

第84回先進医療会議(令和2年3月5日)における先進医療Aの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	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※2	受付日	総評	その他 (事務的対応等)
336	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	肺癌	自治医科大学 附属病院	8万千円 (全額企業負担)	13万5千円	5万8千円	R1.12.12	適	別紙資料1

※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。(四捨五入したもの。)

【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 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。 <input type="radio"/> 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。

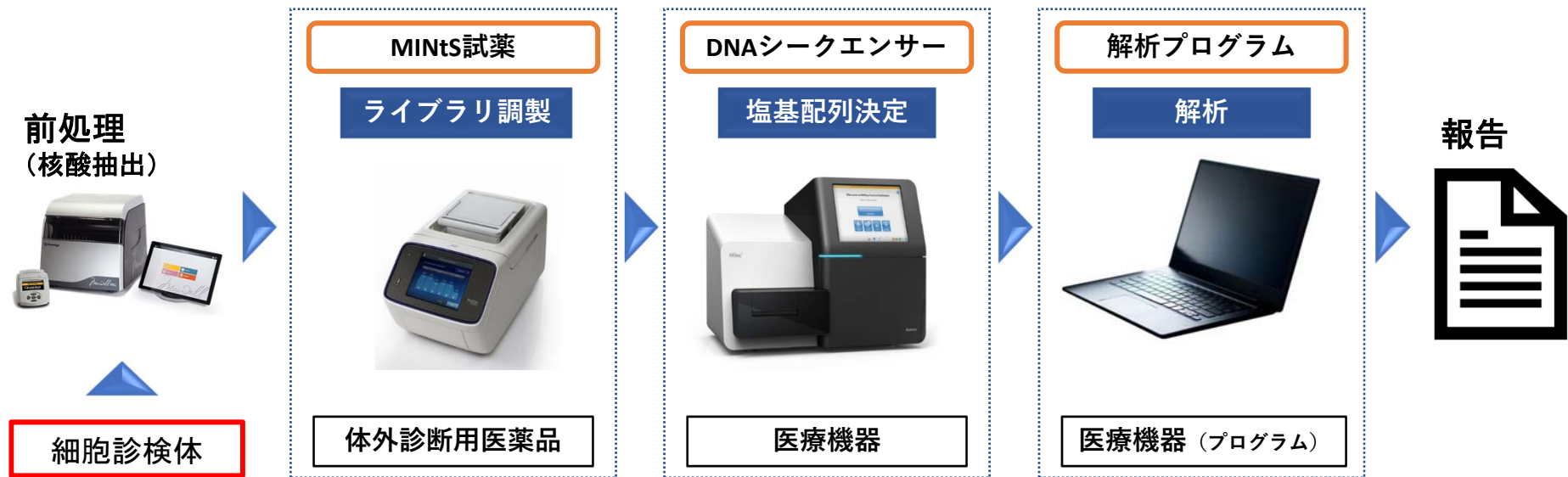
既承認のコンパニオン診断薬は、ホルマリン固定-パラフィン包埋処理をした組織切片を用いるため、固定・包埋処理で DNA, RNA が分解される。そのため、多量のがん細胞を有する検体（オンコマイン TM Dx Target Test マルチ CDx システムでは検体中細胞の 30%のがん細胞を要求する）が必要である。MINtS では細胞診検体から直接 DNA, RNA を分離するため、良好な DNA, RNA が採取できる結果、検体中細胞の 1-3%ががん細胞であれば良好な検出が可能である。なお、細胞診検体中のがん細胞の存在は、検体を懸濁して二分し、半量を用いてがん細胞が確認し、もう半量を MINtS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

