

令和 6 年 8 月 19 日  
医 薬 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)  
[販 売 名] ホームサイト解析プログラム  
[申 請 者] 大塚製薬株式会社  
[申 請 日] 令和 6 年 3 月 29 日 (製造販売承認申請)

### 【審 議 結 果】

令和 6 年 8 月 19 日の医療機器・体外診断薬部会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、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 本製造販売承認申請の承認条件

1. がんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針に従い、がんゲノムプロファイリング検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
2. 送付された情報について、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。

## 審査報告書

令和6年7月26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)
- [ 販 売 名 ] : ヘムサイト解析プログラム
- [ 申 請 者 ] : 大塚製薬株式会社
- [ 申請年月日 ] : 令和6年3月29日
- [ 特 記 事 項 ] : 先駆け審査指定医療機器 (指定番号: 先駆け審査 (31機) 第3号、令和2年6月19日付け薬生機審発0619第3号)  
医療機器先駆け総合評価相談実施品目
- [ 審査担当部 ] : プログラム医療機器審査部、体外診断薬審査室

## 審査結果

令和6年7月26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)
- [ 販売名 ]: ヘムサイト解析プログラム
- [ 申請者 ]: 大塚製薬株式会社
- [ 申請年月日 ]: 令和6年3月29日

### 審査結果

ヘムサイト解析プログラム (以下「本品」という。) は、造血器腫瘍又は類縁疾患患者から得られた腫瘍部及び正常部検体由来の DNA 及び腫瘍部検体由来の RNA のシーケンス解析により得られた塩基配列情報を入力情報とし、造血器腫瘍に関連するバリエーション情報を取りまとめたゲノムプロファイルを出力する遺伝子変異解析プログラムである。出力されたゲノムプロファイルは、一般社団法人日本血液学会が策定した「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」(以下「ゲノム検査ガイドライン」という。) 等に基づく造血器腫瘍及び類縁疾患の診断、治療法選択及び予後予測の検討のために使用される。本品は、別品目として製造販売承認申請が行われている「ヘムサイト診断薬」(受付番号: 5130658000453) 及び遺伝子解析装置「NextSeq 550Dx システム」(届出番号: 13B1X10303000001) と組み合わせて使用される。固形がんを対象とした包括的ゲノムプロファイリング検査 (以下「CGP 検査」という。) は承認されているが、本品は造血器腫瘍及び類縁疾患を対象とする点で新規性が高い。

造血器腫瘍を対象とした CGP 検査の臨床的な有用性については、ゲノム検査ガイドライン及び厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成班が策定した「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針」において、現時点での考え方が示されている。当該考え方を踏まえると、本品を用いた検査の実施にあたり、固形がんを対象とした CGP 検査と同様に、がんゲノム医療に精通した施設においてエキスパートパネルによる結果の検討が必要であることは理解できるところである。以上より、造血器腫瘍を対象とした CGP 検査についても実施施設の要件やエキスパートパネルの実施等を規定するため、後述の承認条件 1 を設定した。一方で、固形がんを対象とした CGP 検査と異なる点として、急性疾患にも対応するため、エキスパートパネルを介することなく迅速に結果を返却することが望ましいバリエーションとして Fast-track 対象遺伝子異常がゲノム検査ガイドラインに定義されている。これを踏まえ、Fast-track 対象遺伝子異常の結果をその他の結果に先行して返却する仕様となっている。

審査にあたっては、ゲノム検査ガイドライン等に基づく造血器腫瘍及び類縁疾患の診断、治療法選択及び予後予測の検討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、①本品を用いた検査の時期、用途及び対象患者の適切性、②Fast-track 対象遺伝子異常及びその他のバリエーションについての解析結果レポートの作成工程及び内容の妥当性、③検出対象のバリエーションに対する検出性能の妥当性を評価した。

検査の時期、用途及び対象患者について、ゲノム検査ガイドラインでは、造血器腫瘍及び類縁疾患に関連するバリエントを検出する CGP 検査は、造血器腫瘍の「初発時における診断、予後予測及び治療法選択」及び「再発時又は治療抵抗状態における治療法選択」に有用であるとされており、疾患ごとの用途（診断／予後予測／治療法選択）別の有用性については「疾患・病期別パネル検査推奨度」としてまとめられている。また、本品の解析対象遺伝子は、ゲノム検査ガイドライン等に基づき造血器腫瘍患者等の診断、予後予測及び治療法選択に有用とされる遺伝子が選択されている。これらの状況を踏まえると、現時点でのコンセンサスに基づき策定されたゲノム検査ガイドラインの範囲で本品を使用することに特段の問題はないと判断した。ただし、従来の検査で十分に対応できる場合や検討している介入手段の適応推奨条件に該当しない場合など、CGP 検査を実施する必要がないケースも想定される。そのため、関連学会のガイドライン、他の検査選択肢等を総合的に勘案して CGP 検査の実施の適否を十分に検討する必要がある。

解析結果レポートの作成工程については、バリエントの検出原理、アノテーション工程等において参照される公共データベースの情報をプールした内部データベース又は自社作成の内部データベースの内容、データベースの更新等の運用体制、解析結果レポートへの出力基準等の妥当性について検討し、特段の問題はないと判断した。なお、解析結果レポート出力時に参照されるデータベースの 1 つに「Fast-track 対象遺伝子異常データベース」がある。当該データベースはゲノム検査ガイドラインに示されている Fast-track 対象遺伝子異常のうち本品での検出性能が確認されたバリエントを定義した自社データベースであり、今後ゲノム検査ガイドラインの改訂に伴い更新される予定である。当該データベースの更新にあたっては、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）第 23 条の 2 の 10 の 2 に基づく変更計画の確認申請を活用し、追加される Fast-track 対象遺伝子異常に係る検出性能が事前に設定した達成基準を満たす場合には、届出により承認事項の変更が可能となる予定である。当該確認申請（受付番号：5130678004477）についてもデータベースの更新手順、達成基準の妥当性等について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

検出対象のバリエントに対する検出性能の妥当性に関する資料としては、解析対象遺伝子全体に係る真度、精度、特異性、最小検出感度、妨害物質の影響等及び Fast-track 対象遺伝子異常に係る真度、最小検出感度等に関する資料が提出された。これらの評価項目は Fast-track 対象遺伝子異常の観点を除き固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする類似既承認品と同様である。なお、上述のとおり本品と組み合わせて使用される「ヘムサイト診断薬」は別品目として製造販売承認申請されているが、コンビネーション医療機器として申請された場合と全体の評価項目に差分はなく、評価項目は充足している。各評価内容について精査した結果、特段の問題はないと判断した。

これらの総合的評価及び専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、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、組み合わせて使用する体外診断用医薬品等により得られた塩基配列情報を入力することで、その解析結果の表示及び出力を行う。本品は、造血器腫瘍及び類縁疾患患者を対象とし、腫瘍等の包括的なゲノムプロファイルを取得する。

## 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。

以上

## 審査報告

令和6年7月26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)  
[ 販 売 名 ]: ヘムサイト解析プログラム  
[ 申 請 者 ]: 大塚製薬株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ]: 令和6年3月29日  
[申請時の使用目的]: DNA ライブラリの塩基配列決定により取得した FASTQ ファイルを解析し、造血器腫瘍遺伝子異常を検出する。  
[ 特 記 事 項 ] 先駆け審査指定医療機器 (指定番号: 先駆け審査 (31 機) 第3号、令和2年6月19日付け薬生機審発 0619 第3号)  
医療機器先駆け総合評価相談実施品目

### [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.....	10
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.....	10
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.....	30
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	30
ホ. 製造方法に関する資料.....	30
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	31
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	31
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.....	31
4. 総合評価.....	31

### [略語等一覧表]

略語	英語	日本語
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	包括的がんゲノムプロファイリング
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DHL	Double Hit Lymphoma	ダブルヒットリンパ腫
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋

略語	英語	日本語
FISH	Fluorescent <i>in situ</i> Hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
GRC	Genome Reference Consortium	ゲノムリファレンスコンソーシアム
ICC	International Consensus Classification	国際コンセンサス分類
IDATEN	Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice	医療機器の特性に応じた変更計画の事前確認
Indel	Insertion / Deletion	挿入／欠失
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後予測スコアリングシステム
IPSS-M	Molecular International Prognostic Scoring System	バリエント情報を加味した国際予後予測スコアリングシステム
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	一塩基多型
SNV	Single Nucleotide Variant	一塩基変異
VAF	Variant Allele Frequency	バリエントアレル頻度
VUS	Variant of Unknown Significance	臨床的意義不明のバリエント
WGS	Whole Genome Sequencing	全ゲノムシーケンス
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## 1. 審議品目の概要

ヘムサイト解析プログラム（以下「本品」という。）は、造血器腫瘍又は類縁疾患患者から得られた腫瘍部及び正常部検体由来の DNA 及び腫瘍部検体由来の RNA のシーケンス解析により得られた FASTQ ファイルを入力情報とし、造血器腫瘍に関連するバリエーション情報を取りまとめたゲノムプロファイルを出力する遺伝子変異解析プログラムである。出力されたゲノムプロファイルは、一般社団法人日本血液学会が策定した「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」（以下「ゲノム検査ガイドライン」という。）<sup>1</sup>等に基づく造血器腫瘍及び類縁疾患の診断、治療法選択及び予後予測の検討のために使用される。

本品は、図 1 に示すように DNA を対象に一塩基置換及び短い挿入／欠失（以下「SNV／Indel」という。）及び構造異常を解析する DNA 解析パイプラインと、RNA を対象に融合遺伝子及び構造異常を解析する RNA 解析パイプラインを有する。本品の解析対象遺伝子には造血器腫瘍患者等の診断、予後予測及び治療法選択に有用な遺伝子が選択されており、バリエーションタイプごとの遺伝子数は、DNA 解析パイプラインによる SNV／Indel：319 遺伝子、DNA 解析パイプラインによる構造異常：329 遺伝子並びに RNA 解析パイプラインによる融合遺伝子及び構造異常：197 遺伝子である。なお、DNA 解析パイプラインは、SNV／Indel を検出する解析系（以下「Genomon mutation call」という。）及び構造異常を検出する解析系（以下「Genomon SV」という。）から構成される。また、RNA 解析パイプラインは、全般的な融合遺伝子及び構造異常を検出する解析系（以下「Genomon RNA」という。）の他、Genomon RNA では検出困難な近距離に存在する遺伝子間・遺伝子内の融合遺伝子及び構造異常を検出する解析系（以下「近距離 RNA」という。）並びに *DUX4* 遺伝子関連の融合遺伝子及び構造異常を検出する解析系（以下「Genomon SV RNA」という。）から構成される。

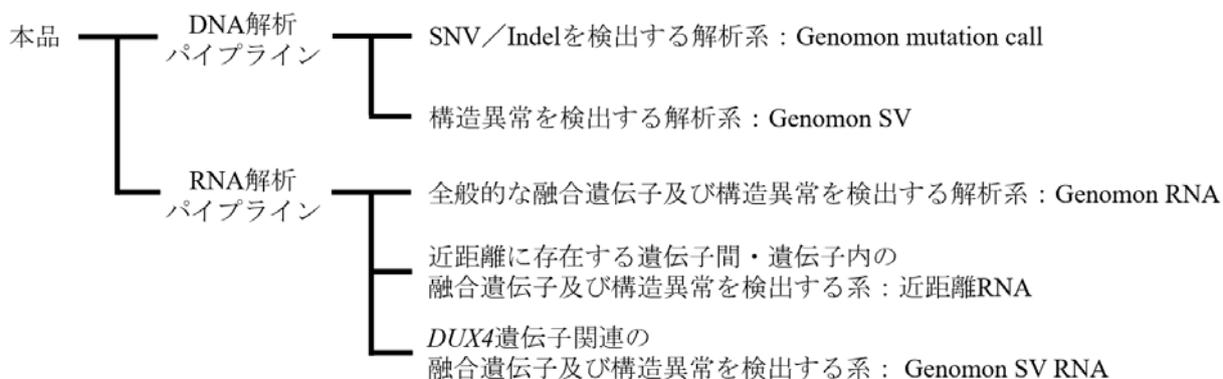


図 1 解析パイプラインの概要

本品を用いた検査の流れは図 2 のとおりである。まず、患者の新鮮検体（末梢血、骨髓液、組織及び体腔液）又は FFPE 検体より腫瘍部の DNA 及び RNA を、マッチドコントロールとして患者の口腔粘膜又は爪より正常部の DNA を抽出し、ライブラリ調製、PCR による増幅及びハイブリッドキャプチャー法による標的領域の濃縮後、シーケンス解析により FASTQ ファイルが生成される。当該工程では別に製造販売承認申請が行われている「ヘムサイト診断薬」（受付番号：5130658000453）及び遺伝子解析装置「NextSeq 550Dx システム」（届出番号：13B1X10303000001）

<sup>i</sup> 各リードの塩基配列とそのクオリティスコアを集約したテキストファイル

を使用する。本品には、当該工程により生成された FASTQ ファイルが入力される。以下、本品での解析工程の概要を示す。使用者が上述の工程で生成された FASTQ ファイルを所定のクラウドコンピューティングシステム上にアップロードすることで、本品に FASTQ ファイルが入力され、参照配列へのアライメントによりバリエントが検出される。DNA 解析パイプラインでは腫瘍部と正常部のデータを比較することにより、腫瘍部のみに含まれる配列がバリエントとして検出される。検出された各バリエントに対し、複数のデータベースを基に臨床的意義に関する情報等（以下「アノテーション」という。）を付与し、品質情報や出力要件に係るフィルタリングを行い、フィルタリング条件を満たしたバリエントを解析結果レポートに出力する。解析結果レポートにおいては、承認範囲外の参考情報として、多塩基置換に該当するバリエントの検出結果、生殖細胞系列バリエントの検出結果等も提示される。また、承認範囲外として、ゲノム検査ガイドラインに示されている臨床的有用性、診断、治療法選択及び予後予測のエビデンスレベル<sup>ii</sup>並びに薬剤情報が付与される。解析結果レポートは、使用者が所定のクラウドコンピューティングシステムにアクセスすることで取得可能である。

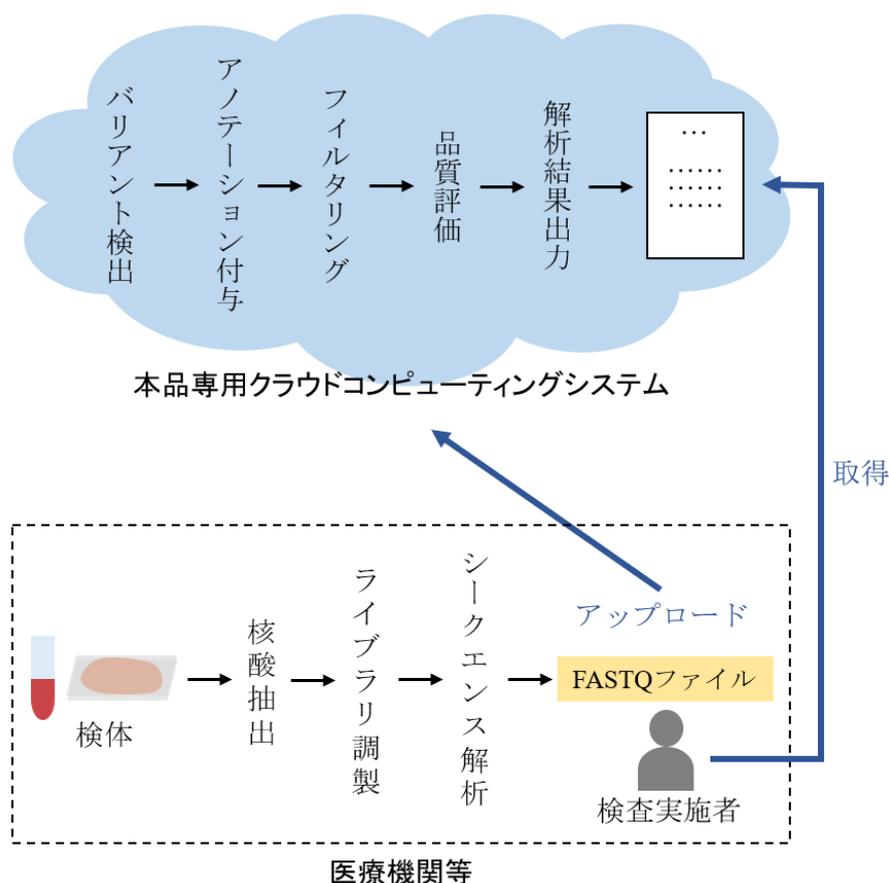


図2 検査全体の流れ

本品では、造血器腫瘍の診療の実状やゲノム検査ガイドラインの内容を踏まえて結果の返却方法が検討された。造血器腫瘍には急性骨髄性白血病等の病勢が急速に進行する急性疾患が存在し、ゲノム検査ガイドラインでは、それらの疾患も包括的がんゲノムプロファイリング検査（以下

<sup>ii</sup> A～Dの4段階で表される。最もエビデンスレベルが高い場合をAとする。

「CGP 検査」という。)の対象となるとされている。また、急性疾患等の特定の疾患においては、病型に即した治療法を即座に開始するため迅速に結果を返却することが望ましいとされている。一方で、解釈に注意を要するバリエントについてはエキスパートパネルによる検討が必要とされている。この状況に対応するため、ゲノム検査ガイドラインが令和4年に一部改訂され、エキスパートパネルを介することなく迅速に結果を返却することが望ましいバリエントが Fast-track 対象遺伝子異常として定義された。また、その他のバリエントについてはエキスパートパネルにより詳細に検討することが望ましいとされている。

これらの背景を踏まえ、本品では図3に示すとおり結果返却を行う。本品では、Fast-track 対象遺伝子異常を同定するため、自社作成の内部データベースである「Fast-track 対象遺伝子異常データベース」を参照する。当該データベースはゲノム検査ガイドラインに示されている Fast-track 対象遺伝子異常のうち本品での検出性能が評価されたバリエントを定義した自社データベースであり、現時点で当該データベースに定義されているバリエントはいずれも DNA 解析パイプラインで検出される SNV/Indel 又は構造異常である。上述のゲノム検査ガイドラインの結果返却に関する推奨に対応するため、本品では先に DNA 検体に由来する FASTQ ファイルを DNA 解析パイプラインで解析し、Fast-track 対象遺伝子異常の結果を中間報告として出力する。その他のバリエントについては、RNA 検体に由来する FASTQ ファイルが取得された段階で、DNA 検体に由来する FASTQ ファイルとともに本品による解析を実施し、解析結果レポート（最終報告）を出力する仕様となっている。

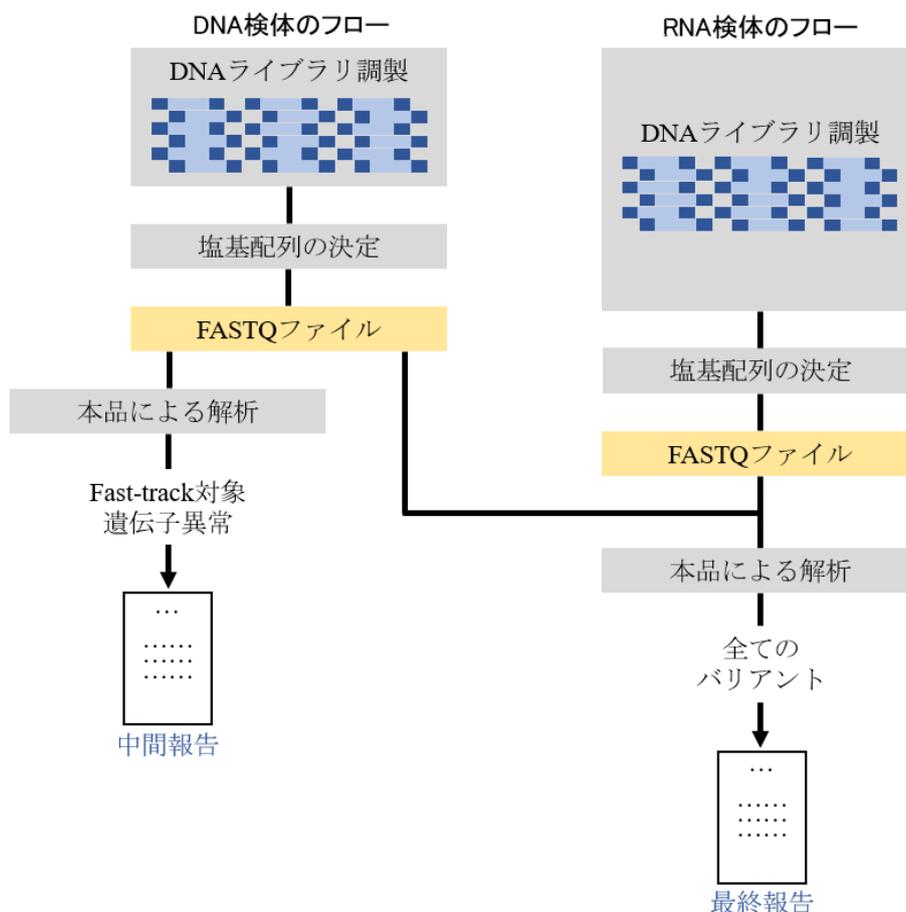


図3 本品の結果返却のフロー

また、当該データベースはゲノム検査ガイドラインに基づき作成されており、ゲノム検査ガイドラインの改訂により新たな Fast-track 対象遺伝子異常が追加された場合は、改訂内容を反映するため当該データベースの更新が行われる。その際には、新たに追加されたバリエーションの検出性能を審査により確認する必要があることから、通常であれば、承認事項一部変更承認申請を要する。申請者は、ゲノム検査ガイドラインの改訂内容をより速やかに本品で実装することが適切であると考え、本申請とは別に、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）第 23 条の 2 の 10 の 2 に基づく、当該データベースの更新に係る変更計画の確認申請（受付番号：5130678004477、以下「IDATEN 申請」という。）を行った。

## 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 3 章第 5 節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

本邦においては、固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする複数の製品が承認及び保険収載され、主に治療法選択のために用いられている。造血器腫瘍の分野においても造血器腫瘍に特異的な病的バリエーションが数多く見出されており、造血器腫瘍関連遺伝子を対象とした CGP 検査を保険診療下で実施することが求められている。そこで、現在得られているエビデンスに基づき、平成 30 年には「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」が、令和 4 年には厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成班により「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針」（以下「使用指針」という。）<sup>2</sup>が策定された。また、令和 4 年に WHO の疾患分類<sup>3-5</sup>が改訂され ICC 分類<sup>6,7</sup>も発表されるなど、バリエーションに基づく正確な診断が求められる状況にある。予後予測についても、令和 4 年に骨髄異形成症候群の IPSS にバリエーション情報を加味した IPSS-M が公表されている。これらを踏まえ、造血器腫瘍の診療においては治療法選択のみならず、診断や予後予測においてもゲノム検査は有用とされている状況である。

申請者は、造血器腫瘍を対象とした CGP 検査が必要とされている現状やゲノム検査ガイドライン等の策定状況を踏まえ、本品及び本品と併用する「ヘムサイト診断薬」の製造販売承認申請を行った。

なお、本品は、令和 2 年 6 月 19 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査 (31) 第 3 号）に指定されている。

##### (2) 外国における使用状況

本品についての外国での承認、許可はない。

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>

本品の分析性能に関する規格、DNA ライブラリ調製工程及び解析工程に係る工程管理基準が設定された。また、併用する「ヘムサイト診断薬」の品質管理の方法として、DNA ライブラリ調製工程の適格性、DNA ライブラリの適格性、正確性及び同時再現性の規格が設定された。管理用物質として、表 1 に示す造血器腫瘍の代表的な SNV/Indel を含む DNA (管理試料 DNA 1)、表 2 に示す IGH::MYC 構造異常を含む DNA (管理試料 DNA 3)、表 3 に示す造血器腫瘍の代表的な融合遺伝子異常を含む RNA (管理試料 RNA) 及びマッチドコントロールとして特定の遺伝子異常を含まない DNA (管理試料 DNA 2) の 4 種が設定された。

表 1 管理試料 DNA 1 に含まれる評価対象バリエーション

遺伝子	変異	Refseq number	参照配列	置換配列	バリエーションタイプ	VAF
<i>ASXL1</i>	G646fs*12	NM_015338	A	AG	挿入	40.00%
<i>BCOR</i>	Q1174fs*8	NM_001123383	G	GT	挿入	70.00%
<i>GATA1</i>	Q119*	NM_002049	C	T	SNV	10.00%
<i>GATA2</i>	G200fs*18	NM_001145662	AC	A	欠失	35.00%
<i>KRAS</i>	G13D	NM_033360	C	T	SNV	40.00%
<i>NRAS</i>	Q61L	NM_002524	T	A	SNV	10.00%
<i>RUNX1</i>	M267I	NM_001754	C	T	SNV	35.00%

表 2 管理試料 DNA 3 に含まれる評価対象バリエーション

遺伝子	位置	変異
IGH	14 番染色体	再構成
MYC	8 番染色体	再構成

表 3 管理試料 RNA に含まれる評価対象バリエーション

融合遺伝子	HGVS 表記
<i>BCR::ABL1</i>	BCR{NM_004327.3}:r.1_3378_ABL1{NM_005157.3}:r.83_5384
<i>ETV6::ABL1</i>	ETV6{NM_001987.4}:r.1_737_ABL1{NM_007313.2}:r.576-5881
<i>FIP1L1::PDGFRA</i>	FIP1L1{NM_030917.3}:r.1_1109_PDGFRA{NM_006206.5}:r.2037_6590
<i>MYST3::CREBBP</i>	MYST3{NM_006766.4}:r.1_3803_CREBBP{NM_004380.2}:r.290_10197
<i>PCMI::JAK2</i>	PCMI{NM_006197.3}:r.1_4365_JAK2{NM_004972.3}:r.2008_5285
<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	RUNX1{NM_001754.4}:r.1_803_RUNX1T1{NM_004349.3}:r.419-7420
<i>TCF3::PBX1</i>	TCF3{NM_003200.3}:r.1_1519_PBX1{NM_002585.3}:r.729_6918

本品の安全性については、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。）への適合をもって確認しており、規格として設定された項目はない。なお、基本要件への適合性においては、後述の 2. ハ. に示す適合宣言書とは別に、ソフトウェアライフサイクルプロセス及びユーザビリティエンジニアリングについて、それぞれ JIS T 2304 : 2017 及び JIS T 62366-1 : 2022 への適合性を評価した資料が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、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) 性能に関する資料

##### <提出された資料の概要>

本品の性能に関する以下の 1)~3)の資料及び併用する「ヘムサイト診断薬」の品質に関する以下の 4)の資料が提出された。

##### 1) 解析対象遺伝子の選択

本品の解析対象遺伝子は、本品の開発時点でのゲノム検査ガイドライン、WHO の疾患分類等に基づき、造血器腫瘍の診断、予後予測及び治療法選択に有用であるとされているものが選択された。Genomon mutation call による SNV/Indel の解析対象は 319 遺伝子、Genomon SV による構造異常の解析対象は 329 遺伝子、RNA 解析パイプライン全体による融合遺伝子及び構造異常の解析対象は 197 遺伝子とされた。なお、現時点で SNV/Indel の 115 バリエント、構造異常の 1 バリエント（ブレイクポイントの位置が異なる 2 パターン）が本品で報告可能な Fast-track 対象遺伝子異常として定義されている。

##### 2) シークエンス解析

DNA シークエンサーにより得られた FASTQ ファイルは、本品に入力され、DNA 解析パイプライン及び RNA 解析パイプラインにより、バリエント検出、アノテーション付与、フィルタリング及び品質評価の各機能により処理される。

##### ① DNA 解析パイプライン

バリエント検出機能では、腫瘍部及び正常部の DNA のシークエンス解析により生成された FASTQ ファイルを参照配列である GRCh38 にアライメントし、腫瘍部に特徴的な SNV/Indel 及び構造異常の候補を Genomon mutation call 及び Genomon SV により検出する。Genomon SV では、リードが 2 箇所参照配列に由来し、フィッシャーの正確確率検定等により腫瘍部に特徴的な構造異常候補を抽出する。各構造異常候補については、ブレイクポイントの位置、リードの向き、リード数等によりフィルタリングされ、アノテーション付与工程に進む。SNV/Indel 及び構造異常の候補について、表 4 の条件に該当するバリエントは除外される。

アノテーション付与機能では、バリエント検出機能により検出されたバリエントに対し、表 5 に示すアノテーションデータベースを参照し、遺伝子の基本情報を付与する。SNV/Indel においては、表 5 に示す一塩基多型（以下「SNP」という。）データベースを参照し、後述のフィルタリ

ング機能により SNP を除外するための情報を付与する。続けて、がん関連遺伝子データベース及びヒトゲノムに関連する疾患データベースを参照し、各バリエントの造血器腫瘍との関連情報を付与する。

フィルタリング機能では、アノテーション付与機能を経たバリエントに対し、アノテーション結果、ブレイクポイントの位置、リード数、ブラックリストへの登録の有無等の情報に基づきフィルタリングを行い、報告対象のバリエントを抽出する。また、品質評価機能では、解析工程に係る工程管理基準を満たすか否かを判定する。

解析結果出力機能では、報告対象のバリエントに対し、表 5 に示す遺伝子異常判定用データベースを参照し、Fast-track 対象遺伝子異常や重要な機能獲得変異への該当性に関する情報を付与する。

表 4 DNA 解析パイプラインのバリエント検出機能における除外基準

バリエントタイプ	除外基準
SNV/Indel	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ [Redacted]</li> </ul>
構造異常	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ [Redacted]</li> </ul>

表 5 参照データベース

データベース概要	具体的なデータベース名	公共/自社の別
アノテーションデータベース	RefSeq	公共
	Ensembl	公共
	サイトバンド情報	公共

	IG/TCR 遺伝子領域リスト	自社
	IG/TCR 領域リスト	自社
	特定の遺伝子に対する上流域、 下流域等の定義リスト	自社
SNP データベース	ToMMo	公共
	HGVD	公共
	gnomAD	公共
	1000 Genomes Project	公共
	dbSNP	公共
がん関連遺伝子データベース	COSMIC	公共
ヒトゲノムに関連する疾患データベース	ClinVar	公共
遺伝子異常判定用データベース	Fast-track 対象遺伝子異常データ ベース	自社
	Mitelman データベース	公共

## ② RNA 解析パイプライン

バリエーション検出機能では、おおむね DNA 解析パイプラインの構造異常検出と同様であるが、ソフトクリッピングを含むリードについては当該部分を再アライメントすることでブレイクポイントを検索する。Genomon RNA では、以下の条件を全て満たすリードが融合遺伝子及び構造異常の候補として出力される。

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

近距離 RNA では、座標間の距離が近く Genomon RNA においてイントロンとして除去の対象となるバリエーションも検出できるようにするため、イントロンとみなす閾値を変更した Genomon RNA を適用している。 [Redacted]

[Redacted]

アノテーション付与機能では、検出された融合遺伝子及び構造異常の候補に対し、表 5 に示すアノテーションデータベースを参照し、遺伝子の基本情報を付与する。

フィルタリング機能では、DNA 解析パイプラインと同様に、アノテーション付与を経たバリエーションに対し、アノテーション結果やリード数等の情報に基づきフィルタリングを行い、報告対象のバリエーションを抽出する。また、品質評価機能では、解析工程に係る工程管理基準を満たすか否かを判定する。

解析結果出力機能では、報告対象のバリエーションに対し、表 5 に示す遺伝子異常判定用データベースを参照し、重要な機能獲得変異への該当性に関する情報を付与する。

### 3) 分析性能

本品を用いた検査全体の分析性能を裏付けるための試験として、解析対象遺伝子全体に係る真度、精度、特異性、最小検出感度、妨害物質の影響等及び Fast-track 対象遺伝子異常に係る真度、最小検出感度等に関する資料が提出された。試験の概要は、以下のとおりである。

#### ① 真度

- DNA 解析パイプライン (Genomon mutation call 及び Genomon SV) 並びに RNA 解析パイプラインのうち Genomon RNA

各バリエーションタイプについて、表 6 に示す検査を対照法として臨床検体を用い、判定一致率が評価された。結果は表 6 のとおりであった。

検体種については、本品で使用可能としている検体種のうち腫瘍部として新鮮検体の末梢血、骨髄液及び組織並びに FFPE 検体、マッチドコントロールとして口腔粘膜が用いられた。腫瘍部としての体腔液及び正常部としての爪については、別の試験により検査性能に影響なく使用可能であることが確認された。疾患の内訳については表 7 の造血器腫瘍の検体が用いられ、疾患による検査性能への影響は認められなかった。なお、臨床検体に含まれないまれなバリエーションについては、後述の「DNA 解析パイプラインの Genomon SV の検出対象バリエーションのうち欠失を伴う構造異常」及び「RNA 解析パイプラインのうち近距離 RNA 及び Genomon SV RNA」のとおり、人工構築検体を用いて評価された。

表 6 本品の各対照法に対する判定一致率

バリエーションタイプ	対照法	評価項目	バリエーション数	一致率 [95%信頼区間]
SNV/Indel	アンプリコンシークエンス	陽性一致率	246	93.9% [90.1%, 96.8%]
		陰性一致率	2003	99.9% [99.6%, 100%]
	リユーコストラット CDx <i>FLT3</i> 変異検査 (ITD)	陽性一致率	8	100% [63.1%, 100%]
		陰性一致率	27	100% [87.2%, 100%]
	リユーコストラット CDx <i>FLT3</i> 変異検査 (TKD)	陽性一致率	4	100% [39.9%, 100%]
		陰性一致率	31	100% [88.8%, 100%]
	ipsogen JAK2 DX 試薬 ( <i>JAK2</i> V617 変異)	陽性一致率	8	100% [63.1%, 100%]
		陰性一致率	1	100% [2.5%, 100%]
	上述の検査の合計	陽性一致率	266	94.4% [90.9%, 96.8%]
		陰性一致率	2062	99.9% [99.6%, 100%]
構造異常	WGS (新鮮検体)	陽性一致率	34	94.1% [80.3%, 99.3%]
		陰性一致率	161	98.1% [94.7%, 99.6%]
	FISH (FFPE 検体)	陽性一致率	4	100% [39.8%, 100%]
		陰性一致率	1	0.0% [0.0%, 97.5%]

	上述の検査の合計	陽性一致率	38	94.7% [82.3%, 99.4%]
		陰性一致率	162	97.5% [93.8%, 99.3%]
融合遺伝子	白血病キメラ遺伝子スクリーニング検査	陽性一致率	52	100% [93.2%, 100%]
		陰性一致率	1508	100% [99.8%, 100%]

表 7 疾患の内訳

疾患分類 (WHO 分類)	症例数
悪性リンパ腫	56
急性骨髄性白血病	45
急性リンパ性白血／リンパ芽球性リンパ腫	40
多発性骨髄腫	22
骨髄増殖性腫瘍	18
骨髄異形成症候群	6
免疫不全関連リンパ増殖性疾患	1

- DNA 解析パイプラインの Genomon SV の検出対象となるバリエントのうち欠失を伴う構造異常

Genomon SV の検出対象となるバリエントのうち欠失を伴う構造異常は真度試験の検体には含まれていないため、CALR p.L367fs\*46 を含む複数の人工構築検体を用いて検出性能が評価された。VAF を 5%に調製して測定した結果、100%の割合で検出された。

- RNA 解析パイプラインのうち近距離 RNA 及び Genomon SV RNA

RNA 解析パイプラインのうち近距離 RNA 及び Genomon SV RNA の検出対象となるバリエントはまれなバリエントであるため、当該バリエントを含む人工構築検体を用いて検出性能が評価された。近距離 RNA の検出性能は ██████████、Genomon SV RNA の検出性能は ██████████を含む複数の人工構築検体により評価された。それぞれ、評価対象のバリエントを含む RNA の割合を ██████%の範囲で変化させた希釈系列について測定した結果、いずれも全ての測定で対象のバリエントが検出された。

- Fast-track 対象遺伝子異常

Fast-track 対象遺伝子異常については、上述の「DNA 解析パイプライン (SNV/Indel 及び構造異常) 及び RNA 解析パイプラインのうち Genomon RNA (融合遺伝子及び構造異常)」での臨床検体を用いた評価に加え、本品で報告可能である全ての Fast-track 対象遺伝子異常について、当該バリエントを含む複数の人工構築検体を用いて評価された。VAF を 5~10%の範囲で変化させて測定した結果、いずれの Fast-track 対象遺伝子異常も 100%の割合で検出された。

## ② 精度

### • 室内再現精度

測定日、測定者、試薬ロットのそれぞれを変動要因とし、評価検体として管理試料 DNA1、DNA3 及び RNA、マッチドコントロールとして管理試料 DNA2 を用いた室内再現精度が評価された。変動要因ごとに複数回測定した結果、全ての測定において DNA ライブラリ調製工程及び解析工程に係る工程管理基準を満たし、各管理試料に含まれる評価対象のバリエーションは全ての変動要因において 100%の割合で検出された。

### • 室間再現精度

同一機種種の DNA シークエンサーの機器間差を変動要因とし、評価検体として管理試料 DNA1、DNA3 及び RNA、マッチドコントロールとして管理試料 DNA2 を用いた室間再現精度が評価された。当該評価では、同一施設で調製した DNA ライブラリについて、異なる 2 つの施設に設置された DNA シークエンサー合計 3 台で測定された。複数回測定した結果、全ての測定において DNA ライブラリ調製工程及び解析工程に係る工程管理基準を満たしたが、管理試料 RNA の *ETV6::ABL1* 融合遺伝子のみが 1 つの機器で検出されなかった。

また、異なる 2 つの検査室でライブラリ調製及び測定したデータに基づき室間再現精度が評価された。当該評価では同一の試薬ロットが用いられ、測定日、測定者及び機器間による影響が検討された。検査室ごとに複数回測定した結果、いずれの検査室においても全ての測定において DNA ライブラリ調製工程及び解析工程に係る工程管理基準を満たし、各管理試料に含まれる評価対象のバリエーションは 100%の割合で検出された。

## ③ 特異性

DNA から DNA ライブラリ調製を行う場合のベイトの特異性については、管理試料 DNA1、DNA2 及び DNA3 のシーケンス解析により生成された BAM ファイルを用いてカバレッジが 100 倍以上の塩基の割合、ターゲット領域へアライメントされた割合及びカバレッジの均一性が評価された。その結果、カバレッジが 100 倍以上の塩基の割合は 93~94%、ターゲット領域へアライメントされた割合は ██████████%、カバレッジの均一性は ██████████%であった。100 倍のカバレッジで十分とする理由については、後述の④最小検出感度の評価に基づき、カバレッジが 100 倍以上であれば VAF 5%のバリエーションを検出可能であることが説明された。また、カバレッジが 100 倍未満の領域にはドライバー遺伝子のホットスポット等の臨床上の重要性が高いバリエーションは含まれないことが説明された。

RNA から DNA ライブラリ調製を行う場合のベイトの特異性については、ベイトの配列が適切な設計であることを確認するため、各配列 (██████塩基) についてそれぞれ参照配列に対する相同性検索を行い、以下のいずれの評価条件にも該当しないアライメントの割合が評価された。

- i) ████████塩基全てが連続して参照配列と一致する。
- ii) 複数のアライメントを足し合わせると ████████塩基全てが参照配列と一致する。
- iii) ████████塩基のうち、██████████塩基が参照配列と一致する。

各評価条件の設定根拠については以下のとおり説明された。

- i) [redacted]塩基全てが連続して参照配列と一致すればヒト細胞由来のRNAをキャプチャ可能であると考えられるため。
- ii) 融合 mRNA を標的とした RNA 向けベイトは、参照配列上の異なる位置に存在する 2 つの遺伝子由来の mRNA 配列を標的としており、リファレンスゲノム配列上の異なる位置にアライメントされる場合があるため。
- iii) 各ベイトと標的配列がハイブリダイゼーションする際の類似性が [redacted] % 以上であれば十分な類似性を有するといえるため。なお、以下のような場合には参照配列と不一致となる。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

その結果、いずれの評価条件にも該当しないベイト配列は [redacted] であり、申請者は当該結果について、各ベイトの配列は参照配列と十分な相同性を有し、標的領域を特異的にハイブリダイゼーションすることが可能であると説明した。これらのベイト配列は、「アライメントが [redacted] ている」、「[redacted]」、「[redacted]」等の特徴を有するため、i)~iii)の評価条件に該当しないことが説明された。

④ 最小検出感度

- DNA 解析パイプライン (Genomon mutation call 及び Genomon SV) 及び RNA 解析パイプラインのうち Genomon RNA

本品の必要核酸量の下限における最小検出感度について、管理試料 DNA1、DNA2 及び RNA を用いて 22 回の測定を行った際の実際の検出率に基づき評価された。結果は表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 SNV/Indel 及び構造異常の最小検出感度

バリエントタイプ	バリエント	VAF	検出率
SNV/Indel	<i>ABL</i> :T315I	4.9%	100% (22/22)
	<i>ASXL</i> :W796C	4.9%	100% (22/22)
	<i>CBL</i> :S403F	5.3%	100% (22/22)
	<i>DNMT3A</i> :R882C	4.9%	100% (22/22)
	<i>EZH2</i> :R418Q	4.4%	95.5% (21/22)
	<i>FLT3</i> :D835Y	5.1%	100% (22/22)
	<i>IDH1</i> :R132C	5.1%	100% (22/22)
	<i>IDH2</i> :R172K	5.0%	100% (22/22)
	<i>JAK2</i> :V617F	7.5%	100% (22/22)
	<i>SF3B1</i> :G740E	4.8%	100% (22/22)

	<i>TET2</i> :R1261H	4.6%	100% (22/22)
	<i>TP53</i> :S241F	5.2%	100% (22/22)
	<i>JAK2</i> :F537-K539>L	7.5%	100% (22/22)
	<i>NPM1</i> :W288fs*12	10%	100% (22/22)
構造異常	<i>IGH::MYC</i>	5.0%	100% (22/22)

表 9 融合遺伝子の最小検出感度

バリエントタイプ	バリエント	コピー数	検出率
融合遺伝子	<i>BCR::ABL1</i>	1742 copies/μL	100% (22/22)
	<i>ETV6::ABL1</i>	2533 copies/μL	100% (22/22)
	<i>FIP1L1::PDGFRA</i>	1645 copies/μL	100% (22/22)
	<i>MYST3(KAT6A)::CREBBP</i>	1507 copies/μL	100% (22/22)
	<i>PCMI::JAK2</i>	1960 copies/μL	100% (22/22)
	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	2373 copies/μL	100% (22/22)
	<i>TCF3::PBX1</i>	1329 copies/μL	100% (22/22)

- RNA 解析パイプラインのうち近距離 RNA 及び Genomon SV RNA

本品の必要核酸量の下限における Genomon SV RNA の最小検出感度については、*IGH::DUX4* 転座を含むことが確認された人工構築検体を用いて 22 回の測定を行った際の実際の検出率に基づき評価された。その結果、腫瘍割合 20% のとき検出率は 100% であった。なお、近距離 RNA の最小検出感度については、Genomon RNA とイントロンとして除去する対象の範囲が異なるのみであることから、最小検出感度は Genomon RNA と同等であることが説明され試験は省略された。

- Fast-track 対象遺伝子異常

本品の必要核酸量の下限における Fast-track 対象遺伝子異常の最小検出感度については、真度の評価と併せて試験が実施され、22 回の測定を行った際の実際の検出率に基づき評価された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 Fast-track 対象遺伝子異常の最小検出感度

遺伝子	アミノ酸変化	VAF	検出率
<i>ABL1</i>	T315I、G250E、Y253H、E255K、 V299L、F317L、F359V	5%	100% (22/22)
<i>BRAF</i>	V600E	5%	100% (22/22)
<i>CALR</i>	L367TfsTer46、K385NfsTer47	5%	100% (22/22)
<i>CD79B</i>	Y196H	5%	100% (22/22)
<i>CSF3R</i>	T618I	5%	100% (22/22)
<i>EZH2</i>	Y646C	7.5%	100% (22/22)
<i>FLT3</i>	D835Y、N676K	5%	100% (22/22)

<i>IDH1</i>	R132C、R132H	5%	100% (22/22)
<i>IDH2</i>	R140Q、R172K	5%	100% (22/22)
<i>JAK2</i>	V617F	7.5%	100% (22/22)
<i>KIT</i>	D816V	7.5%	100% (22/22)
<i>KRAS</i>	G12C、G12D、G12V、G13D、 Q61H、Q61L、Q61R	5%	100% (22/22)
<i>KRAS</i>	G12A、G12R、G12S、G13C	5%	95.5% (21/22)
<i>MPL</i>	W515L	5%	100% (22/22)
<i>MYD88</i>	L252P	5%	100% (22/22)
<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	10%	100% (22/22)
<i>NPM1</i>	W288LfsTer12	7.5%	95.5% (21/22)
<i>NRAS</i>	G12D、G12V、G13D、Q61H、 Q61K、Q61L、Q61R	5%	100% (22/22)
<i>SF3B1</i>	K700E、N626Y	5%	100% (22/22)
<i>SF3B1</i>	K666N、R625C	7.5%	100% (22/22)
<i>STAT3</i>	D661Y、Y640F	5%	100% (22/22)
<i>RHOA</i>	G17V	5%	100% (22/22)

⑤ 妨害物質の影響

外因性及び内因性の妨害物質による検査性能への影響について、*IGH::MYC* 再構成及び *PML::RARA* 融合遺伝子を含むことが確認された複数の人工構築検体を用いて、表 11 の各妨害物質を添加した場合の DNA ライブラリ構築及びシーケンス解析の品質に係る評価基準並びに検出対象のバリエーションの検出率に基づき評価された。外因性の各妨害物質の添加濃度は、一般的な核酸抽出方法において想定される最大濃度を上回る濃度、内因性の各妨害物質の添加濃度は、実検査時に想定される混入濃度を上回る濃度になるよう設定された。その結果、全ての検体で品質に係る評価基準を満たし、検出率は 100%であった。また、内因性の妨害物質としてのアルブミンによる検査性能への影響については、DNA 抽出工程で用いる核酸単離キットにより適切に除去されることが説明された。

表 11 評価対象の妨害物質

	妨害物質	添加濃度
外因性	プロテイナーゼ K	80 µg/mL
	エタノール	10%
内因性	遊離型ビリルビン	199 µg/mL
	抱合型ビリルビン	201 µg/mL
	ヘモグロビン	4.7 mg/mL
	乳び	1630 FTU
	ヘパリンナトリウム	30 U/mL

#### 4) テンプレート DNA 調製試薬の品質

併用する「ヘムサイト診断薬」の品質管理の方法に関する資料として、品質管理の方法に関する試験結果が提出された。試験の概要は、以下のとおりである。

##### ① DNA ライブラリ調製工程の適格性

DNA ライブラリ調製工程の適格性について、各管理試料から DNA ライブラリ調製を行った場合の評価基準に基づき評価された。その結果、全ての管理試料で品質に係る評価基準を満たした。管理試料 DNA 1、管理試料 DNA 2 及び管理試料 DNA 3 から DNA ライブラリ調製を行った場合、プレキャプチャ PCR 後の増幅 DNA ライブラリ量は 500 ng 以上、DNA ライブラリのフラグメント断片のピーク長は 200~400 bp の範囲内であった。管理試料 RNA から DNA ライブラリ調製を行った場合、プレキャプチャ PCR 後の増幅 DNA ライブラリ量は 200 ng 以上、DNA ライブラリのフラグメント断片のピーク長は 200~350 bp の範囲内であった。

##### ② DNA ライブラリの適格性

DNA ライブラリ調製工程の適格性について、①で得られた DNA ライブラリを用いてシーケンシング及び解析を行った場合の評価基準に基づき評価された。その結果、全ての管理試料で品質に係る評価基準を満たした。管理試料 DNA 1、管理試料 DNA 2 及び管理試料 DNA 3 でのマップドリード数は 1500 万以上、平均カバレッジは 400 以上、100×カバレッジ比率は 0.85 以上、PCR 重複率は 60%以下であった。管理試料 RNA でのマップドリード数は 300 万以上であった。

##### ③ 正確性

正確性について、各管理試料から DNA ライブラリ調製、シーケンシング及び解析を行った場合の評価基準に基づき評価された。その結果、全ての管理試料で品質に係る評価基準を満たした。管理試料 DNA 2 から調製した DNA ライブラリをマッチドコントロールに用いて、管理試料 DNA 1 及び管理試料 DNA 3 から調製した DNA ライブラリを解析した場合、あらかじめ定めたバリエントが全て検出された。管理試料 RNA から調製した DNA ライブラリを解析した場合、あらかじめ定めた 7 種類のバリエントが 6 種類以上検出された。

##### ④ 同時再現性

同時再現性について、各管理試料から DNA ライブラリ調製、シーケンシング及び解析を行った場合の評価基準に基づき評価された。その結果、全ての管理試料で品質に係る評価基準を満たした。管理試料 DNA 1、管理試料 DNA 2 及び管理試料 DNA 3 から同時に 4 回 DNA ライブラリ調製を行った場合、正確性の基準に全て適合した。管理試料 RNA から同時に 4 回 DNA ライブラリ調製を行った場合、あらかじめ定めた 7 種類のバリエントがそれぞれ 3 回以上検出され、且つ全評価対象ポイントのうち 90%以上のポイントにおいて、あらかじめ定めたバリエントが検出された。

また、「ヘムサイト診断薬」の安定性に関する試験として、保存条件及び有効期間の設定に関する資料が提出された。本試薬を表 12 及び表 13 の設定温度にて保管し、試験開始時、3、6、12、

18 及び 24 か月の各時点において、各管理試料を用いて品質管理の方法の試験を行い、品質管理の方法の評価基準に基づき評価された。

表 12 安定性試験における DNA 検出用試薬の保管方法

内箱名	設定温度
DNA Capture Library	-70°C
Library Prep Kit (Pre PCR)	-20°C
Index Primers 1-32 (Pre PCR)	-20°C
Hyb Module Box 1 (Post PCR)	30°C
Hyb Module Box 2 (Post PCR)	-20°C

表 13 安定性試験における RNA 検出用試薬の保管方法

内箱名	設定温度
RNA Capture Library	-70°C
RNA Library Prep Box 1	-20°C
Target Enrichment Box 1 for RNA	30°C
Target Enrichment Box 2 for RNA	-20°C

試験の結果、いずれの時点においても全ての管理試料で品質に係る評価基準を満たしたことから、表 14 及び表 15 に示す本試薬の保管方法及び有効期間の設定の適切性が確認された。

表 14 DNA 検出用試薬の保管方法及び有効期間

内箱名	保存温度	有効期間
DNA Capture Library	-70°C 以下	24 か月
Library Prep Kit (Pre PCR)	-20°C 以下	
Index Primers 1-32 (Pre PCR)	-20°C 以下	
Hyb Module Box 1 (Post PCR)	15~30°C	
Hyb Module Box 2 (Post PCR)	-20°C 以下	

表 15 RNA 検出用試薬の保管方法及び有効期間

内箱名	保存温度	有効期間
RNA Capture Library	-70°C 以下	24 か月
RNA Library Prep Box 1	-20°C 以下	
Target Enrichment Box 1 for RNA	15~30°C	
Target Enrichment Box 2 for RNA	-20°C 以下	

### (3) 参照データベースの更新手順

本品の解析工程のうちアノテーション及び解析結果レポートの出力の工程においては、公共デ

データベースの情報を一定のルールをもってプールした内部データベース又は自社作成の内部データベースを参照し、各バリエントにアノテーションを付与する。公共データベースを基にしたデータベースについてはプールする情報の基準が示され、自社作成のデータベースについては作成方法が説明された。また更新を必要とする内部データベースについては、更新の間隔及び方法が規定された。

解析結果出力工程で参照される「Fast-track 対象遺伝子異常データベース」については、「1. 審議品目の概要」で述べたとおり、本申請とは別に IDATEN 申請を活用したデータベースの更新が予定されている。IDATEN 申請においては、以下の手順で当該データベースを更新する予定であると説明された。

- ゲノム検査ガイドラインの更新に伴い新たに追加された Fast-track 対象遺伝子異常が本品の解析対象遺伝子の範囲であるか否かを確認する。
- 解析対象範囲内のバリエントに対して検出性能の評価を行う。
- 検出性能の評価の結果、事前に設定した達成基準を満たしたバリエントをデータベースに追加する。

検出性能の評価としては、新たに追加しようとする Fast-track 対象遺伝子異常に対し、口項「(2) 性能に関する資料」の「提出された資料の概要」の「3) 分析性能」に示す Fast-track 対象遺伝子異常に対する最小検出感度を評価する試験と同様の試験を実施することが説明された。バリエントの追加の可否を検討するための達成基準は、22 検体を用いて VAF を変化させて繰返し測定した結果、95%以上の割合で検出可能な VAFの最小値が■%以下であることと設定された。IDATEN申請の承認後、ゲノム検査ガイドラインの更新に伴い上述の検討を実施し、事前に設定した達成基準を満たす場合には、変更計画に従った変更による届出により Fast-track 対象遺伝子異常データベースが更新される予定である。

#### <総合機構における審査の概要>

##### 1) 本品の評価

本品は、固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする類似既承認品と同様に、造血器腫瘍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。一方で、固形がんを対象とした CGP 検査は現時点では標準治療後の治療法選択を目的として実施されるが、本品での検査は診断、予後予測及び治療法選択のために実施され、疾患によっては初発時から実施することを意図していることに差異がある。また、Fast-track 対象遺伝子異常に該当するバリエントの有無を先に返却する等の運用も異なる。したがって、本品の審査においては、固形がんを対象とした CGP 検査における審査方針に加え、上述の差異を踏まえて以下の3点を中心に評価を行った。

- 本品を用いた検査の時期、用途及び対象患者の適切性
- Fast-track 対象遺伝子異常及びその他のバリエントに関する解析結果レポートの作成工程及び内容の妥当性
- 検出対象のバリエントに対する検出性能の妥当性

##### ① 本品を用いた検査の時期、用途及び対象患者の適切性

ゲノム検査ガイドラインでは疾患ごとに用途（診断／予後予測／治療法選択）別の推奨度が示されている。申請者は造血器腫瘍及び類縁疾患患者を対象とし、ゲノム検査ガイドラインの推奨度に基づき本品を使用することが適切であると説明した。

総合機構は、以下のとおり検討した。

本品の解析対象遺伝子は、ゲノム検査ガイドライン等に基づき造血器腫瘍患者の診断、予後予測、治療法選択等に有用とされる遺伝子が選択されている。また、ゲノム検査ガイドラインにおいては「疾患・病期別パネル検査推奨度」（以下「検査推奨度」という。）<sup>iii</sup>が公表されている。これらの状況を踏まえると、現時点でのコンセンサスに基づき策定されたゲノム検査ガイドラインの範囲で本品を使用することに問題はない。一方で、造血器腫瘍の診療の実状を踏まえると、ゲノム検査ガイドラインの検査推奨度が「強く推奨：SR」又は「推奨：R」となっている場合でもCGP検査を実施する必要がないケースも想定される。例えば、アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫の診断においては DHL<sup>iv</sup>の鑑別のためにゲノム検査の実施が必要であるとされ、検査推奨度は「強く推奨：SR」である。しかしながら、検査推奨度の解説には、従来法による検査が不可能な場合において CGP 検査を強く推奨する旨が記載されている。解説の記載のとおり、DHL の鑑別は従来法の FISH でも検査が可能な状況であり、必ずしも CGP 検査を実施する必要はないと考えられる。また、造血幹細胞移植等の介入手段の適応を判断することを目的とする場合には、例えば、日本造血細胞移植学会が策定した「造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群 骨髄増殖性腫瘍（成人）（第3版）」等<sup>8</sup>にて年齢、病期、予後分類、染色体異常及び病的バリエントの有無等の観点から適応推奨条件が記載されていることから、ゲノム検査ガイドラインのみならず関連学会のガイドラインも考慮した上で CGP 検査の実施の適否を検討する必要がある。以上を踏まえ、関連学会のガイドライン、他の検査選択肢等を総合的に勘案して検査の適否を十分に検討すべきである旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うこととした。

## ② Fast-track 対象遺伝子異常及びその他のバリエントに関する解析結果レポートの作成工程及び内容の妥当性

本品の審査においては、解析結果レポートの作成工程については、バリエントの検出原理、アノテーション工程等において参照される公共又は自社のデータベース、データベースの更新等の運用体制、解析結果レポートへの出力基準等の妥当性について検討した。本品の解析結果レポートには造血器腫瘍との関連性が明らかではない VUS も出力されることから、その妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

以下の3つの理由から、本品では VUS を含めた解析結果レポートを出力し、エキスパートパネルにより検討されることが適切である。

<sup>iii</sup> 強く推奨する：SR、推奨する：R、考慮してもよい：CO、推奨しない：NR の4段階で表される。

<sup>iv</sup> MYC 及び BCL2 又は BCL6 の再編成を同時に認める B 細胞リンパ腫。これらのバリエントを認めない場合よりも予後不良とされる。

- 関連学会等で病原性が評価されているバリエントはわずかであり、その他の多くのバリエントの病原性は明らかになっていない。
- SNP データベースとがん遺伝子関連データベース (COSMIC) のいずれにも登録されているバリエントについては、それぞれのデータベースにおける登録回数、ヒトゲノムに関連する疾患データベースでの病原性の情報等を踏まえて総合的に判断する必要がある。例えば、*JAK2* V617F は、骨髄増殖性腫瘍の原因となる病的バリエントであり、がん関連遺伝子異常データベース (COSMIC) に多数回登録されている一方で、健常人のクローン性造血でも検出されることがあるため SNP データベースにも比較的高い頻度で登録されている。
- 機能喪失をもたらすバリエントについては、ホットスポットを形成せず遺伝子全体に分布することが知られている。そのため、病的バリエントであってもがん遺伝子関連データベース (COSMIC) の登録回数が少なく、病原性の判断が難しい場合がある。

なお、エキスパートパネルの負担が増えることも懸念されるため、エキスパートパネルの負担軽減を目的の 1 つとして正常部を利用するペア解析を採用している。また、市販後に患者検体においても該当のバリエントが頻度高く検出された場合は、造血器腫瘍の専門家と協議を行った上でブラックリストに追加し、解析結果レポートから除外することを検討する。

総合機構は、以下のとおり検討した。

本品による解析結果の解釈にあたりエキスパートパネルによる検討を必要とするが、現時点で考えられる負担軽減策も講じていることから、一部の VUS を含めた解析結果レポートを出力することは致し方ないと判断した。

また、結果の返却方法について、ゲノム検査ガイドラインでは Fast-track 対象遺伝子異常についてはエキスパートパネルを介することなく迅速に結果を返却することが推奨されている一方で、解析結果全般についてはエキスパートパネルにより詳細に検討することが望ましいとされている。本品では、ゲノム検査ガイドラインのとおり第一段階で Fast-track 対象遺伝子異常、第二段階でその他のバリエントの結果が返却される。急性疾患患者に対して Fast-track 対象遺伝子異常の結果をより迅速に返却することで、早期に介入方針を決定することが可能となる。また、Fast-track 対象遺伝子異常はその解釈が確立しているものが学会により選択されていることから、当該結果のみで介入方針を検討した場合に誤った判断がなされる可能性は極めて低いと考えられるため、段階的に結果を返却することに特段の問題はないと判断した。

### ③ 解析対象変異に対する検出性能の妥当性

病的バリエントの検出性能を評価するために必要な評価項目は固形がん、造血器腫瘍等の腫瘍の種類に依存しないと考えられる。ただし、本品は「OncoGuide NCC オンコパネル システム」(承認番号: 23000BZX00398000) 等が該当する医療機器と体外診断用医薬品のコンビネーション製品とは異なり、医療機器である解析プログラムと体外診断用医薬品であるテンプレート DNA 調製試薬が別品目として承認申請されているため、本品を用いた検査全体としての評価項目の充足性を確認する必要がある。

本品を用いた検査全体の評価項目は上述のとおりであり、「ヘムサイト診断薬」側で提出された評価項目と合わせて検討した結果、固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする類似既承認品と同様であったことから、評価項目に特段の問題はないと判断した。

各試験の結果については以下の 4 点を検討した。

- 真度試験における解析パイプラインごと及び検体種ごとの評価結果
- 室間再現精度試験における DNA シークエンサーの機器間差の評価結果
- 特異性試験の評価結果
- 妨害物質の影響試験における評価対象に含まれないアルブミンの混入への対応

本品の製品設計を考慮し、図 1 に示す 5 種類の解析パイプラインごとに検出性能を評価する必要がある。真度試験では、バリエーションタイプごとに単一又は複数の対照法が設定され、各対照法に対する本品の陽性一致率及び陰性一致率が評価された。当該試験の検体に含まれた SNV/Indel については Genomon mutation call のみ、融合遺伝子は Genomon RNA のみで検出された一方で、構造異常は Genomon SV 及び Genomon RNA により検出可能である。いずれの解析パイプラインの検出性能も適切に評価する必要があることから、表 6 に示す構造異常に関する陽性一致率及び陰性一致率がいずれの解析パイプラインによる検出結果であるか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

真度試験で用いた検体に含まれていた 38 の構造異常のうち、本品で検出されたバリエーション数は 36 であり、Genomon SV により検出されたバリエーション数は 36、Genomon RNA により検出されたバリエーション数は 10 であった。したがって、当該試験によりいずれの解析パイプラインの検出性能も評価された。なお、Genomon RNA により検出された 10 の構造異常はいずれも Genomon SV でも重複して検出された。一般的に、構造異常のうち RNA レベルの構造変化を伴わないものは RNA を検体とした検査による検出は困難とされている。これに対し、「ヘムサイト診断薬」の DNA から DNA ライブラリ調製を行う場合のベイトはブレイクポイントとなり得るイントロンも含めてキャプチャ対象としているため、当該構造異常を Genomon SV により検出可能としている。

総合機構は、以下のとおり検討した。

真度試験において本品で検出された構造異常のうちパイプラインごとのバリエーション数が提示され、各パイプラインの役割も説明されたことから、申請者の説明のとおり、当該試験によりいずれの解析パイプラインの検出性能も適切に評価されたと判断した。なお、Genomon SV 及び Genomon RNA を合わせた本品全体としての構造異常の検出性能の評価においては、新鮮検体の場合は WGS、FFPE 検体の場合は FISH が対照法として設定された。これらを合わせた構造異常全体では陽性一致率は 94.7%、陰性一致率は 97.5%であり、検出性能として問題ないと判断した。ただし、評価に用いられた FFPE 検体が少数であったこと、及び一般的に FFPE 検体では核酸が断片化されることが知られていることから、実検査において FFPE 検体を使用可能と考える理由について説明を求めた。



当該試験ではアライメントが [REDACTED] ているものであれば完全一致した配列を足し合わせることで評価可能としたが、 [REDACTED] ている場合は各アライメント長が [REDACTED] になり、相同性検索において正確な評価ができないため評価対象から除外した。

- 設計時に標的とした領域の長さが [REDACTED] 塩基未満であったために設計された [REDACTED] に反復配列が存在する  
RNA から DNA ライブラリ調製を行う場合のベイトは総塩基長が [REDACTED] 塩基となるように設計されているため、 [REDACTED] で設計される。当該試験では配列の繰り返しの部分が不一致となる。

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

これらの不一致を踏まえても、全体として 91.39%のベイトで配列を同定できたことから十分な相同性を有する。

総合機構は、以下のとおり検討した。

RNA を対象とするベイトに関する評価方法は確立されておらず評価可能な範囲に限界があることから、評価条件に該当しないアライメントが一定程度存在することは理解できる。したがって、申請者の考察に特段の問題はないと判断した。

妨害物質の評価において、内因性の妨害物質としてのアルブミンによる検査性能への影響については、DNA 抽出工程で用いる核酸単離キットにより適切に除去されることが説明された。しかしながら、核酸単離キットは審査において除去性能が確認されたものではないことから、別の方法でアルブミンに対する影響を評価する必要があると考え、実検査時におけるアルブミンの混入への対応について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本品の使用方法として、実検査時には使用する核酸抽出キットの取扱説明書等に従い操作を行った後に、抽出した核酸の化学的純度を吸光度測定等により確認するよう規定することで、アルブミンの混入に対する影響を排除できる。

総合機構は、申請者の規定した使用方法により使用者がアルブミンの混入の有無を確認した上で検査が実施されることから、申請者の対応に問題はないと判断した。

## 2) 本品に係る実施体制

現在、固形がんを対象とした CGP 検査は、エキスパートパネルによる結果の解釈を要することから、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」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。造血器腫瘍を対象とした CGP 検査についても、適切な結果解釈のため、同様にがんゲノム医療中核拠点病院を中心とする診療体制下において本品での検査を実施することが適切であると考え。なお、使用指針においては、検査実施施設をがんゲノム医療中核拠点病院等に絞る場合、造血器腫瘍の主要な診療施設のうち約 50～70%にとどまる可能性があることが記載されている。この問題点については、厚生労働省により今後必要に応じて診療体制が拡充される予定であると説明されている。当該前提の下で本品を用いた検査をがんゲノム医療中核拠点病院等から開始することについて、専門委員に支持された。

以上の 1) 及び 2) を踏まえ、固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする類似既承認品と同様に、以下の事項を承認条件として付すことで、本品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介入方針の決定においては、がんゲノム医療に精通した医師が、最新の医学知見に基づき、治療歴、他の関連する検査結果、臨床症状とあわせて、総合的に判断すること。

3) IDATEN 申請の妥当性

解析結果レポート出力時に参照される「Fast-track 対象遺伝子異常データベース」については、「1. 審議品目の概要」で述べたとおり、本申請とは別の IDATEN 申請を活用した更新が予定されている。総合機構は、予定されている変更内容に対して具体的な承認書の変更案が作成可能であること、及び変更計画として事前に許容可能な達成基準を設定可能な変更であることから、IDATEN 申請を活用することは妥当であると判断した。また、予定されている変更内容はゲノム検査ガイドラインを根拠としていること、変更の適否を判断する手順が妥当であること、及び最小検出感度の試験では真度の評価も兼ねられており評価パッケージに不足はないことから、変更計画に特段の問題はないと判断した。

届出を提出するための達成基準(95%の割合で検出可能な VAF の最小値が ████████ %であること)については、次のように検討した。組織検体においては一般社団法人日本病理学会が策定した「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」<sup>9</sup> にてゲノム検査に用いる組織検体の推奨条件が記載されており、腫瘍割合 30～50%以上が望ましいとされていることから、当該基準に問題はない。また、血液、髄液等の検体については、コンセンサスが得られた腫瘍割合等の推奨条件や VAF の目安

は存在しない状況である。造血器腫瘍の診療の実状や既承認の検査の状況等を踏まえ、申請者の提示した達成基準であれば、実臨床で使用することに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>

基本要件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>

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、ロ項、「(2) 性能に関する資料」の <総合機構における審査の概要>の「1) 本品の評価」及び「2) 本品に係る実施体制」で述べたように、本品の適正使用を進めるためには、関連学会のガイドライン等の遵守、適切な使用者・使用施設の選定等が重要である。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。

使用目的に照らし十分な正確性、精度及び安定性を有することを定めた第 10 条については、既承認品と同様に分析性能の評価結果について添付文書で情報提供することとした。

プログラムの開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、後述の 4. 総合評価「2) サイバーセキュリティに対する対応」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、2. 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、「(2) 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>

本品の前世代品において一定の使用実績があるため、本品の製造販売後の使用成績調査等は必要ないと説明された。また、本品での検査で取得された臨床・ゲノム情報については C-CAT に集積することとなっており、必要な対応は完了している。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のとおり判断した。

固形がんを対象とした CGP 検査を目的とする類似既承認品と同様に、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、協力する必要があるものの、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、造血器腫瘍患者から得られた腫瘍組織検体等より抽出した DNA 及び RNA 中の造血器腫瘍関連遺伝子異常を検出し、造血器腫瘍の診断、治療法選択及び予後予測に資する情報を出力する遺伝子変異解析プログラムである。本品の審査における主な論点は3点であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

## (1) 本品を用いた検査の時期及び対象患者

2. 口項. <総合機構における審査の概要>の「1) 本品の評価」の「①本品を用いた検査の時期、用途及び対象患者の適切性」で述べたとおり、本品はゲノム検査ガイドラインの検査推奨度に基づき、造血器腫瘍の診断、治療法選択及び予後予測の検討のために使用される。特に、病態の異なる複数の病型が存在する骨髄異形成症候群等においては、初発時の正確な診断が重要であり、そのためにはゲノム検査が必須であるとされている。国立研究開発法人国立がん研究センターで実施された臨床研究<sup>10</sup>では、造血器腫瘍 176 症例を対象に本品の前世代品を用いた解析を行ったところ、176 症例中 171 例 (97%) で少なくとも 1 つのバリエントが検出された。検出されたバリエントには高頻度に認められるもののみでなくまれな構造異常や融合遺伝子が含まれていた。また、検出されたバリエントの診断、治療法選択及び予後予測における有用性を評価したところ、それぞれの用途においてエビデンスレベル A のバリエントが 76%、12%及び 44%の症例で検出された。また、国立研究開発法人国立がん研究センターを中心とする 4 施設で実施された共同臨床研究では、造血器腫瘍 68 症例を対象に本品の前世代品を用いた解析を行ったところ、68 症例中 63 例 (93%) で少なくとも 1 つのバリエントが検出された。また、検出されたバリエントの診断、治療法選択及び予後予測における有用性を評価したところ、それぞれの用途においてエビデンスレベル A のバリエントが 66%、26%及び 57%の症例で検出された。これらを踏まえても CGP 検査は特に診断に寄与する可能性が高いと考えられる。したがって、ゲノム検査ガイドラインの検査推奨度に基づき、必要性の高い疾患においては初診時に使用することは適切である。また、再発時には、主体となる腫瘍細胞の遺伝子背景が初診時と異なることがある。そのため、疾患によっては再発時の適切な介入方針の検討のために CGP 検査により遺伝子背景を評価することが推奨されている。例えば、再発又は難治性かつ *ALK* 融合遺伝子陽性の T/NK 細胞性非ホジキンリンパ腫が適応となる治療薬が存在し、従来法による検査が不可能な場合に CGP 検査が強く推奨されている。また、薬剤耐性獲得の指標として知られるバリエントが検出された場合、他の薬剤への変更が推奨される。以上より、再診時においてもゲノム検査ガイドラインの検査推奨度に基づき本品を用いた検査を実施することに問題はないと判断した。

検査対象患者については、再生不良性貧血、遺伝性骨髄不全症候群等の血球減少をきたす疾患において造血器腫瘍との鑑別が困難である場合にも使用される可能性がある。そのため、本品の対象患者を造血器腫瘍に限定せず、ゲノム検査ガイドラインに従い類縁疾患も含めることが適切と判断した。

一方で、2. 口項. <総合機構における審査の概要>の「1) 本品の評価」の「①本品を用いた検査の時期、用途及び対象患者の適切性」で述べたとおり、ゲノム検査ガイドラインの検査推奨度が「強く推奨：SR」又は「推奨：R」となっている場合でも CGP 検査を実施する必要がないケースも想定されるため、関連学会のガイドラインを参照し CGP 検査の実施の適否を十分に検討すべきである旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うこととした。

## (2) 本品の臨床的位置づけ

本品においては、診断、予後予測及び治療法選択に関連するバリエントの有無を幅広く検査することが可能という利点が考えられる。一方で、単一の遺伝子を解析する既存のコンパニオン診断薬等（以下「CDx」という。）や体外診断用医薬品に対して結果返却までの所要期間が長いた

め、Fast-track 対象遺伝子異常の結果を迅速に返却できたとしても急性疾患への対応には適さない可能性がある。そのため、急性疾患においては既存の CDx や体外診断用医薬品による検査結果に基づき初期の介入方針を決定し、その後本品での検査結果に基づきより精緻な介入方針を検討することが想定される。また、本品と併用する DNA シークエンサーの原理上、本品では染色体レベルの異常等を検出することが困難である。したがって、本品の実装後も本品のみで造血器腫瘍におけるゲノム検査が完結するわけではなく、従来の検査との適切な使い分けが重要となる。また、本品は治療開始前から使用されるため、本品を用いた検査で CDx の対象となる病的バリエーションが確認されることも想定される。固形がんにおいては、CGP 検査で CDx の対象となる病的バリエーションが確認された場合、エキスパートパネルの検討により治療薬を投与することが可能とされている<sup>11</sup>。造血器腫瘍においても同様に、本品での検査により CDx の対象となる病的バリエーションが検出された場合には、固形がんと同様に CDx での再検査を実施せずともエキスパートパネルの検討により治療薬の投与を可能とする方針であるとされていることから、必要以上の検査を要することなく使用できる状況にあると考えられる。

### (3) 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ゲノム情報の外部サーバへの送受信を伴うことから、サイバーセキュリティに対する対応状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

申請時点では、「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）に準じてサイバーセキュリティ対策を講じた。製造販売開始までに「医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書の改訂について」（令和 5 年 3 月 31 日付け薬生機審発 0331 第 11 号、薬生安発 0331 第 4 号）に準じてサイバーセキュリティに対応する予定である。現時点で考え得るサイバーリスクに対してコントロール手段を講じることにより、リスクレベルはすべて受容可能なレベルに低減されることが考えられる。

総合機構は、「保険適用を希望するプログラム医療機器の取扱いについて」（令和 4 年 7 月 19 日付け厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡）（以下「事務連絡」という。）に基づき、保険適用を受けて製造販売を開始するまでに最新のサイバーセキュリティに対応した最終的な製品が完成する見通しであることを確認するため、修正計画の提出を求めた。サイバーセキュリティに関する修正計画を確認したところ、申請者の修正計画に特段の問題はないと判断した。また、本品の承認後、当該事務連絡に基づき、適切に修正が完了したことを確認する予定である。加えて、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、承認条件を付することが適切と判断した。

#### [承認条件]

送付された情報について、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。

以上を踏まえ、以下の事項を承認条件として付し、使用目的を以下のように整備した上で、本品を承認して差し支えないと判断した。

[使用目的]

本品は、組み合わせて使用する体外診断用医薬品等により得られた塩基配列情報を入力することで、その解析結果の表示及び出力を行う。本品は、造血器腫瘍及び類縁疾患患者を対象とし、腫瘍等の包括的なゲノムプロファイルを取得する。

[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。

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

## 参考文献

1. 「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2023 年度版」(一般社団法人日本血液学会)(2023 年 12 月)
2. 「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針 一部改訂版」(厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成班)(2023 年 3 月 30 日)
3. Swerdlow SHOMdISIAfRoC. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; 2017.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022.
6. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022.
8. 「造血細胞移植ガイドライン」(一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会又は日本造血細胞移植学会)
9. 「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」(一般社団法人日本病理学会)(平成 30 年 3 月 1 日)
10. Fukuhara S, Kumade Y, et al. Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies. *Cancer Sci*. 2022; 113(8): 2763–2777.
11. 「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」(令和元年 5 月 31 日付け厚生労働省健康局がん・疾病対策課、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課、保険局医療課事務連絡)