

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	本療養は、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の申出に基づき、当該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することを目的とする。 本療養は、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、本療養により、新規の治療選択肢が増えるという利益が期待される。一方、本療養による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。

【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	☐ A. 妥当である。 ☐ B. その他 (具体的に：)
II 有効性	☐ A. 従来技術より有効であることが期待される。 ☐ B. その他 (具体的に：)

Ⅲ 安全性	A. 問題なし。 ☐ B. その他 (具体的に：まだ普及していない技術であり安全性には格別の注意を払う必要がある)
Ⅳ 技術的成熟度	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。 ☐ 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。 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)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
Ⅵ 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。
Ⅶ 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。 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。 ☐ 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	☐ 適 ・ 不適
Ⅱ 実施医療機関についての考え方	☐ 適 ・ 不適
Ⅲ その他の考え方	☐ 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。) 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 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄： ○説明文書に所要の修正が行われ、また同意文書の不備も解消されたため、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：	

【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	☒ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	☒ 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。） 事前の照会・指摘事項に対応され、実施計画書等に関する問題点も解消されたと考えます。	
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
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。） 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丁寧かつ平易に説明する必要がある。	

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」ことの見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%程度に設定されていました（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、プロトコルのように、*1、2、4(注：プロトコル上の番号)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だと思います。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下さい。

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下さい。

【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索す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、何か検討しうることが生じた場合には、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ものではありません。）。

【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

患者申出療養評価会議からの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 8 月 13 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 4 ページの表中の※1～5 の修正をして頂きましたが、プロトコル 24 頁のスタディーカレンダーと同じになっていません。スタディーカレンダーのように、※1、2 及び 4 については項目欄でなくスクリーニング欄の◎に、※3 については項目欄に、※5 については治療中欄の◎にそれぞれ付し、欄外の説明についても、※5 には「治療開始後 16 週±1 週間は効果判定のため必ず行い、それ以外の場合にも必要があれば適宜行います。」とする方が正確だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。会議前に修正していた内容のうち、※5 の文言を、ご指摘のとおり修正いたしました。

また研究計画書の記載を見直し、生化学的検査の追記、治療開始時の血液学的検査も必須といたしました。研究計画書と説明文書のスタディーカレンダーを同じにしました。

2. 補償に関し、再修正をして頂きましたが、なお修正漏れがあります。本文 6 頁の「予測しなかった重篤な副作用などの健康被害」から「重篤な」を削除する必要があり、別紙 1 の「はじめに」の項目 2 行目の「重篤な」と①の「一定水準を超える」も削除すべきではないでしょうか。

【回答】

誠にありがとうございます。「重篤な」を削除の上、別紙 1 の「はじめに」の項目 2 行目の「重篤な」と①の「一定水準を超える」も削除いたしました。

3. この外にも、説明文書 1 頁の患者申出療養の説明部分は、当初厚生労働省のホームページを引用する形で記載されていたため「患者」とされていますが、引用でない形に変更しているので「患者さん」に訂正すべきで、また同 6 頁の費用についての説明項目中、第 3 段落の 1 行目末尾の「費用」は削除の必要があるなど、細かな字句の修正が必要ですので、全体を再点検して修正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書 1 頁の患者申出療養の説明部分を「患者さん」に訂正いたしました。また、同 6 頁の費用についての説明項目中、第 3 段落の 1 行目を「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すべての費用は、およそ 40 万円になります。」といたしました。また会議からの指摘事項 2-3, 4 を含め費用の部分を修正いたしました。

以上

患者申出療養評価会議からの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 8 月 13 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

実施計画書や患者説明文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. 今回の試験は、がん遺伝子パネル検査の結果、効果が期待できる適応外医薬品が見つかりながら、治療が受けられない患者の申出に幅広く対応できるデザインとなっていますが、個々の患者の安全性をどのように担保するかについて、申請者の見解を確認させてください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。ご懸念のとおり、申請医療機関としても、本試験は適応外医薬品の使用を前提としていることから、特に本試験では安全性の懸念があると考えております。そのため、まずは適格規準及び除外規準で、適応外医薬品のような研究的治療が実施可能な対象として、細かく患者対象を規定していること、さらに実施医療機関の体制として、臨床研究及び臓器横断的な臨床に長けたゲノム医療の医療機関として、がんゲノム医療中核拠点病院において開始することにより、ご懸念の点を担保しております。

2. プロトコルの 2.2.4. に医薬品の選択方法が記載されていますが、用いられる試験治療の内容を 6.1. プロトコル治療にも明記した方がよいと思います。例えば、「2.2.4. に従って選択された医薬品をプロトコル治療として用いる」等の文言の追加について検討してください。

【回答】

ご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように、プロトコルを修正いたしました。

3. 説明文書・同意書に「費用について」の記載がありますが、投与する医薬品によって費用負担が異なる可能性はないでしょうか。申請者の見解を回答の上、必要に応じて患者説明文書の見直しを行ってください。

【回答】

ご指摘誠にありがとうございます。説明文書の12. 費用について、「また、選択される医薬品によっては治療継続上必要となる検査等に違いが生じる可能性があり、また、医療機関ごとの治療にかかる費用が若干異なります。」という1文を加えました。

4. 今回の試験は、進行固形がん患者のうち、標準治療が存在しない又は標準治療が無効中止となったような非常に厳しい状態の患者を対象としています。そのため、本試験への患者登録後に、がんの進行による状態悪化等により試験治療が受けられない場合も想定されますので、その場合の本試験に係る費用負担について明確にしておくべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘誠にありがとうございます。
説明文書の12. 費用について、「なお、同意されて準備を進めたものの、最終的にプロトコル治療が実施できなかった場合に、この臨床研究にかかる費用については、事務局の手続きに係る費用負担は請求いたしません。が、医療機関ごとに要する手続きに係る費用負担に関してはご請求する可能性があります。その際の費用は医療機関ごとに異なりますので、医療機関でご確認ください。」という一文を加えました。

5. ロードマップ上、治験を介さずに本試験結果をもって公知申請を行うスキームも想定されていますが、本来企業が治験で集積すべきデータであっても、企業負担の少ない本試験での集積を企業が優先するようになる可能性はないでしょうか。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。今回の試験自体は、治験や臨床試験が行われ

ている場合にはそれに入っていただくことを想定しており、治験や臨床試験の遂行を阻害しないことを前提としております。

さらに、本試験の対象となる患者は少ないことを想定しており、さらに少数例の臓器横断的ながん種において、proof of conceptを確認するにとどまる程度の臨床研究に位置づけられると考えております。このような分子標的治療薬の適応外使用の臨床研究であり、今回の結果をもとに、すぐに公知申請が出来るほどのデータが（海外含めて）集まっている状況は想定しておりません。そのため、本試験において対象医薬品の有効性が認められて、未承認薬・適応外薬検討会議等で議論されたとしても、その後はほとんどの場合は、開発要請に進むと想定いたします。

以上より、今回の研究により、直ちに適応拡大に進むとは考えづらく、ご懸念の状況は生まれないものと考えております。

6. 企業が患者データを収集して薬事承認申請等に使用する可能性について、患者が理解できるように十分に配慮し、必要に応じて患者説明文書の見直しを行ってください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「19. データの二次利用や追加の調査等について」において、「さらに、製薬企業においては、本医薬品の治療対象を広げるための政府に対する申請（薬事承認の申請）に用いる場合も想定されます。」という1文を追加いたしました。

7. 本試験への薬剤提供について、開始時点ではノバルティス社のみの協力が得られる予定とされていますが、他の企業との交渉状況と今後の見通しについて、可能な範囲でお示しください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。現在、複数の製薬企業と交渉を進めており、前向きなご回答をいただいている企業も複数ございます。いずれも、医薬品の無償提供の方向で、前向きにご検討いただいております。

一方で、対象となった医薬品の製薬企業への申請と医療機関への払い出しの流れについては、企業ごとに異なる可能性があります。研究対象の医薬品は、各医療機関に存在する、通常診療用の医薬品とは異なり、研究用の医薬品となりますので、その在庫管理は製薬企業が独自で行う又は調整事務局

の中央管理が想定されております。現在、本試験への協力してくださっている企業の場合は、本療養に同意を得てから患者さんが試験に登録されたのちに、主治医より製薬企業に薬剤の提供依頼を行います。企業内審査及び諸所手続きを経たうえで、提供依頼から最終的な医療機関への搬入までは1か月程度は要することが想定されております。

なお、交渉中の複数の製薬企業と実際に契約が完了した場合は、本療養の対象医薬品の変更に伴う研究計画書の変更及び実施届出書の変更について、患者申出療養評価会議においてご審議をお願いする予定です。

以上

患者申出療養評価会議からの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 8 月 14 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）。

- | |
|--|
| <p>1. 研究実施計画書 5.1 新規参加手続き（各医療機関で 1 人目の患者の場合）において、「患者登録開始に先だって主たる研究機関である国立がん研究センター中央病院と実施医療機関との間で本研究における双方の役割を定めた契約書の締結が必要となる。」とされていますが、実施医療機関毎に異なる契約内容になると、手続きや手順の不備が起きやすくなることが懸念されますので、確認のため当該契約書の雛形があればご提示ください。また、実施医療機関からの安全性情報の収集等、研究プロトコル全般にわたり実施医療機関毎の役割の整理がなされていること、及び、当該契約書の拘束力が 1 例目に限らず 2 例目以降にも及ぶことについても、確認させてください。</p> |
|--|

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。現時点での契約書の雛型を添付しました。安全性情報につきましては、各実施医療機関は、研究計画書 10 章の記載に準じて調整事務局に報告する他、薬剤無償提供を行う製薬企業ごとに、別途定める手順に従い、報告義務がございます。本契約書の有効期間は本試験期間中が含まれる形となっていますので 2 例目以降にも及びます。

以上

患者申出療養評価会議からの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 8 月 24 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. 患者申出療養評価会議からの指摘事項に対する回答 2-7 において、患者登録後、製薬企業への薬剤提供依頼から最終的な医療機関への搬入までは 1 か月程度を要する見込みと回答されていますが、その場合、プロトコール 6.1. に規定される「登録後、21 日以内にプロトコール治療を開始する」とことと齟齬が生じます。一方、適格基準にある「登録前 28 日以内に抗がん医薬品の投与を受けていない」を加味すると、2 ヶ月程度の無治療期間が発生することになるため、患者の病勢悪化が危惧されます。患者への不利益について十分に配慮しつつ、確かな研究計画となるよう見直しを行ってください。

【回答】

非常に重要なご指摘を誠にありがとうございます。あらためて薬剤運用手順を踏まえ、プロトコールの記載を修正いたしました。具体的には、プロトコール 6.1 に規定される「登録後、21 日以内にプロトコール治療を開始する」という記載を「医薬品が届き次第、すみやかにプロトコール治療を開始する」という形に変更いたしました。また、患者さんの無治療期間ができるだけ短くなるように、プロトコール 4 章 適格規準の 14)、15) の前治療の部分を、登録日時点で…という記載にあらためました。

代わりに、プロトコール 6 章の部分に、前治療から適切な治療間隔をあけて、プロトコール治療を開始することを追記し、また治療開始 7 日前に行う検査を必須とし、患者さんの安全性を担保する形といたしました。

以上

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） 本療養は、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の申出に基づき、当該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することを目的とする。 （効果） 予想される利益 本療養は、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、本療養により、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 本療養による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、本療養実施前に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） 本医療技術に係る総費用は 556,384 円である。患者申出療養に係る費用は 367,474 円で、薬剤は企業からの無償提供となるため、薬剤費としての患者負担額は 0 円である。よって、患者負担額は、被保険者負担額と患者申出療養に係る費用の合計 424,147 円である。

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。） <table border="1"> <thead> <tr> <th>医療機器名</th> <th>製造販売業者名及び連絡先</th> <th>型式</th> <th>医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)</th> <th>医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)</th> <th>医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> 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。) <table border="1"> <thead> <tr> <th>品目名</th> <th>製造販売業者名及び連絡先</th> <th>規格</th> <th>医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)</th> <th>医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)</th> <th>医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジカディアカプセル</td> <td>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</td> <td>150mg</td> <td>22800AMX00384000</td> <td>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</td> <td>適応外</td> </tr> <tr> <td>グリベック錠</td> <td>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</td> <td>100mg</td> <td>21700AMY00089000</td> <td>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</td> <td>適応外</td> </tr> </tbody> </table>						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)																															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
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)																																																						
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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルテ 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	ノバルテ 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	ノバルテ 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	ノバルテ 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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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	ノバルティ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等方法

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。

☐レ

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

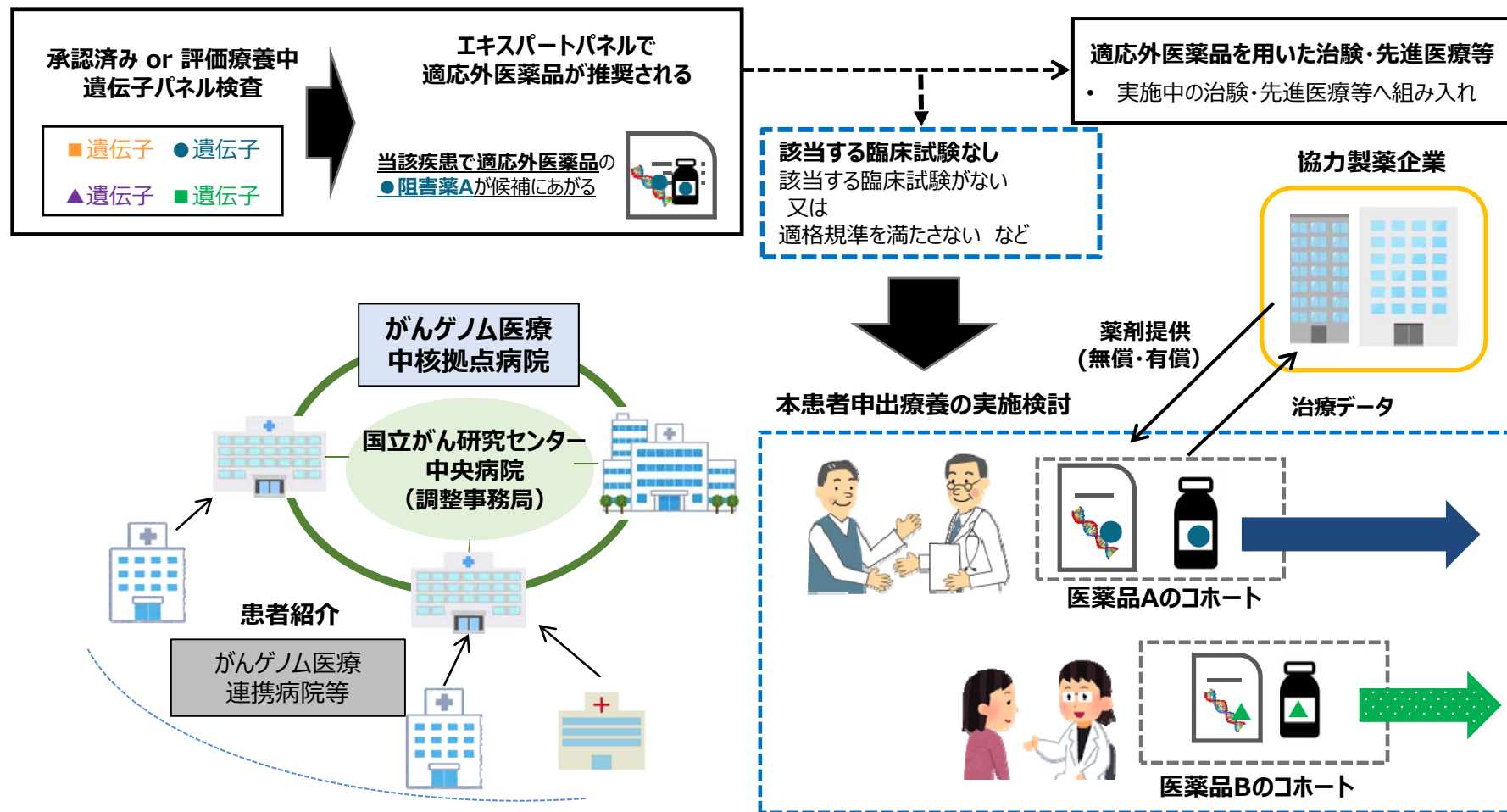
一部の効能に関して適応あり。

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の申出に基づき、当該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

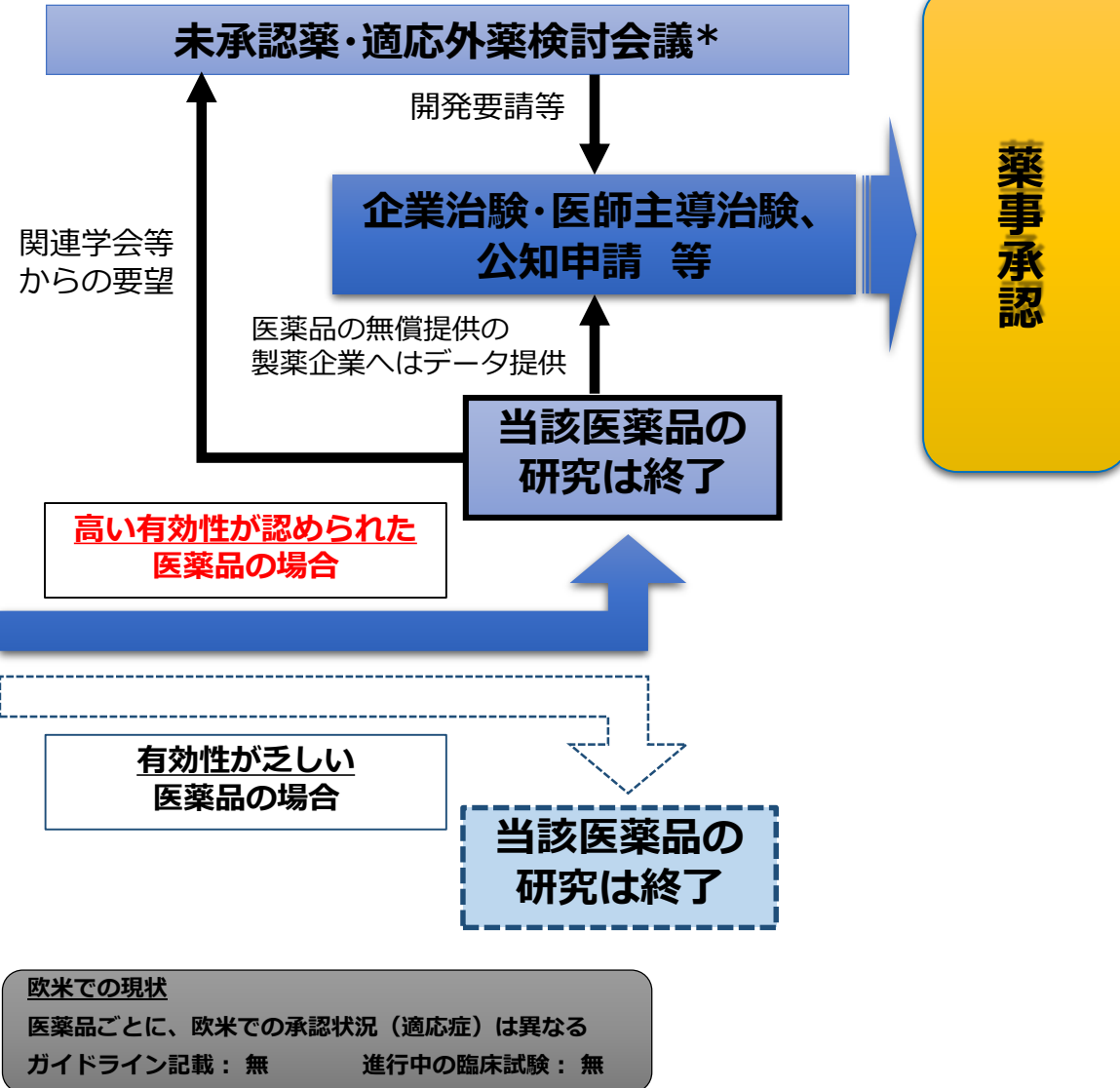
○予定登録期間：5年間

○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



【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

【適格基準】

以下の適格基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基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 5 mm 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) 登録日時点で抗がん医薬品（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)

15) 登録日時点で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）

16) 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
- ③ AST (GOT) ≤ 100 U/L（肝転移を有する場合は 150 U/L 以下）
- ④ ALT (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。

17) 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) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する。
- 3) 活動性の消化管潰瘍を合併している。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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）。
- 7) 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）。
- 8) 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。
- 9) 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. 重篤な有害事象」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 以上の有害事象について 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
- ・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	滑膜肉腫	なし	軽快	2018年5月にがん遺伝子パネル検査により BRAFV600E 陽性と判明。2018/6/12 からダブラフェニブトラメチニブ療法を実施した。最良効果 PR で約5か月間投与を継続できた。
年齢 歳 性別 男・ ☒ 女				
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)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (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「6. 治療計画と治療変更規準」の記述に従って行う。医薬品が届き次第、すみやかにプロトコール治療を開始する。研究計画書「2.2.4. 個々の患者における医薬品選択」に従って選択された医薬品をプロトコール治療として用いる。薬剤添付文書に準じて、前治療から適切な治療間隔をあけて治療を開始すること。

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

例 2) $0.85\text{mg} = 8.50 \times 10^{-1} \rightarrow 0$ を切り捨て $\rightarrow 0.85\text{mg}$ 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 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	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	☒ （腫瘍内科又はそれに準じる診療科）・不要
資格	要（ ）・ ☒ 不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 5 ）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
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（ 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	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	☒ （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)	☒ ・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・ ☒ 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）	要（ ）・ ☒ 不要
規模	☒ （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）・ ☒ 不要
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。