

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 本技術の有用性と限界が正確に被験者に伝わることを確認する必要がある。また、個人情報適切に管理できたかも厳重にチェックしたうえで、保険収載されるべきである。

「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査（整理番号 B084）」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

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとお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：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
適応症：進行・再発固形がん
内容： (先進性) マルチプレックス遺伝子パネル検査は、数百に上る多数の遺伝子の変異の有無を一括して検出する検査である。米国においては本検査は日常臨床として実施され、その結果に基づいた治療選択が行われている。本邦では、こうした網羅的遺伝子検査は医療機器としての薬事承認が必要であるが、現時点では承認を得た医療機器は存在しない。 本研究によって、薬事承認申請を目指している NCC オンコパネルによる網羅的遺伝子解析とそれによる治療選択までのフローの臨床的有用性、および臨床検査として用いる妥当性が示されれば、本検査の承認申請、保険収載に向けたデータの収集が可能となるとともに、クリニカルシーケンスの恒常的・安定的運用にむけた実施体制整備の基盤構築が可能になる。また、本検査が保険収載されれば、各医療機関や民間臨床検査会社での検査が可能となり、より多くの患者が多遺伝子解析を受けられるようになることが期待される。さらに、本検査がモデルケースとなり国内の医療機関において網羅的遺伝子検査室の稼働や実用化が進むことが想定される。
(概要) 目的 治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、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固形がん（原発不明がんを除く）患者を対象として、当センター研究所で開発した、多数のがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を 1 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である NCC オンコパネルを用いて解析し、actionable な遺伝子異常を有する症例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。

対象患者

16歳以上で全身状態良好（ECOG performance status 0～1）の治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、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固形がん（原発不明がんを除く）患者。

方法

本研究参加について説明し文書同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体および非腫瘍検体（血液）を外注検査会社（株式会社理研ジェネシス）に提出し、NCC オンコパネルによる解析を行い、解析結果のレポート原案を得る。レポート原案をもとにエキスパートパネルにおいて actionable な遺伝子異常および推奨される治療についての検討を行い、結果を患者に説明する。

（効果）

本研究の主な対象患者は、治癒切除不能、かつ標準的な化学療法終了又は終了見込みの固形がん患者であり、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プロファイリングの結果に基づく薬剤選択により、国内外の企業による治験や、医師主導治験への参加など、より適切な治療選択の機会を得ることができる可能性がある。

（先進医療にかかる費用）

本技術にかかる総費用は、腫瘍組織検体の条件により異なるが、本研究のために新たな検体の採取を行う場合、約 70 万円である。そのうち先進医療にかかる費用は 664,000 円で、このうち、20 万円を研究費より負担するため、先進医療にかかる費用分の患者負担額は、464,000 円となる。

申請医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
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 2 月 15 日（木） 16:00～17:50

（第 68 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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) 第68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2) 第68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

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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 B 実施計画等評価表 (番号 B084)

評価委員 主担当：山本
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：村田

先進医療の名称	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>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、当センター研究所で開発したがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を1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である NCC オンコパネルを用いて解析し、actionable な遺伝子異常を有する症例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>対象患者は、16 歳以上で全身状態良好 (ECOG performance status 0~1) の治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、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固形がん（原発不明がんを除く）患者とする。</p> <p>本研究参加について説明し文書同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体および非腫瘍検体（血液）を外注検査会社（株式会社理研ジェネシス）に提出し、NCC オンコパネルによる解析を行い、解析結果のレポート原案を得る。レポート原案をもとにエキスパートパネルにおいて actionable な遺伝子異常および推奨される治療についての検討を行い、結果を患者に説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間 ・ 副次評価項目：全適格例、全適格検査例、全登録例をそれぞれ分母とした場合の actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間、シーケンス成功割合、遺伝子異常に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、全生存期間 ・ 予定試験期間：18 か月（登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月） ・ 予定症例数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40~70 例の登録が見込まれる）

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：村田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 「3. 医療技術の有用性等」については、本研究のエンドポイントが有用性を調べるものである為、評価し難い。しかしながら「研究」としての有用性は十分と考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○説明文書については事前の指摘に基づき難解な内容に説明が加えられ、患者相談窓口の追記がなされ、補償に関する別添文書の説明文書との一体化が図られたので、適とした。 ○補償についても付保予定で適切に行われることになっているため、適とした。 ○患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は、本医療技術を用いて actionable な遺伝子異常を同定される症例の割合はどの程度か、遺伝子異常を同定された症例に対する医療提供としてどのような行動をとったのかを前向きに調査することを目的としています。本試験の結果でもって本医療技術の優劣を直接論じることは困難だと思われませんが、本医療技術がより良い医療の提供の機会を与え得るものになるかを論じることはある程度まで可能だと思われれます。この理解のもとで、本医療技術の検査としての性能及び Expert Panel に関する懸念点について照会を行いました。それに対する申請者の説明は理解可能なものであると思われましたので、上記の通り、評価しました。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）	予定試験期間	18 か月（登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月）	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				

コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）

本件では、検査結果を臨床応用するための「Expert panel」での意義付け」というステップが含まれ、その品質確保が当該技術の臨床的有用性に関わると考えられる。今回の試験の中で品質を確保するよう努めるのに加えて、今後本技術が商業ベースで実施される際にも同様の品質が確保される体制が組まれるよう、検討していただきたい。

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年1月31日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 先端医療科 山本昇

1. 本臨床研究は16歳以上の患者さんを研究対象者とし、16歳の患者さんにとっても理解可能な説明文書であることを求められますが、記載内容が専門用語の多用もあって難解で、成人であっても到底分かり易いものとは言えません。少なくとも項目3～7(7.1)の内容について、平易な記載に改めて下さい。

* 項目5については、説明文書5頁2～4行目に、誤字・余事記載も見られますので、併せて訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

説明文書項目3～7を中心に、説明時に不要な専門用語の削除、補足説明の追加を行いました。また、項目5の誤字等を修正いたしました。詳細は新旧対応表に記載させていただいております。

2. 説明文書12項末行記載の補償に関する別添文書が今回の申請時に提出されていませんでした。患者さんにお渡しするものについても添付されない可能性が大いにあります。必ず添付する方策を講じて下さい。

【回答】

補償に関する別添文書について、申請時に提出しておらず申し訳ございません。補償に関する別添文書について、必ず添付するための方策として、説明同意文書のファイルに統合するようにいたしました。

3. 患者さんの相談窓口として、担当医の連絡先のみならず、相談支援センター(03-3547-5293)も追記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。相談支援センターの連絡先を追記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年2月2日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. マルチプレックス遺伝子検査を一般の検査に準えてみますと、検査性能としてのいわゆる感度、特異度、陽性・陰性的中割合等が気になりました。このような懸念は無用で、マルチプレックス遺伝子検査では、真に actionable な遺伝子異常があれば（なければ）必ずそのように検査結果を与える hard な検査と考えてよいでしょうか。そのような議論ができないとすれば、それは gold standard に相当するものがないため（ある限られた遺伝子異常に対して体外診断薬が既に存在するものの、その結果との一致性を議論するだけでは足りない）と理解してよいでしょうか。

【回答】

「真に actionable な遺伝子異常があれば（なければ）必ずそのように検査結果を与える hard な検査」とまでは、残念ながら言えません。これまでの NCC オンコパネルの解析では、①約半数の症例に actionable な遺伝子異常が見つかるという、過去の他の同様な遺伝子パネル検査の報告と合致していること、及び、②見つかった遺伝子変異をランダムに選択し、他のアッセイ法（MassArray 解析）により解析した場合の一致割合が極めて高い（>99%）との確認が取れていること、を検査性能の根拠として、PMDA との薬事相談を行った上で、先進医療申請へと進んでおります。

114 個の遺伝子の異常全てに関して上述の方法による検査性能試験実施は測定原理の観点からも困難であること、加えて、PMDA との薬事相談結果も踏まえ、薬事承認申請にあたり、さらに様々な遺伝子検査の陽性コントロールとして用いられている DNA 試料を用いた代表的な遺伝子異常の検出性能試験を行った上で、114 遺伝子についてきちんと配列が読み取れていることを示すことで検査性能を提示することが可能と考えております。現時点までの検討では代表的な遺伝子異常について、一定の分析性能が確保されていることを確認しております。

一方、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドライン」より、遺伝子パネル検査は標準治療後（コンパニオン診断後）の適応が主となると考えられるものの、コンパニオン診断結果と差異があるかどうかは

実運用上重要な性能情報であるため、既存の体外診断薬の結果を有する患者試料を用い、NCC オンコパネル解析結果の一致を確認しております。現時点までに実施した検討では、コンパニオン診断薬では陽性と検出しない稀な変異 variant の検出を除き概ね結果は一致しております。また、コンパニオン診断薬との一致性については、先進医療の副次評価項目としても加えさせていただいております（実施計画書 2.5.2、11.2.4 参照）。

2. Expert panel の施設間差（少なくとも専門家のメンバー構成に差異）はないと理解してよいでしょうか。

【回答】

本先進医療において、Expert panel の構成員は、厚生労働省より発出されている「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成 29 年 12 月 25 日健発 1225 第 3 号 厚生労働省健康局長通知）」に記載されている、エキスパートパネルの下記の人的要件を満たすこととしており、メンバー構成について施設間の差異はありません。

- がん薬物療法の専門家
- 遺伝医学の専門家
- 遺伝カウンセリング技術を有する者
- 病理学の専門家
- 分子遺伝学やがんゲノム医療の専門家
- バイオインフォマティクスの専門家

また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局に、他の参加医療期間からのデータを集約することとしており、定期的に施設間の判断の異同の検討を行い、施設間差を少なくするための対応を行う予定です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年2月5日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 解析結果に Expert panel が意義付けを行った後に担当医にレポートが返却されるため、Expert panel の意義付けもこの検査の質を左右する因子になるのではないのでしょうか。その観点から、Expert panel の意義付けの品質管理の方法をご説明ください。また、Expert panel の意義付けに問題があった場合に有害事象が起こるという可能性(例えば不適切な治療方針が取られるなど)はないのでしょうか。逆に、Expert panel の意義付けに特段の品質管理が要求されないのであれば、なぜ Expert panel の意義付けというステップが必要なのかもご説明ください。

【回答】

本先進医療で用いる遺伝子パネル検査では、「X 遺伝子の活性化変異です」、「増幅です」、「Cosmic データベースに複数登録のある変異です」、など、科学的に一定の位置付けのある遺伝子異常の種類や特徴が報告されますが、臨床的な有用性など医学的な意義付けについては報告されません。また、PMDA との相談を踏まえ、将来の薬事承認範囲もこの部分までとなる見込みです。

一方、単に検査結果を提示するだけでは診療上は不十分であり、適切な解釈を提示出来ることが必要です。他の薬事承認されている検査法についても、その結果の解釈が不適切であれば、不適切な治療方針が取られるなどと言う問題が生じ得るため、日常診療下では医師が使用対象・結果の解釈等を慎重に判断し使用されているところです。本検査に関しては、遺伝子異常の医学的意義は、医科学の進展で日々刻々と変わるものであることから、結果の解釈は、専門的な知識を持つ者 (Expert panel) が各患者のがん種・治療歴・病態を考えながら行う必要があります。そのため、ご指摘いただいた通り、Expert panel の意義付けも、この検査を日常診療下で活用する際の質を左右する因子になると考えており、以下の点で品質保証を行うこととしております。

- ・ 本先進医療において Expert panel を行う医療機関の要件として、現在厚生労働省による指定が検討されている「がんゲノム医療中核拠点病院」の指定を受けた医療機関であることを規定しており、「がん患者の遺伝

子パネル検査における一連の流れについて、自施設で実施できる機能を有すること」（「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成29年12月25日健発1225第3号 厚生労働省健康局長通知）」）に関する審査が行われた医療機関のみで、Expert panel を実施する。

- ・ 意義付けの際に、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドランス」（第1.0版 2017年10月11日）別表1,2を参照する。
- ・ また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局に、他の参加医療機関からのデータを集約することとしており、定期的に施設間の判断の異同の検討を行い、施設間差を少なくするための対応を行う。

また、担当医は原則 Expert panel に参加し、ともに議論しながら結果を解釈することとしており、報告結果について患者の背景等を考えつつ、適切な診療へ利用することが可能であると考えております。

2. この検査システムが市販される際には、Expert panel の意義付けまでを検査会社が実施するような体制になるのかどうかをご説明ください。

【回答】

前項の回答と一部重複しますが、この検査では、「X 遺伝子の活性化変異です」、「増幅です」、「Cosmic データベースに複数登録のある変異です」、など、科学的に一定の位置付けのある遺伝子異常の種類や特徴が報告されますが、臨床的な有用性など医学的な意義付けについては報告されません。したがって、Expert panel の意義付けは、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成29年12月25日健発1225第3号 厚生労働省健康局長通知）」で規定されているゲノム医療中核拠点病院の役割となります。

今後、来年度以降に設置が予定されている「がんゲノム情報管理センター」に、本先進医療を含めてゲノム情報および臨床情報、治験等の情報が集約され、「がん知識データベース」が構築された際には、検査会社が実施する検査結果をもとに、Expert panel の意義付けをその「がん知識データベース」を参照して実施することで、さらに品質を確保することが可能となると考えております。現時点では、「がんゲノム情報管理センター」および「がん知識データベース」はまだ構築されていないことから、上記質問1に対する回答の方策により Expert panel の意義付けの質を確保しつつ本先進医療を実施したいと考えております。

以上

(別紙 2)

第 68 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 1

技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018 年 2 月 19 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 実施届出書の様式第 9 号について

組み入れ基準は 16 歳以上ではありますが、小児科において診断・加療される可能性のある AYA 世代の癌も対象となっておりますし、施設要件には小児がん拠点病院との記載もございますので、要件には以下の通り小児科も追記いただくのがよいと思います。

実施責任医師の要件における、診療科の要件は、「内科または病理科」となっておりますが、「内科、小児科または病理科」としてください。

医療機関の要件における、診療科の要件は、「内科および病理科」となっておりますが、「内科・小児科のいずれかおよび、病理科」としてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。実施責任医師の診療科の要件を「内科、小児科または病理科」、医療機関の診療科の要件を「内科・小児科のいずれかおよび、病理科」に変更いたします。

2. 説明文書について

全体に難解で、その分野の専門家でない限り、一般的な診療に従事している医師などにとっても、容易には理解できない内容だと思われます。より平易な記載に改めてください。その際、以下の点にご留意ください。

本試験は我が国で初めて申請されたがん遺伝子パネル検査の試験であり、今後申請される試験のモデルともなりますので、同意説明文書につきましても、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の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や、日本人類遺伝学会の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言などを踏まえ、適宜図なども用い、明確で分かり易い記載に努めてください。

理解を助けるための背景として、ゲノム情報の特性（個人識別符号が含まれるものとして個人情報に該当することなど）についても、もう少し丁寧にご説明ください。

「情報」とはそれぞれ何を指しているのか明確にしてください。「患者さんの

個人情報」と言っても、名前・住所等の情報や、正常細胞および腫瘍の遺伝情報、要配慮個人情報である診療情報、生殖細胞系列遺伝子変異の有無の情報など様々なものがあると思われます。それらのうちの、どの情報が、開発企業であるシスメックス株式会社に提供されるのか、がんゲノム情報管理センター等のデータベースに提供されるのか、またそれぞれどのように管理されているのかなどについて、予定のものは現時点でわかっていることで結構ですので、ご記載ください。またそれらの個人情報が、企業に提供されるものも含めて、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に基づいて適切に管理されていることがわかるよう、ご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。検査の流れと、試料・情報のやりとりに関する説明図を加え、わかりやすくするよう努めました。また遺伝子の情報が個人情報に該当することを追記いたしました。

情報の流れについて、基本的に名前や住所などの情報は、それぞれの医療機関から出されることはなく、登録番号を用いた上で、生殖細胞系列遺伝子変異の有無を含む遺伝子の情報、診療情報をデータセンターからシスメックス社に提供します。これはシスメックス社と必要に応じて規制当局でのみ利用され、将来的に知識データベースの一部として利用されることはありません。がんゲノム情報管理センターへは、ゲノム医療中核拠点病院である医療機関から情報が送られますが、これは先進医療で使用する登録番号とは異なる匿名化番号で管理し二次利用に同意がないことを明確にして送られます。情報の流れは複雑ですが、ご指摘いただいた通り、倫理指針に基づいて適切に管理していることを追記いたしました。

3. 説明文書の「13 試料・情報の取り扱いについて」は、上述の通り情報を定義し、それぞれの情報について、どの施設がどの情報を持ち、管理するのか、図なども用いてご説明ください。研究計画書 6.2. 検体および解析の流れには、図解付きで、検体および解析の流れが説明されております。こちらの図に、それぞれの個人情報やその他の情報の流れやその管理という視点を加えて、説明文書もしくは説明補助資料で用いるとよろしいかと思えます。

【回答】

説明文書 13 ページに情報の流れも含めた図を追加いたしました。

4. 説明文書の「14 個人情報の取り扱いについて」に、「診療録におけるカルテ番号と登録番号の対応表は、各医療機関において安全に管理します。」という記載がございます。この登録番号は具体的にどのようなもので、どの施設で共有され、管理されるのかなどについてご説明ください。より具体的には、各医療機関の登録番号（患者 ID）、申請医療機関の患者 ID、シスメックス株式会社の患者 ID は、同一なのか、異なるとしたら、どのような方法での元の登録番号や患者の氏名などの個人情報と連結可能なのか、ご説明いただくとともに、説明文書にもご記載ください。また、研究計画書等には「施設患者 ID」という個人識別情報も出て参ります。全体として、どういう識別情報がどのように使われるのか、齟齬のないようご説明ください。

また、「この研究においてデータセンターに登録される個人情報は生年月日、ゲノム情報です。」とありますが、診療情報などは含まれませんでしょうか。

【回答】

各施設において、本試験に登録した患者をカルテ番号とは異なる本試験のみで使用する英数字等の施設患者 ID を設定し匿名化します。別途、中央のデータセンターに試験参加の登録を行うと、「登録番号」が発行されます。本試験の中で各医療機関外に共有されるのは「登録番号」と施設患者 ID のみで、カルテ番号は共有されません。対応表は各医療機関の個人情報の安全管理基準に従って管理いたします。

シスメックス株式会社には承認申請に必要なデータを提供しますが、これらの番号とは別の新たな匿名化番号を発行し、提供します。

基本的にもとの患者情報との連結は、対応表を有している施設の個人情報管理者のみが可能です。

質問 3 に回答しました通り、理解しやすいように同意文書に図を追加いたしました。

また、「この研究においてデータセンターに登録される個人情報は生年月日、ゲノム情報です。」の記載については、単独で個人情報となるもののみ記載しておりましたが、データベースとして保管する場合は診療情報も該当しますので、ご指摘を踏まえ当該記載に診療情報も追加いたしました。

5. 説明文書の「15 遺伝性腫瘍が疑われる結果が得られた場合について」では、本試験に参加することで、生殖細胞系列遺伝子変異が存在することが判明した場合、当該患者さんだけでなくその血縁者にとって、結婚や就職における差別を受ける可能性などについてもご説明いただいております。この内容は重要であり、そういった危険性が存在することが患者さんに明確に伝わり、理解した上で同意いただけるよう、詳細で平易な記載に努めてください。また、重

複にはなりますが、本研究に参加する場合の不利益としても、生殖細胞系列の情報が万が一漏洩した場合に社会的不利益が生じる可能性があることについてご説明いただいた上で、情報漏洩がないよう個人情報の保護に努めていることを書き添えられてはいかがでしょうか？

【回答】

ご指摘を踏まえ、同意文書「15.1 遺伝性腫瘍の可能性とその情報提供について」（14 ページ）をわかりやすいように追記いたしました。

6. 同意書について

同意書には、（１）この研究に参加することの同意、（２）新たな組織の採取（生検）の同意、（３）遺伝性腫瘍の疑いが指摘された場合の情報提供の希望の有無、（４）データの二次的利用の同意、の４つが含まれています。

まず（１）でこの研究に参加した時点で、（２）～（４）に同意しなくても、データ解析を行うシスメックス株式会社に、個人情報であるところの遺伝情報が提供され、その情報が将来的に知識データベースの一部として利用されるようになると考えられます。これは重要な点だと思われませんが、その事実およびその意味するところがこの同意書からは読み取れません。患者さんが正しく理解した上でご参加いただくことが大切ですので、同意書および説明文書の内容を適切にご修正ください。

また（２）、（３）、（４）はそれぞれ、説明文書のどの部分に対応しているのかについて、章の番号を記載するなどして、より分かりやすくしてください。

【回答】

ご指摘いただいた（１）～（４）の同意のうち、（２）～（４）に同意しなくても、シスメックス株式会社に遺伝情報が提供されます。これは先進医療の試験登録番号とは別の匿名化番号で管理した上で、承認申請用のデータとしてシスメックス内と必要に応じて規制当局でのみ利用され、将来的に知識データベースの一部として利用されることはありません。がんゲノム情報管理センターへは、ゲノム医療中核拠点病院である医療機関から情報が送りますが、これは先進医療で使用する試験登録番号とは異なる匿名化番号で管理し二次利用に同意がないことを明確にして送られます。回答 3 に記載しました通り、シスメックスからは情報ががんゲノム情報管理センターのデータベースに登録されないことをわかりやすく示した図を追加いたしました。

ご指摘のとおり、（２）（３）（４）がそれぞれ説明同意文書のどの部分に対応

しているかについて章の番号を追加いたしました。

以上

第 68 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 2

技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018 年 2 月 22 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 「第 68 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 1」のご回答内容について

がんゲノムなどについて知識のない方々をご覧になれることが前提ですので、同意説明文書および 13 ページの概要図につきまして、以下の追記をお願いします。

1) 13 頁の概要図：「施設研究事務局→依頼→エキスパートパネル」の箇所ですが、この依頼の際には「(理研ジェネシスから戻ってきた) レポート原案とゲノム情報」に加えて「診療情報」がエキスパートパネルに行くのかと思いますので、その点を加筆ください。

2) 13 頁の概要図：この図における「診療情報」とは「性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など」を指すという理解でよろしいでしょうか？そうであるならば、概要図の隅に注釈でこの説明を記載してください。

3) 12 頁の上段にございます、上記の「診療情報」の説明と、そのすぐ下の段落の「診療情報(性別、年齢、病名、治療内容等)」という記載とでは、ちょっと印象が異なります。この 2 つの「診療情報」の内容が異なるということであれば、実情に合わせてより丁寧な説明に統一して記載して頂けると親切かと思えます(異なる説明が並ぶとちょっと混乱します。)のでご修正ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

1) について、図の「施設研究事務局→依頼→エキスパートパネル」に「レポート原案、診療情報、ゲノム情報」が送られることを追記しました。

2) について、図の「診療情報」補足(※)をつけ、診療情報が「性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など」であることがわかるように記載しました。

3) について、上段と下段の診療情報は内容が同じですので、ご指摘を踏まえ、上段を「診療情報(性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治

療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など)」とし、下段は「上記の診療情報」とし、同じものであることがわかるようにいたしました。

以上

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

テンプレートDNA調製

がんパネル

114 mutation + amplification whole exon				13 hotspot genes	
AKT1	BRCA1	ERBB2	KIF5B	NRAS	PTEN
AKT2	BRCA2	ERBB3	KIF5A	NRAS	PTEN
AKT3	BRCA3	ERBB4	KIF5D	NRAS	PTEN
AKT4	BRCA4	ERBB5	KIF5E	NRAS	PTEN
AKT5	BRCA5	ERBB6	KIF5G	NRAS	PTEN
AKT6	BRCA6	ERBB7	KIF5H	NRAS	PTEN
AKT7	BRCA7	ERBB8	KIF5I	NRAS	PTEN
AKT8	BRCA8	ERBB9	KIF5J	NRAS	PTEN
AKT9	BRCA9	ERBB10	KIF5K	NRAS	PTEN
AKT10	BRCA10	ERBB11	KIF5L	NRAS	PTEN
AKT11	BRCA11	ERBB12	KIF5M	NRAS	PTEN
AKT12	BRCA12	ERBB13	KIF5N	NRAS	PTEN
AKT13	BRCA13	ERBB14	KIF5O	NRAS	PTEN
AKT14	BRCA14	ERBB15	KIF5P	NRAS	PTEN
AKT15	BRCA15	ERBB16	KIF5Q	NRAS	PTEN
AKT16	BRCA16	ERBB17	KIF5R	NRAS	PTEN
AKT17	BRCA17	ERBB18	KIF5S	NRAS	PTEN
AKT18	BRCA18	ERBB19	KIF5T	NRAS	PTEN
AKT19	BRCA19	ERBB20	KIF5U	NRAS	PTEN
AKT20	BRCA20	ERBB21	KIF5V	NRAS	PTEN
AKT21	BRCA21	ERBB22	KIF5W	NRAS	PTEN
AKT22	BRCA22	ERBB23	KIF5X	NRAS	PTEN
AKT23	BRCA23	ERBB24	KIF5Y	NRAS	PTEN
AKT24	BRCA24	ERBB25	KIF5Z	NRAS	PTEN
AKT25	BRCA25	ERBB26	KIF6	NRAS	PTEN
AKT26	BRCA26	ERBB27	KIF6A	NRAS	PTEN
AKT27	BRCA27	ERBB28	KIF6B	NRAS	PTEN
AKT28	BRCA28	ERBB29	KIF6C	NRAS	PTEN
AKT29	BRCA29	ERBB30	KIF6D	NRAS	PTEN
AKT30	BRCA30	ERBB31	KIF6E	NRAS	PTEN
AKT31	BRCA31	ERBB32	KIF6F	NRAS	PTEN
AKT32	BRCA32	ERBB33	KIF6G	NRAS	PTEN
AKT33	BRCA33	ERBB34	KIF6H	NRAS	PTEN
AKT34	BRCA34	ERBB35	KIF6I	NRAS	PTEN
AKT35	BRCA35	ERBB36	KIF6J	NRAS	PTEN
AKT36	BRCA36	ERBB37	KIF6K	NRAS	PTEN
AKT37	BRCA37	ERBB38	KIF6L	NRAS	PTEN
AKT38	BRCA38	ERBB39	KIF6M	NRAS	PTEN
AKT39	BRCA39	ERBB40	KIF6N	NRAS	PTEN
AKT40	BRCA40	ERBB41	KIF6O	NRAS	PTEN
AKT41	BRCA41	ERBB42	KIF6P	NRAS	PTEN
AKT42	BRCA42	ERBB43	KIF6Q	NRAS	PTEN
AKT43	BRCA43	ERBB44	KIF6R	NRAS	PTEN
AKT44	BRCA44	ERBB45	KIF6S	NRAS	PTEN
AKT45	BRCA45	ERBB46	KIF6T	NRAS	PTEN
AKT46	BRCA46	ERBB47	KIF6U	NRAS	PTEN
AKT47	BRCA47	ERBB48	KIF6V	NRAS	PTEN
AKT48	BRCA48	ERBB49	KIF6W	NRAS	PTEN
AKT49	BRCA49	ERBB50	KIF6X	NRAS	PTEN
AKT50	BRCA50	ERBB51	KIF6Y	NRAS	PTEN
AKT51	BRCA51	ERBB52	KIF6Z	NRAS	PTEN
AKT52	BRCA52	ERBB53	KIF7	NRAS	PTEN
AKT53	BRCA53	ERBB54	KIF7A	NRAS	PTEN
AKT54	BRCA54	ERBB55	KIF7B	NRAS	PTEN
AKT55	BRCA55	ERBB56	KIF7C	NRAS	PTEN
AKT56	BRCA56	ERBB57	KIF7D	NRAS	PTEN
AKT57	BRCA57	ERBB58	KIF7E	NRAS	PTEN
AKT58	BRCA58	ERBB59	KIF7F	NRAS	PTEN
AKT59	BRCA59	ERBB60	KIF7G	NRAS	PTEN
AKT60	BRCA60	ERBB61	KIF7H	NRAS	PTEN
AKT61	BRCA61	ERBB62	KIF7I	NRAS	PTEN
AKT62	BRCA62	ERBB63	KIF7J	NRAS	PTEN
AKT63	BRCA63	ERBB64	KIF7K	NRAS	PTEN
AKT64	BRCA64	ERBB65	KIF7L	NRAS	PTEN
AKT65	BRCA65	ERBB66	KIF7M	NRAS	PTEN
AKT66	BRCA66	ERBB67	KIF7N	NRAS	PTEN
AKT67	BRCA67	ERBB68	KIF7O	NRAS	PTEN
AKT68	BRCA68	ERBB69	KIF7P	NRAS	PTEN
AKT69	BRCA69	ERBB70	KIF7Q	NRAS	PTEN
AKT70	BRCA70	ERBB71	KIF7R	NRAS	PTEN
AKT71	BRCA71	ERBB72	KIF7S	NRAS	PTEN
AKT72	BRCA72	ERBB73	KIF7T	NRAS	PTEN
AKT73	BRCA73	ERBB74	KIF7U	NRAS	PTEN
AKT74	BRCA74	ERBB75	KIF7V	NRAS	PTEN
AKT75	BRCA75	ERBB76	KIF7W	NRAS	PTEN
AKT76	BRCA76	ERBB77	KIF7X	NRAS	PTEN
AKT77	BRCA77	ERBB78	KIF7Y	NRAS	PTEN
AKT78	BRCA78	ERBB79	KIF7Z	NRAS	PTEN
AKT79	BRCA79	ERBB80	KIF8	NRAS	PTEN
AKT80	BRCA80	ERBB81	KIF8A	NRAS	PTEN
AKT81	BRCA81	ERBB82	KIF8B	NRAS	PTEN
AKT82	BRCA82	ERBB83	KIF8C	NRAS	PTEN
AKT83	BRCA83	ERBB84	KIF8D	NRAS	PTEN
AKT84	BRCA84	ERBB85	KIF8E	NRAS	PTEN
AKT85	BRCA85	ERBB86	KIF8F	NRAS	PTEN
AKT86	BRCA86	ERBB87	KIF8G	NRAS	PTEN
AKT87	BRCA87	ERBB88	KIF8H	NRAS	PTEN
AKT88	BRCA88	ERBB89	KIF8I	NRAS	PTEN
AKT89	BRCA89	ERBB90	KIF8J	NRAS	PTEN
AKT90	BRCA90	ERBB91	KIF8K	NRAS	PTEN
AKT91	BRCA91	ERBB92	KIF8L	NRAS	PTEN
AKT92	BRCA92	ERBB93	KIF8M	NRAS	PTEN
AKT93	BRCA93	ERBB94	KIF8N	NRAS	PTEN
AKT94	BRCA94	ERBB95	KIF8O	NRAS	PTEN
AKT95	BRCA95	ERBB96	KIF8P	NRAS	PTEN
AKT96	BRCA96	ERBB97	KIF8Q	NRAS	PTEN
AKT97	BRCA97	ERBB98	KIF8R	NRAS	PTEN
AKT98	BRCA98	ERBB99	KIF8S	NRAS	PTEN
AKT99	BRCA99	ERBB100	KIF8T	NRAS	PTEN



検査対象となるがん関連遺伝子領域を濃縮

塩基配列決定

DNAシーケンサー



Raw data

```

AGAAGCACCTGGAGAACTCATG
.....
TGCACACATTGACTTACCCACT
.....
AAGCAAAAATCCAGCCCATCAC
.....
CTTGGAAAAGGACTGCACTTGG
.....
CCTGGTGGTCTGGAAGATCTTC
.....
GCACCAGGAGGGACTTAGTTTA
.....
    
```

DNAシーケンサーにより塩基配列を決定

解析

解析用プログラム



参照・判定

データベース



レポート
Patient ID: xxxxxx
Genetic aberrations:
AKT1 E17K

得られた塩基配列をデータベース情報と照合し、がん関連遺伝子の異常を検出。結果をレポートとして出力

体外診断用医薬品

医療機器

医療機器（プログラム）

DNA抽出

FFPE block/Whole blood



10μ × 5枚

期待される効果

検査結果を活用し、個々の患者に対する治療方針決定の補助

- ・治療効果が期待される医薬品の選択
- ・がん種の診断
- ・予後に係る情報の入手 など

検査レポート出力



専門家によって担当医返却レポート完成を行う

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：がん関連遺伝子パネル検査システム

先進医療での適応疾患：進行・再発固形がん

欧米での現状

薬事承認：米国(有・無) 欧州(有・無)
ガイドライン記載：(有・無)
進行中の臨床試験(有・無)

当該先進医療における 主な選択基準：

- 16歳以上
- ECOG PS 0又は1
- 治癒切除不能または再発の原発不明がん又は標準治療がない固形がん

予想される有害事象：

- 腫瘍組織生検に伴う出血、感染等

臨床研究*

- 試験名：TOP-GEAR (UMIN000011141)
- 試験デザイン：単群試験
- 期間：2016.5～2017.6**
- 被験者数：252例
- 結果の概要：解析結果が得られた207例のうち108例でactionableな遺伝子変異が認められた

*先進医療非対象疾患（小児等）については
先進医療実施中も臨床研究として実施予定
**先進医療申請時の実績報告の被験者登録期間

分析性能試験

試験内容：

- 市販の変異陽性DNAを用いた検出試験
- 変異検出プログラムの正常稼働試験 等

先進医療

- 試験名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究
- 被験者数およびデザイン：205～350例 単群試験
- 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：シークエンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬の結果との一致割合、全生存期間

薬事承認申請

【別添1】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 京都大学医学部附属病院

【別添2】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：進行・再発固形がん

効能・効果：

次世代シーケンサーによる遺伝子プロファイリングに基づく治療方針の策定

【別添3】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の適格規準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

適格規準

- 1) 登録時年齢が16歳以上である。
- 2) 登録時に ECOG Performance Status 0~1 である。
- 3) 病理学的診断によって悪性固形腫瘍と診断されている。
- 4) 治癒切除不能または再発の病変を有する①または②の腫瘍。
 - ① 原発不明がん
 - ② 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固形がん（原発不明がんを除く）
- 5) NCC オンコパネル解析が可能な腫瘍(①②のいずれか1つ)および非腫瘍組織検体(③)が提出できる。

腫瘍組織

- ① 診療後残余試料
- ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料

非腫瘍組織

- ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料（2 mL）
- 6) 本研究の参加について患者本人から文書で同意（informed consent）が得られている（20歳未満の患者は、本人からの同意に加え、代諾者の同意を必須とする）。

【別添4】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【評価項目】

検査前の背景因子

- 1) 年齢
- 2) 生年月日
- 3) 性別
- 4) ECOG Performance Status (PS)
- 5) 原発部位
- 6) がん種
- 7) 既存検査結果と検査法
- 8) 喫煙歴
- 9) 家族歴（1親等・2親等）
- 10) 病理組織診断
- 11) 測定可能病変の有無
- 12) 組織採取日
- 13) 非腫瘍組織採血日
- 14) 登録前全身化学療法数
- 15) 提出部位（原発・転移、臓器名）
- 16) 検体採取方法
- 17) 診断日（癌と診断された日付）
- 18) 遠隔転移診断日
- 19) 登録時の転移臓器
- 20) 手術の有無
- 21) 手術目的
- 22) 手術日
- 23) 術式
- 24) 放射線治療の有無
- 25) 放射線目的
- 26) 照射部位
- 27) 照射量 (Gy)
- 28) 照射開始日
- 29) 照射終了日
- 30) 各化学療法のレジメン
- 31) 各化学療法の目的
- 32) 各化学療法の開始日
- 33) 各化学療法の終了日

34) 各化学療法之最良効果

35) 各化学療法之中止理由

検査中の評価項目

検査に関連する安全性評価

検査に関連する有害事象が発生した場合は、担当医は当該有害事象を eCRF の有害事象フォームに記録する。

遺伝子解析結果

- 1) 解析成功の有無
- 2) 腫瘍細胞含有割合
- 3) DNA 量
- 4) DNA 品質
- 5) 体細胞変異数 (領域全体)
- 6) 解析結果 (レポート原案) に記載された遺伝子変異、増幅、再構成の結果
- 7) 担当医に報告するレポートに記載された遺伝子異常
- 8) 生殖細胞系列に関する遺伝子異常
- 9) エビデンスレベル
- 10) 推奨される治療薬・治療法候補
- 11) 遺伝カウンセリングの実施状況 (実施有無、実施した場合の実施日、確定診断の有無と内容)

経過

登録から 12 か月目まで、半年ごとに以下の情報を収集する。

- 1) 推奨される治療薬候補の投与の有無、投与無しの場合その理由
- 2) 治療薬が投与された場合は医薬品名 (機序)、投与開始日、終了日、腫瘍縮小効果、中止理由
- 3) 転帰 (生存/死亡) と最終生存確認日もしくは死亡日

有効性の評価

推奨される治療薬候補が投与された患者が測定可能病変を有する場合は、参考として RECIST ver1.1 に準じた最良総合効果 (CR、PR、SD、PD) のみ、実施された検査に基づき腫瘍縮小効果および評価日を収集する。

【統計学的事項】

解析対象集団の定義

本研究では、解析対象集団を以下のとおり定義する。

全登録例

「登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

全適格例

全登録例から、研究代表者/研究事務局/調整事務局の検討により決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

全検査例

全登録例のうち、実際の検査が施行され、結果が得られた全患者を「全検査例」とする。

全適格検査例

全適格例のうち、実際の検査が施行され、結果が得られた全患者を「全適格検査例」とする。

エンドポイントの定義

Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合

全検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査の結果、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドライン」の別表 1, 2 を参照し、各施設の Expert Panel にて治療選択肢等の結果返却が適切と判断されたエビデンスレベル 3A 以上の actionable な遺伝子異常を最低 1 つ有する患者を分子とする割合。

シーケンス成功割合

全検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査結果が得られた患者数を分子とする割合

遺伝子異常に対応する治療薬が投与された割合

全検査例を分母とし、検出された actionable な遺伝子異常に基づいた治療薬を受けた患者数を分子とする割合。ここでは、検出された遺伝子異常の pathway に関連する治療薬を「遺伝子異常に対応する治療薬」と定義する。

承認体外診断薬の結果との一致割合

全検査例のうち、非小細胞肺癌および大腸がんの患者で、かつ、同じ保存検体において承認体外診断薬でそれぞれ EGFR 遺伝子変異、RAS 遺伝子変異の検査結果を有する患者を分母とし、そのうち NCC オンコパネル検査でそれぞれ EGFR 遺伝子変異、RAS 遺伝子変異ありと診断されている患者を分子とする割合

全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

主たる解析と判断規準

全登録例の遺伝子解析終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。解析対象集団は全検査例とする。主たる解析の目的は、NCC オンコパネルが臨床的に意義のある情報を得るために有用であるかどうかを、primary endpoint である actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を用いて判断することである。

主たる解析では、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を算出し、正規近似に基づく 95% 信頼区間を推定する。

本研究では primary endpoint に対して検定に基づく意思決定は行わないが、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いる。この値から著しく大きく乖離した値が得られた場合においても直ちに NCC オンコパネルの有用性が否定される訳では無いが、そのような事前の想定からの乖離が生じた場合にはその理由を考察する。また、副次的に全適格例、全適格検査例、全登録例を分母とした場合の actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間も算出する。

その他のエンドポイントについては、割合に関しては同様に点推定値と 95%信頼区間を算出する。なお、割合のうち、承認体外診断薬との結果の一致割合については、11.2.4 で取りあげた項目に関して承認体外診断薬の判定と NCC オンコパネルの判定との κ 係数を算出する。全生存期間は、Kaplan-Meier 法により生存曲線を算出する。必要に応じて年次生存割合および Greenwood の公式による年次生存割合の 95%信頼区間を算出するなど、適宜要約統計量を提示する。

最終解析

最終解析では、全登録例の検査終了後、データを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を実施する。

探索的解析

本研究開始時点では特に探索的な解析を予定していないが、探索的な解析を行う場合、事前に統計解析計画書を作成する。

**【別添5】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：18 か月（登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月）

予定症例数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）

既の実績のある症例数：約 252 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 38 歳 性別 女	卵巣癌	(自) 2016 年 09 月 26 日 (至) 2016 年 10 月 26 日	著効 (PR)	2016 年 6 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、2016 年 7 月に腫瘍切除施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 KRAS 遺伝子変異陽性にて、pan-RAF 阻害剤が推奨され実施中の国際共同治験に参加、部分奏効 (PR) の効果が得られた。
整理番号 2 年齢 29 歳 性別 女	血管内肉腫	(自) 2016 年 12 月 12 日 (至) 2017 年 01 月 27 日	著効 (PR)	2016 年 6 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、残存腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 TP53 wild type にて MDM2 阻害剤が推奨され、実施中の国際共同治験に参加、部分奏効 (PR) の効果が得られた
整理番号 3 年齢 36 歳 性別 男	肺癌	(自) 2016 年 12 月 26 日 (至) 2017 年 01 月 11 日	著効	2016 年 5 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、7 月に気管支鏡下肺生検施行、腫瘍組織不足であった。9 月に肝生検施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 CCDC6-RET 融合遺伝子を検出、lenvatinib の適応外使用を実施、腫瘍の縮小が得られた
整理番号 4 年齢 48 歳 性別 男	原発不明癌	入院なし (外来治療)	著効	2016 年 10 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、10 月に肝生検施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 EML4-ALK 融合遺伝子を検出、alectinib 適応外使用を実施、腫瘍の著明な縮小が得られた。

他 104 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	骨肉腫	(自) 年 月 日	不変	保存検体にて DNA 抽出を行い NCC オンコパネル解析を行ったが DNA 品質不良のため解析不能となった。
年齢 33 歳 性別 男		(至) 年 月 日		
整理番号 2	腓神経内 分泌腫瘍	(自) 年 月 日	不変	保存検体にて DNA 抽出を行ったが、DNA 量不足のため解析不能となった。
年齢 66 歳 性別 女		(至) 年 月 日		

他 142 例 (病名ごとに記載すること)

※上記 142 例のうち、43 例が解析不能例、99 例が actionable 遺伝子異常を有さなかった例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定登録数

がん種を問わない場合、過去の報告および国立がん研究センター中央病院の解析結果から、actionable 遺伝子異常を有する割合は 50%程度であると見込まれる。本研究では、適格規準を満たす集団における actionable 遺伝子異常を有する割合を一定の精度で得られるよう、以下の条件に基づき必要被験者数を検討した。

表. actionable 遺伝子異常を有する割合の 95%信頼区間幅と必要となる被験者数

	95%信頼区間幅			
	10% (±5%)	15% (±7.5%)	20% (±10%)	30% (±15%)
actionable 遺伝子異常を有する割合				
5%	73	33	19	9
10%	139	62	35	16
20%	246	110	62	28
30%	323	144	81	36
40%	369	164	93	41
50%	385	171	97	43

Actionable 遺伝子異常を有する割合の 95%信頼区間幅を 15% (±7.5%) とするために必要となる被験者数は 171 例である。解析成功割合を 85%程度とすると、解析不能例を考慮した場合 202 例程度となるため、予定登録数を 205 例とする。

一方、対象を肉腫に限定した場合、過去の報告および国立がん研究センター中央病院の解析結果から、その他のがん種よりも actionable 遺伝子異常を有する頻度が低いことが知られている。この場合、真の遺伝子異常割合を 5%と仮定し、少なくとも 1 例で遺伝子異常が観察される確率を 95%にするための必要なサンプルサイズを、正規近似に基づく Wald 信頼区間で計算すると 59 例となる。がん種を問わな

い場合と同様に解析成功割合を 85%とすると、解析不能例を考慮した必要被験者数は 70 例である。国立がん研究センター中央病院内 SCI ラボにおける解析可能検体数は 25 件/月であるが、そのうち、これまでの肉腫の月間最小登録数は 5 例であった。すなわち本研究全体で 350 例ほどの登録がなされれば、副次的に検討を行いたいと考えている肉腫に関してある程度の検討が可能な患者数である 70 例の登録が期待される。

以上より、本研究の予定登録数を最低 205 例とし、登録ペースが見込み通りであった場合には、最大 350 例までの登録を行う。

予定登録数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）

登録期間

登録期間：12 か月

追跡期間：6 か月

研究期間：18 か月

【別添6】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者登録方法

担当医は、本研究参加について患者に説明を行い、文書で同意を得る（図1、①説明と同意）。担当医から同意を得たことの連絡を受けた施設の個人情報管理者は本研究登録用の施設患者 ID (A) を発行し、この施設患者 ID により WEB 登録システムで患者登録を行う（②登録）。患者登録により WEB 登録システム上で患者の試験登録番号 (B) が付与される。検体の提出、EDC 入力には施設患者 ID (A) および試験登録番号 (B) を用いて行う。患者カルテ番号、施設患者 ID (A)、試験登録番号 (B) の対応表は個人情報管理者が各施設の規定に従って厳重に管理する。

検体および解析の流れ

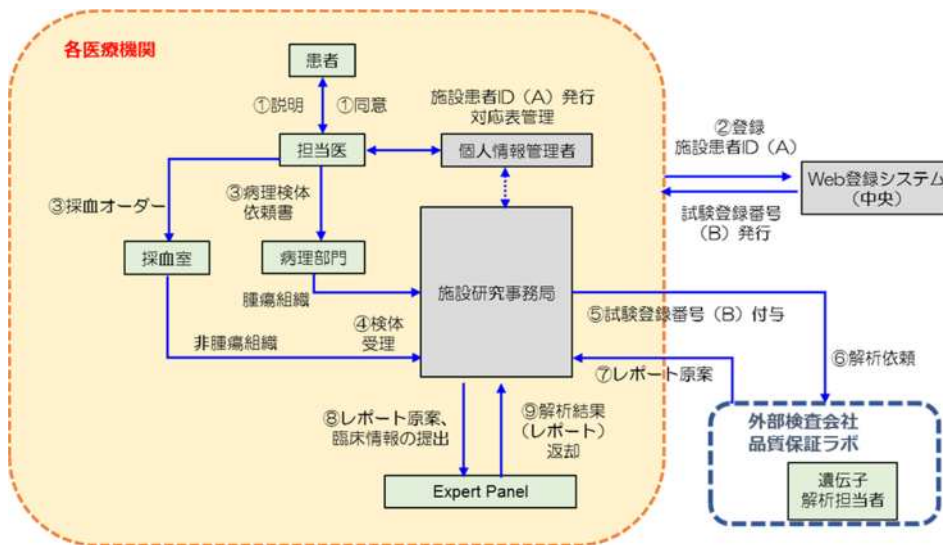
担当医または施設研究事務局は各施設の病理部に病理検体依頼書を提出し、必要な腫瘍組織検体を準備する（③）。非腫瘍検体については、担当医が採血オーダーを行い、専用採血管を用いて末梢血 2 mL を採取する（③）。各施設の施設研究事務局は病理医および採血室から腫瘍・非腫瘍両検体を受け取り（検体受理）、⑤登録時に発行された試験登録番号 (B) を付与し、株式会社理研ジェネシスの研究所に検体を発送する（⑥解析依頼）。株式会社理研ジェネシスの遺伝子解析担当者は、各施設から送付されてきた検体（腫瘍組織、非腫瘍組織）を用いて遺伝子検査を実施し、解析結果（レポート原案）を作成する。株式会社理研ジェネシスの遺伝子解析担当者は、「⑦解析結果（レポート原案）」を依頼された施設の施設研究事務局に返却する。解析結果を受け取った施設研究事務局は「解析結果（レポート原案）」および「臨床情報」を各施設の Expert Panel へ提出する（⑧）。

Expert Panel は、「解析結果（レポート原案）」および「臨床情報」を受け取り、解析結果の意義づけを行った後、「⑨解析結果（レポート）」を施設研究事務局へ報告する。施設研究事務局は、「⑨解析結果（レポート）」を担当医へ報告する。自施設で Expert Panel を行う施設においては、「⑨解析結果（レポート）」の担当医への報告は Expert Panel から直接報告することも可能である。

なお、自施設で Expert Panel を行う施設においては自施設の患者診療録番号を用いて臨床情報をやりとりしてもよいが、他施設の Expert Panel に参加する医療機関からは、施設患者 ID (A) および試験登録番号 (B) に基づいて臨床情報の施設間の受け渡しを行う。

なお、データの保証のため、株式会社理研ジェネシスは一定期間（数年程度）のデータの保管を行う。保管期間及びおよび保管期間終了後の処理については業務委託契約書の中に記載する。

<図 1：検体および解析の流れ>



検体の種類

腫瘍組織検体

- ① 診療後残余試料
- ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料

非腫瘍組織検体

- ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料 (2 mL)

試料の選択および取扱い

上記のうち、どの試料を用いるかは、個々の患者の病態や治療・検査歴から、各担当医が判断する。治療経過中に腫瘍特性の変化が見られないなど、既存試料の解析が有効と判断される際には、患者への侵襲性を考慮して、①を優先的に用いる。既採取試料のうち、上記①については、他院から紹介受診時などに持参・提供された試料も利用可能とする。本研究のために新たな検体（上記②）の採取を行う際には、日常診療の手法の範囲内で行う。また、遺伝子解析前に腫瘍細胞含有割合を確認し、原則、腫瘍細胞含有割合が20%以上の腫瘍組織を使用する。

腫瘍組織検体については、日本病理学会による「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規定」に従って取り扱う。

検体の遺伝子解析

遺伝子解析の実施場所

シスメックス株式会社の子会社である株式会社理研ジェネシスのラボで行う。国立がん研究センターとシスメックス株式会社は、2013年9月にがんの診断薬開発に向けた包括提携契約を締結し、新たながん診断法の開発に向けた共同研究を推進している。また、株式会社理研ジェネシスのラボは、米国 CLIA 認証を得ている。また、本先進医療における解析については、国立がん研究センターおよび各医療機関と理研ジェネシスとで新たに委受託契約を締結して実施する。

遺伝子解析の手順

腫瘍組織、非腫瘍組織試料から DNA を抽出し、次世代シーケンスの手法を用いた NCC オンコパネル検査により、治療効果に関わると考えられる遺伝子群の体細胞遺伝子変異（塩基置換・増幅・転座など）を解析する（体細胞遺伝子プロファイリング）。体細胞遺伝子プロファイリングにおいては非腫瘍組織を対照として用いる。現時点における解析候補遺伝子は表 1 に示した通りである。

遺伝子解析結果の報告

遺伝子解析データからレポート作成の手順

外部検査会社（株式会社理研ジェネシス）からは以下の形で、各施設へ解析結果が返却される。

- ・ レポート原案（PDF および Excel）
- ・ シーケンシングレポート（PDF、CSV、XML）
- ・ VCF file、BAM file など生データ

各施設の施設研究事務局は、レポート原案に当該患者の臨床情報を合わせて Expert Panel に提出する。

また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局には、他の参加医療機関からの上記データが返却される。このデータは、actionable な遺伝子異常の集計や施設間の判断の異同の検討に用いる。

Expert Panel での検討

Expert Panel では、個々の患者の遺伝子プロファイリングの結果に関して意義づけを行う。具体的には、レポート原案の遺伝子異常情報を確認し、臨床的意義を有する遺伝子異常の同定を行う。また、それぞれの遺伝子異常について、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドランス」の別表 1, 2 のエビデンスレベル分類表を参考にエビデンスレベルを評価する。さらに、その結果に基づき投与が推奨される治療薬の情報を付与する。また、結果に患者本人または血縁者の生命に重大な影響を与える可能性がある生殖細胞系列変異が含まれる場合には、その対応についても検討する。

担当医への報告

Expert Panel は、意義づけが行われた解析結果（レポート）を、施設研究事務局に報告する。施設研究事務局は、各患者の担当医にレポートを送付する。自施設で Expert Panel を行う施設においては、「⑨解析結果（レポート）」の担当医へは Expert Panel から直接報告することも可能である。

患者への報告

担当医は、レポートに基づき当該患者に推奨される治療薬を検討し、解析結果とともに患者に説明する。本研究における Expert Panel による意義づけを行った解析結果が、個々の患者の将来的な治療選択に寄与しうるか否かについては未だ研究段階にある。そのため、解析結果については、①解析時点で一定の意義が示されているが探索的な解析結果であること、②研究開発の進展によりさまざまな臨床的解釈がなされる可能性があること、③解析結果と治療効果が結びつかない場合があること、などについて十分に説明を行う。また、同意書に患者の希望があり、返却すべき生殖細胞系列の遺伝子異常が含まれる場合には、その結果について説明し、遺伝カウンセリングの受診希望を確認する。

【別添7】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査 進行・再発固形がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (内科、小児科または病理科) ・不要
資格	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	要 (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要〕
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (内科・小児科のいずれかおよび、病理科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 不要 具体的内容： ・治験、臨床研究を含むがん薬物療法の実務経験を5年以上有する常勤医師1名以上 ・病理診断の実務経験を5年以上有する常勤医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> (臨床検査技師) ・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (100床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> (内科系または外科系医師1名以上) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	・遺伝カウンセリング等を行う部門を設置し、遺伝医学の専門的知識を有する常勤医師1名以上および遺伝カウンセリング技術を有する者1名以上を有する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院である。 ・厚生労働大臣が指定するがんゲノム中核拠点病院またはがんゲノム連携病院の指定要件を満たし、指定を受けているまたは申請中である。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者[術者]としての経験症例を求める場合には、「実施者[術者]として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。