

2013年11月18日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

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

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  
投与条件追加、RAS 遺伝子検査の迅速な体外診断薬承認審査と保険適用に関する要望書

現在、治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する標準治療のひとつとして、分子標的治療薬である抗 EGFR 抗体薬（パニツムマブ、セツキシマブ）を含む単剤および多剤併用療法が施行されている<sup>1)</sup>。これら抗 EGFR 抗体薬は、過去の臨床試験の結果により、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>2,3,4)</sup>、抗 EGFR 抗体薬を選択する際には、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<sup>5)</sup>。これを踏まえ、当該遺伝子検査については、平成 24 年度診療報酬算定項目『D004-2 悪性腫瘍組織検査』にあるように、患者 1 人につき 1 回に限り保険償還されている<sup>6)</sup>。

2013 年 6 月、米国臨床腫瘍学会（ASCO: American Society of Clinical Oncology）において発表されたパニツムマブ臨床試験のレトロスペクティブな解析の結果から、抗 EGFR 抗体薬の治療において、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）に対しても、パニツムマブ追加投与による有効性は期待できないことが確認された<sup>7-9)</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パニツムマブの FOLFOX4 療法に対する有用性を検証した PRIME 試験においては、RAS 遺伝子変異型のパニツムマブ併用群での生存期間延長が有意に劣る結果が確認され、同時に RAS 遺伝子野生型に限定された患者集団においては、旧来の KRAS エクソン 2 変異陰性患者集団に比べて、パニツムマブ併用による更なる生存延長も確認された。これらの結果は本年 9 月の The New England Journal of Medicine にて追報されている<sup>10)</sup>。更に 2013 年 10 月欧州腫瘍学会（ESMO: European Society of Medical Oncology）においてもセツキシマブの臨床試験の RAS 遺伝子追加解析により同様の結果が報告された<sup>11)</sup>。この臨床試験では、セツキシマブ併用群において RAS 遺伝子野生型に限定された患者集団においては KRAS エクソン 2 野生型集団に比べてより生存期間の延長が確認されたと同時に、RAS 遺伝子変異型における生存期間は RAS 遺伝子野生型に比べ劣る結果が確認され、RAS 変異型における上乗せ効果は示されなかった。しかしながら、国内におい

て RAS 遺伝子変異検査の保険承認がなく、その体外診断用医薬品も存在しないため、抗 EGFR 抗体の適正な対象集団を正確に同定できない状況があり、臨床現場に混乱が生じている。RAS 遺伝子検査が新規に保険承認されれば、現在の KRAS 遺伝子野生型 60%から RAS 遺伝子野生型 50%弱に抗 EGFR 抗体薬の投与対象がしぼられることで、さらなる患者利益追求を可能とし、さらなる個別化医療が推進され、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る。

以上の、パニツムマブ臨床試験関連の RAS 遺伝子変異解析結果については、既に欧米の規制当局に提出されており、欧州医薬品庁（EMA）は、各種審議会を経て、EMA-HP に、本年 9 月付けで、「パニツムマブの投与対象を RAS 遺伝子野生型患者に限定して推奨することに変更した添付文書（SPC）」を掲載した<sup>12)</sup>。一方、米国食品医薬品局（FDA）においても、同様の改訂に向けて現在審議中である。現在、国内において、保険償還を目指した、RAS 遺伝子変異を検出する体外診断用医薬品の臨床性能試験（UMIN000011784）が進行中であり、近々に承認申請がなされる予定である。

上記の状況から、バイオマーカー解析から明確となった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は、RAS 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、臨床現場で測定できる体制を早急に樹立することが急務と考える。上記の『D004-2 悪性腫瘍組織検査』における大腸癌の KRAS 遺伝子検査については、今後『RAS 遺伝子検査』へ変更される必要があるが、移行期の対応として、既に KRAS 遺伝子測定済みの患者に対する RAS 遺伝子検査の取り扱いについても追検査が可能となるような配慮も必要である。したがって、下記の要望事項の通り、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お願い申し上げたく、ここにその要望書を提出する。

#### <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) 検査料の点数の取扱いについて、「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成 24 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号）  
[http://www.shaho.co.jp/shaho/2012\\_sinryo/docs/120831t5.pdf](http://www.shaho.co.jp/shaho/2012_sinryo/docs/120831t5.pdf)
- 7) 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
- 8) Kelly S. Oliner 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
- 9) Lee Steven Schwartzberg 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
- 10) Jean-Yves Douillard, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer.N Engl J Med 2013; 369:1023-1034
- 11) Volker Heinemann, 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
- 12) EMA\_SPC  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)