

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員：横井 香平

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	高感度多遺伝子検査システムMINTSi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	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。
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 type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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。 <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： 細胞診検体で「druggable遺伝子変異」が、現在行われている組織検体を用いた診断法と同程度に行うことができれば、診断能の向上と経費の削減に寄与できるものとする。なお、その結果に基づいた臨床的有用性の確認は必要である。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員：村田 満 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	高感度多遺伝子検査システムMINTSi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	<p>Ⓐ. 妥当である。</p> <p>B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）</p>
有効性	<p>Ⓐ. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。</p> <p>B. 従来技術を用いるよりもやや有効。</p> <p>C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。</p>
安全性	<p>Ⓐ. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>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>
技術的成熟度	<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下であれば行える。</p> <p>ⓐ. 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。</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診療体制をとっていないと行えない。</p>
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<p>Ⓐ. 倫理的問題等はない。</p> <p>B. 倫理的問題等がある。</p>
現時点での普及性	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。</p> <p>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。</p> <p>ⓐ. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
効率性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p>A. 大幅に効率的。</p> <p>ⓐ. やや効率的。</p> <p>C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
将来の保険収載の必要性	<p>Ⓐ. 将来的に保険収載を行うことが妥当。</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総評	<p>総合判定： <input checked="" type="radio"/> ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント：指摘事項に対する修正により、本先進技術の意義と透明性がより向上した。上記「効率性」については、すでに保険導入されている同じ技術がない為、評価困難であるが、組織検体のみを対象とする現状と比較して、細胞診検体を使用できる、という観点で効率性が向上すると捉えた。</p>

先進医療A評価用紙（第1-2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 横井 香平

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： 肺がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（呼吸器内科又は臨床腫瘍科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（呼吸器内科指導医又はがん治療認定医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 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. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（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)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：呼吸器内科指導医又はがん治療認定医常勤の医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 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）	<input type="checkbox"/> 要（臨床検査技師の配置）・不要
病床数	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：定時開催：月1回、必要時：随時開催
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要（100症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝子検査の検体品質管理マニュアルに合った検体の品質管理体制が必要等）	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（ ）・ <input type="checkbox"/> 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。

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：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

令和2年2月7日

所属・氏名：自治医科大学附属病院 内科学講座呼吸器内科学部門・萩原弘一

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 対象とする細胞診検体に胸水中細胞は含めないのでしょうか。肺癌の進行期ではしばしば胸水が出現し、その中に含まれる腫瘍細胞での MINtS 検査も検討してもよいのではないのでしょうか。

【回答】

進行肺癌では、経験上、治療開始時に約 10%の症例にすでに癌性胸水が存在し、より進行した肺癌では 20-30%に増加します。MINtS 実用化時には、胸水は遺伝変異検査の重要な臨床検体になると考えています。

本先進医療は、MINtS のコンパニオン診断薬としての実用化を目指すためのデータ収集が一つの目的です。コンパニオン診断薬としての実用化には、既存コンパニオン診断薬との比較データが薬事申請に必須です。既存コンパニオン診断薬は、事実上組織検体でなければ施行できないものが多いため、組織検体が採取可能な患者で、組織検体のコンパニオン診断薬結果と対照できる状況で MINtS を施行する必要があると考えました。そのため、胸水のみ採取でき、組織検体が採取不能な場合は対象から除外しました。しかしながら、胸水症例で胸腔鏡を施行する症例、また、胸膜生検を施行する症例は、胸水および組織検体が採取できるため、本先進医療の対象です。

2. 既承認コンパニオン診断薬を用いた遺伝子変異検査にオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムの使用を推奨されていますが、他のシステムを用いた場合に既承認コンパニオン診断薬との一致率に差は生じないのでしょうか。できれば、対照とする遺伝子変異検査を一定にする方がよいように思います。

【回答】

前述のように、本先進医療は、MINtS のコンパニオン診断薬としての実用化を目指すためのデータ収集が一つの目的です。コンパニオン診断薬としての実用化には、既存コンパニオン診断薬との比較データが薬事申請に必須です。できるだけ多くの遺伝子に関してコンパニオン診断薬と比較したいと考え、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムの使用を推奨しています。しかし、PMDA の事前相談で、薬事申請時に求め

られる対照法はオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムではなく、それ以前に承認されたオリジナルのコンパニオン診断薬との返答をいただきました。さらに、複数のコンパニオン診断薬が承認されている遺伝子が複数あり、一つのコンパニオン診断薬を選択することは困難です。そして、多くの施設では、施設で使用しやすいコンパニオン診断薬を組み合わせて使用しています。これらのことを考慮すると、単一のコンパニオン診断薬を指定することは、薬事行政の現状、臨床現場の現状から困難と判断しました。そのため、現在のようにコンパニオン診断薬として使用されているものはどれも使用可能な計画とし、「コンパニオン診断薬として使用されている検査すべて」と MINtS の比較を行うことにしました。

3. 統計解析担当機関が研究費提供会社であることは、研究の独立性を担保できないと判断される可能性があるのではないのでしょうか。統計解析は研究代表者が独自で行うか、提供された研究費を用いて利益相反のない第3者に委託するのが研究の透明性を担保するのに必要かと思われます。

【回答】

本研究における統計解析は、二項分布での初等的な統計計算による母比率検定が主体になると考えられます。そのため、統計解析実務は複雑にはならず、外部委託する必要はないと考えます。そこで、統計解析部分のプロトコルを以下のように変更し、ご指摘のありましたとおり、資金提供企業の関与を無くすことで研究の独立性を担保します。

「株式会社 Zenbe が EDC から取り纏めたデータを、京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学・森田智視教授の解析計画の元で、研究代表者（自治医科大学：萩原弘一）が統計解析します。そして、解析過程、結果に関して、森田智視教授の確認を受けます。」

以上

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
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>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．</p> <p>以下にその理由を解説する．</p> <p>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．</p> <p>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．</p> <p>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．</p> <p>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）．</p> <p>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．</p> <p>(概要)</p> <p>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</p>

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。

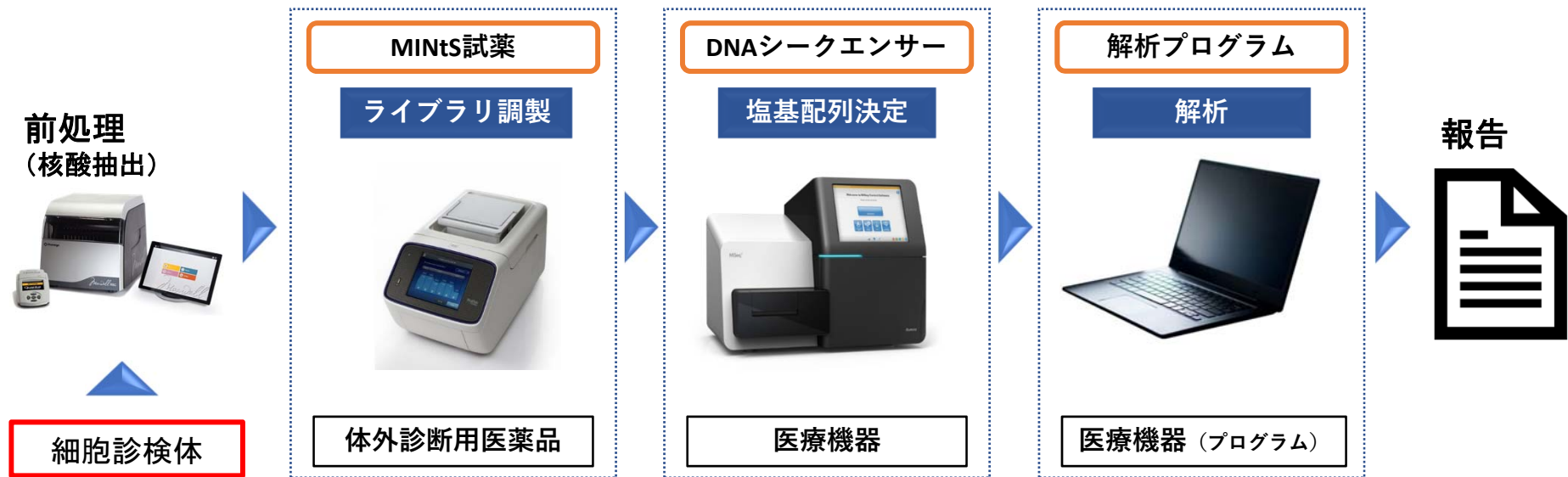
既承認のコンパニオン診断薬は、ホルマリン固定-パラフィン包埋処理をした組織切片を用いるため、固定・包埋処理で DNA, RNA が分解される。そのため、多量のがん細胞を有する検体（オンコマイン TM Dx Target Test マルチ CDx システムでは検体中細胞の 30%のがん細胞を要求する）が必要である。MINtS では細胞診検体から直接 DNA, RNA を分離するため、良好な DNA, RNA が採取できる結果、検体中細胞の 1-3%ががん細胞であれば良好な検出が可能である。なお、細胞診検体中のがん細胞の存在は、検体を懸濁して二分し、半量を用いてがん細胞が確認し、もう半量を MINtS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

技術の概要

- MINtS (Mutation Investigator using the Next-era Sequencer system)
- 肺癌における複数遺伝子異常の一括検出・解析システム
- **細胞診検体**で検査実施
- 検出対象遺伝子を必要最小限に限定 ➡ **検査コストの削減**



期待される効果

細胞診検体を対象とするため、組織検体採取不能なため既承認診断薬で遺伝子変異検査不能だった患者でも検査可能になる。

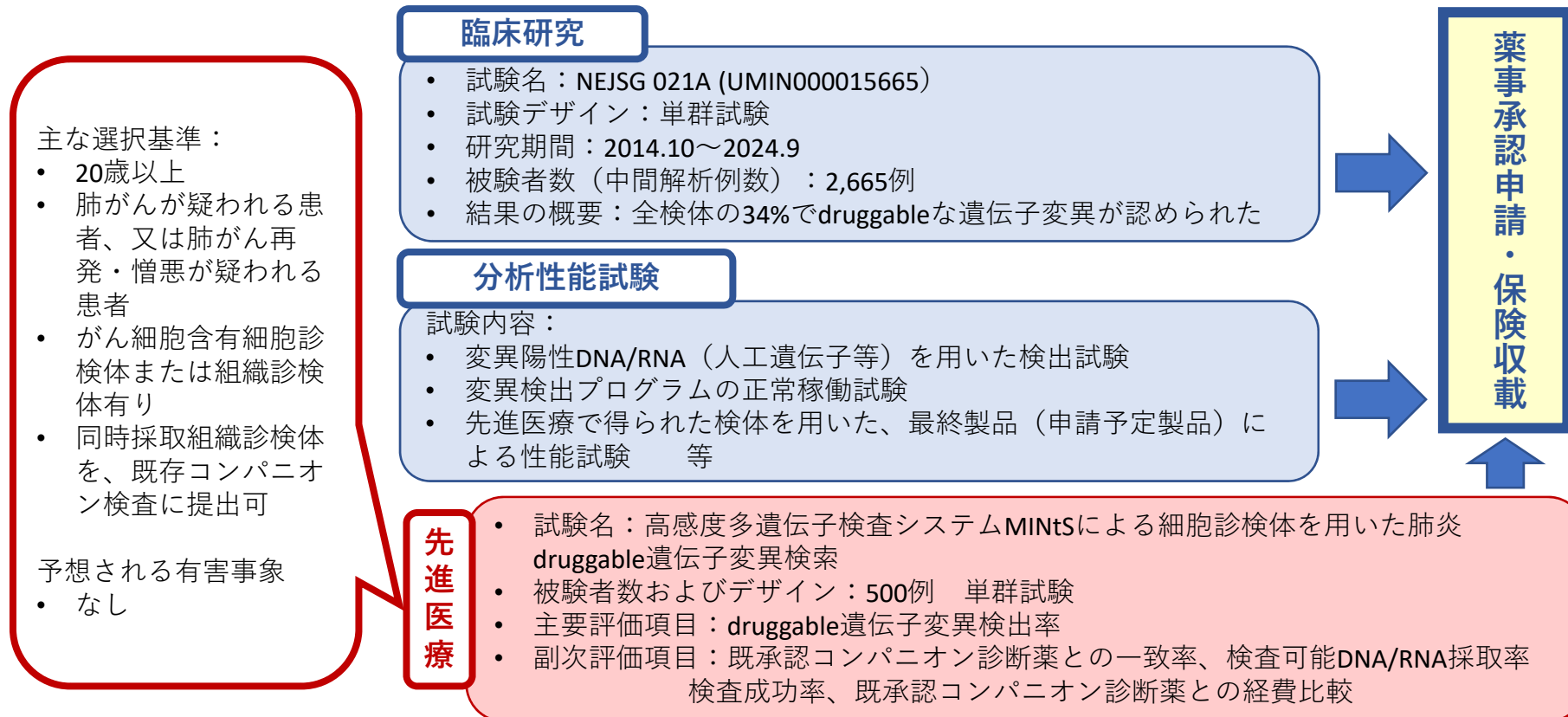
この結果、ほぼ全ての肺癌患者で、遺伝子変異検査結果を**治療方針決定補助**として用い、治療効果が期待される医薬品の選択が可能になる。

薬事承認・保険収載までのロードマップ

- 高感度多遺伝子検査システム
(Mutation Investigator using the Next-era Sequencer system)
- 先進医療での適応疾患：肺がん

欧米での現状

薬事承認：米国（無）、欧州（無）



【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・自治医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「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」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：肺癌

効能・効果：

効能：肺癌発生・進展に深く関与し、対応する分子標的薬が存在する、または上市されている分子標的薬選択の参考になる遺伝子変異を、細胞診検体を用いて同定する。

効果：低侵襲で採取可能な細胞診検体を用いて、個人に適切な治療選択を行えるようになる。

【別添3】「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」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

適格基準

- 1) 同意取得時年齢が 20 歳以上の症例.
- 2) 画像診断により肺がんが疑われている，または画像診断により肺がんの増悪・再発が疑われている症例.
- 3) 細胞診検体および組織診検体を同時取得でき，さらに細胞診検体または組織診検体にがん細胞が認められる症例.
- 4) 本研究の参加について患者本人から文書同意(informed consent)が得られている症例.

選定方法

担当医は，適格基準 1) ～ 3) を満たす患者に対し，本研究参加について説明を行い，文書同意を得て，登録適格例とする．

【別添 4】「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」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

有効性及び安全性の評価のために収集する情報：下記 Primary endpoint, Secondary endpoint に記載有効性の評価：

Primary endpoint：

組織診検体ががん細胞（+）時の、細胞診検体での druggable 遺伝子変異検出率

Secondary endpoint：

- (1) 検査可能 DNA 採取率
- (2) 検査可能 RNA 採取率
- (3) 検査成功率
- (4) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（+）症例数
- (5) 細胞診検体ががん細胞（-）、組織診検体ががん細胞（+）症例数
- (6) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（-）症例数
- (7) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（+）時の druggable 遺伝子変異検出率
- (8) 細胞診検体ががん細胞（-）、組織診検体ががん細胞（+）時の druggable 遺伝子変異検出率
- (9) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（-）時の druggable 遺伝子変異検出率
- (10) 組織診検体ががん細胞（+）時に既承認コンパニオン診断薬検査に提出できた割合
- (11) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（+）時の MINtS と既承認コンパニオン診断薬との結果一致率
- (12) 細胞診検体ががん細胞（+）、組織診検体ががん細胞（+）時の MINtS と既承認コンパニオン診断薬との経費比
- (13) 既承認コンパニオン診断薬または MINtS で遺伝子変異陽性の患者において、検査後、最初に施行した治療とその最良総合効果（Overall Response Rate）（主治医判定）

(i)細胞診検体を用い、検査可能な DNA, RNA が分離でき、遺伝子変異の有無が判定できること、(ii)既承認コンパニオン診断薬と良い一致率を示すこと、(iii)既承認コンパニオン診断薬と一致しない例では、MINtS 検査が正確に行われていることを人工遺伝子を用いて保証できること、(iv) 既承認コンパニオン診断薬を用いるよりも安価に検索ができること、の 4 点が確認できれば、十分な有効性があると判断する。

個々の項目に関しては、以下の様に判断する。

検体の 90%以上から PCR, RT-PCR 増幅可能な DNA, RNA が採取された場合は、検査可能な DNA, RNA が分離できたと判断する。

PCR, RT-PCR 増幅可能な DNA, RNA のうち、MINtS 解析で遺伝子変異判断可能なリード数が得られた割合が 90%以上であった場合、良好に遺伝子変異の有無が判定できたと判断する。

MINtS（細胞診検体使用）と既承認コンパニオン診断薬（組織診検体使用）の結果一致率が 90%以上であった場合一致率良好と判断する。

既承認コンパニオン診断薬と一致しない例では、人工遺伝子を用いて検索を行い、人工遺伝子の結果と合致する結果が得られた検査を合致した検査と判断する。

MINtS 検査が人件費，減価償却費，消耗品費をいれて一検体 100000 円以下で施行可能な場合，既承認コンパニオン診断薬を用いるよりも安価に検索ができる（オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム：11700 点）と判断する，

安全性の評価：

- ① 本研究には該当しない

【別添5】「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」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：先進医療告示後～21ヶ月

予定症例数の設定根拠：

本研究の先行研究となる NEJ021A では、2665 症例の解析（中間解析）により、EGFR exon 18 変異：20 症例, exon 19 変異：213 症例, exon 21 変異：261 症例, exon 20 変異（T790M）：37 症例, KRAS exon 2 変異：256 症例, exon 3 変異：12 症例, BRAF exon 11 変異：13 症例, exon 15 変異：21 症例, ERBB2 遺伝子変異：18 症例, ALK 融合遺伝子：41 症例, RET 融合遺伝子：6 症例, ROS1 融合遺伝子：13 症例が検出されている。変異検出率は全検体の 34%である。MINtS の対象症例は肺癌が疑われた症例すべてであり、総検体数（分母）には変異が少ないとされる扁平上皮がんや小細胞がん検体も含まれているため、従来の腺がんでの変異検出率 30～50%と矛盾しない検出率と考えられる。また、検査可能 DNA 採取率：89%。検査可能 RNA 採取率：97%であった。

NEJ021A 参加施設中最多症例登録数の青森県立中央病院のデータでは、1040 症例の解析で既承認コンパニオン診断薬と同時検索ができた症例の結果一致率は 80～90%であった（全ての遺伝子を既承認コンパニオン診断薬で検索できていないため一致率は遺伝子ごとに異なる）（長谷川幸裕 第 59 回 日本呼吸器学会学術講演会）。

先進医療 B を経て薬事承認された NCC オンコパネルでは、約 50%の症例に対象となる遺伝子異常が検出される割合の 95%信頼区間が 15%の幅で検出できる被験者数 171 例、解析成功割合が 85%程度であったことを考慮して、予定登録数を 205 例とした。MINtS の変異検出率は全検体の 34%であることを考慮すると、変異検出率の 95%信頼区間を 10%の幅（±5%）で得るためには 323 例（変異検出率 30%として）～369 例（変異検出率 40%として）が必要である。MINtS の検査成功割合が 89～97%であることを考慮し、さらに安全域を見込んで、予定症例数 500 例として施行する。

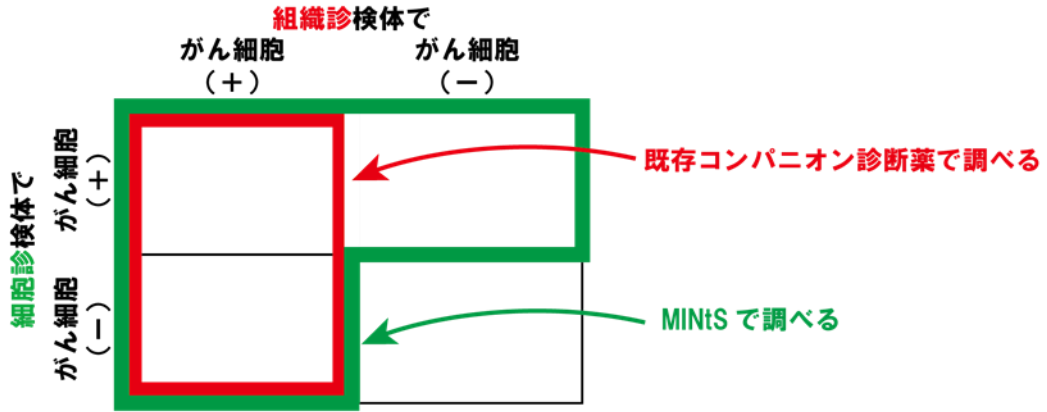
【別添6】「高感度多遺伝子検査システム MINtS による、細胞診検体を用いた肺癌 druggable 遺伝子変異検索」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

- (1) 気管支鏡などの検体採取時に採取された細胞診検体, および組織診検体を同一のチューブにいれ(必要に応じて生理食塩水を加える), 良く振る.
- (2) 組織診検体を病理部に提出する. 病理部にて既承認コンパニオン診断薬で要求される割合以上のがん細胞が確認されたら (この割合は既承認コンパニオン診断薬マニュアルに従う), 既承認コンパニオン診断薬を用いた遺伝子変異検査を行うよう手配する. 可能であればオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムを使用する.
- (3) 細胞診検体部分を 2 部分に分ける. 部分 1 は全体の 2/3 以上 (細胞診病理診断の妨げにならない配慮), 部分 2 は全体の 1/3 以下かつ 1 mL 以上とする.
- (4) 部分 1 を病理部に提出し, がん細胞の有無を検索する.
- (5) 部分 2 は, 速やか (検体採取から概ね 30 分以内) に遠心し, 沈渣を取得. RNA 保存液 1 mL 以上に再懸濁し, 冷蔵庫に保存する.
- (6) 組織診検体病理検査 (手順 (2)) または部分 1 の細胞診検体病理検査 (手順 (4)) にてがん細胞が確認されたら, WEB 登録システムにて症例登録を行う.
- (7) 冷蔵保管された検体を用いて MINtS 検査を実施する. 冷蔵温度帯で保管する.
- (8) MINtS 検査を施行する.
- (9) 手順 (2) にて施行した既承認コンパニオン診断薬検査結果がでたら eCRF に結果を入力する.

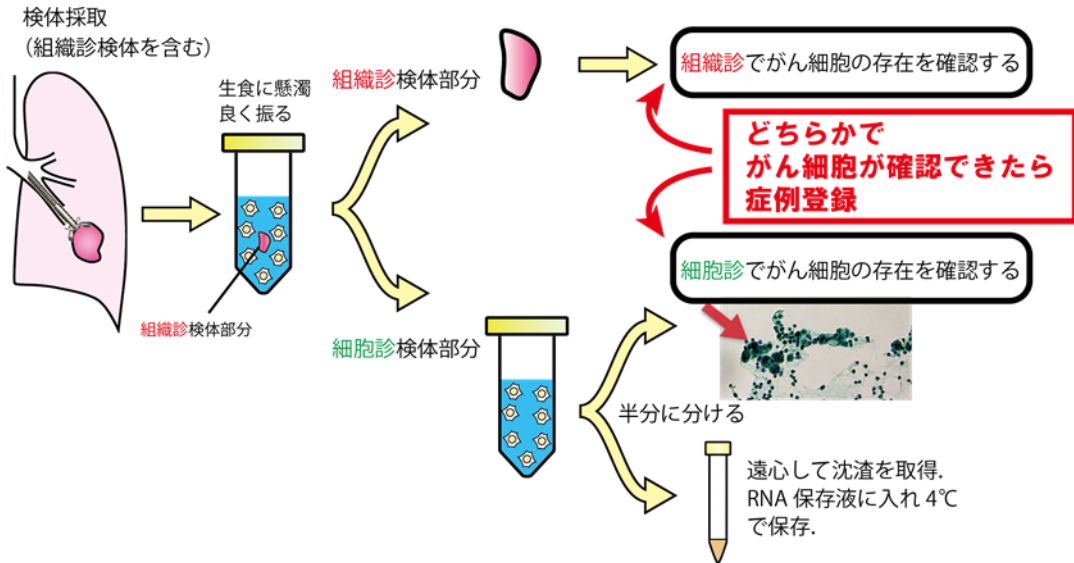
本研究では、細胞診検体と組織診検体双方で遺伝子変異検査を行なった場合、どの程度一致するか調べるのが大きな目的の一つである。

A. 遺伝子変異検査を行う検体の範囲



B. 検体提出手順

1. 検体採取 → 症例登録



2. 検査提出

組織診検体部分



がん細胞 (+) の場合、既存の Companion 検査へ
可能であればオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
で多遺伝子を見る

細胞診検体部分



細胞診検体中がん細胞の有無に関わらず
MINTs に提出

細胞診 (-) の場合でも組織診 (+) だから (症例登録条件より)
病理で確認できないごく少数のがん細胞がいる可能性がある。
MINTs で検索する価値がある

【別添7】「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」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. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科又は臨床腫瘍科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (呼吸器内科指導医又はがん治療認定医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (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・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：呼吸器内科指導医又はがん治療認定医常勤の医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・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)	<input checked="" type="checkbox"/> (臨床検査技師の配置)・不要
病床数	要 () 床以上)・ <input checked="" type="checkbox"/>
看護配置	要 (対1看護以上)・ <input checked="" type="checkbox"/>
当直体制	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・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	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝子)	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

セリツグの実施体制が必要 等)	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。