

## 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