

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討
(英語) Standardization for companion diagnostics system using targeted next generation sequencing

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 永井 純正
(英語) Sumimasa Nagai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人京都大学 医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部 教授
(英語) Professor, Department of Medical Development, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル及び OncoGuide NCC オンコパネルシステムが 2018 年 12 月に承認、2019 年 6 月に保険適用されて以降、遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システム (companion diagnostics system: CDx) 及びがんゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling: CGP) を用いたがんゲノム医療は着実に進展してきた。さらにこれらの組織検体を用いた検査に加え、血漿検体を用いた検査として、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが 2021 年 3 月に承認、2021 年 8 月に保険適用された。

本邦における既承認 CDx が存在するバイオマーカーに対して新たに CDx を開発する場合には、同等性試験又は真度試験として、臨床検体又は人工構築検体を用いて、既承認 CDx 又は標準的な方法として確立した検査法との分析学的同等性を評価する必要がある。ただし、実際には、臨床検体が貴重であること、人工構築検体の活用方法に関するコンセンサスが確立していないこと、対照法としての既承認 CDx による測定結果の入手が困難である場合があること、から分析学的同等性の評価に際して実現可能性の観点でハードルが存在する場合がある。

また、CGP により CDx が存在する遺伝子変異等が確認された場合、エキスパートパネルが当該遺伝子変異等に係る医薬品投与が適切であると推奨すれば、改めて CDx による検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えないとされている。しかし、現状では、既承認 CGP 同士又は既承認 CGP と CDx との分析学的同等性を評価した公表文献等、エキスパートパネルでの議論に資する公開情報は限定的である。

以上を踏まえ、本研究では、がんゲノム研究者を含むアカデミア、PMDA、厚生労働省、医薬品メーカー、医療機器メーカー、診断薬メーカー等から多数の幅広いステークホルダーに集まってもらい、3 年間で計 10 回の班会議を開催し、遺伝子パネル検査の分析性能評価手法の標準化を検討してきた。

3 年間の研究成果の集大成として、組織検体又は血漿検体を用いて、塩基置換 (single or multiple nucleotide variant: SNV/MNV)、挿入・欠失 (insertion/deletion: Ins/Del) の遺伝子変異、コピー数異常 (copy number variation: CNV)、融合遺伝子 (Fusion) 等を検出対象とする遺伝子パネル検査に関して、臨床検体を用いた分析性能評価を極力省略可能とするために考慮すべき留意点を提言としてとりまとめた。固形がん患者の検体を用いた遺伝子パネル検査を中心に提言を記載したが、造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査についても参考とできるようにした。

同等性評価及び分析性能評価における真度試験、最小検出感度 (limit of detection: LOD) の評価は特に臨床検体利用の有無が論点となるとともに CGP ではエキスパートパネルでの議論にとって特に重要となることから、これらの評価において、臨床検体を用いた評価を極力省略可能とするために考慮すべき留意点を提言としてとりまとめた。同一の標準物質を利用して分析性能評価を行うことで、パネル同士の外部比較が可能となる利点がある。

さらに、エキスパートパネルでの遺伝子パネル検査の分析性能に関する議論を実施しやすくすることを目的として、議論の判断材料として資するように今後企業が添付文書やレポート等で情報提供することが望まれる事項やエキスパートパネルで議論することが望まれる事項についても提言に記載した。

具体的には、Single or multiple nucleotide variant については、Horizon 社、AcroMetrix 社のもの等があり、このうち、班会議では、Horizon 社の HD701、HD827、HD Tru-Q での検討を行った結果、販売会社が公開している変異アレル頻度 (variant allele frequency: VAF) に概ね問題がないこと及びホモポリマー領域の変異や GC 含量が高い領域の変異等が標準物質の販売会社が公表している測定可能変異のリストに含まれており公表どおりに検出可能であることが確認でき、利用可能であることを確認した。また、がんゲノムプロファイリング検査では、市販されている標準物質を用いて最小検出感度 (limit of detection: LOD) を算出すること、真度試験

については標準物質の参照値（販売会社が quality control の検証の一環として公開している、デジタル PCR 等により測定された VAF 等）との比較により評価することで差し支えないとの結論に至った。

コピー数異常については、Horizon 社の HD753 による *MYC-N* と *MET* のコピー数解析及び NIST Reference Material 8366 による *EGFR* と *MET* のコピー数解析について、本班会議で検討した結果、販売会社が公開しているコピー数に概ね問題がないことが確認でき、がん遺伝子パネルの分析性能評価に利用可能であることを確認した。*ERBB2* のコピー数解析用の標準物質としては、NIST Reference Material 2373 のゲノム DNA を輸入して利用することが可能となっている。本班会議で検討した結果、販売会社が公開しているコピー数に概ね問題がないことが確認でき、がん遺伝子パネルの分析性能評価に利用可能であることを確認した。また、がんゲノムプロファイリング検査では、*MET*、*EGFR*、*MYC-N*、*ERBB2* については、市販の標準物質を利用して LOD を評価することが可能であり、真度試験についても、Hs746T 等の高コピー数の標準物質以外は標準物質の参照値との比較により評価することで差し支えないとの結論に至った。

融合遺伝子については、DNA パネル用の fusion に関する標準物質として現時点で利用可能なものは Horizon 社の HD753 による *SLC34A2/ROS1*、*CCDC6/RET* の fusion のみであり、既承認品の分析性能評価にも利用されており、本班会議でも検出可能であることを確認した。SeraSeq FFPE Fusion RNA v4 Reference Material は、fusion がゲノムレベルでは存在しないため、RNA パネルで使用可能であり、DNA パネルでは使用できない。また、がんゲノムプロファイリング検査では、市販されている標準物質を用いて LOD を算出すること、真度試験についても標準物質の参照値との比較により評価することで差し支えないとの結論に至った。

Tumor mutational burden については、市販されている標準物質としては、Friends of Cancer Research の project でも使用されている SeraCare 社のもの (SeraSeq TMB Genomic DNA Mix/FFPE Reference Material) が入手できることを確認した。Friends of Cancer Research による JITC 誌の論文に記載されている分析性能評価の留意点を参考とした。また、in silico 解析については、Friends of Cancer Research の project が論文公表している software tool も参考になると判断した。がんゲノムプロファイリング検査では、真度試験としては、公開されているデータによる in silico 解析にて whole exome sequence (WES) との一致率を評価することで差し支えなく、0-40 Mut/Mb の範囲にある様々な TMB 値のサンプル及び様々な癌種のサンプルを含めることが望ましいと判断した。

Microsatellite instability については、Horizon 社の MSI FFPE DNA Reference Standard (MSI-high: HD830、MSS: HD831) は、プロメガパネルと同一の 5 か所を含む複数のバイオマーカーについて販売会社による検証が行われており、これらを検出対象とする遺伝子パネルにおいては、標準物質として利用可能である。一方で、この標準物質で検証されていない領域での繰り返し配列を検出する遺伝子パネルにおいては、この標準物質を利用した分析性能評価は困難であるとの結論に至った。がんゲノムプロファイリング検査では、販売会社による検証が行われているバイオマーカーを検出対象とする遺伝子パネルにおいては、市販されている標準物質の希釈系列を用いて LOD を算出すること、真度試験については標準物質の参照値との比較により評価することで差し支えないとの結論に至った。ただし、販売会社による検証が行われているバイオマーカーを検出対象としていない場合には、臨床検体を用いた既承認 CDx 又は標準的な方法との同等性を評価する必要があると判断した。

Liquid biopsy については、永井による海外動向調査により、例えば、Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Biomarkers Consortium により、Horizon 社、Thermo Fisher Scientific 社、SeraCare 社から入手した標準物質が利用可能であることが JCO Precision Oncology 誌に掲載されている。これらの標準物質の一部は Medical Device Innovation Consortium SRS Report: Somatic Variant Reference Samples for NGS に掲載されている。また、米国の Blood Profiling Atlas Consortium による公表論文 (Clin Chem. 2020;66(9):1156-1166) が参考になることが判明した。がんゲノムプロファイリング検査では、組織検体に対する遺伝子パネル検査と同様に、標準物質を利用した分析性能評価を行うことで差し支えないとの結論に至った。

このように本班会議で作成した提言案について、まず産官からの班会議構成員を介して、官及び各業界団体か

ら広く意見集約を行った。それらの意見を踏まえて改訂した提言案について、次に日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の3学会の協力を得て、2022/1/11-2/1の期間でパブリックコメントを募集した。

日本臨床腫瘍学会：<https://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20220111.html>,

日本癌治療学会：<http://www.jsco.or.jp/jpn/index/page/id/2523>,

日本癌学会：<https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2022/20220114.html>

そこでアカデミアから頂いた意見を反映させて最終化した提言を3学会のHP上で公開した。

日本臨床腫瘍学会：<https://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20220307.html>,

日本癌治療学会：<http://www.jsco.or.jp/jpn/index/page/id/2571>,

日本癌学会：<https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2022/20220307.html>

さらに、提言の内容と本研究事業で3年かけて行ってきた研究成果を広く周知するために、2022/3/17に成果報告会をwebinar形式で開催し、産官学から約250名が参加した。

英文：

FoundationOne CDx and the OncoGuide NCC Oncopanel System were approved in December 2018 and have been covered by national health insurance since June 2019. Since then, cancer genome care, including companion diagnostics (CDx) by gene panel testing and comprehensive genomic profiling (CGP), has been advancing steadily. In addition to the gene panels that use tumor tissue specimens, FoundationOne Liquid CDx was approved in March 2021 and has been covered by national health insurance since August 2021 as a gene panel that uses plasma specimens.

When new CDx are developed for biomarkers for which CDx approved in Japan already exist, equivalence or accuracy testing using clinical or synthetic specimens is needed to evaluate analytical equivalence with approved CDx or established standard testing method. However, in reality, the feasibility of assessing analytical equivalence of new CDx is limited owing to the fact that clinical specimens are valuable, consensus on the methods of utilizing synthetic specimens has yet to be established, and obtaining measurement results of approved CDx as a control method is sometimes difficult.

Furthermore, when CGP reveals a gene mutation for which a CDx exists and a multidisciplinary tumor board, called an expert panel of a hospital recommends administration of a pharmaceutical drug related to the genetic mutation, administering the pharmaceutical drug without performing another test by CDx is considered acceptable. However, published documents and information on evaluations of analytical equivalence between approved CGPs or between an approved CGP and a CDx, which assist expert panel discussions, are currently limited.

Given the above, we investigated the standardization of methods of analytical performance assessment of gene panel testing. Whether to use clinical specimens is a central point of debate in evaluating accuracy and limit of detection (LOD) in equivalence and analytical performance assessments. Moreover, these assessments are particularly important subjects of discussion in expert panels on CGP. The points that should be considered to allow maximal simplification of

assessments using clinical specimens were thus summarized in our recommendations. Conducting assessments of analytical performance using identical reference standards is beneficial in that it allows external comparisons between panels.

In addition, in order to facilitate the discussion on the analytical performance of gene panel tests by the expert panel, our recommendations also described the items that companies are expected to provide information on in their packaging inserts and reports, and the items that are expected to be discussed by the expert panel.

We convened the working group committee that consisted of more than 30 experts from academia, industry, and government. We have discussed the points that should be considered to allow maximal simplification of assessments using clinical specimens for 3 years. We provided recommendations specific to each type of gene mutation as well as to reference standard materials. Our recommendations concern applications for approval of gene panel testing that uses tissue or plasma specimens to detect gene mutations. These mutations include, among others, single or multiple nucleotide variants (SNV/MNV), insertions or deletions (Ins/Del), copy number variations (CNV), or fusion genes. Our recommendations mostly concern gene panel testing using specimens from patients with solid cancers but may be used as a reference for gene panel testing of hematopoietic malignancies as well.

With regard to our recommendations, we solicited public comments from government, industry (all affiliated organizations of the working group committee including pharmaceutical companies, medical device and diagnostic companies), and academia (Japanese Society of Medical Oncology, Japan Society of Clinical Oncology, and the Japanese Cancer Association).

Japanese Society of Medical Oncology : <https://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20220111.html>,

Japan Society of Clinical Oncology : <http://www.jsco.or.jp/jpn/index/page/id/2523>,

Japanese Cancer Association : <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2022/20220114.html>

Finally, the Japanese translation of our recommendations is available at websites of Japanese Society of Medical Oncology, Japan Society of Clinical Oncology, and the Japanese Cancer Association.

Japanese Society of Medical Oncology : <https://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20220307.html>,

Japan Society of Clinical Oncology : <http://www.jsco.or.jp/jpn/index/page/id/2571>,

Japanese Cancer Association : <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2022/20220307.html>