

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] プログラム01 疾病診断用プログラム
- [一般的名称] 遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)(新設予定)
- [販売名] FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請日] 平成30年3月16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。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。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

1. 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。
2. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び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ずること。
3. 入力データ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入力データの品質管理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。

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] : プログラム 01 疾病診断用プログラム
- [一般的名称] : 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) (新設予定)
- [販 売 名] : FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
- [申 請 者] : 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 30 年 3 月 16 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 11 月 19 日

- [類 別]: プログラム 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称]: 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) (新設予定)
[販 売 名]: FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
[申 請 者]: 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]: 平成 30 年 3 月 16 日
[特 記 事 項]: 迅速審査

審査結果

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル (以下「本品」という。) は、固形がん患者から得られた 324 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、治療方針の策定及び医薬品の適応判定の補助に資する遺伝子変異 (以下「変異」という。) の情報を出力する解析プログラムである。本品を使用した遺伝子検査システム (以下「本システム」という。) では、本邦の医療施設より送付された腫瘍組織検体 (細胞診検体を含む。) に対して、米国の検査施設 Foundation Medicine, Inc. (以下「FMI 社」という。) が解析対象領域の塩基配列を決定後、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、融合遺伝子の検出、マイクロサテライト不安定性 (以下「MSI」という。) の判定結果及び腫瘍遺伝子変異量 (以下「TMB」という。) スコアの算出等を全自動解析工程により行う。続くデータレビュー工程で検体品質等の確認が行われた後、これらの情報を集約した XML ファイルを作成し、電気通信回線を介して本邦の医師等に提示する。本品は、医師が当該 XML ファイルを入力情報として解析するよう指示することにより、医薬品の適応判定に関連する変異、その他治療方針の策定の参考となり得る変異、MSI の判定結果、TMB スコア等を出力する。

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ンス (第 1.0 版)」 (以下「3 学会ガイドランス」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 学会ガイドランス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 324 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、ブランク上限、最小検出感度、妨害物質、組織の違いによる影響及びコンパニオン診断システムとしての性能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、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。また、本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については、本邦で既承認のコンパニオン診断薬との分析学的同等性が示されていること等から、適応がん種における適応判定を行う上で問題はないと判断した。

結果レポート作成工程について、総合機構は、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、レポート出力までの解析工程も含め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、報告すべき変異の分類カテゴリーの決定に際して参照されるデータベース（以下「DB」という。）（COSMIC、dbSNP 及び ExAC）は、いずれも臨床的に公知・公的な DB と位置づけられると考えられること、各変異の分類カテゴリーの変更は臨床的に公知の情報に基づき、事前に規定された基準に従って行われることから問題はないと判断した。また、一部の変異の分類カテゴリーの規定及びその変更は FMI 社内の基準に基づき行われるが、本品の出力結果は最終的に本邦の中核拠点病院の医学専門家による検証を経て、治療方針の策定に用いられることを踏まえると、これらの規定及び変更は治療方針の策定に対し直接的な影響を及ぼさないと考える。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、また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CGP検査に係る使用目的については、その適用対象については、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、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。
- ・本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
<i>EGFR</i> エクソン 19 欠失変異及びエクソン 21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
<i>EGFR</i> エクソン 20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
<i>BRAF</i> V600E 及び V600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
<i>ERBB2</i> コピー数異常 (<i>HER2</i> 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
<i>KRAS/NRAS</i> 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ (遺伝子組換え)、パニツムマブ (遺伝子組換え)

承認条件

1. 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。
2. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び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ずること。
3. 入力データ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入力データの品質管理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 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 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 11 月 19 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]: 遺伝子変異解析プログラム (がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) (新設予定)
- [販 売 名]: FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
- [申 請 者]: 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 30 年 3 月 16 日
- [申請時の使用目的]: 本品は、固形癌患者の腫瘍組織又は細胞中から得られたゲノム DNA の遺伝子変異等の解析により、下記情報を一括して提供し、診断や治療方針決定を支援するプログラムである。
- 癌関連遺伝子の変異等の網羅的検出結果 (検出された遺伝子変異等を診断及び治療方針決定の補助に用いる)
 - マイクロサテライト不安定性 (MSI) の判定結果及び Tumor Mutational Burden (TMB) スコア (MSI 判定結果又は TMB スコアを癌免疫療法剤の投与対象となる患者における治療方針決定の補助に用いる)
 - 下記遺伝子変異等の検出結果 (各遺伝子変異等に対応する治療薬の該当癌腫への適応を判定するための補助に用いる)

遺伝子変異等	癌腫	関連する治療薬
<i>EGFR</i> エクソン 19 欠失変異及びエクソン 21 L858R 変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ
<i>EGFR</i> エクソン 20 T790M 変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
<i>BRAF</i> V600E 及び V600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
<i>ERBB2</i> コピー数異常 (<i>HER2</i> 遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ (遺伝子組換え)、トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)、ペルツズマブ (遺伝子組換え)、ラパチニブトシル酸塩水和物
<i>KRAS/NRAS</i> 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ (遺伝子組換え)、パニツムマブ (遺伝子組換え)

[特 記 事 項]: 迅速審査

[目次]

1. 審議品目の概要.....	8
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.....	10
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.....	30
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	31
ホ. 製造方法に関する資料.....	31
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.....	31
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.....	32
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.....	32
4. 総合評価.....	32

[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
AR	Androgen Receptor	アンドロゲン受容体
BAM	Binary Alignment Map	
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
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
CCD	Comparative Companion Diagnostics	対照コンパニオン診断薬
CCND1	Cyclin D1	サイクリン D1
CDx	Companion Diagnostics	コンパニオン診断薬等
CGP	Comprehensive Genomic Profiling	包括的ゲノムプロファイリング
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	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
ERBB2	erb-b2 Receptor Tyrosine Kinase 2	erb-b2 受容体チロシンキナーゼ 2
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> Hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FMI	Foundation Medicine, Inc.	ファウンデーション メディシン、インク

略語	英語	日本語
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
IPsec	Security Architecture for Internet Protocol	インターネットプロトコルのためのセキュリティアーキテクチャ
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS Proto-oncogene, GTPase)	カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
MAF	Mutant Allele Frequency	変異アレル頻度
MMR	MisMatch Repair	ミスマッチ修復
MSI	Micro Satellite Instability	マイクロサテライト不安定性
NPA	Negative Percent Agreement	陰性一致率
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS proto-oncogene, GTPase)	神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
TMB	Tumor Mutation Burden	腫瘍遺伝子変異量
VPN	Virtual Private Network	仮想プライベートネットワーク
VUS	Variant of Unknown Significance	臨床的意義不明の変異
XML	eXtensible Markup Language	拡張可能なマーク付け言語

1. 審議品目の概要

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（以下「本品」という。）は、固形がん患者から得られた 324 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、治療方針の策定及び医薬品の適応判定の補助に資する遺伝子変異（以下「変異」という）の情報を出力する解析プログラムである。本品を使用した遺伝子検査システム（以下「本システム」という。）による解析の流れを図 1 に示す。

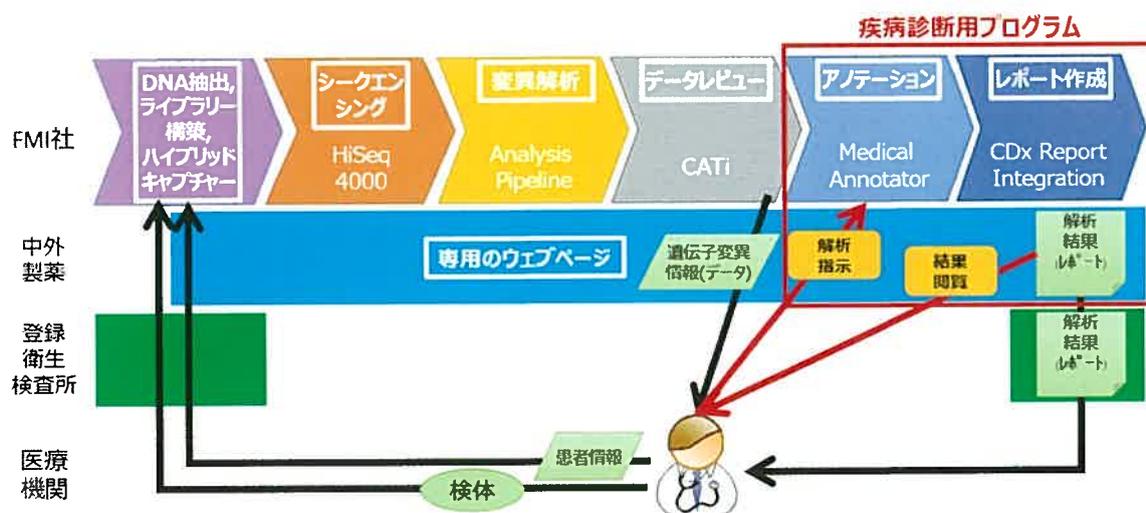


図 1 本システムの解析の流れ

まず、本邦の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。）が、本邦において登録済みの衛生検査所（以下「登録衛生検査所」という。）を通じて米国の検査施設 Foundation Medicine, Inc.（以下「FMI社」という。）に送付される。FMI社において、FFPE 腫瘍組織検体からの DNA の抽出、ライブラリーの構築（DNA の断片化、アダプター配列の付加及び PCR による増幅）、ハイブリッドキャプチャー法による標的ゲノム領域 DNA の濃縮、DNA シークエンサー（イルミナ社 HiSeq4000）による解析対象領域の塩基配列の決定が行われる。得られたシーケンスデータは、全自動解析工程により、参照配列へのマッピング、臨床的意義があると考えられる塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常及び融合遺伝子の検出、マイクロサテライト不安定性（以下「MSI」という。）の判定並びに腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB」という。）スコアの算出が行われる。続くデータレビュー工程では、
 [REDACTED]により確認され、これらの情報を集約した XML ファイルが作成される。

以上の工程を経て作成された XML ファイルは、解析の中間報告として電気通信回線を介して本邦の検査依頼医師に提示される。医師は当該データを確認後、本品に対し、これを入力情報として、医薬品の適応判定に関連する変異、その他治療方針策定の参考となり得る変異、MSI 判定

結果及び TMB スコアについて、検出の有無を解析し、結果を出力するよう指示する。本品による解析結果は、電気通信回線を介して検査依頼医師に提示され、また登録衛生検査所から、紙媒体で同一の報告書が別途検査依頼医師に提供される。

なお、解析レポートには、承認の範囲外の付加情報としての取扱いであるが、検出された変異に関する科学的知見、当該変異に関連する治療薬の情報、国内外で実施中の臨床試験に関する情報等を含むレポートが付される。

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、以下のようのものであった。

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、FMI 社が 2012 年に商業的提供を開始した自家調製検査である FoundationOne（前世代品。以下「F1」という）及び 2016 年に米国食品医薬品局から rucaparib のコンパニオン診断薬として承認された FoundationFocus CDX_{BRACA} をベースに開発された。F1 は ████████ 遺伝子の解析結果に基づき、固形がん患者に対して提供可能な治療薬を検討するために使用されており、米国においては 2018 年 3 月末までに ████████ 件の解析実績がある。また、複数のがん種の患者を対象に F1 を用いて実施された臨床研究において、2017 年 8 月 17 日時点で、治療に結びつく可能性のある変異が検出された症例の割合は 83～95%、このうち、解析結果が治療方針に反映された症例の割合は 11～34%と報告されている¹⁻⁵。

申請者は、上述の海外における使用実績に加え、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、変異の情報に基づく患者の治療方針決定の補助及び複数の医薬品の適応判定の補助等を目的として、本品の製造販売承認申請を行った。

(2) 外国における使用状況

本システムは、EGFR、ALK、BRAF、ERBB2、KRAS、NRAS、BRCA1 及び BRCA2 遺伝子変異に基づく関連する医薬品の適応判定、MSI の判定及び TMB スコアに基づく治療方針の策定、及び医学専門家が関連学会ガイドラインに沿って治療方針を策定するための包括的なゲノムプロファイルの取得に係る使用目的で、米国において 2017 年 11 月に承認され、2018 年 10 月 26 日までに ████████ 件の解析実績がある。また、EU では、2018 年 6 月 5 日付で同様の使用目的において CE マークを取得しているが、2018 年 10 月 26 日時点では本品は発売準備中であるため、解析実績はない。

なお、2018 年 10 月 26 日時点で、米国及び EU 以外に承認等を受けている国はない。

(3) 本品の不具合発生状況

2018年10月26日時点において、海外におけ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として、[]に関する規格が設定された。また、本システムの入力データの品質を確保するために、[]に関する規格、[]、[]及び[]が、別添申請書の備考欄に記載した入力データの品質管理[]として設定された。

<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、安全性に関する資料は提出されなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、2. ロ項. (3) に後述する性能に関する試験成績を踏まえ、本システムの位置づけ、運用方法等を考慮した結果、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>

本品に入力される変異情報 (XML ファイル) を生成する検査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である 324 の遺伝子は、固形がんにおいて、承認済み又は開発中の分子標的薬と関連する変異及び腫瘍細胞の増殖又は抑制に関連する変異が報告されている遺伝子として選択された。

2) シークエンス解析

DNA シークエンサーにより得られたシークエンスデータは、FMI 社にて開発された専用ソフトウェア (Analysis Pipeline) により解析される。Analysis Pipeline による解析工程は全自動の 3 工程からなる。一次解析工程では画像データから BCL ファイルが作成され、各リードの QSEQ ファイルに変換される。二次解析工程ではバーコード配列に基づきサンプル毎に分別され、塩基配列情

報にそれぞれのリードの品質情報が付加された FASTQ ファイルが作成される。その後、参照配列 (hg19) に対するマッピングが行われた後、[redacted] 等の情報が付された BAM ファイルが作成される。三次解析工程は i) 塩基置換の検出、ii) 挿入/欠失の検出、iii) コピー数異常の検出、iv) 融合遺伝子の検出、v) QC Analysis、vi) MSI の判定、vii) TMB スコアの算出、viii) Data Aggregation の各工程からなり、参照ファイルと BAM ファイルとの照合に基づき進められる。

FMI 社では、外部データベース (以下「DB」という。) (COSMIC、dbSNP 及び ExAC) 及び社内の DB (FMI データベース) の情報並びに [redacted] に基づき、表 1 に示す定義に従い変異が分類され、[redacted] として記述される。三次解析工程の i) から iv) の各工程においては、[redacted]、Known、Likely に分類される変異又は Unknown に分類されるバリエントが表 2 に示す検出判定基準に適合した場合に、変異として出力される。

表 1 変異の分類

分類カテゴリー	定義
Known	Analysis Pipeline ががん関連遺伝子であるか判定するために参照する COSMIC 他の DB に明記されている変異、又は [redacted] に基づき Known として扱うことが規定されている変異
Likely	がんとの関連性が直接的に認められていないが、他の変異の解析から、機能的意義が考えられるものとしてリスト化された変異
Unknown	Known 又は likely とするには十分なエビデンスがないが、一般的な一塩基多型 (以下「SNP」という。) ではないバリエント

表 2 変異の検出判定基準

項目	判定基準
塩基置換	変異アレル頻度 (以下「MAF」という。) 5%以上 (ホットスポット ⁱⁱ では、MAF 1%以上)
挿入/欠失	MAF 5%以上 (ホットスポット ⁱⁱ では、MAF 3%以上)
コピー数異常	腫瘍割合 20%以上 遺伝子増幅: ディプロイド: 6 コピー以上 (ただし、ERBB2 の場合、ディプロイドは 5 コピー以上)、トリプロイド: 7 コピー以上、テトラプロイド: 8 コピー以上 ホモ接合型欠失: 0 コピー

ⁱⁱ 文献等で報告されたエビデンスに基づき、ドライバーの可能性が考えられる変異が多発する領域。これらは Analysis Pipeline の参照ファイル等として遺伝子ごとにリスト化されている。

項目	判定基準
融合遺伝子（遺伝子再編成 ⁱⁱⁱ ）	異なる染色体上又は 10 Mbp 以上離れたリードペアが 5 つ以上（既知の融合遺伝子の場合は 3 つ以上） なお、この検出判定基準に適合する truncation ^{iv} 、deletion ^v 、duplication ^{vi} 、rearrangement ^{vii} も検出される。

vi) の工程においては、選択された 95 のイントロンにおけるホモポリマーの繰返し領域の長さの変動に基づき、MSI の判定が行われる。また vii) の工程においては、アレル頻度 5%以上の同義変異及び非同義変異から、dbSNP 及び ExAC との参照並びに SGZ (somatic-germline/zygosity) アルゴリズムに基づくフィルタリングによる生殖細胞系列変異の除去及びバイアス排除を目的としたドライバー変異の可能性があるとされる既知変異の除去が行われた後、得られた変異数と解析対象領域長から TMB スコアが算出される。これらの解析結果及び v) の工程で得られた QC メトリックスは viii) の工程において集約され、XML ファイルとして出力される。

出力された XML ファイルは、FMI 社にて開発された専用ソフトウェア[■]を用いて、トレーニングを受けたバイオインフォマティシャンによるデータレビューが行われる。本工程では、[■]

[■]が行われ、最終的な変異分類及びデータ品質情報が XML ファイルとして保存される。なお、バイオインフォマティシャンによる確認については、FMI 社の複数の作業による評価結果の一貫性が確認されている^{viii}。

3) 解析レポートの作成

シーケンス解析工程で得られた XML ファイルは、検査依頼医師に電気通信回線を介して提示される。これを入力情報とした医師等による解析指示に基づき、XML ファイルは Medical Annotator ソフトウェアにより、検体の疾患背景の確認並びにコンパニオン診断薬に関連する変異及び薬剤抵抗性変異の確認が行われる。解析結果は、コンパニオン診断薬に関連する変異が「CDx Associated Findings」、その他治療方針策定の参考となり得る変異 (Known 又は Likely に該当する変異、MSI の判定結果、TMB スコア及び一部の薬剤抵抗性変異に対する注意等) が「Other alterations and biomarkers identified」として解析レポートに提示される。ただし、検査依頼医師に提供される

ⁱⁱⁱ 本報告書では、臨床的意義のある変異の代表として「融合遺伝子」について主に記載するが、truncation、deletion、duplication、rearrangement も含めた性能評価等の記載においては「遺伝子再編成」の用語を用いた。

^{iv} 3'末端又は 5'末端の欠失。

^v いくつかの内部エクソンの欠失。

^{vi} いくつかのエクソンの重複

^{vii} 再編成のうち、構造が明確でないもの、破壊的と思われる変異等。

^{viii} 無作為に抽出された 3 名のバイオインフォマティシャンを対象として、以下が確認されている。

- コンパニオン診断薬関連遺伝子変異については陽性検体 18 検体及び陰性検体 22 検体を用いた検討が行われ、全て同一の結果が得られた。
- コンパニオン診断薬関連遺伝子以外の変異については、28 検体 717 変異に関する 20,076 コールの比較において、20,072 コールで同一の結果が得られ、全体一致率は 99.98%であった。
- MSI については、46 検体のうち正常に解析できた 134 測定について、全体一致率は 100%であった。

レポートにおいては **Known** 又は **Likely** の別は区別されない。また、**Unknown** に該当するバリエーションは、解析レポート別紙（Appendix）に **VUS** として提示される。

4) 分析性能

機器の分析性能を裏付けるための試験として、真度、精度、特異性、ブランク上限、最小検出感度、妨害物質、組織の違いによる影響、前世代品との同等性評価及びコンパニオン診断薬としての性能に関する試験成績が提出された。概要は以下のとおりである。

① 真度

- 塩基置換、挿入／欠失変異

米国において分析性能が検証された外部の遺伝子パネル検査（University of Washington OncoPlex Cancer Gene Panel）⁶を対照法として、肺癌、乳癌、結腸・直腸癌、皮膚癌、希少がんを含む46がん種に由来する188検体を用い、本品と対照法の両検査法で共通の検出対象遺伝子156遺伝子における判定一致率を評価した（表3）。

表3 本システムの University of Washington OncoPlex Cancer Gene Panel（UW）に対する判定一致率

	本システム+/UW+	本システム-/UW+	本システム+/UW-	本システム-/UW-	陽性一致率 [95% CI]	陰性一致率 [95% CI]
全てのショートバリエーション	1,282	73	375	284,218	94.6% [93.3%-95.8%]	99.9% [99.9%-99.9%]
塩基置換	1,111	39	334	242,540	96.6% [95.4%-97.6%]	99.9% [99.8%-99.9%]
挿入／欠失	171	34	41	41,678	83.4% [77.6%-88.2%]	99.9% [99.9%-99.9%]

- 融合遺伝子

融合遺伝子については、*ALK* 融合遺伝子を検出する上での真度が評価された（本評価は、コンパニオン診断システムとしての性能評価も兼ねて実施された。後述の⑨参照。）Liの報告⁷に基づき、対照法 CCD1 をベンタナ OptiViewALK（D5F3）、対照法 CCD2 を Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットとされ、CCD1 及び CCD2 の判定一致率に対する本システムの判定一致率の非劣性が評価された。非劣性マージンは、本システムと対照品の判定一致率、対照品と本システムの測定原理の違い等を考慮して15%と設定された。

全てのデータが取得された175検体における結果は表4のとおりであり、「CCD1に対する本システム」と「CCD1に対するCCD2」の陽性一致率の差は5.43%、陰性一致率の差は-6.02%であった。また「CCD2に対する本システム」と「CCD2に対するCCD1」の陽性一致率の差は-8.40%、陰性一致率の差は-1.63%であった。以上の結果から、これらの対照法に対する本システムの非劣性が示された。

表4 ALK 融合遺伝子の同等性評価結果

	CCD1陽性			CCD1陰性		
	CCD2陽性	CCD2陰性	計	CCD2陽性	CCD2陰性	計
本品陽性	78	1	79	3	0	3
本品陰性	6	7	13	5	75	80
計	84	8	92	8	75	83

- コピー数異常

コピー数異常については、*HER2* 遺伝子を検出する上での真度が評価された（本評価は、コンパニオン診断システムとしての性能評価も兼ねて実施された。後述の⑨参照）。Li の報告⁷に基づき、対照法（CCD1 及び CCD2）は *HER2* FISH pharmDx 「ダコ」とされ、CCD1 及び CCD2 の 2 回の測定の判定一致率に対する本システムの判定一致率の非劣性が評価された。非劣性マージンは、本システムと対照品の判定一致率、対照品と本システムの測定原理の違い等を考慮して 20%と設定された。

全てのデータが取得された 317 検体における結果は表 5 のとおりであり、「CCD1 に対する本システム」と「CCD1 に対する CCD2」の陽性一致率の差は 8.0%、陰性一致率の差は -1.56%であった。また「CCD2 に対する本システム」と「CCD2 に対する CCD1」の陽性一致率の差は 1.99%、陰性一致率の差は -0.14%であった。以上の結果から、対照法に対する本システムの非劣性が示された。

表5 *HER2* 遺伝子コピー数異常の同等性評価結果

	CCD1陽性			CCD1陰性		
	CCD2陽性	CCD2陰性	計	CCD2陽性	CCD2陰性	計
本品陽性	101	2	103	3	3	6
本品陰性	12	10	22	6	180	186
計	113	12	125	9	180	192

なお、CCD1 及び CCD2 に対する本システムの陽性一致率は、それぞれ 82.4%及び 78.4%であった。不一致例に関する追加解析の結果からは、対照法における *HER2*/CEP17 比及び *HER2* 遺伝子のコピー数が低い検体で不一致が認められる傾向が認められた。このため、本システムにより *HER2* 遺伝子のコピー数が 4 であった場合には、既承認の *HER2* 遺伝子検出キットを用いた追加検討を行うべきことを添付文書で注意喚起することとされている。

- MSI 検査

ミスマッチ修復タンパク質免疫染色法又は PCR 法との判定一致率が、主に結腸・直腸癌及び子宮内膜癌に由来する 30 検体及び 40 検体を用い、本システムの前世代品である F1 を用いて評価された。その結果、ミスマッチ修復タンパク質免疫染色法との判定一致率は 100% (30/30)、PCR 法については 95% (35/37) であった。

- TMB スコア

臨床検体 89 検体を用い、CLIA 基準に適合した Broad Institute 社にて測定された全エクソームシーケンシングから算出された TMB スコア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、相関係数は 0.92、スピアマン相関係数は 0.87 であった。

② 精度

- 併行精度

コンパニオン診断薬関連変異については、2 回繰り返し試験の結果の一致率に基づき、併行精度が評価された。その結果、18 検体についていずれも 100%結果が一致していた。コンパニオン診断薬関連遺伝子以外の変異については、全体加重平均一致率の両側 95%信頼区間の下限値に基づき評価された。塩基置換 443、挿入／欠失変異 188、コピー数重複 55、コピー数欠失 13、遺伝子再編成 18 について、評価が実施された。その結果、全体一致率の 95%信頼区間の下限値は 99.1~99.9%だった。

- 室内再現精度

試験日、試験実施者、シーケンサー及びロットを変動要因とした複数の試験条件における陽性一致率に基づき、再現精度が評価された。その結果、コンパニオン診断薬関連変異については、18 検体を用いて評価において、1417 回の有効な解析結果が得られ、陽性一致率は 100%であった。コンパニオン診断薬関連遺伝子以外の変異については 717 種の変異について 3 台のシーケンサー及び 3 ロットの試薬の各組み合わせ間での陽性一致率及び陰性一致率が評価された。異なるシーケンサー間の結果はそれぞれ 86.6~100%、99.3~100%であり、異なるロット間の結果はそれぞれ 85.9~100%、99.3~100%であった。また、変異の種類毎の陽性一致率は表 6 のとおりであった。

表 6 各種変異（塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常、遺伝子再編成）の再現精度

変異の種類	変異数	比較数	一致数	陽性一致率	95%CI 下限	95%CI 上限
塩基置換	443	439,899	439,649	99.9%	99.9%	100%
挿入／欠失	188	186,684	186,319	99.8%	99.8%	99.8%
コピー数異常	68	67,524	67,300	99.7%	99.6%	99.7%
遺伝子再編成	18	17,874	17,851	99.9%	99.8%	99.9%
合計	717	711,981	711,119	99.8%	99.8%	99.8%

- MSI の併行精度及び室内再現精度

併行精度は、46 検体を用い、16~18 回繰り返し試験における陽性一致率に基づき評価された。室内再現精度は、46 検体を用い、試験条件の異なる 34~36 回の試行における陽性一致率に基づき評価された。その結果、併行精度における陽性一致率は 100%、室内再現精度における陽性一致率は 100%であった。

- TMB の併行精度及び室内再現精度

TMB スコアが 10 以上の検体 12 検体を用い、35~36 回の試験が実施され、変動係数に基づき併行精度及び室内再現精度が評価された。その結果、併行精度における変動係数は 1.5~21.2%、室内再現精度における変動係数は 1.8~23.8%であった。

③ 特異性

本品で標的領域を含むライブラリーDNA を捕捉するために用いるキャプチャープローブ（ベイトセット）の標的領域に対する特異性が、以下のとおり評価された。

- コンパニオン診断薬に関連する変異領域について、300 検体を用いて塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常及び融合遺伝子を検出する上での標的領域に対する網羅性が評価された。その結果、読み取り深度の中央値及び平均値が 250 倍以上である検体の割合は、いずれも 99.3~100%であった。
- 309 遺伝子のコーディング領域の他に、35 遺伝子のイントロンや非コーディング領域も含む本品の標的領域のうち、高いマッピング性能で網羅的な測定が可能であるかを評価するために、最小検出感度の検討の際に用いられた HapMap コントロール 2 検体を用い、マッピングクオリティスコア ≥ 30 の領域における読み取り深度の平均値が評価された。その結果、コーディング領域の塩基の 99.45%で 100 倍以上の読み取り深度が確認された。また、イントロン、非コーディング領域については、91.45%で 100 倍以上の読み取り深度が確認された。読み取り深度が 100 倍以上であることが確認できなかったイントロン領域 220 のうち 187 領域（85%）は、UCSC Genome Browser で反復配列として、あるいは生殖細胞由来の反復配列として Database of Genomic Variants に登録があるものであった。
- 外部の遺伝子パネル検査との判定一致率の評価、精度及び最小検出感度の検討において用いられた検体 3407 検体を用い、標的領域に対する読み取り深度が評価された。その結果 3404 検体（99.9%）で読み取り深度の中央値は 250 倍以上であった。

④ ブランク上限

変異陰性の DNA 検体 19 検体について 4 回繰り返し試験が実施され、偽陽性率が評価された。その結果、解析不能であった 1 測定を除く 75 測定において、いずれも陰性の結果が得られ、ブランク上限は 0%であることが確認された。

⑤ 最小検出感度

コンパニオン診断薬関連遺伝子及び関連遺伝子以外の各変異について 6 段階の MAF 又は腫瘍割合の検体を調製し、各条件について 13 回の測定を行い、陰性検体も含め計 1482 回の測定が実施された。Hit Rate 法による解析の結果、コンパニオン診断薬関連変異については、表 7 に示す結果が得られた。

表7 コンパニオン診断薬関連変異の最小検出感度

変異	最小検出感度
EGFR L858R 変異	2.4% (MAF)
EGFR エクソン 19 欠失	5.1% (MAF)
EGFR T790M 変異	2.5% (MAF)
KRAS G12/G13 置換	2.3% (MAF)
BRAF V600E/K 変異	2.0% (MAF)
ALK 融合遺伝子	2.6% (腫瘍割合)
ERBB2 コピー数異常	25.3% (腫瘍割合)

コンパニオン診断薬関連遺伝子以外については、227 の変異について解析が行われ、結果は表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 コンパニオン診断薬関連遺伝子以外の塩基置換及び挿入／欠失変異の最小検出感度 (MAF)

変異の種類	サブカテゴリー	N	MAFの範囲 (%)
塩基置換	既知 ^{ix}	21	1.8-7.9
	その他	166	5.9-11.8
ホモポリマー領域に隣接しない挿入／欠失 (42 bp 以下の挿入と276 bp 以下の欠失を含む)	既知	3	4.5-6.5
	その他	17	6.0-10.2
ホモポリマーに隣接する挿入／欠失	5 bp 反復	8	10.0-12.2
	6 bp 反復	2	13.6-13.7
	7 bp 反復	4	16.3-20.4
	8 bp 反復	3	17.0-20.0

表 9 コンパニオン診断薬関連遺伝子以外のコピー数異常及び遺伝子再編成の最小検出感度 (腫瘍割合)

変異の種類	N	腫瘍割合の範囲(%)
コピー数増幅 (CN>10)	8	9.6-18.5
コピー数増幅 (6≤CN≤10)	7	19.5-58.3
コピー数: ホモ接合体欠失	3	33.4-33.4
遺伝子再編成	3	9.2-14.9
MSI-High	3	8.3-15.8%

- MSI 判定

MSI-H の結腸・直腸癌検体 3 検体について 95%の確率で正しく MSI 判定が可能な腫瘍割合に基づき最小検出感度を求めた結果、それぞれ 7.6%、11.7%、12.4%であった。

^{ix} COSMIC に登録されている変異。

⑥ 妨害物質

外因性の妨害物質としてエタノール（2.5%、5.0%）、プロテイナーゼ K（0.04mg/mL、0.08mg/mL）及び分子インデックスバーコード（5%、15%、30%）、内因性の妨害物質としてメラニン（0.025、0.05、0.1、0.2µg/mL）による解析結果への影響が、それぞれ解析成功率及び妨害物質添加前後の判定結果の一致率に基づき評価された。評価に際しては、塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、ホモ接合体欠失及び融合遺伝子を含む結腸・直腸がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、悪性黒色腫に由来する FFPE 検体が用いられた。170 回の測定において、解析成功率はいずれも 100%であった。妨害物質の非添加検体との判定一致率はエタノールが添加された 1 検体（3 遺伝子）を除き全て一致した。エタノールが添加された検体のうち、非添加検体との判定結果が一致しなかった検体は、2.5%のエタノールを添加したものであった。同一検体に対するその他 3 回の繰り返し試験（2.5%のエタノール添加 1 回、5%のエタノール添加 2 回）においてはいずれも非添加検体の判定結果と一致した結果が得られていることから、結果の不一致は検体の腫瘍瘍割合が低いことに起因するコピー数異常の不一致によるものであるとされ、本品の測定結果に影響を与えないエタノール濃度は 5%とされている。また、分子インデックスバーコードについては、添加による読み取り深度への影響は認められないことも確認されている。以上の検討を踏まえ、測定結果に影響を与えないことが確認された各妨害物質の濃度を表 10 に示す。

表 10 本品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

妨害物質	濃度
エタノール	5 %
メラニン	0.2 µg/mL
プロテイナーゼ K	0.08 mg/mL
分子インデックスバーコード	30 %

⑦ 組織の違いによる影響

F1 による検査が行われた 50 種類以上の生検部位等（悪性浸出液を含む）から得られた 43 の組織に由来する臨床検体 80,715 検体を用い、i) DNA 抽出後の DNA 収量、ii) DNA 抽出後に得られた各種パラメータ [DNA 抽出後、ライブラリー構築工程まで実施した検体のうち、品質上の問題がなくレポートの作成まで終了した検体の割合、ライブラリー構築及びハイブリッドキャプチャー工程後の DNA 収量]、iii) エクソンの読み取り深度中央値、iv) 深度 100 倍を超える読み取り深度を達成している標的領域の割合、v) シークエンシング・エラーの割合及び vi) コピー数測定時の高ノイズデータが、組織ごとに検討された。結果は以下のとおりであった。

- i) DNA 抽出の DNA 収量が規格に適合した検体の割合が 90%以上であった組織の割合は 90.6%（39/43 組織）であった。規格に適合した検体の割合が 90%未満であった組織は、肺、膵臓、骨盤及び前立腺であった。これらの検体は DNA 収量が低くなりやすい穿刺吸引や針生検により採取されることが多い組織であることが原因として考察されている。

- ii) ライブラリー構築及びハイブリッドキャプチャー工程後の DNA の収量について、それぞれの品質管理基準を満たした検体の割合が 90%以上であった組織の割合は 100%であった。
- iii) 各組織のエクソンの読み取り深度中央値の平均値は 702~793 倍であり、規格に適合した検体の割合が 90%以上であった組織の割合は 100%であった。
- iv) 読み取り深度が 100 倍を超える読み取り深度を達成している標的領域の割合の平均値は 99.0~99.8%であった。
- v) シークエンシング・エラーの割合の平均値はすべての組織で品質管理基準の 0.01 を下回っていた。
- vi) コピー数測定時のノイズについては、最大でも 6%程度の影響であった。品質管理基準を満たした検体の割合が 90%以上であった組織の割合は 100%であった。

⑧ 前世代品 F1 との同等性評価

MSI を検出する上での性能及びがん種の違いによる影響については、本システムの前世代品である F1 の評価結果に基づき説明されている。本システムとは解析対象遺伝子数及び標的配列の濃縮に用いられるベイトセットが異なっており、F1 の解析対象遺伝子 \blacksquare 遺伝子のうち、本システムと共通の解析対象遺伝子は \blacksquare 遺伝子、F1 のみが対象としている遺伝子は \blacksquare 遺伝子である。一方、本システムのみが対象としている遺伝子は 28 遺伝子である。F1 により取得された上述の 2 試験の試験成績を本システムに外挿する妥当性を説明するために、本システムと F1 について、以下の同等性試験が実施された。

両システムで共通の解析対象遺伝子を対象として、165 検体を用いて陽性一致率及び陰性一致率が評価された。その結果、全変異における F1 に対する陽性一致率は 98.6%、塩基置換及び挿入／欠失の陽性一致率はそれぞれ 99.4%及び 97.0%、コピー数異常に関する陽性一致率は 94.3%、融合遺伝子の陽性一致率は 100.0%であった。また、MSI の判定結果の全体一致率は 99.4%であった。TMB スコアの同等性は、TMB スコア 10 以上の検体 21 検体を用い、TMB スコアの対数比に基づき評価された。その結果、TMB スコアの対数比の 90%信頼区間は、(-0.246, -0.047)であった。

⑨ コンパニオン診断システムとしての性能

コンパニオン診断システムとしての臨床性能は、表 11 に示される既承認コンパニオン診断薬との分析的同等性に基づき評価された。いずれの検査項目についても *ALK* 融合遺伝子及び *HER2* 遺伝子の評価と同様に、Li の報告⁶に基づき、対照法による 2 回の判定一致率に対し、本システムと対照法の判定一致率の非劣性を検証することにより評価された。

非劣性マージンは、本システムと既承認コンパニオン診断薬との判定一致率、既承認コンパニオン診断薬と本システムの測定原理の違い等を考慮して、検査項目毎に設定され、目標検体数は、当該非劣性マージン、期待一致率に基づき、片側 5%の有意水準で約 90%の検出力を確保するのに必要な検体数として設定された。

その結果、いずれも事前に設定された非劣性マージンに基づき、対照法との同等性が検証された。申請者は、当該結果に加え、対照法との陽性一致率及び陰性一致率に基づき、使用

目的に提示された医薬品の適応判定を行う上での本システムの臨床性能は示されたと説明している。

表 11 対照法一覧

遺伝子変異等	対照法
①EGFR 遺伝子変異（エクソン 19 欠失変異及び L858R）	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 （承認番号：22800EZX00011000）
②EGFR 遺伝子変異（T790M）	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 コバス EGFR 変異検出キット （承認番号：22500AMX01790000）
③ALK 融合遺伝子	ベンタナ OptiView ALK（D5F3） （承認番号：22900EZX00041000） Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット （承認番号：22400AMX00630000）
④BRAF 遺伝子変異（V600E 及び V600K）	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）
⑤ERBB2（HER2）遺伝子コピー数異常	HER2 FISH pharmDx「ダコ」 （承認番号：22200AMY00001000）
⑥KRAS 遺伝子変異	therascreen KRAS RGQ PCR kit （TheraScreen K-RAS 変異検出キット（承認番号：22200AMX00341000）との同等性が確認されている。）

<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⁸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）⁹（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・ガイドランスを参照する。
- 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」¹⁰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利用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際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、必要情報をご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な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 カ所ある「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) シーケンスの実施、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ことが考えられること
- 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臨床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。

本システムの前世代品である F1 を用い、複数のがん種を対象として実施された臨床研究において、検査を実施した患者の 83~95%で何らかの治療に結びつく可能性のある変異が検出されており、11~34%の患者で検出されたこれらの変異情報が治療方針の決定において活用されたことが公表文献において報告されている。本システムの解析対象遺伝子 324 遺伝子のうち、F1 と共通の解析対象遺伝子は■■■■ 遺伝子であり、十分に当該報告を本システムにも外挿できると判断し、本システムについてはがん種を問わず治療方針の策定の補助を行う上で有用性が期待できると考えている。

一方、がん種別の本システムの使用時期については、以下のとおりと考える。

- 本システムはコンパニオン診断の機能を有していることから、これらに対応する医薬品の適応があるがん種については初回薬物療法実施前に使用されると考える。
- 原発不明がんについては原発巣の特定を目的として使用されること、希少がんについては標準的治療が確立されていないことから、いずれも初回薬物療法実施前の診断時に使用されると考える。
- その他の固形がんについては、標準的治療終了後の治療方針策定にあたり使用されると考える。

以上より、本品の使用目的においては、上述の患者を包含する検査対象として、「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。なお、現在の3学会ガイダンスにおけるCGP検査の対象は標準的治療適用後の患者であるが、本システムでは表11に示す遺伝子変異等の解析結果については医薬品の適応判定を目的として使用することが想定されている。これらの遺伝子変異等に係る検査を、初回薬物療法実施前に使用することに異論はない。しかしながら、本システムにおける当該結果の出力はCGP検査の結果出力と不可分であること、コンパニオン診断の結果として適応可能な医薬品が見出されなかった患者については、本システムの出力結果がCGP検査の使用目的で使用されることを踏まえると、CGP検査の結果に基づく治療方針の策定が可能な施設との連携体制が構築された医療施設で使用することが適切と考える。

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、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、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ことが適切と判断した。なお、申請された使用目的においては、MSI判定結果及びTMBスコアに基づく癌免疫療法剤による治療方針策定に係る項目が記載されているが、これらの治療方針の策定についてはCGP検査としての使用目的に包含されると考える。

[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。
- ・本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。(表省略)

なお、本システムが CGP 検査として使用される場合、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と考えられ、コンパニオン診断システムとして利用する場合にも、これに準じた使用施設の限定が必要と考えられる。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 CGP 検査の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、CGP 検査を使用目的とする際の、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 324 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遺伝子、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。

これらの 324 遺伝子について、本邦における承認状況及び開発状況に基づけば、i) 少なくとも 1 つのがん種で承認薬と関連する変異があるもの 102 遺伝子、ii) 変異又は関連するシグナル伝達経路を標的とした医薬品の臨床試験が進行中のもの 36 遺伝子が確認された。また参考として、

2018年10月29日～11月12日時点の情報に基づき、3学会ガイダンスの別表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120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以上の変異が報告されている遺伝子がそれぞれ100及び50以上含まれていた。

以上より、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学会ガイダ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。申請者の説明及び前世代品で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と考える。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考える。

なお、本検査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から、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考える。

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。

各分析パラメータを評価する際に用いた変異セット及び対応する検体数の考え方は以下のとおりである。

- 真度の評価にあたっては、必要DNA量の確保の可能性、ドライバー変異の有無、46種類のがん種を代表する検体であるかを考慮して検体を選択し、46がん種に由来する188検体について解析を行った。検体の選択にあたり挿入／欠失配列の長さ、GC含量、ホモポリマーの有無は特段考慮しなかったものの、結果として様々な長さ及び特性を持つ挿入／欠失配列やホモポリマーに対する検出性能が確認されており、さらに技術的に検出が困難なホモポリマー配列及びタンデム反復配列に隣接したショートバリエーションを有する検体が含まれており、これらに対する検出性能も確認されている。
- 精度については、40以上の検体を用い、443の塩基置換、188の挿入／欠失変異、55のコピー数増幅、13のコピー数欠失及び18の融合遺伝子を含む計717の変異に対して評価した。本検討には、検出が困難なジヌクレオチド反復配列又はホモポリマー反復配列に隣接したショートバリエーションを含む検体も含まれていた。検討された検体の内訳は以下のとおりである（表12参照）。

異に対する真度を評価する際に対照法として用いた University of Washington OncoPlex Cancer Gene Panel についても、融合遺伝子に対する真度は、FISH 法を対照法として 11 検体を用いて検討されているのみであり、性能が十分に検証された測定法ではないと考える。以上より、既承認の *ALK* 融合遺伝子検出キット及び *ALK* 融合タンパク検出キットを対照法とした評価を行うこととした。なお、本システムは、解析対象としている遺伝子について、2017 年 5 月時点で COSMIC に登録されていた融合遺伝子 10,559 件のうち 93.0%を設計上検出可能である。

以上に加え、TMB スコア及び MSI 判定についても、それぞれ対照法に対し、良好な判定一致率が確認されており、これらの評価結果に基づき、本システムにより検出され得る変異に対する分析性能を説明可能と考える。

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代表的な変異セットの選択方法については受け入れ可能である。対照法については、選定された外部遺伝子パネル検査の本邦における位置づけは明確ではないものの、性能検証が行われた外部対照との比較に基づき本システムの真度を評価するという考え方に異論はなく、当該検査について米国での一定の使用実績があること、及び現時点で本邦において分析性能が公的に確立された遺伝子パネルが存在しないことを踏まえると、受け入れ可能と考える。

コピー数異常に対する検出性能は *HER2* 検査薬との比較に基づき評価されているが、申請者の説明を了承し、受け入れ可能と判断した。

融合遺伝子に対する検出性能の評価として、既承認の *ALK* 検査薬との比較のみが行われていることについては、現時点では融合遺伝子の真度を評価するための確立した試験法がないことも考慮し、受け入れ可能と判断した。なお、DNA シークエンサーを使用する本システムでは、試験原理の違いにより免疫染色や FISH と比較して偽陰性を生じる可能性は否定できず、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、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、本システム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。

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。

FMI 社の解析における変異の分類カテゴリーは、Known、Likely、Unknown の 3 種類に定義されており（表 1 参照）、本システムにおいてがん関連遺伝子として出力される Known 及び Likely に該当する変異は、それぞれ COSMIC 等の外部 DB における記載、当該記載に基づき FMI 社内の CBO による事前の検討に基づき報告すべきと規定されている。

また、Analysis Pipeline の参照ファイルにおける変異の分類カテゴリーの変更に際しては、FMI 社内の複数のチームが [REDACTED] 等の公開情報から臨床又は非臨床におけるエ

ビデンスデータを収集し、これらの公開情報及び[]に基づく、[]が行われる。事前に標準書に規定されたスキームに基づき、上述のデータ収集及び検討の結果が各カテゴリーの基準に適合した場合、カテゴリーの格上げ又は格下げが行われ、結果が Analysis Pipeline における[]される。以上の手順に従った変異のカテゴリーの見直しは[]に実施されることが想定されており、その際には[]により変更内容が正しく反映されたこと及び意図しない変更が生じていないことを検証している。

以上より、本システムにおける変異の出力については、外部 DB の臨床的に妥当な関連情報に基づき、事前の分類定義に基づき規定され、適切に運用されていること、変異のカテゴリー変更の際しても、収集した関連情報が事前に規定されたエビデンスレベルに該当するかに基づき判定するよう適切な運用体制が定められていることから、検査時の最新の医学的知見に基づき客観的かつ妥当な情報を提示していると考ええる。

総合機構は、本システムにおいては dbSNP のように実臨床で汎用される DB が参照されているものの、日本人特有の SNP データの登録には限界があることを踏まえ、日本人患者において SNP が VUS として報告される可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本システムで SNP を除外するために用いている DB は、コーカシアン以外の SNP を十分に反映できているとは言えず、VUS のフィルタリングに使用している dbSNP も日本人特有の SNP まで反映していないため、国際的な DB に登録されていない日本人特有の SNP が VUS として報告される可能性は否定できない。しかしながら、VUS は現時点では科学的及び臨床的意義が不明なバリエーションであり、分子標的薬や臨床試験に関する情報を提供可能な情報ではないことから、これらの希少な SNP が VUS として報告された場合にも、治療薬の選択に影響はないと考える。また FMI 社では、上述のように外部 DB や文献に基づき Unknown のバリエーションの分類カテゴリーを適宜見直し、最新の情報を反映するシステムを構築しており、日本人のゲノム情報について適切なエビデンスが報告された場合には対応可能と考える。

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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、データレビューの標準手順書等に基づき適切に管理されていると判断した。また、日本人に特有の SNP についても、外部 DB や文献情報に基づく最新情報が反映されるようシステムが構築されていることを踏まえると、本邦での実臨床での使用にあたって大きな問題はないと考える。

変異の分類カテゴリーの決定にあたり参照される DB (COSMIC、dbSNP 及び ExAC) 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専門家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。なお、出力結果には、CBO による事前の規定に基づく結果

も含まれるが、これらはがん抑制遺伝子の遺伝子産物の機能に影響し得る挿入／欠失変異、既知の活性化領域近傍の変異、これまでに報告のない融合パートナーとの融合遺伝子等であり、いずれもがん関連遺伝子の可能性が示唆される変異として妥当と考えられた。その上で、本システムによる出力結果は、最終的に本邦のエキスパートパネルによる評価、確認を経て使用されることを踏まえると、特段の問題はないと判断した。

また、FMI 社における分類カテゴリーの変更についても、事前に規定された基準に従って更新されることを踏まえると、特段の問題はないと考える。なお、カテゴリー変更においては

活用されているが、

であり、治療方針の策定に実質的に影響を及ぼさないと判断した。

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。

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。

6) コンパニオン診断システムとしての性能

総合機構は、提出された資料から、本邦で承認されているコンパニオン診断薬との分析学的同等性が示されており、本システムにより関連する各医薬品の適応判定を行うことは可能と判断した。ただし、*HER2* 遺伝子検査においては、本システムでコピー数が4と判定された場合に対照では陽性例が認められたことから、偽陰性の可能性も考慮した上で本システムを使用すべきことを、医療現場に対し添付文書において適切に注意喚起を行うことが適切であると考えます。

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。また、ソフトウェアライフサイクルプロセスについて、JIS T 2304: 2012 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、本品に関する基本要件への適合性について審査をした。

医療機器の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。

2. ロ項、「(3) 性能に関する規格」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。

医療機器の性能及び機能を適切に発揮することを定めた第 3 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する 4. 総合評価「(3) 入力データの品質の確保について」で述べるように、本システムの性能及び機能についての有効性及び安全性を確保する上では、本品の入力データに当るシーケンスデータ及びその解析結果の品質を確保する必要がある。そのため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

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、後述の 4. 総合評価「(2) 個人情報及びサイバーセキュリティの取り扱い」で述べるように、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、2. 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>

平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 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. ロ項. (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>

米国において前世代品等も含め十分な使用実績があり、特に人種差を考慮する必要がない製品であると考えられることから、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。

- 海外において本システム及び前世代品の一定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工程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、協力する必要はあるものの、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、固形がん患者から得られた324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、治療方針の策定及び医薬品の適応判定の補助に資する変異の情報を出力する解析プログラムである。本品の審査における主な論点は3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。

(2) 個人情報及びサイバーセキュリティの取扱い

1) 個人情報保護に対する対応

総合機構は、本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、個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）に則り、以下の対応を行う予定であると回答した。取り扱う情報については、検体、変異情報及び解析結果の取違え防止及び検査精度維持の観点から最小化している。一方で、これらの情報は医療機関で匿名化されているものの、個人情報及び要配慮個人情報を含み、当該情報は本システムの検査精度向上、研究等に用いられることがある。そのため、個人情報が外国にある第三者に提供される旨及び特定の目的で個人情報が利用される旨について説明と本人の同意を医療関係者が確認するとともに、本品の検査依頼を受ける際には、医療関係者が同意の有無を確認する手順としている。さらに、個人情報取扱事業者として、利用目的の特定、適正取得、安全管理措置等を講じる必要があるため、検査施設である FMI 社の監督をする目的で、申請者及び FMI 社間において、検体及びデータ廃棄を含む法の順守に関する「Memorandum of Understanding」を締結している。

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。

。当該措置は、厚生労働省が公開する「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」(第 5 版)¹¹等に適合するように運用する。

FMI 社においては、ソフトウェアメンテナンス及びサイバーセキュリティに関するプランが制定されており、当該プランに基づきリスク評価が実施されている。また、有効なサイバーセキュリティに関するマネジメントを実施するための情報は、FDA より示されている「Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices」¹²にも合致したものになっている。

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、本システムによる検査において、解析結果等を海外の検査施設との間で送受信することから、個人情報保護の取扱い及び不法なアクセスの防止にはより一層の配慮が必要である。国内における製造販売業者の責任をより明確にするため、承認条件を付すことが適切と判断した。

(3) 入力データの品質の確保について

本システムにより適切に変異情報を出力するためには、腫瘍組織からのシーケンスデータの取得及び解析工程における品質担保が重要である。したがって、これら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。

以上を踏まえ、以下の事項を承認条件として付し、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。
- ・本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。(表省略)

[承認条件]

1. 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。
2. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び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ずること。
3. 入力データ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入力データの品質管理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。

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。

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. Schwaederle M, et al., “On the Road to Precision Cancer Medicine: Analysis of Genomic Biomarker Actionability in 439 Patients.” *Mol. Cancer Ther.*, 2015, 14, 1488. (doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1061.)
2. Hirshfield KM, et al., “Clinical Actionability of Comprehensive Genomic Profiling for Management of Rare or Refractory Cancers.” *Oncologist*, 2016, 21, 1315. (doi: 10.1634/theoncologist.2016-0049.)
3. Johnson DB, et al., “Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel.” *Oncologist*, 2014, 19, 616. (doi: 10.1634/theoncologist.2014-0011.)
4. Schwaederle M, et al., “Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience.” *Mol. Cancer Ther.*, 2016, 15, 743. (doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0795.)
5. Sohal DP, et al., “Prospective Clinical Study of Precision Oncology in Solid Tumors.” *J. Natl. Cancer Inst.*, 2015, 108, djv332. (doi: 10.1093/jnci/djv332.)
6. Pritchard CC, et al., “Validation and implementation of targeted capture and sequencing for the detection of actionable mutation, copy number variation, and gene rearrangement in clinical cancer specimens.” *J. Mol. Diagn.*, 2014, 16, 56. (doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.08.004.)
7. Li M, “Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study.” *Stat. Biopharm. Res.*, 2016, 8, 355. (doi: 10.1080/19466315.2016.1202859.)
8. 「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）
9. 「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）
10. 「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）
11. 「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」（第 5 版）、厚生労働省（平成 29 年 5 月）
12. 「Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices」、Food and Drug Administration（平成 30 年 10 月 18 日）