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］　プログラム 01 疾病診断用プログラム
［一般的名称］　生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
［販 売 名］　BRACAnalysis 診断システム
［申 請 者］　Myriad Genetic Laboratories, Inc.
［申 請 日］　平成 29 年 10 月 17 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、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 23 条の２の 17 第５項の規定により準用される法第 23 条の２の５第８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、バリアント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。
2. 送付された血液サンプル及びこれから得られた情報について、別添申請書に規定された事項以外の目的に使用されないよう、必要な手続き及び適切な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じること。
3. バリアント情報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バリアント情報の品質管理方法を変更しよ

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17第５項の規定により準用される同法第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17第６項の規定により、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。

調整中のマスキング箇所を含む

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]	: プログラム 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称]	: 生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
[販売名]	: BRACAnalysis 診断システム
[申請者]	: Myriad Genetic Laboratories, Inc.
[申請年月日]	: 平成 29 年 10 月 17 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　］　プログラム01　疾病診断用プログラム
［一般的名称］　生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
［　販売名　］　BRACAnalysis診断システム
［　申請者　］　Myriad Genetic Laboratories, Inc.
［申請年月日］　平成29年10月17日
［特記事項］　迅速審査

審査結果

BRACAnalysis診断システム（以下「本品」という。）は、オラパリブ（販売名「リムパーザ錠100mg、同錠 150mg」）の乳癌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プログラムである。本品は、オラパリブの作用機序を踏まえ、BRCAタンパク質の機能欠損を生じ得る遺伝子変異を検出することにより、オラパリブの適応対象となる乳癌患者を特定する。

本品を用いた遺伝子変異検査システム（以下「本検査システム」という。）の検査の流れは以下のとおりである。まず、本邦の医療現場において採取された患者の全血検体が、国内の登録衛生検査所を通じて米国の検査施設 Myriad Genetic Laboratories, Inc.に送付される。送付された全血検体からDNAが抽出され、サンガーシークエンシング及びPCRによる大規模な遺伝子再構成の解析（BRACAnalysis Large Rearrangement Test）により、*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子の遺伝子変異（以下「バリアント」という。）が同定される。同定されたバリアントは、オンラインポータルサイトを介して検査依頼医師に報告される。医師は同定されたバリアントを確認した後、本品に対し、当該バリアントがオラパリブの適応対象となるバリアントに該当するか判定するために、データベース（以下「DB」という。）を参照し、判定結果を出力するよう指示を行う。医師は、当該操作に基づき出力された判定結果（最終報告書）を閲覧し、オラパリブの適応判定を行う。

本検査システムの性能に関する資料として提出された真度、精度、頑健性、交差反応性、干渉物質、キャリーオーバー、安定性（検体、試薬、コントロール、工程中間体、模擬輸送ストレス負荷全血検体）、ソフトウェアバリデーションに関する資料に基づき、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。）は本検査システムの分析性能に特段の問題は認められないと判断した。

本検査システムのコンパニオン診断システムとしての臨床性能を評価する資料として、化学療法による前治療歴が2レジメン以下のg*BRCA*遺伝子変異陽性のHER2陰性転移乳癌患者を対象としたオラパリブの第Ⅲ相試験（以下「OlympiAD試験」という。）の組み入れに用いられた検査法（BRAC*Analysis*®[i]及び各施設の検査）と本検査システムの同等性試験に関する資料が提出された。OlympiAD試験の組み入れ症例302症例におけるBRAC*Analysis*®又は各施設の検査に対する本検査

[i] BRAC*Analysis*®は、本検査システムと実質的に同じ検査であるが、品質管理システムについて、それぞれCLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendment）規制及びFDAのQSR（Quality System Regulation）規制に準拠した別施設で実施されている。

システムの判定一致率は、それぞれ99.8%及び99.5%であった。判定結果が一致しなかった5例については、各施設の検査において使用した検査法の設計上バリアントが検出できなかったこと、又は本検査システムにおいてより多くのエビデンスに基づきバリアントの分類が行われたことが不一致の要因であり、いずれも本検査システムの性能の不備を示唆するものではないことが確認された。以上より、本検査システムのコンパニオン診断システムとしての有効性が確認された。

本検査システムは、検出されたバリアントを、事前に定められた基準に従い、臨床的意義及びエビデンスレベルに応じたカテゴリーに分類する。このような分類プロセスに関する資料として、バリアントの分類基準に関する手順書及び当該基準に従った分類プロセスに関する手順書、並びに分類プロセスの頑健性評価に関する資料が提出された。分類プロセスの頑健性評価として、261種類の変異について独立した2回の試行により分類が行われた結果、分類結果の一致率は99.2%であった。これらの手順書及び頑健性評価の結果の他、本検査システムの米国承認後、実施されている分類プロセスの頑健性評価結果も踏まえ、本検査システムにおける変異分類プロセスの頑健性は示されていると判断した。

本検査システムでは、事前に規定された分類基準及び分類プロセスに従って、承認後も最新の科学的知見に基づき新規バリアントの分類が行われ、DBに登録されていく。また、一部の登録済みのバリアントについては、科学的エビデンスの蓄積に伴い、より確定的なカテゴリーに変更される可能性が想定される。したがって、承認後に取得された科学的知見に基づく分類結果の妥当性及び分類プロセスの頑健性を継続的に確認することを目的として、総合機構に年次報告書の提出を義務付けることが適切と判断した。

本検査システムにより、病的変異又は病的変異疑いのバリアントが検出された場合、患者は遺伝性乳癌と診断され、患者の血縁者の遺伝性リスクが示唆されることになる。したがって、本検査システムの臨床現場への導入に際しては、検査結果が患者の血縁者にも影響し得ることを含めた事前説明を患者に行った上で、患者及び血縁者の希望に応じ、血縁者の遺伝性リスクに関する詳細な評価にも対応可能な遺伝カウンセリングを実施することが適切である。一方で、本検査システムは年間約9,500人の乳癌患者に使用されることが想定されており、本邦における遺伝カウンセリングの整備状況等を考慮した上で、オラパリブへの患者アクセスを阻害しないような検査依頼施設に係る要件を定める必要があると考える。

上述の内容については、日本乳癌学会及び日本乳癌卵巣癌総合診療制度機構より提示された検査依頼施設に関する見解を踏まえ、添付文書において関連学会の見解に従い検査を実施する必要がある旨について、注意喚起を行うことが適切であると判断した。

これらの試験結果を総合的に評価し、専門協議の議論を踏まえ、上述の方策を施した上で、本品の有効性及び安全性は確保できると判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、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

本品は、全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列の*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異を検出

し、オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。

承認条件

1. 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（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第23条の2の17第5項の規定により準用される法第23条の2の5第8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、バリアント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。
2. 送付された血液サンプル及びこれから得られた情報について、別添申請書に規定された事項以外の目的に使用されないよう、必要な手続き及び適切な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じること。
3. バリアント情報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バリアント情報の品質管理方法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17第5項の規定により準用される同法第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17第6項の規定により、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。

以上

審査報告

平成 30 年 2 月 8 日

審議品目

[　類　別　]	プログラム 01　疾病診断用プログラム
[一般的名称]	生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
[　販売名　]	BRACAnalysis 診断システム
[　申請者　]	Myriad Genetic Laboratories, Inc.
[申請年月日]	平成 29 年 10 月 17 日
[申請時の使用目的]	本品は、生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子に変異を有する乳癌患者において、オラパリブの投与可否判断のために補助的に用いられるコンパニオン診断プログラムである。
[　特記事項　]	迅速審査

[目次]

1．審議品目の概要 7
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 9
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 9
ロ．設計及び開発に関する資料 11
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 22
ニ．リスクマネジメントに関する資料 22
ホ．製造方法に関する資料 22
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 23
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 23
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 23
4．総合評価 23

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ABMGG	American Board of Medical Genetics and Genomics	
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会
BART	BRACAnalysis Large Rearrangement Test	BRACAnalysis の大規模再構成解析検査
BRCA	Breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CDx	Companion Diagnositics	コンパニオン診断
CPA	Confirmatory PCR Analysis	PCR 解析による検証試験
DB	Database	データベース
CLIA	The clinical laboratory improvement amendment	米国における臨床検査室改善法
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	Double Strand Break	二重鎖切断損傷
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid	エチレンジアミン四酢酸
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
gBRCA	germline *BRCA*	生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子
HER2	Human EGFR related 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HRR	Homologous recombination repair	相同組換え修復
IgG	Immunoglobuline G	免疫グロブリン G
LR	Large Rearrangement	大規模な遺伝子再構成解析
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PARP	poly ADP ribose polymerase	ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
UCSC	University of California, Santa Cruz	カリフォルニア大学サンタクルーズ校
VUS	Variant of uncertain significance	臨床的意義不明のバリアント

1. 審議品目の概要

BRACAnalysis診断システム（以下「本品」という。）は、オラパリブの乳癌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プログラムである。本品は、BRCA1又はBRCA2（以下「BRCA1/2」という。）タンパク質の機能欠損を生じ得る*BRCA1*又は*BRCA2*（以下「*BRCA1/2*」という。）遺伝子変異を検出し、オラパリブの治療効果が期待される乳癌患者を特定するために使用される。本品を用いた*BRCA*遺伝子変異検査システム（以下「本検査システム」という。）の概要を図 1に示す。

まず、本邦の医療現場において採取された患者の全血検体は、登録衛生検査所を通じて、申請者である米国の検査施設 Myriad Genetic Laboratories, Inc.に送付される。送付された全血検体からDNAが抽出され、*BRCA1/2*遺伝子領域についてサンガーシークエンシングによる塩基配列の解析及びPCRによる大規模再構成解析（BRACAnalysis Large Rearrangement Test、以下「BART検査」という。）が行われる。なお、最終報告書の作成前に、全ての遺伝子変異（以下「バリアント」という。）について再試験による確認が行われるが、約2%の非典型的バリアントについては、検証試験として代替プライマーを用いたシークエンシング又はPCR解析によりバリアントの確認を行う。

次に、解析により特定されたバリアントの情報は、申請者が保有するバリアント分類データベース（以下「DB」という。）と照合され、「病的変異」、「病的変異疑い」、「臨床的意義不明のバリアント（VUS）」、「遺伝子多型の可能性」又は「遺伝子多型」のうち、いずれの分類カテゴリーに該当するバリアントであるかが決定される。DBには、現在までに19,000種類を越えるバリアントデータが登録されており、これまでの実績においては検出されたバリアントの約99%についてDBを参照することにより、分類カテゴリーが決定されている。

「病的変異」、「病的変異疑い」、「臨床的意義不明のバリアント（VUS）」、「遺伝子多型の可能性」又は「遺伝子多型」の各分類カテゴリーの定義は、表 1のとおりである。バリアントの分類時には、アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics、以下「ACMG」という。）が 2015 年に発出した「Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants」を基本として、*BRCA1/2* 遺伝子のバリアントを分類するために申請者が策定した分類基準が用いられる。分類基準及び分類基準に従った分類プロセスについては、それぞれ詳細が手順書に定められている。

DB に登録済みのバリアントは、上述の分類基準に従い過去に登録されたものであるが、新規のバリアントが検出された場合は、まず、新規バリアントについて、自社ソフトウェアにより暫定分類カテゴリーが割り当てられ、その後、バリアント専門家及びラボ責任者によるシークエンスデータの品質確認等を経て、タンパク質合成、スプライシング又は機能ドメインに影響するバリアントであるかの評価が行われる。評価にあたり実施される mRNA スプライシング解析、タンパク質の構造解析及び機能解析、分離解析、統計解析及び母集団解析の方法については、それぞれ詳細が手順書に定められている。以上のバリアント専門家によるデータ評価後、知識管理チームによる文献情報の検索及び評価を経て、判定委員会による評価が行われ、最終的に決定した分類カテゴリーと共にバリアント情報が DB に登録される。

検出されたバリアントの分類カテゴリーがDBにおいて確認されるか、判定委員会を経て決定されDB上に登録された後、オンラインポータルサイトを介して検査依頼医師に検出されたバリアントの一覧が中間報告書として確認できる。

医師は中間報告書を確認後、本品に対し、検出されたバリアントの臨床的意義及びオラパリブの適応判定結果を、DBを参照して提示するように、オンラインポータルサイトを介して指示する。当該指示に基づき、本品は検出されたバリアントが「病的変異」又は「病的変異疑い」に該当するバリアント、「臨床的意義不明のバリアント」、「遺伝子多型の可能性」のあるバリアントのいずれに該当するバリアントであったかを最終報告書として出力する。なお、「遺伝子多型」であった場合には、臨床的に意義のあるバリアントが特定されなかったことのみが記載された最終報告書が出力される。医師は、当該操作により得られた判定結果（出力情報）に関する最終報告書を、セキュリティの確保された電気通信回線を通じて入手することができる。

本検査システムにおいては、バリアント分類時において最新の科学的知見が利用可能となるよう、規定された文献検索及び文献評価手順に従い、バリアントの臨床的意義に関する科学的知見が逐次収集されている。したがって、科学的知見の蓄積により、分類済みのバリアントについて臨床的意義が明確になり、分類カテゴリーが変更される場合もある。このようなバリアントの再分類が行われる場合には、事前に定められた再分類基準及び再分類プロセスに関する手順書に従った検討が行われる。当該検討の結果、オラパリブの適応に係る結論に変更が生じた場合には、1か月以内に改訂報告書を作成し、検査依頼医師に報告することとされている。

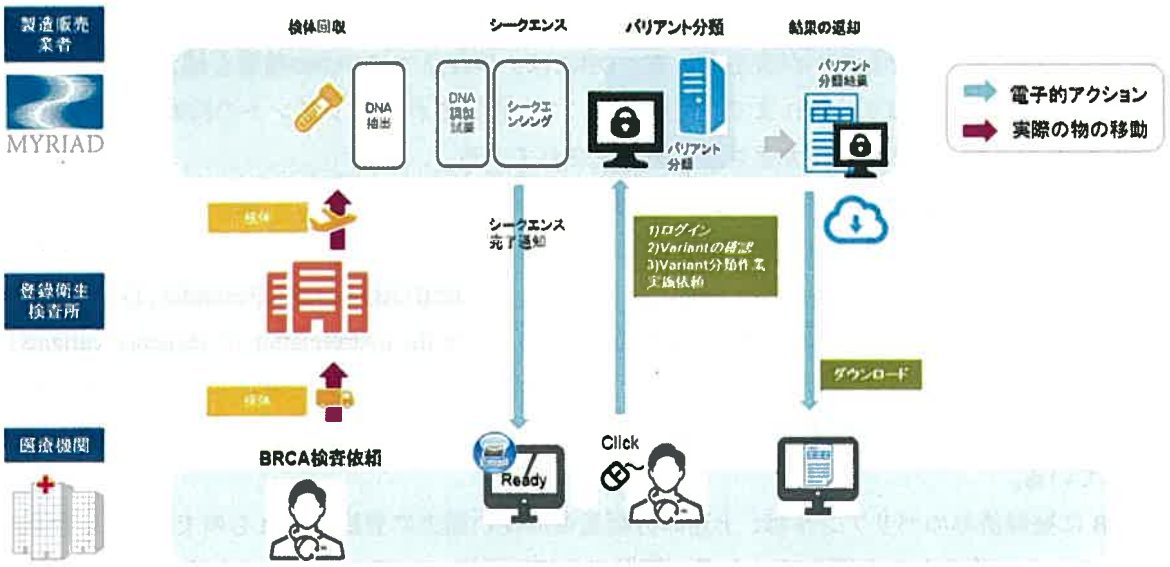


図 1　本品及び本検査システムの概要

表 1　分類カテゴリー

バリアント分類	説明
病的変異	- タンパク質合成を途中終結させる変異（ナンセンス変異、挿入／欠失変異）で、最も 3'末端側の既知の病的変異より上流のバリアント - 科学的知見（高リスク家系の連鎖解析、機能解析、生化学的解析及び mRNA 転写産物の解析の結果）に基づき、機能欠損を生じることが示されている特定のミスセンス変異、非コード領域のバリアント及び mRNA スプライシングに影響を及ぼすバリアント
病的変異疑い	- 入手可能な科学的根拠に基づき、病的変異である可能性が高いと考えられるバリアント
臨床的意義不明のバリアント（VUS）	- 臨床的意義が未確定のミスセンス変異及びイントロン領域のバリアント - 最も3'末端側の既知の病的変異よりさらに下流でタンパク質合成を終結させるバリアント
遺伝子多型の可能性	- 科学的知見に基づき、発がんリスクに寄与する可能性が非常に低いことが示されているバリアント
遺伝子多型	- アミノ酸配列を変えないエクソン領域のバリアント - mRNAスプライシングに重大な影響を及ぼさないことが示されているエクソン領域及びイントロン領域のバリアント - mRNAの安定性に重大な影響を及ぼさないことが示されているエクソン領域及びイントロン領域のバリアント - 査読を受けた公表文献において臨床的意義がないことが示されているバリアント

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

*BRCA1/2*遺伝子は、遺伝性乳癌の原因として同定された遺伝子であり、相同組換え修復（以下「HRR」という。）と呼ばれるDNA修復経路に寄与することが明らかにされてきた[1]。*BRCA1/2* 遺伝子の病的な変異によりBRCA1/2タンパク質が機能を失うと、HRRによる遺伝子修復が行われず、

ゲノムが不安定化し、癌の発生確率が上昇するとされている。

生殖細胞系列の*BRCA1/2* 遺伝子に病的な変異がある場合、体細胞において、正常に機能するもう一方の染色体上の遺伝子に変異が生じた、又は遺伝子サイレンシング等のエピジェネティックな変異により遺伝子が不活性化された時点でBRCA1/2タンパク質が機能を失うため、変異を有さない場合と比較して、乳癌又は卵巣癌を発症するリスクが上昇するとされており[2,3]、*BRCA1/2* 遺伝子の病的な変異の保因者では、70 歳までに乳癌を発症するリスクが最大で87%、卵巣癌を発症するリスクが最大で44%上昇することが報告されている[4,5]。

オラパリブ（製造販売名「リムパーザ錠100mg、同錠150mg」）は、DNAの一本鎖切断修復に関与する酵素であるポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（以下「PARP」という。）に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARPのDNAからの解離を阻害することによって、DNAの2本鎖切断（以下「DSB」という。）を生じさせる。HRR関連因子の一つである*BRCA*遺伝子の病的な変異等により、HRRを介したDNA修復機構が破綻している腫瘍ではDSBが修復されず、DNA損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている[6]。

本品は、オラパリブについて、2017年■月■日付で*BRCA*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を適応として承認申請が行われたことに伴い、オラパリブの乳癌患者への適応判定を行うためのコンパニオン診断システムとして申請された。

(2) 外国における使用状況

米国においては、1996 年に BRACAnalysis®として上市されて以降、150 万件以上の検査実績があるとされている。その後、オラパリブの承認に合わせ 2014 年 12 月 19 日にオラパリブの卵巣癌患者への適応を判定するためのコンパニオン診断システムとして承認されて以降[i]、2018 年 1 月 25 日までの検査実績は 10,752 件とされている。また、2018 年 1 月 23 日にオラパリブの乳癌患者への適応判定が使用目的として追加された。

欧州では、ドイツの検査施設において2012年3月よりBRACAnalysis®の提供が開始され、2018年1月25日までの検査実績は9,016件とされている。欧州においてオラパリブは2014年12月16日に承認されているが、g*BRCA*検査は臨床診療における検査として既に確立しているため、オラパリブの適応判定に使用されるコンパニオン診断システムに関する要件は定められていない。

(3) 本検査システムの不具合発生状況

海外における不具合は報告されていない。

---

[i] 米国において本品は、少なくとも 3 つ以上の化学療法的のある BRCA 変異を有する卵巣癌患者へのオラパリブの適応を判定するためのコンパニオン診断システムとして承認された。その後、オラパリブについては、白金感受性再発の卵巣癌患者への維持療法が効能・効果として承認されたが、適応は BRCA 変異陽性に限定されていない。本邦において、オラパリブは「白金性抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果として平成 30 年 1 月 19 日付で承認されており、米国同様、適応は BRCA 変異陽性に限定されていない。

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略＞

本検査システムの性能に関する規格として、バリアント分類及びバリアント分類の再現性に関する規格が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者が設定した性能及び安全性に関する規格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。

（2）安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

安全性に関する資料は提出されなかった。偽陽性又は偽陰性により、治療効果の期待されない患者への投与、又は本来投与を受けるべき患者が投与機会を失うリスクについては、OlympiAD 試験の組み入れに用いられた検査法と本検査システムの同等性評価結果に基づき評価された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、2. ロ.（3）8）に後述する臨床性能試験の試験成績を踏まえ、安全性に関する資料の添付を省略するとの申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

（3）性能に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品に入力されるバリアント情報を生成する検査の品質に関する試験に関する資料として、以下の 1）～6）の資料が提出された。分類プロセスの頑健性に関する試験に関する資料として、以下の 7）の資料が提出された。また、本検査システムの臨床的有用性を示す試験に関する資料として、以下の 8）の資料が提出された。

1）真度

① サンガーシークエンシング

自社にて開発、検証された遺伝子解析システム myRisk CLIA NGS test を対照法として、全血検体 93 検体及び全血由来の DNA 検体 17 検体（特定の変異を含む 10 検体を含む。）を用いて、*BRCA1/2* 遺伝子領域の変異部位 982 塩基及び野生型配列 1,906,122 塩基について、サンガーシークエンシング工程の真度が評価された。本検査システムによる解析成功率は 100%であり、対照法により決定された塩基配列と本検査システムにより決定された塩基配列の一致率は 100%であった。

② 大規模再構成解析（BART 検査）

代表的な大規模再構成バリアントを含む全血由来 DNA 検体 103 検体を用いて、自社にて検証された CLIA 基準に準拠したマイクロアレイ検査に対する BART 検査の解析結果の一致率が評価された。BART 検査の解析成功率は 95%であり、解析結果が得られた 98 検体のうち、大規模再構成バリアントに関する陽性一致率は 96%、陰性一致率は 100%であった。

2）精度

全血由来 DNA 検体 49 検体を用いて、サンガーシークエンシングと BART 検査を合わせて 6 回繰り返し測定することにより、測定間、測定内、測定機器間、試薬ロット間、操作者間及び日間の再現性が評価された。全繰り返し測定において解析結果の一致率は 100%であった。

3）頑健性

① 温度条件又は PCR 産物注入時間条件

ｉ）サンガーシークエンシング

全血由来DNA検体5検体から増幅された*BRCA1/2*遺伝子における代表的な8種のサンガーシークエンシングPCR増幅産物を用いて、最適なアニーリング温度から±3℃の範囲で温度を変動させ、最適なアニーリング温度における解析結果に対する解析結果の一致率が評価された。その結果、最適なアニーリング温度から±1℃、±2℃及び±3℃の6条件全てにおいて解析結果の一致率は100%であった。

ii）BART 検査

全血由来DNA検体30検体を用いて、アニーリング温度を設定温度の±3 ℃の範囲で温度を変動させた場合、及び電気泳動におけるPCR産物の注入時間を設定時間の6 秒から2～20 秒の範囲で変動させることでPCR産物の注入量を変動させた場合について、標準条件の解析結果との一致率が評価された。その結果、温度条件については、最適なアニーリング温度から±1℃、±2℃及び±3 ℃の6条件全てにおいて解析結果の一致率は100%であった。また、PCRの注入量については、注入時間20秒における標準条件との解析結果の一致率は0%、注入時間2、4、5、7、10 秒の5条件において一致率は100%であった。

② DNA 量

ｉ）サンガーシークエンシング

乳癌又は卵巣癌患者に由来する全血検体5検体を用い、PCR 1反応あたりのDNA量を0.2～100 ngとしたときの、8つの*BRCA1/2*遺伝子領域におけるバリアント検出率が評価された。その結果、DNA量0.2ngにおけるバリアント検出率は37.5～62.5%、1.0～100 ngにおけるバリアント検出率は100%であった。

ii）BART 検査

乳癌又は卵巣癌患者に由来する全血検体5検体を用い、PCR 1反応あたりのDNA量を2～14 ngとしたときの解析結果と、事前の検討に基づき設定された至適DNA量（8 ng）における解析結果との一致率が評価された。その結果、解析結果の一致率はDNA量2～12 ngでは100%、14 ngでは80%であった。

4）分析特異性

① 交差反応性試験

ｉ）サンガーシークエンシング

UCSC *in silico* PCRプログラム及びUCSC BLATプログラムにより、プライマーの3'末端の15bpの塩基配列中少なくとも3 bpのうち2 bp以上が一致した場合に鋳型DNAへの結合が可能と設定し、

GRCh37/hg19をヒトゲノムDNAの参照配列として、PCRの伸長時間条件から想定される最大プロダクトサイズ1,000塩基対以下のPCR産物が生成される可能性を評価した。サンガーシークエンシングの前段階で行われるPCRに用いられる168種84対のプライマーについて、標的領域以外のPCR産物の産生は予測されなかった。

ii）BART 検査

UCSC *in silico* PCRにより、プライマー3’末端の15 bp の塩基配列中少なくとも3 bpのうち2 bp以上が一致した場合に鋳型DNAへの結合が可能と設定し、GRCh37/hg19をヒトゲノムDNAの参照配列として、PCR反応の伸長時間から想定される最大プロダクトサイズ750塩基対以下のPCR産物が生成する可能性を評価した。BART検査のPCRに用いられるすべてのプライマーの組み合わせ、計3,016種類について、標的領域以外のPCR産物の産生は予測されなかった。

② 干渉物質試験

ヘモグロビン、アルブミン、IgG、ビリルビン、K3EDTA、エタノール又は漂白剤を各 2 濃度添加した全血検体 8 検体を用いて、サンガーシークエンシング及び BART 検査の結果に影響を及ぼす干渉物質が評価された。検討濃度については、内因性物質濃度は、CLSI ガイドライン EP7-A2 に準拠しており、外因性物質及び検査プロセスで使用する物質濃度は、血液及び抽出 DNA 検体が通常条件下で曝露する以上の濃度として設定されている。その結果、ヘモグロビン 20 g/dL、アルブミン 50 g/L、IgG 45 g/L、ビリルビン 5 mg/dL、K3EDTA5%、エタノール 12.75%又は 0.5%漂白剤存在下で、干渉物質非添加検体とのバリアントコールの一致率は 100%であった。

③ キャリーオーバー試験

全血検体からの DNA 抽出、サンガーシークエンシング及び BART 検査の 3 工程における工程内及び工程間におけるキャリーオーバーが評価された。DNA 抽出工程については、全血検体 4 検体を用いて、DNA 抽出からサンガーシークエンシング及び BART 検査のバリアントコールまでの工程を 3 回実施し、バリアントコール成功率及びバリアント検出率を求めたところ、結果は 100%であった。

サンガーシークエンシングにおける工程内のキャリーオーバーを評価するため、PCR プレート上に 20 ng 及び 4 ng の DNA 検体を交互に 45 セット配置し、PCR 反応からバリアントコールまでの工程を実施する試験を 2 回実施したところ、1 回目のバリアントコール成功率は 93%、2 回目は 99%であり、いずれもバリアント検出率は 100%であった。また、連続した 2 回の試行により工程間のキャリーオーバーを評価した結果、1 検体についてはバリアントコール成功率が 98%(44/45)であったが、もう 1 検体については 100%であり、バリアント検出率は両検体とも 100%であった。

BART 検査については、工程内のキャリーオーバーを評価するため、LR 陽性 DNA 検体 2 検体を用いて 3 回、LR 陰性 DNA 検体 8 検体を用いて 6 回の繰り返し試験が行われた結果、バリアントコール成功率及びバリアント検出率は 100%であった。また、連続した 2 回の試行により工程間のキャリーオーバーを評価した結果、バリアントコール成功率及びバリアント検出率はいずれも 100%であった。

5) 安定性

① 全血検体安定性試験

全血検体 5 例を用いて、DNA 抽出前の全血検体の安定性が評価された。試験開始時点のサンガーシークエンシング及び BART 検査による解析結果との一致率（100%）に基づき、各保存条件における有効期間は、4℃ で 30 日間、30℃ で 7 日間と設定された。

② 試薬安定性試験

検査工程で用いられる各試薬について実施された安定性試験の結果は表 2 のとおりである。各時点の検査結果と開始時点の解析結果の一致率（100%）に基づき、各保存条件における有効期間が設定された。

表 2　試薬の安定性試験

検査工程	試薬	保存温度	有効期間
ゲノム抽出	定量用標準物質	4 ℃	30 日
		LT*	48 時間
サンガーシークエンシング	サンガーシークエンシング PCR プレート	−20 ℃	6 か月
		30 ℃	24 時間
	サンガーシークエンシング オリゴプレート	−80 ℃	6 か月
		4 ℃	60 日
		30 ℃	7 日
	CAPSeq プレート	−20 ℃	6 か月
BART 検査	BART PCR プレート	−80 ℃	6 か月

*：研究室内温度（Laboratory Temperature）：18〜32 ℃

③ コントロール試薬安定性試験

検査工程で用いられるコントロール試薬の安定性試験の結果は表 3 のとおりである。各時点の検査結果と開始時点の解析結果の一致率（100%）に基づき、各保存条件における有効期間が設定された。

表 3　コントロール試薬の安定性試験

検査工程	コントロール試薬	保存温度	有効期間
サンガーシークエンシング	M13 陰性コントロール	−80 ℃	6 か月
BART 検査	BART 細胞株陽性コントロール	4 ℃	2 か月
	BART 代替陽性コントロール	4 ℃	3 か月
	BART アンプリコン陰性コントロール	−80 ℃	6 か月
CPA	CPA PCR 増幅コントロール 1	4 ℃	2 か月
	CPA PCR 増幅コントロール 2	4 ℃	2 か月
	CPA 非ゲノム DNA コントロール 1	−20 ℃	12 か月
	CPA 非ゲノム DNA コントロール 2	−20 ℃	12 か月

④ 検査工程中間体の安定性試験

検査工程中間体の安定性試験の結果は、表 4 のとおりである。各時点の検査結果と開始時点の解析結果の一致率（100%）に基づき、各保存条件における有効期間が設定された。

表 4　検査工程中間体の安定性試験

検査工程	検査工程中間体	保存温度	有効期間
サンガーシークエンシング	サンガーシークエンシング PCR 384 ウェルプレートにおける PCR 前	4 ℃	6 時間
	サンガーシークエンシング 96 ウェルプレートにおける CLP	4 ℃	4 日
BART 検査	BART DNA 注入後 PCR 前プレート	4 ℃	4 時間
		LT*	2 時間
	BART 溶出後	4 ℃	7 日
		LT*	6 時間
CPA	CPA PCR 後	4 ℃	14 日

*：研究室内温度（Laboratory Temperature）の略。18～32 ℃ に設定されている。

⑤ 模擬輸送全血検体安定性試験

全血検体の輸送時の安定性を評価するため、輸送時の温度変化を想定した苛酷条件での安定性試験が実施され、試験開始時点における解析結果との一致率が評価された。実施された安定性試験の保存条件及び解析結果は表 5 のとおりである。

表 5　模擬輸送条件における検体の安定性試験

保存条件	保存開始時点との結果一致率が 100%となる時点	検体凝固の発生
−20 ℃	10 日	−
60 ℃	−	開始 2 時間で全検体が凝固し検査不能
42 ℃	12 時間	24 時間時点で全検体が凝固し検査不能
3 回の繰り返し凍結融解**	3 回繰り返し後	−

**：最低 4 時間の−80 ℃ 保存及び最低 4 時間の 18～32 ℃ 保存を 1 回の凍結融解とする。

6) ソフトウェアバリデーション

本検査システムで使用されるソフトウェアについて、バリアント情報の検索及び管理機能に関する試験として、本検査システムを構成するサブシステムに対するバリデーション試験が実施された。

各ソフトウェアにおける機能への使用者アクセス制限、データの入力及び転送、バリアントデータに対応する正確なタスクの実行、バリアントの自動分類等が意図したとおりに実行できることが確認されている。

7) 分類プロセスの頑健性

DB 上に登録されている、変異の部位や変異の種類（フレームシフト、大規模再構成等）の異なる 261 種類のバリアントについて、新規バリアントとして判定委員会を介して新たに分類カテゴリーを決定した結果と DB 上に登録された分類カテゴリーを比較することにより、バリアントの分類プロセスの頑健性が評価された。その結果、新旧分類カテゴリーの一致率は 99.2% (259/261) であった。

不一致となった 2 例のうち 1 例はミスセンス変異であり、DB に登録された当時はエビデンス不足により VUS として登録されていたが、本試験実施時にはその後得られた機能解析及び構造解析の結果に基づき病的変異疑いとして分類された。もう 1 例はイントロンのスプライシング部位の変異であり、DB には病的変異疑いとして登録されていたが、その後の検討に基づき、イントロンにおける当該部位の変異についてはスプライシングへの影響が不明であるとして、VUS に分類することが分類基準として定められた変異であった。したがって、当該不一致は新たな科学的知見の蓄積に伴う分類カテゴリー又は分類基準の変更によるものであり、バリアントの分類プロセスの脆弱性に起因するものではないとされた。

8) 臨床性能試験

オラパリブのコンパニオン診断システムとしての本検査システムの臨床性能は、①オラパリブの国際共同第Ⅲ相試験（以下「OlympiAD 試験」という。）の組み入れに用いられた各施設の検査法と本検査システムの判定一致率及び②OlympiAD 試験の有効性の解析対象集団と本検査システム陽性集団[ii]でのオラパリブの有効性の比較結果に基づき評価された。OlympiAD 試験は、化学療法歴のある生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性及び HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、オラパリブと医師が選択した化学療法[iii]の有効性及び安全性を比較することを目的として実施された非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験である。当該試験の結果、主要評価項目である独立中央評価による無増悪生存期間（以下「PFS」という。）について、化学療法群に対するオラパリブ群の優越性が検証されている。

① OlympiAD試験の組み入れに用いられた検査法と本検査システムの判定一致率

OlympiAD 試験では、各施設の検査結果に基づく 208 例、本検査システムの検査結果に基づく 29 例及び BRAC*Analysis*®[iv]の検査結果に基づく 65 例の、合計 302 例が *BRCA* 遺伝子変異陽性例として組み入れられ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。BRAC*Analysis*®との判定一致率の評価においては、OlympiAD 試験のスクリーニング検体のうち BRAC*Analysis*®陽性例 229 例及び陰性例 229 例の検体が用いられた。BRAC*Analysis*®以外の各施設検査との比較においては検体の入手が可能であった陽性 227 例、陰性 411 例の計 638 例が用いられた。判定一致率を表 6 に示す。

[ii] オラパリブの適応となる「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される変異が検出された集団

[iii] 医師の選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンから選択）

[iv] BRAC*Analysis*®は、本検査システムと実質的に同じ検査であるが、品質管理システムについて、それぞれ CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendment）規制及び FDA の QSR（Quality System Regulation）規制に準拠した別施設で実施されている。

表 6　分析学的同等性評価の結果

組み入れ時の検査法	入手検体数	本検査システムとの判定一致率	
BRAC*Analysis*®	陽性例229例	陽性一致率 99.6%（228/229）	全体一致率 99.8%（457/458）
	陰性例229例	陰性一致率 100%（229/229）	
各施設検査	陽性例227例	陽性一致率 99.6%（226/227）	全体一致率 99.5%（635/638）
	陰性例411例	陰性一致率 99.5%（409/411）	

OlympiAD 試験への組み入れに当たり、プロスペクティブに検査を実施した施設は 1 施設のみであり、その他は、各施設において事前に得られた *BRCA* 遺伝子検査の結果に基づき組み入れが行われたことから、同等性試験にあたり、陰性検体を入手できなかったとされている。以上の経緯から、陰性一致率は上述の 1 施設より入手された陰性検体のみを用いて評価されたが、申請者は、当該施設以外の各施設検査と本検査システムの陰性一致率についても、以下の点から、高い一致率が期待されると説明している。

- 各施設で実施された具体的な検査法の詳細情報を入手することは困難であるものの、一般的に *BRCA* 遺伝子検査を実施している施設の多くは、サンガー法によるダイレクトシークエンシング又は次世代シークエンシングを実施していると考えられ、次世代シークエンシングと本検査システムの陰性一致率については、これまでに実施した 2 試験において、それぞれ 99.3%（141/142）7及び 99.7%（785/787）[8]であったこと。
- バリアント分類についても同様に詳細は不明であるものの、多くは本検査システムと同様に ACMG ガイドラインに基づく分類を行っていると考えられること。

また、BRAC*Analysis*®又は各施設検査と本検査システムで判定結果の不一致は、検査法間での検出可能なバリアントの違い又はバリアント分類時に利用可能なエビデンスの違いにより生じたものであり、前者については、対照法がコーディング領域における反復配列の挿入を検出可能な検査法でなかったこと、後者については、本検査システムにおいて臨床症状及び家族歴に関する社内データ、文献情報及び構造解析結果に基づく分類が行われた一方で、対照法では対応するエビデンスが入手できなかった可能性が要因として考えられると説明されている。

② OlympiAD試験の有効性の解析対象集団と本検査システム陽性集団の有効性の比較

本検査システムにより g*BRCA* 遺伝子変異陽性と特定される患者集団におけるオラパリブの有効性は、OlympiAD 試験の最大解析対象集団と本検査システム陽性集団における PFS の比較に基づき評価された。

BRCA 遺伝子検査の結果として OlympiAD 試験の解析対象集団として組入れられた g*BRCA* 変異陽性集団[redacted]例のうち、検体の入手が可能であった[redacted]例について本検査システムによる解析が行われ、[redacted]例が *BRCA* 遺伝子変異陽性と判定された。OlympiAD 試験の有効性の解析対象集団と

本検査システム陽性集団のPFSの比較結果を表 7に示す。また、両集団の患者背景は表 8のとおりである。

表 7　PFSの比較結果

	OlympiAD試験の解析対象集団		本検査システム陽性集団	
	オラパリブ群	化学療法群	オラパリブ群	化学療法群
例数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
イベント（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値（か月）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ハザード[95%CI]	[redacted]		[redacted]	
p値（両側）	[redacted]		[redacted]	

表 8　患者背景

	OlympiAD試験の解析対象集団		本検査システム陽性集団	
	オラパリブ群	化学療法群	オラパリブ群	化学療法群
人口統計学的特性				
年齢（歳）				
平均（SD）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中央値（範囲）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別、n（%）				
女性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
男性				
人種、n（%）				
白人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アジア人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黒人/アフリカ系アメリカ人	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
疾患特性				
ECOG*** PS、n（%）				
(0) 通常の活動	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
(1) 活動に制約あり	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

***：Eastern Cooperative Oncology Group

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、提出された資料及び以下の検討から、オラパリブの適応判定を行う上で、本検査システムの分析性能及び臨床性能に問題は認められないと判断した。

(1) オラパリブ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

OlympiAD 試験の組み入れに用いられた検査法と本検査システムの陰性一致率に関する考察及び不一致例に関する考察はいずれも受け入れ可能であり、提示された試験成績において、OlympiAD 試験の組み入れに用いられた検査法と本検査システムが分析学的な同等性は示されていると考える。さらに、本検査システム陽性集団と OlympiAD 試験の解析対象集団でオラパリブの有効性が同等であることが確認されていることも踏まえ、オラパリブのコンパニオン診断システムとしての本検査システムの臨床性能は示されていると判断した。

(2) 本品の分類プロセスの頑健性の確保について

申請者は、本検査システムにおけるバリアントの分類プロセスについて、以下のとおり説明している。

1) バリアント分類基準及び分類プロセスの妥当性

バリアントの分類は、分類基準及び分類プロセスに関する手順書に従って行われている。分類基準の手順書には、mRNA のスプライシング又はタンパク質の機能に影響を及ぼし得るバリアント及び影響を及ぼさないバリアントに関する具体的な定義、臨床的意義不明と位置付けるべきバリアント、評価にあたり利用可能なエビデンス等が具体的に定められている。また、分類プロセスに関する手順書においては、シークエンスデータの品質確認、検出されたバリアントの評価（スプライシングへの影響、翻訳開始又は終結への影響、アリル頻度の確認等）、知識管理チームによる文献情報の収集及び評価、判定委員会での分類カテゴリーの決定、DB への登録までの工程について、評価方法及び記録作成の手順が定められている。

なお、分類基準に関する手順書は、米国で本検査システムが承認された 2014 年に初版を作成後、これまでに 1 回改訂されている。改訂の内容はスプライシングに関する基準の追加のみであり、科学的知見の蓄積に伴うものであった。また、分類プロセスに関する手順書については、同様に 2014 年に初版を作成後、これまでに 1 回改訂されており、主な改訂の内容はソフトウェアのアップデートに伴う整備のみである。

また、上述の手順書に基づき、新規バリアントの分類カテゴリーを決定する上では、バリアント分類従事者の能力確保が重要である。このため、バリアント分類従事者については、それぞれの担当業務に応じ、以下のとおり資格要件及び能力評価方法を定めている。

- 判定委員会の構成メンバーは、分子遺伝学、ヒト遺伝学、集団遺伝学、臨床遺伝学、遺伝カウンセリング、構造生物学、RNA スプライシング、バイオインフォマティクス又は統計学のいずれかの専門分野において学位を取得している。
- バリアントの分類カテゴリーの最終決定を行うラボ責任者は博士号を有し、臨床分子遺伝学・ゲノミクスにおいて、American Board of Medical Genetics and Genomics（以下「ABMGG」という。）の認定を取得していること、バリアントの分類に関する ABMGG ガイドライン、Breast Cancer Information Core のバリアント命名法、バリアント分類及び再分類の社内ルール及びプロセスに関する社内手順書の理解に関するトレーニングの受講が義務づけられている。加えて、50 の新規バリアントの分類試験への合格及び知識確認試験に毎年合格する必要がある。

- 知識管理チームのメンバーは、分子生物学、生化学及び遺伝学の教育を受けた博士レベルの知識を有している必要があり、ラボ責任者と同様のトレーニングの受講、社内試験への合格が義務づけられている。
- バリアント専門家は、少なくとも生命科学の理学士号を有し、担当業務に合わせたトレーニングの受講、担当業務に関する年1回の実務審査への合格が必要である。

2）分類プロセスの頑健性及び使用実績について

分類プロセスの頑健性については、2. ロ.（3）7）に示す分類プロセスの頑健性の評価において確認されている他、米国承認以降、米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）の指示に基づき実施している頑健性評価においても確認されている。当該評価では、米国承認以降に検出された全てのバリアントを新規バリアントとして扱い、判定委員会により分類カテゴリーを決定し、過去の分類プロセスに基づき DB 上に登録された分類カテゴリーとの一致率を評価することとされている。当該評価において、2015 年 12 月から 2016 年 11 月までに検出された新規バリアントを除く 1,176 種類のバリアントについて一致率は 99.92%、2016 年 12 月から 2017 年 11 月までに検出された 684 種類のバリアントについては 100%の一致率が確認されている。以上より、本検査システムにおける分類プロセスの頑健性及び DB に登録済のバリアント情報の妥当性は示されていると考える。

なお、本検査システムを用いた日本人検体の解析実績は約 1,300 例である。臨床的意義不明のバリアントの割合は、日本人及びアジア人集団でそれぞれ 6.3%及び 7.3%であり、全体集団における 3.1%と比較してわずかに高い値が得られている。しかしながら、オラパリブの投与対象となる BRCA タンパク質の機能欠損を生じ得る変異を検出する上で民族的要因による影響は考えにくく、上述の値は、全体の解析実績（150 万例以上）と比較して、非常に限られた解析実績に基づき算出された値であることから、本邦における本検査システムの使用に当たり、臨床上の問題はないと考える。

3）バリアントの再分類について

本検査システムによる解析実績は 150 万件以上であり、2017 年 11 月 30 日時点で病的変異 5,300 種、病的変異疑い 305 種、臨床的意義不明のバリアント 8,081 種、遺伝子多型の可能性 1,413 及び遺伝子多型 4,142 種、合計 19,241 種類のバリアントデータが DB に登録されている。これらの DB を参照することにより、約 99%のバリアントの分類カテゴリーを確認可能であるが、これらの分類済みのバリアントについても、科学的知見の蓄積に伴い随時分類カテゴリーを見直すことにより、DB を参照した場合にも、最新の科学的知見に基づくバリアントの分類結果を得ることができるよう対応している。

バリアントの分類カテゴリーの変更は、バリアントの再分類基準及び再分類プロセスに関する手順書に従って行われている。これまでに再分類が行われたバリアントは、2015 年 12 月から 2017 年 11 月までで 101 種であった。このうち、オラパリブの適応判定に影響する分類カテゴリーの変更が行われたのは 5 種であり、その内訳は表 9 のとおりである。

表 9　バリアントの再分類結果

DB 上の分類カテゴリー	新規分類カテゴリー	再分類されたバリアント数	
		バリアント数	適応判定の変更
病的変異疑い	病的変異	11	0
臨床的意義不明	病的変異	1	1
臨床的意義不明	病的変異疑い	4	4
臨床的意義不明	遺伝子多型の可能性	58	0
臨床的意義不明	遺伝子多型	4	0
遺伝子多型の可能性	遺伝子多型	23	0
合計		101	5

総合機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明及び2. ロ. (3) 7) に示すバリアント分類プロセスの頑健性評価結果を踏まえ、その頑健性に特段の問題はないと判断した。また、これまでの再分類の結果は、いずれも科学的知見の蓄積に伴う、不確定なカテゴリーから確定的なカテゴリーへの変更であり、病的変異又は遺伝子多型のように科学的知見に基づき確定済みの分類結果を否定するような再分類の実績はないことを踏まえると妥当な変更と考える。

その上で、承認時までに得られている科学的知見は限られており、今後新たに得られた科学的知見に基づき新規バリアントが分類され、DB に登録されていくこと、登録済みのバリアントが科学的知見の蓄積に伴い再分類される可能性を踏まえると、分類プロセスに基づく DB の更新を前提として本品を承認し、新規バリアントの情報、バリアントの再分類結果の妥当性及び分類プロセスの適切な運用については、承認後も継続して確認していくことが適切と判断した。

以上を踏まえ、本品については以下の承認条件を付し、年次報告書の提出を求めることとした。

承認条件

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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 23 条の 2 の 17 第 5 項の規定により準用される法第 23 条の 2 の 5 第 8 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、バリアント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。

なお、本検査システムを用いた日本人検体の解析実績は限られるものの、申請者も説明しているとおり、オラパリブの投与対象となる BRCA タンパク質の機能欠損を生じ得る変異を検出する上で民族的要因による影響は少なく、臨床上大きな問題とはならないと考える。ただし、日本人における解析実績が限られていることにより、日本人家系に特有の遺伝子多型が「臨床的意義不明」と分類される可能性は現時点で否定できないことから、今後、日本人データの蓄積に伴い、日本人における臨床的意義不明のバリアントの割合が減少することについても、年次報告に合わせて確認することが適切と考え、以下のとおり申請者に指示した。

指示事項

年次報告において、日本人における新規バリアントの分類結果及び分類結果の変更について、合わせて報告すること。

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 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査をした。

医療機器設計の前提条件等（特に、意図された使用条件に従い適正に使用されること。）を定めた第 1 条への適合性については、2. ロ.（3）で前述したように、本検査システムにより適切に判定を行うためには、バリアント情報の品質管理が重要であることから、必要な措置を講ずるように承認条件を付すこととした。

医療機器の性能を定めた第 3 条への適合性については、4.（1）で後述するように、承認後も本品の有効性が発揮できるよう継続的に確認する必要があることから、必要な措置を講ずるよう条件を付すこととした。

また、医療機器に含まれるプログラムの開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、4.（3）で後述するように、情報セキュリティへの対応が継続的に維持される必要があることから、必要な措置を講ずるよう条件を付すこととした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、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、本検査システム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＞

平成 26 年 11 月 21 日付薬食機参発 1121 第 33 号・薬食安発 1121 第 1 号・薬食監麻発 1121 第 29 号通知「医療機器プログラムの取扱いについて」に基づき資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、前述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略することについて、特段問題ないと判断した。

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. (3) 8) に示す臨床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は特段問題ないと判断した。

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

総合機構は、本検査システムの米国における臨床使用実績が十分にあること、BRCA タンパク質の機能欠損等を検出する上で民族的要因は考慮不要であること、並びにオラパリブの使用成績調査の中で本検査システムの使用を含めた市販後の有効性及び安全性に関する評価が行われることから、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、書面による調査が可能であった資料について当該調査を実施した。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、オラパリブの乳癌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プログラムである。本品の審査における主な論点は 4 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) 臨床性能を確保するための方策

提出された資料及びそれらに対する検討から、本検査システムのバリアント分類基準及び分類プロセスに、特段の問題は認められていない。一方で、本検査システムにおいては、事前に規定された分類基準及び分類プロセスに従って、承認後も最新の科学的知見に基づき新規バリアントの分類が行われ、一部の登録済みのバリアントについては、科学的エビデンスの蓄積に伴いより確定的なカテゴリーに変更される。したがって、承認後に取得されたバリアントの分類結果の妥当性及び分類プロセスの頑健性を継続的に確認する必要がある。

以上の検討を踏まえ、以下の内容を含めたバリアントの適切な分類についての年次報告書の提

出を申請者に求めることが必要と考え、承認条件を付すことが適切と判断した。

1) 検出された新規のバリアント及びその分類カテゴリー。
2) 検出されたバリアント情報に基づく分類プロセスの頑健性の評価結果。
3) 分類カテゴリーが変更されたバリアント及び変更の根拠。

なお、本検査システムによる日本人での解析実績が限られていることは、オラパリブの適応判定補助の目的において臨床上大きな問題とはならないと考えるが、日本人家系に特有の遺伝子多型のデータの蓄積状況については確認する必要があると考え、年次報告において合わせて説明を求めることとした（指示事項）。

(2) 検査依頼施設の要件

本検査システムにより、病的変異又は病的変異疑いのバリアントが検出された場合、患者が遺伝性乳癌と診断されることに伴い患者の血縁者の遺伝性リスクが示唆されることになる。したがって、検査依頼施設においては、本検査システムによる検査に際しては、検査結果が患者の血縁者にも影響し得ることを含めた事前説明を患者に行った上で、患者及び血縁者の希望に応じ、血縁者の遺伝性リスクに関する詳細な評価にも対応可能な遺伝カウンセリングを実施することが適切である。

一方で、本検査システムは年間約 9,500 人の乳癌患者に使用されることが想定されており、本邦における遺伝カウンセリングの整備状況等考慮した上で、オラパリブへの患者アクセスを阻害しないような検査依頼施設に係る要件を定める必要があると考える。

本品による検査を依頼する施設の要件及び遺伝カウンセリングに対する対応のあり方について日本乳癌学会及び日本乳癌卵巣癌総合診療制度機構に確認したところ、以下の見解が示された。

1) 本品による診断は乳腺専門医、がん薬物療法専門医、あるいは十分な乳癌薬物療法の経験を有する医師が所属する施設で行う。なお、同医師は日本 HBOC コンソーシアム、あるいは日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構が主催する教育セミナーの受講が望ましい。
2) BRCA 陽性患者ならびにその家族の遺伝カウンセリングは、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー等が所属する施設で行う。
3) 1) と 2) を同時に満たすことが望ましいが、遺伝カウンセリング体制の国内状況から、1) の施設は 2) の施設と連携のもとでの検査実施を可とする。

上述の関連学会の見解を踏まえ、本品の医療現場への導入に当たっては、添付文書において関連学会の見解に従い検査を実施する必要がある旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。また、申請者に対し、本品による検査結果の意義を患者に説明するための資材を提供するよう求めた。

(3) 個人情報及びサイバーセキュリティの取り扱い

1) 個人情報保護に対する対応

総合機構は、本検査システムが個人識別符号を含む個人情報を取り扱うことから、個人情報の保護に対してどのような措置を講じているか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本検査の実施に際し取り扱われる情報はIDにより匿名化がなされているが、情報提供元において個人の識別が可能であることから、要配慮個人情報として取扱う。本検査により得られたDNA情報は、*BRCA*遺伝子変異解析以外の目的には使用されない。また、残余検体については、検査完了後30日で破棄される。本検査の実施に際しては、個人情報保護法に準拠し個人情報の利用に関する同意を患者に得る。その他、同法において求められる対応についても準拠している。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

2）サイバーセキュリティに対する対応

総合機構は、本品の使用に際しては電気通信回線を介した遺伝的情報の転送を伴うことから、サイバーセキュリティに関してどのような措置を講じているか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本検査システムにおける検体のすべての情報処理プロセスは、申請者が保有する施設内のクローズドネットワークにおいて完了すること、バリアント情報及び検査結果を含む情報の電気通信回線を介した通信に際してはTLS 1.2接続及びhttpsを用いたブラウザを介して閲覧がなされること、接続にはパスワードによる認証が必要であること、並びに検査結果を含むメッセージ情報を指定期間後に失効させる仕様であることにより、サイバーセキュリティ対応を行っている。また、サイバーセキュリティに関するシステムは定期的にアップデートされ、脅威及び脆弱性に対するパッチを適用している。専門チームを配し、常にセキュリティレベルが維持されるよう体制を整備している。

総合機構は、申請者の回答に特段の問題はないと判断した。しかしながら、本品が患者及び患者の血縁者に対する個人情報を取扱うことから、個人情報保護の取り扱い及び不法なアクセスへの防止にはより一層の配慮が必要と考え、承認条件を付すことが適切と判断した。

（4）バリアント情報の品質の確保について

本検査システムにより適切に判定を行うためには、本品の検査により取扱われるバリアント情報の品質も重要である。したがって、バリアント情報の品質を確保するために必要な事項を規定の上、当該内容を変更する際には適切な処置を講ずることが必要と考え、承認条件を付すことが適切と判断した。

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

使用目的

本品は、全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列の*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異を検出し、オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。

承認条件

1. 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（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第23条の2の17第5項の規定

により準用される法第23条の2の5第8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、バリアント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。

2. 送付された血液サンプル及びこれから得られた情報について、別添申請書に規定された事項以外の目的に使用されないよう、必要な手続き及び適切な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じること。
3. バリアント情報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バリアント情報の品質管理方法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17第5項の規定により準用される同法第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17第6項の規定により、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。

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判断する。また、使用成績評価の指定は不要と判断する。

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。

指示事項

年次報告において、日本人における新規バリアントの分類結果及び分類結果の変更について、合わせて報告すること。

以上

参考文献

1 Narod SA, Foulkes WD.BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 4 (9): 665-76, 2004.

2 Easton DF, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1995 56:265-71. PMID: 7825587.

3 Narod S et al., Risk modifiers in carriers of brca1 mutations. Int. J. Cancer. 1995 64: 394-398. PMID:8550241

4 Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetranceanalysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium.Am J Hum Genet. 1998 Mar;62(3):676-689.

5 Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. Molecular Oncology 2011; 5: 387-393.

6 Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res 2012;72(21):5588–5599.

7 Kurian AW *et al.* (2014). Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol 32(19), 2001-2009.

8 Lincoln SE *et al.* (2015). A Systematic Comparison of Traditional and Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Genes in More Than 1000 Patients. J. Mol. Diag. 17(5), 533-544