様式第５号

別紙２

先進医療の内容　（概要）

先進医療の名称：　がん遺伝子パネル検査で検出される druggable な希少バリアントに対する適応外薬の有効性と安全性に関する多施設共同前向き臨床試験（FIRST-Tx trial）

適応症：本試験対象の希少バリアントを有する固形がん

内容：

（先進性）

Precision Medicine のコンセプトからは、患者毎にがん細胞の遺伝子異常に合わせた治療を選択したほうが、より効果が期待できたり、無駄な治療を回避できたりする可能性がある。がん遺伝子パネル検査（以下、CGP 検査）の結果に基づく治療は、治験や先進医療などの臨床試験で実施することが求められている。しかし、本研究の対象である希少バリアントに対する分子標的治療については、企業治験の対象とはなりにくく、その他の臨床試験も実施されていない場合が多い。将来の保険適用拡大へ向けたエビデンスの構築も考慮し、本研究は先進医療 B として行う。

特に、本研究対象である治療標的となりうる希少バリアントを有する固形がん患者については、その希少さが理由で治験などは事実上実施困難であると考えられ、当該製薬企業にもそのことは確認済みである。本研究により、標準治療に加えて希少バリアントに対する個別の分子標的治療という選択肢を当該がん患者に提供することで、その予後を延長できる可能性が期待でき、先進性があると考える。

（概要）

CGP 検査には、コンパニオン診断機能とプロファイリング機能があるが、後者において、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会合同の「次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイダンス」（以下、「学会ガイダンス」）第 2.1 版 におけるエビデンスレベル B～D のバリアントが検出された場合でも、治療効果が期待できる保険適用外の薬剤が候補になる場合がある（Klempner SJ, et al. JAMA Oncol 2016; 2: 272-274.）。米国、欧州などでは、このような場合、コンパッショネートユースなどの制度により適用外使用が認められることがあるが、わが国には、同様の制度がないため治療が期待出来るバリアントが見つかっても保険診療では治療が出来ないのが現状である。

本研究では、国内で薬事承認されている５つの CGP 検査（FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル［F1CDx］、FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル［F1LCDx］、OncoGuide™ NCC オンコパネル システム[NCCOP]、Guardant360CDx がん遺伝子パネル[G360]、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム[GMT]）の結果、学会ガイダンス第 2.1 版におけるエビデンスレベル B～D のバリアントが検出され、専門家会議（エキスパートパネル）で推奨された薬剤の中で、本研究実施医療機関で合意した「エキスパートパネル・ルールブック」に規定されているバリアントコホート毎の薬剤の有効性と安全性の評価を先進医療 B で実施する。また、それらの結果次第では、各薬剤の将来的な適応拡大申請のために必要なエビデンス構築につなげる。

Primary Endpoint：　各希少バリアントコホートにおける、研究責任医師または分担医師の判定による確定された客観的奏効割合（Objective Response Rate：ORR）

Secondary Endpoints： 各希少バリアントコホートにおいて以下を検討する。

1) 有害事象発現割合
2) 治療開始後 8 週までの最良総合効果に基づく奏効割合
3) 治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合
4) 少なくとも 1 回の画像による治療効果判定を有する症例のみ（評価可能集団）における最良総合効果に基づく奏効割合
5) 治療奏効期間
6) 無増悪生存期間
7) 全生存期間
8) 中央判定による確定された ORR（必要時）

（安全性）

本研究では、医薬品ごとに予期される有害反応が異なる。一方で、本研究で用いる薬剤はすべて、すでに他のがん腫で保険適用となっており、有害反応についてはすでに既承認癌腫における臨床試験の薬事承認申請時のデータや市販後使用経験からその安全性プロファイルと忍容性は確認されている。一方、本研究の対象患者における安全性については、本研究においても評価する。

今回、保険適用のない対象患者（被検者）についても、適格基準において全身状態が良好である症例に限定されることから、プロトコール治療で用いる薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書に記載のとおりであることが予測される。なお、各医薬品における実際の治療（用法・用量）は、各薬剤の最新版添付文書および適正使用ガイド（本届出書に添付）の記載に従うとともに、前治療がある場合はそれらに従って適切な治療間隔をあけて治療を開始する。また、本研究の研究分担医師には、がん薬物療法の臨床経験が豊富な医師のみが参加しており、プロトコール治療で用いる薬剤の有害反応への対応については十分な知識と経験を有している。

プロトコール治療で用いる薬剤の添付文書において他の医薬品との併用が認められている場合であっても、本研究においては、細胞障害性化学療法薬との併用は安全性を担保するため許容しない。他の医薬品との併用が認められているものを単剤で使用する場合にも添付文書の用法・用量で行う。各医薬品における、延期（投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること）、休止（条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬）等の変更、および、支持療法や併用禁忌薬等は、各薬剤の添付文書および製薬会社作成の適正使用ガイドに準じる。

（効果）

本研究によって、CGP 検査結果に基づいて、希少バリアントにおいても各推奨治療薬の臨床的有用性が示されれば、当該推奨治療薬の保険適用の拡大に向けた根拠となることが期待される。また、集められたデータは、国内における CGP 検査に基づくがん治療の個別化の推進や効率化のみならず、新規抗がん薬開発や生命科学の発展への寄与も期待される。

（先進医療にかかる費用）

本研究の各コホートで用いる抗がん薬は保険適用外の使用となるため、当該抗がん薬およびそれに関連する費用は全額自費となる。当該費用は、各薬剤コホート毎に規定され、自費もしくは適用外薬物治療を保障の範囲に含む医療保険（先進医療保険、自費診療保険など）での支払いとなる。その他の通常の医療にかかる医療費は、観察・検査も含め公的保険での診療範囲内であり、研究対象者の健康保険で賄われる。

様式第３号

先進医療の実施計画

１．先進医療技術の名称

がん遺伝子パネル検査で検出される druggable な希少バリアントに対する適応外薬の有効性と安全性に関する多施設共同前向き臨床試験（FIRST-Tx trial）

２－１．使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

① 使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医　療 機器名	製造販売業者名 及び連絡先	型 式	医薬品医療機器法 承認 又は 認証番号 （１６桁）	医薬品医療機 器法承認又は 認証上の適応 （注１）	医薬品医 療機器法 上の適応 外使用の 該当 （注２）
該当なし					

② 使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規 格	医薬品医療機器法 承認 又は 認証番号 （１６桁）	医薬品医療機器法承 認又は 認証上の適応 （注１）	品目名
ルマケラス	アムジェン	錠 120mg	30400AMX00014000	・がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	ルマケラス
スチバーガ	バイエル	錠 40mg	22500AMX00886000	・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 ・がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	スチバーガ
タグリッソ	アストラゼネカ	錠 40mg 錠 80mg	22800AMX00385 22800AMX00386	・EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ・EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補	タグリッソ

				助療法 ・EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法	

③ 使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（１６桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注１）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注２）
該当なし					

④ 医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
本試験対象薬剤のすべてが該当	PMDA 相談済だがすべて未申請

⑤ 医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

本研究で用いる分子標的薬剤は全て、他癌種で既に薬事承認・保険適用となっているが当該癌種では保険適用外となる薬剤である。そのため、既承認用法・用量における本剤の安全性プロファイルおよび忍容性は、既承認癌腫における臨床試験および市販後使用経験から十分に確立されている。一方、本研究の対象患者における安全性については、本研究において引き続き評価する。

各医薬品における用法・用量は、プロトコール治療として薬剤添付文書の最新版の記載に従う。薬剤添付文書において他の医薬品との併用が認められている場合であっても、本研究においては、細胞障害性化学療法薬との併用は許容しない。他の医薬品との併用が認められているものを単剤で使用する場合にも添付文書の用法・用量で行う。

各医薬品における、延期（投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること）、休止（条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬）等の変更、および、支持療法や併用禁忌薬等は、各薬剤の添付文書および製薬会社作成の適正使用ガイドラインに準じる。

⑥ 未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☑	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

注１）医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注２）医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

２－２．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

本試験対象の希少バリアントに対して、本試験で用いる薬剤は承認されていない。

欧州での薬事承認の状況

本試験対象の希少バリアントに対して、本試験で用いる薬剤は承認されていない。