伝子バリエーションの解釈は主に以下の5つのエビデンスタイプがある。

①腫瘍原生エビデンス(Oncogenic)

細胞のがん化に寄与するバリエーションのことを意味し、広義では体細胞変異・生殖細胞

胞系列バリエーションのいずれかは問わないが、一般的にはがん遺伝子の活性型体細胞変異の意味で用いられる。体細胞変異はがん細胞が特異的に有するバリエーションであり、同定されたバリエーションが腫瘍の発生原因となるドライバー変異であるのか、あるいは偶発的に生じたパッセンジャー変異なのかどうか重要な観点になる。

②疾患素因関連エビデンス(Predisposing)

がん化関連の生殖細胞系列バリエーションがこのカテゴリーに入る。例えば、遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC)症候群は、*BRCA1* 遺伝子または *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的なバリエーションが原因で乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍で、日本で推計年間 10 万人が発症する乳がん・卵巣がんの 5~10%程度を占める¹。HBOC と診断された場合はリスク低減手術の検討や検診により十分に経過観察することが推奨され、がんの予防や早期発見につながる。

③治療効果予測エビデンス(Predictive)

薬剤や放射線治療などの感受性や耐性に関連するマーカーで臨床腫瘍学的な意義を伴う。また、薬物動態に影響する薬物代謝酵素や薬物トランスポーターのバリエーションなども想定され、ゲノム薬理学(pharmacogenomics; PGx)的な意義も含まれる。なお、バリエーションが薬剤感受性の場合、承認薬標的マーカーであるかや臨床試験の受け入れ基準になっているかといった治療法へのアクセスが可能かどうかの情報は治療選択上の重要な情報となる。

④診断エビデンス(Diagnostic)

患者の診断に関連するマーカーである。病理組織学では細胞の形態やがんの組織像に加え免疫染色によるがん種特異的なマーカーのタンパク発現や局在を主に評価し、病理診断を行う。遺伝子バリエーションも診断補助になり、例えば甲状腺乳頭癌亜型の一つ甲状腺乳頭癌高細胞型は高分化型に比べ甲状腺外浸潤や遠隔転移の頻度が高いため、生命予後が悪く高悪性であるが、*BRAF V600E* が陽性であることが多く、診断マーカーとして有用である。

⑤予後予測エビデンス(Prognostic)

がんの進行、重症度、生存予後などに関するマーカー。生物学的な悪性度を規定するマーカーであり、例えば急性骨髄性白血病における *IDH2 R140K* 変異は *IDH2* 野生型に比べ全生存予後を改善するようなマーカーである。

【薬剤への到達性の指標】

薬剤感受性エビデンスのある場合においても、必ずしも薬剤が承認されているわけではなく、各国の薬剤承認状況も様々である。また臨床試験の適格基準に設定されているマーカーに対する薬剤感受性のエビデンスが確立していない場合も多い。そのため、薬剤への到達性という指標でマーカーと薬剤との関連性を評価することが望

ましい。

DRAFT

別表 日・米・欧州各ガイダンスにおけるエビデンスレベル分類

【日本の治療効果に関するエビデンスレベル分類】*¹

基準	日本	基準詳細	エビデンスレベルに基づく対応例 改定案
当該がん種、国内承認薬がある	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬が存在する	国内承認薬がある場合はコンパニオン診断薬の結果も踏まえて治療薬の投与を推奨するが、各種ガイドラインに従う。それ以外では、治療・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を推奨するが、各種ガイドラインに従う。
当該がん種、FDA承認薬がある	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応としたFDA承認薬が存在する	
当該がん種、ガイドラインに記載されている	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドラインに記載がされている	
当該がん種、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	B	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサスがある	科学的根拠があり、治療・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
他がん種、国内またはFDA承認薬がある	C	他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する	科学的根拠があり、治療・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
他がん種、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	C	他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサスがある	
がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている	C	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている	科学的根拠は十分ではないが、治療・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用等を、エキスパートパネルのコンセンサスの基で考慮する。
がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている	D	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、症例報告で有用性が示されている	
前臨床試験 (in vitro or in vivo) で有用性が報告されている	E	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、前臨床試験 (in vitro or in vivo) で有用性が示されている	一定の科学的根拠があるが、ヒトへの投与がないことから、当該薬剤の使用は積極的には推奨されないが、治療の対象マーカーとなっている場合はエキスパートパネルのコンセンサスの基に、治療への登録を考慮する。近い将来エビデンスレベルが上がることが見込まれるため、がんゲノム情報管理センターへの情報登録を行う。
がん化に関与することが知られている	F	当該バイオマーカーががん化に関与することが知られている	現時点で治療選択に関する科学的根拠はないが、治療の対象マーカーとなっている場合はエキスパートパネルのコンセンサスの基に、治療への登録を考慮する。情報の蓄積、活用を通じて、エビデンスレベルの向上を促進し、治療選択を拡充させるため、がんゲノム情報管理センターへの情報登録を行う。
薬剤耐性に関与することが知られている	R	当該バイオマーカーが薬剤耐性に関与することが知られている	エキスパートパネルのコンセンサスの基に、治療選択を決定する。

【薬剤への到達性の指標】

指標概要	番号	指標詳細
当該がん種、国内承認薬がある	1	当該がん種において、当該バイオマーカーと合致した国内承認薬が存在する
当該がん種、国内臨床試験がある	2	当該がん種において、当該バイオマーカーと合致した国内臨床試験が存在する
他がん種、国内承認薬がある(適応外)	3	他がん種において、当該バイオマーカーをと合致した国内承認薬が存在する
当該がん種、海外臨床試験がある	4	当該がん種において、当該バイオマーカーと合致した海外臨床試験が存在する
がん種に関わらず、FDA承認薬がある	5	がん種に関わらず、当該バイオマーカーと合致したFDA承認薬が存在する
上記以外	6	上記のどれにもあてはまらない

※番号は優先順位を表すものではない。

【米国の治療効果に関するエビデンスレベル分類】*2

米国	基準詳細
Level A	1. 当該がん種において、FDAの承認を受けた治療への感受性もしくは耐性の予測を行うバイオマーカー
	2. 当該がん種において、治療への感受性もしくは耐性の予測を行うとして専門のガイドラインに記載されているバイオマーカー
Level B	当該がん種において、十分な症例のある試験に基づき、当該領域の専門家のコンセンサスが得られている治療への感受性もしくは耐性の予測を行うバイオマーカー
Level C	1. 異なるがん種において、FDAもしくは専門の研究者によって治療への感受性もしくは耐性の予測を行うことが認められたバイオマーカー
	2. 臨床試験の組み入れ基準として使用されているバイオマーカー
Level D	前臨床研究において、治療的有意性が示唆されているバイオマーカー

【欧州の治療効果に関するエビデンスレベル分類】*³

欧州	基準詳細
I	A: 当該がん種に対する薬剤の使用において、生存予後の改善につながることを示唆するバイオマーカーであることが、前向きランダム化臨床試験によって示されている。
	B: 当該がん種に対する薬剤の使用において、ESMO MCBS 1.1 に定義される臨床的有用性を示唆するバイオマーカーであることが、前向き非ランダム化臨床試験によって示されている。
	C: がん種横断的な薬剤の使用において、臨床的有用性を示唆するバイオマーカーであることが、がん種横断的な臨床試験やバスケット型試験によって示されている。
II	A: 当該がん種における薬剤の使用において、バイオマーカー陰性群と比較して臨床的に意義のある利益をもたらすことがレトロスペクティブな研究によって示されている。
	B: 当該がん種における薬剤の使用において、薬剤の効果を増強につながるが前向き臨床研究によって示されているが、生存予後に対する影響は現時点では明らかになっていない。
III	A: 他がん種において tier 1, 2 に相当する臨床的有用性が示されている。当該がん種において、あるいはがん種横断的には臨床的なエビデンスがないあるいは限定的である。
	B: 同じ遺伝子や経路におけるバイオマーカーについては tier 1 に相当する臨床的有用性がすでに示されているが、当該バイオマーカーについては関係性を支持する臨床データがない。
IV	A: <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> の前臨床モデルにおいて当該バイオマーカーあるいは同様の機能を持ったバイオマーカーが薬剤の感受性に影響を与えることが示されている。
	B: <i>in silico</i> シミュレーションではアクションナブルと予測されている。
V	前向き研究で分子標的薬の客観的な腫瘍縮小効果が示されているが、生存予後の改善にはつながっていない。
X	治療面でアクションナブルであるというエビデンスがない。

診断、予後に関しては、米国の基準を引用して規定した日米同一の基準であるため割愛している。

- * 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ンス
- * 2: 米国臨床腫瘍学会(ASCO)、米国病理医協会(College of American Pathologists; CAP)、米国分子病理学会(Association for Molecular Pathology; AMP)合同 Consensus Recommendation Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer (PMID: 2799330)
- * 3: 欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology; ESMO)から発表された the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Target (ESCAT) (PMID: 30137196)

2.6.3.2 知識ベース (knowledge base)

遺伝子パネル検査で検出された遺伝子バリエーションの解釈に基づいて治療を提供するためには、遺伝子バリエーションの解釈とそのエビデンスレベルを明らかにする「臨床的意義付け」が必要である。これを正確かつ効率よく行うためには臨床的意義付けの根拠となる情報が蓄積され、多数の専門家による議論によって成熟した知識ベースが有用である。知識ベースとは、既知の遺伝子バリエーションが病原性(pathogenic)か否かをまとめただけでなく、各遺伝子バリエーションの臨床的意義(治療効果・予後・診断)に関する複数の情報リソース(臨床試験情報、非臨床試験情報、薬事承認情報等)を整理し、臨床的判断のエビデンスを提示するデータベースである。主に胚細胞/体細胞の遺伝子バリエーション情報を蓄積したデータベースである ClinVar、COSMIC 等とはコンセプトが異なる。知識ベースを利用する際には以下の点に留意し、信頼性の高いものを選択することが望ましい。主な公的知識ベースの特徴を表 I-3 に示す。

1) エビデンスレベルの定義

遺伝子バリエーションの臨床的意義付けにおけるエビデンスレベルの定義は、各知識ベースによって異なるため、使用前に当該知識ベースのエビデンスレベルの定義を確認する必要がある。特に薬剤の承認状況をエビデンスレベルに組み込んでいるものもあり、本来の科学的なエビデンスと乖離することもあるため注意が必要である。エビデンスのレベル、当該遺伝子バリエーションを適応とする治療薬やコンパニオン診断薬の薬事承認、保険収載などに基づいて推奨を決定するために必要な情報を確認する。

2) キュレーション

複数の情報リソースから情報を抽出し、整理することをキュレーションという。知識ベースの場合、遺伝子バリエーションに係る医薬品の承認状況、診療ガイドライン、臨床試験、非臨床試験 (*in vivo/in vitro/ in silico*) 等に関する文献情報を抽出し、遺伝子バリエーションごとに整理することを指す。使用目的に合致し、質の良い情報を有した知識ベースを選択するために、以下の事項に留意する。

➤ プロセス

知識ベースの運営機関におけるキュレーションのプロセスを確認し、十分なキュレーションが実施されていることを確認する必要がある。そのため、キュレーションの方法(コンピューターによるオートキュレーションかキュレーターによるマニュアルキュレーションか)や、キュレーターの質(学位・資格取得状況や専門的なトレーニング実施状況)といった実施体制が公開されていることが望ましい。また、古い情報を元に誤った意義付けを行うリスクを避けるため、知識ベースの更新頻度が明示されていることが望ましい。

➤ 参照情報

キュレーションにおいては、エビデンスレベルを決定するために必要な情報(臨床試験情報、非臨床試験情報、薬事承認情報等)が網羅されていることが重要である。よって、各遺伝子バリエーションのエビデンスレベルを決定するために、どのような情報リソースから情報を収集しているのか明示されていることが望ましい。

知識ベースの中には、学会発表の内容も参照しているものがある。学会発表は、その時点までの結果をまとめたものであり、確定した解析結果ではないため、そのような情報を参照した遺伝子バリエーションである場合には注意が必要である。

さらに、可能な限り、遺伝子バリエーションの研究の詳細や、バリエーションが検出された際の背景情報等、参照した情報リソースに関するメタデータを含んだ知識ベースを選択することが望ましい。

➤ フィルタリング

収集した情報に対して、専門医によるさらなる情報精査、古い情報の削除による情報整理といったフィルタリングを定期的実施していれば、よりキュレーションの質が高い知識ベースと見なすことができる。

キュレーションのプロセスが公開されていない知識ベースの場合には、実施者およびエキスパートパネルにおいて、当該知識ベースの情報の精度を確認することが望ましい。

日々の遺伝子パネル検査での臨床的意義付けにおいて、実施者およびエキスパートパネルによって把握された新たなエビデンスは、質が高く貴重な情報となる。そのため、このような情報について、実施機関横断的に集約し、系統化して蓄積することは、知識ベースのデータの量・質を高めるだけでなく、各実施機関のエキスパートパネルにおける臨床的意義付けを標準化することにつながる。したがって、新たな情報はエキスパートパネル内に限らず、機関を超えて共有・蓄積することが望ましい。

DRAGEN

表 I-3 主な知識ベース

知識ベース	運営者	公開年	目的	キラーンシの方法	キラーンシの真偽性	開示の 方法/ツール	公開API	更新情報	更新頻 (2019年/2018年)	対象	エビデンスレベルの範囲	住所	住所	URL	更新
Cancer Driver Log (CanDL)	Ohio State University	2015	研究費: 分子病理学系、バイオインフォマティクスに於いて、文脈に機能的特性に関する遺伝的変異を特定するためのドメイン変異に基づく遺伝的変異の分析を可能にする。同時に、一部ドメイン変異を提示する。	当該領域の専門家 オートキラーンシ+マニアルキラーンシ	オートキラーンシ機能は、必ずしもその専門家がマニアルキラーンシで行ったと見なされる	否	非該当	科学文献	Genes: 62 Variant:	体細胞変異	Tier 1: Food and Drug Administration (FDA)承認薬 または、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)の標準治療と一致したリアント Tier 2: 臨床試験、ケースレポート、EOL(Geographical responder)にエビデンスに基づいた治療と一致したリアント Tier 3: 臨床試験データ (in vivo EOL(in vitroモデル) のエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Tier 4: 臨床試験データに基づいたエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント	-エビデンスレベルがFDA承認薬や標準治療と一致したリアントが示されている -キラーンシがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント -遺伝子数、リアント -診断/治療効果予測(遺伝子/毒性)事後予測を識別したエビデンスレベルの定義ではない	日本の標準治療/ガイドライン等の状況 既述していない	http://candl.osu.edu	Damodaran et al., J Mol Diagn. 2015 Sep; 17(5): 554-559.
Cancer Genome Interpreter	Barcelona Biomedical Genomics Lab	2015	がんゲノムの解析に関する自動化ツール。がんゲノム変異の自動化された解析を行う	当該領域の専門家 マニアルキラーンシ H2020 HealthInformatiksプロジェクトの下で検討された標準操作手順に基づいて自動化/キラーンシ-解釈を行っている	臨床/研究の専門家/がんゲノム変異の自動化された解析を行う	否	非該当	公開データベース情報 (Cancer Gene Census, DoCM, CIViC, OncoKB, Gene Drug Knowledge Database, IARC TP53 Database)	Validated oncogenic alterations: 5601 Biomarkers of drug response: 1631	体細胞変異	[Cancer Biomarkers database] Clinical Practice FDA承認を受けた治療/標準治療 -当該遺伝子/リアントに対する治療が示される -エビデンスとならざるが示されている	-癌ゲノム、知識ベースに基づいている -当該遺伝子/リアントに対する治療が示される -診断/治療効果予測(遺伝子/毒性)事後予測を識別したエビデンスレベルの定義ではない	日本の標準治療/ガイドライン等の状況 既述していない	http://www.cancergenomeinterpreter.com	Fambrero et al. Genome Med. 2018 Mar 28;10(1):25.
CIVIC	Washington University School of Medicine	2015	研究費: 臨床系、薬理系、バイオインフォマティクスに於いて、文脈に機能的特性に関する遺伝的変異を特定するためのドメイン変異に基づく遺伝的変異の分析を可能にする。同時に、一部ドメイン変異を提示する。	当該領域の専門家 マニアルキラーンシ AI/MLを用いた自動化された解析を行う	臨床/研究の専門家/がんゲノム変異の自動化された解析を行う	否	該当	公開データベース情報 (PubMed, PubChem, Disease Ontology, Sequence Ontology, Disease Ontology, EntrezDB)	Genes: 346 Variants: 1844	ゲノムのリアント	Level A: Validated association -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level B: Clinical evidence -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level C: Case study -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level D: Precipital evidence -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level E: Inferential association -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント エビデンスタイプ 治療効果予測 事後予測 診断 ※エビデンスレベル×エビデンスタイプの組み合わせを表示	-診断/治療効果予測/事後予測を識別したエビデンスレベルが示されている -診断/治療効果予測(遺伝子/毒性)事後予測を識別したエビデンスレベルの定義ではない	日本の標準治療/ガイドライン等の状況 既述していない	http://civic.kemr.wustl.edu	Griffith et al., Nat Genet. 2017 Jan 31; 49(2): 170-174.
OncoKB	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	2016	専門家だけでなく、臨床医、患者、バイオインフォマティクスに於いて、文脈に機能的特性に関する遺伝的変異を特定するためのドメイン変異に基づく遺伝的変異の分析を可能にする。同時に、一部ドメイン変異を提示する。	当該領域の専門家 マニアルキラーンシ	臨床/研究の専門家/がんゲノム変異の自動化された解析を行う	否	非該当	科学文献 FDA, NCCN, ASCO ガイドライン Clinical Trials.gov 学術発表	Genes: 477 Variants: 3855	体細胞変異	Level 1: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level 2A: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level 2B: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level 3: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level 4: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level R1: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level R2: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント Level R3: -当該遺伝子/リアントがエビデンスに基づいた治療/毒性を予測するリアント	-診断/毒性を区別したエビデンスレベルが示されている -エビデンスレベルがFDA承認薬や標準治療と一致したリアントが示されている -エビデンスとならざるが示されている -診断/治療効果予測(遺伝子/毒性)事後予測を識別したエビデンスレベルの定義ではない	日本の標準治療/ガイドライン等の状況 既述していない	http://www.oncobench.com	Chakraverty et al., JCO Precis Oncol. 2017 Jul; 2017.

※: 上記以外にも、下記のような知識ベースが知られている。

- ① The University of Texas MD Anderson Cancer Center: Personalized cancer therapy knowledge base for precision oncology. <https://pct.mdanderson.org>
- ② Vanderbilt-Ingram Cancer Center: My cancer genome. <https://www.mycancergenome.org>
- ③ Institute of Precision Medicine: Welcome to the Precision Medicine Knowledgebase. <https://pmkb.weill.cornell.edu>
- ④ Barcelona Biomedical Genomics Lab: Cancer genome interpreter. <http://cancergenomeinterpreter.org>
- ⑤ The Ohio State University: CanDL. <http://candl.osu.edu>
- ⑥ Broad Institute: Welcome to TumorPortal: Genes, cancers, DNA mutations and annotations. <http://tumorportal.org>
- ⑦ Massachusetts General Hospital: Targeted cancer care.

<https://targetedcancercare.massgeneral.org>

2.6.3.3 Germline findings (いわゆる二次的所見)

がん遺伝子パネル検査は、本質的には、腫瘍組織における変異(病的バリエント)の検査であるが、生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリエント)が同定されること、いわゆる二次的所見が認められることがある。

今回のガイダンスにおける二次的所見とは、がんの診断および治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞バリエントを検出する目的で実施されるいわゆるがん遺伝子パネル検査において、「生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること」という国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development;AMED)「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」(研究代表者:京都大学 小杉眞司)(以下、AMED 小杉班)の定義とがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議の下に設置された「インフォームドコンセント・情報利活用 WG」により作成された「がん遺伝子パネル検査に関する同意書案(モデル文書)」ならびに「インフォームド・コンセント手順書案」についての考えを踏襲する。

【AMED 小杉班における二次的所見の定義】

明らかな病的変異について、本来の検査の目的である「一次的所見」と本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子の「二次的所見」に分けて呼ぶことを提唱する。二次的所見とは以下となる。

・ 生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されること

- 1) 本ガイダンスでは近年「変異(mutation)」の代わりに「バリエント(variant)」が使われるようになってきているため、既出の定義以外ではバリエントと記載する
- 2) ガイダンスにおける「開示すべき二次的所見が疑われる場合」は、腫瘍組織のみを用いるパネル検査であっても生殖細胞系列に病的バリエントが認められる可能性が高い結果が得られる場合を示す

今後、「二次的所見」を含めた関連用語はガイドラインや学会等の指針にのっとり変更されることも想定される。

さらには新たな解析技術や体制整備により対象となるものが追加・変更される可能性もある。

二次的所見は、一定の確率で同定されうる。一般的に遺伝性腫瘍、家族性腫瘍の頻度はがん全体の約 5%程度と考えられているが、最近のクリニカルシーケンス結

果の報告では、17.5%の進行がんの患者に臨床的意義のある生殖細胞系列変異がみつき、その内の 55.5%は検査しなければ同定できなかつたと報告されている³³。

【生殖細胞系列の遺伝情報の特性】

生殖細胞系列の遺伝情報の特性について日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年)に明記されているが、その中でも特に下記のような特性があることに十分配慮する必要がある。

- ・生涯変化しないこと
- ・血縁者間で一部共有されていること
- ・血縁関係にある親族の遺伝型や表現型(注:将来の発症を含む)が比較的正確な確率で予測できること
- ・不適切に扱われた場合には被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること

【二次的所見の開示について】

二次的所見として認められる遺伝子については該当するがんゲノム医療に用いるパネルの種類により異なる。また、二次的所見の開示については、検査前に患者(および家族)に開示の希望の有無を確認しておく。患者本人が結果を聞けない場合を想定し、二次的所見の結果を家族に伝えるかどうかを検討する^{*3}。さらには開示希望の有無について結果開示の際に再度確認を行うことが推奨される。

現状、AMED 小杉班より提示された患者開示ミニマムリストの遺伝子は

- ・未発症者に対するサーベイランスについて日本のガイドラインが存在する
- ・特定された遺伝子のバリエーション部位のみ解析することができる検査をどの拠点・連携病院でも登録衛生検査所に外部委託できる
- ・複数の遺伝子パネル検査に搭載されている

ことが基本的考え方とされており、その遺伝子は *BRCA1*、*BRCA2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*APC*、*MEN1*、*RET*、*RB1*、*VHL* となっている。しかし、これらの遺伝子以外にも遺伝性腫瘍に関連したものが見出される可能性があり、エキスパートパネル等で十分検討される必要がある。そのためには、解析結果の解釈に加えて、二次的所見により発症する疾患に対して予防的・早期発見のための検査、診断、治療等の対応が可能なことと、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどによる患者だけでなくその家族への対応も含めた遺伝医療診療体制を整えておく必要がある。

また、腫瘍組織のみを用いた遺伝子パネル検査においても、生殖細胞系列バリエーション由来の可能性が高い *BRCA1* と *BRCA2* においてはアレル頻度等に関係なく遺伝学的検査を実施すべきことがNCCNガイドラインにも記載されている。この2つの遺伝子以外においてもアレル頻度によっては遺伝性腫瘍が疑われる可能性があるため、

エキスパートパネルでの議論と遺伝医療部門との連携も考慮しなくてはならない(アレル頻度のみでは遺伝性腫瘍を否定はできないという所見もあるため家族歴や本人の臨床症状も含めた議論が必要な場合もある)。腫瘍組織のみを用いるパネル検査では、開示すべき二次的所見が疑われる場合において、生殖細胞系列の病的バリエーションの確認検査が必要な場合は、検査実施あるいは外部委託のための体制が整備されていることが求められる。

状況に応じては、同意書に記載された「がんに関する遺伝情報(遺伝性腫瘍)の情報提供」を希望し、「がん遺伝子パネル検査の結果(がんに関する遺伝の情報も含む)を家族等に伝えること」を、「伝えてよい」としている場合には同意書に記載された「結果を伝えたい方」へ連絡をし、血縁者への遺伝カウンセリング*4を実施することも必要である。なお、この開示対象となる家族等についてはがん遺伝子パネル検査についての説明に同席しているものに限る*5。なお、二次的所見の結果開示の時期については必ずしも一次的所見の開示とは同時でなくてもよく、患者本人の治療経過や家族歴、家族の状況などにより総合的に判断し、患者・家族とも相談をしながら実施していくことが望ましい(二次的所見によって必要とされる他の臓器のサーベイランスは、がんの治療中である患者本人にとっては、意義が小さいこともありうるため)。

*3: 遺伝性腫瘍についての情報が得られる可能性があるため、事前に生殖細胞系列バリエーションに関わる所見等の二次的所見が得られた場合の患者の意向を確認し、文書にて記録しておく。二次的所見が本人のみならず血縁者にも影響を与える可能性があることについて、事前の説明同意を行う必要がある。

*4: 血縁者への遺伝カウンセリングに関しては

- ①二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施できること
- ②血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと

*5: 検査の結果については、本人のみで聞くことも家族と一緒に聞くこともできるが、以下の点について事前に説明が必要である。

- ・がん遺伝子パネル検査の結果を家族等に伝えることを事前の同意書で希望している場合で本人が結果を聞くことができない場合にはその家族へ結果を開示する。
- ・検査結果の共有の可否・家族等の連絡先の記載しない場合には、空欄でも、検査を進められる。
- ・家族との結果の共有について空欄であれば家族等が希望されても伝えるのが困難であること、家族等に結果開示についての意思を尋ねる可能性があること、検査結果はカルテにとり込まれること。

- ・ 家族が同席して結果を聞く場合はその家族は事前の説明と一緒に聞いた家族であることが望ましい。

【がんゲノム医療における二次的所見の注意点】

がん遺伝子パネル検査で得られる二次的所見の情報は限られており(検査の限界)、ここで遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病気の発症とつながるようなバリエーションが認められない場合でも、遺伝性腫瘍もしくは遺伝的要因ががんの発症と強く関連するものが否定されることではない。さらには、がん遺伝子パネル検査は生殖細胞系列の病的バリエーションの解析を主目的に置く遺伝学的検査の代用にはならない。

「二次的所見が得られた場合には各施設の遺伝医療部門との連携が実施できる」院内体制構築が必須である。将来、パネル検査に代わって全ゲノム検査を実施した際には、がんに関連したものに加えて、循環器疾患などのがん関連以外の遺伝子に病的バリエーションが見出される可能性があり、これらへの対応も念頭におく必要がある。

注1:本ガイドの二次的所見については AMED 小杉班の提言を踏襲しており、そこに記載のある以下のことについて、がんゲノム医療提供体制を有する医療施設においては理解しておく必要がある。

「遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝診断結果に基づく治療や Lynch 症候群のスクリーニングにもなりうるマイクロサテライト不安定性検査の結果に基づく治療が始まっており、これらにおける生殖細胞系列変異は、治療のための一次的な所見に近く、他の二次的所見と比較し、より重要性が高い。このように、がん遺伝子パネル検査における二次的所見としての遺伝性腫瘍の定義が曖昧になりつつあることにも留意する必要がある。」

2.6.4 エキスパートパネル

がん遺伝子パネル検査では多くのゲノム情報が得られる可能性がある一方、それを正しく解釈できなければ、得られた情報を診療に活用することができない。そのため多職種専門家が集まり、ゲノム情報の臨床的解釈を行う「エキスパートパネル(専門家会議)」と呼ばれるプロセスが不可欠となる。エキスパートパネルでは、CGCAT 調査結果やがん遺伝子パネル検査結果を参考資料とし、患者背景も考慮しつつ、得られたゲノム結果について検討を行う。担当医はエキスパートパネルで議論された内容に基づき患者に説明を行い、以後の治療方針について最終決定する責務を負う。

2.6.4.1 構成員

厚生労働省の「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」(令和元年7月19日一部改正)ではエキスパートパネルの構成員は以下の要件を満たさなければならないとしている。

- ① がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が、複数名含まれていること
- ② 遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が、1 名以上含まれていること
- ③ 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者が、1 名以上含まれていること
- ④ 病理学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が、複数名含まれていること
- ⑤ 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が、1 名以上含まれていること。なお、当該専門家は、申請時点からさかのぼって、過去 3 年の間に、がんゲノム医療又はがんゲノム研究に関する英文の査読済み論文(筆頭著者または責任著者に限る。)を執筆した実績があることが望ましい。
- ⑥ シークエンスの実施について、自施設内で行う場合は、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要バイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家が、1 名以上含まれていること。なお、当該専門家は、申請時点からさかのぼって、過去 3 年の間に、がんゲノム医療またはがんゲノム研究に関する英文の査読済み論文(共著を含む。)を執筆した実績があることが望ましい。
- ⑦ 小児がん症例を自施設で検討する場合には、小児がんに関する専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある医師が 1 名以上含まれていること
- ⑧ エキスパートパネルにおいて検討を行う対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師

また上記の職種以外にもがんゲノム医療に携わる医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師等のメディカルスタッフは積極的にエキスパートパネルに参加することが望ましい。

2.6.4.2 カンファレンス

カンファレンスはがんゲノム医療中核拠点病院(以下中核拠点病院)、あるいはがんゲノム医療拠点病院(以下拠点病院)が開催するが、がんゲノム医療連携病院(以下連携病院)からは検討症例の主治医又は当該主治医に代わる医師がカンファレンスに参加しなければならない。開催形式に関しては、(中核)拠点病院から距離的に離れている連携病院もあり、その場合、後述する開催頻度も考慮すると対面形式の参加は連携病院の医療者の時間的、経済的負担が少なくないことから、各(中核)拠点病院の判断で情報セキュリティが担保された web カンファレンスを導入することも許容される。Web カンファレンス/クラウドストレージ/オンライン情報共有ツールな

どを用いる場合には厚労省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第5版」、経産省の「医療情報を受託管理する情報処理事業者における安全管理ガイドライン」および総務省の「クラウドサービス事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン」の3省3ガイドラインに準拠したシステムを採用しなければならない。

開催頻度については、カンファレンス待ちのため患者への検査結果返却が遅延し、不利益をもたらすことのないよう、週に1回程度の頻度で開催することが望ましい。一方、今後がん遺伝子パネル検査数の急増が予想されるため、がん遺伝子パネル検査で治療に結びつきうる変異(2.6.3.1 別表でエビデンスレベル C 以上の変異)が検出されなかった症例に関してはクラウドストレージやオンライン情報共有ツールなどでの稟議も許容されるようになることが期待される。さらに検討症例数が増加してカンファレンス待ちが発生する場合には患者の全身状態や治療状況を鑑み、その検討優先順位を調整することも重要となってくる。

カンファレンスの参加者リストの作成と保管、医療個人情報の管理は各施設が責任をもってこれを行う。またエキスパートパネル参加者は患者の個人情報を第三者に漏洩してはならず守秘義務を負う。

病院間の連携にかかる組織的および人的負担を考慮すれば、将来的には、がんゲノム医療中核拠点等の要件を満たす人材を育成するとともに安定的な人材確保に努め、自施設内で完結する体制が望ましい。

2.6.4.3 エキスパートパネルで検討されるべき内容

エキスパートパネルでは C-CAT 調査結果やがん遺伝子パネル検査結果レポートを参考資料とし、以下の内容について検討を行う。

- 検査全体に関して
- A) 検体およびデータの品質について(特に自施設内でシーケンスを実施する場合)
- 各遺伝子異常に関して
- B) 遺伝子異常に対する生物学的意義付け(がん化能など特定の形質獲得に寄与するかどうかなど)
- C) 遺伝子異常に対応する候補治療薬の有無
- D) 遺伝子異常とそれに対応する具体的な候補薬や治験・臨床試験等について、エビデンスレベルとともに患者背景(年齢・PS・合併疾患など)も考慮した上で優先的に推奨されるものがあるか等について検討する。
- E) 診断や予後に関するエビデンスの解釈
- F) 二次的所見を認める(または疑われる)場合は、「2.6.3.3 Germline findings (いわゆる二次的所見)」に従い、その意義付けおよび対応について検討する。

検出された遺伝子変異に対しどのような生物学的意義付けを行うかについては、

胚細胞系遺伝子変異では Richards らによる報告があり³⁴、体細胞遺伝子変異に関しては Li らの報告がある²⁹。いずれも、米国病理医協会(CAP)、米国分子病理学会(AMP)、米国臨床腫瘍学会(ASCO)による 3 学会合同コンセンサスとなっている。これらで参照されている生物学的意義を検索する外部データベースには、FDA のガイドランスにあるように³⁵、公共のデータベースが用いられる。解析の結果には、これらの用いられたデータベース、およびそれらのバージョンが記録されている必要がある。

エキスパートパネルを構成する各専門家と上記役割(A-F)について表 I-4 にまとめた。

表 I-4 エキスパートパネルを構成する各専門家とその役割

構成員	中心となる役割
がん薬物療法の専門家	C、D
臨床遺伝の専門家	E、F
遺伝カウンセリングの専門家	E、F
病理学の専門家	A、B
がんゲノム医療の専門家	B、C、D、E、F
バイオインフォマティクスの専門家	A

2.6.4.4 個人情報やデータの取り扱い

「2.6.1 個人情報の保護」にも記載があるように、関連法規等に基づき個人情報やデータの取り扱いを行う。個人情報保護法等の法令、厚労省、経産省および総務省のいわゆる 3 省 3 ガイドラインに準拠したシステムを構築・運用し、個人情報やデータの取り扱いを行う。

まず、厚労省「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」への対応としては以下が必要である。

1) C-CAT への情報提供と C-CAT の調査結果(報告書)受取りについて

A) C-CAT への情報提供記録

C-CAT への情報提供の同意のある患者の個人情報の一部およびゲノム元データを C-CAT へ提供する。このため、提供元施設では、電子カルテ等に記録の保存が必要である。その際、提供の入力者と時刻の記録が必要である。

B) 患者請求による開示停止

C-CAT への情報提供の停止、また、C-CAT から第三者への情報提供についてその提供の意思を撤回された際、それ以降について、C-CAT への通知と C-CAT システムでの対応が必要であり、システム上の対応は構築済みである。

C) 提供情報の暗号化

中核拠点病院はデータ暗号化(症例・臨床情報、ゲノム元データ)をシステム対応実施済み、連携病院はゲノム元データの暗号化済み、症例・臨床情報は C-CAT システムに直接入力することで情報送信を行わない。拠点病院は中核拠点病院に準じたシステム対応予定である。

また、ゲノムシーケンス企業(衛生検査所)からゲノム元データを送信する際も中核拠点病院と同等のシステムで暗号化の対応済みである。

D) 通信経路の暗号化

情報送信時は C-CAT までの通信経路が施設側の責任であり、情報受信時の通信経路は C-CAT の責任である。

中核拠点病院は L2 VPN と IPsec VPN を併用した高度な暗号化を構築済みである。連携病院は IPsec VPN による通信経路の暗号化とインターネット網と C-CAT 閉域網の網間接続で安全を高めたネットワークを構築済みである。

また、ゲノムシーケンス企業(衛生検査所)からゲノム元データを送信する経路は中核拠点病院と同等のネットワークで暗号化対応済みである。

2) エキスパートパネルについて

エキスパートパネルでは症例サマリー、検査報告書などの情報共有が必須である。また、エキスパートパネル自体を効率良く開催するため、TV 会議システム、ウェブ会議システムなどの遠隔会議システムが利用されることがある。

これらについては、インターネットを介しクラウドのサービス利用も想定されるため、厚労省のガイドラインに加え、経産省の「医療情報を受託管理する情報処理事業者における安全管理ガイドライン」および総務省の「クラウドサービス事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン」の準拠が必要である。

A) 情報共有ツール

中核拠点病院では簡便でセキュリティ対策もある某社のクラウド上での情報共有ツールの利用検討が多かったが、一部機能が海外サーバーを利用することが判明しており、厚労省のガイドラインに準拠していなかった。

一方、C-CAT は連携病院から情報受取りの一部でクラウド上でのシステム構築を行っていたため、これに合わせて 3 省3ガイドラインに準拠したエキスパートパネル用情報共有ツールを準備した。

B) 遠隔会議システム

ウェブ会議システムを前提としたエキスパートパネルが大半のため、3省3ガイドライン準拠も必要である。一部の中核拠点病院は、クラウドを利用したサービスではなくオンプレミス(自己所有)のウェブ会議システムを準備した。また、クラウドのウェブ会議システムには、録画サーバーのみが海外を利用しそれ以外の機能では国内サーバ

一利用が判明しているサービスがあり、録画機能を使用せずにエキスパートパネルに利用することを決めている例もある。

2.6.5 レポート

2.6.5.1 レポートの作成

○検査機関によるレポート(C-CAT 報告書を含む)

各検査機関が作成する遺伝子パネル検査レポートやC-CAT 報告書(以下、「検査機関によるレポート等」)には以下の内容が含まれることが望ましい。検査機関によるレポート等は、患者に提供されることが想定される。

- ・ 対象とする遺伝子、シーケンス範囲^{a)}、異常の種類^{b)}
- ・ 疾患名、検体採取臓器、検体採取日、腫瘍細胞割合^{c)}
- ・ 検査日
- ・ 検体のDNA、シーケンス等の品質
- ・ 検出された遺伝子異常の詳細^{d)}、検出された検体^{e)}
- ・ 検出された遺伝子異常の生物学的意義付け^{f)}
- ・ 遺伝子異常に対応する具体的な候補薬とエビデンスレベル
- ・ 候補薬の適応状況や治験情報を踏まえた availability ランク^{g)}
- ・ 二次的所見の有無とその意義付け
- ・ レポートの記載範囲
- ・ 意義付けに用いたデータベース^{h)}の内訳とそのアクセス日
- ・ 臨床的意義付けは、網羅性をもったものではなく、今後変わりうるものである、という留意事項

a) 当該遺伝子の全コーディング領域又は特定の領域などについて

b) 融合、増幅、TMB (tumor mutation burden)、MSI (microsatellite instability) 等が含まれるか否か。増幅についてはその定義

c) 検体の一部を選択切除(Dissection)して用いている場合にはその旨

d) 異常の種類、(遺伝子変異の)対立遺伝子頻度(variant allele frequency; VAF)を含む

e) 体細胞由来又は生殖細胞系列由来の別

f) 病的変異等

g) 治療への到達のしやすさ

h) 遺伝子多型のデータベース、候補薬のエビデンスをまとめた知識ベース等

注:造血器腫瘍においては、「診断」や「予後」における遺伝子異常のエビデンスをもとに、治療薬の選択や幹細胞移植治療の適応が決まることがあるため、日本血液学会「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」に記載されている「診断」や「予後」に関連した遺伝子異常のエビデンスもあわせて記載すべきである。

○エキスパートパネルによる報告書

遺伝子パネル検査は各検査プラットフォームが異なるため、検査結果の解釈に高度な専門知識が要される。エキスパートパネルにおいては、検査機関のレポート、C-CAT 調査報告書の内容をベースとして、最新の情報、各患者の状態を踏まえた検討を行い、検討結果を報告書にまとめる又は診療録等へ記載する。

エキスパートパネルの報告書に記載すべき内容は以下の通りである。

- ・ 推奨される治療法の有無と内容
- ・ 推奨以外の治療選択肢
- ・ 患者への説明が推奨される生殖細胞系列変異の有無と内容
- ・ 検査機関のレポート等の内容に対して修正・追記が必要と判断した点
- ・ 根拠となる出典

このほか、以下の留意点を記載することが望ましい。

- ・ エキスパートパネルでは患者の治療歴を踏まえて検討を行っているものの、標準治療以外の治療について検討したものであり、標準治療の実施の判断は担当医の責任で行うものであること。
- ・ エキスパートパネルの判断は、現時点における科学的知見、臨床試験の情報に基づくものであり、将来新たな情報が得られることでその判断は変わり得るものであること。

担当医は、検査機関のレポート等と合わせてエキスパートパネルの検討結果に基づいて治療方針を検討することとなる。エキスパートパネルでの議論内容が記載された報告書または診療録等は、担当医への報告を目的としており、患者への開示は医療機関毎に定めた方法に基づいて行う。

2.6.5.2 レポートの返却

検査機関によるレポートとC-CAT 調査結果報告書は各診療機関に提供され、エキスパートパネルの参考資料として用いられる。遺伝子パネル検査の患者への結果説明は、エキスパートパネルでの議論を基に主治医または当該主治医に代わる医師が行う。臨床試験または治験等の治療方針が提案可能な場合には、それらの治療につ

いても説明を行う。説明内容については、診療録に記載する。患者へのエキスパートパネルのレポート(作成されている場合)の開示は医療機関毎に定めた方法に基づいて行う。

二次的所見の開示方法については、日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②「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」(研究代表者:京都大学 小杉眞司)作成「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(改訂版)」の二次的所見の開示における留意点を参考にする。すなわち、開示希望について再度慎重に確認を行い、腫瘍部組織のみを調べるパネル検査において開示すべき二次的所見が疑われた場合は二次的所見の確認検査について再度説明し同意を得て実施すること、開示すべき二次的所見が確定した場合にはその開示は臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を含む適切なスタッフで構成され十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制の下プライバシーの確保された場所で行うことに配慮する。なお、二次的所見の開示内容は同提言におけるミニマムリスト(「2.6.3.3. Germline findings (いわゆる二次的所見)」の項を参照)を基本としてエキスパートパネルにて開示が必要と判断されたものとする。

遺伝子パネル検査を実施したにも関わらず何らかの治療選択肢を提案できない可能性は十分に高く、治療選択肢を提案できた場合でもそのアクセスが非常に困難である可能性も高い。前述の通り二次的所見への対応が必要であることを考慮すると、結果説明にあたっては十分な時間の確保、プライバシーに配慮された環境の準備が必要である。また、可能な限り家族の同席を勧めるべきである。患者の期待とは異なる結果を伝える可能性が高いため、説明者には SPIKES・SHARE など支持的なコミュニケーション技術も求められる³⁶³⁷。

2.6.5.3 レポートの取り扱い

検査会社が作成したレポート、C-CAT 調査結果のレポート、エキスパートパネルのレポートは診療録に保管する。C-CAT 調査結果のレポートはエキスパートパネルの参考資料として作成されたものであり、そのものは患者に返却を行わない。エキスパートパネルのレポートの運用については医療機関毎に定めた方法に基づいて行う。

エキスパートパネルのレポートは診療記録に相当し、診療記録の開示の対象となる。診療記録の開示に対しては「診療情報の提供等に関する指針(医政発 0912001号)」に従い対応を行う。

2.7 遺伝カウンセリング

【遺伝カウンセリングとは】

疾患の遺伝学的関与について、遺伝性疾患の当事者や家族・関係者がその医学

的影響・心理学的影響および家族への影響を理解し、それに適応していくことを助けるプロセスであり、そのプロセスは以下のものを指す。

- ・ 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
- ・ 遺伝、検査、マネジメント、予防、資源、研究についての教育
- ・ リスクや状況に対するインフォームド・チョイス(十分な情報を得た上での自律的選択)と適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる

これらのことをがんゲノム医療における生殖細胞系列バリエントが認められた場合もしくは疑われる場合(二次的所見を含む)に対して実践できる医療体制の構築が必要である。

また、がんゲノム医療を実施する前に、遺伝学的影響や生殖細胞系列バリエントについての詳細を知りたいという患者および家族に対しても遺伝カウンセリングを受けられるよう医療体制の整備が必要である。

遺伝カウンセリングにおいて単に認められたバリエントに関連する遺伝性疾患のリスク評価をするだけでなく、家系内での未発症者への対応も含めてその後の適切な医学的管理やサーベイランスへつなげることも重要であり、リスク低減手術・検診等を含めたフォローアップ体制整備が必須である。

【がんゲノム医療における遺伝カウンセリング提供体制】

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」に記載のあるように、開示すべき生殖細胞系列の病的バリエントが確定した場合もしくは疑われる場合には、

- ・ その開示には臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー等を含む適切なスタッフで構成された十分な遺伝カウンセリングが提供できる体制のもと、プライバシーの確保された場所で行うこと
- ・ 二次的所見の関与する疾患の施設内外の診療科や専門家との連携を行うこと
- ・ 二次的所見の開示の時期は必ずしも一時的所見の開示と同時でなくてもよく、患者本人の治療経過や家族歴、家族の状況などにより総合的に判断すること(二次的所見)によって必要とされる他の臓器のサーベイランスは、がんの治療中である患者本人にとっては、意義が小さいこともありうるため)
- ・ 二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結びつけたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施できること
- ・ 血縁者が同一変異を保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと

これらの遺伝医療診療体制と診療科との連携体制を構築しておく必要がある。

さらになかでも、健康管理に役立つ二次的所見^{*1}の血縁者への伝達については、

まず患者本人から血縁者へ行うことを原則とするが、患者の病状などによっては医療者から伝達する可能性もある*²。その際、家族への連絡は、診療科担当医か、遺伝医療部門かは、医療者側と患者や家族との関係や、患者の病状説明の必要性などを考慮し、症例ごとに判断することになるが必要に応じて遺伝医療部門が関われるもしくは遺伝カウンセリング実施体制が取れることが望ましい。

患者・家族・血縁者の継続的なカウンセリングを含む以下のような支援体制も必要である。

- ①二次的所見が得られた患者やその血縁者については、定期的なサーベイランス等に確実に結び付けたり、より幅広い血縁者間での情報共有を図るため、継続的な遺伝カウンセリングを適切なタイミングで実施すること
- ②血縁者が同一バリエントを保有するか調べる遺伝学的検査を実施できる体制を確立しておくこと
- ③相談支援センターや医療機関に設置されている心理支援体制(臨床心理士、緩和ケアチームなど)の紹介など患者・家族への継続的な支援を行うこと

*1:「健康管理に役立つ二次的所見」とは、リスク低減手術や検診などによりがんの発症のリスクを低減させるもしくは早期発見早期治療に結び付けられる可能性のあるものを示すと考えられる。しかしながら、「健康管理に役立てられる」かどうかは、それぞれの国の医療体制によっても異なる。American College of Medical Genetics(ACMG)の recommendations で示されている24疾患(現在では27疾患59遺伝子)は治療法・予防法があるため開示すべきと判断されていると思われるが、actionability は種々の状況で異なり、わが国ではACMG 59遺伝子をactionable なものと限定することはまだできない。そのため、現時点ではAMED 小杉班による「がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示 Grade1 ミニマムリスト」を参考とする。これらの対応については現在AMED 小杉班櫻井分担任で継続的に検討されており、さらにはがんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議のもとに設置されているWGに常設の二次的所見に対する対応を検討するWGが設置されることになり、今後継続的に日本におけるactionability とその実装に向けての取り組みについての検討の中で拡充するものと思われる。

*2:検査の結果については、本人のみで聞くことも家族と一緒に聞くこともできるが、以下の点について事前に説明が必要である。

- ・がん遺伝子パネル検査の結果を家族等に伝えることを事前の同意書で希望している場合で本人が結果を聞くことができない場合にはその家族へ結果を開示する。
- ・検査結果の共有の可否・家族等の連絡先の記載しない場合には、空欄でも、検査を進められる。
- ・家族との結果の共有について空欄であれば家族等が希望されても伝えるのが困難であること、家族等に結果開示についての意思を尋ねる可能性があること、検査結果はカルテにとり込まれること。

- ・ 家族が同席して結果を聞く場合はその家族は事前の説明と一緒に聞いた家族であることが望ましい。

【小児・AYA 世代がん患者における遺伝カウンセリング提供体制】

小児・AYA 世代がんは、成人がんに比べて、遺伝性腫瘍の占める割合が高い。小児がん患者と 20 歳未満の AYA 世代患者においては遺伝カウンセリングの対象ががん患者本人というよりはその親となる可能性もある。

患者本人にもその年齢に応じて理解できるよう話す必要があり、がん種においては開示の年齢も考慮して開示する。

小児・AYA 世代がん患者において二次的所見が認められた際には、その血縁者も未発症で病的バリエーションの変異保有者である可能性が高くなる。そのため、二次的所見が契機となり診断がつく未発症の血縁者に対して小児・AYA 世代がん精通した遺伝カウンセリング体制の整備も必要である。

小児・AYA 世代がん患者においては、がん遺伝子パネル検査の実施自体が成人血縁者の代諾によって実施されることが想定される。その場合に、二次的所見の返却の有無についても代諾者により決定されるが、小児・AYA 世代の患者が検査の内容や二次的所見の結果開示等について十分理解できる年齢になった時点で、患者自身が「知る権利」「知らないでいる権利」について十分に情報提供する必要がある^{*}³。それに伴い、遺伝カウンセリングも結果を知りたいと思った段階で実施する必要がある。

【遺伝カウンセリング並びに遺伝医療の提供】

がんゲノム医療において認められた生殖細胞系列バリエーションをもとに、患者の血縁者が遺伝カウンセリングならびに遺伝学的検査を希望する場合が想定される。

そのため、がん既発症・未発症に関わらず遺伝カウンセリング並びに遺伝学的検査を実施できる体制は必須である。

仮に、がん未発症者に対して院内でリスク低減手術・検診等を含めたフォローアップ体制整備が難しい場合にも、遺伝カウンセリングの場においてそれらを実施できる施設へ紹介するなど適切な医学的管理を実施できるようにする。

血縁者ががん遺伝子パネル検査実施施設から遠方に住んでいる可能性もあるため、遺伝医療提供体制の整った患者が受診可能な施設への紹介も含めた連携体制が必要である。

がん遺伝子パネル検査で認められる生殖細胞系列バリエーションについては限界があるため、がん遺伝子パネル検査で二次的所見が認められなくても生殖細胞系列バリエーションが存在する可能性もある。そのため、担当医は二次的所見の結果開示を希望しており臨床症状から遺伝性腫瘍が疑われたが、がん遺伝子パネル検査において二

次的所見が認められなかった場合には、遺伝性腫瘍の可能性が否定できないことを伝え、希望があれば遺伝カウンセリングを紹介することができることを伝える必要があり、その場合にも遺伝カウンセリングが実施できる医療体制が必要である。

認められた生殖細胞系列バリエーションが病的バリエーションもしくは病的疑いのバリエーションではなく、意義不明なバリエーション(VUS)の場合もある。その場合でも家族歴や臨床的に遺伝性腫瘍が疑われれば、エキスパートパネルでの十分な検討の中で遺伝カウンセリング紹介の選択肢も考慮する。

*3:小児・AYA 世代がん患者における意思確認

患者本人に本検査に関する意思決定能力がある場合

成人用の文書を用い、代諾者の同意も併せて得ることを原則とする。なお、意思決定能力の有無の判断は担当医が行う。16 歳未満であっても本人の理解力に応じて成人用の文書を用いて説明し、必ずしも年齢によって区切る必要はない。

患者本人に本検査に関する意思決定能力がない場合

代諾者用の説明文書、同意書、意思変更届出書を使用することができるが、この場合の代諾者は血縁者を想定していることが多く、それ以外の場合(血縁のない親族の親権者や未成年者後見人など)の遺伝性腫瘍に関する結果の取り扱いについては個々の症例に応じて判断が必要となる。

なお、代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定ができる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要なため、その際に改めて遺伝性腫瘍に関する結果を知りたいかどうか、G-CAT などのデータバンクへのデータ提供を継続してよいかを尋ねることと、それについても代諾者へ説明しておくことが求められる。

ただし、これは将来的に患者本人が改めて結果を知る権利・知らないでいる権利を行使できる機会を担保するためのものであり、同意を取得した医療者が必ず本人に対して再度意思確認の機会を設けることを約束するものではない。

また、患者の意思が文書で保管またはカルテに記録されていることが望ましい。

3. 参考情報

3.1 人材育成

がんゲノム医療の実践には、多くの医療従事者の関与が必要であり、その人材育成は喫緊の課題である。平成30年3月に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画において、分野別施策-がん医療の充実の項目にがんゲノム医療が含まれ、取り組むべき施策の項目のひとつとして「がんゲノム医療に必要な人材の育成の推進」が明記されている。文科省はいわゆるがんプロフェッショナルコースの大学院課程にがんゲノム医療人材育成を盛り込むことで主に医師そして看護師・薬剤師等に対する教育プログラムの構築を推進している。一方で厚生労働省は「がんのゲノム医療従事者研修事業」として看護師・薬剤師・臨床検査技師に対する講義ベースの研修事業を進めている。またAMED補助金による支援を受けた革新的がん医療実用化研究事業における西尾班・吉野班による人材育成事業やe-learningの構築が行われ、養成された人材のがん診療連携拠点病院への配備が期待されている。しかしながらこれら教育事業の推進にも関わらず、ゲノム医療において検査を担当する臨床検査技師、患者対応に当たる看護師、ゲノムデータに基づいて投薬される分子標的治療薬の調剤に当たる薬剤師、また遺伝子診断報告書の作成において欠かせないバイオインフォマティクス専門家が現状においていまだ不足している。特に学会認定の資格制度の設定と整理はゲノム医療を担う人材のキャリアパスの整備に欠くことはできず、医療者の資格を持たない認定遺伝カウンセラーやバイオインフォマティクス専門家の養成課程や彼らが医療機関で働く際の職位の設定にも配慮が必要である。そのため、教育機関・関連学会・医療機関における緊密なネットワーク構築が必要であると考えられる。

現状のゲノム医療におけるカウンセリング体制は、従来から行われている臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーをいわば流用する形で整備されてきた。これら認定資格は必ずしもがんゲノム医療のみを対象としたものではなく、本来は遺伝学的検査等の結果が示す意味や、疾病の将来予測性に対する対処法について、正しい情報を伝えるための医療体制整備を目的としている。2016年には年間新規がん患者は101万人に達し、遺伝子パネル検査の保険収載を受けて適応が広がると、今後検査試行数の飛躍的増加が見込まれている。この予想される患者数の増加に対して、数的・質的なカウンセリング体制の向上は必須であり、特に「がんゲノム医療」に関与するゲノム医療人材の育成が急務の課題である。しかし、認定遺伝カウンセラーは、その資格が大学院修士課程の卒業を要件としているために急増は見込めない。そこで、厚生労働省は、がんゲノム医療中核拠点病院等に勤務する看護師、薬剤師、臨床検査技師等の医療従事者を対象に、以下の業務に係わることを想定した研修(がんゲ

ノム医療コーディネーター研修会)を2017年度から始めている。

- ・遺伝子パネル検査前:パネル検査に関する説明や、二次的所見が発見される可能性の説明
- ・遺伝子パネル検査後:治験等のコーディネーターや二次的所見に対する遺伝カウンセリングのセットアップ

3.2 新規技術

現在の次世代シーケンサー(next-generation sequencing;NGS)を用いた遺伝子パネル検査の対象試料は、主として腫瘍組織(ホルマリン固定パラフィン包埋[FFPE])検体である。低侵襲または非侵襲的なNGSを用いた遺伝子パネル検査法としてリキッドバイオプシーが期待されている。リキッドバイオプシーは、低侵襲または非侵襲的に採取した血液や体液から得られる腫瘍に由来する検体(細胞や核酸など)を用いた解析の呼称である。なかでも血中循環腫瘍DNA(Circulating tumor DNA;ctDNA)解析は、技術革新が目覚ましく、一部の臓器でいくつかの遺伝子異常を検出する目的で、すでに臨床応用されている。

ctDNA アッセイは限られた遺伝子のみを解析するPCRベースのアッセイと、がんゲノムプロファイリング検査を目的としたNGSベースのアッセイに大別される。PCRベースのctDNAアッセイでは、非小細胞肺がんの*EGFR*遺伝子変異を検出するCobas*EGFR*変異検出キットや、大腸がんの*RAS*遺伝子変異を検出するONCOBEAM*RAS* CRC遺伝子検査キットが、その臨床的有用性が示され、国内でもすでにコンパニオン診断薬として薬事承認を受けている。NGSを用いた解析は、amplicon-based sequencingとcapture-based sequencingに分けられる。両者を比較すると、capture-based sequencingの場合は、amplicon-based sequencingと比較して網羅性は高いが検出感度(一塩基変異:0.25~0.5%)は一桁程度劣り、測定遺伝子数と検出感度は両者を比較すると、測定遺伝子数が多いcapture-based sequencingは検出感度(一塩基変異:0.25~0.5%)が一桁程度劣り、検出感度が高いamplicon-based sequencingは測定遺伝子数が低い関係にある³⁸。NGSベースのアッセイも、分子バーコードやエラーを除去するアルゴリズムを用いることで検出感度が向上し、がんゲノムプロファイリング検査として腫瘍組織検体を用いた遺伝子パネル検査と高い一致率を示すことが報告されている^{39,40}。また、MSI(microsatellite instability)やTMB(tumor mutation burden)についても腫瘍組織検体と比較して高い一致率で検出できるアッセイが開発されている^{41,42}。TARGET試験における最初の100例での報告では、41例にactionable mutationが検出され、11例がmatched therapyを受けたと報告された⁴³。

ctDNA解析は分子標的薬の耐性機構として獲得される新たな遺伝子異常を検出することも可能である。分子標的薬の獲得耐性遺伝子異常としては、EGFR阻害薬による*EGFR* T790M変異(非小細胞肺がん)、抗EGFR抗体薬による*RAS*変異、*MET*

増幅(大腸がん)、アロマトラーゼ阻害薬による *ESR1* 変異(乳がん)が代表例として知られている。なかでも *EGFR* T790M 変異(オシメルチニブの効果予測バイオマーカー)⁴⁴や *RAS* 変異(抗 *EGFR* 抗体薬リチャレンジ(再投与)の治療抵抗性バイオマーカー)⁴⁵など、次治療の選択に役立つものが存在する。さらに *EGFR* T790M 変異陽性の非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの耐性機構として *EGFR* C797 変異や *MET* 増幅、*HER2* 増幅など新たな獲得耐性遺伝子異常が出現することが知られている。また、ホルモン受容体陽性 *HER2* 陰性乳がん患者を対象として、*PI3K* 阻害薬 buparlisib の有効性を検討したランダム化第Ⅲ相試験 BELLE-2 試験では、腫瘍組織と ctDNA において *PIK3CA* 変異が検討された⁴⁶。試験に参加した患者のうち 446 例で組織検体と ctDNA 検体が入手可能であり、うち 64 例では、診断時の組織検体では *PIK3CA* 変異が検出されず、試験参加時の ctDNA でのみ *PIK3CA* 変異が陽性であった。この 64 例に関しても、buparlisib を含む治療はプラセボに対して無増悪生存期間(PFS)を延長する傾向が示された(PFS 中央値 4.6 か月対 1.5 か月、ハザード比 0.58、 $p = 0.036$)。別の *PI3K* 阻害薬である alpelisib の有効性を評価したランダム化第Ⅲ相試験 SOLAR-1 試験でも、組織および ctDNA 中の *PIK3CA* 変異が検討され、alpelisib の有効性が示されたことから⁴⁷、2019 年 5 月に The Therascreen *PIK3CA* RGQ PCR Kit が FDA により承認されている。

治療後耐性になった消化器がん 42 例を対象として、cell-free DNA (cfDNA) と組織生検で耐性遺伝子変化の検出を比較検討した前向きコホート研究では、cfDNA では 42 例中 32 例 (76%) で耐性遺伝子変化が検出された⁴⁸。薬剤耐性後に採取された組織検体と cfDNA での検討をともに行えた 23 例では、耐性遺伝子変化は組織検体では 11 例 (48%)、cfDNA では 20 例 (87%) に検出され、cfDNA による耐性遺伝子変化検出の有効性が報告されている。

以上をまとめると、ctDNA アッセイは、NGS ベースで網羅的解析を行うものについては、腫瘍組織を用いた遺伝子パネル検査と同様にがんゲノムプロファイリング検査による治療方針の決定について有効性が期待される。また、治療抵抗性による治療変更考慮時に同定される獲得耐性遺伝子異常が次治療の選択に役立つ場合がある。なお、治療抵抗性による治療変更考慮時のがんゲノムプロファイリング検査は、再生検による患者の身体的負担を考慮すると、低侵襲的な ctDNA アッセイによる検査の普及が望まれる。また、*EGFR* T790M 変異陽性の非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの耐性機構のように、獲得耐性遺伝子異常は治療毎に出現する可能性があるため、耐性機構を評価するためには、ctDNA は複数回の検査を行うことの有効性が期待される。

ただし、ctDNA 解析については、以下の点に留意する必要がある。

1. 血液検体の採取方法、採血管、検体の取り扱い・保管、輸送、DNA 抽出・精製、分析的・臨床的妥当性の評価方法等について、国際的にみても統一基準がない⁴⁹⁵⁰。
2. ctDNA が血液中に十分に存在していない場合、検出できないことがある。例として、大腸がんでは低腫瘍量、原発巣切除歴、肺転移、腹膜播種、粘液がん、薬物療法中、といった因子が、ctDNA の検出率を下げる要因として報告されている⁵¹⁵²。
3. 加齢とともにクローン性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CHIP) を伴う遺伝子変異が生じることが知られている。これら CHIP に関連する遺伝子変異を有する DNA は、大半が低アリル頻度であるものの、ctDNA と厳密に区別する方法は確立されていない⁵³。

cfDNA のほとんどは白血球由来である。ライブラリ調製のための input DNA 量にもよるが、現状汎用されている遺伝子パネル検査における input DNA (通常 1~50ng) と、がん由来 DNA の量は血液中の遊離 DNA 全体の 5%未満であることが多いことから⁴³⁵⁴、がん細胞由来 DNA の絶対量は多く見積もっても 1,000 genome equivalent 程度である。また、化学療法等の修飾が加わると、白血球由来の cfDNA 量の変動し、その結果、がん由来 cfDNA の割合も変動する。白血球由来、がん細胞由来の区別なく各リキッドバイオプシーのがん遺伝子パネル検査の input DNA 量は固定されていることから、同じ患者においてもがん由来である ctDNA が少ないことによる検出限界付近で DNA 量の揺らぎ、採血時の治療内容などによって変異を検出できない場合があることにも注意が必要である⁵⁵。ctDNA によるがんゲノムプロファイリング検査は侵襲が少なく検査結果を得るまでの時間が短いという利点はあるものの、がん種によっては検出感度が低い可能性や治療による修飾の影響があることなどの限界を踏まえて、症例によっては、組織によるがんゲノムプロファイリング検査が適切であることを理解した上で、ctDNA によるがんゲノムプロファイリング検査を検討すべきである。

ICGC (International Cancer Genome Consortium) のような国際的なコンソーシアムで、国家横断的な網羅的・探索的なゲノム研究は行われてきたが、日本人におけるがんのゲノム異常の検討はなお今後の課題の一つである。2019 年 6 月 21 日に内閣府が発表した「経済財政運営と改革の基本方針 2019」には、「ゲノム情報が国内に蓄積する仕組みを整備し、がんの克服を目指した全ゲノム解析等を活用するがんの創薬・個別化医療、全ゲノム解析等による難病の早期診断に向けた研究等を着実に推進するため、10 万人の全ゲノム検査を実施し今後 100 万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019 年中を目途に策定する」ことが言及されている。まずは研究レベルではあるが、大規模コホートの全ゲノム解析等を行い、日本人のゲノム情報ががんゲノム情報管理センターに蓄積され、今後、利活用される体制整

備を早急に行う方針である。データベースに蓄積された全ゲノム解析の膨大な情報を、人工知能等を活用して解析することにより、新たな治療標的となる遺伝子異常を発見し、日本独自の革新的な創薬や診断法の開発が期待されている。

3.3 ゲノム医療の展開

現在保険収載されている遺伝子パネル検査は、治療標的となる遺伝子変異を検出することに主眼が置かれた「治療パネル」が中心である。しかし、腫瘍細胞の持つゲノム異常はがん種に特徴的なキメラ遺伝子などを含み、がんの臨床的な特性や治療反応性、予後とも密接に関係していることから、診断の補助や予後予測などによる治療方針の決定などを目的とした「診断パネル」や「予後予測パネル」にゲノム医療が展開し、標準治療のない患者だけでなく、薬物療法の適応となるすべての患者に対してパネル検査などの網羅的なゲノム検査の適応が広がることが期待される。

さらに、術後再発の早期発見や微小残存病変の検出などによる治療効果の判定や、患者の正常細胞の薬物動態関連遺伝子多型のタイピングによる有害事象リスクの予測へと応用範囲が広がることが見込まれる。また、網羅的なゲノム解析がより広い対象に展開することで、がん素因(cancer predisposition)となるバリエーションに関する知見が集積される。このようなバリエーションの意義を理解し、適切な説明のもとに治療選択や未発症者の定期検査(サーベイランス)や予防的切除が考慮されるようになる。

3.4 薬剤の適応外使用

現時点では、遺伝子パネル検査は標準治療がないまたは標準治療が終了(終了見込みを含む)となった固形がん患者が対象とされている。したがって、遺伝子パネル検査で推奨される治療薬は、治験・臨床試験や適応外使用となることが多いと考えられ、Clinical Trials.gov、臨床研究情報ポータルサイト、C-CAT 調査報告書等を参考に、可能な限り治験・臨床試験への組み入れを考慮する。組み入れが困難な場合、適応外医薬品の投与としては、国内制度上は下記のいずれかの形が考えられる。

①保険診療との併用が認められている療養

保険導入のための評価を行うとして、一定の手続きのもとに適応外使用が可能である。

- ・ 評価療養(先進医療、治験、拡大治験)
- ・ 患者申出療養

②いわゆる 55 年通知

国内で承認され再審査期間が終了した医薬品においては、学術上の根拠と薬理作用に基づき、個々の症例ごとに個別に保険適用の可否を判断し適応外使用が認められる場合があるが、分子標的薬などの新しい薬剤では適用が困難な場合が多い。

③その他

医療法上は未承認等の医薬品の使用についての安全管理措置が規定されているが、保険上の位置づけはない。

患者申出療養は、国内未承認の医薬品等を迅速に使用したいという患者申出を起点とする保険外併用療養の仕組みとして 2016 年 4 月に創設された。希望する患者は、臨床研究中核病院又は患者申出療養の窓口機能を有する特定機能病院に相談し、実施計画等を添えて国に申し出る。実施計画等について患者申出療養評価会議による審議が行われ、患者申出療養の実施が可能となる。

2018 年 11 月の患者申出療養評価会議において、がん遺伝子パネル検査の結果により効果が期待できる治療薬が見つかりながら、保険適用内の薬剤の投与や適切な臨床試験等へ組み入れが困難であること等により、治療が受けられない患者から患者申出療養の申請が出てくる可能性があること、その場合に個別の審査では課題があること等への対応が検討された。その結果、複数のがん種や遺伝子異常に対応できる研究計画書を予め作成し、臨床研究審査委員会等の審査を経て、患者申出療養評価会議で承認を得た上で、臨床研究中核病院で研究計画書を共有する仕組みを設けることとなった。2019 年 7 月の患者申出療養評価会議において、一部の国内承認済み分子標的治療薬を臨床試験薬としてリスト化し、複数のがん種や遺伝子異常に対する適応外使用に係る申出に対応可能な患者申出療養の実施計画について事前審議された。その後、第 1 例目の申出が 2019 年 9 月の第 17 回患者申出療養評価会議で了承され、2019 年 10 月 1 日に「マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療」として患者申出療養の実施が可能となった。今後、申出に対応可能な医薬品の拡充が期待される。

3.5 小児・AYA 世代

小児がんは罹患者が少なく、さらに多様な希少ながんの集合体であるため、標準治療が確立されていない疾患群が多く含まれる。一方で、標準治療を行うにあたって、腫瘍細胞のもつゲノム特性を踏まえた診断・病型分類や予後予測の意義が確立されている。したがって、小児がんには診断時にゲノム所見に基づく診断の補助や治療方針の決定、あるいは有効性の期待できる治療薬の選択を目的として、診断や予後予測を目的とした遺伝子パネル検査の実施を考慮する。

AYA 世代(思春期・若年成人:主に 15-40 歳)では胚細胞腫瘍などの希少がんの頻度が高いだけでなく、他の世代にもみられる白血病や乳がんにおいても AYA 世代で発症するものについては標準治療が確立していないものが多い。発症年代も踏まえて標準治療が確立していないと判断される AYA 世代のがんには遺伝子パネル検査実施を積極的に考慮する。

また、若年でのがん発症者は、遺伝性がん素因(cancer predisposition)が背景にある割合が高くなるため、遺伝性腫瘍に関する十分な知識と遺伝カウンセリングの体制を整備した施設で専門のカウンセラーによる説明のもとで検査を実施する。患者が年少のため代諾者の同意のもとにパネル検査を実施する場合でも、患者本人の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが原則であり、二次的所見などについては開示の時期やその意義を検討した上で、あらためて意思を確認する機会を保障する。

3.6 がんゲノム情報管理センター (C-CAT)

がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT) は、がん対策基本法に基づく第3期がん対策推進基本計画における重要課題の一つである、がんゲノム医療の新たな拠点として開設された。当該センターは、全国のゲノム医療の情報を集約・保管し、がんゲノム医療の質の管理・向上に役立てるとともに、かつその情報を新たな医療の創出のために適切に利活用 (= 二次利用) していく仕組みを提供する (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>)。

C-CAT は、個々のがん患者のゲノム医療の支援として、患者情報(臨床情報・ゲノム情報)を集約・保管する。具体的には、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネルに対し、遺伝子変異の意義付けがなされた「C-CAT 調査結果」を返却すること、そして、日本のがん患者のゲノム・診療情報を把握し、がん対策等の政策立案に活かすことで、本邦のがんゲノム医療を支援する。がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院からの C-CAT への患者情報の提出は上記の診療目的で行われるものであり、研究利用 (= 二次利用) に同意していない患者についても、C-CAT への情報提供の同意があれば、C-CAT は情報を受け入れ、当該患者の死後においてもその患者の情報を削除せず、患者情報を保管する。

3.6.1 がんゲノム情報管理センター (C-CAT) への情報登録について

厚生労働省保険局医療課長による通知(保医発 0531 第1号)に従い、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院・がんゲノム医療連携病院は、保健医療として行われる遺伝子パネル検査で得られる遺伝子のシーケンスデータ(FASTQ 又は BAM)、解析データ(VCF 又は XML)及び臨床情報等を、患者の同意に基づき、がんゲノム情報管理センターに登録する (<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000514782.pdf>)。同意の取得は、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議等で承認された説明同意文書等のモデル文書(適宜改訂したものを含む)及び「インフォームド・コンセント手順書」を用いて行う。

診療情報については、出検までに、性別、年齢、生年月日、がん種等の情報を C-CAT に登録し、エキスパートパネルで用いる C-CAT 調査結果作成のための基本情報とする。また、エキスパートパネル開催までに、転移の有無、病理診断名、ECOG PS、喫煙歴、家族歴、遺伝子検査結果、薬物療法の内容や開始/終了日、最良総合結果、有害事象等の患者背景・がん種・薬物療法に関する情報を登録し、エキスパートパネルで供覧し、C-CAT 調査結果とともに治療方針を検討するための情報とする。一方、エキスパートパネル後の治療方針、使用した薬剤名、有害事象、転帰、最終生存確認日、死亡日、死因についても、エキスパートパネル開催の後に手順に従って登録する。

C-CAT に集約された自施設・他施設の患者情報は、情報提供審査会の審査を経て、研究利用できる。

II. クリニカルクエスチョン

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 2、R: 3、ECO: 17、NR: 1、A: 4]

承認されているがんゲノムプロファイリング検査は治療薬選択の一助となることが主たる目的であり、診断目的のものではないが、海外における軟部肉腫の報告では、5749 例が検討され、特徴的な融合遺伝子の検出により 132 例 (2%) で診断の変更が、99 例 (2%) でより詳細な組織型への診断がなされた。国内では、NCC オンコパネルを用いた TOP-GEAR プロジェクトで、187 件中 2 件で MDM2 増幅がみられプロファイルの結果が脱分化脂肪肉腫の診断に役立つ例がみられた¹⁸。疾患や使用するパネル検査によって結果は異なることが想定されるものの、一部の疾患においては正確な診断に起用する可能性があり、今後の検討課題である。

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 5, ECO: 16, NR: 1, A: 4]

ランダム化比較試験である SHIVA 試験では標準治療終了後の固形がんが登録され、195 例が検査結果にマッチさせた分子標的薬を投与された試験治療群 (99 例) あるいは担当医が選択した治療薬を投与された対照群 (96 例) にランダム化割付された⁵⁶ (表 II-1)。しかしながら試験治療群の予後の改善は得られなかった。一方、後ろ向きコホート研究や症例シリーズ研究では、治療歴や検査のタイミングは様々ではあるものの、マッチさせた対照群と比べ、あるいはコホート内での比較により予後の改善が示唆されている (表 II-2)。標準治療終了前の症例でがんゲノムプロファイリング検査を行うことで予後が改善することを示したランダム化比較試験は報告されていない。

対象の選択、検査のタイミング、用いるがんゲノムプロファイリング検査のパネル、引き続き治療薬へのアクセスなどにより結果は大きく異なることが想定されるため、現時点ではどのような症例に対してがんゲノムプロファイリング検査を行うべきであるかを予後の改善の観点から規定することは難しく、今後の検討課題である。

表 II-1 SHIVA 試験における分子標的薬

Targets	Molecular alterations	Molecularly targeted agents
KIT, ABL1/2, RET	Activating mutation [†] or amplification*	Imatinib 400 mg qd PO
PI3KCA, AKT1 AKT2,3, mTOR, RAPTOR, RICTOR PTEN	Activating mutation or amplification Amplification Amplification Homozygous deletion or heterozygous deletion + inactivating mutation or heterozygous deletion + IHC confirmation	Everolimus 10 mg qd PO
STK11 INPP4B	Homozygous deletion or heterozygous deletion + inactivating mutation Homozygous deletion	
BRAF	Activating mutation or amplification	Vemurafenib 960 mg bid PO
PDGFRA/B, FLT3	Activating mutation or amplification	Sorafenib 400 mg bid PO
EGFR	Activating mutation or amplification	Erlotinib 150 mg qd PO
ERBB2/HER2	Activating mutation or amplification	Lapatinib 1000 mg qd PO + Trastuzumab 8 mg/kg IV followed by 6 mg/kg IV q3w
SRC EPHA2, LCK, YES1	Activating mutation or amplification Amplification	Dasatinib 70 mg bid PO
ER, PR	Protein expression >10%	Tamoxifen 20 mg qd PO (or letrozole 2.5 mg qd PO if contra-indication)
AR	Protein expression >10%	Abiraterone 1000 mg qd PO

表 II-2 がんゲノムプロファイリング検査と予後の検討

試験	デザイン	症例数	がん種	介入	結果 (vs control)
SHIVA ⁴⁸	ランダム 化第 II 相 試験	195	転移固形がん 標準治療終了後	分子標的薬	PFS 2.3 vs 2.0 月 HR 0.88 p=0.41
I-PREDICT ⁵⁷	コホートあ るいは症 例シリー ズ	83	固形がん 既治療	分子標的薬、免 疫チェックポイン ト阻害薬	PFS 6.5 vs 3.1 月 (matched >50% vs ≤50%) HR 0.40、 p=0.001
LCMC ⁵⁸	コホートあ るいは症 例シリー ズ	578	肺がん	分子標的薬	OS 3.5 vs 2.4 年、HR 0.69、 p=0.006
LCMC II ⁵⁹	コホートあ るいは症 例シリー ズ	875	肺がん	分子標的薬	OS 2.7 vs 1.5 年
MD Anderson Cancer Center Initiative ⁶⁰	コホートあ るいは症	291	固形がん	分子標的薬	奏効 27% vs. 5%; p < 0.0001、TTF

	例シリーズ				5.2 vs. 2.2 月 p < 0.0001、OS 13.4 vs. 9.0 月 p = 0.017
Radovich M, et al ⁶¹	コホートあるいは症例シリーズ	101	固形がん 1レジメン以上の治療歴を有する	分子標的薬、化学療法、免疫チェックポイント阻害薬	PFS 86 vs 49 日、HR 0.55、 p=0.005
UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT ⁶²	コホートあるいは症例シリーズ	180	固形がん	分子標的薬、内分泌療法、化学療法	PFS 4.0 vs 3.0 月、p=0.039、 OS 15.7 vs 10.7 月、 p=0.04
WINTHER trial ⁶³	コホートあるいは症例シリーズ	107	固形がん 標準治療終了後	分子標的薬、化学療法、免疫チェックポイント阻害薬	HR 0.482 (ARM A)、0.561 (ARM B)
Princess Margaret IMPACT/COMPACT ⁶⁴	コホートあるいは症例シリーズ	245	固形がん	分子標的薬、化学療法、免疫チェックポイント阻害薬	奏効 19 vs 9 %、p<0.026
Von Hoff DD, et al ⁶⁵	コホートあるいは症例シリーズ	86	固形がん 2レジメン以上の治療に不応	分子標的薬、化学療法	PFS ratio≥ 1.3、p = 0.007
Schwaederle M, et al. ⁶⁶	メタアナリシス(第I相試験)	13,203	固形がん、血液腫瘍	分子標的薬、化学療法	奏効 30.6 % vs 4.9%、p<0.001、 PFS 5.7 vs 2.95 月、 p<0.001
Schwaederle M, et al. ⁶⁷	メタアナリシス(第II相試験)	32,149	固形がん、血液腫瘍	分子標的薬、化学療法	奏効 31 % vs 10.5%、 p<0.001、PFS 5.9 vs 2.7 月、 p <0.001、OS

					13.7 vs 8.9 月、 $p<0.001$
--	--	--	--	--	-----------------------------

PFS: progression-free survival

HR: hazard ratio

OS: overall survival

TTF: time to treatment failure

DRAFT

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3、R: 8、ECO: 13、NR: 0、A: 3]

がんゲノムプロファイリング検査機能を有する遺伝子パネル検査を実臨床で使用するにあたっては、様々な機能を必要とすることから、厚生労働省は「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(以下、整備指針)」を定め、指針の要件に基づき以下の医療機関を整備してきた(施設数はいずれも2019年9月現在)。

- ・がんゲノム医療中核拠点病院(11か所: 厚生労働省が指定)(以下、中核拠点病院)
- ・がんゲノム医療連携病院(156か所: 厚生労働省が指定、うち34施設はがんゲノム医療拠点病院として2019年9月に指定された)(以下、連携病院)
- ・がんゲノム医療拠点病院(34か所: 厚生労働省が指定)(以下、拠点病院)

整備指針中には、がんゲノムプロファイリング検査を行う上で必要な項目が網羅されており、この要件に従うことが推奨される。

なお、中核拠点病院および拠点病院の指定期間は2022年3月までであり、それ以降の指定期間は、再度議論が必要なため未定とされている。連携病院に関しては、連携する中核拠点病院または拠点病院が、追加もしくは解消する医療機関を1年ごとに厚生労働省に申請することとされている。

2019年6月に保険収載されたがんゲノムプロファイリング検査機能を有する2つの遺伝子パネル検査においては、整備指針に記載された医療機関で検査を実施することが条件とされたため、保険診療下に遺伝子パネル検査が受けられるのは、現時点では、中核拠点病院、拠点病院、連携病院(以下、がんゲノム医療中核拠点病院等)のみとなる。

整備指針およびこれらの医療機関は、厚生労働省の以下のホームページより確認することができる。

がん診療連携拠点病院等

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html

がんゲノム医療中核拠点病院等の要件や申請手続きの詳細は整備指針を参照されたいが、求められている機能の概要を以下に示す。

表 II-3 がんゲノム利用中核拠点病院等の機能

	中核拠点病院	拠点病院	連携病院

遺伝子パネル検査に基づく診療を行う機能	患者説明(検査)	必須	必須	必須
	検体準備	必須	必須	必須
	シーケンス実施	外注可	外注可	外注可
	エキスパートパネル実施	必須	必須	中核拠点又は拠点に依頼(主治医の参加は必須)
	レポート作成	必須	必須	
	患者説明(結果) ^{※1}	必須	必須	必須
	治療 ^{※2}	必須	必須	必須
C-CAT への登録 ^{※3}	必須	必須	必須	
がんゲノム医療を推進する機能	バイオバンク体制	必須	必須	必須
	臨床研究開発	必須	連携	連携
	人材育成	必須	連携	連携

※1 遺伝子パネル検査の結果説明とともに、必要に応じ遺伝カウンセリングを実施・連携

※2 必要に応じ他施設と連携

※3 C-CAT への情報提供に同意した患者のみ

いずれのがんゲノム医療中核拠点病院等も遺伝子パネル検査に基づく診療機能を有し(ただし、専門的な人材が必要なエキスパートパネルに関しては、連携病院は自施設が連携する中核拠点病院又は拠点病院に依頼する)、受診した患者が移動せずに検査から結果の説明まで受けられることを想定した体制となっている。中核拠点病院は、がんゲノム医療推進の役割も担っており、他の医療機関と連携しながら、がんゲノム医療に係わる人材の育成や、新規ゲノム検査の開発、検査で見出された遺伝子に紐づく治療薬の開発等を主導的に行うことが期待されている。

国は第3期がん対策推進基本計画の中で、がん患者が全国どこにいてもゲノム医療が受けられる体制を構築することを目標に掲げており、今後も段階的な整備が進むと思われるが、医療機関の要件や提供体制に関しては、新しい技術の開発やそれに伴う制度上の変化なども鑑みながら、流動していくことが予想される。

がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針：
<https://www.mhlw.go.jp/content/000532262.pdf>

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 2、R: 8、ECO: 13、NR: 1、A: 3]

今後がん遺伝子パネル検査数が増加した場合、がんゲノム医療中核拠点病院に頼らず独立してエキスパートパネルを開催できる施設が増えなければカンファレンス待ちのため患者への結果返却が遅延し、得られたゲノム情報を診療に活用できないということが起こりうる。厚生労働省による「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」では、エキスパートパネル実施に必要としている職種の中で、特に臨床遺伝、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国内全体でもまだその人数が限られていることもあり、多くの病院で常勤の専門家を確保することは困難な状況にある。臨床遺伝専門の専門家、遺伝カウンセラーは二次的所見の対応において重要な役割を果たすが、二次的所見の場合、すでにごんを発症している患者本人より患者の血縁者へのケアが中心となるため、その結果開示には比較的時間的余裕がある。したがって臨床遺伝専門の専門家、遺伝カウンセラーと必要時に連携が取れる体制が整備されていれば必ずしも常勤医である必要はないと考えられる。またバイオインフォマティクスの専門家は主として検体およびデータ品質確認の役割を果たすが、保険承認されているがん遺伝子パネル検査は精度管理されたラボで実施されていることから、バイオインフォマティクスの専門家によるデータ品質の確認が必要となるようなケースが発生するのはそれほど多くないと推測される。

以上をまとめると、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常勤の専門家がない施設においては、これらの専門家と迅速な連携が取れる体制を整備することが、独立してエキスパートパネルを開催するために必要と考えられる。

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検査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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1、R: 1、ECO: 19、NR: 1、A: 5]

ランダム化比較試験である SHIVA 試験では標準治療終了後の固形がんが登録されたが予後の改善は得られなかった。一方、後ろ向きコホート研究では、対象群と比べ予後の改善が示唆されるものの、一部では肺がんなどががん種限定の試験もあるものの多くは固形がん全体を登録し、どのようながん患者でがんゲノムプロファイリング検査を行うと予後が改善するかは明確ではない。

承認されている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または局所進行も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、全身状態および臓器機能等から、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を保険適用とし、患者 1 人につき 1 回を限度として算定される。

エビデンスが確立した標準治療に対応するコンパニオン診断法がある場合には、まずコンパニオン診断が行われるべきである。

がんゲノムプロファイリング検査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、検査後の全身状態およ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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 8, ECO: 12, NR: 2, A: 4]

標準治療終了後の患者を対象として包括的ながんゲノムプロファイリング検査を行い、マッチした薬剤を投与することが予後を改善するかを検討したランダム化比較試験である SHIVA 試験では、予後の改善は得られなかった。他方、後ろ向きコホート研究では、必ずしも標準治療終了後の患者のみを対象にしていなかったものが多く、対照群と比べ予後の改善が報告されている。がんゲノムプロファイリング検査をどのようなタイミングで行うことで予後の改善が期待できるかを比較検討した試験はなく、今後の検討課題であるが、対象や評価項目の違いがあり評価には注意を要するものの、標準治療終了後に限ったランダム化比較試験ではがんゲノムプロファイリング検査を行うことによる有効性が示されず、他方対象を制限しない研究では有効性が示唆されていることから、がんゲノムプロファイリング検査の対象を標準治療終了後に制限する科学的根拠には乏しいと判断した。

希少がんや原発不明がんなど、標準治療が確立していない固形がん患者には、治療法の選択の一助とすることを想定し治療開始前の実施が推奨される。

標準治療が数次にわたるがん種の場合においても、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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 4、R: 10、ECO: 9、NR: 0、A: 4]

がんゲノムプロファイリング検査用の遺伝子パネル検査には日常的な病理診断のために用いられるホルマリン固定パラフィン包埋組織(formalin-fixed paraffin embedded tissue; FFPE)が用いられるが、質の高い DNA を得るために組織採取、固定、保管、検査拠出検体の腫瘍細胞含有率および腫瘍細胞量に留意する必要がある。

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 8, R: 4, ECO: 11, NR: 0, A: 4]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 8, ECO: 14, NR: 0, A: 4]

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。

エビデンスレベル:低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 6, ECO: 15, NR: 0, A: 5]

解説:

1. これまで次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の多くは研究として実施されてきた。しかし、診療の一環として遺伝子パネル検査を実施し、解析結果を患者の診療に用いるためには、臨床検査としての品質保証が求められ、2018年10月には、「がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方」が臨床検査施行協議会から発出されている(2019年5月31日第2.0版)¹⁹。
米国においては臨床検査室の品質基準に関する法律である CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) の認証を受けている臨床検査室で解析が実施されることが求められる。一方、国内で用いられている臨床検査室の評価基準としては ISO15189 や、米国病理医協会 (Collage of American Pathologists; CAP) による臨床検査室認定プログラムがある。令和元年6月4日発出の厚生労働省保険局医療課の疑義解釈資料においては、『令和元年6月1日付けで保険適用された FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル及び OncoGuide[™] NCC オンコパネルシステムについて、同年5月31日付け改正留意事項通知において、「本検査の実施に当たっては、シーケンサーシステムを用いた検査の品質・精度の確保のために必要な措置を講ずることとし、シーケンサーシステムを用いた検査に係る適切な第三者認定を受けた保険医療機関で実施すること。なお、本検査を衛生検査所に委託する場合は、同様の第三者認定を受けた衛生検査所へのみ委託すること。』とあるが、「適切な第三者認定」とは何を指すか。』に対して、『現時点では米国病理医協会 (CAP) の第三者認定が該当する。なお、今後新たに適切な認定制度が確認されたら改めて周知する予定である。』とされている。
2. 本邦では、自由診療も合わせると多数の遺伝子パネル検査が運用されている。自由診療では 50 万円以上の患者負担が発生する場合もあり、経済的負担が少

なくない。また、保険診療下で検査されたがんゲノムデータの収集・管理・利活用を目的として、2018 年にがんゲノム情報管理センター(C-CAT)が発足した。C-CAT への登録同意のある患者に対しては、C-CAT が構築した「ゲノム医療統合知識ベース」より、得られた遺伝子異常に対応する国内治験情報を抽出し、C-CAT 調査結果としてエキスパートパネルに提供される。患者にとって有益な情報となるため、まずは保険診療で実施できる遺伝子パネル検査を検討することが望ましいと考えられる。

3. 現在、保険診療もしくは先進医療で実施できる遺伝子パネル検査について、その有用性を直接比較したエビデンスはない。一方で、遺伝子パネル検査毎に必要とされる検体の量や適格条件、および、その機能は一部が異なる(表 1- 2 参照)。そのため、提出できる検体の状況や検査の目的に応じて各遺伝子パネル検査の特徴をよく理解したうえで検査を選択する必要がある。

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 4、R: 7、ECO: 13、NR: 0、A: 3]

がんゲノムプロファイリング検査について、その説明事項と、患者および家族の理解度や説明に対する反応について検討した比較試験はない。

以下に説明すべき事項について解説する。

1. がんゲノムプロファイリング検査を行う目的

どのような目的で検査を行うのかを説明する。現時点で承認されているのは、がんに関連する多数の遺伝子を網羅的に調べることで、適切な治療薬や治療法を探索するためのがんゲノムプロファイリング検査である。

2. がんゲノムプロファイリング検査を行う対象

当該検査はどのような対象に対して行われるかを説明する。現時点で承認されている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)であって、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判断した患者」である。

3. がんゲノムプロファイリング検査を行う方法

使用する検体の種別(組織、血液など)、採取方法(新たに採取するのか、既存の資料を用いるのかなど)、使用する遺伝子パネルの種類(可能であれば検出できる項目とできない項目についてなど)、検査に伴うリスクや費用、検査が不成功に終わる可能性、解析結果の詳細な検討のためにがんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院とがんゲノム医療連携病院間で情報を共有することなどについても説明する。

4. がんゲノムプロファイリング検査を行うことで得られる結果

使用する検査の目的ごとに、どのような結果が期待されるかについて説明する。適切な治療薬や治療法を探索するためのがんゲノムプロファイリング検査であれば、治療薬への到達の可能性がどの程度見込まれるかを説明すると同時に、治療薬に到達できない可能性も十分に高いことを事前に説明を行い、検査を希望するかを検討

する必要がある。また、検査結果から適した薬剤が見つかった場合でも、以下のような場合には、治療法として選択できない場合もあり、事前に説明しておく必要がある。

- ・ 日本国内では販売が承認されていない薬剤
- ・ 当該がん種への適応が認められていない薬剤
- ・ 当該患者が適格基準を満たさない臨床試験や治験でのみ使用されている薬剤など

5. がんゲノムプロファイリング検査を行うことで得られる可能性のある二次的所見
行う検査によっては、二次的所見についての検討が必要である。検査に先立って、二次的所見とは何か、どのようなことが想定されるか、二次的所見についての開示希望の有無や、開示対象者に関する事項、遺伝カウンセリングや追加での遺伝学的検査などについて説明すべきである。

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: がんゲノムファイルのレポートには、検体の質、得られた遺伝子異常の臨床的意義付け、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。エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3, R: 8, ECO: 13, NR: 0, A: 3]

がんゲノムプロファイリング検査のレポートの内容について報告されたものは乏しい。

米国の Clinical Genome Resource (ClinGen) のワーキンググループのコンセンサスとして、遺伝子異常の臨床的意義付けを評価する際に記載すべき最低限の項目として (Minimum Variant Level Data; MVLD) が提唱されている。MVLD には参照ゲノムの version、遺伝子名 (HUGO 分類)、遺伝子の部位 (HGVS 方式)、体細胞/生殖細胞系列の別と確定の有無、遺伝子およびアミノ酸の変化 (HGVS 方式)、異常の種類 (SNV, missense 等)、臨床的意義付けについての情報 (効果予測/予後予測/診断等のマーカーの種類、エビデンスレベル等)、根拠となる PMID 等が含まれる。MVLD は遺伝子異常に関する臨床的エビデンスを、知識ベースへ登録する際の基準ではあるが、がんゲノムプロファイリング検査のレポートにおいても参考となり得る⁶⁸。

どのような検査にも限界があり、がんゲノムプロファイリング検査において正確性や網羅性の点から完全なものを期待することは困難である。仮に、検査実施時点において最も優れていると考えられる検査であっても、科学や技術の進歩によって将来的にはより広範な異常が検出され、より適切な評価が行われる可能性が存在する。検査結果を後から振り返って確認することも想定されるため、検査の範囲、限界等について確認することができるようにレポートに記載することが望ましい。

以下には本ガイドラインを作成するにあたって、検査機関によるレポート、エキスパートパネルにおけるレポートにおいて記載することが望ましい項目を列挙した。

○検査機関によるレポート(C-CAT 報告書を含む)

- ・ 対象とする遺伝子、シーケンス範囲¹⁾、異常の種類²⁾
- ・ 生殖細胞系列の異常について返却するか否か(一部返却する場合にはその旨)
- ・ 疾患名、検体採取臓器、検体採取日、腫瘍細胞割合³⁾
- ・ 検査開始日、DNA 等の検体の品質
- ・ 検出された遺伝子異常の詳細⁴⁾、検出された検体⁵⁾
- ・ 検出された遺伝子異常の生物学的意義付け⁶⁾
- ・ 遺伝子異常に対応する具体的な候補薬とエビデンスレベル
- ・ 候補薬の適応状況や治験情報を踏まえた availability ランク⁷⁾
- ・ 二次的所見の有無とその意義付け

- ・ 意義付けに用いたデータベース⁸⁾の内訳とそのアクセス日
- ・ 検出された遺伝子異常、臨床的意義付けの評価等は、検査方法、プログラミング、参照としたデータベース等に依存するものであり、今後変わりうるものである、という留意事項

1) 当該遺伝子の全コーディング領域又は特定の領域などについて、2) 融合、増幅、TMB、MSI等が含まれるか否か。増幅についてはその定義、3) 検体の一部を選択切除(Dissection)して用いている場合にはその旨、4) 異常の種類、Variant allele frequency 等を含む、5) 体細胞由来又は生殖細胞系列由来の別、6) 病的変異等、7) 治療への到達のしやすさ、8) 遺伝子多型のデータベース、候補薬のエビデンスをまとめた知識ベース等

○エキスパートパネルによる報告書

- ・ 推奨される治療法の有無と内容
- ・ 推奨以外の治療選択肢
- ・ 患者への説明が推奨される生殖細胞系列変異の有無と内容
- ・ 検査機関のレポート等の内容に対して修正・追記
- ・ 根拠となる出典
- ・ エキスパートパネルでは患者の治療歴を踏まえて検討を行っているものの、標準治療以外の治療について検討したものであり。標準治療の実施の判断は担当医の責任で行うものであること。
- ・ エキスパートパネルの判断は、現時点における科学的知見、臨床試験の情報に基づくものであり、将来新たな情報が得られることでその判断は変わり得るものであること。

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注意すべき事項は何か

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 3, R: 7, ECO: 14, NR: 0, A: 3]

がんゲノムプロファイリング検査結果説明に際して注意すべき事項と、患者および家族の説明に対する反応について検討した比較試験はない。

結果の説明に当たっては、十分な時間をとって説明でき、プライバシーに配慮された環境を準備する。

結果の開示に当たっては、事前に説明した内容(CQ9)に沿って、得られた検査結果をエキスパートパネルでの検討結果に基づいて、その意義、推奨される治療法や対処法について説明する。この結果、必ずしも適した薬剤が見つからない場合も多いが、たとえ適した薬剤が見つかった場合でも、CQ9 で挙げた理由から治療法として選択できないことが多いことも説明する。

二次的所見に関する説明に際しては、開示希望の有無、検査結果の共有を希望する家族の有無をまず確認する。その上で、実際の二次的所見の有無を説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングや追加の遺伝学的検査の必要性に関する情報提供を行うことが推奨される。

小児やAYA (Adolescent and Young adult) 世代などの場合(「2.7 遺伝カウンセリング」、*3「小児・AYA 世代がん患者における意思確認」参照小児・AYA 世代がん患者における意思確認」参照)、法的保護者へのインフォームド・コンセントに加え、被験者となる小児・AYA 世代患者へのインフォームド・アセントを取得するように努める。

検査結果が必ずしも治療等の有効な対処に結びつかない可能性も十分考えられることから、患者の感情にも配慮することが推奨される。

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 9, ECO: 14, NR: 0, A: 3]

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。

エビデンスレベル: 低

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 9, ECO: 13, NR: 1, A: 3]

1. 標準治療がない、あるいは標準治療終了後の固形がん患者においては、治療法の選択の一助となることを目的にがんゲノムプロファイリング検査が行われることが想定される。このため治療の機会を逸さないためには、速やかに検査結果を患者に返却できるよう、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. 現時点では、「抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として、特定の遺伝子の変異の評価を行った際に併せて取得している包括的なゲノムプロファイルの結果を標準治療の終了後にエキスパートパネルでの検討を経た上で患者に返却し、治療方針等について文書を用いて患者に説明する場合にも算定できる」とされている(2019年9月現在)。

すでに何らかの理由でがんゲノムプロファイリング検査結果が得られている患者については、標準治療終了後までエキスパートパネルでの検討を延期すること、結果の返却を待つことは、患者の治療選択を制限する可能性があること、二次的所見など対処すべき情報について対応の遅れや情報提供が遅れたり不十分になる恐れがあることから、科学的、倫理的に許容されない。検査結果について可及的速やかにエキスパートパネルでの検討を行い、結果の返却のタイミングについてもエキスパート

パネルでの検討を経て、迅速に結果を返却すべきもの、適切な議論を継続すべきものを判断の上、個別の対応が望まれる。

DRAFT

III. 参考文献

- 1 国立がん研究センターがん情報サービス.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2 OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム 製品カタログ
- 3 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;110:1480–90.
- 4 FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル総合製品ガイド
- 5 Frampton GM, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013;31:1023–31.
- 6 Kohsaka S, et al. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci.* 2019;110:1464–79.
- 7 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書:
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000169238.html>
- がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針:<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190014.pdf>
- 8 H28-特別-指定-029 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
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201605026A>
- 9 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件の見直しについての考え方(案):
<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000512480.pdf>
- 10 Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):584–99. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.015.
- 11 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. 日本病理学会:
http://pathology.or.jp/genome_med/elearning.html
- 12 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル検体作成ガイド. 中外製薬:
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/flt/cdx/specimen/doc/F1CDx_specimen.pdf
- 13 Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):703–13. doi: 10.1038/nm.4333.
- 14 Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):757–65. doi: 10.1093/annonc/mdz080.
- 15 Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, et al. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer.* 2016 Nov 16;15(1):73.
- 16 Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, et al. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2017 Jul;108(7):1440–46. doi: 10.1111/cas.13265.
- 17 Naito Y, Takahashi H, Shitara K, et al. Feasibility study of cancer genome alterations identified by next generation sequencing: ABC study. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;48(6):559–64. doi: 10.1093/jjco/hyy052.
- 18 Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, 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

Apr;110(4):1480–90. doi: 10.1111/cas.13969.

- 19 臨床検査振興協議会. がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方 (第 2.0 版). 2019:http://www.jamt.or.jp/data/asset/docs/20190531_ver2.0.pdf.
- 20 一般社団法人日本衛生検査所協会. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解(改定). 2018:http://www.jrcla.or.jp/mbr/minfo30/minfo_h310315-2.html.
- 21 Gargis AS, Kalman L, Berry MW, et al. Assuring the quality of next-generation sequencing in clinical laboratory practice. *Nat Biotechnol.* 2012 Nov;30(11):1033–6.
- 22 Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017 May;19(3):341–65.
- 23 Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2018 Jan;20(1):4–27.
- 24 Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2016;48:607–16.
- 25 Andre F, Mardis E, Salm M, et al. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol.* 2014;25:2295–303.
- 26 Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med.* 2014;20:682–8.
- 27 Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, et al. A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. *Genet Med.* 2016;18:128–36.
- 28 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 1.0 版). 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会; 2017.
- 29 Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19:4–23.
- 30 Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precision Oncology.* 2017;2017.
- 31 Damodaran S, Miya J, Kautto E, et al. Cancer Driver Log (CanDL): Catalog of Potentially Actionable Cancer Mutations. *J Mol Diagn.* 2015;17:554–9.
- 32 Tamborero D, Rubio-Perez C, Deu-Pons J, et al. Cancer Genome Interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. *Genome Med.* 2018;10:25.
- 33 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2402–16. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- 34 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405–24.
- 35 U.S. Food and Drug Administration. Use of public human genetic variant databases to support clinical validity for genetic and genomic-based in vitro diagnostics. 2018:<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidance>

nceDocuments/UCM509837.pdf

- 36 Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES—A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000;5(4):302–11.
- 37 Fujimori M, Akechi T, Morita T, et al. Preferences of cancer patients regarding the disclosure of bad news. *Psychooncology*. 2007 Jun;16(6):573–81.
- 38 Clark TA, Chung JH, Kennedy M, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):686–702.
- 39 Kinde I, Wu J, Papadopoulos N, et al. Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(23):9530–5.
- 40 Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):547–55.
- 41 Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of Microsatellite Instability Detection Using a Comprehensive Plasma-Based Genotyping Panel. *Clin Cancer Res*. 2019 in press
- 42 Gandara DR, Paul SM, Kowanzetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med*. 2018;24(9):1441–8.
- 43 Rothwell DG, Ayub M, Cook N, et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med*. 2019 May;25(5):738–43.
- 44 Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–40.
- 45 Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 21. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. [Epub ahead of print]
- 46 Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):904–16.
- 47 André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–40.
- 48 Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med*. 2019 Sep;25(9):1415–21.
- 49 Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1631–41.
- 50 Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Oct;142(10):1242–53.
- 51 Vidal J, Muínelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1325–32.
- 52 Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer.

-
- Br J Cancer. 2019 May;120(10):2–986.
- 53 Zhang BM, Aleshin A, Lin CY, et al. IDH2 Mutation in a Patient with Metastatic Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1991–2.
- 54 Zill OA, Banks KC, Fairclough SR, et al. The landscape of actionable genomic alterations in cell-free circulating tumor DNA from 21,807 advanced cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2018 Aug 1;24(15):3528–38.
- 55 Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, et al. Detection of therapeutically targetable driver and resistance mutations in lung cancer patients by next-generation sequencing of cell-free circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1;22(23):5772–82.
- 56 Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves 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 Oct;16(13):1324–34.
- 57 Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019 May;25(5):744–50.
- 58 Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998–2006.
- 59 Aisner D, Sholl LM, Berry LD, et al. Effect of expanded genomic testing in lung adenocarcinoma (LUCA) on survival benefit: The Lung Cancer Mutation Consortium II (LCMC II) experience. *J Clin Oncol* 34, no. 15_suppl (May 20 2016) 11510–11510.
- 60 Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6373–83.
- 61 Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget*. 2016 Aug 30;7(35):56491–500.
- 62 Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther*. 2016 Apr;15(4):743–52.
- 63 Rodon J, Soria JC, Berger R, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINHER trial. *Nat Med*. 2019 May;25(5):751–8.
- 64 Stockley TL, Oza AM, Berman HK, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. *Genome Med*. 2016 Oct 25;8(1):109.
- 65 Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4877–83.
- 66 Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1452–9.
- 67 Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3817–25.
- 68 Ritter DI, Roychowdhury S, Roy A, et al. Somatic cancer variant curation and harmonization through consensus minimum variant level data. *Genome Med* 2016; 8(1): 117.