

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ると考えます。）</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>

平成 30 年 8 月 9 日

「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low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 B 実施計画等評価表 (番号 B086)

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：

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
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>がん遺伝子パネル検査 Oncomine™ Target Test は、主に肺がんや大腸がんなどの固形がんで変異が認められることの多い遺伝子などから、臨床的有用性が高いと考えられる46 遺伝子を選択し、これらの遺伝子の変異（一塩基置換、挿入、欠失、コピー数変化、融合遺伝子など）の有無を一括して検出するマルチプレックス遺伝子解析システムである。</p> <p>本研究は、16 歳以上で全身状態良好（ECOG performance status：0-1）の治癒切除不能の進行・再発の難治性固形癌を有し、（1）標準治療 SD（Stable Disease）または PD（Progressive Disease）、若しくは（2）標準治療と比較する分子標的薬剤等の治験が国内において実施中で本がん遺伝子パネル検査の結果次第で組み入れ基準に該当する可能性があり当該治験への参加を希望している患者で、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）を次世代シーケンサー（Ion PGMTM Dx Sequencer）を用いて行うことにより、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：全適格検査例を対象としたアクシオナブル遺伝子異常を有する患者の割合 ・ 副次評価項目：1. 全登録例、全適格例毎のアクシオ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・治療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

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予定試験期間：18ヶ月（登録期間：12ヶ月、追跡期間：6ヶ月） ・ 予定症例数：200例
--	---

【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： 実施体制について事前の照会事項において疑問が解決したため、適と判断した。	
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： ○説明文書等については、事前指摘に即して所要の修正がなされ、概ね問題点が解消したので、適と評価した。 ○補償は無いが、本検査によって健康被害が生じる可能性は極めて軽微なため、適と判断した。 ○患者相談の対応は整備されている。	
（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

1 1. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 2. 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
1 3. 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
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 5. 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
1 6. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄： 試験実施計画書に関する事前の照会事項に対して必要な回答および修正がなされたと判断し、上記の通り評価しました。	
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。）	

【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	200 例	予定試験期間	1 年 6 ヶ月 (登録期間：1 年)	
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。）				
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。） 患者選択基準に国内治験の実施状況といった操作的な基準が含まれ、複数科の多数の医師が参加する試験として均一性が保たれるかという疑問があるが、キュレーター-医師をおくなどの実施体制整備が行われることが確認されたため、実施可能と判断した。試験開始後もこれらの実施体制が機能を発揮するようにしていただきたい。				

() 第73回先進医療技術審査部会における協議の結果、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された。

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： 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

2018年7月2日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・谷内田真一

1. PMDA との対面助言記録（相談者作成・非公式）には、PMDA の見解として、既存データを用いて申請可能と記載されていて、本先進医療 B で収集されるデータの薬事承認申請における必要性に関する記載がありません。ロードマップには参考資料と記載がありますが、本先進医療 B の薬事承認申請における必要性について、より具体的にご説明ください。

【回答】

先般提出いたしました PMDA との相談記録は、対面助言準備面談時のものではなく、医療機器・体外診断用医薬品全般相談の際の記録になります。対面助言準備面談においては、PMDA より「既存の海外データをもって申請可能」という見解をいただきました。しかしながら、あくまでも相談時点での PMDA の見解であり、それをもって薬事承認が保証されるものではないと認識しております。

我々は、本先進医療 B において日本での臨床使用経験データ（日本人の患者さんを対象として本検査を施行した際にアクショナブル遺伝子が検出される頻度、対象の患者さんが日本において参加できる治験が存在する割合等）を蓄積し、より強い根拠をもって薬事承認審査に臨みたいと考えております。

なお、仮に既存データのみをもって薬事承認をいただけたとしても、実際の申請、承認には一定の期間がかかると想定されます。薬事承認に先行して本先進医療 B を実施に移すことができれば、日本のがんゲノム医療の質的向上につながるのではないかと考えております。

2. 適格基準の 2) を判断する際に、客観性を保ち施設や担当医の違いによらず一定のレベルを保つためにどのような工夫が行われるのかをご説明ください。

【回答】

まず、本研究で用いる知的データベースの基軸となるものは、搭載遺伝子に対応する標的薬、及びそれらを用いた臨床試験（治験を含む）を抽出するライ

フテクノロジーズジャパン株式会社製の解析プログラムになります。ただし、臨床試験に関する情報は日々アップデートされるものであり、また日本国内で実施されているものなのか、あるいは海外でのみ実施されているものなのかといった観点からも整理する必要があります。このような状況に鑑み、大阪大学医学部附属病院がんゲノム医療センターでは、各種治験を含む臨床試験に関する情報収集業務を担当する医師（いわゆるキュレーター）を配置し、本研究の目的に合致した情報を提供する体制を構築します。

キュレーター医師の任務の一つは、がん遺伝子パネル検査施行後に、検出された遺伝子異常に対応する治療選択肢を提示することですが、もう一つ重要な任務として課されるのが、ご指摘にありますような「適格基準を判断する上で必要な、客観的かつ一般臨床医にとって分かりやすい情報の提供、指針の提示」になります。具体的には、日本において実施されている治験、臨床試験のデータを渉猟可能な範囲で収集し、主要な癌種ごとに、本がん遺伝子パネル検査に搭載されている遺伝子異常が検出された際に参加できる臨床試験のリストと適格基準(何次治療から参加可能なのか、という情報を含む)をリストアップする作業となります。

担当医に対しては「A 癌では B 次治療の段階で、本がん遺伝子パネル検査の結果をふまえた臨床試験に参加し得る」といった内容が伝わるように AB 対応表を作成し、配布する予定です。本表は毎週、更新され、担当医の問い合わせに対応するべく、大阪大学医学部附属病院がんゲノム医療センターのホームページにおいて情報提供を行っていく方針です。

3. 先進医療実施届出書の 29 ページ「5 その他の内訳」にタカラバイオ株式会社への外部委託費用が計上されていますが、試験実施計画書には外部委託は無しとされています。この表記の齟齬についてご説明ください。

【回答】

ご指摘に従い、試験実施計画書の 18 ページの「14. 営利を目的としている企業や団体に研究の一部を委託する場合」を以下のように修正いたしました。

- ①委託の必要性：□なし・■あり
- ②委託先の機関名：タカラバイオ株式会社
- ③委託業務の内容：がん遺伝子パネル検査
- ④委託業務が行われる場所（国名）：大阪大学医学部附属病院 オンコロジーセンター クリニカルシーケンス・ラボラトリーズ（日本）
- ⑤委託元に行われる匿名化法：符号を用いた二重匿名化
- ⑥委託先における責任者 氏名・所属・職名：畠田雅光・CDM センター 第 4 部・部長

⑦ 予定する委託契約の内容（契約書の明示されている項目にチェック）

- 委託を受けた者の匿名化された情報の取扱いに関する事項
- 委託の範囲を超えた利用の禁止
- 委託を受けた者以外への試料・情報の提供の禁止
- 業務上知り得た情報の守秘義務
- 契約終了後の試料・情報の廃棄・返却等に関する事項

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 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

2018年7月2日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・谷内田真一

※実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療技術実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. p.7「主要評価項目」、「副次評価項目」

a. 実施計画書に設定根拠を記載してください。

b. 全生存期間も評価するとすれば、本研究に参加した患者さんの追跡もある一定期間（実施計画書内には未規定だと思われます）行うことになると思います。本研究の目的にも鑑みますと、その追跡過程において、本技術の結果に基づいて「実際に」どのような治療選択が実施されたかの評価も重要であると考えられます。したがって、評価項目には、選択基準の「2」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 SD または PD、若しくは標準治療と比較する分子標的薬剤等の治験が国内において実施中で本がん遺伝子パネル検査の結果次第で組み入れ基準に該当する可能性があり当該治験への参加を希望している症例）」や actionable な遺伝子異常の定義「治療薬・治験薬の存在する遺伝子」、「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イン（version 1.0 版）に記載されている遺伝子」を意識して、本技術の結果に対応する治療薬が実際に投与された割合、患者さんが希望している実施中の治験に参加してしるべき治療薬が実際に投与された割合等も設定するとよいのではないかと思います（本技術が治療選択に資するか否かに関係するこれらの割合は必ずしも 100% となるとは限らず、全生存期間にも影響を及ぼし得るのではないのでしょうか）。上述の評価項目を設定するのであれば、eCRF には（もちろん化学療法等の治療情報を収集する項目は設定されていますが）、本技術の結果に対応する治療薬や治験薬が投与されたか否かの項目は設定されていないと思いますので、eCRF のデータ収集項目に付与してください。

【回答】

a. ご指摘くださり、誠に有り難うございます。試験実施計画書の「4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担（4C-1 主要評価項目）、（4C-2 副次評価項目）」および新旧対照表に「主要評価項目の設定根拠」と「副次評価項目の設定根拠」を追記いたしました。

b. ご指摘の通りだと考えます。副次評価項目として「治療薬・治験薬が投与された割合（全適格検査例を分母とする）」を追加いたしました。その項目を eCRF のデータ収集項目に追加いたします。

2. p.7 「『3. 試料・情報について』『1. 提供者/対象者の選択基準・方針・考え方』」

a. 各選択基準の設定根拠も実施計画書に記載してください。とくに、選択基準の 2) については、以下の点に対する申請者の見解も含めてください。

b. 「標準治療と比較する分子標的薬剤等の治験が国内において実施中」と規定されています。症例登録のタイミング時に、実施中の治験で治療の機会を得られる可能性があると思われる患者さんを組み入れる、逆にいえば、その可能性がないと思われる患者さんを組み入れないという意味で患者さんにとって望ましい基準であるように見えます。一方で、試験全体で見ますと、症例登録のタイミングによっては、進行中の治験が中止されたり、新たな治験が開始されたりと対象集団が時々刻々と変容し得るのではないのでしょうか。また、この新たな治験の情報は、各施設の研究実施担当者や担当医にも同じタイミングでかつ共通に行き渡るのででしょうか。

c. actionable な遺伝子異常の定義に示されているとおり、「治療薬・治験薬の存在する遺伝子」、「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イン（version 1.0 版）に記載されている遺伝子」に対応する選択基準となっておりますが、本技術の有益性を広く探索することを考えますと、また試験進行中に新たな治験が走る可能性もありそこへの参加もあり得ることを考えますと、治療薬・治験薬の存在しない患者さんも対象とし得るのではないかと思います。本研究でこれらの患者さんを除外した理由も示してください。

【回答】

a. ご指摘いただき、恐れ入ります。「適格基準」の設定根拠について、実施計画書の「『3. 試料・情報について : 1. 提供者/対象者の選択基準・方針・考え方』」および新旧対照表に追記いたしました。

b. ご指摘の「試験全体で見ますと、症例登録のタイミングによっては、進行中の治験が中止されたり、新たな治験が開始されたりと対象集団が時々刻々と変容し得るのではないのでしょうか」は、個々の患者さんの適格基準を判断する上で、極めて重要な点と考えており、以下のような対応を考えています。

まず、本研究で適用となる治療薬等を検索する基軸の知的データベースは、本がん遺伝子パネル検査の搭載遺伝子に対応する標的薬、及びそれらを用いた臨

床試験（治験を含む）の抽出が可能である、ライフテクノロジーズジャパン社の解析プログラムを用います。ただし、臨床試験に関する情報は日々アップデートされるものであり、解析時に日本国内で実施されている試験であるのか、あるいは海外でのみ実施されている試験であるのかといった観点からも整理する必要があります。このような状況に鑑み、大阪大学医学部附属病院 がんゲノム医療センターでは、各種治験を含む臨床試験に関する情報収集業務を担当する医師（いわゆるキュレーター）を配置し、本研究の目的に合致した情報を提供する体制を構築します。

キュレーター医師の任務の一つは、がん遺伝子パネル検査施行後に、検出された遺伝子異常に対応する治療選択肢を提示することですが、もう一つ重要な任務として課されるのが、適格基準を判断する上で必要な、客観的かつ一般臨床医にとって分かりやすい情報の提供、指針の提示になります。具体的には、日本において実施されている治験、臨床試験のデータを渉猟可能な範囲で収集し、主要な癌種ごとに、本がん遺伝子パネル検査に搭載されている遺伝子異常が検出された際に参加できる臨床試験のリストと適格基準（何次治療から参加可能なのか、という情報を含む）をリストアップする作業となります。

担当医に対しては「A 癌では B 次治療の段階で、本がん遺伝子パネル検査の結果をふまえた臨床試験に参加し得る」といった内容が伝わるように AB 対応表を作成し、配布する予定です。本表は毎週、更新され、担当医の問い合わせに対応するべく、大阪大学医学部附属病院 がんゲノム医療センターのホームページにおいて情報提供を行っていく方針です。

c. 治験などの臨床試験の情報を上記のキュレーター医師が、随時アップデートすることにより、出来るだけ、治験などの臨床試験に参加可能な患者さんが検査対象となるように努める所存です。患者さんが登録希望時には、本がん遺伝子パネル検査の結果をふまえた臨床試験がなく除外され、研究の途中で新たな治験等が走り、登録可能となる可能性も想定されます。患者さんが本がん遺伝子パネル検査を受検希望である旨を担当医は電子カルテの目立つ場所に記載し、担当医は随時アップデートされる AB 対応表を参照しながら、患者さんに最新の情報を伝え、登録の機会を逸することがないようにいたします。

3. 実施計画書 p.7 「2. 対象と人数」

a. 症例数の設定根拠について、症例集積可能性の視点及び統計的視点から実施計画書に記載してください。先進医療実施届出書 p.17、p.18 の記載内容の一部がこれに該当すると思います。ただし、検出力に基づく例数設計に用いた NCI-MATCH の成績は、申請者の記載をそのまま受け止める限りあくまで「少なくとも一つの遺伝子変異が検出される割合」であって、「actionable な遺伝

子変異の割合（主要評価項目）」と対応しておらず、比較対照の成績としては適切でないと考えます。適切な比較対照の成績を設定してください。これが困難であり、本研究が本技術の探索的な性能評価を行う位置づけであれば、そのように位置づけた理由を述べた上で精度に基づく例数設計の結果（先進医療）のみを記載することもあってよいと思われます。これらの論点について統計解析責任者（4cを参照）とともに検討してください。

b. 症例登録期間、各患者さんの追跡期間、研究期間を実施計画書に記載してください。先進医療実施届出書 p.18 の記載内容の一部がこれに該当すると思います。ただし、この記載内容では各患者さんの追跡期間、ひいては研究期間には言及できていないと思いますので、この点に留意して記載してください。

【回答】

a. 症例数の設定根拠について、統計的視点と症例集積可能性の視点から、試験実施計画書「2. 対象と人数」および新旧対照表に記載いたしました。NCI-MATCHの成績に関し、説明不足で誠に申し訳ございません。NCI-MATCHの成績は「少なくとも一つの『actionable』遺伝子変異の割合」です。なお、NCI-MATCHの成績につきましては、本研究における比較対照として提示しているものではなく、あくまで本技術における主要評価項目である actionable 遺伝子変異の割合に対する閾値の設定根拠として「少なくとも一つの『actionable』遺伝子変異の割合」を利用しているに過ぎません。本研究では、主要評価項目の95%信頼区間を検討するにあたり、推定精度ベースに検定ベースの検出力を加味した症例数設定を行うために閾値を導入しておりますが、あくまで本研究は本技術の性能を探索的に評価する位置づけの研究です。

b. ご指摘いただき、誠に有り難うございます。試験実施計画書「4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担（4F 研究実施予定期間）」および新旧対照表に症例登録期間、各患者さんの追跡期間、研究期間を追記いたしました。

4. 実施計画書 p.14 「4C. 評価項目」

a. 各評価項目の定義を与えてください（例えば、全登録例、全適格例、全適格検査例、割合の分母、全生存期間における中途打ち切りの定義、追跡の仕方等の詳細等）。先進医療実施届出書 p.16 の記載内容の一部がこれに該当すると思います。ただし、この記載内容では全生存期間の定義そのものは与えられていないと思いますので、この点に留意して記載してください。

b. 本節とは別建てで「統計的事項」の節を設定し、統計解析の方法、その実施時点等の詳細を記載してください（これらの記載とは別に探索的な解析を

行う場合、統計解析計画書を作成する旨も記載してください)。先進医療実施届出書 p.16 の記載内容の一部がこれに該当すると思います。ただし、この記載内容では統計解析計画書の作成の旨、統計解析の実施時点には言及できていないと思いますので、この点を補う形で記載してください。

c. 統計解析の結果は、保険収載の可否の判断に関係する重要なものでありますので、第三者的に当該解析を行う生物統計の専門家を統計解析責任者として任命、又は少なくとも実施計画書(又はその別紙)の実施体制欄に記載し、デザイン、統計解析の項目はもちろんのこととして実施計画書はその方に確認も受けてください。

【回答】

a. ご指摘にしたがい、試験実施計画書「4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担(4C-2 副次評価項目)」および新旧対照表に各評価項目の定義を記載しました。

b. 研究実施計画書に「4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担(4G 統計的事項)」に統計的事項に関する節を追記しました。統計解析の方法、その実施時点やこれらの記載とは別に探索的な解析を行う場合、統計解析計画書を作成する旨も記載いたしました。

c. 本研究においてこれまで第三者的に統計学的デザインを担当しており、当該解析を行う生物統計の専門家である飛田英祐 准教授(大阪大学医学系研究科医療データ科学寄附講座/大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部データセンター)を統計解析責任者として研究実施計画書「16. その他、参考となる事項:【実施体制】」に明記いたしました。飛田英祐 准教授が、研究実施計画書の統計的事項の記載を確認いたしました。

5. 申請者の大学の研究計画書の様式の問題ともいえるかもしれませんが、例えば、モニタリングや監査の実施方法(別添の手順書を参照する旨を含む)、実施計画書の改訂、同意の取得や撤回時の具体的な手順(因みに、データのとり扱いに関するしか記載されていない)等、先進医療通知「第3-8 先進医療の実績報告等—(3) 安全性報告」、及び先進医療届出書に記載があつて実施計画書に記載のないもの等に関する記載がないようです。今一度、実施計画の構成要素として記載に欠けていないかを実施計画書全般にわたり確認し対応してください。

【回答】

ご指摘にしたい、①モニタリング、②監査、③実施計画書の改訂、④同意の取得の手順、⑤同意撤回時の手順、⑥先進医療通知「第 3-8 先進医療の実績報告等」(3) 安全性報告について、試験実施計画書「4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担 (4A-1.1.1 同意取得)」、「5. 試料・情報提供者の安全性に関する問題点、予想される危険や不利益、とその対策」、「6. インフォームド・コンセント」、「16. その他、参考となる事項」および新旧対照表にそれぞれ追記いたしました。また、先進医療実施届出書の記載と研究実施計画書の記載を照らし合わせ、記載漏れがないかについて確認いたしました。⑦「問い合わせ受付」の記載を追記しました。詳細は新旧対照表に記載させて頂いております。

6. 実施体制

データマネジメント責任者（おそらく大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部データセンターのデータマネジメントの専門家となると思われます）、統計解析責任者（おそらく大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部データセンター、研究代表者が所属する大学又は学外の生物統計の専門家となると思われます）、モニタリング責任者（おそらく別添の中央モニタリングに関する標準業務手順書で規定している要件を満たす方となるかと思われます）、監査責任者（監査担当者指名書に記載されているお二人のいずれか一方か、それらの方を統括される大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部監査室の長となると思われます）、研究事務局の責任者、Expert Panel 等の本試験を支援する組織の構成員の氏名、所属、職名等を実施計画書内に示してください（実施体制の構成員が、実施計画書の別紙として管理されているのであればそれを別添して提出してください）。現状の記載では各実務の責任を誰が負うのかが不明瞭です。

【回答】

ご指摘の通り、研究実施計画書には各実務の担当者や責任者が明示されておりません。試験実施計画書「16. その他、参考となる事項」に追記いたしました。Expert Panel の構成員に関しては、大阪大学 研究倫理審査委員会に別紙として提出しておりますので、それを別添いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 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

2018年7月2日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・谷内田真一

1. 試験実施計画書15. ①資金源の民間資金使用の項目中その他欄(18頁)に、使用許諾契約と記載されていますが、この記述では資金の内容が示されていないので、使用許諾契約に基づき提供される資金の内容を追記して下さい。また、その内容を説明文書にも反映させて下さい。

【回答】

ご指摘くださり、有り難うございました。使用許諾契約に基づき提供される資金の内容について、研究実施計画書の「15. 研究資金の調達方法、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織等の関わり」、説明同意文書「15 研究資金と利益相反」および新旧対照表に記載いたしました。

2. 説明文書の1頁の記載では、Oncomine Target Test が医療機器なのか、研究用試薬なのか理解できません。専門知識の無い患者さんにも理解できるように書き直して下さい。また、試験名を概要図のタイトルにあるように「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」とした方が分かりやすいのではないかと思います。

【回答】

ご指摘にしたがい、Oncomine Target Test について説明同意文書の1頁と新旧対照表に記載いたしました。また、ご指摘のように「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」とした方が分かりやすいと考え、試験名を変更いたしました。

3. 説明文書6項(7頁)に「下記連絡先」の具体的記載がありません。付記するか、16項の問い合わせ先と同じであれば同項を引用するなど、連絡先を明記して下さい。

【回答】

ご指摘いただき、有り難うございます。説明同意文書「6 もっと知りたいときは」に連絡先を追記いたしました。

4. 説明文書 1 2 項の 12-2 (12 頁) にも、同項 12-4 末尾 2 行 (13 頁) と同様に、任意であること及び同意する場合は同意書に記載することを追記して下さい。

【回答】

ご指摘いただき、有り難うございました。「・ 試料・情報の二次利用」に関し、以下の文章を追記いたしました。

この試料・情報の二次利用は任意です。この点に同意いただける場合には、同意書の該当欄にご記入下さい。

5. 説明文書 1 3 項の 2 行目から 5 行目 (13 頁) に掛けて、「先進医療技術であるがん遺伝子パネル検査には、約 50 万円の費用がかかります (が、一部を研究費で補填するため患者さんの実際の費用は、約 25 万円になります) ので全ての経過で約 26 万円の費用が掛かります。」と記載されていますが、これは「先進医療技術であるがん遺伝子パネル検査には約 50 万円の費用が掛かりますが、一部を研究費で補填するため、患者さんの実際の負担額は約 25 万円になりますので、全ての経過で約 26 万円の費用がかかります。」とすべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘の通りだと思います。説明同意文書「1 3 費用負担に関する事項」と新旧対照表に修正したものを記載いたしました。また、金額をより正確に記載しています。

6. 補償の有無に関する記載がありません。補充して下さい。

【回答】

ご指摘くださり、誠に有り難うございます。補償について、説明同意文書「7 ご協力にあたっての利益および不利益 (7-2 予想される不利益)」と新旧対照表に記載いたしました。

7. 説明文書16項(15頁)の問い合わせ先に、一般の院内相談窓口の情報も記載して下さい。

【回答】

ご指摘いただき、有り難うございます。「問い合わせ先：一般の院内相談窓口」の情報を追記いたしました。

8. 同意撤回書に、未使用の検体及びデータの廃棄を求めることも追記して下さい。また、研究協力の撤回のみでなく、情報提供、試料・情報の二次利用、公的データベースへの登録の3点についての意見を変更する場合の書面様式を作成して下さい。

【回答】

ご指摘いただき、有り難うございます。同意撤回書に「未使用の検体及びデータの廃棄を要望します。」を追記しました。

また、「研究への協力内容の変更書」を「研究への同意撤回書」の次ページに新たに作成いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 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

2018年7月3日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・谷内田真一

先進医療審査の事前照会事項2の3への回答に関して、以下の点について対応してください。

1. 「本研究は本技術の性能を探索的に評価する」という位置づけについてご回答から確認できました。この位置づけは、実施計画書及び先進医療届出書内に明記してください。

2. 上記の位置づけを踏まえますと、精度に基づく例数設計のみでもよいかと感じましたが、実施計画書内の記載では、NCI-MATCH の成績を閾値として用いた検出力に基づく例数設計から開始し、そこで得られた標本サイズの精度を（精度ベースに基づく例数設計の視点からも）根拠づける筋立てをとっておられると思います。この閾値は、算出される例数を変化させるものでありますし、さらには結果の解釈時及び本技術の有用性の審査時に参照されることとなりますので、この閾値の適切性を事前に明示しておく必要があると思います。対象集団、actionable 遺伝子変異の定義、その他この閾値の適切性に影響を及ぼす因子について、NCI-MATCH と本研究と間での相違点及び類似点を整理しながら、この閾値の適切性を説明してください。実施計画書及び先進医療届出書内にも明記してください。

【回答】

1. ご指摘いただき、有り難うございました。研究実施計画書の1. 概要「3. 研究の内容・方法」と先進医療実施計画書の様式第5号（概要）に明記いたしました。

2. 貴重なご意見をいただき、有り難うございました。

まず、ご指摘にしたがい、精度に伴う例数設計を行う方針といたしました。これまでの文献および先行研究等から、Oncomine™ Target Test により検出可能なアクションナブル遺伝子異常を有する患者の割合は少なくとも 30%以上であることが期待され、その割合を一定の精度で評価できるように必要症例数を設定しました。

なお申請者らは、あくまでも参考として閾値を設定した上での検出力に基づ

く例数の算出も行いましたので、その概要については文尾に記載してあります。
修正点は研究実施計画書の「2. 対象と人数」と先進医療実施計画書の様式第3号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」と新旧対照表に記載いたしました。

以上

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

技術名：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

2018 年 7 月 26 日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・谷内田真一

1. 被験者の適格基準を（１）標準治療 S D（Stable Disease）または P D（Progressive Disease）、若しくは（２）標準治療と比較する分子標的薬剤等の治験が国内において実施中で本がん遺伝子パネル検査の結果次第で組み入れ基準に該当する可能性があり当該治験への参加を希望している患者で、説明・同意文書で同意を得た者を対象としています。

ですが「2017 年度におけるがん遺伝子パネル検査のプロトコールの必須項目および基本的な要件（改訂版）」は、全ての標準的治療の後に再発・進行した PS1 の固形がんを対象として優先するとしています。また、本研究に関連する国内で実施される全ての治験情報を網羅することは、実施体制を整備したとしても極めて困難と考えられます。

これらの理由から、技術部会では組み入れ基準（２）は削除することが適切と判断されたため、全ての標準治療が終わった組み入れ基準（１）のみで実施するよう修正してください。

【回答】

ご指摘いただき有り難うございました。組み入れ基準（２）を削除いたしました。また、先進医療実施中の他のがん遺伝子パネル検査の適格基準を参考にして、同等の適格基準に修正いたしました。試験実施計画書の「3.（1. 提供者/対象者の選択基準・方針・考え方）、説明同意文書の「4 ご協力の内容」、先進医療届出書 様式第 3 号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」および様式第 5 号「内容（概要）」、ロードマップの該当箇所を修正し、新旧対照表に記載いたしました。

2. 本研究計画では、研究への参加の同意と「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積することの同意が分かれており、後者に同意しなくても参加できるように理解できます。ですが「2017 年度におけるがん遺伝子パネル検査のプロトコールの必須項目および基本的な要件（改訂版）」では、⑥において（１）参加の同意（「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積するこ

とおよびデータの一次利用までを含む」と記載されており「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積することは参加の同意に含まれている構成になっております。また⑦において、先進医療実施組織外への情報提供について：「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」、「第三期がん対策推進基本計画（平成 30 年 3 月策定）」、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を踏まえ、「がんゲノム情報管理センター」へのスムーズな情報蓄積を念頭に、取得データの提供に関する同意取得などを試験計画に含める、としています。もちろん「がんゲノム情報管理センター」以外のデータベースへの情報提供は任意で、別途同意されるかを確認されて構いませんが、少なくとも上記「基本的要件（改訂版）」に示された要件にそった研究計画となるよう、研究計画ならびに同意文書等、関係する箇所を修正してください。

【回答】

ご指摘いただき、有り難うございました。「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積することおよびデータの一次利用までを、参加の条件といたしました。試験実施計画書の「3.（4. 試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担：4E データの登録）、説明同意文書の「12 試料、情報等の取扱い」、「がん患者さんの臨床検体を用いた、ゲノム解析に関する研究への協力の同意文書」と「研究への協力内容の変更書」の該当箇所を修正し、新旧対照表に記載いたしました。

3. ロードマップでは「先進医療 B 試験の結果を参考資料として PMDA に申請する」となっているものの、提出された規制当局との面談記録では「現時点のデータで薬事承認申請は可能」との見解が記されています。この2つの記載には矛盾があるように思います。申請医療機関の認識とサーモフィッシャー社の認識に隔たりが無いかご確認いただき、本邦での薬事承認申請における当該先進医療 B 試験のデータの扱いについて、統一したご見解をご説明ください。

【回答】

提出しております PMDA との面談記録は、公式な記録が作成される対面助言のものではなく、非公式な事前の面談におけるサーモフィッシャー社の見解をまとめた記録です。今後 PMDA とは必要な相談区分における対面助言等を丁寧に実施していくことで PMDA との認識に齟齬が生じないように相談を進めていくことを予定しています。

なお我々は、本がん遺伝子パネル検査を用いて先進医療 B を行うにあたって、日本人におけるアクシオナブル遺伝子異常の割合を明らかにできる点を重要視しております。本がん遺伝子パネル検査を本邦において実施することで、多種多

様な遺伝子異常に対応した治療法の選択が行われ、個別化医療の推進に向けた取り組みが可能になること、また、実地臨床における症例の蓄積を通じて、保険収載への道筋を立てることを本試験の目的としています。仮に既存データをふまえて薬事承認をいただける可能性があるとしても、申請・承認までには一般的に相応の時間が見込まれるため、本先進医療 B を実施することで、大阪大学及びサーモフィッシャー社としては、いち早くがんゲノム医療の社会実装に向けて動き出したいと考えております。

以上

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

薬事承認申請範囲

ライフテクノロジーズジャパン社 Oncomine™ 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]

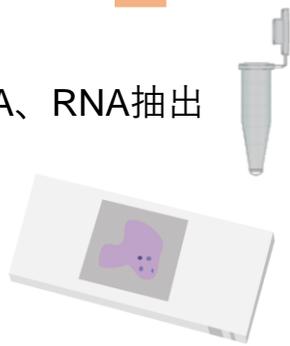
データ解析

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、アクション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ョン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：アクション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) アクション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) 全適格検査例で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ョンナブル遺伝子の割合
- ・ 本邦における参加できる治験の割合

参考資料

薬事承認申請

さらに各種適応に対しては治験又は先進医療を新たに計画する。

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

【別添1】「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」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・ 大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

【別添2】「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」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・再発の難治性固形癌

効能・効果：

進行・再発の難治性固形癌の患者において、次世代シーケンサーを用いたマルチプレックス遺伝子パネル検査でがん関連遺伝子の異常を検出し、治療方針の選択に有益な情報を得る。大阪大学医学部附属病院で本パネルを用いた24症例の検討では、アクションナブル遺伝子を有する患者の割合は10例（約42%）、治療薬選択に役立った割合は15例（約63%）、保険適用内の医薬品が使用できる割合は2例（約8%）であった。

【別添3】「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」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

以下の適格基準をすべて満たす患者を対象とする。

【適格基準】

- 1) 病理学的診断によって固形癌（血液腫瘍や肉腫を除く）と診断されている患者
- 2) 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）
- 3) 16歳以上の患者
- 4) ECOG performance status (PS) が0-1である患者
- 5) 標準薬物治療による初回効果判定が可能である患者
- 6) 遺伝子パネル検査のための試料として、以下に示したがん組織が1つ以上得られる患者
 - ① 診断用に採取された生検検体の余剰試料（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）
 - ② 手術時の摘出がん組織の余剰試料（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）
- 7) 本研究の参加についての同意（Informed consent）が文書により得られている患者

【別添4】「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」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

1) 主要評価項目

アクションナブル遺伝子異常※を有する患者の割合

全適格検査例を対象として、アクションナブル遺伝子異常を有する患者の割合とその95%信頼区間を算出する。副次的に、全登録例、全適格例についても同様に解析する。

※アクションナブル遺伝子変異の定義

適応有無に関わらず、搭載遺伝子46遺伝子のうち、以下の基準を満たす34遺伝子

- 治療薬・治験薬の存在する遺伝子
- 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）に記載されている遺伝子（治療効果3A以上：赤色、診断・予後4以上：緑色）

<i>ABL1</i>	<i>AKT1</i>	<i>ALK</i>	<i>AR</i>	<i>AXL</i>	<i>BRAF</i>	<i>CDK4</i>
<i>CTNNB1</i>	<i>DDR2</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERG</i>
<i>ESR1</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>	<i>ETV5</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>
<i>GNA11</i>	<i>GNAQ</i>	<i>HRAS</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>
<i>JAK3</i>	<i>KIT</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MET</i>	<i>MTOR</i>
<i>NRAS</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PPARG</i>
<i>RAF1</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>SMO</i>			

2) 副次評価項目

- (1) 全登録例、全適格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
- (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

本研究における登録日を起算日とし、死因によらず死亡日までの期間とする（なお、可能な場合には、がん診断日を起算日とした全生存期間についても評価する）。

また、生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとし（電話連絡による生存確認も可能とする）、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持って打ち切りとする。Kaplan-Meier法により全生存率を推定し、95%信頼区間を図示する。

※ 評価対象集団

- 全登録例：上記の登録手順に則って登録された症例のうち、重複登録や誤登録を除いた集団
- 全適格例：研究責任者・研究事務局の検討により「不適格例」を除く集団
- 全適格検査例：全適格例のうち検査が行われ、結果が得られた患者

【別添5】「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」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：研究実施許可日 ~ 平成 33 年 8 月

予定症例数：200 例

既の実績のある症例数：24 例

匿名化 番号	がん種	DNA 解 析	RNA 解析	変異検出 (遺伝子情報)	その他の有益 な遺伝子情報
OUH-11	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-3	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-4	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-8	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-14	肺癌	成功	不成功 (Seq)	EGFR (p.E746_A750delELREA)	
OUH-15	大腸癌	成功	成功	BRAF (p.V600E)	KRAS_WT
OUH-16	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-17	大腸癌	成功	不成功 (Seq)	未検出	KRAS_WT
OUH-21	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-24	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-25	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-28	大腸癌	成功	成功	KRAS (p.G12D)	
OUH-18	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-19	肺癌	成功	成功	EGFR (p.L858R)	
OUH-22	大腸癌	成功	成功	KRAS (p.G12V)	
OUH-23	大腸癌	成功	成功	ERBB2 (GAIN)	KRAS_WT
OUH-26	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-37	大腸癌	成功	成功	ERBB2 (p.S310F)	KRAS_WT
OUH-27	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-29	肺癌	成功	成功	未検出	
OUH-30	大腸癌	成功	成功	未検出	KRAS_WT
OUH-31	肺癌	成功	不成功 (Seq)	ERBB2 (p.L755P)	
OUH-32	肺癌	成功	不成功 (Seq)	NRAS (p.G12V)	
OUH-33	大腸癌	成功	成功	KRAS (p.G12D)	

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

これまでの文献および先行研究等から、がん種を問わず固形癌を対象とした場合、Oncomine™ Target Test システムにより検出可能なアクシヨナブル遺伝子異常を有する患者の割合（アクシヨナブル遺伝子変異陽性率）は少なくとも 30%以上であることが期待される。本研究では主要評価項目である全適格検査例に対するアクシヨナブル遺伝子異常を有する患者の割合を一定の精度で評価できるように必要症例数を設定した。

表. アクシヨナブル遺伝子変異陽性率の 95 %信頼区間幅（推定精度）と症例数との関係

推定精度 95%信頼区間幅	期待するアクシヨナブル遺伝子変異陽性率					
	25%	30%	35%	40%	45%	50%
20% (±10%)	73	81	88	93	96	97
15% (±7.5%)	129	144	156	164	170	171
10% (±5%)	289	323	350	369	381	385

信頼区間の幅である推定精度として「15%以下」で評価するためには、アクシヨナブル遺伝子変異陽性率の期待値 30%以上に対し、少なくとも 144 例以上の症例数が必要となる。

一方で、Oncomine™ Target Test システムと類同の Ion Torrent プラットフォーム（Thermo Fisher Scientific 社）のがん遺伝子パネル検査で解析が行われた NCI-MATCH が試験前に参考にしてきた、既存の TCGA（The Cancer Genome Atlas）の各がん種のアクシヨナブル遺伝子異常の検出割合を参考資料として、Oncomine™ Target Test システムに搭載されている遺伝子を対象にがん種を問わず固形癌を対象とした場合、少なくとも 1 つのアクシヨナブル遺伝子変異（NCI-MATCH の場合とほぼ同義）が検出される割合は（例：膀胱癌 20%、乳癌 35.1%、子宮頸癌 23.1%、頭頸部癌 21.1%、卵巣癌 28.8% 等）、人種差、日米間の各がん種の罹患率に伴うがん種登録割合の差異を加味しても、保守的に 20%と見積もることができる。さらに Oncomine™ Target Test システムのアクシヨナブル遺伝子変異陽性率が 20%を下回ると、他のがん遺伝子パネル検査と比較して臨床応用への有用性が乏しいと想定されることから、参考までに 20%を閾値とし、有意水準（両側）5%での検定を行った場合の検出力は 91.7%（期待陽性率 30%、n=144）以上で評価することも可能な症例数である。

実際には約 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 例とする。大阪大学医学部附属病院に入院する癌患者は、年間約 6,000 名である。そのうち、適格基準に適合すると考えられる患者は約 2 割と考える。さらに、同意を得られる患者が約 2 割と見積もると、年間で 240 名の患者の参加が見込まれる。よって、1 年 6 ヶ月間で 200 例の登録を行うことは可能であると考えられる。

【別添6】「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」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

<大阪大学医学部附属病院の場合 (図1参照)>

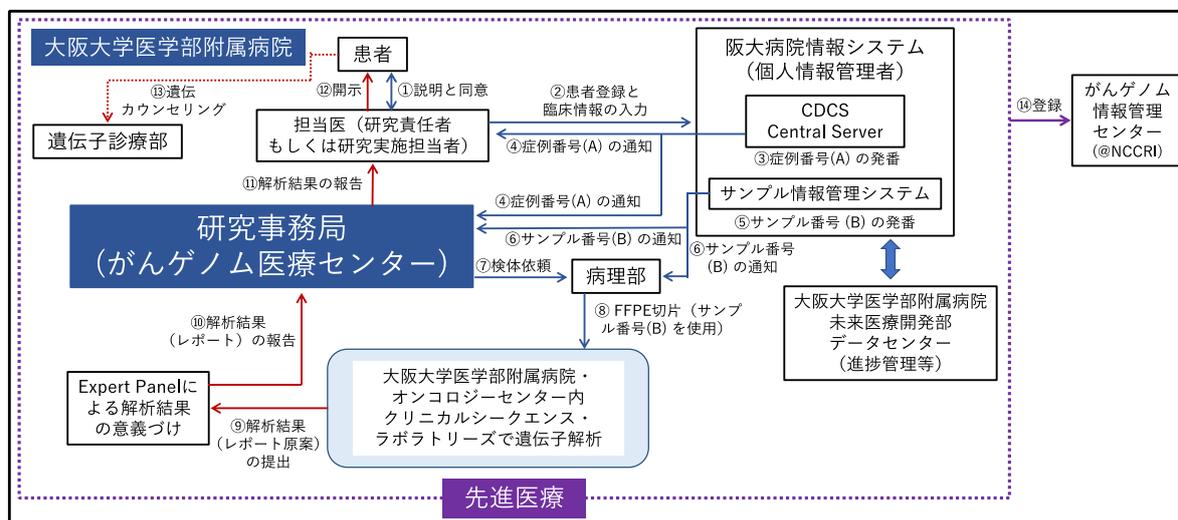


図1 大阪大学医学部附属病院の場合の試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担

1) 説明と同意

担当医（患者の主治医の立場にある研究責任者もしくは研究実施担当者）が、本研究参加について患者（と家族）に説明を行い、文書で同意を得る（①説明と同意）。

2) 患者の登録

研究責任者もしくは研究実施担当者が、電子カルテから阪大病院情報システム内 CDCS (Clinical study Data Collecting System) のがんゲノム臨床データ収集システムの登録システムに必要情報を入力し患者登録を行う（②患者登録と臨床情報の入力）。臨床情報は、がんゲノム臨床データ収集システムに入力することで、診療記録となると同時に、センターシステムにデータが収集される。センターシステムに登録されるデータから患者識別情報は除かれ、症例番号（A）で患者を識別し、データを管理する（③症例番号（A）の発番）。症例番号（A）は研究責任者もしくは研究実施担当者と研究事務局（がんゲノム医療センター）に通知される（④症例番号（A）の通知）。研究事務局は、阪大病院情報システムに症例番号（A）を用いて照会を行い、阪大病院情報システム内のサンプル情報管理システムがサンプル番号（B）を発番する（⑤サンプル番号（B）の発番）。研究事務局は、サンプル番号（B）の通知を受ける。

3) 検体の採取及び移送

(1) 病理検体の採取

検体の種類は、診断用に採取された生検検体の余剰試料（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）または手術時の摘出がん組織の余剰試料（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）である。

サンプル情報管理システムは研究事務局と病理部にサンプル番号 (B) の通知を行う (⑥ サンプル番号 (B) の通知)。研究事務局は病理部にサンプルの提供を依頼する (⑦ 検体依頼)。病理部では病理専門医が、がんの最大割を含む、最適なホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) ブロックを選定して、研究事務局 (がんゲノム医療センター) に渡す。特任技術補佐員 (臨床検査技師) 等が切片を作成し、薄切した切片を DNA LoBind チューブ (エッペンドルフ) に入れ、チューブには同様にサンプル番号 (B) を印字したラベルを出し貼付する。またサンプル情報管理システムに、病理検体に関する必要情報を入力し、サンプル番号 (B) を印字したラベルを出し、FFPE ブロックの容器 (カセット) 及びビニール製小袋に貼付し、それらを病理部の保管庫に戻す。

(2) 検体の移送

病理部は FFPE 切片の入ったエッペンドルフ・チューブを、大阪大学医学部附属病院 オンコロジーセンター内 クリニカルシーケンス・ラボラトリーズに搬送する (⑧ 検体依頼 FFPE 切片 (サンプル番号 (B)) を使用)。

4) 検体の遺伝子解析

遺伝子解析担当者 (附属病院 オンコロジーセンター内のクリニカルシーケンス・ラボラトリーズ) は、標準手順書に則って、薄切した切片の入った DNA LoBind チューブから核酸 (DNA と RNA) を抽出し、OncoPrint™ Target Test システムを用いて、体細胞遺伝子異常を解析する (体細胞遺伝子プロファイリング)。

5) 解析結果のExpert Panelへの提出

遺伝子解析担当者は、解析結果 (レポート原案) を Expert Panel へ提出する (⑨ 解析結果 (レポート原案) の提出)。知識データベースは、ライフテクノロジーズジャパン株式会社製の解析プログラムを使用する。Expert Panel は、がん薬物療法専門医、病理専門医、分子遺伝学者、バイオインフォマティクス専門家、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、医療倫理専門家や当該患者の担当医などから構成される専門委員会とする。Expert Panel は、個々の患者の遺伝子プロファイルの結果に対して意義づけを行う。この中には、生殖細胞系列遺伝子変異の二次的所見 (Secondary findings) が含まれる。ただし、その解析・報告は遺伝性腫瘍に関わる遺伝子のみとし、その他の遺伝性疾患は含まない。

6) 解析結果 (レポート) の研究事務局への報告

大阪大学 Expert Panel は、解析結果の意義づけを行った後、解析結果 (レポート) を研究事務局へ報告する (⑩ 解析結果 (レポート) の報告)。

7) ゲノム解析結果の報告

(1) 担当医への報告

Expert Panel による意義づけ完了後の遺伝子解析結果 (レポート) を、結果が判明次第、研究事務局から担当医へ報告する (⑪ 解析結果の報告)。この時、レポートは、症例番号 (A) で患者を識別する。報告を受けた担当医は、阪大病院情報システムを見て、症例番号 (A) から患者を特定する。

(2) 患者への報告

得られた遺伝子解析結果（Expert Panel による意義づけ完了後）は、結果が判明次第、随時、担当医から患者に開示する（⑫開示）。

8) 遺伝カウンセリング

患者が説明・同意文書上で、遺伝性腫瘍に関する情報提供を希望された場合は、遺伝子診療部（遺伝カウンセリング）を紹介する（⑬遺伝カウンセリング）。日常診療として行うため、診療として費用が発生する。

9) がんゲノム情報管理センターに登録

遺伝子情報の解析データならびに臨床情報は、匿名化のもと国立がん研究センターに設置されるがんゲノム情報管理センターに登録を行う（⑭登録）。

<大阪大学医学部附属病院以外の協力医療機関の場合（図2参照）>

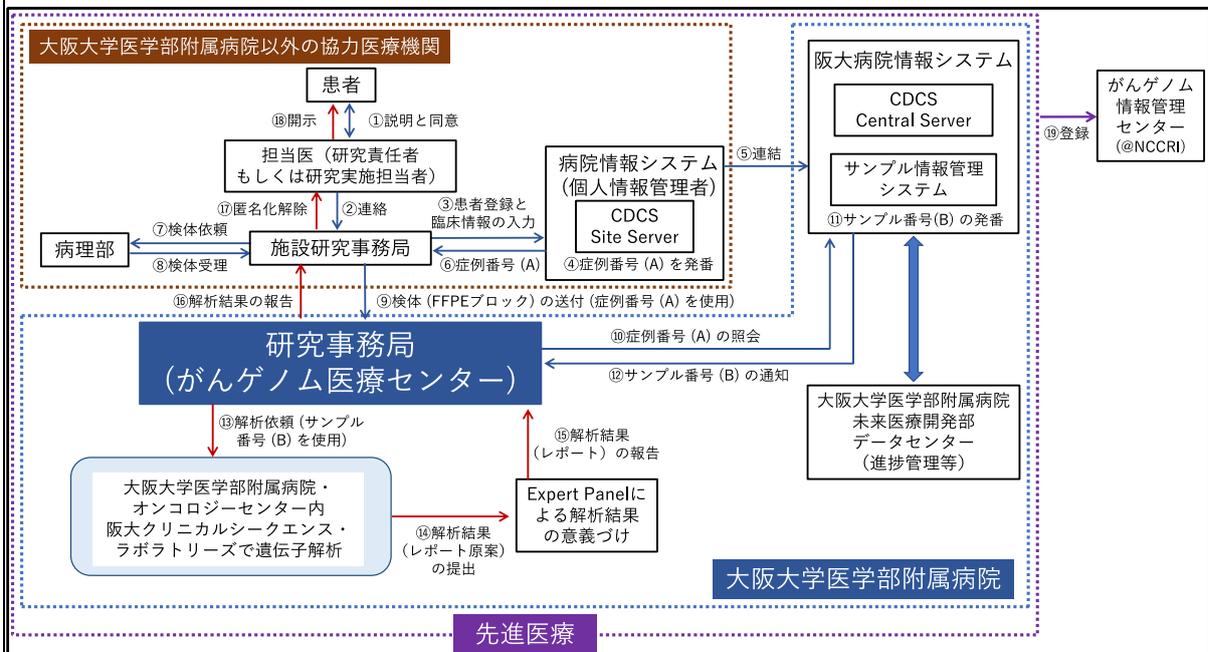


図2 大阪大学医学部附属病院以外の協力医療機関の場合の試料・情報等の流れ及び各機関の役割分担

1) 説明と同意

担当医（患者の主治医の立場にある研究責任者もしくは研究実施担当者）が、本研究参加について患者（と家族）に説明を行い、文書で同意を得る（①説明と同意）。

2) 患者の登録

各協力医療機関の病院情報システム内のスタンドアロンのコンピューターに、CDCS をインストールする（CDCS Site Server）。各協力医療機関は、研究責任者もしくは研究実施担当者が、自施設の研究事務局に連絡する（②連絡）。研究責任者もしくは研究実施担当者が

病院情報システム内の CDCS Site Server の登録システムに、がん種等の必要臨床情報を入力し、患者登録を行う（③患者登録と臨床情報の入力）。病院情報システムは、登録を受け付けると症例番号（A）を発番する（④症例番号（A）の発番）。各協力医療機関の臨床データは、がんゲノム臨床データ収集システムに入力することで、センターシステムにデータが収集される（⑤連結）。各機関の CDCS は自施設の研究事務局に症例番号（A）を通知する。センターシステムに登録されるデータから患者識別情報は除かれ、症例番号（A）で患者を識別し、データを管理する。各機関の患者 ID と症例登録番号（A）の対応表は、各施設に設置したサイトシステムで管理する。この対応表は、各施設のシステム管理者のみ閲覧できる。

3) 検体の採取及び移送

(1) 病理検体の採取

各協力医療機関の研究事務局は、病理医に検体の病理組織像の確認や薄切を依頼する（⑦検体依頼）。病理部で登録患者のがんの最大割を含むFFPEブロックを選定し、各施設の研究事務局に貸し出す（⑧検体受理）。

(2) 検体の輸送

各協力医療機関の研究事務局は、症例番号（A）を用いて、FFPE ブロックを大阪大学の研究事務局（がんゲノム医療センター）に送付する。大阪大学の研究事務局は、サンプル情報管理システムに症例番号（A）を照会する（⑩症例番号（A）の照会）。サンプル情報管理システムはサンプル番号（B）を発番し（⑪サンプル番号（B）の発番）、研究事務局に通知する（⑫サンプル番号（B）の通知）。

大阪大学の研究事務局では特任技術補佐員（臨床検査技師）等が、がんゲノム解析用にFFPE ブロックを受け取り、薄切を行う。薄切した切片を DNA LoBind チューブに入れ、チューブにサンプル番号（B）を印字したラベルを出力し貼付する。また、サンプル情報管理システムに、病理検体に関する必要情報を入力し、サンプル番号を印字したラベルを出力し、FFPE ブロックの容器（カセット）及びビニール製小袋に貼付する。

4) 検体の遺伝子解析

大阪大学の研究事務局はサンプル番号（B）を使用して、薄切した切片の入った DNA LoBind チューブを遺伝子解析担当者（附属病院 オンコロジーセンター内のクリニカルシーケンス・ラボラトリーズ）に受渡し、遺伝子解析を依頼する（⑬解析依頼）。標準手順書に則って、核酸（DNA と RNA）を抽出し、遺伝子解析を実施する。

5) 解析結果のExpert Panelへの提出

遺伝子解析担当者は、解析結果（レポート原案）を大阪大学のExpert Panelへ提出する（⑭解析結果（レポート原案）の提出）。知識データベースは、ライフテクノロジーズジャパン株式会社製の解析プログラムを使用する。Expert Panelは、がん薬物療法専門医、病理専門医、分子遺伝学者、バイオインフォマティクス専門家、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、医療倫理専門家や当該患者の担当医などから構成される専門委員会とする。協力医療機関が、

国が指定する「がんゲノム医療中核拠点病院」の場合は自施設のExpert Panel で意義づけを行うことも可能である。Expert Panelは、個々の患者の遺伝子プロファイルの結果に対して意義づけを行う。この中には、生殖細胞系列遺伝子変異の二次的所見（Secondary Findings）が含まれる。ただし、その解析・報告は遺伝性腫瘍に関わる遺伝子のみとし、その他の遺伝性疾患は含まない。

6) 解析結果（レポート）の研究事務局への報告

大阪大学 Expert Panel は、解析結果の意義づけを行った後、解析結果（レポート）を研究事務局へ報告する（⑮解析結果（レポート）の報告）。

7) ゲノム解析結果の報告

(1) 担当医への報告

Expert Panel による意義づけ完了後の遺伝子解析結果（レポート）を、結果が判明次第、大阪大学の研究事務局から各協力医療機関の研究事務局へ報告する（⑯解析結果の報告）。FFPE ブロックも、各協力医療機関の研究事務局に返却する。報告を受けた各協力医療機関の研究事務局は、病院情報システムを見て、症例番号（A）から患者を特定する（⑰匿名化解除）。

(2) 患者への報告

得られた遺伝子解析結果（Expert Panel による意義づけ完了後）は、結果が判明次第、随時、担当医から患者に開示する（⑱開示）。

8) 遺伝カウンセリング

患者が説明・同意文書上で、遺伝性腫瘍に関する情報提供を希望された場合は、遺伝子診療部（遺伝カウンセリング）を紹介する。日常診療として行うため、診療として費用が発生する。

9) がんゲノム情報管理センターに登録

遺伝子情報の解析データならびに臨床情報は、匿名化のもと国立がん研究センターに設置されるがんゲノム情報管理センターに登録を行う（⑲登録）。

【別添7】「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」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）

先進医療名及び適応症：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （内科系診療科、外科系診療科または病理診断科）・不要 （眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、皮膚科、産科及び婦人科、小児科、泌尿器科、放射線科を含む）
資格	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・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="checkbox"/> （内科系診療科、外科系診療科または病理診断科）・不要 （眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、皮膚科、産科及び婦人科、小児科、泌尿器科、放射線科を含む）
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： ❖ 治験や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年以上有する病理専門医1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> （臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （100床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （10対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （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="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・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="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヶ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・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="checkbox"/> 不要

<p>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）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 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 名以上が所属する。 ❖ 厚生労働大臣が指定するがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療連携病院に指定を受けている施設である。 ❖ 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等または小児がん拠点病院である。
<p>Ⅲ. その他の要件</p>	
<p>頻回の実績報告</p>	<p>要（月間又は 症例までは、毎月報告）・不要</p>
<p>その他（上記以外の要件）</p>	

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。