

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® Liquid 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、固形がん患者の全血から分離した血漿から抽出した遊離 DNA (cfDNA) の遺伝子変異情報（データ）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、がんの診断又は治療に関連する 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、及び blood Tumor Mutational Burden (bTMB) 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、CDx）が行える機能がある。

遺伝子変異情報（データ）は次世代シーケンサー（NGS、Illumina 社製 NovaSeq 6000）から得られた塩基配列情報から得るが、解析結果の品質を保つため、cfDNA 抽出から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の取得は、Foundation Medicine, Inc. (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。

シーケ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 からリード 4 までの平均エラー率	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、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、及び bTMB スコアの情報の提供にある。また、本品では、複数の遺伝子変異等の検出結果について、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、以上の結果のほかに、【使用目的又は効果】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、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。

本品が全コーディングエクソン領域を検出対象とする遺伝子

* 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
CTNNB1	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
GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3
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

取扱説明書を必ず参照すること

<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3C2G</i>
<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>
<i>PMS2</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPARG</i>
<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKARIA</i>
<i>PRKCI</i>	<i>PRKN</i> (<i>PARK2</i>)	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>
<i>PTPN11</i>	<i>PTPRO</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>
<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAF1</i>
<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>REL</i>
<i>RET</i>	<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>	<i>ROS1</i>
<i>RPTOR</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>
<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>	<i>SF3B1</i>	<i>SGK1</i>
<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>	<i>SOX2</i>
<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>
<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>
<i>SYK</i>	<i>TBX3</i>	<i>TEK</i>	<i>TENT5C</i> (<i>FAM46C</i>)
<i>TET2</i>	<i>TGFB2</i>	<i>TIPARP</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>TNFRSF14</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
<i>TYRO3</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>
<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>	<i>XRCC2</i>	<i>ZNF217</i>
<i>ZNF703</i>			

本品がイントロン領域等を検出対象とする遺伝子

<i>ALK</i> Introns 18, 19	<i>BCL2</i> 3'UTR	<i>BCR</i> Introns 8, 13, 14	<i>BRAF</i> Introns 7-10
<i>BRCA1</i> Introns 2, 7, 8, 12, 16, 19, 20	<i>BRCA2</i> Intron 2	<i>CD74</i> Introns 6-8	<i>EGFR</i> Introns 7, 15, 24-27
<i>ETV4</i> Intron 8	<i>ETV5</i> Introns 6, 7	<i>ETV6</i> Introns 5, 6	<i>EWSR1</i> Introns 7-13
<i>EZR</i> Introns 9-11	<i>FGFR1</i> Introns 1, 5, 17	<i>FGFR2</i> Introns 1, 17	<i>FGFR3</i> Intron 17
<i>KIT</i> Intron 16	<i>KMT2A (MLL)</i> Introns 6-11	<i>MSH2</i> Intron 5	<i>MYB</i> Intron 14
<i>MYC</i> Intron 1	<i>NOTCH2</i> Intron 26	<i>NTRK1</i> Introns 8-11	<i>NTRK2</i> Intron 12
<i>NUTM1</i> Intron 1	<i>PDGFRA</i> Introns 7, 9, 11	<i>RAF1</i> Introns 4-8	<i>RARA</i> Intron 2
<i>RET</i> Introns 7-11	<i>ROS1</i> Introns 31-35	<i>RSPO2</i> Intron 1	<i>SDC4</i> Intron 2
<i>SLC34A2</i> Intron 4	<i>TERC</i> ncRNA	<i>TERT</i> Promoter	<i>TMPRSS2</i> Introns 1-3

本品が高感度で検出する領域を有する遺伝子

(エクソンが指定されていない場合は全コーディングエクソンを高感度で検出し、*は特定のイントロン領域又はノンコーディング領域のみを高感度で検出する)

<i>ABL1</i> Exons 4-9	<i>AKT1</i> Exon 3	<i>ALK</i> Exons 20-29, Introns 18, 19	<i>APC</i>
<i>AR</i>	<i>ARAF</i> Exons 4, 5, 7, 11, 13, 15, 16	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>
<i>BRAF</i> Exons 11-18	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BTK</i> Exons 2, 15
<i>CCND1</i>	<i>CD274 (PD-L1)</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>
<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CHEK2</i>
<i>CRKL</i>	<i>CTNNB1</i> Exon 3	<i>DDR2</i> Exons 5, 17, 18	<i>EGFR</i> Introns 7, 24-27
<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i> Exons 3, 6-8, 10, 12, 20, 21, 23-25	<i>ERRFI1</i>	<i>ESR1</i> Exons 4-8
<i>ETV6*</i> Introns 5, 6	<i>EZH2</i> Exons 4, 16-18	<i>FGFR1</i> Intron 17	<i>FGFR2</i> Intron 17

<i>FGFR3</i> Exons 7, 9 (alternative designation exon 10), 14, 18, Intron 17	<i>FLT3</i> Exons 14, 15, 20	<i>FOXL2</i>	<i>GNAI1</i> Exons 4, 5
<i>GNAQ</i> Exons 4, 5	<i>GNAS</i> Exons 1, 8	<i>HRAS</i> Exons 2, 3	<i>IDH1</i> Exon 4
<i>IDH2</i> Exon 4	<i>JAK2</i> Exon 14	<i>JAK3</i> Exons 5, 11-13, 15, 16	<i>KIT</i> Exons 8, 9, 11-13, 17
<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i> Exons 2, 3	<i>MAP2K2 (MEK2)</i> Exons 2-4, 6, 7	<i>MDM2</i>
<i>MET</i>	<i>MPL</i> Exon 10	<i>MTOR</i> Exons 19, 30, 39, 40, 43-45, 47, 48, 53, 56	<i>MYC</i> Intron 1
<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i> Exon 4	<i>NF1</i>	<i>NPM1</i> Exons 4-6, 8, 10
<i>NRAS</i> Exons 2, 3	<i>NTRK1</i> Exons 14, 15, Introns 8-11	<i>NTRK3</i> Exons 16, 17	<i>PALB2</i>
<i>PDCD1LG2 (PD-L2)</i>	<i>PDGFRA</i> Exons 12, 18, Introns 7, 9, 11	<i>PDGFRB</i> Exons 12-21, 23	<i>PIK3CA</i> Exons 2, 3, 5-8, 10, 14, 19, 21 (Coding Exons 1, 2, 4-7, 9, 13, 18, 20)
<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>RAF1</i> Exons 3, 4, 6, 7, 10, 14, 15, 17	<i>RBI</i>
<i>RET</i> Exons 11, 13-16, Introns 9-11	<i>ROS1</i> Exons 31, 36-38, 40, Introns 31-35	<i>SMO</i>	<i>STK11</i>
<i>TERT*</i> Promoter	<i>TP53</i>	<i>VEGFA</i>	

〈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)の作成完了の確認	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 解析結果(レポート)のダウンロード	オプション 標準
3	レポート印刷機能	解析結果(レポート)の印刷	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)

【使用目的又は効果】

- 本品は、固形がん患者を対象とし、全血検体を用いて腫瘍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 <i>EGFR</i> 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
<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>ROS1</i> 融合遺伝子		エストラレクチニブ
<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	固形癌 前立腺癌	カプマチニブ塩酸塩水和物
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子		エストラレクチニブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異		オラパリブ

〈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又は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。

操作後の処理

- (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。

組み合わせて使用する医療機器

本品は「セルフフリーDNA 抽出用採血管」(製造販売元: ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社、医療機器認証番号: 228ABBZX00117000)と併用する。

【使用上の注意】

〈重要な基本的注意〉

- (1) 本品の包括的ゲノムプロファイリング検査に対する使用に際しては、本品の使用により、必ずしも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) 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。
- (3) 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、組織検体を用いた検査と完全に置き換わる検査ではないことを理解した上で使用すること。
- (4) 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、「同等性試験」の有無、及びその内容を踏まえて使用すること(例えば、*EGFR* 遺伝子 T790M 変異について同等性試験は実施していない)。なお、本品によるコンパニオン診断の結果が陰性の場合には、可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮すること。
- (5) 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。

- (6) 【使用目的又は効果】に示した対応する治療薬を除き、本品で得られた結果は特定の医薬品に対する適応判定を目的としたものではない。
- (7) 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、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。*ALK* 融合遺伝子に対応する治療薬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。
- (8) 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。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。
- (9) 本品の解析結果には、血中循環腫瘍 DNA (ctDNA)、生殖細胞由来の変異のほか、クローン性造血(CHIP)に伴う変異のような非腫瘍性の体細胞変異が含まれる。CHIP に伴う変異を有する可能性のある遺伝子として、*ASXL1*、*ATM*、*CBL*、*CHEK2*、*DNMT3A*、*JAK2*、*KMT2D (MLL2)*、*MPL*、*MYD88*、*SF3B1*、*TET2*、*TP53* 及び *U2AF1* があるが、これに限るものではない。これらの非腫瘍性の体細胞変異を検出することの有用性は確認されていない。

- ** (10) 本品による bTMB スコアは、0.5%以上のアレレル頻度(フィルタリング後)で存在した同義的及び非同義的なすべての変異の総数の計数結果に基づき定義され、百万塩基あたりの変異数 (mut/Mb) を単位として表示される。なお、Whole Exome Sequencing との相関性は確認されていない。

〈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) 感度

人工構築検体又は臨床検体を用いて、ゲノムプロファイル関連遺伝子変異及び CDx 関連遺伝子変異について最小検出感度(LoD)を評価し、表 1-表 2 の結果を得た。

表 1. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の LoD

変異タイプ	バイト領域	LoD 中央値
ショートバリエーション	高感度	0.40% VAF
	標準感度	0.82% VAF
再編成	高感度	0.37% VAF
	標準感度	0.90% VAF
コピー数増幅	NA	21.7% TF
コピー数欠失	NA	12.7% TF
bTMB (構成: 挿入/欠失)	NA	1.0% VAF
bTMB (構成: 塩基置換)	NA	1.0% VAF

VAF: バリエーションアレレル頻度、TF: 腫瘍割合

** 表 2. CDx 関連遺伝子変異の LoD

遺伝子	変異の種類	LoD 中央値*
<i>EGFR</i>	挿入/欠失	0.27% VAF
	塩基置換	0.34% VAF
<i>ALK</i>	<i>ALK-EML4</i> 再編成	0.24% VAF
	<i>NPM1-ALK</i> 再編成	0.94% VAF
<i>NTRK1</i>	<i>NTRK1-TPM3</i> 再編成	0.44% VAF
<i>NTRK3</i>	<i>NTRK3-ETV6</i> 再編成	0.27% VAF
<i>ROS1</i>	<i>ROS1-GOPC</i> 再編成	0.75% VAF
	<i>ROS1-SLC34A2</i> 再編成	0.28% VAF
<i>BRCA1</i>	挿入/欠失	0.38% VAF

	塩基置換	0.34% VAF
	再編成	0.87% VAF [‡]
BRCA2	挿入／欠失	0.36% VAF
	BRCA2-EDA 再編成	0.48% VAF [‡]
	ホモ接合性欠失	48.1% TP ^{††}
MET	エクソン 14 塩基置換	0.40% VAF ^{‡,††}
	エクソン 14 挿入／欠失	0.28% VAF ^{‡,††}

[†]ヒットレート95%以上

[‡]精度試験での LoD 確認結果における VAF の中央値

^{††}臨床検体を使用した評価結果

** 2) 真度

- ・ショートバリエーション及び再編成:多様ながん種に由来する臨床検体及び人工構築検体計 282 検体を用いて、他のバリデーションされた NGS と本品が測定可能な 74 遺伝子について、ショートバリエーション(塩基置換、挿入／欠失)及び再編成の検出における同等性を比較し、表 3-表 4 の結果を得た。CDx 関連遺伝子変異の検出における同等性は表 5 の結果を得た。

表 3. 本品と他の NGS の同等性(ショートバリエーション)

	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	871	34	8	155315	96.2% [94.8%-97.4%]	>99.9% [99.9%-100%]
塩基置換	848	34	8	151954	96.2% [94.7%-97.3%]	>99.9% [99.9%-100%]
挿入／欠失	23	0	0	3361	100% [85.18%-100%]	100% [99.89%-100%]

PPA:陽性一致率、NPA:陰性一致率、95% CI:95%信頼区間

表 4. 本品と他の NGS の同等性(再編成)

本品+ 対照+	本品- 対照+	本品+ 対照-	本品- 対照-	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]
7	0	3	1682	100% [59.04%-100%]	99.8% [99.5%-100%]

表 5. 本品と他の NGS の同等性(CDx 関連遺伝子変異)

CDx 関連遺伝子変異	検体数	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]
EGFR L858R	10	100% [69.2%-100%]	100% [98.7%-100%]
EGFR エクソン19ノ ンフレームシフト欠失	11	100% [71.5%-100%]	100% [99.7%-100%]
ALK 再編成	1	100% [2.5%-100%]	99.9% [99.7%-100%]
NTRK1再編成	3	100% [29.2%-100%]	100% [99.8%-100%]
ROS1再編成	1	100% [2.5%-100%]	100% [99.8%-100%]

- ・コピー数異常:279 検体を用い、47 遺伝子における検出を他のバリデーションされた NGS と比較した結果、コピー数増幅検出に関する PPV(陽性的中率)は 99.50%(両側 95% CI:97.22%-99.91%)、NPV(陰性的中率)は 86.05%(両側 95% CI:85.44%-86.63%)であった。コピー数欠失検出に関する PPVは 87.50%(両側 95% CI:63.98%-96.50%)、NPV は 93.72%(両側 95% CI:93.29%-94.12%)であった。なお、対照法のコピー数異常の報告閾値を本品のコピー数異常の報告閾値に合わせた場合、PPA は 96.84%(両側 95% CI:91.12%-98.92%)、NPA は 99.53%(両側 95% CI:99.43%-99.60%)であった。

また、FoundationOne[®] CDx がゲノムプロファイルと本品の両方の測定結果を有する 1,849 症例(組織検体と血液検体の採取間隔が 90 日以内の症例)について、両測定法の測定結果を比較した結果、コ

ピー数増幅検出に関する PPA 及び NPA は 21.98% 及び 99.87%、コピー数欠失検出に関する PPA 及び NPA は 20.65%及び 99.95%であった。

- ・bTMB:357 検体を用い、他のバリデーションされた NGS と本品で共通に検出対象とする遺伝子の bTMB スコア算出に含めるショートバリエーション検出に関する PPA は 93.55%(両側 95% CI:92.47%-94.48%)、NPA は 99.99%(両側 95% CI:99.99%-99.99%)であった。両検査法の結果から算出された bTMB スコアの決定係数は 0.8072 であった。

** 3) 精度

多様ながん種に由来する人工構築検体及び臨床検体を、VAF が LoD の 1~1.5 倍又は 2~3 倍になるように希釈し、CDx 関連遺伝子変異、ゲノムプロファイル関連遺伝子変異の併行精度及び室内再現精度を評価し、以下の結果を得た。

- ・CDx 関連遺伝子変異:47 検体 57 種類の遺伝子変異等のうち 45 種類の併行精度は 100%であり、全体として併行精度は 96.39%(両側正確 95% CI:95.28%-97.30%)であった。47 検体 57 種類の遺伝子変異等のうち 44 種類の室内再現精度は 100%であり、全体として室内再現精度は 97.33%(両側正確 95% CI:96.67%-97.89%)であった。
- ・ゲノムプロファイル関連遺伝子変異:すべての検体で併行精度及び室内再現精度は 90%を上回り、全体として併行精度は 99.47%(両側正確 95% CI:99.45%-99.48%)、室内再現精度は 99.59%(両側正確 95% CI:99.58%-99.60%)であった。
- ・bTMB:bTMB スコアが 5 mut/Mb を上回った 6 検体について四元配置分散分析により%CV(変動係数)を算出した結果、併行精度の%CV は 5.9%-13.5%、室内再現精度は 6.0%-16.4%であった。bTMB スコアが 10 mut/Mb 以上の検体の%CV は 20%以下であった。

4) がん種横断的な測定性能の評価

25 種類のがん種に由来する 19,868 検体を測定し、がん種が異なっても本品が同等の測定性能を有することを、前世代品の LDT を検討に用いて使用各検査工程の QC 合格率により確認した(表 6)。

表 6. がん種横断的な評価結果(cfDNA 抽出後の各パラメータの評価)

QC マトリクス	QC 合格率	QC 合格率が 90%以上のがん種
レポート作成までの完遂率	76.8%~99.2%	23/25 (92%)
ライブラリ構築	99.7%~100%	25/25 (100%)
ハイブリッドキャプチャー	100%	25/25 (100%)
エクソノカバレッジ中央値	89.2%~100%	24/25 (96%)

5) 分析特異性

① 妨害物質

全血検体に含まれる内因性妨害物質(トリグリセリド、ヘモグロビン、アルブミン、ビリルビン(抱合型/非抱合型)、コレステロール)、及び試験プロセス中に混入し得る外因性妨害物質(表皮ブドウ球菌由来 DNA、抗凝固薬、プロテイナーゼ K、エタノール、分子インデックスバーコード)について、本品の測定結果への影響を評価した結果、本品の各工程における成功率は 90%以上、変異ごとの一致率はほぼ 100%であった。

② ベイトセットの特異性

CDx 関連遺伝子変異に係る遺伝子領域について、評価した全検体の 94~100%が、標的領域ごとに期待されるカバレッジを有していた。また、陽性コントロールを用

いてゲノムプロファイル関連遺伝子変異に対するベイト性能を評価した結果、コーディング領域及びノンコーディング領域それぞれにおいて評価した全検体の98.8%及び94.1%が、標的領域ごとに期待されるカバレージレベルを有していた。

6) 頑健性

cfDNA 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した。LC はプロセス下限(20 ng)の-50%、及び上限(60 ng)の+30%の範囲にある5段階のcfDNA濃度で、7検体を3重測定した。HCはプロセス下限(1,000 ng)の-50%から上限(2,000 ng)の+50%の範囲にある6段階、シーケンシングは通常プロセス値(1.0 nM)から±20%及び±50%の5段階のcfDNA濃度で、各プロセスで各10検体を2重測定した。各プロセスのQC規格に対する合格率を算出した結果、通常想定されるcfDNA量における本品による測定の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177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で2回(1回目:CCD1、2回目:CCD2)、本品で1回測定を行った結果、表7の結果を得た。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97.6%(80/82)、NPAは96.7%(87/90)であった。

表7. 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-	計	CCD2+	CCD2-	計
本品+	80	4	84	1	3	4
本品-	2	0	2	0	87	87
計	82	4	86	1	90	91

	PPA	NPA
CCD2 CCD1 [†]	95.3%	98.9%
CCD1 CCD2 [‡]	96.1%	98.7%
本品 CCD1 [†]	97.7%	95.6%
本品 CCD2 [‡]	97.7%	95.4%

[†]CCD1を対照法とした場合の一致率

[‡]CCD2を対照法とした場合の一致率

② ALK 融合遺伝子に関する同等性試験

ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象にアレクチニブの有効性及び安全性を評価したB-FAST試験コホートAにおいて、本試験の臨床試験測定法(CTA、血液検体)によりALK融合遺伝子陽性と判定され試験に組み入れられた75例、及び本試験のスクリーニングでALK融合遺伝子陰性と判定された174例を用いて、本品とCTAとの同等性を評価した結果、PPAは84.0%(95% CI: 73.7%-91.4%)、NPAは100%(95% CI: 97.9%-100%)であった。

表8. ALK融合遺伝子に関する同等性試験結果

	CTA+	CTA-	計
本品+	63	0	63
本品-	12	174	186
計	75	174	249

③ ROS1 融合遺伝子に関する同等性試験

NTKR、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にエソトレクチニブの有効性及び安全性を評価した国際共同第II相試験(STARTRK-2試験)に由来する検体、及び陰性調達検体のうち、DNA量30 ng以上の83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)との同等性を評価した結果、PPAは62.1%(95% CI: 44.0%-77.3%)、NPAは100%(95% CI: 93.4%-100%)であった。

表9. ROS1融合遺伝子に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	18	0	18
本品-	11	54	65
計	29	54	83

ローカル検査:各検査機関により実施された複数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。

④ NTRK 融合遺伝子に関する同等性試験

STARTRK-2試験に由来する検体及び陰性調達検体のうち、DNA量30 ng以上の85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)との同等性を評価した結果、PPAは47.4%(95% CI: 32.5%-62.7%)、NPAは100%(95% CI: 92.4%-100%)であった。

表10. NTRK1/2/3融合遺伝子に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	18	0	18
本品-	20	47	67
計	38	47	85

ローカル検査:各検査機関により実施された複数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。

** ⑤ BRCA1/2遺伝子変異に関する同等性試験

相同組換え修復(HRR)関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、オラパリブの有用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)のコホートA(BRCA1、BRCA2又はATMのいずれかの遺伝子変異を有する患者)に由来する検体、及びスクリーニングでHRR関連遺伝子変異陰性のうち、DNA量30 ng以上で、既承認品B(FoundationsOne® CDxがんゲノムプロファイル)の検査結果が得られた418検体を用いて、既承認品Bとの同等性を評価した。本品による検査結果が得られた325検体について、PPAは80.9%(95% CI: 71.2%-88.5%)、NPAは96.6%(95% CI: 93.4%-98.5%)であった。なお、PROfound試験の組み入れに用いられた測定法と既承認品Bの測定原理及び試薬等は同一であり、BRCA1/2検出に関する性能は同等である。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。

表11. BRCA1、BRCA2に係る同等性試験結果

	対照+	対照-	計
本品+	72	8	80
本品-	17	228	245
計	89	236	325

* ⑥ 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)に由来する検体及び陰性調達検体を用いて、本試験の臨床試験測定法(CTA、組織検体)と本品の同等性を評価した結果、PPAは70.5%(95% CI: 59.1%-80.3%)、NPAは100%(95% CI: 95.0%-100%)であった。

表 12. *MET* 遺伝子変異に係る同等性試験結果

	CTA+	CTA-	計
本品+	55	0	55
本品-	23	72	95
計	78	72	150

【臨床成績】

(1) アレクチニブの臨床成績概要

1) *ALK* 融合遺伝子 (非小細胞肺癌)

未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性[†]の進行非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 II/III 相試験である B-FAST 試験 コホート A において、87 例にアレクチニブを経口投与した結果、主治医評価による奏効率は 87.4% (95% CI: 78.5%-93.5%) であった。

[†] *ALK* 融合遺伝子陽性は、本品の前世代のセルフリー-DNA (cfDNA) を検体とした検査法を用いて検査された。

(2) エストレクチニブの臨床成績概要

1) *ROS1* 融合遺伝子 (非小細胞肺癌)

STARTRK-2 試験において、*ROS1* 融合遺伝子陽性[‡]の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者 33 例にエストレクチニブ 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 75.8% (95% CI: 57.7%-88.9%) であった。なお、本品陽性が確認された 18 例の奏効率は 72.2% (95% CI: 49.1%-87.5%) であった。

[‡] *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。

2) *NTRK* 融合遺伝子 (固形癌)

STARTRK-2 試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性[§]の進行・再発の固形癌患者 51 例にエストレクチニブ 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。なお、本品陽性が確認された 18 例の奏効率は 72.2% (95% CI: 49.1%-87.5%) であった。

[§] *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。

** (3) オラパリブの臨床成績概要

1) *BRCA1/2* 遺伝子変異 (前立腺癌)

アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 387 例を対象に、オラパリブの有用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 (245 例) 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^{||}における rPFS は HR 0.22 [95% CI: 0.15-0.32] であった。

PROfound 試験のコホート A では、181 例で血漿検体が提出された。このうち 139 例で本品による検査結果が得られ、76 例が *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性と判定され、rPFS は HR 0.262 [95% CI: 0.150-0.466] であった。

表 13. 最大解析対象集団及び本品陽性集団における rPFS (*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性)

	最大解析対象集団		本品陽性集団	
	オラパリブ群 102例	対照群 58例	オラパリブ群 51例	対照群 25例
rPFS 中央値(月)	9.79	2.96	7.75	2.56
ハザード比 (95% CI)	0.22 (0.15-0.32)		0.262 (0.150-0.466)	

^{||} *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。

[†] 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。

* (4) カブマチニブ塩酸塩水和物の臨床成績概要

1) *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異 (非小細胞肺癌)

GEOMETRY mono-1 試験において、*MET* エクソン 14 スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者にカブマチニブ塩酸塩水和物 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。なお、①及び②で本品陽性が確認された 16 例、39 例の奏効率はそれぞれ 81.3% (95% CI: 54.4%-96.0%)、51.3% (95% CI: 34.8%-67.6%) であった。

** 【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。
- 送付された全血検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講ずること。
- 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。
- 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にて報告すること。

【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):

ファウンダーション メディシン, インク (米国)

Foundation Medicine, Inc.

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

ロシュグループ

®: Foundation Medicine, Inc. (米国) 登録商標