

がん遺伝子パネル検査のプロトコールの必須項目 および基本的な要件の改訂について（案）

（１）背景

- 第 54 回先進医療会議（平成 29 年 6 月 8 日）において、遺伝子パネルを用いた医療技術等を先進医療 B として実施する際の取り扱いについて、先進医療技術審査部会において検討を行うこととしてはどうか、との提案がなされ了承された。これを受けて、先進医療技術審査部会において、がん遺伝子パネル検査のプロトコールの必須項目およびその基本的な要件等の検討を進め、第 57 回先進医療会議（平成 29 年 9 月 7 日）において、その要件の案が了承された。また、第 69 回先進医療技術審査部会（平成 30 年 3 月 15 日）において、改定された要件の案（以下、「要件」という。）が了承された。
- その後、令和元年 6 月 1 日にがん遺伝子パネル検査として 2 種類の製品が保険収載され、その対象については、エビデンス等に基づき、固形がん患者（標準治療がない又は局所進行若しくは転移が認められた標準治療が終了した方）とされた。
- 一方、治療早期の固形がん患者に対するがん遺伝子パネル検査の臨床的有用性についても、検証の必要性が指摘されており、既に複数の医療機関から先進医療の事前相談を受けているところ。
- また、がんゲノム医療提供体制について、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成 29 年 12 月 25 日健発 1225 第 3 号）」が令和元年 7 月 19 日に一部改正がされ、「自施設でがんゲノム医療を完結できる医療機関」として「がんゲノム医療拠点病院」が新たに新設され、令和元年 9 月 19 日に 34 箇所指定されたところ。

（２）今回の検討内容

- がん遺伝子パネル検査の保険適用やがんゲノム医療体制の整備の状況等を踏まえ、先進医療におけるがん遺伝子パネル検査の要件について見直すこととしてはどうか。
- 変更点は以下の通り。
 1. 固形がん患者（標準治療がない又は局所進行若しくは転移が認められた標準治療が終了した方）を対象に、がん遺伝子パネル検査が保険収載され

たことを踏まえ、要件①「患者選択基準」の優先すべき疾患例のうち、「固形がん（標準治療後に再発・進行した PS1 のもの）」を「固形がん（治療の最適化が望めるもの）」に変更するとともに、要件⑥「患者への説明・同意、結果返却内容」に、保険収載されているがん遺伝子パネル検査があることを適切に説明するよう追記する。

2. がんゲノム医療拠点病院が新設されたことを受け、要件⑤「施設の要件」の中で、当該機関を協力医療機関に申請可能な施設として位置づける。
3. その他、所要の更新及び記載整備を行う。

がん遺伝子パネル検査のプロトコルの必須項目および基本的な要件 改定版（案）

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書で提案された、「治療に係る医学的判断に資する「遺伝子パネル検査」についても、必要に応じて先進医療の実施を経て、新たな視点で科学的に評価することにより薬事承認し、その有効性及び安全性を確保できる一定の要件を満たす医療機関において費用対効果を踏まえつつ保険診療として実施すること。」との方針に基づく。

	必須項目：その基本的な要件として考えられる点
①	患者選択基準：保険収載を視野に、早期に臨床的有用性が示されるべき疾患を優先する。（例、固形がん・血液腫瘍（治療の最適化が望めるもの）など）
②	遺伝子パネル検査（以下、パネル）の基本条件：薬事未承認の遺伝子パネル検査においては、数年以内に薬事承認が見込めること＊。臨床的有用性が期待できることが説明可能なパネルであること。総解析遺伝子数は、臨床的有用性が説明できる範囲とする。薬事承認・保険収載に資するデータを収集するため、1種のパネル当たり1つのプロトコル（パネルプロトコル）で申請いただく。同種のパネルの場合であって、対象疾患が異なる場合は、パネルプロトコル部分は同一とする（図参照）。 同時に試験を行えるのは、原則として1申請医療機関当たり1種のパネルとする。異なるパネルを新たに申請する場合には、対象遺伝子や対象集団が異なるものであることを前提として、その意義や実施体制について合理的に説明できるものであるか否かについて、個別に審査する。申請医療機関だけでなく、協力医療機関も同様である。（類似のものが並行して行われることで症例集積が遅れることを避ける意図である。）
③	有効性の評価：臨床的有用性を判断できる評価項目を基本とする。但しそのため実現性の低い試験設定にならざるを得ない場合には、引き続いて実施する試験的治療の結果と併せて遺伝子パネル検査の臨床的有用性を評価することを前提に、機能変化をもたらす遺伝子異常を有する割合などを評価項目とすることも可。 パネル検査結果を返却された患者の経過について、保険診療で認められた治療手段が無い例についても、可能な限り同意を得て、フォローアップを行い臨床情報を蓄積すること。
④	検査（測定）の実施：パネルの検体準備から解析まで標準的な手順を設定し品質の確保された検査を実施する。パネルの解析部分（キュレーション結果作成まで）については、当該施設・検査手順が一定の質を満たしていることを説明可能であれば、外部機関への委託も可能とする。
⑤	施設の要件：先進医療を実施する「申請医療機関」、申請医療機関と連携して実施する「協力医療機関」の要件を定める。（申請医療機関は、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針（平成29年12月策定、令和元年7月一部改訂）」に記載されている「がんゲノム医療中核拠点病院」であることとする。協力医療機関は「がんゲノム医療中核拠点病院」、「がんゲノム医療拠点病院」もしくは「がんゲノム医療連携病院」であることとする。）原則、施設が「先進医療で申請するがん遺伝子パネル検査」と同一の検査を自由診療で行っている場合には先進医療は承認されない。
⑥	患者への説明・同意、結果返却内容：説明時点で保険収載されたパネルが存在する場合、その検査を保険診療で受けられる可能性があることなどについて適切に説明すること。検査を施行した結果、治療に役立つ情報が得られない可能性があることを、その割合などとともに適切に説明すること。（先進医療への参加、ゲノムを含む情報の取得及び第三者提供に係る同意取得にあたっては、がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議が作成したインフォームド・コンセント手順書案、がん遺伝子パネル検査に関する説明文書案、同意書案、意志変更申出書案を参照すること。）原則、申請医療機関において専門家集団による臨床的意義付けが行われた解析結果を患者に返却する。（返却する遺伝子の範囲については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドラインや、日本血液学会のガイドライン等を参照すること。）
⑦	先進医療実施組織外への情報提供について：「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」、「第三期がん対策推進基本計画（平成30年3月策定）」、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を踏まえ、「がんゲノム情報管理センター」へのスムーズな情報蓄積を念頭に、取得データの提供に関する同意取得などを試験計画に含める。
⑧	情報管理：収集されるゲノム情報および臨床情報について、高度なセキュリティ管理体制があること。管理体制の品質保証を検証可能とする観点から、検査を国内で完結することが望ましい。

今回の先進医療における検討で扱うがん遺伝子パネル検査の測定対象範囲：DNAおよび、またはRNAを用いた、ゲノム（DNA）の変異やコピー数変化、融合遺伝子の検出、発現量解析等が含まれる。
＊：薬事承認を目指す企業との契約が締結され、PMDAとの相談も終了していること。（対面助言あるいは事前面談の議事メモの提出を求める。）
（参考）「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針（平成29年12月策定、令和元年7月一部改訂）」 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190014.pdf>
「インフォームド・コンセント手順書案」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486800.pdf>
「がん遺伝子パネル検査に関する説明文書案（モデル文書）」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486801.pdf>
「がん遺伝子パネル検査に関する同意書案（モデル文書）」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486818.pdf>
「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イン（第1.0版）」 <http://www.jshem.or.jp/genomgl/home3.html>
「日本血液学会 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」 <http://www.jshem.or.jp/genomgl/home3.html>
「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shing12/0000169238.html>
「第三期がん対策推進基本計画（平成30年3月策定）」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>

2017年度におけるがん遺伝子パネル検査のプロトコルの必須項目および基本的な要件 改定版 (案)

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書で提案された、「治療に係る医学的判断に資する「遺伝子パネル検査」についても、必要に応じて先進医療の実施を経て、新たな視点で科学的に評価することにより薬事承認し、その有効性及び安全性を確保できる一定の要件を満たす医療機関において費用対効果を踏まえつつ保険診療として実施すること。」との方針に基づく。

	必須項目 : その基本的な要件として考えられる点
①	患者選択基準: 保険収載を視野に、早期に臨床的有用性が示されるべき疾患を優先する。(例、固形がん(標準治療後に再発・進行したPS1のもの)、 原発不明がん ・血液腫瘍(治療の最適化が望めるもの)など)
②	遺伝子パネル検査(以下、パネル)の基本条件: 薬事未承認の遺伝子パネル検査においては 、数年以内に薬事承認が見込めること*。臨床的有用性が期待できることが説明可能なパネルであること。総解析遺伝子数は、臨床的有用性が説明できる範囲とする。薬事承認・保険収載に資するデータを収集するため、1種のパネル当たり1つのプロトコル(パネルプロトコル)で申請いただく。同種のパネルの場合であって、対象疾患が異なる場合は、パネルプロトコル部分は同一とする(図参照)。同時に試験を行えるのは、原則として1申請医療機関当たり1種のパネルとする。異なるパネルを新たに申請する場合には、対象遺伝子や対象集団が異なるものであることを前提として、その意義や実施体制について合理的に説明できるものであるか否かについて、個別に審査する。申請医療機関だけでなく、協力医療機関も同様である。(類似のものが並行して行われることで症例集積が遅れることを避ける意図である。)
③	有効性の評価: 臨床的有用性を判断できる評価項目を基本とする。但しそのため実現性の低い試験設定にならざるを得ない場合には、引き続いて実施する試験的治療の結果と併せて遺伝子パネル検査の臨床的有用性を評価することを前提に、機能変化をもたらす遺伝子異常を有する割合などを評価項目とすることも可。 パネル検査結果を返却された患者の経過について、保険診療で認められた治療手段が無い例についても、可能な限り同意を得て、フォローアップを行い臨床情報を蓄積すること。
④	検査(測定)の実施: パネル 検査 の検体準備から解析まで標準的な手順を設定し品質の確保された検査を実施する。パネル 検査 の解析部分(キュレーション結果作成まで)については、当該施設・検査手順が一定の質を満たしていることを説明可能であれば、外部機関への委託も可能とする。
⑤	施設の要件: 先進医療を実施する「申請医療機関」、申請医療機関と連携して実施する「協力医療機関」の要件を定める。(申請医療機関は、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(平成29年12月策定、 令和元年7月一部改訂)」に記載されている「がんゲノム医療中核拠点病院」であることとする。協力医療機関は「がんゲノム医療中核拠点病院」、「 がんゲノム医療拠点病院 」もしくは「がんゲノム医療連携病院」であることとする。) 申請医療機関が遺伝子パネル検査を自由診療で並行して行っている場合には先進医療では承認されない**。 原則、施設が「先進医療で申請するがん遺伝子パネル検査」と同一の検査を自由診療で行っている場合には先進医療は承認されない。
⑥	患者への説明・同意、結果返却内容: 説明時点で保険収載されたパネルが存在する場合、その検査を保険診療で受けられる可能性があることなどについて適切に説明すること。 検査を施行した結果、治療に役立つ情報が得られない可能性があることを、その割合などとともに適切に説明すること。(先進医療への参加、ゲノムを含む情報の取得及び第三者提供に係る同意取得にあたっては、 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議が作成したインフォームド・コンセント手順書案、がん遺伝子パネル検査に関する説明文書案、同意書案、意志変更申出書案を参照すること。)原則、申請医療機関において専門家集団による臨床的意義付けが行われた解析結果を患者に返却する。(返却する遺伝子の範囲については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスや、日本血液学会で検討中のガイドライン等を参照すること。) 申請医療機関・協力医療機関ともに胚細胞系列変異に関わる所見も含め、適切な説明および遺伝カウンセリング等が行える体制を備えていること。 先進医療への参加、ゲノムを含む情報の取得及び第三者提供に係る同意取得は、シンプルであることが望ましいので、(1)参加の同意(「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積することおよびデータの一次利用(患者さんご自身の診察に関わるもの)までを含む)、(2)データの再利活用(二次利用)の同意、の2段階同意とする。ただし患者説明にあたっては、上記同意に合わせて、胚細胞系列変異に関わる所見の結果返却について、参加者の意向を聞くことは差し支えない。
⑦	先進医療実施組織外への情報提供について: 「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」、「第三期がん対策推進基本計画(平成30年3月策定)」、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を踏まえ、「がんゲノム情報管理センター」へのスムーズな情報蓄積を念頭に、取得データの提供に関する同意取得などを試験計画に含める。 (取得する具体的な情報は、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業にて検討された形式を踏まえ、がんゲノム情報管理センターより示される予定。)
⑧	情報管理: 収集されるゲノム情報および臨床情報について、高度なセキュリティ管理体制があること。管理体制の品質保証を検証可能とする観点から、検査を国内で完結することが望ましい。

今回の先進医療における検討で扱うがん遺伝子パネル検査の測定対象範囲: DNAおよび、またはRNAを用いた、ゲノム(DNA)の変異やコピー数変化、融合遺伝子の検出、発現量解析等が含まれる。

*: 薬事承認を目指す企業との契約が締結され、PMDAとの相談も終了していること。(対面助言あるいは事前面談の議事メモの提出を求める。)

** : 原則、施設が「先進医療で申請するがん遺伝子パネル検査」と同一の検査を自由診療で行うことは認めない、という意図。

(参考)「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(平成29年12月策定、令和元年7月一部改訂)」 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190014.pdf>

「インフォームド・コンセント手順書案」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486800.pdf>

「がん遺伝子パネル検査に関する説明文書案(モデル文書)、がん遺伝子パネル検査に関する同意書案(モデル文書)、がん遺伝子パネル検査に関する意志変更申出書案(モデル文書)」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486801.pdf>

「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(第1.0版)」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000486818.pdf>

「日本血液学会 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」 <http://www.jshem.or.jp/genomgl/home.html>

「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000169238.html>

「第三期がん対策推進基本計画(平成30年3月策定)」 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>

2017年度におけるがん遺伝子パネル検査のプロトコルの必須項目および基本的な要件 改定版

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書で提案された、「治療に係る医学的判断に資する「遺伝子パネル検査」についても、必要に応じて先進医療の実施を経て、新たな視点で科学的に評価することにより薬事承認し、その有効性及び安全性を確保できる一定の要件を満たす医療機関において費用対効果を踏まえつつ保険診療として実施すること。」との方針に基づく。

	必須項目：その基本的な要件として考えられる点
①	患者選択基準：保険収載を視野に、早期に臨床的有用性が示されるべき疾患を優先する。（例、固形がん（標準治療後に再発・進行したPS 1のもの）、原発不明がん、血液腫瘍（治療の最適化が望めるもの）など）
②	遺伝子パネル検査（以下、パネル）の基本条件：数年以内に薬事承認が見込めること*。臨床的有用性が期待できることが説明可能なパネルであること。総解析遺伝子数は、臨床的有用性が説明できる範囲とする。薬事承認に資するデータを収集するため、1種のパネル当たり1つのプロトコル（パネルプロトコル）で申請いただく。同種のパネルの場合であって、対象疾患が異なる場合は、パネルプロトコル部分は同一とする（図参照）。 同時に試験を行えるのは、原則として1申請医療機関当たり1種のパネルとする。異なるパネルを新たに申請する場合には、対象遺伝子や対象集団が異なるものであることを前提として、その意義や実施体制について合理的に説明できるものであるか否かについて、個別に審査する。申請医療機関だけでなく、協力医療機関も同様である。（類似のものが並行して行われることで症例集積が遅れることを避ける意図である。）
③	有効性の評価：臨床的有用性を判断できる評価項目を基本とする。但しそのため実現性の低い試験設定にならざるを得ない場合には、引き続いて実施する試験的治療の結果と併せて遺伝子パネル検査の臨床的有用性を評価することを前提に、機能変化をもたらす遺伝子異常を有する割合などを評価項目とすることも可。パネル検査結果を返却された患者の経過について、保険診療で認められた治療手段が無い例についても、可能な限り同意を得て、フォローアップを行い臨床情報を蓄積すること。
④	検査（測定）の実施：パネル検査の検体準備から解析まで標準的な手順を設定し品質の確保された検査を実施する。パネル検査の解析部分（キュレーション結果作成まで）については、当該施設・検査手順が一定の質を満たしていることを説明可能であれば、外部機関への委託も可能とする。
⑤	施設の要件：先進医療を実施する「申請医療機関」、申請医療機関と連携して実施する「協力医療機関」の要件を定める。（申請医療機関は、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針（平成29年12月策定）」に記載されている「がんゲノム医療中核拠点病院」であることとする。協力医療機関は「がんゲノム医療中核拠点病院」もしくは「がんゲノム医療連携病院」であることとする。）申請医療機関が遺伝子パネル検査を自由診療で並行して行っている場合には先進医療では承認されない**。
⑥	患者への説明・同意、結果返却内容：検査を施行した結果、治療に役立つ情報が得られない可能性があることを、その割合などととも適切に説明すること。原則、申請医療機関において専門家集団による臨床的意義付けが行われた解析結果を患者に返却する。（返却する遺伝子の範囲については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスや、日本血液学会で検討中のガイドライン等を参照。）申請医療機関・協力医療機関ともに胚細胞系列変異に関わる所見も含め、適切な説明および遺伝カウンセリング等が行える体制を備えていること。 先進医療への参加、ゲノムを含む情報の取得及び第三者提供に係る同意取得は、シンプルであることが望ましいので、（1）参加の同意（「がんゲノム情報管理センター」にデータを蓄積することおよびデータの一次利用（患者さんご自身の診察に関わるもの）までを含む）、（2）データの再活用（二次利用）の同意、の2段階同意とする。ただし患者説明にあたっては、上記同意に合わせて、胚細胞系列変異に関わる所見の結果返却について、参加者の意向を聞くことは差し支えない。
⑦	先進医療実施組織外への情報提供について：「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」、「第三期がん対策推進基本計画（平成30年3月策定）」、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」を踏まえ、「がんゲノム情報管理センター」へのスムーズな情報蓄積を念頭に、取得データの提供に関する同意取得などを試験計画に含める。（取得する具体的な情報は、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業にて検討された形式を踏まえ、がんゲノム情報管理センターより示される予定。）
⑧	情報管理：収集されるゲノム情報および臨床情報について、高度なセキュリティ管理体制があること。管理体制の品質保証を検証可能とする観点から、検査を国内で完結することが望ましい。

今回の先進医療における検討で扱うがん遺伝子パネル検査の測定対象範囲：DNAおよび、またはRNAを用いた、ゲノム（DNA）の変異やコピー数変化、融合遺伝子の検出、発現量解析等が含まれる。

5

*：薬事承認を目指す企業との契約が締結され、PMDAとの相談も終了していること。（対面助言あるいは事前面談の議事メモの提出を求める。）

**：原則、施設が「先進医療で申請するがん遺伝子パネル検査」と同一の検査を自由診療で行うことは認めない、という意図。

パネルプロトコールと独自プロトコールのイメージ図

パネルプロトコール
(遺伝子パネル検査の有用性のデータを収集するプロトコール)

独自プロトコール
(未承認薬、適応外薬等の保険適用を目指したプロトコール)

➤ 独自プロトコールは、随時追加可能

パネルプロトコール①
申請医療機関①
(パネルAを使用)

➤ 1パネルにつき1パネルプロトコール
(薬事承認・保険収載に資するデータを収集するため)

パネルプロトコール②
申請医療機関②
(パネルBを使用)

先進医療「***薬の***」

先進医療「△△薬の△△」

治験「〇〇〇薬の〇〇〇」

⋮

医師主導治験

先進医療「***薬の***」

先進医療「△△薬の△△」

先進医療「〇技術の〇〇」

⋮

医師主導治験

協力医療機関A

協力医療機関B

協力医療機関C

協力医療機関D

協力医療機関E