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
EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア

添付文書管理コード

30200BZX00249000_A_01

作成又は改訂年月

*　2025 年 6 月改訂（第 3 版）

2019 年 7 月作成（第 2 版）

承認番号等

承認番号

30200BZX00249000

EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア

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

＜概要＞

本品は、Plasma Mutation Score（PM スコア）を入力とし EGFR 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 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又はアファチニブマレイン酸塩）の適応に関する指標を提供する。

入力である PM スコアは、次のように求められる。非小細胞肺癌患者の血液または未固定組織（手術検体、生検）由来の DNA から次世代シークエンサーを用いて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 EGFR 活性化変異（エクソン 19 欠失、L858R）を示す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（PM 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 PM 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



なお、本プログラムが判定を行う変異を表 1 に示す。

表 1. 対象とする変異

エクソン 19 欠失変異（12 種）

COSMIC ID	変異 ID/塩基変異	アミノ酸変化	Egfr リキッド ID
6223	2235_2249del15	E746_A750del	EGFRe19del3
6225	2236_2250del15	E746_A750del	EGFRe19del4
23571	2238_2252del15	L747_T751del	EGFRe19del6
6255	2239_2256del18	L747_S752del	EGFRe19del8
12382	2239_2248TTAAGAGAAG>C	L747_A750>P	EGFRe19del12
12383	2239_2251>C	L747_T751>P	EGFRe19del13
12370	2240_2257del18	L747_P753>S	EGFRe19del14
12384	2237_2255>T	E746_S752>V	EGFRe19del15
12678	2237_2251del15	E746_T751>A	EGFRe19del16
6218	2239_2247del9	L747_E749del	EGFRe19del17
12416	2237_2253>TTGCT	E746_T751>VA	EGFRe19del25
18427	2237_2257>TCT	E746_P753>VS	EGFRe19del26

エクソン 21 変異（1 種）

COSMIC ID	変異 ID/塩基変異	アミノ酸変化	Egfr リキッド ID
6224	2573T>G	L858R	EGFRe21_L858R (T2573G)

本プログラムは、各変異の PM スコア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、エクソン 19 欠失の場合は 12 の変異型の最大値を用いる。閾値は以下の通り。
血漿検体；エクソン 19 欠失：300、L858R：7
組織検体；エクソン 19 欠失：300、L858R：68

＜提供形態＞

プログラム使用権の販売。

原理・機能

＜主たる機能＞

EGFR 遺伝子変異の陽性陰性判定。

	項目	機能説明
1	エクソン 19 欠失判定	12種類の欠失タイプの PM スコアの最大値により、陽性陰性判定を行う。
2	L858R 変異判定	該当塩基部位の変異型の PM スコアにより、上記閾値に基づき陽性陰性判定を行う。

＜補助機能＞

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・PM スコアデータ表示・確認機能	操作者が各 QC データ・PM スコアデータを確認したことを入力する。
2	QC データ・PM 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

＜動作原理＞

クラウド上の本プログラムは、閾値に基づき、PM 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。

使用目的又は効果

癌組織又は血漿から抽出した DNA 中の EGFR 遺伝子変異（エクソン 19 欠失および L858R）の検出（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又はアファチニブマレイン酸塩）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）。

使用方法等

使用方法

＜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 PM スコアデータ、QC データを取得し確認する。
3）PM 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。

＜本システムの検査全体のフロー＞

本検査は、非小細胞肺癌患者から採取された血液もしくは未固定組織（手術検体、生検）を検体とする。血液は採血管に採取後、医療機関より輸送され、遠心分離後の血漿から DNA を抽出する。未固定組織（3mm 角［1mm 角以上 5mm 角以下］の腫瘍含有部位）は採取直後に凍結もしくは核酸保存液にて保管し、医療機関より輸送後、DNA を抽出する。ライブラリ調製、テンプレート調製、シーケンシングを実施し、FASTQ ファイルを得る。取得した FASTQ 及びサンプル-タグ対応データ（SampleTagList）を解析用 PC に転送し変異解析を実施、PM スコア、リード数を算出する。医療従事者は解析担当者より QC データ（リード数データ）及び PM スコアデータの閲覧サイトを通知するメールを受領する。医療従事者はネットワークを通じ、PM スコアのデータ及び QC データを取得・閲覧し、PM スコアにより変異の有無、QC データにより十分なリード数（各変異 1 万リード以上）で解析されているか否かで、シークエンスの品質を確認する。確認終了後ネットワークを通じ、本プログラムに PM スコアデータに基づく陽性陰性判定を指示する。終了後「結果報告書」をダウンロードする。
QC データの査定の結果、十分な品質でないと判断されたサンプルに関しては、医療従事者は解析担当者と十分に協議し、再解析の方針（再検体採取、現状の検体からの再解析等）を決定することが可能である。概略を図 2 に示す。

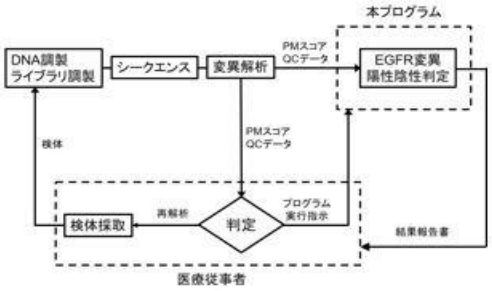


図 2. 本システムの概念図

使用上の注意

重要な基本的注意

1）本品の目的は、EGFR-TKI 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）本品を癌組織または血漿から抽出した DNA を用いた EGFR-TKI 投与前の非小細胞肺癌の検査以外の目的には使用しないこと。

3）本品をゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩又はアファチニブマレイン酸塩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）使用目的に示した治療薬を除き、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。

5）検体の輸送及び保管については採血管（保存容器）の添付文書に指定された保存条件を維持すること。

6）血漿検査の結果の解釈の際には、日本肺癌学会が発出している「肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き」等の最新の情報を参考にすること。

7）本品のカットオフ値（閾値）は、血漿検体（エクソン 19 欠失：300、L858R：7）、組織検体（エクソン 19 欠失：300、L858R：68）で、この値に基づき陽性陰性判定が出される。この数値は血漿で 30 コピー/ml（エクソン 19 欠失）、1 コピー/ml（L858R）以上の変異 DNA が含まれる場合に該当する。本品の性能には限界がある。

8）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、EGFR-TKI 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。

9）血漿検査では、腫瘍由来 DNA が血漿中に十分に滲出していないために、腫瘍組織には EGFR 遺伝子変異が存在しても EGFR 遺伝子変異が検出できない可能性が考えられる。そのため、血漿検査が先に実施され、EGFR 遺伝子変異陰性の結果が得られた場合には、可能な限り組織検査の実施を考慮すること。上記を踏まえ、血漿検査は組織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。

10）本品の解析対象となる組織は、未固定な検体に限定されている。腫瘍組織は 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（RNAlater など）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 が分解する可能性がある。

11）本品は、組織検体で 5%未満（血漿では 100 コピー/ml 未満）のアレル頻度の EGFR エクソン 19 欠失、L858R 変異も検出する。ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩及びアファチニブマレイン酸塩の有効性及び安全性を検証するための臨床試験において評価されていない集団も陽性となる可能性があり、当該集団への有効性及び安全性は十分に確立していない。

＜その他の注意＞

1）性能

（1）相関性試験（血漿－生検検体）

既承認品との同等性が立証されている PNA-LNA PCR クランプ法（生検検体）を対照として、血漿全体を用いた本品プロトタイプの性能を評価した（表 2）。全症例数 288。薬剤対象患者（ステージⅢb-Ⅳ、172 症例）について、感度はエクソン 19 欠失 69.4%、L858R71.9%、特異度はエクソン 19 欠失 100%、L858R97.1%であった。この結果から本品は十分な臨床的有用性があると結論した。

表 2. 相関性試験（血漿－生検検体）

全症例（288 症例）			
感度	エクソン 19 欠失	50.9%	(37.9 - 63.9)
	L858R	51.9%	(38.7 - 64.9)
特異度	エクソン 19 欠失	98.0%	(88.5 - 100)
	L858R	94.1%	(83.5 - 98.5)
IIIB-IV（172 症例）			
感度	エクソン 19 欠失	69.4%	(53.0 - 82.1)
	L858R	71.9%	(54.5 - 84.6)
特異度	エクソン 19 欠失	100.0%	(86.5 - 100)
	L858R	97.1%	(83.8 - 100)
全体感度	全症例	54.4%	(44.8 - 63.7)
	I - IIIA	22.2%	(11.5 - 38.3)
	IIIB - IV	72.7%	(60.9 - 82.1)

（2）相関性試験（未固定肺癌組織）

肺癌組織（凍結。未固定）から精製した DNA を PNA-LNA PCR クランプ法と本品で変異検出を行い、両者の同等性を検証した（表 3）。検体数は 156。エクソン 19 欠失と L858R をあわせた合致率、陽性一致率、陰性一致率は 96.2%、88.2%、100%であった。両者は同等である。

表 3.相関性試験（未固定肺癌組織）

エクソン 19 欠失							
		クランプ法		陽性的中率	陰性的中率	陽性一致率	陰性一致率
		陽性	陰性				
EGFR リキッド	陽性	20	0	100.0		87.0	
	陰性	3	133		97.8		100.0
L858R							
		クランプ法		陽性的中率	陰性的中率	陽性一致率	陰性一致率
		陽性	陰性				
EGFR リキッド	陽性	25	0	100.0		89.3	
	陰性	3	128		97.7		100.0
エクソン 19 欠失+L858R							
		クランプ法		陽性的中率	陰性的中率	陽性一致率	陰性一致率
		陽性	陰性				
EGFR リキッド	陽性	45	0	100.0		88.2	
	陰性	6	105		94.6		100.0

合致率					
	結果が合致した検体数	全検体数	合致率	95%信頼区間（下限）	95%信頼区間（上限）
エクソン 19 欠失	153	156	98.1	95.4	100
L858R	153	156	98.1	95.4	100
エクソン 19 欠失 +L858R	150	156	96.2	92.8	99.5

承認条件

1. 送付された血漿検体、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 11 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 11 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 13 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

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

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

電話番号

044-982-1213