

**2026年3月(第25版 承認事項一部変更承認による改訂)
*2026年3月(第24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。

| | | |
|---|---------------------|----------|
| 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 |

1. 形状・構造等(キットの構成)

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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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: 13B1X1022700006) 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。

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ピオチン化され、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、シーケ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ピオチン標識 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ケ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、KRAS G12C 変異及び IDH1 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 | 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 |

| エクソン | 塩基変異 | アミノ酸変異 | Hotspot ID |
|------|---|----------------------|--------------|
| 18 | c.2156G>A | p.G719D | COSM18425 |
| 19 | c.2233_2247delAAGG AATTAAGAGAA | p.K745_E749del | COSM26038 |
| 19 | c.2234_2248delAGGA ATTAAGAGAAG | p.K745_A750del insT | COSM119079 1 |
| 19 | c.2235_2246delGGAA TTAAGAGA | p.E746_E749del | COSM28517 |
| 19 | c.2235_2249delGGAA TTAAGAGAAGC | p.E746_A750del | COSM6223 |
| 19 | c.2235_2252delGGAA TTAAGAGAAGCAA CinsAAT | p.E746_T751del insI | COSM13551 |
| 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 AAGAGAAGCAACA TCinsT | 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 GAGAAGinsC | p.L747_A750del insP | COSM12382 |
| 19 | c.2239_2251delTTAA GAGAAGCAAinsC | 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_T751del 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

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.2284-5_2290dup | p.A763_Y764insFQEA | COSM26720 |
| 20 | c.2308_2309insGGAGCGTGG | p.A767_S768insSVG | COSM123534 4 |
| 20 | c.2308_2309insGCAGCGTGG | p.A767_S768insSVG | COSM18429 |
| 20 | c.2301_2302insTACGTGATG | p.A767_S768insYVM | COSM165174 0 |
| 20 | c.2303_2304insTGTGGCCAG | p.M766_A767insASV | COSM20884 |
| 20 | c.2319_2320insAACCCCAT | p.N771_H773dup | LANNV01 |
| 20 | c.2314_2315insGGACCC | p.N771_P772insRH | COSM166390 |
| 20 | c.2314_2315insACCAACCC | p.N771_P772insHH | COSM693120 7 |
| 20 | c.2313_2314insTTG | p.N771_P772insL | c.2313_2314insTTG |
| 20 | c.2314_2315insTCC | p.N771_P772insL | N771_P772insL |
| 20 | c.2319_2320insCACCCAC | p.N771_P772insPHH | OMINDEL11 22 |
| 20 | c.2322_2323insCCCCACGTG | p.N771_P772insPHV | COSM684509 8 |
| 20 | c.2315_2316insGACACACCC | p.N771_P772insPTH | COSM48923 |
| 20 | c.2313_2314insACAT | p.N771_P772insT | c.2313_2314insACA |
| 20 | c.2313_2314insACC | p.N771_P772insT | ONV01 |
| 20 | c.2313_2314insGTC | p.N771_P772insV | COSM692232 8 |
| 20 | c.2311_2312delAAinsGGT | 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_2312insGTGGCC | p.N771delinsSGH | COSM165174 4 |
| 20 | c.2311_2312insGTC | p.N771delinsSH | COSM24434 |
| 20 | c.2311_2312insGCACCC | p.N771delinsSTH | COSM692014 7 |
| 20 | c.2311_2311delAinsGTCC | p.N771delinsVH | COSM502300 7 |
| 20 | c.2313_2314insAAC | p.D770_N771insN | COSM13003 |
| 20 | c.2309_2310delACinsCCAGCGTGGAT | p.A767_V769dup | COSM13558 |
| 20 | c.2309_2311delACa insCTGGCC | p.D770_N771delinsAGH | MATNV09 |
| 20 | c.2316_2317insAACCC | p.D770_N771insNP | MAN123 |
| 20 | c.2316_2317insGGAAACCC | p.D770_N771insNPG | P772_H773ins sGNP |
| 20 | c.2320_2321insGCAACCCACG | p.D770_N771insNPHG | COSM51544 |

| エクソン | 塩基変異 | アミノ酸変異 | Hotspot ID |
|------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 20 | c.2317_2318insCCAA CCCCC | p.D770_N771insNPP | P772_H773ins sPNP |
| 20 | c.2310_2311insCAGCGTGGC | p.D770_N771insQRG | COSM497010 7 |
| 20 | c.2310_2311insGGCAAC | p.D770_N771insGN | LANNV03 |
| 20 | c.2310_2311insCCA | p.D770_N771insP | ONV02 |
| 20 | c.2311_2312insGCGTCGAAA | p.D770_N771insSVE | COSM165174 3 |
| 20 | c.2311_2312insCCA | p.D770_N771insT | COSM502300 8 |
| 20 | c.2310_2311insTAC | p.D770_N771insY | COSM123803 0 |
| 20 | c.2309_2309delAinsCAACCCCC | p.D770delinsANPP | LANNV02 |
| 20 | c.2309_2310delACinsGTCCA | p.D770delinsGP | OMINDEL12 00 |
| 20 | c.2308_2309insGCACAC | p.D770delinsGTH | COSM698351 0 |
| 20 | c.2309_2312delACAA insCTGGTGG | p.D770_N771delinsAGG | COSM12737 |
| 20 | c.2310_2311insGCACGTGG | 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_2311insGGGTT | p.D770_N771insGF | COSM655155 |
| 20 | c.2310_2311insGGGTTA | p.D770_N771insGL | COSM48921 |
| 20 | c.2310_2311insGGCAAC | p.D770_N771insGT | COSM123802 9 |
| 20 | c.2310_2311insCAC | p.D770_N771insH | OMINDEL10 81 |
| 20 | c.2311_2312insTGGCCACCCCCA | p.D770_N771insMATP | COSM26719 |
| 20 | c.2311_2312insGCGTGGACA | p.A767_S768insSVD | COSM13428 |
| 20 | c.2308_2309insGTT | p.D770delinsGY | COSM12427 |
| 20 | c.2308_2308delGinsACAACCCCC | 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_2316delCinsTACCCTACCCT | p.P772_H773insHHPH | H773_V774ins sPHPH |
| 20 | c.2319_2320insCAG | p.H773_V774insQ | COSM131552 |
| 20 | c.2319_2320insACACAACCCCC | p.H773_V774insTQPP | COSM372781 3 |
| 20 | c.2317_2318insCTAACCCCT | p.H773delinsPNPY | COSM173576 1 |

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.2317_2318insGTT | p.H773delinsRY | MATNV08 |
| 20 | c.2321_2322insACACGT | p.P772_H773insHV | LANNV04 |
| 20 | c.2319_2320insTAC | p.H773_V774insY | OMINDEL1168 |
| 20 | c.2317_2317delCinsAACCCCT | p.H773delinsNPY | H773delinsNPY |
| 20 | c.2317_2317delCinsTACAACCCCT | p.H773delinsYNPY | OMINDEL1160 |
| 20 | c.2317_2317delCinsTACGACCCCAACCCCT | p.H773delinsYDNPY | OMINDEL1201 |
| 20 | c.2302_2303insTAGCCA | p.M766_A767insAI | COSM13559 |
| 20 | c.2302_2303insCGCTGGCCA | p.M766_A767insATL | COSM12425 |
| 20 | c.2314_2315insACC | p.N771_P772insH | COSM1238031 |
| 20 | c.2314_2315insACAAACCC | p.D770_N771insNH | OMINDEL1084 |
| 20 | c.2312_2313insACA | p.N771delinsKH | OMINDEL1123 |
| 20 | c.2311_2311delAinsCCACCC | p.N771delinsPH | MATNV04 |
| 20 | c.2311_2312insCAC | p.N771delinsTH | COSM22946 |
| 20 | c.2316_2317insGGCAACCC | p.P772_H773insGT | MATNV02 |
| 20 | c.2322_2323insCACGTG | p.P772_H773insHV | COSM22948 |
| 20 | c.2316_2316delCinsAACCCCT | p.P772_H773insTP | COSM12388 |
| 20 | c.2316_2317insGTT | p.P772_H773insV | COSM255205 |
| 20 | c.2317_2318insGCC | p.P772_H773insR | OMINDEL1156 |
| 20 | c.2318_2319insACA | p.P772_H773insQ | OMINDEL1158 |
| 20 | c.2316_2317insGGCAACCC | p.D770_N771insNPG | c.2316_2317insGGCAACCC |
| 20 | c.2320_2321insCCCAACCG | p.P772_H773insHA | COSM1238028 |
| 20 | c.2319_2320insAACAC | p.P772_H773insHN | COSM5023006 |
| 20 | c.2316_2317insACACCCAACCC | p.D770_N771insNPTP | COSM6977296 |
| 20 | c.2303_2305delGCGinsTCC | p.S768_V769delinsIL | COSM6984779 |
| 20 | c.2303_2305delGCGinsTCT | p.S768_V769delinsIL | COSM85750 |
| 20 | c.2303_2304insTGTGGCCAA | p.S768_V769insVAN | COSM1651741 |
| 20 | c.2313_2314insGTGGACAAC | p.S768_V769insVDN | COSM20885 |
| 20 | c.2316_2317insGTGGACAACCC | p.S768_V769insVDNP | V769_P772dup |
| 20 | c.2307_2308insTGCGTG | p.S768_V769insVC | COSM12379 |
| 20 | c.2308_2309insGCACCGTGG | p.S768_V769insVGT | OMINDEL1060 |

| エクソン | 塩基変異 | アミノ酸変異 | Hotspot ID |
|------|------------------------------------|-----------------------|----------------|
| 20 | c.2308_2309insGGGTCTGG | p.S768_V769insVGV | COSM18430 |
| 20 | c.2310_2311insTACGTGATGGCCAGCGTGAC | p.A763_Y764insYVMASVD | COSM6962256 |
| 20 | c.2308_2309insCCAGCGTGG | p.M766_A767insASV | COSM12376 |
| 20 | c.2308_2309insGGGGGG | p.V769_D770insGG | MATNV07 |
| 20 | c.2321_2322insCCACGT | p.P772_H773insHV | COSM18432 |
| 20 | c.2322_2323insCCACGT | p.V774_C775insPR | COSM4170223 |
| 20 | c.2316_2317insGACAACCC | p.V769_D770insDNP | COSM1651745 |
| 20 | c.2315_2316insGGACAACCC | p.V769_D770insDNP | COSM6845099 |
| 20 | c.2310_2311insGGCGAC | p.V769_D770insDG | COSM22955 |
| 20 | c.2310_2311insGGGGAC | p.V769_D770insDG | COSM85795 |
| 20 | c.2312_2313insGGACAA | p.V769_D770insDK | D770_N771insKD |
| 20 | c.2309_2310insGCGTGGAGA | p.V769_D770insERG | COSM1651742 |
| 20 | c.2307_2308insATGGCCAGCGTGGAC | p.V769_D770insMASVD | COSM28638 |
| 20 | c.2308_2309insTGGV | p.S768_V769insV | 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、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 | ソトラシブ |

ユーザーガイドを必ずご参照ください

| | | |
|--------|-------------------------|---|
| | 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 | セルベルカチニブ |
| | 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、テボチニブ塩酸塩水和物、 <u>グマロンチニブ水和物</u> |
| 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 | セルベルカチニブ |
| 甲状腺髄様癌 | RET 遺伝子変異 | セルベルカチニブ |
| 胆道癌 | IDH1 遺伝子変異 | イボシデニブ |

【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 |

- Torrent Suite Dx Software からサンプル情報を入力する。
- 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

- Torrent Suite Dx Software からライブラリ情報を入力する。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- LIB Wash Soln を使用し、LIB Beads の調製を行う。
- 増幅したライブラリに LIB Capture の添加を行う。

- 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。
- 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

- Torrent Suite Dx Software から Planned Run を作成し、実行を行う。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

- 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。
- バーコードアダプタ (BC1~16) が関係すると考えられる測定値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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

- 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（臨床検体によって異なる）
- ⑧ 胆汁酸：抱合胆汁酸のナトリウム塩（30 nmol/mL、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）
- ⑨ コール酸：非抱合胆汁酸（30 μmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量の 10 倍）
- ⑩ ケノデオキシコール酸：非抱合胆汁酸（30 μmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）
胆道癌検体において、DNA 変異が検出感度（LOD）付

近のアレル頻度で存在する場合、推奨量で判定結果に影響を及ぼす可能性がある。

- ⑩ トリグリセリド：中性脂肪（37 mmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）

(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ケ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）、ラゼルチニブメシル酸塩水和物、ゾンゲルチニブ、ソトラシブ、イボシデニブ及びグマロンチニブ水和物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）以上のバリエ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 | バリエント | 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)} | |
| KRAS | G12C | 4.96% AF | 甲状腺癌 |
| BRAF | V600E | 6.29% AF | |
| 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)} | 胆道癌 |
| IDH1 | SNV | 5.7% AF ^{注12)} | |

*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
- ^{注12)} IDH1 R132G の AF

ユーザーガイドを必ずご参照ください

| 遺伝子 | バリエント | LOD (リード数) ^{注13)} | 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13)} 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 | バリエント | LOD ^{注14)} (Normalized Read Count % (NRC%)) ^{注15)} | がん種 |
|-----|--------------------|--|--------|
| MET | MET- MET.M13M15 | 2.91% | 非小細胞肺癌 |

^{注14)} ヒット率法により算出

^{注15)} 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、KRAS G12C 変異及び IDH1 遺伝子変異の検出に用いるキットであり、ダブル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、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、ゾンゲルチニブ、ソトラシブ及びグマロンチニブ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、セルペルカチニブの甲状腺髄様癌患者及びイボシデニブの胆道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使用方法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 5,000 ppm、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。
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 5,000 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16)} | 一致率 | 95%CI ^{注16)} | 一致率 | 95%CI ^{注16)} |
| 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16)} 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 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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16)} |
|--------|------------------|-----------------------|
| 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 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16)} |
|--------|-----------------|-----------------------|
| 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 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17)} |
|--------|------------------|-----------------------|
| 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17)} 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16)} |
|--------|---------------|-----------------------|
| 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16)} |
|--------|--------------|-----------------------|
| 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

| 一致率の基準 | 一致率 | 95%CI ^{注16)} |
|--------|--------------|-----------------------|
| 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 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16)} |
|--------|---------------|-----------------------|
| 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16)} |
|--------|----------------|-----------------------|
| 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16)} |
|--------|-----------------|-----------------------|
| 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(カブ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16)} |
|--------|-----------------|-----------------------|
| 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%) |

ユーザーガイドを必ずご参照ください

| | | |
|-----|-----------------|-----------------|
| 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(テポ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16)} |
|--------|-----------------|-----------------------|
| 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) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異(グラロンチニブ水和物)

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90%を超えていた。

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17)} |
|--------|-----------------|-----------------------|
| PPA | 90.8% (59/65) | (81.3%, 95.7%) |
| NPA | 100% (83/83) | (95.6%, 100%) |
| OPA | 95.9% (142/148) | (91.4%, 98.1%) |

(13) KRAS G12C 変異(ソトラシブ)

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15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16)} |
|--------|----------------|-----------------------|
| 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)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PPA100.0%、NPA96.3%、OPA98.1%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16)} |
|--------|----------------|-----------------------|
| 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17に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA100.0%、NPA100.0%、OPA100.0%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16)} |
|--------|--------|-----------------------|
| 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18に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA100.0%、NPA98.3%、OPA98.9%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18 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% | (90.3%, 100.0%) |
| NPA | 98.3% | (90.8%, 100.0%) |
| OPA | 98.9% | (94.2%, 100.0%) |

* 胆道癌

IDH1 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19に示す。

有効な結果が得られた検体におけるPPA99.4%、NPA100%、OPA99.7%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19 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 | 99.4% (174/175) | (96.9, 100.0%) |
| NPA | 100% (166/166) | (97.8, 100.0%) |
| OPA | 99.7% (340/341) | (98.4, 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18)} 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150mgを1日2回連日投与)とトラメチニブ(2mg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19)}及び②61.1(95%CI: 43.5-76.9)^{注20)}であった。

^{注18)} 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™ 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19)} 2015年10月7日データカットオフ。

^{注20)} 2016年8月8日データカットオフ。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

(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 20 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 20 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 21)} |
|----------------------|-----------------|-------------------------|
| PPA | 90.0% (72/80) | (81.2%, 95.6%) |
| NPA ^{注 22)} | 99.1% (114/115) | (95.3%, 100.0%) |
| OPA | 95.4% (186/195) | (91.4%, 97.9%) |

^{注 21)} Clopper-Pearson 法を用い 95%CI を算出
^{注 22)} 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 21)。

表 21 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 21)} | (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 ヶ月 (9.79~13.70 ヶ月) 及び CP 群で 6.70 ヶ月 (5.59~7.33 ヶ月) 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 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 23)} |
|--------|-----------------|-------------------------|
| PPA | 97.7% (128/131) | (93.5%, 99.2%) |
| NPA | 100% (55/55) | (93.5%, 100.0%) |

^{注 23)} 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 ヶ月 (8.38~17.58 ヶ月) 及び CP 群で 6.67 ヶ月 (5.55~8.51 ヶ月) 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 ヶ月及び 11.37 ヶ月、CP 群それぞれで 6.67 ヶ月及び 6.70 ヶ月であった (表 23)。

表 23 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) | 6.67 | 11.14 | 6.70 | 11.37 |
| 95%CI ^{注 24)} | (5.55, 8.51) | (8.38, 17.58) | (5.59, 7.33) | (9.79, 13.70) |
| p 値 (層別ログランク検定) | <0.0001 | | <0.0001 | |
| ハザード比 ^{注 25)} | 0.311 (0.195, 0.495) | | 0.395 (0.296, 0.528) | |

^{注 24)} log-log transformation 法を用い 95%CI を算出

^{注 25)} 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 5.4 mg/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、

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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 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 21)} |
|--------|------------------|-------------------------|
| 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 5.4 mg/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 25)。

表 25 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(%) 95% CI ^{注 21)} | 53.6 (33.9, 72.5) | 53.8 (39.5, 67.8) |

(3) 国際共同第 I a / I b 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) 国際共同第 I a / I b 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 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 23)} |
|--------|-----------------|-------------------------|
| 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、それぞれで 71.9%及び 66.7%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) 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(%) 95% CI ^{注 23)} | 71.9 (54.6, 84.4) | 66.7 - |

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 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 23)} |
|--------|-----------------|-------------------------|
| 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 29)。

表 29 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) |
| 奏効(n) | 1 | 5 |
| 奏効率(%) 95% CI ^{注 23)} | 33.3 (6.1, 79.2) | 41.7 - |

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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

ルカチニブ 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 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 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 26)} |
|--------|------------------|-------------------------|
| 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 26)} 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 31)。

表 31 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 21)} | 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 (450 mg を 1 日 1 回) とビニメチニブ (1 回 45 mg 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 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 21)} |
|--------|----------------|-------------------------|
| 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 33)。

表 33 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 21)} | 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 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 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 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 26)} |
|--------|----------------|-------------------------|
| 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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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 35)。

表 35 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(%) | 25.00 | 50.00 | 100.0 | 100.0 |
| 95%CI ^{注21)} | (0.63, 80.59) | (18.71, 81.29) | (69.15, 100.0) | (73.54, 100.0) |

甲状腺癌 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癌患者 89 例にセルペルカチニブ 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 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 36)。

表 36 本品と LLT との一致率

| 一致率の基準 | 一致率 (N) | 95% CI ^{注26)} |
|--------|------------------|------------------------|
| 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 37)。

表 37 RET 遺伝子変異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=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21)} | (54.29, 77.56) | (57.39, 76.90) | (54.76, 80.09) | (52.03, 72.93) |

* 胆道癌

IDH1 遺伝子変異

(1) 海外第 III 相 AG120-C-005 試験の概略

IDH1 遺伝子 R132 変異を有し、治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者 185 例 (イボシデニブ群 124 例、プラセボ群 61 例) を対象に、イボシデニブ投与群とプラセボ投与群を比較する二重盲検、プラセボ対照海外第 III 相試験を実施した。主要評価項目である RECIST ver.1.1 による独立画像判定機関の評価に基づく無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) はイボシデニブ群ではプラセボ群と比較して PFS が統計学的に有意に改善した (ハザード比: 0.37、95%信頼区間 (Confidence Interval: CI): 0.25~0.54、片側 p<0.001)。PFS の中央値 (95%CI) は、イボシデニブ群で 2.7 カ月 (1.6~4.2 カ月)、プラセボ群で 1.4 カ月 (1.4~1.6 カ月) であった (データカットオフ日: 2019 年 1 月 31 日)。

(2) 海外第 III 相 (AG120-C-005 試験)ブリッジング試験

AG120-C-005 試験の CTA (Clinical Trial Assay: 臨床試験アッセイ) において、有効な結果が得られた IDH1 遺伝子変異陽性・陰性検体及び有効な結果が得られなかった無効検体、合計 383 例を対象とし、本品と CTA との一致率を評価した。結果については【使用上の注意】2. その他の注意 5) 性能 胆道癌 IDH1 遺伝子変異のとおりである。

また、本品陽性症例における、AG120-C-005 試験の主要評価項目である PFS を評価した。本品陽性集団 (イボシデニブ群 115 例、プラセボ群 57 例) における PFS のハザード比は 0.37 で、95%CI は (0.25, 0.55) であった。これは、AG120-C-005 試験全体の CTA 陽性集団の PFS (イボシデニブ群 124 例、プラセボ群 61 例; ハザード比 = 0.37、95%CI: 0.25, 0.54) と同様な結果であった (表 38)。

表 38 IDH1 遺伝子変異を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管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 PFS

| 臨床転帰 | CTA 陽性、本品陽性) N=172 | | CTA 陽性 N=185 | |
|-----------------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| | プラセボ群 N=57 | イボシデニブ群 N=115 | プラセボ群 N=61 | イボシデニブ群 N=124 |
| PFS 中央値(月) | 1.4 | 2.7 | 1.4 | 2.7 |
| 95%CI ^{注27)} | (1.4, 1.6) | (1.5, 4.2) | (1.4, 1.6) | (1.6, 4.2) |
| p 値 (片側層別ログラック検定) | <0.001 | | <0.0001 | |
| ハザード比 | 0.37 | | 0.37 | |
| 95%CI ^{注28)} | (0.25, 0.55) | | (0.25, 0.54) | |

^{注27)} log-log 変換後に Brookmeyer and Crowley 法を用い 95%CI を算出
^{注28)} ハザード比は、プラセボを分母とし、両側 95%CI を持つ層別 Cox

ユーザーガイドを必ずご参照ください

回帰モデルから算出

(3) 国内第 II 相 CL2-95031-008 試験の概略

ゲムシタビン又は 5-FU によるがん化学療法を 1 又は 2 レジメン実施後に増悪した、本品で IDH1 遺伝子 R132 変異陽性が確認された治癒切除不能な胆道癌患者 12 例を対象に、イボシデニブ 500 mg を 1 日 1 回経口投与する非盲検多施設共同試験を実施した。主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立画像判定機関の評価による 6 ヶ月 PFS は 25.0% (片側 p=0.0032) であり、PFS の中央値 (95% CI) は 2.71 ヶ月 (1.48~6.93 ヶ月) であった (データカットオフ: 2024 年 10 月 1 日)。

【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29)} | 15~30°C |

^{注29)} 本品の構成品ではなく、併用品

**** 2. 有効期間**

24 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