E0100　疾病診断用プログラム
（副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第一号において同じ。）

クラスⅢ（高度管理医療機器）　体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
70159013

肺がん コンパクトパネル（R） Dx マルチコンパニオン診断システム

添付文書管理コード

30400BZX00263000_1_01

作成又は改訂年月

*　2025 年 6 月改訂（第 4 版）

2024 年 1 月改訂（第 3 版）

承認番号等

承認番号

30400BZX00263000

肺がん コンパクトパネル（R） Dx マルチコンパニオン診断システム

付属品・構成品の別

無し

類別及び一般的名称等

類別

疾病診断用プログラム（副作用又は機能の障害が生じた場合においても、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものを除く。次項第一号において同じ。）

一般的名称

主たる一般的名称

体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）

JMDN コード

70159013

クラス分類

高度管理医療機器（クラスⅢ）

形状・構造及び原理等

形状・構造・構成ユニット

本品は、変異スコアを入力とし DNA 中の遺伝子変異（*EGFR* 遺伝子変異、*BRAF* 遺伝子 V600E 変異及び *KRAS* 遺伝子 G12C 変異）並びに RNA 中の融合遺伝子（*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子及び *RET* 融合遺伝子）及び *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性陰性判定を出力とする疾病診断用プログラムである。

コンパニオン診断として

・*EGFR* 遺伝子変異：*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤（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又はオシメルチニブメシル酸塩）の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*BRAF* 遺伝子 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の併用投与の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*KRAS* 遺伝子 G12C 変異：ソトラシブの非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*ALK* 融合遺伝子：*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩又はブリグチニブ）の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*ROS1* 融合遺伝子：*ROS1* チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ）の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*RET* 融合遺伝子：セルペルカチニブの非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

・*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異：*MET* 阻害剤（テポチニブ塩酸塩水和物）の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる。

入力である変異スコアは、次のように求められる。

非小細胞肺癌患者の組織（手術又は生検により採

取・作製した FFPE 組織、未固定組織又は細胞診）由来の核酸（DNA および RNA）を検体とし、次世代シークエンサーを用いて目的遺伝子配列の配列決定を行う。得られたシークエンスデータ（FASTQ）より、変異解析用ソフトウェアを用いて変異リスト（表 1～11）に示す各変異のリード数をそれぞれカウントし、全リード数に対する割合を 10 万リードあたりのリード数へ換算する（変異スコア＝変異リード数／全リード数×100,000［小数点以下切り捨て］）。この変異スコアデータが QC データとともに本プログラムの入力となる。

医療従事者が、上記データ確認後、本プログラムを実行すると、プログラムが各変異の閾値を基準に陽性・陰性判定を行う。その結果が出力として医療従事者に提供される。

この際のデータ移動はネットワークを介して行われる。

図 1 に、本プログラムの概念図を示す。

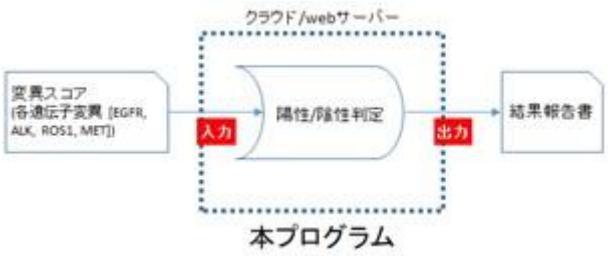


図 1. 本プログラムの概念図

DNA（*EGFR* 遺伝子変異、*BRAF* 遺伝子 V600E 変異、*KRAS* 遺伝子 G12C 変異）

表 1. *EGFR* エクソン 18 の SNV/MNV

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM6253	c.2155G＞T	p.G719C	*
COSM6239	c.2156G＞C	p.G719A	*
COSM6252	c.2155G＞A	p.G719S	**
COSM18425	c.2156G＞A	p.G719D	**
COSM18441	c.2154_2155delinsTT	p.G719C	**
COSM12988	c.2125G＞A	p.E709K	**
COSM116882	c.2125G＞C	p.E709Q	**
COSM13427	c.2126A＞C	p.E709A	**
COSM13009	c.2126A＞G	p.E709G	**
COSM12371	c.2126A＞T	p.E709V	**

* 相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。

(注) SNV; Single Nucleotide Variant, MNV; Multiple nucleotide Variant。上記表で COSM18441 が MNV である。

表 2. *EGFR* エクソン 20 の SNV/MNV

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM6241	c.2303G＞T	p.S768I	**

** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。この変異に関しては、「表 5. 相関性試験により確認された、または相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する EGFR エクソン 20 挿入変異」と同じアンプリコンに存在する変異である。

表 3. *EGFR* エクソン 21 の SNV/MNV

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM6224	c.2573T＞G	p.L858R	*
COSM6213	c.2582T＞A	p.L861Q	*
COSM12429	c.2573_2574delinsGT	p.L858R	**
COSM133630	c.2573_2574delinsGA	p.L858R	**
COSM13553	c.2572_2573inv	p.L858R	**
COSM12374	c.2582T＞G	p.L861R	**

* 相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。

表 4. *EGFR* エクソン 19 欠失挿入変異

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM6223	c.2235_2249del	p.E746_A750del	*
COSM6225	c.2236_2250del	p.E746_A750del	*
COSM12678	c.2237_2251del	p.E746_T751delinsA	*
COSM12386	c.2237_2252delinsT	p.E746_T751delinsV	*
COSM6255	c.2239_2256del	p.L747_S752del	*
COSM12370	c.2240_2257del	p.L747_P753delinsS	*
COSM1190791	c.2234_2248del	p.K745_A750delinsT	**
COSM22944	c.2238_2251delinsGC	p.L747_T751delinsP	**
COSM85798	c.2230_2249delinsGTCAA	p.I744_A750delinsVK	**
COSM674057	c.2237_2256delinsTG	p.E746_S752delinsV	**
COSM6210	c.2240_2251del	p.L747_T751delinsS	**
COSM51526	c.2236_2253delinsATTC	p.E746_T751delin	**

	CT	sIP	
COSM12410	c.2252_2275delinsG	p.T751Sfs*4	**
COSM6974307	c.2238_2250delinsC	p.E746_A750delinsD	**
COSM85891	c.2239_2264delinsGCCAA	p.L747_A755delinsAN	**
COSM4386694	c.2218_2235dup	p.I740_K745dup	**
COSM255152	c.2234_2235insAACTCCCGTCGCTATCAA	p.K745_E746insTPVAIK	**
COSM96856	c.2252_2276delinsA	p.T751_I759delinsN	**
COSM133186	c.2230_2246delinsCTTAAGAG	p.I744_E749delinsLKR	**
COSM24269	c.2258_2278del	p.P753_I759del	**
COSM18426	c.2237_2256delinsTC	p.E746_S752delinsV	**
COSM26718	c.2250_2264del	p.T751_A755del	**
COSM22999	c.2236_2252delinsCA	p.E746_T751delinsQ	**
COSM18442	c.2241_2244delinsCCCG	p.L747_R748delinsFP	**
COSM26680	c.2236_2252delinsAT	p.E746_T751delinsI	**
COSM4170221	c.2240_2248del	p.L747_A750delinsS	**
COSM4170220	c.2239_2250delinsCCG	p.L747_A750delinsP	**
COSM6947327	c.2236_2250delinsCCT	p.E746_A750delinsP	**
COSM12387	c.2239_2258delinsCA	p.L747_P753delinsQ	**
COSM18428	c.2238_2248delinsTC	p.E746_A750delinsDP	**
COSM6978341	c.2238_2247del	p.L747Qfs*16	**
COSM133191	c.2236_2257delinsATCT	p.E746_P753delinsIS	**
COSM26440	c.2248_2273delinsCC	p.A750_E758delinsP	**
COSM6256	c.2254_2277del	p.S752_I759del	**
COSM12382	c.2239_2248delinsC	p.L747_A750delin	**

		sP	
COSM1667023	c.2239_2261delinsGCCAACAAGGG	p.L747_K754delinsANKG	**
COSM13550	c.2235_2248delinsAATTC	p.E746_A750delinsIP	**
COSM12416	c.2237_2253delinsTTGCT	p.E746_T751delinsVA	**
COSM12423	c.2214_2231dup	p.I740_K745dup	**
COSM12384	c.2237_2255delinsT	p.E746_S752delinsV	**
COSM13549	c.2235_2251delinsAG	p.E746_T751delinsA	**
COSM23634	c.2252_2275del	p.T751_E758del	**
COSM3727812	c.2236_2241delinsAATTAT	p.E746_L747delinsNY	**
COSM13556	c.2253_2276del	p.S752_I759del	**
COSM7410537	c.2240delinsAAGAGAAGCAAC	p.L747*	**
COSM6933365	c.2240_2263delinsCGATGT	p.L747_A755delinsSMS	**
COSM26513	c.2236_2251delinsT	p.E746_T751delinsS	**
COSM6506513	c.2235_2251delinsATTCCCGT	p.E746_T751delinsFPS	**
COSM26038	c.2233_2247del	p.K745_E749del	**
COSM13200	c.2236_2257delinsCTCT	p.E746_P753delinsLS	**
COSM255211	c.2238_2258del	p.L747_P753del	**
COSM133189	c.2236_2256del	p.E746_S752del	**
COSM18420	c.2235_2237del	p.E746del	**
COSM6218	c.2239_2247del	p.L747_E749del	**
COSM51503	c.2239_2253delinsAAT	p.L747_T751delinsN	**
COSM26441	c.2238_2256delinsGCAA	p.L747_S752delinsQ	**
COSM24972	c.2268_2270dup	p.N756dup	**
COSM18427	c.2237_2257delinsTCT	p.E746_P753delinsVS	**
COSM24270	c.2252_2277delinsAT	p.T751_I759delinsN	**

COSM26444	c.2219_2236dup	p.K745_E746insVPVAIK	**
COSM5023005	c.2249_2277delinsGAAGT	p.A750_I759delinsGS	**
Su et al. 2017	c.2236_2249del	unknown	**
COSM12383	c.2239_2251delinsC	p.L747_T751delinsP	**
COSM52935	c.2237_2253delinsTTCCT	p.E746_T751delinsVP	**
COSM12385	c.2235_2255delinsAAT	p.E746_S752delinsI	**
COSM133196	c.2239_2255delinsCAACA	p.L747_S752delinsQH	**
COSM24970	c.2239_2262del	p.L747_K754del	**
COSM28517	c.2235_2246del	p.E746_E749del	**
COSM13552	c.2235_2251delinsAATTC	p.E746_T751delinsIP	**
COSM20883	c.2240_2261delinsCGAC	p.L747_K754delinsST	**
COSM12728	c.2236_2253del	p.E746_T751del	**
COSM26439	c.2248_2274del	p.A750_E758del	**
COSM12403	c.2239_2256delinsCAA	p.L747_S752delinsQ	**
COSM133187	c.2236_2252delinsCT	p.E746_T751delinsL	**
COSM12367	c.2237_2254del	p.E746_S752delinsA	**
COSM51501	c.2239_2259delinsCAA	p.L747_P753delinsQ	**
COSM53205	c.2237_2251delinsTGG	p.E746_T751delinsVA	**
COSM22945	c.2251_2277delinsTCT	p.T751_I759delinsS	**
COSM6952818	c.2239_2247delinsC	p.L747Rfs*13	**
COSM12420	c.2239_2252delinsCA	p.L747_T751delinsQ	**
COSM133188	c.2236_2255delinsAT	p.E746_S752delinsI	**
COSM18421	c.2237_2251delinsTTC	p.E746_T751delinsVP	**
COSM28623	c.2237_2250delinsTCCC	p.E746_A750delinsT	**
COSM1667027	c.2252_2276delinsG	p.T751_I759delinsS	**
COSM13551	c.2235_2252delinsAAT	p.E746_T751delinsI	**
COSM51504	c.2217_2234dup	p.I740_K745dup	**
COSM12369	c.2240_2254del	p.L747_T751del	**
COSM22956	c.2252_2277delinsGAGAAGCG	p.T751_I759delinsREA	**
COSM6978342	c.2253_2257del	p.S752Efs*9	**
COSM23572	c.2239_2253delinsGCT	p.L747_T751delinsA	**
COSM1667024	c.2250_2276delinsCAA	p.T751_I759delinsN	**
COSM6220	c.2238_2255del	p.E746_S752delinsD	**
COSM3734668	c.2232_2249delinsAAA	p.E746_A750del	**
COSM12422	c.2238_2248delinsGC	p.L747_A750delinsP	**
COSM133193	c.2237_2253delinsTC	p.E746_T751delinsV	**
COSM51524	c.2237_2258delinsTTCA	p.E746_P753delinsVQ	**
COSM12404	c.2229_2252delinsAATTAAGA	p.E746Nfs*15	**
COSM12421	c.2238_2255delinsGCAACA	p.L747_S752delinsQH	**
COSM6966471	c.2236_2248delinsATTC	p.E746_A750delinsIP	**
COSM133200	c.2251_2276delinsTC	p.T751_I759delinsS	**
COSM1667026	c.2240_2264delinsCGAAAGG	p.L747_A755delinsSKG	**
COSM133190	c.2236_2256delinsATC	p.E746_S752delinsI	**
COSM9179903	c.2239_2250del	p.L747_A750del	**
COSM12419	c.2238_2252delinsGCA	p.L747_T751delinsQ	**
COSM144207	c.2237_2248delinsCAC	p.E746_A750delinsAP	**

COSM6924852	c.2237_2251delinsCACCAT	p.E746_T751delinsAPS	**
COSM6980200	c.2237_2251delinsTTT	p.E746_T751delinsVS	**
COSM6968288	c.2237_2251delinsTCC	p.E746_T751delinsVP	**
COSM13557	c.2236_2248delinsCAAC	p.E746_A750delinsQP	**
COSM12413	c.2236_2248delinsAGAC	p.E746_A750delinsRP	**
COSM221565	c.2232_2249del	p.K745_A750del	**
COSM24869	c.2235_2252del	p.E746_T751del	**
COSM5023004	c.2248_2276delinsCCAAC	p.A750_I759delinsPT	**

*相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。

表 5. *EGFR* エクソン 20 挿入変異

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM12376	c.2300_2308dup	p.A767_V769dup	*
COSM13428	c.2303_2311dup	p.S768_D770dup	*
COSM12377	c.2317_2319dup	p.H773dup	*
COSM26720	c.2284-5_2290dup	p.A763_Y764insFQEA	**
COSM1651740	c.2301_2302insTACGTGATG	p.A767_S768insYVM	**
COSM13559	c.2302_2303insTAGCCA	p.A767_S768insIA	**
COSM12425	c.2302_2303insCGCTGGCCA	p.A767_S768insTLA	**
COSM1651741	c.2303_2304insTGTGGCCAA	p.V769_D770insANV	**
COSM20884	c.2303_2304insTGTGGCCAG	p.A767_V769dup	**
COSM12379	c.2307_2308insTGCGTG	p.V769_D770insCV	**
COSM28638	c.2307_2308insATGGCCAGCGTGGAC	p.V769_D770insMASVD	**
COSM12737	c.2309_2312delinsCTGGTGG	p.D770_N771delinsAGG	**
COSM13558	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	p.A767_V769dup	**
COSM6983510	c.2308_2309insGCACAC	p.D770delinsGTH	**
COSM18429	c.2308_2309insGCAGCGTGG	p.V769_D770insGSV	**
COSM1235344	c.2308_2309insGGAGCGTGG	p.V769_D770insGSV	**
COSM18430	c.2308_2309insGGGTCGTGG	p.V769_D770insGVV	**
COSM12427	c.2308_2309insGTT	p.D770delinsGY	**
COSM6506514	c.2306_2308dup	p.V769dup	**
COSM1651742	c.2309_2310insGCGTGGAGA	p.V769_D770insERG	**
COSM18431	c.2311_2312delinsGGGTT	p.N771delinsGF	**
COSM53189	c.2311delinsGGTT	p.N771delinsGY	**
COSM5023007	c.2311delinsGTCC	p.N771delinsVH	**
COSM1238030	c.2310_2311insTAC	p.D770_N771insY	**
COSM4970107	c.2310_2311insCAGCGTGGC	p.D770_N771insQRG	**
COSM20886	c.2310_2311insGCACCGTGG	p.D770_N771insAPW	**
COSM13004	c.2310_2311insGGC	p.D770_N771insG	**
COSM22955	c.2310_2311insGGCGAC	p.D770_N771insGD	**
COSM85795	c.2310_2311insGGGGAC	p.D770_N771insGD	**
COSM48921	c.2310_2311insGGGTTA	p.D770_N771insGL	**
COSM1238029	c.2310_2311insGGCACA	p.D770_N771insGT	**
COSM655155	c.2310_2311insGGGTTT	p.D770_N771insGF	**
COSM12378	c.2310_2311insGGT	p.D770_N771insG	**
COSM6962256	c.2290_2310dup	p.Y764_D770dup	**
COSM13554	c.2312_2315delinsGCGTGGACAACCG	p.N771_P772delinsSVDNR	**

COSM22946	c.2311_2312insCAC	p.N771delinsTH	**
COSM5023008	c.2311_2312insCCA	p.D770_N771insT	**
COSM6920147	c.2311_2312insGCACCC	p.N771delinsSTH	**
COSM1651743	c.2311_2312insGCGTCGAAA	p.D770_N771insSVE	**
COSM24434	c.2311_2312insGTC	p.N771delinsSH_	**
COSM1651744	c.2311_2312insGTGGCC	p.N771delinsSGH_	**
COSM26719	c.2311_2312insTGGCCACCCCCA	p.D770_N771insMATP	**
COSM6438147	c.2312_2313insACT	p.N771delinsKL	**
COSM6922328	c.2313_2314insGTC	p.N771_P772insV	**
COSM20885	c.2305_2313dup	p.V769_N771dup	**
COSM13003	c.2311_2313dup	p.N771dup_	**
COSM6931207	c.2314_2315insACCACC	p.N771_P772insHH	**
COSM166390	c.2314_2315insGGCACC	p.N771_P772insRH	**
COSM1238031	c.2312_2314dup	p.N771_P772insH	**
COSM12388	c.2316delinsAACCCCT	p.P772_H773insTP	**
COSM48923	c.2315_2316insGACACACCC	p.P772_H773insTHP	**
COSM6845099	c.2307_2315dup	p.D770_P772dup	**
COSM6977296	c.2316_2317insACACCCAACCCC	p.P772_H773insTPNP	**
COSM255205	c.2316_2317insGTT	p.P772_H773insV	**
COSM1651745	c.2308_2316dup	p.D770_P772dup	**
COSM1735761	c.2317_2318insCTAACCCCT	p.H773delinsPNPY	**
COSM5023006	c.2319_2320insAACCAC	p.H773_V774insNH	**
COSM3727813	c.2319_2320insACACAACCCCCC	p.H773_V774insTQPP	**
COSM131552	c.2319_2320insCAG	p.H773_V774insQ	**
COSM12380	c.2314_2319dup	p.P772_H773dup	**
COSM12381	c.2311_2319dup	p.N771_H773dup	**
COSM51544	c.2320_2321insGCAACCCCCACG	p.H773_V774insGNPH	**
COSM1238028	c.2315_2320dup	p.H773_V774insAH	**
COSM18432	c.2316_2321dup	p.H773_V774dup	**
COSM4170223	c.2322_2323insCCACGT	p.V774_C775insPR	**
COSM6845098	c.2314_2322dup	p.P772_V774dup	**
COSM22948	c.2317_2322dup	p.H773_V774dup	**
unknown	unknown	p.D770_N771insNP	**

* 相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。

表 6. *BRAF*遺伝子 V600E 変異

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM476	c.1799T>A	p.V600E	*
COSM475	c.1799_1800delinsAA	p.V600E	**

*相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異

表 7. *KRAS*遺伝子 G12C 変異

COSMIC ID	塩基変異	アミノ酸変化	検証範囲
COSM516	c.34G>T	p.G12C	*
COSM513	c.34_36delinsTGC	p.G12C	**
COSM6950486	c.33_34delinsCT	p.G12C	**

*相関性試験で検証された変異。** 相関性試験で確認された変異と同じアンプリコンに存在する変異。

RNA（*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）

表 8. *ALK*融合遺伝子

Subtype Nomenclatu	Partner Gene	Partner Exon	ALK Exon	Genbank/ COSMIC	検証範囲

re				-ID	
E13;A20	EML4	13	20	COSF408	*
E6;A20	EML4	6	20	COSF411	*
E6ins33;A20	EML4	6	20	COSF474	*
E20;A20	EML4	20	20	COSF409	*
E2;A20	EML4	2	20	COSF478	*
E2;ins117A20	EML4	2	20	COSF479	*
E13;ins69A20	EML4	13	20	COSF1062	**
E17;ins30A20	EML4	17	20		**
E17ins30;ins65A20	EML4	17	20		**
E20;ins18A20	EML4	20	20	COSF730	**
E17;ins68A20	EML4	17	20	COSF732	**
E15del60;del71A20	EML4	15	20		*
E6;ins18A20	EML4	6	20	COSF1544	**
E17ins65;A20	EML4	17	20		**
E17del37;ins39A20	EML4	17	20		*
E6;A19	EML4	6	19	COSF1296	*
E18;A20	EML4	18	20	COSF487	*
KI17;A20	KIF5b	17	20	COSF1257	*
KI15;A20	KIF5b	15	20	COSF1381	*
KI24;A20	KIF5b	24	20	COSF1058	*
KL9;A20	KLC1	9	20	COSF1276	*
T4;A20	TFG	4	20	COSF424	*
E6;ins30A20	EML4	6	20		**
HIP21;A20	HIP1	21	20	COSF1615	*
HIP28;A20	HIP1	28	20	COSF1620	*
HIP30;A20	HIP1	30	20	COSF1712	*

*カスタムオリゴまたは相関性試験で確認されたタイプ。** カスタムオリゴまたは相関性試験と同じプライマーセットにより確認されたタイプ。

表 9. *ROS1* 融合遺伝子

Nomenclature	PartnerGene	Partner Exon	ROS1 exon	COSMIC	検証範囲
SL4;R32	SLC34A2:4	4	32	COSF1197	*
CD6;R32	CD74:6	6	32	COSF1202	*
SD2;R32	SDC4:2	2	32	COSF1265	*
SD4;R32	SDC4:4	4	32	COSF1278	*
SL4;R34	SLC34A2:4	4	34	COSF1198	*
CD6;R34	CD74:6	6	34	COSF1200	*
EZ10;R34	EZR:10	10	34	COSF1267	*
TP8;R35	TPM3:8	8	35	COSF1273	*
LR16;R35	LRIG3:16	16	35	COSF1269	*
GO8;R35	GOPC:8	8	35	COSF1139	*
GO4;R36	GOPC:4	4	36	COSF1188	*
CC6;R34	CCDC6:6	6	34		*
KD4;R34	KDELR2:4	4	34		*
CD4;R33	CD74:4	4	33		*

*カスタムオリゴまたは相関性試験で確認されたタイプ。** カスタムオリゴまたは相関性試験と同じプライマーセットにより確認されたタイプ。

表 10. *RET* 融合遺伝子

Nomenclature	Partner Gene	Partner Exon	RET exon	COSMIC	検証範囲
K15;Ret12	KIF5B	15	12	COSF1233	*
K16;Ret12	KIF5B	16	12	COSF1610	*
K22;Ret12	KIF5B	22	12	COSF1254	*
K23;Ret12	KIF5B	23	12	COSF1235	*
K24;Ret8	KIF5B	24	12	COSF1242	*
K24;Ret11	KIF5B	24	11	COSF1263	*

CC1;Ret12	CCDC6	1	12	COSF1272	*
NC9;Ret12	NCOA4	9	12	COSF1492	*
K15;Ret11	KIF5B	15	11	COSF1256	*

* カスタムオリゴまたは相関性試験で確認されたタイプ。** カスタムオリゴまたは相関性試験と同じプライマーセットにより確認されたタイプ。

表 11. *MET*遺伝子エクソン 14 スキッピング変異

Subtype Nomenclature	COSMIC
METex14_skip	COSM29635 を含む 73 種類の DNA 異常が報告されている

*MET*遺伝子エクソン 14 スキッピング変異についてはゲノムレベルでは 73 種類（COSMIC database v91 2020 年 4 月 7 日及びそれまでの文献情報から選択）が報告されているが、RNA に関しては 1 つの変異となる。

DNA：

本プログラムは、欠失挿入/変異の変異スコアの最大値が閾値以上であれば陽性、未満であれば陰性と判定する。

なお、*EGFR*エクソン 19 欠失及びエクソン 20 挿入の場合は変異型の最大値を用いる。

閾値は以下の通り。

表 12. 各変異の閾値 (DNA)

各種変異	検出閾値	変異スコア
EGFR e19del	0.14%	140
EGFR L858R	0.20%	200
EGFR L861Q/R	0.10%	100
EGFR E709X	0.10%	100
EGFR G719X	0.10%	100
EGFR S768I	0.12%	120
EGFR e20ins	0.54%	540
BRAF V600E	0.24%	240
KRAS G12C	0.2%	200

※文献 1

RNA：

各遺伝子変異について、陽性リード数に対する検出閾値（Absolute Count）と変異スコアの検出閾値が設定されている。判定はそれらを用いて行う。陽性リード数の閾値（Absolute Count）を満たし、かつ変異スコア（10 万リードあたりの変異リード数）の検出閾値を満たす場合を陽性と判定する。

表 13. 各変異の閾値 (RNA)

遺伝子	検出閾値 (Absolute Count)	検出閾値（変異スコア）
ALK 融合遺伝子	11	188
ROS1 融合遺伝子	8	32
RET 融合遺伝子	10	18
MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	3	28

※文献 1

原理・機能

陽性/陰性判定の対象となる変異及びそれぞれの機能は以下のとおりである。

	項目	機能説明
1	*EGFR* エクソン 19 欠失挿入判定	インプットされた変異スコアより陽性、陰性を区別する変異スコアの閾値に基づき、113 種類の欠失挿入タイプより最大変異スコアを示すタイプの陽性/陰性判定を行う。
2	*EGFR* エクソン 20 挿入判定	インプットされた変異スコアより陽性、陰性を区別する変異スコアの閾値に基づき、68 種類の挿入タイプより最大変異スコアを示すタイプの陽性/陰性判定を行う。
3	*EGFR* L858R、L861Q/R、E709X, G719X、S768I 変異判定	インプットされた変異スコアより陽性、陰性を区別する変異スコアの閾値に基づき、陽性/陰性判定を行う。
4	*BRAF* V600E	インプットされた変異スコアより陽性、陰性を区別する変異スコアの閾値に基づき、陽性/陰性判定を行う。
5	*KRAS* G12C	インプットされた変異スコアより陽性、陰性を区別する変異スコアの閾値に基づき、陽性/陰性判定を行う。
6	*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子	インプットされた陽性リード数および変異スコアより該当塩基部位の変異型の変異スコアについて、陽性、陰性を区別する陽性リード数および変異スコアの閾値に基づき、陽性/陰性判定を行う。
7	*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	インプットされた陽性リード数および変異スコアより該当塩基部位の変異型の変異スコアについて、陽性、陰性を区別する陽性リード数および変異スコアの閾値に基づき、陽性/陰性判定を行う。

付帯機能

本品には以下の補助機能がある。

	項目	機能説明
1	QC データ・変異スコアデータ表示・確認機能	操作者が各 QC データ・変異スコアデータを確認したことを入力する。

2	QC データ・変異スコアデータ出力機能	報告書として出力する機能
3	結果報告書出力機能	報告書として出力する機能

作動・動作原理

1.動作原理

クラウド上の本プログラムは、閾値に基づき、変異スコアより陽性陰性判定を行う。判定結果はダウンロードすることができる。

2.提供形態

プログラム使用権の販売。

使用目的又は効果

本品は、下表の医薬品の非小細胞肺がん患者へ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。

遺伝子変異等	関連する医薬品
EGFR 遺伝子変異	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
BRAF 遺伝子 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
KRAS 遺伝子 G12C 変異	ソトラシブ
ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ
ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
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
RET 融合遺伝子	セルペルカチニブ

使用方法等

使用方法

1. 医療従事者は、解析担当者より変異解析終了のメール通知を受信する。

2. メール通知を受領した医療従事者は、ネットワークを通じて変異スコアデータ、QC データを確認する。この際、医療従事者はクラウド上のサーバーへのログインのためにあらかじめ発行されたユーザー名及びパスワード（ログイン用ユーザー名及びパスワード）を用いて、認証を行う。

3. 医療従事者は、変異スコアに基づく陽性陰性判定を本プログラムに指示する。

4. 結果報告書をダウンロードする。

5. クライアントの要件等

Windows を推奨 。

使用上の注意

重要な基本的注意

1. 本品の目的は、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤、*BRAF* 阻害剤、*KRAS* G12C 阻害剤、*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤、*ROS1* チロシンキナーゼ阻害剤、*RET* 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、及び *MET* 阻害剤投与に関して、医師への補助的情報提供にある。

本遺伝子解析プログラムの結果だけで判断せずその他の医療情報と共に総合的に判断すること。

2. 本検査は、非小細胞肺癌患者から手術又は生検により採取された組織（FFPE 組織、未固定組織又は細胞診）を検体とする。FFPE 組織は、腫瘍を含有するブロックからスライド 10 枚（厚さ 4～5 μm）を準備する。未固定組織（1mg、1mm 角以上の腫瘍含有部位）は採取直後に凍結もしくは核酸保存液が入った容器にて保管する。細胞診（1mg 以上）は、検体採取後に核酸分解阻害剤が入った容器にて保管する。

3. 本品を *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤（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又はオシメルチニブメシル酸塩）、*BRAF* 阻害剤（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）、*KRAS* G12C 阻害剤（ソトラシブ）、*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩又はブリグチニブ）、*ROS1* チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ）、*RET* 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（セルペルカチニブ）、*MET* 阻害剤（テポチニブ塩酸塩水和物）の適応を判定するための補助として用いる場合には、当該薬剤の本邦における最新の添付文書を参照のうえ使用すること。

4. 検体（FFPE 組織、未固定組織又は細胞診）の保管及び輸送については、それぞれに関して適切な保存条件を維持すること。

5. 本品のカットオフ値（閾値）は、本添付文書の表 12 及び表 13 を参照。尚、本品の性能には限界がある。

6. 本品にて陽性と判定された場合においても、偽陽性の可能性を考慮し、当該コンパニオン薬投与に際しては、性能の限界や偽陽性である場合に想定される不利益について、説明する必要がある。

7. 本品は、DNA シークエンス解析に基づき遺伝子融合を判定するため、*ALK* 遺伝子、*ROS1* 遺伝子及び *RET* 遺伝子の未知の転座（リファレンスリストにない *ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子及び *RET* 融合遺伝子）に対しては蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法や IHC 法、PCR 法、他の NGS 法と比較して偽陰性の結果を生じる可能性がある。*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤、*ROS1* チロシンキナーゼ阻害剤及び *RET* 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤の適応判定補助に用いる際には、本品の特性を十分に理解した上で使用すること。

8. 細胞診検体では、腫瘍細胞が検体中に十分に出現していない可能性もあるので、腫瘍組織には遺伝子変異が存在しても検出できない可能性が考えられる。
そのため、細胞診検体による検査が先に実施され、遺伝子変異陰性の結果が得られた場合には、可能な限り組織による検査の実施を考慮すること。
上記を踏まえ、細胞診検体による検査は組織による検査と完全に置き換わる検査ではないことを十分に理解したうえで検査を実施すること。

9. 本品の解析対象となる未固定組織の取扱いに関して、DNA の分解を避けるために、採取後ただちに腫瘍含有部位を 3mm 角（1mm 角以上 5mm 角以下）に切り出し、-80℃で凍結あるいは核酸分解阻害剤を含む溶液に入れて保管し、凍結組織はドライアイスを用いて輸送する。核酸分解阻害剤を用いた保管、輸送について詳しくは、製品の使用説明書に従うこと。検体の採取、保管、輸送状況によっては DNA/RNA が分解する可能性がある。

10. 本品の変異検出原理はアンプリコンシークエンスであり、変異を含むリファレンスにアライメントしたものを変異として検出する原理である。一部の変異は相関性試験において検出が確認されていないため、結果の解釈には留意すること。なお、相関性試験で検出された変異と同じアンプリコンに存在する変異については、正しく塩基配列が読めていることは明らかであり、同一アンプリコン上の他の変異も検出できる蓋然性が高い。

その他の注意

1. 性能

（1）相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *EGFR* 遺伝子）

既承認体外診断用医薬品（PCR 法）と本品の性能を評価した（表　14）。全症例数 150（陽性 80 例、陰性 70 例）。陽性一致率 100%、陰性一致率 90.9%であった。

表　14.　相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *EGFR* 遺伝子）

	PCR 法　陽性	PCR 法　陰性
コンパクトパネル陽性	73	7
コンパクトパネル陰性	0	70
一致率	1.000	0.909
95%信頼区間（下限）	0.955	0.822
95%信頼区間（上限）	1.000	0.963

※ 文献 1

（2）相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *BRAF* 遺伝子 V600E 変異）

既承認高度管理医療機器（NGS 法）と本品の性能を比較評価した（表 15）。全症例数 147（陽性 77 例、陰性 70 例）。陽性一致率 100.0%、陰性一致率 100.0%であった。

表　15.　相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *BRAF* 遺伝子 V600E 変異）

	PCR 法　陽性	PCR 法　陰性
コンパクトパネル陽性	77	0
コンパクトパネル陰性	0	70
一致率	1.000	1.000
95%信頼区間（下限）	0.953	0.949
95%信頼区間（上限）	1.000	1.000

※文献 1

（3）相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *KRAS* 遺伝子 G12C 変異）
既承認体外診断用医薬品（PCR 法）と本品の性能を比較評価した（表 16）。全症例数 100（陽性 49 例、陰性 51 例）。陽性一致率 100.0%、陰性一致率 100.0%であった。

表 16.　相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *KRAS* 遺伝子 G12C 変異）

	PCR 法　陽性	PCR 法　陰性
コンパクトパネル陽性	49	0
コンパクトパネル陰性	0	51
一致率	1.000	1.000

95%信頼区間（下限）	0.928	0.930
95%信頼区間（上限）	1.000	1.000

※文献 1

（4）相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *ALK* 融合遺伝子）

既承認体外診断用医薬品（immunohistochemistry;IHC 法）を用いた試験法、及び既承認体外診断用医薬品（Fluorescence *in situ* hybridization;FISH 法）を用いた試験法本品の性能を評価した（表 17）。全症例数 733 例。陽性一致率 96.7%、陰性一致率 98.4%であった。

表 17.　相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *ALK* 融合遺伝子）

	陽性 IHC+FISH+	陰性 IHC-/IHC+FISH-
コンパクトパネル陽性	29	11
コンパクトパネル陰性	1	692
一致率	0.967	0.984
95%信頼区間（下限）	0.828	0.972
95%信頼区間（上限）	0.999	0.992

※文献 1

（5）相関性試験（肺癌組織 FFPE・凍結検体 *ROS1* 融合遺伝子）

既承認体外診断用医薬品（PCR 法）を用いた試験法との相関性と本品の性能を評価した（表 18）。全症例数 200。陽性一致率 99.0%、陰性一致率 99.0%であった。

表 18.　相関性試験（肺癌組織 FFPE・凍結検体 *ROS1* 融合遺伝子）

	PCR 法　陽性	PCR 法　陰性
コンパクトパネル陽性	99	1
コンパクトパネル陰性	1	99
一致率	0.990	0.990
95%信頼区間（下限）	0.946	0.946
95%信頼区間（上限）	1.000	1.000

※文献 1

（6）相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *RET* 融合遺伝子）

既承認高度管理医療機器（NGS 法）と本品の性能を比較評価した（表 19）。全症例数 150（陽性 80 例、陰性 70 例）。陽性一致率 98.8%、陰性一致率 100.0%であった。

表 19.相関性試験（肺癌組織 FFPE・未固定検体 *RET* 融合遺伝子）

	NGS 法　陽性	NGS 法　陰性
コンパクトパネル陽性	79	0
コンパクトパネル陰性	1	70
一致率	0.988	1.000
95%信頼区間（下限）	0.932	0.949
95%信頼区間（上限）	1.000	1.000

※文献 1

（7）相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異）

既承認体外診断用医薬品（NGS 法）を用いた試験法本品の性能を評価した（表 20）。全症例数 99（陽性 49 例、陰性 50 例）。陽性一致率 98.0%、陰性一致率 100.0%であった。

表 20.相関性試験（肺癌組織 FFPE 検体 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異）

	対照法　陽性	対照法　陰性
コンパクトパネル陽性	48	0
コンパクトパネル陰性	1	50
一致率	0.980	1.000
95%信頼区間（下限）	0.892	0.929
95%信頼区間（上限）	1.000	1.000

※文献 1

承認条件

1. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、個人情報保護に対する適切な手続き及び管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講ずること。

2. 検査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、法第 23 条の 2 の 5 第 15 項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第 23 条の 2 の 5 第 17 項、第 23 条の 2 の 6 及び第 23 条の 2 の 7 の規定が準用されることに留意されたい。

主要文献及び文献請求先

主要文献

1) 文献

1: Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using next-generation sequencing for lung cancer companion diagnostics.

文献請求先

氏名又は名称

Kikuya Kato, Jiro Okami, Harumi Nakamura, Keiichiro Honma, Yoshiharu Sato, Seiji Nakamura, Yoji Kukita, Shuichi Nakatsuka, Masahiko Higashiyama. medRxiv 2021.10.13.21264976; doi: https://doi.org/10.1101/2021.10.13.21264976

住所等

神奈川県川崎市中原区新丸子東 3 丁目 1200
KDX 武蔵小杉ビル 9 階

電話番号

044-982-1213

製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等

製造販売業者の氏名又は名称等

氏名又は名称

株式会社 DNA チップ研究所
神奈川県川崎市中原区新丸子東 3 丁目 1200
KDX 武蔵小杉ビル 9 階

電話番号

044-982-1213

緊急連絡先

氏名又は名称

株式会社 DNA チップ研究所
神奈川県川崎市中原区新丸子東 3 丁目 1200
KDX 武蔵小杉ビル 9 階

電話番号

044-982-1213

国内の製造業者の氏名又は名称等

氏名又は名称

株式会社 DNA チップ研究所
神奈川県川崎市中原区新丸子東 3 丁目 1200
KDX 武蔵小杉ビル 9 階

電話番号

044-982-1213