

プログラム 1 疾病診断用プログラム
高度管理医療機器

遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用) JMDN コード：60943023

体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) JMDN コード：70159013

Guardant360 CDx がん遺伝子パネル

【警告】

本品による検査を実施する際には、関連する指針等に提示される施設要件を満たすことを確認するとともに、関連学会が作成したガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

【形状・構造及び原理等】

<概要>

Guardant360 CDx がん遺伝子パネル (以下、本品) は、固形がん患者の全血検体から抽出したセルフリー DNA 中のがん関連遺伝子を網羅的に解析する DNA シークエンシング診断システム (以下、本検査) の一部である。本検査は、74 のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイルに基づき、治療方針の決定に資する遺伝子異常情報を出力する解析プログラムであり、塩基置換、挿入・欠失、遺伝子増幅、融合遺伝子及び高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を検出する。また、本品は特定の医薬品の適応判定の補助 (コンパニオン診断) が行える機能がある。

なお、本品の解析に用いる遺伝子異常情報 (データ) は、抽出したセルフリー DNA から、調製試薬及びシークエンサー (米国 Illumina 社製 NextSeq™ 550 System、仕様：下表「シークエンサーの仕様」参照) を使用して得られる塩基配列情報から取得する。また、解析結果の品質を保つため、セルフリー DNA 抽出からシークエンサーによる塩基配列の決定及び遺伝子異常情報 (データ) の取得は、ガーダントヘルスジャパン株式会社 (以下、GHJ) の指定した施設において、あらかじめ規定された手順に基づき実施される。

シークエンサーの仕様

リード長	150 bp x 2
アウトプット容量	100-120 Gb
ランタイム	29 時間
データ品質	クオリティスコアが 30 を超える塩基が 75% 超である

<主たる機能>

本品の主たる機能は、包括的なゲノムプロファイルの提供、すなわち、次表の本品の解析対象遺伝子に示す、塩基置換、挿入・欠失、遺伝子増幅、融合遺伝子) の検出結果、及び MSI-High の判定結果の情報提供にある。また、本品では、一部の遺伝子異常等の検出結果については、特定の医薬品の適応の判定の補助に用いることができる。

なお、遺伝子異常情報の授受や解析依頼、最終報告書の閲覧・ダウンロードは、専用のウェブページを用いて行う。

本品の解析対象遺伝子

変異タイプ	遺伝子
塩基置換 挿入・欠失	AKT1, ALK, APC, AR, ARAF, ARID1A, ATM, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCND2, CCNE1, CDH1, CDK4, CDK6, CDK12,

	CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ESR1, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1, MAPK3, MET, MLH1, MPL, MTOR, MYC, NF1, NFE2L2, NOTCH1, NPM1, NRAS, NTRK1, NTRK3, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, PTPN11, RAF1, RB1, RET, RHEB, RHOA, RIT1, ROS1, SMAD4, SMO, STK11, TERT, TP53, TSC1, VHL
遺伝子増幅	AR, BRAF, CCND1, CCND2, CCNE1, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, KIT, KRAS, MET, MYC, PDGFRA, PIK3CA, RAF1
融合遺伝子	ALK, FGFR2, FGFR3, NTRK1, RET, ROS1
バイオマーカー	MSI-High

<動作環境>

推奨ブラウザの仕様

- Internet Explorer Ver.11 (Microsoft 社)、Chrome (Google 社)。
なお、Chrome は、更新情報に基づき、最新版を使用すること。

【使用目的又は効果】

- 本品は、固形がん患者を対象とした全血検体の包括的なゲノムプロファイルを取得する。
- 本品は下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子異常等を検出する。

遺伝子異常	がん種	治療薬
KRAS G12C	非小細胞肺癌	ソトラシブ
MSI-High	結腸・直腸がん	ニボルマブ (遺伝子組換え)
	固形がん	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

本品による包括的ゲノムプロファイリング検査の出力結果に基づく診断や治療方針決定においては、がんゲノム医療に精通した医師が、最新の医学知見に基づき、治療歴、他の関連する検査結果、臨床症状とあわせて、総合的に判断すること。

【使用方法等】

専用のウェブページにログインし、所定のサーバに患者の遺伝子異常情報が保存されたこと、及びその内容について確認した上で、本品による解析を依頼し、解析終了後、上記ウェブページに

アクセスし、最終報告書を閲覧またはダウンロードする。

画面上のログアウトボタンをクリックし、本品を終了させる。
必要に応じて汎用ブラウザを終了し、汎用 IT 機器の電源を切る。

組み合わせて使用する医療機器

本品は「Streck 採血管（Cell-Free DNA BCT® CE）」
（外国特例認証取得者及び製造業者：Streck, Inc.、選任製造販売
業者：マイクレン・ヘルスケア株式会社、製造販売認証番号
301AFBZI00047000）と併用する。

【使用上の注意】

<重要な基本的注意>

- (1) 本品の包括的ゲノムプロファイリング検査に対する使用に際しては、本品の使用により、必ずしも診断及び治療選択方針が提示できるとは限らず、解析結果に基づく診断・治療選択に限界があること等について、事前に患者あるいは代諾者に説明し、適切に文書で同意を取得すること。
- (2) 【使用目的又は効果】に示した対応する治療薬を除き、本品で得られた結果は特定の医薬品に対する適応判定を目的としたものではない。
- (3) 本品による【使用目的又は効果】に示す医薬品に対するコンパニオン診断の結果が陰性の場合は、可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮すること。
- (4) 【使用目的又は効果】に示す医薬品に対する適応判定の補助として使用する場合は、当該医薬品の本邦における最新の添付文書を参照すること。
- (5) 本品は、基本的に体細胞性遺伝子異常を報告するものであるが、遺伝性の生殖細胞系列の病的バリエーションの可能性を除外するものではない。生殖細胞系列の病的バリエーションが疑われる場合には、適切な臨床的判断及び確認を行うこと。
- (6) 本品は、生殖細胞系列の検査に代わるものでなく、がんの素因に関する情報を提供するものではない。
- (7) 最小検出感度未満の場合は、遺伝子異常が存在する場合でも、陽性と報告されないことがある。
- (8) セルフリーDNAからのゲノム所見では、生殖細胞系列の変化、クローン性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential: CHIP）などの非腫瘍性の体細胞変化、又は循環腫瘍DNA（ctDNA）断片に由来する可能性がある。
- (9) 本品によって検出された、臨床的意義が確立されていない少数の遺伝子異常は、CHIPなどががん以外のプロセスに由来する可能性がある。
- (10) 3mL未満の血液量の場合、検査は実施できない。
- (11) 検査の目的・方法及び精度、偽陽性・偽陰性を含む診断限界などについて正確な情報は検査案内書等を参照の上、患者あるいは代諾者にも伝えること。
- (12) 汎用 IT 機器およびネットワークの利用に関する一般的な注意事項（通信状態の確保、ログイン情報の管理および設定、コンピュータウイルスへの感染防止、情報漏洩防止など）に注意すること。
- (13) 専用のウェブページの利用者権限の設定は、取扱説明書に従って注意した上でを行い、正しく設定されている事を確認すること。
- (14) 患者情報について、検査する患者と患者 ID が同一であることを確認すること。

<不具合・有害事象>

1. その他の不具合
 - ・ 専用のウェブページの動作不良
 - ・ 検体品質などによる検査キャンセル

<その他の注意>

- (1) 本品の使用に際して、個人情報保護に関する法令等に従い取り扱うべき情報があることに留意すること。
- (2) 本品の性能試験に関する内容は、下記の試験結果を参照すること。

1) 真度試験

① 包括的ゲノムプロファイリング検査

臨床検体を3つのグループに分け、各グループにおいて本検査と対照測定法による検査を実施し、評価項目として、パネル全体及び臨床的意義がある遺伝子異常の、陽性一致率（PPA）及び陰性一致率（NPA）を確認した。

<試験結果>

対照測定法との真度が確認された。

PPA/NPA（パネル全体）		95%CI	評価した変異数
塩基置換	PPA	81.5%	79.4–83.5
	NPA	99.99%	99.98–99.99
挿入・欠失変異	PPA	81.0%	76.1–85.3
	NPA	99.99%	99.98–99.99
遺伝子増幅	PPA	79.7%	67.2–89.0
	NPA	99.5%	97.1–99.9
融合遺伝子	PPA	97.4%	86.2–99.9
	NPA	100.0%	99.1–100.0

② KRAS G12C

合計 214 の臨床検体（非小細胞肺癌患者）を、本品および対照法を用いて検査し、PPA 及び NPA を確認した。

<試験結果>

対照測定法との真度が確認された。

PPA/NPA（パネル全体）		95%CI	評価した変異数
KRAS G12C	PPA	96.2%	90.6–99.0
	NPA	94.4%	88.2–97.9

2) 精度試験

① 包括的ゲノムプロファイリング検査

異なるオペレーターによって、測定日、機器及び試薬ロットを変えて、本検査で検出する遺伝子異常を含むプール検体を用いて繰り返し測定を行った。評価項目として、PPA 及び NPA を用いて、併行精度と再現精度を評価した。

<試験結果>

再現精度と併行精度が確認された。

再現精度

- ・ 検体レベルの NPA（95%CI）：100%（96.0–100）
- ・ 遺伝子異常タイプ別の PPA（95%CI）
 - 塩基置換：100%（98.3–100）
 - 挿入・欠失変異：97.3%（93.3–99.3）
 - 融合遺伝子：98.3%（94.1–99.8）
 - 遺伝子増幅：93.3%（83.8–98.2）

併行精度

- ・ 3つの組み合わせ条件における PPA（95%CI）
 - PC 1：99.4%（96.9–100）
 - PC 2：98.3%（95.2–99.7）
 - PC 3：96.7%（92.9–98.8）

② KRAS G12C

オペレーター、測定日、機器及び試薬ロットを変

えて、非小細胞肺癌患者由来検体を用いて繰り返し測定を行い、評価項目として PPA を評価した。

<試験結果>

併行精度と再現精度が確認された。

併行精度及び再現精度についての最小検出感度（LoD）付近での全体的な PPA は 100%であった。

3) 分析特異性（in silico プライマー及びプローブ分析）試験

1. アセンブリされていないコンティグとデコイ配列を含むヒトゲノム及び細菌、真菌、ウイルス由来のゲノムコンティグを追加した改変版ヒトゲノムを使用してマッピングを行い、NCBI のプライマー-BLAST ツールを使用して、プライマー配列の特異性を確認した。
2. バイオインフォマティクスパイプラインで使用されているパネルファイルのフォーマットを用いて、塩基置換、遺伝子増幅、挿入・欠失変異及び融合遺伝子が適切にカバーされているかどうか解析した。

<試験結果>

反応特異性とパネルカバー率に問題がないことが確認された。

- ・ パネルカバー率
塩基置換：99.73%
遺伝子増幅（ERBB2、MET）のプローブ数：77
挿入・欠失変異：99.73%
融合遺伝子（ALK、NTRK1、RET、ROS1）：100%
- ・ プローブ特異性
ヒトゲノムの標的領域にマッピングされるプローブの割合：97.62%
プライマーによりヒトゲノム及び微生物ゲノムよりアン プリコンの増幅が可能と予想される箇所が 0

4) 内因性及び微生物の干渉物質試験

内因性物質及びヒトの皮膚に存在する表皮ブドウ球菌など微生物干渉物質による測定の影響を調べるため、臨床検体を使用し、少なくとも 10 名の異なるがん患者の検体を使用し測定した。干渉物質は、CLSI ガイドライン EP07-A2、EP07-A3 及び EP37 に従い、アルブミン、ビリルビン（非抱合型及び抱合型）、トリグリセリド、ヘモグロビンについて、下記に示す CLSI 推奨濃度まで添加し、測定を実施した。

- ・ アルブミン（60 g/L）
- ・ ビリルビン（抱合型）（342 mol/L）
- ・ ビリルビン（非抱合型）（342 mol/L）
- ・ ヘモグロビン（2 g/L）
- ・ 表皮ブドウ球菌（106 cfu）
- ・ トリグリセリド（1500 mg/dL）

<試験結果>

6 つの内因性及び微生物の干渉物質が、上記に示す濃度では本検査測定に影響を及ぼさないことが確認された。

- (3) PPA（変異アレル頻度（MAF）又はコピー数が $1 \times \text{LoD}$ 以上の場合）：PPA（添加の陽性検体数／非添加の陽性検体数） $\geq 85\%$

- ・ アルブミン：94.6%
- ・ ビリルビン（抱合型）：96.2%
- ・ ビリルビン（非抱合型）：88.0%
- ・ ヘモグロビン：95.0%
- ・ 表皮ブドウ球菌：88.9%
- ・ トリグリセリド：89.5%

5) 交差汚染試験

16 のフローセルでシーケンズされた真度試験内で、8 バッチにわたり、血漿検体を合計 352 検体（ 44×8 ）使用して測定した。指標は、分子グループ汚染（ライゲーション後に発生する交差汚染）、Y 染色体（ワークフロー内で発生する汚染、キャリアオーバー及び検体中の外部ゲノム混入の検出）、同一バッチまたはキャリアオーバー条件内で、別の検体中に生殖細胞系列としても存在する報告対象領域の体細胞変異体数（ワークフロー内で発生する汚染、キャリアオーバーの検出）とする。

<試験結果>

交換汚染、キャリアオーバーが生じていないことが確認された。

分子グループ汚染：0%（合格）
Y 染色体：0%（合格）
陰性検体の汚染による偽陽性検出：0%（合格）

6) ブランク上限（LoB）試験

がんの病歴がない 60 人の健常人ドナーから採血管で全血を採取し、十分量の検体が得られた 20 人の検体を 2 つにプールした。これらより抽出したセルフリーDNA を本検査で測定し、偽陽性（FP）率を求めた。

<試験結果>

偽陽性率に問題がないことが確認された。

臨床的意義がある遺伝子異常（塩基置換、挿入・欠失変異、遺伝子増幅及び融合遺伝子）

FP 率：1.6%

パネル全体の塩基置換

FP 率：0%

パネル全体の挿入・欠失変異

FP 率：6.3%

7) 最小検出感度（LoD）試験

① 包括的ゲノムプロファイリング検査

塩基置換、挿入・欠失変異、遺伝子増幅の LoD は、臨床血漿検体からセルフリーDNA を抽出し、複数の既知の遺伝子異常を含むプール検体を作成し確立した。検体は 5 段階の MAF 値/コピー数について、入力量を最低量である 5 ng で設定し LoD を確立した。融合遺伝子については、細胞株から得られたセルフリーDNA を使用して LoD を確立し、その後臨床血漿検体セルフリーDNA で LoD を確認した。

<試験結果>

LoD が確立、確認された。

LoD（5 ng）

- ・ パネル全体の塩基置換：1.8%
- ・ パネル全体の挿入・欠失変異：2.3%
- ・ MET 遺伝子増幅：2.4
- ・ ERBB2 遺伝子増幅：2.3
- ・ NTRK1 融合遺伝子：1.4%
- ・ RET 融合遺伝子：0.7%
- ・ ROS1 融合遺伝子：1.2%
- ・ ALK 融合遺伝子：1.5%

② KRASG12C

オペレーター、測定日、機器及び試薬ロットを変えて、非小細胞肺癌患者由来検体を用いて繰り返し測定を行い、5 ng インプット量において、1-1.5x

LoD の MAF における検出率が 95%以上であることを規格とし、PPA を評価した。

<試験結果>

1.8% MAF 検体における PPA は 95%であり、1-1.5x LoD の MAF (1.5%-2.25%) における検出率が 95%以上であるという規格を満たしていた。

LoD (5 ng) : 1.8%

8) 外因性物質干渉試験 (洗浄バッファー)

洗浄バッファーに含まれる外因性物質による測定の影響を調べるため、外因性物質を添加した 24 検体 (6 回反復 × 2 組み合わせ × 2 ブール検体) を使用した。

<試験結果>

外因性物質の干渉が本検査の測定に影響を及ぼさないことが確認された。

定性的検出率 (QDR) (95%CI) = 100% (94.40-100)

NPA = 100%

9) 外因性物質干渉試験 (採血管)

採血管に含まれる外因性物質 (試薬 A、試薬 B) による測定への影響を調べるため、対照条件 (通常)、試験条件 1 (2 倍量の試薬 A)、試験条件 2 (2 倍量の試薬 B) の採血管を用いて、36 検体 (12 検体 × 3 条件) を評価した。

<試験結果>

外因性物質の干渉が本検査の測定に影響を及ぼさないことが確認された。

遺伝子異常コール一致率: 条件 1, PPA (≥ 1xLoD) = 95.5%、条件 2, PPA (≥ 1xLoD) = 95.5%

10) マイクロサテライト不安定性 (MSI) のバリデーション

・ 精度

臨床検体 6 検体を用い、併行精度及び再現精度を評価した。

<試験結果>

一致率 100%であった。

・ 特異点

LoB 試験 (その他の注意 (2) の 6)) で使用した健常人血漿検体 20 検体を使用し、MSI-High 検出における特異度を検討した。

<試験結果>

すべての検体において偽陽性は検出されず特異度 100%であった。

・ LoD

LoD 試験 (その他の注意 (2) の 7)) で使用した臨床検体のうち MSI-High を含む臨床検体から LoD を検証した。

<試験結果>

5ng における LoD : 0.7%

11) KRAS G12C 検出における組織検体を用いた検査との一致率検討

非小細胞肺癌患者において、組織検体を用いた検査と本品の両検査方法で検査された症例のうち、同一症例における KRAS G12C 検出の有無を比較し、PPA 及び NPA を評価した。

<試験結果>

- PPA : 69.8% (81/116) (95% CI : 60.6-78.0)
- NPA : 100% (72/72) (95% CI : 95.0-100)

		組織検体を用いた検査		合計
		陽性	陰性	
本品	陽性	81	0	81
	陰性	35	72	107
合計		116	72	188

12) MSI-H 検出における既存品との一致率検討

結腸・直腸がん及び固形がん患者において、本品で評価された MSI の結果と既承認品又は既承認品の同等品で判定された MSI の結果を比較し、全体一致率 (OPA)、PPA 及び NPA を評価した。また、Max MAF の閾値を変動した場合における本品と対照法の一貫率についても評価した。

<試験結果>

- 結腸・直腸がん

OPA : 99.4% (345/347) (95% CI : 97.9-99.9)

PPA : 80.0% (8/10) (95% CI : 44.4-97.5)

NPA : 100.0% (337/337) (95% CI : 98.9-100.0)

Max MAF	OPA	PPA	NPA
0.1%以上	99.7% (321/322)	88.9% (8/9)	100.0% (313/313)
0.2%以上	99.7% (312/313)	88.9% (8/9)	100.0% (304/304)
1.0%以上	100.0% (273/273)	100.0% (8/8)	100.0% (265/265)

- 固形がん

OPA : 98.2% (649/661) (95% CI : 96.9-99.1)

PPA : 71.4% (15/21) (95% CI : 47.8-88.7)

NPA : 99.1% (634/640) (95% CI : 98.0-99.7)

Max MAF	OPA	PPA	NPA
0.1%以上	98.3% (590/600)	78.9% (15/19)	99.0% (575/581)
0.2%以上	98.5% (573/582)	83.3% (15/18)	98.9% (558/564)
1.0%以上	98.7% (458/464)	100.0% (15/15)	98.7% (443/449)

【臨床成績】(1) ソトラシブの臨床成績概要

1) KRAS G12C 変異 (非小細胞肺癌)

KRAS G12C 変異を有する※進行固形がん患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験 (20170543 試験) が実施された。20170543 試験の第 II 相部分における非小細胞肺癌の被験者 123 例での RECIST 1.1 に基づく独立中央画像判定による客観的奏効率 (ORR) (95% CI) は 37.4% (28.84-46.58) であった (主要解析時点)。また、123 例のうち、本品でも KRAS G12C 変異陽性であった 77 例における ORR (95% CI) は 37.7% (26.87-49.44) であった。

※KRAS G12C 検査は、核酸ベースの診断用キットを用いて検査された。

表 20170543 臨床試験解析対象集団および本品で患者選択した場合の KRAS G12C 変異陽性集団における ORR

	20170543 臨床試験 解析対象集団 123 例	本品で患者選択し た場合の KRAS G12C 変異陽性集団
--	-------------------------------	--------------------------------------

		77 例
ORR (全奏効例数)	37.4% (46)	37.7% (29)
95%CI	(28.84-46.58)	(26.87-49.44)

【承認条件】

1. がんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針に従い、がんゲノムプロファイリング検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
2. 送付された全血検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講ずること。
3. 入力データの品質管理については、別添申請書の備考欄に記載したとおり行うこと。別添申請書の備考欄に記載した入力データの品質管理を変更しようとする場合（法第 23 条の 2 の 5 第 15 項の厚生労働省令で定める軽微な変更である場合を除く。）は、同法第 23 条の 2 の 5 第 15 項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第 23 条の 2 の 5 第 17 項、第 23 条の 2 の 6 及び第 23 条の 2 の 7 の規定が準用されることに留意されたい。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：

ガーダントヘルスジャパン株式会社

電話：03-6778-5160

製造業者（国名）：

Guardant Health, Inc.（米国）

株式会社コスモスウェブ