

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧46）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	マルチプレックス遺伝子パネル検査
申請医療 機関	東京大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>標準治療が既に実施されており、根治が困難と考えられる Performance Statusが1以下のがん患者を対象として、「東大病院ゲノム医療研究プロジェクト」で開発したがん関連遺伝子の変異、遺伝子増幅、融合トランスクリプトを1アッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子診断パネルである東大オンコパネル（以下、「Today OncoPanel」）を用いて解析し、治療介入への判断の根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子異常を持つ症例の頻度を求めることで、Today OncoPanelの臨床的有用性を検証する。</p> <p>○主要評価項目：治療介入への判断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異を持つ患者頻度</p> <p>○副次評価項目：1）対応する治療薬が投与された頻度、2）本検査により治療方針が選択された頻度、3）既承認体外診断薬との一致率、4）遺伝カウンセリングを要する生殖細胞系列の変異</p> <p>○目標症例数：200例（登録症例数：200例）</p> <p>○試験期間：2018年8月～2020年1月</p>
医療技術 の試験結果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>1）治療介入の判断根拠となる遺伝子変異</p> <p>治療介入の判断根拠となる遺伝子変異の定義は、検査実施時点における Tier 分類が Tier 1, 2 及び R に分類される遺伝子異常、並びに Hypermutator（総体細胞変異頻度が 12-13/Mb 以上等の基準値を超えるもの）とした。（なお、保険診療のがん遺伝子パネル検査の判定基準にあわせ、10/Mb を TMB-High (Tumor Mutational Burden-High) とした）。結果として、Tier 1, 2, R, Hypermutator のうち、1つ以上を有するものは 108 例（54.5%）であり、その内訳は、Tier 分類にて</p>

	<p>Tier 1: 11 例 (5.6%)、Tier 2 (Tier 1 を有するものを除く) : 88 例 (44.4%)、Tier R (Tier 1, 2 を有するものを除く) : 5 例 (2.5%)、Hypermutator (TMB-High) (Tier 1, 2, R を有するものを除く) : 4 例 (2.0%) (TMB-High は全体で 14 例) であった。</p> <p>2) 病理学的診断の補助となる遺伝子変異 (融合遺伝子等) の同定に至ったものは 20 例 (10.1%) であった。</p> <p>上記 1) 2) のいずれかを満たす患者頻度は 117 例 (59.1%) であった。</p> <p>○安全性の評価結果 :</p> <p>試験期間中にモニタリングを 4 回 (東京大学医学部附属病院にて 2 回、2 つの協力医療機関を対象として訪問モニタリングを 2 回) 実施した。モニタリングにより、協力医療機関の症例で実施計画書からの逸脱が 1 件判明し、倫理委員会及び先進医療技術審査部会に報告を行ったが、倫理面や有効性及び安全性の評価に影響を与える重大な逸脱にはあたらなかった。人体への直接の介入や強い身体への侵襲は生じないため、安全性に懸念を生じる事項は考えてはいなかったが、日常診療の中で行われた採血や組織採取についても安全性に懸念を生じるような症例はなかった。</p> <p>○結論 :</p> <p>主要評価項目を満たす患者頻度が 59.1% (治療介入の判断根拠となる遺伝子変異のみで 52.5%) であり、本検査の有用性が示された。副次評価項目においても、既承認薬との高い一致率による検査の妥当性、遺伝カウンセリングを要する生殖細胞系列の変異の同定による遺伝性腫瘍の診断への寄与が示された。研究実施期間中に対応する治療薬が投与された頻度は 6.6% であり、治療への到達性における課題も確認された。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000033647

主担当： 伊藤（澄）構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
-----	--

コメント欄： 本研究の有効性の基準となる Tier 分類では Tier1（コンパニオン診断の結果を踏まえ、承認された治療薬の使用を考慮する）症例が 11 例（5.6%）、Tier 2 として科学的根拠のあり、治験・先進医療等の適応外使用医薬品の可能性がある症例が 88 例（44.4%）あったことが示されている。治療抵抗性にかかわる TierR が 15 例（7.6%）、臓器横断的なバイオマーカーで、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を示唆する腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-high）14 例（7.1%）が認められている。しかしながら、本がん遺伝子パネル結果によって治療がされた症例は 6.6%に留まっている。2019 年 6 月から FoundationOne[®] CDx と NCC オンコパネル、さらに FoundationOne[®] Liquid CDx が保険診療でも使用可能になっている。既承認がんコンパニオンで診断された症例との比較で 44/45 例で一致をみているが、保険承認されているがん遺伝子パネル検査と比較されているわけではないので、既存の診断方式に対してより有用か判断することは困難である。しかしながら、既存のがん遺伝子パネルによって、治療に結び付く症例の割合は 10%程度であるとの報告があることも踏まえて、既存方法と同様と評価した。

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
-----	---

コメント欄： 病理診断で用いられる余剰検体および血液が用いられることから、問題ないと判断した。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： エキスパートパネルについては高い専門性が求められると考えBとした。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>Today OncoPanelによる解析はホルマリン固定パラフィン包埋からのDNA/RNA抽出、末梢血単核球からのDNA抽出に基づいたDNAパネルおよびRNAパネルによるDNA 464遺伝子、RNA 463遺伝子の変異結果について独自の知識データベースを使ったエキスパートパネルによる臨床的な意義づけが特徴とされている。しかしながら、本試験の結果からは、Today OncoPanelの優位性が示されたとは言い難いのではないか。また、知識データベースの更新も検査対象が広い分だけ人的リソースが必要になることが憂慮される。</p>
------------------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>現段階ではがん遺伝子パネル検査の有用率は高くないが、がん化学療法の最適化には有効であると思われる。がん遺伝子パネル検査がアカデミアを中心として複数開発中であるが、その臨床的有用性を比較検討する際の資料として有用であると考え。</p>
---	---

副担当： 伊藤（陽）構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
-----	---

コメント欄：

抗癌剤が標的とする遺伝子変異の頻度が推定されただけであるので、該当の遺伝子変異を標的とした抗癌剤による治療で生存率等が改善するかは不明であり、従来の医療技術との比較は困難である。

安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
-----	--

コメント欄：

体外診断薬なので、安全性については問題ない。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 <input type="checkbox"/> D. その他
--------	---

コメント欄：

体外診断薬なので、技術的成熟度は該当しない。