

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当： 山口 俊晴
副担当： 田島 優子、大門 貴志

申出に係る療養の名称	遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養
臨床研究中核病院の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
実施医療機関の名称	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>(概要)</p> <p>本研究は、2019年6月1日時点で保険適用、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明した患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集することを目的として行う研究である。</p> <p>本研究では保険適用が得られていない適応外医薬品が用いられる。そのため、患者申出療養制度に基づき、臨床研究法下で実施する特定臨床研究に該当する。医薬品は契約に基づき製造販売業者から無償提供を受けるか、あるいは患者負担により薬剤費用を支弁する。医薬品の無償提供を受けた場合、本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータを、契約に基づき薬剤提供企業に提供することがあり得る。</p> <p>本研究は、国立がん研究センター中央病院が研究代表医師および全体の調整事務局を担い、がんゲノム医療中核病院を中心に、患者申出療養会議で協力医療機関として認められた施設が参加して行う多施設共同研究である。</p> <p>(効果)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される利益 <p>患者申出療養制度に基づく本研究は、標準治療が存在しない、あるいは、標準治療が既に行われた後の患者を対象としており、そうした患者にはエビデンスレベルが低い全身治療のみしか存在しないことから、本研究に参加する患者には、本研究への参加により、新規の治療選択肢が増えるという利益が期待される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される危険と不利益 <p>本研究に参加することで、有害事象や緩和ケアを十分に受ける機会の喪失の可能性といった不利益が考えられる。この不利益を含めて、本研究への参加時点で十分な患者説明を行って同意を得る。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医療技術の患者申出療養に係る費用は、患者が申出た際に積算し申請する。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 山口 俊晴

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
IV 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input 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。 (具体的に：)
VI 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 type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	<input 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; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 患者申出療養のデータのみで保険収載の妥当性を必ずしも判断できるとは限らない。得られたデータをもとに、新たな臨床試験を行う必要がある。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください) がんゲノム医療中核拠点病院だけでは、地域的な偏りのために患者に不便の生じることが予想される。また、実施施設への過大な負荷が発生し、研究が滞る可能性がある。	

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： 田島 優子

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄： ○説明文書に指摘事項記載のとおり多数の問題点があり、また同意撤回書が作成されていないなど、同意文書が不備なため、不適と評価した。 ○補償については、保険加入の上医療費及び医療手当を支給することとしており、補償金が支払われないことについては、被験者が治癒切除不能な進行性のがん患者で、標準治療もしくはこれに準じる治療が存在しないか、同治療が無効中止または毒性中止された場合に該当することに鑑み、相当と考えて適とした。	
実施条件欄： コメント欄記載の同意文書の不備が総て解消されれば適とする。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 大門 貴志

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. 患者の適格基準及び登録方法	<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。) 試験実施計画書において確認が必要な点について事前に照会させていただきましたが、理解可能な回答が得られました。また、それ以外の上記の評価項目に関連する点についても試験実施計画書等は入念に作成されていると思われれます。したがって、上記のとおり、評価いたしました。	

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。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
<p>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。） 田島構成員より指摘のあった部分が適切に修正されることを条件に適とする。</p>				
<p>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。） 地理的な問題、施設のキャパシティの問題が生じる可能性があるので、早急に実施施設を拡大する方向で検討すべき。企業への遺伝情報などの提供に関しては、その範囲、期限などについてより明確にするとともに、患者が正しく理解できるように説明する必要がある。</p>				

患者申出療養の事前審査に係る指摘事項に対する回答 1

患者申出療養技術名：

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和元年 7 月 2 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 先端医療科 山本 昇

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 本試験では、奏効割合に関して実際に得られたデータが事前の期待値である 30% を大きく下回る場合、上回る場合に、それぞれ無効中止、有効中止の要否を検討することを計画しています。この「大きく下回る」「大きく上回る」ことの目安として閾値をそれぞれ 20%、60%と設定しています。これらの閾値の適切性について、その根拠とともに申請者の見解を示してください。また、これらの閾値は、最終解析においても各医薬品コホートの無効性、有効性を判断するための基準となると理解してよいでしょうか。実施計画書ではこの辺りの意思決定について、あまり言及されていないようですので、申請者の見解を確認させてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では、効果予測因子として想定される遺伝子異常に基づいて、分子標的治療薬を使用する研究であるため、臨床的にどの程度有効であったら、次の開発に進む可能性がありうるかという観点で、各閾値を設定しております。

少なくとも、分子標的治療薬の企業治験として実施された過去の Phase2 試験において、奏効割合をエンドポイントに設定している試験を鑑みると、期待奏効割合は 20-60%程度に設定されておりました（N Engl J Med 2015; 372:2509-2520、N Engl J Med 2018; 378:731-739、Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):464-472.、Lancet Oncol. 2017 Oct;18(10):1307-1316.、J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2866-73.）。そのため、今回は、16 週時点という限られた設定の中で、臨床的には 30%を主要評価エンドポイントとしての期待奏効割合と設定した上で、早期無効中止及び早期有効中止の閾値は、それぞれこれらの 20%と 60%を用いることとしました。特に、今回対象の疾患は企業治験で前向き試験が組まれていない対象疾患になるため、その後の開発に進むことを考えると、遺伝子異常という正の効果予測因子のバ

イオマーカーに基づく試験ということを加味しても、臨床的に妥当な閾値と考えました。

基本的には最終解析時にも有効性・無効性を判断する基準としてこれらの閾値を参照します。ただし、本試験では患者申出療養制度の理念に照らして適格基準の設定を通常の臨床試験よりも多少広めにとっていること、奏効の確認頻度が通常の治験等と比べて少ない設定となっていること、新規治療の有効性を考察する際には同一対象集団における既存治療の奏効割合との相対的な関係の考察も重要であることを踏まえ、通常の治験・臨床試験で行われているのと同様に、無効性・有効性について形式的な判断に留まらず今後の開発の可能性や開発戦略・社会実装の方針について考察することはあります。

2. バスケット試験における論点の一つではありますが、がん種等で定義される各部分集団に対する有効性を独立に評価するだけでは、部分集団間での潜在的な関連性を考慮することは困難であると思われまます。最近では、中間解析で部分集団間にも有効性の均質性を評価し、均質な部分集団を併合して有効性の評価を行うための接近法や、部分集団間での有効性の均質性を統計モデルに組み込んで有効性の評価を行うための接近法がすでにいくつか提示されています。これらの接近法を、中間解析、最終解析に、あるいは（申請者が実施計画書で言及しているがん種別等の部分集団解析に対する）感度解析に用い得ることも考えられないでしょうか。実施計画書で現在規定している接近法は簡便なものではありますが、この点について申請者の見解を示してください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘の通りいくつかの接近法が提案されており、その中には統計学的な性質が良好なものも含まれていると認識しております。

ただし、本試験が多数の医薬品を多臓器対象として実施するものであること、各医薬品の本研究内への導入時期はランダムに決まるのではなく企業の開発方針や既存の成績を踏まえてなされ得るものであること、薬剤毎・臓器毎の患者登録ペースは大きく異なり得ることと症例数の希少性からその患者登録ペースの予想が困難であることなどから、部分集団間での有効性の均質性を統計モデルに組みこんで有効性の評価を行うことが可能か否か・可能であるとしてそのタイミングを予想することが困難です。そのため、最終的に本研究結果を考察する際に感度解析、あるいは結果をより深く理

解するための解析の一つとして、ご提示頂いたような接近法を採用することはあり得ると考えておりますが、本試験ではご指摘の接近法を事前に規定する解析方法としては取り入れないこととしました。

以上

患者申出療養の事前審査に係る指摘事項に対する回答 2

患者申出療養技術名：

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和元年 07 月 5 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

説明文書・同意書内の以下の点について検討し、対応してください（実施計画書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 説明文書「1. はじめに」の項目に、患者さんが未成年の場合に代諾者の同意を求める記載部分がありますが、「代諾者（原則親権者＊）」として欄外に「＊親権者：原則父母、困難な場合は後見人、・・・」と親権者についての説明を加えている部分は間違いです。親権者は実父母か養親に限定され、後見人以下に記載の者は親権者になり得ないからです。欄外で説明するとすれば、本文の代諾者に＊を付け、代諾者についての説明として、「原則親権者、困難な場合は後見人、・・・」と記載しなければなりません。また、「成人の子」「成人の孫」は未成年の患者さんには有り得ませんし、逆に「被験者の配偶者」「同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者」には未成年者の場合もあるため成人に限定する必要があります。これら総てを訂正して下さい。（因みに、「被験者」という表現は分かりにくいので、「患者さん」の方が良いと思います。）

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。ご指摘いただいたように、間違っている部分を修正いたしました。

具体的には、1 ページ目の代諾者に＊印をつけたうえで、この欄外の説明で、「＊代諾者：原則親権者、困難な場合は後見人、患者さんの成人の配偶者、成人の兄弟姉妹、祖父母、同居している成人の親族またはそれらの成人の近親者に準ずると考えられる者、さらに、患者さん自身が成人の場合に限っては成人の子又は成人の孫、の中から患者本人が指名した方」という記載にいたしました。

2. 同「3. 日本のがんゲノム医療について」の項目に記載されている「個人個人のがん特有の異常に基づいた個別化治療」を、分かり易く丁寧に説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。初めてお読みになる方には、やはり難解な文章であったと思います。ご指摘の「3. 日本のがんゲノム医療について」の項目の文章を、「こういったがんの遺伝子異常を確認のうえ、個人個人のがんが持つ遺伝子異常やそれに伴ったタンパク質の異常に基づいた治療薬の選択が行われるようになってきており、これを「がんゲノム医療」と呼びます。」という記載へ変更いたしました。

3. 同「4. 遺伝子パネル検査とその後の治療について」「5. この臨床研究の目的」の項目で記載されている内容は、一般人には大変分かりにくいものになっています。本研究では特に16歳以上の未成年者も被験者とされているのですから、内容を整理した上で、総ての患者さんに理解可能で正確な説明をして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。読み返して、おっしゃる通り難解な文章のままでした。16歳くらいであっても理解していただけることを考えて、正確性も重視しつつ、文章を変えました。

4. 遺伝子パネル検査とその後の治療について

今回、あなたは、がん遺伝子パネル検査を受けられました。

がん遺伝子パネル検査は、数十から数百の複数のがんの遺伝子を一括で調べる検査で、この結果、あなたのがんに特に効果が期待される、新たな治療薬が分かる可能性があります。

ただし、このような検査の結果、新たなお薬の候補が分かっても、保険診療では使用できない薬（他のがんの種類であれば保険診療で使えるけれど、あなたのがんでは保険診療が許されていない薬（適応外薬と言います。）や、そもそも日本ではまだ許可されていない薬）が見つかることがあります。あなたの場合は、他のがんの種類であれば保険診療で使えるけれど、あなたのがんでは保険診療での使用が許されていない薬が候補となっています。そのため、保険診療と同時に今回の対象となる薬を使用できる制度として、患者申出療養制度のもとにこの臨床研究を計画しました。

5. この臨床研究の目的

あなたの治療候補となっている薬は、日本国内ではあなたの病気以外では使用されていますが、あなたの病気に対する効果や安全性についてはデータが集まっていません。そのため、この薬を使用しても、あまり効果がない場合や、想定していなかった副作用などが起こる可能性があります。

今回は、患者申出療養制度に基づき、あなたにこの薬を使用していただきながら、あなたの病気などでの有効性や安全性について確認することを目的としています。」としております。

4. 同「7. この臨床研究の対象と方法」の

1)の項目に、除外基準が記載されていません。プロトコール記載の除外基準中、主だったものを記載して下さい。(因みに、「規準」でなく「基準」なので、これも訂正して下さい。)

2)の項目にある診察、検査項目の表について、治療開始日と治療中止日の項目の必要性が不明です。これらは診察と検査に該当せず、また治療開始日が治療開始時に、治療中止日が治療終了時にそれぞれ該当することは自明だからです。いずれも削除すべきではないでしょうか。

また、プロトコールのように、*1、2、4(注：プロトコール上の番号)を付記して、患者背景等の実施時期を説明する方が良いのではないのでしょうか。

更には、欄外に*1と*5の説明がありますが、表中には*1も*5も無く、*2と*6があるものの、どちらも欄外に説明がありません。プロトコールの表と欄外の説明ともよく突き合わせた上で、齟齬の無いよう訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

これまで、当院で行ってきた先進医療や患者申出療養等の研究計画において、適格規準及び除外規準という文言を用いてまいりました。そのため、今回も前例に倣った記載としておりますので、可能でしたらこの文言を採用させていただきたく存じます。一方で、文言として、必ずご変更すべきというご判断の場合には、説明文書・同意書について、基準とさせていただくよう検討させていただきます。

2)の項目にある診察、検査項目の表について、治療開始日と治療中止日の項目については、ご指摘の通りなので削除いたしました。

表の欄外注釈については、*1-5をプロトコールと同様に記載いたしました。

5. 同「8. 副作用について」の末尾に「別途説明」と記載されていますが、これではどこで説明するのか分かりませんので、「別途補足資料で説明する」と明記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘のように変更いたしました。

6. 同「10. 臨床研究の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」記載の初めの6行は、「12. 費用について」で説明されるべき内容と思います。費用負担が生じることは、ここで説明すべき不利益の内容とする必要はありません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、削除いたしました。

7. 同「12. 費用について」では、適応外薬の費用は全額自己負担が原則で、企業から無償提供の申出があった適応外薬については例外的に無償となる旨記載されていますが、本研究で使用される適応外薬の費用を自己負担する場合は、その額を具体的に示す必要がありますので、説明文中に記載箇所を設けておいて下さい。
また、治療にかかるおおまかな費用はおよそ30万円になる旨記載されていますが、様式第1号にもプロトコールにも具体的な費用の記載が無いため、30万円の内訳が不明で、その正誤の判断が付きません。この30万円は、適応外薬代と健康保険の自己負担額を含まない、その他の臨床研究に掛かる費用総てと考えて良いのでしょうか。費用の概算を患者さんに示す必要がありますので、出来れば30万円の内訳をプロトコール等に記載して下さい。

【回答】

おっしゃる通り、30万円の内訳は適応外薬代と健康保険の自己負担額を含まない、その他の臨床研究に掛かる費用総てになります。そのため、30万円の文章を「適応外薬代と健康保険の自己負担額を含まない、その他の臨床研究に掛かる費用すべての費用は、およそ30万円になります。」といたしました。

8. 同「16. この臨床研究の資金と利益相反について」の項目において、第二段落末尾の1文を、第一段落の末尾に移動して下さい。

【回答】

ご確認、誠にありがとうございます。当該文章を移動いたしました。

9. 同「18. プライバシーの保護について（個人情報）」で、C-CATに提供する場合は、ただちに個人情報を特定できる情報は含まない形で行う方法について、特別な識別番号を用いることを括弧書きで説明しています。製薬企業に対して提供する場合にはどのような方法を用いるかについても、同様に括弧書きで説明を加えて下さい。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。C-CATと同様に、特別な識別番号によってという括弧書きの説明を加えました。

10. 同「21. 同意の任意性と同意の撤回について」で、同意撤回の際の代諾者の手続きを説明している中で、「代諾者（親権者）」と記載していますが、括弧内を「原則親権者」に訂正して下さい。また、それに続く「同意取り消しのお申し出」についても、「同意撤回のお申し出」に訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、追記及び修正いたしました。

11. 説明文書に本臨床試験終了後の対応に関して記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。23. この臨床研究のプロトコール治療終了後についてという項目を独立して設定しました。

12. 同意書に代筆者署名欄を設けて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。14 ページに代筆者署名欄を追加いたしました。

13. 同意撤回書を、プロトコール 13.2.4（42 頁）の②及び③の何れかを区別出来る形で作成し提出して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。15 ページに同意の撤回書を追加いたしました。

14. 補償に関する詳細説明文書（別紙1）について、

「1)補償原則」と「2)補償の対象とならない、または制限される場合」の記載内容に重複があり、また補償と賠償に関する説明が不正確で、「原則」というタイトルにそぐわない内容もあるため、全体として分かりにくくなっています。全体を整理し直して、正確で分かり易い説明にしてください。

また、「3)補償の内容」には、「健康被害が生じた場合には、補償金（医療費・医療手当）をお支払いします。」と記載され、「医薬品副作用救済制度が定める健康被害救済制度の障害と等級の記載は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の以下のホームページをご確認ください。」と締め括られているため、補償内容として補償金も支払われると解釈される余地がありますが、様式第1号には補償金無しとされ、プロトコールにも補償内容は医療費と医療手当のみが記載されています。補償金を支払わないのであれば、誤解が生じないように全体を正確な表現に直してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。わかりにくい記載となっており申し訳ありません。1)補償原則と 2)補償の対象とならない、または制限される場合を合わせて、重複がないように、以下のとおり修正いたしました。また「補償金」の誤解を与えないよう、医療費、医療手当という記載に変更いたしました。

1) 本研究における補償の考え方

① 臨床研究に参加したことにより、一定水準を超える健康被害が発生した場合に補償*1を行います。

*1 補償：法的責任の所在が不明（あるいは原因者の特定が困難）な場合に用いる

② 補償を受けることができるのは、健康被害の原因がこの臨床研究（臨床研究実施計画書に定めた方法・手順等）にあると考えられる場合に限り限られます。あなたの健康被害の原因がこの臨床研究にないと判断された場合は、補償の対象となりません。例えば、この臨床研究のための通院途中で車にはねられてのけが等は、この臨床研究に原因はありませんので、補償の対象になりません。

③ 健康被害があなたの故意又は過失により発生した場合（担当医師の指示に従わなかった等）や、健康被害について嘘や偽りの申告をした場合は、補償を受けられない、または補償の支払いを減額されることがあります。

④ あなたが補償を受けた後であっても、当院や担当医に法的責任があることが分かった場合は、法的責任を持つ者に対して損害賠償^{*2}を請求することができます。

^{*2}賠償：法的責任が認められる場合に用いる。

以上

患者申出療養の事前審査に係る指摘事項に対する回答 3

患者申出療養技術名：

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和元年7月5日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. がんゲノム医療中核拠点病院だけでは、地域的な偏りのために患者に不便の生じることが予想される。また、実施施設への過大な負荷が発生し、研究が滞る可能性があるのではないか。

【回答】

ご指摘誠にありがとうございます。おっしゃる通り、全国11施設のがんゲノム医療中核拠点病院で開始すると、患者さんにとっては不便を強いることになる可能性があります。一方で、今回は、がん遺伝子パネル検査の結果に基づく適応外薬の使用を、添付文書に準じてバスケット試験として実施するものであり、未知の有害事象等が心配されることから、臓器横断的ながん診療の実績及び分子標的治療薬の臨床研究下での安全な遂行のことを考えて、まず開始するにあたっては、これらの体制整備がなされた、かつゲノム医療の中心的な医療機関ということで、がんゲノム医療中核拠点病院に限って開始することといたしました。

一方で、実際に患者申出療養を行う中で、安全性及び臓器横断的な医療の実施について、課題が解消されることが確認できれば、医療機関を広げていくことを想定しております。

もともと患者申出療養の実施に関しては、実施施設への負荷が叫ばれてきたところでもあります。今回は、特にこれまでに慣れていない適応外薬の使用が頻繁に起こる可能性があり、また治験と同程度の研究遂行の負担が、各医療機関に発生する可能性があります。こういった臨床研究に係る負担のことも考慮して、研究の実績及び実施体制、さらに支援体制が整った、臨床研究中核病院でもあるがんゲノム医療中核拠点病院に、実施医療機関を限定している次第です。

2. 企業への遺伝情報などの提供に関しては、その範囲、期限などについてより明確にするとともに、患者が正しく理解できるようにわかりやすく説明する必要があるのではないか。

【回答】

今回は、がん遺伝子パネル検査の結果レポート及びがんゲノム情報管理センターが作成する C-CAT 調査結果、さらにはエキスパートパネルの推奨に基づいて、主治医が患者さんと相談して、治療判断を行うこととなります。本試験に登録する際に収集する遺伝子変異等の情報は、検査会社のレポートや C-CAT 調査結果に記載されている、今回の対象医薬品が推奨されるに際して元となった遺伝子変異等の情報となる予定です。

具体的に収集可能な遺伝子変異等の情報については、がん遺伝子パネル検査の会社ごとに、レポートされる内容が異なりますので、その内容をもとに、実際の患者さんの申出をする際に、説明文書・同意書に追加させていただきます。

なお、本研究に参加される方は C-CAT への詳細ながん遺伝子パネル検査結果情報の登録がなされており、データの二次利用も同意の有無が確認された上で本研究に登録されることとなります。こちらのデータと本研究結果を統合して利用することの可否判断については、今後 C-CAT においてデータの二次利用に関する手続きが定められ判断が下されるものと理解しております。

以上

患者申出療養の事前審査に係る指摘事項に対する回答 4

患者申出療養技術名：

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和元年 7 月 5 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 医薬品ごとだけでなく、（バスケット試験だけでなく、がん種を部分集団として考慮する試験のデザインで散見されるように）がん種ごとでの無効中止、有効中止は検討されないのでしょうか。そうすることで、それぞれ、がん種の視点から将来の患者さんを無効な医薬品で治療することを回避できたり、後続の相でのがん種ごとでの開発に早くつなげるための意識決定に役立つのではないかと思います。これらの点について申請者の見解を示してください。必要であれば、実施計画書の変更も検討してください。

【回答】

ご指摘、誠にありがとうございます。今回、すでに効果が乏しいがん種やバイオマーカーが、何らかの判明している場合には、医薬品提供の製薬企業の方から、負の効果予測因子としてご報告いただくこととし、あらかじめ本研究の対象から除外することとしております。

一方で、臓器横断的な固形腫瘍を対象に、少数例で、遺伝子異常に応じた医薬品の効果を探る本試験の医薬品コホートにおいては、特定のがん種に偏って症例集積される可能性は低く、がん種別に無効中止、有効中止を検討できるほどの登録は得られないのではないかと考えております。

加えて、がん種別に外部情報の多寡が異なるため、がん種別で無効中止あるいは有効中止を判断する規準は変わり得ます。そのため、現時点では、定期報告等で検討及び最終解析の主要評価項目としては、がん種に応じた有効無効の検討ではなく、あくまで全症例での有効性の評価とするつもりでおります。その報告の範囲で、特定のがん種に対する安全性及びサブグループの有効性について、何か検討しうるが生じた場合には、効果安全性委員会の判断に加えて患者申出療養評価会議にご報告の上、個別の対応として検討させていただく可能性がございます。

以上

患者申出療養の事前審査に係る指摘事項に対する回答5

患者申出療養技術名：

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和元年7月8日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

説明文書・同意書内の以下の点について検討し、対応してください（実施計画書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 説明文書の代諾者について修正して頂きましたが、修正箇所には誤りがあり、また修正漏れもありますので、再修正して下さい。

① 1頁下から4行目*の後は、「親権者」でなく「代諾者」です。

② 1頁下から3行目「それらの成人の近親者に準ずると考えられる者」は「それらの近親者に準ずると考えられる成人の者」とした方が正確だと思います。

③ 本試験では、成人の被験者は本人が試験の内容を理解して同意する能力を持つ者に限定されていますので、代諾者を必要とするのは未成年者に限られます。1頁下から2行目以降の「さらに、患者さん自身が成人の場合に限っては、」以降の部分は削除して下さい。

【回答】

丁寧にご確認くださり、またご指摘いただき誠にありがとうございます。いただいたご指摘のとおり、ご修正させていただきました。

2. 「基準」と「規準」の意味について一般に、前者は「物事の基礎となるよりどころ、比較して考えるためのよりどころ、満たさなければならない要件」、後者は「それによって行動することが社会的に求められるよりどころ」といった定義がなされていて、今回の場合は「規準」でなく「基準」が正しいと考え、訂正をお願いしました。貴院で用いられている「規準」という用語が適切か否かを検討して頂く必要があると思います。

【回答】

ご返答くださりありがとうございます。規準については、基準に修正いたしました。当院における、「基準」と「規準」の用語の使い分けに関しては、引き続き検討して参ります。

3. 「12. 費用について」の項目の修正は、指摘事項の2点目のみで1点目の「適応外薬の費用は全額自己負担が原則で、企業から無償提供の申出があった適応外薬については例外的に無償となる旨記載されていますが、本研究で使用される適応外薬の費用を自己負担する場合は、その額を具体的に示す必要がありますので、説明文中に記載箇所を設けておいて下さい。」に対する回答がありません。補充をお願いします。

【回答】

大変失礼いたしました。ご指摘に従い、「12. 費用について」に、「なお、本研究における、適応外薬代のあなたの自己負担は（ ）円となります。」という、自己負担額を記載する部分を設けました。

4. 補償に関する詳細説明文書（別紙1）について訂正をして頂きましたが、まだ不十分です。PMDA のホームページを引用されている趣旨が記載されていないため、本文とこれとの関係が分かりませんので、もし保険契約で補償の対象となる一定水準を超える健康被害の内容がこれに準じているといった関連があるとすれば、そのことを明記して下さい（保険契約について触れることを求めているではありません。）。

【回答】

大変失礼いたしました。ご指摘ありがとうございます。一定水準を超える健康被害の内容がこれに準じているという関連はありませんので、PMDA のホームページの記載を削除いたしました。

因果関係のある、未知の、健康被害に対して医療費・医療手当をお支払いしますので、「この臨床研究に参加したことに起因して、万が一、予測されなかった健康被害が生じた場合には」と記載しました。

以上

様式第5号

患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養
適応症：わが国で薬事承認済み、あるいは、評価療養として実施された) 遺伝子パネル検査で actionable な遺伝子異常を有する固形腫瘍
内容： (概要) 本研究は、2019年6月1日時点で保険適用、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明した患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集することを目的として行う研究である。 本研究では保険適用が得られていない適応外医薬品が用いられる。そのため、患者申出療養制度に基づき、臨床研究法下で実施する特定臨床研究に該当する。医薬品は契約に基づき製造販売業者から無償提供を受けるか、あるいは患者負担により薬剤費用を支弁する。医薬品の無償提供を受けた場合、本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータを、契約に基づき薬剤提供企業に提供することがあり得る。 本研究は、国立がん研究センター中央病院が研究代表医師および全体の調整事務局を担い、がんゲノム医療中核病院を中心に、患者申出療養会議で協力医療機関として認められた施設が参加して行う多施設共同研究である。 (効果) 予想される利益 患者申出療養制度に基づく本研究は、標準治療が存在しない、あるいは、標準治療が既に行われた後の患者を対象としており、そうした患者にはエビデンスレベルが低い全身治療のみしか存在しないことから、本研究に参加する患者には、本研究への参加により、新規の治療選択肢が増えるという利益が期待される。 予想される危険と不利益 本研究に参加することで、有害事象や緩和ケアを十分に受ける機会の喪失の可能性といった不利益が考えられる。この不利益を含めて、本研究への参加時点で十分な患者説明を行って同意を得る。 (患者申出療養に係る費用) 本医療技術の患者申出療養に係る費用は、患者が申出た際に積算し申請する。

様式第3号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称					
遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養					
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)
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)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
ジカディアカプセル	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	150mg	22800AMX00384000	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	適応外
グリベック錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	100mg	21700AMY00089000	1. 慢性骨髄性白血病 2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 3. フィラデルフィア染色体陽性	適応外

					急性リンパ性白血病 4. FIP1L1-PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	
アフィニトール錠	ノバルデイスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門 1-23-1	2.5mg	22400AMX01370000		1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	適応外
アフィニトール錠	ノバルデイスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門 1-23-1	5mg	22200AMX00246000		1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 神経内分泌腫瘍 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	適応外
アフィニトール分散錠	ノバルデイスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門 1-23-1	2mg	22400AMX01486000		結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	適応外

	一マ株式会社 東京都港区虎ノ門 1-23-1			胞性星細胞腫	
アフィニト ール分散錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	3mg	22400AMX01487000	結節性硬化症に 伴う上衣下巨細 胞性星細胞腫	適応外
タフィンラ ーカプセル	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	50mg	22800AMX00372000	1. BRAF 遺伝子変 異を有する悪性 黒色腫 2. BRAF 遺伝子変 異を有する切除 不能な進行・再発 の非小細 胞肺癌	適応外
タフィンラ ーカプセル	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	75mg	22800AMX00373000	1. BRAF 遺伝子変 異を有する悪性 黒色腫 2. BRAF 遺伝子変 異を有する切除 不能な進行・再発 の非小細 胞肺癌	適応外
メキニスト 錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	0.5mg	22800AMX00374000	1. BRAF 遺伝子変 異を有する悪性 黒色腫 2. BRAF 遺伝子変 異を有する切除 不能な進行・再発 の非小細 胞肺癌	適応外

メキニスト錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	2mg	22800AMX00375000	1. BRAF 遺伝子変 異を有する悪性 黒色腫 2. BRAF 遺伝子変 異を有する切除 不能な進行・再発 の非小細 胞肺癌	適応外
ヴォトリエ ント錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	200mg	22400AMX01405000	悪性軟部腫瘍 根治切除不能又 は転移性の腎細 胞癌	適応外
タシグナカ プセル	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	50mg	22900AMX00950000	慢性期又は移行 期の慢性骨髄性 白血病	適応外
タシグナカ プセル	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	150mg	22200AMX01019000	慢性期又は移行 期の慢性骨髄性 白血病	適応外
タシグナカ プセル	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	200mg	22100AMX00394000	慢性期又は移行 期の慢性骨髄性 白血病	適応外

ジャカビ錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	5mg	22600AMX00759000	1. 骨髄線維症 2. 真性多血症 (既存治療が効 果不十分又は不 適当な場合に限 る)	適応外
ジャカビ錠	ノバルデ イスファ ーマ株式 会社 東京都港 区虎ノ門 1-23-1	10mg	22900AMX00507000	1. 骨髄線維症 2. 真性多血症 (既存治療が効 果不十分又は不 適当な場合に限 る)	適応外

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)

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
タフィンラーカプセル メキニスト錠	BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性高悪性度神経膠腫 (HGG) を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチ ニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する 第 II 相, 非盲検, 国際共同試験 (JapicCTI-183995)
その他	なし

- 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

当該疾病以外の疾患において、薬事承認されている添付文書における用法及び用量に従う。

- 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

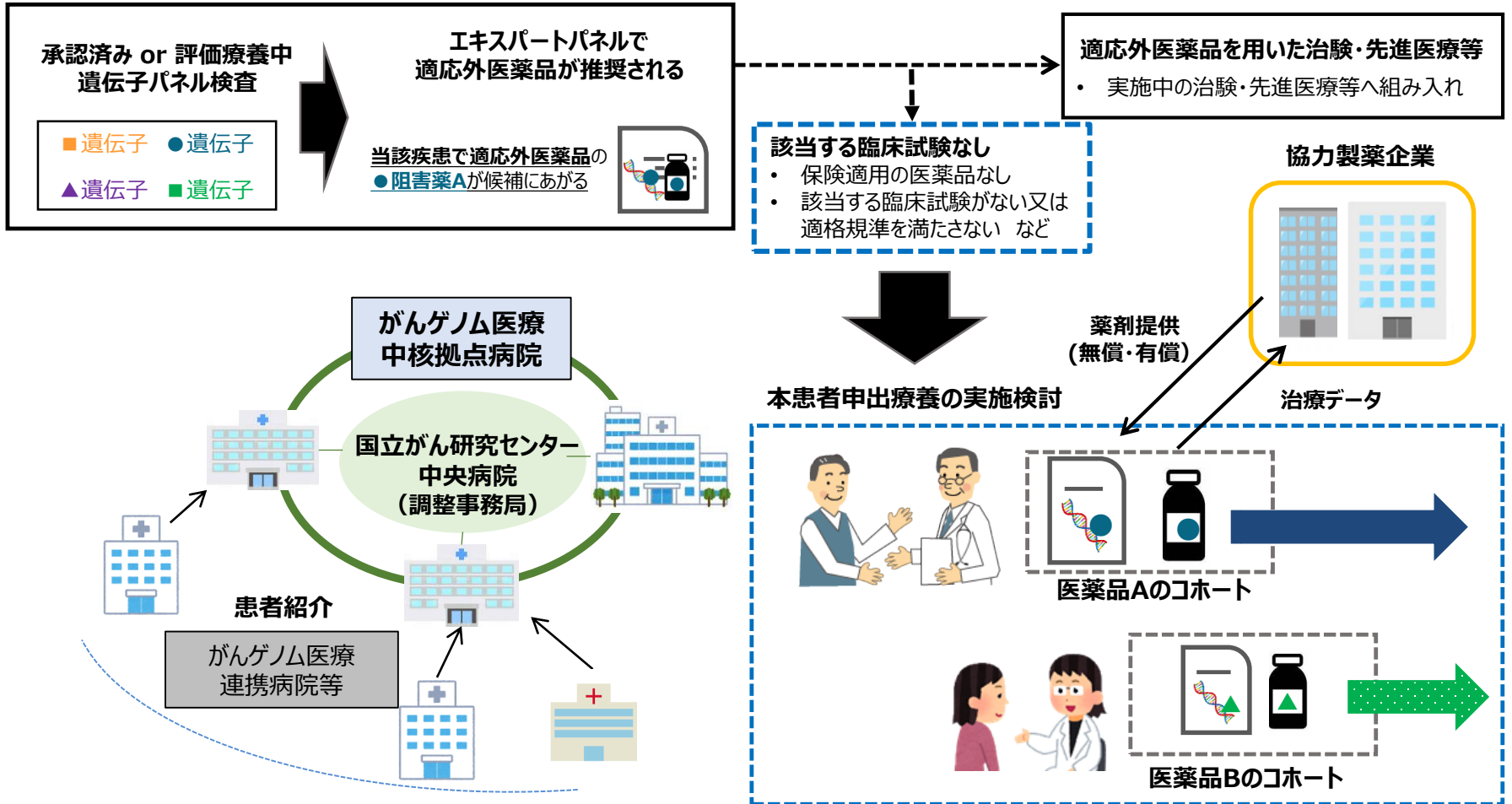
一部の効能に関して適応あり。

欧州での薬事承認の状況

一部の効能に関して適応あり。

医療技術の概要図

(遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく
複数の分子標的治療に関する患者申出療養)



- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、**がんゲノム医療中核拠点病院で行う多施設共同研究**。
- 賛同が得られた製薬企業からは**医薬品の提供を受けて実施する**。
- 遺伝子パネル検査の結果に基づいてエキスパートパネルが推奨した治療（医薬品）ごとに、複数コホートで適応外医薬品の治療を行うバスケット型・アンブレラ型の臨床研究として実施する。

薬事承認に向けたロードマップ

【患者申出療養】

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

○対象：2019年6月1日時点において、我が国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査でactionableな遺伝子異常を有する固形腫瘍

○目的：遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明した患者に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集すること。

○評価項目：

主要；各医薬品コホートにおける、測定可能病変を有する患者の治療開始後16週までの最良総合効果に基づく奏効割合
副次；全生存期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

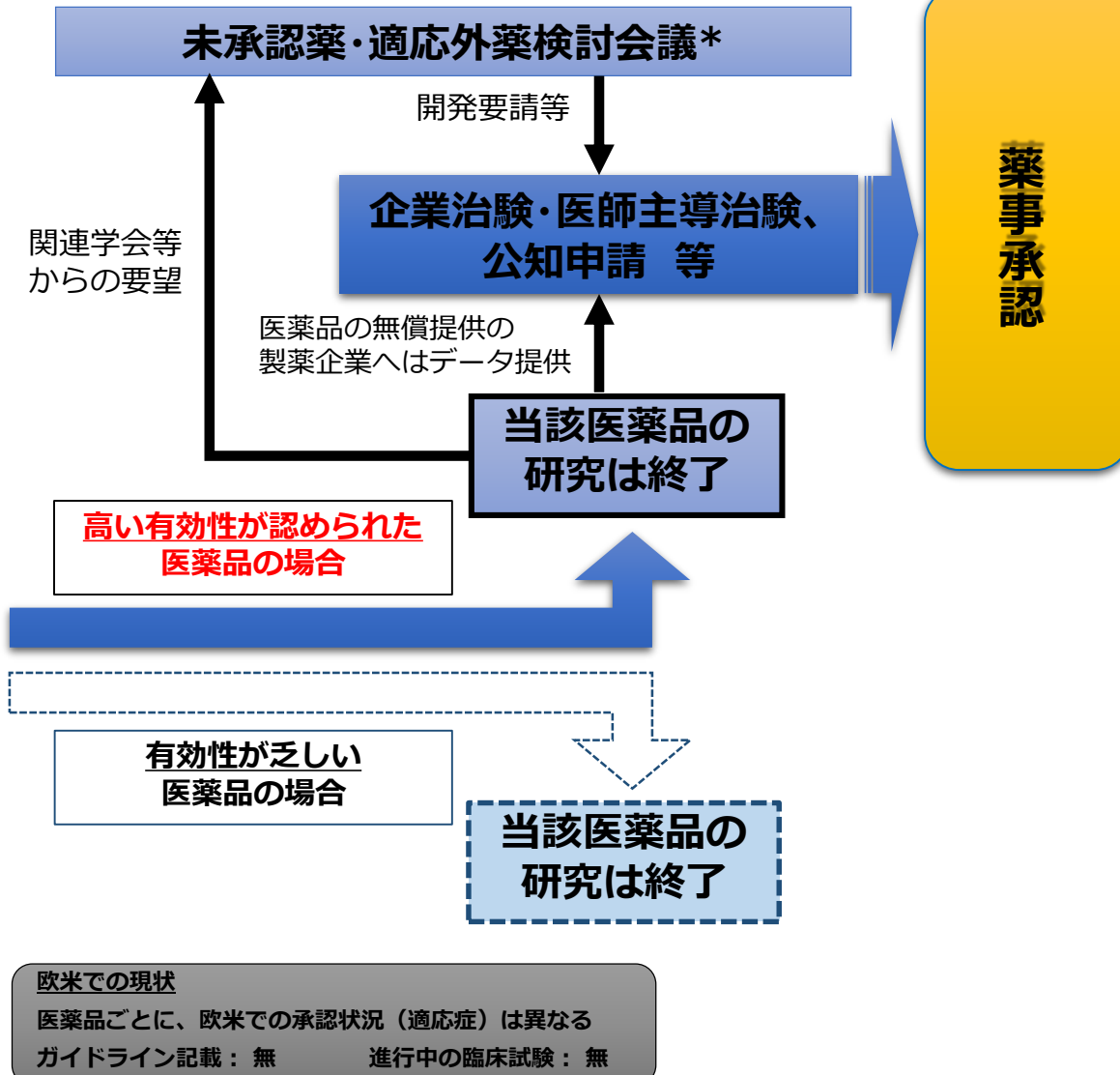
○予定登録期間：5年間

○実施医療機関：1) がんゲノム医療中核拠点病院、2) 重篤な有害事象が発生した場合、24時間、365日適切に対応できる体制が確保されている

○主な選択基準：

- ・固形腫瘍と診断されている（原発不明がんを含む）
- ・治療切除不能な進行性（転移性および/または局所進行）の病変を有し、標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が存在しない又は当該標準治療が中止された
- ・年齢が16歳以上
- ・遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明している
- ・当該患者において、actionableな遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を検討したエキスパートパネルの検討結果を証する書類を有している（レポートや、診療録、会議録の写しを含む）
- ・研究責任医師あるいは研究分担医師と患者の相談により、治療薬（患者が申出た医薬品）を選定したことについて診療録に記録がされている
- ・治療薬について、当該疾患では薬事承認が得られていない（治療薬が患者にとって適応外薬となる）
- ・日本国内の医療機関において実施中の企業治験、医師主導治験、先進医療の対象ではない
- ・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へ同意している
- ・本研究のために収集したデータを、当該医薬品を無償提供した製薬企業に提供することへ同意している

*医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議



欧米での現状

医薬品ごとに、欧米での承認状況（適応症）は異なる
ガイドライン記載：無 進行中の臨床試験：無

【別添1】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の実施医療機関等（実施届出書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・ 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

- ・ 北海道大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 岡山大学病院
- ・ 九州大学病院

【別添2】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の期待される適応症、効能及び効果（実施届出書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：2019年6月1日時点において、わが国で保険適用済み、あるいは、評価療養として実施された）遺伝子パネル検査で actionable な遺伝子異常を有する固形腫瘍

効能・効果：

2019年6月1日時点において、わが国で保険適用済み、あるいは、評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明した患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集することを目的とする。

【別添3】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の被験者の適格基準及び選定方法（実施届出書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

【適格規準】

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

- 1) 組織診によって固形腫瘍と診断されている（原発不明がんを含む）。

※他施設で病理組織検査が実施されていた場合は、病理標本を取り寄せて、実施医療機関の病理診断で規準を満たすことが確認されていれば可。

- 2) 治癒切除不能な進行性（転移性および/または局所進行）の病変を有し、以下の i) ii) いずれかに該当する（前治療レジメン数は問わない）

i) 標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が存在しない

ii) 標準治療もしくは標準治療に準じる治療が存在する場合には、当該標準治療が無効中止または毒性中止された

- 3) 登録時の年齢が16歳以上

- 4) 登録前28日以内の造影CT*1（頭部*2・胸部・腹部・骨盤：スライス厚5mm以下）にて腫瘍性病変を確認できる（測定可能病変の有無を問わない）

*1：造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息がある場合には単純CTでよい

*2：脳腫瘍あるいは脳転移が存在する場合のみ

- 5) 2019年6月1日時点において、わが国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明している

- 6) 当該患者において、actionableな遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を検討したエキスパートパネルの検討結果を証する書類を有している（レポートや、診療録、会議録の写しを含む）

- 7) 研究責任医師あるいは研究分担医師と患者の相談により、治療薬（患者が申出た医薬品）を選定したことについて診療録に記録がされている

- 8) 治療薬について、当該疾患では薬事承認が得られていない（治療薬が患者にとって適応外薬となる）

- 9) 日本国内の医療機関において実施中の企業治験、医師主導治験、先進医療の対象ではない。ただし地理的理由など、これらの臨床試験への参加が困難である正当理由がある場合には本研究へ参加してもよい。その場合には患者登録の際にEDCに理由を記載すること。

※付表の治験および先進医療のリストおよび別途定める手順に則り、当該医薬品を用いた治験および先進医療の有無を確認する

- 10) 以下のすべてについて患者が同意している。

- ・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
- ・本研究のために収集したデータを、当該医薬品を無償提供した製薬企業に提供すること

- 11) がん性髄膜炎や症状のある脳転移を有さない

- 12) 定期的な穿刺を要する心嚢液、胸水、腹水の貯留を認めない

- 13) Performance Status (ECOG) が0または1

- 14) 登録前28日以内に抗がん医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法など）の投与や全身麻酔を伴う手術を受けていない（骨転移に対するビスホスホネートやデノスマブなど骨吸収

修飾薬は含まない)

登録前 21 日以内に放射線療法または放射性医薬品（診断を目的とした放射性医薬品を除く）の投与を受けていない（ただし、登録前 14 日前までに完了した骨病変に対する緩和的放射線療法は可とするが、放射線治療に関連したすべての有害事象から登録前に回復している必要がある）

15) 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が以下の①-⑥を満たす。ただし、採血日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 製剤）の投与または輸血を受けていないこと

①好中球数 ≥ 1000 /mm³

②血小板数 $\geq 10 \times 10^4$ /mm³

③AST (GOT) ≤ 100 U/L（肝転移を有する場合は 150 U/L 以下）

④ALT (GPT) ≤ 100 U/L（肝転移を有する場合は 150 U/L 以下）

⑤総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL

⑥血清クレアチニン < 1.5 mg/dL。

ただし、血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL であっても eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² であれば適格とする。

16) 研究参加について患者本人から文書で同意が得られている日本の公的医療保険の対象となる患者。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（「代筆者」とは、被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹、成人の孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者の中から患者本人が指名した者とする。）。20 歳未満の患者では、代諾者（原則親権者）による同意を必須とする。

【除外規準】

- 1) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており研究への参加が困難と判断される。
- 2) 活動性の重複がんを有する（ただし、完全切除された以下のがんは登録可：基底細胞癌・stage I の有棘細胞癌・上皮内癌・粘膜内癌・表在性膀胱癌、ESD や EMR で治癒切除された消化管癌、もしくは 5 年間以上再発が認められない他のがん）。
- 3) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する。
- 4) 活動性の消化管潰瘍を合併している。
- 5) 画像所見または臨床所見により診断された間質性肺疾患もしくは肺線維症の合併または既往を有する。
- 6) 胸部 X 線検査で間質影を有する、または活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化を有する。
- 7) HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性（HCV 抗体が陽性であっても、HCV-RNA が検出されない患者は除外しない）。
- 8) HBs 抗原陰性で、HBs 抗体または HBc 抗体が陽性、かつ HBV-DNA 定量が陽性（検出感度以下であれば登録可）。
- 9) 妊娠中、授乳中（授乳を中断した場合も登録不可）または妊娠している可能性のある女性。
- 10) 研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える（各薬剤個別の特徴に対して担当医が不適と判断した場合を含む）。

【別添4】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の有効性及び安全性の評価（実施届出書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7-1.1. 安全性評価項目

本研究は、様々な医薬品によるプロトコール治療が行われるため、一律の安全性評価項目は設けないが、それぞれの薬剤添付文書の記載に準じて、患者の安全性に十分配慮し、担当医の判断で適宜検査を行う。以下、研究計画書における「7.2. 有害事象/有害反応の評価」に基づき評価を行い、研究計画書における「10.1. 重篤有害事象」に該当する場合には、研究計画書における「10.2 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師へ報告する。その他に関しては、治療開始から治療中止後 30 日以内に発生した最悪 Grade2 以上の有害事象および最悪 Grade の最初の発現日を EDC に入力する。

7-1.2. 有効性評価項目

Primary endpoint の評価のため、治療開始後 16 週目±1 週間に画像評価を実施する。16 週目までに画像評価を行うか否か、また、行う場合の画像評価の頻度については定めない。総合効果ではじめて完全奏効または部分奏効が認められた場合、その 4 週目以降に確定 (confirmation) のための画像検査を追加で実施する。研究計画書における「11.1. 効果判定」に従って評価を行う。プロトコール治療期間中は造影 CT または造影 MRI（登録前評価において使用したモダリティおよび撮影条件が同じもの）による評価を実施することが望ましい。

7-1.3. プロトコール治療終了後の検査と評価項目

治療を中止した場合には以下の情報を記録する。

- ・ 治療中止日（プロトコール治療中止と判断した日）・中止理由
- ・ プロトコール治療開始日からプロトコール治療終了後 30 日以内の有害事象および最悪 Grade
- ・ 腫瘍評価のための画像検査（前回検査から 15 日以上経過している場合のみ実施）

【別添5】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の予定の試験期間及び症例数（実施届出書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

予定登録期間：5年（2019年9月1日～2024年8月31日予定）

追跡期間：登録終了後3年（2024年9月1日～2027年8月31日）

解析期間：1年（2027年9月1日～2028年8月31日）

総研究期間：9年（2019年9月1日～2028年8月31日）

予定症例数：なし

既に実績のある症例数：

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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究では、臨床的仮説に基づいた登録数の設定は行わない。医薬品ごとに薬剤提供を受ける製薬企業と国立がん研究センターとの間で契約を締結し、医薬品ごとに登録数に一定の上限を設ける。この上限は、医薬品ごとにある程度の探索的な検討が可能になると考えられる 50 例（測定可能病変を有する登録例）を目安とし、この登録数に達した時点で、患者申出療養評価会議に諮り、計画変更の可否を検討する。主たる解析時に Bayes 流の解析を行い有効との判断が下される場合の有効標本サイズ（Effective sample size; ESS）は、50 例の登録を行う場合には 49.1 であり、事前分布（Beta (0.6, 1.4)）の影響は小さい。

有効性の探索的な検討も困難なまま多数の患者に投与を拡大することは倫理的に望ましくないと考えるため、測定可能病変を有さない患者は 30 例を目安とする。この 30 例を登録した時点で測定可能病変を有する患者が 50 例未満の場合は、測定可能病変を有する患者のみ登録を継続する。逆に、測定可能病変を有する患者が 50 例登録された時点で、測定可能病変を有さない患者の登録は終了する。

ただし、その上限に達する前であっても、有効ではない治療に対し漫然と薬剤投与が継続されることは倫理的に許容されない。また、有効性に期待が持てる状況である場合には、当該医薬品の適応拡大・保険適用を目指すために早期に企業治験・医師主導治験等の計画立案に繋げる必要がある。そのため、別途定める中間解析を行い、医薬品コホートごとに無効中止・有効中止を検討する decision rule を設ける。これにより、既存の治療法がなく他に対象となる治験等も実施されていない患者に対して有望な薬剤を提供する枠組みを設けつつ、非倫理的な治療が継続されること、および、患者申出療養が漫然と継続されることを回避する。

一方、上記登録例数の設定はあくまでも一定の評価を行うための設定であり、定期モニタリング時の情報、中間解析結果、主たる解析結果等に基づき、製薬企業から薬剤提供の継続がなされる場合には、適宜登録数を変更する。

本研究の予定登録期間は 5 年間とし、追跡期間は全患者の登録終了後 3 年間とする。予定登録期間内に薬剤ごとに登録が開始され終了する。予定登録期間 5 年が終了する前に、適応外薬の availability 等の社会情勢を鑑みて、登録期間を延長するプロトコールの内容変更を行うかどうかを検討する。

【別添6】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の治療計画（実施届出書より抜粋）

6. 治療計画

6.1. プロトコール治療

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は研究計画書おける「6. 治療計画と治療変更規準」の記述に従って行う。登録後、21日以内にプロトコール治療を開始する。

6.1.1. 化学療法

1) 治療レジメン

各医薬品における、治療レジメン（用法・用量）は薬剤添付文書の最新版の記載に原則従う。

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されない。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。本研究において規定される、併用できる医薬品の組み合わせは「研究実施計画書 付録 医薬品リスト」に従う。

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添付文書に準じる。

薬剤添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の検索ページより入手できる。

医療用医薬品 情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

2) 投与量の計算

体重または体表面積によって投与量が規定されている医薬品については、初回投与量は、登録時の体重または体表面積を用いて計算する。

各医薬品の実投与量は、原則として有効数字2桁*で切り捨てる。薬剤添付文書で最大投与量が規定されているものはそれを超えない。

*有効数字2桁：以下の例を参考に算出すること

体表面積または体重換算で計算した量が以下の場合

例1) $134\text{mg}=1.34\times 10^2$ →4を切り捨て→ 130mg が実投与量

例2) $0.85\text{mg}=8.50\times 10^{-1}$ →0を切り捨て→ 0.85mg が実投与量

【別添7】「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の患者申出療養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（実施届出書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症：遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養 2019年6月1日時点において、わが国で保険適用済み、あるいは、評価療養として実施された) 遺伝子パネル検査で actionable な遺伝子異常を有する固形腫瘍	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (腫瘍内科又はそれに準じる診療科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (内科系学会の専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者[術者]として分子標的治療薬の治療経験 (50) 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	腫瘍内科に準じる診療科としては、臓器横断的ながん種に対する薬物療法を実施する診療科のことを指し、主に臨床試験を実施する診療科を含む。
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (腫瘍内科又はそれに準じる診療科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・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2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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 () ・ <input checked="" type="checkbox"/>
規模	<input checked="" type="checkbox"/> (病床数 100 床以上、10対1看護以上)・不要
その他 (例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 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の指定要件を満たし、指定を受けていること。 重篤な有害事象が発生した場合、24時間、365日適切に対応できる体制が確保されていること。
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他	

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。