

令和 8 年 5 月 27 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] プ 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称] 分子的残存病変検査用プログラム（新設予定）
[販 売 名] Signatera 診断システム
[申 請 者] Natera, Inc.
[選任製造販売業者] マイクレン・ヘルスケア株式会社
[申 請 日] 令和 7 年 8 月 1 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 8 年 5 月 27 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 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。
2. 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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）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同法第 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 17 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。

審査報告書

令和 8 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別] : プログラム 01 疾病診断用プログラム

[一 般 的 名 称] : 分子的残存病変検査用プログラム（新設予定）

[販 売 名] : Signatera 診断システム

[申 請 者] : Natera, Inc.

[選任製造販売業者] : マイクレン・ヘルスケア株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和 7 年 8 月 1 日

[審 査 担 当 部] : プログラム医療機器審査部

審査結果

令和 8 年 5 月 12 日

[類 別]: プログラム 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称]: 分子的残存病変検査用プログラム (新設予定)
[販売名]: Signatera 診断システム
[申請者]: Natera, Inc.
[選任製造販売業者]: マイクレン・ヘルスケア株式会社
[申請年月日]: 令和 7 年 8 月 1 日

審査結果

Signatera 診断システム (以下「本品」という。) は、血漿中の循環腫瘍 DNA (以下「ctDNA」という。) の検出結果を入力情報として、分子的残存病変 (以下「MRD」という。) の有無を判定するソフトウェアである。結腸・直腸癌における術後補助化学療法 (以下「ACT」という。) の要否決定の補助及び再発サーベイランスの補助を行うことを目的とした医療機器プログラムとして製造販売承認申請された。

本品の入力情報は、Natera, Inc. が有する米国の検査施設において実施される、次世代シーケンサー (以下「NGS」という。) を用いた解析により得られた、ctDNA が含まれるか否かを判定するために参照する腫瘍特異的な遺伝子変異 (以下「参照変異」という。) の検出数 (2 個未満又は 2 個以上) であり、Natera, Inc. から一度返却された情報を使用者がポータルサイトを介して入力し、検出数が 2 個以上であれば MRD 陽性と判定される。入力情報を作成する検査工程は大きく全エクソンシーケンス (以下「WES」という。) 工程と血漿シーケンス工程の 2 つに分かれる。まず WES 工程では、腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体及び全血検体より抽出された DNA の配列比較を行う。比較結果に基づき患者ごとに異なる参照変異を特定し、固定されたアルゴリズムによりランク付けが行われる。ランク付けされた変異に対応するプライマーセットの増幅特異性等が確認されたのち、検出可能な上位 16 種類の一塩基変異が ctDNA を同定するための参照変異として設定され、当該変異を検出するためのプライマーの配列が決定される。続く血漿シーケンス工程において、当該プライマーを用いたマルチプレックス PCR ライブラリの NGS による ctDNA の検出が行われる。以上のような流れで患者個別のオーダーメイド型の検査を行い、得られた参照変異の検出数 (2 個未満又は 2 個以上) が本品の入力情報となる。本品による検査の品質を確保するためには、入力情報の品質を確保することが重要であることから、入力情報の適切性も含めて審査を行った。

システム全体の分析性能については、WES 工程に対する評価として真度試験、最小検出感度 (以下「LoD」という。) 試験及び精度試験等に関する資料が提出され、血漿シーケ

ンス工程に対する評価として真度試験、LoD 試験、精度試験、分析特異性試験、干渉物質の影響試験等に関する資料が提出された。これらの評価パッケージについては、本品を含むシステム全体の目的に対して充足しており、それぞれの評価結果に関する申請者の考察も踏まえて、分析性能は十分に示されていると判断した。

また、本品はオーダーメイド型の検査であり、承認後に新たに作成されるプライマーが用いられる可能性がある。承認後に新たに用いられるプライマーの性能及び品質の確保に関しては、承認申請書に規定した本品の QC メトリクスに基づいて、検査ごとに一定以上の性能を有することが確認されることから、承認後に新たなプライマーを用いた場合であっても、本品による検査の品質は確保されると判断した。

本品の臨床的有用性については、「追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて」（令和 3 年 9 月 29 日付け薬生機審発 0929 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）2. 具体的な取扱い（2）に該当する性能評価試験の結果に基づき評価が行われた。性能評価試験においては、選択基準に合致した根治切除後の結腸・直腸癌患者の全体集団、ACT が行われた部分集団及び ACT が行われなかった部分集団における本品の MRD 判定の結果ごとの無病生存率（以下「DFS」という。）の比較に基づいて、ACT の要否決定の補助に対する臨床的有用性が評価された。また、再発サーベイランスにおいて標準的に使用されている腫瘍マーカーを対照とした再発の有無に対する感度及び特異度の比較から、既存の腫瘍マーカーに対する優越性が評価された。以上の試験結果に基づき申請者から本品の使用目的の妥当性が説明された。

審査においては、上述の性能評価試験の結果から、本品が診療方針の策定に寄与する臨床的有用性を有するかについて「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版」を踏まえて検討した。

ACT の要否決定の補助における本品の臨床的有用性については、結腸・直腸癌ではステージに応じて ACT の推奨度が異なることから、ステージごとに検討した。病理組織学的なリスク分類に応じて ACT の要否が判断されているステージⅡに対しては、本品による MRD 判定結果ごとの DFS を比較した結果から、ACT の要否を決定するための補助に用いることが可能であると判断した。ただし、病理組織学的なリスク分類から明らかに低リスクと判定された集団に対する本品の MRD 判定結果から、ステージⅡにおいては本品を用いずとも ACT が不要と判断できる場合があることを情報提供することが適切であると判断した。また現在、ACT の実施が推奨されているステージⅢに対しては、本品で MRD 陰性と判定された集団において ACT を実施した患者群と ACT を実施せずにサーベイランスに移行した患者群の DFS の比較から、本品で MRD 陰性と判定された患者に対して ACT を省略することが可能であることが示されていると判断した。一方で、ステージⅠに対しては、現時点において ACT は実施せずサーベイランスに移行することが推奨されており、性能評価試験においても ACT が実施された患者のデータは存在しなかったことから、ステージⅠに対しては本品の

MRD 判定結果が診療方針に寄与することは示されなかった。また、ステージⅣに対しては ACT の要否の決定に寄与する性能は示されなかった。以上から、本品による ACT の要否決定の補助に対する臨床的有用性は、ステージⅡ及びⅢの結腸・直腸癌に対してのみ認められると判断した。

再発サーベイランスにおける本品の臨床的有用性については、根拠に基づく CT 検査等の適切な検査スケジュールは説明されておらず、CT 検査による放射線被ばくや過剰検査のリスクを上回る具体的な患者ベネフィットは示されなかった。また、本品による検査の適切な頻度及び期間についても不明である。したがって、再発サーベイランスにおける本品の臨床的有用性は現時点では明らかになっていないと判断した。

以上のとおり、現時点で本品の MRD 判定の結果に基づいて介入方針を明確に立てられる範囲は、ステージⅡ及びⅢの結腸・直腸癌に対する ACT の要否決定の補助のみであるが、一方で、既存の腫瘍マーカーに対する感度及び特異度の優越性等が示されており、一定の再発リスク判定性能が示唆されている。癌診療に関連する複数の学会から MRD 検査の活用に関する見解書が公表されている状況等も勘案し、全ステージに対する再発リスク判定を使用目的に含めることは一定の意義があると判断した。ただし、ステージⅡ及びⅢの結腸・直腸癌に対する ACT の要否決定の補助とは異なり、再発リスク判定による治療選択等の臨床的有用性は現時点で確立していないことから、添付文書において本品の結果解釈について十分な注意喚起を行うことは必須である。

これらの総合的評価及び専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的又は効果で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、プログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

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有無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使用上の注意>

- ・ステージⅡの結腸・直腸癌に対する術後補助化学療法の有無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用性は確立していない。

承認条件

1. 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。
2. 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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）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17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。^{*1}

以上

^{*1} プログラム医療機器調査会後に訂正（訂正前：37頁参照）

審査報告

令和 8 年 5 月 12 日

審議品目

- [類 別] : プログラム 01 疾病診断用プログラム
- [一 般 的 名 称] : 分子的残存病変検査用プログラム (新設予定)
- [販 売 名] : Signatera 診断システム
- [申 請 者] : Natera, Inc.
- [選任製造販売業者]: マイクレン・ヘルスケア株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和 7 年 8 月 1 日
- [申請時の使用目的]: 本品は、切除可能な結腸・直腸癌と診断された患者の血漿から循環腫瘍 DNA (ctDNA) を解析し、分子的残存病変 (MRD) を同定する腫瘍情報に基づく医療機器プログラムである。本品は、根治手術後の再発リスクを評価し、他の臨床病理学的因子と併せて補助療法の決定を補助する。また、標準的な臨床及び画像診断による評価と併用して、再発を経時的にモニタリングする。

[目次]

1. 申請品目の概要	7
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	9
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	9
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	18
ニ. リスクマネジメントに関する資料	18
ホ. 製造方法に関する資料	18
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料... ..	19
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	28
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	29
4. 総合評価	29

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ACT	Adjuvant Chemotherapy	術後補助化学療法
CADD	Combined Annotation-Dependent Depletion	一塩基変異のバリエーション及び挿入/欠損による有害性をスコア化する手法
cfDNA	Cell free DNA	セルフリーDNA
CI	Confidential Interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	米国における臨床検査室改善法
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	(米国) 臨床・検査標準協会
ctDNA	Circulating tumor DNA	循環腫瘍 DNA
DFS	Disease Free Survival	無病生存率
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
FDA	Food and Drug Administration	(米国) 食品医薬品局
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
HR	Hazard Ratio	ハザード比
LoD	Limit of Detection	最小検出感度
MRD	Molecular residual disease	分子的残存病変
NGS	Next Generation Sequencer	次世代シーケンサー
OS	Overall Survival	全生存期間
QC	Quality Control	品質管理
SNP	Single Nucleotide polymorphism	一塩基多型
SNV	Single Nucleotide Variant	一塩基変異
TCGA	The Cancer Genome Atlas Program	がんゲノム情報を網羅的に収集・解析し、公開するプログラム
VAF	Variant Allele Frequency	バリエントアレル頻度
WES	Whole Exon Sequencing	全エクソンシーケンス

1. 申請品目の概要

Signatera 診断システム（以下「本品」という。）は、血漿中の循環腫瘍 DNA（以下「ctDNA」という。）の検出結果を入力情報として、分子的残存病変（以下「MRD」という。）の有無を判定するプログラム医療機器である。本品を使用した MRD 判定システム（以下「本システム」という。）の wet 解析パートは、検査工程として①血漿中のセルフリーDNA（以下「cfDNA」という。）に ctDNA が含まれるか否かを判定するために参照する腫瘍特異的な遺伝子変異（以下「参照変異」という。）を決定し、参照変異を検出する際に使用するプライマーの配列を決定する全エクソンシーケンス（以下「WES」という。）工程、及び②WES 工程で決定された配列のプライマーを用いて血漿中の ctDNA を検出する血漿シーケンス工程の二つに分けられる。本システムは、血漿シーケンス工程で得られた結果を本品に入力することで、MRD の判定結果を出力するオーダーメイド型の検査システムである。本システムの解析の流れを図 1 に示す。

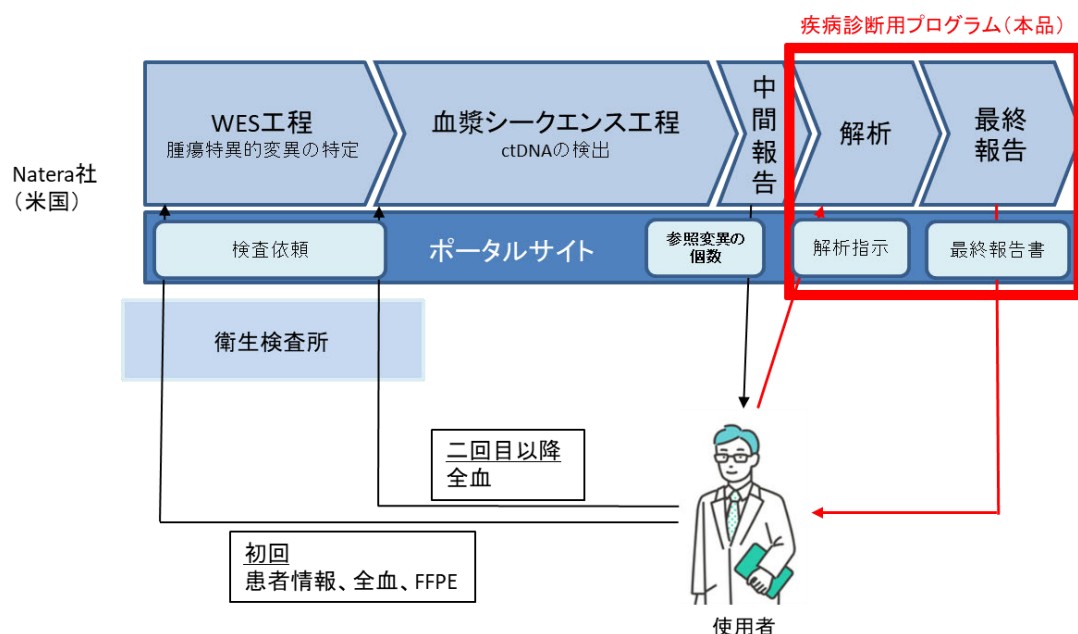


図 1 本システムの解析の流れ

（黒矢印：「臨床検査技師等に関する法律」に基づく検体検査の流れ、
赤矢印：医療機器プログラムの入出力データの流れ）

まず、本邦の医療機関において採取された腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋（以下「FFPE」という。）検体及び全血検体が、本邦において「臨床検査技師等に関する法律」（昭和 33 年法律第 76 号）に規定された登録衛生検査所を通じて米国の検査施設 Natera, Inc.（以下「ナテラ社」という。）に送付される。検体受領後から本品の出力までの本システムの流れを以下に示す。

① WES 工程

ナテラ社において、FFPE 検体及び全血検体からの DNA 抽出、ハイブリッドキャプチャー法による全エクソン領域の濃縮、次世代シーケンサー（イルミナ社 NovaSeq 6000。以下「NGS」という。）を用いた WES 解析が行われ、各検体から抽出された DNA の全エクソン領域の塩基配列の決定が行われる。決定された塩基配列に対して [REDACTED] [REDACTED] で検出された一塩基変異（以下「SNV」という。）を検体種間で比較することにより、腫瘍特異的な SNV を網羅的に特定する。特定された腫瘍特異的な SNV は、以下のいずれかに該当する遺伝子変異を除外した上でリスト化される。

- ・ [REDACTED] [REDACTED] の既知の集団一塩基多型（以下「SNP」という。）
- ・ 繰り返し配列領域内変異
- ・ 全血検体由来の DNA において [REDACTED] [REDACTED] で検出された変異
- ・ 過去に参照変異として適切ではないと判定された変異

リスト化された SNV は、クローン性、 [REDACTED] [REDACTED] 及びドライバーインパクトの [REDACTED] [REDACTED] に基づいてランク付けが行われる。クローン性は本システムで検出された SNV の VAF、モチーフエラーは社内データベースに基づく領域ごとの検出エラーが生じる確率、ドライバーインパクトは [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] から評価されたがんのドライバー遺伝子としての影響度に基づきそれぞれ評価される。

ランク付けされた SNV のうち、上位の 16 種類の SNV を参照変異の候補として、当該変異を検出するためのプライマーの配列が決定される。これらのプライマー配列が、シミュレーションにより以下のいずれかに該当する場合は、当該プライマーに対応する SNV は候補から除外される。

- ・ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
- ・ 他のプライマーデザインと相互作用するもの
- ・ プライマーダイマーやヘアピン構造を形成するもの

候補から除外された SNV が存在する場合は、ランク付け及びプライマー配列に対するシミュレーションの工程が繰り返され、最終的に上位 16 種類の SNV が参照変異として決定される。プライマーは外部のプライマーを製造する企業に作成を依頼し、作成されたプライマーがナテラ社の受入れ基準を満たした場合に本システムの検査に使用される。

以上の WES 工程は同一患者に対して一度だけ行われ、決定された 16 種類のプライマー

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

セットは保管され、2 回目以降の血漿シーケンス工程においても用いられる。

② 血漿シーケンス工程

送付された全血検体からナテラ社において血漿検体を調製し、血漿検体から抽出された cfDNA に対して、WES 工程で決定されたプライマーを用いて生成されたマルチプレックス PCR ライブラリに対して NGS によるシーケンス解析を行い参照変異の検出が行われる。各参照変異に対しては、[REDACTED] 閾値が個別に設定され、[REDACTED] 参照変異数 (2 個未満又は 2 個以上) が中間報告として使用者に報告される。

以上の流れで得られた中間報告の結果がユーザーがポータルサイトを介して本品に入力すると、2 個以上の参照変異が検出されていた場合に本品は MRD 陽性と判定する。結果報告書はポータルサイトを介して使用者に提供される。

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は、以下のようなものであった。

なお、本申請に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

1) 本システムの開発の背景

MRD は「分子的残存病変 (molecular residual disease; MRD) 検査の適正臨床利用に関する見解書」(一般社団法人日本癌治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会及び一般社団法人日本外科学会。)において、「臨床的、生物学的、放射線学的な再発の証拠が現れる前に認められる分子レベルの再発の状態で評価される」と定義されている。したがって、MRD の判定のためには、再発腫瘍が画像診断等で確認できない段階で血中にごくわずかに滲出する ctDNA を検出する必要がある。ctDNA を検出対象とした医療機器として「体細胞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用)」は複数存在するが、いずれも腫瘍が画像診断等で確認されている段階での ctDNA を検出対象としており、より高い感度が求められる MRD の判定を目的とした医療機器は現時点で存在しない。

本システムは、WES 解析により患者個別に参照変異を決定し、参照変異に対する特異的なプライマーを用いて、領域あたり [REDACTED] 深度でシーケンス解析を行うこと

により、血中にごく微量に存在する ctDNA を検出することを目的としたシステムである。

2) 結腸・直腸癌における MRD 検査の位置づけ

結腸・直腸癌は本邦において最も罹患数の多い癌であり、男性の約 10%、女性の約 8%が生涯に一度結腸・直腸癌と診断されると推定されている。ⁱⁱ局所又は局所進行の結腸・直腸癌に対しては、外科手術が根治療法として推奨されており、術後にステージ等に応じて術後補助化学療法（以下「ACT」という。）又は再発サーベイランスが実施されているが、手術例の約 20～30%が再発し、その多くは術後 2 年以内の再発であることが報告されている。

iii,iv,v

結腸・直腸癌は、他の癌種と比較して ctDNA が滲出しやすいことが知られており、「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス（第 5 版）」（日本臨床腫瘍学会）^{vi}においては、「治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、微小残存腫瘍検出用のパネル検査を実施する」という基本要件が強く推奨されている。一方で「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版」（大腸癌研究会。以下「大腸癌治療 GL」という。）^{vii}においては、MRD の具体的な活用方法について言及はなく、現時点の国内の臨床現場において、MRD に基づいた治療や医学的管理の方法等は確立していない。

以上の背景を踏まえて、結腸・直腸癌における術後再発リスクを判定することによる ACT の要否の決定の補助及び再発サーベイランスのための MRD 判定を行うプログラム医療機器として、本品が製造販売承認申請された。

(2) 外国における使用状況

外国における許認可状況を表 1 に示す。なお、CLIA 認定は米国における臨床検査室改善法に基づく検査サービスを提供する検査室としての認定であり、医療機器として FDA による承認は取得されていない。

表 1 外国における許認可の状況（2025 年 5 月時点）

国	販売名	許認可年月日	許認可番号	販売量
米国	Signatera™ Test	自家調製検査 2019年6月	CLIA認定 San Carlos, CA : 05D1082992 Austin, TX : 45D2093704	■■■■■
欧州	Signatera™ Test	2020年7月30日	Declaration of Conformity as General IVDs under Article 1(2)(b) and Article 9 Section 1 of the In-Vitro Diagnostic Medical Device Directive 98/79/EC.	■■■■■

英国	Signatera™ Test	2020年7月30日	Declaration of Conformity as General IVDs under Article 1(2)(b) and Article 9 Section 1 of the In-Vitro Diagnostic Medical Device Directive 98/79/EC.	■
----	-----------------	------------	--	---

(3) 国内外における不具合の発生状況

2025 年 11 月時点までに海外における不具合報告はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格として、結果報告書の出力の適切性に関する規格が設定された。また、本品への入力情報の品質管理方法は申請書の備考欄に記載され、その品質を確保するために、組織検体及び全血検体の受領、WES 工程及び血漿シーケンス工程における工程管理基準、本システムの分析性能に関する規格並びにシステム適合性の許容基準が、品質管理の規格として設定された。

本品の安全性については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）（以下「基本要件」という。）への適合をもって確認しており、規格として設定された項目はない。なお、基本要件への適合性においては、後述の 2. ハ. に示す適合宣言書とは別に、ソフトウェアライフサイクルプロセス、ユーザビリティエンジニアリング及びサイバーセキュリティについて、それぞれ JIS T 2304 : 2017、JIS T 62366-1 : 2022 及び JIS T 81001-5-1:2023 への適合性を評価した資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が設定した性能及び安全性に関する規格に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

本システムの分析性能を裏付けるための試験として、WES 工程については真度試験、最小検出感度（以下「LoD」という。）試験、精度試験等に関する資料が提出され、血漿シーケンス工程については真度試験、LoD 試験、精度試験、分析特異性試験、干渉物質の影響試験等に関する資料が提出された。

1) WES 工程

① 真度試験

同一患者から採取された FFPE 検体、全血検体及び凍結血漿検体のペア検体 76 組（癌種の内訳：非小細胞肺癌 12 例、膀胱癌 30 例、結腸・直腸癌 22 例及び乳癌 12 例）を用いて評価が実施された。対照法として用いられた検査システムは [REDACTED] であり、主に wet 解析パートがナテラ社とは別の外部施設において実施される点及び WES 工程における DNA テンプレート調製試薬が本システムと異なる。対照法としての妥当性については、[REDACTED] の分析学的バリデーションのレポートに基づき説明された。本試験では、本システム及び対照法で最終的に決定された 16 種類のプライマーセットによる MRD 陽性又は陰性の判定結果の一致率が評価された。

76 組の検体のうち、本システム及び対照法の WES 工程の QC メトリクスを満たしたものは 55 組であり、そのうち血漿検体が本システム及び対照法の血漿シーケンシング工程の QC メトリクスを満たしたものは 54 組であった。さらに陽性検体 6 検体については対照法において検体あたりの ctDNA 濃度が LoD 以下であり、陰性検体 5 検体については、1 種類の参照変異の SNV の VAF が判定閾値を超えていることが確認されたため、事前の規定にしたがって解析から除外され、最終的に 43 検体が解析対象となった。解析対象となった 43 検体のうち対照法により MRD 陽性と判定された検体は 30 検体、陰性と判定された検体は 13 検体であり、いずれの検体においても本システムと対照法の判定結果が一致していた。

② LoD 試験

<LoD 確立試験>

腫瘍組織由来の FFPE 検体 3 検体及び非腫瘍組織由来の FFPE 検体 3 検体から抽出されたゲノム DNA を用いて、未希釈、2 倍、4 倍、8 倍、16 倍及び 32 倍の 6 段階の希釈レベルで段階希釈した検体を用いて評価が実施された。各希釈レベルの検体を、WES 工程への DNA インプット量が 50ng となるように調製し、3 種類の試薬ロットごとに 7 回測定を行ったところ、プロビット回帰分析結果等に基づく中央値から WES 工程の LoD は VAF 5.6%であると推定された。

<LoD 確認試験>

上述の LoD 確立試験で推定された LoD を確認することを目的として、腫瘍組織由来の FFPE 検体 10 検体を用いて LoD の評価が実施された。検体中に含まれる参照変異のうち、LoD 確立試験で推定された LoD の 1~1.5 倍の範囲（5.6%~8.4%）の VAF を有する SNV を対象として、ヒット率（検出された評価対象 SNV の総数／全評価対象 SNV 数×測定回数（27 回））が確認された。当該検体でヒット率 95%を達成しなかった場合、平均 VAF の範囲の上限及び下限を 50%増加させて同様の測定を行った。以上の工程は、ヒット率が 95%以上になる平均 VAF が確認されるまで繰り返された。

本試験の結果は以下のとおりであり、WES 解析の LoD は 12.6%であることが確認された。

表 2 VAF の範囲ごとのヒット率

LoD 範囲	平均 VAF の範囲	ヒット率
推定 LoD×1.0～1.5	5.6～8.4%	■■■■%
推定 LoD×1.5～2.25	8.4～12.6%	■■■■%
推定 LoD×2.25～3.375	12.6%～18.9%	■■■■%

③ 精度試験

腫瘍組織由来の FFPE 検体 10 検体を用いて、作業者/装置セットの組合せ 3 種類及び試薬ロット 3 種類を変動要因とした試験条件における各組合せで 1 検体あたり 3 回測定を行い遺伝子変異レベルでの検出率に基づいて評価が実施された。結果は以下のとおりであった。

表 3 変動要因の組合せごとの一致率

		作業者／装置セット			
		セット 1	セット 2	セット 3	全体
試薬ロット	ロット 1	98.4%	98.6%	98.7%	98.6%
	ロット 2	98.6%	98.4%	98.6%	98.5%
	ロット 3	98.4%	98.7%	98.6%	98.6%
	全体	98.5%	98.6%	98.6%	98.6%

2) 血漿シーケンス工程

① 真度試験

MRD 陽性検体 59 検体及び MRD 陰性検体 24 検体の計 83 検体を用いて、WES 工程で特定された参照変異の検出の有無により、血漿シーケンス工程における有効変異コール率及びワーキングターゲットの平均数（参照変異が含まれる 16 箇所の標的領域のうち十分なリード数が確認された領域数）並びに参照変異ごとの陽性率及び陰性率の評価が実施された。結果は以下のとおりであった。

表 4 全測定における有効コール率、ワーキングターゲット平均数、陽性率及び陰性率

	有効コール率	ワーキングターゲット の平均数	陽性率	陰性率
全サンプル	99.55%	15.93	■■■■%	■■■■%
陽性サンプル	99.47%	15.92	■■■■%	■■■■%
陰性サンプル	99.74%	15.96	■■■■%	■■■■%

② LoD 試験

<LoD 確立試験>

MRD 陽性検体 10 検体から抽出された cfDNA を、各参照変異が含まれないドナーから抽出した cfDNA を用いて希釈した検体を用いて評価が実施された。本試験においては、参照変異ごとの LoD ではなく、検体レベルでの MRD 陽性判定の結果から LoD が評価された。

VAF ごとの測定結果から、ヒット率 95%以上になる最小 VAF に基づき本品の LoD は平均 VAF 0.033% (0.10 MTM/mL³) と推定された。

表 5 希釈レベルごとの検出率及び確認された測定値

意図した平均 VAF (%)		0.066	0.033	0.017	0.0080	0.0040
意図した検体あたりの ctDNA 分子数 (MTM/mL)		0.20	0.10	0.050	0.025	0.013
ヒット率	Lot1	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■
	Lot2	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■
	Lot3	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■	■% ■

＜LoD 確認試験＞

MRD 陽性検体 3 検体から抽出された cfDNA を、10ng、33ng 及び 66ng のインプット量ごとに上述の LoD 確立試験で確立された LoD を確認することを目的として行われた。3 種類の試薬ロットごとに 20 回測定して MRD 陽性判定のヒット率が評価された。結果は以下のとおりであり、血漿シーケンス工程の LoD はインプット量 10ng で VAF 0.033%であることが確認された。

表 6 インプット量及び VAF ごとのヒット率

インプット量 (ng)	希釈レベル (MTM/mL)	平均 VAF (%)	ヒット率 (%)
10	0.10	0.033	■
33	0.10	0.010	■
	0.15	0.015	■
66	0.10	0.0050	■
	0.15	0.0075	■
	0.20	0.010	■

③ 精度試験

MRD 陽性検体 6 検体及び MRD 陰性検体 3 検体を用いて、試薬ロット 3 種類、機器 3 台及び操作者 3 名を変動要因として各変動要因の組合せあたり 3 回測定することにより評価が実施された。試験の結果、全ての変動要因の組合せの全ての測定において、同一検体に対

³ MTM/mL : mean tumor molecules per mL の略。この値は、サンプルレベルの平均 VAF を抽出された cfDNA の総量で正規化し、さらに分離された血漿の体積で割ることにより求められる。

$$\text{MTM/mL} = (\text{meanVAF}) * (\text{cfDNA input mass}) * 1000(\text{pg/ng}) / 3.3\text{pg} * \text{plasma volume}(\text{mL})$$

する測定結果が 100%一致することが確認された。

④ 分析特異性試験

健康成人から採取された血漿検体を 16 種類のプライマーセット 1 セットあたり 3 検体用いて、これまでに作成された 16 種類のプライマーセット 103 セットで測定を行った場合の検体レベルでの MRD 判定の結果に基づいて分析特異性の評価が実施された。特異度は 99.7%であった。

⑤ 干渉物質の影響試験

MRD 陽性検体 4 検体を、VAF が LoD の 1.5 倍になるように調製した上で、干渉物質を通常使用される工程又はその直後に添加したものについてそれぞれ 3 回測定し、本品の MRD 判定の結果に基づき干渉物質の影響が評価された。各干渉物質の濃度は、CLSI EP37 で推奨される濃度又は工程上妥当と考えられる範囲で設定された。いずれの干渉物質を添加した場合であっても、検出率は 100%であった。

表 7 評価に用いられた干渉物質と添加濃度

干渉物質		添加濃度
内因性	アルブミン	60 g/L
	抱合型ビリルビン	40 mg/dL
	非抱合型ビリルビン	40 mg/dL
	ヘモグロビン	1000 mg/dL
	総トリグリセリド	1500 mg/dL
	プロテイナーゼ K	標準量の 2 倍
外因性	エタノール	6.0×10^2 mg/dL
	分子バーコード	標準量 + 30%
	表皮ブドウ球菌	1.0×10^6 CFU/mL

<総合機構における審査の概要>

本システムは、オーダーメイド型の検査であり、WES 工程で検出された SNV を診断、治療方針の策定等に使用するものではないことから、WES 工程については血漿シーケンス工程で使用する参照変異及び対応するプライマーセットの配列を適切に決定するための十分な性能を有していること、血漿シーケンス工程についてはプライマーセットの組合せによらず、血漿中に低濃度で存在する ctDNA を検出できることを確認する必要がある。これを踏まえて、WES 工程及び血漿シーケンス工程のそれぞれについて、検出性能の妥当性を以下のように評価した。

① WES 工程の検出性能の妥当性

WES 工程は、血漿シーケンス工程において使用される 16 種類の参照変異及び対応するプライマーセットの配列を決定するアルゴリズム（以下「プライマー決定アルゴリズム」という。）も含めて、適切なプライマーの配列を決定するために十分な性能を有している必要がある。プライマー決定アルゴリズムでは、WES 工程で検出された SNV のうちクローン性等に基づき参照変異を決定し、当該変異を検出するためのプライマーセットを決定する。したがって、WES 工程においては、プライマー決定アルゴリズムで評価する参照変異の候補を十分な個数、正確かつ再現性高く検出することが求められることから、分析学的性能については、主に真度、LoD 及び精度が重要になる。これを踏まえると、申請者が提示した評価項目は概ね充足していたが、以下の点について申請時の説明が不足していたため、申請者に追加の説明を求めた。

- ・ 遺伝子変異レベルでの真度
- ・ 確認された LoD の意義

i) 遺伝子変異レベルでの真度

申請者は、以下のとおり説明した。

旧バージョンの WES 解析との遺伝子変異レベルでの陽性一致率及び陽性的中率は表 8 のとおりであった。

表 8 旧バージョンの WES 解析と本システムの WES 解析の判定一致率

解析セット	陽性一致率		陽性的中率	
	本品/旧 ver.	%	本品/旧 ver.	%
結腸・直腸癌由来検体 における SNV	3314 / 4472	74.1	3314 / 3314	100

陽性一致率は 74.1%であったが、XXXXXXXXXX の WES 工程の LoD は 5%であり本品より感度が高いこと、またテンプレート DNA 調製試薬がカバーしている範囲が違うことから、不一致は主に LoD の違い及びテンプレート DNA 調製試薬のカバーしている領域の範囲の違いによるものであると考えられる。遺伝子変異レベルでの陽性的中率は 100%であり、本システムとXXXXXXXXXX の MRD の判定結果の比較では、真度評価において事前に規定した基準を満たした検体において 100%一致していたことから、WES 工程の真度はプライマー配列の選択を行う上で十分な性能を有していると考えられる。

総合機構は、以下のとおりに検討した。

遺伝子変異レベルでの真度について、陽性一致率の観点からは 74.1%に留まっているが、システム全体の出力である MRD の判定結果は 100%一致していた。これはプライマー決定アルゴリズムにおいて VAF が高いものが優先的に選択されており、LoD に起因した不一致

については WES 工程の意図する目的に対して大きな影響を与えないためであると考えられる。また、遺伝子変異レベルの陽性的中率は 100%であり、本システムの WES 工程で検出された SNV は、いずれも正確に検出されたことが示されている。以上を踏まえて、WES 工程の遺伝子変異レベルでの真度について目的を達成するために十分な性能であり、問題ないものと判断した。

ii) 確認された LoD の意義

申請者は、以下のとおり説明した。

分析学的バリデーションのために各試験において検査された計 105 例の腫瘍組織由来の臨床検体においては、平均して 179 個の腫瘍特異的な SNV が検出されており、すべての検体において 16 種類の参照変異を決定することが可能であった。したがって、WES 工程の LoD は本システムにおける当該工程の目的に対して十分な性能であるとする。

総合機構は、WES 工程の LoD に関する申請者の説明は妥当であると判断した。

② 血漿シーケンス工程の検出性能の妥当性

血漿シーケンス工程については、患者ごとに使用するプライマーセットの組合せが異なる特徴があり、プライマーセットの組合せが異なる場合でも血中にごく微量に存在する ctDNA を、正確かつ精度よく検出するための十分な性能を有している必要がある。したがって、血漿シーケンス工程に対しては、本システムの性能を代表するプライマーセットを用いて評価が実施される必要がある。

申請者の提示した評価項目について、真度、LoD 及び精度の評価が実施されており、その他、干渉物質の影響等の頑健性の評価も実施されていることから、概ね充足していた。一方で、以下の点について申請時の説明が不足していたため、各試験が本システムの性能を代表する評価であったか否かも含め申請者に追加の説明を求めた。

- ・ 遺伝子変異レベルでの LoD の評価
- ・ 遺伝子変異レベルでの真度の評価

i) 遺伝子変異レベルでの LoD の評価

申請者は、以下のとおり説明した。

LoD 確認試験においては、検体レベルでの判定結果に基づいた評価を実施しているが、個別の SNV に対する一致率に対する十分な評価は行っていない。そのため、人工検体機能特性評価試験におけるゲノムコンテキストごとの試験結果に基づき、参照変異によって血漿シーケンス工程の LoD に大きな差がないことを説明する。人工検体機能特性評価試験は、血漿シーケンス工程における人工検体及び臨床検体の同等性を評価することを目的とした試験で、腫瘍組織由来 FFPE 検体 10 検体からそれぞれ抽出されたゲノム DNA を

を血漿に添加した人工検体を、血漿シーケンス工程で測定した。以下の結果は、当該試験において対象の遺伝子変異の平均 VAF が 0.066% となるように調製した検体を測定した場合のヒット率である。

表 9 人工検体を用いた VAF0.066%におけるゲノムコンテキストごとの一致率

ゲノムコンテキスト	VAF における SNV レベルのヒット率
対象 SNV 全体	■■■■% (■■■■)
シーケンス困難 SNV	■■■■% (■■■■)
シーケンス容易 SNV	■■■■% (■■■■)
高 GC 含量 SNV	■■■■% (■■■■)
A>C/T>G	■■■■% (■■■■)
A>G/T>C	■■■■% (■■■■)
A>T/T>A	■■■■% (■■■■)
C>A/G>T	■■■■% (■■■■)
C>G/G>C	■■■■% (■■■■)
C>T/G>A	■■■■% (■■■■)

表 9 に示すとおり、ゲノムコンテキストごとの SNV の検出率に大きな差はなかった。また、塩基置換の 6 パターンのうち、■■■■については検出率が比較的低値となっているが、これは■■■■の確率が高くなりやすい変異であるためである。このような変異は、参照変異の選択において優先順位が■■■■ように設計されており、本試験においても参照変異として選択された変異数は■■■■。以上から、血漿シーケンス工程は、様々なゲノムコンテキストを有する参照変異において概ね同等の LoD を有することが示されており、さらにプライマー決定アルゴリズムによりシステム全体の感度が保たれるように設計されていることが示された。したがって、異なるプライマーセットの組合せが用いられた場合でも、血漿シーケンス工程の LoD は十分な性能を確保できると考えられる。

総合機構は、以下のとおり検討した。

本システムの参照変異は全て SNV であり、挿入欠失や、複数塩基の変異に比べると変異ごとの検出難易度に差が出にくいと考えられ、申請者の提示した試験においても SNV の塩基置換パターンのいずれも検出性能に大きな差がないことが示されている。プライマー決定アルゴリズムに基づく考察も含め申請者の説明は妥当であると判断し、プライマーセットの組合せが異なる場合でもシステム全体としての最終的な MRD 判定における性能は確保されると判断した。

ii) 遺伝子変異レベルでの真度の評価

申請者は、以下のとおり説明した。

人工検体機能特性評価試験において、血漿検体における各参照変異の VAF が 10%～25% の範囲にある場合の検出率は、いずれの参照変異に関しても 100%であった。ゲノムコンテキストごとの参照変異の分布は表 9 と同一であり、真度評価についても本システムの性能を代表する評価であると考ええる。また、分析特異性試験の結果から、特異度 99.7%であることが示されていたことから、血漿シーケンス工程の真度については十分な性能を有していると考ええる。

総合機構は、血漿シーケンス工程に係る真度に関する申請者の説明は妥当であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

基本要件への適合性を宣言する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

医療機器の性能及び機能を適切に発揮することを定めた第 3 条への適合性については、以下のとおり判断した。

本システムの性能及び機能についての有効性及び安全性を確保する上では、本品の入力情報に係るシーケンスデータ及びその解析結果の品質を確保する必要がある。したがって、入力情報の品質を適切に管理するために必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述のハ項「法第 41 条第 3 項

に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）^{viii}に基づき、資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、前述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本申請における臨床評価に関する資料として、国立がん研究センター東病院が主導して観察研究として実施された GALAXY レジストリ研究 2019-206（以下「GALAXY 試験」という。）で得られた本品の結果を含む診療情報を、後向きに解析することで行われた性能評価試験（以下「Dx プロトコル試験」という。）の成績が、臨床試験の試験成績に代替する資料として添付された。なお、当該試験は、「追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて」（令和 3 年 9 月 29 日付け薬生機審発 0929 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）^{ix2}、具体的取扱い（2）に該当する試験である。

Diagnostic Protocol for the GALAXY Registry Study（Dx プロトコル試験）（実施期間 2024 年 8 月 12 日～2024 年 9 月 20 日）

1) 試験デザイン

項目	概略
目的	1. 根治を目的とした治療を受けた切除可能な結腸・直腸癌患者における MRD の検出を通じて、再発リスクの評価及び補助療法の選択について他の臨床病理学的因子と併せて医師の決定を補助すること。 2. 治療歴のある結腸・直腸癌患者かつ病変が認められない段階における分子再発を、臨床的再発に先駆けて早期に検出するため、MRD ステータスの縦断的なサーベイランスを行うこと。
試験の種類	後ろ向き観察試験
症例数	1,500 症例 以下の選択基準に適合した 5,455 名のうち、除外基準に当てはまらない患者は 2,873 名であった。このうち、最初に登録された 1,500 名を対象とし

項目	概略
	た。
主な選択基準	・ GALAXY 試験の適格基準を満たし、GALAXY 試験に登録された患者。 ・ 手術後 4±1 週かつ術後補助化学療法の開始前において、有効な本品の検査結果を有していた患者。 GALAXY 試験の主な適格基準： 以下のすべての基準を満たす被験者が含まれる。 (1) 病理組織学的に腺癌と診断された。 (2) 腫瘍の主な位置が結腸（盲腸、結腸、直腸 S 状部）又は直腸（虫垂および肛門管癌を除く）と診断された。 (3) ・ 根治的切除が計画されているステージ II、III の結腸癌（直腸 S 上部を含む）又は直腸癌（直腸 S 上部を含まない）。 ・ 根治的切除が計画されている臨床ステージ IV 又は再発（M1）。 ・ 非根治的要因により追加の結腸切除およびリンパ節郭清が計画されている局所切除後のステージ I の pT1 大腸癌。 ・ 根治切除後のステージ IIB、IIC、および III の結腸・直腸癌であり、登録の 48 週間以内に手術が実施されたもの。 ただし、以下のいずれかの基準に該当する場合は、除外対象となる。 (4) 同時に 2 つ以上の原発性大腸癌（多発癌）がある場合。 (5) 活動性の重複癌が存在する場合。 (6) 登録前 6 か月以内に外科治療、化学療法、免疫療法、又は放射線療法の既往歴がある場合。
主な除外基準	・ 残存腫瘍の程度が病理学的所見において肉眼的残存病変（R2）となった場合。 ・ 他の臨床研究等に登録されていた場合。 ・ 病理学的ステージが欠落している又は不完全な場合。 ・ 原発部位が不明な場合。 ・ 術後の臨床フォローアップ情報が欠落している又は不完全な場合。
主要評価項目	1. 手術後 4 週±1 週時点の MRD 判定の結果に基づく、無病生存率を比較する。 2. 手術後 4 週±1 週の時点で MRD 陽性の患者において、術後補助化学療法を受けた患者と、観察のみの患者の DFS を比較する。 3. 臨床的再発が確認された患者において、本品による再発の早期検出性能を CEA と比較する。
副次評価項目	1. 手術後 4 週±1 週の時点で MRD 陰性の患者において、術後補助化学療法を受けた患者と、観察のみの患者の DFS を比較する。 2. 臨床的再発が確認されていない患者において、本品による再発の早期検出性能を CEA と比較する。

2) 観察研究に含まれた被験者の特性

	全体 (N=1500)		ACT 群 (N=531)		観察群 (N=969)		MRD 陽性 (N=231)		MRD 陰性 (N=1269)	
病理学的ステージ	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ステージ I	164	10.9	0	0.0	164	16.9	2	0.9	162	12.8
ステージ II	472	31.5	83	15.6	389	40.1	30	13.0	442	34.8
ー低リスク	147	9.8	18	3.4	129	13.3	2	0.9	145	11.4

ー高リスク	325	21.7	65	12.2	260	26.8	28	12.1	297	23.4
ステージ III	599	39.9	377	71.0	222	22.9	123	53.2	476	37.5
ステージ IV /IVR	265	17.7	71	13.4	194	20.0	76	32.9	189	14.9
原発部位	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
上行結腸	285	19.0	95	17.9	190	19.6	27	11.7	258	20.3
盲腸	120	8.0	45	8.5	75	7.7	17	7.4	103	8.1
下行結腸	84	5.6	33	6.2	51	5.3	13	5.6	71	5.6
下部直腸	76	5.1	15	2.8	61	6.3	11	4.8	65	5.1
直腸 S 状部	256	17.1	81	15.3	175	18.1	45	19.5	211	16.6
S 状結腸	436	29.1	170	32.0	266	27.5	82	35.5	354	27.9
横行結腸	153	10.2	58	10.9	95	9.8	19	8.2	134	10.6
上部直腸	90	6.0	34	6.4	56	5.8	17	7.4	73	5.8

3) 試験結果

申請者が想定する本品の使用目的は大きく ACT の要否の決定の補助及び再発サーベイランスの二つに分かれており、それぞれ申請者から根拠として提示された試験結果を分けて記載する。

①ACT の要否の決定の補助に係る試験結果

i) 術後の MRD 判定結果に基づく DFS

術後 4 週±1 週時点で本品により MRD 陽性と判定された患者の 2 年 DFS [95%信頼区間 (以下「CI」という。)]は 21.9% [17.1%, 28.0%]で、同時点で本品により MRD 陰性と判定された患者で観察された 85.2% [83.2%, 87.2%]と比較して有意に低い結果であった (MRD 陰性群に対する MRD 陽性群のハザード比 (以下「HR」という。): 9.8 [8.0, 12.0]、ログランク検定: $p < 0.0001$)。

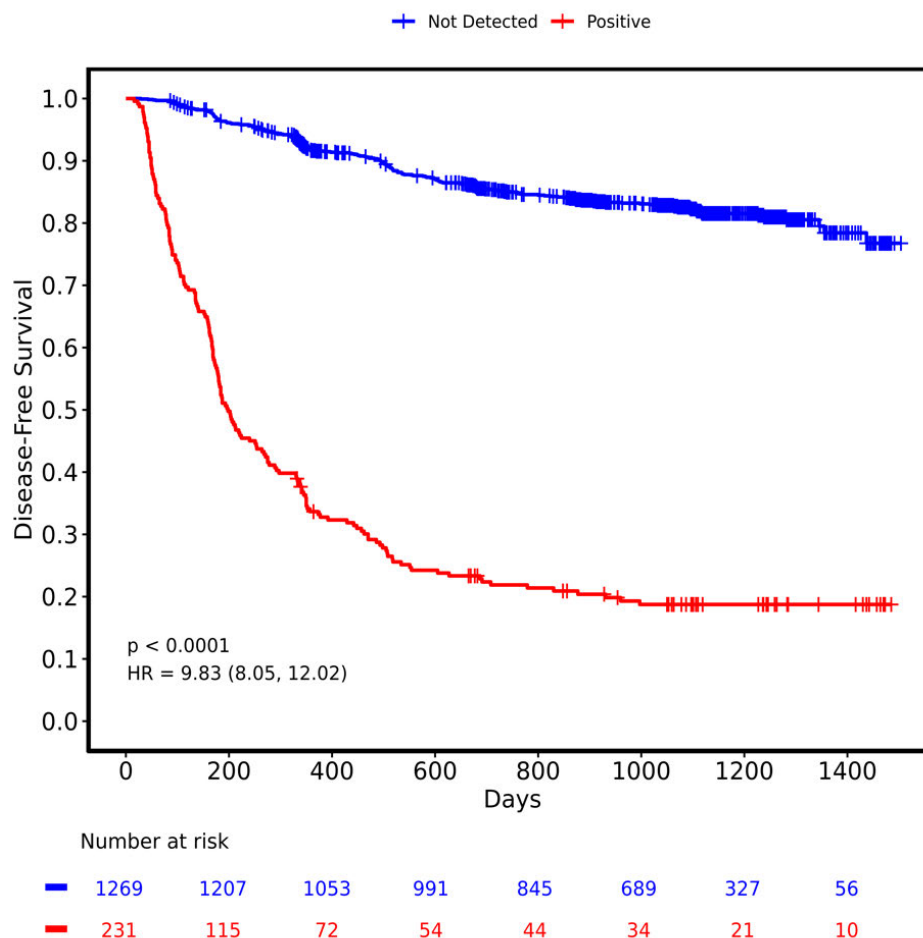


図 2 術後 MRD ステータスに基づく DFS

DFS に基づくステージごとの HR の結果は以下のとおり。

表 10 ステージごとの術後 MRD 陰性群に対する術後 MRD 陽性群の HR

	HR [95%CI]	p 値
ステージ I	40.7 [8.1, 203.4]	p<0.0001
ステージ II	16.0 [9.5, 26.9]	p<0.0001
ステージ III	7.9 [5.9, 10.7]	p<0.0001
ステージ IV	5.3 [3.8, 7.3]	p<0.0001
全体	9.8 [8.0, 12.0]	p<0.0001

ii) MRD 陽性患者における ACT の有無別の DFS

MRD 陽性患者において、ACT を受けた患者群（以下「ACT 群」という。）の 2 年 DFS は 21.0% [12.9%, 34.0%]であり、ACT を実施せずサーベイランスに移行した患者群（以下「観察群」という。）の 6.0% [2.4%, 5.5%]と比較して有意に高い結果であった（観察群に対する

ACT 群の HR: 0.5 [0.4, 0.8]、ログランク検定 : $p=0.0050$ 。

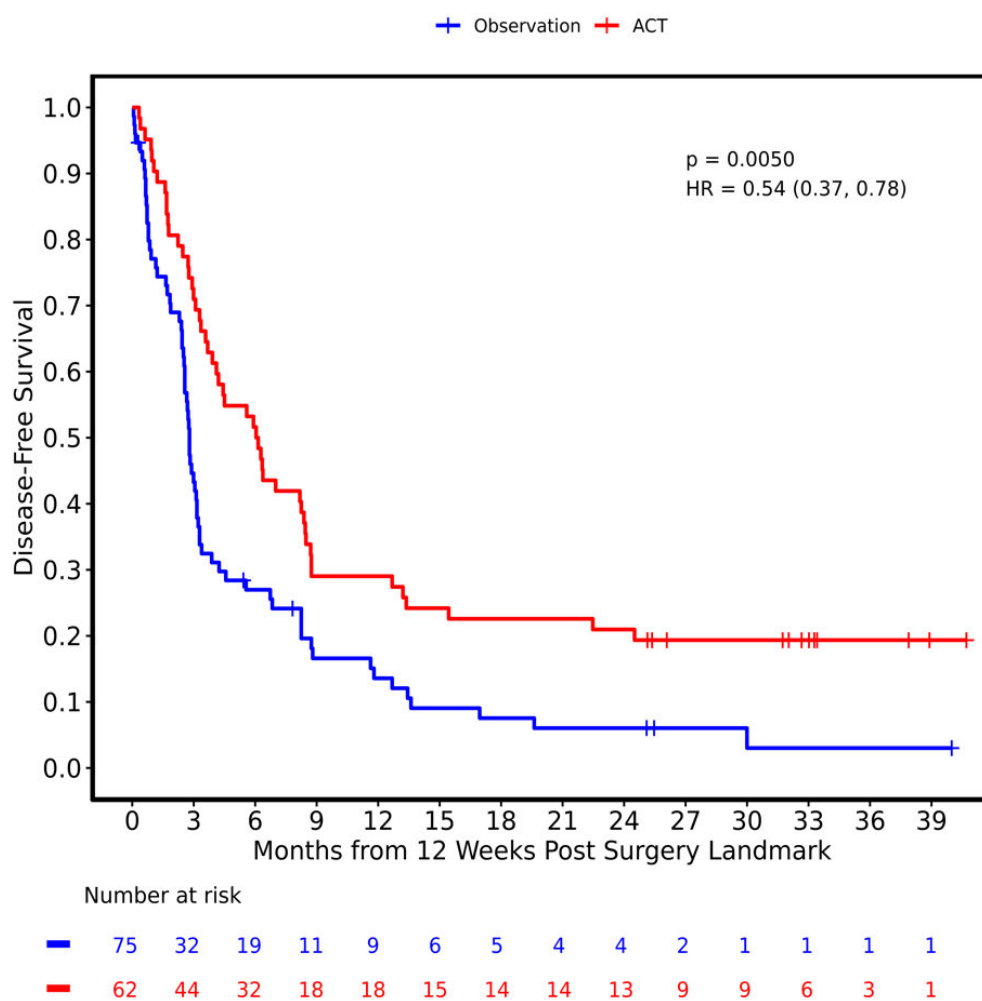


図 3 MRD 陽性患者における ACT 有無別の DFS

DFS に基づくステージごとの HR の結果は以下のとおり。

表 11 ステージごとの MRD 陽性患者における観察群に対する ACT 群の HR

	HR [95%CI]	p 値
ステージ I	—	—
ステージ II	0.7 [0.2, 2.1]	$p=0.5028$
ステージ III	0.6 [0.3, 0.9]	$p=0.0264$
ステージ IV	0.4 [0.2, 0.9]	$p=0.0197$
全体	0.5 [0.4, 0.8]	$p=0.0050$

iii) MRD 陰性患者における ACT の有無別の DFS

MRD 陰性患者において、ACT 群の 2 年 DFS は 82.3%[78.8%, 86.0%]で、観察群の 83.0%

[80.0%, 86.2%]と差はなかった。カプランマイヤー推定量から導出された Z 検定により、観察群の 2 年 DFS が、非劣性マージン 5%に基づき ACT 群と比較して非劣性であることが示された (p=0.0095)。

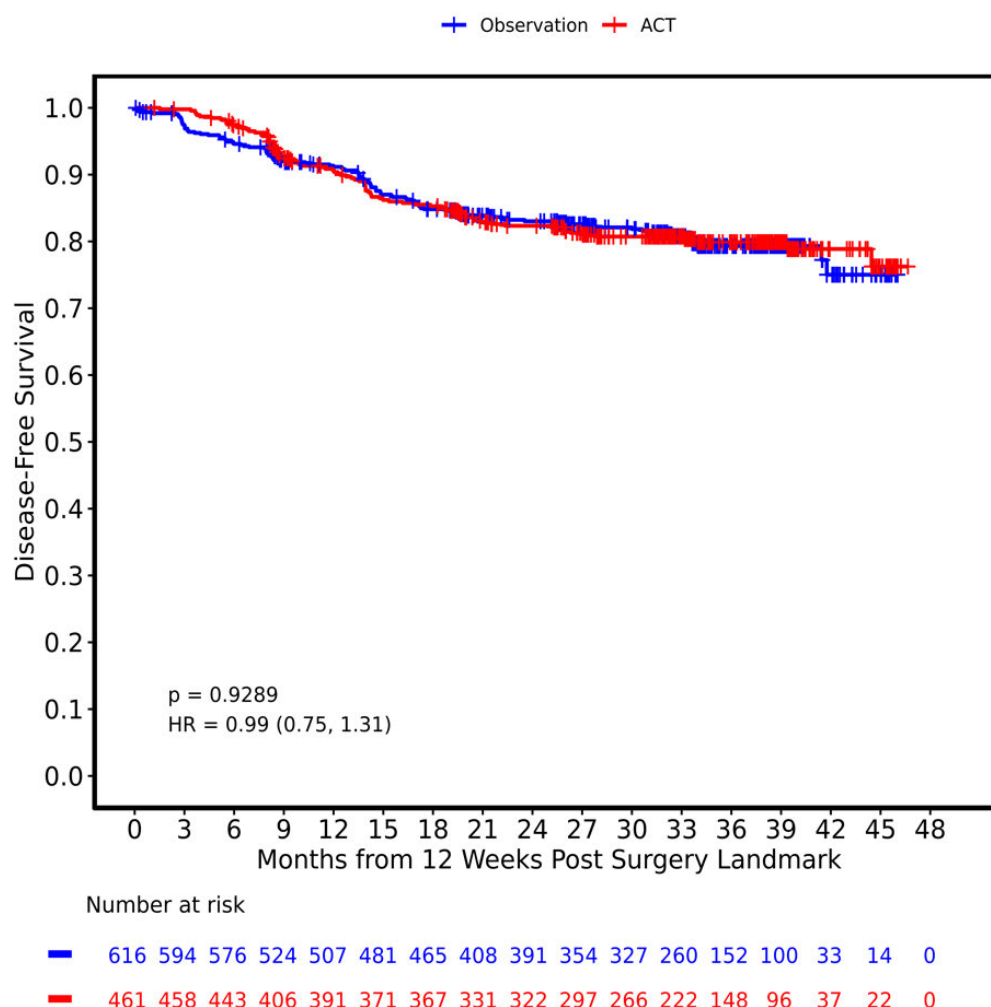


図 4 MRD 陰性患者における ACT 有無別の DFS

DFS に基づくステージごとの HR 及び 2 年 DFS の非劣性を評価する p 値の結果は以下のとおり。

表 12 ステージごとの MRD 陰性患者における観察群に対する ACT 群の HR

	HR [95%CI]	p 値
ステージ I	—	—
ステージ II	1.0 [0.4, 2.3]	p=0.0421
ステージ III	1.0 [0.6, 1.6]	p=0.0674
ステージ IV	0.6 [0.4, 1.1]	p=0.7775

全体	1.0 [0.7, 1.3]	p=0.0095
----	----------------	----------

② 再発サーベイランスに係る試験結果

術後 2 年間で再発の有無に対する、本品及び各腫瘍マーカーの判定結果の感度及び特異度は以下のとおりであった。なお、本解析においては結腸・直腸癌に対して標準的に用いられる腫瘍マーカーである CEA との比較を目的として、本品及び CEA の両方の結果を有する患者のみが対象とされ、術後初回の本品の検査で MRD 陽性と判定された患者は除外された。また、感度は、術後 2 年以内に再発した患者のうち、再発時点までに各検査において陽性が確認された患者の割合、特異度は、術後 2 年間で無再発であった患者のうち、術後 2 年経過時点まで各検査において陰性と判定された患者の割合である。

表 13 再発サーベイランスにおいて用いられる既存の腫瘍マーカーとの比較

検査	感度		特異度	
	陽性/再発	感度[95%CI]	陰性/無再発	特異度[95%CI]
本品	216/298	72.5 [67.2, 77.2]	876/909	96.4 [94.9, 97.4]
CEA	105/197	35.4 [30.1, 40.9]	772/909	84.9 [82.5, 87.1]
CA19-9	64/293	21.8 [17.5, 26.9]	788/889	88.6 [86.4, 90.6]

以上の①及び②の結果を踏まえて申請者は、ステージⅠ～Ⅳの結腸・直腸癌に対する ACT の要否決定の補助及び再発サーベイランスにおいて、本品が臨床的に有用であると説明している。なお、再発サーベイランスについては、本試験において比較対照として用いられた腫瘍マーカーが 3 か月ごとに再発サーベイランスに用いられていることを踏まえて、本品も 3 か月に 1 回の頻度でサーベイランスを行うことが推奨されると説明している。また、サーベイランス時に本品陽性と判定された場合、サーベイランスにおける CT の検査間隔を従来の 6 か月ごとよりも短くすること、又は PET/CT、MRI 等のより感度の高い画像検査を行うことが推奨されると説明している。ただし、GALAXY 試験は観察研究であり、本品の結果に基づいて追加の画像検査等を行った場合の患者予後を評価した試験結果はない。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、Dx プロトコル試験の結果に基づき臨床的有用性を有することを示すためには、本品の判定結果が治療方針の策定に寄与し、無用な治療を省略できる等の具体的な患者ベネフィットを説明する必要があると考える。したがって、大腸癌治療 GL で推奨されている既存の治療等を踏まえ、上述の試験結果から、ACT の要否の決定の補助及び再発サーベイランスに対して本品が臨床的有用性を有するか否かを、専門協議における議論も踏まえて審査した。

① ACT の要否の決定の補助における本品の臨床的有用性

大腸癌治療 GL においては、結腸・直腸癌のステージ及び病理組織学的な再発リスクに応じて、それぞれ以下のような推奨度で ACT が推奨されている。

表 14 結腸・直腸癌のステージごとの ACT の推奨の有無と推奨度

ステージ	ACT の推奨の有無と推奨度
ステージI	ACT は推奨されていない。
低リスクステージII	ACT を行わないことが弱く推奨されている。
高リスクステージII	ACT が弱く推奨されている。
ステージIII	ACT が推奨されている。
ステージIV	ACT が弱く推奨されている。

以上の大腸癌治療 GL における結腸・直腸癌のステージごとの推奨度等を踏まえて本品の ACT の要否決定の補助における臨床的有用性を審査した。

総合機構は、ステージごとに本品の ACT の要否決定の補助に係る臨床的有用性について以下のとおり検討した。

i) ステージI

ステージIに対しては、術後は積極的な治療介入は行わず定期的な再発サーベイランスに移行することが推奨されている。本試験においても、ステージIの MRD 陽性患者に対して ACT を実施した場合のデータはなく、本品の判定結果に基づき ACT の要否を決定することの有用性は評価されていない。したがって、ステージIの患者における本品の ACT の要否の決定の補助に対する有用性は示されていないと判断した。

ii) ステージII

ステージIIに対しては、病理組織学的な情報を総合して判断された再発リスクに応じて ACT の要否を決定することが推奨されている。Dx プロトコル試験の結果のうち、ステージIIの MRD ステータスごとの DFS について、MRD 陰性群に対する MRD 陽性群の HR 及びログランク検定の結果は、それぞれ 16.0 [9.5, 26.9] 及び $p < 0.0001$ であった。したがって、ステージIIに対して再発リスク判定を行う性能は示されており、大腸癌治療 GL に従い、本品の結果に基づき ACT の要否決定が可能であると判断した。

一方で、現在のステージIIに対する ACT の適用については、病理組織学的な再発リスクに基づき判断されている。したがって、当該再発リスク判定と本品の MRD 判定に基づく再発リスク判定の関係を確認することは重要と考え、申請者に対して病理組織学的再発リスク判定と本品の MRD 判定の結果を比較した結果の提示を求めたところ、以下の結果が提示された。

表 15 病理組織学的再発リスク判定と本品の MRD 判定結果の比較

	病理組織学的高リスク	病理組織学的低リスク
本品 MRD 陽性	28	2
本品 MRD 陰性	297	145
計	325	147

表 15 から、病理組織学的に高リスクのステージII患者の 91.4%が本品により MRD 陰性と判定されている。この結果について考察するため、申請者に対して病理組織学的高リスクステージIIの MRD 陰性患者における ACT 実施の有無別の DFS の提示を求め、以下の結果が提示された。

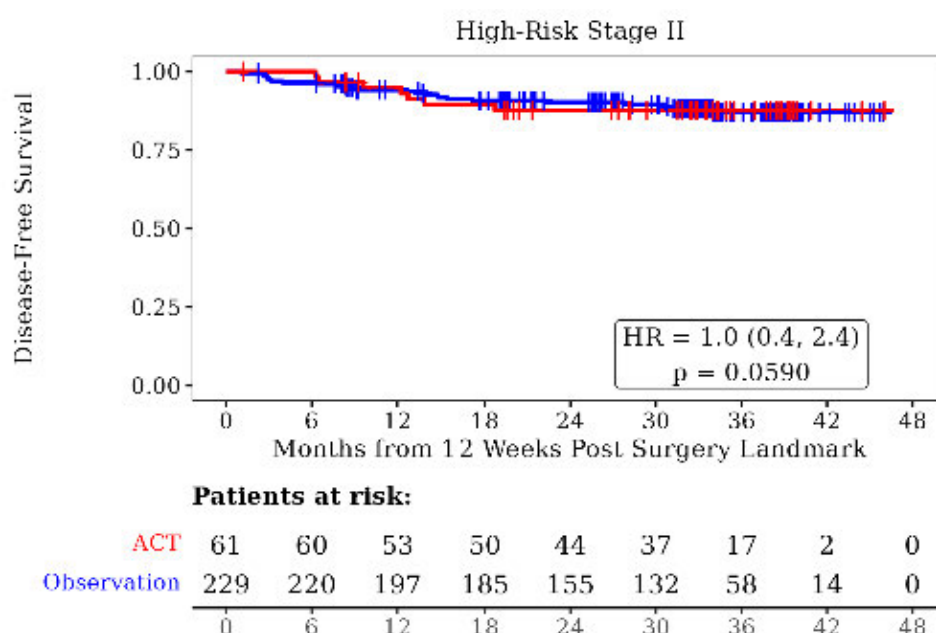


図 5 病理組織学的に高リスクのステージIIの MRD 陰性患者における ACT 有無別の DFS

図 5 及び表 12,15 から、現在臨床現場で行われている病理組織学的な再発リスク判定は、より保守的に見積もっている可能性があり、実際には病理組織学的に高リスクと判定された患者のうち ACT が不要な患者が含まれることが示された。ACT の要否を判断するという観点においては、病理組織学的な再発リスク判定と比べて、本品ではより高い正確性で再発リスクを分類することが可能であり、かつ、本品により MRD 陰性と判定された場合は病理組織学的に高リスクに分類される場合であっても ACT を省略可能であると考えられる。したがって、ステージIIの患者に対する本品による ACT の要否決定の補助の臨床的有用性は示されていると判断した。

ただし、病理組織学的に低リスクと判定されたステージIIの患者において、98.6%が本品で MRD 陰性と判定されており、本品が臨床現場に導入された場合に当該患者に対して本品は過剰な検査になる可能性が高い。一方で、ACT の要否を判断するための再発リスク判定

方法において確立した指標は存在せず、病理組織学的評価も含めて総合的に判断されている状況であることから、本品の使用目的において明確な定義のない低リスクステージⅡを除外することは困難である。以上を踏まえて、使用目的上の対象患者は再発リスクによる区別はせず「ステージⅡ」とした上で臨床試験における病理組織学的なリスク分類の方法及び試験成績を添付文書に記載し、当該方法等によるリスク分類の結果、明らかに低リスクと判定できるステージⅡの患者に対しては本品を使用しないことも考慮するよう、以下のように情報提供することが適切であると判断した。

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

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。

iii)ステージⅢ

ステージⅢに対しては、再発リスク等によらず ACT を実施することが推奨されている。Dx プロトコル試験の結果のうち、ステージⅢの MRD 陰性患者における DFS について、観察群に対する ACT 群の HR 及びログランク検定の結果は、それぞれ 1.0 [0.6, 1.6] 及び $p=0.0674$ であった。HR が 1.0 であったことから、本品により MRD 陰性と判定された患者に ACT を実施しても、予後の改善に寄与しないことが示されている。したがって、現在、ACT が推奨されているステージⅢの患者に対して、本品により MRD 陰性と判定された場合に ACT を省略することができると考えられるため、ステージⅢの患者に対する本品による ACT の要否決定の補助の臨床的有用性は示されていると判断した。

iv)ステージⅣ

ステージⅣに対しては、遠隔転移まで切除できた場合に ACT を実施することが弱く推奨されている。しかしながら、現時点で、ステージⅣの患者において、確立された ACT のレジメンは存在せず、また ACT を行った場合の DFS の延長は全生存期間（以下「OS」という。）の延長に寄与しないことが報告されている^xことから、臨床現場においても ACT は治療選択肢の一つではあるものの、明確に推奨されておらず、患者の状態や負担を考慮して適用が判断されている。以上の状況を踏まえて、ステージⅣに対する有用性について検討した。

ステージⅣの MRD 陰性患者における DFS について、観察群に対する ACT 群の HR 及びログランク検定の結果は、それぞれ 0.6 [0.4, 1.1] 及び $p=0.775$ であった。有意ではないものの、ACT により DFS が延長する傾向が見られていることから、本品で MRD 陰性であったとしても、ACT の省略が可能であることは示されていない。また、ステージⅣの MRD 陽

性患者における DFS について、観察群に対する ACT 群の HR 及びログランク検定の結果は、それぞれ 0.4 [0.2, 0.9] 及び $p=0.0197$ であった。ACT 群において有意な DFS 延長が示されているものの、ステージIVにおいては DFS の延長は OS の延長と相関しないことが大腸癌治療 GL でも言及されていることを踏まえると、現状のガイドラインに基づいた治療において ACT の実施を強く支持できるとは言いがたいと考える。以上をまとめると、本品によるステージIVの患者の術後再発リスク判定は、以下のいずれも示されておらず、治療選択に寄与しないと考えられることからの ACT の要否決定の補助の臨床的有用性は示されていないと判断した。

- ・ MRD 陰性判定の場合に ACT の省略が可能であること。
- ・ MRD 陽性判定の場合に ACT の実施を推奨できること。

② 再発サーベイランスにおける本品の臨床的有用性

現時点においては MRD 陽性となったタイミングで使用可能な抗悪性腫瘍薬や分子標的薬等がないことから、サーベイランスにおいて治療の要否や方針を検討するためには、臨床的な再発を確認する必要がある。したがって、再発サーベイランスにおける本品の臨床的有用性を示すためには、本品の判定結果に基づき、より適切なタイミングで CT 等の画像診断が実施でき、予後の改善につながる事が説明できる必要がある。

しかしながら、Dx プロトコル試験の結果として、本品と腫瘍マーカーの感度及び特異度の比較結果しか示されておらず、本品の MRD 陽性判定に基づいて CT の検査間隔を短くした場合に放射線被ばくのリスクを上げることなく介入可能な臨床的再発を早期に検出できること、本品の MRD 陰性判定に基づいて CT の検査間隔を延長できること等の具体的な患者ベネフィットは示されていない。また、本品で MRD 陽性と判定され CT で腫瘍が検出されなかった場合に PET/CT や MRI 等、他の画像検査を追加することについても、患者の予後改善につながる事等は示されていない。以上から本品の再発サーベイランスに対する臨床的有用性は現時点において示されていないと判断した。

以上の①及び②の審査結果をまとめると、総合機構は、ステージII及びIIIにおける術後再発リスク判定においてのみ本品の臨床的有用性が示されていると判断した。その上で、Dx プロトコル試験で得られた結果と医療現場において MRD 検査の活用が期待されている状況を踏まえて、本品の使用目的について以下のとおり追加で検討した。

MRD 検査は臨床的な再発等の証拠が現れる前に認められる分子レベルでの再発を検出するものであり、一般に高い感度を有するものであるため、再発を否定する際に有用であると考えられ、実際に本品の有用性が示された範囲も不要な ACT の省略に寄与するものである。一方で、腫瘍マーカーの感度及び特異度に対する優越性が示されたことは、再発の検出にも有用であることを示唆するものである。以上を踏まえ、本品による再発リスク判定が具体的

な患者ベネフィットにつながることは現時点で明確には示されていないものの、すでに癌治療に係る複数の関連学会により MRD 検査の活用に関する見解書が公表されている状況であることを勘案すると、全ステージに対する再発リスク判定を使用目的に含める意義はあると考えた。本品の結果を正しく解釈し、使用時点でのエビデンスに応じた使用方法を検討できるようにするため、以下のような注意喚起を行うことで、全ステージの結腸・直腸癌に対する再発リスク判定を含めた使用目的で本品を承認することは可能であると判断した。なお、エビデンスの蓄積に伴い注意喚起内容については見直されることが適切である。

＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞

- ・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用性は確立していない。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本システムについては、リスクマネジメントの結果、残留リスク及び全体的な残留リスクは受容可能であると判断され、製造販売後調査に関する資料は提出されなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構が検討した内容は、以下のとおりである。

本システムはオーダーメイド型の検査であり、承認後に新たなプライマーが検査に用いられる可能性がある。しかしながら、3. 総合評価において後述する理由により、プライマー決定アルゴリズムの妥当性については Dx プロトコル試験等において示されており、遺伝子変異レベルでの分析性能についても、検査ごとの工程中の QC メトリクスにより一定の性能を有することが確認されることから、製造販売後調査を実施する意義はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、MRDの有無を判定することにより、結腸・直腸癌の術後再発リスク判定及び再発サーベイランスを行うことを意図して開発されたプログラム医療機器である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的有用性と使用目的、(2) 市販後の分析性能の確保、(3) 個人情報の保護、及び(4) 入力情報の品質の確保である。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的有用性と使用目的

Dx プロトコル試験に基づいて、ステージⅡ及びⅢの結腸・直腸癌に対する ACT の要否決定の補助に用いることは可能であることが示されたと判断した。ただし、ステージⅡの結腸・直腸癌に対しては、病理組織学的なリスク分類から明らかに低リスクと判定された集団に対する本品の判定結果から、本品を用いずとも ACT が不要と判断できる場合があることを情報提供することが適切であると判断した。

一方で、ステージⅠ及びⅣに対する ACT の要否決定の補助及び再発サーベイランスについては、提示された試験結果から臨床的意義又は臨床性能のいずれかが示されておらず、現時点で臨床的有用性は確立していないと判断した。

ただし、腫瘍マーカーとの比較等により、一定の再発リスク判定性能が示唆されている。現時点で癌診療に係る複数の関連学会より MRD の活用に係る見解書が公表されている状況も勘案すると、全ステージの結腸・直腸癌に対する再発リスク判定を使用目的に含めて承認することには一定の意義があると判断した。ただし、ステージⅡ及びⅢに対する ACT の要否決定の補助とは異なり、再発リスク判定に基づく治療選択等の臨床的有用性は現時点では確立していないことから、使用者が誤解なく本品の結果を活用できるよう添付文書において本品の結果解釈に係る十分な注意喚起を行い、リスク低減を行うことは必須である。

(2) 市販後の分析性能の確保

本品は、固定されたプライマー決定アルゴリズムに基づいて、患者個別に 16 種類の参照変異を決定し、プライマーセットを作成するオーダーメイド型の検査であることから、市販後にこれまでに分析性能試験等において使用実績のないプライマーセットが検査に用いられる可能性がある。この点を踏まえて、市販後の性能の確保について、プライマー決定アルゴリズムの妥当性及び市販後の分析性能の確保の観点から検討した。

プライマー決定アルゴリズムについては、腫瘍組織 DNA 由来の SNV を特異的に選択し、かつ本品による検出が比較的容易な SNV に対するプライマーセットを選択する評価基準に基づいており、Dx プロトコル試験のステージⅡ及びⅢに対する結果、血漿シーケンス工程における遺伝子変異レベルでの感度に関する試験結果等からプライマー決定アルゴリズムの妥当性は示されていると判断した。また、市販後の分析性能については、QC メトリクスにより標的領域のリード深度等が基準を満たすことを確認することで、承認までに評価

された代表的なプライマーセットと同等の感度を有するプライマーセットのみが判定に用いられることとされている。以上を踏まえて標的領域において基準を満たすリード数が確認された場合には、最終的な本品の出力に係る性能は確保されとの申請者の説明には妥当性があるものと判断し、市販後に新たな組合せのプライマーセットが用いられた場合であっても同等の臨床性能が確保されると判断した。

(3) 個人情報の保護

総合機構は、本システムが個人識別符号を含む個人情報を取り扱うことから、個人情報保護に対してどのような措置を講じているか申請者に説明を求めた。

申請者は、個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）に則り、以下の対応を行う予定であると回答した。取り扱う情報については、検査記録の識別、収集、索引付け、アクセス、ファイリング、保管、セキュリティ及び完全性の確保、検索、保存期間、維持管理及び廃棄について定めた手順書に基づき管理する。個人情報及び要配慮個人情報を含み、当該情報は本システムの検査精度向上、研究等に用いられることがある。そのため、個人情報が外国にある第三者に提供される旨及び特定の目的で個人情報が利用される旨について説明と本人の同意を医療関係者が確認するとともに、本品の検査依頼を受ける際には、医療関係者が同意の有無を確認する手順としている。

総合機構は、申請者の説明を了承し、承認後も提示された方法に基づき適切に個人情報保護の措置が取られるよう、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承認条件を付すことが適切と判断した。

(4) 入力情報の品質の確保

本品により適切に MRD 判定の結果を出力するためには、腫瘍組織検体及び全血検体からのシーケンスデータの取得及び解析工程における品質担保が重要である。したがって、これらの入力情報の品質を確保するために必要な事項を規定の上、当該内容を変更する際には適切な処置を講ずることが必要と考え、承認条件を付すことが適切と判断した。

以上を踏まえ総合機構は、使用目的又は効果を以下のように整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<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。

<承認条件>

1. 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。
2. 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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）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 17 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。^{*2}

なお、本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の指定は不要であるとする。

本件はプログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

^{*2} プログラム医療機器調査会後に訂正（訂正前：37 頁、38 頁参照）

参考文献

-
- ⁱ 「分子的残存病変（molecular residual disease;MRD）検査の適正臨床利用に関する見解書」（一般社団法人日本癌治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会及び一般社団法人日本外科学会）（2024 年 10 月）
 - ⁱⁱ Tamakoshi, A.; Nakamura, K.; Ukawa, S.; Okada, E.; Hirata, M.; Nagai, A.; Matsuda, K.; Kamatani, Y.; Muto, K.; Kiyohara, Y.; et al. Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients: The BioBank Japan Project. *J Epidemiol* 2017, 27 (3S), S36-S42. DOI: 10.1016/j.je.2016.12.004 From NLM Medline.
 - ⁱⁱⁱ Boute, T. C.; Swartjes, H.; Greuter, M. J. E.; Elferink, M. A. G.; van Eekelen, R.; Vink, G. R.; de Wilt, J. H. W.; Coupe, V. M. H. Cumulative Incidence, Risk Factors, and Overall Survival of Disease Recurrence after Curative Resection of Stage II-III Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Cancer Res Commun* 2024, 4 (2), 607-616. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0512 From NLM Medline.
 - ^{iv} Nors, J.; Iversen, L. H.; Erichsen, R.; Gotschalek, K. A.; Andersen, C. L. Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. *JAMA Oncol* 2024, 10 (1), 54-62. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5098 From NLM Medline.
 - ^v To, Y. H.; Degeling, K.; McCoy, M.; Wong, R.; Jones, I.; Dunn, C.; Hong, W.; Loft, M.; Gibbs, P.; Tie, J. Real-world adjuvant chemotherapy treatment patterns and outcomes over time for resected stage II and III colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2023, 19 (3), 392-402. DOI: 10.1111/ajco.13885 From NLM Medline.
 - ^{vi} 「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドランス（第 5 版）」（大腸癌研究会）（2023 年 3 月）
 - ^{vii} 「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版」（大腸癌研究会）（2024 年 1 月）
 - ^{viii} 「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
 - ^{ix} 「追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて」（令和 3 年 9 月 29 日付け薬生機審発 0929 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）
 - ^x Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (10) : 1332-42.

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
5 ページ、 9 行目～16 行目	別添申請書の備考欄に記載した <u>バ</u> <u>リアント</u> 情報の品質管理方法を変 更しようとする場合（医薬品、医療 機器等の品質、有効性及び安全性の 確保等に関する法律（昭和 35 年法 律第 145 号。以下「法」という。）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 <u>同</u> 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 17 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。	別添申請書の備考欄に記載した <u>入力</u> 情報の品質管理方法を変更しようと する場合（医薬品、医療機器等の品 質、有効性及び安全性の確保等に関 する法律（昭和 35 年法律第 145 号。 以下「法」という。）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 17 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。
32 ページ、 10 行目～ 16 行目	別添申請書の備考欄に記載した <u>バ</u> <u>リアント</u> 情報の品質管理方法を変 更しようとする場合（医薬品、医療 機器等の品質、有効性及び安全性の 確保等に関する法律（昭和 35 年法 律第 145 号。以下「法」という。）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 <u>同</u> 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 17 第 6 項	別添申請書の備考欄に記載した <u>入力</u> 情報の品質管理方法を変更しようと する場合（医薬品、医療機器等の品 質、有効性及び安全性の確保等に関 する法律（昭和 35 年法律第 145 号。 以下「法」という。）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 17 第 6 項の規定により、法第 23 条の

	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。	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。
--	--	--

なお、訂正による審査結果の変更はない。