次世代シークエンサーを用いた遺伝子検査システムの規制

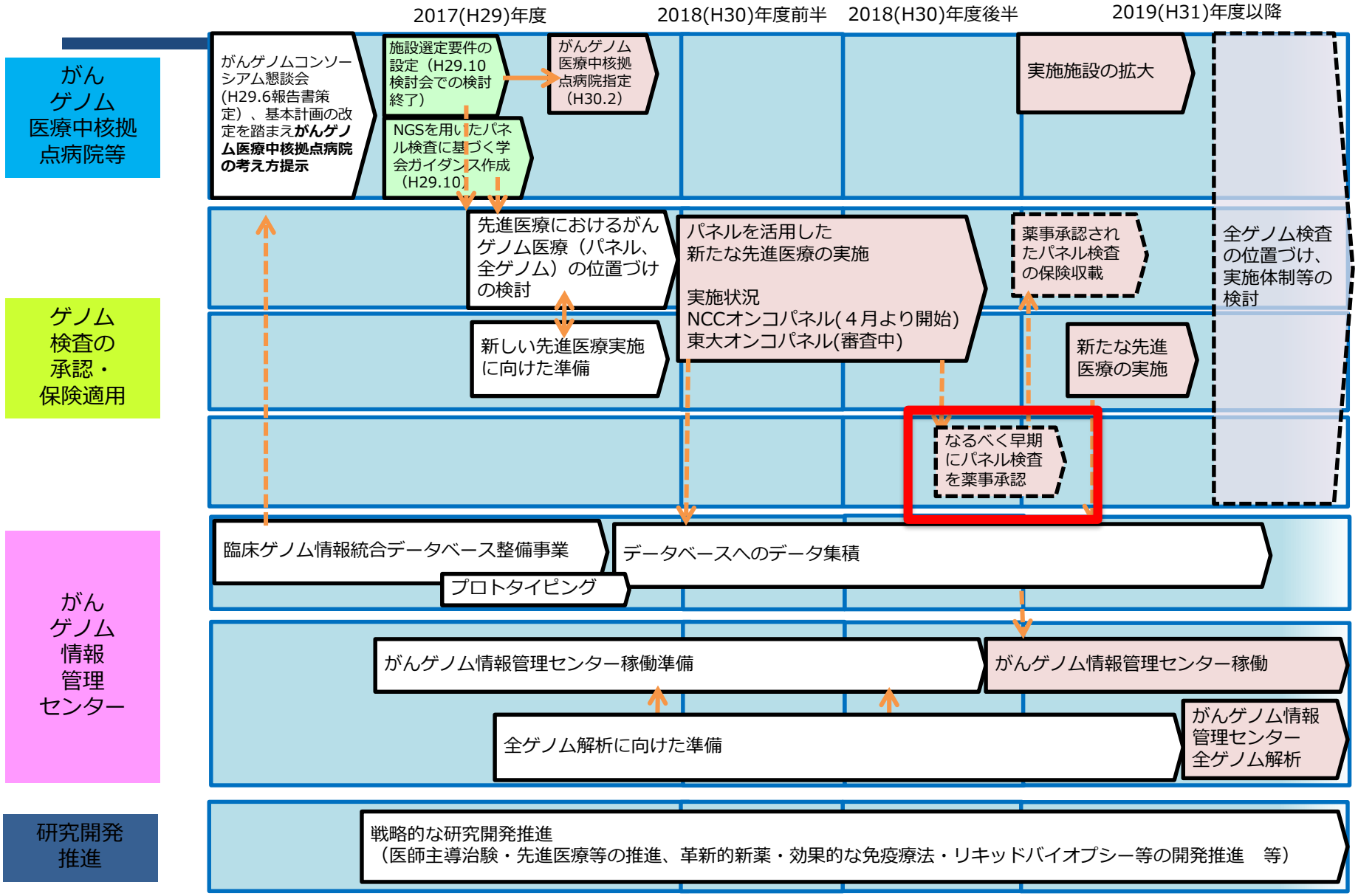
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
体外診断薬審査室
柳原玲子

Disclaimer

講演内容は発表者の個人的見解であり、
医薬品医療機器総合機構の公式見解ではありません。

がんゲノム医療実用化に向けた工程表

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会（平成29年6月27日）概要より抜粋・一部改変



本日の講演内容

1. DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システムの規制状況

2. 遺伝子パネル検査の審査の考え方

3. 遺伝子パネル検査の普及に伴う規制上の課題

本日の講演内容

1. DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システムの規制状況

2. 遺伝子パネル検査の審査の考え方

3. 遺伝子パネル検査の普及に伴う規制上の課題

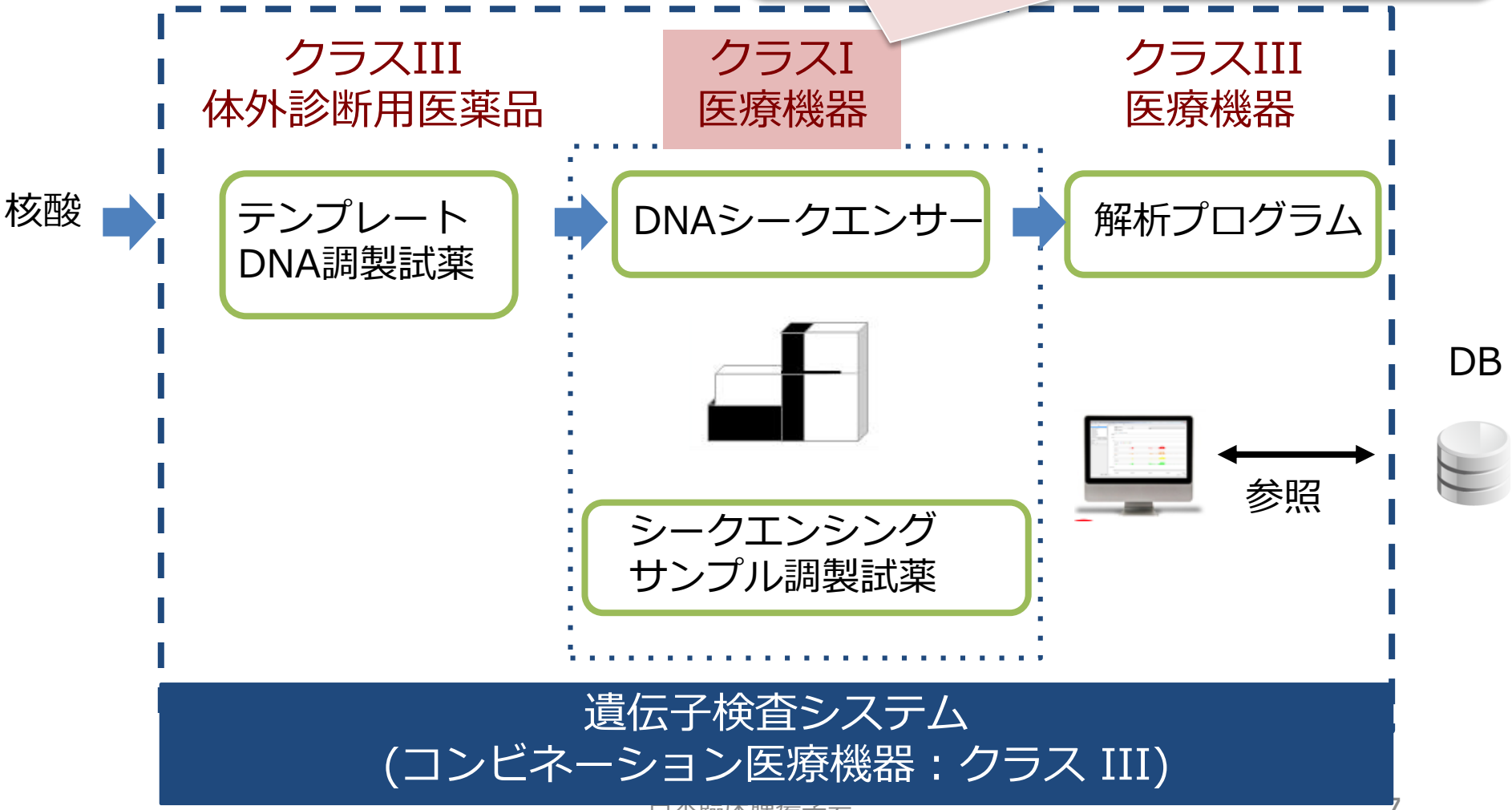
関連通知及び事務連絡
DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システム

発出年月日	Title
平成28年4月28日	遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を 製造販売する際の取扱いについて
平成28年7月	次世代シークエンサーを用いたコンパニオン診断システムの 評価方針について(案) http://www.pmda.go.jp/files/000214302.pdf
平成29年1月26日	遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の 取扱いに関する質疑応答集(Q&A)について
平成30年 （予定）	遺伝子検査システムに用いる DNA シークエンサー等を製造販売する際の 取扱いに関する質疑応答集(Q&A)　その2

http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0013.html

DNAシークエンサーを用いた遺
規制上の取扱い

遺伝子検査システムの審査において、性能確保に必要な事項が確認でき、システムの性能評価が可能な場合

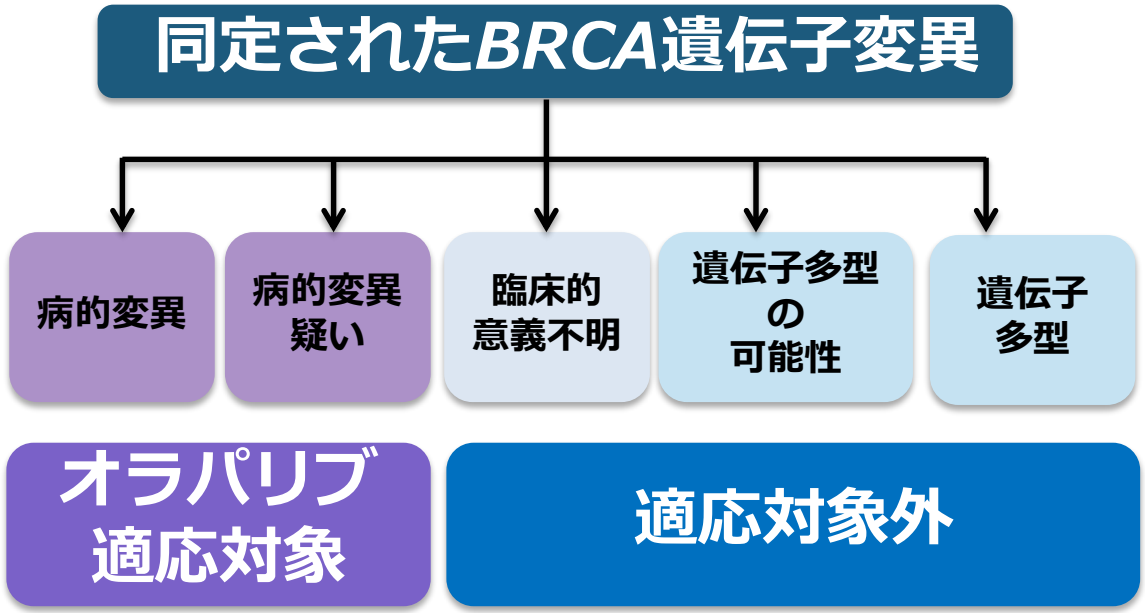


BRACAnalysis診断システム

□平成30年3月　プログラム医療機器として承認

□製品概要

- オラパリブの乳癌患者への適応を判定するCDx
- *BRCA1*遺伝子変異及び*BRCA2*遺伝子変異をサンガー法によるシークエンス及びマルチプレックスPCRにより検出。
- 科学的知見に基づき、検出された遺伝子変異の臨床的意義を評価



＜承認条件＞

- 承認後に新たに検出された変異の分類結果
- 新たな科学的知見に基づく分類結果の妥当性

→年次報告

製品名	製品概要
オンコマイン Dx Target Test CDxシステム	◻ 2018年4月　承認 ◻ 本邦初の次世代シークエンサーを用いた遺伝子診断システム ◻ BRAF遺伝子V600E変異を検出 ◻ 非小細胞肺癌患者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適応判定を行うためのコンパニオン診断システム
NCC オンコパネル	◻ 先駆け審査指定制度　指定品目 ◻ 固形癌対象 ◻ 次世代シークエンサーを用いた遺伝子検査システム ◻ 114遺伝子を対象として遺伝子異常を検出 ◻ 遺伝子異常プロファイリングを行い、治療方針決定の補助に用いる
FoundationOne CDx	◻ 2018年3月　承認申請 ◻ 固形癌を対象として、324遺伝子の遺伝子異常を検出するプロファイリング検査 ◻ 米国では、EGFR, ALK, BRAF, HER2, KRAS/NRAS BRCA1/2遺伝子異常の検出により、18種類の治療レジメンに対するコンパニオン診断を行うシステムとして承認

本日の講演内容

1. DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システムの規制状況

2. **遺伝子パネル検査の審査の考え方**

3. 遺伝子パネル検査の普及に伴う規制上の課題

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

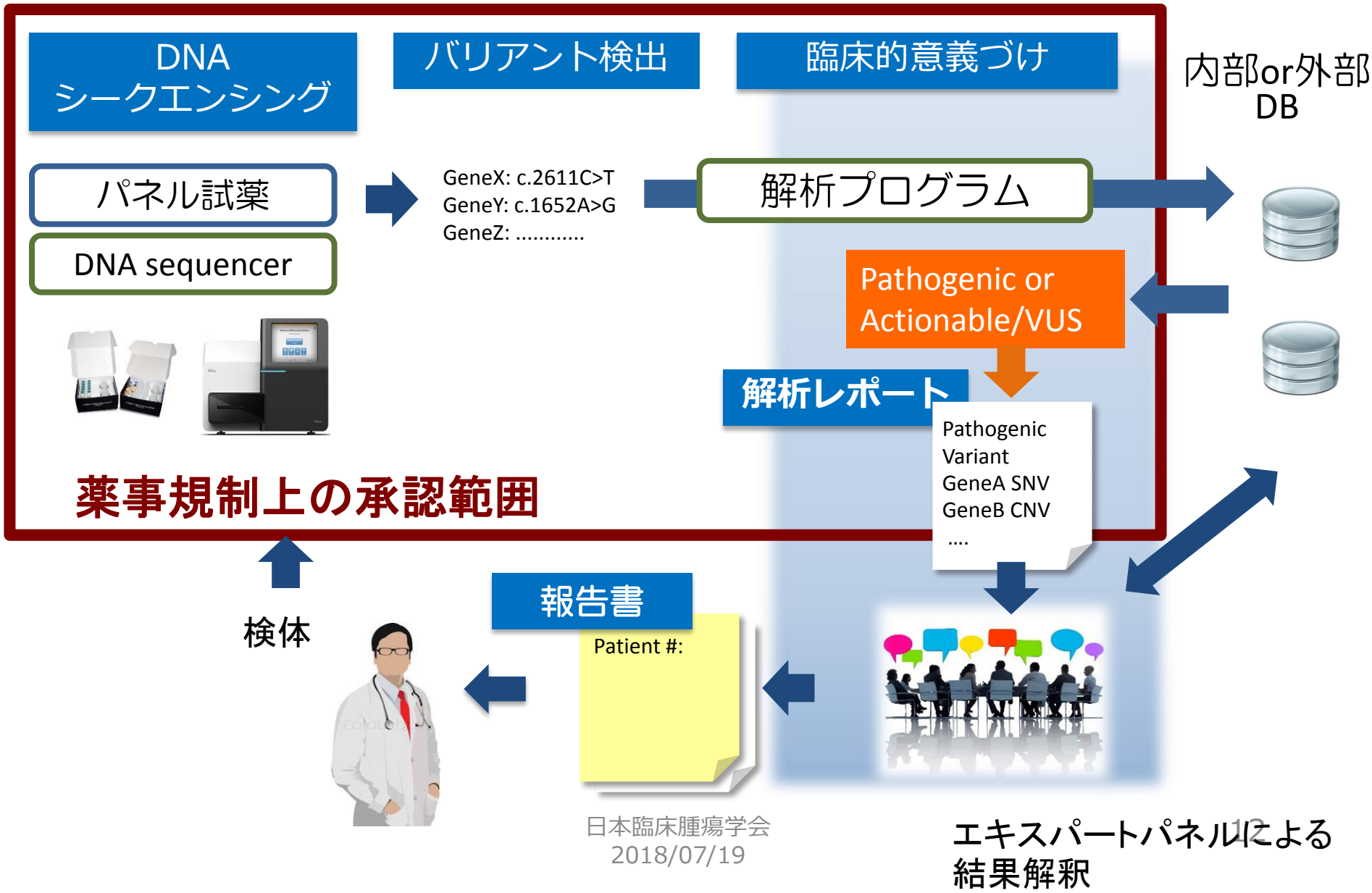
↓

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

遺伝子パネル検査の取り扱い（イメージ）



エキスパートパネルによる
結果解釈

体外診断システムの評価

- 臨床的意義：既存の検査法のある中、開発品目による測定または検出を行うことに臨床的意義があるか
- 臨床的有用性：臨床現場における有用性、利便性が期待されるか

想定する使用目的に対し

- 分析性能：信頼性のある結果を再現性よく得ることができるか
- 臨床性能：対象となる患者を適切に特定可能か

「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いる

体[illegible]システムの評価

- 臨床的意義：既存の検査法のある中、開発品目による測定または検出を行うことに臨床的意義があるか
- 臨床的有用性：臨床現場における有用性、利便性が期待されるか

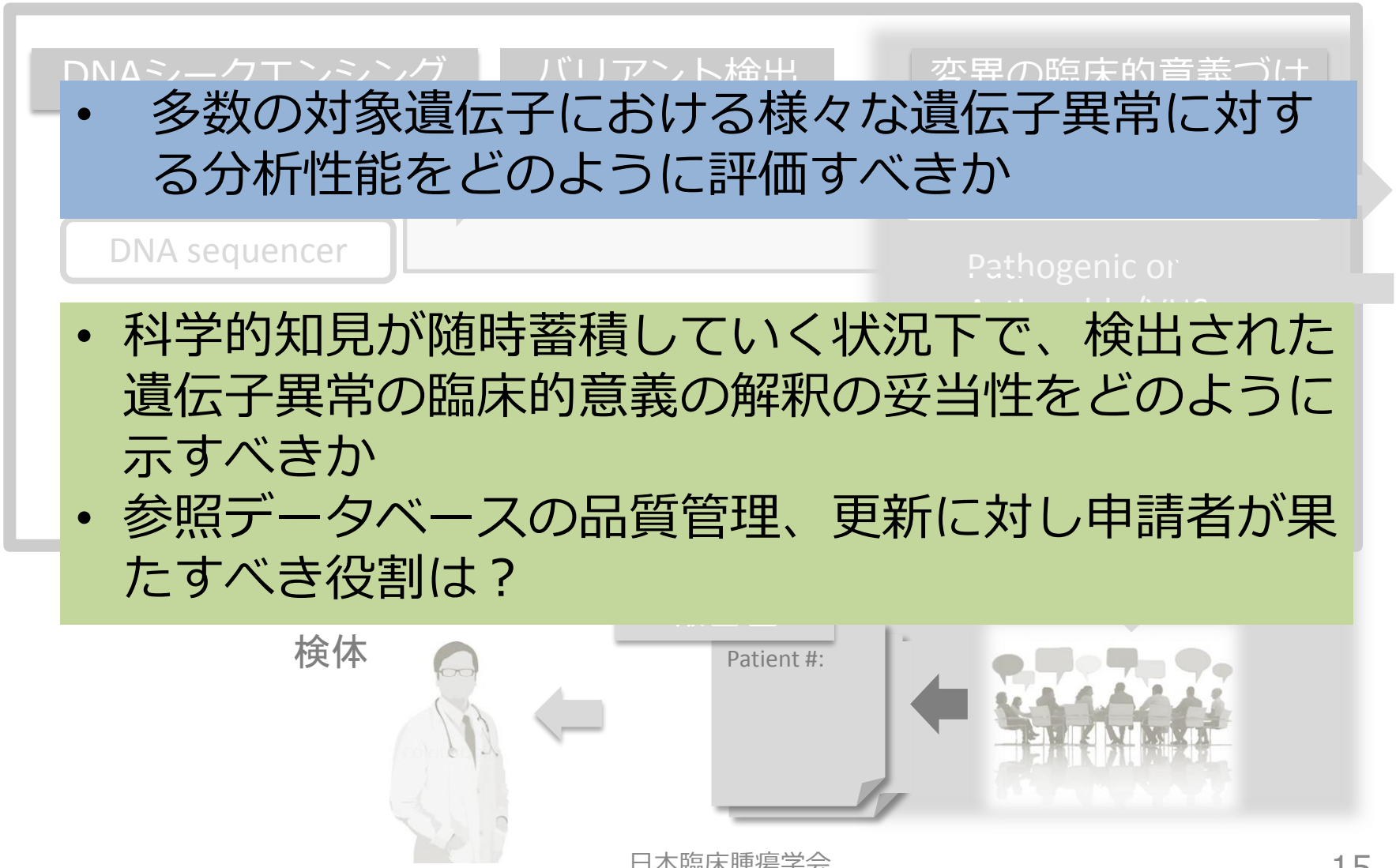
今後の先進医療や臨床研究の中で確立される

想定する使用目[illegible]

- 分析性能：信頼性のある結果を再現性よく得ることができるか
- 臨床性能：対象となる患者を適切に特定可能か

目的とする変異を適切に検出可能であること
→分析性能に基づき評価可能

遺伝子パネル検査の評価における課題



- 多数の対象遺伝子における様々な遺伝子異常に対する分析性能をどのように評価すべきか

- 科学的知見が随時蓄積していく状況下で、検出された遺伝子異常の臨床的意義の解釈の妥当性をどのように示すべきか
- 参照データベースの品質管理、更新に対し申請者が果たすべき役割は？

遺伝子検査システムの評価方針：分析性能評価のポイント

- 解析システムとしての分析性能を評価
  - 真度、精度、検出限界、特異性等
- 検出しうるすべての変異に対する分析性能
  - 代表的な変異セットを用いた分析性能評価
  - 選択した変異セットの妥当性
    - 変異の種類（点変異、挿入／欠失変異、融合遺伝子、コピー数変動）
    - 変異領域（挿入欠失変異）の長さ
    - genome context（GC含量、ホモポリマー等）　　など
- 臨床検体における分析性能が確保されているか
  - 人工構築検体の利用：科学的な妥当性が示された場合、受け入れ可
- 癌種を限定しない開発（Pan-cancer claim）
  - 腫瘍組織に由来する夾雑物、核酸抽出法などの違いによる影響を評価

データベースの取扱いの考え方

	BRACAnalysis CDx 診断システム	プロファイリング検査
参照DB	社内DB（非公開）	公的DB、社内DB（非公開）
解析結果の 利用方法	医薬品の適応判定	エキスパートパネルによる追加検討を経て、医療現場に提供
承認審査時の 評価	• DBの構築手順、更新手順 • 従事者の資格要件等	• 評価対象外：公的DBの管理方法、更新手順等 • 公的DB／社内DBに基づくannotationの手順等 • 社内DBの構築、更新手順
承認事項	DBの構築手順、更新手順 • バリアントの分類基準 • バリアントの分類プロセス • バリアントの再分類基準とプロセス	• 公的DBに基づくannotationの手順 ➢ バリアントの臨床的意義の定義 ➢ 臨床的意義の判断基準等 • 自社DBの構築手順、更新手順
承認後の対応	QMS調査 • 分類プロセスの運用状況の確認 • 年次報告： ➢ 新たに分類された変異 ➢ 手順に従って分類が変更された変異	以下の点等を踏まえ、不要とすることも可能か？ • 公的DBを参照すること • 治療方針検討にあたりエキスパートパネルによる追加検討が行われること

本日の講演内容

1. DNAシークエンサーを用いた遺伝子検査システムの規制状況

2. 遺伝子パネル検査の審査の考え方

3. 遺伝子パネル検査の普及に伴う規制上の課題

癌遺伝子パネルの普及に伴う規制上の課題

- 検査項目の追加に伴う薬事手続き
  - 代表的な変異に対する分析性能の評価結果に基づき、追加項目に対する分析性能は説明可能ではないか
  - 新規遺伝子において検出される遺伝子異常の臨床的意義についても、既存の検査項目と同じシステムにより解釈される

    →より簡略化した薬事手続き？

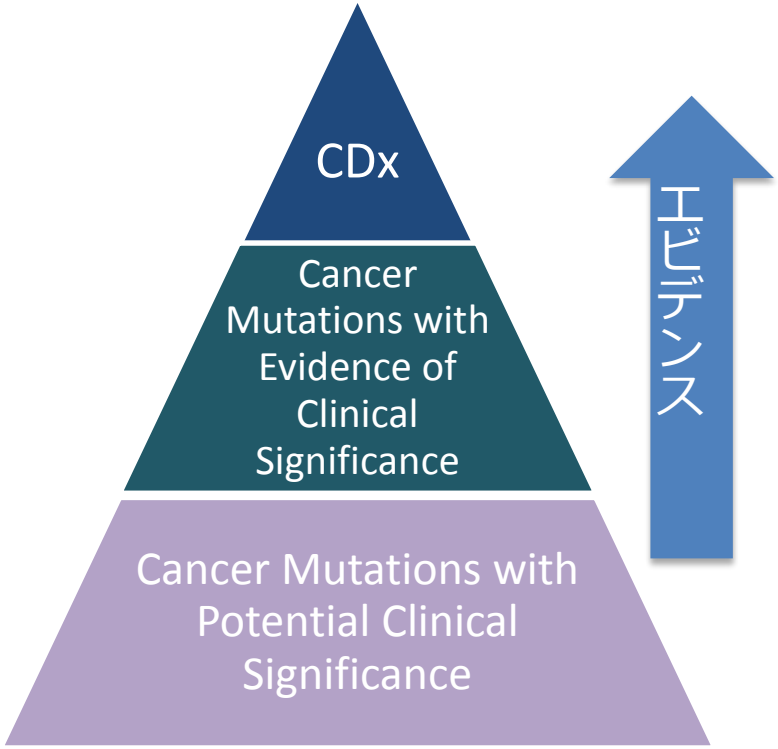
米国における癌遺伝子パネルに対する評価方針

FDA FACT SHEET
CDRH'S APPROAH TO TUMOR PROFILING NEXT GENERATION SEQUENCING TESTS

Level 1 companion diagnostics: Analytical validation for each biomarker; Clinical validity established by clinical study or clinical concordance with a previous CDx

Level 2 biomarkers: Analytical validation either per biomarker or representative; Clinical validation established in professional guidelines, but **NOT** demonstrated with the test.

Level 3 biomarkers: Analytical validation by representative approach; Clinical validity not demonstrated either in professional guidelines or with the test, but suggestive based on clinical/biological evidence.



Fluid Approach to Reporting within Level 2 and 3

Following FDA review and authorization of a tumor profiling NGS test, the test developers will be able to report additional variants of the same type post-market within the existing analytically validated genes in the panel, for claims consistent with the clinical criteria established in the original submission, without an additional FDA submission

まとめ

- 遺伝子検査システムに用いられるDNAシークエンサーの取扱い：クラスI医療機器

- 遺伝子パネル検査の審査
  - 臨床性能は分析性能に基づき説明可
  - 分析性能評価
    - 分析能パラメータ（真度、精度、検出限界等）
    - 代表的な変異セットを用いた分析性能評価

- 今後の検討課題
  - 検査項目追加時の薬事手続きの簡略化？