

一般社団法人 日本泌尿器科学会

前立腺癌に対する PARP 阻害薬の適応判断を目的とした遺伝子検査の至適運用に向けた提言

2025 年 6 月

## 1. はじめに

Poly (ADP-ribose) polymerase (以下 PARP) 阻害薬であるオラパリブ (リムパーザ®) およびタラゾパリブ (ターゼナ®) は、BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, 以下 mCRPC) に対して保険承認されている。これら薬剤の適応判断には、適切な検査方法により BRCA1/2 遺伝子変異の有無を調べる必要がある。

しかし、現在使用可能なコンパニオン診断には様々な課題が存在するため、臨床現場で BRCA 遺伝子変異診断のためにコンパニオン診断を実施することは比較的まれである。一方で、現在、5種類のがんゲノムプロファイリング検査が保険適用となっており、包括的ながんゲノムプロファイリング検査を通じて BRCA 遺伝子変異が判明し、エキスパートパネルによる治療推奨を得られれば、改めてコンパニオン診断を実施せずとも保険診療で PARP 阻害薬の投与が可能である。

本提言では、前立腺癌に対する PARP 阻害薬の適応を判断するために必要な検査の実施に関して、臨床現場での実際とその考え方を整理し、その至適運用に向けた指針を提示する。

## 2. PARP 阻害薬のエビデンスと適応

本邦で前立腺癌領域において保険承認されている PARP 阻害薬は、オラパリブ (リムパーザ®) とタラゾパリブ (ターゼナ®) である。これらの薬剤は、いずれも BRCA 遺伝子変異陽性の mCRPC を適応としている。両薬剤の承認は、それぞれの第 III 相国際共同試験 (PROfound 試験、PROpel 試験、TALAPRO-2 試験) に基づいている。

### 1. PROfound 試験<sup>1,2</sup>

新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬 (androgen receptor signaling inhibitor, 以下 ARSI) の治療歴を有する相同組換え修復 (homologous recombination repair, 以下 HRR) 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象として、オラパリブ (リムパーザ®) を医師が選択した ARSI と比較したランダム化第 III 相試験である。主要評価項目は BRCA1/2 または ATM 遺伝子変異陽性患者における画像診断に基づく無増悪生存期間 (radiographic progression-free survival, 以下 rPFS) で、オラパリブ群の ARSI 群に対する優越性が示された<sup>1</sup>。また主な副次評価項目である全生存期間 (overall survival, 以下 OS) においても、有意な延長が認められた<sup>2</sup>。これらの結果により、本邦においても 2020 年 12 月に BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する mCRPC に対してオラパリブが使用可能となった。

### 2. PROpel 試験<sup>3</sup>

ARSI の治療歴がない mCRPC 患者を対象としたランダム化第 III 相試験であり、アビラテロン+オラパリブ群がアビラテロン+プラセボ群と比較して優れた rPFS (主要評価項目) を示した<sup>3</sup>。サブグループ解析において、BRCA 変異陽性集団では rPFS に加えて OS

でもアビラテロン+オラパリブ併用療法の優越性が明確に示された一方、BRCA 変異陰性集団ではアビラテロン+オラパリブ群による rPFS の優越性のみが示され、OS の延長効果が認められなかった<sup>3</sup>。これらの結果を受け 2023 年 8 月にオラパリブの添付文書が改訂され、病名は「BRCA 遺伝子変異陽性の mCRPC」で変更はなかったが、「他の薬剤と併用する場合は、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。」との用法が追記された。

### 3. TALAPRO-2 試験<sup>4</sup>

TALAPRO-2 は、ARSI の治療歴がない mCRPC 患者を対象として、タラゾパリブ+エンザルタミドとプラセボ+エンザルタミドを比較したランダム化第Ⅲ相試験である。ただし、転移を有するホルモン感受性前立腺癌に対するアビラテロン治療歴を有す患者は、本試験に組み入れ可能であった。本試験は、2 種類のコホートから成り、コホート 1 は、HRR 関連遺伝子変異陽性患者および陰性または不明患者、コホート 2 はコホート 1 の HRR 関連遺伝子変異陽性患者に HRR 関連遺伝子変異陽性患者をさらに加えて構成されていた。いずれのコホートにおいても、主要評価項目の rPFS で、タラゾパリブ+エンザルタミドのプラセボ+エンザルタミドに対する優越性が示された<sup>4</sup>。2024 年 1 月に発行されたタラゾパリブ（ターゼナ<sup>®</sup>）の添付文書においては、「BRCA 遺伝子変異陽性の mCRPC」が対象となっており、用法及び用量の項目で「エンザルタミドとの併用において、通常、成人にはタラゾパリブとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する」とエンザルタミドとの併用が明記されている。

## 3. コンパニオン診断の実際と課題

前立腺癌において PARP 阻害薬の投与を判断するためには、BRCA1/2 遺伝子変異の有無を確認する必要があるとあり、そのためのコンパニオン診断が承認されている。現在、前立腺癌の PARP 阻害薬適応判断のため、国内で保険収載されているコンパニオン診断は以下の 3 種類である。

表1. 本邦で承認されている前立腺癌における PARP 阻害薬のコンパニオン診断の一覧

コンパニオン診断	検体	検出対象	施設要件	オラパリブ	タラゾパリブ
FoundationOne <sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル	腫瘍組織	生殖細胞系列 体細胞	がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院	○	○
FoundationOne <sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイル	全血 (ctDNA)	生殖細胞系列 体細胞	がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院	○	×
BRCAAnalysis <sup>®</sup> 診断システム	全血 (正常細胞 DNA)	生殖細胞系列	保険算定の施設条件あり	○	×

しかしながら、FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル (F1CDx) および FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル (F1LiquidCDx) をコンパニオン診断として使用する場合、コンパニオン診断にかかる保険点数 (20,200 点) しか算定できない。そのため、がんゲノムプロファイリング検査結果をエキスパートパネルによる検討を経たうえで患者に提供し、治療方針等を説明するまでの間、がんゲノムプロファイリング検査 (44,000 点) とがんゲノムプロファイリング評価提供料 (12,000 点) からコンパニオン診断にかかる保険点数 (20,200 点) を差し引いた分が病院の持ち出しになることから、実際に F1CDx と F1LiquidCDx をコンパニオン診断として実施することがほとんどないのが現状である。また、BRACAnalysis® 診断システム

(BRACAnalysis) では生殖細胞系列 (germline) 由来の変異しか検出できず、体細胞 (somatic) 由来の変異を見逃すことになる。このように、mCRPC に対して PARP 阻害薬の適応を判断する際に、現状では理想的なコンパニオン診断が存在しないという課題が指摘されている。

#### 4. がんゲノムプロファイリング検査の実際と課題

現在、F1CDx、F1LiquidCDx に加えて、OncoGuide™NCC オンコパネル、Guardant360®CDx がん遺伝子パネル、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムが固形腫瘍に対する包括的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 (詳細は各添付文書を参照のこと)。がんゲノムプロファイリング検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院でのみ実施可能である。がんゲノムプロファイリング検査として実施した場合、検査で BRCA 変異が確認され、エキスパートパネルで PARP 阻害薬の使用が推奨されれば、改めてコンパニオン診断を行わずとも保険診療での PARP 阻害薬の投与が可能となる (2019 年 6 月 4 日厚生労働省疑義解釈資料より) 5。

表2. 本邦で承認されている固形腫瘍に対するがんゲノムプロファイリング検査の一覧

がんゲノムプロファイリング検査	検体	検出対象遺伝子	生殖細胞系列変異と体細胞変異の区別	BRCA 遺伝子変異	マイクロサテライト不安定性	腫瘍変異負荷
FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル	腫瘍組織	324 種類	不可	○	○	○
OncoGuide™NCC オンコパネル	腫瘍組織 全血	124 種類	可能	○	○	○
GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム	腫瘍組織 全血	737 種類 (DNA)	可能	○	×	○

がんゲノムプロファイリング検査	検体	検出対象遺伝子	生殖細胞系列変異と体細胞変異の区別	BRCA 遺伝子変異	マイクロサテライト不安定性	腫瘍変異負荷
		455 種類 (RNA)				
FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	全血 (circulating tumor DNA, 以下 ctDNA)	324 種類	不可	○	×	○
Guardant360®CDx がん遺伝子パネル	全血 (ctDNA)	74 種類	不可	○	○	×

ただし、がんゲノムプロファイリング検査の保険適用には、「標準治療がない固形がん患者また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、当該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」となっている。この「標準治療が終了となった固形がんの患者（終了が見込まれる者を含む）」の解釈は臨床現場での判断に委ねられており、その基準が問題となってきた。

そもそも、2019年8月26日に厚生労働省保険局医療課から発出されたがん遺伝子パネル検査に関する疑義解釈<sup>6</sup>では、「標準治療の終了が見込まれる者とはどのような者をさすのか」の疑義に関して、「医学的判断に基づき、主治医が標準治療の終了が見込まれると判断した者」とされている。この「医学的判断」に関して、臨床で実際に治療を行う専門家の立場から、がんゲノム医療中核拠点病等連絡会議における診療ワーキングより、「ゲノムプロファイル目的としてがん遺伝子パネル検査を実施する際の標準治療終了（終了見込みを含む）の臨床的解釈に関する見解（2025年3月14日）」<sup>7</sup>が示され、“一次治療中に、治療効果や全身状態、そしてがんの進展状態などを考慮し、標準治療が終了（見込まれる場合を含む）するタイミングを適切に見極めた上で、速やかにがん遺伝子パネル検査を実施し、プロファイル検査に基づく治療が実施可能か、また治験などの臨床試験に参加できるかをエキスパートパネル（専門家会議）で検討することが肝要である。”としている。また、日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本癌学会の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子おける検査に基づく固形がん診療に関するブリーフィングレポート（令和7年6月11日）」<sup>8</sup>では、プロファイリング検査として使用する場合は、標準治療終了後（終了見込みを含む）では全身状態や臓器機能

の悪化などにより治療薬が提案されても治療できない症例が 10～30%あり、“患者の全身状態や病勢を見極めながら、治療へのアクセスを確保するために主治医（担当医）の判断で適切なタイミングで、がん遺伝子パネル検査を実施することが望まれる。”としている。

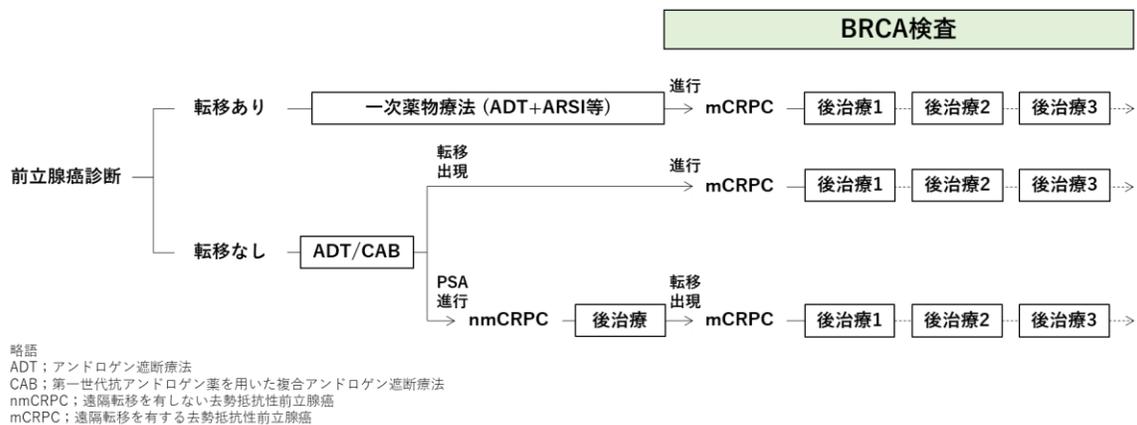
これらの専門家や関係学会からの見解を踏まえ、主治医は患者毎に標準治療終了（終了見込みを含む）のタイミングを適切に判断し、その時点でプロファイリング検査を実施することが望ましい。mCRPC においては、すでにごん薬物療法の一次治療中に病勢の進行がみられた状態であり、その後の治療効果は限定的であることが多い。また、患者の状態によっては次の治療に移行できない場合もあるため、化学療法の施行歴にかかわらず、標準治療が終了、またはその見込みであると判断されるケースも少なくないと想定される。

## 5. 検査実施タイミング・検査選択の指針

PROfound 試験においては、タキサン治療歴の有無を問わず ARSI 既治療の mCRPC において PARP 阻害薬の有用性が示されている<sup>12</sup>。さらに、PROpel 試験や TALAPRO-2 試験では、主に ARSI およびタキサン未治療の mCRPC 患者において ARSI との併用で PARP 阻害薬の有用性が示されている<sup>34</sup>。このように、ARSI 治療歴や抗癌剤治療歴の有無に関わらず、BRCA 遺伝子変異を有する mCRPC では PARP 阻害薬治療により予後の改善が期待できる。mCRPC において、BRCA 遺伝子変異の割合は 10～20%程度で、生殖細胞系列変異と体細胞変異の割合は、それぞれ約 50%と報告されている<sup>9,10</sup>。家族歴や年齢などから BRCA 遺伝子変異の有無を予測することは困難なため、全ての mCRPC 患者で PARP 阻害薬適応判断のため BRCA 遺伝子変異検査の実施を検討することが好ましい。

ただし、臨床現場においては BRCA 遺伝子変異検査を実施する患者及び検査実施タイミングは、主治医が患者毎に判断して実施する必要があるが、検体提出から結果判明までは 2～8 週間程度を要するため、次治療への移行タイミングを見越した検査実施が必要である。また、F1LiquidCDx や Guardant360®CDx がん遺伝子パネルでは ctDNA が血中に十分存在しない場合、遺伝子解析を実施できないことがあるため病勢進行の程度も考慮して検査タイミングを検討する必要がある。

<検査タイミング・フローチャート>



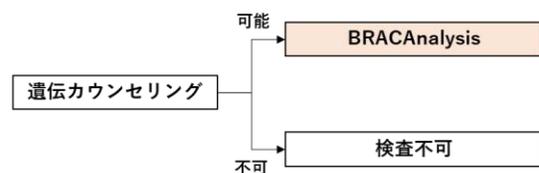
検査方法に関しては、検体種、検出対象、施設要件、適応となるコンパニオン診断などを基に、複数の選択肢の中から、患者毎に適切な検査選択が求められる。科学的には生殖細胞系列変異のみではなく、体細胞変異の検出が可能な検査が推奨される。*BRCA* 遺伝子変異の検出に関しては、腫瘍検体を用いた検査と血液検体を用いた検査の陽性一致率は比較的高いとされるが、それぞれの長所・短所を踏まえたうえで検査の選択が必要となる。ただし、血液検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査の選択に関しては、（ア）医学的な理由で「固形腫瘍の腫瘍細胞を検体としてがんゲノムプロファイリング検査を行う」ことが困難な場合、または（イ）固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査で、包括的なゲノムプロファイル結果を得られなかった場合となっている（2022年3月4日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・別添1）<sup>11</sup>。しかし、mCRPCでは骨転移が主であるため、腫瘍組織の取得が困難な場合も多く、骨組織の脱灰処理によって解析不能となることもある。このため、適切な保存検体がない場合や再生検体が困難な場合は血液検体による検査を代替として検討する必要がある。

<施設基準を組み込んだ検査選択フローチャート>

遺伝子パネル検査を用いる場合



遺伝子パネル検査を用いない場合



また、がんゲノムプロファイリング検査あるいはコンパニオン診断として検査を行うかは、保険算定や施設基準を踏まえて主治医の判断に委ねられるが、患者毎に適切と考えられるタイミングで、可能な限り早期に検査を行うことで、治療の選択肢を最大化できるメリットが得られる。

## 6. 検査説明と同意取得

PARP 阻害薬の適応を判断するための *BRCA* 遺伝子変異検査について、検査の事前説明と同意取得を行うことが求められる。

検査実施にあたっては、患者に対して検査の目的、方法、想定される結果、臨床的意義、遺伝的意義、結果の取り扱い方法（保存、第三者提供の有無）などについて丁寧に説明し、文書によるインフォームド・コンセントを取得する必要がある。また、結果説明時にも、想定される治療方針、遺伝性の評価、遺伝カウンセリングの必要性などについて十分な情報提供を行う。

生殖細胞系列の遺伝情報を取り扱う BRACAnalysis、OncoGuide<sup>TM</sup>NCC オンコパネル、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムに加え、直接生殖細胞系列の遺伝情報を取り扱わない F1CDx、F1LiquidCDx、Guardant360<sup>®</sup>CDx がん遺伝子パネルにおいても、生殖細胞系列変異などの偶発的所見・二次的所見の可能性が疑われることがあるため、事前の説明と意思確認、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーと連携する体制をあらかじめ構築しておく必要がある。

検査を実施する際の説明及び同意取得については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の「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（第 2.1 版）」<sup>12</sup>を参照されたい。

## 7. 保険算定の留意点

*BRCA* 遺伝子変異の検査においては、実施形態に応じて、保険点数および算定要件が異なるため、正確な理解が必要である。

### 【7.1 コンパニオン診断としての算定】

PARP 阻害薬の適応判断を目的として F1CDx、F1LiquidCDx、BRACAnalysis を実施した場合に「D006-18」*BRCA1/2* 遺伝子検査 20,200 点を算定できる。検査単体の点数設定であるため、エキスパートパネルの介入は求められない。なお、コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝子変異検査の保険算定（「D006-18」*BRCA1/2* 遺伝子検査）には医師および施設条件が定められている<sup>13</sup>。

### 【7.2 がんゲノムプロファイリング検査としての算定】

がんゲノムプロファイリング検査を実施する場合には、施設基準を満たしたがんゲノム医療中核拠点病院等で実施される必要があり、検査提出時に「D006-19」がんゲノム

プロファイリング検査 44,000 点を算定する。さらに「B011-5」がんゲノムプロファイリング評価提供料 12,000 点を併せて算定するためには、エキスパートパネルを通じたレポート作成・患者説明が要件とされている。

### 【7.3 コンパニオン診断後のがんゲノムプロファイリング検査としての算定】

BRCAAnalysis をコンパニオン診断として実施後、がんゲノムプロファイリング検査を提出した場合、検体提出時に「D-006-19」がんゲノムプロファイリング検査 44,000 点を、エキスパートパネルおよび患者への説明後に「B011-5」がんゲノムプロファイリング評価提供料 12,000 点を算定できる。

F1CDx 及び F1LiquidCDx をコンパニオン診断として実施後、がんゲノムプロファイリング検査として使用する場合は、エキスパートパネルおよび患者への説明後に「D-006-19」がんゲノムプロファイリング検査 44,000 点と「B011-5」がんゲノムプロファイリング評価提供料 12,000 点を算定できるが、F1CDx または F1LiquidCDx によるコンパニオン診断時に算定した 20,200 点が減算される。

## 8. 遺伝情報の取り扱いと倫理的配慮

BRCA1/2 を含むがん関連遺伝子検査の結果は、患者本人のみならず、血縁者に関わる重要な遺伝情報を含み得る。このため、遺伝情報の取り扱いには高い倫理的配慮と厳格な情報管理が求められる。

遺伝学的検査・診断に関わる遺伝情報の取り扱いについて、日本医学会の「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）」<sup>14</sup>では“遺伝情報にアクセスする医療関係者は、遺伝情報の特性を十分理解し、個人の遺伝情報を適切に扱うことが求められる。すでに発症している患者の診断を目的として行われた遺伝学的検査の結果は、原則として、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する必要がある。”と記載されている。したがって、医療者が共有する情報として診療録に記載するが、最大限の配慮と守秘義務の順守により適切に取扱うことが必要である。

## 9. おわりに

BRCA1/2 遺伝子変異は、mCRPC において PARP 阻害薬の有効性を予測するバイオマーカーであり、その検出は個別化治療の実現に不可欠である。一方で、遺伝子検査の選択、保険算定、倫理的配慮といった多面的な課題が存在し、医療現場での適切な対応が求められている。

本提言では、厚生労働省保険局医療課から発出されたがん遺伝子パネル検査に関する疑義解釈、がんゲノム医療中核拠点病等連絡会議における診療ワーキングによる「ゲノムプロファイル目的としてがん遺伝子パネル検査を実施する際の標準治療終了（終了見

込みを含む) の臨床的解釈に関する見解」、日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本癌学会が共同で公開した「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子おける検査に基づく固形がん診療に関するブリーフィングレポート」などで示された最近の動向を踏まえ、PARP 阻害薬の適応判断に必要な遺伝子検査の選択とその実施方法に関する至適運用指針を提示した。現時点での、最新のエビデンス、制度、実務運用を考慮した指針であるが、今後もエビデンスや制度改正の進展に応じて、診療体制や運用指針が見直される可能性があり、それに応じて本提言の内容も継続的に検討し、随時修正を加える必要があるものと考えている。

本提言が、各医療機関における進行前立腺癌患者に対する遺伝子検査運用の指針となり、治療選択肢の拡充と適切な治療の推進、さらには遺伝情報を活用したより質の高い前立腺癌診療の普及に貢献することを期待するものである。

## 10. 参考文献

1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-2102.
2. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357.
3. de Bono J, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Olaparib for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with BRCA1/2 mutations (PROpel): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10413):1353-1364.
4. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303.
5. 厚生労働省. 疑義解釈資料の送付について (その 15) (令和元年 6 月 4 日 保医発 0604 第 1 号)
6. 厚生労働省. 疑義解釈資料の送付について (その 16) ・別添 (令和元年 8 月 26 日)
7. がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 診療ワーキンググループ. ゲノムプロファイル目的としてがん遺伝子パネル検査を実施する際の標準治療終了 (終了見込みを含む) の臨床的解釈に関する見解 (2025 年 3 月 14 日)
8. 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・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固形がん診療に関するブリーフィングレポート (令和 7 年 6 月 11 日)
9. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00029.

10. Shiota M, Matsubara N, Kato T, et al. Genomic profiling and clinical utility of circulating tumor DNA in metastatic prostate cancer: SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN project. BJC Rep. 2024;2(1):28.
11. 厚生労働省. 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・別添 1 (令和 4 年 3 月 4 日保医発 0304 第 1 号)
12. 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ランス 第 2.1 版 (2020 年 5 月 15 日)
13. 厚生労働省. 「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」等の一部改正について・別添 1 (令和 2 年 12 月 28 日保医発 1228 第 1 号)
14. 日本医学会. 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 2 月)