

2023年5月23日

厚生労働省
保険局長 伊原 和人 殿
医政局長 榎本 健太郎 殿
健康局長 佐原 康之 殿

一般社団法人 欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)

がん遺伝子パネル検査等の保険償還に係る取扱いの改善に向けた提言

「がん対策推進基本計画（第3期）〈平成30年3月9日閣議決定〉」において、「国は、がんゲノム医療の実現に向けて、遺伝子関連検査（遺伝子パネル検査等）の制度上の位置づけや、条件付き早期承認による医薬品の適応拡大等を含めた施策の推進等の薬事承認や保険適用等の適切な運用等を検討する。」とされました。

さらに、令和4年9月からは国の第4期がん対策推進基本計画が厚生労働省がん対策推進協議会で審議され、令和4年9月1日に一般社団法人全国がん患者団体連合会より発出された「第4期がん対策推進基本計画に関する要望書」においても、がんゲノム医療の推進が強く要望されました。令和5年3月28日には「第4期がん対策推進基本計画」が閣議決定され、がんゲノム医療の推進は重要な柱の一つに位置付けられています。その中で取り組むべき施策として、「必要な患者が、適切なタイミングでがん遺伝子パネル検査等及びその結果を踏まえた治療を受けられるよう、既存制度の見直しも含め検討する。」とされました。

我が国におけるがんゲノム医療は近年目まぐるしい進歩を遂げており、患者個々の遺伝子変異をがんゲノム検査により特定し、一人一人に合わせた治療を行う個別化医療が発展してきています。がんゲノム医療は、従来の治療法とは異なり、ターゲットをより絞って治療を行うことができるため、副作用を軽減し、より良い治療アウトカムが期待できます。このがんゲノム医療を支えるがん遺伝子検査には、一回の検査で、1種類から数種類の遺伝子変異を調べることができるコンパニオン診断薬を使った検査と、一回の検査で100種類以上の遺伝子変異を調べることができるがん遺伝子パネル検査（以下、CGP検査）があります。CGP検査は、組織検体を用いた検査が令和元年6月より、血漿検体を用いた検査が令和3年8月より、それぞれ保険適用されています。一方、制度面を見ると従来のコンパニオン診断薬を用いた薬事承認・保険償還の規制が未だ維持・継続されており、現在の実臨床と現行制度の間で歪が生じています。これは欧米には見られない日本特有の状況と認識しています。故に、現行の保険償還上の取扱いの

もとは、自身に最も適した治療を必要としている日本の患者さんに最適なタイミングで CGP 検査が実施できず、結果として革新的な医薬品を含む最適な治療へのアクセスが阻害されています。

EFPIA Japan は、患者さん一人ひとりに合ったがんゲノム医療の我が国における推進のため、必要な患者さんが適切なタイミングで CGP 検査を受けられる環境整備が必要であると考え、下記の通り課題認識とその改善に向けた提言を表明します。今回の要望書は、CGP 検査のメリットを最大化し、がん治療成績の向上に貢献するとともに医療経済性を含む医療の適正化を目指すものであり、保険診療下での CGP 検査の運用上の問題点についてまとめたものです。この要望書を基に、令和 6 年度診療報酬改定に反映していただくことを要望します。

1. 「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」および「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」の算定期の見直し

【提言】

3 学会ガイダンスの内容及び初回治療法選択における CGP 検査の臨床的有用性を検証した臨床研究の結果等を踏まえ、局所進行若しくは転移が認められた標準的な治療が困難な固形がん患者（標準治療がある）において初回治療法選択時から「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」および「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」の算定が、がん種にも治療歴にもかかわらず可能となるよう当該留意事項を速やかに改定すること（標準治療がない固形がん患者は現行運用より変更なし）が必要と考えます。

【根拠】

診療報酬点数「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」の算定に係る留意事項（以下、留意事項）は「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン改定第 1.0 版（2017 年 10 月 11 日）」（以下、3 学会ガイダンス）に基づいて通知されていると認識しています。一方で、同ガイダンスは、2020 年 5 月 15 日に公表された第 2.1 版では、「治療ラインでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、最適なタイミングを検討することを推奨する」との改訂が行われております。固形がんに対する一部遺伝子検査については、がん診療ガイドライン¹⁾²⁾で標準治療開始前あるいは標準治療中での検査が推奨されています。また、海外でもパネル検査はタイミングの制限なく用いることが推奨されています³⁾。2022 年度診療報酬改定では、「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」が新たに設けられ、「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」と保険点数が分かれたものの、算定期については見直しがなされませんでした。また、初回治療法選択における CGP 検査の臨床的有用性を検証した臨床研究⁴⁾において、エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合 19.8%(34/172 例)は、従前の 6.8%(830/12,263 例)の 2.9 倍と報告されており、現在の治療選択方法に比べて、標準治療

開始前に一定数の症例が標準治療以外の最適と考えられる治療法にアクセスできる状況が示されています。

日本の進行非小細胞肺癌治療において単一遺伝子検査の反復と次世代シーケンシング (NGS) を評価した研究では、NGS が医療費を微減させる傾向があり、かつ NGS の方が全患者の平均の検査所要時間を短縮させることが示唆されています⁵⁾。海外の研究でも NGS の活用が支持されています^{6) 7) 8) 9) 10)}。米国においては、公的医療保障制度であるメディケアおよびメディケイドを運営する Centers for Medicare & Medicaid Services が次世代シーケンサーにかかる National Coverage Determination の中で、進行再発ステージⅢもしくはⅣ、転移性、再発、再燃、難治のいずれかの癌患者さんを給付対象としており、検査のタイミングにも制限を設けていません^{11) 12)}。韓国や豪州でも、検査のタイミングに関して制限は設けられていません。また、諸外国では、CGP 検査で得られた遺伝子変異に基づく治療を行った場合、従来の治療をした場合と比べて予後が改善することが報告されています^{13) 14) 15)}。

非小細胞肺癌・大腸癌・胆道癌を対象に個別の遺伝子検査を実施した群 (non-CGP 群) と比較して、標準治療前から CGP 検査を行った群 (CGP 群) の財政影響を検討した分析¹⁶⁾ では、各がん種の CGP 群は OS が 9.1 か月～13.92 か月改善が期待できる一方で、OS 1 ヶ月あたりの平均医療費は non-CGP 群より 0.16～0.88 万円高くなると推計され財政影響は限定的であることが示唆されています。

【課題認識】

CGP 検査が標準治療終了後等に限定されている現状では、以下の理由から、患者さんに対する臨床上的有用性、及び医療経済性いずれの面でもメリットは少ないと考えています。

- 1) 複数の薬物治療後の薬剤耐性の出現による効果の減弱
- 2) 全身状態や臓器機能の悪化により治療対象になりにくい
- 3) 候補薬があっても多くが適用外／治験適格基準外であり使用できない

早期に CGP 検査が実施でき、その検査結果を基にした治療方針のもと、患者さんが最適な治療にアクセス可能な環境が整備されるべきと私たちは考えます。さらに、実施タイミングに柔軟性のある CGP 検査は科学的に適切ではない治療の選択を回避し得るため、より質の高い医療提供の実現に向けた環境整備にも資すると考えます。例えば、がんの診断時に CGP 検査を実施し、医薬品の適応判定の補助を目的として対応する遺伝子変異が陽性であればそれに基づく分子標的薬、もしくは治験やコンパッションエッセンスなどを、仮に陰性であっても従来の標準治療をそれぞれ提供するなど、がん患者さんの治療方針決定に大きく貢献することができます。

本要望に基づき、適切なタイミングで CGP 検査を行うことができるようになれば、患者さんが良好な全身状態を保ったまま治療方針の決定が行えます。対象患者さんが増えることで総医療費の増加が予想されますが、最適な治療によってがん患者さんの生存期間の延長が期待できるため、検査数の

増加はがん患者さんの治療方針を適正化する視点からは妥当と考えられます。実際に、治療期間あたりの医療費は従来の治療と同等であることが報告されています¹⁶⁾。

むしろ、対象患者数の増加によって治療成績が向上することは国民にとって大きなメリットであり、がんの治療成績向上を目指す第4期がん対策推進基本計画にも合致すると考えます。また、CGP検査が適切な実施タイミングで可能になり、より効果の期待できる治療が提供されれば、本来不要であった治療費の削減に寄与することも可能と考えられます。さらには、治療により仕事と治療の両立が可能になれば、社会保険料収入の維持・増加が見込まれることから、医療費だけでなく社会保障のマクロの視点から見た経済性についても評価するべきと考えます。

2. 「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」および「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」の算定回数の見直し

【提言】

「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」および「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」が組織・血漿検体にかかわらず検査の都度算定可能となるよう、当該留意事項を速やかに改定することが必要と考えます。

【根拠】

同一の患者さんにおいて組織検体を用いたCGP検査と血漿検体を用いたCGP検査を実施した場合、どちらかの検査でしか見つからない遺伝子変異が存在することから、それぞれの検査は相互補完的であることが示されています¹⁷⁾。さらに、進行非小細胞肺癌を対象に、診断時および進行時に採取した生検を用いてCGP検査を行い、標準的な一次治療後に標的治療を受ける可能性を検討した結果、85%の患者さんにおいて、再生検の結果に基づいて、標的治療を受ける可能性があることがわかりました¹⁸⁾。また、約3分の1の患者さんでは、診断時の生検では見られなかった新たな分子変化が見つかり、進行時に再生検を行うことで標的治療の選択肢が増え、予後が改善する可能性があることが示されています¹⁸⁾。

【課題認識】

現在の保険算定上、がん遺伝子パネル検査は患者さん一人につき生涯一回という回数の制限があります。このことは、初発期に検査を実施した場合には、再発・再燃時には検査ができないことを意味し、患者さんの治療選択肢を制限することに繋がっています。組織検体が古くなることで患者さんの現在の状況を正確に把握できない場合や先行して実施した組織CGP検査または、血漿CGP検査で薬剤に結びつく変異が検出されなかった場合、治療中の耐性変異や二次の変異の出現が想定

される場合など、状況によって再度検査が必要になることがあるため、がん遺伝子パネル検査の実施回数について、より柔軟な保険償還が求められています¹⁹⁾。

3. がん遺伝子パネル検査におけるコンパニオン診断（CDx）目的での使用に係る見直し

【提言】

「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」を標準治療終了後等に限定しない取扱いに変更し、CGP 検査にかかる「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」とコンパニオン診断にかかる「D004-2 悪性腫瘍組織検査」等を分けて算定せず、「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」として一括算定できるようにすることが必要と考えます。

【根拠】

各学会の関連ガイドライン等^{20)~24)}において、関連する CDx を早期に実施することが推奨されています。

【課題認識】

CDx 目的でがん遺伝子パネル検査を実施する場合において、「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」の算定は、「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）」等に実質的に限定されています。すなわち、がん遺伝子パネル検査を CDx として承認された癌腫に対し標準治療前に用いた場合には、検査費用として保険請求可能な点数はコンパニオン診断に係る「D004-2 悪性腫瘍組織検査」等に限定され、CGP 検査に係る「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」は標準治療終了時等まで算定できません。このため、がん遺伝子パネル検査を CDx 目的として使用した場合、保険償還額と医療機関が検査所に支払う金額との間には大きな相違が生じてしまいます。

医薬品は臨床試験等のエビデンスに基づき、然るべき審査を経た上で、科学的かつ臨床的に意義があるものとして我が国では薬事承認・保険適用されています。その医薬品の適応判定補助の使用目的についても、適切な薬事審査を受け承認されていることを踏まえると、このような保険算定上の課題により患者さんの CGP 検査へのアクセスが阻害されることはあってはならないと考えます。なお、本課題については、1.に記載した「D006-19 がんゲノムプロファイリング検査」および「B011-5 がんゲノムプロファイリング評価提供料」の算定期限の見直しが行われることで解決するものと理解しています。



European Federation of Pharmaceutical
Industries and Associations

当会は、CGP 検査を含む遺伝子関連検査に係る課題を改善することが、我が国のがんゲノム医療の推進と、患者さんの最適な治療へのアクセス実現につながると考えます。加えて、欧米とは異なるがん遺伝子パネル検査の取扱いを見直すことにより、海外で近年加速する CGP 検査を用いた国際共同臨床試験に日本が参加することも容易になることを期待します。これにより、革新的な治療薬に対する日本の患者さんのアクセスが向上し、ひいては日本のがん医療の質の向上にもつながるものと考えます。

引用文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会 / 日本癌治療学会 / 日本小児血液・がん学会 『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第3版
- 2) Yoshino, T., Pentheroudakis, G., Mishima, S., Overman, M. J., Yeh, K. H., Baba, E., ... & Douillard, J. Y. (2020). JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Annals of Oncology*, 31(7), 861-872.
- 3) Chakravarty, D., Johnson, A., Sklar, J., Lindeman, N. I., Moore, K., Ganesan, S., ... & Meric-Bernstam, F. (2022). Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *Journal of Clinical Oncology*, 40(11), 1231-1258.
- 4) 令和5年3月9日 第146回先進医療技術審査部会 資料
- 5) Matsuda, H., Ogawa, T., Sadatsuki, Y., Tsujino, T., Wada, S., Kim, S. W., & Hatanaka, Y. (2023). Budget impact analysis of next-generation sequencing versus sequential single-gene testing in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Respiratory Investigation*, 61(1), 61-73.
- 6) Johnston, K. M., Sheffield, B. S., Yip, S., Lakzadeh, P., Qian, C., & Nam, J. (2020). Comprehensive genomic profiling for non-small-cell lung cancer: health and budget impact. *Current Oncology*, 27(6), 569-577.
- 7) Pruneri, G., De Braud, F., Sapino, A., Aglietta, M., Vecchione, A., Giusti, R., ... & Jommi, C. (2021). Next-generation sequencing in clinical practice: is it a cost-saving alternative to a single-gene testing approach?. *Pharmacoeconomics-Open*, 5, 285-298.
- 8) Vanderpoel, J., Stevens, A. L., Emond, B., Lafeuille, M. H., Hilts, A., Lefebvre, P., & Morrison, L. (2022). Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of medical economics*, 25(1), 457-468.
- 9) Al-Ahmadi, A., Ardeshir-Larijani, F., Fu, P., Cao, S., Lipka, M. B., Dowlati, A., & Bruno, D. S. (2021). Next Generation Sequencing of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Utilization Based on Race and Impact on Survival. *Clinical Lung Cancer*, 22(1), 16-22.
- 10) Steiniger, A., Cuffel, B., Paracha, N., Vail, E., Garcia-Foncillas, J., Goodman, C., ... & Sullivan, S. D. (2023). Supporting Biomarker-Driven Therapies in

- Oncology: A Genomic Testing Cost Calculator. *The oncologist*, oyad005.
- 11) Centers for Medicare & Medicaid Services “Next Generation Sequencing (NGS)”
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372>
(2023年4月26日アクセス)
 - 12) Sheinson DM, Wong WB, Flores C, Ogale S, Gross CP. Association Between Medicare's National Coverage Determination and Utilization of Next-Generation Sequencing. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(11):e1774-e1784.
doi:10.1200/OP.20.01023
 - 13) Pishvaian, M. J., Bender, R. J., Halverson, D., Rahib, L., Hendifar, A. E., Mikhail, S., ... & Petricoin III, E. F. (2018). Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. *Clinical Cancer Research*, 24(20), 5018-5027.
 - 14) Sicklick, J. K., Kato, S., Okamura, R., Schwaederle, M., Hahn, M. E., Williams, C. B., ... & Kurzrock, R. (2019). Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature medicine*, 25(5), 744-750.
 - 15) Pishvaian, M. J., Blais, E. M., Brody, J. R., Lyons, E., DeArbeloa, P., Hendifar, A., ... & Petricoin, E. F. (2020). Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology*, 21(4), 508-518.
 - 16) Tang, W., Hanada, K., Motoo, Y., Sakamaki, H., Oda, T., Furuta, K., ... & Tsutani, K.(2023). Budget impact analysis of comprehensive genomic profiling for untreated advanced or recurrent solid cancers in Japan. *Journal of medical economics*,26(1), 614–626.
 - 17) Bayle, A., Peyraud, F., Belcaid, L., Brunet, M., Aldea, M., Clodion, R., ... & Italiano, A. (2022). Liquid versus tissue biopsy for detecting actionable alterations according to the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets in patients with advanced cancer: a study from the French National Center for Precision Medicine (PRISM). *Annals of Oncology*, 33(12), 1328-1331.
 - 18) Frank, M. S., Bodtger, U., Gehl, J., & Ahlborn, L. B. (2021). Actionable molecular alterations are revealed in majority of advanced non-small cell lung cancer patients by genomic tumor profiling at progression after first line treatment. *Cancers*, 14(1), 132.
 - 19) 内保連 令和6年度提案意向調査
 - 20) 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き 第2.0版

- 21) 肺癌患者における METex14 skipping 検査の手引き 第 1.0 版
- 22) 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
- 23) 卵巣癌患者に対してコンパニオン診断として BRCA1 あるいは BRCA2 の遺伝学的検査を実施する際の考え方
- 24) 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス 第 5 版

欧州製薬団体連合会（EFPIA Japan）について (<http://efpia.jp/>)

2002 年 4 月に設立された EFPIA Japan には、日本で事業展開している欧州の研究開発志向の製薬企業 23 社が加盟しています。2021 年の加盟各社の総売上高は、日本の製薬市場の売上の約 26%を占めています。EFPIA Japan の使命は、“革新的な医薬品・ワクチンの早期導入を通じて、日本の医療と患者さんに貢献する”ことです。EFPIA Japan は日本の医療向上に向けて政策決定者との対話を強化することを目指しています。

欧州製薬団体連合会（EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations）について (<http://www.efpia.eu>)

EFPIA は、欧州で事業を展開するバイオ医薬品産業を代表する団体で、欧州各国の 37 の業界団体、欧州で活動する 38 の大手製薬企業、多数の中小企業（SME）の直接会員により構成されています。新たな治療薬およびワクチンの創薬や研究開発、イノベーション、供給を可能にする環境の構築と、欧州経済への貢献を使命としています。