

平成 30 年 2 月 28 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 17 血液検査用器具
[一般的名称] 体細胞遺伝子変異解析システム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
[販 売 名] オンコマイン Dx Target Test CDx システム
[申 請 者] ライフテクノロジーズジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 29 年 5 月 29 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 30 年 2 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[類 別]: 機械器具 17 血液検査用器具

[一般 的 名 称]: 体細胞遺伝子変異解析システム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）

[販 売 名]: オンコマイン Dx Target Test CDxシステム

[申 請 者]: ライフテクノロジーズジャパン株式会社

[申 請 年 月 日]: 平成 29 年 5 月 29 日

[特 記 事 項]: 迅速審査

[審 査 担 当 部]: 医療機器審査第一部、体外診断薬審査室

審査結果

平成 30 年 2 月 8 日

[類 別]: 機械器具 17 血液検査用器具

[一般 的 名 称]: 体細胞遺伝子変異解析システム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)

[販 売 名]: オンコマイン Dx Target Test CDx システム

[申 請 者]: ライフテクノロジーズジャパン株式会社

[申 請 年 月 日]: 平成 29 年 5 月 29 日

審査結果

オンコマイン Dx Target Test CDx システム (以下「本品」という。)は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の組織検体から抽出した DNA を用いて、DNA シークエンサーによって BRAF V600E 変異を検出することで、ダブラフェニブメシル酸塩 (以下「DAB」という。)及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 (以下「TRA」という。)の併用 (以下「DAB/TRA」という。)投与の適応判定を行うコンパニオン診断システム (以下「CDx」という。)として承認申請された。

本品は 46 遺伝子の変異を同時に検出する遺伝子診断システムを基盤としており、分析性能に関する資料として真度試験、室内再現性及び室間再現性試験、LOD 試験、LOB 試験、頑健性確認試験、*in silico* プライマーの特異度検証試験、妨害物質の影響試験並びに安定性試験に関する試験成績書が提出された。これらの資料に基づき審査をした結果、本品の BRAF V600E 変異に対する分析性能には特段の問題は認められないと判断した。

本品の安全性に関する資料として提出された電気的安全性及び電磁両立性試験に関する公的規格への適合証明書に基づき審査をした結果、本品の安全性に特段の問題は認められないと判断した。

本品の CDx としての臨床性能を評価する資料として、化学療法歴のない又は白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある BRAF V600E 変異を有する進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として行われた、DAB/TRA 投与の国際共同第Ⅱ相試験 (以下「E2201 試験」という。)の組入れに用いられた各施設検査法 (以下「LLT」という。)と本品の分析学的同等性試験に関する資料が提出された。分析学的同等性試験においては、E2201 試験の組入れ症例 111 例及び E2201 試験の対象患者と類似した患者背景を持つ非小細胞肺癌患者由来の検体 124 例を用いて、陽性一致率及び陰性一致率がそれぞれ評価された。解析不能検体を除外した 80 検体における本品と LLT の陽性一致率 [95%信頼区間] は 90.0% [81.2, 95.6] であった。また、解析不能検体を除外した 115 検体の対照法 (Cobas 4800 BRAF V600E Mutation Test) との陰性一致率 [95%信頼区間] は 99.1% [95.3, 100.0] であった。陽性一致率については、95%信頼区間の下限値が達成基準を満たさなかったが、事前に判定基準を設定した際に想定した組入れ検体数と比較して E2201 試験から入手可能な検体数が少なかったことが、その要因と考えられた。その上で、LLT 陽性本品陰性となった不一致例の第三

法による解析結果はいずれも本品と同様に陰性であり、本品の偽陰性の可能性は低いと考えられたこと、本品陽性集団における E2201 試験での DAB/TRA の有効性は、全解析対象集団における有効性と大きく異ならないこと、加えて、**BRAF V600E** 変異を検出する上での本品の分析性能に大きな問題は認められないこと等も勘案した結果、分析学的同等性試験から本品の **CDx** としての臨床性能は示されていると判断した。

これらの試験結果を総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

がん組織から抽出したゲノム DNA 中の **BRAF** 遺伝子変異 (**V600E**) の検出 (ダブルフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助)

以上

審査報告

平成 30 年 2 月 8 日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 17 血液検査用器具
- [一 般 的 名 称] : 体細胞遺伝子変異解析システム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)
- [販 売 名] : オンコマイン Dx Target Test CDx システム
- [申 請 者] : ライフテクノロジーズジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 29 年 5 月 29 日
- [申請時の使用目的] : がん組織から抽出したゲノム DNA 中の BRAF 遺伝子変異 (V600E) の検出 (ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助)
- [特 記 事 項] : 迅速審査

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	6
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	7
(1) 開発の経緯.....	7
(2) 外国における使用状況.....	7
(3) 本品の不具合発生状況.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	8
(1) 性能及び安全性に関する規格.....	8
(2) 安全性に関する資料.....	8
(3) 分析性能に関する資料.....	9
(4) 臨床性能を裏付ける資料.....	12
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料.....	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	16
ホ. 製造方法に関する資料.....	16
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	16
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	17
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断.....	17

4. 総合評価.....	17
参考文献.....	19

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
CDx	Companion Diagnostics	コンパニオン診断システム
DAB	Dabrafenib Mesilate	ダブラフェニブメシル酸塩
DNA	Deoxy Ribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
gDNA	Genome DNA	ゲノム DNA
ISP	Ion Sphere Particles	テンプレートを固相化するためのビーズ
LLT	Local Lab Test	施設検査法
LOB	Limit of Blank	ブランク 上限
LOD	Limit of Detection	検出限界
MEK	MAPK/ERK Kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/ERK キナーゼ
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
ORR	Overall Response Rate	奏効率
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
SNV	Single Nucleotide Variant	一塩基変異
TRA	Trametinib Dimethyl Sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

1. 審議品目の概要

オンコマイン Dx Target Test CDx システム（以下「本品」という。）は、BRAF 遺伝子の V600E 変異を検出し、ダブルフェニブメシル酸塩（以下「DAB」という。）及びトラメチン ジメチルスルホキシド付加物（以下「TRA」という。）の併用（以下「DAB/TRA」という。）投与の非小細胞肺癌（以下「NSCLC」という。）患者への適応を判定するために使用されるコンパニオン診断システム（以下「CDx」という。）である。本品は、テンプレート DNA 調製試薬、DNA シークエンサー及び解析プログラムから構成される（図 1）。



図 1 本品の構成

本品による検査では、NSCLC の組織検体から抽出した DNA が検体として使用される。DNA 検体、陰性コントロール及び陽性コントロールを鋳型として、PCR 法により BRAF 遺伝子領域の増幅が行われた後、P1 アダプタ及び以降のシーケンシング工程で同時解析される複数の DNA 検体を識別するためのバーコードアダプタが PCR 産物に付加される。アダプタが付加された PCR 産物 1 分子に対し、P1 アダプタに相補的な XXXXXXXXXX が固相化されたビーズ（以下「ISP」という。）1 個が含まれるようエマルジョンが調製され、エマルジョン PCR により ISP 上に PCR 産物を増幅及び固定する。ISP 上に固定された PCR 産物は、シーケンシング用テンプレート DNA として、1,200 万個の電界効果トランジスタを有する解析チップに充填され、DNA シークエンサーにより塩基配列が決定される。解析時のシステム適合性は、工程管理を目的とした解析の各工程における判定基準に基づき自動で判定され、当該基準に適合した場合に、BRAF 遺伝子変異に関する最終報告書が提示される。

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

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

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専

門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下「BRAF」という。) V600 変異は、NSCLC の約 2%に認められることが報告されている^{1,2}。BRAF は、V600 変異により恒常的に活性化され、MEK 及び ERK を活性化することで、細胞の異常増殖等を引き起こすと考えられている。DAB は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された低分子化合物であり、BRAF V600 変異型タンパク質のセリン／スレオニンキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。一方、TRA は、日本たばこ産業株式会社により創製された低分子化合物であり、MEK のキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、DAB/TRA は平成 28 年 3 月 28 日に「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果とする医薬品として承認されている。DAB/TRA は、今般「BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として追加するための承認事項一部変更承認申請(以下「一変申請」という。)が平成 28 年 12 月 5 日付けで行われ、現在審査中である。

本品は、DNA 及び RNA 上の 46 遺伝子の変異を同時に検出する研究用の遺伝子診断システムを基盤とし、NSCLC の発癌(形質転換)に重要とされている■遺伝子の変異(■)を検出し、対応する分子標的薬の適応を判定する CDx としての開発が進められている¹。平成 28 年 12 月 5 日付けで DAB/TRA について、BRAF 遺伝子変異陽性の NSCLC への適応追加に係る一変申請が行われたことから、一変申請の承認時までには本品を医療現場に供給する必要性に鑑み、今般、開発が先行する BRAF V600E 変異のみを検査項目として承認申請が行われた。なお、NSCLC の他の■検査項目についても、本品による測定項目として今後追加予定であると申請者は説明している。

(2) 外国における使用状況

本品(DNA シークエンサーを除く。)は、2017 年 6 月 22 日に販売名「Oncomine™ Dx Target Test」として米国で承認されている。NSCLC 患者における DNA 由来の 23 遺伝子の一塩基変異(以下「SNV」という。)及び欠失変異並びに RNA 由来の ROS1 融合遺伝子の検出が可能な体外診断用医薬品として承認された。承認された検査項目のうち BRAF、ROS1、EGFR については、NSCLC 患者を対象とした以下の医薬品の CDx として承認されている(表 1)。

■なお、米国以外の地域での販売実績はない。

表 1 米国で承認を受けた遺伝子変異と対応する医薬品の組合せ

遺伝子	変異	対応する医薬品
BRAF	BRAF V600E	ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
ROS1	ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
EGFR	L858R エクソン 19 欠失	ゲフィチニブ

(3) 本品の不具合発生状況

現時点における本品に由来する不具合報告はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概要>

本品の性能に関する規格について、設計仕様として解析能力、解析用プログラムの性能、真度及び同時再現性が設定され、安全性に関する項目として、電気的安全性及び電磁両立性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のように考える。

本品について検査システムとしての性能を確保する上では、製品品質を管理する上で必要な管理項目に加え、解析時のシステムの適合性を判断する上での管理項目が重要であると考え。本報告書 2. ロ. (3) に関する検討を踏まえ、本品による解析能力を確保する上では、シーケンシング特性（解析できるリード長及び1解析あたりの総リード数）、ブランク上限（以下「LOB」という。）、検出限界（以下「LOD」という。）、インプット検体量（最適検体量）、妨害物質の影響及びプライマーの特異度についても重要な管理項目であると考えられることから、これらを設計仕様に関する規格項目として設定するよう求め、適切に対応された。また、解析時のシステム適合性の管理項目として、リード長、リード率、コントロール DNA における BRAF 変異の検出割合及び読み取り深度に関する評価項目が設定されており、FFPE 組織検体 ■ 検体を用い、試薬ロット、使用機器及び検査従事者の異なる組み合わせごとに ■ 回の解析を行った結果に基づき、個々の判定基準が定められている。当該基準については、実使用における工程管理に関する規格として設定するよう求め、適切に対応された。

以上の検討に基づき、設定された性能及び安全性に関する規格に基づき本品の解析性能を担保することは可能と判断した。

(2) 安全性に関する資料

<提出された資料の概要>

本品に関する有効性及び安全性に関する規格として設定された電気的安全性及び電磁両立性に

関する規格（IEC 61010-1: 2001 及び IEC 61326-2-6: 2005）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 分析性能に関する資料

<提出された資料の概要>

機器の分析性能を裏付けるための試験として、真度試験、室内再現性及び室間再現性試験、LOD 試験、LOB 試験、頑健性確認試験、*in silico* プライマーの特異度検証試験、妨害物質の影響試験並びに安定性試験の結果が提出された。詳細は以下のとおりである。

1) 真度試験

事前の分析法バリデーション結果に基づき、FFPE 組織検体における分析性能が確認された Genoptix NexCourse Complete Multi-Gene Assay を対照法として、SNV 及び欠失変異について NSCLC 患者由来の FFPE 組織検体 290 検体における陽性一致率及び陰性一致率が評価された。その結果、BRAF 遺伝子における陽性一致率は 96.2%、陰性一致率は 97.1%であった。

2) 室内再現性及び室間再現性試験

ホルマリン固定及びパラフィン包埋処理を行った細胞株より抽出された DNA 検体を用い、4 施設において、陽性コール率及び陰性コール率が評価された。BRAF V600E 変異の陽性コール率の評価においては、変異含有率 100%又は 100%の DNA 検体を用いられ、陰性コール率の評価においては野生型 DNA が用いられた。有効な解析結果が得られた検体について評価した結果、いずれの変異含有検体においても陽性コール率は 100%であり、野生型 DNA 検体における陰性コール率が 100%以上であった。また、室内再現性は100%、室間再現性は 100%であった。なお、本試験は臨床検体の代替としてホルマリン固定及びパラフィン包埋処理を行った細胞株を用いており、当該検体を FFPE 組織検体の代替として用いることの妥当性は、事前の検討に基づき両検体間の LOD の同等性に基づき説明されている。

また、検体処理を含めた検査工程における室間再現性を評価するため、4 施設において、それぞれ100%の組織に由来する FFPE 組織検体 12 検体を用いて、陽性コール率及び陰性コール率が評価された。FFPE 組織検体 12 検体のうち、2 検体は野生型であり、10 検体には SNV、欠失変異、融合遺伝子のいずれかが含まれている。本試験では、1 人の作業員あたり10検体が割り当てられ、1 人の作業員がすべての検査工程を行った後、抽出された DNA 検体を用いてもう 1 人の作業員によって再度解析を行うことで、検体種及び前処理工程による影響が確認された。その結果、遺伝子変異を含む全検体において陽性コール率は93%以上、野生型の検体において陰性コール率は 100%であった。また、同時再現性は100%以上であった。

3) LOD 試験

FFPE 組織検体から抽出された変異を含む DNA 検体を野生型のゲノム DNA 検体と混合することで変異含有率が異なる希釈系列を作成し、有効な解析結果のうち、変異が検出された割合が95%以上となる最も低い変異含有率を回帰分析により求めた。その結果、対象となる変異の95%以上が検出可能となる最も低い変異含有率は■%であった。

4) LOB 試験

本品の検出対象遺伝子に変異のないことが確認されている 5 つの FFPE 細胞株から抽出された DNA 検体について、本品 2 ロットを用いて試験が行われた結果、偽陽性率は 0%であった。

5) 頑健性確認試験

① DNA 及び RNA インプット検体量検証試験

本品は、DNA 及び RNA を同時に測定可能な仕様になっていることから、SNV、欠失変異、融合遺伝子又はコピー数変異を含む 7 種の FFPE 細胞株、並びに対象遺伝子について野生型配列を有することが確認された FFPE 細胞株 7 種より抽出された DNA 及び RNA について、DNA 量及び RNA 量をそれぞれ 5～15ng の範囲で変動させ、混合した検体における陽性コール率が評価された。その結果、全ての濃度の組み合わせにおいて、DNA 及び RNA の混合検体における陽性コール率は 100%であった。

② 組織固定試験

10%中性緩衝ホルマリン溶液を用いて 12～84 時間固定した野生型細胞株 **MDA-MB-231** を用い、103 の変異部位を指標として、固定時間によりシトシンの脱アミノ化により偽陽性が生じる可能性が評価された。その結果、いずれの条件においても DNA 検体及び RNA 検体に対するシステム適合性の判定基準に適合した結果が得られ、偽陽性は認められなかった。

6) *in silico* プライマーの特異度検証試験

及び[]を用いて、ヒトゲノムとして[]（[]
[]）、並びに NCBI に登録された菌類、細菌及びウイルスのゲノム配列を参照配列とした上で、0～2塩基のミスマッチが許容される条件で、最大長 []bp の PCR 産物が産生される可能性が評価された。その結果、標的領域外の PCR 産物が産生される可能性は低いことが確認された。

7) 妨害物質の影響試験

SNV、欠失変異、融合遺伝子又はコピー数変異を含む FFPE 組織検体■検体並びに対象遺伝子について野生型配列を有することが確認された FFPE 組織検体■検体より抽出された DNA 及び RNA 検体（組織検体毎■検体、計■検体）を用い、検体調製及び検査工程に由来する不純物としてパラフィン、キシレン、エタノール、プロテナーゼ K については通常使用量の4～10 倍存在下、洗浄バッファーについては溶出量の10%存在下で、陽性一致率及び全体一致率が評価された。その結果、妨害物質非添加時に対する全体一致率は、洗浄バッファーでは■■■■%、その他の妨害物

質では 100%であった。

8) 安定性試験

試薬の安定性を裏付ける評価として、検証用ロット 1 ロット及びバリデーションロット 1 ロットの計 3 ロットを用いて、各試薬の実保存条件において安定性試験が実施され、各試薬の有効期間は、以下のとおり設定された（表 2）。

表 2 本品の構成品である各試薬キットの保管方法及び有効期間

キット名	試薬名	保存温度	有効期間
Oncomine Dx Target Test and Controls	Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel	−30～−10℃	9 か月
	Oncomine Dx Target DNA Control	−30～−10℃	9 か月
	Oncomine Dx Target RNA Control	−90～−60℃	9 か月
	Ion Torrent Dx No Template Control Kit	15～30℃	9 か月
Ion PGM Dx Library Kit	Ion PGM Dx Library Reagents	−30～−10℃	9 か月
	Ion PGM Dx Library Equalizer	2～8℃	9 か月
Ion OneTouch Dx Template Kit	Ion OneTouch Dx Template Reagents	−30～−10℃	9 か月
	Ion OneTouch Dx Template ES Beads	2～8℃	9 か月
	Ion OneTouch Dx Template Solutions	15～30℃	9 か月
Ion PGM Dx Sequencing Kit	Ion PGM Dx Sequencing Reagents	−30～−10℃	9 か月
	Ion PGM Dx Sequencing Solutions	2～8℃	9 か月

<総合機構における審査の概要>

本品は、46 遺伝子の変異を検出及び解析するシステムを基盤としたものであることから、分析性能に関する資料として、これらの 46 遺伝子変異に対する分析性能を評価するために実施された試験成績が提出されている。総合機構は、本申請において、本品は BRAF V600E 変異を検出するコンパニオン診断システムとして申請されていることから、提出された資料のうち、BRAF V600E 変異に対する分析性能について評価する方針とした。

総合機構は、提出された資料及び以下の BRAF V600E 変異の検出性能に関する検討から、DAB/TRA 投与の適応判定を行う上で、本品の分析性能に問題は認められないと判断した。

BRAF V600E 変異の検出性能について

申請者は、非小細胞肺癌検体における本品による BRAF V600E 変異の検出性能について、以下のように説明している。

本品の LOD 試験においては、回帰分析に基づき BRAF V600E 変異が 10%以上含まれる場合に当該変異を確実に検出できることが確認されている。日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程において、変異の検出閾値を5～10%とすることが推奨されていることを勘案すると、本品の検出限界は妥当なものとする。また、上述の取扱い規程では、BRAF V600E 変異のよう

な SNV の検出においては、30%以上の腫瘍細胞を含む FFPE 組織検体を用いることが推奨されており、本品の使用にあたっては、30%以上の腫瘍細胞を含む FFPE 組織検体を使用するよう注意喚起する予定であることから、本品の検出性能に問題はないと考える。本品の室内再現性試験において BRAF V600E 変異の含有率が■%の検体について、高い再現性が確認されていることを踏まえると、このような臨床での使用において、本品は十分な検出性能を有していると考えられる。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 臨床性能を裏付ける資料

<提出された資料の概略>

CDx としての本品の臨床性能は、①BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした DAB/TRAの国際共同第Ⅱ相試験（以下「E2201 試験」という。）の組入れに用いられた各施設の検査法（以下「LLT」という。）と本品の判定一致率及び②E2201 試験の有効性の解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果に基づき評価された。E2201試験は、以下の 3 コホートから構成される非盲検非対照試験であり、DAB/TRA の審査において、コホート B 及びコホート C において主要評価項目とされた奏効率（以下「ORR」という。）の 95%信頼区間の下限值が閾値奏効率（■%）を上回ったことに基づき、当該患者において一定の有効性が示されたと判断されている。

コホート A：白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象に DAB 単独投与の有効性及び安全性の検討

コホート B：白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象に DAB/TRA 投与の有効性及び安全性の検討

コホート C：化学療法歴のない患者を対象に DAB/TRA 投与の有効性及び安全性の検討

① E2201 試験の組入れに用いられた検査法と本品の判定一致率

E2201 試験では LLT の結果に基づき、コホート A に 78 例、コホート B に 57 例、コホート C に 36 例の被験者が組入れられた。本試験では、これらの組入れ症例のうち検体の利用が可能であった 111 例の検体を用いて、LLT と本品の陽性一致率が評価された。一方、陰性一致率については、E2201 試験のスクリーニング実施時に、LLT により陰性と判定された検体については、維持及び保管について適切な条件が定められていなかったことから、E2201 試験の被験者と同等の患者背景を持つ NSCLC 患者由来の検体のうち、Cobas 4800 BRAF V600E Mutation Test（以下「Cobas」という。）により BRAF V600E 変異陰性であることが確認された検体（以下「BRAF V600E 陰性検体」という。）124 検体を用いて評価された。なお、Cobas については NSCLC における BRAF V600E 変異の検出感度（変異含有率 5%）に基づき、対照法としての妥当性が説明されている。本品及び対照法による判定結果は、表 3 のとおりであった。

LLT 陽性検体 111 検体のうち、システム適合性の判定基準は満たしたが、BRAF V600E 領域における読み取り深度が規定（347 リード）を満たさなかった 8 検体（以下「No Call」という。）及び当該品質管理基準に適合せず解析無効とされた 23 検体（以下「Invalid」という。）を除外した 80 検体における陽性一致率は 90.0% [81.2, 95.6%] (72/80) であり、事前に設定された達成基準

(Clopper-Pearson 法に基づく両側 95%信頼区間の下限値が 85%以上) に適合しなかった。一方、No Call 及び Invalid を除外した 115 検体における陰性一致率は 99.1% [95.3, 100.0%] (114/115) であり、達成基準に適合した。

表 3 同等性試験に用いられた検体の判定結果

本品	コホート A/B/C LLT 陽性	BRAF V600E 陰性検体 (Cobas 陰性)	合計
陽性	72	1	73
陰性	8	114	122
No Call	8	2	10
Invalid	23	7	30
合計	111	124	235

② E2201 試験の有効性の解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較

本品陽性集団と E2201 試験の解析対象集団の DAB/TRA の有効性は、主要評価項目である ORR に基づき比較評価され、結果は表 4 及び表 5 のとおりであった。なお、それぞれのコホートにおいて、両集団の患者背景に大きな違いはないことが確認されている。

表 4 コホート B の臨床転帰データ

臨床転帰	LLT 陽性、本品陽性 N=22	LLT 陽性 N=57
最良総合効果		
完全奏効 (%)	9.1 (2 例)	5.3 (3 例)
部分奏効 (%)	63.6 (14 例)	61.4 (35 例)
安定 (%)	18.2 (4 例)	14.0 (8 例)
進行 (%)	4.5 (1 例)	12.3 (7 例)
評価不能 (%)	4.5 (1 例)	7.0 (4 例)
奏効		
CR+PR (%)	72.7 (16 例)	66.7 (38 例)
奏効率 [95%信頼区間 ⁽¹⁾]	(49.8, 89.3)	(52.9, 78.6)
⁽¹⁾ Clopper-Pearson 法を用いて 95%信頼区間を算出		

表 5 コホート C の臨床転帰データ

臨床転帰	LLT 陽性、本品陽性 N=23	LLT 陽性 N=36
最良総合効果		
完全奏効 (%)	8.7 (2 例)	5.6 (2 例)
部分奏効 (%)	52.2 (12 例)	55.6 (20 例)
安定 (%)	4.3 (1 例)	13.9 (5 例)
進行 (%)	21.7 (5 例)	13.9 (5 例)
評価不能 (%)	13.0 (3 例)	11.1 (4 例)
奏効		
CR+PR (%)	60.9 (14 例)	61.1 (22 例)
奏効率 [95%信頼区間 ⁽¹⁾]	(38.5, 80.3)	(43.5, 76.9)
⁽¹⁾ Clopper-Pearson 法を用いて 95%信頼区間を算出		

<総合機構における審査の概要>

1) LLT (各施設の検査法) との陽性一致率

申請者は、LLT との陽性一致率が事前に規定した基準を下回った経緯及び本品の臨床性能について、以下のとおり説明した。

同等性試験における陽性一致率に対する判定基準は、悪性黒色腫患者に対する DAB/TRA 投与の適応判定を目的とした CDx として FDA に承認されている XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX ■ と LLT の陽性一致率が ■ %であったことに基づき、本品と LLT の陽性一致率を仮定した場合、陽性検体数 ■ 検体において、95%信頼区間が ■ 以上である確率は ■ %と算出されたことに基づき設定した。しかしながら E2201 試験に組入れられた症例のうち、十分な検体量が確保できない検体は同等性試験の対象から除外されたことから、実際に利用可能であった検体は 111 検体であり、さらに No Call 又は Invalid となり陽性一致率の検討に含めることができなかった 31 検体を除く 80 検体において陽性一致率が評価された。したがって、検体数の不足が事前の規定を満たさなかった要因の一つと考えられる。

さらに、以下の点を踏まえ、同等性試験成績及び性能に関する試験成績に基づき、DAB/TRA 投与の適応判定を行う上での本品の臨床性能に問題はないと考える。

- 不一致例 8 例については、いずれも Cobas により陰性と判定されている。Cobas は、非小細胞肺癌検体における分析性能が事前に評価され、当該検体において適切な検出感度（変異含有率 5%）を有することが確認されており、解析に用いた検体において、本品の偽陰性の可能性は低いと考えられること。
- 同等性試験に用いられた組織検体ブロックが、LLT により検査された同一患者の別の組織検体ブロックであった可能性が否定できず、腫瘍組織の不均一性及び本品の検出感度を考慮した場合に、本品による偽陰性とまでは言いがたいと考えること。

総合機構は、以下のように考える。

E2201 試験は、当初の計画では、LLT により陽性と判定された患者のうち、本品により陽性と特定された患者のみを有効性の解析対象集団とすることとされていたところ、臨床試験開始後に計画が変更され、LLT に基づき組み入れられた患者集団が有効性の解析対象集団となった。結果として、事前に判定基準を設定した際に想定した組入れ検体数と比較して E2201 試験から入手可能な検体数が少なくなってしまった。以上より、入手可能であった臨床検体及び臨床検体の情報に基づき評価及び考察を行わざるを得なかった状況も考慮した上で、申請者の説明及び以下の点も勘案し、本品について、CDx として一定の臨床性能は示されていると判断した。

- 本品陽性集団における有効性が、E2201 試験の解析対象集団における有効性と大きく異なることが示されていること。
- 本品の分析性能の評価結果に基づき、規定された条件で検査を行う上で本品の検出限界等に特段の問題はないと考えられること。

2) 検体管理の適切性について

申請者は、同等性試験において、LLT 陽性検体の 27.9% (31/111) 及び BRAF V600E 変異陰性検体の 7.3% (9/124) の検体で、有効な解析結果が得られなかった原因及びその対応について、以下のように説明している。

解析成功率が低かった主な原因としては、ホルマリンによる過剰固定により DNA が分解していたことが考えられる。E2201 試験では、BRAF 遺伝子検査にあたり、医療機関で検体が保存されている場合には、各施設の規定に従って作製された FFPE 組織検体ブロックを使用し、保存されていない場合には生検を実施し、規定された条件に従って FFPE 組織検体ブロックが作製された。結果として、 検体を除き、各施設の規定に従って作製、保存された FFPE 組織検体ブロックが用いられたため、各施設の規定に違いにより、本品の解析に適した品質の DNA が得られなかった可能性がある。

ホルマリンの過剰固定により、リード率の低下傾向及び No Call の増加傾向が認められることについては、本品の組織固定試験（本報告書 2. ロ. (3) 参照）においても認められている。

一方、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程³では、FFPE 組織検体を用いた遺伝子検査において、検体の品質に影響を与え得る要因の一つとしてホルマリンの固定条件が挙げられており、固定プロセスにおいては 10%中性緩衝ホルマリン溶液を用い、固定時間は 6～48 時間とすることが望ましいとされている。また、同規程においては、抽出された DNA の品質を確認するための指標として、Ct 値/ Δ Ct 値、DIN (DNA Integrity Number)、Q-value 等を用いることが推奨されている。

以上を踏まえ、添付文書において、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程にて推奨される固定条件を示した上で、DNA の品質の確認及びその他詳細については、同規程に従うよう注意喚起する。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）（以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する旨が説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、当該基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

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

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造所に関する資料並びに品質管理に関する資料が提出された。申請者は、本品の性能及び安全性に関する規格のうち、「品質、安全性及び有効性の観点から求められる設計仕様に関する項目」については、設計検証により検証済みであり、「出荷判定の際の品質管理方法に関する規格」及び「実使用における工程管理に関する規格」については、製造工程中に適切に管理されると説明した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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

<提出された資料の概略>

臨床成績に関する資料は提出されず、上述の 2. ロ. (4) に示す性能試験の一環として評価された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、臨床性能試験の試験成績に関する資料によって、臨床試験に関する資料の添付を省略するとの申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

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

<提出された資料の概略>

本品の製造販売後の調査に関する資料として、複数種の臨床検体を使用した場合の性能及び本品陽性症例の予後の確認を目的とした使用成績評価の計画案が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のように考える。

提出された資料に基づき、本品については CDx としての分析性能及び臨床性能が確保されていることが審査の中で確認されている。仮に、承認後に本品について偽陽性等が生じるような不具合が発生した場合には、DAB/TRA 投与による治療効果が認められない症例が多くなり、医薬品の使用成績調査において有効性評価の結果として確認可能であるため、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

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

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

4. 総合評価

本品は、DNA 及び RNA 上の 46 遺伝子の変異を同時に検出する研究用の遺伝子診断システムを基盤とし、BRAF 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与の適応判定の補助を使用目的として承認申請された。

総合機構の審査における主な論点は、(1) 本品の DNA シークエンサーとしての分析性能及び (2) BRAF V600E 変異の CDx としての臨床性能の 2 点であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の DNA シークエンサーとしての分析性能について

本品は 46 遺伝子の変異を同時に検出する遺伝子診断システムを基盤としており、分析性能に関する資料として真度試験、室内再現性及び室間再現性試験、LOD 試験、LOB 試験、頑健性確認試験、*in silico* プライマーの特異度検証試験、妨害物質の影響試験並びに安定性試験に関する試験成績書が提出された。これらの資料に基づき審査をした結果、本品の BRAF V600E 変異に対する分析性能には特段の問題は認められないと判断した。

また、本品の安全性に関する資料として提出された電気的安全性及び電磁両立性試験に関する公的規格への適合証明書に基づき審査をした結果、本品の安全性に特段の問題は認められないと判断した。

(2) BRAF V600E 変異のコンパニオン診断システムとしての臨床性能について

本品の臨床性能は、E2201 試験の組入れに用いられた LLT と本品の陽性一致率及び E2201 試験の有効性の解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果等に基づき評価された。本品と LLT の陽性一致率については 95%信頼区間の下限值が達成基準を満たさなかったが、E2201 試験から入手可能な検体数に限界があったことがその要因と考えられた。また、LLT 陽性本品陰性となった不一致例の第三法による検討結果、腫瘍組織の不均一性による影響の可能性等を考慮すると、本品の性能に起因する問題を示唆するものではないと考えられた。その上で、本品陽性集団に DAB/TRA を投与した時の有効性が示されていることも勘案し、本品の CDx としての臨床性能は示されていると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

がん組織から抽出したゲノム DNA 中の BRAF 遺伝子変異 (V600E) の検出 (ダブルフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助)

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

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

参考文献

1. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, Viola P, Pullara C, Mucilli F, Buttitta F., “Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations.” J. Clin. Oncol., 2011, 29, 3574. (doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.)
2. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, Yeap BY, Sholl LM, Johnson BE, Jänne PA., “Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer.” Clin. Cancer Res., 2013, 19, 4532. (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.)
3. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程（一般社団法人 日本病理学会）

以上