

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子パネル検査

適応症：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）

*以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない被験者を登録適格例とする。

適格基準

- 1) 登録時年齢が20歳以上である。
- 2) 登録時に ECOG Performance Status 0～1 である。
- 3) 病理学的診断によって悪性腫瘍と診断されている。
- 4) 治癒切除不能または再発の病変を有する下記臓器原発の腫瘍。
 - (ア)消化器（食道、胃、大腸、胆道、膵）
 - (イ)肺
 - (ウ)乳腺
 - (エ)婦人科（卵巣、子宮）
 - (オ)皮膚（悪性黒色腫）
- 5) がん種に関わらず薬物療法歴および放射線治療歴がない。

※ただし、当該がん種の周術期補助療法としての薬物療法（化学療法・内分泌療法（ホルモン療法）・分子標的療法）・放射線治療は許容する。他がん種の既往がある場合でも手術単独または内視鏡治療単独で完治した場合は許容する。
- 6) 遺伝子解析が可能な腫瘍組織を提出できる。

※診療で使用した残余検体（手術標本や生検標本など）を用いる。本研究のために新たに腫瘍組織を採取することは許容しない。なお、複数時点の検体がある場合は、本研究参加時の病態を反映すると思われる検体を使用することを推奨する。
- 7) 本研究の参加について患者本人から文書で同意（informed consent）が得られている。

除外基準

- 1) 精神病または精神症状を合併しており本研究への参加が困難と判断される。
- 2) その他、担当医が本研究への登録が不適切であると判断した。

内容：

（先進性）

がん遺伝子パネル検査が本邦でも2019年6月から保険診療で実施できるようになったが、その適応は標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例に限られている。一方で、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。諸外国においては既に初回治療選択時にがん遺伝子パネル検査を行うことが保険制度で認められており、コンパニオン診断とがん遺伝子プロファイリングの両方の機能を活用することで、有用性を最大限に発揮している。一方で、本邦においてはF1CDxのコンパニオン診断部分は、診療報酬が低いことから病院の持ち出しになるため、その機能が使えていない。また、初回治療法選択に関わるがん遺伝子パネル検査の有用性のデータが乏しく、その集積が急務である。我々は

これまでに、F1CDx を用いて未治療の Stage III/IV 進行消化器がんにおける Actionable 変異/Druggable 変異が、それぞれ 90%以上、60%程度あることを明らかにした。また、エキスパートパネルが推奨できる治療も 23.4%の症例で提示できることを明らかにした。消化器がんにおいてはコンパニオン診断が少ないため、コンパニオン診断の対象となるがん種に広げることで、治療選択が提示できる割合は高くなると期待できる。これまで初回治療選択時における F1CDx の有用性を示した臨床研究は少なく、先進性があると考ええる。

(方法)

本研究参加について説明し書面による同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体から作成されたホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体を米国 Foundation medicine 社に提出し、解析を行い、解析結果のレポートを得る。レポートをもとにエキスパートパネルにおいて、Actionable/Druggable な遺伝子異常の割合等を求め、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。

(効果)

本研究によって、初回治療選択における F1CDx の臨床的有用性が示されれば、本検査の保険適用範囲の拡大に向けた根拠となるとともに、費用対効果の検討やその後の治療の有用性を評価することが可能になる。また、そのデータを集めることで、新規抗がん剤開発や生命科学の発展への寄与も期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は 487,130 円である。このうち、遺伝子解析にかかる費用 462,000 円は製薬企業が負担するため、患者負担額は 25,130 円となる。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称：

化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子パネル検査

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	中外製薬株式会社 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1 03-3281-6611	—	23000BZX 00403000	・本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する。 ・本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。	適応内

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
EGFR エクソン19 欠失変異及びエクソン21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFR エクソン20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET 遺伝子エクソン14 スキッピング変異		カブマチニブ塩酸塩水和物
BRAF V600E 及び V600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常 (HER2 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)、パニツムマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2 遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
該当なし					

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業	規	医薬品医療	医薬品医療機器法承認	医薬品医療

	者名及び連絡先	格	機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	又は 認証上の適応 (注1)	機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
該当なし	

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

FoundationOneCDx がんゲノムプロファイルは、固形がん患者の腫瘍組織検体から抽出したゲノム DNA の遺伝子変異情報（データ）を次世代シーケンサー等を用いて解析する高度管理医療機器（遺伝子変異解析プログラム）である。本製品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、がんの診断や治療に関連する 324 遺伝子の変異（塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成）の検出結果、マイクロサテライト不安定性の判定結果及び Tumor mutation burden スコアの情報の一括取得が行える。また、本品には複数の遺伝子変異等について、特定医薬品の適応の判定補助（コンパニオン診断）が行える機能がある。本製品の保険適応範囲は「標準治療がないもしくは終了した（終了が見込まれる）症例」であるが、本試験では標準治療が始まる前の患者を本研究の対象とする。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

2017年11月30日に、Foundation Medicine社のNGSによるがん遺伝子パネル検査「FoundationOne CDx」はFDAに承認された。さらに、FoundationOne CDxは、2018年3月には米国においてStage III/IVのすべての固形がんで公的医療保険(Medicare, Medicaid)の給付対象になった。

欧州での薬事承認の状況

2018年4月17日付で、本邦と同じ使用目的でCEマークを取得された。