

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：化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子

パネル検査

2021年2月4日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院 腫瘍内科・武藤 学

※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「6. 本研究に参加することにより予想されるリスクおよび利益について」の項目に、不利益についての明確な記載がありません。患者さんが費用を負担して検査を受けても治療に役立つ情報が得られない場合がある(むしろその可能性の方が大きい)ことについても、言及して下さい。

【回答】

説明文書を下記の通り修正し、不利益について明確な記載をいたしました。(下線部修正)

7. 本研究に参加することにより予想されるリスクおよび利益について

この研究では日常臨床として既に行われている検査を用います。

検査対象となる遺伝子に異常がない場合や、採取されたがんの組織の状態等により解析自体が不成功となる場合など、治療に直接役立つ結果が得られない可能性があります。さらに、治療選択に役立つ可能性がある遺伝子解析結果や、候補薬剤の情報が得られても、未承認や保険診療の適応外であったり治験等の臨床試験が行われていない場合があるため、実際にはその薬剤が使用できない可能性があります。一方、本研究であなたの治療に役立つ情報が得られる可能性があります。本研究で得られたデータにより、速やかに適切な分子標的薬の治療を受けられる可能性があります。また、その時に進行中の新薬の臨床試験や将来の新薬・新治療法の臨床試験に参加できる可能性が判明するなど、患者さんの治療方針決定の上で有用な情報を得られる可能性があります。

2. 説明文書「9. 費用について」の項目に、具体的な費用の額が記載されていません。先進医療に掛かる費用の総額と、その負担者名及び各負担額を記載して下さい。

【回答】

説明文書を下記の通り修正し、先進医療に掛かる総額と負担者名及び負担額を記載いたしました。(下線部修正)

11. 費用について

本研究に参加することで患者さんに先進医療技術である遺伝子検査の費用はかかりませんが、その遺伝子検査の準備にかかる間接的な費用25,130円をご負担いただく必要があります。先進医療にかかる費用の総額487,130円のうち、共同研究先である中外製薬が遺伝子検査の費用462,000円を負担いたします。また、参加に対する報酬はありません。

先進医療技術に含まれない検査や診察の費用は通常診療と同様に健康保険を適用して計算され、患者さんにはご自身がお持ちの健康保険により自己負担部分をお支払いいただきます。

3. 説明文書「11. 個人情報の保護と取り扱い」の項目 7/12 頁(※2)説明文中、「または地域上記①②のデータ等の取扱い」は意味不明です。修正して下さい。

【回答】

説明文書を下記の通り修正いたしました。(下線部修正)

13. 個人情報の保護と取り扱い 8/13 頁

上記①②におけるデータ等の取扱いに際しては漏洩等のリスクはありますが、リスクを最小にし、安全性の高い方法を用いて管理します。

(※1)現在、被保険者番号は個人単位化が検討されており、将来、がんゲノム情報管理センターが収集したデータの整備を加速するために利用することを想定しています

(※2)日本と同等の水準にあると認められている個人情報の保護に関する制度を有している国または地域

4. 説明文書に、患者さんが本臨床研究に参加される適格基準と除外基準が記載されていません。追記して下さい。

【回答】

説明文書に下記の通り追記いたしました。

5. この研究への参加基準

この研究に参加いただける条件および、参加いただけない条件は以下のとおりです。

＜ご参加いただける条件＞（以下の条件のすべてに当てはまる方）

- 1) 年齢が 20 歳以上の方。
- 2) 臨床症状のない方、または症状があっても軽微で日常生活に影響のない方。

- 3) 病理学的診断によってがんと診断されている方。
- 4) 治癒切除不能がんまたは再発がんで下記いずれかが原発臓器の方。
 - ① 消化器(食道、胃、大腸、胆道、膵)
 - ② 肺
 - ③ 乳腺
 - ④ 婦人科(卵巣、子宮)
 - ⑤ 皮膚(悪性黒色腫)
- 5) がん種に関わらず薬物療法歴および放射線治療歴のない方。
- 6) 遺伝子解析が可能ながん組織を提出できる方。
- 7) 本研究の参加について文書で同意がいただける方。

<ご参加いただけない条件> (以下の条件のどれか一つにでも当てはまる方)

- 1) 精神病または精神症状を合併しており本研究への参加が困難と判断される方。
- 2) その他、担当医が本研究への登録が不適切であると判断した方。

5. 説明文書に補償に関する記載がありません。追記して下さい。

なお、試験実施計画書には、臨床研究保険に加入して補償金を支払う旨記載されていますが、本研究は侵襲も介入も伴わない観察研究として実施するとされており、どのような場合に補償金を支払うことが想定されているのか分かりにくいので、その点が明確になるようにして下さい。

【回答】

本研究は侵襲も介入も伴わない観察研究であることを鑑みて、臨床研究保険への加入不要とし、試験実施計画書及び説明文書を下記の通り修正いたしました。

<実施計画書>

10.8. 研究対象者に対する補償

本研究は「侵襲も介入も伴わない観察研究」として実施するため、本研究に参加することで健康被害が発生することはなく、補償は行わない。

<説明文書>

8. 健康被害が発生した場合

この研究はあなたのがんに対する診断や治療の目的で採取した組織(内視鏡検査時の生検組織または手術時の切除標本の残余分)を用いておこなうため、この研究に参加いただくことで健康被害が発

生することはなく、補償もおこないません。

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：化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子
パネル検査

2021年2月25日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 武藤 学

※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. 評価項目において、主要評価項目及び副次評価項目に本技術の評価に必要なものは列挙されていると考えるが、主要評価項目が「コンパニオン診断を含む Actionable な遺伝子異常を有する症例の割合」とされている。

これは結果的に標準治療を選択される者と、コンパニオン診断に基づく治療を含むその他のオプションを選択される者とが含まれるが、先進医療Bとして本技術の保険診療上の有用性を問う場合、このうち後者に特化した割合を主要評価項目とすべきではないか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実際の「化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対する診療」の現場においては、本先進医療で実施する FoundationOne CDx は、検査のインフォームドコンセント～検体準備（品質確認）～出検～結果の返却まで、約 2～3 週間を要する（エキスパートパネルを開催すれば、さらに 2-3 週間かかる）ため、1 次治療としての標準治療が選択され速やかに治療が実施されるのが現実であると考えます。一方、1 次治療の標準治療中であっても、コンパニオン診断を含む Actionable な遺伝子異常が見つければ、治療不応が見込まれる段階で、コンパニオン診断による治療もしくは治験などによる治療を受けられる可能性があります。今回のご指摘は、実際に治療をうける者の割合を主要評価項目にすべきではないかというものと理解しましたが、実施計画書の 11 ページに記載しているように

「現時点では遺伝子異常に基づく治療薬は限られており、治験等の試験的治療を選択できる機会も限られている。そして、治験の数や遺伝子異常に基づく治療薬の数は日々変化するとともに、治験等の数も施設間で大きく異なるのが現状である。また、F1CDx の結果に基づき、企業治験やその他の臨床試験に参加した場合、その有効性や安全性について治験結果が公表される前にタイムリーに情報収集することは困難である。そのため、『遺伝子検査結果に基づいた治療を受けた』患者の割合やその有効性を primary endpoint に設定することは、こうした状況の影響を強く受け、F1CDx 検査そのものの有用性が正

確に判断できない。」

と考えております。すなわち、治療に繋がる可能性があっても、その時に on-going な治験があるかどうか、地理的に治験にアクセス可能かどうかなどの状況にも左右され、その割合は真の患者のメリットの割合とは言い切れません。そのため、「客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合を算出する。」ことにしています。なお、コンパニオン診断は、actionable 遺伝子変異に含まれますので、当初の主要評価項目に含んでおります。

また、ご指摘の「これは結果的に標準治療を選択される者と、コンパニオン診断に基づく治療を含むその他のオプションを選択される者とが含まれる」に関しては、ご指摘の通りで、我々の考えと齟齬はないと思います。

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： 化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子

パネル検査

2021年3月1日

所属・氏名： 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 武藤 学

※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2-1に関連して)

先の回答により「現時点では遺伝子異常に基づく治療薬は限られており、治験等の試験的治療を選択できる機会も限られている。そして、治験の数や遺伝子異常に基づく治療薬の数は日々変化するとともに、治験等の数も施設間で大きく異なるのが現状である。また、F1CDxの結果に基づき、企業治験やその他の臨床試験に参加した場合、その有効性や安全性について治験結果が公表される前にタイムリーに情報収集することは困難である。そのため、『遺伝子検査結果に基づいた治療を受けた』患者の割合やその有効性を primary endpoint に設定することは、こうした状況の影響を強く受け、F1CDx 検査そのものの有用性が正確に判断できない。」との見解の主旨は理解した。また、「治療に繋がる可能性があっても、その時に on-going な治験があるかどうか、地理的に治験にアクセス可能かどうかなどの状況にも左右され、その割合は真の患者のメリットの割合とは言い切れません。」との考え方も理解した。

一方、この趣旨に則れば「客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合を算出する」ことも、保険診療上、標準治療に代えてより良いオプション治療を提供されるという「真の患者のメリット」を直ちに評価できないことも同様に事実である。

その意味では、本研究そのものの科学的必要性は肯定するものの、制度上「保険収載を目指す」ことを最大の主旨とする先進医療Bを選択して本研究を実施することで保険収載を目指すという方針が最適か否かを懸念しているところであり、仮に現状で先進医療Bの制度を選択して本研究を実施した場合、本研究で1)主要評価項目のみが、または2)副次評価項目のみが、ポジティブな評価基準を達成した場合でも、そのいずれかのみでは直ちに保険収載に資するデータとは理解されないことを意味すると考えるが、その認識で良いか。

【回答】

前のご質問に対する回答に御理解いただきありがとうございます。

今回追加でいただいたご質問に関して回答させていただきます。

「『客観的な有用性を示す指標として Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合を算出する』
とも、保険診療上、標準治療に代えてより良いオプション治療を提供されるという『真の患者のメリット』を
直ちに評価できないことも同様に事実である。」に関しては、ご指摘の通りと思います。しかしながら、こ
れまで行われてきた標準治療後のがん遺伝子パネル検査の評価は、すべて先進医療 B で行われ、主
要評価項目は「Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合」とされています（別添資料1）。また、
すでに実施されている診断時の NCC オンコパネルによる先進医療Bにおいても、副次的評価項目は
「Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合」となっています（別添資料2）。また、主要評価項目は、
「Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合（コンパニオン診断に
基づき投与が決定される標準治療となっている場合は除く）」となっておりますが、治療を受けるかどうか
は、その施設もしくはその時に提供可能な治験等があるかに左右されるため客観的かつロバスタなデー
タになりにくい状況は同じと考えます。また、NCC オンコパネルではコンパニオン診断機能がありません
ので、その評価は除かれています。すなわち、これまで実施されたがん遺伝子パネル検査における先進
医療においては、ご指摘いただいたように、先進医療の試験単体では実診療での真の有用性が評価さ
れないまま実施されていたという課題があると考えています。

一方、今回、我々が計画している先進医療では、もっとも上位にあげる副次的評価項目に「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」を含めております。これが何を意味するかを理解
していただくことが極めて大事かと思えます。Actionable な遺伝子異常の検出は分子生物学的には癌の
本質に迫る重要な指標ですが、実臨床の現場で、患者さんにもっとも重要かつ必要な情報は、「遺伝子
異常に基づき提供できる薬剤（治験や先進医療等も含む）があるかどうか」です。すなわち、本試験の設
定のように、切除不能の進行癌と診断されたら、より早い段階（適切なタイミング）で遺伝子パネル検査
を実施することで、コンパニオン診断に基づく治療の機会が増えたり、エキスパートパネルの推奨による
治験や先進医療など薬剤へのアクセスが向上するといった患者さんにとってのメリットが増えることが期
待できます。

現在の保険診療下でのがん遺伝子パネル検査で最も問題になっている課題のひとつが「薬剤へのア
クセスが悪い、実際に治療に繋がる患者さんは 10%程度」という点です。現在のがん遺伝子パネル検査
の対象は標準治療がない、もしくは標準治療が終了（終了見込みも含み）した癌患者さんです。この段
階では、全身状態も悪くなるケースもしばしばあり、治療に結びつく可能性が低くなります。先日行われ
た日本臨床腫瘍学会においても、保険診療下で行われたがん遺伝子パネル検査で治療に繋がった患
者さんはわずかに 3.7% (28/747) と報告されています。日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌
学会による「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」におい

でも、「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する。がんゲノムプロファイリング検査の対象を標準治療終了後に制限する科学的根拠には乏しいと判断した。」とされています。諸外国では、癌と診断された段階でがん遺伝子パネル検査を実施し、コンパニオン診断による治療、遺伝子プロファイルによる治療（治験やコンパッションートユースなど）、そして遺伝子異常がなければ標準治療が選択されるといった効率的な運用がなされています。すなわち、がん遺伝子パネル検査の真のメリットは、患者さんに適切な治療を適切なタイミングで提供する機会を増やすことです。

世界に先駆けて国民皆保険の中でがん遺伝子パネル検査を実施する体制を構築したわが国において、がん遺伝子パネル検査のメリットを最大化するために、この課題を早急に改善する必要があると考えています。これらの観点から、本試験における成果は、患者さんに治療薬へのアクセスの機会を向上させると期待でき、保険収載に資するデータになり得ると考えております。

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：化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子
パネル検査

2021年3月2日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院 武藤 学

※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. 実施計画書において、「11.2 モニタリングの項目」に「重篤な有害事象」が含まれていますが、「7. 評価項目」では規定されていません。治療に関連する重篤な有害事象は収集しないと思いますので、モニタリング項目を修正すべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘のように、「11.2 モニタリングの項目」にある「重篤な有害事象」は削除しました。また、「7.1.2 検査中の評価項目」における検査に関連する安全性評価も、「検査に関連する有害事象」の表現が適切ではないと判断し、「検査に関連する不具合」に変更しました。

なお、監査手順書「3.2 個々の臨床研究に関する監査、(1)監査の対象項目等」にある「⑥重篤な有害事象への対応」の記載を合わせて削除いたしました。

以上