

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/1月受理分)

受理番号	技術名	適応症等	申請医療機関	先進医療の内容	医薬品・医療機器等情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	先進医療A 又はB	受理日 ※3
88	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査	進行・再発固形がん	国立がん研究センター中央病院	別紙1-1	別紙1-2	66万4千円 (研究費負担が20万円であり、患者負担は46万4千円)	1万2千円	2万7千円	先進医療B	H30.1.12

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 原則として15日以降に受理した場合は翌月分として処理している。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療の名称：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

適応症：進行・再発固形がん

内容：

(先進性)

米国では、マルチプレックス遺伝子パネル検査の医療機器としての薬事承認は一部のもののみであるが、CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) 認証された検査室で、日常臨床として数百規模の多遺伝子検査が行われ、その結果に基づいた治療選択が行われている。本邦では、現在こうした網羅的遺伝子検査は医療機器としての承認が必要とされているが、現時点では承認を得られていない。

本研究によって、薬事承認申請を目指している NCC オンコパネルによる網羅的遺伝子解析とそれによる治療選択までのフローの臨床的有用性、および臨床検査として用いる妥当性が示されれば、本検査の承認申請、保険収載に向けたデータの収集が可能となるとともに、クリニカルシークエンスの恒常的・安定的運用にむけた実施体制整備の基盤構築が可能になる。また、本検査が保険収載されれば、各医療機関や民間臨床検査会社での検査が可能となり、より多くの患者が多遺伝子解析を受けられるようになることが期待される。さらに、本検査がモデルケースとなり国内の医療機関において網羅的遺伝子検査室の稼働や実用化が進むことが想定される。

(概要)

目的

抗悪性腫瘍薬による治療を検討している、またはその可能性がある、治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者を対象として、当センター研究所で開発したがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を 1 アッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬である NCC オンコパネルを用いて解析し、actionable な遺伝子異常を有する症例の割合を求めることで、遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。

対象患者

16 歳以上で全身状態良好 (ECOG performance status 0~1) の治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん (原発不明がんを除く) 患者。

方法

本研究参加について説明し文書同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体および非腫瘍検体 (血液) を外注検査会社 (株式会社理研ジェネシス) に提出し、NCC オンコパネルによる解析を行い、解析結果のレポート原案を得る。レポート原案をもとにエキスパートパネルにおいて actionable な遺伝子異常および推奨される治療についての検討を行い、結果を患者に説明する。

(効果)

本研究の主な対象患者は、治癒切除不能、かつ標準的な化学療法終了又は終了見込みの固形がん患者であり、得られた遺伝子プロファイリングの結果により、国内外の企業による治験、医師主導治験、保険適用外使用や薬剤選択などにおいて、個別化治療や適切な治療選択の機会を得ることができる可能性がある。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、腫瘍組織検体の条件により異なるが、本研究のために新たな検体の採取を行う場合、約 70 万円である。先進医療にかかる費用は 664,000 円で、このうち、20 万円を研究費より負担するため患者負担額は、464,000 円となる。

様式第 3 号

先進医療の実施計画 先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

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）
がん関連遺伝子パネル検査システム	シスメックス株式会社 神戸市西区高塚台4丁目4番地の4 078-992-6040	—	未承認	未承認	

※上記システムのうち、塩基配列決定にかかるDNAシーケンサーはイルミナ株式会社製のものを用いる。

②使用する医療材料（ディスプレイザブル）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）

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

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

保存腫瘍組織検体または生検等で採取した腫瘍組織検体と、非腫瘍検体（血液）より DNA を抽出する。検査対象となるがん関連遺伝子領域の DNA をゲノムキャプチャー法により濃縮の上、次世代シーケンサーにて塩基配列を決定する。得られた塩基配列を遺伝子データベース情報と照合し、さらに腫瘍組織検体と非腫瘍検体で比較することで、がん関連遺伝子の体細胞遺伝子異常を検出する。当該結果をレポート原案として出力する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	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

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない 費用※1※2 (「先進医療に 係る費用」)	保険給付される 費用※2 (「保険外併用療養費 に係る保険者負担」)	保険外併用 療養費分に 係る一部 負担金	事前評価		その他 (事務的 対応等)
								担当 構成員 (敬称略)	総評	
120	個別化医療に向けた マルチプレックス 遺伝子パネル検査	進行・再発固形がん	がん関連遺伝子 パネル検査システム (シスメックス株式会社)	国立がん研究センター 中央病院	66万4千円 (研究費負担が20万円 であり、患者負担は 46万4千円)	1万2千円	2万7千円	山口 俊晴	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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; height: 60px; width: 100%;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 本技術の有用性と限界が正確に被験者に伝わることを確認する必要がある。また、個人情報適切に管理できたかも厳重にチェックしたうえで、保険収載されるべきである。

「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査（整理番号 B084）」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

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとお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：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
適応症：進行・再発固形がん
内容： (先進性) マルチプレックス遺伝子パネル検査は、数百に上る多数の遺伝子の変異の有無を一括して検出する検査である。米国においては本検査は日常臨床として実施され、その結果に基づいた治療選択が行われている。本邦では、こうした網羅的遺伝子検査は医療機器としての薬事承認が必要であるが、現時点では承認を得た医療機器は存在しない。 本研究によって、薬事承認申請を目指している NCC オンコパネルによる網羅的遺伝子解析とそれによる治療選択までのフローの臨床的有用性、および臨床検査として用いる妥当性が示されれば、本検査の承認申請、保険収載に向けたデータの収集が可能となるとともに、クリニカルシーケンスの恒常的・安定的運用にむけた実施体制整備の基盤構築が可能になる。また、本検査が保険収載されれば、各医療機関や民間臨床検査会社での検査が可能となり、より多くの患者が多遺伝子解析を受けられるようになることが期待される。さらに、本検査がモデルケースとなり国内の医療機関において網羅的遺伝子検査室の稼働や実用化が進むことが想定される。
(概要) 目的 治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん（原発不明がんを除く）患者を対象として、当センター研究所で開発した、多数のがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を 1 アッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子パネル検査である NCC オンコパネルを用いて解析し、actionable な遺伝子異常を有する症例の割合を求めることで、遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。

対象患者

16歳以上で全身状態良好（ECOG performance status 0～1）の治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん（原発不明がんを除く）患者。

方法

本研究参加について説明し文書同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体および非腫瘍検体（血液）を外注検査会社（株式会社理研ジェネシス）に提出し、NCC オンコパネルによる解析を行い、解析結果のレポート原案を得る。レポート原案をもとにエキスパートパネルにおいて actionable な遺伝子異常および推奨される治療についての検討を行い、結果を患者に説明する。

（効果）

本研究の主な対象患者は、治癒切除不能、かつ標準的な化学療法終了又は終了見込みの固形がん患者であり、次に施行すべきエビデンスのある標準的治療が存在しない状況である。本研究で得られた遺伝子プロファイリングの結果に基づく薬剤選択により、国内外の企業による治験や、医師主導治験への参加など、より適切な治療選択の機会を得ることができる可能性がある。

（先進医療にかかる費用）

本技術にかかる総費用は、腫瘍組織検体の条件により異なるが、本研究のために新たな検体の採取を行う場合、約 70 万円である。そのうち先進医療にかかる費用は 664,000 円で、このうち、20 万円を研究費より負担するため、先進医療にかかる費用分の患者負担額は、464,000 円となる。

申請医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
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 2 月 15 日（木） 16:00～17:50

（第 68 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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1) 第68回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第68回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人国立がん研究センター中央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 B084)

評価委員 主担当：山本
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：村田

先進医療の名称	個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査
申請医療機関の名称	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>抗悪性腫瘍薬による治療を検討している、またはその可能性がある、治癒切除不能または再発の病変を有するがん患者を対象として、当センター研究所で開発したがん関連遺伝子の変異、増幅、融合を1アッセイで検出可能なマルチプレックス遺伝子パネル検査試薬である NCC オンコパネルを用いて解析し、actionable な遺伝子異常を有する症例の割合を求めることで、遺伝子プロファイリング検査の臨床的有用性を検証する。</p> <p>対象患者は、16歳以上で全身状態良好 (ECOG performance status 0~1) の治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明がん、または、標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん (原発不明がんを除く) 患者とする。</p> <p>本研究参加について説明し文書同意が得られた患者を登録する。腫瘍組織検体および非腫瘍検体 (血液) を外注検査会社 (株式会社理研ジェネシス) に提出し、NCC オンコパネルによる解析を行い、解析結果のレポート原案を得る。レポート原案をもとにエキスパートパネルにおいて actionable な遺伝子異常および推奨される治療についての検討を行い、結果を患者に説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間 ・ 副次評価項目：全適格例、全適格検査例、全登録例をそれぞれ分母とした場合の actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間、シーケンス成功割合、遺伝子異常に対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬との結果の一致割合、全生存期間 ・ 予定試験期間：18 か月 (登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月) ・ 予定症例数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例 (この場合、肉腫 40~70 例の登録が見込まれる)

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：村田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 「3. 医療技術の有用性等」については、本研究のエンドポイントが有用性を調べるものである為、評価し難い。しかしながら「研究」としての有用性は十分と考える。	
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

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<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。） ○説明文書については事前の指摘に基づき難解な内容に説明が加えられ、患者相談窓口の追記がなされ、補償に関する別添文書の説明文書との一体化が図られたので、適とした。 ○補償についても付保予定で適切に行われることになっているため、適とした。 ○患者相談の対応も整備されている。 （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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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. 被験者の適格基準及び選定方法	<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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は、本医療技術を用いて actionable な遺伝子異常を同定される症例の割合はどの程度か、遺伝子異常を同定された症例に対する医療提供としてどのような行動をとったのかを前向きに調査することを目的としています。本試験の結果でもって本医療技術の優劣を直接論じることは困難だと思われませんが、本医療技術がより良い医療の提供の機会を与え得るものになるかを論じることはある程度まで可能だと思われれます。この理解のもとで、本医療技術の検査としての性能及び Expert Panel に関する懸念点について照会を行いました。それに対する申請者の説明は理解可能なものであると思われましたので、上記の通り、評価しました。</p>		
<p>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。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）	予定試験期間	18 か月（登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月）	
<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。）</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。）

本件では、検査結果を臨床応用するための「Expert panel」での意義付け」というステップが含まれ、その品質確保が当該技術の臨床的有用性に関わると考えられる。今回の試験の中で品質を確保するよう努めるのに加えて、今後本技術が商業ベースで実施される際にも同様の品質が確保される体制が組まれるよう、検討していただきたい。

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年1月31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

1. 本臨床研究は16歳以上の患者さんを研究対象者とし、16歳の患者さんにとっても理解可能な説明文書であることを求められますが、記載内容が専門用語の多用もあって難解で、成人であっても到底分かり易いものとは言えません。少なくとも項目3～7(7.1)の内容について、平易な記載に改めて下さい。

* 項目5については、説明文書5頁2～4行目に、誤字・余事記載も見られますので、併せて訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

説明文書項目3～7を中心に、説明時に不要な専門用語の削除、補足説明の追加を行いました。また、項目5の誤字等を修正いたしました。詳細は新旧対応表に記載させていただいております。

2. 説明文書12項末行記載の補償に関する別添文書が今回の申請時に提出されていませんでした。患者さんにお渡しするものについても添付されない可能性が大いにあります。必ず添付する方策を講じて下さい。

【回答】

補償に関する別添文書について、申請時に提出しておらず申し訳ございません。補償に関する別添文書について、必ず添付するための方策として、説明同意文書のファイルに統合するようにいたしました。

3. 患者さんの相談窓口として、担当医の連絡先のみならず、相談支援センター(03-3547-5293)も追記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。相談支援センターの連絡先を追記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年2月2日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. マルチプレックス遺伝子検査を一般の検査に準えてみますと、検査性能としてのいわゆる感度、特異度、陽性・陰性的中割合等が気になりました。このような懸念は無用で、マルチプレックス遺伝子検査では、真に actionable な遺伝子異常があれば（なければ）必ずそのように検査結果を与える hard な検査と考えてよいでしょうか。そのような議論ができないとすれば、それは gold standard に相当するものがないため（ある限られた遺伝子異常に対して体外診断薬が既に存在するものの、その結果との一致性を議論するだけでは足りない）と理解してよいでしょうか。

【回答】

「真に actionable な遺伝子異常があれば（なければ）必ずそのように検査結果を与える hard な検査」とまでは、残念ながら言えません。これまでの NCC オンコパネルの解析では、①約半数の症例に actionable な遺伝子異常が見つかるという、過去の他の同様な遺伝子パネル検査の報告と合致していること、及び、②見つかった遺伝子変異をランダムに選択し、他のアッセイ法（MassArray 解析）により解析した場合の一致割合が極めて高い（>99%）との確認が取れていること、を検査性能の根拠として、PMDA との薬事相談を行った上で、先進医療申請へと進んでおります。

114 個の遺伝子の異常全てに関して上述の方法による検査性能試験実施は測定原理の観点からも困難であること、加えて、PMDA との薬事相談結果も踏まえ、薬事承認申請にあたり、さらに様々な遺伝子検査の陽性コントロールとして用いられている DNA 試料を用いた代表的な遺伝子異常の検出性能試験を行った上で、114 遺伝子についてきちんと配列が読み取れていることを示すことで検査性能を提示することが可能と考えております。現時点までの検討では代表的な遺伝子異常について、一定の分析性能が確保されていることを確認しております。

一方、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドライン」より、遺伝子パネル検査は標準治療後（コンパニオン診断後）の適応が主となると考えられるものの、コンパニオン診断結果と差異があるかどうかは

実運用上重要な性能情報であるため、既存の体外診断薬の結果を有する患者試料を用い、NCC オンコパネル解析結果の一致を確認しております。現時点までに実施した検討では、コンパニオン診断薬では陽性と検出しない稀な変異 variant の検出を除き概ね結果は一致しております。また、コンパニオン診断薬との一致性については、先進医療の副次評価項目としても加えさせていただいております（実施計画書 2.5.2、11.2.4 参照）。

2. Expert panel の施設間差（少なくとも専門家のメンバー構成に差異）はないと理解してよいでしょうか。

【回答】

本先進医療において、Expert panel の構成員は、厚生労働省より発出されている「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成 29 年 12 月 25 日健発 1225 第 3 号 厚生労働省健康局長通知）」に記載されている、エキスパートパネルの下記の人的要件を満たすこととしており、メンバー構成について施設間の差異はありません。

- がん薬物療法の専門家
- 遺伝医学の専門家
- 遺伝カウンセリング技術を有する者
- 病理学の専門家
- 分子遺伝学やがんゲノム医療の専門家
- バイオインフォマティクスの専門家

また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局に、他の参加医療期間からのデータを集約することとしており、定期的に施設間の判断の異同の検討を行い、施設間差を少なくするための対応を行う予定です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答3

先進医療技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018年2月5日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 解析結果に Expert panel が意義付けを行った後に担当医にレポートが返却されるため、Expert panel の意義付けもこの検査の質を左右する因子になるのではないのでしょうか。その観点から、Expert panel の意義付けの品質管理の方法をご説明ください。また、Expert panel の意義付けに問題があった場合に有害事象が起こるという可能性(例えば不適切な治療方針が取られるなど)はないのでしょうか。逆に、Expert panel の意義付けに特段の品質管理が要求されないのであれば、なぜ Expert panel の意義付けというステップが必要なのかもご説明ください。

【回答】

本先進医療で用いる遺伝子パネル検査では、「X 遺伝子の活性化変異です」、「増幅です」、「Cosmic データベースに複数登録のある変異です」、など、科学的に一定の位置付けのある遺伝子異常の種類や特徴が報告されますが、臨床的な有用性など医学的な意義付けについては報告されません。また、PMDA との相談を踏まえ、将来の薬事承認範囲もこの部分までとなる見込みです。

一方、単に検査結果を提示するだけでは診療上は不十分であり、適切な解釈を提示出来ることが必要です。他の薬事承認されている検査法についても、その結果の解釈が不適切であれば、不適切な治療方針が取られるなどと言う問題が生じ得るため、日常診療下では医師が使用対象・結果の解釈等を慎重に判断し使用されているところです。本検査に関しては、遺伝子異常の医学的意義は、医科学の進展で日々刻々と変わるものであることから、結果の解釈は、専門的な知識を持つ者 (Expert panel) が各患者のがん種・治療歴・病態を考えながら行う必要があります。そのため、ご指摘いただいた通り、Expert panel の意義付けも、この検査を日常診療下で活用する際の質を左右する因子になると考えており、以下の点で品質保証を行うこととしております。

- ・ 本先進医療において Expert panel を行う医療機関の要件として、現在厚生労働省による指定が検討されている「がんゲノム医療中核拠点病院」の指定を受けた医療機関であることを規定しており、「がん患者の遺伝

子パネル検査における一連の流れについて、自施設で実施できる機能を有すること」（「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成29年12月25日健発1225第3号 厚生労働省健康局長通知）」）に関する審査が行われた医療機関のみで、Expert panel を実施する。

- ・ 意義付けの際に、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドランス」（第1.0版 2017年10月11日）別表1,2を参照する。
- ・ また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局に、他の参加医療機関からのデータを集約することとしており、定期的に施設間の判断の異同の検討を行い、施設間差を少なくするための対応を行う。

また、担当医は原則 Expert panel に参加し、ともに議論しながら結果を解釈することとしており、報告結果について患者の背景等を考えつつ、適切な診療へ利用することが可能であると考えております。

2. この検査システムが市販される際には、Expert panel の意義付けまでを検査会社が実施するような体制になるのかどうかをご説明ください。

【回答】

前項の回答と一部重複しますが、この検査では、「X 遺伝子の活性化変異です」、「増幅です」、「Cosmic データベースに複数登録のある変異です」、など、科学的に一定の位置付けのある遺伝子異常の種類や特徴が報告されますが、臨床的な有用性など医学的な意義付けについては報告されません。したがって、Expert panel の意義付けは、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について（平成29年12月25日健発1225第3号 厚生労働省健康局長通知）」で規定されているゲノム医療中核拠点病院の役割となります。

今後、来年度以降に設置が予定されている「がんゲノム情報管理センター」に、本先進医療を含めてゲノム情報および臨床情報、治験等の情報が集約され、「がん知識データベース」が構築された際には、検査会社が実施する検査結果をもとに、Expert panel の意義付けをその「がん知識データベース」を参照して実施することで、さらに品質を確保することが可能となると考えております。現時点では、「がんゲノム情報管理センター」および「がん知識データベース」はまだ構築されていないことから、上記質問1に対する回答の方策により Expert panel の意義付けの質を確保しつつ本先進医療を実施したいと考えております。

以上

(別紙 2)

第 68 回先進医療技術審査部会における 条件付き適にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018 年 2 月 19 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 実施届出書の様式第 9 号について

組み入れ基準は 16 歳以上ではありますが、小児科において診断・加療される可能性のある AYA 世代の癌も対象となっておりますし、施設要件には小児がん拠点病院との記載もございますので、要件には以下の通り小児科も追記いただくのがよいと思います。

実施責任医師の要件における、診療科の要件は、「内科または病理科」となっておりますが、「内科、小児科または病理科」としてください。

医療機関の要件における、診療科の要件は、「内科および病理科」となっておりますが、「内科・小児科のいずれかおよび、病理科」としてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。実施責任医師の診療科の要件を「内科、小児科または病理科」、医療機関の診療科の要件を「内科・小児科のいずれかおよび、病理科」に変更いたします。

2. 説明文書について

全体に難解で、その分野の専門家でない限り、一般的な診療に従事している医師などにとっても、容易には理解できない内容だと思われます。より平易な記載に改めてください。その際、以下の点にご留意ください。

本試験は我が国で初めて申請されたがん遺伝子パネル検査の試験であり、今後申請される試験のモデルともなりますので、同意説明文書につきましても、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランスや、日本人類遺伝学会の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言などを踏まえ、適宜図なども用い、明確で分かり易い記載に努めてください。

理解を助けるための背景として、ゲノム情報の特性（個人識別符号が含まれるものとして個人情報に該当することなど）についても、もう少し丁寧にご説明ください。

「情報」とはそれぞれ何を指しているのか明確にしてください。「患者さんの

個人情報」と言っても、名前・住所等の情報や、正常細胞および腫瘍の遺伝情報、要配慮個人情報である診療情報、生殖細胞系列遺伝子変異の有無の情報など様々なものがあると思われます。それらのうちの、どの情報が、開発企業であるシスメックス株式会社に提供されるのか、がんゲノム情報管理センター等のデータベースに提供されるのか、またそれぞれどのように管理されているのかなどについて、予定のものは現時点でわかっていることで結構ですので、ご記載ください。またそれらの個人情報が、企業に提供されるものも含めて、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に基づいて適切に管理されていることがわかるよう、ご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。検査の流れと、試料・情報のやりとりに関する説明図を加え、わかりやすくするよう努めました。また遺伝子の情報が個人情報に該当することを追記いたしました。

情報の流れについて、基本的に名前や住所などの情報は、それぞれの医療機関から出されることはなく、登録番号を用いた上で、生殖細胞系列遺伝子変異の有無を含む遺伝子の情報、診療情報をデータセンターからシスメックス社に提供します。これはシスメックス社と必要に応じて規制当局でのみ利用され、将来的に知識データベースの一部として利用されることはありません。がんゲノム情報管理センターへは、ゲノム医療中核拠点病院である医療機関から情報が送られますが、これは先進医療で使用する登録番号とは異なる匿名化番号で管理し二次利用に同意がないことを明確にして送られます。情報の流れは複雑ですが、ご指摘いただいた通り、倫理指針に基づいて適切に管理していることを追記いたしました。

3. 説明文書の「13 試料・情報の取り扱いについて」は、上述の通り情報を定義し、それぞれの情報について、どの施設がどの情報を持ち、管理するのか、図なども用いてご説明ください。研究計画書 6.2. 検体および解析の流れには、図解付きで、検体および解析の流れが説明されております。こちらの図に、それぞれの個人情報やその他の情報の流れやその管理という視点を加えて、説明文書もしくは説明補助資料で用いるとよろしいかと思えます。

【回答】

説明文書 13 ページに情報の流れも含めた図を追加いたしました。

4. 説明文書の「14 個人情報の取り扱いについて」に、「診療録におけるカルテ番号と登録番号の対応表は、各医療機関において安全に管理します。」という記載がございます。この登録番号は具体的にどのようなもので、どの施設で共有され、管理されるのかなどについてご説明ください。より具体的には、各医療機関の登録番号（患者 ID）、申請医療機関の患者 ID、シスメックス株式会社の患者 ID は、同一なのか、異なるとしたら、どのような方法での元の登録番号や患者の氏名などの個人情報と連結可能なのか、ご説明いただくとともに、説明文書にもご記載ください。また、研究計画書等には「施設患者 ID」という個人識別情報も出て参ります。全体として、どういう識別情報がどのように使われるのか、齟齬のないようご説明ください。

また、「この研究においてデータセンターに登録される個人情報は生年月日、ゲノム情報です。」とありますが、診療情報などは含まれませんでしょうか。

【回答】

各施設において、本試験に登録した患者をカルテ番号とは異なる本試験のみで使用する英数字等の施設患者 ID を設定し匿名化します。別途、中央のデータセンターに試験参加の登録を行うと、「登録番号」が発行されます。本試験の中で各医療機関外に共有されるのは「登録番号」と施設患者 ID のみで、カルテ番号は共有されません。対応表は各医療機関の個人情報の安全管理基準に従って管理いたします。

シスメックス株式会社には承認申請に必要なデータを提供しますが、これらの番号とは別の新たな匿名化番号を発行し、提供します。

基本的にもとの患者情報との連結は、対応表を有している施設の個人情報管理者のみが可能です。

質問 3 に回答しました通り、理解しやすいように同意文書に図を追加いたしました。

また、「この研究においてデータセンターに登録される個人情報は生年月日、ゲノム情報です。」の記載については、単独で個人情報となるもののみ記載しておりましたが、データベースとして保管する場合は診療情報も該当しますので、ご指摘を踏まえ当該記載に診療情報も追加いたしました。

5. 説明文書の「15 遺伝性腫瘍が疑われる結果が得られた場合について」では、本試験に参加することで、生殖細胞系列遺伝子変異が存在することが判明した場合、当該患者さんだけでなくその血縁者にとって、結婚や就職における差別を受ける可能性などについてもご説明いただいております。この内容は重要であり、そういった危険性が存在することが患者さんに明確に伝わり、理解した上で同意いただけるよう、詳細で平易な記載に努めてください。また、重

複にはなりますが、本研究に参加する場合の不利益としても、生殖細胞系列の情報が万が一漏洩した場合に社会的不利益が生じる可能性があることについてご説明いただいた上で、情報漏洩がないよう個人情報の保護に努めていることを書き添えられてはいかがでしょうか？

【回答】

ご指摘を踏まえ、同意文書「15.1 遺伝性腫瘍の可能性とその情報提供について」（14 ページ）をわかりやすいように追記いたしました。

6. 同意書について

同意書には、（１）この研究に参加することの同意、（２）新たな組織の採取（生検）の同意、（３）遺伝性腫瘍の疑いが指摘された場合の情報提供の希望の有無、（４）データの二次的利用の同意、の４つが含まれています。

まず（１）でこの研究に参加した時点で、（２）～（４）に同意しなくても、データ解析を行うシスメックス株式会社に、個人情報であるところの遺伝情報が提供され、その情報が将来的に知識データベースの一部として利用されるようになると考えられます。これは重要な点だと思われませんが、その事実およびその意味するところがこの同意書からは読み取れません。患者さんが正しく理解した上でご参加いただくことが大切ですので、同意書および説明文書の内容を適切にご修正ください。

また（２）、（３）、（４）はそれぞれ、説明文書のどの部分に対応しているのかについて、章の番号を記載するなどして、より分かりやすくしてください。

【回答】

ご指摘いただいた（１）～（４）の同意のうち、（２）～（４）に同意しなくても、シスメックス株式会社に遺伝情報が提供されます。これは先進医療の試験登録番号とは別の匿名化番号で管理した上で、承認申請用のデータとしてシスメックス内と必要に応じて規制当局でのみ利用され、将来的に知識データベースの一部として利用されることはありません。がんゲノム情報管理センターへは、ゲノム医療中核拠点病院である医療機関から情報が送りますが、これは先進医療で使用する試験登録番号とは異なる匿名化番号で管理し二次利用に同意がないことを明確にして送られます。回答 3 に記載しました通り、シスメックスからは情報ががんゲノム情報管理センターのデータベースに登録されないことをわかりやすく示した図を追加いたしました。

ご指摘のとおり、（２）（３）（４）がそれぞれ説明同意文書のどの部分に対応

しているかについて章の番号を追加いたしました。

以上

第 68 回先進医療技術審査部会における
条件付き適にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査

2018 年 2 月 22 日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 山本 昇

1. 「第 68 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 1」のご回答内容について

がんゲノムなどについて知識のない方々をご覧になれることが前提ですので、同意説明文書および 13 ページの概要図につきまして、以下の追記をお願いします。

1) 13 頁の概要図：「施設研究事務局→依頼→エキスパートパネル」の箇所ですが、この依頼の際には「(理研ジェネシスから戻ってきた) レポート原案とゲノム情報」に加えて「診療情報」がエキスパートパネルに行くのかと思いますので、その点を加筆ください。

2) 13 頁の概要図：この図における「診療情報」とは「性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など」を指すという理解でよろしいでしょうか？そうであるならば、概要図の隅に注釈でこの説明を記載してください。

3) 12 頁の上段にございます、上記の「診療情報」の説明と、そのすぐ下の段落の「診療情報(性別、年齢、病名、治療内容等)」という記載とでは、ちょっと印象が異なります。この 2 つの「診療情報」の内容が異なるということであれば、実情に合わせてより丁寧な説明に統一して記載して頂けると親切かと思えます(異なる説明が並ぶとちょっと混乱します。)のでご修正ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

1) について、図の「施設研究事務局→依頼→エキスパートパネル」に「レポート原案、診療情報、ゲノム情報」が送られることを追記しました。

2) について、図の「診療情報」補足(※)をつけ、診療情報が「性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など」であることがわかるように記載しました。

3) について、上段と下段の診療情報は内容が同じですので、ご指摘を踏まえ、上段を「診療情報(性別、年齢、病名、組織型、病期、治療内容、治

療効果、副作用、血液検査・血液生化学的検査・腫瘍マーカー値など)」とし、下段は「上記の診療情報」とし、同じものであることがわかるようにいたしました。

以上

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：がん関連遺伝子パネル検査システム

先進医療での適応疾患：進行・再発固形がん

欧米での現状

薬事承認：米国(有・無)
欧州(有・無)
ガイドライン記載：(有・無)
進行中の臨床試験(有・無)

当該先進医療における 主な選択基準：

- 16歳以上
- ECOG PS 0又は1
- 治癒切除不能または再発の原発不明がん又は標準治療がない固形がん

予想される有害事象：

- 腫瘍組織生検に伴う出血、感染等

臨床研究*

- 試験名：TOP-GEAR (UMIN000011141)
- 試験デザイン：単群試験
- 期間：2016.5～2017.6**
- 被験者数：252例
- 結果の概要：解析結果が得られた207例のうち108例でactionableな遺伝子変異が認められた

*先進医療非対象疾患（小児等）については
先進医療実施中も臨床研究として実施予定
**先進医療申請時の実績報告の被験者登録期間

分析性能試験

試験内容：

- 市販の変異陽性DNAを用いた検出試験
- 変異検出プログラムの正常稼働試験 等

先進医療

- 試験名：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究
- 被験者数およびデザイン：205～350例 単群試験
- 主要評価項目：Actionableな遺伝子異常が検出される患者の割合
- 副次評価項目：シークエンス成功割合、対応する治療薬が投与された割合、承認体外診断薬の結果との一致割合、全生存期間

薬事承認申請

【別添1】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 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

- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 京都大学医学部附属病院

【別添2】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：進行・再発固形がん

効能・効果：

次世代シーケンサーによる遺伝子プロファイリングに基づく治療方針の策定

【別添3】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」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

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。

適格規準

- 1) 登録時年齢が16歳以上である。
- 2) 登録時に ECOG Performance Status 0~1 である。
- 3) 病理学的診断によって悪性固形腫瘍と診断されている。
- 4) 治癒切除不能または再発の病変を有する①または②の腫瘍。
 - ① 原発不明がん
 - ② 標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形がん（原発不明がんを除く）
- 5) NCC オンコパネル解析が可能な腫瘍(①②のいずれか1つ)および非腫瘍組織検体(③)が提出できる。

腫瘍組織

- ① 診療後残余試料
- ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料

非腫瘍組織

- ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料（2 mL）
- 6) 本研究の参加について患者本人から文書で同意（informed consent）が得られている（20歳未満の患者は、本人からの同意に加え、代諾者の同意を必須とする）。

【別添4】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【評価項目】

検査前の背景因子

- 1) 年齢
- 2) 生年月日
- 3) 性別
- 4) ECOG Performance Status (PS)
- 5) 原発部位
- 6) がん種
- 7) 既存検査結果と検査法
- 8) 喫煙歴
- 9) 家族歴（1 親等・2 親等）
- 10) 病理組織診断
- 11) 測定可能病変の有無
- 12) 組織採取日
- 13) 非腫瘍組織採血日
- 14) 登録前全身化学療法数
- 15) 提出部位（原発・転移、臓器名）
- 16) 検体採取方法
- 17) 診断日（癌と診断された日付）
- 18) 遠隔転移診断日
- 19) 登録時の転移臓器
- 20) 手術の有無
- 21) 手術目的
- 22) 手術日
- 23) 術式
- 24) 放射線治療の有無
- 25) 放射線目的
- 26) 照射部位
- 27) 照射量 (Gy)
- 28) 照射開始日
- 29) 照射終了日
- 30) 各化学療法のレジメン
- 31) 各化学療法の目的
- 32) 各化学療法の開始日
- 33) 各化学療法の終了日

34) 各化学療法之最良効果

35) 各化学療法之中止理由

検査中の評価項目

検査に関連する安全性評価

検査に関連する有害事象が発生した場合は、担当医は当該有害事象を eCRF の有害事象フォームに記録する。

遺伝子解析結果

- 1) 解析成功の有無
- 2) 腫瘍細胞含有割合
- 3) DNA 量
- 4) DNA 品質
- 5) 体細胞変異数 (領域全体)
- 6) 解析結果 (レポート原案) に記載された遺伝子変異、増幅、再構成の結果
- 7) 担当医に報告するレポートに記載された遺伝子異常
- 8) 生殖細胞系列に関する遺伝子異常
- 9) エビデンスレベル
- 10) 推奨される治療薬・治療法候補
- 11) 遺伝カウンセリングの実施状況 (実施有無、実施した場合の実施日、確定診断の有無と内容)

経過

登録から 12 か月目まで、半年ごとに以下の情報を収集する。

- 1) 推奨される治療薬候補の投与の有無、投与無しの場合その理由
- 2) 治療薬が投与された場合は医薬品名 (機序)、投与開始日、終了日、腫瘍縮小効果、中止理由
- 3) 転帰 (生存/死亡) と最終生存確認日もしくは死亡日

有効性の評価

推奨される治療薬候補が投与された患者が測定可能病変を有する場合は、参考として RECIST ver1.1 に準じた最良総合効果 (CR、PR、SD、PD) のみ、実施された検査に基づき腫瘍縮小効果および評価日を収集する。

【統計学的事項】

解析対象集団の定義

本研究では、解析対象集団を以下のとおり定義する。

全登録例

「登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

全適格例

全登録例から、研究代表者/研究事務局/調整事務局の検討により決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

全検査例

全登録例のうち、実際の検査が施行され、結果が得られた全患者を「全検査例」とする。

全適格検査例

全適格例のうち、実際の検査が施行され、結果が得られた全患者を「全適格検査例」とする。

エンドポイントの定義

Actionable な遺伝子異常が検出される患者の割合

全検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査の結果、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドライン」の別表 1, 2 を参照し、各施設の Expert Panel にて治療選択肢等の結果返却が適切と判断されたエビデンスレベル 3A 以上の actionable な遺伝子異常を最低 1 つ有する患者を分子とする割合。

シーケンス成功割合

全検査例を分母とし、NCC オンコパネルによる検査結果が得られた患者数を分子とする割合

遺伝子異常に対応する治療薬が投与された割合

全検査例を分母とし、検出された actionable な遺伝子異常に基づいた治療薬を受けた患者数を分子とする割合。ここでは、検出された遺伝子異常の pathway に関連する治療薬を「遺伝子異常に対応する治療薬」と定義する。

承認体外診断薬の結果との一致割合

全検査例のうち、非小細胞肺癌および大腸がんの患者で、かつ、同じ保存検体において承認体外診断薬でそれぞれ EGFR 遺伝子変異、RAS 遺伝子変異の検査結果を有する患者を分母とし、そのうち NCC オンコパネル検査でそれぞれ EGFR 遺伝子変異、RAS 遺伝子変異ありと診断されている患者を分子とする割合

全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

主たる解析と判断規準

全登録例の遺伝子解析終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。解析対象集団は全検査例とする。主たる解析の目的は、NCC オンコパネルが臨床的に意義のある情報を得るために有用であるかどうかを、primary endpoint である actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を用いて判断することである。

主たる解析では、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合を算出し、正規近似に基づく 95% 信頼区間を推定する。

本研究では primary endpoint に対して検定に基づく意思決定は行わないが、actionable な遺伝子異常を有する患者の割合は 50%前後であることを見込んでいる。この値から著しく大きく乖離した値が得られた場合においても直ちに NCC オンコパネルの有用性が否定される訳では無いが、そのような事前の想定からの乖離が生じた場合にはその理由を考察する。また、副次的に全適格例、全適格検査例、全登録例を分母とした場合の actionable な遺伝子異常を有する患者の割合とその 95%信頼区間も算出する。

その他のエンドポイントについては、割合に関しては同様に点推定値と 95%信頼区間を算出する。なお、割合のうち、承認体外診断薬との結果の一致割合については、11.2.4 で取りあげた項目に関して承認体外診断薬の判定と NCC オンコパネルの判定との κ 係数を算出する。全生存期間は、Kaplan-Meier 法により生存曲線を算出する。必要に応じて年次生存割合および Greenwood の公式による年次生存割合の 95%信頼区間を算出するなど、適宜要約統計量を提示する。

最終解析

最終解析では、全登録例の検査終了後、データを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を実施する。

探索的解析

本研究開始時点では特に探索的な解析を予定していないが、探索的な解析を行う場合、事前に統計解析計画書を作成する。

**【別添5】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の
予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：18 か月（登録期間：12 か月、追跡期間：6 か月）

予定症例数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）

既の実績のある症例数：約 252 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 年齢 38 歳 性別 女	卵巣癌	(自) 2016 年 09 月 26 日 (至) 2016 年 10 月 26 日	著効 (PR)	2016 年 6 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、2016 年 7 月に腫瘍切除施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 KRAS 遺伝子変異陽性にて、pan-RAF 阻害剤が推奨され実施中の国際共同治験に参加、部分奏効 (PR) の効果が得られた。
整理番号 2 年齢 29 歳 性別 女	血管内肉腫	(自) 2016 年 12 月 12 日 (至) 2017 年 01 月 27 日	著効 (PR)	2016 年 6 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、残存腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 TP53 wild type にて MDM2 阻害剤が推奨され、実施中の国際共同治験に参加、部分奏効 (PR) の効果が得られた
整理番号 3 年齢 36 歳 性別 男	肺癌	(自) 2016 年 12 月 26 日 (至) 2017 年 01 月 11 日	著効	2016 年 5 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、7 月に気管支鏡下肺生検施行、腫瘍組織不足であった。9 月に肝生検施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 CCDC6-RET 融合遺伝子を検出、lenvatinib の適応外使用を実施、腫瘍の縮小が得られた
整理番号 4 年齢 48 歳 性別 男	原発不明癌	入院なし (外来治療)	著効	2016 年 10 月に NCC オンコパネルによる解析研究の同意取得、10 月に肝生検施行、腫瘍組織検体および血液検体を用いて解析を行った。エキスパートパネルによる検討の結果 EML4-ALK 融合遺伝子を検出、alectinib 適応外使用を実施、腫瘍の著明な縮小が得られた。

他 104 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	骨肉腫	(自) 年 月 日	不変	保存検体にて DNA 抽出を行い NCC オンコパネル解析を行ったが DNA 品質不良のため解析不能となった。
年齢 33 歳 性別 男		(至) 年 月 日		
整理番号 2	腓神経内 分泌腫瘍	(自) 年 月 日	不変	保存検体にて DNA 抽出を行ったが、DNA 量不足のため解析不能となった。
年齢 66 歳 性別 女		(至) 年 月 日		

他 142 例 (病名ごとに記載すること)

※上記 142 例のうち、43 例が解析不能例、99 例が actionable 遺伝子異常を有さなかった例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定登録数

がん種を問わない場合、過去の報告および国立がん研究センター中央病院の解析結果から、actionable 遺伝子異常を有する割合は 50%程度であると見込まれる。本研究では、適格規準を満たす集団における actionable 遺伝子異常を有する割合を一定の精度で得られるよう、以下の条件に基づき必要被験者数を検討した。

表. actionable 遺伝子異常を有する割合の 95%信頼区間幅と必要となる被験者数

	95%信頼区間幅			
	10% (±5%)	15% (±7.5%)	20% (±10%)	30% (±15%)
actionable 遺伝子異常を有する割合				
5%	73	33	19	9
10%	139	62	35	16
20%	246	110	62	28
30%	323	144	81	36
40%	369	164	93	41
50%	385	171	97	43

Actionable 遺伝子異常を有する割合の 95%信頼区間幅を 15% (±7.5%) とするために必要となる被験者数は 171 例である。解析成功割合を 85%程度とすると、解析不能例を考慮した場合 202 例程度となるため、予定登録数を 205 例とする。

一方、対象を肉腫に限定した場合、過去の報告および国立がん研究センター中央病院の解析結果から、その他のがん種よりも actionable 遺伝子異常を有する頻度が低いことが知られている。この場合、真の遺伝子異常割合を 5%と仮定し、少なくとも 1 例で遺伝子異常が観察される確率を 95%にするための必要なサンプルサイズを、正規近似に基づく Wald 信頼区間で計算すると 59 例となる。がん種を問わな

い場合と同様に解析成功割合を 85%とすると、解析不能例を考慮した必要被験者数は 70 例である。国立がん研究センター中央病院内 SCI ラボにおける解析可能検体数は 25 件/月であるが、そのうち、これまでの肉腫の月間最小登録数は 5 例であった。すなわち本研究全体で 350 例ほどの登録がなされれば、副次的に検討を行いたいと考えている肉腫に関してある程度の検討が可能な患者数である 70 例の登録が期待される。

以上より、本研究の予定登録数を最低 205 例とし、登録ペースが見込み通りであった場合には、最大 350 例までの登録を行う。

予定登録数：がん種を問わず最低 205 例、最大 350 例（この場合、肉腫 40～70 例の登録が見込まれる）

登録期間

登録期間：12 か月

追跡期間：6 か月

研究期間：18 か月

【別添6】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者登録方法

担当医は、本研究参加について患者に説明を行い、文書で同意を得る（図1、①説明と同意）。担当医から同意を得たことの連絡を受けた施設の個人情報管理者は本研究登録用の施設患者 ID (A) を発行し、この施設患者 ID により WEB 登録システムで患者登録を行う（②登録）。患者登録により WEB 登録システム上で患者の試験登録番号 (B) が付与される。検体の提出、EDC 入力には施設患者 ID (A) および試験登録番号 (B) を用いて行う。患者カルテ番号、施設患者 ID (A)、試験登録番号 (B) の対応表は個人情報管理者が各施設の規定に従って厳重に管理する。

検体および解析の流れ

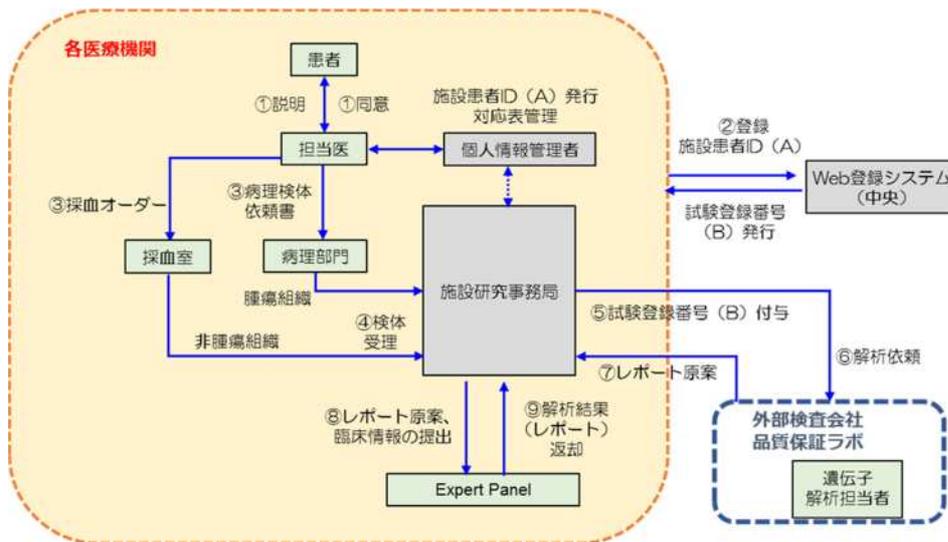
担当医または施設研究事務局は各施設の病理部に病理検体依頼書を提出し、必要な腫瘍組織検体を準備する（③）。非腫瘍検体については、担当医が採血オーダーを行い、専用採血管を用いて末梢血 2 mL を採取する（③）。各施設の施設研究事務局は病理医および採血室から腫瘍・非腫瘍両検体を受け取り（検体受理）、⑤登録時に発行された試験登録番号 (B) を付与し、株式会社理研ジェネシスの研究所に検体を発送する（⑥解析依頼）。株式会社理研ジェネシスの遺伝子解析担当者は、各施設から送付されてきた検体（腫瘍組織、非腫瘍組織）を用いて遺伝子検査を実施し、解析結果（レポート原案）を作成する。株式会社理研ジェネシスの遺伝子解析担当者は、「⑦解析結果（レポート原案）」を依頼された施設の施設研究事務局に返却する。解析結果を受け取った施設研究事務局は「解析結果（レポート原案）」および「臨床情報」を各施設の Expert Panel へ提出する（⑧）。

Expert Panel は、「解析結果（レポート原案）」および「臨床情報」を受け取り、解析結果の意義づけを行った後、「⑨解析結果（レポート）」を施設研究事務局へ報告する。施設研究事務局は、「⑨解析結果（レポート）」を担当医へ報告する。自施設で Expert Panel を行う施設においては、「⑨解析結果（レポート）」の担当医への報告は Expert Panel から直接報告することも可能である。

なお、自施設で Expert Panel を行う施設においては自施設の患者診療録番号を用いて臨床情報をやりとりしてもよいが、他施設の Expert Panel に参加する医療機関からは、施設患者 ID (A) および試験登録番号 (B) に基づいて臨床情報の施設間の受け渡しを行う。

なお、データの保証のため、株式会社理研ジェネシスは一定期間（数年程度）のデータの保管を行う。保管期間及びおよび保管期間終了後の処理については業務委託契約書の中に記載する。

<図 1：検体および解析の流れ>



検体の種類

腫瘍組織検体

- ① 診療後残余試料
- ② 本研究のために新たに採取される腫瘍組織試料

非腫瘍組織検体

- ③ 本研究のために新たに採取される末梢血液試料 (2 mL)

試料の選択および取扱い

上記のうち、どの試料を用いるかは、個々の患者の病態や治療・検査歴から、各担当医が判断する。治療経過中に腫瘍特性の変化が見られないなど、既存試料の解析が有効と判断される際には、患者への侵襲性を考慮して、①を優先的に用いる。既採取試料のうち、上記①については、他院から紹介受診時などに持参・提供された試料も利用可能とする。本研究のために新たな検体（上記②）の採取を行う際には、日常診療の手法の範囲内で行う。また、遺伝子解析前に腫瘍細胞含有割合を確認し、原則、腫瘍細胞含有割合が20%以上の腫瘍組織を使用する。

腫瘍組織検体については、日本病理学会による「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規定」に従って取り扱う。

検体の遺伝子解析

遺伝子解析の実施場所

シスメックス株式会社の子会社である株式会社理研ジェネシスのラボで行う。国立がん研究センターとシスメックス株式会社は、2013年9月にがんの診断薬開発に向けた包括提携契約を締結し、新たながん診断法の開発に向けた共同研究を推進している。また、株式会社理研ジェネシスのラボは、米国 CLIA 認証を得ている。また、本先進医療における解析については、国立がん研究センターおよび各医療機関と理研ジェネシスとで新たに委受託契約を締結して実施する。

遺伝子解析の手順

腫瘍組織、非腫瘍組織試料から DNA を抽出し、次世代シーケンスの手法を用いた NCC オンコパネル検査により、治療効果に関わると考えられる遺伝子群の体細胞遺伝子変異（塩基置換・増幅・転座など）を解析する（体細胞遺伝子プロファイリング）。体細胞遺伝子プロファイリングにおいては非腫瘍組織を対照として用いる。現時点における解析候補遺伝子は表 1 に示した通りである。

遺伝子解析結果の報告

遺伝子解析データからレポート作成の手順

外部検査会社（株式会社理研ジェネシス）からは以下の形で、各施設へ解析結果が返却される。

- ・ レポート原案（PDF および Excel）
- ・ シーケンシングレポート（PDF、CSV、XML）
- ・ VCF file、BAM file など生データ

各施設の施設研究事務局は、レポート原案に当該患者の臨床情報を合わせて Expert Panel に提出する。

また、申請医療機関である国立がん研究センター研究事務局には、他の参加医療機関からの上記データが返却される。このデータは、actionable な遺伝子異常の集計や施設間の判断の異同の検討に用いる。

Expert Panel での検討

Expert Panel では、個々の患者の遺伝子プロファイリングの結果に関して意義づけを行う。具体的には、レポート原案の遺伝子異常情報を確認し、臨床的意義を有する遺伝子異常の同定を行う。また、それぞれの遺伝子異常について、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドランス」の別表 1, 2 のエビデンスレベル分類表を参考にエビデンスレベルを評価する。さらに、その結果に基づき投与が推奨される治療薬の情報を付与する。また、結果に患者本人または血縁者の生命に重大な影響を与える可能性がある生殖細胞系列変異が含まれる場合には、その対応についても検討する。

担当医への報告

Expert Panel は、意義づけが行われた解析結果（レポート）を、施設研究事務局に報告する。施設研究事務局は、各患者の担当医にレポートを送付する。自施設で Expert Panel を行う施設においては、「⑨解析結果（レポート）」の担当医へは Expert Panel から直接報告することも可能である。

患者への報告

担当医は、レポートに基づき当該患者に推奨される治療薬を検討し、解析結果とともに患者に説明する。本研究における Expert Panel による意義づけを行った解析結果が、個々の患者の将来的な治療選択に寄与しうるか否かについては未だ研究段階にある。そのため、解析結果については、①解析時点で一定の意義が示されているが探索的な解析結果であること、②研究開発の進展によりさまざまな臨床的解釈がなされる可能性があること、③解析結果と治療効果が結びつかない場合があること、などについて十分に説明を行う。また、同意書に患者の希望があり、返却すべき生殖細胞系列の遺伝子異常が含まれる場合には、その結果について説明し、遺伝カウンセリングの受診希望を確認する。

【別添7】「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」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

先進医療名及び適応症：個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査 進行・再発固形がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (内科、小児科または病理科) ・不要
資格	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	要 (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (内科・小児科のいずれかおよび、病理科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 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1名以上 ・病理診断の実務経験を5年以上有する常勤医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 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)	<input checked="" type="radio"/> (臨床検査技師) ・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (100床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> (内科系または外科系医師1名以上) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 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か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 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) ・ <input checked="" type="radio"/> 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）	・遺伝カウンセリング等を行う部門を設置し、遺伝医学の専門的知識を有する常勤医師1名以上および遺伝カウンセリング技術を有する者1名以上を有する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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連携病院の指定要件を満たし、指定を受けているまたは申請中である。
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）	

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

- 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。

平成 30 年 2 月 16 日

「カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法（告示43）」の総括報告書に関する評価について

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提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称：	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法
適応症等：	腹膜播種を伴う初発の胃がん
医療技術の概要：	<p>腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。パクリタキセル腹腔内投与と、S-1内服投与、パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下の第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が検討され、それに引き続いて標準治療であるS-1+CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第Ⅲ相試験が先進医療制度下に実施されたが、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析ではパクリタキセル腹腔内投与併用群の優越性は示されなかった（平成28年10月6日 第46回先進医療会議 資料 先-3）。パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が制御される一方で原発巣や他臓器転移が進行することがあるため、更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法を腹腔内投与と併用するレジメンの開発が急務である。その候補として国際的な標準治療であるカペシタビン/シスプラチン併用療法と、ドセタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案し、第Ⅰ相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。</p> <p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与、ドセタキセル腹腔内投与の併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。21日を1コースとして、カペシタビン 2000mg/m²を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン80mg/m²を第1日目に点滴静注、ドセタキセル10mg/m²を第1, 8日目に腹腔内投与した。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性、登録症例数は50例とした。</p>
臨床研究登録ID：	UMIN000016469
医療技術の試験結果：	<p>2015年4月から2015年11月までに15施設より50例が二次登録された。うち2例では、それぞれ腎機能悪化、腫瘍増悪のため、プロトコール治療が開始されなかった。プロトコール治療が実施された48例の患者背景は、年齢 22～70歳（中央値 60.5歳）、男性 26例、女性 22例、ECOG PS 0 37例、PS1 11例であった。試験治療の実施コース数は1～15（中央値 6）コースであった。</p>

安全性の評価結果：

有害事象として、CTCAE grade 3以上の血液毒性を42%、非血液毒性を52%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（8%）、好中球数減少（21%）、貧血（29%）、食欲不振（25%）、悪心（17%）であった。

腹腔内投与に関連した有害事象としては、8例において腹腔ポート感染（3件）、腹腔カテーテル閉塞（3件）、腹腔ポート周囲腫脹（3件）、腹腔カテーテル周囲腫脹（1件）が発現した。全例が回復し、腹膜炎や腸閉塞などの重篤な事態に至った症例はなかった。重篤な有害事象が13件報告され、うち2件は原病悪化による死亡であった。その他の11件はgrade 2/3の既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復した。プロトコール治療と因果関係がある未知の有害事象およびプロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。

有効性の評価結果：

主要評価項目である1年全生存割合は75.0%（95% CI 60.2-85.0%）であった。

標的病変を有する3例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 1例、SD 2例であり、奏効率は33%（95% CI 1-91%）であった。試験治療開始前に腹腔細胞診陽性であった37例中28例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は76%（95% CI 59-88%）であった。

総評：

主要評価項目である推定1年生存確率（75%）はデザイン時に対照としたS-1/CDDP併用療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）およびS-1/オキサリプラチン静脈内投与+パクリタキセル腹腔内投与療法（72%）とほぼ同等であった。ただし1年以降に生存確率の大きな低下が認められた。総じて、従来の医療技術と同程度と判断された。

ドセタキセル腹腔内投与の薬事承認（用法・用量について）が未だ無い中で、本試験結果をもって、薬事承認申請の効率化に資することは無い。また本試験は検証的な試験ではないため、この結果に基づいて治療が確立したと解釈するのは不可能である。ただしこの試験の結果をもって、phase IIIに進んでも良いと判断することは妥当と思われる。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成30年1月18日（木）16:00～17:40
（第67回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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1）第67回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第67回先進医療技術審査部会 資料2-3参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 43)

評価委員 主担当： 藤原
副担当： 手良向 技術専門委員：

先進医療の名称	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法
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	<p>腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。パクリタキセル腹腔内投与と、S-1内服投与、パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第I相試験、第II相試験および高度医療評価制度下の第II相試験において、安全性と有効性が検討され、それに引き続いて標準治療であるS-1+CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第III相試験が先進医療制度下に実施されたが、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析ではパクリタキセル腹腔内投与併用群の優越性は示されなかった(平成28年10月6日 第46回先進医療会議 資料 先-3)。パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が制御される一方で原発巣や他臓器転移が進行することがあるため、更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法を腹腔内投与と併用するレジメンの開発が急務である。その候補として国際的な標準治療であるカペシタビン/シスプラチン併用療法と、ドセタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案し、第I相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。</p> <p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与、ドセタキセル腹腔内投与の併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。21日を1コースとして、カペシタビン 2000mg/m² を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン 80mg/m² を第1日目に点滴静注、ドセタキセル 10mg/m² を第1, 8日目に腹腔内投与した。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</p>

	<p>主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗淨細胞診陰性化率および安全性、登録症例数は50例とした。</p>
医療技術の試験結果	<p>2015年4月から2015年11月までに15施設より50例が二次登録された。うち2例では、それぞれ腎機能悪化、腫瘍増悪のため、プロトコール治療が開始されなかった。プロトコール治療が実施された48例の患者背景は、年齢22~70歳（中央値60.5歳）、男性26例、女性22例、ECOG PS 0 37例、PS1 11例であった。試験治療の実施コース数は1~15（中央値6）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>有害事象として、CTCAE grade 3以上の血液毒性を42%、非血液毒性を52%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（8%）、好中球数減少（21%）、貧血（29%）、食欲不振（25%）、悪心（17%）であった。</p> <p>腹腔内投与に関連した有害事象としては、8例において腹腔ポート感染（3件）、腹腔カテーテル閉塞（3件）、腹腔ポート周囲腫脹（3件）、腹腔カテーテル周囲腫脹（1件）が発現した。全例が回復し、腹膜炎や腸閉塞などの重篤な事態に至った症例はなかった。</p> <p>重篤な有害事象が13件報告され、うち2件は原病悪化による死亡であった。その他の11件はgrade 2/3の既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復した。プロトコール治療と因果関係がある未知の有害事象およびプロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目である1年全生存割合は75.0%（95% CI 60.2-85.0%）であった。</p> <p>標的病変を有する3例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 1例、SD 2例であり、奏効率は33%（95% CI 1-91%）であった。試験治療開始前に腹腔細胞診陽性であった37例中28例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は76%（95% CI 59-88%）であった。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000016469

主担当：藤原構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

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の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 過去の臨床試験成績を適切に解釈し、抗がん剤の投与対象を考慮できる医師の存在が必須である。	

総合的なコメント欄	先行したパクリタキセル腹腔内投与を併用する第Ⅲ相ランダム化比較試験（先進医療Bで実施、その後、対象群を絞って患者申出療養に移行（平成28年9月21日第3回患者申出療養評価会議 資料 別紙1）の結果を踏まえても、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認申請にこぎつけていない現状で、パクリタキセルの類薬であるドセタキセルの腹腔内
-----------	--

	投与併用レジメンを用いた本試験の終了後、漫然と患者申出療養等に移行することは謹んで頂きたい。
--	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	ドセタキセル腹腔内投与についての薬事承認（用法・用量について）が未だ無い中で、本試験結果をもって、薬事承認申請の効率化に資することは無い。（平成27年1月22日開催の第25回先進医療技術審査部会の資料1-7の指摘2を巡るやりとりを参照）
--	--

副担当：手良向構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：単群試験であるため比較可能性は保証されていませんが、推定1年生存確率（75%）はデザイン時に対照としたS-1/CDDP併用療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）およびS-1/オキサリプラチン静脈内投与+パクリタキセル腹腔内投与療法（72%）とほぼ同等でした。また、1年以降に生存確率が大きく低下し、中央生存期間は約15か月と推定されます。この数字は上記2つの試験結果とほぼ同等であるため、従来の医療技術と同程度と判断しました。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：未知の重篤な有害事象は報告されていません。消化器毒性の頻度がやや高いため、支持療法などが必要と思いますが、許容範囲と思います。腹腔内投与に関連した有害事象が8/48（17%）に発生しており、先進医療B1（S-1/PTX+IP PTX療法）および先進医療B27（SOX+IP PTX療法）における発生割合5~7%に比べてやや高い値です。原因は明確になっていませんが、特に腹腔ポート留置および管理において十分な注意が必要と思います。

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2017年12月7日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 総括報告書 12.3.1.3.1 腹腔内投与に関連した有害事象の発現症例数：8例／50例（16%）という記載ですが、腹腔内投与を行った症例数は50例でしょうか？

【回答】

腹腔内投与を行った症例数は48例です。以下のとおりに修正いたします。

12.3.1.3.1 腹腔内投与に関連した有害事象
発現症例数：8例／48例（17%）

ご指摘いただき、ありがとうございました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2017年12月12日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 先進医療 B1 (S-1/PTX+IP PTX 療法) および先進医療 B27 (SOX+IP PTX 療法) における腹腔内投与に関連した有害事象の発生頻度は 5~7%ですが、本療法では 17%とやや高くなっています。その理由についてはどのように考察されていますでしょうか？

【回答】

本試験では、48 例中 8 例(17%)において、腹腔カテーテル閉塞 (3 件)、腹腔ポート感染 (3 件)、腹腔ポート周囲腫脹 (3 件)、腹腔カテーテル周囲腫脹 (1 件) が発現しました。

腹腔カテーテル閉塞は異物反応による癒着やフィブリンシース形成が原因と考えられます。有効な予防方法はなく、一定頻度で発現するものですので、本試験における頻度(6%)が先進医療 B1 や B27 における頻度(それぞれ 3%、2%)よりも高率であったのは、偶然の範囲内と考えられます。

一方で、腹腔ポートの感染や周囲の腫脹については、以下の因子が影響を及ぼすものと考えられます。

1. 患者側の要因

- ・免疫能 (骨髄抑制の程度)
- ・肥満度 (皮下脂肪の厚さ、腹圧)、腹水量

2. 医療者側の要因

- ・腹腔ポート留置の習熟度 (医師)
- ・腹腔ポート管理の習熟度 (医師、看護師)

各試験で収集したデータを基に検討した範囲内では、本試験と先進医療 B1 および B27 において、患者側の要因には明らかな違いは見出せませんでした。医療者側の要因については、施設としては症例経験が増えてきていますので、習熟度は上がっているものと考えられます。ただし、治療を担当した個々の医師や看護師の経験について把握することは困難であり、医療者側の要因が発現頻度に影響した可能性は否定できません。本試験の結果を試験参加施設に周知させ、腹腔ポート留置および管理において十分な注意を払うよう指示したところであります。

以上

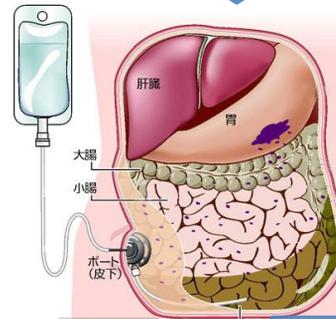
腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン／シスプラチン ＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法

対象症例

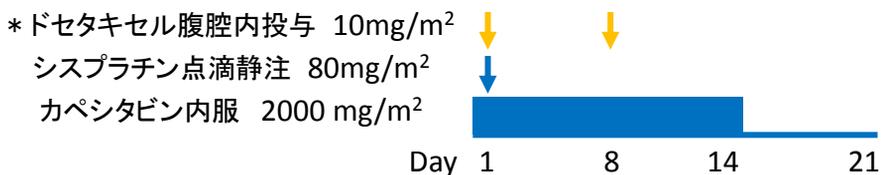
- 肉眼的腹膜播種を伴う初発胃癌症例
- 前化学療法を受けていない。
- 年齢 20歳以上75歳未満
- 腹膜、卵巣以外の臓器に転移がみられない。
- 胃を切除する手術を受けていない。

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を確認する。
- 腹膜播種を認めた場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- 1週間後より化学療法を開始する。



化学療法



腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

* 保険適応外 1コース 40,000円 患者1人当たり(平均) 240,000円

- 試験期間 先進医療承認から2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 34施設
- 主要評価項目
 - 1年全生存割合
- 副次的評価項目
 - 奏効率
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化率
 - 安全性

先進医療Bの取下げについて

告示 番号	先進医療名	適応症等	承認 状況	受付日 (取り下げ日)	取下げ理由	医薬品・医療機器・ 再生医療等製品情報	申請医療機関	協力医療機関
69	ヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法	ST上昇型 急性心筋梗塞 (再灌流療法 を施行する場 合に限る。)	未承認 医薬品	H30.1.31	<p>米国ファイザー社から輸入し使用する予定の試験薬(IL-11製剤)が、本先進医療技術が部会において承認されたのと同時期に、製造中止となり、入手できなくなったため、代替薬として、ICH-GMP対応のバイオシミラーの入手の可否について、米国、カナダ、EU、オーストラリアを対象に調査したが、いずれの国においても製造販売がされていなかった。唯一、中国メーカーから入手可能であることを確認したが、同社がICH-GMPの基準を遵守している保証がなく、説明添付文書についても記載が曖昧と考えられた。そこで、同剤を独自にGMPレベルで製造し、同等性を確認したのち、試験計画の変更を行うことを目指す可能性を試みているが、自主製造段階に至っていないことより、先進医療を近日中に開始する目途が立たない状況である。</p> <p>上記の理由及び現時点で症例登録が一例も出来ていない状況を考え、先進医療の取り下げをする。</p>	・オプレルベキン (Neumega®) ファイザー	大阪市立大学医学部 附属病院	なし

平成 30 年 1 月 15 日

診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会

分科会長 福井 次矢 殿

先進医療会議

座長 宮坂 信之

既存の先進医療に関する検討結果について

先進医療会議において、平成 29 年 6 月 30 日時点で先進医療告示に掲げられている先進医療 A の 31 技術（暫定的に先進医療 A として実施する技術を除く）及び総括報告書の報告を終えている先進医療 B の 2 技術（未承認の医薬品等の使用及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る）について、保険導入にかかる科学的根拠等を評価した。

今般、先進医療の評価について、最終的な検討結果を取りまとめたことから先進医療会議における評価結果を報告するものである。

1. 十分な科学的根拠を有すると評価された先進医療技術（別紙 1）

以下の 9 技術については、その有効性、効率性等に鑑み、十分な科学的根拠を有すると考える。

- (1) 告示番号 3 : 陽子線治療（※）
- (2) 告示番号 6 : 重粒子線治療（※）
- (3) 告示番号 18 : EB ウイルス感染症迅速診断（リアルタイム PCR 法）
- (4) 告示番号 24 : 前眼部三次元画像解析
- (5) 告示番号 25 : 急性リンパ性白血病細胞の免疫遺伝子再構成を利用した定量的 PCR 法による骨髄微小残存病変（MRD）量の測定
- (6) 告示番号 30 : 金属代替材料としてグラスファイバーで補強された高強度のコンポジットレジンを用いた三ユニットブリッジ治療
- (7) 告示番号 33 : 内視鏡下甲状腺悪性腫瘍手術
- (8) 告示番号 36 : 腹腔鏡下広汎子宮全摘術
- (9) 先進医療 B (告示番号 35) : 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術

※：切除非適応の骨軟部腫瘍に対する陽子線治療、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く）に対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存 X 線治療と比較して十分な科学的根拠を有すると判断した。また、前立腺がんに対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存 X 線治療との同等性については十分な科学的根拠を有すると判断した。それ以外の適応症については、現時点では科学的根拠が十分でないと判断した。

2. 一定の科学的根拠を有する、又は科学的根拠が現時点では十分でないと評価された先進医療技術（別紙2）

以下の24技術については、保険導入の適否を評価するために必要な有効性、効率性等が十分に示されておらず、先進医療として継続すべき技術であると考えます。

- (1) 告示番号1：高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術
- (2) 告示番号3：陽子線治療（※1）
- (3) 告示番号4：骨髄細胞移植による血管新生療法（※2）
- (4) 告示番号5：神経変性疾患の遺伝子診断
- (5) 告示番号6：重粒子線治療（※1）
- (6) 告示番号8：抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査
- (7) 告示番号9：家族性アルツハイマー病の遺伝子診断
- (8) 告示番号10：腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術
- (9) 告示番号11：泌尿生殖器腫瘍後腹膜リンパ節転移に対する腹腔鏡下リンパ節郭清術
- (10) 告示番号13：末梢血単核球移植による血管再生治療（※2）
- (11) 告示番号15：歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法
- (12) 告示番号16：樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法（※2）
- (13) 告示番号17：自己腫瘍・組織及び樹状細胞を用いた活性化自己リンパ球移入療法（※2）
- (14) 告示番号19：多焦点眼内レンズを用いた水晶体再建術
- (15) 告示番号21：培養細胞によるライソゾーム病の診断
- (16) 告示番号22：培養細胞による脂肪酸代謝異常症又は有機酸代謝異常症の診断
- (17) 告示番号23：角膜ジストロフィーの遺伝子解析
- (18) 告示番号29：MEN1遺伝子診断
- (19) 告示番号31：ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR法)
- (20) 告示番号32：細菌又は真菌に起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR法)
- (21) 告示番号37：LDLアフェレシス療法
- (22) 告示番号38：多項目迅速ウイルスPCR法によるウイルス感染症の早期診断
- (23) 告示番号39：CYP2D6遺伝子多型検査
- (24) 告示番号40：MRI撮影及び超音波検査融合画像に基づく前立腺針生検法

※1：切除非適応の骨軟部腫瘍に対する陽子線治療、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く）に対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療と比較して十分な科学的根拠を有すると判断した。また、前立腺がんに対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療との同等性については十分な科学的根拠を有すると判断した。それ以外の適応症については、現時点では科学的根拠が十分でないと判断した。

※2：暫定的に先進医療Aとして実施している技術であり、平成28年4月以降は新規患者組入れを中止していることから、先進医療Aの枠組みでの評価は困難と考えられ、本技術については、平成30年度診療報酬改定において保険導入等に係る評価を行わないこととした。

<参考>

○ 削除が適切であると評価された先進医療技術（別紙3）

以下の6技術については、その有効性、効率性等が十分に示されていないことから、先進医療から削除する方向で検討することが適切と考える。

- (1) 告示番号2：三次元形状解析による体表の形態的診断
- (2) 告示番号14：定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価
- (3) 告示番号20：フェニルケトン尿症の遺伝子診断
- (4) 告示番号26：最小侵襲椎体椎間板搔爬洗浄術
- (5) 告示番号34：FOLF0X6単独療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定
- (6) 先進医療B(告示番号62)：切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法

先進医療会議における議論の概要について

○ 平成 30 年 1 月 11 日に開催された第 61 回先進医療会議において、先進医療技術について、保険導入にかかる科学的根拠等が評価された。当会議の議論の結果、9 件の先進医療技術が十分な科学的根拠を有すると評価されたが、そのうちの 5 技術については以下のような指摘がなされたところ。

告示 番号	先進医療 技術名	先進医療会議における議論の概要
3	陽子線治療	<ul style="list-style-type: none"> 平成 30 年度診療報酬改定において保険適用される対象疾患が拡大される場合には、それらが先進医療 B から削除されると考えられるが、その場合でも引き続き臨床データを集積し、新たなエビデンスを構築するよう学会に求めるべきではないか。
6	重粒子線治療	
24	前眼部三次元 画像解析	<ul style="list-style-type: none"> 本検査の有効性が特に発揮される対象疾患は緑内障であり、白内障を適応疾患とすべきではないと考える。 平成 30 年度診療報酬改定において保険適用される場合には、これらも含め本検査の適応疾患について学会等に意見を求め、適切な患者に実施されることが必要と考える。
36	腹腔鏡下広汎 子宮全摘術	<ul style="list-style-type: none"> 当該技術を保険診療下で安全に実施するためには、当該手術を可能とするための施設基準及び実施責任医師の要件等について学会等に意見を求め、適切な医療機関で実施されることが必要と考える。

<p>先進 医療B (35)</p>	<p>内視鏡下手術用 ロボットを用いた 腹腔鏡下胃切除術</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・十分な科学的根拠を有するという評価ではあるものの、腹腔鏡下手術と比較して安全性について優れるという結果が得られたのみであり、その他の有効性についての評価では、優越性が示されていないことに留意する必要がある。 ・ヒストリカルコントロールを比較対照とした試験デザインであること、症例数が多い限られた施設でのみ実施された結果である等、結果の解釈には注意が必要ではないか。 ・本試験は、当該技術の有用性を最も理解している研究者が、その有用性として、合併症の低減を挙げ、それを前向きに検証した試験であり、その結果として、安全性にかかる優越性が示されたものと理解している。 ・内視鏡手術用支援ロボットを用いると、初期投資費用、消耗品費等は腹腔鏡下手術よりも多く必要である。 ・保険適用される医薬品や医療機器については安定供給がなされることが必要と考えるが、古い型の内視鏡手術用支援ロボットについては消耗品の供給や保守点検サービスがなされなくなる可能性があることに留意する必要があるのではないか。 ・国内における内視鏡手術用支援ロボットの型式毎の販売台数等を把握する必要があるのではないか。
----------------------------	--	--

(別紙1)十分な科学的根拠を有すると評価された先進医療(9技術)

告示番号	先進医療技術名	概要	先進医療適用年月日
3	陽子線治療(※)	放射線の一種である粒子線(陽子線)を病巣に照射することにより悪性腫瘍を治療する。	平13. 7. 1
6	重粒子線治療(※)	放射線の一種である重粒子線(炭素線)を病巣に照射することにより悪性腫瘍を治療する。	平15. 11. 1
18	EBウイルス感染症迅速診断(リアルタイムPCR法)	臓器移植手術においては、術後に免疫抑制剤を長期間投与する必要があるため、それに伴うウイルス感染症が発症しやすく、早期に対応するためには迅速診断が重要な検査となっている。本技術はReal Time PCR法を用い、EBウイルスのDNA量を数時間以内に定量的に評価し、EBウイルス感染症を迅速に診断するものである。	平20. 2. 1
24	前眼部三次元画像解析	前眼部三次元画像解析は、これまでの眼科的検査では行えなかった、角膜、隅角、虹彩などの断層面の観察や立体構造の数値的解析が行える唯一の方法である。また、前眼部の光学的特性を不正乱視を含んで数値的解析ができる唯一の方法である。本解析法には、干渉光とScheimpflug像を用いて角膜等を断層的に観察する方法がある	平23. 2. 1
25	急性リンパ性白血病細胞の免疫遺伝子再構成を利用し定量的PCR法による骨髄微小残存病変(MRD)量の測定	初発時に白血病細胞の免疫グロブリンまたはT細胞受容体遺伝子の再構成をPCRで検出し、症例特異的プライマーを作成する。次にALLの化学療法開始5週(ポイント1、TP1)および12週(ポイント2、TP2)の骨髄MRD量を、初発時に作成したプライマーを用いてRQ-PCRにて定量的に測定し、MRD量が少ない(10 ⁻⁴ 未満=腫瘍細胞が1万個に1個未満)低リスク群、MRDが多い高リスク群(10 ⁻³ 以上=腫瘍細胞が千個に1個以上)、それ以外の中間リスク群の3群に分類する。具体的には、施設で採取したTP1とTP2の骨髄のMRD量を治療開始後12-14週の間に測定し、結果をALL治療プロトコルで定められたリスク別層別化治療を実施する。	平23. 7. 1
30	金属代替材料としてガラスファイバーで補強された高強度のコンポジットレジンを用いた三ユニットブリッジ治療	現在のコンポジットレジンでは前歯、小臼歯の1歯レジンクラウンおよび金属裏装レジン前装クラウン・ブリッジのみの応用であったが、臼歯部の大きな咬合力に耐えられる高強度コンポジットレジンとガラスファイバーを用いることで1歯欠損の3ユニットブリッジに適用可能となる。また、咬合による応力のかかるブリッジ連結部には従来の歯科用金属の補強構造体に代えてガラスファイバーを使用することによりブリッジ強化が図られる。	平24. 12. 1
33	内視鏡下甲状腺悪性腫瘍手術	甲状腺未分化癌以外の甲状腺皮膜浸潤を伴わず、画像上明らかなリンパ節腫大を伴わない甲状腺癌を本術式の適応症とする。それぞれの患者に対して、入院管理下で当該手術を行う。全身麻酔下で内視鏡下に甲状腺組織を切除する。切除範囲ならびに予防的リンパ節郭清の有無は明確に診療録に記載する。術後は合併症の有無を記載し、合併症併発例に対しては適切な治療を行い、術後管理上問題ないと判断された時点で退院として、その後は外来にて治療を行う。	平26. 1. 1
36	腹腔鏡下広汎子宮全摘術	手術の概要は従来行われて来た腹式広汎子宮全摘術を腹腔鏡下に以下のステップで行う。 [1] まず腹腔鏡下に骨盤リンパ節郭清を系統的に行う。 [2] 次に膀胱側腔及び直腸側腔を十分に展開した後に、前中後子宮支帯を分離切断する。 [3] 腔管を切開し余剰腔壁をつけて子宮を経腔的に摘出する。	平26. 12. 1
B35	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術	内視鏡的切除の適応外とされた「術前診断でD1+又はD2郭清を伴う噴門側胃切除、幽門側胃切除又は胃全摘で根治手術が可能なcStageI又はIIの胃癌」計330例を対象に、多施設共同臨床試験として内視鏡下手術用ロボットである da Vinci Surgical System (DVSS)を用いた胃切除術を施行して、その有効性と安全性、経済性を評価した。	平26. 10. 1

※: 切除非適応の骨軟部腫瘍に対する陽子線治療、頭頸部悪性腫瘍(口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く)に対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療と比較して十分な科学的根拠を有すると判断した。また、前立腺がんに対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療との同等性については十分な科学的根拠を有すると判断した。それ以外の適応症については、現時点では科学的根拠が十分でない判断した。

(別紙2)一定の科学的根拠を有する、又は科学的根拠が現時点では十分でないと評価された
先進医療技術(24技術)

告示 番号	先進医療技術名	概要	先進医療 適用年月日
1	高周波切除器を用いた子宮 腺筋症核出術	子宮腺筋症は、これまで子宮全摘術によって治療されてきた。腺筋症組織は、子宮筋層の中に複雑に入り込んでいることから、従来、腺筋症組織のみを正常の子宮筋層と分離して切除することは困難であったが、本技術は開腹後、新たに開発されたリング型の高周波切除器を用いることにより腺筋症組織のみを切除(核出)するもの。	平17. 10. 1
3	陽子線治療(※1)	放射線の一種である粒子線(陽子線)を病巣に照射することにより悪性腫瘍を治療する。	平13. 7. 1
4	骨髄細胞移植による血管 新生療法(※2)	虚血に陥った患肢に、自己の骨髄細胞を移植することで血管新生を促す新しい治療法。	平15. 7. 1
5	神経変性疾患の遺伝子診断	PCR法、DNAシーケンサー装置等を用いて責任遺伝子の異常を探索し正確な診断を行う。	平15. 9. 1
6	重粒子線治療(※1)	重粒子線(炭素イオン線)を体外から病巣に対して照射する治療法。	平15. 11. 1
8	抗悪性腫瘍剤治療における 薬剤耐性遺伝子検査	手術中に得られた組織からPCR法にて抗がん剤耐性遺伝子を測定し、腫瘍に対する抗がん剤の感受性を知ることができる。これに基づいて抗がん剤を使用することにより、より高い効果を得、不必要な副作用を避けることができる。	平16. 11. 1
9	家族性アルツハイマー病の遺伝 子診断	家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の変異に対する診断を行う。正確な診断により、個々の患者ごとに、遺伝的背景の差異に基づく病気の特徴を踏まえた予後の推定を可能にし、将来に向けた療養方針やリハビリ計画を患者やその家族に示すことができる。	平16. 12. 1
10	腹腔鏡下膀胱尿管逆流 防止術	腹腔鏡下に膀胱外アプローチにより尿管を膀胱筋層内に埋め込み、逆流防止を行う。	平16. 12. 1
11	泌尿生殖器腫瘍後腹膜リンパ節 転移に対する腹腔鏡下リンパ節 郭清術	精巣腫瘍、膀胱腫瘍等の摘出後、追加の化学療法・放射線療法の必要性を判断するために、腹腔鏡を用いて後腹膜リンパ節を切除しリンパ節転移の有無を確認する。切除したリンパ節に腫瘍の転移がなければ、追加の化学療法・放射線療法を行わず、その副作用を避けることができる。	平17. 2. 1
13	末梢血単核球移植による 血管再生治療(※2)	慢性閉塞性動脈硬化症等の末梢血管障害のある患肢に対して、末梢血単核球を局所注射することによって、末梢血管の再生を図る技術。	平17. 6. 1
15	歯周外科治療における バイオ・リジェネレーション法	本法は、セメント質の形成に関与する蛋白質を主成分とする歯周組織再生誘導材料を用い、フラップ手術と同様な手技を用いた上で、直接、歯槽骨欠損部に填入するだけであり、短時間で低侵襲な手術が期待できる。	平19. 10. 1
16	樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチド を用いたがんワクチン療法(※ 2)	がんワクチンによって、がん細胞に対する特異的な免疫を担当するTリンパ球を活性化し、患者自身の免疫系によりがんを攻撃する。活性化Tリンパ球移入療法とは異なり、がん細胞に特異的なTリンパ球のみを活性化する点が特徴。	平17. 2. 1
17	自己腫瘍・組織及び樹状細胞を 用いた活性化自己リンパ球 移入療法(※2)	末梢血から採取した自己リンパ球と、自己の腫瘍と混合培養するなどして接触させた樹状細胞、もしくは、既に体内で腫瘍と接触のあったと考えられる腫瘍浸潤リンパ節由来樹状細胞とを、体外でインターロイキン2などの存在下で培養し、腫瘍に特異的と期待されるキラー細胞を誘導し、増殖させ、再び体内に戻す療法。	平8. 11. 1
19	多焦点眼内レンズを用いた 水晶体再建術	多焦点眼内レンズは、無水晶体眼の視力補正のために水晶体の代用として眼球後房に挿入される後房レンズである点では、従来の単焦点眼内レンズと変わりはない。しかし、単焦点眼内レンズの焦点は遠方又は近方のひとつであるのに対し、多焦点眼内レンズはその多焦点機構により遠方及び近方の視力回復が可能となり、これに伴い眼鏡依存度が軽減される。術式は、従来の眼内レンズと同様に、現在主流である小切開創から行う超音波水晶体乳化吸引術で行う。	平20. 7. 1
21	培養細胞によるライソゾーム病 の診断	先天性代謝異常の罹患リスクが高い胎児、新生児及び先天性代謝異常が疑われる症状を有する小児から、胎児の場合は、羊水を採取し、羊水細胞を培養後、細胞中の酵素活性を測定する。新生児や小児においては、末梢血を採取してリンパ球を培養、あるいは、皮膚生検を行い線維芽細胞を培養して、培養細胞中の酵素活性を測定する。	平20. 7. 1

22	培養細胞による脂肪酸代謝異常症又は有機酸代謝異常症の診断	酵素活性の測定には、静脈血液5～10mlまたは米粒大の皮膚片から、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を樹立する。これらの技術によって得た培養細胞を用いて、酵素活性を測定して先天性代謝異常症の確定診断を行う。	平20. 8. 1
23	角膜ジストロフィーの遺伝子解析	本技術によって原因遺伝子を明らかにすることにより、病型に加え、発症年齢、重症度や予後も推定可能となり、治療により進行を遅らせることが可能な例を特定することや、角膜移植後の再発リスクを明らかにすることができる。さらに、患者が自分の病気を遺伝病として理解した上で、自身や家族の結婚や出産に関連して生じる諸問題について計画的に対処することが可能となる。	平20. 12. 1
29	MEN1遺伝子診断	1) 発端者診断 MEN1の疑われる患者(発端者)が対象となる。遺伝カウンセリングを施行し患者の同意を得た上で採血を行い、末梢血白血球よりDNAを抽出する。次に、MEN1遺伝子のエクソン2～10のすべてをPCR法を用いて一度に増幅し、塩基配列をDNAシーケンサーにより解析する。変異が認められた場合、MEN1であることが確定する。 2) 保因者診断 MEN1遺伝子変異が判明している家系の血縁者が対象となる。上記1)と同様の手順で遺伝子診断を行うが、既知の変異部位のみのシーケンスを行う。変異を認めた場合は、MEN1に関する各種検査を行い、治療適応のあるものに関しては早期治療が可能になる。	平24. 9. 1
31	ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR法)	ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる片眼性の前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変は、ヒトヘルペスウイルスが病因と疑われる。このような症例の前房水を前房穿刺、あるいは硝子体液を手術時に採取して、これらの眼内液からDNAを抽出し、本診断法によりHSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8のDNAの同定と定量をおこなう。この診断に基づいて適正な抗ウイルス治療をおこなう。	平26. 1. 1
32	細菌又は真菌に起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR法)	内眼手術直後からの眼痛、前房蓄膿、硝子体混濁を呈する外因性眼内炎、体内に感染巣があり眼痛、前房蓄膿、硝子体混濁を呈する内因性眼内炎では早急に細菌感染を疑い検査する必要がある。このような症例の前房水を前房穿刺、あるいは硝子体液を手術時に採取して、これらの眼内液からDNAを抽出し、本診断により細菌16SrDNAの定量をおこなう。この診断に基づいて適正な抗生剤投与、硝子体手術をおこなう。	平26. 1. 1
37	LDLアフェレンス療法	重度尿蛋白(3 g/day以上、又は尿蛋白/尿クレアチニン3 g/gCr以上)を伴い血清クレアチニンが2 mg/dL未満、薬物治療下で血清LDL-コレステロールが120 mg/dL以上である糖尿病性腎症患者を対象として、LDLアフェレンス治療の有効性及び安全性を評価する多施設共同単群試験である。リポソーパーを用い、LDLアフェレンスを施行する。	平27. 4. 1
38	多項目迅速ウイルスPCR法によるウイルス感染症の早期診断	造血幹細胞移植を受けた患者においてa)発熱、b)咳・呼吸困難、c)黄疸・肝障害、d)出血性膀胱炎、e)意識障害、f)発疹、g)下痢・血便および腹痛の症状が出現した際に、血中ウイルス検査を実施する。	平27. 5. 1
39	CYP2D6遺伝子多型検査	ゴーシェ病患者において、経口投与治療薬の投与が適切であると研究責任者が判断し、患者も希望した場合に、経口投与治療薬の投与前に本検査を実施する。	平27. 9. 1
40	MRI撮影及び超音波検査融合画像に基づく前立腺針生検法	血清PSA値が4.0ng/mL以上20.0ng/mL以下の患者を候補とする。候補患者に対してMRIを実施し、Significant cancerが疑われた症例のうち、除外基準を満たさない患者を選定する。本生検では、事前にBioJetソフトウェアにMRI(DICOM画像)を取り込み、前立腺尖部から底部まで、および癌を疑う部位(Region of Interests, ROI)のセグメンテーション(輪郭を明確に示すこと)を行い、画像処理技術により、3次元モデルを作成。座標センサーが搭載されたアームに取り付けられた経直腸的超音波プローブを肛門から挿入。MRIの3次元モデルとリアルタイムのTRUS前立腺画像をプローブのマニュアル操作および弾性融合機能により一致させる。前立腺観察時のプローブの動きは、座標センサーによりBioJetソフトウェアに認識されるため、TRUSにより観察されている部位のMRIが、同一画面上にリアルタイムで表示される(MRI-TRUS融合画像)。術者は、この融合画像に基づき、ROIの前立腺組織を生検することができる。	平28. 2. 1

※1: 切除非適応の骨軟部腫瘍に対する陽子線治療、頭頸部悪性腫瘍(口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く)に対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療と比較して十分な科学的根拠を有すると判断した。また、前立腺がんに対する陽子線治療及び重粒子線治療については、既存X線治療との同等性については十分な科学的根拠を有すると判断した。それ以外の適応症については、現時点では科学的根拠が十分でない判断した。

※2: 暫定的に先進医療Aとして実施している技術であり、平成28年4月以降は新規患者組入れを中止していることから、先進医療Aの枠組みでの評価は困難と考えられ、本技術については、平成30年度診療報酬改定において保険導入等に係る評価を行わないこととした。

(別紙3) 削除が適切であると評価された技術(6技術)

告示番号	先進医療技術名	概要	先進医療適用年月日
2	三次元形状解析による体表の形態的診断	レーザー光を利用した三次元曲面形状計測を行い、顔面などの変形性疾患に対し、より精密な治療計画を立てる。	平11. 9. 1
14	定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価	骨塩定量ファントムとともに対象骨のCTを撮影し、データをワークステーションに入力、有限要素解析のプログラムによって処理する。これにより、患者固有の三次元骨モデルが作成され、これをもとに3次元有限要素解析モデルを作成。この解析モデルに対して、現実の加重条件を模擬した加重・拘束条件を与えて応力・歪みを解析し、破壊強度を計算・算出する。	平19. 6. 1
20	フェニルケトン尿症の遺伝子診断	分析に供与するDNAは、患者末梢血2～5mlを通常の採血と同様に採取するというきわめて非侵襲的な方法によって得られる。末梢全血を通常のフェノール法にて除蛋白した後、ゲノムDNAを抽出する。13ある各エクソンをPCR法にて増幅合成した後、DHPLC法にて遺伝子多型を持つエクソンを同定する。当該エクソンのシーケンスを行い、遺伝子変異を同定する。遺伝子欠失変異の同定にはMLPA法を用いて行う。	平20. 7. 1
26	最小侵襲椎体椎間板搔爬洗浄術	本治療は1cm程度の小さな傷から、内視鏡やX線透視を用いて安全に椎体椎間板の搔爬と洗浄を行う。局所麻酔と静脈麻酔下で行え、手術操作にかかる時間が45分間程度と短く、最小侵襲であるため、余病の多い症例にも施行できる利点がある。従来できなかった患者への疼痛の緩和と治療に難渋した脊椎感染に対し大きな効果が望める。	平23. 7. 1
34	FOLFOX6単独療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定	5-FU点滴46時間持続静注を用いる化学療法(具体的にはFOLFOX±分子標的薬、)の開始から22時間経過以降で終了の2時間前迄の間のプラトーに達した血中5-FU濃度を当該測定法で測定する。測定した5-FU濃度から持続静注中のAUCを算出し、患者個々の5-FUの薬物動態の個体差を考慮した投与量を決定する。	平26. 8. 1
B62	微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法	術中同定困難が予想され、切除マージンの確保に注意を要する微小肺病変を対象に、術前にマーキングを施行することで、適切な切除マージンを確保した切除の成功率を上昇させることを目的とした。 手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術(部分切除又は区域切除)とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施した。 主要評価項目は、微小肺病変切除成功率(2 cm以上又は腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除)と定義した。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、及び安全性を評価した。	平28. 9. 1

先進医療に係る検討について

平成 30 年度診療報酬改定に向けて、以下のとおり検討を行う。

1. 評価対象技術の考え方

評価対象とする技術は、第 1 回先進医療会議において承認された考え方に基づいて、以下のとおりとした。

① 先進医療 A

- ・ 平成 29 年 6 月 30 日時点で先進医療告示（平成 20 年厚生労働省告示第 129 号）に掲げられている医療技術

② 先進医療 B

- ・ 保険導入等の検討の実施前に、総括報告書の報告を終えている医療技術（未承認の医薬品等の使用、及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る）。

（参考）対象となる先進医療 B の技術

- ・ 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術
- ・ 切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法

2. 事前評価（書面審査）

各技術について、構成員及び技術委員の 3 名による事前評価を以下のとおり行う。

【事前評価】	科学的評価等		施設基準の見直し
具体的な内容	実績報告等を踏まえ、A～Dの4段階で評価（理由も明記）。 A…十分な科学的根拠を有する B…一定の科学的根拠を有する C…科学的根拠が十分でなく、継続することが適当 D…取り消すことが適当	A又はB評価とした場合に限り、仮に保険導入された場合の施設基準について意見を記載。	仮に「継続」となった場合を想定して、普及促進等を考慮し、新たな施設基準(案)を検討。
主担当	○	○	○
副担当 1	○	○	—
副担当 2	○	○	—

事前評価の結果に基づき、評価対象技術を以下の 3 つに分類する。

ア：構成員又は技術委員 3 名全員が A 又は B 評価

イ：ア、ウ以外

ウ：構成員又は技術委員 3 名全員が D 評価

3. 先進医療会議における評価

- 評価対象技術について、事前評価の結果を先進医療会議に報告する。
- 事前評価の結果に基づき、評価対象技術についての検討を行い、科学的根拠等に基づく評価について、先進医療会議の評価を取りまとめる。

<先進医療会議における評価の基本方針>

- ・ ア及びイに該当する技術：将来的な保険導入に係る判断に必要な科学的根拠等について検討
- ・ ウに該当する技術：先進医療から削除することの適切性について検討

4. 中医協総会及び医療技術評価分科会への報告（1月）

- 先進医療会議における評価を取りまとめ、
 - ・ 先進医療から削除が適切と判断された技術以外については、先進医療会議における評価結果を医療技術評価分科会に報告する。
 - ・ 先進医療から削除が適切と判断された技術については、先進医療会議から中医協総会に報告する。

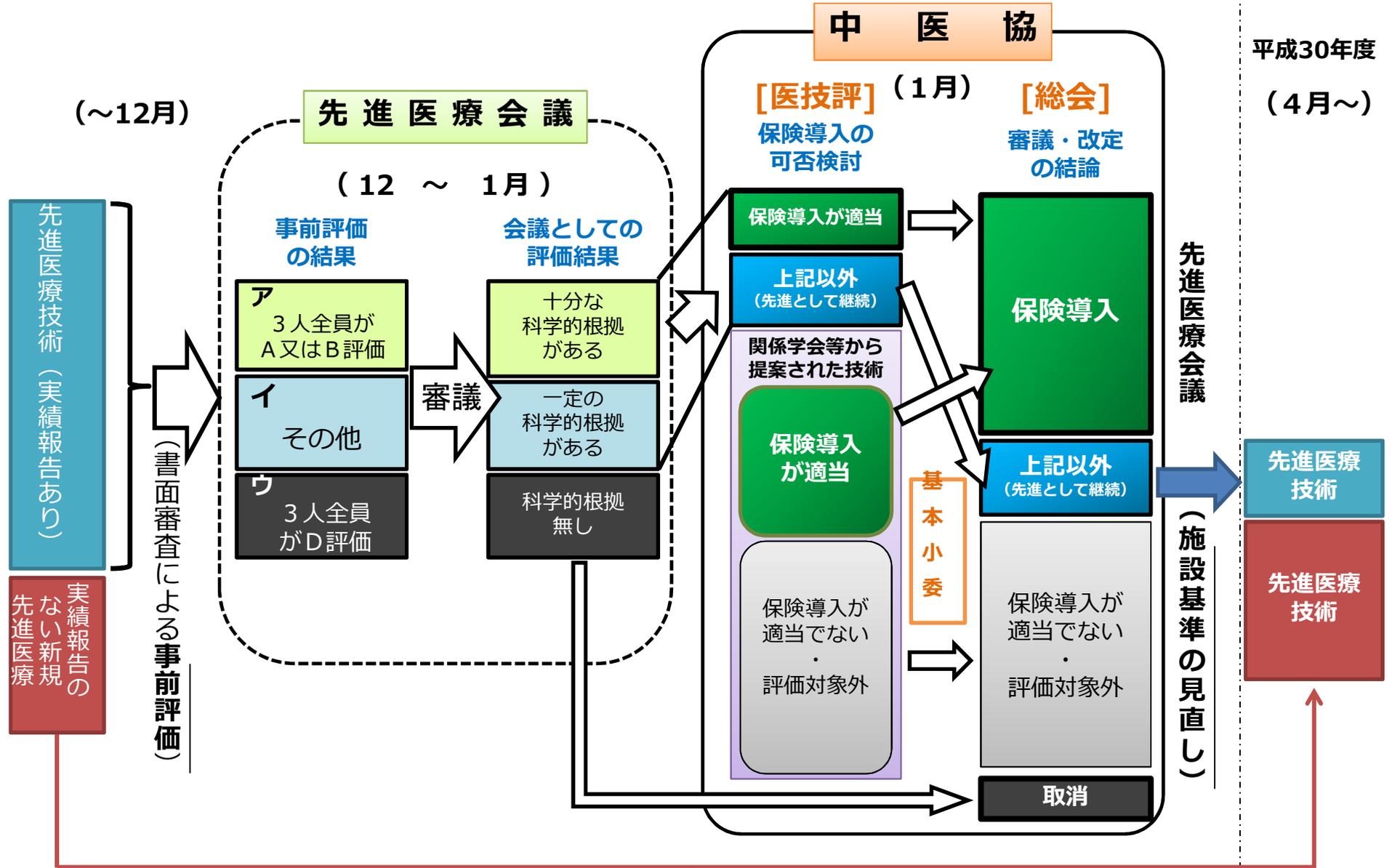
5. 施設基準の見直しに係る検討

医療技術評価分科会及び中医協総会において、先進医療での継続が妥当とされた技術について、事前評価において作成した施設基準（案）に基づき、先進医療会議において検討を行い、施設基準を最終決定する。

6. 「取り消すことが適当」との指摘がされた技術への対応

事前評価において、1名以上の評価担当の構成員等から先進医療から取り消すことが適当との指摘があったものの、先進医療を継続する取扱いとなった技術については、次回の診療報酬改定までに各技術に応じた課題事項への対応を求めることとはどうか。

平成30年度診療報酬改定に向けた 先進医療の保険導入等及び施設基準の見直しイメージ



先 - 5 - 2
30. 3. 8

中医協 総-2-3
30. 1. 17

平成 30 年 1 月 17 日

中央社会保険医療協議会
会 長 田 辺 国 昭 殿

先進医療会議
座長 宮坂 信之

既存の先進医療に関する検討結果について

先進医療会議において、平成 29 年 6 月 30 日時点で先進医療告示に掲げられている先進医療 A の 31 技術（暫定的に先進医療 A として実施する技術を除く）及び総括報告書の報告を終えている先進医療 B の 2 技術（未承認の医薬品等の使用及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る）について、保険導入にかかる科学的根拠等を評価した。

その結果、以下の技術については先進医療からの削除が適切と判断されたので報告する。なお、これら以外の技術については、先進医療会議においてとりまとめた評価結果を医療技術評価分科会に報告し、同分科会において保険導入の可否につき検討がなされた。

1. 削除が適切であると評価された先進医療技術（別紙 1）

以下の 6 技術については、その有効性、効率性等が十分に示されていないことから、先進医療から削除する方向で検討することが適切と考える。

- (1) 告示番号 2：三次元形状解析による体表の形態的診断
- (2) 告示番号 14：定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度予測評価
- (3) 告示番号 20：フェニルケトン尿症の遺伝子診断
- (4) 告示番号 26：最小侵襲椎体椎間板搔爬洗浄術
- (5) 告示番号 34：FOLF0X6 単独療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定
- (6) 先進医療 B (告示番号 62)：切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法

(別紙1) 削除が適切であると評価された技術(6技術)

告示 番号	先進医療技術名	概要	先進医療 適用年月日
2	三次元形状解析による体表の形態的診断	レーザー光を利用した三次元曲面形状計測を行い、顔面などの変形性疾患に対し、より精密な治療計画を立てる。	平11. 9. 1
14	定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価	骨塩定量ファントムとともに対象骨のCTを撮影し、データをワークステーションに入力、有限要素解析のプログラムによって処理する。これにより、患者固有の三次元骨モデルが作成され、これをもとに3次元有限要素解析モデルを作成。この解析モデルに対して、現実の加重条件を模擬した加重・拘束条件を与えて応力・歪みを解析し、破壊強度を計算・算出する。	平19. 6. 1
20	フェニルケトン尿症の遺伝子診断	分析に供与するDNAは、患者末梢血2～5mlを通常の採血と同様に採取するというきわめて非侵襲的な方法によって得られる。末梢全血を通常のフェノール法にて除蛋白した後、ゲノムDNAを抽出する。13ある各エクソンをPCR法にて増幅合成した後、DHPLC法にて遺伝子多型を持つエクソンを同定する。当該エクソンのシーケンスを行い、遺伝子変異を同定する。遺伝子欠失変異の同定にはMLPA法を用いて行う。	平20. 7. 1
26	最小侵襲椎体椎間板搔爬洗浄術	本治療は1cm程度の小さな傷から、内視鏡やX線透視を用いて安全に椎体椎間板の搔爬と洗浄を行う。局所麻酔と静脈麻酔下で行え、手術操作にかかる時間が45分間程度と短く、最小侵襲であるため、余病の多い症例にも施行できる利点がある。従来できなかった患者への疼痛の緩和と治療に難渋した脊椎感染に対し大きな効果が望める。	平23. 7. 1
34	FOLFOX6単独療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定	5-FU点滴46時間持続静注を用いる化学療法(具体的にはFOLFOX±分子標的薬、)の開始から22時間経過以降で終了の2時間前迄の間のプラトーに達した血中5-FU濃度を当該測定法で測定する。測定した5-FU濃度から持続静注中のAUCを算出し、患者個々の5-FUの薬物動態の個体差を考慮した投与量を決定する。	平26. 8. 1
B62	微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法	術中同定困難が予想され、切除マージンの確保に注意を要する微小肺病変を対象に、術前にマーキングを施行することで、適切な切除マージンを確保した切除の成功率を上昇させることを目的とした。 手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術(部分切除又は区域切除)とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施した。 主要評価項目は、微小肺病変切除成功率(2 cm以上又は腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除)と定義した。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、及び安全性を評価した。	平28. 9. 1

先進医療に係る検討について

平成 30 年度診療報酬改定に向けて、以下のとおり検討を行う。

1. 評価対象技術の考え方

評価対象とする技術は、第 1 回先進医療会議において承認された考え方に基づいて、以下のとおりとした。

① 先進医療 A

- 平成 29 年 6 月 30 日時点で先進医療告示（平成 20 年厚生労働省告示第 129 号）に掲げられている医療技術

② 先進医療 B

- 保険導入等の検討の実施前に、総括報告書の報告を終えている医療技術（未承認の医薬品等の使用、及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る）。

（参考）対象となる先進医療 B の技術

- 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術
- 切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法

2. 事前評価（書面審査）

各技術について、構成員及び技術委員の 3 名による事前評価を以下のとおり行う。

【事前評価】	科学的評価等		施設基準の見直し
具体的な内容	実績報告等を踏まえ、A～Dの4段階で評価（理由も明記）。 A…十分な科学的根拠を有する B…一定の科学的根拠を有する C…科学的根拠が十分でなく、継続することが適当 D…取り消すことが適当	A又はB評価とした場合に限り、仮に保険導入された場合の施設基準について意見を記載。	仮に「継続」となった場合を想定して、普及促進等を考慮し、新たな施設基準(案)を検討。
主担当	○	○	○
副担当 1	○	○	—
副担当 2	○	○	—

事前評価の結果に基づき、評価対象技術を以下の 3 つに分類する。

ア：構成員又は技術委員 3 名全員が A 又は B 評価

イ：ア、ウ以外

ウ：構成員又は技術委員 3 名全員が D 評価

3. 先進医療会議における評価

- 評価対象技術について、事前評価の結果を先進医療会議に報告する。
- 事前評価の結果に基づき、評価対象技術についての検討を行い、科学的根拠等に基づく評価について、先進医療会議の評価を取りまとめる。

<先進医療会議における評価の基本方針>

- ・ ア及びイに該当する技術：将来的な保険導入に係る判断に必要な科学的根拠等について検討
- ・ ウに該当する技術：先進医療から削除することの適切性について検討

4. 中医協総会及び医療技術評価分科会への報告（1月）

- 先進医療会議における評価を取りまとめ、
 - ・ 先進医療から削除が適切と判断された技術以外については、先進医療会議における評価結果を医療技術評価分科会に報告する。
 - ・ 先進医療から削除が適切と判断された技術については、先進医療会議から中医協総会に報告する。

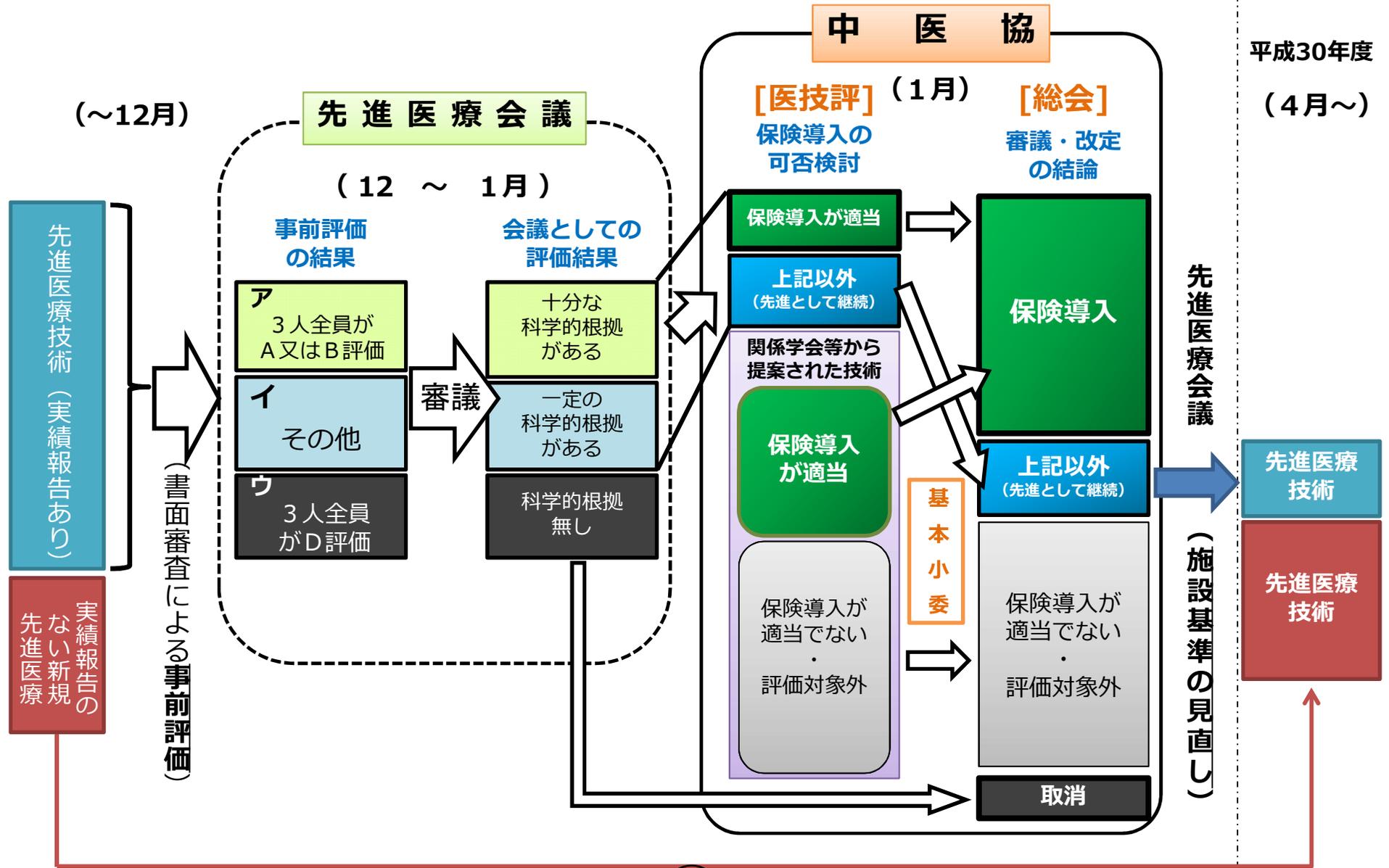
5. 施設基準の見直しに係る検討

医療技術評価分科会及び中医協総会において、先進医療での継続が妥当とされた技術について、事前評価において作成した施設基準（案）に基づき、先進医療会議において検討を行い、施設基準を最終決定する。

6. 「取り消すことが適当」との指摘がされた技術への対応

事前評価において、1名以上の評価担当の構成員等から先進医療から取り消すことが適当との指摘があったものの、先進医療を継続する取扱いとなった技術については、次回の診療報酬改定までに各技術に応じた課題事項への対応を求めることとはどうか。

平成30年度診療報酬改定に向けた 先進医療の保険導入等及び施設基準の見直しイメージ



臨床研究法施行に伴う先進医療に係る審議における 認定臨床研究審査委員会の位置づけについて（案）

1. 背景

- 臨床研究法施行後は、先進医療として実施される試験についても、臨床研究法上の臨床研究に該当するものは、臨床研究法の遵守が必要となり、そのうち特定臨床研究（※）に該当するものについては法律遵守が義務となる。（参考資料）

※ 特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

- 臨床研究法においては、特定臨床研究を実施する研究責任医師に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付けている。
- 上記を踏まえ、先進医療に係る審議における認定臨床研究審査委員会の位置づけについて明確化する必要がある。

2. 対応方針（案）

- 現在、院内の倫理審査委員会（以下「院内 IRB」という。）で審査を受け、承認された技術が先進医療として厚生労働省に申請される。申請受理後、先進医療 A については先進医療会議、先進医療 B については先進医療技術審査部会及び先進医療会議で審議されることとなっている。

先進医療として実施するためには、各会議からの指摘を踏まえた修正を反映し、その都度院内 IRB での審査を受け承認されることが必要である。

- 臨床研究法施行後、臨床研究法の対象となる試験については、院内 IRB ではなく認定臨床研究審査委員会において審査するものとし、引き続き、先進医療 A については申請前と、修正があれば先進医療会議後（※）、先進医療 B については申請前、修正があれば各会議後（※）の審査を必要とすることとしてはどうか。

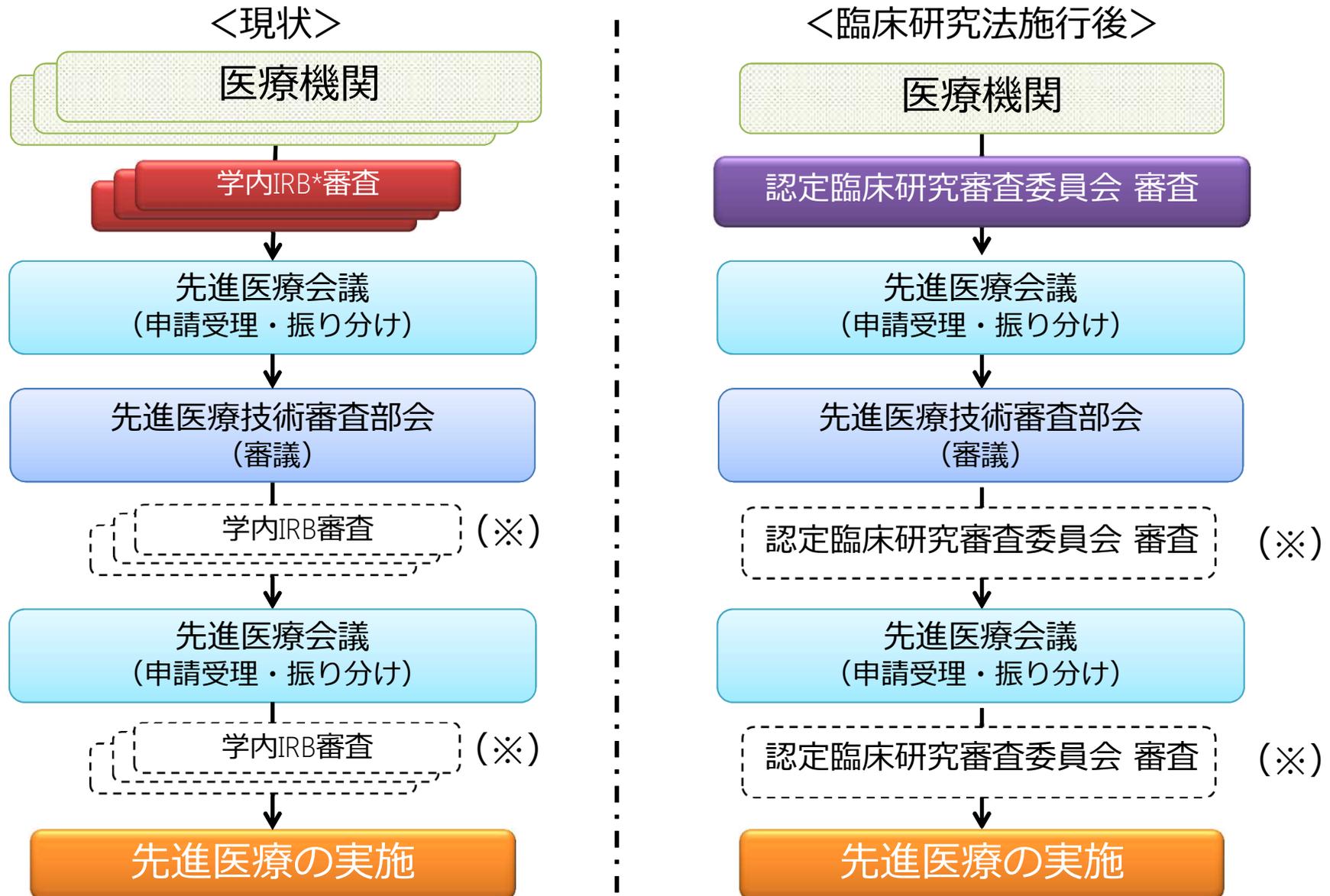
※ 先進医療技術審査部会あるいは先進医療会議で指摘事項が無い場合には、それぞれの会議後の認定臨床研究審査委員会における審査は必要としない。

- なお、臨床研究法に基づく試験を実施する研究責任医師は、上記で必要とされる全ての認定臨床研究審査委員会の審査を終えてから厚生労働大臣への実施計画の提出等を行うこととする。

先進医療 B に係る審議の流れ

先-6-1 (参考資料 1)

30. 3. 8



*IRB：倫理審査委員会 (Institutional Review Board)

※：先進医療技術審査部会、先進医療会議において修正が無い場合には必ずしも必要ではない。

先-6-1 (参考資料2)

30.3.8

第1回 臨床研究部会

平成29年8月2日

資料4

臨床研究法について

臨床研究法検討の背景

～ 臨床研究に関する主な不適正事案～

	概要
ディオバン事案	<p>ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンに係る臨床試験において、データ操作等があり、試験結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化(平成25年夏)。(東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学が関連)</p> <p><u>平成26年1月、ノバルティス社を薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発。</u></p>
タシグナ事案	<p>ノバルティス社の白血病治療薬タシグナに係る臨床試験において、全ての患者データがノバルティス社に渡っていたことなど、実質的にノバルティス社が深く関与していたことが明らかになった。</p> <p><u>平成26年7月、薬機法の副作用報告義務違反についてノバルティス社に対し業務改善命令。</u></p>
CASE-J事案	<p>武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスについて、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚(平成26年2月)。</p> <p><u>平成27年6月、薬機法の誇大広告禁止規定に違反するとして武田薬品工業に対し業務改善命令。</u></p>

臨床研究の不正事案に関する検討の経緯について

【高血圧症治療薬の臨床研究事案・その他の臨床研究事案】

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討

委員会（平成25年8月～平成26年3月）

ノバルティス社のディオバンに係る臨床研究事案について、事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策を検討。

【報告書概要】（平成26年4月）

・「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る

・国は、平成26年秋を目処に、臨床研究の信頼回復のための法制度の必要性について検討を進めるべき

「臨床研究に関する倫理指針」の見直し

（平成26年12月22日告示）

【新設された主な内容】

研究の質の確保・被験者保護、研究機関と製薬企業間の透明性確保のため、以下の規定を新設・充実。

- ①倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保のための規定充実
- ②研究責任者の責務の明確化、教育・研修の規定充実
- ③データ改ざん防止のため、モニタリング・監査の規定新設
- ④資料の保存に関する規定新設
利益相反に関する規定新設

健康・医療戦略

（平成26年7月22日閣議決定）（抄）

2014年秋を目処に法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を進め結論を得、我が国の臨床研究の信頼回復を図る。

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

（平成26年12月11日にとりまとめ公表）

我が国の臨床研究の信頼を早急に回復するため、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討。

【主な検討項目】

- 臨床研究の質の確保
- 被験者の保護
- 製薬企業等の資金提供・労務提供にあたっての透明性の確保及び臨床研究の実施機関における利益相反管理
- 他

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

目的

我が国の臨床研究の信頼を早急に回復するため、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方についての検討を目的とし、医政局長の私的諮問機関として、本検討会を開催。

()ノバルティスファーマ株式会社が販売する降圧剤バルサルタンに係る臨床研究事案に関し、再発防止策等の検討を行っている「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」の報告書において、国は、平成26年秋を目途に、臨床研究の信頼回復のための法制度に係る検討を進めるべき、とされている

主な検討事項

臨床研究に係る次の事項について、臨床研究の信頼回復のための具体的方策及び法制度の必要性について検討・提言する。

臨床研究の質の確保
被験者の保護

製薬企業等の資金提供・労務提供にあたっての透明性の確保及び臨床研究の実施機関における利益相反管理 他

開催実績

全9回にわたり、臨床研究に関する諸外国の制度、現状の制度を変更した場合の医療現場や医薬品・医療機器等の開発に対する影響、製薬企業等の資金提供・労務提供等にあたっての透明性確保に関する対応状況等に関するヒアリングを行った上で議論。

- 第1回（平成26年 4月17日）
- 第2回（平成26年 5月16日）
- 第3回（平成26年 6月25日）
- 第4回（平成26年 7月23日）
- 第5回（平成26年 8月27日）
- 第6回（平成26年10月 1日）
- 第7回（平成26年10月22日）
- 第8回（平成26年11月 6日）
- 第9回（平成26年11月26日）
- 報告書（平成26年12月11日）

委員

- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| えんどう ひさお
遠藤 久夫 | 学習院大学経済学部 教授 |
| きりの たかあき
桐野 高明 | 独立行政法人国立病院機構 理事長 |
| くすおか ひでお
楠岡 英雄 | 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター院長 |
| こだま やすし
児玉 安司 | 新星総合法律事務所 弁護士・医師 |
| こんどう たつや
近藤 達也 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 |
| だいもん たかし
大門 貴志 | 兵庫医科大学医学部 准教授 |
| むとう かおり
武藤 香織 | 東京大学医科学研究所 教授 |
| むとう ていいちろう
武藤 徹一郎 | 公益財団法人がん研究会
メディカルディレクター・名誉院長 |
| もちづき まさたか
望月 正隆 | 東京理科大学薬学部 教授 |
| やまぐち いくこ
山口 育子 | NPO法人 ささえあい医療人権センター
COML理事長 |
| やまもと りゅうじ
山本 隆司 | 東京大学法学部政治学研究科 教授 (敬称略)
: 座長 |

「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」報告書(概要)

< 法規制の必要性 >

不適正事案が判明した場合の調査、再発防止策の策定、関係者の処分等の迅速な対応に現状の制度では限界があり、信頼回復のためには倫理指針の遵守だけでは十分とは言えない。

他方、過度な規制導入は研究の萎縮をもたらすなどの影響を懸念。自由な研究環境を確保しつつ法規制による研究の萎縮防止のためには、法規制と研究者等の自助努力・法規制以外の対応方策とのバランスが重要。

これらのことから、我が国においても欧米の規制を参考に一定の範囲の臨床研究に法規制が必要。その際、運用面において研究者に過度な負担を課すことがないよう配慮が必要。

< 法規制の範囲 >

臨床研究に参加する被験者に対するリスクと、研究結果が医療現場の治療方針に与える影響の度合い等の社会的リスクの双方を勘案し、以下の範囲とすることが妥当。

- ・ 未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究
- ・ 医薬品・医療機器等の広告に用いられることが想定される臨床研究

< 具体的な規制や対策の内容 >

研究者に対し、行政による研究計画の事前審査等を受けることを更に求めることについては、学問の自由、医療現場の負担や当局の体制等を踏まえた実効性を考えると、実施には慎重であるべき。

臨床研究法の概要

臨床研究法の概要

臨床研究の実施の手續、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

臨床研究法の内容

1. 臨床研究の実施に関する手續

(1) 特定臨床研究()の実施に係る措置

以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報の保護、記録の保存等を義務付け。

特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、 の実施基準等の遵守及び の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告

特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

(3) 実施基準違反に対する指導・監督

厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止等を命じることができる。

厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の停止等を命じることができる。

2. 製薬企業等の講ずべき措置

製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け。

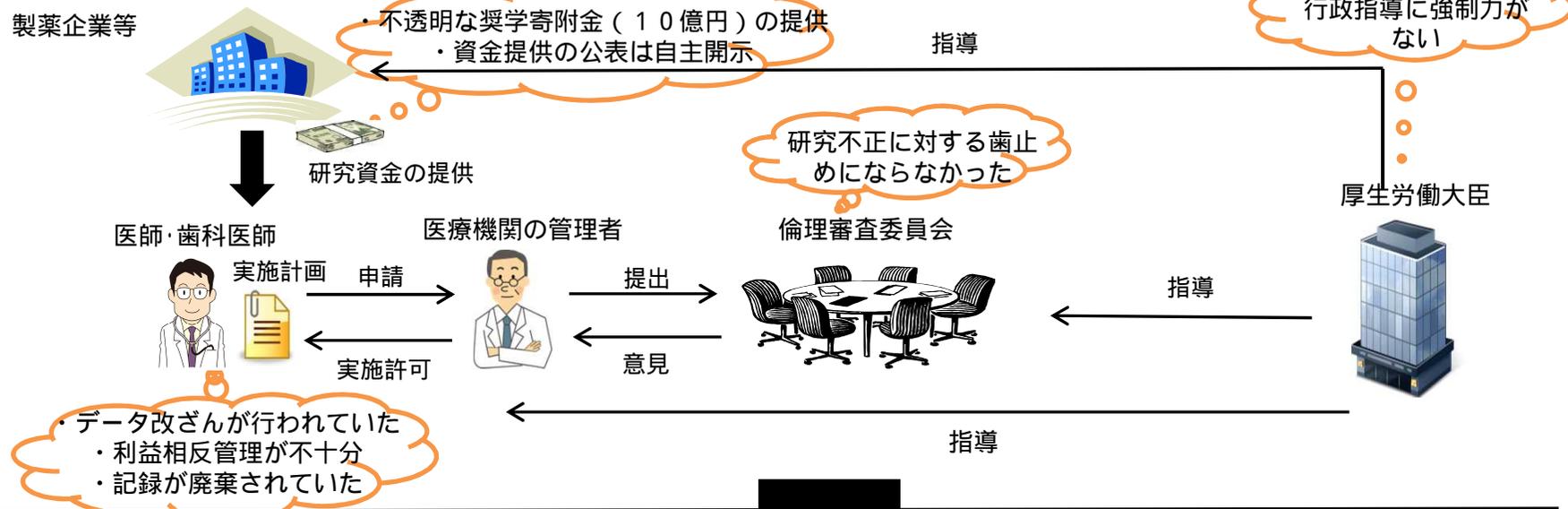
製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等(詳細は厚生労働省令で規定)の公表を義務付け。

施行期日

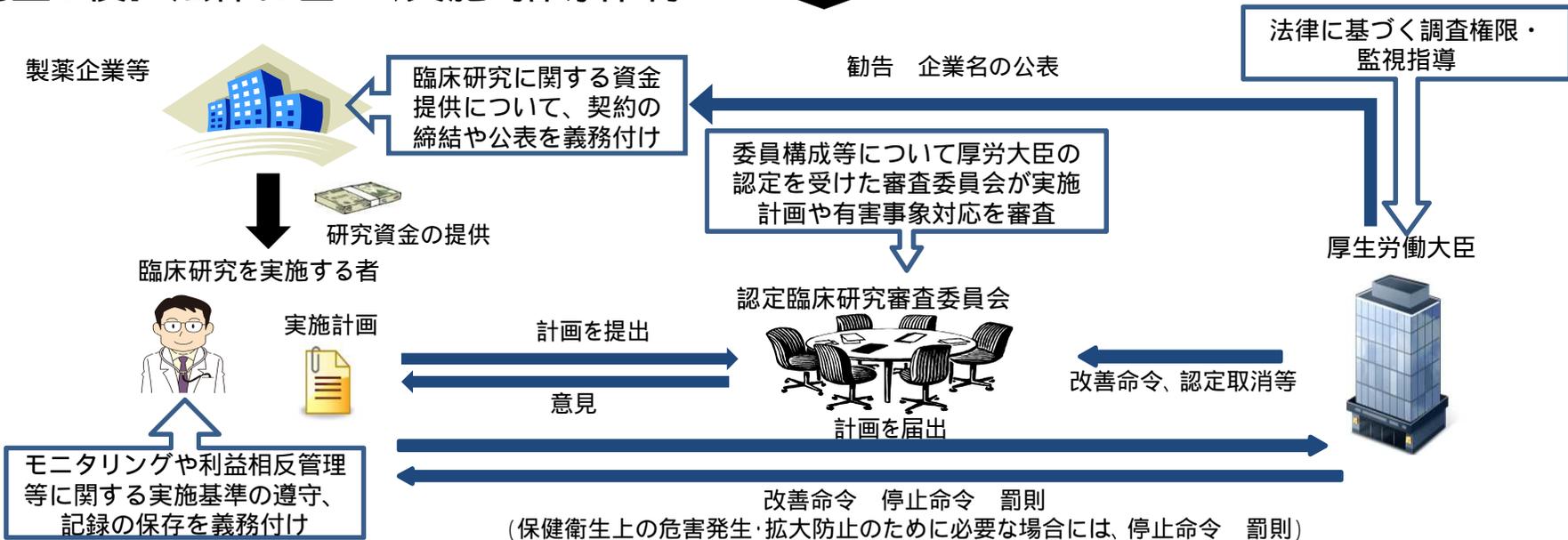
公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日

法制度による見直しの考え方(ポイント)

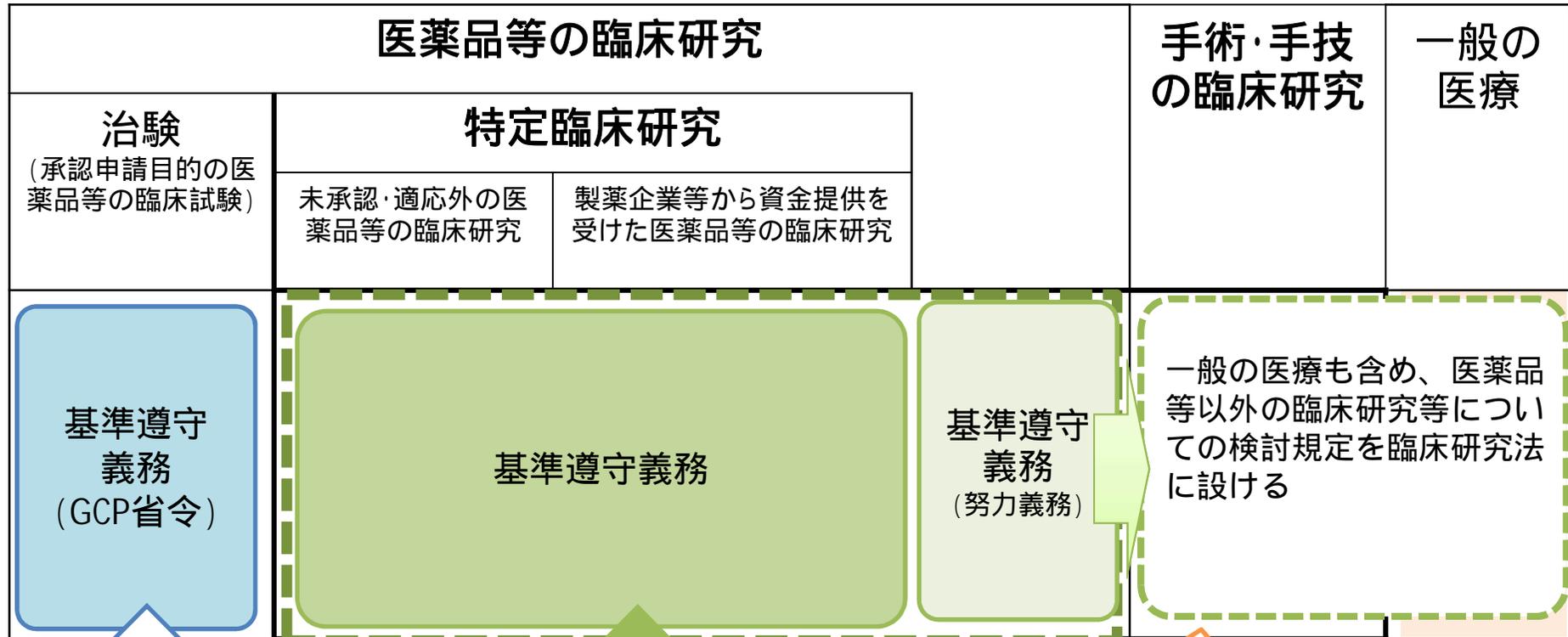
【見直し前】:倫理指針に基づく実施・指導体制



【見直し後】:法律に基づく実施・指導体制



医療における規制の区分について



医薬品医療機器等法

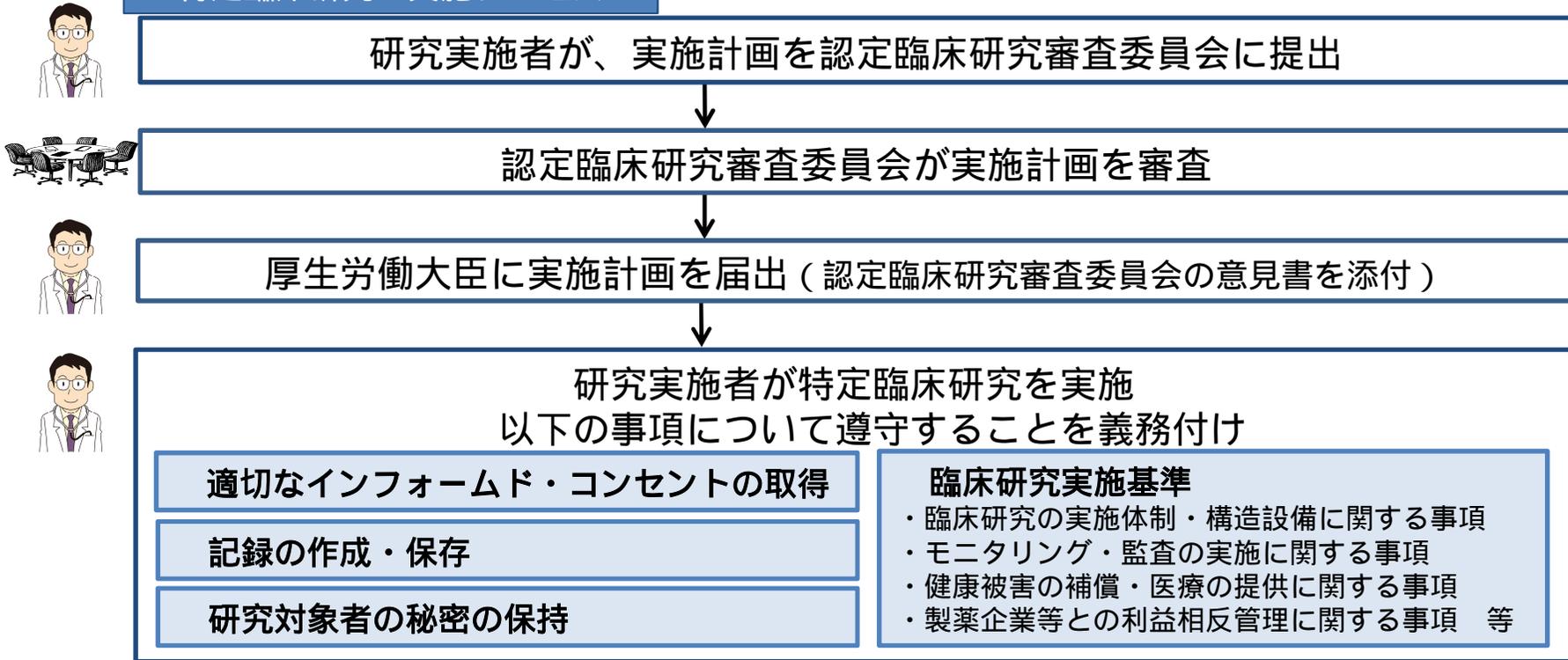
臨床研究法

高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、
各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
・特定機能病院については承認要件として義務付け
・その他の病院については努力義務とする。

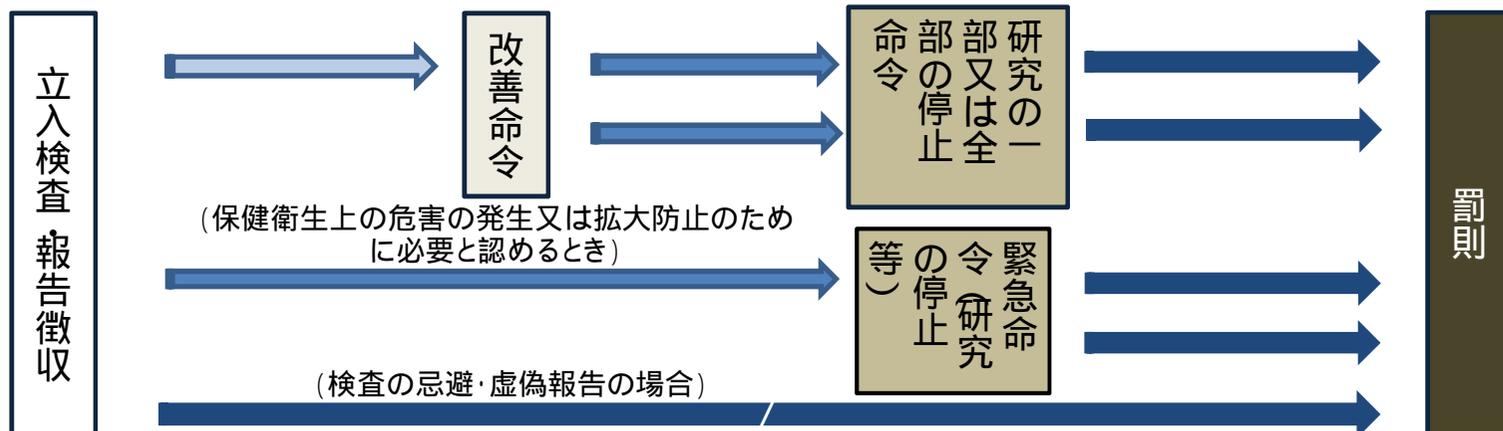
(平成28年6月10日省令公布)
平成29年4月以降適用

特定臨床研究の実施の手続

< 特定臨床研究の実施プロセス >



< 上記の手続に違反した場合の対応 >

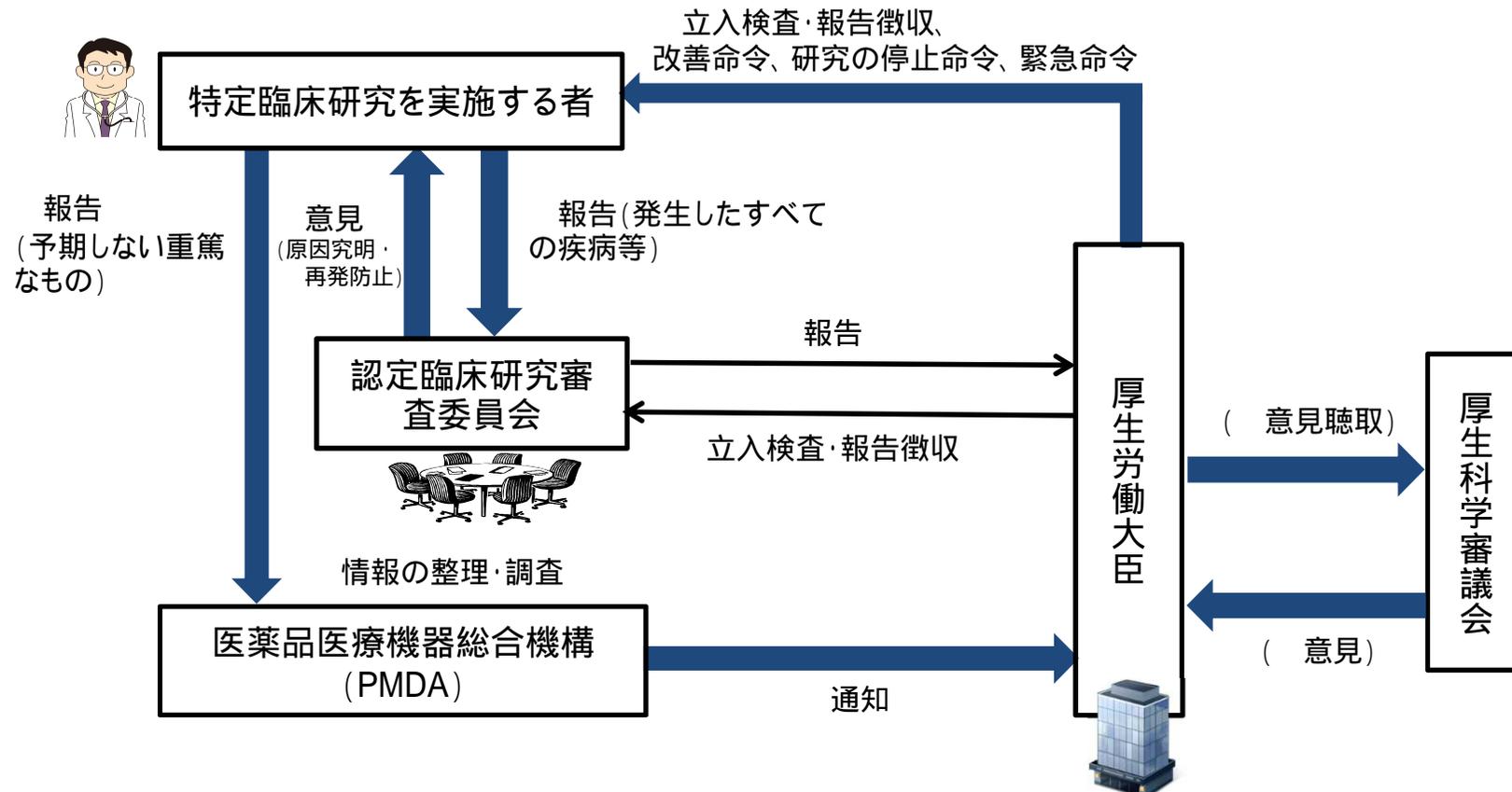


重篤な疾病等の報告の義務付け

臨床研究法における対応

特定臨床研究に起因することが疑われる疾病・死亡・障害・感染症が発生した場合には、認定臨床研究審査委員会への報告を義務付けるとともに、そのうち予期しない重篤なものについては、厚生労働大臣(PMDA)への報告を義務付ける。

厚生労働大臣は、毎年度、報告を受けた特定臨床研究における疾病等の発生状況について、厚生科学審議会に報告し、その意見を聴いて、保健衛生上の危害の発生・拡大を防止するために必要な措置をとる。



法律に基づく資金提供の公表範囲

医薬品等(医薬品・医療機器・再生医療等製品)の製造販売業者等(一定の関係法人(例:子法人)を含む)に対し、医薬品等(自社製品)の臨床研究を実施する医師・歯科医師(研究責任者)、研究責任者が所属する機関への資金提供について、毎年度、公表を義務付ける。

企業が違反した場合は、厚生労働大臣が勧告を行い、勧告に従わない場合は企業名の公表を行う。

医薬品等の製造販売業者等が自社製品の臨床研究へ資金提供を行うときは、契約を締結して行うことを義務付ける。

公表の対象範囲

	公表の有無
研究費(臨床)	(自社製品の研究責任者、研究責任者が所属する機関へのもの)
寄附金	
原稿執筆料・講師謝金等	
その他 (接遇費等)	×

自社製品の臨床研究終了後2年以内の資金提供も含む

臨床研究法施行に伴う先進医療新規申請技術の受付について（案）

1. 背景

- 臨床研究法施行後は、先進医療として実施される試験についても、臨床研究法上の臨床研究に該当するものは、臨床研究法の遵守が必要となり、そのうち特定臨床研究（※）に該当するものについては法律遵守が義務となる。

※ 特定臨床研究とは

- ・薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

- 臨床研究法では、特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付けている。

2. 対応方針（案）

- 試験開始が臨床研究法施行以降となる新規申請技術については、特定臨床研究に該当する場合、認定臨床研究審査委員会の審査を経なければ実施することができない。そのため、それらの技術については、認定臨床研究審査委員会の審査を経たものを受け付けることとしてはどうか。

また、継続審議となっている技術の先進医療技術審査部会における審議及び先進医療技術審査部会で「適」となった技術の先進医療会議への報告については、認定臨床研究審査委員会の審査を経てから行うこととしてはどうか。