

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	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（Oncomine™ 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。 ○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 （※）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 ●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） ○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

	○目標症例数：200例（登録症例数：222例） ○試験期間：2018年10月～2021年8月
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果： 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。 ○結論： 本臨床研究で用いた Oncomine™ 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。 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。 以上の結果から、Oncomine™ 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。
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。 ☒ 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	☒ 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。	

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： 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。	

総合的なコメント欄	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。
-----------	--

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	現在サーモフィッシュャー社により、「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。
--	--

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。 ☒ 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ョン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、Oncomine™ 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ョン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	☒ 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	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： 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。	

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： 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。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。	

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。	

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： 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。	

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

2021 年 12 月 20 日

大阪大学医学部附属病院がんゲノム医療センター・谷内田真一

1. 本研究は 16 歳以上の患者を対象とした。その理由として、研究計画書 p15 に治療開発状況が十分でない AYA 世代の治療選択に繋がることを期待する旨の記述があるが、AYA 世代の割合と結果はどのようなであったか。評価項目に設定されていないが、集計されていればお示しいただきたい。

【回答】

ご質問をいただき有り難うございます。重要な案件ですので、確認作業をいたしました。全適格検査例のうち 9 名が AYA 世代の患者でした。年齢は 31 歳から 39 歳（中央値：38 歳）です。男性が 3 名で、女性が 6 名です。がん種は、大腸癌（3 名）、頭頸部癌（2 名）、腎癌（1 名）、胸腺腫瘍（1 名）、尿管癌（1 名）、子宮頸部癌（1 名）です。遺伝子異常が検出されたのは 3 名で、そのうち 2 名に遺伝子異常に対応する治療薬の情報を提供することが出来ました。

2. 治療薬・治験薬が投与された割合は 2.5%、5 例であった。新規申請時の照会回答においては、キュレーターが臨床試験のリストと適格基準をリストアップし、毎週更新される旨が記載されているが、本研究期間中に 5 例の患者に新しい治療薬・治験薬が投与されたことは、前述の措置の結果であるか。また、研究期間中に、本研究の目的に合致した新しい情報は何件得られたのか。

【回答】

ご質問いただき有り難うございます。本研究期間中に 5 例の患者に新しい治療薬・治験薬が投与されています。これはキュレーターが、遺伝子異常が検出される度に検索して候補薬剤を探索していました。研究期間中に本研究の目的に合致した新しい情報、つまり遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した患者は、全てのがん種を合わせて 29 例でした。

3. 患者の内訳で、残組織が少なく不適と判断された症例が 15 例（6.8%）ある。総括報告書 p33 表 11-1 の「検体採取方法」で生検検体を使用された 64 例のうち適格検査例は 50 例とあることから、14 例が検査不能であったと考えられるが、生検例で残組織が少なかったことによるものか。

【回答】

ご質問をいただき誠に有り難うございます。生検検体で使用された 64 例のうち 14 例は検査不能でした。その要因はご指摘の通り残組織が少なかったことによるものです。

4. 患者 1 名につき 1 検体を検査したのか。原発巣と転移巣で遺伝子変異に違いはあるか（例えば、原発巣が肺で、脳転移した症例の場合、原発巣の遺伝子変異と転移巣の遺伝子変異が異なる可能性はあるのか。）。

【回答】

ご質問をいただき有り難うございます。患者 1 名につき 1 検体です。したがって、原発巣と転移巣における遺伝子変異の差異は分かりません。重要な点ではございますが、回答がなく申し訳ございません。

5. 今回、102 例 51.3%で遺伝子異常ありと報告され、5 例 2.5%に治療が実施された。保険収載されたがん遺伝子パネルの実績では、28/747 件（3.7%）に対して遺伝子異常に合致した治療が行われた。仮に本研究対象に保険収載されたがん遺伝子パネルを用いた場合、どの程度遺伝子異常が判明した可能性があるか、本研究との相違点を説明の上、推測可能であればお示しいただきたい。推測不可の場合にはその理由をお示しいただきたい。

【回答】

大変興味深い質問をいただき、誠に有り難うございます。本研究対象に保険収載されたがん遺伝子パネルを用いた場合、TP53 遺伝子のような高頻度で見つかるがん抑制遺伝子が保険収載されたがん遺伝子パネルの中に多数入っていますので、本研究と比較して遺伝子異常は高頻度に見つかることが推測されます。ただ、TP53 のようながん抑制遺伝子の異常に合致した治療は極めて少ないことから、遺伝子異常に結びつく治療の可能性が著しく上がるとは想定し難いと考えます。

6. DNA/RNA 両方ともに基準値未満だった場合をシーケンス不成功と定義しているが、どちらか一方が基準値以上であれば問題はないという理解で良いか。

【回答】

ご質問をいただき有り難うございます。DNA/RNA の両方ともに基準値以上が理想的ではございますが、全ての遺伝子を網羅的に解析している訳ではございませんので、品質が保証される範囲内で一定の遺伝子の解析が成功し、その情報を患者さんに還元できた場合をシーケンス成功としました。

7. 本先進医療の結果を踏まえた現時点での薬事承認申請までのロードマップをお示しいただきたい。

【回答】

ご質問をいただき有り難うございます。「包括的がん遺伝子パネル検査（CGP）」の薬事承認取得に向け、サーモフィッシャー社により PMDA への薬事申請が行われました。その際に本先進結果で得られたデータを参考として記載しております。その後、PMDA からの照会に対応するため、新たな試験の実施が必要となりました。そのため、サーモフィッシャー社は照会対応のための試験実施についての検討を行いつつ、他のプラットフォーム開発状況も考慮し、戦略を再構築中との報告を受けておりますが、戦略の再構築には、本先進医療の結果が参考にされるものと期待しております。

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

2021 年 12 月 20 日

大阪大学医学部附属病院がんゲノム医療センター・谷内田真一

1. 総括報告書 p35 に「遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した患者は、全適格検査例のうち 29 例であった」とありますが、この全適格例に対する割合と信頼区間の追記をご検討ください。

【回答】

ご指摘いただき、誠に有り難うございます。がん種別ではなく全体における遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した患者の割合については、以下の通りになります。

- ・ 全適格検査例 (199 例) : 29/199 (14.6 %)、95%信頼区間 ; 正規近似法 (9.7 - 19.5)、Clopper & Pearson 法 (10.0 - 20.3) (%)
- ・ 全摘各例 (222 例) : 29/222 (13.1 %)、95%信頼区間 ; 正規近似法 (8.6 - 17.5)、Clopper & Pearson 法 (8.9 - 18.2) (%)

以上の結果については、総括報告書「11.4.1.2 副次評価項目 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」の本文及び表 11-6 に下線部を追記いたします。

(本文)

遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した患者は、全適格検査例のうち 29 例 (14.6%、正規近似法による 95%信頼区間 9.7 % - 19.5 %) であった。最も多いがん種は胆道の 9 例であり、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 (表 11-6)。

(表 11-6 ; 1 行追加)

表 11-6 遺伝子異常に対応する治療薬の治験が国内に存在した患者の割合

項目	95%信頼区間		
	全適格検査例 (N = 199)	正規近似法	Clopper & Pearson 法
遺伝子異常に対応する治療薬の治験 が国内に存在した患者の割合 (%)			
全体	29/199 (14.6)	(9.7 - 19.5)	(10.0 - 20.3)
脳	0/1 (0.0)	(0.0 - 0.0)	(0.0 - 97.5)
頭頸部	1/7 (14.3)	(0.0 - 40.2)	(0.4 - 57.9)
肺	2/11 (18.2)	(0.0 - 41.0)	(2.3 - 51.8)

2. 目標症例数に関しまして、必要症例数を 144 例と算出し約 10～15%程度の解析不能例が生じる可能性を考慮して、予定登録症例数を 200 例と設定されていますが、実際は 222 例が登録されています。
多施設試験であり登録例数が若干名超えることは想定されるかと思いますが、登録例数が 10%超えた要因があればお示しください。

【回答】

ご質問をいただき、誠に有り難うございます。200 例の登録が確認された後に登録終了を各施設に連絡するまでに提出された検体も本解析に含めたため、222 例の登録数になりました。ご理解のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名： マルチプレックス遺伝子パネル検査

2021 年 12 月 20 日

大阪大学医学部附属病院がんゲノム医療センター・谷内田真一

1. 本試験は AYA 世代の方を登録されているが、患児に遺伝カウンセリングや結果を戻す際に特に考慮した体制等を整備しているようであればお示しいただきたい。また、二次的所見が認められた際には、その血縁者も未発症で病的バリエーションの変異保有者である可能性が高くなると考えられるが、二次的所見が契機となり診断がつく未発症の血縁者への対応をしているようであればお示しいただきたい。

【回答】

ご質問有り難うございます。本試験では全適格検査例の内、9 名が AYA 世代でした。しかし、20 歳未満の未成年者の登録はありませんでした。以下のような体制・対応をしております。

＜患児に検査を実施または結果を開示する際に特に考慮した体制等＞

- 検査前の説明実施において、小児など患者が同意能力を欠くと判断される場合は、適切な代諾者に対して説明を行い、代諾を得ることとなるが、患者（患児）の理解力に応じて、可能な限り、書面を用いてインフォームド・アセントを得るように努める。
- 代諾者の同意のもとに検査を実施する場合でも、患者本人が意思決定できる段階になった際の将来的な「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重することが必要と考える。その時期に改めて遺伝性腫瘍等に関する結果を知りたいかどうか、データバンク等へのデータ提供を継続してよいかを尋ねることと、それについても代諾者への説明を事前しておくようにする。
- 必要に応じて、検査前説明時から、患児の担当医と遺伝子診療部の間で連携を行い、遺伝子診療部スタッフ（腫瘍領域を専門とする臨床遺伝専門医、小児科専門医の資格を有する臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士など）がチームとして対応を行う。

＜二次的所見が契機となり診断がつく未発症の血縁者への対応＞

- 未発症の血縁者に対する遺伝カウンセリングや発症前診断は、遺伝子診療部にて臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが対応する。
- 予防法などの対処法が存在する場合には、リスク低減手術や定期的なサーベイランスに確実に結びつけられるように、適切に対応または紹介を行う。

Oncomine™ Target Test システムを用いたがん遺伝子パネル検査

第127回先進医療技術審査部会
令和4年1月13日

資料1-3

薬事承認申請範囲

ライフテクノロジーズジャパン社 Oncomine™ Target Test システム

テンプレートDNA調製

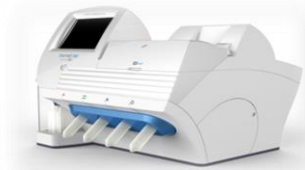
がん遺伝子パネル



臨床有用性の高い46遺伝子の重要領域を増幅
[体外診断用医薬品]

塩基配列決定

次世代シーケンサー



標的領域の塩基配列を決定
[医療機器]

データ解析

解析プログラム



塩基配列を自動で解析、報告
[医療機器（プログラム）]

DNA、RNA抽出



患者腫瘍検体

生検検体余剰試料
もしくは手術検体余剰試料



担当医によるがん遺伝子
パネル検査結果開示



エキスパートパネル

専門家による議論に基づき
返却レポート作成