

2020 年 4 月 28 日

厚生労働省
保険局医療課長
森光 敬子 殿

公益社団法人日本臨床腫瘍学会
理事長 石岡 千加史

大腸がん患者に対する血中循環腫瘍 DNA を用いた
RAS 変異検査の保険適用に関する要望書

大腸がんは本邦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%に認められる RAS 変異陽性例では治療効果が期待できないことから、一次治療開始前に、がん組織を用いた RAS 変異検査を行い、遺伝子型に応じた治療が行うことが国内外のガイドラインで強く推奨されています¹⁻⁴。現在本邦では、腫瘍組織を用いた RAS 変異検査（*BRAF* 変異も同時測定可能）として「MEBGEN RASKET™-B キット」が薬事承認・保険適用された体外診断用医薬品として広く用いられています（診療報酬点数表、D004—2 悪性腫瘍組織検査 RAS 遺伝子検査 2500 点、*RAS/BRAF* 変異両検査を同時に行った場合 D004-2 悪性腫瘍組織検査の 2 項目 4000 点の包括規定）⁵。

血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）を用いた体細胞遺伝子検査は、超高感度変異検出法の登場により、すでに臨床応用が可能となっており、その 1 つである BEAMing 法を用いた RAS 変異検査の結果は、欧州および本邦で行われた複数の臨床性能試験で、腫瘍組織を用いた RAS 変異検査の結果と良好な一致率を示しています（参考資料 1）。ctDNA を用いた遺伝子検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織検体がなく、または検体の質不良で測定不能となった患者さんでも血液採取のみで遺伝子検査を行うことができることから、再生検が不要となります。また、病理組織検体を使用する際に行われる煩雑な作業がなく、検査結果が得られるまでの時間（検査所要時間）を短縮でき、患者さんの治療方針を迅速に決定できます。

抗 EGFR 抗体療法に奏効した後、一部の患者さんで ctDNA を用いた RAS 検査で新たな変異が出現することが知られています。最近、この新たな RAS 変異は抗 EGFR 抗体薬の獲得耐性の一因であるものの、抗 EGFR 抗体薬を休薬することで徐々に減少することが報告されています。このような背景のもと、抗 EGFR 抗体療法奏効後に新たな RAS 変異が出現した患者さんへ、抗 EGFR 抗体薬を数ヶ月の休薬期間を設けた後に再投与した場合、再投与時の ctDNA による RAS 検査にて野生型と判定された患者さんでは有効性が期待できることが、国内外の臨床試験で報告されています。このように、抗 EGFR 抗体薬再投与の恩恵が享受できる患者さんを判別することは医療者だけではなく患者さんにとっても大変有益と考えます。

本邦でも、大腸がんに対する BEAMing 法を用いた RAS 変異検査体外診断用医薬品の臨床性能

試験で良好な結果が報告され⁶、2019年7月にすでに薬事承認を得ております（OncoBEAMTM RAS CRC キット）。欧州では、2016年にCEマークを取得し、実地臨床で幅広く使用されているものの、本邦では2020年3月末日時点で保険適用を得られておらず、診療で用いることができない状況です。

以上より、大腸がんに対し ctDNA を用いた RAS 変異検査の保険適用を実現し、臨床現場で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。OncoBEAMTM RAS CRC キットは2019年7月に本邦で薬事承認を得ており、今後速やかな保険適用をお願い申し上げたく、ここにその要望書を提出します。

一方で、血液検体を用いた RAS 変異検査と組織を用いた検査との一致率は100%ではありません。大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス第4版にも「再生検で採取した腫瘍組織や、後述する血液検体を用いた RAS 変異検査を行った場合、抗 EGFR 抗体薬投与歴、検体の採取時期を十分に考慮して結果を解釈すべきである。」「ただし、肺転移単独例では腫瘍組織と ctDNA の遺伝子型の一致率が低いことが報告されており留意が必要である。」と記載をしておりますが、ctDNA を用いた RAS 変異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。

<要望事項>

1. 治癒切除不能な進行再発大腸がんに対して初回治療として抗 EGFR 抗体薬の投与を考慮する患者のうち、特に FFPE 組織検体での検査が困難な症例に対する、血中循環腫瘍 DNA を用いた RAS 変異検査の保険適用
2. 抗 EGFR 抗体薬の投与が行われた患者において、抗 EGFR 抗体薬の再投与を考慮する同一患者における血液循環腫瘍 DNA を用いた RAS 変異検査の保険適用（複数回測定）

参考文献

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27:1386-422, 2016
2. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al: Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol 29:44-70, 2018
3. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol, 2019
4. 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス第4版. 2019
5. Taniguchi H, Okamoto W, Muro K, et al: Clinical Validation of Newly Developed Multiplex Kit Using Luminex xMAP Technology for Detecting Simultaneous RAS and BRAF Mutations in Colorectal Cancer: Results of the RASKET-B Study. Neoplasia 20:1219-1226, 2018
6. Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al: A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 120:982-986, 2019