

# FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

## 略語一覧表

本添付資料中に用いた略号及び略称は次のとおりである。

略号又は略称	意味
ANA	Average Negative Agreement
APA	Average Positive Agreement
bp	base pair
BWA	Burrows-Wheeler Aligner
CCD	Comparator Companion Diagnostic
CDx	コンパニオン診断薬 (Companion Diagnostics)
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CGP	網羅的ゲノム解析 (Comprehensive Genomic Profiling)
CI	信頼区間 (Confidence Interval)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CNAs	コピー数異常 (Copy Number Alterations)
COSMIC	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer
CR	完全奏効 (Complete Response)
CRC	結腸・直腸癌 (Colorectal Cancer)
CTLA4	細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)
CV	変動係数 (Coefficient of Variation)
dA	デオキシアデニン
DGV	Database of Genomic Variants
dMMR	ミスマッチ修復機構欠損 (Mismatch Repair Deficient)
DNA	デオキシリボ核酸 (Deoxyribonucleic Acid)
dNTP	デオキシヌクレオチド三リン酸 (Deoxynucleotide Triphosphate)
dsDNA	double stranded DNA
F1	FoundationOne
F1CDx	FoundationOne CDx
FCD	Follow-on Companion Diagnostic
FDA	米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration)
FF <sub>BRCA</sub>	FoundationFocus CDx <sub>BRCA</sub>
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋 (Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded)
FFPET	ホルマリン固定パラフィン包埋組織 (Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue)
FMI	Foundation Medicine, Inc.
GATK	Genome Analysis Toolkit
GBM	Glioblastoma
GEP	遺伝子発現プロファイル (Gene Expression Profiling)
GIST	消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor)
HE 染色	Hematoxylin Eosin 染色
HC	ハイブリッドキャプチャー (Hybrid Capture)
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HR	ハザード比 (Hazard Ratio)
HTA	医療技術評価 (Health Technology Assessment)

略号又は略称	意味
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度 (50% Inhibitory Concentration)
IDO	インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (Indoleamine 2,3-Dioxygenase)
IHC	免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry)
IL2	インターロイキン 2 (Interleukin 2)
ISO	国際標準化機構 (International Organization for Standardization)
JIS	日本工業規格 (Japanese Industrial Standards)
LC	ライブラリー構築 (Library Construction)
LDT	自家調製検査法 (Laboratory Developed Test)
LoB	Limit of Blank
LoD/LOD	最小検出感度 (Limit of Detection)
MAF	変異アレル頻度 (Mutant Allele Frequency)
MB	メガ塩基対 (megabase)
MEC	エクソン・カバレッジ中央値 (Median Exon Coverage)
MIB	Molecular Index Barcode
MQS	Mapping Quality Score
MSI	マイクロサテライト不安定性 (Micro Satellite Instability)
MSI-H	Microsatellite Instability High
MSS	Microsatellite Stable
NA	Not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ncRNA	non-coding RNA
NGS	次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer)
NPA	陰性一致率 (Negative Percent Agreement)
NPV	陰性的中率 (Negative Predictive Value)
OS	全生存期間 (Overall Survival)
PCA	主成分分析 (Principal components analysis)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応法 (Polymerase Chain Reaction)
PD	病勢進行 (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Death Receptor 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PFS	無増悪生存期間 (Progression-free Survival)
PPA	陽性一致率 (Positive Percent Agreement)
PPV	陽性的中率 (positive predictive value)
PR	部分奏効 (Partial Response)
QC	Quality Control
QOL	Quality of Life
QSR	Quality System Regulation
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SBS	一塩基合成 (Sequencing by Synthesize)
SD	病勢安定 (Stable Disease)
SGZ	Somatic-Germline/Zygosity
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
SNV	一塩基多型 (Single Nucleotide Variant)

略号又は略称	意味
SSC	Saline Sodium Citrate
ssDNA	Single Stranded DNA
SSED	Summary of Safety and Effectiveness Data
TMB	Tumor Mutational Burden
VUS	意義が不明な変異 (Variants of Unknown Significance)
WES	全エクソームシーケンシング (Whole Exome Sequencing)
XML	Extensible Markup Language
中外	中外製薬株式会社

## 目次

1. 品目の総括.....	12
1.1 品目の概要.....	12
1.2 設計開発の経緯.....	13
1.2.1 本品を申請開発に至った背景から申請までの経緯.....	13
1.2.2 臨床的意義及び臨床的位置付け.....	33
1.2.3 申請品目の設計仕様の概要.....	58
1.2.4 本品に使用される主要な試薬.....	99
1.2.5 本品に使用される DNA シークエンサー.....	105
1.3 類似医療機器との比較.....	107
1.4 外国における使用状況.....	113
1.4.1 外国における認可（承認）・販売状況.....	113
1.4.2 外国における不具合の発生状況.....	114
2. 基本要件と基本要件への適合性.....	115
2.1 参照規格一覧.....	115
2.2 基本要件及び適合性証拠.....	116
2.3 基本要件への適合性を説明するために用いた規格及び基準の妥当性説明.....	129
3. 機器に関する情報.....	130
3.1 原材料.....	130
3.2 性能及び安全性に関する規格.....	131
3.3 貯蔵方法及び有効期間.....	133
3.4 その他の機器の仕様に関する情報.....	134
4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要.....	135
4.1 総括.....	135
4.2 機器の設計検証及び妥当性確認の概要.....	146
4.2.1 F1CDx Intermediate Precision（Protocol: #QSR-VAL-020-05, Report: #QSR-VAL-RPT-020-01, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-020-ad1-01）.....	146
4.2.2 F1CDx Assay Interfering substances（Protocol: #QSR-VAL-022-02, Report: #QSR-VAL-RPT-022-01, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-022-ad1-01／Protocol: #QSR-VAL-007-01, Report: #QSR-VAL-RPT-007-01）.....	157
4.2.3 Limit of Detection（Protocol: QSR-VAL-023-03, Report: QSR-VAL-RPT-023-01, Report addendum: #QSR-VAL-RPT-023-ad1-01／Protocol: #QSR-VAL-005-01, Report: #QSR-VAL-RPT-005-02）.....	161
4.2.4 F1CDx FFPE slide stability（Protocol: #QSR-VAL-030-04, Report: #QSR-VAL-RPT-030-02）.....	169
4.2.5 F1CDx Variant Report Curation Precision（Protocol: #QSR-VAL-034-02, Report: #QSR-VAL-RPT-034-01, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-034-ad1-01）.....	171

4.2.6 F1CDx Molecular Index Barcodes (Protocol: #QSR-VAL-038-01, Report: #QSR-VAL-RPT-038-01) .....	174
4.2.7 In Silico Assessment of Sequence Performance of F1CDx Assay (Protocol: #QSR-VAL-039-01, Report: #QSR-VAL-RPT-039-01) .....	175
4.2.8 The Interlab Concordance between FoundationOne and FoundationOne CDx (Protocol: #QSR-VAL-040-01, Report: #QSR-VAL-RPT-040-02) .....	185
4.2.9 Retrospective analysis of performance across FFPE tissue types (Protocol: #QSR-VAL-044-01, Report: #QSR-VAL-RPT-044-01) .....	193
4.2.10 Validation of the MSI algorithm (Protocol: #MBS-030, Report: #MBS-030-02) .....	198
4.2.11 Validation of Tissue Tumor Mutational Burden (tTMB) (Protocol: #MBS-100, Report: #MBS-100) .....	203
4.2.12 NGS platform concordance/accuracy validation (Protocol: #QSR-VAL-033-01, Report: #QSR-VAL-RPT-033-02, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-033-ad1-02/ Protocol: #QSR-VAL-009-01, Report: #QSR-VAL-RPT-009-02) .....	207
4.2.13 F1CDx Concordance EGFR Exon19 deletion/L858R (Protocol: #QSR-VAL-029-01, Report: #QSR-VAL-RPT-029b-01, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-029b-ad1-01) .....	215
4.2.14 F1CDx Concordance EGFR T790M (Protocol: #QSR-VAL-028-01, Report: #QSR-VAL-RPT-028b-01, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-028b-ad1-01) .....	221
4.2.15 F1CDx Concordance BRAF (Protocol: #QSR-VAL-027-01, Report: #QSR-VAL-RPT-027b-04, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-027b-ad1-04) .....	227
4.2.16 F1CDx Concordance ERBB2 (HER2) (Protocol: #QSR-VAL-025-02, Report: #QSR-VAL-RPT-025b-02, Report Addendum: #QSR-VAL-RPT-025b-ad1-02) .....	234
4.2.17 F1CDx Concordance ALK Rearrangement (Protocol: #QSR-VAL-024-01, Report: #QSR-VAL-RPT-024b-01, Report addendum: #QSR-VAL-RPT-024b-ad1-01) .....	241
4.2.18 F1CDx Concordance KRAS (Protocol : #QSR-VAL-026-01, Report : #QSR-VAL-RPT-026b-01) .....	251
4.2.19 JIS T 2304:2012 の実施状況 .....	260
5. ラベリング .....	262
5.1 添付文書 (案) .....	262
5.2 注意喚起の設定根拠 .....	263
6. リスクマネジメント .....	266
6.1 リスクマネジメントの実施状況 .....	266
6.1.1 リスク分析実施の体制 .....	266
6.1.2 リスク分析の実施状況 .....	266
6.2 安全上の措置を講じたハザード .....	269
6.2.1 安全上の措置を講じたハザード .....	269
6.2.2 本邦におけるリスクマネジメント .....	269
7. 製造に関する情報 .....	270
7.1 滅菌方法に関する情報 .....	270

7.2 品質管理に関する情報.....	270
8. 臨床試験の試験成績等.....	271
8.1 臨床試験成績等.....	271
8.2 臨床試験成績等のまとめ.....	271
9. 製造販売後調査等の計画.....	272

## 表の一覧

表 1.2.1-1 平成 年 月 日実施 相談 ( 及び ) の助言に対する対応.....	14
表 1.2.1-2 平成 年 月 日実施 相談 / 相談 ( 及び ) の助言に対する対応.....	15
表 1.2.1-3 適応判定補助に用いる遺伝子変異等及び対応する治療薬.....	16
表 1.2.1-4 塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出するため本品が全エクソン領域を解析対象とする遺伝子.....	17
表 1.2.1-5 遺伝子融合等を検出するため本品がイントロン領域等を解析対象とする遺伝子.....	18
表 1.2.1-6 基本要件への適合性を示すために用いた規格.....	20
表 1.2.1-7 本品の性能に関する規格.....	21
表 1.2.1-8 ための規格.....	21
表 1.2.1-9 分析性能試験の目的及び結果の概要.....	23
表 1.2.1-10 MSI の判定及び TMB スコアの算出根拠に関する試験の目的及び結果の概要.....	29
表 1.2.1-11 相関性試験の対照法一覧.....	31
表 1.2.2-1 悪性腫瘍に対する治療の前にゲノムプロファイリング検査を受けた患者を対象とした論文の抽出方法の概要.....	33
表 1.2.2-2 複数のがん種の患者を対象に F1 を用いて CGP を行った論文.....	34
表 1.2.2-3 遺伝子変異に基づく個別化治療とその他の治療の有用性に関する報告.....	35
表 1.2.2-4 個別化治療とその他の治療の有用性を比較したメタアナリシスの対象試験及び個別化治療 / その他の治療による試験群の定義.....	36
表 1.2.2-5 個別化治療とその他の治療の有用性を比較したメタアナリシスの結果 (個別化治療による試験群 vs その他の治療による試験群).....	36
表 1.2.2-6 個別化治療とその他の治療の有用性をランダム化比較試験のみを用いて比較したメタアナリシスの結果.....	37
表 1.2.2-7 遺伝子異常の情報も用いて原発不明がんの原発巣を特定した事例.....	38
表 1.2.2-8 TMB とがん免疫療法剤の有効性の関連.....	39
表 1.2.2-9 MSI-High がん患者を対象としたペムブロリズマブの臨床試験の一覧.....	47
表 1.2.2-10 MSI-High がん患者を対象としたペムブロリズマブの有効性.....	48
表 1.2.2-11 MSI-High がん患者を対象としたペムブロリズマブのがん種別の有効性.....	48
表 1.2.2-12 PD-1 阻害剤を投与した臨床試験のレビュー論文における試験の適格性基準.....	48

表 1.2.2-13 MSI-H / MSS の集団別に PD-1 阻害剤の奏効率が報告されている大腸癌試験の一覧	49
表 1.2.2-14 がん種別の本品の臨床的位置付け	50
表 1.2.3-1	81
表 1.2.3-2	81
表 1.2.3-3	82
表 1.2.3-4	83
表 1.2.3-5	85
表 1.2.3-6	87
表 1.2.3-7	90
表 1.2.3-8 本品の検出限界	92
表 1.2.3-9 QC メトリックス (参考 : 2018 年 6 月現在)	93
表 1.2.4-1 テンプレート DNA 調製及びシーケンシングで使用される主要な試薬	99
表 1.2.4-2 HapMap コントロールの調製に関する材料及び試薬	100
表 1.2.4-3 F1CDx と FoundationFocus CDx <sub>BRCA</sub> の比較	101
表 1.2.4-4 主要な試薬と保存条件 (F1CDx と FoundationFocus CDx <sub>BRCA</sub> で共通)	101
表 1.2.4-5 各工程における主な管理項目及び許容基準	102
表 1.2.5-1 付属品一覧	105
表 4.2.1-1 CDx 関連遺伝子変異の併行精度検討結果 (バリエントごと)	147
表 4.2.1-2 CDx 関連遺伝子変異の併行精度検討結果 (バリエントの種類ごと)	148
表 4.2.1-3 解析対象となったバリエントの内訳	148
表 4.2.1-4 CDx 関連遺伝子以外の変異の併行精度検討結果 (バリエントごと)	148
表 4.2.1-5 CDx 関連遺伝子の再現精度検討結果	149
表 4.2.1-6 野生型セット結果詳細	150
表 4.2.1-7 MSI の併行精度検討結果概要	154
表 4.2.1-8 MSI の再現精度検討結果概要	155
表 4.2.2-1 検討に用いた検体 (メラニン、プロテイナーゼ K、エタノール)	157
表 4.2.2-2 検討に用いた検体 (MIB)	158
表 4.2.2-3 試験に用いた妨害物質の濃度と測定回数	158
表 4.2.2-4 試験に用いた MIB の濃度と測定回数	159
表 4.2.2-5 検体ごとの測定回数	159
表 4.2.2-6 各妨害物質における一致率	159
表 4.2.2-7 F1CDx の測定結果に影響を与えないことが確認された妨害物質とその濃度	160
表 4.2.2-8 FFBRCA の測定結果に影響を与えないことが確認された妨害物質とその濃度	160
表 4.2.3-1 CDx 関連遺伝子変異	161
表 4.2.3-2 Platform validation/variants (CDx 関連遺伝子以外の変異)	161



表 4.2.3-3 本検討に用いた検体 .....	162
表 4.2.3-4 本試験の検討条件 .....	162
表 4.2.3-5 CDx 関連遺伝子変異の判定基準.....	163
表 4.2.3-6 CDx 関連遺伝子以外の変異における判定基準.....	163
表 4.2.3-7 プロビット解析による CDx 関連遺伝子変異に関する検討結果.....	164
表 4.2.3-8 Hit rate 法による CDx 関連遺伝子変異に関する検討結果.....	164
表 4.2.3-9 プロビット解析による CDx 関連遺伝子以外の変異の検討結果.....	165
表 4.2.3-10 Hit rate 法による CDx 関連遺伝子以外の変異の検討結果.....	165
表 4.2.3-11 遺伝子増幅について の検討結果.....	166
表 4.2.3-12 MSI-H の結腸・直腸癌患者検体の結果概要 .....	167
表 4.2.4-1 検討に用いた検体 .....	169
表 4.2.5-1 検討に用いた検体 (CDx 関連遺伝子変異) .....	171
表 4.2.5-2 検討に用いた検体 (Platform validation/Variants (CDx 関連遺伝子以外の変異) ) .....	171
表 4.2.7-1 評価に用いた検体の内訳 .....	175
表 4.2.7-2 コンパニオン診断薬に関連する変異領域の網羅性の評価結果 .....	176
表 4.2.8-1 全バリエント検出における F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	189
表 4.2.8-2 ショートバリエント全体における F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	189
表 4.2.8-3 塩基置換における F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	189
表 4.2.8-4 挿入/欠失における F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	189
表 4.2.8-5 コピー数異常 (増幅及び欠失) に関する F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果..	190
表 4.2.8-6 コピー数異常 (増幅) に関する F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	190
表 4.2.8-7 コピー数異常 (欠失) に関する F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	190
表 4.2.8-8 再編成に関する F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	191
表 4.2.8-9 MSI ステータスに関する F1CDx と F1 のコンコーダンス検討結果 .....	191
表 4.2.8-10 TMB スコアのコンコーダンス検討結果.....	192
表 4.2.9-1 検討に用いた組織の種類 .....	193
表 4.2.9-2 DNA 抽出後の各パラメータの評価結果.....	196
表 4.2.10-1 IHC 及び PCR 測定サンプルの F1 による MSI 測定結果のまとめ.....	199
表 4.2.10-2 MSI 測定の最小検出感度解析結果 (F1) .....	201
表 4.2.10-3 F1CDx と F1 の同等性試験結果の抜粋 (MSI) .....	202
表 4.2.11-1 TMB ステータスの分類基準.....	204
表 4.2.11-2 TMB 測定の精度解析結果 (■) .....	205
表 4.2.11-3 TMB 測定の最小検出感度解析結果 (■) .....	205
表 4.2.11-4 TMB 測定の分析性能の評価結果のまとめ (■) .....	206
表 4.2.11-5 ■■■■■ .....	206
表 4.2.12-1 F1CDx と UW-OncoPlex assay の両者で検出可能な遺伝子 .....	207

表 4.2.12-2 FICDx の UW-OncoPlex assay に対する変異の一致率のまとめ .....	211
表 4.2.12-3 FICDx の UW-OncoPlex assay に対する変異の一致率の再解析結果（バリエーションの適格基準を適用しない場合） .....	213

## 図の一覧

図 1.2.1-1 本品の検査フロー .....	17
図 1.2.1-2 設計検証及び妥当性確認に関する各試験の実施期間 .....	22
図 1.2.3-1 DNA ライブラリーの構成 .....	58
図 1.2.3-2 ハイブリッドキャプチャー .....	59
図 1.2.3-3 フローセルの構造 .....	60
図 1.2.3-4 DNA ライブラリーのクラスター形成 .....	60
図 1.2.3-5 ブリッジ PCR の原理 .....	61
図 1.2.3-6 可逆的ターミネーター法を用いた一塩基伸長反応 .....	62
図 1.2.3-7 ペアエンド法による DNA シークエンシング .....	62
図 1.2.3-8 シークエンス解析の流れ（全体像） .....	63
図 1.2.3-9 リード工程 .....	69
図 1.2.3-10 アライメント工程 .....	70
図 1.2.3-11 塩基置換の検出工程 .....	71
図 1.2.3-12 挿入／欠失の検出工程 .....	73
図 1.2.3-13 コピー数異常の検出工程 .....	75
図 1.2.3-14 遺伝子再編成の同定工程 .....	76
図 1.2.3-15 [REDACTED] .....	77
図 1.2.3-16 MSI の判定工程 .....	78
図 1.2.3-17 TMB スコアの算出工程 .....	79
図 1.2.3-18 Data aggregation 工程 .....	79
図 1.2.3-19 Medical Annotation 工程 .....	96
図 1.2.3-20 最終レポート作成工程 .....	97
図 4.2.7-1 [REDACTED] .....	178
図 4.2.7-2 [REDACTED] .....	179
図 4.2.7-3 [REDACTED] .....	180
図 4.2.7-4 [REDACTED] .....	181
図 4.2.7-5 [REDACTED] .....	182
図 4.2.7-6 [REDACTED] .....	183
図 4.2.8-1 FICDx（DX1 baitset）及び F1（T7 baitset）で検出可能な遺伝子 .....	185

図 4.2.8-2 疾患オントロロジーの分布 .....	188
図 4.2.8-3 F1 と F1CDx の TMB スコアの比較.....	192
図 4.2.10-1 MSI 測定の精度解析結果 (F1) .....	200
図 4.2.11-1 ■及び■による TMB 測定結果の相関性 .....	205
図 4.2.12-1 疾患オントロロジーの分布 .....	209