

この電子化された添付文書をよく読んでから使用してください。

体外診断用医薬品

\*\*2025年2月改訂(第5版)

\*2022年12月改訂(第4版)

製造販売承認番号:30300EZX00102000

ミスマッチ修復機能欠損検出キット

# ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)

## 【一般的な注意】

1. 本品は体外診断用であり、それ以外の目的には使用しないでください。
2. \*\*2. 薬剤の適応判定に用いる際は、本使用目的欄に記載されている薬剤の本邦における最新の電子化された添付文書(【効能・効果】及び<sup>く</sup>効能・効果に関連する使用上の注意>欄等)を参照の上、使用してください。
3. 染色結果に基づく臨床診断は、臨床症状やほかの検査結果などと併せて、担当医師が総合的に判断してください。
4. 電子化された添付文書に記載された使用目的及び用法・用量に従って使用してください。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かねます。
5. 組合せて使用する試薬の電子化された添付文書、使用する機器の電子化された添付文書及び取扱説明書をよく読み、記載に従って使用してください。

## 【形状・構造等(キットの構成)】

構成試薬	成分	分量
一次抗体	抗 MSH2 マウスモノクローナル抗体 (G219-1129)	5 mL(50 テスト)
ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット(別売)※	250 テスト	
インヒビター	過酸化水素	25 mL
リンカー-HQ	ヒドロキシキノキサリン標識 抗マウス IgG ヤギポリクローナル抗体	25 mL
マルチマー-HRP	ペルオキシダーゼ標識 抗ヒドロキシキノキサリン マウスモノクローナル抗体	25 mL
DAB 試薬	3,3'-ジアミノベンジジン	25 mL
H2O2 試薬	過酸化水素	25 mL
COPPER 試薬	硫酸銅	25 mL

※ 別売のベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット(商品コード 111427)と一緒にご使用ください。

## 【使用目的】

がん組織中の MSH2 タンパクの検出

- ベムプロリズマブ(遺伝子組換え)の固形癌患者への適応を判定するための補助
- 大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助
- 大腸癌における化学療法の選択の補助

\*\*- オラパリブの子宫体癌患者への適応を判定するための補助

「使用目的に関連する使用上の注意」

大腸癌における化学療法の選択の補助に用いる場合は、切除可能な進行・再発の結腸・直腸癌における術後補助化学療法の選択の補助に用いること。

## 【測定原理】

本品は、リンカー HQ(ブリッジ試薬)を使用した免疫組織化学染色法により、がん組織中の MSH2 タンパクを検出します。スライド標本上の抗原に一次抗体を反応させると、切片に存在する対象抗原と結合します。次にベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキットのヒドロキシキノキサリンで標識したリンカー-HQ 及びペルオキシダーゼで標識したマルチマー-HRP を反応させると、スライドガラス上に対象抗原-一次抗体-

リンカー-HQ-マルチマー-HRP 結合物が形成されます。この結合物に対して、ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキットの DAB 試薬、H2O2 試薬及び COPPER 試薬を添加すると、酵素反応により、切片に存在する対象抗原が茶褐色に染色されます<sup>1)</sup>。茶褐色に可視化された抗原部位を光学顕微鏡で観察し、MSH2 タンパク発現の保持/消失を判定します。

## 【操作上の注意】

1. 検体にはホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを使用してください。
2. 検体は採取後速やかに固定してください。固定条件は、10%中性緩衝ホルマリンの使用を推奨します<sup>2)</sup>。検体の 15~20 倍量の固定液を用いて、15~25°C<sup>3)</sup>で 6~72 時間固定してください。
3. 固定不良等の病理標本作製過程における不適切な操作が染色不良の原因となりうることから、ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程等を遵守してください。
4. 検体となる切片は 4 μm に薄切り、シラン等がコートされたスライドガラスに貼り付け、薄切後は速やかに染色を実施してください。また、使用するスライドガラスは、製造後なるべく新しいものを使用してください。
5. 本品は、既に適切な濃度に希釈されているので、希釈せずにそのまま使用してください。希釈して使用するとじゅうぶんな染色結果が得られないことがあります。
6. 染色を行う場合には、必ず同時に精度管理用コントロールスライドの染色を行い、染色操作が適切に行われていることを確認してください。

※7. 本品の適用機器はベンタナ ベンチマーク ULTRA、ベンタナ XT システム ベンチマークモジュール XT 及びベンタナ ベンチマーク GX、ベンチマーク ULTRA PLUS です。

## 【用法・用量(操作方法)】

1. 別途必要な器具・器材・試薬

- ・スライドバーコードラベル
- ・リアクションバッファー  
(精製水又は脱イオン水で 10 倍に希釈しておく)
- ・液体カバースリップ HI 又は液体カバースリップ ULTRA
- ・EZ バッファー  
(精製水又は脱イオン水で 10 倍に希釈しておく)
- ・CC1 バッファー又は CC1 バッファー ULTRA
- ・ヘマトキシリノ核染色試薬 II
- ・炭酸リチウム試薬
- ・精製水又は脱イオン水
- ・染色用バット、染色カゴ
- ・キシレン、アルコール(透徹用)
- ・カバーガラス、封入剤
- ・イムノブロック等、検体の前処理に必要な試薬
- ・光学顕微鏡
- ・陰性コントロール マウスモノクローナル抗体用
- ・精度管理用コントロールスライド

2. 試薬の使用方法

- (1) 本品はそのままご使用ください。
- (2) 初回使用時の試薬本品の外箱、又はラベルに付いている登録ボタン又は二次元バーコードを機器付属の専用ツールで読み取り、装置に登録します。
- (3) 必要に応じて調製したバッファー類、液体カバースリップをバッファー モジュールの各ボトルに充填します。

3. スライド標本の準備

- (1) 適切な方法により固定、包埋した検体を 4 μm に薄切り、シラン等がコートされたスライドガラスに貼り付けます。
- (2) 1 検体につき、スライド標本を 2 枚準備します。1 枚は一次抗体、もう 1 枚は試薬対照スライドとして一次抗体の代わりに別売の陰性コントロール試薬(陰性コントロール マウスモノクローナル抗体用)を用いて染色を行います。

- (3) 精度管理用コントロールスライドをスライド標本と同様の手順で作製します。その際、あらかじめ MSH2 タンパク発現の保持及び消失が確認されている検体を用いてください。

#### 4. 染色プロトコールの設定

\*本品は「ベンタナ ベンチマーク ULTRA」、「ベンタナ XT システム ベンチマークモジュール XT」、「ベンタナ ベンチマーク GX」又は「ベンチマーク ULTRA PLUS」を用いて操作します。それぞれ以下のプロセージャ及び推奨染色条件で染色を行ってください。電子化された添付文書に記載された染色条件を逸脱した場合、適切な判定結果が得られない可能性があります。

表 1 各機種におけるプロセージャ名

機種名	プロセージャ名
ベンタナ ベンチマーク ULTRA／ ベンチマーク ULTRA PLUS	U MMR panel J
ベンタナ XT システム ベンチマークモジュール XT	XT MMR Panel J
ベンタナ ベンチマーク GX	GX MMR Panel J

表 2 染色条件

染色工程	設定内容		
	U L T R A ／ ULTRA PLUS	XT	GX
Antibody (一次抗体)	anti-MSH2 Mouse Mono Ab Selected or Negative Control Selected		
Deparaffinization (脱パラフィン)	Selected	Selected	Selected
Cell Conditioning (熱処理)	ULTRA CC1 40 min, 100°C	CC1 40 min	CC1 40 min
Pre-Primary Peroxidase Inhibitor (ペルオキシダーゼインヒビター前処理)	Selected	Selected	Selected
Antibody (一次抗体)	12 min,36°C	12 min,37°C	12 min,37°C
HQ Linker (リンカー-HQ)	8 min		
HRP Multimer (マルチマー-HRP)	8 min		
Counterstain (核染色)	Hematoxylin II – 4 min		
Post Counterstain (色出し)	Bluing – 4 min		

#### 5. 測定(操作)方法

- 本品は自動免疫染色装置を用いて操作を行います。代表的な自動免疫装置である「ベンタナ ベンチマーク ULTRA」を使用した場合の全自動の操作方法は、以下のとおりです。  
(詳しくは自動免疫染色装置の取扱説明書を参照してください。)
- 染色モジュール、PC、E-bar システムの順に電源を入れます。
  - Windows 画面から VSS ソフトウェアを立ち上げます。
  - Instrument View を表示し、画面右下の Ready モードボタンをクリックします。
  - 装置の取扱説明書に従ってプロトコールを作成し、ソフトウェアに保存します。
  - バーコードラベルを印字し、検体スライドに貼り付けます。
  - 必要な試薬を染色モジュールにセットします。
  - 検体スライドを染色モジュールにセットし、スライドドローワーと試薬フードを閉めます。
  - 染色モジュールにあらかじめセットされているバッファー類の量がじゅうぶんにあることを確認し、Running モードボタンをクリックし、染色開始確認のホップアップ画面の Yes をクリックします。試薬と検体スライドのバーコードを読み取り後、染色処理が開始されます。

- 検体スライドを加熱してパラフィンを溶解し、その後 EZ バッファーで洗浄することにより脱パラフィンが行われます。
- 検体スライドは CC1 バッファー ULTRA により設定された条件で熱処理が行われます。
- スライド上の検体にインヒビターを 1 滴(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 4 分間反応します。
- スライド上のインヒビターを洗浄後、試薬対照以外の全てのスライドには一次抗体、試薬対照スライドには別売の陰性コントロール試薬を 1 滴(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 12 分間反応します。
- スライド上の一次抗体を洗浄後、リンカー-HQ を 1 滴(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 8 分間反応します。
- スライド上のリンカー-HQ を洗浄後、マルチマー-HRP を 1 滴(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 8 分間反応します。
- スライド上のマルチマー-HRP を洗浄後、DAB 試薬と H2O2 試薬を 1 滴ずつ(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 8 分間反応します。
- スライド上の DAB 試薬と H2O2 試薬を洗浄後、COPPER 試薬を 1 滴(約 100  $\mu$  L)加え、36°C で 4 分間反応します。
- スライド上の COPPER 試薬を洗浄します。

#### 対比染色

検出終了後、対比染色として核染色及び色出しを実施します。

- 染色が終了したら、装置からスライド標本を取り外します。
- スライド標本を水洗、脱水、透徹後、封入します。

#### 【測定結果の判定法】

##### 1. 判定方法

光学顕微鏡により鏡検を行います。組織形態及び背景染色に問題がないことを確認した後、精度管理用コントロールスライド及び試薬対照スライドの染色に問題がないことを確認します。いずれも問題がない場合は、検体スライドの内部陽性コントロール細胞(腫瘍近傍のリンパ球、線維芽細胞または正常大腸上皮細胞)において、背景染色と比べて明瞭な核染色が認められること確認した後、腫瘍細胞の核における MSH2 タンパクの発現を判定します。なお、精度管理用コントロールスライド及び試薬対照スライドとしてそれぞれ以下のスライドを準備します。

##### 精度管理用コントロールスライド

###### 陽性コントロール

陽性コントロールは、検体スライドと同じ手順で染色を行います。検体と同じスライドに陽性コントロール切片をのせて染色を行う方法が最適であり、一次抗体または他の重要な試薬に問題があつたことを特定することができる。

陽性染色を有する組織は、抗体が検出対象に結合し、装置が適切に機能したことを確認するのに適しています。陽性染色を有する組織は、陽性および陰性の両方の染色細胞または組織成分を含み、陽性コントロール及び陰性コントロールの両方として機能することができます。剖検、生検または手術で得られた組織を、検体スライドと同一の方法でできるだけ早く固定したものを使用してください。また検体スライドとは異なる方法で固定した組織切片を使用する場合は、固定以降の操作の適切性を確認することができます。

陽性コントロールは、その測定が正しく実施されたことを確認する目的にのみ使用し、患者検体の判定の補助には使用しないでください。陽性コントロールが陽性染色を示すことができなかつた場合、その検体での結果は無効となります。

あらかじめ本品で MSH2 タンパクが発現していることを確認した 固形癌(大腸癌や子宮内膜癌等)組織または正常扁桃組織を陽性コントロールとして使用することができます。陽性コントロールは、腫瘍細胞および／または正常組織において明瞭な核染色を示します。また、すべての組織において、内部陽性コントロール細胞(腫瘍近傍のリンパ球、線維芽細胞または正常大腸上皮細胞等)で核染色が確認できます。

## 陰性コントロール

MSH2 タンパクは全ての組織において発現しているため、陰性コントロールとして使用できる正常組織はありません。陰性コントロールを使用する場合は、あらかじめ本品で MSH2 タンパク消失を確認した固形癌(大腸癌や子宮内膜癌等)組織をご使用ください。なお、陰性コントロールは、その測定が正しく実施されたことを確認する目的にのみに使用し、患者検体の判定の補助には使用しないでください。

## 試薬対照スライド

検体スライドを一次抗体の代わりに別売の陰性コントロール試薬で染色したスライド標本です。いずれの細胞にも陽性所見が認められないことを確認します。陽性所見がある場合、非特異反応が生じていると考えられます。

## 2. 判定基準

### MSH2 タンパクの検出

\*\*腫瘍細胞の内部コントロール細胞における核への染色が確認できる状態で、腫瘍細胞の核に明確な茶褐色の染色が認められる場合は、MSH2 タンパク発現が保持されていると判定します。また、内部陽性コントロール細胞における核への染色が確認できる状態で、腫瘍細胞の核に局所的で弱く不明瞭な染色が認められる、あるいは染色が全く認められない場合、MSH2 タンパクが消失していると判定します。なお、消失の所見がみられたときは他の免疫染色結果や組織診断等も踏まえ、病理医が総合的に判断してください。

表 3 MSH2 タンパクの発現状況に対する判定基準

判定	判定基準
保持	内部陽性コントロール細胞における核への染色が確認できる状態で、腫瘍細胞の核に明瞭な染色が認められる。
消失	内部陽性コントロール細胞における核への染色が確認できる状態で、腫瘍細胞の核に局所的で弱く不明瞭な染色が認められる、あるいは染色が全く認められない。点状の核染色は消失とする。

### ミスマッチ修復機能判定

本品と別売の 3 品目による結果を組合せることにより、患者のミスマッチ修復機能の判定を行ってください。全てのタンパクが発現している場合は pMMR(ミスマッチ修復機能正常(pMMR)、いずれか一つでも消失がある場合はミスマッチ修復機能欠損(dMMR)と判定されます。

表 4 ミスマッチ修復機能に対する判定基準

判定	判定基準
ミスマッチ修復機能正常(pMMR)	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク発現が全て保持されている
ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク発現が一つ以上消失している

- ベンタナ OptiView PMS2(A16-4)  
製造販売承認番号:30300EZX00101000
- ベンタナ OptiView MLH1(M1)  
製造販売承認番号:30300EZX00104000
- ベンタナ OptiView MSH6(SP93)  
製造販売承認番号:30300EZX00103000

## 3. 判定上の注意

以下の染色がみられる場合は判定にご注意ください。

### 非特異的背景染色:

非特異的な背景染色が確認される場合があります。その場合は陰性コントロール試薬で染色したスライド標本と比較し、非特異染色の程度を確認してください。また、細胞質染色が確認される場合がありますが、本品の判定においては対象外としてください。

### 限局性の染色:

腫瘍細胞に限局性に陽性を示すことがあります。本品の判定法に基づき、内部陽性コントロール細胞における核染色が確認できる状況で、腫瘍細胞での局所的で弱い核染色は「消失」と判定されるべきです。この時、腫瘍全体で染色強度が変化することがあります、判定には影響しません。

### 点状染色:

腫瘍内のいくつかの核内で点状の染色を示すことがあります。染色強度は様々ですが、この染色パターンは判定から無視してください。このタイプの染色パターンしか認められない場合には、「消失」と判定してください。

### 組織または染色アーチファクト:

検体処理および薄切プロセスに起因する組織学的アーチファクトは、本品の判定を困難にする可能性があります。これらのアーチファクトには、固定不良およびエッジ効果、DAB トランピング、核バブルリング、組織の一部の領域における染色の欠如、組織の引き裂きまたは折り畳み、および組織切片の欠損等が含まれます。場合によっては、新しい切片の再染色、または新しい検体の取得が必要になることがあります。

## 【臨床的意義】

「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドライン(第4版)<sup>4)</sup>及び「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン(第2版)<sup>5)</sup>では、dMMR 判定検査について以下のとおり記載されており、本邦における dMMR 判定検査の臨床的意義が確立されています。

- 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応判定を目的として、投与前に dMMR 判定検査を強く推奨する<sup>4)</sup>
- 切除可能進行再発大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に dMMR 判定検査を推奨する<sup>4)</sup>
- 大腸がん患者に対し、リンチ症候群のスクリーニングを目的として、dMMR 判定検査を強く推奨する<sup>4)</sup>
- 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するため dMMR 判定検査を強く推奨する<sup>5)</sup>

本品はがん組織中の MSH2 タンパクの検出キットであり、弊社が別売する他の品目による染色結果と組合せることにより、患者のミスマッチ修復機能欠損の判定、ならびに大腸癌患者におけるリンチ症候群と散発性大腸癌の鑑別を行なうことが可能です。更に、国内臨床性能試験の結果から、既存のペムプロリズマブのコンパニオン診断薬(マイクロサテライト不安定性検出キット)との同等性が示されています。

よって、本品は(1)ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)の固形癌患者への適応判定の補助、(2)大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助、(3)大腸癌における化学療法の選択の補助に対する臨床的意義を有しています。

### 遺伝子検査と本品の相関性<sup>6)</sup>

dMMR 判定における遺伝子検査(NGS 法及び MLH1 プロモーター領域のメチル化解析)と本品(IHC 法)の相関性を評価しました。遺伝子検査で MMR 遺伝子に病的変異なしかつ MLH1 プロモーター領域のメチル化なしの場合を pMMR、MMR 遺伝子に病的変異ありもしくは MLH1 プロモーター領域のメチル化ありの場合を dMMR と判定しました。また、本試験では、pMMR を陽性、dMMR を陰性として、dMMR 判定における遺伝子検査と本品の全体一致率(OPA)、陽性一致率(PPA)、陰性一致率(NPA)を算出しました。

その結果、大腸癌検体 117 例での dMMR 判定における遺伝子検査と本品の一一致率は、OPA 97.4%、PPA 98.8%、NPA 94.6%と算出され、良好な相関性が確認されました(表 5)。

表 5 dMMR 判定における遺伝子検査と本品の相関性

大腸癌		遺伝子検査		計
		pMMR	dMMR	
本品 (IHC 法)	pMMR	79 例	2 例	81 例
	dMMR	1 例	35 例	36 例
計		80 例	37 例	117 例

OPA : 97.4% (114/117, 95%CI:92.7-99.1%)

PPA : 98.8% (79/80, 95%CI:93.3-99.8%)

NPA : 94.6% (35/37, 95%CI:82.3-98.5%)

また、MSH2 タンパク検出における遺伝子検査と本品の相関性を評価しました。遺伝子検査で変異なしの場合を正常とし、本品で発現と判定された場合を一致と判定しました。また、遺伝子検査で病的変異ありの場合を異常と判定し、本品で消失と判定された場合を一致と判定しました。また、本試験では、正常/発現を陽性、異常/消失を陰性として、遺伝子検査から推定されるタンパク発現と本品の結果の OPA、PPA 及び NPA を算出しました。

その結果、大腸癌検体 118 例での遺伝子検査の結果から推定されるタンパク発現と本品の結果の一一致率は、OPA 98.3%、PPA 98.3%、NPA 100%と算出され、良好な相関性が確認されました(表 6)。

表 6 MSH2 タンパク検出における遺伝子検査と本品の相関性

推定発現 vs 染色結果	遺伝子検査による結果		計
	正常	異常	
一致	113 例	3 例	116 例
不一致	2 例	0 例	2 例
計	115 例	3 例	118 例

OPA : 98.3% (116/118, 95%CI:94.0-99.5%)

PPA : 98.3% (113/115, 95%CI:93.9-99.5%)

NPA : 100% (3/3, 95%CI:43.9-100%)

#### MSI 検査と本品の相関性<sup>6)</sup>

dMMR 判定における MSI 植検と本品(IHC 法)の相関性を評価しました。本試験では、MSI 植検で MSS または MSI-L/本品で pMMR を陽性、MSI 植検で MSI-H/本品で dMMR を陰性として、dMMR 判定における MSI 植検と本品の OPA、PPA 及び NPA を算出しました。

その結果、大腸癌検体 105 例での dMMR 判定における MSI 植検と本品の一一致率は、OPA 99.0%、PPA 100%、NPA 98.2%と算出され、良好な相関性が確認されました(表 7)。

また、固形癌検体 135 例(大腸癌 105 例、その他固形癌 30 例(子宮内膜癌・胆道癌各 6 例、膀胱癌 5 例、胃癌 4 例、乳癌 2 例、神経内分泌癌・小腸癌・胸腺癌・肛門管癌・小細胞癌・食道癌・卵巣癌各 1 例))での各一致率は、OPA 98.5%、PPA 98.6 %、NPA 98.5%と算出され、大腸癌検体と同様、良好な相関性が確認されました(表 8)。

表 7 dMMR 判定における MSI 植検と本品の相関性

大腸癌		MSI 植検		計
		MSS/MSI-L	MSI-H	
本品 (IHC 法)	pMMR	50 例	1 例	51 例
	dMMR	0 例	54 例	54 例
計		50 例	55 例	105 例

OPA : 99.0% (104/105, 95%CI:94.8-99.8%)

PPA : 100% (50/50, 95%CI:92.9-100%)

NPA : 98.2% (54/55, 95%CI:90.4-99.7%)

#### 表 8 dMMR 判定における MSI 植検と本品の相関性

固形癌		MSI 植検		計
		MSS/MSI-L	MSI-H	
本品 (IHC 法)	pMMR	69 例	1 例	70 例
	dMMR	1 例	64 例	65 例
計		70 例	65 例	135 例

OPA : 98.5% (133/135, 95%CI:94.8-99.6%)

PPA : 98.6% (69/70, 95%CI:92.3-99.7%)

NPA : 98.5% (64/65, 95%CI:91.8-99.7%)

#### \*\*国際共同第 III 相試験(DUO-E 試験)

化学療法歴のない<sup>注1)</sup>進行・再発<sup>注2)</sup>の子宮体癌患者<sup>注3)</sup>718 例(①オラパリブ/デュルバルマブ/化学療法群<sup>注4)</sup>239 例、②デュルバルマブ/化学療法群<sup>注4)</sup>238 例、③化学療法群<sup>注4)</sup>241 例、うち、日本人はそれぞれ①26 例、②30 例、③32 例)を対象として、上記①及び②の有効性及び安全性を、③と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験を実施しました。

主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、オラパリブ/デュルバルマブ/化学療法群及びデュルバルマブ/化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示しました(①化学療法群に対するオラパリブ/デュルバルマブ/化学療法群のハザード比 0.55、95%信頼区間 0.43~0.69、p < 0.0001[両側]、中央

値:オラパリブ/デュルバルマブ/化学療法群 15.1 カ月、化学療法群 9.6 カ月、②化学療法群に対するデュルバルマブ/化学療法群のハザード比 0.71、95%信頼区間 0.57~0.89、p = 0.003[両側]、中央値:デュルバルマブ/化学療法群 10.2 カ月、化学療法群 9.6 カ月)。(2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

\*\*pMMR の患者集団及び dMMR の患者集団における無増悪生存期間はそれぞれ下表のとおりでした。

注 1)術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が 12 カ月間以上の患者が対象とされました。

注 2)以下のいずれかに該当する患者が対象とされました。

- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 分類(2009 年版)III 期のうち、手術又は生検後に RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者  
- FIGO 分類(2009 年版)IV 期の患者(手術又は生検後の残存病変の有無は問わない)  
- 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

注 3)組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされました(癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされました)。

注 4)用法・用量は以下のとおりとされました。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
オラパリブ/ デュルバルマブ/ 化学療法群	CBDCA 及び PTX <sup>※1, 2</sup> との併用で、デュルバルマブ 1,120mg を Q3W で静脈内投与 <sup>※3</sup>	デュルバルマブ 1,500mg を Q4W で静脈内投与 オラパリブ 300mg を BID 経口投与
デュルバルマブ/ 化学療法群	CBDCA 及び PTX <sup>※1, 2</sup> との併用で、デュルバルマブ 1,120mg を Q3W で静脈内投与 <sup>※3</sup>	デュルバルマブ 1,500mg を Q4W で静脈内投与 オラパリブのプラセボを BID 経口投与
化学療法群	CBDCA 及び PTX <sup>※1, 2</sup> との併用で、デュルバルマブのプラセボを Q3W で静脈内投与 <sup>※3</sup>	デュルバルマブのプラセボを Q4W で静脈内投与 オラパリブのプラセボを BID 経口投与

BID:1 日 2 回、CBDCA:カルボプラチナ、PTX:パクリタキセル、Q3W:3 週間間隔、Q4W:4 週間間隔、※1:CBDCA AUC5 又は 6 mg · min/mL 相当量及び PTX 175 mg/m<sup>2</sup> を Q3W で静脈内投与、※2:CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA 及び②PTX をそれぞれ①シスプラチナ及び②パクリタキセル(アルブミン懸濁型)又はドセタキセル水和物に変更することが可能とされました、※3:最大 6 回投与

表 9 pMMR の患者集団における無増悪生存期間(治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	オラパリブ/ デュルバルマブ/ 化学療法群	デュルバルマブ/ 化学療法群	化学療法群
例数	191	192	192
中央値 [95%信頼区間](カ月)	15.0 [12.4, 18.0]	9.9 [9.4, 12.5]	9.7 [9.2, 10.1]
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>※4, ※6</sup>	0.57 [0.44, 0.73]	0.77 [0.60, 0.97]	該当なし
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>※5, ※6</sup>	0.76 [0.59, 0.99]	該当なし	該当なし

※4:化学療法群との比較、※5:デュルバルマブ/化学療法群との比較、※6:非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

表 10 dMMR の患者集団における無増悪生存期間(治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	オラパリブ/ デュルバルマブ/ 化学療法群	デュルバルマブ/ 化学療法群	化学療法群
例数	48	46	49
中央値 [95%信頼区間](カ月)	31.8 [12.4, 未達]	未達 [未達, 未達]	7.0 [6.7, 14.8]
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>※7, ※9</sup>	0.41 [0.21, 0.75]	0.42 [0.22, 0.80]	該当なし
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>※8, ※9</sup>	0.97 [0.49, 1.98]	該当なし	該当なし

※7:化学療法群との比較、※8:デュルバルマブ/化学療法群との比較、※9:非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

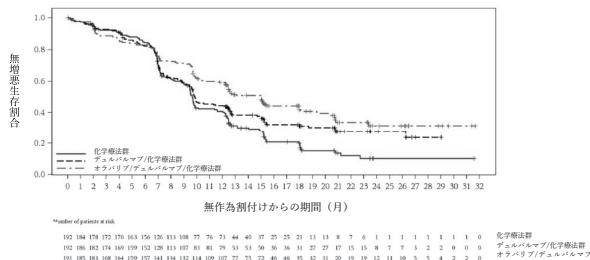


図 DUO-E 試験：無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線(pMMR の患者集団、治験担当医師判定)

DUO-E 試験の pMMR 及び dMMR の確認には CTA (Clinical Trial Assay) として IHC 法が使用されたことから、DUO-E 試験で使用された患者検体 541 例を用いて本品と CTA の同等性を評価しました。pMMR を陽性、dMMR を陰性として、dMMR 判定における本品と CTA の陽性一致率(PPA)、陰性一致率(NPA)、全体一致率(OPA)を算出しました。その結果、PPA96.8%、NPA98.1%、OPA 97.0%でした。

表 11 本品と CTA との一致

本品	CTA		
	pMMR	dMMR	合計
pMMR	422	2	424
dMMR	14	103	117
合計	436	105	541
PPA (95% CI):	96.8 (94.7 - 98.2) %		
NPA (95% CI):	98.1 (93.3 - 99.8) %		
OPA (95% CI):	97.0 (95.2 - 98.3) %		

## 【性能】

### 1. 性能

【用法・用量(操作方法)】の記載に従い試験を行った場合、下記の規格値に適合します。

#### 規格

出荷試験用コントロールスライドとして大腸癌組織から作製したスライド標本を染色し、特異的染色及び背景染色の染色強度を 0 ~ 4 に便宜的にスコア化するとき、以下の結果が得られます。

- 試験対象ロットと品質を確認済みのロットで染色したスライド標本の背景染色が適切であり、腫瘍細胞及び内部陽性コントロール細胞における特異的染色の染色強度が 3 以上であること。
  - 試験対象ロットと品質を確認済みのロットで染色したスライド標本の特異的染色の染色強度を比較するとき、その差は 0.5 以内であること。
  - 陰性コントロール試薬で染色したスライド標本の背景染色が適切であり、その染色強度は 0.5 以下であること。
- 出荷試験用コントロールスライドとして扁桃組織から作製したスライド標本を染色し、特異的染色及び背景染色の染色強度を 0 ~ 4 に便宜的にスコア化するとき、以下の結果が得られます。
- 試験対象ロットと品質を確認済みのロットで染色したスライド標本の背景染色が適切であり、胚中心に存在する細胞及び濾胞間領域の細胞の核染色の染色強度は 3 以上であること。
  - 試験対象ロットと品質を確認済みのロットで染色したスライド標本の特異的染色の染色強度を比較するとき、その差は 0.5 以内であること。
  - 陰性コントロール試薬で染色したスライド標本の背景染色が適切であり、染色強度は 0.5 以下であること。

### 2. 最小検出感度

本品はスライド上の組織を検体として免疫組織染色を行うものであり、検体中の抗原量を正確に測定することができないため、本品の最小検出感度を定量的に示すことはできません。

## 【使用上又は取扱い上の注意】

### 1. 取扱い上(危険防止)の注意

- スライド標本や試薬を取り扱っている間は、使い捨ての手袋の着用を推奨します。
- スライド標本や試薬を取り扱っている場所での喫煙・飲食は避けてください。
- スライド標本は、感染性のあるものとして取り扱い、適切な予防措置をとってください。
- 試薬、スライド標本が皮膚や粘膜に直接接触しないようにしてください。
- 試薬がこぼれたり、漏れたりした場合は、消毒剤及び洗浄剤できれいに拭き取ってください。
- 試薬が誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合、水でじゅうぶんに洗い流すなどの応急措置を行い、必要があれば医師の手当てなどを受けてください。

### 2. 使用上の注意

- 試薬は必ず貯蔵方法に従って保存し、凍結など指定の条件以外で保存したものや使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- 試薬を装置にセットする場合は、必ずキャップとストッパーを外してからセットしてください。
- 使用後の試薬は、できるだけ速やかにキャップをはめて冷蔵庫に保管してください。
- 試薬の注ぎ足しは行わないでください。

### 3. 廃棄上の注意

廃棄にあたっては、各施設の内部規則及び各地域により規定されている水質汚濁防止法などの規則に留意して処理してください。

## 【貯蔵方法・有効期間】

### 1. 貯蔵方法

2~8°Cで保存してください。凍結は避けてください。

### 2. 有効期間

一次抗体: 24 カ月

ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット: 12 カ月

## 【包装単位】

ベンタナ OptiView MSH2(G219-1129)

### 1. 一次抗体

ベンタナ MSH2 (G219-1129) RxRx 50 テスト 5 mL×1 ディスペンサー

### 2. 検出試薬

ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット(別売) 250 テスト

インヒビター 25 mL×1 ディスペンサー

リンカー-HQ 25 mL×1 ディスペンサー

マルチマー-HRP 25 mL×1 ディスペンサー

DAB 試薬 25 mL×1 ディスペンサー

H2O2 試薬 25 mL×1 ディスペンサー

COPPER 試薬 25 mL×1 ディスペンサー

## 【主要文献】

- Wong HI, Christie M, Gately L, et al (2018) Mismatch repair deficiency assessment by immunohistochemistry: for Lynch syndrome screening and beyond Future Oncol 14:2725-2739.
- Sheehan, D.C. et al. Theory and Practice of Histotechnology. 2nd edition. St. Louis, MO: The C.V. Mosby Company. 1980.
- Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- 日本臨床腫瘍学会「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドライン(第4版)」
- 日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン(第2版)」
- 自社データ

**【問い合わせ先】**

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

カスタマーサーリューションセンター

〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70

フリーダイヤル:0120-600-152

**【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】**

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70

フリーダイヤル:0120-600-152

---

VENTANA は Roche の登録商標です。  
その他の全ての製品名及び商標は、各所有者に帰属します。

