

令和 3 年 6 月 11 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] 腫瘍悪性度判定支援プログラム（新設）
[販 売 名] オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
[申 請 者] エグザクトサイエンス株式会社
[申 請 日] 令和 2 年 8 月 31 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 3 年 6 月 11 日の医療機器・体外診断薬部会及びプログラム医療機器調査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、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。

審査報告書

令和3年5月20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] : 腫瘍悪性度判定支援プログラム（新設予定）
[販 売 名] : オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
[申 請 者] : エグザクトサイエンス株式会社
[申請年月日] : 令和2年8月31日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部、体外診断薬審査室、プログラム医療機器審査室

審査結果

令和3年5月20日

[類 別]: プログラム 01 疾病診断用プログラム
[一般的名称]: 腫瘍悪性度判定支援プログラム (新設予定)
[販 売 名]: オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
[申 請 者]: エグザクトサイエンス株式会社
[申請年月日]: 令和2年8月31日

審査結果

オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム (以下「本品」という。) は、ホルモン受容体 (以下「HR」という。) 陽性、かつ、ヒト上皮成長因子受容体 2 (以下「HER2」という。) 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織における 21 の遺伝子の RNA 発現量に基づき再発スコア (以下「RS」という。) 等を出力する解析プログラムである。RS は 0~100 で表示され、化学療法の要否を検討する際の補助資料を提示する根拠として使用される。

本品を使用した遺伝子発現検査システム (以下「本システム」という。) での検査の流れは以下のとおりである。まず、本邦の医療施設より送付された乳腺腫瘍組織検体に対して、米国の検査施設 Genomic Health, Inc. が RNA の抽出・定量並びに 16 腫瘍関連遺伝子及び 5 参照遺伝子からなる計 21 遺伝子の逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (以下「RT-qPCR」という。) を行う。続くデータ解析工程では、各遺伝子の増幅曲線が作成され、遺伝子発現プロファイリングデータの品質確認が行われる。各遺伝子発現情報を集約したファイルは、電気通信回線を介して本邦の医師等に提示される。本品は、医師等が当該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、各遺伝子の発現量に基づき算出した RS 等を出力する。

審査においては、本品を含む本システムの性能及び本品が提示する RS の臨床的有用性について評価を行った。

非臨床評価については、21 遺伝子の分析性能の妥当性に関する資料として、真度、精度、最小検出感度、遺伝子増幅直線性、定量限界及び分析特異性の試験成績が提出された。また、本システムの妥当性に関する資料として、エンドツーエンド・バリデーション試験成績が提出された。さらに、本品を構成するソフトウェアライフサイクルプロセスや個人情報保護に関する対応等についても説明された。本品に入力されるデータの管理及び個人情報の取扱いに関しては、本品の臨床的有用性に大きく影響を及ぼすものであることから、承認条件を付した。

臨床評価については、本システムが日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン、米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) GuidelinesTM、欧州 St. Gallen 勧告、米国 ASCO (American Society for Medical Oncology) ガイドライン等に記載されており、本邦において既に自家調整検査として [] 件を超える検査実績があることから、臨床文献等を評価した臨床評価報告書が提出された。

臨床評価報告書において RS の臨床的有用性を示す文献 18 報が主に評価された。本システムの対象患者のうち、「リンパ節転移陰性患者」並びに「微小転移患者及びリンパ節転移 1~3 個患者」について、RS が術後内分泌療法のみを行った場合の遠隔再発リスクと相関することが示された。

また、当該患者群に対して、術後内分泌療法に化学療法を上乗せした場合、低 RS 群では上乗せ効果は認められず、高 RS 群は上乗せ効果が顕著に認められたことが複数の文献により示された。これまでの自家調整検査としての実績、ガイドライン等による公知性及び複数の臨床研究成績の評価を踏まえ、「リンパ節転移陰性患者」並びに「微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個患者」への治療方針の策定補助に対して RS は臨床的に有用であると判断した。一方、「リンパ節転移 4 個以上の患者」については、遠隔再発リスクが一般的に高いことが知られており、国内外のガイドラインにおいて当該患者に対して本システムを推奨する記載はなく、標準治療として化学療法が行われている。また、当該患者群に限定した化学療法上乗せ効果を検討した臨床研究は実施されているものの評価は確定していない。したがって、「リンパ節転移 4 個以上の患者」については、本システムによる検査を行う意義が確認できず、対象患者から除外することが妥当と判断した。

本システムを適正に使用するには、本システムの対象患者の選択や検体調製に関する十分な理解及び日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインに示された結果の解釈を、これまでと同様に継続することが必須である。したがって、添付文書においては、本邦及び海外での運用経験を踏まえた注意喚起をはじめ、対象患者や検体調製について適切な情報提供を行うことが重要と考える。

これらの総合的評価及び専門協議の議論を踏まえ、本品の臨床的有用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・体外診断薬部会及びプログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出する。再発スコアは、浸潤性乳がん患者における遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を補助する。検査対象は、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1～3 個の患者とする。

承認条件

1. 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、再発スコアの算出、本品に必要な改良改善及び次世代品の開発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こと。また、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。
2. 入力データの品質管理については、承認書の備考欄に記載したとおり行うこと。
承認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（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（以下「法」という。）第 23 条の 2 の 5 第 15 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 15 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 17 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

令和3年5月20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] : 腫瘍悪性度判定支援プログラム (新設予定)
- [販 売 名] : オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
- [申 請 者] : エグザクトサイエンス株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和2年8月31日
- [申請時の使用目的] : オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラムは、固形組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき、遠隔再発リスクと化学療法の上乗せ効果の大きさを予測する再発スコア結果を算出する。再発スコア結果は浸潤性乳がん患者における化学療法の要否の決定を補助することを目的としている。

[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	14
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	16
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	35
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	35
4. 総合評価	35

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
<i>ACTB</i>	Beta-actin	—
<i>AURKA</i>	Serine/threonine kinase 15 (STK-15)	—
<i>BAG1</i>	BCL2-associated athanogene 1 (BAG-1)	—
<i>BCL2</i>	B-cell lymphoma 2 (BCL-2)	—
BCSM	Breast Cancer Specific Mortality	乳がん特異的死亡率

BCSS	Breast Cancer Specific Survival	乳がん特異的生存率
<i>BIRC5</i>	Survivin (SURV)	—
CAF	Cyclophosphamide/ Adriamycin/ Fluorouracil	シクロフォスファミド／ドキソルビシン ／フルオロウラシル
<i>CCNB 1</i>	Cyclin-B1	—
<i>CD68</i>	Cluster of differentiation 68 (CD-68)	—
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CET	Chemo Endocrine Therapy	化学内分泌療法
CI	Confidence Interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute	臨床検査標準協議会
CMF	Cyclophosphamide/ Methotrexate/ Fluorouracil	シクロホスファミド／メトトレキサート ／フルオロウラシル
Cp	Cross point	閾値と増幅曲線の交点
CT	Chemotherapy	化学療法
<i>CTSL2</i>	Cathepsin-L2	—
DFS	Disease Recurrence-free Survival	無病生存期間
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ER	Estrogen Receptor	エストロゲン受容体
<i>ERBB2</i>	HER-2	—
<i>ESR1</i>	Estrogen receptor (ER)	—
ET	Endocrine Therapy	内分泌療法
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
<i>GAPDH</i>	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	—
<i>GRB7</i>	Growth factor receptor-bound protein 7 (GRB-7)	—
<i>GSTM1</i>	Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM-1)	—
<i>GUSB</i>	Beta-glucuronidase (GUS)	—
HER2	Human EGFR-related 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Hormone Receptor	ホルモン受容体
LDT	Laboratory Developed Test	自家調整検査法
LOD	Limit of Detection	検出限界
LOQ	Limit of Quantitation	定量限界
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line	米国立医学図書館 医学・生物学データ ベース
MF	Methotrexate/ Fluorouracil	メトトレキサート／フルオロウラシル
mic	micrometastasis	微小転移

<i>MKI67</i>	KI-67	—
<i>MMP11</i>	Stromelysin-3	—
<i>MYBL2</i>	Myb-related protein B (MYBL-2)	—
N+	Node Positive	リンパ節転移陽性
N0	Node Negative	リンパ節転移陰性
NACT	NEOadjuvant Chemo Therapy	術前化学療法
NAET	NEOadjuvant Endocrine Therapy	術前内分泌療法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	全米胸部腹部外科の補助療法プロジェクト
OS	Overall Survival	全生存期間
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
pCR	pathological Complete Response	病理学的完全奏効
<i>PGR</i>	Progesterone receptor (PR)	—
PR	Progesterone Receptor	プロゲステロン受容体
QC	Quality Control	品質管理
QOL	Quality of Life	生活の質
qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
<i>RPLP0</i>	Large ribosomal protein (RPLP0)	—
RS	Recurrent Score	再発スコア
RT-qPCR	Reverse Trans- quantitative Polymerase Chain Reaction	逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応
<i>SCUBE2</i>	Signal peptide, CUB domain, epidermal growth factor-like 2 (SCUBE-2)	—
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	監視・疫学・遠隔成績
SWOG	Southwest Oncology Group	米国南西部がん臨床試験グループ
TAILORx	Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx)	個別化した治療選択肢を割り当てる試験
<i>TFRC</i>	Transferrin receptor (TFRC)	—

1. 審議品目の概要

オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム（以下「本品」という。）は、ホルモン受容体（以下「HR」という。）陽性、かつ、ヒト上皮成長因子受容体 2（以下「HER2」という。）陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織における 21 の遺伝子の RNA 発現量に基づき、再発スコア（以下「RS」という。）等を出力する解析プログラムである。RS は 0～100 で表示され、化学療法の要否を検討する際の補助資料を提示する根拠として使用される。本品を使用した遺伝子発現検査システム（以下「本システム」という。）による解析の流れを図 1 に示す。

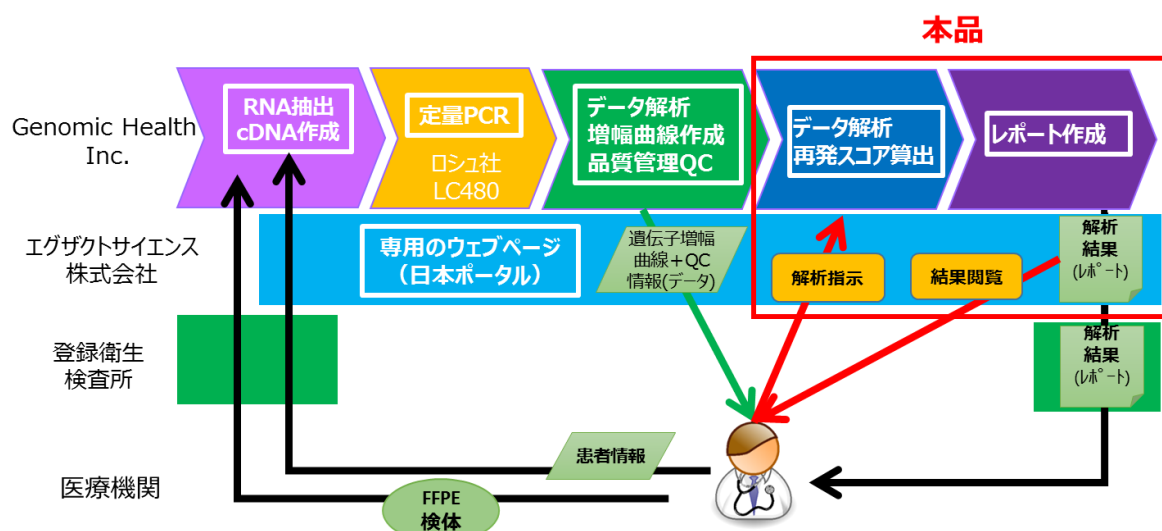


図 1 本システムの解析の流れ

（黒矢印：「臨床検査技師等に関する法律」に基づく検体検査の流れ、
赤矢印：医療機器プログラムの入出力データの流れ）

まず、本邦の医療機関において採取されたホルマリン固定パラフィン包埋（以下「FFPE」という。）乳腺腫瘍組織検体が、本邦において「臨床検査技師等に関する法律」（昭和 33 年法律第 76 号）に規定された衛生検査所（以下「登録衛生検査所」という。）を通じて米国の検査施設 Genomic Health Inc. に送付される。Genomic Health Inc. において、FFPE 乳腺腫瘍組織から RNA の抽出・定量及び相補的 DNA（以下「cDNA」という。）への逆転写が行われる。その後、表 1 に示す 16 の腫瘍関連遺伝子並びに生物学的状態を通じて均一かつ高度に発現し臨床転帰とは無関係である 5 つの参照遺伝子ⁱの計 21 遺伝子の発現を定量的に測定するために、cDNA を鋳型として各遺伝子の特異的プライマーを用いた定量的 PCR（以下「qPCR」という。）が、リアルタイム PCR 装置（ロシュ社製 LC480）により行われる。

ⁱ 検体調整時の固定時間や固定剤の相違等から生じる遺伝子発現量のばらつきを正規化するために測定する。遺伝子発現量研究において内因性コントロール遺伝子として用いられているものである。

表 1 解析対象遺伝子

遺伝子グループ		遺伝子	
腫瘍関連遺伝子	増殖	Ki-67	<i>MKI67</i>
		セリン/スレオニンキナーゼ 15	<i>AURKA</i>
		サバイビン	<i>BIRC5</i>
		サイクリン B1	<i>CCNB1</i>
		Myb-関係たんぱく質 B	<i>MYBL2</i>
	浸潤	ストロメライシン 3	<i>MMP11</i>
		カテプシン L2	<i>CTSL2</i>
	ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2)	増殖因子受容体結合タンパク質 7	<i>GRB7</i>
		HER-2	<i>ERBB2</i>
	エストロゲン	エストロゲン受容体	<i>ESR1</i>
		プロゲステロン受容体	<i>PGR</i>
		B 細胞リンパ腫 2	<i>BCL2</i>
		上皮成長因子 2	<i>SCUBE2</i>
		シグナルペプチド、CUB ドメイン	
	その他	グルタチオン・S 転移酵素 Mu1	<i>GSTM1</i>
		分化抗原群 68	<i>CD68</i>
		BCL2 関連アサノジーン 1	<i>BAG1</i>
参照		ベータアクチン	<i>ACTB</i>
		グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素	<i>GAPDH</i>
		巨大リボソームタンパク質	<i>RPLP0</i>
		ベータグルクロニダーゼ	<i>GUSB</i>
		トランスフェリン受容体	<i>TFRC</i>

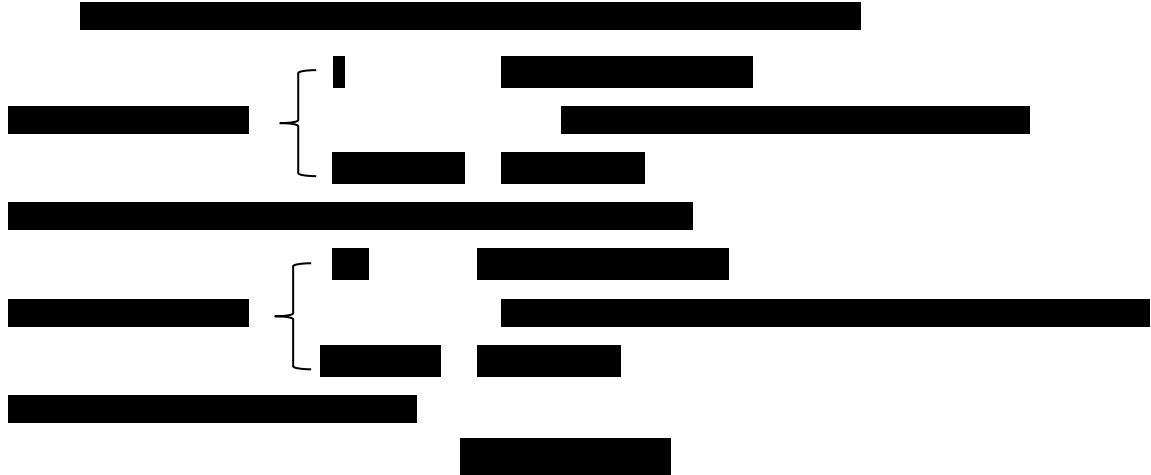
得られた 21 の遺伝子に関する qPCR 増幅曲線データは、データ解析工程において、qPCR 増幅曲線のメトリクスを使用して品質管理基準を満たすことが確認される。

qPCR 増幅曲線及び品質管理結果は本邦専用のウェブページである日本ポータルに送信される。

以上の工程を経て送信された qPCR 増幅曲線等のファイルは、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。検査依頼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 RS を算出し結果を出力するよう指示する。本品において、RS 算出式に患者固有の各遺伝子発現量が入力され RS が算出される。



※ [Redacted text]



本品による解析結果は補助資料とともに解析報告書（以下「検査レポート」という。）として、電気通信回線を介して検査依頼医師に提示される。また登録衛生検査所から、紙媒体で同一のものが検査依頼医師に提供される。検査レポートには、RS の他に、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）及び HER2 の遺伝子発現量をスコア化したもの（以下「単一遺伝子スコア」という。）が掲載される。また、付加情報としての取扱いであるが、RS のバリデーション試験等から算出された内分泌療法のための場合の 9 年遠隔再発リスク、化学療法の上乗せ効果等に関する情報及びそれらの情報を支持する臨床データ概要が補助資料として付される。

なお、検査レポートは、リンパ節転移の有無や個数により 3 種類あるが、後述する理由等から、リンパ節転移 4 個以上患者用の検査レポートを出力する機能については承認範囲から除外することとした。

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

1) 本品の開発背景

乳がんは本邦の女性が罹患するがんのうち最も多いがんである。本邦における乳がんの発生率

は毎年 1%以上ずつ上昇すると推定され、2020 年には、乳がんの新規症例が 10 万例を超え、乳がん死が 14,000 例を超えると見積もられている¹。一方、乳がん症例の多くは早期に発見され、結果として治療を受ける症例の大半を早期乳がん患者が占める。

早期乳がん患者の多くは乳房温存術や乳房摘出術により腫瘍を摘出した後、全身療法を受ける。このような患者の 7 割以上が HR 陽性であり、標準治療として術後内分泌療法を 5 年以上受ける。その患者の一部は、化学療法を受けることによって再発や死亡のリスクを更に減少させることが期待されるため、化学療法が上乗せされる。しかし、化学療法による上乗せ効果が得られるか否かは個人差が大きく不確実なため、医師は効果が得られない多くの患者にも化学療法を施行する結果となっている^{2,3}。化学療法は、疲労、悪心、脱毛、感染リスク上昇等の一時的な副作用のリスクだけでなく、認知機能障害、不妊症、心機能障害、肺機能障害、薬剤誘発性がん等の長期的合併症のリスクや生活の質（QOL）の低下などの影響を与えるため、リスクを超える有効性がある患者に対して行うことが求められる。従来は、化学療法の上乗せ効果を予測する方法はなく、医師は腫瘍サイズ、リンパ節転移の有無、腫瘍悪性度、患者の年齢等の臨床的要因及び病理的要因に基づき患者の再発リスクを評価し、近年は ER、PR、Ki-67 等の単一遺伝子のタンパク質発現レベルも考慮し、患者に化学療法を施行している。

2) 本品の開発方法

現在流通しているオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査（以下「本検査」という。）は、Genomic Health, Inc が、早期乳がん患者のなかで、化学療法による上乗せ効果が得られる患者か否かを特定するのに役立つ RS を提供するために開発された。被分析物としては、乳がんの外科手術及び病理検査サービスで定着している FFPE 腫瘍組織検体から抽出される RNA とし、各遺伝子の発現量を正確に評価することができる逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-qPCR 法）の結果を用い RS を算出することが選択された。

検査遺伝子の候補は、公表文献、ゲノムデータベース、経路解析及び新鮮凍結組織を用いて実施されたマイクロアレイベースの遺伝子発現プロファイリング実験により、乳がんの予後及び/又は化学療法若しくは内分泌療法による全身療法への反応と関連性があると過去に報告された⁴ 遺伝子が選択され、⁵ 臨床試験により最終遺伝子パネルが決定された。遺伝子発現の相互相関は、unsupervised（教師なし）クラスター分析及び主成分分析によって解析された。その結果、表 1（前掲）に示すとおり、

- ① 増殖グループ：Ki-67、サイクリン B1 等の遺伝子
- ② 浸潤グループ：ストロメライシン-3、カテプシン-L2 の遺伝子
- ③ HER2 グループ：HER2、増殖因子受容体結合タンパク質 7 の遺伝子
- ④ エストロゲングループ：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体等の遺伝子
- ⑤ その他グループ：グルタチオン・S 転移酵素 Mu1、分化抗原群 68 等の遺伝子

が特定された。これらの 16 腫瘍関連遺伝子は、上述の⁶ 臨床試験での性能の強さ及び本検査におけるプライマー/プローブ性能の一貫性に基づいて適切と再度判断された。結果として、RS の算出式は、Simon が開発した治療的意義のあるゲノム分類の開発とバリデーションのロードマップに従った綿密なマルチステップアプローチを用いて開発され⁴、最終的に⁷ 算出式が完成した。当該算出式のバリデーションは、後述する NSABPB-14 試験により確認された。

3) 本品の現状

本検査は、2004年に米国において実臨床に導入され、その後ラボプロセスと検査レポートにいくつかの変更が加えられたものの、RS算出式自体は変更せず現在に至る。2020年8月31日までに、90か国以上において総検査数は100万件を超えており、毎年[]件以上の検査が実施されている。

本邦においては、本検査が、2007年より自家調製検査として「臨床検査技師等に関する法律」の下で行われている。本検査の2007年から2021年2月までの検査総数は[]件であり、2019年から2020年に本検査を使用した施設は、大学病院からクリニックまで様々な規模の[]施設である。また、日本乳癌学会が作成する乳癌診療ガイドラインにおいても、本検査について「ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDXのRSが25以下の場合には、術後化学療法を省略することは強く勧められる。」と記載されており、本検査の使用を強く推奨している（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%（19/19）⁵）。

申請者は、本検査フローのうちプログラム医療機器に該当する部分を薬事申請するために、図1に示すデータ解析工程からレポート作成工程を担う計算分析ソフトウェア及び検査依頼や結果出力等に使用する日本ポータルを設置等のシステム改修を行なった。また、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第169号）に基づき、品質管理システムを再構築した。本品は、本検査フローの中間解析結果である遺伝子増幅曲線等を入力情報とし、RSを含む検査レポートを出力情報とするものとして、製造販売承認申請された。

なお、日本乳癌学会から、2020年11月に本品の早期承認要望書が総合機構理事長宛てに提出されている。

(2) 外国における使用状況

本検査は、米国において2004年に実臨床に導入され、現在本邦を含む90か国以上で臨床検査サービスとして使用されている。2020年8月31日までに、総検査数は100万件を超えており、毎年[]件以上の検査が実施されている。

なお、2021年2月時点で薬事承認を受けている国はない。

(3) 本品の不具合発生状況

2020年8月31日時点において、国内及び海外において不具合は報告されていない。

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管理に係る要件は申請書の備考欄に記載された。入力データの品質を確保するために、[]及び[]が、品質管理[]と

して設定された。

本システムの安全性に関する規格として、XXXXXXXXXX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＞

本システムは、図1（前掲）に示すデータ解析工程からレポート作成工程を担う計算分析ソフトウェア及び検査依頼や結果出力等に使用する日本ポータルから構成される。日本ポータルの安全性に関しては、医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスについて定めた国際規格（IEC 62304: 2006+A1:2015）に適合することを示す資料が提出された。また、計算分析ソフトウェアは、レガシーソフトウェアであることから、前述の国際規格（IEC 62304: 2006+A1:2015）におけるレガシーソフトウェアに対する要求事項に対して評価された資料が提出された。さらに、本システムは前述の国際規格（IEC 62304: 2006+A1:2015）に準拠したソフトウェア安全クラス B として管理されていることが説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

申請者は、計算分析ソフトウェアについて、レガシーソフトウェアとして扱われていることを説明し、本申請にあたりレガシーソフトウェアに対する要求事項を適用したリスク分析及びギャップ分析並びに評価を行い安全性に関連するリスクをもたらす既知の問題はないと説明した。また、包括的なリスク分析を本システム全体に対して行い、許容できないリスクは残存していないと説明した。さらに、本システムをソフトウェア安全クラス B として管理する理由として、これらのソフトウェアは患者に重篤な傷害及び死亡をもたらすものではないことを説明した。

総合機構は、計算分析ソフトウェアについては、本システムの現状を踏まえると評価の方法及び結果に特段の問題はないと判断した。また、本システムをソフトウェア安全クラス B として管理することについては、本システムには検査の品質を確認する工程が含まれること、及び品質管理者により検査の品質が確認される工程が含まれることも踏まえると、本システム以外で実施するリスクコントロール手段により死亡又は重症を伴うようなリスクを生じる可能性はないと判断できるため、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＞

本システムの分析性能を裏付けるための試験として、真度試験、精度試験、LOD 試験、直線性試験、LOQ 試験、分析特異性試験及びエンドツーエンド・バリデーション試験の結果が提出された。なお、分析性能試験で使用された qPCR マスターミックスである GFAⁱⁱⁱについて、開発当初は

ⁱⁱⁱ Gold Fast Advanced Master ミックス

本検査で使用可能なマスターミックス材料として検証されていたが、最終製品である本品には使用されていない。

1) 真度試験

■の由来患者の異なる FFPE 乳腺腫瘍組織検体から抽出された RNA に対し、qPCR マスターミックス (ET^{iv}又は GFA) を用いて、本システムの測定対象である 21 遺伝子それぞれについて、RNA 希釈系列の理論濃度と実測濃度の比較に基づき評価された。評価の結果、ET での誤差（絶対値として）は■%、GFA での誤差（絶対値として）は■%であった。

2) 精度試験

■の由来患者の異なる FFPE 乳腺腫瘍組織検体から抽出された RNA を用いて、複数ロットの試薬、測定機器及びオペレーターの組合せにより、室内再現精度が評価された。乳腺腫瘍組織検体は、RS 並びに ER、PR 及び HER2 の単一遺伝子スコアが広範囲に渡るよう選択された。

ET 又は GFA を用いて 1 検体につき 3 つの RNA 量で 3 回の独立測定を実施して得られた合計■の測定値に基づき、単一遺伝子スコア及び RS の残差の標準偏差が算出された。評価の結果、単一遺伝子スコアは ET 使用時に■、GFA 使用時に■、RS は ET 使用時に■、GFA 使用時に■であった。

3) LOD 試験

ET 又は GFA を用いて、ゼロ濃度検体における Cp 値の 95%信頼区間の下限値を参考に各遺伝子の LOD が推定され、ET を用いた場合の GAPDH の推定 LOD は■ Cp であり、GAPDH 以外の遺伝子の推定 LOD はいずれのマスターミックスを用いた場合でも■ Cp であった。なお、ノイズから識別可能な Cp 値が LOD として定義づけられていたことから、本試験ではゼロ濃度検体として nuclease-free water が使用された。

4) 直線性試験

■の由来患者の異なる FFPE 乳腺腫瘍組織検体から抽出された RNA の段階希釈及び ET を用いて、CLSI ガイドラインにおける多項式法に従い、既知の RNA 濃度に対する Cp 値の直線性が評価された。評価の結果、1 アッセイあたりの RNA 量として、■ ng の範囲で直線性が確認された。

5) LOQ 試験

■の由来患者の異なる FFPE 乳腺腫瘍組織検体から抽出された RNA の段階希釈系列に対し、ET 又は GFA を用いて、非線形混合効果モデルにより各遺伝子の LOQ が推定された。ゼロ濃度の Cp 値と非線形混合効果モデルによる推定値の 95%信頼区間の上限値が交差する RNA 濃度から LOQ を推定した結果、各遺伝子の LOQ は ET で■ Cp、GFA で■ Cp であり、事前に規定された許容基準を満たすことが確認された。

^{iv} EagleTaq マスターミックス

6) 分析特異性試験

ゲノム DNA が含まれていないことが確認された Universal Human Reference RNA 及び 52 個の FFPE 検体から抽出された RNA のプール検体を用いて、SYBR Green アッセイにより 21 遺伝子のプライマーデザインの特異性が評価された。SYBR Green 乖離曲線解析の結果、ほとんどの遺伝子では単一ピークを示したが、プール検体の [REDACTED] 検出において期待されない小さな二次ピークが検出された。また、Universal Human Reference RNA の RT-No enzyme コントロール及び No template コントロールでは、21 遺伝子のうち [REDACTED] 遺伝子で期待されない非特異的増幅を示すことが確認され、これらが本品の性能に与える影響を別途評価する必要性が示唆された。

評価の結果、SYBR Green 乖離曲線解析で確認された二次的な増幅産物の量は、目的とする増幅産物の量と比較して非常に少なく、本品の性能に影響を与える可能性は低いことが確認された。

また、Universal Human Reference RNA の RT-No enzyme コントロール及び No template コントロールで観察された非特異的増幅について、本検査の初回ロットを用いて qPCR データ (Applied Biosystems 7900 qPCR 使用) を精査した結果、非特異的増幅の Ct 値は各遺伝子の LOQ をはるかに上回っており、RS の計算に大きな影響を与えないことが確認された。

7) [REDACTED] 試験

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料から、HR 陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者に対する RS を算出する上で、本システムの分析性能について特段の問題はないと判断した。

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。

- ① 医療機器の設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定して

[REDACTED]

いるか)を定めた第1条及び添付文書等による使用者への情報提供について定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞の「(4) 検査体制等について」で述べるように、本品の適正使用のためには、本システムの対象患者の選択や検体調製に関しての十分な理解、日本病理学会が策定する「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定」並びに日本乳癌学会が策定する「臨床・病理 乳癌取扱い規約」及び「乳癌診療ガイドライン」の遵守等が必要である。このため、本システムの使用者の技術知識及び経験の程度を考慮した上で、添付文書の警告欄等において、本邦及び海外での運用経験を踏まえた注意喚起や、対象患者及び対象検体に関する適切な情報提供をすることを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

- ② 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。

本システムの性能及び機能を発揮できるようにするためには、本品の入力データに当たる遺伝子増幅曲線及びその解析結果の品質を確保する必要がある。このことから、既承認の遺伝子変異解析プログラムと同様に、入力データの品質を適切に管理するために必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- ③ 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、以下のとおり判断した。

後述する4. 総合評価の「(2) 個人情報及びサイバーセキュリティの確保」で述べるように、個人情報保護の体制やサイバーセキュリティに対する対応については、今後も適切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、ロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 安全性に関する資料」及びハ項（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＞

「医療機器プログラムの取扱いについて」(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) 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>

本品が出力する RS の妥当性及び臨床的意義を説明するために、本検査に関する公表文献、国内外のガイドライン等により評価した臨床評価報告書が提出された。

本検査は、イ項（開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料）の「(1) 開発の経緯」に記載したとおり、2020 年 8 月 31 日までに、90 か国以上において 100 万件を超える実績があり、毎年 100 万件以上実施されている。また、本邦においては、2007 年から自家調製検査として普及しており、2021 年 2 月までの検査総数は 100 万件である。さらに、表 2 のとおり、国内外の様々な診療ガイドラインや勧告に本検査が記載されている。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいては、「HR 陽性 HER2 陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDX の再発スコアが 25 以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。」と記載されており、本検査の臨床的有用性は臨床現場において認知されている。

表 2 本検査について記載されたガイドライン及び勧告^{6,7,8,9,10,11,12}

No.	ガイドライン・勧告（国名）
	内容
1	日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン（日本）
	2015 年版：Oncotype DX はホルモン受容体陽性早期乳癌（閉経前はリンパ節転移陰性）の予後予測として、また術後化学療法の効果予測因子として勧められる。
	2018 年版：Oncotype DX は、再発スコア結果が低い患者でアジュバント CT を省くために使用することができる。
	2018 年 Ver.4 改訂版（2020 年 8 月 23 日）：ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDX の再発スコアが 25 以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。〔推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：強, 合意率：100%（19/19）〕
2	NCCN（National Comprehensive Cancer Network）Guidelines（US）
	オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、HR 陽性、HER2 陰性乳がんのリンパ節転移陰性患者におけるアジュバント CT の上乗せ効果を予測することが NCCN ガイドラインによって認められている唯一の検査であり、「望ましい」多遺伝子検査に分類されている唯一の検査である。
3	St.Gallen（欧州）

	オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、リンパ節転移陰性及びリンパ節転移陽性両方の早期乳がんにおけるアジュバント CT に関する治療方針決定の指針とすることをほとんどのパネリストが支持している多遺伝子検査である。
4	ASCO (American Society for Medical Oncology) (US) オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、TAILORx 試験のカットオフに基づいて、ER 陽性、HER2 陰性乳がんのリンパ節転移陰性患者におけるアジュバント全身 CT の治療方針決定の指針とすることができる。
5	ESMO (European Society for Medical Oncology) (欧州) オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、病理学的評価を補足するため及びアジュバント CT の上乗せ効果を予測するための、1A エビデンスを備えた追加的予後予測及び/又は効果予測情報を得るために使用することができる。
6	IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) (ドイツ) TAILORx 試験の結果により、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、早期のリンパ節転移陰性浸潤性乳がん患者におけるアジュバント CT の治療方針決定の指針となる十分なエビデンスを備えた唯一の検査となっている。
7	NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (UK) オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、早期のリンパ節転移陰性及び微小転移性乳がんの患者における CT の上乗せ効果を予測できると考えられる唯一の検査であり、したがって費用効果の高い選択肢となる。
8	AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Criteria (US) オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、AJCC がん病期分類マニュアル第 8 版の乳がんの病期分類基準に組み入れられており、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア結果が 11 未満の患者では、かつてならば IB～IIIA 期に分類されていたがんを IA 期にまで下げて分類できるとされている。

このような状況に鑑み、本品の RS の妥当性や臨床上の有用性に関しては、公表文献等を用いて評価を行った。

(1) 臨床評価報告書に用いた公表文献と選定方法

文献検索は、データベースとして MEDLINE を用い、本検査の開発・臨床妥当性検証試験の第一報が 2004 年 12 月であったため、2004 年 1 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日を対象として行われた。検索語については、様々な検索語の組合せが試みられたが、早期乳がんにおける本検査に関連する広範かつ包括的な情報が収集でき、文献のカテゴリ化を行うことが必要十分と判断された表 3 に示す検索語が選択された。その結果、234 報の文献が抽出された。

表 3 検索語

検索語	文献数
(oncotype or 21-gene or "Recurrence Score") and "breast cancer" and ("validation" or "prospective-retrospective" or "randomized" or "case-control" or "population-based" or neoadjuvant or japanese or japan or jbcrg) and (study or trial or report) Filtered: 2004/01/01 – 2020/8/31, English	234

234 報の文献のうち、本検査を使用していない文献 79 報及び同一論文の正誤表の内容である文献 2 報を除外した 153 報が抽出された。当該 153 報について、エンドポイントとして無病生存期間（DFS）、無遠隔再発期間（DRFI）、乳がん特異的生存率（BCSS）又は全生存率（OS）を評価したものを、カテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」とし、該当する文献 18 報が抽出された。残りの文献 135 報は、レビュー/総説/ガイドライン（42 報）、RS 結果を他の臨床病理因子等より予測したもの（28 報）、DFS や OS のような長期的な患者転帰ではなく短期的な評価であるもの（11 報）等であった。そのうち、本検査について科学的に評価されたものをカテゴリー2「臨床的有用性を補助する試験」に分類し、また、日本人症例に関する報告をカテゴリー3「日本人で行われた試験」に分類した。なお、カテゴリー1 で抽出された文献のうち 2 報は日本人症例の試験であったため、カテゴリー3 に追加された。

結果として、表 4 に示す 3 つのカテゴリーに分類された文献が、RS の有効性を評価する対象とされた。

表 4 臨床的有用性に関する 3 つのカテゴリーと文献数

カテゴリー	文献数
1	18
2	11
3	11

安全性に関しては、本検査がヒトに対して直接介入するものではないため上述の方法で選定された文献からは記述を見いだすことができなかった。そこで、「Safety」という検索語を追加し追加の文献検索を行い、本検査を使用していることが確認できた文献 5 報が抽出された。結果としては、本検査の使用が化学療法開始の遅延に関連するという報告が 1 報¹³あった。申請者による

追加説明によると、本検査の検査期間が7～10日間であるのに対し、提出された検体の取得日（手術日）から検査依頼日までの平均日数が原因と考えられた。なお、2019年本邦の実績で43日であり、他国も同様である。本検査実施前の患者の意思確認や検体調整の体制構築により短縮されると考察された。

(2) 臨床的有用性を示す論文の概要

カテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」に該当する文献18報を、エビデンスレベル（レベルIa-IV）¹⁴に基づき重み付けした結果も含め表5に示す。NSABP B-20試験（文献2及び3）、SWOG 8814試験（文献5）及びTAILORx試験（文献9～12）がレベルIであり、本検査が提示するRSの臨床的意義を強く示唆するものであった。

表5 「臨床的有用性を示す試験」（カテゴリー1）の文献

文献	試験名等	タイトル／著者／出典	エビデンス レベル※
1	NSABP B-14	A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. Paik S, et al. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.	IIb
2	NSABP B-20	Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. Paik S, et al. J Clin Oncol. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.	Ib
3	NSABP B-20	21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. Geyer CE Jr, et al. NPJ Breast Cancer. 2018 Nov 14;4:37.	Ib
4	Kaiser- Permanente	A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. Habel LA, et al. Breast Cancer Res. 2006;8(3):R25.	IIb
5	SWOG 8814	Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Albain KS, et al. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):55-65.	Ib
6	TransATAC	Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1829-34.	IIb
7	JBCRG- TR003	Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Toi M, et al. Cancer. 2010 Jul 1;116(13):3112-8.	IIb
8	PlanB	Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. Nitz U, et al. Breast Cancer Res Treat. 2017 Oct;165(3):573-583. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2019 May;175(1):265-266.	IIa
9	TAILORx	Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2005-14.	Ia
10	TAILORx	Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111-121.	Ia
11	TAILORx	Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 20;380(25):2395-2405.	Ia
12	TAILORx	Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. Sparano JA, et al. JAMA Oncol. 2020 Mar 1;6(3):367-374.	Ia

13	SEER database	Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. Petkov VI, et al. NPJ Breast Cancer. 2016 Jun 8;2:16017. Erratum in: NPJ Breast Cancer. 2018 Jul 6;4:17.	III
14	SEER database	Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. Roberts MC, et al. Breast Cancer Res Treat. 2017 Jun;163(2):303-310.	III
15	Clalit registry	Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. Stemmer SM, et al. NPJ Breast Cancer. 2017 Sep 8;3:32.	III
16	Clalit registry	Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. Stemmer SM, et al. NPJ Breast Cancer. 2017 Sep 8;3:33.	III
17	Clalit registry	Ten-year clinical outcomes in N0 ER+ breast cancer patients with Recurrence Score-guided therapy. Stemmer SM, et al. NPJ Breast Cancer. 2019 Nov 8;5:41.	III
18	Yorozuya, et al.	Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. Yorozuya K, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jun;136(6):939-44.	III

※エビデンスレベル

Ia：前向きランダム化比較試験データ

Ib：前向き一後向きランダム化比較試験（保存された検体を用いた前向き試験）データ

IIa：前向き非ランダム化比較試験データ

IIb：前向き一後向き非ランダム化比較試験（保存された検体を用いた前向き試験）データ

III：コホート研究及び/又はケースコントロール研究（保存された検体を用いた前向き試験
又は集団ベースデザイン）

IV：観察研究、ケースシリーズ及び/又はケースレポートデータ

本検査の対象患者は、リンパ節転移の有無や個数により以下の3つに分類される。各分類の検査レポートにはRSが記載され、表5の文献を引用した情報が、内分泌療法下での遠隔再発リスク及び化学療法の上乗せ効果に関する補助資料として提示される。

- ① リンパ節転移陰性の患者
- ② 微小転移患者及びリンパ節転移1～3個の患者
- ③ リンパ節転移4個以上の患者

各分類の患者に対するRSの臨床的意義や有用性について、以下の1)から3)のとおり評価された。

1)「リンパ節転移陰性の患者」に関するRSの臨床的有用性について

リンパ節転移陰性の患者を対象とし、検査レポートに提示される情報の元となる臨床試験を表6に示す。NSABP B-20試験（文献2及び3）及びTAILORx試験（文献9～12）がエビデンスレベルIであり、ランダム化比較試験結果に基づきRSの有効性が示された。

表6 「リンパ節転移陰性患者」に対する本検査の臨床的有用性を確認した文献

全年齢		RS	臨床試験	文献No./エビデンスレベル
ET 単独 予後	ET 単独での 9 年遠隔再発	0-25	TAILORx	9,10,11,12/ Ia
	ET 単独での 10 年遠隔再発	26-100	NSABP B-14	1/ IIb
CT 上乗 せ効果	CT+ET と ET 単独の 10 年遠隔再発リスク比較	0-10	NSABP B-20	2,3/ Ib
	CT+ET と ET 単独の 9 年遠隔再発リスク比較	11-25	TAILORx	9,10,11,12/ Ia
	CT+ET と ET 単独の 10 年遠隔再発リスク比較	26-100	NSABP B-20	2,3/ Ib

CT：化学療法 ET：内分泌療法

50 歳以下と 50 歳超に分割した探索的解析		RS	臨床試験	文献No./エビデンスレベル
CT 上乗 せ効果	CT+ET と ET 単独の 10 年遠隔再発リスク比較	0-10	NSABP B-20	2,3/ Ib
	CT+ET と ET 単独の 9 年遠隔再発リスク比較	11-15	TAILORx	9,10,11,12/ Ia
	CT+ET と ET 単独の 9 年遠隔再発リスク比較	16-20	TAILORx	9,10,11,12/ Ia
	CT+ET と ET 単独の 9 年遠隔再発リスク比較	21-25	TAILORx	9,10,11,12/ Ia
	CT+ET と ET 単独の 10 年遠隔再発リスク比較	26-100	NSABP B-20	2,3/ Ib

CT：化学療法 ET：内分泌療法

主要な試験の概要を表7に示す。

表7 「リンパ節転移陰性患者」に関する主要文献の概要

試験 (文献 No.)	エビデ ンスレ ベル	目的	対象集団	N	結論
NSABP B-14 (#1)	IIb	RSと遠隔再発リスクの間に有意な関係が存在するか否かを判定すること。遠隔再発率が、RS 31～100の患者において、RS 0～17の患者よりも高いか否かを判定すること。	ER+、N0でタモキシフェン治療を受けた乳がん患者	668	RSは、年齢及び腫瘍径とは関係なく、遠隔再発リスクと関連する（遠隔再発について予後予測となる）（ $p<0.001$ ）。10年遠隔再発率（予後）は、RS 0～17の患者の方が、RS 31～100の患者よりも有意に低かった（6.8%対30.5%、 $p<0.001$ ）。RSは、無再発期間及びOSについて予後予測となる（いずれも $p<0.001$ ）。

試験 (文献 No.)	エビデ ンスレ ベル	目的	対象集団	N	結論
NSABP B-20 (#2,3)	Ib	RSが化学療法の効果を予測（効果予測）するか否かを判定すること。	タモキシフェン単独又はタモキシフェン＋CMF/MF化学療法による治療に無作為化されたER+、N0乳がん患者	651	RSは化学療法の効果を予測した（ $p=0.038$ ）。
		RSが、HER2陰性患者における化学療法の効果を予測するか否かを判定すること。	HER2陰性サブグループ	569	RS 26～100については統計的に有意な化学療法の効果が認められ（ハザード比=0.27；95% CI 0.12、0.62； $p<0.001$ ）、10年遠隔再発リスクの絶対的減少は25.5%であった（95% CI 7.8%、43.2%）。化学療法の追加による改善のハザード比は、50歳以下の女性で0.12（95% CI 0.03、0.49）、50歳超の女性で0.44（95% CI 0.14、1.37）であった。RS 0～10及びRS 11～25のカテゴリーでは、化学療法が効果的であるとのエビデンスは得られなかった。
TAILOR x (#9, 10, 11, 12)	Ia	RS 0～10の女性にとって術後ETが十分な治療（10年無遠隔再発生存率が95%以上）であるか否かを判定すること。 5年時点における中間解析結果。	ETに術後化学療法を加える標準的臨床基準を満たしているER+及び／又はPR+、HER2陰性のN0乳がん患者	登録 10,273； A群 ($n=162$ 9)：RS 0～10、 ETに割 付け	RS 0～10のETのみを受けた患者における5年無浸潤疾患生存期間は93.8%（95%CI、92.4 to 94.9）であった。対象の患者における再発率は、年齢、腫瘍径、組織グレードに関わらず非常に低かった。

試験 (文献 No.)	エビデ ンスレ ベル	目的	対象集団	N	結論
		RS 11～25の女性において術後内分泌療法 (ET) が術後化学内分 泌 療 法 (CET) に対して非劣性 (ハザード比<1.32) であるか否かを判定すること。 RS 0～10の女性にとって術後ETが十分な治療 (10年無遠隔再発生存率が95%以上) であるか否かを判定すること。		登録 10,273 ; 主要解析対象 9,717 : A群 (n=1619) : RS 0～10、 ETに割付け ; B/C 群 : RS 11～ 25、ET (B群、 n=3399) 又は CET (C 群、 n=3312)) に無 作為 化 ; D群 (n=1389) : RS 26～ 100、 CETに 割付け	RS 11～25の患者にとってETはCETに対して非劣性であった (ハザード比1.08 ; 95% CI 0.94、1.24) 。 無浸潤性疾患生存期間についての化学療法の効果はRSと年齢の組合せによって異なり (p=0.004) 、RS 16～25かつ50歳以下の女性では化学療法の効果がいくらか認められた。 RS 0～10の患者にはET単独で十分な治療となり、9年無遠隔再発生存率は96.8±0.7% (推定値±標準誤差) であった。
		ゲノム情報と臨床情報を統合することにより、個々の患者の予後をゲノム情報または臨床情報のみで推定するよりも正確に推定できるかどうかを評価すること。		登録 10,273 ; 解析対象9,727	臨床リスクの層別化は、RSに加えて予後情報を提供し、より効果的な治療を受けることができる閉経前女性を特定するために使用することが可能。
		TAILORx 試験において、内分泌療法のみでは遠隔再発率が高いと予想される術後CT+ETを受けたRSの高い女性の臨床成績を記述すること。		D群 (n=1389) : RS 26～ 100、 CETに 割付け	主にタキサン及び／またはアントラサイクリンを含む術後CT+ETを用いた治療を受けたRS 26～100の女性における5年無遠隔再発率の推定値は93%であり、この集団におけるETのみの治療で予想された予後よりも良好な結果となった。
BCSM : 乳がん特異的死亡率、BCSS : 乳がん特異的生存率、CAF : シクロホスファミド／ドキシソルビシン／フルオロウラシル、CET : 化学内分泌療法、CI : 信頼区間、CMF : シクロホスファミド／メトトレキサート／5-フルオロウラシル、DFS : 無病生存期間、ER : エストロゲン受容体、ET : 内分泌療法、HER2 : ヒト上皮成長因子受容体2、MF : メトトレキサート／5-フルオロウラシル、N0 : リンパ節転移陰性、N+ : リンパ節転移陽性、OS : 全生存期間、PR : プログステロン受容体、RS : 再発スコア結果					

これらの試験により、リンパ節転移陰性患者における RS は以下のとおり整理され、本検査の検

査レポートに表示されている。

- ・ RS は内分泌療法のみを受けた場合の遠隔再発リスクと関連している。
- ・ RS 26～100 の場合は、化学療法の顕著な上乗せ効果が得られる（15%以上）。
- ・ RS 0～25 の場合は、化学療法による上乗せ効果は年代で異なる。
- ・ 50 歳超患者において、RS25 以下であれば再発リスクが低く、化学療法の上乗せ効果が無い（1%未満）。
- ・ 50 歳以下患者において、RS 0～15 の場合は再発リスクが低く、化学療法の上乗せ効果が無い（1%未満）。
- ・ 50 歳以下患者において、RS 16～20 の場合は再発リスクが低いですが、50 歳超患者に比べると高い。化学療法の上乗せ効果は副作用のリスクをしのぐほど十分なものではない（～1.6%）。
- ・ 50 歳以下患者において、RS 21～25 の場合は再発リスクが低いですが、50 歳超患者に比べると高い。化学療法の使用を考慮するに値する十分な上乗せ効果が得られる（～6.5%）。

2) 「微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個の患者」に関する RS の臨床的有用性について

微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個の患者を対象とし、検査レポートに提示される情報の元となる臨床試験を表 8 に示す。SWOG 8814 試験（文献 5）がエビデンスレベル I であり、ランダム化比較試験結果に基づき RS の有効性が示された。

表 8 「微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個の患者」に対する
本検査の臨床的有用性を確認した文献

全年齢		RS	臨床試験	文献 No./エビデンスレベル
ET 単独予後	ET 単独での 9 年遠隔再発	0-100	TransATAC	6/ IIb
CT 上乗せ効果	CT+ET と ET 単独の 5 年 無病生存期間比較	0-100	SWOG8814	5/ Ib
実臨床レジストリー生存率	9 年乳がん特異的生存率	0-100	SEER database	13,14/III

CT：化学療法 ET：内分泌療法

主要な試験の概要を表 9 に示す。

表9 「微小転移患者及びリンパ節転移1～3個患者」に関する主要文献の概要

試験 (文献 No.)	エビデ ンスレ ベル	目的	対象集団	N	結論
SWOG 8814 (#5)	Ib	RSが、無病生存期間について予後予測となるか否か、及びアントラサイクリン併用化学療法の効果予測となるか否かを判定すること。	タモキシフェン単独又はCAF化学療法に続くタモキシフェン治療に無作為化されたER+、N+の閉経後の乳がん患者	367	RSは、タモキシフェン単独による治療を受けているN+疾患のDFS及びOSについて予後予測となった (p=0.006)。 RSは、術後5年間のCAF療法の効果予測となった (p=0.026)。
Trans ATAC (#6)	IIb	RSが遠隔再発リスクと関連するか否かを判定すること。	タモキシフェン治療又はアナストロゾール治療に無作為化されたER+、N0及びN+の閉経後の乳がん患者	872 (N0) 306 (N+)	RSは、タモキシフェン又はアナストロゾールで治療されたN0 (p<0.001) 又はN+ (p=0.002) 患者における遠隔再発について予後予測となる。
SEER databas e (#13,14)	III	RSと臨床病理学的因子により、前向きBCSMの転帰を評価すること。	2004～2011年の間にHR+、HER2-、非転移性、原発性浸潤性乳がんとして新たに診断された、40～84歳、RSを有する患者	38,568 (N0); 4,691 (N+, mic, 1-3)	RSは、BCSMと有意に関連していた (P<0.001)。患者の年齢、腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性度、人種、及び報告された化学療法の使用有無という予後のベースラインの共変量を調整した多変量解析でも、RSはBCSMを強く予測した (P<0.001)。
		SEERデータベースでRSを用いたN+患者の5年BCSSを評価すること。	2004～2012年の間にN+（微小転移を含む）、HR+、HER2陰性原発性浸潤性乳がんとして診断された患者	6768 (N+, mic, 1-3)	5年BCSSはRS<18、微小転移、リンパ節転移が1～2個陽性の患者において良好であった。リンパ節転移個数が増加すると予後は悪化した。

BCSM：乳がん特異的死亡率、BCSS：乳がん特異的生存率、CAF：シクロホスファミド／ドキソルビシン／フルオロウラシル、DFS：無病生存期間、ER：エストロゲン受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体2、N0：リンパ節転移陰性、N+：リンパ節転移陽性、mic：微小転移、OS：全生存期間、PR：プロゲステロン受容体、RS：再発スコア結果

これらの試験により、微小転移患者及びリンパ節転移1～3個患者におけるRSは以下のとおり整理され、本検査の検査レポートに表示されている。

- ・RSは内分泌療法のみを受けた場合の遠隔再発リスクと関連している。
- ・RS 0～17であれば再発リスクは低く、化学療法の上乗せ効果が得られない。
- ・RS 18～30であれば再発リスクは中等度であり、化学療法の上乗せ効果を否定できない。
- ・RS 26～100であれば再発リスクは高く、化学療法の顕著な上乗せ効果が得られる（～15%）。

3) 「リンパ節転移4個以上の患者」に関するRSの臨床的有用性について

リンパ節転移4個以上の患者が試験対象に含まれ、本検査の検査レポートに提示される情報の元となる臨床試験は、表10に示すTransATAC試験のみである。

表 10 「リンパ節転移 4 個以上の患者」に対する本検査の臨床的有用性を確認した文献

全年齢		RS	臨床試験	文献 No./エビデンスレベル
ET 単独予後	ET 単独での 9 年遠隔再発	0-100	TransATAC	6/ IIb

CT : 化学療法 ET : 内分泌療法

リンパ節転移 4 個以上の患者は、一般的に再発リスクが非常に高いため、RS がいずれであっても化学療法が行われている。化学療法の上乗せ効果に関しては SWOG 8814 試験において実施されたが、上乗せ効果の大きさを定量化するには十分な数ではなかった。このことから、現行の検査レポートには、表 10 の試験結果に基づき内分泌療法のみを受けた場合の遠隔再発リスクが情報として表示されている。

(3) 臨床的有用性を補助する論文の概要

カテゴリー2「臨床的有用性を補助する試験」に該当する文献 11 報を表 11 に示す。検査検体として針生検検体を用い、術前治療方針の決定を補助する目的で RS が活用されたことを報告するものであった。これらの試験で評価された転帰は、DFS や OS のような長期的な患者転帰ではなく、臨床的・病理学的な短期反応に関するものであった。

表 11 「臨床的有用性を補助する試験」(カテゴリー2) の文献

文献	タイトル/著者/出典	RS との関連性*
1	Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. Gianni L, et al. J Clin Oncol. 2005 Oct 10;23(29):7265-77.	NACT
2	Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. Chang JC, et al. Breast Cancer Res Treat. 2008 Mar;108(2):233-40.	NACT
3	21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Akashi-Tanaka S, et al. Breast. 2009 Jun;18(3):171-4.	NAET
4	Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. Ueno T, et al. Int J Clin Oncol. 2014 Aug;19(4):607-13.	NAET
5	In the era of genomics, should tumor size be reconsidered as a criterion for neoadjuvant chemotherapy? Pivot X, et al. Oncologist. 2015 Apr;20(4):344-50.	NACT
6	A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. Yardley DA, et al. Breast Cancer Res Treat. 2015 Nov;154(2):299-308.	NACT
7	The impact of Oncotype DX® recurrence score of paraffin-embedded core biopsy tissues in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer. Soran A, et al. Breast Dis. 2016 Jul 28;36(2-3):65-71.	NACT
8	Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. Bear HD, et al. J Surg Oncol. 2017 Jun;115(8):917-923.	NACT/NAET

9	Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(1):123-133.	NAET
10	Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Pease AM, et al. Ann Surg Oncol. 2019 Feb;26(2):366-371.	NACT
11	Tailored NEOadjuvant epirubicin, cyclophosphamide and Nanoparticle Albumin-Bound paclitaxel for breast cancer: The phase II NEONAB trial-Clinical outcomes and molecular determinants of response. Murphy C, et al.PLoS One. 2019 Feb 14;14(2)	NACT

※NACT：術前化学療法（NEOadjuvant Chemo Therapy） ※NAET：術前内分泌療法（NEOadjuvant Endocrine Therapy）

RS と術前化学療法の奏効性との関係性を評価した文献（文献 1, 6, 8）では、術前化学療法（NACT）に対する病理学的完全奏効（pCR）の達成度と RS 群との間に関連性があることが報告された。RS と pCR の確立に有意な相関があること（文献 1）、また pCR を達成した患者の RS は全て高値であったこと（文献 6, 8）が報告されている。

RS と術前内分泌療法（NAET）の反応性との関連性を評価した研究のうち、TransNEO 試験（文献 9）では、ER 陽性かつ HER2 陰性の臨床的リンパ節転移陰性である閉経後乳がん患者において、RS が術前レトロゾール治療への臨床反応性の有意な予測因子となることが検証された。RS 0～17 の患者は RS 31～100 の患者よりも有意に術前レトロゾール治療に反応し、乳房温存手術を受ける可能性が高いと報告された。他の研究（文献 3, 4）も同様の報告であった。

以上の臨床研究より、本検査が提示する RS は、開発当初のコンセプトである、術後化学療法の要否判断の補助に使用できるだけでなく、術前治療法の検討時に用いられている。

（4）日本人で行われた試験の概要

カテゴリー3「日本人で行われた試験」に該当する文献 11 報を表 12 に示す。カテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」と重複する文献が 2 報、カテゴリー2「臨床的有用性を補助する試験」と重複する文献 3 報が含まれた。

表 12 「日本人で行われた試験」（カテゴリー3）の文献

文献	タイトル／著者／出典	内容
1	Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Toi M, et al. Cancer. 2010 Jul 1;116(13):3112-8.	臨床的有用性 (カテゴリー1と重複)
2	Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. Yorozuya K, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jun;136(6):939-44.	
3	21-gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Akashi-Tanaka S, et al. Breast. 2009 Jun;18(3):171-4.	臨床的有用性の補助 (カテゴリー2と重複)
4	Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. Ueno T, et al. Int J Clin Oncol. 2014 Aug;19(4):607-13.	
5	Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan;173(1):123-133.	

6	Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). Kondo M, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jun;127(3):739-49.	経済性評価
7	Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. Yamauchi H, et al. BMC Health Serv Res. 2014 Sep 5;14:372.	
8	Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer. Yamauchi H, et al. Clin Breast Cancer. 2014 Jun;14(3):191-7.	意思決定への 影響確認
9	The value of progesterone receptor expression in predicting the Recurrence Score for hormone-receptor positive invasive breast cancer patients. Onoda T, et al. Breast Cancer. 2015 Jul;22(4):406-12.	バイオマーカー 研究
10	Progesterone receptor expression in proliferating cancer cells of hormone-receptor-positive breast cancer. Ueno T, et al. Tumour Biol. 2018 Nov;40(10):1010428318811025.	
11	Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. Ueno T, et al. ESMO Open. 2019 Feb 27;4(1):e000476.	

これらのうち、臨床的有用性が確認できる主な2つの文献の試験概要を表13に示す。

表13 「日本人患者に対する本検査の臨床的有用性」に関する主要文献の概要

試験 (文献 No.)	エビデ ンスレ ベル	目的	対象集団	N	結論
JBCRG- TR003 (#1)	Iib	日本人患者集団において遠隔再発の予測についてのRSの価値を検証すること。	タモキシフェン治療を受けたER+、N0の乳がん患者	200 (N0)	RSは、タモキシフェン単独で治療されたN0の日本人患者における遠隔再発について予後予測となることが示された。RSは、DFS及びOSについても予後予測となることが示された。
Yorozuy a, et al. (#2)	III	術後治療候補を同定するためのRS使用を評価すること。	ER陽性、N0の原発性I期またはIIA期乳がん患者	症例10例； 対照30例	組織学的グレード及びRSによるリスクカテゴリーのいずれもが、対象患者の初回治療後に遠隔転移を発症するリスクのある女性を同定するのに有用であった。
DFS：無病生存期間、ER：エストロゲン受容体、N0：リンパ節転移陰性、OS：全生存期間、RS：再発スコア結果					

(5) 海外臨床データの日本人患者への外挿性について

カテゴリ3「日本人で行われた試験」において、RSの臨床的有用性を確認する試験は、リンパ節転移陰性の患者に対するものであった。したがって、リンパ節転移の個数によらず、日本人においてRSが臨床的に有用であることを示すため、海外臨床データの日本人患者への外挿性について、以下のように説明された。

本検査の臨床的有用性を示すデータのうち、JBCRG-TR003試験は日本人患者を対象に行われたRSのバリデーション試験である。本試験では、RSの分布（低RS 0～17群48%、中RS 18～30群20%、高RS 31～100群33%）は、海外でのバリデーション試験であるNSABPB-14試験における分布（それぞれ51%、22%、27%）と同等であった。また、10年遠隔再発率（95%信頼区間）は、低RS群、中RS群及び高RS群でそれぞれ3.3%（1.1%～10.0%）、0%（該当なし）及び24.8%

(15.7%～37.8%)であり、NSABP B-14 試験における 6.8% (4.0%～9.6%)、14.3% (8.3%～20.3%) 及び 30.5% (23.6%～37.4%) と同様の傾向を示した。これらの結果は、本検査の予後予測能力を実証しており、RS が低い日本人患者は内分泌療法単独で効果的に治療できることを示している。

また JBCRG-TR003 試験では、日本人患者における個別遺伝子及び遺伝子群の発現プロファイルも調査された。その結果、日本人患者における遺伝子発現プロファイルは NSABP B-14 試験の患者のものと非常に類似していることが示された。両試験の信頼区間は全ての遺伝子及び遺伝子群で重複しており、さらに遠隔再発リスクと関連づけられた RS の要素の組成も両試験間で一致していたことから、本検査による人種間における遺伝子発現の明らかな差はなく、本検査が日本人に適用可能であることを示唆している。

多国籍共同前向き第三相無作為化臨床試験である TAILORx 試験には、様々な人種及び民族の患者が参加した。RS 11～25 の患者の予後予測と効果予測に関する無作為化結果は、自称アジア人の患者 272 人においても、白人、黒人又はヒスパニックで同様であったことは、これらの結果を日本人に外挿することが可能であることを支持している。

以上の JBCRG-TR003 試験及び TAILORx 試験の解析により、RS を算出するための遺伝子発現量や RS 結果について明らかな人種差が確認できできなかったことから、リンパ節転移の個数によらず海外臨床試験を日本人に外挿することは可能と考える。また、海外で行われた本検査の臨床的有用性を示した試験は、日本における乳がんの診断及び治療水準と同等の医療環境において行われている。使用される内分泌治療薬及び化学療法薬についても日本における標準治療とほぼ同様であり、これらのデータを本邦での評価に外挿することは可能と考える。

(6) 本邦における本検査の使用実態

本検査は、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の「(1) 開発の経緯」に記載したとおり、本邦においては、2007 年から「臨床検査技師等に関する法律」の下で自家調製検査として使用されている。2021 年 2 月までの検査総数は 1,000 件であり、リンパ節転移の有無や個数による検査実施件数は表 14 のとおりである。

表 14 本検査システムの本邦における検査実績 (2007 年 4 月～2021 年 2 月)

リンパ節転移による分類	検査数	割合 (%)
陰性	1,000	100%
リンパ節転移 1～3 個	1,000	100%
微小転移 (pN1mi: 0.2 - 2.0 mm)	1,000	100%
リンパ節転移 4 個以上	1,000	100%
陽性 (詳細不明)	1,000	100%
総数	1,000	100%

腫瘍摘出術後の標準治療である 5 年間の内分泌療法に化学療法を上乗せすべきか否かを検討する必要がある、主にリンパ節転移陰性患者、微小転移患者及びリンパ節転移陽性 1～3 個患者に対して本検査が行われている。特に、リンパ節転移陰性の患者検体の検査が全体の 100%程度を

占めており、リンパ節転移 4 個以上の患者検体の検査は■%にも満たなかった。これは、リンパ節転移 4 個以上の患者は一般的に再発リスクが高く、化学療法の実施の要否を検討する必要があるためと考えられた。しかし、検査実績があることから、当該患者についても化学療法の実施を慎重に検討すべき患者に対し使用されてきたと思われる。

なお、本検査の検体条件は、最低 2 mm の浸潤径がある術時摘出腫瘍又は針生検検体で、FFPE 乳腺腫瘍組織ブロックより薄切した未染色 5 μm 切片スライド 15 枚である。

検査の体制としては、以下のとおり説明された。対象患者でない患者に対して検査を実施することのないよう、本検査の説明書類に明確に対象患者を記載し、本検査の依頼フォーマットに、HR 陽性か否か、HER2 陰性か否か、リンパ節転移の個数等のチェック項目を用意することで、事前に本検査の対象患者であることを検査依頼医師が確認できるようにしている。また、仮に検査が開始された場合にも、検体条件を満たさない場合は RS を提示せず、検査不能あるいは検査対象外として検査レポートが出力される。以上より本検査が適切に行われている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 本品の臨床評価を文献で行うことの妥当性について
- (2) 本品の臨床的有用性について
- (3) 検査レポートの内容について
- (4) 検査体制について

(1) 本品の臨床評価を文献で行うことの妥当性について

総合機構は、本品の臨床評価を文献で行う妥当性について、以下のように考える。

本検査は、2004 年に米国で実臨床使用が開始され、RS 算出式を変更することなく現在 90 か国以上で利用されており、検査数は 100 万件を超えている。本邦においても 2021 年 2 月までの検査総数は■件である。また、国内外のガイドラインにおいて、本検査の有用性について言及されている。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、RS 25 以下の場合の治療方針について指針が示され、本検査を強く推奨しており、診断法の一つとして認識されている。本品は、本検査のシステム改修を行い、一部分をプログラム医療機器としたものであり、評価の本質は本検査である。国内外のガイドラインでの記載を裏付ける本検査に関する文献は多く存在している。術後化学療法の実施の要否に関しては、ランダム化比較試験であり登録数が 10,000 例を超える TAILORx 試験をはじめ複数の臨床試験が実施されている。また、乳がんの診断方法や治療方法に関して、これらの臨床試験実施時期や現在においても、後述するように、国内外での大きな差異はなく、海外臨床試験を日本人に外挿できると考える。以上より、改めて日本人において RS の臨床的有用性を前向きに検証する治験を行う必要性は低いと考える。

したがって、専門協議の議論も踏まえ、文献報告における様々なバイアスを考慮しても、本品の臨床的有用性評価は可能であると判断し、本品を本検査に関する文献等により評価することは妥当であると判断した。

(2) 本品の臨床的有用性について

1) 本品の対象患者について

総合機構は、本邦における本品の検査対象患者について、以下のように考える。

本検査は患者のリンパ節転移の有無及び個数により 3 パターンの検査レポートがある。本審査においては、本検査の開発コンセプトである、提示される RS が遠隔再発リスクを反映しており予後予測が適切にできること、及び化学療法の上乗せ効果が得られない患者を適切に予測することが可能であることについて文献等により評価を行った。

① リンパ節転移陰性患者について

リンパ節転移陰性の早期浸潤性乳がん患者を対象とした TAILORx 試験より、内分泌療法のみを受けた RS 0～10 群では、9 年無遠隔再発生存率が $96.8 \pm 0.7\%$ であり、内分泌療法単独で十分な治療効果があることが示された。また、RS 11～25 群では、内分泌療法単独の患者群は、内分泌療法に上乗せして化学療法を受けた患者群に対して非劣性であったことが確認された。さらに、RS 26～100 群では、統計学的に有意な化学療法の上乗せ効果が確認された（ハザード比=0.27；95% CI 0.12、0.62； $p < 0.001$ ）。以上より、リンパ節転移陰性患者に対する化学療法の要否を検討する上で、RS が臨床的意義をもつことが示されていると判断した。また、リンパ節転移陰性患者を対象とした他の臨床研究においても同様に RS の臨床的有用性が示されており、国内外のガイドラインにて、本検査が推奨されていることを踏まえ、リンパ節転移陰性の患者に対して本品を使用することは有用であると考ええる。

② 微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個患者について

リンパ節転移 1～3 個の患者については、SWOG 8814 試験において、RS 0～17 の患者では化学療法の上乗せ効果は認められなかった（ログランク検定で $p = 0.97$ ；ハザード比 1.02、95% CI 0.54、1.93）が、RS 31～100 の患者では DFS に統計学的に有意な向上が認められた（ログランク検定で $p = 0.033$ ；ハザード比 0.59、95% CI 0.35、1.01）。その結果、NCCN Guidelines™ では、リンパ節転移陽性、HR 陽性、HER2 陰性乳がんにおいても、術後治療を決定するために「リンパ節 1～3 個陽性患者においても考慮し得る。」とされている。また、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいては、SWOG 8814 試験をはじめ当該患者を対象とした海外での他の臨床研究に言及し、化学療法の上乗せ効果は RS が高い群で見られると説明されている。その他、表 14 で示したとおり、本邦で実施された本検査のうち、当該患者についての検査が 32.7% を占めている。以上のことから当該患者についても一定の有用性は確認できていると考える。

③ リンパ節転移 4 個以上患者について

以下の理由から、RS を提示する有用性が確認できているとは言えないと判断した。

- ・リンパ節転移 4 個以上の患者に対する化学療法の上乗せ効果を定量化できる臨床データが存在しないこと。
- ・リンパ節転移 4 個以上の患者に対する検査レポートについては、化学療法の上乗せ効果に関する情報は記載されず、患者の臨床転帰を改善するための情報は得られないこと。
- ・日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいて、リンパ節転移 4 個以上の患者に対する有用性に言及されていないこと。

- ・リンパ節転移 4 個以上の再発リスクは一般的に高く、本検査によらず化学療法の併用が判断されることが考えられること。
- ・表 14 に示したとおり、これまで本邦において本検査を受けた患者のうち、リンパ節転移 4 個以上の患者に対する使用は■%未満であること。

2) 日本人への外挿性について

RS を日本人に適用することが妥当であるか確認した。総合機構は、臨床評価報告書のカテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」の海外臨床試験における医療環境（診断、治療水準等）が本邦と同等であり、使用されている内分泌療法薬及び化学療法薬についても本邦の標準治療と同等であることについて詳細な説明を求めた。

申請者は以下のように答えた。

乳がんの診療については各国がガイドラインを作成し、治療の標準化を行っているだけでなく、国際会議において、スクリーニング、診断に至るモダリティ（視触診、マンモグラフィ、超音波検査、病理組織診断法等）、臨床及び病理学的病期の決定について国際的なコンセンサスが得られている。カテゴリー1 に該当する海外臨床試験においては、内分泌療法薬や化学療法薬を指定せずに医師が推奨する薬剤が用いられているもの（TAILORx 試験、PlanB 試験）や、タモキシフェン、CMF（シクロホスファミド/メトトレキサート/5-フルオロウラシル）、CAF（シクロホスファミド/アドリアマイシン/5-フルオロウラシル）等の指定があるもの（NSABP B-20 試験、SWOG 8814 試験等）など様々であるが、各臨床試験を実施した時期における各国の標準治療として認識されていた薬剤が使用されている。時代の変遷とともに使用される薬剤や標準治療法の変更及び承認の時差があるものの、日本を含め世界的におおむね同様の薬剤が使用されている。

総合機構は申請者の説明を踏まえ、海外臨床試験において様々な薬剤がその当時の標準治療に基づき使用されていることで RS の臨床的有用性を汎化的に評価できると考えた。

また、総合機構は、臨床評価報告書のカテゴリー3「日本人で行われた試験」の主な臨床研究である JBCRG-TR003 試験において、リンパ節転移陰性患者のみを対象としているが、リンパ節転移の有無によらない結果であると解釈できるか、及び日本人への外挿性の評価として評価項目が充足しているかについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように答えた。

JBCRG-TR003 試験は、NSABP B-14 試験と同様に日本人においても RS が内分泌療法のみを受けた患者の転帰（遠隔無再発期間、無再発期間、無再発生存及び全生存率）と相関するか否かを検証する試験であった。主要解析の結果、NSABP B-14 試験結果と同様に、低 RS 0～17 群は高 RS 31～100 群に比べて統計学的有意に遠隔再発リスクが低いことが検証された（ $p<0.001$ ）。また、RS 算出に用いられる 21 遺伝子及び遺伝子グループの発現量についても NSABP B-14 試験結果と比較され、遺伝子発現プロファイルの類似性が確認された。RS を算出するための遺伝子の発現について人種差が認められなかったこと及び JBCRG-TR-003 試験により RS の予後予測能が検証されていることから、リンパ節転移の有無にかかわらず RS を日本人乳がん患者の予後予測に用いるこ

とは妥当と考える。なお、化学療法の効果予測能を検証するためには、化学療法の有無を無作為化し、予後情報を得る必要があるが、日本人においては検証されていない。その理由として、高RS患者において、化学療法の上乗せ効果が得られることが既に海外において検証されており、改めて日本人で行うことが倫理的に困難であるためである。したがって、日本を含め、世界中のどの地域においても、同様の無作為化デザインを再現した臨床試験は今日まで行われていない。しかしながら、本検査による化学療法の効果予測能が検証されていることは国際的なコンセンサスとなっており、国内外のガイドラインにも本検査が化学療法効果を予測できることが記述されている。結論として、日本人患者における化学療法の効果予測を直接評価する無作為化エビデンスはないものの、上述の理由から、日本人患者の化学療法の要否を判断する際の評価に、予後予測と効果予測の両方に関する海外での豊富な臨床データを外挿することができ、日本人における本検査の予後予測能は検証されているものとする。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいて、海外で実施された臨床研究（NSABP B-20 試験、SWOG 8814 試験及び TAILORx 試験）の結果が引用され、本検査の使用を推奨していることも踏まえ、海外での臨床データを日本人患者に外挿しRSを日本人に適用することに関して特段の問題はないと判断した。

以上の1)及び2)の評価について専門協議の結果も踏まえ、本品の対象患者については、①リンパ節転移陰性の患者並びに②微小転移患者及びリンパ節転移1～3個の患者とすることが適切であると判断した。

3) 検査検体の選択について

カテゴリー2「臨床的有用性を補助する試験」に該当する文献から、針生検検体を用いた本検査の結果を術前治療方針の策定の補助に使用することについて、総合機構は、針生検検体での検査実績と検査目的について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように答えた。

本検査に供する検体は術時摘出腫瘍検体又は針生検検体である。術時摘出腫瘍検体に含まれる腫瘍量が非常に少ない場合や検査結果を術後早く得たい場合などに針生検検体を用いられることがある。2004年1月から2020年4月までに本検査が実施された[]例の検体のうち[]%が針生検検体であった。ただし、針生検検体を用いた検査の目的について、術前治療か、あるいは術後治療かの把握はできていない。

総合機構は、文献評価、申請者の回答及び専門協議の議論を踏まえ、以下のとおり考える。

検査の目的については、本検査の臨床的有用性を示す試験をはじめ、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインの記載、全世界共通の検査レポートにおける記載である「本検査は、ER陽性、HER2陰性浸潤性乳がん患者さんの術後治療に、内分泌療法単独または化学内分泌療法のいずれを選択すべきかの決定に役立つ予後予測及び治療効果予測の情報を提供する。」及び本品の開発コンセプトを踏まえると、術後化学療法の要否を検討する患者に対して本検査を行うことが妥当であると考えられる。

カテゴリー2「臨床的有用性を補助する試験」においては、開発コンセプトとは異なるものの、術前内分泌療法や術前化学療法への応答性を予測する目的で本検査が実施されていることが報告され、カテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」も踏まえると、術前/術後の時期に関わらず、薬物治療を行っていない患者に対して本検査を実施することが妥当と考える。なお、薬物治療を行った後の検体から算出した RS のバリデーション試験は行われておらず、また、薬物治療後に再度化学療法の要否を検討することは想定されないため、本検査は新規に診断された 1 症例につき 1 回であり、検査時期は薬物治療前であると考え。以上から、薬物治療を行っていない患者に対し、術後の治療方針の策定を主目的として本検査の結果を術前に得ることを否定するものではない。

検体の採取方法については、針生検検体を用いる場合、ホルマリンの固定状態がよいこと、周術期に検体準備ができることにより術後早期に本システムの結果が得られること等の利点もあるため、術時腫瘍検体以外に針生検検体も選択可能と考える。

(3) 検査レポートの内容について

検査レポートは全世界共通フォーマットであり、本邦においては適切に邦訳されたものが使用されている。日本ポータルにおいて、匿名化された検体番号及び患者識別番号に対して患者識別情報や管理情報等を紐づけ、カバーレターとして添付される。検査レポート 1 枚目には、①RS、②内分泌療法のための場合の 9 年遠隔再発リスク、③化学療法の上乗せ効果、④支持的臨床データ及び⑤ER、PR、HER2 の単一遺伝子スコアが記載される。2 枚目以降には 1 枚目に記載した内容の補助資料が添付される。本記載内容について、①及び⑤については、非臨床試験の分析性能試験結果及び臨床評価報告書により有用性が示されたものと判断し、本品の承認範囲とすることが妥当であると考え。一方、②～④については、本システムへの入力情報に対する出力結果ではなく、RS の臨床的意義を説明する資料である。また、その表示内容に関しては、今後の臨床研究等の結果により変更される可能性もあること、コンパニオン診断薬のような直接的に個別の医薬品の処方を決定する情報ではないこと等から、補助資料である旨の注釈をつけることが適切と考える。

(4) 検査体制等について

本品は既に本邦において自家調整検査として実施されてきた検査をシステム改修して薬事申請されたものであり、検査の管理体制としては日本ポータルが追加され申請者による管理に移管される。検査実施施設における検査体制は、検査実施手順書、試薬の管理方法、検査結果の品質管理方法等を確認した結果、対象患者の検体に対して適切に検査される体制が整備されていると判断した。また、検査依頼者における検査の適正な使用に関する体制については、これまで、本検査の対象患者の選択や検体調製に関しての十分な理解及び日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインを遵守した結果の解釈が実施されていると判断した。現状として、乳癌の治療を行う医師により、本検査の依頼前に患者に対し本検査に関する説明と同意確認が行われている。また、検査レポートの説明についても、患者用レポート解説文書を用いることにより患者及び医師の双方が理解を共有できるようにしている。乳がん患者に対する治療方針は主治医と患者による話し合いが重要であり、実臨床においては、副作用等の懸念から患者が化学療法を不安視し躊躇する場合や、逆

に化学療法が不必要であっても患者が積極的に望む場合、また、患者が治療方針を決めかねて時間を要する場合もある。そのため、本検査はセカンドオピニオンの使用されることで、患者の納得が得られる情報を与える。

これらの点から本品を含む本システムの適正使用に係る基準等の策定や、使用施設の限定については特段不要と考えた。ただし、適正な使用が継続されるよう、添付文書の警告欄において、本品による検査は知識と経験のある医師により患者への事前の説明と同意の上で行うこと及び本邦の関連学会が作成したガイドライン等を遵守することを記載することが必要と考える。また、本邦及び海外での本検査の運用経験を踏まえた注意喚起も引き続き適切に行う必要がある。

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

<提出された資料の概略>

本品は、2004 年以降全世界で流通している自家調整検査である本検査に基づいて開発された。本検査は長年にわたる実績があり、複数のがん診療ガイドラインに記載され使用が推奨されているため、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、申請者の説明は妥当であると判断した。本邦において、本検査は十分な使用実績があること及び審査において評価した文献等から本品にかかる安全性に関する懸念を認めなかったことから、製造販売後調査の実施は不要と判断した。

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

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

4. 総合評価

本品は、HR 陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織における 21 遺伝子の RNA 発現量に基づき、化学療法の要否の決定の補助に資する 0～100 の RS 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、(1) RS の臨床的有用性、(2) 個人情報の保護及びサイバーセキュリティの確保、(3) 入力データの品質の確保についてである。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) RS の臨床的有用性

本検査は、RS の算出式を変更することなく、2004 年の米国での使用開始から現在まで 90 か国以上で利用されており、検査数は 100 万件を超えている。また、本邦においても 2021 年 2 月までの検査総数は■■■■件を超えている。国内外のガイドラインにおいて本検査の有用性が言及され

ており、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、RS の値に関する治療方針の考え方について述べられている。

臨床評価報告書において RS の臨床的有用性を示す文献 18 報が評価され、本検査の対象である HR 陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者のうち、リンパ節転移陰性患者、微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個患者について、RS が術後内分泌療法のみを行った場合の遠隔再発リスクと相関することが示された。また、当該患者群に対して、術後内分泌療法に化学療法を上乗せした場合の効果に関しても、低 RS 群では化学療法の上乗せ効果が無く内分泌療法のみと治療効果が変わらないことに対し、高 RS 群では上乗せ効果が顕著に認められ化学療法が有用であることが示された。一方で、リンパ節転移 4 個以上の患者に対する化学療法の上乗せ効果を定量的に検証した臨床研究はない。

リンパ節転移陰性患者、微小転移患者及びリンパ節転移 1～3 個患者に対する本検査は、検査実績やガイドライン等により国際的に普及し認知されている。加えて、複数の臨床研究の成績を評価した結果、RS は HR 陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の治療方針の策定補助に対して臨床的に有用であると判断した。しかしながら、リンパ節転移 4 個以上の患者に関しては遠隔再発リスクが高いことが知られており、標準治療として化学療法が行われている。また、国内外のガイドラインにおいて当該患者に対して本検査を推奨する記載はない。したがって、リンパ節転移 4 個以上の患者については、RS の臨床的意義が確認できず、使用目的の対象患者から除外することが妥当と判断した。

本システムを適正に使用するには、本システムの対象患者の選択や検体調製に関する十分な理解及び日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインを遵守することが必要である。したがって、添付文書の警告欄において関連学会が作成したガイドライン等を遵守すべき旨を記載するほか、添付文書中で本邦及び海外での本検査の運用経験を踏まえた注意喚起や、対象患者や対象検体に関する適切な情報提供を行うことが重要と考える。

(2) 個人情報の保護及びサイバーセキュリティの確保

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い、電気通信回線を介して転送されることから、個人情報保護及びサイバーセキュリティ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）にのっとり、以下の対応を行う予定であると回答した。個人情報は、日本ポータルに検査依頼をする医師が入力するものと登録衛生検査所に検体に付随して登録されるものがある。日本ポータルに入力された個人情報は米国へデータ転送される前に匿名化され、検査が終了し、検査結果が匿名化された情報とともに米国から日本ポータルに転送された後、日本ポータル内の個人情報と照合され、検査依頼者に提示される。登録衛生検査所については、検体に付随して登録された個人情報は、登録衛生検査所によって確立されたプロセスに従って厳重に管理され、日本ポータルに入力された検査依頼医師が入力した個人情報と突合確認された後、検査の完了時に個人識別子と再照合できるように匿名化された識別子のみが試験検体に付され米国に送付される。日本人の患者情報は国内ポータル及び登録衛生検査所のみが扱い、保管は暗号化された状態で保存され、適切に廃棄される。また、検体についても匿名化されており、廃棄の規定を含め適切に保管管理されている。検査を行うに

あたり必須である事前入力事項をはじめ、各遺伝子の発現量や RS 等の検査結果については、個人情報情報は匿名化されているものの、検査施設である Genomic Health Inc.に保管され、本検査の質と患者の安全性を高めることを目的とした品質向上や品質維持のために利用される。なお、本検査で得られる 21 遺伝子の RNA 発現結果には患者の特定につながる情報は含まれていない。また、Genomic Health Inc.において本検査は臨床検査として確立しており、他の用途への活用は想定していない。以上を踏まえ、個人を特定できない形にした本検査に必須の情報及び結果について、Genomic Health Inc.における保管の目的をあらかじめ医師が患者に説明し、患者から検査及びデータ保管に関する同意を得ることとした。また、当該同意について、日本ポータルにおける検査依頼時にチェックボックスに入力する手順とし、入力されない場合は検査が依頼できないようにする。

サイバーセキュリティについては、

「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」(第 5.1 版; 令和 3 年 1 月 厚生労働省)

に準じ対策を講じる。日本ポータル及び米国における計算分析ソフトウェアは ISO/IEC27001:2013 認定を受けたものを実装しており、リスクの特定と分析がリスク管理の一部として継続的に実施されている。

総合機構は、申請者の説明に特段の問題はないと判断した。個人情報の保護に関する法律に基づいた対応、検体から得られる情報の管理及びサイバーセキュリティ対策を行う必要があり、これらに関する製造販売業者の責任を明確にするため、承認条件を付することが適切と判断した。

(3) 入力データの品質の確保

本システムにより RS を適切に出力するためには、腫瘍組織検体からの遺伝子増幅曲線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、承認条件を付することが適切と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的又は効果を以下のように整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

〔使用目的〕

本品は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出する。再発スコアは、浸潤性乳がん患者における遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を補助する。検査対象は、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1~3 個の患者とする。

[承認条件]

1. 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、再発スコアの算出、本品に必要な改良改善及び次世代品の開発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こと。また、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。
2. 入力データの品質管理については、承認書の備考欄に記載したとおり行うこと。
承認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15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15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17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する。

本件は医療機器・体外診断薬部会及びプログラム医療機器調査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

引用文献

- 1 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, "平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究(B)(一般) 日本人におけるがんの原因・寄与度：最新推計と将来予測," 2020.
- 2 Eifel P, Axelson JA, Costa J et al., "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer," *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, pp. 979-89, 2001.
- 3 NCCN, "Practice Guidelines in Oncology - v.2.2002: Breast Cancer," 2002.
- 4 Simon R, "Roadmap for developing and validating therapeutically relevant genomic classifiers," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 7332-7341, 2005.
- 5 Japanese Breast Cancer Society (2020), "Breast Cancer Clinical Practice Guidelines 2018, Version 4: Update for Systemic Treatment of Breast Cancer CQ29," Kanehara, <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y-cq-29/>. Accessed January 28 2021.
- 6 National Comprehensive Cancer Network (2020), "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V6.2020)," https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed January 7 2021.
- 7 Burstein, H J et al, "Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 30, no. 10, pp. 1541-1557, 2019.
- 8 Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al, "Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update—Integration of Results From TAILORx," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, no. 22, 2019.
- 9 Cardoso, F et al, "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 30, no. 8, 2019.
- 10 IQWiG Press Release, September 2018, https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10162.html. Accessed February 2021.
- 11 NICE Diagnostics Guidance DG34, December 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>. Accessed December 2018.
- 12 Mahul BA, Stephen E, Frederick G, et al., AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed., Springer International Publishing, 2017.
- 13 Losk, Katya et al, "Factors Associated With Delays in Chemotherapy Initiation Among Patients With Breast Cancer at a Comprehensive Cancer Center," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, vol. 14, no. 12, pp. 1519-1526, 2016.
- 14 Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers, *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(21):1446- 1452.