

非小細胞肺癌患者における ドライバー遺伝子検査実態調査 全国 200 病院の DPC データ予備的解析結果

2023 年 9 月 29 日

第 1.1 版

立案・調査・執筆



一般社団法人アライアンス・フォー・ラング・キャンサー



株式会社グローバルヘルスコンサルティング・ジャパン

はじめに

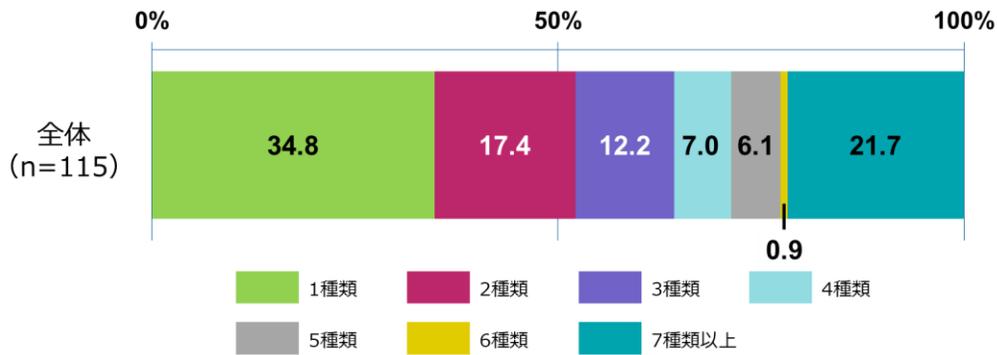
2020年以降、非小細胞肺癌に対する数多くの分子標的薬が承認されるも、承認前に罹患した患者はそれらの利用に必要なコンパニオン診断検査を受けていない可能性が否めない。

日本人の非小細胞肺癌患者の約63%はドライバー遺伝子変異が検出され¹⁾、2002年に薬事承認されたゲフィチニブ（イレッサ®）を皮切りに、2023年までに9種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が18剤も承認されてきた（Table1）。これらの薬剤を使用するためにはコンパニオン診断検査にて対応したドライバー遺伝子変異の検出が不可欠である。

しかしながら、その実態把握は難しく、認定特定非営利活動法人西日本癌研究機構（以下、WJOG）が主導したREVEAL試験²⁾にて、2020年7月1日から2021年6月30日までに進行・再発非小細胞肺癌と診断された1500名のうち約86%程度がコンパニオン診断検査を受けたという実態をとらえているものの、医療機関数がWJOGに所属する29施設と限定的であるとともに、RCR（レトロスペクティブチャートレビュー）研究デザインであるため経時的な実態をとらえているものではなかった³⁾。

また、本調査の立案者である一般社団法人アライアンス・フォー・ラング・キャンサー（以下、A4LC）の長谷川は、特定非営利活動法人肺がん患者会ワンステップ等の活動を通じ、2020年以降に発売されたMET阻害薬、RET阻害薬、KRAS阻害薬について、情報を得ていない患者が多く存在する現状を目にしてきた。そこで、非小細胞肺癌の診断を受けており、薬物療法を受けた経験がある患者214名に肺癌関連遺伝子検査の実施状況、検査前（検査内容）及び検査後（結果）の説明の有無等のアンケート調査を2022年10月に実施した。結果、患者自己申告による遺伝子検査の受診率は94.8%（203名）であるものの、うち検査対象となる遺伝子数の説明を受けた患者は56.7%（115名）となり、さらに7種類以上の遺伝子を検査すると説明を受けた患者は21.5%（25名）にとどまり（Fig.1）⁴⁾、医師から患者への説明も不十分である可能性が示唆された。

Fig.1 コンパニオン診断対象となる遺伝子数の説明



- ・ 2022年10月に長谷川らが実施したアンケート調査結果⁴⁾を抜粋。
- ・ 遺伝子検査の説明を受けた患者115名を対象とした「遺伝子検査で検査対象となっている遺伝子の数や検査のあとの流れについて、医師から説明を受けましたか？」という設問の回答結果

それ故、ステークホルダーに向けて本課題を問題提起するために、多くの肺癌専門医にコメントを求めたものの、専門医が所属する医療機関以外の実態については把握が難しい状況であった。

そこで、2023年4月、株式会社グローバルヘルスコンサルティング・ジャパン（以下、GHC）に相談し、同社が保有する204病院（うち、都道府県がん診療連携拠点病院または国立がん研究センター24病院、地域がん診療連携拠点病院または地域がん診療病院96病院、都道府県知事指定がん拠点病院30病院、指定なし病院54病院）のDPCデータを解析することにより実態把握することとした。

免責事項

・ 本調査は正式な手続きおよび解析計画/手順を定めた臨床研究ではなく、リアルワールドデータを用いた予備的な調査結果と位置づける。そのため、本結果はクリニカル・エビデンスを保証しているものではない。なお、予備的調査としてでも結果公表した意図は、少なからずとも本結果に近いリアルワールドが広がっているだろうことを患者当事者や世論に訴えることを目的しているためである。

利益相反

本調査は A4LC と GHC のリソースを持ち寄って実施しており、特定法人との利益相反はない。

著作権

本調査結果を引用する場合には、出典を明記すること。また、本書で使われている分析手法・ノウハウおよび表現方法は GHC が権利をもつ財産であり、米国と日本の法律により保護されることに留意すること。

用語

・次頁以降、判読性を向上させるために、引用文等を除き以下のように読み替えることとする。

用語	本書で使用する用語
コンパニオン診断システム	コンパニオン診断
コンパニオン診断薬	
〇〇遺伝子変異	〇〇遺伝子変異（例 ALK 遺伝子変異）
〇〇融合遺伝子	
遺伝子変異検査	遺伝子検査
〇〇遺伝子検査	〇〇検査（例 ALK 検査）
がんゲノムプロファイリング検査	がん遺伝子パネル検査 ※がん遺伝子パネル検査は、コンパニオン診断検査およびゲノムプロファイリング検査の総称を指すことがある。現在、後者を指すことが多いため、本調査では「標準療法がない、または終了した患者を対象に次の治療を探索するために保険診療にてうけることができるマルチプレックス検査」を指すこととする。
がん遺伝子パネル検査	

Table1. 非小細胞肺癌適応の分子標的薬と対応コンパニオン診断検査（2023年8月23日時点）⁵⁾

商品名 (商標省略)	一般名	ドライバー 遺伝子	発売/ 適応追加 ⁶⁾	コンパニオン診断薬・コンパニオン診断システム
イレッサ	ゲフィチニブ	EGFR	2002/8/30	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (組織、血漿) オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム therascreen EGFR 変異検出キット RGQ 「キアゲン」 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア (組織、血漿) FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
タルセバ	エルロチニブ	EGFR	2007/12/18	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (組織、血漿) オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム therascreen EGFR 変異検出キット RGQ 「キアゲン」 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア (組織、血漿) FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
ザーコリ	クリゾチニブ	ALK	2012/5/29	ヒストファイン ALK iAEP キット** ベンタナ OptiView ALK (D5F3) FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット** FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム

商品名 (商標省略)	一般名	ドライバー 遺伝子	発売/ 適応追加 ⁶⁾	コンパニオン診断薬・コンパニオン診断システム
ジオトリフ	アファチニブ	EGFR	2014/5/7	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (組織、血漿) オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム therascreen EGFR 変異検出キット RGQ 「キアゲン」 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア (組織、血漿) FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
アレセンサ	アレクチニブ	ALK	2014/9/5	ヒストファイン ALK iAEP キット** ベンタナ OptiView ALK (D5F3) Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット** オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
ジカディア	セリチニブ	ALK	2016/5/25	ベンタナ OptiView ALK (D5F3) ヒストファイン ALK iAEP キット FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル
タグリッソ	オシメルチニブ	EGFR T790M	2016/5/25	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (組織、血漿) オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム

商品名 (商標省略)	一般名	ドライバー 遺伝子	発売/ 適応追加 ⁶⁾	コンパニオン診断薬・コンパニオン診断システム
ザーコリ	クリゾチニブ	ROS1	2016/9/1 適応追加	OncoGuide AmoyDx ROS1 融合遺伝子検出キット オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺癌コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
タフィンラー /メキニスト	ダブラフェニブ/ トレメチニブ	BRAF	2018/3/23 適応追加	オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル
ビジンプロ	ダコミニチブ	EGFR	2019/3/1	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (組織) therascreen EGFR 変異検出キット RGQ 「キアゲン」 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム
ロズリートレク	エヌトレクチニ ブ	NTRK	2019/9/4	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル
ロズリートレク	エヌトレクチニ ブ	ROS1	2020/2/21 適応追加	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル OncoGuide AmoyDx ROS1 融合遺伝子検出キット
テプミトコ	テポチニブ	MET Δ ex14	2020/6/1	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 肺癌コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
タブレクタ	カプマチニブ	MET Δ ex14	2020/8/26	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル
アルンブリグ	ブリグチニブ	ALK	2021/4/23	Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル 肺癌コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム

商品名 (商標省略)	一般名	ドライバー 遺伝子	発売/ 適応追加 ⁶⁾	コンパニオン診断薬・コンパニオン診断システム
				ベンタナ OptiView ALK (D5F3) ヒストファイン ALK iAEP キット
ヴァイトラックビ	ラロトレクチニ ブ	NTRK	2021/8/6	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
ローブレナ	ロルラチニブ	ALK	2021/11/25 適応追加	ベンタナ <i>OptiView ALK (D5F3)</i> ヒストファイン <i>ALK iAEP</i> キット オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
レットヴィモ	セルペルカチニ ブ	RET	2021/12/13	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル
ルマケラス	ソトラシブ	KRAS G12C	2022/4/20	therascreen KRAS 変異検出キット RGQ 「キアゲン」 Guardant360 CDx がん遺伝子パネル AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル
エンハーツ	トラスツズマブ デルクステカン	HER2	2023/8/23	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム

斜線：融合タンパク検査 太字：マルチプレックス検査

非小細胞肺癌患者における

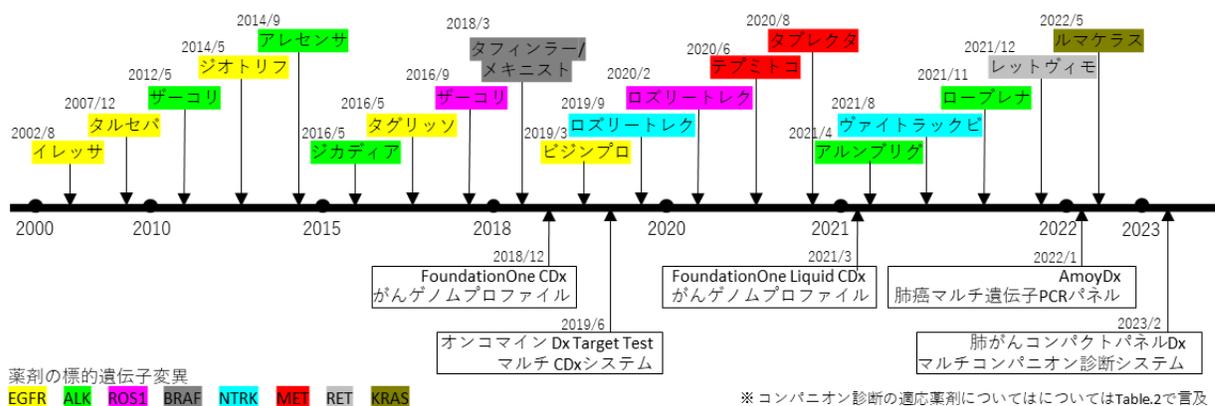
ドライバー遺伝子検査実態調査

全国 200 病院の DPC データ予備的解析

2023 年 9 月現在、9 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が 18 剤も使用可能。2019 年以降マルチプレックス・コンパニオン診断が保険適用される。

2023 年 9 月までに 9 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が 18 剤も承認されており、2020 年代には 2020 年 5 月に MET 阻害薬、2021 年 12 月に RET 阻害薬、2022 年 5 月に KRAS 阻害薬、2023 年 8 月に HER2 抗体薬物複合体が新たに発売された。また、2018 年以降、次世代シーケンサーやリアルタイム PCR といった一度の検査で多くの遺伝子変異を検出することができるマルチプレックス・コンパニオン診断としての発売も相次ぎ、現在までに 6 種類が発売された (Fig.1)。

Fig.2 薬剤発売・適応追加とコンパニオン診断の発売



- ・ 薬剤は商品名表記とするほか、固形癌に対する MSI-High のコンパニオン診断については言及せず。
- ・ Guardant360 CDx がん遺伝子パネル (2023 年 3 月発売、2023 年 7 月保険適用) はルマケラスのマルチプレックス・コンパニオン診断であるが Fig から省略。
- ・ 表外において、2023 年 8 月にエンハーツが HER2 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対して適応追加。

なお、現在発売している6種のマルチプレックス・コンパニオン診断のうち、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（オンコマイン）、AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル（Amoy）及び肺癌コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム（コンパクトパネル）は保険点数 10,000 点-14,000 点⁷⁾⁸⁾で検査が受けられるが、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（FoundationOne）および FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル（Foundation One Liquid）はがん遺伝子パネル検査（保険点数 56,000 点⁷⁾）にて該当の遺伝子変異が検出された場合に治療が実施できるため、多くはオンコマイン、Amoy、コンパクトパネルを使用されていると予想される。以下にマルチプレックス検査の特長を記す（Table.2）。

Table.2 マルチプレックス検査⁹⁾

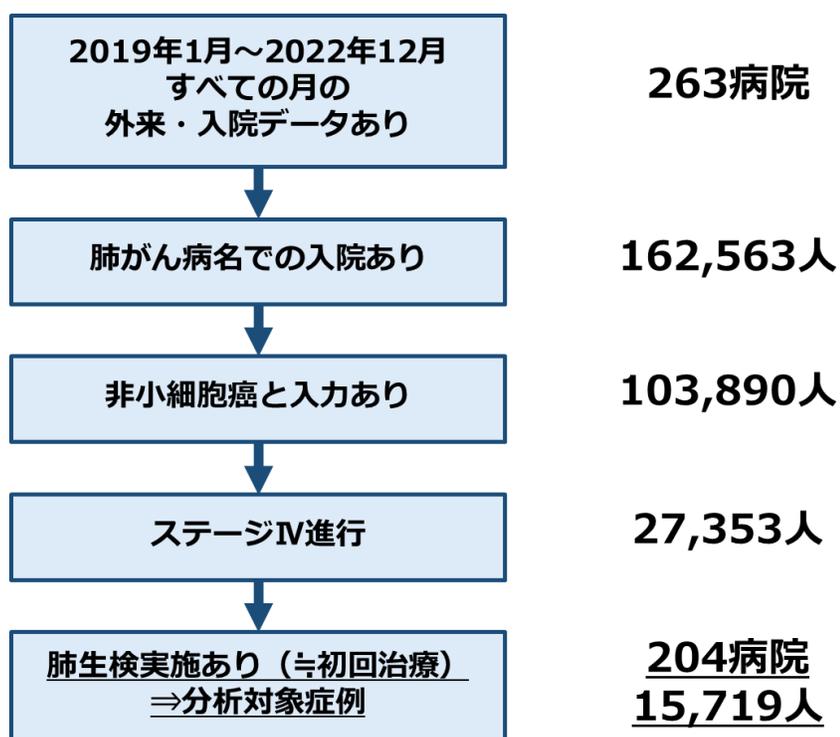
名称	検査対象	検査法	対象遺伝子数	コンパニオン診断 (肺癌)	がん遺伝子 パネル検査
オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	組織	NGS	46 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, HER2	○
AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル	組織	qPCR	7 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	×
FoundationOne CDx がんゲノム プロファイル	組織	NGS	324 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, NTRK, MET	○
FoundationOne Liquid CDx がんゲノム プロファイル	血漿	NGS	324 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, NTRK, MET	○
肺癌コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン 診断システム	組織	NGS	4 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, MET	×
Guardant360 CDx	血漿	NGS	74 遺伝子	KRAS	○
GenMineTOP がんゲノム プロファイリングシステム	組織 血漿	NGS	747 遺伝子	—	○

- ・ NGS(Next Generation Sequencer)：次世代シーケンサー
- ・ qPCR(quantitative PCR)：定量 PCR、リアルタイム PCR と同義
- ・ コンパニオン診断として認められる薬剤について Table.3 を参照

4年間における204病院にて診断されたステージIV非小細胞肺癌患者15,719人の遺伝子検査実施状況を分析。

GHCは、同社が保有するDPCデータを用いて、2019年1月から2022年12月のすべての月の外来・入院データが提出されている263病院について、「①肺生検を実施した（すなわち、初回治療前）」「②非小細胞肺癌と診断」「③TNM分類にてステージIVと診断」を対象に集計した。その結果抽出された204病院、15,719人について遺伝子検査（EGFR / ALK / ROS1 / BRAF / MET / KRAS / RET / NTRK）の実施状況について分析した。（Fig.3）

Fig.3 対象病院数・対象患者数



集計条件は以下の通り

肺生検：D412 経皮的針生検法 / D415 経気管肺生検法 / D415-2 超音波気管支鏡下穿刺吸引生検法（E B U S - T B N A） / D415-3 経気管肺生検法（ナビゲーションによるもの） / D415-4 経気管肺生検法（仮想気管支鏡を用いた場合） / D415-5 経気管支凍結生検法

非小細胞肺癌：MDC6「040040：肺の悪性腫瘍」、かつ様式1「病名付加コード」に「非小細胞肺癌」が入力された症例

ステージIV：様式1「TNM分類」より判断

15,719 人のうち、男女比は男性 68.1%、女性 31.9%。肺生検実施時の年代は 40 歳未満 0.7%、40 代 3.1%、50 代 9.1%、60 代 26.0%、70 代 46.5%、80 歳代 14.0%、90 歳以上 0.5%だった。204 病院のうち、都道府県がん診療連携拠点病院または国立がん研究センター病院、地域がん診療連携拠点病院または地域がん診療病院の対象患者は 80.4%。400 床以上の病院の対象患者も 68.9%と過半数を超えた。そのほか、北海道から九州・沖縄地域まで満遍なく解析対象となった (Fig.4)。

Fig.4 解析対象病院属性および患者属性

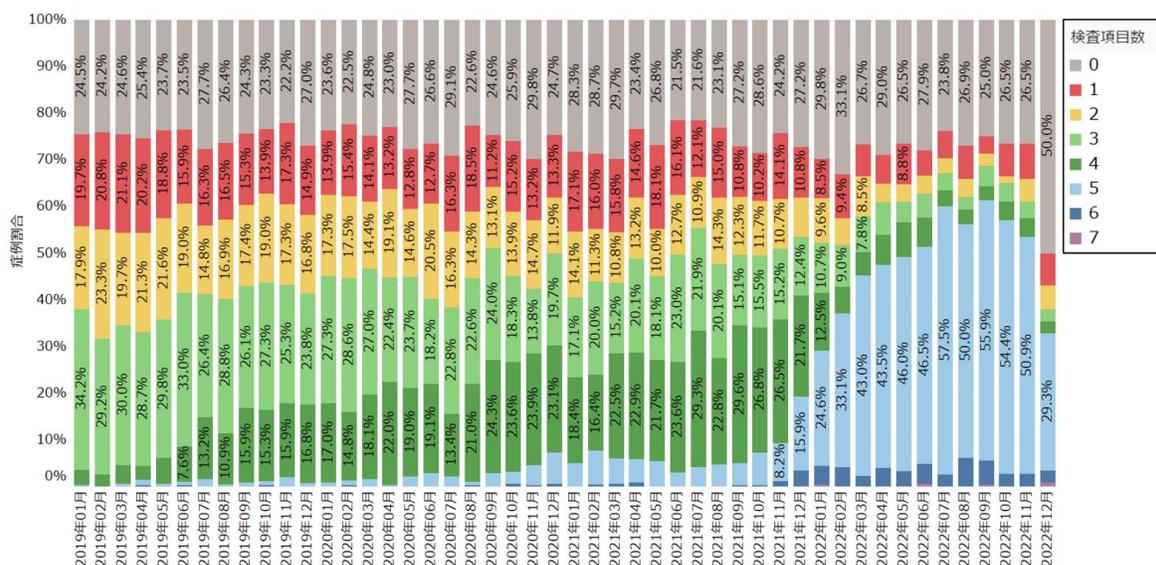
厚生労働大臣指定の がん拠点区分	対象病院数	対象患者数	患者構成比	病床規模	対象病院数	対象患者数	患者構成比
国立がん研究センター + 都道府県がん診療連携拠点病院	24	4,536	28.9%	500床以上	60	7,380	46.9%
地域がん診療連携拠点病院 (高度型・特例型を含む) + 地域がん診療病院	96	8,092	51.5%	400-499床	43	3,451	22.0%
指定なし (都道府県知事指定がん拠点病院)	30	1,519	9.7%	300-399床	44	3,309	21.1%
指定なし	54	1,572	10.0%	200-299床	37	1,281	8.1%
総計	204	15,719	100.0%	200床未満	20	298	1.9%
				総計	204	15,719	100.0%

厚生局 (地域)	対象病院数	対象患者数	患者構成比	年齢	女性	男性	男女計	患者構成比
北海道	10	727	4.6%	40歳未満	49	63	112	0.7%
東北	17	1,258	8.0%	40代	175	306	481	3.1%
関東信越	60	4,720	30.0%	50代	513	921	1,434	9.1%
東海北陸	34	2,940	18.7%	60代	1,215	2,876	4,091	26.0%
近畿	32	2,753	17.5%	70代	2,210	5,106	7,316	46.5%
中国四国	18	1,083	6.9%	80代	827	1,377	2,204	14.0%
九州	30	1,946	12.4%	90歳以上	30	51	81	0.5%
総計	204	15,719	100.0%	総計	5,019	10,700	15,719	100.0%

4年間の非小細胞肺癌患者の遺伝子検査実施率はおおよそ7割台を推移しており、2022年代に複数の遺伝子検査を実施する比率も向上。

2019年1月以降、204病院にてステージ4非小細胞肺癌の確定診断のために実施された肺生検は各月226件から421件（平均327件/月）で推移した。この期間で遺伝子検査を実施した割合は各月66.9%~78.5%（平均74.1%）で推移しており、WJOGが主導したREVEAL試験の結果である86%（2020年7月1日から2021年6月30日）²⁾と比較するとやや劣るものの同水準の結果であるといえる（Fig. 5）。遺伝子検査項目数を集計した結果、2019年初旬は3種の検査項目数が一般的であったが、2022年代に5種の検査項目が急激にのびており、分子標的薬およびそのマルチプレックス・コンパニオン診断の充実化が寄与していると考えられる。

Fig. 5 コンパニオン診断検査の推移



- ・横軸は肺生検の実施月、縦軸は2022年12月までに実施されたコンパニオン診断検査項目数の累積である。例えば、2019年4月に肺生検を実施したが2019年4月に3検査項目、2022年5月に2検査項目を実施した場合、2019年4月に5検査項目を実施したとカウントする。
- ・2022年12月の遺伝子検査実施率が少ないのは、2022年12月に肺生検を実施したが、遺伝子検査を2023年1月以降に実施した患者が一定数含まれるためと考えられる。
- ・免疫チェックポイント阻害剤に関与するPD-L1およびTMB(腫瘍遺伝子変異量)は解析から除外している。
- ・なお、上記はFig.7~Fig.9も同様である。

高齢者になるほど遺伝子検査実施率は低下するが、90代以上の遺伝子検査実施率は60%以上である。

2019年1月から2022年12月に肺生検を実施した患者の年代ごとの遺伝子検査実施率を示すと、40代未満83.9%、40代80.5%、50代78.1%、60代75.1%、70代72.6%、80代73.1%、90代以上66.7%であり、年代が上がるほど遺伝子検査実施率は低下する傾向がみられた (Fig. 6)。

Fig. 6 年代別のコンパニオン診断検査実施率

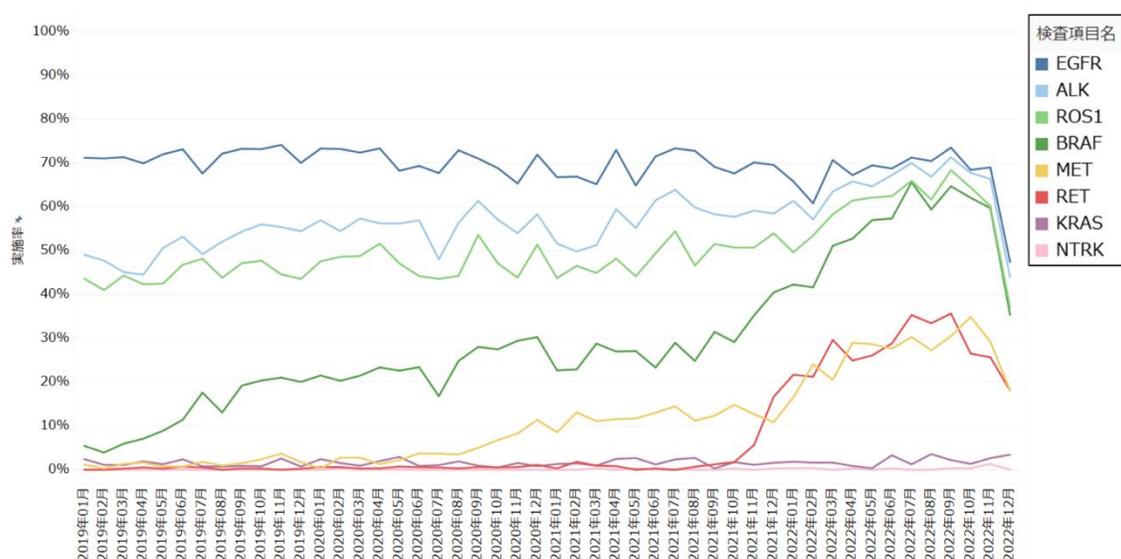


2022年においてALK、ROS1、BRAF検査はEGFR検査と遜色のない7割弱程度の検査実施率。一方、MET、RET、KRAS、NTRK検査に関しては、実施率がまだ低い可能性が示唆された。

一方、各遺伝子検査の内訳を詳しく調べると以下のことがわかった（Fig.7）。

- ① 2019年1月時点では約4割～5割であったALK検査およびROS1検査の実施率は徐々に増加。また、2019年1月時点では1割未満であったBRAF検査の実施率は、2021年11月から急激に増加し、2022年にはEGFR検査と近い水準であった。
- ② 2020年5月に発売されたMET阻害薬に対するMET検査、および2021年12月に発売されたRET阻害薬に対するRET検査の実施率は、2022年においても2割～3割であった。
- ③ 2022年5月に発売されたKRAS G12C阻害薬に対するKRAS検査の実施率は1割未満であった。
- ④ 2019年に非小細胞肺癌に特定せずNTRK融合遺伝子変異陽性進行・再発固形癌適応として発売されたNTRK阻害薬に対するNTRK検査率は低いものであった。
- ⑤ 本調査の性質上、コンパニオン診断としての遺伝子検査実施状況のみ収集されているため、実診療下では遺伝子検査率は本結果よりも高い（P17-18参照）。

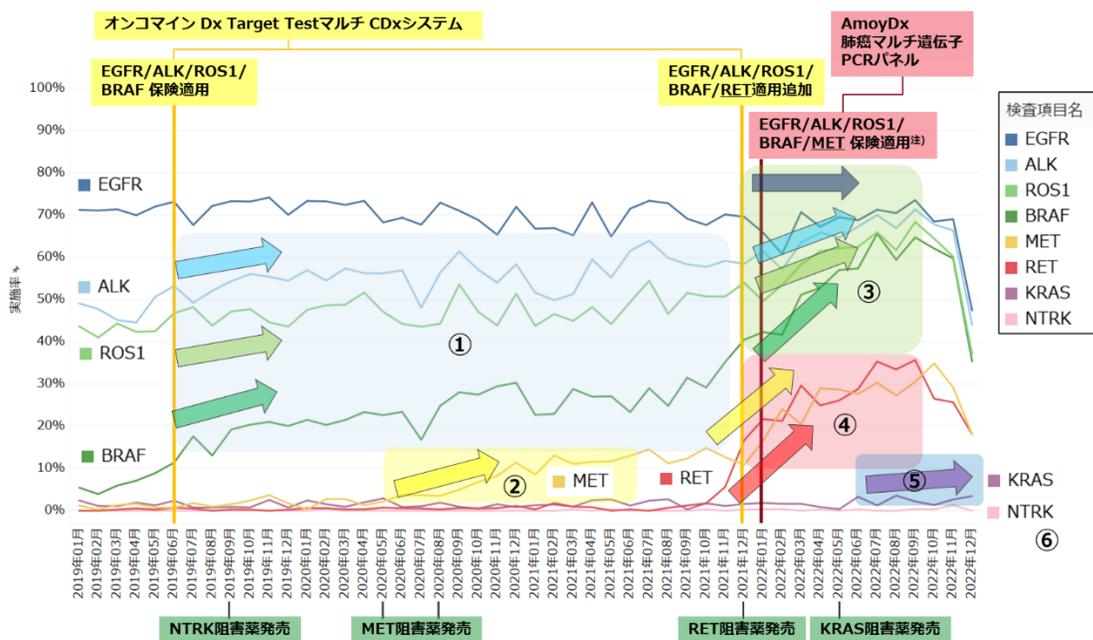
Fig.7 遺伝子検査の項目別実施率推移



オンコメインと Amoy の 2 つのマルチプレックス検査が、コンパニオン診断として発売・適用追加され、多くの遺伝子検査を実施するトリガーに。

遺伝子検査の項目別実施率の推移は、分子標的薬の発売・適応追加や、マルチプレックス検査がコンパニオン診断として発売・適用追加されたことによりある程度説明できる (Fig.8)。

Fig.8 遺伝子検査の項目別実施率推移 (薬剤発売、検査発売追記)



- ① 2019年6月、オンコメインはEGFR、ALK、ROS1、BRAF阻害薬のコンパニオン診断として保険適用された¹⁰⁾。これにより、2019年6月からこれらの遺伝子検査は徐々に増加していると考えられる (Fig.8-①)。このことは、遺伝子検査の組み合わせ別の患者割合推移をみるとEGFR、ALK、ROS1、BRAF検査の実施率が上がっていることから裏付けられる (Fig.9)。
- ② 2020年6月にMET阻害薬テブミトコが発売、2021年8月に同タブレクタが発売された。しかしながら2021年代のMET検査実施率は1割程度にとどまる (Fig.8-②)。
- ③ 2021年12月にはRET阻害薬レットヴィモが発売されると同時に、オンコメインにRET検査が適用追加された¹¹⁾。また、2022年1月にはAmoyがEGFR、ALK、ROS1、

BRAF、MET 阻害薬のコンパニオン診断として保険適用および発売された¹²⁾。このことにより、2022 年代にはオンコマインまたは Amoy のどちらかのマルチプレックス・コンパニオン診断を実施することが一般的となり、ALK、ROS1、BRAF 検査が EGFR 検査と同水準まで引き上げていると考えられる。このことは遺伝子検査の組み合わせ別の患者割合推移をみると EGFR、ALK、ROS1、BRAF、RET 検査の 5 種類（≒オンコマイン）、あるいは EGFR、ALK、ROS1、BRAF、MET 検査の 5 種類（≒Amoy）が急激に増えていることから推察できる（Fig.8-③）。

- ④ 2022 年代、MET、RET 検査のそれぞれの実施率が増えているが、3～4 割程度でとどまる（Fig.8-④）。このことは、遺伝子検査の組み合わせ別の患者割合推移より、各医療機関が主にオンコマインまた Amoy のどちらかを利用してることが予想される（Fig.9）。要するに、オンコマイン導入医療機関ではコンパニオン診断として MET 検査を実施せず、Amoy 導入医療機関ではコンパニオン診断として RET 検査を実施していないと推察できる。

ただし、マルチプレックス検査はコンパニオン診断として活用できなくとも遺伝子変異を検索することは可能であり、必ずしも患者の治療機会を奪っているとも言えないことに注意しなければならない。例えば、オンコマインでも MET 遺伝子変異の検出は可能であり、検査結果も「研究用」と明記されたうえで「検出」という結果が医師のもとに返却される。オンコマインは MET 阻害薬のコンパニオン診断として保険適用されていないことから、このままでは MET 阻害薬が使用できないため、改めて MET 阻害薬のコンパニオン診断にて MET 遺伝子変異を検出してから薬剤を使用することになる。一方、オンコマインで MET 遺伝子変異が検出されなかった場合、MET 阻害薬のコンパニオン診断が実施されることはない。つまり、オンコマインで MET 遺伝子変異は検索されているにもかかわらず、保険点数上、MET 阻害剤のコンパニオン診断は実施されていないことになる。

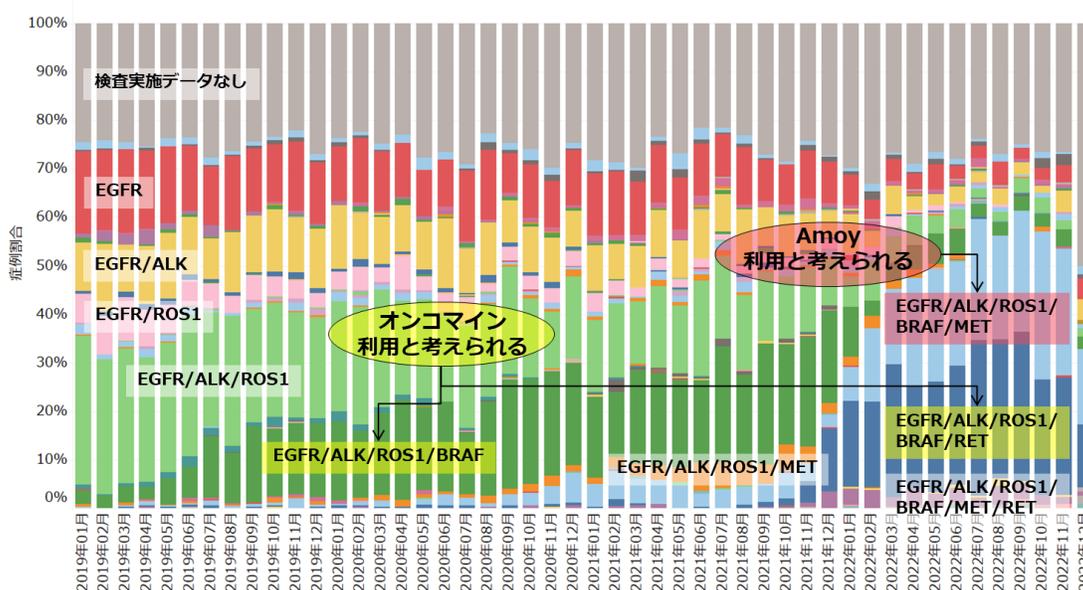
本調査は保険診療にて利用された検査（＝コンパニオン診断のための検査）のみしか収集することができないため、実診療下の遺伝子検査率は本調査よりも高い可能性があり、実際には MET、RET 遺伝子変異陽性患者はこれらを標的とする分子標的薬にたどり着いている可能性がある。

- ⑤ 2022 年 5 月、KRAS G12C 阻害薬ルマケラスが発売されたが、2022 年代は KRAS 検査の実施率は 1 割を満たさない推移となる（FIG.8-⑤）。しかしながら、上述どおり、本調査は

保険診療のコンパニオン診断としての検査のみが収集されるため、実診療ではオンコマイ
ン等のマルチプレックス検査にて KRAS 遺伝子変異の検索は可能であるため、ここまで低
い実施率ではない可能性が考えられる。要するに、MET、RET 検査と同様に、KRAS 変異
陽性患者の KRAS 阻害薬による治療機会損失は数字ほど高くはないと考えられる。なお、
2023 年 5 月に Amoy は KRAS 阻害薬のコンパニオン診断としての適用追加されたため
13)、2023 年 8 月現在は KRAS 検査の実施率が増え始めている可能性がある。

- ⑥ 2019 年 9 月に NTRK 融合遺伝子変異陽性進行・再発固形癌適応にてロズリートレクが、
2021 年 8 月に同適応にてヴァイトラックビが発売された。しかしながら、少なくとも保険
診療下では NTRK 検査はほとんど実施されていない (Fig.8-⑥)。このことは、非小細胞
肺癌の NTRK 遺伝子変異陽性率が 0.05% と非常に低い¹⁾ことと、コンパニオン診断として
はがん遺伝子パネル検査 (がんゲノムプロファイリング検査) としての適用 (保険点数
56,000 点⁷⁾) となる FoundationOne 以外に適用がないことに起因されると考えられる。
しかしながら、今まで MET、RET、KRAS 検査で述べたように、オンコマイン等で NTRK
遺伝子変異が検出された方が FoundationOne を実施している可能性は残される。

Fig.9 遺伝子変異検査組み合わせ別の患者割合推移



・遺伝子変異検査の組み合わせは、レセプトコード (EGFR 17 種、ALK 11 種、ROS1 9 種、BRAF 8 種、NTRK 4 種、MET
6 種、RET 2 種、KRAS 4 種) より集計。

2023年7月時点で、Amoyは7種類の遺伝子変異に適用するコンパニオン診断に。一方、同じ遺伝子変異を標的する分子標的薬でもコンパニオン診断によっては使用できないものがあるため注意。

これまで述べたように、非小細胞肺癌患者が分子標的薬を使用するにはコンパニオン診断が不可欠である。そして、2019年6月にマルチプレックス検査であるオンコメインがコンパニオン診断として発売されてから¹⁰⁾その活用が徐々に増え、2022年代にはマルチプレックス検査でコンパニオン診断を実施することが一般的になった。また、2023年5月にはAmoyがEGFR、ALK、ROS1、BRAF、MET、RET、KRAS阻害薬のコンパニオン診断として適用されたため¹³⁾、今後、さらに遺伝子検査率が向上するであろう。

一方、同じ遺伝子変異が標的であっても、コンパニオン診断によっては適用がない分子標的薬があることには注意が必要である。例えば、AmoyはALK阻害薬であるザーコリ、アレセンサ、アルンブリグのコンパニオン診断として適用があるが、ジカディア、ローブレナの適用はない。

Table.3に2023年7月時点のコンパニオン診断と薬剤の関係をまとめた。

Table.3 コンパニオン診断と適用薬剤

コンパニオン診断	遺伝子	薬剤（商品名）				
		※灰色セルはコンパニオン診断の適用なし				
AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCRパネル 保険点数：12,500点 <2022年1月> EGFR/ALK/ROS1/ BRAF/NTRK/MET <2023年5> RET/ KRAS	EGFR	イレッサ	タルセバ	ジオトリフ	タグリッソ	ビジンプロ
	ALK	ザーコリ	アレセンサ	ジカディア	アルンブリグ	ローブレナ
	ROS1	ザーコリ	ロズリートレク	-	-	-
	BRAF	タフィラー/キニスト	-	-	-	-
	NTRK	ロズリートレク	ヴァイトラックビ	-	-	-
	MET	テプトミコ	カプレクタ	-	-	-
	RET	レットヴィモ	-	-	-	-
	KRAS	ルマケラス	-	-	-	-
	HER2	エンハーツ				
オンコメイン Dx Target Test マルチ CDx システム 保険点数：14,000点 <2019年6月> EGFR/ALK/ROS1/BRAF <2020年8月> NTRK <2021年12月> RET	EGFR	イレッサ	タルセバ	ジオトリフ	タグリッソ	ビジンプロ
	ALK	ザーコリ	アレセンサ	ジカディア	アルンブリグ	ローブレナ
	ROS1	ザーコリ	ロズリートレク	-	-	-
	BRAF	タフィラー/キニスト	-	-	-	-
	NTRK	ロズリートレク	ヴァイトラックビ	-	-	-
	MET	テプトミコ	カプレクタ	-	-	-
	RET	レットヴィモ	-	-	-	-
	KRAS	ルマケラス	-	-	-	-
	HER2	エンハーツ				

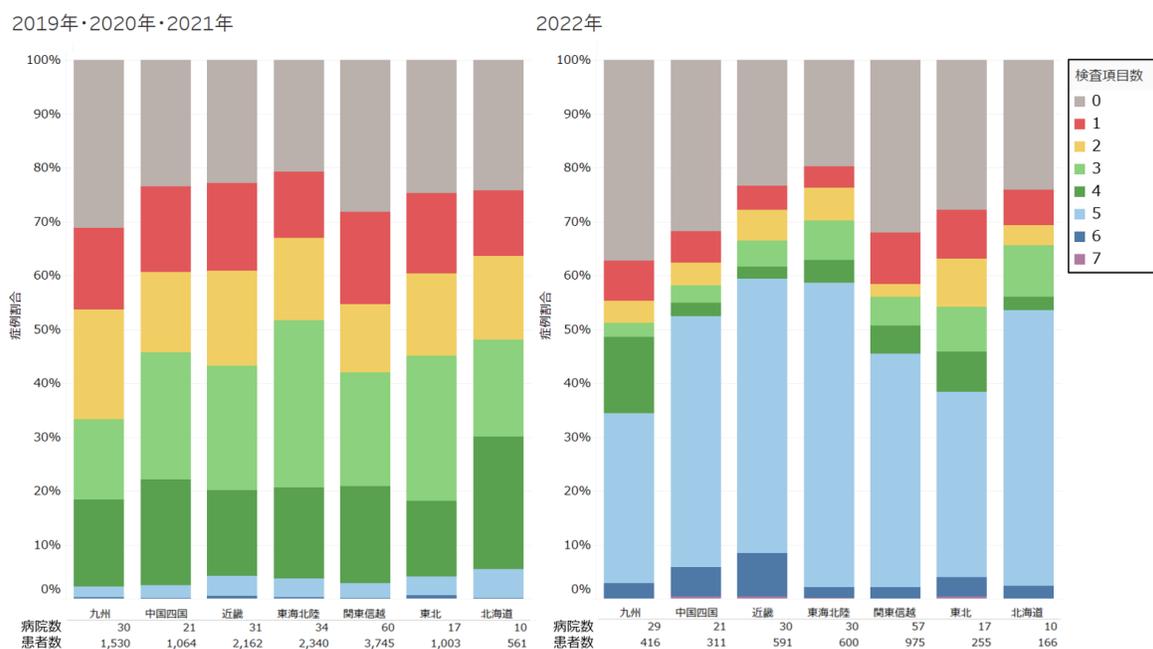
コンパニオン診断	遺伝子	薬剤（商品名）				
		※灰色セルはコンパニオン診断の適用なし				
FoundationOne CDx がんゲノム プロファイル ²⁾ 保険点数：56,000 点 <2018 年 12> EGFR/ALK <2020 年 6 月> ROS1/NTRK <2021 年 1 月> NTRK	EGFR	イレッサ	タルセバ	ジオトリフ	タグリッソ	ビジンプロ
	ALK	ザーコリ	アレセンサ	ジカディア	アルンプリグ	ローブレナ
	ROS1	ザーコリ	ロズリートレク	-	-	-
	BRAF	タフィター/メキスト	-	-	-	-
	NTRK	ロズリートレク	ヴァイトラックビ	-	-	-
	MET	テプトミコ	カプレクタ	-	-	-
	RET	レットヴィモ	-	-	-	-
	KRAS	ルマケラス	-	-	-	-
	HER2	エンハーツ	-	-	-	-
FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファ イル ²⁾ 保険点数：56,000 点 <2021 年 3 月> EGFR/ALK/ROS1/ NTRK <2023 年 5 月> MET	EGFR	イレッサ	タルセバ	ジオトリフ	タグリッソ	ビジンプロ
	ALK	ザーコリ	アレセンサ	ジカディア	アルンプリグ	ローブレナ
	ROS1	ザーコリ	ロズリートレク	-	-	-
	BRAF	タフィター/メキスト	-	-	-	-
	NTRK	ロズリートレク	ヴァイトラックビ	-	-	-
	MET	テプトミコ	カプレクタ	-	-	-
	RET	レットヴィモ	-	-	-	-
	KRAS	ルマケラス	-	-	-	-
	HER2	エンハーツ	-	-	-	-
肺がん コンパクトパネル Dx マルチコンパニオン 診断システム 保険点数：11,000 点 <2023 年 2 月> EGFR/ALK/ROS1/MET	EGFR	イレッサ	タルセバ	ジオトリフ	タグリッソ	ビジンプロ
	ALK	ザーコリ	アレセンサ	ジカディア	アルンプリグ	ローブレナ
	ROS1	ザーコリ	ロズリートレク	-	-	-
	BRAF	タフィター/メキスト	-	-	-	-
	NTRK	ロズリートレク	ヴァイトラックビ	-	-	-
	MET	テプトミコ	カプレクタ	-	-	-
	RET	レットヴィモ	-	-	-	-
	KRAS	ルマケラス	-	-	-	-
	HER2	エンハーツ	-	-	-	-

- ・それぞれのコンパニオン診断の商品情報および販売元のプレスリリース等にて確認
- ・初めて該当遺伝子でコンパニオン診断として発売または適用追加した年月を明記
- ・FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルおよび FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルは、がん遺伝子パネル検査（保険料 56,000 点）にて該当の遺伝子が見つかった場合に治療が実施できるものである。

遺伝子検査実施率に地域やがん拠点病院区分の差はほとんど認められない。

遺伝子検査実施率に地域差があるかを2019～2021年と2023年に分けて確認した結果、差が認められなかった（Fig.10）。また、都道府県差も認められなかった（data no shown）。同様にがん拠点病院区分別差を確認した結果、差が認められなかった（Fig.11-1）。一方、遺伝子検査を実施した患者の検査実施項目数の割合を確認した結果、がん拠点病院の指定難度が上がるほど、5種以上の検査を実施している割合が高い傾向がみられた（Fig.11-2）。いずれにせよ、遺伝子検査実施率は地域差やがん拠点病院区分によって差が認められないことが言える。

Fig.10 遺伝子検査 実施項目数別 患者割合（厚生局別）



※年月：肺生検を実施した年月（検査実施月とは限らない）

※左：2019年1月～2021年12月に肺生検を実施した患者 右：2022年1月～2022年12月に肺生検を実施した患者

※検査項目：4年間に実施した遺伝子検査項目すべてを計上

※上記は Fig.9 も同様である

※四国は医療機関数の母数が少ないため四国中国として集計

※なお、1～3施設と極端に少ない都道府県が存在するため厚生局（地域別）までの結果を表示

Fig.11-1 遺伝子検査 実施項目数別 患者割合（がん拠点区分別）

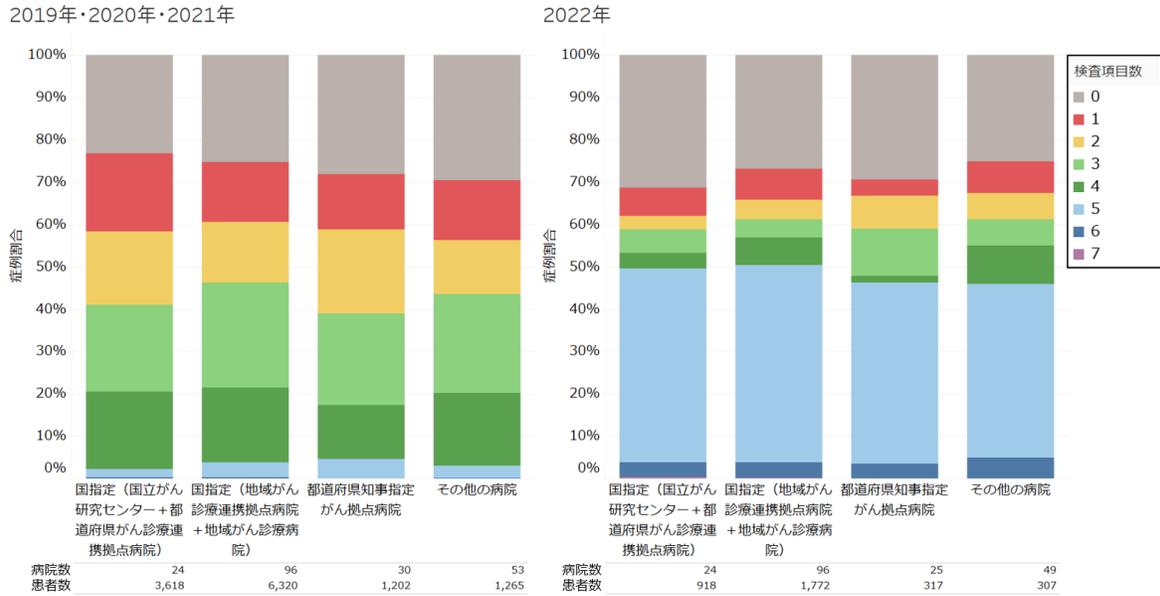
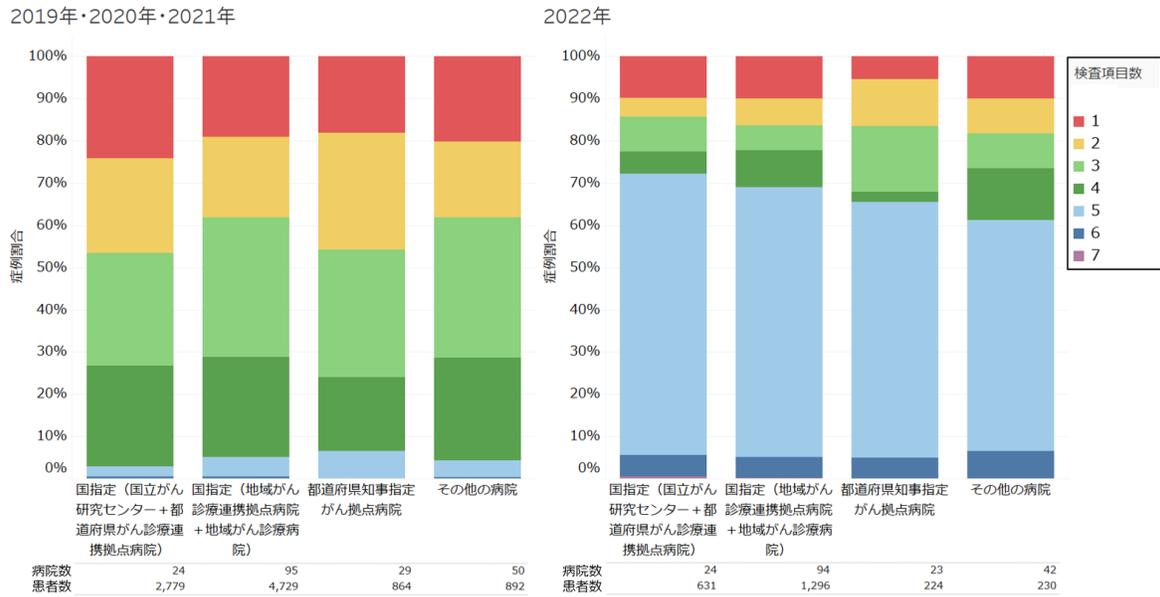


Fig.11-2 遺伝子検査実施者中の実施項目数別 患者割合（がん拠点区分別）



※Fig.9-1のうち、1種以上の検査を実施した患者を母数として割合を算出

がん遺伝子パネル検査の実施率は限りなく低い。主因として、コンパニオン診断として検査が可能であることがあげられるが・・・。

がん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）は、次世代シーケンサーのようなマルチプレックス検査にて網羅的に遺伝子変異を検出する手法である。2019年6月より「標準治療が無い、または終了した患者」に対して「Foundation One CDx がんゲノムプロファイル」と「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」が保険適用⁷⁾され、2021年8月に「Foundation One Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が保険適用¹⁴⁾されたことから血液検査による検出も可能となった。いずれも保険点数は56,000点（56万円）であり高額となるが、エキスパートパネルといった「担当医、がん専門医、病理医、ゲノム専門家や遺伝カウンセラーなどの複数の専門家による解析結果の意義づけと、治療法の提案を行う会議」が含まれる。一方、がん遺伝子パネル検査を受けることができる医療機関は決まっており、「がんゲノム医療中核拠点病院（13施設）」、「がんゲノム医療拠点病院(32施設)」、また、がんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療拠点病院と連携してがんゲノム医療を行う「がんゲノム医療連携病院（203施設）」となる¹⁵⁾。

そこで、がん遺伝子パネル検査実施率を調べると、2019年1月～2022年12月に肺生検を実施した患者15,719名のうち、がん遺伝子パネル検査を実施したのは183名（1.2%）と少ない結果となり、がんゲノム医療拠点区分別の実施率に差は認められなかった（Fig.12）。

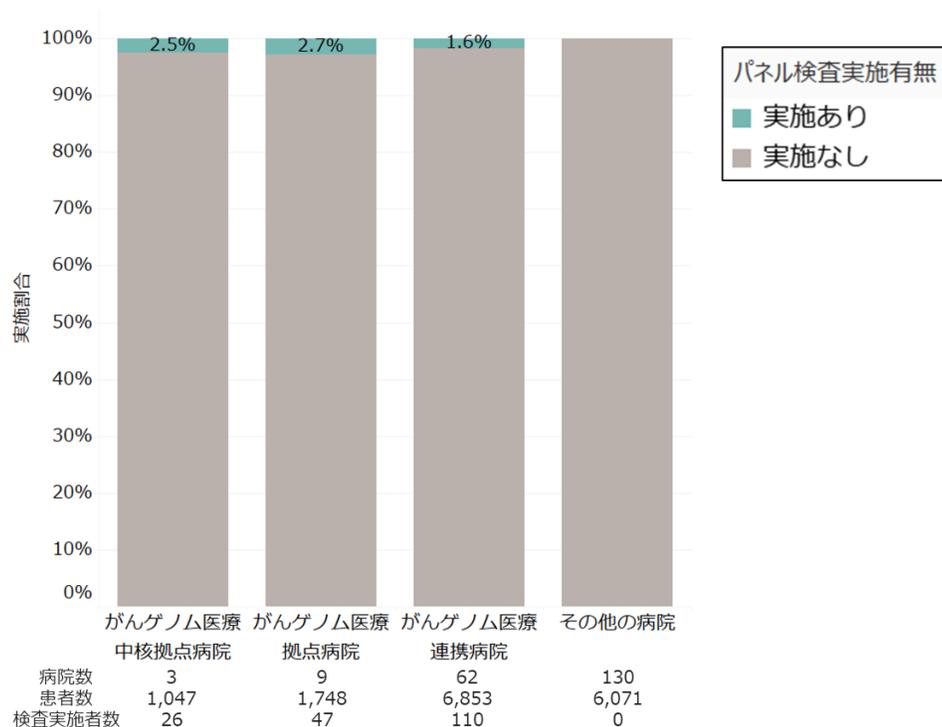
国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター（C-CAT）によると、2019年6月1日から2023年6月30日の期間で累計56,844名が登録されており（≒がんパネル検査を保険診療下で受けており）、肺癌は3,052名である¹⁶⁾。肺癌の年間死亡数は2020年で75,585名であることから¹⁷⁾、4年間でがん遺伝子パネル検査の適用となる可能性があった肺癌患者は年間死亡数の4倍である30万名程度と推定すると、がんパネル検査適用のある肺癌患者のパネル検査実施率は1.0%程度となるため本調査結果と同等の数字となる（注：C-CATは小細胞肺癌が含まれる、本調査はステージ4患者が対象など、一概に同等は言えない）。同様の理論で算出した他の5大がんである胃癌（食道癌含む）、大腸癌、膵癌、乳癌のがんパネル検査適用の有る患者のパネル検査実施率は1.5～5.8%程度となり、他がん種よりやや低いことが予想される（なお、肝細胞癌は肺癌より低い）。

このことは、以下の理由が考えられる。

1. 非小細胞肺癌は8種の遺伝子についてコンパニオン診断が存在するため、包括的がん遺伝子パネル検査を実施しないという選択を取っている可能性がある。
2. オンコマイン検査のようなコンパニオン診断ではマルチプレックス検査を使用しているため、すでに包括的な遺伝子変異を検索している。そのため、担当医はわざわざがん遺伝子パネル検査を実施しても遺伝子変異が検出されないことがわかっている可能性がある。
3. がん遺伝子パネル検査で遺伝子変異が検出されても、治療に結びつかない可能性が高い。

しかしながら、Table.2 に示した通り、Foundation One は対象遺伝子数が多いことより、コンパニオン診断で利用したマルチプレックス検査で検出できない遺伝子変異が検出される可能性は否めない。

Fig.12 がん遺伝子パネル検査 実施割合（がんゲノム医療拠点区分別）



※2019年1月～2022年12月に肺生検を実施した患者を対象

コンパニオン診断問題は緩やかに解消に向かっているが、今後も新規分子標的薬が控えるため、生存する患者の治療機会を逃さないため、患者個々も状況把握が必要。

今回の解析にて、実診療下におけるコンパニオン診断の実態や課題が“やや”明るみになった。

まず、数種類の遺伝子を検出するためのコンパニオン診断は、オンコマインや Amoy 等のマルチプレックス検査がより多くの遺伝子に適用されることにより、“現状”の遺伝子変異について誰もが均等に実施できる世の中に少しずつ進んでいることが示唆された。

しかしながら、非小細胞肺癌の治療シーンにはまだまだ多くの分子標的薬が控えており、コンパニオン診断問題はまだまだ続く。例えば、2023年8月23日にHER2遺伝子変異陽性患者を対象にトラスツズマブ デルクステカン（エンハーツ）が適応追加¹⁸⁾されたが、それに先立ち8月1日に保険適用を取得したため¹⁹⁾、エンハーツを使用するにはオンコマインで検査する必要がある。また、FDAは2021年にEGFR exon20挿入変異陽性患者を対象に二重特異抗体 amivantamab-vmjw（5月）やチロシンキナーゼ阻害薬 mobocertinib（9月）を迅速に承認したが、前者はGuardant360、後者はオンコマインをコンパニオン診断として承認しており、これらの薬剤が登場した際にも同様の問題が生じる可能性がある^{20) 21)}。

一方、数年前に診断された患者は分子標的薬が存在する8種類すべてのドライバー遺伝子について遺伝子変異の有無を検索していない可能性が示唆された。

本調査では2020年以前に診断された患者についてはMET、RET、KRAS検査の実施状況が「低そうだ」ということまでしか言えないが、数年前に診断された患者の中には遺伝子検査を受けていないために治療機会を逃しているものは存在するであろう。

と、言った具合に、このような課題が解決されるまでに、患者自らの遺伝子変異を検査しているかを把握しながら、必要があれば担当医等に検査を依頼することが重要である。

さて、今回、我々はリアルワールドデータを用いて、ドライバー遺伝子変異検査をコンパニオン診断とがんパネル検査の観点で後ろ向き予備的調査として実施したが、企画から調査結果まで2か月程度、本報告書執筆に2か月程度と比較的早いペースで実施したと考える。しかしながら、今後、科学的意義を得るためには前向き臨床研究として質を担保しながら実施する必要

性がある。また、リアルワールドデータを活用すれば「検査結果から治療につながっているか」「その無増悪生存期間がどの程度かの目安」「さらに薬剤性有害事象（副作用）」等がある程度見出すことが可能であるとも考える。

がん分野はリアルワールドデータ研究が難しい分野ではあるが、もし、一緒に何かを見出すことに興味がある方がいれば、ともに検討していくことができれば幸いである。

参考文献

1. 個別化医療の将来 1) 進行肺癌におけるゲノム医療の確立を目指して, 後藤 功一著, 日本内科学会雑誌第 110 巻 3 号, p 391-399, 2021/03/10
2. WJOG15421L 進行・再発非小細胞肺癌のバイオマーカー検査と標的治療に関する実態調査プロジェクト (UMIN000046079)
http://www.wjog.jp/study/WJOG15421L_V1.10.pdf
3. A project to investigate the actual status of biomarker testing in unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer: WJOG15421L (REVEAL), 阪本智宏、松原太一、高濱隆幸ら, 第 20 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2023 年 3 月
4. 肺癌患者の個別化医療の経験・認識に関するアンケート調査, 長谷川 一男、大西 幸次、青島 央和、西村 邦裕、飯泉 桜、平岡 学、山口 直也、栗原 雄樹、坪内 良一、澤 祥幸ら, 第 8 回日本がんサポーターブケア学会学術集会, PS6-6, 2023/8/22-24
5. 医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2023/7/4
6. 販売元各社の「発売」および「適応追加」のニュースリリースを参考
7. 医療機器の保険適用について (令和元年 6 月収載予定) 中医協 総-1 元.5.29, 中央社会保険医療協議会, 2019/5/29
8. 臨床検査の保険適用について (令和 5 年 5 月収載予定) 中医協 総-2-25 2.4 .26, 中央社会保険医療協議会, 2020/4/26
9. 各検査キット、検査システムの添付文書を参考
10. コンパニオン診断システム「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」保険収載ならびに販売開始のお知らせ, サーマフィッシャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズジャパン株式会社, 2019/6/3
11. 「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」、非小細胞肺がんの RET 融合遺伝子変異の検出について、本邦初の承認を取得, サーマフィッシャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズジャパン株式会社, 2022/9/2
12. コンパニオン診断薬「AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」の国内製造販売承認取得に関するお知らせ, 株式会社理研ジェネシス, 2021/6/30

13. 「AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」、KRAS 遺伝子変異 (G12C) ならびに RET 融合遺伝子についての保険適用のお知らせ, 株式会社理研ジェネシス, 2023/5/1
14. 医療機器の保険適用について (令和3年9月収載予定) 中医協 総-1 3.7.1, 中央社会保険医療協議会, 2021/7/1
15. がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院について, 国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター, 2023/8/17 Web サイトアクセス
https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/hospital_list/
16. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査, 国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター, 2023/8/17 Web サイトアクセス
https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/
17. がん情報サービス がん種別統計情報 肺, 国立がん研究センター, 2023/8/2 Web サイトアクセス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html
18. 抗悪性腫瘍剤「エンハーツ[®]」の日本における HER2 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんに係る一部変更承認取得のお知らせ, 第一三共株式会社, 2023/8/23
19. 「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」非小細胞肺がんを対象とした HER2 (ERBB2) 遺伝子変異に対するコンパニオン診断システムとして保険適用取得のお知らせ, サーマフィッシャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズジャパン株式会社, 2023/8/1
20. FDA grants accelerated approval to amivantamab-vmjw for metastatic non-small cell lung cancer, Food and Drug Administration, May 21, 2021
21. FDA grants accelerated approval to mobocertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations, Food and Drug Administration, September 15, 2021,

調査団体

一般社団法人アライアンス・フォー・ラング・キャンサー

非営利活動法人肺がん患者会ワンステップ兼肺がん患者連絡会代表である長谷川一男、元認定非営利活動法人キャンサーネットジャパン事務長である柳澤昭浩、がん情報サイト「オンコロ」設立者である可知 健太が、患者会、アドボケート、情報メディアというそれぞれの立場では実現困難であることを実現するために 2021 年設立。

株式会社グローバルヘルスコンサルティング・ジャパン

医師、看護師、薬剤師など医療資格者が在籍する急性期病院の経営コンサルティングファーム。最大 950 病院の診療データをベースに、医療と経営の質向上を目指したコンサルティングおよび経営分析システム「病院ダッシュボードχ（カイ）」を提供する。累計クライアント数は 700 病院超。日本病院会と業務提携して中小出来高病院向け経営分析レポート「JHAstis（ジャスティス）」の執筆・配信を担当する。がん診療拠点病院の 4 割が参加する「CQI 研究会」（別項に詳細）の事務局や米メイヨークリニックとの共同研究など国内外の医療機関等との研究事業も精力的に行う。財務省の「財政制度等審議会 財政制度分科会」の政策決定や日本集中治療医学会の政策提言に用いるデータ分析を手がけたほか、「コロナ危機下の医療提供体制と医療機関の経営問題についての研究会」では委員も務めて、今後の医療提供体制に向けて極めて重要なデータ分析を担当した。「アキよしかわの『ポストコロナの時代の病院経営』」（日経メディカル・オンラインで 2020～2021 年連載）など寄稿のほか、日本放送協会などテレビ、日本経済新聞など新聞、「週刊ダイヤモンド」や「週刊東洋経済」など取材対応多数。主な著書・論文は『医療崩壊の真実』（エムディーエヌコーポレーション）、『日米がん格差』（講談社）、“Geographic variation in surgical outcomes and cost between the United States and Japan” American Journal of Managed Care (2016 Sep;22(9):600-7)、 “Taking the leap to make bundled payments work Incentives drive realities in American, Japanese healthcare systems” Medical Group Management Association (2015 Sep; Vol. 1.)、 “Cancer in the Time of COVID-19 in Japan: Collateral Damage” Collateral Global (2021)など。

【CQI(Cancer Quality Initiative)研究会】

日本のがん治療の質向上および均てん化を目的に 2007 年設立。がん診療連携拠点病院等の約 4 割となる 213 施設が CQI の会員である（2023 年 3 月現在）。世話人病院は次の通り（北より記載）。▽岩手県立中央病院 名誉院長：望月 泉（代表）▽栃木県立がんセンター 副理事長兼副センター長：藤田 伸▽千葉県がんセンター 診療部長・治験臨床研究センター長：石井 浩▽神奈川県立がんセンター 副院長・地域連携室長・泌尿器科部長：岸田 健▽愛知県がんセンター 病院長：山本一仁▽四国がんセンター 血液腫瘍内科医長：吉田 功▽九州がんセンター 院長：藤 也寸志

調査・執筆体制

立案：長谷川 一男¹⁾²⁾³⁾ 解析：菅原 啓太⁴⁾ 執筆・編集：可知 健太¹⁾⁵⁾、菅原 啓太²⁾
助言・共同作業：柳澤 昭浩¹⁾⁶⁾、川上 祥子¹⁾⁶⁾、濱崎 晋輔¹⁾⁵⁾、榎本 有祐⁴⁾、渡辺 幸子⁴⁾、アキ よ
しかわ⁴⁾

1) 一般社団法人アライアンス・フォー・ラング・キャンサー、2) 非営利活動法人肺がん患者会ワンステップ
3) 日本肺がん患者連絡会、4) 株式会社グローバルヘルスコンサルティング・ジャパン
5) 3H クリニカルトライアル株式会社、6) メディカル・モバイル・コミュニケーション合同会社

医学監修

中川 和彦（近畿大学病院 がんセンター）

池田 慧（神奈川県立病院機構 神奈川循環器呼吸器病センター 呼吸器内科）

高濱 隆幸（近畿大学 腫瘍内科）

変更一覧

ページ	変更前（初版）	変更後（1.1 版）	変更理由
表紙	2023 年 8 月 21 日 初版	2023 年 9 月 29 日 1.1 版	改訂のため
P2	2023 年までに <u>8</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>17</u> 剤も承認されてきた（Table1）	2023 年までに <u>9</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>18</u> 剤も承認されてきた（Table1）	エンハーツ適応追加により
P8	Table1. 非小細胞肺癌適応の分子標的薬と対応コンパニオン診断検査（ <u>2023 年 7 月 4 日時点</u> ）	Table1. 非小細胞肺癌適応の分子標的薬と対応コンパニオン診断検査（ <u>2023 年 8 月 23 日時点</u> ） エンハーツ追加	エンハーツ適応追加により
P9	2023 年 9 月現在、 <u>8</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>17</u> 剤も使用可能。2019 年以降マルチプレックス・コンパニオン診断が保険適用される。	2023 年 9 月現在、 <u>9</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>18</u> 剤も使用可能。2019 年以降マルチプレックス・コンパニオン診断が保険適用される。	エンハーツ適応追加により
P9	2023 年 <u>7</u> 月までに <u>9</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>18</u> 剤も承認されており、2020 年代には 2020 年 5 月に MET 阻害薬、2021 年 12 月に RET 阻害薬、2022 年 5 月に KRAS 阻害薬が新たに発売された。	2023 年 <u>9</u> 月までに <u>9</u> 種類のドライバー遺伝子変異に対する薬剤が <u>18</u> 剤も承認されており、2020 年代には 2020 年 5 月に MET 阻害薬、2021 年 12 月に RET 阻害薬、2022 年 5 月に KRAS 阻害薬、 <u>2023 年 8 月に HER2 抗体薬物複合体が新たに発売された。</u>	エンハーツ適応追加により
P9	Fig.2 薬剤発売・適応追加とコンパニオン診断の発売	Fig.2 薬剤発売・適応追加とコンパニオン診断の発売 <u>・表外において、2023 年 8 月にエンハーツが HER2 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対して適応追加。</u>	エンハーツ適応追加により
P10	Table.2 マルチプレックス検査 オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム コンパニオン診断（肺癌）	Table.2 マルチプレックス検査 オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム コンパニオン診断（肺癌）	エンハーツ適応追加により

	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET,	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, <u>HER2</u>	
P19	Table.3 コンパニオン診断と適用薬剤	Table.3 コンパニオン診断と適用薬剤 <u>エンハーツ追加</u>	エンハーツ適応追加により
P25	例えば、FDA は 2021 年に EGFR exon20 挿入変異陽性患者を対象に二重特異抗体 amivantamab-vmjw (5 月) やチロシンキナーゼ阻害薬 mobocertinib (9 月) を迅速に承認したが、前者は Guardant360、後者はオンコマインをコンパニオン診断として承認した ^{18) 19)} 。さらに、2022 年 12 月に <u>HER2 遺伝子変異陽性患者を対象にトラスツズマブ デルクステカン (エンハーツ) が承認申請された</u> と同時期にオンコマインが <u>HER2 遺伝子変異のコンパニオン診断として承認申請され、8 月に保険適用を取得したため²¹⁾、間もなく HER2 遺伝子変異非小細胞肺癌患者を対象に適応追加されるであろうエンハーツを使用するにはオンコマインで検査する必要がある。</u>	例えば、 <u>2023 年 8 月 23 日に HER2 遺伝子変異陽性患者を対象にトラスツズマブ デルクステカン (エンハーツ) が適応追加¹⁸⁾されたが、それに先立ち 8 月 1 日に保険適用を取得したため¹⁹⁾、エンハーツを使用するにはオンコマインで検査する必要がある。また、FDA は 2021 年に EGFR exon20 挿入変異陽性患者を対象に二重特異抗体 amivantamab-vmjw (5 月) やチロシンキナーゼ阻害薬 mobocertinib (9 月) を迅速に承認したが、前者は Guardant360、後者はオンコマインをコンパニオン診断として承認しており、これらの薬剤が登場した際にも同様の問題が生じる可能性がある^{20) 21)}。</u>	エンハーツ適応追加により