

る。特に肺転移のみを有する患者では、可能な限り腫瘍組織を用いた検査の実施を考慮する。

- 2) 本検査でカットオフ値近傍において変異型と判定された患者では、腫瘍組織に RAS 遺伝子変異が存在しない可能性を否定できない。このような患者では、腫瘍組織を用いた検査の実施についても考慮する。
- 3) 上記を踏まえ、本検査は腫瘍組織を用いる検査と完全に置き換わらないことを十分に理解した上で、本検査を実施する。

【測定方法】

高感度デジタル PCR 法とフローサイトメトリー法 BEAMing (Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics) 法を測定原理とする高感度デジタル PCR により、血漿から抽出した cfDNA (血中循環 DNA: cell free DNA) 中の RAS 遺伝子変異 (KRAS および NRAS 遺伝子のエクソン 2、3、4 領域の変異) を検出する。

【検 体】

全血

【有用性】

本品は、血漿から抽出したゲノム DNA 中の RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異の検出する体外診断用医薬品である。本品の血漿から抽出したゲノム DNA 中の RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異の検出は、セツキシマブ (遺伝子組換え) およびパニツムマブ (遺伝子組換え) による治療の適用の判断を補助することを目的として用いる。

【説 明】

進行・再発大腸癌の薬物療法における抗 EGFR 抗体薬セツキシマブ (遺伝子組換え) およびパニツムマブ (遺伝子組換え) は、多くの大腸癌患者の腫瘍組織で高発現が認められる EGFR に高い親和性で結合し、リガンドの結合を阻害すること、および EGFR の内在化作用により抗腫瘍効果を発揮するとされている^{1)~3)}。しかし、セツキシマブ (遺伝子組換え) およびパニツムマブ (遺伝子組換え) は RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異がある場合には、治療効果が期待されることが報告されており、セツキシマブ (遺伝子組換え) およびパニツムマブ (遺伝子組換え) の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意には、「RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと」が記載されている⁴⁾⁵⁾。大腸癌治療ガイドラ

令和2年8月より保険適用

D004-2 悪性腫瘍組織検査区分: E3 (新項目・改良項目)

RAS 遺伝子変異 (血漿)

【保険点数】

7,500 点

【製品名 (製造販売元)】

OncoBEAM™ RAS CRC キット (シスメックス株式会社)

【使用目的】

血漿から抽出したゲノム DNA 中の RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異の検出 (セツキシマブ (遺伝子組換え) またはパニツムマブ (遺伝子組換え) の結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助に用いる)

●重要な基本的注意

- 1) 腫瘍由来 DNA が血漿中に十分に漏出していない患者では、腫瘍組織に RAS 遺伝子変異が存在しても、本検査で野生型と判定される可能性がある

インにおいても、一次治療の方針を決定する際のプロセスに RAS 遺伝子検査が記載されている⁶⁾。また、日本臨床腫瘍学会のガイダンスでは、抗 EGFR 抗体薬の投与前(抗 EGFR 抗体の再投与を含める)に ctDNA*(血中循環腫瘍 DNA)を用いた RAS 遺伝子検査を行うことは、抗 EGFR 抗体薬の適用の判定のために有用であると考えられている。加えて、ctDNA*による RAS 遺伝子変異の有無について、経時的な複数回測定によるモニタリングを行いながら、抗 EGFR 抗体薬の再投与のタイミングを決定するという治療戦略が期待されている⁷⁾。生検が難しい場合でも、複数回の検体採取が可能な血液を対象として RAS 遺伝子変異状態を調べるができるリキッドバイオプシー検査の実用化が望まれてきた。

本品を用いた国内多施設臨床性能試験の結果では、大腸がん患者の血液を検体として、血液中に遊離した DNA (cfDNA) を対象に、BEAMing 法を用いて RAS 遺伝子変異を高感度に検出した⁸⁾。これにより、従来の腫瘍組織を用いた RAS 遺伝子検査と同等の判定結果の提供が可能であることが報告された。

生検が困難な患者に対して身体的・精神的負担が少なく、かつ必要なタイミングで RAS 遺伝子検査を実施することで、抗 EGFR 抗体薬投与の最適化が期待できる。しかし一方で、腫瘍由来 DNA が血液中に十分に漏出していない患者では、腫瘍組織に RAS 遺伝子変異が存在しても、本品を使用した検査で野生型と判定される可能性がある。特に肺転移のみを有する患者では、可能な限り腫瘍組織を用いた検査を優先させる必要がある。

*ctDNA : circulating tumor DNA。がん患者における cfDNA は腫瘍由来のものも含まれることから ctDNA と呼ばれることも多い。

(参考)臨床性能試験成績⁸⁾

進行・再発大腸癌の患者を対象として臨床性能試験を実施し、国内 8 施設において 352 例の同意を取得した。

(1) 本品の検査成功率

有効性解析対象の 288 例について、測定対象コードの何れかで結果が得られなかった「RAS 不明」は 8 例(2.8%: 8/288)であった。

(2) 本品と比較対照法の判定一致率

有効性解析対象の 288 例のうち「RAS 不明」の 8 例を除いた 280 例において、本品(血漿から得られ

たゲノム DNA を用いる本キット)と比較対照法(腫瘍組織から得られた DNA を用いる BEAMing 法を用いた RAS 遺伝子変異検出法)との判定一致率は 86.4%であった。

(3) 本品と既承認品検査との判定一致率

同意取得された 352 例のうち本品と既承認品検査(腫瘍組織から得られた DNA を用いる MEBGE-NTM RASKET キット)で結果が得られた 266 例における判定一致率は 84.6%であった。

(4) 肺のみ転移の症例における本品と比較対照法の判定一致率

有効性解析対象の 288 例から「RAS 不明」の 8 例を除いた 280 例のうち、肺のみに転移を有していた 31 例における、本品と比較対照法(腫瘍組織から得られた DNA を用いる BEAMing 法を用いた RAS 遺伝子変異検出法)との判定一致率は 64.5%であった。

【留意事項】

D004-2 悪性腫瘍組織検査の留意事項に追加

(16) RAS 遺伝子検査(血漿)は、「1」の「ロ」処理が複雑なものと、「イ」処理が容易なもの「(1)」医薬品の適応判定の補助等に用いるものの所定点数を準用して算定する。

ア. 本検査は、大腸癌患者の血漿を検体とし、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として、高感度デジタル PCR 法とフローサイトメトリ法を組み合わせた方法により行った場合に、患者 1 人につき、1 回に限り算定できる。ただし、再度治療法を選択する必要がある場合にも算定できる。なお、本検査の実施は、医学的な理由により、大腸癌の組織を検体として、「1」の「イ」処理が容易なものうち、(2)のイに規定する大腸癌における RAS 遺伝子検査又は(3)のイに規定する大腸癌における K-ras 遺伝子検査を行うことが困難な場合に限る。

イ. 本検査を実施した場合は、大腸癌の組織を検体とした検査が実施困難である医学的な理由を診療録及び診療報酬明細書に記載する。

ウ. 本検査と、大腸癌の組織を検体として、「1」の「イ」処理が容易なものうち、(2)のイに規定する大腸癌における RAS 遺伝子検査又は(3)のイに規定する大腸癌における K-ras 遺伝子検査を同一月中に併せて行った場合には、主たるもののみ算定する。

【参考文献】

- 1) Fan Z, Lu Y, Wu X, et al. Antibody-induced epidermal growth factor receptor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells. *J Biol Chem* 1994; 269 (44): 27595-602.
- 2) Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1 (11): 1311-8.
- 3) Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res* 1999; 59 (6) : 1236-43.
- 4) セツキシマブ(遺伝子組換え)製剤 添付文書.
- 5) パニツムマブ(遺伝子組換え)添付文書.
- 6) 大腸癌研究会, 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版.
- 7) 日本臨床腫瘍学会, 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4版.
- 8) Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2019; 120 (10): 982-6.

【製品紹介 HP】

<https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/vv2vom00000082l.html>

(文責：シスメックス株式会社)

監修：日本臨床検査医学会臨床検査点数委員会)