

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価
適応症：切除可能な進行食道扁平上皮癌
内容： (先進性) 外科的切除可能な食道扁平上皮癌に対しては手術に化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療の開発が進んでいる。現在本邦では、標準治療は術後無治療経過観察となっているが、術前化学療法＋手術後の術後補助化学療法の上乗せ効果を検証するランダム化比較試験が計画中である。仮に術後補助化学療法の有用性が示された場合には、将来的に術後補助化学療法が標準治療になる可能性がある。しかし、食道癌手術後における術後補助化学療法は栄養状態や QOL 低下につながる可能性があることに加え、ニボルマブの薬剤費といった経済的負担も大きい。そこで、術後再発率が低く、術後補助化学療法が不要な患者集団を特定し、術後補助化学療法を回避することが望ましいが、その検査手法は確立されていない。 また、先述の通り現在の標準治療は無治療経過観察であるものの、欧米を中心とした臨床試験の結果を根拠に、術後 1 年間のニボルマブ療法が保険適用となっている。そこで、一定の再発リスクを有する患者においては、現在においても、治療選択肢の 1 つとして術後ニボルマブ療法を選択する場合がある。その適応は、術後の全身状態、手術検体の病理診断などにより、患者と主治医チームの相談にもとづき、1 つのオプションとして、総合的に実施の有無を判断する必要があるのが現状だが、その精度は十分ではない。 (概要) 本試験の目的は、「根治切除可能な食道扁平上皮癌において、Circulating tumor DNA (ctDNA) による微小遺残腫瘍 (Minimal residual disease, MRD) 検査結果陰性群の無再発生存割合が設定した無再発生存割合の閾値を上回ること」を示すことにより、ctDNA を用いて判定された MRD の予後予測因子としての有用性をあきらかにすることである。 切除可能な進行食道扁平上皮癌 (cT1N1-3, T2N0-3, M0-1(頸部リンパ節のみ)) を対象とする。がん組織検体を治療前の生検時と手術検体から採取し、血液検体を治療前、NAC 後、術後 1 ヶ月、術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月の時点で採取する。組織検体 (生検または手術検体) と血液検体の解析を行い、組織と血液のデータを照合することで血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) を検出し評価する。主要評価項目として、手術後 ctDNA (-) 群の 1 年無再発生存割合を評価する。 (効果) AVENIO ctDNA Assay System は血液中の遺伝子変異を検出し、がんに関連する 77 遺伝子の異常を検出する臨床検査である。あらかじめ食道癌原発巣に存在する変異遺伝子を同定し、AVENIO ctDNA Expanded kit によって検出された血液中の遺伝子変異を照合することで、ctDNA の評価が可能となる。そして、手術後の ctDNA の陽性、陰性を主軸に、病理組織学的診断、画像診断などを総合的に判断し、術後再発リスクを判定する。術後再発リスクにもとづき、術後補助化学療法の必要性を検討する。 なお本邦では、食道癌の手術後において、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブにつき、術後補助化学療法としての保険適用が得られているが、その根拠となった研究は、おもに欧

米の患者を対象としている。欧米においては、本研究の対象である切除可能進行食道癌に対する術前治療が術前化学放射線療法（本邦では術前化学療法）であること、本邦と欧米では、食道切除後の成績が大きく異なることから、欧米において術後に追加することが望ましいとされた術後補助化学療法が、本邦の手術後にも有用かは明らかではなく、現行の食道癌診療ガイドライン（2022 年版）においても、術後ニボルマブ療法については、推奨を決定することはできないとされている。

従って、あくまでも本邦における標準治療は、術後無治療経過観察であり、術後補助化学療法については、術後の全身状態、手術検体の病理診断などにより、患者と主治医チームの相談にもとづき、1 つのオプションとして、総合的に実施の有無を判断する必要があるのが現状である。

本試験において、術後 1 ヶ月時点で ctDNA 陰性の場合、過去の研究にもとづき再発率が非常に低いことが示唆されるため、術後補助化学療法を行うかを行う際の有力な判断の材料の 1 つになると考えられる。

一方で、術後 1 ヶ月時点で ctDNA 陽性の場合、過去の研究にもとづき再発率が高いことが示唆されるため、術後補助化学療法の施行判断の材料の 1 つになると考えられるが留意点として、再発率が高いと見込まれる患者に、現在保険診療で行うことができる術後補助化学療法を行うことで、再発率を抑制することができるという知見は未だ確立されていないため、ctDNA を用いて再発率を示すことは、あくまでも判断材料の 1 つを一定の信頼性をもって提供できるという点が利益となる。

また、食道癌の手術後には、術後再発の有無を評価するために、4-6 ヶ月ごとの CT 検査や血液腫瘍マーカー検査を行うが、再発リスクが高いと判断された場合には、再発を早期に発見するために、検査間隔を短縮するという判断材料の 1 つになると考えられる。一方で、検査間隔を短縮することが、最終的に、治療成績を向上させるかの知見は確立されていないため、総合的判断を要する。

現在の食道癌診療において、術後再発率を高精度に予測することができる指標は大変限られていることから、ctDNA による再発リスクを患者に提供することは、その後の治療、検査スケジュールの調整に有用であると考えられる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 360,301 円である。先進医療に係る費用は検査 1 回あたり 218,930 円で、患者負担額は 261,341 円である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価

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）
AVENIO ctDNA Assay System（仮称）	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社				未承認
NextSeq 550	Illumina, Inc.	SY-415-1002			既承認

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）
NextSeq 500/550 Mid Output Kit v2.5(300 Cycles)	Illumina, Inc.	20024905			-
PhiX Control V3	Illumina, Inc.	FC-110-3001			-
Dynabeads M-270 Streptavidin	VERITAS	65306			-
Agilent High Sensitivity DNA Kit	Agilent Technologies	5067-4626			-
AVENIO ctDNA	ロシュ・ダイ	518-			未承認

Expanded Kit V2	アグノスティ ックス株式会 社	634124			
--------------------	-----------------------	--------	--	--	--

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法等

本プログラム医療機器「AVENIO ctDNA Assay System（仮称）」は、がん患者の血漿検体から抽出したセルフリーDNAを前処理試薬「AVENIO ctDNA Expanded Kit V2」を用いてNextSeq 550 システムでシークエンスを行い、解析システム「AVENIO Oncology Assay 解析システム（仮称）」を用いて ctDNA の包括的ゲノムプロファイリングを同定するアッセイシステムである。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

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

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

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

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

なし

欧州での薬事承認の状況

なし