

医薬薬審発 0905 第 1 号
医薬機審発 0905 第 1 号
医薬安発 0905 第 1 号
令和 7 年 9 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）
厚生労働省医薬局医薬安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品横断的なコンパニオン診断薬等の該当性評価に基づく承認事項の一部
変更承認申請について（非小細胞肺癌患者における EGFR 遺伝子変異）

「医薬品横断的なコンパニオン診断を目的とする体外診断用医薬品等の取扱いについて」（令和 4 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号、薬生機審発 0331 第 1 号、薬生安発 0331 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、医薬品横断的なコンパニオン診断薬等（以下「医薬品横断的 CDx」という。）の要件に該当すると判断されたコンパニオン診断薬等（以下「CDx」という。）については、当該 CDx の製造販売業者において、医薬品横断的 CDx として取り扱うための承認事項の一部変更承認申請の手続きを行うこととしているところです。

今般、医薬品医療機器総合機構（PMDA）において、非小細胞肺癌患者における EGFR 遺伝子変異（ただし、エクソン 20 挿入変異を除く。）を対象とする CDx について医薬品横断的 CDx への該当性の評価が行われ、別添のとおりその報告書がとりまとめられましたので、ご承知おきください。

なお、該当する CDx を取り扱う製造販売業者に対して、医薬品横断的 CDx として取り扱うための承認事項の一部変更承認申請を行うよう連絡している旨申し添えます。

医薬品横断的なコンパニオン診断薬等への該当性に係る評価報告書

令和 7 年 8 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1. 提案者

特定非営利活動法人日本肺癌学会

2. 候補製品（提案書の順番のとおり）

製品 1	販売名	コバス EGFR 変異検出キット v2.0
	承認番号	22800EZX00011000
	製造販売業者	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
製品 2	販売名	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
	承認番号	23000BZX00089000
	製造販売業者	ライフテクノロジーズジャパン株式会社
製品 3	販売名	therascreen EGFR 変異検出キット RGQ「キアゲン」
	承認番号	22300AMX01256000
	製造販売業者	株式会社キアゲン
製品 4	販売名	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
	承認番号	23000BZX00403000
	製造販売業者	中外製薬株式会社
製品 5	販売名	EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア
	承認番号	30200BZX00249000
	製造販売業者	株式会社 DNA チップ研究所
製品 6	販売名	AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル
	承認番号	30300EZX00076000
	製造販売業者	株式会社理研ジェネシス
製品 7	販売名	肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム
	承認番号	30400BZX00263000
	製造販売業者	株式会社 DNA チップ研究所

3. 提出された提案書の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要

(1) 提案書が提出された経緯

「医薬品横断的なコンパニオン診断を目的とする体外診断用医薬品等の取扱いについて」（令和 4 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号、薬生機審発 0331 第 1 号、薬生安発 0331 第 1 号）（以下「横断化通知」という。）に基づき、2. に記載した製品は要件 (1) から (3)

に該当することから、当該製品を医薬品横断的 CDx として扱うことが提案された。

要件（１） 適応対象（対象とする疾患（悪性腫瘍の場合にはがん種）、バイオマーカー及び検査対象とする検体種）が同一となる CDx が複数承認されていること。

要件（２） いずれの CDx も互いに異なる医薬品の適応判定の補助を目的として承認されていること。

要件（３） いずれの CDx の検査結果も互いに異なる医薬品の適応判定の補助に際して、科学的に妥当と判断される範囲にて互換使用できること。

提案書では、特定非営利活動法人日本肺癌学会（以下「肺癌学会」という。）から、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対して承認されている医薬品（以下「EGFR 分子標的薬」という。）の適応判定の補助に使用されるコンパニオン診断薬等（以下「CDx」という。）の実臨床における使用状況及び問題点が以下のように説明された。

EGFR 分子標的薬ではそれぞれ効能、副作用等の特徴があり、検出された遺伝子変異に応じて使用する EGFR 分子標的薬が選択されることから、EGFR 分子標的薬を選定する前に CDx が使用される状況である。しかしながら、使用した CDx が、検出された遺伝子変異に基づき使用することが適切と考えられる EGFR 分子標的薬に対応していない場合は、保険診療上は当該分子標的薬が使えず、患者が適切な治療を受けられないことが懸念される。

上述の問題を解決するにあたり、非小細胞肺癌組織における EGFR 遺伝子変異を検出する CDx について、どの EGFR 分子標的薬の適応判定の補助の目的で承認されているかに関わらず、横断的に使用することが肺癌学会から提案された。ただし、EGFR 遺伝子変異を検出する CDx には血漿検体を使用するものも存在するが、血漿検体を使用する検査と組織検体を使用する検査では相関性試験成績の解釈が容易ではなく、検出限界も異なることから、血漿検体を使用する CDx を横断的使用の範囲から除外することが説明された。したがって、製品 1 及び製品 5 については、組織検体及び血漿検体のいずれも使用可能であるが、組織検体を使用する場合のみ横断的使用の範囲とすることが提案された。また、エクソン 20 挿入変異については、現時点で同変異に基づいて適応判定を行う EGFR 分子標的薬が承認されていないこと、及び各製品間における分析学的同等性が十分に評価されていないことから、本件において対象とするバイオマーカーから除外することが説明された。

（２） 医薬品横断的 CDx の要件への該当性に関する提案内容

肺癌学会は、横断化通知に記載された各要件への該当性について、以下のように説明した。

要件（１）及び要件（２）については、表 1 のとおり各製品が承認されており、要件に該当する。

表1 各候補製品と対応する EGFR 分子標的薬の組合せ

	ゲフィチニブ	エルロチニブ 塩酸塩	アファチニブ マレイン酸塩	オシメルチニブ メシル酸塩	ダコミチニブ 水和物
製品 1	○	○	○	○	○
製品 2	○	○	○	○	○
製品 3	○	○	○	×	○
製品 4	○	○	○	○	○
製品 5	○	○	○	×	×
製品 6	○	○	○	○	×
製品 7	○	○	○	○	×

要件 (3) については、以下の評価に基づき該当性を説明した。

各製品間の同等性については、添付文書において公表されている試験成績 (表 2 参照) に基づき評価が可能である。なお、製品 5 を除き FFPE 検体を使用され、製品 5 においては未固定組織検体を使用した。表 2 の数値については、有効数字の記載方法が各社各試験で異なることから、添付文書のまま転記した。また、具体的な対照法が明確になっていないものについても添付文書のまま転記した。

表2 各製品の添付文書に記載された相関性試験成績

	対照法	検体数	陽性一致率	陰性一致率
製品 1	A 社 リアルタイム PCR 法* ¹	118	100%	98%
	B 社 リアルタイム PCR 法* ¹	118	100%	100%
	コバス EGFR 遺伝子変異キット* ²	369	96.6%	96.3%
	NGS 法	368	88.3%	97.3%
製品 2	リアルタイム PCR 法-1* ³	119	100%	95.2%
	リアルタイム PCR 法-2* ⁴	193	98.6%	99.2%
製品 3	サンガー法	360	99.4%	86.6%
	前世代品	192	97.09%	97.75%
製品 4	既承認品 A (PCR 法) * ⁵	262	98.1%	99.4%
	既承認品 A (PCR 法) 及び既承認品 B (PCR 法) * ⁶	129	97.2%	100%
	既承認品 A (PCR 法) 及び既承認品 C (PCR 法) * ⁷	196	98.9%	86.1%

製品 5	PNA-LNA PCR クランプ法 ^{*8}	156	88.2%	100%
製品 6	A 社 PCR 検査キット ^{*9}	226	99.4%	96.6%
	B 社 NGS 検査	334	100%	98.5%
製品 7	既承認体外診断用医薬品 (PCR 法) ^{*10}	150	100%	90.9%

※1 初回承認後、対象となる医薬品にダコミチニブ水和物が追加されていることから、A 社又は B 社のリアルタイム PCR 法は製品 3 であると考えられる。

※2 製品 1 の前世代品。T790M 変異のみを対象とした相関性試験。

※3 エクソン 19 欠失変異及び L858R 変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含む CDx として承認された根拠となっていることから、対照法は製品 1 であると考えられる。

※4 ダコミチニブ水和物の CDx として承認された根拠となっていることから、対照法は製品 3 であると考えられる。

※5 エクソン 19 欠失変異及び L858R 変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含む CDx として承認された根拠となっていることから、対照法は製品 1 であると考えられる。

※6 エクソン 19 欠失変異及び L858R 変異を対象とした相関性試験。ダコミチニブ水和物の CDx として承認された根拠となっていることから、既承認品 A 又は B は製品 3 であると考えられる。

※7 T790M 変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含む CDx として承認された根拠となっていることから、既承認品 A 又は C は製品 1 又はコバス EGFR 遺伝子変異キットのいずれかであると考えられる。

※8 エクソン 19 欠失変異及び L858R 変異を対象とした相関性試験。

※9 オシメルチニブメシル酸塩を含む CDx として承認された根拠となっていることから、対照法は製品 1 であると考えられる。

※10 添付文書に記載された文献¹では製品 1 であることが記載されている。

医薬品の臨床試験に紐づき開発された CDx（以下「オリジナル CDx」という。）の後発的位置づけの CDx（以下「後発 CDx」という。）については、オリジナル CDx との同等性に基づき臨床性能を評価する必要がある。したがって、「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」（平成 25 年 7 月 1 日付け薬食審査発 0701 第 10 号）の発出以降に承認されたオシメルチニブメシル酸塩及び／又はダコミチニブ水和物の適応判定の補助として承認されている CDx はそれぞれ製品 1 及び／又は製品 3 との同等性が評価され、その試験成績が添付文書で公表されていると考えられる。その前提に立てば、表 2 に示された試験成績に基づき、製品 5 以外の製品では製品間の同等性が示されている。

製品 5 では、PNA-LNA PCR クランプ法を用いて EGFR 遺伝子変異の検出に係る相関性試験が実施された。PNA-LNA PCR クランプ法はゲフィチニブの第Ⅲ相臨床試験において患者の組入れに用いられた方法であり²、保険診療下で使用可能な自家調整検査である。また、PNA-LNA PCR クランプ法と製品 1、製品 2、製品 3 等との同等性に関する文献が多数

報告されていることから、PNA-LNAPCR クランプ法との同等性に基づき承認された製品 5 も他の製品との分析学的に同等であると考えられる。

また、T790M 変異に関しては、製品 1 との同等性が十分に示されていない製品があるが、L858R 変異等の他の一塩基置換における検出性能の同等性が示されていることから、後述する最小検出感度について注意喚起を行うことで、横断的使用において実質的に問題はない。

その他、査読付き文献に基づき各製品間の同等性、各製品と標準的検査法との同等性等を説明した。

肺癌学会は、CDx の間の差異を踏まえた臨床現場におけるリスク最小化の方策について、以下の 4 点を検討した。

1) 横断的 CDx 使用にあたってのエクソン 20 挿入変異の除外について

エクソン 20 挿入変異は 100 種類以上の変異が報告されており、医薬品の効果の観点からも当該変異に多様性があることが知られている³。しかしながら、製品 1 及び製品 3 を含む PCR をベースとした 6 つの検査では、そもそも設計上エクソン 20 挿入変異を十分にカバーしておらず、検出率は 11.8% から 58.9% であった⁴。以上を踏まえ、今回の横断的 CDx の範囲に関しては、エクソン 20 挿入変異を含めるべきではなく、別途考慮されるべきである。

2) 検出対象となる遺伝子変異の違いについて

各製品では検出可能な遺伝子変異の範囲が異なるため、当該範囲を理解して使用することが適切である。そのため、検出可能な遺伝子変異の範囲、compound mutations の有無による影響等について、肺癌学会の「肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き」（以下「検査の手引き」という。）等により注意喚起を行う予定である。

3) 最小検出感度について

各製品では最小検出感度が異なるため、特性を十分に理解して使用することが適切である。代表的な EGFR 遺伝子変異における、各製品の添付文書において公表されている最小検出感度は以下のとおりである。試験検体については、各社記載方法が統一されていないが、添付文書のまま転記した。また数値については、有効数字の記載方法が各社各試験で異なることから、添付文書のまま転記した。なお、製品 3 のみヒットレート法ではなく、回帰分析で最小検出感度が算出された。

表 3 各製品の添付文書に記載された最小検出感度

	試験検体	L858R 変異	エクソン 19 欠失 変異	T790M 変異
製品 1	FFPE 組織検体	3.96 ~ 5.32%	1.39 ~ 2.53%	2.04 ~ 3.03%

製品 2	非小細胞肺癌検体	5.3%	4.4%	5.7%
製品 3	細胞株、プラスミド 及び臨床検体	5.94%（細胞株）	0.14～16.87%（変 異ごとに検体種 が異なる）	9.72%（細胞株）
製品 4	記載なし	2.4%	5.1%	2.5%
製品 5	記載なし* ¹			検出対象外
製品 6	感度試験用管理物質	1%	1%	2%
製品 7	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

*1 添付文書の使用上の注意において、組織検体で 5%未満のアレル頻度のエクソン 19 欠失変異及び L858R 変異を検出するため、対象となる医薬品の臨床試験において有効性及び安全性が評価されていない集団も陽性となる可能性がある旨の注意喚起が記載されている。

また製品 7 について、添付文書に記載された文献¹では、Horizon Discovery 社の標準品及び野生型の肺組織を用いてエクソン 19 欠失変異、L858R 変異又は T790M 変異のアレル頻度を 1%に調整した 24 検体をそれぞれ作成し、感度の評価を実施した結果、偽陰性が生じた割合は 0%（0/24）であったことが報告されており、最小検出感度は 1%以下であることが示唆される。実際に、最小検出感度は L858R 変異 0.20%、エクソン 19 欠失変異 0.14%、T790M 変異 0.48%であるとする報告⁵もある。

表 3 の結果を踏まえると、特に欠失変異については製品間で最小検出感度が異なる。また、第一世代又は第二世代の EGFR 分子標的薬を投与した後の二次治療において T790M 変異の有無を検討する場合、臨床試験に紐づく製品 1 の最小検出感度を参考に製品を選択する必要がある。これらの使用上の注意点については、肺癌学会の検査の手引き等により注意喚起を行う予定である。また、添付文書等において最小検出感度が公表されていないものや最小検出感度の評価方法が公表されていないものについては、肺癌学会として製造販売業者及びその関連企業に公表を求めている予定である。

4) 不一致例について

検出対象となる変異の違い、検体の腫瘍細胞含有割合と最小検出感度の関係等により製品間で結果が不一致となる可能性がある。それぞれの検査法での検出原理や特徴が異なることから不可避の現象であるが、患者にとって検査結果の確かさは治療戦略を決定する上で極めて重要である。肺癌学会として、検査方法の違いによる不一致の可能性について十分に注意喚起するとともに、現在の保険診療でも適用可能な他の検査方法（例えば、がん遺伝子パネル検査の積極的な活用など）について周知を行う予定である。また、不一致例の原因探求を行い、それぞれの検査方法による特徴を理解する必要がある。

(3) 医薬品医療機器総合機構における評価の概要

医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の医薬品横断的 CDx への該当性に関する考え方については、横断化通知に基づき「医薬品横断的コンパニオン診断薬等に関するガイダンス等について」（令和 4 年 6 月 28 日付け薬機発第 0628013 号通知。以下「ガイダンス通知」という。）にて公表しているところである。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

なお、本提案に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 4 節に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 解析対象遺伝子変異の差異について

ガイダンス通知では、「特定の遺伝子の複数種類の変異を検出する CDx について、製品間で解析対象とする遺伝子変異が完全に一致していない場合もあると考えられる。このような場合においても、医薬品の対象疾患を代表する患者集団の検体を用いた同等性試験で CDx 間の高い判定一致割合が認められており、製品間の解析対象の差異が、対象疾患において検出頻度が低いまれな遺伝子変異においてのみ認められる場合には、これらの CDx は要件 3 を満たすと考えられる。」とされている。肺癌学会の検査の手引きで **common mutation** とされるエクソン 19 欠失変異及び L858R 変異は全ての製品で検出可能である。ただし、製品 5 では **uncommon mutation** とされる G719X 変異、S768I 変異、L861Q 変異等が検出できず、その他の製品においても E709X 変異等の一部の **uncommon mutation** が検出できない。**uncommon mutation** や **compound mutations** については、肺癌学会が提案するように、検出可能な遺伝子変異の範囲等について検査の手引きで注意喚起がなされれば、実臨床上大きな問題はないと考えられる。

T790M 変異については、製品 5 以外で検出可能である。一方で、表 2 の同等性試験成績及びその他の文献においても、T790M 変異に絞った検出性能の同等性が評価されているケースは少なく、全ての製品間での同等性は評価されていない。しかしながら、他の変異とバイオマーカーとしての位置づけの差異がなくなりつつあること、及び T790M 変異は一塩基置換であり、L858R 変異等の他の一塩基置換における検出性能の同等性が示されていることから、最小検出感度等の注意喚起を行うことで肺癌学会の提案のとおり横断化の範囲に含めることに問題はない。ただし、T790M 変異検出に係る最小検出感度がオリジナル CDx である製品 1 より低い製品 2 及び製品 3 については、添付文書に注意喚起を行うことが適切である。

エクソン 20 挿入変異については、変異に多様性があり、同等性が評価されていないことから、肺癌学会の提案のとおり横断化の範囲に含めないことが適切である。また今般、エクソン 20 挿入変異の有無に基づいて適応判定を行う EGFR 分子標的薬が承認されたことから、横断的 CDx を使用する前には、機構のホームページ及び肺癌学会の検査の手引きを参

照し、横断的 CDx の適用となるバリエーションの範囲やエクソン 20 挿入変異を検出対象に含む製品等を確認した上で、使用者の目的に応じて CDx を選択することが適切である。肺癌診療におけるバイオマーカー検査は実臨床において広く普及していることから、肺癌学会の検査の手引きを参照して必要な CDx を選択する運用に特段の問題はないと考える。

2) 各製品間の同等性評価について

ガイダンス通知では、既承認 CDx 製品間の同等性試験における判定一致割合等に基づき該当性が評価されるとしている。総合機構は、表 2 の成績に基づき横断化は可能とする肺癌学会の提案に異論はない。製品 5 については、検出対象となる変異が限られており、使用する検体も他の製品と異なる。また、他の製品と直接的に同等性が評価されていない。しかしながら、肺癌学会の提案及び上述の総合機構の検討を踏まえ、現時点で得られた公表情報に基づき製品 5 を横断化の対象とすることに大きな問題はないと判断した。なお、当該方針について専門委員からも支持された。ただし、肺癌学会が提案するように、最小検出感度等の情報提供は必要と考えるため、各製品の製造販売業者は肺癌学会と適切に連携して製造販売することが適切である。

4. 医薬品横断的 CDx とするための薬事上の手続きについて

以上の検討を踏まえ、総合機構は肺癌学会から提案のあった 7 製品については、医薬品横断的 CDx に該当すると判断した。体外診断用医薬品である製品 1、製品 3 及び製品 6 については、以下の「重要な基本的注意」の項を記載することを前提に、以下の使用目的に変更することは可能である。

【使用目的】

がん組織から抽出した DNA 中の EGFR 遺伝子変異の検出（EGFR に対する分子標的薬の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる）

【重要な基本的注意】

- ・ 本品による EGFR 検査の実施に際しては関連学会のガイドライン等を参照すること。
- ・ 本品による EGFR に対する分子標的薬の適応判定の補助においては、横断化に係る報告書の内容を熟知、理解した上で使用すること。また横断化に係る報告書及び横断的 CDx により適応判定が可能な医薬品の情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
(コンパニオン診断薬 WG のホームページのアドレスを記載)
- ・ (製品 3 のみ) EGFR 遺伝子 T790M 変異の検出感度がオシメルチニブメシル酸塩の臨床試験における組入れ検査より低いことから、偽陰性となる可能性があることに留意すること。

また、医療機器である製品 2、製品 4、製品 5 及び製品 7 については、以下の「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」の項を記載することを前提に、使用目的又は効果を以下のごとく変更することは可能である。

【使用目的又は効果】

- ・ 検出するバイオマーカーを「EGFR 遺伝子変異」とする。
- ・ 対応する医薬品を「EGFR に対する分子標的薬」とする。

【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】

- ・ 本品による EGFR 検査の実施に際しては関連学会のガイドライン等を参照すること。
- ・ 本品による EGFR に対する分子標的薬の適応判定の補助においては、横断化に係る報告書の内容を熟知、理解した上で使用すること。また横断化に係る報告書及び横断的 CDx により適応判定が可能な医薬品の情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

(コンパニオン診断薬 WG のホームページのアドレスを記載)

- ・ (製品 2 のみ) EGFR 遺伝子 T790M 変異の検出感度がオシメルチニブメシル酸塩の臨床試験における組入れ検査より低いことから、偽陰性となる可能性があることに留意すること。

以上

【参考文献】

1. Kato K, et al., “Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using next-generation sequencing for lung cancer companion diagnostics.” *Diagnosis*, 2023, 13, 1476. (doi: 10.3390/diagnostics13081476.)
2. Maemondo M, et al., “Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR.” *New Eng. J. Med.*, 2010, 362, 2380. (doi: 10.1056/NEJMoa0909530.)
3. Viteri S, et al., “Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets.” *Mol. Oncol.*, 2022, 17, 230. (doi: 10.1002/1878-0261.13327.)
4. Ou SI, et al., “Distribution and detectability of EGFR exon 20 insertion variants in NSCLC.” *J. Thorac. Oncol.*, 2023, 18, 744. (doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.086.)
5. Kato K, et al., “Analytical Performance of a Highly Sensitive System to Detect Gene Variants Using Next-Generation Sequencing for Lung Cancer Companion Diagnostics.” *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13, 1476. (doi: 10.3390/diagnostics13081476.)

【略語等一覧表】

略語	英語	日本語
CDx	Companion Diagnostics	コンパニオン診断薬等
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
LNA	Locked Nucleic Acid	ロック核酸
NGS	Next-generation sequencer	次世代シーケンサー
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PNA	Peptide Nucleic Acid	ペプチド核酸