

2017年7月21日

厚生労働省
保険局医療課長
迫井 正深 殿

一般社団法人 日本癌治療学会
理事長 北川 雄光

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
理事長 大江 裕一郎

大腸がん患者に対する *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の
保険適用に関する要望書

大腸がんはわが国のがん罹患数の第一位、がん死亡原因の第二位であり、年間約 13 万 5 千人が新たに大腸がんと診断され、年間約 4 万 8 千人の患者さんが大腸がんで亡くなります。今世紀に入り、分子標的薬を含む新しい治療薬が開発され、治療成績は向上していますが、その成績は満足できるものではなく、さらなる治療開発が急務となっています。また、治療薬のひとつである抗 EGFR 抗体薬は大腸がん患者の約 50%¹ に認められる *RAS* 遺伝子変異陽性例では治療効果が期待できないことから、投薬前に、がん組織を用いた *RAS* 遺伝子検査を行い、遺伝子型に応じた治療が行われています。

最近、大腸がんの約 10% に *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を認め^{2,3}、その患者は治療成績が極めて不良であること、抗 EGFR 抗体薬の治療効果が期待し難いことが、複数の大規模な解析結果から明らかになってきました⁴⁻⁶。そのため、欧米の大腸がん診療に関するガイドラインで、治療開始前に *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異検査を実施し⁷⁻¹¹、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を認める患者には、一次化学療法として抗 EGFR 抗体薬を使用せず、強力な多剤併用化学療法を実施することが推奨されています。わが国でのガイドラインでも、切除不能進行再発大腸がん患者に対し、一次治療開始前に *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査を実施することが推奨されています¹⁰。

また、大腸がんの約 5% は、大腸がんをはじめとして様々な悪性腫瘍を発症する遺伝性のリンチ症候群と診断されます。発症年齢や家族歴からリンチ症候群が疑われる大腸がん患者では、そのスクリーニングにミスマッチ修復機能欠損検査が推奨されますが、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性例ではリンチ症候群はほぼ否定されることが知られています。そのため、欧米ならびにわが国のガイドラインでは、リンチ症候群が疑われる大腸がん患者(手術例を含む)に対してもリンチ症候群の除外診断法として *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査が推奨されています⁷⁻¹²。

現在、*BRAF* 遺伝子検査は悪性黒色腫に対する *BRAF* 阻害薬（ベムラフェニブ、ダブラフェニブ）の適応を判定するためのコンパニオン診断薬（コバス®*BRAF*V600E 変異検出キット、THxID™ *BRAF*）が承認され保険適用となっています（診療報酬点数表 D004-2 悪性腫瘍組織検査 又 *BRAF* 遺伝子検査 6,520 点）。しかし、大腸がんに対しては、*BRAF*^{V600E} 遺伝子検査は未だ保険適用とはなっておらず、体外診断薬も承認されていません。

以上より、大腸がんに対し *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を検出する体外診断薬の承認および保険適用を実現し、臨床現場で *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異検査を実施できる体制を早急に樹立することが急務であると考えます。また、*BRAF*^{V600E} 遺伝子検査が保険適用となれば、一次治療として抗 EGFR 抗体薬が投与対象となる患者は現在の *RAS* 遺伝子野生型 50% から *RAS/BRAF*^{V600E} 遺伝子野生型（約 45%）にしぼられることで、さらなる治療の個別化により患者の利益追求が可能となり、また、切除大腸がん患者 5000 人あたり約 14 億円の医療費削減が見込まれる（参考資料 1）など、医療経済の観点からも厚生労働行政に大きく寄与するものと考えられます。

なお、現在、国内において、*RAS* 遺伝子変異と *BRAF* V600E 遺伝子変異とを同時に検出する体外診断用医薬品の臨床性能試験（UMIN000022742）が進行中であり、承認申請中です。つきましては、大腸がんに対する *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の迅速な体外診断薬承認審査、および保険償還をお願い申し上げたく、ここにその要望書を提出します。

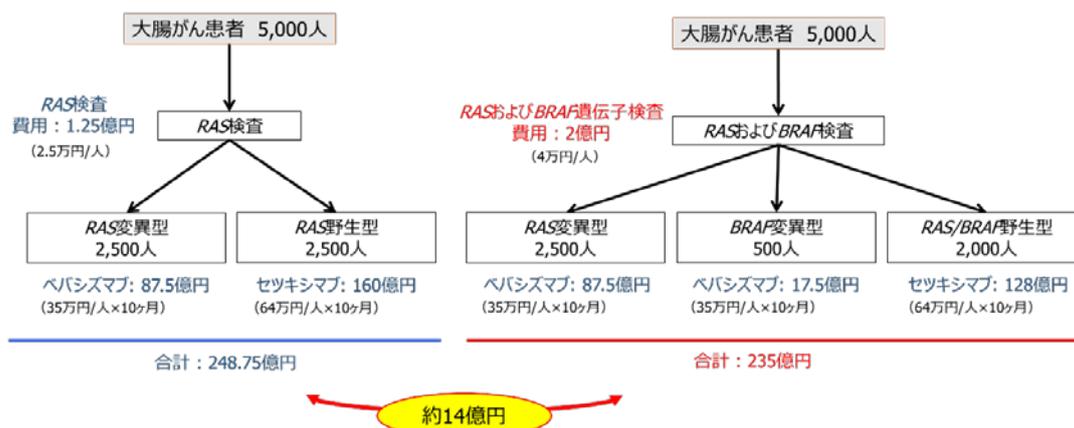
BRAF^{V600E} 遺伝子検査が保険償還された後も、ガイドラインの普及を通じて検査の適正化ならびに薬剤の適正使用について普及活動を行う所存です。何卒ご検討のほどよろしくお願い申し上げます。

<要望事項>

1. 治癒切除不能な進行再発大腸がん患者に対する *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の保険適用
2. リンチ症候群が疑われる大腸がん患者に対する *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の保険適用
3. *BRAF*V600E 遺伝子検査用体外診断薬の迅速な承認

参考資料 1

RAS 遺伝子および *BRAF* 遺伝子検査を同時に実施した場合の保険点数を 4,000 点、新たに *BRAF* 変異型と判明した患者にベバシズマブ療法が実施されると仮定して算出した。



参考文献

- 1) Yoshino T, et al. Clinical Validation of a Multiplex Kit for RAS Mutations in Colorectal Cancer: Results of the RASKET (RAS KEy Testing) Prospective, Multicenter Study. EBioMedicine. 2015 Feb 14;2(4):317-23.
- 2) Yokota T, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011 Mar 1;104(5):856-62.
- 3) Ogura T, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. Oncol Rep. 2014 Jul;32(1):50-6.
- 4) Venderbosch S, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014 Oct 15;20(20):5322-30.
- 5) Safaee Ardekani G, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(10):e47054.
- 6) Pietrantonio F, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2015 Mar;51(5):587-94.
- 7) Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422.
- 8) 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/rectal.pdf
- 9) Sepulveda AR, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017 May 1;35(13):1453-1486.
- 10) 日本臨床腫瘍学会 編, 大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第3版, 2016年11月, 金原出版
- 11) 大腸癌研究会 編, 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016年版, 2016年11月, 金原出版
- 12) 大腸癌研究会 編, 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版, 2016年11月, 金原出版