

第67回先進医療会議(平成30年9月6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)
124	進行・再発の難治性固形癌患者に対するOncomine™ Target Testシステムを用いたがん遺伝子パネル検査	進行・再発の難治性固形癌	・Oncomine™ Target Test ・アプライドバイオシステムズVRTi Dx ・イオントレント OneTouch Dx Duo (ライフテクノロジーズジャパン株式会社)	大阪大学医学部 附属病院	44万5千円 (研究費負担が20万円であり、患者負担は24万5千円)	2,470円	1,070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: 福井 次矢 先生 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	進行・再発の難治性固形癌患者に対する Oncomine Target Test システムを用いたがん遺伝子パネル検査
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<p>Ⓐ. 倫理的問題等はない。</p> <p>B. 倫理的問題等がある。</p>
現時点での 普及性	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。</p> <p>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。</p> <p>Ⓒ. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
効率性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p>A. 大幅に効率的。</p> <p>Ⓑ. やや効率的。</p> <p>C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
将来の保険収 載の必要性	<p>Ⓐ. 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。</p> <p>（本先進医療の結果を待たず、「現時点でのデータで薬事承認申請が可能」ということが確認されれば、並行して薬事承認申請を行うことで、ゲノム医療の社会実装がより早く達成され则认为します。）</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総 評	<p>総合判定: ⓪ ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント:</p>

「進行・再発の難治性固形癌患者に対するOncomine™ Target Testを用いたがん遺伝子パネル検査（整理番号B086）」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

大阪大学医学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：進行・再発の難治性固形癌患者に対するOncomine™ Target Testを用いたがん遺伝子パネル検査
適応症：進行・再発の難治性固形癌
内容： (先進性) 本がん遺伝子パネル検査（Oncomine™ Target Test システム）は、現在承認されている抗がん剤に関連するドライバー遺伝子のほか、治療選択に有益な遺伝子など厳選された 46 遺伝子を搭載している。他のマルチプレックス遺伝子パネルと比較すると遺伝子数は少ないが、DNA を用いたシーケンス解析に加えて、RNA を用いたシーケンス解析も行うことから融合遺伝子の検出に適している。さらに本がん遺伝子パネル検査は、FDA の承認を既に受けていることから技術的成熟度は担保されている。すなわち、本がん遺伝子パネル検査を臨床検査として用いる妥当性が示せれば、本検査の薬事承認申請、保険収載に向けたデータ収集が可能になるとともに、保険収載されれば、迅速かつ比較的低価格でがん遺伝子パネル検査をがん患者に提供することが可能となる。 (概要) 本研究は、本技術の性能を探索的に評価するために、大阪大学医学部附属病院及び協力医療機関において、16 歳以上で全身状態良好（ECOG performance status:0-1）の治療切除不能の進行・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で、説明・同意文書で同意を得た患者を対象とする。 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。本がん遺伝子パネル検査を次世代シーケンサー（Ion PGM™ Dx Sequencer）で行うことにより、個々の患者の治療選択のための検査としての臨床的有用性について検討する。

(効果)

本研究の主な対象患者は、治癒切除不能の進行・再発の難治性固形癌を有し、次に施行すべきエビデンスのある標準的治療が存在しない状況である。本研究で得られた遺伝子検査結果に基づく薬剤選択により、国内外の企業治験や医師主導治験等への参加など、科学的知見に基づく治療選択の機会を得ることができる可能性がある。

また本研究を通じて臨床試験データの蓄積が進むことで、将来的な個別化治療やより適切な治療選択の確立に寄与することが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 448,540 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 445,000 円 (200,000 円は実施施設負担のため、先進医療にかかる費用の患者負担は 245,000 円) である。

申請医療機関	大阪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 7 月 12 日 (木) 16:00～17:00

(第 73 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪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「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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 1 - 2) 第 73 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 1 - 3) 第 73 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪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：進行・再発の難治性固形癌患者に対する Oncomine™ Target Test システムを用いたがん遺伝子パネル検査
適応症：進行・再発の難治性固形癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>日本における死因の第1位はがんである。がん患者数の相対的増加に伴って、がんによる死亡者数は年々増加し、約36万人を超えている。がんに対する治療の多くは病理組織学的な分類に基づいて行われるが、同じがん種であっても患者ごとの治療反応性は大きく異なる。その理由として、同一のがん種においても個人間でがんゲノム異常は多様性があることが挙げられる。しかし、これらのがん遺伝子異常に対応した分子標的薬剤が開発され、有効性が示されているが、その遺伝子異常を見つけるためには薬剤に紐づいたコンパニオン診断薬を一つずつ確かめなければならない。</p> <p>近年の次世代シーケンサーの革新的な進歩により、様々ながん種における全エクソーム・シーケンス解析や全ゲノム・シーケンス解析などの探索的、包括的なゲノム解析が進み、その成果の臨床への応用が期待されている。次世代シーケンサーを中心としたゲノム解析を医療現場で行い、患者ごとの遺伝子異常を明らかにし、その結果に即して行う医療、すなわち「がんゲノム医療」が本邦の国策として始まろうとしている。現時点では本邦において次世代シーケンサーを用いたマルチプレックスがん遺伝子パネル検査で薬事承認されたものはない。</p> <p>本がん遺伝子パネル検査 (Oncomine™ Target Test システム) は、現在承認されている抗がん剤に関連するドライバー遺伝子のほか、治療選択に有益な遺伝子など厳選された46遺伝子を搭載している。他のマルチプレックス遺伝子パネルと比較すると遺伝子数は少ないが、DNAを用いたシーケンス解析に加えて、RNAを用いたシーケンス解析と行うことから融合遺伝子の検出に適している。さらに本がん遺伝子パネル検査システムは、FDAの承認を既に受けていることから技術的成熟度は担保されている。すなわち、本がん遺伝子パネル検査 (Oncomine™ Target Test システム) を臨床検査として用いる妥当性が示せれば、本検査の薬事承認申請、保険収載に向けたデータ収集が可能になるとともに、保険収載されれば、迅速かつ比較的低価格で高品質ながん遺伝子パネル検査をがん患者に提供可能となる。</p> <p>(概要)</p> <p>本研究は、上述の本技術の性能を探索的に評価するために、大阪大学医学部附属病院および協力医療機関において、16歳以上で全身状態良好 (ECOG performance status : 0-1) の治療切除不能の進行・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で、説明・同意文書で同意を得た者を対象とする。</p> <p>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。本がん遺伝子パネル検査 (Oncomine™ Target Test システム) を次世代シーケンサー (Ion PGM™ Dx Sequencer) で行うことにより、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</p>

可能かについて、実地臨床において検討する。

主要評価項目は、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である。

副次評価項目は、1. 全登録例、全適格例毎の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である。

(効果)

本がん遺伝子パネル検査 (OncoPrint™ Target Test システム) を次世代シーケンサー (Ion PGM™ Dx Sequencer) で行うことにより、個々のがん患者の将来的な治療選択のための検査が可能となれば、今後、その検査結果に基づき国内外の企業による治験、医師主導治験などに患者登録されて臨床試験データの蓄積が進み、個別化治療や適切な治療選択につながる事が期待される。

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 445,000 円で、このうち実施施設負担は 200,000 円、よって患者負担額は 245,000 円である。

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

OncoPrint™ 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]

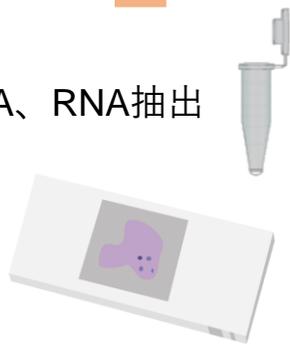
データ解析

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
パネル検査の結果開示



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

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名： Oncomine™ Target Test システム

適応疾患： 進行・再発の難治性固形癌

先行研究

大阪大学医学部附属病院で本検査を用いた24例の検討では、アクシオナブル遺伝子異常を有する患者の割合は10例（約42%）であった。過去の文献から、本検査を使用した際のアクシオナブル遺伝子異常を有する割合は低く見積もった場合でも約3割と推測できる。

先進医療

- ・ 試験名： 進行・再発の難治性固形癌患者に対するOncomine™ Target Testシステムを用いたがん遺伝子パネル検査に関する研究
- ・ 試験デザイン： 単群試験
- ・ 予定実施期間： 研究実施許可日～18ヶ月（登録期間12ヶ月、追跡期間6ヶ月）
- ・ 予定被験者数： 200例
- ・ 主要評価項目： アクシオナブル遺伝子異常を有する患者の割合とその95%信頼区間（全適格検査例）
- ・ 副次評価項目：
 - (1) アクシオナブル遺伝子異常を有する患者の割合とその95%信頼区間（全登録例、全適格例毎）
 - (2) シークエンス成功割合
 - (3) がん種別の各遺伝子異常割合
 - (4) 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) 治療薬が投与された割合
 - (6) 全生存期間

・ 日本人におけるアクシオナブル遺伝子の割合等

参考資料

薬事承認申請

海外での現状

米国においては、Thermo Fisher Scientific 社製 Oncomine™ Dx Target Testで同時測定可能な46遺伝子のうち、非小細胞肺癌に臨床的に関連のある23の遺伝子がIVDとして承認された。BRAF、ROS1、EGFRの3遺伝子は、特定の分子標的治療薬のコンパニオン診断薬として、2017年6月22日に承認された。

分析性能は取得済み

当該先進医療における主な適格基準：

病理学的に固形癌（血液腫瘍や肉腫を除く）と診断されている患者、手術不能のStage III/IVまたは進行・再発の難治性患者（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）、16歳以上の患者、ECOG Performance status (PS) が0-1である患者、標準薬物治療による初回効果判定が可能である患者、遺伝子パネル検査のためのがん組織試料として、余剰試料が得られる患者