



FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル 総合製品ガイド

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)

高度管理医療機器

承認番号: 23000BZX00403000



FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル

【警告】

本品による検査を実施する際には、関連する指針等に提示される施設要件を満たすことを確認するとともに、関連学会が作成したガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬

Roche ロシュグループ

Contents

FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルとは	4
次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子パネル検査とは.....	5
Foundation Medicine, Inc.(FMI)とは.....	5
FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの特性	6
主な機能	7
包括的がんゲノムプロファイリング機能.....	7
コンパニオン診断機能.....	8
MSI*・TMB**検出機能.....	9
解析結果レポートの見方	10
検査フロー	12
検査の概要.....	12
FMIにおける検査及び解析の概要.....	13
検体の作製基準	14
分析性能	16
最小検出感度(LoD).....	16
同等性.....	18
製品情報/引用文献/製造販売業者の氏名又は名称及び住所/お問合せ	20

*:マイクロサテライト不安定性(Microsatellite Instability)
**:遺伝子変異量(Tumor Mutational Burden)

FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル



FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル

FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル(以下、本品又は本検査)は、米国 Foundation Medicine, Inc.(FMI)により開発された、固形がん組織検体*から抽出したDNAを次世代シーケンサー(NGS:Next Generation Sequencer)等を用いて解析し、がん関連遺伝子変異等を包括的に検出する遺伝子変異解析プログラム** (遺伝子パネル検査)です。

近年、がんの発生や進展、治療効果に関連する遺伝子変異の解明が進み、同じ臓器のがん種であっても遺伝子変異は多様性を有すること等が明らかになり、複数の遺伝子変異情報を基に治療方針を決定する必要性が高まっています。また、がん免疫療法剤の有効性のバイオマーカーとして、マイクロサテライト不安定性(MSI:Microsatellite Instability)や遺伝子変異量(TMB:Tumor Mutational Burden)が注目されています^{1,2)}。

本品は、固形がんの腫瘍組織又は細胞から抽出したDNAについて、がんの診断や治療に関連する324の遺伝子の変異等(塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成)を一括検出及び変異解析します。同時に、MSIの判定、TMBスコアの算出を行うため、診断及び治療方針決定の補助とすることが可能です。また、本品は、複数の遺伝子変異等について、特定医薬品の適応判定補助(コンパニオン診断)が行える機能も有しています。

検体からのDNA抽出、塩基配列の決定、変異データファイルの解析、バイオインフォマティクスによるレビュー、及び臨床的な意義付けを行った解析結果レポートの作成は、FMIにおいて行われます。

本品は、米国で2017年11月に承認を取得しており、国内では、2018年12月に承認を取得し、2019年6月より発売しています。

*:ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE:Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded)検体
**:一般的な名称: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)

次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子パネル検査とは

2000年半ばにNGSが登場したことにより、多数のDNA断片の塩基配列を同時並行的に決定することが可能になりました。以前のシーケンサーは100以下のDNA断片を処理するもので、1990年に開始したヒトゲノムプロジェクトでは、ヒト全ゲノムの解析に約13年と約30億米ドルを費やしましたが、NGSは数百万から数億ものDNA断片を高速に並列処理し、ヒト全ゲノムを数日で、約1,000米ドル程度のコストで解析することができます^{3,4)}。

一方、同じ臓器のがん種でも遺伝子変異は多様性を有することが明らかとなり、がん治療は、臓器別から、遺伝子変異に応じた治療へと変わりつつあります。

これらの背景を受け、近年NGSを用いてがんに関連する遺伝子変異を包括的に検出及び解析し、患者さんを薬剤や臨床試験に結び付けることを目的とした「遺伝子パネル検査」の開発と臨床応用が進められてきました。従来の検査は、一つの遺伝子について、高頻度に変異が起こる領域(ホットスポット)に存在する特定の変異のみを検出するため、包括的に変異を検出することはできませんでした。「遺伝子パネル検査」は、数百にも及ぶがん関連遺伝子の変異を包括的に一括検出できることから、個々の患者さんのがんゲノムプロファイルに応じた適切な治療につながることを期待されています。

Foundation Medicine, Inc. (FMI)とは

FMIは米国マサチューセッツ州で2010年に設立され、すでに25万を超える*がん患者さんの包括的がんゲノムプロファイリング実績を有しています。FMIは包括的がんゲノムプロファイリングにより、がん治療の発展と個別化医療の実現に貢献することを目指し、実臨床における最適な治療選択に必要な情報を提供するとともに、複数の製薬企業と臨床試験パートナーとして提携し、研究開発を促進しています。なお、FMIは2015年にロシュが株式の過半数を取得しロシュ・グループの一員となりました。2018年6月には、ロシュが全株式を取得しています。



*:2019年6月時点

FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの特性



324

324のがん関連遺伝子変異等を 一括検出・解析

324のがん関連遺伝子の変異等*を包括的に一括検出及び変異解析します(→P.7)。

*:塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成



コンパニオン診断

複数の遺伝子変異等について、国内承認薬のコンパニオン診断(適応判定の補助)を行います(→P.8)。



MSI
TMB

MSI・TMBを検出

MSI*判定及びTMB**スコアの算出を行います(→P.9)。

*:マイクロサテライト不安定性(Microsatellite Instability)

** : 遺伝子変異量(Tumor Mutational Burden)



専門家レビュー及び アノテーション済みの 解析結果レポート

解析結果は、専門家によるレビュー及び臨床的意義付け(アノテーション)がされた解析結果レポートとして報告します(→P.10)。

実績あるFMIで検査・解析

米国において25万を超える*検査実績を持つFMIにおいて、検査及び解析を行います。

*:2019年6月時点

主な機能

「警告を含む使用上の注意」等は、添付文書情報をご参照ください。

包括的がんゲノムプロファイリング機能

324のがん関連遺伝子の変異等を包括的に一括検出及び変異解析します。

324

がんの診断や治療に関連する324の遺伝子について、塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、及び再編成を、解析する遺伝子の領域を限定しないハイブリッドキャプチャー法を用いたシーケンスにより包括的に一括検出及び変異解析します。

● 塩基置換、挿入/欠失、及びコピー数異常を検出するため本品が全エクソン*領域を解析対象とする309の遺伝子

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1	APC	AR
ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BRAF
BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2	BTK	C11orf30	CALR	CARD11
CASP8	CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274	CD70
CD79A	CD79B	CDC73	CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R
CSF3R	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1	EPHB4
ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2	FAM46C	FANCA
FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12	FGF14	FGF19	FGF23
FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH	FLCN	FLT1
FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3	GATA4	GATA6	GID4(C17orf39)	GNA11	GNA13
GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A	HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1
ID3	IDH1	IDH2	IGF1R	IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2
JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL
KIT	KLHL6	KMT2A(MLL)	KMT2D(MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1	MAP2K2
MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKKN1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3	MSH6
MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NBN	NF1
NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS	NT5C2
NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2	PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5
PBRM1	PDCD1	PDCD1L G2	PDGFRA	PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB
PIK3R1	PIM1	PMS2	POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A
PRKCI	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B
RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1
SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOCS1	SOX2	SOX9
SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU	SYK	TBX3	TEK
TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53	TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1
VEGFA	VHL	WHSC1	WHSC1L1	WT1	XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703	

*:遺伝情報をコードする塩基配列

● 遺伝子融合等を検出するため本品がイントロン*領域等を解析対象とする36の遺伝子

ALKイントロン 18, 19	BCL2 3'UTR	BCRイントロン 8, 13, 14	BRAFイントロン 7-10	BRCA1イントロン 2, 7, 8, 12, 16, 19, 20	BRCA2イントロン 2	CD74イントロン 6-8	EGFRイントロン 7, 15, 24-27	ETV4イントロン 8
ETV5イントロン 6, 7	ETV6イントロン 5, 6	EWSR1イントロン 7-13	EZRイントロン 9-11	FGFR1イントロン 1, 5, 17	FGFR2イントロン 1, 17	FGFR3イントロン 17	KITイントロン 16	KMT2A(MLL) イントロン6-11
MSH2イントロン 5	MYBイントロン 14	MYCイントロン 1	NOTCH2 イントロン26	NTRK1イントロン 8-11	NTRK2イントロン 12	NUTM1イントロン 1	PDGFRAイントロン 7, 9, 11	RAF1イントロン 4-8
RARAイントロン 2	RETイントロン 7-11	ROS1イントロン 31-35	RSPO2イントロン 1	SDC4イントロン 2	SLC34A2 イントロン4	TERCノンコーディングRNA	TERT プロモーター	TMPRSS2 イントロン1-3

*:遺伝情報をコードしない塩基配列

コンパニオン診断機能

複数の遺伝子変異等に対応する薬剤の
コンパニオン診断を行います。



下記の遺伝子変異等に対応する国内承認薬の該当がん種への適応の判定補助、すなわちコンパニオン診断を行います。

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
EGFRエクソン19欠失変異及び エクソン21 L858R変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、 オシメルチニブメシル酸塩
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK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
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14 スキッピング変異		カブマチニブ塩酸塩水和物
BRAF V600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、 ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)、パニツムマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ

出典：2020年5月改訂(第6版)添付文書

MSI・TMB検出機能

MSI*判定及びTMB**スコアの算出を行います。

*: マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability)
**: 遺伝子変異量 (Tumor Mutational Burden)



免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法の有効性との関連が報告されている^{1,2)}バイオマーカーとして、MSI判定及びTMBスコアの算出を行います。解析結果は診断及び治療方針決定の補助に用いることができます。

MSI判定の意義

マイクロサテライト(同じ塩基配列の繰り返し)領域の反復異常が多い(MSI-High[MSI-H])では、免疫系に認識されるネオアンチゲンの発現が高いと考えられています⁵⁾。また、MSI-Hにおけるがん免疫療法の臨床的有用性が報告されています^{2,6,7)}。

【判定方法】

95のイントロンのホモポリマーの繰り返し配列の長さのばらつきを解析してMSIスコアを算出し、他の検査法(免疫組織化学染色[IHC]法及びポリメラーゼ連鎖反応[PCR]法)に対する同等性試験にて決定された判定基準に基づき、MSI-Hか Microsatellite Stable(MSS)かを判定します。

TMBスコア算出の意義

TMBスコアが高いほど免疫系に認識されるネオアンチゲンの発現が高く、がん免疫療法の効果が期待できると考えられています⁸⁾。肺癌や悪性黒色腫等でTMBが高いことが報告されています⁹⁾。

【判定方法】

アレル頻度が5%以上の同義変異及び非同義変異の総数に基づき、mut/Mbの単位でTMBスコアを算出します。

解析結果レポートの見方

解析結果レポートは、MHLW APPROVED CLAIMS、PROFESSIONAL SERVICES、及びAPPENDIXから構成されています。

1枚目には、MHLW APPROVED CLAIMSとして、コンパニオン診断に関わる遺伝子変異等の検出結果と各変異に対応する薬剤(①)、及びコンパニオン診断に関わらない遺伝子変異等とMSI・TMB(バイオマーカー)の検出結果(②)が記載されています。こちらの内容は、本邦における本品の承認薬情報に基づいて作成されています。



PATIENT
Chugai Unique ID

TUMOR TYPE
Lung adenocarcinoma

REPORT DATE
XXXXXXXXXX

ORDERED TEST #
XXXXXXXXXX

PATIENT

DISEASE Lung adenocarcinoma

NAME Not Given

DATE OF BIRTH Not Given

SEX Not Given

MEDICAL RECORD # Not Given

PHYSICIAN

ORDERING PHYSICIAN Not Given

MEDICAL FACILITY Not Given

ADDITIONAL RECIPIENT Not Given

MEDICAL FACILITY ID Not Given

PATHOLOGIST Not Given

SPECIMEN

SPECIMEN SITE Not Given

SPECIMEN ID Not Given

SPECIMEN TYPE Not Given

DATE OF COLLECTION Not Given

SPECIMEN RECEIVED Not Given

Companion Diagnostic (CDx) Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS IN JAPAN
EGFR L858R	Afatinib maleate Erlotinib hydrochloride Gefitinib Osimertinib mesilate

OTHER ALTERATIONS & BIOMARKERS IDENTIFIED

Results reported in this section are not prescriptive or conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See professional services section for additional information.

Microsatellite Status MS-Stable [§]	PTCH1 T416S
Tumor Mutational Burden 11 Muts/Mb [§]	RBM10 Q494*
CDKN2A/B loss [§]	TP53 R267P
EGFR amplification [§]	

§ Refer to appendix for limitation statements related to detection of any copy number alterations, gene rearrangements, MSI or TMB result in this section.
Please refer to appendix for Explanation of Clinical Significance Classification and for variants of unknown significance (VUS).

Intended Use Overview

- The product is used to obtain a comprehensive genomic profile of tumor tissue from patients with solid tumors.
- The product is used to detect genetic alterations, etc., as an aid to determine the suitability of the following drugs for individual patients.

Note: Please refer to the package insert of FoundationOne CDx Cancer Genomic Profile for specific details about intended use or indications.

GENETIC ALTERATION	TYPE OF CANCER	CORRESPONDING DRUGS
EGFR exon 19 deletions and exon 21 L858R alterations	Non-small cell lung cancer	Afatinib maleate, erlotinib hydrochloride, gefitinib, or osimertinib mesilate
EGFR exon 20 T790M alterations	Non-small cell lung cancer	Osimertinib mesilate
ALK fusion genes	Non-small cell lung cancer	Alectinib hydrochloride, icotinib, or ceritinib
BRAT V600E or V500K alterations	Melanoma	Dabrafenib mesilate, trametinib dimethyl sulfoxide, or vemurafenib
ERBB2 copy number alterations (HER2 gene amplification positive)	Breast cancer	Trastuzumab (genetical recombination)
KRAS/NRAS wild type*	Colorectal cancer	Cetuximab (genetical recombination) or panitumumab (genetical recombination)

*Absence of mutations in codons 12, 13, 59, 61, 117, 146.

Electronically Signed by Julia A. Elvin, M.D., Ph.D. • Jeffrey S. Ross, M.D., Medical Director • 01 March 2019
Foundation Medicine, Inc.

Sample Preparation: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027931
Sample Analysis: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027931
MHLW APPROVED CLAIMS — PAGE 1 of 1

1

コンパニオン診断に関わる遺伝子変異等の検出結果と各変異に対応する薬剤

診断及び各遺伝子変異等に対応する薬剤の該当がん種への適応の判定補助(コンパニオン診断)に用いてください。

2

コンパニオン診断に関わらない遺伝子変異等及びバイオマーカーの検出結果

コンパニオン診断機能を持たない遺伝子変異等及びバイオマーカーの検出結果が記載されています。診断及び治療方針決定の補助に用いてください。

注)2019年11月作成見本

※本ページは、衛生検査所が印刷し、医療機関にお届けします。
なお、変異データファイルの確認、解析結果レポートのダウンロード及び印刷は中外FMIポータルシステム上で行うことができます。

10

MHLW APPROVED CLAIMSの次に、PROFESSIONAL SERVICESとして、遺伝子変異等と MSI・TMB(バイオマーカー)の検出結果(①)、臨床的有効性が期待できる薬剤(②、③)、臨床試験情報(④)、耐性等の情報(⑤)*、及びNCCNガイドラインに基づく薬剤の推奨度(⑥)が記載されています。最後に、APPENDIXが記載されています。

1

遺伝子変異等及びバイオマーカーの検出結果

FOUNDATIONONE® CDx

PATIENT: Chugai Unique ID
TUMOR TYPE: Lung adenocarcinoma
REPORT DATE: XXXXXXXX
COUNTRY CODE: JP
ORDERED TEST #: XXXXXXXX

Biomarker Findings
Microsatellite status - MS-Stable
Tumor Mutational Burden - 11 Muts/Mb

Genomic Findings
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.
EGFR amplification, L858R
PTCHI T416S
CDKN2A/B loss
RBM10 Q494*
TP53 R267P

7 Disease relevant genes with no reportable alterations: KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROST

BIOMARKER FINDINGS
Tumor Mutational Burden - 11 Muts/Mb

9 Trials see p. 14

MICROSATELLITE STATUS
Microsatellite status - MS-Stable

GENOMIC FINDINGS
EGFR - amplification, L858R

4 Trials see p. 16

PTCHI - T416S

5 Trials see p. 17

THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)
Atezolizumab
Durvalumab
Nivolumab
Pembrolizumab
No therapies or clinical trials.

THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
Avelumab
Cemiplimab-rwlc

THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)
Afatatinib
Dacomitinib
Erlotinib
Gefitinib
Osimertinib
none

THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
Cetuximab
Lapatinib
Panitumumab
Sonidegib
Vismodegib

16 Therapies with Clinical Benefit
0 Therapies with Lack of Response
18 Clinical Trials

The content provided as a professional service by Foundation Medicine, Inc., has not been reviewed or approved by the FDA.
Electronically Signed by Julia A. Elvin, M.D., Ph.D. + Jeffrey S. Ross, M.D., Medical Director • 01 March 2019
Foundation Medicine, Inc.

Sample Preparation: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027531
Sample Analysis: 150 Second St., 1st Floor, Cambridge, MA 02141 • CLIA: 22D2027531
PROFESSIONAL SERVICES → PAGE 1 of 19

2

検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対し、当該がん種に適応のある薬剤**

3

検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対し、当該がん種以外に適応のある薬剤**

4

検出された各遺伝子変異等及びバイオマーカーに対する進行中の臨床試験の情報

5*

検出された各遺伝子変異等に対し、当該がん種で適応を持つ**が、耐性等の理由で効果が期待できない薬剤

6***

NCCNガイドラインに基づく薬剤の推奨度

注)2019年11月作成見本

検出された遺伝子変異等及びバイオマーカー、効果が期待できる薬剤及び臨床試験に関して解説するページが続きます。APPENDIXに、意義不明の変異(VUS:Variant of Unknown Significance)及び本品に関する説明が記載されます。

*: 検出された場合のみ記載
** : FDAの承認状況に基づく
*** : 2020年1月より記載

<解析結果レポートご確認の際にご注意いただきたいこと>

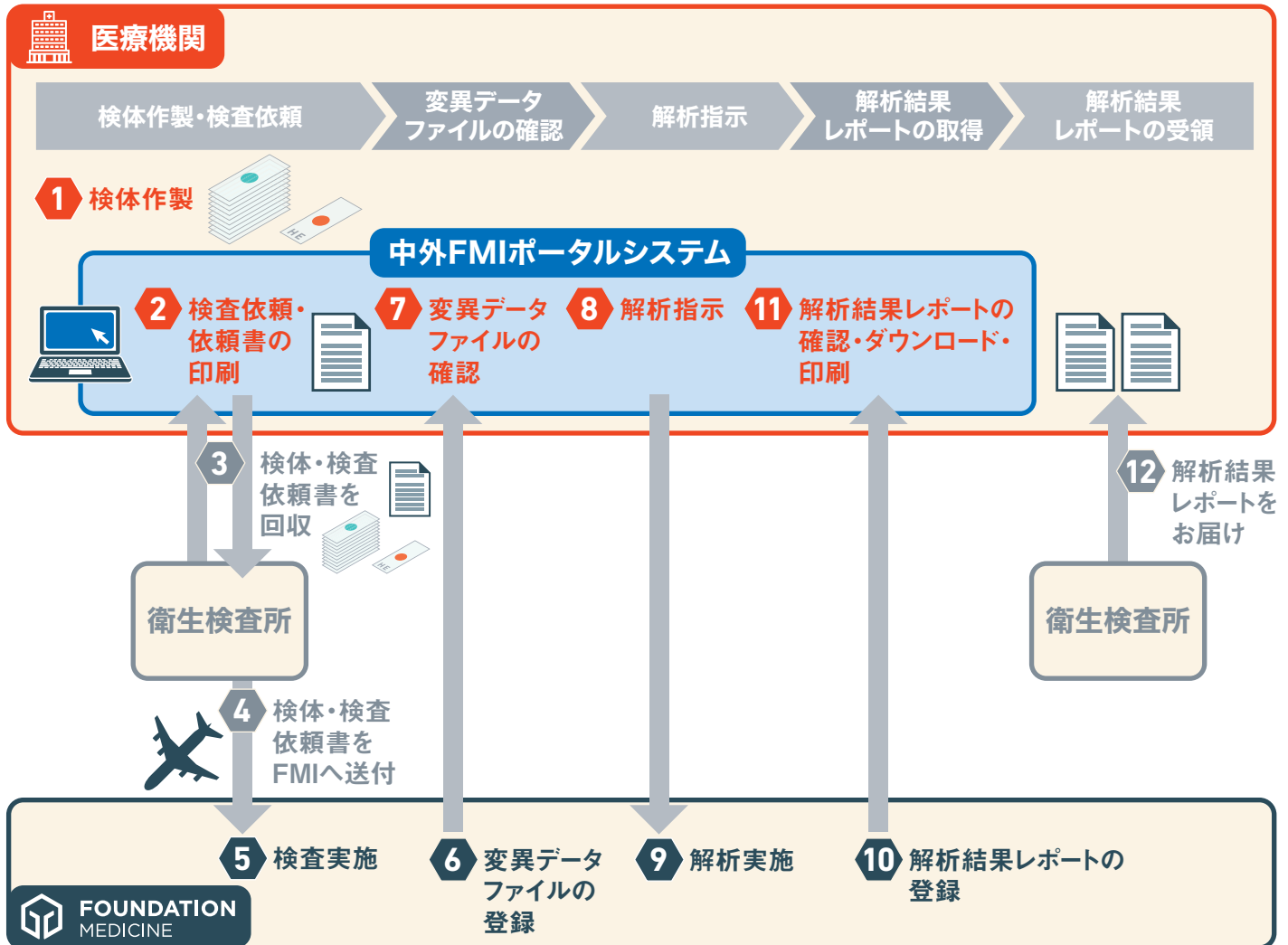
- 解析結果レポート確認においては、本品の最新の添付文書をご確認ください。
- 解析結果レポート内の「APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS IN JAPAN」は、本邦における本品の承認薬情報に基づいて作成されています。薬剤決定にあたっては薬剤の最新の添付文書をご確認ください。
- 「PROFESSIONAL SERVICES」については、厚生労働省から承認を受けたものではありません。

検査フロー



検査の概要

本検査の依頼、ステータス及び結果の確認等は、中外FMIポータルシステム上で行います。中外FMIポータルシステムを利用するには所定のセキュアネットワークサービスを導入する必要があります。



- 1** 医療機関において検体を準備します。
- 2** 医療機関は中外FMIポータルシステム上で、匿名化した患者IDや検査に必要な検体情報を入力して検査依頼を行い、検査依頼書を印刷します。
- 3** 本検査において中外製薬と契約している衛生検査所が、医療機関から検体及び検査依頼書を回収します。
- 4** 衛生検査所は検体及び検査依頼書を米国にあるFMIに送付します。
- 5** FMIは受領した検体及び検査依頼書を基に、検査を実施します。
- 6** FMIは遺伝子の変異データファイルを中外FMIポータルシステムに登録します。中外FMIポータルシステム上にメッセージが表示されるとともに、検査依頼を行った方へ、アカウント登録時に入力されたメールアドレスへ通知が届きます。
- 7** 医療機関は遺伝子変異データファイルを中外FMIポータルシステム上で確認します。
- 8** 医療機関は中外FMIポータルシステムを介してFMIに解析指示を出します。
- 9** FMIは変異データファイルの解析を実施します。
- 10** FMIは解析結果レポートを中外FMIポータルシステムに登録します。
- 11** 医療機関は中外FMIポータルシステム上で、解析結果レポートを確認、ダウンロード、印刷します。
- 12** 衛生検査所は、解析結果レポートのうち、「MHLW APPROVED CLAIMS」のみを印刷して、医療機関へ届けます。

FMIにおける検査及び解析の概要

FMIは受領したFFPE検体を用い、以下の手順で検査及び解析を行います。



1 受け入れ確認

組織量が不足している場合や、質に問題がある場合は、追加で未染色スライドの提出を依頼する場合があります。

2 DNA抽出、ライブラリー構築、ハイブリッドキャプチャー

- ① DNA抽出
FFPE検体からDNAを抽出して定量します。
- ② ライブラリー構築
抽出したDNAを約200bpの長さにランダムに断片化し、PCRにより増幅してライブラリーDNAを構築します。
- ③ ハイブリッドキャプチャー
構築したライブラリーDNAから、ハイブリッドキャプチャー法にてターゲット遺伝子を捕捉します。

3 DNAシーケンシング

NGS (HiSeq® 4000 [Illumina社]) を用いて塩基配列を決定します。

4 変異解析

シーケンスデータを変異解析し、塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成の検出、MSI判定及びTMBスコアの算出を行い、データ化します。

5 データレビュー

変異データファイルはバイオインフォマティクスによりレビューされます。

6 アノテーション、解析結果レポート作成

変異データファイルに臨床的意義が付加され、治療、耐性、又は予後に関する情報等が付与されます。さらに、臨床試験情報や遺伝子変異の解説等の情報が追加され、最終的な解析結果レポートになります。

検体の作製基準

対象のがん種 固形がん

検体の種類 FFPE検体

FFPE検体作製

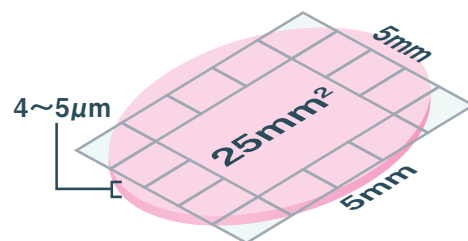
- 固定には、10%中性緩衝ホルマリン溶液以外の固定剤を用いしないでください。6～72時間浸漬固定することを推奨します。
- 酸脱灰操作は行わないでください。脱灰が必要な場合は、EDTAを主成分とする中性脱灰液を使用してください。

スライド作製

- FFPE検体の未染色スライド10枚とHE染色スライド1枚を作製してください。

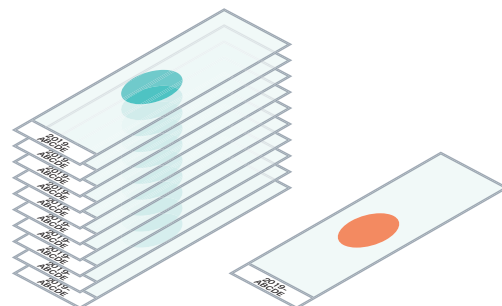
〈未染色スライドの作製〉切片の厚さ:4～5 μ m、切片表面の面積:25mm²以上

- 表面積25mm²以上の場合:厚さ4～5 μ mの組織切片を10枚作製してください。
- 表面積25mm²未満の場合:切片の合計体積が1mm³以上になるように、厚さ4～5 μ mの切片の枚数を追加してください。
- 未染色スライドは正電荷スライドガラス(剥離防止コートスライドガラス)を用い、伸展・乾燥のための加熱は避け、常温で管理してください。
- 1枚のスライドには、一つの切片のみとし、全て同一のブロックから薄切してください。



〈検体番号の記載〉

- 全てのスライドに、同一の「検体番号」を記載してください。
 - － 検体番号は、医療機関で付与していただく番号です。
 - － 半角英数字、及び禁止文字以外の記号で20文字以内で記載してください。
 - － 患者さんの個人を特定できる情報(氏名)は記載しないでください。
- 検体番号に、枝番を記載することは推奨しません。
- 衛生検査所の検体集荷員が、以下の記載不備を見つけた場合、問合せ・修正依頼をさせていただきます。修正いただけない場合、集荷を見合わせることをご了承ください。
 - － スライドに検体番号の記載がない場合
 - － スライドの検体番号の記載に誤りがあった場合
 - － スライドに個人が特定できる情報が記載されていた場合



FFPE未染色スライド10枚 + HE染色スライド1枚
(1スライド1切片)

〈スライド上の切片数〉

- 1枚のスライドには、一つの切片のみを載せてください。1枚のスライドに複数の切片が載っている場合は、検査を受け付けることができません。

〈受け付け可能な例〉



1枚のスライドに、一つの切片のみが載っている



針生検検体の場合、一つのブロックに同時に採取した複数のコアが包埋されている

〈受け付け不可の例〉



1枚のスライドに、複数の切片が載っている



異なるブロックから作製したスライドを組み合わせ提出する

腫瘍細胞割合

- 有核腫瘍細胞の割合(マクロダイセクション*後の領域として)
 - ー 最適:30%以上**
 - ー 最低:20%以上

*:マクロダイセクションはFMIで実施するため、医療機関での実施は不要です

** :肝細胞のDNA量は他の体細胞の2倍であるため、検体が肝組織の場合はより多くの腫瘍細胞割合が必要です

未染色スライドが10枚未満の場合は、検査を受け付けることができません。
また、腫瘍細胞の不足等により、検査を実施できないこともあります。
なお、FFPE検体は、薄切後12ヵ月以内のものを使用してください。



最小検出感度 (LoD)

本品で検出されるコンパニオン診断関連遺伝子変異及びゲノムプロファイル関連遺伝子変異等について、CLSIのガイドラインに準じてLoD(変異アレル頻度*又は腫瘍割合**)を評価しました。

*: 同一の遺伝子座にありながら塩基配列が異なる変異体(対立遺伝子)が一定の集団内に存在する頻度

** : 検体に含まれる全有核細胞中の腫瘍細胞の割合

1. コンパニオン診断関連遺伝子変異のLoD

EGFR L858R変異、EGFR エクソン19欠失、EGFR T790M変異、KRAS G12/G13置換、BRAF V600E/K変異、BRCA1/2(繰り返しを持たないか4bp未満のホモポリマーにおける変異、8bpホモポリマーの欠失)、BRCA1/2(>13bp挿入/欠失)、METエクソン14置換、及びMETエクソン14挿入/欠失については、LoD(変異アレル頻度)を評価しました。ALK融合遺伝子、ERBB2増幅、BRCA1/2(再編成)、BRCA1/2(ホモ接合性欠失)、及びROS1融合遺伝子については、LoD(腫瘍割合)を評価しました。LoD(変異アレル頻度)は、各変異についてFFPE検体1例を用い、様々な割合で変異アレルを含有するよう調製したものを検体とし、95%ヒット率法又はプロビット法により検討しました。LoD(腫瘍割合)は、各変異についてFFPE検体1例を用い、様々な割合で腫瘍細胞を含有するよう調製したものを検体とし、95%ヒット率法又はプロビット法により検討しました。以上の検討結果は下記の通りでした。

変異	単位	LoD (95%ヒット率)	LoD (プロビット)
EGFR L858R変異	MAF	2.4%	<2.4%(全て検出)
EGFR エクソン19欠失	MAF	5.1%	3.4%
EGFR T790M変異	MAF	2.5%	1.8%
KRAS G12/G13置換	MAF	2.3%	<2.3%(全て検出)
BRAF V600E/K変異	MAF	2.0%	<2.0%(全て検出)
ALK融合遺伝子	腫瘍割合	2.6%	1.8%
ERBB2増幅	腫瘍割合	25.3%	19.7%
BRCA1/2 繰り返しを持たないか4bp未満の ホモポリマーにおける変異	MAF	非該当	5.9%
8bpホモポリマーの欠失		非該当	15.3%
BRCA1/2(>13bp挿入/欠失)	MAF	7.7%	6.8%
BRCA1/2(再編成)	腫瘍割合	8.9%	8.8%
BRCA1/2(ホモ接合性欠失)	腫瘍割合	10.9%	10.1%
ROS1融合遺伝子	腫瘍割合	5.79%	3.42%
METエクソン14置換	MAF	2.93%	<2.9%(全て検出)
METエクソン14挿入/欠失	MAF	5.73%	3.5%

2. ゲノムプロファイル関連遺伝子変異等のLoD

ゲノムプロファイル関連遺伝子変異のLoD(ショートバリエーション)

塩基置換、ホモポリマー領域に隣接しない挿入/欠失、及びホモポリマーに隣接する挿入/欠失について、LoD(変異アレル頻度)を検討した結果は、下記の通りでした。

バリエーションカテゴリー	サブカテゴリー	例数	LoDの範囲 アレル頻度
塩基置換	既知	21	1.8-7.9%
	その他	166	5.9-11.8%
ホモポリマー領域に隣接しない挿入/欠失 (42bp以下の挿入と276bp以下の欠失を含む)	既知	3	4.5-6.5%
	その他	17	6.0-10.2%
ホモポリマーに隣接する挿入/欠失	5bp 反復	8	10.0-12.2%
	6bp 反復	2	13.6-13.7%
	7bp 反復	4	16.3-20.4%
	8bp 反復	3	17.0-20.0%

ゲノムプロファイル関連遺伝子変異等のLoD(コピー数異常、再編成及びMSI)

コピー数増幅、ホモ接合体欠失、ゲノム再編成、及びMSI-Hについて、LoD(腫瘍割合)を検討した結果は、下記の通りでした。

バリエーションカテゴリー	例数	腫瘍割合の範囲
コピー数増幅(CN>10)	8	9.6-18.5%
コピー数増幅(6≤CN≤10)	7	19.5-58.3*%
コピー数:ホモ接合体欠失	3	33.4-33.4%
ゲノム再編成	3	9.2-14.9%
MSI-H	3	8.3-15.8%

*: NTRK1/2/3融合遺伝子に関しては本表のゲノム再編成を参照

出典: 2020年5月改訂(第6版)添付文書

同等性

1. 他のバリデートされた次世代シーケンサー (NGS) との同等性

本品と他のバリデートされたNGSとの同等性を、変異検出結果一致率を用いて評価しました。

他のバリデートされたNGSに対する同等性

① ショートバリエーション検出に係る同等性評価

46種類の腫瘍由来の188検体(対象遺伝子数は157)を用いて、他のバリデートされたNGSを用いた測定法によるショートバリエーション(塩基置換及び挿入/欠失)の検出結果を本品と比較した結果、陽性一致率(PPA)と陰性一致率(NPA)の概要は下記の通りでした。

	本品(+)/ 対照(+)	本品(-)/ 対照(+)	本品(+)/ 対照(-)	本品(-)/ 対照(-)	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
全ショート バリエーション	1,282	73	375	284,218	94.6% (93.3-95.8%)	99.9% (99.9-99.9%)
塩基置換	1,111	39	334	242,540	96.6% (95.4-97.6%)	99.9% (99.8-99.9%)
挿入/欠失	171	34	41	41,678	83.4% (77.6-88.2%)	99.9% (99.9-99.9%)

95% CI:95%信頼区間

② ROS1融合遺伝子検出に係る同等性評価

非小細胞肺癌由来の188検体(陽性検体94例、陰性検体94例)を用いて、ROS1融合遺伝子の測定結果を他のバリデートされたNGSを用いた測定法で得られた結果と比較しました。その結果、PPAは96.6%(84/87)(95% CI:90.3-99.3)、NPAは96.5%(83/86)(95% CI:90.1-99.3)でした。

	対照(+)	対照(-)	対照欠測	計
本品(+)	84	3	3	90
本品(-)	3	83	11	97
本品欠測	0	1	0	1
計	87	87	14	188

2. 既承認の体外診断用医薬品(既承認品)等との同等性

本品のコンパニオン診断としての性能を評価するため、本品と既承認品等との同等性を、判定一致率を用いて評価しました。

既承認品等との同等性

対象検体

遺伝子変異等	対象検体
EGFR エクソン19欠失変異及びエクソン21 L858R変異	非小細胞肺癌(NSCLC)患者由来の282検体
EGFR エクソン20 T790M変異	オシメルチニブメシル酸塩の臨床試験であるAURA、AURA2及びAURA3試験でスクリーニングを受けたNSCLC患者由来の312検体
ALK融合遺伝子	アレクチニブ塩酸塩の臨床試験ALEX試験でスクリーニングを受けたNSCLC患者由来の175検体
KRAS変異	結腸・直腸癌患者由来の342検体
ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅陽性)	乳癌患者由来の317検体
BRAF V600変異	悪性黒色腫患者由来の305検体

方 法

既承認品を用いて陽性例と陰性例が約同数になるようスクリーニング(CCD1)を行った後、本品による測定及び既承認品による2回目の測定(CCD2)を行い*、CCD1、CCD2が共に陽性の場合を既承認品の陽性(+)、共に陰性の場合を既承認品の陰性(-)と定義し、本品の結果との一致率を計算しました。

*: ALK融合遺伝子については、既承認品2品の測定結果をCCD1、CCD2とした

結 果

遺伝子変異等	PPA	NPA	既承認品等の測定方法
EGFR エクソン19欠失変異及びエクソン21 L858R変異	98.1%(106/108) (95% CI:93.5-99.8%)	99.4%(153/154) (95% CI:96.4-100.0%)	PCR法
EGFR エクソン20 T790M変異	98.9%(87/88) (95% CI:93.8-100.0%)	86.1%(93/108) (95% CI:78.1-92.0%)	PCR法
ALK融合遺伝子	92.9%(78/84) (95% CI:85.1-97.3%)	100%(75/75) (95% CI:95.2-100.0%)	IHC法、 FISH法*
KRAS変異	100%(173/173) (95% CI:97.9-100.0%)	100%(154/154) (95% CI:97.6-100.0%)	PCR法
ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅陽性)	89.4%(101/113) (95% CI:82.2-94.4%)	98.4%(180/183) (95% CI:95.3-99.7%)	FISH法
BRAF V600変異 BRAF V600E変異 BRAF V600ジヌクレオチド変異	99.4%(166/167) 99.3%(149/150) 96.3%(26/27) (95% CI:81.0-99.9%)	89.6%(121/135) 99.2%(121/122) 100%(24/24) (95% CI:85.8-100.0%)	PCR法

*: 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法

出典: 2020年5月改訂(第6版)添付文書



製品情報

承認番号:23000BZX00403000

承認年月日:2018年12月27日

発売開始年月日:2019年6月3日

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)

製品名:FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

医療機器分類:高度管理医療機器



引用文献

- 1) Rosenberg JE, et al, Lancet. 2016; 387(10031): 1909-20.
- 2) Le DT, et al, N Engl J Med. 2015; 372(26): 2509-20.
- 3) Ana EE, et al, Rev Mex Biodivers. 2014; 85(4): 1249-64.
- 4) National Human Genome Research Institute, The Cost of Sequencing a Human Genome (last update: 7. 6. 2016)
<https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>
- 5) Dudley JC, et al, Clin Cancer Res. 2016; 22(4): 813-20.
- 6) Le DT, et al, J Clin Oncol. 2020; 38(1): 11-9.
- 7) Marabelle A, et al, J Clin Oncol. 2020; 38(1): 1-10.
- 8) Rizvi NA, et al, Science. 2015; 348(6230): 124-8.
- 9) Schumacher TN, Schreiber RD, Science. 2015; 348(6230): 69-74.



製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者:

中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

製造業者(国名):

ファウンデーション メディシン, インク(米国) Foundation Medicine, Inc.

150 Second Street, Cambridge, MA 02141, USA



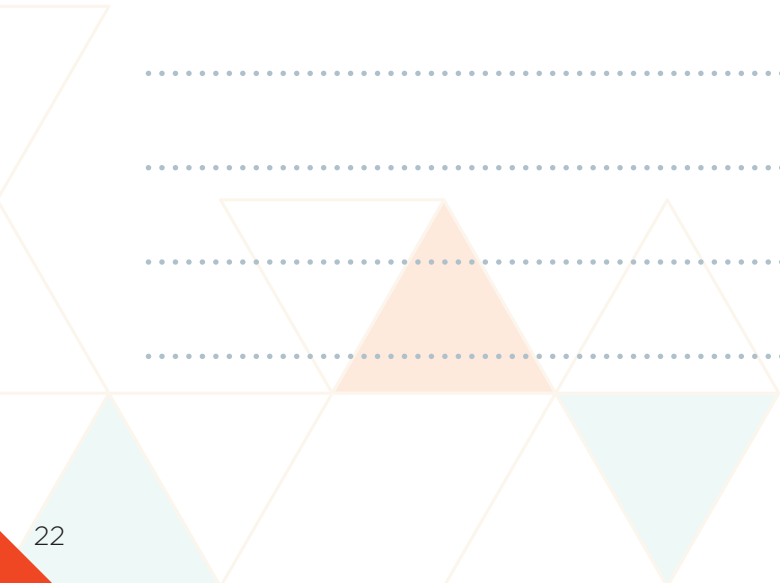
お問合せ


中外FMIポータルシステムの操作に関するお問合せ:
株式会社エスアールエル データインフォメーション
電話:042-646-5911

製品に関するお問合せ:
中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
電話:0120-189-706

Memo

A series of horizontal dotted lines for writing.





A decorative pattern of overlapping triangles in shades of orange and light blue is located in the top right corner of the page. The pattern consists of several large triangles, some of which are filled with color, while others are just outlines. The triangles are arranged in a way that they appear to be part of a larger, repeating geometric design.

The page features 20 horizontal dotted lines for writing, arranged in a single column on the left side of the page. The lines are evenly spaced and extend across most of the width of the page, starting from the left margin and ending just before the decorative pattern on the right.

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

