

プログラム 1 疾病診断用プログラム
高度管理医療機器
分子的残存病変検査用プログラム JMDN コード:71149003

Signatera 診断システム™

【警告】**＜使用方法＞**

本品による検査は、癌薬物療法に関連する十分な知識及び経験を有する医師により、患者への事前の説明と同意の上で行うこと。また、関連学会が作成したガイドライン等を遵守すること。

【禁忌・禁止】**＜適用対象(患者)＞**

骨髄移植歴がある患者には本品は使用できない。[同種造血幹細胞移植は、患者の正常 DNA とは異なる DNA 配列を持つ cfDNA を生じる可能性があり、Signatera 検査に干渉し偽陽性結果を引き起こす可能性があるため。]

【形状・構造及び原理等】**＜概要＞**

本品は、切除可能な結腸・直腸癌患者における分子的残存病変(MRD)の検出を目的とした医療機器プログラムである。Signatera 検査工程の全エクソームシーケンシング(WES)及び血漿プロセスにより、患者ごとに特異的な 16 個の SNV を同定及び選択し、血漿を用いて患者ごとに選択された SNV の検出個数(2 個以上もしくは 2 個未満)を入力することで MRD の有無を確認する。Signatera 検査の依頼、中間報告書の確認及び最終報告書の入手及び確認は Natera, Inc.が提供する専用のポータルを通じて実施する。

＜主たる機能＞

本品は、Signatera 検査工程から得られたバリエーション情報を入力情報とし、再発リスクを評価するための情報と、他の臨床病理学的要因と併せた補助療法の決定を補助するためのモニタリング情報を出力情報として解析結果を提供する。

本品は、以下の 3 点について医療従事者と連携する。

1. 医療従事者への中間報告: 中間結果の概要
2. 医療従事者からのインプット: 解析指示
3. 医療従事者へのアウトプット: 本検査の最終報告書

通信インターフェースポータルには、以下の 3 つの機能が含まれる。

1. 血漿サンプルのシーケンシングが完了したこと、及び中間結果の概要が確認可能であることを医療従事者に通知する。これは中間報告書となる。

2. 最終解析及び Signatera 検査の最終報告書作成を進めるため、医療従事者からの入力情報及び解析指示を確認する。
3. 解析が完了し、最終報告書が入手可能となったことを医療従事者に通知する。最終報告書はポータル内で直接確認可能となる。

【使用目的又は効果】

本品は、腫瘍組織検体及び全血検体を用いて同定された患者ごとに異なる腫瘍特異的な遺伝子変異の検出数に基づき、血漿検体中の分子的残存病変の有無を判定する。根治切除後のステージⅡ及びⅢの結腸・直腸癌に対して、術後補助化学療法の要否の決定を補助するために用いられる。また、全ステージの結腸・直腸癌に対して、再発リスク判定に用いられる。

＜使用目的又は効果に関連する注意＞

- ・ステージⅡの結腸・直腸癌に対する術後補助化学療法の要否の決定の補助を目的とする場合、【臨床成績】の項の病理組織学的な再発リスク判定ごとのステージⅡの患者における結果も熟知した上で本品の適用を判断すること。
- ・結腸・直腸癌に対する再発リスク判定を目的として複数回の検査を行う場合、本品による最適なサーベイランス頻度及び期間、並びに再判定結果に基づく治療法選択の有効性は確立していない。

【使用方法等】

Natera, Inc.が提供するポータルは、医療従事者が使用するウェブベースのプラットフォームである。このポータルは、Signatera 検査の依頼と中間報告書のレビュー及び入力情報をもとにした解析指示に使用される。その後、最終報告書がポータル内で閲覧可能となる。医療従事者にはポータル使用時にサポートされているウェブブラウザのリストが提供される。

医療従事者が以下の手順を行う。

1. ポータルにログインする。
2. 患者情報が正確であることを確認する。
3. 中間報告書で得られた内容を確認し、その入力情報をもって解析を指示する。
4. ポータルで最終報告書を発行する。
5. 専用ウェブサイトからログアウトする。

組み合わせて使用する医療機器

本品は「BD バキュエイト採血管(EDTA 2K)」(外国製造業者:ベクトン・ディッキンソン アンド カンパニー、製造販売業者:日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、医療機器認証番号:

219AFBZX00109000)及び「 Streck 採血管(Cell-Free DNA BCT®)」(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、医療機器認証番号: 301AFBZI00047000)」と併用する。

【使用上の注意】

＜重要な基本的注意＞

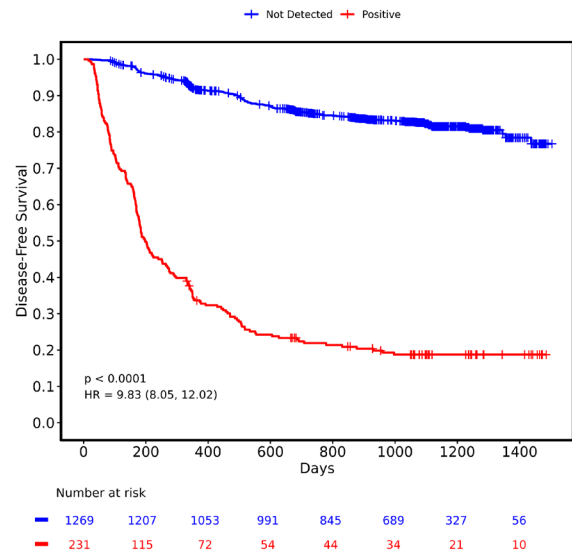
- 陰性の結果は、癌が存在しないことを確定的に示すものではない。したがって、すべての治療判断は、入手可能な臨床情報及び病理学的情報全体を踏まえて行うこと。
- 本品は、初回に提出された癌に由来する MRD を検出することを目的としており、新たに発生した癌からの MRD は検出されない。したがって、新たな原発癌の検出を目的としたスクリーニングや医学的評価は標準的な診療に従って継続すること。
- 重度の壊死組織や適切にホルマリン固定されていない、または過剰にホルマリン固定された組織は、検体の質が低下し、結果が得られない可能性がある。
- ヘパリンは検査結果に影響を及ぼす可能性があるため、採血にヘパリン採血管を使用しないこと。

【臨床成績】

GALAXY レジストリ研究に登録された大腸癌患者 1,500 例を対象に、以下を目的とした評価を実施した。

- 術後時点における MRD の有無(ctDNA 陽性または未検出)に基づく無病生存期間(DFS)の比較。
- MRD 陽性(ctDNA 陽性)患者における術後補助化学療法を実施した群と観察群の DFS の比較。加えて、MRD 陰性(ctDNA 陰性)患者における術後補助化学療法を実施した群と観察群の DFS の比較。
- 臨床的再発が確認された患者における本品と CEA の再発の早期検出に関する性能比較。加えて、臨床的再発が確認されていない患者における本品と CEA の再発の早期検出に関する性能比較。

- 本研究に含まれる全患者(ステージⅠ～Ⅳ)において、MRD 陽性(ctDNA 陽性)患者の 2 年 DFS は 21.9%(95%信頼区間[CI]: 17.1%, 28.0%)であったのに対し、MRD 陰性(ctDNA 未検出)患者では 85.2%(95%CI: 83.2%, 87.2%)であった。ステージ別リスク群で層別化したログランク検定の結果、MRD 陽性患者は MRD 陰性患者と比較して再発リスクが有意に高いことが示された(ハザード比[HR]: 9.8、 $p < 0.0001$)。



術後時点におけるMRD(ctDNA)状態別のDFS					
MRD (ctDNA) 状態	イベント数 / N	追跡期間 中央値(月)	2年DFS (95% CI)	HR (95% CI)	P値
陽性					
ステージⅠ	2/2	NE	50 (12.5, 100.0)	40.7 (8.1, 203.4)	<0.0001
ステージⅡ	23 / 30	40.6	25.1 (13.4, 47.3)	16 (9.5, 26.9)	<0.0001
ステージⅢ	91 / 123	36.2	27.6 (20.7, 37.0)	7.9 (5.9, 10.7)	<0.0001
ステージⅣ	69 / 76	41.5	10.5 (5.5, 20.3)	5.3 (3.8, 7.3)	<0.0001
合計	185 / 231	36.8	21.9 (17.1, 28.0)	9.8 (8.0, 12.0)	<0.0001
未検出					
ステージⅠ	7 / 162	35.8	97.3 (94.8, 100.0)		
ステージⅡ	40 / 442	35.9	92.3 (89.8, 94.9)		
ステージⅢ	82 / 476	36	85 (81.7, 88.4)		
ステージⅣ	84 / 189	36.7	58.9 (52.2, 66.6)		
合計	213 / 1269	36	85.2 (83.2, 87.2)		

NE - Not Estimable

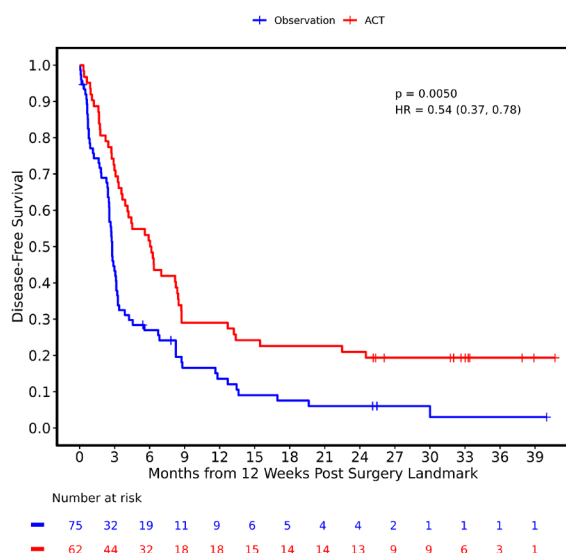
予後との関連の強さはステージⅡの患者で最も高く、ハザード比は低リスク因子を有する患者で 10.6、高リスク因子を有する患者で 14.6 の範囲であった。MRD のステータスはリスク群と関連しており、低リスクのステージⅡ患者の 98.6% (145/147) が MRD 陰性と判定されたのに対し、高リスクのステージⅡ患者では 91.4% (297/325) であった。

病理学的ステージ	MRD陽性 n	MRD陰性 n	合計 n
ステージⅡ 低リスク	2	145	147
ステージⅡ 高リスク	28	297	325

低リスク: MSI-High、または他の高リスク因子を伴わない陰性

高リスク: 低分化/未分化の組織像;リンパ管/静脈侵襲;腸閉塞;評価リンパ節数が 12 未満;神経周囲浸潤;限局性穿孔;断端陽性;または高グレードの腫瘍バディング

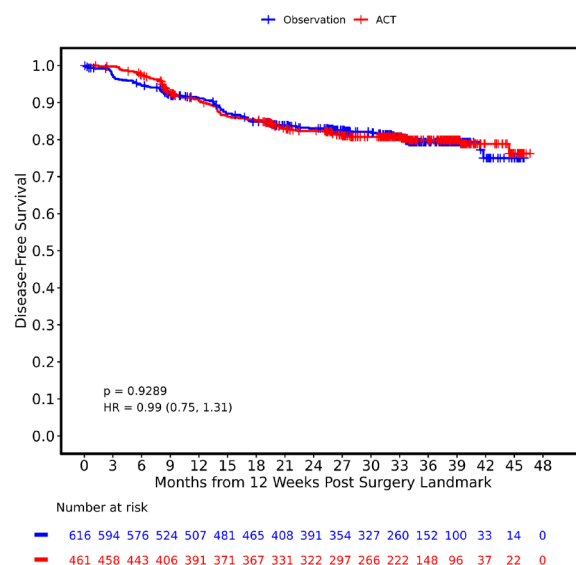
2. 本研究における全患者(ステージ I~IV)のうち MRD 陽性患者において、術後補助化学療法を受けた患者の 2 年 DFS は 21.0%(95%CI: 12.9%, 34.0%)であり、観察群患者の 6.0%(95%CI: 2.4%, 15.5%)と比較して高値であった。ステージ別リスク群で層別化したログランク検定の結果、観察群と比較して術後補助化学療法群では再発リスクが有意に低下していることが示された(ハザード比:0.5、 $p=0.0050$)。



MRD陽性患者における術後補助化学療法有無別のDFS					
術後化学療法 有無	イベント数 / N	追跡期間 中央値(月)	2年DFS (95% CI)	HR (95% CI)	P値
術後補助化学療法群					
ステージ I	0 / 0	NE	NE	NE	NE
ステージ II	4 / 5	37.9	20 (3.5, 100.0)	0.7 (0.2, 2.1)	0.5028
ステージ III	37 / 46	32	21.7 (12.6, 37.6)	0.6 (0.3, 0.9)	
ステージ IV	9 / 11	39.8	18.2 (5.2, 63.7)	0.4 (0.2, 0.9)	0.0197
合計	50 / 62	32.8	21 (12.9, 34.0)	0.5 (0.4, 0.8)	0.0050
観察群					
ステージ I	0 / 0	NE	NE		
ステージ II	13 / 14	25.5	14.3 (4.0, 51.5)		
ステージ III	27 / 30	40	4.6 (0.7, 29.8)		
ステージ IV	29 / 31	25.1	3.3 (0.5, 22.9)		
合計	69 / 75	25.5	6.0 (2.4, 15.5)		

NE - Not Estimable
12週(84日)時点におけるランドマークDFS解析

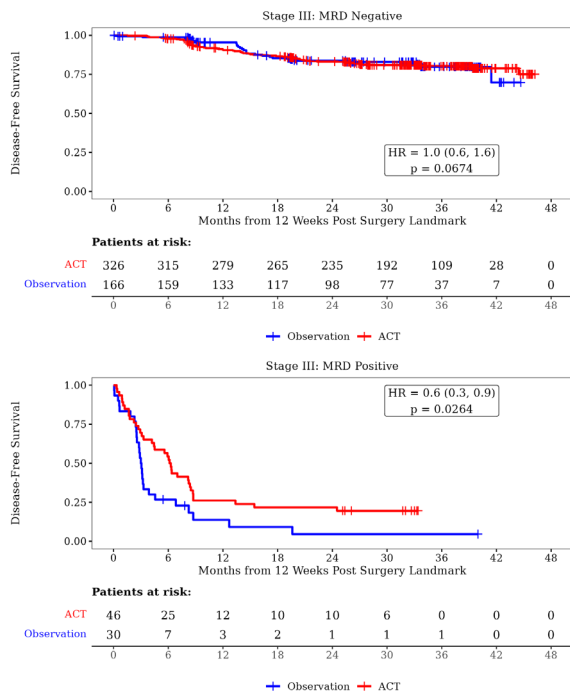
一方、MRD 陰性患者においては、術後補助化学療法群の 2 年 DFS は 82.3%(95%CI: 78.8%, 86.0%)であり、観察群の患者の 83.0%(95%CI: 80.0%, 86.2%)と同程度であった。ステージ別リスク群で層別化した非劣性検定の結果、観察群は術後補助化学療法群に対して非劣性であることが示された(HR: 1.0、 $p=0.0095$)。



MRD未検出患者における術後補助化学療法有無別のDFS					
術後化学療法 有無	イベント数 / N	追跡期間 中央値(月)	2年DFS (95% CI)	HR (95% CI)	P値
術後補助化学療法群					
ステージ I	0 / 0	NE	NE (NE, NE)	NE	NE
ステージ II	7 / 75	33.5	90 (83.3, 97.3)	1.0 (0.4, 2.3)	0.0421
ステージ III	61 / 326	33.7	21.7 (12.6, 37.6)	1.0 (0.6, 1.6)	
ステージ IV	19 / 60	33.7	18.2 (5.2, 63.7)	0.6 (0.4, 1.1)	0.7775
合計	87 / 461	33.7	21 (12.9, 34.0)	1.0 (0.7, 1.3)	0.0095
観察群					
ステージ I	0 / 15	34.3	100 (NE, 100.0)		
ステージ II	29 / 314	33.1	91.8 (88.7, 95.0)		
ステージ III	27 / 166	32.4	83.8 (77.9, 90.1)		
ステージ IV	56 / 121	34.1	57.3 (49.0, 67.1)		
合計	112 / 616	33.2	83.0 (80.0, 86.2)		

NE - Not Estimable
1. 12週(84日)時点におけるランドマークDFS解析
2. 非劣性マージン5%に基づく非劣性検定によるp値

ステージ II 患者における術後補助化学療法の効果予測については、治療アウトカムが評価可能な MRD 陽性患者数が少数($n=19$)であったため、確認することはできなかった。術後補助化学療法の効果予測はステージ III 患者において最も高く、MRD 陽性患者では術後補助化学療法による有意なベネフィットが認められた(HR: 0.6、 $p=0.0264$)。一方、MRD 陰性患者では HR は 1.0 であり、この集団において術後補助化学療法によるベネフィットは示されなかった。



MRD (ctDNA) 状態別、治療別のステージIII DFS					
治療	イベント数 / N	追跡期間 中央値 (月)	2年DFS (95% CI)	HR (95% CI)	P値
術後補助化学療法群					
陽性	37 / 46	32	21.7 (12.6, 37.6)	0.6 (0.3, 0.9)	0.0264
未検出	61 / 326	33.7	83.2 (79.1, 87.5)	1.0 (0.6, 1.6)	0.0674*
観察群					
陽性	27 / 30	40	4.6 (0.7, 29.8)		
未検出	27 / 166	32.4	83.8 (77.9, 90.1)		

※p値は、非劣性マージン5%に基づく非劣性検定によるものである。

- 再発の早期検出に関する本品の感度は 72.5% (n/N=216/298; 95%CI: 67.2%, 77.2%) であり、CEA の感度は 35.4% (95%CI: 30.1%, 40.9%) であった。CEA と比較して感度が 37.0% 高く、統計学的に有意である。再発の早期検出に関する本品の特異度は 96.4% (n/N=876/909; 95%CI: 94.9%, 97.4%) であり、CEA の特異度は 84.9% (95%CI: 82.5%, 87.1%) であった。CEA と比較して特異度が 11.4% 高く、統計学的に有意である。

本解析では、比較目的のために本品と対応する CEA の両方が術後 4 週時点で MRD が検出された症例など利用可能でない症例は除外されている。

本品とCEAの感度および特異度の比較			
指標	検査法	% (n/N) [95% CI]	差 % [95% CI]
感度	本品	72.5 (216/298) [67.2, 77.2]	37.0 [30.5, 43.1]
	CEA	35.4 (105/297) [30.1, 40.9]	
特異度	本品	96.4 (876/909) [94.9, 97.4]	11.4 [8.9, 14.1]
	CEA	84.9 (772/909) [82.5, 87.1]	

【承認条件】

- 送付された腫瘍組織検体及び全血検体並びにこれら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い、プライバシー保護に係る対策を講ずること。
- 入力情報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情報の品質管理方法を変更しようとする場合（法第 23 条の 2 の 5 第 13 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、法第 23 条の 2 の 17 第 5 項の規定により準用される法第 23 条の 2 の 5 第 13 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 15 第 6 項の規定により、法第 23 条の 2 の 5 第 15 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】

選任製造販売業者：マイクレン・ヘルスケア株式会社

住所：東京都新宿区弘方町 19 番地 1

外国特例承認取得者及び製造業者：

Natera, Inc. (ナテラ, インク) 米国