

**Table S2**

**PCR primers**

Multiplex PCR

EGFR-ex18-F1	CTTACACCCAGTGGAGAAGCTC
EGFR-ex18-B1	CCCACCAGACCATGAGAGG
EGFR-ex19-F1	GCATGTGGCACCATCTCAC
EGFR-ex19-B1	CTGAGGTTTCAGAGCCATGGAC
EGFR-ex20-F1	CATGCGTCTTCACCTGGAAGG
EGFR-ex20-B1	CACACCAGTTGAGCAGGTA CTG
EGFR-ex21-F1	GCAGAGCTTCTTCCCATGATGATC
EGFR-ex21-B1	CCTTACTTTGCCTCCTTCTGCA
KRAS-ex2-F1	AAGGCCTGCTGAAAATGACTG
KRAS-ex2-B1	GAATGGTCCCTGCACCAGTAATATG
KRAS-ex3-F1	CAGGATTCCCTACAGGAAGCAAGTAG
KRAS-ex3-B1	GGCAAATACACAAAGAAAGCCCTC
BRAF-ex11-F1	GAAAACACTTGGTAGACGGGACTCG
BRAF-ex11-B1	CACCACATTACATACTTACCATGCC
BRAF-ex15-F1	CTTGCTCTGATAGGAAAATGAGATCTACTG
BRAF-ex15-B1	CTAGTAACCTCAGCAGCATCTCAGG

Add-adaptor PCR

EGFR-ex18-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCC
EGFR-ex18-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTCCCACCAGACCATGAGAGGC
EGFR-ex19-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTGCATGTGGCACCATCTCACAATTG
EGFR-ex19-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTCTGAGGTTTCAGAGCCATGGACC
EGFR-ex20-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTCATGCGTCTTCACCTGGAAGGG
EGFR-ex20-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTCACACCAGTTGAGCAGGTA CTG
EGFR-ex21-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTGCAGAGCTTCTTCCCATGATGATCT
EGFR-ex21-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTCCTTACTTTGCCTCCTTCTGCATGG
KRAS-ex2-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTAAGGCCTGCTGAAAATGACTGAATATAAACTTG
KRAS-ex2-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTGAATGGTCCCTGCACCAGTAATATGCAT
KRAS-ex3-F2	CACGACGCTCTTCCGATCTCAGGATTCCCTACAGGAAGCAAGTAGTAATTG
KRAS-ex3-B2	GACGTGTGCTCTTCCGATCTGGCAAATACACAAAGAAAGCCCTCC

BRAF-ex11-F2            CACGACGCTCTTCCGATCTGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCG  
 BRAF-ex11-B2            GACGTGTGCTCTTCCGATCTCACCACATTACATACTTACCATGCCACTTT  
 BRAF-ex15-F2            CACGACGCTCTTCCGATCTCTTGCTCTGATAGGAAAATGAGATCTACTGTTTTCC  
 BRAF-ex15-B2            GACGTGTGCTCTTCCGATCTCTAGTAACTCAGCAGCATCTCAGGG

### Add-index-adaptor PCR

As the add-index-adaptor PCR primer, we used D501-D508 adaptors and D701-D712 adaptors that are included in the TruSeq DNA HT sample prep kit (Illumina).

D501-D508                    adaptors                    AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACAC (D501-D508  
 index) AACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT

D701-D712                    adaptors                    CAAGCAGAAGACGGCATACGAGAT (D701-D712  
 index) GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT

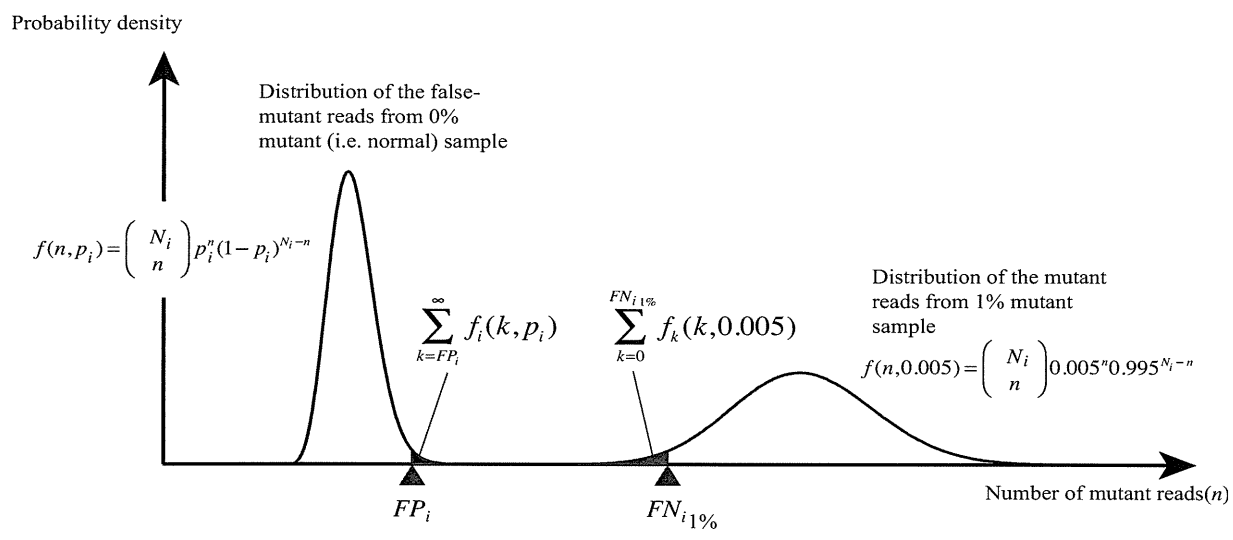
**Table S1** Minimal  $N_i$  for obtaining unambiguous results for each mutation hot spot.

Amplicon	Minimal number of the informative reads
<b><i>EGFR</i> exon 18</b>	
G719S	2515
G719C	2192
G719A	2192
<b><i>EGFR</i> exon 19</b>	
Deletions	2515
<b><i>EGFR</i> exon 20</b>	
T790M	3128
<b><i>EGFR</i> exon 20</b>	
S768I	2966
<b><i>EGFR</i> exon 21</b>	
L858R	1852
L861Q	2192
<b><i>KRAS</i> exon 2</b>	
G12S	3422
G12R	2515
G12C	2515
G12D	2826
G12A	2192
G12V	2192
G13S	3128
G13R	2192
G13C	2515
G13D	3128
G13A	2515
G13V	2515
<b><i>KRAS</i> exon 3</b>	
Normal	
Q61K	2826
Q61E	2192
Q61R	2826
Q61P	2192
G61L	2192
Q61H(183A>C)	2192
Q61H(183A>T)	2125
<b><i>BRAF</i> exon 11</b>	
G466V	2125

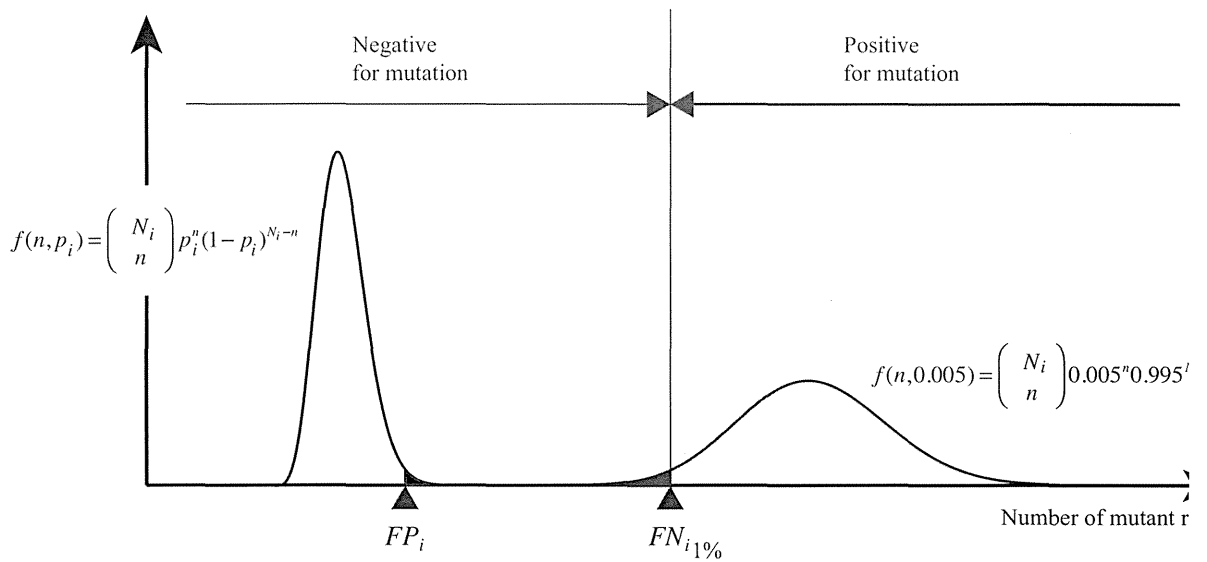
G469A	2192
G469E	2515
G469V	3231

***BRAF* exon 15**

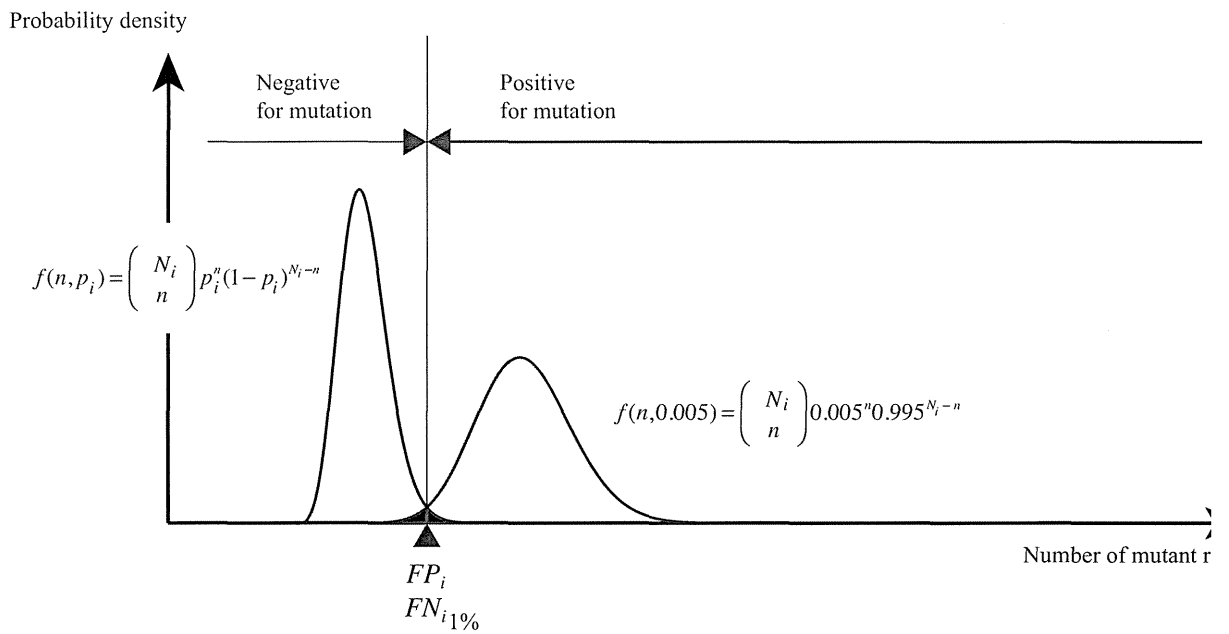
D594G	2515
D594V	2192
G596R	2192
V600E	2515



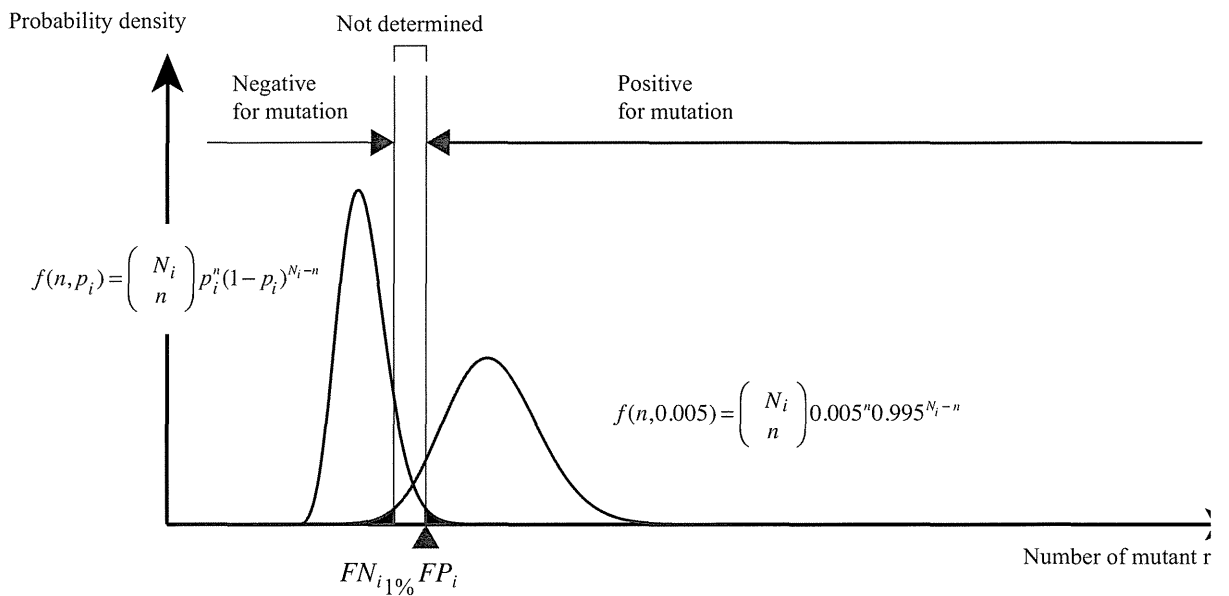
**Figure S1**



**B**



**C**



MINtS の性能を検証するための前向き臨床試験 (NEJ021a)

資料 1

包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究 (NEJSG 021A study)

包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究  
(NEJSG 021A study)

Ver. 1.0 2014 年 9 月 23 日  
Ver.1.1 2014 年 10 月 14 日  
Ver.1.2 2014 年 10 月 21 日 (第 1  
回予備審査後の修正)  
Ver.1.3 2014 年 10 月 24 日 (第 2  
回予備審査後の修正)  
Ver.1.4 2014 年 10 月 29 日 (第 3  
回予備審査後の修正)  
Ver.1.5 2014 年 12 月 05 日 (倫  
理委員会審査後の修正)



## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

### 1-1. 本研究の要約

実診療で、肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体または組織診検体の一部、あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部を用い、包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）を用いて遺伝子変異検査を行う。その結果を MINtS 薬事承認審査の資料として使用する。

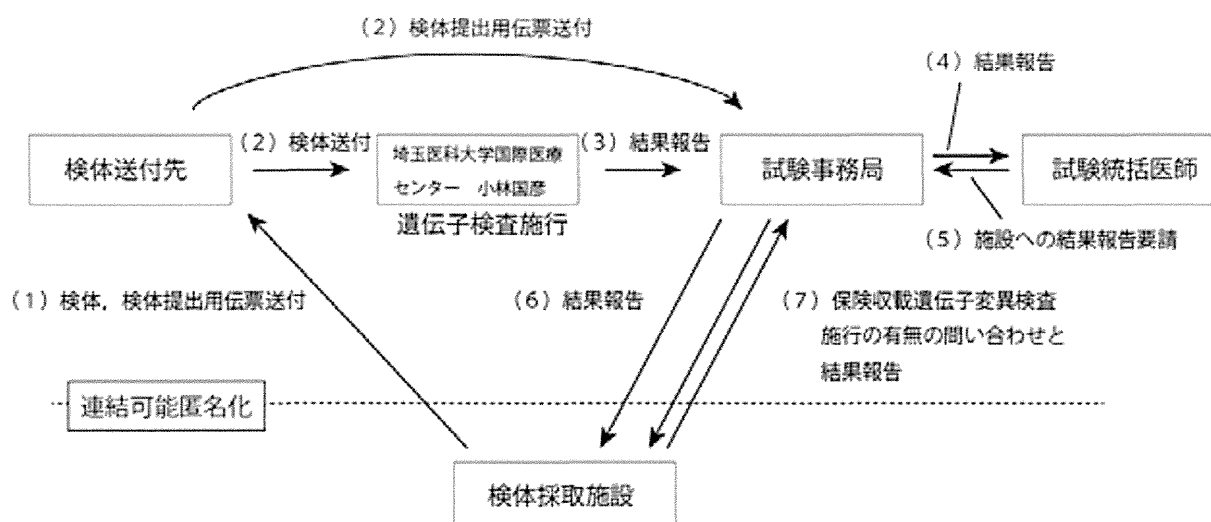
### 1-2. 検査対象サンプル選択基準要約

- 1) 病理的（細胞診または/かつ組織診）に非小細胞肺癌
- 2) 癌細胞を有する細胞診検体または組織診検体
- 3) 文書同意

### 1-3. 研究の流れの要約（図 1）

- (1) 検体、検体提出用伝票（同時収集臨床情報記載：後述）を検体送付先に送付する。
- (2) 検体送付先が受領した検体は検査責任者、検体提出用伝票は試験事務局が管理する。
- (3) 試験終了後、検査責任者は検査結果を試験事務局に送る。
- (4) 試験事務局は検査結果を試験統括医師に報告する。
- (5, 6) 試験統括医師は試験事務局を通じて検査結果を検体採取施設の施設研究代表者に報告する。
- (7) 施設研究代表者は、保険収載検査（EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子）結果を試験事務局に報告する。

### 図 1 研究の流れ



## 2. 背景

上皮細胞増殖因子 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 変異遺伝子を有する非小細胞肺癌には EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) が奏効する。例えば、EGFR 変異遺伝子が陽性である進行非小細胞肺癌患者に gefitinib を使用した治療を行なうと、生存期間中央値が従来<sup>(1)</sup>の2倍の2年半に延長する。EGFR 変異遺伝子は体細胞遺伝子変異であり、日本人肺癌の30%に認められる<sup>(2)</sup>。このため、非小細胞肺癌で EGFR 変異遺伝子を検索して治療方針を決定することが、肺癌治療の標準的な手法となった。EGFR 遺伝子変異検査は、組織検体、細胞診検体全てに関して保険収載されている。

EML4-ALK 融合遺伝子は、2007年曾田、間野らによって同定された体細胞遺伝子変異であり、日本人非小細胞肺癌の5%に認められる<sup>(3)</sup>。EML4-ALK 陽性非小細胞肺癌には、ALK 阻害剤 crizotinib, alectinib が奏効し、EGFR 変異遺伝子陽性非小細胞肺癌に EGFR-TKI を投与した場合と同程度の臨床効果が得られる<sup>(4)</sup>。このため、非小細胞肺癌で EML4-ALK を検索して陽性者に crizotinib, alectinib を投与することが、肺癌治療の標準的な手法になりつつある。EML4-ALK 融合遺伝子検査は、組織検体を用いた検査のみが保険収載されている。進行肺癌患者の1/3の患者では細胞診検体しか採取できないため、1/3の患者は EML4-ALK 融合遺伝子検査を受けることができないままである<sup>(2)</sup>。

ROS1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子は、2012年に複数のグループから報告された新

## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

たな癌関連遺伝子である (5-7)。体細胞遺伝子変異であり、非小細胞肺癌の 1%程度に認められる。それぞれ crizotinib, vandetanib が有効と考えられている。日本でも、有効性を検証するために LC-SCRUM/LURET 試験が実施されている (8)。ROS1 融合遺伝子, RET 融合遺伝子保有患者に crizotinib, vandetanib は承認されておらず、臨床試験段階にある。また、ROS1 融合遺伝子検査, RET 融合遺伝子検査は保険収載されていない。

BRAF 遺伝子変異は、悪性黒色腫で見いだされた体細胞遺伝子変異である。BRAF は非小細胞肺癌でも 1%程度に存在し、それらの患者には sorafenib, vemurafenib が有効であると考えられている。BRAF 遺伝子変異患者への sorafenib 投与は保険収載されておらず、臨床試験段階にある。また、BRAF 遺伝子変異検査は保険収載されていない。

BIM 変異遺伝子は、日本人を含む東アジア人の 13%に見られる変異遺伝子で、生殖細胞系列変異である (9)。BIM 変異遺伝子を有する患者では、EGFR-TKI の効果が悪いことが知られており、それを克服するための厚生労働科学研究「BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がんの臨床的特徴を明らかにする多施設共同研究」（研究代表者：矢野聖二）が行われている。BIM 遺伝子変異検査は保険収載されていない。

上記より、有効な肺癌治療を行うためには、近い将来、多数の遺伝子変異検査が必要になると考えられるが、その体制は整っていない。今後、さらに多数の肺癌関連遺伝子が報告され、それらに有用な薬剤も報告されると想定される。それら未知の遺伝子を追加可能な包括的遺伝子変異検査システムの構築が必要である。

上記の条件を満たす包括的遺伝子変異検査システムの構築を目的として、厚生労働科学研究補助金創薬基盤推進研究事業「高速シーケンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」（研究代表者 萩原弘一）研究が施行されている。同研究では、実用化を目的として包括的遺伝子変異検査システム（Mutation Investigator using the Next-era Sequencer: MINtS と命名）を設計、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言を受け、独立行政法人医薬基盤研究所の進捗管理を受けながら実用化に必要なデータを収集している。

## 包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究 (NEJSG 021A study)

MINtS は、前臨床試験、および凍結保存検体を用いた遺伝子変異検出試験を終了した。次の開発ステップとして、実診療で採取される検体を用いた性能試験が必要である。本研究はその目的で施行する。

### 3. 包括的遺伝子変異検査システム (MINtS)

MINtS では、multiplex PCR および multiplex RT-PCR により標的遺伝子領域を増幅し、増幅された DNA 分子の塩基配列を高速シーケンサー MiSeq (米国：イリミナ社) で読み取る。読み取った結果 (一分子由来のデータは read と呼ばれる) をコンピュータで処理し、統計解析を行って異常遺伝子の有無を判定する。

#### 3-1. 遺伝子選択の理由と検索遺伝子のリスト

2014 年 9 月 1 日現在、MINtS では表 1 (後述) の変異遺伝子を検索している。表 1 中の体細胞変異は、すべて対応する薬剤が既に判明しており、現在または近い将来遺伝子変異検査が臨床的に必要になると考えられるものである。生殖細胞系列変異は、薬剤の効果・副作用との関連が直接証明、または示唆されているものである。すなわち、MINtS では、保険承認を目指し、現在、または近い将来、臨床応用が期待される遺伝子変異に限って検索を行っている。

#### 3-2. 新規遺伝子の追加

肺癌治療に密接に関連する新たな癌遺伝子のうち、体細胞変異であるものが発見、または同定された場合、MINtS に組み入れる。組み入れる前に、研究参加施設倫理委員会に「研究計画の変更」として審査、承認を受ける。さらに本研究で検索後冷凍保存された検体を、時間を遡って検索することを予定する。

肺癌治療に密接に関連する新たな生殖細胞系列変異が発見、または同定された場合、

## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

MINtS に組み入れる。組み入れる前に、研究参加施設倫理委員会に「研究計画の変更」として審査、承認を受ける。検索後冷凍保存された検体を、時間を遡って検索することはしない。

新たな体細胞変異が発見された場合、時間を遡って検索する理由は以下である。

(1) EGFR 変異遺伝子、EML4-ALK 遺伝子の例から、肺癌細胞での体細胞遺伝子変異検査が大きな臨床的意義を有することが明らかになった。例えば、EGFR の場合は生存期間が 2 倍になる治療を選択できる。EML4-ALK でも同程度の効果が想定されている。基礎医学的知見を迅速に臨床に反映させるために、臨床現場で使用可能な遺伝子変異検査を速やかに確立する意義が、非常に大きなものとなった。

(2) 新規がん関連遺伝子同定の後、臨床検体を用いた検査システムを確立するには数年の時間がかかる。EGFR、EML4-ALK では、検査システムの確立が臨床応用の大きな律速段階となった。EGFR では、適切な臨床検査が確立されるまで 5 年程度の時間が必要だった。EML4-ALK では、発見後 7 年を経過した現在でも、全ての臨床検体を検査できるシステムが確立されていない。生存期間を倍増することが示され、または示唆されている薬剤を同定する検査が、これだけ長期間開発できなかった、またはできないことは、大きな社会的、人的損失である。臨床検体を冷凍保存しておき、新規遺伝子同定後時間を遡って検索することを可能とすれば、検査法を速やかに確立することができ、迅速な臨床応用が可能になると考えられる。

(3) 遡って検査される遺伝子は体細胞変異に限定されており、生殖系列細胞変異のように子孫に伝達されるものではないため、倫理上の問題になる可能性は大きくない。

(4) 肺癌の臨床検体は診断時でないため採取不能なことが多い。肺癌は体の深い部分（脳転移など）に再発することが多く、再発時の検体採取は大きな肉体的負担につながる。臨床診断時の検体を、遡って検査行なうことを想定して採取、保存しておかないと、近い将来に癌関連遺伝子が同定された場合に、検体再取得、再検査が不可能になりやすい。

(5) 上記のように、倫理的な面、患者不利益と患者利益・社会的利益を考え合わせると、体

## 包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究 (NEJSG 021A study)

細胞変異に関しては、新規遺伝子の追加のあと、時間を遡った検索を可能にしておくことが妥当と考えられる。生殖細胞系列変異は時間を遡った検索は行わない。

### 4. 目的

肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体または組織診検体の一部、あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部を用い、包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) を用いて遺伝子変異検査を行う。

#### 主要評価項目【Primary endpoint】

組織型、年齢、性別、喫煙の有無で層別化した患者における、各遺伝子変異の検出割合。

#### 副評価項目【Secondary endpoint】

- a. 保険収載検査のある遺伝子に関して、遺伝子変異検査結果の一致率。
- b. 検査に適した RNA が得ることが可能な、検体採取から RNA 保存液処理までの時間。

#### 【補足】

遺伝子変異の種類は、癌組織型と大きな関連が認められることが通常である。また、年齢、性別、喫煙の有無とも緩やかな関連がある。病期ともわずかな関連がある可能性も示唆されている。このため、遺伝子変異検査システムの性能を検証するためには、これら情報を合わせて検討する必要がある。この目的のため、検体収集時には組織型、年齢、性別、喫煙の有無（喫煙者、前喫煙者、非喫煙者）、TNM 分類に基づく臨床病期情報を合わせて収集する。

日常診療において、肺癌治療薬選択は保険収載検査に基づいて行われるため、検体採取施設では保険収載検査も施行している。このため、保険収載検査結果と MINtS 検査結果が比較可能である。整合性検証目的で、施設研究代表者は、保険収載検査結果を、試験事務局を通じて試験統括医師に報告する。試験統括医師は、MINtS 検査結果と保険収載検査結果

## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

を比較検討する。既保険承認検査との整合性の検証は MINtS システムの薬事承認に必要と PMDA から指導されている。

MINtS、遺伝子変異検査の一部は RNA を用いて行う。RNA は不安定な物質のため、検体採取から、検体を RNA 保存液に入れて安定化させるまでの時間は可能な限り短いことが望ましいが、どの程度の時間なら良いのかを検証した結果は存在しない。実臨床で検体採取から RNA 保存液に入れるまでかかった時間を収集し、適切な時間を検証する。

### 5. 検査対象サンプル選択基準

#### 5-1. 選択基準

- 1) 病理的（細胞診または/かつ組織診）に非小細胞肺癌
- 2) 癌細胞を有する細胞診検体または組織診検体
- 3) 文書同意

本研究では、肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体または組織診検体の一部、あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部を使用する。試料採取の際に担当医より研究目的を説明し、協力が得られた患者の検体を使用する。肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体または組織診検体の一部、あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部なので、本研究により患者が新たな身体的負担を受けることはない。検体の分取は、初回診断、再発診断、臨床病期決定に支障を来たさない範囲で行う。

### 6. 検査方法

#### 6-1. 研究の流れ

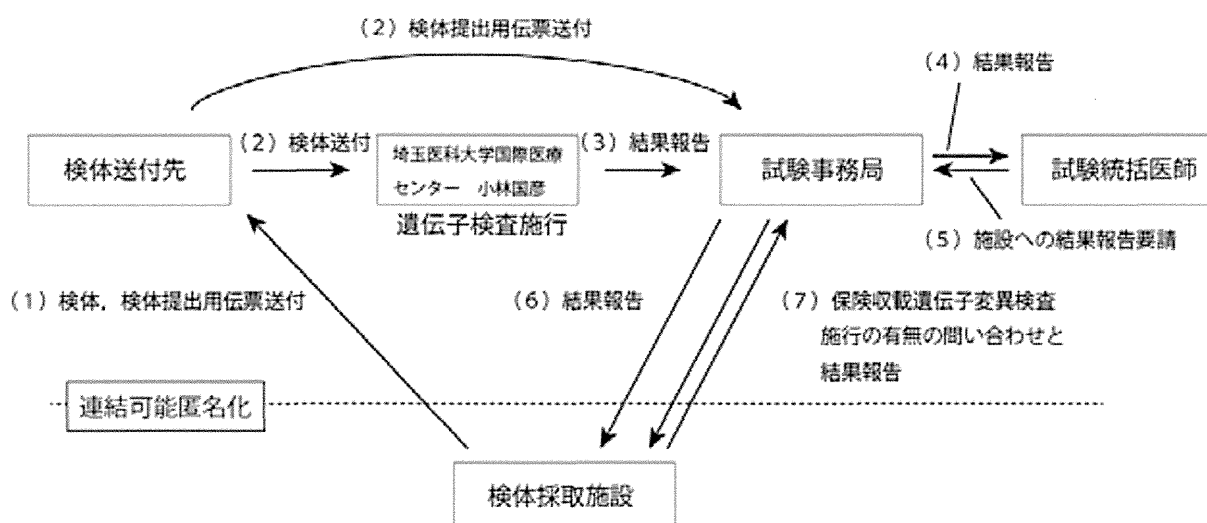
本研究の流れを図 1 に示す。(1) 検体、検体提出用伝票（同時収集臨床情報記載：後述）を検体送付先に送付する。(2) 検体送付先が受領した検体は検査責任者、検体提出用

## 包括的遺伝子変異検査システム (MINtS) 構築研究 (NEJSG 021A study)

伝票は試験事務局が管理する。(3) 試験終了後、検査責任者は検査結果を試験事務局に送る。

(4) 試験事務局は検査結果を試験統括医師に報告する。(5, 6) 試験統括医師は、試験事務局を通じて検査結果を検体採取施設の施設研究代表者に報告する。(7) EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子は保険収載検査がある。両検査結果の一致率の検証は以下の手順で行う。試験事務局は、施設研究代表者に当該患者が保険収載検査を受けているか確認する。受けている場合、施設研究代表者は保険収載検査結果を試験事務局に報告する。

図 1 研究の流れ (再掲)



### 6-2. 遺伝子変異検査施設

MINtS 施行に必要な MiSeq シークエンサーを備え、検査結果の秘密保持、管理が可能な施設で行う。当初は埼玉医科大学国際医療センターで施行する。施設の利用可能状況等により施設変更を行う可能性があるが、その場合、「研究計画の軽微な変更」として、研究参加施設倫理委員会に報告する。

### 6-2. 試料等の種類および量

肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体



## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

または組織診検体の一部，あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部を使用する．  
それぞれ細胞数として 100,000 個程度以上．

### 7. 研究期間と目標試料数

#### 7-1. 研究期間と目標試料数

研究期間は 2014 年 10 月 1 日より 2024 年 9 月 31 日までの 10 年間である．目標試料数は 3000 とする．500 例の解析が終了した時点で中間報告として学会発表かつ／または論文発表を行う．

試料は研究期間終了後 5 年または結果の最終報告 3 年後に焼却破棄する．

#### 7-2. 研究期間と目標試料数の設定根拠

本研究は，MINtS 薬事承認の一環として行われるが，研究期間内に新たな癌関連遺伝子が報告される可能性は高い．新たな遺伝子に MINtS を対応させる必要性が生じる可能性なども考慮し，研究期間を長めに設定した．

MINtS に組み入れられている変異遺伝子のうち，ROS1 融合遺伝子，RET 融合遺伝子，BRAF 遺伝子変異の出現率は肺癌患者の 1%程度と推定されている．これらの遺伝子変異を有する患者が 30 名出現する値とした．30 名は薬事承認後の検証や臨床試験が必要となった場合にも対応できる人数と推定している．

### 8. 評価

本試験の評価は以下のものとする

主要評価項目【Primary endpoint】

病理型，年齢，性別，喫煙の有無で層別化した患者における，各遺伝子変異の検出割合．

## 副評価項目【Secondary endpoint】

- a. 保険収載検査のある遺伝子に関して、遺伝子変異検査結果の一致率.
- b. 検査に適したRNAが得ることが可能な、検体採取からRNA保存液処理までの時間.

試験統括医師は、MINtS 検査結果と保険収載検査結果を比較検討する。既保険承認検査との整合性の検証はMINtS の薬事承認に必要と PMDA から指導されている。

## 9. 予測される結果

### 9.1. 予測される利益

臨床検体より肺癌治療に直接関連する複数の遺伝子変異を同時検出するための検査法が確立できる。

### 9.2. 予測される不利益

予測される試料等提供者に対する危険および不利益：試料は、肺癌の初回診断、再発診断、または臨床病期決定を目的として採取した細胞診検体または組織診検体の一部、あるいは治療目的で外科的に切除された肺組織の一部を使用するため、患者に新たな身体的負担はかからない。生殖細胞系列変異は、検体に必然的に混入する正常細胞を用いて検索する。研究の協力に同意しない場合でも患者は何ら臨床上の不利益を受けない。

## 10. 試験を遂行する上で重要な事柄

### 10-1. 個人に関する情報の保護

MINtS での検査結果は、近い将来、直接患者の治療に結びつく可能性がある情報のため、連結可能匿名化とする。検体採取施設では、遺伝子変異検査施設に検体を送付する時点で符号化し、連結表に記入する。連結表は検体採取施設で管理する。遺伝子変異検査施設には符号化された検体が送られるため、患者名は分からない。遺伝子変異検査施設は、検査

## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

結果を速やかに試験統括医師に報告し、試験統括医師は試験事務局を通じて施設研究代表者へ報告する。検体採取施設は、保険承認検査で行った遺伝子変異検査結果を、検体送付時に用いたものと同じの符号を付して試験事務局に報告する。

### 10.2. 個人の人権への対策および被験者の同意

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年2月8日文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」に従って本試験を実施する。

登録患者の氏名は参加施設から試験事務局へ知らせることはない。登録患者の同定や照合は、登録時に発行される患者番号を用いておこなわれ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報が試験事務局のデータベースに登録されることはない。

本研究で検索する遺伝子異常は、患者の肺癌治療によって有用な情報となる可能性が高い。MINtSによる遺伝子変異検査は、新たな臨床検査として位置づけられる可能性のある検査であるため、試料取り違えに起因する患者取り違えなどの可能性を最小限にすることが患者利益になると判断し、参加各施設内で連結可能匿名化することとした。もちろん、施設外では個人を特定できない。また、学術な発表には患者個人としてのデータでなく、組織型、性別などで層別化されたグループの数値データとして発表する。

### 10-3. 被験者の同意

本試験の開始にあたり担当医師は被験者に対し、同意の撤回の自由を説明した上で以下の項目について十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を得ることとする。尚、同意の取得方法は、各施設の倫理審査委員会の指示に従うものとする。

#### 1. 臨床試験の目的及び方法

## 包括的遺伝子変異検査システム（MINtS）構築研究（NEJSG 021A study）

2. 予期される効果及び危険性
3. 本試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
4. 個人の人権の擁護
5. 本試験を行うにあたっての重要な情報

### 10-4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

### 10-5. 検査中止の条件

患者または家族から検査中止の申し出があった場合には、当該患者に関する検査を中止する。既に検査が終了している場合は検査結果を破棄する。

### 10-6. 試験の正当性の確保

#### 10-6-1. 試験統括医師／試験事務局の責務

試験統括医師は、本試験が技術的、倫理的に正確に施行されていることを監視する。試験事務局は、収集情報に欠落が無いことを常に確認し、試験統括医師を補佐して本試験遂行上の実務を行なう。

### 10-7. 検査費負担

検査費は厚生労働科学研究補助金創薬基盤推進研究事業「高速シーケンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築」（研究代表者 萩原弘一）研究費の支給期間は厚生労働科学研究費にて施行される。それ以後は、その時点で試験統括医師が取得した研究費により施行される。患者の負担はない。