

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	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。 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。 ○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 ○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）シーケンス成功割合、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 ○目標症例数： 180 例（登録症例数：183 例） ○試験期間： 2021年5月～2023年1月

医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果 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に含む)」(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。 「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。 「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。 ○安全性の評価結果 F1CDx検査において機器の不具合は発生しなかった。 ○結論 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。
臨床研究 登録ID	UMIN000042408

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。 ☒ 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	☒ 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。 ☒ 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。	

総合的なコメント欄	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。
-----------	--

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	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。
--	--

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。 ☒ 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時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時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	☒ 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	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。 D. その他
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。	

技術専門委員： 村田委員

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。 E. その他
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。	

安全性	☒ 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：体外診断であり安全性に大きな問題はない。	

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。 ☒ 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。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。	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2022年10月3日

京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. いただいた技術概要図によりますと、全例がエキスパートパネルにかかっており、推奨治療ありが105名、推奨治療なしが67名となっていますが、Druggableな遺伝子変異ありは109名、Druggableな遺伝子変異なしが63名となっているので、Druggableな遺伝子変異があるけれども推奨治療がなしと判定されたものが4名いるということで良いのでしょうか。この4名に対する考察もあわせて示して下さい。

【回答】

ご指摘の点は、F1CDxの解析結果レポートに基づいた場合とエキスパートパネルによって推奨治療が判断された場合で異なるので、詳しく説明させていただきます。

本試験では、薬事承認されているF1CDxの解析結果レポートに従って、Actionableな遺伝子変異、Druggableな遺伝子変異を規定しています。すなわち、Actionableな遺伝子変異は、下図の赤枠に示す「Biomarker Findings」、「Genomic Findings」の項に記載された遺伝子変異を指します。ここには、コンパニオン診断の遺伝子変異も含まれます。

FOUNDATIONONE® CDx		PATIENT Chugai Unique ID	TUMOR TYPE Lung adenocarcinoma	REPORT DATE 01 Mar 2019
ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is the first and only FDA-Approved comprehensive companion diagnostic for all solid tumors. Interpretive content on this page and subsequent pages is provided as a professional service, and is not reviewed or approved by the FDA. PATIENT DISEASE Lung adenocarcinoma NAME Not Given DATE OF BIRTH Not Given SEX Not Given MEDICAL RECORD # Not Given PHYSICIAN ORDERING PHYSICIAN Not Given MEDICAL FACILITY Not Given ADDITIONAL RECIPIENT Not Given MEDICAL FACILITY ID Not Given PATHOLOGIST Not Given SPECIMEN SPECIMEN SITE Not Given SPECIMEN ID Not Given SPECIMEN TYPE Not Given DATE OF COLLECTION Not Given SPECIMEN RECEIVED Not Given		Biomarker Findings Microsatellite status - M5-Stable Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb) Genomic Findings For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix. EGFR amplification, L858R PTCH1 T416S CDKN2A/B loss RBM10 Q494* TP53 R267P 7 Disease relevant genes with no reportable alterations: KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1		
BIOMARKER FINDINGS Tumor Mutational Burden -		16 Therapies with Clinical Benefit 0 Therapies with Lack of Response 18 Clinical Trials		
THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE) Atezolizumab		THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE) Avelumab		

一方、Druggable な遺伝子変異は下図に示すように治療薬または臨床試験（治験含む）があるものを集計しています。

BIOMARKER FINDINGS		THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (11 Muts/Mb)		Atezolizumab	Avelumab
		Durvalumab	Cemiplimab-rwlc
		Nivolumab	
		Pembrolizumab	
9 Trials see p.14			
Microsatellite status - MS-Stable		No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
GENOMIC FINDINGS		THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
EGFR - amplification, L858R		Afatinib	Cetuximab
		Dacomitinib	Lapatinib
		Erlotinib	Panitumumab
		Gefitinib	
		Osimertinib	
4 Trials see p.16			
PTCH1 - T416S		none	Sonidegib

このように、F1CDx の解析結果レポートだけで判断すれば、単純な頻度として示せますが、実際の治療に適用できるかどうかは、専門家によるエキスパートパネルで十分検討する必要があります。従いまして、本研究では最新のエビデンスや臨床的判断を考慮した上で、保険診療で実施されるエキスパートパネルと同様な体制で検討し推奨治療を決定しました。そのため、F1CDx 解析結果レポートではリストアップされた薬剤でも、エキスパートパネルで推奨されない場合があります。また、逆に、F1CDx 解析結果レポートでは薬剤がリストアップされていない遺伝子変異（Actionable だが Druggable でない）でも推奨薬剤を提示できる場合があります。

具体的には、F1CDx 解析結果レポートでは、Druggable な遺伝子変異がある症例、すなわち推奨薬剤がレポートに載っていた症例が 109 例ありました。しかし、そのうちエキスパートパネルで推奨治療ありとなった症例は 86 例で、のこりの 23 例は推奨治療なしでした。

一方、エキスパートパネルで推奨治療を提示した 105 例のうち、上述の通り Druggable な遺伝子変異があり、推奨治療が提示されたのは 86 例ですが、F1CDx 解析結果レポートに薬剤記載がない遺伝子変異（Actionable だが Druggable でない）に対して最新のエビデンスに基づいて治療薬剤を推奨できたのが 19 例でした。

以上がご指摘の「数が異なる」ことについての詳細な内容です。

2. 総括報告書によりますと、「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に含む)」が 105 名、「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に含まない)」が 78 名となっていて、コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例はその差分になるので、27 名だと思われます。技術概要図をみますと、コンパニオン診断に基づく治療は 28 名となっていて、1 名のずれがあります。これは、どうしてでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り「27 名」が正しいので、技術概要図及び総括報告書を修正しました。

3. 本研究は、臨床的有用性の指標として、Actionable な遺伝子変異ありの割合としていますが、どうして、この割合が高いことが、F1CDx の臨床的有用性の指標となるのかが理解できません。説明を加えて下さい。むしろ、コンパニオン診断のみによる判断と、F1CDx の結果に基づくエキスパートパネルの判断で、推奨治療が異なるかどうか注目した方が良いように思われます。以下の解釈をもとに、考察を加えて下さい。

技術概要図に、エキスパートパネルに基づく治療(105 名)の内訳がありますが、これを以下のように解釈して良いのでしょうか？

F1CDx によって、推奨治療に変化がなかった者(コンパニオン診断に基づく保険治療のみ) 4 名

F1CDx によって、推奨治療の選択肢が増えた者(上記 2 つとも保有する症例) 24 名

F1CDx によって、新たな推奨治療が得られた者(治験・臨床試験、適用外使用) 77 名

【回答】

ご指摘の Actionable な遺伝子変異を Primary Endpoint とした理由については、研究計画書「2.5.1.エンドポイントの設定根拠」に記載した通り、「現時点では遺伝子異常に基づく治療薬は限られており、治験等の試験的治療を選択できる機会も限られている。そして、治験の数や遺伝子異常に基づく治療薬の数は日々変化するとともに、治験等の数も施設間で大きく異なるのが現状である。また、F1CDx の結果に基づき、企業治験やその他の臨床試験に参加した場合、その有効性や安全性について治験結果が公表される前にタイムリーに情報収集することは困難である。そのため、「遺伝子検査結果に基づいた治療を受けた」患者の割合やその有効性を primary endpoint に設定することは、こうした状況の影響を強く受け、

F1CDx 検査そのものの有用性が正確に判断できない。したがって、まずは客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子変異が検出される患者の割合を算出する。」と考えています。この Actionable な遺伝子変異の割合は、治験の実施状況や患者背景に影響を受けることはなく、その割合が本研究で高ければ、Secondary endpoints で評価する「治療に関連する項目」も高くなることが期待されます。そのために、第一に評価する endpoint に設定しました。

一方、ご指摘の「コンパニオン診断のみによる判断と、F1CDx の結果に基づくエキスパートパネルの判断で、推奨治療が異なるかどうかに注目した方が良い」点に関しては、われわれも同様に考えており、研究計画書「2.5.1.エンドポイントの設定根拠」の Secondary endpoints の設定根拠に、「本研究では、より臨床に即したエンドポイントとして、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を求める」としています。さらに、「コンパニオン診断対象遺伝子異常を有する症例の割合は臨床現場において重要な因子であるため、エンドポイントに含める。」ことも明記しています。現在の遺伝子パネル検査においては、コンパニオン診断の診療報酬が遺伝子パネル検査ではなく、個別のコンパニオン診断の診療報酬で請求する必要があるため、検査費用に比して診療報酬が低いことから現実的には実施されていない点を改善するため、コンパニオン診断に基づく推奨治療と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を、臨床上で重要な指標としています。

この点を加味して、考察に修正しています（6-7 ページ、48-49 ページ）。

なお、【2.】の回答の通り、技術概要図の「コンパニオン診断に基づく治療」の数を修正したため、下記の数字も一部修正しました。

F1CDx によって、推奨治療に変化がなかった者(コンパニオン診断に基づく保険治療のみ) 4 名

F1CDx によって、推奨治療の選択肢が増えた者(上記 2 つとも保有する症例)
24 名→23 例

F1CDx によって、新たな推奨治療が得られた者(治験・臨床試験、適用外使用)
77 例→78 名

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2022 年 10 月 5 日

京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. マルチプレックス遺伝子パネル検査でコンパニオン診断薬の置き換えが可能かどうかを考察するために、マルチプレックス遺伝子パネル検査と、コンパニオン診断薬の両方の検査を受けている患者さんがいらっしゃいましたら、遺伝子変異の結果の一致率を示してください。

【回答】

今回実施した先進医療Bの Protokolでは、個別のコンパニオン診断に関するデータ取得は規定しておりませんので、遺伝子変異の一致率に関する情報は持ち合わせません。

一方、Foundation One CDx におけるコンパニオン診断の既承認品等との同等性に関しては添付文書に記載されておりますので、そちらを参照していただければ幸いです。（別添資料 6 ページ 7）同等性試験）

以上

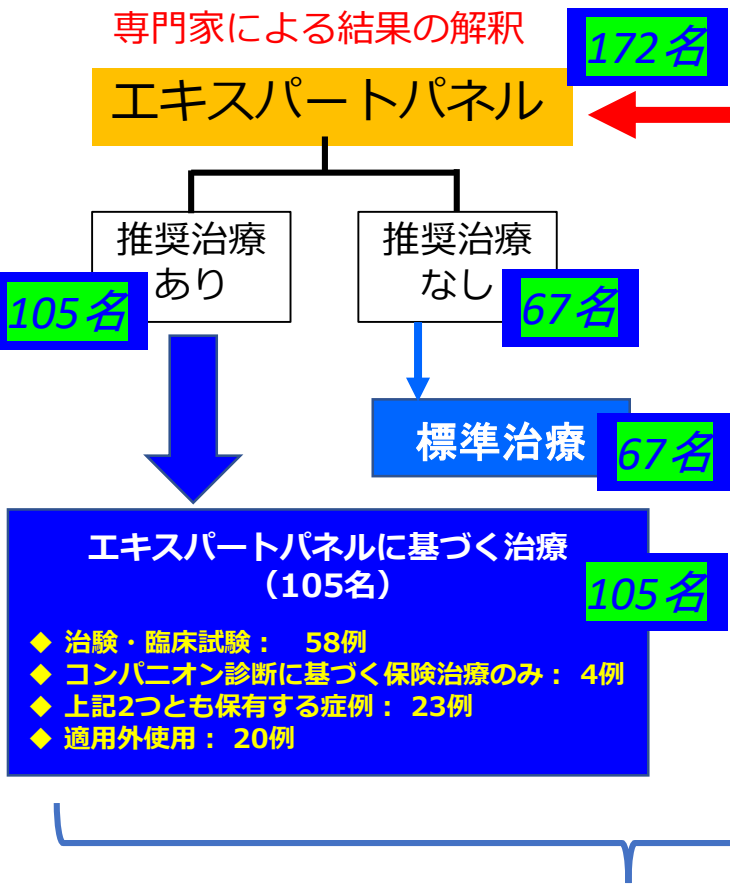
技術概要図

初回治療時におけるがんゲノムプロファイル検査の実現性と患者毎の適正な治療の振り分けの有用性を評価する前向き研究

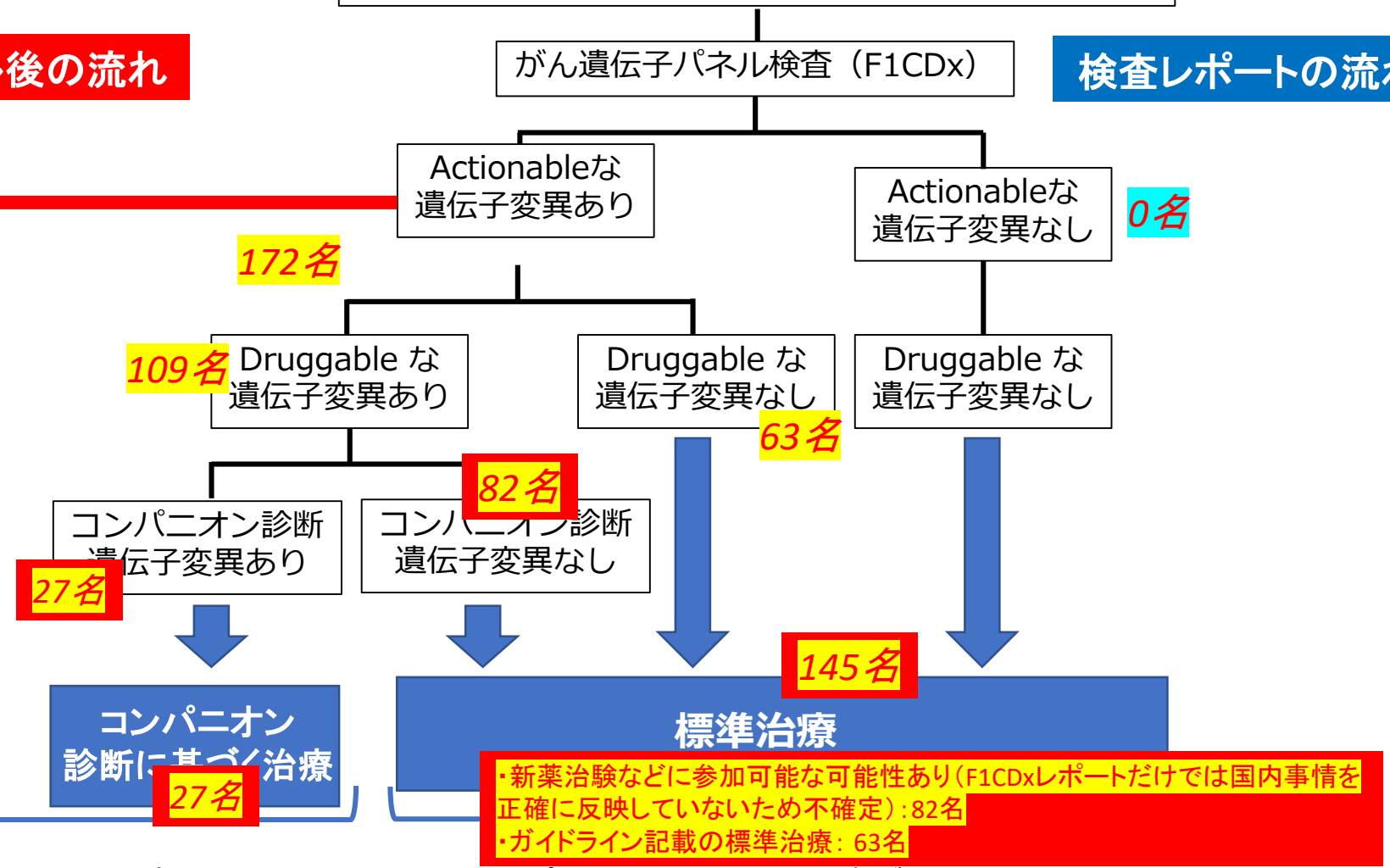
Actionableな遺伝子変異あり
(がんに関連する遺伝子変異)
Druggableな遺伝子変異あり
(薬剤到達可能な遺伝子変異)
コンパニオン診断遺伝子変異あり

全身化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌
(消化器、肺、乳腺、婦人科、悪性黒色腫)

本研究で実施したエキスパートパネル後の流れ



検査レポートの流れ



早い段階でゲノムプロファイル検査を行うことでより高い治療効果が期待できる集団を振り分けられる

がんゲノムプロファイル検査による治療選択の最適化に貢献

ゲノムプロファイルやCDx検査が陰性であっても標準治療をうけることができる