

第66回先進医療会議(平成30年7月5日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない 費用※1※2 (「先進医療に係る 費用」)	保険給付 される費用※2 (「保険外併用 療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用 療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
121	遺伝子パネル検査 (TodaiOncoPanel)	治癒切除不能または 再発の病変を有する がん患者	・DNA用遺伝子パネル(SureSelect XT Custom 6–11.9Mb) ・RNA用遺伝子パネル(SureSelect XT RNA 1–499kb) ・ライブラリー調整試薬 ・次世代シーケンサー(NextSeq500シ ステム) ・遺伝子変異解析バイオインフォマティク スシステム	東京大学医学部 附属病院	91万5千円	2万7千円	1万2千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

- 【備考】
- 先進医療A
- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山本晴子 先生 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 技術部会でも指摘されているが、技術の進展が急速に進んでいる領域であり、パネルに組み込まれる遺伝子は今後変動する可能性があり、現時点では探索的位置付けの試験と考えられる。また、結果を解釈するエキスパートパネルの品質が当該検査の品質を左右すると考えられる。革新的技術であるがゆえに、保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。

「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel) (整理番号B085)」の有効性・安全性にかか る評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
適応症：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者
内容： (先進性) 遺伝子パネル検査 Todai OncoPanel は FFPE からの DNA/RNA 抽出、末梢血単核球からの DNA 抽出、パネル上の遺伝子のプローブによる濃縮、次世代シーケンサーでの解析を行う。そしてそのシーケンス結果を、独自に開発したがんゲノム医療知識データベース T-CanBase に照合し、各変異に臨床的意義づけ (アノテーション) を行った上で、症例ごとに専門家チーム (以下、「エキスパートパネル」) の討議を経て、担当医に解析結果を報告する。その結果、現在保険収載されている薬剤のみならず、臨床治験が進行している薬剤についても報告し、科学的に裏付けられた治療が選択できるようになる可能性が期待される。 これまでのところ日本において、このような網羅的遺伝子検査は研究事業で進められているほかは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、「薬機法」) 上の承認を得たものはない。そこで我々は将来的な薬事承認及び保険収載を目指して本研究を実施する予定である。 Todai OncoPanel の特徴としては、独自の遺伝子パネルを作成していること、リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで 465 (RNA パネルは 467) と豊富であること、RNA パネルを充実させることにより、融合遺伝子の検出率が高まること、また遺伝子発現との相関も調べることが可能であること、独自の知識データベース T-Canbase を用いていること、等が挙げられる。 これまでの Todai OncoPanel での解析では原発性肺癌及び骨、軟部肉腫その他合計 56 例を解析し、肺癌 31 例中 11 例 (35%) で治療標的分子の変異を、肉腫 15 例中 3 例 (20%) で一般検査では同定されない分子診断マーカーを検出している。

(概要)

悪性腫瘍（癌腫、肉腫を含むが血液腫瘍を除く）と診断され、治癒切除不能又は再発の状態、標準治療実施後の患者（PS 0～1）を対象として、がん遺伝子パネル検査である **Todai OncoPanel** の臨床性能を評価することを目的とする、非盲検単群試験である。**Todai OncoPanel** は、465 遺伝子の DNA の変異、増幅および、467 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物（RNA）を検出する。これらの遺伝子のシーケンス結果を、がんゲノム医療知識データベースである **T-CanBase** に照合し、各変異に臨床的意義づけ（アノテーション）を行った上で、症例ごとに、エキスパートパネルによる討議を経て、担当医に解析結果を報告する。

また、新規のがん関連遺伝子等をパネルに組み入れるため、年に 1 回程度パネル遺伝子の見直しを行う。追加候補遺伝子については、エキスパートパネルの構成員が、科学的根拠となる資料をつけて提案する。「将来的に治療介入への判断の根拠又は病理学的診断の補助となる」可能性のある遺伝子であるかを基準に判定することとし、追加の可否についてはエキスパートパネルにおいて決定する。

(効果)

本研究で得られた遺伝子検査結果により、病理組織学的検査を補助する結果が得られる可能性や、国内外の製薬企業ならびに医師主導による治験などの科学的知見に基づく治療選択の機会を得る可能性などがある。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 954,200 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 915,000 円である。先進医療にかかる費用は全額患者の自己負担である。

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 30 年 4 月 20 日（金） 16:00～16:45
（第 70 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第 70 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
適応症：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者 ※以下の適格基準をすべて満たす患者とする。 1) 病理学的診断によって、悪性腫瘍であることが診断されている（癌腫、肉腫いずれも含むが血液腫瘍を除く）。 2) 治癒切除不能又は再発により、標準治療による根治が困難と考えられる。 3) 標準治療実施後である。 4) パネル検査の実施によって次の治療選択に関して利益があると考えられる。 5) Performance Status (PS) が 0 又は 1 である。 6) 評価可能な量のがんを含む病理標本があり、正常細胞として末梢血の採血が可能な症例。 7) 本研究の参加について患者本人から文書でインフォームド・コンセントが得られている（20 歳未満の場合は法的に認められる代諾者の同意を必須とする）。
内容： (先進性) Todai OncoPanel による解析は FFPE からの DNA/RNA 抽出、末梢血単核球からの DNA 抽出、パネル上の遺伝子のプローブによる濃縮、次世代シーケンサーでの解析、エキスパートパネルでの議論を経て、解析レポートが作成、返却される。これまでのところ日本において、同様の遺伝子検査は研究事業で進められているほかは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「薬機法」）上の承認を得たものはない。 本年より、「先進医療等実用化研究モデル事業（平成 29 年）」（国立研究開発法人日本医療研究開発機構、以下 AMED）が開始され、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（平成 28 年～30 年度）（AMED）の成果とともに、先進医療を通じたゲノムパネルの開発に対する一つの枠組みが整いつつある。 本技術の特徴としては、海外承認済みのものを流用するのではなく、独自の遺伝子パネルを作成していること、リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで 464（RNA パネルは 463）と豊富であること、RNA パネルを充実させることにより、融合遺伝子の検出率が飛躍的に高まること、また遺伝子発現との相関も調べることが可能であること、独自の知識データベース T-Canbase を用いて最新の情報をレポートに盛り込むことができること、等が挙げられる。 これまでの Todai OncoPanel での解析では原発性肺癌及び骨、軟部肉腫その他合計 56 例を解析し、肺癌 31 例中 11 例（35%）で治療標的分子の変異を、肉腫 15 例中 3 例（20%）で一般検査では同定されない分子診断マーカーを検出している。 具体的な流れは、Todai OncoPanel のシーケンス結果を、独自に開発したがんゲノム医療知識データベース T-CanBase に照合し、各変異に臨床的意義づけ（アノテーション）を行った上で、症例ごとに専門家チーム（以下、「エキスパートパネル」）の討議を経て、

担当医に解析結果を報告している。その結果、現在保険収載されている薬剤のみならず、臨床治験が進行している薬剤についても報告し、科学的に裏付けられた治療が選択できるようになっている。

（概要）

現在すでに臨床に供されている、あるいは開発が進んでいる分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬など、それらを用いた治療の個別化は焦眉の課題である。現在東大病院では東大病院がんゲノム医療研究プロジェクトとして、DNA レベルで 464 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで 463 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物を検出できる Today OncoPanel を開発・運用しており、診断的価値を持つ遺伝子変異や、治療標的分子の変異、薬物感受性を規定する遺伝子変異の検索を行っており、本試験においてその臨床性能を立証する。

また、新規のがん関連遺伝子等をパネルに組み入れるため、年に 1 回程度パネル遺伝子の見直しを行う。追加候補遺伝子については、エキスパートパネルの構成員が、科学的根拠となる資料をつけて提案する。「将来的に治療介入への判断の根拠又は病理学的診断の補助となる」可能性のある遺伝子であるかを基準に判定することとし、追加の可否についてはエキスパートパネルにおいて決定する。

（効果）

本研究で得られた遺伝子検査結果により、病理組織学的検査を補助する結果が得られる可能性や、国内外の製薬企業ならびに医師主導による治験などの科学的知見に基づく治療選択の機会を得る可能性が大きくなると考えられる。

（先進医療にかかる費用）

本試験は、先進医療として行われ、ゲノム解析に係る検体採取、作成、ゲノムシーケンスに関わる費用、および同手技に関連する医師の人件費は患者の自己負担となり、その他の診療は保険診療である。

本技術に係る総費用は 954,200 円で、先進医療にかかる費用は 915,000 円である。

Todai OncoPanelを用いた遺伝子検査システム

体外診断薬

医療機器

医療機器(プログラム)

がん遺伝子パネル

DNA・RNA調整試薬

がん関連遺伝子、融合候補遺伝子のエクソン部分を濃縮する。

TOP DNA パネル

TOP RNA パネル

塩基配列決定

次世代シーケンサー



シーケンサーを用いて塩基配列を決定する。



解析・判定

解析プログラム

知識データベース



知識データベースを用いて、得られたゲノム解析結果についての分析を行い、レポート(原案)を作成する。

腫瘍検体・血液検体

患者



エキスパートパネル
(専門家がレポートを作成し
担当医に返却)



薬事承認申請までのロードマップ

東大オンコパネル（製品名：Todai OncoPanel）

先進医療での適応疾患：治癒切除不能又は再発がん患者＊

臨床研究

- ・56例（2017.3～2017.8）
- ・肺癌11/31例（35%）に治療標的分子の変異を検出
- ・肉腫3/15例（20%）に一般検査では同定されない分子診断マーカー検出

先進医療

- ・試験名：Todai OncoPanelの開発に関わる臨床性能試験
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：先進医療告示後～1年6か月（登録期間1年5か月）
- ・予定症例数：200例
- ・主要評価項目：治療介入への判断根拠、又は病理組織学的診断の補助となりうる遺伝子変異を持つ患者頻度
- ・副次評価項目：既承認体外診断薬との一致率等

薬事申請
参考資料（予定）

薬事申請

欧米での現状（Todai OncoPanel）

薬事承認（米国、欧州）無
ガイドライン記載：無
進行中の臨床試験：無

分析性能試験

薬事申請
申請資料（予定）

試験計画につきPMDAと相談中

＊主な選択基準：

- 1) 病理学的に悪性腫瘍と診断されている（癌腫、肉腫をいずれも含むが血液腫瘍を除く）
- 2) 治癒切除不能または再発により、標準治療による根治が困難
- 3) 標準治療実施後
- 4) パネル検査実施によって治療選択に利益があると考えられる

考える
リスク：
採血に伴う
出血、痛み