

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	固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究
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: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 10px; margin: 10px 0;">         保険導入にあたっては、primary endpoint である「Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合」のみならず、secondary endpoint の結果も含めて総合的な検討を行い、本技術ががんの治療成績の向上に役立つことを明らかにする必要がある。 </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：

先進医療会議事前評価担当員からの照会事項に対する回答

先進医療技術名：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル  
検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

令和2年2月20日

所属・氏名：国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
内科／呼吸器内科 山本 昇

1. 説明同意文書の6.5「NCC オンコパネルの結果に基づく個別化治療について」のなかで、「検体を提出してから、エキスパートによる意義付けを行い、あなたにNCC オンコパネルの結果が返却されるまで約4～6週間かかります。その結果を待つ間に、あなたの身体やがんの状態に合わせ、必要に応じて治療を開始して頂きます。NCC オンコパネルの結果が返却されたら、その結果に応じて適切なタイミングに個別化治療を検討していくことになります。」とありますが、「必要に応じた治療」とは、がんに起因する様々な症状に対する治療でしょうか。あるいは、この治療の中に抗がん剤治療、外科治療、放射線治療も含まれるのでしょうか。

【回答】

1) ご指摘ありがとうございます。本研究の対象患者は、進行期または再発の悪性腫瘍病変を有する状態で、根治的な外科治療および放射線治療の適応とはならない薬物療法の適応となる患者集団であります。そのため「必要に応じた治療」とは、基本的のがんに対する「抗がん剤治療」という意味であり、がんに起因する様々な症状に対する「緩和治療」のみを意味するものではありません。本研究では、NCC オンコパネルの結果が判明するまでに約4～6週間かかるため、初回治療については標準治療の抗がん剤治療を行うことを想定しています。

2. 説明同意文書の7.2「予想される不利益」に、NCC オンコパネルの結果を待って標準治療が選択された場合に、治療開始が4～6週間遅れることを記載すべきではないでしょうか。

【回答】

2) ご指摘ありがとうございます。1)の回答でも記載させていただきましたが、本研究の対象患者は、進行期または再発の悪性腫瘍病変を有する薬物療法の適応となる患者であるため、初回治療については、NCC オンコパネルの結果を待たずに標準治療を行うことを想定しています。そのため原則、登録患者においては初回治療開始が4～6週間が遅れることはないと考えており、「予想される不利益」に治療開始が4～6週間遅れるという記載は行いませんでした。

3. エキスパートパネルで治療法を推奨する際に、奏効率など有効性が科学的に明確になっている標準治療と、腫瘍の遺伝子変異にあった薬剤があったとしても有効性が明確に示されていないあるいは不十分な治療法と、その優劣をどのように比較判定するのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。エキスパートパネルでは、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「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ンス」で定められた治療効果に対するエビデンスレベルと薬剤到達性を評価し、推奨度を検討します。基本的にはエビデンスレベルの高い標準治療の推奨度が高くなり、有効性が前臨床試験データで示されているだけの第1相試験ではエビデンスレベルおよび推奨度は低くなります。

一方、FDAで承認されている場合やNCCNをはじめとした海外のガイドラインで推奨されている場合は、国内未承認薬であっても標準治療と同等のエビデンスレベルが付き、推奨度も高くなります。

主治医も参加するエキスパートパネルで上記推奨度の考え方も含めて結果に基づく推奨治療を提示し、最終的な治療選択は、主治医が患者さんの状態や意向も加味して行います。

以上

## 先進医療会議事前評価担当員からの照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル  
検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

令和2年2月28日

所属・氏名：国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
内科／呼吸器内科 山本 昇

1. 前回の指摘事項1. について、「本研究では、NCC オンコパネルの結果が判明するまでに約4～6週間かかるため、初回治療については標準治療の抗がん剤治療を行うことを想定しています。」との回答をいただきました。そうであれば、患者説明文書に、初回治療が原則として標準治療が行われることを明記すべきではないでしょうか。また、研究計画書の2.5. 研究デザインの2.5.1 本研究の研究的介入によると、「検査を依頼してから、NCC オンコパネルの検査結果が担当医に返却されるまでに約1か月程度の時間を要するため、NCC オンコパネルの検査結果を待たずに、コンパニオン診断薬診断の結果に基づいて標準治療を開始することは可能である。」と記載されています。通常は治療の適応があれば、原則として標準治療ができるだけ早く開始されるべきなので、「コンパニオン診断薬診断の結果に基づいて標準治療を開始する。」とすべきではないでしょうか。

### 【回答】

1) ご指摘ありがとうございます。本研究は標準治療前に包括的ゲノムプロファイル検査を行うことが治療選択にどのような影響を与えるかを評価する研究であり、「コンパニオン診断薬診断の結果に基づいて標準治療を開始する。」かどうかは本試験の規定するところではありません。個々の治療選択に関しては、担当医と患者間の意思決定によることであり、初回治療例を対象とした治験等への登録の可能性や、コンパニオン診断薬で治療を決めないがん種もあるため、「コンパニオン診断薬診断の結果に基づいて標準治療を開始する」旨の記載は行いませんでした。

ただご指摘のように、この患者説明文書を読んだ患者さんによっては、NCC オンコパネルの結果が判明するまで初回治療を行わないという誤解を与えてしまうかもしれません。

そのため説明同意文書の「6.5 NCC オンコパネルの結果に基づく個別化治療について」において、「検体を提出してから、エキスパートによる意義付けを行い、あなたにNCC オンコパネルの結果が返却されるまで約4～6週間かかります。その結果を待つ間に、あなたの身体やがんの状態に合わせ、必要に応じて治療を開始して頂きます。NCC オンコパネルの結果が返却されたら、その結果に応じて適切なタイミングに個別化治療を検討していくことになります。」の下線部を、「その結果を待つ間に、あなたの身体やがんの状態に合わせて、標準治療等初回治療を開始させて頂きます。」と変更させて

いただきます。

2. 前回の指摘事項3. について、「エキスパートパネルでは、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「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ンス」で定められた治療効果に対するエビデンスレベルと薬剤到達性を評価し、推奨度を検討します。」と回答をいただきました。また、研究計画書の3. 本研究で用いる規準・定義、3.1. 「Actionable な遺伝子異常に対する標的治療」の定義では、「従って、保険適用されている対象への通常診療における評価と同様に、「3.3. エクスパートパネル」で示したエキスパートパネルにて検討された結果、「エビデンスレベルD 以上（A、B、C、D）の遺伝子異常」もしくはそれに相当すると判断された遺伝子異常を「actionable な遺伝子異常」と本研究では定義する。」と記載されています。

（1） 薬剤到達性はどのように評価するのでしょうか。

（2） 今回検討される解析対象遺伝子群において、エビデンスレベルD 以上（A、B、C、D）の遺伝子異常はどれくらいの割合で存在するのでしょうか。

#### 【回答】

ご質問ありがとうございます。

（1） 薬剤到達性は、がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議のもとに設置されているエキスパートパネル標準化 WG によって作成された薬剤到達性ランクによって評価します。各ランクの定義は以下の通りです。

1：当該がん種、国内承認薬がある。2：当該がん種、国内臨床試験がある。3：他がん種、国内承認薬がある（適応外）。4：当該がん種、海外臨床試験がある。5：がん種に関わらず、FDA 承認薬がある。6： 上記以外。

この指標は、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同「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ンス」の第2.0 版に盛り込まれています。

（2） 2016 年5 月～2017 年5 月までの期間において当院で実施した臨床研究（TOP-GEAR プロジェクト）においてNCC オンコパネルを用いて解析した結果、本試験に該当する症例61 例中、42 例（69%）でエビデンスレベルD 以上の遺伝子異常が検出されています。各エビデンスレベルの内訳は以下の通りです。

A：12 例、B：3 例、C：5 例、D：22 例、合計42 例。

3. 研究計画書の2.8. 本研究の意義に、「本研究によって、初回治療時の癌遺伝子プロファイルリング検査が、標準治療終了後と比較して特定の遺伝子異常に対する標的治療の導入割合、ひいては生存期間において、より有用であることが示されれば、」とあります。

標的治療の導入割合が増えるだけでなく、それが患者さんの延命につながる必要

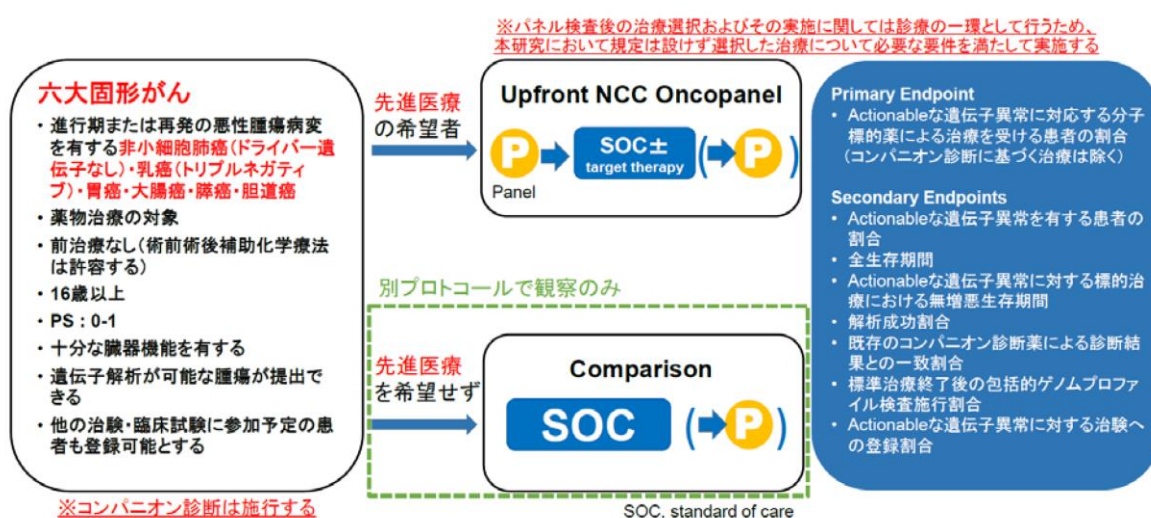
があります。つまり、最終的には初回治療時に遺伝子検査を行うことで、生存期間が延長することを示す必要があります。今後保険収載に向けて、生存期間の延長をどのように検証してゆくのか、もう少し具体的に説明してください。

### 【回答】

3) ご指摘ありがとうございます。ご指摘のとおり、生存期間の延長効果が、最も重要なエンドポイントであります。一方で、研究計画書 2.5.3「Primary endpoint の設定根拠」に記載してあるように、特定の遺伝子異常に対する新規治療は、有効性の有無が確定していないことが多いため、治療薬の効果をエンドポイントにすると包括的ゲノムプロファイル検査自体の有用性が正確に評価できないことが危惧されるため、Primary endpoint を、「検出された actionable な遺伝子異常に基づいた標的治療を受けた患者数/全検査患者数」とさせていただきました。

全生存期間については、セカンダリーエンドポイントとして評価する予定ですが、本研究は初回治療時の癌遺伝子プロファイルリング検査の臨床有用性を検討する研究であるため、比較対象となるデータセットが必要となります。

そのため、比較検討を可能とするため本研究と同様の適格規準を満たすとともに初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査を行わない患者集団を対象とした観察研究を準備しています（研究計画書 0.1. シェーマ、下記図）。



データ解析時において、初回治療時の癌遺伝子プロファイルリング検査を行った患者集団の全生存期間（本研究）と初回治療時に癌遺伝子プロファイルリング検査を行わない患者集団の全生存期間（観察研究）を、間接的ではありますが比較することで、初回治療時に癌遺伝子プロファイルリング検査を行うことで生存期間が延長するかどうかを検討する予定であります。

以上

「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究（整理番号B102）」の有効性・安全性にかかわる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

適応症：進行・再発固形がん（非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん）

内容：

（概要）

進行期または再発の悪性腫瘍病変を有し、薬物療法の対象となる非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌、膵癌、胆道癌の患者を対象として、初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査（OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム）を行うことの臨床的有用性を評価する。

- ・主要評価項目：治療標的となる遺伝子異常（＝actionable な遺伝子異常）に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合（コンパニオン診断薬に基づき投与が決定される標準治療となっている治療は除く）

- ・副次評価項目：Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合、全生存期間※、標的治療の無増悪生存期間※、解析成功割合、既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合、actionable な遺伝子異常に対する分子標的薬を用いた治療への登録割合

※本研究と同様の適格規準を満たすとともに初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査を行わない患者集団を対象とした観察研究と比較する。

- ・予定登録期間：総研究期間 3.5 年（登録期間 1 年、観察期間 2 年、解析期間 0.5 年）
- ・予定症例数：がん種問わず 200 例（各がん種最低 10 例、最大 60 例）

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は、腫瘍組織検体の条件や生検の種類により異なるが、本技術のために新たな検体の採取を行う場合、594,810 円である。（上部消化管内視鏡検査を行う

場合) 先進医療に係る費用は 560,000 円で、保険外併用療養費分に係る一部負担金は 10,443 円となる。患者負担額は 570,443 円である。	
申請医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
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2月13日（木） 16:00～17:20

（第95回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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95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95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

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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 B102）**

評価委員     主担当：山本  
                   副担当：伊藤     副担当：田島     技術専門委員： ー

先進医療の名称	固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>進行期または再発の悪性腫瘍病変を有し、薬物療法の対象となる非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌、膵癌、胆道癌の患者を対象として、初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査（OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム）を行うことの臨床的有用性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目：治療標的となる遺伝子異常（＝actionable な遺伝子異常）に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合（コンパニオン診断薬に基づき投与が決定される標準治療となっている治療は除く）</li> <li>・副次評価項目：Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合、全生存期間※、標的治療の無増悪生存期間※、解析成功割合、既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合、actionable な遺伝子異常に対する分子標的薬を用いた治療への登録割合</li> </ul> <p>※本研究と同様の適格規準を満たすとともに初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査を行わない患者集団を対象とした観察研究と比較する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予定試験期間：総研究期間 3.5 年（登録期間 1 年、観察期間 2 年、解析期間 0.5 年）</li> <li>・予定症例数：がん種問わず 200 例（各がん種最低 10 例、最大 60 例）</li> </ul>

【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     ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適     ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適     ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>当該医療技術を使用した他の先進医療 B において、一部の参加医療機関において患者登録プロセスで不適切な対応が生じたため、今回なんらかの予防措置をとるかどうかを確認し、適切な対応をとるとの回答を得たため、体制等は全て適と判断した。</p>	

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。）		
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	<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><div>適</div></div></div> 条件付き適			継続審議	不適
予定症例数	200 例		予定試験期間	総研究期間：3.5 年（登録期間：1 年、観察期間：2 年、解析期間：0.5 年）	
実施条件：					
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）					

（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）

当該医療技術を使用した他の先進医療 B において、一部の参加医療機関において患者登録プロセスで不適切な対応が生じたが、今回は適切な予防措置をとって実施されとの回答を得ている。

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答

先進医療技術名：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

2020年 2月 5日

所属・氏名：国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
内科／呼吸器内科 山本 昇

1. ロードマップにおいて、当該先進医療と別に 400 例の患者を対象とする前向き観察研究が計画され、これら 2 つの研究で登録された症例計 600 例を別途解析する予定もあると記載されている。先進医療と前向き観察研究では同じ医療行為に対する患者の経済負担が異なると思われる、また、科学的な品質にも差異が生じる可能性があることから、これら 2 つの研究を別々に実施する理由を説明してください。

## 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

先進医療の研究計画書内、2.5.2 章に記載しておりますように、理想的には、初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査を行う患者と行わない患者とのランダム化比較試験が科学的な品質を担保する上で有用と思われますが、早い時期での包括的ゲノムプロファイル検査を希望した患者が対照群に割り付けられた場合、研究用等の他のゲノムプロファイル検査を受ける可能性があることや、経済負担の差が大きいなどの理由からランダム化は困難と判断しております。

可能な限り初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の臨床的有用性を、標準治療終了後に行う場合と比較検討ができるように、標準治療終了後に包括的ゲノムプロファイル検査を行った患者のデータを後ろ向きに収集するのではなく、本先進医療の登録期間と同時期に初回治療を開始し、その治療開始時点では包括的ゲノムプロファイル検査を行わない患者を対象として前向きに臨床情報を収集する別の観察研究を並行して行うこととしました。観察研究では、先進医療に登録された患者のがん種・年齢などの背景因子と調整することで、科学的な品質の差異をできる限り少なくするように計画しております。当該先進医療と観察研究を比較することで、初回治療時の臨床的有用性をはじめ、経済的負担（費用対効果）や QOL の比較を行いたいと考えております。

2. 前回、同技術を標準治療が終了または治療選択の少ない癌腫の患者に対して使用した先進医療 B において、症例登録終了間際に一部の施設が無理に登録しようとするなどの問題事例が観察された。今回はさらに対象が広いため、前回同様の混乱が生じることも想定されるため、前回のような問題事例の発生予防措置について説明してください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

前回の事案を踏まえ、協力医療機関の選定につきましては、体制整備や運用方法等を具体的に確認いたします。

その上で本研究に参加する協力医療機関に対しキックオフミーティングの実施を必須とすること、また、そのキックオフミーティングには当院の関係者（研究代表者、研究事務局、調整事務局いずれかのうち複数名）が必ず訪問または Web 会議等にて参加し、本研究の実施体制の確認や本研究を実施する際の注意点等について、直接確認および説明する機会を設けることといたします。

さらに、定期的に協力医療機関との会議を実施し、問題点や本研究の進捗状況を直接共有する機会を設けます。

症例登録終了間際の手続きにつきましては、全協力医療機関での同意取得見込み患者数を事前に把握し、申請医療機関において登録可能な医療機関をコントロールしながら登録手続きを行う等、手順を明確化して実施して参ります。

先進医療技術審査部会からの指摘事項への回答

先進医療技術名：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査  
の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

2020年2月17日

所属・氏名：国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
内科／呼吸器内科 山本 昇

1. 説明同意文書について、
- ・「予想される利益」に、治験があっても適格条件を満たさない等の理由により必ずしも参加出来るわけではないことを明記すること。
  - ・「遺伝カウンセリング」に、自費負担であることを明記すること。
  - ・説明文書・同意文書中「代諾者」についての説明を補足すること。
  - ・未成年の患者については、患者本人と代諾者の署名が必要なことを説明文書・同意書それぞれに追記すること。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

（一点目について）

説明文書の「7. 1 予想される利益」(P8)に治験等の臨床研究が実施されていても適格条件を満たさない等の理由により参加できない場合がある旨を追記いたしました。

（二点目について）

遺伝カウンセリングの費用につきまして、追加検査の有無等により全額自己負担となる場合がある旨を追記いたしました。

（三点目および四点目について）

説明文書の「2 参加および撤回の自由について」(P3)に「代諾者」の説明を追記いたしました。さらに、同意書の代諾者欄に「患者さんが20歳未満の場合」という説明を追記し、よりわかり易くなるよう修正いたしました。

未成年の患者は、患者本人と代諾者の署名が必要なことについての説明は、説明文書の「2 参加および撤回の自由について」(P3)に記載をしております。

## 2. 試験実施計画書について、

- ・ 主要評価項目である Actionable な遺伝子変異に基づく治療を受けられる割合に関する検定については、期待値の算出により根拠をもたせた上で症例数を計算すること。あるいは現段階での詳細な算出が困難であれば、有効性の評価等については検定ベースではなく推定ベースでよいのではないか
- ・ 検定ベースあるいは推定ベースのいずれであっても、予定症例数 200 症例の妥当性（より増やす必要が無いか）についても検討すること。癌種ごとに最大数は設けられているが、各癌種での検討を進める上でより多くの症例数が必要ではないか。

### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

#### （一点目について）

当方といたしましては上記照会事項でご指摘の意図は意に反するところではなく、逆に同様の考えに基づき現行の規定といたしました。

まず、現時点では、Actionable な遺伝子変異に基づく治療を受けられる割合を厳密に見積もることは不可能で有り、30%の根拠はあくまで閾値 10%に対し 30%が達成されるのであれば臨床的には十分に意義があると考えたことによります。その点の記載が不十分であったことから、

試験実施計画書 2.5.4 (p14) の

「初回治療時に NCC オンコパネル検査を行うことで、標準治療終了後より遺伝子異常に対する分子標的薬に導入できる可能性が増えると考え、期待値を 30%とした。」

との記載について、

「初回治療時に NCC オンコパネル検査を行うことで、標準治療終了後より遺伝子異常に対する分子標的薬に導入できる可能性が増えると考え、臨床的に意義があると判断し得る水準として期待値を 30%とした。」と修正いたします。

次に、実際には 200 例の登録により解析成功割合 85%との前提のもと 170 例が解析対象となりますが、その場合、閾値 10%に対し期待値 20%の設定とした場合においても検出力は 95%となります。これは、結果を精度ベースで提示するために必要な被験者数を見積もり（試験実施計画書 2.5.4 (p15)、同 11.10 (p37)) 予定登録数を 200 例としたことによります。

現時点で front line のパネル検査のデータは十分には存在せず、であるからこそ先進医療 B として前向きにデータを収集する本試験を計画した次第です。そのような状況において統計学的な検定のみに基づき判断を下すことは、ご指摘の通り不適切な側面もございます。仮に検定の結果、統計学的に有意な結果が得られなかった場合にはその原因を追及すると共に、本医療技術の性質を把握出来るようなデータを対外的に提示するべきと考えます。そのため、一定の精度（今回は±7.5%としております）をもって結果を評価し得るよう、推定ベースの推論が出来るよう、予定登録数を設定いたしました。

ただし、そのような意図が明確でなかったことも事実で有り、試験実施計画書 11.3

(p33) の末尾に以下の一文を追加いたします。

「ただし、本研究には探索的な要素も含まれるため、統計学的な検定結果に基づく有意差が得られなかった場合においては、結果の推定値に基づき本医療技術の特性を把握し、今後の評価方針を検討する。」

(二点目について)

ご指摘の十分な精度を癌種毎に担保した上で研究を行う方針にも意義があると考えます。しかしながら、パネル検査の臨床的意義を過小評価することも過大評価することもなく速やかにデータに基づき提示することも非常に重要と考えております。登録に時間を要する場合、パネル検査の意義がデータに基づかずに判断されることも懸念されます。そのような状況は当方といたしましてはできる限り避けたいと考えており、上述の通り精度についても一定の担保をしていることから少なすぎることはなく、また、これ以上に試験の規模を大きくすることにより結果を社会に対して提示する時期が遅れることを避けたいとの意図もあり、予定登録数については変更をせずに現行のままとしたいと考えております。

癌種毎の登録数についてはあくまで前向きなデータが現時点で存在しないため、サブグループ解析として傾向を掴める程度の数を有することが必要と考えて設定したものです。10 例の登録で解析成功例が仮に 8 例であったとして、期待値 30%が達成されるのであれば条件を満たす患者が 1 例も観察されない確率は 5.8%に留まりますし、期待値 20%が達成されるのであれば同様の確率は 16.8%に留まります。そのため、癌種間の傾向の違いを定性的に評価し得る数として一定の意義はあると考えます。逆に、集積が芳しくない癌種の集積を待つために試験期間を延長することには上述の理由から両者にトレードオフがあり、癌種毎に結果を提示することが主たる目的ではないことに鑑み、現行の規定といたしました。

以上

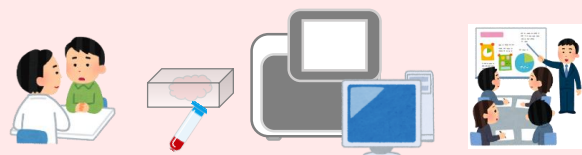


# 技術概要図

固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロフィール検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究

早い段階から包括的ゲノムプロフィール検査の結果に基づく個別化医療を進めることで、よりよい治療効果が期待できる可能性がある

初回治療時に  
包括的ゲノムプロフィール検査を実施



包括的ゲノムプロフィール検査

+

がん種ごとに必要なコンパニオン検査

結果に基づく治療 or 標準治療  
包括的ゲノムプロフィール検査

通常診療

がん種ごとに必要なコンパニオン検査

標準  
治療①

標準  
治療②



包括的ゲノム  
プロフィール検査

結果に基づく治療  
包括的ゲノム  
プロフィール検査

先進医療・  
患者申出

治験

BSC

標準治療終了・終了見込時に実施

治験①

標準  
治療①

標準  
治療②

治験②

標準  
治療②

治験③

先進医療・患者申出③

BSC

標準  
治療①

標準  
治療②

先進医療・  
患者申出①

標準  
治療①

標準  
治療②

進行・再発固形がん  
薬物療法の対象となる

# 保険適用拡大までのロードマップ

試験機器：がん関連遺伝子パネル検査システム（OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム）

先進医療での適応疾患：非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん

## 先進医療

- ・ **試験名：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究**
- ・ 被験者数およびデザイン：200例 単群試験  
(同時期に同様の適格基準を満たす患者の観察研究を行い評価項目の比較を行う)
- ・ 主要評価項目：Actionableな遺伝子異常に対応する治療薬を受ける患者の割合
- ・ 副次評価項目：Actionableな遺伝子異常に対する患者の割合、全生存期間、標的治療の無増悪生存期間、解析成功割合、既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合、actionableな遺伝子異常に対する分子標的薬を用いた治療への登録割合

当該先進医療における主な選択規準

- ・ 16歳以上
- ・ ECOG PS 0または1
- ・ 進行期または再発の悪性腫瘍病変を有し、薬物療法の対象である非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん

ガイドライン記載（有・無）  
進行中の臨床試験（有・無）

### 「包括的ゲノムプロファイル検査の費用対効果研究」

- ・ 先進医療および下記観察研究へ参加する600例の固形がん患者を対象に、医療費・QOLに基づき遺伝子パネル検査の費用対効果の検討を行う

### 「標準治療終了後の遺伝子パネル検査が患者に与える影響を評価するための前向き観察研究」

- ・ 400例の固形がん患者を対象に、Actionableな遺伝子異常に対応する治療薬を受ける患者の割合、生存期間、標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合などを評価する

多面的な  
評価に活用

※保険適用拡大に至らない場合には、必要な追加情報を収集するための研究を行う

保険適用拡大

**【別添 1】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院

**【別添２】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査  
の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」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（非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん）

効能・効果：

固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルの取得

**【別添 3】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査  
の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」の被験者の  
適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

主な適格基準：

以下の適格規準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

**適格規準**

- 1) 登録日の年齢が 16 歳以上である。
- 2) 病理学的診断によって以下のいずれかの悪性腫瘍と診断されている。
  - ① 非小細胞肺癌（EGFR, ALK, BRAF, ROS1 遺伝子異常がコンパニオン診断薬で陰性であること）
  - ② 胃癌
  - ③ 大腸癌
  - ④ 乳癌（トリプルネガティブ：①エストロゲン受容体、②プロゲステロン受容体、③HER2 蛋白過剰発現ないし遺伝子増幅、がすべて陰性であること）
  - ⑤ 膵癌
  - ⑥ 胆道癌
- 3) 進行期または再発の悪性腫瘍病変を有し、薬物療法の対象である。
- 4) 対象となる悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の投与歴がない（ただし、術前後補助化学療法は、登録日までの休薬期間が 4 週間（28 日）以上あれば許容する）。
- 5) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である（PS は必ずカルテに記載すること）。
- 6) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
  - ① 好中球数  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていない）
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ 血清アルブミン値  $\geq 3.0 \text{ g/dL}$
  - ⑥ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑦ AST  $\leq 100 \text{ IU/mL}$
  - ⑧ ALT  $\leq 100 \text{ IU/mL}$
- 7) 遺伝子解析が可能な腫瘍（①②のいずれか 1 つ）および非腫瘍組織検体（③）が提出できる。
  - ・腫瘍組織
    - ① 診療後残余試料
    - ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料
  - ・非腫瘍組織
    - ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料（2 mL）
- 8) がんゲノム情報管理センター（C-CAT）へ患者情報を登録し、本研究のために利用することに同意している。

本研究の参加について患者本人から文書で同意が得られている（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）。ただし、説明の内容を理解し、同意の意志があっても、

神経症状などにより患者本人の署名が困難でありかつ患者本人が希望する場合には、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

**【別添 4】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」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**

**【評価項目】**

**登録前評価項目（登録前であれば時期を問わない）**

- 年齢（生年月日）
- 性別
- 原発部位
- 既存検査結果（コンパニオン診断薬）と検査法
- 喫煙歴
- 家族歴（1 親等・2 親等）
- 病理組織学的検査：検体採取日、組織学的分類
- 測定可能病変の有無
- 初発時の診断日
- 遠隔転移診断日
- 初発時の病期
- 転移の有無および転移臓器
- 手術歴の有無、手術目的、手術日、術式
- 放射線治療歴の有無、放射線目的、照射部位、照射量（Gy）、照射開始日、照射終了日
- 化学療法歴の有無、化学療法の目的（術期治療）、化学療法歴の内容

**登録前 14 日以内に行う評価項目**

- ECOG Performance Status (PS)
- 血液学的検査：白血球数、白血球分画（好中球数、リンパ球数）、ヘモグロビン、血小板数
- 生化学的検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン

**検査中の評価項目**

**NCC オンコパネル検査の検体に関する評価項目**

- 組織採取日
- 非腫瘍組織採取日
- 提出部位（原発・転移、臓器名）
- 検体採取方法

**NCC オンコパネル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。

### 遺伝子解析に関する評価項目

- 解析成功の有無
- 腫瘍細胞含有割合
- DNA 量
- DNA 品質
- 体細胞変異（領域全体）
- 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
- エキスパートパネル検討結果
- エキスパートパネル検討結果（レポート）に記載された遺伝子異常
- エビデンスレベル
- 推奨される治験薬・治療法候補
- 生殖細胞系列に関する遺伝子異常
- C-CAT 関連 ID
- 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）

### NCC オンコパネル検査後の治療に関する評価項目

#### 1 例目の登録日から登録終了後 24 か月目まで

1 例目の登録日から登録終了後 24 か月目まで、半年ごとに以下の情報を収集する。

- 治療薬が投与された場合は、医薬品名および機序、その選択理由（NCC オンコパネルの結果に基づき選択されたか、既存のコンパニオン診断薬の結果に基づき選択されたか）
- 治療薬が治験薬かどうか
- 投与開始日、増悪（PD）PD 確認日、投与終了日、中止理由
- 推奨される治療薬候補の投与の有無、投与無しの場合のその理由
- 保険診療下での包括的ゲノムプロファイル検査の施行の有無と遺伝子解析結果
- 転帰（生存／死亡）と最終生存確認日もしくは死亡日

#### 登録終了後 24 か月

登録終了後 24 か月で以下の情報を収集する。

- 投与された治療薬について、NCC オンコパネルによって検出された遺伝子異常に基づきガイドラインに推奨される治療を行わなかったか否か
- 標的治療を受けていない場合はその理由

### 有効性の評価

エキスパートパネルで推奨される actionable な遺伝子異常に対する治療薬が投与された患者が測定可能病変を有する場合は、参考として RECIST ver1.1 に準じた最良総合効果（CR、PR、SD、PD）のみ、実施された検査に基づき効果および評価日を収集する。



## 附随研究

本研究に附随して、医療費や費用対効果の検討、および NCC オンコパネル検査不能例に対するリキッドバイオプシー検体を用いた遺伝子パネル検査の有用性を評価する附随研究を行う予定である。研究計画は、別途研究計画書に定める。

### 【統計学的事項】

#### 解析対象集団の定義

本研究では、解析対象集団を以下のとおり定義する。

#### 全登録例

「登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

#### 全適格例

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。

#### 全検査例

全登録例のうち、実際に NCC オンコパネル検査が施行され、結果が得られた全患者を「全検査例」とする。

#### 全適格検査例

全適格例のうち、実際に NCC オンコパネル検査が施行され、結果が得られた全患者を「全適格検査例」とする。

#### エンドポイントの定義

##### Primary endpoint: Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合

全適格検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる包括的ゲノムプロファイル検査によって検出された遺伝子異常に対して、エキスパートパネルで推奨された actionable な遺伝子異常に対する分子標的薬を最低 1 回は投与された患者を分子とする割合。他の抗悪性腫瘍薬との併用の有無は問わない。

治療が NCC オンコパネルによって選択されたのか、既存のコンパニオン診断薬によって選択されたのかの別は各患者ごとに eCRF で収集する。その情報に基づき、胃癌における HER2 蛋白過剰発現ないし遺伝子増幅既存のコンパニオン診断薬の対象となるバイオマーカーに対応する標準的な標的治療薬が投与された場合、コンパニオン診断薬の診断に基づいて投与が決定されている場合は分子には含まない。一方、コンパニオン診断薬によって診断されず、NCC オンコパネルによって新規に診断された遺伝子異常に対して対応する標的治療が行われた場合は、分子に含める。

なお研究実施期間中に本研究の対象癌種において、新たな標的治療薬およびコンパニオン診断薬が保険適用となり、コンパニオン診断薬診断の結果に基づき actionable な遺伝子異常に対する標的治療薬を投与された場合も、CRF で収集する情報に対して上記方針に基づき分子に含めるか否かの判断を行う。

すなわち、NCC オンコパネルの結果が先に判明している場合は分子に含め、コンパニオン診断薬診断の結果が先に判明している場合は分子に含めない。

## Secondary endpoints

- Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合  
全適格検査例を分母とし、3.1 の項に定義される actionable な遺伝子異常をひとつでも有する患者を分子とする割合。
- 全生存期間  
登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。
  - 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
  - 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。
- Actionable な遺伝子異常に対する標的治療における PFS  
Actionable な遺伝子異常に対応する、エキスパートパネルで推奨された標的治療の投与開始日を起算日とし、増悪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。
  - 「増悪 (progression)」は、「8.4 有効性の評価」における画像検査に基づく PD（進行）と画像検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像検査に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった後に増大した場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合に治験薬の投与を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
  - 患者が RECIST ver1.1 に準じた測定可能病変を有さない場合は、臨床的増悪との判断のみを以て PD（進行）と判断し、臨床的判断日を増悪日とする。
  - 増悪と判断されていない生存例では、臨床的に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（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察などでの臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪の有無が確認された場合は、増悪の有無の根拠が記載された診療情報提供書もしくはメールなどを受け取り保管すること）。
  - 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 解析成功割合  
全適格例のうち、実際に腫瘍および正常組織検体を提出した患者を分母とし、NCC オンコパネルによる解析結果（C-CAT 調査結果）が返却された患者を分子とする割合。
- 既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、感度、特異度  
既存のコンパニオン診断薬で解析した遺伝子異常（非小細胞肺癌における EGFR/ALK/ROS1/BRAF

遺伝子異常、大腸癌における KRAS 遺伝子変異など) の診断結果と、NCC オンコパネル検査による遺伝子異常の診断結果との一致割合を遺伝子毎に評価する。各患者毎に登録時および登録後 24 か月経過時点で eCRF により登録前および登録後のコンパニオン診断薬での解析実施の有無並びに解析対象となった遺伝子異常の情報を収集し、各遺伝子毎にコンパニオン診断薬での解析実施例を解析対象として一致割合、感度、特異度を集計する。

なお、本研究開始後に薬事承認・保険適用となるコンパニオン診断薬については、24 か月経過時点で eCRF により登録前および登録後のコンパニオン診断薬での解析実施の有無並びに解析対象となった遺伝子異常の情報を収集する。

- 標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合

全適格検査例を分母とし、登録後 24 か月までの期間における標準治療終了後の保険診療下での包括的ゲノムプロファイル検査施行患者数を分子とする割合。

- Actionable な遺伝子異常に対する治験へ登録された患者の割合

全適格検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査の結果、3.1 に示す定義を満たす actionable な遺伝子異常に対する標的治療の治験に登録された患者を分子とする割合。

なお、治療が NCC オンコパネルによって選択されたのか、既存のコンパニオン診断薬によって選択されたのかの別は各患者ごとに eCRF で収集する。また、標的治療の治験に登録されたか否かを判断するため、各患者ごとの eCRF で治験依頼者名、治験成分名 (治験成分記号)、治験名の情報を収集し、別途標的治療の治験と見なすか否かのリストを研究事務局が用意し、これらの突き合わせを行う。

## 主たる解析と判断規準

最終登録例の登録後 24 か月が経過した時点でのデータに基づく primary endpoint の解析を主たる解析とする。

本研究の臨床的仮説は、「ドライバー遺伝子のない非小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳癌、胃癌、大腸癌、膵癌、胆道癌患者に対して、初回治療時に NCC オンコパネルによる包括的ゲノムプロファイル検査を行うことによって、actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬の導入割合が高くなる」である。この仮説の正否を、Primary endpoint である「actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合」の大きさに基づいて判断することとした。

主たる解析の目的は、治療開始前の NCC オンコパネル検査が臨床的に意義のある情報を得るために有用であるかどうかを、primary endpoint である「actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合」を用いて判断することである。この割合が閾値 10%以下であるとの帰無仮説が棄却された場合、初回治療時の NCC オンコパネルは臨床的に有用であると判断する。ただし、本研究には探索的な要素も含まれるため、統計学的な検定結果に基づく有意差が得られなかった場合においては、結果の推定値に基づき本医療技術の特性を把握し、今後の評価方針を検討する。

## 有効性の解析

Primary endpoint : Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合

## 主たる解析の方法

全適格検査例を対象に、以下の解析を行う。

- 帰無仮説「真の Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合が、閾値（10%）以下である」に対して、正規近似に基づく二項検定を行う。有意水準は片側 2.5%とする。
- 上記割合とその 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

参考として、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を算出する。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint：1) Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合

#### 主たる解析の方法

全適格検査例を対象とし、以下の解析を行う。

- 全適格検査例を分母とし、3.1 の項に定義される actionable な遺伝子異常をひとつでも有する患者を分子とする割合と、その 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

参考として、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を算出する。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint：2) 全生存期間

#### 主たる解析の方法

全適格検査例を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて全生存曲線、年次全生存割合、全生存期間中央値を求める。年次全生存割合の 95%信頼区間は、Greenwood の公式を用いて求める。全生存期間中央値の 95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて求める。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

該当なし。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint：3) Actionable な遺伝子異常に対する標的治療における PFS

#### 主たる解析の方法

全適格検査例のうち Actionable な遺伝子異常に対する標的治療を開始された患者を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線、年次全生存割合、無増悪生存期間中央値を求める。年次無増悪生存割合の 95%信頼区間は、Greenwood の公式を用いて求める。無増悪生存期間中央値の 95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法を用いて求める。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

該当なし。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

### Secondary endpoint：4) 解析成功割合

#### 主たる解析の方法

全適格例を対象とし、以下の解析を行う。

- 実際に腫瘍および正常組織検体を提出した患者を分母とし、NCC オンコパネルによる解析結果（C-CAT 調査結果）が返却された患者を分子とする割合と、その 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

参考として、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を算出する。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

#### Secondary endpoint：5) 既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、感度、特異度主たる解析の方法

全適格検査例のうち、登録時および登録後 24 か月経過時点までにコンパニオン診断薬での解析実施例を対象とし、以下の解析を行う。

- 各遺伝子毎にコンパニオン診断薬での解析実施例を解析対象として一致割合、感度、特異度を集計する。また、その 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

該当なし。

#### 補足的解析の方法

該当なし。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

#### Secondary endpoint：6) 標的治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合

#### 主たる解析の方法

全適格検査例を対象とし、以下の解析を行う。

- 全適格検査例を分母とし、登録後 24 か月までの期間における標準治療終了後の保険診療下での包括的ゲノムプロファイル検査施行患者数を分子とする割合と、その 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

参考として、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を算出する。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

#### Secondary endpoint：7) Actionable な遺伝子異常に対する治験へ登録された患者の割合

#### 主たる解析の方法

全適格検査例を対象とし、以下の解析を行う。

- 全適格検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査の結果、3.1 に示す定義を満たす actionable な遺伝子異常に対する標的治療の治験に登録された患者を分子とする割合と、その 95%信頼区間を求める。区間推定には正規近似に基づく方法を用いる。

#### モデルを用いた解析

該当なし。

#### サブグループ解析

癌種毎にサブグループ解析を行う。

#### 補足的解析の方法

参考として、二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を算出する。

#### 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

#### 安全性の解析

該当せず。

#### その他の解析

本研究開始時点では特に探索的な解析を予定していないが、探索的な解析を行う場合、事前に統計解析計画書を作成する。

なお、本研究と同様の適格規準を満たすとともに初回治療時に包括的ゲノムプロファイル検査を行わない患者を対象とした別の観察研究を同時に行い、Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合、全生存期間、標的治療の無増悪生存期間等において臨床的有用性を比較検討する予定である（0.1、2.2、2.5.1、2.5.2、2.5.6 参照）。本研究データと当該観察研究データとの統合解析を行う際には、事前に統計解析計画書を作成する。

#### 総括報告書作成のための解析

総括報告書に掲載する帳票項目として以下の章構成を目安とし、必要に応じて要約指標を算出する。なお、以下はあくまで目安であり、集計の際に変更となる可能性がある。

（試験実施計画書[11.7. 総括報告書作成のための解析]参照）

＜有効性の評価（対象：全登録例（人口統計学的データのみ）および全適格検査例）＞

- 人口統計学的データ
- Actionable な遺伝子異常に対応する分子標的薬による治療を受ける患者の割合（Primary endpoint）
- Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合
- 全生存期間
- Actionable な遺伝子異常に対する標的治療における無増悪生存期間 PFS
- 解析成功割合
- 既存のコンパニオン診断薬による診断結果との一致割合、感度、特異度

- ・ 標準治療終了後の包括的ゲノムプロファイル検査施行割合
- ・ Actionable な遺伝子異常に対する治験へ登録された患者の割合

## 中間解析

### 目的

NCC オンコパネルによる包括的ゲノムプロファイル検査を行うことの短期的な意義を評価するため、secondary endpoint の一つである「Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合」に関する解析を行う。

### 時期と判断規準

予定登録数である 200 例の NCC オンコパネルによる検査結果（C-CAT 調査結果）が患者に返却された時点で、secondary endpoint の一つである「6.1.2. Actionable な遺伝子異常を有する患者の割合」を癌種毎に算出し、適宜結果を公表する。

NCC オンコパネルによる包括的ゲノムプロファイル検査の短期的な意義の評価を目的とした解析であるため、本解析結果の如何により経過観察の中止・変更などは予定していない。

## 最終解析

### 目的と時期

最終解析では、全登録例の検査終了から 24 か月後に、すべてのエンドポイントに対する解析を実施する。

### 方法

解析を実施する。



**【別添 5】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査  
の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」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：先進医療告示後～12 か月

追跡期間：登録終了後 24 か月

解析期間：6 か月

総研究機関：先進医療告示後～42 か月

予定症例数：がん種を問わず 200 例（各がん種最低 10 例、最大 60 例）

※予定登録数に達したと判明した時点で、本研究に係る説明及び同意取得済みの患者がいた場合は、対象患者が適格規準をすべて満たすことを確認し、速やかに登録を行う。万が一予定登録数を超過した場合は、総括報告書に当該事由を記載する。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

Primary endpoint 「actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合」の期待値 30%、閾値 10%、有意水準片側 2.5%とすると検出力 80%、90%を担保して二項割合に対する正規近似に基づく検定を行う場合、それぞれ 24 例、35 例が必要となる。

更に NCC オンコパネル検査の意義を検討する目的で「actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合」を一定の精度で推定できるよう、以下の条件に基づき必要被験者数を検討した。

表：actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合の 95%信頼区間幅と必要となる被験者数

	95%信頼区間幅			
actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合	10% (±5%)	15% (±7.5%)	20% (±10%)	30% (±15%)
5%	73	33	19	9
10%	139	62	35	16
20%	246	110	62	28
30%	323	144	81	36
40%	369	164	93	41
50%	385	171	97	43

「actionable な遺伝子異常に対応する標的治療を受けた患者の割合」の 95%信頼区間幅を 15% (±7.5%) とするために必要となる被験者数は 171 例である。これまで解析成功割合が 85%程度であった

ことを考慮して、予定登録数を 200 例とする※。ただし、癌種毎のエンドポイント計算のため、各癌種最低 10 例の登録を行う。

**【別添 6】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査  
の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」の治療計画  
(申請書類より抜粋)**

**6. 治療計画**

**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。担当医は、対象患者が適格基準をすべて満たすことを確認し、WEB 登録システムにて登録を行い試験登録番号の発行を受ける。

**検体の種類**

- ・ 腫瘍組織検体
  - ① 診療後残余試料
  - ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料
- ・ 非腫瘍組織検体
  - ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料 (2 mL)

**試料の選択および取扱い**

腫瘍細胞の含有割合が判明していない診療残余組織を用いる場合は、腫瘍細胞割合の測定を依頼し、腫瘍細胞割合が 20%以上またはマクロダイセクションにより腫瘍細胞割合が 20%以上となることを確認する。

診療残余組織は他院からの紹介受診時などに持参・提供された試料も利用可能であるが、組織診断および腫瘍細胞割合を研究実施施設にて確認する。

診療残余組織がない、診療残余組織の腫瘍細胞割合がマクロダイセクションを行っても 20%を超えないことが判明するなど、診療残余組織が利用できない場合は、本研究で用いる検体を確保するために腫瘍生検を行った上で、提出用の腫瘍検体を準備する。

また、一度検体を提出した後、その検体の DNA の量や質が基準を満たさず新たな検体が必要と判断された場合は、その時点で (1) 新たな腫瘍生検を行い検体の再提出を行うか、(2) 検査を中止するかを決定する。非腫瘍検体については、担当医が採血オーダーを行い、末梢血 2 mL を採取する。

既に NCC オンコパネル検査は保険適用されているので、基本的に保険診療と同様の手順に従って、検査部門より衛生検査所を通じてその解析業務委託先である株式会社理研ジェネシスに提出する。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」を参照して作成された実施施設内の遺伝子パネル検査用病理検体取扱手順に従って取り扱う。

**遺伝子解析**

NCC オンコパネル検査は、既に承認されている検査であり、通常の検査と同様に、衛生検査所を通じて依頼し、その解析業務委託先である株式会社理研ジェネシスで薬事承認事項に基づいて行われる。

**エキスパートパネルでの検討**

エキスパートパネルでは、個々の患者の遺伝子プロファイルの結果に関して意義付けを行う。具体

的には、検査レポート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い、それぞれの遺伝子異常について、「表：治療効果に関するエビデンスレベル分類の規準の改訂案（参考：現行 3 学会ガイダンスエビデンスレベル）」（試験実施計画書[3.2. エビデンス分類]参照）の分類に従いエビデンスレベルを評価する。さらに、臨床試験登録情報や C-CAT への情報提供に同意した患者については C-CAT 調査結果等を参照し、投与が推奨される治療薬を決定する。また、結果に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含まれる場合には、その対応についても検討する。担当医または担当医に代わる医師は必ずエキスパートパネルに同席し、臨床情報の共有を行う。

表：治療効果に関するエビデンスレベル分類の規準の改訂案（参考：現行 3 学会ガイダンスエビデンスレベル）

規準	日本	基準詳細	エビデンスレベルに基づく対応例 改訂案
当該がん種、国内承認案がある	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認案が存在する	国内承認案がある場合はコンパニオン診断薬の結果も踏まえて治療薬の投与を推奨するが、各種ガイドラインに従う。それ以外では、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を推奨するが、各種ガイドラインに従う。
当該がん種、FDA承認案がある	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応としたFDA承認案が存在する	
当該がん種、ガイドラインに記載されている	A	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている	
当該がん種、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析と専門家のコンセンサスがある	B	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家のコンセンサスがある	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
他がん種、国内またはFDA承認案がある	C	他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認案またはFDA承認案が存在する	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
他がん種、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析と専門家のコンセンサスがある	C	他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的有意性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家のコンセンサスがある	
がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有効性が示されている	C	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、規模の小さい臨床試験で有効性が示されている	
がん種に関わらず、症例報告で有効性が示されている	D	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、症例報告で有効性が示されている	科学的根拠は十分ではないが、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用等を、エキスパートパネルのコンセンサスの基で考慮する。
前臨床試験（in vitro/in vivo）で有効性が報告されている	E	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、前臨床試験（in vitro/in vivo）で有効性が示されている	一定の科学的根拠があるが、ヒトへの投与がないことから、当該薬剤の使用は積極的には推奨されないが、治験の対象マーカーとなっている場合はエキスパートパネルのコンセンサスの基に、治験への登録を考慮する。近い将来エビデンスレベルが上がるが見込まれるため、がんゲノム情報管理センターへの情報登録を行う。
がん化に関与することが知られている	F	当該バイオマーカーががん化に関与することが知られている	現時点で治療選択に関する科学的根拠はないが、治験の対象マーカーとなっている場合はエキスパートパネルのコンセンサスの基に、治験への登録を考慮する。情報の蓄積、活用を通じて、エビデンスレベルの向上を促進し、治療選択を拡充させるため、がんゲノム情報管理センターへの情報登録を行う。
薬剤耐性に関与することが知られている	R	当該バイオマーカーが薬剤耐性に関与することが知られている	エキスパートパネルのコンセンサスの基に、治療選択を決定する。

## 患者への説明

担当医は、エキスパートパネルでの検討が行われた結果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付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得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研究開発の進展により臨床的解釈が変更される可能性があること、②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。

## 治療

エキスパートパネルによる意義付けを行った NCC オンコパネル検査の解析結果をもとに、担当医は推奨される標的治療を含む治療選択について検討する。初回標準治療は、NCC オンコパネル検査の結果を待たずして開始することが可能である。治療選択およびその実施に関しては診療の一環として行うため、

本研究において規定は設けず、選択した治療（治験・臨床試験・保険診療等）について各々で必要な要件を満たして実施し、その内容について情報収集する。

**【別添7】「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究」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：固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究 進行・再発固形がん（非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん）	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 内科、小児科または病理科 ）・不要
資格	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 要（ 臨床検査技師 ）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 100 床以上 ）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 7 対 1 看護以上 ）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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有する者 1 名以上を有する。</li> <li>・ 厚生労働大臣が指定するがんゲノム医療中核拠点病院である。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（      月間又は      症例までは、毎月報告）・ <span style="border: 1px solid black;">不要</span>
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。