

臨床検査アップデート30 Up date

乳癌薬物療法の最先端： BRCA 1/2 遺伝学的検査を踏まえて

Advancement of Medical Treatment for Metastasis Breast Cancer based on germline BRCA1/2 mutation

なか むら せい ご
中 村 清 吾
Seigo NAKAMURA

はじめに

乳癌全体の 5 - 10% は、遺伝性といわれており、その半数ぐらいが BRCA1/2 遺伝子の病的変異に基づく HBOC (Hereditary Breast Ovariann Cancer) と推定されている。^{1,2)} 乳癌は、エストロゲン受容体の有無と HER2 蛋白の過剰発現の有無の 2×2 の 4 つのサブタイプに分かれた治療が基本となっている (図 1) が、近年、BRCA1 の病的変異に基づく乳癌は、その 70 - 80% がエストロゲン受容体 (-)、HER2 過剰発現 (-) のいわゆるトリプルネガティブ乳癌で、従来から化学療法以外に有効な薬物療法がなく、治療に難渋することが多かった (図 2)。³⁾ しかしながら、BRCA 遺伝子の病的変異に特有の効果を示す PARP 阻害薬が開発され、その効果が再発乳癌の臨床試験で示された。そこで、PARP 阻害薬の適応を

決定するという目的で、BRCA1/2 の遺伝学的検査が、いわゆるコンパニオン診断として保険適用となった。ここでは、その概要について述べる。

I. PARP 阻害薬の作用機序と再発乳癌に対する第Ⅲ相臨床試験

BRCA1/2 蛋白は、元来 DNA の損傷修復、特に 2 本鎖切断を相同組み換えという機能をもって修復する。一方、PARP (特に PARP 阻害薬の PARP-1) 蛋白は、1 本鎖切断を修復する機能を有する。この機能を PARP 阻害薬でブロックすると、BRCA1/2 に病的変異を有する場合、相同組み換え修復機能が働かないため、いわゆる合成致死 (Synthetic lethality) が起こり、癌細胞に致命的なダメージを与える。(図 3) この基本概念をもとに、各種 PARP 阻害薬が開発され、そのうちの一つである Olaparib (商品名リムパー

乳がんのサブタイプとサブタイプ別に推奨される薬物療法
()内=サブタイプの割合

	増殖能	ホルモン受容体陽性 ¹⁾	ホルモン受容体陰性
HER2陰性	低い	ルミナルA (70%) ホルモン療法 ²⁾	トリプルネガティブ (10%)
	高い Ki67 30% 以上	ルミナルB・HER2陰性 ホルモン療法+化学療法 ³⁾	化学療法
HER2陽性 (20%)		ルミナルB・HER2陽性 ホルモン療法+化学療法 +抗HER2療法	HER2タイプ 化学療法+抗HER2療法

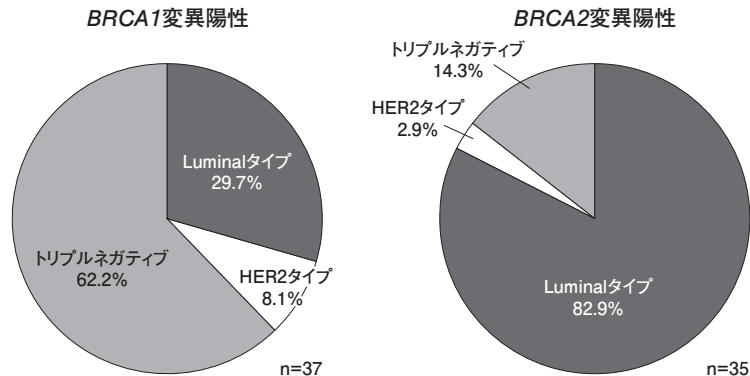
1) エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR) のどちらか一方、または両方ある場合
2) リンパ節転移が多い場合など、化学療法が必要なこともある
3) ホルモン療法単独の場合もある

図 1 がん細胞の特性に合わせた薬物療法が選択される

昭和大学医学部乳腺外科 教授
(社)日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 理事長
☎142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

Professor, Division of Breast Surgical Oncology,
Showa University School of Medicine
(1-5-8 hatanodai, shinagawa-ku, Tokyo)

- *BRCA1*変異例と*BRCA2*変異例で乳癌タイプが異なる。
- 日本人の*BRCA1*変異例ではトリプルネガティブ型、*BRCA2*変異例では Luminal型がそれぞれ大半を占めた。



対象・方法：日本国内8施設でNCCNガイドラインに基づき乳癌の強い家族歴が認められた被検者320例を対象に、ダイレクトシーケンシング法により*BRCA1/2*遺伝子を解析。さらに希望した145例ではMLPA法により大規模な遺伝子再編成を検査した。

Nakamura S, et al.: Breast Cancer. 2015 ; 22(5): 462-8.

図2 *BRCA1/2* の病的変異とサブタイプ

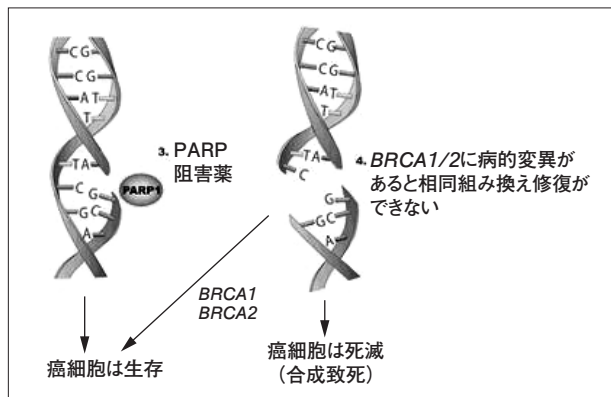


図3 PARP阻害剤の有用性

ザ錠) が昨年、がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の治療薬として保険適用となった。その根拠となったのは、国際共同第Ⅲ相 OlympiAD 試験といわれるものであり、化学療法群との比較で主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長し、病勢進行または死亡のリスクを 42% 低減することが示されたことによる。^{4,5)}

Ⅱ. コンパニオン診断とは？

リムパーザの処方、コンパニオン診断プログラムである「BRCAAnalysis 診断システム」による、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異の判定結果に基づき決定される。2018 年 5 月 31 日に厚生労働省保険局医療課長からの通達(保医発 0531 第 3 号)により、

BRCA1/2 遺伝学的検査が診療報酬で認められ、20,200 点の診療報酬がつけられたが、今回認められたのは、あくまで Olaparib の適応確認の為の検査 (コンパニオン診断) として表 1 の条件で認められたものであり、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 全般の診断目的としては、まだ認められていない。また、適用が認められた BRCAAnalysis 診断システムは、米国の検査会社ミリアド・ジェネティクスが医療機器として申請した *BRCA1/2* 遺伝子変異の内容が病的変異かあるいは多型であるかを判定する診断システムで、このシステムを用いた場合にのみ適用され、国内外の他の検査会社や医療機関内で行った *BRCA1/2* 遺伝子検査には適用されない。なお、BRCAAnalysis による診断は、国内の検査会社 SRL を通じてミリアド・ジェネティクス社に検査委託をする形態により実施されている。

このコンパニオン診断の実施に当たっては、日本乳癌学会と日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構から連名で、検査実施の要件と遺伝カウンセリング体制についての声明 (表 2) が発表されている。コンパニオン診断の目的そのものは、対象となる薬剤の効果の判断ではあるが、その結果には遺伝性腫瘍の診断が付随する以上は、HBOC に関する基本的情報を習得した医療者が検査に関する説明を行うことが必要である。これを機会に乳癌の診療を担う医療者全員が HBOC の教育研修を受講することを期待する。

臨床の現場では、保険の適用とならない早期乳癌患

表1 BRCA1/2 遺伝子検査の診療報酬に関する通知

<p>「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」 (平成30年3月5日保医発0305第1号)の一部改正について</p>
<p>1 別添1の第2章第3部第1節D006-2に次を加える。</p> <p>(3) BRACAnalysis 診断システムは、区分番号「D006-2」造血器腫瘍遺伝子検査の所定点数2回分、区分番号「D006-4」遺伝学的検査「3」処理が極めて複雑なものの所定点数2回分を合算した点数を準用して算定できる。</p> <p>ア 転移性又は再発乳癌患者の全血を検体とし、PCR法等により、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として、BRCA1 遺伝子及びBRCA2 遺伝子の生殖細胞系列の変異の評価を行った場合に限り算定する。</p> <p>イ 本検査は、化学療法の経験を5年以上有する常勤医師又は乳腺外科の専門的な研修の経験を5年以上有する常勤医師が1名以上配置されている保険医療機関で実施すること。</p> <p>ウ 本検査は、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関で実施すること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関との連携体制を有し、当該届出を行っている保険医療機関において必要なカウンセリングを実施できる体制が整備されている場合は、この限りではない。</p>

表2 日本乳癌学会、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構の声明

<p>日本乳癌学会 理事長 井本 滋 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 理事長 中村 清吾</p>
<p>PARP阻害剤オラパリブの乳癌への適応追加に伴い、BRCA 遺伝子変異のコンパニオン診断であるBRACAnalysis 診断システムの検査実施は以下の要件を満たすものとする。</p> <p>1) BRCA 遺伝子変異の診断は、乳腺専門医、がん薬物療法専門医、あるいは十分な乳癌薬物療法の経験を有する医師が所属する施設で行う。なお、同医師は日本HBOCコンソーシアム、あるいは日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構等が主催する教育セミナーの受講が望ましい(http://johboc.jpを参照)。</p> <p>2) BRCA陽性患者ならびにその家族の遺伝カウンセリングは、必要に応じて臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等が所属する施設で行う。</p> <p>3) 1)と2)を同時に満たすことが望ましいが、遺伝カウンセリング体制の国内状況から、1)の施設は2)の施設と連携のもとでの検査実施を可とする。</p>

者の治療の選択や血縁者への対応の為に、BRCA1/2 遺伝子検査の実施を求められる場合があるが、2019年2月時点では、そのような患者には自費診療による検査実施を提供するしかない。臨床の現場では、まずは、コンパニオン診断のHBOCへの適用拡大を期待する。一方、行政当局から関連学会に対しては、HBOC 診断全般に保険適用をする場合の医療提供サイドの受け入れ態勢として、教育研修の実績拡充を要求している。日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会が中心となって設立した(社)日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構では、診療ガイドラインの策定と共に、定期的にHBOC 教育セミナーの開催を実施している。

Ⅲ. 現状の問題点とその解決に向けて

Olaparib が2018年7月2日に保険適用となって以降浮上した問題として、過去に自費診療によるBRCA1/2 遺伝学的検査で陽性の結果が得られている患者に対しては、新たにコンパニオン診断の検査をやり直すことなくOlaparib 使用を認めてもらえ

ないかという医療現場からの声が挙げられる。それに関連して厚労省保険局医療課から出された疑義解釈の事務連絡(表3)によれば、Olaparib の治験時に測定されたBRCA1/2 遺伝子検査の結果だけが、その後の保険診療におけるOlaparib の使用にも適用で、質問の表現にある「治験等」の「等」には、薬剤の承認申請に係らない自費診療の遺伝子検査は含まれないとのことである。今後も行われるであろう、血縁者のシングルサイト検査によるBRCA1/2 陽性者も含め、自費診療による陽性者は、将来Olaparib の使用を検討する際は、BRACAnalysis による再検査が必要な状況が続くことになるので、早急に本検査のHBOC への適応拡大が望まれる。

また、BRACAnalysis の診療報酬の算定が造血器腫瘍遺伝子検査と遺伝学的検査の合わせ技によるコンパニオン診断であることから、遺伝カウンセリングの加算請求できないのではないかと懸念する声が多数上がり、これに関連する疑義解釈(表4)も出された。遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行った施設で、BRACAnalysis 検査の前後に遺伝カウンセリングを行った場合は、1回のみ遺伝

表3 疑義解釈資料(問7)

問7 以前に、オラパリブ投与に関した治験(OlympiA試験やOlympiAD試験)等に参加し、その際にBRCA1/2遺伝子検査と同等の検査によりBRCA遺伝子変異を確認されていた患者が、今回、手術不能・再発乳癌に対してオラパリブの投与を検討する場合、以前に行った検査をもって投与の判断をすることは可能か。
(答)可能である。

表4 疑義解釈資料(問6)

問6 平成30年6月1日付けで保険適用されたBRCA1/2遺伝子検査については、「遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関で実施すること。ただし、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関との連携体制を有し、当該届出を行っている保険医療機関において必要なカウンセリングを実施できる体制が整備されている場合は、この限りではない。」(平成30年5月31日保医発0531第3号)とされているが、どのような場合に遺伝カウンセリング加算の対象となるか。
(答) 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関で当該検査を実施し、当該医療機関で遺伝カウンセリングを実施した場合に限り、当該加算を算定できる。なお、遺伝カウンセリング加算の届出を行っていない保険医療機関で当該検査を実施し、連携している保険医療機関に遺伝カウンセリングを依頼した場合は、いずれの保険医療機関も遺伝カウンセリング加算は算定できない。

表5 特掲診療料の施設基準等

第21 遺伝カウンセリング加算

1 遺伝カウンセリング加算に関する施設基準

- (1) 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること。
- (2) 遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していること。

2 届出に関する事項

遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出は別添2の様式23を用いること。

(様式23: <https://hodanren.doc-net.or.jp/iryoukankei/16kaitei/tdkd/y223.pdf>)

カウンセリング加算(1,000点)が認められる。ただし、届出を行っていない施設で検査を行い、届出を行った施設に遺伝カウンセリングだけを依頼しても遺伝カウンセリング加算は認められないとのことである。また、届出がない場合、遺伝カウンセリングが自費診療となり患者の負担増となることも考えられるので、そのような事態を避けるべく、BRCA Analysis 検査を実施する施設においては、施設に遺伝カウンセリングの体制整備を行う(表5)か、遺伝カウンセリング体制が整っている施設との円滑な連携体制を組む必要がある。

おわりに

BRCA1/2の検査が、コンパニオン診断として保険で認められたことは、今後、遺伝性腫瘍全般に対する保険診療の先駆けとして大いに意義のあることである。今後、癌診療に携わる専門医は、どの癌腫領域であれ、遺伝性腫瘍に対する一定の知識を身に着けることが大切であり、そのうえで①教育制度の拡充②診療ガイドラインの整備③医療経済学的評価に基づく各種予防対策の導入が喫緊の課題である。

文 献

- 1) Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, Murakami Y, Aoki D, Iwase T, Nishimura S, Yamauchi H, Ohsumi S, Baba S, Shimizu T. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*. 2015 Sep; **22**(5): 462-468.
- 2) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al. Correction: Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet*. 2018 Apr; **63**(4): 541-542.
- 3) Kinoshita, T., Fukui, N., Anan, K., et al. Comprehensive prognostic report of the Japanese Breast Cancer Society Registry in 2004. *Breast cancer*. 2015; **23**(1): 39-49.
- 4) Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; **377**(6): 523-533.
- 5) Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Jan 23. doi: 10.1093/annonc/mdz012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30689707.