

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	国内完結型マルチプレックス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)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> すでに保険導入されている遺伝子パネル検査との違いを明確にし たうえで、どのような形で保険収載するのか検討が必要である。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：指摘に従って、理解しやすい適切な説明文になったので適とした。既存 の遺伝子パネル検査と比較し、検索遺伝子数が多いが、今後は効率 性、適応などについて、どのような違いがあるのかを明らかにする必要 がある。

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

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

令和2年10月2日

所属・氏名：岡山大学病院・遠西大輔

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. 患者同意説明文書4ページに「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)」とあります。この補助資料に Foundation-One CDX と TSO500 とが比較され、いずれのパネルにも共通した遺伝子が 292 遺伝子、Foundation-One CDX だけで調べられる遺伝子が 32 遺伝子、TSO500 だけで調べられる遺伝子が 231 遺伝子であることが図示されています。
 - ① OncoGuide NCC オンコパネルシステムと Foundation-One CDX との重なりについても図示してください。
 - ② TSO500 でしか調べられない遺伝子の数が多いのは理解できますが、それが他のパネルでしか調べられない遺伝子を解析するより有用であることを示すエビデンスはあるのでしょうか。
 - ③ Foundation-One CDX で検索する遺伝子のすべてに、その異常に対応する治療薬が現時点で存在するのでしょうか。
 - ④ 融合遺伝子に関する説明を記載してください。

【回答】 ご指摘を受け、当該箇所に下記の修正を行いました。

①5-2 同意説明文書補助資料_がん遺伝子パネル検査の比較に、「OncoGuide NCC オンコパネルシステムと TSO500 との重なり」と「OncoGuide NCC オンコパネルシステムと Foundation-One CDX との重なり」の図を追記しました。

②TSO500 でしか調べられない 231 遺伝子の中には、米国 MSK がんセンターで実施された解析において 6%の頻度で検出された変異遺伝子 *FAT1*、*KMT2C* や、5%の頻度で検出された *PTPRD*、*PTPRT*、*ZFHX3* などが含まれております。また、標準治療のない難治がんである肉腫 (uterine sarcoma) に高頻度で検出されている変異遺伝子である *GLI1*、*MYOD1* なども含まれています。したがって、稀少がんも含むより幅広いがん種に対応できる点が、TSO500 の臨床的有用性の高さを示す特徴の一つと考えております。

③Foundation-One CDX で検索する全ての遺伝子に対応する治療薬（エビデンスレベル 3B 以上；3-2 別表 1）が存在する訳ではありません（例えば、*EP300*、*JAK1*、*IGF2* などの遺伝子変異に対しては、現段階では承認された治療薬が存在していません）。また Foundation-One CDX に含まれており、TS0500 には含まれていない遺伝子が 32 個ございますが、そのうち 17 個は、Foundation-One CDX の資料の中において、機能が良く分かっていない遺伝子（unknown clinical significance）として定義されております。同様に、OncoGuide NCC オンコパネルシステムにおいても、TS0500 には含まれていない遺伝子が 4 個ございますが、その多くは機能が良く分かっていない遺伝子と考えられます。したがって、これらの遺伝子が TS0500 に含まれない点については、現段階で臨床的に問題となる可能性は極めて低いと考えています。ただし、将来的にこれらの遺伝子が臨床的に重要な意義を示すような知見が得られる可能性もありますので、本邦及び海外で集積されつつあるがん遺伝子変異のデータベース等に注視しつつ今後の開発方針に役立てていければと考えています。

④5-2 同意説明文書補助資料_がん遺伝子パネル検査の比較の中に下記の説明文を追記させて頂きました。

***融合遺伝子とは、染色体の転座や逆位などの組換えが生じる事により、複数の遺伝子が連結されて生じる新たな遺伝子です。

2.「資料 12 イルミナ社による PMDA との相談メモ」の内容の今後のタイムラインは、PMDA から提示されたものでしょうか。あるいは、イルミナ社の希望あるいは予定でしょうか。また、PMDA との面談の中で、既存のパネル検査との比較や、すみわけなどについての検討はあったのでしょうか。

【回答】イルミナ社に確認し、以下の回答を頂きましたので、共有させて頂きます。医療機関としましても、適宜企業及び当局と連絡を取りつつ適切に臨床研究を進めて参りたいと考えています。なお、PMDA との面談の中で、既存パネル検査との比較等については検討・言及などしておりません、とのことでした。

優先審査対象ではなく、通常の IVD 申請です。申請後のタイムライン（承認など）は PMDA との相談で流れていきますので、確定はできません。あくまでもこれまでの経験から弊社が推定しているプランであるとの回答になると思います。

今後のタイムライン（TBD）

2021 年 1 月 対面助言相談予定

2021 年 4 月 承認申請予定

2022 年 1 月 承認（イルミナ社推定）

2022 年 6 月 初出荷（イルミナ社推定）

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

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

令和2年10月6日

所属・氏名：岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター 遠西大輔

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. TSO 500 により、523 遺伝子の検索が可能であるとのことですが、
- ① 523 遺伝子のうちいくつかの遺伝子に対応する治療薬が利用可能なのか。
 - ② 利用可能だとしてそのうち治療薬が臨床的に有用であったことが示されている遺伝子はどれくらい存在するのか、その割合がある程度参加者にわかるような説明を記載してください。

【回答】 ご指摘の点について、以下の通り回答させていただきます。

- ① 523 遺伝子に対して、3-3 別表 2（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）を基に、臨床的もしくは生物学的にがんに関与することが知られている遺伝子は 108 個（21%）、そのうち、治験や先進医療、患者申出療養等を考慮する対象となるエビデンスレベル 3A 以上の臨床的有用性を示す遺伝子（科学的知見に基づく症例報告等により抗がん薬の臨床的有用性との関連が報告されているバイオマーカー）は 59 個（11%）になります。
- ② ①の遺伝子の中で、エビデンスレベル 1A および 1B の臨床的有用性を示す遺伝子（当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー、および、当該がん種においてコンパニオン診断薬として FDA 承認されたバイオマーカー）は 16 個（3%）、エビデンスレベル 2A 以上の臨床的有用性を示す遺伝子（当該がん種において前向き臨床試験のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー）は 26 個（5%）、エビデンスレベル 2B 以上の臨床的有用性を示す遺伝子（異なるがん種において前向き臨床試験のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー）は 37 個（7%）、になります。

TSO500 遺伝子パネル検査では、がんに関与する遺伝子を網羅的に解析する一方で、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する指標として注目されている腫瘍遺伝子変異量（TMB）を、より正確に測定することができます（パネルが大きいほど精度が高くなることが示されています）。これにより、オプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が期待できる患者さんをより精度よく検出することが可能と

なります。

以上を踏まえて、5-1 同意説明文書の 7.1 予想される利益の欄に以下の説明を追記させて頂きました。

今回調べる 523 個の遺伝子のうち、がんに関与するとされているのが約 2 割（108 個）です。そのうち、治験や先進医療、患者申出療養等を考慮する対象となる遺伝子は全体の約 1 割（59 個）で、当該がん種において臨床的有用性を示す結果が得られている遺伝子は 26 個（5%）です。また、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する指標として使われている腫瘍遺伝子変異量（TMB）を、より正確に測定することができます（パネルが大きいほど精度が高くなることが示されています）。

以上

「国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査（整理番号B108）」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

岡山大学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：国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査
適応症：進行・再発固形がん（切除が困難で進行性のもの又は術後に再発したものであって、原発部位が不明なもの又は治療法が存在しないもの、従来の治療法が終了しているもの若しくは従来の治療法が終了予定のものに限る。）
<p>内容：</p> <p>（概要）</p> <p>病理組織学的に悪性腫瘍と診断され、治癒切除不能または再発の病変を有し、標準治療がない・標準治療を終了している、もしくは標準治療終了が見込まれる固形がんの患者を対象として、マルチプレックス遺伝子パネル検査試薬（TruSight Oncology 500：TSO500）を用いた解析を行い、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を求めることで、遺伝子プロファイルリング検査の臨床的有用性を検証する。</p> <p>TSO500 は 523 遺伝子をターゲットとする DNA+RNA アッセイであり、遺伝子変異やコピー数異常、融合遺伝子、また Microsatellite Instability (MSI) や Tumor Mutation Burden (TMB) のような免疫療法バイオマーカーの測定も可能である。さらに、国内の解析機関において解析とデータ収集をおこなうことにより、診断の迅速化、日本人のデータ利用が可能であり、がん治療における個別化の推進に寄与できることが期待されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目：Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合 ・副次評価項目：シーケンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合 <p>予定試験期間：研究実施許可日より 2023 年 4 月まで</p> <p>予定症例数：250 例</p> <p>（先進医療にかかる費用）</p> <p>本技術に係る総費用は 546,309 円。先進医療に係る費用は 544,829 円。</p> <p>患者負担額は 545,273 円である。</p>

申請医療機関	岡山大学病院
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2年9月10日（木） 16:00～
（第106回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

岡山大学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106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）

第106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

岡山大学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 B108）

評価委員 主担当：山本
副担当：田島 副担当：伊藤（陽） 技術専門委員：－

先進医療の名称	国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査
申請医療機関の名称	岡山大学病院
医療技術の概要	<p>本研究では、病理組織学的に悪性腫瘍と診断され、治癒切除不能または再発の病変を有し、標準治療がない・標準治療を終了している、もしくは標準治療終了が見込まれる固形がんの患者を対象として、マルチプレックス遺伝子パネル検査試薬（TruSight Oncology 500：TS0500）を用いた解析を行い、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を求めることで、遺伝子プロファイルリング検査の臨床的有用性を検証する。</p> <p>TS0500 は 523 遺伝子をターゲットとする DNA+RNA アッセイであり、遺伝子変異やコピー数異常、融合遺伝子、また Microsatellite Instability (MSI) や Tumor Mutation Burden (TMB) のような免疫療法バイオマーカーの測定も可能である。さらに、国内の解析機関において解析とデータ収集をおこなうことにより、診断の迅速化、日本人のデータ利用が可能であり、がん治療における個別化の推進に寄与できることが期待されている。</p> <p>○主要評価項目：Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合</p> <p>○副次評価項目：シーケンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合</p> <p>○予定試験期間：（登録期間）～2022 年 4 月、（研究期間）～2023 年 4 月</p> <p>○目標症例数：250 例</p>

【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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 研究計画書その他の文書に記載不備が散見されたが、事前の指摘に対して適切に修正されたため、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。）		

【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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書、同意書及び同意撤回書について、事前の指摘に対して適切に修正がなされ、問題点が解消されたので、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。）		

【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	<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
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 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
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）		
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	<div> <div>適</div> <div>条件付き適</div> <div>継続審議</div> <div>不適</div> </div>		
予定症例数	250 例	予定試験期間	(登録期間) ~2022 年 4 月、(研究期間) ~2023 年 4 月
実施条件：			
<p>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。）</p> <p>研究計画書、説明文書等に不備がみられたが、事前の指摘に対して適切に修正がなされ、問題点が解消されたので、適と評価した。</p>			

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)、読みにくいため、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に、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、過半数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、その次の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に「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」のところが、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、この研究に使います。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だと思いますので、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

第 106 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： 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 14 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。

- | |
|--|
| <p>1. 先進医療実施届出書様式第 9 号に「II. 医療機関の要件」として、「厚生労働省が指定するがんゲノム中核拠点病院またはがんゲノム連携病院の指定要件を満たし、指定を受けているまたは申請中である。」と記載されています。一方で、同様式 2 号の「3. 協力医療機関」には、がんゲノム医療拠点病院が今後追加予定の医療機関として記載されていますので、様式第 9 号にがんゲノム医療拠点病院を追記する等、記載を適切に修正して下さい。</p> |
|--|

【回答】

貴重なご指摘を頂きありがとうございます。以下の通り先進医療実施届出書様式第 9 号を修正致します。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

＜変更前＞

厚生労働大臣が指定するがんゲノム中核拠点病院またはがんゲノム連携病院の指定要件を満たし、指定を受けているまたは申請中である。

＜変更後＞

厚生労働大臣が指定するがんゲノム中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、またはがんゲノム医療連携病院のいずれかの指定を受けている。

以上

TS0500がんパネルを用いた遺伝子検査システム

薬事承認申請範囲

体外診断薬

がん遺伝子パネル

イルミナ社製:TS0500パネル
DNA:523遺伝子
RNA:55遺伝子

バリエーションタイプ	TruSight Oncology 500	関連例
SNV および indel	✓	KRAS G12D, EGFR exon 19 欠失, BRAF V600E
融合	✓	ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3
スプライスバリエーション	✓	MET exon 14
MSI	✓	MSI-High
TMB	✓	TMB-High

医療機器

次世代シーケンサー

イルミナ社製:NextSeq 550DX



医療機器(プログラム)

解析プログラム



TruSight Oncology 500
Local App

FFPE 検体

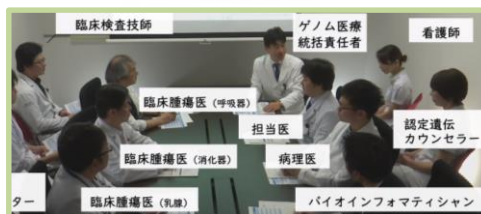


複数の組織タイプに対応

サンプル



市販の DNA/RNA
抽出キット



エキスパート
パネル開催
↓
返却レポート
作成



結果説明外来

治験情報等アノテーション支援
株式会社テンクー:
がんゲノム医療AIソリューション
「Chrovis (クロビス)」



薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬または試験機器: TrueSightOncology500 (製品名: TSO500)
- 先進医療での適応疾患: 進行・治癒切除不能または再発の固形がん

先行研究

- 試験名:
マルチプレックスがん遺伝子パネル検査の臨床性能評価に関する前向き単施設観察研究
- 試験デザイン:
前向き観察研究
- 期間: 2020.4～2020.7
- 被験者数: 17例
- 結果: MSS/MSIの判定、TMBの判定、SNVについて、全症例で保険収載パネルと一致

先進医療

- 試験名: 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
- 試験デザイン: 侵襲を伴わない前向き介入研究、多施設共同試験
- 登録期間: 18か月 (2020.12～2022.5予定)
- 被験者数: 250例
- Primary endpoint: Actionableな遺伝子異常が検出される患者の割合
- Secondary endpoint: シークエンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合

参考資料
として使用

○主な適格基準:

- ・登録時年齢が16歳以上
- ・登録時にECOG Performance Status 0～1
- ・病理学的診断によって悪性固形腫瘍と診断されており、TSO500解析可能な量の残余検体が確保できる
- ・治癒切除不能または再発の病変を有する①または②の腫瘍: ①原発不明がん、②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固形がん (原発不明がんを除く)

分析性能試験済み

海外での現状

薬事承認: 米国 (FDAの優先審査診断薬 (Breakthrough Device Designation/画期的医療機器) に指定され、現在イルミナ社が薬事申請中)、欧州 (無)、韓国 (LDTとして使用中)
世界41か国で研究用試薬として既に応用されている
ガイドライン記載: (無)、進行中の臨床試験 (無)

薬事承認申請

【別添 1】「国内完結型マルチプレックス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

- ・岡山大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

がんゲノム医療拠点病院（5 施設）

- ・信州大学医学部附属病院
- ・兵庫県立がんセンター
- ・広島大学病院
- ・四国がんセンター
- ・香川大学医学部附属病院

がんゲノム医療連携病院（2 施設）

- ・香川県立中央病院
- ・広島市民病院

**【別添２】「国内完結型マルチプレックス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・再発固形がん

効能・効果：次世代シーケンサーによる遺伝子プロファイリングに基づく治療方針の策定

【別添3】「国内完結型マルチプレックス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

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない被験者を登録適格例とする。

【選択基準】

- 1) 登録時年齢が 16 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固形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①または②の腫瘍。
 - ① 原発不明がん
 - ② 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固形がん（原発不明がんを除く）
- 5) TS0500 がん遺伝子パネル解析が可能な腫瘍組織検体が提出できる。

腫瘍組織：診療後残余試料

- 6) 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（20 歳未満の患者は、本人からの同意に加え、代諾者の同意を必須とする）。

【除外基準】

- 1) 残余検体が得られない患者
- 2) 造血器腫瘍患者

【別添 4】「国内完結型マルチプレックス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

- ・主要評価項目：Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合
- ・副次評価項目：シーケンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合

【主要評価項目の設定根拠】

本研究における主要評価項目として actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合を正確に算出し、TS0500 で検索可能な遺伝子リストの妥当性および臨床的有用性を検証する。診断的価値を持つ遺伝子変異や、治療標的分子の変異、薬物感受性を規定する因子は数多く発見されているが、その頻度は例えば肺癌における EGFR 変異は 30%程度だが、RET 融合遺伝子などは 1%程度であり、頻度はきわめて少ない 7)。現時点で TS0500 に収載されている遺伝子の解析によって、がん腫を問わずすべての解析症例全体のおよそ 30%で治療介入への判断根拠又は診断の補助となり得る変異が 1 以上検出されれば、パネルの有用性としては十分妥当であると考ええる。Actionable な遺伝子異常は「3.1 Actionable な遺伝子異常の定義」に定義し、その遺伝子異常が少なくとも 1 個検出された場合は、actionable な遺伝子異常を有する患者と診断する。

【副次評価項目の設定根拠】

本検査の結果が治療の選択に貢献する情報を与える場合でも、多様な理由によって治療が行われない状況が存在するために、治療薬が投与された頻度は、パネル検査の臨床的意義を検証する本研究では主要評価項目とするのは適切ではなく、本検査によって治療方針が選択された頻度とともに副次評価項目とすべきであると考えた。

一方で、TS0500 の分析性能を示す上で、既存の体外診断薬との一致率は重要である。これまでに、いくつかの分子標的薬の適応基準として体外診断薬が保険収載されており、本研究では、既承認のコンパニオン診断薬が存在する遺伝子変異の一部については、当該コンパニオン診断薬との一致率を評価する。

・検査中の評価項目：

1) 検査に関連する安全性評価

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 eCRF の有害事象フォームに記録する。

2) 遺伝子解析結果

- (1) 解析成功の有無
- (2) 腫瘍細胞含有割合
- (3) DNA 量
- (4) DNA 品質
- (5) 体細胞変異数（領域全体）
- (6) 解析結果（レポート原案）に記載された遺伝子変異、増幅、再構成の結果
- (7) 担当医に報告するレポートに記載された遺伝子異常
- (8) 生殖細胞系列に関する遺伝子異常

(9) エビデンスレベル

(10) 推奨される治療薬・治療法候補

(11) 遺伝カウンセリングの実施状況（実施有無、実施した場合の実施日、確定診断の有無と内容）

①

**【別添 5】「国内完結型マルチプレックス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

1) 予定試験期間：

総試験期間：2020 年 10 月（jRCT 公表）～2022 年 3 月（jRCT 結果公表まで）（登録：18 か月）

2) 観察期間：

症例登録後 1 年間

3) 予定症例数：

がん種を問わず 250 例

4) 既に実績のある症例数：17 例

症例	がん種	F1/NOP	保険収載遺伝子パネル			TSO500		
			MSS/MSI	TMB	治療標的遺伝子変異	MSS/MSI	TMB	検出された遺伝子変異
1	胞巣状軟部肉腫	F1	MSS	1	なし	MSS	3.9	なし
2	左鼠径部平滑筋肉腫	F1	NA	29	TMB-high PTEN R233*	MSI-High	40.3	TMB-high PTEN R233*
3	粘液型脂肪肉腫	F1	MSS	4	PIK3CA C420R	MSS	2.4	PIK3CA C420R
4	悪性骨巨細胞腫	F1	MSS	1	なし	MSS	1.6	なし
5	脾頭部がん	NOP	NA	3.1	KRAS G12V	MSS	5.5	KRAS G12V
6	原発不明がん	F1	MSS	3	ARID1A L2061fs*75	MSS	8.6	ARID1A L2061fs*75
7	肝内胆管がん	NOP	NA	4.7	なし	MSS	3.9	(NF1 p.S35Vfs*9)
8	右耳下腺がん	F1	MSS	5	CDK4 amplification MDM2 amplification MYC amplification	MSS	6.3	CDK4 amplification MDM2 amplification MYC amplification
9	胆嚢がん	NOP	NA	3.1	ATM E1072* STK11 S193F	MSS	5.5	ATM E1072* STK11 S193F
10	原発不明がん	F1	MSS	3	ARID1A V1984fs*31	MSS	4.7	ARID1A V1984fs*31
11	squamous cell carcinoma	F1	MSS	3	CCND1 amplification CDKN2A/B loss MYC amplification	MSS	9.4	CCND1 amplification MYC amplification
12	直腸がん (NET)	F1	MSS	1	なし	MSS	1.6	なし
13	悪性黒色腫	F1	MSS	3	PTEN M134I	MSS	5.5	PTEN M134I
14	下部胆管がん	F1	MSS	5	CCND1 amplification ARID1A rearrangement exon 18	MSS	3.1	CCND1 amplification
15	腹膜がん	F1	MSS	1	TP53 p.R248Q	MSS	2.4	TP53 p.R248Q STK11 p.D23Efs*28 MSH2-PRKCE Fusion ^{*1}
16	脊索腫	F1	MSS	1	なし	MSS	3.9	なし
17	腺様嚢胞がん	F1	MSS	0	なし	MSS	4.7	なし

F1: FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

NOP: OncoGuide NCC オンコパネルシステム

*1: 新規融合遺伝子として MSH2-PRKCE が検出された

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

5) 予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

【患者登録期間】

2020 年 10 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日（登録期間 18 か月とすると 22 年 3 月末まで）

【研究期間】

2020 年 10 月 1 日から 2023 年 4 月 30 日

【予定症例数の設定根拠】

現在、承認されているパネル検査において、主ながん腫で期待される遺伝子変異及び融合遺伝子の検出頻度は、非小細胞肺癌：約 40%、卵巣癌・子宮体癌等：約 30%、大腸癌：約 30%、肉腫：約 20%であり、研究に参加するがん腫が想定するとおりであった場合、全症例における検出頻度は約 30%程度である。

TS0500 に収載されている治療介入への判断根拠となり得る actionable な遺伝子変異が 1 つ以上検出される期待値を約 40%、閾値を 30%、 α エラーを 0.05(両側)、検出率を 90%とした場合、必要症例数は 238 例となる。脱落例も含め、目標症例数を 250 例とした。

また、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、本研究の適格基準を満たす患者は、1 施設あたり 1～2 例/月程度の症例登録が見込まれ、登録期間 18 カ月、予定参加施設数が 15 施設であり、予定症例数の 250 例は実現可能である。

【別添 6】「国内完結型マルチプレックス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

1) 患者登録方法

担当医は、本研究参加について患者に説明を行い、文書で同意を得る（下図、①説明と同意）。

担当医から同意を得たことの連絡を受けた施設の個人情報管理者は本研究登録用の施設患者 ID (A)（施設名英語表記 3 桁＋数字 3 桁：例：OKB O O 1）を発行し、この施設患者 ID により C-CAT ポータルを用いて患者登録を行う（②登録）。患者登録により C-CAT ポータル上で患者の試験登録番号（B）が付与される。検体の提出、EDC 入力には施設患者 ID（A）および試験登録番号（B）を用いて行う。患者カルテ番号、施設患者 ID（A）、試験登録番号（B）の対応表は個人情報管理者が各施設の規定に従って厳重に管理する。（コロナの影響により C-CAT ポータルの利活用が遅れた場合には、当面岡山大学病院の事務局に登録用紙に必要事項を記入の上、FAX をする。その返信として、岡山大学病院で患者登録番号を発行・付与する。）

2) 検体および解析の流れ

担当医または施設研究事務局は各施設の病理部に病理検体依頼書を提出し、必要な腫瘍組織検体を準備する（③）。

各施設の施設研究事務局は病理医から腫瘍検体を受け取り（④検体受理）、⑤登録時に発行された試験登録番号（B）を付与し、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研究所に検体を発送する（⑥解析依頼）。

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は、各施設から送付されてきた検体（腫瘍組織）を用いて遺伝子検査（TS0500）を実施し、セキュリティーの担保された環境で、シーケンスデータ（VCF など）を株式会社 Xcoo（テンクー）に送信する。株式会社 Xcoo（テンクー）では、シーケンスデータ（VCF など）をもとに、遺伝子バリエーションの医学的解釈と試験情報を付加した解析結果を作成し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に送信する。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は、「⑦解析結果」を依頼された施設の施設研究事務局に返却する。解析結果を受け取った施設研究事務局は「解析結果」および「臨床情報」などのエキスパートパネルの開催に必要な情報を各施設のエキスパートパネル担当者・部局へ提出する（⑧）。

一方、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はセキュリティーの担保された環境で、シーケンスデータ（VCF など）を岡山大学に送信する。

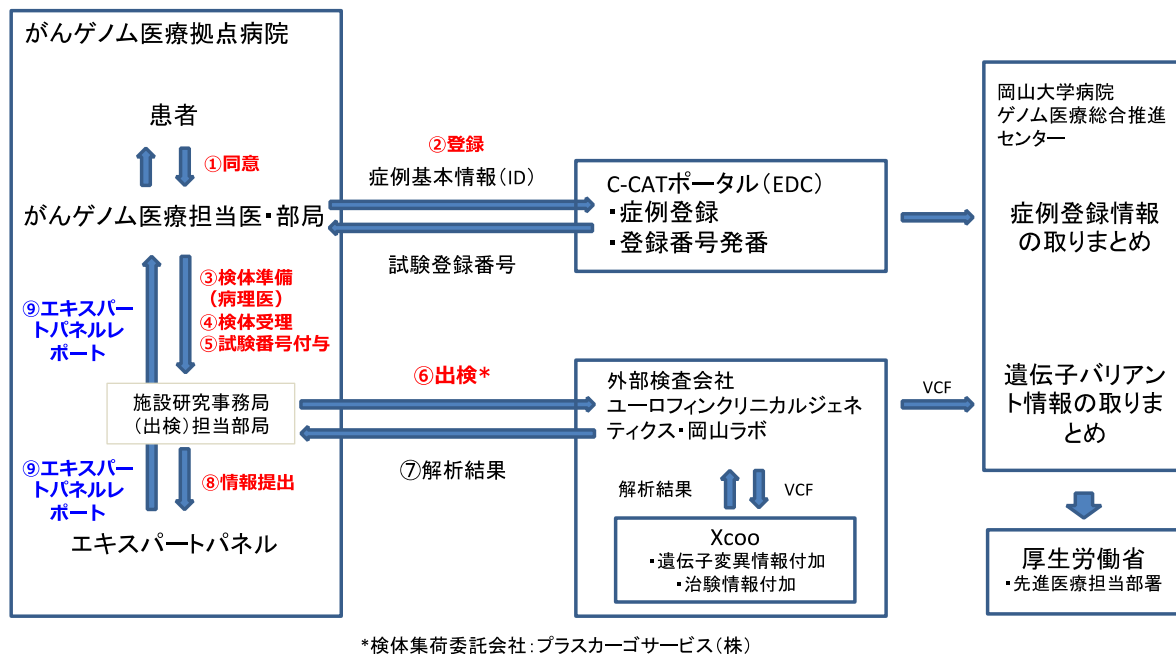
エキスパートパネルは、「解析結果」、「臨床情報」等を受け取り、解析結果の意義づけを行った後、「⑨エキスパートパネルレポート」を施設研究事務局へ報告する。施設研究事務局は、「⑨エキスパートパネルレポート」を担当医へ報告する。自施設でエキスパートパネルを行う施設においては、「⑨エキスパートパネルレポート」の担当医へはエキスパートパネルから直接報告することも可能である。

なお、自施設でエキスパートパネルを行う施設においては自施設の患者診療録番号を用いて臨床情報をやりとりしてもよいが、他施設のエキスパートパネルに参加する医療機関からは、施設患者 ID (A) および試験登録番号（B）に基づいて臨床情報の施設間の受け渡しを行う。

なお、データの保証のため、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

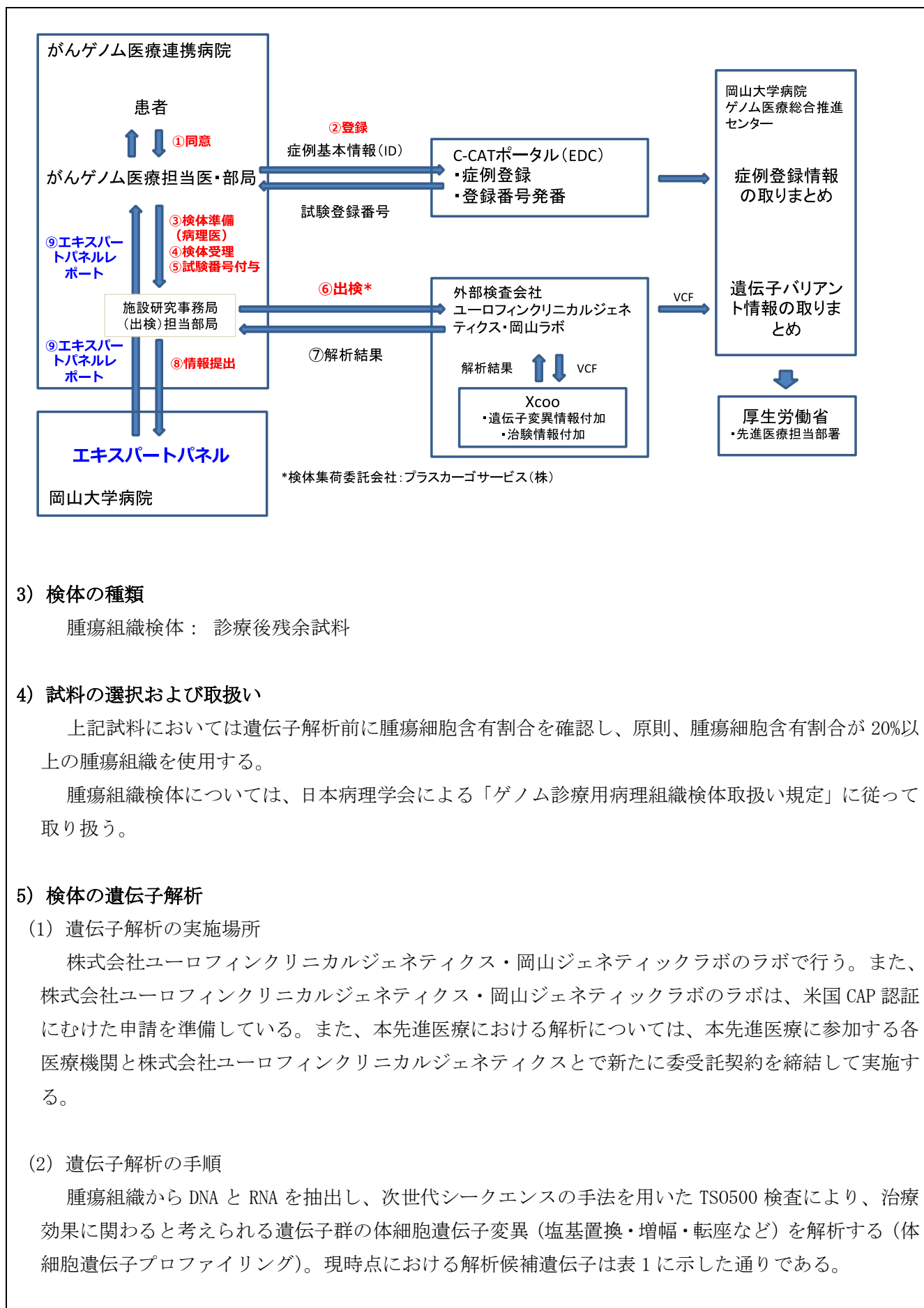
クラブは一定期間（数年程度）のデータの保管を行う。保管期間および保管期間終了後の処理については業務委託契約書に記載する。

【がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療拠点病院における業務フロー】



*検体集荷委託会社: プラスカーゴサービス(株)

【がんゲノム医療連携病院の医療機関における業務フロー】



3) 検体の種類

腫瘍組織検体： 診療後残余試料

4) 試料の選択および取扱い

上記試料においては遺伝子解析前に腫瘍細胞含有割合を確認し、原則、腫瘍細胞含有割合が 20%以上の腫瘍組織を使用する。

腫瘍組織検体については、日本病理学会による「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定」に従って取り扱う。

5) 検体の遺伝子解析

(1) 遺伝子解析の実施場所

株式会社ユーロフィニクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボのラボで行う。また、株式会社ユーロフィニクリニカルジェネティクス・岡山ジェネティックラボのラボは、米国 CAP 認証にむけた申請を準備している。また、本先進医療における解析については、本先進医療に参加する各医療機関と株式会社ユーロフィニクリニカルジェネティクスとで新たに委受託契約を締結して実施する。

(2) 遺伝子解析の手順

腫瘍組織から DNA と RNA を抽出し、次世代シークエンスの手法を用いた TS0500 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・増幅・転座など) を解析する (体細胞遺伝子プロファイリング)。現時点における解析候補遺伝子は表 1 に示した通りである。

DNA content									
ABL1	BRD4	CUX1	FAM175A	GATA8	IGF1	MAP3K13	NOTCH4	POLE	RPTOR
ABL2	BRP1	CXCR4	FAM40C	GEN1	IGF1R	MAP3K14	NPM1	PPARG	RUNX1
ACVR1	BTG1	CYLD	FANCA	GID4	IGF2	MAP3K4	NRAS	PPM1D	RUNX1T1
ACVR1B	BTBK	DAXX	FANCC	GLI1	IKBKE	MAPK1	NRG1	PPP2R1A	RYBP
AKT1	C11orf80	DCUN1D1	FANCD2	GNA11	IKZF1	MAPK3	NSD1	PPP2R2A	SDHA
AKT2	CALR	DDR2	FANCE	GNA13	IL10	MAX	NTRK1	PPP6C	SDHA2
AKT3	CARD11	DDX41	FANCF	GNAQ	IL7R	MCL1	NTRK2	PRDM1	SDHB
ALK	CASP8	DHX15	FANCG	GNAS	INHBA	MDC1	NTRK3	PRDX2	SDHC
ALOX12B	CBFB	DICER1	FANCI	GPR124	INHBA	MDM2	NUP93	PRKAR1A	SDHD
ANKRD11	CBL	DIS3	FANCL	GPS2	INPP4A	MDM4	NUTM1	PRKCI	SETBP1
ANKRD28	CCND1	DNAJB1	FAS	GREM1	INPP4B	MED12	PAK1	PRKDC	SETD2
APC	CCND2	DNMT1	FAT1	GRIN2A	INSR	MEF2B	PAK3	PRSS8	SF3B1
AR	CCND3	DNMT3A	FBXW7	GRM3	IRF2	MEN1	PAK7	PTCH1	SH2B3
ARAF	CCNE1	DNMT3B	FGF1	GSK3B	IRF4	MET	PALB2	PTEN	SH2D1A
ARFRP1	CD274	DOT1L	FGF10	H3F3A	IRS1	MGA	PARK2	PTPN11	SHO1
ARID1A	CD276	E2F3	FGF14	H3F3B	IRS2	MITF	PARP1	PTPRD	SLIT2
ARID1B	CD74	EED	FGF19	H3F3C	JAK1	MLH1	PAX3	PTPRS	SLX4
ARID2	CD79A	EGFL7	FGF2	HGF	JAK2	MLL	PAX5	PTPR	SMAD3
ARID5B	CD79B	EGFR	FGF23	HIST1H1C	JAK3	MLL3	PAX7	QKI	SMAD3
ASXL1	CD73	EIF1AX	FGF3	HIST1H2BD	JUN	MPL	PAX8	RAB35	SMAD4
ASXL2	CDH1	EIF4A2	FGF4	HIST1H3A	KAT5A	MRE11A	PBRM1	RAC1	SMARCA4
ATM	CDK12	EIF4E	FGF5	HIST1H3B	KDM5A	MSH2	PDCD1	RAC2	SMARCB1
ATR	CDK4	EML4	FGF6	HIST1H3C	KDM5C	MSH3	PDCD1LG2	RAD50	SMARCD1
ATRX	CDK5	EP300	FGF7	HIST1H3D	KDM6A	MSH6	PDGFRA	RAD51	SMC1A
AURKA	CDK8	EPCAM	FGF8	HIST1H3E	KDR	MST1	PDGFRB	RAD51B	SMC3
AURKB	CDKN1A	EPHA3	FGF9	HIST1H3F	KEAP1	MST1R	PDK1	RAD51C	SMO
AXIN1	CDKN1B	EPHA5	FGFR1	HIST1H3G	KEL	MTOR	PDPK1	RAD51D	SIN3A
AXIN2	CDKN2A	EPHA7	FGFR2	HIST1H3H	KIF5B	MUTYH	PGR	RAD52	SOC3
AXL	CDKN2B	EPHB1	FGFR3	HIST1H3I	KIT	MYB	PHF6	RAD54L	SOX10
B2M	CDKN2C	ERBB2	FGFR4	HIST1H3J	KLF4	MYC	PHOX2B	RAF1	SOX17
BAP1	CEBPA	ERBB3	FH	HIST2H3A	KLHL6	MYCL1	PIK3C2B	RANBP2	SOX2
BARD1	CENPA	ERBB4	FLCN	HIST2H3C	KMT2B	MYCN	PIK3C2G	RARA	SOX9
BBC3	CHD2	ERCC1	FLJ1	HIST2H3D	KMT2C	MYD88	PIK3C3	RASA1	SPEN
BCL10	CHD4	ERCC2	FLT1	HIST3H3	KMT2D	MYO1D	PIK3CA	RB1	SPOP
BCL2	CHK1	ERCC3	FLT3	HLA-A	KRAS	NAB2	PIK3CB	RBM10	SPTA1
BCL2L1	CHK2	ERCC4	FLT4	HLA-B	LAMP1	NSN	PIK3CD	RECQL4	SRC
BCL2L11	CIC	ERCC5	FOXA1	HLA-C	LATS1	NCOA3	PIK3CG	REL	SRSF2
BCL2L2	CREBBP	ERG	FOXL2	HNF1A	LATS2	NCOA1	PIK3R1	RET	STAG1
BCL6	CRKL	ERRF1	FOXO1	HNRNP35	LMO1	NEGR1	PIK3R2	RFX2	STAG2
BCOR	CRLF2	ESR1	FOXP1	HOMB13	LRP1B	NF1	PIK3R3	RHEB	STAT3
BCORL1	CSF1R	ETS1	FRS2	HRAS	LYN	NF2	PIM1	RHOA	STAT4
BCR	CSF3R	ETV1	FUBP1	HSD3B1	LZTR1	NFE2L2	PLCG2	RICTOR	STAT5A
BIRC3	CSNK1A1	ETV4	FYN	HSP90AA1	MAG2	NFIB1A	PLK2	RT1	STAT5B
BLM	CTCF	ETV5	GABRA6	ICOSLG	MALT1	NKX2-1	PMAIP1	RNF43	STK11
BMPT1A	CTLA4	ETV6	GATA1	ID3	MAP3K1	NKX3-1	PMS1	ROS1	STK40
BRAF	CTNNA1	EWSR1	GATA2	IDH1	MAP3K2	NOTCH1	PMS2	RPS9KA4	SUFU
BRCA1	CTNNB1	EZH2	GATA3	IDH2	MAP3K4	NOTCH2	PNRC1	RPS9KB1	SLF12
BRCA2	CUL3	FAM123B	GATA4	IFNGR1	MAP3K1	NOTCH3	POLD1	RPS9KB2	SYK
RNA content									
ABL1	BCL2	CSF1R	ESR1	EWSR1	FLJ1	KIF5B	MSH2	NRG1	PAX7
AKT3	BRAF	EGFR	ETS1	FGFR1	FLT1	KIT	MYC	NTRK1	PDGFRA
ALK	BRCA1	EML4	ETV1	FGFR2	FLT3	MET	NOTCH1	NTRK2	PDGFRB
AR	BRCA2	ERBB2	ETV4	FGFR3	JAK2	MLL	NOTCH2	NTRK3	PIK3CA
AXL	CDK4	ERG	ETV5	FGFR4	KDR	MLL3	NOTCH3	PAX3	PPARG

Content shaded in grey is analyzed for CNV detection.

‡ The products to evaluate DNA and RNA variants consist of the TruSight Oncology 500 DNA panel and the TruSight Tumor 170 RNA panel.

表 1. TS0500 に含まれる解析遺伝子

6) 遺伝子解析結果の報告 (遺伝子解析データからレポート作成の手順)

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ラボでは遺伝子検査 (TS0500) を実施し、セキュリティの担保された環境で、シーケンスデータ (VCF など) を株式会社 Xcoo (テンクー) に送信する。株式会社 Xcoo (テンクー) では、そのシーケンスデータ (VCF など) をもとに、遺伝子バリエーションの医学的解釈と試験情報を付加した解析結果を作成する。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からは以下の形で、各施設へ解析結果が返却される。

- ・解析結果（PDF）
- ・シークエンスデータ（VCF など）

各施設の施設研究事務局は、解析結果（PDF）に当該患者の臨床情報を合わせてエキスパートパネルへ提出する。また、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はセキュリティの担保された環境で、シークエンスデータ（VCF など）と解析結果（PDF）を岡山大学に提供する。岡山大学に提出されたシークエンスデータ（VCF など）と解析結果（PDF）は、actionable な遺伝子異常の集計や施設間の判断の異同の検討に用いる。

7) Expert Panel での検討

エキスパートパネルでは、個々の患者の遺伝子プロファイリングの結果に関して意義づけを行う。具体的には、解析結果（PDF）の遺伝子異常情報を確認し、臨床的意義を有する遺伝子異常の同定を行う。また、それぞれの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」の別表 1, 2 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する。さらに、その結果に基づき投与が推奨される治療薬の情報を付与する。また、患者本人または血縁者の生命に重大な影響を与える可能性がある生殖細胞系列変異が疑われた場合には、その対応についても検討する。

8) 担当医への報告

エキスパートパネルは、意義づけが行われたエキスパートパネルレポートを、施設研究事務局に報告する。施設研究事務局は、各患者の担当医にエキスパートパネルレポートを送付する。自施設でエキスパートパネルを行う施設においては、「⑨解析結果（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。

9) 患者への報告

担当医は、エキスパートパネルレポートに基づき当該患者に推奨される治療薬を検討し、解析結果とともに患者に説明する。本研究におけるエキスパートパネルによる意義づけを行った解析結果が、個々の患者の将来的な治療選択に寄与しうるか否かについては未だ研究段階にある。そのため、解析結果については、①解析時点で一定の意義が示されているが探索的な解析結果であること、②研究開発の進展によりさまざまな臨床的解釈がなされる可能性があること、③解析結果と治療効果が結びつかない場合があること、などについて十分に説明を行う。また、同意書に患者の希望があり、返却すべき生殖細胞系列の遺伝子異常が含まれる場合には、その結果について説明し、遺伝カウンセリングの受診希望を確認する。

**【別添7】「国内完結型マルチプレックス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：国内完結型マルチプレックスがん遺伝子パネル検査 進行再発固形がん（切除が困難で進行性のもの又は術後に再発したものであって、原発部位が不明なもの又は治療法が存在しないもの、従来の治療法が終了しているもの若しくは従来の治療法が終了予定のものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（内科、小児科または病理科）・不要
資格	要（ ）・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（ 内科・小児科のいずれかおよび、病理科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容： ・治験、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年以上有する常勤医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 要（ 臨床検査技師 ）・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 100床以上 ）・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要（ 10対1看護以上 ）・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要（ 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="radio"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> 要・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="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・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="radio"/> 不要
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）	・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

	<p>有する者 1 名以上を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院である。 ・厚生労働大臣が指定するがんゲノム中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、またはがんゲノム医療連携病院のいずれかの指定を受けている。
Ⅲ. 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）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

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。