

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧47）

評価委員 主担当： 坂井
副担当： 上村（夕） 技術専門委員： 村田

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	大阪大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>16歳以上で全身状態良好の治癒切除不能の進行・再発の難治性固形癌を有し、標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる患者を対象とし、がん組織のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロックを研究試料とする。DNAとRNAを抽出し、がん遺伝子パネル検査（OncoPrint™ Target Test）を次世代シーケンサー（Ion PGM™ Dx Sequencer）を用いて行った。遺伝子解析結果に臨床的意義づけを行い、Expert Panelにより審議を行い、レポートを作成した。本がん遺伝子パネル検査が、個々の患者の将来的な治療選択のための検査として実施可能かについて、実地臨床において検証する。</p> <p>○主要評価項目：全適格検査例を対象にアクションナブル遺伝子異常（※）を有する患者の割合</p> <p>（※）アクションナブル遺伝子異常の定義…適応有無に関わらず、搭載遺伝子46遺伝子のうち、以下の基準を満たす34遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> ●治療薬・治験薬の存在する遺伝子 ●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ンス（第1.0版）に記載されている遺伝子（治療効果3A以上及び診断・予後4以上） <p>○副次評価項目：1）全登録例と全適格例を対象としたアクションナブル遺伝子異常を有する患者の割合、2）全適格例を対象としたシーケンス成功割合、3）全適格検査例を対象としたがん種別の各遺伝子異常割合、4）全適格検査例を対象としたがん種別の遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した割合、5）全適格検査例を対象とした治療薬・治験薬が投与された割合、6）全適格検査例を対象とした全生存期間</p>

	<p>○目標症例数：200例（登録症例数：222例）</p> <p>○試験期間：2018年10月～2021年8月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>全適格検査例（199例）を対象としたアクシヨナブル遺伝子異常を有する患者の割合は44.7%（95%信頼区間：37.8 - 51.6 [%]）であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値20%を上回った。なお、Clopper & Pearson法による95%信頼区間は37.7% - 51.9%であり、同様に下限値は閾値20%を上回った。</p> <p>○結論：</p> <p>本臨床研究で用いたOncoPrint™ Target Testシステムは、全適格検査例（199例）において44.7%と半数近くの患者にアクシヨナブル遺伝子異常を検出する結果が得られた。また、同様に全適格例（222例）においても、シーケンス成功割合は196例（88.3%）、全適格検査例ではシーケンス成功割合は98.5%であった。</p> <p>全適格検査例を対象としたがん種別の遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した割合は、全てのがん種を合わせて29例であった。29例中の最も高い例数のがん種は胆道の9例であり、胆道癌の遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した割合は47.4%であった。以下、同様に、腸は4例10.8%、膵は3例13.6%であった。2例のがん種は、肺18.2%、食道/胃5.6%、子宮50.0%、子宮頸部25.0%であった。1例のがん種は、頭頸部14.3%、十二指腸乳頭部14.3%、肝20.0%、卵巣/卵管12.5%であった。そして、全適格検査例に、治療薬・治験薬が投与された例数は5例（2.5%）であった。</p> <p>以上の結果から、OncoPrint™ Target Testシステムはシーケンス解析として非常に安定したアッセイ系で、さらにはがんの治療選択ならびに治療方針の決定に有益ながん遺伝子パネル検査になり得ると考えられた。</p>
臨床研究 登録ID	なし

主担当： 坂井構成員

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 E. その他
コメント欄： 本研究対象において、アクションナブル遺伝子と定義した 34 遺伝子の遺伝子異常は 44.7%に検出されており、全適格検査例のうち治療薬・治験薬が投与された割合は 2.5%であったことから、一定の臨床的有用性は示されたと考えられる。保険収載されたがん遺伝子パネル検査との比較がなされていないため、従来の医療技術との有効性の比較は困難であるが、余剰試料を用いた検査技術であり、インプットされた検査に必要な DNA 及び RNA の必要量が 10ng と少量であるにもかかわらず、全適格例を対象とした場合のシーケンス成功割合は 88.3%と非常に高く、従来技術よりやや有効と評価した。	

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： 診断用の生検検体又は手術で採取された余剰試料を用いることから、安全性には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：</p> <p>他のがん遺伝子パネル検査と同様に、エキスパートパネルについては高い専門性が必要と考えられる。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>Oncomine™ Target Testシステムを用いたがん遺伝子パネル検査によって、アクションナブル遺伝子異常が検出された患者の割合は44.7%と設定を上回る結果であり、一定の臨床的有用性を示したと考えられた。一方で、本研究ではがん種ごとに十分な症例数を集積できず、今後はがん種ごとの有用性を評価しうるデータの集積が望まれる。</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>現在サーモフィッシャー社により、「包括的がん遺伝子パネル検査」の承認申請が行われており、本研究結果が参考データとして提出された。PMDAからは追加試験が必要とされ、戦略を検討中であるとの報告を受けた。本技術の強みとして、より少ない検体量での検出が可能と考えられるため、追加試験で低侵襲な生検にも対応するという点が判明すれば、薬事承認の申請に資するのではないかと考える。</p>
---	---

副担当： 上村（夕）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 checked="" type="checkbox"/> E. その他
-----	--

コメント欄：

本研究で主要評価項目である全適格検査例を対象としたアクシヨナブル遺伝子異常を有する患者の割合は 44.7 % (95 %信頼区間：37.8 - 51.6 [%]) であり、その下限値は事前に設定した閾値 20 %を上回る結果が得られた。閾値 20%は、OncoPrint™ Target Test システムと類同の Ion Torrent プラットフォーム (Thermo Fisher Scientific 社) のがん遺伝子パネル検査で解析が行われた NCI-MATCH が試験前に参考にしていて、既存の TCGA (The Cancer Genome Atlas) の各がん種のアクシヨナブル遺伝子異常の検出割合を参考資料として設定したものの、対象症例や対象とする解析遺伝子が異なることで検出割合は変動すると想定される。

全適格検査例を対象としたがん種別の遺伝子異常に対応する治療薬の治験等が国内に存在した患者は 29 例、14.6% (95%信頼区間：9.7 - 19.5 [%])、全適格検査例を対象に治療薬・治験薬が投与された割合は 2.5 % (95%信頼区間：0.3 - 4.7 [%])、例数は 5 例であった。これらの数値についても、既存のがん遺伝子パネルで報告される数値と比較して有効性が高いとはいえず、また、既に保険収載されているパネル検査技術との直接比較がされていないため、従来の医療技術との直接的な評価は困難である。

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：

体外診断薬であり安全性に関する懸念はないと考える。

技術的成熟度	<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><input checked="" type="checkbox"/> 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る。</p>	

技術専門委員： 村田委員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄： 現に保険収載されている遺伝子パネル検査と比較して大幅に有効とは考えにくい が、遺伝子パネル検査がない状況と比較すれば有効性は高いと考える。医学的意義、社会的意義も明確と思われる。</p>	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 体外診断であり副作用や合併症はあってもごく僅かである。情報管理に関するリスクに対しても配慮されている。</p>	

技術的成熟度	<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：</p> <p>検体の採取、移送、遺伝子解析、解析結果の Expert Panel への提出、解析結果の報告に至るまでの過程は精密に規定されており、大きな問題点は見出せない。</p>	