

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	全適格検査例 (N = 199)	95%信頼区間	
		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。