

2019年10月29日

報道関係各位

サーモフィッシャーサイエンティフィック ジャパングループ

**コンパニオン診断「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」  
非小細胞肺がんの T790M を含む  
まれな EGFR 遺伝子変異の検出の追加について  
一部変更承認を取得**

サーモフィッシャーサイエンティフィック ジャパングループ(本社:東京、代表取締役:室田博夫)は、2019年2月26日付で非小細胞肺がん(NSCLC)の4種のドライバー遺伝子を検出し、8種類の分子標的薬の同時適応判定を可能とする一部変更承認として薬事承認を取得した、次世代シーケンシング技術を用いたコンパニオン診断システム「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」に関し、「T790M<sup>M1</sup>を含むまれなEGFR遺伝子変異(uncommon mutation):EGFR遺伝子のエクソン18-21の遺伝子変異(EGFRエクソン19欠失変異およびEGFRエクソン21 L858R変異は既承認)」の検出の追加について、2019年10月28日付で厚生労働省より一部変更承認を取得したことを発表します。これにより、まれなEGFR遺伝子変異の検出結果を、NSCLC患者へのEGFR分子標的薬「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」の適応判定の補助として使用することが可能になりました。

測定項目

	承認日／販売名	測定項目
今回追加承認された測定項目	2019年10月28日 一部変更承認 「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」	● EGFRエクソン18-21遺伝子変異 (EGFRエクソン19欠失変異およびEGFRエクソン21 L858R変異は既承認)
過去に承認された測定項目	2019年2月26日 一部変更承認 (2019年6月1日保険収載) 「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」	● EGFRエクソン19欠失変異およびEGFRエクソン21 L858R変異 ● ALK融合遺伝子 ● ROS1融合遺伝子
	2018年4月4日 製造販売承認 (2018年12月1日保険収載) 「オンコマイン Dx Target Test CDx システム」	● BRAF V600E変異

サーモフィッシャーサイエンティフィックジャパングループの代表である室田博夫は次のように述べています。  
「この度、希少なEGFR遺伝子変異の検出に対して承認を得たことにより、これまで治療の機会が限られて

いた患者様に対して、最適かつ迅速な治療の選択をご支援できるようになりました。当社は今後も、コンパニオン診断システム、遺伝子パネルなどのソリューションを通じて、プレジジョン医療の進展に尽力してまいります」

【用語解説】

\*1 T790M(変異):

EGFR-TKI(EGFRチロシンキナーゼ阻害剤)治療などで生じる代表的な耐性遺伝子変異。

【参考情報】

非小細胞肺がんの4ドライバー遺伝子すべてを網羅 コンパニオン診断システムの一部変更承認を取得  
(2019年2月26日プレスリリース)

<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/about-us/news-gallery/release/2019/pr022619.html>

■サーモフィッシャーサイエンティフィック インコーポレイテッドについて

サーモフィッシャーサイエンティフィック インコーポレイテッド(本社:米国マサチューセッツ州ウォルサム、NYSE:TMO)は、240億ドル超の収益と世界中に約70,000人の従業員を擁する、世界をリードする科学サービス企業です。私たちのミッションは、私たちの住む世界を「より健康で、より清潔、より安全な場所」にするために、お客様に製品・サービスを提供することです。私たちはお客様がライフサイエンス研究をさらに加速させ、分析における複雑な課題を解決し、臨床診断性能を向上させ、医薬品を市場に提供し、研究室の生産性を高めることを支援します。当社の強力なブランドである、Thermo Scientific、Applied Biosystems、Invitrogen、Fisher Scientific、Unity Lab Servicesブランドは、革新的な技術、購入における利便性、包括的なサービスとサポートにおいて、他に類を見ない組み合わせを提供します。

URL: <https://www.thermofisher.com>

■報道機関からのお問い合わせ先

サーモフィッシャーサイエンティフィック ジャパングループ 広報 遠山(とおやま)

電話: 03-6832-9360

URL: <https://www.thermofisher.com>

Email: [Press.jp@thermofisher.com](mailto:Press.jp@thermofisher.com)

\*\*2019年10月28日(第4版 承認事項一部変更承認による改訂)

\*2019年4月16日(第3版)

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)

特定保守管理医療機器(設置) **\*オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム(解析機器)**

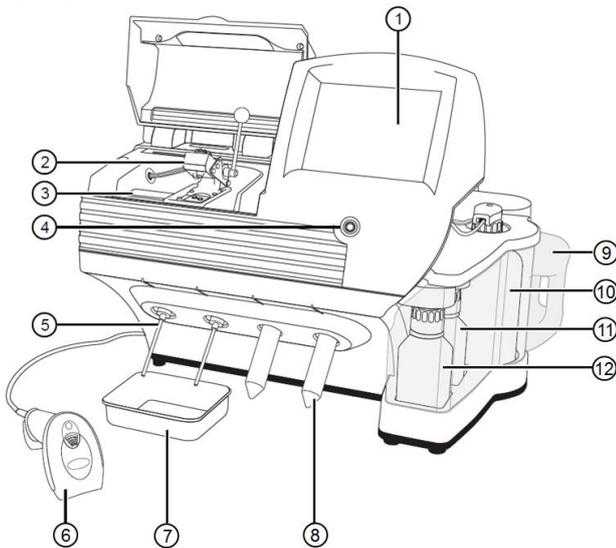
【形状・構造及び原理等】

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、「DNA シークエンシング」及び「データ解析」の部分について記載する。

1. 構成、各部の名称

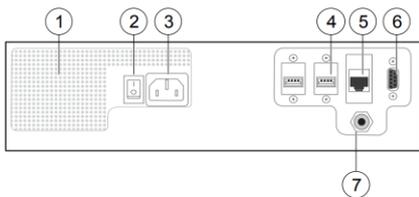
1) イオントレント Ion PGM Dx

(前面)



- ① タッチスクリーン
- ② チップクランプ
- ③ 静電気除去板
- ④ 電源ボタン
- ⑤ Reagent Tube Sipper
- ⑥ バーコードスキャナー
- ⑦ コレクショントレイ
- ⑧ Reagent Tube
- ⑨ 廃液ボトル
- ⑩ Wash 2 Bottle
- ⑪ Wash 3 Bottle
- ⑫ Wash 1 Bottle

(背面)



- ① ファンカバー
- ② 主電源スイッチ
- ③ 電源コード接続口
- ④ USB ポート
- ⑤ イーサネットケーブルポート
- ⑥ シリアルケーブルポート
- ⑦ 窒素ガスホース接続口

2) Ion PGM Dx Sequencing Kit

(1) Ion PGM Dx Sequencing Reagents

① SEQ dGTP	2×40 µL
② SEQ dCTP	2×40 µL
③ SEQ dATP	2×40 µL
④ SEQ dTTP	2×40 µL
⑤ SEQ Enzyme	24 µL
⑥ SEQ Primer	96 µL

(2) Ion PGM Dx Sequencing Solutions

① SEQ W2 Solution	8×126.25 mL
② SEQ Cleaning Tablet	8 個
③ SEQ Sample Buffer	160 µL
④ SEQ W3 Solution	4×100 mL

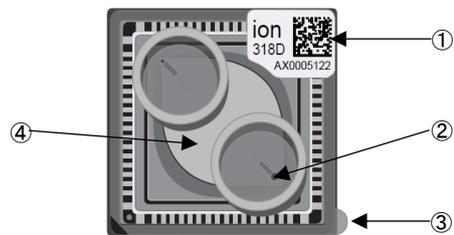
(3) Ion PGM Dx Sequencing Supplies <sup>注1)</sup>

① SEQ Wash Bottle Sippers	long 8 本 short 16 本
② SEQ Reagent Tube Sippers	32 本
③ SEQ Reagent Tubes plus labels	50 本/32 枚
④ SEQ Wash 1 Bottle	1 本
⑤ SEQ Wash 2 Bottle	1 本
⑥ SEQ Wash 3 Bottle	1 本

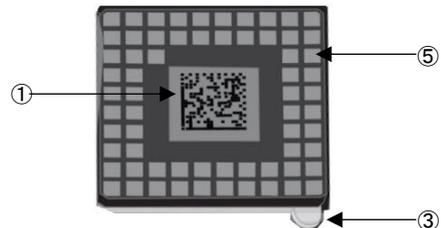
<sup>注1)</sup> 本品の構成品ではなく、併用品

3) Ion 318 Dx Chip

(表面)



(裏面)



- ① 2次元バーコード
- ② ローディングポート
- ③ チップタブ
- ④ フローセル
- ⑤ 電極

4) Torrent Suite Dx Software

5) アクセサリ

- (1) コンピュータ (Ion Torrent Server)
- (2) モニター
- (3) キーボード
- (4) USB メモリ (レポート形式のパラメータ等を含む)

**ユーザーガイドを必ずご参照ください**

## ※2. 原理

### 1) シークエンシング

濃縮されたライブラリ ISP とシークエンシングプライマー (SEQ Primer)、ポリメラーゼ (SEQ Enzyme) を混合し、プライマーがアニールされた ISP を作製する。シークエンシングプライマーはアダプタの A 領域に相補的である。

Ion 318 Dx Chip は 1,200 万のウェルで構成される半導体チップである。イオントレント Ion OneTouch Duo Dx (届出番号: 13B1X10227000006) の付属品であるチップ遠心機による遠心で、半導体チップ上のウェルの 1 つずつにプライマーがアニールされた ISP がローディングされる。

イオントレント Ion PGM Dx の Auto pH 調整機能により pH7.5 ~7.65 にされたヌクレオチド溶液 (SEQ W2 Solution と SEQ dNTP) の調製が行われた装置に、ローディングされた半導体チップをセットする。

装置内で 4 種類のヌクレオチド溶液が順番に半導体チップ上のウェルを満たすように送液され、ヌクレオチドが ISP 上の 1 本鎖 DNA に組み込まれて伸長反応が起きると水素イオンが放出される。その水素イオンの放出によるウェル内の pH 変化をウェルの下にあるイオンセンサーが測定し、電圧に変換する。この電圧変化は、1 本鎖 DNA 側の塩基に相補的なヌクレオチドが組み込まれたことを示し、これによって塩基決定 (ベースコール) がされる。ヌクレオチド溶液は毎回別の種類が半導体チップ上を流れ、この工程が繰り返される。ヌクレオチドが元の塩基に対して相補的でない場合、水素イオンの放出による電圧変化、すなわちベースコールは起こらない。また、同一の塩基が連続している場合、ヌクレオチドは 2 塩基分組み込まれ、放出される水素イオンも 2 倍となり、電圧の変化は 2 倍、すなわち 2 塩基のベースコールがされる。

この電気的シグナルを半導体チップ上の約 1,200 万のウェルで並列に検出し、システムと連動させた Ion Torrent Server に伝達し、シークエンスリードを得る。

### 2) データ解析

本工程は、Ion Torrent Server にインストールされている Torrent Suite Dx Software により実施される。

ベースコールがされて得られたシークエンスリードに対し、検体由来でないリード (コントロールフラグメントのリード) やクオリティの低いリードはフィルタリングされる。その後、検体由来のリードはリファレンス配列にマッピング<sup>※2)</sup>され、RNA リードは融合遺伝子 (Fusion) の特定がされる。さらに、DNA リードはリファレンスホットスポットファイルにより規定された、一塩基変異 (SNV: Single Nucleotide Variants) 及び欠失 (Deletions) の特定 (変異コール) が実施される。

最終的には、各検体の変異コールの結果がレポートに記載され、Torrent Suite Dx Software から出力される。

<sup>※2)</sup>「リファレンス配列にマッピングする」とは、DNA リードをリファレンスゲノム (hg19) の配列と比較して、該当する遺伝子領域を特定することを示し、RNA リードは融合遺伝子リファレンス配列と比較して該当する融合遺伝子を判定することを示す。

### 3) 本品の検出対象変異

テンプレート調製試薬の添付文書を参照すること。

## ※【使用目的又は効果】

本品は、下表の医薬品の非小細胞肺癌患者への適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。

遺伝子変異等	関連する医薬品
BRAF 遺伝子 V600E 変異	ダブラフェニブメシル酸塩及び トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
EGFR 遺伝子変異	ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、 アファチニブマレイン酸塩、 オシメルチニブメシル酸塩
ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩
ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ

## 【使用方法等】

### 1. 使用方法の概略

以下は使用方法の概略である。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  
テンプレート調製試薬の添付文書を参照すること。
- 2) ライブラリ調製  
テンプレート調製試薬の添付文書を参照すること。
- 3) テンプレート調製  
テンプレート調製試薬の添付文書を参照すること。
- 4) シークエンシング及び解析
  - (1) Ion PGM Dx Sequencing Reagents の一部試薬、Ion PGM Dx Sequencing Solutions の一部試薬、Ion PGM Dx Sequencing Supplies を使用して、イオントレント Ion PGM Dx のイニシャライズを行う。
  - (2) SEQ Primer を使用し、濃縮されたライブラリ ISP の調製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) イオントレント Ion PGM Dx から設定した Planned Run を呼び出し、Ion 318 Dx Chip のキャリブレーションを行う。
  - (4) 調製したプライマーがアニールされた ISP に SEQ Enzyme を添加し、イオントレント Ion OneTouch Duo Dx (届出番号: 13B1X10227000006) の付属品であるチップ遠心機を用いて、プライマーがアニールされた ISP をキャリブレーションされた Ion 318 Dx Chip にローディングする。
  - (5) ローディングされた Ion 318 Dx Chip をイオントレント Ion PGM Dx にセットし、ランを実行する。
  - (6) データ解析が終了したら、測定結果を確認し、レポートをダウンロードする。
  - (7) 測定に失敗した場合は、ユーザーガイドを参照してやり直しを行う。

### 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) イニシャライズしてからランを 2 回続けて行う場合は、イニシャライズしてから 27 時間以内に 2 回目のランを開始すること。
- 2) 作業手順の途中でタッチスクリーン上の Abort ボタンを押すと、タッチスクリーンがフリーズし、装置の再起動が必要となる場合がある。
- 3) 装置から Ion 318 Dx Chip を取り扱う際は、必ず手袋を外し、縁の部分を持つこと。
- 4) 使用済みの Ion 318 Dx Chip をランに再利用することはできない。使用済みの Ion 318 Dx Chip には、目印を記入してクリーニングやイニシャライズ用として使用すること。
- 5) 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。
- 6) クリーニングのすべてのステップについては、超純水装置から直接 18MΩ 水を使用すること。貯め置きした水は使用しないこと。
- 7) チップクランプで Ion 318 Dx Chip を正しい位置に固定するときには、赤色のゴム製ポートガスケットが両方とも正しい位置にしっかりと入っていることを確認すること。
- 8) 古い SEQ Reagent Tube Sipper は、取り外すように指示が出るまで dNTP ポートから外さないこと。新しい SEQ Reagent Tube Sipper がどこにも接触しないように取り扱うこと。
- 9) 大気中の CO<sub>2</sub> が SEQ W2 Solution の pH を低下させないように SEQ Wash 2 Bottle へは可能な限り迅速に注ぐこと。
- 10) イニシャライズには「CL」と記入された Ion 318 Dx Chip は使用しないこと。「CL」と記入された Ion 318 Dx Chip は、クローライトによるクリーニングのみで使用すること。

ユーザーガイドを必ずご参照ください

- 11) 調製した SEQ Wash 2 Bottle を保存しないこと。
- 12) ポートに SEQ Reagent Tube Sipper または SEQ Wash Bottle Sipper をしっかりと取り付けること。取り付けが緩いと、結果に影響を及ぼす場合がある。
- 13) 濃縮された ISP の調製の際、サンプル中に気泡が入るのを避けるために、混合中、ピペットチップ先端がチューブの底部にあることを確認すること。
- 14) ランの前に廃液ボトルを空にすること。廃液が溢れると、装置が損傷するおそれがある。
- 15) 漏れが発生している場合、ただちに Abort ボタンを押し、ユーザーガイドを参照して対処すること。
- 16) 装置から離れる前にランが開始したことを確認すること。測定結果に影響することがあるので、ラン中は装置や取り付けられているボトルやチューブに触れないこと。

## 【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) 「IVD (診断) モード」は体外診断用 (臨床サンプル分析用)、Assay Development (開発) モードはアッセイ開発用として設定されており、Assay Development (開発) モードでの診断を目的とした使用ができない。本装置の両モードにおいて、必ず適切な試薬消耗品を使用すること。
- 2) ドライアイスが発生する CO<sub>2</sub> により本装置で使用する試薬や超純水の pH に影響を与えるので、これらを調製する作業空間には持ち込まないこと。
- 3) Ion PGM Dx システムは振動のない実験台の上に設置し、振動を引き起こす可能性がある装置 (冷凍庫、ポンプ及び同等の装置) が実験台と接触しないようにすること。
- 4) Ion PGM Dx システムは、実験台の正面から、フロントベゼルが少なくとも 30.5 cm、SEQ dNTP を入れた SEQ Reagent Tube が少なくとも 20.3 cm のところに来るように配置すること。装置は、冷蔵庫や電子レンジなどの主要な電子ノイズ発生源から、少なくとも 1 メートル離れた場所に配置すること。
- 5) 静電気によって Ion 318 Dx Chip が損傷するのを防ぐため、Ion 318 Dx Chip を取り扱う前に、静電気除去板で作業員自身の静電気除去をすること。また、Ion 318 Dx Chip は、実験台のような帯電防止されていない面の上に置かないこと。パッケージに入っていない Ion 318 Dx Chip、チップクランプ又はチップ遠心機のバケットに設置していない Ion 318 Dx Chip を手で持つ場合は、必ず静電除去板を使用すること。
- 6) 装置は、空気が少なくとも 1 時間につき 6~10 回循環する十分に換気された環境に設置して操作しなければならない。不活性ガス、酸素欠乏による窒息事故を防ぐため、換気または大気モニタリングの必要性を調査し、トレーニングを実施したり、標識を設置したりして、潜在的に危険なエリアを明確に特定するための対策を講じること。
- 7) 製品のクロスコンタミネーションを最小限にとどめること。コンタミネーションの可能性を大幅に減らすため、実験用品、装置は適切な空間に保管すること。
- 8) 付属コンピュータは、LAN への接続及び、USB port からデータの持ち出しが出来る仕様である。不正アクセス及び、マルウェアによるリスクが想定されるので、厚生労働省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に沿って、情報セキュリティマネジメントを行う必要がある。本装置における、サイバーセキュリティ対策については、弊社ウェブサイト上のサービス&サポートを参照すること。

### 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) 本装置は、がん組織から抽出した核酸試料を使って塩基配列を解析する。それ以外の用途では使用できない。
- 2) 核酸抽出前の試料を含め、核酸試料による感染を防ぐため、また試料へのコンタミネーションを防ぐため、下記の作業を行う際には必ず感染防止用保護手袋、保護眼鏡、保護衣などを着用すること。また、試料や廃液が身体に付着した場合には、洗浄や消毒等の処置を実施し、医師の診察を受けること。
  - ・ 試料や廃液を取り扱うとき
  - ・ 保守点検を行うとき

- 3) 廃液及び廃棄物の処理不良に因る環境汚染を防ぐため、廃液及び廃棄物は、関連法規に従って適切に処理を行うこと。

## 【保管方法及び有効期間等】

### 1. 使用条件・環境条件

- 1) イオントレント Ion PGM Dx
  - 温度：20~30°C
  - 湿度：10~80% (結露しないこと)
  - 標高：2000 m 以下 (屋内使用のみ可)
  - BSL (バイオセーフティーレベル) 3 もしくは 4 以外の場所

### 2. 保管方法

- 1) Ion PGM Dx Sequencing Kit

構成品名	保管条件
Ion PGM Dx Sequencing Reagents	-30~-10°C
Ion PGM Dx Sequencing Solutions	2~8°C
Ion PGM Dx Sequencing Supplies <sup>注3)</sup>	15~30°C

<sup>注3)</sup> 本品の構成品ではなく、併用品

- 2) Ion 318 Dx Chip  
保管条件：15~30°C 保管

### \*3. 有効期間

- 1) イオントレント Ion PGM Dx  
5年[自己認証による] (ただし、使用上の注意を守り、正規の保守・点検を行った場合)
- 2) Ion PGM Dx Sequencing Kit  
12 ヶ月 (安定性試験継続中)

## 【保守・点検に係る事項】

詳細についてはユーザーガイドを参照すること。

### 1. 使用者による保守点検事項

- 1) 以下に示す装置の必要なクリーニングを適切なスケジュールで行うこと。
  - ・ Water クリーニング
  - ・ Chlorite クリーニング
- 2) コンピュータ内のデータのメンテナンスを行うこと。

### 2. 業者による保守点検事項

弊社のサービス部門が定期的実施する保守点検項目がある。詳細は弊社まで問い合わせること。

## 【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

ライフテクノロジーズジャパン株式会社  
〒108-0023  
東京都港区芝浦四丁目2番8号 住友不動産三田ツインビル東館

### 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：0120-477-392  
修理等に関する問い合わせ TEL：0120-203-885

### 製造業者

ライフ テクノロジーズ ホールディングズ ピーティイーエル  
ティディ  
Life Technologies Holdings Pte Ltd. (シンガポール)  
  
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

## 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	
① Oncomine Dx Target DNA Control	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 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) ヘキャプチャーし、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

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ン的に増幅し、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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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<sup>※2)</sup> (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ピオチン化され、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。クローン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ピオチン標識 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。

<sup>※2)</sup> 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 遺伝子 V600E 変異、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子を検出対象とする。

#### 本品の EGFR 遺伝子測定対象変異一覧

エクソン	スクレオチド変異	アミノ酸変異	COSMIC ID
18	c.2125G>A	E709K	12988
18	c.2126A>C	E709A	13427
18	c.2126A>G	E709G	13009
18	c.2126A>T	E709V	12371
18	c.2155G>A	G719S	6252
18	c.2155G>T	G719C	6253
18	c.2156G>C	G719A	6239
18	c.2156G>A	G719D	18425
19	c.2233_2247 del15	K745_E749del	26038
19	c.2234_2248 del15	K745_A750 delinsT	1190791
19	c.2235_2246 del10	E746_E749del	28517
19	c.2235_2249 del15	E746_A750del	6223
19	c.2235_2252>AAT	E746_T751 delinsI	13551
19	c.2236_2250 del15	E746_A750del	6225

19	c.2236_2253 del18	E746_T751del	12728
19	c.2237_2251 del15	E746_T751 delinsA	12678
19	c.2237_2253>TTGC T	E746_T751 delinsVA	12416
19	c.2237_2255>T	E746_S752 delinsV	12384
19	c.2238_2248>GC	L747_A750 delinsP	12422
19	c.2238_2252>GCA	L747_T751 delinsQ	12419
19	c.2238_2255 del18	E746_S752 delinsD	6220
19	c.2239_2247 del9	L747_E749del	6218
19	c.2239_2248 TTAAGAGAAG>C	L747_A750 delinsP	12382
19	c.2239_2251>C	L747_T751 delinsP	12383
19	c.2239_2256 del18	L747_S752del	6255
19	c.2239_2258>CA	L747_P753 delinsQ	12387
19	c.2240_2251 del12	L747_T75 delinsS	6210
19	c.2240_2254 del15	L747_T751del	12369
19	c.2240_2257 del18	L747_P753 delinsS	12370
20	c.2303G>T	S768I	6241
20	c.2369C>T	T790M	6240
21	c.2573T>G	L858R	6224
21	c.2582T>A	L861Q	6213
21	c.2582T>G	L861R	12374

### \*\*【使用目的又は効果】

本品は、下表の医薬品の非小細胞肺癌患者への適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。

遺伝子変異等	関連する医薬品
BRAF 遺伝子 V600E 変異	ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
EGFR 遺伝子変異	ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩
ALK 融合遺伝子	クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩
ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ

### 【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

- 非小細胞肺癌組織から抽出・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。

**ユーザーガイドを必ずご参照ください**

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 Test 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 Test DNA Control、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、シーケ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) 酵素などの一部の試薬以外は室温 (15~30°C) に戻して使用すること。
- 3) 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。

#### 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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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）
- (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ケ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塩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、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、クリゾチニブ、アレクチニブ塩酸塩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 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 (%AF)
BRAF	V600E	6.4% AF
EGFR	SNV	5.3% AF <sup>注3)</sup>
EGFR	Deletions	4.4% AF <sup>注4)</sup>

<sup>注3)</sup> EGFR L858R の AF

<sup>注4)</sup> EGFR Exon19 deletions の AF

遺伝子	バリエーション	LOD (リード数)
ROS1	SLC34A2-ROS1.S13R32.COSF1259	515.9 リード
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

## 3) 一般的な注意

- (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 遺伝子 V600E 変異、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子の検出に用いるキットであり、ダブラフェニブメシル塩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、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、クリゾチニブ、アレクチニブ塩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使用すること。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、測定結果の信頼性を保証し兼ねる。
- (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 5000 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。
- (4) 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 5000 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。

## 【臨床成績】

### 1. BRAF V600E 変異

- (1) ダブラフェニブメシル塩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<sup>注3)</sup> 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) <sup>注4)</sup> 及び②61.1 (95% CI : 43.5-76.9) <sup>注5)</sup> であった。

<sup>注3)</sup> 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™ 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。

<sup>注4)</sup> 2015年10月7日データカットオフ。

<sup>注5)</sup> 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) で BRAF V600E 変異陽性が確認された被験者を試験に組み入れ、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カンパオン診断としての本品の臨床的有効性を確認した。

表 1 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。本品での Invalid 及び No Call の結果を除外した場合、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 1 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 <sup>注6)</sup>
PPA	90.0% (72/80)	(81.2%, 95.6%)
NPA <sup>注7)</sup>	99.1% (114/115)	(95.3%, 100.0%)
OPA	95.4% (186/195)	(91.4%, 97.9%)

<sup>注6)</sup> Clopper-Pearson 法を用い 95%CI を算出  
<sup>注7)</sup> PCR 法による BRAF V600E 変異検査により陰性確認

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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%（表 2）、PAS-C で、それぞれ 60.9%と 61.1%（表 3）であった。

表 2 PAS-B 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<sup>注5)</sup>

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=22	LLT 陽性 N=57
最良効果		
完全奏効 (%)	2 (9.1)	3 (5.3)
部分奏効 (%)	14 (63.6)	35 (61.4)
安定 (%)	4 (18.2)	8 (14.0)
進行 (%)	1 (4.5)	7 (12.3)
評価不能 (%)	1 (4.5)	4 (7.0)
奏効		
CR + PR (%)	16 (72.7)	38 (66.7)
奏効率 [95% CI <sup>注6)</sup> ]	(49.8, 89.3)	(52.9, 78.6)

表 3 PAS-C の（LLT 陽性、本品陽性）及び LLT 陽性集団での治験医師の評価による奏効率<sup>注5)</sup>

臨床転帰	(LLT 陽性、本品陽性) N=23	LLT 陽性 N=36
最良効果		
完全奏効 (%)	2 (8.7)	2 (5.6)
部分奏効 (%)	12 (52.2)	20 (55.6)
安定 (%)	1 (4.3)	5 (13.9)
進行 (%)	5 (21.7)	5 (13.9)
評価不能 (%)	3 (13.0)	4 (11.1)
奏効		
CR + PR (%)	14 (60.9)	22 (61.1)
奏効率 [95% CI <sup>注6)</sup> ]	(38.5, 80.3)	(43.5, 76.9)

## 2. EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子

「非小細胞肺癌の治療標的遺伝子診断における Oncomine<sup>TM</sup> Dx Target Test の臨床性能評価」（国内試験）において、非小細胞肺癌の臨床検体を用いて、治療標的遺伝子（EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子）検出における、本品の性能評価（既存診断薬との相関性評価）を実施した。

Oncomine<sup>TM</sup> Comprehensive Assay（もしくは RT-PCR）により、下記の遺伝子異常の有無が判明している計 200 例を対象検体とした。

- ・EGFR 遺伝子変異陽性 80 例（Exon 19 deletions (ex19del) が 37 例、L858R が 43 例）
  - ・ALK 融合遺伝子陽性 50 例
  - ・ROS1 融合遺伝子陽性 50 例
  - ・EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子/ROS1 融合遺伝子のいずれも陰性 20 例
- 上記 200 例の中から、陰性例の解析対象として下記を選定した。
- ・EGFR 遺伝子変異陰性 40 例
  - ・ALK 融合遺伝子陰性 39 例
  - ・ROS1 融合遺伝子陰性 68 例

### (1) EGFR 遺伝子変異

本品と対照診断薬（コバス<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット v2.0、以下「コバス」）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 4 に示す。EGFR 遺伝子変異のうち ex19del については、コバス陽性であった 37 例のうち、本品では 36 例が陽性、1 例が No Call として判定された。また、L858R については、コバス陽性であった 41

例の全てが本品でも陽性として判定された。ただし、L858R では、コバス陰性であった 2 例が、本品では陽性として判定された。

全ての一致率は 95%以上であり、対照診断薬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 4 コバスを対照診断薬とした測定結果の各一致率

一致率の基準	ex19del + L858R		ex19del		L858R	
	一致率	95%CI <sup>注8)</sup>	一致率	95%CI <sup>注8)</sup>	一致率	95%CI <sup>注8)</sup>
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%)

<sup>注8)</sup> Clopper-Pearson 法を用いて 95%CI を算出

### (2) ALK 融合遺伝子

本品と対照診断薬（Vysis<sup>®</sup> ALK Break Apart FISH プローブキット及びヒストファイブ ALK iAEP<sup>®</sup> キット、以下「Vysis FISH」及び「ヒストファイブ 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 5 に示す。

Vysis FISH 及びヒストファイブ 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 5 Vysis FISH 及びヒストファイブ IHC を対照診断薬とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI <sup>注8)</sup>
PPA	100% (45/45)	(92.1%, 100%)
NPA	100% (35/35)	(90.0%, 100%)
OPA	100% (80/80)	(95.5%, 100%)

### (3) ROS1 融合遺伝子

本品と対照診断薬（OncoGuide<sup>®</sup> AmoyDx<sup>®</sup> ROS1 融合遺伝子検出キット、以下「Amoy」）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 6 に示す。

全ての一致率は 100%であり、Amoy 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 6 Amoy を対照診断薬とした測定結果の各一致率

一致率の基準	一致率	95%CI <sup>注8)</sup>
PPA	100% (50/50)	(92.9%, 100%)
NPA	100% (68/68)	(94.7%, 100%)
OPA	100% (118/118)	(96.9%, 100%)

## 【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	-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

ユーザーガイドを必ずご参照ください

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 <sup>注9)</sup>	15~30°C

<sup>注9)</sup> 本品の構成品ではなく、併用品

## 2. 有効期間

12 ヶ月（安定性試験継続中）

### 【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  
〒108-0023  
東京都港区芝浦四丁目2番8号 住友不動産三田ツインビル東館

#### 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：0120-477-392  
修理等に関する問い合わせ TEL：0120-203-885

#### 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)

ライフテクノロジーズコーポレーション, プレザントン ファ  
シリティー  
Life Technologies Corporation, Pleasanton Facility (米国)

**ユーザーガイドを必ずご参照ください**