

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

ふじのくに HOPE オンコパネル®

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〉

ふじのくに HOPE オンコパネル(以下、本品)は、固形がん患者の腫瘍組織から抽出したゲノム DNA 及び同一患者由来の全血試料から抽出したゲノム DNA の塩基配列情報を比較し、得られた遺伝子変異情報(データ)を解析するプログラムであり、がんの診断や治療に関連する410 遺伝子の変異等(塩基置換変異、挿入/欠失変異、コピー数変化、融合遺伝子)の検出結果、腫瘍遺伝子変異総量(TMB)の判定結果、マイクロサテライト不安定性(MSI)の判定結果、及び生殖細胞由来の薬物代謝酵素関連遺伝子多型を、体細胞変異と生殖細胞系列バリエーションを区別して出力します。本品による包括的がんゲノムプロファイリング検査の出力結果は、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ます。

なお、本品の解析に用いる遺伝子変異情報(データ)は、医療機関等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)試料、及び同一患者由来の全血試料から抽出したゲノム DNA から、全自動 DNA ライブラリー作製装置及び次世代シーケンサーを用いて得られた塩基配列情報をペア解析することで得ます。解析結果の品質を保つため、DNA 抽出から次世代シーケンサーによる塩基配列の決定及び遺伝子変異情報の取得は、富士レビオ株式会社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されます。

〈主たる機能〉

本品の主たる機能は、包括的がんゲノムプロファイリング情報の提供、すなわち、下表に示す410 遺伝子の変異等(塩基置換変異、挿入/欠失変異、コピー数変化、融合遺伝子)の検出結果、腫瘍遺伝子変異総量(TMB)の判定結果^{注1)}、マイクロサテライト不安定性(MSI)の判定結果^{注2)}、及び生殖細胞由来の薬物代謝酵素関連遺伝子多型の情報提供にあります。なお、当該遺伝子変異情報の授受や解析の指示、解析結果レポートの閲覧は、専用ウェブサイト上で行います。

注1) アレル頻度(以下、AF)が5%以上の変異総数に基づき、変異数/Mbaseの単位でTMBスコアを算出し、判定基準(TMBスコア10以上であればTMB-High、10未満であればTMB-Low)に基づき、TMB-High若しくはTMB-Lowを判定します。

注2) ゲノムDNA上の212のMSI測定対象領域における有効な繰り返し配列長の差を解析することでMSIスコアを算出し、判定基準(MSIスコア30以上であればMSI-High、30未満であればMSI-Stable)に基づき、MSI-High若しくはMSI-Stableを判定します。

本品が対象とする410 遺伝子塩基置換変異、挿入/欠失変異及びコピー数変化を検出するため本品が全エクソム領域を解析対象とする遺伝子(381 遺伝子)

ABCBI	ABCGL2	ABLI	ABL2	ACTN4	ACVR1B	ADH1B	AIP	AKT1	AKT2
AKT3	ALDH2	ALK	ALOX12B	AMER1	APC	AR	ARAF	ARID1A	ARID1B
ARID2	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXL	B2M
BAP1	BARD1	BAX	BCL2	BCL2L1	BCL2L11	BCL6	BCL10	BCOR	BLM
BMP1A	BRAF	BRC4	BRC42	BRD4	BRIP1	BTK	CALR	CARD11	CASP8
CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CENPE	CD74	CD79A	CD79B	CD274
CD4	CD373	CDH1	CDH23	CDK4	CDK6	CDK8	CDK12	CDKN1A	CDKN1B
CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	COMT	CREBBP	CRKL
CRLF2	CSF1R	CSF3R	CTCF	CTLA4	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CXCR4	CYLD
CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5	CYP3A43
DAXX	DDR2	DICER1	DIS3	DNAAF1	DNMT1	DNMT3A	DOT1L	DPYD	EED
EGFR	EML4	ENG	ENOI	EP300	EPAS1	EPCAM	EPHA3	EPHB1	ERBB2
ERBB3	ERBB4	ERCC2	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	ETV6	EWSR1	EXT1
EXT2	EZH2	FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAT1	FBXW7	FGF3	FGF4
FGF6	FGF10	FGF14	FGF15	FGF23	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH
FLCN	FLT1	FLT3	FOXO1	FUBP1	G6PD	GALNT12	GATA3	GNAH1	GNAQ1

GNAS	GSK3B	H3F3A	HDAC2	HGF	HNF1A	HOXB13	HRAS	ID3	IDH1
IDH2	IGF1R	IGF2	IKBKE	IKZF1	IL7R	INPP4B	IRF4	IRS2	JAK1
JAK2	JAK3	JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KIF1B	KIF5B
KIT	KLF4	KMT2A	KMT2C	KMT2D	KNSTRN	KRAS	LMO1	LRP5	LYN
LZTR1	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K4	MAP3K13	MAPK1	MAX	MC1R
MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1	MET	MITF	MLH1	MPL
MRE11	MSH2	MSH3	MSH6	MST1R	MTHFR	MTOR	MTRR	MUTYH	MXI1
MYB	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NAT2	NBN	NCF2	NCOA3	NCOR1
NF1	NF2	NFE2L2	NFKB1A	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NPM1	NRAS
NRG1	NSD2	NTSC2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	PALB2	PARG1	PAX3	PBRM1
PDCD1	PDCD1LG2	PDE11A	PDGFRA	PDGFRB	PHOX2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CG
PIK3R1	PIK3R2	PIM1	PMS1	PMS2	POLD1	POLE	POLH	PPARG	PPP2R1A
PPP2R2A	PPP6C	PRDM1	PRKARIA	PRKCI	PRKN	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPRF
RAC1	RAC2	RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B	RADS1C	RADS1D	RAD52	RAD54L
RAF1	RARA	RBI	RBBP6	RBM10	RECQL4	REL	RET	RHEB	RHOA
RICTOR	RIT1	RNF43	ROSI	RPTOR	RRAS2	RUNDC1	RUNX1	SIPR3	SALL4
SAMD9	SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SETBP1	SETD2	SEF3I	SH2D4
SHOC2	SKP2	SLC22A18	SLX4	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SOCS1
SOS1	SOX2	SOX9	SPEN	SPINK1	SPOP	SRC	STAG2	STAF3	STK11
SUFU	SYK	TBX3	TCF7L2	TEK	TENT3C	TERT	TET2	TGFBF1	TGFBF2
TMEM127	TMPRSS2	TNFAIP3	TNFRSF14	TNKS2	TP53	TP63	TPMT	TRAF7	TSCI
TSC2	TSHR	U2AF1	UBE2T	UGT1A1	VEGFA	VHL	WT1	XPA	XPO1
XRCC2									

融合遺伝子等検出のため本品が解析対象とする遺伝子及び領域(72 遺伝子)

ABL1 イントロ1,2; 全エクソン	AKT2 イントロ4; 全エクソン	ALK イントロ18,19; 全エクソン	ATF1 イントロ4; 全エクソン	BRAF イントロ7-10,15; 全エクソン
BRC4 イントロ2,3, 7-9,12,13,15-21 全エクソン	BRC42 イントロ2; 全エクソン	CCDC6 イントロ1; 全エクソン	CD74 イントロ4-8; 全エクソン	CHCHD7 イントロ1; 全エクソン
COL1A1 イントロ2-4,6-8, 10-24,26-44 全エクソン	CRTC3 イントロ1; 全エクソン	DDIT3 イントロ1,2; 全エクソン	EGFR イントロ7,15,18, 19,24-27 全エクソン	EIF3E イントロ1; 全エクソン
EML4 イントロ6,12,13, 15,20; 全エクソン	ERBB4 イントロ17; 全エクソン	ERG イントロ1-5; 全エクソン	ETV6 イントロ5,6; 全エクソン	EWSR1 イントロ6-14; 全エクソン
EZR イントロ8-12; 全エクソン	FGFR1 イントロ1,3-7, 14-17; 全エクソン	FGFR2 イントロ1-4,17; 全エクソン	FGFR3 イントロ5,6,11-17; 全エクソン	FUS イントロ2,4,5, 11-13; 全エクソン
HEY1 イントロ2,4; 全エクソン	HMG42 イントロ3; 全エクソン	KIAA1549 イントロ15,16; 全エクソン	KIF5B イントロ15,16, 21-24; 全エクソン	KIT イントロ10-12, 15,16,18,19 全エクソン
KMT2A イントロ6-11; 全エクソン	MAML2 イントロ1; 全エクソン	MKRN1 イントロ2-5; 全エクソン	MSH2 イントロ4,5; 全エクソン	MYB イントロ7-9, 13,14; 全エクソン
MYC イントロ1; プロモーター; 全エクソン	NCO42 イントロ12; 全エクソン	NCO44 イントロ6,7,9; 全エクソン	NFIB イントロ7,8; 全エクソン	NOTCH2 イントロ4,26; 全エクソン
NRG1 イントロ1,5; 全エクソン	NTRK1 イントロ7-11; 全エクソン	NTRK2 イントロ9,11,12; 全エクソン	NTRK3 イントロ14; 全エクソン	PDGFB イントロ1; 全エクソン
PDGFRA イントロ6,7,9,11; 全エクソン	PDGFRB イントロ5; 全エクソン	PLAG1 イントロ1; 全エクソン	PTPRK イントロ1; 全エクソン	RAD51B イントロ7; 全エクソン
RAF1 イントロ4-8, 15,16; 全エクソン	RARA イントロ2-4; 全エクソン	RET イントロ7-11; 全エクソン	ROSI イントロ31-35; 全エクソン	RSPO2 イントロ1-3; 全エクソン
RSPO3 イントロ1; 全エクソン	SDC4 イントロ2,4; 全エクソン	SS18 イントロ10; 全エクソン	SSX1 イントロ6; 全エクソン	STRN イントロ3; 全エクソン
TACC3 イントロ9,10,14; 全エクソン	TCF7L2 イントロ3-5; 全エクソン	TMPRSS2 イントロ1-6,8, 11-13; 全エクソン	TPM3 イントロ8,9; 全エクソン	VTG1A イントロ3,4; 全エクソン
MET イントロ13,14 全エクソン	TERT プロモーター	TP53 プロモーター	BCL2 3' UTR; 全エクソン	UGT1A1 プロモーター
ABL2 全エクソン	CCND3 全エクソン			

上段は遺伝子名、下段は解析対象領域を示します。

取扱説明書を必ずご参照ください

薬物代謝酵素関連遺伝子多型を検出するため本品が全エクソン領域を解析対象とする遺伝子 (22 遺伝子)

<i>ABCB1</i>	<i>ABCG2</i>	<i>ADH1B</i>	<i>ALDH2</i>	<i>CDA</i>
<i>COMT</i>	<i>CYP1A2</i>	<i>CYP2A6</i>	<i>CYP2B6</i>	<i>CYP2C9</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2E1</i>	<i>CYP3A4</i>	<i>CYP3A43</i>
<i>CYP3A5</i>	<i>DPYD</i>	<i>MTHFR</i>	<i>MTRR</i>	<i>NAT2</i>
<i>TPMT</i>	<i>UGT1A1*</i>			

※ *UGT1A1* は、promoter 領域も解析対象領域となります。

なお、アノテーションの際に参照する遺伝子データベースは下表のとおりです。

参照データベース
ClinVar, OncoKB, がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 対応手順に関する指針 (2025 版)

〈補助機能〉

	項目	機能説明
1	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います 解析結果レポートのダウンロードを行います
2	レポート印刷機能	解析結果レポートの印刷を行います

〈動作環境〉

推奨ブラウザ

- ・Google Chrome (Google 社)
- ・Mozilla Firefox (Mozilla Foundation)

【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リングを取得する。

〈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ゲノムプロファイリング検査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】

〈操作方法〉

- 汎用 IT 機器の電源を入れて、専用ウェブサイトにログインし、所定のサーバーに保存された患者の遺伝子変異情報の内容を確認後、本品による解析を指示します。
- 解析終了後、専用ウェブサイトにアクセスし、解析結果を入手します。

〈使用後の処理〉

- 専用ウェブサイト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ます。
- 必要に応じて汎用ウェブブラウザを終了し、汎用 IT 機器の電源を切ります。

【使用上の注意】

〈重要な基本的注意〉

- 本品の使用に際しては、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、生殖細胞系列バリエーションの偶発的所見・二次的所見が見出される可能性等について、事前に患者あるいは代諾者に説明し、適切に文書で同意を取得してください。
- FFPE 試料は、各種の FFPE 標本取扱いガイドライン (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、適切に取り扱ってください。
- 出血や壊死、炎症細胞などの非腫瘍細胞が多い FFPE ブロックの使用は避けてください。壊死組織割合が増加すると、DNA 断片化の指標である DIN 値が低下する傾向が見られます。また、酸脱灰した FFPE 試料は DNA が分解しており検査不能となる可能性があることに留意してください。
- 採血には、抗凝固剤 (EDTA-2K) 入りの採血管を使用し、採血量は 2 mL 以上としてください。
- 他者の遺伝情報が混在する試料 (例：①造血幹細胞移植を受けた患者の血液試料、②移植臓器由来の腫瘍組織試料など) は、検査結果に影響を及ぼすため、検査に使用しないでください。

- 本品は、AF2% 以上の塩基置換変異、挿入/欠失変異、融合遺伝子、及び 4 コピー以上のコピー数変化、並びに AF30% 以上の薬物代謝酵素関連遺伝子多型を出力するよう設計されています。ただし、遺伝子変異等が検出されなかった場合であっても、本品の最小検出感度未満の変異等が存在する可能性は否定できません。
- 検査対象領域の GC 含量 (%) に偏りがある場合は、遺伝子異常等が存在する場合でも検出されない可能性があります。
- 大規模な欠失、挿入、逆位などのゲノム再編成による *BRCAl/2* の変異は、本品で検出されない可能性があります。*BRCAl/2* 以外の対象遺伝子においても、比較的大きな挿入/欠失変異の検出は難しい可能性があります。
- 本品は、ゲノム DNA 配列情報の解析に基づき融合遺伝子を判定します。そのため、融合遺伝子の転写物 (RNA) を対象としたリアルタイム PCR 法と比較すると、偽陽性や偽陰性の結果を生じ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してください。なお、*EML4-ALK* 融合遺伝子及び *ROSI* 融合遺伝子以外の融合遺伝子に対する検出性能については、評価されていません。
- ERBB2 (HER2)* 以外の遺伝子のコピー数変化の検出については、他の検査法との同等性は評価されていません。
- 本品による MSI スコアは、212 のマイクロサテライト領域を対象とした解析に基づくものですが、本品による MSI の判定の手法は、臨床的には確立されていません。
- 本品による TMB スコアは、ターゲット遺伝子領域を対象とし、AF5% 以上の変異総数に基づき、変異数 /Mbase の単位で算出されますが、本品による TMB の判定の手法は、臨床的には確立されていません。
- UGT1A1*、*CYP2C19* 以外の薬物代謝酵素関連遺伝子多型の検出に関しては、他の検査方法との同等性は評価されていません。
- 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ありません。

〈その他の注意〉

- 本品の使用に際しては、個人情報保護に関する法令等に準拠し、取り扱うべき情報があることに留意してください。

(2) 性能

1) 反応特異性

本品を用い、臨床試料 (腫瘍部由来 FFPE 試料、血液由来 DNA 試料) 各 88 試料、及びコントロール試料 (腫瘍様試料、正常様試料) 各 13 試料の 100 × (%) (配列解析深度 100 以上 : (100 以上デプスが得られた塩基数) / (対象領域の塩基数) × 100) を解析した結果、コーディング領域 ± 2bp スプライスサイトにおける 100 × (%) の最小値は、臨床試料では 98.78%、コントロール試料では 98.41% でした。また、イントロン領域と遺伝子間領域における 100 × (%) の最小値は、臨床試料では 96.62%、コントロール試料では 98.29% でした。

2) 正確性

本品を用い、コントロール試料 (腫瘍様試料、正常様試料) 各 13 試料に対し、DNA ライブラリー作製を実施し、シーケンス測定後に得られた塩基配列情報をもとにペア解析を行った結果、下表の腫瘍様試料に含まれることが確認されている遺伝子変異はすべて検出された一方、腫瘍様試料に含まれないことが確認されている遺伝子変異はすべて検出されませんでした。

表 1 腫瘍様試料における遺伝子変異

	遺伝子	変異種	変異又は変化
腫瘍様試料に含まれることが確認されている遺伝子変異	<i>EGFR</i>	欠失	E746_A750del
	<i>EGFR</i>	挿入	V769_D770insASV
	<i>GNA11</i>	一塩基置換 (高 GC 領域)	Q209L
	<i>MYCN</i>	コピー数変化	増幅
腫瘍様試料に含まれないことが確認されている遺伝子変異	<i>ROSI</i>	融合遺伝子	<i>SLC34A2-ROSI</i>
	<i>IDH1</i>	一塩基置換	R132C
	<i>EGFR</i>	一塩基置換	T790M
	<i>NOTCH1</i>	一塩基置換	L1600P
	<i>FLT3</i>	欠失	I836del
	<i>MAP2K1</i>	一塩基置換	P124L

3) 再現性

DNA インプット量 200 ng となるようにコントロール試料（腫瘍様試料、正常様試料）を本品に供し、対象遺伝子変異（下表）の検出、TMB-High の判定、MSI-High の判定について、①併行精度、及び変動要因を加えた室内再現精度（②試薬ロット間差、③ヒト間差、④シーケンス測定日間差、⑤次世代シーケンサーの号機間差）を評価しました。

表 2 対象遺伝子変異の一覧

遺伝子	変異種	変異又は変化
<i>GNAI1</i>	一塩基置換 (高 GC 領域)	Q209L
<i>AKT1</i>	一塩基置換 (高 GC 領域)	E17K
<i>PIK3CA</i>	一塩基置換 (低 GC 領域)	E545K
<i>EGFR</i>	欠失	E746_A750del
<i>EGFR</i>	挿入	V769_D770insASV
<i>MYCN</i>	コピー数変化	増幅
<i>MET</i>	コピー数変化	増幅
<i>ROS1</i>	融合遺伝子	<i>SLC34A2-ROS1</i>
<i>RET</i>	融合遺伝子	<i>CCDC6-RET</i>

① 併行精度

同一条件における併行精度について、コントロール試料を 14 回測定したとき、対象とする遺伝子変異において、*MET* 遺伝子のコピー数増加は 93% (13 回 /14 回) ^{注3)} の検出率であり、それ以外はすべて 100% (14 回 /14 回) の検出率を示しました。また、TMB-High の判定並びに MSI-High の判定もそれぞれ 100% (14 回 /14 回) の検出率を示しました。

② 試薬ロット間差

3 ロットのライブラリー調製試薬を用いて、コントロール試料から DNA ライブラリーを作製し、各ロット 7 回ずつ測定したとき、対象とする遺伝子変異、TMB-High の判定並びに MSI-High の判定は、*MET* 遺伝子のコピー数増加が 95% (20 回 /21 回) ^{注3)} の検出率であり、それ以外はすべて 100% (21 回 /21 回) の検出率を示しました。

③ ヒト間差

3 人の試験者が独立して、コントロール試料から DNA ライブラリーを作製し、試験者ごとに 7 回ずつ測定したとき、対象とする遺伝子変異において、*MET* 遺伝子のコピー数増加は 90% (19 回 /21 回) ^{注3)} の検出率であり、それ以外はすべて 100% (21 回 /21 回) の検出率を示しました。また、TMB-High の判定並びに MSI-High の判定もそれぞれ 100% (21 回 /21 回) の検出率を示しました。

④ シーケンス測定日間差

異なる 3 日で DNA ライブラリーを 21 回ずつシーケンス測定したとき、対象とする遺伝子変異において、*MET* 遺伝子のコピー数増加は 94% (59 回 /63 回) ^{注3)} の検出率であり、それ以外はすべて 100% (63 回 /63 回) の検出率を示しました。また、TMB-High の判定並びに MSI-High の判定もそれぞれ 100% (63 回 /63 回) の検出率を示しました。

⑤ 次世代シーケンサーの号機間差

DNA ライブラリーを 21 回ずつ、異なる 2 台の次世代シーケンサーで測定したとき、対象とする遺伝子変異において、*MET* 遺伝子のコピー数増加は 90% (38 回 /42 回) ^{注3)} の検出率であり、それ以外はすべて 100% (42 回 /42 回) の検出率を示しました。また、TMB-High の判定並びに MSI-High の判定もそれぞれ 100% (42 回 /42 回) の検出率を示しました。

注 3) 本品の再現性評価において対象とした遺伝子変異のうち、*MET* 遺伝子のコピー数増加を検出する再現性が他の変異と比べて不良でした。評価に用いたコントロール試料の腫瘍様試料の販売元データでは、*MET* 遺伝子のコピー数は 4.08 コピーであり、本品のコピー数変化の出力基準 (4 コピー) の近傍だったことから、他の変異に比べて検出再現性が低下していると考えられました。

4) 最小検出感度

コントロール試料の腫瘍様試料・正常様試料を混合調製して DNA インプット量 200 ng で測定し、遺伝子変異の検出率が 95% 以上を示す AF (%) 又はコピー数の最小値を確認しました。また、TMB-High 及び MSI-High の検出率が 95% 以上を示す試料の腫瘍含有率の最小値を確認したところ、下表のとおりでした。

表 3 対象遺伝子変異における最小検出感度

遺伝子	変異又は変化	変異種	最小検出感度 (AF 又は コピー数)
<i>GNAI1</i>	Q209L	一塩基置換 (高 GC 領域)	3.26%
<i>AKT1</i>	E17K	一塩基置換 (高 GC 領域)	2.79%
<i>PIK3CA</i>	E545K	一塩基置換 (低 GC 領域)	3.10%
<i>EGFR</i>	E746_A750del	欠失	3.04%
<i>EGFR</i>	V769_D770insASV	挿入	3.03%
<i>MYCN</i>	増幅	コピー数変化	6.75 copies
<i>MYC</i>	増幅	コピー数変化	6.09 copies
<i>ROS1</i>	<i>SLC34A2-ROS1</i>	融合遺伝子	3.68%
<i>RET</i>	<i>CCDC6-RET</i>	融合遺伝子	2.76%

表 4 TMB 及び MSI の最小検出感度

項目	最小検出感度 (腫瘍含有率)
臨床試料を用いて検証した場合	20%
腫瘍様試料を腫瘍含有率 100% と仮定した場合	15%

5) 妨害物質

コントロール試料に下表の物質を添加して試験した結果、平均デプス、100 × (%)、遺伝子変異検出結果、TMB 判定、MSI 判定への影響は認められませんでした。

表 5 妨害物質の影響

妨害物質	添加濃度・混入割合
メラニン	1.000 µg/mL
トリグリセリド	29.80 µg/mL
ヘモグロビン	3.60 mg/mL
エタノール	10%
キシレン	0.00100%
プロテアーゼ	0.0120 mg/mL (血液) 0.0080 mg/mL (腫瘍)
分子インデックス	6 µL (規定量の 3 倍)

6) 真度

① 真度 (サンガー法との比較)

遺伝子変異の検出について、臨床試料を用いて対照検査法 (サンガー法を用いたダイレクトシーケンス) と本品を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表 6 本品と対照検査法 (サンガー法) の判定一致率

対象遺伝子 (変異種: 塩基の変異)	判定一致を示した検査数 / 対照検査法の検査数	陽性一致率 (95%CI)
<i>APC</i> (欠損: TAAAAG>T)	5/5	100% (56.6%-100%)
<i>APC</i> (挿入: A>AAG)	4/4	100% (51.0%-100%)
<i>TP53</i> (一塩基置換: C>T)	10/10	100% (72.2%-100%)
<i>PIK3CA</i> (一塩基置換: A>G)	5/5	100% (56.6%-100%)
<i>RRAS2</i> (一塩基置換: T>A)	5/5	100% (56.6%-100%)

② 真度 (一塩基置換変異、挿入/欠失変異を対象としたコンパニオン診断検査との比較)

遺伝子変異の検出について、臨床試料を用いて対照検査法 (*BRAF*、*KRAS*: PCR-rSSO 法、*EGFR*: リアルタイム PCR 法) と本品を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表7 本品と対照検査法 (PCR-rSSO 法又はリアルタイム PCR 法) の判定一致率

対象遺伝子	判定区分	判定が一致した検査数/各区分における対照検査法の検査数	陽性一致率/陰性一致率 (95%CI)
EGFR	陽性	5/5	100% (56.6%-100%)
	陰性	10/10	100% (72.2%-100%)
KRAS	陽性	10/11	91% (62.3%-98.4%)
	陰性	9/9	100% (70.1%-100%)
BRAF	陽性	10/10	100% (72.2%-100%)
	陰性	10/10	100% (72.2%-100%)

③ 真度 (融合遺伝子、コピー数変化を対象としたコンパニオン診断検査との比較)

融合遺伝子、コピー数変化の検出について、臨床試料を用いて対照検査法 (EML4-ALK 融合遺伝子、ROSI 融合遺伝子: リアルタイム PCR 法、ERBB2 (HER2) コピー数変化: FISH 法) と本品を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表8 本品と対照検査法 (リアルタイム PCR 法又は FISH 法) の判定一致率

対象遺伝子	判定区分	結果一致を示した検査数/対照検査法の検査数	陽性一致率/陰性一致率 (95%CI)
EML4-ALK	陽性	8/9	89% (56.5%-98.0%)
	陰性	11/11	100% (74.1%-100%)
ROSI	陽性	7/7	100% (64.6%-100%)
	陰性	10/10	100% (72.2%-100%)
ERBB2 (HER2)	陽性	10/10	100% (72.2%-100%)
	陰性	10/10	100% (72.2%-100%)

④ 真度 (薬物代謝酵素関連遺伝子多型を対象とした既存検査法との比較)

薬物代謝酵素関連遺伝子多型の検出について、臨床試料を用いて対照検査法 (UGT1A1 遺伝子多型: インバーダー法、CYP2C19 遺伝子多型: リアルタイム PCR 法) と本品を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表9 本品と対照検査法 (インバーダー法又はリアルタイム PCR 法) の判定一致率

対象遺伝子	遺伝子多型	多型の分類	判定一致を示した検査数/対照検査法の検査数	判定一致率 (95%CI)
UGT1A1	*6	変異型ホモ接合体 (A/A)	3/3	100% (83.2%-100%)
		ヘテロ接合体 (G/A)	6/6	
		野生型ホモ接合体 (G/G)	10/10	
	*28	変異型ホモ接合体 (7/7)	1/1	100% (83.2%-100%)
		ヘテロ接合体 (6/7)	10/10	
		野生型ホモ接合体 (6/6)	8/8	

対象遺伝子	遺伝子多型	多型の分類	判定一致を示した検査数/対照検査法の検査数	判定一致率 (95%CI)
CYP2C19	*2	変異型ホモ接合体 (A/A)	4/4	100% (83.2%-100%)
		ヘテロ接合体 (G/A)	8/8	
		野生型ホモ接合体 (G/G)	7/7	
	*3	変異型ホモ接合体 (A/A)	0/0	100% (83.2%-100%)
		ヘテロ接合体 (G/A)	7/7	
		野生型ホモ接合体 (G/G)	12/12	

⑤ 真度 (全エクソームシーケンス解析との比較)

臨床試料を用いて、本品で出力した遺伝子変異の判定結果と、静岡がんセンタープロジェクト HOPE 研究で実施された全エクソームシーケンス解析 (WES 解析) により得られた判定結果を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表10 本品と全エクソームシーケンス解析の判定一致率

対象遺伝子 (変異種: 塩基の変異)	判定区分	判定一致を示した検査数/WES 解析の検査数	陽性一致率/陰性一致率 (95%CI)
APC (欠損: TAAAAG>T)	陽性	5/5	100% (56.6%-100.0%)
	陰性	83/83	100% (95.6%-100.0%)
APC (挿入: A>AAG)	陽性	5/5	100% (56.6%-100.0%)
	陰性	83/83	100% (95.6%-100.0%)
TP53 (一塩基置換: C>T)	陽性	14/14	100% (78.5%-100.0%)
	陰性	74/74	100% (95.1%-100.0%)
PIK3CA (一塩基置換: A>G)	陽性	5/5	100% (56.6%-100.0%)
	陰性	83/83	100% (95.6%-100.0%)
RRAS2 (一塩基置換: T>A)	陽性	5/5	100% (56.6%-100.0%)
	陰性	83/83	100% (95.6%-100.0%)

⑥ 真度 (薬物代謝酵素関連遺伝子多型を対象とした WES 解析との比較)

臨床試料を用いて、本品で出力した薬物代謝酵素関連遺伝子多型の判定結果と、静岡がんセンタープロジェクト HOPE 研究で実施された全エクソームシーケンス解析 (WES 解析) により得られた判定結果を比較した結果、一致率は以下のとおりでした。

表11 本品と全エクソームシーケンス解析の判定一致率

対象遺伝子	塩基配列の変化	判定一致を示した検査数/WES 解析の検査数	陽性一致率 (95%CI)
MTHFR	c.665C>T	51/51	100% (93.2%-100.0%)
CDA	c.79A>C	17/17	100% (82.6%-100.0%)
CDA	c.208G>A	7/7	100% (65.4%-100.0%)
CDA	c.435C>T	39/39	100% (91.0%-100.0%)
DPYD	c.2303C>A	2/2	100% (31.6%-100.0%)
DPYD	c.2194G>A	3/3	100% (46.4%-100.0%)
DPYD	c.1896T>C	19/19	100% (84.0%-100.0%)
DPYD	c.1627A>G	40/40	100% (91.3%-100.0%)
DPYD	c.496A>G	1/1	100% (10.0%-100.0%)

対象遺伝子	塩基配列の変化	判定一致を示した検査数 / WES 解析の検査数	陽性一致率 (95%CI)
DPYD	c.325T>A	1/1	100% (10.0%-100.0%)
DPYD	c.85C>T	87/87	100% (96.0%-100.0%)
CYP2E1	c.1263T>C	85/86	99% (93.3%-99.8%)
CYP2C19	c.636G>A	18/18	100% (83.5%-100.0%)
CYP2C19	c.681G>A	47/47	100% (92.6%-100.0%)
CYP2C9	c.430C>T	1/1	100% (10.0%-100.0%)
CYP2C9	c.1075A>C	3/3	100% (46.4%-100.0%)
ALDH2	c.1510G>A	33/33	100% (89.6%-100.0%)
CYP1A2	c.1367G>A	4/4	100% (50.0%-100.0%)
CYP1A2	c.1548C>T	30/30	100% (88.4%-100.0%)
CYP2A6	c.22C>T	28/28	100% (87.2%-100.0%)
CYP2B6	c.64C>T	11/11	100% (70.8%-100.0%)
CYP2B6	c.516G>T	34/34	100% (89.5%-100.0%)
CYP2B6	c.1459C>T	2/2	100% (31.6%-100.0%)
UGT1A1	c.211G>A	33/33	100% (89.6%-100.0%)
UGT1A1	c.686C>A	3/3	100% (46.4%-100.0%)
COMT	c.186C>T	47/47	100% (92.6%-100.0%)
COMT	c.408C>G	44/44	100% (92.1%-100.0%)
COMT	c.472G>A	50/50	100% (92.9%-100.0%)
CYP2D6	c.886T>C	82/82	100% (95.7%-100.0%)
CYP2D6	c.506-1G>A	1/1	100% (10.0%-100.0%)
CYP2D6	c.100C>T	58/59	98% (90.3%-99.7%)
ADH1B	c.143A>G	31/31	100% (88.8%-100.0%)
ABCG2	c.421C>A	41/41	100% (91.8%-100.0%)
ABCG2	c.376C>T	4/4	100% (50.0%-100.0%)
ABCG2	c.34G>A	29/29	100% (87.6%-100.0%)
MTRR	c.66A>G	48/48	100% (92.7%-100.0%)
TPMT	c.474C>T	57/57	100% (93.8%-100.0%)
ABCB1	c.3435T>C	69/69	100% (95.0%-100.0%)
ABCB1	c.2677T>G	54/54	100% (93.5%-100.0%)
ABCB1	c.2677T>A	30/30	100% (88.4%-100.0%)
ABCB1	c.1236T>C	50/50	100% (92.9%-100.0%)
CYP3A5	c.*14T>C	48/48	100% (92.7%-100.0%)
CYP3A4	c.878T>C	4/4	100% (50.0%-100.0%)
CYP3A4	c.554C>G	4/4	100% (50.0%-100.0%)
CYP3A43	c.340C>T	1/1	100% (10.0%-100.0%)
NAT2	c.282C>T	46/46	100% (92.4%-100.0%)
NAT2	c.341T>C	3/3	100% (46.4%-100.0%)
NAT2	c.481C>T	2/2	100% (31.6%-100.0%)
NAT2	c.590G>A	27/27	100% (86.9%-100.0%)
NAT2	c.803G>A	17/17	100% (82.6%-100.0%)
NAT2	c.857G>A	22/22	100% (85.5%-100.0%)

7) 腫瘍遺伝子変異総量 (TMB)

臨床試料 88 試料を用いて、本品で出力した TMB スコアと、静岡がんセンタープロジェクト HOPE 研究で実施された全エクソームシーケンス解析 (WES 解析) により得られた TMB スコアを比較した結果、線形回帰式は $y = 1.1494x + 2.3661$ となり、決定係数 $R^2 = 0.91$ でした。また、TMB スコアが 10 以上で TMB-High、10 未満で TMB-Low の基準を用いて、静岡がんセンタープロジェクト HOPE 研究の WES 解析で得られた TMB スコアを真値とした場合の本品の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出したところ、感度 (96.2%)、特異度 (96.8%)、陽性的中率 (92.6%)、陰性的中率 (98.4%) でした。

8) マイクロサテライト不安定性 (MSI)

MSI 判定について、臨床試料を用いて対照検査法 (MSI 検査キット) と本品を比較した結果、判定一致率は以下のとおりでした。

表 12 本品と対照検査法 (MSI 検査キット) の判定一致率

MSI の判定区分	判定が一致した検査数 / 各区分における対照検査法の検査数	判定一致率 (95%CI)
MSI-High	11/11	100% (74.1%-100%)
MSI-Stable	9/9	100% (70.1%-100%)

(3) サイバーセキュリティの確保

- ・誤った使用方法や想定している環境条件外での使用はデータの漏洩や不正アクセスのリスクを高めることがあるため、専用ウェブサイトの使用者は取扱説明書を参照し、使用方法を確認すること。
- ・専用ウェブサイトの使用者には専用ウェブサイトに接続する汎用 IT 機器への適切なアクセス権限を設定し、許可されたユーザのみ使用できる状態にすること。また、強力なパスワードの設定や、パスワードの共有を防止するなど、不正アクセスへの対策をとること。
- ・専用ウェブサイトに接続する汎用 IT 機器はメーカーの設定した温度湿度等の条件を満たした環境で使用すること。
- ・ネットワークに接続する際は、施設および取扱説明書で指定されたネットワークを使用すること。
- ・専用ウェブサイトに接続する汎用 IT 機器はファイアウォールの設定やアンチウイルスソフトウェアの導入など、基本的なセキュリティ対策を実施すること。また、最新の脆弱性情報を確認し、必要に応じて OS やブラウザ等の更新をすること。
- ・専用ウェブサイトに接続する汎用 IT 機器は定期的に不正アクセスの兆候やコンピュータウイルスの感染がないか監視すること。

【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、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】

富士レビオ株式会社
 問合せ先：富士レビオ株式会社 お客様コールセンター
 Tel: 0120-292-832

