

婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き

第 1.0 版 2025 年 7 月

日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会編

発刊によせて

婦人科がん診療は、近年大きな転換期を迎えています。中でも子宮体癌における分子遺伝学的分類は、腫瘍の生物学的特性をよりの確に捉え、個別化医療を可能にする新たな診断軸として、その重要性が急速に高まってきました。TCGA による報告以降、ProMisE 分類、WHO 2020 年版病理分類、そして FIGO 2023 年版進行期分類など、国際的にもこの潮流は確実に臨床実装へと進んでいます。

このような時代の要請を背景に、今回「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き」が、日本産科婦人科学会と日本婦人科腫瘍学会の合同の取り組みによって取りまとめられたことは、学術的にも、また臨床的にも大きな意義を持つものと確信しています。本手引きは、子宮体癌における分子分類の臨床応用を支える検査の標準化と理解の深化を目指したものであり、診療の質の向上に寄与するものと期待されます。

とりわけ、分子分類を保険診療として適切に運用するには、免疫組織化学染色検査のみならず、*POLE* 遺伝子のシーケンス検査を含む精度の高い診断体系の構築が不可欠です。本手引きがその実現への一助となり、今後の保険適用の拡充や、診療ガイドラインとの連携へとつながることが強く望まれます。

婦人科がんの診療は、科学的根拠に基づく精緻な判断と、患者一人ひとりに寄り添う姿勢の両立が求められる領域です。適切に検査を行っていくうえで、病理部門や検査部門、遺伝診療部門等の関連部署との連携も不可欠となります。本手引きが、そうした診療を支える確かな土台となることを心より願っております。

結びに、本手引きの作成に尽力された合同ワーキンググループの先生方に、深く感謝申し上げます。

2025 年 7 月

公益社団法人 日本産科婦人科学会 理事長
万代 昌紀

公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会 理事長
岡本 愛光

序文

この度、日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会合同で「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き」を作成しました。本手引きは4章から構成され、子宮体癌の分子サブタイプ分類を診断するための検査、子宮体癌およびその他の固形がん治療薬の適応判定・効果予測のための検査、がんゲノムプロファイリング検査、検査の精度確保について、それぞれ詳細な記載がなされています。

初版作成に際し、特に子宮体癌に焦点をあてました。2013年にTCGAから提唱された子宮体癌における4つの分子サブタイプは、当初から予後との関連性が報告され、免疫組織化学染色を中心としたProMisE分類の提唱により実用性が高まりました。2020年刊行のWHO病理分類第5版で子宮体癌でははじめて分子遺伝学的分類が記載され、2023年に新進行期分類（FIGO2023）に反映されました。さらに、進行・再発例に対する免疫チェックポイント阻害薬の登場もあり、分子サブタイプ分類を子宮体癌の実臨床に導入することが強く求められています。一方で、分子サブタイプを分類するために必要となる各種検査は、現時点では薬事未承認の検査が含まれ、保険適用がないのが現状です。そこで、本手引きでは分子サブタイプを分類することの臨床的意義を明確にすることに注力しました。実際に子宮体癌患者に対して求められる検査方法およびその評価方法に関して、将来保険適用となる検査の基準を詳細にまとめ、産婦人科医、病理医や検査関係者の連携の中で、分子分類の臨床導入を実現したいと考えます。

婦人科領域の他がん種においても、バイオマーカーに基づく予後・薬剤感受性予測やコンパニオン診断薬・がん遺伝子パネル検査等による治療選択の個別化や予後の層別化が、一層発展するものと期待されます。第二章以降では子宮体癌を含む固形がんに対する適応判定・効果予測のための検査、がん遺伝子パネル検査や遺伝学的検査について詳細に解説され、求められる検査の精度確保についてまとめられています。これらの網羅的情報は、婦人科がん分野の知識の整理にとっても最適なものとなっていると確信しています。今後、子宮体癌のみならず他の婦人科がんに対して本手引きの内容を充実させ、本手引きが婦人科がん診療ガイドラインと共に臨床現場における適正な診断・治療提供のための一助となることを祈念しています。

末筆ながら、忙しい日常臨床の傍ら、本手引き作成のためにご尽力いただいた日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会合同ワーキンググループの皆様に深甚なる謝意と敬意を表します。

2025年7月吉日

作成合同ワーキンググループ委員長

渡利英道（公益社団法人 日本産科婦人科学会）

織田克利（公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会）

『婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き』第 1.0 版
日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会合同ワーキンググループ

〈日本産科婦人科学会〉

委員長

渡利 英道 北海道大学大学院医学研究院 産婦人科学教室

委員

朝野 拓史 北海道大学大学院医学研究院 産婦人科学教室
川名 敬 日本大学医学部 産婦人科学系産婦人科学分野
小林 佑介 筑波大学医学医療系 産科婦人科学
小松 宏彰 鳥取大学医学部附属病院 女性診療科群
永瀬 智 山形大学医学部 産科婦人科学講座
畑中 佳奈子 北海道大学病院 先端診断技術開発センター
畑中 豊 北海道大学病院 先端診断技術開発センター
横山 良仁 弘前大学大学院医学研究科 産科婦人科学講座

〈日本婦人科腫瘍学会〉

委員長

織田 克利 東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部

委員

笹島 ゆう子 帝京大学医学部 病院病理部
竹原 和宏 四国がんセンター 婦人科
原野 謙一 国立がん研究センター東病院 腫瘍内科
増田 健太 慶應義塾大学医学部 産婦人科
万代 昌紀 京都大学医学研究科 婦人科学産科学教室
三上 芳喜 熊本大学病院 病理診断科

目次

第1章:子宮体癌における分子サブタイプ分類を診断するための検査	1
1. 子宮体癌における分子サブタイプ分類の臨床的意義	1
2. 各分子サブタイプの臨床的特徴	4
(1) <i>POLE</i> mutation (<i>POLE</i> mut) 型	4
(2) MMR-deficient (dMMR) 型	4
(3) <i>TP53</i> mutant/p53 abnormal (p53mut) 型	5
(4) no specific molecular profile (NSMP) 型	5
3. 各分子サブタイプの診断マーカーと検査方法	6
(1) <i>POLE</i> 遺伝子変異検査	7
(2) dMMR 判定検査	9
(3) <i>TP53</i> 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査	11
(4) 検査結果の記録	12
(5) WHO 分子サブタイプ分類の診断手順	13
参考文献	14
第2章:治療薬の適応判定・効果予測のための検査	17
1. 子宮体癌におけるコンパニオン診断・コンプリメンタリー診断	17
(1) MSI-high/dMMR	18
(2) pMMR	18
(3) TMB-high	19
(4) PD-L1	20
2. 固形がんにおける臓器横断的コンパニオン診断	21
(1) HER2	21
(2) BRAF	22
(3) NTRK	22
(4) RET	22
参考文献	23
第3章:がん遺伝子パネル検査と遺伝学的検査	27
1. 保険診療下のがん遺伝子パネル検査	27
(1) OncoGuide™ NCC オンコパネル システム	27
(2) FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	28

(3) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	29
(4) Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	29
(5) GenMineTop がんゲノムプロファイリングシステム	30
2. 子宮体癌分子サブタイプ分類におけるがん遺伝子パネル検査の意義.....	32
3. 遺伝学的検査.....	33
参考文献.....	34
第 4 章: 遺伝子関連検査/がんゲノム検査等の品質・精度確保	36
1. 検査に使用する検体	36
(1) 組織検体	36
(2) 血液検体	37
2. 検査の実施体制	38
(1) 使用する検査法	38
(2) 検査の質の保証	38
参考文献.....	40

第1章:子宮体癌における分子サブタイプ分類を診断するための検査

1. 子宮体癌における分子サブタイプ分類の臨床的意義

対象患者:

- 子宮体癌患者全例に対し、進行期、組織型を問わず、WHO 病理分類第5版に基づく分子サブタイプ分類を用いて診断することが推奨される。

臨床的意義

- FIGO2023 に基づく予後予測及び治療選択が可能となる。
- WHO 分子サブタイプの分子遺伝学的特徴に応じた治療選択が可能となる。

子宮体癌に対する現在の標準治療は、手術と術後病理学的再発リスク分類に従った術後補助療法の組合せで行われている。再発中リスクまたは高リスク群では術後補助療法として、本邦ではドキソルビン及びシスプラチンの併用療法（AP療法）又はパクリタキセル及びカルボプラチンの併用療法（TC療法）が提案または推奨され²、欧米では主に放射線治療が推奨されている^{3,4}。子宮体癌患者の約70%は腫瘍が子宮に局限するI期又はII期の早期がんで診断され、5年生存割合は90%以上の予後良好な患者が多い⁵。一方で、進行症例や再発症例の予後は不良であり、治療強度の個別化を実現することは臨床上の課題である。

The Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いた子宮体癌症例の統合的分子遺伝学的解析により、病理学的再発リスク分類とは独立した予後因子として、4つの分子サブタイプ、すなわち *POLE* (ultramutated) 型、MSI (hypermutated) 型、Copy-number (CN) low (endometrioid) 型、CN high (Serous-like) 型が同定された⁶。*POLE*型の予後は極めて良好で、MSI型とCN-low型は中間、CN-high型は不良で、子宮体癌患者の予後を層別化することを明らかにした。さらに、*Trans* PORTEC⁷や ProMisE⁸をはじめとする種々の代替マーカーを用いた分類アルゴリズムが検討され、網羅的遺伝子解析によらない診断法が提唱された。代替法では、DNAポリメラーゼε (*POLE*) 遺伝子の Hot spot 領域の遺伝子解析と免疫組織化学 (IHC) 法やPCR法などを併用し、TCGA分類と同様に予後の層別化が可能であることが報告された。

これらの検討を受け、2020年に出版されたWHO病理分類第5版において、類内膜癌の分子遺伝学的サブタイプ分類が採用された⁹。この分類では、類内膜癌はTCGA分類における *POLE* (ultramutated) 型に対応する *POLE* mutation (*POLE*mut) 型、MSI (hypermutated) 型に対応する MMR-deficient 型（以下、dMMR型^aと記載）、CN low (endometrioid) 型に対応する no specific molecular profile (NSMP) 型、CN high (Serous-like) 型に対応する *TP53* mutant/p53 abnormal 型（以下、p53mut型^bと記載）に分類される（以下、WHO分子サブタイプ分類と記載）。WHO病理分類に分子遺伝学的

分類が採用されたことを受け、本邦では、2022年に改訂された子宮体癌取り扱い規約病理編第5版において、WHO分子サブタイプ分類の臨床病理学的意義が確立されてきているとし、WHO病理分類第5版と同様の検査法と臨床病理学的特徴が掲載された¹⁰。

2023年のInternational Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 進行期分類の改訂 (FIGO2023) でWHO分子サブタイプ分類の一部が進行期分類に導入された。この分類では、I期及びII期の *POLE*mut 型は *IAm^{POLE}mut* に、p53mut 型は子宮体部に限局していても筋層浸潤を伴う場合は *IICm^{p53abn}* に亜分類される¹¹。

FIGO2023では、類内膜癌のみならず、すべての子宮体癌にWHO分子サブタイプ分類を適用することが推奨されている。TCGAにおける主な解析対象は子宮内膜由来の癌腫であったが、未分化癌および癌肉腫などの特殊組織型における分子サブタイプ分類の臨床的意義は明らかではなかった。Hammerらは、未分化癌および癌肉腫を含む高異型度子宮体癌における分子サブタイプ分類と予後との関連を検討し、これらにおいても *POLE*mut 型の予後は極めて良好で、WHO分子サブタイプ分類は病理学的再発リスク分類よりも予後判定において重要であることを報告した¹²。また、Kimらは子宮体部明細胞癌における分子サブタイプ分類を行い、*POLE*mut 型およびdMMR型の予後が良好で、p53mut型の予後が極めて不良である一方で、NSMP型ではL1-cell adhesion molecule (L1CAM) 過剰発現の頻度が高く、p53mut型と同様に予後不良であることを報告した¹³。稀少組織型における検討では、da Silvaらは子宮頸部中腎腺癌と卵巣および子宮内膜の中腎様腺癌の体細胞遺伝子変異を検討した結果、子宮内膜中腎様腺癌では子宮頸部中腎腺癌に類似する *KRAS*、*NRAS* または *BRAF* 遺伝子の Hot spot 領域に病的バリエーションを伴い、*POLE*mut 型やdMMR型、p53mut型は存在しなかったことを報告した¹⁴。Kaurらは子宮体部原発胃・腸型粘液性腺癌20例において、遺伝子解析と臨床病理学的検討を行い、*POLE*mut 型、dMMR型、NSMP型、p53mut型がそれぞれ1例(5%)、2例(10%)、4例(20%)、13例(65%)に分布することを示すとともに、*TP53* 病的バリエーション陽性例では形態学的な異型度や進行期によらず予後不良である可能性を報告している¹⁵。すなわち、特殊組織型の子宮体癌においても、その頻度は異なるものの、分子サブタイプが予後因子で、かつ術後補助療法の適用決定に寄与すると考えられる。

また、本邦と海外では推奨される術後補助療法が異なるため、本邦の子宮体癌患者に対して、WHO分子サブタイプ分類やFIGO2023進行期分類を診断する臨床的意義に関する検討が行われている。Yamazakiらは、ProMisEの代替えマーカーと診断アルゴリズムに従ってdMMR型を最初に抽出した場合、予後の層別化が困難となり、WHO分子サブタイプ分類と同様に *POLE*mut 型を最初に抽出することで予後の層別化が可能となることを報告した¹⁶。このことは、本邦の子宮体癌患者においても *POLE* の Hot spot 領域に病的バリエーションを有する子宮体癌患者の予後が極めて良好であり、dMMRの特徴を有する症例の一部に *POLE* の病的バリエーションが共存していることと関連している。また、Asamiらは、ProMisEの代替えマーカーを用いてWHO分子サブタイプ分類と同様の診断アルゴリズムにより分子サブタイプを分類することで、本邦の子宮体癌患者の予後層別化が可能であることを報告した¹⁷。さらに、Kobayashi-Katoらは分子サブタイプ分類を含む

FIGO2023 進行期分類における予後の検討を行い、本邦における子宮体癌患者に対しても FIGO2023 進行期分類が有用であり、特にⅠ期とⅡ期の予後層別化において、IAm_{POLEmut} および IICm_{p53abn} の亜分類を診断することの重要性を報告した¹⁸。したがって、本邦の治療戦略においても WHO 分子サブタイプ分類を診断し、FIGO2023 進行期分類を導入することは臨床的に意義があると考えられる。

治療選択においても、術後補助療法に関しては、POLEmut 型患者に対する術後補助療法を実施するベネフィットは証明されず、IA 期の再発低リスク患者と同様に術後補助療法を省略することが妥当な可能性が示唆されている¹⁹。その他の分子サブタイプ分類を含め、各分子サブタイプに応じた補助療法に関する第 3 相試験が進行中である^{20,21}。さらに、進行・再発症例の初回治療では dMMR 判定検査法による治療方針の検討も進んでいる。

以上のことから、子宮体癌では、進行期・組織型を問わず全例において、WHO 分子サブタイプ分類に基づいて診断することが推奨される。これにより、FIGO2023 を用いた予後予測に基づく治療選択が可能となるため、WHO 分子サブタイプ分類は臨床的に重要な意義を有するといえる。

本章では、本邦において WHO 分子サブタイプ分類に基づいた病理診断を日常的に行うための指標として、実施可能な検査手法、各種診断用バイオマーカー、求められる品質に関してまとめる。

脚注

- 子宮体癌における分子サブタイプ分類を診断するための検査を適切に行うためには、産婦人科、病理部門、検査部門、遺伝診療部門等の関連部署との連携が不可欠であることに留意する。
- WHO 病理分類第 5 版では、後述するように各分子サブタイプを診断するための検査方法が複数許容されているものの、検査方法により判定結果が異なることも知られている。そのため、分子サブタイプ分類と合わせて診断に使用した検査方法を記録に残すことが推奨される。また、日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍登録等の大規模なレジストリ研究においても、同様に分子サブタイプ分類と検査方法を合わせて登録することが推奨される。なお、推奨される収集内容は「第 1 章 3. (4) 検査結果の記録」を参照すること。
- 本手引きでは、以下の略語を使用する。
 - ^a WHO 病理分類第 5 版では、MMR-deficient、MMR-proficient の略語にはそれぞれ「MMR-d」、「MMR-p」が使用されているが、本手引きでは、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」に準じて、それぞれ「dMMR」、「pMMR」を使用する。
 - ^b WHO 病理分類第 5 版では、TP53 遺伝子変異を背景とする p53 タンパク質の異常発現を有する分子サブタイプとして、遺伝子変異検査と IHC 検査を用いた検出法が許容され、「p53 mutant (p53mut) 型」と表記されている。本手引きでは「TP53 mutant/p53 abnormal 型」とし、WHO 病理分類第 5 版に準拠して略語は「p53mut 型」と記載し、FIGO2023 進行期分類では、p53 abnormal (p53 abn) に対応することとした。

2. 各分子サブタイプの臨床的特徴

(1) *POLE* mutation (*POLE* mut) 型

*POLE*mut 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、腫瘍遺伝子変異量 (Tumor Mutational Burden、TMB) が極めて高く (>100 変異/Mb)、体細胞コピー数変化が非常に低く、マイクロサテライト安定性 (MSS) であり、予後が極めて良好な集団である^{6,10}。FIGO2023 では、I-II 期の *POLE*mut 型の症例を IAm_{*POLE*mut} として独立して亜分類される¹¹。ESGO/ESTRO/ESP guidelines では⁴、PORTEC 試験における分子サブタイプ分類に基づく予後解析により^{22,23}、I-II 期の *POLE*mut 型子宮体癌を再発低リスク群に分類し、術後補助療法の省略が考慮されることが記載された。また McAlpine らは、*POLE*mut 型子宮体癌患者 294 例におけるメタ解析の結果から、*POLE*mut 型子宮体癌に対する術後補助療法を実施するベネフィットが示されなかったことを報告しており¹⁹、再発低リスク症例と同様に I-II 期の *POLE*mut 型症例に対して術後補助療法を省略可能であることが示唆されている。現在登録中の PORTEC-4a 試験 (NCT03469674) では、I 期及び II 期の早期癌症例のうち再発中・高リスクの *POLE*mut 型症例に対し補助療法を省略することの妥当性が評価されている²⁰。また、RAINBO clinical trial program the *POLE*mut-BLUE trial (NCT 05255653-4) では、I 期から III 期までの *POLE*mut 型症例に対し補助療法を省略することの妥当性が検証されている²¹。これらの臨床試験により *POLE*mut 型症例に対する補助療法の省略に関してさらなるエビデンスが蓄積すると考えられる。

なお、*POLE*mut 型については、すべての *POLE* の病的バリエーションが同様な Ultramutated の表現型を示すわけではなく、エクソヌクレアーゼドメインにおける Hot spot 変異に限定して生じることには注意が必要である²⁴。同部位の変異の場合、校正機能 (Proofreading) が働かず、変異が修復されないまま DNA 合成が進んで行ってしまうためである。Hot spot 変異部位については後述する。

(2) MMR-deficient (dMMR) 型

dMMR 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB が高く (10-100 変異/Mb)、体細胞コピー数変化が少なく、マイクロサテライト不安定性 (MSI) を示すことである^{6,10}。これは、DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 機構に参与する *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化、あるいは *MLH1*、*PMS2*、*MSH2*、*MSH6* のいずれかに遺伝子異常があるために MMR の機能不全をきたした状態 (MMR deficiency、dMMR) と関連している。子宮体癌ではその多くが *MLH1* 遺伝子の過剰メチル化による⁶。臨床的予後は中間型であり、一部は Lynch 症候群との関連があり、*MLH1* 遺伝子の過剰メチル化によらない場合は Lynch 症候群である可能性が高くなる²⁵。RAINBO clinical trial program the MMRd-GREEN trial (NCT 05255653-2) では再発中・高リスクの dMMR 型患者に対し術後補助放射線療法に免疫チェックポイント阻害薬 (デュルバルマブ) による維持療法を追加する意義が検証されている²¹。

(3) *TP53* mutant/p53 abnormal (p53mut) 型

p53mut 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB が低く、体細胞コピー数変化が多く、MSS を示すことである^{6,10}。体細胞コピー数変化が多い子宮体癌ではその多くに *TP53* 遺伝子変異が伴っている。進行癌の状態で診断されることが多く、予後は不良である。*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションを含む相同組換え修復能欠損 (homologous recombination deficiency, HRD) を伴う症例は主に p53mut 型に存在することから²⁶、RAINBO clinical trial program the p53abn-RED trial (NCT 05255653-1) では、II C_{m_{p53abn}} 期から III 期の p53mut 型患者に対し術後補助療法として同時化学放射線療法に PARP 阻害薬 (オラパリブ) による維持療法を追加することの意義が検証されている²¹。

(4) no specific molecular profile (NSMP) 型

NSMP 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB、体細胞コピー数変化がいずれも低く、MSS を示すことであり、予後は中間から良好である^{6,10}。他の分子サブタイプと比較して特定の分子遺伝学的特徴に乏しいものの、ホルモン受容体の遺伝子発現が高いこと、*CTNNB1* 遺伝子変異を認める場合が多いことが知られている⁶。RAINBO clinical trial program the NSMP-ORANGE trial (NCT 05255653-3) では、エストロゲン受容体陽性の再発中・高リスク症例に対して放射線治療後にプロゲスチン維持療法を追加する意義が検証されている²¹。また、PORTEC-4a 試験 (NCT03469674) では、I 期及び II 期の早期癌症例のうち再発中・高リスクの NSMP 型のうち *CTNNB1* 変異陰性例に対して補助療法を省略することの妥当性が評価されている²⁰。

3. 各分子サブタイプの診断マーカーと検査方法

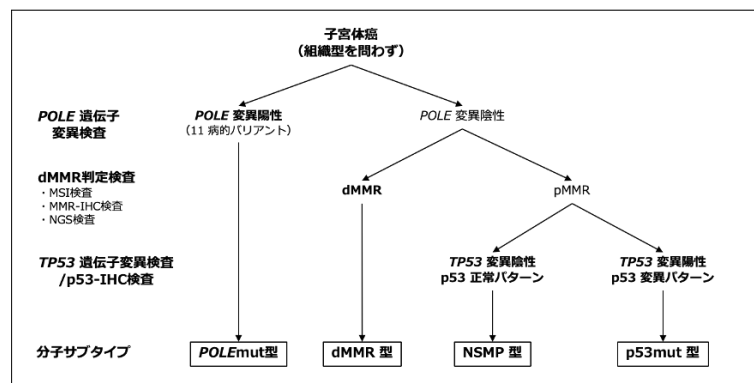
検査のタイミング:

- 病理学的に子宮体癌と診断された段階で、薬物療法等による治療を先行する場合や手術不能な場合を除き、原則として子宮摘出検体を使用して実施することが推奨される。
- 生検検体を用いて実施する場合は、病理医による腫瘍細胞量の確認が推奨される。

検査方法

- 子宮体癌患者の腫瘍組織を用いて、以下の3つの検査を実施することが推奨される。
- 原則として、検査は同時に行うことが推奨される。
- 診断に使用した検査方法と結果を記録に残すことが推奨される。
- 必要となる検査と記録する内容
 - *POLE* 遺伝子変異検査: サンガー法・NGS 法・qPCR 法などで *POLE* エクソヌクレアーゼドメインの11病的バリエントの有無を評価する。
記録する内容: 使用した検査方法と結果、病的バリエントを認めた場合はその種類
 - dMMR 判定検査: MSI 検査 (PCR 法・NGS 法) で MSI を評価する。または MMR-IHC 検査により MMR 関連タンパク質の消失の有無を免疫組織化学 (IHC) 法で評価する。
記録する内容: 使用した検査方法と結果
 - *TP53* 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査: NGS 法などで *TP53* 病的バリエントの有無を評価する。または p53-IHC 検査で p53 タンパク質の変異パターンの有無を評価する。
記録する内容: 使用した検査方法と結果

診断方法



- WHO 病理分類第5版のアルゴリズムに従って評価する。
- *POLE* mut 型: *POLE* 遺伝子変異検査で *POLE* 変異陽性のもの
- dMMR 型: *POLE* 変異陰性、かつ dMMR 判定検査 (MSI 検査、MMR-IHC 検査または NGS 検査) により dMMR であることが確認されたもの
- p53mut 型: *POLE* 変異陰性、かつ pMMR、かつ *TP53* 遺伝子の病的バリエントが検出、または p53-IHC 検査により変異パターンの染色性が認められたもの
- NSMP 型: 上記のいずれにも分類されないもの

(1) *POLE* 遺伝子変異検査

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
必須病的バリエント p.P286R p.V411L p.A456P p.S297F p.S459F その他の <i>POLE</i> score $\geq$ 4 の病的バリエント p.F367S p.L424I p.P436R p.D368Y p.M295R p.M444K	サンガー法* NGS 法 qPCR 法 など	<i>POLE</i> 遺伝子の 11 病的 バリエントのいずれかを 検出した場合を <i>POLE</i> 変異陽性と判定する。	CGP 検査* ²

*1 サンガー法による *POLE* 遺伝子変異検査については 2025 年 7 月から検査機関への外注可能となる
 予定

*2 ただし、診断時点では保険適用はない

*POLE*mut 型は、TCGA 分類では TMB が極めて高い集団であり、*PTEN* の欠失を伴うことが多い⁶。子宮体癌における *POLE*mut 型の判定には、ClinVar 等の公共データベースにおける病原性の判定とは独立した検討が行われている。*POLE*mut 型では、ultramutated のゲノム特性を有することが重要であり、*POLE* 遺伝子の校正機能に影響を与えるエクソヌクレアーゼドメインの Hot spot 変異の有無と臨床予後との関連が検討されてきた。子宮体癌ではエクソヌクレアーゼドメインの Hot spot 変異の 90%以上が exon 9 および 13 に集中しているため²³、*Trans* PORTEC ではこの領域に存在する 3 つの病的バリエント (p.P286R、p.S297F、p.V411L) を解析対象とした⁷。また、ProMisE では、exon 14 に存在する Hot spot 病的バリエント (p.A456P、p.S459F) を加えた 5 つの病的バリエント (p.P286R、p.S297F、p.V411L、p.A456P、p.S459F) を検出対象とした⁸。いずれの検討においても、解析対象となる病的バリエントを有する患者の予後が極めて良好であることが報告され、WHO 病理分類第 5 版および子宮体癌取り扱い規約第 5 版では、診断マーカーとしてこの 5 病的バリエントを含むこととされている^{9,10} (以下、必須病的バリエントと呼ぶ)。また、Leon-Castillo らは、子宮体癌における体細胞 *POLE* バリエントの病原性の評価のために *POLE* スコアを開発し、上記の必須病的バリエントに加え、exon 11 の病的バリエントを含む 6 病的バリエント (p.M295R、p.F367S、p.D368Y、

p.L424I、p.P436R、p.M444K)に *POLE*mut 型に特徴的なゲノム変化が認められること (*POLE*スコア $\geq$ 4)を報告した²⁴。さらに、McAlpine らは、これら 11 病的バリエントを有する子宮体癌患者の臨床予後を検討し、予後が極めて良好であり術後補助療法を実施するベネフィットが示されなかったことを報告した¹⁹。現在進行中の RAINBO clinical trial program における the *POLE*mut-BLUE trial (NCT 05255653-4) では、Leon-Castillo らの 11 病的バリエントが検出された場合は *POLE*mut 型として組み入れることが可能である²¹。したがって、本手引きでは、*POLE*mut 型として 5 必須病的バリエントを含む 11 病的バリエントを *POLE*mut 型の検出対象とすることを推奨する。

なお、子宮体癌では頻度が低く、現時点では十分な臨床的なエビデンスが得られていない稀少病的バリエントも存在する。これらの病的バリエントにおけるゲノム特性ならびに子宮体癌における臨床的意義は未確立であるものの、臨床的エビデンスの蓄積による定義の変更に備え、可能な限りその他の病的バリエントの詳細情報をレポート出来る検査方法により、各病的バリエントの臨床予後を蓄積することが望まれる。

現時点で薬事承認のある検査方法として、包括的がんゲノムプロファイリング検査 (CGP 検査)があるものの、子宮体癌の診断時点では保険適用外である。薬事未承認の検査方法として、サンガー法⁸、小型 NGS パネル検査²⁷、Multiplex Genotyping qPCR 検査²⁸などが開発されつつある。本邦ではサンガー法による *POLE* 遺伝子変異検査については 2025 年 7 月から検査機関へ外注可能となる予定である。今後、保険診療下で *POLE* 型を診断するためには、CGP 検査、または 11 病的バリエントを検出対象に含むその他の *POLE* 遺伝子変異検査に関しても薬事承認を得て、子宮体癌の診断時点で保険適用となることが必要となる。

(2) dMMR 判定検査

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
マイクロサテライト領域 BAT25 BAT26 NR21 NR24 MONO27	MSI 検査: PCR 法・NGS 法 でマイクロサテライト領域の繰り返し異常を検出	MSI 検査: 2 カ所以上のマイクロサテライト領域の繰り返し異常を認めた場合、MSI-high と判定する。 NGS 法: MSI 検査と concordance が確認されたもの。	PCR 法: MSI 検査キット (FALCO)* ¹ NGS 法: CGP 検査* ²
ミスマッチ修復機構 (MMR) 関連タンパク質 MLH1 PMS2 MSH2 MSH6	MMR-IHC 検査: MMR 関連タンパク質発現を IHC 法で評価	IHC 法: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 のいずれかのタンパク質発現の消失が認められた場合、dMMR と判定する。	IHC 法: ミスマッチ修復機能欠損検出キット (ロシュ・ダイアグノスティクス)* ³

*1 Lynch 症候群の補助診断が保険適用 (第 3 部 検査 D004-2) のため、子宮体癌では広く実施が検討される。

*2 ただし、診断時点では、保険適用がない。

*3 病理診断時点では、原則保険適用がない (第 13 部 病理診断 N002 8 での算定は可能)。

TCGA では 7 つのマイクロサテライト領域、*TransPORTEC* では 5 つのマイクロサテライト領域の繰り返し配列の異常からマイクロサテライト不安定性 (MSI) を評価し MSI 型を抽出した^{6,29}。ProMisE では MMR 関連タンパク質のうち MSH6 及び PMS2 を IHC 検査を用いて評価し、いずれか一方の染色性の消失を認めた場合に dMMR 型とした⁸。WHO 病理分類では、dMMR 判定検査法で dMMR であること、すなわち、PCR 法を用いた MSI 検査や NGS 法を用いた MSI-high の判定、または MMR-IHC 検査における MMR 関連タンパク質 (MLH1、PMS2、MSH2、MSH6) のいずれかの発現の消失による dMMR の判定のいずれも dMMR 型の判定法として許容している⁹。以上のことから、本手引きでは dMMR 判定検査法である MSI 検査 (PCR 法・NGS 法)、あるいは MMR-IHC 検査のいずれかを用いて dMMR の有無を評価することを推奨する。なお、切除不能進行・再発子宮体癌における初回治療の維持療法においてオラパリブの適応判定に用いるコンパニオン診断薬として保険適用があるのは MMR-IHC 検査のみであることに注意する (第 2 章参照)³⁰。

CGP 検査などの NGS 検査では、MSI の判定が保留となる場合や現時点では MSI の判定結果が報告されない検査もある。このような場合、MMR 関連遺伝子の異常の有無を dMMR 型の診断に用いることが有用な場合がある。cBioPortal に登録された 11 癌腫、23,893 例において、MMR 関連遺伝子と MSI の一致率が検討されている³¹。MMR 関連遺伝子 (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*) の 1 つ以上に病的バリエーションが検出された場合 (*MMR-m*) と検出されなかった場合 (*MMR-wt*) の MSI-high の割合は癌腫によって異なり、11 癌腫全体では *MMR-m* の場合に MSI-high となる割合は 75.2%だったが、*MMR-wt* の 4.5%が MSI-high だった。一方で子宮体癌では、713 検体中 121 検体 (17.0%) が *MMR-m* であり、そのうち MSI status のわかる 81 検体では 91.2%が MSI-high で、*MMR-wt* の 363 検体中 35.2%が MSI-high であった。すなわち、*MMR-m* を有する子宮体癌の 90%以上が MSI-high であり、さらに TMB などとも参照することで、dMMR 型と判断するのが妥当と考えられる場合が想定される。一方で子宮体癌では、*MMR-wt* であっても MSI-high となることが比較的高いことに注意が必要であり、このことは dMMR 型子宮体癌の多くが *MLH1* のプロモーター領域の過剰メチル化が原因であること関係していると考えられる。したがって、*MMR-wt* の場合であっても、dMMR 判定検査を省略できるわけではない。

現在、本邦で薬事承認が得られている検査法としては、PCR 法を用いた MSI 検査キット (FALCO)、IHC 法を用いたミスマッチ修復機能欠損検出キット (ロシュ・ダイアグノスティックス)、CGP 検査による MSI の評価が存在する。いずれも子宮体癌の診断時点では保険適用外である。CGP 検査、MSI 検査や MMR-IHC 検査に基づく dMMR 判定検査法について子宮体癌の診断時点における保険適用が必要である。

(3) TP53 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
体細胞コピー数変化 TP53 病的変異バリエーション	TP53 遺伝子変異検査 (NGS 法・サンガー法)	NGS 法・サンガー法: TP53 遺伝子の病的バリエーションを検出した場合を変異陽性と判定する*1。	NGS 法: CGP 検査*2
p53 タンパク質の異常発現	p53-IHC 検査	IHC 検査: 以下のいずれかの場合、p53 変異パターンと判定する ¹¹ 。 ・腫瘍細胞(>80%)の核における強発現 ・内部コントロールにより染色性が担保された状態での腫瘍細胞における完全な発現消失 ・明確な細胞質における発現	IHC 検査: 抗 p53 抗体 (クローン DO-7)*3

*1 病的バリエーションは ClinVar、COSMIC、IARC TP53 database 等の公共データベースを参照可能。

*2 ただし、診断時点では保険適用はない。

*3 現在本邦で薬事承認を得ている抗体はないが、ベンタナ ultraView p53 (DO-7)(ロシュ・ダイアグノスティックス)は米国で FDA 承認を取得している。

TCGA では、体細胞コピー数変化が多い子宮体癌として定義され、約 90%で TP53 の病的バリエーションを伴うことが報告されている⁶。そのため、体細胞コピー数変化の surrogate マーカーとして TP53 の病的バリエーションの有無を用いることが可能とされている。TP53 の病原性の判定には、ClinVar、COSMIC、IARC TP53 Database 等の公共データベースを参照可能である。しかし、本邦において、薬事承認された NGS 検査は CGP 検査しかなく、子宮体癌の診断時点での保険適用はない。

TP53 の病的バリエーションの有無と p53 タンパク質の IHC 検査 (p53-IHC 検査) における染色性との相関に関する検討結果から、WHO 病理分類第 5 版において、TP53 遺伝子変異検査の代替え方法として p53-IHC 検査における変異パターンの有無を用いることが許容されている⁹。p53-IHC 検査における変異パターンとは、「びまん性の核の強発現、核染色の完全な消失、または細胞質の染色」であり、判定基準として、以下の 3 項目のいずれかを満たす場合に変異パターンと定義される。

- ・ 腫瘍細胞(>80%)の核における強発現
- ・ 内部コントロールにより染色性が担保された状態での腫瘍細胞における完全な発現消失
- ・ 明確な細胞質における発現

本手引きではこの基準を p53-IHC 検査を用いた判定基準として推奨する。なお、抗 p53 抗体として、本邦で薬事承認された診断薬は存在しないが、クローン DO-7 が本邦の多くの施設で使用されていること、またベンタナ ultraView p53 (DO-7) (ロシュ・ダイアグノスティックス) は米国で FDA 承認を取得していることからクローン DO-7 を使用することを推奨する。

一方で、p53-IHC 検査における評価方法は、子宮体癌では必ずしも十分にバリデーションが行われているわけではない。Singh らは、卵巣癌における評価方法に準じて、腫瘍細胞における完全な染色性の消失、80%以上の腫瘍細胞における核の強陽性、さらに細胞質所見や核所見における詳細な分類を行い、NGS 法を用いた *TP53* 遺伝子変異検査との診断一致率が 91.2%であったことを報告している³²。ProMisE ではこの評価方法のうち、腫瘍細胞における完全な染色性の消失または 80%以上の腫瘍細胞における核の強陽性を p53 異常染色として p53mut 型を評価した⁸。一方で、TransPORTEC では、p53-IHC 検査による評価では、null pattern の検出が不十分になることから、50%以上の腫瘍細胞で強陽性の場合は p53 異常とし、それ以外ではサンガー法を用いた *TP53* の Hot spot 領域の病的バリエーションの有無を検出して分類する方法が使用された²⁹。また、Guo らは、腫瘍細胞における完全な染色性の消失、80%以上の腫瘍細胞の核で強陽性、細胞質に染色性を認める場合を p53 異常と定義し、NGS 法を用いた *TP53* 変異との診断一致度が 65.3%であったことを報告している²⁷。判定が困難な際はこれらの研究を参照することが可能と考えられる。

(4) 検査結果の記録

上記 3 項目の検査を行った場合、検査結果に加え検査方法を合わせて記録することが推奨される。収集項目の例を下記に記す。

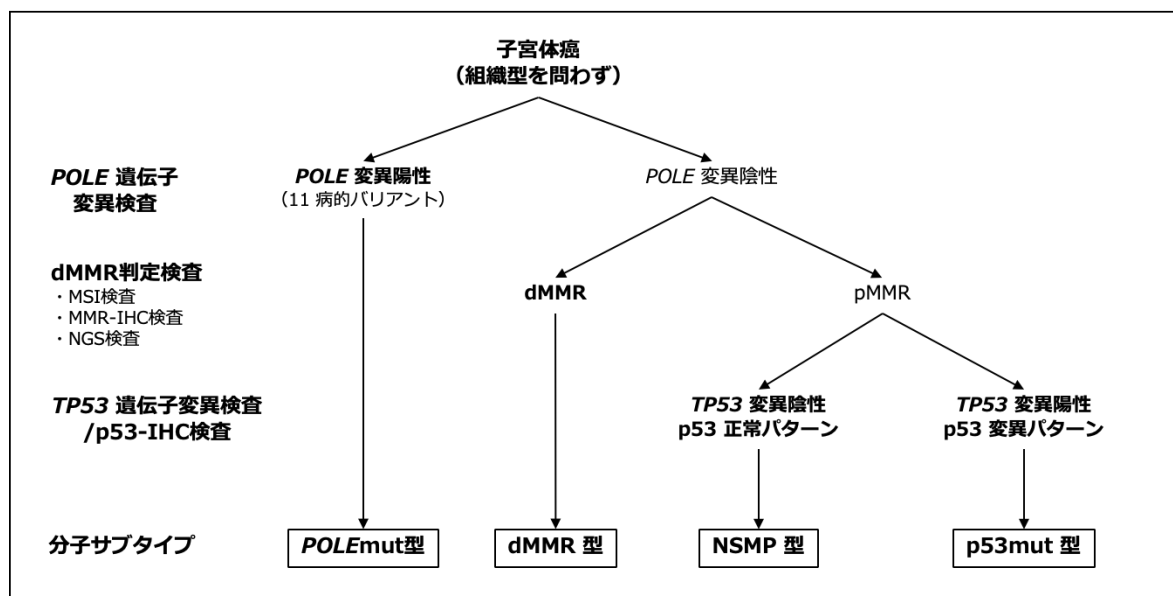
	検査方法	結果
(1) <i>POLE</i> 遺伝子変異検査	・ サンガー法 ・ NGS 法 ・ PCR 法 ・ その他()	・ <i>POLE</i> 変異陽性*¹ ・ <i>POLE</i> 変異陰性
(2) dMMR 判定検査	・ MSI 検査(PCR 法・NGS 法) ・ MMR-IHC 検査(IHC 法) ・ その他()	・ dMMR(MSI-high/MMR 関連タンパク質消失あり*²) ・ pMMR(MSI 陰性/MMR 関連タンパク質消失なし)
(3) <i>TP53</i> 遺伝子変異検査/ p53-IHC 検査	・ <i>TP53</i> 遺伝子変異検査(サンガー法・NGS 法) ・ p53-IHC 検査(IHC 法) ・ その他()	・ <i>TP53</i> 変異陽性*³ ・ <i>TP53</i> 変異陰性 ・ p53 変異パターン ・ p53 正常パターン

*1 *POLE* 遺伝子変異検査で、病的バリエーションを検出した場合は、病的バリエーションの種類を記録する。

*2 MMR-IHC 検査で、MMR 関連タンパク質の消失を認めた場合は、消失タンパク質名を記録する。

*3 *TP53* 遺伝子変異検査で、病的バリエーションを検出した場合は、病的バリエーションの種類を記録する。

(5)WHO 分子サブタイプ分類の診断手順



WHO 病理分類第 5 版における診断アルゴリズム⁹

図中の「変異」は「病的バリエーション」を示す。*POLE*, DNA polymerase ϵ ; dMMR, DNA mismatch repair deficiency; MSI, microsatellite instability; NGS, next-generation sequence; *TP53*, tumor protein p53; *POLEmut* 型, *POLE* mutation 型; NSMP 型, no specific molecular profile 型; p53mut 型, *TP53* mutant/p53 abnormal 型。

WHO 病理分類第 5 版では、分子サブタイプ分類のアルゴリズムが統一されたことから、本手引きでは、上図の WHO 分子サブタイプ分類における診断アルゴリズムを用いることを推奨する。すなわち、*POLE* 遺伝子変異検査、dMMR 判定検査、*TP53* 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査の結果を順に評価する。

この診断アルゴリズムに従う場合、各分子サブタイプの検査を順次行うことも可能であるが、最も予後不良な p53mut 型の診断までに必要となる検査期間が延長し、術後補助療法開始時期に影響を与える可能性がある。したがって、原則的に、分子サブタイプ分類に必要な検査は同時に行うことを推奨する。

各分子サブタイプは下記のように定義される。

- *POLEmut* 型：*POLE* 遺伝子変異検査で 11 病的バリエーションのいずれかが検出されたもの（*POLE* 変異陽性）
- dMMR 型：*POLE* 変異陰性で、dMMR 判定検査で dMMR と判定されたもの
- p53mut 型：*POLE* 変異陰性かつ pMMR で、*TP53* 変異陽性または、p53-IHC 検査による変異パターンが検出されたもの
- NSMP 型：上記のいずれにも分類されないもの

参考文献

- 1 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本小児血液/がん学会. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第3版. (金原出版, 2022).
- 2 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 2023年版,
<<https://jsgo.or.jp/guideline/taiganguide2023.html>> (2023).
- 3 NCCN.org. Uterine Neoplasms. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)* (2025).
- 4 Concin, N. *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **31**, 12-39 (2021).
<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
- 5 婦人科腫瘍委員会. 患者年報, <<https://www.jsog.or.jp/medical/624/#databook>>
- 6 Cancer Genome Atlas Research, N. *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **497**, 67-73 (2013).
<https://doi.org/10.1038/nature12113>
- 7 Stelloo, E. *et al.* Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* **28**, 836-844 (2015).
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>
- 8 Talhouk, A. *et al.* Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* **123**, 802-813 (2017).
<https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
- 9 WHO_Classification_of_Tumours_Editorial_Board. *Female Genital Tumours*. 5th edn, Vol. 4 (2020).
- 10 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 子宮体癌取り扱い規約病理編. 第5版, (金原出版, 2022).
- 11 Berek, J. S. *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* **162**, 383-394 (2023). <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- 12 Hammer, P. M. *et al.* Molecular Classification Outperforms Histologic Classification in Prognostication of High-grade Endometrial Carcinomas With Undifferentiated and Sarcomatous Components. *Am J Surg Pathol* **48**, 953-964 (2024).
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002250>
- 13 Kim, S. R. *et al.* Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* **158**, 3-11 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
- 14 da Silva, E. M. *et al.* Mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the female genital tract: molecular characterization including cases with mixed histology and matched metastases. *Mod Pathol* **34**, 1570-1587 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41379-021-00799-6>

- 15 Kaur, H. *et al.* Primary Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Adenocarcinoma: A Detailed Clinicopathologic and Molecular Analysis of 27 Cases. *Am J Surg Pathol* (2025). <https://doi.org:10.1097/PAS.0000000000002382>
- 16 Yamazaki, H. *et al.* The prognosis of endometrial cancers stratified with conventional risk factors and modified molecular classification. *Cancer Sci* **113**, 3134-3147 (2022). <https://doi.org:10.1111/cas.15460>
- 17 Asami, Y. *et al.* Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer. *Br J Cancer* **128**, 1582-1591 (2023). <https://doi.org:10.1038/s41416-023-02203-3>
- 18 Kobayashi-Kato, M. *et al.* Utility of the revised FIGO2023 staging with molecular classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **178**, 36-43 (2023). <https://doi.org:10.1016/j.ygyno.2023.09.011>
- 19 McAlpine, J. N. *et al.* Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* **127**, 2409-2422 (2021). <https://doi.org:10.1002/cncr.33516>
- 20 van den Heerik, A. *et al.* PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* **30**, 2002-2007 (2020). <https://doi.org:10.1136/ijgc-2020-001929>
- 21 Rainbo_Research_Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer* **33**, 109-117 (2022). <https://doi.org:10.1136/ijgc-2022-004039>
- 22 Stelloo, E. *et al.* Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* **22**, 4215-4224 (2016). <https://doi.org:10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>
- 23 Church, D. N. *et al.* Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* **107**, 402 (2015). <https://doi.org:10.1093/jnci/dju402>
- 24 Leon-Castillo, A. *et al.* Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* **250**, 323-335 (2020). <https://doi.org:10.1002/path.5372>
- 25 Goodfellow, P. J. *et al.* Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **33**, 4301-4308 (2015). <https://doi.org:10.1200/JCO.2015.63.9518>
- 26 de Jonge, M. M. *et al.* Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res* **25**, 1087-1097 (2019).

- <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1443>
- 27 Guo, Q. *et al.* Identification of molecular subtypes for endometrial carcinoma using a 46-gene next-generation sequencing panel: a retrospective study on a consecutive cohort. *ESMO Open* **9**, 103710 (2024).
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103710>
- 28 Van den Heerik, A. *et al.* QPOLE: A Quick, Simple, and Cheap Alternative for POLE Sequencing in Endometrial Cancer by Multiplex Genotyping Quantitative Polymerase Chain Reaction. *JCO Glob Oncol* **9**, e2200384 (2023).
<https://doi.org/10.1200/GO.22.00384>
- 29 Auguste, A. *et al.* Refinement of high-risk endometrial cancer classification using DNA damage response biomarkers: a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* **31**, 1851-1861 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0055-1>
- 30 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～子宮体癌～. (2024).
- 31 Venetis, K. *et al.* Mismatch repair (MMR) and microsatellite instability (MSI) phenotypes across solid tumors: A comprehensive cBioPortal study on prevalence and prognostic impact. *Eur J Cancer* **217**, 115233 (2025).
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115233>
- 32 Singh, N. *et al.* p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol* **250**, 336-345 (2020). <https://doi.org/10.1002/path.5375>

第2章:治療薬の適応判定・効果予測のための検査

1. 子宮体癌におけるコンパニオン診断・コンプリメンタリー診断

切除不能進行・再発子宮体癌に対する薬物療法の開発により、薬剤の適応判定を目的としたコンパニオン診断薬や治療効果予測のためのコンプリメンタリー診断薬の開発が進んでいる。現時点で保険適用となるコンパニオン診断薬をまとめる。なお、承認されたコンパニオン診断薬等に関する情報は、以下のウェブサイトから入手可能である(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>)。

検査原理	MSI	MMR	TMB
販売名	MSI 検査キット (ファルコバイオシステムズ) 以下の CGP 検査 FoundationOne CDx (中外製薬) GUARDANT360CDx (GUARDANT)	ミスマッチ修復機能欠損検出キット (ロシュ・ダイアグノスティックス)	FoundationOne CDx (中外製薬)
判定結果と対象薬剤	MSI-high: ペムブロリズマブ^{*1}	dMMR: - ペムブロリズマブ^{*1} pMMR: - オラパリブ^{*2}	TMB-high ペムブロリズマブ^{*1}
子宮体癌において保険適応となるタイミング	MSI 検査キット:再発時 CGP 検査:標準治療終了または終了見込み時	切除不能進行・再発子宮体癌の診断時、再発時	標準治療終了見込み時

*1 ペムブロリズマブ単剤療法

*2 デュルバルマブとオラパリブとの併用維持療法

(1) MSI-high/dMMR

DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合（ミスマッチ）を修復する（mismatch repair：MMR）機能が低下している状態を MMR deficient（dMMR）、機能が保たれている状態を MMR proficient（pMMR）と表現する。MMR 機能の低下により、1 から数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト）の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability：MSI）という¹。MMR 機能の低下により、腫瘍抑制・細胞増殖・DNA 修復・アポトーシスなどががん化に関与する遺伝子のコーディング領域に存在する反復配列領域に変化が起こればやすくなり、これらの遺伝子異常の蓄積により腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている^{1,2}。MMR の機能欠損を評価する方法として、PCR 法や NGS 法を用いた MSI 検査、MMR タンパク質に対する IHC 法を用いた検査（MMR-IHC 検査）による評価法がある¹。本邦で実施された MSI 検査の結果を集計した報告では、子宮体がんでは 16.85% が MSI-high であったことが報告されており、収集された癌腫の中で最も頻度が高かった³。化学療法治療歴を有する MSI-high 固形がんを対象とした KEYNOTE-158 試験における子宮体癌コホートでは、全奏効割合（objective response rate：ORR）は 48%（95% CI：37–60%）、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の中央値は 13.1 カ月（95% CI：4.3–34.4 カ月）と良好な成績が報告され⁴、子宮体がん治療ガイドラインでは、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある MSI-high または dMMR の進行子宮体癌の患者に対しては、ペムブロリズマブ単剤療法も選択肢の一つになるとされている⁵。

(2) pMMR

DUO-E 試験は、切除不能進行・再発症例の一次治療として、パクリタキセル・カルボプラチン併用療法（TC 療法）にデュルバルマブを併用し、デュルバルマブ単剤あるいはデュルバルマブとオラパリブ併用維持療法の有効性を検証した試験である。主要評価項目である対照群（TC 療法のみ）と比較した PFS のハザード比（HR）は、デュルバルマブ群で 0.71（95% CI：0.57–0.89）、デュルバルマブ＋オラパリブ群で 0.55（95% CI：0.43–0.69）で有意な改善を示した。事前設定されたサブグループ解析では、dMMR 集団ではオラパリブの上乗せ効果がないのに対して、pMMR 集団ではオラパリブの上乗せ効果が示された⁶。保険診療上は、切除不能進行・再発子宮体癌症例においてデュルバルマブの併用療法および単剤維持療法、コンパニオン診断薬であるミスマッチ修復機能欠損検出キット（ロシュ・ダイアグノスティックス）を用いて pMMR であることが確認されている症例において維持療法としてデュルバルマブ＋オラパリブ併用療法が適応となる。

コンパニオン診断薬・コンプリメンタリー診断薬は設定されていないものの、ペム

プロリズマブを併用する治療方法に関して、MMR-IHC 検査の結果と治療効果が検討されている。化学療法歴のない進行・再発症例の一次治療では、NRG-GY018 試験において、TC 療法+ペムプロリズマブ併用療法の有効性について、dMMR 集団と pMMR 集団それぞれに対して独立して検証された。主要評価項目である PFS の中央値は、pMMR 集団で 13.1 カ月 vs 8.7 カ月、HR は 0.54 (95%CI : 0.44–0.74)、dMMR 集団で未達 vs 8.3 カ月、HR は 0.34 (95%CI : 0.22–0.53) で、dMMR 集団、pMMR 集団いずれに対しても、ペムプロリズマブ併用群はプラセボ併用群と比較して有意な延長を示した⁷。

また、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある、切除不能な進行・再発症例では、Study 309-KEYNOTE-775 試験において非プラチナ製剤単剤治療に対するペムプロリズマブとレンバチニブとの併用療法 (LP 療法) が比較された。主要評価項目は pMMR 集団および dMMR 集団を含む全体集団における PFS および OS だった。pMMR 集団の PFS の中央値は 6.6 カ月 vs. 3.8 カ月、HR 0.60 (95%CI : 0.50–0.72)、OS の中央値は 17.4 カ月 vs. 12 カ月、HR 0.68 (95%CI : 0.56–0.84) だった。dMMR 集団を含む全体集団の解析では、PFS の中央値が 7.2 カ月 vs 3.8 カ月、HR 0.56 (95%CI : 0.47–0.66)、OS の中央値が 18.3 カ月 vs. 11.4 カ月、HR 0.62 (95%CI : 0.51–0.75) で、pMMR 集団、全体集団いずれに対しても有意な延長を示した⁸。

(3) TMB-high

腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden : TMB) とは、がん細胞が持つ体細胞遺伝子変異の量を意味し、100 万個の塩基当たりの遺伝子変異数 (変異/Mb) を単位として表される¹。TMB の評価は、当初全エクソーム解析や全ゲノム解析の結果に基づき行われていたが⁹、その後、包括的がんゲノムプロファイリング (CGP) 検査での結果との相関が示され^{10,11}、現在では、1~2 Mb 程度のシーケンス領域を有する多くの CGP 検査で、TMB 値 (TMB スコア) が算出されるようになっている⁹。一般に TMB と記載される場合は組織 CGP 検査により評価されたスコアであるが、血漿 CGP 検査により算出される blood TMB (bTMB) と区別する場合は、tissue TMB (tTMB) と記される¹²。

前治療不応・不耐の切除不能進行再発固形がんを対象にバイオマーカーによるペムプロリズマブの有効性を評価した第 II 相試験である KEYNOTE-158 試験において、TMB-high (TMB-H) 固形がんに対するペムプロリズマブの有効性が示された¹³。この結果に基づき、組織 CGP 検査法である FoundationOne CDx がコンパニオン診断法として承認され、TMB スコアが 10 変異/Mb 以上が TMB-H として定義された。本試験における全がん種における ORR は TMB-H 群で非 TMB-H 群と比較して良好であった (29% vs 6%)¹³。子宮体癌における TMB-H の割合は、FoundationOne CDx を用いた

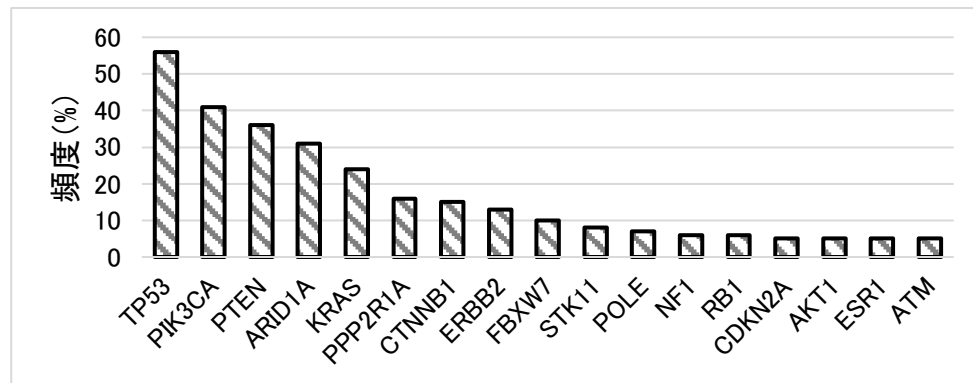
16 がん種の解析では約 23%¹²、KEYNOTE-158 試験では約 18% (82 例中 15 例) であった¹³。本試験における子宮体癌における ORR は TMB-H 群で 46.7% (7/15 例) であったのに対し、非 TMB-high 群での ORR 6.0% (4/67 例) と比較して良好であった¹³。TMB-high と dMMR の関係はがん種により異なり、子宮体癌では TMB-high と MSI-high との一致率は 31.0%と報告されている¹⁴。

(4)PD-L1

DUO-E 試験では、探索的に検討された PD-L1 status による治療効果が検討された。DUO-E 試験における PD-L1 の評価には、ペンタナ SP263 immunohistochemical assay (ロシュ・ダイアグノスティックス) が使用され、tumor area positivity (TAP) が 1 以上を PD-L1 陽性と評価された。TAP とは、①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して 100 を乗じた値(%) と定義されている。PD-L1 陽性集団ではデュルバルマブ+オラパリブ群の PFS は、コントロール群と比較して HR 0.42 (95%CI : 0.31–0.57)、デュルバルマブ群と比較して HR 0.67 (95%CI : 0.49–0.91) で pMMR 集団と同様にオラパリブの上乗せ効果が示唆された。一方で、PD-L1 陰性集団ではコントロール群と比較したデュルバルマブ+オラパリブ群の HR 0.80 (95%CI : 0.55–1.15) でデュルバルマブ群と比較したデュルバルマブ+オラパリブ群の HR 0.93 (0.61–1.41) で PD-L1 の発現状況により有効性が異なる傾向が示唆された⁶。このことから、本邦の最適使用推進ガイドラインである「デュルバルマブ (遺伝子組換え) ～子宮体癌～」では、「本剤を投与する場合に TAP を確認した上で投与可否の判断をすることが望ましい。TAP が 1 未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること」と記載された¹⁵。現在、子宮体癌に対する PD-L1 判定用の診断薬が開発中である。

2. 固形がんにおける臓器横断的コンパニオン診断

C-CAT に登録された日本人子宮体癌症例 764 例において、393 例（51.4%）に少なくとも一つの actionable な遺伝子異常が存在することが報告されており¹⁶、固形がんにおける臓器横断的バイオマーカーに関して以下にまとめる。



子宮体癌において頻度の高い遺伝子異常 (Asami, et al. Br J Cancer, 2023.¹⁶より作図)

(1)HER2

ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) は受容体型チロシンキナーゼで、細胞増殖、分化や生存に関与する¹⁷。HER2 の過剰発現は、乳癌や胃癌をはじめとする多くの固形がんでは報告されており、子宮体癌では 3-4%とされている^{18,19}。HER2 陽性進行再発固形がんを対象とした trastuzumab にトポイソメラーゼ I 阻害薬を結合した抗体薬物複合体 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) の有効性を検討した DESTINY PanTumor02 試験の結果、主要評価項目である全奏効割合 (objective response rate, ORR) は 37.1%で、子宮体癌 (N=40) 患者における ORR は 57.5%で、特に IHC 検査で 3+ の患者 (N=13) では 84.6%と良好な成績だった²⁰。また本邦では、リキッドバイオプシー検査である Guardant360 で *ERBB2* (HER2) 遺伝子増幅が認められた再発固形がんを対象に T-DXd の有効性を検討した HERALD 試験が実施され、ORR が 56.5%で、子宮体癌を含む 13 のがん種で奏効が確認され²¹、HER2 陽性の進行・再発固形がんに対する T-DXd の開発が進んでいる。なお、子宮体癌における TCGA の解析データでは、Copy-number high 群のうち 25%で *ERBB2* の遺伝子増幅が認められており、C-CAT データベースでは、子宮体癌全体で 14% (類内膜癌 6.9%、非類内膜癌 27.4%) に *ERBB2* 異常 (ほとんどが遺伝子増幅) が報告されている^{22,23}。すなわち、予後不良な子宮体癌では *ERBB2* (HER2) 遺伝子増幅の頻度が比較的高いと見込まれる。

さらに、子宮癌肉腫患者に対する有効性も示されつつある^{24,25}。子宮癌肉腫患者では IHC 検査における HER2 の評価が 2+以上の割合は少ないものの 1+の HER2-low の割合は 40%と比較的高いことが報告されている¹⁹。STATICE 試験では、IHC 検査

における HER2 の評価が 1+以上の再発子宮癌肉腫患者に対する有効性と安全性が評価された。HER2-high 22 例と HER2-low 10 例に対する ORR はそれぞれ 54.4%

(95%CI : 32.2–75.6) と 70.0% (95%CI : 34.8–93.3) と高く、PFS の中央値はそれぞれ 6.2 カ月と 6.7 カ月と有効性が示唆された²⁴。子宮癌肉腫は子宮体部悪性腫瘍の約 5%を占める希少組織型であるため、コンパニオン診断法の開発の可否については現在協議がなされている。現在までに IHC 検査のみによる HER2 低発現 (1+) が T-DXd の適応となっているのは、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌のみとなっている。

(2) BRAF

BRAF は細胞増殖のシグナル伝達経路である RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)経路を構成するキナーゼタンパク質の一つであり、RAS の下流である RAF ファミリーをエンコードする。子宮体癌における *BRAF*変異の頻度は 2-5%と非常に低く、*BRAF* V600E 変異の頻度は 0.1%程度である^{26,27}。ダブラフェニブ (BRAF 阻害薬)、トラメチニブ (MEK 阻害薬) 併用療法が *BRAF*V600E 変異を有する悪性黒色腫、非小細胞肺癌など特定の癌腫に対する治療薬として承認されたが、その後全固形がんを対象としたバスケット試験において併用療法の有効性が証明され^{28,29}、*BRAF*遺伝子変異を有する全固形がんに対し併用療法が 2023 年 11 月に追加承認された。

(3) NTRK

*NTRK*融合遺伝子は固形がんにおいて希少ながん遺伝子であり、受容体チロシンキナーゼの恒常的活性化を引き起こす。Pan cancer の報告では、子宮悪性腫瘍における陽性率は、子宮肉腫で 1.00%、平滑筋肉腫で 0.47%、子宮体癌で 0.35%とされている³⁰。*NTRK*融合遺伝子が検出された進行・再発固形がん患者では、エヌトレクチニブ (2019 年 6 月) とラロトレクチニブ硫酸塩 (2021 年 3 月) の 2 剤が現在承認されている。*NTRK*融合遺伝子の検査方法には CGP 検査があるが、リキッドバイオプシーと CGP 検査の陽性一致率は 47.4%とされており、リキッドバイオプシーで陽性の場合他の方法で確認することが推奨されている。また、組織検体を用いた CGP で DNA パネルのみを用いる場合、対象遺伝子に含まれない場合 (または対象に含まれないイントロン領域等) が含まれうるため (例 : FoundationOne CDx における *NTRK3*)、偽陰性が生じうることに注意が必要である。

(4) RET

*RET*遺伝子は細胞の成長、分化、生存を調節する膜貫通型糖タンパク質受容体をコードするがん原遺伝子で、そのシグナル伝達は神経細胞や腎、内分泌細胞の発生、維

持に重要な役割を果たす。*RET* 遺伝子変異や再構成（融合遺伝子形成）は、多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN2）や甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌の発生に関連することが知られている。子宮体がんにおける *RET* 遺伝子変異頻度は明らかではないが、非常に稀と考えられる。*RET* 融合遺伝子陽性の進行再発固形がんを対象としてセルベルカチニブの有効性を検討した臨床試験において有効性が示され³¹、*RET* 融合遺伝子陽性の全固形がんに対し同治療法が 2024 年 6 月に追加承認された。

参考文献

- 1 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本小児血液/がん学会. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第3版. (金原出版, 2022).
- 2 Imai, K. & Yamamoto, H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* **29**, 673-680 (2008). <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm228>
- 3 Akagi, K. *et al.* Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* **112**, 1105-1113 (2021). <https://doi.org/10.1111/cas.14798>
- 4 O'Malley, D. M. *et al.* Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* **40**, 752-761 (2022). <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01874>
- 5 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版, <<https://jsgo.or.jp/guideline/taiganguide2023.html>> (2023).
- 6 Westin, S. N. *et al.* Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* **42**, 283-299 (2024). <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02132>
- 7 Eskander, R. N. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03566-1>
- 8 Makker, V. *et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* **386**, 437-448 (2022). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>
- 9 Sha, D. *et al.* Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker in Solid

- Tumors. *Cancer Discov* **10**, 1808-1825 (2020). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0522>
- 10 Chalmers, Z. R. *et al.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* **9**, 34 (2017).
<https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2>
 - 11 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* **110**, 1480-1490 (2019). <https://doi.org/10.1111/cas.13969>
 - 12 Yoshino, T. *et al.* Genomic immunotherapy (IO) biomarkers detected on comprehensive genomic profiling (CGP) of tissue and circulating tumor DNA (ctDNA). *Journal of Clinical Oncology* **39**, 2541-2541 (2021).
https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2541
 - 13 Marabelle, A. *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* **21**, 1353-1365 (2020). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9)
 - 14 Vanderwalde, A., Spetzler, D., Xiao, N., Gatalica, Z. & Marshall, J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* **7**, 746-756 (2018). <https://doi.org/10.1002/cam4.1372>
 - 15 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～子宮体癌～. (2024).
 - 16 Asami, Y. *et al.* Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer. *Br J Cancer* **128**, 1582-1591 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02203-3>
 - 17 Najjar, M. K., Manore, S. G., Regua, A. T. & Lo, H. W. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel)* **13** (2022). <https://doi.org/10.3390/genes13112065>
 - 18 Yan, M. *et al.* HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* **34**, 157-164 (2015).
<https://doi.org/10.1007/s10555-015-9552-6>
 - 19 Cortes-Salgado, A. *et al.* HER2 expression in a molecularly defined cohort of endometrial cancer patients: The SPECTRUM study. *Gynecol Oncol* **194**, 33-40 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2025.02.005>
 - 20 Meric-Bernstam, F. *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the

- DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* **42**, 47-58 (2024).
<https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>
- 21 Yagisawa, M. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol* **42**, 3817-3825 (2024). <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02626>
 - 22 Cancer Genome Atlas Research, N. *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **497**, 67-73 (2013).
<https://doi.org/10.1038/nature12113>
 - 23 Xi, Q. *et al.* Genomic Landscape of Endometrial, Ovarian, and Cervical Cancers in Japan from the Database in the Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics. *Cancers (Basel)* **16** (2023).
<https://doi.org/10.3390/cancers16010136>
 - 24 Nishikawa, T. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial. *J Clin Oncol* **41**, 2789-2799 (2023).
<https://doi.org/10.1200/JCO.22.02558>
 - 25 Yagishita, S. *et al.* Co-Clinical Study of [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS8201a) in Patient-Derived Xenograft Models of Uterine Carcinosarcoma and Its Association with Clinical Efficacy. *Clin Cancer Res* **29**, 2239-2249 (2023). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3861>
 - 26 Moreno-Bueno, G., Sanchez-Estevez, C., Palacios, J., Hardisson, D. & Shiozawa, T. Low frequency of BRAF mutations in endometrial and in cervical carcinomas. *Clin Cancer Res* **12**, 3865; author reply 3865-3866 (2006).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0284>
 - 27 Metcalf, A. M. & Spurdle, A. B. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review. *Fam Cancer* **13**, 1-12 (2014).
<https://doi.org/10.1007/s10689-013-9671-6>
 - 28 Salama, A. K. S. *et al.* Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* **38**, 3895-3904 (2020). <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00762>
 - 29 Subbiah, V. *et al.* Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* **29**, 1103-1112 (2023).
<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>
 - 30 Westphalen, C. B. *et al.* Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* **5**, 69 (2021).

<https://doi.org:10.1038/s41698-021-00206-y>

- 31 Subbiah, V. *et al.* Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol***23**, 1261-1273 (2022). [https://doi.org:10.1016/S1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org:10.1016/S1470-2045(22)00541-1)

第3章:がん遺伝子パネル検査と遺伝学的検査

1. 保険診療下のがん遺伝子パネル検査

包括的がんゲノムプロファイリング検査（Comprehensive Genome Profiling : CGP 検査）は、がん患者の腫瘍に存在する遺伝子バリエーションを包括的に解析し、個々の患者に最適な治療法の選択や新たな治療法の開発に寄与する重要な検査である。日本では、CGP 検査として、2019 年 6 月から「OncoGuide™ NCC オンコパネル システム」と「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」が保険適用となり、2021 年 8 月には「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が、2023 年 7 月には「Guardant360® CDx がん遺伝子パネル」が、2023 年 8 月には「GenMineTop がんゲノムプロファイリングシステム」が追加された（2025 年 3 月時点でいずれの検査も、がんゲノムプロファイリング検査 44,000 点、加えてがんゲノムプロファイリング評価提供料 12,000 点）^{1,2}。これらの検査は標準治療がない、または標準治療が終了した（終了見込みを含む）固形がん患者を主な対象としているが、検査結果により実際の薬剤選択につながるのは全体の 10%前後であり³⁻⁶、検査結果を有効活用するための課題も多く残っているのが現状である。また、検査を実施する上ではがんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針⁷に従い、CGP 検査に基づく診療体制が整った医療機関で実施することが求められている。また、提出検体のうち FFPE ブロック作製における固定条件は検査全体に最も大きな影響を与える。FFPE ブロック作製においては、「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程（日本病理学会作成）」⁸や「がんゲノム検査全般に関する指針（日本病理学会・日本臨床検査医学会）」⁹などのガイドラインで推奨されている条件に従い提出することに留意が必要である。

本稿では、主要な CGP 検査である OncoGuide™ NCC オンコパネル システム、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル / FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル、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について、検査概要や検査精度、必要なサンプル量や検査日数、TMB や MSI の検出、二次的所見検出の観点から解説する。

(1) OncoGuide™ NCC オンコパネル システム

国立がん研究センターとシスメックス社が共同開発した国内初の保険適用がん遺伝子パネル検査であり、がん組織検体と血液検体を用いてがん関連 124 遺伝子に関するプロファイルを取得し、データベースと照合して臨床情報と合わせて提供している。体細胞バリエーションおよび生殖細胞系列バリエーションの区別が可能であり、体細胞については SNV / small InDel、コピー数異常、遺伝子内再構成を検出するだけでなく、13

の融合遺伝子の遺伝子間再構成についても検出する。また、フチバチニブの胆道癌患者へのコンパニオン診断法として 2023 年 8 月に *FGFR2* 融合遺伝子検査として保険承認された。生殖細胞系列バリエーションについてもがん関連 124 遺伝子のシーケンシングレポートが報告される。

OncoGuide™ NCC オンコパネル システムは、腫瘍組織に加えて、同一患者の非腫瘍細胞（全血）の DNA を同時に解析するマッチドペア検査を実施する。マッチドペア検査により、腫瘍細胞と非腫瘍細胞の結果を比較することで、高精度に合計バリエーション出現率（体細胞バリエーション数）を提供することが可能であり、腫瘍細胞でのみ検出される体細胞バリエーションと非腫瘍細胞および腫瘍細胞で検出される生殖細胞系列バリエーションを区別することが可能である。必要サンプルとその量については組織検体（腫瘍細胞含有率 20%以上が推奨）と血液 3 mL であり、検体提出から結果返却までの時間（Turn-around time: TAT）は約 15～25 日である。TMB については、OncoGuide™ NCC オンコパネル システムで得られる体細胞バリエーション数と全エクソンシーケンス解析で得られる TMB 値の相関において、R2 値 0.95 以上の相関があることが確認されている。また、MSI スコアの算出は、同一症例の腫瘍組織及び非腫瘍細胞に由来する DNA を対象に、次世代シーケンサー（NGS）で測定して得られた DNA 配列データをリファレンス配列にマッピングした後、腫瘍組織由来 DNA と非腫瘍細胞由来 DNA の間で見られるホモポリマーまたはマイクロサテライトの観測個数（リード数）を集計し、それら分布の有意差検定により行われる。多癌腫の臨床検体の評価において既承認比較対照法との一致率は 98%とされている。腫瘍由来のバリエーションと生殖細胞系列のバリエーションは区別されるため、非腫瘍細胞（全血）由来ゲノム DNA の解析結果から 124 遺伝子について生殖細胞系列バリエーション（二次的所見）の情報が得られる。そのため、生殖細胞系列バリエーションの偶発的所見・二次的所見が見出される可能性等について、事前に患者あるいは代諾者に説明し、適切に文書で同意を取得しておく必要がある。また、がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト¹⁰において開示推奨度 AAA および AA の遺伝子として掲載されている 20 個の遺伝子についてはサマリーレポートにて生殖細胞系列バリエーションの情報が掲載される。20 種類を表にして示すのはどうか？

(2) FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

FoundationOne® CDx は、米国の Foundation Medicine 社が開発した固形がん患者の細胞診検体を含む腫瘍組織検体から抽出したゲノム DNA の遺伝子バリエーション情報を解析するプログラムであり、309 のがん関連遺伝子における塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常を検出、36 のがん関連遺伝子の遺伝子再構成を検出、計 324 遺伝子のバリエーションなどを包括的に検出する。がん種横断的なコンパニオン診断機能として、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）、高腫瘍遺伝子変異量（Tumor

Mutational Burden-High: TMB-High)、*NTRK1/2/3*融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子が含まれる。また、特定のがん種に対するコンパニオン診断機能として多数の遺伝子異常が承認されているものの、現時点では子宮体癌に特化した遺伝子異常は存在しない。

FoundationOne® CDx では RNA プローブが検体中のターゲット DNA と結合し、RNA-DNA のハイブリッドとして検出されるハイブリッドキャプチャー法を用いたシーケンスにより包括的に塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再構成が一括検出される。必要サンプル量は組織検体（FFPE 切片）であり、10%中性緩衝ホルマリン溶液による 6-72 時間の浸漬固定が推奨されている。HE 染色スライド 1 枚と未染色スライド(厚さ 4~5 μm の切片, 合計体積 1 mm³ 以上)が必要であり、腫瘍細胞割合がマイクロダイセクション後の領域として最低でも 20%以上(最適は 30%以上)が求められる。TAT は約 14 日とされる。FoundationOne® CDx は腫瘍組織のみを対象とした検査であり、得られる結果は体細胞または生殖細胞系列のどちらのバリエーションか判断ができない。そのため、遺伝性腫瘍と関連する遺伝子に病的バリエーションが検出された場合には、生殖細胞系列由来かを確認するための遺伝カウンセリングや遺伝学的検査が選択肢として提示される。

(3) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル

固形がん患者の全血から分離した血漿から抽出した cell free DNA (cfDNA) の遺伝子バリエーション情報を解析するプログラムである。がん関連 324 遺伝子の塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再構成の検出及び blood Tumor Mutational Burden

(bTMB) スコアを算出する。血液検体を用いた非侵襲的検査であり、組織採取が難しい患者や再生検が困難な場合に有用である。がん種横断的なコンパニオン診断機能として *NTRK1/2/3* 融合遺伝子が含まれる。また、特定のがん種に対するコンパニオン診断機能として、前立腺癌を対象とした *BRCA1/2* 遺伝子、非小細胞肺癌を対象とした *EGFR* 遺伝子や *ALK/ROS1* 融合遺伝子などが存在するものの、婦人科がんの特異的なものは含まれていない。

FoundationOne® CDx と同様にハイブリッドキャプチャー法を用いたシーケンスにより包括的に塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再構成が一括検出される。必要サンプルとその量については血液 17 mL (全血 8.5 mL x2)であり、TAT は約 12~15 日となっている。MSI については参考値のみが報告される。二次的所見については FoundationOne® CDx と同様に確定することはできない。

(4) Guardant360® CDx がん遺伝子パネル

ガーダントヘルスジャパン株式会社により開発された、固形がん患者の全血検体から抽出した cfDNA 中のがん関連遺伝子を網羅的に解析する DNA シーケンシング

診断システムである。2022 年 3 月に国内で初めて血液ベースのリキッドバイオプシーパネル検査として MSI-High と遺伝子増幅を含む医療機器プログラムとしての製造販売承認を取得しており、包括的なゲノムプロファイルに基づき 74 のがん関連遺伝子の塩基置換や挿入/欠失を検出するほか、18 遺伝子の増幅、6 融合遺伝子及び MSI-High を検出する。また、がん種横断的コンパニオン診断機能として、ペムブロリズマブ適応判定のための MSI-High が含まれるが、TMB については評価不可である。特定のがん種におけるコンパニオン診断機能としては、非小細胞肺癌を対象とした *KRAS* G12C 病的バリエーション、*ERBB2* (HER2) 遺伝子（活性化型バリエーション）などの他、結腸癌・直腸癌を対象とした *BRAF*V600E 病的バリエーションや *ERBB2* (HER2) 遺伝子（増幅）などがある。

末梢血（全血）から cfDNA を抽出後、多種類の既知配列のオリゴヌクレオチドアダプターを分子バーコードとして両末端に高効率で付与することで、1 分子ごとに固有標識し、シーケン斯拉イブラリーを構築する。ハイブリッドキャプチャーによりシーケン斯拉イブラリーを濃縮後、平均深度約 15,000×でシーケンシングして得られた情報をリファレンスゲノムにマッピングする。バイオインフォマティクスにて、一本鎖ごとに識別された分子バーコード情報を使ってエラーを排除し、体細胞遺伝子異常を生殖細胞系列のバリエーションから切り分けて同定される。分析性能としては 5-15 ng の cfDNA が含まれていた検体で遺伝子異常を検出した割合は 80%とされており 5ng からの少ない cfDNA 量による検査が可能となった。5 ng の cfDNA 検体を使用した際の検出限界は塩基置換については 1.8% Mutant Allele Fraction (MAF)、挿入/欠失については 2.3% MAF、遺伝子増幅は 2.4 コピー、融合遺伝子は 0.7-1.5% MAF とされる。必要サンプルとその量は血液 20mL（全血 10mL x2）、TAT は約 14 日とされている。TMB スコアは算出されないが MSI については判定される。二次的所見については FoundationOne® Liquid CDx と同様に確定することはできない。

(5) GenMineTop がんゲノムプロファイリングシステム

東京大学、国立がん研究センター研究所及びコニカミノルタ株式会社が共同研究開発したがんゲノムプロファイリング検査である。腫瘍組織由来の塩基配列と非腫瘍細胞由来の塩基配列とのペア解析を行うことで、DNA パネルでは、がん関連 737 遺伝子の塩基置換、挿入/欠失及びコピー数異常を検出する。また、GenMineTOP では RNA 解析も行うことが特徴的であり、RNA パネルでは、がん関連の 455 遺伝子について融合遺伝子を解析する。mRNA が生成される際に一部のエクソンが読み飛ばされる RNA スプライシングの一つであるエクソンスキッピングについても *BRAF*、*CTNNB1*、*EGFR*、*ERBB2*、*MET*を対象に検出する。参考情報（Supplementary Information）として、アレル別の染色体コピー数解析グラフや 27 の代表的な遺伝子の発現量（TPM：Transcripts Per Million）のデータも入手することができる。

GenMineTOP では腫瘍組織由来の塩基配列と非腫瘍細胞由来の塩基配列とのペア解析を行うため、必要サンプルとその量について、組織検体（FFPE 切片）では HE 染色スライド 1 枚と未染色スライド（厚さ 10 μm の切片、切片表面積 16 mm^2 以上）が必要であり、腫瘍細胞割合が 20%以上であることが求められる。血液検体は 2 ml が必要となる。TAT は約 15~25 日である。TMB スコアは算出されるが MSI については判定されない。なお、TMB スコアが 8 以上の場合には、遺伝子変異シグネチャーグラフがレポートに記載されており、dMMR（MSI-High）に関連した Mutational Signature（Signature 6：SBS6 として CG>TG への変化が特徴的である）が確認される場合がある。GenMineTop では、生殖細胞系列に由来するとされたバリエーションが、遺伝性腫瘍の原因遺伝子として臨床的意義が明らかな場合（もしくは VUS と評価される場合）は、二次的所見として報告される。当初は 40 遺伝子のみを生殖細胞系列病的バリエーションの報告対象としていたが、2024 年 10 月の改訂により対象が 59 遺伝子に拡充され、小杉班のがん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト¹⁰において推奨されている 57 遺伝子（非腫瘍関連の 4 遺伝子を含む）すべてが対象に含まれる（Supplementary Report の情報を含む）。

GenMineTOP では例えば Lynch 症候群による子宮体癌の場合、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション情報、TMB 情報に加え、対側アレルの Loss of Heterozygosity の有無の推定、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* の mRNA 発現レベル、遺伝子変異シグネチャー情報（TMB が 8 以上の場合）が追加で参照できることになる。なお、マッチドペア検査においても、がん遺伝子パネル検査では大きな染色体の欠失等は検出できない場合が多いため、本検査の結果のみをもって、遺伝性腫瘍症候群を完全に否定できるわけではないことには注意が必要である。

2. 子宮体癌分子サブタイプ分類におけるがん遺伝子パネル検査の意義

がん遺伝子パネル検査である CGP 検査では、*POLE* のエクソヌクレアーゼドメインの 11 病的バリエーション、MSI、*TP53* の病的バリエーションの有無から分子サブタイプを特定するための情報が同時に得られる極めて有用な検査であるといえる。さらに、TMB (ultramutated を含む) やその他の actionable 変異の情報、あるいはミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーションに関する情報から dMMR 型の診断が可能な場合があることに加え、マッチドペア検査では Lynch 症候群の診断に至る場合があることもメリットである。一方で、保険診療下で行う CGP 検査は、実施のタイミングが標準治療終了（見込みを含む）以降に限定されているために、子宮体癌の大半の症例では診断時に実施できない点が課題として挙げられる。Asami らは、C-CAT に登録された 764 例の子宮体癌患者に関して分子サブタイプ分類を行った結果、再発例に限定されているため、*POLE*mut 型と p53mut 型の頻度がそれぞれ 2.1%、51.2% で、初回治療例の頻度である 13.6%、21.1% と有意に分布が異なるものの、約 50% の症例では免疫チェックポイント阻害薬を含む分子標的薬の対象となりうる遺伝子異常を認めたことを報告している¹¹。

現在、子宮体癌の分子サブタイプ分類の診断用に簡易的な小型 NGS パネル検査の開発も進んでいる。これらの検査では、分子サブタイプ分類の診断に必要な情報に加え、子宮体癌で頻度の高い actionable 変異を同時に検出できるものもあり、診断時点でより有用な情報を提供できるように工夫されている。一方で、dMMR 型の判定方法に関しては、小型 NGS パネル検査では、CGP 検査などの大型 NGS パネル検査と同様に数千のマイクロサテライト領域の解析結果から MSI-high を判定することが困難なことがある。そのため、解析するマイクロサテライト領域を PCR 法を用いた MSI 検査の 5 領域より多くの領域とすることで診断精度を向上させる方法¹² や、MMR 関連遺伝子の病的バリエーションに加え *MLH1* のプロモーター領域の過剰メチル化についてバイサルファイト法を用いて検出する方法など¹³、各小型 NGS パネル検査で違いがある。これらの検査を使用する場合は、既承認の MSI 検査や MMR-IHC 検査との診断一致率が担保された検査方法を用いて診断することが推奨される。

CGP 検査の子宮体癌診断時点での保険適用や簡易的な小型 NGS パネル検査の開発を含め、がん遺伝子パネル検査が子宮体癌における分子サブタイプ分類の診断補助に活用できるようになることを期待したい。

3. 遺伝学的検査

がんと診断された患者の一部には、がん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを保持する遺伝性腫瘍症候群が含まれる。がんを契機に遺伝性腫瘍症候群と診断された場合、がん治療薬の選択肢の指標となるほか、二次がん予防としてリスクに応じたサーベイランスにつなげることができる。また、がんを未発症の場合でも遺伝性腫瘍症候群である可能性もあり、血縁者のがん発症を契機に家系員が遺伝学的検査を受けることで診断が可能となり、適切なサーベイランス、予防医療に結びつけることができる。

遺伝性腫瘍症候群の診断には遺伝学的検査が用いられる。遺伝学的検査には、特定の遺伝性腫瘍症候群に対する遺伝学的検査（syndrome-specific genetic testing: **SSGT**）と、多遺伝子パネル検査（multigene panel testing: **MGPT**）とがある。

SSGT は表現型をもとに推定した遺伝子のみを調べる検査であり、MGPT は多数の遺伝子を同時に解析する遺伝学的検査である。MGPT は一度に複数のがん易罹患性遺伝子を解析できるため、SSGT と比較して病的バリエーションの検出率が向上し、遺伝性腫瘍症候群と診断される可能性が上がるとされる。MGPT の適切な活用のために、「遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査（MGPT）の手引き 2025 年版」¹⁴ が発刊されており、詳細についてはそちらを参照されたい。

子宮体癌の生涯発症リスクが高い代表的な遺伝性腫瘍症候群（およびその原因遺伝子）として、Lynch 症候群（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*EPCAM*）、Cowden 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群（*PTEN*）、Peutz-Jeghers 症候群（*STK11*）が知られている。他にも、ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス（*POLE*、*POLD1*）、*MUTYH* 関連ポリポーシス、*NTHL1* 腫瘍症候群（*NTHL1* 関連ポリポーシス）が挙げられる^{14,15}。

子宮体癌患者に対する MGPT の実施報告によると、Lynch 症候群は 3-9.4%、Lynch 症候群以外の遺伝性腫瘍症候群は 5.8-7.1%であったと報告されており、子宮体癌のうち 10-15%が何らかの遺伝性腫瘍症候群と診断される可能性がある^{16,17}。その中で、Lynch 症候群が最も頻度が高い。

Lynch 症候群が疑われる場合、SSGT として MMR 遺伝子などの遺伝学的検査が実施される。Lynch 症候群は、臨床病理学的所見に基づく基準である改訂 Bethesda ガイドライン、Amsterdam 基準 II(1999)を用いてスクリーニングされ、遺伝学的検査によって診断が確定するが、Lynch 症候群であっても基準を満たさない場合も多い¹⁸。

近年、MSI 検査や MMR-IHC 検査ががん治療薬のコンパニオン診断として用いられることが増えており、その結果として MSI-High または MMR タンパク質の消失が確認され、Lynch 症候群が疑われるケースが増加している。MMR タンパク質の消失パターンにより原因遺伝子を推定し、それに基づいて遺伝学的検査を絞り込んで選択することも可能である。また近年では CGP 検査により、PGPV（presumed germline pathogenic variant）や GPV（germline pathogenic variant）として遺伝性腫瘍症候群が疑われるケースも増えている（CGP 検査の項参照）。

参考文献

- 1 Kohno, T. *et al.* C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discovery* **12**, 2509-2515 (2022).
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-22-0417>
- 2 Horie, S. *et al.* Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases. *Cancer Discovery* **14**, 786-803 (2024). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-23-0902>
- 3 がんゲノム情報管理センター (C-CAT) . C-CAT 登録状況, <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/> (2023).
- 4 第4回がんゲノム医療中核拠点病院等の指定に関する検討会. がんゲノム医療中核拠点病院等の指定について「がん遺伝子パネル検査後の治療到達状況等(参考)」, <<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001073345.pdf>> (2023 (令和5年2月13日)).
- 5 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* **110**, 1480-1490 (2019). <https://doi.org/10.1111/cas.13969>
- 6 Kohno, T. *et al.* C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discov* **12**, 2509-2515 (2022). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0417>
- 7 厚生労働省健康局 (令和6年2月27日一部改正) . 局長通知「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」, <<https://www.mhlw.go.jp/content/001216103.pdf>> (2024).
- 8 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. (2018).
- 9 日本病理学会・日本臨床検査医学会. がんゲノム検査全般に関する指針 第1.0版, <https://www.pathology.or.jp/news/genomu_shishin_saishu.pdf> (2022).
- 10 がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議二次的所見ワーキンググループ (SFWG) . がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003), <https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.pdf> (2023).
- 11 Asami, Y. *et al.* Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer. *Br J Cancer* **128**, 1582-1591 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02203-3>
- 12 Jamieson, A. *et al.* Harmonized molecular classification; assessment of a single-

- test ProMisE NGS tool. *Gynecol Oncol***175**, 45-52 (2023).
<https://doi.org:10.1016/j.ygyno.2023.05.073>
- 13 Kim, S. R. *et al.* Molecular Classification of Endometrial Cancers Using an Integrative DNA Sequencing Panel. *J Surg Oncol* (2024).
<https://doi.org:10.1002/jso.27973>
 - 14 日本遺伝性腫瘍学会. 遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査 (MGPT) の手引き 2025 年版. (金原出版, 2025).
 - 15 Tung, N. *et al.* Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol***42**, 2599-2615 (2024).
<https://doi.org:10.1200/JCO.24.00662>
 - 16 Karpel, H. C., Chern, J. Y., Smith, J. M., Smith, A. J. & Pothuri, B. Utility of germline multi-gene panel testing in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol***165**, 546-551 (2022). <https://doi.org:10.1016/j.ygyno.2022.04.003>
 - 17 Levine, M. D. *et al.* Up-Front Multigene Panel Testing for Cancer Susceptibility in Patients With Newly Diagnosed Endometrial Cancer: A Multicenter Prospective Study. *JCO Precis Oncol***5**, 1588-1602 (2021).
<https://doi.org:10.1200/PO.21.00249>
 - 18 大腸癌研究会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版. (金原出版, 2024).

第4章:遺伝子関連検査/がんゲノム検査等の品質・精度確保

遺伝子関連検査を適切に実施するためには、検査対象となる検体の取扱いや検査室の作業過程における各プロセス、使用機器、検査試薬などを管理し、検査精度を高い水準で確保することが重要である。そのためには、検査前プロセス、検査プロセス、検査後プロセスのそれぞれにおいて精度管理を行う必要がある。

1. 検査に使用する検体

検査に用いられる試料として、組織検体と血液検体が用いられる。いずれも検体の採取・保管、自施設で検査を行わない場合は搬送を含む精度管理が必要となる。

(1)組織検体

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織検体は、免疫組織化学 (IHC) 検査や *in situ* ハイブリダイゼーション (ISH) 検査に加え、近年、様々な体細胞遺伝子検査/がんゲノム検査で一般的に用いられている材料である。一方、新鮮凍結組織検体は、検体の核酸品質は FFPE 組織検体に比べて高いものの、NGS 検査を含む体細胞遺伝子検査で重要となる腫瘍細胞含有割合の確認のための作業や、核酸抽出までの過程において核酸品質劣化防止のためのプロセス管理が煩雑となることから、日常診療での使用は限定的である。細胞診検体を利用する場合は、セルブロックとして FFPE 組織検体に準じて使用するのが一般的である。

組織検体は手術検体と生検検体の2つに大別されるが、婦人科領域におけるバイオマーカー検査では、多くは手術検体の使用が想定される。体細胞遺伝子検査においては、使用する検体の量と質が重要となるが、検体量（組織量/腫瘍量および腫瘍細胞含有割合）の点では手術検体、品質の点では生検検体のほうが適している。各検査法において要求される検体量や品質が異なるため、各検査法の仕様や特性、要求事項を把握しておくことは不可欠である。組織検体の取扱いは、日本病理学会発出の「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」（以下、ゲノム診療用規程）^{1,2} に準拠して行うことが推奨される。これを適切に実施するためには関係診療科と病理部門の連携が重要である。

(a) 検査前工程における留意点

手術における検体摘出までの時間や摘出後ホルマリン固定までの時間、固定液の種類や固定時間は組織検体の品質の確保につながる。以下に婦人科検体の取扱いにあたって留意すべき点を挙げる。

- ・生検検体や内膜搔爬検体はただちにホルマリン固定を行う。
- ・手術検体摘出後は速やかなホルマリン固定が望まれるが、すぐに固定できない場合

は速やかに冷蔵庫など 4°C で保管し、摘出後 1 時間以内、遅くとも 3 時間以内にホルマリン固定を行う。この際、必要に応じて入割し、ホルマリンの浸透をよくする。入割の際、その後の病理診断を考慮し、子宮体癌・頸癌は必ず切開して内腔を露出させ、嚢胞性の卵巣腫瘍の場合は嚢胞を切開する。

- ・固定液は 10% 中性緩衝ホルマリンの使用が推奨され、検体の容積の少なくとも 10 倍の量を用いる。
- ・固定時間は 6 時間～48 時間が望ましい。

(b) 検査工程における留意点

体細胞遺伝子検査やがんゲノム検査を適切に実施するためには、病理医が H E 染色標本を鏡検してパラフィンブロック中に含まれる組織量や細胞量、腫瘍細胞含有割合（全有核細胞数に占める腫瘍細胞数の割合）を評価し、検査に適した検体であるか否かの判断をする必要がある。手術検体でパラフィンブロックが複数ある場合は、最も検査に適したものを選択する。とくに複数の遺伝子変化を同時に検出する NGS 検査では、単一遺伝子に比べ、遺伝子変異等の検出感度が劣ることが多く、腫瘍細胞含有割合が高いパラフィンブロックを選択する必要がある。腫瘍細胞含有割合が低い場合（検体全体に占める非腫瘍細胞の割合が高い場合）には、腫瘍領域をマーキングし、マクロダイセクション（非腫瘍領域のトリミング）を行うことで腫瘍細胞含有割合を高くする必要がある。生検検体ではマクロダイセクションが難しい場合があり、検体すべての使用によって偽陰性となるリスクを考慮して適否を判断する必要がある。これら組織検体の選択にかかわる一連の過程は原則として病理医が担う。NGS 検査を用いたゲノム検査において必要となる腫瘍細胞含有割合は検査法ごとに異なるが、一般的な NGS 検査の検出感度を踏まえると、遺伝子変異（single nucleotide variation [SNV] や short insertion/deletion [In/Del] など）を検出するためには最低でも 20% 程度、病理医による判定のばらつきを考慮すると 30% 以上が推奨される。コピー数増幅や MSI や TMB のようなマクロゲノムマーカーの検出を行う場合は腫瘍細胞含有割合がそれ以上（40～50% 以上）であるパラフィンブロックの使用が望まれる。

(2) 血液検体

血漿中の遊離 DNA（cell free DNA: cfDNA）を用いる検査（いわゆるリキッドバイオプシー検査）では、検査法ごとに推奨されている専用採血管を使用し、採血後は指定の作業手順書に従い出検することが望ましい。リキッドバイオプシー専用採血管には cfDNA の分解を防ぐための安定化試薬が含まれており、通常 1 週間以上の保管、室温での輸送も可能である。生殖細胞系列遺伝子検査（遺伝学的検査）では、一般的な EDTA 採血管（2Na もしくは 2K）が用いられるが、検査機関から指定がある場合はそれを用いることが望ましい。

2. 検査の実施体制

(1) 使用する検査法

国内で用いられるバイオマーカー検査法は、医薬品医療機器等法に基づき薬事承認された体外診断用医薬品や医療機器（プログラム医療機器を含む）を用いた薬事承認検査法（以下 IVD 法）と、研究用（research use only; RUO）試薬・機器・ソフトウェアを（一部もしくはすべて）用いた薬事未承認検査法（以下非 IVD 法）に大別される。婦人科腫瘍関連のバイオマーカー検査においては、薬事承認検査法が第一選択となる。

(a) 分子サブタイプ分類に係るバイオマーカー検査

dMMR 型の判定のための検査では、CDx 承認 IVD 法の使用が可能となるが、*POLE*mut 型と *p53*mut 型の判定のための検査については、現時点で IVD 法がないことから、非 IVD 法の使用となる。これらサブタイプ判定の検査法として、サンガー法、PCR 法、NGS 法などが挙げられるが、いずれの場合も分析的妥当性が担保された検査法を用いることが不可欠である。*p53*mut 型の判定には、体細胞遺伝子検査による遺伝子変異検出の代替法として *p53*-IHC 検査の使用が推奨されているが、この場合も非 IVD 法を使用することになる。しかしながら、*p53*-IHC 検査については、分析的妥当性が担保された米国でクラス I IVD 承認品の利用が国内でも可能となっており、この使用が望ましい。なお *p53*-IHC 検査については、医科診療報酬点数表 第 13 部 病理診断「N 0 0 2 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製 8 その他（1 臓器につき）」での算定により、多くの医療機関において院内実施が可能となっている。一方、*POLE*や *TP53*遺伝子変異検査については現時点では保険適用外となるが、関係学会から 2026 年の診療報酬改定へ向け保険適用に関する要望があげられている。なお *POLE*遺伝子変異検査については 2025 年 7 月から検査機関への外注可能となる予定である。

(b) 治療薬の適応判定に係るバイオマーカー検査

婦人科腫瘍では、複数の効果予測検査が実施されているが、すべて CDx 承認された IVD 検査法での実施が必須となる。

(2) 検査の質の保証

検査を実施する医療機関や検査機関（ブランチラボや衛生検査所など）において、正しい検査結果を返却するための検査の精度管理は重要となる。この精度管理には、患者から検体を採取した時点から、その後の検体の取扱いも含まれ、医療機関が自ら

実施する検体検査に加え、検査機関に業務委託される検体検査においても重要となる。

2018 年 12 月 1 日に医療法等の一部を改正する法律の一部の規程が施行され、医療機関や衛生検査所等における遺伝子関連・染色体検査の精度の確保が医療法の枠組みに組み入れられた。これに伴い、検体検査の精度管理等に関する検討会の取りまとめに基づいた省令改正が実施された³。医療機関や検査機関等が自ら実施する検体検査の精度の確保のために設けるべきとされた「遺伝子関連検査・染色体検査精度の確保のために設けるべき基準」に関する改正における要点は、以下の通りである。

- ① 遺伝子関連・染色体検査の精度の確保にかかる責任者の配置
- ② 内部精度管理の実施、適切な研修の実施義務
- ③ 外部精度管理調査の受検

その他、検査施設の第三者認定を取得することを当面勧奨することとなっている。第三者認定（認証）としては、ISO15189 以外に、CAP 認定（CAP-LAP）や CLIA 認証が知られており、これらを取得・維持することで検査精度の信頼性を確保されることも推奨される。遺伝子関連・染色体検査の精度の確保の枠組みに組み入れられた上述の医療法改正に先立ち行われた厚生労働科学研究費補助金「臨床検査における品質・精度の確保に関する研究」班では、第三者認定が不要となる遺伝子関連検査として、i) 検査検体が病理検体でないこと、ii) 単一の核酸配列を検査の対象としていること（ただしシーケンシング法を除く）、iii) 測定及び結果報告が一連の薬事承認された試薬、装置で構成されるシステムで実施されること、が挙げられ、これを除く高い技術を用いる検査に関しては、検査施設の第三者認定を義務とすることが提言された⁴。さらにその後の「遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究」班でも、義務化の必要性が強調されていること⁵、さらには CLIA では、こうした検査の第三者認証は必須としていることから、本ガイドンスに含まれる遺伝子関連検査のうち、non-IVD 法（測定及び結果報告において、すべておよびその一部において薬事承認されていない RUO 試薬・機器を使用する検査法）を用いた検査を医療機関もしくは検査機関で実施する場合は、該当する遺伝子関連検査項目に関する第三者認定を取得することが求められる。なお本邦において最も認定施設が多い ISO15189 では、すでに NGS 検査に対応した認定が行われている⁶。

外部精度評価（external quality assessment; EQA）に関して、検査前プロセスでは、現在、国内では日本病理精度保証機構がおこなっている病理 FFPE 検体の核酸品質に関する EQA⁷があるが、NGS を用いた検査工程に関しては国内 EQA 体制が確立されておらず、CAP サーベイなど現状では海外の EQA への参加が必要となる。NGS を用いた解析では、Maekawa らのパイロット研究で施設間格差の報告が見られ⁸、今後国内での遺伝子検査等を対象とした EQA の体制構築が望まれる。

このほか遺伝子関連/ゲノム検査における質保証体制について、アカデミア側（日本

病理学会・日本臨床検査医学会合同) から「がんゲノム検査全般に関する検査指針」⁹が、検査機関側(日本衛生検査所協会)から「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」¹⁰が、その他臨床検査関連団体から「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン解説版」¹¹がそれぞれ発出されており、それらに準拠した体制整備が求められる。

参考文献

- 1 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. (2018).
- 2 Hatanaka, Y. *et al.* The Japanese Society of Pathology Practical Guidelines on the handling of pathological tissue samples for cancer genomic medicine. *Pathology International* **71**, 725-740 (2021). <https://doi.org/10.1111/pin.13170>
- 3 第62回社会保障審議会医療部会. 資料4 検体検査の精度管理等に関する検討会について(省令改正), <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000210421.pdf> (2018).
- 4 矢富裕 *et al.* 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究, 臨床検査における品質・精度の確保に関する研究(H29-医療-指定-007):総括報告書, <<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/26805>> (2018).
- 5 宮地勇人 *et al.* 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究, 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究(22IA1007), <<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/164772>> (2023).
- 6 公益財団法人日本適合性認定協会. 「認定の基準」についての指針—臨床検査室—JAB RM300:2023 <<https://www.jab.or.jp/files/items/common/File/RM3002023V10.pdf>> (2023).
- 7 日本病理精度保証機構. <<https://www.jpqas.jp/>> (2014).
- 8 Maekawa, M. *et al.* Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders. *Scientific Reports* **12** (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05589-x>
- 9 日本病理学会・日本臨床検査医学会. がんゲノム検査全般に関する指針 第1.0版, <https://www.pathology.or.jp/news/genomu_shishin_saishu.pdf> (2022).
- 10 一般社団法人日本衛生検査所協会遺伝子関連検査受託倫理審査委員会. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解 令和3年4月改訂. (2021).
- 11 日本臨床検査標準協議会・遺伝子関連検査標準化専門委員会. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン解説版. (学術広告社, 2016).