

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 比企 直樹 先生

先進技術としての適格性	
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	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： <span style="float: right;">）</span>
有効性	A. 従来 of 技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来 of 技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来 of 技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> 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	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 checked="" type="checkbox"/> 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。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適・条件付き適・否 コメント：非侵襲的に患者負担も小さく食道癌転移のリスクを評価できる画期的な方法であり、将来的な転移の予測検査になりうる。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 矢富 裕 先生

先進技術としての適格性

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	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有 効 性	<input type="checkbox"/> A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適・条件付き適・否  コメント： ctDNA検査の精度管理に関して要確認。

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： 比企 直樹 先生

先進医療名及び適応症： 先進医療名： 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	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（消化器外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（消化器外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：がん遺伝子パネル検査に係る実務経験を2年以上有している医師2名以上
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"/> 要（ 臨床工学技士 ）・不要
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 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
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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）	遺伝カウンセリングの実施体制が必要
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

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。

## 先進医療A評価用紙（第1-2号）

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構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価

令和 6 年 1 月 31 日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部 外科学（一般・消化器）・北川 雄光

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. 研究実施計画書及び実施届出書について

本検査は高度な検査であり、資料を拝見しても精度管理に関する記述が見当たりません。本 ctDNA 検査は NGS を用いる高度な検査ですが、院内で実施されると理解します。その精度管理に関する記述をお願いします。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。平成 30 年 12 月に施行された改正医療法施行規則（検体検査関連）を順守して院内における遺伝子解析を行っている点をプロトコールおよび先進医療実施届出書に追記をさせて頂きました。

【プロトコールへの追記内容】

項目：19.1 精度管理

追記内容：

院内における遺伝子解析については、平成 30 年 12 月に施行された改正医療法施行規則（検体検査関連）を順守して実施する。具体的には下記項目を適切に実施する。

- ・ 標準作業書及び作業日誌又は台帳関係
- ・ 遺伝子関連・染色体検査の責任者の配置
- ・ 内部精度管理の実施、適切な研修の実施
- ・ 施設間における検査結果の相互確認
- ・ 適切な研修の実施

【先進医療実施届出への追記内容】

項目：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

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方法等

追記内容：

院内における遺伝子解析については、改正医療法施行規則（検体検査関連）を順守して実施する。

以上

## 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ヵ月時点で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ヵ月時点で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ヵ月ごとの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。

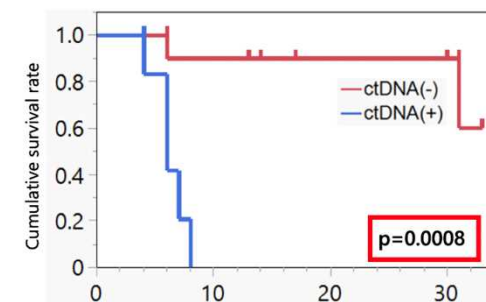


# 技術名: Circulating tumor DNAを指標とした微小遺残腫瘍評価

## 概要図

概要 : 血液中に存在する腫瘍由来のDNA (Circulating tumor DNA: ctDNA)を検出することができる技術である  
 対象疾患 : 切除可能食道扁平上皮癌  
 患者選択基準: 臨床病期cStage I、II、III、IVA(T4を除く)、IVB (鎖骨上リンパ節のみ許容)

対象症例: 切除可能進行食道癌



術後早期のctDNAの有無が鋭敏な再発予測システムとなり得ることが示唆された

Morimoto Y, Matsuda S, Kawakubo H, et al. Ann Surg Oncol 2023;30:3747-56.



原発巣



血漿

がん遺伝子パネル検査“Rapid-Neo”  
(145遺伝子)

AVENIO ctDNA Analysis  
(77遺伝子)

腫瘍由来の遺伝子変異



Circulating tumor DNA (ctDNA)



腫瘍由来と非腫瘍由来(クローン性造血等)を含む遺伝子変異



ctDNA解析で、腫瘍由来の遺伝子変異と同一の変異を認める場合にctDNA(+と定義

プログラム医療機器:「AVENIO ctDNA Assay System」は下記で構成されるアッセイシステムである

がん患者の血漿検体から抽出したctDNAにおけるパネル遺伝子の変異情報を包括的ゲノムプロファイリングとして同定することができる。



前処理試薬「AVENIO ctDNA Expanded Kit」



GATCTAGATTC  
GGTCCAGATTC  
GATCCAGCTTC  
CATCCAGATTC  
GATACAGATTC  
GATCCAGATGC

シーケンシング

「NextSeq 550システム」



AVENIO 解析ソフトウェア  
AVENIO Oncology Server

解析システム「アベニオ Oncology Assay 解析システム(仮称)」



レポート

専用サーバーとそれにインストールされた専用ソフトウェアで構成される。AVENIO ctDNA Expanded Kitで調製した検体はIllumina社のNextSeq 550システムでシーケンシングを行い、この専用システムでパネル遺伝子の変異情報の解析を行う。

本システムでの解析対象遺伝子(77遺伝子)

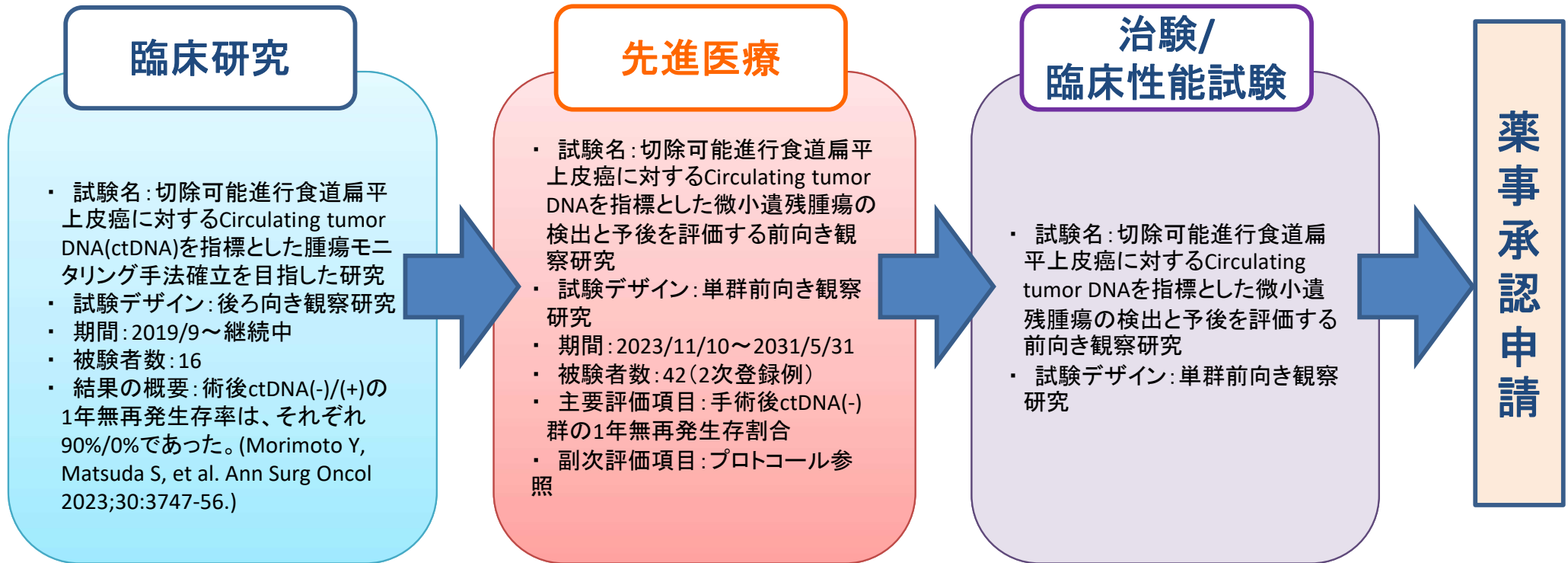
ABL1	CCND3	EZH2	IDH1	MET	PIK3CA	TP53
AKT1	CD274	FBXW7	IDH2	MLH1	PIK3R1	TSC1
AKT2	CDK4	FGFR1	JAK2	MSH2	PMS2	TSC2
ALK	CDK6	FGFR2	JAK3	MSH6	PTCH1	UGT1A1
APC	CDKN2A	FGFR3	KDR	MTOR	PTEN	VHL
AR	CSF1R	FLT1	KEAP1	NF2	RAF1	
ARAF	CTNNB1	FLT3	KIT	NFE2L2	RB1	
BRAF	DDR2	FLT4	KRAS	NRAS	RET	
BRCA1	DPYD	GATA3	MAP2K1	NTRK1	ROS1	
BRCA2	EGFR	GNA11	SMO	PDCD1LG2	RNF43	
CCND1	ERBB2	GNAQ	STK11	PDGFRA	SMAD4	
CCND2	ESR1	GNAS	MAP2K2	PDGFRB	TERT promoter	

# 薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

先進医療技術名：Circulating tumor DNAを指標とした微小遺残腫瘍評価

プログラム医療機器：AVENIO ctDNA Assay System

先進医療での適応症：切除可能進行食道扁平上皮癌



当該先進医療における

選択基準：切除可能食道扁平上皮癌（詳細はプロトコール参照）

除外基準：研究責任者又は研究分担者が本研究を実施するのに不相当と認めた。

予想される有害事象：申請技術は、血液検体を用いた検査であり、侵襲を伴わない。

## 海外での現状

薬事承認：米国(無)、英国(無)、フランス(無)、ドイツ(無)、カナダ(無)、オーストラリア(無)、その他(無)

ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験(無)

## 本邦での現状

ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験(無)

【別添1】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」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：切除可能な進行食道扁平上皮癌

効能・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。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。手術後 ctDNA(+) による術後早期再発予測、化学療法後 ctDNA(-) による術前化学療法の奏効予測、手術後の ctDNA の継時的変化による予後予測を行う。

術後 1 ヶ月時点で ctDNA(-) 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(+) 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。

【別添3】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」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

一次登録：

● 選択基準：

- 1) 組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている。
- 2) 主占居部位が胸部あるいは腹部食道に位置する。
- 3) 臨床病期 cStage I、II、III、IVA (T4 を除く)、IVB (鎖骨上リンパ節のみ許容) である。
- 4) 登録日の年齢が 18 歳以上である。
- 5) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である。
- 6) 右開胸開腹手術（もしくはロボット支援を含む胸腔鏡・腹腔鏡下手術）による食道癌根治手術（D2 以上）が可能と判断される。

● 除外基準：

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 3 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された以下の病理病期のがんのようにより 5 年相対生存率が 95%以上相当のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんを含めない）。

胃癌「腺癌（一般型）」：0 期-I 期、結腸癌（腺癌）：0 期-I 期、直腸癌（腺癌）：0 期-I 期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0 期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0 期-IIA 期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I 期、前立腺癌（腺癌）：I 期-II 期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：0 期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I 期、II 期、III 期、腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I 期、その他の粘膜内癌相当の病変

※病期分類は、原則として UICC-TNM 第 7 版またはそれに準ずる癌取扱い規約に従う

- 2) 研究責任者又は研究分担者が本研究を実施するのに不相当と認めた。

二次登録：

- 1) 治療前 ctDNA 陽性と判断される。

基準を満たした症例のうち、手術症例を選定し、特に術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy, NAC）を施行する症例を中心に選定する。

**【別添4】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」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

主要評価項目：手術後 ctDNA(-) 群の1年無再発生存割合

副次評価項目：手術後 ctDNA(-) 群及び手術後 ctDNA(+) 群の無再発生存期間、手術後 ctDNA(-) 群及び手術後 ctDNA(+) 群の全生存期間、手術前 ctDNA(-) 群及び手術前 ctDNA(+) 群の無再発生存期間、手術前 ctDNA(-) 群及び手術前 ctDNA(+) 群の全生存期間、手術前 ctDNA(-) 群の病理組織学的奏効割合、ctDNA の検出率、遺伝子変異検出率、Turn Around Time (TAT)

**【別添5】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」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：告示日～2031年5月

予定症例数：42（2次登録例数）

既の実績のある症例数：16例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	食道扁平 上皮癌	(自) 年 月 日	生存	cT3N1M0 に対し NAC-FP2 コース 施行後手術。pT2N0M0 の診断で 術後 ctDNA(-) となり無再発生 存中。
年齢 63 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2	食道扁平 上皮癌	(自) 年 月 日	生存	cT2N0M0 に対し NAC-FP2 コー ス施行後手術。pT1bN0M0 の診 断で術後 ctDNA(+) となり術後 7ヶ月に再発。
年齢 71 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3	食道扁平 上皮癌	(自) 年 月 日	生存	cT2N1M0 に対し NAC-FP2 コー ス施行後手術。pT2N1M0 の診断 で術後 ctDNA(-) となり無再発 生存中。
年齢 66 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 13例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の主目的は、MRD 検査の臨床性能を探索的に評価することにある。MRD 検査が陰性であった場合の無再発生存期間（recurrence free survival, RFS）が良好であった場合は、術後補助化学療法の省略など、大胆に治療を軽減する戦略が可能なことから、当該検査の臨床的有用性は、MRD 検査陰性例で1年 RFS 割合

がヒストリカルコントロールと比べて十分に高いことを以て説明する。

本研究グループより報告された先行研究では、ctDNA 陰性群の1年RFSは90.0% (95%CI: 73.2% - 100%)であった。また、本研究は単群で行うため、ヒストリカルコントロールとして、2020年度食道学会採択研究のコホートをを用いる方針とした。同コホートでR0切除となった症例において、術前化学療法でCFが施行された2274人の1年RFSは66.9% (65.0-68.8%)、DCFが施行された1054人で70.0% (67.3-72.8%)であった。実臨床でCF:DCFが3:7程度の割合で選択されることを鑑み、1年RFSの閾値を69.1%と設定した。

上記より、ctDNA 陰性群の1年RFSを90.0%とし、ヒストリカルコントロールの1年RFSを69.1%と推定した場合、追跡期間1年間、組入れ期間5年間、片側検定(有意水準5%)で検出力90%<sup>1)</sup>を保持するのに必要な二次登録症例の標本の大きさは、30例となる。さらに、同先行研究から、本研究対象患者におけるctDNA陽性率を20%と想定すると、必要な標本の大きさは38例となり、10%の脱落を見込んで、最終的な二次登録目標症例数を42例とした。

なお、本調査では限られた症例数での検討が想定されるため、片側検定に基づく例数設計を行った。また、検出力に関しては、保守的に90%の保持を目標とした。



**【別添6】「Circulating tumor DNA を指標とした微小遺残腫瘍評価」の治療計画（申請書類より抜粋）**

**6. 治療計画**

治療前のがん組織、および血液検体を採取し、ctDNA を判定する。それを指標に、手術後の血液検体における ctDNA を判定する。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。

【別添7】「Circulating tumor DNAを指標とした微小遺残腫瘍評価」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： 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	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（消化器外科）・不要
資格	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（消化器外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：がん遺伝子パネル検査に係る実務経験を2年以上有している医師2名以上
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"/> 要（臨床工学技士））・不要
病床数	要（ ）床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 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
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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）	遺伝カウンセリングの実施体制が必要
<b>III. その他の要件</b>	

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

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。