

プログラム1 疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

腫瘍悪性度判定支援プログラム JMDN code: 61231003

オンコタイプDX乳がん再発スコアプログラム

【警告】

<使用方法について>

本品による検査は、知識と経験のある医師（乳腺専門医又はがん薬物療法専門医等）により、患者への事前の説明と同意の上で行うこと。また、関連学会が作成したガイドライン等を遵守すること。

【形状、構造及び原理等】

<概要>

オンコタイプDX乳がん再発スコアプログラム（本品）は、オンコタイプDX乳がん再発スコア[®]検査から得られる遺伝子増幅曲線を専用ウェブサイトを介して医師に提示し、医師が確認、承認後に、再発スコア[®]結果が記載された最終報告書が発行されるソフトウェアプログラムである。医療従事者からの依頼をもとに、バリデートされたラボプロセスから得られたデータを集約、正規化し、医療従事者がデータの確認と承認を行うことで、本品は再発スコア結果を生成する。再発スコア結果は、浸潤性乳がん患者における化学療法の要否の判断を補助する遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果の大きさについての情報を提供する数値である。

<主たる機能>

本品は、オンコタイプDX乳がん再発スコア検査（本検査）と対となり、遠隔再発リスク及び化学療法の上乗せ効果の大きさを提供することにより浸潤性乳がん患者における化学療法の要否の決定を補助する。

本検査は、針生検又は外科手術（腫瘍摘出術又は乳房切除術）の施行後、内分泌療法単独又は内分泌療法及び化学療法による全身療法に関する治療方針の決定前に実施される。

21遺伝子パネル（腫瘍関連遺伝子16及び参照遺伝子5；表1を参照）の遺伝子発現レベルを、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下、RT-qPCR）法と自動化工程を用いて検体を三重測定し、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）乳腺腫瘍組織を分析する。すべての遺伝子について、遺伝子増幅曲線を作成する。データ分析には、遺伝子データの集約、正規化を含む。

本品は、医療従事者からの検査依頼をもとに、医師が専用ウェブサイトにて遺伝子増幅曲線を確認、承認後に、再発スコア結果を算出する。具体的には、再発スコア算出式をパネルの遺伝子発現レベルに適用して、0から100の個別スコアを報告する。

再発スコア結果は、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性でリンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移1~3個の早期浸潤性乳がん患者を対象に、遠隔再発リスクの点で予後を予測し、化学療法の上乗せ効果の大きさの点で効果を予測するものである。尚、早期乳がん患者とは非転移性（遠隔転移のない）の乳がん患者を指すものとする。

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

表1：オンコタイプDX乳がん再発スコア検査、21遺伝子パネル

遺伝子グループ	遺伝子名	記号
増殖	Ki-67	MKI67
	セリン/スレオニンキナーゼ 15 (STK-15)	AURKA
	サバイビン (SURV)	BIRC5
	サイクリン-B1	CCNB1
	Myb-関連タンパク質B (MYBL-2)	MYBL2

浸潤	ストロマイシン-3	MMP11
	カテプシン-L2	CTSL2
ヒト上皮成長因子受容体2 (HER-2)	増殖因子受容体結合タンパク質7 (GRB-7)	GRB7
	HER-2	ERBB2
エストロゲン	エストロゲン受容体 (ER)	ESR1
	プロゲステロン受容体 (PR)	PGR
	B細胞リンパ腫 2 (BCL-2)	BCL2
	シグナルペプチド、CUBドメイン、EGF様ドメイン2 (SCUBE-2)	SCUBE2
その他	グルタチオン・S-転移酵素Mu1 (GSTM-1)	GSTM1
	分化抗原群 68 (CD-68)	CD68
	BCL2関連アサノジーン1 (BAG-1)	BAG1
参照	ベータアクチン	ACTB
	グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素 (GAPDH)	GAPDH
	巨大リボソームタンパク質 (RPLP0)	RPLP0
	ベータグルクロニダーゼ (GUS)	GUSB
	トランスフェリン受容体 (TFRC)	TFRC

<補助機能>

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

【使用目的又は効果】

本品は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出する。再発スコアは、浸潤性乳がん患者における遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を補助する。検査対象は、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1~3 個の患者とする。

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

本品は、薬剤治療後の乳腺腫瘍組織に対する妥当性を確認されていない。

【使用方法等】

<専用ウェブサイトの条件>

動作環境として推奨するブラウザは以下の通り。

- Microsoft Edge 99
- Google Chrome 91
- Mozilla Firefox 89
- Apple Safari 14.1

<操作方法>

医師が以下の手順を行う。

- 専用ウェブサイトへログインする。
- 依頼ID、EXAS管理ID、匿名化生年月日、図式化された遺伝子増幅曲線が表示される。
- その内容を確認した後、解析を指示する。
- 解析終了後、カバーシートと再発スコア結果報告書がPDFファイル形式で表示され、解析結果（最終報告書）を入手する。

<使用後の操作手順>

専用ウェブサイトを終了するためにログアウトする。

【使用上の注意】

（重要な基本的注意）

1. 主治医は患者に使用目的を説明し同意を得た上で検査を依頼すること。治療方針の決定は、主治医によるその他の病理学的検査を含むすべての病状を考慮した医療的判断、及び標準治療に基づいて行うこと。
2. 本品は再発のリスクを提示するものであり、ある患者個人が乳がんの再発を起こすか否かを予測するものではない。
3. 本品は特定の化学療法剤又は化学療法レジメンの有効性を予測するものではない。
4. 再発スコア®結果に関連する遠隔再発リスク及び化学療法の上乗せ効果の大きさは、患者が少なくとも5年間の標準的内分泌療法を受けることを前提としている。この基準を満たさない患者に本品を適用できるかは不明である。
5. 本品に関連した臨床的解釈は、これまでに実施されたバリデーション試験の結果（臨床成績の項を参照のこと）に基づいている。
6. 提出する組織検体は、製造販売業者が発行する「検体作製ガイド」に従ったものでなければならない。
7. 検体の状態、検体の保存条件又はその他の未知の理由により、検査不合格（検査不能）となる場合がある。

（その他の注意）

本品は、個人情報保護に関連するすべての関連法等にしたがって取り扱わなければならない。

【臨床成績】

<リンパ節転移陰性>

NSABP B-14 試験¹

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-14試験においてタモキシフェン単独治療を受けた患者668人の保存検体を用いて、再発スコア結果と遠隔再発リスクが有意に相関するかを検討した。主要評価項目は10年無遠隔再発率であった。

再発スコア結果0~17、18~30、31~100群における10年遠隔再発率のカプランマイヤー推定値は、それぞれ6.8% (95%信頼区間 4.0、9.6)、14.3% (95%信頼区間 8.3、20.3)、30.5% (95%信頼区間 23.6、37.4) であり、0-17群が31-100群よりも有意に低かった ($p < 0.001$)。再発スコア結果は、年齢及び腫瘍径とは独立した遠隔再発の予測因子であった ($p < 0.001$)。また、無再発期間及び全生存期間についても予後予測因子となった (いずれも $p < 0.001$)。

NSABP B-20試験²

再発スコア結果が化学療法の効果の大きさを予測するか否かを、タモキシフェン単独 ($n = 227$) 又はタモキシフェン+化学療法 (シクロホスファミド、メトトレキサート、及び5-フルオロウラシル [CMF] もしくはメトトレキサート及び5-フルオロウラシル [MF]; $n = 424$) に無作為化されたエストロゲン受容体陽性、リンパ節転移陰性乳がん患者651人のコホートで検討した。主要評価項目は無遠隔再発期間であった。

治療と連続変数としての再発スコア結果の間に統計学的に有意な交互作用が認められ ($p = 0.038$)、再発スコア結果は化学療法の効果予測因子であることが示された。

ホルモン受容体陽性、HER2陰性患者を対象とした追加解析では、9年遠隔再発リスクに対する化学療法の上乗せ効果の大きさの推定値は、再発スコア結果26で約6%であり、再発スコア結果が26から100へと増加するにつれて上昇した。

TAILORx試験³

TAILORx試験 (Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx) [個別化した治療選択肢を割り当てる試験]) は、術後化学内分泌療法 (CET: 化学療法後に内分泌療法を実施) の対象となる再発スコア結果が11~25、ホルモン受容体陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳がん患者において、術後内分泌療法単独 (ET) が術後化学内分泌療法 (CET) に対して、非劣性であるか否かを判定する目的で実施された前向き無作為化試験である。

再発スコア結果が0~10の患者 ($n=1619$) はET単独による治療を受け、再発スコア結果が26~100の患者 ($n=1389$) はCETによる治療を受けた。再発スコア結果11~25の患者 ($n=6711$) は、ET又はCETに無作為化された。主要評価項目は無浸潤性疾患生存期間 (iDFS) であった。無作為化された治療群間に有意差は認められず ($p = 0.26$)、再発スコア結果11~25の患者にとって、ETはCETに対して非劣性であることが示され (ハザード比1.08; 95% CI 0.94、1.24) 本試験は主要評価項目を達成した。無遠隔再発期間、無再発期間、及び全生存期間についても治療群

間に有意差は見られなかった。

ETのみにより治療された再発スコア結果0~10の患者における9年無遠隔再発率は、96.8% ± 0.7% (Kaplan-Meier推定値 ± 標準誤差) であった。

計画外の探索的解析では、iDFSにおいて化学療法と年齢 (50歳以下 vs. 51~65歳 vs. 65歳超) の間に有意な交互作用が認められ、化学療法、年齢、及び再発スコア群 (11~15、16~20、及び21~25) の間に三要因の交互作用が認められた。50歳以下の女性では、再発スコア結果16~20及び21~25で、化学療法を受けた場合に9年遠隔再発率がより低く、上乗せ効果はそれぞれ1.6%及び6.5%であった。

<リンパ節転移陽性>

TransATAC試験⁴

タモキシフェン又はアナストロゾール単独で治療されたホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性又は陽性閉経後乳がん患者において、再発スコア結果が遠隔再発リスクについて独立した予後予測因子であるかどうかを評価した。

リンパ節転移陰性 ($n = 872$)、リンパ節転移陽性 ($n = 306$)、及びリンパ節転移状態不明 ($n = 53$) の計1,231例の再発スコア結果を検討した。再発スコア結果が0~17、18~30、及び31~100群における9年遠隔再発率は、リンパ節転移陰性患者でそれぞれ4%、12%、及び25%、リンパ節転移陽性患者でそれぞれ17%、28%、及び49%であり、遠隔再発リスクは、再発スコア結果の上昇に伴い増大した。再発スコア結果は、タモキシフェン又はアナストロゾールで治療されたリンパ節転移陰性 ($p < 0.001$) および陽性 ($p = 0.002$) 患者における遠隔再発の予測因子であることが示された。

SWOG 8814 試験⁵

タモキシフェン (T) 単独又はCAF (シクロホスファミド、ドキシゾルピシン、及びフルオロウラシル) 化学療法に続くタモキシフェンによる治療に無作為化されたエストロゲン受容体陽性、リンパ節転移陽性閉経後乳がん患者において、再発スコア結果が無病生存期間 (DFS) についての予後予測因子になるか、及び再発リスクが高いにも関わらず化学療法が奏功しない患者を再発スコア結果により特定できるかを検討した。分析可能なRNAが得られたのは367例であった (タモキシフェン群: $n = 148$ 、CAF-T群: $n = 219$)。

タモキシフェン単独治療群において、リンパ節転移個数が層別化した場合、連続変数としての再発スコア結果はDFSにおいて予後予測因子であった ($p = 0.006$; 再発スコア結果の50ポイント差のハザード比 2.64、95% CI 1.33、5.27)。

リンパ節転移個数について補正した場合、再発スコア結果が0~17の患者にはCAFの効果は認められず (ログランク検定 $p = 0.97$; ハザード比 1.02、95% CI 0.54、1.93)、再発スコア結果が31~100の患者ではDFSの延長が認められた (ログランク検定 $p = 0.033$; ハザード比 0.59、95% CI 0.35、1.01)。最初の5年間に、再発スコア結果と化学療法の交互作用は、統計学的に有意であった ($p = 0.029$)。全生存期間及び乳がん特異的生存率においても同様の結果であった。

注) 妊娠中、授乳中または男性の乳がん患者は、前述の5つの試験に含まれていない。

【承認条件】

1. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、再発スコアの算出、本品に必要な改良改善及び次世代品の開発以外の目的に使用されないよう必要な手続き及び適切な管理を行うこと。また、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。

2. 入力データの品質管理については、承認書の備考欄に記載したとおり行うこと。承認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。

【主要文献及び文献請求先】

1. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-2826.
2. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive

breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-3734.

3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:111- 121.
4. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1829-1834.
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al., Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node- positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.

本品に関する臨床研究結果に対する詳細情報については、製造販売業者のカスタマーサービスにご連絡ください。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者

エグザクトサイエンス株式会社

TEL: 0120-639-323

製造業者（国名）

ジェノミックヘルスインク（米国）

Genomic Health, Inc.（USA）