

プログラム1 疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

遺伝子変異解析プログラム（がんゲノムプロファイリング検査用）JMDN コード：60943023

GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム

警告

本品による検査を実施する際には、関連する指針等に提示される施設要件を満たすことを確認するとともに、関連学会が作成したガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

【形状・構造及び原理等】

** 〈概要〉

本品は、固形がん患者の腫瘍組織検体から抽出したDNA及びRNA並びに同一患者由来の全血検体から抽出したDNAを用いて遺伝子変異情報（データ）を解析するプログラムである。本品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、腫瘍組織由来の塩基配列と非腫瘍細胞由来の塩基配列とのペア解析を行い、がんの診断や治療に関連する737遺伝子及びTERT遺伝子のプロモーター領域の変異等（塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常）の検出結果、Tumor Mutational Burden（TMB）スコアの算出結果、融合遺伝子及びエクソンススキッピングの検出結果、遺伝子発現量を一括して取得する。また、遺伝子データベースと照合して得られたアノテーションが付与された情報が取得できる。本品による包括的ながんゲノムプロファイリングの出力結果は、固形がん患者の診断及び治療方針決定の補助として用いられる。

本品の解析に用いる遺伝子変異情報は、医療機関において作製された固形がん患者の腫瘍組織等由来のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体（腫瘍組織検体）から抽出したDNA及びRNA並びに同一患者由来の全血検体から抽出したDNAから、ライブラリー調製試薬及びDNAシーケンサー（NGS）を用いて得られた塩基配列情報より得るが、解析結果の品質を保つため、DNA及びRNA抽出工程からNGSによる塩基配列の決定及び遺伝子変異情報の取得は、株式会社GenMine Labsの指定した施設において、あらかじめ規定された手順に基づき実施する。

〈主たる機能〉

本品の主たる機能は、包括的なゲノムプロファイルの提供、すなわち、737のがん関連遺伝子及びTERT遺伝子のプロモーター領域の変異等（塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常）の検出結果、TMBスコア（注1）の算出結果、455のがん関連融合遺伝子の検出結果、5のがん関連遺伝子のエクソンススキッピングの検出結果、27のがん関連遺伝子の遺伝子発現量（注2）及び遺伝子データベースと照合して得られたアノテーション情報の提供にある。なお、当該遺伝子変異情報ファイルの授受や解析の指示、レポートの閲覧は、専用のウェブページを用いて行う。

注1） TMBスコアは変異アレル頻度5%以上かつリード深度100以上で存在した百万塩基あたりの非同義変異数（mut/Mb）を算出する。

注2） 遺伝子発現量はTPM（Transcripts per Million）を算出する。

塩基置換、挿入／欠失及びコピー数異常を検出するため本品が解析対象とする遺伝子（737遺伝子）

ABCB4	ABL1	ABL2	ABRAXAS1
ACD	ACTN4	ACVR1	ACVR1B
ACVR2A	ADGRA2	AGO2	AIP
AKT1	AKT2	AKT3	ALK
ALMS1	ALOX12B	AMER1	ANKRD11
APC	APCDD1	AR	ARAF
ARFRP1	ARHGAP35	ARHGEF12	ARID1A
ARID1B	ARID2	ARID5B	ASPM
ASXL1	ASXL2	ATF7IP	ATM
ATP1A1	ATP2B3	ATP4A	ATR
ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1
AXIN2	AXL	B2M	BABAM1
BACH1	BAP1	BARD1	BAX
BBC3	BCL10	BCL2	BCL2L1
BCL2L11 (BIM)	BCL2L2	BCL6	BCOR
BCORL1	BCR	BIRC3	BLM
BMPRI1A	BRAF	BRCA1	BRCA2
BRD4	BRIP1	BTG1	BTK
BUB1B	CACNA1A	CACNA1D	CALR
CARD11	CARM1	CASP10	CASP8
CASR	CBFB	CBL	CCN6
CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1
CCNQ	CD274 (PD-L1)	CD276	CD70
CD79A	CD79B	CDC42	CDC73
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6
CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN1C
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA
CENPA	CEP57	CFTR	CHD2
CHD4	CHEK1	CHEK2	CHUK
CIC	CMTR2	CNBD1	COL22A1
COP1	COPS3	CPA1	CRACD
CRBN	CREBBP	CRKL	CRLF2
CSDE1	CSF1R	CSF3R	CTC1
CTCF	CTLA4	CTNNA1	CTNNB1
CTNND1	CTR9	CTRC	CUL3
CUL4A	CUL4B	CUX1	CXCR4
CYLD	CYP17A1	CYSLTR2	DAXX
DCC	DCUNID1	DDB2	DDR2
DDX3X	DDX41	DGCR8	DICER1
DIS3	DIS3L2	DKC1	DLG1
DLG2	DNAJB1	DNMT1	DNMT3A
DNMT3B	DOT1L	DPYD	DROSHA
DUSP4	E2F3	EED	EGFL7
EGFR	EGLN1	EIF1AX	EIF4A2
EIF4E	ELF3	ELOC	EMSY (C11orf30)
ENO1	EP300	EPAS1	EPCAM
EPHA2	EPHA3	EPHA5	EPHA7
EPHB1	EPHB2	ERBB2 (HER2)	ERBB3
ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3
ERCC4	ERCC5	ERCC6	ERF
ERG	ERRF11	ESR1 (ER)	ETV1
ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1
EXO1	EXT1	EXT2	EZH1
EZH2	FANCA	FANCB	FANCC
FANCD2	FANCE	FANCF	FANCG
FANCI	FANCL	FANCM	FAS
FAT1	FAT3	FBXW7	FGF10
FGF12	FGF14	FGF19	FGF23

FGF3	FGF4	FGF6	FGF7
FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FH	FHIT	FLCN	FLNA
FLT1	FLT3	FLT4	FMN2
FOXA1	FOXL2	FOXO1	FOXP1
FPR1	FRS2	FUBP1	FYN
GAB1	GABRA6	GALNT12	GALNT14
GATA1	GATA2	GATA3	GATA4
GATA6	GEN1	GID4 (C17orf39)	GJB2
GLI1	GLI2	GNAI1	GNAI3
GNAI2	GNAQ	GNAS	GOLGA5
GPC3	GPC4	GPS2	GREM1
GRIN2A	GRM3	GSK3B	GTF2I
H1-2 (HIST1H1C)	H2AX (H2AFX)	H2BC5 (HIST1H2BD)	H3-3A (H3F3A)
H3-3B (H3F3B)	H3-4 (HIST3H3)	H3-5 (H3F3C)	H3C1 (HIST1H3A)
H3C10 (HIST1H3H)	H3C11 (HIST1H3I)	H3C12 (HIST1H3J)	H3C13 (HIST2H3D)
H3C14 (HIST2H3C)	H3C2 (HIST1H3B)	H3C3 (HIST1H3C)	H3C4 (HIST1H3D)
H3C6 (HIST1H3E)	H3C7 (HIST1H3F)	H3C8 (HIST1H3G)	HAX1
HERC2	HGF	HIF1A	HNFI1A
HOXB13	HRAS	HSD3B1	HSP90AA1
ICOSLG	ID3	IDH1	IDH2
IFNGR1	IGF1	IGF1R	IGF2
IGF2R	IKBKE	IKZF1	IL10
IL6ST	IL7R	ING1	INHA
INHBA	INPP4A	INPP4B	INPL1
INSR	IRF1	IRF2	IRF4
IRF6	IRS1	IRS2	JAK1
JAK2	JAK3	JMJD1C	JUN
KARS1	KAT6A	KCNJ5	KDM5A
KDM5C	KDM6A (UTX)	KDM6B	KDR
KEAP1	KEL	KIF1B	KIT
KLF4	KLF5	KLF6	KLHL5
KLHL6	KMT2A (MLL)	KMT2B	KMT2C
KMT2D (MLL2)	KMT5A	KNSTRN	KRAS
LATS1	LATS2	LIN28B	LMO1
LRP1B	LYN	LZTR1	LZTS1
MAD1L1	MAD2L2	MAGI2	MALT1
MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4	MAP3K1
MAP3K13	MAP3K14	MAP3K4	MAPK1
MAPK3	MAPKAP1	MAX	MC1R
MCC	MCL1	MDC1	MDM2
MDM4	MED12	MEF2B	MELK
MEN1	MET	MGA	MGMT
MITF	MLH1	MLH3	MLLT1
MPL	MRE11 (MRE11A)	MSH2	MSH3
MSH6	MSI1	MSI2	MST1
MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH
MYB	MYC	MYCL	MYCN
MYD88	MYEOV	MYOD1	NAF1
NBN	NCOA3	NCOR1	NEGR1
NF1	NF2	NFE2L2 (Nrf2)	NFKBIA
NHP2	NKX2-1	NKX3-1	NOP10
NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4
NPM1	NRAS	NRG1	NSD1
NSD2 (WHSC1)	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTHL1
NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUF2
NUP93	ODC1	OGG1	OPCML
OTX2	PAK1	PAK3	PAK5
PALB2	PALLD	PARN	PARP1
PARP2	PARP3	PARP4	PASK
PAX5	PBK	PBRM1	PCBP1
PDCD1	PDCD1LG2	PDE4DIP	PDGFRA
PDGFRB	PDGFRL	PDK1	PDPK1
PDYN	PGR	PHF6	PHOX2B
PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3C3	PIK3CA

PIK3CB	PIK3CD	PIK3CG	PIK3R1
PIK3R2	PIK3R3	PIM1	PINK1
PLCB4	PLCG1	PLCG2	PLK2
PMAIP1	PMS1	PMS2	PNRC1
POLD1	POLE	POLH	POLQ
POT1	PPARG	PPM1D	PPP1CB
PPP2R1A	PPP3CA	PPP4R2	PPP6C
PRDM1	PRDM14	PREX2	PRF1
PRKACA	PRKARIA	PRKC1	PRKD1
PRKDC	PRKN (PARK2)	PRSS1	PRSS8
PSIP1	PTCH1	PTCH2	PTEN
PTGFRN	PTH1R	PTK2	PTP4A1
PTPN11	PTPN12	PTPRB	PTPRD
PTPRJ	PTPRS	PTPRT	PTPRU
QKI	RAB35	RAC1	RAC2
RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B
RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54B
RAD54L	RAF1 (CRAF)	RANBP2	RARA
RASA1	RB1	RBL1	RBL2
RBM10	RBM15	RECQL	RECQL4
REL	REST	RET	RFWF3
RGS7	RHBDF2	RHEB	RHOA
RICTOR	RINT1	RIT1	RNF139
RNF43	RNF6	ROBO1	ROS1
RPA1	RPL22	RPS20	RPS6KA4
RPS6KB2	RPTOR	RRAGC	RRAS
RRAS2	RRM1	RTKL1	RUNX1
RUNX1T1	RXRA	RYBP	SBDS
SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC
SDHD	SEC23B	SESN1	SESN2
SESN3	SETBP1	SETD2	SETDB1
SF3B1	SH2B3	SH2D1A	SHKBP1
SHOC2	SHQ1	SIX1	SIX2
SLC22A18	SLIT2	SLX4	SMAD2
SMAD3	SMAD4	SMARCA1	SMARCA4 (BRG1)
SMARCB1	SMARCD1	SMARCE1	SMO
SMYD3	SNCAIP	SNRPD3	SOC31
SOS1	SOX10	SOX17	SOX2
SOX9	SPEN	SPI1	SPINK1
SPOP	SPRED1	SPRTN	SPTA1
SRC	SRSF2	STAG2	STAT3
STAT4	STAT5A	STAT5B	STIM1
STK11 (LKB1)	STK19	STK40	STN1
SUFU	SUZ12	SYK	TAF1
TAP1	TAP2	TBL1XR1	TBX3
TCF3	TCF7L2	TEK	TENT5C (FAM46C)
TERF2	TERT	TET1	TET2
TGFBR1	TGFBR2	THAP12	TIAM1
TINF2	TIPARP	TMEM127	TMPRSS2
TNFAIP3	TNFRSF14	TOP1	TOP2A
TP53	TP53BP1	TP63	TRAF2
TRAF3	TRAF7	TRIP13	TRRAP
TSC1	TSC2	TSHR	TTK
TYMS	UBE2A	UBE2T	UGT1A1
UPF1	USP22	USP8	VAV1
VEGFA	VHL	VTCN1	WRAP53
WRN	WT1	WWOX	WWTR1
XIAP	XPA	XPC	XPO1
XPO5	XRCC2	XRCC3	YAP1
YES1	ZBTB2	ZFXH3	ZMYM3
ZMYND11	ZNF217	ZNF703	ZNRF3
ZRSR2			

遺伝子融合を検出するため本品が解析対象とする遺伝子
(455遺伝子)

ABCC1	ABI1	ABI2	ABL1
ABL2	ACBD6	ACSL3	ACTB
ACTN4	ACVR2A	ADCY9	AFAP1
AFDN	AFF1	AFF3	AFF4
AGAP3	AGBL4	AGK	AGPAT5
AHCYL1	AHRR	AKAP9	AKT3
ALDH2	ALK	ANXA4	ARFIP1

ARHGAP26	ARHGEF12	ARHGEF2	ARID1A
ARMC10	ASIC2	ASPSCR1	ATF1
ATG7	ATIC	ATP1B1	AXL
BAG4	BAIAP2L1	BCOR	BCORL1
BCR	BEND2	BEND5	BICC1
BRAF	BRD3	BRD4	BTBD1
BTBD18	BTF3L4	CAMTA1	CANT1
CARS1	CASP7	CASP8AP2	CBFA2T3
CBL	CCAR2	CCDC170	CCDC6
CCDC88A	CCDC91	CCNB1IP1	CCNB3
CCND3	CD63	CD74	CDC42BPB
CDK5RAP2	CDX1	CENPK	CEP170B
CEP43	CEP85L	CEP89	CIC
CIP2A	CIT	CITED2	CLCN6
CLIP1	CLIP2	CLTC	CNTRL
COL1A1	COL6A3	CREB1	CREB3L1
CREB3L2	CREBBP	CREM	CRTC1
CRTC3	CSF1	CSGALNACT2	CT45A2
CUL1	CUX1	CYP39A1	DAB2IP
DAZL	DCTN1	DDIT3	DDX5
DGKB	DHH	DNAJB1	DPM1
DUX4	DVL2	DYNC1I2	DYRK2
EBF1	EGF	EGFR	EHF
EIF3K	ELAVL3	ELK4	ELL
EML4	EP300	EP400	EPC1
EPS15	ERBB4	ERC1	ERG
ERLIN2	ESR1 (ER)	ESRP1	ETV1
ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1
EZHIP	EZR	FAM118B	FAM131B
FBXL18	FBXO28	FCHSD1	FEV
FGFR1	FGFR1OP2	FGFR2	FGFR3
FGR	FHDC1	FHIT	FLI1
FN1	FOSB	FOXO1	FOXO3
FOXO4	FRYL	FUS	GAB2
GAS7	GATM	GGA2	GIPC2
GLT2	GLI1	GLIS2	GNAI1
GOLGA5	GPIN	GTF2I	HACL1
HERPUD1	HEY1	HIP1	HLA-A
HMGA2	HNRNPA2B1	HOOK3	IGF2BP3
INA	INO80D	INTS4	IRF2BP2
ITPR2	JAK2	JAZF1	JPT1
KCNMB4	KCTD8	KDM2A	KDM5A
KIAA1549	KIF5B	KIRREL1	KLF17
KLHL7	KLK2	KMT2A (MLL)	KNL1
KRAS	KTN1	LAMTOR1	LASP1
LEUTX	LGR5	LMNA	LPP
LRIG3	LRP1	LRRFIP1	LSM14A
MAG13	MAML2	MAML3	MAMLD1
MAPRE1	MAST1	MAST2	MBIP
MBOAT2	MBTD1	MCPI1	MDM2
MEAF6	MED12	MET	MKRN1
MLLT1	MLLT10	MLLT11	MLLT3
MLLT6	MN1	MRTFB	MSN
MSRB3	MUSK	MYB	MYO18A
MYO1F	MYO5A	MYRIP	MZT1
NAB2	NACC2	NCKIPSD	NCOA1
NCOA2	NCOA4	NDRG1	NF1
NFASC	NFATC1	NFATC2	NF1A
NFIB	NFIX	NONO	NOTCH1
NPM1	NR4A3	NRG1	NTRK1
NTRK2	NTRK3	NUB1	NUP107
NUP160	NUP214	NUP98	NUTM1
NUTM2A	NUTM2B	OFD1	OSBPL9
P4HA2	PATZ1	PAX3	PAX5
PAX7	PAX8	PBX1	PBX3
PCM1	PDGFB	PDGFRB	PHF1
PHGDH	PHTF2	PICALM	PJA2
PKN1	PLA2R1	PLAG1	PLPP3
PLXND1	PML	POU5F1	PPARG
PPFIBP1	PPHLN1	PRCC	PRDM10
PRKACA	PRKACB	PRKAR1A	PRKAR1B
PRKAR2A	PRKAR2B	PRKCA	PRKCB
PRKCD	PRKCE	PRRC2B	PSPH
PTPRK	PTPRZ1	PWWP2A	QKI
RAD18	RAD51B	RAF1 (CRAF)	RANBP2

RARA	RBMS1	RBMS3	RELA
RELCH	RET	RGS22	RHEBL1
RNF130	RNF216	ROS1	RREB1
RRP15	RSPO3	RUNX1	RUNX1T1
RUNX2	SI00A10	SARNP	SCRIB
SDC4	SEC16A	SEC31A	SEC61G
SEPTIN2	SEPTIN5	SEPTIN6	SEPTIN8
SEPTIN9	SET	SFPQ	SH3GL1
SHTN1	SLC12A7	SLC26A6	SLC34A2
SLC3A2	SLC43A3	SLC44A1	SLC45A3
SMARCA5	SMARCB1	SND1	SNRNP25
SORBS2	SP3	SPNS1	SOSTM1
SRF	SRGAP3	SSI8	SSI8L1
SSBP2	SSH2	SSX1	SSX2
SSX4	SSX4B	ST7	STAT6
STIL	STRN	STRN3	SUZ12
SYCP1	TACC1	TACC3	TADA2A
TAF15	TAL1	TANC2	TBCK
TBL1XR1	TCEA1	TCF12	TCF3
TCF7L2	TECR	TERT	TET1
TFE3	TFG	THADA	TLE5
TMBIM4	TMCC1	TMPRSS2	TOP3A
TP53	TP63	TPM3	TPM4
TPR	TRIM24	TRIM27	TRIM33
TRIO	UBE2L3	USH1G	USP10
USP6	VCL	VGLL2	VGLL4
VTG1A	WASF2	WIF1	WT1
WWTR1	YAP1	YWHAE	YY1
ZC3H7B	ZC3H4V1	ZCCHC8	ZFC3H1
ZFP36	ZFTA	ZFYVE19	ZKSCAN1
ZMYM2	ZNF207	ZNF384	ZNF444
ZNF618	ZNF703	ZSCAN30	

エクソンスキッピングを検出するため本品が解析対象とする遺伝子（5遺伝子）

BRAF	CTNNB1	EGFR	ERBB2 (HER2)
MET			

遺伝子発現量を検出するため本品が解析対象とする遺伝子（27遺伝子）

ALK	BRCA1	BRCA2	CD274 (PD-L1)
CDK4	EGFR	ERBB2 (HER2)	ESR1 (ER)
FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT
MDM2	MET	MLH1	MSH2
MSH6	MYC	NTRK1	NTRK2
NTRK3	PDGFRA	PDGFRB	PGR
RET	ROS1	TERT	

なお、アノテーション付与の際に参照する遺伝子データベースは下表のとおりである。詳細についてはGenMineTOPがゲノムプロファイリングシステムの取扱説明書を参照すること。

データベースの種類	参照データベース
臨床的変異データベース	COSMIC、ClinVar
遺伝子定義データベース	RefSeq、Ensembl

＜補助機能＞

項目	機能説明
データ作成確認機能	遺伝子変異情報ファイルの作成が完了しているかの確認を行う
ダウンロード機能	遺伝子変異情報ファイルのダウンロードを行う
	レポートのダウンロードを行う

＜動作環境＞

推奨ブラウザ：Google Chrome

【使用目的又は効果】

本品は、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する。

＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞

本品による包括的ながんゲノムプロファイリングの出力結果に基づく診断や治療方針決定においては、がんゲノム医療に精通した医師が、最新の医学知見に基づき、治療歴、他の関連する検査結果、臨床症状とあわせて、総合的に判断すること。

【使用方法等】

本品が提供する包括的なゲノムプロファイルの情報の授受や解析の指示、レポートの閲覧は、専用のウェブページを用いて行う。

＜操作方法＞

- (1) 専用ウェブページにログインし、所定のサーバーに患者の遺伝子変異情報ファイルが保存されたこと及びその内容について確認した上で、本品による解析を指示する。
- (2) 解析終了後、上記ウェブページにアクセスし、解析結果を入手する。

＜使用後の処理＞

- (1) 画面上のログオフボタンをクリックし、本プログラムを終了させる。
- (2) 必要に応じて汎用ウェブブラウザを終了し、汎用IT機器の電源を切る。

【使用上の注意】

＜重要な基本的注意＞

- (1) 本品の包括的ながんゲノムプロファイリングに対する使用に際しては、本品の使用により必ずしも治療選択肢が提示できるとは限らず、解析結果に基づく治療選択に限界があること、また、生殖細胞系列バリエーションが見出される可能性があることについて、事前に患者あるいは代諾者に説明して、適切に文書で同意を取得すること。
- (2) 腫瘍組織領域内の腫瘍細胞が20%以上となる腫瘍組織検体を推奨する。ゲノム診療に適したFFPE検体の作製ガイドライン（例：ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程：日本病理学会作成）等に記載の条件に基づいて適切に取り扱うこと。
- (3) 全血検体の保存容器にはEDTA-2K入り採血管を使用すること。各種の全血検体取扱いガイドライン（例：検体品質管理マニュアル：日本臨床検査標準協議会作成）等に記載の条件に基づいて、適切に取り扱うこと。
- (4) 本品において、悪性黒色腫患者由来のメラニン色素含有量が多い検体を使用した場合、メラニンによりDNA増幅が阻害され測定不能となる可能性がある。
- (5) 本品は、5%以上のアレル頻度で存在した塩基置換、挿入／欠失、6コピー以上の遺伝子増幅を報告するように設計されている。ただし、本品の最小検出感度未満の場合は、遺伝子変異等が存在する場合でも陽性と報告されないことがある。
- (6) 腫瘍割合が33.3%未満の検体では、融合遺伝子及びエクソンスキッピングの検出感度が低くなる可能性がある。
- (7) 本品で得られた結果は、特定の医薬品に対する適応判定を目的としたものではない。
- (8) 遺伝子発現量はTPM（Transcripts per Million）を算

出する。本品による発現量解析の手法は、臨床的にはまだ確立されていない。

- (9) *ALK*、*ROS1*以外の融合遺伝子の検出については、他のバリデートされた検査法との同等性は評価されていない。また、融合遺伝子はFISH法や免疫染色と異なる原理で判定されるため、本品では上記方法で陽性と判定された融合遺伝子が陽性と報告されない可能性がある。
- (10) *MDM2*、*CDK4*以外の遺伝子のコピー数異常の検出については、他のバリデートされた検査法との同等性は評価されていない。
- (11) TMBスコアは変異アレル頻度5%以上かつリード深度100以上で存在した百万塩基あたりの非同義変異数（mut/Mb）を算出する。その際、がん関連遺伝子変異を除外せず算出しているため、TMBスコアの低い範囲では対照法であるWES法と比較して値が高くなる場合がある。なお、本品によるTMB解析手法は、臨床的にはまだ確立されていない。

＜その他の注意＞

- (1) 本品の使用に際しては、個人情報保護に関する法令等に従い取り扱うべき情報があることに留意すること。
- (2) 性能

・最小検出感度（SNV）

AcroMetrix Hotspot Frequency Ladder（Thermo Fisher Scientific, Inc., USA）を用いて7回測定を行ったときの陽性検出率を確認した。なお、人工構築検体中に含まれる遺伝子変異の割合はThermo Fisher Scientific社の資料を参照した。

表1 最小検出感度（SNV）

変異型	遺伝子変異	人工構築検体中に含まれる遺伝子変異の割合	陽性検出率
SNV	<i>NR4S-c.182A>G</i>	5%	100% (7/7)
	<i>NR4S-c.35G>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>RET-c.2753T>C</i>	5%	100% (7/7)
	<i>ATM-c.9139C>T</i>	5%	100% (7/7)
	<i>ATM-c.9023G>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>KRAS-c.351A>C</i>	2.5%	100% (7/7)
	<i>KRAS-c.183A>C</i>	5%	100% (7/7)
	<i>KRAS-c.175G>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>ALK-c.3522C>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>ALK-c.3824G>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>PIK3CA-c.1035T>A</i>	5%	100% (7/7)
	<i>PIK3CA-c.1258T>C</i>	5%	100% (7/7)
	<i>PIK3CA-c.3140A>G</i>	5%	100% (7/7)
	<i>KIT-c.1727T>C</i>	5%	100% (7/7)
	<i>KIT-c.1961T>C</i>	5%	100% (7/7)
	<i>KIT-c.1924A>G</i>	5%	100% (7/7)
	<i>PDGFRA-c.2525A>T</i>	5%	100% (7/7)
	<i>FGFR3-c.746C>G</i>	5%	100% (7/7)
	<i>BRAF-c.1799T>A</i>	5%	100% (7/7)

・最小検出感度（INDEL）

AcroMetrix Hotspot Frequency Ladder（Thermo Fisher Scientific, Inc., USA）を用いて7回測定を行ったときの陽性検出率を確認した。なお、人工構築検体中に含まれる遺伝子変異の割合はThermo Fisher Scientific社の資料を参照した。

表2 最小検出感度（INDEL）

変異型	遺伝子変異	人工構築検体中に含まれる遺伝子変異の割合	陽性検出率
INDEL	<i>RBI-c.2028_2040del13</i>	5%	100% (7/7)
	<i>TP53-c.80delC</i>	5%	100% (7/7)
	<i>ERBB2(HER2)-c.2324_2325ins12</i>	5%	100% (7/7)
	<i>SMAD4-c.776_777delCT</i>	5%	100% (7/7)
	<i>SMARCB1-c.1148delC</i>	5%	100% (7/7)

	<i>PIK3CA</i> -c.3204_3205insA	5%	100% (7/7)
	<i>FGFR3</i> -c.850delC	5%	100% (7/7)
	<i>APC</i> -c.3700delA	5%	100% (7/7)

・最小検出感度 (CNA)

AcroMetrix Core Hotspot-CNV DNA Control (Thermo Fisher Scientific, Inc., USA) を用いて7回測定を行ったときの陽性検出率を確認した。なお、人工構築検体中に含まれるコピー数はThermo Fisher Scientific社の資料を参照した。

表3 最小検出感度 (CNA)

変異型	遺伝子変異	人工構築検体中に含まれるコピー数	陽性検出率
CNA	<i>MET</i> -amplification	4 コピー	100% (7/7)

・最小検出感度 (融合遺伝子、エクソンスキッピング)

ALK-RET-ROS1 Fusion FFPE RNA Reference Standard (Horizon Discovery Ltd., UK) を用いて7回測定を行ったときの陽性検出率を確認した。

表4 最小検出感度 (融合遺伝子、エクソンスキッピング)

変異型	融合遺伝子	腫瘍率	陽性検出率
融合	<i>CCDC6-RET</i>	33.3%	100% (7/7)
	<i>EML4-ALK</i>	33.3%	100% (7/7)
	<i>SLC34A2-ROS1</i>	9.1%	100% (7/7)

・最小検出感度 (TMB)

Seraseq gDNA TMB Mix Score 13 (SeraCare Life Sciences, Inc., USA) を用いて7回測定を行ったときの陽性検出率を確認した。

表5 最小検出感度 (TMB)

	腫瘍率	陽性検出率
TMB	10%	100% (7/7)

・真度 (SNV、INDEL、融合遺伝子) : 対照法との比較

臨床検体を用いて既承認品 (コンパニオン診断薬) による判定結果と本品による判定結果との一致率を確認した。

表6 真度 (SNV、INDEL、融合遺伝子)

変異型	変異遺伝子	陽性一致率	陰性一致率
SNV	<i>KRAS</i> 変異	100% (13/13)	100% (23/23)
	<i>NRAS</i> 変異	100% (1/1)	100% (35/35)
	<i>BRAF</i> 変異	100% (4/4)	100% (32/32)
	<i>EGFR</i> 変異	100% (1/1)	100% (35/35)
INDEL	<i>EGFR</i> 変異	100% (1/1)	100% (35/35)
	<i>ERBB2</i> 変異	100% (1/1)	100% (35/35)
融合	<i>ROS1</i> 融合	100% (1/1)	100% (20/20)
	<i>ALK</i> 融合	100% (1/1)	100% (20/20)

・真度試験 (TMB) : 対照法との比較

全エクソンシーケンス (WES) と本品によるTMBスコアの相関係数は0.99であった。なお、線形回帰式は $y=1.08x+3.92$ 、決定係数 (R^2) は0.98であった。

・真度 (CNA) : 対照法との比較

臨床検体を用いて対照法 (デジタルPCR法) による判定結果と本品による判定結果との一致率を確認した。

表7 真度 (CNA)

変異型	変異遺伝子	陽性一致率	陰性一致率
CNA	<i>MDM2</i> 変異	100% (3/3)	100% (15/15)
	<i>CDK4</i> 変異	100% (3/3)	100% (15/15)

・真度 (遺伝子発現量) : 対照法との比較

解析対象の27遺伝子を用いた定量PCR法による ΔCt 値と本品による遺伝子発現量との相関係数は-0.94であった。

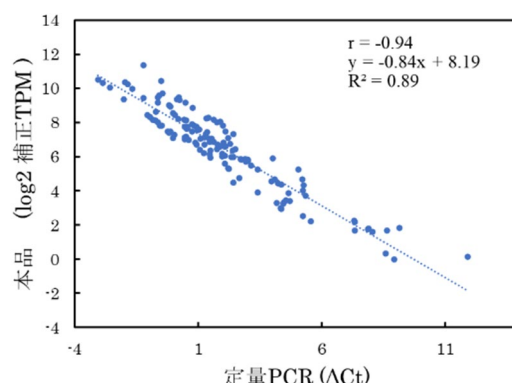


図1 本品と定量PCR法との相関性 (遺伝子発現量)

・特異性 (SNV、INDEL、CNA)

SNV 19変異、INDEL 8変異、CNA 1遺伝子が陰性であることが確認されている人工構築検体 (AcroMetrix Hotspot Frequency Ladder 変異頻度0%) にて、SNV及びINDELについては7回測定、CNAについては6回測定を行い、それぞれの変異カテゴリーについて陰性一致率を計算し、本品のSNV、INDEL及びCNAの特異性を評価した。その結果、解析対象変異の陰性一致率は全て100%であった。

・特異性 (融合遺伝子)

5種類 (*EML4-ALK*、*CCDC6-RET*、*SLC34A2-ROS1*、*TPM3-NTRK1*、*ETV6-NTRK3*) の融合遺伝子が陰性であることが確認されている Horizon Discovery 社の 5-Fusion Multiplex (Negative Control) FFPE RNA Reference Standard を7回測定して、陰性一致率を計算し、本品の融合遺伝子の特異性を評価した。その結果、解析対象融合遺伝子の陰性一致率は全て100%であった。

・ベイト特異性 (DNAプローブ)

本品の体細胞DNA変異解析に用いるDNAプローブのベイト特異性を、解析対象領域に対する塩基レベルでのカバレッジにより評価した。その結果、解析対象領域内のリード深度が100以上の塩基は全解析対象塩基の99.1~99.8%であることを確認した。

・ベイト特異性 (RNAプローブ)

本品の体細胞RNA解析に用いるRNAプローブのベイト特異性を、解析対象の遺伝子発現量が1以上となる遺伝子の割合にて評価した。その結果、遺伝子発現量が1以上となった遺伝子数は1,387遺伝子であり、解析対象1,390遺伝子の99.8%であることを確認した。また、融合点のリード数が10以上となる融合遺伝子・エクソンスキッピングの割合にて評価した。その結果、融合点上のリード数が10以上となった融合遺伝子・エクソンスキッピング数は1,524であり、解析対象1,546の98.6%であることを確認した。

・再現精度

本品の再現精度を、SNV、INDEL、CNA、融合遺伝子、エクソンスキッピングについては、人工構築検体を用いて、7回測定した変動係数で評価した。TMBについては、体細胞DNA変異を含む臨床検体を用いて、5回測定した変動係数で評価した。なお、人工構築検体中に含まれる変異頻度・コピー数は人工構築検体提供企業の資料を参照した。

表8 再現精度 (SNV、INDEL、CNA、融合)

変異型	変異の種類	変異頻度	変動係数 (CV)
SNV	19 種類	5%	7.4 - 23.7%
INDEL	8 種類	5%	8.1 - 30.1%
CNA	MET	4 コピー	1.2%
融合	3 種類	腫瘍 33.3%	14.4 - 28.8%

表9 再現精度 (TMB)

	検体数	TMB スコア	変動係数 (CV)
TMB	8 検体	2.6 - 75.6 mut/Mb	0.8 - 27.2%

・組織検体適合性

11種類の腫瘍組織検体から抽出したDNA（52検体）及びRNA（40検体）を用いて、様々な種類の腫瘍組織における本品の検査性能を確認した。その結果、体細胞DNA変異解析の試験成功率は100%であった。また、体細胞RNA解析の試験成功率は100%であった。

- (3) 他者の遺伝情報が混在する検体は、検査結果に影響を及ぼすことから検査に不適となる。他者の遺伝情報が混在する検体の例を以下に示す。
 - ・腫瘍組織における混在例：妊娠性絨毛がん由来の腫瘍組織、移植臓器由来の腫瘍組織等
 - ・非腫瘍細胞における混在例：同種造血幹細胞移植を受けた患者の全血等
- (4) 再生不良性貧血を認める場合、解析結果に影響を及ぼす可能性がある。

【承認条件】

- (1) がんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針に従い、がんゲノムプロファイリング検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
- (2) 送付された腫瘍組織検体及び全血検体並びにこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講ずること。
- (3) 入力データの品質管理については、別添申請書の備考欄に記載したとおり行うこと。別添申請書の備考欄に記載した入力データの品質管理を変更しようとする場合（法第23条の2の5第15項の厚生労働省令で定める軽微な変更である場合を除く。）は、同法第23条の2の5第15項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第23条の2の5第17項、第23条の2の6及び第23条の2の7の規定が準用されることに留意されたい。

*【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：

** 株式会社GenMine Labs

電話：0120-427-367