Liquid Biopsyによる遺伝子検査システムの薬事上の検討課題

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。

本日の講演内容

1. Liquid Biopsyによる遺伝子検査システムの規制状況
   - 既承認品目
   - 審査の考え方

2. 今後想定される開発品目と薬事上の検討課題

本日の講演内容

1. Liquid Biopsyによる遺伝子検査システムの規制状況
   - 既承認品目
   - 審査の考え方

2. 今後想定される開発品目と薬事上の検討課題

本邦における承認品目

コバスEGFR変異検出キット v2.0
＜使用目的＞
癌組織又は血漿から抽出したゲノムDNA中のEGFR遺伝子変異の検出
（臨床的意義：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及びオシメルチニブメシル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用いる）

EGFR遺伝子変異	臨床的意義
エクソン19欠失変異、L858R変異他	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及びオシメルチニブメシル酸塩の適応判定
T790M変異	オシメルチニブメシル酸塩以外のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者に対するオシメルチニブメシル酸塩の適応判定

体外診断用医薬品の承認審査における評価のポイント

□ 臨床的意義

コンパニオン診断薬（CDx）の場合：医薬品の投与対象となる患者を特定すること

□ 求められる性能

- 対象検体において、正確で信頼性のある結果を再現性よく与えること

分析性能の評価

- 目的とする患者を適切に特定可能であること

CDxの場合：医薬品を投与した場合に、意図した有効性及び安全性が期待される患者を適切に特定できること

□ 臨床的有用性

臨床性能の評価

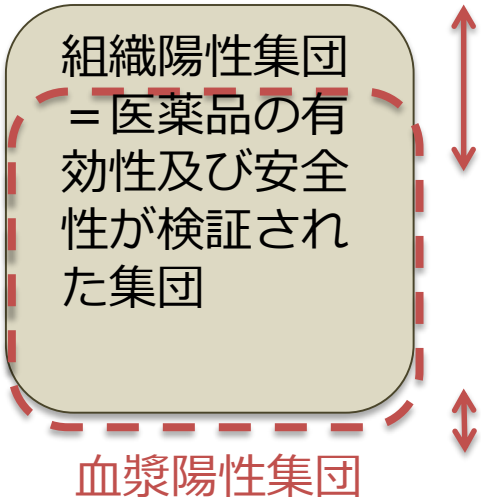
承認審査における評価①

- 血漿検体における分析性能
  - 真度：分析性能が検証された方法との判定一致率
  - 精度
  - 検出限界
  - その他：血漿検体特異的な妨害物質、検体採取に血中に共存することが想定される物質による影響等

- 血漿検体の安定性

承認審査における評価②

□ 医薬品の適応判定を行う上での臨床的有用性
- 組織検査によるCDxを代替する検査ではない



組織陽性血漿陰性集団
→リフレックステスト（可能な場合）

◆ 陽性的中率
- 検出されるべき変異を適切に捉えることが可能か
  - 当該臨床病期におけるctDNAの血中浸出率
  - Orthogonal methodによる陽性の確認　等

組織陰性血漿陽性集団

その他：
血漿検査の実施にあたり、考慮すべき事項はないか等
→添付文書等の資材による医療現場への情報提供

承認審査における評価②

- 血漿陽性集団と組織陽性集団の患者背景
- 陽性一致率及び陽性的中率

EGFR遺伝子 L858R変異及びエクソン19欠失変異に関する組織検査との一致率
出典：コバスEGFR変異検出キット v2.0 添付文書

		組織検査		
		変異陽性	変異陰性	
血漿検査	変異陽性	161	4	165
	変異陰性	49	217	266
	合計	210	221	431

陽性一致率：76.7% (161/210) ⟷ 医薬品の対象病期における ctDNAの血中浸出率
陰性一致率：98.2% (217/221)
全体一致率：87.7% (378/431)

組織陰性血漿陽性の割合は？

まとめ
医薬品の適応判定を目的としたLiquid Biopsy

- 組織検査によるCDxを代替する検査ではない
- （可能な場合）リフレックステストの実施を考慮
- 審査：臨床的有用性に着目した評価
  - 血漿検体陽性集団の患者背景≒解析対象集団の患者背景
  - 組織検査との陽性一致率の妥当性
    - 臨床病期における血中浸出率
    - Orthogonal methodによる判定結果の確認
  - 陽性的中率
  - Liquid Biopsy陽性集団における医薬品の有効性　≒
    組織陽性集団における医薬品の有効性
    →有効性の解析対象集団の部分集団とみなすことが可能か

  - Liquid Biopsyを実施する際に考慮すべき事項
    偽陰性率と相関する要因の有無等　→情報提供

本日の講演内容

1. Liquid Biopsyによる遺伝子検査システムの規制状況
   - 既承認品目
   - 審査の考え方

2. 今後想定される開発品目と薬事上の検討課題

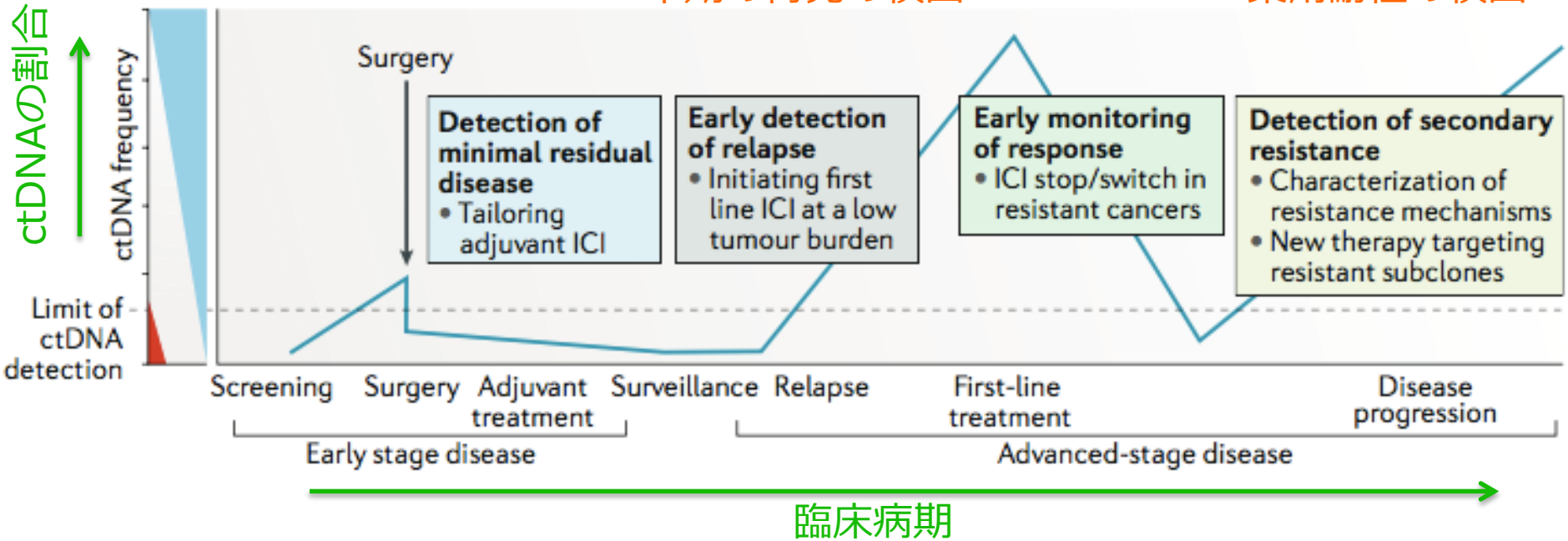
Liquid Biopsyによる遺伝子検査の使用が想定される場面

術後の
残存病変の検出

治療効果の確認

早期の再発の検出

薬剤耐性の検出

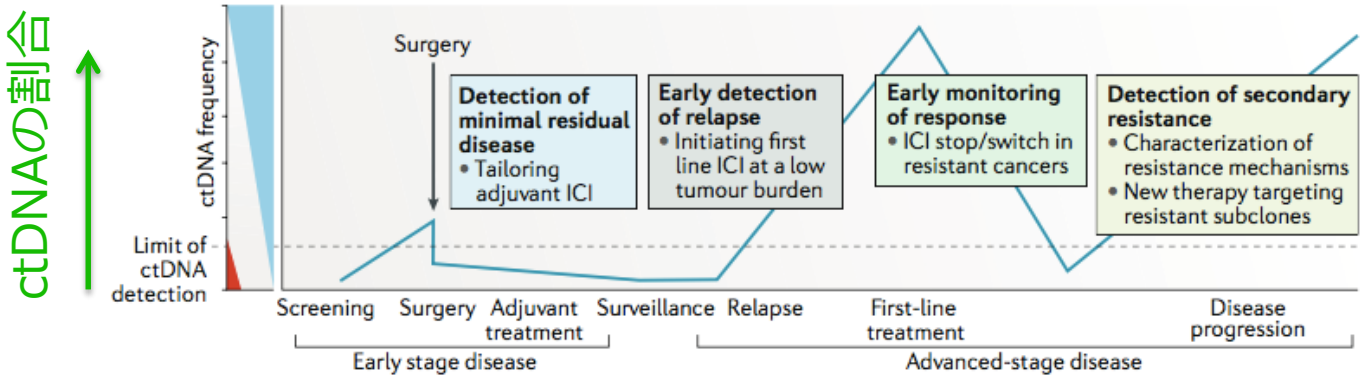


免疫チェックポイント阻害剤の投与に際し、ctDNAの検出が有用と考えられる状況
NATURE REVIEWS (2018):15;639-650

審査時に想定される評価

治療後のモニタリングを目的としたLiquid Biopsy

治療効果の確認・薬剤耐性の評価



＜臨床的意義＞

- 対象マーカーと疾患状態、薬剤に対する耐性機構との関係に関するエビデンス
- 対象マーカーの解析結果に基づく治療介入、対応の可能性

＜臨床性能＞

- 治療法を変更等の意思決定を行う上での臨床的カットオフ値（変異のアリル頻度等）の妥当性

（例）

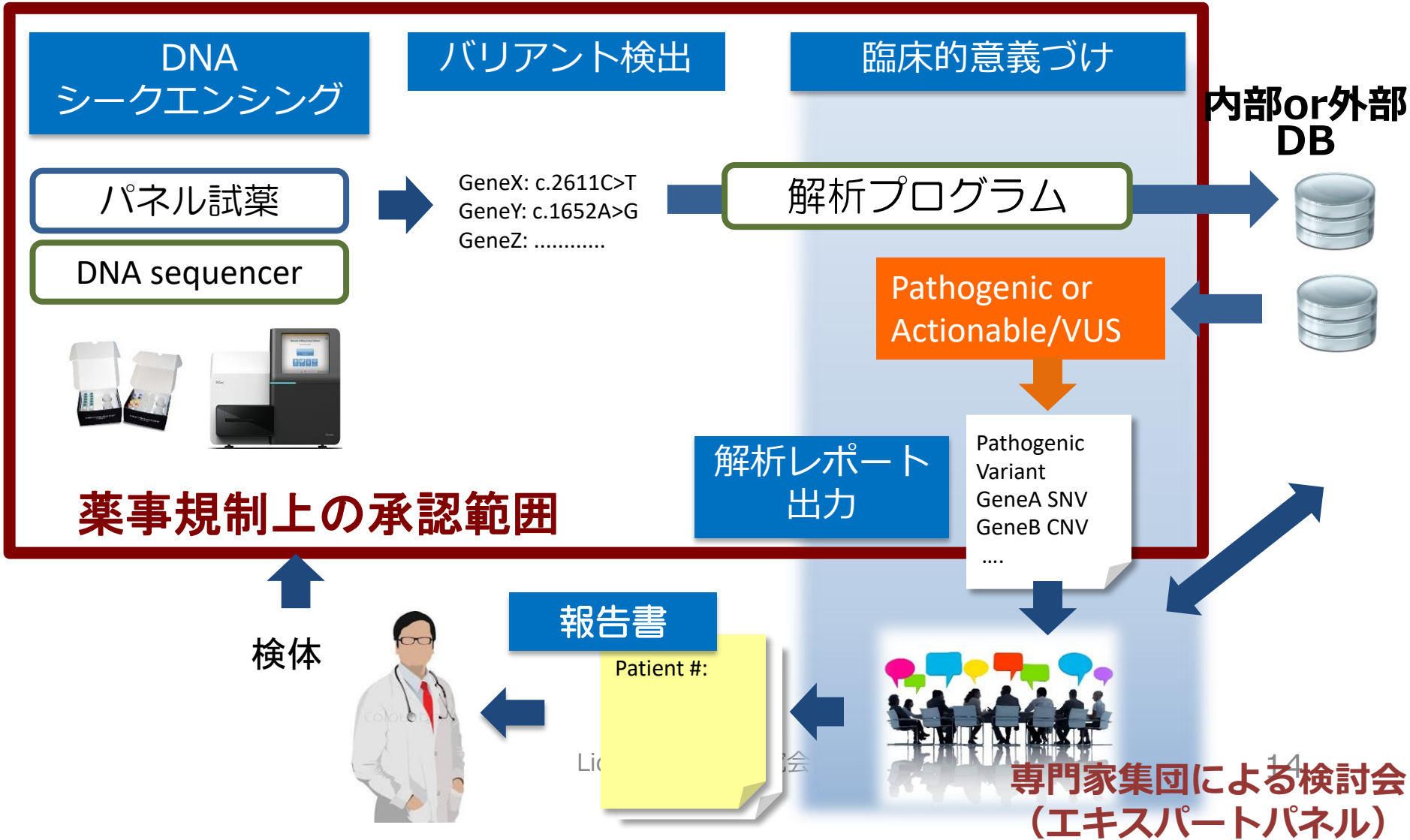
✓ 寛解と判断し、医薬品の投与を終了する際の基準

✓ 薬剤耐性獲得後、新たな治療法を開始する際の基準

耐性変異陽性集団に対する医薬品の有効性を検証するための臨床試験の実施が可能な場合　→その際に用いられた臨床的カットオフ値

（参考）
遺伝子パネル検査の承認審査

遺伝子パネル検査の定義：「がん等に関する複数の遺伝子を同時に測定する検査」



がんゲノム医療の実現に向けた取組み

遺伝子パネル検査　(がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会　報告書)

- 「既存治療薬の選択（コンパニオン診断）だけでなく、広く治療にかかる医学的判断に資する」ゲノム解析結果を与えるもの
- 有効性及び安全性を確保できる一定の要件を満たす医療機関において費用対効果を踏まえつつ保険診療として実施すること

□ がんゲノム医療の実施にあたり必要な体制整備
- ■ がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会　報告書
  - ✓ がんゲノム医療中核拠点病院、連携病院の設置
  - ✓ C-CATの設置：臨床情報と紐づけられたゲノム情報の蓄積

□ 遺伝子パネル検査の検査対象、使用時期等
- ■ 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会
  次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス

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施設）

がんゲノム医療連携病院（135施設）

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

↓

パネル検査の解析レポート：臨床的に意義があると考えられる遺伝子変異のリスト等

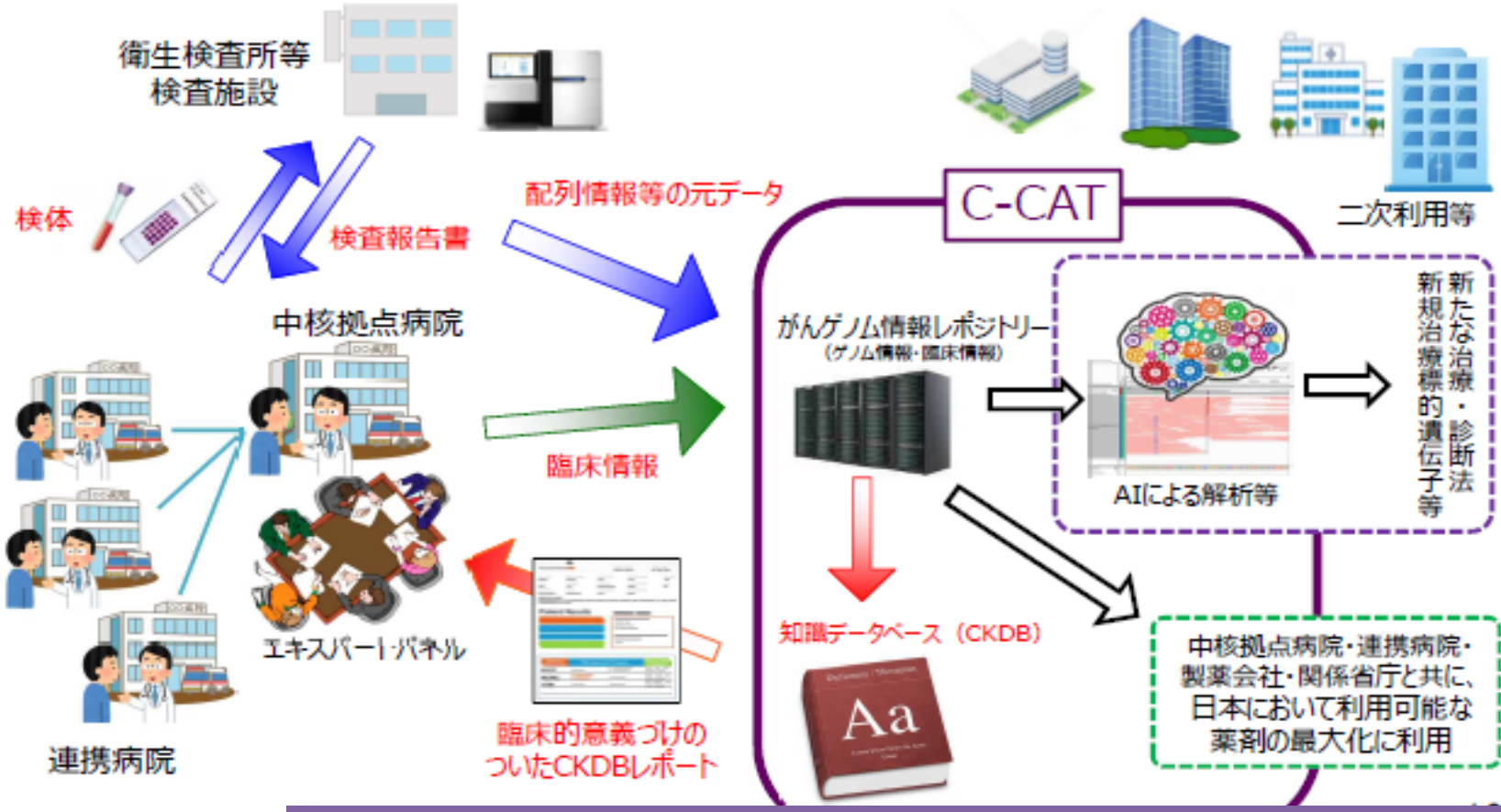
↓

エキスパートパネル：
変異の臨床的エビデンスレベルの検証、利用可能な治療法の確認、治療方針の策定
→最終報告書の作成

2018年6月1日 がんゲノム情報管理センター記者発表会 がんゲノム情報管理センター資料より改変

がんゲノム情報管理センター

（国立がん研究センターに設置：Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT）



臨床情報と紐づけられたゲノム情報の蓄積
→より個人に適した治療法の選択
新たな医薬品等の開発

（参考）
遺伝子パネル検査の承認審査の考え方

- ◻ がんゲノム医療の実施にあたり必要な体制整備
  - ■ がんゲノム中核拠点病院、連携病院の設置
  - ■ C-CATの設置：臨床情報と紐づけられたゲノム情報の蓄積
- ◻ 関連学会のガイダンス等に基づく使用方法（検査対象、使用時期等）

審査方針

承認審査における評価

- ■ 分析性能
- ■ 臨床性能　＝治療方針策定に資する遺伝子変異を検出する上での性能
  1. 解析対象とする遺伝子セットの妥当性
  2. 変異の検出性能　＝分析性能
  3. 臨床的意義のある変異の特定・提示方法の妥当性

臨床的有用性（医療現場への導入後、確立されるもの）

承認審査において適切な性能を有することが確認された遺伝子パネル検査：上記体制において、関連学会指針に従った運用がなされた場合、臨床及びゲノム情報の蓄積に伴い、今後確立されることが十分に期待されると判断

承認審査のあり方とは・・
モニタリングを目的としたLiquid Biopsy

- 対象マーカーの臨床的意義
- 分析性能（真度・再現精度・検出感度等）
- 臨床性能　＝対象患者を特定する上での性能
  - 変異の検出性能　＝分析性能
  - 治療法を変更等の意思決定を行う上での臨床的カットオフ値

?

関連学会における検討・最適化

?

実臨床において得られた結果の共有・活用する仕組み、DB構築が必要ではないか？

まとめ

- 医薬品の適応判定を目的としたLiquid Biopsy
  - 組織検査を代替する位置付けではない
  - 審査のポイント：分析性能、臨床的有用性

- 今後の開発品目：モニタリングを目的としたLiquid Biopsy
  - 医療現場への導入後のエビデンスの蓄積とその利活用に向けた体制整備を前提とした審査の可能性