

2017年7月14日

厚生労働省保険局長 鈴木 俊彦殿
厚生労働省医政局長 武田 俊彦殿
厚生労働省保険局医療課長 迫井 正深殿
厚生労働省医政局経済課長 三浦 明 殿

特定非営利活動法人 日本肺癌学会
理事長 光富 徹哉
バイオマーカー委員長 秋田 弘俊



日本肺がん患者連絡会
代表 長谷川 一男



EGFR T790M 遺伝子変異検査における血漿検査回数の制限 及び
同一月中の血漿検査・組織検査算定の制限に関する要望

2017年6月30日の厚生労働省保険局医療課長・歯科医療管理官通知（保医発 0630 第1号）において、「コバス®EGFR 変異検出キット v2.0」について、「血漿から抽出したゲノムDNA中のEGFR遺伝子変異（T790M）の検出（オシメルチニブメシル酸塩の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる）」が適応拡大されましたが、留意事項として、血漿検査に「患者1人につき1回に限り算定できる」という複数回検査の算定制限、及び同一月中の血漿検査・組織検査の算定制限が付されています。以上2点について、下記のとおり、要望を发出させていただきます。

EGFR T790M 遺伝子（以下、T790M 遺伝子）は、ドライバー遺伝子変異である非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異（エクソン19欠失変異遺伝子、L858R点変異遺伝子等）や大腸癌のKRAS点突然変異遺伝子と異なり、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（以下、EGFR阻害薬）に対する耐性獲得の過程で出現することが多く、T790M陽性の腫瘍細胞数はその後、臨床経過とともに徐々に増加するという特徴があります。

体内の腫瘍細胞数が増加するにつれて、血液中の腫瘍細胞由来漏出DNAが出現し増加しますので、それに伴って、血漿検査によるT790M遺伝子の検出率が上昇します。よって、同一患者において、最初の血漿検査でT790M遺伝子が検出されない場合でも、体内の腫瘍細胞数の増加に伴って、後日再度の血漿検査でT790M遺伝子が検出される場合があります。

T790M遺伝子の血漿検査の承認後、実地診療における血漿検査の偽陰性（組織検査においてT790M陽性であって血漿検査で検出されないこと）の頻度に関して十分なデータは取りまとめられていませんが、アストラゼネカ社の「EGFR T790M血漿検査結果提供プログラム」におけるT790M陽性率の低さが議論されています（陽性率15%前後とされています）。EGFR

阻害薬に対する耐性獲得後に臨床経過とともに T790M 血漿検査の陽性率が徐々に上昇することが論文化されており（論文 1 および論文 2）、検査結果が血漿検査の時期に大きく依存することが示されていますが、最適な血漿検査の時期については未だ知見はありません。今後、血漿検査時期による陽性率等の検討により、最適な血漿検査時期が推奨された場合においては、T790M 血漿検査を患者当たり 1 回に限り算定することは許容され得ると考えられます。しかし、最適な血漿検査時期を推奨できない現時点においては、過度に検査回数を制限することは、血漿検査の偽陰性を招いて、T790M 陽性患者のオシメルチニブ治療の機会を喪失することが強く懸念されます。さらに、肺癌患者の EGFR 阻害薬治療および化学療法臨床経過において奏効と増悪を繰り返すことに伴って、T790M 陽性細胞の出現状況（陽性または陰性）が動的に変化することも報告されています（論文 3）。以上より、患者の不利益を回避する観点から、初回の T790M 血漿検査が陰性であっても、病勢の進行等により T790M 陽性が強く疑われる症例であって、組織検査が不可能であり、かつ再度治療選択を検討する必要がある場合等においては、再度（複数回）の T790M 血漿検査の算定が許容されるべきであります。

オシメルチニブの治療対象者は EGFR 阻害薬 1 次治療後に耐性を獲得し増悪した患者であり、その投与可否判断のための *EGFR* 遺伝子検査は腫瘍組織を用いて施行されますが、組織採取が困難な際には血漿検査が選択される場合があります。血漿を用いた T790M 遺伝子変異検査の提供はオシメルチニブの治療機会の喪失を最小限とする観点から、患者にとって大きな福音と言えます。本学会の「肺癌患者における *EGFR* 遺伝子変異検査の手引き 第 3.05 版」においても原則として血漿検査は組織検査が困難な場合に限定することを推奨しています。

血漿検査が優先される場合として、組織検査の標的病巣部位が内科的に到達困難で手術等の侵襲的な手技が必要な場合もしくは全く組織検査不能の場合や、組織検査による出血、縦隔炎、呼吸不全、肺炎、気胸等のリスクを考慮した結果、組織検査のリスクが高いと判断された場合が想定されます。以上のような場合において T790M 血漿検査が実施されますが、結果が陰性の際には、組織検査合併症のリスクが高いことを承知の上で気管支鏡生検、CT 下生検等による組織採取に踏み切る例や侵襲を伴う全身麻酔下外科的手術（肺切除、縦隔鏡下切除、骨転移・病的骨折手術、転移性腫瘍切除等）により腫瘍組織を採取する例があります。このような症例においては血漿検査から時間を置かず組織採取並びに組織検査を行う必要がありますので、同一月中に血漿検査と組織検査が実施される場合があります。患者の不利益回避の観点から、同一月中に実施された血漿検査と組織検査の双方がそれぞれ算定されるべきであります。

患者の不利益を回避する観点から、T790M 血漿検査の「患者 1 人につき 1 回に限り算定できる」という算定制限を緩和し、複数回検査の算定をお認めいただくように強く要望します。また、同一月中の血漿検査・組織検査算定の制限を緩和し血漿検査と組織検査の双方をそれぞれ算定することをお認めいただくように強く要望します。

本要望書を踏まえて、本学会の「肺癌患者における *EGFR* 遺伝子変異検査の手引き (3.05 版)」に、T790M 血漿検査の複数回検査、及び同一月中の T790M 血漿検査・組織検査に関する「補遺」を作成する予定であることを申し添えます。

論文

1. Sueoka-Aragane N, et al. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci*, 107:162-7, 2016.
2. Zheng D, et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. *Sci Rep*, 6:20913, 2016.
3. Hata A, et al. Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer after acquired resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol*, 10:1553-9, 2015.

論文 1 : Sueoka-Aragane らの *Cancer Science* 論文 (2016 年) では、PD 前、PD 時、EGFR 阻害薬中止時、その後、の 4 時点において、血漿検査によって T790M 遺伝子を解析されていますが、この 4 時点の進行 (体内の腫瘍細胞数の増加) に伴って、血漿 T790M 陽性率が上昇することが示されています。

論文 2 : Zheng らの *Scientific Reports* 論文 (2016 年) でも、Figure 2a に示されているように、EGFR 阻害薬治療の臨床経過において T790M 陽性細胞の出現と増加に伴って、血漿 T790M 陽性率の上昇が認められます (赤色部分および緑色部分)。

論文 3 : Hata らの *Journal of Thoracic Oncology* 論文 (2015 年) では、腫瘍組織を検体として用いた *EGFR* 遺伝子変異検査において、EGFR 阻害薬耐性獲得による増悪に伴って T790M 遺伝子が出現し、その後、化学療法奏効によって T790M 遺伝子が消失し、化学療法増悪後に EGFR 阻害薬の再投与によって T790M 遺伝子が再び出現するという、治療の奏効と増悪を繰り返す臨床経過において T790M 遺伝子が出現と消失を繰り返す動的な変化が報告されています。