

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

2023年2月28日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. 総括報告書の結論中（10頁14行目以降）に「（本研究では、全例でエキスパートパネルを実施して検査結果を返却することが規定されていたが、コンパニオン診断として使用出来る場合は、エキスパートパネルなしで速やかに患者に結果返却ができる）」と記載されています。一方で、提出された総括報告書及び技術概要図のまとめからは、本研究にて全例で実施されたエキスパートパネルの推奨治療と、本検査で得られるコンパニオン診断に基づく治療の相互関係が明確に読み取りづらいので、次の事項につきご教示あるいはわかりやすく図解して下さい。

1) 本研究では、全例でエキスパートパネルによる検討がなされていますが、仮に本検査によってコンパニオン診断に基づく治療候補が発見された場合、エキスパートパネルでは全例、当該のコンパニオン診断で得られた治療をもってエキスパートパネルの推奨治療として結果を返却していたという理解でよいのでしょうか？

2) 上記の疑問を含め、特に技術概要図では左右の図で症例の流れの図示に齟齬があるとも受け止められる記載があります。例えば「Druggable な遺伝子変異なし」の63例について、左側の流れ図では全例標準治療に誘導された流れが記載されていますが、右側の流れ図ではその内19例がMBRT（エキスパートパネルによる推奨治療）ありにて左側に流れ、その次の段の「MBRTの内訳（該当105例）」以降は、本検査でDruggable な遺伝子異常があった群となかった群とが混合されて分類された結果、MBRT を実際に受けた34症例が導き出されています。一方で、他のパネル検査と比較して本パネル検査の特異的な検出能力を評価するならば、あくまでも本検査でDruggable な遺伝子異常が検出されたことによるMBRTへの誘導数が評価されるべきと考えますので、右側最下段の「MBRT を実際に受けたか否か」の症例について、各々の症例分類をさらにそのうち「本検査でDruggable な異常が検出された症例、されなかった症例」の2つに分解して、最終的にどのような症例数分布になったのか、また真に本検査で検出された遺伝子異常が標準治療以外の推奨治療への誘導にどの程度結びついたのかについて、記載をお願いします。

【回答】

1) 今回使用したがん遺伝子パネル検査(FOUNDATION ONE CDx, 以下 F1CDx)では、

図1に示すようにF1CDxのレポートに記載された「Actionableな遺伝子変異あり（がんに関連する遺伝子変異）」、「Druggableな遺伝子変異あり（薬剤到達可能な遺伝子変異）」、そして「コンパニオン診断遺伝子変異あり」という流れで解釈します。そのため、コンパニオン診断に基づく治療は最終的な判断になります。図1

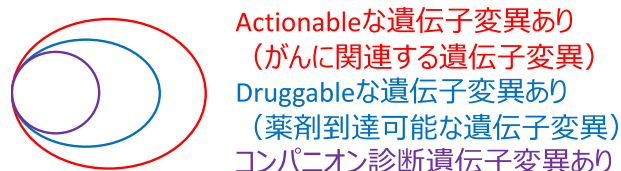
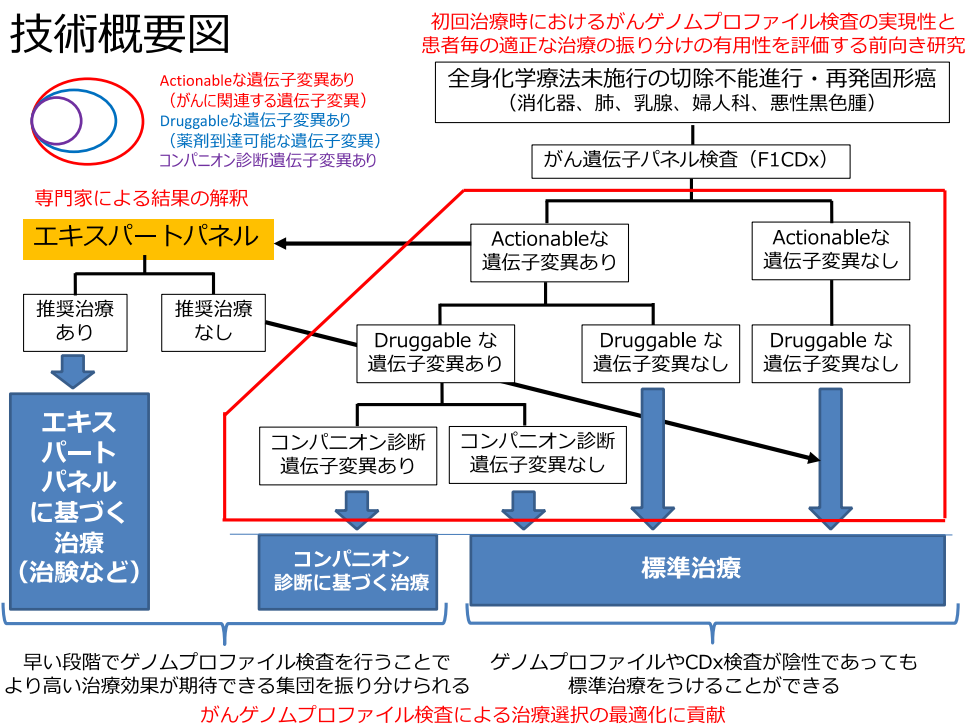


図2に、本研究申請時に提出した技術概要図を示しますが、右側の赤枠内が、上記のF1CDxレポートの解釈の流れになります。一方、本研究では、actionableな遺伝子変異があった場合、Druggableな遺伝子変異があるか否かは日本国内の臨床試験の有無や承認状況により左右されるため、エキスパートパネルによる検討を必須として推奨治療を判断しています（図2の左側のながれ）。

図2



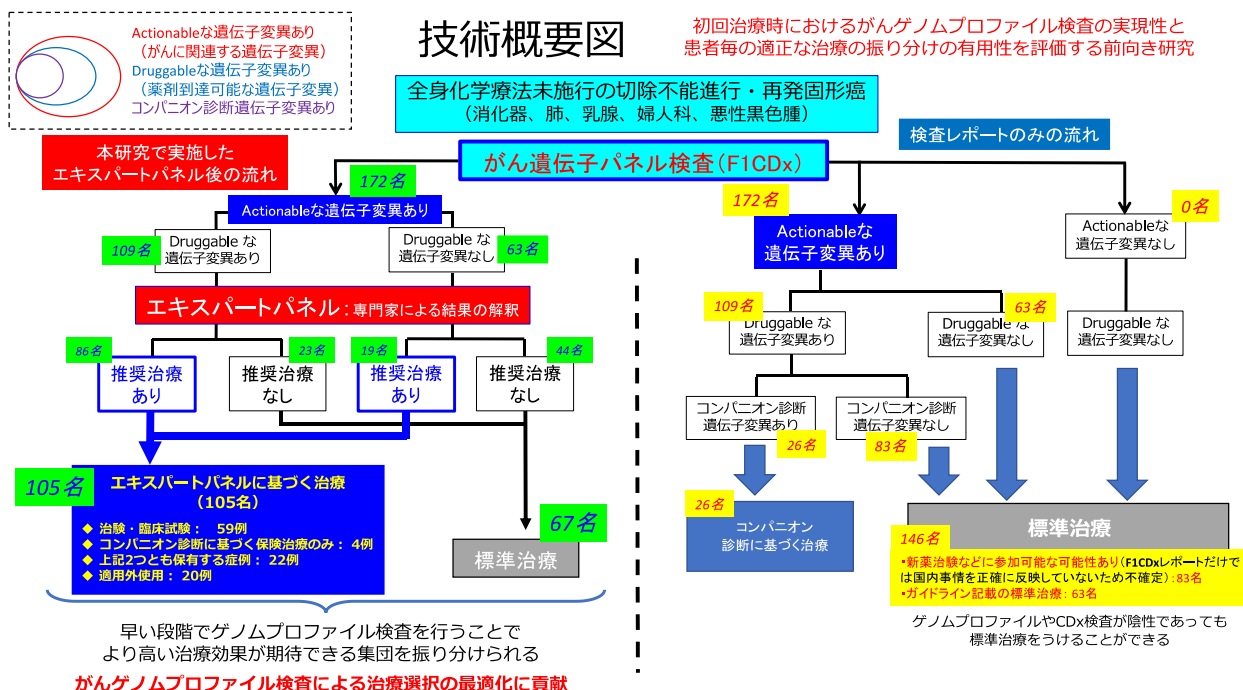
今回提出したすべての解析における技術概要図は、前回の「主たる解析の総括報告」をした際、「実際の症例数を入れて呈示してください」とのご指示を受け作成したものを治療の流れに沿って改訂して提出いたしました。よりわかりやすくした流れを図3に呈示します。

図3の右側が、検査レポートだけの流れになりますが、左側は本研究におけるエキスパートパネルに基づいた「推奨治療の有無」の流れになります。エキスパートパネルでは、コンパニオン診断も含めた形で、推奨治療を判断しますので、エキスパートパネルに基づく推奨治療が呈示された105例のうち、治験や臨床試験による治療が59例、適用外使用が20例で推奨されました。また、コンパニオン診断に基づく保険治療のみ4例と治験・臨床試験とコンパニオン診断に基づく治療両方をもつ22例の合計26例がコンパニオン診断に基づく治療として推奨されました。

従いまして、「当該のコンパニオン診断で得られた治療をもってエキスパートパネルの推奨治療として結果を返却していたという理解でよいのでしょうか?」のご質問に対しては、コンパニオン診断を含んだ形でエキスパートパネルの推奨治療として結果を返却していた、というのが回答になります。また、コンパニオン診断は、検査レポートの解釈の流れでも、本研究の解釈の流れでも、治療薬と1:1対応しますので、エキスパートパネルは不要であるため、「コンパニオン診断として使用出来る場合は、エキスパートパネルなしで速やかに患者に結果返却ができる」と結論づけています。

なお、今回の提出資料に図3の技術概要図も追加させていただきます。

図3



2) ご指摘の点ですが、1) で記載したように「すでに公開済みの主たる解析における技術概要図」を元にした改訂図を今回呈示していなかったのだから、くなくったと思えますので、再度説明させていただきます。今回、提出させていただいた技術概要図(図4)の左側は、F1CDx 検査結果を1)で示したベン図の通りに解釈した場合を図示しております(図3の右側に該当します)。一方、今回、提出させていただいた技術概要図(図4)の右側は、エキスパートパネルの結果に基づいて推奨された治療の詳細な流れを含めて示しています。すなわち、図3の左側を詳細に示したもので、左側と右側が意味するものは全く異なりますので、修正した概要図を改めて提出させていただきます。

図4

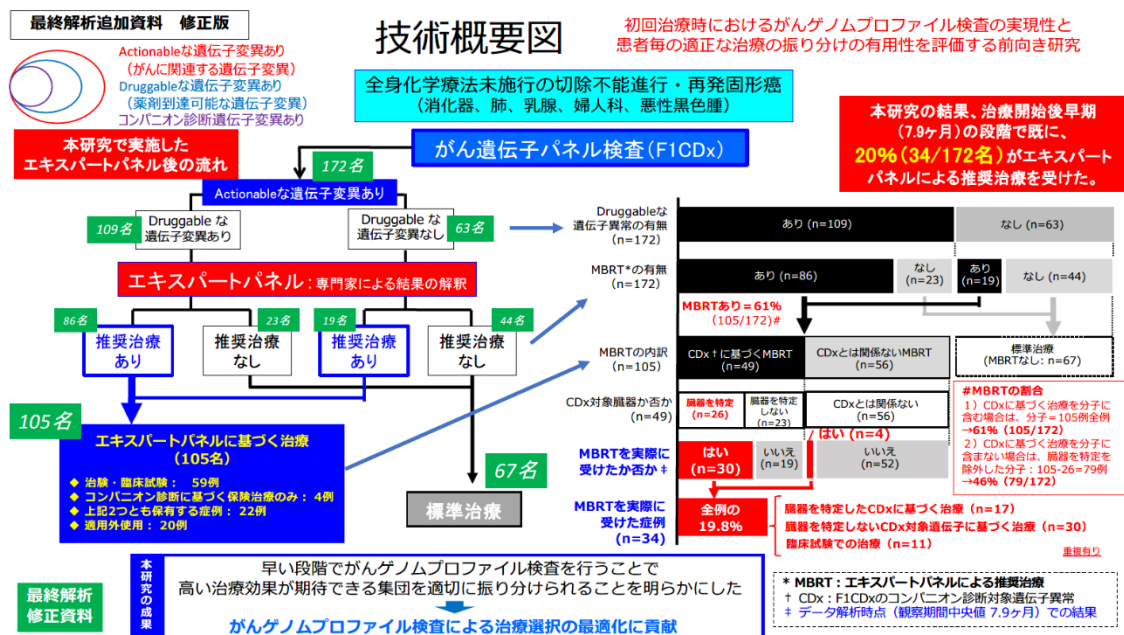


図4右側では、エキスパートパネルに基づく推奨治療が呈示された105例のうち、臓器を問わないコンパニオン診断対象遺伝子の変異に基づく治療が49例、臓器を問わないコンパニオン診断対象遺伝子の変異に基づかない治療が56例あったことを示しています。コンパニオン診断対象遺伝子の臓器を問わない理由は、海外では承認されていても国内では承認されていないコンパニオン診断があることから推奨治療に含めています。

ご指摘の、「各々の症例分類をさらにそのうち「本検査でDruggableな異常が検出された症例、されなかった症例」の2つに分解して、最終的にどのような症例数分布になったのか、また真に本検査で検出された遺伝子異常が標準治療以外の推奨治療への誘導にどの程度結びついたのかについて、記載をお願いします。」に関しては、まず、Druggableな遺伝子異常が検出された症例および遺伝子異常の分布については、総括報告書の56~58ページに記載してあります(下記に示します)ので再掲させていただきます。

ます。Druggable な異常が検出されなかった症例の分布は、された症例分布の逆ですので、呈示しておりません。

総括報告書図 11. 4. 1-8

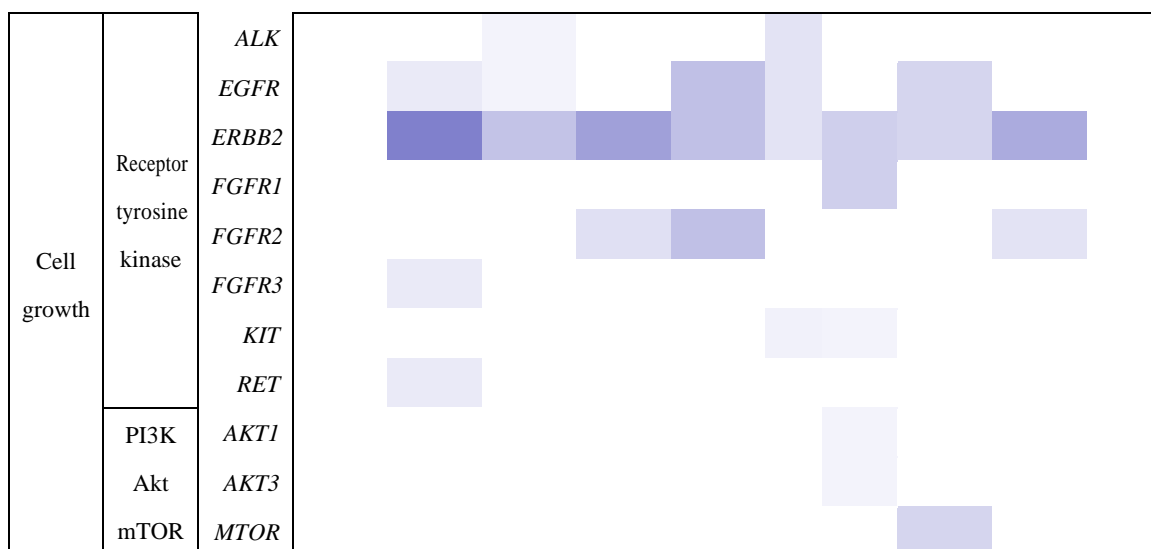
| 解析対象 | 割合 | 95%信頼区間 | |
|--------|-------------------|---------|--------|
| 全適格検査例 | 63.4% (109/172) | 55.7 | ~ 70.6 |

| 原発部位 | 割合 | 95%信頼区間 | |
|------------|-----------------|---------|---------|
| 消化器(食道) | 60.0% (6/10) | 26.2 | ~ 87.8 |
| 消化器(胃) | 66.7% (12/18) | 41.0 | ~ 86.7 |
| 消化器(小腸・大腸) | 77.8% (21/27) | 57.7 | ~ 91.4 |
| 消化器(胆道) | 44.4% (8/18) | 21.5 | ~ 69.2 |
| 消化器(膵) | 16.7% (4/24) | 4.7 | ~ 37.4 |
| 肺 | 69.2% (18/26) | 48.2 | ~ 85.7 |
| 乳腺 | 84.0% (21/25) | 63.9 | ~ 95.5 |
| 婦人科(卵巣) | 100.0% (6/6) | 54.1 | ~ 100.0 |
| 婦人科(子宮) | 75.0% (9/12) | 42.8 | ~ 94.5 |
| 皮膚(悪性黒色腫) | 66.7% (4/6) | 22.3 | ~ 95.7 |

*95%信頼区間は正確分布に基づいて算出

総括報告書図 11. 4. 1-2

Category Pathway 遺伝
子名



| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MAPK | <i>PIK3CA</i> | ■ | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | <i>PTEN</i> | | ■ | | | | | | ■ | | | |
| | | <i>STK11</i> | | | | | | | ■ | | | | |
| | | <i>BRAF</i> | ■ | | | ■ | | | | ■ | | | ■ |
| | | <i>HRAS</i> | | | | | | | | ■ | | | |
| | | <i>KRAS</i> | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | ■ | | ■ | ■ |
| | | <i>NF1</i> | | | | ■ | | | ■ | ■ | | ■ | ■ |
| | | <i>NRAS</i> | | | | ■ | | | | | | | ■ |
| | | MYC | <i>MYC</i> | | ■ | | | | ■ | | ■ | | |
| | | GPCR | <i>GNA11</i> | | | | ■ | | | | | | |
| Differ entiation | WNT | <i>NF2</i> | | | | | | | ■ | | | | |
| | | <i>RNF43</i> | | ■ | ■ | | | | | ■ | | ■ | |
| | Hedgehog | <i>PTCH1</i> | | ■ | ■ | | | | | ■ | | ■ | |
| Epigenetic regulation | Chromatin modification | <i>ARID1A</i> | | ■ | ■ | | | | | ■ | | ■ | |
| | | <i>SMARCB1</i> | | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Cell cycle | Cell cycle | <i>CCND1</i> | | | | | | | | ■ | | ■ | |
| | | <i>RB1</i> | | | | | | | ■ | | | ■ | |
| Genome maintenance | Core DDR | <i>BRCA1</i> | | | | | | | | | ■ | | |
| | | <i>BRCA2</i> | | | | ■ | | | | ■ | | | |
| | | <i>BRIP1</i> | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| | | <i>PALB2</i> | | | | ■ | | | | | ■ | | |
| | DNA damage control | TP53 | <i>RAD51C</i> | | ■ | ■ | | | | ■ | | ■ | ■ |
| | | | <i>ATM</i> | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | | <i>CHEK2</i> | | | | | | | ■ | | | |
| | <i>TP53</i> | | | | | | | | ■ | | ■ | | |
| Immune | Immune | <i>CD274</i> | | | | | | | | ■ | | ■ | |
| | | <i>PDCD1LG2</i> | | | | | | | | ■ | | ■ | |
| Metabo lism | Metabolic pathway | <i>MTAP</i> | | | | | | | ■ | | ■ | ■ | |
| Protein homeo stasis | Protein homeo stasis | <i>FBXW</i> | | ■ | ■ | | | | | | ■ | ■ | |
| | | 7 | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-------------|------------|--------------------|-------------|------------|--------|--------|-------------|-------------|-------------------|
| 消化器 (食道) | 消化器 (胃) | 消化器 (小腸・ 大腸) | 消化器 (胆道) | 消化器 (膵) | 肺 | 乳腺 | 婦人科 (卵巣) | 婦人科 (卵管) | 皮膚 (悪性 黒色腫) |
| (N=5) | (N=12) | (N=21) | (N=8) | (N=4) | (N=18) | (N=21) | (N=6) | (N=9) | (N=4) |

原発部位

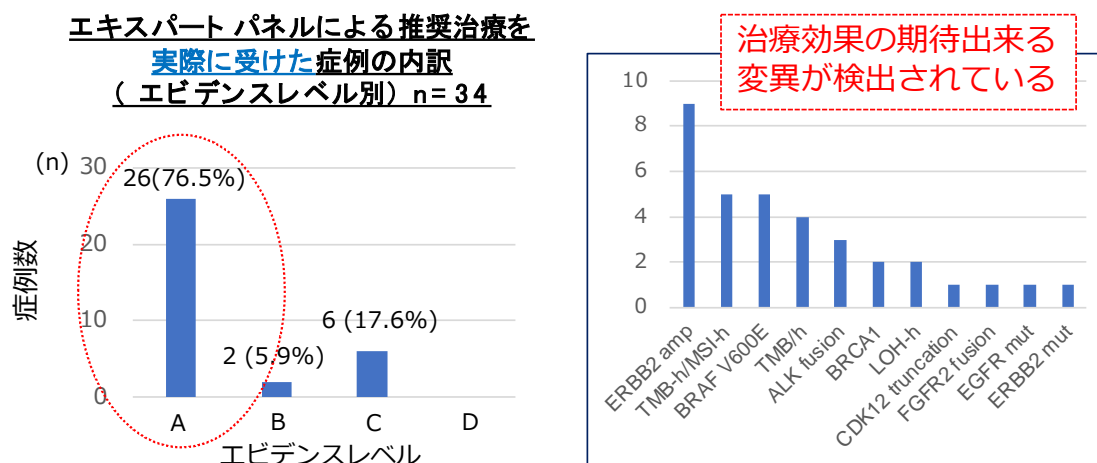
また、「真に本検査で検出された遺伝子異常が標準治療以外の推奨治療への誘導にどの程度結びついたのか」に関しては、標準治療以外の推奨治療へのアクセスが課題なのではなく、現在の標準治療後のがん遺伝子パネル検査では、すでにコンパニオン診断に基づく治療がされていて、がん遺伝子パネル検査自体の結果が意味がない場合が多いこと、全身状態や臓器機能の悪化により標準治療へのアクセス自体が困難である場合が多いこと、治療ライン数の制限により治験等の臨床試験に参加できない場合が多いことなど、治療そのものへのアクセスが低いことが課題です。

一方、本研究では、標準治療開始前の F1CDx の結果に基づき 19.8%(34/172)の症例が治療にアクセスできており、標準治療後のがん遺伝子パネル検査(6.8%, 830/12,263)の約3倍であることが、患者の真のメリットと考えます。また、34例のうち、11例(32.4%)が臨床試験に参加できていることも特筆すべき点です。実際に治療にアクセスできた症例のリストは、総括報告書の64ページに掲載しておりますが、以下に再掲いたします。

| 原発部位 | バイオマーカー | | 実際に受けた エキスパートパネルによる推奨治療 | エビデンスレベル | コンパニオン診断対象の遺伝子異常か? (本邦保険承認対象の原発巣に限定する) | コンパニオン診断対象の遺伝子異常か? (本邦保険承認対象の原発巣に限定しない) | 治療へのアクセス |
|-----------|----------------------------|-------------------|--|----------|---|--|----------|
| 消化器(胃) | MSI-High | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 臨床試験参加 |
| | TMB-High (21 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | |
| 婦人科(子宮) | ERBB2 | amplification | Trastuzumab | C | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 消化器(胃) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 肺 | TMB-High (21 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 臨床試験参加 |
| 乳腺 | BRCA1 | Others | PARP inhibitor | A | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 消化器(胃) | ERBB2 | amplification | Trastuzumab, T-DXd | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胃) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 婦人科(卵巣) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | C | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 肺 | ALK fusion | fusion | ALK inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 肺 | EGFR L858R | missense mutation | EGFR-TKI | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(膵) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | C | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 消化器(大腸) | BRAF V600E | missense mutation | Cetuximab + Encorafenib ± Binimetinib | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 婦人科(卵巣) | LOH Score-High | Others | PARP inhibitor | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 消化器(大腸) | RANBP2-ALK fusion | fusion | ALK inhibitor | B | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 皮膚(悪性黒色腫) | BRAF V600E | missense mutation | Dabrafenib+ Trametinib, Encorafenib+ Binimetinib | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(大腸) | BRAF V600E | missense mutation | Cetuximab + Encorafenib ± Binimetinib | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 肺 | TMB-High (35 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 臨床試験参加 |
| 乳腺 | BRCA1 | truncation | PARP inhibitor | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胆道) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | C | いいえ | はい | 臨床試験参加 |
| 消化器(大腸) | BRAF V600E | missense mutation | Cetuximab + Encorafenib ± Binimetinib | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胃) | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 消化器(大腸) | BRAF V600E | missense mutation | Cetuximab + Encorafenib ± Binimetinib | A | いいえ | はい | 保険承認済み |
| 消化器(大腸) | CDK12 | truncation | Platinum, PARP inhibitor | C | いいえ | いいえ | 保険承認済み |
| 消化器(大腸) | ERBB2 S310Y | missense mutation | pan-HER TKI, T-DXd | C | いいえ | いいえ | 臨床試験参加 |
| 婦人科(卵巣) | LOH Score-High | Others | PARP inhibitor | C | いいえ | いいえ | 保険承認済み |
| 肺 | EML4-ALK fusion | fusion | ALK inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胃) | MSI-High | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 臨床試験参加 |
| | TMB-High (14 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | |
| 消化器(胆道) | TMB-High (20 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 皮膚(悪性黒色腫) | BRAF V600R | missense mutation | Dabrafenib+ Trametinib, Encorafenib+ Binimetinib | B | いいえ | いいえ | 臨床試験参加 |
| 消化器(胆道) | FGFR2-KIAA1598 fusion | fusion | FGFR inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胃) | MSI-High | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| | TMB-High (40 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | |
| 乳腺 | ERBB2 | amplification | Anti-HER2 agents | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 肺 | TMB-High (10 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| 消化器(胃) | MSI-High | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 保険承認済み |
| | TMB-High (16 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | |
| 消化器(胃) | MSI-High | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | 臨床試験参加 |
| | TMB-High (29 mutations/Mb) | Others | Immune Checkpoint Inhibitor | A | はい | はい | |

実際に治療を受けた症例の内訳は、エビデンスレベルAが76.5%と多く、治療内容も効果の期待出来る薬剤になっています（図5）

図5

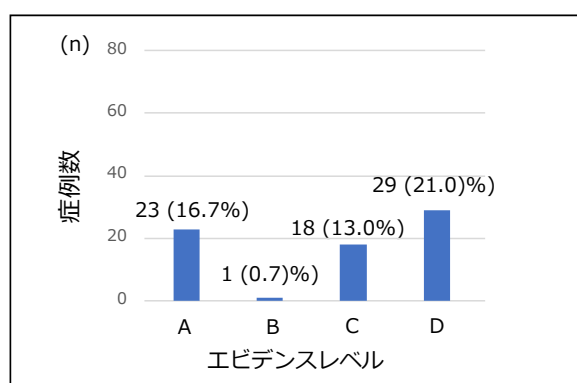


一方、観察期間中央値 7.9 ヶ月の時点で、41.3% (71/105 例) が、エキスパートパネルによる推奨治療を受けていません。この要因として、以下の 2 点が考えられます。

- 1) エクスパートパネルの結果返却まで 1 ヶ月以上かかるため、全例で当該癌種における標準治療を開始している。そのなかで治療が奏効している場合、まだエキスパートパネルによる推奨治療を受ける必要がない。
- 2) エクスパートパネルによる推奨治療があっても、その薬剤が保険適用外であるため治療を受けることができない。

1) に関しては、現在実施している標準治療が終了した場合、図5に示すエビデンスレベルAの治療ができる可能性があり、治療に繋がる割合は更に増えることが期待出来ます。2) に関しては、図6に示すエビデンスレベルB~Dに対しても、欧米のような臨床試験によらない症例毎のコンパッションートユースをわが国にも導入すれば、さらに治療に繋がる可能性が高まると考えます。

図6



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

2023年2月28日

所属・氏名 京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. 総括報告書の p. 6 [副次評価項目] 1) のエキスパートパネルによる推奨治療が提示できる症例の割合で、コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子に含まない場合は、79/172 となっているのですが、この 79 例が技術概要図で確認できません。文脈からは、CDx とは関係ない MBRT の n=56 が該当しそうな気がしますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。コンパニオン診断対象遺伝子に対応する薬剤の適用癌種は、国内の承認状況によって変わってきます。一方、コンパニオン診断対象遺伝子に対応する薬剤は、一般的に臓器横断的に効果が期待できます。したがって、本概要図（右側）では、「CDx に基づくエキスパートパネル推奨治療」は適用臓器を問わない症例数を呈示しています（49 例）。一方、臓器を特定したコンパニオン診断は 26 例で陽性でしたので、「コンパニオン診断に基づく治療を提示できる症例を分子に含まない場合」では、エキスパートパネルで推奨される治療治療がある症例 105 例からこの 26 例を除いた 79 例となります。

ご指摘の 79 例に関しては、総括報告書の 50 ページに詳細に記載しております。

2. 総括報告書の p. 8 [副次評価項目] 6) のエキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合で、コンパニオン診断に基づく治療を受けた症例を分子に含まない場合の、17/172 の 17 例も技術概要図で、確認できません。こちらも n=4 の間違いでしょうか。ご確認ください。

【回答】

総括報告書の 8 ページにも記載いたしましたとおり、本研究では、コンパニオン診断対象遺伝子に対応する薬剤の適用癌種で実際に治療を受けた症例は 17 例です。エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例 34 例から、このコンパニオン診断による適用癌種での治療の 17 例を除いた残り 17 例が、ご指摘の「コンパニオン診断に基づく治療を受けた症例を分子に含まない場合の 17 例」に該当し、9.9% (17/172) の割合で治療に繋がっております。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：マルチプレックス遺伝子パネル検査

2023年3月1日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院・武藤 学

1. 『一方、本研究では、標準治療開始前の F1CDx の結果に基づき 19.8% (34/172) の症例が治療にアクセスできており、標準治療後のがん遺伝子パネル検査 (6.8%, 830/12,263) の約 3 倍であることが、患者の真のメリットと考えます。』と記載頂いております。この 34 症例の中には、例えば乳腺の ERBB2 のように、他の既存の検査方法で検査できるバイオマーカーが含まれています。そのことを踏まえて、現在の標準治療後に F1CDx を行う場合と比較して、標準治療開始前の F1CDx を行うことでの個々の症例の受けたメリットについて説明してください。また、この 34 症例の中で、現在の標準治療後に F1CDx を仮に行う場合では治療にアクセスできない可能性が高いが、標準治療開始前の F1CDx を行うことにより治療にアクセスできるようになっていると考えられる症例が何例いたかを説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実際にエキスパートパネルによる推奨治療を受けた症例のリストは総括報告書の 64 ページに一覧として呈示しておりますが、ご指摘のように既承認のコンパニオン診断薬でも診断がつけられる症例が含まれます。本試験では、F1CDx に搭載のコンパニオン診断対象遺伝子に対応する薬剤の適用癌種で実際に治療を受けた症例は 17 例 (50%) で、その内訳は、MSI-H/TMB-H 9 例、BRAFV600E 3 例、ALK 融合 2 例、ERBB2 増幅 1 例、EGFR 変異 1 例、FGFR2 融合 1 例です。このうち、F1CDx のみがコンパニオン診断薬であるのは、TMB-H と FGFR2 融合なので、これに該当するのはそれぞれ 4 例、1 例の合計 5 例 (14.7%) になります。一方、胃癌に対する ERBB2 増幅、大腸癌に対する BRAFV600E は、F1CDx ではコンパニオン診断ではなく、既存のコンパニオン診断薬で診断されるものになります。しかし、本邦における CGP の運用において、「厚生労働省保険局医療課疑義解釈資料の送付について—その 15—(令和元年 6 月 4 日事務連絡)」で以下の説明がされておりますので、実臨床では CGP で既存のコンパニオン診断薬対象遺伝子の変異等が認められた場合は、改めてコンパニオン診断をする必要がないとされています。

問2 令和元年6月1日付けで保険適用された FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル及び OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムについて、「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」（令和元年5月31日付け健康局がん・疾病対策課、医薬・生活衛生局医薬審査管理課、医薬・生活衛生局医薬機器審査管理課、保険局医療課事務連絡）のとおり、「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0版2017年10月11日）」（以下「3学会ガイドランス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、当該遺伝子パネル検査によりコンパニオン検査が存在する遺伝子の変異等が確認された場合、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を行い変異等の確認を行う必要があるか。

（答）「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」（令和元年5月31日付け健康局がん・疾病対策課、医薬・生活衛生局医薬審査管理課、医薬・生活衛生局医薬機器審査管理課、保険局医療課事務連絡）のとおりである。遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であれば、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。

そのため、胃癌の ERBB2 増幅 4 例、大腸癌の BRAFV600E 2 例、乳がんの BRCA1 変異 1 例の 7 例を合わせた計 24 症例（治療をうけた症例の 70.6%）が標準治療前の F1CDx を受けることで既存のコンパニオン診断薬と同等の診断ができたといえます。

また、本研究では、34 例中 11 例（32.4%）が F1CDx で検出された遺伝子変異をバイオマーカーにした臨床試験に参加しています。

抗がん薬治療においては、一般的に治療ラインが増えるほど治療抵抗性になることや病状の進行等により全身状態の悪化や臓器機能の低下により治療を受けられなくなることが多いため、「標準治療後に F1CDx を仮に行う場合では治療にアクセスできない可能性が高いが、標準治療開始前の F1CDx を行うことにより治療にアクセスできるようになっていると考えられる症例が何例いたか」のご指摘に関しては、最悪のシナリオとして全例が治療出来ない状態になったと想定すれば、この 34 例全員が標準治療後に F1CDx をしていた場合、治療に繋がらなかったと推定できます。さらに、臓器を特定した F1CDx のコンパニオン診断だけに注目すると、本研究で実際に治療をうけた症例の中で TMB-H と FGFR2 融

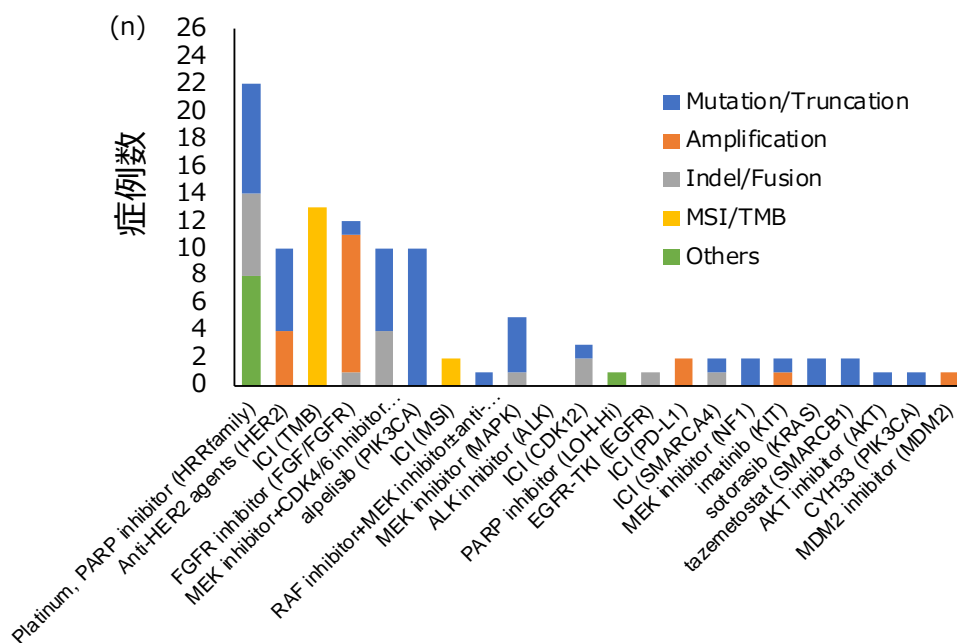
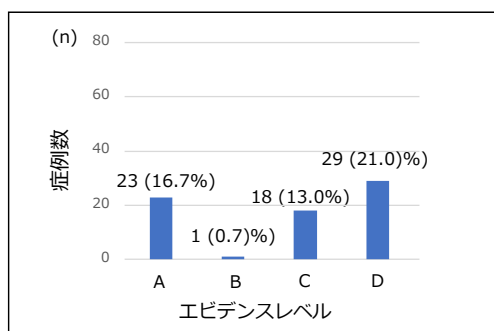
合は F1CDx のみがコンパニオン診断ですが、F1CDx をコンパニオン診断として使用した場合、それぞれ 5,000 点の診療報酬しか請求できないため、医療機関の持ち出しになることから標準治療前に実施するのは困難な状況です。そのため、TMB-H のみで治療を受けた 4 例と FGFR2 融合で治療を受けた 1 例の合計 5 例 (14.7%) は、現状の保険診療の枠組ですと標準治療後に検査を受けることになりませんが、やはり病状が悪化していれば治療を受けることができなかつたと想定されます。

また、本研究の成果を元に臨床試験に参加した 11 例 (32.4%) も、標準治療後に F1CDx をしていた場合に治療出来ない状態になっていたと想定すれば、11 例全例でその恩恵を受けることができなかつと考えられます。

これらは、患者の不利益に繋がるとともに、本邦における医薬品開発の渉外にも繋がる懸案事項ですので、早急に改善することが望まれます。

一方、観察期間中央値 7.9 ヶ月 (範囲 0.5~13.2 ヶ月) の時点で、エキスパートパネルによる推奨治療を受けていない症例は 71 例 (41.3%) になります。その内訳を右図および下図に示します。ここに示しますように、まだ治療をしていない推奨治療の 30.4% (42 例) はエビデンスレベル A~C と高いものです。加えて、推奨される治療の内訳も効果の期待できるものが挙げられています。

本研究では、登録からエキスパートパネルの結果が開示されるまでに 1 ヶ月以上かかるため、それまで治療を開始しないことは倫理



的に許容されないことから、ガイドラインに即した標準治療がすでに実施されています。そのため、エキスパートパネルによる推奨治療が提示されても、治療が奏効していれば、その推奨治療を実施していないことが想定されます。一方、今後治療不応となった場合は、速やかに 2 次治療以降のタイミングで推奨治療に移行できます。すなわち、治療の計画を立てやすくなるメリットがあります。

実際に、FGFR2 融合が検出された胆道がん症例は、標準治療の GC 療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）が投与されましたが、急速に増悪し治療不応となったため、速やかに FGFR2 阻害薬が投与され奏効しています。もし、現行の保険診療として標準治療終了後に F1CDx を実施し、エキスパートパネルの結果を待っていたら、この症例は FGFR2 阻害剤を投与する前に全身状態が悪化し、いわゆる Best supportive care になっていたと想定され、標準治療前の F1CDx の恩恵を受けた典型例と考えられます。

以上より、本研究では、標準治療前に F1CDx を実施することで、治療薬へのアクセスを向上させるとともに、効果の期待できる候補治療薬の情報を早く知ること、適切な治療プランを立てることに役立てることができることが示されたと思います。逆に、標準治療後にそれらの情報を知り得たとしても、それを効果的に活用するのはすでに標準治療がなされていることや全身状態の悪化や臓器機能の低下を鑑みるとそのメリットを生かすのは極めて難しいと言えます。

2. 『海外での本検査の未治療例に対する保険償還』の現状について、申請時の議事録を踏まえて説明してください。

【回答】

ご指摘の点は、前回の本部会（第 115 回先進医療技術審査部会）で、委員の先生がたから以下のご指摘を受けて記載したものと解釈いたします。

「1. 化学療法未施行例に対する FoundationOne CDx の、欧米における承認状況の詳細について、ロードマップの「欧米での現状」欄に追記してください。」

このご指摘に対し、私どもからは、「ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘の通り、ロードマップ「欧米での現状」欄の記載を、先進医療実施届出書様式第 3 号「2-2. 海外での承認に関する情報」にあわせて修正しました。なお、米国においては、添付資料にありますように、再発、転移、もしくは Stage III/IV 進行固形がんが、公的医療保険 (Medicare, Medicaid) の給付対象になっております。すなわち、治療タイミングに関しては問わない形での運用となっており、適切なタイミングで検査を実施できるようになっています。」と回答させていただきます。

また、CMS のホームページには、以下のように記載され、治療タイミングに関しては限定していません。

<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372>

Indications and Limitations of Coverage

B. Nationally Covered Indications

1. Somatic (Acquired) Cancer

Effective for services performed on or after March 16, 2018, the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) has determined that Next Generation Sequencing (NGS) as a diagnostic laboratory test is reasonable and necessary and covered nationally, when performed in a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-certified laboratory, when ordered by a treating physician, and when all of the following requirements are met:

a. Patient has:

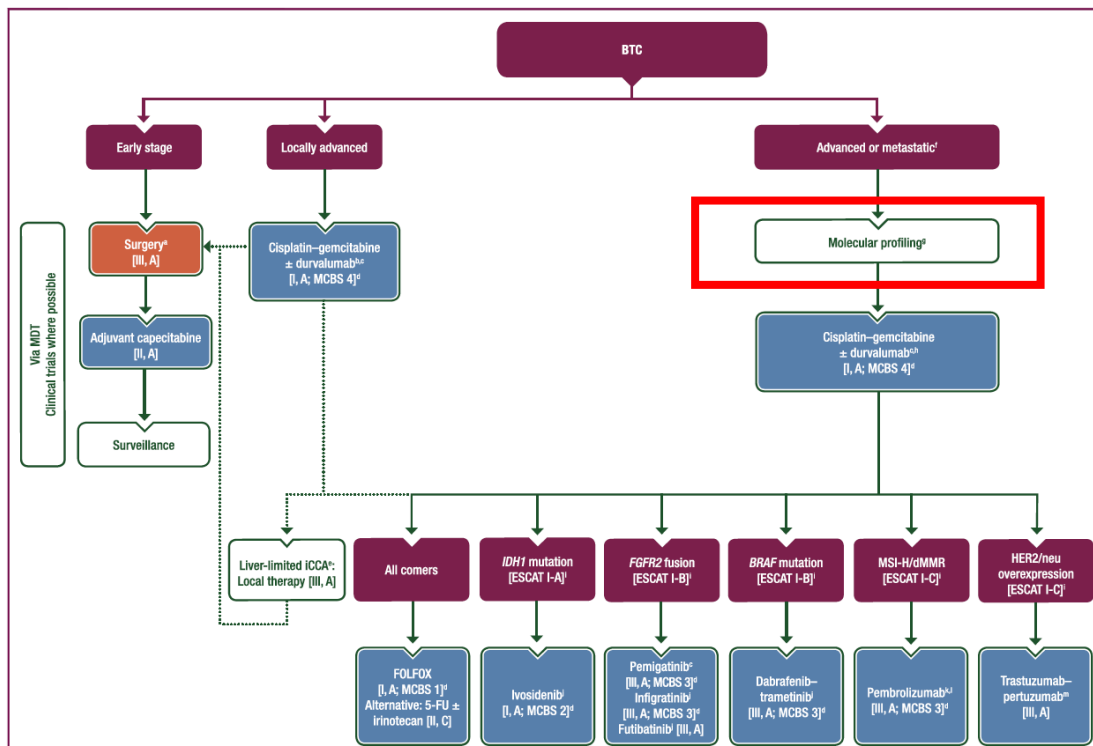
either recurrent, relapsed, refractory, metastatic, or advanced stage III or IV cancer; and not been previously tested with the same test using NGS for the same cancer genetic content, and decided to seek further cancer treatment (e.g., therapeutic chemotherapy).

b. The diagnostic laboratory test using NGS must have:

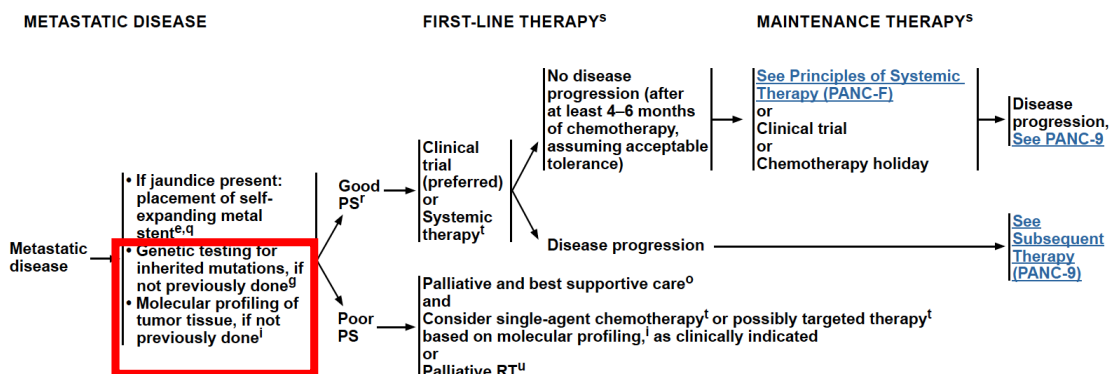
Food & Drug Administration (FDA) approval or clearance as a companion in vitro diagnostic; and, an FDA-approved or -cleared indication for use in that patient's cancer; and, results provided to the treating physician for management of the patient using a report template to specify treatment options.

最新の ESMO ガイドライン（文献 1）では、胆道癌に対しては一次治療開始前に NGS 検査を実施することが推奨されており（下図，赤枠）、Molecular profiling should be carried out before/during first-line therapy. Gene panel should include FGFR2, IDH1, HER2/neu and BRAF to test for hotspot mutations, but may also include genes such as NTRK and c-MET. The rapidly

evolving landscape of drug targets and predictive biomarkers may necessitate larger panels in the future. と書かれています。



NCCN ガイドラインでも、膵癌に対しては一次治療開始前に NGS 検査を実施することが推奨されています (文献2、下図, 赤枠)



文献1) Vogel A, et al. Ann Oncol. 2023 Feb;34(2):127-140.

文献2) NCCN Guidelines Version 2.2022 Pancreatic Adenocarcinoma

以上