

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がん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%が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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

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)
MiSeq システム	イルミナ株式会社 〒 108-0014 東京都港区 5-36-7-22F TEL 03-4578-2800	MiSeq			

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
MINtS kit	栄研化学株式会社 〒 110-8408 東京都台東区 台東 4-19-9 TEL 03-5846-3287 FAX 03-5846-3291	Version 1			

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)
該当せず					

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
該当せず	

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

細胞診検体より DNA/RNA を抽出する。MINtS キットを用いて、検査対象となるがん関連遺伝子領域の DNA をマルチプレックス PCR あるいはマルチプレックス RT-PCR によって増幅し、次世代シーケンサー（MiSeq）用のアダプターを付着し、MiSeq で塩基配列を決定できるよう修飾する。次いで MiSeq にて塩基配列を決定する。解析プログラムにより、得られた塩基配列を予め登録してある配列と照合し、得られた塩基配列の種類とリード数に基づき陰陽判定結果を出力する。反応の詳細は井上ら PLoS ONE 12(4):e0176525. に公開、発表されている。

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

多遺伝子変異検査は米国で薬事承認されているが、MINtS は薬事承認されていない。

欧州での薬事承認の状況

多遺伝子変異検査は欧州で薬事承認されているが、MINtS は薬事承認されていない。