

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（主たる解析結果）（告示51）

評価委員 主担当： 真田  
副担当： 伊藤 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	京都大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>がん遺伝子パネル検査は、Precision Medicineのコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果が期待できたり、無駄な治療を回避できる可能性がある。</p> <p>本研究では、全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌（消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫）症例において、薬事既承認のがん遺伝子パネル検査（FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル、以下F1CDx）を用いてがん関連遺伝子の変異、挿入/欠失、増幅、融合などの解析を行い、コンパニオン診断を含むActionable/Druggableな遺伝子異常を有する症例の割合を求めることで、初回治療法選択における遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。</p> <p>○主要評価項目：コンパニオン診断を含むActionableな遺伝子異常を有する症例の割合</p> <p>○副次評価項目：1) エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合、2) 遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア、3) Druggable な遺伝子異常を有する症例の割合、4) コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合、5) シークエンス成功割合、6) エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合、7) 全生存期間</p> <p>○目標症例数： 180例（登録症例数：183例）</p> <p>○試験期間： 2021年5月～2023年1月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>主要評価項目である「コンパニオン診断を含む Actionable な遺伝子異常を有する症例の割合」(全適格検査例)(症例数、95%信頼区間(以下同様))は 100.0% (172/172、97.9~100.0%) であった。事前の想定では、Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合は 70%前後と期待されていたが、それを上回る結果が得られた。「エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合(コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子を含む)」(全適格検査例)は、61.0% (105/172、53.3~68.4%) であった。原発部位ごとでは、最も高い割合は乳腺の 84.0% (21/25、63.9~95.5%) であった。約 30%の症例で臨床的に治療効果が高いと考えられるエビデンスレベル A または B の治療を推奨することができた。また、コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子に含まない症例の解析から、F1CDx によるがんゲノムプロファイリングによって推奨治療にたどり着くことができる患者が 15%以上存在することが示された。原発部位ごとでは、最も高い割合は婦人科(卵巣)及び皮膚(悪性黒色腫)の 66.7% (4/6、22.3~95.7%) であった。「Druggable な遺伝子異常を有する症例の割合」(全適格検査例)は、63.4% (109/172、55.7~70.6%) であった。</p> <p>「コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合」(全適格検査例)は、コンパニオン診断の原発臓器を限定する場合は 15.7% (27/172、10.6~22.0%)、コンパニオン診断の原発臓器を限定しない場合は 28.5% (49/172、21.9~35.9%) であった。</p> <p>「シーケンス成功割合」(同意撤回例 1 例、不適格例 2 例を除く全検査例)は、97.2% (172/177、93.5~99.1%) であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>F1CDx検査において機器の不具合は発生しなかった。</p> <p>○結論</p> <p>全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌(消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫)症例において、F1CDx を行うことでその後の治療法選択に有用な情報を取得できる可能性が高いことが示唆された。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>UMIN000042408</p>

主担当： 真田構成員

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： 現在までに得られた主要評価項目「actionable な遺伝子を保有する割合」及び一部の副次評価項目については良好な結果を得ていると考えられた。一方で、本技術の医療上の臨床的な有用性の判断に重要と考えられる副次評価項目「標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合」については、今回提出された「主たる解析に関する報告書」では示されていないため、現時点で有効性を直ちに総合的に判断するのはにわかに困難と考えられる。	

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： 体外診断技術であり、安全性に問題はない。	

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。 <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。 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。 D. その他
コメント欄： 技術的には成熟しているものの、有用性の成立には当該分野を専門とした、十分な経験を有するエキスパートパネルの存在が必要不可欠である。	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>今回評価した「主たる解析に関する報告書」において、現在までに得られた主要評価項目「actionable な遺伝子を保有する割合」及び一部の副次評価項目については良好な結果を得ていると考えられた。また、医療技術そのものの成熟度についても問題ないと考えられる。一方、従来技術との比較については本先進医療にて直接比較はなされていない。また本先進医療の事前評価時の指摘にもあるように、医学的・科学的な評価の対象である「actionable な遺伝子を保有する割合」（本技術では主要評価項目）と、保険診療上の評価である「標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合」（本技術では副次評価項目）との相違については、on-going な治験の状況や地理的アクセス等の状況にも左右される現状があるとはいえ、先進医療として従来の医療技術と比較した保険診療に資する有用性を検討する段では、今回も全評価者からの指摘が一致しているように、本研究の主要評価項目である「客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合を算出する」事象に加え、副次評価項目である「標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合」等の結果を待たなければ、最終的に標準治療に代えてより良いオプション治療を提供されるという「真の患者のメリット」を直ちに評価できない状況がある。</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>本先進医療技術は体外診断に係る技術であり、技術の成熟度自体には問題ないと考えられるため、成熟したエキスパートパネルと連動して実施される範囲においては本技術の薬事承認を妨げるデータは得られていないが、その効率化に資するか否かの判断は、上記「総合的なコメント欄」に示した理由を含め、現時点では判断しがたいと考える。</p>
---	--

副担当： 伊藤構成員

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： F1CDx の臨床的有用性を検証するためには、(1) F1CDx の結果に基づいて標準治療とは異なる推奨治療が実施され、(2) 推奨治療によって全生存期間の延長が観測される必要があると考えられます。しかし問題点として、(1) では、たとえ推奨されたとしても治験や臨床試験が行われていないなど治療できないことがあること、(2) では、推奨治療といってもそのエビデンスにはバラツキがあることが挙げられます。そこで本研究では、主要評価項目として、Actionable な遺伝子変異ありの割合を設定しており、F1CDx によって推奨治療を検討するために必要な情報が得られるかどうかを検討しています。しかし、この指標は臨床的有用性に直結しておらず、むしろ副次評価項目に設定された「エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合」の方が臨床的有用性としては適切だと思われまます。「エキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合」は、172 名中 105 名で、その内訳は、治験・臨床試験：58 例、コンパニオン診断に基づく保険治療のみ：4 例、上記 2 つとも保有する症例：23 例、適用外使用：20 例となっており、「コンパニオン診断に基づく保険治療のみ」であった 4 例以外は、治療の選択肢が増えたと言えます。ただ、推奨された治療が必ずしも実施されるわけではないこと、また、標準治療と比較して推奨治療の方が全生存期間を必ずしも延ばすわけではないことを鑑みると、本研究のデータをもって、F1CDx の臨床的有用性が「検証」されたと判断することは難しいと考えます。

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： 体外診断薬であるので、安全性に問題はありません。

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： 相応の経験を積んだ医師によるエキスパートパネルが必須であると考えられます。</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：従来の医療技術との直接比較が行われた訳ではない為、評価は容易ではないが、ほぼ研究計画通りに患者がエントリーされ、主要評価項目と大部分の副次評価項目で良好な結果が得られた点は評価に値する。ただ、最終的に患者のメリットに直結する「エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合」や「全生存期間」についての評価がされていないため、有効性については現時点では限定的であると判断した。</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：体外診断であり安全性に大きな問題はない。</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><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>
コメント欄: 技術的には成熟している。当該分野を専門としたエキスパートパネルの存在が必須である。	