

**2026 年 9 月 (第 27 版 承認事項一部変更承認による改訂)
*2026 年 5 月 (第 26 版 使用目的及び使用上の注意の変更による改訂)

承認番号: 23000BZX00089000

機械器具 17 血液検査用器具 その他の医用検体検査装置
高度管理医療機器 体細胞遺伝子変異解析システム (抗悪性腫瘍薬適応判定用) (71059003)

オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム (テンプレート調製試薬)

【形状・構造及び原理等】

本品は、DNA シークエンサー、シークエンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムより構成されるコンパニオン診断システムである。本添付文書では、システム全体 (テンプレート調製→DNA シークエンシング→データ解析) のうち、「テンプレート調製」の部分について記載する。

1. 形状・構造等 (キットの構成)

1) Oncomine Dx Target Test and Controls

(1) Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel

- ① DNA パネル 6×32 µL
- ② RNA パネル 6×32 µL

(2) Oncomine Dx Target DNA Control v2.0

- ① Oncomine Dx Target DNA Control v2.0 8×7 µL

(3) Oncomine Dx Target RNA Control

- ① Oncomine Dx Target RNA Control 8×7 µL

(4) Oncomine Dx Target RNA Control Diluent

- ① Oncomine Dx Target RNA Control Diluent 8×88 µL

(5) Ion Torrent Dx No Template Control Kit

- ① No Template Control 8×30 µL

2) Ion PGM Dx Library Kit

(1) Ion PGM Dx Library Reagents

- ① LIB HiFi Mix 6×252 µL
- ② LIB FuPa 6×32 µL
- ③ LIB Switch Soln 6×64 µL
- ④ LIB DNA Ligase 6×32 µL
- ⑤ BC1~16 各 12 µL

(2) Ion PGM Dx Library Equalizer

- ① LIB AMPure Reagents 4.4 mL
- ② LIB Beads 6×48 µL
- ③ LIB Primers 6×36 µL
- ④ LIB Capture 6×160 µL
- ⑤ LIB Wash Soln 30 mL
- ⑥ LIB Elution Soln 9.6 mL

3) Ion OneTouch Dx Template Kit

(1) Ion OneTouch Dx Template Reagents

- ① TMPL Enzyme Mix 400 µL
- ② TMPL Rgnt Mix 8×500 µL
- ③ TMPL ISP 800 µL
- ④ TMPL CF-1 40 µL

(2) Ion OneTouch Dx Template ES Beads

- ① TMPL ES Beads 104 µL

(3) Ion OneTouch Dx Template Solutions

- ① TMPL Oil 450 mL
- ② TMPL Reaction Oil 22 mL
- ③ TMPL Water 320 µL
- ④ TMPL Recovery Solution 280 mL
- ⑤ TMPL Wash Solution 15.2 mL

- ⑥ TMPL Rgnt B 2×1.2 mL
- ⑦ TMPL ES Rsp Soln 1.04 mL
- ⑧ TMPL Neutral Soln 80 µL
- ⑨ TMPL Tween Solution 2.24 mL

(4) Ion OneTouch Dx Template Supplies ^{注 1)}

- ① TMPL Amplification Plate 8 枚
- ② TMPL Recovery Router 8 個
- ③ TMPL Recovery Tubes 16 本
- ④ TMPL Sippers 2 本
- ⑤ TMPL Reagent Tube 2 本
- ⑥ TMPL ES Tip 8 本
- ⑦ TMPL ES Strip Tube 1 パック
- ⑧ TMPL Cleaning Adapter 8 個
- ⑨ TMPL Emulsion Cartridge 8 個
- ⑩ TMPL Reagent Tube Labels 1 セット
- ⑪ TMPL Sample Collection Tube 1 パック

^{注 1)} 本品の構成品ではなく、併用品

2. 原理

1) ライブラリ調製

ライブラリ調製の工程はターゲット領域の増幅から始まる。プライマーパネル (Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel) 及びポリメラーゼ (LIB HiFi Mix) を用いて、DNA 検体と DNA コントロール (Oncomine Dx Target DNA Control v2.0 及び Ion Torrent Dx No Template Control Kit) 及び RNA 検体と RNA コントロール (Oncomine Dx Target RNA Control 及び Ion Torrent Dx No Template Control Kit) を逆転写した cDNA のターゲット領域を特異的に増幅させる。この工程は本システムには含まない検体前処理装置 (アプライドバイオシステムズ VRTi Dx) (届出番号: 13B1X10227000004) で行う。

得られた増幅産物 (アンプリコン) は、独自のバーコードアダプタとのライゲーションを行うために、LIB FuPa を用いてプライマー配列が部分的に消化される。

P1 アダプタと 16 種類の固有のバーコード配列付きの A アダプタで構成されているアダプタ (BC1~16) を、LIB DNA Ligase を用いたライゲーションでアンプリコンの末端に結合する。この手法により、由来を区別すべき複数の検体 (異なる患者の検体等) がプールされた後も正確に識別可能となる。

アダプタの両末端部は、以降のステップで用いるプライマー結合のため、特有の領域を持つよう設計されている。アンプリコンは一方の末端に P1 アダプタ、反対側はバーコード配列付きの A アダプタを持つ。また、平滑化ライゲーションの結果、アンプリコンは順方向と逆方向の両者が等しく存在することになる。

ライゲーション後、バーコードが付加されたライブラリは、磁気ビーズ (LIB AMPure Reagents) にキャプチャーされ精製される。

最後に、各バーコード付きライブラリの濃度を 100 pM にする。まず、LIB HiFi Mix と LIB Primers を用いてバーコード付きライブラリを増幅する。増幅後、一定量のアンプリコンを磁気ビーズ (LIB Beads) へキャプチャーし、LIB Wash Soln による一連の洗浄工程により精製する。これらの工程により取得された 100 pM のライブラリは、LIB Elution Soln を用いて、温度を上昇させることで磁気ビーズより溶離させて得られる。

2) テンプレート調製

ユーザーガイドを必ずご参照ください

テンプレート調製では、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx (届出番号: 13B1X10227000006) 及び Ion OneTouch Dx Template Kit を用いてマイクロビーズ上に、ライブラリ分子をクローニング的に増幅し、濃縮する。

まず、ライブラリ調製によって得られた 100 pM の各バーコード付きライブラリを混合する。次いで、ポリメラーゼ (TMPL Enzyme Mix)、dNTP とテンプレートプライマー (TMPL Rgnt Mix と TMPL Rgnt B)、マイクロビーズ (TMPL ISP) 及びコントロールフラグメント^{注2)} (TMPL CF-1) とライブラリを混合した反応液を調製する。テンプレートプライマーは、アダプタの A 領域及び P1 領域に相補的である。A 領域プライマーの一部がビオチン化され、続くステップのテンプレート調製でのテンプレート化ビーズの濃縮を可能にし、また P1 プライマーの部分は、マイクロビーズ上の B プライマーに相補的である。ISP は、ポリマー粒子及び粒子の表面に共有結合する B プライマーで構成される。B プライマー配列は、各アンプリコンの末端に位置する P1- B 配列の領域に相補的である。

エマルジョンカートリッジ (TMPL Emulsion Cartridge) に反応液を移す。エマルジョンカートリッジをイオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion One Touch Dx に設置すると、反応液がエマルジョンカートリッジのフィルターを透過し、エマルジョン滴が生成される。クローニング増幅のため各滴が単一の DNA 分子及び単一のマイクロビーズを含有するように調整されている。エマルジョン滴がペルチェブロックに挿入されたプレート (TMPL Amplification Plate) に導入される。エマルジョン滴がプレート内に導入された後、Ion One Touch Dx が PCR サイクル・プログラムを開始し、個々のエマルジョン滴内で増幅が行われ、シーケンシング用テンプレート (ライブラリ ISP) が作製される。

Ion One Touch Dx によって作製されたライブラリ ISP を回収し、ストレプトアビジンでコーティングした磁気ビーズ (TMPL ES Beads) と共にインキュベートする。磁気ビーズはマイクロビーズ上に増幅されたライブラリのビオチン標識 2 本鎖 DNA に結合する。増幅が認められないマイクロビーズ、プライマー、プライマーダイマー及び dNTP は、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch ES Dx で一連の洗浄工程により除去される。アルカリ溶液を用いて DNA 鎖を変性させることで、1 本鎖 DNA 状態のライブラリ ISP が生じる。濃縮されたライブラリ ISP は中和溶液 (TMPL Neutral Soln) によって pH が中和され、TMPL Sample Collection Tube に採取される。

^{注2)} コントロールフラグメント CF-1 は、両末端に A 領域及び P1 領域を持つ 2 本鎖オリゴヌクレオチドであり、テンプレート調製の反応液に添加される。CF-1 の A 領域は、ライブラリと区別する為の独自の配列を含む。CF-1 は、テンプレート調製及びシーケンシングが正しく行われた事を確認する為のクオリティチェックに使用される。

3) 本品の検出対象変異

本品は、BRAF V600E 変異、EGFR 遺伝子変異 (エクソン 20 挿入変異を除く)、EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異、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、RET 遺伝子変異、KRAS G12C 変異及び IDH1 遺伝子変異を検出対象とする。

本品の EGFR 遺伝子変異における検出対象一覧 (エクソン 20 挿入変異を除く)

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
18	c.2125G>A	p.E709K	COSM12988
18	c.2126A>C	p.E709A	COSM13427
18	c.2126A>G	p.E709G	COSM13009
18	c.2126A>T	p.E709V	COSM12371
18	c.2155G>A	p.G719S	COSM6252
18	c.2155G>T	p.G719C	COSM6253
18	c.2156G>C	p.G719A	COSM6239
18	c.2156G>A	p.G719D	COSM18425
19	c.2233_2247delAAGG AATTAAGAGAA	p.K745_E749del	COSM26038
19	c.2234_2248delAGGA ATTAAGAGAAG	p.K745_A750del insT	COSM119079 1
19	c.2235_2246delGGAA	p.E746_E749del	COSM28517

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
	TTAAGAGA		
19	c.2235_2249delGGAA TTAAGAGAAGC	p.E746_A750del	COSM6223
19	c.2235_2252delGGAA TTAAGAGAAGCAA CinsAAT	p.E746_T751del insI	COSM13551
19	c.2236_2250delGAAT TAAGAGAAGCA	p.E746_A750del	COSM6225
19	c.2236_2253delGAAT TAAGAGAAGCAAC A	p.E746_T751del	COSM12728
19	c.2237_2251delAATT AAGAGAAGCAA	p.E746_T751del insA	COSM12678
19	c.2237_2253delAATT AAGAGAAGCAACA insTTGCT	p.E746_T751del insVA	COSM12416
19	c.2237_2255delAATT AAGAGAAGCAACA TCinsT	p.E746_S752del insV	COSM12384
19	c.2238_2248delATTA AGAGAAGinsGC	p.L747_A750del insP	COSM12422
19	c.2238_2252delATTA AGAGAAGCAACins GCA	p.L747_T751del insQ	COSM12419
19	c.2238_2255delATTA AGAGAAGCAACAT C	p.E746_S752del insD	COSM6220
19	c.2239_2247delTTAA GAGAA	p.E746_R748del	COSM6218
19	c.2239_2248delTTAA GAGAAGinsC	p.L747_A750del insP	COSM12382
19	c.2239_2251delTTAA GAGAAGCAAinsC	p.L747_T751del insP	COSM12383
19	c.2239_2256delTTAA GAGAAGCAACATC T	p.L747_S752del	COSM6255
19	c.2239_2258delTTAA GAGAAGCAACATC TCCinsCA	p.L747_P753del insQ	COSM12387
19	c.2240_2251delTAAG AGAAGCAA	p.L747_T751del insS	COSM6210
19	c.2240_2254delTAAG AGAAGCAACAT	p.L747_T751del	COSM12369
19	c.2240_2257delTAAG AGAAGCAACATCT C	p.L747_P753del insS	COSM12370
20	c.2303G>T	p.S768I	COSM6241
20	c.2369C>T	p.T790M	COSM6240
21	c.2573T>G	p.L858R	COSM6224
21	c.2582T>A	p.L861Q	COSM6213
21	c.2582T>G	p.L861R	COSM12374

本品の EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異における検出対象一覧

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2284-5_2290dup	p.A763_Y764ins FQEA	COSM26720
20	c.2308_2309insGGAG CGTGG	p.A767_S768ins SVG	COSM123534 4
20	c.2308_2309insGCAG CGTGG	p.A767_S768ins SVG	COSM18429
20	c.2301_2302insTACG	p.A767_S768ins	COSM165174

ユーザーガイドを必ずご参照ください

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
	TGATG	YVM	0
20	c.2303_2304insTGTG GCCAG	p.M766_A767insASV	COSM20884
20	c.2319_2320insAACCCCAT	p.N771_H773dup	LANNV01
20	c.2314_2315insGGCACC	p.N771_P772insRH	COSM166390
20	c.2314_2315insACCAACC	p.N771_P772insHH	COSM6931207
20	c.2313_2314insTTG	p.N771_P772insL	c.2313_2314insTTG
20	c.2314_2315insTCC	p.N771_P772insL	N771_P772insL
20	c.2319_2320insCACCCCAC	p.N771_P772insPHH	OMINDEL1122
20	c.2322_2323insCCCCACGTG	p.N771_P772insPHV	COSM6845098
20	c.2315_2316insGACACACCC	p.N771_P772insPTH	COSM48923
20	c.2313_2314insACAC	p.N771_P772insT	c.2313_2314insACA
20	c.2313_2314insACC	p.N771_P772insT	ONV01
20	c.2313_2314insGTC	p.N771_P772insV	COSM6922328
20	c.2311_2312delAAinsGGGTT	p.N771delinsGF	COSM18431
20	c.2311_2311delAinsGGTT	p.N771delinsGY	COSM53189
20	c.2313_2313delCinsGGG	p.N771delinsKG	N771delinsKG
20	c.2312_2313insACT	p.N771delinsKL	COSM6438147
20	c.2311_2312insGTGGCC	p.N771delinsSGH	COSM1651744
20	c.2311_2312insGTC	p.N771delinsSH	COSM24434
20	c.2311_2312insGCACCC	p.N771delinsSTH	COSM6920147
20	c.2311_2311delAinsGTCC	p.N771delinsVH	COSM5023007
20	c.2313_2314insAAC	p.D770_N771insN	COSM13003
20	c.2309_2310delACinsCCAGCGTGGAT	p.A767_V769dup	COSM13558
20	c.2309_2311delACAsCTGGCC	p.D770_N771delinsAGH	MATNV09
20	c.2316_2317insAACCC	p.D770_N771insNP	MAN123
20	c.2316_2317insGGAAACCCC	p.D770_N771insNPG	P772_H773insGNP
20	c.2320_2321insGCAACCCCCACG	p.D770_N771insNPHG	COSM51544
20	c.2317_2318insCCAAACCCC	p.D770_N771insNPP	P772_H773insSPNP
20	c.2310_2311insCAGCGTGGC	p.D770_N771insQRG	COSM4970107
20	c.2310_2311insGGCAC	p.D770_N771insGN	LANNV03
20	c.2310_2311insCCA	p.D770_N771insP	ONV02
20	c.2311_2312insGCGTCGAAA	p.D770_N771insSVE	COSM1651743

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2311_2312insCCA	p.D770_N771insT	COSM5023008
20	c.2310_2311insTAC	p.D770_N771insY	COSM1238030
20	c.2309_2309delAinsCAACCCCCC	p.D770delinsANPP	LANNV02
20	c.2309_2310delACinsGTCCA	p.D770delinsGP	OMINDEL1200
20	c.2308_2309insGCACAC	p.D770delinsGTH	COSM6983510
20	c.2309_2312delACAAinsCTGGTGG	p.D770_N771delinsAGG	COSM12737
20	c.2310_2311insGCACCGTGG	p.D770_N771insAPW	COSM20886
20	c.2310_2311insGGTG	p.D770_N771insG	COSM12378
20	c.2310_2311insGGC	p.D770_N771insG	COSM13004
20	c.2310_2311insGGG	p.D770_N771insG	MATNV05
20	c.2310_2311insGGGT	p.D770_N771insGF	COSM655155
20	c.2310_2311insGGGT	p.D770_N771insGL	COSM48921
20	c.2310_2311insGGCA	p.D770_N771insGT	COSM1238029
20	c.2310_2311insCAC	p.D770_N771insH	OMINDEL1081
20	c.2311_2312insTGCCACACCCCA	p.D770_N771insMATP	COSM26719
20	c.2311_2312insGCGTGGACA	p.A767_S768insSVD	COSM13428
20	c.2308_2309insGTT	p.D770delinsGY	COSM12427
20	c.2308_2308delGinsACAACCCCC	p.D770delinsNNPH	OMINDEL1078
20	c.2319_2320insCAC	p.P772_H773insH	COSM12377
20	c.2319_2320insAACCCAC	p.D770_N771insNPH	COSM12381
20	c.2319_2320insCCCCAC	p.N771_P772insPH	COSM12380
20	c.2316_2316delCinsTCAACCCTCACCCT	p.P772_H773insHHPH	H773_V774insPHPH
20	c.2319_2320insCAG	p.H773_V774insQ	COSM131552
20	c.2319_2320insACACAACCCCC	p.H773_V774insTQPP	COSM3727813
20	c.2317_2318insCTAACCCCT	p.H773delinsPNPY	COSM1735761
20	c.2317_2318insGTT	p.H773delinsRY	MATNV08
20	c.2321_2322insACACGT	p.P772_H773insHV	LANNV04
20	c.2319_2320insTAC	p.H773_V774insY	OMINDEL1168
20	c.2317_2317delCinsAACCCCT	p.H773delinsNPY	H773delinsNPY
20	c.2317_2317delCinsTACAACCCCT	p.H773delinsYNPY	OMINDEL1160
20	c.2317_2317delCinsTACGACCCCAACCCCT	p.H773delinsYDPNPY	OMINDEL1201
20	c.2302_2303insTAGCCA	p.M766_A767insAI	COSM13559

ユーザーガイドを必ずご参照ください

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
20	c.2302_2303insCGCTGGCCA	p.M766_A767insATL	COSM12425
20	c.2314_2315insACC	p.N771_P772insH	COSM1238031
20	c.2314_2315insACAAAC	p.D770_N771insNH	OMINDEL1084
20	c.2312_2313insACA	p.N771delinsKH	OMINDEL1123
20	c.2311_2311delAinsCC	p.N771delinsPH	MATNV04
20	c.2311_2312insCAC	p.N771delinsTH	COSM22946
20	c.2316_2317insGGCAC	p.P772_H773insGT	MATNV02
20	c.2322_2323insCACGTG	p.P772_H773insHV	COSM22948
20	c.2316_2316delCinsAACCCCT	p.P772_H773insTP	COSM12388
20	c.2316_2317insGTT	p.P772_H773insV	COSM255205
20	c.2317_2318insGCC	p.P772_H773insR	OMINDEL1156
20	c.2318_2319insACA	p.P772_H773insQ	OMINDEL1158
20	c.2316_2317insGGCAACCCC	p.D770_N771insNPG	c.2316_2317insGGCAACCCC
20	c.2320_2321insCCCAACG	p.P772_H773insHA	COSM1238028
20	c.2319_2320insAACCAAC	p.P772_H773insHN	COSM5023006
20	c.2316_2317insACACCCAACCCC	p.D770_N771insNPTP	COSM6977296
20	c.2303_2305delGCGinsTCC	p.S768_V769delinsIL	COSM6984779
20	c.2303_2305delGCGinsTCT	p.S768_V769delinsIL	COSM85750
20	c.2303_2304insTGTGGCCAA	p.S768_V769insVAN	COSM1651741
20	c.2313_2314insGTGGACAAC	p.S768_V769insVDN	COSM20885
20	c.2316_2317insGTGGACAACCCC	p.S768_V769insVDNP	V769_P772dup
20	c.2307_2308insTGCGTG	p.S768_V769insVC	COSM12379
20	c.2308_2309insGCACCGTG	p.S768_V769insVGT	OMINDEL1060
20	c.2308_2309insGGGTCGTGG	p.S768_V769insVGV	COSM18430
20	c.2310_2311insTACGTGATGGCCAGCGTGAC	p.A763_Y764insYVMASVD	COSM6962256
20	c.2308_2309insCCAGCGTGG	p.M766_A767insASV	COSM12376
20	c.2308_2309insGGGGG	p.V769_D770insGG	MATNV07
20	c.2321_2322insCCACGT	p.P772_H773insHV	COSM18432
20	c.2322_2323insCCACGT	p.V774_C775insPR	COSM4170223
20	c.2316_2317insGACAACCCC	p.V769_D770insDNP	COSM1651745
20	c.2315_2316insGGAC	p.V769_D770ins	COSM684509

エクソン	塩基変異	アミノ酸変異	Hotspot ID
	AACCC	DNP	9
20	c.2310_2311insGGCGAC	p.V769_D770insDG	COSM22955
20	c.2310_2311insGGGGAC	p.V769_D770insDG	COSM85795
20	c.2312_2313insGGACAA	p.V769_D770insDK	D770_N771insKD
20	c.2309_2310insGCGTGGAGA	p.V769_D770insERG	COSM1651742
20	c.2307_2308insATGGCCAGCGTGAC	p.V769_D770insMASVD	COSM28638
20	c.2308_2309insTGG	p.S768_V769insV	COSM6506514

****【使用目的又は効果】**

本品は、下表の医薬品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。

がん種	遺伝子変異等	関連する医薬品
非小細胞肺癌	BRAF 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
	EGFR 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）	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、アミバンタマブ（遺伝子組換え）及びラゼルチニブメシル酸塩水和物
	EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異	アミバンタマブ（遺伝子組換え）
	HER2 (ERBB2) 遺伝子変異	トラスツズマブ、デルクステカン（遺伝子組換え）、ゾンゲルチニブ、セバベルチニブ水和物
	KRAS 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、ロルラチニブ
	ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ
	RET 融合遺伝子	セルベルカチニブ
	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	カプマチニブ塩酸塩水和物、テポチニブ塩酸塩水和物、グマロンチニブ水和物
甲状腺癌	BRAF V600E 変異	エンコラフェニブ及びビニメチニブ
	RET 融合遺伝子	セルベルカチニブ
甲状腺髄様癌	RET 遺伝子変異	セルベルカチニブ
胆道癌	IDH1 遺伝子変異	イボシデニブ

ユーザーガイドを必ずご参照ください

【使用方法等】

1. 使用方法の概略

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

1) サンプル調製

- (1) がん組織の腫瘍組織検体（細胞診検体も含む）から抽出・精製した DNA 及び RNA が以下の条件に合致することを確認する（インプット検体量としては、DNA 10 ng、RNA 10 ng を使用）。その他の検体の条件に関してはユーザーガイドを参照すること。

検体	必要濃度
DNA	0.83 ng/μL 以上
RNA	1.43 ng/μL 以上

- (2) Torrent Suite Dx Software からサンプル情報を入力する。
- (3) Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit 付属の Ion Torrent Dx cDNA Synthesis Kit (推奨) を用いて RNA 検体、Oncomine Dx Target RNA Control Diluent であらかじめ希釈された Oncomine Dx Target RNA Control、No Template Control の逆転写をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx（届出番号：13B1X10227000004）で行う。

2) ライブラリ調製

- (1) Torrent Suite Dx Software からライブラリ情報を入力する。
- (2) DNA パネル、RNA パネル、LIB HiFi Mix を使用し、DNA 検体、Oncomine Dx Target DNA Control v2.0、No Template Control、逆転写した RNA 検体及びコントロールからターゲット領域の増幅をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx（届出番号：13B1X10227000004）で行う。
- (3) LIB FuPa を使用し、アンプリコンの末端の消化をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
- (4) LIB Switch Soln、BC1~16、LIB DNA Ligase を使用し、バーコードアダプタの結合をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
- (5) LIB AMPure Reagent を使用し、バーコード付きライブラリの精製を行う。
- (6) LIB HiFi Mix、LIB Primers を使用し、精製したバーコード付きライブラリの増幅をアプライドバイオシステムズ VRTi Dx で行う。
- (7) LIB Wash Soln を使用し、LIB Beads の調製を行う。
- (8) 増幅したライブラリに LIB Capture の添加を行う。
- (9) 増幅したライブラリに調製済みの LIB Beads を加え、LIB Wash Soln で洗浄を行う。
- (10) LIB Elution Soln を使用し、ライブラリの溶出を行う。

3) テンプレート調製

- (1) Torrent Suite Dx Software から Planned Run を作成し、実行を行う。
- (2) サンプルライブラリとコントロールライブラリの混合を行う。
- (3) イオントレント Ion OneTouch Duo Dx（届出番号：13B1X10227000006）の Ion OneTouch Dx のクリーニングを行う。
- (4) Ion OneTouch Dx Template Reagents、Ion OneTouch Dx Template Solutions の一部試薬、Ion OneTouch Dx Template Supplies の一部消耗品を使用し、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch Dx のセットアップを行い、設定した Planned Run を呼び出して、ランを実行する。
- (5) Ion OneTouch Dx Template ES Beads、Ion OneTouch Dx Template Solutions の一部試薬、Ion OneTouch Dx Template Supplies の一部消耗品を使用し、イオントレント Ion

OneTouch Duo Dx の Ion OneTouch ES Dx のセットアップを行い、ランを実行する。

- (6) 濃縮されたライブラリ ISP の回収を行う。

4) シークエンシング及び解析

解析機器の添付文書を参照すること。

2. 使用方法等に関連する使用上の注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

- (1) サンプル調製、ライブラリ調製、テンプレート調製、シークエンシングの各工程で使用されるキットは、すべて有効期限内の指定されたロットでの組み合わせでしか使用できない。操作を行う前に、有効期限及びロット番号の組み合わせを必ず確認すること。
- (2) バーコードアダプタ(BC1~16)が関係すると考えられる測定の異常が継続的に発生した場合、該当ロットの使用を直ちに中止し、弊社まで問い合わせること。
- (3) 酵素などの一部の試薬以外は室温（15~30℃）に戻して使用すること。
- (4) 粘性のある試薬のピペット操作はゆっくりと行うこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

- (1) 測定検体の性質、採取法
 - (1) 測定検体はがん組織から抽出したヒトゲノム DNA 及び RNA を用いること。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 試料からの核酸の抽出、単離には、Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit の使用を推奨する。
 - (2) 本品はがん組織から抽出した核酸検体を解析対象としているが、FFPE 試料から抽出する場合は、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程に則り、以下の点に留意すること。
 - ・採取した組織は速やかに固定を行うこと
 - ・10%中性緩衝ホルマリン溶液で 6~48 時間の固定を行うこと
 - ・抽出した核酸は、蛍光法による dsDNA 濃度の測定等を行い、純度や収量を確認すること
 - ・FFPE 試料が過固定等による核酸の品質低下が懸念される場合、核酸品質の確認を行うこと
 - ・その他詳細は本取扱い規程に従うこと
 - (3) 核酸抽出の前に、採取した組織の HE 染色を行い、腫瘍割合が 30%以上であるよう注意すること。それを満たさない場合（腫瘍割合が 10%以上 30%未満）は手動的に非腫瘍部分の除去操作（マクロダイセクション）を実施すること。詳細は日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程を参照すること。
 - (4) 検体取り扱い時のクロスコンタミネーションを避けること。検体チューブのキャップが緩んだ状態あるいは開いたときの検体の飛散に注意すること。検体容器どうしを接触させないこと、及び使用済みの器材を捨てる時は、開いた容器の上を通過させないことを守ること。
 - (5) 検体の輸送時は、指定された検体の保存環境を維持すること。
 - (6) 適切な量の検体を用いていたとしても検体抽出用の洗浄バッファの残留によって反応が妨害される可能性があり、その結果は判定不能となる。
 - (7) EGFR T790M 陽性患者に対する二次治療としてのオシメルチニブの適応判定の補助を行う既承認の体外診断用医薬品との同等性は評価されていない。
 - (8) エヌトレクチニブの臨床試験に紐づくコンパニオン診断薬

ユーザーガイドを必ずご参照ください

等との同等性試験は実施されていない。

- (9) ALK 融合遺伝子について、本品と対照法では検出対象が異なるため、判定結果が不一致とな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すること。

2) 妨害物質・妨害薬剤・交差反応性

(1) 妨害物質の影響

本品はがん組織から抽出した核酸検体を解析対象としているが、Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit を用いて FFPE 試料から核酸抽出した影響について検討した結果、以下は本試験の結果に影響を及ぼさなかった。他の抽出キットに関しては、検討を行っていない。

- ① パラフィン：FFPE 試料作製に用いられる包埋物質（通常想定されるレベルの 4 倍）。
 - ② キシレン：核酸抽出前の脱パラフィンの工程に用いられる化学物質（通常想定される残量の 6 倍）。
 - ③ エタノール：核酸抽出前の脱パラフィンの工程に用いられる化学物質（通常想定される残量の 4 倍超）。
 - ④ プロテアーゼ K：核酸抽出の工程中に用いる酵素（熱処理の工程後に残留すると想定されるプロテアーゼ K の量の 10 倍超）。
 - ⑤ 核酸精製の工程の洗浄バッファーを精製済み核酸に添加（溶出液に Wash 2 が持越された場合の約 10%に相当）。
 - ⑥ ヘモグロビン：内因性タンパク質（4 mg/mL、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量の 2 倍）
 - ⑦ コロイド：甲状腺組織の濾胞内に含まれる内因性の液体（臨床検体によって異なる）
 - ⑧ 胆汁酸：抱合胆汁酸のナトリウム塩（30 nmol/mL、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）
 - ⑨ コール酸：非抱合胆汁酸（30 μmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量の 10 倍）
 - ⑩ ケノデオキシコール酸：非抱合胆汁酸（30 μmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）
- 胆道癌検体において、DNA 変異が検出感度（LOD）付近のアレル頻度で存在する場合、推奨量で判定結果に影響を及ぼす可能性がある。
- ⑪ トリグリセリド：中性脂肪（37 mmol/L、CLSI EP7-A2（Appendix D）における推奨量）

(2) 交差反応性

オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システムの DNA パネル及び RNA パネルにおけるプライマーを *in silico* 交差反応性解析により標的シークエンスへの特異性を評価した。ヒト、菌類、細菌、及びウイルスのゲノムに対して Bowtie (v0.12.7) を用いて比較した。その結果、本品の DNA パネル及び RNA パネルにあるプライマー設計は当初の規格を満たし、プライマーには特異性があることが確認された。

2. その他の注意

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

- ****
- ***
- 1) 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、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、セルベルカチニブ、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）、エンコラフェニブ及びビニメチニブ、カブマチニブ塩酸塩水和物、テボチニブ塩酸塩水和物、アミバンタマブ（遺伝子組換え）、ラゼルチニブメシル酸塩水和物、ゾンゲルチニブ、ソトラシブ、イボシデニブ、グマロンチニブ水和物及びセバベルチニブ水和物に関する本邦にお

ける最新の添付文書を参照の上使用すること。

- 2) 本品は、検査に用いられた DNA 又は RNA に下記に示す最小検出感度（LOD）以上のバリエーションが含まれる場合に陽性と判定されることが確認されている。本品の性能には限界がある。

遺伝子	バリエーション	LOD（アレル頻度% (%AF)）*	がん種
BRAF	V600E	6.4% AF	非小細胞肺癌
EGFR	SNV	5.3% AF ^{注3)}	
EGFR	T790M	5.7% AF	
EGFR	Deletion	4.4% AF ^{注4)}	
EGFR	Insertion	7.49% AF ^{注5)}	
HER2 (ERBB2)	SNV	5.69% AF ^{注6)}	
HER2 (ERBB2)	Insertion	5.80% AF ^{注7)}	甲状腺癌
KRAS	G12C	4.96% AF	
BRAF	V600E	6.29% AF	甲状腺髄様癌
RET	SNV	5.0% AF ^{注8)}	
RET	MNV	5.6% AF ^{注9)}	
RET	Deletion	5.4% AF ^{注10)}	
RET	SNV	5.3% AF ^{注11)}	胆道癌
IDH1	SNV	5.7% AF ^{注12)}	

*非小細胞肺癌の BRAF 及び EGFR はプロビット法、その他はヒット率法により算出

^{注3)} EGFR L858R の AF

^{注4)} EGFR Exon19 deletions の AF

^{注5)} EGFR p.A763_Y764insFQEA の AF

^{注6)} HER2 (ERBB2) p.S310F の AF

^{注7)} HER2 (ERBB2) p.A775_G776insYVMA の AF

^{注8)} RET p.M918T の AF

^{注9)} RET p.A883F の AF

^{注10)} RET p.D898_E901del の AF

^{注11)} RET p.C634G の AF

^{注12)} IDH1 R132G の AF

遺伝子	バリエーション	LOD (リード数) ^{注13)}	がん種
ROS1	SLC34A2-ROS1.S13R32.COSF1259	515.9 リード	非小細胞肺癌
ROS1	CD74-ROS1.C6R34.COSF1200	454.0 リード	
ALK	EML4-ALK.E13A20.AB462411	367.1 リード	
ALK	EML4-ALK.E6aA20.AB374361	508.5 リード	
RET	CCDC6-RET.C1R12.COSF1271	405 リード	
RET	KIF5B-RET.K15R12.COSF1232	321 リード	
RET	CCDC6-RET.C1R12.COSF1271	220 リード	甲状腺癌
RET	NCOA4-RET.N7R12.COSF1491	285 リード	

^{注13)} ROS1 融合遺伝子及び ALK 融合遺伝子の LOD はプロビット分析、RET 融合遺伝子の LOD はヒット率法により算出。

遺伝子	バリエーション	LOD ^{注14)} (Normalized Read Count ^{注15)} % (NRC%))	がん種
MET	MET-MET.M13M15	2.91%	非小細胞肺癌

^{注14)} ヒット率法により算出

^{注15)} Normalized Read Count (NRC) : MET 遺伝子エクソン 14 スキップ

ユーザーガイドを必ずご参照ください

ピング変異のリード数/発現コントロール、融合遺伝子を含む RNA 由来の総リード数

3) 全般的な注意

- (1) ユーザーガイドに記載している操作以外は行わないこと。
添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用すること。

- ** *** (2) 本品は BRAF V600E 変異、EGFR 遺伝子変異、EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異、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、RET 遺伝子変異、KRAS G12C 変異及び IDH1 遺伝子変異の検出に用いるキットであり、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、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、アミバンタマブ (遺伝子組換え)、クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、セルペルカチニブ、トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)、カプマチニブ塩酸塩水和物、テポチニブ塩酸塩水和物、アミバンタマブ (遺伝子組換え) 及びラゼルチニブメシル酸塩水和物、ゾンゲルチニブ、ソトラシブ、グマロンチニブ水和物及びセバベルチニブ水和物の非小細胞肺癌患者、エンコラフェニブ及びビニメチニブ、セルペルカチニブの甲状腺癌患者、セルペルカチニブの甲状腺髄様癌患者及びイボシデニブの胆道癌患者への適応を判定するための補助に使用すること。記載された使用目的及び使用方法以外での使用については、測定結果の信頼性を保証しかねる。
- (3) 一部の操作に関しては保護手袋、保護眼鏡、保護衣などを着用すること。
- (4) トラブルが発生したときは、ユーザーガイドに記載された範囲で処置をし、それ以外は弊社まで問い合わせること。

4) 廃棄上の注意

- (1) 生じた廃液については、検体などと同様に滅菌又は消毒の処置を行うこと。また、これらを廃棄する場合には、各都道府県によって定められた規程に従うこと。
- (2) 使用後の容器を廃棄する場合には、廃棄物に関する規程に従って医療廃棄物又は産業廃棄物など区別して処理すること。
- (3) 遺伝子検査後の核酸試料及び増幅された DNA の廃棄は、次亜塩素酸剤を加えて有効塩素濃度 5,000 ppm, 0.5% になるように混和後一晩放置するなど、DNA を破壊してから廃棄すること。
DNA を扱ったピペットチップ及びプラスチック容器などは、次亜塩素酸剤 (有効塩素濃度 5,000 ppm, 0.5%) に一晩浸すなどにより DNA を破壊してから焼却処理または密閉できるビニール袋を 2 重に施し、医療廃棄物として処理すること。

5) 性能

非小細胞肺癌

(1) EGFR 遺伝子変異

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-1) による各変異及び変異を合算した場合の陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 1 に示す。

全ての一致率は 95%以上であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 1 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	ex19del + L858R		ex19del		L858R	
	一致率	95%CI ^{注 16)}	一致率	95%CI ^{注 16)}	一致率	95%CI ^{注 16)}
PPA	100% (77/77)	(95.3%, 100%)	100% (36/36)	(90.3%, 100%)	100% (41/41)	(91.4%, 100%)
NPA	95.2% (40/42)	(83.8%, 99.4%)	100% (40/40)	(91.2%, 100%)	95.2% (40/42)	(83.8%, 99.4%)
OPA	98.3% (117/119)	(94.1%, 99.8%)	100% (76/76)	(95.3%, 100%)	97.6% (81/83)	(91.6%, 99.7%)

^{注 16)} Clopper-Pearson 法を用いて 95%信頼区間 (CI) を算出

(2) EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異 (アミバンタマブ (遺伝子組換え))

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 2 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 100.0%、OPA 100.0%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 2 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注 16)}
PPA	100.0% (63/63)	(94.3%, 100.0%)
NPA	100.0% (57/57)	(93.7%, 100.0%)
OPA	100.0% (120/120)	(97.0%, 100.0%)

****** (3) HER2 (ERBB2) 遺伝子変異

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 3 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 100.0%であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 3 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注 17)}
PPA	100.0% (36/36)	(90.4%, 100.0%)
NPA	100.0% (108/108)	(96.6%, 100.0%)
OPA	100.0% (144/144)	(97.4%, 100.0%)

^{注 17)} Wilson score method により 95%信頼区間 (CI) を算出

(4) ALK 融合遺伝子

本品と対照法 (蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法及び免疫組織化学染色 (IHC) -1 法、以下「FISH」及び「IHC」) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 4~6 に示す。

FISH 及び IHC がいずれも陽性であった検体は 45 例、いずれも陰性であった検体は 35 例であり、本品との陽性一致率及び陰性一致率は、ともに 100%であった (表 6)。

表 4 本品と FISH を対照法とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注 16)}
PPA	100% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	89.7% (35/39)	(75.8%, 97.1%)
OPA	95.2% (80/84)	(88.3%, 98.7%)

表 5 本品と IHC を対照法とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注 16)}
PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

NPA	100% (39/39)	(91.0%, 100%)
OPA	100% (89/89)	(95.9%, 100%)

表 6 本品と FISH 及び IHC を対照法とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	100% (35/35)	(90.0%, 100%)
OPA	100% (80/80)	(95.5%, 100%)

(5) ALK 融合遺伝子 (ロルラチニブ)

非小細胞肺癌患者由来の FFPE 検体を用い、本品と対照法 (IHC 法-2) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 7 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 80%を超えていた (表 7)。

表 7 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	88% (80/91)	(79.4%, 93.8%)
NPA	99% (141/143)	(95.0%, 99.8%)
OPA	94% (221/234)	(90.7%, 97.0%)

(6) ROS1 融合遺伝子

本品と対照法 (ツーステップ RT-PCR) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 8 に示す。

全ての一致率は 100%であり、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 8 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)
NPA	100% (68/68)	(94.7%, 100%)
OPA	100% (118/118)	(96.9%, 100%)

(7) RET 融合遺伝子

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 9 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 92%、NPA 97%、OPA 95%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 9 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	92.3% (84/91)	(84.8%, 96.9%)
NPA	96.8% (121/125)	(92.1%, 99.1%)
OPA	94.9% (205/216)	(91.1%, 97.4%)

(8) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異 (カブマチニブ塩酸塩水和物)

本品と対照法 (RT-PCR 法 (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 10 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 90%を超えていた。

表 10 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	91.8% (56/61)	(81.9%, 97.3%)
NPA	100% (66/66)	(94.6%, 100.0%)
OPA	96.1% (122/127)	(91.1%, 98.7%)

(9) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異 (テボチニブ塩酸塩水和物)

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 11 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 90%を超えていた。

表 11 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	93.8% (61/65)	(84.99%, 98.30%)
NPA	100% (119/119)	(96.95%, 100%)
OPA	97.8% (180/184)	(94.53%, 99.40%)

(10) MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異 (グラロンチニブ水和物)

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-4) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 12 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 90%を超えていた。

表 12 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注17)}
PPA	90.8% (59/65)	(81.3%, 95.7%)
NPA	100% (83/83)	(95.6%, 100%)
OPA	95.9% (142/148)	(91.4%, 98.1%)

(11) KRAS G12C 変異 (ソトラシブ)

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-3) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 13 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA、NPA 及び OPA ともに 100%であった。

表 13 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100% (63/63)	(94.3%, 100%)
NPA	100% (109/109)	(96.7%, 100%)
OPA	100% (172/172)	(97.9%, 100%)

甲状腺癌

(1) BRAF V600E 変異

本品と対照法 (リアルタイム PCR 法-2) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 14 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 96.3%、OPA 98.1%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 14 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100.0% (26/26)	(86.8%, 100.0%)
NPA	96.3% (26/27)	(81.0%, 99.9%)
OPA	98.1% (52/53)	(89.9%, 100.0%)

(2) RET 融合遺伝子

本品と対照法 (次世代シーケンシングアッセイ (国内未承認)) による陽性一致率 (PPA)、陰性一致率 (NPA) 及び全体一致率 (OPA) を表 15 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 100.0%、OPA 100.0%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 15 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100.0%	(86.3%, 100.0%)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

NPA	100.0%	(93.7%, 100.0%)
OPA	100.0%	(95.6%, 100.0%)

甲状腺髄様癌

RET 遺伝子変異

本品と対照法（次世代シーケンシングアッセイ（国内未承認））による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表 16 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 100.0%、NPA 98.3%、OPA 98.9%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 16 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	100.0%	(90.3%, 100.0%)
NPA	98.3%	(90.8%, 100.0%)
OPA	98.9%	(94.2%, 100.0%)

胆道癌

IDH1 遺伝子変異

本品と対照法（次世代シーケンシングアッセイ（国内未承認））による陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）を表 17 に示す。

有効な結果が得られた検体における PPA 99.4%、NPA 100%、OPA 99.7%と、対照法と本品の測定結果が高い確率で一致していることが示された。

表 17 本品と対照法との測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI ^{注16)}
PPA	99.4% (174/175)	(96.9, 100.0%)
NPA	100% (166/166)	(97.8, 100.0%)
OPA	99.7% (340/341)	(98.4, 100.0%)

【臨床成績】

非小細胞肺癌

1. BRAF V600E 変異

(1) 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に関する国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験）の概略

BRAF V600E 変異を有する^{注18)} 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）とトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回連日投与）の併用投与（①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者 57 例、②化学療法歴のない患者 36 例）を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率（%）はそれぞれ①63.2（95%信頼区間（CI）：49.3-75.6）^{注19)} 及び②61.1（95% CI：43.5-76.9）^{注20)} であった。

^{注18)} 米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法（Local Laboratory Test, LLT）を用いて検査された。オンコマインTM Dx Target Test CDx システムは当該検査法との同等性が確認されている。

^{注19)} 2015 年 10 月 7 日データカットオフ。

^{注20)} 2016 年 8 月 8 日データカットオフ。

(2) 進行非小細胞肺癌患者集団を対象とした本品に関するブリッジング試験

国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201 試験）で、対照法（LLT: Local Laboratory Test）で BRAF V600E 変異陽性が確認された被験者を試験に組入れ、LLT と本品の一致率の検討及びダブラフェニブとトラメチニブの併用投与が適格である非小細胞肺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。

表 18 に、PAS-A（ダブラフェニブ単剤療法コホートの主要解

析対象集団）、PAS-B（本ブリッジング試験で 2 次治療以上の治療を受けた併用療法コホートの主要解析対象集団）、PAS-C（本ブリッジング試験で 1 次治療を受けた併用療法コホートの主要解析対象集団）の混合コホート（PAS-A/PAS-B/PAS-C）における本品と LLT による検査結果の一致率を示す。本品で有効な結果が得られた検体における陽性一致率（PPA）、陰性一致率（NPA）及び全体一致率（OPA）の点推定値はそれぞれ 90.0%、99.1%及び 95.4%であった。

表 18 本品と LLT との一致率（PAS-A/PAS-B/PAS-C）

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注21)}
PPA	90.0% (72/80)	(81.2%, 95.6%)
NPA ^{注22)}	99.1% (114/115)	(95.3%, 100.0%)
OPA	95.4% (186/195)	(91.4%, 97.9%)
^{注21)} Clopper-Pearson 法を用い 95%CI を算出		
^{注22)} PCR 法による BRAF V600E 変異検査により陰性確認		

ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与による臨床的評価結果では、LLT 及び本品による BRAF V600E 変異陽性集団と LLT による BRAF V600E 変異陽性集団で検討した臨床的有効性は同様であり、治験医師の評価による奏効率（完全奏効（CR）＋部分奏効（PR））は、PAS-B で、それぞれ 72.7%と 66.7%、PAS-C で、それぞれ 60.9%と 61.1%であった（表 19）。

表 19 PAS-B 及び PAS-C の（LLT 陽性、本品陽性）及び LLT 陽性集団での医師の評価による奏効率^{注20)}

臨床転帰	PAS-B		PAS-C	
	(LLT 陽性、本品陽性) N=22	LLT 陽性 N=57	(LLT 陽性、本品陽性) N=23	LLT 陽性 N=36
完全奏効 (n (%))	2 (9.1)	3 (5.3)	2 (8.7)	2 (5.6)
部分奏効 (n (%))	14 (63.6)	35 (61.4)	12 (52.2)	20 (55.6)
安定 (n (%))	4 (18.2)	8 (14.0)	1 (4.3)	5 (13.9)
進行 (n (%))	1 (4.5)	7 (12.3)	5 (21.7)	5 (13.9)
評価不能 (n (%))	1 (4.5)	4 (7.0)	3 (13.0)	4 (11.1)
奏効(n)	16	38	14	22
奏効率(%) 95% CI ^{注21)}	72.7 (49.8, 89.3)	66.7 (52.9, 78.6)	60.9 (38.5, 80.3)	61.1 (43.5, 76.9)

2. EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（NSC3001 試験）の概略

未治療の EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者 308 例（日本人 34 例含む）を対象に、化学療法（カルボプラチンとペメトレキセド）（CP）とアミバンタマブ（遺伝子組換え）と化学療法の併用療法（ACP）を比較するランダム化非盲検試験を実施した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（PFS）〔中央値（95%CI）〕は ACP 群で 11.37 ヶ月（9.79～13.70 ヶ月）及び CP 群で 6.70 ヶ月（5.59～7.33 ヶ月）であった〔ハザード比: 0.395、95%CI: 0.296～0.528、p<0.0001（層別ログランク検定）、2023 年 5 月 3 日カットオフ〕。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験（NSC3001 試験）ブリッジング試験

NSC3001 試験における登録例のうち中国からの登録例を除く 221 例及び陰性調達検体 95 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 97.7%、100%であった（表 20）。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

表 20 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注23)}
PPA	97.7% (128/131)	(93.5%, 99.2%)
NPA	100% (55/55)	(93.5%, 100.0%)
^{注23)} Wilson score method により 95%CI を算出		

また、本品及び LLT で陽性の結果が得られた集団 128 例についての無増悪生存期間を評価した。無増悪生存期間〔中央値 (95%CI)〕は、ACP 群で 11.14 カ月 (8.38～17.58 カ月) 及び CP 群で 6.67 カ月 (5.55～8.51 カ月) であった〔ハザード比: 0.311、95%CI: 0.195～0.495、 $p < 0.0001$ (層別ログランク検定)〕。

アミバンタマブ (遺伝子組換え) 投与による臨床的評価結果では、本品による EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における無増悪生存期間は同様であり、無増悪生存期間〔中央値〕は、ACP 群それぞれで 11.14 カ月及び 11.37 カ月、CP 群それぞれで 6.67 カ月及び 6.70 カ月であった (表 21)。

表 21 EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での無増悪生存期間

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=128		LLT 陽性 N=308	
	CP 群 N=62	ACP 群 N=66	CP 群 N=155	ACP 群 N=153
PFS 中央値(月) 95%CI ^{注24)}	6.67 (5.55, 8.51)	11.14 (8.38, 17.58)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)
p 値 (層別ログ ランク検定)	<0.0001		<0.0001	
ハザード比 95%CI ^{注25)}	0.311 (0.195, 0.495)		0.395 (0.296, 0.528)	

^{注24)} log-log transformation 法を用い 95%CI を算出

^{注25)} normal approximation 法を用いた Cox regression モデルにて 95%CI を算出

3. HER2 (ERBB2) 遺伝子変異

(1) 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-U206 試験) の中間解析結果の概略

化学療法歴のある活性型 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した。被験者 151 例にトラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 5.4 mg/kg 又は 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、中間解析の結果、トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 5.4 mg/kg の 52 例において、主要評価項目である盲検化独立効果判定機関 (blinded independent central review: blinded ICR) での評価に基づく奏効率は 53.8% (95%CI : 39.5, 67.8) であった。

(2) 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-U206 試験) ブリッジング試験

DS8201-A-U206 試験における 5.4 mg/kg 投与群に割り付けられた主解析集団 102 例及び陰性調達検体 119 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 96.7%、100%であった (表 22)。

表 22 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注21)}
PPA	96.7% (59/61)	(88.7, 99.6)
NPA	100.0% (107/107)	(96.6, 100.0)

また、DS8201-A-U206 試験における 5.4 mg/kg 投与群に割り付けられた中間解析集団 52 例 (データカットオフ: 2022 年 3 月 24 日) のうち、本品でも陽性の結果が得られた集団 28 例についての奏効率を評価した。奏効率は、53.6% (95%CI : 33.9, 72.5) であった。

トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) 投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は同様

であり、奏効率は、それぞれで 53.6%及び 53.8%であった (表 23)。

表 23 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=28	LLT 陽性 N=52
完全奏効 (n (%))	0	1 (1.9)
部分奏効 (n (%))	15 (53.6)	27 (51.9)
安定 (n (%))	9 (32.1)	19 (36.5)
進行 (n (%))	2 (7.1)	2 (3.8)
評価不能 (n (%))	2 (7.1)	3 (5.8)
奏効(n)	15	28
奏効率(%) 95% CI ^{注21)}	53.6 (33.9, 72.5)	53.8 (39.5, 67.8)

(3) 国際共同第 I a / I b 相試験 (Beamion LUNG-1 試験) の概略

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子 (チロシンキナーゼドメイン) に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率 [97.5%信頼区間] は、ゾンゲルチニブ 120 mg 投与群 (75 例、日本人 9 例を含む) で 66.7% [53.8, 77.5] (50/75 例) であった (2024 年 5 月 23 日データカットオフ)。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子 (チロシンキナーゼドメイン以外) に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は、ゾンゲルチニブ 120 mg 投与群 (12 例) で 41.7% (5/12 例) であった (2024 年 8 月 29 日データカットオフ)。

(4) 国際共同第 I a / I b 相試験 (Beamion LUNG-1 試験) ブリッジング試験

Beamion LUNG-1 試験のコホート 1 及びコホート 5 に登録された集団 128 例 (チロシンキナーゼドメイン) 及び陰性調達検体 136 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 94.7%、100%であった (表 24)。

表 24 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注23)}
PPA	94.7% (72/76)	(87.2, 97.9)
NPA	100% (130/130)	(97.1, 100.0)
OPA	98.1% (202/206)	(95.1, 99.2)

また、Beamion LUNG-1 試験コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与した集団 57 例のうち、本品でも陽性の結果が得られた集団 32 例についての奏効率を評価した。奏効率は、71.9% (95%CI : 54.6, 84.4) であった。

ゾンゲルチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン) 陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は同様であり、奏効率は、それぞれで 71.9%及び 66.7%であった (表 25)。

表 25 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン) 陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=32	LLT 陽性 N=75
完全奏効 (n (%))	1 (3.1)	1 (1.3)
部分奏効 (n (%))	22 (68.8)	49 (65.3)
安定 (n (%))	6 (18.8)	19 (25.3)
進行 (n (%))	0	3 (4.0)
評価不能 (n (%))	3 (9.4)	3 (4.0)

ユーザーガイドを必ずご参照ください

奏効(n)	23	50
奏効率(%) 95% CI 注23)	71.9 (54.6, 84.4)	66.7 -

Beamion LUNG-1 試験のコホート 3 に登録された集団 25 例（チロシンキナーゼドメイン以外）及び陰性調達検体 136 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 46.7%、100%であった（表 26）。

表 26 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI 注23)
PPA	46.7% (7/15)	(24.8, 69.9)
NPA	100% (130/130)	(97.1, 100.0)
OPA	94.5% (137/145)	(89.5, 97.2)

また、Beamion LUNG-1 試験コホート 3 のゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与した集団 12 例（チロシンキナーゼドメイン以外）のうち本品でも陽性の結果が得られた集団 3 例についての奏効率を評価した。ゾンゲルチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性集団と医薬品の有効性解析集団における奏効率は、それぞれ 33.3%及び 41.7%であった（表 27）。

表 27 HER2 (ERBB2) 遺伝子変異（チロシンキナーゼドメイン以外）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=3	LLT 陽性 N=12
完全奏効 (n (%))	0	0
部分奏効 (n (%))	1 (33.3)	5 (41.7)
安定 (n (%))	1 (33.3)	3 (25.0)
進行 (n (%))	1 (33.3)	4 (33.3)
奏効(n)	1	5
奏効率(%) 95% CI 注23)	33.3 (6.1, 79.2)	41.7 -

*** (5) 国際共同第 I /II 相試験(SOHO-01)の概略

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II 相試験でセバベルチニブ水和物を 1 回 20mg1 日 2 回経口投与された①化学療法歴のない患者を対象としたコホート（73 例、日本人 6 例を含む）、②化学療法歴があり、かつ HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者を対象としたコホート（81 例、日本人 9 例を含む）及び③HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者を対象としたコホート（55 例、日本人 6 例を含む）における RECIST ver. 1.1 に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率 [95%信頼区間] は、それぞれ①67.1% [55.1, 77.7] (49/73 例)、②64.2% [52.8, 74.6] (52/81 例) 及び③38.2% [25.4, 52.3] (21/55 例) であった（2025 年 3 月 28 日データカットオフ）（表 29～31）。

また、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類別の奏効率の結果は、表 32 のとおりであった（2025 年 8 月 7 日データカットオフ）。

(6) 国際共同第 I /II 相試験(SOHO-01)ブリッジング試験

SOHO-01 試験における①化学療法歴のない患者、②化学療法歴があり、かつ HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者及び③HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者の 152 例及び陰性調達検体 135 例を対象とし、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA はそれぞれ 95.7%、100%であった（表 28）。

表 28 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI 注23)
PPA	95.7% (132/138)	(90.8, 98.0)

NPA	100.0% (125/125)	(97.0, 100.0)
OPA	97.7% (257/263)	(95.1, 99.0)

また、SOHO-01 試験①化学療法歴のない患者 73 例、②化学療法歴があり、かつ HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者 81 例及び③HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者 55 例のうち、本品でも陽性の結果が得られた集団①51 例、②47 例及び③34 例についての奏効率を評価した。奏効率は、それぞれ①70.6% (95%CI : 56.2, 82.5)、②70.2% (95%CI : 55.1, 82.7) 及び③41.2% (95%CI : 24.6, 59.3) であった（2025 年 3 月 28 日データカットオフ）（表 29～31）。HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類別の患者において、本品でも陽性の結果が得られた集団の奏効率は、表 32 のとおりであった（2025 年 8 月 7 日データカットオフ）。

表 29 SOHO-01 試験①化学療法歴のない患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=51	LLT 陽性 N=73
完全奏効 (n (%))	2 (3.9)	2 (2.7)
部分奏効 (n (%))	34 (66.7)	47 (64.4)
安定 (n (%))	11 (21.6)	18 (24.7)
進行 (n (%))	2 (3.9)	3 (4.1)
評価不能 (n (%))	1 (2.0)	1 (1.4)
評価未実施 (n (%))	1 (2.0)	2 (2.7)
奏効(n)	36	49
奏効率(%) 95% CI 注21)	70.6 (56.2, 82.5)	67.1 (55.1, 77.7)

評価未実施：病変再評価前に試験を中止したため、評価対象ではあるが、非奏効と判断された。

表 30 SOHO-01 試験②化学療法歴があり、かつ HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=47	LLT 陽性 N=81
完全奏効 (n (%))	0	2 (2.5)
部分奏効 (n (%))	33 (70.2)	50 (61.7)
安定 (n (%))	11 (23.4)	20 (24.7)
進行 (n (%))	3 (6.4)	6 (7.4)
評価不能 (n (%))	0	3 (3.7)
奏効(n)	33	52
奏効率(%) 95% CI 注21)	70.2 (55.1, 82.7)	64.2 (52.8, 74.6)

表 31 SOHO-01 試験③HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

臨床転帰	(LLT 陽性、 本品陽性) N=34	LLT 陽性 N=55
完全奏効 (n (%))	1 (2.9)	3 (5.5)
部分奏効 (n (%))	13 (38.2)	18 (32.7)
安定 (n (%))	17 (50.0)	23 (41.8)
進行 (n (%))	1 (2.9)	7 (12.7)
評価不能 (n (%))	2 (5.9)	4 (7.3)
奏効(n)	14	21
奏効率(%) 95% CI 注21)	41.2 (24.6, 59.3)	38.2 (25.4, 52.3)

表 32 SOHO-01 試験の各患者集団において、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類別の患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での奏効率

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異*	LLT 陽性、本品陽性 奏効/ 奏効率(%)	LLT 陽性 奏効/ 奏効率(%)
---------------------	---------------------------	----------------------

ユーザーガイドを必ずご参照ください

		評価(n)	95% CI ^{注21)}	評価(n)	95% CI ^{注21)}
①化学療法歴のない患者		37/51	72.5 (58.3, 84.1)	53/73	72.6 (60.9, 82.4)
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	37/50	74.0 (59.7, 85.4)	51/69	73.9 (61.9, 83.7)
	TKD 点変異	0/1	0 (0, 97.5)	0/2	0 (0, 84.2)
TKD 以外 の変 異	TMD 挿入変 異	0	0	1/1	100.0 (2.5, 100.0)
	JMD 挿入変 異	0	0	1/1	100.0 (2.5, 100.0)
②化学療法歴があり、かつHER2を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者		35/47	74.5 (59.7, 86.1)	54/81	66.7 (55.3, 76.8)
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	31/41	75.6 (59.7, 87.6)	48/69	69.6 (57.3, 80.1)
	TKD 点変異	3/3	100.0 (29.2, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)
TKD 以外 の変 異	ECD 点変異	1/3	33.3 (0.8, 90.6)	2/4	50.0 (6.8, 93.2)
	TMD 点変異	0	0	0/3	0 (0, 70.8)
TKD 及び TKD 以外 の変 異	TKD/ECD 点 変異	0	0	0/1	0 (0, 97.5)
③HER2 を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者		14/34	41.2 (24.6, 59.3)	21/55	38.2 (25.4, 52.3)
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	14/33	42.4 (25.5, 60.8)	20/49	40.8 (27.0, 55.8)
	TKD 点変異	0/1	0 (0, 97.5)	0/3	0 (0, 70.8)
TKD 以外 の変 異	TMD 挿入変 異	0	0	0/1	0 (0, 97.5)
	TMD 点変異	0	0	1/2	50.0 (1.3, 98.7)

*TKD：チロシンキナーゼドメイン、TMD：膜貫通ドメイン、JMD：膜近傍ドメイン、ECD：細胞外ドメイン

4. RET 融合遺伝子

(1) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(LIBRETTO-001 試験)の概略

①化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 134 例（日本人患者 25 例を含む）及び②化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 35 例（日本人患者 1 例を含む）にセルベルカチニブ 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ①55.2% (95%CI: 46.4, 63.8) 及び②71.4% (95%CI: 53.7, 85.4) であった。

(2) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ブリッジング試験

LIBRETTO-001 試験検体及び陰性調達検体 305 例を用いて、本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 86.81%、100%、92.75%であった（表 33）。

表 33 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注26)}
PPA	86.81% (125/144)	(80.16, 91.87)
NPA	100% (118/118)	(96.92, 100.0)
OPA	92.75% (243/262)	(88.91, 95.58)

^{注26)} 95% 2-sided exact binomial intervals

また、本品で RET 融合遺伝子陽性が確認された①化学療法歴

のある RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 68 例、②化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 16 例を対象に、セルベルカチニブ投与が適格である非小細胞肺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。奏効率はそれぞれ①62% (95%CI: 49, 73)、②69% (95%CI: 41, 89) であった。

セルベルカチニブ投与による臨床的評価結果では、本品による RET 融合陽性集団と LLT による RET 融合陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率（完全奏効（CR）＋部分奏効（PR））は、それぞれ①62%と 55.2%、②69%と 71.4%であった（表 34）。

表 34 RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	①化学療法歴あり		②化学療法歴なし	
	(LLT 陽性、本品陽性) N = 68	LLT 陽性 N = 134	(LLT 陽性、本品陽性) N = 16	LLT 陽性 N = 35
完全奏効 (n (%))	5 (7.35)	7 (5.22)	0 (0.0)	1 (2.86)
部分奏効 (n (%))	37 (54.41)	67 (50.00)	11 (68.75)	24 (68.57)
安定 (n (%))	23 (33.82)	55 (41.04)	3 (18.75)	7 (20.00)
進行 (n (%))	0 (0.0)	1 (0.75)	1 (6.25)	2 (5.71)
評価不能 (n (%))	3 (4.41)	4 (2.99)	1 (6.25)	1 (2.86)
奏効(n)	42	74	11	25
奏効率(%) 95%CI ^{注21)}	61.76 (49.18, 73.29)	55.22 (46.40, 63.82)	68.75 (41.34, 88.98)	71.43 (53.70, 85.36)

甲状腺癌

1. BRAF V600E 変異

(1) 国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03 試験)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者 22 例（分化型甲状腺癌患者 17 例、甲状腺未分化癌患者 5 例）を対象に、エンコラフェニブ（450 mg を 1 日 1 回）とビニメチニブ（1 回 45 mg を 1 日 2 回）を併用投与した。主要評価項目である全体集団における奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 54.5% (95%CI: 32.2, 75.6) であり、病理組織型別では、分化型甲状腺癌で 47.1% (95%CI: 23.0, 72.2)、甲状腺未分化癌で 80.0% (95%CI: 28.4, 99.5) であった（2022 年 10 月 26 日データカットオフ）。

(2) 国内第Ⅱ相試験ブリッジング試験

LLT（組織）の結果を有する ONO-7702/7703-03 試験からの 38 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 100%、75.0%、96.7%であった（表 35）。

表 35 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI ^{注21)}
PPA	100.0% (26/26)	(86.8%, 100.0%)
NPA	75.0% (3/4)	(19.4%, 99.4%)
OPA	96.7% (29/30)	(82.8%, 99.9%)

また、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者 19 例（本品及び LLT で陽性）を対象に、エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用投与が適格である甲状腺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。

エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用投与による臨床的評価結果では、本品による BRAF V600 変異陽性集団と LLT による BRAF V600 変異陽性集団で検討した臨床的有効性結果は同様であり、奏効率（完全奏効（CR）＋部分奏効（PR））は、55.6%（本品及び LLT（組織）で陽性）、57.9%（本品及び LLT

ユーザーガイドを必ずご参照ください

(組織または血液)で陽性)と 54.5% (LLT 陽性)であった (表 36)。

表 36 BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	(LLT (組織) 陽性、本品陽性) N = 18	(LLT (組織または血液) 陽性、本品陽性) N = 19	LLT 陽性 N = 22
完全奏効 (n (%))	0	0	0
部分奏効 (n (%))	10 (55.6)	11 (57.9)	12 (54.5)
安定 (n (%))	8 (44.4)	8 (42.1)	10 (45.5)
進行 (n (%))	0	0	0
奏効(n)	10	11	12
奏効率(%) 95%CI 注21)	55.6 (30.8, 78.5)	57.9 (33.5, 79.7)	54.5 (32.2, 75.6)

2. RET 融合遺伝子

(1) 国際共同第 I / II 相試験 (LIBRETTO-001 試験) の概略

12 歳以上の③化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 10 例 (日本人患者 1 例を含む) 及び④化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 12 例にセルベルカチニブ 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ③50.0% (95%CI : 18.7, 81.3) 及び④100.0% (95%CI : 73.5, 100.0) であった。

(2) 国際共同第 I / II 相試験ブリッジング試験

LLT の結果を有する LIBRETTO-001 試験検体及び陰性調達検体 95 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 90.91%、100%、97.50%であった (表 37)。

表 37 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI 注26)
PPA	90.91% (20/22)	(70.84, 98.88%)
NPA	100% (58/58)	(93.84, 100.00%)
OPA	97.50% (78/80)	(91.26, 99.70%)

また、本品で RET 融合遺伝子陽性が確認された③化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 4 例、④化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 10 例を対象に、セルベルカチニブ投与が適格である甲状腺癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床の有効性を確認した。奏効率はそれぞれ③25% (95%CI : 1, 81)、④100.0% (95%CI : 69, 100) であった。セルベルカチニブ投与による臨床の評価結果では、本品による RET 融合陽性集団と LLT による RET 融合陽性集団で検討した臨床の有効性結果は同様であり、奏効率 (完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR)) は、それぞれ③25%と 50.0%、④いずれも 100.0%であった (表 38)。

表 38 RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	③化学療法歴あり		④化学療法歴なし	
	(LLT 陽性、本品陽性) N=4	LLT 陽性 N=10	(LLT 陽性、本品陽性) N=10	LLT 陽性 N=12
完全奏効 (n (%))	1 (25.00)	1 (10.00)	3 (30.00)	3 (25.00)
部分奏効 (n (%))	0 (0.0)	4 (40.00)	7 (70.00)	9 (75.00)
安定 (n (%))	3 (75.00)	5 (50.00)	-	-

奏効(n)	1	5	10	12
奏効率(%)	25.00	50.00	100.0	100.0
95%CI 注21)	(0.63, 80.59)	(18.71, 81.29)	(69.15, 100.0)	(73.54, 100.0)

甲状腺腫瘍 RET 遺伝子変異

(1) 国際共同第 I / II 相試験 (LIBRETTO-001 試験) の概略

⑤化学療法歴のある RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者 96 例 (日本人患者 1 例を含む) 及び⑥化学療法歴のない RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者 89 例にセルベルカチニブ 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、それぞれ⑤67.7% (95%CI : 57.4, 76.9) 及び⑥62.9% (95%CI : 52.0, 72.9) であった。

(2) 国際共同第 I / II 相試験ブリッジング試験

LLT の結果を有する LIBRETTO-001 試験検体及び陰性調達検体 293 例を用いて本品と LLT との一致率を評価した。本品で有効な結果が得られた検体における PPA、NPA、OPA はそれぞれ 90.53%、98.18%、92.24%であった (表 39)。

表 39 本品と LLT との一致率

一致率の基準	一致率 (N)	95% CI 注26)
PPA	90.53% (172/190)	(85.44, 94.29%)
NPA	98.18% (54/55)	(90.28, 99.95%)
OPA	92.24% (226/245)	(88.15, 95.27%)

本品で RET 遺伝子変異陽性が確認された⑤化学療法歴のある RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者 69 例、⑥化学療法歴のない RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍癌患者 57 例を対象に、セルベルカチニブ投与が適格である甲状腺腫瘍癌患者を選別するコンパニオン診断としての本品の臨床の有効性を確認した。奏効率はそれぞれ⑤67% (95%CI : 54, 78)、⑥68% (95%CI : 55, 80) であった。セルベルカチニブ投与による臨床の評価結果では、本品による RET 遺伝子変異陽性集団と LLT による RET 遺伝子変異陽性集団で検討した臨床の有効性結果は同様であり、奏効率 (完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR)) は、それぞれ⑤67%と 67.7%、⑥68%と 62.9%であった (表 40)。

表 40 RET 遺伝子変異陽性甲状腺腫瘍癌患者における本品陽性及び LLT 陽性集団での奏効率

臨床転帰	⑤化学療法歴あり		⑥化学療法歴なし	
	(LLT 陽性、本品陽性) N=69	LLT 陽性 N=96	(LLT 陽性、本品陽性) N=57	LLT 陽性 N=89
完全奏効 (n (%))	1 (1.45)	1 (1.04)	5 (8.77)	5 (5.62)
部分奏効 (n (%))	45 (65.22)	64 (66.67)	34 (59.65)	51 (57.30)
安定 (n (%))	18 (26.09)	25 (26.04)	16 (28.07)	29 (32.58)
進行 (n (%))	1 (1.45)	1 (1.04)	1 (1.75)	2 (2.25)
評価不能 (n (%))	4 (5.80)	5 (5.21)	1 (1.75)	2 (2.25)
奏効(n)	46	65	39	56
奏効率(%) 95% CI 注21)	66.67 (54.29, 77.56)	67.71 (57.39, 76.90)	68.42 (54.76, 80.09)	62.92 (52.03, 72.93)

胆道癌 IDH1 遺伝子変異

(1) 海外第 III 相 AG120-C-005 試験の概略

IDH1 遺伝子 R132 変異を有し、治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者 185 例 (イボシデニブ群 124 例、プラセボ群 61 例) を対象に、イボシデニブ投与群とプラセボ投与群を比較する二重盲検、プラセボ対照海外第 III 相試験を実施した。主要評価項目で

ユーザーガイドを必ずご参照ください

ある RECIST ver.1.1 による独立画像判定機関の評価に基づく無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) はイボシデニブ群ではプラセボ群と比較して PFS が統計学的に有意に改善した (ハザード比 : 0.37、95%信頼区間 (Confidence Interval : CI) : 0.25~0.54、片側 $p<0.001$)。PFS の中央値 (95%CI) は、イボシデニブ群で 2.7 カ月 (1.6~4.2 カ月)、プラセボ群で 1.4 カ月 (1.4~1.6 カ月) であった (データカットオフ日 : 2019 年 1 月 31 日)。

(2) 海外第 III 相 (AG120-C-005 試験)ブリッジング試験

AG120-C-005 試験の CTA (Clinical Trial Assay : 臨床試験アッセイ) において、有効な結果が得られた IDH1 遺伝子変異陽性・陰性検体及び有効な結果が得られなかった無効検体、合計 383 例を対象とし、本品と CTA との一致率を評価した。結果については【使用上の注意】2. その他の注意 5) 性能 胆道癌 IDH1 遺伝子変異のとおりである。

また、本品陽性症例における、AG120-C-005 試験の主要評価項目である PFS を評価した。本品陽性集団 (イボシデニブ群 115 例、プラセボ群 57 例) における PFS のハザード比は 0.37 で、95%CI は (0.25, 0.55) であった。これは、AG120-C-005 試験全体の CTA 陽性集団の PFS (イボシデニブ群 124 例、プラセボ群 61 例 ; ハザード比 = 0.37、95%CI : 0.25, 0.54) と同様な結果であった (表 41)。

表 41 IDH1 遺伝子変異を有し治療歴のある切除不能又は転移性胆管癌患者における本品陽性及び医薬品の有効性解析集団での PFS

臨床転帰	(CTA 陽性、本品陽性) N=172		CTA 陽性 N=185	
	プラセボ群 N=57	イボシデニブ群 N=115	プラセボ群 N=61	イボシデニブ群 N=124
PFS 中央値(月) 95%CI 注 27)	1.4 (1.4, 1.6)	2.7 (1.5, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)	2.7 (1.6, 4.2)
p 値 (片側層別ロ グランク検定)	<0.001		<0.0001	
ハザード比 95%CI 注 28)	0.37 (0.25, 0.55)		0.37 (0.25, 0.54)	

注 27) log-log 変換後に Brookmeyer and Crowley 法を用い 95%CI を算出
注 28) ハザード比は、プラセボを分母とし、両側 95%CI を持つ層別 Cox 回帰モデルから算出

(3) 国内第 II 相 CL2-95031-008 試験の概略

ゲムシタピン又は 5-FU によるがん化学療法を 1 又は 2 レジメン実施後に増悪した、本品で IDH1 遺伝子 R132 変異陽性が確認された治療切除不能な胆道癌患者 12 例を対象に、イボシデニブ 500 mg を 1 日 1 回経口投与する非盲検多施設共同試験を実施した。主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立画像判定機関の評価による 6 カ月 PFS は 25.0% (片側 $p=0.0032$) であり、PFS の中央値 (95% CI) は 2.71 カ月 (1.48~6.93 カ月) であった (データカットオフ : 2024 年 10 月 1 日)。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

1) Oncomine Dx Target Test and Controls

構成品名	保管条件
Oncomine Dx Target Test - DNA and RNA Panel	-30~-10°C
Oncomine Dx Target DNA Control v2.0	-30~-10°C
Oncomine Dx Target RNA Control	-90~-60°C
Oncomine Dx Target RNA Control Diluent	-90~-60°C
Ion Torrent Dx No Template Control Kit	15~30°C

2) Ion PGM Dx Library Kit

構成品名	保管条件
Ion PGM Dx Library Reagents	-30~-10°C
Ion PGM Dx Library Equalizer	2~8°C

3) Ion OneTouch Dx Template Kit

構成品名	保管条件
Ion OneTouch Dx Template Reagents	-30~-10°C
Ion OneTouch Dx Template ES Beads	2~8°C
Ion OneTouch Dx Template Solutions	15~30°C
Ion OneTouch Dx Template Supplies 注 29)	15~30°C

注 29) 本品の構成品ではなく、併用品

2. 有効期間

24 カ月

【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

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

問い合わせ先

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

使用方法等に関する問い合わせ TEL : 03-4520-5288

修理等に関する問い合わせ TEL : 03-4520-5277

製造業者

ライフテクノロジーズコーポレーション, フレデリック ファシリティー

Life Technologies Corporation, Frederick Facility (米国)

ユーザーガイドを必ずご参照ください