

**2025年11月(第23版 承認事項一部変更承認による改訂)

*2025年8月(第22版 承認事項一部変更承認による改訂)

承認番号:23000BZX00089000

機械器具17 血液検査用器具 その他の医用検体検査装置
高度管理医療機器 体細胞遺伝子変異解析システム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)(71059003)

オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム(テンプレート調製試薬)

【形状・構造及び原理等】

本品は、DNA シークエンサー、シークエンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムより構成されるコンパニオン診断システムである。本添付文書では、システム全体(テンプレート調製→DNA シークエンシング→データ解析)のうち、「テンプレート調製」の部分について記載する。

1. 形状・構造等(キットの構成)

1) Oncomine Dx Target Test and Controls	
(1) Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel	
① DNA パネル	6×32 μL
② RNA パネル	6×32 μL
(2) Oncomine Dx Target DNA Control v2.0	
① Oncomine Dx Target DNA Control v2.0	8×7 μL
(3) Oncomine Dx Target RNA Control	
① Oncomine Dx Target RNA Control	8×7 μL
(4) Oncomine Dx Target RNA Control Diluent	
① Oncomine Dx Target RNA Control Diluent	8×88 μL
(5) Ion Torrent Dx No Template Control Kit	
① No Template Control	8×30 μL
2) Ion PGM Dx Library Kit	
(1) Ion PGM Dx Library Reagents	
① LIB HiFi Mix	6×252 μL
② LIB FuPa	6×32 μL
③ LIB Switch Soln	6×64 μL
④ LIB DNA Ligase	6×32 μL
⑤ BC1~16	各 12 μL
(2) Ion PGM Dx Library Equalizer	
① LIB AMPure Reagents	4.4 mL
② LIB Beads	6×48 μL
③ LIB Primers	6×36 μL
④ LIB Capture	6×160 μL
⑤ LIB Wash Soln	30 mL
⑥ LIB Elution Soln	9.6 mL
3) Ion OneTouch Dx Template Kit	
(1) Ion OneTouch Dx Template Reagents	
① TMPL Enzyme Mix	400 μL
② TMPL Rgnt Mix	8×500 μL
③ TMPL ISP	800 μL
④ TMPL CF-1	40 μL
(2) Ion OneTouch Dx Template ES Beads	
① TMPL ES Beads	104 μL
(3) Ion OneTouch Dx Template Solutions	
① TMPL Oil	450 mL
② TMPL Reaction Oil	22 mL
③ TMPL Water	320 μL
④ TMPL Recovery Solution	280 mL
⑤ TMPL Wash Solution	15.2 mL
⑥ TMPL Rgnt B	2×1.2 mL
⑦ TMPL ES Rsp Soln	1.04 mL

⑧ TMPL Neutral Soln	80 μL
⑨ TMPL Tween Solution	2.24 mL

(4) Ion OneTouch Dx Template Supplies ^{注1)}	
① TMPL Amplification Plate	8 枚
② TMPL Recovery Router	8 個
③ TMPL Recovery Tubes	16 本
④ TMPL Sippers	2 本
⑤ TMPL Reagent Tube	2 本
⑥ TMPL ES Tip	8 本
⑦ TMPL ES Strip Tube	1 パック
⑧ TMPL Cleaning Adapter	8 個
⑨ TMPL Emulsion Cartridge	8 個
⑩ TMPL Reagent Tube Labels	1 セット
⑪ TMPL Sample Collection Tube	1 パック

^{注1)} 本品の構成品ではなく、併用品

2. 原理

1) ライブライ調製

ライブライ調製の工程はターゲット領域の増幅から始まる。プライマーパネル (Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel) 及びポリメラーゼ (LIB HiFi Mix) を用いて、DNA 検体と DNA コントロール (Oncomine Dx Target DNA Control v2.0 及び Ion Torrent Dx No Template Control Kit) 及び RNA 検体と RNA コントロール (Oncomine Dx Target RNA Control 及び Ion Torrent Dx No Template Control Kit) を逆転写した cDNA のターゲット領域を特異的に増幅させる。この工程は本システムには含まれない検体前処理装置 (アプライドバイオシステムズ VRTi Dx) (届出番号: 13B1X10227000004) で行う。

得られた増幅産物 (アンプリコン) は、独自のバーコードアダプタとのライゲーションを行うために、LIB FuPa を用いてプライマー配列が部分的に消化される。

P1 アダプタと 16 種類の固有のバーコード配列付きの A アダプタで構成されているアダプタ (BC1~16) を、LIB DNA Ligase を用いたライゲーションでアンプリコンの末端に結合する。この手法により、由来を区別すべき複数の検体 (異なる患者の検体等) がプールされた後も正確に識別可能となる。

アダプタの両末端部は、以降のステップで用いるプライマー結合のため、特有の領域を持つよう設計されている。アンプリコンは一方の末端に P1 アダプタ、反対側はバーコード配列付きの A アダプタを持つ。また、平滑化ライゲーションの結果、アンプリコンは順方向と逆方向の両者が等しく存在することになる。

ライゲーション後、バーコードが付加されたライブライは、磁気ビーズ (LIB AMPure Reagents) にキャップチャーされ精製される。

最後に、各バーコード付きライブライの濃度を 100 pM にする。まず、LIB HiFi Mix と LIB Primers を用いてバーコード付きライブライを増幅する。増幅後、一定量のアンプリコンを磁気ビーズ (LIB Beads) へキャップチャーし、LIB Wash Soln による一連の洗浄工程により精製する。これらの工程により取得された 100 pM のライブライは、LIB Elution Soln を用いて、温度を上昇させることで磁気ビーズより溶離させて得られる。

2) テンプレート調製

テンプレート調製では、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx (届出番号: 13B1X10227000006) 及び Ion OneTouch Dx Template Kit を用いてマイクロビーズ上に、ライブライ分子をクローニングに増幅し、濃縮する。

まず、ライブライ調製によって得られた 100 pM の各バーコー

ユーチューガイドを必ずご参照ください

ド付きライブリを混合する。次いで、ポリメラーゼ (TMPL Enzyme Mix)、dNTP とテンプレートプライマー (TMPL Rgnt Mix と TMPL Rgnt B)、マイクロビーズ (TMPL ISP) 及びコントロールフラグメント^{注2)} (TMPL CF-1) とライブリを混合した反応液を調製する。テンプレートプライマーは、アダプタの A 領域及び P1 領域に相補的である。A 領域プライマーの一部がビオチン化され、続くステップのテンプレート調製でのテンプレート化ビーズの濃縮を可能にし、また P1 プライマーの部分は、マイクロビーズ上の B プライマーに相補的である。ISP は、ポリマー粒子及び粒子の表面に共有結合する B プライマーで構成される。B プライマー配列は、各アンプリコンの末端に位置する P1-B 配列の領域に相補的である。

エマルジョンカートリッジ (TMPL Emulsion Cartridge) に反応液を移す。エマルジョンカートリッジをイオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion One Touch Dx に設置すると、反応液がエマルジョンカートリッジのフィルターを透過し、エマルジョン滴が生成される。クローン増幅のため各滴が単一の DNA 分子及び单一のマイクロビーズを含有するように調整されている。エマルジョン滴がペルチェブロックに挿入されたプレート (TMPL Amplification Plate) に導入される。エマルジョン滴がプレート内に導入された後、Ion One Touch Dx が PCR サイクル・プログラムを開始し、個々のエマルジョン滴内で増幅が行われ、シークエンシング用テンプレート (ライブリ ISP) が作製される。

Ion One Touch Dx によって作製されたライブリ ISP を回収し、ストレプトアビシンでコーティングした磁気ビーズ (TMPL ES Beads) と共にインキュベートする。磁気ビーズはマイクロビーズ上に増幅されたライブリのビオチン標識 2 本鎖 DNA に結合する。増幅が認められないマイクロビーズ、プライマー、プライマーダイマー及び dNTP は、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch ES Dx で一連の洗浄工程により除去される。アルカリ溶液を用いて DNA 鎮を変性させることで、1 本鎖 DNA 状態のライブリ ISP が生じる。濃縮されたライブリ ISP は中和溶液 (TMPL Neutral Soln) によって pH が中和され、TMPL Sample Collection Tube に採取される。

^{注2)} コントロールフラグメント CF-1 は、両末端に A 領域及び P1 領域を持つ 2 本鎖オリゴヌクレオチドであり、テンプレート調製の反応液に添加される。CF-1 の A 領域は、ライブリと区別する為の独自の配列を含む。CF-1 は、テンプレート調製及びシークエンシングが正しく行われた事を確認する為のクオリティチェックに使用される。

** 3) 本品の検出対象変異

本品は、BRAF V600E 変異、EGFR 遺伝子変異 (エクソン 20 挿入変異を除く)、EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異、HER2(ERBB2) 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異、RET 遺伝子変異及び KRAS G12C 変異を検出対象とする。

本品の EGFR 遺伝子変異における検出対象一覧 (エクソン 20 挿入変異を除く)

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
18	c.2125G>A	p.E709K	COSM12988
18	c.2126A>C	p.E709A	COSM13427
18	c.2126A>G	p.E709G	COSM13009
18	c.2126A>T	p.E709V	COSM12371
18	c.2155G>A	p.G719S	COSM6252
18	c.2155G>T	p.G719C	COSM6253
18	c.2156G>C	p.G719A	COSM6239
18	c.2156G>A	p.G719D	COSM18425
19	c.2233_2247delAAGG AATTAAGAGAA	p.K745_E749del	COSM26038
19	c.2234_2248delAGGA ATTAAGAGAAAG	p.K745_A750del insT	1 COSM119079
19	c.2235_2246delGGAA TTAACAGAGA	p.E746_E749del	COSM28517
19	c.2235_2249delGGAA TTAACAGAGAAGC	p.E746_A750del	COSM6223
19	c.2235_2252delGGAA TTAACAGAGAAGCAA	p.E746_T751del insI	COSM13551

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
19	CinsAAT		
19	c.2236_2250delGAAT TAAGAGAAGCA	p.E746_A750del	COSM6225
19	c.2236_2253delGAAT TAAGAGAAGCAAC A	p.E746_T751del	COSM12728
19	c.2237_2251delAATT AAGAGAAGCAA	p.E746_T751del insA	COSM12678
19	c.2237_2253delAATT AAGAGAAGCAACA insTTGCT	p.E746_T751del insVA	COSM12416
19	c.2237_2255delAATT AAGAGAAGCAACAT TCinstT	p.E746_S752del insV	COSM12384
19	c.2238_2248delATTA AGAGAAGGinsGC	p.L747_A750del insP	COSM12422
19	c.2238_2252delATTA AGAGAAGCAACins GCA	p.L747_T751del insQ	COSM12419
19	c.2238_2255delATTA AGAGAAGCAACAT C	p.E746_S752del insD	COSM6220
19	c.2239_2247delTTAA GAGAA	p.E746_R748del	COSM6218
19	c.2239_2248delTTAA GAGAGGinsC	p.L747_A750del insP	COSM12382
19	c.2239_2251delTTAA GAGAGCAACinsC	p.L747_T751del insP	COSM12383
19	c.2239_2256delTTAA GAGAAGCAACATC T	p.L747_S752del	COSM6255
19	c.2239_2258delTTAA GAGAAGCAACATC TCCinsCA	p.L747_P753del insQ	COSM12387
19	c.2240_2251delTAAG AGAAGCAA	p.L747_T75del insS	COSM6210
19	c.2240_2254delTAAG AGAAGCAACAT	p.L747_T751del	COSM12369
19	c.2240_2257delTAAG AGAAGCAACATCT C	p.L747_P753del insS	COSM12370
20	c.2303G>T	p.S768I	COSM6241
20	c.2369C>T	p.T790M	COSM6240
21	c.2573T>G	p.L858R	COSM6224
21	c.2582T>A	p.L861Q	COSM6213
21	c.2582T>G	p.L861R	COSM12374

本品の EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異における検出対象一覧

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2284-5_2290dup	p.A763_Y764ins FQEAA	COSM26720
20	c.2308_2309insGGAG CGTGG	p.A767_S768ins SVG	COSM123534 4
20	c.2308_2309insGCAG CGTGG	p.A767_S768ins SVG	COSM18429
20	c.2301_2302insTACG TGATG	p.A767_S768ins YVM	COSM165174 0
20	c.2303_2304insTGTG GCCAG	p.M766_A767in sASV	COSM20884
20	c.2319_2320insAACC CCCCAT	p.N771_H773du p	LANNV01
20	c.2314_2315insGGCA	p.N771_P772ins	COSM166390

ユーザーガイドを必ずご参照ください

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
	CC	RH	
20	c.2314_2315insACCA CC	p.N771_P772ins HH	COSM693120 7
20	c.2313_2314insTTG	p.N771_P772ins L	c.2313_2314i nsTTG
20	c.2314_2315insTCC	p.N771_P772ins L	N771_P772in sL
20	c.2319_2320insCACC CCCAC	p.N771_P772ins PHH	OMINDEL11 22
20	c.2322_2323insCCCC ACGTG	p.N771_P772ins PHV	COSM684509 8
20	c.2315_2316insGACA CACCC	p.N771_P772ins PTH	COSM48923
20	c.2313_2314insACA	p.N771_P772ins T	c.2313_2314i nsACA
20	c.2313_2314insACC	p.N771_P772ins T	ONV01
20	c.2313_2314insGTC	p.N771_P772ins V	COSM692232 8
20	c.2311_2312delAAinsGGGTT	p.N771delinsGF	COSM18431
20	c.2311_2311delAinsGTT	p.N771delinsGY	COSM53189
20	c.2313_2313delCinsGGG	p.N771delinsKG	N771delinsK G
20	c.2312_2313insACT	p.N771delinsKL	COSM643814 7
20	c.2311_2312insGTGG CC	p.N771delinsSG H	COSM165174 4
20	c.2311_2312insGTC	p.N771delinsSH	COSM24434
20	c.2311_2312insGCAC CC	p.N771delinsST H	COSM692014 7
20	c.2311_2311delAinsGT CC	p.N771delinsVH	COSM502300 7
20	c.2313_2314insAAC	p.D770_N771ins N	COSM13003
20	c.2309_2310delACins CCAGCGTGGAT	p.A767_V769du p	COSM13558
20	c.2309_2311delACain sCTGGCC	p.D770_N771del insAGH	MATNV09
20	c.2316_2317insAACC CC	p.D770_N771ins NP	MAN123
20	c.2316_2317insGGAA ACCCC	p.D770_N771ins NPG	P772_H773in sGNP
20	c.2320_2321insGCAA CCCCCACG	p.D770_N771ins NPHG	COSM51544
20	c.2317_2318insCCAA CCCC	p.D770_N771ins NPP	P772_H773in sPNP
20	c.2310_2311insCAGC GTGGC	p.D770_N771ins QRG	COSM497010 7
20	c.2310_2311insGGCA AC	p.D770_N771ins GN	LANNV03
20	c.2310_2311insCCA	p.D770_N771ins P	ONV02
20	c.2311_2312insGCGT CGAAA	p.D770_N771ins SVE	COSM165174 3
20	c.2311_2312insCCA	p.D770_N771ins T	COSM502300 8
20	c.2310_2311insTAC	p.D770_N771ins Y	COSM123803 0
20	c.2309_2309delAinsC CAACCCCC	p.D770delinsAN PP	LANNV02

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2309_2310delACins GTCCA	p.D770delinsGP	OMINDEL12 00
20	c.2308_2309insGCAC AC	p.D770delinsGT	COSM698351 0
20	c.2309_2312delACAAinsCTGGTGG	p.D770_N771delinsAGG	COSM12737
20	c.2310_2311insGCAC CGTGG	p.D770_N771insAPW	COSM20886
20	c.2310_2311insGGT	p.D770_N771insG	COSM12378
20	c.2310_2311insGGC	p.D770_N771insG	COSM13004
20	c.2310_2311insGGG	p.D770_N771insG	MATNV05
20	c.2310_2311insGGGT TT	p.D770_N771insGF	COSM655155
20	c.2310_2311insGGGT TA	p.D770_N771insGL	COSM48921
20	c.2310_2311insGGCA CA	p.D770_N771insGT	COSM123802 9
20	c.2310_2311insCAC	p.D770_N771insH	OMINDEL10 81
20	c.2311_2312insTGGC CACCCCCA	p.D770_N771insMATP	COSM26719
20	c.2311_2312insGCCT GGACA	p.A767_S768insSVD	COSM13428
20	c.2308_2309insGTT	p.D770delinsGY	COSM12427
20	c.2308_2308delGinsAACACCCCC	p.D770delinsNNPH	OMINDEL10 78
20	c.2319_2320insCAC	p.P772_H773insH	COSM12377
20	c.2319_2320insAACCCAC	p.D770_N771insNPH	COSM12381
20	c.2319_2320insCCCCAC	p.N771_P772insPH	COSM12380
20	c.2316_2316delCinsTC ACCCTCACCCCT	p.P772_H773insHPHP	H773_V774ins sPHPH
20	c.2319_2320insCAG	p.H773_V774insQ	COSM131552
20	c.2319_2320insACAC AACCCCCC	p.H773_V774insTQPP	COSM372781 3
20	c.2317_2318insCTAA CCCCCT	p.H773delinsPNPY	COSM173576 1
20	c.2317_2318insGTT	p.H773delinsRY	MATNV08
20	c.2321_2322insACAC GT	p.P772_H773insHV	LANNV04
20	c.2319_2320insTAC	p.H773_V774insY	OMINDEL11 68
20	c.2317_2317delCinsAACCCCT	p.H773delinsNPY	H773delinsN PY
20	c.2317_2317delCinsTA CAACCCCT	p.H773delinsYNPY	OMINDEL11 60
20	c.2317_2317delCinsTA CGACCCCAACCCCT	p.H773delinsYDPNPY	OMINDEL12 01
20	c.2302_2303insTAGC CA	p.M766_A767ins sAI	COSM13559
20	c.2302_2303insCGCT GCCA	p.M766_A767ins sATL	COSM12425
20	c.2314_2315insACC	p.N771_P772insH	COSM123803 1
20	c.2314_2315insACAA CC	p.D770_N771insNH	OMINDEL10 84

ユーザーガイドを必ずご参照ください

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2312_2313insACA	p.N771delinsKH	OMINDEL11 23
20	c.2311_2311delAinsCC	p.N771delinsPH	MATNV04
20	c.2311_2312insCAC	p.N771delinsTH	COSM22946
20	c.2316_2317insGGCA	p.P772_H773ins GT	MATNV02
20	c.2322_2323insCAGTG p	p.P772_H773ins HV	COSM22948
20	c.2316_2316delCinsAACCCCT	p.P772_H773ins TP	COSM12388
20	c.2316_2317insGTT	p.P772_H773ins V	COSM255205
20	c.2317_2318insGCC	p.P772_H773ins R	OMINDEL11 56
20	c.2318_2319insACA	p.P772_H773ins Q	OMINDEL11 58
20	c.2316_2317insGGCA	p.P772_H773ins GNP	c.2316_2317i nsGGCAACC CC
20	c.2320_2321insCCACG	p.P772_H773ins HA	COSM123802 8
20	c.2319_2320insAACCAC	p.P772_H773ins HN	COSM502300 6
20	c.2316_2317insACACCCAACCCC	p.D770_N771ins NPTP	COSM697729 6
20	c.2303_2305delGCGin sTCC	p.S768_V769del insIL	COSM698477 9
20	c.2303_2305delGCGin sTCT	p.S768_V769del insIL	COSM85750
20	c.2303_2304insTGTG GCCAA	p.S768_V769ins VAN	COSM165174 1
20	c.2313_2314insGTGG ACAAAC	p.S768_V769ins VDN	COSM20885
20	c.2316_2317insGTGG ACAACCCC	p.S768_V769ins VDNP	V769_P772du p
20	c.2307_2308insTGCGTG	p.S768_V769ins VC	COSM12379
20	c.2308_2309insGCACCGTGG	p.S768_V769ins VGT	OMINDEL10 60
20	c.2308_2309insGGGT CGTGG	p.S768_V769ins VGV	COSM18430
20	c.2310_2311insTACGT GATGCCAGCGTG GAC	p.A763_Y764ins YVMASVD	COSM696225 6
20	c.2308_2309insCCAG CGTGG	p.M766_A767in sASV	COSM12376
20	c.2308_2309insGGGG GG	p.V769_D770ins GG	MATNV07
20	c.2321_2322insCCAC GT	p.P772_H773ins HV	COSM18432
20	c.2322_2323insCCAC GT	p.V774_C775ins PR	COSM417022 3
20	c.2316_2317insGACA ACCCC	p.V769_D770ins DNP	COSM165174 5
20	c.2315_2316insGGAC AACCC	p.V769_D770ins DNP	COSM684509 9
20	c.2310_2311insGGCG AC	p.V769_D770ins DG	COSM22955
20	c.2310_2311insGGGG AC	p.V769_D770ins DG	COSM85795
20	c.2312_2313insGGAC	p.V769_D770ins	D770_N771in

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
	AA	DK	sKD
20	c.2309_2310insGCGT GGAGA	p.V769_D770ins ERG	COSM165174 2
20	c.2307_2308insATGG CCAGCGTGGAC	p.V769_D770ins MASVD	COSM28638
20	c.2308_2309insTGG	p.S768_V769ins V	COSM650651 4

**【使用目的又は効果】

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。

がん種	遺伝子変異等	関連する医薬品
非小細胞肺癌	BRAF V600E 変異	ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブジメチルスルホキシド附加物
	EGFR 遺伝子変異 (エクソン 20 挿入変異を除く)	ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オスムルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物、アミバンタマブ(遺伝子組換え)及びラゼルチニブメシル酸塩水和物
	EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異	アミバンタマブ(遺伝子組換え)
	HER2 (ERBB2) 遺伝子変異	トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)、ゾンゲルチニブ
	KRAS G12C 変異	ソラシブ
	ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ、ロルラチニブ
	ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ
	RET 融合遺伝子	セルペルカチニブ
	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、テポチニブ塩酸塩水和物
	甲状腺癌	エンコラフェニブ及びビニメチニブ
甲状腺髓様癌	BRAF V600E 変異	セルペルカチニブ
	RET 融合遺伝子	セルペルカチニブ
	RET 遺伝子変異	セルペルカチニブ

【使用方法等】

1. 使用方法の概略

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

1) サンプル調製

- がん組織の腫瘍組織検体(細胞診検体も含む)から抽出・精製したDNA及びRNAが以下の条件に合致することを確認する(インプット検体量としては、DNA 10 ng、RNA 10 ngを使用)。その他の検体の条件に関してはユーザーガイドを参照すること。

検体	必要濃度
DNA	0.83 ng/µL 以上
RNA	1.43 ng/µL 以上

ユーザーガイドを必ずご参照ください

- (2) Torrent Suite Dx Software からサンプル情報を入力する。
(3) Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit 付属の Ion Torrent Dx cDNA Synthesis Kit (推奨) を用いて RNA 検体、Oncomine Dx Target RNA Control Diluent であらかじめ希釈された Oncomine Dx Target RNA Control、No Template Control の逆転写をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx (届出番号 : 13B1X10227000004) で行う。

2) ライブライアリ調製

- (1) Torrent Suite Dx Software からライブラリ情報を入力する。
(2) DNA パネル、RNA パネル、LIB HiFi Mix を使用し、DNA 検体、Oncomine Dx Target DNA Control v2.0、No Template Control、逆転写した RNA 検体及びコントロールからターゲット領域の増幅をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx (届出番号 : 13B1X10227000004) で行う。
(3) LIB FuPa を使用し、アンプリコンの末端の消化をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
(4) LIB Switch Soln、BC1~16、LIB DNA Ligase を使用し、バーコードアダプタの結合をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
(5) LIB AMPure Reagent を使用し、バーコード付きライブラリの精製を行う。
(6) LIB HiFi Mix、LIB Primers を使用し、精製したバーコード付きライブラリの増幅をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
(7) LIB Wash Soln を使用し、LIB Beads の調製を行う。
(8) 増幅したライブラリに LIB Capture の添加を行う。
(9) 増幅したライブラリに調製済みの LIB Beads を加え、LIB Wash Soln で洗浄を行う。
(10) LIB Elution Soln を使用し、ライブラリの溶出を行う。

3) テンプレート調製

- (1) Torrent Suite Dx Software から Planned Run を作成し、実行を行う。
(2) サンプルライブラリとコントロールライブラリの混合を行う。
(3) イオントレント Ion OneTouch Duo Dx (届出番号 : 13B1X10227000006) の Ion OneTouch Dx のクリーニングを行う。
(4) Ion OneTouch Dx Template Reagents、Ion OneTouch Dx Template Solutions の一部試薬、Ion OneTouch Dx Template Supplies の一部消耗品を使用し、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch Dx のセットアップを行い、設定した Planned Run を呼び出して、ランを実行する。
(5) Ion OneTouch Dx Template ES Beads、Ion OneTouch Dx Template Solutions の一部試薬、Ion OneTouch Dx Template Supplies の一部消耗品を使用し、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch ES Dx のセットアップを行い、ランを実行する。
(6) 濃縮されたライブラリ ISP の回収を行う。

4) シークエンシング及び解析

解析機器の添付文書を参照すること。

2. 使用方法等に関する使用上の注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

- 1) サンプル調製、ライブラリ調製、テンプレート調製、シークエンシングの各工程で使用されるキットは、すべて有効期限内の指定されたロットでの組み合わせでしか使用できない。操作を行う前に、有効期限及びロット番号の組み合わせを必ず確認すること。

- ** 2) バーコードアダプタ(BC1~16)が関係すると考えられる測定の異常が継続的に発生した場合、該当ロットの使用を直ちに中止し、弊社まで問い合わせること。
3) 酶素などの一部の試薬以外は室温（15~30°C）に戻して使用すること。
4) 粘性のある試薬のピペット操作はゆっくりと行うこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

1) 測定検体の性質、採取法

- (1) 測定検体はがん組織から抽出したヒトゲノム DNA 及び RNA を用いること。ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE) 試料からの核酸の抽出、単離には、Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit の使用を推奨する。
(2) 本品はがん組織から抽出した核酸検体を解析対象としているが、FFPE 試料から抽出する場合は、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程に則り、以下の点に留意すること。
・採取した組織は速やかに固定を行うこと
・10%中性緩衝ホルマリン溶液で 6~48 時間の固定を行うこと
・抽出した核酸は、蛍光法による dsDNA 濃度の測定等を行い、純度や収量を確認すること
・FFPE 試料が過固定等による核酸の品質低下が懸念される場合、核酸品質の確認を行うこと
・その他詳細は本取扱い規程に従うこと
(3) 核酸抽出の前に、採取した組織の HE 染色を行い、腫瘍割合が 30%以上であるよう注意すること。それを満たさない場合（腫瘍割合が 10%以上 30%未満）は用手的に非腫瘍部分の除去操作（マクロダイセクション）を実施すること。詳細は日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程を参照すること。
(4) 検体取り扱い時のクロス kontamination を避けること。検体チューブのキャップが緩んだ状態あるいは開いたときの検体の飛散に注意すること。検体容器どうしを接触させないこと、及び使用済みの器材を捨てる時は、開いた容器の上を通過させないことを守ること。
(5) 検体の輸送時は、指定された検体の保存環境を維持すること。
(6) 適切な量の検体を用いていたとしても検体抽出用の洗浄バッファーの残留によって反応が妨害される可能性があり、その結果は判定不能となる。
(7) EGFR T790M 陽性患者に対する二次治療としてのオシメルチニブの適応判定の補助を行う既承認の体外診断用医薬品との同等性は評価されていない。
(8) エヌトレクチニブの臨床試験に紐づくコンパニオン診断薬等との同等性試験は実施されていない。
(9) ALK 融合遺伝子について、本品と対照法では検出対象が異なるため、判定結果が不一致となる可能性があることから、本品の特性を十分に理解した上で使用すること。

2) 妨害物質・妨害薬剤・交叉反応性

(1) 妨害物質の影響

本品はがん組織から抽出した核酸検体を解析対象としているが、Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit を用いて FFPE 試料から核酸抽出した影響について検討した結果、以下は本試験の結果に影響を及ぼさなかった。他の抽出キットに関しては、検討を行っていない。

- ① パラフィン：FFPE 試料作製に用いられる包埋物質（通常想定されるレベルの 4 倍）。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

- ② キシレン:核酸抽出前の脱パラフィンの工程に用いられる化学物質(通常想定される残量の6倍)。
- ③ エタノール:核酸抽出前の脱パラフィンの工程に用いられる化学物質(通常想定される残量の4倍超)。
- ④ プロテアーゼK:核酸抽出の工程中に用いる酵素(熱処理の工程後に残留すると想定されるプロテアーゼKの量の10倍超)。
- ⑤ 核酸精製の工程の洗浄バッファーを精製済み核酸に添加(溶出液にWash2が持越された場合の約10%に相当)。
- ⑥ ヘモグロビン:内因性タンパク質(4mg/mL、CLSI EP7-A2(Appendix D)における推奨量の2倍)
- ⑦ コロイド:甲状腺組織の濾胞内に含まれる内因性の液体(臨床検体によって異なる)

(2) 交差反応性

オンコマイント™ Dx Target Test マルチ CDx システムのDNAパネル及びRNAパネルにおけるプライマーを *in silico* 交差反応性解析により標的シークエンスへの特異性を評価した。ヒト、菌類、細菌、及びウイルスのゲノムに対して Bowtie(v0.12.7) を用いて比較した。その結果、本品のDNAパネル及びRNAパネルにあるプライマー設計は当時の規格を満たし、プライマーには特異性があることが確認された。

2. その他の注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

- ** 1) ダブルフェニメシル塩酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物、クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、セルペルカチニブ、トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)、エンコラフェニブ及びビニメチニブ、カプマチニブ塩酸塩水和物、テポチニブ塩酸塩水和物、アミバンタマブ(遺伝子組換え)、ラゼルチニブメシル酸塩水和物、ゾングルチニブ、ソトラシブに関する本邦における最新の添付文書を参照の上使用すること。
- 2) 本品は、検査に用いられたDNA又はRNAに下記に示す最小検出感度(LOD)以上のバリアントが含まれる場合に陽性と判定されることが確認されている。本品の性能には限界がある。

遺伝子	バリアント	LOD(アレル頻度(%AF)) *	がん種
BRAF	V600E	6.4% AF	非小細胞肺癌
EGFR	SNV	5.3% AF ^{注3)}	
EGFR	T790M	5.7% AF	
EGFR	Deletion	4.4% AF ^{注4)}	
EGFR	Insertion	7.49% AF ^{注5)}	
HER2 (ERBB2)	SNV	5.69% AF ^{注6)}	
HER2 (ERBB2)	Insertion	5.80% AF ^{注7)}	甲状腺癌
KRAS	G12C	4.96% AF	
BRAF	V600E	6.29% AF	
RET	SNV	5.0% AF ^{注8)}	
RET	MNV	5.6% AF ^{注9)}	
RET	Deletion	5.4% AF ^{注10)}	甲状腺髄様癌
RET	SNV	5.3% AF ^{注11)}	

*非小細胞肺癌のBRAF及びEGFRはプロビット法、その他はヒット率法により算出

注3) EGFR L858RのAF

注4) EGFR Exon19 deletionsのAF

注5) EGFR p.A763_Y764insFQEAのAF

注6) HER2 (ERBB2) p.S310FのAF

注7) HER2 (ERBB2) p.A775_G776insYVMAのAF

注8) RET p.M918TのAF

注9) RET p.A883FのAF

注10) RET p.D898_E901delのAF

注11) RET p.C634GのAF

遺伝子	バリアント	LOD (リード数) ^{注12)}	がん種
ROS1	SLC34A2-ROS1.S13R32.COSF1259	515.9 リード	非小細胞肺癌
ROS1	CD74-ROS1.C6R34.COSF1200	454.0 リード	
ALK	EML4-ALK.E13A20.AB462411	367.1 リード	
ALK	EML4-ALK.E6aA20.AB374361	508.5 リード	
RET	CCDC6-RET.C1R12.COSF1271	405 リード	
RET	KIF5B-RET.K15R12.COSF1232	321 リード	
RET	CCDC6-RET.C1R12.COSF1271	220 リード	甲状腺癌
RET	NCOA4-RET.N7R12.COSF1491	285 リード	

注12) ROS1融合遺伝子及びALK融合遺伝子のLODはプロビット分析、RET融合遺伝子のLODはヒット率法により算出。

遺伝子	バリアント	LOD ^{注13)} (Normalized Read Count ^{注14)} % (NRC%)	がん種
MET	MET-MET.M13M15	2.91%	非小細胞肺癌

注13) ヒット率法により算出

注14) Normalized Read Count (NRC): MET遺伝子エクソン14スキッピング変異のリード数/発現コントロール、融合遺伝子を含むRNA由来の総リード数

3) 全般的な注意

- (1) ユーザーガイドに記載している操作以外は行わないこと。添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用すること。
- (2) 本品はBRAF V600E変異、EGFR遺伝子変異、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異、HER2(ERBB2)遺伝子変異、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、RET融合遺伝子、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異、RET遺伝子変異及びKRAS G12C変異の検出に用いるキットであり、ダブルフェニメシル酸塩及びトラメチニブジメチルスルホキシド付加物、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物、アミバンタマブ(遺伝子組換え)、クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、セルペルカチニブ、トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)、カプマチニブ塩酸塩水和物、テポチニブ塩酸塩水和物、アミバンタマブ(遺伝子組換え)及びラゼルチニブメシル酸塩水和物、ゾングルチニブ及びソトラシブの非小細胞肺癌患者、エンコラフェニブ及びビニメチニブ、セルペルカチニブの甲状腺癌患者、セルペルカチニブの甲状腺髄様癌患者への適応を判定するための補助に使用すること。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねる。
- (3) 一部の操作に関しては保護手袋、保護眼鏡、保護衣などを着用すること。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

(4) トラブルが発生したときは、ユーザーガイドに記載された範囲で処置をし、それ以外は弊社まで問い合わせること。

4) 廃棄上の注意

- (1) 生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処置を行うこと。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規程に従うこと。
- (2) 使用後の容器を廃棄する場合には、廃棄物に関する規程に従って医療廃棄物又は産業廃棄物など区別して処理すること。
- (3) 遺伝子検査後の核酸試料及び増幅されたDNAの廃棄は、次亜塩素酸剤を加えて有効塩素濃度5000ppm, 0.5%になるように混和後一晩放置するなど、DNAを破壊してから廃棄すること。
- (4) DNAを扱ったピペットチップ及びプラスチック容器などは、次亜塩素酸剤（有効塩素濃度5000ppm, 0.5%）の一晩浸すなどによりDNAを破壊してから焼却処理または密閉できるビニール袋を2重に施し、医療廃棄物として処理すること。

5) 性能

非小細胞肺癌

(1) EGFR 遺伝子変異

本品と対照法（リアルタイムPCR法-1）による各変異及び変異を合算した場合の陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表1に示す。

全ての一致率は95%以上であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表1 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	ex19del + L858R		ex19del		L858R	
	一致率	95%CI ^{注15)}	一致率	95%CI ^{注15)}	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (77/77)	(95.3%, 100%)	100% (36/36)	(90.3%, 100%)	100% (41/41)	(91.4%, 100%)
NPA	95.2% (40/42)	(83.8%, 99.4%)	100% (40/40)	(91.2%, 100%)	95.2% (40/42)	(83.8%, 99.4%)
OPA	98.3% (117/119)	(94.1%, 99.8%)	100% (76/76)	(95.3%, 100%)	97.6% (81/83)	(91.6%, 99.7%)

^{注15)} Clopper-Pearson 法を用いて95%信頼区間(CI)を算出

(2) EGFR 遺伝子変異(ダコミチニブ水和物)

非小細胞肺癌患者由来のFFPE検体を用い、本品と対照法（リアルタイムPCR法-2）による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表2に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA、NPA及びOPAともに90%を超えていた（表2）。

表2 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI
PPA	98.6% (71/72)	(92.50%, 99.96%)
NPA	99.2% (120/121)	(95.48%, 99.98%)
OPA	99.0% (191/193)	(96.31%, 99.87%)

(3) EGFR 遺伝子エクソン 20挿入変異(アミバンタマブ(遺伝子組換え))

本品と対照法（次世代シークエンシングアッセイ（国内未承認））による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表3に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA 100.0%、NPA 100.0%、OPA 100.0%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で

一致していることが示された。

表3 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100.0% (63/63)	(94.3%, 100.0%)
NPA	100.0% (57/57)	(93.7%, 100.0%)
OPA	100.0% (120/120)	(97.0%, 100.0%)

* (4) HER2(ERBB2)遺伝子変異(トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え))

本品と対照法（次世代シークエンシングアッセイ（国内未承認））による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表4に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA 100.0%、NPA 99.1%、OPA 99.3%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表4 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100.0% (38/38)	(90.8%, 100.0%)
NPA	99.1% (108/109)	(95.0%, 100.0%)
OPA	99.3% (146/147)	(96.3%, 100.0%)

* (5) HER2(ERBB2)遺伝子変異(ゾンゲルチニブ)

本品と対照法（次世代シークエンシングアッセイ（国内未承認））による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表5に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA、NPA及びOPAとともに100.0%であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表5 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100.0% (36/36)	(90.4%, 100.0%)
NPA	100.0% (108/108)	(96.6%, 100.0%)
OPA	100.0% (144/144)	(97.4%, 100.0%)

^{注16)} Wilson score methodにより95%信頼区間(CI)を算出

(6) ALK 融合遺伝子

本品と対照法（蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法及び免疫組織化学染色(IHC)-1法、以下「FISH」及び「IHC」）による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表6～8に示す。

FISH及びIHCがいずれも陽性であった検体は45例、いずれも陰性であった検体は35例であり、本品との陽性一致率及び陰性一致率は、ともに100%であった（表8）。

表6 本品とFISHを対照法とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	89.7% (35/39)	(75.8%, 97.1%)
OPA	95.2% (80/84)	(88.3%, 98.7%)

表7 本品とIHCを対照法とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)
NPA	100% (39/39)	(91.0%, 100%)
OPA	100% (89/89)	(95.9%, 100%)

表8 本品とFISH及びIHCを対照法とした測定結果の各一致率

ユーザーガイドを必ずご参照ください

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	100% (35/35)	(90.0%, 100%)
OPA	100% (80/80)	(95.5%, 100%)

(7) ALK 融合遺伝子(ロルラチニブ)

非小細胞肺癌患者由來の FFPE 検体を用い、本品と対照法 (IHC 法-2) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 9 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 80%を超えていた (表 9)。

表 9 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	88% (80/91)	(79.4%, 93.8%)
NPA	99% (141/143)	(95.0%, 99.8%)
OPA	94% (221/234)	(90.7%, 97.0%)

(8) ROS1 融合遺伝子

本品と対照法 (ツーステップ RT-PCR) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 10 に示す。

全ての一致率は 100%であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 10 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)
NPA	100% (68/68)	(94.7%, 100%)
OPA	100% (118/118)	(96.9%, 100%)

(9) RET 融合遺伝子

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 11 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 92%、NPA 97%、OPA 95%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 11 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	92.3% (84/91)	(84.8%, 96.9%)
NPA	96.8% (121/125)	(92.1%, 99.1%)
OPA	94.9% (205/216)	(91.1%, 97.4%)

(10) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異(カプマチニブ塩酸塩水和物)

本品と対照法 (RT-PCR 法 (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 12 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 90%を超えていた。

表 12 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	91.8% (56/61)	(81.9%, 97.3%)
NPA	100% (66/66)	(94.6%, 100.0%)
OPA	96.1% (122/127)	(91.1%, 98.7%)

(11) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異(テボチニブ塩酸塩水和物)

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 13 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 90%を超えていた。

表 13 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	93.8% (61/65)	(84.99%, 98.30%)
NPA	100% (119/119)	(96.95%, 100%)
OPA	97.8% (180/184)	(94.53%, 99.40%)

** (12) KRAS G12C 変異(ソラシブ)

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-4) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 14 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 100%であった。

表 14 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100% (63/63)	(94.3%, 100%)
NPA	100% (109/109)	(96.7%, 100%)
OPA	100% (172/172)	(97.9%, 100%)

甲状腺癌

(1) BRAF V600E 変異

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-3) よる陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 15 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 96.3%、OPA 98.1%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 15 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100.0% (26/26)	(86.8%, 100.0%)
NPA	96.3% (26/27)	(81.0%, 99.9%)
OPA	98.1% (52/53)	(89.9%, 100.0%)

(2) RET 融合遺伝子

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 16 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 100.0%、OPA 100.0%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 16 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100.0%	(86.3%, 100.0%)
NPA	100.0%	(93.7%, 100.0%)
OPA	100.0%	(95.6%, 100.0%)

甲状腺髓様癌

RET 遺伝子変異

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 17 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 98.3%、OPA 98.9%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 17 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	100.0%	(90.3%, 100.0%)
NPA	98.3%	(90.8%, 100.0%)
OPA	98.9%	(94.2%, 100.0%)

表 12 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	91.8% (56/61)	(81.9%, 97.3%)
NPA	100% (66/66)	(94.6%, 100.0%)
OPA	96.1% (122/127)	(91.1%, 98.7%)

表 13 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注15)}
PPA	93.8% (61/65)	(84.99%, 98.30%)
NPA	100% (119/119)	(96.95%, 100%)
OPA	97.8% (180/184)	(94.53%, 99.40%)

【臨床成績】

非小細胞肺癌

1. BRAF V600E 変異

- (1) ダラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブジメチルスルホキシド併用投与に関する国際共同第II相試験(E2201 試験)の概略

BRAF V600E 変異を有する^{注17)} 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダラフェニブ(1回 150 mg を1日2回連日投与)とトラメチニブ(2 mg を1日1回連日投与)の併用投与(①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例、②化学療法歴のない患者36例)を検討する第II相非盲検非対照試験を実施した。奏効率(%)はそれぞれ①63.2(95%信頼区間(CI):49.3-75.6)^{注18)} 及び②61.1(95%CI:43.5-76.9)^{注19)} であった。

^{注17)} 米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法 (Local Laboratory Test, LLT) を用いて検査された。オンコマインTM Dx Target Test CDx システムは当該検査法との同等性が確認されている。

^{注18)} 2015年10月7日データカットオフ。

^{注19)} 2016年8月8日データカットオフ。

(2) 進行非小細胞肺癌患者集団を対象とした本品に関するブリッジング試験

国際共同第II相臨床試験(E2201 試験)で、対照法(LLT: Local Laboratory Test)で BRAF V600E 変異陽性が確認された被験者を試験に組入れ、LLT と本品の一一致率の検討及びダラフェニブとトラメチニブの併用投与が適格である非小細胞肺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。

表18に、PAS-A(ダラフェニブ単剤療法コホートの主要解析対象集団)、PAS-B(本ブリッジング試験で2次治療以上の治療を受けた併用療法コホートの主要解析対象集団)、PAS-C(本ブリッジング試験で1次治療を受けた併用療法コホートの主要解析対象集団)の混合コホート(PAS-A/PAS-B/PAS-C)における本品と LLT による検査結果の一一致率を示す。本品で有効な結果が得られた検体における陽性一致率(PPA)、陰性一致率(NPA)及び全体一致率(OPA)の点推定値はそれぞれ90.0%、99.1%及び95.4%であった。

表18 本品と LLT との一致率 (PAS-A/PAS-B/PAS-C)

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注20)}
PPA	90.0% (72/80)	(81.2%, 95.6%)
NPA ^{注21)}	99.1% (114/115)	(95.3%, 100.0%)
OPA	95.4% (186/195)	(91.4%, 97.9%)

^{注20)} Clopper-Pearson 法を用い 95%CI を算出

^{注21)} PCR 法による BRAF V600E 変異検査により陰性確認

ダラフェニブとトラメチニブの併用投与による臨床的評価結果では、LLT 及び本品による BRAF V600E 変異陽性集団と LLT による BRAF V600E 変異陽性集団で検討した臨床的有効性は同様であり、治験医師の評価による奏効率(完全奏効(CR)+部分奏効(PR))は、PAS-B で、それぞれ72.7%と66.7%、PAS-C で、それぞれ60.9%と61.1%であった(表19)。

表19 PAS-B 及び PAS-C の (LLT 陽性、本品陽性) 及び LLT 陽性集団での医師の評価による奏効率^{注20)}

臨床転帰	PAS-B		PAS-C	
	(LLT 陽性、本品陽性) N=22	LLT 陽性 N=57	(LLT 陽性、本品陽性) N=23	LLT 陽性 N=36

完全奏効 (n (%))	2 (9.1)	3 (5.3)	2 (8.7)	2 (5.6)
部分奏効 (n (%))	14 (63.6)	35 (61.4)	12 (52.2)	20 (55.6)
安定 (n (%))	4 (18.2)	8 (14.0)	1 (4.3)	5 (13.9)
進行 (n (%))	1 (4.5)	7 (12.3)	5 (21.7)	5 (13.9)
評価不能 (n (%))	1 (4.5)	4 (7.0)	3 (13.0)	4 (11.1)
奏効(n)	16	38	14	22
奏効率(%)	72.7	66.7	60.9	61.1
95% CI ^{注20)}	(49.8, 89.3)	(52.9, 78.6)	(38.5, 80.3)	(43.5, 76.9)

2. EGFR 遺伝子エクソン 20挿入変異

(1) 国際共同第III相試験(NSC3001 試験)の概略

未治療の EGFR 遺伝子エクソン 20挿入変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者308例(日本人34例含む)を対象に、化学療法(カルボプラチントペメトレキセド)(CP)とアミバンタマブ(遺伝子組換え)と化学療法の併用療法(ACP)を比較するランダム化非盲検試験を実施した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(PFS)[中央値(95%CI)]は ACP 群で 11.37 カ月(9.79~13.70 カ月)及び CP 群で 6.70 カ月(5.59~7.33 カ月)であった[ハザード比:0.395、95%CI:0.296~0.528、p<0.0001(層別ログランク検定)、2023年5月3日カットオフ]。

(2) 国際共同第III相試験(NSC3001 試験) ブリッジング試験

NSC3001 試験における登録例のうち中国からの登録例を除く221例及び陰性調達検体95例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 97.7%、100% であった(表20)。

表20 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注22)}
PPA	97.7% (128/131)	(93.5%, 99.2%)
NPA	100% (55/55)	(93.5%, 100.0%)

^{注22)} Wilson score method により 95%CI を算出

また、本品及び LLT で陽性の結果が得られた集団128例についての無増悪生存期間を評価した。無増悪生存期間[中央値(95%CI)]は、ACP 群で 11.14 カ月(8.38~17.58 カ月)及び CP 群で 6.67 カ月(5.55~8.51 カ月)であった[ハザード比:0.311、95%CI:0.195~0.495、p<0.0001(層別ログランク検定)]。

アミバンタマブ(遺伝子組換え)投与による臨床的評価結果では、本品による EGFR 遺伝子エクソン 20挿入変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における無増悪生存期間は同様であり、無増悪生存期間[中央値]は、ACP 群それぞれ 11.14 カ月及び 11.37 カ月、CP 群それぞれ 6.67 カ月及び 6.70 カ月であった(表21)。

表21 EGFR 遺伝子エクソン 20挿入変異陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での無増悪生存期間

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=128		LLT 陽性 N=308	
	CP 群 N=62	ACP 群 N=66	CP 群 N=155	ACP 群 N=153
PFS 中央値(月) 95%CI ^{注23)}	6.67 (5.55, 8.51)	11.14 (8.38, 17.58)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)
p 値(層別ログランク検定)	<0.0001		<0.0001	
ハザード比 95%CI ^{注24)}	0.311 (0.195, 0.495)		0.395 (0.296, 0.528)	

^{注23)} log-log transformation 法を用い 95%CI を算出

^{注24)} normal approximation 法を用いた Cox regression モデルにて 95%CI を算出

ユーザーガイドを必ずご参照ください

* 3. HER2(ERBB2)遺伝子変異

(1) 國際共同第II相試験(DS8201-A-U206試験)の中間解析結果の概略

化学療法歴のある活性型 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した。被験者 151 例にトラスツズマブ デルクスステカン (遺伝子組換え) 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、中間解析の結果、トラスツズマブ デルクスステカン (遺伝子組換え) 5.4 mg/kg の 52 例において、主要評価項目である盲検化独立効果判定機関 (blinded independent central review: blinded ICR) での評価に基づく奏効率は 53.8% (95%CI : 39.5, 67.8) であった。

(2) 國際共同第II相試験(DS8201-A-U206試験) ブリッジング試験

DS8201-A-U206 試験における 5.4mg/kg 投与群に割り付けられた主解析集団 102 例及び陰性調達検体 119 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 96.7%、100% であった (表 22)。

表 22 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 20)}
PPA	96.7% (59/61)	(88.7, 99.6)
NPA	100.0% (107/107)	(96.6, 100.0)

また、DS8201-A-U206 試験における 5.4mg/kg 投与群に割り付けられた中間解析集団 52 例 (データカットオフ : 2022 年 3 月 24 日) のうち、本品でも陽性の結果が得られた集団 28 例についての奏効率を評価した。奏効率は、53.6% (95%CI : 33.9, 72.5) であった。

トラスツズマブ デルクスステカン (遺伝子組換え) 投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は同様であり、奏効率は、それぞれ 53.6% 及び 53.8% であった (表 23)。

表 23 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=28	LLT 陽性 N=52
完全奏効 (n (%))	0	1 (1.9)
部分奏効 (n (%))	15 (53.6)	27 (51.9)
安定 (n (%))	9 (32.1)	19 (36.5)
進行 (n (%))	2 (7.1)	2 (3.8)
評価不能 (n (%))	2 (7.1)	3 (5.8)
奏効(n)	15	28
奏効率(%)	53.6	53.8
95% CI ^{注 20)}	(33.9, 72.5)	(39.5, 67.8)

(3) 國際共同第Ia/Ib相試験(Beamion LUNG-1試験)の概略

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子 (チロシンキナーゼドメイン) に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率 [97.5%信頼区間] は、本剤 120 mg 投与群 (75 例、日本人 9 例を含む) で 66.7% [53.8, 77.5] (50/75 例) であった (2024 年 5 月 23 日データカットオフ)。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子 (チロシンキナーゼドメイン以外) に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は、本剤 120 mg 投与群 (12 例) で 41.7% (5/12 例) であった (2024 年 8 月 29 日データカットオフ)。

(4) 國際共同第Ia/Ib相試験(Beamion LUNG-1試験)ブリッジング試験

Beamion LUNG-1 試験のコホート 1 及びコホート 5 に登録された集団 128 例 (チロシンキナーゼドメイン) 及び陰性調達検体 136 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 94.7%、100% であった (表 24)。

表 24 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 22)}
PPA	94.7% (72/76)	(87.2, 97.9)
NPA	100% (130/130)	(97.1, 100.0)
OPA	98.1% (202/206)	(95.1, 99.2)

また、Beamion LUNG-1 試験コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与した集団 57 例のうち、本品でも陽性の結果が得られた集団 32 例についての奏効率を評価した。奏効率は、71.9% (95% CI : 54.6, 84.4) であった。

ゾンゲルチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン) 陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は同様であり、奏効率は、それぞれ 71.9% 及び 66.7% であった (表 25)。

表 25 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン) 陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=32	LLT 陽性 N=75
完全奏効 (n (%))	1 (3.1)	1 (1.3)
部分奏効 (n (%))	22 (68.8)	49 (65.3)
安定 (n (%))	6 (18.8)	19 (25.3)
進行 (n (%))	0	3 (4.0)
評価不能 (n (%))	3 (9.4)	3 (4.0)
奏効(n)	23	50
奏効率(%)	71.9	66.7
95% CI ^{注 22)}	(54.6, 84.4)	-

Beamion LUNG-1 試験のコホート 3 に登録された集団 25 例 (チロシンキナーゼドメイン以外) 及び陰性調達検体 136 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 46.7%、100% であった (表 26)。

表 26 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 22)}
PPA	46.7% (7/15)	(24.8, 69.9)
NPA	100% (130/130)	(97.1, 100.0)
OPA	94.5% (137/145)	(89.5, 97.2)

また、Beamion LUNG-1 試験コホート 3 のゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与した集団 12 例 (チロシンキナーゼドメイン以外) のうち本品でも陽性の結果が得られた集団 3 例についての奏効率を評価した。ゾンゲルチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は、それぞれ 33.3% 及び 41.7% であった (表 27)。

表 27 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン以外) 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=3	LLT 陽性 N=12
完全奏効 (n (%))	0	0
部分奏効 (n (%))	1 (33.3)	5 (41.7)
安定 (n (%))	1 (33.3)	3 (25.0)
進行 (n (%))	1 (33.3)	4 (33.3)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

奏効(n)	1	5
奏効率(%)	33.3 (6.1, 79.2)	41.7 -

4. RET 融合遺伝子

(1) 國際共同第 I / II 相試験(LIBRETTO-001 試験)の概略

①化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 134 例（日本人患者 25 例を含む）及び②化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 35 例（日本人患者 1 例を含む）にセルペルカチニブ 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECISTver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ①55.2% (95%CI: 46.4, 63.8) 及び②71.4% (95%CI: 53.7, 85.4) であった。

(2) 國際共同第 I / II 相試験ブリッジング試験

LIBRETTO-001 試験検体及び陰性調達検体 305 例を用いて、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 86.81%、100%、92.75% であった（表 28）。

表 28 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 25)}
PPA	86.81% (125/144)	(80.16, 91.87)
NPA	100% (118/118)	(96.92, 100.0)
OPA	92.75% (243/262)	(88.91, 95.58)

^{注 25)} 95% 2-sided exact binomial intervals

また、本品で RET 融合遺伝子陽性が確認された①化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 68 例、②化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 16 例を対象に、セルペルカチニブ投与が適格である非小細胞肺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。奏効率はそれぞれ①62% (95%CI : 49, 73)、②69% (95%CI : 41, 89) であった。

セルペルカチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による RET 融合陽性集団と LLT による RET 融合陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率（完全奏効（CR）+部分奏効（PR））は、それぞれ①62% と 55.2%、②69% と 71.4% であった（表 29）。

表 29 RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	①化学療法歴あり		②化学療法歴なし	
	(LLT 陽性、 本品陽性) N = 68	LLT 陽性 N = 134	(LLT 陽性、 本品陽性) N = 16	LLT 陽性 N = 35
完全奏効 (n (%))	5 (7.35)	7 (5.22)	0 (0.0)	1 (2.86)
部分奏効 (n (%))	37 (54.41)	67 (50.00)	11 (68.75)	24 (68.57)
安定 (n (%))	23 (33.82)	55 (41.04)	3 (18.75)	7 (20.00)
進行 (n (%))	0 (0.0)	1 (0.75)	1 (6.25)	2 (5.71)
評価不能 (n (%))	3 (4.41)	4 (2.99)	1 (6.25)	1 (2.86)
奏効(n)	42	74	11	25
奏効率(%)	61.76 (49.18, 73.29)	55.22 (46.40, 63.82)	68.75 (41.34, 88.98)	71.43 (53.70, 85.36)

甲状腺癌

1. BRAF V600E 変異

(1) 國際共同第 I / II 相試験(ONO-7702/7703-03 試験)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者 22 例

（分化型甲状腺癌患者 17 例、甲状腺未分化癌患者 5 例）を対象に、エンコラフェニブ（450mg を 1 日 1 回）とビニメチニブ（1 回 45mg を 1 日 2 回）を併用投与した。主要評価項目である全体集団における奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 54.5% (95%CI : 32.2, 75.6) であり、病理組織型別では、分化型甲状腺癌で 47.1% (95%CI : 23.0, 72.2)、甲状腺未分化癌で 80.0% (95%CI : 28.4, 99.5) であった（2022 年 10 月 26 日データカットオフ）。

(2) 國際共同第 II 相試験ブリッジング試験

LLT（組織）の結果を有する ONO-7702/7703-03 試験からの 38 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 100%、75.0%、96.7% であった（表 30）。

表 30 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 20)}
PPA	100.0% (26/26)	(86.8%, 100.0%)
NPA	75.0% (3/4)	(19.4%, 99.4%)
OPA	96.7% (29/30)	(82.8%, 99.9%)

また、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者 19 例（本品及び LLT で陽性）を対象に、エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用投与が適格である甲状腺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。

エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用投与による臨床的評価結果では、本品による BRAF V600 変異陽性集団と LLT による BRAF V600 変異陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率（完全奏効（CR）+部分奏効（PR））は、55.6%（本品及び LLT（組織）で陽性）、57.9%（本品及び LLT（組織または血液）で陽性）と 54.5%（LLT 陽性）であった（表 31）。

表 31 BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	(LLT（組織）陽性、 本品陽性) N = 18	(LLT（組織または血液）陽性、 本品陽性) N = 19	LLT 陽性 N = 22
完全奏効 (n (%))	0	0	0
部分奏効 (n (%))	10 (55.6)	11 (57.9)	12 (54.5)
安定 (n (%))	8 (44.4)	8 (42.1)	10 (45.5)
進行 (n (%))	0	0	0
奏効(n)	10	11	12
奏効率(%)	55.6 (30.8, 78.5)	57.9 (33.5, 79.7)	54.5 (32.2, 75.6)

2. RET 融合遺伝子

(1) 國際共同第 I / II 相試験(LIBRETTO-001 試験)の概略

12 歳以上の③化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 10 例（日本人患者 1 例を含む）及び④化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 12 例にセルペルカチニブ 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECISTver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ③50.0% (95%CI : 18.7, 81.3) 及び④100.0% (95%CI : 73.5, 100.0) であった。

(2) 國際共同第 I / II 相試験ブリッジング試験

LLT の結果を有する LIBRETTO-001 試験検体及び陰性調達検体 95 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 90.91%、100%、97.50% であった（表 32）。

表 32 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注 25)}
PPA	90.91% (20/22)	(70.84, 98.88%)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

NPA	100% (58/58)	(93.84, 100.00%)
OPA	97.50% (78/80)	(91.26, 99.70%)

また、本品でRET融合遺伝子陽性が確認された⑤化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者4例、⑥化学療法歴のないRET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者10例を対象に、セルペルカチニブ投与が適格である甲状腺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。奏効率はそれぞれ⑤25% (95%CI: 1, 81)、⑥100.0% (95%CI: 69, 100)であった。

セルペルカチニブ投与による臨床的評価結果では、本品によるRET融合陽性集団とLLTによるRET融合陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率(完全奏効(CR)+部分奏効(PR))は、それぞれ⑤25%と50.0%、⑥いずれも100.0%であった(表33)。

表33 RET融合遺伝子陽性甲状腺癌患者における本品陽性及びLLT陽性集団での奏効率

臨床転帰	⑤化学療法歴あり		⑥化学療法歴なし	
	(LLT陽性、 本品陽性) N=4	LLT陽性 N=10	(LLT陽性、 本品陽性) N=10	LLT陽性 N=12
完全奏効 (n (%))	1 (25.00)	1 (10.00)	3 (30.00)	3 (25.00)
部分奏効 (n (%))	0 (0.0)	4 (40.00)	7 (70.00)	9 (75.00)
安定(n (%))	3 (75.00)	5 (50.00)	-	-
奏効(n)	1	5	10	12
奏効率(%)	25.00	50.00	100.0	100.0
95%CI ^{注20)}	(0.63, 80.59)	(18.71, 81.29)	(69.15, 100.0)	(73.54, 100.0)

甲状腺腫瘍

RET遺伝子変異

(1) 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)の概略

⑤化学療法歴のあるRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者96例(日本人患者1例を含む)及び⑥化学療法歴のないRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者89例にセルペルカチニブ1回160mgを1日2回経口投与した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ⑤67.7% (95%CI: 57.4, 76.9)及び⑥62.9% (95%CI: 52.0, 72.9)であった。

(2) 国際共同第I/II相試験プリッジング試験

LLTの結果を有するLIBRETTO-001試験検体及び陰性調達検体293例を用いて本品とLLTとの一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体におけるPPA、NPA、OPAはそれぞれ90.53%、98.18%、92.24%であった(表34)。

表34 本品とLLTとの一致率

一致率の基準	一致率(N)	95% CI ^{注25)}
PPA	90.53% (172/190)	(85.44, 94.29%)
NPA	98.18% (54/55)	(90.28, 99.95%)
OPA	92.24% (226/245)	(88.15, 95.27%)

本品でRET遺伝子変異陽性が確認された⑤化学療法歴のあるRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者69例、⑥化学療法歴のないRET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者57例を対象に、セルペルカチニブ投与が適格である甲状腺腫瘍癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。奏効率はそれぞれ⑤67% (95%CI: 54, 78)、⑥68% (95%CI: 55, 80)であった。

セルペルカチニブ投与による臨床的評価結果では、本品によるRET遺伝子変異陽性集団とLLTによるRET遺伝子変異陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率(完全奏効(CR)+部分奏効(PR))は、それぞれ⑤67%と67.7%、⑥

68%と62.9%であった(表35)。

表35 RET遺伝子変異陽性甲状腺腫瘍癌患者における本品陽性及びLLT陽性集団での奏効率

臨床転帰	⑤化学療法歴あり		⑥化学療法歴なし	
	(LLT陽性、 本品陽性) N=69	LLT陽性 N=96	(LLT陽性、 本品陽性) N=57	LLT陽性 N=89
完全奏効 (n (%))	1 (1.45)	1 (1.04)	5 (8.77)	5 (5.62)
部分奏効 (n (%))	45 (65.22)	64 (66.67)	34 (59.65)	51 (57.30)
安定(n (%))	18 (26.09)	25 (26.04)	16 (28.07)	29 (32.58)
進行(n (%))	1 (1.45)	1 (1.04)	1 (1.75)	2 (2.25)
評価不能 (n (%))	4 (5.80)	5 (5.21)	1 (1.75)	2 (2.25)
奏効(n)	46	65	39	56
奏効率(%)	66.67	67.71	68.42	62.92
95%CI ^{注20)}	(54.29, 77.56)	(57.39, 76.90)	(54.76, 80.09)	(52.03, 72.93)

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

1) Oncomine Dx Target Test and Controls

構成品名	保管条件
Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel	-30~-10°C
Oncomine Dx Target DNA Control v2.0	-30~-10°C
Oncomine Dx Target RNA Control	-90~-60°C
Oncomine Dx Target RNA Control Diluent	-90~-60°C
Ion Torrent Dx No Template Control Kit	15~30°C

2) Ion PGM Dx Library Kit

構成品名	保管条件
Ion PGM Dx Library Reagents	-30~-10°C
Ion PGM Dx Library Equalizer	2~8°C

3) Ion OneTouch Dx Template Kit

構成品名	保管条件
Ion OneTouch Dx Template Reagents	-30~-10°C
Ion OneTouch Dx Template ES Beads	2~8°C
Ion OneTouch Dx Template Solutions	15~30°C
Ion OneTouch Dx Template Supplies ^{注26)}	15~30°C

^{注26)} 本品の構成品ではなく、併用品

2. 有効期間

15ヶ月

【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

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

問い合わせ先

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

使用方法等に関する問い合わせ TEL : 03-4520-5288

修理等に関する問い合わせ TEL : 03-4520-5277

製造業者

ライフテクノロジーズコーポレーション、フレデリック ファシリティ

Life Technologies Corporation, Frederick Facility (米国)

ユーチューガイドを必ずご参照ください