1.0 品目の総括

1.1 品目の概要

1	類別		(01) 疾病診断用プログラム（副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第一号において同じ。）
2	製品名	一般的名称	腫瘍悪性度判定支援プログラム
		販売名	オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
3	クラス分類		III
4	申請者名		エグザクトサイエンス株式会社
5	使用目的又は効果		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。
6	形状、構造及び原理		＜概要＞ オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム（本品）は、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア™検査から得られる遺伝子増幅曲線を、専用ウェブサイトを介して医師に提示し、医師が照査、承認後に、再発スコア結果が記載された最終報告書が発行されるソフトウェアプログラムである。医療従事者からの依頼をもとに、バリデートされたラボプロセスから得られたデータを集約、正規化し、医療従事者がデータの照査と承認を行うことで、本品は再発スコア™結果を生成する。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判断を補助する遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果の大きさについての情報を提供する数値である。 ＜主たる機能＞ 本品は、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査（本検査）と対となり、遠隔再発リスク及び化学療法の上乗せ効果の大きさを提供することにより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。 本検査は、針生検又は外科手術（腫瘍摘出術又は乳房切除術）の施行後、内分泌療法単独又は内分泌療法及び化学療法による全身療法に関する治療方針の決定前に実施される。21 遺伝子パネル（腫瘍関連遺伝子 16 及び参照遺伝子 5；**表 1-1** を参照）の遺伝子発現レベルを、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-qPCR）法と自動化工程を用いて三重検体で測定し、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）乳腺腫瘍組織を分析する。すべての遺伝子について、遺伝子増幅曲線を作成する。データ分析には遺伝子データ集計及び標準化を含む。

本品は、医療従事者からの検査依頼をもとに、医師が専用ウェブサイトにて遺伝子増幅曲線を照査、承認後に、再発スコア結果を算出する。具体的には、再発スコア™算出式（**方程式 1** を参照）をパネルの遺伝子発現レベルに適用して、0 から 100 の個別スコアを報告する。再発スコア結果は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性でリンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1~3 個の早期浸潤性乳がん患者を対象に、遠隔再発リスクの点で予後を予測し、化学療法の上乗せ効果の大きさの点で効果を予測するものである。尚、ここで早期乳がん患者とは非転移性（遠隔転移のない）の乳がん患者を指すものとする。

本品は、乳がんの治療に当たる医師及びその有権代理人が使用するためのものである。ラボプロセスは Genomic Health, Inc.（GHI）の中央ラボ施設（301 Penobscot Drive, Redwood City, CA USA）1 ヵ所のみで実施される。

表 1-1：本検査の測定対象遺伝子

遺伝子グループ	遺伝子名	記号
増殖	KI-67 セリン／スレオニンキナーゼ 15 (STK-15) サバイビン (SURV) サイクリン-B1 Myb-関連タンパク質 B (MYBL-2)	MKI67 AURKA BIRC5 CCNB1 MYBL2
浸潤	ストロメライシン-3 カテプシン-L2	MMP11 CTSL2
ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2)	増殖因子受容体結合タンパク質 7 (GRB-7) HER-2	GRB7 ERBB2
エストロゲン	エストロゲン受容体 (ER) プロゲステロン受容体 (PR) B 細胞リンパ腫 2 (BCL-2) シグナルペプチド、CUB ドメイン、 EGF 様ドメイン 2 (SCUBE-2)	ESR1 PGR BCL2 SCUBE2
その他	グルタチオン・S-転移酵素 Mu1 (GSTM-1) 分化抗原群 68 (CD-68) BCL2 関連アサノジーン 1 (BAG-1)	GSTM1 CD68 BAG1

参照	ベータアクチン グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素 (GAPDH) 巨大リボソームタンパク質 (RPLPO) ベータグルクロニダーゼ (GUS) トランスフェリン受容体 (TFRC)	ACTB GAPDH RPLP0 GUSB TFRC

方程式１：再発スコア算出式

[redacted]

＜補助機能＞
･遺伝子増幅曲線作成完了の医師への通知（専用ウェブサイトへのハイパーリンク付）
･医師からの承認取得と記録
･再発スコア報告書カバーシートの作成
･最終報告書の保存
･最終報告書作成完了の医師および登録衛生検査所への通知

＜動作原理＞
動作原理は以下の工程を経る。
qPCR 結果及び QC 結果の抽出
QC 結果及び遺伝子増幅データは、ラボプロセスから抽出される。
遺伝子増幅曲線の作成
21 遺伝子のそれぞれについて遺伝子増幅曲線を構築する。

		QC 結果及び遺伝子増幅曲線の、日本のクラウドサーバーへの送信及びデータベースへの保存 QC 結果、遺伝子増幅曲線及び検査報告書は、日本のクラウドサーバー内のデータベースに保存され、検索可能になる。 日本のクラウドサーバーに保存されている患者識別データと結果のマッチング [redacted] HCP に対する QC 結果及び遺伝子増幅曲線の承認のための提示 遺伝子増幅曲線データが日本ポータルに送信され準備が整うと、その旨を通知する e メールが HCP に送られる。それを受けた HCP が専用ウェブサイトを介して日本ポータルにログインして HCP 承認ソフトウェアにアクセスすると、遺伝子増幅曲線が HCP に提示される。 HCP に対する検査報告書の発行及び送信 医師が遺伝子増幅曲線を承認すると、HCP に対して検査報告書及びカバーシートが発行、送信される。検査不能の原因によっては、遺伝子増幅曲線が作成されない場合がある。このような場合には、検査不能となった原因が HCP に通知される。 ＜HCP 承認ソフトウェア＞ 本品を構成する HCP 承認ソフトウェアは、本検査を解析する既存のソフトウェアや検査システムに接続し、医師が検査の全体的な QC（品質管理）結果や患者の遺伝子増幅曲線を解釈することができる。 また、HCP 承認ソフトウェアは、医師が検査の品質管理結果と患者固有の遺伝子増幅曲線を解釈した後、 最終的な患者の検査結果を承認医師に提供する役割を担っている。 ＜再発スコア結果の算出＞ [redacted]遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果の大きさを示す 0～100 の患者個人のスコア（オンコタイプ DX 乳がん再発スコア）が算出される。

＜分析結果の照査と承認＞

ラボプロセスの分析部分の最終ステップであり、患者の特定の遺伝子セットの発現プロファイルを作成する。

表 2：分析結果基準

バッチサイズ又は検体数／プレート	対照類別 材料		規格
N/A	N/A	N/A	• 各分析結果には、再発スコア結果と、ER、PR 及び HER2 についての単一遺伝子スコアが含まれる。 • 報告される再発スコア結果の範囲は 0～100 である。 • 報告される単一遺伝子スコアの範囲： [redacted] • 単一遺伝子スコアのカットオフ： [redacted] -

＜検査報告書の作成及び送信＞
このステップでは、関連する患者検体及び検査結果の情報が照合されて体裁を整えられ、該当するテンプレートに挿入される。ポータブルドキュメントフォーマット（.pdf）形式の検査報告書が作成され、本邦にあるクラウドサービスプロバイダが運営する安全なデータベースに送られて保存される

＜検査報告書＞
報告書の構造

検査報告書には 2 つの種類があり、その再発リスクと化学療法の上乗せ効果の推定量は、それぞれ異なる臨床試験に基づいている。

- リンパ節転移陰性患者用の報告書
- 微小転移及び転移リンパ節が 1～3 個の患者用の報告書

検査報告書は、米国カリフォルニア州レッドウッドシティの Genomic Health, Inc.ラボにある計算解析ソフトウェアによって、匿名の患者情報を用いて作成される。[redacted]

[redacted]

		[redacted] 最終報告書として医師に提示される。 [redacted]検査報告書には、患者の腫瘍検体内の 21 遺伝子発現レベルの定量的分析に基づく個別化された再発スコア™結果、本検査の RT-PCR によって測定されたエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、及びヒト上皮増殖因子 2（HER2）の定量的単一遺伝子スコアが提示される。 ＜個人情報保護に関する対応＞ 検査依頼時に患者情報を収集する際、新たに匿名化患者 ID と匿名化生年月日が作成され、日本のポータルデータベースに保存される。この匿名化された固有のデータ識別子は、Genomic Health, Inc.ラボに患者情報を送信する際に使用される。実際の患者名と生年月日は、別のフィールドに保存され、データ送信時には使用されない。データベース内に保存されているデータは完全に暗号化されている。 [redacted] ＜サイバーセキュリティに関する対応＞ 本品は[redacted]に準拠している。[redacted]
7	使用方法	〈専用ウェブサイトの条件〉 動作環境として推奨するサポートブラウザは以下の通り。 ･Internet Explore 11 ･Chrome 91 ･Firefox 89 ･Safari 14.1 〈操作方法〉 医師が以下の手順を行う。 1. 専用ウェブサイトへログインする。 2. 依頼 ID、匿名化患者 ID、匿名化生年月日、図式化された遺伝子増幅曲線が表示される。

		3. その内容を確認した後、解析を指示する。 4. 解析終了後、カバーシートと再発スコア結果報告書が PDF ファイル形式で表示され、解析結果（最終報告書）を入手する。 〈使用後の操作手順〉 専用ウェブサイトを終了するためにログアウトする。
8	備考	申請区分：新医療機器 申請年月日：令和 2 年 8 月 31 日 [redacted]

1.2 開発の経緯

1.2.1 申請品目を開発するに至った背景から申請までの経緯

乳がんは日本国内の女性に最も多いがんである。国立がん研究センターは、乳がんの発生率が毎年1%以上ずつ上昇しつつあると推定しており、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っている [1]。国内では乳がん症例の多くが早期に発見され、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。

多くの場合に外科手術が主な治療となる。過去 30 年にわたり、早期浸潤性乳がん患者の治療を行う医師が抱える最も広範な臨床上のジレンマが、適切な全身療法が何かを判断することであった。乳がん患者の 7 割以上が術後に内分泌療法を受ける。こうした患者の一部は化学療法を受けることによって再発や場合によっては死亡のリスクをさらに減少させることができるため化学療法からも上乗せ効果が得られる。しかしこれらの患者の多くは、個々の患者が化学療法から上乗せ効果を受けるか受けないかが不確実なために、医師は効果を受けない多くの患者に化学療法を勧める結果となっている [2] [3]。このような患者は化学療法の副作用及び生活の質（QOL）に対するその影響を受けるが、化学療法による相応の効果はない。こうした過剰治療が非常に大きな問題となっており、化学療法の上乗せ効果を受ける患者を特定する方法があれば回避することができる。臨床上の問題は単に過剰治療ということだけでない。化学療法から上乗せ効果を得られる患者が、確実に上乗せ効果を受けられることが重要である。化学療法から上乗せ効果を受ける患者と受けない患者を正確に特定する検査の開発が急務の課題である。

ホルモン受容体陽性の早期浸潤性乳がん患者はすべて、再発リスクの減少が確立されているアジュバント内分泌療法を 5 年以上受ける。腋窩リンパ節転移がない、又は最大 3 個の腋窩リンパ節転移のあるホルモン受容体陽性 HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の一部は、アジュバント内分泌療法の開始前にアジュバント化学療法を行うことでも上乗せ効果が得られる。この「上乗せ効果」とは、化学療法の上乗せにより再発リスクがさらに減少することを意味する。明確な統計は得られていないものの、当該分野の専門家は上述の患者集団が国内の全乳がん患者の半分以上を占めると考えている。伝統的に、これらの患者の多くに医師は化学療法を処方している。医師は腫瘍サイズ、リンパ節転移の有無、腫瘍悪性度及び患者の年齢などの臨床的及び病理的要因に基づき患者の再発リスクを評価する。近年、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PgR）、MKI67（Ki-67）などの単一遺伝子のタンパク質発現レベルも要因として考慮されている。加えて、医師は幅広い化学療法の臨床試験データに基づく相対係数（[redacted]）によって、内分泌療法単独で患者に推定される再発リスクが、化学療法の追加でどの程度減少するかを予測する。また、医師は患者の併存疾患、化学療法に対する忍容性、化学療法を受けるかどうかの意向も考慮に入れる。Yamauchi らによる 2014 年の影響評価試験での推定では、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査を行わない場合、国内の医師は臨床的及び病理学的要因や単一遺伝子の分子学的要因に基づき化学療法の是非を判断し、当該患者集団の 50.8%にアジュバント化学療法を処方するとしている [4]。

従来の方法では、単なる患者の予後予測にすぎないものの、臨床及び病理マーカーを使用して化学療法の必要性を判断していた [5]。その結果、予後良好と推定された患者は化学療法を受ける可能性が低くなった一方、予後不良と予想された患者では化学療法によって相対上乗せ効果が増すと仮定された。しかし、化学療法の上乗せ効果について、これらのマーカーの予測可能性は証明されておらず、よって医師や患者は化学療法が個々の患者にとって本当に有益かどうかを知らずに治療の選択に関する判断を下さなければならない。

化学療法の要否の判断は患者にとって重要である。化学療法から上乗せ効果が得られるはずの患者が化学療法を受けなければ、再発や場合によっては死亡のリスクを減少する機会を逸する。また化学療法から上乗せ効果が得られないと考えられる患者が化学療法を受けた場合、疲労、悪心、脱毛、感染リスク上昇など一時的な副作用のリスクを不必要に被る。長期的合併症としては認知機能障害、不妊症、心及び肺機能障害、薬剤誘発性がんなどがある。

1.2.2 自家調整検査の開発

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査（本検査）は、化学療法から上乗せ効果を受ける早期乳がん患者を特定するのに役立つ重要な情報を提供するために開発された。

複数の検査機関が、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）技術は、組織内で起こる RNA 断片化を保持しながら、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織標本の mRNA 量を定量化できることを実証していた [6]。また、複数の試験が、FFPE 組織と新鮮凍結組織から抽出された RNA 量が高度に一致すること、並びに独立した複数の臨床診断検査機関で qRT-PCR と免疫組織化学的検査（及び HER2 の場合は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法［FISH］）を用いて定量されたエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)及びヒト上皮成長因子受容体（HER2）についての mRNA 量が一致することを実証していた [7]。Cronin らは、FFPE 検体から抽出された RNA に対し、複数の遺伝子について同時に最適な感度、真度、再現性、及び精度で RT-PCR を実施することができる技術を開発し [8]、この技術を早期浸潤性乳がん患者に対するアジュバント療法の選択にまつわる臨床問題に適用可能であることを実証した。

米国 Genomic Health, Inc.は、上記の特徴により、またその広いダイナミックレンジにより（即ち遺伝子発現を発現レベルが非常に低いものから非常に高いものまで正確に評価することができる）、本検査に qRT-PCR プラットフォームを選択した。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を提供する病院及び病理検査所で採用されている標準的手順を分断することなく組織にアクセスすることができる FFPE 腫瘍検体から抽出される RNA を選択した。外科的病理標本の、腫瘍の有無に関する評価、並びに腫瘍径、腫瘍切除マージン、組織学的悪性度、及び ER／PR 発現状況などの重要で標準的な病理学的共変量についての評価はいずれも、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査のための特別な調整を行うことなく実施される。これにより、完全に前向きな臨床試験の結果を待つ必要なしに、保存組織を使って迅速に本検査の臨床的有用性をバリデートすることも可能となった。

固定の遅延、固定時間、及び固定剤の相違といった検体処理の相違から生じる遺伝子発現のばらつきには、広範な乳がん検体及び生物学的状態を通じて均一かつ高度に発現していて臨床転帰とは無関係な 5 つの参照遺伝子を用いた正規化によって対応した。

この参照遺伝子を用いた正規化と、用手マイクロダイセクションが必要なときを見極めるため及びエンリッチされた腫瘍組織からの生検洞の排除といった用手マイクロダイセクション時に用いられるべき具体的技術を決めるための手順の策定により、腫瘍ブロック内又は腫瘍ブロック間のばらつきによる遺伝子発現の不均一性も最小化される。

1.2.3 開発プロセス及びアルゴリズムの各過程

21 遺伝子検査（オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査）は、ER 陽性、リンパ節転移陰性の乳がん患者における遠隔再発リスクを予測することを目的に開発された。

本検査の開発にはマルチステップアプローチ（多段階手法）を使用した。

1. 遺伝子発現定量アッセイ

   固定パラフィン包埋腫瘍組織の厚さ 10 ミクロンの切片 3 枚から分離された RNA の数百の遺伝子の発現を定量するためのリアルタイム（RT）PCR 法を開発した [8]。アッセイの感度、特異度、及び再現性の特性を解析し、保存期間が様々な固定腫瘍組織から抽出された断片化 RNA の測定に最適なものとした。

2. 候補遺伝子の選択

   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から、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ありと過去に報告された[redacted]候補遺伝子を選択

した [9] [10] [11] [12]。 選択した候補遺伝子を**表 1-2** に列挙した。

表 1-2：候補遺伝子

遺伝子名	アクセッション番号
[redacted]	

遺伝子名	アクセッション番号
[redacted]	

遺伝子名	アクセッション番号
[redacted]	

遺伝子名	アクセッション番号
[redacted]	

遺伝子名	アクセッション番号
[redacted]	

3. 単一遺伝子発現とがん再発の関係

この[redacted]候補遺伝子と乳がん再発の関係を検証するために、[redacted]患者検体を用いて 3 つの独立した乳がん臨床試験を実施した [13] [14] [15]。 再発との相関が最も高い遺伝子を、多様な患者及び治療法にわたる評価に残すこととした。そのため、遺伝子リストを開発するための対象としては不均質な集団を選択した。これらの試験の概要を**表 1-3** に示した。

表 1-3：遺伝子パネル及び再発スコアアルゴリズムの開発に用いた乳がん試験の概要

実施医療機関	被験者数	アジュバント療法
[redacted]		

これらの乳がん試験の解析からの結論：

[redacted]

4. 最終的な遺伝子パネルの選択

この[redacted]予備的試験の結果を用いて、最終遺伝子パネルを選択し、各腫瘍検体の再発スコア（RS）を計算するアルゴリズムをデザインした。複数の試験で一貫して有意であった遺伝子を、再発スコアモデル策定の基礎とした。[redacted]

[redacted]Ki-67 及び Cyclin B1 などの遺伝子を含む増殖グループ、ER 及び PR などの遺伝子を含む ER グループ、HER2 と GRB7 を含む HER2 グループ、並びに Stromolysin 3 及び Cathepsin L2 などの遺伝子を含む浸潤グループといった複数のグループが特定された。最終的な 16 のがん関連遺伝子は、主として、[redacted]試験のすべてを通じた性能の強さ、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選択した。選択した 16 のがん関連遺伝子及び 5 つの参照遺伝子を**表 1-4** に列挙した。

表 1-4：最終遺伝子パネル

類別	遺伝子
増殖	KI-67 セリン／スレオニンキナーゼ 15 (STK-15) Survivin サイクリン-B1 Myb-関連タンパク質 B (MYBL-2)
浸潤	ストロメライシン-3 カテプシン-L2
ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER-2)	増殖因子受容体結合タンパク質 7 (GRB-7) HER-2
エストロゲン	エストロゲン受容体 (ER) プロゲステロン受容体 (PR) B 細胞リンパ腫 2 (BCL-2) シグナルペプチド、CUB ドメイン、EGF 様ドメイン 2 (SCUBE-2)
その他	グルタチオン・S-転移酵素 Mu1 (GSTM-1) 分化抗原群 68 (CD-68) BCL2 関連アサノジーン 1 (BAG-1)

類別	遺伝子
参照	ベータアクチン グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素 (GAPDH) 巨大リボソームタンパク質(RPLPO) ベータグルクロニダーゼ (GUS) トランスフェリン受容体 (TFRC)

下の**図 1-1** に示したのは、本検査の開発に用いた NSABP B-20 試験及びそのバリデーションに用いた NASBP B-14 試験における全遺伝子グループのハザード比についてのカプラン-マイヤー推定量のフォレストプロットである。すべての個別遺伝子のハザード比の 95%信頼区間は、この 2 つの試験で重複している。

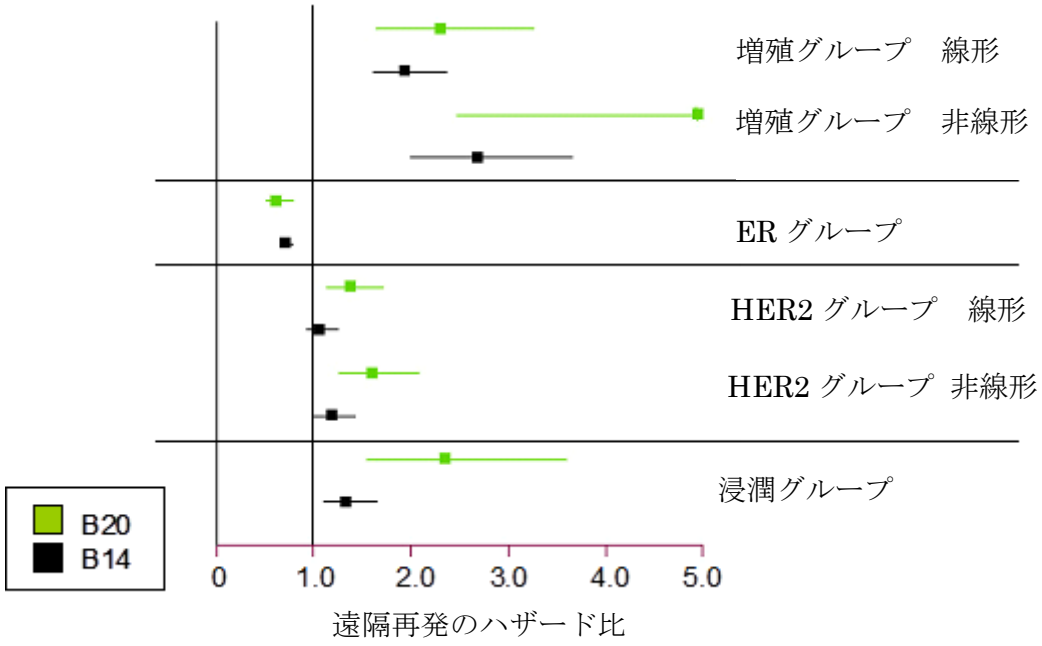


図1-1：ハザード比のカプラン-マイヤー推定量

1.2.3.1　アルゴリズムのデザイン及びバリデーション

再発スコアを計算するためのアルゴリズムは、[redacted]全体で、乳がん再発又は死亡の可能性に関連する 16 遺伝子が特定された。これらの単変量結果に基づいて多遺伝子モデルをデザインし、この[redacted]試験を横断して解析した。

最終的に腫瘍関連遺伝子 16 及び参照遺伝子 5 の 21 遺伝子を用いた単一アルゴリズムができあがり、タモキシフェン治療を受けているリンパ節転移陰性エストロゲン受容体陽性乳がん患者を対象とした NSABP B-14 臨床バリデーション（妥当性確認）試験でこれを確認した [17]。この再発スコ

アアルゴリズム（算出式）を以下の**方程式 1** に示す：

方程式 1：再発スコア算出式

[redacted]

1.2.3.2　カットオフポイントの検討

再発スコア（RS）結果は、ホルモン受容体陽性早期浸潤性乳がん患者における遠隔再発のリスク及び化学療法が奏効する可能性に関する情報を提供するが、これは従来の臨床的因子や病理学的因子からは得られない情報である。医師は、臨床試験データに基づいた検査報告書に、再発リスクと化学療法奏効可能性の推定値を見ることができる。[redacted]

本検査の開発中に実施した研究並びに初期のバリデーション試験（NSABP B-14 [17]、NSABP B-20 [18]、TransATAC [19]及び SWOG 8814 [20]）に基づき、リンパ節転移陰性患者及びリンパ節転移陽性（1～3 個）患者の検査報告書は、次の 3 つのリスクカテゴリーに分けている：

- RS＝0～17　低リスク
- RS＝18～30　中リスク
- RS＝31～100　高リスク

2006 年には、リンパ節転移陰性患者を対象とした「Trial Assigning Individualized Options for Treatment（TAILORx；個別化した治療選択肢をあてがう試験）」を開始した。この試験は、RS が 11～25 でホルモン（内分泌）療法単独又は化学内分泌療法にランダム化された患者 6,711 人を含む 10,273 人の患者を登録した完全に前向きな大規模試験であった。この試験の結果は 2018 年 6 月に発表した [21]。

この試験の結果に基づき、リンパ節転移陰性患者の検査報告書のリスクグループを次の 2 つのカテゴリーに修正した：

- RS＝0～25　低リスク
- RS＝26～100　高リスク

TAILORx 試験の治験責任医師らは患者が過少治療にならないことを保証するために保守的であることを希望したため、この試験では、当初のリスクグループ分類にあった中リスクグループの RS＝26～30 の患者をランダム化しなかった。NSABP B-20 試験は、これらの患者の再発リスクはおそらく中等度に過ぎないことを示唆しているが、TAILORx のエビデンスに基づき、これらの患者を「高リスク」と表示されるカテゴリーに含めることとした。

2010 年には、リンパ節転移陽性患者を対象とした「Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer（RxPONDER；内分泌療法に反応するリンパ節転移陽性乳がん患者の治療法）試験」の患者登録を開始した。この試験では、RS が 0～25 の患者 4,000 人を内分泌療法単独又は化学内分泌療法にランダム化した。その結果が得られるのは 2022 年以降になる見込みである。Genomic Health, Inc. は、この試験の結果に基づいて、リンパ節転移陽性（1～3 個）の検査報告書のリスクグループを修正する可能性がある。

転移リンパ節が 4 個以上のリンパ節転移陽性患者の再発リスクは、一般に高いと考えられている。そのため、転移リンパ節が 4 個以上の患者のために本検査を依頼する医師はほとんどいない。ただし、時には、転移リンパ節が 4 個以上の患者で化学療法を控えることを考慮する理由がある場合にその患者の再発リスクをよりよく理解するために、医師が本検査を依頼することもある。

1.2.4　開発の経緯

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は 2004 年に発売された。その後、ラボプロセスと再発スコア報告書（検査報告書）にいくつかの変更が加えられた。

2008 年には、SWOG 試験の結果に基づき、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査の適格性がリンパ節転移陽性患者にも拡大され、その結果を含めるように検査報告書が更新された。

2007 年と 2008 年には、臨床試験の結果に基づいてラボプロセスと検査報告書が更新され、21 遺伝子検査に含まれている ER、PR 及び HER2 の 3 遺伝子について単一遺伝子報告が記載されるようになった。

2011 年と 2013 年には、RNA 抽出ステップと組織溶解ステップをそれぞれ自動化する改良が加えられた。

2014 年には、供給業者によって[redacted]の製造が中止されることになったため、新たな PCR プラットフォーム[redacted]でのオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査のバリデーションが実施された。この変更は、低い反応容積と高速サイクリング PCR の導入によって処理の効率を高める機会となった。

その後、医師からのフィードバックに基づき、主として増強に着目した追加の変更が検査報告書に加えられた。検査報告書の最も重要な更新は、2018 年にランドマーク的 TAILORx 臨床試験が終了した後に行われた。

21 遺伝子の PCR アッセイ及び再発スコア結果の計算に用いられるアルゴリズムは、本検査が最初に発売されたときからずっと変更されていない。

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査の最初の発売以来の変更点の説明については、以下の**図 1-2** 及び**表 1-5** を参照のこと。

.



表 1-5：本検査の開発履歴

年	概要	バリデーション関連文書

年	概要	バリデーション関連文書
[redacted]		

年	概要	バリデーション関連文書
[redacted]		

1.2.5 日本向けソフトウェアプログラムの開発

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、2007 年に日本に研究用途として導入された。日本の研究グループは、2010 年に発表された一般社団法人 JBCRG（英文名 Japan Breast Cancer Research Group）によるバリデーション試験 [22]、それに続く意思決定影響試験[5]、2 つの経済効果試験[9] [10]、及びネオアジュバント化学療法試験[11]等の、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査を用いた臨床試験の実施を開始した。2010 年から 2016 年にかけて、日本乳がん学会（JBCS）及び日本臨床腫瘍学会は、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査を医科診療報酬点数表の第 13 部「病理診断」の対象として保険適用とすることを求める医療技術評価提案書を厚生労働省に提出した。[redacted]

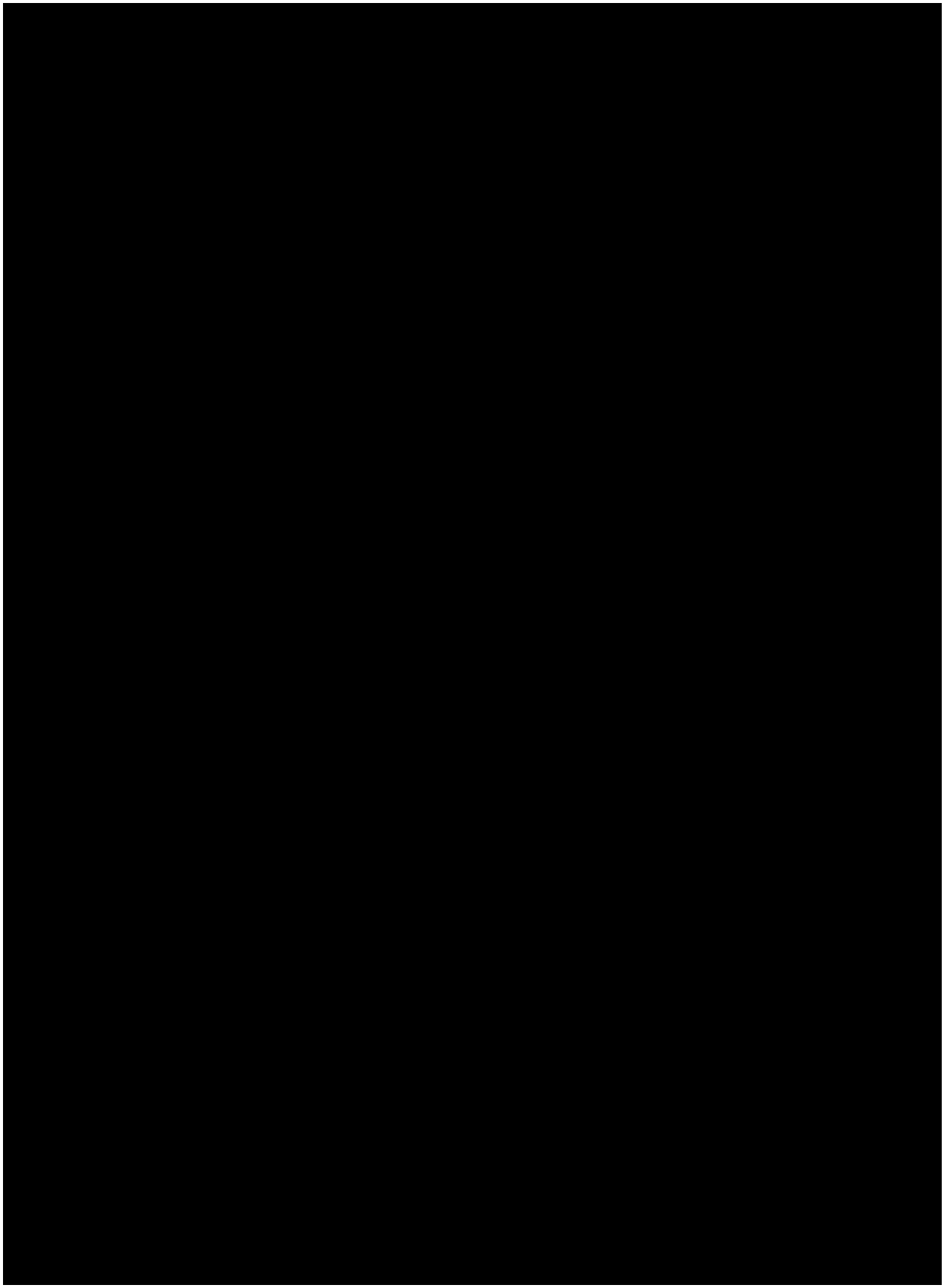
[redacted]

2018 年に、当社の意向を受けて、Genomic Health, Inc. は既存自家調整検査である「オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査」を日本の医療機器プログラムの要件に適合させるために必要な「オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム」の開発を開始した。

1.3 日本及び世界のその他の地域におけるオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、そもそも 2000 年から 2004 年にかけて開発され、2004 年に米国で初めて実臨床に導入され、現在 90 か国以上で利用可能となっている。 この製品の対象患者集団（ホルモン受容体陽性および HER2 陰性、リンパ節転移陰性または陽性の早期浸潤性乳がん患者）は、日本を含むすべての国で同じであり、同一の対象患者に対する使用実績である。臨床試験によっては対象をより絞ったものや、あえて拡大して実施したものもあるが、それは試験の目的に応じたものであって、対象患者に違いはない。
これまでに世界中で実施された検査数は 100 万件を超えており、毎年[redacted]件以上の検査が実施されている。
表 1-6 にオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査を使用している国の一覧を示す。

表 1-6：オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査を使用している国



オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は日本では 2007 年から利用可能となっており、[redacted]以上の患者が検査を受けている。オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査が日本に導入されて以来、日本の研究グループは、一般社団法人 JBCRG（英文名 Japan Breast Cancer Research Group）によるバリデーション試験 [22]、意思決定影響試験 [4]、2 つの経済効果試験 [23] [24]及びネオアジュバント化学療法試験 [25]といったオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査の臨床試験を実施してきた。

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、ホルモン受容体陽性および HER2 陰性、リンパ節転移陰性、または陽性の早期浸潤性乳がん患者に使用するための CLIA による実験室開発テストとしての規制下で米国（CLIA 認定を受けているレッドウッドシティー研究所、カリフォルニア州）にて実施されており、海外でも本邦でも承認を取られている国は 2021 年 2 月時点でない。このため、診療ガイドラインは本品の承認事項を意識するようなことはなく、これまでの臨床試験と各国の保険償還政策に合わせて各学会により作成されてきた。但し、海外でも本邦でも本品の対象患者に対し矛盾していることはなく同一であり、ASCO のようにリンパ節転移陰性患者に焦点を充てているものが散見される程度である。本検査はリンパ節転移陽性の患者に対しても、日本を含む世界各国において多くの使用実績がある。

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査そのものに対する不適合はない。[redacted]

[redacted]

1.4 臨床的意義及び臨床的位置づけ

オンコタイプ DX 再発スコア検査は、リンパ節転移陰性及び陽性両方のエストロゲン受容体陽性（ER+）患者を対象に、過去 15 年間、米国、英国、日本、オーストラリア、カナダ、アイルランド、ニュージーランド、及びペルーで実施された多くの臨床試験で臨床的にバリデーション（臨床性能が確認）されている。

これらのバリデーション試験のうち 6 試験は、Simon ら [27]が報告しているような、過去に実施された前向き研究からの保存腫瘍標本を用いた「前向き – 後ろ向き」デザインであり、試験実施計画書と統計分析計画書を備えて、すべての臨床データに対して盲検化された状態で実施された [17] [18] [19] [20] [22] [28]。PlanB 研究は、前向き無作為化比較試験のトランスレーショナルリサーチであった[29]。TAILORx 試験（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］）は、大規模無作為化前向き臨床試験であった [21]。

これらの試験は、再発スコア結果が遠隔再発について予後予測となり、化学療法の上乗せ効果について効果予測となるとともに、一般的に使用される臨床的及び/又は病理学的要因を超える情報を提供することを実証している。

加えて、予後予測及び化学療法の効果予測における再発スコア結果の価値についての実臨床エビデンスは、Genomic Health Clinical Laboratory データベースとリンクした SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results［監視・疫学・転帰成績］）データベースから抽出したもの[30] [31]およびイスラエルの Clalit Health Service の実際のレジストリの前向き分析[32] [33] [34]であり、上述の臨床試験の結果と合致している。

本検査のバリデーションに用いられた臨床試験のうち、JBCRG-TR003 試験は日本人患者を対象として実施され、米国及び他の国における多くのバリデーション試験と一致する結果とアウトカムを示した [22]。

また、日本人患者を登録したその他のいくつかの試験は、日本におけるネオアジュバント内分泌療法の効果と再発スコアの関連性を確証した [25] [35] [36]。

要約すると、多くの臨床試験が一貫して、再発スコア結果が予後と化学療法の上乗せ効果を定量化できることを実証している。本検査は、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性早期乳がん患者における化学療法の適用可能性を評価するために用いられており、2004 年の上市からこれまで世界各国で累積 111 万件以上の使用実績がある。

尚、本検査は、以下のように日本及び世界中の様々な診療ガイドラインや勧告に記載されている：

1. 日本乳癌学会（日本）：オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、 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。CT の上乗せ効果を予測する本検査の性能は、前向きプロスペクティブ無作為化試験（リンパ節転移陰性患者に関する TAILORx 試験及びリンパ節転移陽性患者に関する RxPONDER 試験）において現在検討中である[37]。これらのガイドラインの詳細を付属書 III で説明している。

2. NCCN Guidelines™ (US): オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査は、HR+、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 [38]。

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 [39]。

4. ASCO (American Society of Clinical 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+、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 [40]。

5. ESMO (European Society for Medical Oncology) (Europe): 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 [41]。

6. IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) (Germany): 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[42]。

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[43]。

8. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Criteria: 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[44]。

1.5 製品に関する情報

1.5.1 概要

日本向けに設計されたオンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム（以下「本品」）はオンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査（以下「本検査」）と対となり、浸潤性乳がん患者における化学療法の要否の判断を助ける、遠隔再発リスクと化学療法の上乗せ効果の大きさを提供するソフトウェアプログラムである。**図 1-3** に本品が用いられるオンコタイプ DX 乳がん再発スコアワークフローの概要を示した。本品は、バリデートされたラボプロセスから得られたデータを用いて、データの集計と正規化及び医療従事者（HCP）によるデータの照査と承認を行い、再発スコア結果を生成する。

[redacted]

次に、オンコタイプ DX 乳がん再発スコアワークフローは以下のとおりである。

検査は、日本ポータル（日本からの発注及び HCP 承認ソフトウェアへアクセスするための当社の専用ウェブサイト）から[redacted]にしたがって発注される。具体的には患者情報（乳癌の状況、年齢等）を入力後、検査依頼書をプリントアウトする。その検査依頼書には、検査検体条件の適否を判定するために HR、HER2 およびリンパ節転移の状況が含まれ、[redacted]この検査依頼書は、検体と紐づけるため一緒に同梱する。
検体は、[redacted]に記載のある組織ブロックの選択・準備と組織切片作成の適切な手順に従って作成されたものを、登録衛生検査所により発注医療機関から回収され、米国カリフォルニア州レッドウッドシティにある Genomic Health, Inc.中央ラボまで常温で輸送される。中央ラボに送られる患者情報は[redacted]で匿名化される。
中央ラボに届いた検体は、Genomic Health, Inc.の検体受領 SOP にしたがって処理され、ラボプロセスへと進められる。qPCR データの計算及び品質管理が行われた後、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア結果が算出され、検査結果報告書が作成される。
並行して、ラボプロセスから qPCR データが抜粋され、HCP 承認ソフトウェアに送られ、遺伝子増幅曲線が作成される。
ラボプロセスが終了し、検査結果報告書送信の準備ができると、HCP 承認ソフトウェアより増幅曲線が承認医師に提示され、医師が照査、承認することにより検査結果報告書とカバーシート（匿名化患者情報と実際の患者情報が結合された用紙）が提示される。

ラボプロセス及び検査報告書の送達までの各ステップを以下で説明する。

1.5.2 中央ラボプロセス

すべてのラボプロセスは、管理された環境内で、[redacted]を遵守して実施される。

ラボにおける検体処理のワークフローは以下のステップで構成される。尚、各ステップが完了し次のステップへ進むための基準・条件は、以下に記す各品質管理項目の規格への適合とする。尚、この各品質管理項目中の規格が各管理項目の許容基準である。また、これらは、中央ラボでの検体の受領から結果の提供までにおける必要な事項・規格でもある。ラボの検体処理のワークフローは、以下のステップで構成される。:

1.5.2.1 自動組織溶解

このプロセスには、FFPE 腫瘍組織の脱パラフィン、タンパク質消化、及び腫瘍組織の細胞溶解が含まれる。核酸は、プロテイナーゼ K を用いた自動細胞溶解プロセスを通じて抽出する。

1.5.2.2 RNA 抽出

このステップでは、DNA を酵素的に分解し、[redacted]を用いて FFPE 溶解物から RNA を抽出する。

1.5.2.3 RNA 定量

抽出された RNA の量が以後のステップにとって十分なものであるか否かを見極め、すべての検体で開始濃度が同一であることを確実にするために、[redacted]を用いて RNA 収量を定量する。このステップの品質管理項目を**表 1-7** に列挙した。

表 1-7：RNA 定量の管理項目

[redacted]



1.5.2.4 DNA 検出

ゲノム DNA が存在するところには必ず自然に存在するβ-アクチン遺伝子を検出するための qPCR アッセイを実施し、ゲノム DNA の有無を判定する。β-アクチン遺伝子の増幅の欠如は、ゲノム DNA が除去されていることを示す。残存 DNA が検出された場合は、その DNA 含有検体を DNase で再処理し、RNA 抽出から始まるステップを繰り返す。このステップの品質管理項目を**表 1-8** に列挙した。

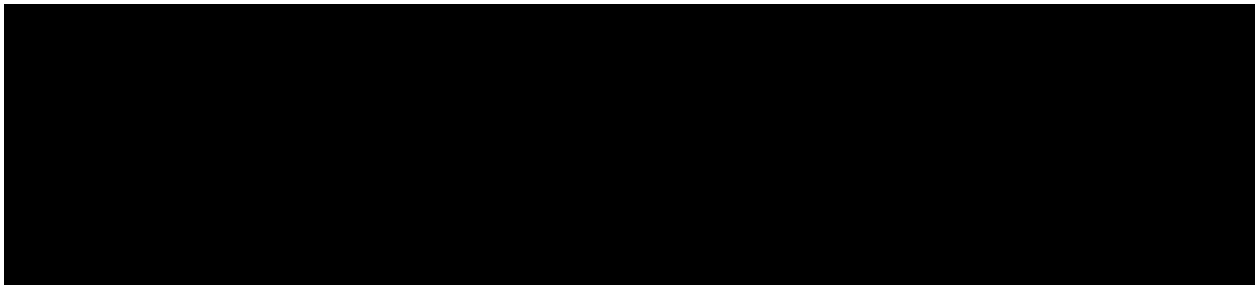
表 1-8：DNA 検出管理項目



1.5.2.5 逆転写

このステップでは、抽出した RNA を相補 DNA（cDNA）に変換する。21 の標的遺伝子それぞれに特異的なプライマーを用いて精製 RNA を cDNA に変換する。このステップの品質管理項目を**表 1-9** に列挙した。

表 1-9：逆転写の管理項目



1.5.2.6 qPCR

このステップでは、[redacted]により cDNA を増幅して蛍光シグナルを検出し、遺伝子発現を定量する。各遺伝子につき[redacted]測定を行い、後の再発スコア結果の算出に用いる。このステップの品質管理項目を**表 1-10** に列挙した。**表 1-11** に[redacted]を、**表 1-12** に[redacted]を示した。

表 1-10：qPCR の管理項目

[redacted]

表 1-11: [redacted]

[redacted]

[redacted]

表 1-12: [redacted]

[redacted]

1.5.2.7　主要な試薬、コントロール、機器

以下の**表 1-13** は、組織の自動溶解から qPCR までの前述の実験室での処理段階で使用される主要な試薬、コントロール、機器の一覧である。

表 1-13: 主要な試薬、コントロール、機器

[redacted]



試薬とコントロールの検査と QC テストは、ラボの標準操作手順に従っています。ラボでは、試薬、消耗品、材料の購入、受領、保管の手順により、検査の品質が損なわれないことを保証する。試薬の新しいロットや出荷はすべて、使用前に検証される。試薬や消耗品の保管のための環境条件は監視され、文書化される。

検査室は、機器の選択、導入、校正、検証、相関関係、保守、廃棄に対処する包括的な機器品質保証プログラムを保持している。検査室で使用される機器の適切な据付時適格性評価、運用時適格性評価、および性能適格性評価は、患者の検体検査に機器を使用する前に実施され、文書化される。機器の適格性確認の方法と仕様は文書化され、機器の適格性確認の記録は維持される。検査室は、検査室が使用する機器の環境要件が満たされていることを確認する。

1.5.2.8
仕様は、メーカーが提供・管理しており、以下の通りです。

検出ユニット



検出器



[redacted]

フィルターセット

[redacted]

1.5.2.9　変更管理

ISO13485 に従って、組織は、設計及び開発の変更を管理するための手順を文書化している。この手順は、医療機器の機能、性能、使いやすさ、安全性及び適用される規制要求事項とその使用目的に対する変更の重要性を判断するために使用される。

設計・開発上の変更は、製品のライフタイムを通じて特定されます。設計および開発の変更を実施する前に、その変更は

a) 検討する。
b) 検証する。
c) 必要に応じてバリデートされる。
d) 承認される。

[redacted]尚、変更、そのレビュー、および必要な措置の記録は、品質マネジメントシステムの下で維持される

1.5.2.10　qPCR データの計算及び品質管理

このステップには、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査に用いられる計算解析ソフトウェアによる qPCR 生データの処理が含まれる。[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

患者サンプルがこれらの基準を満たさない場合（例えば、2 つのウェルが上記の基準のいずれかを満たさない場合）、抽出した RNA から再検査が実施される。2 回目に失敗した場合、そのサンプルは検査不能とみなされ、検査不能報告書が作成される。

[redacted]

計算解析ソフトウェアによるこの工程から、qPCR データ及び品質管理結果の抜粋が HCP 承認ソフトウェアに送られる。（1.5.3 HCP 承認ソフトウェア参照）」

qPCR ウェルの結果を処理するための上記の基準に加えて、事前に定義された一連の QC 基準を利用して、各患者サンプルの合格または不合格の条件を導き出し、サンプルが適切な品質であることを確認している。[redacted]仕様は、テストの開発および分析バリデーションの際に設定され、その機能性が保証されている。ゲノム DNA のカットオフは、検査結果に影響を与える可能性のある汚染ゲノム DNA が存在しないことを保証する。平均的な遺伝子発現量の最小値と発現遺伝子の最小値の仕様は、情報に基づいたテスト結果を得るために、qPCR 中に十分な分析物が測定されていることを保証する。

1.5.2.11 再発スコア結果の算出

[redacted]

[redacted]

[redacted]は、再発スコア算出式に使用され、遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果の大きさを示す 0～100 の患者個人のスコア（オンコタイプ DX 乳がん再発スコア）が算出される。

1.5.2.12 分析結果の照査と承認

ラボプロセスの分析部分の最終ステップであり、患者の特定の遺伝子セットの発現プロファイルを作成する。

表 1-14：分析結果基準

[redacted]

1.5.2.13 検査報告書の作成及び送信

このステップでは、関連する患者検体及び検査結果の情報が照合されて体裁を整えられ、該当するテンプレートに挿入される。ポータブルドキュメントフォーマット（.pdf）形式の検査報告書が作成され、本邦にあるクラウドサービスプロバイダが運営する安全なデータベースに送られて保存される。

1.5.3 **HCP 承認ソフトウェア**

HCP 承認ソフトウェアは、既存システムと接続して、医師が検査の QC（品質管理）結果全体及び患者の遺伝子増幅曲線を解釈することを可能にする。[redacted]

1.5.3.1 qPCR 結果及び QC 結果の抽出

[redacted]

1.5.3.2 遺伝子増幅曲線の作成

[redacted]

1.5.3.3 QC 結果及び遺伝子増幅曲線の、日本のクラウドサーバーへの送信及びデータベースへの保存

[redacted]

1.5.3.4 日本のクラウドサーバーに保存されている患者識別データと結果のマッチング

[redacted]

1.5.3.5 HCP に対する QC 結果及び遺伝子増幅曲線の承認のための提示

[redacted]

1.5.3.6 HCP に対する検査報告書の発行及び送信

[redacted]

1.5.4 検査報告書

1.5.4.1 報告書の構造

検査報告書には 2 つの種類があり、その再発リスクと化学療法の上乗せ効果の推定量は、それぞれ異なる臨床試験に基づいている。

- リンパ節転移陰性患者用の報告書
- 微小転移及び転移リンパ節が 1～3 個の患者用の報告書

検査報告書は、米国カリフォルニア州レッドウッドシティのラボにある計算解析ソフトウェアによって、匿名の患者情報を用いて作成される。報告書が日本ポータルに送信されると、その報告書を患者の本名及び生年月日又は代替識別子と再結合させて、検査依頼に関する情報を示すためのカバーシートが作成される。

このカバーシートには以下の情報が記載される：



報告書 1 枚目



報告書 2 枚目



[redacted]

報告書 3 枚目

[redacted]

1.5.4.2　結果の解釈

再発スコア結果は、HR 陽性 HER2 陰性浸潤性乳がんと診断された患者の内分泌療法及び／又は化学療法による全身療法の治療方針決定の補助となる予後予測及び効果予測情報を提供する。治療方針の決定は、主治医によるその他の病理学的検査結果を含むすべての病状を考慮した医療的判断、及び標準治療に基づいて行われる。

[redacted]

1.5.4.3　報告書の中で用いられているデータソースの要約

[redacted]

1.5.4.4　報告書見本

再発スコア結果別の各種検査報告書の例を添付資料 B「検査報告書見本」に示した。

1.5.5　本検査の規格

1.5.5.1　本検査の規格

表 1-15 に、本品を構成する本検査の性能規格を列挙した。[redacted]

表 1-15：本検査の規格

[redacted]

[redacted]

1.5.5.2　本検査の分析性能の特徴

表 1-16 に、本品を構成する本検査の分析性能の特徴を列挙した。

表 1-16：分析性能の特徴

[redacted]



1.6 規制当局との合意事項

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された対面助言([redacted]）について本申請書に記載した重要点の要約及び回答の一覧を以下の**表 1-17** に示した。

表 1-17：面談での指摘事項に対する回答

[redacted]



1.7 類似医療機器との比較

1.7.1 類似医療機器との差分の概要

日本における最も類似した医療機器は、中外製薬株式会社の FoundationOne™ CDx がんゲノムプロファイル（承認番号 23000BZX00403000）及びアストラゼネカ株式会社の BRCAssay（承認番号 23000BZX00398000）である。これらの類似医療機器との比較を**表 1-18** に示した。

表 1-18：類似医療機器との比較

カテゴリー	本品	類似医療機器 1	類似医療機器 2	比較試験
一般的名称	腫瘍悪性度判定支援プログラム	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）	生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）	本品は、いずれの類似機器と比較しても抗悪性腫瘍薬適応判定用の用途を含まないため、異なる。また、本品は複数遺伝子の発現レベルを測定するものであるが、他の検査は変異を探すものである。
販売名	オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム	FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル	BRACAnalysis® 診断システム	
製造販売業者等	Exact Sciences K.K.	中外製薬株式会社	ミリアド ジェネティック ラボラトリーズ，インク	
承認／届出番号		23000BZX00403000	23000BZI00008000	
承認／届出年月日		2018 年 3 月 16 日	2018 年 2 月 28 日	
使用目的又は効果	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。	本製品は、がん患者の固形腫瘍組織の FFPE から包括的なゲノムプロファイルを取得する。 本製品は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。	本製品は、全血から抽出したゲノム DNA 中の生殖細胞系列の BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異を検出し、オラパリブ（リムパーザ）の乳癌患者又は卵巣癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。	本品と類似医療機器 1 は FFPE 検体を使用する。類似医療機器 2 とは検体種が異なる。 本品は、類似医療機器 1 によって検出する遺伝子を含むもので、類似医療機器 1 と部分的に類似している。 本品は、抗悪性腫瘍薬適応判定用の用途を含まない点で類似医療機器とは異なる。
形状、構造及び原理	＜概要＞	本製品は、固形がん患者の FFPE 腫	BRACAnalysis 診断システムは、患者の	検体種と核酸抽出方法は類似医

カテゴリー	本品	類似医療機器 1	類似医療機器 2	比較試験
	オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム（本品）は、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア™検査から得られる遺伝子増幅曲線を、専用ウェブサイトを介して医師に提示し、医師が照査、承認後に、再発スコア結果が記載された最終報告書が発行されるソフトウェアプログラムである。医療従事者（HCP）からの依頼をもとに、バリデートされたラボプロセスから得られたデータを集約と正規化し、医療従事者がデータの照査と承認を行うことで、本品は再発スコア™結果を生成する。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判断を補助する遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果を提供する。 ＜主たる機能＞ 本品は、オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査（本検査）と対となり、遠隔再発リスク及び化学療法の上乗せ効果の大きさを提供することにより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。 本検査は、針生検又は外科手術（腫瘍摘出術又は乳房	瘍組織検体（細胞診検体を含む）から抽出した DNA の遺伝子変異情報（データ）を解析するプログラムであり、本製品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、がんの診断や治療に関連する 324 遺伝子の変異等（塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常、再編成）の検出結果、マイクロサテライト不安定性（以下「MSI」）の判定結果及び Tumor Mutational Burden（TMB）スコアの情報の取得が行える。	臨床的に意義のある遺伝子変異の分類を医療従事者に提供するコンパニオン診断プログラムである。 EDTA 採血管に採取した患者の全血検体を検査依頼書と共に梱包し、指定された日本の販売業者が集荷するまで保管する。 検体は販売業者によって集荷され、米国ユタ州ソルトレークシティーにある Myriad 社へ輸送される。Myriad 社にて、ゲノムDNA を抽出する。BRCA1 及びBRCA2 遺伝子のシークエンスバリアント（ヌクレオチド配列が変化するもの）は、PCR 及びサンガーシークエンシングにより検出する。BRCA1 及び BRCA2 遺伝子の大規模な再構成は、マルチプレックスPCR により検出する。 本製品の診断プログラムにより、各バリアントを過去に分類したバリアントのデータベースと照合する。過去に分類されたことがなくデータベースにないバリアントは、複数の情報源に基づく客観的基準を適用して分類する。バリアント分類プロセス及び基準（根拠）はACMG ガイドライン・基準にしたがって確立され、Myriad 社で同定されたバリアント全てに適用されている。BRCA1 及び BRCA2 遺伝子のバ	療機器 1 と類似している。本品により出力される結果は、類似医療機器 1 及び類似医療機器 2 により出力される結果と異なる。

カテゴリー	本品	類似医療機器 1	類似医療機器 2	比較試験
	切除術）の施行後、内分泌療法単独又は内分泌療法及び化学療法による全身療法に関する治療方針の決定前に実施される。 21 遺伝子パネル（腫瘍関連遺伝子 16 及び参照遺伝子 5；**表 1-1** を参照）の遺伝子発現レベルを、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下、RT-qPCR）法と自動化工程を用いて三重検体で測定し、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）乳腺腫瘍組織を分析する。すべての遺伝子について、遺伝子増幅曲線を作成する。データ分析には遺伝子データ集計及び標準化を含む。 本品は、医療従事者からの検査依頼をもとに、医師が専用ウェブサイトにて遺伝子増幅曲線を照査、承認後に、再発スコア結果を算出する。具体的には、再発スコア™算出式をパネルの遺伝子発現レベルに適用して、0 から 100 の個別スコアを報告する。再発スコア結果は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性でリンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1~3 個の早期浸潤性乳がん患者を対象に、遠隔再発リスクの点で		リアントは次の5つのカテゴリーのいずれかに分類される。 ●病的変異 ●病的変異疑い ●臨床的意義不明 ●遺伝子多型の可能性 ●変異なし（遺伝子多型） 各バリアントの分類がバリアントデータベースに格納されると、医療従事者に通知が送付される。医療従事者はセキュアアクセスにより、患者の検体処理により特定されたバリアント一覧（中間報告）をレビューする。ウェブベース のアプリケーションを介して、医療従事者は患者のバリアントの一覧をレビューし、本プログラムによる解析結果に基づくバリアントの臨床的意義に関する検査報告書の作成及び提示を指示する。病的変異、病的変異疑いに分類されたバリアントは、臨床的意義があり「陽性」として報告される。臨床的意義不明のバリアント（VUS）に分類されたバリアントは、臨床的意義があるかどうかを決定するのに十分なデータを持っておらず、臨床的に意義のあるバリアントが同定されない限り、「陰性」として報告される。「遺伝子多型の可能性」又は「変異なし（遺伝子多型）」に分類されたバリアントは、臨床的な意義はなく	

カテゴリー	本品	類似医療機器 1	類似医療機器 2	比較試験
	予後を予測し、化学療法の上乗せ効果の大きさの点で効果を予測するものである。尚、ここで早期乳がん患者とは非転移性（遠隔転移のない）の乳がん患者を指すものとする。 本品は、乳がんの治療に当たる医師及びその有権代理人が使用するためのものである。ラボプロセスは Genomic Health, Inc.（GHI）の中央ラボ施設（301 Penobscot Drive, Redwood City, CA USA）1 ヵ所のみで実施される。		報告書に明記されない。「遺伝子多型の可能性」又は「変異なし（遺伝子多型)」のみを保有する患者は、「陰性」として報告される。本製品により一部の解析結果が得られなかった場合は、残りの検査を完了するために、新たな検体の提出を求める。その際、一部の検査で解析結果が得られなかったことを検査報告書に記載し、医療従事者に提出する。この報告書には、血液検体を再送付する際の検査キットの入手方法及び検査依頼書で指定する検査に関する説明を記載する。さらに、カスタマーサービス担当者が医療従事者に連絡して再採血を依頼し、すべての結果が得られていない理由及び新たな検体が必要である旨を説明する。	
出典		添付文書（2018 年 12 月作成［第 1 版］）より抜粋	承認申請資料開示情報；添付文書（2019年7月17日作成［第6版］）より抜粋	

1.8　外国における使用状況

本品は他のいずれの国においても登録されていない。