

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：国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査

2020年8月27日

所属・氏名：岡山大学病院血液・腫瘍内科(CGM) 遠西大輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書7～8頁の費用に関する説明で、遺伝子プロファイリング解析には48万円の費用が掛かり、加えて事務手数料費用として約9万円かかるため、患者さん負担となる先進医療費の合計は約55万円になるとの記載がありますが、48万+9万は57万で計算が合いません。また、事務手数料費用とされる約9万円に関する説明がプロトコル等にも見当たらないため、この金額の正否も判断出来ません。

更に、検体不良により解析前に検査が中止となった場合には、解析費用は頂かないとされていますが、事務手数料費用等負担額が残るとすれば、その金額を説明する必要があります。

以上の点について配慮の上、患者さんの負担額を正確に記載して下さい。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。正しくは、以下の通りです。

(誤)事務手数料費用として、約9万円かかりますので、先進医療費の合計は約55万円になり、患者さんにご負担いただきます。

(正)事務手数料費用として、**約6.5万円**かかりますので、先進医療費の合計は約55万円になり、患者さんにご負担いただきます。

約6.5万円の内訳としましては、届出書の23～26頁に説明させて頂きました「保険外併用療養費分に係る一部負担金」と出検やエキスパートパネル開催費用の合計64,671円になります。検査中止となった場合には、エキスパートパネル開催費用(30,084円)とプレエキパネ・データ解析費用分(14,716円)が不要になりますので、差額の約2万円(19,871円)について出検費用として頂きます。以上を踏まえて、「11あなたが負担する費用について」において、以下の通り追記させていただきます。

(追記)検体不良により解析前に検査が中止となった場合には、解析費用は頂きません(**検体の出検費用として約2万円を請求させていただきます**)。

2. 説明文書 8 頁で情報の取扱いについて説明していますが、遺伝子解析担当者に伝えない情報を名前や住所に限定せず、名前や住所など個人を特定できる情報の一切を伝えないことを明記して下さい。

また、検査委託先の名称の頭に「株式会社」を記載して下さい。

【回答】

ご指摘をうけ、以下の通り修正させて頂きました。

(誤) 試料は、検査委託先であるユーロフィンクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボの遺伝子解析担当者に送られ解析が実施されます。登録番号のみを試料に貼付(ちょうふ)して遺伝子解析を進めるため、遺伝子解析担当者にはあなたの名前や住所は伝えられません。

(正) 試料は、検査委託先である株式会社ユーロフィンクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボの遺伝子解析担当者に送られ解析が実施されます。登録番号のみを試料に貼付(ちょうふ)して遺伝子解析を進めるため、遺伝子解析担当者にはあなたの名前や住所など個人を特定できる情報の一切は伝えられません。

(誤) 検査委託先:

ユーロフィンクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボ

(正) 検査委託先:

株式会社ユーロフィンクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボ

3. 説明文書 10 頁の、がん対策推進基本計画の説明を加えた箇所の「※」が落ちていますので、記載して下さい。

【回答】

ご指摘を受け、当該箇所に以下の文言を追記させて頂きました。

(誤) この研究で収集した情報についても実施医療機関(ゲノム医療中核拠点病院)より関連するデータベースへゲノム情報及び診療情報を登録します。

(正) この研究で収集した情報についても実施医療機関(ゲノム医療中核拠点病院)より関連するデ

データベースへゲノム情報及び診療情報を登録します。具体的には、がん対策推進基本計画（平成29年10月24日閣議決定）において質の高いゲノム医療を提供するため基盤整備の方針が示されており、ゲノム解析結果を解釈する際の基礎情報となる「がんゲノム知識データベース」、集約したゲノム情報を管理・運用する「がんゲノム情報管理センター」とそれに関連するゲノム研究事業（臨床ゲノム情報統合データベース整備事業）等のデータベースへの提供が予定されます。

4. 説明文書 13 頁の知的財産の帰属先として、本研究に参加する研究者と記載されていますが、プロトコルによれば、研究代表者、研究事務局、研究機関に帰属する旨記載されており、一致していません。帰属先を正しく記載して下さい。

【回答】

ご指摘を受け、プロトコルに合わせて、以下のように修正させて頂きました。

（誤）この研究の結果から特許権等が生まれることもありますが、その権利は本研究に参加する研究者に帰属し、あなたには帰属しません。

（正）この研究の結果から特許権等が生まれることもありますが、その権利は本研究に参加する研究代表者、研究事務局、各参加施設研究責任者の所属する研究機関に帰属し、あなたには帰属しません。

5. 説明文書 13 頁の、臨床研究の資金と利益相反について記載した項目において、資金の説明が抜けています。補充して下さい。

【回答】

ご指摘を受け、プロトコルに合わせて、以下のように「17.1 本研究の主たる資金」を追記させて頂きました。またこれに伴い、17.1 以降の項目を繰り下げ修正いたします。

（追記）

17.1 本研究の主たる資金

本研究は、岡山大学病院ゲノム医療総合推進センターの運営費交付金で行います。なお、先進医療 B として、試薬代や人件費などは患者様ご本人にお支払いいただきます。

（番号繰り下げ修正）

17.2 「利益相反」とは

17.3 利益相反の有無および内容説明に関する記載

17.4 利益相反の管理方法に関する記載

6. 説明文書末尾に比較表が添付されていますが、本文にこの表に触れた記載がありません。どのような趣旨で添付されたものかが分かるように、本文で表について触れて下さい。また、表の枠が切れている箇所があり(検査に要する期間とご負担頂く金額の欄)、読みにくいので、消えている線を補充して下さい。

**【回答】**

ご指摘を受け、説明文書 4 ページの「5.この臨床研究の意義と目的について」において、以下のとおり、参照資料として比較表を明記致しました。また、ご指摘を受け、比較表の枠を修正させて頂きました。

(誤)このような背景の中で、この研究の目的は、遺伝子数を増やすなど改良を加えた、新たなマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬(TSO500\*)※2 を用いた遺伝子プロファイリング※3 の有用性を確かめることです。

(正)このような背景の中で、この研究の目的は、遺伝子数を増やすなど改良を加えた、新たなマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬(TSO500\*)※2 を用いた遺伝子プロファイリング※3 の有用性を確かめることです(他の遺伝子パネル検査との違いについては、補助資料\_がん遺伝子パネル検査の比較を参照してください)。

7. 同意書の枠囲いの 2 項目目に、二次的利用の同意の有無を記載する欄がありますが、その括弧書きに記載された「13.3、13.4 項」が本文に見当たりません。引用の項目を正しく記載して、何についての同意かが判断出来るようにして下さい。

**【回答】**

ご指摘のとおり、13.3、13.4 はなく、正しくは、12.3、12.4 でしたので、以下のとおり修正させて頂きました。

(誤)公的データベースへ登録する遺伝子解析データおよび臨床情報の二次的利用に(13.3、13.4 項)

(正)公的データベースへ登録する遺伝子解析データおよび臨床情報の二次的利用に(12.3、12.4 項)

8. 臨床研究同意撤回書として、研究への参加についての撤回書のほか、遺伝性腫瘍の素因に関する情報提供希望の撤回書と、情報の二次的利用に関する同意の撤回書も作成して下さい。

【回答】

ご指摘に従い、同意撤回書の様式を以下の通り変更いたしました。新たな文書を作成しますと運用上複雑になると想定するため、現行の同意撤回書内にチェック項目を設ける変更をいたします。

(誤) 私(患者)は〇〇〇〇〇〇における国内完結型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への参加に同意し、「研究同意書」に署名しましたが、その同意を撤回することを〇〇〇〇〇〇科の担当医師に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

(正) 私(患者)は〇〇〇〇〇〇における国内完結型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への参加に同意し、「研究同意書」に署名しましたが、以下についてその同意を撤回することを〇〇〇〇〇〇科の担当医師に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

□私は、本研究への参加の同意を撤回します。

□私は、本研究のうち「遺伝性腫瘍の素因に関する情報提供」について同意を撤回します。

□私は、本研究のうち「本研究で得られた情報の二次的利用」について同意を撤回します。

以上

## 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：国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査

2020年9月2日

所属・氏名：岡山大学病院血液・腫瘍内科(CGM) 遠西大輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

### 1. 研究計画書9ページの登録数設定根拠の記載について

「本症例数は、本研究は既存情報・既存試料のみを用いる研究であり」と記載がありますが、新規に遺伝子検査を行うため、既存情報のみとは言えず、不適切な記載ではないでしょうか。

また、「1施設あたり1-2例/月程度の症例登録が見込まれ」とありますが、実際には多数の登録希望が寄せられる可能性はないのでしょうか。

### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。正しくは、以下の通りです。

(誤)本症例数は、本研究は既存情報・既存試料のみを用いる研究であり

(正)本研究は既存試料のみを用いる研究であり

また登録希望数の設定根拠に関しては、本研究の適応は、保険診療におけるがん遺伝子パネル検査と同一であることから、主な登録希望者は、①先進医療特約に加入している患者であり、かつ、②既承認の遺伝子パネル検査で有意な結果が得られなかった患者の再検査、であると考えられます。

今回参加が見込まれる岡山大学関連のがんゲノム医療拠点病院(5施設)・連携病院(18施設)での、既承認の遺伝子パネル検査の件数は50-60例/月であります。当院にて行った調査では、既承認の遺伝子パネル検査を受ける患者の約半数が民間保険の先進医療特約に加入していました。このことから、岡山大学関連のがんゲノム医療拠点病院・連携病院全体では、既承認の遺伝子パネル検査を受けられた患者のうち、半数にあたる25-30症例程度が先進医療特約に加入していると推定されます。このうち、既承認の遺伝子パネル検査において有意な結果が得られない場合が、過半数であると想定した場合、岡山大学関連のがんゲノム医療拠点病院・連携病院全体では15-18症例程度(1施設あたり、1-2症例/月)が本研究での主な登録希望者になると想定し、本研究での当初の登録数を設定しています。

なお、当院から先進医療を開始し、次いでがんゲノム医療拠点病院、その次ががんゲノム医療連携病院と順次参加医療機関を増やしていく計画であり、登録希望の状況を踏まえて、参加医療機関数や、参加医療機関での登録者数を検討する予定です。

## 2. 研究計画書 15 ページの検体および解析の流れの記載について

エキスパートパネルに関する記載で、自施設にパネルがある施設と他施設のパネルに参加する施設があるとされていますが、その違いが文章ではよくわかりません。16 ページの図では、がんゲノム医療拠点病院では自施設パネル、がんゲノム医療連携病院では岡山大学病院のパネル、という整理になっていますので、文章中でも同じことがわかる記載をお願いします。

### 【回答】

ご指摘を受け、当該箇所以下に以下の文言を追記させて頂きました。また P16の図に誤りがあったため、文章中の記載と沿う形で修正いたしました。

(誤)エキスパートパネルは、「解析結果」、「臨床情報」等を受け取り、解析結果の意義づけを行った後、「⑨エキスパートパネルレポート」を施設研究事務局へ報告する。施設研究事務局は、「⑨エキスパートパネルレポート」を担当医へ報告する。自施設でエキスパートパネルを行う施設においては、「⑨エキスパートパネルレポート」の担当医へはエキスパートパネルから直接報告することも可能である。

(正)がんゲノム医療連携病院の登録症例は、保険診療下におけるエキスパートパネル同様、連携するがんゲノム医療中核拠点病院、もしくはがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネルにおいて、解析結果の意義付けを行う。従って、がんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネルは、がんゲノム医療連携病院で登録された症例の「解析結果」、「臨床情報」等を受け取り、解析結果の意義づけを行った後、「⑨エキスパートパネルレポート」をがんゲノム医療連携病院の施設研究事務局へ報告する。施設研究事務局は、「⑨エキスパートパネルレポート」を担当医へ報告する。一方、自施設でエキスパートパネルを行うがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院では、「⑨エキスパートパネルレポート」の担当医へはエキスパートパネルから直接報告することも可能である。

## 3. 研究計画書 19ページの評価項目の記載について

8.1 患者背景因子のところ「以下の背景因子を調査する」とありますが、背景因子の具体的記載がなく、別紙エクセルファイルも見当たりません。記載半ばのようですので完成させるとともに、個人情報に当たる項目については計画書内にも記載をしていただく方が良いのではないかと思います。

### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。正しくは、以下の通りです。また背景因子に関しては症例報告書に示したごとく、個人情報にあたる項目はございません。

(誤)以下の背景因子を調査する(別紙のエクセルファイルに列記した項目について調査する  
→EDCを添付する)。

(正)以下の背景因子を調査する(別紙・8.症例報告書参照)。

#### 4. 研究計画書 20 ページの記載について

「10.1.2 全適格例」の定義に「不適格例を除く」とありますが、不適格例の定義がないので記載してください。

「10.2 エンドポイントの定義」の記載を、主要評価項目と副次評価項目に分けて記載してください(2.5.1の記載と揃えてください)。

#### 【回答】

ご指摘を受け、以下のように「10.1.2.全適格例・不適格例」として追記させて頂きました。

(追記)

##### 10.1.2. 全適格例・不適格例

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。登録後に、研究代表者/研究事務局/調整事務局により患者適応条件を満たさないと判断された症例を「不適格例」とする。

また「10.2 エンドポイントの定義」の記載を以下の通りに致しました。

##### Primary endpoint の定義

「Actionable な遺伝子異常」は、検査例を分母とし、TSO500による検査の結果、3.1に示す定義を満たす 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とする。

##### Secondary endpoint の設定根拠

「シーケンス成功割合」は、全検査例を分母とし、TSO500による検査結果が得られた患者数を分子とする割合とする。また「遺伝子異常に対応する治療薬が投与された割合」は、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とする。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」は、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 TSO500 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とする。



## 5. 説明文書について

「6.この研究の方法」のところ、検査の方法だけが書いてあって、研究全体の方法について書かれていない印象があります。研究全体の流れを、計画書 16 ページの図のようなシェーマを用いて示すなど研究についての説明を追加してください。

### 【回答】

ご指摘を受け、以下のように「6.1 検査のための検体について」に追記させて頂きました。またシェーマとして図1を追記させて頂きました。また、「6.4 解析結果の意義づけについて」も修正させて頂きました。

(追記)

#### 6.1 検査のための検体について

最適ながん治療を行うためには顕微鏡を用いた正確な病理診断を行うことが必要で、手術の時に摘出された組織を調べます。また、同じ組織を用いてさらなる検討を追加することもあります。多くの場合、これらの組織が診断に利用された後には一部が残ります。このように、生検検査や、手術によって摘出された腫瘍組織の残余として保管されているものを、この研究に使用します。この研究への参加に同意いただいた場合、解析を行う検体(試料)は、検査委託先である株式会社ユーロフインクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボに送られ解析が実施されます。得られた遺伝子プロファイリング結果は、委託先である株式会社 Xcoo(テンクー)に送られ、さらに有用なデータベースから関連する情報を付加した解析結果が事務局に返却されます。この一連の解析作業で、あなたの名前や住所など個人を特定できる情報の一切は伝えられません(12 試料・情報の取り扱いについて参照)。返却された解析結果は、複数の専門家で構成される委員会によって、意義づけ(6.4 参照)が行われた後で担当医に報告され、担当医からあなたに結果が報告されます(6.5 参照)。研究全体の流れを図1に示します。

#### 6.4 解析結果の意義づけについて

(誤) 遺伝子プロファイリング結果は、院内または連携病院のエキスパートパネル(Expert Panel)と呼ばれる複数の専門家で構成される委員会によって、解析結果が本当に治療に役立つなどの意味があるかどうかの決定(意義づけ)が行われた後で、担当医に報告されます。

(正) 遺伝子プロファイリング結果は、がんゲノム医療中核拠点病院、もしくはがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネル(Expert Panel)と呼ばれる複数の専門家で構成される委員会によって、解析結果が本当に治療に役立つなどの意味があるかどうかの決定(意義づけ)が行われた後で、担当医に報告されます。

6. 他の遺伝子パネル検査との比較表について

比較内容として解析できる遺伝子数が示されていますが、どの程度項目が重複しているかも重要な情報と思いますので、可能な範囲で記載してください。

【回答】

ご指摘を受け、「5-2 同意説明文書補助資料\_がん遺伝子パネル検査の比較」に TSO500 における解析対象遺伝子と FoundationOne による解析対象遺伝子の重複などを示した情報を追記致しました。

以上

### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査

2020年 9月 2日

所属・氏名：岡山大学病院血液・腫瘍内科(CGM) 遠西大輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (回答2-4に関連して)

「不適格例」の定義として「研究代表者等により患者適応条件を満たさないと判断された症例」とご回答頂きましたが、これは組み入れ後に適格基準をすべて満たしていないことがわかった症例、と理解して良いでしょうか。

(非盲検試験のため、事後に研究者が恣意的に症例を削除する可能性がないことを確認したいという趣旨です。)

【回答】

ご確認有難うございます。ご指摘頂きましたように、登録後に適格基準が全て満たされていないことが判明した症例(例えば、モニタリング時など)を指しております。事後に研究者が恣意的に症例を削除することはありません。どうぞよろしくお願い致します。

以上