**2024 年 9 月（第 19 版 承認事項一部変更承認による改訂）
*2024 年 5 月（第 18 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) ライブラリ調製

ライブラリ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リは、磁気ビーズ（LIB AMPure Reagents）にキャ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リの濃度を 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リを増幅する。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 のライブラリは、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、ライブラリ分子をクローン的に増幅し、濃縮する。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

まず、ライブラリ調製によって得られた 100 pM の各バーコード付きライブラリを混合する。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）とライブラ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 分子及び単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（ライブラリ ISP）が作製される。

Ion One Touch Dx によって作製されたライブラリ ISP を回収し、ストレプトアビジ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ラリのビオチン標識 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 鎖を変性させることで、1 本鎖 DNA 状態のライブラリ ISP が生じる。濃縮されたライブラリ 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、ライブラ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ォ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 スキッピング変異及び RET 遺伝子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	E709K	COSM12988
18	c.2126A>C	E709A	COSM13427
18	c.2126A>G	E709G	COSM13009
18	c.2126A>T	E709V	COSM12371
18	c.2155G>A	G719S	COSM6252
18	c.2155G>T	G719C	COSM6253
18	c.2156G>C	G719A	COSM6239
18	c.2156G>A	G719D	COSM18425
19	c.2233_2247delAAGGAATTAAGAGAA	K745_E749del	COSM26038
19	c.2234_2248delAGGAATTAAGAGAAG	K745_A750delinsT	COSM1190791
19	c.2235_2246delGGAATTAAGAGA	E746_E749del	COSM28517
19	c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC	E746_A750del	COSM6223
19	c.2235_2252delGGAATTAAGAGAAGCAACinsAAT	E746_T751delinsI	COSM13551
19	c.2236_2250delGAATTAAGAGAAGCA	E746_A750del	COSM6225
19	c.2236_2253delGAATTAAGAGAAGCAACA	E746_T751del	COSM12728
19	c.2237_2251delAATTAAGAGAAGCAA	E746_T751delinsA	COSM12678
19	c.2237_2253delAATTAAGAGAAGCAACAinsTTGCT	E746_T751delinsVA	COSM12416
19	c.2237_2255delAATTAAGAGAAGCAACATCinsT	E746_S752delinsV	COSM12384
19	c.2238_2248delATTAAGAGAAGinsGC	L747_A750delinsP	COSM12422
19	c.2238_2252delATTAAGAGAAGCAACinsGCA	L747_T751delinsQ	COSM12419
19	c.2238_2255delATTAAGAGAAGCAACATC	E746_S752delinsD	COSM6220
19	c.2239_2247delTTAAGAGAA	L747_E749del	COSM6218
19	c.2239_2248delTTAAGAGAAGinsC	L747_A750delinsP	COSM12382
19	c.2239_2251delTTAAGAGAAGCAAinsC	L747_T751delinsP	COSM12383
19	c.2239_2256delTTAAGAGAAGCAACATCT	L747_S752del	COSM6255
19	c.2239_2258delTTAAGAGAAGCAACATCTCCinsCA	L747_P753delinsQ	COSM12387
19	c.2240_2251delTAAGAGAAGCAA	L747_T75delinsS	COSM6210
19	c.2240_2254delTAAGAGAAGCAACAT	L747_T751del	COSM12369
19	c.2240_2257delTAAGAGAAGCAACATCTC	L747_P753delinsS	COSM12370
20	c.2303G>T	S768I	COSM6241
20	c.2369C>T	T790M	COSM6240
21	c.2573T>G	L858R	COSM6224
21	c.2582T>A	L861Q	COSM6213
21	c.2582T>G	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	A763_Y764insFQEA	COSM26720
20	c.2308_2309insGGAGCGTGG	A767_S768insSVG	COSM1235344
20	c.2308_2309insGCAGCGTGG	A767_S768insSVG	COSM18429
20	c.2301_2302insTACGTGATG	A767_S768insYVM	COSM1651740
20	c.2303_2304insTGTGGCCAG	A767_V769dup	COSM20884

ユーザーガイドを必ずご参照ください

20	c.2319_2320insAACCCCCAT	N771_H773dup	LANNV01
20	c.2314_2315insGGCACC	N771_P772insRH	COSM166390
20	c.2314_2315insACCACC	N771_P772insHH	COSM6931207
20	c.2313_2314insTTG	N771_P772insL	c.2313_2314insTTG
20	c.2314_2315insTCC	N771_P772insL	N771_P772insL
20	c.2319_2320insCACCCCCAC	N771_P772insPHH	OMINDEL1122
20	c.2322_2323insCCCCACGTG	N771_P772insPHV	COSM6845098
20	c.2315_2316insGACACACCC	N771_P772insPTH	COSM48923
20	c.2313_2314insACA	N771_P772insT	c.2313_2314insACA
20	c.2312_2313insCAC	N771_P772insT	ONV01
20	c.2313_2314insGTC	N771_P772insV	COSM6922328
20	c.2311_2312delAAinsGGGTT	N771delinsGF	COSM18431
20	c.2311_2311delAinsGGTT	N771delinsGY	COSM53189
20	c.2313_2313delCinsGGGG	N771delinsKG	N771delinsKG
20	c.2312_2313insACT	N771delinsKL	COSM6438147
20	c.2311_2312insGTGGCC	N771delinsSGH	COSM1651744
20	c.2311_2312insGTC	N771delinsSH	COSM24434
20	c.2311_2312insGCACCC	N771delinsSTH	COSM6920147
20	c.2311_2311delAinsGTCC	N771delinsVH	COSM5023007
20	c.2313_2314insAAC	N771dup	COSM13003
20	c.2309_2310delACinsCCAGCGTGGAT	D769insASV	COSM13558
20	c.2309_2311delACAinsCTGGCC	D770_N771delinsAGH	MATNV09
20	c.2316_2317insAACCCC	D770_N771insNP	MAN123
20	c.2316_2317insGGAAACCCC	D770_N771insNPG	P772_H773insGNP
20	c.2320_2321insGCAACCCCCACG	D770_N771insNPHG	COSM51544
20	c.2317_2318insCCAACCCCC	D770_N771insNPP	P772_H773insPNP
20	c.2310_2311insCAGCGTGGC	D770_N771insQRG	COSM4970107
20	c.2310_2311insGGCAAC	D770_N771insGN	LANNV03
20	c.2310_2311insCCA	D770_N771insP	ONV02
20	c.2311_2312insGCGTCGAAA	D770_N771insSVE	COSM1651743
20	c.2311_2312insCCA	D770_N771insT	COSM5023008
20	c.2310_2311insTAC	D770_N771insY	COSM1238030
20	c.2309_2309delAinsCCAACCCCCC	D770delinsANPP	LANNV02
20	c.2309_2310delACinsGTCCA	D770delinsGP	OMINDEL1200
20	c.2308_2309insGCACAC	D770delinsGTH	COSM6983510
20	c.2309_2312delACAAinsCTGGTGG	D770_N771delinsAGG	COSM12737
20	c.2310_2311insGCACCGTGG	D770_N771insAPW	COSM20886
20	c.2310_2311insGGT	D770_N771insG	COSM12378
20	c.2310_2311insGGC	D770_N771insG	COSM13004
20	c.2310_2311insGGG	D770_N771insG	MATNV05
20	c.2310_2311insGGGTTT	D770_N771insGF	COSM655155
20	c.2310_2311insGGGTTA	D770_N771insGL	COSM48921
20	c.2310_2311insGGCACA	D770_N771insGT	COSM1238029
20	c.2310_2311insCAC	D770_N771insH	OMINDEL1081
20	c.2311_2312insTGGCCACCCCCA	D770_N771insMATP	COSM26719
20	c.2311_2312insGCGTGGACA	D770_N771insSVD	COSM13428
20	c.2308_2309insGTT	D770>GY	COSM12427
20	c.2308_2308delGinsAACAACCCCC	D770delinsNNPH	OMINDEL1078
20	c.2319_2320insCAC	H773_V774insH	COSM12377
20	c.2319_2320insAACCCCCAC	H773_V774insNPH	COSM12381
20	c.2319_2320insCCCCAC	H773_V774insPH	COSM12380
20	c.2316_2316delCinsTCACCCTCACCCT	H773_V774insPHPH	H773_V774insPHPH
20	c.2319_2320insCAG	H773_V774insQ	COSM131552
20	c.2319_2320insACACAACCCCCC	H773_V774insTQPP	COSM3727813
20	c.2317_2318insCTAACCCCT	H773delinsPNPY	COSM1735761
20	c.2317_2318insGTT	H773delinsRY	MATNV08
20	c.2321_2322insACACGT	H773_V774dup	LANNV04
20	c.2319_2320insTAC	H773_V774insY	OMINDEL1168
20	c.2317_2317delCinsAACCCCT	H773delinsNPY	H773delinsNPY
20	c.2317_2317delCinsTACAACCCCT	H773delinsYNPY	OMINDEL1160
20	c.2317_2317delCinsTACGACCCCAACCCCT	H773delinsYDPNPY	OMINDEL1201
20	c.2302_2303insTAGCCA	M766_A767insAI	COSM13559
20	c.2302_2303insCGCTGGCCA	M766_A767insATL	COSM12425
20	c.2314_2315insACC	N771_P772insH	COSM1238031
20	c.2314_2315insACAACC	N771_P772insHN	OMINDEL1084
20	c.2312_2313insACA	N771delinsKH	OMINDEL1123
20	c.2311_2311delAinsCCCC	N771delinsPH	MATNV04
20	c.2311_2312insCAC	N771delinsTH	COSM22946
20	c.2316_2317insGGCACC	P772_H773insGT	MATNV02

ユーザーガイドを必ずご参照ください

20	c.2317_2322dup	P772_H773insHV	COSM22948
20	c.2316delinsAACCCCT	P772_H773insTP	COSM12388
20	c.2316_2317insGTT	P772_H773insV	COSM255205
20	c.2317_2318insGCC	P772_H773insR	OMINDEL1156
20	c.2318_2319insACA	P772_H773insQ	OMINDEL1158
20	c.2316_2317insGGCAACCCC	P772_H773insGNP	c.2316_2317insGGCAACCCC
20	c.2320_2321insCCCACG	P772_H773insHA	COSM1238028
20	c.2319_2320insAACCAC	P772_H773insHN	COSM5023006
20	c.2316_2317insACACCCAACCCC	P772_H773insTPNP	COSM6977296
20	c.2303_2305delGCGinsTCC	S768_V769delinsIL	COSM6984779
20	c.2303_2305delGCGinsTCT	S768_V769delinsIL	COSM85750
20	c.2303_2304insTGTGGCCAA	S768_V769insVAN	COSM1651741
20	c.2313_2314insGTGGACAAC	S768_V769insVDN	COSM20885
20	c.2316_2317insGTGGACAACCCC	S768_V769insVDNP	V769_P772dup
20	c.2307_2308insTGCGTG	S768_V769insVC	COSM12379
20	c.2308_2309insGCACCGTGG	S768_V769insVGT	OMINDEL1060
20	c.2308_2309insGGGTCGTGG	S768_V769insVGV	COSM18430
20	c.2310_2311insTACGTGATGGCCAGCGTGGAC	Y764_D770dup	COSM6962256
20	c.2308_2309insCCAGCGTGG	V769_D770insASV	COSM12376
20	c.2308_2309insGGGGGG	V769_D770insGG	MATNV07
20	c.2321_2322insCCACGT	V774_C775insHV	COSM18432
20	c.2322_2323insCCACGT	V774_C775insPR	COSM4170223
20	c.2316_2317insGACAACCCC	V769_D770insDNP	COSM1651745
20	c.2315_2316insGGACAACCC	V769_D770insDNP	COSM6845099
20	c.2310_2311insGGCGAC	V769_D770insDG	COSM22955
20	c.2310_2311insGGGGAC	V769_D770insDG	COSM85795
20	c.2312_2313insGGACAA	V769_D770insDK	D770_N771insKD
20	c.2309_2310insGCGTGGAGA	V769_D770insERG	COSM1651742
20	c.2307_2308insATGGCCAGCGTGGAC	V769_D770insMASVD	COSM28638
20	c.2308_2309insTGG	V769dup	COSM6506514

【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付加物
	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、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物
	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）
	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	カプ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	BRAF V600E 変異	エンコラフェニブ及びビニメチニブ
	RET 融合遺伝子	セルペルカチニブ
甲状腺髄様癌	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

(1) 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

(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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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. 使用方法等に関連する使用上の注意

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) 酵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。

3) 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コンタミネーションを避けること。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・交差反応性

(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）。

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 Wash 2 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（4 mg/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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

（臨床検体によって異なる）

(2) 交差反応性

オンコマイン™ 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初の規格を満たし、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) ダブラフェニブ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）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)	
BRAF	V600E	6.29% AF	甲状腺癌
RET	SNV	5.0% AF 注8)	甲状腺髄様癌
RET	MNV	5.6% AF 注9)	
RET	Deletion	5.4% AF 注10)	
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 スキッピング変異及び RET 遺伝子変異の検出に用いるキットであり、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及び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。

(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 5000 ppm, 0.5%にな

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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 5000 ppm, 0.5%）に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

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) 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 5～7 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 7）。

表 5 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 6 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 7 本品と FISH 及び 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% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	100% (35/35)	(90.0%, 100%)
OPA	100% (80/80)	(95.5%, 100%)

(6) ALK 融合遺伝子（ロルラチニブ）

非小細胞肺癌患者由来の 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 8 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 8）。

表 8 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%)

(7) 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 9 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 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)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)
NPA	100% (68/68)	(94.7%, 100%)
OPA	100% (118/118)	(96.9%, 100%)

(8) RET 融合遺伝子

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 10 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 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	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%)

(9) 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 11 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 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	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%)

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

本品と対照法（次世代シークエンシングアッセイ）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 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	93.8% (61/65)	(84.99%, 98.30%)
NPA	100% (119/119)	(96.95%, 100%)
OPA	97.8% (180/184)	(94.53%,99.40%)

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 13 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 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	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 14 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 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	100.0%	(86.3%, 100.0%)
NPA	100.0%	(93.7%, 100.0%)
OPA	100.0%	(95.6%, 100.0%)

甲状腺髄様癌

RET 遺伝子変異

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 15 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 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%	(90.3%, 100.0%)
NPA	98.3%	(90.8%, 100.0%)
OPA	98.9%	(94.2%, 100.0%)

【臨床成績】

非小細胞肺癌

1. BRAF V600E 変異

(1) 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付加物の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16) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ（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17) 及び②61.1（95% CI：43.5-76.9）注18) であった。

注16) 米国の Clinical Laboratory Improvement Amend-ments（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™ 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17) 2015 年 10 月 7 日データカットオフ。

注18) 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 と本品の一致率の検討及びダブ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 16 に、PAS-A（ダブ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致率を示す。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合、陽性一致率（PPA）、陰性

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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16 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19)
PPA	90.0% (72/80)	(81.2%, 95.6%)
NPA 注20)	99.1% (114/115)	(95.3%, 100.0%)
OPA	95.4% (186/195)	(91.4%, 97.9%)
注19) Clopper-Pearson法を用い95%CIを算出 注20) PCR法によるBRAF V600E変異検査により陰性確認		

ダブ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17）。

表17 PAS-Bおよび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18)

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(%) 95% CI 注19)	72.7 (49.8, 89.3)	66.7 (52.9, 78.6)	60.9 (38.5, 80.3)	61.1 (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（カルボプラチンとペメトレキセド）（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ヵ月（9.79～13.70ヵ月）及びCP群で6.70ヵ月（5.59～7.33ヵ月）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。本品でのInvalid及びNo Callの結果を除外した場合のPPA、NPAはそれぞれ97.7%、100%であった（表18）。

表18 本品とLLTとの一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI 注21)
PPA	97.7% (128/131)	(93.5%, 99.2%)
NPA	100% (55/55)	(93.5%, 100.0%)
注21) 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ヵ月（8.38～17.58ヵ月）及びCP群で6.67ヵ月（5.55～8.51ヵ月）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群それぞれで11.14ヵ月及び11.37ヵ月、CP群それぞれで6.67ヵ月及び6.70ヵ月であった（表19）。

表19 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22)	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23)	0.311 (0.195, 0.495)		0.395 (0.296, 0.528)	

注22) log-log transformation法を用い95%CIを算出
注23) normal approximation法を用いたCox regressionモデルにて95%CIを算出

**** 3. HER2（ERBB2）遺伝子変異**

(1) 国際共同第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) 国際共同第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。本品でのInvalid及びNo Callの結果を除外した場合のPPA、NPAはそれぞれ96.7%、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19)
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、それぞれで53.6%及び53.8%であった（表21）。

表21 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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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(%) 95% CI 注19)	53.6 (33.9, 72.5)	53.8 (39.5, 67.8)

4. RET 融合遺伝子

** (1) **国際共同第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) **国際共同第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。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合の PPA、NPA、OPA はそれぞれ 86.81%、100%、92.75%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24)
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24) 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 23）。

表 23 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(%) 95%CI 注19)	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) **国内第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) **国内第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。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合の PPA、NPA、OPA はそれぞれ 100%、75.0%、96.7%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19)
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 25）。

表 25 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(%) 95%CI 注19)	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) **国際共同第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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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) 国際共同第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。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合の PPA、NPA、OPA はそれぞれ 90.91%、100%、97.50%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24)
PPA	90.91% (20/22)	(70.84, 98.88%)
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 4 例、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 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③25%（95%CI：1, 81）、④100.0%（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③25%と 50.0%、④いずれも 100.0%であった（表 27）。

表 27 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	③化学療法歴あり		④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(%) 95%CI 注19)	25.00 (0.63, 80.59)	50.00 (18.71, 81.29)	100.0 (69.15, 100.0)	100.0 (73.54, 100.0)

**** 甲状腺髄様癌**

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髄様癌患者 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髄様癌患者 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 293 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合の PPA、NPA、OPA はそれぞれ 90.53%、98.18%、92.24%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24)
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髄様癌患者 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髄様癌患者 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髄様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%、⑥68%と 62.9%であった（表 29）。

表 29 RET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様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(%) 95% CI 注19)	66.67 (54.29, 77.56)	67.71 (57.39, 76.90)	68.42 (54.76, 80.09)	62.92 (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25)	15～30°C

注25) 本品の構成品ではなく、併用品

2. 有効期間

ユーザーガイドを必ずご参照ください

15 ヵ月

【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：0120-477-392
修理等に関する問い合わせ　TEL：0120-203-885

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 ファシリティー
Life Technologies Corporation, Frederick Facility（米国）

ユーザーガイドを必ずご参照ください