

プログラム01 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

ヘムサイト解析プログラム

TI25380302

【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、検査の実施の適否及び介入方針の検討を行うこと。

【形状・構造及び原理等】

<概要>

本品は、テンプレートDNA調製試薬（ヘムサイト診断薬）、及び次世代シーケンサー（NextSeq 550Dxシステム）と組み合わせて使用する単体プログラムである。クラウドコンピューティングサービス上で動作し、本品の入出力ファイルは、規定のデータ保存領域に配置される。

テンプレートDNA調製試薬を用い、腫瘍部より抽出したDNA及びRNA、正常部より抽出したDNAを検体として、DNAライブラリの調製を行う。その後、次世代シーケンサーを用い、調製されたDNAライブラリの塩基配列決定を行う。本品は、DNAライブラリの塩基配列決定により取得したFASTQファイルを解析し、造血器腫瘍遺伝子異常を検出する。

<主たる機能>

患者情報、識別ID、Amazon S3ストレージ上のFASTQファイル保管場所、疾患情報、検体情報を入力し（データの入力機能）、FASTQファイルの存在状況に合わせて解析を開始する。DNA解析パイプラインでは、腫瘍部DNA及び正常部DNAのFASTQファイルを解析し、腫瘍部の一塩基置換、及び短い挿入・欠失（以下、SNV/Indelと示す）、及び構造異常を検出する。その際、SNV/Indel及び構造異常では、腫瘍部と正常部のデータの比較により、腫瘍部のみに含まれる結果を出力する。RNA解析パイプラインでは、腫瘍部RNAのFASTQファイルを解析し、融合遺伝子及び構造異常を検出する（バリエーション検出機能）。各検出系で検出されたバリエーションに対し、外部の遺伝子異常データベースと照合し、バリエーションの種類に応じて情報を付与する（アノテーション付与機能）。付与された情報をもとに、規定の条件を満たす遺伝子異常を検出する（フィルタリング機能（造血器腫瘍関連遺伝子異常の抽出））。マップドリード数等の品質評価結果とともに（品質評価機能）、解析結果レポートを作成する。また、日本血液学会規定のFast-track対象遺伝子異常に対し、抽出されたSNV/Indel及び構造異常の該当性情報を付与する。抽出された構造異常及び融合遺伝子が異なる2つの遺伝子から構成される場合、その遺伝子ペアのMitelmanデータベースの血液疾患登録情報を付与する（解析結果出力機能）。

報告対象となる遺伝子異常は、DNA解析による体細胞におけるSNV/Indel、構造異常、RNA解析による体細胞における融合遺伝子、構造異常である。以下の表に対象となる遺伝子を示す。なお、一般人口頻度が高いものを除く全ての遺伝子異常（意義不明変異（VUS：variant of unknown significance）を含む）を区別なく報告する。

<報告対象遺伝子>

1. DNA解析

(1) 体細胞におけるSNV/Indelの遺伝子：319

SNV/Indelはコーディングエキソン及びスプライスサイト周辺を報告する。

ABL1	AKT1	AKT2	AKT3	ALK
ANKRD26	ARAF	ARID1A	ARID1B	ARID2
ARID5B	ASXL1	ASXL2	ASXL3	ATG2B
ATG5	ATM	ATP6A1	ATP6V1B2	ATRX
ATXN1	B2M	BCL10	BCL11A	BCL2
BCL2L11	BCL6	BCOR	BCORL1	BIRC2
BIRC3	BLM	BLNK	BMI1	BRAF
BRCA1	BRCA2	BRCC3	BTG1	BTG2
BTK	CALR	CARD11	CBL	CBLB
CCND1	CCND2	CCND3	CCR4	CCR7
CD274	CD28	CD40	CD58	CD70
CD79A	CD79B	CDK4	CDK6	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK2
CIC	CIITA	CKS1B	CRBN	CREBBP
CRLF2	CRYBG1	CSF2RB	CSF3R	CSNK1A1
CTCF	CTLA4	CTNNB1	CUX1	CXCR4
CYLD	DCAF7	DDX3X	DDX41	DHX15
DIS3	DKC1	DNMT3A	DTX1	DUSP2
EBF1	EED	EGFR	EIF4A2	ELANE
EP300	EPHA7	EPOR	ERBB2	ERCC6L2
ERG	ETNK1	ETV6	EZH2	FAF1
FANCA	FANCC	FANCE	FANCF	FANCG
FAS	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FLT3	FOXO1	FOXO3	FYN	GATA1
GATA2	GATA3	GFI1	GNA11	GNA13
GNAI2	GNAQ	GNAS	GNB1	GPR183
GRB2	GSKIP	HACE1	HAVCR2	HAX1
HIST1H1E	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DQA1
HLA-DQA2	HLA-DQB1	HLA-DQB2	HLA-DRB1	HLA-DRB5
HNRNPA2B1	HRAS	ID3	IDH1	IDH2
IKBKB	IKZF1	IKZF2	IL3	IL7R
INO80	INPP5D	IRF2BP2	IRF4	IRF8
ITK	ITPKB	JAK1	JAK2	JAK3
JUNB	KANSL1	KAT6A	KDM6A	KIT
KLF2	KLHL14	KMT2A	KMT2C	KMT2D
KRAS	LAMB4	LCK	LTB	LUC7L2
LYN	MALT1	MAP2K1	MAP3K14	MAX
MDM2	MECOM	MEF2B	MEF2D	MET
MFHAS1	MGA	MPL	MSC	MSN
MTOR	MYBBP1A	MYC	MYD88	MYH11
NF1	NF2	NFKB2	NFKBIA	NFKBIE
NIPBL	NOTCH1	NOTCH2	NPM1	NR3C1
NRAS	NSD2	NT5C2	NTRK1	NTRK2
NTRK3	OSBPL10	P2RY8	PAX5	PDCD1
PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB	PDS5B	PEG3
PHF6	PIGA	PIK3CD	PIK3R1	PIM1
PLCG1	PLCG2	PML	POT1	PPM1D
PRDM1	PRKCB	PRKD2	PRPF8	PRPS1

取扱説明書を必ず参照すること

PSMB5	PTEN	PTPN1	PTPN11	PTPRK
RAD21	RARA	RASA2	RB1	REL
RET	RHOA	RHOH	RIT1	ROBO1
ROBO2	ROS1	RPL10	RPL5	RRAGC
RRAS	RTEL1	RUNX1	SAMD9	SAMD9L
SBDS	SETBP1	SETD1B	SETD2	SF3B1
SGK1	SH2B3	SH2D1A	SMARCA4	SMC1A
SMC3	SOCS1	SP140	SPEN	SRP72
SRSF2	STAG2	STAT3	STAT5B	STAT6
*SUSD2	SUZ12	TBL1XR1	TCF3	TENT5C
TERT	TET2	TFRC	TINF2	TNFAIP3
TNFRSF14	TNFRSF1B	TOX	TP53	TP53BP2
TP73	TRAF2	TRAF3	TRAF5	TSC1
TSC2	U2AF1	U2AF2	UBR5	USH2A
VAV1	VPREB1	WT1	WWOX	XPO1
ZBTB33	ZBTB7A	ZFP36L2	ZRSR2	

(2) 体細胞における構造異常の遺伝子 : 329

下記の遺伝子及び領域を標的とした解析で検出された構造異常を報告する。検出原理上、下記に示した遺伝子以外の構造異常を報告することがある。

遺伝子

ABL1	AKT1	AKT2	AKT3	ALK
ANKRD26	ARAF	ARID1A	ARID1B	ARID2
ARID5B	ASXL1	ASXL2	ASXL3	ATG2B
ATG5	ATM	ATP6AP1	ATP6V1B2	ATRX
ATXN1	B2M	BCL10	BCL11A	BCL2
BCL2L11	BCL6	BCOR	BCORL1	BIRC2
BIRC3	BLM	BLNK	BM11	BRAF
BRCA1	BRCA2	BRCC3	BTG1	BTG2
BTK	CALR	CARD11	CBL	CBLB
CCND1	CCND2	CCND3	CCR4	CCR7
CD274	CD28	CD40	CD58	CD70
CD79A	CD79B	CDK4	CDK6	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK2
CIC	CIITA	CKS1B	CRBN	CREBBP
CRLF2	CRYBG1	CSF2RB	CSF3R	CSNK1A1
CTCF	CTLA4	CTNNB1	CUX1	CXCR4
CYLD	DCAF7	DDX3X	DDX41	DHX15
DIS3	DKC1	DNMT3A	DTX1	DUSP2
EBF1	EED	EGFR	EIF4A2	ELANE
EP300	EPHA7	EPOR	ERBB2	ERCC6L2
ERG	ETNK1	ETV6	EZH2	FAF1
FANCA	FANCC	FANCE	FANCF	FANCG
FAS	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FLT3	FOXO1	FOXO3	FYN	GATA1
GATA2	GATA3	GFI1	GNA11	GNA13
GNAI2	GNAQ	GNAS	GNB1	GPR183
GRB2	GSKIP	HACE1	HAVCR2	HAX1
HIST1H1E	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DQA1
HLA-DQA2	HLA-DQB1	HLA-DQB2	HLA-DRB1	HLA-DRB5
HNRNPA2B1	HRAS	ID3	IDH1	IDH2
IGH	IGK	IGL	IKBKB	IKZF1
IKZF2	IL3	IL7R	INO80	INPP5D
IRF2BP2	IRF4	IRF8	ITK	ITPKB
JAK1	JAK2	JAK3	JUNB	KANSL1
KAT6A	KDM6A	KIT	KLF2	KLHL14
KMT2A	KMT2C	KMT2D	KRAS	LAMB4

LCK	LTB	LUC7L2	LYN	MALT1
MAP2K1	MAP3K14	MAX	MDM2	MECOM
MEF2B	MEF2D	MET	MFHAS1	MGA
mir-15a	mir16-1	MPL	MSC	MSN
MTOR	MYBBP1A	MYC	MYD88	MYH11
NF1	NF2	NFKB2	NFKBIA	NFKBIE
NIPBL	NOTCH1	NOTCH2	NPM1	NR3C1
NRAS	NSD2	NT5C2	NTRK1	NTRK2
NTRK3	OSBPL10	P2RY8	PAX5	PDCD1
PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB	PDS5B	PEG3
PHF6	PIGA	PIK3CA	PIK3CD	PIK3R1
PIM1	PLCG1	PLCG2	PML	POT1
PPM1D	PRDM1	PRKCB	PRKD2	PRPF8
PRPS1	PSMB5	PTEN	PTPN1	PTPN11
PTPRK	RAD21	RARA	RASA2	RB1
REL	RET	RHOA	RHOH	RIT1
ROBO1	ROBO2	ROS1	RPL10	RPL5
RRAGC	RRAS	RTEL1	RUNX1	SAMD9
SAMD9L	SBDS	SETBP1	SETD1B	SETD2
SF3B1	SGK1	SH2B3	SH2D1A	SMARCA4
SMC1A	SMC3	SOCS1	SP140	SPEN
SRP72	SRSF2	STAG2	STAT3	STAT5B
STAT6	SUSD2	SUZ12	TBL1XR1	TCF3
*TENT5C	TERT	TET2	TFRC	TINF2
TNFAIP3	TNFRSF14	TNFRSF1B	TOX	TP53
TP53BP2	TP73	TRA	TRAF2	TRAF3
TRAF5	TRB	TRD	TRG	TSC1
TSC2	U2AF1	U2AF2	UBR5	USH2A
VAV1	VPREB1	WT1	WWOX	XPO1
ZBTB33	ZBTB7A	ZFP36L2	ZRSR2	

領域

BCL2イントロン及び下流領域	BCL6イントロン及び上流領域	MYCイントロン及び上流領域
CCND1上流領域	CRLF2上流領域	CD274イントロン領域
GATA2-RPNI間領域	PDCD1LG2イントロン領域	

2. RNA解析

(1) 体細胞における融合遺伝子、構造異常の遺伝子 : 197

下記の遺伝子を標的とした解析で検出された融合遺伝子及び構造異常を報告する。検出原理上、下記に示した遺伝子以外の融合遺伝子、構造異常を報告することがある。

*ABL1	ABL2	AFDN	AFF1	ALK
ATF7IP	ATIC	BCL10	BCL2	BCL3
BCL6	BCR	BIN2	BIRC3	CAPRIN1
CBFA2T3	CBFB	CCDC6	CCDC88C	CCND1
CCND2	CCND3	CD274	CD28	CDK5RAP2
CDK6	CIITA	CLTC	CNTRL	CPSF6
CREBBP	CRLF2	CSF1R	CTLA4	CUX1
DEK	DGKH	DTD1	DUSP22	DUX4
EBF1	ELL	EP300	EPOR	EPS15
ERC1	ERG	ETV6	FGFR1	FGFR1OP
FGFR1OP2	FGFR2	FGFR3	FIPIL1	FLT3
FOXP1	FUS	GATA1	GIT2	GLIS2
GOLGA4	HERV-K	HIP1	HLF	IGH
IGK	IGL	IGLL5	IKZF1	IKZF2
IL2RB	IL3	IQGAP2	IRF4	ITK
JAK2	KANK1	KAT6A	KDM5A	KIF5B
KIT	KMT2A	LCK	LMO1	LMO2

取扱説明書を必ず参照すること

<i>LRRFIP1</i>	<i>LYL1</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAFA</i>
<i>MAFB</i>	<i>MALT1</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>MECOM</i>	<i>MEF2D</i>
<i>MLF1</i>	<i>MLLT1</i>	<i>MLLT10</i>	<i>MLLT11</i>	<i>MLLT3</i>
* <i>MNX1</i>	<i>MRTFA</i>	<i>MSN</i>	<i>MTCP1</i>	<i>MYB</i>
<i>MYC</i>	<i>MYH11</i>	<i>MYH9</i>	<i>MYO18A</i>	<i>NDE1</i>
<i>NFKB2</i>	<i>NIN</i>	<i>NKX2-5</i>	<i>NPM1</i>	<i>NR3C1</i>
<i>NSD1</i>	<i>NSD2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>
<i>NUMA1</i>	<i>NUP214</i>	<i>NUP98</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PAG1</i>
<i>PAX5</i>	<i>PBX1</i>	<i>PCM1</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>PDE4DIP</i>
<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PICALM</i>	<i>PML</i>	<i>PPF1BP1</i>
<i>PRKG2</i>	<i>PTK2B</i>	<i>PVT1</i>	<i>RABEP1</i>	<i>RANBP2</i>
<i>RARA</i>	<i>RARB</i>	<i>RBM15</i>	<i>RCSD1</i>	<i>RET</i>
<i>RNF213</i>	<i>ROS1</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1T1</i>	<i>SART3</i>
<i>SEC31A</i>	<i>SNX2</i>	<i>SPECC1</i>	<i>SPI1</i>	<i>SPTBN1</i>
<i>SQSTM1</i>	<i>SSBP2</i>	<i>STAT5B</i>	<i>STIL</i>	<i>STMN1</i>
<i>STRN</i>	<i>STRN3</i>	<i>SYK</i>	<i>TAL1</i>	<i>TBL1XR1</i>
<i>TCF3</i>	<i>TCF7</i>	<i>TCL1A</i>	<i>TCL1B</i>	<i>TERF2</i>
<i>TFG</i>	<i>TLX1</i>	<i>TLX3</i>	<i>TNIP1</i>	<i>TNKS2</i>
<i>TP53BP1</i>	<i>TP63</i>	<i>TP73</i>	<i>TPM3</i>	<i>TPM4</i>
<i>TPR</i>	<i>TRA</i>	<i>TRB</i>	<i>TRD</i>	<i>TRG</i>
<i>TRIM24</i>	<i>TRIP11</i>	<i>TSLP</i>	<i>TYK2</i>	<i>VAV1</i>
<i>WDR48</i>	<i>ZBTB16</i>	<i>ZC3HAV1</i>	<i>ZEB2</i>	<i>ZMIZ1</i>
<i>ZMYM2</i>	<i>ZNF384</i>			

3. Fast-track対象遺伝子異常

遺伝子：19、アミノ酸変化：37種類、座標及び塩基変化：115個
日本血液学会にて定義されたFast-track対象遺伝子異常のうち、下記の遺伝子異常を報告する。

No.	遺伝子	アミノ酸変化	ゲノム座標	ref	alt
1	<i>ABL1</i>	G250E	chr9:130862962	G	A
2	<i>ABL1</i>	Y253H	chr9:130862970	T	C
3	<i>ABL1</i>	E255K	chr9:130862976	G	A
4	<i>ABL1</i>	E255V	chr9:130862977	A	T
5	<i>ABL1</i>	V299L	chr9:130872201	G	C
6	<i>ABL1</i>	T315A	chr9:130872895	A	G
7	<i>ABL1</i>	T315I	chr9:130872896	C	T
8	<i>ABL1</i>	F317C	chr9:130872902	T	G
9	<i>ABL1</i>	F317I	chr9:130872901	T	A
10	<i>ABL1</i>	F317L	chr9:130872901	T	C
11	<i>ABL1</i>	F317L	chr9:130872903	C	A
12	<i>ABL1</i>	F317L	chr9:130872903	C	G
13	<i>ABL1</i>	F317V	chr9:130872901	T	G
14	<i>ABL1</i>	F359C	chr9:130873028	T	G
15	<i>ABL1</i>	F359I	chr9:130873027	T	A
16	<i>ABL1</i>	F359V	chr9:130873027	T	G
17	<i>BRAF</i>	V600E	chr7:140753336	A	T
18	<i>CALR</i>	L367TfsTer46	chr19:12943750	AGCAGAGGC TTAAGGAGG AGGAAGAAG ACAAGAAAC GCAAAGAGG AGGAGGAG	A
19	<i>CALR</i>	K385NfsTer47	chr19:12943813	A	ATTGTC
20	<i>CD79B</i>	Y196C	chr17:63929438	T	C
21	<i>CD79B</i>	Y196D	chr17:63929439	A	C
22	<i>CD79B</i>	Y196F	chr17:63929438	T	A
23	<i>CD79B</i>	Y196H	chr17:63929439	A	G
24	<i>CD79B</i>	Y196N	chr17:63929439	A	T
25	<i>CD79B</i>	Y196S	chr17:63929438	T	G
26	<i>CSF3R</i>	T618I	chr1:36467833	G	A

No.	遺伝子	アミノ酸変化	ゲノム座標	ref	alt
27	<i>EZH2</i>	Y646C	chr7:148811635	T	C
28	<i>EZH2</i>	Y646F	chr7:148811635	T	A
29	<i>EZH2</i>	Y646H	chr7:148811636	A	G
30	<i>EZH2</i>	Y646N	chr7:148811636	A	T
31	<i>EZH2</i>	Y646S	chr7:148811635	T	G
32	<i>FLT3</i>	D835A	chr13:28018504	T	G
33	<i>FLT3</i>	D835E	chr13:28018503	A	C
34	<i>FLT3</i>	D835E	chr13:28018503	A	T
35	<i>FLT3</i>	D835H	chr13:28018505	C	G
36	<i>FLT3</i>	D835N	chr13:28018505	C	T
37	<i>FLT3</i>	D835Y	chr13:28018505	C	A
38	<i>FLT3</i>	D835V	chr13:28018504	T	A
39	<i>FLT3</i>	N676K	chr13:28028203	G	C
40	<i>FLT3</i>	N676K	chr13:28028203	G	T
41	<i>IDH1</i>	R132C	chr2:208248389	G	A
42	<i>IDH1</i>	R132H	chr2:208248388	C	T
43	<i>IDH1</i>	R132L	chr2:208248388	C	A
44	<i>IDH2</i>	R140Q	chr15:90088702	C	T
45	<i>IDH2</i>	R172K	chr15:90088606	C	T
46	<i>JAK2</i>	V617F	chr9:5073770	G	T
47	<i>KIT</i>	D816V	chr4:54733155	A	T
48	<i>KRAS</i>	G12A	chr12:25245350	C	G
49	<i>KRAS</i>	G12C	chr12:25245351	C	A
50	<i>KRAS</i>	G12D	chr12:25245350	C	T
51	<i>KRAS</i>	G12R	chr12:25245351	C	G
52	<i>KRAS</i>	G12S	chr12:25245351	C	T
53	<i>KRAS</i>	G12V	chr12:25245350	C	A
54	<i>KRAS</i>	G13A	chr12:25245347	C	G
55	<i>KRAS</i>	G13C	chr12:25245348	C	A
56	<i>KRAS</i>	G13D	chr12:25245347	C	T
57	<i>KRAS</i>	G13R	chr12:25245348	C	G
58	<i>KRAS</i>	Q61E	chr12:25227343	G	C
59	<i>KRAS</i>	Q61H	chr12:25227341	T	A
60	<i>KRAS</i>	Q61H	chr12:25227341	T	G
61	<i>KRAS</i>	Q61K	chr12:25227343	G	T
62	<i>KRAS</i>	Q61L	chr12:25227342	T	A
63	<i>KRAS</i>	Q61P	chr12:25227342	T	G
64	<i>KRAS</i>	Q61R	chr12:25227342	T	C
65	<i>MPL</i>	W515L	chr1:43349338	G	T
66	<i>MPL</i>	W515R	chr1:43349337	T	A
67	<i>MYD88</i>	L252P	chr3:38141150	T	C
68	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410539	C	CTCTG
69	<i>NPM1</i>	L287PfsTer13	chr5:171410539	C	CCATG
70	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410540	T	TCTGC
71	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410541	C	CTGCA
72	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410541	C	CTGCG
73	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410541	C	CTGCT
74	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410541	C	CTGTA
75	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410542	T	TGCCA
76	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410542	T	TGCCG
77	<i>NPM1</i>	W288CfsTer12	chr5:171410542	T	TGTCA
78	<i>NPM1</i>	W288LfsTer12	chr5:171410540	T	TTCTG
79	<i>NPM1</i>	W288SfsTer12	chr5:171410541	C	CTCTG
80	<i>NRAS</i>	G12A	chr1:114716126	C	G
81	<i>NRAS</i>	G12C	chr1:114716127	C	A
82	<i>NRAS</i>	G12D	chr1:114716126	C	T

取扱説明書を必ず参照すること

No.	遺伝子	アミノ酸変化	ゲノム座標	ref	alt
83	<i>NRAS</i>	G12R	chr1:114716127	C	G
84	<i>NRAS</i>	G12S	chr1:114716127	C	T
85	<i>NRAS</i>	G12V	chr1:114716126	C	A
86	<i>NRAS</i>	G13A	chr1:114716123	C	G
87	<i>NRAS</i>	G13C	chr1:114716124	C	A
88	<i>NRAS</i>	G13D	chr1:114716123	C	T
89	<i>NRAS</i>	G13R	chr1:114716124	C	G
90	<i>NRAS</i>	G13S	chr1:114716124	C	T
91	<i>NRAS</i>	G13V	chr1:114716123	C	A
92	<i>NRAS</i>	Q61E	chr1:114713909	G	C
93	<i>NRAS</i>	Q61H	chr1:114713907	T	A
94	<i>NRAS</i>	Q61H	chr1:114713907	T	G
95	<i>NRAS</i>	Q61K	chr1:114713909	G	T
96	<i>NRAS</i>	Q61L	chr1:114713908	T	A
97	<i>NRAS</i>	Q61P	chr1:114713908	T	G
98	<i>NRAS</i>	Q61R	chr1:114713908	T	C
99	<i>RHOA</i>	G17V	chr3:49375540	C	A
100	<i>SF3B1</i>	R625C	chr2:197402760	G	A
101	<i>SF3B1</i>	R625G	chr2:197402760	G	C
102	<i>SF3B1</i>	R625H	chr2:197402759	C	T
103	<i>SF3B1</i>	R625L	chr2:197402759	C	A
104	<i>SF3B1</i>	N626D	chr2:197402757	T	C
105	<i>SF3B1</i>	N626Y	chr2:197402757	T	A
106	<i>SF3B1</i>	K666E	chr2:197402637	T	C
107	<i>SF3B1</i>	K666M	chr2:197402636	T	A
108	<i>SF3B1</i>	K666N	chr2:197402635	C	A
109	<i>SF3B1</i>	K666N	chr2:197402635	C	G
110	<i>SF3B1</i>	K666Q	chr2:197402637	T	G
111	<i>SF3B1</i>	K666R	chr2:197402636	T	C
112	<i>SF3B1</i>	K666T	chr2:197402636	T	G
113	<i>SF3B1</i>	K700E	chr2:197402110	T	C
114	<i>STAT3</i>	Y640F	chr17:42322464	T	A
115	<i>STAT3</i>	D661Y	chr17:42322402	C	A

アミノ酸変化, ゲノム座標, 及び塩基置換 (ref, alt) は, 日本血液学会が定義した表記と異なる場合がある。

<補助機能>

項目	機能説明	標準/オプション
1 保存/削除機能	使用者は, 所定のウェブページを開き, 所定のストレージへのアクセス権を付与されたアカウントを使いFASTQファイルをアップロードする。アップロードしたFASTQファイル及び解析結果ファイルは所定のストレージに保存される。各ファイルは規定期間経過時点で自動的に削除される。	標準
2 解析結果レポート確認機能	使用者は, 解析結果レポートを確認し, ユーザーインターフェースを通じて承認, 又は否認を登録する。	標準
3 解析結果レポート取得機能	使用者は, 所定のウェブページを開き, 所定のストレージへのアクセス権を付与されたアカウントを使い, 解析結果レポートを所定のストレージから取得する。	標準

【使用目的又は効果】

本品は, 組み合わせて使用する体外診断用医薬品等により得られた塩基配列情報を入力することで, その解析結果の表示及び出力を行う。本品は, 造血器腫瘍及び類縁疾患患者を対象とし, 腫瘍等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]

本品による包括的ゲノムプロファイリング検査の出力結果に基づく介入方針の決定においては, 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】

本品の使用において, 以下を推奨ブラウザの仕様とする。

Google Chrome (Google社)

<操作方法>

- 汎用IT機器から推奨ウェブブラウザを開き, 所定のウェブページにアクセスする。
- 所定のストレージに患者のFASTQ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うえで, 解析を指示する。
- 解析終了後, 検出された遺伝子異常が記載された解析結果レポートが作成される。

<組み合わせて使用する体外診断用医薬品>

販売名: ヘムサイト診断薬

一般的名称: テンプレートDNA調製キット

体外診断用医薬品製造販売承認番号: 30600EZ00028000

製造販売元: 大塚製薬株式会社

<組み合わせて使用する医療機器>

販売名: NextSeq 550Dxシステム

一般的名称: 遺伝子解析装置

医療機器製造販売届出番号: 13B1X10303000001

製造販売元: イルミナ株式会社

【使用上の注意】

<重要な基本的注意>

- 解析結果レポートは, 中間報告と最終報告の2種類がある。中間報告は, Fast-track対象遺伝子異常の報告が目的であり, 報告内容が限定されているため, 最終報告を必ず確認すること。
- 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。
- 本品を包括的ゲノムプロファイリング検査に使用する際は, 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, 生殖細胞系列におけるバリエーションの二次的所見が見出される可能性等について, 事前に患者又は代諾者に説明し, 適切に文書で同意を取得すること。

- *4. 本品は, 以下の条件を満たす各遺伝子異常をコールするように設計されている。これらの条件を満たさない遺伝子異常が存在する場合は報告されない。

(1) DNA解析

検査に用いたDNAにおいて, 5%以上のSNV/Indel (リード数4以上), 2%以上の構造異常 (リード数5以上) が含まれる場合

(2) RNA解析

1) 融合遺伝子, その他の構造異常

検査に用いたRNAにおいて, 融合遺伝子, 構造異常のリード数が10以上の場合

2) *DUX4*構造異常

検査に用いたRNAが以下のa) b) いずれかに該当する場合

a) 以下の条件をすべて満たす

- ・ブレイクポイントの少なくとも一方が*DUX4* Coding領域に含まれている
- ・構造異常を示唆するリード数が3以上である

b) 以下の条件をすべて満たす

- ・ブレイクポイントの少なくとも一方が*DUX4*遺伝子とその周辺領域に含まれている
- ・構造異常を示唆するリード数が5以上である
- ・頻度が10%以上である

- 本検査はターゲットシーケンスの解析に基づき遺伝子異常を判定するため, その他の遺伝子学的検査と比較して, 異なる結

取扱説明書を必ず参照すること

果を生じる可能性があることから、その特性を十分に理解したうえで使用すること。

＜その他の注意＞

1. 解析ソフトウェアから出力された結果から、コンタミネーションの有無や検体の同一性の確認を行うことを推奨する。
2. 本品の使用に際しては、個人情報保護に関する法令等に依り取り扱うべき情報があることに留意すること。
3. 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。
4. 本品を使用する汎用IT機器及び関連するシステムの使用停止、置き換えや廃棄に際しては、解析時に使用したゲノム情報などのデータを確実に消去すること。使用者での実施が困難な場合には、コンピュータシステムを設置した専門業者に相談するなど、セキュリティに十分な配慮を行うこと。
5. 本品を使用する汎用IT機器及び関連するシステムは、施設で定められたセキュリティポリシーに依り管理すること。

6. 性能

1) 真度

造血器腫瘍患者の既存検体を用いた後方視的試験を実施した。3つの遺伝子異常タイプ（SNV/Indel、融合遺伝子及び構造異常のうち再構成）に対して、対照法を真値とした本検査の陽性一致率、陰性一致率（既承認品（FLT3変異検査試薬、JAK2 V617F変異検査試薬）との比較においては陽性一致率、陰性一致率、全体一致率）を算出した。登録症例数は臨床検体188例であった。

対照法を真値とした本検査の一致率（陽性一致率、陰性一致率）

	陽性一致率		陰性一致率	
	一致数/ 陽性数	一致率 [95%CI] ^{a)}	一致数/ 陰性数	一致率 [95%CI]
SNV/Indel				
全体	251/266	94.4% [90.9-96.8]	2,060/ 2,062	99.9% [99.6-100]
アンブリコンシーク エンス解析	231/246	93.9% [90.1-96.5]	2,001/ 2,003	99.9% [99.6-100]
FLT3変異検査試薬 (計) ^{b)}	12/12	100% [73.5-100]	58/58	100% [93.8-100]
FLT3-ITD	8/8	100% [63.1-100]	27/27	100% [87.2-100]
FLT3-TKD	4/4	100% [39.8-100]	31/31	100% [88.8-100]
JAK2 V617F変異検査 試薬	8/8	100% [63.1-100]	1/1	100% [2.5-100]
融合遺伝子				
白血病キメラ遺伝子 スクリーニング検査	52/52	100% [93.2-100]	1,508/ 1,508	100% [99.8-100]
構造異常				
全体	36/38	94.7% [82.3-99.4]	158/162	97.5% [93.8-99.3]
WGS解析 ^{c)}	32/34	94.1% [80.3-99.3]	158/161	98.1% [94.7-99.6]
FFPE-FISH検査	4/4	100% [39.8-100]	0/1	0.0% [0.0-97.5]

^{a)} 95%CI : 95%信頼区間

^{b)} FLT3変異検査試薬（既承認品）が検出可能な変異を対象として評価した。

^{c)} WGS : Whole genome sequence 全ゲノムシーケンス

対照法を真値とした本検査の一致率（全体一致率）

	全体一致率	
	一致数/全体数	一致率 [95%CI]
FLT3変異検査試薬（計）	70/70	100% [94.9-100]
FLT3-ITD	35/35	100% [90.0-100]
FLT3-TKD	35/35	100% [90.0-100]
JAK2 V617F変異検査試薬	9/9	100% [66.4-100]

2) 最小検出感度

以下4種類の管理試料（人工構築検体）からDNAライブラリ調製及びFASTQファイルの解析を行った。各管理試料は、以下の遺伝子異常を含む。

管理試料DNA1

遺伝子	遺伝子異常	Refseq No.
ASXL1	G646fsTer12	NM_015338
BCOR	Q1174fsTer8	NM_001123383
GATA1	Q119Ter	NM_002049
GATA2	G200fsTer18	NM_001145662
KRAS	G13D	NM_033360
NRAS	Q61L	NM_002524
RUNX1	M267I	NM_001754

管理試料DNA2は、管理試料DNA1上の対象とする遺伝子領域に各遺伝子異常が存在しないこと、及びIGH::MYC再構成が存在しないことが事前に確認されている試料である。

管理試料DNA3

遺伝子異常	位置（サイトバンド）
IGH::MYC再構成	14番染色体（14q32）及び 8番染色体（8q24）

管理試料RNA

融合遺伝子
BCR::ABL1
ETV6::ABL1
FIP1L1::PDGFRA
MYST3 (KAT6A) ::CREBBP
PCM1::JAK2
RUNX1::RUNX1TI
TCF3::PBX1

それぞれの遺伝子異常について、本品による測定を22回ずつ行い、Hit rateを確認した。Hit rateが95%以上となるVAFを最小検出感度（LoD）とした。

・SNV/Indel：管理試料DNA1に含まれるSNV/Indelから、VAF5%に設定されている14種類を評価対象とし、22回ずつ測定を行ったときのHit rateを算出した。Hit rateが95%に満たなかったものについては、VAFを上げた試料でHit rate 95%以上となる点を確認した。

最小検出感度（SNV）

遺伝子	遺伝子異常	VAF	Hit rate % (検出数/試行数)
ABL1	T315I	5%	100% (22/22)
ASXL1	W796C	5%	100% (22/22)
CBL	S403F	5%	100% (22/22)
DNMT3A	R882C	5%	100% (22/22)
EZH2	R418Q	5%	95.5% (21/22)
FLT3	D835Y	5%	100% (22/22)
IDH1	R132C	5%	100% (22/22)
IDH2	R172K	5%	100% (22/22)
JAK2	V617F	7.5%	100% (22/22)
SF3B1	G740E	5%	100% (22/22)
TET2	R1261H	5%	100% (22/22)
TP53	S241F	5%	100% (22/22)

最小検出感度（Indel）

遺伝子	遺伝子異常	VAF	Hit rate % (検出数/試行数)
JAK2	F537-K539>L	7.5%	100% (22/22)
NPM1	W288CfsTer12	10%	100% (22/22)

・構造異常：管理試料DNA3に含まれる構造異常を対象とし、理論値VAF5%に調製した試料から、22回ずつ測定を行ったときのHit rateを算出した。

取扱説明書を必ず参照すること

再構成	VAF	Hit rate % (検出数/試行数)
IGH::MYC	5%	100% (22/22)

- 融合遺伝子：管理試料RNAに含まれる7種類の融合遺伝子を対象とし、22回測定を行ったときのHit rateを算出した。

融合遺伝子	濃度 (copies/ μ L)	Hit rate % (検出数/試行数)
BCR::ABL1	1742	100% (22/22)
ETV6::ABL1	2533	100% (22/22)
FIP1L1::PDGFRA	1645	100% (22/22)
MYST3 (KAT6A) ::CREBBP	1507	100% (22/22)
PCMI::JAK2	1960	100% (22/22)
RUNX1::RUNX1T1	2373	100% (22/22)
TCF3::PBX1	1329	100% (22/22)

- Fast-track対象遺伝子異常

それぞれの遺伝子異常について、本品による測定を22回ずつ行い、Hit rateを確認した。Hit rateが95%に満たなかったものについては、VAFを上げた試料でHit rate 95%以上となる点を確認した。

遺伝子	遺伝子異常	VAF	Hit rate % (検出数/試行数)
ABL1	G250E	5%	100% (22/22)
ABL1	Y253H	5%	100% (22/22)
ABL1	E255K	5%	100% (22/22)
ABL1	V299L	5%	100% (22/22)
ABL1	T315I	5%	100% (22/22)
ABL1	F317L	5%	100% (22/22)
ABL1	F359V	5%	100% (22/22)
BRAF	V600E	5%	100% (22/22)
CALR	L367TfsTer46	5%	100% (22/22)
CALR	K385NfsTer47	5%	100% (22/22)
CD79B	Y196H	5%	100% (22/22)
CSF3R	T618I	5%	100% (22/22)
EZH2	Y646C	7.5%	100% (22/22)
FLT3	N676K	5%	100% (22/22)
FLT3	D835Y	5%	100% (22/22)
IDH1	R132C	5%	100% (22/22)
IDH1	R132H	5%	100% (22/22)
IDH2	R140Q	5%	100% (22/22)
IDH2	R172K	5%	100% (22/22)
JAK2	V617F	7.5%	100% (22/22)
KIT	D816V	7.5%	100% (22/22)
KRAS	G12A	5%	95.5% (21/22)
KRAS	G12C	5%	100% (22/22)
KRAS	G12D	5%	100% (22/22)
KRAS	G12R	5%	95.5% (21/22)
KRAS	G12S	5%	95.5% (21/22)
KRAS	G12V	5%	100% (22/22)
KRAS	G13C	5%	95.5% (21/22)
KRAS	G13D	5%	100% (22/22)
KRAS	Q61H	5%	100% (22/22)
KRAS	Q61L	5%	100% (22/22)
KRAS	Q61R	5%	100% (22/22)
MPL	W515L	5%	100% (22/22)
MYD88	L252P	5%	100% (22/22)
NPM1	W288CfsTer12	10%	100% (22/22)
NPM1	W288LfsTer12	7.5%	95.5% (21/22)
NRAS	G12D	5%	100% (22/22)
NRAS	G12V	5%	100% (22/22)

遺伝子	遺伝子異常	VAF	Hit rate % (検出数/試行数)
NRAS	G13D	5%	100% (22/22)
NRAS	Q61H	5%	100% (22/22)
NRAS	Q61K	5%	100% (22/22)
NRAS	Q61L	5%	100% (22/22)
NRAS	Q61R	5%	100% (22/22)
RHOA	G17V	5%	100% (22/22)
SF3B1	R625C	7.5%	100% (22/22)
SF3B1	N626Y	5%	100% (22/22)
SF3B1	K666N	7.5%	100% (22/22)
SF3B1	K700E	5%	100% (22/22)
STAT3	Y640F	5%	100% (22/22)
STAT3	D661Y	5%	100% (22/22)

3) 室内再現精度

- 3ロットの本品を用い、管理試料DNA1、管理試料DNA2、管理試料DNA3及び管理試料RNAそれぞれ4サンプルを用いて測定を実施したところ、いずれのロットでも品質規格の基準を満たす結果が得られたことから、本検査は良好なロット間再現性を有することが示された。
- 3人の測定者により、管理試料DNA1、管理試料DNA2、管理試料DNA3及び管理試料RNAそれぞれ4サンプルを用いて測定を実施したところ、いずれの測定者でも品質規格の基準を満たす結果が得られたことから、本検査は良好な測定者間再現性を有することが示された。
- 異なる3測定日において、管理試料DNA1、管理試料DNA2、管理試料DNA3及び管理試料RNAそれぞれ4サンプルを用いて測定を実施したところ、いずれの測定日においても品質規格の基準を満たす結果が得られたことから、本検査は良好な測定日間再現性を有することが示された。

4) 室間再現精度

- 本品を用いた測定を異なる2つの施設にて実施したところ、いずれの施設でも品質規格の基準を満たす結果が得られたことから、本検査は良好な室間再現性を有することが示された。
- 本品を用いた測定を異なる3台の次世代シーケンサーで実施したところ、いずれの次世代シーケンサーを使用しても品質規格の基準を満たす結果が得られたことから、本検査は良好な号機間再現性を有することが示された。

5) 妨害物質の影響

- 以下の妨害物質を添加した試料を用い、本品による測定をそれぞれ4回実施したところ、下表に示す濃度の妨害物質が混入しても結果に影響を与えないことが示された。

妨害物質	濃度
遊離型ビリルビン	199 μ g/mL
抱合型ビリルビン	201 μ g/mL
溶血ヘモグロビン	4.7mg/mL
乳び	1630FTU
ヘパリンナトリウム	30U/mL
エタノール	10%
Proteinase K	80 μ g/mL

- ヒト血清由来アルブミンを添加したDNA及びRNAについて核酸抽出キットによるタンパク質除去性能の確認を3回ずつ実施したところ、ヒトの血液に含まれる程度のアルブミンが検体に混入しても核酸の単離工程で除去され、測定結果に影響を与えないことが示された。

6) 特異性

Capture Library for DNA :

- 管理試料DNA1、管理試料DNA2、及び管理試料DNA3を測定したデータのオンターゲット率を計算したとき、すべてのオンターゲット率が40%以上であることを確認した。
- 管理試料DNA1、管理試料DNA2、及び管理試料DNA3を測定したデータのカバレッジ均一性を計算したとき、すべ

取扱説明書を必ず参照すること

てのカバレッジ均一性が80%以上であることを確認した。

- ・管理試料DNA2を測定したデータの100×カバレッジ以上が読まれている塩基の割合を算出したとき、その値は0.93～0.94であった。

Capture Library for RNA :

- ・評価対象とした279融合遺伝子のリードを含むFASTQファイルを解析したとき、すべての融合遺伝子が検出されることを確認した。
- ・Capture Library for RNAに含まれる各プローブの配列について、それぞれリファレンスゲノム配列に対して配列検索を行った結果、全体として91.39%のプローブで配列が同定された。

【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。

【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：

大塚製薬株式会社

電話：0120-189-840

製造業者：

株式会社リベルワークス

【製造販売元】



大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

取扱説明書を必ず参照すること