

評価者 構成員： 横井 香平 先生 技術委員：

共同実施により先進医療を実施することの適格性について

先進医療 の名称(略称)	<告示番号 22 > 細胞診検体を用いた遺伝子検査
委託する場合 の有効性	A. 従来 of 技術を用いるよりも、委託の方が大幅に有効。 B. 従来 of 技術を用いるよりも、委託の方がやや有効。 C. 従来 of 技術を用いるのと委託して実施するのとは同程度、又は劣る。
委託する場合 の安全性	A. 問題なし。 B. あまり問題なし。(留意事項：) C. 問題あり
委託する場合 の 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。
他施設で実施 することの 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。
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。
委託する場合 の効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、委託実施することは、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
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。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： (適) ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件に該当しています ので、共同実施することの適格性に問題はないと判断します。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：高感度多遺伝子検査システム MINtS による，細胞診検体を用いた肺癌 druggable 遺伝子変異検索
適応症：肺癌
内容： (先進性) MINtS は細胞診検体を対象とした多遺伝子変異検査システムであり，EGFR，ALK，ROS1，BRAF に対するコンパニオン診断薬を目指して開発されている．細胞診検体を対象とした多遺伝子変異検査システムで実用化されているものはない．細胞診検体を多遺伝子変異検査に利用し，全進行肺癌患者で遺伝子変異検査に基づく治療方針決定を可能とすることが MINtS の先進性である． 以下にその理由を解説する． 悪性疾患か否かの診断能力は組織診検体に匹敵する．肺癌が画像で疑われ，その部位から採取した細胞診検体でがん細胞が認められれば，肺癌として治療が行われる． 肺癌治療用分子標的薬の対象となる異常遺伝子同定のため薬事承認されているコンパニオン診断薬のほとんどは米国製であり，組織診検体を対象としたものである．これは，経皮肺生検が多用され，組織診検体が臨床検体の主流である米国の臨床事情を反映したものと考えられる．気管支鏡による低侵襲検査が普及し，細胞診検体が重要な臨床検体として使用されている日本の現状とは必ずしも合致していない． 細胞診検体は良好な遺伝子変異検査材料である．組織診検体より良質な DNA，RNA が採取できるため，組織診検体と比較して高精度の検査が可能である． 気管支鏡は日本で開発された医療機器であり，経皮肺生検と比較し，低侵襲で肺癌診断が行える．近年，気管支鏡に超音波プローブを組み合わせた超音波気管支鏡を用い，より低侵襲の手技が広く肺癌の確定診断に用いられるようになった．しかし，これら低侵襲検査で採取される検体は主として細胞診検体である．また，病巣の大きさ，位置，さらに患者全身状態より，細胞診検体しか採取できない患者も少なからず存在する．現在薬事承認されているコンパニオン診断薬は組織診検体を要求するため，遺伝子検査が施行できない．肺癌の診断がついたものの遺伝子検査未施行のまま治療を開始せざるを得ない症例が存在する（全症例の 20~30%程度．NEJ021A 試験結果からの推定値．未発表データ）． MINtS 開発の目的は，細胞診検体を多遺伝子変異検査に利用し，全進行肺癌患者で遺伝子変異検査に基づく治療方針決定を可能とすることである． (概要) MINtS は，画像的に肺癌が疑われる患者，画像的に肺癌再発・増悪が疑われる患者で，肺癌診断のため採取した検体の細胞診検体部分，または増悪・転移病変から採取した細胞診検体を用いて，次世代シーケンサーにより，多遺伝子の変異検索を行う．検出対象遺伝子は，現時点で保険収載されている肺癌分子標的薬の効果を予測可能な変異遺伝子すなわち，変異 EGFR 遺伝子（一部），変異 BRAF 遺伝子（一部），変異 ALK 融合遺伝子（一部），変異 ROS1 融合遺伝子，変異 NTRK 融合遺伝子である．付属データとして，将

来保険収載が期待され、その際には直接有効性を予測可能と考えられる変異 ERBB2 遺伝子、変異 RET 融合遺伝子、間接的に他の薬剤の有効性を予測可能な変異 KRAS 遺伝子、変異 BRAF 遺伝子（一部）、現在使用されている分子標的薬の効果を修飾する二次変異として変異 EGFR 遺伝子（一部）、変異 ALK 融合遺伝子（一部）の検索を行う。

数百遺伝子を検索可能な遺伝子パネル（大遺伝子パネル）と比較し、コンパニオン診断薬対象遺伝子、およびその候補となるごく少数の遺伝子に対象を絞ったことで、（1）多数患者の同時検索による低下価格化、（2）遺伝子あたりのデータ量の増加による高精度化が可能になった（4000 検体以上を用いた先行研究の結果、大遺伝子パネルと比較し、サンプルあたり 1/10 程度の低価格化、10 倍以上の感度向上が期待できると推定される）。

（効果）

MINtS により細胞診検体を用いた遺伝子変異検査が可能になれば、全肺がん患者で遺伝子変異検査を施行することが可能になる。MINtS による高精度の検索により、偽陰性率、偽陽性率の低い正確な遺伝子変異検査による治療方針決定が可能になる。

以下に補足情報を記載する。

肺がんが疑われる患者では、組織診検体、細胞診検体の両方または片方で肺がん細胞を確認することで肺がんが確定診断される。病巣の大きさ、位置、さらに患者全身状態より組織診検体採取に不適切な患者では、細胞診検体のみ採取可能であり、現在既承認のコンパニオン診断薬では遺伝子変異検査ができない。このような症例は全肺がん症例の 20~30% 程度と推測される。細胞診検体による遺伝子変異検査が可能になれば、これら患者でも遺伝子変異検査が可能になり、適確な治療方針決定が可能になる。

既承認のコンパニオン診断薬は、ホルマリン固定ーパラフィン包埋処理をした組織切片を用いるため、固定・包埋処理で DNA、RNA が分解される。そのため、多量のがん細胞を有する検体（オンコマイン TM Dx Target Test マルチ CDx システムでは検体中細胞の 30%のがん細胞を要求する）が必要である。MINtS では細胞診検体から直接 DNA、RNA を分離するため、良好な DNA、RNA が採取できる結果、検体中細胞の 1-3%のがん細胞であれば良好な検出が可能である。なお、細胞診検体中のがん細胞の存在は、検体を懸濁して二分し、半量を用いてがん細胞が確認し、もう半量を MINtS に使用する手順（二分法）で保証している。

（先進医療にかかる費用）

技術に係る総費用は 273,112 円である。先進医療に係る費用は 80,522 円であるが、全額企業負担のため、患者負担額は 57,777 円である。

共同実施による先進医療を実施可能とする委託側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： 先進医療名：高感度多遺伝子検査システム MINtS による，細胞診検体を用いた肺癌 druggable 遺伝子変異検索 適応症：肺癌	
I. 委託側医療機関の実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要 (呼吸器内科又は腫瘍内科、呼吸器外科) ・ 不要
資格	☒ 要 (呼吸器専門医又は外科専門医) ・ 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 (5) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として (20) 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 (上記以外の要件)	
II. 委託側医療機関の要件	
診療科	☒ 要 (呼吸器内科又は腫瘍内科、呼吸器外科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要 ・ 不要 具体的内容：呼吸器専門医又は外科専門医を含め常勤医師 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ 要 ・ 不要 具体的内容：病理の検査を実施する部門の設置と専ら病理の診断を実施する医師の配置
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☒ 要 (臨床検査技師の配置) ・ 不要
病床数	要 () 床以上) ・ ☐ 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上) ・ ☐ 不要
当直体制	要 () ・ ☐ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ ☐ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要 ・ ☐ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ 要 ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：必要時：随時開催
医療安全管理委員会の設置	☒ 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ 要 (5 例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝子検査の実施体制が必要 等)	遺伝子関連検査検体品質管理マニュアルに従った検体の品質管理体制が必要。
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)	特になし

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

様式第 11-2 号

共同実施による先進医療を実施可能とする受託側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： 先進医療名：高感度多遺伝子検査システム MINtS による，細胞診検体を用いた肺癌 druggable 遺伝子変異検索 適応症：肺癌	
I. 受託側医療機関の実施責任医師の要件	
診療科	☒ (呼吸器内科又は臨床腫瘍科)・不要
資格	☒ (呼吸器専門医)・不要
当該診療科の経験年数	☒ (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ (5) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として (20) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ ☐]
その他 (上記以外の要件)	
II. 受託側医療機関の要件	
診療科	☒ (呼吸器内科又は臨床腫瘍科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：呼吸器専門医を含め常勤医師 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：病理の検査を実施する部門の設置と専ら病理の診断を実施する医師の配置
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☒ (臨床検査技師の配置)・不要
病床数	要 () 床以上・ ☐
看護配置	要 (対 1 看護以上)・ ☐
当直体制	要 ()・ ☐
緊急手術の実施体制	要・ ☐
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ ☐
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☐ 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：定時開催：月一回，必要時：随時開催
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ (100 症例以上)・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)	遺伝子関連検査検体品質管理マニュアルに従った検体の品質管理体制が必要。
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)・ ☐
その他 (上記以外の要件)	特になし

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕とし

て（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。