

評価者 構成員: 山本晴子 先生 技術委員:

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
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。 保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。 ☐ 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: 技術部会でも指摘されているが、技術の進展が急速に進んでいる領域であり、パネルに組み込まれる遺伝子は今後変動する可能性があり、現時点では探索的位置付けの試験と考えられる。また、結果を解釈するエキスパートパネルの品質が当該検査の品質を左右すると考えられる。革新的技術であるがゆえに、保険導入に際しては遺伝子パネルの性能のみならず、結果を適正に臨床活用するための体制整備等も必要になると考える。

申請技術名：遺伝子パネル検査(Todai OncoPanel)
文 書 名：先進医療実施届出書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後（2018 年 6 月 20 日）	変更理由
P17. 様式第 5 号 先進医療の内容 （概要）	内容：（先進性）の 14 行目 リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで <u>465</u> （RNA パネルは <u>467</u> ）と豊富であること、	内容：（先進性）の 14 行目 リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで <u>464</u> （RNA パネルは <u>463</u> ）と豊富であること、	誤記修正に伴う
P18. 様式第 5 号 先進医療の内容 （概要）	内容：（概要）の 3 行目 DNA レベルで <u>465</u> 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで <u>467</u> 遺伝子（一部重複を含む）	内容：（概要）の 3 行目 DNA レベルで <u>464</u> 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで <u>463</u> 遺伝子（一部重複を含む）	誤記修正に伴う
P18. 様式第 5 号 先進医療の内容 （概要）	内容：（概要）の 8 行目 DNA レベルで <u>465</u> 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで <u>467</u> 遺伝子（一部 DNA との重複を含む）	内容：（概要）の 8 行目 DNA レベルで <u>464</u> 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA レベルで <u>463</u> 遺伝子（一部 DNA との重複を含む）	誤記修正に伴う

P19.
様式第 5 号
先進医療の内
容（概要）

寬展、増幅、失調対応遺伝子 TD ver.3									
ABL1	CD274	ERC03	HIST1H3E	LAT52	NTNR2	RAD52	STIM1		
ACVR1	CD276	ERC04	HIST1H3F	LMO1	NTNR3	RAD54L	STK11		
ACVR2A		ERC05	HIST1H3F	MALT1	NUP93	RAF1	STK40		
AKT1	CD79B	ERG	HIST1H3G	MAP2K1	PAK1	ARA	SUFR		
AKT2	CD79B	ERRR1	HIST1H3H	PAK7	PAK7	SUS1			
AKT3	CDH1	ESR1	HIST1H3H	MAP2K4	PALB2	RBL	SVK		
ALK	CDK12	ETV1	HIST1H3J	MAP3K1	PARK2	RBL1	TBK3		
ALMS1	CDK4	ETV6	HIST2H3C	MAP3K13	PARP1	RBL2	TCEB1		
ALOX12B	CDK6	EZH2	HIST2H3D	MAP3K14	PASK	RRM10	TCF3		
AMRNB1	CDK8	FAM123B	HIST2H3	MAPK1	PAX5	TCF3L4			
APC	CDKN1A	FAM175A	HILA-A	MAPK3	PRB1M	RET	TERT		
AR	CDKN1B	FAM46G	HILA-B	MAX	PDCC1	RET	TFE1		
ARAF	CDKN2A	FANCA	HILA-C	MCL1	PDGFRA	RFWO2	TFE2		
ARHGAP23	CDKN2C	FANCC	HILA-DBE1	MDM1	PDGFRB	TRAF1	TGFBRI		
ARHGEF12	CDKN2C	FANCM	HILA-DBE1	MDM2	PDGFRB	RHEB	TGFB2B		
ARID1A	CEBPA	FAT1	HILA-DBE1	MDM4	PDPK1	RHOA	TMEM127		
ARID1B	CENPA	FBXW7	HNF1A	MDM12	PDYN	RGCTOR	TMPRSS2		
ARID2	CHKE1	HGO13	HOBX13	MEP2B	PCYR	RTTI	TNIPAI3		
ARID3B	CHKE2	HGE2	HRS	HEK2	PHOX2B	RNF43	TNFRSF14		
ASPM	CIC	FGF4	ICD5LG	MEN1	PK3C2G	ROBO1	TOPI		
ASXL1	COL22A1	GFGR1	ID3	MD3	TPK3C3	ROS1	TOPK(PBK1)		
ASXL2	CREBBP	GFPR2	IDH1	MGA	PK3CA	RPL22	TP53		
ATC7IP	CRLK	IGH2	IDH2	MTF	PK3CB	RPS3K4A	TP53		
ATR	CRF2	IGFBP4	MLH1	MLH1	PK3CG	RPS3K6	TRAF2		
ATR	CSF1R	FH	IGF1	MLL	PK3CGC	RPTOR	TRAF3		
AURKA	CSF3R	PHIT	IGF1R	MLL2	PK3R1	RRM1	TRAF7		
AURKB	CTCF	FLCN	IGF2	MLL3	PK3R2	RUNX1	TS21		
AURKB	CTLA4	FLN	IKBKE	MLP	PK3R3	RYB2	TS21		
AXIN1	CTNNB1	FLT3	IKZF1	MRE11A	PM1	SDHA	TSNR		
AXIN2	CUL3	IL10	MSH2	PLG2	PLC2	SDHA2	TTK		
AXL	XCRC4	FMN2	ILTR	MSH6	PLK2	SDHB	TYMS		
B2M	DAX1	FOXAI	MLN	MLN	PMHAP1	SDHA	UZAF1		
BAP1	CDUNC1D1	FOXI2	INBBA	MLT4	PMS1	SDHD	USP22		
BARD1	DDO2	FOXO1	INPP4A	MTOR	PMS2	SETD2	VAV1		
BBQ3	DICER1	FOXPI	INPP4B	MUTHY	PNGR1	SF3B1	VEGFA		
BCL10	DISC1	PRP1	INSR	MYB	POLTD1	ZH2B3	VEHL		
BCL2	DNAJB1	FOY4	POY4	MYC1	POLE	HT21A1	WT1		
BCL2L1	DMT1	FUBP1	IRF6	MYCL1	PPM1D	SHO1	WT1		
BCL2L11	DNMT3A	FYN	IRS1	MYCN	PPP2R1A	SMAD2	XIAP		
BCL6	DNMT3B	GATA1	IRS2	MYD88	PPP3CA	SMAD3	XP01		
BDOR	DOT1L	GATA2	JAK1	MYB8	PPP6C	SMAD4	RC3C2		
BIM	DRD5HA	GAT3A	JAK2	NRN	PRDM1	SMAD4A	YAP1		
BIRC3	E2F3	GLI1	JAK3	NCOA3	PRKAR1A	SMARCB1	YES1		
BLM	GNAI1	JUN	NCOR1	PCP1	PSPI1	SMARCD1	ZFH3X		
BMPRIIA	EGF14	GNAQ	KARS	NEGR1	PTCH1	GNAQ	MYO2ND11		
BRAF	EGFR	KAT5A	KIF1A	NF1	PTEN	PNRP3	OR2R2		
BRC4	EGFLA	GPS2	KDM5A	NF2	PTGFN	SCC51			
BRC4	EIF4A2	GREM1	KDM5C	NFE2L2	PTPN11	SOS1			
BRD4	EIF4E	GRW12A	KDM6A	NFKB1A	PTPRD	SOX17			
BRP1	EP300	USK-B	KDM6B	NKX2-1	PTPRB	SOX2			
BTK	EPICAM	KIF3A	KDR	NKX2-1	PTPRF1	SOX9			
CALR	EPH3	H3FB3	KEAP1	NOTCH2	PTPRS	SPEN			
CARD11	EPHA5	H3HC	KIAA1211	NOTCH1	RAB35	SP1			
CASP8	EPHA7	HAX1	KIT	NOTCH2	RAC1	SPOP			
CBFB	EPH81	KIF6	KIT2	NOTCH3	RAD21	SRG			
CBL	ERBB2	HIST1HC	KL F5	NOTCH4	RAD50	SRSF2			
CCND1	ERBB3	HIST1H2BD	KLH L5	NPM1	RAD51	STAG2			
CCND2	ERBB4	HIST1H3A	KMT2D	NRAS	RAD51B	STAT3			
CCND3	ERCC1	HIST1H3B	KRAS	NSD1	RAD51C	STAT3A			
CCNE1	ERCC2	HIST1H3C	KAT5	ATM	RAD51D	STAT3B			

表型-组织 尖失对象蛋白 TD ver.3							
ABL1	CD276	ERCC4	HST1H3E	LMN1	NUP93	PAF1	STK40
ACVR1	CD79A	ERCC5	HST1H3F	MLT1	PAK1	RARA	SUFU
ACVR2A	CD79B	ERG	HST1H3G	MAP2K1	PAK7	RASAL	SUZ12
AKT1	CD373	ERRF1	HST1H3H	MAP2K2	PALB2	RB1	SYK
AKT2	CKM1	HST1H3I	MAP2K3	PAS2K4	PARG	RB1L1	TRAF3
AKT3	CKD1	ITV1	HST1H3J	MAP3K1	PARP1	RB2	TCEB1
ALK	CKD4	ITV6	HST2H3C	MAP3K13	PASK	RBM10	TCF3
ALMS1	CKD6	EV2	HST2H3D	MAP3K14	PAX5	RECQL4	TCF12
ALOX12B	CKDR	FAM123B	HST3H3	MAP1	PBRML	REL	TERT
ANKRD11	CKN1A	FAM174A	HLA-A	MAPK3	PDCD1	RET	TF1
APC	CKN1B	FAM60C	HLA-B	MAPK	PDE4DIP	RFWF2	TF12
AR	CKN2A	FANCA	HLA-C	MC1	PDGFRA	RGS7	TGFBF1
ARAF	CKN2B	FANCC	HLA-DPB1	MCL1	PDGFRB	RHEB	TGFBF2
ARHGAP28	CKN4C	FANCM	HLA-DQB1	MDM1	PDLIM1	RHOA	TNEM27
ARHGGEF12	CEBPA	FAT1	HLA-DRB1	MDM4	PDYN	RICTOR	TNFRSS2
ARD1A	CENPA	FBXW7	HF1A	MED12	PGR	RII1	TNFRAP3
ARD1B	CHEK1	FGF19	HXB3B	MEF2B	PHOX2B	RNF43	TNFRSF14
ARD1C	CHEK2	FGF3	HVH15	MEK	PKC3CG	ROBO1	TOP1
ARID5B	CHC	PCOLCE	MEK1	PCOLCE	RPS1	RPL1	TOPK(PBK1)
ASPM	COL22A1	FGFR1	D2	MET	PK3CA	RPL22	TP53
ASXL1	CREBBP	FGFR2	DH1	MGA	PK3CB	RPS6KA4	TP63
ASXL2	CRKL	FGFR3	DH2	MTF	PK3CD	RPS6KB2	TRAF2
AT7IP	CRU2	FGFR4	FGFR4	MLH1	PK3CG	RTTR	TRAF3
ATM	CSF1R	PI	G1	MLL	PKR1	RRM1	TRAF7
ATR	CSF3R	PIH1	IGF1R	ML2	PKR2	RUNX1	TSC1
ATRX	CTCF	RHCF	IGF2	ML3	PKR3	RYBP	TSC2
ATRXA	CTLA4	RLT1	L1	KIRKE	PML	SDHA	TSHR
AURKB	CTNNA1	PLT1	CTNNA1	PLC13	SDHA	SH2-2	ITK
AXIN1	CUL3	LT14	ML2	MSH2	PLX2	SDHB	FYMS
AXIN2	CXCR4	FMN2	LTR	MSH6	PMPA1	SDHC	JZAF1
AXL	DAXX	FOXJ1	NHA	MS1	PMS1	SDHO	JSP22
B2M	DCN1D1	FOXO2	NBBA	MSTR	PMS2	SETD2	MAV1
BADP1	DDP2	FOXO1	NBPAA	PCP4	PCP4	SETD4	VEGFA
BARD1	DICER1	FOXP1	INPP4B	MLTYH	POLD1	SHOB3	MHL
BBC3	DIS3	FRP1	INSR	MYB	POLE	SH2D1A	VTGNI
BCL10	DNAJB1	ITSJ1	NSF	MYC	PPMD	SHQ1	WT1
BCL2	DNAI1	ITGB1	NSF1	PP1C1	PP1C1	SMAD2	XAP
BCL2L1	DNMT3A	FYN	RS1	MYCN	PPP3CA	SMAD3	XPO1
BCL2L11	DNMT3B	GATA1	RS2	MYD88	PPP6C	SMAD4	XRCC2
BCL6	DOT1L	GATA2	JK1	MYD1	PRDM1	SMARCA4	YAP1
BCOR	DROSHA	GATA3	JK2	NBN	PRKARIA	SMARCB1	YES1
BRCA3	EBF3	JARID3	JK3	NCOA3	P3B1	SPB1	YIP1
BLM	EED	GNA11	JUN	NCOB1	PTCH1	SMD	ZMYND11
BMPRIA	EGF1	GNAQ	KARS	NEGR1	PTEN	SNRPD3	ZRSR2
BRAF	EGRF	GNAQ	KAT6A	NF1	PTGFRN	SOCS1	SOS1
BRCA2	EIF4A2	GREM1	KOMC	NFE2L2	PTPRD	SOX17	SPR
BRD4	EIF4E	GRIN2A	KOM6A	NFKBIA	PTPRS	SOX2	SPR
BRP1	EP300	GSK3B	KOM6B	NKX2-1	PTPRT	SOX9	SPR
BTX	EP4AM	HF3A	KOR	NKX3-1	PTPRU	SPRN	SPRN
CALR	EPHA3	HSF3B	KEAP1	NOTCH1	PTPR	SPOP	SPR
CARD11	EPHA5	HSF3C	KUAI211	NOTCH2	RAC1	SP1	SP1
CASP8	EPHA7	HAX1	KIT	NOTCH3	RAD21	SRC	SRC
CBF8	EPH8	HGF	KIF	NOTCH4	RAD50	SRSF2	SRSF2
CB1	EPH8B	HST1H1C	NF1A5	NF1A5	RAD50	STAT4S	STAT4S
CCND1	ERBB3	HST1H2BD	KULH5	NRAS	RAD51B	STAT3	STAT3
CCND2	ERBB4	HST1H3A	KMT2D	NR4A1	RAD51C	STAT5A	STAT5A
CCND3	ERCC1	HST1H3B	KRAS	NTRK1	RAD51D	STAT5B	STAT5B
CCNE1	ERCC2	HST1H3C	KATS1	NTRK2	RAD51E	STAT6	STAT6
CCNE2	ERCC3	HST1H3D	KAT5	NTRK3	RAD51F	STAT6	STAT6
CD22A	ERCC3	HST1H3E	KAT5	NTRK3	RAD51G	STAT6	STAT6

- ・BIM (BCL2L11 と重複のため) および NOTCH (NOTCH1 と重複のため) を削除

誤記修正に伴う

P20.
様式第 5 号
先進医療の内
容（概要）

P20. の 3 行目
DNA レベルで 465 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA
レベルで 467 遺伝子（一部重複を含む）

P20. の 3 行目
DNA レベルで 464 遺伝子の変異、増幅を検出し、RNA
レベルで 463 遺伝子（一部重複を含む）

- ・発現コントロール (GAPDH、GUSB、HPRT1、HSP90AB1、PPIA、RPL13A、RPLP0、TFRC、UBC) を削除

誤記修正に伴う

先進医療審査にかかる照会事項への回答

先進医療技術名：遺伝子パネル検査（Today OncoPanel）

2018 年 6 月 21 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

1. 総数のカウントから削除される BIM, NOTCH, DDIT3, FAM22B, JJAZ1, ZSG および、総数のカウントに追加される TERT の、Tier 分類と 3 学会のエビデンスレベルを説明した資料をご提出いただけますでしょうか。参考に、Bcl2L11, NOTCH1, DDIT3, NUTM2B, SUZ12, PATZ1 の Tier 分類と 3 学会のエビデンスレベルもお願いいたします。

【回答】

DNA パネルで削除される、BIM, NOTCH の Tier 分類と 3 学会のエビデンスレベルは下記のとおりです。

- BIM (BCL2L11) => Tier 4 で重複 (3 学会合同では 3A)
- NOTCH (NOTCH1) => Tier 4 (3 学会合同では 3B)

RNA パネルで削除される、DDIT3, FAM22B, JJAZ1, ZSG につきましては、特に Tier や 3 学会のエビデンスレベルのつくようなものはございません。(融合遺伝子やエクソンスキッピングでエビデンスレベルがつくものはございません。)

2. TERT に関しては、プロモーター部分を遺伝子と捉えて遺伝子数に含めるか否かという定義によって、総遺伝子数の表記が変わってくるものの、TERT を測定して評価するという事実は今回の修正で変化しない、という認識でよろしいでしょうか？

【回答】

TERT に関しては、プロモーター部分に加え、一部エクソンも含まれるのですが、「総遺伝子数の表記が変わってくるものの、TERT を測定して評価するという事実は今回の修正で変化しない」という認識で相違ございません。また、TERT は Tier 4 となります。(三学会合同では調べた範囲ではエビデンスレベルが認められませんでした。)

以上

「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel) (整理番号B085)」の有効性・安全性にかか る評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

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. 先進医療の概要

先進医療の名称：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
適応症：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者
内容： (先進性) 遺伝子パネル検査 Todai OncoPanel は FFPE からの DNA/RNA 抽出、末梢血単核球からの DNA 抽出、パネル上の遺伝子のプローブによる濃縮、次世代シーケンサーでの解析を行う。そしてそのシーケンス結果を、独自に開発したがんゲノム医療知識データベース T-CanBase に照合し、各変異に臨床的意義づけ (アノテーション) を行った上で、症例ごとに専門家チーム (以下、「エキスパートパネル」) の討議を経て、担当医に解析結果を報告する。その結果、現在保険収載されている薬剤のみならず、臨床治験が進行している薬剤についても報告し、科学的に裏付けられた治療が選択できるようになる可能性が期待される。 これまでのところ日本において、このような網羅的遺伝子検査は研究事業で進められているほかは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、「薬機法」) 上の承認を得たものはない。そこで我々は将来的な薬事承認及び保険収載を目指して本研究を実施する予定である。 Todai OncoPanel の特徴としては、独自の遺伝子パネルを作成していること、リスト掲載遺伝子数が DNA パネルで 465 (RNA パネルは 467) と豊富であること、RNA パネルを充実させることにより、融合遺伝子の検出率が高まること、また遺伝子発現との相関も調べることが可能であること、独自の知識データベース T-Canbase を用いていること、等が挙げられる。 これまでの Todai OncoPanel での解析では原発性肺癌及び骨、軟部肉腫その他合計 56 例を解析し、肺癌 31 例中 11 例 (35%) で治療標的分子の変異を、肉腫 15 例中 3 例 (20%) で一般検査では同定されない分子診断マーカーを検出している。

(概要)

悪性腫瘍（癌腫、肉腫を含むが血液腫瘍を除く）と診断され、治癒切除不能又は再発の状態、標準治療実施後の患者（PS 0～1）を対象として、がん遺伝子パネル検査である **Todai OncoPanel** の臨床性能を評価することを目的とする、非盲検単群試験である。**Todai OncoPanel** は、465 遺伝子の DNA の変異、増幅および、467 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物（RNA）を検出する。これらの遺伝子のシーケンス結果を、がんゲノム医療知識データベースである **T-CanBase** に照合し、各変異に臨床的意義づけ（アノテーション）を行った上で、症例ごとに、エキスパートパネルによる討議を経て、担当医に解析結果を報告する。

また、新規のがん関連遺伝子等をパネルに組み入れるため、年に 1 回程度パネル遺伝子の見直しを行う。追加候補遺伝子については、エキスパートパネルの構成員が、科学的根拠となる資料をつけて提案する。「将来的に治療介入への判断の根拠又は病理学的診断の補助となる」可能性のある遺伝子であるかを基準に判定することとし、追加の可否についてはエキスパートパネルにおいて決定する。

(効果)

本研究で得られた遺伝子検査結果により、病理組織学的検査を補助する結果が得られる可能性や、国内外の製薬企業ならびに医師主導による治験などの科学的知見に基づく治療選択の機会を得る可能性などがある。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 954,200 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 915,000 円である。先進医療にかかる費用は全額患者の自己負担である。

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	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：平成 30 年 4 月 20 日（金） 16:00～16:45
（第 70 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」として了承し、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) 第 70 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 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 B085)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：掛江 副担当：手良向 技術専門委員：

先進医療の名称	遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	悪性腫瘍（癌腫、肉腫を含むが血液腫瘍を除く）と診断され、治癒切除不能又は再発の状態、標準治療実施後の患者（PS 0～1）を対象として、がん遺伝子パネル検査である Todai OncoPanel の臨床性能を評価することを目的とする、非盲検単群試験である。 Todai OncoPanel は、465 遺伝子の DNA の変異、増幅および、467 遺伝子（一部重複を含む）の融合転写産物（RNA）を検出する。これらの遺伝子のシーケンス結果を、独自に開発したがんゲノム医療知識データベースである T-CanBase に照合し、各変異に臨床的意義づけ（アノテーション）を行った上で、症例ごとに、エキスパートパネルと呼ばれる専門家チームの討議を経て、担当医に解析結果を報告する。その結果、現在保険収載されている薬剤を用いた治療が受けられる可能性や、進行中の臨床試験に参加できる可能性などがある。 ・ 主要評価項目：治療介入への判断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異を持つ患者頻度 ・ 副次評価項目：遺伝子変異に対応する治療薬が投与された頻度、治療方針の選択に本検査結果が用いられた頻度、既承認体外診断薬との一致率 ・ 予定試験期間：1 年 6 か月（登録期間：1 年 5 か月） ・ 予定症例数：200 例

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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。）		
本試験結果は個人情報であるゲノム情報を含むため、参加医療機関における情報管理および電子カルテ情報導出時の管理に十分な配慮をされることを希望する。		
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：掛江

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。） ・ 患者相談等の窓口が適切に設置されていることを確認した。 ・ 補償等が不要であること、万が一健康被害が生じた場合の対処等についての説明が適切になされていることを確認した。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
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。） ・ 説明文書および同意書について、事前の指摘事項に対して概ね所要の修正がなされた。		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

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。） 試験実施計画書に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。		
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。）		

【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	1 年半 (登録期間: 1 年 5 か月)
実施条件: (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)			
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。) NGS を用いた解析の精度はシーケンス深度によっても変わり得るし、技術の進展が急速に進んでいる領域である。主要評価項目として設定された「治療介入への判断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異を持つ患者頻度」には解析対象である新規のがん関連遺伝子等を新たに組み込むことも予定され、探索的位置づけの試験と考えられる。既存の診断手法と比較され、本手法の精度管理、有用性が示されることを期待する。			

先進医療審査の事前照会事項（手良向構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：遺伝子パネル検査（Todai OncoPanel）

2018 年 3 月 30 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 女性外科 副科長 織田克利

1. 遺伝子解析結果、検査後の経過・対応に関する情報について、どのような項目が臨床試験用のデータベースに格納されるのかがプロトコルに記載されていないと思いますので適切に追記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

臨床試験用のデータベースには、「遺伝子解析結果、検査後の経過についての対応として、治療情報、副作用情報についても情報」についても収集されます。

その具体的な内容について、以下の内容を、実施計画書「7.2 患者背景因子（修正後、「7.2 臨床情報」）」に 8) 治療及び 10) 転帰情報として追加いたします。

8) 治療

8)-1 実施した治療：外科的治療の有無、鏡視下治療の有無、内視鏡的治療の有無、外科・鏡視下・内視鏡的治療の術式、外科・鏡視下・内視鏡的治療の実施日、放射線治療の有無、化学療法の有無、内分泌療法の有無

8)-2 化学療法に関する情報：レジメン名称、主要化学療法剤名、レジメン内容変更情報、レジメン適応開始日、レジメン適応終了予定日、レジメン適応終了日、レジメン適応終了事由

8)-3: 副作用情報：（化学療法を実施した場合、その化学療法に関する副作用について）有害事象共通用語基準 v4.0 (CTC-AEv4) 副作用名称、CTC-AEv4 grade、副作用発症日付、副作用覚知日付、副作用覚知者等の情報

8)-4: 治療反応性情報：標的病変の奏功評価、標的病変の判定材料、非標的病変の奏功評価、非標的病変の判定材料、新病変の有無、治療効果総合効果判定、治療効果判定日付

10) 転帰情報：

転帰、最終生存確認日、死亡日、死因

2. 7.1 および 6.1 によると、臨床情報、病理情報、登録情報は研究事務局が管理し、結果レポートの内容も研究事務局のデータベースに入力されることになっています。研究事務局内にデータセンターが設置され、また研究事務局のメンバーがすべてエキスパートパネルのメンバーとなっています。臨床試験では、このような体制はあまり見かけませんが、それらの組織が独立していないことが評価項目および試験結果に与える影響はなく、このような体制で問題はないとお考えでしょうか。

【回答】

研究事務局にエキスパートパネル構成員である宮川清、間野博行、高坂真路が記載されておりましたが、これを削除し、庄嶋伸浩を責任者に変更いたしました。

またデータセンターは研究事務局とは別組織として運営されます。明確になるよう実施計画書の記載を整備いたしました。

3. 8.1.2 目標症例数の設定根拠の「少なくとも 200 例を集積すれば、その 95% 信頼区間の幅（片側）が 10% 以内に収まる確率が 90% 以上となる。」の下線部の意味をお教え願います。また、この計算に解析が不成功となる割合は考慮されていますでしょうか。

【回答】

確率が 90% 以上とは、（実際は一度しか試験を実施しませんが）仮想的に 100 回試験を実施した場合に、各試験において算出される 95% 信頼区間の幅（片側）が 10% 以内に収まる試験が、90 試験以上（90% 以上）ということの意味します。上記は、遺伝子変異の検出が 20%, 30%, 40% いずれの場合も満たされます。また、遺伝子解析が不成功となった症例を検出不能として扱い、検出率が若干下がった場合においても 90% 以上の確率は保たれます。なお、95% 信頼区間の幅（片側）が 10% 以内に収まらない確率は 10% であり、この意味において解析が不成功となる確率が考慮されていることになると考えます。

4. データマネジメントと統計解析に関する責任が明確でなく、研究実施体制にデータマネジメント（責任者、担当者）、統計解析（責任者、担当者）が必要と思います。

【回答】

データマネジメント責任者及び統計解析責任者を明記いたしました。

データマネジメント責任者：川又由佳

（所属：東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターデータ管理部門）

統計解析責任者：平川晃弘

（所属：東京大学医学部附属病院 生物統計情報学講座）

5. 連携医療機関との役割分担、登録や情報の流れについては、プロトコルに記載がないと思いますが、どのような体制で実施されるのかをお教え願います。また、必要であればプロトコルに記載願います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書の p 13 に「6.1.1 連携医療機関との関係及び役割の分担について」の項目を追加の上、以下を記載いたしました。

連携医療機関の症例で本研究の対象となると判断された場合には、主治医が登録前に事務局に臨床情報を提供し、事務局で対象症例となることを確認した後に、主治医が説明・同意取得を行う。同意が得られた場合には、患者本人あるいは代諾者が解析検体を持参の上、東京大学医学部附属病院に受診し、通常診療と同じ ID を取得する。以降の匿名化、病理検体の取り扱い、末梢血の採血、情報の取り扱いは申請機関の症例と同様に行う。解析終了後においては、エキスパートパネルに連携医療機関の主治医または代理の医師が参加し、解析結果の確定を行った後に、事務局は診療に必要な情報を連携医療機関に返却する。連携医療機関におけるその後の臨床情報の収集および上記の運用の詳細については、今後確定される予定であるがんがんゲノム情報管理センターの運用方針に従う。

6. 6. 1 にあるゲノム解析担当者が研究実施体制に記載されていないと思います。

【回答】

実施計画書、別紙「1.6 ゲノム解析責任者」を「1.6 ゲノム解析責任者及び担当者」とし、以下を追記いたしました。

担当者氏名：赤堀正和

所属：理研ジェネシス株式会社

7. 6. 1 2)は誤記と思います。

【回答】

該当箇所を削除致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：遺伝子パネル検査（Todai OncoPanel）

2018 年 4 月 6 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 女性外科 副科長 織田克利

8. マルチプレックス遺伝子診断パネルを用いて、DNA レベルで 465 遺伝子、RNA レベルで 467 遺伝子を解析し、遺伝子変異、融合遺伝子の検出をすることを理解しましたが、主要評価項目が「治療介入への診断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異を持つ患者頻度」であるならば、「新規のがん関連遺伝子等をパネルに組み入れるため、年 1 回程度パネル遺伝子の見直しを行う（計画書 P8）」によって主要評価項目である患者頻度は変動しないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

最新の知見に伴って、遺伝子変異を本パネルに追加しパネルに改良を加えていったとしても、主要評価項目の判定がデータベース上の遺伝子変異の tier 分類に沿っていることから、パネルの測定項目の追加が大きく主要評価項目に影響するとは考えておりません。また、新たに加える遺伝子があったとしても、その数は遺伝子数 465 および 467 と比べて極めて少なく、かつそれらは変異頻度の低いがん関連遺伝子であると推測されるために、陽性患者頻度に与える影響は極めて小さいと考えられます。

一方、判定に用いる知識データベースに関しては、今後、あらかじめ定められた手順によって、定期的に変更を実施する予定であり、これにともなって、Tier 分類の遺伝子の数が変動し、主要評価項目に影響することは考えられます。しかしながら、主要評価項目に関わる Tier 分類の遺伝子の数が変動したとしても、本研究の期間内での変動は限定的と考えられます。そのため主要評価項目の患者頻度もわずかに変動する可能性はありますが、大きく変動することはないと考えております。

9. NGS を用いた解析の精度はシーケンス深度によっても変わってくることが予想されますが、このマルチプレックス遺伝子診断パネルが十分な精度を保っていることをお示し下さい。副次評価項目として既承認体外診断薬との一致率をみることになっていますが、仮に既承認体外診断薬をゴールドスタン

ダードとした時に本パネルに期待されている、感度・特異度はどの程度とお考えでしょうか。

【回答】

感度及び特異度に関しては、PMDA と相談し結果、共同研究機関の理研ジェネシスと分析性能試験を施行する予定です。また、既存の診断薬の解析結果との一致率はこの先進医療においても計測する予定です。ただこれまでの東大病院ゲノム医療研究プロジェクトでの経験では、既存のコンパニオン診断薬では検出不可能な変異を検出できるなど感度は高いと考えられます。

例えば、イレッサ耐性変異 T790M が少量混ざっている肺がんでは最初からタグリッソを使えますが、一般の診断薬を使用した場合には数%の変異までであるところ、次世代シーケンサでは 1%以下まで検出できます。さらに、耐性変異が予め分かっている遺伝子は、その変異のリードだけ頻度が低くても拾うように東大のパイプラインを作成してあるため、上記のような事例においては、本パネルにおける感度が優れていることを期待しております。

10. 同意説明文書の冒頭に「がんの疑いがあるか、がんと診断されており」とありますが、がんの疑いがある人が適格基準に該当するのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。今回のプロトコールにおいては、あくまでがんの組織診断がついたものを対象にしておりますので、該当箇所である「がんの疑いがあるか」については削除いたします。

11. 計画書の 17 ページには「当該患者の電子カルテにおいて、権限を有する者が閲覧できるようにできるようにした形」でレポートが返却されるとありますが、権限を有する者とは具体的に誰をさし、どの範囲で閲覧可能とするのでしょうか。SS-MIX2 のような外部ストレージには導出されないのでしょうか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。以下の説明を追記したいと考えます。

「作成されたレポートについては、個人情報管理者により、該当患者の電子カルテにおいて、権限を有する者が閲覧できるようにした形で返却される。権限を有する者とは、研究実施者（エキスパートパネル構成員を含む）、

または、事前に届出が行われ、エキスパートパネル構成員の承認が得られた主治医（担当医）を指す。」を追記いたします。

なお、ゲノム解析結果については、p12 にすでに記載の通り、外部に相当する厚生労働省が設置するがんゲノム情報管理センターへの情報提供も予定されており、現在、院内からの情報の提出方法をはじめとして、その整備を実施しております。

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：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)

2018 年 4 月 11 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 女性外科 副科長 織田克利

- 1 2. 費用についてですが、プロトコル p. 3 には、「Todai OncoPanel による解析は FFPE からの DNA/RNA 抽出、末梢血単核球からの DNA 抽出、パネル上の遺伝子のプローブによる濃縮、次世代シーケンサーでの解析、それに関わる人件費などで約 40 万円である。」と記載がありますが、実施届出書のパネル検査に係る費用は 954, 200 円ということです。約 40 万円は誤記でしょうか？
あるいは残りの 554, 200 円は何にかかる費用でしょうか？ご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

約 40 万円は誤記が残っておりましたので適切に修正いたします。

なお、実施届出書に 954, 200 円との記載がありますのは、費用の内訳にございますように、先進医療（遺伝子パネル検査）の費用（915, 000 円）に加え、保険外併用療養費を含むものです。患者様に先進医療の費用としてご負担いただきますのは、915, 000 円ですので、同意説明文書の方には 915, 000 円と統一して記載しております。

- 1 3. 対象年齢の記載がないように思いますが（プロトコル p. ii）、これは全ての年齢の悪性腫瘍を対象とするという意味でしょうか？アセントの対象としてどのくらいの年齢群を想定されているかにも関係あるので、確認させて頂きたいと存じます。また、未成年者を年齢の制限なしに組み込むという計画であるならば、未成年者を対象として含むことの必要性もしくは妥当性をお示しください。

【回答】

対象年齢は定めていません。すなわち全ての年齢を対象といたします。未成年者を対象として含むことの必要性もしくは妥当性に関しては、実施計画書「2. 3. 1. 2 対象年齢を制限しない理由」に記載があります。なお、アセントは中学生以上を対象としています。

14. プロトコル 3.2 東大病院におけるエキスパートパネルの定義 (p. 9) の記載では、最終レポートの作成を本パネルにて行うように説明されているように読めるが、PMDA への相談資料の p. 9 の 5.4 検査の流れ（検査準備、解析、結果報告、評価）のフローでは、最終レポートの作成はテンクー社が行うような説明となっている。実際にはどちらの説明が正しいのでしょうか？

上記に関連して、説明文書の中で全体のフローを図示する等して、被検者に検体の流れ、個人情報の流れ等の全体像がわかるようにお示しください。

【回答】

解析結果の報告ですが、株式会社テンクーは概要を作成しますが、それをエキスパートパネルで専門的な議論を行います。その後その議論の結果を踏まえて、結論を最終レポートに反映します。テンクー株式会社はこの最終コメントを反映した書面を作成いたします。この内容を「3. この研究の方法について」に記載しました（事前照会事項 6 の回答部分と同じ）

なお、データや個人情報の流れについては、同意説明文書の「3. この研究の方法について」に図を添付いたしました。

15. 説明文書 p. 3 の 5 行目「この研究は、厚生労働省より先進医療として承認された治療です。」とありますが、本件「治療」ではなく「検査」なのではないでしょうか？続く説明では「技術」というタームが使われていますので、そちらに統一された方が分かりやすいのではないかと考えました。

【回答】

ご指摘の通り、「技術」で統一いたします。

16. 説明文書 p. 5 の下から 5 行目「この研究のためにデータを使用させて頂く方の条件は以下の通りです。」とありますが、データ利用ありきな表現で違和感があります。「この研究の対象となる方の要件は以下の通りです。」もしくは「この研究への参加をお願いしている方は以下の要件に当てはまる方です。」という程度の表記が妥当ではないでしょうか？

【回答】

ご指摘の通り、「この研究の対象となる方の要件は以下の通りです」に変更いたしました。

17. 説明文書中、検査を担当する企業（外部委託企業）の説明や名称についての記載がないように思いますが、これは何か意図があるのでしょうか？

被検者としては、自分の遺伝情報や診療情報がどこにどのように登録され、利用されるのかは知りたいところかと思えます。なお、p. 16 の利益相反の説明において、突然「株式会社理研ジェネシス」「株式会社テンクー」が出てきて、少々困惑します。

【回答】

ご指摘を受け、「3. この研究の方法について」に以下の変更を加えました

・(1 行目)「あなたのがんの細胞と正常の細胞から DNA/RNA を抽出し、最新の臨床検査室（株式会社理研ジェネシスに委託します）において Today OncoPanel を用いた「ターゲットシーケンス解析」と呼ばれる解析を行います。

・(7 行目)「ターゲットシーケンス解析」の結果については、株式会社テンクーがまずレポートを作成し、あなたの診療記録も参照しながら、多職種で構成した専門家チーム（エキスパートパネル）が検討の上、最終的なレポートに反映します。

18. 説明文書 p. 7 (2) 正常の細胞のご提供 の説明ですが、病理診断用に採取した検体に正常細胞が含まれているということ自体、一般的にはご存知ないかと思えますので、もう少し丁寧に説明頂きたいと思えます。また、(1), (2) の検体がどこで保管され、どのように解析に回されるのかがわかりません。(データについてはがんゲノム情報管理センターに登録されることは説明されていますが。)

【回答】

「(必要時のみ) (検体採取時または過去に採取し、保存用に防腐処置を施したものの一部)」の説明がわかりにくいため、これを「がんと同時に正常組織が同時に採取されている時にそれを利用させていただくことがあります」に置き換えました。

また、検体を解析に提出するまでの流れ(提出、保管、解析)については、同章(1)(2)の後に以下の記載を追記しました。

「*なお、(1)(2)の検体については、東京大学医学部附属病院の検査部および病理部にて保管され、臨床検査室(株式会社理研ジェネシスに委託)に解析のために提出されます。」

19. 説明文書 p. 12 上から 3 行目「当院データベースでは「10. 個人情報の保護」に示すように」とありますが、「12. 個人情報の保護について」の誤りかと思えます。

説明文書 p. 12 「同意撤回書」のルビ、ならびに p. 13 「廃棄」のルビが、

括弧表記になっているので、ルビ表記に修正頂ければと思います。

【回答】

誤記を修正いたしました。

20. 説明文書 p.13「資料、検体の保管及び二次利用について」の説明ですが、検体の保管と廃棄、データの登録と保管と廃棄の関係を、もう少し丁寧に説明頂けませんか？同説明文書 p.6 下から5行目では「これらの検体や情報は長期にわたって保管させていただき」と説明されており、その説明との齟齬も感じます。すなわち、原則5年で廃棄するが長期保存も再検討するというのは、原則廃棄なのか、原則長期保存なのか、どちらのイメージなのでしょう。また登録されたデータは廃棄されないのかと思いますが、ゲノム解析結果は原則廃棄なのでしょう。そもそもどの情報がどこに登録され、どこに保管されているのかがよく伝わらないので、どこの何が長期に保管され、どこの何が原則廃棄されるのかが、よくわかりません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。P13「11. 資料、検体の保管及び二次利用について」の記載が正しい記載となります。すなわち、検体についてはセキュリティの保たれている施設内で保管され、研究結果の公表後5年後にゲノム解析責任者が破棄いたします。一方、ゲノム解析の結果については、当院にて適切に5年間保管するとともに、5年がんゲノム情報管理センターに登録され、保管される予定です。なお、臨床性能試験としてのデータはToday OncoPanelの製造販売承認日あるいは臨床性能試験が終了した後3年間の、いずれか長い方まで保管します。

いずれの検体及びデータも保管期限をすぎ、特段の延長が不必要であるとその後、適切に処理いたします。

以上の内容にp6の内容が矛盾しないように記載を整備いたし、かつ「11. 資料、検体の保管及び二次利用について」の記載を整備いたしました。

21. 説明文書 p.14 上から4行目「あなたが希望すれば、この臨床性能試験の結果について」とありますが、これは個人の結果ではなく全体の結果のみを指しているのかと推察しますが、一般の方には自分の結果を後で希望したら教えてもらえるのではないかと誤解を招くように思います。

【回答】

ご指摘を受け「この臨床性能試験全体の結果について」を修正いたしました。

た。なお、個人の結果を患者様にお伝えする件に関しては「5. ゲノム解析結果の報告」及び「14. 遺伝カウンセリング」に記載がございます

2 2. 説明文書 p. 14 下から 9 行目「あなたの試料・情報から、氏名、住所、生年月日などの個人を特定できる情報を削り」とありますが、生年月日は登録項目にありますので、削れないのではないのでしょうか？

【回答】

ご指摘の通り修正いたしました。

2 3. 説明文書 p. 16「15 倫理的事項」の 2 行目「…実施しています（17 章を参照）。」とありますが、「17 章」とは何をさしておられるのでしょうか？（プロトコルでもないようです。）

【回答】

19 章の誤記でしたので、適切に修正いたしました。

2 4. プロトコル pp. 17-18「10. 5 遺伝カウンセリング」の記載において、【同意説明文書における書面での同意】として「■私は、本研究の過程で得られた生殖細胞系列のデータのうち、私及び私の血縁者の健康にとって有益な情報であると専門家が判断した内容について（説明項目 6 の①）詳しい説明を受けることを、希望します・希望しません」のいずれかを事前に記入しておく。とされていますが、同意書では、「■がんになりやすい体質があると分かった場合（遺伝性腫瘍）、私は結果を、聞きたいです・聞きたくありません。」となっています。明らかにプロトコルとの齟齬があるので、適切に修正してください。

【回答】

ご指摘に従い、該当箇所を適切に修正いたしました。

2 5. 同意書の研究への参加に同意した場合に、何をどこまで利用されることに同意しているのかが、本説明文書ではわかりにくいように思います。また、外部委託を受ける株式会社テンクーには、解析データや臨床情報が蓄積されることはないという理解でよろしいのでしょうか？

【回答】

本同意書はゲノム解析及びゲノムパネルの開発のための性能試験へのデー

タ取得) に対するものです。ゲノム情報管理センターへの登録の同意、及び生殖細胞系のゲノム結果の説明希望については別途、患者様の意図を確認できるように別項目としております。

また、あらたに添付した図1に示しますように外部委託の株式会社理研ジェネシス及びテンクーには、ゲノム解析のデータのみが匿名化の上で提出されますが、臨床情報は事務局内データベースにとどまり、外部委託先に蓄積されることはありません。

26. 説明文書 p.11 このページだけ「生殖細胞系列」が「生殖細胞系」となっていますが、統一しない理由があるのでしょうか？

【回答】

p11の「生殖細胞系」は「生殖細胞系列」の誤記でありましたので修正いたしました。

27. 説明文書中、「。」「.」が混在していますので、統一してください。
また、説明文書について、多くの質問がございましたので、修正等の対応を頂く場合は、アセント文書の同様箇所もご確認ください。

【回答】

文書内を整備いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名：遺伝子パネル検査 (Today OncoPanel)

2018 年 4 月 17 日
東京大学医学部附属病院

1. アセントについて

ゲノム指針上では、「未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究責任者は、提供者に分かりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めること（いわゆるインフォームド・アセント）とする。また、提供者が16 歳以上の場合には、代諾者とともに、提供者からのインフォームド・コンセンとも受けることとする。」と細則に定められていますが、本プロトコルでは、「同意文書の1 部は患者が、もう1 部は病院が保管する。未成年者の場合には、代諾者（親権者又は未成年後見人）の文書による同意を必要とし、患者からも可能であれば自由意思による同意又は理解が得られるよう努める。なお、患者が未成年者の場合であってもアセント文書を用いて可能な限り研究内容を説明の上同意を得ることとする。」との記載となっており、実際の運用が指針遵守で行われるのかが不明です。

16 歳以上は、原則として代諾者の同意と合わせて本人からの同意を得ることと、16 歳未満の未成年者についても可能な限りアセントを得ることを明記して頂きたいと考えます。また、16 歳以上の本人同意については、同意書の本人署名欄を用いて同意の確認をすること、16 歳未満の未成年者のアセントについてはアセント文書末尾の意思確認書を用いて意思確認をすること等、具体的な運用方法についても明記して頂ければと思います。

【回答】

ご指摘の点を実施計画書「10.2 インフォームド・コンセン」に反映しました。

2. 公的がんゲノム情報管理センターへの登録について

情報の流れを図示して頂きましたが、その説明の中で「なお、ご同意いただければ、ゲノムデータベースは外部（厚生労働省が設置）の公的なデータベースにデータを提供いたします。」と記載がございます。しかしながら、同意書の選択同意の項目では「二次利用についての同意」となっております。おそらく、国立がん研究センターの申請でも、「国の方針により本先進医療に参加頂いた場合は、がんゲノム情報管理センターのデータベースまでゲノ

ム情報は登録されますが、企業などの開発^{かいはつ}に利用されたくない場合には…」と説明されておりますので、本申請でもがんゲノム情報管理センターへのゲノム情報の登録までは先進医療の同意の中に含まれているのではないかと考えますが、いかがでしょうか？現状にあった説明ならびに同意書の記載に修正をして頂ければと思います。

【回答】

平成 30 年 3 月 15 日、第 69 回先進医療技術部会資料を参考に、がんゲノム情報管理センターへのゲノム情報の登録までを本研究の同意に含めることが明確になるよう、同意説明文書を修正いたしました。

3. 事前照会事項に対する回答 3 の照会事項 14 の回答（データの蓄積はない）についてゲノムデータの保存（利用）について質問したところ、「外部委託の株式会社理研ジェネシス及びテクナーには、ゲノム解析のデータのみが匿名化の上で提出されますが、臨床情報は事務局内データベースにとどまり、外部委託先に蓄積されることはありません。」との回答がありましたが、「テクナー社と共同で開発^{かいはつ}したがんの治療や治験についての知識を含む知識データベース」の更なる情報追加は本先進医療の目的には含まれていないということになりますでしょうか？なお、アセントの説明文書では、「この試験で集まった検査の情報は、「東大オンコパネル」をよりよく開発^{かいはつ}していくために生かされます…」との記載がございます。

【回答】

テクナー社が開発しているのは論文等から検索される新たな科学的知見及び治験等の情報を含め、TodaiOncoPanel によって解析されるゲノム解析の結果の判定を実施する（actionable gene mutation とみなせる等はこのデータベースを用いて判定します）ために参照する知識データベースです。本先進医療の情報がそのまま追加されるわけではありません（本先進医療のデータセットは照会事項 1 でも述べました通り、当院データセンターのデータベースに蓄積されます）。もっとも、本先進医療による結果が論文として公表されたり、何らかの科学的知見が得られてこれが周知のこととなる場合には、知識データベースにそれを含めることはありますが、あくまで先進医療とは別途の話になります。なお、アセント文書のご指摘の箇所（「また、この試験で集まった検査の情報は、「東大オンコパネル」をよりよく開発^{かいはつ}していくために生かされますので、この試験は「東大オンコパネ

ルの開発に関わる性能試験」とよばれます」。の部分については臨床性能試験としての先進医療の結果が東大オンコパネルの開発、つまりは承認申請に参照されるべきデータになるということを意味しておりますので、具体的に知識データベースのことを意味してはおりません。

なお知識データベースへの情報の取り込み方法、更新頻度等は別途手順に定めたいと思います。

28. なお、健康被害の対応について、プロトコルには簡単な記載がありますが、説明文書にはございません。身体的侵襲は採血のみとなり、健康被害が生じる可能性はあまりないことから省略されているのかもしれませんが、説明文書にも、健康被害が発生する可能性は低いので臨床研究保険等による補償は用意されていないことや、通常の診療と同様に適切に対処されること、その際には自身が加入している健康保険による一部自己負担いただくことがあることなどをご説明いただくべきかと考えます。

【回答】

「7. 研究参加に伴う危険と補償」に、以下の記載がございます。下線部を追記いたしました。

「採血・問診等については、特に大きな危険性はありません。本研究に参加することで採血量が増え、痛み・出血・感染、および局所麻酔による副作用（アレルギーなど）などが考えられますが、深刻な副作用が起こることはまれです。したがって、本研究に参加することで発生する医学的な問題に対し、金銭的な補償（臨床研究保険など）は考えておりませんが、これらの事情が発症した際には、最善の処置、治療などをもって対応させていただきます。なお、その際の費用については、自身が加入している健康保険による一部自己負担をいただくことがございます。」

以上

Todai OncoPanelを用いた遺伝子検査システム

薬事申請範囲(コンビネーション製品予定)

体外診断薬

医療機器

医療機器(プログラム)

がん遺伝子パネル

株式会社理研ジェネシス

DNA・RNA調整試薬

(Agilent社・Kapa Biosystems社の試薬をもとに調整)

TOP DNA パネル

TOP RNA パネル

塩基配列決定

次世代シーケンサ



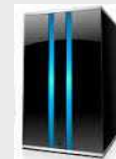
(イルミナ社)

解析・判定

株式会社テンクー

解析プログラム

知識データベース



腫瘍検体・血液検体

患者



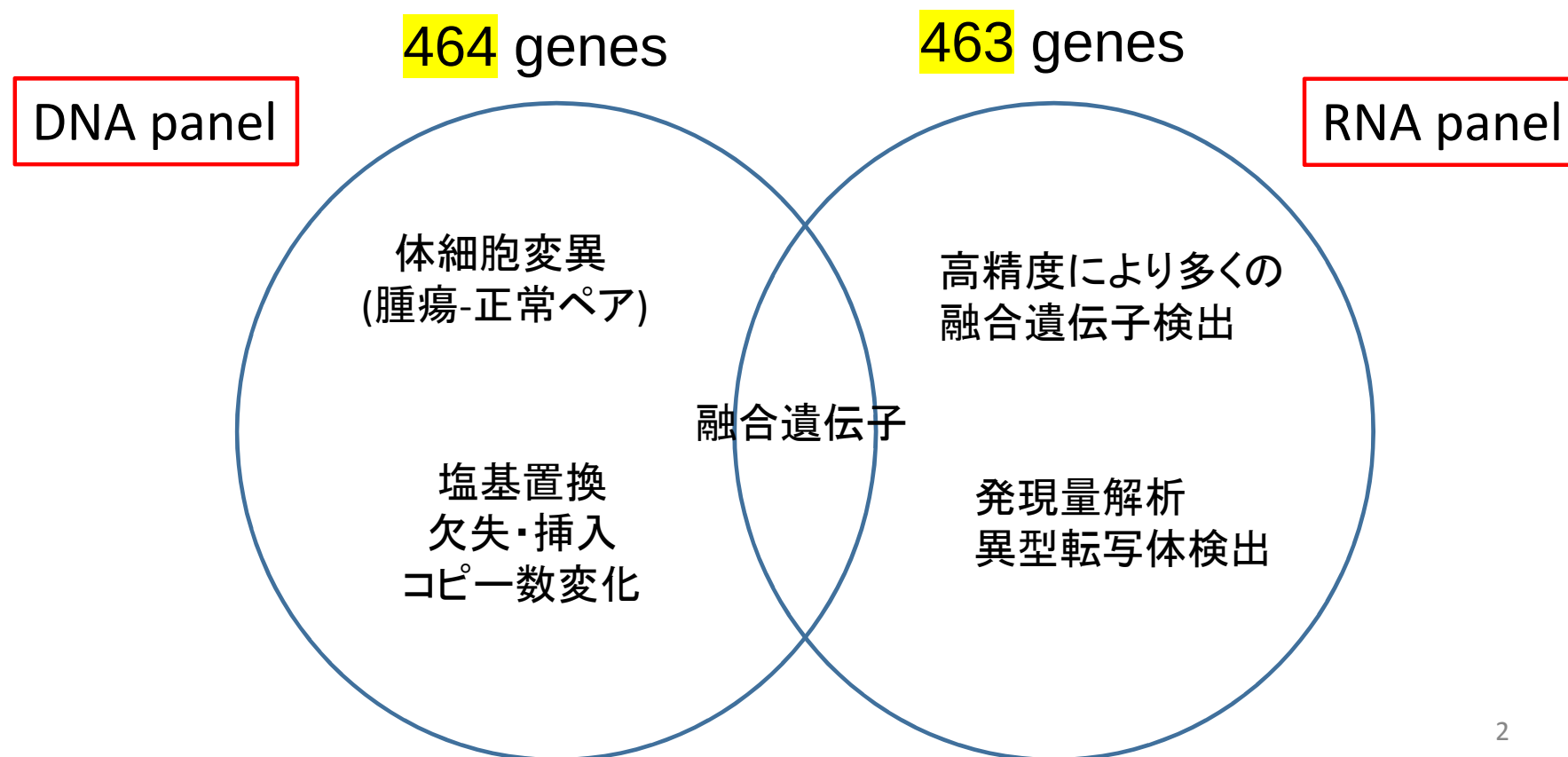
エキスパートパネル
(専門家がレポートを作成)



Todai OncoPanel (TOP)



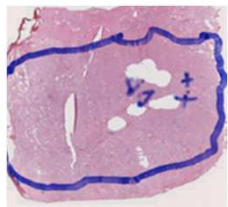
約2週間で報告



TOP DNAパネル

腫瘍DNAをFFPEから
正常DNAを血液から採取

体細胞変異を同定



東大エキスパートパネルにより選定された遺伝子を追加し独自のパネルを構築

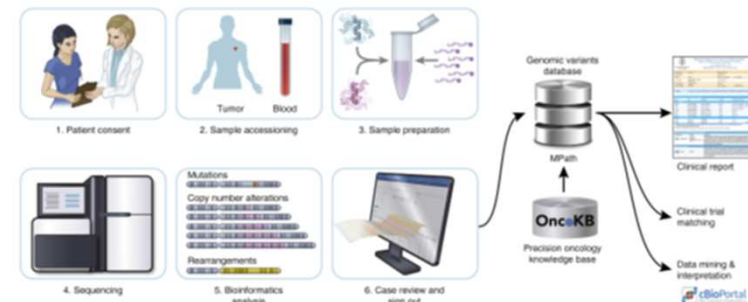
464種類の
がん関連遺伝子

MSK-IMPACT

nature
medicine

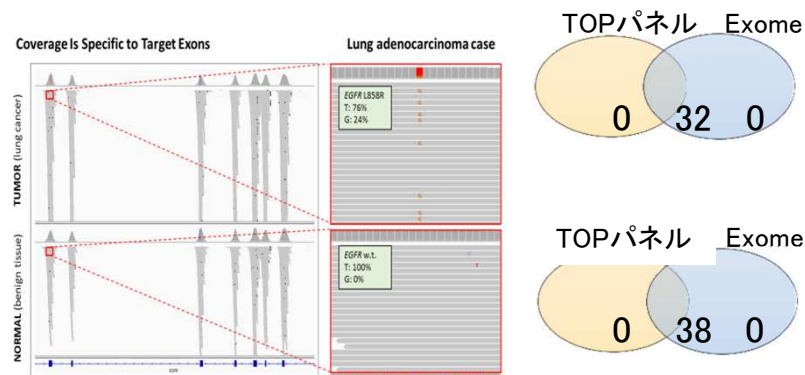
ARTICLES

Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients



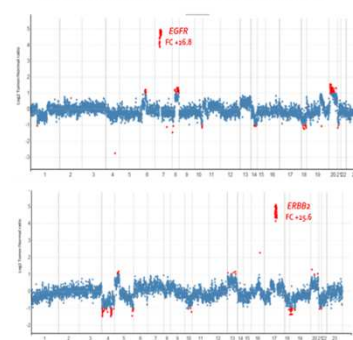
Ahmet Zehir, et al. Nature Med 2017.

塩基置換, 欠失・挿入 (464 genes)



コピー数変化 (464 genes)

EGFR and ERBB2 (HER2) amplification

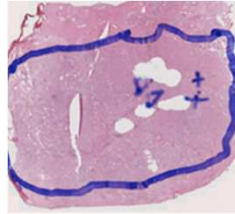


融合遺伝子
(17 genes intron)

Gene	Introns	Target (kb)
ALK	19	1.9
BRAF	7, 8, 9, 10	18.3
CD74	6	1.4
DNAJB1	1, 2	1.4
EGFR	7	1.7
ETV6	4, 5	30.3
EWSR1	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13	11.7
FGFR2	17	3.7
FGFR3	18	0.2
NAB2	2, 3, 4, 5, 6	3.5
NTRK1	8, 9, 10, 11, 12	1.8
NUT	1	1.9
PAX8	8, 9, 10	16.2
RET	9, 10, 11	3.2
ROS1	31, 32, 33, 34, 35	16.6
TFE3	4, 5	4.2
TPRSS2	1, 2	13.3

TOP RNAパネル

腫瘍RNAを
FFPEから採取

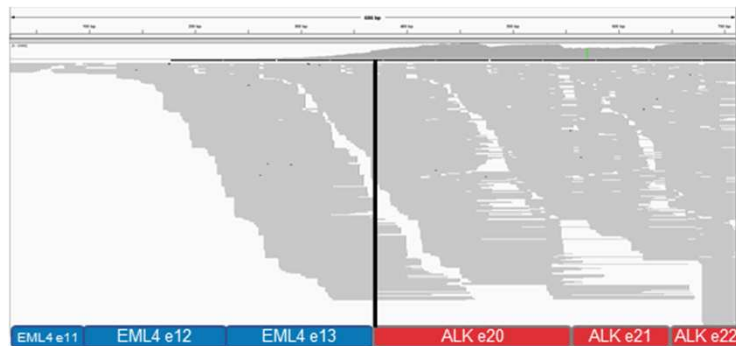


- ・FFPEからのRNA-seqに適した
独自のプローブデザイン法を開発
- ・各解析のための**独自のパイプラインを構築**

融合遺伝子検出

— **463**遺伝子

肺腺がん融合遺伝子(67) + 肉腫融合遺伝子(212) + COSMICに登録のある融合遺伝子(370) (**重複を含む**)



発現量比較

— 125種類のがん関連遺伝子

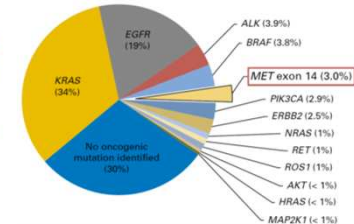
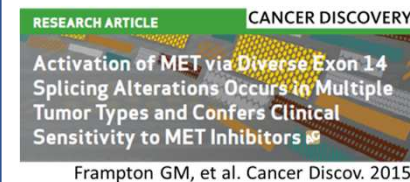
例) BRCA1/2, MSH2/6, CD274 (PDL1)など

内部コントロール遺伝子

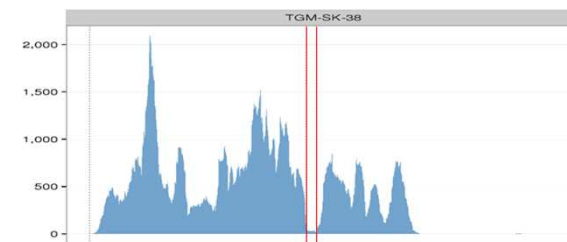
9種類のハウスキーピング遺伝子

Exon skippingの検出

— MET, CTNNB1



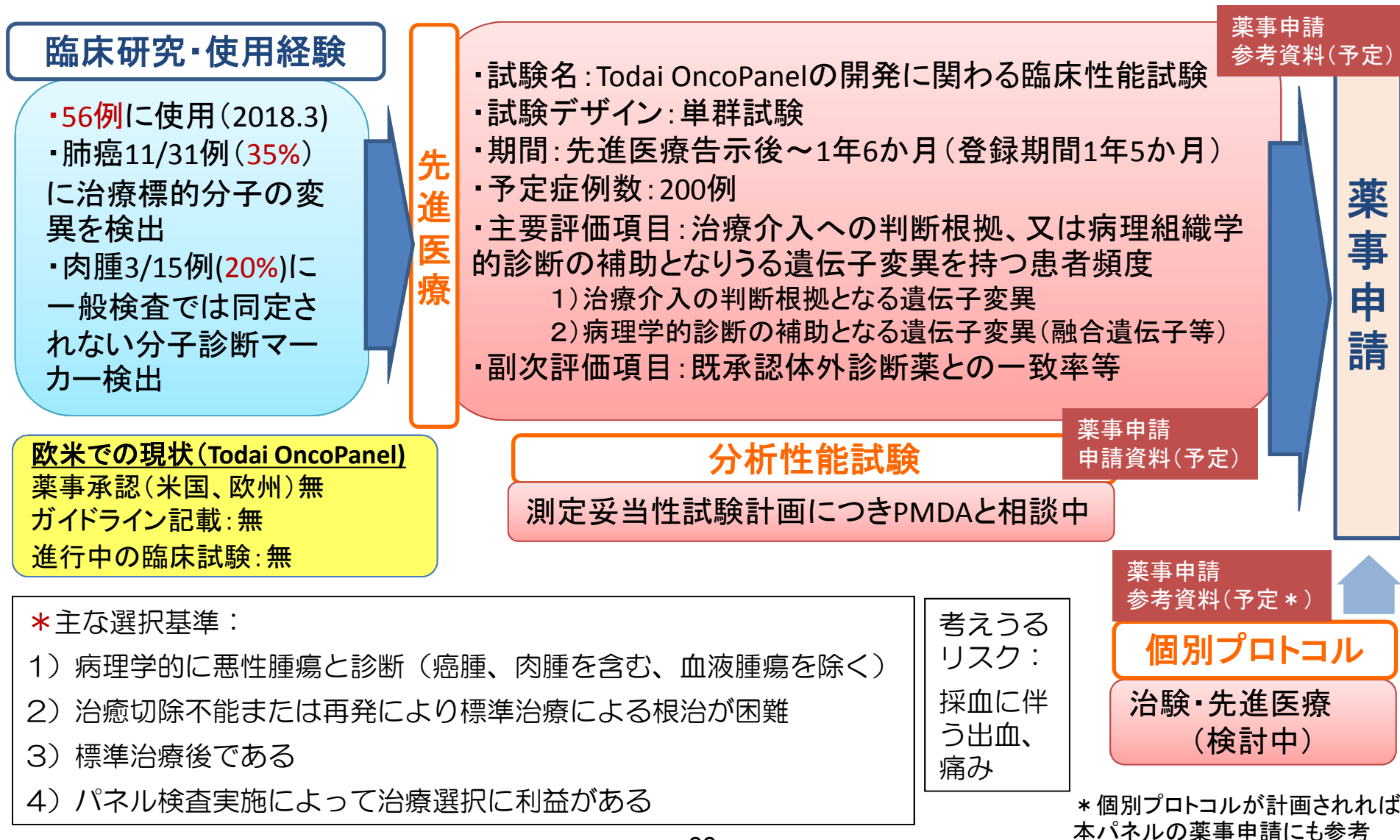
FFPE検体 ↓ MET Exon 14



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：東大オンコパネルの臨床性能試験（製品名：Todai OncoPanel）

先進医療での適応疾患：治癒切除不能又は再発がん患者*（標準治療が行われているが根治困難）



【別添 1】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」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

なし

3. 予定協力医療機関

なし

【別添２】「遺伝子パネル検査（Todai OncoPanel）」の
期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

4. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者

効能・効果：治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者の腫瘍あるいは
血液中から得られた遺伝子変異情報の解析

【別添3】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」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

- 1) 病理学的診断によって、悪性腫瘍であることが診断されている（癌腫、肉腫いずれも含むが血液腫瘍を除く）。
- 2) 治癒切除不能又は再発により、標準治療による根治が困難と考えられる。
- 3) 標準治療実施後である。
- 4) パネル検査の実施によって次の治療選択に関して利益があると考えられる。
- 5) Performance Status (PS) が0又は1である。
- 6) 評価可能な量のがんを含む病理標本があり、正常細胞として末梢血の採血が可能な症例。
- 7) 本研究の参加について患者本人から文書でインフォームド・コンセントが得られている（20歳未満の場合は法的に認められる代諾者の同意を必須とする）。

【別添 4】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

6. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

治療介入への判断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異を持つ患者頻度

副次評価項目

遺伝子変異に対応する治療薬が投与された頻度、治療方針の選択に本検査結果が用いられた頻度、既承認体外診断薬との一致率

安全性の評価 (試験の品質管理・保証)

研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか、ならびに遵守すべき関連指針、法規及び研究計画書に従って行われているかを確認し、研究の信頼性を確保することを目的としてモニタリングを実施する。また、モニタリングを担当する者として、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターに所属するモニターを指名する。

**【別添 5】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)**

7. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

試験実施期間 2018 年 4 月～2019 年 9 月（登録期間：2018 年 4 月～2019 年 8 月）

予定症例数： 200 例

既に実績のある症例数： 56 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	子宮体癌	(自) 年 月 日	継続	2017 年 8 月から 11 月に子宮体癌に対して手術および化学療法施行 (5 day 3 クール)。2017.9 本パネル検査にて、生殖細胞系変異が同定され、遺伝カウンセリングを実施。
年齢 47 歳 性別 男・ ☒ 女		(至) 年 月 日		
整理番号 2	子宮肉腫	(自) 年 月 日	継続	2015/10 月より多量の不正出血あり前医受診。腔内の腫瘍を生検、子宮肉腫と診断される。当院にて手術及び化学療法施行。2017/10 月に本パネル検査実施。新規融合遺伝子 MET-SGCE が同定され、がん化に関与していると考えられた。
年齢 56 歳 性別 男・ ☒ 女		(至) 年 月 日		
整理番号 3	腹膜偽粘液腫 (卵巣悪性腫瘍再発)	(自) 年 月 日	継続	2007 年に卵巣悪性腫瘍 (境界型) にて手術、2010 年に再発あり、再手術。術後半年以降で腹膜偽粘液腫の状態となり、治療手段がない状況のため、再発腫瘍において 2017/10、本パネル検査を実施。KRAS 変異 (Tier R: パニツムマブ、セツキシマブの抗腫瘍効果は期待できない) のほか、POLE 変異によると思われる、Hypermutator が同定され、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を示唆する所見が得られた。
年齢 51 歳 性別 男・ ☒ 女		(至) 年 月 日		

他 16 例 (肺癌 11 例、肉腫 3 例、その他の固形癌 2 例)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	卵巣癌	(自) 年 月 日	再発	手術および化学療法施行中。 2017 年 10 月に本検査を実施。7 遺伝子にがんの遺伝子変異が認められたが、治療介入への判断根拠又は病理組織学的診断の補助となり得る遺伝子変異は含まれていなかった。
年齢 56 歳 性別 男・ 		(至) 年 月 日		

他 36 例（肺癌 20 例、肉腫 11 例、その他の固形癌 5 例）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

Today OncoPanel に収載されている治療介入への判断根拠となり得る遺伝子変異が 1 つ以上検出される症例割合を既報およびこれまでの実績をふまえて、約 30%と設定した。本研究では検出率を 20%、30%、40%と仮定する。いずれの検出率の場合でも、少なくとも 200 例を集積すれば、その 95%信頼区間の幅（片側）が 10%以内に収まる確率が 90%以上となる。

【別添 6】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」の治療計画 (申請書類より抜粋)

8. 治療計画

本試験は臨床性能試験として実施するものであり、治療は実施しない。

【別添 7】「遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)」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：遺伝子パネル検査 (Todai OncoPanel)	
治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要 (悪性腫瘍に対する診療を行う診療科)・不要
資格	☐ 要 (腫瘍関連学会 (日本がん治療認定医機構、日本消化器外科学会、日本小児血液・がん学会、日本婦人科腫瘍学会、日本内科学会、日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本家族性腫瘍学会等) の認定医または専門医)・不要
当該診療科の経験年数	☐ 要 (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	☐ 要 (1) 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 (10) 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)	実施責任医師は、エキスパートパネルの構成メンバーであることを必須とする。
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要 (悪性腫瘍に対する診療を行う診療科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：がんゲノム医療に関わる医師 1 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：がん診療に関わる病理医 1 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要 (薬剤師)・不要
病床数	☐ 要 (200 床以上)・不要
看護配置	要 (対 1 看護以上)・ ☐ 不要
当直体制	☐ 要 (1 人以上の医師)・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： なお、試験そのもので、緊急手術を要することはないが、本試験結果をもとにした治療において救急対応を要する事態が生じるため、しかるべき対応をとることが必須であり、実施施設において緊急対応体制がない場合は連携をとれる体制が必要。
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 月に 1 回以上
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	要 (症例以上)・ ☐ 不要

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	・ 遺伝性腫瘍に対する遺伝カウンセリングの実施体制が必要である。 - 患者説明、同意取得、結果開示などについて、適切な手順を定めること。 ・ 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こと。 ・ 今後協力医療機関追加の際には、厚生労働大臣が指定するがんゲノム中核拠点病院またはがんゲノム医療連携病院の指定を受けていること。
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。