体外診断薬（+NGS, CDx ）に関する規制要件・ガイドライン

医薬品医療機器総合機構
体外診断薬審査室
矢花直幸

本日のお話

- 規制の立場からみるIVD
- 体外診断用医薬品の規制
- 体外診断用医薬品の開発と承認審査の考え方
- コンパニオン診断薬
- 個別化医療のための検査薬
- がん遺伝子パネル検査
- これからのIVD

規制の立場からみる
IVD（In Vitro Diagnostics)

臨床検査・病理診断の例

- 検体検査
  - 生化学検査（AST、ALT・・・）
  - 血液検査（血球算定、血液像、血小板凝集能、・・・）
  - 免疫血清検査（ウイルス等の感染、CRP、各種疾患マーカー、ホルモン、心臓（BNPなど））
  - 尿・便検査（尿蛋白、尿糖など、便潜血）
  - 微生物検査（塗抹検査、培養・同定検査、薬剤感受性検査）
  - 遺伝子検査（病原体遺伝子、体細胞遺伝子、遺伝学的検査）
- 病理診断
  - 組織検体、細胞診検体の病理組織診断等

体外診断用医薬品とは①

体外診断用医薬品とは②

- 医薬品医療機器法第二条第14項において、『専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないもの』と規定されている。
- 体外診断用医薬品は「医薬品」に類別されているものの、人体に直接使用されるものでないこと等の特性から、定義上「医薬品」と別立されている。
- 医薬品医療機器法では、医療機器と並記した章立てとなっており、医療機器に準じた扱いも多い。

IVD＝規制のワンダーランド

医薬品

基本的には、未承認の医薬品は国内には流通しておらず、入手、患者への投与・使用には困難を伴う。

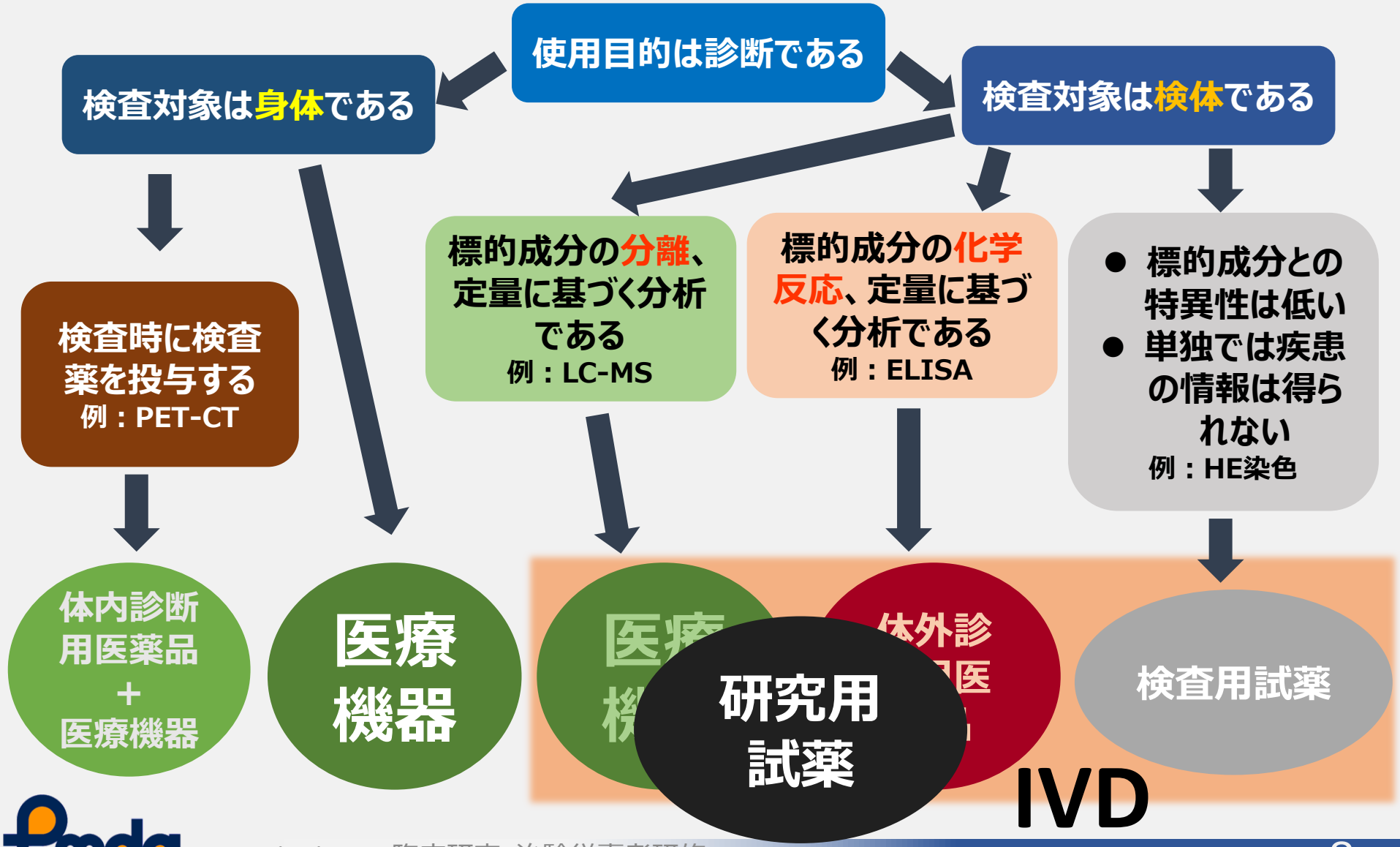
IVD

同一の科学的目的の研究用試薬の流通に対して特に制限はない。

NCC オンコパネル
2018.12承認
（医療機器）

Agilent SureSelect NCC oncopanel
（Research Use Only）

IVDと研究用試薬

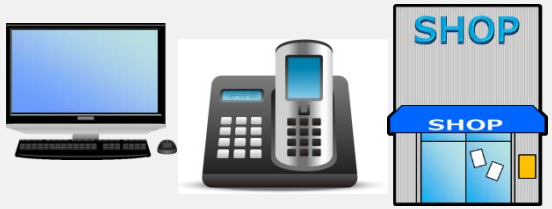

使用目的は診断である
検査対象は身体である
検査対象は検体である
検査時に検査薬を投与する
例：PET-CT
標的成分の分離、定量に基づく分析である
例：LC-MS
標的成分の化学反応、定量に基づく分析である
例：ELISA
● 標的成分との特異性は低い
● 単独では疾患の情報は得られない
例：HE染色
体内診断用医薬品＋医療機器
医療機器
医療機
体外診
研究用試薬
検査用試薬
IVD

体外診断用医薬品と研究用試薬の違い

	体外診	研究用
適用される法	医薬品医療機器等法の対象	同法の対象外
使用目的	明示可能	研究用であることを明示する必要がある
保険適用	保険適用の前提となり得る	原則として保険適用の対象とならない

DTC（Direct to Consumer）の問題

検査キットの購入



インターネット、電話、一部の店舗(ドラッグストア、家電量販店等)で購入

唾液等の採取と返送

唾液等の採取後、同意書と一緒にポストへ投函

検査結果・アドバイスを閲覧

結果は一定期間後、郵送やWebで閲覧して確認する

検査内容の例

- 遺伝病の検査（Huntington病等）
- がんの体細胞遺伝子検査（EGFR等）
- 病気のかかりやすさやリスクに関する検査（糖尿病、脳梗塞、がん、アルツハイマー等）
- 体質に関する検査（肥満、美肌等）
- 潜在能力（音楽、絵画、運動、性格、知能等）
- DNA鑑定（親子鑑定、血縁鑑定、個人識別）
- 祖先検査

検査結果の例

あなたの遺伝子型の発症リスクは日本人平均の、

「肺がんは1.5倍」
「糖尿病は2.3倍」
「認知症は1.4倍」
等

医薬品とIVDは製品の特性が全く異なる

	医薬品	IVD
患者に対する侵襲性	ある	ない
承認されない製品	存在を認めない	存在しうる
有効性	臨床的改善	感度・特異度
使用者による有効性の確認	不可能	標準検体を使用して確認することが可能
安全性	副作用	誤診リスク
使用される対象	患者	疑いのある人すべて

体外診断用医薬品の規制

体外診断用医薬品に求められる主な要件

- 体外診断用医薬品の製造販売業許可
  - ◆人的要件、QMS体制省令、GVP省令への適合要件などを整える
- 国内製造業登録・外国製造業者登録
  - ◆製造管理・品質管理の体制を整備する
- 製造販売承認・認証・届出
  - ◆承認・認証の審査の中で、製品設計、管理の妥当性の確認が行われる。
- QMS適合性調査への適合
  - ◆品質保証体制の確認が行われる。

クラス分類の考え方

クラス分類の考え方は、Global Harmonization Task ForceのPrinciples of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classificationに基づくが、国内で明文化された通知はない。

クラス分類	考え方	大まかな審査機関の考え方
Ⅰ	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的小さく、情報の正確さが生命維持に与える影響がクラスⅢの項目と比較して小さいと考えられるもののうち、較正用標準物質があり、自己点検が容易なもの。ただし、一般用検査薬（OTC）を除く。 例：アミノ酸類、ホルモン類、酵素活性、ミネラル類等	自己認証 （製造販売届出）
Ⅱ	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的小さく、情報の正確さが生命維持に与える影響がクラスⅢの項目と比較して小さいと考えられるもの、及び一般用検査薬（OTC）。 例：ホルモン類、酵素活性、アレルギー関連（IgE）、自己抗体検査等	第三者認証 （製造販売認証）
Ⅲ	疾病の診断等に使用した際、その診断情報リスクが比較的大きく、情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいと考えられるもの。 例：細菌・ウイルス抗原、DNA・RNA、微生物感染による抗体価、免疫染色、ヒト遺伝子関連検査、癌関連のバイオマーカー、コンパニオン診断薬等	**厚生労働省 （製造販売承認）**

体外診断用医薬品の製造販売承認申請の区分

測定対象となる項目に対しこれまでに日本で体外診断用医薬品が存在し、一般的名称が存在するか？

No

新規品目としてPMDAに承認申請

既承認の体外診断用医薬品が存在するが、基準通知は発出されていない

承認基準外品目としてPMDAに承認申請

既承認の体外診断用医薬品（クラス3）が存在し、この項目に対して承認基準通知が発出されている

既承認の体外診断用医薬品と試験原理は同じであり、良好な相関性が示されているか？

承認基準適合品としてPMDAに承認申請

No

基準不適合品としてPMDAに承認申請

既存の体外診断用医薬品（クラス２）が存在し、この項目に対して認証基準通知が発出されている

既存の体外診断用医薬品と試験原理は同じであり、良好な相関性が示されているか？

第三者認証機関へ認証申請

No

基準不適合品としてPMDAに承認申請

既存のクラス1の体外診断用医薬品が存在する

PMDAに製造販売届出を提出

「体外診断用医薬品の製造販売承認申請について」
平成28年2月22日　薬生発0222第5号を参照

体外診断用医薬品の一般的名称

- 体外診断用医薬品の測定項目、使用目的に基づき、グループをつくり、これに一般的名称を付す。
- それぞれの体外診断用医薬品のリスク分類は、一般的名称ごとに行われる。
- 個々の体外診断用医薬品は、一般的名称の定義に該当するか否かが判断される。
- 一般的名称についてはリスト化して厚生労働省より通知される。

体外診断用医薬品の一般的名称の例

一般的名称「ALK融合遺伝子検査キット」

（大分類）免疫学的検査用試薬

（中分類）免疫組織検査用試薬

（検査項目）ALK融合遺伝子

（リスク分類）Ⅲ

（定義）生体由来の試料を用いて、ALK融合遺伝子の検出を目的としたキット。主に、ALK融合遺伝子の判定の補助に使用される。

承認基準、認証基準とは

- 承認品及び認証品のそれぞれについて基準通知が発出されている（平成27年1月20日薬食発0120第1号及び第4号）。新規の品目が2品目承認され、良好な相関性が確認された場合に、基準通知の対象となる。
- 検出用試薬：対照と比較し一致率が90%以上
- 測定用試薬：対照と比較し、相関係数が0.9以上かつ回帰直線式の傾きが0.9~1.1
- 検体数：承認品は原則として100検体以上、認証品は原則として50検体以上
- 対照品：すでに承認又は認証された体外診断薬で、実際の臨床現場で汎用されているもの。複数の品目がある場合には2種以上

定性検査 （検出用試薬）	検査結果が陽性又は陰性と出力される
半定量検査	－、±、＋、＋＋、＋＋＋などと出力される
定量検査 （測定用試薬）	検査結果が数値で出力される

体外診断用医薬品の開発と承認審査の考え方

新規測定項目の評価方法

既存のバイオマーカー1：
「がんとは言えない」

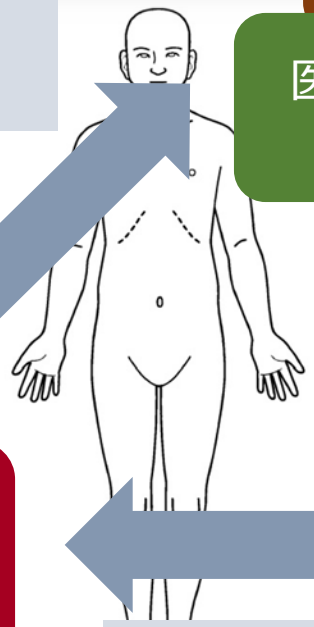
既存のバイオマーカー2：
「がん疑い」

医療機器1による診断：
「がんの疑い濃厚」

生検による診断：
「がんが存在する」

がんが存在するか否かは神のみぞ知る・・・

既存の検査との比較も重要



承認申請する新しいバイオマーカー：「がんが存在する」

医師の診断：「がんが存在する」

医師による診断が真値である

新規測定項目の臨床的有用性

承認申請する新しいバイオマーカー：「がんが存在する」

既存のバイオマーカー1：「がんとは言えない」

より感度の高い検査により、患者を確実に選択する。

既存のバイオマーカー2：「がん疑い」

・より感度の高い検査で、除外診断を確実にする。
・既存の検査より短時間での検査を可能にする。

医療機器1による診断：「がんの疑い濃厚」

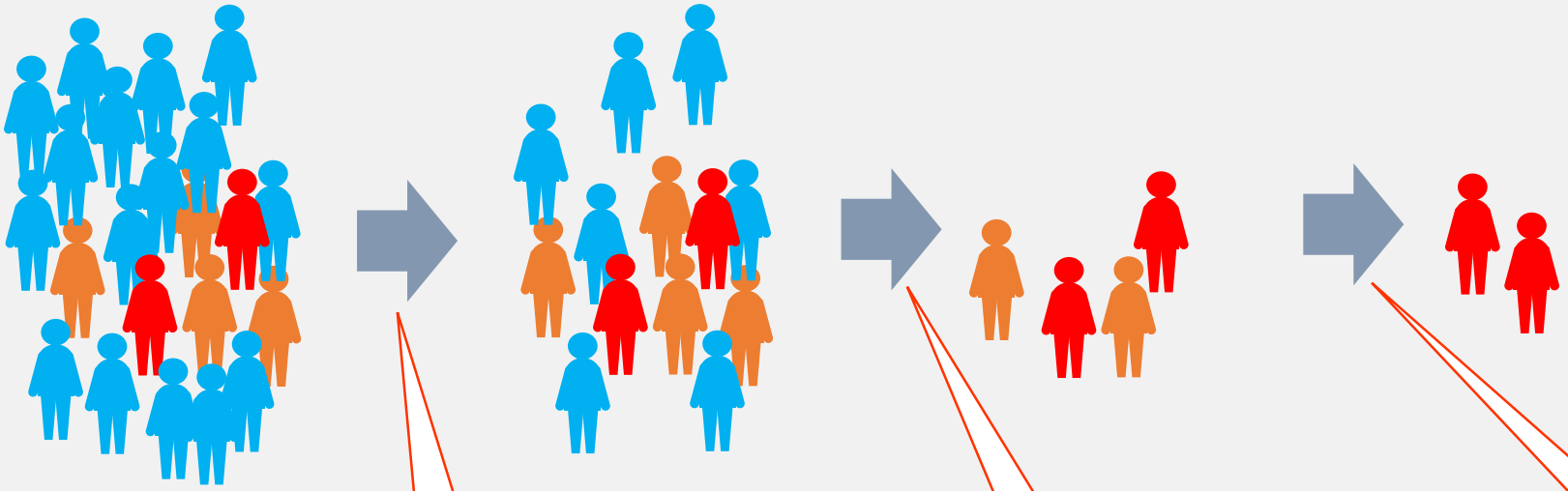
高価な医療機器での検査が不要な患者を、確実に除外する。

生検による診断：「がんが存在する」

侵襲性の高い検査が不要な患者を、確実に除外する。

検査の一般的（理想的）な進め方

スクリーニング　除外診断　確定診断



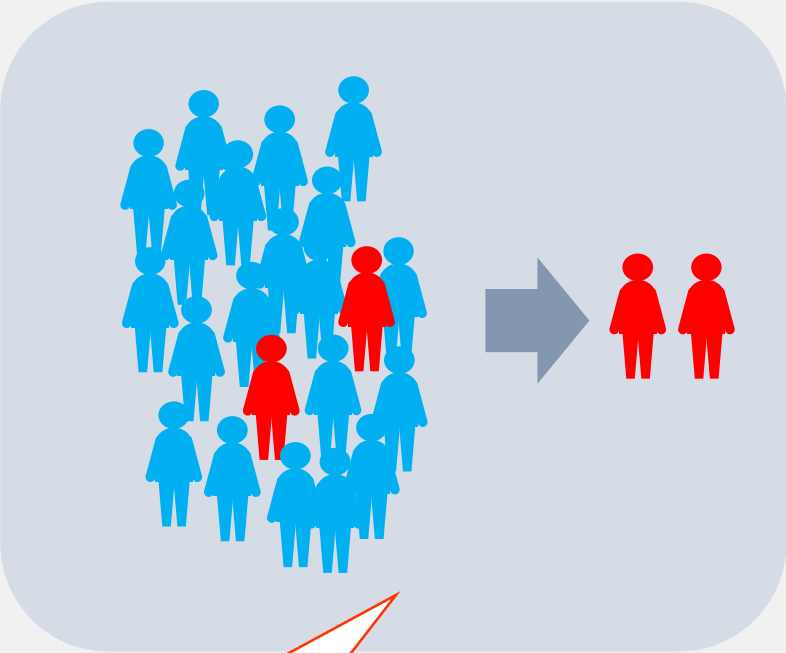
感度の高い検査で真の患者を取りこぼさないよう拾い上げる

感度の高い検査で非疾患を確実に除外する

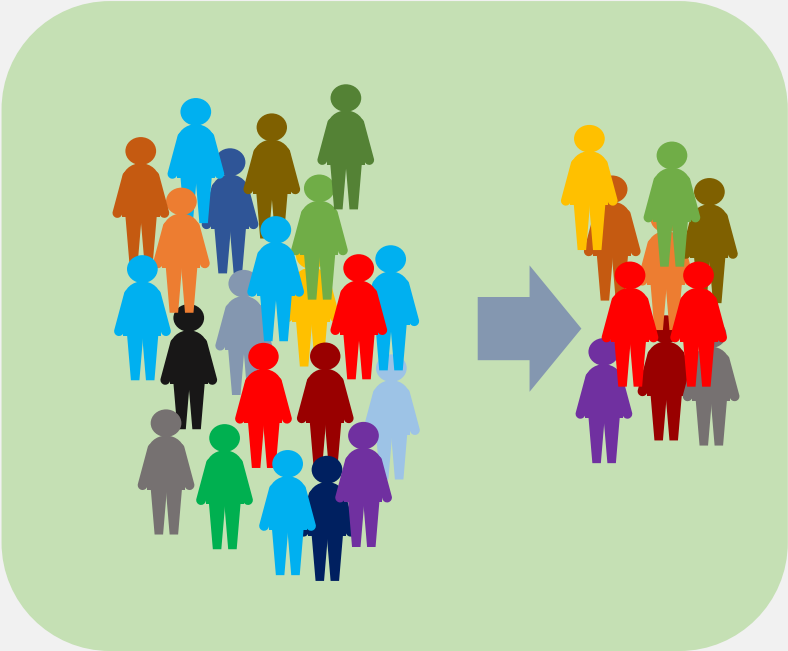
特異度の高い検査で疾患を確定する

市販後に想定される検査の母集団も重要

臨床性能試験



実際の市販後での検査



市販後の臨床現場における母集団での臨床性能を示す必要がある
健康成人と患者の比較だけでは意味がないことが多い

開発の主な流れ

候補マーカーの同定

検査系の開発

一般集団と患者の比較

実際の検査対象集団（疑い例）を想定したカットオフ値の検討

実際の製造販売を想定した体外診断用医薬品の開発

実臨床での臨床的位置づけ（感度重視？Or特異度重視？）を踏まえたカットオフ値の設定

実際の検査対象集団（疑い例）での臨床性能の検証

承認申請

開発の主な流れ

候補マーカーの同定

検査系の開発

一般集団

抗体を使用した系では相関性が低いことがあり、要注意！

実際の検査対象集団（疑い例）を想定したカットオフ値の検討

実際の製造販売を想定した体外診断用医薬品の開発

実臨床での臨床的位置づけ（感度重視？Or特異度重視？）を踏まえたカットオフ値の設定

実際の検査対象集団（疑い例）での臨床性能の検証

承認申請

臨床性能試験について

プロスペクティブな検体収集	○
適切に計画されたレトロスペクティブな検体収集	○
プロスペクティブなカットオフ値の設定に基づく検証	○
予想とは異なる検証試験結果に基づくレトロスペクティブなカットオフ値の設定	×

PMDAにおける新規測定項目の審査の考え方

- 測定対象の物質を正しく分析する性能を有するように設計、検証されていることを確認する。
- 今後市販される予定の診断薬の全てのロットで、開発時の製品と同様に正しい性能が担保されるか確認する。
- 臨床性能が臨床的有用性を裏付けるものであるか確認する。
  - ◆適切な臨床的カットオフ値が確立されている（又は確立されつつある）か？
  - ◆臨床的カットオフ値に基づき、治療方針の策定が可能か？

PMDAにおける後発品の審査の考え方

- 先行品と同等の性能を有しているか、設計、品質管理の観点から確認する。
- 今後市販される予定の診断薬の全てのロットで、開発時の製品と同様に正しい性能が担保されるか確認する。
- 先行品と同等の臨床性能が担保できているか確認する。
  - 先行品との良好な相関性が示されているか？
  - 相関性が良好ではない場合に、当該製品は臨床現場で混乱なく使用可能なのか？

コンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬が生まれた背景

- ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。
- 医薬品が開発されても、必要な検査薬が承認されていない。
- 臨床現場には複数の検査が存在し、どの検査を使用すればよいのか情報が不足している。

コンパニオン診断薬（CDx）の定義

「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」（平成25年7月1日薬食審査発0701第10号）

- 特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用
- 医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器
- 単に疾病の診断等を目的とするものを除く
- 具体的には、以下の目的で使用されるもの
  - (1) 効果がより期待される患者を特定するため
  - (2) 特定の副作用が発現するおそれの高い患者を特定するため
  - (3) 用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するため

本邦で承認されているCDx①

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	アレクチニブ塩酸塩	ALK タンパク質
Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット	クリゾチニブ・アレクチニブ塩酸塩	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 エンコラフェニブ/ビニメチニブ	BRAF 変異
コバス EGFR 変異検出キット v2.0	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・ダコミチニブ水和物	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・アレクチニブ塩酸塩	ALK タンパク質

本邦で承認されているCDx②

CDx の販売名	対応する医薬品	バイオマーカー
MEBGEN RASKET-B キット	セツキシマブ（遺伝子組換え） ・パニツムマブ（遺伝子組換え）	KRAS 及び NRAS 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他多数	EGFR変異、ROS1変異、ALK変異、BRAF 変異
BRACAnalysis診断システム	オラパリブ	BRCA1変異、BRCA2変異
MSI検査キット（FALCO)	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ゲノムDNA中にマイクロサテライト不安定性（MSI-High）
リューコストラットCDx FLT3変異検査	ギルテリチニブフマル酸塩 キザルチニブ塩酸塩	FLT3遺伝子のITD及びTKD領域の遺伝子変異
FoundationOne CDx	多数	多数
Therascreen EGFR変異検出キットRGQ	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・ダコミチニブ水和物	EGFR変異

https://www.pmda.go.jp/files/000231594.pdfの掲載より抜粋。
主に病理検査に使用する検査を黒字、遺伝子検出による検査を青字で示す。

CDxはどのように開発されるか①

医薬品の臨床試験

Pre-clinical → Phase I → Phase II → Phase III

予め申請予定のCDxを定め、このCDxを使用して患者のスクリーニングを行う

CDxはどのように開発されるか②

医薬品の臨床試験

Pre-clinical → Phase I → Phase II → Phase III

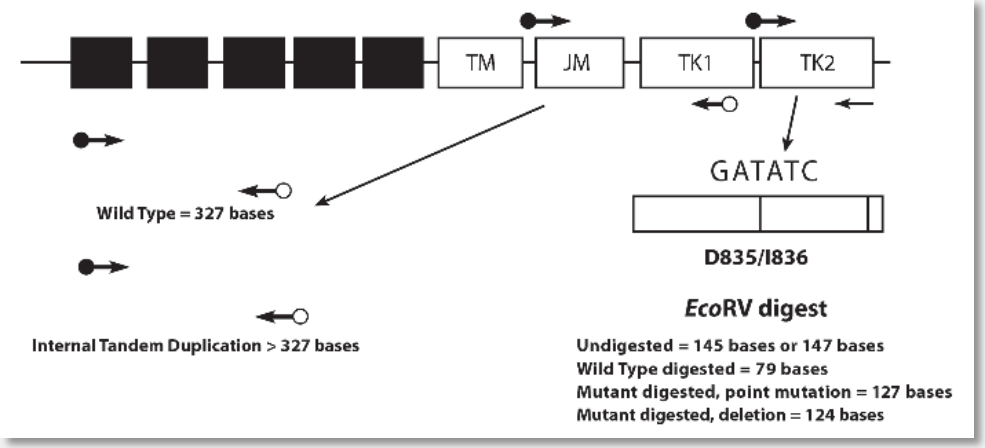
・それぞれのサイトで使用された診断薬
・中央判定に使用された診断薬

↕

ブリッジング試験
（同等の分析性能を有することを検証）

本邦におけるCDx

リューコストラットCDx FLT3変異検査の場合①



- ITD: 細胞膜近接領域のFLT3 配列内遺伝子変異。*FLT3* 遺伝子の一部分の重複と挿入により、FLT3の恒常的な自己リン酸化及び活性化に至る。
- TKD: チロシンキナーゼ領域のFLT3 配列遺伝子変異。D593、D835、I836、Y842等の活性化変異が知られる。これらのうちD835又はI836の活性化変異が認められる場合に、EcoRV制限消化部位の消失により検出可能。
- 変異型と野生型シグナルの比（SR）が計算され、臨床的カットオフSR値0.05に基づき判定される。

リューコストラットCDx FLT3 変異検査の場合②

- 使用目的：骨髄穿刺液又は末梢血に含まれる単核細胞より抽出した DNA 中の *FLT3* 遺伝子の ITD 領域及び TKD 領域における遺伝子変異の検出（ギルテリチニブフマル酸塩及びキザルチニブ塩酸塩の急性骨髄性白血病への適応を判定するための補助に用いる）

- ギルテリチニブフマル酸塩： ITD 又は TKD のどちらか一方のSR 値が臨床カットオフ以上である場合、投与可能
- キザルチニブ塩酸塩： ITD のSR 値が臨床カットオフ以上である場合、投与可能

医薬品がITDのみを対象に開発されたため

リューコストラットCDx FLT3 変異検査の場合③

●ギルテリチニブフマル酸塩：

検証試験（2215-CL-0301 試験）は本品を使用して臨床試験の患者が組み入れられ、当該試験において医薬品の有効性が検証されている。

●キザルチニブ塩酸塩：

✓検証試験（AC220-007 試験）はNavigate Biopharma Services, Inc. の*FLT3*-ITD Mutation Assay（Navigate CTA を使用して患者が組み入れられた。

✓試験に登録された535 例の中で、有効なNavigate CTA の結果を有する531 検体（CTA 陽性判定：431 検体、CTA 陰性判定：99 検体、CTA の判定を利用できない1 検体）を対象とした同等性試験が実施され、両試験方法で有効な判定を得た520検体で解析が行われた。

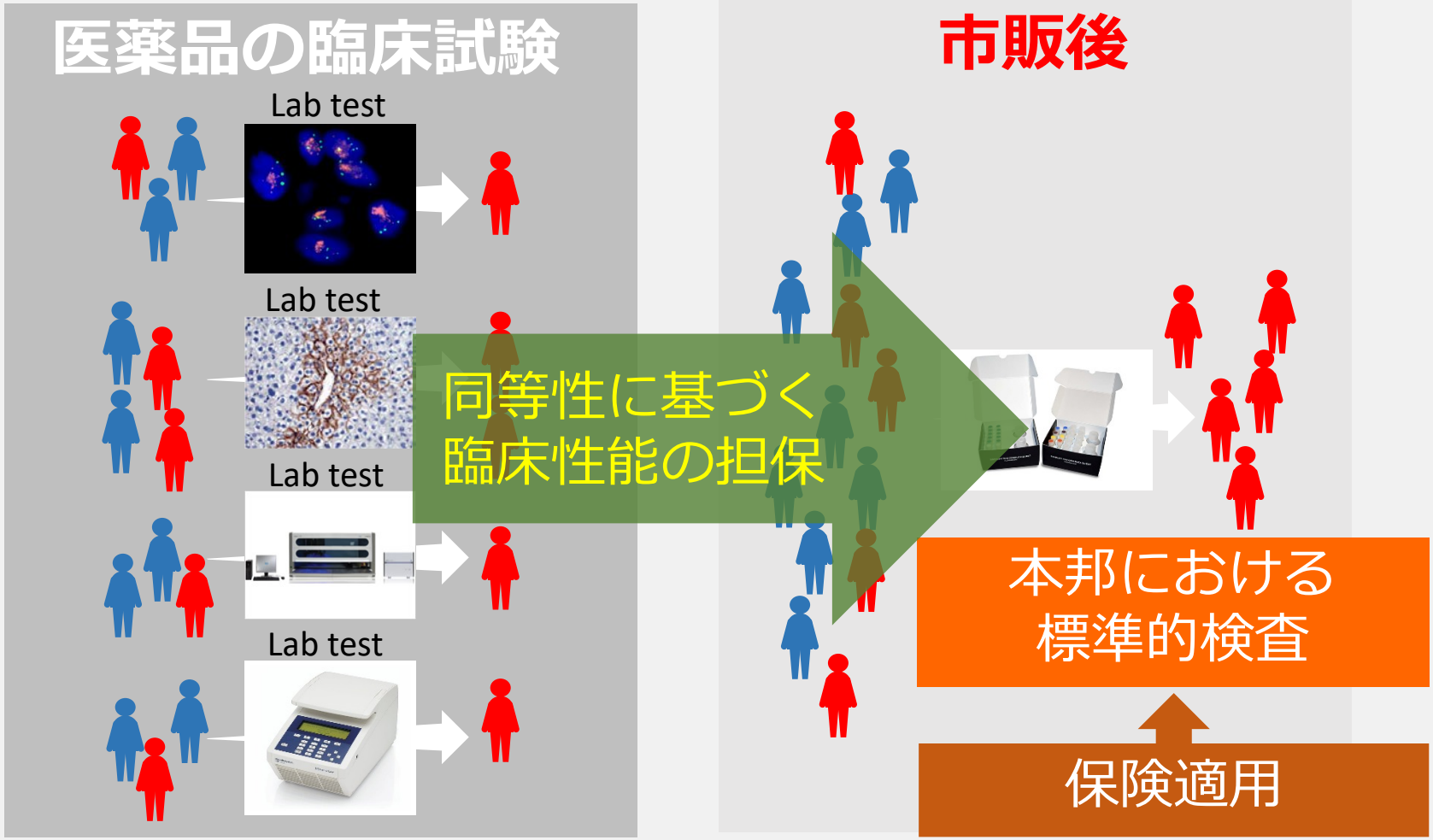
リューコストラットCDx FLT3 変異検査の場合④

この10例は、本品の偽陰性ではないか？

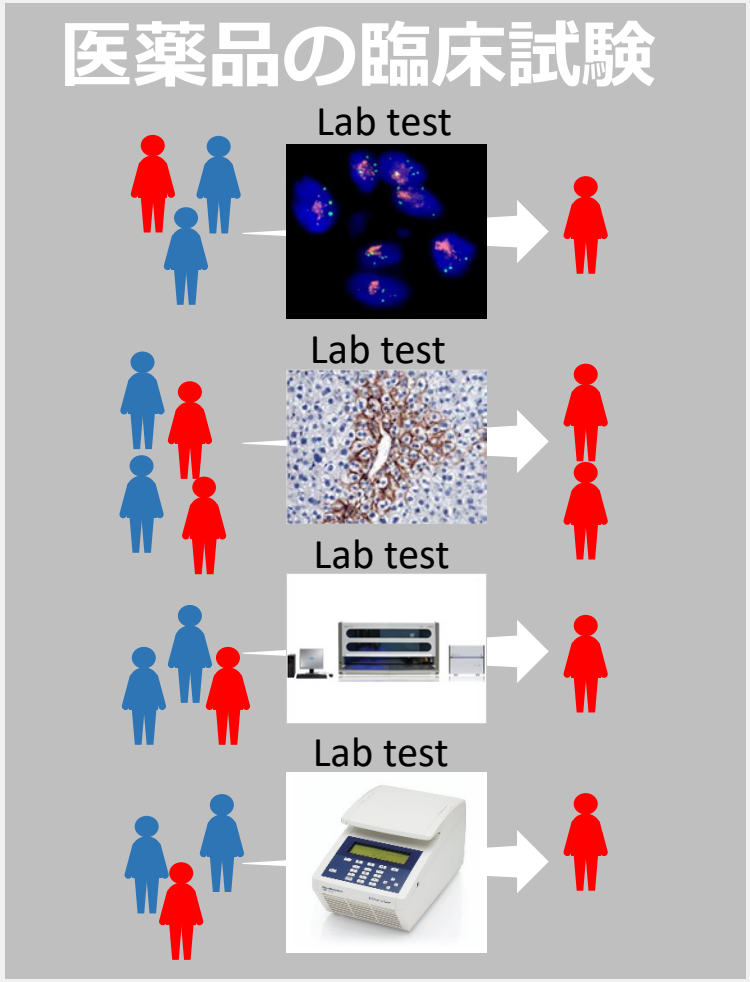
		リューコストラットCDx FLT3 ITD変異	
		陽性	陰性
Navigate CTA	陽性	412	10
	陰性	0	98

これらの10検体はカットオフ近傍の検体であり、同等性試験において単核細胞分離工程の無い検体を利用したこと（有核の顆粒球が残存することにより、野生型配列に対する変異型配列の比であるSR比がわずかに低下する）が要因と申請者は説明している。

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

個別化医療のための検査薬

個別化医療に向けたバイオマーカーの測定

- コンパニオン診断薬（CDx）
- Complementary diagnostics
- 診断のためのバイオマーカー（BM）
- 治療方針策定のためのBM
- 包括的ゲノムプロファイリング（CGP）で測定されるBM

医薬品や治験薬の投与に先立ち検査が実施されるが、それぞれ位置づけは異なっている。

コンパニオン診断とは

【エビデンス】
原則として新医薬品の有効性・安全性の前向きな主要解析に基づき、特定のBM陽性（又は陰性）患者への投与の妥当性が説明される。

【医薬品の投与】
医薬品の効能・効果において、BMに基づく投与対象が規定される（これ以外の患者への投与は認められない）。

【使用する検査】
主要解析に使用された検査及びその同等品のみ承認される。

Complementary Dxとは

【エビデンス】
・臨床試験の全体で新医薬品の有効性・安全性が検証されていることが前提。
・副次解析に基づき、BMの部分集団でリスクベネフィットバランスが優れることが示される。

【医薬品の投与】
最適使用推進ガイドライン等の特定の指針において、BMの測定による医薬品選択が推奨される。

【使用される検査】
解析に使用された検査及びその同等品のみ承認される。

Complementary Dxの例

肺癌における免疫チェックポイント阻害薬のcomplementary Dxなど

薬剤	Nivolumab	Pembrolizu-mab	Atezolizumab	Durvalumab	Avelumab
製造会社	BMS	MERCK	ROCHE	AstraZeneca	Pfizer
抗体クローン	Dako 28-8	Dako 22C3	Ventana SP142	Ventana SP263	Dako 73-10
免疫染色プラットフォーム	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA	Link 48
評価細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞
陽性細胞カットオフ値	≥ 1% ≥ 5% ≥ 10%	≥ 50% (一次治療) ≥ 1% （二次治療以降）	TC1/2/3 or IC1/2/3 ≥ 1%	≥ 25%	≥ 1%
米国での承認	Complementary	コンパニオン診断薬 （単独投与時）	Complementary	未承認	未承認
日本での承認	Complementary	コンパニオン診断薬 （単独投与時）	Complementary	Complementary	未承認

日本肺癌学会「肺癌患者におけるPD-L1検査の手引き」（2017）を改変

診断マーカーとは

【エビデンス】
・臨床的な情報の集積に基づく病型分類に基づく（例：リンパ性白血病の分類など）
・特定の治療薬の開発により、新たな病型分類が臨床的に重要となることもある（例：HER2）

【医薬品の投与】
医薬品の効能・効果において、BMに基づく投与対象が規定されることもある

【使用する検査】
複数の検査と製品が存在するのが一般的であり、これらの標準化が行われるのが原則。

同じように血球細胞を測定するが・・・

- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）：
  - ✓効能・効果：CD20陽性の濾胞性リンパ腫
  - ✓ヒト化抗CD20モノクローナル抗体
  - ✓この場合のCD20は診断マーカー
- ギルテリチニブフマル酸塩
  - ✓効能・効果：再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
  - ✓FLT3キナーゼに対する阻害剤
  - ✓この場合のFLT3はコンパニオン診断薬の対象

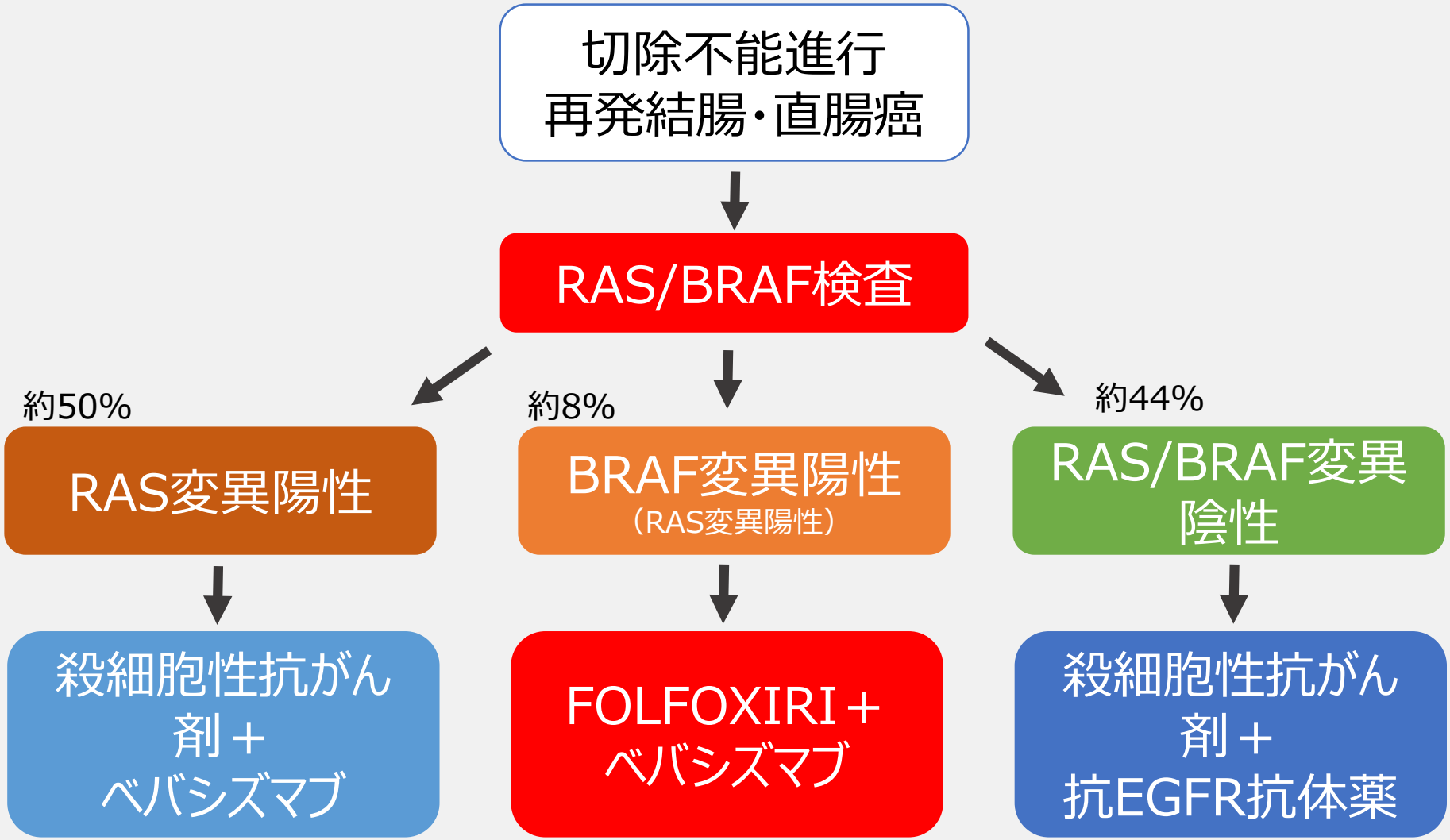
治療方針策定BMとは

【エビデンス】
既に承認されている複数の医薬品の治療反応性、安全性の臨床試験・臨床研究に基づく。原則として医薬品の承認の範囲内でリスクベネフィットバランスが優れる集団を特定する。

【医薬品の投与】
治療ガイドライン等において、さまざまなエビデンスレベルでBMの考慮が推奨される。

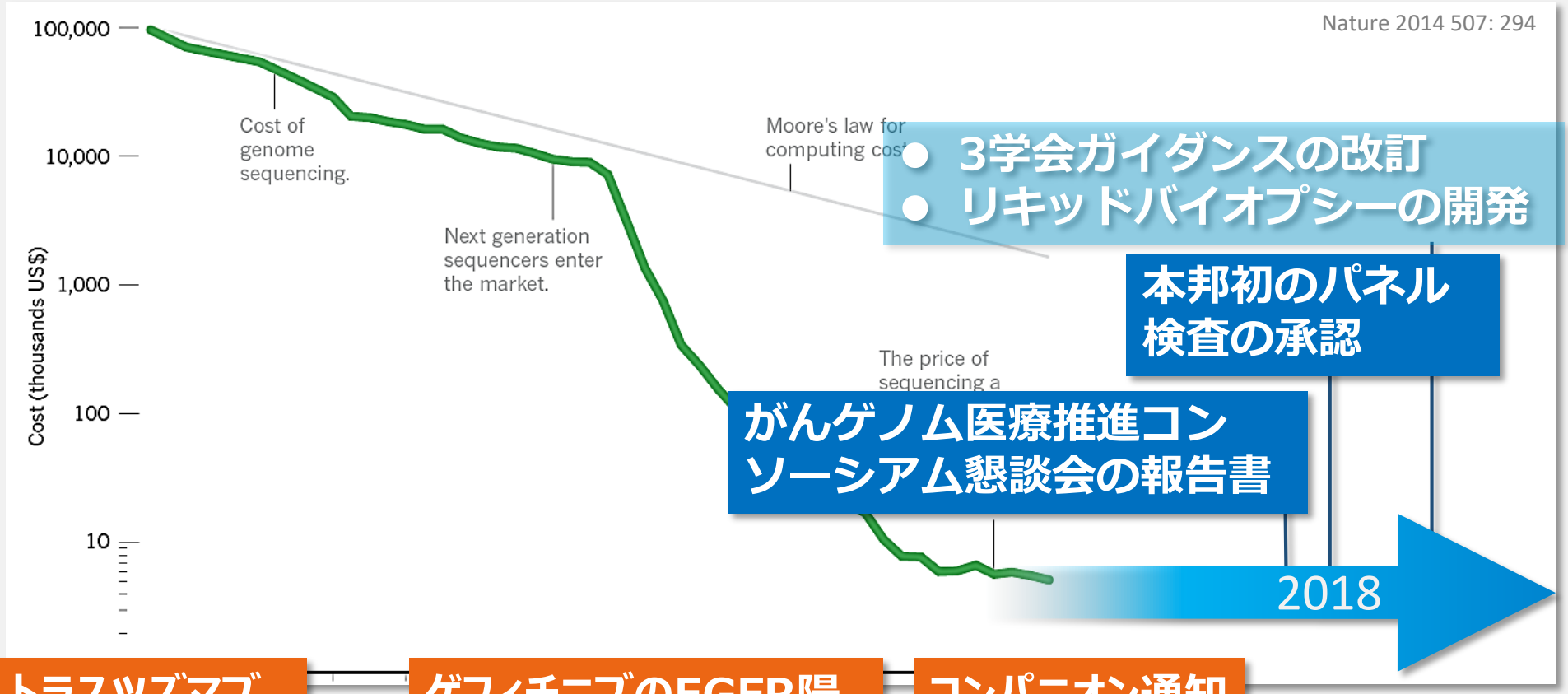
【使用する検査】
治療ガイドラインの根拠となる臨床試験に使用された検査及びその同等品が承認されるのが原則だが、根拠となる臨床試験等において複数の製品が使用されることも多い。

治療方針策定BMの例


切除不能進行
再発結腸・直腸癌
RAS/BRAF検査
約50%
RAS変異陽性
約8%
BRAF変異陽性
（RAS変異陽性）
約44%
RAS/BRAF変異
陰性
殺細胞性抗がん
剤＋
ベバシズマブ
FOLFOXIRI＋
ベバシズマブ
殺細胞性抗がん
剤＋
抗EGFR抗体薬

がん遺伝子パネル検査

CDx時代からパネル検査時代へ



- 3学会ガイダンスの改訂
- リキッドバイオプシーの開発

本邦初のパネル検査の承認

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会の報告書

2018

トラスツズマブの承認

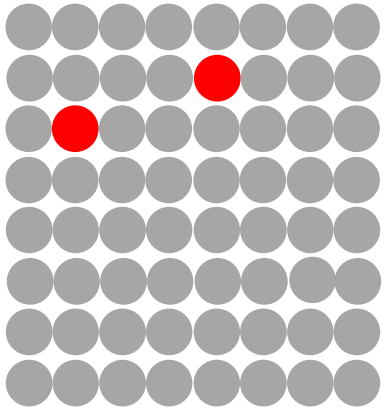
ゲフィチニブのEGFR陽性NSCLCに対する承認

コンパニオン通知の発出

2001　2011　2013

包括的がんゲノムプロファイリング検査とは

- 患者の腫瘍組織より、包括的にがん関連遺伝子の変異情報を取得するための検査を指す。
- 現時点では、検査結果に基づく治験薬や適応外薬等の投与を想定している。



対象とする
がん関連遺伝子

検出された
遺伝子変異 → 参照

がんゲノム
知識DB

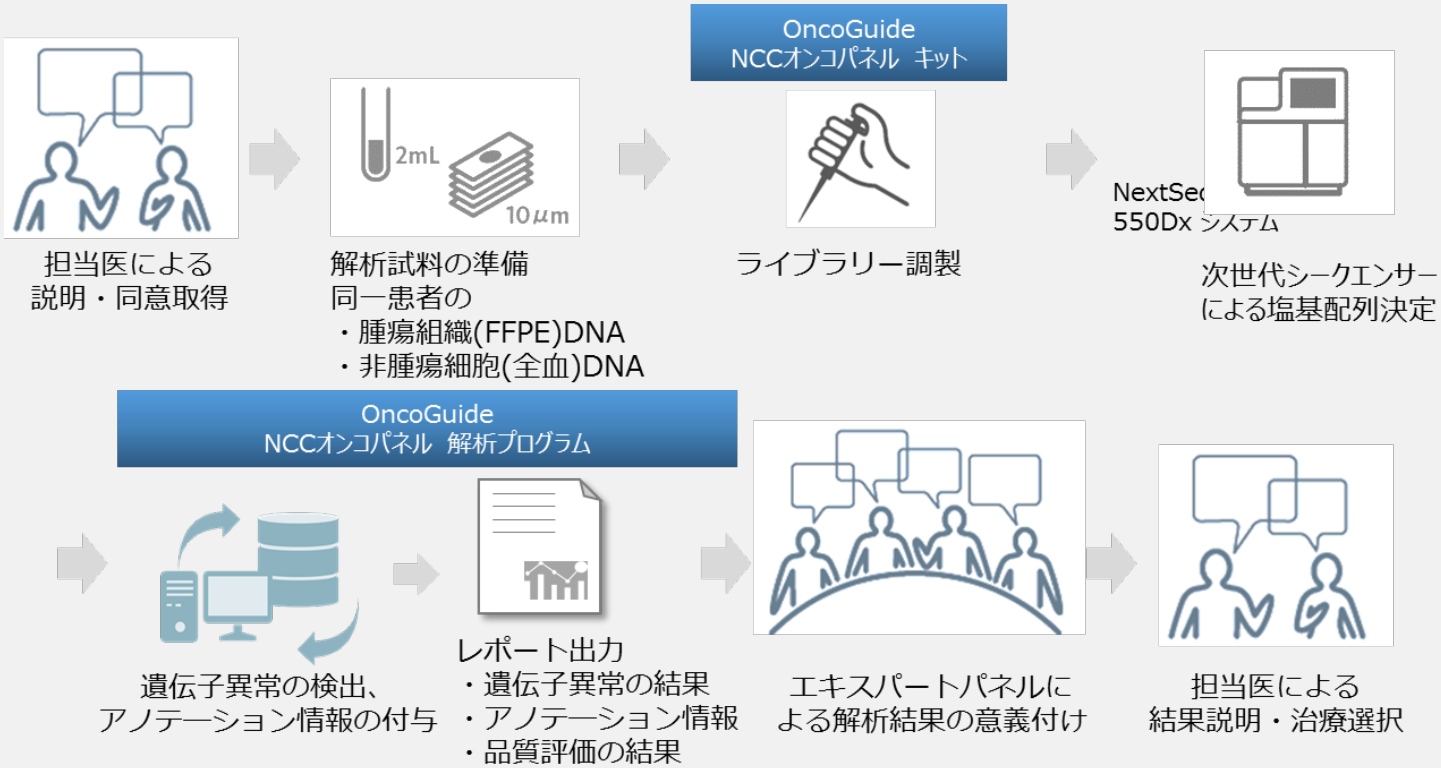
＜変異の臨床的意義の解釈＞
- タンパク質の機能への影響
- 同一癌腫、他癌腫における報告等

↓

＜対応する薬物療法の検討＞
- 承認薬の適応外使用
- 治験への組入れ

OncoGuide NCCオンコパネルシステム

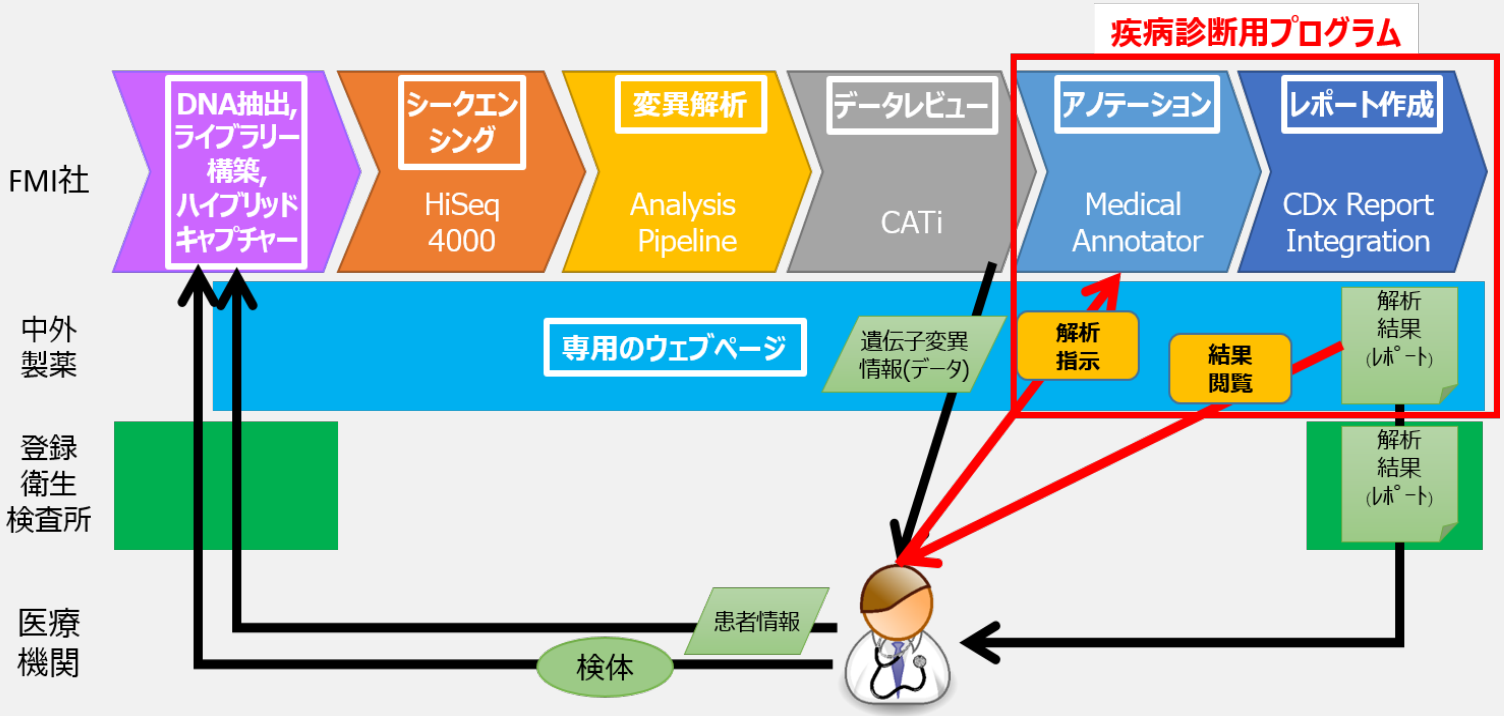
2018年12月に「固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する」の使用目的で承認された。固形がんに関連する114遺伝子を対象とする。



本システムの使用イメージ （シスメックス(株)より提供）

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

2018年12月に「固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する」の使用目的で承認された。固形がんに関連する324遺伝子を対象とし、うち6種類の遺伝子変異については、後発コンパニオン診断薬として医薬品の適応判定の可否に係る情報も出力する。



本システムの解析の流れ（審査報告書http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdfより）

がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割

がんゲノム医療推進コンソーシアム

学会等

規制当局

運営会議

- がんゲノム医療の第三者的な立場での科学的評価
- 評価に基づく、方向性の策定及び厚生労働省等への意見具申
- 国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動

患者・国民

②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）

- データの標準化、収集・管理・利活用
- 医療機関、研究機関、企業等との契約

がんゲノム情報レポジトリー

がんゲノム知識データベース

情報集約・管理

④大学等研究機関

- リキッドバイオプシー※1、効果的な免疫治療※2等の戦略的な開発推進

企業等

- 医薬品開発
- 医療機器開発

③ゲノム解析事業者（民間）

- 質と効率性の確保されたゲノム解析

委託契約

情報登録

技術的支援

①「がんゲノム医療中核拠点病院」

- 質の確保されたゲノム検査（外注可）
- ゲノム検査結果解釈の付与
- 遺伝カウンセリング実施・支援
- 治験・臨床試験への紹介、実施
- 適切な臨床等情報収集・管理・登録
- ゲノム医療に関わる人材の育成

検体・臨床情報

レポート

がんゲノム医療連携病院

※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

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

CDxと包括的ゲノムプロファイリング検査の違い

	CDx	プロファイリング検査
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	承認された医薬品の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ポイント	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）

C-CAT

- 11 がんゲノム医療中核拠点病院
- 156 がんゲノム医療連携病院

がん遺伝子パネル検査とCDxの関係

医薬品の立場から：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？

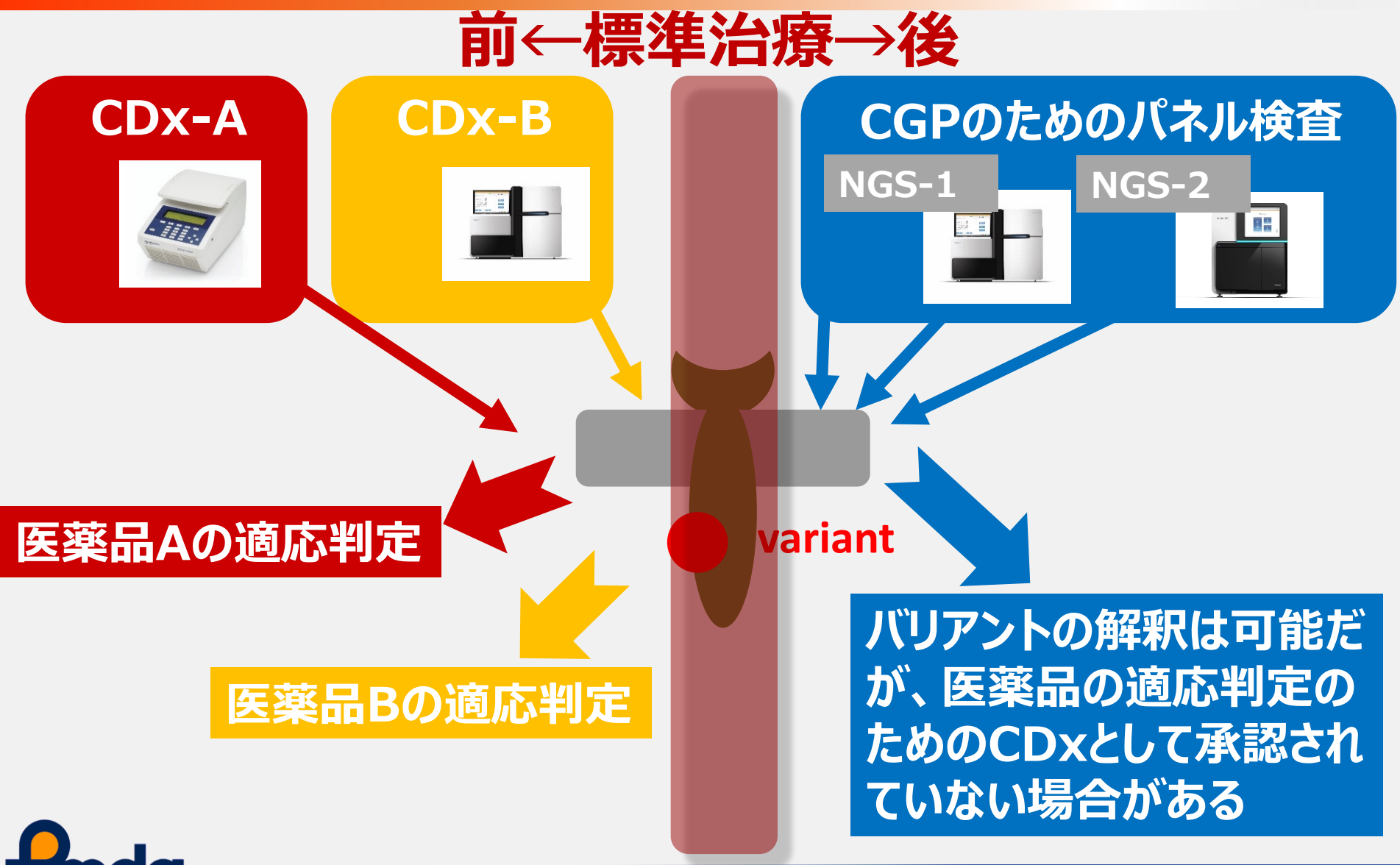
検査の立場から：新医薬品の承認にあたりマーカーXの検査システムがCDxとして新たに承認された。本邦ではパネルによる包括的な遺伝子プロファイル検査の中でマーカーXは既に測定されているが、パネル検査の結果に基づき当該医薬品を投与することはできるか？

コンパニオン診断薬をめぐる背景の変化

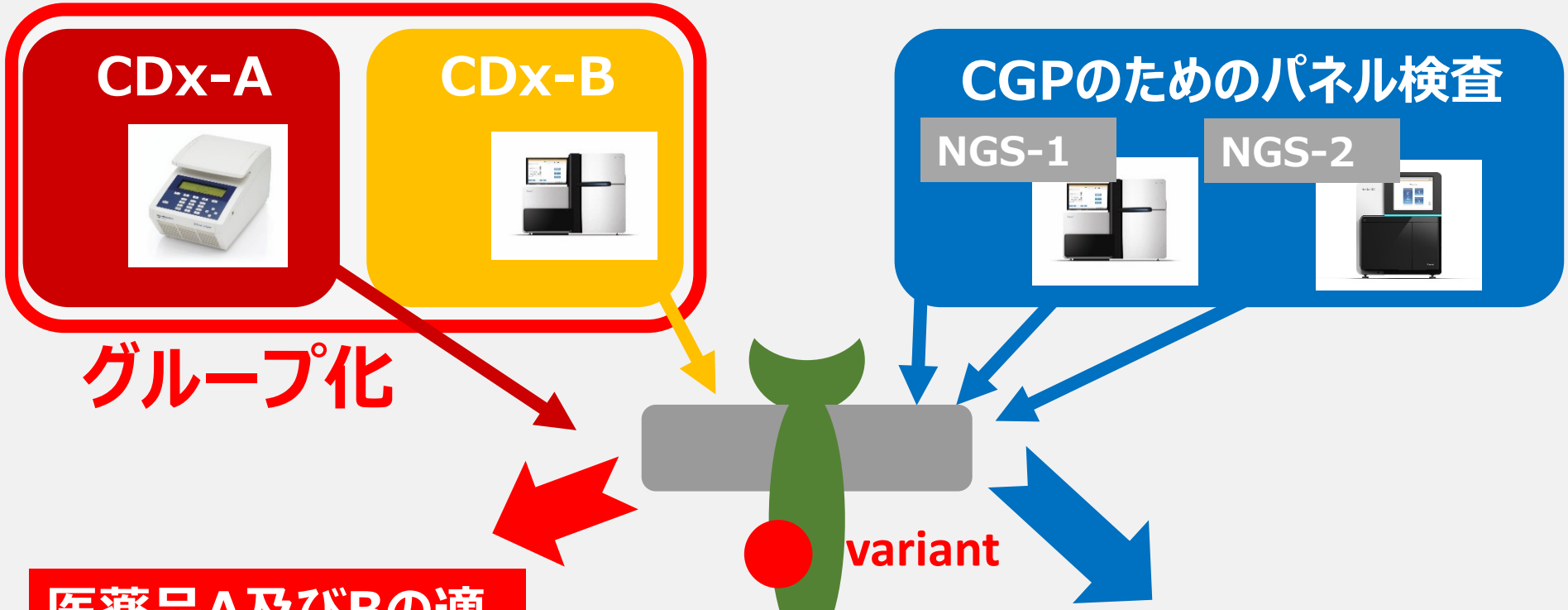
- ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。
- がん関連遺伝子の多くについては、検出可能な診断システムが承認されている。
- 入手できる検査結果を可能な限り医薬品の投与につなげたい。

これからのIVD

遺伝子検査は分断されている



CDxの新たな規制上の取扱い案の位置づけ



医薬品A及びBの適応判定

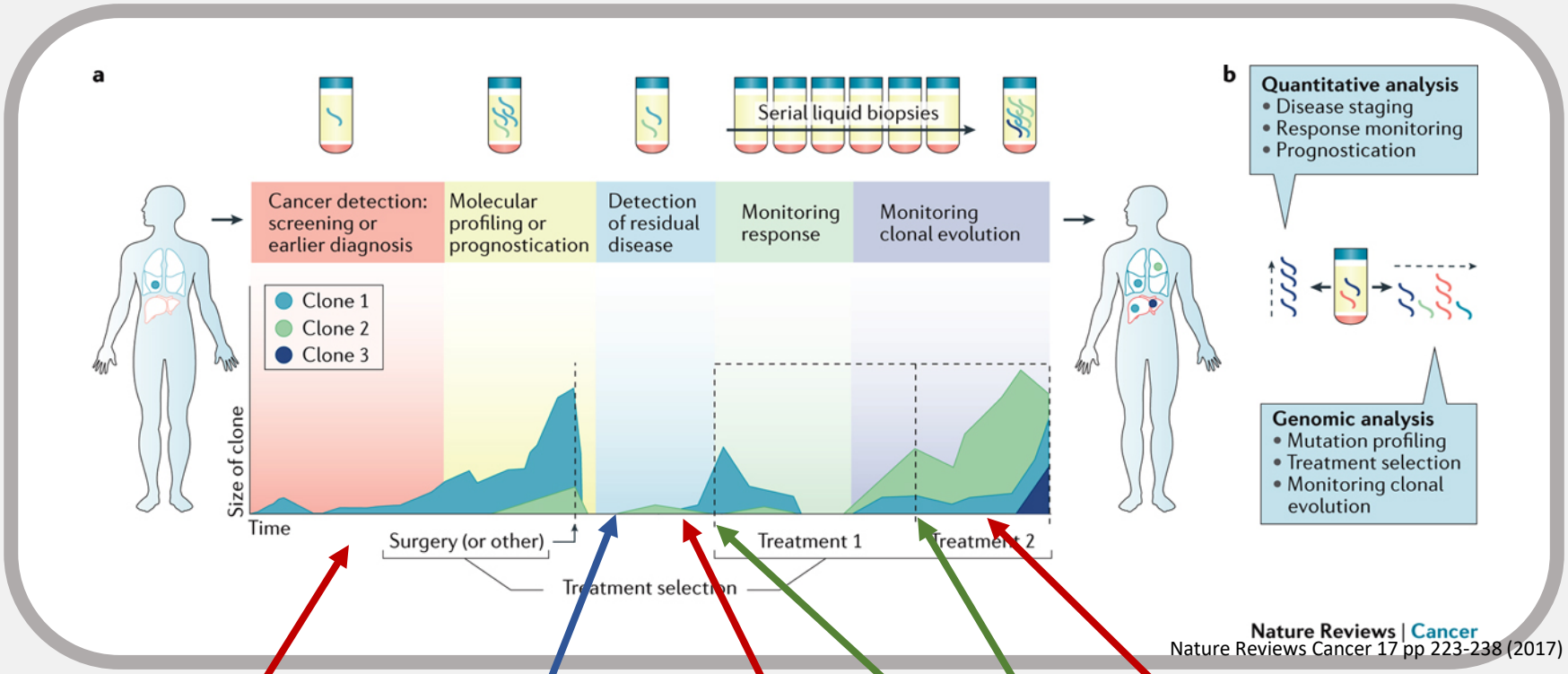
バリアントの解釈は可能だが、医薬品の適応判定のためのCDxとして承認されていない場合がある

12月20日にPMDAにおいてワークショップを開催予定

CDx規制見直し案の主な内容

- 医薬品の対象となる変異が同一と考えられるCDxについては、適応判定にあたり互換使用が可能なCDxを定め、グループ化する。
- 「グループ化CDx」により適応判定を行う新医薬品については、新たなCDxの開発を求めない。
- 検査製品間の同等性評価に際し、遺伝子検査システムについては、従来の臨床検体を使用した同等性試験に加え、疑似検体を使用した同等性試験を受け入れる。

リキッドバイオプシーの臨床的有用性



Nature Reviews Cancer 17 pp 223-238 (2017)

早期診断

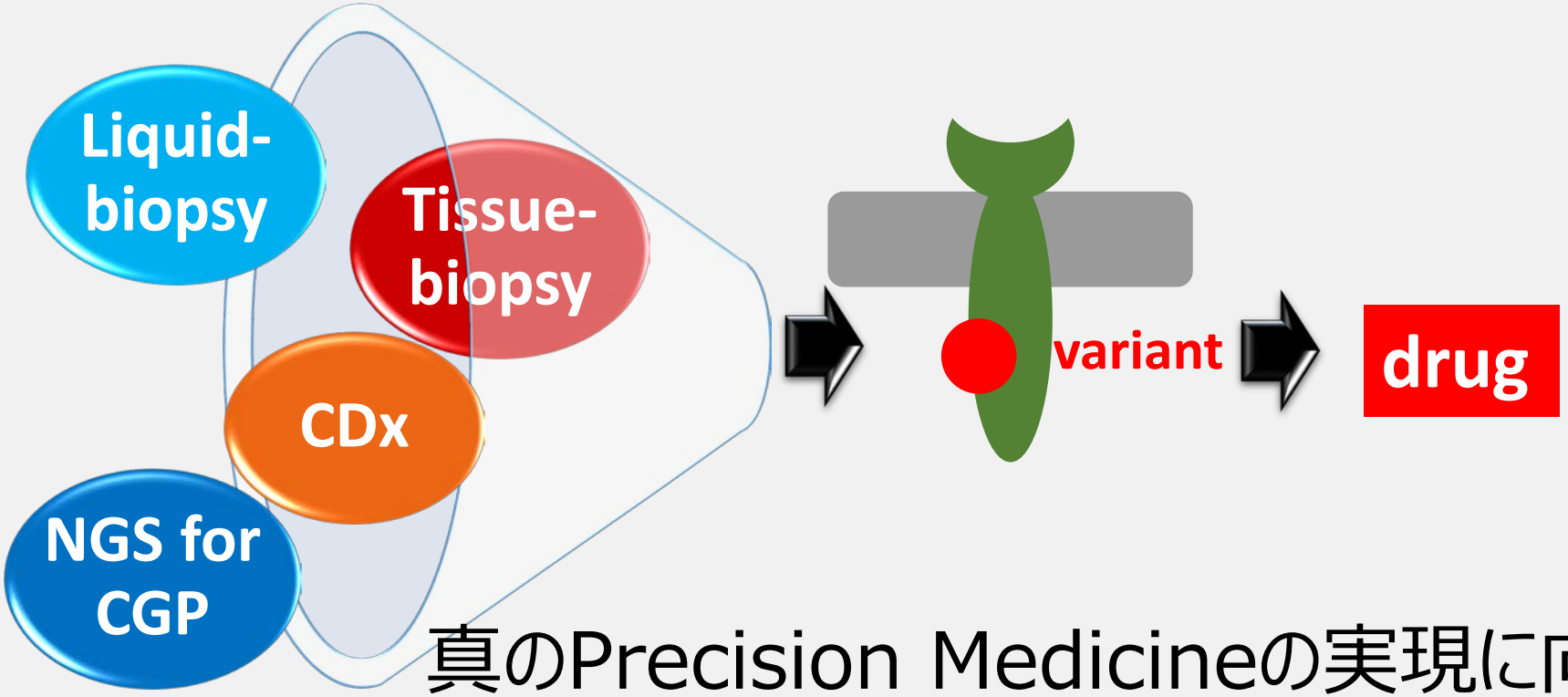
微小残存病変の検出

モニタリング

CDxやCGPとしての使用

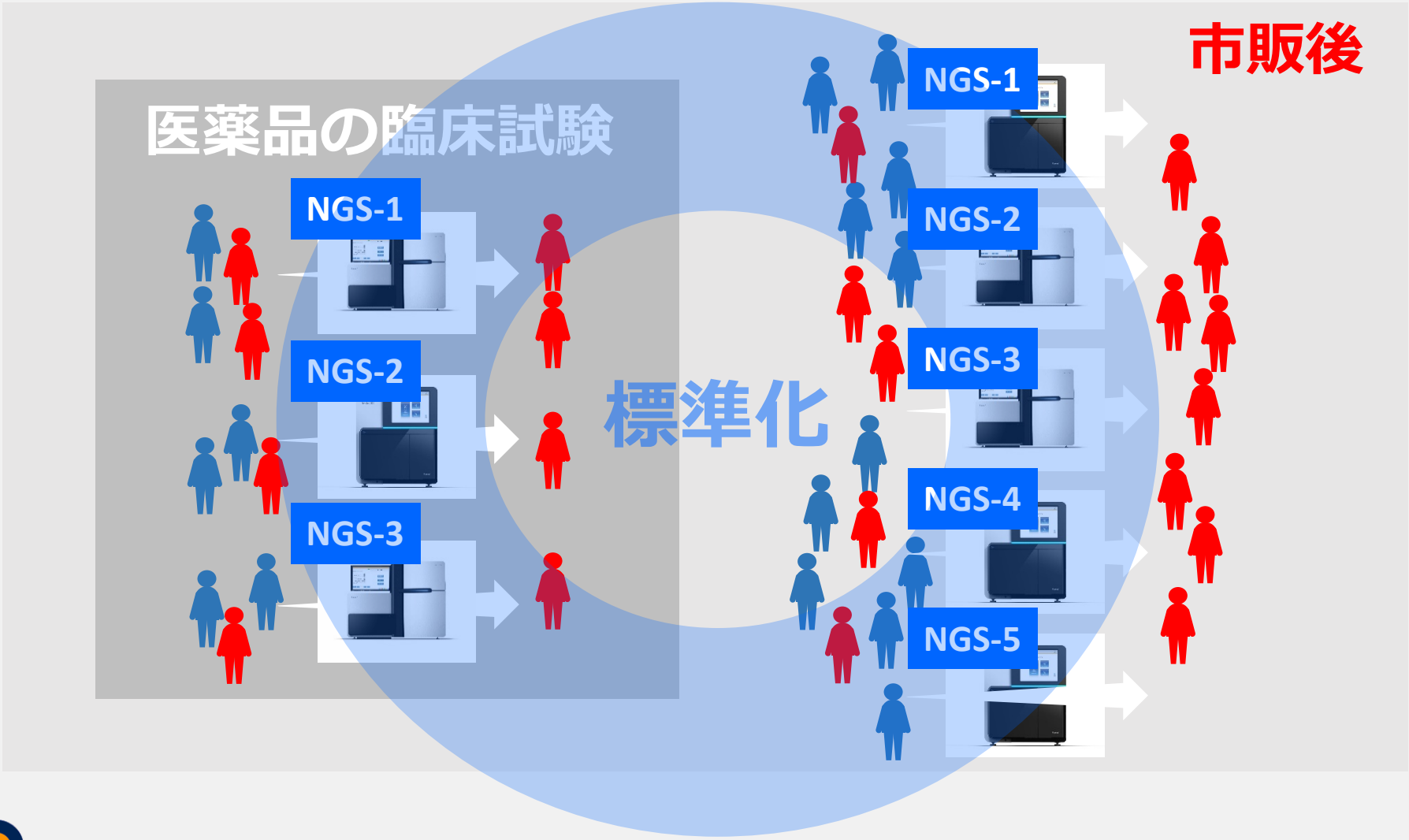
モニタリング

真のPrecision Medicineの実現に向けて



真のPrecision Medicineの実現に向けて・・・様々な検査で得られた検査結果を最大限に活かせることが重要！

患者のゲノム検査の標準化が重要



まとめ

- IVDは、医薬品等とは異なる独自の特性を有し、臨床性能の評価は、医薬品等のリスクベネフィットの評価とは大きく異なる。
- がんゲノム医療の開始に伴い、既存のCDxと遺伝子パネル検査の位置づけを見直しつつあるが、まだ途上にある。現時点で新規の医薬品に対するCDxの開発は必要である。