

平成30年12月13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] 遺伝子変異解析セット（がんゲノムプロファイリング検査用）
[販売名] OncoGuide NCC オンコパネルシステム
[申請者] シスメックス株式会社
[申請日] 平成30年6月28日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成30年12月13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として指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、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

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。

審査報告書

平成 30 年 11 月 19 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]: 遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)
- [販 売 名]: OncoGuide NCC オンコパネル システム
- [申 請 者]: シスメックス株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 30 年 6 月 28 日
- [特 記 事 項]: 先駆け審査
- [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 11 月 19 日

- [類 別]: 機械器具 17 血液検査用器具
- [一般的名称]: 遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)
- [販 売 名]: OncoGuide NCC オンコパネル システム
- [申 請 者]: シスメックス株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 30 年 6 月 28 日
- [特 記 事 項]: 先駆け審査

審査結果

OncoGuide NCC オンコパネル システム (以下「本品」という。) は、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムより構成されるコンビネーション医療機器であり、固形がん患者から得られた 114 のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイルに基づき、治療方針の策定の補助に資する遺伝子変異 (以下「変異」という。) の情報を出力するために使用される。本品は、別途届出が行われている DNA シークエンサー (NextSeq 550Dx システム) と組み合わせ、遺伝子検査システム (以下「本システム」という。) として使用される。本システムは、腫瘍組織検体 (細胞診検体を含む。) 及び同一患者由来の非腫瘍組織検体 (血液) から抽出された DNA より解析対象領域の塩基配列の決定、治療に結びつく可能性のある塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常及び融合遺伝子の検出、腫瘍遺伝子変異量 (以下「TMB」という。) スコアの算出等を行い、結果を出力する。

がん患者の腫瘍組織のゲノム情報に基づき、個々の患者に最適な治療法を選択する医療 (がんゲノム医療) の実現に向け、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」 (以下「懇談会」という。) からの提言を踏まえた、がんゲノム医療中核拠点病院を中心とする診療体制の整備及びがんゲノム情報管理センターの設置による情報の集積・提供体制の整備が進められている。また、がんゲノム医療の提供における遺伝子パネル検査の利活用については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会が合同で策定した「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (第 1.0 版)」 (以下「3 学会ガイドライン」という。) において、現時点での考え方が示されている。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、懇談会から提言されているがんゲノム医療の実施体制及び 3 学会ガイドラインに示される考え方は、本邦における個別化医療に対する医療現場におけるニーズを踏まえ、がんゲノム医療の専門家により現時点において最適化されたものであると考える。したがって、包括的ながん関連遺伝子の変異情報の取得 (包括的ゲノムプロファイリング (以下「CGP」という。)) を目的として遺伝子パネル検査を本邦の医療現場に提供したとき、その臨床的有用性は十分に期待できると考える。その上で、本システムの審査にあたっては、これらの体制等を前提として、解析対象遺伝子の選択の妥当性、解析対象変異に対する検出性能の妥当性、結果レポート作成工程及び結果レポートの提示内容の妥当性に基づき、遺伝子パネル検査としての臨床性能を評価することとした。

本システムで解析対象としている 114 の遺伝子は、固形がん患者において、コンパニオン診断薬やバイオマーカーが承認又は開発されている分子標的薬と関連する変異、がんの発症、増殖又は抑制に関連する変異が報告されている遺伝子が網羅的に含まれるように設計されている。これを踏まえ総合機構は、解析対象遺伝子の選択の妥当性については、現時点で必要十分な遺伝子及び変異が網羅されていると判断した。

解析対象変異に対する検出性能の妥当性に関する資料としては、真度、精度、特異性及び最小検出感度等に係る資料が提出された。CGP 検査を使用目的とする変異検出の性能評価に際しては、塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常及び融合遺伝子について代表的な変異が選択され、また真度の検討に際しては国内外で承認された検査薬等が限られることを踏まえ、対照品が選定された。総合機構は、これらについて受け入れ可能と判断し、治療選択肢がない患者に対する CGP 検査を目的として使用する場合においては、本システムについて臨床上必要な性能は確保されていると判断した。

レポート出力までの解析工程について、総合機構は、提出された資料に基づき、変異の検出基準、データの品質評価基準、レポートへの出力基準に基づき適切に管理されていると判断した。また、本システムの解析工程において、レポートへの変異情報の出力決定に際して、社内データベース（以下「DB」という。）である Expert Panel DB（以下「EPDB」という）が参照されるが、EPDB は臨床的に公知・公的な DB と位置づけられる COSMIC、ClinVar、ExAC 等の外部 DB の情報を登録・リスト化した DB であり、EPDB の更新は、公開情報に基づき事前に規定された基準に従って行われることを確認した。以上より、本システムにより提示される変異情報の品質に特段の問題はなく、製造販売後にその変更内容を逐次確認する必要はないと判断した。

なお、本品の使用目的については、その適用対象について、がん種に応じ関連ガイダンスに基づき判断されるべきこと、それぞれのがん種でのCGP検査の位置付けは、今後の知見の蓄積に伴い変わり得ることを踏まえ、記載を整備した。

これらの総合的評価及び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、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、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。

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。

以上

審査報告

平成 30 年 11 月 19 日

審議品目

- [類 別]: 機械器具 17 血液検査用器具
- [一 般 的 名 称]: 遺伝子変異解析セット (がんゲノムプロファイリング検査用)
- [販 売 名]: OncoGuide NCC オンコパネル システム
- [申 請 者]: シスメックス株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 30 年 6 月 28 日
- [申請時の使用目的]: 本品は、腫瘍組織から抽出及び断片化されたゲノム DNA を用いた次世代シーケンサーで使用するライブラリーの調製、及び遺伝子異常解析処理による体細胞遺伝子異常 (変異、増幅、再構成 (融合)) の検出、ならびにそれら異常に関する分析機能等の情報の提供を目的とする。
- 進行・再発固形がん患者に対する遺伝子プロファイリング検査に基づく治療方針策定の補助 (1.治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療法に基づく治療の選択、2.予後因子または腫瘍変異負荷 (変異数/Mb) による治療方針の検討、3.原発不明がん等のがん種確定のための情報の提供) に用いる。
- [特 記 事 項]: 先駆け審査

[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
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	7
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.....	25
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	25
ホ. 製造方法に関する資料.....	25
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.....	26
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.....	26
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.....	26
4. 総合評価.....	26

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子産物ホモログ B1
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
CI	confidence coefficient	信頼区間
CGP	Comprehensive Genome Profiling	包括的ゲノムプロファイリング
CLIA	The clinical laboratory improvement amendment	米国における臨床検査室改善法
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
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
FISH	Fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network	国際包括的がんネットワーク
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
TMB	Tumor Mutation Burden	腫瘍遺伝子変異量

1. 審議品目の概要

OncoGuide NCC オンコパネル システム（以下「本品」という。）は、テンプレート DNA 調製試薬（OncoGuide NCC オンコパネル キット）及び解析プログラム（OncoGuide NCC オンコパネル 解析プログラム）より構成されるコンビネーション医療機器であり、固形がん患者から得られた 114 のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイルに基づき、治療方針の策定の補助に資する遺伝子変異（以下「変異」という。）の情報を出力するために使用される。本品は、DNA シークエンサー（NextSeq 550Dx システム）と組み合わせた遺伝子検査システム（以下「本システム」という。）として使用される。なお、NextSeq 550Dx システムについては、別途イリミナ株式会社から医療機器製造販売の届出が行われている。

本システムによる解析の流れを図 1 に示す。

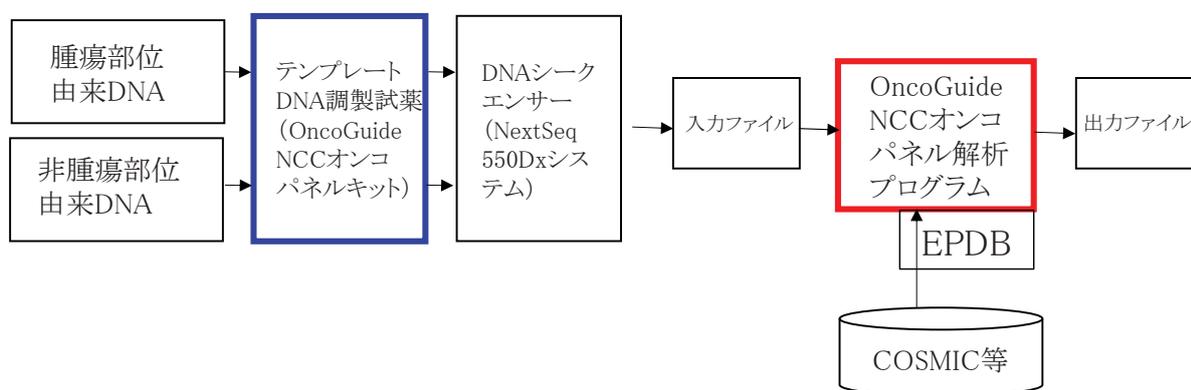


図 1 本システムによる解析の流れ

まず、医療施設において作製されたホルマリン固定パラフィン包埋（以下「FFPE」という。）腫瘍組織検体（細胞診検体を含む。）及び同一患者由来の非腫瘍組織検体（血液）から抽出された DNA の断片化及び PCR による増幅、ハイブリッドキャプチャー法による標的領域 DNA の濃縮を経て、DNA シークエンサーにより当該領域の塩基配列が決定される。次に、解析プログラムにおいて、腫瘍組織及び非腫瘍組織に由来する DNA の塩基配列の解析結果を入力情報として、参照配列へのマッピングが行われ、腫瘍組織と非腫瘍組織に由来する DNA の塩基配列の差異が検出される。検出された塩基配列の差異は、塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常及び融合遺伝子の種類ごとに規定された要件を満たした場合、バリエーションとして検出される。検出されたバリエーションは、解析プログラムのアノテーション付与機能により、外部データベース（以下「DB」という。）（COSMIC、ClinVar 等）及び自社 DB である Expert Panel DB（以下「EPDB」という。）と照合され、臨床的意義に関連した情報、変異の位置情報、変異の種類（同義変異、非同義変異等）、アレル頻度情報が付与された後、データ品質の評価が行われる。以上の解析結果は、i) サマリーレポート、ii) シークエンシングレポート、iii) QC レポート、iv) 遺伝子異常の検出結果詳細及び v) マッピング結果詳細の 5 つのレポートとして出力される。

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

本システムは、国立がん研究センターにおいて臨床研究を目的として使用されていた遺伝子パネル検査システムをベースに開発された。当該臨床研究 (TOP-GEAR プロジェクト) は、標準的治療終了後の固形がん患者を対象として CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 準拠で実施された DNA シークエンシングの結果に基づき、治療方針を決定することを目的として実施されている。2013 年 7 月から 2014 年 10 月までに組み入れられた 183 例のうち、解析結果が得られた 131 例中 51 例 (45%) において既存の分子標的薬の適応対象となり得る変異が見出され、11 例 (8%) について決定された治療方針に基づき分子標的薬の投与が行われたと報告されている¹。

申請者は、上述の臨床研究における検査システムの品質管理及び運用実績に加え、国内外においてがんゲノム医療の必要性が認識されている現状を踏まえ、変異の情報に基づき、治療効果が期待される医薬品の選択、予後予測に係る情報の入手、原発不明がん等のがん種の特特定等を行うことを目的として、本品の製造販売承認申請を行った。

なお、本システムは、平成 29 年 2 月 28 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目 (指定番号：先駆け審査 (28 診) 第 1 号) に指定されている。

(2) 外国における使用状況

本品についての外国での承認、許可はない。

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>

テンプレート DNA 調製試薬の出荷規格、本システムの分析性能に関する規格、解析工程における工程管理基準及びシステム適合性の許容基準が設定された。

<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要>

本システムの安全性に関しては、基本要件への適合において確認しており、規格として設定された項目はない。なお、基本要件への適合性においては、後述の 2. ハ. に示す適合宣言書とは別

に、ソフトウェアライフサイクルプロセスについて、IEC62304 : 2006 への適合性を評価した資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概要>

本品の品質及び性能に関する資料として、以下の 1)~4)の資料が提出された。

1) 解析対象遺伝子の選択

本システムの解析対象遺伝子として、変異による遺伝子産物の機能の活性化又は機能欠失が報告されている 114 のがん関連遺伝子が選択された。また、非腫瘍組織のゲノム DNA も含めた解析結果から、診療の参考情報として遺伝性腫瘍関連遺伝子の情報を得ることも開発コンセプトの一つとされたことから、ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) Statement に記載されている 13 の遺伝性腫瘍関連遺伝子が 114 遺伝子の中に含まれている。解析対象遺伝子は、公表文献に基づき、i) 活性化変異を認めた場合に治療方針策定にあたり利用可能性のある遺伝子 66 遺伝子、ii) 機能欠損変異を認めた場合に治療方針策定にあたり利用可能性のある遺伝子 48 遺伝子、iii) 融合遺伝子が検出された場合に治療方針策定にあたり利用可能性のある遺伝子 12 遺伝子に、分類される。

2) シークエンス解析

DNA シークエンサーにより得られた塩基配列の解析結果は、解析プログラムに入力され、変異検出、アノテーション付与、品質評価及びデータ出力の各機能による処理が行われ、サマリーレポート、シークエンシングレポート、QC レポート、遺伝子異常の検出結果詳細及びマッピング結果詳細が出力される。

遺伝子異常検出機能は、腫瘍組織及び非腫瘍組織に由来する DNA の塩基配列の解析結果を、参照配列である hg19, GRCh37 Genome Reference Consortium Human Reference37 にマッピングし、それぞれ非腫瘍組織由来の塩基配列の解析結果、参照配列との比較に基づきバリエーションを検出する。アノテーション付与機能は、検出された変異が表 1 に示す判定基準に適合した場合に、以下の情報を付与する。

- i) 変異の臨床的意義、遺伝子産物への機能への影響（活性化又は機能欠損）及び登録件数（臨床的変異 DB (EPDB、COSMIC 及び ClinVar) との参照による)
- ii) 機能部位への該当性及び変異の種類（ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異、サイレント変異等）に関する情報（遺伝子定義 DB (RefSeq 及び Ensemble) の参照による)
- iii) 対象集団におけるアレル頻度情報 (SNP DB (1000 Genome Project, ESP6500, ExAC 及び HGVD) の参照による)

品質評価機能は、偽陽性変異を自社 DB との参照によりレポートの記載対象から除外した後、変異出現数及び腫瘍遺伝子変異量 (TMB) の算出と、表 2 の品質管理基準に適合しない変異に対

する低信頼性データフラグの付加を行う。データ出力機能は、以上の処理を経て付与された関連情報に基づき、遺伝子異常出力基準に従いレポートに出力すべき変異を決定する。

データ出力処理で作成される5種類のレポートの概要は以下のとおりである。

- サマリーレポート：解析結果の概要。検出された変異及びそのアリル頻度、臨床的意義、参照DBのバージョン等が記載される。検出された変異の臨床的意義については、「遺伝子変異文言作成手順」に従い、参照DBへの登録情報の有無及び登録件数に基づき、活性化変異、機能欠失変異、機能獲得変異又は薬剤耐性獲得変異に該当する可能性に関する記載が行われる。
- シークエンシングレポート：サマリーレポートに表示されるそれぞれの変異に対して、より詳細な情報が記載されており、施設の検査部門等における品質管理及びエキスパートパネルでの議論に活用されることが想定されている。
- QCレポート：シークエンシング結果の品質や統計値が記載されており、シークエンシングレポートと同様、施設の検査部門等における品質管理及びエキスパートパネルでの議論に活用されることが想定されている。
- 遺伝子異常の検出結果詳細及びマッピング結果詳細：Integrative Genomics Viewerによる画像確認のために必要なファイルであり、施設の検査部門等における品質管理に用いられることが想定されている。

表1 変異の検出判定基準

項目	判定基準
塩基置換、挿入/欠失	① 変異部位の Depth ≥ 100 かつアリル頻度 $\geq 5\%$ ② 下記フィルターの適用により偽陽性変異として除去されないこと。 一次フィルタリング：ストランドバイアスフィルター、リード末端フィルター、ロングホモポリマーフィルター、マップクオリティゼロフィルター、周辺ゴミフィルター、ミスアラインメントフィルター 二次フィルタリング：second fisher フィルター 三次フィルタリング：VAF lees フィルター
コピー数異常	① 遺伝子増幅を示す領域の Depth の中央値 ≥ 200 かつ、コピー数 ≥ 8 (Depth) 比 ≥ 4 、 $\log(\text{Depth 比}) \geq 2$ であること。
融合遺伝子	① 検出された配列の一方が以下の12遺伝子に由来すること。 ・ <i>AKT2, ALK, BRAF, ERBB4, FGFR2, FGFR3, NRG1, NTRK1, NTRK2, PDGFRA, RET, ROS1</i> ② ①の配列と融合した配列が以下の12遺伝子に由来すること。 ・ <i>AHCYL1, BICC1, CCDC6, CD74, EML4, EZR, KIAA1549, KIF5B, SDC4, SLC34A2, TACC3, TPM3</i> ③ アリル頻度が3%以上であること。 ④ 全リード数に占める割合が $2.0e-6$ 以上であること。

表3 本システムと既承認体外診断用医薬品との判定一致率

検査項目	対照法	陽性一致率 [95%CI]	陰性一致率 [95%CI]
ALK融合遺伝子	ヒストファインALK iAEPキット (承認番号：22600AMX00667000) ベンタナ OptiView ALK (D5F3) (承認番号：22900EZX00041000)	80.0% (4/5) [37.6%,96.4%]	未評価
ROS1融合遺伝子	OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット (承認番号：22900EZX00002000)	未評価	100% (5/5) [56.6%,100%]
HER2遺伝子増幅	ダコ HercepTest (承認番号：21200AMY00257000)	55.6% (5/9) [26.7%,81.1%]	100% (9/9) [70.1%,100%]

表4 プロトタイプと既承認品体外診断用医薬品との判定一致率

検査項目	対照法	陽性一致率 [95%CI]	陰性一致率 [95%CI]
EGFR遺伝子変異	Therascreen EGFR 変異検出キット RGQ「キアゲン」 (承認番号：22300AMX01256000) コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (承認番号：22800EZX00011000) コバス EGFR 変異検出キット (承認番号：22500AMX01790000)	100% (15/15) [78%, 100%]	82% (18/22) [60%, 95%]
ALK融合遺伝子	Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット (承認番号：22400AMX00630000)	86% (6/7) [42%, 100%]	100% (16/16) [79%, 100%]
ROS1融合遺伝子	OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット (承認番号：22900EZX00002000)	100% (3/3) [29%, 100%]	100% (8/8) [64%, 100%]
KRAS遺伝子変異	MEBGEN RASKET キット (承認番号：22700AMX00094000)	100% (13/13) [75%, 100%]	100% (13/13) [75%, 100%]
BRAF遺伝子変異	コバスBRAF V600変異検出キット (承認番号：22600AMX01329000) THxID BRAF キット (承認番号：22800EZX00005000)	100% (9/9) [66%, 100%]	100% (8/8) [64%, 100%]
HER2遺伝子増幅	ダコ HercepTest (承認番号：21200AMY00257000)	55.6% (5/9) [21%, 86%]	100% (9/9) [66%, 100%]

- サンガーシーケンス法との判定一致率

塩基置換及び挿入／欠失変異を検出する上での真度の評価を目的として、塩基置換[]種、挿入／欠失変異[]種を含む変異陽性の臨床検体[]検体を用いて、本システムのプロトタイプⁱⁱとサンガーシーケンス法との判定一致率が評価された。その結果、陽性一致率は95.8%[95%CI : 79.7,99.3]であった。

- MassARRAY法との判定一致率

塩基置換及び挿入／欠失変異を検出する上での真度の評価を目的として、塩基置換[]種及び挿入／欠失変異[]種を含む臨床検体[]検体を用いて、本システムのプロトタイプⁱⁱⁱとMassARRAY法との判定一致率が評価された。その結果、陽性一致率は、塩基置換で100% [95%CI: 97.1,100]、挿入／欠失変異で100% [95%CI: 75.8,100]であった。

- 定量PCR法との判定一致率

コピー数異常の真度を検出する上での真度の評価を目的として、臨床検体[]検体を用いて、定量PCR法との判定一致率が評価された。その結果、陽性一致率は100% [95%CI: 64.6,100]であった。

- 全エクソンシーケンスとの相関性

腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB」という。）を検出する上での真度の評価を目的として、臨床検体[]例（肺がん検体[]検体、乳がん検体[]検体及び卵巣がん検体[]検体）を用いて、全エクソンシーケンスと本システムによるTMBスコアの相関性が評価された。その結果、相関係数（R²値）は0.98であった。

② 精度

陽性検体及び陰性検体のアリル頻度を指標として、室内再現精度が評価された。陽性検体として、塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常及び融合遺伝子の各変異を有する[]が用いられ、陰性検体としてNA18507（National Human Genome Research Institute）が用いられた。試験日及びロット間差が変動要因とされた。その結果、期待アリル頻度5%に対する変動係数は8.8～20.7%であった。また、上述の検体を用いて実施された4回の繰り返し試験に基づく併行精度は、8.5～19.4%であった。

③ 特異性

解析対象遺伝子領域を濃縮するために用いられるプローブの特異性は、市販検体3検体[]、[]、[]、Hapmapの血液由来ゲノムDNA検体（NA18507）及び[]及び臨床検体[]検体を用い、解析対象領域におけるリード数に基づき

ⁱⁱ []が用いられている点が本システムと異なる。

ⁱⁱⁱ []及び[]が本システムと異なる。

評価された。その結果、市販検体については99.13～99.60%の塩基、臨床検体では97.02%～98.68%の塩基について、100以上のリード数が得られた。

④ 最小検出感度

本システムの解析DNA量の下限（10ng）及び上限値（200ng）における、それぞれ[]回の解析を行った際の変異の検出率に基づき最小検出感度が求められた。複数のアレル頻度又はコピー数を有する検体として[]が用いられ、非腫瘍組織由来検体として血液由来のゲノムDNA検体（NA18507）が用いられた。なお、本システムにおいて変異を検出する上でのカットオフ値は塩基置換及び挿入／欠失変異に対しては[]融合遺伝子に対しては[]と設定されているが、カットオフ値以下のアレル頻度範囲も含めて検出感度を評価するため、カットオフ値を設定しない場合の変異の検出率に基づき、最小検出感度が評価されている。その結果、本品の最小検出感度は塩基置換及び挿入／欠失変異については[]%及び[]%、コピー数異常については[]copies、融合遺伝子については[]%～[]%であった。

⑤ 妨害物質

以下の理由により、妨害物質に関する評価は実施されていない。

- 本品の推奨DNAキット（QIAamp DNA FFPE Tissue Kit、キアゲン社）は、不純物を適切に除去し、次工程処理に持ち込まないよう設計開発されていると考えられること
- これまでの臨床研究の研究において特段の問題は認められていないこと
- 内因性のメラニンについては、妨害物質としての報告があることから、検査に影響があることは明らかなこと

⑥ 組織の違いによる影響

以下の理由により、組織の違いによる検出性能への影響は評価されていない。

- FFPEブロック作成時及びDNA抽出時に酵素反応を阻害するような夾雑物は除去されると考えられること
- 希少がんを含む40種類以上のがん種に由来する検体を用いて実施した臨床研究において、特定の組織で変異の検出が不能であったことはないこと

⑦ プロトタイプとの同等性評価

MassARRAY法を対照法として実施された真度試験については、本システムとテンプレートDNA調製試薬の異なるプロトタイプを用いて実施されている。当該試験成績に基づき、本システムの真度を説明する妥当性を示すために、臨床検体[]検体を用い、塩基置換53種、挿入／欠失変異16種、コピー数異常22種、融合遺伝子2種に対する陽性一致率に基づき、本システムとプロトタイプの同等性が評価された。（表5）

表5 プロトタイプと本システムの陽性一致率

前世代品による判定結果		本システムによる判定結果	
変異の種類	変異の種類	陽性コール数	陽性一致率 [95%CI]
塩基置換	53	53	100% [93.2,100%]
挿入／欠失変異	16	16	100% [80.6-,100%]
コピー数異常	22	22	100% [85.1,100%]
融合遺伝子	2	2	100% [34.2,100%]
合計	93	93	100% [96.0,100%]

<総合機構における審査の概要>

1) 審査方針について

総合機構は、本システムの審査にあたり、以下の観点から「がんゲノムプロファイリング検査」として使用される遺伝子変異解析システムに求められる要件を整理した。

① がんゲノム医療における遺伝子パネル検査の位置付け

「がん患者の腫瘍部及び正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防を行う医療」を実現するため、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」（以下「懇談会」という。）において、最新のがんゲノム医療を国民に提供する仕組みを構築するために必要な機能や役割などについて検討が行われた。

平成29年6月にとりまとめられた懇談会報告書²において、遺伝子パネル検査は「がん等に関する遺伝子を複数同時に測定する検査」と定義されている。この中で、がんゲノム医療の実施にあたっては、既承認の分子標的薬の選択（コンパニオン診断）に必要な遺伝子変異情報だけでなく、広く治療に係る医学的判断に資するゲノム情報を医療現場に提供する必要があることが述べられている。その上で、遺伝子パネル検査を早期に薬事承認し、その有効性及び安全性を確保できる一定の要件を満たす医療機関において費用対効果を踏まえつつ保険診療として実施することを目指すべきことなどが述べられている。

また、関連学会における遺伝子パネル検査の考え方については、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同で策定された「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」（第1.0版）³（以下「3学会ガイドランス」という。）において、以下のよう示されている。

- 遺伝子パネル検査は、薬物療法の治療効果予測を主たる目的としており、薬物療法の対象でありかつ標準的治療のない患者を対象とする。
- 検査時期はがんの種類に応じて適切な時期を定める。標準的治療がないが、薬物治療の対象となる固形がん患者に対しては、原則として薬物療法開始前に検査を実施し、標準的治療の適応が可能な患者に対しては、標準的治療後に再発又は進行した病態に対する新規治療の探索時に実施する。また、小児がん・希少がんについては、診断時にゲノム変異所見に基づく診断の補助や予後予測、治療方針の決定を目的として、あるいは薬物療法を行う前に実施し、

原発不明がんに対しては診断の補助や、有効性が期待できる治療薬の選択を目的として実施する。その他のがんについては関連学会の定めるガイドライン・ガイダンスを参照する。

- 遺伝子パネル検査には、日本病理学会が策定した「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定」⁴等を参考に、適切に管理された検体を用いる。
- 遺伝子パネル検査を行う医療機関等には、検査プロセス等の品質を保証できること、検査結果の客観性及び妥当性のある解釈ができること、及び検査結果に基づいて治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療法等の適切な制度に基づき、治療を提供できること等が求められる。
- 遺伝子パネル検査を行う際には、事前に検査の有用性、検査の限界、検査結果を治療方針に医療する際の制限について説明するとともに、必要に応じて遺伝性腫瘍の専門家と協力して生殖細胞系列変異などの偶発的所見・二次的所見の可能性などを説明し、患者あるいは代諾者の同意を得る。
- 得られた結果については、個人情報の保護に関する法律及び行政手続きにおける特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律の一部を改正する法律を踏まえ、取り扱いに留意する必要がある。
- 遺伝子パネル検査のレポートは、検査結果の医学的解釈が可能な専門家集団により作成される。このレポートには、検体及びデータの品質、検出されたゲノム変異の生物学的意義づけとエビデンスレベル、二次的所見の有無とそれに関連するエビデンスレベル、治療薬の適用状況、関連する治療薬の知見情報の有無等が含まれることが望ましい。

② 遺伝子パネル検査の利活用に関し必要とされる体制について

懇談会報告書では、がんゲノム医療の提供にあたり新たに必要な機能として、がんゲノム医療中核拠点病院の指定、がんゲノム情報管理センター（以下「C-CAT」という。）の設置等が挙げられている。

がんゲノム医療中核拠点病院は、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（平成29年12月25日付け健発1225第3号 別添）において、本邦におけるがんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関とされており、平成30年4月1日付で11医療機関が「がんゲノム医療中核拠点病院」（以下「中核病院」という。）として指定されている。中核病院は、がんゲノム医療を提供する上で、パネル検査の実施体制があること（外部機関への委託を含む）、パネル検査結果の医学的解釈が可能な専門家集団を有していること、遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが実施可能であること、パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有していること、得られたパネル検査の結果や臨床情報をセキュリティの確保された方法で収集・管理し、必要情報をがんゲノム情報管理センターに登録すること等が求められている。また、遺伝子パネル検査結果を医学的に解釈し、個々の患者に適した医療を検討するために、上述の専門家集団（がん薬物療法、遺伝医学、病理学、分子遺伝学やがんゲノム医療、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要バイオインフォマティクスに関する専門家や遺伝カウンセリング技術を有する者）による検討会（以下「エキスパートパネル」という。）を、月1回以上開催することが求められている。さらに、中核病院は、全国に135か所ある「がんゲノム医

療連携病院」(平成30年10月1日時点)(以下「連携病院」という。)と協力し、がんゲノム医療が適切に提供されるよう努めることとされている。

本邦へのパネル検査の導入後に得られたゲノム情報については、臨床情報及び関連する臨床試験情報等と紐付けて登録するための「がんゲノム知識データベース」に集積することとされ、その構築及び管理を担う機関として平成30年6月にC-CATが設置されている。本邦において今後構築される「がんゲノム知識データベース」は、日本人集団のゲノム情報に基づき、より個人の状態にあった治療法を選択することを可能にするとともに、新たな医薬品等の開発において利活用されることが想定されている。

③ 包括的ゲノムプロファイリング検査について

以上のとおり、遺伝子パネルは、患者の腫瘍組織より、包括的にがん関連遺伝子の変異情報を取得するための検査(包括的ゲノムプロファイリング(以下「CGP」という。)検査)に使用されることが想定されている。

遺伝子パネルを用いた一連の検査の流れとしては、i) 患者への検査に関する説明、ii) 検体の準備、iii) シークエンスの実施、iv) 患者の腫瘍の変異情報に係る検査レポートの作成、v) 検査レポートに基づく結果の医学的解釈と治療方針策定のためのエキスパートパネル、vi) 患者への検査結果の説明、vii) 検査結果に基づく治療、が想定されている。

この中で、中核病院より外部委託された遺伝子パネル検査の結果は、中核病院のエキスパートパネルにおける検討を経て、治療法の選択において活用される。この際、検査レポートには、がん関連遺伝子において検出された変異のうち、臨床的に意義があると考えられる変異が適切に提示されている必要がある。エキスパートパネルは、検査レポートの記載内容を確認し、報告された変異について、治療法と変異に関する臨床的エビデンスの調査及び検討、利用可能な治療法の有無について確認を行い、最適と考えられる治療方針を策定する。検討結果を踏まえ、必要な修正や追記が行われたレポートが、エキスパートパネルによるレポートとして発行され、その後、担当医師からの患者への検査結果の説明に用いられることが想定されている。

④ 本品の審査方針について

総合機構は、上記を踏まえ、CGP検査を目的として使用される遺伝子変異解析システムについて、以下の方針で審査を進めることとした。

懇談会からは、最新のがんゲノム医療を国民に提供する仕組みとして、品質及び性能が確保された遺伝子パネル検査を薬事承認し、一定の要件を満たす医療機関に早期に導入すること、及びCGP検査に基づき選択される治療として、治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療法等の適切な制度に基づき治療を提供することが提言されている。懇談会から提言されているがんゲノム医療の実施体制及び治療は、本邦における個別化医療に対する医療現場におけるニーズを踏まえ、がんゲノム医療の専門家により現時点において最適化された診療体制と考えられ、この枠組みにおいて、遺伝子パネル検査の臨床的有用性は十分に期待できると考える。なお、CGP検査に基づき選択される治療の有効性及び安全性は確立しているとはまでは言えないが、以下の点を踏まえると、現時点でCGP検査を目的とする遺伝子変異解析システムを承認し、本邦の医療現場に提供することは可能と考える。

- がんゲノム医療の有効性及び安全性を確保し、がんゲノム医療を進める上で必要なゲノム情報及び臨床情報を収集、集積するために中核病院、C-CAT 等の体制整備が進められており、今後の情報の集積により CGP 検査の臨床的有用性は確立されると考えられること
- CGP 検査で得られた結果に基づき、個々のがん患者の特性に応じた最適ながん治療を提供する上での考え方については、3学会ガイダンスにおいて、臨床的位置付け、検査対象及び検査結果の取扱いについて医療現場に対する明確な指針が示されていると考えられること

以上を踏まえ本審査においては、懇談会報告書及び3学会ガイダンスに基づき、CGP 検査を目的とする本システムについて、エキスパートパネルによる治療方針の策定に資する情報を適切に提供可能であるかという観点から、その臨床性能を評価することとした。その上で、エキスパートパネルが医学的解釈、診断及び治療方針の検討を行う上で重要と考えられる、以下の点を中心に評価を行うこととした。

- 解析対象遺伝子の妥当性
- 解析対象変異に対する検出性能の妥当性
- 結果レポート作成工程及び結果レポートの提示内容の妥当性

2) 使用目的の妥当性

申請者は、本システムによる検査対象及び使用目的における患者の設定について、以下のとおり説明している。

本システムのプロトタイプを使用して、標準的治療終了後の固形がん患者を対象として2013年から2014年に実施されたTOP-GEARプロジェクトにおいて、解析成功例131例中59例において治療上参考となる変異が検出され、新たな選択肢を提供できる可能性が考えられた。また、進行・再発固形がんを対象として2016年から2018年に実施された臨床研究の結果より、標準的治療がない希少がんや原発不明がん等の固形がん患者の診断、予後に係る情報取得、遺伝性腫瘍の診断等における有用性も期待できると考えられ、3学会ガイダンスにおいても、これらの患者がCGP検査の対象として推奨されていることから、本システムの検査対象に含めることが適切と考えた。その上で、本システムの主な検査対象は標準的治療を終了した患者又は標準的治療が存在しない患者と考えたため、コンパニオン診断は使用目的には含めない開発とした。

以上より、本品の使用目的においては、これらの患者を包含する検査対象として「進行・再発固形がん患者」を設定した。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CGP検査の対象や時期については、現時点における国内のがんゲノム医療の専門家が合意した考え方が3学会ガイダンスに反映されていると考える。3学会ガイダンスにおけるCGP検査の主な対象は、標準的治療が存在しない固形がん患者、標準的治療後に病態が進行した患者とされていること、また、がんの特性に応じたCGP検査の活用対象として、小児がん、希少がん及び原発不明がん等が挙げられていることを踏まえると、申請者が考える本システムの対象患者及び使用時期に問題はないと考える。また現在の3学会ガイダンスにおけるCGP検査の対象が、標準的治

療適用後の患者であることを踏まえると、コンパニオン診断を使用目的に含めずに医療現場に提供することは可能と考える。

なお、薬事承認された遺伝子パネル検査の普及、実臨床における検査結果に基づく診療経験の蓄積、及びCGP検査の結果に基づく先進医療でのエビデンスの蓄積に伴い、関連学会やがんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議等における議論を経て、CGP検査の対象となる患者については今後見直しが行われることが想定される。これに伴い、より適切な検査対象に関する考え方がガイダンスの改訂等により医療現場に周知されていくと考えられる。

以上より、本システムの検査対象については、がん種に応じ関連ガイダンスに基づき判断されるべきこと、それぞれのがん種でのCGP検査の位置付けは、今後の知見の蓄積に伴い変わり得ることを踏まえ、本品の使用目的は以下のとおりとし、適用対象については3学会ガイダンス等を参照する旨を別途規定することが適切と判断した。

[使用目的]

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。

なお、本システムはCGP検査として使用され、懇談会の報告書に基づけば、その使用施設は当分の間、中核病院及び連携病院に限定されることが考えられる。今後、CGP検査の普及に伴い使用施設の要件の見直しは想定されるものの、本システムの使用は、エキスパートパネルの保有、遺伝カウンセリングの実施等の一定の要件を満たす医療機関に限定されるべきと考える。また、上述のようにCGP検査の適用対象については3学会ガイダンス等を参照する旨を別途規定する必要がある。以上を踏まえ、承認にあたり、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[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。

また、本システムの検査結果に基づく治療方針の策定にあたっては、エキスパートパネルが医学的解釈を行う必要があり、その際にはがんゲノム医療の最新の知識DB、文献等を参照し、治療薬の選定を行う必要があることを踏まえ、添付文書において、以下のとおり注意喚起する必要があると考える。

[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。

3) 解析対象遺伝子の妥当性

申請者は、本システムの解析対象遺伝子の妥当性について、以下のとおり説明している。

本システムで解析対象としている 114 遺伝子は、がんゲノム医療において公表文献等から重要性が高いと考えられる遺伝子、開発の可能性が高い遺伝子を含めて選択した。また、CGP に使用する遺伝子パネル検査では、TMB の測定結果を提示することが実臨床において有用性が高いと考えられること、TMB を精度よく測定するためには、500kB 程度の遺伝子領域の配列情報が必要と考えられることから、100 遺伝子以上を搭載することを目安として設計した。また、参考として、2017 年 8 月 21 日時点の情報に基づき、3 学会ガイドランスの別表 1 に示されるエビデンスレベルに基づき分類したところ、エキスパートパネルにおいて治療選択肢等の結果返却の議論が可能となるエビデンスレベル 3A 以上の変異が報告されている遺伝子が 50 以上含まれていた。また、診断及び予後の判断における有用性が臨床試験から示唆されるエビデンスレベル 3 以上の遺伝子がそれぞれ 19 及び 10 個含まれていた。

また、本システムのプロトタイプを用いて 2016 年から 2018 年にかけて進行・再発固形がん患者を対象として実施された臨床研究において、検査が実施された 212 例中 CGP 検査の結果が得られたのは 187 例、3 学会合同ガイドランスにおけるエビデンスレベルによらず 1 つ以上の変異が検出された症例は 156 例（83%）であり、このうち 25 例（13%）で解析結果に基づき承認薬、適応外使用の医薬品または治験薬が投与された。一方、昨年米国で承認された遺伝子パネル検査 MSK-IMPACT は 468 遺伝子を解析対象とする遺伝子パネル検査であるが、当該パネル検査を用い、10,000 例以上の進行固形がん患者を対象として実施された臨床研究において、解析時点までの一年間で治療実施状況を追跡できた 5,009 例のうち、臨床試験に組み入れられた症例の割合は、約 11%（527 例）であったことが報告されている⁵。医薬品の承認状況や治験の実施状況が異なるため比較に限界はあるものの、本システムで MSK-IMPACT と同程度の患者が薬物投与に至っていることを踏まえると、本システムの解析対象となる遺伝子及び変異は妥当と考える。

総合機構は、参考情報として提示される遺伝性腫瘍関連遺伝子の変異が、がんゲノム医療の中でどのように活用されることを想定しているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本システムは、生殖細胞系列の変異の検出を主要な目的とはしておらず、偶発的・二次的な所見に対する対応を想定している。
- 生殖細胞系列の変異が検出された場合、その結果はシーケンシングレポートにおいて「生殖細胞系列遺伝子変異」として提示される。シーケンシングレポートはエキスパートパネルへ参考情報の位置付けで提出されることから、生殖細胞系列の変異に関する情報の患者への返却の判断は、施設のエクスパートパネルと施設の明文化された規定に基づき行われると考えている。
- 検査依頼医師には、参考情報の位置付けであるため、当該変異が生殖細胞系列の変異であるかは、医師の求めに応じて報告することとしている。

さらに、本システムの使用に際しては、生殖細胞系列の変異の偶発的所見及び二次的所見が検出される可能性があることについて、検査実施前に患者又は代諾者に説明を行い、文書で同意を

取得する必要があると考えており、その旨を添付文書において注意喚起している。したがって、本システムにより遺伝性腫瘍に係る情報が取得された場合にも、がんゲノム医療の運用体制の中で、これを適切に活用することは可能であるとする。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CGP 検査が薬物療法の対象となる患者を特定することを目的として使用されることを踏まえると、解析対象遺伝子として 3 学会ガイドランスのエビデンスレベル 3A 以上に該当する遺伝子が十分に含まれていることが重要と考える。申請者の説明及びプロトタイプについて実施された臨床研究の結果からは、本システムにおける 3A 以上に該当する遺伝子数は、現時点の医学的知見に基づき適切に網羅されていると考えられ、現時点では必要十分であるとする。なお、解析対象遺伝子のうち、3B 以下の遺伝子については探索的要素が強いと考えるが、臨床情報と合わせて C-CAT に登録された遺伝子情報が、今後、世界に先駆けた新たな革新的治療法や診断法を開発する上でも活用されることが想定されていることを考慮すると、これらを解析対象に含めることに特に問題はないとする。

また、本システムについては、13 の遺伝性腫瘍関連遺伝子において変異が検出された場合、医師の求めに応じ、生殖細胞系列変異の該当性が報告されることになっている。CGP 検査は中核病院及び連携病院において実施されることが想定され、いずれの施設についても遺伝カウンセリング等に対する要件が定められていることを踏まえると、生殖細胞系列変異を出力に含めることは可能とする。ただし、これらの解析結果は、申請者も説明しているとおり、固形がん患者の治療方針策定を目的とした本システムの使用において、二次的所見の参考情報の位置付けであることを踏まえると、使用目的には含めないことが適切とする。

なお、「偶発的所見・二次的所見」が検出される可能性のみならず、本システムによる検査を実施した場合にも、治験への組入れや未承認薬による治療も含め必ずしも治療に至らない場合が想定されることについても、患者又は代諾者に対し事前に説明を行い、同意を取得する必要があることについて、添付文書において注意喚起を行うことが必要とする。

4) 解析対象変異に対する検出性能の妥当性

申請者は、本システムにより検出可能な変異に対する分析性能について、以下のとおり説明している。

本システムの主な検査対象は標準的治療を終了した患者又は標準的治療が存在しない患者と考え、開発方針としてコンパニオン診断は使用目的には含めない開発とした。このため、本システムの設計にあたっては、複数の対象遺伝子の一括測定を行う上での分析性能を保証することに主眼を置き、既承認の分子標的薬が存在する遺伝子についてコンパニオン診断との性能比較を行い大きな相違がないことを確認したものの、分析学的同等性の検証は行わなかった。その上で、本品の分析性能については、以下の考えに基づき検討を行った。

塩基置換、挿入／欠失に対する分析性能の評価に際しては、代表的な変異セットとして、i) 変異の種類（活性化変異及び機能欠失変異を生じる塩基置換、挿入変異、欠失変異）を網羅していること、ii) GC 含量の高い遺伝子配列を含むこと、iii) ホモポリマー領域に存在する変異を含むことを要件として満たす変異セットを選択した。さらに、挿入／欠失変異については、挿入又は欠

失領域の長さが [redacted] bp、[redacted] bp の変異を含むこととし、これらに対する分析性能に基づき、挿入又は欠失領域の長さがこの中間にある変異に対する検出性能も確保可能であると考えた。真度の評価に際しては、臨床研究等の検討に基づき、期待一致率を [redacted]、これに対する判定一致率の許容範囲を [redacted] %としたときに必要となる変異数は [redacted] 以上と算出されたことから、塩基置換 [redacted] 種類、挿入／欠失変異 [redacted] 種類を用いて実施された検討に基づき、本品の真度は適切に評価されていると考える。

コピー数異常及び融合遺伝子については、性能が検証され対照として使用可能な検査薬が限られていることから、それぞれ *HER2*、*ALK* を代表的な遺伝子変異として評価した。真度の評価にあたり必要な検体数については、測定原理の違いを考慮し、期待一致率を [redacted]、これに対する許容範囲を [redacted] %としたとき、必要な変異数は [redacted] と算出された。したがって、コピー数異常 [redacted] 種類、融合遺伝子 [redacted] 種類を用いて実施した検討に基づき、本品の真度は適切に評価されたと考える。なお、本システムは、解析対象としている遺伝子について、COSMIC に登録されていた融合遺伝子 [redacted] 件のうち [redacted] %を設計上検出可能である。

以上より、提示された試験成績に基づき、本品は適切な分析性能を有していると考えられる。

総合機構は、塩基置換、挿入／欠失の真度の評価にあたり、どのような考え方で対照法の選択が行われたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本システムの開発時には本邦において承認された遺伝子パネル検査は存在しなかったことから、本システムと異なる測定原理による検査法としてサンガーシーケンス法、MassARRAY 法を対照法として選択し、これらの対照法との比較結果に基づき、塩基置換、挿入／欠失変異の真度を確認することとした。また、挿入／欠失は EGFR 変異検査においても評価可能であるため、コンパニオン診断薬として承認されている EGFR 変異検査キットを対照とした評価も行った。また、凍結組織検体又は FFPE 検体 [redacted] 検体について、外部の遺伝子パネル検査 [redacted] を用いて CLIA 準拠下で得られた解析結果のうち、本品との共通遺伝子領域について、本品と当該対照法の判定一致率を評価した結果、陽性一致率は 96.4% [95%CI: 82.3-99.4%]、陽性的中率は 93.1% [95%CI: 78.0-98.1%]であった。当該対照法陽性本システム陰性の [redacted] 例のうち [redacted] 例は本システムにより臨床的意義のある変異として出力されなかったこと、もう [redacted] 例は高バックグラウンドのフィルタリングにより、それぞれ陰性と判定された。以上より限られた範囲の検討ではあるものの、他の DNA シーケンサーと比較した場合にも本システムにより検出される塩基置換、挿入／欠失の結果は一致すると考える。なお、GC 含量は読み取り深度やカバー率の網羅性に影響し得るが、検討を行った GC 含量 40~60%の解析領域においては、平均読み取り深度への影響は認められなかった。

総合機構は、コピー数異常及び融合遺伝子について、既承認検査薬で陽性にもかかわらず本システムで陰性と判定された検体が散見される理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

HER2 遺伝子の増幅について本システムで陰性と判定された 4 例は、いずれも *HER2* 増幅又は *HER2* タンパク質の発現が、がん組織内で不均一であることに加え、腫瘍細胞の含有率が 50%未満の検体であった。このため検体中 50%以上を占める遺伝子増幅陰性の腫瘍細胞や正常細胞に由

来する DNA の影響により陰性と判定されたと考えられた。また、本システムは、融合遺伝子の検出に際し標的遺伝子を補足するためのプローブを設定する必要があるが、国立がん研究センターでの検討において、*ALK* 融合遺伝子陽性検体()検体中()検体で反復配列との融合が認められている。これらの融合遺伝子を検出するためのプローブを設計することは困難であるため、本システムによる融合遺伝子の蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（以下「FISH」という。）法と比較して検出感度は低くなると考えられる。これらを踏まえ、融合遺伝子及びコピー数異常については対照法と比較して十分な検出性能は確保されていないこと、サマリーレポートに提示されない当該変異の情報が必要な場合には、利用可能な既承認検査薬を用いて再解析を行うべきことについて注意喚起を行う予定である。

総合機構は、真度の評価において、本システムと解析プログラム、ライブラリー調製試薬又はパネル試薬が異なるプロトタイプの結果に基づき、本システムの真度を説明する妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

既承認の体外診断用医薬品及びサンガーシーケンス法との判定一致率の評価においては、本システムと異なるバージョンの解析プログラム()が用いられているが、()から本システムで用いられている解析プログラム()への更新は、出力ファイルのアクセス権限変更によるエラーハンドリングの強化、DNA 配列データ返還後のファイル命名規則への対応、QC レポートへのタイトル追加を目的としたものであり、変異の検出及び判定性能に関与するものではないことから、前バージョンの解析プログラムを用いた評価結果に基づき、本システムの真度については説明可能であると考える。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

塩基置換、挿入／欠失の分析性能の評価にあたり評価に用いられた変異の代表的な変異セットの選択方法及び前世代品の評価結果に基づき本システムの真度を説明することについては受け入れ可能と考える。対照法については、現時点で本邦においては分析性能が公的に確立された遺伝子パネルは存在しないことを踏まえると、試験原理の異なる試験法を対照法として選択したこと、試験原理の相違を踏まえた一定の不一致を許容する検体数で評価を行わざるを得なかったことは理解可能と考える。ただし、がんゲノム医療において本システムをはじめとする遺伝子パネル検査が中核病院等において使用する上では、適切な対照法及び変異セットを用いた外部精度管理は重要であり、市販後に実臨床で実施されるこれらの精度管理の結果も踏まえ、本システムの真度に関するさらなる情報の集積、情報の集積を踏まえた医療現場への情報提供について引き続き検討すべきと考える。

コピー数異常及び融合遺伝子に対する検出性能の評価として既承認の *ALK*、*HER2* 検査薬との比較のみが行われていることについては、適切な対照法に限られることを踏まえると、受け入れ可能と考える。今回提示された試験結果は、DNA シーケンサーを使用する本システムでは免疫染色や FISH と比較した場合に、測定原理の違いにより同等の検出感度を得ることは困難であるとの申請者の見解を裏付ける結果と考えるが、既承認の遺伝子増幅又は融合遺伝子の検出キットの解析対象遺伝子及び対象がん種が限られることを踏まえると、本システムを医療現場に提供す

る一定の意義はあると考える。また、限定された範囲での検討ではあるものの、*ALK* 融合遺伝子及び *HER2* 遺伝子増幅を検出する上での特異度及び陽性的中率はいずれも 100%であることを踏まえると、少なくとも偽陽性を生じる可能性は低いと判断した。ただし、これらの性能試験の成績を添付文書に記載し臨床現場に情報提供するとともに、コピー数異常及び融合遺伝子に対する検出性能の限界等について、添付文書において適切に注意喚起を行う必要があると考える。

その他の分析性能については、提示された資料に基づき特段の問題はないと考える。

以上より、CGP 検査を目的として使用する場合においては、本システムについて临床上必要な一定の性能は確保されていると判断した。

なお、本システムの性能評価にあたっては、妨害物質、組織の違いによる影響については検討が行われていないが、遺伝子パネル検査については、本邦の臨床検査専門医に関連する学会等を中心に策定される本邦における基本的な考え方にに基づき品質確保が行われると考えられることを踏まえ、許容可能と判断した。

5) 結果レポート作成工程及び結果レポートの提示内容の妥当性

申請者は、本システムによる結果レポート作成工程及び結果レポートの提示内容の妥当性について、以下のとおり説明している。

本システムで参照する DB には、臨床的変異 DB、遺伝子定義 DB 及び SNP DB の他、自社にて構築した既知変異 DB 及び偽陽性変異 DB の 5 種類の DB がある (表 6)。臨床的変異 DB、遺伝子定義 DB 及び SNP DB として使用される DB は、自社 DB である EPDB を除き、いずれも国内のがんゲノム医療従事者の間で既に認知された DB である。EPDB は国立がん研究センター研究所で構築された DB であり、承認されたコンパニオン診断薬の有無、NCCN ガイドライン、診療ガイドライン、PubMed 掲載論文の有無に基づき選択された変異を収載したリストである。遺伝子異常検出工程で使用される既知変異 DB 及び品質評価工程で使用される偽陽性変異 DB はいずれも自社 DB であり、EPDB とは異なる独自の DB として管理されている。EPDB、既知変異 DB 及び偽陽性変異 DB はいずれも 1 回の定期更新が予定されており、それぞれの更新及び管理は社内文書に定める手順に従って実施される。

更新に際しては、知識管理チームが手順書に従いデータに登録するための情報収集を行う。手順書には、DB 毎に使用する項目、確認するガイドライン等の情報収集に係る手順が定められている。知識管理チームが収集した情報に基づき、判定委員会は DB に登録すべき情報であるかを判断する。知識管理チーム及び判定委員会については、がんゲノム医療の専門家により構成されており、それぞれメンバーの要件が定められている。

表 6 本システムで参照される DB

位置付け	該当する DB	参照工程
臨床的変異 DB	EPDB (自社 DB)、COSMIC、ClinVar	アノテーション付与工程
遺伝子定義 DB	RefSeq、Ensembl	アノテーション付与工程
SNP DB	1000 Genome Project、ESP6500、ExAC、HGVD	アノテーション付与工程
既知変異 DB	自社 DB	██████████
偽陽性変異 DB	自社 DB	██████████

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料より、レポート出力までの解析工程は、設定された変異の検出基準、データの品質評価基準、レポートへの出力基準に基づき適切に管理されていると判断した。

変異の検出にあたり参照される自社 DB 以外の DB は、i) いずれも広く公開され透明性が確保されていること、ii) 国内外のがんゲノム医療従事者、研究者の間で主要なツールとして既に汎用されていること、iii) 主に非営利目的で運営されていることを踏まえると、臨床的に公知・公的な DB と位置づけることは可能であり、本品の承認審査にあたり登録データの妥当性評価は不要と判断した。また、自社 DB については、以下の点からこれらの DB を参照することにより変異の解釈にバイアスが生じることはないと考ええる。

- EPDB：公表文献において複数例の報告があり、変異の意義が次世代シーケンサー以外のシステムを用いた解析結果として報告されていることを指標として、114 遺伝子における代表的な変異又は融合遺伝子を国立がん研究センター研究所にて抽出、リスト化した DB であること
- 既知変異 DB：国内外の承認情報、文献報告に基づき、3 学会ガイドランスの治療効果のエビデンスレベル分類()に該当する変異、COMIC に登録されている塩基以上の/欠失変異のうち、件以上の登録が行われているものをリスト化した DB であること
- 偽陽性変異 DB：事前に設定された閾値に基づくフィルタリングで偽陽性として検出された変異をリスト化したものであること

本システムが参照する外部 DB は、今後の科学的知見及び臨床的知見の蓄積に伴い更新されると考えられ、自社 DB についても、ごとの更新が予定されていると説明されている。しかしながら、公知・公的な DB に基づく臨床的意義の解釈は、本審査において評価された基準及び手順に従って実施されること、自社 DB についても、国内外の承認情報や公表文献に基づき、本審査で評価された手順に従い更新されることから、解析工程が適切に管理されていることを前提として、本システムにより提示される変異情報の品質は確保されると考えられる。また、更新された DB を参照した場合にも、DB への登録情報が上記の範囲で管理されることを前提として、変異の解釈にバイアスが生じることはなく、製造販売後にその変更内容を逐次確認する必要はないと判断した。

以上の2)～5)の検討を踏まえ、CGP検査を目的とする本システムについて、3学会ガイダンスに従った治療方針の策定に資する情報を、エキスパートパネルへ適切に提供可能であると判断した。

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、本品に関する基本要件への適合性について審査をした。

医療機器設計の際の前提条件等を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

ロ項の<総合機構における審査の概要>の「2)使用目的の妥当性」で述べたように、本品の適正使用を進めるためには、適切な使用者・使用施設の選定、適正使用指針の遵守等が重要である。このため、必要な措置を講ずるよう、承認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を行い、ハ項（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）の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、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>

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。

<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。

へ。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) 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＞

国立がん研究センターが実施している先進医療の中で、本品の十分な使用実績があることから、製造販売後の使用成績調査等は必要ないと説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下の理由から、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

- 先進医療において一定の国内の使用実績があること
- 分析性能及びレポート出力までの解析処理の妥当性に基づき性能を評価しており、市販後に検査対象集団により有効性及び安全性が変わるものではないこと
- C-CAT を中心に遺伝子パネル検査に基づく臨床・ゲノム情報の集積、評価が予定されており、がんゲノム医療における本システムの使用状況を踏まえつつ申請者と C-CAT が適切に連携、協力する必要があるものの、これとは別に使用成績調査を実施する意義は低いと考えられること

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、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムより構成されるコンビネーション医療機器であり、固形がん患者から得られた 114 のがん関連遺伝子の包括的なゲノムプロファイルに基づき、治療方針の策定の補助に資する変異の情報を出力するために使用される。本品の審査における主な論点は 1 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) 臨床性能について

本システムの審査にあたっては、中核病院を中心とするがんゲノム医療の診療体制及び3学会ガイダンスに従ったCGP検査に基づく診療を前提として、解析対象遺伝子の妥当性、解析対象変異に対する検出性能の妥当性、結果レポート作成工程及び結果レポートの提示内容の妥当性を評価した。その結果、提出された資料から本システムの臨床性能は示されていると判断した。なお、本品によるCGP検査を実施する施設の要件、適用対象に係る規定について、承認条件を付すことが適切と判断した。

以上を踏まえ、以下の承認条件を付し、使用目的を以下のように整備した上で、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、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。

[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。

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考ええる。

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. Tanabe Y, et al., “Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing inpatients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials” *Mol Cancer*. 2016 Nov 16;15(1):73-77. (doi: 10.1186/s12943-016-0553-z)
2. Zehir A1, et al., “Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients.” *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):703-713. (doi: 10.1038/nm.4333.)
3. 「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書 ～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～」、がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会（平成 29 年 6 月 27 日）
4. 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」（第 1.0 版）、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同（平成 29 年 10 月 11 日）
5. 「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」（初版）、日本病理学会（平成 29 年 9 月 15 日）