

2020年6月22日

厚生労働大臣 加藤勝信殿

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課長 吉田易範殿

厚生労働省 保険局 医療課長 森光敬子殿

特定非営利活動法人日本肺癌学会

理事長 弦間昭彦

日本肺がん患者連絡会

代表 長谷川一男

## 肺がんの MET/NTRK 遺伝子診断におけるエキスパートパネルの活用に関する要望書

謹啓

平素は、肺がん医療を含む医療行政に一方ならぬご尽力に御礼申し上げます。また昨今は COVID-19 対策で忙殺されておられることと拝察いたします。表題の件、以下を要望申し上げます。ご検討賜りますようお願い申し上げます。

### **肺がんの分子標的治療の進歩**

いわゆるドライバー遺伝子異常を有する肺がんに対して、それに特異的な阻害剤を用いると高い抗腫瘍効果が発揮されることが明らかとなり、現在では初診時に遺伝子検査を行って治療選択することが強く推奨されています。わが国では、これまでに EGFR, ALK, ROS1, BRAF 遺伝子異常を有する肺癌に対する分子標的薬が保険償還されています。これに加え昨年は NTRK 遺伝子異常に対するエヌトレクチニブ（商品名ロズリートレク）さらに本年は3月に MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異に対する薬物であるテポチニブ(商品名テプミトコ)が承認され、近々カプマチニブ(商品名タブレクタ)が承認される見込みとなっています。このように多くの薬剤が償還されている国は世界的にもあまり例がなく、日本の国民としてとても幸せを感じ、産官学の関係者の皆様のご努力に敬服するところであります。

### **MET エクソン 14 スキッピング変異肺がんの適正な治療の重要性**

NTRK 遺伝子異常は肺癌において非常にまれですが(1%未満)、MET エクソン 14 スキッピング変異は肺腺がんの3%程度に存在し、わが国の肺癌死亡が年間 80,000 人程度とすると、単純計算で毎年 1500 名程度の MET 異常の患者さんが亡くなっているということになります。今回二種類の MET 阻害剤が承認されたことはこれらの患者さんの大きな福音となることが期待されます。

### **MET/NTRK 遺伝子診断におけるコンパニオン診断の問題点**

このような薬物を投与する際は、それに固有の承認された体外診断薬であるコンパニオン診断薬(CDx)によって遺伝子異常を検出することが義務づけられています。即ち、エヌトレクチニブ、テポチニブあるいはカプマチニブに対しては、それぞれ FoundationOne CDx がンゲノムプロフ

ファイル(以下 F1 と省略します), Archer MET コンパニオン診断システム, そして F1 といった次世代シーケンス(NGS)技術を応用したマルチプレックス遺伝子診断が CDx として承認されています。例えば F1 は 324 個のがん関連遺伝子異常を検出することが可能であり、このため単一遺伝子を目的とする CDx であっても検査会社が病院へ請求する費用は 42 万円程となっています。一方、NTRK と MET 遺伝子異常検出のために CDx としてこの検査を用いた場合は、8 万円しか保険償還されません。従って折角 F1 が CDx として準備されていても差額の 30 数万円の負担を誰が負うかという問題のため実質使用できないこととなります。F1 をがんゲノムプロファイリング検査として使用すれば、検体提出時に 8 万円、エキスパートパネル結果説明後に 48 万円が償還されることとなっていますが、プロファイリング検査には“標準治療がないか、終了後”という条件があり、一次治療時には用いることができません。

オンコマイン DxTarget Test マルチ CDx システム(以下オンコマイン)は 46 遺伝子の異常を検出できる NGS 検査で、現在肺癌の EGFR, ALK, ROS1, BRAF 遺伝子異常の CDx として承認され 11000 点で保険償還されています (D004-2)。この検査では研究目的として MET や NTRK 遺伝子異常も検出できるのですが、CDx としては承認されていません。従って、診断時のスクリーニング時にオンコマインで MET や NTRK 異常が検出された場合、有効な治療があることを知りつつ、みすみす他の治療を選択せざるを得ないこととなり、医師患者共に非常に苦慮するところがあります。本来は CDx である F1 で確認すべきこととなりますが、上記のように経済的に考えて不可能であり、標準治療終了時にプロファイリング検査として F1 を行ってエキスパートパネルの承認後にはじめて MET 阻害剤を使えることとなりますが、その時の薬効は一次治療の時より劣る可能性があります。現に、カプマチニブの臨床試験 (GEOMETRY mono 1) では前治療無し群における奏効率、無増悪生存期間が 68%、9.7 月であったのに対し、1-2 の前治療ラインのある群ではそれぞれ 41%、5.4 ヶ月でした。このことは遅滞なく一次治療時から本剤を投与することの重要性を示しています。

### 解決に向けての要望

CDx は遺伝子医療黎明期であった頃には検査精度を保証し臨床試験の結果を実臨床に反映させるための合理的な制度であったと評価されます。しかし、現時点では遺伝子診断の技術的進歩、同一の遺伝子異常における多くの治療薬の出現、NGS を用いたマルチプレックス検査の CDx への応用、等のために不都合が生じていることは否めません。

現在普及しつつあるオンコマインを MET や NTRK 遺伝子異常の CDx として使用するためには、これと F1 や Archer の同等性を証明した後に申請し承認されることが必要であります。また、より将来的にがより安価な検査の承認の可能性もあります。しかし、その承認の前に、一番推奨される治療の機会を逃して亡くられる患者さんの例が多数でてこられることでしょう。そこで、現行制度を枉げることなく、かつこのような事例を防ぐために以下を要望したいと思います。

MET, NTRK 等の遺伝子異常をオンコマインで検出した場合には、がんゲノム医療中核拠点病院 (11 カ所)、及び拠点病院(34 カ所)に設置されているエキスパートパネルでの審議において当該の阻害剤での治療が妥当と判断された場合に限り、当該薬物の投与の保険償還を可能とする
---

肺がんは日本人の癌死亡の第一位であり続けています。それでも分子標的治療、免疫治療の進歩により少しずつではありますが、IV期の症例であっても長期生存例が経験されるようになって参りました。MET/NTRK肺がんについて、治療薬もCDxも承認されているのにも関わらず一次治療に使えない状況はまさに画竜点睛を欠く、と言わざるを得ません。肺がんで苦しむ多くの患者さんのために是非ご一考賜りますようお願い申し上げます。

末筆になりましたが、呉々もご自愛下さいますようお願い申し上げます。

敬具