コンパニオン診断をめぐる規制と評価の動向

医薬品医療機器総合機構
体外診断薬審査室
矢花直幸

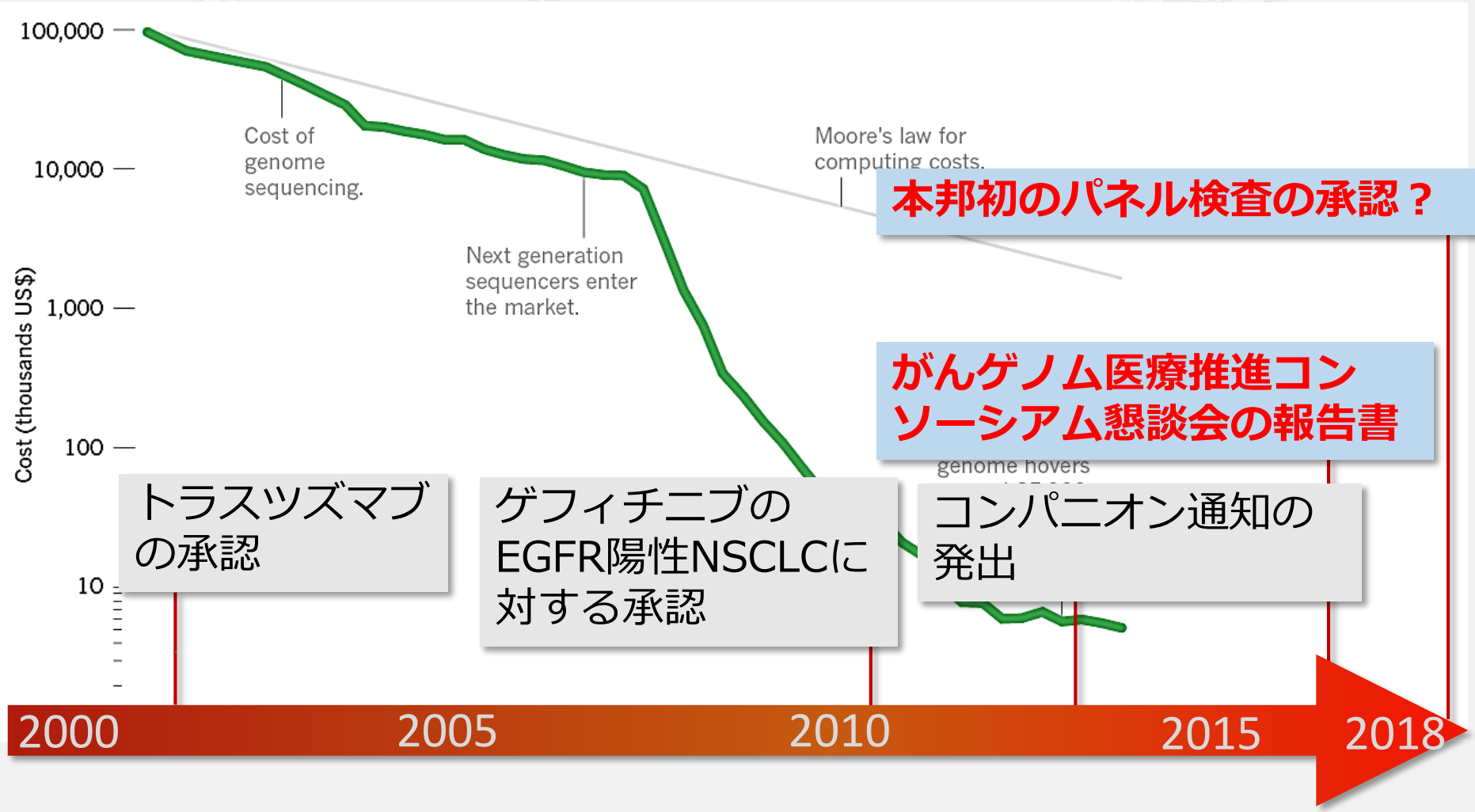
第107回日本病理学会総会
COI開示及び免責事項

発表者名：矢花直幸

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

また本講演の内容は発表者の個人的見解を含むものであり、PMDAの公式の見解ではありません。

CDx時代からパネル検査時代へ



Nature 2014 507: 294

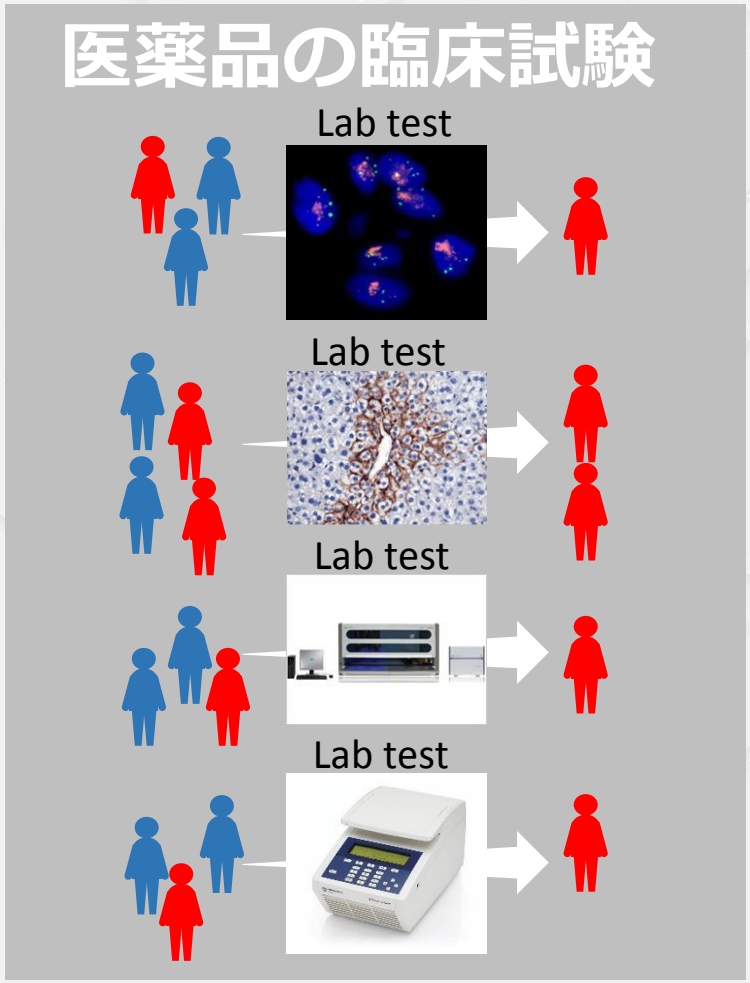
本邦で承認されているCDx

CDx の販売名	対応する医薬品	バイオマーカー
ポテリジオテストIHC/ポテリジオテストFCM	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	CCR4 タンパク質
コバス BRAF V600 変異検出キット	ベムラフェニブ	BRAF 変異
ヒストファイン ALK iAEP キット	アレクチニブ	ALK タンパク質
Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット	クリゾチニブ・アレクチニブ	ALK 融合遺伝子
THxID BRAF キット	ダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	BRAF 変異
コバス EGFR 変異検出キット v2.0	オシメルチニブメシル酸塩	EGFR 変異
OncoGuide AmoyDx ROS1 融合遺伝子検出キット	クリゾチニブ	ROS1 融合遺伝子 (RNA)
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	PD-L1 タンパク質
ベンタナ OptiView ALK (D5F3)	クリゾチニブ・セリチニブ	ALK タンパク質
MEBGEN RASKET-B キット	セツキシマブ（遺伝子組換え）・パニツズマブ（遺伝子組換え）	KRAS 及び NRAS 変異
BRACAnalyis 診断システム	オラパリブ	BRCA1 及び BRCA2 変異
オンコマイン Dx Target test	ダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	BRAF 変異

CDxの意義

医薬品の臨床試験
Lab test
Lab test
Lab test
Lab test
同等性に基づく
臨床性能の担保
市販後
本邦における
標準的検査
保険適用

CDxの意義


医薬品の臨床試験
Lab test
Lab test
Lab test
Lab test

市販後
後発CDx
同等性に基づく臨床性能の担保
本邦における
標準的検査
保険適用

本邦におけるCDxの今後の課題

- **One CDx to One clinical trial.**
  - ✓ “One CDx to One drug”ではなく，また “One CDx to One biomarker”でもない.
  - ✓例：ALK, BRAF, etc
  - ✓分析学的同等性に基づく開発により，複数の医薬品に使用可能なCDxが増えることを期待.
- **がんのサブタイプの診断とCDxの境界があいまいになる.**
  - ✓医薬品投与の治療反応因子としてのCDxの位置付けが確立されるにつれ，通常診療で測定する検査項目としての位置づけを獲得し，両者の境界はあいまいになる.
  - ✓例：乳癌におけるHER2

遺伝子一つのCDx検査から数百遺伝子のパネル検査へ– 期待されるベネフィット

NGSの実用化は以下のような変化をもたらしつつある:

- 多数の遺伝子のSNV, Ins/Dels, CNA, 染色体転座などの様々なタイプの変異の情報を入手できるようになる.
- これまでのCDxのみならず，治療反応因子や予後因子などの情報に基づき，さらなる個別化医療が可能となる.

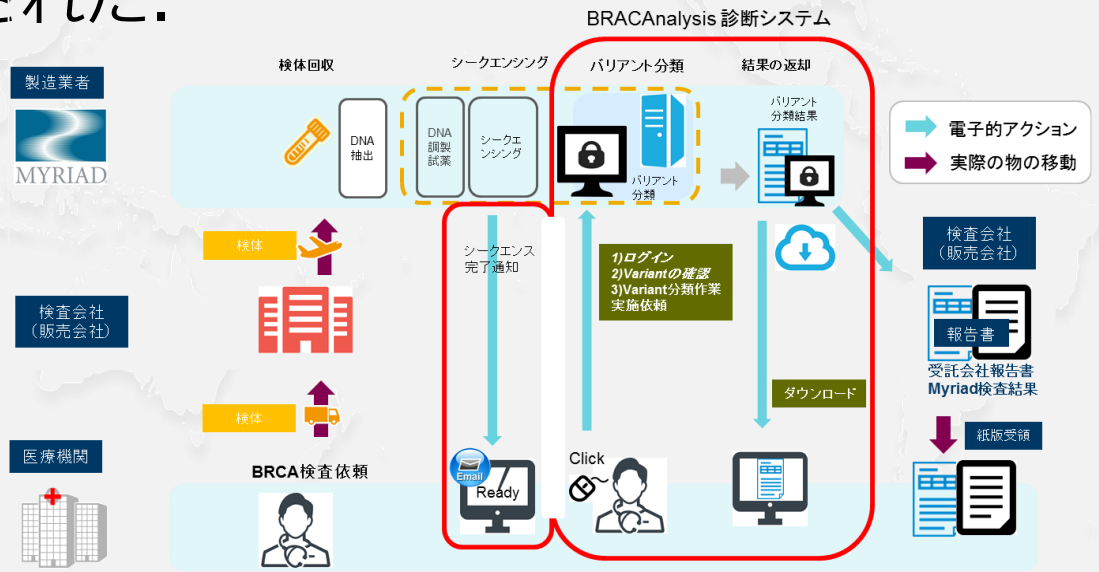
遺伝子一つのCDx検査から数百遺伝子のパネル検査へ– 検査や診療の変化

NGSの臨床現場への実装は以下のような変化をもたらしつつある:

- バリアントの結果解釈のために取り扱う情報量は飛躍的に増大し，データベースとの参照が不可欠となった.
- 遺伝子異常の判定，結果解釈，最適な治療の選定といった新たな診療領域の拡大.
- 検体の解析から変異レポート作成までのプロセスを企業が独自のパイプラインで実施する検査ビジネスの発展.

事例1: BRACAnalysis CDx™（BRACAnalysis診断システム）

- 乳癌患者を対象に，19,000 以上のバリアントから生殖系BRCA1/2遺伝子の病的変異又は病的疑い変異を同定する診断システム.
- 本邦では2018年にオラパリブのCDx（プログラム医療機器）として承認された.
- 新たに分類された変異については、市販後にPMDAに報告することが求められている.



BRACAnalysis診断システム審査報告書
（http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2018/M20180420001/navi.html）

事例2: Oncomine™ Dx Target Test（オンコマイン Dx Target Test CDxシステム）

- 米国添付文書では BRAF, ROS1, EGFR の3遺伝子に係るCDxの使用目的で承認され，また標準的な治療がない患者のみ23遺伝子の測定結果を使用可能とされている.
- 本邦では2018年にNSCLCに対するダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物のCDxとして承認された。搭載する他の遺伝子については，医師が必要と判断した場合に限り参考情報として提示が可能.
- NGSベースの診断システムとして，本邦で初めて承認された品目である.

事例3: NCC オンコパネル

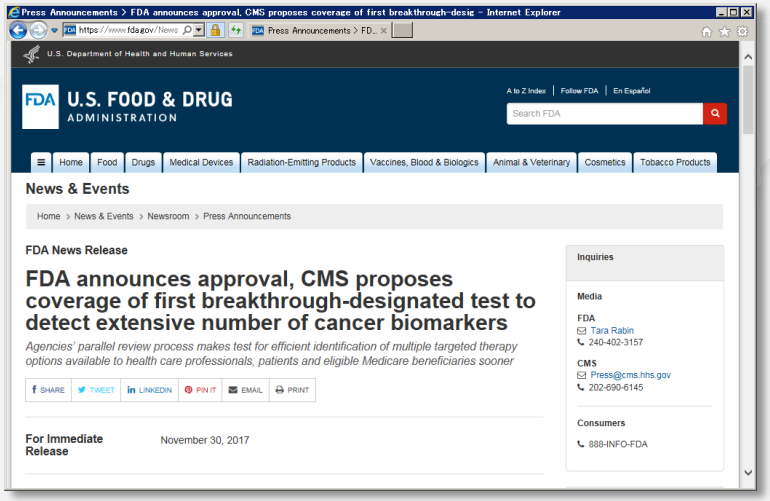
- 本品は国立がんセンターのTOP-GEARプロジェクトの中で開発されたNGSベースの遺伝子パネル検査であり，2017年に先駆け審査指定制度の対象に指定された.
- すべての癌種の114遺伝子のSNV, Ins/Dels, CAN, 染色体転座を検出する.

114 mutation・amplification (whole exon)					13 fusion genes
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	AKT3
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	BRAF
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	ERBB4
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR2
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	FGFR3
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NRG1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK1
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	NTRK2
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	PDGFRA
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	RET
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	ROS1
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

2017.10.4　厚生労働省 がん診療連携拠点病院等の指定要件に関するWG資料

事例4: FoundationOne CDx™

- 本品はすべての癌種の324遺伝子の変異を検出するとともに，MSI及びTMBの情報を提示する.
- EGFR, ALK, BRAF, HER2, KRAS/NRAS BRCA1/2に係るCDxとの分析学的同等性が検討され，米国では17種類の治療法に対するCDxとして承認されている.
- 本邦でも2018年に承認申請された.



本邦で想定されるがんゲノム医療の枠組み

がんゲノム医療中核拠点病院（11箇所）

がんゲノム医療連携病院（～100箇所）

遺伝子パネルによる癌ゲノムのバリアントのデータの取得

↓

データベースとの参照により得られた遺伝子変異の情報を付加し、包括的なプロファイルのレポートを作成

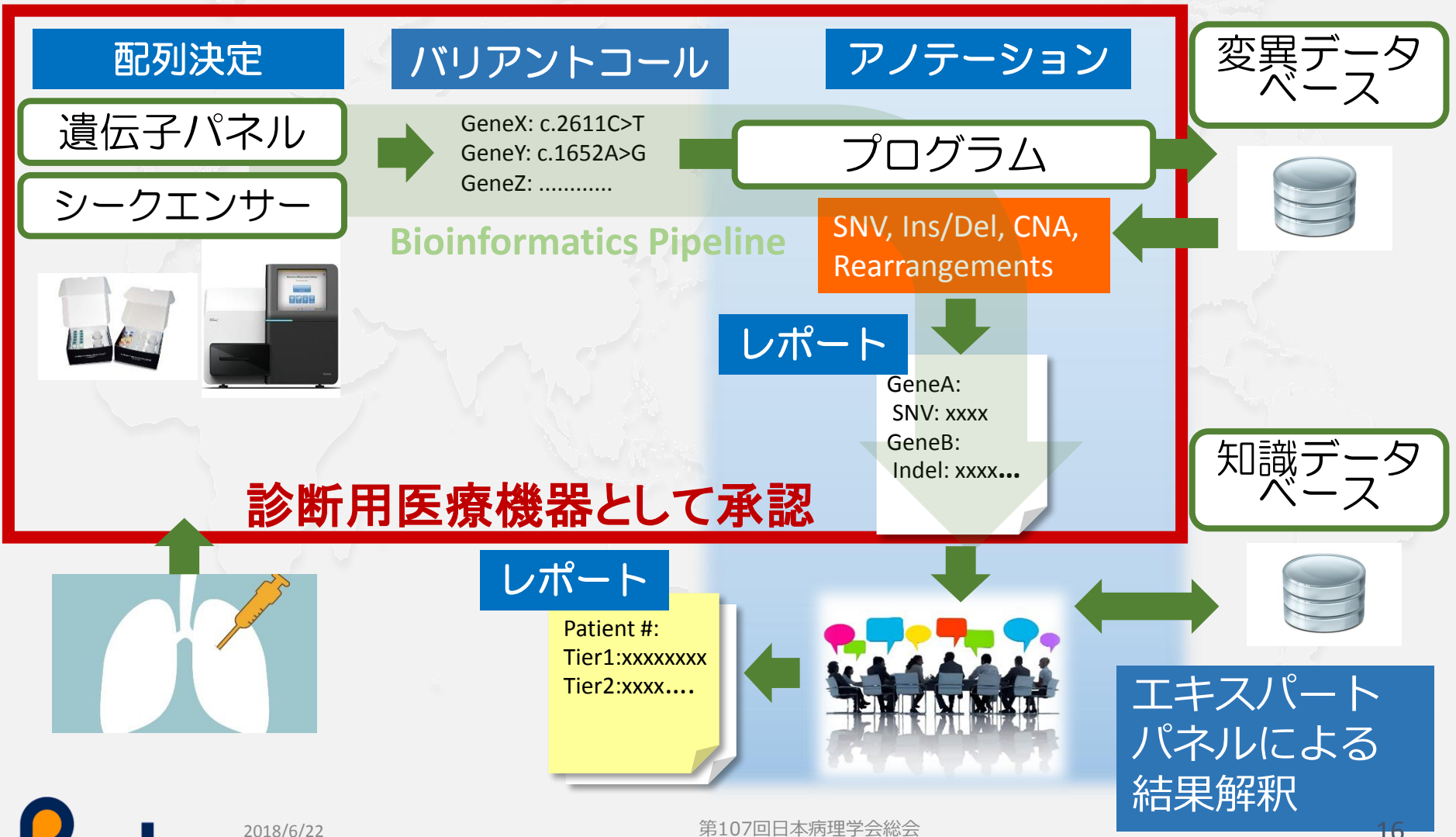
↓

エキスパートパネルが、得られた遺伝子変異のエビデンスレベルに基づき、治療方針を策定しレポートを作成

CDxと包括的なプロファイル検査の違い

	CDx	プロファイル検査
測定対象	個別のマーカー	包括的なプロファイル
想定される治療	エビデンスが確立した治療方法	原則として標準的治療は存在せず、エビデンスレベルが高くない治療を想定
出力された検査結果の位置づけ	医薬品適応の可否を直接提示する	出力された結果に基づき医師による結果解釈が行われ、治療方針が策定される
想定される使用施設	-	がんゲノム中核拠点病院等のエキスパートパネルが存在する施設を想定
検査薬・医療機器として評価される性能	一つのマーカーに対する高い診断的中率	包括的なプロファイル検査を前提とした測定機器としての分析性能（真度、再現性など）

遺伝子パネル検査の模式的な流れ



パネル検査の審査の論点

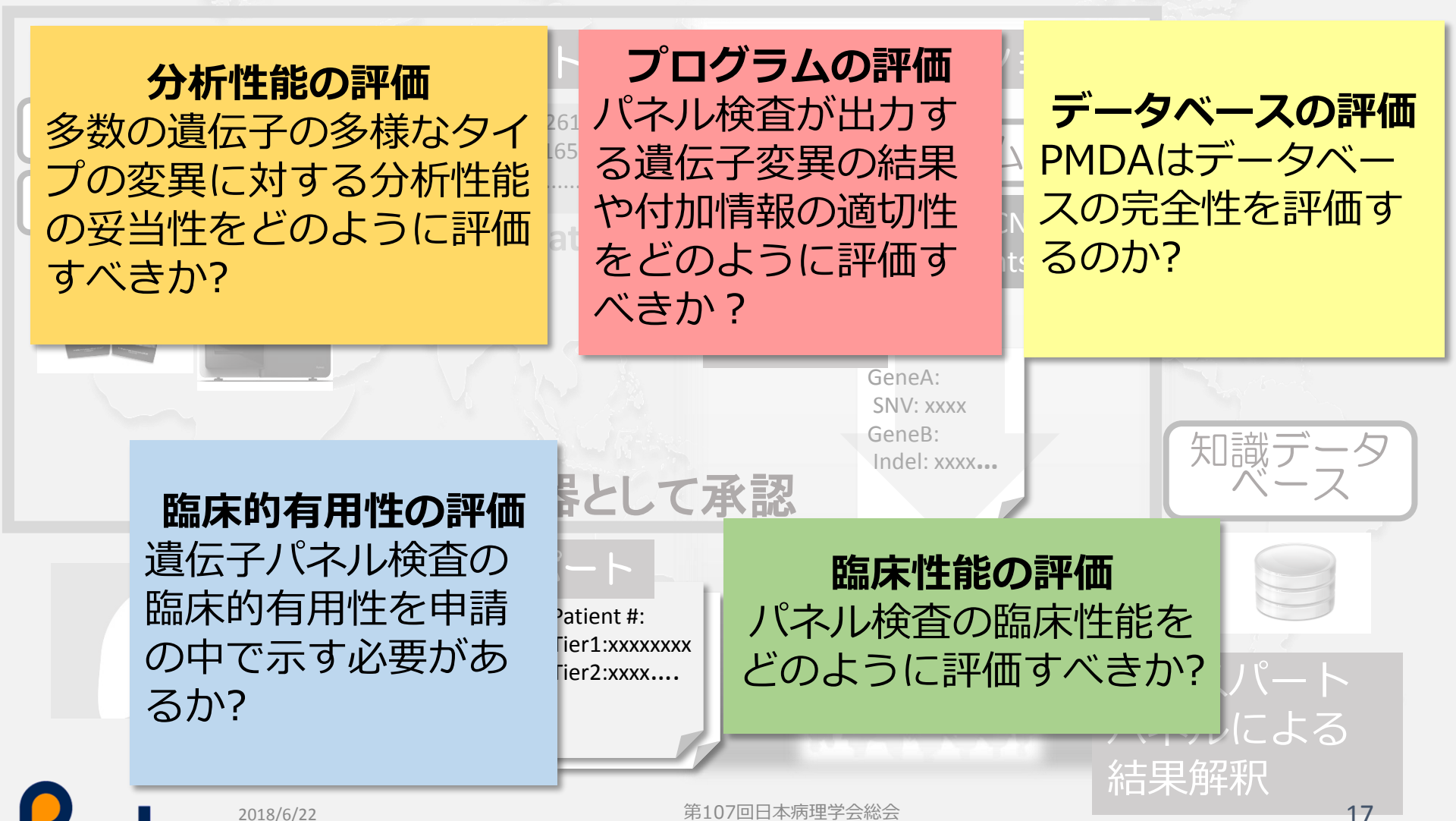
分析性能の評価
多数の遺伝子の多様なタイプの変異に対する分析性能の妥当性をどのように評価すべきか?

プログラムの評価
パネル検査が出力する遺伝子変異の結果や付加情報の適切性をどのように評価すべきか？

データベースの評価
PMDAはデータベースの完全性を評価するのか?

臨床的有用性の評価
遺伝子パネル検査の臨床的有用性を申請の中で示す必要があるか?

臨床性能の評価
パネル検査の臨床性能をどのように評価すべきか?



審査の考え方

パネル検査の臨床的有用性は，「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」の報告書から既に示されており，今後の先進医療や臨床研究の中で確立される．

臨床性能 ＝ **分析性能**

審査の対象ではないが，承認書上で規定: 臨床上公知のDB
審査の対象であり，承認書上で規定: 企業独自のDB
審査の対象であり，承認の対象: Bioinformatics Pipeline

プログラムの評価：出力されるレポートの妥当性は、Bioinformatics Pipeline全体のデザイン，参照するDBの適切性及びそのバリデーションに基づき評価される．

分析性能について

- 対照となる試験法や試料を使用して，代表的な変異のタイプ（SNV, Ins/Dels, CNAs, 染色体転座）毎に，陽性一致率、陽性的中率を算出し、真度を評価、提示する.
- 本邦においてどのように対照法を選定すべきか、今後の課題.

Example: FoundationOne CDx SSED Table 6

Variant Type	F1CDx+/ evNGS+	F1CDx- /evNGS+	F1CDx+ /evNGS-	F1CDx- /evNGS-	PPA*(95%CI)	NPA*(95%CI)
All short	1282	73	375	284218	94.6%	99.9%
variants					(93.3%-95.8%)	(99.9%-99.9%)
Substitutions	1111	39	334	242540	96.6%	99.9%
					(95.4%-97.6%)	(99.8%-99.9%)
Indels	171	34	41	41678	83.4%	99.9%
					(77.6%-88.2%)	(99.9%-99.9%)

パネル検査が実装された後，CDxはどうなるのか？

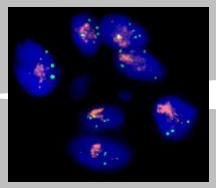
新医薬品の開発においてマーカーXが陽性の患者を組み入れ、検証的試験を実施した。本邦ではパネルによる包括的な遺伝子プロファイル検査の中でマーカーXは既に測定されているが、医薬品の承認申請にあたりマーカーXのCDxの承認申請は要求されるのか？

新医薬品の承認にあたりマーカーXの検査システムがCDxとして新たに承認された。本邦ではパネルによる包括的な遺伝子プロファイル検査の中でマーカーXは既に測定されているが、パネル検査の結果に基づき当該医薬品を投与することはできるか？

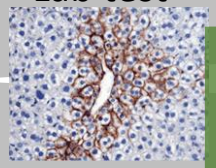
パネル検査が実装された後のCDx

医薬品の臨床試験

Lab test



Lab test



Lab test

Lab test

同等性に基づく
臨床性能の担保

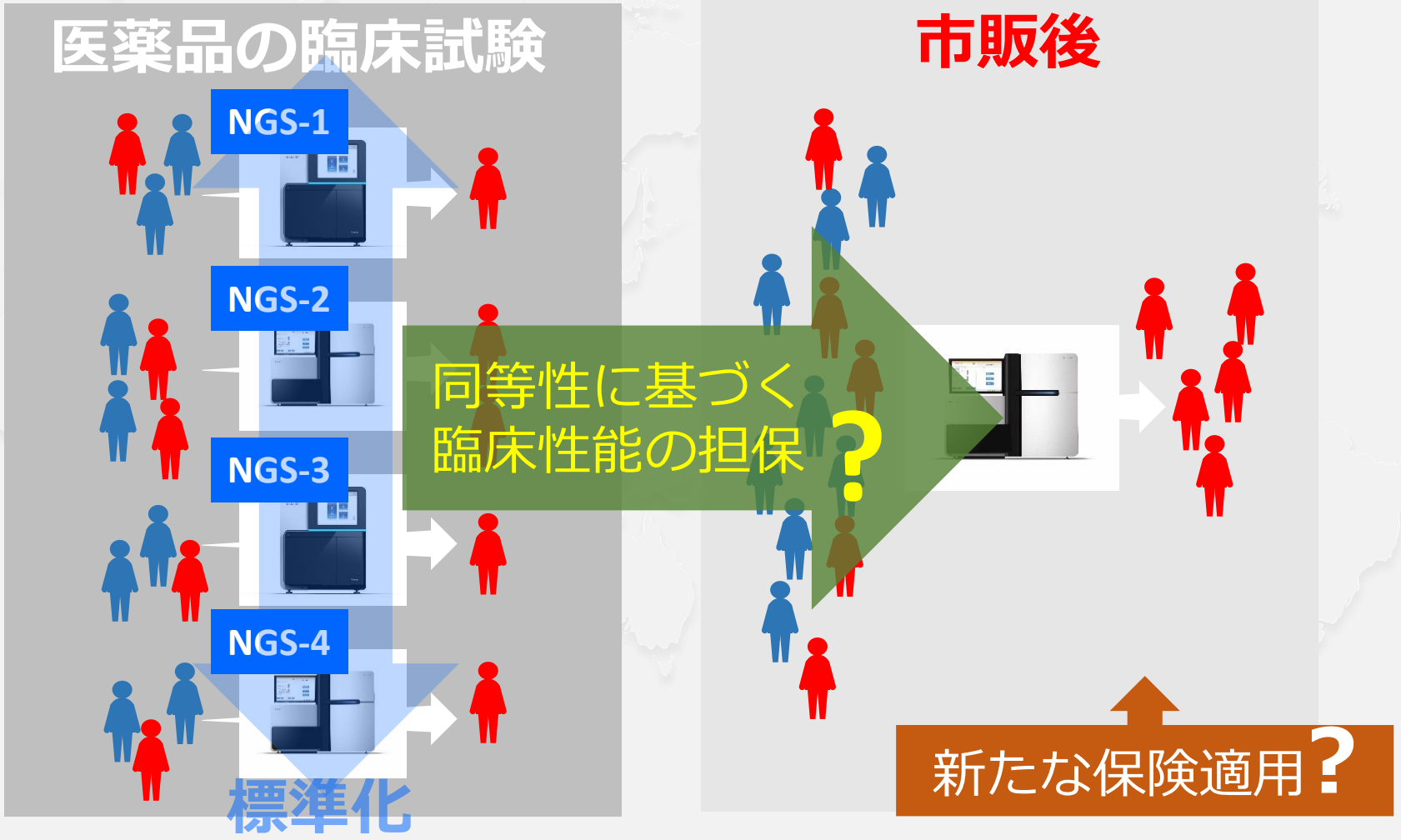
市販後

コンパニオン的な考え方は変わらない

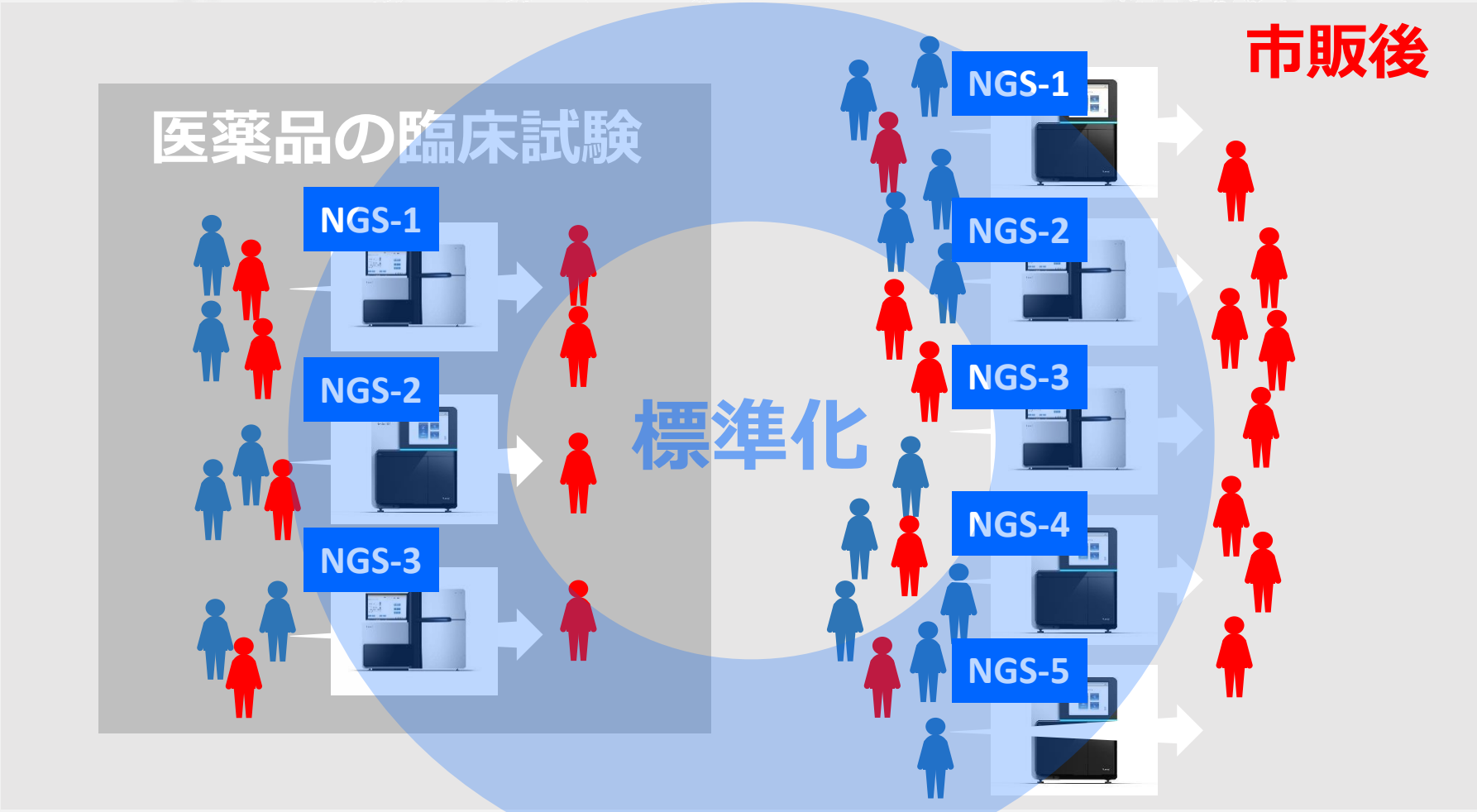
本邦における
標準的検査

保険適用

パネル検査時代のCDxはどうなるのか？



CDxのない世界？



まとめ

- がんゲノム医療の推進に伴い，承認された遺伝子パネル検査を臨床現場に実装する動きは着実に進みつつある.
- PMDAにおいても遺伝子パネル検査の審査及び評価の考え方の議論が進められている.
- 遺伝子パネル検査の登場は本邦におけるCDxの規制を直ぐに変えるものではない. ただし，パネル検査が普及し標準化された場合には，CDxの規制に影響を与えると考えられる.