

# 肺がん コンパクトパネル<sup>®</sup> Dx マルチコンパニオン診断システム

BRAF

EGFR

ALK

KRAS

HER2

RET

MET

ROS1

日本の肺がん診療のニーズに応えた  
遺伝子パネル検査

## 会社案内



会社名	株式会社DNAチップ研究所 DNA Chip Research Inc.
住所	東京都港区海岸一丁目 15-1
設立	1999年4月1日
代表者	代表取締役社長 的場 亮
事業内容	研究受託事業、診断事業
URL	<a href="http://www.dna-chip.co.jp">www.dna-chip.co.jp</a>

DNAチップ研究所はライフサイエンス分野を通じて、遺伝子やゲノムのエキスパートとして世の中に役立つ、優れた研究開発を行うことで顧客に寄り添ったサービスを展開してまいりました。

国産初のDNAチップの開発を始めとしたDNAやRNAなどの核酸を中心とした様々な遺伝子解析技術の開発を行うことで現在の主力ビジネスである研究受託事業を展開し、主に大学、研究機関、食品企業、製薬企業、病院における研究サポートに注力するとともに、それらの技術を応用し、医療分野における臨床研究の支援にも数多く携わってまいりました。

そして、このたび、これまでの遺伝子解析技術を結集し「肺がんコンパクトパネル®Dx マルチコンパニオン診断システム」を上市いたしました。現在、臨床現場で課題とされている腫瘍割合が低い検体や分解が進んだ検体にも対応できるように開発した国産初の遺伝子パネル検査です。診断事業をさらに発展、検査技術の向上による品質を高めることに努め、患者様、医療従事者様により安全で安心なサービスを展開してまいります。

的場 亮



## 肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムの特徴

### 1 肺がんの治療薬選択に重要な遺伝子を一括で検出

7つのドライバー遺伝子に対応する次世代シーケンス技術を用いたコンパニオン診断システムです。EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異、KRAS遺伝子変異（G12C）、BRAF遺伝子変異（V600E）、RET融合遺伝子と研究用としてHER2（ERBB2）遺伝子変異を検出します。

### 2 高い検出感度：1%(0.1%~0.54%)

重要な遺伝子変異のみを重点的にシーケンスすることで、検体中に少量の変異しか含まれない場合でも検出が可能です。

### 3 細胞診検体にも対応

既承認品で検体として多く利用されている未染スライド（FFPE：formalin fixed paraffin embedded）検体だけでなく、気管支ブラシ擦過診（TBB）、針生検（TBNA）の洗浄液などの細胞診検体でも検出が可能です。

### 4 新しいドライバー遺伝子変異の検出を追加することが可能なモジュール構造

将来的に、新しいドライバー遺伝子変異の検出が必要となる場合があります。このようなケースに対応できるように、既に確立したモジュール（反応単位）とは別のモジュールを追加できるような設計にしています。すでに検出する遺伝子変異の検査精度に影響しないように、新規ターゲットを追加するようにしています。

#### \*1 モジュール構造

遺伝子1つ1つではなく、複数のドライバー遺伝子変異を1つのセットにして検出反応することを指しています。モジュール構造にすることで新たな遺伝子変異を追加で検査する場合には既存のモジュールとは別のモジュールで検出することで、ほかの検査結果に影響を与えないようにしています。

## 対象ドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療薬一覧

	測定対象	関連する医薬品
CDx	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
CDx	ALK 融合遺伝子	アレクチニブ塩酸塩
		クリゾチニブ
		ブリグチニブ
CDx	ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
CDx	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	テポチニブ塩酸塩水和物
CDx	KRAS遺伝子変異（G12C）	ソトラシブ
CDx	BRAF遺伝子変異(V600E)	ダブラフェニブメシル酸塩および トラメチニブ ジメチルスルホキシド 付加物
CDx	RET融合遺伝子	セルベルカチニブ
研究用	HER2(ERBB2)遺伝子変異	計画中

## 検出感度と定量性

肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムの特徴は、解析する遺伝子を絞り、小グループ(モジュール)にわけて分割処理し、十分な深度でシーケンス解析することで、検出感度1%を実現することができました。

また、性能評価試験ではアレル頻度(変異頻度)<sup>\*2</sup> 0%と1%の検体を陽性、陰性と判別することが確認されており、偽陽性および偽陰性が少ない検査となっております。

\*2 変異頻度・アレル頻度 Variant Allele Fraction = 変異 DNA の分子数 / 正常細胞由来の分子数 + 腫瘍由来の分子数

**検出感度：1%(0.1%~0.54%)**  
**定量性：変異頻度0%と1%の検体を判別**

DNA 検出感度：0.1%~0.54%

各種変異	検出閾値	変異スコア
EGFR e19del	0.14%	140
EGFR L858R	0.20%	200
EGFR L861Q/R	0.10%	100
EGFR E709X	0.10%	100
EGFR G719X	0.10%	100
EGFR S768I	0.12%	120
EGFR e20ins	0.54%	540
BRAF V600E	0.24%	240
KRAS G12C	0.2%	200

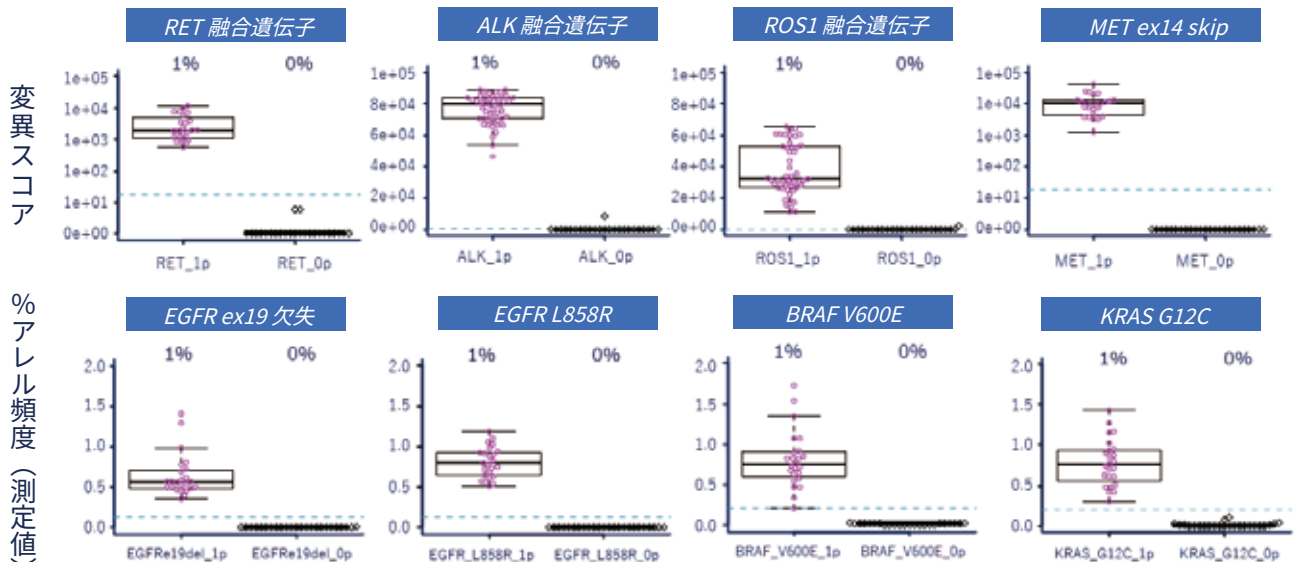
RNA 検出感度：0.018%~0.188%

遺伝子	検出閾値 (AbsoluteCount)	検出閾値 (変異スコア)	検出感度
ALK 融合遺伝子	11	188	0.188%
ROS1 融合遺伝子	8	32	0.032%
RET 融合遺伝子	10	18	0.018%
MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異	3	28	0.028%

出典 Kikuya Kato, et al. Diagnostics 2023,13,(8),1476

目的	肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムの性能評価試験		
研究施設	社内検討	研究期間	2020年4月~2021年9月
主要評価項目	検出感度の検証	対象検体	遺伝子変異標準サンプル (Horizon Discovery Ltd.)
解析成功判定の 評価項目	偽陰性率5%未満 偽陽性率5%未満 ※1%アレル頻度のスパイクイン検体を使用		
解析数	1種類のバリエーションあたり24回以上		

### 性能評価試験結果



## 細胞診検体にも対応可能

肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムは、既承認品で検体として多く利用されている未染スライド（FFPE: formalin fixed paraffin embedded）検体だけでなく、気管支ブラシ擦過診（TBB）、針生検（TBNA）の洗浄液などの細胞診検体でも対応が可能です。

肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムの細胞診検体を用いた有用性検証試験では、解析成功率100%、既承認品と比較しても陽性一致率は98.7%でした。

目的	気管支鏡検体等を使用した 肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムの有用性検証試験		
共同研究施設	聖マリアンナ医科大学・呼吸器内科	研究期間	2020年5月～2022年1月
主要評価項目	パネル解析成功率	対象検体	細胞診（TBB, TBNA等）
解析成功判定の 評価項目	核酸収量と核酸QC DNA増幅量（Module1:最低5,000以上 Module2:最低2,000以上） RNA増幅量（内在性コントロール300リード以上）		
解析数	163症例		

### 163症例中既承認品（保険診療検査）を実施したものとの比較

ドライバー遺伝子変異	細胞診一致率 (既承認品との同一結果数 / 検査症例数)
EGFR ex19del, L858R, L861Q, G719X	99.3% (151/152) *1
ALK 融合遺伝子	98.8% (88/89) *2
ROS1 融合遺伝子	100% (55/55)
BRAF V600E	100% (52/52)
MET ex14スキッピング	100% (59/59)

**RNA解析成功率 100% (163/163)**  
**DNA解析成功率 100% (163/163)**

	陽性一致率 (CP陽性数*3 / 既承認品陽性数)
全体	98.7% (75/76)

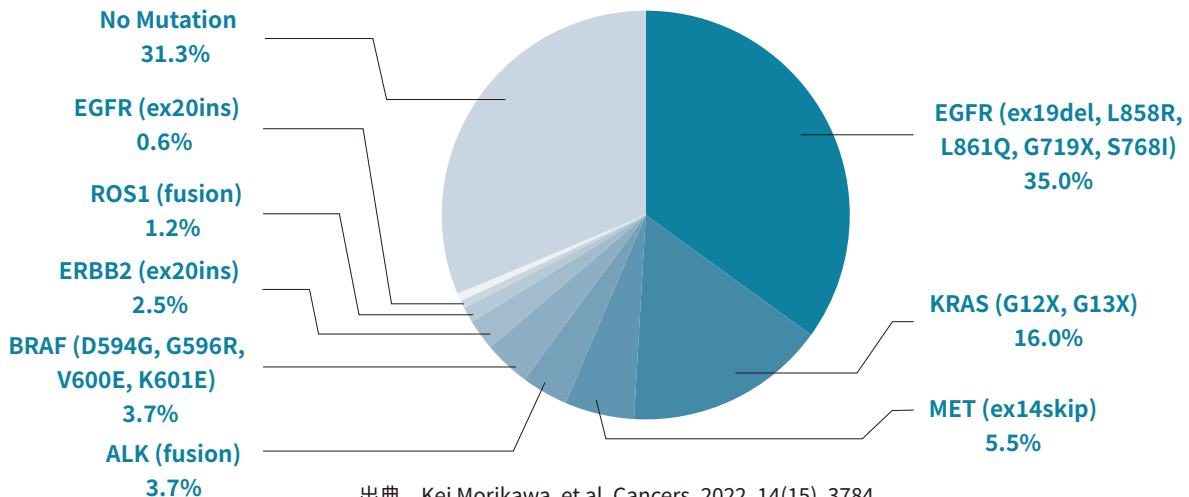
聖マリアンナ医科大学共同研究データ

\*1 L858R / K860IのCompound mutationで既承認品で検出できず。

\*2 不一致については、FISH検査との比較、詳細解析でレアバリエントであることが判明

\*3 肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム

### ドライバー遺伝子変異の内訳



出典 Kei Morikawa, et al. Cancers. 2022, 14(15), 3784

## FFPE 組織を対象とした臨床性能評価 (2021年10月に公開の論文データ)

目的	FFPE組織を対象とした先行品(既承認品)との臨床有用性の同等性を評価するための性能比較試験		
共同研究施設	奈良先端科学技術大学院大学・ 大阪国際がんセンター	研究期間	2020年4月～2021年9月
主要評価項目	先行品(既承認品)との同等性(結果一致率)	対象検体	ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE)
解析数	1,467症例		

### 性能比較試験結果

		Compact panel positive	Compact panel negative	Positive identity rate	Negative identity rate	Reference test
<b>EGFR</b>	Reference test positive	73	0	100.0 (95.5-100.0)	-	Cobas® EGFR Mutation Test v2
	Reference test negative	7	70	-	90.9 (82.2-96.3)	
<b>BRAF V600E</b>	Reference test positive	7	0	100.0 (59.0-100.0)	-	OncoPrint™ Dx Target Test
	Reference test negative	0	70	-	100.0 (94.9-100.0)	
<b>KRAS G12C</b>	Reference test positive	49	0	100.0 (92.7-100.0)	-	therascreen® KRAS RGQ PCR Kit
	Reference test negative	0	51	-	100.0 (93.0-100.0)	
<b>ALK</b>	Reference test positive	29	1	96.7 (83.8-99.9)	-	Histofine ALK iAEP® kit / Vysis® ALK Break Apart FISH probe Kit
	Reference test negative	11	692	-	98.4 (97.2-99.2)	
<b>ROS1</b>	Reference test positive	9	0	100.0 (66.4-100.0)	-	OncoPrint™ AmoyDx® ROS1
	Reference test negative	1	99	-	99.0 (94.6-100.0)	
<b>MET</b>	Reference test positive	48	1	98.0 (89.0-100.0)	-	Archer®MET
	Reference test negative	0	50	-	100.0 (92.8-100.0)	
<b>RET</b>	Reference test positive	15	1	93.8 (69.8-100.0)	-	OncoPrint™ Dx Target Test
	Reference test negative	0	70	-	100.0 (94.9-100.0)	

**陽性一致率：93.8%～100.0% 陰性一致率：90.9%～100.0%**

出典 Kikuya Kato, et al. Diagnostics 2023, 13(8), 1476

## 対象検体と必要核酸量

### 検体のご準備について

対象検体	検体量	腫瘍割合	保存条件
未染スライド (FFPE)	手術検体：4~5 μm × 2~5 枚、8mm <sup>2</sup> 程度	5% 以上 (推奨)	室温
	生検検体：4~5 μm × 5~10 枚、4mm <sup>2</sup> 程度以上		
	僅少な生検検体：4~5 μm × 15~20 枚、4mm <sup>2</sup> 程度以下		
細胞診	1mg (1mm 角)		冷蔵 (GM 管 <sup>*4</sup> )
未固定組織	1mg (1mm 角) 以上	凍結 (細胞診沈渣)	凍結

\*4 GM 管 (ジーンメトリックス核酸保存液封入容器)

ジーンメトリックス社が開発した組織検体内の核酸を室温または冷蔵で長期にわたり安定的に保存する溶液管

### 必要核酸量

## 10ng あればアッセイ可能

核酸	必要量
DNA	> 10ng
RNA	> 10ng

## 検体の取扱いにおける留意点

- ・未固定組織 は検体採取後、直ちに処理してください。
- ・未固定組織 はご提出された検体量が少ない場合には、検査不能となる場合がございます。
- ・腫瘍割合は 5% 以上を推奨しております。
- ・最低保証のアレル頻度LoD1%から換算すると、腫瘍割合は2%必要となります。これを下回る場合偽陰性になるリスクがあります。



### 開発者 加藤 菊也 氏

奈良先端科学技術大学院大学 客員教授

元大阪府立成人病センター（現・大阪国際がんセンター）研究所長

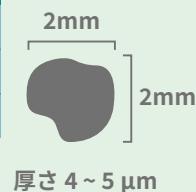
肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システムは、大阪国際がんセンターの先生方と議論をしながら数年かけて熟成してきたアイデアです。本システムは、現状の遺伝子検査の課題を直視し、現場のニーズをできる限り反映させ開発しました。実臨床で採取される多様な検体種に対応できるように設計しています。例えば、劣化した検体や腫瘍細胞が極微量なケースにも利用することができます。本システム開発により、少しでも多くの患者様の診断を支援し、今後の医療の発展につながっていくことを望みます。

## 未染スライド(FFPE)の提出方法

### 検体量の目安

- 一般に 1 有核細胞から得られる DNA 収量は 6 pg 程度と見積もられる。  
(ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程参照)
- 仮に 10 ng の DNA を得る場合には約 2,000 細胞からの抽出が必要とされている。  
(ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程参照)
- 2,000 個の細胞を得るには、組織の面積が 60 ~ 100 mm<sup>2</sup> 程度必要。(厚さ 4 ~ 5 μm)
- FFPE 検体を使用する場合、必要枚数(切片厚が 4 ~ 5 μm の未染色標本)は以下が目安となる。

検体の種類	枚数	組織切片の面積	直径の目安
手術検体	2 ~ 5 枚	60 ~ 100 mm <sup>2</sup> 程度	8 mm × 8 mm 程度
生検検体	5 ~ 10 枚	4 ~ 60 mm <sup>2</sup> 程度	2 mm × 2 mm 以上
僅少な生検検体	15 ~ 20 枚	4 mm <sup>2</sup> 以下	2 mm × 2 mm



※極端に小さい検体(1 mm<sup>2</sup> 以下)や切片中の有核細胞数が少ない検体は必要な核酸量が得られない場合もある。

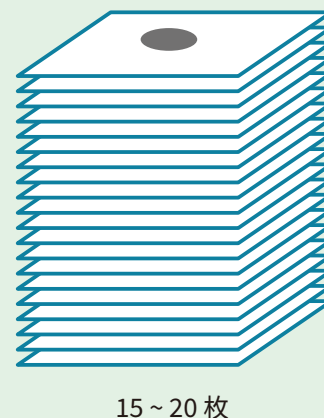
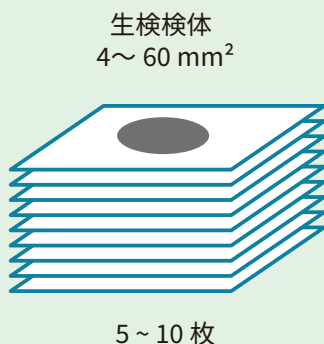
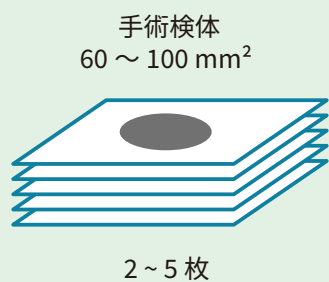
### 固定方法

- ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程に則り、適切な処理を実施する。
- 採取した組織は速やかに固定を行うこと。  
※手術検体は、採取後すぐに冷蔵庫等で適切な検体管理を行うこと。
- 10% 中性緩衝ホルマリン溶液で 6 ~ 48 時間の固定を行う。
- FFPE 試料について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。

### 検体提出の目安

切片厚：4 ~ 5 μm 腫瘍含有率 5% 以上推奨

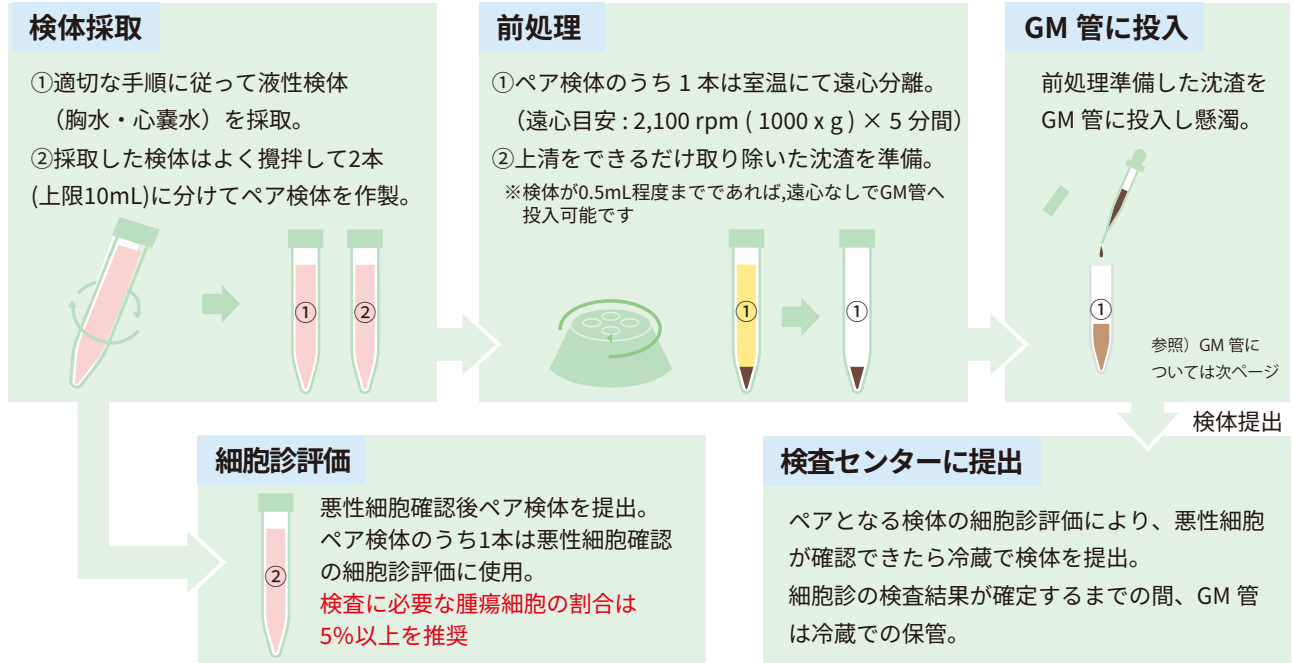
僅少な生検検体  
4 mm<sup>2</sup> 以下  
(2 mm × 2 mm 以下)





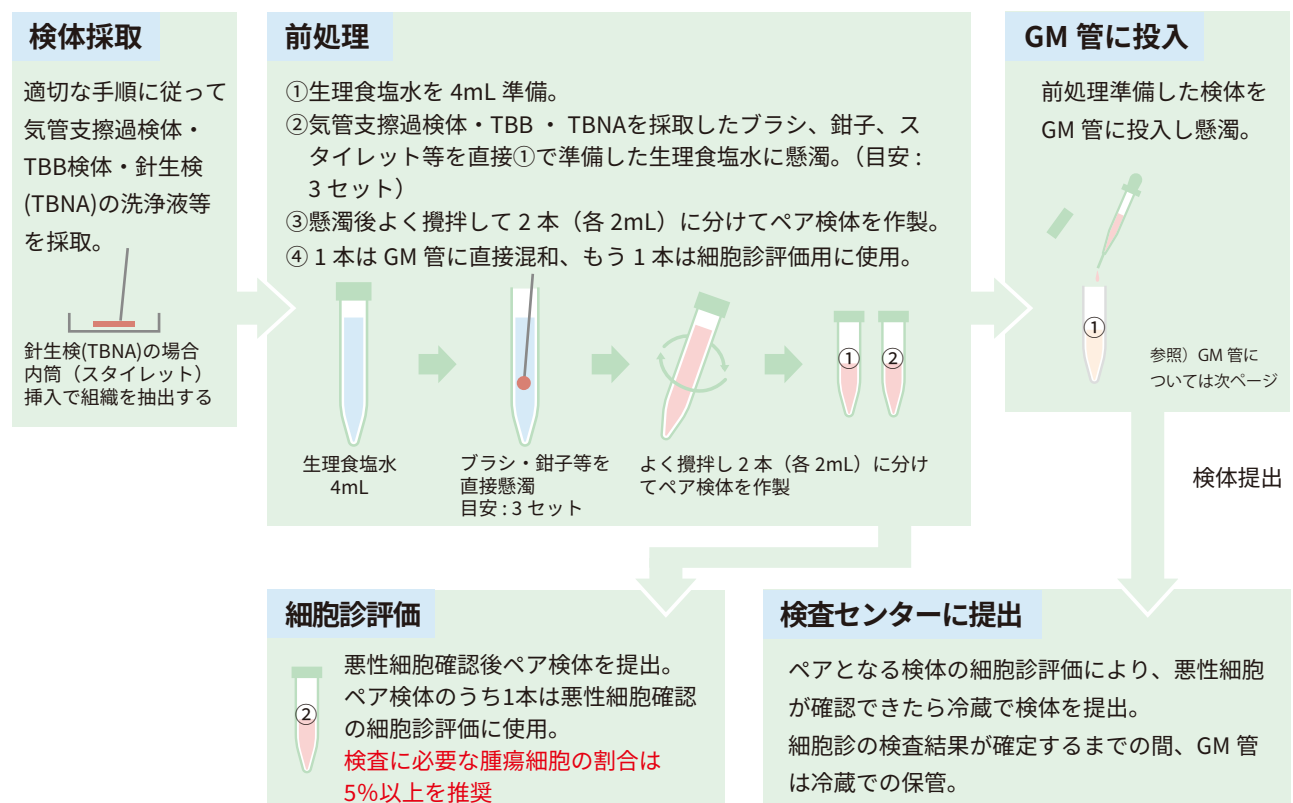
## 細胞診検体提出方法 液性検体 ( 胸水・心嚢水 等 ) の場合

- 細胞診評価用と提出用のペア検体を各 2 本準備 ( 上限10mL )
- 上限10mL ( 目安 ) の胸水を遠心分離後、沈渣にしてGM管に投入し懸濁
- 必ず細胞診評価により悪性細胞を確認し、確認できたペア検体を冷蔵にて提出
- 可能な限り速やかに処理を実施してください。処理中氷上キープも有効です



## 細胞診検体提出方法 気管支擦過(TBB)・針生検(TBNA)の洗浄液等の場合

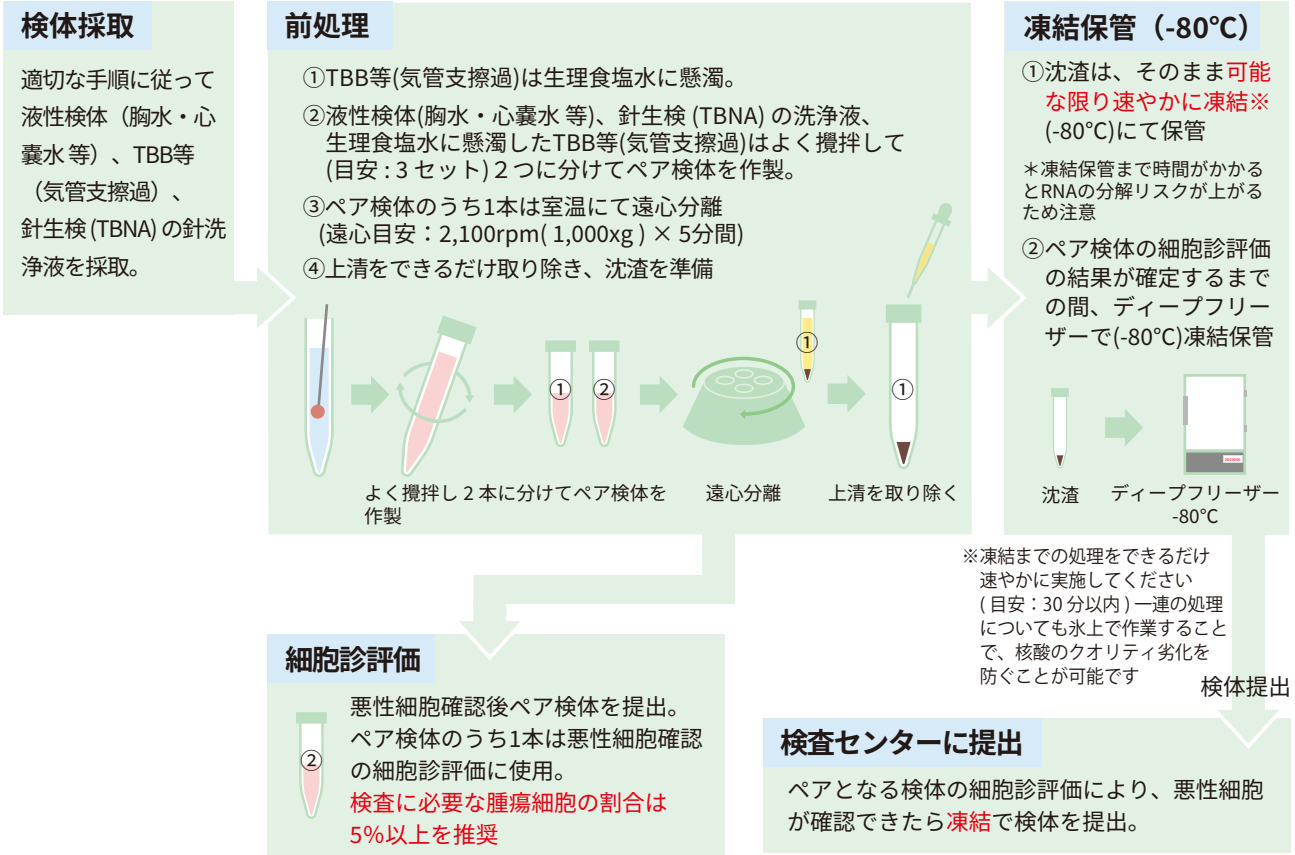
- 細胞診評価用と提出用のペア検体を各 2 本準備 ( 各2mL )
- 必ず細胞診評価により悪性細胞を確認し、確認できたペア検体を冷蔵にて提出
- 可能な限り速やかに処理を実施してください。処理中氷上キープも有効です



上記手順は弊社の基準に基づいております。

# 細胞診検体提出方法 細胞診沈渣の場合

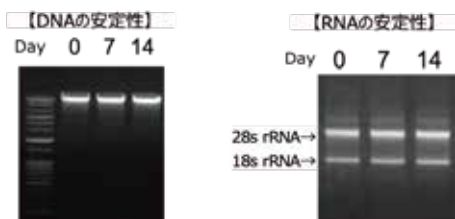
- ・細胞診評価用と提出用のペア検体を各2本準備
- ・必ず細胞診評価により悪性細胞を確認し、確認できたペア検体を凍結にて提出
- ・可能な限り凍結まで速やかに実施してください。凍結までの処理中、氷上キープも有効です



上記手順は弊社の基準に基づいております。

## 参照)GM 管 (核酸安定化剤入り検体容器)

GM 管はジーンメトリックス社が開発した核酸安定化剤入りの容器で組織検体内の核酸を長期に渡り安定的に保存する溶液管です。核酸品質を維持し、検査の効率化と精度の向上のために開発されました。



マウス肺組織：4℃で14日間、質の高いDNA, RNAの保存可能

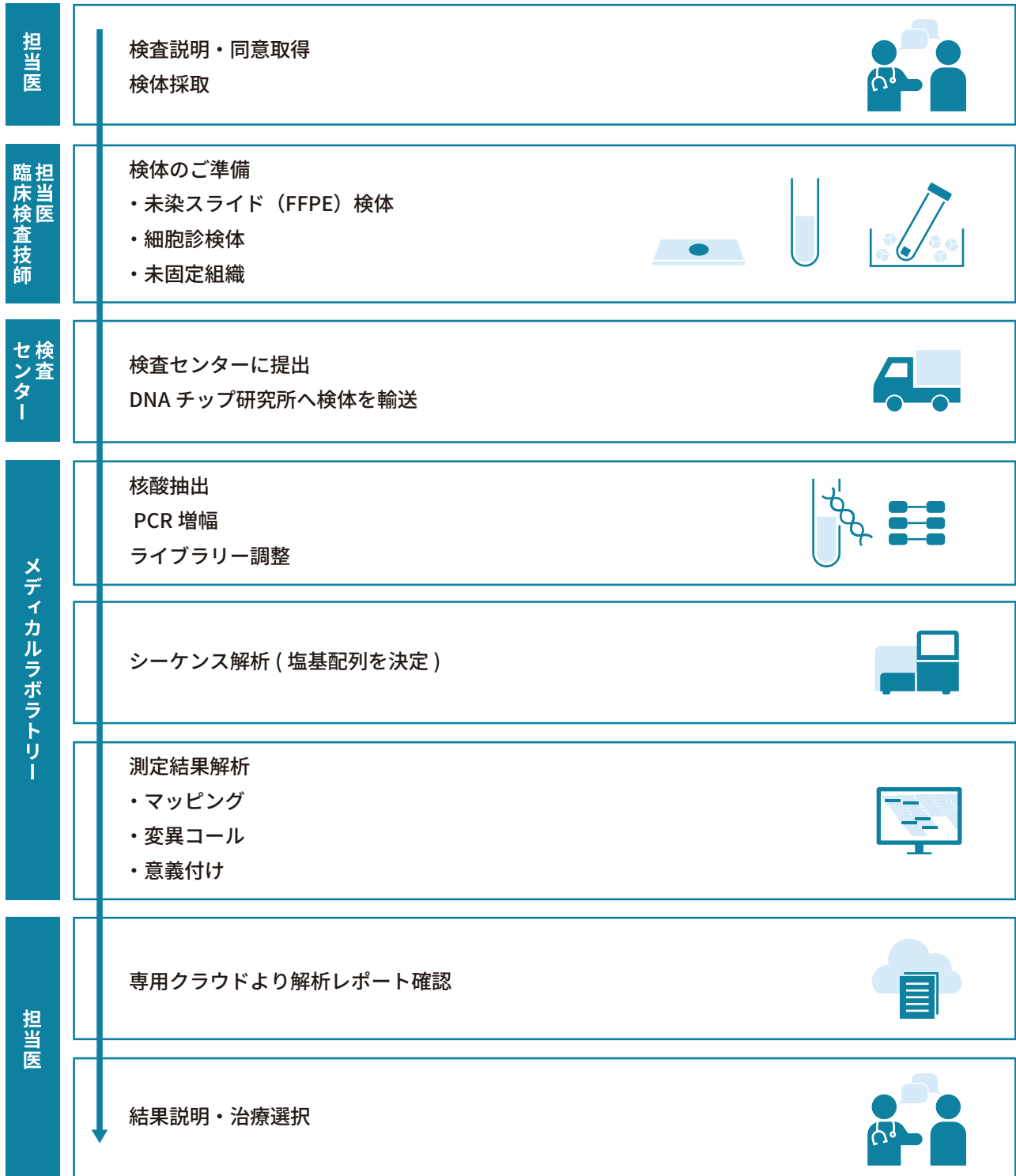
### 仕様

- チューブ材質：ポリプロピレン (PP)
- スクリューキャップ：高密度ポリエチレン (HDPE)
- 容器サイズ：5.0 mL 直径 17mm
- 耐用温度：-86°C ~ 100°C
- 耐遠心力：25000 xg
- 検体採取後 保管・輸送温度：冷蔵 (4°C)
- 使用期限：1年 (常温)
- 検体保存期間：14日以内 (冷蔵 4°C)

## 検査の流れ

肺がん コンパクトパネル<sup>®</sup> Dx マルチコンパニオン診断システムは以下の流れで行います。

未染スライド (FFPE) 検体、細胞診検体、未固定組織検体を用いて、核酸抽出から測定結果解析までを自社メディカルラボラトリーで行い、解析結果レポートを専用クラウドよりご返却いたします。



# 肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム

## 【使用目的又は効果】

本品は、下表の医薬品の非小細胞肺がん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】

EGFR 遺伝子変異：ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩

アフア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

ブリグチニブ

ROS1 融合遺伝子：クリゾチニブ

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異：テポチニブ塩酸塩水和物

KRAS 遺伝子変異 (G12C)：ソトラシブ

BRAF 遺伝子変異 (V600E)：ダブルフェニブメシル酸塩およびトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

RET 融合遺伝子：セルペルカチニブ

一般的名称: 体細胞遺伝子変異解析プログラム

承認番号: 30400BZX00263000

承認年月: 2022年11月16日

一部変更承認日: 2024年1月26日



肺がん コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム  
専用 Web ページのご案内

[www.dna-chip.co.jp/gene/compactpanel/](http://www.dna-chip.co.jp/gene/compactpanel/)

製造販売元

 株式会社 DNAチップ研究所

本社

東京都港区海岸 1-15-1 スズエベイディウム 5 階

メディカルラボラトリー (臨床検査実施機関)

神奈川県川崎市中原区新丸子東 3 丁目 1200

KDX 武蔵小杉ビル 9 階

clinical-support@dna-chip.co.jp (サポートセンター)

取扱店