

プログラム 1 疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

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

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

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 シークエンサー（米国 Illumina 社製 NovaSeq 6000、下表「シークエンシングの工程管理基準」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 シークエ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。

シークエンシングの工程管理基準

パスフィルターを通過したクラスターの割合	1 レーンあたり 60%以上
リード 1 及びリード 4 の平均エラー率	2%以下
クオリティスコア	Q30 を超える塩基が 85%以上

〈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 約 2,000 のマイクロサテライト領域における繰返し配列の長さを解析して MSI スコアを算出し、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法に対する同等性試験にて決定された判定基準に基づき、MSI-High（MSI-H）、MS-Equivocal、Microsatellite-Stable（MSS）を判定する。

注2 アレル頻度が 5%以上（フィルタリング後）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 (FAM123B or WTX)
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	CALR	CARD11	CASP8
CBFB	CBL	CCND1	CCND2
CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)
CD70	CD79A	CD79B	CDC73
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6
CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A
CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1
CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL
CSF1R	CSF3R	CTCF	CTNNA1
CTNNA1	CUL3	CUL4A	CXCR4
CYP17A1	DAXX	DDR1	DDR2
DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED
EGFR	EMSY (C11orf30)	EP300	EPHA3
EPHB1	EPHB4	ERBB2	ERBB3
ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1
ESR1	EZH2	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)	GNA11
GNAI3	GNAQ	GNAS	GRM3

取扱説明書を必ず参照すること

GSK3B	H3-3A (H3F3A)	HDAC1	HGF
HNF1A	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 (MEK1)
MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13
MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4
MED12	MEF2B	MEN1	MERTK
MET	MITF	MKNK1	MLH1
MPL	MRE11 (MRE11A)	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR
MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN
MYD88	NBN	NF1	NF2
NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1
NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS
NSD2 (WHSC1 or MMSET)	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1
NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2
PARP1	PARP2	PARP3	PAX5
PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G
PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1
PMS2	POLD1	POLE	PPARG
PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKARIA
PRKCI	PRKN (PARK2)	PTCH1	PTEN
PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1
RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1
RARA	RB1	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	TENT5C (FAM46C)
TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3
TNFRSF14	TP53	TSC1	TSC2
TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL
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 8	ETV5 イントロン 6,7	ETV6 イントロン 5,6	EWSRI 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 8-11	NTRK2 イントロン 12
NUTM1 イントロン 1	PDGFRA イントロン 7,9,11	RAFI 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 解析結果(レポート)のダウンロードを行う	オプション 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 Edge Chromium 版(Microsoft 社)、Google Chrome (Google 社) 又は Firefox (Mozilla Foundation)
- なお、各社の更新情報に基づき、最新版を使用すること。

【使用目的又は効果】

- 本品は、固形がん患者を対象とした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
活性型 EGFR 遺伝子変異	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、ダコチニブ水和物
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、ブリグチニブ
ROS1 融合遺伝子		エスアレクチニブ
MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
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、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
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)
AKT1 遺伝子変異		カピバセルチブ
PIK3CA 遺伝子変異		
PTEN 遺伝子変異		
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)
高頻度マイクロサテライト不安定性		ニボルマブ(遺伝子組換え)

※※

高頻度マイクロサテライト不安定性	固形癌	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)
腫瘍遺伝子変異量高スコア		ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子		エストレクチニブ、ラトロレクチニブ硫酸塩、レポトレクチニブ
<i>RET</i> 融合遺伝子		セルベルカチニブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ、タラゾパリプトシル酸塩
<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	胆道癌	ベミガチニブ

＜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

- (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。
- (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。

使用後の処理

- (1) 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。
- (2) 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) 本品による検査にあたっては、腫瘍割合が原則 20% 以上の検体を用いること。
- (4) 本品は、5%以上のアレル頻度で存在した塩基置換及び挿入／欠失(ホットスポット領域については 1%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。
- (5) 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、コンパニオン診断目的で承認されている遺伝子以外の再編成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。
- (6) *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、本品では陰性で見なされるが、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* 及び *BRCA1/2* 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。

- (7) 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。
- (8) 本品を【使用目的又は効果】に示した対応する治療薬の適応を判定するための補助として用いる場合には、当該医薬品の本邦における最新の電子化された添付文書を参照のうえ使用すること。
- (9) 【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。
- (10) 本品による MSI 判定は、ゲノム全体の約 2,000 のマイクロサテライト領域を対象とした解析に基づくものである。MSI-H/MSS の閾値は、固形癌の FFPE 組織を用いた PCR 法との分析的同等性試験により決定された。MSI-H と MSS の中間ステータスにあたる MS-Equivocal と判定された場合、承認された他の体外診断用医薬品等による確認検査を行うこと。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 腫瘍割合が低い検体を用いた場合、*NTRK1/2/3* 融合遺伝子の検出感度が低くなる可能性があり、CDx としての判定結果に影響を与えることがある。
- (14) 本品を *ROS1* 融合遺伝子に係るエストレクチニブの適応判定の補助を目的として用いる際には、「真度(*ROS1* 融合遺伝子検出に係る同等性評価)」、「同等性試験(*ROS1* に関する同等性試験)」及び「エストレクチニブの臨床成績概要(*ROS1* 融合遺伝子)」の内容を踏まえ使用すること。
- (15) 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従い取り扱うべき情報があることに留意すること。

(2) 性能

本項記載の評価結果は、現在流通するシステムとは異なる検出法等での評価に基づくものを含む。両検出法間での同等性は確認されている。

1) 真度

① ショートバリエーション検出に係る同等性評価

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. ショートバリエーション検出に係る同等性評価結果

	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 ROS1 融合遺伝子検出に係る同等性評価

非小細胞肺癌由来の188検体^{注3}(陽性検体94例、陰性検体94例)を用いて、ROS1 融合遺伝子の測定結果を他のバリデーションされたNGS^{注4}を用いた測定法で得られた結果と比較した。その結果、PPA は96.6%(84/87)(95% CI:90.3-99.3)、NPA は96.5%(83/86)(95% CI:90.1-99.3)であった。

表2. ROS1 融合遺伝子に係る同等性評価結果

	対照+	対照-	対照欠測	計
本品+	84	3	3	90
本品-	3	83	11	97
本品欠測	0	1	0	1
計	87	87	14	188

注3 FMI 保管の検体

注4 University of Washington の UW-OncoPlex assay を用いた。

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3のとおりであった。

表3. 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)、プロテインゼ K(外因性)及び分子インデックスバーコード(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%、0.08 mg/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%、37 mmol/mL、2 mg/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 ROS1 のイントロン31を除き、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: 96.1-96.2)。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、遺伝子変異等を有する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4. EGFR, KRAS, ALK, BRAF, ERBB2遺伝子変異の評価に用いた検体

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

<i>BRAF</i>	3	V600E/V600K 変異	悪性黒色腫
<i>ERBB2</i>	3	増幅	乳癌

表5. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の評価に用いた検体

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	-
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 TMB が全体で6.38%、TMB (>10 mut/Mb)で0.22%であった。*EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *ERBB2* 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、ゲノムプロファイル関連遺伝子変異等の室内再現精度と併行精度は、各種変異にわたって高い一致率を示した。表6及び表7に結果を示す。

表6. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異(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7. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異(コピー数、再編成、塩基置換、挿入／欠失)の併行精度

バリエーションの種類	比較数	一致数	不一致数	一致割合	95% CI 下限	95% CI 上限
コピー数異常	576	557	19	0.967	0.9487	0.9791
再編成	288	282	6	0.979	0.9542	0.9915
塩基置換	6,858	6,819	39	0.994	0.9922	0.9959
挿入／欠失	1,368	1,364	4	0.997	0.9922	0.9992
計	9,090	9,022	68	0.993	0.9901	0.9941

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、当該検体のカバレー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。また、固形癌由来の46検体を用いて腫瘍遺伝子変異量高スコア(TMB-H)(TMBスコア $\geq$ 10 mut/Mb)検出に係る精度を評価した結果、併行精度は99.45%(540/543)(95%CI:98.39-99.89%)、室内再現精度は99.72%(1069/1072)(95%CI:99.18-99.94%)であった。

MSI の評価では、複数のシーケンサー及び複数の試薬を用いて併行精度及び室内再現精度を評価した。FMI 保管の主要な器官系を代表する46検体を用いて評

価した結果、併行精度は96.02%(506/527)(95%CI:93.99-97.38%)、室内再現精度は97.01%(1038/1070)(95%CI:95.81-97.87%)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とも限局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とも限局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。

④ 最小検出感度(LoD)付近での再現精度

表8に示す変異アレル頻度(VAF)及び腫瘍割合(TP)がLoD付近(LoD付近並びにLoDの2~3倍付近)の検体を用いて併行精度及び室内再現精度の検討を行った結果、併行精度及び室内再現精度に係る一致率の受入れ基準である90%以上という値に対し、検討した全20検体中、併行精度では17検体が、室内再現精度では18検体が受入れ基準を満たした。なお、受入れ基準を満たさなかった検体の殆どは本品のLoD未満の検体であった。

表8. LoD 付近での再現精度確認に用いた検体

変異	LoD ¹	検体の VAF/reads	がん種
<i>EGFR</i> L858R 変異	1.9 (2.4) % VAF	1.8% VAF	肺腺癌
		4.0% VAF	肺腺癌
<i>EGFR</i> エクソン19欠失	3.4 (5.1) % VAF	6.1% VAF	肺腺癌
		14.0% VAF	肺腺癌
<i>KRAS</i> G12/G13 変異	2.3 (2.3) % VAF	2.6% VAF	結腸腺癌
		5.0% VAF	結腸腺癌
<i>BRAF</i> V600 変異	1.9 (2.0) % VAF	2.0% VAF	黒色腫
		6.0% VAF	黒色腫
<i>ALK</i> 融合遺伝子	1.8 (2.6) % TP; 又は 7 (15) reads	8 reads	肺腺癌
		36 reads	非小細胞肺癌
<i>NR4S</i> G12/Q61変異	1.7 - 4.0 (1.8 - 7.9) % VAF	2.0% VAF	結腸腺癌
		4.0% VAF	結腸腺癌
<i>ROS1</i> 融合遺伝子	6.4 - 11.3 (9.2 - 14.9) % TP 又は 7 (15) reads	15 reads	肺腺癌
		31 reads	肺腺癌
<i>NTRK</i> 融合遺伝子	6.4 - 11.3 (9.2 - 14.9) % TP 又は 7 (15) reads	34 reads	甲状腺癌
		39 reads	唾液腺癌
<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	6.4 - 11.3 (9.2 - 14.9) % TP 又は 7 (15) reads	24 reads	肝胆管癌
		41 reads	肝胆管癌
<i>ATM</i> 有害変異	1.7 - 4.0 (1.8 - 7.9) % VAF	3.2% VAF	子宮内膜腺癌
		6.6% VAF	肺腺癌

1:プロビット法に基づく改変 LoD。なお、括弧内はヒット率法に基

づく値を示す

MET エクソン14変異を有する検体(挿入／欠失の VAF が4%付近又はその2～3倍、塩基置換の VAF が3%付近又はその2～3倍の非小細胞肺癌患者由来の8検体)を用いて併行精度及び室内再現精度を検討した結果、併行精度に係る一致率の受入れ基準である90%以上、及び室内再現精度に係る一致率の受入れ基準である95%以上という値に対し、全ての検体が受入れ基準を満たした。

AKT1/PIK3CA/PTEN 遺伝子変異を有する乳癌患者由来の15検体(VAF、腫瘍割合又はリード数が LoD の1～1.5倍)を用いて室内／室間再現精度を検討した結果、室内/室間再現精度に係る一致率の受入れ基準である90%以上(ショートバリエーション及び再編成)及び85%以上(コピー数異常)を満たした。

5) 分析感度:LoD 及び Limit of Blank (LoB)

① LoD

CDx 関連遺伝子変異等及びゲノムプロファイル関連遺伝子変異について、CLSI のガイドラインに準じて LoD を検討し、表9-表11の結果を得た。

表9. CDx 関連遺伝子変異等の LoD

変異等	単位	LoD (95%ヒット率)	LoD ¹ (プロビット法)
<i>EGFR</i> L858R 変異	VAF	2.4%	< 2.4% (全て検出)
<i>EGFR</i> エクソン19欠失	VAF	5.1%	3.4%
<i>EGFR</i> T790M 変異	VAF	2.5%	1.8%
<i>KRAS</i> G12/G13置換	VAF	2.3%	< 2.3% (全て検出)
<i>BRAF</i> V600E/K 変異	VAF	2.0%	< 2.0% (全て検出)
<i>ALK</i> 融合遺伝子	腫瘍割合	2.6%	1.8%
<i>ERBB2</i> 増幅	腫瘍割合	25.3%	19.7%
<i>BRCAl/2</i> ² 繰り返しを持たない 4 bp 未満のホモポリマーにおける変異	VAF	非該当	5.9%
8 bp ホモポリマーの欠失	VAF	非該当	15.3%
<i>BRCAl/2</i> (13 bp 挿入／欠失) ²	VAF	7.7%	6.8%
<i>BRCAl/2</i> (再編成) ²	腫瘍割合	8.9%	8.8%
<i>BRCAl/2</i> (ホモ接合性欠失) ²	腫瘍割合	10.9%	10.1%
<i>ROS1</i> 融合遺伝子	腫瘍割合	5.79%	3.42%
<i>MET</i> エクソン14置換	VAF	2.93%	< 2.9% (全て検出)
<i>MET</i> エクソン14挿入／欠失	VAF	5.73%	3.5%
<i>AKT1</i> ショートバリエーション ³	VAF	7.75%	N/A
<i>PIK3CA</i> ショートバリエーション ³	VAF	4.31%	N/A
<i>PTEN</i> ショートバリエーション	VAF	5.72%	N/A
<i>PTEN</i> 再編成	リード数	20.45	N/A
<i>PTEN</i> ホモ接合性欠失 ³	腫瘍割合	35.25%	42.28%
<i>NTRK1</i> 融合遺伝子	腫瘍割合	16.6%	12.6%
<i>NTRK2</i> 融合遺伝子	腫瘍割合	11.5%	11.6%
<i>NTRK3</i> 融合遺伝子	腫瘍割合	6.1%	3.7%
<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	腫瘍割合(リード数)	5.31% (10.75)	5.38% (8.61)
<i>RET</i> 融合遺伝子	リード数	8.75	N/A
MSI-H	腫瘍割合	15.67%	13.74%
TMB-H	腫瘍割合	28.16%	非該当

1: 検出確率95%のプロビット法による LoD

2: FoundationFocus[®] CDx_{BRCA} を使用

3: 精度試験結果を準用

表10. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の 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 (42 bp 以下の挿入と 276 bp 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	5 bp 反復	8	10.0-12.2
	6 bp 反復	2	13.6-13.7
	7 bp 反復	4	16.3-20.4
	8 bp 反復	3	17.0-20.0

1: ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の 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、コード領域にないポリ 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11. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の 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%

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 *BRCAl/2* 変異についても実施したが、偽陽性の *BRCAl/2* コールは認められず、*BRCAl/2* 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。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12. 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 (既承認品 A を用いた評価)

	CCD1+				CCD1-			
	CCD2+	CCD2-	欠測	計	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

非小細胞肺癌患者由来の150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 B (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本品、既承認品 A (PCR 法) で測定を行った後 (CCD2)、既承認品 B (PCR 法) で測定を行った (CCD1)。本品及び対照法の測定結果は表13のとおりであった。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97.2% (69/71)、NPA は100% (58/58) であった。

表13. 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 (既承認品 A、B を用いた評価)

	CCD1+			CCD1-			CCD1欠測		
	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	69	2	71	1	0	1	3	0	3
本品-	2	0	2	1	58	59	0	14	14
本品欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	71	2	73	2	58	60	3	14	17

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効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 C (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14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98.9% (87/88) (95% CI: 93.8-100.0)、NPA は86.1% (93/108) (95% CI: 78.1-92.0) であった。

表14. EGFR エクソン20 T790M 変異に関する同等性試験結果

	CCD1+				CCD1-			
	CCD2+	CCD2-	欠測	計	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効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 D (IHC 法) と既承認品 E (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15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15. 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 BRAF V600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 F (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 F (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 F (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16のとおりであった。

表16. BRAF V600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 F (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17のとおりであった。

表17. 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18のとおりであった。

表18. BRAF V600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 (T799T>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 G (PCR 法) で得られた結果と比較したところ、既承認品 G (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 G+) 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 H (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 H (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 H (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19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19. *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5} 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20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20. *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5 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%)

⑦ *NTRK* に関する同等性試験(エストレクチニブ)

18歳以上の *NTRK*、*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2試験) の19例及び陰性調達検体^{注6}50例を用いて、STARTRK-2試験の組み入れに用いられた測定法(ローカル検査^{注7})との同等性を評価した結果、PPA は73.68% (14/19) (95% CI: 48.80-90.85)、NPA は100.00% (50/50) (95% CI: 92.89-100.00)であった。

表21. *NTRK1/2/3* に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	14	0	14
本品-	5	50	55
計	19	50	69

注6 FMI 保管の陰性検体

注7 各検査機関により実施された 21 種類の異なる技術を活用した *NTRK* 融合遺伝子変異検査法が用いられた。

⑧ *NTRK* に関する同等性試験(ラロトレクチニブ硫酸塩)

18歳以上の進行固形腫瘍を有する患者を対象とした第Ⅰ相試験(試験20288)、12歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(試験20289)、及び21歳以下の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(試験20290)で臨床試験測定法(CTA)により *NTRK* 融合遺伝子陽性と判定された45例、陰性と判定された24例及び陰性調達検体206例^{注8}を用いて、組み入れ時にスクリーニング検査として用いられた測定法^{注9}との同等性を評価した結果、PPA は84.1% (37/44) (95% CI: 69.9-93.4)、NPA は100.00% (226/226) (95% CI: 98.4-100.0)であった。

表22. *NTRK1/2/3* に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	37	0	37
本品-	7	226	233
本品欠測	1	4	5
計	45	230	275

注8 FMI 保管の陰性検体

注9 各検査機関により実施された 13 種類の異なる技術を活用した *NTRK* 融合遺伝子変異検査法が用いられた。

⑨ *ROS1* に関する同等性試験

STARTRK-2 試験の 8 例及び陰性調達検体^{注10}310 例を用いて、STARTRK-2 試験の組み入れに用いられた測定法(ローカル検査^{注11})との同等性を評価した結果、PPA は 50.0% (3/6) (95% CI: 11.8-88.2)、NPA は 99.2% (243/245) (95% CI: 97.1-99.9)であった。

表23. *ROS1* に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	3	2	5
本品-	3	243	246
測定不能	2	65	67
計	8	310	318

注10 市販及び FMI 保管の陰性検体

注11 各検査機関により実施された 4 種類の異なる技術を活用した *ROS1* 融合遺伝子変異検査法が用いられた。

⑩ *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異に関する同等性試験

MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (GEOMETRY mono-1 試験) で本試験の臨床試験測定法(CTA)により *MET* エクソン 14 スキッピング変異陽性と判定され試験に組み入れられた 78 例及び本試験のスクリーニングで *MET* エクソン 14 スキッピング変異陰性と判定された 126 例を用いて、本品と CTA との同等性を評価した結果、PPA は 98.6% (72/ 73) (95% CI: 92.6-100)、NPA は 100% (125/125) (95% CI: 97.1-100)であった。

表24. *MET* 遺伝子変異に係る同等性試験結果

	CTA+	CTA-	計
本品+	72	0	72
本品-	1	125	126
本品欠測	5	1	6
計	78	126	204

⑪ *FGFR2* に関する同等性試験

FGFR2 融合遺伝子陽性胆管癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (INCB 54828-202 試験) で本試験の CTA を用いてスクリーニング対象となった *FGFR2* 融合遺伝子陽性 84 例、並びにスクリーニングで *FGFR2* 融

合遺伝子陰性、及び *FGFR2* 融合遺伝子陰性の FMI 保管検体 97 例を用いて、本品と CTA との同等性を評価した結果、PPA は 100%(84/84) (95% CI:95.70-100.00)、NPA は 100%(97/97) (95% CI:96.27-100.00) であった。

表25. *FGFR2* に係る同等性試験結果

	CTA+	CTA-	計
本品+	84	0	84
本品-	0	97	97
計	84	97	181

⑫ MSI 判定に関する同等性試験

固形癌患者由来の 186 検体のうち、159 検体を用いて、本品による MSI-H の判定結果を、対照品 (国内未承認、PCR 法)^{注12} で得られた結果と比較した。その結果、PPA^{注13} は 94.42%(95% CI:84.65-100.00%)、NPA^{注13} は 98.67%(95% CI:96.70-100.00%) であった。

注12 対照品は本邦既承認品と同等の原理に基づく検査法であり、MSI-H 判定について、両測定法間での高い相関性が報告されている。(PPA:100%、NPA:100%)

注13 本品の同等品により組み入れを行った検体を含むため、選択バイアスを低減する目的で MSI-H の頻度を用いた調整を行った。

⑬ RET に関する同等性試験

RET 遺伝子変異陽性の固形癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験である LIBRETTO-001 試験で、本試験の CTA を用いて *RET* 融合遺伝子陽性と判定された 232 例、並びに FMI 保管の陰性検体 140 例を用いて、本品と CTA との同等性を評価した結果、PPA は 88.89%(72/81) (95% CI:80.21-94.04)、NPA は 100.00%(138/138) (95% CI:97.29-100.00) であった。

表26. *RET* に係る同等性試験結果

	CTA+	CTA-	計
本品+	72	0	72
本品-	9	138	147
本品欠測	151	2	153 ^{注14}
計	232	140	372

注14 本品欠測となった検体のうち、120 例は本品で測定可能な検体が入手できず、33 例は本品の QC 規格を満たさなかったため、欠測となった。

** ⑭ *NTRK* に関する同等性試験 (レポトレクチニブ)

ROS1、*NTRK* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験である TRIDENT-1 試験で、本試験の組み入れに用いられた検査 (ローカル検査^{注15}) を用いて *NTRK* 融合遺伝子陽性と判定された 93 例、並びに FMI 保管または調達陰性検体 160 例を用いて、本品とローカル検査との同等性を評価した結果、PPA は 53.06%(26/49) (95% CI:39.38-66.30)、NPA は 100.00%(159/159) (95% CI:97.64-100.00) であった。

表27. *NTRK1/2/3* に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	26	0	26
本品-	23	159	182
本品欠測	44	1	45
計	93	160	253

注15 各検査機関により実施された異なる技術を活用した *NTRK* 融合遺伝子検査法が用いられた。

【臨床成績】

(1) エヌトレクチニブの臨床成績概要

1) *NTRK* 融合遺伝子

STARTRK-2試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性^{注16} の進行・再発の固形癌患者51例 (うち日本人1例) にエヌトレクチニブ 1日1回 600mg を経口投与した結果、

RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は 56.9%(95% CI:42.3-70.7) であった。

注16 *NTRK* 融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査と本品との同等性は確認されている。

2) *ROS1* 融合遺伝子

STARTRK-2試験において、*ROS1* 融合遺伝子陽性^{注17} の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者33例にエヌトレクチニブ 1日1回600 mg を経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は75.8%(95% CI:57.7-88.9) であった。なお、本品陽性/ローカル検査陽性集団の奏効率は66.7%(2/3)、本品陰性/ローカル検査陽性集団の奏効率は66.7%(2/3) であった。

注17 *ROS1* 融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。本品の分析性能は DNA ベースのバリデートされた NGS 法を対象とした分析性能試験で確認されている。(その他の注意) (2) 性能 1) 真度 (2) 参照

(2) オラパリブの臨床成績概要

1) *BRCA1/2* 遺伝子 (卵巣癌)

BRCA1/2 遺伝子変異陽性^{注18} の初発進行卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌患者で白金製剤を含む初回化学療法に対して完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) を示した391例を対象に、オラパリブによる維持療法を検討する国際共同第 III 相無作為化二重盲検試験 (SOLO1 試験) が実施された。主要評価項目である治験担当医師による評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) は、オラパリブ群においてプラセボ群と比較して有意な延長が認められた (PFS HR 0.30 [95% CI:0.23-0.41])。

注18 組み入れ前に、実施医療機関の *BRCA1/2* 遺伝子変異に関する既存の検査結果又はプロスペクティブな中央検査機関における検査結果に基づき、*BRCA1/2* 遺伝子変異を決定した。

本品で患者選択した場合のオラパリブの臨床成績概要 SOLO1試験では全ての無作為割付けされた患者に腫瘍検体の提出を依頼しており、無作為割付けされた患者391例のうち368例 (94.1%) が検査に利用可能な腫瘍検体を有していた。このうち335例の検体で本品による結果が得られ、313例 (93.4%) がオラパリブの投与対象となる *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性と判定された。最大解析対象集団と本品陽性集団の結果は、表28のとおりであった。

表28. 最大解析対象集団及び本品陽性集団における PFS

	最大解析対象集団 391 例		本品陽性集団 313 例	
	オラパリブ群 260 例	プラセボ群 131 例	オラパリブ群 206 例	プラセボ群 107 例
PFS 中央値(月)	NR	13.8	NR	11.9
ハザード比 (95% CI)	0.30 (0.23-0.41)		0.28 (0.20-0.38)	
P 値	p<0.0001		p<0.0001	

NR; 未到達

2) *BRCA1/2* 遺伝子 (前立腺癌)

新規ホルモン剤による前治療が無効であった HRR (相同組換え修復) 関連遺伝子変異陽性^{注19} の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者387例を対象に、オラパリブの有効性を検討する国際共同第 III 相無作為化非盲検試験 (PROfound 試験) が実施された。主要評価項目である盲検下での独立中央評価によるコホート A^{注20} の画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS) は、オラパリブ群において対照群と比較して有意な延長が認められた (rPFS HR 0.34[95% CI:0.25-0.47])。また、*BRCA1/2* 遺伝子

変異陽性の部分集団^{注21}における rPFS は HR 0.22[95% CI:0.15-0.32]であった。

注19 組み入れ前に、主に FMI によるプロスペクティブな中央検査 (CLIA HRR CTA) に基づき、*BRCA1/2* 遺伝子変異を含む HRR 関連遺伝子変異を決定した。当該検査法と本品の測定原理及び試薬等は同一であり、*BRCA1/2* 検出に関する当該検査法と本品の性能は同等である。

注20 *BRCA1*、*BRCA2* 又は *ATM* のいずれかの遺伝子変異を有する患者はコホート A に振り分けられた。なお、前立腺癌におけるオラパリブの適応判定補助に関する本品の承認範囲には *ATM* 遺伝子変異は含まれない。

注21 *BRCA2* 遺伝子変異を有し、誤って他のコホートに振り分けられた患者 2 例を含む。

(3) カプマチニブの臨床成績概要

GEOMETRY mono-1 試験において、*MET* エクソン14 スキッピング変異^{注22}を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者にカプマチニブ1回400 mg を1日2回連日投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は、①化学療法歴のない患者28例 (日本人患者2例を含む)は67.9%(95% CI:47.6-84.1)、②化学療法歴のある患者69例 (日本人患者11例を含む)は40.6%(95% CI:28.9-53.1)であった。

注22 *MET* エクソン14 スキッピング変異は、CTA を用いて中央測定機関で検査された。当該検査法と本品との同等性は確認されている。

(4) ペミガチニブの臨床成績概要

INCB 54828-202試験において、*FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 再編成を有する^{注23}局所進行・転移性胆管癌患者107例 (うち日本人患者2例)にペミガチニブ13.5 mg を1日1回14日間経口投与の後、7日間休薬を1サイクルとして投与を継続した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定委員会による奏効率は35.5% (95% CI:26.50-45.35)であった。

注23 *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 再編成は、FMI の NGS 法を用いて検査された。当該 NGS 法と本品との同等性は確認されている。

(5) ラロトレクチニブ硫酸塩の臨床成績概要

試験 20289 において、*NTRK* 融合遺伝子陽性^{注24}の進行・再発の固形癌患者 116 例 (うち日本人 3 例)にラロトレクチニブ 100 mg を 1 日 2 回経口投与した結果、有効性解析集団とした 89 例の RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 65.2% (80% CI:57.9-71.9)であった。

試験 20290 において、進行・再発の固形癌患者 73 例にラロトレクチニブ 100 mg/m²を 1 日 2 回経口投与 (ただし、1 回 100 mg を超えない)した。第 II 相パートで有効性解析集団とした *NTRK* 融合遺伝子陽性^{注24}患者 36 例の RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 88.9% (95% CI:73.9-96.9)であった。

注24 *NTRK* 融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査と本品との同等性は確認されている。

(6) ペムブロリズマブの臨床成績概要

国際共同第 II 相試験である KEYNOTE-158 試験では、一次治療として標準治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性固形癌患者を対象に、ペムブロリズマブ 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。ペムブロリズマブの有効性は、切除不能な局所進行又は転移性で TMB-H [本品測定で 10 mut/Mb 以上と事前に定義した]を有する固形癌患者に対し、レトロスペクティブに解析して検討された。

TMB スコア (≥10 mut/Mb) が得られた有効性解析対象

例 102 例における主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率は 29.4% (95% CI:20.8-39.3)であった。

(7) タラゾパリプトシル酸塩の臨床成績概要

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者 805 例を対象に、タラゾパリブの有効性を検討する国際共同第 III 相試験 (TALAPRO-2 試験) が実施された。*BRCA* 遺伝子 (*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子) 変異陽性の部分集団^{注25}における盲検下独立中央評価による rPFS の中央値は、タラゾパリブ+エンザルタミド併用群で未達、プラセボ+エンザルタミド併用群で 11.0 カ月であり、HR は 0.27 (95% CI:0.13-0.56)であった。

注25 無作為化前に実施した検査で遺伝子変異状態の結果が得られた患者、及び無作為化前の検査結果は不明かつ無作為化前に採取した血漿検体による再検査により遺伝子変異状態の結果が得られた患者を対象とした。

(8) カピバセルチブの臨床成績概要

CAPitello-291 試験において、主に本品により *AKT1/PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性と判定されたホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者289例 (うち日本人患者38例)にカピバセルチブ1回400 mg 又はプラセボ (1日2回、4日間投与3日間休薬) とフルベストラント500mg (1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目) の投与を継続した結果、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による無増悪生存期間 (PFS) は、カピバセルチブ+フルベストラント群においてプラセボ+フルベストラント群と比較して有意な延長が認められた (PFS HR 0.50 [95% CI:0.38-0.65])。

* (9) セルペルカチニブの臨床成績概要

国際共同第 I / II 相試験である LIBRETTO-001 試験では、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象に、セルペルカチニブの有効性及び安全性が検討された。第 II 相パートではセルペルカチニブ1回160 mg を1日2回経口投与し、RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率を評価した。

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く) 患者において、第 II 相パートのうち①化学療法歴のある患者33例、②化学療法歴のない患者2例、③腫瘍組織検体以外で *RET* 融合遺伝子陽性が確認された患者等12例での奏効率はそれぞれ①57.6% (95% CI:39.2-74.5)、②0%及び③16.7%であった。(2023年1月13日データカットオフ)

④化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者134例及び⑤化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者35例では、奏効率はそれぞれ④55.2% (95% CI:46.4-63.8)及び⑤71.4% (95% CI:53.7-85.4)であった。12歳以上の⑥化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者10例、⑦化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者12例では、奏効率はそれぞれ⑥50.0% (95% CI:18.7-81.3)、⑦100% (95% CI:73.5-100)であった。(2020年3月30日データカットオフ)

** (10) レボトレクチニブの臨床成績概要

TRIDENT-1 試験の第 II 相パートにおいて、*NTRK* 融合遺伝子陽性^{注26}の進行・再発の固形癌患者にレボトレクチニブ1回160 mg を1日1回14日間経口投与した後、1回160 mg を1日2回経口投与した。

主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく盲検下独立評価判定による奏効率 (95% CI) は、それぞれ (1) トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 阻害剤の治療歴のない

い患者で60.0% (95% CI:42.1-76.1) (21/35例)、(2)1又は2レジメンの TRK 阻害剤の治療歴を有する患者(日本人患者1例を含む)で52.3%(95% CI: 36.7-67.5) (23/44例)であった(2023年10月15日データカットオフ)。なお、本品陽性／ローカル検査陽性集団の奏効率はそれぞれ(1)0.00%(0/3)、(2)37.50%(3/8)、本品陰性／ローカル検査陽性集団の奏効率はそれぞれ(1)50.00%(1/2)、(2)50.00%(4/8)であった。

注26 *NTRK* 融合遺伝子陽性は、NGS、PCR 又は FISH を用いて検査された。当該検査と本品との同等性は、〈その他の注意〉(2)性能 7)同等性試験④参照。

【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15項の厚生労働省令で定める軽微な変更である場合を除く。）は、法第23条の2の5第15項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第23条の2の5第17項、第23条の2の6及び第23条の2の7の規定が準用されることに留意されたい。
- 4.当分の間、承認後1年を経過するごとに、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23条の2の5第9項の規定に基づく書面による調査又は実地の調査を受けるとともに、バリエーション分類プロセスの運用状況について医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：

中外製薬株式会社

電話:0120-189706

製造業者(国名)：

ファウンデーション メディシン, インク(米国)

Foundation Medicine, Inc. (USA)

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® Foundation Medicine, Inc. (米国) 登録商標