

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：切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査

2025年2月25日

所属：東京大学医学部附属病院

氏名：石原 聡一郎

※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. 本研究の目的について、改めてご説明ください。先進医療実施届出書の「3.3. 大腸癌に対する逐次的な遺伝子検査の有用性」に書かれたことは理解でき、その通りであるならば、逐次的な(複数回の)遺伝子検査を実施することががん患者にとってメリットがあるのは明らかなのではありませんか。

それでも「がん遺伝子パネル検査の保険適用は生涯に一度に限られている」のは、医学的な理由からではないだろうと想像します。説明文書第3項に「がん遺伝子パネル検査を逐次的に行うことの有用性を調べて将来の医療の向上に役立てることを目的としています」と書かれていることの具体的な道筋、本研究が果たす意義、先進医療として保険診療と保険外診療の併用の下で実施することの必要性をご説明ください。

本研究の医学的意義を推測したことを申し上げますと、国立がん研究センター東病院を中心に実施された研究より症例数を増やすこと、又は、国立がん研究センター東病院を中心に実施された研究とは異なるタイミング(一次化学療法開始前とがんの増悪確認後の2回)でパネル検査を行うことのいずれかだろうかと考えましたが、ご解説をお願いします。

【回答】

貴重なご意見をいただき、ありがとうございます。本研究の目的は、切除不能進行または再発大腸癌の患者に対して血液を用いた逐次的ながん遺伝子パネル検査の有用性を調査し、将来の医療の向上に貢献することです。具体的には、血液を用いた逐次的ながん遺伝子パネル検査により、治療経過における遺伝子異常の変化を追跡し、治療選択に影響を与える遺伝子異常が経時的にどのように変化するかを明らかにします。それにより、大腸癌薬物療法における遺伝子異常に基づく個別化医療をさらに精密化し、切除不能大腸癌の予後延長に寄与することが期待されます。

がん遺伝子パネル検査が生涯に一度の保険適用に制限されている理由は、主に医療資源の効率的な使用やコストの面からであると考えられます。しかし、血液を用いたがん遺伝子パネル検査は、治療経過に伴う遺伝子異常をリアルタイムでモニタリングし、最適な治療法を提供する臨床的有用性もあります。このため、保険適用が一度に限られている現状では、血液を用いたがん遺伝子パネル検査から患者が

享受すべき利益を十分に得られていないのが実情です。逐次的ながん遺伝子パネル検査を行うことで、遺伝子異常に基づいた特定の治療を受けられる機会が増えるだけでなく、効果が期待できない治療を回避することも可能になります。例えば、1回目の検査では検出されなかった遺伝子異常が2回目の検査で初めて見つかり、分子標的治療を受けられる可能性や、1回目に認められていた遺伝子異常が2回目の検査で消失し、効果が期待できない治療を回避できる可能性が挙げられます。その他にも、既承認のコンパニオン診断薬では抗EGFR抗体薬に対する治療耐性に関連するRAS遺伝子変異を検出できますが、抗EGFR抗体薬に対する治療耐性に関連するMET・ERBB2遺伝子増幅やMAP2K1活性化変異、EGFR細胞外ドメインの変異、ALK・ROS1・NTRK1/2/3・RET融合遺伝子などはがん遺伝子パネル検査でしか検出できません。現状では、これらの遺伝子プロファイルを持つ患者にも無効な抗EGFR抗体薬が投与されています。抗EGFR抗体薬は皮膚障害や爪囲炎といった副作用を引き起こすことが多く、患者のQOLを損ねるだけでなく、薬剤費だけでも1ヶ月で40~60万円程度かかり、経済的な負担も多くかかります。一方で、治療耐性に関連するRAS遺伝子変異などの遺伝子異常を有していた症例が、治療経過の間に治療耐性に関連する遺伝子異常が検出されなくなり、新たに抗EGFR抗体薬などの標的治療を提案することができる場合もあります。血液を用いた逐次的ながん遺伝子パネル検査を行うことで治療の最適化が可能となれば、患者個々にとって最適な治療を提供することができ、患者の予後の改善のみでなく、不要な治療を回避することで得られるQOLの改善や経済毒性の軽減も期待できます。

国立がん研究センター東病院を中心に実施されたGOZILA研究は前向き観察研究として実施されました。しかし、大腸癌だけでなく様々な消化器癌を対象としていること、治療ラインも様々であること、複数回検査が実施されたのはその一部の症例だけであることから、後ろ向きの解析でがん遺伝子パネル検査の複数回実施の有用性が示唆されているものの、医学的意義が明確に示されているとは言えない状況です。本研究が果たす意義としては、血液を用いた逐次的ながん遺伝子パネル検査の臨床的有用性を前向きに検討することと、治療ラインをそろえた十分な症例数で検討できることにあります。

本研究では、複数回のがん遺伝子パネル検査を保険診療下で実施する意義を示し、保険収載の要件を満たすために必要なデータを提供することを目指します。具体的には、主要評価項目に加え、副次評価項目として生存期間の解析を行い、血液を用いた逐次的ながん遺伝子パネル検査によって最適な治療を受けた患者における予後に関するデータを提供します。また、この検査結果に基づき、不要な治療を回避する症例の割合を明示することも目標とします。これらのデータを基に保険収載を目指すために先進医療として実施することが、この研究における重要な要素と考えています。

以上のことをふまえ、逐次的ながん遺伝子パネル検査の有用性を調べる意義をさらに明確にするため、

プロトコルの文章を以下のように修正しました。

【修正前】

2.1.2 大腸癌におけるがん遺伝子パネル検査の現状

(略)これらの結果から、がん遺伝子パネル検査を受けた大腸癌患者が、遺伝子異常に基づいた治療を受けていることが報告されているが、治療の到達率はおよそ6~9%程度にとどまっており、到達率の向上が課題となっている。

【修正後】

2.1.2 大腸癌におけるがん遺伝子パネル検査の現状

(略)これらの結果から、がん遺伝子パネル検査を受けた大腸癌患者が、遺伝子異常に基づいた治療を受けていることが報告されているが、治療の到達率はおよそ6~9%程度にとどまっており、到達率の向上が課題となっている。がん遺伝子パネル検査では、特定の治療への抵抗性を評価することも可能であり、これにより治療の選択肢をさらに精緻化することができる。切除不能進行あるいは再発大腸癌に関しては、RAS遺伝子変異が陽性の場合には抗EGFR抗体薬に耐性であるため、抗EGFR抗体薬を含まない治療レジメンを実施することで治療の最適化が行われている。しかしながら、既存のコンパニオン診断では抗EGFR抗体薬への耐性化機序であるMET遺伝子増幅、ERBB2遺伝子増幅、MAP2K1遺伝子変異、ALK・ROS1・NTRK1/2/3・RET融合遺伝子の検出は困難であり、このような遺伝子プロファイルを持つ大腸癌患者には、本来無効な抗EGFR抗体薬が投与されているのが現状であり、より精密な遺伝子プロファイルに基づいた治療が望まれる。また、腫瘍組織では検出されなかった抗EGFR抗体薬への耐性化機序が血液を用いたリキッドバイオプシーでは検出可能であり、より精密な遺伝子プロファイルによって全身薬物療法を受けた大腸癌患者の予後が層別化できることがPARADIGM試験のバイオマーカー解析で報告されている⁹。

【修正前】

2.1.3 がん遺伝子パネル検査を逐次的に行う臨床的意義

(略)がん遺伝子パネル検査を再度行うことによって、遺伝子異常の変化や新たな治療標的となる遺伝子異常が検出されることが明らかになれば、切除不能大腸癌の治療経過においてがん遺伝子パネル検査を複数回行うことにより、遺伝子プロファイルに基づいた最適な治療を受ける機会が増え、より適切な治療を患者へ提供できる可能性がある。また一方で、特定の遺伝子異常が検出されなくなる場合には、標的治療を行うべきではない対象の検出にも役立つ可能性がある。

【修正後】

2.1.3 がん遺伝子パネル検査を逐次的に行う臨床的意義

(略)がん遺伝子パネル検査を再度行うことによって、遺伝子異常の変化や新たな治療標的となる遺伝子異常が検出されることが明らかになれば、切除不能大腸癌の治療経過においてがん遺伝子パネル検査を複数回行うことにより、遺伝子プロファイルに基づいた最適な治療を受ける機会が増え、より適切な

治療を患者へ提供できる可能性がある。

例)

ERBB2 遺伝子増幅→トラスツズマブ+ペルツズマブ

RET 融合遺伝子→セルペルカチニブ

NRTK1/2/3 融合遺伝子→エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ

BRCA1/2 遺伝子変異→プラチナ系抗がん剤(オキサリプラチンベースの治療)

一方で、がん遺伝子パネル検査を再度行うことにより、1 回目に認められていた遺伝子異常が 2 回目の検査で消失することがあり、効果が期待できない治療を回避できる可能性がある。

また、治療耐性に関連する特定の遺伝子異常が新たに検出された場合には、標的治療を行うべきではない対象の検出にも役立つ可能性がある。

例)

RAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異、MAP2K1 活性化変異、EGFR 細胞外ドメインの変異、MET 遺伝子増幅、ERBB2 遺伝子増幅、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、NRTK1/2/3 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、MSI-high

→いずれも抗 EGFR 抗体の投与を行うべきではない対象

さらに、治療耐性に関連する RAS 遺伝子変異などの遺伝子異常を有していた症例が、治療経過の間に治療耐性に関連する遺伝子異常が検出されなくなり、新たに抗 EGFR 抗体薬などの標的治療を提案することができる場合もあります。

このように、大腸癌における逐次的な遺伝子パネル検査は、遺伝子プロファイルに基づく新たな治療薬の提供という側面に加えて、抗 EGFR 抗体薬をはじめとする治療薬への抵抗性を把握し無用な薬剤による毒性を回避できるという観点からも治療の最適化につながることが期待される。

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: 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査

2025年2月26日

所属: 東京大学医学部附属病院

氏名: 石原 聡一郎

※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. 副次評価項目に記載があります『エキスパートパネルによる推奨治療』の定義を説明して下さい。

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。エキスパートパネルはがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、一部のがんゲノム医療連携病院で実施されている専門家会議です。この会議ではがん遺伝子パネル検査結果について、その遺伝子異常の生物学的な意義、遺伝子異常に対応する治療薬の有無、具体的な候補薬や治験・臨床試験について検討が行われています。さらに、推奨治療の提案においては、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(第2.0版)」の表I-3に記載されるA~F、Rで分類されたエビデンスレベルとともに、患者背景(Performance Status、合併症など)も考慮して、検出された遺伝子異常に対する治療薬が評価されています。また、既存のコンパニオン検査がある遺伝子異常をがん遺伝子パネル検査で確認した場合には、添付文書・ガイドライン・文献などを踏まえ、当該遺伝子異常に関わる医薬品の投与が適切であると推奨した場合、改めてコンパニオン検査を行わず、当該医薬品を投与しても差し支えないこととなっています(平成30年度診療報酬改定に係る疑義解釈 令和元6月4日 疑義解釈資料の送付について(その15))。

このように、エキスパートパネルによる推奨治療は、遺伝子異常に対応する治療薬の効果に関するエビデンスレベルや既存のコンパニオン検査を踏まえて、その臨床的意義付けが十分に検討された上で推奨する治療と定義されます。

2. 研究計画書3ページ、2.1.3 がん遺伝子パネル検査を逐次的に行う臨床的意義では『がん遺伝子パネル検査を再度行うことによって、遺伝子異常の変化や新たな治療標的となる遺伝子異常が検出

されることが明らかになれば、切除不能大腸癌の治療経過においてがん遺伝子パネル検査を複数回行うことにより、遺伝子プロファイルに基づいた最適な治療を受ける機会が増え、より適切な治療を患者へ提供できる可能性がある。』と記載があります。これは具体的にどのような可能性を想定されているのか、切除不能大腸癌を対象に国内既承認薬などを例にとり、説明してください。

【回答】

重要なご指摘をいただき、ありがとうございます。初回のがん遺伝子パネル検査で検出されなかった遺伝子異常が2回目の検査で新たに検出される場合に以下の遺伝子異常に対しては国内既承認薬が存在します。

- ・MSI-highの大腸癌に対するペムブロリズマブ、ニボルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ
- ・*BRAF*V600E 遺伝子変異を有する大腸癌に対するセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブ
- ・*ERBB2(HER2)*遺伝子増幅を有する大腸癌に対するトラスツズマブ+ペルツズマブ
- ・*RET*融合遺伝子を有する大腸癌に対するセルペルカチニブ
- ・*NRTK1/2/3*融合遺伝子を有する大腸癌に対するエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ

また、以下の遺伝子異常を有する大腸癌については抗EGFR抗体薬(セツキシマブ、パニツムマブ)に抵抗性であり、単独での標的治療を行うべきではないものとして知られています。これらの遺伝子異常が初回に検出されず、2回目でも新たに検出される場合には抗EGFR抗体薬を単独で投与するべきではない対象と考えられます。

- ・*KRAS* 遺伝子変異あるいは *NRAS* 遺伝子変異
- ・*BRAF* 遺伝子変異
- ・*MAP2K1* 遺伝子変異
- ・*MET* 遺伝子増幅
- ・*ERBB2(HER2)*遺伝子増幅
- ・*ALK*融合遺伝子、*ROS1*融合遺伝子、*NRTK1/2/3*融合遺伝子、*RET*融合遺伝子
- ・MSI-high

以上のように、切除不能進行・再発大腸癌に対して逐次的ながん遺伝子パネル検査を行うことは、大

腸癌の遺伝子プロファイルに基づく新たな治療薬の提供に加えて、抗 EGFR 抗体薬への抵抗性を把握してその使用を回避することが可能となり、治療法の最適化につながる事が期待できます。

3. 研究計画書3ページ、2.1.3 がん遺伝子パネル検査を逐次的に行う臨床的意義では『また一方で、特定の遺伝子異常が検出されなくなる場合には、標的治療を行うべきではない対象の検出にも役立つ可能性がある。』と記載があります。これは具体的にどのような可能性を想定されているのか、切除不能大腸癌を対象に国内既承認薬などを例にとり、説明してください。

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。切除不能進行あるいは再発大腸癌の一次治療の前に治療標的となる遺伝子異常(*BRAF* V600E 遺伝子変異、*ERBB2* 遺伝子増幅)を認めても、保険適用の条件からその遺伝子異常を標的とする薬剤は一次治療から使用できません。このため、*BRAF*V600E 遺伝子変異を有する大腸癌に対するセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブや *ERBB2* 遺伝子増幅を有する大腸癌に対するトラスツズマブ+ペルツズマブはエビデンスと保険適用に基づき、二次治療以降で使用しています。しかしながら、一次治療の薬物療法によって *BRAF* V600E 遺伝子変異や *ERBB2* 遺伝子増幅を持つがん細胞が消失した場合、これらの遺伝子異常に対応する薬剤の効果は期待できません。逐次的ながん遺伝子パネル検査の実施はこのような初回に検出された遺伝子異常がその後の治療によって検出されなくなった場合において、標的治療薬の効果を予測することができます。また、MSI-high の大腸癌に対して一次治療でペムブロリズマブが使用できます。しかし、一次治療後の2回目の検査で MSI-high が検出されない場合には、二次治療でのニボルマブ+イピリムマブは効果が期待できない可能性があります。

さらに、1 回目のがん遺伝子パネル検査で検出されていた *KRAS* 遺伝子変異あるいは *NRAS* 遺伝子変異が 2 回目の検査で検出されなくなる場合があります。この場合は、一次治療で使用できなかった抗 EGFR 抗体薬を新たに提案することができます。

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: 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査

2025年3月6日

所属: 東京大学医学部附属病院

氏名: 石原 聡一郎

※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 4 ページ 2.2.3 海外における本試験対象に対する Guardant360 の薬事承認と開発状況では、「Guardant360 は、2020 年8月に米国 FDA の承認を受けており、また、2021 年3月にはヨーロッパ連合において CE (European Conformity) が付与されている。」とあります。

- ・海外において Guardant360 が本試験のように一次治療前に実施可能かどうかを説明してください。
- ・海外において同検査を複数回実施可能かどうか説明してください。

【回答】

薬事承認の観点からは、下表のとおり、米国・欧州において、治療ラインによる対象患者の限定はありません。

国または地域	許認可	販売名	使用目的(がんゲノムプロファイリング部分・要約)
米国	FDA 承認	Guardant360 [®] CDx	55 遺伝子の塩基置換と挿入・欠失変異、2 遺伝子の遺伝子増幅及び 4 遺伝子における融合遺伝子を検出するための、定性的な次世代シーケンシングベースの in vitro 診断機器。
英国	UKCA マーク	Guardant360 [®] CDx	74 遺伝子の塩基置換と挿入・欠失変異、18 遺伝子の遺伝子増幅、6 遺伝子における融合遺伝子及び MSI-H を検出するための、定性的な次世代シーケンシングベースの in vitro 診断機器。
EU	CE マーク	Guardant360 [®] CDx	74 遺伝子の塩基置換と挿入・欠失変異、18 遺伝子の遺伝子増幅、6 遺伝子における融合遺伝子及び MSI-H を検出するための、定性的な次世代シーケンシングベースの in vitro 診断機器。

海外における Guardant360 を含む遺伝子パネル検査の使用に関しては、米国臨床腫瘍学会(ASCO)が 2022 年に見解を公表しており、転移性または進行がんに対する多遺伝子パネル検査の実施を治療ラインの限定なく推奨しています。さらに、推奨とは関わらないトピックとして、複数回の多遺伝子パネル検査に関する項が設けられ、記載されています。

米国の高齢者(65 歳以上)の全員が対象となるメディケアにおいては、標準治療実施後という制限なく、再発、再燃、難治性、転移性または進行性のステージ III もしくは IV の患者のがん遺伝子パネル検査が保険償還されています。加えて、進行と判断された場合には複数回の実施が可能となっています。

ヨーロッパにおいては、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)が 2024 年に進行がんに対する次世代シーケンシング(NGS)に関する推奨を公表しており、肺がん、乳がん、前立腺がん、大腸がん、胆管がん、卵巣がん、希少がん等で NGS を推奨しています。乳がんでホルモン受容体陽性、HER2 陰性乳がん患者で内分泌療法に抵抗性を示した時点の NGS を推奨する以外は治療ラインによる対象患者の限定は確認できておりません。

以上より、本検査を含むがん遺伝子パネル検査は、米国においては一次治療前および進行時には複数回の実施が可能であり、ヨーロッパにおいては一次治療前から実施可能な状況にあると認識できます。

1. Chakravarty D et al. J Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1231-1258.
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.02767>

2. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372>

3. Mosele MF et al. Ann Oncol. 2024 Jul;35(7):588-606.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00111-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00111-X/fulltext)

2. 初回のがん遺伝子パネル検査で検出されなかった遺伝子異常が 2 回目の検査で新たに検出される場合として、MSI-high, BRAFV600 遺伝子変異, ERBB2(HER2)遺伝子増幅、RET 融合遺伝子、NRTK1/2/3 融合遺伝子を説明頂きました。

・これらの遺伝子異常が 2 回目の検査で新たに検出される想定割合について説明してください。

・上記の遺伝子異常が初回のがん遺伝子パネル検査では検出されず、2 回目検出された場合は、初回と 2 回目の両方で検出される場合と同様の治療効果が期待できるか説明してください。

【回答】

ご質問をいただきありがとうございます。ERBB2 遺伝子増幅は約 10~20%の頻度で新たに検出され、

BRAF V600E 遺伝子変異および *NTRK1/2/3* 融合遺伝子はそれぞれ約 1%程度の頻度で新たに検出されると報告されています^{1,2,3}。一方、MSI-high および *RET* 融合遺伝子に関しては、これまでの報告がなく、想定される割合については明らかになっていません。

また、1 回目の検査で特定の遺伝子異常が検出されず、2 回目で新たに検出される場合は一次治療による獲得耐性が関与しているケースがあります。獲得耐性に基づく治療選択とその有効性を評価する前向き試験 (ClinicalTrials.gov ID: NCT04831528) が実施されていますが、現時点では学会報告のみであり、その結果から獲得耐性を標的とした治療の有効性について明確なデータが得られていないのが現状です。したがって、初回および 2 回目の検査の両方で検出される場合と比較して、2 回目の検査のみで検出される場合の標的治療の有効性は検証中ですが、進行時に *MET* 遺伝子増幅が出現した大腸癌に対して *MET* 阻害薬であるクリゾチニブやカボザチニブを含む治療が奏効した症例が報告されています⁴。⁵

1. Takegawa N, et al. *Oncotarget* 2016;7(3):3453–60.
2. Siravegna G, et al. *Nat Med*. 2015;21(7):795–801.
3. Wang F, et al. *Gut*. 2022;71(7):1340–1349.
4. Huang Y, et al. *AME Case Rep*. 2024;8:38.
5. Jia J, et al. *Front Oncol*. 2018;8:305.

3. 照会事項回答書2の回答では「一次治療の薬物療法によって *BRAF* V600E 遺伝子変異や *ERBB2* 遺伝子増幅を持つがん細胞が消失した場合、これらの遺伝子異常に対応する薬剤の効果は期待できません。逐次的ながん遺伝子パネル検査の実施はこのような初回に検出された遺伝子異常がその後の治療によって検出されなくなった場合において、標的治療薬の効果を予測することができます。」とあります。例えば、初回のがん遺伝子パネル検査で *BRAF* V600E 遺伝子変異を認めていたが、2 回目の検査で検出されなかった場合、本試験ではセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブは実施しないという理解でよろしいでしょうか。

【回答】

重要なご指摘をいただき、ありがとうございます。

大腸癌診療においては、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対するセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブ療法は、コンパニオン診断キットである「*RASKET-B* キット」、「*therascreen BRAF V600E RGQ PCR kit*」、「*Guardant360 CDx* (コンパニオン診断薬として使用した場合)」の結果に基づいて使用の可否を判断することになっています。

これに加えて、コンパニオン診断キットを使用しなくても、がん遺伝子パネル検査で実施するエキスパートパネルの推奨治療に基づいて使用することも可能です(平成 30 年度診療報酬改定に係る疑義解釈令和元 6 月 4 日 疑義解釈資料の送付について(その 15)を参照)。

本試験では、がん遺伝子パネル検査を 2 回実施することにより、治療標的となる遺伝子異常が新たに検出される症例と、標的遺伝子異常が検出されなくなる症例が想定されます。もし治療標的となる遺伝子異常が検出されない場合は、エキスパートパネルにて標的治療薬が推奨されない可能性があります。しかしながら、エキスパートパネルにおいて推奨された治療薬の適否は、患者の全身状態および腫瘍の状態やこれまでの治療経過を包括的に検討し、主治医がその推奨を参考にして決定されます。ご指摘のあったような *BRAF* V600E が検出されなくなった症例に対して、主治医がセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブの治療効果や臨床的有用性が乏しいと判断した場合には、同治療が実施されない可能性があります。

以上のように、がん遺伝子パネル検査の結果からエキスパートパネルで治療が推奨されない薬剤がある場合においては、最終的には主治医判断でその薬剤の使用の可否を検討することになり、本試験では治療の実施の決定までは介入しません。

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: 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査

2025年3月7日

所属: 東京大学医学部附属病院

氏名: 石原 聡一郎

※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. 患者用説明文書を読んで、Guardant360CDxに対する Guardant Health, Inc. と Guardant Health Japan Corp. の関係が不明確であると考えますので、必要十分な説明を記載してください。

Guardant360CDxの開発、権利、本研究の使用等に関する関係、両企業と申請者の先生方との関係を整理してください。また、研究計画書にそれらの点に関する記載を探しましたが、やはり判然としませんでしたので、研究計画書の加筆修正をご検討ください。

なお、特に以下の点を疑問点や課題として示しますので、これらにはご回答ください。

・説明文書第 11 項において「この臨床研究で使用する先進医療技術である Guardant360 CDx は Guardant Health Japan Corp. より無償提供を受ける」とあるのですが、本研究において米国本社に血液検体を送る必要があるのは何故ですか？

・説明文書第 14 項について:

1) 全体を通じて、どこに、何が(血液検体? 診療情報? その内容や量は?)、何の目的で、渡されて保管されるのかが明確ではありませんので、図を加筆するなどして一般の方が読んで分かるように修正してください。その際に、説明文書第 4 項には血液検体しか使用されないような記述が先にあることで、診療情報が使われないかのようなミスリードが起きていることにも対処してください。

2) 第 14 項の後半と第 15 項に書かれている内容は、どちらも「二次利用」に関することのようにです。同じテーマが 2 箇所に重複して書かれていることになり、内容の整合性に問題が無いのか見直してください。

3) 14 頁の第 3 パラグラフによれば、企業等が本研究で集めた検体や診療情報を別研究に二次利用する可能性があるようです(15 頁の記載からは、その可能性が強く窺われます)。しかし、第 2 パラグラフによれば、「最後に参加された患者さんが Guardant360 CDx のための最終採血を実施した日から 6 年を超えて保管する場合、それらの検体は解析機関より研究代表者に返却されます」とあります。二次利用研究をするならば、その研究のための保管期間が必要になるはずで、第 2 パラグラフの記載のような保管期間の制限を設けて大丈夫なのですか? 安易な二次利用や長期保管には賛成できませんが、本研究の検体等が被験者の意図しない形で二次利用されたり、保管され続けることがないようわかりやすい説明を記載してください。

4) 「プライバシーを保護するため、秘密が守られます」は日本語としてもロジックとしてもおかしいので、患者に何かを保証するようなことになっていません。申請者の先生の理解では、プライバシーと秘

密と個人情報はどういう関係にあるのですか？「最大の努力」が具体的にどうすることなのかも示した上で、何をどのように保護するのか、説明してください。

5) 同意書の様式にも関係するのですが、本研究で集められる試料・情報の広範な二次利用に同意しない場合にも、本研究への参加は可能ですか？

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。以下に項目毎に回答いたします。

・Guardant Health, Inc. と Guardant Health Japan Corp.の関係について

Guardant Health Japan Corp.は Guardant Health, Inc.の日本法人です。Guardant360 CDxに関する両者の関係性は、Guardant Health Japan Corp は Guardant360 CDx がん遺伝子パネルの日本国内での製造販売業者であり、Guardant Health, Inc. は製造業者ならびに解析機関となります。患者さんにも理解できるよう説明同意文書内に補足を追記しました。

説明同意文書「11. 費用について」に以下を追記：

※10: ガーダントヘルスジャパン

ガーダントヘルスジャパンは Guardant Health, Inc.の日本法人です。ガーダントヘルスジャパンは Guardant360 CDx の日本国内での製造販売業者であり、Guardant Health, Inc.は Guardant360 CDx の製造および解析を行っています。

・Guardant360 CDx に関連する企業と研究との関係について

Guardant Health, Inc.は米国にある本社であり、Guardant Health Japan Corp.はその日本法人となります。本研究では、後者の Guardant Health Japan Corp.からの資金提供を受けて実施します。したがって、研究者との利益相反は Guardant Health Japan Corp.に対して発生します。研究計画書における両企業の役割の違いが明確になるよう、Guardant Health 社という表記をすべて、Guardant Health, Inc.と Guardant Health Japan Corp.のいずれかの表記に修正しました。また、研究計画書に 25.4.2 の項として新たに追加し、企業との利益相反の関係を明確に記載しました。

25.4.2 の項として以下を追記：

25.4.2 研究責任医師、研究分担医師等の利益相反

本研究とかかわりがある企業は下記の通りである。

研究費を提供: Guardant Health Japan Corp.

各医療機関についての利益相反は今後確認する。

なお、25.4 に記載の共同研究機関のうち、利益相反が確認済の機関は下記の通りである。

・東京大学医学部附属病院 利益相反なし

・血液検体を米国本社に送る理由について：

上述のとおり、Guardant360 CDx の解析は米国にある Guardant Health, Inc.で行われるため、本研究に

においても Guardant Health, Inc.に血液検体を送る必要があります。

・説明文書第 14 項について:

- 1) 説明文書の「4. 研究の方法」に、検体の採取だけでなく診療情報を収集する文章を追記し、診療情報の収集や検体の搬送・保管の流れの理解に必要な図を追加しました。

「4. 研究の方法」に以下の文を追記: がん遺伝子パネル検査結果とあなたの診療情報や治療経過などは、研究全体を評価するために有効性や安全性等の解析に用いられます。

「4. 研究の方法」に以下の図を追加:

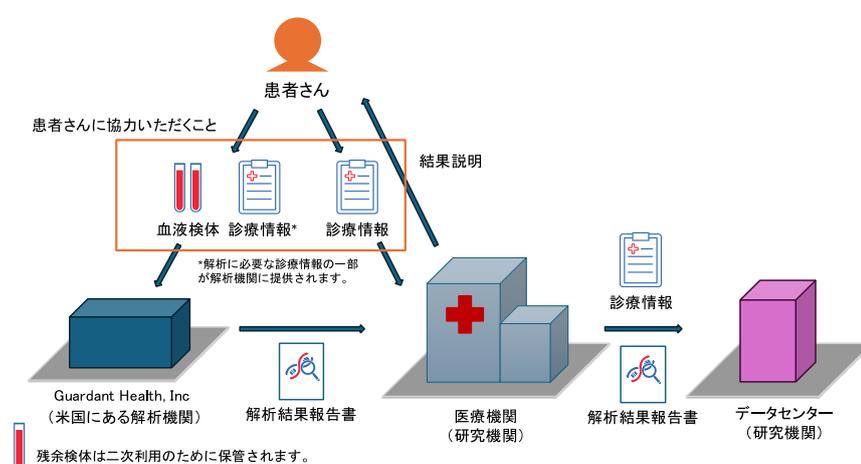


図 2 血液検体や診療情報の扱いについて

- 2) 二次利用に関して重複している記載内容を整理しました。具体的には、「14. 検体の取り扱い、情報の保管と廃棄」に記載していた、Guardant Health, Inc.における二次利用に関する文章を削除し、代わりに「15. データ・検体の二次利用について」の項に、患者さんに理解しやすいように要約した文を新たに追記しました。

「14. 検体の取り扱い、情報の保管と廃棄」から削除した文章:

検体およびあなた個人を特定することができないように加工した臨床データは、ガードントヘルスジャパン、解析機関、国内外の大学・企業・その他の研究機関等において検査の精度の改善、がんの発生・進行の理解、新たな診断・治療法の開発、論文化等のために利用または開示される場合があります。しかし、これらの場合でもあなたのデータおよび試料は、氏名などの情報を特定できないよう匿名化がなされており、これらの情報は公開されません。また、これらの情報が外部にもれたり、臨床研究の目的以外に使われたりしないよう最大の努力をしています。この研究を通して得られた臨床情報については、プライバシーを保護するため、秘密が守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は、この研究の結果を発表する際に使用されることはありません。

「15. データ・検体の二次利用について」に以下の文を追記：

(3)この臨床研究にて得られたデータを Guardant Health, Inc. において検査の精度の改善、新たな診断の開発等のために利用する場合があります。

- 3) 本検査では 1 回の検査あたり 20ml の採血を行い、血漿を抽出してゲノムプロファイリング検査を行います。用いることがなかった余剰の血漿を Guardant Health, Inc. のラボにて凍結保管を行います。この保管した血漿に関して、別の研究に利用する場合は、改めてその研究計画書を作成し、倫理委員会において承認を受けた上で利用します。別の研究とは、本検査の製品性能向上により解析できるゲノムプロファイリングが変化した場合や、ゲノムプロファイリング以外のオミックス解析が可能となり、血漿から疾患を理解するためのより多くの情報が得られるようになった場合などが想定されます。検体を倫理委員会の承認を受けた新たな研究に用いる場合には、凍結保管されている血漿やと、本研究にて収集された臨床情報を用いるため、二次利用として行われる研究のために長期の保管期間を必要とすることはありません。安易な二次利用や長期保管につながらないように、保管期間の制限を設けています。二次利用については数年のうちに実施されると考えられ、6 年間の保管期間の制限があっても問題ないと考えます。

説明文書(修正前)：

14. 検体の取り扱い、情報の保管と廃棄

あなたより採取させていただいた血液は、匿名化された状態で解析機関に送られ、がんの病態に重要な遺伝子異常の測定が行われます。測定結果はあなたの担当医師に送付され、担当医師とこの臨床研究のデータセンターに送付されます。また、この臨床研究で使用させていただくあなたの診療情報や治療経過などは、匿名化された状態でデータセンターに送付され、研究全体の評価のため有効性や安全性等の解析に用いられます。

解析終了後は、個人情報保護のもと、また研究代表者の責任のもと、この臨床研究が終了した日(厚生労働大臣に臨床研究が終了したことを報告した日)から 6 年または結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで、データセンターにて保管され^{※10}、その後、破棄されます。

説明文書(修正後)：

15. 検体の取り扱い、情報の保管と廃棄

あなたより採取させていただいた血液は、匿名化された状態で解析機関に送られ、がんの病態に重要な遺伝子異常の測定が行われます。測定結果はあなたの担当医師に送付され、担当医師よりあなたに測定結果が説明されます。また、測定結果はこの臨床研究のデータセンターに送付されます。さらに、この臨床研究で使用させていただくあなたの診療情報や治療経過なども、匿名化された状態でデータセンターに送付され、前述の血液の測定結果(遺伝子異常)と共に、研究全体の評価のため有効性や安全性等の解析に用いられます。

解析終了後は、「13. 個人情報の保護と取り扱い」に記載のとおり、個人情報保護のもと、また研究代表者の責任のもと、この臨床研究が終了した日(厚生労働大臣に臨床研究が終了したことを報告した日)から 6 年または結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日

のいずれか遅い日まで、血液の測定結果を含む診療情報はデータセンターにて保管され^{※10}、その後、破棄されます。血液検体は、最後に参加された患者さんが Guardant360 CDx のための最終採血を実施した日から 6 年間、Guardant Health, Inc. で保管され、その後破棄されます。

- 4) 「プライバシーを保護するため、秘密が守られます。」という文言は削除し、二次利用に関する個人情報の保護については、第 15 項の「データ・検体の二次利用について」に追記しました。修正箇所は以下の 5) の回答内容をご確認ください。
- 5) 本研究で集められる試料・情報の二次利用への同意は今回の研究参加において必要であり、二次利用への同意が得られた患者のみ本研究へ参加いただきます。説明文書ならびに同意書に二次利用への同意が必要なことを追記しました。

説明文書(修正前):

15. データ・検体の二次利用について

この臨床研究にて得られたデータ等は、次のような目的にも利用させていただきます。

説明文書(修正後):

16. データ・検体の二次利用について

この臨床研究で得られたデータ等は、次のような目的にも利用させていただきます。これらの場合においても、「13. 個人情報の保護と取り扱い」に記載のとおり、個人情報保護のもと利用させていただきます。なお、本研究の参加に同意いただいた場合は、検体および情報の二次利用についても同意いただいたこととなります。

同意書(修正前):

同意された方へ

・本研究以外での検体・情報の利用について

上記に関する説明を十分に理解した上で、提供する試料、情報が本研究終了後も保存され、将来

新たに計画・実施される医学研究(ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む)に、倫理委員会の新たな承認の後、使用されることに同意します。

はい いいえ

・検査を行う会社又は第三者による研究及びその他の目的で利用又は開示されることに同意します。なお、同意撤回されたとしても、事前に同意取得された範囲で活用されることがあります。

はい いいえ

同意書(修正後):

同意された方へ

・本研究以外での検体・情報の利用について

上記に関する説明を十分に理解した上で、提供する試料、情報が本研究終了後も保存され、将来

新たに計画・実施される医学研究(ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む)に、倫理委員会の新たな承認の後、使用されることに同意します。同意いただけない場合は、本試験に参加することはできません。

はい いいえ

・検査を行う会社又は第三者による研究及びその他の目的で利用又は開示されることに同意します。なお、同意撤回されたとしても、事前に同意取得された範囲で活用されることがあります。同意いただけない場合は、本試験に参加することはできません。

はい いいえ

2. 説明文書第 17 項からは、本研究に関わる研究者の利益相反の有無と有る場合の内容が明らかになっていけませんので(管理することしか書いていません)、明記してください。研究計画書における「また Guardant Health 社は本研究に対し資金提供を行うにあたり、商業上有利な位置付けを誘引しない。」とは、どういう意味でしょうか？本研究の成果が得られれば、「商業上有利な位置付け」になるのではないのでしょうか？

また、利益相反管理に関して、患者用説明文書と研究計画書のいずれにおいても、共同研究に参加する各先生方の所属機関の役割が書かれていません。所属する各大学や研究機関で利益相反管理を行わないのですか？

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。「商業上有利な位置付け」とは、本研究が研究機関で特定の企業の製品を使用することを強制したり、誘導したりすることを指し、この研究が参加している研究機関において、特定の企業の商品を利用することを誘導するものではないことを意図しています。本研究において Guardant360 CDx 遺伝子検査パネル検査が実施されるタイミングは、国内で保険償還されているがんゲノムプロファイリング検査が実施されているタイミングではないため、本研究によって保険診療の中で実施される他のがんゲノムプロファイリング検査が実施される機会の損失につながらないと考えます。

また、利益相反管理に関しては、所属する各大学や研究機関で利益相反管理を行う必要があるため、所属期間の役割について説明文書、研究計画書に追記をしました。

説明文書(修正前):

17. 研究にかかる利益相反

臨床研究における利益相反とは、外部との利益関係等(謝金、株式、研究費など)によって、研究活動で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない状況のことをいいます。この臨床研究の研究代表者など、この臨床研究の実施に中心的な役割をもって関わる者の個人の利益相反については、JACCRO利益相反委員会およびJACCRO理事長にて管理されています。実施医療機関の研究責任医師等の個人の利益相反については、研究代表者により管理されます。

この臨床研究は、ガーダントヘルス社とJACCROで締結された契約に基づき、ガーダントヘルス社から研究費の提供を受け、JACCROが主体となり実施されます。また、具体的な研究の推進は研究代表者によって実施されます。しかし、本研究に中心的な役割として関わる研究者の利益相反は、上述の通り管理されており、研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことはありません。また、ガーダントヘルス社の意見によって研究結果に影響を

及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施します。

説明文書(修正後):

17. 研究にかかる利益相反

臨床研究における利益相反とは、外部との利益関係等(謝金、株式、研究費など)によって、研究活動で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない状況のことをいいます。この臨床研究の研究代表者など、この臨床研究の実施に中心的な役割をもって関わる者の個人の利益相反については、JACCRO利益相反委員会およびJACCRO理事長にて管理されています。実施医療機関の研究責任医師および研究分担医師の個人の利益相反については、各実施医療機関の利益相反管理部門が管理し、その結果は研究代表者に報告されます。

この臨床研究は、ガーダントヘルスジャパンとJACCROで締結された契約に基づき、ガーダントヘルスジャパンから研究費の提供を受け、JACCROが主体となり実施されます。また、具体的な研究の推進は研究代表者によって実施されます。しかし、本研究に中心的な役割として関わる研究者の利益相反は、上述の通り管理されており、研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことはありません。また、ガーダントヘルスジャパンの意見によって研究結果に影響を及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施します。

なお、この臨床研究では、ガーダントヘルスジャパンに関する利益相反を管理しています。実施医療機関のひとつである東京大学医学部附属病院においては、申告すべき利益相反事項がある研究責任医師および研究分担医師はおりません。

研究計画書(修正前):

21.2 利益相反管理体制

研究代表者、企画推進委員、統計解析担当責任者、研究事務局等、臨床研究実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については JACCRO 利益相反委員会および JACCRO 理事長が管理する。共同研究機関の研究責任医師および研究分担医師の利益相反については、研究代表者および各共同研究期間の利益相反委員会等が管理する。

25.4.1 研究責任医師の役割と責務

研究分担医師等の指導および管理を行う。また、被験者等およびその関係者からの相談等への対応を行う。

研究計画書(修正後):

21.2 利益相反管理体制

研究代表者、企画推進委員、統計解析担当責任者、研究事務局等、臨床研究実施に中心的な役割をもって関わる者の利益相反については JACCRO 利益相反委員会および JACCRO 理事長が管理する。共同研究機関(申請医療機関および協力医療機関)の研究責任医師および研究分担医師の利益相反については、各共同研究機関の利益相反管理部門が管理する。またその結果を研究代表者に報告す

る。

なお、本研究と関わりがある企業は Guardant Health Japan Corp.である。申請医療機関の研究責任医師および研究分担医師のうち、申告すべき利益相反事項がある者はいない。

25.4.1 共同研究機関、研究責任医師の役割と責務

共同研究機関の役割は、研究計画書に基づいて共同して研究の実施に携わる機関である。研究責任医師の役割は、研究分担医師等の指導および管理を行う。また、被験者等およびその関係者からの相談等への対応を行う。

3. 説明文書第 19 項に「規則」や「指針」の名称を具体的に記載してください。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。「規則」や「指針」と記載している箇所を、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に変更しました。

修正前:

この臨床研究は、ヘルシンキ宣言をふまえ、国などが定めた規則や指針を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに計画、実施されています。

修正後:

この臨床研究は、ヘルシンキ宣言をふまえ、国が定めた人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに計画、実施されています。

4. 次のような誤字・誤記が散見されます。説明文書全体を見直して修正してください。

- ・8 頁の表2の「次の化学化学療法」→「次の化学療法」
- ・14 頁の下から 3 行目「二次治療」→「二次利用」

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。ご指摘いただいた点を修正いたしました。また、全体を見直して、他に誤字・誤記がないことを確認いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名： 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん

遺伝子パネル検査

2025年7月28日

所属：東京大学医学部附属病院

氏名：石原 聡一郎

(同意説明文書について)

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3では、「以上のように、がん遺伝子パネル検査の結果からエキスパートパネルで治療が推奨されない薬剤がある場合においては、最終的には主治医判断でその薬剤の使用の可否を検討することになり、本試験では治療の実施の決定までは介入しません。」とあります。そのため、例えば、初回のがん遺伝子パネル検査で BRAF V600E 遺伝子変異を認めていたが、2 回目の検査で検出されなかった場合、本試験ではセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブが主治医判断で実施される場合があると理解しました。このような場合も有効性が評価できる試験設定となっているかを説明してください。

【回答】

1 回目のがん遺伝子パネル検査で BRAF V600E 変異が認められた大腸癌患者に対して、2 回目の検査以降に行ったセツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブの治療効果を評価することは可能です。様式第3号 6.3.7「収集するデータ」(2)-(ii)に記載されているように、本研究では一次治療後の病勢増悪を確認した後に実施される全てのレジメンについて、有効性データ(最良総合効果、無増悪生存期間など)を収集する設計となっています。

また、2 回目のがん遺伝子パネル検査で BRAF V600E 変異が検出されなかった場合の原因として ctDNA(血中循環腫瘍 DNA)が十分に存在しなかった可能性が考えられます。2 回目の検査で BRAF V600E の遺伝子変異が検出されなくても、セツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブによる治療が主治医判断で実施できるようにしています。

仮に2 回目の検査で変異が検出されなかった場合でも、二次治療として当該レジメンが投与された症例については、副次評価項目として設定されている「エキスパートパネルによる推奨治療の最良総合効果、無増悪生存期間」に基づいて、有効性の評価が可能な試験デザインとなっています。よって、当該レジメンの治療の意義について後から検討ができると考えます。

2. 説明文書・同意文書 P10 の 7.本研究に参加することにより予想される利益については「一次化学療法開始前にはがん遺伝子パネル検査を行うことにより、早期段階で、本研究から得られた遺伝子異常を対象とした新薬の治験や臨床試験に参加し新薬の治療効果により利益が得られる可能性～」とあります。

本研究では一次化学療法前に実施されたがん遺伝子パネル検査において例えば、NTRK 融合遺伝

子等の治療標的となる遺伝子異常が検出された場合、早期段階で既に薬事承認のあるエヌトレクチニブやラロトレクチニブ治療の選択肢となるのか説明してください。

【回答】

仮に *NTRK* 融合遺伝子など治療標的となり得る遺伝子異常が検出され、その結果に基づきエキスパートパネルにより標的治療が推奨された場合には、その薬剤の使用が積極的に検討されますが、あくまでも保険適応内での治療となるため、*NTRK* 融合遺伝子の場合には早くても二次治療から使用する形となります。

「一次化学療法開始前にかん遺伝子パネル検査を行うことにより、早期段階で、本研究から得られた遺伝子異常を対象とした新薬の治験や臨床試験に参加し新薬の治療効果により利益が得られる可能性～」に関しましては、遺伝子パネル検査を一次化学療法開始前に実施し、治療標的となる遺伝子異常を一次治療中から認識することで、標的治療投与の機会を逸しないように治療を組み立てることができるという意義について説明させていただきました。

また、本試験では、がん遺伝子パネル検査の結果を待ってから一次化学療法を開始することを必須とはしておらず、実際には多くの患者さんでは結果を待たずに一次治療を開始することを想定しています

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん

遺伝子パネル検査

2025年7月29日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

氏名：石原 聡一郎

(同意説明文書について)

1. 説明同意文書14頁に「符号で管理されたあなたに関する情報は、ガーダントヘルスジャパンを通じて、ガーダントヘルスジャパンの関連会社の一つである Guardant Health, Inc. (所在地: アメリカ合衆国カリフォルニア州レッドウッドシティー、505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A) (以下、解析機関と表現します) に提出されますが、あなたの健康状態や記録、検体にはこの符号を付けますので、あなたの氏名、その他のあなたの個人を容易に特定されるような情報が含まれることはありません。」とありますが、「符号」は前の段落の「登録番号と施設症例番号(ID)」とは異なるものなのでしょうか？同じであるならば、「符号」と言い換えることで分かりにくくなっていると思います。また、「あなたの健康状態や記録、検体にはこの符号を付けますので、あなたの氏名、その他のあなたの個人を容易に特定されるような情報が含まれることはありません。」は前の段落の説明と重複するように思います(同じ事でも別の言い方をされると、別の事のように理解してしまい、混乱するのです)。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。符号と登録番号が同じ意味であるため、説明文書・同意書を以下の通り修正致しました。

説明文書・同意書 13. 個人情報の保護と取り扱い

<変更前>

符号で管理されたあなたに関する情報は、ガーダントヘルスジャパンを通じて、ガーダントヘルスジャパンの関連会社の一つである Guardant Health, Inc. (所在地: アメリカ合衆国カリフォルニア州レッドウッドシティー、505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A) (以下、解析機関と表現します) に提出されますが、あなたの健康状態や記録、検体にはこの符号を付けますので、あなたの氏名、その他のあなたの個人を容易に特定されるような情報が含まれることはありません。

<変更後(変更箇所を下線)>

登録番号で管理されたあなたに関する情報は、ガーダントヘルスジャパンを通じて、ガーダントヘルスジャパンの関連会社の一つである Guardant Health, Inc. (所在地: アメリカ合衆国カリフォルニア州レッドウッドシティー、505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A) (以下、解析機関と表現します) に提出されますが、あなたの健康状態や記録、検体にはこの登録番号を付けますので、あなたの氏名、そ

その他のあなたの個人を容易に特定されるような情報が含まれることはありません。

2. 説明同意文書 14 頁に「データセンター」が出てきますが、これはどこに存在する施設なのでしょうか。9 頁の図の中でも良いので、説明を加筆してください。

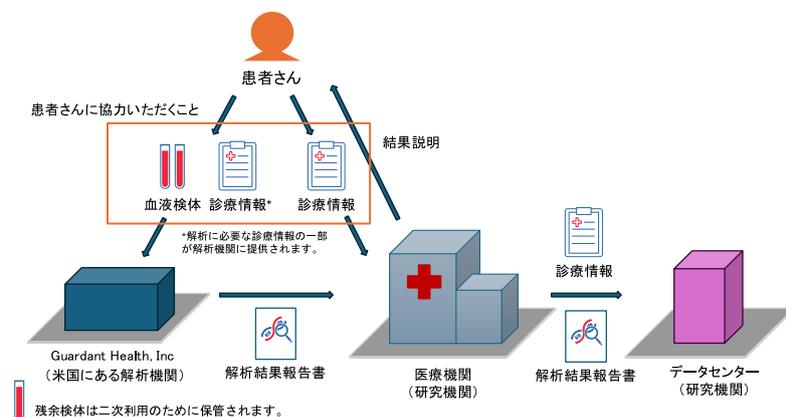
【回答】

ご指摘ありがとうございます。データセンターは、特定非営利活動法人日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO) に設置されます。

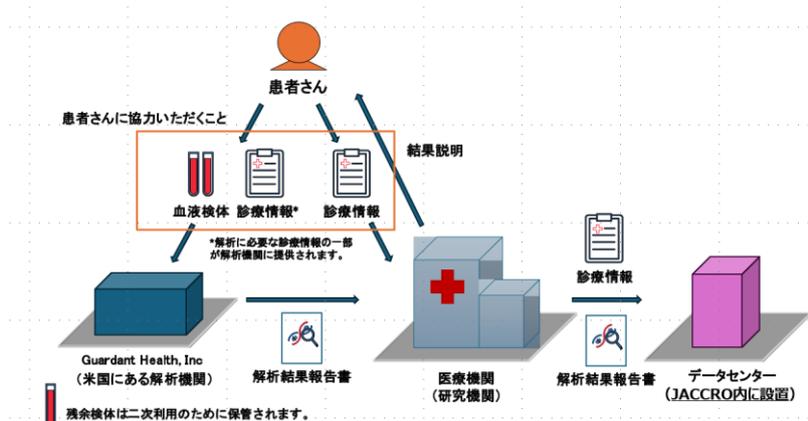
説明文書・同意書 9 ページの『図 2 血液検体や診療情報の扱いについて』を以下の通り修正致しました。

説明文書・同意書「図 2 血液検体や診療情報の扱いについて」

<変更前>



<変更後(変更箇所を下線)>



3. 説明同意文書 17 項の最後に「研究責任医師、研究分担医師」とありますが、本研究は臨床研究法の対象研究ではないはずですので、「研究責任者、共同研究者」などに修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「研究責任医師」は「研究責任者」に、「研究分担医師」は「研究分担者」に変更させていただきます。

説明文書・同意書を以下の通り修正致しました。

説明文書・同意書 5. この研究への参加基準

<変更前>

(4) その他、研究責任医師または研究分担医師が研究を安全に実施することが困難と判断した方。

<変更後(変更箇所を下線)>

(4) その他、研究責任者または研究分担者が研究を安全に実施することが困難と判断した方。

説明文書・同意書 12. 研究計画等の開示

<変更前>

また、共同研究機関および研究責任医師の変更、もしくは研究期間および記録保管期間変更の場合は、JACCRO ホームページ(<http://www.jaccro.com/activities/guide/>)にて通知・公開を行い、変更された説明同意文書による再同意は不要としますが、研究責任医師等は患者さんに対し適切な説明(改訂によるフォローアップ等の対応について)を行います。詳細は、担当医師までお問い合わせください。

<変更後(変更箇所を下線)>

また、共同研究機関および研究責任者の変更、もしくは研究期間および記録保管期間変更の場合は、JACCRO ホームページ(<http://www.jaccro.com/activities/guide/>)にて通知・公開を行い、変更された説明同意文書による再同意は不要としますが、研究責任者等は患者さんに対し適切な説明(改訂によるフォローアップ等の対応について)を行います。詳細は、担当医師までお問い合わせください。

説明文書・同意書 17. 研究にかかる利益相反

<変更前>

実施医療機関の研究責任医師および研究分担医師の個人の利益相反については、各実施医療機関の利益相反管理部門が管理し、その結果は研究代表者に報告されます。

(略)

なお、この臨床研究では、ガーダントヘルスジャパンに関する利益相反を管理しており、「21. 共同研究機関」において、申告すべき利益相反事項がある研究責任医師、研究分担医師はおりません。

<変更後(変更箇所を下線)>

実施医療機関の研究責任者および研究分担者の個人の利益相反については、各実施医療機関の利益相反管理部門が管理し、その結果は研究代表者に報告されます。

(略)

なお、この臨床研究では、ガーダントヘルスジャパンに関する利益相反を管理しており、「21. 共同研究機関」において、申告すべき利益相反事項がある研究責任者、研究分担者はおりません。

説明文書・同意書 20. この研究の研究組織、研究責任医師、担当医師および連絡先

<変更前>

20. この研究の研究組織、研究責任医師、担当医師および連絡先

この臨床研究やお薬のこと、この研究への参加を辞退する場合等も含め、あなたの権利に関すること、また何かおたずねにになりたいことやご心配ごとがございましたら、以下の問い合わせ先にいつでもご遠慮なくお申し出下さい。

<研究責任医師>

(略)

<変更後(変更箇所を下線)>

20. この研究の研究組織、研究責任者、担当医師および連絡先

この臨床研究やお薬のこと、この研究への参加を辞退する場合等も含め、あなたの権利に関すること、また何かおたずねにになりたいことやご心配ごとがございましたら、以下の問い合わせ先にいつでもご遠慮なくお申し出下さい。

<研究責任者>

(略)

説明文書・同意書 同意書(病院保管用)/同意書(患者保管用)

<変更前>

20.この研究の研究組織、研究責任医師、担当医師および連絡先

<変更後(変更箇所を下線)>

20.この研究の研究組織、研究責任者、担当医師および連絡先

研究計画書も同様に変更させていただきます。研究計画書の変更箇所に関しては、新旧対比表をご参照ください。

4. 本研究への参加に同意した場合、パネル検査の結果はどのくらいの期間でエキスパートパネルを経て、担当医から患者さんに伝えられるのでしょうか。その情報が説明同意文書に不足しているように思いました。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいた通り、説明同意文書に検査結果の説明までに要する期間の情報が不足していました。通常は、採血から結果説明までに3~4週間程要します。以下の通り、説明文書・同意書に追記いたしました。

説明文書・同意書 4. 研究の方法

この臨床研究では、一次化学療法開始前とがんの増悪確認後の2回、血液検体を20mlずつ採取します。採取された血液は米国にある Guardant Health(ヘルス), Inc.に送られ、がん遺伝子パネル検査が行われます。保険診療で実施されるがん遺伝子パネル検査と同様、がん遺伝子パネル検査結果を基に各医療機関にてエキスパートパネル※6を実施し、各医療機関のエキスパートパネル運用方法に従い患

者さんへの結果説明を行います(通常は、血液検体の採取から結果報告までに、3~4週間程度要します)。

5. エキスパートパネルは各病院に設置されるとのことですが、その構成は全ての医療機関で同レベルになるように、人員確保の目処が立っているのでしょうか。なお、「01-01_切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査 20250127_SU」の 26 頁に「所要人数 8 名は薬物療法 1 名、バイオインフォーマティクス 2 名、遺伝医学 1 名、病理専門医 1 名、主治医 1 名を想定している」とありますが、その合計は 6 名であり、何が正しい情報なのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。所要人数と合計が異なる点をご指摘いただいた通りです。

「所要人数 8 名は薬物療法 1 名、バイオインフォーマティクス 2 名、遺伝医学 1 名、病理専門医 1 名、主治医 1 名を想定している」ですが、「所要人数 8 名は薬物療法 2 名、バイオインフォーマティクス 2 名、遺伝医学 2 名、病理専門医 1 名、主治医 1 名を想定している」に修正いたします。

理由は下記(「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について」(令和4年8月1日付け健発 0801 第 18 号厚生労働省健康局長通知。))に記載されているア~キの要件のうち、アは薬物療法 2 名、イとウで遺伝医学 2 名、エで病理専門医 1 名、オとカでバイオインフォーマティクス 2 名、主治医 1 名となるためです。合計人数が変わらないため、人件費の積算は変更ございません。

ア 構成員の中に、がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が、複数名含まれていること。

イ 構成員の中に、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が、1名以上含まれていること。

ウ 構成員の中に、遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者が、1名以上含まれていること。

エ 構成員の中に、がん遺伝子パネル検査に関連する病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師が、1名以上含まれていること。

オ 構成員の中に、分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。

カ シークエンスの実施について、自施設内で行う場合は、構成員の中に、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要バイオインフォーマティクスに関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。

キ 小児がん症例を自施設で検討する場合には、構成員の中に、小児がんに関する専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある医師が1名以上含まれていること。

なお、エキスパートパネルの構成員の人員確保は様々な病院が抱えている非常に大きな問題であると考えております。エキスパートパネルの実施要件は令和 7 月 7 日に改訂が行われ、「以下のア~キまでの要件のうちア(2人以上)、ウ(1人以上)、エ(1人以上)およびキ(1人以上)についてはそれぞれ独立した

構成員が望ましいが、重複して担当が可能である」ことが明記されました。主治医あるいは主治医に代わる医師が1名必要です。このため、エキスパートパネルの構成員に最低6名は必要と考えております。本研究においても、協力医療機関毎にエキスパートパネルの実施要件(令和7年7月7日付け事務連絡)を満たす人員確保は必ず行い、エキスパートパネルを設置します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名： 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん
遺伝子パネル検査

2025年8月19日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院

氏名： 石原 聡一郎

1. 照会回答6-5において、申請医療機関とすべての協力医療機関において適切にエキスパートパネルの人員・質を確保する旨を回答いただきました。確認できる項目を、様式9号へ作成してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。エキスパートパネルの人員・質を確保する点について、様式第8-2号および様式第9号を以下のように追記して修正致しました。

様式第8-2号

先進医療の実施診療科及び実施体制（その2）

4 実施体制（医療機関の体制）

その他

・厚生労働大臣が指定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もしくはがんゲノム医療連携病院であり、エキスパートパネル実施可能として指定されている。

・「エキスパートパネルの実施要件について」（健が発 0303 第1号 令和7年7月7日）を満たしている。

様式第9号

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

II. 医療機関の要件

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）

・厚生労働大臣が指定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もしくはがんゲノム医療連携病院であり、エキスパートパネル実施可能として指定されていること。

・「エキスパートパネルの実施要件について」（健が発 0303 第1号 令和7年7月7日）を満たしていること。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 8

先進医療技術名： 切除不能進行または再発大腸癌における血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん

遺伝子パネル検査

2025 年 8 月 28 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

氏名：石原 聡一郎

1. 症例数の設定根拠について、「切除不能な大腸癌を対象とした Guardant360を用いた遺伝子解析では 1 回目の検査から 2 回目の検査にかけて actionable な遺伝子異常の変化が 20.3%(69 例中 14 例)の症例に認められている。また、一次治療として抗 EGFR 抗体薬あるいは抗 VEGF 抗体薬による治療を行い、一次治療前と増悪後に Guardant360 による検査を施行した大腸癌患者において、抗 EGFR 抗体薬群および抗 VEGF 抗体薬群でそれぞれ、6.6%(61 例中 4 例)、10.1%(69 例中 7 例)に治療標的に関わる遺伝子異常の変化が認められた。以上から、1 回目の検査から 2 回目の検査で actionable な遺伝子異常が変化した患者が検出される期待割合を 15%、閾値割合を 6%としてサンプルサイズを算出した。」とされています。閾値割合は、抗 EGFR 抗体薬群の遺伝子異常変化割合 6.6%から 6%と設定されたのだと思いますが、期待遺伝子異常変化割合 15%は、どのように算出されたのでしょうか。20.3%と 10.1%の平均をとって、だいたい 15%とされたのでしょうか。もし、その場合、算出の妥当性について説明してください。また、閾値割合 6%、期待割合 15%ということなので、9%の遺伝子異常割合の増加があれば、臨床的に有用であると思われるかもしれませんが、9%の遺伝子異常割合の増加もしくは遺伝子異常割合が 15%以上であることによる臨床的なインパクトがどの程度であるのかを説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

閾値割合 6%については、既報の抗 EGFR 抗体薬投与群における actionable な遺伝子異常の変化 6.6%から算出しました。また、期待割合 15%については、ご指摘のように 2 つの既報における 20.3%と 10.1%の平均をとって算出しております。算出の妥当性に関してですが、既報の結果はいずれも症例数の多くない後方視的解析に基づくデータのため、高い信頼性をもって一般化できるものではございません。特に期待割合の根拠とした報告では遺伝子異常の変化割合が 10.1%から 20.3%の範囲で示されております。いずれか一方に偏って期待値を設定いたしますと過小評価あるいは過大評価のリスクがございます。したがって、その中間である 15%を期待値とすることで、臨床的意義と実現可能性のバランスを確保いたしました。

Actionable な遺伝子異常の変化が 15%以上の患者に認められる場合の臨床的なインパクトに関してですが、これは約 6~7 人に 1 人以上の割合で遺伝子プロファイルに基づく新たな治療薬の提供、あるいは抗 EGFR 抗体への抵抗性の把握が可能となり、大腸癌に対する治療の最適化につながる情報が

得られることを意味します。既存のバイオマーカー研究や希少遺伝子異常に基づく治療導入の実績と比較しても、臨床的に十分意義のある水準であると考えております。

以上