

マルホ皮膚科セミナー

2024年2月5日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ①9 教育講演70-3

メラノーマの治療選択におけるがん遺伝子パネル検査」

札幌医科大学 皮膚科
准教授 肥田 時征

はじめに

本日は、現在行われているがん遺伝子パネル検査の概要と、メラノーマ診療におけるこの検査の活用についてお話いたします。

遺伝子異常によるがん化メカニズムが解明されるようになってから、抗がん剤の開発は殺細胞性薬から分子標的薬に変遷してきました。近年開発される薬剤のほとんどは、ドライバー変異、すなわち、がん細胞の増殖・生存に必須な遺伝子の変化を標的とした低分子の分子標的薬と、免疫チェックポイント阻害薬などの抗体医薬品になっています。

これらの薬をうまく使用していくためには、がん細胞が持っている遺伝子異常を効率よく検出する必要があります。

そこで出てきたのが、がん遺伝子パネル検査です。以前から、ある種の薬剤を使用する前に遺伝子異常を調べる検査にはコンパニオン診断があります。コンパニオン診断の場合、治療標的となる単一の遺伝子を調べ、変異があれば治療薬を保険適用で使用できますが、変異がなければ、次々と候補遺伝子を調べていかなければなりません。それに対して、がん遺伝子パネル検査は数十から数百の遺伝子の異常を同時に検出することができます。

がんの治療のための遺伝子検査

コンパニオン診断	<ul style="list-style-type: none"> 特定の薬剤の標的遺伝子の異常を検出する 異常が検出された場合は保険診療で薬剤使用できる 異常が検出されなかった場合は次の標的遺伝子のコンパニオン診断を検討する
がん遺伝子パネル検査	<ul style="list-style-type: none"> 一度に数十～数百の遺伝子の異常を検出する 検出される遺伝子異常に対する治療薬は保険適用薬のほか、保険適用外薬、未承認薬が含まれる。

がん遺伝子パネル検査の種類

現在、5種類のがん遺伝子パネル検査が保険適用となっています。ホルマリン固定パラフィン包埋されたがんの組織を提出する検査にはNCCオンコパネル、Foundation One CDx、GenMineTOPの3種類があります。末梢血のみを提出して、血液中の微量の腫瘍由来DNAを解析する、いわゆるリキッドバイオプシーによる検査には、

検査	がんの組織を提出する検査			リキッドバイオプシー	
	OncoGuide™ NCCオンコパネル	FoundationOne™ CDx	GenMineTOP™	FoundationOne™ Liquid CDx	Guardant360™ CDx
遺伝子数	124	324	DNA : 737 RNA : 455	324	74
検出できる腫瘍のDNA異常	塩基置換、挿入/欠失、増幅、再構成	塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再構成	塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再構成	塩基置換、挿入/欠失、再構成	塩基置換、挿入/欠失、増幅、再構成
マイクロサテライト不安定性	○	○	×	レポートには含まれるが薬事承認されていない	○
腫瘍遺伝子変異量	○	○	○		×
エクソンススキッピング	×	×	○	×	×
遺伝子発現量	×	×	○	×	×
コンパニオン診断	×	○	×	○	○
生殖細胞系列バリエーションの追加検査	不要	必要	不要	必要	必要

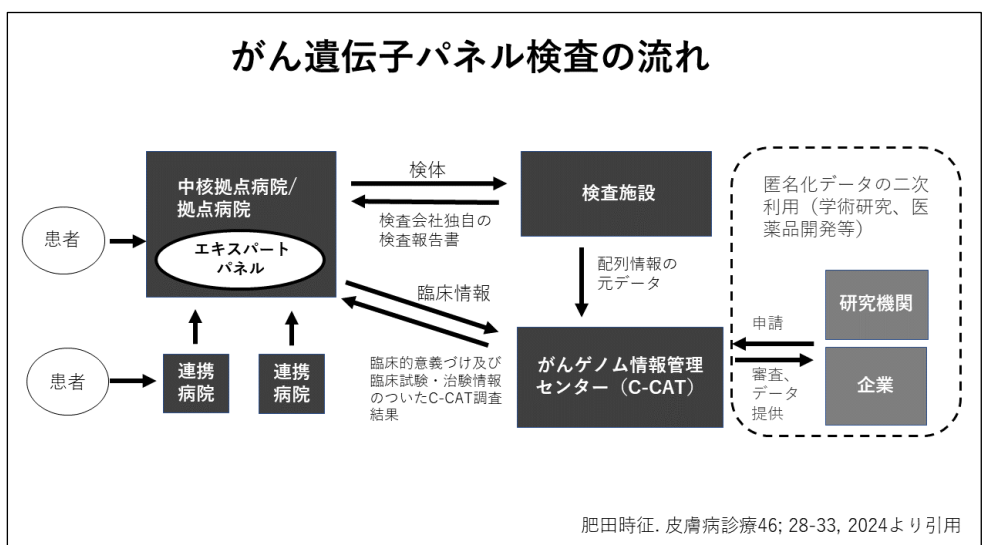
肥田時征. 皮膚病診療46; 28-33, 2024より引用、一部改変

Foundation One Liquid CDx、Guardant360 CDxの2種類があります。

それぞれの検査で解析できる遺伝子数が異なるほか、検出できる遺伝子異常のタイプが異なりますので、必要に応じて適切な検査を選ぶ必要があります。特に重要な点は、がん組織を提出する検査とリキッドバイオプシー検査のいずれを選択するかです。一般的に、リキッドバイオプシーによる検査は低侵襲で、全身の腫瘍の状態を把握できる、という利点がありますが、十分な腫瘍由来DNAが採取できないリスクがあります。そのため、がん組織の検体を提出できる場合はがん組織を提出する検査を選び、そのような検体が得られない場合はリキッドバイオプシーを選びます。

がん遺伝子パネル検査の流れ

がん遺伝子パネル検査に検体を提出しますと、1か月から2か月で結果が返ってきます。検査結果には、治療標的となる遺伝子異常、すなわちactionable mutation、とそれに対応する薬剤のリストが記載されています。しかし、そこに記載された治療薬をすべて使



えるということはありません。個々の患者さんの検査結果について、エキスパートパネルという専門家の会議で、それぞれの治療のエビデンスレベル、および、薬剤の入手・使用の可能性について検討されたうえで、最終的な治療法の推奨がなされます。

がん遺伝子パネル検査を保険診療で行うにあたっては、いくつかの制約があります。まず、対象となる方は固形がんを有する患者さんであること。さらに、そのがんに対する標準治療がない場合、または、進行した状態で標準治療が終了した、あるいは終了見込みである、患者さんが対象になります。検査の申込から結果が出るまでに時間がかかりますので、全身状態が良好である、という条件もあります。

また、この検査は1回しか受けることができません。

検査でなんらかの治療薬を推奨された場合、その治療を受ける方法はいくつかあります。推奨された治療薬が保険適用の場合は、保険診療で治療を受けることができます。しかし、がん遺伝子パネル検査が標準治療を行ってから受ける仕組みになっているため、保険適用の薬剤が見つかる可能性は高くはありません。保険適用外の薬剤が推奨された場合は、国内で行われている治験、先進医療、臨床試験などへの参加を検討します。しかし、実際は使用したい薬剤の治験が行われていて、参加できる条件を満たしている場合となりますと、そのようなシチュエーションはそれほど多くはないと思われます。

がん遺伝子パネル検査は、多くの遺伝子異常を検出でき、がん患者さんの治療選択肢を増やすことができる可能性があるのですが、保険診療上の制限と治療段階での薬剤到達性の問題があり、現状では、検査を受けた方の多くが恩恵を受けられているとはいえません。本邦において、がん遺伝子パネル検査を受けた方のうち、実際の治療に結び付く方は10%程度というデータが出ております¹。

メラノーマで検出される actionable mutation

それでは、の患者さんががん遺伝子パネル検査を受けると、どのような actionable mutation がみつかるのでしょうか。

まず保険適用で薬剤が使用できるものとしては、*BRAF*変異があります。一般的にコンパニオン診断では、600番目のアミノ酸がバリンから、グルタミン酸やリジンに変化する*BRAF*V600E、V600K変異を検出します。それ以外のマイナーな変異は検出できません。

保険診療におけるがん遺伝子パネル検査

- 固形がんを有する方
- 標準治療がない、または、局所進行または転移が認められ標準治療が終了となった（終了が見込まれる方を含む）
- 全身状態がよい方
- 基本的に検査は1回しか受けられない

推奨された治療を受ける方法

1. 保険診療による薬剤使用
2. 治験（企業、医師主導）への参加
3. 先進医療、臨床研究への参加

ん。しかしこれら以外にも、600番目のアミノ酸付近が変化する稀な変異、例えばV600R、L597、K601などの変異に対してもBRAF阻害薬、MEK阻害薬の効果が期待でき、保険診療で使用することができます²。

また、*NTRK1*、*2*、*3* 遺伝子の融合遺伝子に

は、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブが保険適用となっています。残念ながらこれらの保険適用で治療できる遺伝子異常の頻度はごく稀です。

次に保険適用外の薬剤が使用できる可能性のある遺伝子異常を見ていきます。比較的頻度が高く、薬剤到達性の高い遺伝子異常は*KIT*遺伝子の変異です。日本人に多い末端型、粘膜型の10-20%に検出されます。*KIT*変異のあるメラノーマに対する*KIT*阻害薬の治験は2010年代に多数行われましたが、多くは第2相試験で、症例数が少なく十分なエビデンスがあるとはいえません。しかし、エクソン11、エクソン13の変異に対しては奏効率が高いということがわかっており、今後変異部位を限定した患者集団での治験が必要と思われる³。現状では、臨床研究や先進医療に参加することでimatinibなどの*KIT*阻害薬を使用できる可能性があります。

融合遺伝子も分子標的薬の奏効が期待できます。先ほどお話しました*NTRK1*、*2*、*3*の融合遺伝子には保険適用の薬剤がありますが、その他の融合遺伝子にも保険適用外ではあるものの効果が期待できるものがあります。*BRAF*、*RAF1*、*ROS1*、*ALK*などの融合遺伝子です。これらに対する分子標的薬の使用例が症例報告レベルではありますが、出てきております⁴⁻⁶。これらの検出頻度は高くはありませんが、*BRAF*や*RAS*などの主要なドライバー変異のないメラノーマには融合遺伝子が11.5%と高頻度で検出されたとの報告があります⁷。今後、がん遺伝子パネル検査が普及することで、これらの融合遺伝子は重要な治療ターゲットになる可能性があります。

*NRAS*変異は皮膚型、末端型、粘膜型のいずれにも検出される変異で、これが治療標的となるとインパクトが大きいです。*NRAS*変異のメラノーマを有する患者さんを対象とした第3相試験で、MEK阻害薬が無増悪生存期間を延長するが全生存期間は延長しないというデータが出ており、米国NCCNガイドラインにも記載されています²。MEK阻害薬にCDK阻害薬を併用することでより効果が高まるという治験結果も出ており、今後の研究が期待されます⁸。

メラノーマで検出されるactionable mutation

保険適用

遺伝子異常	薬剤
<i>BRAF</i> 変異 (V600R/M/D/G、および近傍)	BRAF阻害薬 + MEK阻害薬
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ

保険適用外

遺伝子異常	薬剤
<i>KIT</i> 変異	イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ
<i>BRAF</i> 融合遺伝子	トラメチニブ、ビニメチニブ、ソラフェニブ
<i>RAF1</i> 融合遺伝子	トラメチニブ、ビニメチニブ
<i>ROS1</i> 融合遺伝子	エヌトレクチニブ、クリゾチニブ
<i>ALK</i> 融合遺伝子	クリゾチニブ
<i>NRAS</i> 変異	トラメチニブ、ビニメチニブ
<i>ERBB2</i> 増幅	トラスツズマブ

肥田時征. 皮膚病診療46; 28-33, 2024より引用、一部改変

その他、症例報告レベルでは *ERBB2* 変異を有するメラノーマの患者さんにトラスツズマブが奏功した例が報告されています⁹。

おわりに

最後になりますが、がん遺伝子パネル検査はがん治療の個別医療の進展に重要な役割を担うようになってきています。一方で、保険診療上の制約があることや国内で受けられる治験、臨床試験に限りがあることから、この検査の恩恵を受けられる方は限られているのが現状です。メラノーマにおいては、がん遺伝子パネル検査で **actionable mutation** がみつかる可能性があります。日本人のメラノーマにおける **actionable mutation** の頻度は不明です。今後、国内でのがん遺伝子パネル検査のデータが蓄積し、さらに、研究分野での遺伝子解析が進展することにより、がん遺伝子パネル検査の有用性が明らかになってくるものと思われます。

参考資料

1. C-CAT がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査 : https://for-patients.ccat.ncc.go.jp/registration_status/ (2024年1月5日アクセス)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Cutaneous. Version 3.2023 — October 27, 2023
3. Steeb T, et al: Eur J Cancer 157: 348, 2021
4. Moran JT, et al: Mod Pathol 35: 1837, 2022
5. Kim KB, et al: JCO Precis Oncol 2: 1, 2018
6. Coutts KL, et al: JCO Precis Oncol 1: 1, 2017
7. Lin X, et al: J Clin Oncol 2021; 39: e21577
8. Schuler M, et al: Clin Cancer Res 28: 3002, 2022
9. Gottesdiener LS, et al: Clin Cancer Res 24: 5815, 2018

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/