

[リサーチレビュー]

[2019Vol9 No2]

[保険医学総合研究所]

[2019年10月]

[目次]

研究報告

遺伝子パネルの理解と保険・・・・・・・・・・・・・・2

消費者向け研究報告解説

研究報告「遺伝子パネルの理解と保険」・・・・・・・・・・9

研究報告

遺伝子パネルの理解と保険

はじめに

21世紀がバイオの時代と言われ、ゲノム科学の進歩が時代を牽引している。農水産業などの主要一次産業への応用も隆盛しているが、二次産業においても工学系の製造業から理化学系の製造業へ大きく変化し続けている¹。しかし、最もゲノム科学の進展の果実が、社会に享受された領域は医療であろう。生物としてのヒトの理解、疾病の理解は深まり、医療における診断、治療を支えてきた基本的知識は大きく転換し、正に知識の組み換えが起こっている。基礎的な研究の多くの分野で成果が開花し、臨床へ短期間で応用される時代になり、診断や治療に対する考え方も劇的に変化している。

さて、自然界や、合成有機化学で探索された薬剤候補の多くは、すでに有効性が検証され新たなリード(薬剤候補のシードの中で、実際に有望な薬剤候補をいう)を見つけ出すことが困難になっている現在、ゲノム科学の知識により薬剤候補の探索方法は、これまでと全く異なっている。すなわち、分子、ゲノムレベルでの発病機序の理解に基づく、分子標的の探索やゲノム創薬は、分子標的薬と総称されるバイオ医薬品が主流となっている。これらの薬剤の多くは、個人が罹患する疾病の背景にあるゲノムの変化やタンパク質の変化に合わせた治療であり、ゲノム医療と呼ばれている。これまでの疾病罹患集団に対する治療適応よりも、疾病と患者の個別性に焦点を合わせた個別化医療が展開されている。このような医療を支える診断検査技術もナノスケールのゲノム、分子レベルの検査が、導入されて普及しつつある。がん治療においては、その代表が遺伝子パネルという検査であり、腫瘍の遺伝子プロファイリングである。2018年に3種類の検査が先進医療として承認され、一般の実臨床にお要されることになったのは、がんゲノム医療を考える上での歴史的マイルストーンなのである。さらに、2019年6月1日には、先進医療の1検査であったNCC OncopanelとFoundation One CDxが保険適用となり、遺伝子パネル検査が実臨床においてさらに普及する様相を見せている。医療界は、遺伝子パネルの一部保険適用を境に、がんゲノム医療元年が到来したと騒ぎになる程、臨床に与える影響が大きいことを物語っている。

では、保険業界としては、このように騒がしくなっている原因の遺伝子パネル検査とは何か冷静に理解しておかなければならない。本報告では、以下のポイントに合わせて解説する。

1. 遺伝子パネル検査に対する国のスタンス
2. 遺伝子パネル検査の実際
3. がんゲノム医療が可能な医療機関
4. 遺伝子パネル検査とコンパニオン診断検査(CDx)の関係
5. 遺伝子パネル検査普及の与える保険への影響(検査と説明)

¹ 富士フィルムは、医療用フィルム、デジタルカメラ製造業から医薬品製造企業への転換が図られている。

1) 遺伝子パネル検査に対する国のスタンス

第3期がん対策推進基本計画では、分野別の施策としてがん医療充実に関して新たに「がんゲノム医療」の項目が加わっている。さらに、がんゲノム医療の充実として取り組む課題としては、

- がんゲノム医療提供体制の整備
- ゲノム情報等を集約・利活用する体制の整備
- 薬事承認や保険適用の検討
- がんゲノム医療に必要な人材の育成の推進
- 研究の推進
- 患者・国民を含めたゲノム医療の関係者が運営に参画する体制の構築

1番目のがんゲノム医療提供体制は、遺伝子パネル検査を基本としたゲノム医療提供の医療機関整備であり、2番目の目標は、がんゲノム医療を提供する医療機関における遺伝子パネル検査結果をC-CAT(がんゲノム情報管理センター)へ集約させ、大規模なDBの作成と分析で新しい治療方法や薬剤の開発や、データの社会的な利活用をするという目標である。また3番目の薬事承認や保険適用の検討には、遺伝子パネルの薬事承認や保険適用が含まれていることから分かるように、がんゲノム医療充実の中心に遺伝子パネル検査は位置付けられているのである。

国は、健康医療戦略本部を内閣府に設置し、ゲノム医療の推進を国策として図っている。そのために、ゲノム医療推進協議会を麾下に設置し、ゲノム医療推進の諸問題を同協議会で審議させている。

2) 遺伝子パネル検査の実際

実際に遺伝子パネルを実施し、結果を治療方針決定判断へフィードバックするためには、多数のステップが必要になる。図1、図2に示したように患者は説明と同意の上、遺伝子パネル検査を受け、一般的には検査水準が一定上の外注検査会社がシーケンス検査を行い、依頼先医療機関へ戻された結果をエキスパートパネルという専門家会議で解析し、レポートが作成され主治医へ報告される流れになっている。

図1 検査の流れ

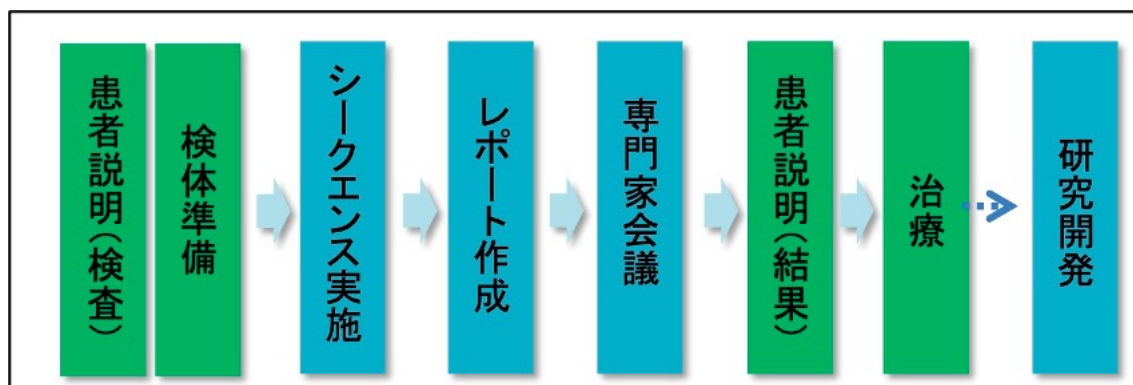
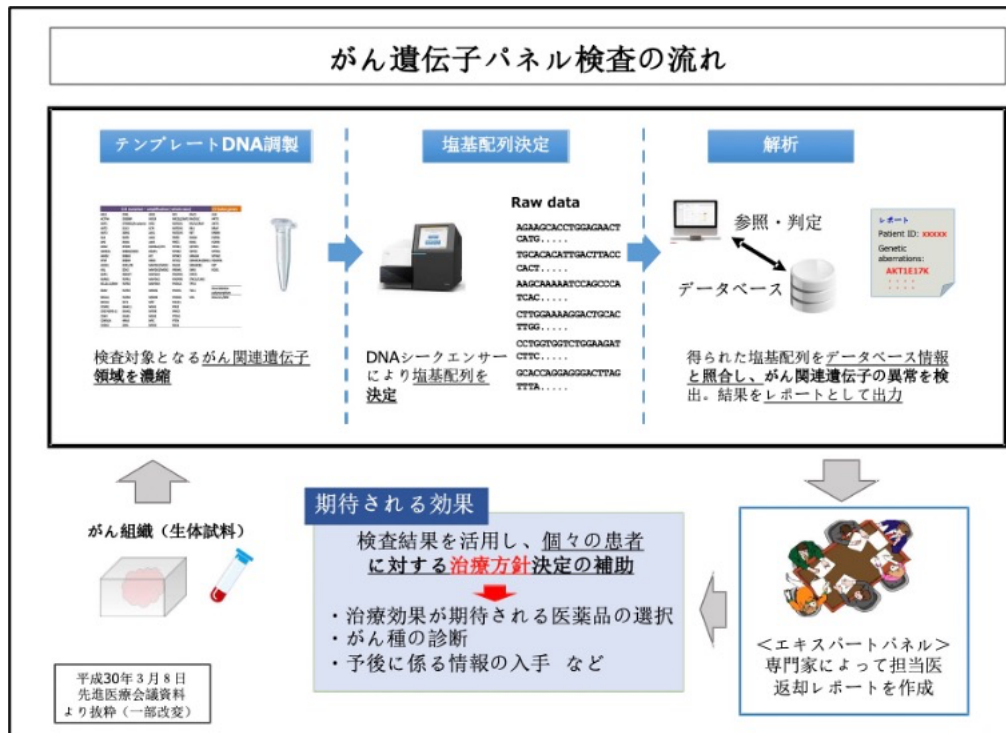


図2 遺伝子パネル検査の実際



ゲノム医療を実施した医療機関から、ゲノムの配列情報と臨床情報が、国立がん研究センターに設置されたがんゲノム情報管理センター（C-CAT）へ報告され、情報の一元管理を行う（図3）。

図3 C-CAT

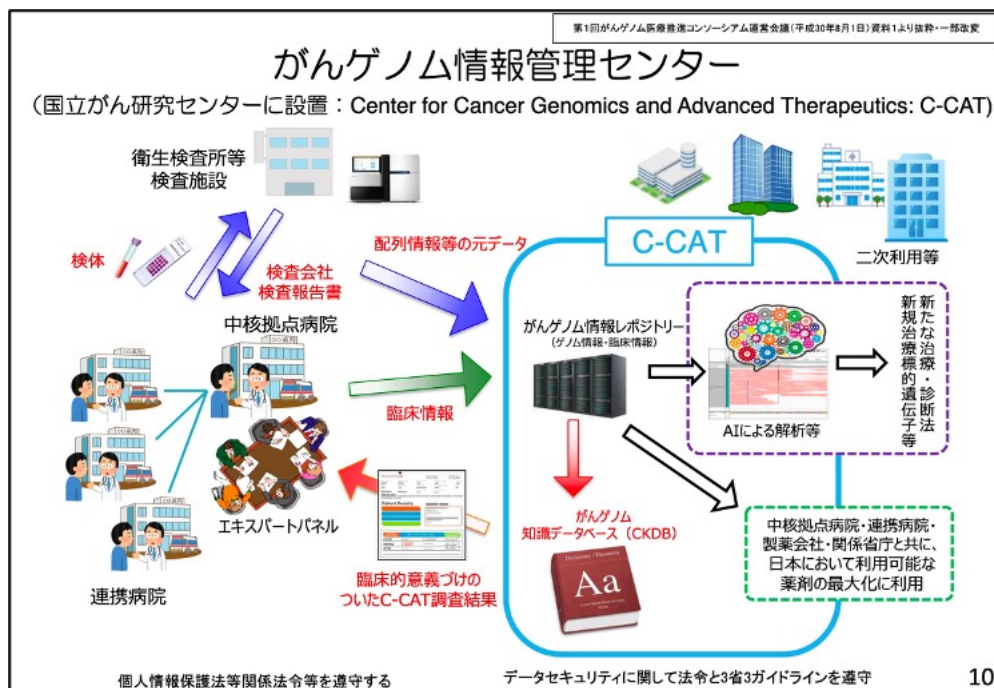


表1、表2のとおり現在2種類の先進医療と2種類の保険適用の遺伝子パネル検査が、がんゲノム医療として利用可能となっている。そもそも、腫瘍の増殖を牽引する腫瘍関連の遺伝子変異を同時に複数網羅的に検査することが可能であり、がんゲノムに基づいた治療方針の迅速な決定に貢献し、個別化医療を推進することになる。

表1 2018年先進医療承認の遺伝子パネル検査

遺伝子パネル	先進医療に係る費用
国立がん研究センター（NCC オンコパネル）	66万4千円（患者は46万4千円負担、20万円は研究費）
東大（Todai OncoPanel）	91万5千円
大阪大学（Oncomine Target Test）	44万5千円（患者は24万5千円負担、20万円は研究費）

表2 2019年保険適用遺伝子パネル検査

	診療報酬
国立がん研究センター（NCC オンコパネル）	検査時 8万円
Foundation one	結果報告時 48万円

3) がんゲノム医療が可能な医療機関

がんの急性期医療を担うのは、以下の(1)と(2)の医療機関である。これまで、2次医療圏に1箇所設置されているがん診療連携拠点病院は、現在生活圏に1箇所の設置へ変更されているが、全国に約400箇所展開されている。一方、遺伝子パネルを含む、高度ながんゲノム医療が可能な病院は(1)のとおり、11箇所のゲノム医療中核拠点病院とこれに準じたがんゲノム医療拠点病院、およびがんゲノム医療中核拠点病院に連携するがんゲノム医療連携病院となっている。全体で約150箇所程度の医療機関が、日本全土のがんゲノム医療を担当することになっている。

(1) 超高次医療：遺伝子パネル実施可能病院²

- ◇ がんゲノム医療中核拠点病院(11病院)
- ◇ がんゲノム医療拠点病院(約30箇所)
- ◇ がんゲノム医療連携病院(約100病院)

² がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院は、独自に遺伝子パネル検査が実施可能で、院内にエキスパートパネルが開催できる。がんゲノム医療連携病院は、検査実施は中核拠点病院と連携し、核拠点病院のエキスパートパネルへ参加する。

(2)がん診療の拠点病院:がん診療連携拠点病院等

- ◇ がん診療連携病院
- ◇ 都道府県がん診療連携拠点病院:高次医療
- ◇ 地域がん診療連携拠点病院
- ◇ 特定領域がん診療連携拠点病院
- ◇ 地域がん診療病院

さて、遺伝子パネルの実施、基本的ながんの標準治療が効かない患者に対して実施する条件となっており、また複数ある遺伝子パネルは、1 医療機関1種類の遺伝子パネル検査が基本になっている。ただし、保険適用のパネル検査と先進医療適用パネル検査の両者を同一医療機関で実施しても良いとの先進医療技術審査部会で解釈になっている。

4) 遺伝子パネル検査とコンパニオン診断検査(CDx)の関係

コンパニオン診断検査(CDx と略す)は、分子標的薬などの標的分子に対する ON TARGET³効果を薬剤投与前に標的分子の存在や量を確認し、投与可否あるいは治療効果予測を行うために使用される。当然、標的分子はタンパク質であるが、標的タンパク質の原因となる遺伝子変異やその発現量(RNA への転写量)を測定することも CDx に含まれている。実際に使用されている CDx の多くは、遺伝子変異の有無を測定している。また遺伝子変異を元にした細胞膜タンパク質の発現は、多くの病理診断の対象として分子病理学の領域で研究されており、関連する各種バイオマーカーの確認にも病理検査の利用が進んでいる。

当然、CDx は、抗がん剤の投与可否に使用されているが、現在保険適用になっている分子標的薬の抗がん剤では、CDx を検査することが投与可否判断の前提条件になっており、薬剤の保険適用と共に、CDx 自体も保険適用されていることが多い。通常一薬剤に対して、ひとつの CDx を実施する関係で、標準治療として患者に対する投与すべき薬剤候補が複数存在する場合、複数回の CDx を検査して投与すべき薬剤候補を確認する作業が行われている。一方、保険適用された FOUNDATION ONE は、ある抗がん剤の CDx としても承認されているが、遺伝子パネル検査は、腫瘍の遺伝子プロファイリングであり、保険適用として認可されている CDx 検査とは異なっている。しかし、保険適用されている薬剤に合わせて、それぞれの CDx を検査している実態があり、1 回の遺伝子パネル検査を行うことにより CDx 検査の代替検査として使用したいという意見は多い。したがって、CDx 検査と遺伝子パネル検査の違いについて整理しておかなければならない。

① CDx 検査:

- 多くの医療機関で実施可能
- 保険適用されていれば保険償還される
- 使用は、主治医等の医師の個別的判断に任せられる、結果の解釈も当該医師に委ねられる
- 薬剤の投与は、薬事承認にしたがった投与対象と投与方法に従う
- 抗がん剤の薬価が、高額であれば「最適使用推進ガイドライン」が公表されており、投与の際に守る必要があり、CDx 検査が指示されていれば、これに従わなければならない

³ 標的分子に対して作用する効果をいう。それ以外の効果は OFF TARGET 効果である。

- 複数の薬剤候補がある場合には、複数の CDx 検査を行う必要がある

② 遺伝子パネル

- 実施できるのは、がんゲノム医療中核拠点病院など認定された医療機関に限定される
- 結果の解釈等は、エキスパートパネルの専門家が行いレポートを主治医へ報告する
- 保険適用と先進医療適用パネル検査が存在するが、当然患者の費用負担は異なる
- 自由診療で行われている場合も見られる
- 遺伝子プロファイリングとして検査する場合は、保険適用と先進医療適用パネル検査も、標準治療で効果がないことが、検査の条件になっている。なお、その際の保険適用の価格は約 56 万円である
- 遺伝子パネル検査を、CDx 検査として行う場合は、遺伝子プロファイリングの実施条件と異なるため、価格は CDx 検査の価格しか、請求できない
- 遺伝子パネル検査の結果と臨床データはC-CATへ登録しなければならない
- 複数のタイプの遺伝子パネル検査が、存在するが一医療機関は一種類の遺伝子パネル検査のみ実施可能(前述、および例外あり先進と保険適用)

このように、遺伝子パネル検査は遺伝子プロファイリング以外に、CDx 検査の側面もあり、実際の臨床では、その適用判断と患者の自己負担に関する説明も重要である。なお、重要なのは NCC Oncopanel でも、他のパネル検査でも、患者に適切な抗がん剤が確認される確率は 10%程度であり、過大な期待は禁物である。なお、薬剤候補が確認された場合、日本国内で保険適用されている薬剤なら問題ないが、海外でしか承認されていない、国内未承認薬の場合は治験、拡大治験、先進医療Bでの使用など検討することになるが、いずれも困難であれば患者申出療養制度を検討するステップが行政で合意されている。

5) 遺伝子パネル検査普及の与える保険への影響(検査と説明)

NCC Oncopanel は、次世代シーケンサー⁴でゲノム解析を行うため、同時に生殖細胞系列の遺伝情報を確認することになる。例えば胃がん発生のための遺伝子プロファイリングで乳がんの遺伝子リスクが確認されることがある。これらは、予期せぬ情報として Secondary Findings (SF)と称され遺伝子パネル検査実施前のIC上の大きな問題となっており、カウンセリングが重要である。遺伝子パネル検査実施のための同意書に関する標準文書にも、SFに関する文言が盛り込まれている(表3)。予期せぬ遺伝情報は、家族や親戚と共有される遺伝情報であり、結果を家族や親戚に伝えるか拒否するか⁵の事前判断を文書で入手する手順となっている。

事例のような、乳がんリスクのある遺伝情報が確認され、家族や親戚で共有されるとすれば、患者以外の周辺の人に、より明確な遺伝子リスクを認識させることになり、保険業界は新たな逆選択リスクを考えなくてはならない。これまで、家系として特定の疾病リスクを認識する者は存在したものの、遺伝子検査を受けるには金銭的な負担が大きく、明確な逆選択リスクとして表出することはなかったが、今後は遺伝子パネル検査の普及で、自身の費用負担はなく、リスクを認識する機会が増えたと考えられる。

⁴ 次世代シーケンサー (NGS) は、高速に全ゲノムの DNA の塩基配列を読み取る検査機器

いずれにしても、がんゲノム医療が進展する以上、このような逆選択リスクも想定して保険業界は、危険選択リスクや商品戦略を考えなければならない。さらに、遺伝子パネルという治療方針決定プロセスをとおしての逆選択という、治療の面から波及する保険リスクであるが、予防の面から波及する保険リスクが、増大することも覚悟しておかなければならない。それは、遺伝子検査の価格の低廉化による予防医学の進展による保険リスクである。予防的遺伝子検査が、遺伝的腫瘍リスクを容易に確認にできる時代の到来である。遺伝子パネルから話はズレたが、遺伝子パネルを含む遺伝子検査浸透化社会の副産物である。

表3 がん遺伝子パネル検査に関する説明文書(モデル文書) 2019年2月の案

4. がんに関する遺伝の情報(遺伝性腫瘍)が判明する可能性について

この検査では、あなたのがん細胞の特徴を調べるために、様々な遺伝子を隔々に渡って調べます。その過程で、あなたのがんの治療に役立つ情報の有無とは別に、あなたのがんが、あなたの生まれ持った体質と関連している可能性(遺伝性腫瘍)が、[検査を提供する各企業と拠点で相談のうえ記載] 数%程度の確率で判明します。予防法や治療法が存在するなど、あなたやあなたの血縁者の健康管理に有益な結果はお知らせしたいと考えていますが、あなたのご希望を尊重します。もし、現時点で知りたくなければ、その意思をお伝え下さい。さらに詳細な情報を得たい場合には、別途、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けて頂く必要があり、追加の費用が発生することがあります。

[腫瘍組織のみを用いる施設では以下を記載] ただし、この検査で判明する体質に関する情報は、あくまでも可能性を示す参考情報であり、確定診断にならない可能性があることをご承知下さい。さらに詳細な情報を得たい場合には、別途、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けて頂くなど、追加の費用が発生することがあります。

5. がん遺伝子パネル検査結果の説明

あなたの治療に関する結果は、[各拠点で記載] 約〇〇日程度で主治医からお伝えできる見込みです。遺伝的な体質との関連に関する結果は、それよりも遅くなる場合があります。急なご体調の変化やご家族に関係のある結果が出る場合に備えて、ご家族にも結果を聞いて頂くことをお勧めします。

6. がん遺伝子パネル検査の費用 [検査の費用負担の状況を踏まえ記載] がん遺伝子パネル検査は、〇〇〇 として実施されます。がんに関する遺伝的な体質について詳細な情報を得るために遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けた

い場合には、追加の費用が発生することがあります。また、あなたの血縁者の方が、がんに関する遺伝に関心を持たれた場合には、別途、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を受けて頂く必要があり、追加の費用が発生します。

消費者向け研究報告解説

研究報告「遺伝子パネルの理解と保険」の解説

2019年に、遺伝子パネルという腫瘍組織の遺伝子変異を一度に複数確認する検査が、保険適用になりました。がんゲノム医療が実臨床に浸透する契機となると期待されています。実際に、がん診療の専門家の間では「がんゲノム医療元年」「がんゲノム医療の幕開け」と大きく取り上げられています。国も、がんゲノム医療を推進し、保険適用はその象徴的出来事になっています。本報告では、このようにがんゲノム医療の中心にある遺伝子パネル検査とは何かを以下のポイントについて解説しています。

1. 遺伝子パネル検査に対する国のスタンス
2. 遺伝子パネル検査の実際
3. がんゲノム医療が可能な医療機関
4. 遺伝子パネル検査とコンパニオン診断検査(CDx)の関係
5. 遺伝子パネル検査普及の与える保険への影響(検査と説明)

専門的に分かりづらい部分がありますが、今後がん医療の主役は抗がん剤や免疫療法へ変化していくと予想されています。その意味でも、遺伝子パネルとは何かを知ることが、一般消費者にとっても重要なことです。例えば、保険適用の検査と先進医療適用の検査があるけれどその関係はどうなのか、一医療機関で受けられる遺伝子パネル検査の数は、どのようなタイミングなら検査が受けられるのか、様々な疑問がありますが、本報告ではそのような点についても解説しています。