

評価者 構成員：横井 香平

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ 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。 保険導入にあたっては、primary endpoint である「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」のみならず、secondary endpoint の結果、さらにはその後に予定されている観察研究および医師主導治験の結果も含めて総合的な検討を行い、本技術ががんの治療成績の向上に役立つことを明らかにする必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 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

令和3年3月23日

所属・氏名： 京都大学医学部附属病院 武藤 学

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 説明文書・同意文書「4. 研究の方法」の項目に、「あなたの実際の治療は、標準治療とされる治療法が最優先されます。しかしその際に、あなたのがんの種類によっては本研究の検査結果が治療方針の決定にすぐに役立つ場合があります。」とありますが、患者さんの中にはこの検査結果を待って治療方法を決めたいとか、標準治療が行われている最中でも新たな治療に移行したいと思われる方が出るように思われます。そのような患者さんへの説明が不足しているのではないのでしょうか。

【回答】

大変貴重なご意見ありがとうございます。大切な情報ですので説明同意文書 4. 研究の方法 に下記追記させていただきました。

「検査結果を待って治療方法を決めたい、または検査結果により治療方法を検討したい場合は、あなたの病状や提供できる薬剤の有無や治療が実施できるタイミングなどの状況により異なりますが、まずは担当医師にご相談ください。」

2. 現在保険収載されている検査対象は「標準治療がない希少な固形がん、または標準治療が終了した固形がん」であり、本研究対象の「標準治療が実施される前の進行がん」とは、検査に時期的な相違のみであり、これら2つの対照群では actionable な遺伝子変異の検出率に差が出る可能性はないように思われます。

従って、初回治療時に遺伝子検査を行うことで生存期間が延長することを示すことが研究の最終目標になると考えられますが、その検証をどのように行っていくか方針をお示ください。

【回答】

ご意見ありがとうございます。ご指摘のように、「標準治療が実施される前の進行がん」患者と「標準治療が終了した進行固形がん」患者において、actionable な遺伝子変異の検出率には差が出ない可能性があります。現在の保険適用である「標準治療が終了（終了見込みも含む）した進行固形がん患者においては、druggable な遺伝子異常が検出されても、標準治療が終了した状態であるため全身状態の悪化もしくは臓器機能

の低下により、治験や先進医療などの治療に組み入れられない場合が多いことが課題とされています。一方、本研究対象の「標準治療が実施される前の進行がん」患者の場合は、全身状態もしくは臓器機能が比較的保たれている場合が多いことが想定されるため治験や先進医療などによる治療に組み入れやすいことに加え、FoundationOne CDxはコンパニオン診断機能があるため、それに基づく薬剤投与の機会もあると期待されます。すなわち、「標準治療が実施される前」に遺伝子パネル検査を実施することで、治療効果の期待出来る分子標的薬などが提供できる機会が増える可能性があり、この先進医療登録例を対象とした後続試験(観察研究)を実施し、生存期間を評価する予定にしています。この点に関しては、研究計画書の9ページ(図1)に、記載している「観察研究」の部分に該当します。さらに、標準治療が実施される前に推奨治療が見つかっても多くは適応外になる可能性が高く、有効性や安全性も分からないため、今後、新たに「標準治療が実施される前の進行がん」患者を対象として、FoundationOne CDxを用いた遺伝子パネル検査を実施し、保険適用外とされる薬剤の有効性と安全性を評価するバスケット型の医師主導治験を行い、真の有効性を評価する予定です(9ページ、図1)。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 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

令和3年3月30日

所属・氏名： 京都大学医学部附属病院
武藤 学

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 「実施計画書 Ver.1.3」の 9 ページの図1と、「医療技術の概要図」および「実施計画書 Ver.1.3」の 2 ページのシェーマと若干ですが相違しているように思われます。
同一の趣旨であれば修正をお願いします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘の通り、実施計画書 2 ページのシェーマおよび 9 ページの図 1 を「医療技術の概要図」にあわせて修正いたしました。実施計画書 2 ページのシェーマは、先進医療 B として実施する部分のみの記載しております。

2. 「保険適用拡大までのロードマップ」につきましては、本研究後学会からの要望を加味して拡大申請を行う旨が記されていますが、先の指摘事項に対するご回答では、
『「標準治療が実施される前」に遺伝子パネル検査を実施することで、治療効果の期待出来る分子標的薬などが提供できる機会が増える可能性があり、この先進医療登録例を対象とした後続試験(観察研究)を実施し、生存期間を評価する予定にしています。この点に関しては、研究計画書の 9 ページ(図1)に、記載している「観察研究」の部分に該当します。さらに、標準治療が実施される前に推奨治療が見つかっても多くは適応外になる可能性が高く、有効性や安全性も分からないため、今後、新たに「標準治療が実施される前の進行がん」患者を対象として、F1CDx を用いた遺伝子パネル検査を実施し、保険適用外とされる薬剤の有効性と安全性を評価するバスケット型の医師主導治験を行い、真の有効性を評価する予定です(9 ページ、図1)。』

とありました。

従いまして、本研究の真の有効性を評価する前に、保険適用拡大の申請は行うという理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおりです。

以上

先進医療会議事務局からの確認事項に対する回答

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

令和3年3月25日

所属・氏名： 京都大学医学部附属病院
武藤 学

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 化学療法未施行例に対する FoundationOne CDx の、欧米における承認状況の詳細について、ロードマップの「欧米での現状」欄に追記してください。
--

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘の通り、ロードマップ「欧米での現状」欄の記載を、先進医療実施届出書 様式第3号「2 - 2 . 海外での承認に関する情報」にあわせて修正しました。なお、米国においては、添付資料にありますように、再発、転移、もしくは Stage III/IV 進行固形がんが、公的医療保険(Medicare, Medicaid)の給付対象になっております。すなわち、治療タイミングに関しては問わない形での運用となっており、適切なタイミングで検査を実施できるようになっています。

以上

Decision Memo for Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer (CAG-00450N)

Links in PDF documents are not guaranteed to work. To follow a web link, please use the MCD Website.

Decision Summary

A. Coverage

The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) has determined that Next Generation Sequencing (NGS) as a diagnostic laboratory test is reasonable and necessary and covered nationally, when performed in a CLIA-certified laboratory, when ordered by a treating physician and when all of the following requirements are met:

1. Patient has:

- a. either recurrent, relapsed, refractory, metastatic, or advanced stages III or IV cancer; and
- b. either not been previously tested using the same NGS test for the same primary diagnosis of cancer or repeat testing using the same NGS test only when a new primary cancer diagnosis is made by the treating physician; and
- c. decided to seek further cancer treatment (e.g., therapeutic chemotherapy).

2. The diagnostic laboratory test using NGS must have:

- a. FDA approval or clearance as a companion in vitro diagnostic; and
- b. an FDA approved or cleared indication for use in that patient's cancer; and
- c. results provided to the treating physician for management of the patient using a report template to specify treatment options.

B. Other

Medicare Administrative Contractors (MACs) may determine coverage of other Next Generation Sequencing (NGS) as a diagnostic laboratory test for patients with cancer only when the test is performed in a CLIA-certified laboratory, ordered by a treating physician and the patient has:

- a. either recurrent, relapsed, refractory, metastatic, or advanced stages III or IV cancer; and
- b. either not been previously tested using the same NGS test for the same primary diagnosis of cancer or repeat testing using the same NGS test only when a new primary cancer diagnosis is made by the treating physician; and
- c. decided to seek further cancer treatment (e.g., therapeutic chemotherapy).

See Appendix D for the NCD manual language.

Decision Memo

To: Administrative File: CAG #00450N

From: Tamara Syrek Jensen, JD
Director, Coverage and Analysis Group

Joseph Chin, MD, MS

「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（整理番号B115）」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

京都大学医学部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：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
適応症：全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌（消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫）
内容： （概要） がん遺伝子パネル検査は2019年6月から保険診療で実施できるようになったが、その適応は標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例に限られている。一方で、Precision Medicine のコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果的である可能性が考えられてきた。 本研究では、腫瘍組織検体から作成されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体を米国 Foundation medicine 社に提出し解析を行い、解析結果のレポートを得る。レポートをもとにエキスパートパネルにおいて、Actionable/Druggable な遺伝子異常の割合等を求め、初回治療法選択における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。 ・主要評価項目： 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 ・副次評価項目： 1）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、2）遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア、3）Druggable な遺伝子異常を有する症例の割合、4）コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合、5）シークエンス成功割合、6）エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合、7）全生存期間

予定試験期間：承認日から 15 か月（登録期間：承認日から 6 か月）

予定症例数：180 例

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 487,130 円である。このうち、遺伝子解析にかかる費用 462,000 円は企業が負担するため、患者負担額は 25,130 円となる。

申請医療機関	京都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：令和 3 年 3 月 11 日（木） 16:00～

（第 115 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

京都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「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）

第 115 回先進医療技術審査部会資料 2 - 1 , 2 - 2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

第 115 回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

3．先進医療技術審査部会での検討結果

京都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 B115）

評価委員 主担当： 真田
副担当： 田島 副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： 村田

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	がん遺伝子パネル検査は 2019 年 6 月から保険診療で実施できるようになったが、その適応は標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例に限られている。一方で、Precision Medicine のコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果的である可能性が考えられてきた。 本研究では、腫瘍組織検体から作成されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体を米国 Foundation medicine 社に提出し解析を行い、解析結果のレポートを得る。レポートをもとにエキスパートパネルにおいて、Actionable/Druggable な遺伝子異常の割合等を求め、初回治療法選択における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。 ○主要評価項目：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 ○副次評価項目：1）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、2）遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア、3）Druggable な遺伝子異常を有する症例の割合、4）コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合、5）シーケンス成功割合、6）エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合、7）全生存期間 ○予定試験期間：承認日～15 か月（登録期間：6 か月、追跡期間：6 か月、解析期間：3 か月） ○目標症例数：180 例（各原発臓器別に、最低でも 5 例/最大 40 例までの登録とする）

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 本研究の実施体制には問題はない。一方、医学的・科学的評価の対象である actionable な遺伝子を保有する割合（本技術では主要評価項目）と、保険診療上の評価である標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合（本技術では副次評価項目）との相違については、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等の状況にも左右されることから、本研究の主要評価項目である「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」事象が、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状況がある。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者： 村田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 責任医師、実施医療機関に問題はない。評価項目や目標症例数の算出は適切であり、モニタリング体制も妥当と考える。技術的には既に保険診療で実施されている検査であり、特に指摘すべき問題はない。技術の有用性についても、本検査が適応拡大されれば治療選択を提示できるがん腫が増加し、恩恵を受ける患者数の増加が期待できる。		
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	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） ○事前の照会に対して適切に対応がなされたため、適と評価した。 ○侵襲も介入も伴わない観察研究として実施するため、本研究への参加によって健康被害が発生することは無く、補償の必要も無い。		
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： 伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 事前の照会に対して適切に対応がなされたため、適と評価した。		
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	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180 例		予定試験期間	承認日～15 か月（登録期間：6 か月、追跡期間：6 か月、解析期間：3 か月）
実施条件：				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本研究の実施体制には問題はない。一方、医学的・科学的評価の対象である actionable な遺伝子を保有する割合（本技術では主要評価項目）と、保険診療上の評価である標準治療以外のオプション治療を実際に受けられる割合（本技術では副次評価項目）との相違については、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等の状況にも左右されることから、本研究の主要評価項目である「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」事象が、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状況がある。				

本技術がファーストラインにおいてどのような成績を示すかという、そのものの科学的重要性は理解し、それがオープンな場で公正に実施され、かかるデータが得られることに対しては肯定されるべきものと理解するが、本研究を制度上「保険収載を目指す」ことを最大の主旨とする先進医療Bを選択して実施する場合、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、そのいずれかのみの事象では直ちに保険収載に資するデータとは判断し難いことに留意すべきである。

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ご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い、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 Consent～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、実際に治療を受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】

前回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トなデー
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。先日程行わ
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ネートユースなど）、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

第 115 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

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 12 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. 先進医療実施届出書において「補償金の有無」及び「保険への加入の有無」が「有」となったままですが、修正いただいた試験実施計画書及び説明文書に合わせて、いずれも「無」に訂正してください。 |
|--|

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

先進医療実施届出書 様式第 1-1 号 補償及び様式第 3 号 9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法に記載の、「補償金の有無」及び「保険への加入の有無」を「無」に修正いたしました。

- | |
|--|
| 2. 患者さんは本先進医療に対して非常に大きな期待を持って参加されることが考えられますが、一方で、遺伝子パネル検査を行っても対応する治療薬に到達できる確率は必ずしも高くないという報告もあります（10%程度との報告も）。確かにその時点で on-going な治験があるか否かや地理的な条件等に左右され得ること等は理解できますが、患者さんに過度な期待を抱かせないという意味でも、実際に治療薬に到達できる確率に関しての今までの文献データ等の有無、及び仮にあるならばその報告データを、説明同意文書に追記してください。 |
|--|

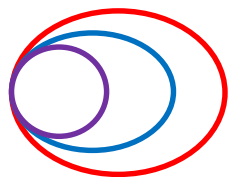
【回答】

大変貴重なご意見ありがとうございます。大切な情報ですので説明同意文書に追記させていただきました。また、マルチプレックス遺伝子パネル検査や遺伝子の補足説明は冒頭に置いた方がよいと判断しましたので、「1.はじめに」の項に移動させました。

以上

技術概要図

初回治療時におけるがんゲノムプロファイル検査の実現性と患者毎の適正な治療の振り分けの有用性を評価する前向き研究



Actionableな遺伝子変異あり
(がんに関連する遺伝子変異)
Druggableな遺伝子変異あり
(薬剤到達可能な遺伝子変異)
コンパニオン診断遺伝子変異あり

専門家による結果の解釈

エキスパートパネル

全身化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌
(消化器、肺、乳腺、婦人科、悪性黒色腫)

がん遺伝子パネル検査 (F1CDx)

Actionableな
遺伝子変異あり

Actionableな
遺伝子変異なし

推奨治療
あり

推奨治療
なし

Druggable な
遺伝子変異あり

Druggable な
遺伝子変異なし

Druggable な
遺伝子変異なし

エキス
パート
パネル
に基づく
治療
(治験など)

コンパニオン診断
遺伝子変異あり

コンパニオン診断
遺伝子変異なし

コンパニオン
診断に基づく治療

標準治療

早い段階でゲノムプロファイル検査を行うことで
より高い治療効果が期待できる集団を振り分けられる

ゲノムプロファイルやCDx検査が陰性であっても
標準治療をうけることができる

がんゲノムプロファイル検査による治療選択の最適化に貢献

保険適用拡大までのロードマップ

試験機器: マルチプレックス遺伝子パネル検査 (FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル)

先進医療での適応疾患: 全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌 (消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫)

先進医療

- ・ 試験名: 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の有用性評価に関する臨床研究
- ・ 試験デザイン: 単群試験
- ・ 期間: 登録期間-6ヶ月、追跡期間-6ヶ月、総研究期間-倫理委員会承認日から15ヶ月
- ・ 被験者数: 合計180例 (各原発臓器別に最低でも5例/最大40例までの登録とする。)
- ・ 主要評価項目: 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
- ・ 副次評価項目: 1) 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
2) 遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア
3) Druggableな遺伝子異常を有する症例の割合
4) コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合
5) シークエンス成功割合
6) エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合
7) 全生存期間

学会からの
要望

保険適用拡大

当該先進医療における主な選択基準

- ・ 登録時年齢が20歳以上である。
- ・ 登録時にECOG Performance Status 0～1である。
- ・ 治癒切除不能または再発の病変を有する下記臓器原発の腫瘍。
消化器 (食道、胃、大腸、胆道、膵) 肺 乳腺 婦人科 (卵巣、子宮) 皮膚 (悪性黒色腫)
- ・ がん種に関わらず薬物療法歴および放射線治療歴がない。

欧米での現状

薬事承認: 米国 2017年11月30日FDAより承認、
2018年3月には米国においてStage III/IVのすべての固形がん公的医療保険 (Medicare, Medicaid) の給付対象になった。
欧州 2018年4月17日CEマークを取得
ガイドライン記載: (有)
→ ESMOガイドライン2020
進行中の臨床試験 (無)

【別添１】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

- ・ 京都大学医学部附属病院

２．協力医療機関

- ・ なし

３．予定協力医療機関

- ・ 東京医科歯科大学医学部附属病院
- ・ 和歌山県立医科大学附属病院
- ・ 富山大学附属病院
- ・ 愛知県がんセンター病院
- ・ 東京大学医学部附属病院

【別添 2】「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」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：全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌（消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫）

効能・効果：初回治療法選択における遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を証明することで、速やかな治療方針決定、治療選択の拡大が期待できる。

以下に本研究の設定根拠を示す（参考文献番号は試験実施計画書の reference を参照）。

わが国における保険適応は「標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例」に保険診療が限られている。Precision Medicine のコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果的であるとともに無駄な治療を回避できる可能性がある。すなわち、がん遺伝子パネル検査の結果に基づき、個々のがんの特性に合った治療が受けられることは、最も効果の期待できる治療を初回から受けられることになる。例えば、難治性がんのひとつである膵臓癌においては、F1CDx を用いると 27% に highly Actionable 変異が見つかり、様々な分子標的薬が候補薬に上がるのに対し、従来の免疫染色法ではわずか 1% にのみ highly Actionable 変異が見つかり、候補薬は従来の殺細胞性抗がん薬であるという報告もある。一方、治療に結びつくような「Actionable 変異/Druggable 変異」が同定されない場合では、従来通り初回治療としての標準治療を行うことになるため、患者のデメリットはないと考える。

諸外国においては、既に初回治療選択時にがん遺伝子パネル検査を行うことが保険制度で認められており、コンパニオン診断に基づく承認薬剤へのアクセス、もしくは適応外薬剤の場合はコンパッションエートユース、もしくは民間保険などによる適応外（Off-label）使用、臨床試験への参加など、治療薬へのアクセスは幅広い。一方、本邦では、先述のように、「標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例」ががん遺伝子パネル検査の保険適応の対象であることから治療薬へのアクセスが悪いことが課題とされている。そのため、本邦において、初回のがん薬物治療選択にがん遺伝子パネル検査を導入するためには、その有用性を示すことが求められているが、いまだそのデータが乏しく、データ集積そのものが急務である。

我々はこれまでに、F1CDx を用いて、未治療の Stage III/IV 進行消化器がんにおける Actionable 変異は 80% 以上で検出され、専門家で形成されるエキスパートパネルによる慎重な検討において推奨される治療の候補になる変異の頻度が約 23% あることを明らかにした²⁾。すなわち、初回治療選択の段階から F1CDx を利用することで、約 5 人に 1 人の割合で分子標的薬等にアクセスできる可能性が示唆されたのである。一方、コンパニオン診断が認められている遺伝子について、当該がん種以外でも変異が見つかることがしばしば経験される。それらのがん種において、特定の分子標的薬の効果が期待できる場合もある。また、F1CDx で

は、Tumor Mutation Burden(TMB)やマイクロサテライト不安定性(MSI)の評価も可能であるため、がん種横断的に薬剤へのアクセスを向上させる可能性もある。

本研究では、全身化学療法未施行の切除不能進行・再発癌（消化器・肺・乳腺・婦人科・悪性黒色腫）症例において、F1CDx を用いて腫瘍の遺伝子解析を行い、Actionable および Druggable な遺伝子異常の有無を検索する。腫瘍組織検体は、診断用に採取された診療残余検体を用いる。

本研究によって、初回治療選択における F1CDx の臨床的有用性が示されれば、本検査の保険適用範囲の拡大に向けた根拠となるとともに、費用対効果の検討やその後の治療の有用性を評価することも可能になると期待できる。また、集められたデータは、国内におけるがん遺伝子パネル検査に基づくがん治療の個別化の推進や効率化のみならず、新規抗がん薬開発や生命科学の発展への寄与が期待される。

本研究の意義

がん遺伝子パネル検査が本邦でも 2019 年 6 月から保険診療で実施できるようになったが、その適応は標準治療がない、もしくは終了した（終了見込み含む）症例に限られている。一方で、Precision Medicine のコンセプトからは、初回治療の段階から症例毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果が期待できたり、無駄な治療を回避できる可能性がある。諸外国においては既に初回治療選択時にがん遺伝子パネル検査を行うことが保険制度で認められており、コンパニオン診断とがん遺伝子プロファイリングの両面で有用性を最大限に活用している。一方で、本邦においては初回治療法選択に関わるがん遺伝子パネル検査の有用性のデータが乏しく、その集積が急務である。我々はこれまでに、F1CDx を用いて未治療の Stage III/IV 進行消化器がんにおける Actionable 変異/Druggable 変異が、それぞれ 90%以上、60%程度あることを明らかにした。

本研究によって、初回治療選択における F1CDx の臨床的有用性が示されれば、本検査の保険適用範囲の拡大に向けた根拠となるとともに、費用対効果の検討やその後の治療の有用性を評価することが可能になる。また、そのデータを集めることで、新規抗がん剤開発や生命科学の発展への寄与も期待される。

【別添 3】「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」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

適格基準

- 1) 登録時年齢が 20 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下記臓器原発の腫瘍。
 - (ア) 消化器 (食道、胃、大腸、胆道、膵)
 - (イ) 肺
 - (ウ) 乳腺
 - (エ) 婦人科 (卵巣、子宮)
 - (オ) 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がない。

ただし、当該がん種の周術期補助療法としての薬物療法 (化学療法・内分泌療法 (ホルモン療法)・分子標的療法)・放射線治療は許容する。他がん種の既往がある場合でも手術単独または内視鏡治療単独で完治した場合は許容する。
- 6) 遺伝子解析が可能な腫瘍組織を提出できる。

診療で使用した残余検体 (手術標本や生検標本など) を用いる。本研究のために新たに腫瘍組織を採取することは許容しない。なお、複数時点の検体がある場合は、本研究参加時の病態を反映すると思われる検体を使用することを推奨する。
- 7) 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。

除外基準

- 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。
- 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。

【別添４】「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」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

主要評価項目：

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

副次評価項目：

- 1) 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
- 2) 遺伝子異常に基づく推奨治療のマッチングスコア注)
- 3) Druggable な遺伝子異常を有する症例の割合
- 4) コンパニオン診断の遺伝子異常を有する症例の割合
- 5) シークエンス成功割合
- 6) エキスパートパネルによる推奨治療を実際に受けた症例の割合
- 7) 全生存期間

遺伝子解析の手順

米国 Foundation Medicine 社へ送付された腫瘍組織から DNA を抽出し、次世代シーケンスの手法を用いた F1CDx 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・挿入/欠失・増幅・融合など）を解析する。

エキスパートパネルでの検討

エキスパートパネルでは、個々の患者の F1CDx 解析レポートにある遺伝子異常について、「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し、臨床的に意義がある遺伝子異常か及び遺伝子異常に基づく推奨治療が提示できるかどうかを検討する。

安全性の評価

・検査に関連する安全性評価：

登録日から検査結果（レポート）報告の翌日迄、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記録する。

・医療機器における安全性情報の収集：

本研究では、F1CDx について不具合情報と考えられる事項を確認した場合には、各医療機関の検査担当者または担当医は不具合情報を認識した時から 24 時間以内に中外製薬株式会社および研究事務局へメールにて下記の内容（不具合の内容と治療選択への影響の有無）を報告する。不具合情報とは、F1CDx の解析レポートの MHLW APPROVED CLAIMS ページの記載に関して修正を要する箇所を見つけた時など使用者が機能に不具合があると考えた場合を指す。これらを医療機器における安全管理情報として取り扱う。

【別添 5】「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」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：15 ヶ月（登録期間：6 ヶ月、追跡期間：6 ヶ月、解析期間：3 ヶ月）

予定症例数：180 例（各原発臓器別に、最低でも 5 例 / 最大 40 例迄の登録とする）

既の実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

国立がん研究センターでの NCC オンコパネル検査データ（第 II 期）では、複数のがん種、200 例を解析し、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ンス」（以下、「学会ガイドンス」）第 1.0 版で示されているレベル 3A 以上を Actionable な遺伝子異常と定義すると、約 50% で Actionable な遺伝子異常が検出されている。また諸家の報告によると、CGP を用いた解析によって Actionable な遺伝子異常が検出される割合は、消化器癌：73.6%、非小細胞肺癌：約 90%、乳癌：80.4%、子宮体癌：91%とされている。したがって本研究では、消化器癌も含むため Actionable 遺伝子異常を有する割合の閾値は 70%程度と考えた。

適格基準を満たす集団における割合を一定の精度で得られるよう、Actionable な遺伝子異常の検出される割合の 95%信頼区間が 15%の幅で検出できる被験者数を予定登録数とする。Actionable 遺伝子異常を有する割合の 95%信頼区間幅を 15%（ $\pm 7.5\%$ ）とするために必要となる被験者数は、遺伝子異常を有する割合 70%の場合は 141 例であり、F1CDx の解析成功割合が約 80%であることを考慮して、予定登録数を 180 例とする。

また、各がん種の発生頻度に差があるため、対象とするがん種すべてのデータを収集するために登録は各原発臓器別に、最低でも 5 例/最大 40 例まで、の条件を定めた。

本研究に参加を予定している医療機関 6 施設（京都大学医学部附属病院、和歌山県立医科大学附属病院、富山大学附属病院、愛知県がんセンター病院、東京大学医学部附属病院、東京医科歯科大学医学部附属病院）における年間がん患者数は 17,722 例（2018 年院内がん登録データ）で、本研究の対象患者が 5%としても年間約 886 例が対象となり得る。本研究の適格基準を満たす患者の割合および当該患者における同意取得割合についての参考データはないが、先進医療でも患者の検査費用負担がないことから同意取得割合を約 40%と見積もると、約 360 人/年となり、登録期間 6 ヶ月で 180 人の患者登録が見込める。

【別添 6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6 . 治療計画

1) 登録

担当医は、対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準に当てはまらないことを確認し、Electronic Data Capture (EDC、電子的データ情報収集)を用いて必要事項を入力し被験者登録を行う。

2) 検体および解析の流れ

担当医は各医療機関の病理部門に、必要な腫瘍組織検体の準備を依頼する。

各医療機関の検査担当者は、準備された検体に登録時に発行された試験登録番号(B)を付与し、本研究用アカウントにて、中外 FMI ポータルシステム*1から検査依頼登録を行う。(なお、匿名化 ID 欄には試験登録番号(B)を入力する。検体番号欄には各医療機関で独自に発行した「検体番号」を記載する。)

検体は中外 FMI ポータルシステムから出力された検査依頼書とともに株式会社エスアールエル(SRL)に提出し、SRLよりFoundation Medicine社に発送する。Foundation Medicine社により登録された変異情報を各医療機関の検査担当者が中外 FMI ポータルシステムにて確認し、「解析指示」を実行する。Foundation Medicine社で解析されたF1CDx検査結果(レポート)は、検査担当者が中外 FMI ポータルシステムから確認・入手する。

3) エキスパートパネルでの検討

保険診療でのエキスパートパネルとの整合性を担保するため、がん薬物療法の専門医、病理専門医、がんゲノム医療の専門家、臨床遺伝専門医、バイオインフォマティクス専門家によるエキスパートパネルを実施する。本研究参加医療機関からも各1名が参加し、F1CDxの解析結果からの推奨治療を検討する。

*1 中外 FMI ポータルシステムは、「FoundationOne[®]CDx がんゲノムプロファイル」を国内の医療機関で利用できるように、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の医療機器プログラムとして開発した、ポータルシステム(専用 Web サイト)です。検査依頼、解析指示、解析結果レポートの閲覧・ダウンロード等を行うことができます。

【別添 7】「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」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：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	
・実施責任医師の要件	
診療科	②(腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科)・不要
資格	要()・②(不要)
当該診療科の経験年数	②(5年以上)・不要
当該技術の経験年数	要()年以上・②(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・②(不要) [それに加え、助手又は術者として()例以上・②(不要)]
その他(上記以外の要件)	なし
・医療機関の要件	
診療科	②(腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：がん薬物療法の実務経験5年以上を有する常勤医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・②(不要)
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	②(臨床検査技師)・不要
病床数	②(100床以上)・不要
看護配置	②(10対1看護以上)・不要
当直体制	②(内科系医師 または 外科系医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査(24時間実施体制)	②・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・②(不要) 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	②・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	②・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)・②(不要)
その他(上記以外の要件)	がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院もしくはがんゲノム医療連携病院
・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)・②(不要)
その他(上記以外の要件)	なし

- 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」の欄を記載すること。
- 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○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。