

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山本 昇 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	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
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。 本技術による臨床的有用性の証明が不可欠と考えられます。 ☐ 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： 血中循環腫瘍 DNA を用いた逐次的がん遺伝子パネル検査における有効性は、既報で複数報告されていますが、将来的には、臨床的有用性の証明が不可欠と考えられます。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 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

令和 7 年 9 月 24 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 石原 聡一郎

1.
主要評価項目は「アクションナブルな遺伝子異常の変化率」ですが、「遺伝子異常の変化」の定義をご説明して下さい。

【回答】

ご質問いただき、ありがとうございます。本研究における主要評価項目は、OncoKB において therapeutic level 1、2、あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS や synonymous 変異は除外）を「アクションナブルな遺伝子異常」と定義しております。「遺伝子異常の変化」とは、一次化学療法開始前の 1 回目解析と、病勢増悪確認後の 2 回目解析を比較し、これらのアクションナブルな遺伝子異常が新たに検出された場合、または検出されなくなった場合を指します。すなわち、(1) アクションナブルな遺伝子異常が 1 回目に存在せず 2 回目に新たに出現した場合、(2) 1 回目に存在していたアクションナブルな遺伝子異常が 2 回目で検出されなくなった場合を「変化あり」とします。

上記を明確化するために、研究計画書「0.8.1 主要評価項目」及び「3.3.1 主要評価項目」に追記しました。

【0.8.1 主要評価項目】

<修正前>

OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS/synonymous は除く）を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合。

<修正後>

OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS/synonymous は除く）を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合。

actionable な遺伝子異常の変化とは、一次化学療法開始前に実施した 1 回目の遺伝子解析と、病勢増悪確認後に実施した 2 回目の遺伝子解析の結果を比較し、actionable な遺伝子異常が新たに検出された場合、または検出されなくなった場合を指す。なお、判定方法の

詳細については「3.3.1 主要評価項目」に記載の「actionable な遺伝子異常の変化の判定方法」を参照する。

【3.3.1 主要評価項目】

＜修正前＞

OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常 (VUS/synonymous は除く) を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合^{14,15}。

＜修正後＞

OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常 (VUS/synonymous は除く) を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合^{14,15}。

actionable な遺伝子異常の変化とは、一次化学療法開始前に実施した 1 回目の遺伝子解析と、病勢増悪確認後に実施した 2 回目の遺伝子解析の結果を比較し、actionable な遺伝子異常が新たに検出された場合、または検出されなくなった場合を指す。なお、判定方法の詳細については下記「actionable な遺伝子異常の変化の判定方法」に記載する。

2.

適格基準は一次化学療法開始前の「1 回目の採血」の適格基準でしょうか。一次化学療法施行後最初の病勢増悪確認後に実施する「2 回目の採血」の実施にあたって、別途の基準はございますでしょうか。

【回答】

ご質問いただき、ありがとうございます。本研究の適格基準は、一次化学療法開始前に実施する「1 回目採血」の時点で満たすことを条件としております。「2 回目採血」の実施にあたり、別途の適格基準は設けておりません。なお、追跡期間中に病勢増悪が確認されなかった場合には、2 回目採血は実施しないこととしております。

3.

一次化学療法施行後最初の病勢増悪確認後に実施する「2 回目の採血」が、病勢増悪や死亡等の理由により、実施困難な場合はございますでしょうか。「2 回目の採血」が病勢増悪や死亡等の理由により実施困難だった場合の患者説明はございますでしょうか。

【回答】

ご質問いただき、ありがとうございます。2 回目の採血は、全身状態の悪化、死亡、転院、患者拒否の場合は実施困難です。また、その場合の患者説明に関する規定は設けておらず、現場の研究分担医師の判断により適切に説明を行うことといたします。

以上

「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（整理番号B148）」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 竹内 勤

東京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. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称: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
適応症: 切除不能進行・再発大腸癌
内容: (概要・先進性) 切除不能進行・再発大腸癌の患者に対しては、全身薬物療法開始前の腫瘍組織を用いた <i>RAS</i> 遺伝子および <i>BRAF</i> 遺伝子検査に基づいて抗 EGFR 抗体の適応を含む治療方法の選定が行われている。がん遺伝子パネル検査はこれらの遺伝子も含む数百種類の遺伝子の異常を同時に検出できる検査である。しかしながら、切除不能進行・再発大腸癌に対しては標準治療開始後に生涯一度だけ保険適用となっており、標準治療開始前や2回目以降のがん遺伝子パネル検査の実施は保険適用の対象とならない。血液を用いたがん遺伝子パネル検査は、全身に広がる腫瘍のリアルタイムな遺伝子異常を同定し、繰り返しの検体を低侵襲かつ迅速に行える検査である。がんの遺伝子プロファイルは治療により変化することが知られており、治療の標的が変わる可能性がある。<i>RAS</i> 野生型の切除不能大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬投与後に ctDNA から <i>EGFR</i> 変異、<i>BRAF</i> 変異、<i>MET</i> 増幅など、抗 EGFR 抗体薬の耐性に関連すると考えられる遺伝子異常が検出されることが知られている。切除不能進行・再発大腸癌に対して、逐次的な検査を実施することによって獲得耐性としての遺伝子異常に基づいた適切な治療選択につながることを期待される。 ○主要評価項目: OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常 (VUS/synonymous は除く) を actionable な遺伝子異常とした場合に、1回目の遺伝子解析から2回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異

常の変化がみられた被験者の割合

○副次評価項目：

- ・エキスパートパネルによる推奨治療があった被験者の割合（各 1 回目、2 回目）とその変化
- ・ **actionable** な遺伝子異常を有する被験者の割合（各 1 回目、2 回目）
- ・エキスパートパネルによる推奨治療を受けた被験者の割合（各 1 回目、2 回目）とその変化
- ・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
- ・エキスパートパネルの結果を遠隔診療で説明した被験者の割合（実施可能施設のみ）
- ・全生存期間

○予定試験期間：先進医療告示適用日から 3 年

○目標症例数：200 例

（効果）

現在の保険診療では、切除不能大腸癌に対しては、生涯に 1 度しかがん遺伝子パネル検査が実施できず、ある時点での遺伝子プロファイルしか評価できない。このため、切除不能大腸癌の治療過程で変化する遺伝子異常や耐性変化を評価できず、遺伝子プロファイルに基づいた治療に十分につなげられていないと考えられる。逐次的ながん遺伝子パネル検査を実施することで獲得耐性としての遺伝子異常に基づく薬物療法の選択につながることを期待される。

（先進医療にかかる費用）

先進医療にかかる総費用は 989,020 円（医療機器である Guardant360 CDx にかかる費用 924,000 円、エキスパートパネルの実施に関わる人件費は 59,600 円、外来診察料 5,420 円）である。このうち、Guardant360 CDx は Guardant Health 社より無償提供され、人件費は研究者負担となるため、実施施設負担は 0 円である。患者負担は外来診療に関わる診察料は 5,420 円の 3 割に当たる 1,626 円である。

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	無し

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 7 年 9 月 12 日（金）16：00～
（第 179 回先進医療技術審査部会）

（2）議事概要

東京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、申請書類を基に、

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、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)

(別紙 1) 第 179 回先進医療技術審査部会 資料 1－1、1－2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京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、その内容について全構成員が確認を行った。その結果、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 B148）

評価委員 主担当： 平田
副担当： 一家 副担当： 伊藤

先進医療の名称	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
申請医療機関	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	切除不能進行・再発大腸癌の患者に対しては、全身薬物療法開始前の腫瘍組織を用いた <i>RAS</i> 遺伝子および <i>BRAF</i> 遺伝子検査に基づいて抗 EGFR 抗体の適応を含む治療方法の選定が行われている。がん遺伝子パネル検査はこれらの遺伝子も含む数百種類の遺伝子の異常を同時に検出できる検査である。しかしながら、切除不能進行・再発大腸癌に対しては標準治療開始後に生涯一度だけ保険適用となっており、標準治療開始前や2回目以降のがん遺伝子パネル検査の実施は保険適用の対象とならない。血液を用いたがん遺伝子パネル検査は、全身に広がる腫瘍のリアルタイムな遺伝子異常を同定し、繰り返しの検体を低侵襲かつ迅速に行える検査である。がんの遺伝子プロファイルは治療により変化することが知られており、治療の標的が変わる可能性がある。<i>RAS</i> 野生型の切除不能大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬投与後に ctDNA から <i>EGFR</i> 変異、<i>BRAF</i> 変異、<i>MET</i> 増幅など、抗 EGFR 抗体薬の耐性に関連すると考えられる遺伝子異常が検出されることが知られている。切除不能進行・再発大腸癌に対して、逐次的な検査を実施することによって獲得耐性としての遺伝子異常に基づいた適切な治療選択につながることを期待される。 ○主要評価項目： OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS/synonymous は除く）を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から2回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合 ○副次評価項目： ・ エキスパートパネルによる推奨治療があった被験者の割合（各1回目、2回目）とその変化 ・ actionable な遺伝子異常を有する被験者の割合（各1回目、2回目） ・ エキスパートパネルによる推奨治療を受けた被験者の割合（各1回目、2回目）とその変化

	・ 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 ・ エキスパートパネルの結果を遠隔診療で説明した被験者の割合（実施可能施設のみ） ・ 全生存期間 ○ 予定試験期間：先進医療告示適用日から 3 年 ○ 目標症例数：200 例
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 平田

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。） 事前に照会した事項に対して、最終的に適切な対応がなされたため、適と判断した。	
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： 一家

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。） 最終的には「適」と判断するが、本評価作業の過程で、研究の実施体制（研究者と企業の関係）や患者由来の試料・情報の取扱いに関する正確な内容が研究計画書及び説明同意文書に記載されていないため、結局は研究全体に関する倫理審査に疑義が生じ、倫理委員会に審査を差し戻した経緯があるので、本研究を実施する医療機関での倫理委員会を中心とする管理・監督が適切に行われることを求めたい。	
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

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。）
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	200 例		予定試験期間	先進医療告示適用日から 3 年
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
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。） 事前の照会事項に対して、最終的に適切な対応がなされたと判断した。 本技術では主要評価項目は、OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合となっており、この評価項目は科学的にも重要と考えるが、一方で、保険収載をめざすことを主旨とする先進医療 B として実施する場合、患者に対する真のメリットを直接的に評価することは困難であると考え。そのため、本技術が真に有効性を有するかどうかは、副次評価項目で設定された評価項目も含めての判断になる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: 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。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 回目で新たに検出される場合には抗 EGFR 抗体薬を単独で投与す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ことが期待できます。

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】

重要なご指摘をいただき、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、NTRK1/2/3 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 回目で検出された場合は、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ン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」に関するもののようです。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を示した上で、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:

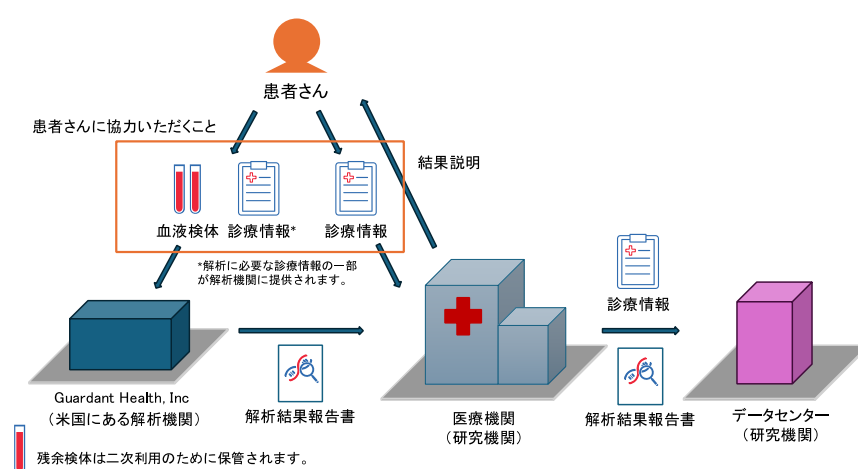


図 2 血液検体や診療情報の扱いについて

- 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、ガーダ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けます。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になります。

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ないので(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、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、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、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

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。

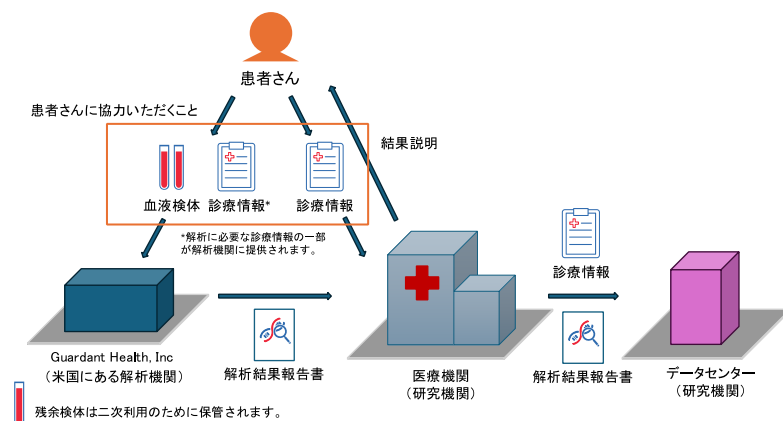
【回答】

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。

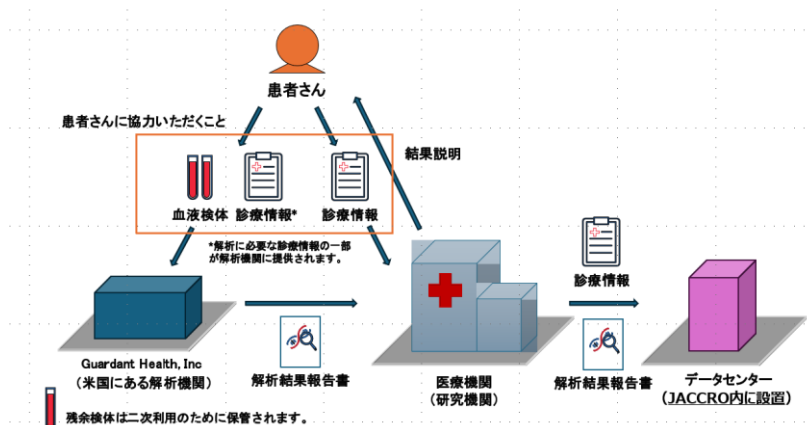
説明文書・同意書 9 ページの『図 2 血液検体や診療情報の扱いについて』を以下の通り修正致しまし
た。

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、研究分担医師はありません。

<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、研究分担者はありません。

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なられ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連絡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なられ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連絡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變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のですが、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と思いますが、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

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

主な適格基準

- 組織学的に大腸癌（腺癌）
- 切除不能症例
- 化学療法未施行
- PS 0-1
- 18歳以上



- 目的** 血中循環腫瘍DNAを用いて逐次的にがん遺伝子パネル検査を行うことの臨床的有用性を検討する
- 評価項目** 1回目の遺伝子解析から2回目の遺伝子解析にかけてactionableな遺伝子異常*の変化がみられた被験者の割合
- 試験期間** 症例登録期間：12か月、追跡期間：18か月
- 予定症例数** 200例

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

試験機器：Guardant360®CDx がん遺伝子パネル

適応症：切除不能進行または再発大腸癌

臨床研究

GOZILA試験

- 血中循環腫瘍DNA (ctDNA) による遺伝子異常を評価した前向き観察研究
- 大腸癌654例のうち、**6.3%**の症例で検出された遺伝子異常に基づき試験治療を受けることができた
- 化学療法の前後で遺伝子解析を実施した大腸癌69例のうち、**20.3%**の症例で治療標的に関わる遺伝子異常に変化を認めた

CALGB/SWOG-8045試験

- 大腸癌一次治療の治療前と増悪後の2回 ctDNAを解析し、一次治療抗EGFR抗体薬およびベバシズマブのそれぞれ**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を認めた

先進医療

試験名

切除不能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の臨床的有用性を評価する観察研究

試験デザイン

前向き観察研究

登録期間

1年間

追跡期間

最終症例登録終了後1.5年間

解析期間

0.5年間

被験者数

200例

主要評価項目

1回目の遺伝子解析から2回目の遺伝子解析にかけて actionableな遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合

副次評価項目

①各エキスパートパネルによる推奨治療があった被験者の割合とその変化、②エキスパートパネルによる推奨治療を受けた被験者の割合とその変化、③全生存期間など

保険償還

当該先進医療における適格基準

- ①18歳以上、②ECOG PS 0-1、③切除不能症例、④組織学的に大腸癌（腺癌）⑤大腸癌に対する化学療法歴がない、あるいは、周術期化学療法の投与最終日から24週以上経過してからの大腸癌の再発、⑥活動性の重複がんを有さない

関連する技術等の本邦での保険適用の状況

- ・Guardant360®CDxがん遺伝子パネル
 - ・FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル
- 標準治療が終了した、あるいは終了見込み症例（生涯に一度）

欧米での現状

米国 2020年8月7日にFDAにて薬事承認
2021年3月には米国においてすべての固形癌で公的医療保険 (Medicare, Medicaid)の給付対象になった。

欧州2022年5月12日CEマークを取得
英国2021年12月23日UKCAマークを取得
ガイドライン記載:(無)
進行中の臨床試験(無)

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

先進医療名及び適応症：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 適応症：切除不能進行または再発大腸癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ (消化器外科、消化器内科、腫瘍内科、ゲノム医療科、遺伝科またはこれらに相当する診療科)・不要
資格	要 ()・ ☒ 不要
当該診療科の経験年数	☒ (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ ☒ 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・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ ☒ 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ (消化器外科、消化器内科、腫瘍内科、ゲノム医療科、遺伝科またはこれらに相当する診療科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：大腸癌に対する全身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・ ☒ 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)	要 ()・ ☒ 不要
病床数	要 () 床以上・ ☒ 不要
看護配置	要 () 対 1 看護以上・ ☒ 不要
当直体制	要 ()・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ ☒ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：2 ヶ月に 1 回以上、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	要・ ☒ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	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)	・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。
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。

**【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・聖マリアンナ医科大学病院、愛知県がんセンター、北海道大学病院、大阪国際がんセンター、三重大学医学部附属病院、九州がんセンター、埼玉県立がんセンター、千葉県がんセンター、東北大学病院、独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添 2】「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」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：切除不能進行または再発大腸癌

効能・効果：切除不能進行・再発大腸癌の患者に対しては、全身薬物療法開始前の腫瘍組織を用いた *RAS* 遺伝子および *BRAF* 遺伝子検査に基づいて抗 EGFR 抗体の適応を含む治療方法の選定が行われている。がん遺伝子パネル検査はこれらの遺伝子も含む数百種類の遺伝子の異常を同時に検出できる検査である。しかしながら、切除不能進行・再発大腸癌に対しては標準治療開始後に生涯一度だけ保険適用となっており、標準治療開始前や 2 回目以降のがん遺伝子パネル検査の実施は保険適用の対象とならない。血液を用いたがん遺伝子パネル検査は、全身に広がる腫瘍のリアルタイムな遺伝子異常を同定し、繰り返し検体を低侵襲かつ迅速に行える検査である。がんの遺伝子プロファイルは治療により変化することが知られており、治療の標的が変わる可能性がある。*RAS* 野生型の切除不能大腸癌に対する抗 EGFR 抗体薬投与後に ctDNA から *EGFR* 変異、*BRAF* 変異、*MET* 増幅など、抗 EGFR 抗体薬の耐性に関連すると考えられる遺伝子異常が検出されることが知られている[1, 2]。切除不能進行・再発大腸癌に対して、逐次的な検査を実施することによって獲得耐性としての遺伝子異常に基づいた適切な治療選択につながることを期待される。

3.1. 腫瘍組織検体と血液検体の遺伝子検査の違いについて

がん治療のプレジジョンメディシンとして、次世代シーケンサーによる包括的ながんゲノムプロファイリング検査を用いた腫瘍の遺伝子異常に基づく薬剤選択が臨床実装されている。本邦では、2019 年 6 月に 2 つのがん遺伝子パネル検査、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (F1CDx) および OncoGuide® NCC オンコパネルシステム (NCCOP) が保険適用され、ゲノム医療が開始された。これらのがん遺伝子パネル検査は、患者から採取した腫瘍組織検体を用いて行われるが、診断に用いた保管検体では、検体の劣化や腫瘍細胞含有割合が低いことなどが原因で、遺伝子解析が困難なことがある。また、遺伝子解析が可能であっても、現在の遺伝子プロファイルを反映できていない可能性があり、改めて組織を採取することが望ましい場合がある。しかし、再生検は侵襲性の問題から検体採取が難しく、患者が希望しないことも少なくない。一方で、がん患者における血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) を用いた遺伝子解析の技術が進み、血液を用いて腫瘍中に存在する遺伝子プロファイルを同定することが可能となった。血液を用いたがん遺伝子パネル検査はリキッドバイオプシー検査の 1 つであり、上記の組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査の欠点を補うことが期待されている。本邦でも血液を用いたがん遺伝子パネル検査の有用性が検証され、2021 年 8 月には FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル (F1L)、2023 年 7 月には Guardant360 CDx が保険適用された。血液を用いたがん遺伝子パネル検査は、採取時点での患者の腫瘍遺伝子プロファイルを評価することが可能であり、非侵襲的に繰り返し検査を行うことができること、結果判明までの期間が組織に比べて短いことなどが利点として挙げられる (「表 1 組織検体と血液検体のがん遺伝子パネル検査の違いについて」参照)。化学療法後に血液を採取することによって耐性変化の検出が可能で

ある。また、腫瘍組織内あるいは転移巣間における遺伝子異常の空間的な不均一性を評価することも可能である。

しかしながら、保険診療でがん遺伝子パネル検査を行う場合、検査は生涯に一度に限られており、すでにがん遺伝子パネル検査を行っている場合には、再度、がん遺伝子パネル検査を行うことはできない。したがって、非侵襲的に繰り返し実施が可能であることや遺伝子異常の空間的な不均一性を評価できるといった、リキッドバイオプシーの利点を保険診療内で活用することは困難である。

表 1 組織検体と血液検体のがん遺伝子パネル検査の違いについて

検体	利点	欠点
組織検体	・腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価できる。	・腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる。 ・保管されている検体では現時点の遺伝子異常を反映していない可能性がある。 ・検体の劣化により遺伝子解析ができないことがある。 ・組織生検には侵襲を伴う。
血液検体	・採取時点における腫瘍の遺伝子異常が評価可能。 ・空間的に不均一な遺伝子異常の評価が可能。 ・検体採取が容易である。 ・結果判明までの期間が短い。	・腫瘍量が十分でない場合、検出できない場合がある。 ・クローン性造血 (CHIP) による偽陰性の頻度が高まる。

3.2. 大腸癌における遺伝子パネル検査の現状

大腸癌は欧米や日本で罹患数の多いがんの一つであり、日本人における部位別のがんの罹患数では男女ともに2番目に多いがんであり、がんゲノム情報管理センター (C-CAT) の登録情報によるとがん遺伝子パネル検査が最も行われている癌種である。がん遺伝子パネル検査は、がんの発生・増殖または抑制に関連する異常が報告されている遺伝子、開発中の分子標的薬と関連する遺伝子異常が包括的に含まれているため、その情報に基づいた治療の選択に関する情報が入手可能である。分子標的薬の標的となる遺伝子異常を認めた腫瘍では、分子標的薬を用いた治療により予後が改善することが示されている[3, 4]。また、がん遺伝子パネル検査のみで検出が可能な NTRK 融合遺伝子に対してはエヌトレクチニブ療法等が有効であり、すでに保険償還されている。遺伝子プロファイルから治療方針策定の補助となる遺伝子異常の情報が得られ、有効な治療選択につながる可能性があることから、大腸癌に対してはがん遺伝子パネル検査を行うことが強く推奨されている (大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドランス 第5版 2023年3月)。

NCCOP の臨床的有用性を検証した試験である TOP-GEAR 試験では、大腸癌患者は9例登録され、そのうち2例が遺伝子異常を標的とした治療 (KRAS 変異に対する Pan-RAS 阻害薬、BRAF 変異に対する Pan-RAF 阻害薬) を受けていた[5]。また、固形癌を対象とした F1CDx 検査の前向き観察研究では、大腸癌患者が

33 例登録され、そのうち 3 例 (9.1%) で遺伝子異常に基づいた治療 (ERBB2 増幅に対する治験薬、MSI-high に対する治験薬、TMB-high に対する Pembrolizumab)を受けていた[6]。消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象にリキッドバイオプシーである Guardant360 の有用性を検証した GOZILA 試験では、大腸癌患者は 654 例登録され、遺伝子異常に基づいて臨床試験に登録されたのは 41 例 (6.3%) であった[7]。

また、先進医療で行われた様々な癌種の患者を対象とした前向き観察研究である FIRST-Dx 試験では、一次化学療法前に行ったがん遺伝子パネル検査の結果に基づいて、19.8%の患者が推奨治療を受けることができた。この研究では大腸癌および小腸癌の患者 27 例が登録され、そのうち 6 例 (22.2%) が遺伝子異常に基づいた治療 (BRAF V600E に対する Cetuximab + Encorafenib ± Binimetinib が 4 例、ALK 融合遺伝子に対する治験薬、ERBB2 変異に対する治験薬)を受けていた[8]。このように、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。

3.3. 大腸癌に対する逐次的な遺伝子検査の有用性

がんの遺伝子プロファイルは治療により変化することが知られており、治療の標的が変わる可能性がある。RAS 野生型の切除不能大腸癌に対しては、抗 EGFR 抗体薬投与後に ctDNA から EGFR 変異、BRAF 変異、MET 増幅など、抗 EGFR 抗体薬の耐性に関連すると考えられる遺伝子異常が検出されることが知られている[1,2]。しかしながら、日本では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ために、逐次的に、あるいは複数回、がん遺伝子パネル検査が実施された症例のデータは限られている。治癒切除不能な進行・再発の消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象に ctDNA における遺伝子異常のプロファイリングを行った GOZILA 研究の後方視的解析において、Guardant360 を複数回実施した切除不能大腸癌患者では、初回検査から再検査にかけて 20.3% (69 例中 14 例) の患者で治療標的に関わる遺伝子異常に変化が生じていることが報告された[9]。また、米国で行われた CALGB/SWOG-8045 試験の副次研究においては、KRAS 遺伝子野生型の大腸がんに対して 1 次治療における化学療法＋分子標的薬 (Cetuximab あるいは Bevacizumab) の治療前後において Guardant360 で ctDNA を解析し、抗 EGFR 抗体への獲得耐性となる遺伝子異常が Cetuximab 併用化学療法の投与後で 61 例中 4 例 (6.6%)、Bevacizumab 併用化学療法投与後では 69 例中 7 例 (10.1%) で変化していた。これらの遺伝子異常には EGFR の細胞外ドメインの遺伝子変異 2 例、KRAS 変異 3 例、NRAS 変異 3 例、BRAF 変異 1 例、ERBB2 増幅 3 例、MET 増幅 2 例 (ERBB2 増幅と 1 例重複あり)が含まれていた[10]。

**【別添 3】「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」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

候補症例の中で、以下のすべての適格基準を満たし、かつ以下のすべての除外基準に該当しない症例を本試験の対象とする

【適格基準】

以下の基準を全て満たす症例を適格とする。

- (1) 組織学的に大腸癌（腺癌）であることが確認された症例
- (2) 切除不能大腸癌の症例
- (3) 全身化学療法を予定している症例
- (4) 現在の大腸癌に対する化学療法歴がない症例（ただし、周術期化学療法の投与最終日から 24 週（168 日）以上経過してからの再発は適格とする）
- (5) ECOG の Performance Status (PS) が 0 ～1 の症例
- (6) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例
- (7) 3 か月以上の生存が見込まれる症例
- (8) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

【除外基準】

以下の基準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 活動性の重複がん※を有する症例（大腸における重複がんを含む）

※重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 2 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒可能な上皮内がんもしくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする。

- (2) 採血が困難な症例
- (3) 日常生活に支障をきたす精神障害または精神症状を有しており、本研究への参加が困難と判断される症例
- (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症例

**【別添 4】「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」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：

OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS/synonymous は除く）を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合

<OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常のリスト>

	塩基置換 及び 挿入・欠失変異	遺伝子増幅	融合遺伝子
<i>AKT1</i>	○		
<i>ALK</i>			○
<i>ATM</i>	○		
<i>BRAF</i>	○		
<i>BRCA1</i>	○		
<i>BRCA2</i>	○		
<i>CDK12</i>	○		
<i>EGFR</i>	○		
<i>ERBB2</i>	○	○	
<i>ESR1</i>	○		
<i>FGFR2</i>			○
<i>FGFR3</i>	○		○
<i>IDH1</i>	○		
<i>KIT</i>	○		
<i>KRAS</i>	○		
<i>MAP2K1</i>	○		
<i>MAP2K2</i>	○		
<i>MET</i>	○	○	
<i>MLH1</i>	○		
MSI-high			
<i>NF1</i>	○		
<i>NRAS</i>	○		
<i>NTRK1</i>	○		○
<i>NTRK3</i>	○		
<i>PDGFRA</i>	○		
<i>PIK3CA</i>	○		
<i>PTEN</i>	○		

<i>RAF1</i>	○		
<i>TSC1</i>	○		
<i>ROS1</i>			○
<i>RET</i>	○		○

R1 : *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *NTRK1*, *NTRK3*, *PDGFR*

<actionable な遺伝子異常の変化の判定方法>

2 回目の遺伝子解析

1 回目の遺伝子解析

2 nd CGP > V 1 st CGP	<i>RAS</i> mt	<i>RAS</i> mt + <i>KRAS</i> G12C	<i>KRAS</i> G12C	<i>RAS</i> mt + Other	<i>RAS</i> wt	TND	Other alt*	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> V600E + <i>BRAF</i> mt	<i>BRAF</i> mt	<i>BRAF</i> V600E + <i>RAS</i> mt
<i>RAS</i> mt	nΔ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>RAS</i> mt + <i>KRAS</i> G12C	Δ	nΔ	nΔ	Δ	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>KRAS</i> G12C	Δ	nΔ	nΔ	Δ	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>RAS</i> mt + Other alt	Δ	Δ	Δ	nΔ (Other altが 同じ場合)	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>Ras</i> wt	Δ	Δ	Δ	Δ	nΔ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
TND	nΔ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
Other alt*	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	nΔ (Other altが 同じ場合)	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>BRAF</i> V600E	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	nΔ	nΔ	Δ	nΔ
<i>BRAF</i> V600E + <i>BRAF</i> mt	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	nΔ	nΔ	Δ	nΔ
<i>BRAF</i> mt	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	Δ	Δ	nΔ	Δ
<i>BRAF</i> V600E + <i>RAS</i> mt	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	nD	Δ	nΔ	nΔ	Δ	nΔ

nΔ : 変化なし; Δ : 変化あり; nD: 解析対象から除外

*Other alt : 表に記載の *RAS* および *BRAF* の遺伝子異常を除いた, OncoKB level 1-2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常

**TND: ctDNA が検出されない

【主要評価項目の設定根拠】

がん遺伝子パネル検査の有用性を示すためには、治療方針に影響を与える遺伝子異常、すなわちバイオマーカーがどれくらいの頻度で存在するかが重要である。OncoKB は、個々の遺伝子異常に対する治療効果の予測や予後などの臨床的意義を注釈したものある[11]。治癒切除不能な進行・再発の消化器・腹部悪性腫瘍患者を対象に ctDNA の解析を行った GOZILA 研究では、臨床的に有用な遺伝子異常の割合を OncoKB に基づく therapeutic level の分類を用いて評価していた[7]。OncoKB における therapeutic level 1 は「FDA 承認薬の効果を予測する FDA が認定したバイオマーカー」であり、therapeutic level 2 は「FDA 承認薬の効果を予測する、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインや他の専門ガイドラインが推奨する標準治療のバイオマーカー」である。また、therapeutic level R1 は「FDA 承認薬に対する耐性を予測するバイオマーカー」と定義づけられている。これらの therapeutic level に分類される遺伝子異常はいずれも、最適な治療方針の決定において重要なバイオマーカーであり、これらの actionable な遺伝子異常が検出あるいは消失することは臨床的に大きな意義を有する。

逐次的ながん遺伝子パネル検査においては、複数回の遺伝子解析を行い、それによって得られる情報が

治療方針の決定にどれほど有益かどうかが重要となる。1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常が新たに検出された場合、特定の治療薬の選択肢を増やすことになる。一方で、特定の actionable な遺伝子異常が検出されなくなった場合は、特定の治療薬の選択を見直すことで治療方針に影響を与える。したがって、actionable な遺伝子異常の獲得や消失といった遺伝子プロファイルの変化がどのくらいの頻度で起こるかを明らかにすることで、逐次的ながん遺伝子パネル検査の有用性を示すことができる。そのため、主要評価項目を「OncoKB で therapeutic level 1、2 あるいは R1 に該当する遺伝子異常（VUS/synonymous は除く）を actionable な遺伝子異常とした場合に、1 回目の遺伝子解析から 2 回目の遺伝子解析にかけて actionable な遺伝子異常の変化がみられた被験者の割合」とした。

副次評価項目：

- ・エキスパートパネルによる推奨治療があった被験者の割合（各 1 回目、2 回目）とその変化
- ・actionable な遺伝子異常を有する被験者の割合（各 1 回目、2 回目）
- ・エキスパートパネルによる推奨治療を受けた被験者の割合（各 1 回目、2 回目）とその変化
- ・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
- ・エキスパートパネルの結果を遠隔診療で説明した被験者の割合（実施可能施設のみ）
- ・全生存期間

【評価項目の定義および基準について】

①最良総合効果：治療効果判定には RECIST v1.1[21]を用い、CR>PR>SD>PD>NE の順（非標的病変のみを有する場合は CR>Non-CR/non-PD>PD>NE の順）に「良好」とあり、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や被験者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。なお、Confirmation は要さない。

②無増悪生存期間（PFS：Progression-Free Survival）：化学療法開始日を起算日として、増悪（PD）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

（1）増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

（2）追跡不能例では追跡不明となる以前で増悪でないことが確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

（3）臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

（4）原発巣または転移巣への外科的切除術が適応と判断され手術を行った場合は、手術後に認めた再燃を PD として取り扱う。

③全生存期間（OS：Overall Survival）：症例登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間とする。

（1）生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

（2）追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

**【別添 5】「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」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

登録期間：先進医療告示適用日から 1 年

追跡期間：最終症例登録終了後 1.5 年間

解析期間：最終症例登録終了後 0.5 年

総試験期間：先進医療告示適用日から 3 年

予定症例数：200 例

既の実績のある症例数：0

①有効性が認められた事例

該当なし

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該当なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

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[11]。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[10]。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。検出力を 90%、片側有意水準を 0.025 として、必要なサンプル数は 123 例と見積もられた。主要評価項目を評価するためには、2 回目の検査まで行う必要があるが、実際に病勢悪化がみられ、2 回目の検査を行うことができる症例は全体の 75%程度と推測し、2 回目のパネル検査で TND（tumor not detected；ctDNA が検出されない）となる割合を 10%と見積もった場合、必要な症例数は 181 例で、そこから逸脱症例を考慮し、最終的な目標症例数は 200 例とした。ただし、200 例が登録される前に、2 回目の検査を行い結果が TND（tumor not detected）ではない被験者が 123 例を超えた場合は、200 例を満たさずに登録終了する。

**【別添 6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）**

6. 治療計画

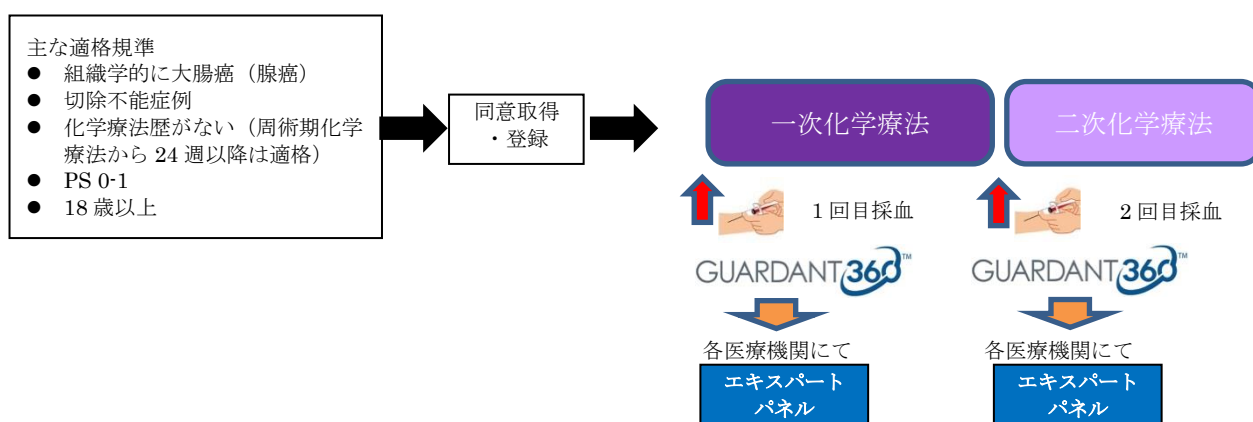
6.1. 試験デザイン

前向き観察研究

6.2. 研究方法の概要

症例登録後、一次化学療法開始前と病勢増悪確認後に血液検体を採取して、Guardant360 CDx を用いたがん遺伝子パネル検査を実施する（以下シェーマを参照）。Guardant360 CDx の結果はポータルサイトより、研究事務局および当該症例が属する共同研究機関の研究責任医師等に返却される。本研究では、保険診療で実施されるがん遺伝子パネル検査と同様に、各共同研究機関にてエキスパートパネルを実施し、被験者への結果説明は各共同研究機関のエキスパートパネル運用方法に従って行う（遠隔診療を利用した結果説明も可能とする）。Guardant360 の測定結果、各共同研究機関でのエキスパートパネルの結果、および診療データを収集して解析を行う。

シェーマ



6.3. 症例毎の試験の進め方

6.3.1. 被験者への説明と同意

研究責任医師または研究分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう説明文書を提供し、以下の説明事項の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。

- (1) 研究の名称および当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- (2) 全ての研究責任医師の氏名および研究機関の名称
- (3) 研究の目的および意義
- (4) 研究の方法（被験者から取得された試料・情報の利用目的および取扱いを含む。）および期間
- (5) 研究対象者として選定された理由
- (6) 被験者に生じる負担ならびに予測されるリスクおよび利益
- (7) 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（被験者等が

らの撤回の内容に従った措置を講ずることが困難となる場合があるときは、その旨およびその理由を含む。）

(8) 研究が実施または継続されることに同意しないことまたは同意を撤回することによって被験者等が不利益な取扱いを受けない旨

(9) 研究に関する情報公開の方法

(10) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護および当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書および研究の方法に関する資料を入手または閲覧できる旨ならびにその入手または閲覧の方法

(11) 個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

(12) 試料・情報の保管および廃棄の方法

(13) 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反および個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

(14) 研究により得られた結果等の取扱い

(15) 被験者等およびその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）

(16) 当該外国の名称、適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護に関する制度に関する情報、当該者が講ずる個人情報の保護のための措置に関する情報

(17) 被験者への研究実施後における医療の提供に関する対応

(18) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性または他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨、同意を受ける時点において想定される内容ならに実施される研究および提供先となる研究機関に関する情報を被験者等が確認する方法

6.3.2. 適格性確認

研究責任医師および研究分担医師は、「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記載したすべての適格基準を満たし、かつすべての除外基準に該当しないことを確認する。

6.3.3. 症例登録

中央登録方式による症例登録を以下の手順によって行う。

(1) 研究責任医師または研究分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことなどを確認した後、FLADS®システムにより症例を登録する。

(2) FLADS®システムに症例が登録されると、自動的に症例番号を発行する。

(3) 当該症例の登録終了後、FLADS®システム上の登録確認票に症例番号が表示される。研究責任医師または分担医師は登録確認票をダウンロードし、その内容を確認する。

(4) 研究事務局は、当該症例の適格基準および除外基準などの適格性についてチェックを行い、疑問があれば研究責任医師または研究分担医師に確認する。

6.3.4. 検体の採取、提出と移送

検体採取と検査の提出及び移送については以下の手順によって行う。

- (1) Guardant Health 社より送付される採血管（Streak 採血管 10ml×2 本）を用いて、「表 6.1 採取検体と採取時期」に従い、全血 20ml を採取する。
- (2) 採取後、採血管を 8～10 回ゆっくりと転倒混和し、内容物を攪拌する。
- (3) FedEx に集荷の依頼を行う（FedEx カスタマーサービス、TEL：0120-003-200）。
- (4) 採取した採血管は、採取日もしくは採取日翌日までに、FedEx に引き渡す。引き渡すまでの検体は、室温で保存する（冷蔵・凍結不要）。
- (5) 検体は、Guardant Health 社（所在地：505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063 U.S.A.）に移送され、Guardant360 CDx による解析が行われる。Guardant Health 社までの移送代金は Guardant Health 社が負担する。
- (6) 採血管および輸送用資材が不足した際、研究責任医師もしくは研究分担医師等は、研究事務局に連絡する。

表：採取検体と採取時期

	1 回目 (一次化学療法開始前)	2 回目 (最初の病勢増悪確認後) ※3	
採取検体	血液 20ml	血液 20ml	
採血時期 (許容期間)	症例登録後、一次化学療法開始前まで（症例登録日の採血も許容）	一次化学療法にて病勢増悪※1を確認し、一次化学療法を中止した症例	一次化学療法にて病勢増悪※1なく、一次化学療法を中止した症例
		一次化学療法中止日から二次化学療法開始前※2まで	一次化学療法以降、最初に病勢増悪を確認したレジメンの中止日から次レジメン開始前※2まで

※1 病勢増悪は、化学療法の最終投与日から 28 日以内の画像検査（CT 等）で腫瘍の増悪を認めた場合を病勢増悪と判断する（増悪の判定は、研究責任医師もしくは研究分担医師の判断で行い、必ずしも RECIST で PD である必要はない）。

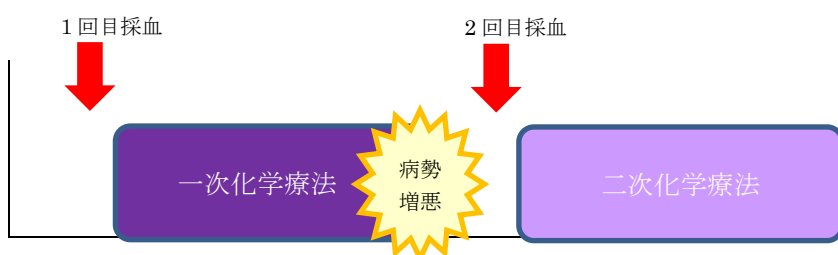
※2 病勢増悪確認後は、一次化学療法中止日（病勢増悪を確認したレジメンの中止日）から 4 週間以内に二次化学療法（次レジメン）を開始するようにする。

※3 追跡期間中に病勢増悪が確認されなかった場合は、2 回目の採取は実施しない。

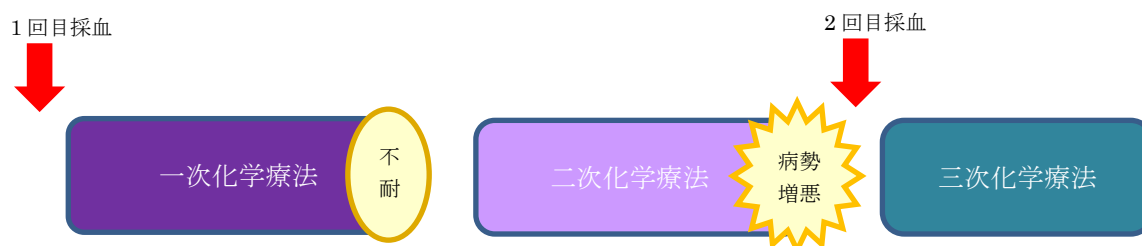
<一次化学療法にて病勢増悪を確認した症例>

図．検体採取時期

<一次化学療法にて病勢増悪を確認した症例>



<一次化学療法にて病勢増悪なく、一次化学療法を中止した症例>



6.3.5. エキスパートパネルの実施、検査結果の説明

検査結果については、保険診療で実施されるがん遺伝子パネル検査と同様に、各共同研究機関にてエキスパートパネルを実施し、被験者への結果説明は各共同研究機関のエキスパートパネル運用方法に従って行う（遠隔診療を利用した結果説明も可能とする）。

(1) Guardant360 CDx の解析終了後、Guardant Health Inc. より、当該症例が属する共同研究機関の研究責任医師等にメールが配信される。研究責任医師等は、ポータルサイトにアクセスし、結果を確認する。

(2) 保険診療で実施されるがん遺伝子パネル検査と同様に、各共同研究機関にてエキスパートパネル※1を実施し、被験者への結果説明は各共同研究機関のエキスパートパネル運用方法に従って行う（遠隔診療を利用した結果説明も可能とする）。

※1 エキスパートパネルは、がんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療拠点病院の指定要件とされる専門家会議のことを指し、エキスパートパネルの実施については厚生労働省が発信する最新の通知に基づいて行う。

6.3.6. 検体解析の中止規準

(1) 検体提出前に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、その時点で該当検体の提出を中止する。

(2) 検体提出後または測定後に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、該当検体の測定および解析を中止する。

(3) 症例登録後、本研究参加の適格性に問題があることが判った場合、可能な限りそれ以降の該当検体の測定および解析を中止する。

6.3.7. 収集するデータ

(1) 検査前のデータ

(i) 被験者基本情報

同意取得時の年齢、性別、ECOG Performance Status (PS)、喫煙歴、飲酒歴、家族歴（1 親等・2 親等）

(ii) 腫瘍関連情報

初発、再発、原発巣の有無、原発巣の占拠部位、病理組織型分類、転移臓器の部位、遺伝子関連項目（*KRAS/NRAS*、*BRAF* V600E、*HER2*、*MSI/MMR*）

(2) 治療に関する項目

(i) 一次化学療法の内容（一次化学療法にて病勢増悪なく一次化学療法を中止した症例の場合は、病勢増悪を認めるまでに実施した全ての化学療法の内容を報告する）

治療開始前のPS、治療開始前に実施したレジメン数、レジメン、エキスパートパネルによる推奨治療か否か、最良総合効果、治療開始日、治療中止日（治療中止を判断した日）、最終投与日、増悪確認日

(ii) 病勢増悪確認後に実施した化学療法の内容（2回目の遺伝子解析後に実施した全てのレジメンを報告する）

治療開始前のPS、レジメンのライン、レジメン、エキスパートパネルによる推奨治療か否か、最良総合効果、治療開始日、治療中止日（治療中止を判断した日）、最終投与日、腫瘍増悪確認日

(3) 遺伝子解析結果

遺伝子解析用の血液検体の採取日、解析成功の有無、Guardant360 CDx 解析報告書に記載された遺伝子異常の結果

(4) エクスパートパネルレポート

エキスパートパネル実施日、エキスパートパネルによる推奨治療の提案内容

(5) エクスパートパネルの結果報告

エキスパートパネルの結果を被験者に説明した日、エキスパートパネルの結果を遠隔診療で説明したか否か

(6) 生存調査

死亡日あるいは最終生存確認日

6.3.8. 原資料の特定

「原資料」とは、主として、被験者に対する医薬品等の投与および診療により得られた診療記録、検査記録、被験者の服薬日誌、投与記録、エックス線写真などの臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録やデータ（以下、「診療記録等」という。）をいう。

以下の項目は、診療記録等に記載されないため、FLADS®システムに直接記入された内容を原資料とする。

- ・最良総合効果

6.3.9. 報告書の提出

研究責任医師または研究分担医師は、FLADS®システムより以下の報告書を提出する。

(1) 被験者背景報告書：症例登録後、「6.3.7.(1) 検査前のデータ」の内容を報告する。

(2) 治療内容報告書：一次化学療法中止後および二次化学療法中止後などに、「6.3.7.(2) 治療に関する項目」の内容を報告する。

(3) エクスパートパネル結果報告書：エキスパートパネル実施後、「6.3.7.(4) エクスパートパネルレポート」、「6.3.7.(5) エクスパートパネルの結果報告および「エキスパートパネルの結果に基づく治療」の内容を報告する。

(4) 転帰報告書：症例登録期間終了後6か月に1回、「6.3.7.(6) 生存調査」の内容を報告する。

【別添 7】「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」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

先進医療名及び適応症：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 適応症：切除不能進行または再発大腸癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ (消化器外科、消化器内科、腫瘍内科、ゲノム医療科、遺伝科またはこれらに相当する診療科)・不要
資格	要 ()・ ☒ 不要
当該診療科の経験年数	☒ (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ ☒ 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・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ ☒ 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ (消化器外科、消化器内科、腫瘍内科、ゲノム医療科、遺伝科またはこれらに相当する診療科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：大腸癌に対する全身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・ ☒ 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)	要 ()・ ☒ 不要
病床数	要 () 床以上・ ☒ 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上)・ ☒ 不要
当直体制	要 ()・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ ☒ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：2 ヶ月に 1 回以上、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	要・ ☒ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝がん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。
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」の欄に記載すること。

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。