

2014年10月21日

医薬食品局安全対策課長 宇津 忍 殿  
保険局医療課長 宮寄 雅則 殿  
医政局経済課長 城 克文 殿  
医薬食品局審査管理課長 森 和彦 殿

治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬投与における  
*RAS* (*KRAS* および *NRAS*) 遺伝子変異例に対する *RAS* 遺伝子体外診断薬の  
迅速な保険適用に関する要望書

特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会  
理事長 大江 裕一郎

現在、治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する標準的治療のひとつとして、分子標的治療薬である抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）を含む単剤および多剤併用療法が施行されています<sup>1)</sup>。これら抗 EGFR 抗体薬は、*KRAS* 遺伝子変異（エクソン 2 領域のコドン 12-13 変異）がある大腸癌患者には治療効果が期待し難いことが明らかとなっており<sup>2-4)</sup>、これらを選択する際には、事前に腫瘍 DNA における *KRAS* 遺伝子エクソン 2 の検査を行うことが必要であることが規定されています<sup>5)</sup>。

さらに 2013 年 6 月の米国臨床腫瘍学会および 10 月の欧州腫瘍学会において、パニツムマブおよびセツキシマブはそれぞれ従来の *KRAS* 遺伝子エクソン 2 変異に加え、*KRAS* 遺伝子エクソン 3, 4 変異、*NRAS* 遺伝子エクソン 2, 3, 4 変異のある症例 (*RAS* 遺伝子変異型) に対して有効性は期待できないこと<sup>6-10)</sup>、特に治癒切除不能な進行・再発大腸癌の一次治療における FOLFOX4 療法と抗 EGFR 抗体薬との併用においては *RAS* 遺伝子変異型での生存期間が有意に劣る結果が確認されました。すでに欧州医薬品庁はパニツムマブおよびセツキシマブの投与対象を *RAS* 遺伝子野生型患者に限定して推奨することを表明し、2013 年末時点において両剤の EU における添付文書 (SPC) は改訂されています。また、米国食品医薬品局においても、同様の改訂に向けて現在審議中です。

これらの結果を受け、効果が期待し難い患者対象を回避し、生存期間の更なる延長が期

待できる患者集団に本剤の治療を集約させる個別化治療を推進する為に、日本臨床腫瘍学会としては治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬の *RAS* (*KRAS* および *NRAS*) 遺伝子変異例に対する投与条件追加 (抗 EGFR 抗体薬の添付文書の改訂)、および *RAS* 遺伝子検査の迅速なる体外診断薬承認審査、および抗 EGFR 抗体薬の添付文書改訂と同時期の *RAS* 遺伝子検査の保険償還ならびに D004-2 項における後追検査容認への変更を 2013 年 11 月に厚生労働大臣に要望しております。

また、日本臨床腫瘍学会では承認後早期の臨床導入の一助とすべく *RAS* 遺伝子測定に関するガイドランスを策定し公開しております<sup>1)</sup>。

現在、本邦でも一日も早い承認を待ち望んでいるところです。

体外診断薬の承認から保険適用までの期間については平成 26 年 3 月 5 日に発出された厚生労働省の通知「体外診断用医薬品の保険適用に関する取扱いについて」において、「保険診療上有用性があると認められる場合にあつては、保険適用 希望書の提出日の属する月の翌月 1 日から起算して 5 月 (審査に係る標準的な事務処理期間が 100 日以上確保されたものに限る。) を経過した日までに、保険適用を認める旨決定するものとする。」という指針が示されており、承認後も最低 3 ヶ月、最大 5 カ月間は実質的に臨床導入ができない事態となります。一方、コンパニオン診断薬など他事例では承認から保険償還までの事務処理期間が 100 日以内 (30 日~45 日間) で行われています。

海外で導入されている検査が日本で使用できないことによる患者への不利益を早期に解決し、かつ最小限にするため、日本臨床腫瘍学会としては *RAS* 遺伝子変異体外診断薬の承認後の保険適用に関する事務処理期間の短縮および可及的早急な保険適用を要望申し上げます。

#### <要望事項>

*RAS* 遺伝子変異体外診断薬承認後 30 日以内の保険適用

参考：先の要望事項

1. 治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬の *RAS* (*KRAS* および *NRAS*) 遺伝子変異例に対する投与条件追加 (添付文書改訂) における承認
2. *RAS* (*KRAS* および *NRAS*) 遺伝子変異検査の迅速な体外診断薬承認かつ保険適用
3. 抗 EGFR 抗体薬の添付文書改訂と *RAS* 遺伝子検査保険償還の同時期承認
4. 現 *KRAS* 遺伝子測定における診療報酬の算定「D004-2 項」における *KRAS* 遺伝子から *RAS* 遺伝子への変更、並びに、*KRAS* 検査後の *RAS* 後追検査の容認

参考文献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology\_Colon Cancer, Rectal Cancer  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
- 2) Van Cutsem E et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360:1408-17.
- 3) Bokemeyer C et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:663-71.
- 4) Karapetis CS et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1757-65.
- 5) 日本臨床腫瘍学会 *KRAS* 遺伝子変異検討委員会 (編) : 大腸がん患者における *KRAS* 遺伝子変異の測定に関するガイドンス(第1版)
- 6) Scott D. Patterson et al. Comprehensive analysis of *KRAS* and *NRAS* mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2013 vol. 31 no. 15\_suppl 3617
- 7) Oliner KS et al. Analysis of *KRAS/NRAS* and *BRAF* mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2013 vol. 31 no. 15\_suppl 3511
- 8) Schwartzberg LS et al. Analysis of *KRAS/NRAS* mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) *KRAS* (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2013 vol. 31 no. 15\_suppl 3631
- 9) Douillard JY, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1023-1034
- 10) Heinemann V, et al. Analysis of *KRAS /NRAS* and *BRAF* Mutations in FIRE-3: A Randomized Phase III Study of FOLFIRI plus Cetuximab or Bevacizumab as First-line Treatment for Wild-type *KRAS* (exon 2) Metastatic Colorectal Cancer Patients. *ESMO2013 LBA17*
- 11) 日本臨床腫瘍学会 : 大腸がん患者における *RAS* 遺伝子(*KRAS/NRAS* 遺伝子)変異の測定に関するガイドンス(第2版)