



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

當全民健康覆蓋體系遇到次世代定序檢測之給付挑戰 —日本的經驗

黃莉茵¹

前言

近年來，癌症治療根據個別腫瘤的基因體學特性，有朝個人化發展的趨勢；因此，若單憑病理形態學診斷，對許多癌症治療決策，可能已嫌不足^[1]。歐洲與美國已開始推行精準醫學(precision medicine)的政府贊助計畫，例如英國的 100,000 基因體計畫 (100,000 Genomes Project)^[2]、法國的基因體醫學 2025 (Genomic Medicine 2025)^[3]，以及美國的精準醫學倡議(Precision Medicine Initiative)^[4]。在各類癌症當中，肺癌是最早將精準醫學引入臨床實務的癌症，而且多項癌症相關跨國指引(例如 IASLC/CAP/AMP、ESMO、NCCN 和 ASCO)都建議實施分子檢測^[5]。

在亞洲國家中，韓國、及日本已以部分負擔(Copayment)方式，將特定的次世代定序(next generation sequencing, NGS) 技術納入健康保險給付體系中。其中，以日本為例，多項運用次世代定序(NGS) 技術的基因套組檢測，於 2019 年獲得日本厚生勞動省(Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, MHLW)上市核准，並且已引進臨床實務中^[5]，因此 2019 年可視為日本癌症基因體醫學元年。截至 2020 年 4 月止，日本已核准的基因套組檢測包括 Oncomine Dx Target 檢測(Oncomine DxTT)、FoundationOne CDx，以及 NCC OncoPanel。因此，日本癌症醫學相關學會 JCO、JSCO 和 JCA 成立的聯合委員會，共同發布「包含 NGS v2.0 等，基因套組檢測之臨床指引」^[6,7]。本篇文章，主要參考 Hiromichi Ebi 等人^[8]及 Yasushi Yatabe 等人^[5]，分別於 2019 及 2020 所發表的文章，摘要日本醫療照護政策中現行的給付方案，以及 NGS 檢測對於檢體的要求，以期藉由日本的經驗，或可供我國相關政策規劃借鏡。

日本健康照護制度

根據日本法律所建構的日本健康照護制度，要求所有日本公民和領有居留證的外國國民，都必須加入健康保險^[9]，此為日本回應世界衛生組織(WHO)之全民健康覆蓋

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組



(Universal Health Coverage, UHC)體現之一。日本健康保險系統主要分為兩種類型：即雇員健康保險(Employees' Health Insurance)和國民健康保險(National Health Insurance)^[8]。僱員健康保險涵蓋範圍為公務員和公司雇員，國民健康保險則涵蓋自雇者和失業者^[8]。日本健康保險政策協助支付 70%至 90%醫療費用，剩餘部份則由被保險人支付，此種方式稱為部分負擔；另搭配訂有高額醫療費制度(High-Cost Medical Expense Benefit)，根據病人的家庭收入，決定當月最高自付金額(Maximum Out-of-Pocket Payment)^[8]。

日本全民醫療覆蓋制度給付之所有藥品與醫療器材，皆由日本厚生勞動省(MHLW)訂定公定價格，且健保不會支付仿單標示外治療的相關醫療費用^[8]。因此，除臨床試驗外，當醫藥品醫療機器綜合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)和厚生勞動省尚未許可醫藥產品上市前，病人必須自費支付所有費用^[8]。

為了支持新醫療科技的發展，日本厚生勞動省訂定相關措施，如先進醫療制度(The Advanced Medical Care System)及病人申請治療制度(Patient-Requested Therapy System)，其中病人申請治療制度，即所謂的恩慈療法專案(Compassionate Use Program)，上述兩者皆涵蓋非臨床試驗病人使用其他非核准療法的機制。若要以病人申請治療制度開始進行藥品仿單標示外之治療，必須通過多項和類似於臨床試驗標準的評估，非核准治療的費用將由病人完全負擔^[5]。此外，厚生勞動省建有先驅審查指定制度(SAKIGAKE program)，專為病人數有限或罕見疾病所建立，針對非核准藥品和醫療器材之快速授權進行加速審查；以及有條件早期核准(Conditional Early Approval)制度^[8]。

日本基因體試驗研究的發展

因上述政策的支持，日本的基因體檢測開始在學術界推行^[8]，大約從 2010 年起，日本開始發展及運用僅供學術研究用之次世代定序(NGS)，進行泛癌症基因體篩檢(Pan-Cancer Genome Screening)^[10]。為推廣基因體臨床試驗，日本於 2013 年 2 月創立全國性肺癌基因體篩檢聯盟(即 LC-SCRUM-Japan)，最初的目標乃是招募具有 ROS1 與 RET 融合基因的病人，此類病人最早於日本發現^[11]；2014 年 2 月，啟動針對胃癌的多中心篩檢計畫 GI-SCREEN-Japan，此計畫以多重聚合酶連鎖反應(multiplex PCR)和 Luminex (xMAP)篩檢轉移性大腸直腸癌病人的 BRAF、NRAS 和 PIK3CA 變異



[12] ; 2015 年 2 月，前述兩個組織整合為 SCRUM-Japan，並採用 Oncomine 綜合檢驗組(Oncomine Comprehensive assays)作為篩檢平台^[13]。隨著血漿基因體篩選技術的出現，SCRUM-Japan 逐步開始使用 Guardant 360 的血漿次世代定序。近年來，SCRUM-Japan 將其網絡拓展至包含台灣等的亞洲地區，使國際臨床試驗在日本執行成為可能^[8]。這些篩檢及相關臨床試驗主要以研究為主，其贊助可為政府機構透過補助機制「日本醫療研究開發機構(Japan Agency for Medical Research and Development)」或「國立癌症研究中心癌症研究開發基金(National Cancer Center Research and Development Fund)」；或者製藥公司，因此，病人不須再支付此類研究的篩檢費用^[8]。

自 2013 年 2 月至 2018 年 12 月期間，LC-SCRUM-Japan 和 GI-SCREEN-Japan 分別納入 6,860 名和 6,391 名病人，進行了 28 項傘型(umbrella trials)和 20 項籃型(basket trials)基因體研究^[14]。

日本精準醫療的演進

在日本內閣總理大臣的指示下，日本健康醫療戰略推進總部(Japanese Headquarters for Healthcare Policy)，於 2015 年開始就國家精準醫學計畫進行討論^[8]。2017 年，厚生勞動省召集一項推廣癌症基因體醫學圓桌聯盟，該聯盟要求應發展出一套等同於歐洲和美國模式，簡單而靈巧的國家癌症基因體醫學制度^[8]。此外，該聯盟結論指出，為推動癌症基因體醫學，建構一套國家癌症研究架構和相對應的生態系統(Ecosystem)是必要的，同時建議癌症基因體醫學應有全民醫療覆蓋制度的配合^[8]。隨後，日本政府指定其國內 11 所符合條件之醫院做為癌症基因體醫學核心醫院(Core Hospital)，並指定 156 間醫療院所作為聯絡醫院(Liaison Hospital)，由其中選定之 34 間院所為軸心醫院(Hub Hospital)^[5,8]，此軸心醫院的主要資格，乃需具有與核心醫院相似的籌措資源和醫療設備之能力，如核心醫院具有之分子腫瘤團隊(Molecular Tumor Board, MTB)及進行臨床試驗的基本能力^[5,8]。此外，更賦予核心醫院培訓從事轉譯研究之研究人員和臨床協調員的重要職責，另一方面，各聯絡醫院於定序、報告和分子腫瘤團隊方面，則依賴核心醫院與軸心醫院完成^[5,8]。

日本癌症基因體檢測系統上市及給付

至 2020 年 4 月止，日本醫藥品醫療機器綜合機構(PMDA)共核可三項癌症基因



體檢測系統上市：Oncomine DxTT、FoundationOne CDx，以及 OncoGuide NCC Oncopanel System^[5,8]。

Oncomine DxTT 係作為一般基因檢測的延伸技術取得核准；因此，這項檢測可用於挑選病人以接受肺癌的分子標靶藥物治療^[5,8]。Oncomine DxTT 在分類上屬於應用擴增子 (amplicon) 法的熱點 (hot spot) 套組檢測，其中以 EGFR、ALK、ROS1 和 BRAF 作為配套診斷技術，取得核准^[5,8]。雖然這項檢測有能力偵測 KRAS、NRAS、MET exon 14 skipping、FGFR、KIT、RET、PIK3CA 和 NTRK，但只有用於肺癌病人的檢測才能獲得檢測費用給付^[5]。因此，健保的成本分析，是以使用 EGFR、ALK、ROS 和 BRAF 等單基因檢測的成本總和，所作計算^[5]。

FoundationOne CDx Cancer Genomic Profile 「FoundationOne CDx 癌症基因體分析，基礎醫學公司(Foundation Medicine)開發」，則能夠定序 324 組基因，並能檢測微小衛星體不穩定性(microsatellite instability)^[8,15]。由於此項分析在美國進行，PMDA 雖已審查基礎醫學公司樣本分析的品質，但無法進行體外診斷的評估，為此 PMDA 以暫訂方案核准其上市。即基礎醫學公司以解析服務名義提交申請並獲得核可。因此，此系統之基因定序流程雖無法獲得給付，但基因註解流程和報告製作皆列入可給付項目內^[5]。該給付規定指出，此系統須經過的人力流程之耗費：首先，醫師須向基礎醫學公司提交腫瘤樣本進行 FoundationOne CDx 檢測分析、基礎醫學公司進行定序、並以 XML 檔案回報變異辨認(Variant Call)，上傳至廠商子公司所建立的入口網站等步驟，皆為不給付項目；而適用健保給付之流程一開始，醫師必須至入口網站下載 XML 檔案，寄回基礎醫學公司。基礎醫學公司於提交之 XML 檔案中，對變異進行註解，再將最終報告回覆予醫師，上述步驟則可獲得給付^[15]。此外，日本個人資料保護法，將基因體序列定義為個人資料，此修訂乃為回應歐盟實施的一般資料保護規則 (即 General Data Protection Regulation, GDPR)。為遵守此法令，此系統之樣本根據必須獲得病人的同意後，始得送至日本境外的第三方進行個人資料與基因體序列數據的分析^[10]。

而 OncoGuide NCC Oncopanel System 檢測系統，是日本國立癌症中心(NCC)和醫療器材製造商希森美康株式會社(Sysmex Corp)合作開發的，為進行腫瘤與生殖細胞分析之 114 組基因次世代定序試驗組(114-Gene NGS Panel)^[8,15]。OncoGuide NCC Oncopanel System 乃作為結合 OncoGuide NCC Oncopanel 測試組和 OncoGuide



NCC Oncopanel 分析之以醫療器材核准的系統^[8]。

厚生勞動省於 2019 年 5 月底訂定官方價格之給付標準，補助經 PMDA 核可通過之基因測試分析^[8]。對 FoundationOne CD 和 OncoGuide NCC Oncopanel System 兩項檢測系統的給付額為 560,000 日圓(約 5,185 美元)，分為兩階段給付^[5,8]。第一階段給付為 80,000 日圓，用於基因體檢測的知情同意和腫瘤樣本準備，第二階段給付則為 480,000 日圓，醫師根據分子腫瘤團隊的評估，並向病人解釋其報告結果後給付。此類檢測適用對象，主要為標準化學治療後，惡化的實質固態瘤病人、罕見腫瘤病人及原發部位不明之癌症病人^[8]。

日本核心醫院與軸心醫院實驗室的認證要求

目前僅有少數幾間醫院可於院內進行此類基因體檢驗，多數醫院皆委外臨床檢測公司^[8]進行此類基因體檢驗。核心醫院與軸心醫院的實驗室所採集的病人樣本，必須經由獨立組織的認證，如 ISO15189 認證等^[5]。每間醫院須將檢體送至臨床檢測公司，臨床檢測公司可依 NCC Oncopanel 自行分析，或將樣本送至基礎醫學公司進行 FoundationOne CDx 檢測，來回時間約需 16 至 22 天^[15]。

國家級數據資料收集規劃

日本政府責成國立癌症中心(NCC)建立癌症資料管理中心(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics, C-CAT)，以實現其建置完整日本基因數據儲存庫，並使臨床數據易於取得。同時日本政府對補助的檢測系統有一項基本要求，即醫師必須上傳詳細的癌症病人數據至 C-CAT 系統^[8,15]，該數據系統包含診斷、治療和治療結果之資訊，以及次世代定序結果原始檔案^[8,15]。截至 2020 年 11 月，共有 10,595 人的登錄數，C-CAT 亦提供一般民眾用的資訊公開網站如：
<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp>。

另在 C-CAT 架構下，每家醫院皆儲存有病人個人健康記錄的電子平台，每個平台資料皆獨立建置，未與其他醫院共享。而病人的檢測結果多以 PDF 檔的形式，併入電子醫療紀錄，使醫師得以協助病人選擇進行中的臨床試驗，或提供新藥時，找出適合新藥的病人^[8,15]。因此，C-CAT 的中央數據儲存庫建有相關功能，可協助於合理的時間範圍內，快速篩選最合適的臨床試驗候選病人，促進跨中心的臨床試驗的進行^[8,15]。



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

C-CAT 透過上傳的數據，可以發布相關的報告^[8,15]。目前，癌症知識資料庫(Cancer Knowledge Database, CKDB 係由)由兩個資料庫所構成。其中，CKDB1 更進一步分為四個資料庫：1) 標記資料庫列出基因體異常的情形，如 EGFR 突變或 BRCA1 生殖細胞系突變；2) 藥物資料庫列出核可藥物或日本國內外進行臨床試驗中的藥物；及 3) 藥物之標的；證據資料庫審慎選擇來自多樣公開資訊來源中的生物、臨床和治療資訊，公開資訊來源包含 CIViC「癌症變異臨床註解資料庫(Clinical Interpretation of Variants in Cancer)」、BRCA Exchange (BRCA 交流資料庫)、ClinVar 資料庫和 COSMIC「癌症體細胞突變目錄(Catalogue of Somatic Mutations in Cancer)」；臨床試驗資料庫的資料，則來自於 ClinicalTrials.gov 網站以及多個日本臨床試驗登記機構^[8,15]。CKDB2 的使用則是 QIAGEN Clinical Insight 註解平台^[8,15]。藉由 CKDB 資料庫，C-CAT 能夠更加專注於提供適合日本醫療計畫的資訊，例如主要在日本所觀察到的單核苷酸多型性(Single Nucleotide Polymorphisms)，或是僅在日本進行的臨床試驗，皆儲存於此資料庫。治療功效的證據等級，則根據 JSMO/JSCO/JCA 指引，分類為 A 至 F^[8,15]。核心醫院與軸心醫院的 MTB，共同探討來自基因體檢測，如 NCC Oncopanel 或 FoundationOne CDx 以及 C-CAT 的報告，作為病人完整的最終報告^[8,15]。

結語

以全球的視野來看，美國已完成 10,000 名病人的臨床定序^[16]；再者，英國 100,000 基因體計畫，在五年內由官方和非官方單位獲得三億英鎊的贊助^[8]，現已完成大於 100,000 組全基因體的定序，其中有 26,488 組來自癌症病人^[2]；2019 年 9 月，日本厚生勞動省公布一項目標為三年內定序 100,000 名癌症病人全基因體的計畫^[8]，該計畫細節雖尚未確定，但應以研究為基礎，並由日本政府與私人資金贊助，預期以合作之核心醫院與軸心醫院的人體生物資料庫中的新鮮冷凍樣本進行分析，主要目標為加速新診療法與治療法的發展。此外，冷凍樣本未來可能會進行多體學分析(Multiomics Analysis)^[8]，且日本人口同質性相對高的遺傳背景(Genetic Background)和 C-CAT 所收集的詳細臨床資料，於利用基因體數據發展新療法，將具有相當的優勢地位^[17]。

總結來說，自日本健康醫療戰略推進本部開始討論如何在日本推行精準腫瘤醫學起，迄今約有 6 年時間，在此期間，日本不僅建立相關制度規範並支持產、官、學合作發展模式，且後續進行國家級資料庫建置及基因資料蒐集，這些經驗及其後續的發展，值得



我們持續關注與了解，或可作為我國研擬精準醫療相關政策的參考。

參考資料

1. Vargas AJ, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: Lung cancer as a case study. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(8):525-537.
2. Turnbull C, Scott RH, Thomas E, Jones L, Murugaesu N, Pretty FB, Halai D, Baple E, Craig C, Hamblin A, Henderson S et al. The 100 000 genomes project: Bringing whole genome sequencing to the NHS. *BMJ (Clinical research ed)* 2018; 361. k1687.
3. Lethimonnier F, Levy Y. Genomic medicine France 2025. *Ann Oncol* 2018; 29(4):783-784.
4. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372(9):793-795.
5. Yatabe Y, Sunami K, Goto K, Nishio K, Aragane N, Ikeda S, Inoue A, Kinoshita I, Kimura H, Sakamoto T, Satouchi M et al. Multiplex gene-panel testing for lung cancer patients. *Pathol Int* 2020; 70(12):921-931.
6. Clinical guidance of multiplex gene-panel testing using nextgeneration sequencing (in Japanese). Published 2017. <https://www.Jca.Gr.Jp/researcher/topics/2017/files/20171013.Pdf>. Accessed 2021/03/01.
7. Sunami K, Takahashi H, Tsuchihara K, Takeda M, Suzuki T, Naito Y, Sakai K, Dosaka-Akita H, Ishioka C, Koderia Y, Muto M et al. Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 1.0). *Cancer Science* 2018; 109(9):2980-2985.
8. Ebi H, Bando H: Precision oncology and the universal health coverage system in japan. *JCO precision oncology* 2019; 3.
9. Garcia SF, Rosenbloom SK, Beaumont JL, Merkel D, Von Roenn JH, Rao D, Cella D. Priority symptoms in advanced breast cancer: Development and initial validation of the national comprehensive cancer network-functional assessment of cancer therapy-breast cancer symptom index (NFBSI-16).



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Value Health 2012; 15(1):183-190.

10. Naito Y, Takahashi H, Shitara K, Okamoto W, Bando H, Kuwata T, Kuboki Y, Matsumoto S, Miki I, Yamanaka T, Watanabe A et al. Feasibility study of cancer genome alterations identified by next generation sequencing: ABC study. *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 48(6):559-564.
11. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012; 18(3):375-377.
12. Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, Nishina T, Yamazaki K, Yamaguchi K, Yuki S, Kajiura S, Fujii S, Yamanaka T, Tsuchihara K et al. Simultaneous identification of 36 mutations in kras codons 61 and 146, braf, nras, and pik3ca in a single reaction by multiplex assay kit. *BMC Cancer* 2013; 13. 405.
13. Hovelson DH, McDaniel AS, Cani AK, Johnson B, Rhodes K, Williams PD, Bandla S, Bien G, Choppa P, Hyland F, Gottimukkala R et al. Development and validation of a scalable next-generation sequencing system for assessing relevant somatic variants in solid tumors. *Neoplasia (New York, NY)* 2015; 17(4):385-399.
14. IQVIA. Global oncology trends 2019. Therapeutics, clinical development and health system implications institute report. May 30, 2019. Published 2019.
<https://www.Iqvia.Com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>. Accessed 2021/03/01.
15. Mukai Y, Ueno H. Establishment and implementation of cancer genomic medicine in Japan. *Cancer Sci* 2021;112(3):970-977.
16. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, Srinivasan P, Gao J, Chakravarty D, Devlin SM, Hellmann MD et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23(6):703-713.
17. Tadaka S, Saigusa D, Motoike IN, Inoue J, Aoki Y, Shirota M, Koshiba S, Yamamoto M, Kinoshita K. Japanese Multi Omics Reference Panel. *Nucleic*



Acids Res 2018; 46(D1):D551-D557.