

膵臓がん「がん遺伝子パネル検査」の 保険償還制限見直しに関する要望書

2021年 5月

厚生労働省 保険局

保険局長 濱谷 浩樹殿

特定非営利活動法人パンキャンジャパン

理事長 眞島喜幸

【要望】

5年生存率1%の転移性膵がん患者に希望を与えるゲノム医療を実現するために、診断時の「がん遺伝子パネル検査」保険償還制限見直しを求めます

■要望の背景

最も難治性のがんある膵臓(すいぞう)がんでは毎年 42,000 人以上が罹患し、36,700 人以上が命を落としています。日本の膵臓がんの治療は、欧米で開発・承認された抗がん剤を中心に使用していますが、日本国内で使われるまでにタイムラグがあり、そのため、弊社パンキャンジャパンでは、米国で承認された新薬の早期承認のためにドラッグラグ解消を訴え、署名活動を続けてきました。厚労省をはじめ関係者のご尽力でドラッグラグは以前と比べ顕著に改善されてきました。心より感謝申し上げます。

・米国ではガイドライン対応がとられている 最も厳しいがん「転移性膵がん患者」

5年生存率1%(資料1)の転移性膵がん患者は、告知と同時に死刑宣告されたも同然の状態になります。しかしこれらの方々も、膵臓がんのがん遺伝子変異にマッチしたゲノム治療を受けることができれば、予後が大きく改善されることがわかりました。GI-ASCO2019 で発表された標準療法とゲノム療法の比較では、奏効率が標準治療と比較して著しく優れており(HR=0.34)(資料2)、しかも費用対効果も高い(ICER=\$37,365/QALY)(資料3)ことから、米国NCCNガイドライン(資料4)が2018年に更新され、進行性膵がん患者には「がん遺伝子パネル検査」が推奨されました。それにより、膵臓がん患者の約26.2%にアクションナブルな遺伝子変異がみつき(資料5)、遺伝子変異に対応する薬剤を使うことが可能になりました。

・がん遺伝子パネル検査とアクセスラグ問題について

日本でも、膵臓がん承認されているゲノム医療の新薬(資料6)は米国同様に増えてきていますが、米国のように診断時に「がん遺伝子パネル検査」が受けられないため、アクションナブルな遺伝子変異に対する未承認薬・適応外薬(資料7)の臓器横断型バスケット試験(患者申出療養制度等)を含む、ゲノム医療が提示されない「アクセスラグ問題」が起きています。進行性膵がん患者は、標準治療が終了してからパネル検査を受けるとなっているため、通常の抗がん剤で体力を消耗し、標準治療に耐性ができ、余命わずかな状態では、一番有効なゲノム医療の可能性も閉ざされてしまいます。実際、ゲノム中核病院において遺伝子変異にマッチした治療が受けられた患者は僅か3.7%(0-7.7%)という報告もあります。(資料8)

ゲノム医療は、5年生存率が僅か1%という非常に厳しい転移性膵がん患者の唯一の希望です。標準治療と比較して奏効率が顕著に高く、費用対効果もよい最新のゲノム治療を、心配している進行性膵がん患者とその家族に届けることができるよう、診断時の「がん遺伝子パネル検査」に関する**保険償還制限の見直し**を強く要望いたします。

●膵臓癌のステージと生存率 *詳細は後掲

ステージ	I	II	III	IV	不明
5年 実測生存率※	39.0%	16.8%	5.5%	1.2%	35.9%
5年 相対生存率※	41.9%	18.3%	5.9%	1.2%	38.8%

要望理由・参考資料

膵臓がん患者ががん遺伝子パネル検査を受けるとさまざまな遺伝子変異陽性が検出されます。MSI-H/TMB-H の患者には、チェックポイント阻害剤ペンブロリズマブが使用できます。NTRK 融合遺伝子変異陽性には、ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブが使用できます。オラパリブは、BRCA 変異陽性患者に使用できます。しかし、ゲノム医療に必須の「がん遺伝子パネル検査」が日本では受けられず、承認された薬剤が使えないアクセスラグ問題が起きています。

■1 膵臓がんのステージ別 5 年生存率

膵臓がんのステージと生存率

ステージ	I	II	III	IV	不明
5年 実測生存率※	39.0%	16.8%	5.5%	1.2%	35.9%
5年 相対生存率※	41.9%	18.3%	5.9%	1.2%	38.8%

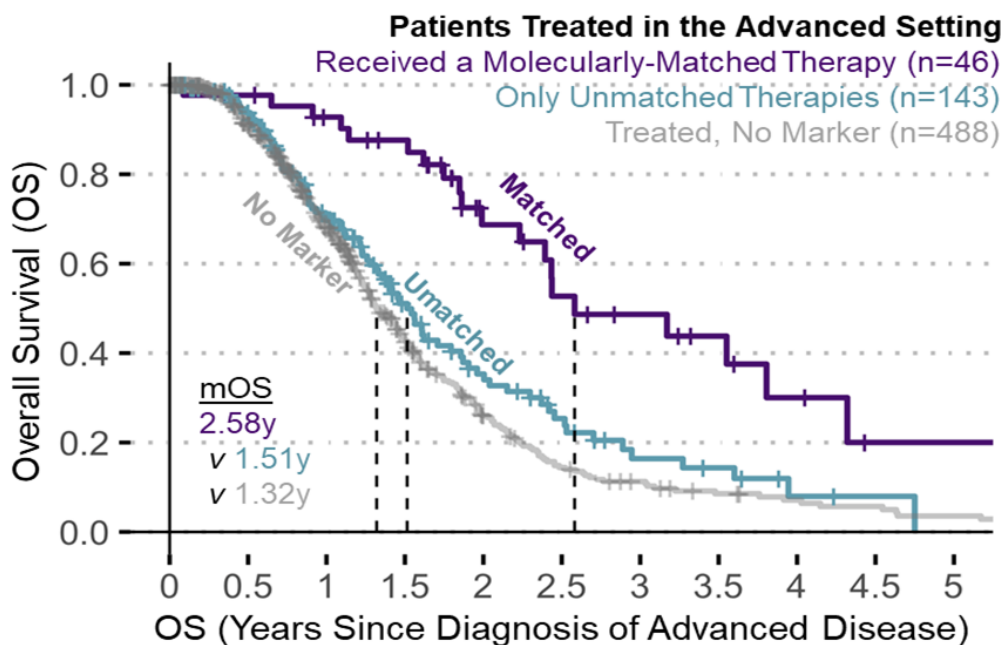
※実測生存率...実際に診療した患者の生存割合で、死因に関係なくすべての死亡を計算に含めた生存率

※相対生存率...性別、年齢、年代、地域などの特性を踏まえて実測生存率を調整し、対象疾患以外の死因による影響を除いて計算した生存率

公益財団法人 がん研究振興財団「がんの統計17」全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における5年生存率(2007~2009年診断例)より引用

Source: 国立がん研究センターがん情報サービス

■2 膵臓がんのゲノム医療と標準治療の全生存期間(OS)比較(米国)



Source: Pishvaian MJ, et al. Lancet Oncol. 2020;21:508-518

■3 膵臓がん遺伝子治療における費用対効果評価(米国)

米国での遺伝子治療費用対効果

	遺伝子治療前、治療後の費用差異					費用対効果 Cost effectiveness*
	Cost	QALY	LY	PFS	ICER	
All	\$8,755	.23	.24	.24	\$37,365	Highly
Highly Actionable	\$17,452	.35	.35	.35	\$50,515	yes
HA matched	\$19,992	.51	.60	1.48	\$38,898	Highly
HA clinical trial	-\$9,325	.33	.50	1.58	-\$27,848	Savings (貯蓄)
HA off-label	\$30,919	.35	.42	.57	\$88,075	yes

*増分費用効果比 (ICER) <\$100,000 (2X per capita GDP in the US)の場合は、費用対効果がある(yes)とみなし、ICER <\$50,000の場合には、高い費用対効果(Highly)となります。



Source: Matrisiane L. Plenary Session-Know Your Tumor, JSMO2019, JPS2019

■4 NCCN ガイドライン(進行性膵臓がん:局所進行膵臓がん PANC-4、転移性膵臓がん PANC-8)

NCCN Guidelines Version 1.2021
Pancreatic Adenocarcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

LOCALLY ADVANCED DISEASE

Locally advanced disease^o

【日本語訳】
・局所進行がん

WORKUP

Biopsy if not previously done^k

Cancer not confirmed → Repeat biopsy^p and if jaundice present, consider ERCP with stent placement^q

Adenocarcinoma confirmed → Germline testing, if not previously done^r; Gene profiling of tumor tissue, if not previously done⁹; Microsatellite instability (MSI) and/or mismatch repair (MMR) testing on available tumor tissue

Other cancer confirmed → Treat with appropriate NCCN Guidelines

Cancer not confirmed → Refer to high-volume center for evaluation

Other cancer confirmed → Treat with appropriate NCCN Guidelines

Adenocarcinoma confirmed → Follow pathway below

【日本語訳】

- ・未実施の場合、生殖細胞系遺伝子検査を実施
- ・未実施の場合、がん遺伝子パネル検査を実施
- ・残組織検体を使い MSI と MMR 検査を実施

^r Germline testing is recommended for any patient with confirmed pancreatic cancer, using comprehensive gene panels for hereditary cancer syndromes. Genetic counseling is recommended for patients who test positive for a pathogenic mutation or for patients with a positive family history of cancer, especially pancreatic cancer, regardless of mutation status. Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.

⁹ Tumor/somatic gene profiling is recommended for patients with locally advanced/metastatic disease who are candidates for anti-cancer therapy to identify uncommon mutations. Consider specifically testing for actionable somatic findings including, but not limited to: fusions (ALK, NRG1, NTRK, ROS1), mutations (BRAF, BRCA1/2, HER2, KRAS, PALB2), and MMR deficiency (detected by tumor IHC, PCR, or NGS). Testing on tumor tissue is preferred; however, cell-free DNA testing can be considered if tumor tissue testing is not feasible. See Discussion.

【日本語訳】

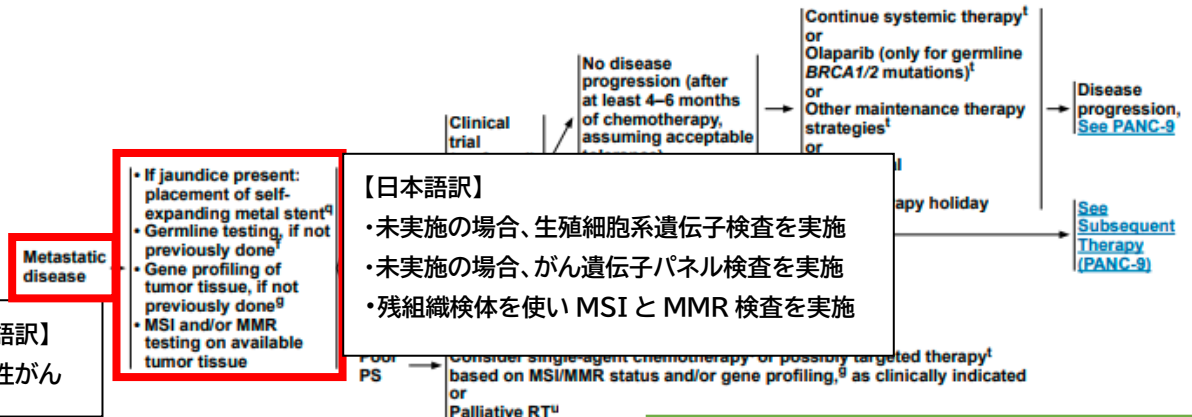
⁹局所進行/転移性膵臓がんの患者には、稀な変異を識別するためにがん遺伝子パネル検査が推奨される。特に融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR 欠損などのアクションナブルな体細胞変異を含む検査を考慮する。

PANC-4

METASTATIC DISEASE

FIRST-LINE THERAPY⁵

MAINTENANCE THERAPY⁵



Metastatic disease

- If jaundice present: placement of self-expanding metal stent⁴
- Germline testing, if not previously done⁴
- Gene profiling of tumor tissue, if not previously done⁹
- MSI and/or MMR testing on available tumor tissue

【日本語訳】

- 未実施の場合、生殖細胞系遺伝子検査を実施
- 未実施の場合、がん遺伝子パネル検査を実施
- 残組織検体を使い MSI と MMR 検査を実施

【日本語訳】
・転移性がん

⁴ Germline testing is recommended for any patient with confirmed pancreatic cancer, using comprehensive gene panels for hereditary cancer syndromes. Genetic counseling is recommended for patients who test positive for a pathogenic mutation or for patients with a positive family history of cancer, especially pancreatic cancer, regardless of mutation status. Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic.

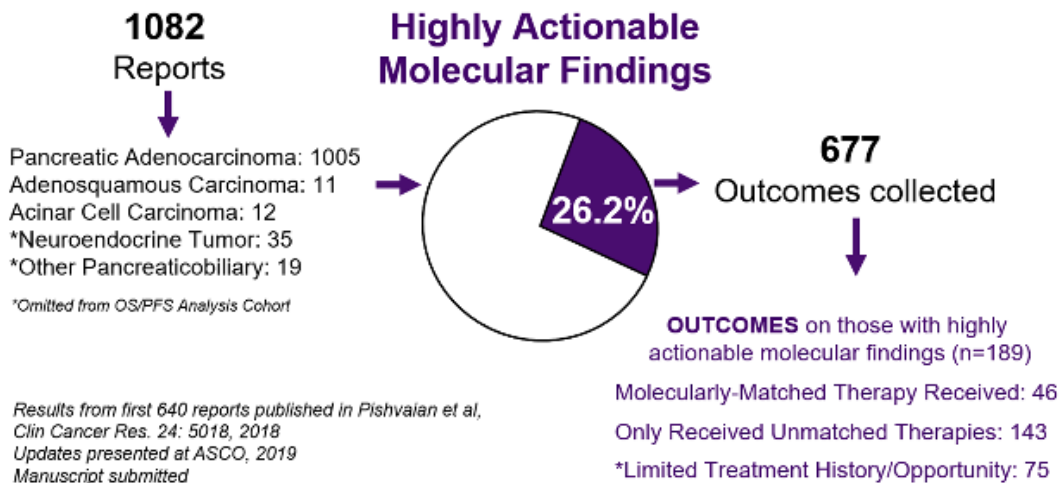
⁹ Tumor/somatic gene profiling is recommended for patients with locally advanced/metastatic disease who are candidates for anti-cancer therapy to identify uncommon mutations. Consider specifically testing for actionable somatic findings including, but not limited to: fusions (*ALK, NRG1, NTRK, ROS1*), mutations (*BRAF, BRCA1/2, HER2, KRAS, PALB2*), and MMR deficiency (detected by tumor IHC, PCR, or NGS). Testing on tumor tissue is preferred; however, cell-free DNA testing can be considered if tumor tissue testing is not feasible. See Discussion.

【日本語訳】「膵臓がん」と診断された患者には、遺伝性がん症候群のための包括的な遺伝子パネルの使用した生殖細胞系遺伝子変異検査が推奨される。遺伝カウンセリングは、突然変異の状態に関わらず、病源性突然変異が陽性である患者、または癌、特に膵臓がんの家族歴が陽性の患者に推奨される。

【日本語訳】⁹局所進行/転移性膵臓がんの患者には、稀な変異を識別するためにがん遺伝子パネル検査が推奨される。特に融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR 欠損などのアクションナブルな体細胞変異を含む検査を考慮する。

■ 5 膵臓がん薬剤のあるアクションナブルな遺伝子変異が検出される患者の割合

Molecular profiling outcomes



Molecularly-matched vs Patients without Highly Actionable Marker p-value = 0.000023, HR = 0.34 (0.22-0.53)

Molecularly-matched vs Only unmatched history (Highly Actionable) p-value = 0.00039, HR = 0.42 (0.26-0.68)

Source: Pishvaian MJ, et al. Lancet Oncol. 2020;21:508-518

■6 膵臓がんで承認されているゲノム医療の薬剤

遺伝子変異	対応する薬剤
MSI-H/TMB-H	ペンブロリズマブ(承認) ※コンパニオン診断あり
NTRK	ラロトレクチニブ(承認) ※コンパニオン診断あり
NTRK	エヌトレクチニブ(承認) ※コンパニオン診断あり
BRCA1/2	オラパリブ (承認) ※コンパニオン診断あり

Source: Matrisiane L. Plenary Session-Know Your Tumor, JSMO2019, JPS2019

■7 膵臓がんで未承認・適応外のゲノム医療の薬剤

遺伝子変異	対応する薬剤(未承認・適応外)
RET	スニチニブ(適応外)
ALK	クリゾチニブ(適応外)
BRAF	ダブルフェニブ+トラメチニブ(適応外)
ROS	ブリガチニブ(適応外)
FGFR	エルダフィチニブ(適応外)
IDH1/2	トラスツズマブ(適応外)

Source: Matrisiane L. Plenary Session-Know Your Tumor, JSMO2019, JPS2019

■8 がんゲノム医療中核拠点病院で遺伝子変異にマッチした治療が受けられた患者の割合

Core hospital	No. of patients underwent the CGP test	No. of patients received "matched" therapies	No. of patients referred to genetic counseling
A	75	3	3
B	60	2	0
C	5	0	0
D	41	0	1
E	160	16	5
F	172	4	2
G	13	1	2
H	13	0	0
I	98	0	0
J	24	0	2
K	86	2	3
Total	747	28 (3.7%)	18 (2.4%)

Table. Number of patients received matched therapies.

Source: Sunami, K. et al. The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. International Journal of Clinical Oncology 2021 25:443-449