

2012 年 10 月 29 日

厚生労働大臣
三井 辨雄 殿

日本臨床腫瘍学会
理事長 田村和夫
保険委員会委員長 古瀬純司

肺癌に対する ALK 遺伝子検査の保険適用に関する要望

2007 年に自治医科大学の間野らによって、新たな肺がんの原因遺伝子である EML4 と ALK の融合遺伝子が報告され、この ALK 陽性肺癌に対して ALK 阻害剤が著効することが報告されています。ALK 阻害薬である Crizotinib（ザーコリカプセル：以下、本剤）は「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とし、2012 年 5 月 29 日ファイザー株式会社により発売が開始されました。本剤の投与に際しては、「効能・効果に関する使用上の注意」において記されている通り、ALK 融合遺伝子陽性が診断される事が必須となります。ALK 融合遺伝子陽性が適切に診断されることは、本剤の効果を最大限得るためだけでなく、本来、本剤の投与対象ではない患者に対する不要な薬剤投与による副作用発現リスクから患者を守る為にも極めて重要であると考えられます。

日本肺癌学会の「肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き」では FISH 法、RT-PCR 法、高感度 IHC 法を組み合わせる ALK 遺伝子検査を実施することが推奨されています。その中で、現在のところ保険償還されている検査法は残念ながら FISH 法のみです。FISH 法はホルマリン固定パラフィン包埋標本に適した診断方法ではありますが、全検体の約 45% をしめる細胞診検体は FISH 法では診断する事ができません。

一方、RT-PCR 法は FISH 法では診断する事が出来ない細胞診検体を診断する事が出来る唯一の方法です。RT-PCR 法は検査会社において商業的に診断受託サービスが開始されておりすでに臨床的に極めて有用な情報を提供しています。どの様な検体でも、簡便かつ確実に ALK 遺伝子診断を実施する為には、FISH 法のみならず、RT-PCR 法等による診断が診療報酬で手当てされ、様々な検体の種類・状態によりその検査方法を選択できるようにすることが必要であると考えられます。

以上より、「D004-2 悪性腫瘍組織検査」に「肺癌に対する ALK 遺伝子検査」を追加していただくよう要望申し上げます。また、「ALK 陽性肺癌のスクリーニング検査として、免疫組織化学染色キットの早期承認に関する要望」を別途、本学会より提出していますことを申し添えます。

肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き

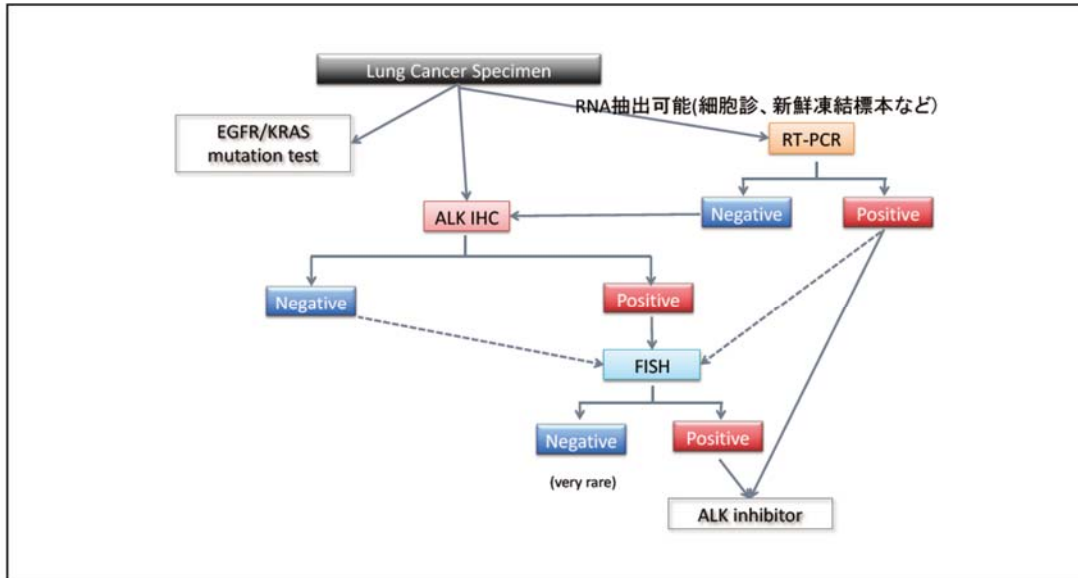


図 10 ALK 転座肺癌診断のアルゴリズム。

FFPE 標本に対しては、IHC 法によるスクリーニング、FISH 法による確認という方法が、利便性やコストの点から推奨される。ALK IHC 陰性であっても、臨床的（40 歳以下の患者）、形態学的（粘液産生を伴う篩状増生パターンを示す、印環細胞癌などや TTF-1 陽性の粘液産生性腺癌）に ALK 陽性肺癌が疑われる場合には FISH 法による確認が望まれる。ALK-IHC 陽性、FISH 陰性となる場合は極めて少ないと考えられるが、神経内分泌腫瘍などでは起こり得ることを念頭に置く必要がある。

胸水や洗浄液などの細胞診検体をもとにした RT-PCR 法はキメラ転写物が直接塩基決定法で証明できればきわめて確実な融合の証明であり、その証明により ALK 阻害剤適応の対象となる。ただし、陽性の場合でも FISH 法による確認が望まれる。陰性の場合でもほかの遺伝子パートナーとの fusion の可能性があるため、免疫染色法に戻っての検査が必要となる。

IHC 法、FISH 法、RT-PCR 法いずれの方法でも長所と短所があり、それをよく考慮する必要がある。一つの検査が陽性であっても 2 つ以上の方法により融合遺伝子の存在を確認することが望まれる。また、本手引きでは、認可後 2 年間はこれらの検査については精度を保証された検査センターでの施行を提言したい。

http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=6