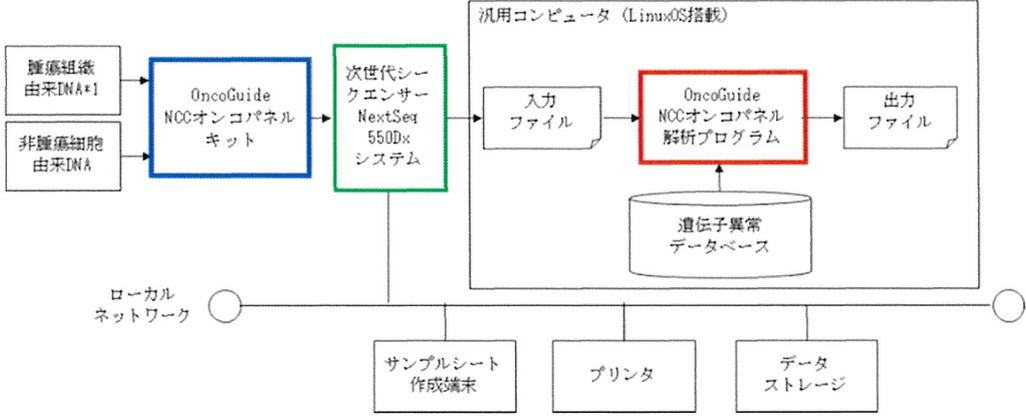


報道発表用資料

1	<p>類別 機械器具 17 血液検査用器具</p>
2	<p>一般的名称 遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)</p>
	<p>販売名 OncoGuide NCC オンコパネル システム</p>
3	<p>申請者名 シスメックス株式会社</p>
4	<p>開発の経緯 国立がん研究センターでは、固形がん患者の腫瘍組織からがん関連遺伝子を包括的に解析し、遺伝子の異常に関する情報を提供するための“多遺伝子パネル検査システム”を構築してきた。シスメックス株式会社は、この多遺伝子パネル検査システム「OncoGuide™ NCC オンコパネル システム」の遺伝子異常の検出性能と解析結果のレポート出力工程の管理を確保したコンビネーション医療機器をめざし開発を進めてきた。</p>
5	<p>構造・原理の概要</p> <p>本システムは「OncoGuide NCC オンコパネル キット」及び「OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム (Ver. 1)」から構成され、別途、医療機器の製造販売の届出がなされている DNA シークエンサー (NextSeq550Dx システム) と組み合わせて使用する遺伝子検査システムである。解析の対象となる遺伝子は、固形がんに関連する 114 遺伝子である。</p> <p>がん患者のがん組織と非がん細胞 (血液) から得られた DNA の間でみられる差異から遺伝子の変異等の異常を検出するとともに、変異の数や割合を算出する。また、検出された遺伝子異常は、データベースを参照することで、臨床的意義に関連した情報等が付与される。本システムでは、品質評価機能等により遺伝子異常の検出の精度と品質が維持されている。</p> <p>遺伝子異常に関する結果、臨床的情報、及び品質評価結果がレポートとして出力される。</p> 
6	<p>使用目的又は効果 本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する。</p>
7	<p>使用方法 ・「OncoGuide NCC オンコパネル キット」：各構成試薬を準備し、操作手順書に従ってシーケンシングに供する DNA ライブラリーを調製する。</p>

・「OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム」：汎用コンピュータに製造販売元が指定した方法でインストールして使用する。シーケンシングで得られた塩基配列情報を解析し、遺伝子異常（変異、増幅、融合）、合計変異出現率及びアノテーション情報を出力する。

8 臨床試験等の概要

機器の分析性能を裏付けるための試験として、真度、精度、反応特異性、最小検出感度等を評価した。各概要については以下のとおり。

表 1 分析性能試験

評価項目	概要
真度	主な評価は、下表参照
精度	室内再現精度
反応特異性	<i>in silico</i> 解析（ベイト特異性、標的領域の読み取り深度）
最小検出感度	塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、融合遺伝子

表 2 真度評価

評価項目	対照法	対象変異等	検体数等	結果
対照法との 判定一致率	サンガー法	塩基置換、 挿入／欠失	15 検体、 24 変異	陽性一致率 95.8% (23/24)
	Mass Array 法	塩基置換	54 検体、 127 変異	陽性一致率 100% (127/127)
		挿入／欠失	54 検体、 12 変異	陽性一致率 100% (12/12)
	定量 PCR 法	コピー数異常	7 検体	陽性一致率 100% (7/7)
標準法との 判定一致率	全エクソンシー クエンス	TMB	20 検体	R ² =0.98

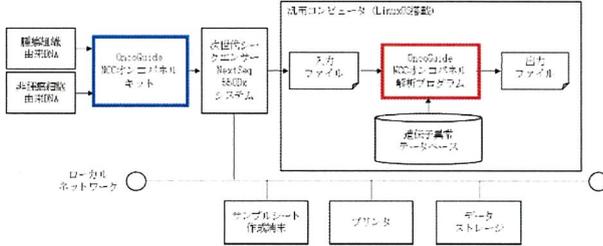
9 備考

医療機器のクラス分類：クラスⅢ
 添付文書（案）：別添のとおり
 承認条件：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。
 海外での承認状況：なし
 特記事項：先駆け審査

機械器具 17 血液検査用器具 その他の医用検体検査装置
 遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用) (60943013)
OncoGuide™ NCC オンコパネル システム

【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】
 本品は、「OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム」、及び「OncoGuide NCC オンコパネル キット」より構成されるコンピュータネットワーク医療機器である。



<OncoGuide NCC オンコパネル システムの構成品>

販売名
OncoGuide™ NCC オンコパネル 解析プログラム
OncoGuide™ NCC オンコパネル キット

1. 形状・構造等
 (1) OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム
 本解析プログラムは DVD により提供され、独立した汎用コンピュータにインストールし、遺伝子異常解析のために使用する。遺伝子異常データベースは汎用コンピュータにインストールされており、本解析プログラムが参照する。本解析プログラムの入出力データ等は、オンライン (※) 又はオフライン (DVD 等の電子媒体を介してファイルの受け渡しを行なう) でのデータ受け渡しが可能である。
 ※ローカルネットワークを介して、【使用方法等】に記載の次世代シーケンサー (NextSeq 550Dx システム) やサンプルシート作成端末からのファイルの受け渡しを行う。

(2) OncoGuide NCC オンコパネル キット
 本キットは次の試薬より構成され、次世代シーケンサー解析用のライブラリー調製のために使用する。

Library Prep Kit (Pre PCR)
End Repair-A Tailing Enzyme Mix
End Repair-A Tailing Buffer
100mM dNTP Mix
Ligation Buffer
T4 DNA Ligase
Adaptor Oligo Mix
Forward Primer
5x Herculase II Reaction Buffer
Herculase II Fusion DNA Polymerase
Hyb Module Box 1 (Post PCR)
SureSelect Binding Buffer
SureSelect Wash Buffer 1
SureSelect Wash Buffer 2
Hyb Module Box 2 (Post PCR)
SureSelect XT HS and XT Low Input Blocker Mix
SureSelect RNase Block
SureSelect Post- Capture Primer Mix
SureSelect Fast Hybridization Buffer
Herculase II Fusion DNA Polymerase

100mM dNTP Mix
5x Herculase II Reaction Buffer
Index Primers 1-16 (Pre PCR)
SureSelect XT HS Index Primer A01
SureSelect XT HS Index Primer B01
SureSelect XT HS Index Primer C01
SureSelect XT HS Index Primer D01
SureSelect XT HS Index Primer E01
SureSelect XT HS Index Primer F01
SureSelect XT HS Index Primer G01
SureSelect XT HS Index Primer H01
SureSelect XT HS Index Primer A02
SureSelect XT HS Index Primer B02
SureSelect XT HS Index Primer C02
SureSelect XT HS Index Primer E02
SureSelect XT HS Index Primer F02
SureSelect XT HS Index Primer G02
SureSelect XT HS Index Primer H02
Index Primers 17-32 (Pre PCR)
SureSelect XT HS Index Primer A03
SureSelect XT HS Index Primer B03
SureSelect XT HS Index Primer C03
SureSelect XT HS Index Primer D03
SureSelect XT HS Index Primer E03
SureSelect XT HS Index Primer F03
SureSelect XT HS Index Primer G03
SureSelect XT HS Index Primer H03
SureSelect XT HS Index Primer A04
SureSelect XT HS Index Primer B04
SureSelect XT HS Index Primer C04
SureSelect XT HS Index Primer D04
SureSelect XT HS Index Primer E04
SureSelect XT HS Index Primer F04
SureSelect XT HS Index Primer G04
SureSelect XT HS Index Primer H04
OncoPanel Dx
OncoPanel Dx

2. 原理
 OncoGuide NCC オンコパネル キットは固形がん患者由来の腫瘍組織 (細胞診検体を含む) 及び同一患者由来の非腫瘍細胞成分より抽出され、超音波により断片化されたゲノム DNA を検体として用いる。断片化された DNA の末端修復及び dA 付加を、本キットにより行った後、イルミナ株式会社の次世代シーケンサー (NextSeq 550Dx システム) に対応したアダプタ・インデックスを付加し、PCR でプレ増幅を行う。プレ増幅したライブラリーにビオチン化 RNA ベイトライブラリー (OncoPanel Dx) をハイブリダイゼーションさせ、ストレプトアビジン磁気ビーズを使用してキャプチャーされた DNA のみを回収・濃縮し、PCR 後に精製することで、次世代シーケンサー解析用ライブラリーを調製する。
 次に、調製した腫瘍組織由来のライブラリーと非腫瘍細胞由来のライブラリー (正常扱い) を混合したシーケンシング用サンプルを用いて、次世代シーケンサー (NextSeq 550Dx システム) によりシーケンシングを行い、塩基配列を決定する。
 その後、OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラムにより、腫瘍組織由来の塩基配列と非腫瘍細胞成分由来の塩基配列とのペア解析を行うことにより、遺伝子異常 (変異: SNV、InDel、増幅: CNA、融合: Fusion) の一括検出、及び合計変異出現率 (TMB: 腫瘍変異負荷) の算出を行なう。また、遺伝子異常データベースと照合して得られたアノテーション情報を付与する。

本品の対象遺伝子、及び判定方法は下記のとおりである。

<対象遺伝子：114 遺伝子（融合：12 遺伝子）>

No	遺伝子異常		
	対象遺伝子	変異、増幅	融合
1	ABL1	○	
2	ACTN4	○	
3	AKT1	○	
4	AKT2	○	○
5	AKT3	○	
6	ALK	○	○
7	APC	○	
8	ARAF	○	
9	ARID1A	○	
10	ARID2	○	
11	ATM	○	
12	AXIN1	○	
13	AXL	○	
14	BAP1	○	
15	BARD1	○	
16	BCL2L1/BIM	○	
17	BRAF	○	○
18	BRCA1	○	
19	BRCA2	○	
20	CCND1	○	
21	CD274/PD-L1	○	
22	CDK4	○	
23	CDKN2A	○	
24	CHEK2	○	
25	CREBBP	○	
26	CRKL	○	
27	CTNNB1/b-catenin	○	
28	CUL3	○	
29	DDR2	○	
30	EGFR	○	
31	ENO1	○	
32	EP300	○	
33	ERBB2/HER2	○	
34	ERBB3	○	
35	ERBB4	○	○
36	ESR1/ER	○	
37	EZH2	○	
38	FBXW7	○	
39	FGFR1	○	
40	FGFR2	○	○
41	FGFR3	○	○
42	FGFR4	○	
43	FLT3	○	
44	GNAI1	○	
45	GNAQ	○	
46	GNAS	○	
47	HRAS	○	
48	IDH1	○	
49	IDH2	○	
50	IGF1R	○	
51	IGF2	○	
52	IL7R	○	
53	JAK1	○	
54	JAK2	○	
55	JAK3	○	
56	KDM6A/UTX	○	
57	KEAP1	○	
58	KIT	○	
59	KRAS	○	
60	MAP2K1/MEK1	○	
61	MAP2K2/MEK2	○	

62	MAP2K4	○	
63	MAP3K1	○	
64	MAP3K4	○	
65	MDM2	○	
66	MDM4	○	
67	MET	○	
68	MLH1	○	
69	MSH2	○	
70	MTOR	○	
71	MYC	○	
72	MYCN	○	
73	NF1	○	
74	NFE2L2/Nrf2	○	
75	NOTCH1	○	
76	NOTCH2	○	
77	NOTCH3	○	
78	NRAS	○	
79	NRG1	○	○
80	NTSC2	○	
81	NTRK1	○	○
82	NTRK2	○	○
83	NTRK3	○	
84	PALB2	○	
85	PBRM1	○	
86	PDGFRA	○	○
87	PDGFRB	○	
88	PIK3CA	○	
89	PIK3R1	○	
90	PIK3R2	○	
91	POLD1	○	
92	POLE	○	
93	PRKCI	○	
94	PTCH1	○	
95	PTEN	○	
96	RAC1	○	
97	RAC2	○	
98	RAD51C	○	
99	RAF1/CRAF	○	
100	RB1	○	
101	RET	○	○
102	RHOA	○	
103	ROS1	○	○
104	SETBP1	○	
105	SETD2	○	
106	SMAD4	○	
107	SMARCA4/BRG1	○	
108	SMARCB1	○	
109	SMO	○	
110	STAT3	○	
111	STK11/LKB1	○	
112	TP53	○	
113	TSC1	○	
114	VHL	○	

<遺伝子異常の判定方法>

対象となる遺伝子異常は、以下の条件を満たす。

1. 遺伝子変異 (SNV、InDel)

以下を全て満たすもの。

(1) 遺伝子変異を示す位置の Depth \geq 100 かつ、遺伝子変異を示す配列のアレル頻度 \geq 5%であること。

(2) フィルター(*)を適用し偽陽性変異でないこと。

*フィルタリング内容については、主要文献を参照すること。

2. 遺伝子増幅 (CNA)

遺伝子増幅を示す領域の Depth の中央値 \geq 200 かつ、遺伝子増幅を示す領域のコピー数 \geq 8 (Log(Depth 比) \geq 2) であること。

3. 遺伝子融合 (Fusion)

以下を全て満たすもの。

- (1) 遺伝子融合を示す配列の一方が以下 12 個の遺伝子であること。: AKT2, ALK, BRAF, ERBB4, FGFR2, FGFR3, NRG1, NTRK1, NTRK2, PDGFRA, RET, ROS1
- (2) 遺伝子融合を示す配列のもう一方が以下 12 個の遺伝子であること。: AHCYL1, BICC1, CCDC6, CD74, EML4, EZR, KIAA1549, KIF5B, SDC4, SLC34A2, TACC3, TPM3
- (3) 遺伝子融合を示す配列のアレル頻度が 3%以上であること。
- (4) 遺伝子融合を示す配列が全リード配列数のうちで占める割合が 2.0e-6 以上であること。

※ただし、遺伝子融合を示す配列のアレル頻度が 95%を超過する場合、あるいは融合領域と一致する全リード配列数中の 80%以上がソフトクリップを含むリード配列である場合には偽陽性が疑われるため検出対象としない。

<合計変異出現率 (TMB: 腫瘍変異負荷) の算出方法>
ターゲット領域全体の塩基の長さで検出された遺伝子変異 (SNV, InDel) の個数を 100 万塩基あたり (/Mb) で表記した値。

なお、アノテーション付与の際に参照する遺伝子異常データベースは下表のとおりである。詳細については OncoGuide NCC オンコパネル解析プログラムの取扱説明書を参照すること。

	参照データベース
臨床的変異データベース	EPDB, COSMIC, ClinVar
遺伝子定義データベース	RefSeq, Ensembl
SNP データベース	1000 ゲノム, ESP6500, ExAC, HGVD

【使用目的又は効果】

本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する。

【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】

1. 組み合わせて使用する医療機器

NextSeq 550Dx システム

一般名称: 遺伝子解析装置

医療機器製造販売届出番号: 13B2X10271000001

製造販売元: イルミナ株式会社

2. 使用方法の概略

(1) OncoGuide NCC オンコパネル解析プログラム

<設置方法>

本解析プログラムは、下記の仕様を満たす汎用コンピュータに製造販売元が指定した方法でインストールして使用する。

[汎用コンピュータの仕様(Linux OS 搭載)]

CPU	Intel Xeon CPU E5-2687W v4 3.00GHz, 2CPU 相当以上
メモリ	128 GB 以上
HDD	20 TB 以上
Linux OS	Cent OS 7.3
DVD ドライブ (※)	インストールメディアが読み取り可能なこと
ネットワーク	次世代シークエンサーと汎用コンピュータ間でファイル転送可能なこと
ディスプレイ	SXGA+以上の解像度をもつこと

※拡張 DVD ドライブ等、インストールメディアが読み取り可能な場合は内蔵されている必要はない。

なお、本解析プログラムが動作する汎用コンピュータは常時起動した状態とし、シャットダウン・電源投入は都度行わないこと。アカウント管理は汎用コンピュータの OS が提供する機能を利用し、ユーザーは、汎用コンピュータに自身の OS アカウント及びパスワードでログイン後に本解析プログラムを起動する。

(2) OncoGuide NCC オンコパネルキット

<試薬の調製方法>

酵素以外の各冷凍試薬は氷上で融解後、ボルテックスで混合してから使用すること。

1. 1 サンプル分の用量

末端修復及び dA 付加

断片化された DNA	50 µL
End Repair/dA Tailing マスターミックス	
End Repair-A Tailing Buffer	16 µL
End Repair-A Tailing Enzyme Mix	4 µL

アダプター付加

末端修復及び dA 付加した DNA	70 µL
Ligation マスターミックス	
Ligation Buffer	23 µL
T4 DNA Ligase	2 µL
Adaptor Oligo Mix	5 µL

ライブラリー増幅

アダプター付加した DNA	34.5 µL
Pre-Capture PCR マスターミックス	
5x Herculase II Reaction Buffer	10 µL
100 mM dNTP Mix	0.5 µL
Forward Primer	2 µL
Herculase II Fusion DNA Polymerase	1 µL
SureSelect XT HS Index Primer	2 µL

25% RNase Block solution

SureSelect RNase Block	0.5 µL
Nuclease-free water*	1.5 µL

*キット構成品外

ハイブリダイゼーション

増幅したライブラリー-DNA	12 µL
SureSelect XT HS and XT Low Input Blocker Mix	5 µL
Capture Library Hybridization mix	
25% RNase Block solution	2 µL
OncoPanel Dx	2~4 µL (80~240 ng 分)
SureSelect Fast Hybridization Buffer	6 µL
Nuclease free water*	13 µL に調整

*キット構成品外

ストレプトアビジン磁性ビーズ調製 (洗浄)

Dynabeads MyOne Streptavidin T1 magnetic beads*	50 µL
SureSelect Binding buffer (洗浄)	200 µL × 3
SureSelect Binding buffer (懸濁)	200 µL

*キット構成品外

DNA ライブラリーキャプチャー

洗浄後ストレプトアビジン	200 µL
ハイブリダイゼーション後ライブラリー	30 µL
SureSelect Wash Buffer 2	200 µL
SureSelect Wash Buffer 1	200 µL
SureSelect Wash Buffer 2 (洗浄)	200 µL × 6
Nuclease free water*	25 µL

*キット構成品外

ポストキャプチャーDNA ライブラリー増幅

キャプチャーDNA ライブラリー	25 µL
PCR reaction mix	
Nuclease-free water*	12.5 µL
5x Herculase II Reaction Buffer	10 µL
Herculase II Fusion DNA Polymerase	1 µL
100 mM dNTP Mix	0.5 µL
SureSelect Post-Capture Primer Mix	1 µL

*キット構成品外

2. 別途必要な器具・器材・試料等

器具・器材

- (1) マイクロピペット
- (2) フィルター付きピペットチップ (ヌクレアーゼフリー)
- (3) マイクロチューブ、96 ウェルプレート
- (4) サーマルサイクラー
- (5) ヒートブロック
- (6) フルオロメーター (Qubit)
- (7) 分光光度計 (NanoDrop)
- (8) 2100 Bioanalyzer
- (9) 2200 または 4200 TapeStation

- (10) リアルタイム PCR 装置
 (11) DNA Shearing システム (Covaris, S220 または同等品)
 試薬
 (1) QIAamp DNA FFPE Tissue Kit
 (2) Nuclease-Free Water
 (3) AMPure XP
 (4) Dynabeads MyOne Streptavidin T1
 (5) Qubit dsDNA BR Assay Kit
 (6) Genomic DNA ScreenTape
 (7) Genomic DNA Reagents
 (8) D1000 ScreenTape
 (9) D1000 Reagents
 (10) D1000 Ladder
 (11) Agilent DNA 1000 Kit
 (12) High Sensitivity D1000 ScreenTape
 (13) High Sensitivity D1000 Reagents
 (14) High Sensitivity D1000 Ladder
 (15) Agilent High Sensitivity DNA Kit
 (16) NextSeq 550Dx Reagent Kit (300 cyc) IVD
 (17) PhiX Control

3. 操作方法の概略

(1) ライブラリー調製

本キットによるライブラリー調製は、プレキャプチャーライブラリー調製工程 (1~6) とポストキャプチャーライブラリー調製工程 (7~11) に分かれる。

1) 末端修復及び dA 付加

End Repair/dA-Tailing マスターミックスを 20 µL ずつ PCR チューブもしくは PCR プレートに分注し、断片化した DNA (200 ng を推奨) 50 µL を添加して、ピベッティングで混和し、プログラム 1 の条件で反応させる。

プログラム 1

ステップ	温度 (°C)	時間
Step 1	20 °C	15 分
Step 2	72 °C	15 分
Step 3	4 °C	Hold

2) アダプター付加

End Repair/dA-Tailing の反応後、Ligation マスターミックスを各ウェルへ 25 µL ずつ添加し、ピベッティングで混和後、5 µL の Adaptor Oligo Mix を添加する。ピベッティングで混和後、プログラム 2 の条件で反応させる。

プログラム 2

ステップ	温度 (°C)	時間
Step 1	20 °C	30 分
Step 2	4 °C	Hold

3) サンプル精製 (AMPure)

Ligation 後の溶液を AMPure で精製する。

4) ライブラリー増幅

精製した DNA ライブラリー (34.5 µL) に 13.5 µL ずつ Pre-Capture PCR マスターミックスを添加し、2 µL の SureSelect XT HS Index primer を各ウェルに添加し、PCR により増幅する。

プログラム 3

ステップ	温度 (°C)	時間	サイクル数
Step 1	98 °C	2 分	1
Step 2	98 °C	30 秒	推奨サイクル数 参照
	60 °C	30 秒	
	72 °C	1 分	
Step 3	72 °C	5 分	1
Step 4	4 °C	Hold	1

《推奨サイクル数》

インプット DNA の品質	DNA 量	サイクル数
Intact DNA	100-200 ng	8
	50 ng	9
	10 ng	11
FFPE 標本由来 DNA	100-200 ng	11
	50 ng	12
	10 ng	14

5) 増幅後のライブラリー精製 (AMPure)

増幅後のライブラリーを AMPure で精製する。

6) 濃度確認

精製した 5) を 2100 Bioanalyzer (DNA 1000 kit) で解析する。もしくは D1000 サンプルバッファーで希釈して、2200 または 4200 TapeStation (D1000 ScreenTape) で解析する。Region 設定はアダプターのピークを避けて設定し、DNA 濃度を確認する。

7) ハイブリダイゼーション

PCR チューブもしくは PCR プレートで、12 µL 500-1000 ng のライブラリーと 5 µL SureSelect XT HS and XT low Input Blocker Mix を混合し、プログラム 4 の条件で反応させる。ステップ 3 で 13 µL Capture Library Hybridization mix を添加し、ピベッティングでゆっくりと混合し、PCR 装置にセットして反応を再開する。

プログラム 4

ステップ	温度 (°C)	時間	サイクル数
Step 1	95 °C	5 分	1
Step 2	65 °C	10 分	1
Step 3	65 °C	1 分*	1
	65 °C	1 分	
	37 °C	3 秒	
Step 4	65 °C	Hold	1

*サイクルを止める

8) DNA ライブラリーキャプチャー

ハイブリダイゼーション後の溶液を直ちに洗浄したストレプトアビジン (200 µL) と混合し、室温で 30 分間反応させる (プレートミキサー 1400-1800 rpm)。反応後の溶液を SureSelect Wash Buffer 1、2 で洗浄する。

9) ポストキャプチャーDNA ライブラリーの増幅

洗浄した 8) と 25 µL の PCR reaction mix を混合しプログラム 5 の条件で PCR により増幅する。

プログラム 5

ステップ	温度 (°C)	時間	サイクル数
Step 1	98 °C	2 分	1
Step 2	98 °C	30 秒	12
	60 °C	30 秒	
	72 °C	1 分	
Step 3	72 °C	5 分	1
Step 4	4 °C	Hold	1

10) 増幅後のポストキャプチャーDNA ライブラリー精製 (AMPure)

増幅後のポストキャプチャーDNA ライブラリーを AMPure で精製する。

11) 濃度確認

精製した 10) を、2100 Bioanalyzer (High Sensitivity DNA kit) で解析する。もしくは 2200 または 4200 TapeStation (High Sensitivity D1000 ScreenTape) で解析し、DNA 濃度を確認する。

(2) シークエンシング

じゅうぶんな性能を確保するためには、1 症例あたりの理論上のタイル数は 36 タイル下で、1 症例あたりの推奨リード数は、約 3500 万~4000 万リード (/症例) に合わせる。そのため 16 症例をシークエンシングする場合、16 症例分のライブラリー (腫瘍組織由来と非腫瘍細胞由来を混合) に PhiX Control (イルミナ株式会社) を 50 % の比率で添加後、1.7~1.8pM に希釈し NextSeq 550Dx Reagent Kit (300cyc) IVD を用いて、NextSeq 550Dx システムでシークエンス解析を行う。

(3) 解析

本解析プログラムを用いて、次世代シークエンサーから出力された腫瘍組織と非腫瘍細胞成分由来の塩基配列情報より解析する。解析結果として遺伝子異常 (SNV、InDel、CNA、Fusion)、合計変異出現率 (TMB: 腫瘍変異負荷)、及びアノテーション情報を含むレポートを出力する。

1) 汎用コンピュータにログインし、本解析プログラムを起動する。

2) ワークリスト画面で腫瘍組織及び非腫瘍細胞のサンプルを選択し、解析オーダーを登録後、解析を開始する。

※1 症例あたりのデータ解析時間は 18 時間以内であり、解析処理中は汎用コンピュータからログアウトすることも可能。

3) ワークリスト画面で解析が完了していることを確認する。

4) 解析が完了したオーダーを選択し、レポート表示ボタンをクリックし、以下のレポートを確認する。

- ・サマリーレポート
 - ・シークエンシングレポート
 - ・QCレポート
- 5) 本解析プログラムを終了し、汎用コンピュータからログアウトする。
※使用方法の詳細については、本解析プログラムの取扱説明書を参照すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意
 - 1) 本品を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、必ずしも治療選択肢が提示できるとは限らず、解析結果に基づく治療選択に限界があること、生殖細胞系列遺伝子変異の偶発的所見・二次的所見が見出される可能性等について、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) 本品は、検査に用いられた DNA (インプット量 200 ng) において、3.0 %以上の塩基変異 (SNV)、2.0 %以上の挿入/欠失変異 (InDel)、9.5 copies 以上の増幅 (CNA)、又は 5.0 %以上の融合 (Fusion) が含まれる場合には、各遺伝子異常をコールするよう設計されている。ただし、本品の最小検出感度未満の場合は、遺伝子変異等が存在する場合でも陽性と報告されない可能性がある。
 - 3) 本品は DNA シークエンスの解析に基づき遺伝子融合を判定するため、FISH 法や免疫染色と比較して偽陰性の結果を生じる可能性があることから、本品の特性を十分に理解した上で使用すること。なお ALK 融合遺伝子及び ROS1 融合遺伝子以外の融合遺伝子に対する検出性能については、評価されていない。
 - 4) HER2 以外の遺伝子のコピー数異常の検出については、他のバリデートされた検査法との同等性は評価されていない。
 - 5) 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するものではない。
 - 6) 本品及び解析プログラムにより出力された「合計変異出現率 (TMB: 腫瘍変異負荷)」はターゲット領域全体を対象としている。領域全体の塩基の長さで検出された遺伝子変異 (SNV, InDel) の個数を 100 万塩基あたり (/Mb) で表記されるが、本品による TMB 判定の手法は、臨床的には確立されていない。
 - 7) 本品による検査を実施する際には、がん遺伝子パネル検査の品質管理、精度管理に関して、関連するガイダンス等を参照すること。
 - 8) 判定には必ず「OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム」を使用すること。なお、本解析プログラムは「遺伝子異常」が確認された遺伝子のみがサマリーレポート及びシークエンシングレポートに出力される。
 2. その他の注意
 - (1) OncoGuide NCC オンコパネル システム
 - 1) 本品による検査は、がんゲノム医療中核拠点病院の体制下において品質保証において第三者認証を受けていること、もしくはがんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、又はがんゲノム医療連携病院が外部委託した場合においては、第三者認証を受けた検査機関で必ず実施すること。
 - 2) 高い GC 含量 (例: High GC content 約 70 %以上) の場合の本品への影響は確認していない。GC 含量が高い場合、本品によるカバレッジの Depth (読み深度) や Uniformity (均一性・網羅性) に影響する可能性がある。遺伝子領域によっては、リード数不足等によりレポートに報告されない可能性があるため、検査機関等が提供する GC 含量 (%) 結果とともに、医療機関等のエキスパートパネルにより総合的に判断することを推奨する。
 - 3) 不適切な検体採取や操作によりコンタミネーションを生じた場合には、変異出現率が大幅な高値を示すため、本解析プログラムより出力されたサマリーレポート及び VCF ファイル等からコンタミネーションの疑いが強いかどうかを確認すること。確認手順の詳細は本解析プログラムの取扱説明書を参照すること。
 - 4) 本品による検査を行う際に、コンタミネーションを防ぐために、操作上の遺伝子増幅と検出は異なるエリアで行うこと。
 - 5) 異なる製造番号の試薬または残った試薬を注ぎ足して使用しないこと。
 - (2) OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム
 - 1) 本解析プログラムは、次世代シークエンサーから得られる遺伝子データの解析や品質評価に必要なバイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家の責任のもとで使用すること。また、出力された結果に対して専門家が再確認を行なうなど、結果の取り扱いには注意すること。
 - 2) 本解析プログラムを海外に持ち出す場合は、外国為替及び外国貿易法 (安全保障貿易等) を確認して適切に取り扱うこと。
 - 3) 本解析プログラムのインストールやアップデートは製造販売元のサービスマンがおこなう。インストールやアップデート、製造販売元が準備する専用 DVD 以外の媒体を用いないこと。
 - 4) 本解析プログラムで使用しているデータベース情報等は、製造販売元が開示した最新の状態で使用すること。アップデートがある場合には、製造販売元より連絡する。
 - 5) 本解析プログラムをインストールしたコンピュータならびに関連するシステムは、施設で定められたセキュリティポリシーに従い管理すること。
 - 6) 本解析プログラムの管理者を 1 名設置し、管理者は、ユーザーごとに適切なアクセス権限を設定すること。アクセス権限が適切に設定されていない場合は、管理者の意図しない変更がおこなわれる恐れがあることに注意すること。
 - 7) 本解析プログラムをインストールしたコンピュータでは、以下の点に注意すること。
 - ・ユーザーごとに OS アカウントを作成し、すべての OS アカウントでパスワードを設定すること。また OS アカウントのパスワードは十分な強度となるよう設定し、外部に漏えいしないよう適切に管理すること (推奨: 大小英数字混在の 8 文字以上)。管理者のパスワードは、本解析プログラムのアップデート等に必要であるため、記録・保管等予防の方法を検討すること。
 - ・外部ネットワーク (インターネットなど) に接続しないこと。
 - ・ローカルネットワークに接続する場合は、接続先やフォルダを限定すること。
 - ・リモートアクセスやファイル共有などのネットワークサービス機能を停止すること。運用上やむを得ない場合には、コンピュータシステムを設置した専門業者に相談するなど、セキュリティに十分な配慮を行うこと。
 - ・USB ポートは使用しないこと。
 - 8) 本解析プログラムの使用停止、置き換えや廃棄に際しては、解析時に使用したゲノム情報などのデータを確実に消去すること。お客様ご自身での実施が困難な場合には、コンピュータシステムを設置した専門業者に相談するなど、セキュリティに十分な配慮を行うこと。
- (3) OncoGuide NCC オンコパネル キット
 - 1) 試薬は、毒劇物や感染の恐れのあるものは含まれていない。
 - 2) 試薬が誤って目や口に入った場合は、直ちに水でじゅうぶんに洗い流すなどの応急処置を行い、必要があれば医師の手当てなどを受けること。
 - 3) 正確な結果を得るために、遺伝子検査の熟練者あるいはその指導のもとに試薬や検体の添加量、添加位置に十分に注意して測定を行うこと。
 - 4) ヌクレアーゼフリーの実験器具 (例えばピペット、ピペットチップ) を使用すること。
 - 5) コンタミネーションに注意し、遺伝子検査に適した試験設備環境にて、使い捨て手袋等 (パウダーフリー) 及びマスクを着用して測定を行うこと。試薬や検体が手袋等に付着した場合はただちに新しいものに取りかえること。
 - 6) 酵素は冷凍庫外で長時間放置を避け、素早く調製・使用すること。また、冷凍試薬の各構成試薬及びそれらを用いて調製した試薬類は氷上で取り扱うこと。
 - 7) 操作中に加温状態で試薬を長時間放置しないこと。
 - 8) 融解後のキットの各構成試薬及びそれらを用いて調製された試薬類は液が均一になるまで十分に攪拌し、蓋を開ける前にスピンドウンを行うこと。
 - 9) 測定装置は定期的に校正し、使用すること。
 - 10) 測定装置の取扱説明書を参照し、適切な設定を行い、装置に適した動作環境で使用する。
 - 11) 誤って試料をこぼした場合は、保護具を着用し試料が飛び散らないようにペーパータオルなどで静かに拭き取る。拭き取った後は、次亜塩素酸ナトリウム溶液 (有効塩素濃度 1.0 %以上) で浸すように拭き取り、その後水拭きすること。
 - 12) PCR 反応生成物は、コンタミネーションを避けるため、密閉できるビニール袋を 2 重に施し、廃棄物に関する規定に従って医療廃棄物として処理すること。
 - 13) 検体及び本品を取り扱う際に使用した器具類は感染の可能性があるものとし、オートクレーブ等で滅菌処理するか又は 1% 次亜塩素酸等の消毒液に浸して処理し、各都道府県によって定められた規定に従って処理すること。
 - 14) 廃液は水質汚濁防止法等の規制および各都道府県の条例等に留意して廃液処理すること。
 - (4) 測定試料の性質、採取法
 - 1) 測定検体は FFPE、及び全血 (非腫瘍細胞) から抽出した DNA 以外は使用しないこと。

- 2) 血液は、抗凝剤 (EDTA-2K) 入りの採血管を用いることを推奨する。採血された血液は非腫瘍細胞検体として、有核細胞由来の DNA を用いる。血液 (2 mL) を用いて、抽出試薬キットの推奨方法に従い DNA を準備すること。
- 3) FFPE 標本はホルマリン固定処理により組織中の核酸 (DNA) の断片化を伴うため、医療機関の定める方法、または各種の FFPE 取扱いガイドライン (例: ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定: 日本病理学会作成、等) に記載の条件に基づいて、適切に取り扱うこと。乾燥、核酸分解防止のため、速やかに十分量の固定液で固定開始し、固定完了後は、水洗い、脱水、脱アルコール、保存等を行うこと。(例: 患者から採取された生検組織や外科切除組織を、10%中性緩衝ホルマリン十分量にて速やかに固定開始し、短時間 (48 時間以内) の固定完了、作製後 3 年以内の標本使用が推奨される)
- 4) FFPE 標本は 10 μm の厚さの切片 (未染色 FFPE) を使用して、適切なスライド枚数を用いて DNA を抽出すること。DNA 抽出の前に、切片中に腫瘍細胞が 20% 以上あることの確認を推奨する。腫瘍割合が 20% に満たない場合は、手動的に非腫瘍部分を除去 (マニュアル・マイクロダイセクション) すること。
- 5) FFPE 切片作成時に別の被験者由来の FFPE 切片とのコンタミネーションを避けるため、①毎回新たなマイクロトームプレートを使用する②ウォーターバスは毎回洗浄する③手袋は頻繁に交換すること。
- 6) 検査に用いる DNA 品質を、各種の FFPE 取扱いガイドライン (例: ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程種: 日本病理学会作成、等) で推奨される指標を参考に確認すること。(例: DIN 値 2.0 以下の検体を使用した場合は、正確な結果が得られない場合がある。Q-Value を指標として用いる場合は、0.1 以上であることを確認すること。)
- 7) 採血後は直ちに十分な転倒混和を行い、各種の検体取扱いガイドライン (例: 検体品質管理マニュアル: 日本臨床検査標準協議会作成、等) に記載の条件に基づいて、適切に取り扱うこと。(例: 採血後 24 時間以内に DNA 抽出を行なうことが推奨されるが、すぐに DNA 抽出ができない場合には、冷蔵で 3 日間まで保管することが可能である)
- 8) FFPE 標本、全血から DNA を抽出後、分光光度計等により、DNA 濃度を算出すること。検査には、以下の基準を満たす DNA 溶液を使用することを推奨する。(例: 4 mm² 以上の組織であれば 200 ng 以上の総 DNA 濃度が見込まれることが確認されている)
総 DNA 濃度: 20 ng/μL 以上
- 9) 腫瘍組織からの DNA 抽出には、QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN 社) の使用を推奨する。本品は、上記のキットから抽出された DNA を用いて開発され、脱パラフィン工程に用いる化学物質や、抽出中に用いる酵素等の外因性妨害物質による影響があることは確認されていない。また、抽出された DNA が本品に使用されることから、ヘモグロビン、ビリルビン及び乳びの混入はないと考えられる。
- 10) 酸脱灰した骨肉腫検体は DNA が分解しているため検査不能となる可能性があることに留意すること。
- 11) FFPE 標本、全血から DNA を抽出後、すぐに検査を行わない場合は、凍結保存すること。各種の検体取扱いガイドライン (例: 検体品質管理マニュアル: 日本臨床標準協議会作成、等) に記載の条件に基づいて、適切に取り扱うこと。

(5) 性能

1) 品質管理の方法 (システム適合性)

本品の【使用方法等】に従い、管理用検体 A (腫瘍扱い検体) と管理用検体 B (正常扱い検体: NA18507) を用いて検査を実施したとき、各工程 (ライブラリー調製工程、シーケンシング工程、解析工程) で以下の結果が得られることを確認する。なお、ライブラリー調製工程を開始するにあたり必要な DNA 濃度は 20 ng/μL 以上を推奨する。

<ライブラリー調製工程の推奨基準>

プレキャプチャーライブラリーの収量: 500 ng 以上
次工程 (ポストキャプチャーライブラリー調製) への推奨インプット量: 1000 ng

<シーケンシング工程の推奨基準>

Q30: 75% 以上
出力目標値: 約 3500 万~4000 万リード/症例

<解析工程の基準>

ライブラリー適切性

DNA 200 ng を用いて本キットにより調製されたライブラリーのシーケンス結果を本解析プログラムで解析したとき表 1 の結果となる。

表 1 ライブラリー適切性結果

項目	管理用検体 A (腫瘍扱い検体)	管理用検体 B (正常扱い検体)
Mapped reads on target (%)	70% 以上	70% 以上
Duplication rate (%)	60% 以下	60% 以下
% of analyzable target bases covered by at least 100 reads	98% 以上	98% 以上
Uniformity	90% 以上	90% 以上

注) 管理用検体は以下のとおり。

管理用検体 A: Structural Multiplex Reference Standard HD753

(Horizon Discovery 社)

管理用検体 B: HapMap NA18507 (Coriell Institute)

正確性 (バリエーション検出)

DNA 200 ng を用いて本キットにより調製されたライブラリーのシーケンス結果を本解析プログラムでペア解析を実施したとき、4 つの遺伝子バリエーションタイプ全てが表 2 の結果となる。

表 2 正確性結果

異常型	染色体番号	遺伝子異常型	結果(※)
SNV High GC	chr.19	GNAI1 (Q209L)	1% 以上の Allele Freq. が確認される。
SNV High GC	chr.14	AKT1 (E17K)	
SNV Low GC	chr.3	PIK3CA (E545K)	
Insertion	chr.7	EGFR (V769_D770ins ASV)	1% 以上の Allele Freq. が確認される。
Deletion	chr.7	EGFR (ΔE746-A750)	
Fusion	chr.4:chr.6	ROS1 (SLC34A2/ROS1 fusion)	1% 以上の Allele Freq. が確認される。
Fusion	chr.10	RET (CCDC6/RET fusion)	
CNA	chr.7	MET (Amplification)	0.58 以上の LogR 比が確認される。
CNA	chr.2	MYC-N (Amplification)	1.74 以上の LogR 比が確認される。

※必ず「OncoGuide NCC オンコパネル解析プログラム」により出力された VCF ファイルで確認すること。

同時再現性 (バリエーション検出)

DNA 200 ng を用いて本キットにより同時に 4 回調製されたライブラリーのシーケンス結果を本解析プログラムで各々ペア解析を実施したとき、4 つの遺伝子バリエーションタイプ全てが表 2 の結果となる。

2) 既承認品との比較成績

コンパニオン診断薬として利用されている既承認体外診断用医薬品による判定結果と、本品 (及び本品と同等性能の臨床研究時に用いたライブラリー調製試薬キット) による判定結果との一致率を、臨床検体 160 例を用いて確認した (表 3)。

表 3 既承認品との比較成績

異常型	遺伝子	陽性一致率	陰性一致率	全体一致率
SNV	BRAF 変異	100% (9/9)	100% (8/8)	100% (17/17)
	RAS 変異 (KRAS, NRAS)	100% (13/13)	100% (13/13)	100% (26/26)
SNV/ InDel	EGFR 変異	100% (15/15)	81.8% ※1 (18/22)	89.2% (33/37)
CNA	HER2 増幅	55.6% ※2 (10/18)	100% (18/18)	77.8% (28/36)
Fusion	ALK 融合	83.3% ※2 (10/12)	100% (16/16)	92.9% (26/28)
	ROS1 融合	100% (3/3)	100% (13/13)	100% (16/16)

※1 不一致の4例は、既承認品の検出対象でない変異による不一致であることが確認された。

※2 不一致の8例 (HER2 増幅)、2例 (ALK 融合) は、既承認品 (FISH法、免疫組織学的検査) と本品による検出原理の違いによる不一致であることが考察された。

増幅遺伝子又は融合遺伝子を対象とするコンパニオン診断との比較結果においては、本試験で得られた陽性一致率 (HER2 増幅: 55.6%、ALK 融合: 83.3%) より、両検査法の検出原理の違いにより、既承認品 (FISH法、免疫組織学的検査) が対象とする遺伝子異常を確認できない可能性が示唆された。

3) 反応特異性 (ベイト特異性)
反応特異性 (ベイト特異性) を評価するため、本キットの試薬 OncoPanel Dx (ピオチン化 RNA ベイトライブラリー) に含まれる 114 遺伝子領域の塩基レベルによるカバレッジ解析を実施した。17 例を評価したところ、本品の標的遺伝子±2bp の隣接配列 (flanking region) に対し 97.02%~99.60% の塩基が、本品の解析上の信頼基準である 100X 以上のカバレッジを有していることが確認された。

4) 最小検出感度
複数の変異アレル頻度又はコピー数異常を有する検体を用いて 16 回測定を行ったときの Hit Rate を OncoGuide NCC オンコパネル解析プログラムより出力された VCF ファイルの結果に基づき算出した (表 4)。なお、検体中に含まれる遺伝子異常の割合は ddPCR 法により確認された値である。

表 4 本品の Hit Rate (%): input DNA 量 200 ng <SNV、InDel>

異常型	検体中に含まれる遺伝子変異の割合 (%)	Hit Rate (%)*	
SNV	1.0 %	EGFR:T790M	50.0 % (8/16)
	3.0 %	EGFR:L858R	100 % (16/16)
	5.0 %	AKT1:E17K (High GC)	93.8 % (15/16)
	5.6 %	GNA11:Q209L (High GC)	81.3 % (13/16)
	5.6 %	PIK3CA:E545K	100 % (16/16)
	6.0 %	KRAS:G12D	100 % (16/16)
	9.0 %	PIK3CA:E545K	100 % (16/16)
	10.0 %	cKIT:D816V	100 % (16/16)
	10.5 %	BRAF:V600E	100 % (16/16)
	12.5 %	NRAS:Q61K	100 % (16/16)
	15.0 %	KRAS:G13D	100 % (16/16)
	17.5 %	PIK3CA:H1047R	100 % (16/16)
	24.5 %	EGFR:G719S	100 % (16/16)
	InDel	2.0 %	EGFR:ΔE746-A750
5.3 %		EGFR:ΔE746-A750	100 % (16/16)

*本品の VCF により 1.0% 以上のアレル頻度が確認された回数/有効測定数×100

<CNA>

異常型	検体中に含まれる増幅遺伝子コピー数	Hit Rate (%)*	
CNA	4.5 copies	MET:Amplification	0 % (0/16)
	9.5 copies	MYC-N:Amplification	100 % (16/16)

*本品の VCF により 2.0 以上の LogR 比が確認された回数/有効測定数×100

<Fusion>

異常型	検体中に含まれる遺伝子変異型の割合 (%)	Hit Rate (%)*	
Fusion	5.0 %	CCDC6/RET Fusion	100 % (16/16)
	5.6 %	SLC34A2/ROS1 Fusion	100 % (16/16)

*本品の VCF により 1.0% 以上のアレル頻度が確認された回数/有効測定数×100

【保管方法及び有効期間等】

OncoGuide NCC オンコパネルキット

1. 保管方法

Library Prep Kit (Pre PCR)	-25 ~ -15 °C
Hyb Module, Box 1 (Post PCR)	15 ~ 30 °C
Hyb Module, Box 2 (Post PCR)	-25 ~ -15 °C
Index Primers 1-16 (Pre PCR)	-25 ~ -15 °C
Index Primers 17-32 (Pre PCR)	-25 ~ -15 °C

OncoPanel Dx -84 ~ -67 °C
指定された温度で保存すること。

2. 有効期間

9 カ月 (使用期限は外箱に表示)

【保守・点検に係る事項】

OncoGuide NCC オンコパネル解析プログラム

1. 使用者による保守点検事項

本解析プログラム起動毎に、モニタに初期画面が正常に表示されることを確認すること。

2. 業者による保守点検事項

特になし。

【主要文献】

Kato M, et al., *Genome medicine*. 10, 44 (2018)

【承認条件】

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。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

【製造販売元】 【製造元】

シスメックス株式会社

神戸市中央区脇浜海岸通 1-5-1 〒651-0073

Tel 078-265-0500

【問合せ先】

シスメックス株式会社 CS センター

神戸市西区室谷 1-3-2 〒651-2241

Tel 0120-413-034

報道発表用資料

1	類別	プログラム 01 疾病診断用プログラム		
2	一般的名称	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) 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) [新設予定]		
	販売名	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル		
3	申請者名	中外製薬株式会社		
4	開発の経緯	本品は米国の Foundation Medicine, Inc. (以下、「FMI」) が 2012 年に商業的提供を開始した自家調製検査である FoundationOne 及び 2016 年に米国食品医薬品局から rucaparib のコンパニオン診断薬として承認された FoundationFocus CDx _{BRCA} をベースに開発された。2015 年 1 月にロシュ・ホールディングスが FMI の株式の過半数を取得し、FMI がロシュグループの一員となったことから、ロシュとの戦略的アライアンスを基にした提携を行っている中外製薬株式会社が本邦における製造販売業者として、本品の製造販売承認申請を行った。		
5	構造・原理の概要	本品は固形がん患者の腫瘍組織検体(細胞診検体を含む。)から抽出したゲノム DNA の遺伝子変異情報を解析するプログラムである。本品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、がんの診断や治療に関連する 324 遺伝子の変異等(塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、遺伝子再編成)の検出結果、マイクロサテライト不安定性(以下「MSI」)の判定結果及び腫瘍遺伝子変異量(以下「TMB」)スコアの情報の一括取得が行える。また、本品には複数の遺伝子変異等について、特定医薬品の適応の判定補助(コンパニオン診断)が行える機能がある。		
6	使用目的又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織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、対応する遺伝子変異等を検出する。 		
		遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
		<i>EGFR</i> エクソン 19 欠失変異及びエクソン 21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
		<i>EGFR</i> エクソン 20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
		<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
		<i>BRAF</i> V600E 及びV600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
<i>ERBB2</i> コピー数異常 (HER2 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ (遺伝子組換え)		

		<i>KRAS/NRAS</i> 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ（遺伝子組換え）、 パニツムマブ（遺伝子組換え）																																			
7	使用方法	<p>1) 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変異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、本品による解析を指示する。</p> <p>2) 解析終了後、上記ウェブページにアクセスし、解析結果を入手する。</p>																																					
8	臨床試験等の概要	<p>機器の分析性能を裏付けるための試験として、真度、精度、特異性、最小検出感度等々を評価した。また、コンパニオン診断システムとしての性能の評価のため、既承認コンパニオン診断薬との分析学的同等性を評価した。各概要については以下のとおり。</p> <p style="text-align: center;">表 1 分析性能試験</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>真度</td> <td>下表参照</td> </tr> <tr> <td>精度</td> <td>室内再現精度（試薬ロット、シーケンサー） 併行精度</td> </tr> <tr> <td>特異性</td> <td><i>in silico</i> 解析（ベイト特異性、標的領域の読み取り深度）</td> </tr> <tr> <td>最小検出感度</td> <td>塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、遺伝子再編成、 TMB スコア、MSI 判定</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">表 2 真度評価</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>対象変異等</th> <th>評価方法</th> <th>検体数等</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>塩基置換</td> <td rowspan="2">外部の遺伝子パネル検査との判定一致率</td> <td>188 検体 (244,024 変異)</td> <td>陽性一致率 96.6% (1,111/1,150)</td> </tr> <tr> <td>挿入／欠失</td> <td>188 検体 (41,924 変異)</td> <td>陽性一致率 83.4% (171/205)</td> </tr> <tr> <td>融合遺伝子 (<i>ALK</i> 融合遺伝子)</td> <td rowspan="2">既承認のコンパニオン診断薬との判定一致率</td> <td>175 検体 (陽性 92、陰性 83)</td> <td>陽性一致率 92.9% (78/84)</td> </tr> <tr> <td>コピー数異常 (<i>HER2</i> 遺伝子)</td> <td>317 検体 (陽性 125、陰性 192)</td> <td>陽性一致率 89.4% (101/113)</td> </tr> <tr> <td>TMB スコア</td> <td rowspan="2">標準法との判定一致率</td> <td>全エクソンシーケンスタとの比較；89 検体</td> <td>相関係数 0.92、スピアマン相関係数 0.87</td> </tr> <tr> <td>MSI 判定</td> <td>PCR 法との比較：40 検体 IHC 法との比較：30 検体</td> <td>PCR 法 95% (35/37) IHC 法 100% (30/30)</td> </tr> </tbody> </table>			評価項目	概要	真度	下表参照	精度	室内再現精度（試薬ロット、シーケンサー） 併行精度	特異性	<i>in silico</i> 解析（ベイト特異性、標的領域の読み取り深度）	最小検出感度	塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、遺伝子再編成、 TMB スコア、MSI 判定	対象変異等	評価方法	検体数等	結果	塩基置換	外部の遺伝子パネル検査との判定一致率	188 検体 (244,024 変異)	陽性一致率 96.6% (1,111/1,150)	挿入／欠失	188 検体 (41,924 変異)	陽性一致率 83.4% (171/205)	融合遺伝子 (<i>ALK</i> 融合遺伝子)	既承認のコンパニオン診断薬との判定一致率	175 検体 (陽性 92、陰性 83)	陽性一致率 92.9% (78/84)	コピー数異常 (<i>HER2</i> 遺伝子)	317 検体 (陽性 125、陰性 192)	陽性一致率 89.4% (101/113)	TMB スコア	標準法との判定一致率	全エクソンシーケンスタとの比較；89 検体	相関係数 0.92、スピアマン相関係数 0.87	MSI 判定	PCR 法との比較：40 検体 IHC 法との比較：30 検体	PCR 法 95% (35/37) IHC 法 100% (30/30)
評価項目	概要																																						
真度	下表参照																																						
精度	室内再現精度（試薬ロット、シーケンサー） 併行精度																																						
特異性	<i>in silico</i> 解析（ベイト特異性、標的領域の読み取り深度）																																						
最小検出感度	塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、遺伝子再編成、 TMB スコア、MSI 判定																																						
対象変異等	評価方法	検体数等	結果																																				
塩基置換	外部の遺伝子パネル検査との判定一致率	188 検体 (244,024 変異)	陽性一致率 96.6% (1,111/1,150)																																				
挿入／欠失		188 検体 (41,924 変異)	陽性一致率 83.4% (171/205)																																				
融合遺伝子 (<i>ALK</i> 融合遺伝子)	既承認のコンパニオン診断薬との判定一致率	175 検体 (陽性 92、陰性 83)	陽性一致率 92.9% (78/84)																																				
コピー数異常 (<i>HER2</i> 遺伝子)		317 検体 (陽性 125、陰性 192)	陽性一致率 89.4% (101/113)																																				
TMB スコア	標準法との判定一致率	全エクソンシーケンスタとの比較；89 検体	相関係数 0.92、スピアマン相関係数 0.87																																				
MSI 判定		PCR 法との比較：40 検体 IHC 法との比較：30 検体	PCR 法 95% (35/37) IHC 法 100% (30/30)																																				
9	備考	<p>医療機器のクラス分類：クラス III</p> <p>添付文書（案）：別添のとおり</p> <p>承認条件：</p> <p>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</p>																																					

	<p>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。</p> <p>2. 送付された腫瘍組織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。</p> <p>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11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5第11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13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。</p> <p>海外での承認状況：米国（2017年11月）</p> <p>特記事項：迅速審査</p>
--	--

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: #####<新設予定>

FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

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〉

本品は固形がん患者の腫瘍組織検体(細胞診検体を含む。)から抽出したゲノムDNAの遺伝子変異情報(データ)を解析するプログラムであり、本品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、がんの診断や治療に関連する324遺伝子の変異等(塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成)の検出結果、マイクロサテライト不安定性(以下「MSI」)の判定結果及びTumor Mutational Burden(TMB)スコアの情報の一括取得が行える。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は、固形がん患者の診断及び治療方針決定の補助として用いられる。また、本品には複数の遺伝子変異等について、特定医薬品の適応の判定補助(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変異情報(データ)は、医療機関等において作製された固形がん患者の腫瘍組織等由来のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体から抽出したゲノムDNAから、テンプレートDNA調製試薬及びDNAシーケンサー(米国Illumina社製HiSeq4000、性能仕様:下表「DNAシーケンサーの性能仕様」参照)を用いて得られた塩基配列情報より得るが、解析結果の品質を保つため、DNA抽出からDNAシーケンサーによる塩基配列の決定及び遺伝子変異情報(データ)の取得は、Foundation Medicine, Inc.(以下、FMI)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。

DNAシーケンサーの性能仕様

パスフィルターのクラスターの割合	1レーンあたり60%以上
リード1からリード3までの平均エラー率	1%以下
クオリティスコア	Q30を超える塩基が90%以上
パスフィルターのクラスターの割合に適合するフローセルレーン	1フローセルあたり6レーン以上。2レーン以上不適合な場合、シーケンシングランは中止。
ラン時間	24~28時間
1レーンあたりの検体数	フローセルあたり64検体、1レーンあたり2フローセル

〈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、下表「塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出するため本品が全エクソン領域を解析対象とする遺伝子」及び「遺伝子融合等検出のため本品がイントロン領域等を解析対象とする遺伝子」に示す324のがん関連遺伝子の変異等(塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成)の検出結果、MSIの判定結果^{注1}、及びTMBスコア^{注2}の情報提供にある。また、本品では、一部の遺伝子変異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。本品を用いた解析結果(レポート)には、以上の結果の他に、【使用目的又は効果】の表に示す遺伝子変異等が検出された場合は、それらに対応する医薬品名が記載される。なお、当該遺伝子変異情報(データ)の授受や上記解析の指示、レポートの閲覧は、専用のウェブページを用いて行う。

注1 95のイントロンのホモポリマーの繰返し配列の長さのばらつきを解析してMSIスコアを算出し、他の検査法[免疫組織化学染色(IHC)法及びポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法]に対する同源性試験にて決定された判定基準に基づき、MSI-High(MSI-H)かMicrosatellite Stable(MSS)かを判定する。

注2 アレル頻度が5%以上の同義変異及び非同義変異の総数に基づき、mut/Mbの単位でTMBスコアを算出する。

塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出するため
本品が全エクソン領域を解析対象とする遺伝子

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2
AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1
APC	AR	ARAF	ARFRP1
ARID1A	ASXL1	ATM	ATR
ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXL	BAP1	BARD1	BCL2
BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR
BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2
BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	CC1orf30	CALR	CARD11
CASP8	CBFB	CBL	CCND1
CCND2	CCND3	CCNE1	CD22
CD274	CD70	CD79A	CD79B
CDC73	CDH1	CDK12	CDK4
CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA
CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP
CRKL	CSF1R	CSF3R	CTCF
CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A
CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L
EED	EGFR	EP300	EPHA3
EPHB1	EPHB4	ERBB2	ERBB3
ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1
ESR1	EZH2	FAM46C	FANCA
FANCC	FANCG	FANCL	FAS
FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14
FGF19	FGF23	FGF3	FGF4
FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FGFR4	FH	FLCN	FLT1
FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6
GATA3	GATA4	GATA6	GID4(C17orf39)

取扱説明書を必ず参照すること

GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS
GRM3	GSK3B	H3F3A	HDAC1
HGF	HNFLA	HRAS	HSD3B1
ID3	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2
IRF4	IRS2	JAK1	JAK2
JAK3	JUN	KDM5A	KDM5C
KDM6A	KDR	KEAP1	KEL
KIT	KLHL6	KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)
KRAS	LTK	LYN	MAF
MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1
MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2
MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1
MLH1	MPL	MRE11A	MSH2
MSH3	MSH6	MST1R	MTAP
MTOR	MUTYH	MYC	MYCL
MYCN	MYD88	NBN	NF1
NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1
NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPMM1
NRAS	NT5C2	NTRK1	NTRK2
NTRK3	P2RY8	PALB2	PARK2
PARP1	PARP2	PARP3	PAX5
PBRM1	PDCD1	PDCD1L G2	PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G
PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1
PMS2	POLD1	POLE	PPARG
PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKARIA
PRKCI	PTCH1	PTEN	PTPN11
PTPRO	QKI	RAC1	RAD21
RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D
RAD52	RAD54L	RAF1	RARA
RBI	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR
SDHA	SDHB	SDHC	SDHD
SETD2	SF3B1	SGK1	SMAD2
SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO
SNCAIP	SOCS1	SOX2	SOX9
SPEN	SPOP	SRC	STAG2
STAT3	STK11	SUFU	SYK
TBX3	TEK	TET2	TGFBFR2
TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1
VEGFA	VHL	WHSC1	WHSC1L1
WT1	XPO1	XRCC2	ZNF217
ZNF703			

遺伝子融合等検出のため本品がイントロン領域等を解析対象とする遺伝子

ALK イントロン 18,19	BCL2 3'UTR	BCR イントロン 8,13,14	BRAF イントロン 7-10
BRCA1 イントロン 2,7,8,12,16,19,20	BRCA2 イントロン 2	CD74 イントロン 6-8	EGFR イントロン 7,15,24-27
ETV4 イントロン 5,6	ETV5 イントロン 6,7	ETV6 イントロン 5,6	EWSR1 イントロン 7-13
EZR イントロン 9-11	FGFR1 イントロン 1,5,17	FGFR2 イントロン 1,17	FGFR3 イントロン 17
KIT イントロン 16	KMT2A (MLL) イントロン 6-11	MSH2 イントロン 5	MYB イントロン 14
MYC イントロン 1	NOTCH2 イントロン 26	NTRK1 イントロン 8-10	NTRK2 イントロン 12
NUTM1 イントロン 1	PDGFRA イントロン 7,9,11	RAF1 イントロン 4-8	RARA イントロン 2
RET イントロン 7-11	ROS1 イントロン 31-35	RSPO2 イントロン 1	SDC4 イントロン 2
SLC34A2 イントロン 4	TERC ノンコーディング RNA	TERT プロモーター	TMPRSS2 イントロン 1-3

〈補助機能〉

	項目	機能説明	標準/オプションの別
1	データ作成確認機能	遺伝子変異情報(データ)の作成が完了しているかの確認を行う	標準
2	ダウンロード機能	遺伝子変異情報(データ)のダウンロードを行う	オプション
		解析結果(レポート)のダウンロードを行う	標準
3	レポート印刷機能	レポートの印刷を行う。	標準

〈動作環境〉

推奨ブラウザの仕様

- Microsoft 社 Internet Explorer Ver.11 以上

【使用目的又は効果】

- 本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織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、対応する遺伝子変異等を検出する。

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
EGFR エクソン 19 欠失変異及びエクソン 21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFR エクソン 20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
BRAF V600E 及び V600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
ERBB2 コピー数異常 (HER2 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/ NRAS 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)、パニツムマブ(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】

操作方法

- 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変異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、本品による解析を指示する。
- 解析終了後、上記ウェブページにアクセスし、解析結果を入手する。

使用後の処理

- 画面上のログオフボタンをクリックし、本プログラムを終了させる。
- 必要に応じて汎用ウェブブラウザを終了し、汎用 IT 機器の電源を切る。

【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、必ずしも治療選択肢が提示できるとは限らず、解析結果に基づく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) 報告される変異には体細胞変異も生殖細胞系列変異も含まれる可能性があるが、本品の出力結果においては生殖細胞変異と体細胞変異は区別されない。
- (3) 本品は、5%以上のアレル頻度で存在した塩基置換、挿入／欠失(ホットスポット領域については塩基置換の1%以上、挿入／欠失の3%以上)、6コピー以上(ディプロイドの場合)の遺伝子増幅を報告するよう設計されている。ただし、本品の最小検出感度未満の場合は、遺伝子変異等が存在する場合でも陽性と報告されないことがある。
- (4) 本品は、DNA シークエンスの解析に基づき遺伝子融合を判定するため、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法や IHC 法と比較して偽陰性の結果を生じる可能性がある。ALK 阻害剤の適応判定補助に用いる際には、本品の特性を十分に理解した上で使用すること。なお ALK 融合遺伝子以外の融合遺伝子に対する検出性能については、他のバリデートされた検査法との同等性は検証されていない。
- (5) *ERBB2*コピー数異常が検出され、コピー数が4であった場合(ベースラインにおける腫瘍の倍数性+2)であった患者については、承認された他の体外診断用医薬品による確認検査を行うこと。このような結果は、本品では陰性と見なされるが、FISH 法を原理とした検査法との同等性試験において、FISH 法では70%が陽性(10検体中7検体)、30%(10検体中3検体)が陰性であった。この際の HER2/CEP17比は平均2.3であった。なお、HER2以外の遺伝子のコピー数異常の検出については、他のバリデートされた検査法との同等性は検証されていない。
- (6) 本品は、5%未満のアレル頻度の *EGFR* エクソン20 T790M 変異も検出する。非小細胞肺癌患者の当該集団におけるオシメルチニブメシル酸塩の有効性及び安全性は十分に確立していない。
- (7) 【使用目的又は効果】の表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。
- (8) 本品による MSI-H/MSS 判定は、ゲノム全体の95のマイクロサテライト遺伝子座の分析に基づくものであり、広く使用されているベセスダパネル(5又は7の MSI 遺伝子座)に基づくものではない。MSI-H/MSS の閾値は、子宮癌、盲腸癌及び結腸・直腸癌の FFPE 組織を用いた対照アッセイ(IHC 法及び PCR 法)との分析的同等性試験により決定された。本品による MSI 判定の手法は、臨床的にはまだ確立されていない。
- (9) 本品による TMB スコアは、5%以上のアレル頻度(フィルタリング後)で存在した同義的及び非同義的な全ての変異の総数の計数結果に基づき定義され、百万塩基あたり変異数(mut/Mb)を単位として表示される。本品による TMB スコア算出の手法は、臨床的にはまだ確立されていない。
- (10) 腫瘍割合が25%未満の検体では、コピー数異常(*ERBB2*を含む)の検出感度が低くなる可能性がある。
- (11) FFPE 検体は、薄切後12カ月以内のものを使用すること。

〈その他の注意〉

- (1) 本品の使用に際しては、個人情報保護に関する法令等に準拠し、取り扱いすべき情報があることに留意すること。

(2) 性能

1) 真度

46種類の腫瘍由来の188検体を用いて、他のバリデートされた次世代シーケンサー(NGS)を用いた測定法によるショートバリエーション(塩基置換及び挿入／欠失)の検出結果を本品と比較した(対象遺伝子数は157)。その結果、陽性一致率(PPA)と陰性一致率(NPA)の概要は表1のとおりであった。

表1. 本品の他の NGS に対する同等性評価結果

	本品+/ 対照+	本品-/ 対照+	本品+/ 対照-	本品-/ 対照-	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]
全ショートバリエーション	1282	73	375	284218	94.6% [93.3%-95.8%]	99.9% [99.9%-99.9%]
塩基置換	1111	39	334	242540	96.6% [95.4%-97.6%]	99.9% [99.8%-99.9%]
挿入／欠失	171	34	41	41678	83.4% [77.6%-88.2%]	99.9% [99.9%-99.9%]

95%CI:95%信頼区間

2) 組織比較可能性

43種類の組織由来の80,715検体を用いて、様々な種類の腫瘍組織における本品の検査性能の同等性を確認した。その結果、DNA 抽出後の QC メトリクスと各組織の QC 合格率の概要は表2のとおりであった。

表2. 複数組織由来の検体を用いた評価結果(DNA 抽出後の各パラメータの評価結果)

QC メトリクス	本品の QC 規格値	各組織の QC 平均値の 範囲	各組織の QC 合格率の 範囲	QC 合格率が 90%以上の 組織の割合
レポート作成までの完遂率/適格率	合格率:LC に移行した検体が90%以上	該当せず	79-98%	39/43 (90.6%)
LC 後の DNA 収量	≥545 ng	7050-8643 ng	98-100%	43/43 (100%)
HC 後の DNA 収量	≥140 ng	434-576 ng	97-100%	43/43 (100%)
エクソン・カバレッジ中央値	≥250倍	702-793倍	96-100%	43/43 (100%)
100倍超のカバレッジを達成した標的の割合	カバレッジ100倍超の標的が95%以上	標的の99.0%-99.8%	98-100%	43/43 (100%)
シーケンシング・エラーの割合	<1%	0.0028-0.0031	100%	43/43 (100%)
コピー数測定時の高ノイズデータ	該当せず	該当せず	93.8-100%	43/43 (100%)

LC:ライブラリー構築、HC:ハイブリッドキャプチャー

3) 分析特異性

① 妨害物質

代表的変異(置換、挿入／欠失、増幅、ホモ接合体欠失及び再編成)を含む5種類の腫瘍(卵巣癌、肺癌、結腸・直腸癌、乳癌及び悪性黒色腫)に由来するFFPE 検体(計5検体)を用い、FFPE 検体評価における本品の頑健性を、外因性、内因性妨害物質[メラニン(内因性)、エタノール(外因性)、プロテイナーゼ K(外因性)及び分子インデックスマーカーコード(外因性)]存在下で評価した(各妨害物質の最大濃度は、それぞれ、0.2 μg/mL、5%、0.08mg/mL、30%)。その結果、全ての妨害物質濃度で、検査した全て

の検体が全ての工程要件と規格に適合し、許容基準(測定全体での検体成功率(工程要件と規格の全てを満たした検体の割合)が90%以上)を達成したことから、評価した妨害物質濃度において本品による測定は影響を受けないことが示された。なお、本品と同一の測定原理で、同一の試薬・機器を用いた FoundationFocus® CDx_{BRCA}(米国で体外診断用機器として承認されている)を用いて、壊死組織、トリグリセリド、ヘモグロビン及びキシレンが BRCA1/2 遺伝子変異検出に与える影響を、卵巣組織を用いて評価した結果(各妨害物質の最大濃度は、それぞれ、50%、37mmol/mL、2mg/mL、0.0001%)、本検出はこれら妨害物質の影響を受けないことが示された。

② ベイトの特異性

本品のハイブリッドキャプチャー用のプローブ(ベイト)の特異性を、本品の標的領域に対する塩基レベルでのカバレッジ評価により評価した。その結果、コンパニオン診断(CDx)の適応と関連のある変異を持つと考えられる全ての領域のカバレッジ性能は一貫して高く(マッピングクオリティスコア 30以上)、カバレッジが250倍以上であることが示された。また、すべての標的遺伝子に対する評価では、標的コード領域±隣接するイントロンスプライス部位2塩基にある個別塩基の99.45%、標的イントロンプラットフォーム内の個別塩基の91.45%が、100倍以上のカバレッジであった。

③ キャリーオーバー/クロス・コンタミネーション

FoundationFocus® CDx_{BRCA}を用いて、BRCA1/2遺伝子変異の陽性検体と陰性検体を、測定用プレートに格子状に配置した上で測定を行い、DNA 検体のキャリーオーバーやクロス・コンタミネーションの影響を評価した結果、ゲノム全体に存在する3,500を超える一塩基多型のアレル頻度の解析で検体のコンタミネーションは認められず、BRCA1/2遺伝子変異検出に関しても100%の同等性が確認された(95% CI: 96.2-96.1)。また、高度の ERBB2増幅、EGFR T790M 変異又は ALK 融合が確認されているプレートのデータについて、隣接ウェルの陰性検体に対するクロス・コンタミネーションがあるか否かを評価したが、コンタミネーションは認められなかった。

4) 精度

① 併行精度及び室内再現精度

本品の併行精度(同じ分析内の精度)及び室内再現精度(異なる分析間の精度)を、MSI、TMB及びショートバリエーションのMAFの一致を含む以下の検体について、複数日・複数操作者・3台のシーケンサー及び3ロットの試薬を用いて評価した。なお、本試験における最大挿入長は30 bp、最長欠失は263 bpであった。

表3. CDx 関連遺伝子の評価として用いた検体

遺伝子	検体数	変異	がん種
EGFR	3	エクソン19欠失	非小細胞肺癌
	2	エクソン21 L858R変異	
	2	エクソン20 T790M変異	
KRAS	3	コドン12/13置換	結腸・直腸癌
ALK	3	融合遺伝子	非小細胞肺癌
BRAF	3	V600E/V600K変異	悪性黒色腫
ERBB2	3	増幅	乳癌

表4. CDx 関連遺伝子以外の変異の評価として用いた検体

変異	検体数	変異のサイズ	ゲノムコンテキスト
塩基置換	3	-	-
短い挿入	2	1-2 bp	ホモポリマーの繰り返し
短い挿入	2	1-2 bp	ジヌクレオチドの繰り返し
短い挿入	2	3-5 bp	-
短い挿入	2	>5 bp	-
短い欠失	2	1-2 bp	ホモポリマーの繰り返し
短い欠失	2	1-2 bp	ジヌクレオチドの繰り返し
短い欠失	2	3-5 bp	-

変異	検体数	変異のサイズ	ゲノムコンテキスト
短い欠失	2	>5 bp	-
増幅	3	-	-
ホモ接合体欠失	3	-	-
再編成	3	-	-

検体全体で、シーケンシング前の検査不成立の割合は1.5%、非コール率はMSIが0.18%、TMBが全体で6.38%、TMB(>10 mut/Mb)で0.22%であった。CDx 関連遺伝子変異の併行精度と室内再現精度については、全検体について変異検出は100%一致、野生型検体の陰性コール率は100%であった。同様に、CDx 関連遺伝子変異以外の変異の併行精度と室内再現精度は、各種変異にわたって高い一致率を示した。表5及び表6に結果を示す。

表5. 各種変異(コピー数、再編成、塩基置換、挿入/欠失)の室内再現精度

バリエーションの種類	バリエーション数	比較数	一致数	PPA	95%CI 下限	95%CI 上限
コピー数異常	68	67,524	67,300	99.67%	99.62%	99.71%
再編成	18	17,874	17,851	99.87%	99.81%	99.92%
塩基置換	443	439,899	439,649	99.94%	99.94%	99.95%
挿入/欠失	188	186,684	186,319	99.80%	99.78%	99.82%
計	717	711,981	711,119	99.88%	99.87%	99.89%

表6. プラットフォーム変異に対する試料あたり陽性及び陰性コール率(N=717)

評価した変異のタイプ	PPA	95% CI		NPA	95% CI	
		下限	上限		下限	上限
CNA/RE/SUB	100.00%	99.40%	100.00%	99.98%	99.95%	99.99%
CNA/SUB/INDEL	99.37%	98.38%	99.83%	99.96%	99.92%	99.98%
SUB/INDEL	100.00%	99.10%	100.00%	99.97%	99.95%	99.99%
CNA/SUB/INDEL	97.84%	96.89%	98.56%	99.84%	99.78%	99.89%
SUB/INDEL	99.81%	98.94%	100.00%	99.98%	99.95%	99.99%
SUB/INDEL	99.60%	97.81%	99.99%	99.94%	99.90%	99.97%
CNA/SUB/INDEL	98.33%	97.11%	99.14%	99.98%	99.96%	100.00%
SUB/INDEL	100.00%	99.83%	100.00%	99.97%	99.94%	99.99%
CNA/SUB/INDEL	100.00%	99.32%	100.00%	99.98%	99.96%	100.00%
RE/SUB/INDEL	96.46%	94.14%	98.05%	99.96%	99.92%	99.98%
CNA/SUB	98.67%	97.27%	99.46%	99.98%	99.96%	100.00%
CNA/RE/SUB/INDEL	96.27%	95.39%	97.02%	99.87%	99.82%	99.91%
RE/SUB/INDEL	98.23%	97.48%	98.80%	99.66%	99.58%	99.73%
CNA/SUB/INDEL	98.32%	97.57%	98.89%	99.92%	99.88%	99.95%
SUB/INDEL	99.30%	98.90%	99.58%	99.90%	99.86%	99.94%
CNA/RE/SUB/INDEL	85.42%	82.27%	88.20%	99.89%	99.84%	99.93%
RE/SUB/INDEL	97.75%	96.42%	98.68%	99.98%	99.95%	99.99%
RE/SUB/INDEL	95.30%	92.97%	97.03%	99.96%	99.93%	99.98%
CNA/RE/SUB/INDEL	100.00%	98.31%	100.00%	99.89%	99.84%	99.93%
CNA/RE/SUB/INDEL	100.00%	99.25%	100.00%	99.96%	99.93%	99.98%
CNA/SUB	96.83%	94.90%	98.17%	99.94%	99.90%	99.97%
CNA/RE/SUB/INDEL	95.97%	94.06%	97.40%	99.98%	99.96%	100.00%

評価した変異のタイプ	PPA	95% CI		NPA	95% CI	
		下限	上限		下限	上限
CAN/SUB/INDEL	100.00%	99.42%	100.00%	99.93%	99.89%	99.96%
CNA/RE/SUB/INDEL	100.00%	99.30%	100.00%	99.95%	99.91%	99.97%
RE/SUB	100.00%	99.05%	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%
CNA/SUB	96.99%	95.39%	98.15%	99.84%	99.79%	99.89%
CNA/RE/SUB/INDEL	100.00%	98.95%	100.00%	99.93%	99.89%	99.96%
CNA/RE/SUB/INDEL	99.80%	99.29%	99.98%	99.98%	99.96%	100.00%

SUB=塩基置換、INDEL=挿入/欠失、CNA=コピー数異常、RE=再編成

MSI の評価では100%の一致がみられ、95% CI の下限が99.7%、上限が100%であった。TMB 測定では13検体が併行精度と室内再現精度の評価対象基準(TMB \geq 10)を満たし、そのうち12検体(92.3%)が基準とした変動係数(CV)20%以下、1検体が本基準からわずかに外れた(併行精度のCVが21%、室内再現精度のCVが23%)が、当該検体のカバレッジの深度が低かったことによると推定されるものであった。

② 試薬ロット間の再現精度

各処理工程(ライブラリー構築、ハイブリッドキャプチャー及びシーケンシング)用に社内で調製した主要な試薬各3ロットを用いて1検体あたり4重測定した結果、性能への影響は認められなかった。28検体中27検体(96.4%)は推定一致率(平均陽性一致率(APA)及び平均陰性一致率(ANA))が95%を上回った。残る1検体はAPA推定値が90%を下回り(85.9%~88.7%)、ANA推定値は99%を上回ったが、これはコピー数がコール閾値に近いほど少なく局限していないコピー数増幅が認められた検体のためと推定された。本検体について、試薬3ロットのうち特定ロットによる分析性能の違いはみられなかった。

③ 機器間の再現精度

HiSeq 4000 (Illumina 社)3台を用いて、1検体あたり4重測定によるシーケンシングを行った結果、シーケンサーの使用は性能に影響を及ぼさなかった。28検体中27検体(96.4%)は推定一致率(APA及びANA)が少なくとも97%であった。残る1検体はAPA推定値が90%を下回り(86.6%~89.2%)、ANA推定値は99%を上回ったが、これはコピー数がコール閾値に近いほど少なく局限していないコピー数増幅が認められた検体のためと推定された。本検体について、3台のシーケンサーのうち特定機器による分析性能の違いはみられなかった。

5) 分析感度:最小検出感度(LoD)及びLimit of Blank(LoB)

① 最小検出感度(LoD)

CDx 関連遺伝子変異の最小検出感度(LoD)の結果を表7及び表8に、CDx 関連遺伝子変異以外の変異の最小検出感度(LoD)の結果を表9及び表10に示す。変異カテゴリーそれぞれについて、FFPE 腫瘍検体1検体を用い、6段階の変異アレル頻度(MAF)について13重測定にて評価した。ホモポリマーリピートコンテキスト以外の挿入/欠失はLoDの特性が似ているためまとめた。挿入/欠失の範囲は、1bp~42bpの挿入及び最高276bpの欠失であった。ホモポリマーリピートコンテキストにおける挿入/欠失ではLoDが高く、リピートコンテキストの長さ依存性であった。また、MSI-HとTMBのLoDも評価した。

表7. CDx 関連遺伝子変異(ショートバリエーション)のLoD

変異	LoD ¹ アレル頻度(%) (100%ヒット率)	LoD ² アレル頻度(%) (Probit)
EGFR L858R変異	2.4%	< 2.4%(全て検出)

変異	LoD ¹ アレル頻度(%) (100%ヒット率)	LoD ² アレル頻度(%) (Probit)
EGFR エクソン19欠失	5.1%	3.4%
EGFR T790M変異	2.5%	1.8%
KRAS G12/G13置換	2.3%	< 2.3%(全て検出)
BRAF V600E/K変異	2.0%	< 2.0%(全て検出)
BRCA1/2 ³ 繰り返しを持たない4bp未満 のホモポリマーにおける変異	非該当	5.9%
8bpホモポリマーの欠失	非該当	15.3%

- 1: ヒット率法によるLoD。全てのCDx 関連遺伝子変異(BRCA1/2変異以外)で、ヒット率が10%~90%のレベルが3段階未満であったため、ヒット率法によるLoDはヒット率100%であった最低レベルと定義
- 2: 検出確率95%のプロビット法によるLoD
- 3: FoundationFocus[®] CDx_{BRCA} (PMA Number: P160018)のSummary of Safety and Effectiveness Dataを参照

表8. CDx 関連遺伝子変異(コピー数異常及び再編成)のLoD

変異	腫瘍割合(%) (100%ヒット率)	腫瘍割合(%) (Probit ²)
ALK融合遺伝子	2.6% ³	1.8%
ERBB2増幅	25.3% ⁴	19.7%

- 1: ヒット率が10%~90%のレベルが3段階未満であったため、ヒット率法によるLoD評価を実施
- 2: 検出確率95%のプロビット法によるLoDで行った
- 3: 記載した腫瘍割合において、評価した検体のカメラのリード数は16
- 4: 記載した腫瘍割合において、評価した検体のコピー数増幅数は6

表9. CDx 関連遺伝子変異以外の変異のLoD(ショートバリエーション)

バリエーションカテゴリー	サブカテゴリー	例数	LoDの範囲 ¹ アレル頻度(%)
塩基置換	既知 ³	21 ²	1.8-7.9 ²
	その他 ⁴	166	5.9-11.8
ホモポリマー領域に隣接しない挿入/欠失 (42bp以下の挿入と276bp以下の欠失を含む)	既知	3	4.5-6.5
	その他	17	6.0-10.2
ホモポリマーに隣接する挿入/欠失	5bp反復	8	10.0-12.2
	6bp反復	2	13.6-13.7
	7bp反復	4	16.3-20.4
	8bp反復	3	17.0-20.0

- 1: CDx 関連遺伝子変異以外の変異のLoD計算は、ヒット率が10%~90%のレベルが3段階未満であった変異についてはヒット率法、ヒット率が10%~90%のレベルが少なくとも3段階あった変異についてはプロビット法で実施。ヒット率法によるLoDは、ヒット率が100%であった最低レベルと定義
- 2: TERT プロモーター変異124C>T(LoD:7.9%)を含んだデータ。TERTは評価した唯一のプロモーター領域であり、コード領域にはポリGの反復コンテキストが非常に多い
- 3: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer(COSMIC)に記載されている変異
- 4: 癌抑制遺伝子のトランケート(スプライス、フレームシフト、ナンセンス)、ホットスポット部位に出現するがCOSMIC記載の特定の変異との関連がない変異、又は報告されたエビデンスや機能の決定的変化がないため意義不明と考えられる変異(VUS)を含む

表10. CDx 関連遺伝子変異以外の変異のLoD(コピー数異常及び再編成)

バリエーションカテゴリー	例数	腫瘍割合の範囲(%) ¹
コピー数増幅(CN>10)	8	9.6%-18.5%
コピー数増幅(6≤CN≤10)	7	19.5%-58.3% ²
コピー数:ホモ接合体欠失	3	33.4%-33.4%
ゲノム再編成	3	9.2%-14.9%
MSI-H	3	8.3%-15.8%

- 1: ヒット率が10%~90%のレベルが3段階未満であった変異についてはヒット率法、ヒット率が10%~90%のレベルが少なくとも3段階あった変異についてはプロビット法で実施。ヒット率法によるLoDは、ヒット率が100%であった最低レベルと定義
- 2: 最高値はコール閾値におけるVUS変異を示す

② Limit of Blank (LoB)

75検体を用いた検討により LoB は0(ゼロ)であることが確認され、偽陽性率は5%未満であった(第1種過誤リスク $\alpha=0.05$)。また、LoDを評価した全ての変異についてもLoBは0(ゼロ)であることが確認された。また、同様の検討はFoundationFocus[®] CDx_{BRCA}を用いてBRCA変異についても実施したが、偽陽性のBRCAコールは認められず、BRCAについてもLoBが0(ゼロ)であることが確認されている。

6) 頑健性確認試験

DNA濃度変動が、ライブラリー構築(LC)、ハイブリッドキャプチャー(HC)及びシーケンシングの各処理工程に及ぼす影響を評価するため、頑健性確認試験を行った。LCについては、LCに必要な下限(50 ng)の-20%及び-50%から上限(1000 ng)の+20%及び+50%までに相当する6段階のDNA添加量にわたり、5検体を3重測定した。HCについては、下限(0.5 µg)の-25%及び-50%から上限(2.0 µg)の+25%及び+50%までに相当する6段階のDNA添加量にわたり、5検体を3重測定した。シーケンシングについては、シーケンシング必要量(1.75 nM)から±10%及び±20%に相当する5段階のDNA添加量にわたり、5検体を3重測定した(n=75)。上記3つの頑健性確認試験で、検出された変異の一致率を各条件で合格した測定を基に算出した結果、通常想定されるDNA添加量における本品による測定の信頼性と頑健性が確認された。

7) 同等性試験

① EGFRエクソン19欠失変異及びエクソン21 L858R変異に関する同等性試験

非小細胞肺癌患者由来の282検体を用いて、本品によるEGFRエクソン19欠失変異及びエクソン21 L858R変異の測定結果を、既承認品A(PCR法)で得られた結果と比較した。変異陽性及び変異陰性検体について既承認品A(PCR法)で測定を行った後(CCD1)、本品で測定を行い、さらに既承認品A(PCR法)で2回目の測定を行った(CCD2)。本品及び対照法の測定結果は表11のとおりであり、CCD1とCCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、本品のPPAは98.1%(106/108)(95% CI:93.5-99.8)、NPAは99.4%(153/154)(95% CI:96.4-100.0)であった。

表11. EGFRエクソン19欠失変異及びエクソン21 L858R変異に関する同等性試験結果

	CCD1+				CCD1-			
	CCD2+	CCD2-	CCD2欠測	計	CCD2+	CCD2-	CCD2欠測	計
本品+	106	0	0	106	1	1	0	2
本品-	2	1	0	3	3	153	0	156
本品欠測	3	0	0	3	1	9	2	12
計	111	1	0	112	5	163	2	170

② EGFRエクソン20 T790M変異に関する同等性試験

非小細胞肺癌患者を対象にオシメルチニブメシル酸塩の有用性を検証した国際共同臨床試験、AURA、AURA2及びAURA3試験由来の312検体を用いて、本品によるEGFRエクソン20 T790M変異の測定結果を、上記臨床試験のスクリーニング結果(CCD1:既承認品A(PCR法)又は既承認品B(PCR法)を使用)と既承認品A(PCR法)(CCD2)で得られた結果と比較した。本品及び対照法の測定結果は表12のとおりであり、CCD1とCCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、本品のPPAは92.9%(78/84)(95% CI:85.1-97.3)、NPAは100%(75/75)(95% CI:95.2-100.0)であった。

表12. EGFRエクソン20 T790M変異に関する同等性試験結果

	CCD1+				CCD1-			
	CCD2+	CCD2-	CCD2欠測	計	CCD2+	CCD2-	CCD2欠測	計
本品+	87	19	1	107	8	15	0	23
本品-	1	4	0	5	0	93	2	95
本品欠測	21	4	8	33	1	37	11	49
計	109	27	9	145	9	145	13	167

③ ALK融合遺伝子に関する同等性試験

非小細胞肺癌患者を対象にアレクチニブ塩酸塩の有用性を検証した海外臨床試験、ALEX試験由来の175検体を用いて、本品によるALK融合遺伝子の測定結果を、上記臨床試験のスクリーニング結果(CCD1:既承認品C(IHC法))と既承認品D(FISH法)(CCD2、上記臨床試験で測定)で得られた結果と比較した。本品及び対照法の測定結果は表13のとおりであり、CCD1とCCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、本品のPPAは92.9%(78/84)(95% CI:85.1-97.3)、NPAは100%(75/75)(95% CI:95.2-100.0)であった。

表13. ALK融合遺伝子に関する同等性試験結果

	CCD1+			CCD1-		
	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	78	1	79	3	0	3
本品-	6	7	13	5	75	80
計	84	8	92	8	75	83

④ BRAFV600変異に関する同等性試験

悪性黒色腫患者由来の305検体を用いて、本品によるBRAF V600変異の測定結果を、既承認品E(PCR法)で得られた結果と比較した。変異陽性及び変異陰性検体について既承認品E(PCR法)で測定を行った後(CCD1)、本品で測定を行い、さらに既承認品E(PCR法)で2回目の測定を行った(CCD2)。その結果、本品及び対照法の測定結果は表14のとおりであった。

表14. BRAFV600変異に関する同等性試験結果

	CCD1+			CCD1-		
	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	166	0	166	3	14	17
本品-	1	0	1	0	121	121
計	167	0	167	3	135	138

既承認品E(PCR法)は本品に比べてジヌクレオチド変異の検出感度が低いため、ジヌクレオチド変異のない検体のみについて本品及び対照法の測定結果を比較したところ表15のとおりであった。

表15. BRAF V600変異に関する同等性試験結果(ジヌクレオチド検体を除外)

	CCD1+			CCD1-		
	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	149	0	149	1	1	2
本品-	1	0	1	0	121	121
計	150	0	150	1	122	123

以上の比較結果について、CCD1とCCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、PPA及びNPAは表16のとおりであった。

表16. BRAFV600変異に関する一致率の要約

	PPA	NPA
全V600変異	99.4%(166/167)	89.6%(121/135)
シングルヌクレオチド変異 V600E(1799T>A)	99.3%(149/150)	99.2%(121/122)

さらに、V600ジヌクレオチド変異検出に関する同等性をより適切に評価するため、*BRAF* V600ジヌクレオチド変異が検出された検体 29検体と陰性検体 29検体を用いて、本品による *BRAF* V600ジヌクレオチドの測定結果を、既承認品 F (PCR 法) で得られた結果と比較したところ、既承認品 F (PCR 法) で有効な結果が得られた51検体中結果が一致しなかった(本品-/既承認品 F+)のは1検体であり、PPA は96.3%(26/27) (95% CI:81.0-99.9)、NPA は100%(24/24) (95% CI:85.8-100.0)であった。

⑤ *ERBB2*コピー数異常に関する同等性試験

乳癌患者由来の317検体を用いて、本品による *ERBB2*コピー数異常の測定結果を、既承認品 G (FISH 法) で得られた結果と比較した。変異陽性及び変異陰性検体について既承認品 G (FISH 法) で測定を行った後 (CCD1)、本品で測定を行い、さらに既承認品 G (FISH 法) で2回目の測定を行った (CCD2)。本品及び対照法の測定結果は表17のとおりであり、CCD1と CCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、本品の PPA は89.4%(101/113) (95% CI:82.2-94.4)、NPA は98.4%(180/183) (95% CI:95.3-99.7)であった。

表17. *ERBB2*コピー数異常に関する同等性試験結果

	CCD1+			CCD1-		
	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	101	2	103	3	3	6
本品-	12	10	22	6	180	186
計	113	12	125	9	183	192

⑥ *KRAS*に関する同等性試験

結腸・直腸癌患者由来の342検体を用いて、本品による *KRAS*変異の測定結果を、対照品(国内未承認、PCR 法)^{注3}で得られた結果と比較した。変異陽性及び変異陰性検体について対照品で測定を行った後 (CCD1)、本品で測定を行い、さらに対照品で2回目の測定を行った (CCD2)。本品及び対照法の測定結果は表18のとおりであり、CCD1と CCD2でコールが一致した結果を対照法の成績と定義すると、本品の PPA は100%(173/173) (95% CI:97.9%, 100.0%)、NPA は100%(154/154) (95% CI:97.6%, 100.0%)であった。

表18. *KRAS*に関する同等性試験結果

	CCD1+				CCD1-			
	CCD2+	CCD2-	CCD2 欠測	計	CCD2+	CCD2-	CCD2 欠測	計
本品+	173	0	2	175	0	0	0	0
本品-	0	2	0	2	1	154	7	162
本品 欠測	0	0	0	0	0	3	0	3
計	173	2	2	177	1	157	7	165

注3 対照品は本邦既承認品の改良品であり、対照品と当該既承認品間での高い相関性が報告されている(PPA:100%、NPA:95.78%)

【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. 送付された腫瘍組織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11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11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13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:

中外製薬株式会社
電話:0120-140564

製造業者(国名):

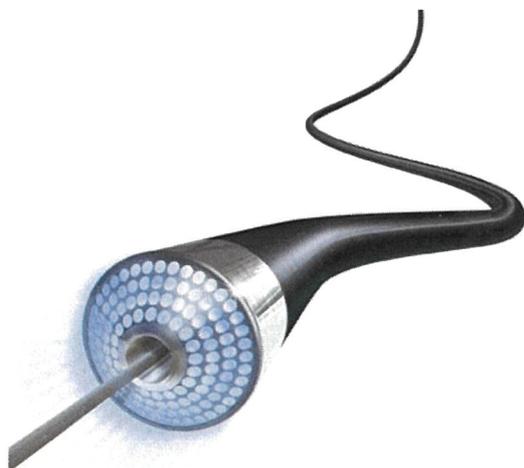
ファウンダーション メディシン, インク(米国)
Foundation Medicine, Inc.

報道発表用資料

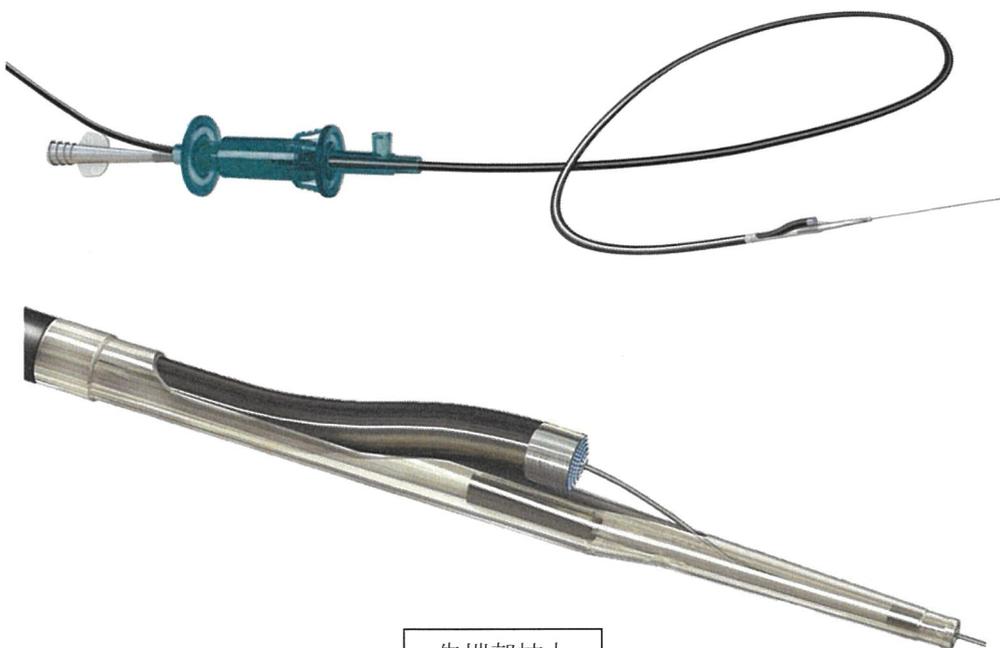
1	類別	機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管
2	一般的名称	レーザ式血管形成術用カテーテル
	販売名	エキシマレーザ Turbo カテーテル
3	申請者名	Spectranetics Corporation (選任製造販売業者: ディーブイエックス株式会社)
4	開発の経緯	<p>狭窄又は閉塞した大腿膝窩動脈の治療として、薬物治療、血管内治療(カテーテルを用いて、バルーンや金属ステントにより狭窄部を拡張する治療)、又は外科的なバイパス手術(閉塞した動脈を迂回する経路を作製する手術)が行われている。これらの治療のうち、ステント留置術は有力な治療選択肢として広く行われているが、ステント内再狭窄が一定頻度で発生する。その後、ステント内再狭窄に対しバルーン治療を行っても再狭窄を繰り返す場合が多く、再狭窄に対する有効な対処方法が求められている。</p> <p>本品は、既に冠動脈領域の狭窄病変に対して使用されている同一の原理を用いた既承認品「エキシマレーザ血管形成用レーザカテーテル」(承認番号 21300BZY00527000) 及び「エキシマレーザ血管形成用 OS カテーテル」(承認番号 21900BZY00070000) を、大腿膝窩動脈のより太い径を有する血管に対応するカテーテルへと改良した製品である。</p>
5	構造・原理の概要	<p>本品は、専用のレーザ発振装置「エキシマレーザ血管形成装置」(承認番号 21300BZY00528000) と接続し、波長 308 nm 付近のエキシマレーザを照射するレーザカテーテルである。レーザにより病変組織を蒸散させ、血管を通過開存させる。本品のレーザカテーテルは、1 本のカテーテルから構成されるオーバー・ザ・ワイヤタイプ (OTW タイプ) と、より太い血管において指向的にレーザを照射可能なガイディングカテーテルを備えたタイプ (Tandem タイプ) を有している (図 1)。</p>
6	使用目的、 効能又は効果	<p>本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再開塞病変への経皮的血管内治療に使用する。</p>
7	操作方法又は 使用方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドワイヤを病変部に挿入する。 ・適切なサイズのレーザカテーテルを選択し、専用装置であるエキシマレーザ血管形成装置と接続する。 ・レーザカテーテルを進め、造影剤を用いてレーザカテーテル先端部が病変部に位置していることを確認する。 ・生理食塩液を注入し、レーザ治療領域から造影剤を除去する。 ・カテーテルをゆっくりと前進させながら、専用装置のフットスイッチを踏みレーザ照射を行う。 ・レーザカテーテルを抜去した後、バルーンカテーテルを挿入し、拡張・収縮させる。

8	臨床試験等の概要	<p>本品の有効性及び安全性を評価するために、大腿膝窩動脈に留置されたステント内に狭窄又は閉塞病変を有する患者 252 例を対象に、本品のレーザ照射による病変の蒸散を行った後に標準型バルーンカテーテルにより病変の拡張を行う治療群（本品群 170 例）と、本品を用いず標準型バルーンカテーテルで病変の拡張のみを行う群（対照群 82 例）を比較する臨床試験を実施した。</p> <p>術後 6 か月時点の標的病変再血行再建術の回避率により有効性を検証した結果、本品群で 78.3%、対照群で 58.9%であり、ステント内再狭窄の治療においてバルーンカテーテルの前に本品を使用することの有効性が示された。</p> <p>安全性については、術後 12 か月までに発生した重篤な有害事象について、機器に関連する死亡症例はなく、本品群で下肢の切断は発生しなかった。また、手技に関する合併症として、血管穿孔は発生しておらず、血管解離や緊急的なステント留置の発生率は対照群と比較して増加しなかった。</p>																						
9	使用成績評価計画の概要	<p>使用成績評価の指定の要否：要</p> <p>使用成績評価期間：3 年（準備期間及び解析期間 12 か月、症例登録期間 12 か月、観察期間 12 か月）</p> <p>目標症例数：200 例</p> <p>調査項目：再治療の実施、血管の開存性、末梢血管の閉塞</p>																						
10	備考	<p>医療機器のクラス分類：クラスⅣ</p> <p>添付文書（案）：別紙のとおり</p> <p>海外での承認状況：</p> <table border="1" data-bbox="467 1279 1361 2024"> <thead> <tr> <th data-bbox="467 1279 568 1373">国・地域</th> <th data-bbox="568 1279 687 1373">製品タイプ</th> <th data-bbox="687 1279 815 1373">許認可取得</th> <th data-bbox="815 1279 1361 1373">使用目的</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="467 1373 568 1839" rowspan="4">米国 510(k)</td> <td data-bbox="568 1373 687 1467" rowspan="2">OTW タイプ</td> <td data-bbox="687 1373 815 1467">2004 年 4 月</td> <td data-bbox="815 1373 1361 1467">鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1467 815 1603">2014 年 7 月</td> <td data-bbox="815 1467 1361 1603">経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 1603 687 1839" rowspan="2">Tandem タイプ</td> <td data-bbox="687 1603 815 1697">2009 年 7 月</td> <td data-bbox="815 1603 1361 1697">鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1697 815 1839">2014 年 7 月</td> <td data-bbox="815 1697 1361 1839">経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="467 1839 568 2024" rowspan="2">欧州 CE Mark</td> <td data-bbox="568 1839 687 1933">OTW タイプ</td> <td data-bbox="687 1839 815 1933">2008 年 3 月</td> <td data-bbox="815 1839 1361 1933">鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 1933 687 2024">Tandem タイプ</td> <td data-bbox="687 1933 815 2024">2010 年 9 月</td> <td data-bbox="815 1933 1361 2024">鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。</td> </tr> </tbody> </table>	国・地域	製品タイプ	許認可取得	使用目的	米国 510(k)	OTW タイプ	2004 年 4 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。	2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。	Tandem タイプ	2009 年 7 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。	2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。	欧州 CE Mark	OTW タイプ	2008 年 3 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。	Tandem タイプ	2010 年 9 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。
国・地域	製品タイプ	許認可取得	使用目的																					
米国 510(k)	OTW タイプ	2004 年 4 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。																					
		2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。																					
	Tandem タイプ	2009 年 7 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。																					
		2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。																					
欧州 CE Mark	OTW タイプ	2008 年 3 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。																					
	Tandem タイプ	2010 年 9 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。																					

【OTW タイプ】



【Tandem タイプ】



先端部拡大

図 1. 外観図

添付文書（案）

20XX年XX月（第1版）

承認番号：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

機械器具（51）医療用嘴管及び体液誘導管
高度管理医療機器 レーザ式血管形成術用カテーテル（17185000）

エキシマレーザー Turbo カテーテル（OTWタイプ）

再使用禁止

【警告】

使用方法

1. 本品を使用する時は、本添付文書の〔使用方法等手技9〕又は、〔エキシマレーザー治療のための生理食塩液注入手順〕に従って、生理食塩液灌流法を併用すること。〔造影剤等を除去せずにレーザー照射を行った場合、多量の気泡等を発生させ重篤な合併症を引き起こす可能性がある。〕
2. 本品は原則として、外科又は血管外科を標榜している病院であって、緊急時の血管外科治療に対応できる施設で使用すること。〔本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。〕
3. 本品は、血管形成術に十分な知識・経験を有する医師が、構造及び使用方法に関する製品説明を受け、本品の有効性及び安全性を十分理解した上で使用すること。〔本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。〕

【禁忌・禁止】

適用対象（患者）

1. 抗血小板治療及び抗凝固治療を禁忌とする患者〔手技が行えないため。〕
2. 造影剤にアレルギーがある又は禁忌とする患者〔X線造影が行えないため。〕
3. ガイドワイヤが通過しない病変を有する患者〔血管損傷等の重篤な合併症を引き起こす可能性がある。〕

使用方法

1. 再使用禁止。再滅菌禁止。

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本品は、カテーテルの先端から照射されるエキシマレーザーエネルギーによって、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄及び再閉塞病変の動脈硬化組織を蒸散させ、再狭窄及び閉塞部位の開存を意図する光ファイバカテーテルである。

2. 形状・構造

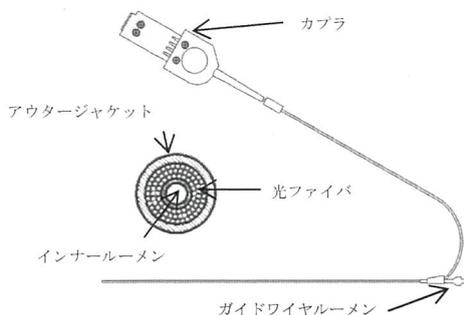


表1：製品仕様

タイプ (カタログ番号)	適合ガイドワイヤ 最大径	先端部(チップ) 最大径 (mm)	最大シャフト 直径 (mm)	有効長 (cm)	シース 適合性 (Fr)
0.9 mm (410-152)	0.014 inch (0.36 mm)	0.97	1.19	150	4
1.4 mm (414-151)	0.014 inch (0.36 mm)	1.39	1.42	150	5
1.7 mm (417-152)	0.018 inch (0.46 mm)	1.73	1.75	150	5
2.0 mm (420-006)	0.018 inch (0.46 mm)	2.03	2.05	150	6
2.3 mm (423-001)	0.018 inch (0.46 mm)	2.31	2.31	125	7
2.5 mm (425-011)	0.018 inch (0.46 mm)	2.56	2.59	112	8

体に接触する部分の組成：

白金イリジウム合金、エポキシ樹脂、ポリエステルエラストマー、ポリビニルピロリドン共重合体、ポリエーテルブロックアミド、シリカ、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレン、ステンレス鋼

表2：出力パラメータ

タイプ	フルエンス (mJ/mm ²)	パルスレート (Hz)	レーザー オン/オフ時間
0.9 mm	30-80	25-80	連続オン
1.4 mm	30-60	25-80	連続オン
1.7 mm	30-60	25-80	連続オン
2.0 mm	30-60	25-80	連続オン
2.3 mm	30-60	25-80	連続オン
2.5 mm	30-45	25-80	連続オン

3. 作動・動作原理

本品は、専用装置により得られたレーザー光を、狭窄あるいは閉塞した病変に伝送する。専用装置から送られたレーザー光が、本品の先端チップから照射され、線維化、石灰化、アテローム化病変を紫外線フォトアブレーションすることにより血管を再開通させる。

【使用目的又は効果】

本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再開塞病変への経皮的血管内治療に使用する。

【使用方法等】

資材

- 本品の使用には、以下の資材が必要となる。
- 0.014 inch、0.018 inch のガイドワイヤ
- イントロデューサシースおよび/又はガイディングカテーテル
- Yアダプター又は止血バルブ
- 滅菌生理食塩液及びコントロールシリンジ
- 造影剤

準備

無菌操作により、滅菌包装を開封すること。トレーから包装用ウェッジを取りはずし、黒色のカブラを保持しながら、静かにトレーから本品を取り出す。本品のカブラは専用装置にのみ接続され、患者

に接触しないように注意すること。

本品のカブラを専用装置のカテーテルコネクタに接続し、レーザカテーテルのテイルチューブを専用装置の伸長式ポールに掛ける。

キャリブレーション

専用装置の添付文書及び取扱説明書に従い、キャリブレーションを行うこと。

手技

1. 4～9 Fr（治療中に使用する最大使用機器に合わせる。）のイントロデューサシースを順行性又は逆行性に総大腿動脈へ穿刺する。また、患者に対しては各医療機関のインターベンションプロトコルに従って抗凝固療法を行う。
2. イントロデューサシース又はガイディングカテーテルから造影剤を注入してベースラインとなる血管造影を行う。多重造影を行い、標的病変部の解剖学的変形や形態を詳細に描き出し、画像を作成する。
3. イントロデューサシース又はガイディングカテーテルから病変部に適切なガイドワイヤ（0.014 inch 又は、0.018 inch）を挿入する。
4. 適切なサイズのレーザカテーテルを選択する：

カテーテルのサイズ	血管径
0.9 mm	1.4 mm 以上
1.4 mm	2.1 mm 以上
1.7 mm	2.6 mm 以上
2.0 mm	3.0 mm 以上
2.3 mm	3.5 mm 以上
2.5 mm	3.8 mm 以上

5. 親水性コーティングを活性化させるため、レーザカテーテルを滅菌水内に浸漬、もしくは滅菌水で湿らせたガーゼで拭く。
6. レーザカテーテルのガイドワイヤルーメンを 5～10 mL のヘパリン加生理食塩液でフラッシュする。
7. レーザカテーテル遠位先端からガイドワイヤに通し、近位端に達するまでガイドワイヤを進める。X 線透視下においてレーザカテーテルを標的病変部に進める。X 線不透過マーカバンドは病変部に対する位置を示す。
8. X 線透視下でイントロデューサシース又はガイディングカテーテルから造影剤を注入し、レーザカテーテルの位置を確認する。
9. レーザカテーテルが病変部と接触していることを確認した後、下記の〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕を参照し、指示に従って生理食塩液によるフラッシュおよび注入を行い、レーザ治療領域から造影剤を除去する。
10. 専用装置は、フットスイッチを踏んでいる間、継続的にレーザエネルギーを照射するため、レーザ照射時間は術者によって制御される。連続的なレーザ照射は、一般的に 20 秒を超えないことが推奨される。
11. 狭窄部治療の標準的手技
 - a. X 線透視下において、専用装置のフットスイッチを踏み作動させ、レーザエネルギーを照射しながら、ゆっくりと 1 秒間で 1 mm 以下の速度でレーザカテーテルを前進させる。フットスイッチを解放し専用装置を停止させる。
 - b. 病変をより大きく除去するために、レーザーパスを繰り返すことができる。レーザカテーテルを前進する時に抵抗（石灰化など）がある場合は、専用装置を停止するためにフットスイッチを放してレーザ照射を直ちに停止する。レーザカテーテルを前進させるために、フルエンスおよびパルスレートは、増加させることができる。熱の蓄積による影響を避けるために、レーザカテーテルは前進させながらレーザ照射しなければならない。
12. 手技中は、下記の手順〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕に従い、生理食塩液の注入を行う。
13. レーザカテーテルはすでにキャリブレーションされているため、フルエンス又はパルスレートを増減する際、レーザカテーテルを患者から取り出す必要はない。専用装置の操作マニュアルを参照すること。

14. レーザ再開通術後、フォローアップの血管造影、および必要に応じてバルーン血管形成術を実施する。急性リコイル、重大な穿孔などが生じた場合、必要に応じてステント術を実施する。

〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕

〔注意〕この手法は 2 名の術者での実施を推奨しており、術者が本レーザカテーテル及び、専用装置のフットペダルを操作し、補助術者が生理食塩液注入用シリンジを操作し、（必要に応じて）X 線透視ペダルを操作する。

1. レーザ治療に先立ち、500 mL の生理食塩液を用意する。生理食塩液を滅菌済み静脈ラインへ接続し、マニホールドのポートに連結する。
2. 動脈に適切なサイズのガイディングカテーテルを通常の方法で挿入する。側孔のないガイディングカテーテルの使用を推奨する。
3. X 線透視下で、病変部までレーザカテーテルを進める。必要に応じて造影剤を注入し、レーザカテーテルの先端位置を確認する。レーザカテーテル先端と病変部の間に造影剤が滞留するようであれば、レーザカテーテルをわずかに（1～2 mm 程度）引き戻し、生理食塩液でフラッシュして、造影剤を除去する。ただし、レーザ照射前には、レーザカテーテルの先端が病変部に位置していることを確認する。
4. 3. で使用したシリンジをマニホールドから取り外し、新しいルアロック・シリンジ（20mL 以上の容量を推奨）を取り付ける。新たに取り付けるシリンジには、気泡の混入を防止するため、あらかじめ生理食塩液を充填する。
5. 生理食塩液（少なくとも 20～30 mL）をフラッシュさせ、マニホールド、コネクタチューブ、Y コネクタおよびイントロデューサシース又はガイディングカテーテル内の残留血液と造影剤を完全に除去する。除去後、シリンジに生理食塩液を再充填する。
6. X 線透視下で、レーザカテーテルの先端が病変部に位置していることを確認する。（必要に応じてレーザカテーテルを前進させる。）この時、造影剤は注入しないこと。
7. 専用装置の照射準備ができていたことを確認した時点で、10 mL の生理食塩液を速やかに（1～2 秒以内で）注入する。この急速注入により、レーザ照射領域への血液の逆流を制限する。
8. 急速注入の後、注入動作を止めることなく、補助術者は、生理食塩液の注入速度を 2～3 mL/秒に下げて注入する。補助術者が注入速度を下げた時に、術者はフットペダルを踏んで専用装置を作動させ、レーザ照射を開始する。
9. レーザ照射プロセス全体を通じて、必ず生理食塩液の注入を行うこと。
10. レーザ照射を終了した時に生理食塩液の注入を停止する。次のレーザ照射に備え、マニホールドストップコックを戻し、シリンジに生理食塩液を再充填する。
11. 上述 7～10. の手順に従って、生理食塩液の急速注入を行い、生理食塩液を持続注入しながら、次のレーザ照射を行う。
12. レーザ処置中の治療結果を、造影剤を使用して確認した場合は、専用装置を再作動する（上述 7～10. の手順でレーザ照射を行う）前に上述 4～6. の手順を行う。

〔併用医療機器〕

本品は以下のレーザ装置と組み合わせて使用すること。

販売名：エキシマレーザ血管形成装置

承認番号：21300BZY00528000

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

1. 手技中は、血管インターベンションのための他の機器と同様、常に X 線透視下にてレーザカテーテルの動きやチップの位置を監視すること。レーザカテーテルの先端部の前進速度及び動きは、レーザカテーテル手元シヤフト部の前進速度及び動きと一致すること。一致しない場合、治療を継続する前に、病変形態、適用しているレーザエネルギー及び関連機器の状態を再評価す

- ること。
2. シース（順行アプローチ）またはレーザーカテーテル内腔（対側アプローチ）より生理食塩液を注入することができる。対側アプローチの場合、治療部位における十分な生理食塩液注入を可能にするため、径のより細いガイドワイヤを用いることが望ましい。
 3. テイルチューブを含むレーザーカテーテルのカプラは、専用装置へ接続するものであり、患者と接触させないこと。〔感染症を引き起こす可能性がある。〕
 4. キャリブレーション時、レーザーカテーテルの先端が乾燥していることを確認すること。〔レーザーカテーテルの先端が湿っている場合、キャリブレーションに失敗する可能性がある。〕
 5. ガイドワイヤなしでは、使用しないこと。〔血管が損傷する可能性がある。〕
 6. レーザを照射する前に、治療する血管から造影剤がフラッシュされていることを確認すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意
 - (1) 治療中は、患者に対して各医療機関のインターベンションプロトコルに従って適切な抗凝固薬および血管拡張剤の投与を行うこと。
 - (2) 本品の使用するレーザー光の波長（308 nm）は、皮膚への発がん性が報告されているが、これまでのところ、本システムで行うレーザー手技に起因した悪性腫瘍の報告はない。但し、本品の使用時には、保護眼鏡の着用を行い、目や皮膚に直接レーザー光が当たらないよう注意すること。
2. 不具合・有害事象

その他の不具合

 - ・カテーテルの破損

重大な有害事象

 - ・死亡
 - ・急性下肢虚血（ALI）
 - ・体内遺残

その他の有害事象

 - ・手技による血腫
 - ・スパズム
 - ・解離（血流抑制を伴う）
 - ・血栓
 - ・遠位塞栓
 - ・穿孔
 - ・再閉塞
 - ・偽動脈瘤
 - ・腎不全
 - ・血腫
 - ・出血
 - ・神経損傷
 - ・脳卒中
 - ・動静脈（AV）瘻孔形成
 - ・心筋梗塞
 - ・動脈内膜摘除
 - ・不整脈
 - ・感染

エキシマレーザーを使用した末梢血管での再開通による動脈血管壁への長期的な悪影響は現時点では確認されていない。
3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

本品については使用経験がなく、安全性が確立されていない。

【臨床成績】

本品*を用いた米国での大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変（ステント外延伸病変を含む）を対象とした試験では、有効性の主要評価項目である術後 6 か月の標的病変再血行再建術（TLR）回避率において、PTA 単独群 58.9%（43/73）に対するレーザー+PTA 群 78.3%（123/157）の優越性が示され、安全性の主要評価項目である術後 30 日の重大な有害事象（全死亡、標的肢の大切断、TLR を含む、MAE）非発生率についても、PTA 単独群 79.2%（61/77）に対するレーザー+PTA 群 94.6%（158/167）の優越性が示された。また、副次評価項目である、急性期手技成功、術後 12 か月における TLR 回避率及び標的血管再血行再建術（TVR）回避率についても、レーザー+PTA 群が PTA 単独群を上回ることが統計学的有意差をもって確認された。有害事象についても、レーザー+PTA 治療に特有な事象や発生率の増加はなく、安全性の問題も認められなかった。この結果から、本品が大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変（ステント外延伸病変を含む）に用いるレーザー血管内治療機器として、安全性に特段の問題がなく、臨床的な性能を満たしていることが確認された。

本臨床試験で発生した手技合併症

事象名	レーザー+PTA (n=170)	PTA (n=82)	Fisher Exact P-value
動脈解離	20 (11.8%)	15 (18.3%)	0.1762
グレード C 以上	8 (4.7%)	6 (7.3%)	0.3931
塞栓症	16 (9.4%)	5 (6.1%)	0.4700
穿刺部合併症	10 (5.9%)	4 (4.9%)	1.0000
スパズム	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1.0000
動脈血栓症	1 (0.6%)	2 (2.4%)	0.2478
突然閉塞	0 (0%)	1 (1.2%)	0.3254
造影剤アレルギー	1 (0.6%)	0 (0%)	1.0000
再狭窄	9 (5.3%)	14 (17.1%)	0.0042

*：本臨床試験では、エキシマレーザー Turbo カテーテルの「OTW タイプ」及び「ガイドワイヤカテーテル付属 OTW タイプ」を使用している。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

直射日光又は高温を避け、涼しく乾燥した場所で保管すること。
2. 有効期間

包装に記載。

【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：ディーブイエックス株式会社
TEL 03-5985-6123

製造業者：スペクトラネティクス社
(Spectranetics Corporation : 米国)

添付文書（案）

20XX年XX月（第1版）

承認番号：XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

機械器具（51）医療用尿管及び体液誘導管
 高度管理医療機器 レーザ式血管形成術用カテーテル（17185000）

エキシマレーザ Turbo カテーテル（ガイディングカテーテル付属 OTW タイプ）

再使用禁止

【警告】

使用方法

1. 本品を使用する時は、本添付文書の〔使用方法等手技 10、18〕又は、〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕に従って、生理食塩液灌流法を併用すること。〔造影剤等を除去せずにレーザ照射を行った場合、多量の気泡等を発生させ重篤な合併症を引き起こす可能性がある。〕
2. 本品は原則として、外科又は血管外科を標榜している病院であって、緊急時の血管外科治療に対応できる施設で使用すること。〔本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。〕
3. 本品は、血管形成術に十分な知識・経験を有する医師が、構造及び使用方法に関する製品説明を受け、本品の有効性及び安全性を十分理解した上で使用すること。〔本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。〕

【禁忌・禁止】

適用対象（患者）

1. 抗血小板治療及び抗凝固治療を禁忌とする患者〔手技が行えないため。〕
2. 造影剤にアレルギーがある又は禁忌とする患者〔X線造影が行えないため。〕
3. ガイドワイヤが通過しない病変を有する患者〔血管損傷等の重篤な合併症を引き起こす可能性がある。〕

使用方法

1. 再使用禁止。再滅菌禁止。

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本品は、カテーテルの先端から照射されるエキシマレーザエネルギーによって、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄及び再閉塞病変の動脈硬化組織を蒸散させ、再狭窄及び閉塞部位の開存を意図する光ファイバカテーテルである。

ガイディングカテーテル付属 OTW タイプ：

レーザ照射範囲の拡大及びトルク回転性伝達を補助するガイディングカテーテル付属のオーバー・ザ・ワイヤ式のカテーテル

2. 形状・構造

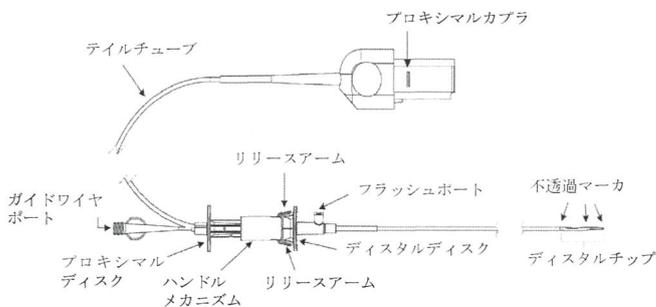
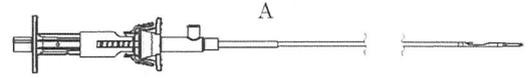


図 1：全体構造

A. 収納 (Retracted) 位置



B. 伸長 (Extended) 位置

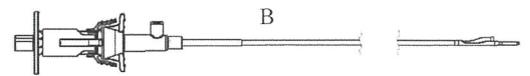


図 2：A 収納 (Retracted) 及び B 伸長 (Extended) 位置

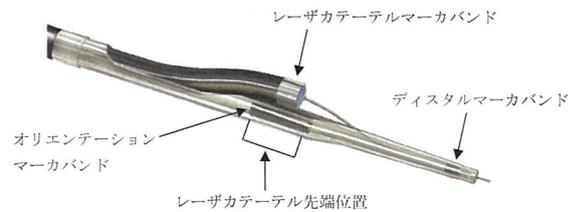


図 3：先端部拡大図

表 1：製品仕様

タイプ	7 Fr
有効長	110 cm
ガイドワイヤ適合性	0.014 in (0.35 mm)
シース適合性	7 Fr
最小 Crossing Profile (収納時)	2.4 mm
最大 Crossing Profile (伸長時)	4.0 mm
レーザカテーテル	2.0 mm OTW

体に接触する部分の組成：

ポリエーテルブロックアミド、テトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体、ポリビニルピロリドン共重合体、ポリカーボネート、エチレン・プロピレン・ジエン三元共重合体、アクリレートウレタン、白金イリジウム合金、エポキシ樹脂、シリカ、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレン、ステンレス鋼

表 2：出力パラメータ

タイプ	フルエンス (mJ/mm ²)	パルスレート (Hz)	レーザ オン/オフ時間
7 Fr	30-60	25-80	連続オン

3. 作動・動作原理

本品は、専用装置により得られたレーザ光を、狭窄あるいは閉塞した病変に伝送する。専用装置から送られたレーザ光が、本品の先端チップから照射され、線維化、石灰化、アテローム化病変を紫外線フォトアブレーションすることにより血管を再開通させる。

ガイディングカテーテル付属 OTW タイプのガイディングカテーテル先端部にあるステージにレーザカテーテルを配置し、レーザ照射部の偏心性を保ちながら回転させることによって、蒸散可能な内径範囲をより拡大することができる。

【使用目的又は効果】

本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再開塞病変への経皮的血管内治療に使用する。

【使用方法等】

資材

- 本品の使用には、以下の資材が必要となる。
- ・ 220 cm 以上の 0.014 inch のガイドワイヤ
- ・ 7Fr のイントロデューサシース
- ・ 7Fr のクロスオーバーシース（金属バンドを有するクロスオーバーシースは推奨しない。）
- ・ Y アダプター又は止血バルブ
- ・ 滅菌生理食塩液及びコントロールシリンジ
- ・ 造影剤
- ・ 滅菌生理食塩液の加圧注入システム（300 mmHg 以上）

準備

1. 無菌操作により、滅菌包装を開封すること。トレーから包装用ウェッジを取りはずし、黒色のカプラを保持しながら、静かにトレーから本品を取り出す。本品のカプラは専用装置にのみ接続され、患者に接触しないように注意すること。
2. 本品のカプラを専用装置のカテーテルコネクタに接続し、レーザカテーテルのテイルチューブを専用装置の伸長式ポールに掛ける。
3. トレー中央部のガイディングカテーテルのハンドルメカニズムを保持して、残りのカテーテルを取り出す。
4. キャリブレーション前に、フラッシュポートからカテーテルシャフトを生理食塩液でフラッシュする。
5. 血液の逆流を防止するため、フラッシュポートに本品のパッケージに含まれるルアーキャップを取り付ける。
6. レーザカテーテルを伸長させ、カテーテルがガイディングカテーテルの内腔から露出していることを確認する（図 2-B 伸長位置）。ハンドルメカニズムにあるプロキシマルおよびディスタルの両ディスクを押圧することにより、レーザカテーテルを伸長位置まで進める。
7. 専用装置の添付文書及び取扱説明書に従い、キャリブレーションを行う。
8. キャリブレーション後、ハンドルメカニズムにあるリリースアームを押圧することによってレーザカテーテルを収納する（図 2-A 収納位置）。

手技

1. 7 Fr のイントロデューサシースを順行性又は逆行性に総大腿動脈へ穿刺する。また、患者に対しては各医療機関のインターベンションプロトコルに従って抗凝固療法を行う。
2. イントロデューサシース又はガイディングカテーテルから造影剤を注入してベースラインとなる血管造影を行う。多重造影等を行い、標的病変部の解剖学的変形や形態を詳細に描き出し、画像を作成する。
3. イントロデューサシース又はガイディングカテーテルから病変部に 0.014 inch のガイドワイヤを挿入する。
4. 本品の使用前に、血管径を確認すること。

タイプ	血管径
7 Fr	5 mm 以上

5. 親水性コーティングを活性化させるため、本品の有効長部分を生理食塩液内に浸漬、もしくは生理食塩液で湿らせたガーゼで拭く。
6. レーザカテーテルのガイドワイヤポートを生理食塩液でフラッシュする。
7. 本品の使用前に、標的治療セグメント内において、レーザカテーテルを用いて 2 mm 以上の内腔を作成するか、これらの内腔が存在することを血管造影上で確認する。
8. 本品の遠位先端からガイドワイヤを通し、近位端に達するまでガイドワイヤを進める。
9. X 線透視下においてレーザカテーテルを標的病変部へ進める。その際、レーザカテーテルの損傷を最小限に抑えるため、レー

- ザカテーテルの先端が収納位置（図 2-A）にあることを確認すること。
10. 生理食塩液加圧注入システムをイントロデューサシース又はクロスオーバーシースハブに接続する。生理食塩液は本品から注入することはできないが、イントロデューサシース又はクロスオーバーシースからレーザ照射領域に注入することができる。本品およびすべてのラインを生理食塩液でフラッシュし、レーザ照射を開始するまで閉鎖する。
 11. 本品の先端が病変部に到達したら、プロキシマルおよびディスタルの両ディスクを押圧して、レーザカテーテルを遠位先端の傾斜上へ進める。
 12. X 線透視下でレーザカテーテルの位置を確認するため、イントロデューサシース又はクロスオーバーシースから造影剤を注入する。
 13. レーザカテーテルが病変部と接触していることを確認した後、下記の〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕を参照し、指示に従って生理食塩液によるフラッシュおよび注入を行い、レーザ治療領域から造影剤を除去する。
 14. 専用装置は、フットスイッチを踏んでいる間、継続的にレーザエネルギーを照射するため、レーザ照射時間は術者によって制御される。連続的なレーザ照射は、一般的に 20 秒を超えないことが推奨される。
 15. 狭窄部治療の標準的手技
 - a. X 線透視下において、専用装置のフットスイッチを踏み、レーザエネルギーを照射しながら、ゆっくりと 1 秒間で 1mm 以下の速度でレーザカテーテルを前進させる。本品へのトルクを調整して先端方向を維持すること。
 - b. 病変をより大きく除去するために、レーザーパスを繰り返し行うことができる。レーザカテーテルを前進する時に抵抗（石灰化など）がある場合は、専用装置を停止するためにフットスイッチを放してレーザ照射を直ちに停止する。レーザカテーテルを前進させるために、フルエンスおよびパルスレートは、増加させることができる。熱の蓄積による影響を避けるために、レーザカテーテルは前進させながらレーザ照射しなければならない。
 16. ハンドルメカニズムにあるリリースアームを押圧することによって、レーザカテーテルを収納する。
 17. 本品のハンドルメカニズムにより、機器を 60°~90°回転させ、レーザ治療手順（13~16）を繰り返し、希望する効果が得られるまで行う。本品の方向およびアラインメントの基準点を維持するため、システムは必ず、同一方向（時計回り又は反時計回り）に回転させること。本品へのトルクを調整して先端方向を維持すること。
 18. 手技中は、下記の手順〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕に従い、生理食塩液の注入を行う。
 19. レーザカテーテルはすでにキャリブレーションされているため、フルエンス又はパルスレートを増減する際、レーザカテーテルを患者から取り出す必要はない。専用装置の操作マニュアルを参照すること。
 20. 本品を抜去する際、X 線透視下において、ハンドルメカニズムにあるリリースアームを押圧してレーザカテーテルを収納させ、レーザカテーテルの遠位先端部がステージ上にないことを確認する。
 21. ディスタルガイドワイヤの位置を保持しながら、患者から本品を引き抜く。
 22. レーザ再開通術後、フォローアップの血管造影、および必要に応じてバルーン血管形成術を実施する。急性リコイル、重大な穿孔などが生じた場合、必要に応じてステント術を実施する。

〔エキシマレーザ治療のための生理食塩液注入手順〕

〔注意〕 この手法は 2 名の術者での実施を推奨しており、術者が本レーザカテーテル及び、専用装置のフットペダルを操作し、補助術者が生理食塩液注入用シリンジを操作し、（必要に応じて）X 線透視ペダルを操作する。

1. レーザ治療に先立ち、500 mL の生理食塩液を用意する。生理食塩液を滅菌済み静脈ラインへ接続し、マニホールドのポートに連結する。
2. 動脈に適切なサイズのガイディングカテーテルを通常の方法で挿入する。側孔のないガイディングカテーテルの使用を推

- 奨する。
- X線透視下で、病変部までレーザカテーテルを進める。必要に応じて造影剤を注入し、レーザカテーテルの先端位置を確認する。レーザカテーテル先端と病変部の間に造影剤が滞留するようであれば、レーザカテーテルをわずかに（1～2 mm程度）引き戻し、生理食塩液でフラッシュして、造影剤を除去する。ただし、レーザ照射前には、レーザカテーテルの先端が病変部に位置していることを確認する。
 - 3.で使用したシリンジをマニホールドから取り外し、新しいルアロック・シリンジ（20mL以上の容量を推奨）を取り付ける。新たに取り付けるシリンジには、気泡の混入を防止するため、あらかじめ生理食塩液を充填する。
 - 生理食塩液（少なくとも20～30 mL）をフラッシュさせ、マニホールド、コネクタチューブ、Yコネクタおよびイントロデューサシース又はガイディングカテーテル内の残留血液と造影剤を完全に除去する。除去後、シリンジに生理食塩液を再充填する。
 - X線透視下で、レーザカテーテルの先端が病変部に位置していることを確認する。（必要に応じてレーザカテーテルを前進させる。）この時、造影剤は注入しないこと。
 - 専用装置の照射準備ができていることを確認した時点で、10 mLの生理食塩液を速やかに（1～2秒以内で）注入する。この急速注入により、レーザ照射領域への血液の逆流を制限する。
 - 急速注入の後、注入動作を止めることなく、補助術者は、生理食塩液の注入速度を2～3 mL/秒に下げて注入する。補助術者が注入速度を下げた時に、術者はフットペダルを踏んで専用装置を作動させ、レーザ照射を開始する。
 - レーザ照射プロセス全体を通じて、必ず生理食塩液の注入を行うこと。
 - レーザ照射を終了した時に生理食塩液の注入を停止する。次のレーザ照射に備え、マニホールドストップコックを戻し、シリンジに生理食塩液を再充填する。
 - 上述7～10の手順に従って、生理食塩液の急速注入を行い、生理食塩液を持続注入しながら、次のレーザ照射を行う。
 - レーザ処置中の治療結果を、造影剤を使用して確認した場合は、専用装置を再作動する（上述7～10の手順でレーザ照射を行う）前に上述4～6の手順を行う。

【併用医療機器】

本品は以下のレーザ装置と組み合わせて使用すること。
販売名：エキシマレーザ血管形成装置
承認番号：21300BZY00528000

<使用方法等に関連する使用上の注意>

- 手技中は、血管インターベンションのための他の機器と同様、常にX線透視下にてレーザカテーテルの動きやチップの位置を監視すること。レーザカテーテル先端部の前進速度及び動きは、レーザカテーテル手元シャフト部の前進速度及び動きと一致すること。一致しない場合、治療を継続する前に、病変形態、適用しているレーザエネルギー及び関連機器の状態を再評価すること。
- 本品を使用する治療では、2.0 mm以上のパイロットチャネルが存在していなければならない。[本品は、完全閉塞又は準完全閉塞に対して使用するよう設計されていない。]
- テイルチューブを含むレーザカテーテルのカブラは、専用装置へ接続するものであり、患者と接触させないこと。[感染症を引き起こす可能性がある。]
- キャリブレーション時、レーザカテーテルの先端が乾燥していることを確認すること。[レーザカテーテルの先端が湿っている場合、キャリブレーションに失敗する可能性がある。]
- 治療中、リリースアームを押圧しても、レーザカテーテルの先端が傾斜部から収納できない場合は、ハンドルメカニズムのプロキシマルディスクを引いてレーザカテーテルを収納させる。患者体内においてレーザカテーテルを収納できなくなった場合には、ディスタルディスクを慎重に保持してディスタルディスクからプロキシマルディスクをゆっくりと引き離し、ハンドルメカニズムを2つの部品に分離する。血管損傷を引き起こす可能性があるため、本品のいかなる部分も遠位方向へ動かさないこと。レーザカテーテル近位に接続されたプロキシマルディスクを手動で、レーザカテーテルのディスタル先端が傾斜部から外れるまで引き、イントロデューサシースを介して両カテーテルを抜去する。
- レーザ治療を行わずに本品を前後に動かす際は、レーザカテーテルが収納された状態であることを確認すること。
- ディスタルチップの変形又は機器のねじれの原因となるため、過剰な力又はトルクを加えないこと。
- レーザ照射中又は本品の前進中にカテーテルがオリエンテーションマーカを超えたり、通過し過ぎたりした場合には、一旦中止して再確認すること（図3）。[本品の前進又はレーザ照射を継続した場合、レーザカテーテル先端が破損する可能性がある。]
- 本品又はガイドワイヤルーメンから造影剤を注入しないこと。[システムの固化及び合併症を引き起こす可能性がある。]
- ガイドワイヤなしでは、使用しないこと。[血管が損傷する可能性がある。]
- レーザを照射する前に、治療する血管から造影剤がフラッシュされていることを確認すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 治療中は、患者に対して各医療機関のインターベンションプロトコルに従って適切な抗凝薬および血管拡張剤の投与を行うこと。
- 本品の使用するレーザ光の波長（308 nm）は、皮膚への発がん性が報告されているが、これまでのところ、本システムで行うレーザ手技に起因した悪性腫瘍の報告はない。但し、本品の使用時には、保護眼鏡の着用を行い、目や皮膚に直接レーザ光が当たらないよう注意すること。

2. 不具合・有害事象

その他の不具合

- カテーテルの破損

重大な有害事象

- 死亡
- 急性下肢虚血（ALI）
- 体内遺残

その他の有害事象

- 手技による血腫
- スパズム
- 解離（血流抑制を伴う）
- 血栓
- 遠位塞栓
- 穿孔
- 再開塞
- 偽動脈瘤
- 腎不全
- 血腫
- 出血
- 神経損傷
- 脳卒中
- 動静脈（AV）瘻孔形成
- 心筋梗塞
- 動脈内膜摘除
- 不整脈
- 感染

エキシマレーザを使用した末梢血管での再開通による動脈血管壁への長期的な悪影響は現時点では確認されていない。

3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

本品については使用経験がなく、安全性が確立されていない。

【臨床成績】

本品*を用いた米国での大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変（ステント外延伸病変を含む）を対象とした試験では、有効性の主要評価項目である術後 6 か月の標的病変再血行再建術（TLR）回避率において、PTA 単独群 58.9%（43/73）に対するレーザ+PTA 群 78.3%（123/157）の優越性が示され、安全性の主要評価項目である術後 30 日の重大な有害事象（全死亡、標的肢の大切断、TLR を含む。MAE）非発生率についても、PTA 単独群 79.2%（61/77）に対するレーザ+PTA 群 94.6%（158/167）の優越性が示された。また、副次評価項目である、急性期手技成功、術後 12 か月における TLR 回避率及び標的血管再血行再建術（TVR）回避率についても、レーザ+PTA 群が PTA 単独群を上回ることが統計学的有意差をもって確認された。有害事象についても、レーザ+PTA 治療に特有な事象や発生率の増加はなく、安全上の問題も認められなかった。この結果から、本品が大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変（ステント外延伸病変を含む）に用いるレーザ血管内治療機器として、安全性に特段の問題がなく、臨床的な性能を満たしていることが確認された。

本臨床試験で発生した手技合併症

事象名	レーザ+PTA (n=170)	PTA (n=82)	Fisher Exact P-value
動脈解離	20 (11.8%)	15 (18.3%)	0.1762
グレード C 以上	8 (4.7%)	6 (7.3%)	0.3931
塞栓症	16 (9.4%)	5 (6.1%)	0.4700
穿刺部合併症	10 (5.9%)	4 (4.9%)	1.0000
スパズム	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1.0000
動脈血栓症	1 (0.6%)	2 (2.4%)	0.2478
突然閉塞	0 (0%)	1 (1.2%)	0.3254
造影剤アレルギー	1 (0.6%)	0 (0%)	1.0000
再狭窄	9 (5.3%)	14 (17.1%)	0.0042

*：本臨床試験では、エキシマレーザ Turbo カテーテルの「OTW タイプ」及び「ガイドイングカテーテル付属 OTW タイプ」を使用している。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管の条件
直射日光又は高温を避け、涼しく乾燥した場所で保管すること。
2. 有効期間
包装に記載。

【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：ディーブイエックス株式会社
TEL 03-5985-6123

製造業者：スペクトラネティクス社
(Spectranetics Corporation：米国)