

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 45）

評価委員 主担当： 真田  
副担当： 伊藤 技術専門委員： 松下

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	岡山大学病院
医療技術 の概要	<p>腫瘍細胞に発生している遺伝子変異を明らかにする「がん遺伝子パネル検査」は、がんゲノム医療において不可欠な検査である。</p> <p>TruSight Oncology 500 (TS0500) は523 遺伝子をターゲットとする DNA+RNA アッセイであり、mutation やコピー数異常、融合遺伝子、また Microsatellite Instability (MSI) や Tumor Mutation Burden (TMB) のような免疫療法バイオマーカーの正確な測定も可能である。</p> <p>本試験では、抗悪性腫瘍薬による治療を検討している、またはその可能性がある、治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者を対象として、がん関連遺伝子の変異、増幅、融合を1回のアッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬 (TS0500) を用いた解析を行い、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を求めることで、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。</p> <p>○主要評価項目：Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合 ○副次評価項目：シーケンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合 ○予定症例数：250 例（登録症例数：250 例） ○試験期間：2020 年 12 月～2023 年 5 月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>解析が成功した 248 症例のうち、100 症例（40.3%、95%CI：34.2%～46.4%）でエビデンスレベル 3A 以上の遺伝子バリエーションが検出された。この値は、TS0500 に収載されている治療介入への判断根拠となり得る actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約 40%としたエンドポイントの登録数設定根拠に合致した結果であった。</p> <p>がん腫を問わず、すべての解析症例全体のおよそ 30%で治療介入</p>

	<p>への判断根拠又は診断の補助となり得る変異が1以上検出されれば、パネルの有用性としては十分妥当とした primary endpoint の設定根拠も踏まえて、本研究では actionable な遺伝子異常を有する患者の割合は50%前後であることを見込んでおり、40.3% (95%CI : 34.2% –46.4%) の症例で actionable な遺伝子変異が1つ以上検出されたことから、概ね見込み通りの結果が得られており、TS0500 遺伝子パネル検査は有効であると判定した。</p> <p>また、18 症例 (7.3%) に対して、遺伝子バリエーションに対応した治療薬が投与された。この割合は、保険収載されている遺伝子パネル検査と同等のレベルであり、TS0500 遺伝子パネル検査の有効性を示している。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>本試験では、検査に関連する有害事象は発生しなかった。</p> <p>○結論</p> <p>本研究では40.3% (95%CI : 34.2% –46.4%) の症例で actionable な遺伝子変異が1つ以上検出されており、期待値を約40%としたエンドポイントの登録数設定根拠に合致した結果であった。また、シーケンス成功割合は、DNAのシーケンス成功割合は100% (248/248)、RNAのシーケンス成功割合は85% (210/248) であった。以上の結果は、TS0500遺伝子パネル検査の有効性を示している。</p>
臨床研究 登録ID	jRCT1062200037

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、主要評価項目については40.3%（95%CI：34.2%－46.4%）の症例でactionableな遺伝子変異が1つ以上検出されたこと、また、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である遺伝子バリエーションに対応した治療薬の投与割合について18症例（7.3%）に投与されたこと、いずれも既に保険収載された遺伝子パネル検査と同等レベルと考察されている。	

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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と考えられるものの、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	既に保険適用されているオンコガイドやF1CDx等のがん
-----------	-----------------------------

	<p>ゲノムプロファイリング検査に比べ、エビデンスレベル3 A以上の遺伝子バリエーションの検出率40.3%はほぼ同等のレベルと理解されるが、本技術では解析遺伝子の種類は既存の検査より増加しており、より多数のTMB-highの検出が可能で、また少量の検体でも実施可能という利点もある。保険診療上の評価につながる、遺伝子バリエーションに対応した治療薬が投与された割合は7.3%で、既存の検査とほぼ同等と考えられる。医療技術そのものの成熟度については問題ないと考えられる一方、本技術の特性を生かすためにはエキスパートパネルの診断精度を担保する必要がある。</p>
--	--

<p>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</p>	<p>医療技術そのものの成熟度と有効性・安全性については少なくとも既存の保険適用技術と同等と考えられた一方、解析遺伝子の種類の増加、少量検体でも測定可能などの利点はあり、本技術の薬事承認申請の効率化には一定程度資するものと思われた。</p>
---	--

副担当： 伊藤構成員

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
------------	---

コメント欄：

actionable な遺伝子変異が1つ以上検出された割合は期待通りであり、既承認のパネル検査の結果を上回るものである。

<p>安全性</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
------------	--

コメント欄：

体外診断であるので問題ないと思われる。

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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よる判断の必要性があるため。

技術専門委員： 松下委員

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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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：

これまでに保険適応となっているオンコガイドや F1CDx などのがんゲノムプロファイリング検査に比べ解析遺伝子の種類が増加しており、少量検体でも実施可能である。実際にエビデンスレベル3A以上の遺伝子バリエーションの検出率は40.3%であり、既存のがんゲノムプロファイリング検査と同等のレベルの遺伝子バリエーション検出が可能である。また、より多種類の遺伝子解析を行うために F1CDx に比べより多数の TMB-high の検出が可能とされている。遺伝子バリエーションに対応した治療薬が投与された割合は7.3%であり、有効性は既存の検査とほぼ同等と考えられる。

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> 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
<p>コメント欄：          既存の生検検体または手術検体を用いる体外診断薬であり、安全性には問題ない。</p>	

技術的成熟度	<p>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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：          検体採取から検体提出、遺伝子解析、エキスパートパネルにおける解析結果の検討、結果報告に至るまでの過程は既に確立されている。</p>	

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2024年5月1日

所属・氏名：岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター・遠西大輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 登録数設定根拠において、actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%としているにもかかわらず、9.7.1の統計及び解析計画において、actionable な遺伝子以上を有する患者の割合は50%前後であること見込んでいるとしている理由を教えてください。

## 【回答】

研究に参加するがん腫が想定するとおりであった場合、523 遺伝子と融合遺伝子変異の検出力が高い TSO500 により actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%と想定しているが、融合遺伝子変異の検出が期待される症例(肉腫など)の登録が増えることにより、検出される期待値の上振れ幅を1割程度と想定した。

しかしながら、先進医療に登録され解析結果が得られた 248 症例の内訳上位は、膵臓がん 37 症例(15%)、肉腫 33 症例(13%)、大腸がん 32 症例(13%) (参照:総括報告書 19 ページ)となっており、2020年に当院でがん遺伝子パネル検査を実施した 178 症例の内訳上位、肉腫 24 症例(13%)、膵臓癌 22 症例(12%)、大腸がん 18 症例(10%)と比較して同程度であった。この結果、期待された肉腫等症例の増加による、actionable な遺伝子変異が1つ以上検出される症例の上振れは見られなかった。

2. 登録数設定根拠では、検出力に基づいた症例数設計が行われているので、症例数設計に用いた検定方法で、p 値を算出してください。

## 【回答】

正確な二項検定により、 $p=0.000344$  となります。

## 1) 試験結果

検査例=248 例

レベル 3A 以上の遺伝子バリエーション=100 例

## 2) Actionable な遺伝子異常の割合

点推定値=0.403

95%信頼区間 = 0.342 to 0.464

## 3) 症例数設計に用いた条件における仮説検定

Actionable な遺伝子異常の割合を  $p$  とする。

帰無仮説:  $p < 0.3$  (閾値割合)

対立仮説:  $p > 0.3$  (閾値割合)

Binomial probability test

片側検定  $p = 0.000344$

また以上の結果から、総括報告書の当該箇所に、 $p$  値を追記した。

解析が成功した248症例のうち、100症例 (40.3%, 95%CI: 34.2%–46.4%,  $P < 0.001$ ) でエビデンスレベル3A以上の遺伝子バリエーションが検出された。この値は、TS0500に収載されている治療介入への判断根拠となり得るactionableな遺伝子変異が1つ以上検出される期待値を約40%としたエンドポイントの登録数設定根拠に合致した結果であった。

以上



# TS0500がんパネルを用いた遺伝子検査システム

## 薬事承認申請範囲

対外診断薬

がん遺伝子パネル

イルミナ社製:TS0500パネル  
DNA:523遺伝子  
RNA:55遺伝子

バリエーションタイプ	TruSight Oncology 500	関連例
SNV および indel	✓	KRAS G12D, EGFR exon 19 欠失, BRAF V600E
融合	✓	ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3
スプライスバリエーション	✓	MET exon 14
MSI	✓	MSI-High
TMB	✓	TMB-High

医療機器

次世代シーケンサー

イルミナ社製:NextSeq 550DX



医療機器(プログラム)

解析プログラム



TruSight Oncology 500 Local App

FFPE 検体

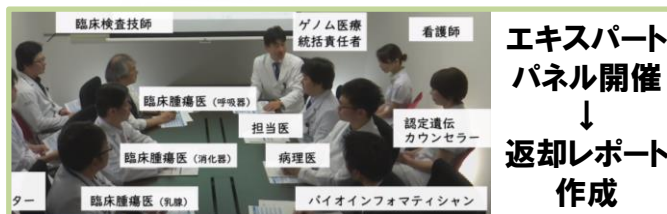


複数の組織タイプに対応

サンプル



市販の DNA/RNA 抽出キット



エキスパート  
パネル開催  
↓  
返却レポート  
作成



結果説明外来

治験情報等アノテーション支援  
株式会社テック:  
がんゲノム医療AIソリューション  
「Chrovis (クロビス)」

