

令和 3 年 2 月 12 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)
[販売名] FoundationOne Liquid 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] 令和 2 年 3 月 31 日 (製造販売承認申請)

【審議結果】

令和 3 年 2 月 12 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、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1月22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)
- [販 売 名] : FoundationOne Liquid 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] : 令和2年3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

審査結果

令和3年1月22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)
[販 売 名]: FoundationOne Liquid 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]: 令和2年3月31日

審査結果

FoundationOne Liquid 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全血中の循環腫瘍 DNA (以下「ctDNA」という。) における 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の情報を出力する解析プログラムである。本品と同様の目的で使用されている既承認品「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」(承認番号: 23000BZX00403000、以下「F1CDx」という。) は腫瘍組織由来の DNA を解析対象としており、ctDNA を解析対象とする点で新規性がある。

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全血検体に対して、米国の検査施設 Foundation Medicine, Inc. が解析対象領域の塩基配列を決定後、がんの発生、増殖等に寄与すると考えられる病的な塩基置換、挿入/欠失及び遺伝子再編成の検出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及びデータの品質、報告された変異情報の妥当性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遺伝子変異及びその他治療方針の策定の参考となり得る遺伝子変異を出力する。

審査にあたっては、医師による治療方針の策定等に利用可能な検査結果を提供可能であるかという観点から、本システムの臨床性能として、①解析対象遺伝子の選択の妥当性、②解析対象変異に対する検出性能の妥当性、③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。

本システムで解析対象としている 324 の遺伝子は、既承認品の F1CDx と同一であり、解析対象としている遺伝子は妥当であると考えられる。

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、がん種横断的な検出性能、コンパニオン診断薬等としての性能等に係る資料が提出された。これらの評価パッケージは F1CDx と概ね同様であり、総合機構は、真度の評価を除き特段の問題はないと判断した。

なお、申請時には、①コピー数異常、②マイクロサテライト不安定性の判定結果、③腫瘍遺伝子変異量、④腫瘍割合も本品の検査項目に含まれていた。当該検査項目に関する適切な真度試験

が実施されておらず、本システムが正しく結果を出力できることは示されていない。そのため、臨床的意義が確立した項目として使用することは困難であると判断し、これらの検査項目を承認事項から除外することとした。

しかしながら、がんゲノム医療において当該検査項目を出力するニーズがあることから、「遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて」(平成 28 年 4 月 28 日付け薬生機発 0428 第 1 号/薬生監麻発第 0428 第 1 号)に基づき、当該検査項目は承認範囲外であることを適切に情報提供した上で、医師の求めに応じて結果を出力することは差し支えないと判断した。

最小検出感度の評価については、市場要求、技術的限界等に基づき設定された規格を満たすことが検証された。一方、組織検体を用いた対照法と本システムによる同等性試験において、判定結果の不一致が認められており、ctDNA の滲出が不十分だった可能性が否定できない。しかしながら、本システムは、血漿検体を用いた既承認の体外診断用医薬品との高い判定一致率が示されていることから、臨床上必要な最小検出感度を有していると考えられる。また、検査を受ける患者側の要因で ctDNA の滲出量が低下することも報告されている。これらの点から、がん種、患者の状態等を考慮し、本システムによる血漿検体を用いた包括的なゲノムプロファイルを取得する検査(以下「血漿 CGP 検査」という。)と組織検体を用いた包括的なゲノムプロファイルを取得する検査(以下「組織 CGP 検査」という。)を適切に使い分ける必要があると考えた。

結果レポート作成工程については、FICDx と比較して変異検出に係る解析アルゴリズムは異なるが、検出された変異の分類工程、変異分類の際に参照される外部の公的データベース、分類結果の更新等の運用体制、レポートへの出力基準等は同一であるため、特段の問題はないと判断した。

血漿 CGP 検査は、組織 CGP 検査と比較し検体採取が容易であるが、上述のように患者側の要因で偽陰性となる可能性がある。したがって、組織 CGP 検査と血漿 CGP 検査の適切な使い分けが重要となる。現時点においては ctDNA の量が低下する要因に関する情報が限られることから、組織 CGP 検査を優先することが妥当であると考ええる。なお、この考えについては、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会及び日本癌学会の 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォースにより公表されている「血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」においても支持されている。

現在、組織 CGP 検査が、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会及び日本癌学会が合同で策定した「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(第 2.1 版)」(以下「3 学会ガイドライン」という。)に示された指針に基づき、がんゲノム医療中核拠点病院等で実施されている。そのため、本品も同様に使用することが適切であると考ええる。

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、全血検体を用いて腫瘍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
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	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>ROS1</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ

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. 送付された全血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1月22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)
- [販 売 名]: FoundationOne Liquid 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]: 令和2年3月31日
- [申請時の使用目的]: ・本品は、固形がん患者を対象とし、全血検体を用いて腫瘍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
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	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>ROSI</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ

[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.....	8
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.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	9
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.....	24
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	25
ホ. 製造方法に関する資料.....	25
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	25
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	26
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断.....	26

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
<i>ALK</i>	Anaplastic Lymphoma Kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BAM	Binary Alignment Map	—
<i>BRCA1</i>	BRCA1 DNA repair associated	—
<i>BRCA2</i>	BRCA2 DNA repair associated	—
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
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
ctDNA	Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid	血中循環腫瘍 DNA
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
<i>EGFR</i>	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
F1CDx	FoundationOne CDx	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FMI	Foundation Medicine, Inc.	ファウンデーション メディシン、インク
MAF	Mutant Allele Frequency	変異アレル頻度
MSI	Micro Satellite Instability	マイクロサテライト不安定性
<i>NTRK1</i>	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 1
<i>NTRK2</i>	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 2
<i>NTRK3</i>	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 3	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 3
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
<i>PIK3CA</i>	Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	—
QC	Quality Control	品質管理
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
<i>ROS1</i>	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	—
TF	Tumor Fraction	腫瘍割合
TMB	Tumor Mutation Burden	腫瘍遺伝子変異量
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 Liquid 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全血中の循環腫瘍 DNA（以下「ctDNA」という。）における 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、医薬品の適応判定の補助（コンパニオン診断薬等、以下「CDx」という。）及び治療方針の策定に資する遺伝子変異の情報を出力する解析プログラムである。324 遺伝子のうち臨床的意義が高いと判断された 75 遺伝子の特定の領域については、高感度に遺伝子変異等が検出できる設計となっている。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。なお、本品と同様の目的で使用されている既承認品「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」（承認番号：23000BZX00403000、以下「F1CDx」という。）は腫瘍組織由来の DNA を解析対象としており、ctDNA を解析対象とする点で本品は新規性がある。

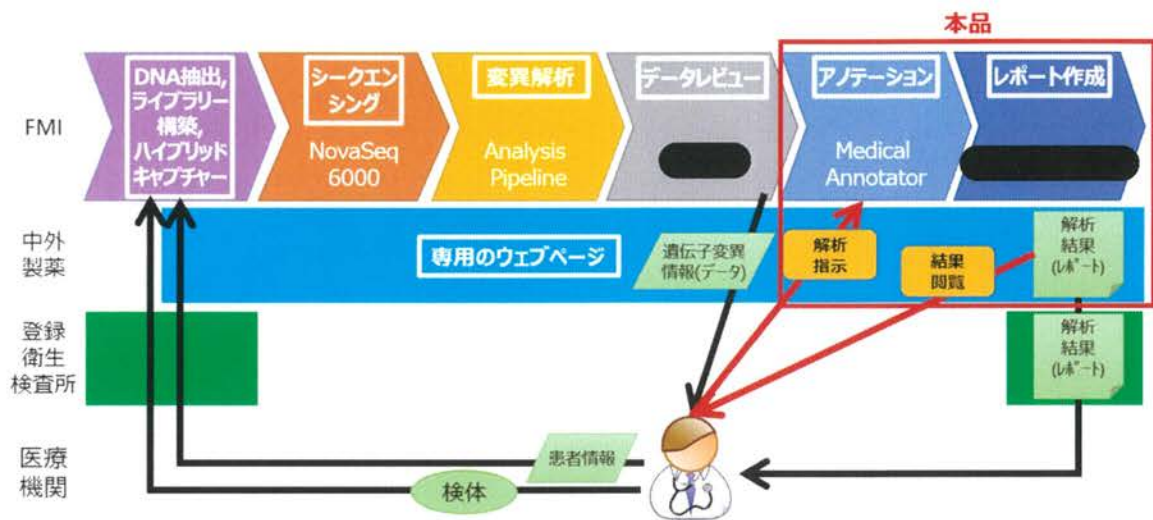


図 1 本システムの解析の流れ

（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、本邦の医療施設において採取された全血検体が、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」という。）に送付される。FMIにおいて、全血検体からの血中遊離 DNA の抽出、ライブラリーの構築（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 NovaSeq 6000）による解析対象領域の塩基配列の決定が行われる。得られたシーケンシングデータは、全自動解析工程により、参照配列へのマッピング、がんの発生、増殖等に寄与すると考えられる病的な塩基置換、挿入／欠失及び遺伝子再編成の検出が行われる。続くデータレビュー工程では、

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。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、医薬品の適応判定に関連する遺伝子変異及びその他治療方針策定の参考となり得る遺伝子変異について、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。

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。

なお、本品の申請時には、検査項目にコピー数異常、マイクロサテライト不安定性（以下「MSI」という。）の判定結果、腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB」という。）及び腫瘍割合（以下「TF」という。）が含まれていたが、後述する理由等から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

本システムは、FMI が 2016 年に商業的提供を開始したリキッドバイオプシーによる自家調製検査である FoundationACT に対して、検出可能遺伝子数及び MSI 判定機能を追加した前世代品 FoundationOne Liquid をベースに開発された。本品は、FoundationOne Liquid に TMB 算出機能を付加し、F1CDx と同一の 324 遺伝子を解析対象としたものである。米国において 2020 年 10 月時点で FoundationACT は約 件、FoundationOne Liquid は約 件の解析実績がある。

申請者は、F1CDx では生検により採取された腫瘍組織検体を用いるが、生検は患者にかかる負担が大きいことから、低侵襲な方法で検体採取が可能なりキッドバイオプシーによる遺伝子パネル検査の医療ニーズは高いと考え、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、BRCA1 及び BRCA2 遺伝子変異に基づく CDx 及び 311 遺伝子の塩基置換、挿入／欠失、BRCA1 及び BRCA2 遺伝子の遺伝子再編成及びコピー数欠失を対象とした、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）に係る使用目的で、米国において 2020 年 8 月に承認された。その後、*ALK*、*PIK3CA*、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異に基づく CDx 並びに 3 遺伝子の遺伝子再編成及び 3 遺伝子のコピー数異常も含めた CGP 検査の使用目的が追加された。2020 年 12 月 31 日時点において █████ 件の使用実績がある。また、欧州においては、2020 年 5 月に CE マークを取得し、2020 年 12 月 31 日時点において █████ 件の使用実績がある。

なお、2020 年 12 月 31 日時点で、米国及び欧州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

2020 年 12 月 31 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は申請書の備考欄に記載され、その品質を確保するために、██████、██████及び██████、██████並びに██████が、品質管理の規格として設定された。

本システムの安全性に関する規格として、ソフトウェアライフサイクルプロセスが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、承認範囲から除外した検査項目に係る規格を削除した上で、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、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 62304：2015／JIS T 2304: 2017）に適合することを示す資料が提出された。本システムの図 1 に示す変異解析工程からレポート作成工程についてはソフトウェア██████、検査依頼、結果出力等に使用する本品の専用ウェブページはソフトウェア██████で管理されていることが説明された。なお、シークエンス工程で使用する DNA シークエンサーは、DNA シークエンサーの製造販売元で IEC 62304 に適合することが確認されたものが使用される。

<総合機構における審査の概要>

申請者は、変異解析工程からレポート作成工程をソフトウェア██████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、本システムには後述するように検査の品質を確認する工程が多数含まれる

こと、及び [REDACTED] 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、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 FICDx と同一であり、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遺伝子変異及び腫瘍細胞の増殖又は抑制に関連する遺伝子変異が報告されている遺伝子が選択された。また、本システムが設計上高感度に検出できる 75 遺伝子の特定の領域は、開発時点においてがん関連遺伝子として報告されていた発生頻度が高い遺伝子のうち、 [REDACTED] を考慮し、臨床的意義が高いと FMI が考えたものが選択された。

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 にて開発された専用ソフトウェアである Analysis Pipeline により解析される。図 1 に示す Analysis Pipeline による変異解析工程は、全自動の 3 工程からなる。

一次解析工程では、DNA シークエンサーにより読み取られた塩基の画像データはデータの品質情報である QC メトリクスと共にリード配列に変換され、その後、QC メトリクスと合わせてペアードリードシークエンスファイル (QSEQ ファイル) が作成される。

二次解析工程では、各リード配列がバーコード配列に基づきサンプル毎に分別され、QESQ から FASTQ フォーマットに変換される。続いて、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) ショートバリエーション (塩基置換、挿入/欠失) の検出、ii) 遺伝子再編成の検出、iii) QC Analysis 及び iv) 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各工程が進められる。FMI では、外部データベース (COSMIC、dbSNP 等) 及び社内の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。i) 及び ii) の各工程においては、 [REDACTED]、Known 又は Likely に分類された遺伝子変異が検出判定基準に適合した場合に、遺伝子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 ががん関連遺伝子変異であるか判定するために参照するデータベースに明記されている変異、又は ██████████ 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ではないバリエーション。

これらの解析結果及び iii) 工程で QC メトリクスに基づき評価された結果を合せて iv) 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、図 1 に示すデータレビュー工程において FMI にて開発された専用ソフトウェアである ██████████ を用いて、トレーニングを受けた ██████████ 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、██████████ ██████████ による確認については、FMI の複数の作業員による評価結果の一貫性が確認されているⁱⁱ。

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 CDx に関連する遺伝子変異及び薬剤抵抗性変異の確認が行われる。解析結果は、CDx に関連する遺伝子変異が「CDx Associated Findings」、その他治療方針策定の参考となり得る遺伝子変異が「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、承認範囲外の解析レポート別紙 (Appendix) に VUS として提示される。

4) 分析性能及びコンパニオン診断薬等としての性能

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、がん種横断的な検出性能及び前世代品との同等性評価並びに CDx としての性能に関する試験成績が提出された。試験の概要は、以下のとおりである。

ⁱⁱ 無作為に抽出された 3 名の ██████████ を対象として、以下が確認されている。
 精度の評価に用いた検体から 19 検体を無作為抽出し、各検体に対し 24 回測定を実施した上で、1 測定を無作為に抽出して評価した。全 ██████████ 及び全サンプル横断的な平均一致率は、検出された ██████████ 変異のうち ██████████ %であった。

① 真度

- 塩基置換、挿入／欠失変異、コピー数異常、遺伝子再編成

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である ██████ (以下「████」という。) を対照法として、臨床検体及び臨床検体に含まれない稀なバリエーションを含む人工構築検体を併せて ██████ 検体用い、本品と対照法の両検査法で共通の検出対象遺伝子 74 遺伝子における判定一致率を評価した。その結果、表 2 のとおりであった。コピー数異常については、██████████ ことから、適切な評価がなされなかった。CDx の対象遺伝子変異については、EGFR 遺伝子 L858R 変異 10 検体、EGFR 遺伝子エクソン 19 欠失変異 11 検体、ALK 再編成 1 検体、NTRK1 再編成 3 検体及び ROS1 再編成 1 検体が検討に用いられ、陽性一致率は 100%であった。なお、CDx の対象となる遺伝子変異については当該評価以外に、後述する同等性試験が別途実施されている。

表 2 本システムの対照法 (██████████) に対する判定一致率

	本システム 陽性/ 対照法陽性	本システム 陰性/ 対照法陽性	本システム 陽性/ 対照法陰性	本システム 陰性/ 対照法陰性	陽性一致率 [95% CI]	陰性一致率 [95% CI]
塩基置換	848	34	8	151,954	96.2% [94.7% -97.3%]	99.9% [99.9% -100%]
挿入/ 欠失	23	0	0	3,361	100% [85.1% -100%]	100% [99.8% -100%]
コピー数異常	████	████	████	████	████% [████% -████%]	████% [████% -████%]
遺伝子再編成	7	0	3	1,682	100% [59.0% -100%]	99.8% [99.5% -100%]

- BRCA1 遺伝子の欠失、BRCA2 遺伝子のホモ接合性欠失及び遺伝子再編成、NTRK1 遺伝子の遺伝子再編成、ROS1 遺伝子の遺伝子再編成

██████████ を真度評価の対照法として適用できないバリエーションについては、分析性能が検証された別の遺伝子パネル検査である ██████ (以下「████」という。) を対照法として真度試験が実施された。████ は組織検体を対象とした検査であるため、同一患者から採取した血液検体及び FFPE 検体を用いた。

データが取得された ██████ 検体における結果は、表 3 のとおりである。BRCA2 及び NTRK1 遺伝子の再編成を検出する性能を有することが示唆された。また、不一致となった ██████ 検体のうち ██████ 検体においては、██████████ することが示唆された。

表3 本システムの対照法 () に対する判定一致率

変異	由来がん種	本システムの結果	対照法の結果	一致／不一致	本システムによるTF

- MSI 検査、TMB スコア、TF

適切な対照法が存在しないため、真度試験は実施されていない。

② 精度

- 併行精度

各遺伝子変異 12 組の測定条件における 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、CGP 検査の対象変異全体については、 種の変異において 2 回測定の結果が一致した割合は 99.4% であり、95% 信頼区間は 99.4% - 99.4% であった。CDx の対象遺伝子変異については、EGFR 遺伝子変異、ALK 再編成及び NTRK1 再編成では一致率 100% であり、 では一致率 % であった。

- 室内再現精度

シーケンサー、試薬ロット等を変動要因とした複数の試験条件における全測定結果の一致率に基づき、再現精度が評価された。その結果、CGP 検査の対象変異全体については、 種の変異において全測定結果の一致率は 99.5% であり、95% 信頼区間は 99.5% - 99.6% であった。また、変異の種類毎の一致率は表 4 のとおりであった。CDx の対象遺伝子変異については、EGFR 遺伝子変異及び ALK 再編成では一致率 100% であり、 では一致率 % であった。

表 4 各種変異（塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常、遺伝子再編成）の室内再現精度

変異の種類	一致数	総数	室内再現精度	95% 信頼区間
塩基置換	1,002,981	1,006,658	99.6%	99.6% - 99.6%
挿入／欠失	254,509	255,588	99.5%	99.5% - 99.6%
コピー数異常	60,115	60,534	99.3%	99.2% - 99.3%
遺伝子再編成	66,723	67,260	99.2%	99.1% - 99.2%
合計	1,384,328	1,390,040	99.5%	99.5% - 99.6%

③ 特異性

本システム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（バイトセット）の標的領域に対する特異性が、以下のとおり評価された。

- CDx の対象遺伝子変異を含む領域について、
を用いて塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常及び遺伝子再編成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
である検体の割合は、
いずれも 94.3～100%であった。
であった。
- 309 遺伝子のコーディング領域に加え、35 遺伝子のイントロンや非コーディング領域も含む本システムの標的領域に対し、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、上述の検討の際に用いられた HapMap コントロール 検体を用い、
の領域における読み取り深度が評価された。その結果、
。また、
の読み取り深度が確認された。
- 程度であった。

④ ブランク上限

変異陰性の DNA 検体 30 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。ブランク上限の評価にあたり、読み取りエラー等を考慮し、偽陽性率が 5%を超えない場合のブランク上限は 0%とされた。その結果、
、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

CDx の対象遺伝子変異を含む CGP の解析対象となる各遺伝子変異について 段階の MAF 又は TF の検体を調製し、各条件について 14 又は 20 回の測定を行い、臨床検体計 924 回、人工構築検体計 1,069 回の測定が実施された。本試験においては、発現頻度の低い遺伝子変異等においては人工構築検体を用いることから、臨床検体及び人工構築検体による結果の同等性も併せて評価された。ヒットレート法による解析の結果、CDx の対象遺伝子変異については、表 5 に示す結果が得られた。なお、最小検出感度はヒットレート法における最小の MAF 又は TF ではなく、中央値に基づき評価された。

表 5 CDx の対象遺伝子変異の最小検出感度（中央値）

遺伝子	変異	最小検出感度
EGFR	塩基置換	0.34% (MAF)
	挿入／欠失	0.27% (MAF)
ALK	ALK-EML4 再編成	0.24% (MAF)
	NPM1-ALK 再編成	0.94% (MAF)
ROS1	ROS1-GOPC 再編成	0.75% (MAF)
NTRK1	NTRK1-TPM3 再編成	0.44% (MAF)
NTRK3	NTRK3-ETV6 再編成	0.27% (MAF)

CGP の解析対象となる各遺伝子変異について、人工構築検体を用いた検討結果は表 6 のとおりであった。

表 6 CGP の解析対象遺伝子変異の最小検出感度（中央値）

変異の種類	サブカテゴリー	バイト領域	検出数	最小検出感度
塩基置換	繰り返しのない、又は7 bp以下の繰り返し領域内の塩基置換	標準感度	524	0.81% (MAF)
		高感度	229	0.39% (MAF)
	7 bpを超える繰り返し領域内の塩基置換	標準感度	8	0.96% (MAF)
		高感度	1	0.31% (MAF)
挿入／欠失	繰り返しのない、又は3 bp以下の繰り返し領域内の挿入／欠失	標準感度	18	0.87% (MAF)
		高感度	10	0.30% (MAF)
	4～6 bpの繰り返し領域内の挿入／欠失	標準感度	32	0.87% (MAF)
		高感度	23	0.48% (MAF)
	7 bp以上の繰り返し領域内の挿入／欠失	標準感度	11	1.15% (MAF)
		高感度	6	0.57% (MAF)
遺伝子再編成	—	標準感度	1	0.89% (MAF)
		高感度	7	0.36% (MAF)
		標準感度と高感度の境界	1	0.28% (MAF)
コピー数異常	コピー数増幅	—	8	21.7% (TF)
	コピー数欠失		1	12.7% (TF)

TMB 及び MSI についても同様に、臨床検体と人工構築検体を用いた評価結果の同等性が評価された上で、人工構築検体の結果が採用された。その結果、構成バリエントが塩基置換の TMB の最小検出感度は 1.0% (MAF) であり、構成バリエントが挿入／欠失の TMB の最小検出感度は 1.0% (MAF) であった。

MSIの最小検出感度については、本品のMSI判定のアルゴリズムが繰り返し領域の長さが変動する不安定領域の割合に基づき判定されることから、再現性良くMSIを判定できる最小の不安定領域の割合をヒットレート法により評価した。その結果、MSIの最小検出感度は0.8%であった。

⑥ 妨害物質

外因性及び内因性の妨害物質による解析結果への影響が、DNA抽出、ライブラリー構築、ハイブリッドキャプチャー及びシーケンス解析の各工程の成功率並びに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、各妨害物質に対して10種の人工構築検体を用いて2回測定を行った。また、塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常、融合遺伝子、MSI判定結果及びTMBスコアそれぞれについて一致率が評価された。その結果、各工程における解析成功率は99.1～100%であり、一致率の結果については表7のとおりであった。妨害物質の非添加検体との判定一致率は、抱合型ビリルビン又は外因性DNAが添加されたそれぞれ1検体を除き全て一致した。これらの検体は塩基置換又は挿入／欠失を有する検体であり、抱合型ビリルビン又は外因性DNAが添加された検体のコピー数異常、遺伝子再編成、MSI及びTMBについては一致率が100%であったことから、妨害物質の影響が変異の種類に依存するとは考えられないため、妨害物質以外の原因で不一致となったことが示唆される。なお、一部の遺伝子再編成の結果については、妨害物質を添加していない検体においても変異が検出されなかったため、検査不成立となった。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。

表7 妨害物質の非添加検体との判定一致率

妨害物質		塩基置換又は挿入／欠失	コピー数異常	遺伝子再編成	MSI及びTMB
外因性	プロテイナーゼ K (0.3 mg/mL、0.6 mg/mL)	100%	100%	100%	100%
	エタノール (2.5%、5%)	100%	100%	100%	100%
	分子インデックスバーコード (5%、15%、30%)	100%	100%	100%	100%
	抗凝固剤 (5 倍量)	100%	100%	—	100%
	外因性 DNA (1 x 10 ⁶ CFU/mL)	95.0%	100%	—	100%
内因性	トリグリセリド (33 g/L)	100%	100%	—	100%
	ヘモグロビン (2.0 g/L)	100%	100%	—	100%
	アルブミン (60 g/L)	100%	100%	—	100%
	抱合型ビリルビン (0.2 g/L)	95.6%	100%	—	100%
	非抱合型ビリルビン (0.2 g/L)	100%	100%	—	100%
コレステロール (150 mg/dL、250 mg/dL)	100%	100%	—	100%	

⑦ がん種横断的な検出性能

前世代品である FoundationACT 及び FoundationOne Liquid による検査が行われた 25 のがん種に由来する臨床検体 19,868 検体を用い、DNA 抽出、ライブラリー構築、ハイブリッドキャプチャー及びシーケンス解析の各工程の成功率並びに全工程の成功率ががん種ごとに検討された。全工程の成功率に関する結果は表 8 のとおりであった。神経膠腫については解析成功率が 80%を下回った。その原因としては、XXXXXXXXXX XXXX XXXX XXXXXXXXXX が考えられる。

表 8 全工程の解析成功率

がん種	検体数	解析成功率
希少癌	XXXX	94.0%
胆管癌	XXXX	97.1%
膀胱癌	XXXX	98.8%
乳癌	XXXX	95.3%
胆管細胞癌	XXXX	96.8%
直腸結腸癌	XXXX	96.9%
神経内分泌癌	XXXX	93.3%
子宮内膜癌	XXXX	95.6%
食道癌	XXXX	96.6%
神経膠腫	XXXX	76.8%
頭頸部癌	XXXX	95.3%
腎癌	XXXX	95.0%
肝癌	XXXX	95.3%
非小細胞肺癌	XXXX	95.4%
黒色腫	XXXX	93.1%
卵巣癌	XXXX	94.2%
膵癌	XXXX	95.5%
末梢神経系癌	XXXX	93.2%
前立腺癌	XXXX	95.1%
小細胞癌	XXXX	99.2%
軟部組織肉腫	XXXX	92.1%
胃癌	XXXX	93.2%
甲状腺癌	XXXX	81.6%
詳細不明	XXXX	96.3%
原発巣不明の癌	XXXX	95.7%

⑧ 前世代品 FoundationOne Liquid との同等性評価

がん種横断的な検出性能については、本システムの前世代品である FoundationOne Liquid の評価結果に基づき説明されている。FoundationOne Liquid により取得された上述のがん種横断的な検出性能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 FoundationOne Liquid について、以下の同等性試験が実施された。

FoundationOne Liquid は、
 927 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 FoundationOne Liquid に対する陽性一致率は 94.8%、塩基置換の陽性一致率は 95.9%、挿入／欠失の陽性一致率は 96.0%、コピー数異常の陽性一致率は %、融合遺伝子の陽性一致率は 88.0%であった。陰性一致率はいずれも %以上であった。
 が考えられた。

⑨ 本システムのコンパニオン診断薬等としての性能

本システムの CDx としての性能については、既承認の体外診断用医薬品や医薬品の臨床試験に用いられた組入れ検査との判定一致率に基づき評価され、その結果は表 9 のとおりであった。

表 9 本システムと対照法との判定一致率

遺伝子変異	対照法	陽性一致率	陰性一致率
活性型 EGFR 遺伝子変異	コバス EGFR 変異検出キット v2.0 (承認番号：22800EZX00011000)	97.6% (80/82)	96.7% (87/90)
ALK 融合遺伝子	臨床試験の組入れ検査	84.0% (63/75)	100% (174/174)
ROSI 融合遺伝子	臨床試験の組入れ検査	62.1% (18/29)	100% (54/54)
NTRK1/2/3 融合遺伝子	臨床試験の組入れ検査	47.4% (18/38)	100% (47/47)

活性型 EGFR 遺伝子変異の評価にあたっては、Li の報告¹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。対照法としては、本システムと同様に血漿検体を用いる既承認の体外診断用医薬品「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」(承認番号：22800EZX00011000) が使用された。その結果、
 が事前に設定された非劣性マージンより十分低かったことから、対照法との同等性が検証された。また、2 回の対照法の測定結果が一致したものを対照法陽性とした場合の、本システムの陽性一致率は 97.6% (80/82)、陰性一致率は 96.7% (87/90) であった。なお、当該同等性試験は、EGFR 遺伝子エクソン 19 欠失変異及び L858R 変異のみを対象として実施され、T790M 変異については
 ことから省略された。

ALK 融合遺伝子については、アレクチニブ塩酸塩の安全性及び有効性を評価した臨床試験 (B-FAST 試験ⁱⁱⁱ コホート A) における血漿検体を用いた組入れ検査と本システムとの分析学的同等性が評価された。組入れ検査に対する本システムの陽性一致率は 84.0% (63/75)、陰性一致率は 100% (174/174) であった。また、B-FAST 試験における組入れ検査陽性本システム陽性集団の奏効率は 88.9% (95%信頼区間：78.4% - 95.4%)、組入れ検査陽性集団の奏効率 87.4% (95%信頼区間：78.5% - 93.5%) であった。

ROS1 融合遺伝子及び NTRK1/2/3 融合遺伝子については、エヌトレクチニブの安全性及び有効性を評価した国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験^{2,3}) に組み入れられた同一患者由来の血漿検体及び組織検体を用い、本システムと組織検体を用いる組入れ検査との分析学的同等性が評価された。ROS1 融合遺伝子について、組入れ検査に対する本システムの陽性一致率は 62.1% (18/29)、陰性一致率は 100% (54/54) であった。また、STARTRK-2 試験における組入れ検査陽性本システム陽性集団の奏効率は 72.2% (95%信頼区間：49.1% - 87.5%) であり、組入れ検査陽性集団の奏効率 75.8% (95%信頼区間：59.0% - 87.2%) であった。NTRK1/2/3 融合遺伝子については、組入れ検査に対する本システムの陽性一致率は 47.4% (18/38)、陰性一致率は 100% (47/47) であった。また、STARTRK-2 試験における組入れ検査陽性本システム陽性集団の奏効率は 72.2% (95%信頼区間：49.1% - 87.5%) であり、組入れ検査陽性集団の奏効率 56.9% (95%信頼区間：43.3% - 69.5%) であった。不一致例のうち、ROS1 融合遺伝子に関する試験では ■ 検体、NTRK1/2/3 融合遺伝子に関する試験では ■ 検体が ctDNA の量が不十分であったことが示唆された。また、組入れ検査は ■■■■ を対象とした検査であり、■■■■ ■■■■ が異なることも不一致の原因の一つであることが考えられる。

申請者は、以上の結果に基づき、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た。

<総合機構における審査の概要>

1) 本システムの評価について

本システムは、血漿検体を用いた CGP 検査 (以下「血漿 CGP 検査」という。) として使用され、組織検体を用いた CGP 検査 (以下「組織 CGP 検査」という。) と同様に、固形がん患者の包括的なゲノムプロファイルを取得するために使用される。したがって、本システムについては、組織 CGP 検査として使用される既承認品と同様に、医師による治療方針の策定等に利用可能な検査結果を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が妥当であると考え、以下の点を中心に評価を行った。

- 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

ⁱⁱⁱ 未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象に、FMI で最初に開発された ctDNA を用いた検査である FoundationACT を組入れ検査として用い、血漿検体を用いた検査による ALK 融合遺伝子陽性患者に対するアレクチニブ塩酸塩の安全性及び有効性を評価する試験である。

① 解析対象遺伝子の妥当性

申請者は、本システムの解析対象のうち高感度に検出可能な領域の選択について、以下のよう
に説明した。

高感度に検出が可能な 75 遺伝子について、2020 年 3 月時点の情報に基づき、日本臨床腫瘍学
会、日本癌治療学会及び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」(以下「3 学会ガイドランス」という。)(第 1.0 版)⁴の別
表 1 に示されるエビデンスレベル分類に倣って分類した。その結果、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
る遺伝子は 55 含まれていた。さらに、診断及び予後の判断に対す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は、それぞれ 47 及び 41 含まれてい
た。したがって、本システムは 3 学会ガイドランスに沿った医療の実現に貢献するものであり、そ
の臨床的有用性は十分に期待できる。

総合機構は、以下のように考える。

本システムで解析対象としている 324 の遺伝子は、FICDx と同一であり、本システムは FICDx
と同様の患者に対する選択肢の一つとして使用されることが想定されることから、解析対象とな
る遺伝子は妥当である。また、高感度に検出可能な領域の選択方針に特段の異論はない。

ただし、組織 CGP 検査と同様に、本システムによる血漿 CGP 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である。

② 解析対象変異に対する検出性能の妥当性

本システムを使用するにあたっては、癌組織から血液への ctDNA の滲出量も考慮した上で、本
品の使用が想定される患者において血漿 CGP 検査として使用できる性能が確保されているかが
重要な審査上の論点である。また、一般に ctDNA のアレル頻度は組織由来の DNA を用いる場合
と比較して低いことが想定されることから、特に最小検出感度の評価が重要となる。

申請者の提示した分析性能の評価パッケージは、FICDx と概ね同様であり、真度及び最小検出
感度の評価を除き、特段の問題はないと判断した。真度の評価については、適切な対照法が存在
しないことから、コピー数異常、MSI 判定、TMB スコアの算出及び TF の算出に関する適切な真
度試験の評価結果が提出されなかった。また、別目的で実施した組織検体を用いた対照法と本シ
ステムによる同等性試験において、判定結果が不一致となった原因として ctDNA の滲出が不十分
であったことが示唆されたため、本システムが十分な最小検出感度を有しているか疑義が生じた。

申請者は、コピー数異常、MSI 判定、TMB スコアの算出及び TF の算出に関する真度の評価が
実施されていなくても臨床上の有用性が確保される理由について、以下のとおり説明した。

- [REDACTED]

ことから、本システムはコピー数増幅の検出に係る十分な検出性能を有している。

- ・ 許容できる検出性能は有している。
- ・ MSI について、 が低い。
- ・ TMB について、 がある。
- ・ TF については、ブランク上限、最小検出感度及び精度の評価結果が事前の達成基準を満たしたことから、頑健な性能を有することが示唆された。

総合機構は、以下のように考える。

申請者の説明はいずれも、コピー数異常、MSI 判定、TMB スコアの算出及び TF の算出が正しく行えることを評価することを目的とした真度試験を代替するものではないため、本システムが出力する結果が正しいことは示されていない。適切な対照法が存在しないことは理解するが、出力結果の正しさが不明である以上、臨床的意義が確立した項目として使用することは困難であり、当該項目の出力について承認範囲に含めないことが妥当である。

本システムの最小検出感度については、 等に基づき設定された規格を満たすことが検証された。しかしながら、組織 CGP 検査と同様の結果が得られる程度の最小検出感度を有しているか否かを確認する必要がある。同一患者由来の検体を用いた組織 CGP 検査と血漿 CGP 検査の解析成功率を比較した文献は限られており、本品を用いた文献はない。本申請において限られた検体数ではあるが、表 10 に示すとおり組織検体を用いた検査と本システムの結果を直接比較した試験が提出された。なお、各試験の詳細は「提出された資料の概要」の「4) 分析性能及びコンパニオン診断薬等としての性能」の①真度及び⑨本システムのコンパニオン診断薬等としての性能のとおりである。

システムとは[]が異なることが不一致の一つの要因であることも想定される。したがって、本システムの最小検出感度が不足しているとは直ちに判断できず、慎重に結果を解釈する必要がある。本システムは、血漿検体を用いた既承認の体外診断用医薬品との高い判定一致率が示されていることから、臨床上必要な最小検出感度を有していると考えられる。ただし、検査を受ける患者側の要因で ctDNA の滲出量が低下することも報告されていることから、がん種、患者の状態等を考慮し、組織 CGP 検査と血漿 CGP 検査を適切に選択する必要がある。なお、組織 CGP 検査と血漿 CGP 検査の使い分けに関する機構の考えについては後述する。

以上より、本システムを血漿 CGP 検査として使用するにあたり、コピー数異常、MSI 判定結果、TMB スコア及び TF を検査対象から除外することが妥当であり、それ以外の検査対象については臨床上必要とされる検出性能は確保されていると判断した。

③ 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

本システムのレポート作成工程について、F1CDx と比較して変異検出に係る解析アルゴリズムは異なるが、検出された変異の分類工程、変異分類の際に参照される外部の公的データベース、分類結果の更新等の運用体制、レポートへの出力基準等は同一であるため、特段の問題はないと判断した。

2) 本システムのコンパニオン診断薬等としての評価について

CDx としての評価については、提出された資料から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。一方、*ROSI* 融合遺伝子及び *NTRK1/2/3* 融合遺伝子に関する同等性試験において不一致が認められたことについては、ctDNA の量が不十分であったことが原因の一つであると示唆された。その結果を踏まえ、本システムで CDx 陰性となった場合は可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮することを添付文書に記載し、注意喚起を行うこととした。

3) 本システムの位置づけについて

血漿 CGP 検査においては組織 CGP 検査と比較し検体採取が容易であることから、検査に必要な組織検体が得られない場合でも使用可能であることや、検体調製を含めた検査に要する期間が短いという利点が考えられる。一方で、ctDNA が血中に十分存在していない場合は偽陰性を生じる可能性がある⁵⁹。したがって、組織 CGP 検査と血漿 CGP 検査の適切な使い分けが重要となる。現時点においては ctDNA の量が低下する要因に関する情報が限られることから、組織 CGP 検査を優先することが妥当であると考ええる。なお、3学会ガイドランスの改訂(第 2.1 版¹⁰)により ctDNA を解析する際の留意点等が示されている。さらに、血漿 CGP 検査の適正な使用に向け、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会及び日本癌学会の 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォースにより「血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」¹¹ (以下「政策提言」という。) が公表されており、政策提言の内容は機構の考えを支持するものである。

4) 本システムにかかる実施体制について

現在組織 CGP 検査は、3 学会ガイダンスに示された指針に基づき、エキスパートパネルの保有又は連携、遺伝カウンセリングの実施等の一定の要件を満たすがんゲノム医療中核拠点病院等で実施されている。血漿 CGP 検査の検査結果についても同様に、エキスパートパネルによる検討を経て治療方針を策定する必要があることから、現時点ではがんゲノム医療中核拠点病院等で使用することが適切であると考えます。

以上を踏まえ、組織 CGP 検査に用いられる既承認品と同様に、以下の事項を承認条件として付すことで、本システムは適切に使用可能と判断した。

[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、本品の添付文書においては、以下のとおり注意喚起する必要があると判断した。

[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。

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を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

ロ項. 「(3) 性能に関する資料」の <総合機構における審査の概要>の「4) 本システムにかかる実施体制について」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。

- 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。したがって、F1CDx と同等に、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。

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「(3) 個人情報及びサイバーセキュリティの取扱い」で述べるように、サイバーセキュリティ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、ロ項、「(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>

臨床成績に関する資料は提出されず、上述のロ項、「(3) 性能に関する資料」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>

総合機構が考察した内容は、以下のとおりである。

組織 CGP 検査に用いられる既承認品と同様に、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、評価が行われることが妥当であり、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ないと判断した。

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、固形がん患者の全血検体から得られた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、医薬品の適応判定の補助及び治療方針の策定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4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) 分析性能について

コピー数異常の検出、MSI 判定、TMB スコアの算出及び TF の算出にあたっては、血漿検体を用いた適切な対照法が存在しないことから、真度の評価がなされておらず結果の正しさが確保できていない。したがって、当該検査項目を出力することを、本申請における承認事項から除外することが妥当と判断した。現時点において、血漿検体を用いた MSI 判定及び TMB スコアの結果の解釈は困難であり、検体の TF がどの程度であれば検査の信頼性があると考えられるか否かは不明である。

しかしながら、がんゲノム医療において当該検査項目を出力するニーズがあることは理解でき、本システムによる検査結果はエキスパートパネルの検討に用いられることを踏まえると、「遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて」(平成28年4月28日付け薬生機発0428第1号/薬生監麻発第0428第1号)に基づき、医師の求めに応じてこれらの検査結果を出力することは差し支えないと判断した。

ただし、十分に分析性能が評価された検査項目であるとの誤解を生じる懸念があるため、承認された検査項目ではないこと、適切な真度の評価がなされていないこと、及び実施された分析性能の評価内容を使用者に適切に情報提供することが重要と考える。

また、がんゲノム医療中核拠点病院等を中心とするがんゲノム医療の診療体制及び3学会ガイドランスに従ったCGP検査に基づく診療を前提としていることから、本システムによる血漿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、組織CGP検査に用いられる製品と同様の承認条件を付すことが適切と判断した。

(2) 組織CGP検査と血漿CGP検査の使い分け

上述のように、血漿CGP検査は組織検体が得られない場合や早期の検査結果の返却が求められる場合において有用であると考えられる。ただし、ctDNAが血中に十分存在していない場合は偽陰性を生じる可能性があり、また、ctDNAの量が低下する要因については不明点が多い状況である。本申請においても、限られた範囲の検討ではあるが、同一患者由来の組織検体を用いた検査と全血検体を用いた検査の直接比較を実施した評価結果が提出され、ctDNAの量の低下が原因で結果が不一致となったと示唆されるケースも見受けられた。

本システムは、市場要求や前世代品であるFoundationACT及びFoundationOne Liquidの製品設計を踏まえて設定されており、読み取り深度、最小検出感度等については、事前の達成基準を満たしている。前世代品において一つもバリエーションが検出されなかった割合は数%程度であり、EGFR遺伝子変異のみの評価に限られるが既承認の血漿検体を用いた検査との高い判定一致率が示されていることから、血漿検体を用いた検査としての本システムの検出性能は確保されていると考えられる。

一方で、本システムの性能にかかわらず、検査を受ける患者側の要因でctDNAの滲出量が低下することも報告されている。したがって、がん種、患者の状態等を考慮し、組織CGP検査と血漿CGP検査を適切に使い分ける必要がある。

本システムを使用するにあたっては、3学会ガイドランス、政策提言等の最新の知見を考慮した上で使用することが適切である。政策提言等により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、がんゲノム医療を実施する体制が確立されていることから、がんゲノム医療におけるゲノム検査の選択肢の一つとして本品が適切に使用されることが期待される。

(3) 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の監督をする目的で、申請者及びFMI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。このような個人情報保護の対応に、FICDx との差分はない。

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。本品のサイバーセキュリティへの対応は、米国の規制である FDA ガイダンス「Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices」¹² 及び国際規格である IEC 62304 並びに本邦の規制である「医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて」（平成 30 年 7 月 24 日付け薬生機審発 0724 第 1 号／薬生安発 0724 第 1 号）、「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）¹³、「クラウドサービス提供における情報セキュリティ対策ガイドライン」（第 2 版）¹⁴、「クラウドサービス事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン」（第 1 版）¹⁵ 及び「医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン」（第 2 版）¹⁷ を含む最新のガイドラインに準じ、サイバーセキュリティ対策を講じる予定である。これらの対応に、FICDx との差分はない。

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。申請者の対応は FICDx と同一の対応であることから、FICDx と同様に、個人情報保護の取扱い及び不法なアクセスの防止に関する製造販売業者の責任を明確にするため、承認条件を付すことが適切と判断した。

(4) 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、全血検体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。

[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. 送付された全血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考えます。

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. Li M, “Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study.” *Stat. Biopharm. Res.* 2016 Sep 16; 8(3): 355-363. doi: 10.1080/19466315.2016.1202859.
2. Drilon A, et al., “Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials.” *Lancet Oncol.* 2020 Feb; 21(2): 261-270. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
3. Doebele RC, et al., “Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials.” *Lancet Oncol.* 2020 Feb; 21(2): 271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
4. 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」(第 1.0 版)、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 (平成 29 年 10 月 11 日)
5. Vidal J, et al., “Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients.” *Ann Oncol.* 2017 Jun 1; 28(6): 1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125.
6. Bando H, et al., “A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer.” *Br J Cancer.* 2019 May; 120(10): 982-986. doi: 10.1038/s41416-019-0457-y.
7. Esagian SM, et al., “Comparison of liquid-based to tissue-based biopsy analysis by targeted next generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review.” *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Aug; 146(8): 2051-2066. doi: 10.1007/s00432-020-03267-x.
8. Lindeman NI, et al., “Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology.” *J Thorac Oncol.* 2018 Mar; 13(3): 323-358. doi: 10.1016/j.jtho.2017.12.001.
9. Rolfo C, et al., “Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC.” *J Thorac Oncol.* 2018 Sep; 13(9): 1248-1268. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.030.
10. 「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 2.1 版)、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 (令和 2 年 5 月 15 日)
11. 「血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース (令和 3 年 1 月 20 日)
12. 「Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices」、Food and

Drug Administration（平成 30 年 10 月 18 日）

13. 「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）
14. 「クラウドサービス提供における情報セキュリティ対策ガイドライン」（第 2 版）、総務省（平成 30 年 7 月）
15. 「クラウドサービス事業者が医療情報を取り扱う際の安全管理に関するガイドライン」（第 1 版）、総務省（平成 30 年 7 月）
16. 「医療情報を受託管理する情報処理事業者向けガイドライン」（第 2 版）、経済産業省（平成 24 年 10 月）