

先進医療の内容 (概要)

別紙1-1

先進医療の名称：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)

適応症：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者

※以下の適格基準をすべて満たす患者とする。

- 1) 病理学的診断によって、悪性腫瘍であることが診断されている（癌腫、肉腫いずれも含むが血液腫瘍を除く）。
- 2) 治癒切除不能又は再発により、標準治療による根治が困難と考えられる。
- 3) 標準治療実施後である。
- 4) パネル検査の実施によって次の治療選択に関して利益があると考えられる。
- 5) Performance Status (PS) が0又は1である。
- 6) 評価可能な量のがんを含む病理標本があり、正常細胞として末梢血の採血が可能な症例。
- 7) 本研究の参加について患者本人から文書でインフォームド・コンセントが得られている（20歳未満の場合は法的に認められる代諾者の同意を必須とする）。

内容：

(先進性)

Todai OncoPanel による解析は FFPE からの DNA/RNA 抽出、末梢血単核球からの DNA 抽出、パネル上の遺伝子のプローブによる濃縮、次世代シーケンサーでの解析、エキスパートパネルでの議論を経て、解析レポートが作成、返却される。これまでのところ日本において、網羅的遺伝子検査は研究事業で進められているほかは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「薬機法」）上の承認を得たものはない。

本年より、「先進医療等実用化研究モデル事業（平成 29 年）」（国立研究開発法人日本医療研究開発機構、以下 AMED）が開始され、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（平成 28 年～30 年度）（AMED）の成果とともに、先進医療を通じたゲノムパネルの開発に対する一つの枠組みが整いつつある。我々は本研究を、Todai OncoPanel の臨床的意義と臨床性能を示す研究と位置づけ、将来的に薬機法に基づく体外診断薬としての製造販売承認、及び保険収載を見据えて本研究を実施する予定である。

特徴としては、海外承認済みのものを流用するのではなく、独自の遺伝子パネルを作成すること、リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで 465（RNA パネルは 467）と豊富であること、RNA パネルを充実させることにより、融合遺伝子の検出率が飛躍的に高まること、また遺伝子発現との相関も調べることが可能であること、独自の知識データベース T-Canbase を用いて最新の情報をレポートに盛り込むことができること、等が挙げられる。

これまでの Todai OncoPanel での解析では原発性肺癌及び骨、軟部肉腫その他合計 56 例を解析し、肺癌 31 例中 11 例（35%）で治療標的分子の変異を、肉腫 15 例中 3 例（20%）で一般検査では同定されない分子診断マーカーを検出している。

具体的な流れは、Todai OncoPanel のシーケンス結果を、独自に開発したがんゲノム医療知識データベース T-CanBase に照合し、各変異に臨床的意義づけ（アノテーション）を行った上で、症例ごとに専門家チーム（以下、「エキスパートパネル」）の討議を経て、担当医に解析結果を報告している。その結果、現在保険収載されている薬剤のみならず、臨床治験が進行している薬剤についても報告し、科学的に裏付けられた治療が選択できるようになっている。

（概要）

現在すでに臨床に供されている、あるいは開発が進んでいる分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬など、それらを用いた治療の個別化は焦眉の課題である。現在東大病院では東大病院がんゲノム医療研究プロジェクトとして、DNA レベルで 465 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで 467 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物を検出できる Todai OncoPanel を開発・運用しており、診断的価値を持つ遺伝子変異や、治療標的分子の変異、薬物感受性を規定する遺伝子変異の検索を行っており、本試験においてその臨床性能を立証する。

現在 Todai OncoPanel に実装されている遺伝子は、DNA レベルで 465 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで 467 遺伝子（一部 DNA との重複を含む）の融合転写産物であり、EGFR の活性型変異のように癌遺伝子として診断・治療方針決定価値のあるもの、KRAS 変異のように薬剤適応から除外する根拠となる変異、EML4-ALK 融合遺伝子のように治療標的となる異常転写産物を含んでいる。とりわけ、RNA も解析していることが融合遺伝子の発見に有効である。

変異・増幅・欠失対象遺伝子 TD ver.3							
ABL1	CD274	ERCC3	HIST1H3D	LATS2	NTRK2	RAD52	STIM1
ACVR1	CD276	ERCC4	HIST1H3E	LMO1	NTRK3	RAD54L	STK11
ACVR2A	CD79A	ERCC5	HIST1H3F	MALT1	NUP93	RAF1	STK40
AKT1	CD79B	ERG	HIST1H3G	MAP2K1	PAK1	RARA	SUFU
AKT2	CDC73	ERRF1	HIST1H3H	MAP2K2	PAK7	RASA1	SUZ12
AKT3	CDH1	ESR1	HIST1H3I	MAP2K4	PALB2	RB1	SYK
ALK	CDK12	ETV1	HIST1H3J	MAP3K1	PARK2	RBL1	TBX3
ALMS1	CDK4	ETV6	HIST2H3C	MAP3K13	PARP1	RBL2	TCEB1
ALOX12B	CDK6	EZH2	HIST2H3D	MAP3K14	PASK	RBM10	TCF3
ANKRD11	CDK8	FAM123B	HIST3H3	MAPK1	PAX5	RECQL4	TCF7L2
APC	CDKN1A	FAM175A	HLA-A	MAPK3	PBRM1	REL	TERT
AR	CDKN1B	FAM46C	HLA-B	MAX	PDCD1	RET	TET1
ARAF	CDKN2A	FANCA	HLA-C	MCL1	PDE4DIP	RFWD2	TET2
ARHGAP35	CDKN2B	FANCC	HLA-DPB1	MDC1	PDGFRA	RGS7	TGFBF1
ARHGEF12	CDKN2C	FANCM	HLA-DQB1	MDM2	PDGFRB	RHEB	TGFBF2
ARID1A	CEBPA	FAT1	HLA-DRB1	MDM4	PDPK1	RHOA	TMEM127
ARID1B	CENPA	FBXW7	HNF1A	MED12	PDYN	RICTOR	TMPPRS2
ARID2	CHEK1	FGF19	HOXB13	MEF2B	PGR	RIT1	TNFAIP3
ARID5B	CHEK2	FGF3	HRAS	MELK	PHOX2B	RNF43	TNFRSF14
ASPM	CIC	FGF4	ICOSLG	MEN1	PIK3C2G	ROBO1	TOP1
ASXL1	COL22A1	FGFR1	ID3	MET	PIK3C3	ROS1	TOPK(PBK1)
ASXL2	CREBBP	FGFR2	IDH1	MGA	PIK3CA	RPL22	TP53
ATF7IP	CRKL	FGFR3	IDH2	MITF	PIK3CB	RPS6KA4	TP63
ATM	CRLF2	FGFR4	IFNGR1	MLH1	PIK3CD	RPS6KB2	TRAF2
ATR	CSF1R	FH	IGF1	MLL	PIK3CG	RPTOR	TRAF3
ATRX	CSF3R	FHIT	IGF1R	MLL2	PIK3R1	RRM1	TRAF7
AURKA	CTCF	FLCN	IGF2	MLL3	PIK3R2	RUNX1	TSC1
AURKB	CTLA4	FLT1	IKBKE	MPL	PIK3R3	RYBP	TSC2
AXIN1	CTNNB1	FLT3	IKZF1	MRE11A	PIM1	SDHA	TSHR
AXIN2	CUL3	FLT4	IL10	MSH2	PLCG2	SDHAF2	TTK
AXL	CXCR4	FMN2	IL7R	MSH6	PLK2	SDHB	TYMS
B2M	DAXX	FOXA1	INHA	MST1	PMAIP1	SDHC	U2AF1
BAP1	DCUN1D1	FOXL2	INHBA	MST1R	PMS1	SDHD	USP22
BARD1	DDR2	FOXO1	INPP4A	MTOR	PMS2	SETD2	VAV1
BBG3	DICER1	FOXP1	INPP4B	MUTYH	PNRC1	SF3B1	VEGFA
BCL10	DIS3	FPR1	INSR	MYB	POLD1	SH2B3	VHL
BCL2	DNAJB1	FTSJD1	IRF4	MYC	POLE	SH2D1A	VTGN1
BCL2L1	DNMT1	FUBP1	IRF6	MYCL1	PPM1D	SHQ1	WT1
BCL2L11	DNMT3A	FYN	IRS1	MYCN	PPP2R1A	SMAD2	XIAP
BCL6	DNMT3B	GATA1	IRS2	MYD88	PPP3CA	SMAD3	XPO1
BCOR	DOT1L	GATA2	JAK1	MYOD1	PPP6C	SMAD4	XRCC2
BIM	DROSHA	GATA3	JAK2	NBN	PRDM1	SMARCA4	YAP1
BIRC3	E2F3	GLI1	JAK3	NCOA3	PRKAR1A	SMARCB1	YES1
BLM	EED	GNA11	JUN	NCOR1	PSIP1	SMARCD1	ZFXH3
BMPR1A	EGFL7	GNAQ	KARS	NEGR1	PTCH1	SMO	ZMYND11
BRAF	EGFR	GNAS	KAT6A	NF1	PTEN	SNRPD3	ZRSR2
BRCA1	EIF1AX	GPS2	KDM5A	NF2	PTGFRN	SOCS1	
BRCA2	EIF4A2	GREM1	KDM5C	NFE2L2	PTPN11	SOS1	
BRD4	EIF4E	GRIN2A	KDM6A	NFKBIA	PTPRD	SOX17	
BRIP1	EP300	GSK3B	KDM6B	NKX2-1	PTPRS	SOX2	
BTK	EPCAM	H3F3A	KDR	NKX3-1	PTPRT	SOX9	
CALR	EPHA3	H3F3B	KEAP1	NOTCH	PTPRU	SPEN	
CARD11	EPHA5	H3F3C	KIAA1211	NOTCH1	RAB35	SPI1	
CASP8	EPHA7	HAX1	KIT	NOTCH2	RAC1	SPOP	
CBFB	EPHB1	HGF	KLF4	NOTCH3	RAD21	SRC	
CBL	ERBB2	HIST1H1C	KLF5	NOTCH4	RAD50	SRSF2	
CCND1	ERBB3	HIST1H2BD	KLHL5	NPM1	RAD51	STAG2	
CCND2	ERBB4	HIST1H3A	KMT2D	NRAS	RAD51B	STAT3	
CCND3	ERCC1	HIST1H3B	KRAS	NSD1	RAD51C	STAT5A	
CCNE1	ERCC2	HIST1H3C	LATS1	NTRK1	RAD51D	STAT5B	

融合対象遺伝子 TR ver.4 (発現量コントロールも含む)						
18S rRNA	CARS	ELL	GOPC	MBOAT2	NUTM2B	ROS1
ABI1	CASC5	EML4	GPBP1L1	MBTD1	DMD	RPL13A
ABI2	CASP8	EP300	GPHN	MCPI1	PACS1	RPLP0
ABL1	CASP8AP2	EPC1	GUSB	MEAF6	PATZ1	RRP15
ACBD6	CBL	EPS15	H3F3A	MED12	PAX3	RSPO2
ACCN1	CCDC6	ERBB2	HACL1	MEN1	PAX5	RSPO3
ACLY	CCNB1IP1	ERBB4	HAS2	MET	PAX7	RUNX1
ACSL3	CCNB3	ERC1	HERPUD1	MKL2	PAX8	SARNP
ACTB	CD274	ERG	HEY1	MKRN1	PBRM1	SDC4
ACTN4	CD74	ERO1L	HIP1	MLH1	PBX1	SEC16A
ACVR1B	CDC73	ESR1	HIST1H3B	MLL2	PCM1	SEC31A
AFF1	CDH1	ESRP1	HLA-A	MLL3	PDE8B	SEPT2
AFF3	CDH11	ETV1	HMG2	MLL1	PDGFB	SEPT5
AFF4	CDKN2A	ETV4	HN1	MLL10	PDGFRA	SEPT6
AGPAT5	CDKN2D	ETV5	HNF1A	MLL11	PDGFRB	SEPT8
AGTRAP	CDX1	ETV6	HNRNPA2B1	MLL13	PDS5A	SEPT9
AHRR	CEBPA	EWSR1	HOOK3	MLL14	PHF1	SETBP1
AKAP9	CEP89	EZH2	HPRT1	MLL6	PHF6	SETD2
AKT1	CHCHD7	EZR	HRAS	MPL	PICALM	SF3B1
AKT3	CIC	FAM123B	HSP90AB1	MSH2	PIK3CA	SFPQ
ALDH2	CLCN6	FAM131B	DH1	MSH6	PIK3R1	SH3GL1
ALK	CLIP1	FAM22A	IDH2	MSMB	PKD1L1	SIP1
APC	CLTC	FAM22B	IL6R	MSN	PKN1	SLC22A1
AR	CNBP	FBXL18	INSR	MUSK	PLA2R1	SLC26A6
ARFIP1	COL1A1	FBXO38	INTS4	MYB	PLAG1	SLC34A2
ARHGAP26	COL1A2	FBXW7	RF2BP2	MYC	PLXND1	SLC45A3
ARHGEF12	COX6C	FCHSD1	TPR2	MYD88	POU5F1	SMAD2
ARID1A	CREB1	FERMT2	JAK1	MYH9	PPARG	SMAD4
ARID1B	CREB3L1	FEV	JAK2	MYO1F	PPFBP1	SMARCA4
ARID2	CREB3L2	FGFR1	JAK3	MYO5A	PIA1	SMARCA5
ASPSR1	CREBBP	FGFR2	JAZF1	NAB2	PPP2R1A	SMARCB1
ASXL1	CRLF2	FGFR3	JJAZ1(SUZ12)	NACC2	PRCC	SMO
ATF1	CRTC1	FGR	KDM5C	NCKIPSD	PRDM1	SND1
ATG4C	CRTC3	FHDC1	KDM6A	NCOA1	PRKACA	SOC1
ATIC	CSF1R	FHIT	XIAA0284	NCOA2	PRKACB	SORBS2
ATM	CT45A2	FLI1	XIAA1524	NCOA4	PRKAR1A	SOX9
ATP1B1	CTAGE5	FLT3	XIAA1549	NCOR1	PRKAR2A	SP3
ATP8B2	CTNNB1	FN1	XIAA1598	NDRG1	PRKCA	SPOP
ATRX	CUTA	FOXO2	KIF5B	NF1	PRKCB	SQSTM1
AXIN1	CXorf67	FOXO1	KIT	NF2	PRKCE	SRF
AXL	CYLD	FOXO3	KLC1	NFATC1	PTCH1	SRGAP3
B2M	CYP39A1	FOXO4	KLF4	NFATC2	PTEN	SRSF2
BAIAP2L1	DAB2IP	FRYL	KLK2	NFE2L2	PTPN11	SS18
BAP1	DAXX	FUBP1	KMT2A	NFIA	PTPRK	SS18L1
BBS9	DAZL	FUS	KRAS	NFIB	PWWP2A	SBBP2
BCL2	DCTN1	GAB2	KTN1	NFIX	QKI	SH2
BCL2L11	DDIT3	GABBR2	LASP1	NONO	RAD51B	SSX1
BCOR	DDIT3	GAPDH	LGR5	NOTCH1	RAF1	SSX2
BCR	DDX5	GAS7	LHFP	NOTCH2	RANBP2	SSX4
BRAF	DNAJB1	GATA1	LIFR	NPM1	RARA	STAG2
BRCA1	DNMT1	GATA2	LMNA	NR4A3	RB1	STAT6
BRCA2	DNMT3A	GATA3	LPP	NRAS	RBM14	STIL
BRD3	DUX4	GATM	LRI3	NRG1	RBMS1	STK11
BRD4	DUX4L1	GLI1	LSM14A	NTN1	RELA	STRN
BTBD18	EBF1	GMDS	MAML2	NTRK1	RET	SUSD1
C11orf95	EGFR	GNAI1	MAP2K1	NTRK2	RG22	SUZ12
C2orf44	EHF	GNAI1	MAP3K1	NTRK3	RNF130	SYCP1
CAMTA1	EIF3E	GNAQ	MAPRE1	NUMBL	RNF216	TACC1
CANT1	EIF3K	GNAS	MAST1	NUP107	RNF43	TACC3
CARD11	ELK4	GOLGA5	MAST2	NUTM1	ROD1	TADA2A

なお、現在 Todai OncoPanel に収載されている遺伝子は複数の既存パネルの中からコア遺伝子を抽出するとともに、各癌腫でドライバー変異となりうる遺伝子を挙げ、専門家チームによる選定を経て、DNA レベルで 465 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで 467 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物を検出できるように独自に開発したものである。

新規のがん関連遺伝子等をパネルに組み入れるため、年に 1 回程度パネル遺伝子の見直しを行う。追加候補遺伝子については、エキスパートパネルの構成員が、科学的根拠となる資料をつけて提案する。「将来的に治療介入への判断の根拠又は病理学的診断の補助となる」可能性のある遺伝子であるかを基準に判定することとし、追加の可否についてはエキスパートパネルにおいて決定する。

(効果)

本研究で得られた遺伝子検査結果により、病理組織学的検査を補助する結果が得られる可能性や、国内外の製薬企業ならびに医師主導による治験などの科学的知見に基づく治療選択の機会を得る可能性が大きくなると考えられる。

担当医に報告する結果は、本事業で構築するがんゲノム医療知識データベース（T-CanBase）を用いて判定する。同データベースの判定の種類は以下のように分類される。治療介入への判断根拠となり得る遺伝子変異、すなわち本試験によりもたらされる効果として解釈されるものとしては、Tier 1, 2、Tier R、診断の補助となる変異、遺伝カウンセリングの対象となる生殖細胞系列変異が挙げられる。

Tier 1: 国内保険承認薬の標的とする変異

Tier 2: 国内治験薬と FDA 承認薬の標的とする変異

Tier 3: 公共データベース上に登録のあるがん関連変異および薬剤感受性変異

Tier 4: 論文に報告のあるがん関連変異

Tier 5: 公共データベースに高頻度に報告のある変異

Tier R: 薬剤不応性変異

(先進医療にかかる費用)

本試験は、先進医療として行われ、ゲノム解析に係る検体採取、作成、ゲノムシーケンスに関わる費用、および同手技に関連する医師の人件費は患者の自己負担となり、その他の診療は保険診療である。

本技術に係る総費用は 954,200 円で、先進医療にかかる費用は 915,000 円である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)					
2 - 1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器 (未承認又は適応外のものから記載すること。)					
医 療 機器名	製造販売業 者名及び連 絡先	型式	医薬品医療 機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品 医療機 器法上 の適応 外使用 の該当 (注2)
リトラトーム	大和光機工業株式会社 埼玉県朝霞市膝折町 2-14-43	REM-700	11B3X0008400014	医療用ミクロトーム	適応内
ティッシュュー・テックグラスプリズマ	サクラ精機株式会社／ サクラファインテック ジャパン株式会社	DRS-Prisma-J0D	20B2X00014000012	病理学・解剖学や臨床病理学などで行われる組織学的研究および検査において、顕微鏡用スライド上への組織や細胞塗抹の検体の染色を自動的に行う。染色の種類としては、主に H.E. (ヘマトキシリン・エオジン) 及びパパニコロウなどの染色法に適用できる。	適応内
ティッシュュー・テックグラスジー 2	サクラ精機株式会社／ サクラファインテック ジャパン株式会社	Glas g2-J0	20B2X00014000023	顕微鏡用スライドガラス上の病理組織標本 (切片) や細胞塗抹標本を顕微鏡用カバーガラスを用いて自動で封入を行う検体前処理 (封入装置)。	適応内

NextSeq500 システム ※	イルミナ株 式会社	-	未承認	-	-
遺伝子変異 解析バイオ インフォマ ティクスシ ステム(東京 大学におい て独自開発) ※	-	-	未承認	-	-

※検査委託先で使用

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者 名及び連絡先	規格	医薬品医療 機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機 器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医 療機器法 上の適応 外使用の 該当 (注2)
採血管 ネオチ ューブ	NIPRO	NP-EK0255-2	219AABZX 00154000	血液検査のため、血液検体の採取、輸送又は保管に用いる。	適応内
テルモシリンジ	TERUMO	10ml	13B1X001 01000022	本品は、主として注射、又は採血等に使用するための器具である。	適応内
フローマックス	NIPRO	22G	219AABZX 00076A01	注射筒等を用いて注射用医薬品を注入する。	適応内
セーフタッチ P SVセット	NIPRO	22G	220AABZX 00324000	注射筒及び輸液セット等を用いて多量の静脈注射用医薬品を注入する目的で使用する。	適応内
ニプロエンパッド・プレミアム	NIPRO	直径 36mm	43B2X000 05000119	注射針の穿刺部の被覆保護	適応内
Agilent SureSelect を用いて東大独自に開発した遺伝子パネル ※	アジレント・テクノロジー株式会社	-	未承認	-	-
SureSelect XT Custom 6-11.9Mb	アジレント・テクノロジー	-	未承認	-	-

(東大独自に開発した DNA 用遺伝子パネル) ※	ズ株式会社				
SureSelect XT RNA 1-499kb (東大独自に開発した RNA 用遺伝子パネル) ※	アジレント・テクノロジー ズ株式会社	-	未承認	-	-
ライブラリー調整試薬 (KAPA, キャプチャーパネル等) ※	理研ジェネシス社 (住所: 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学分子ライフイノベーション棟)	-	未承認	-	-

※検査委託先で使用

③使用する再生医療等製品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

--

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

Today Oncopanel は東大で独自に開発されたものであり、海外においても薬事承認はない。

なお、類似品の情報としては、米国 (US-FDA)において、MSK-IMPACT (class II denovo-510(k))、Oncomine Dx Target Test (class III PMA (premarket approval)) 及び FoundationOne CDx (class III PMA) の3品目が、がん関連遺伝子パネル検査として承認されている。

欧州での薬事承認の状況

Today Oncopanel は東大で独自に開発されたものであり、海外においても薬事承認はない。なお欧州において承認されているものは確認されていない。