

コンパニオン診断薬をめぐる規制と開発の動向

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子医薬部 診断薬室 室長
鈴木 孝昌

日本における体外診断薬(IVD)の規制

- 体外診断薬は薬機法上は医薬品として定義される。
- すべての体外診断薬の規制は厚生労働省の管理下、医薬品医療機器総合機構(PMDA)を通じて行われる。
- その一部は、リスク分類に応じて第三者認証機関にて取り扱われる。
- 実質的には医療機器審査管理課の元、医療機器と同じ取り扱いを受ける。

クラス分類と基準適合性に基づく審査

クラス分類	認証基準適合性	手法	担当機関	例
クラス I	有	製造販売 届け出	審査なし (通知)	ホルモン類 酵素活性
	無	承認	PMDA	
クラス II	有	認証	第三者認証機関	自己抗体検査 アレルギー検査
	無	承認	PMDA	
クラス III	すべて	承認	PMDA	細菌検査 遺伝子検査 癌バイオマーカー
新規/未知	すべて	承認	PMDA	コンパニオン診断薬

日本におけるコンパニオン診断薬規制 に関する課題

Overview

コンパニオン診断薬(CDx)は個別化医療において重要な役割を持つ。

最近の新薬の開発においては、開発初期からCDxとの同時開発が求められている。

日米ともに、新薬とそれに伴うCDxの同時承認が要求されている。

CDxに関する規制ガイダンスの整備が求められている。

同一ターゲットに対する異なるCDxの同等性評価が課題。

Introduction

米国FDAが In Vitro Companion Diagnostic Devices に関するfinal guidance document をリリースし、CDxとそれを用いる新薬の同時承認を義務付けた。

Draft Guidance for Industry and Food and Drug
Administration Staff: In Vitro Companion Diagnostic
Devices (July 2011)

開発者と規制当局者両方にとって、新しい枠組みでのCDxの開発と承認申請は困難な課題となっている。

日本においても、厚生労働省からFDAと同様のCDxに関する規制文書が発出された。

日本でのコンパニオン診断薬関連行政文書

発出日	名称
2013年7月	「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」
2013年7月	「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集(Q&A)について」
2013年12月	「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品の開発に関する技術的ガイダンス」及び質疑応答集(Q&A)
2014年2月	「コンパニオン診断薬等に該当する体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」 及び質疑応答集(3月)
2018年7月	コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)

日本におけるCDxの定義

“コンパニオン診断薬等”の範囲

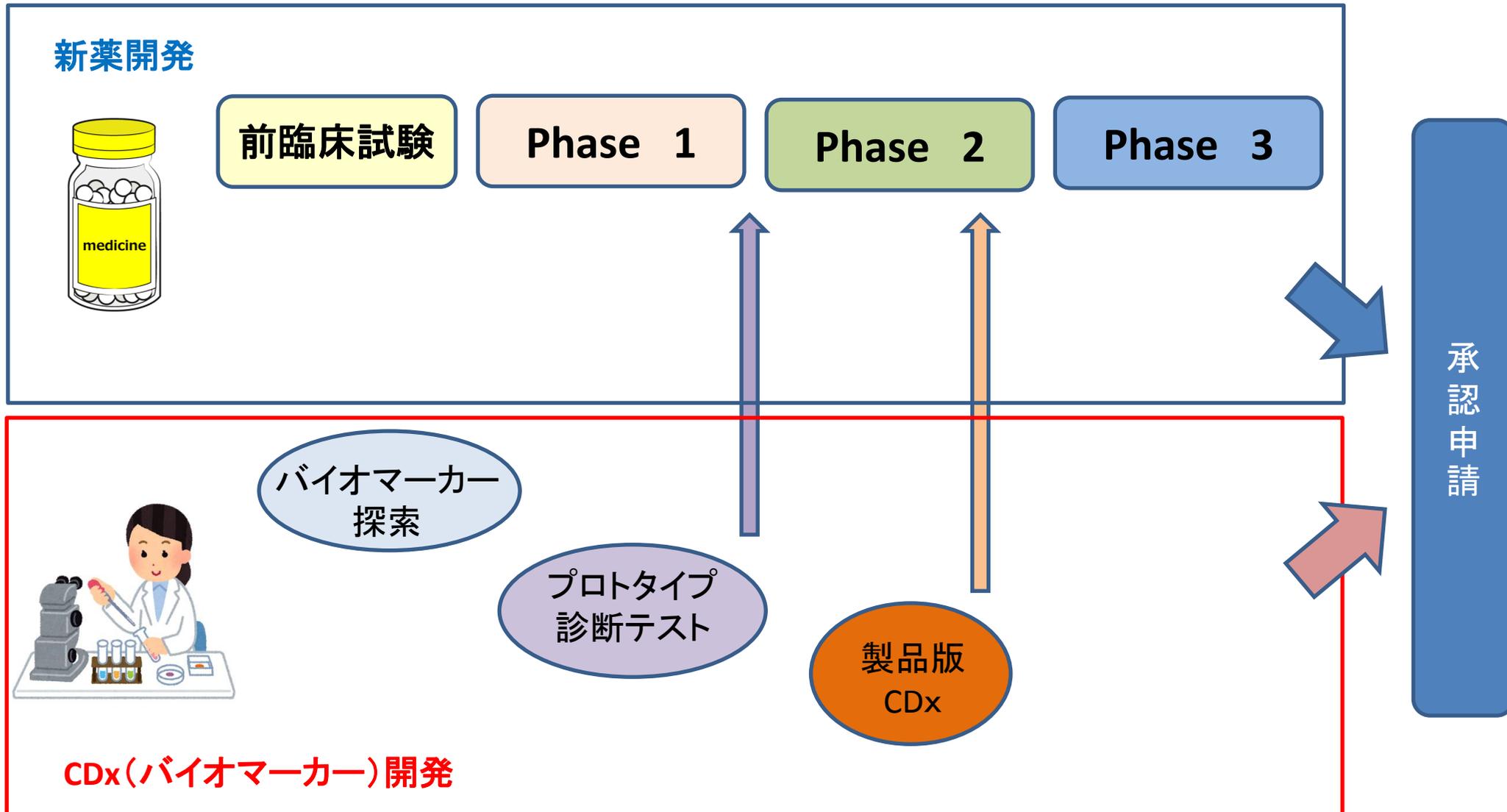
- 特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用
- 当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器
- 単に疾病の診断等を目的とするものを除く

以下の目的で使用されるもの

- 効果がより期待される患者を特定するため
- 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
- 用法・用量の最適化又は投薬中止の判断を適切に実施するため

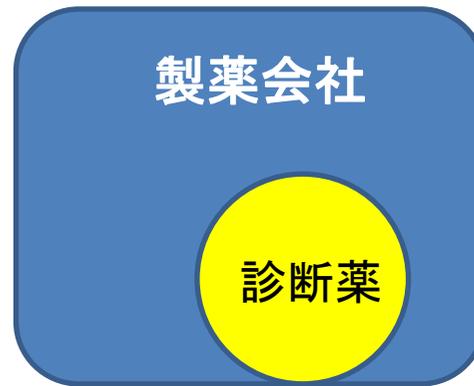
「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」(平成25年7月1日付薬食審査発0701第10号)

新薬とコンパニオン診断薬 (CDx) の同時開発スキーム (例)



CDxと新薬の同時開発におけるビジネスモデル

Case 1

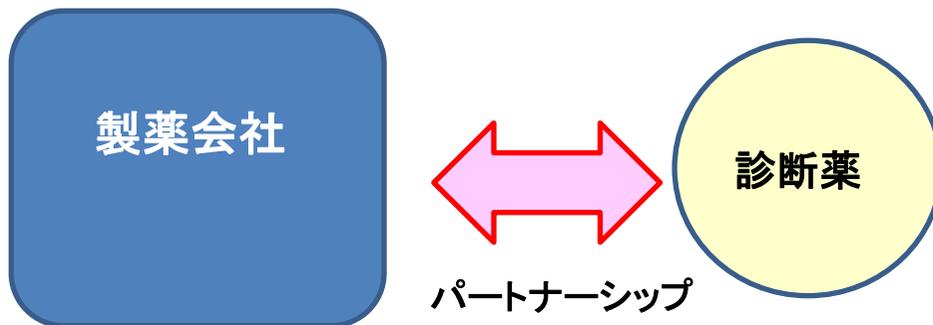


Ex. Roche

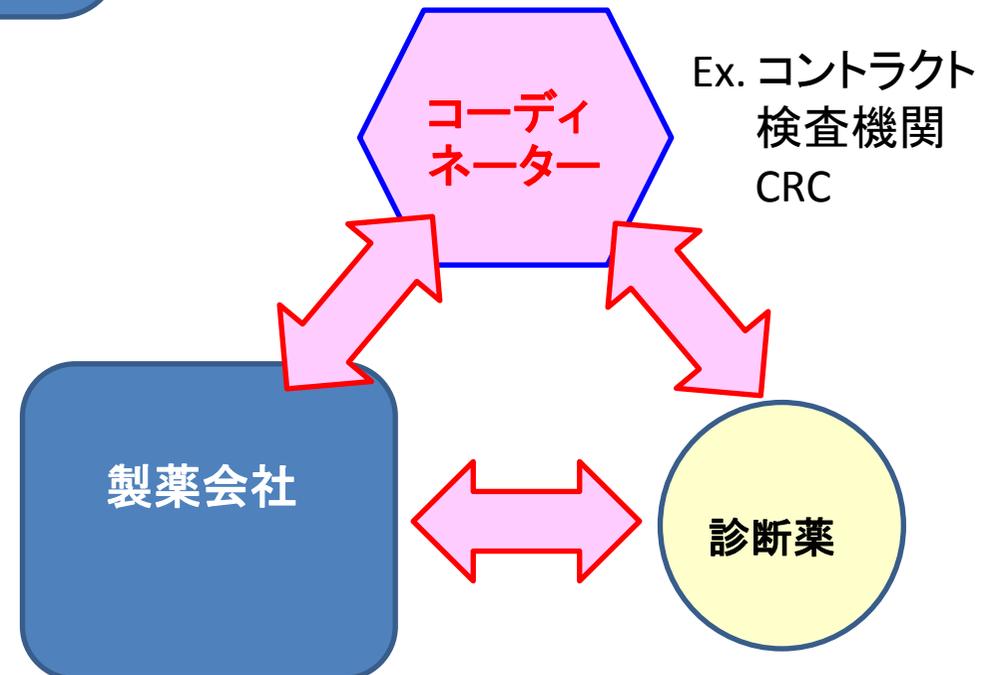
* 開発初期からの協力が必要

* リスクと利益をどう保証するかが課題

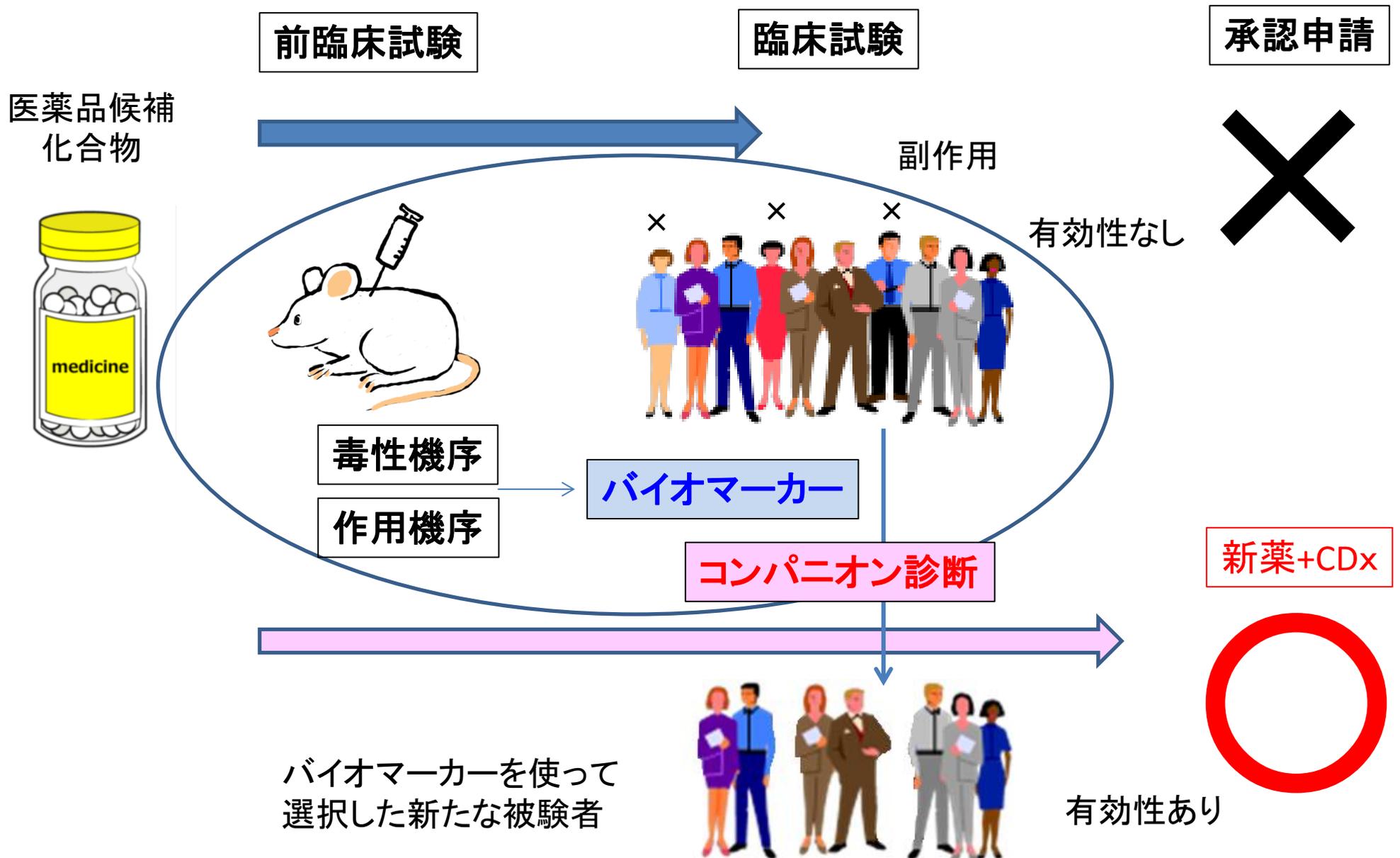
Case 2



Case 3



コンパニオン診断を使った新たな臨床試験による開発中止品の救済



エームス試験陽性の医薬品をコンパニオン診断が救うかも

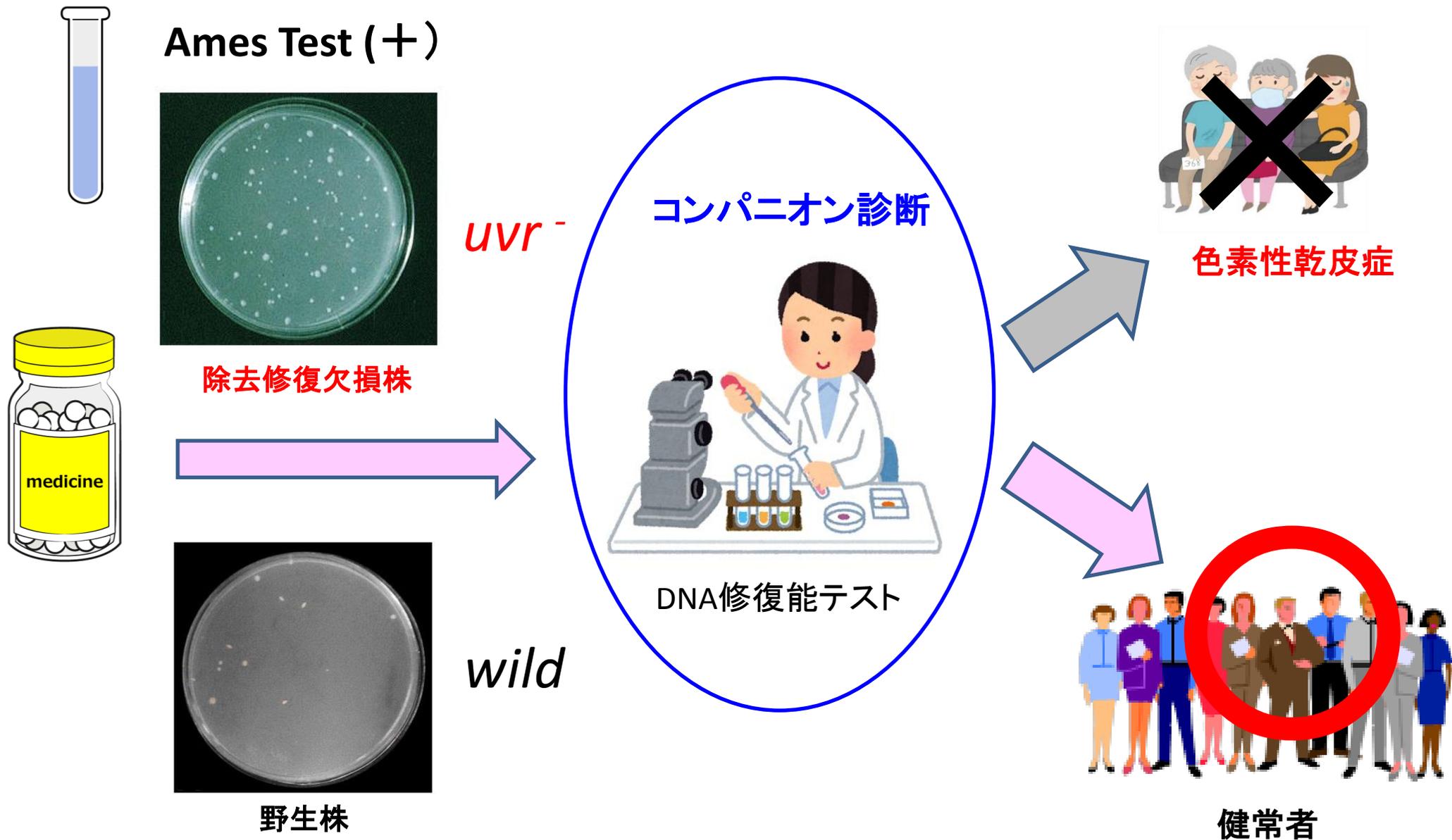


表1 米国および日本で承認されているコンパニオン診断薬

日本			
対象疾患	分子標的薬 ()内は標的分子	コンパニオン診断薬	変異検出方法
非小細胞肺癌	Crizotinib (ALK)	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	ISH
非小細胞肺癌	Alectinib (ALK)	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	ISH
非小細胞肺癌	Alectinib (ALK)	ヒストファイン ALK iAEP キット	IHC
非小細胞肺癌	Osimertinib (EGFR)	cobas® EGFR Mutation Test v2	PCR
悪性黒色腫	Vemurafenib (BRAF)	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	PCR
悪性黒色腫	Trametinib (MEK), Dabrafenib (BRAF)	THxID BRAF Kit	PCR
成人T細胞白血病リンパ腫	Mogamulizumab (CCR4)	ポテリジオテスト	IHC, FCM
米国			
対象疾患	分子標的薬 ()内は標的分子	コンパニオン診断薬	変異検出方法
非小細胞肺癌	Erlotinib, Osimertinib (EGFR)	cobas® EGFR Mutation Test v2	PCR
非小細胞肺癌	Gefitinib, Afatinib (EGFR)	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit	PCR
非小細胞肺癌	Afatinib (EGFR)	therascreen EGFR RGQ PCR Kit	PCR
非小細胞肺癌	Erlotinib (EGFR)	cobas EGFR Mutation Test	PCR
非小細胞肺癌	Crizotinib (ALK)	VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay	IHC
非小細胞肺癌	Crizotinib (ALK)	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	ISH
非小細胞肺癌	Pembrolizumab (PD-1)	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	IHC
乳がん	Trastuzumab (HER2)	INFORM HER-2/NEU	ISH
乳がん	Trastuzumab (HER2)	PATHVISION HER-2 DNA Probe Kit	ISH
乳がん	Trastuzumab (HER2)	PATHWAY ANTI-HER-2/NEU (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	IHC
乳がん	Trastuzumab (HER2)	INSITE HER-2/NEU KIT	IHC
乳がん	Trastuzumab (HER2)	SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	ISH
乳がん	Trastuzumab (HER2)	Bond Oracle Her2 IHC System	IHC
乳がん	Trastuzumab (HER2)	HER2 CISH PharmDx Kit	ISH
乳がん	Trastuzumab (HER2)	INFORM HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail	ISH
乳がん、胃がん	Trastuzumab, Pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine (HER2)	HERCEPTEST	IHC
乳がん、胃がん	Trastuzumab, Pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine (HER2)	HER2 IQFISH PHARMDX kit	ISH
大腸がん	Cetuximab, Panitumumab (EGFR)	The cobas® KRAS Mutation Test	PCR
大腸がん	Cetuximab, Panitumumab (EGFR)	therascreen KRAS RGQ PCR Kit	PCR
大腸がん	Cetuximab, Panitumumab (EGFR)	DAKO EGFR PharmDx Kit	IHC
悪性黒色腫	Trametinib (MEK), Dabrafenib (BRAF)	THxID™ BRAF Kit	PCR
悪性黒色腫	Vemurafenib (BRAF)	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	PCR
卵巣がん	Olaparib (PARP)	BRACAnalysis CDx™	PCR
消化管間質腫瘍	Imatinib (BCR-ABL, PDGFR, KIT)	DAKO C-KIT PharmDx	IHC
侵襲性全身性肥満細胞症	Imatinib (BCR-ABL, PDGFR, KIT)	KIT D816V Mutation Detection by PCR for Gleevec Eligibility in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM)	PCR
骨髄異形成・骨髄増殖性症候群	Imatinib (BCR-ABL, PDGFR, KIT)	PDGFRB FISH for Gleevec Eligibility in Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Disease (MDS/MPD)	ISH
慢性リンパ性白血病	Venetoclax (BCL2)	VYSIS CLL FISH PROBE KIT	ISH

最近の遺伝子診断CDxの承認例

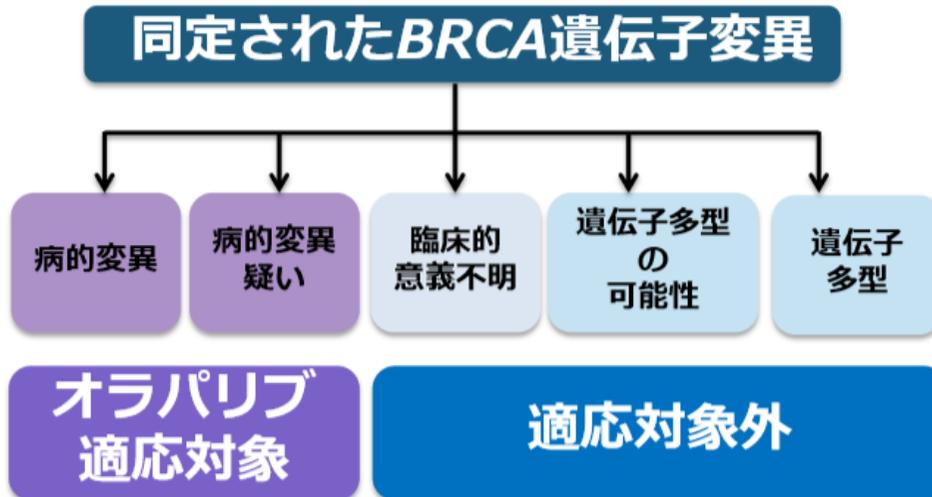


BRACAnalysis診断システム

□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ケ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

PMDA コンパニオン診断薬WG HP

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 [JP] <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0013.html>



文字サイズ 標準 大 特大 > 日本語 > English

サイトマップ

サイト内検索 検索

PMDAについて

安全性情報
回収情報 等

添付
文書等
検索

医療用医薬品

医療機器

一般用・要指導医薬品

体外診断用医薬品

よくみるページ一覧

問い合わせ窓口

各種様式ダウンロード

地図・交通案内

訪問者別ナビゲーション

おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別ナビへ切替

一般の方向け

医療従事者向け

アカデミア向け

企業向け

ホーム

審査関連業務

安全対策業務

健康被害救済業務

レギュラトリーサイエンス・
基準作成調査・日本薬局方

国際活動
(ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する [Click here for English Pages](#)

[ホーム](#) > [レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方](#) > [レギュラトリーサイエンス推進業務](#) > [横断的基準作成プロジェクト](#) > [コンパニオン診断薬WG](#)

レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方

目 [レギュラトリーサイエンス推進業務](#)

■ [レギュラトリーサイエンスセンターの概要](#)

■ [レギュラトリーサイエンスについて](#)

コンパニオン診断薬WG

活動内容

コンパニオン診断薬(注)に関わる問題点を整理し、必要なガイドライン等の作成を行います。
PMDA内での、コンパニオン診断薬とそれに関連する医薬品の相談等に関して、統一的な対応をするための協力を行っております。

本邦で承認されたコンパニオン診断薬等

令和元年9月

No.	コンパニオン 診断薬	解析対象	対象疾患	対応する医薬品（一般的名称）
1	ポテリジオテスト FCM	CCR4タンパク	成人T細胞白血病リンパ腫 及び末梢性T細胞リンパ腫	ポテリジオ（モガムリズマブ）
2	ポテリジオテスト IHC	CCR4タンパク	成人T細胞白血病リンパ腫 及び末梢性T細胞リンパ腫	ポテリジオ（モガムリズマブ）
3	コバス BRAF V600 変異検出キット	BRAF遺伝子変異（V600E）	悪性黒色腫	ゼルボラフ（ベムラフェニブ）
4	ヒストファイン ALK iAEP キット	ALK融合タンパク	非小細胞肺癌	アレセンサ（アレクチニブ塩酸塩） ザーコリ（クリゾチニブ）
5	Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット	ALK融合遺伝子	非小細胞肺癌	ザーコリ（クリゾチニブ） アレセンサ（アレクチニブ塩酸塩）
6	THxID BRAF キット	BRAF遺伝子変異（V600E又はV600K）	悪性黒色腫患	タフィンラー（ダブラフェニブメシル酸塩） 及びメキニスト（トラメチニブジメチルスル ホキシド付加物） ピラフトビ（エンコラフェニブ）及びメクト ビ（ピニメチニブ）
7	コバス EGFR 変異検出キット	EGFR 変異（癌組織・ 血漿 ）	非小細胞肺癌	イレッサ（ゲフィチニブ） タルセバ（エルロチニブ塩酸塩） ジオトリフ（アフアチニブマレイン酸塩） タグリッソ（オシメルチニブメシル酸塩）
8	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	PD-L1	非小細胞肺癌	キイトルーダ（ベムプロリズマブ）
9	OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット	ROS1融合遺伝子mRNA	非小細胞肺癌	ザーコリ（クリゾチニブ）
10	ベンタナ Optiview ALK (D5F3)	ALK融合タンパク	非小細胞肺癌	ザーコリ（クリゾチニブ） ジカディア（セリチニブ） アレセンサ（アレクチニブ塩酸塩）
11	MEBGEN RASKET-B キット	KRAS及び NRAS遺伝子変異	結腸・直腸癌	アービタックス（セツキシマブ） ベクティビックス（パニツムマブ）
12	BRACAnalysis診断システム	BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異	乳癌、卵巣癌	リムバーザ（オラパリブ）
13	オンコマイン Dx Target Test マルチCDxシステム	別表1		
14	MSI 検査キット（FALCO）	マイクロサテライト不安定性	局所進行性、転移性のがん	キイトルーダ（ベムプロリズマブ）
15	リューコストラットCDx FLT3変異検査	FLT3遺伝子変異	急性骨髄性白血病	ゾスパタ（ギルテリチニブフマル酸塩） ヴァンフリタ（キザルチニブ塩酸塩）
16	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	別表2		
17	Therascreen EGFR変異検出キットRGQ	EGFR 変異（癌組織・ 血漿 ）	非小細胞肺癌	イレッサ（ゲフィチニブ） タルセバ（エルロチニブ塩酸塩） ジオトリフ（アフアチニブマレイン酸塩） ビジンプロ（ダコミチニブ水和物）

別表1
オンコマイン Dx Target Test
マルチ CDxシステム

遺伝子	遺伝子変異等	関連する医薬品
BRAF	V600E	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
EGFR	L858R、 Exon 19 deletions	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
ALK	ALK融合遺伝子	クリゾチニブ
		アレクチニブ塩酸塩
ROS1	ROS1融合遺伝子	クリゾチニブ

別表2
FoundationOne CDx
がんゲノムプロファイル

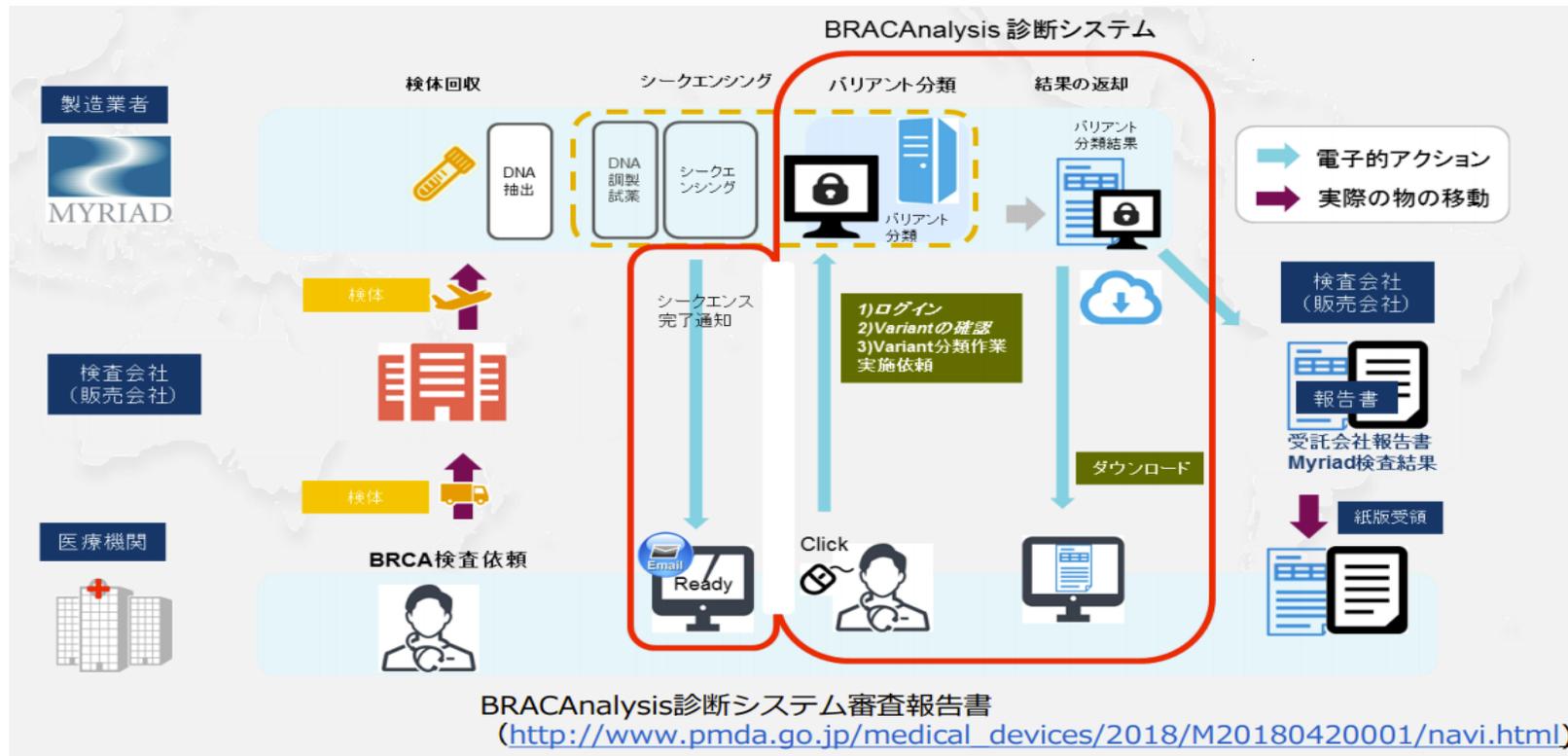
遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
EGFR エクソン19 欠失変異 及びエクソン21 L858R変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩
		エルロチニブ塩酸塩
		オシメルチニブメシル酸
EGFR エクソン20 T790M変異	非小細胞肺癌	オシメルチニブメシル酸
ALK融合遺伝子	非小細胞肺癌	アレクチニブ塩酸塩
		クリゾチニブ
		セリチニブ
BRAF V600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩
		トラメチニブ ジメチルスルホ キシド付加物
		ベムラフェニブ
ERBB2 コピー数 異常 (HER2 遺伝子 増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)
		パニツムマブ(遺伝子組換え)

複雑化するCDx

～最近の承認事例から～

BRCAAnalysis診断システム (Myriad)

- 医療機器 (ソフトウェア) として承認
- 検査自体は海外の単一ラボで実施 (実質的にはLDT)
- 独自のDBに基づいた解析結果を返す
- 乳がんにのみ適応 (卵巣がんにおいてはCDx申請せず)



オンコマインDx Target Test (マルチ) CDxシステム

- 初のNGSを用いたCDx
- クラスIII医療機器(診断システム)として承認
- BRAF遺伝子対象に承認され、その後EGFR,ROS1, ALKが追加
- 他の搭載遺伝子に関しては、臨床研究用に使用
- LC-SCRUM-Japanでの大規模な臨床研究
- BRAF検査に対しては保険適応済み(5000点)



Foundation One CDxがんゲノムプロファイル

- 324遺伝子を搭載したNGSシステム
- プロファイリングとコンパニオン診断機能を併せ持つ
- マイクロサテライト不安定性 (MSI) や遺伝子変異量 (TMB) も測定
- クラスIII医療機器 (変異解析プログラム) として承認
- EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS遺伝子に対しては対象薬あり
- 検査自体は海外の単一ラボで実施 (実質的にはLDT)

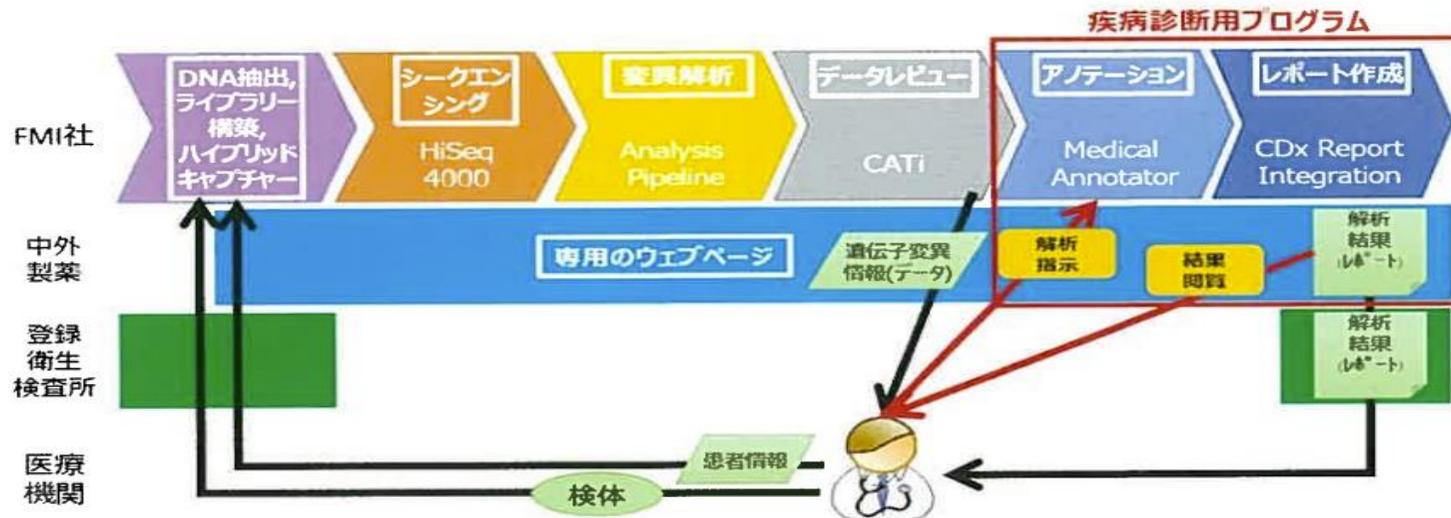
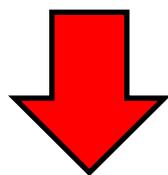


図 1 本システムの解析の流れ

抗菌剤に対するコンパニオン診断の必要性？

薬剤耐性菌には抗菌剤は効果がない(効果のない薬を投与)



- 効果のある薬剤を選択すべき→**コンパニオン診断薬**
- 薬剤自体が安価なので、コンパニオン診断がペイしない？
- すべての薬剤に対応できる汎用性のある試験がほしい。
- 敗血症など重篤な感染症には費用対効果は大きい。

OncoGuide NCC オンコパネルシステム

● コンビネーション医療機器（診断システム）として承認

[使用目的]

本品は、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。

[承認条件]

がんゲノム医療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査の対象及び時期を遵守した上で、がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針に従い、がんゲノムプロファイリング検査に基づく診療体制が整った医療機関で本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。

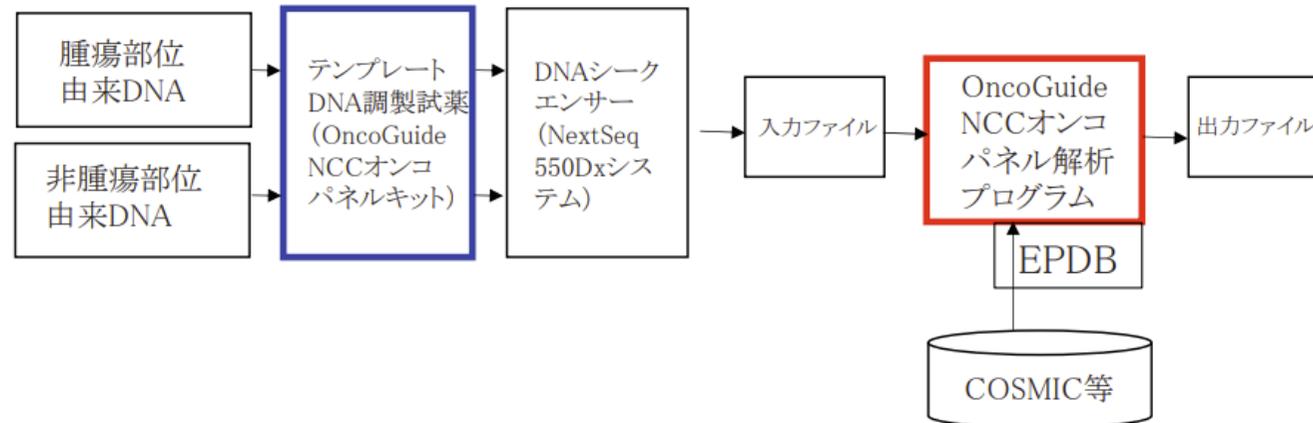


図 1 本システムによる解析の流れ

遺伝子プロファイリング検査という新概念

- 病気の診断や治療の選択という従来型の診断薬には当てはまらない使用目的
- 解析対象遺伝子が多岐にわたるマルチマーカー試験
- すべての遺伝子に対して臨床的意義が確立しているわけではない
- 臨床的意義が確立し、医薬品が存在する場合には部分的にCDxとして使用可能
- 既存のCDxとの同等性を示すことにより、追加申請可能
- 新規医薬品のCDxとしての利用も可能

最近の承認事例の比較

販売名	オンコマインDx Target Test (マルチ)CDxシステム	Foundation One CDxがんゲノムプロファイル	OncoGuide NCC オンコパネルシステム
類別	血液検査用器具	疾病診断用プログラム	血液検査用器具
一般的名称	体細胞遺伝子変異解析システム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)	遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用) 体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)	遺伝子変異解析セット(がんゲノムプロファイリング検査用)
申請者	ライフテクノロジーズジャパン株式会社	中外製薬株式会社	シスメックス株式会社
申請日	平成 29年5月 29日	平成 30年 3月 16日	平成 30 年6月 28 日
承認日	平成30年4月4日	平成30年12月27日	平成30年12月25日
特記事項	迅速審査	迅速審査	先駆け審査
プロファイリング検査	-	○	○
コンパニオン診断	○	○	-
パネル搭載遺伝子数	46	324	114
CDx遺伝子数	4	6	0

その先にあるエクソーム・ホールゲノム解析

遺伝子数	総塩基数	解析対象
1	1～数bp	特定変異の検出 (PCR, サンガーシーケンス)
1	～数kb	特定遺伝子の配列解析 (サンガーシーケンス)
2 – 10	～数百kb	複数遺伝子の配列解析 (NGS)
数十～数百	～数Mbp	パネル遺伝子の配列解析
数万	50Mb	全遺伝子(エクソーム)解析
数万+?	3Gb	全ゲノム解析



近い将来、パネル検査はホールエクソームに置き換わり、やがて各人が全ゲノム情報を持つ時代が来ることが予想される。

新しいシークエンサーの開発動向

ナノポア型シーケンサーを用いた診断の可能性

- 次々世代型一分子シーケンサー
- ポータブルで持ち運びが可能
- 機器が安価
- シーケンスの正確性は低い
- サンプル調製が簡便で、すぐにデータ取得が可能



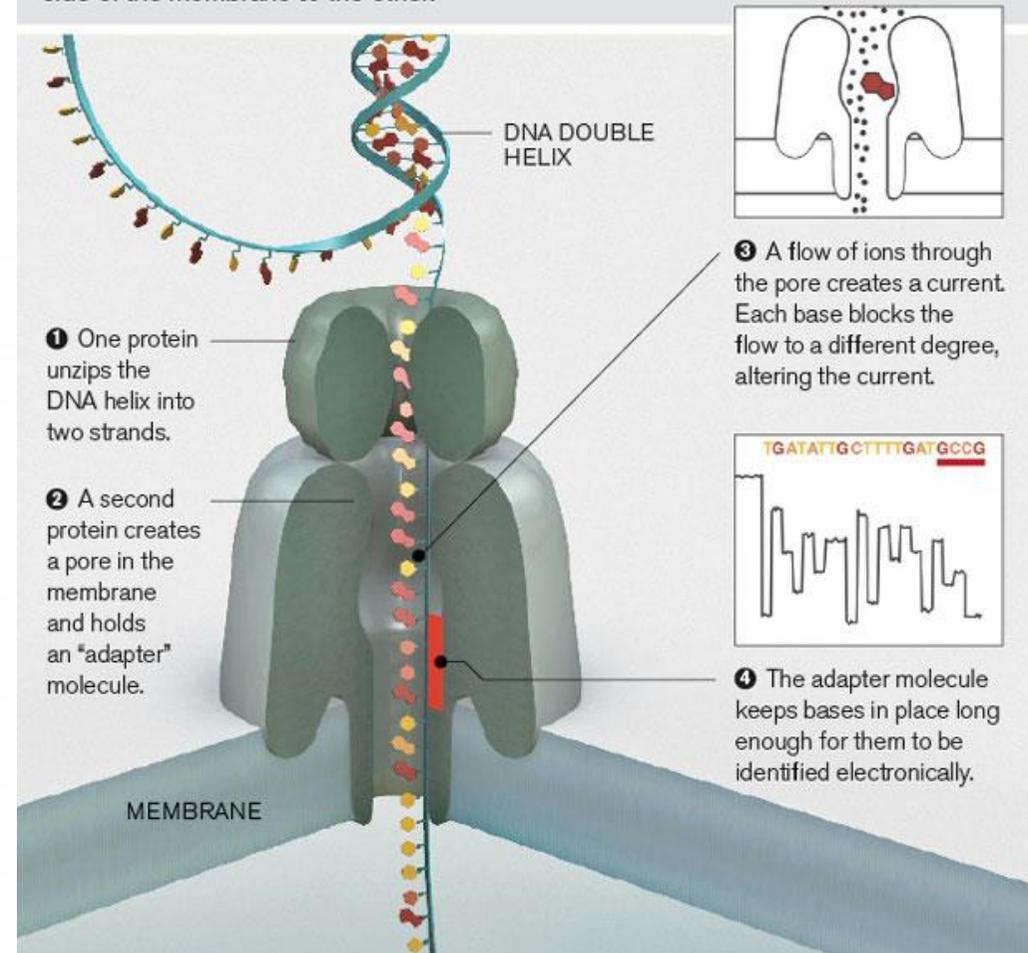
ベッドサイドでの迅速診断への応用の可能性

Choose MinION if you:

- would like access to sequencing for \$1,000
- want to sequence immediately, not wait
- want to sequence outside a lab need
- 10-20Gb per 48 hours



DNA can be sequenced by threading it through a microscopic pore in a membrane. Bases are identified by the way they affect ions flowing through the pore from one side of the membrane to the other.



Nanoporeシーケンサーの精度の向上

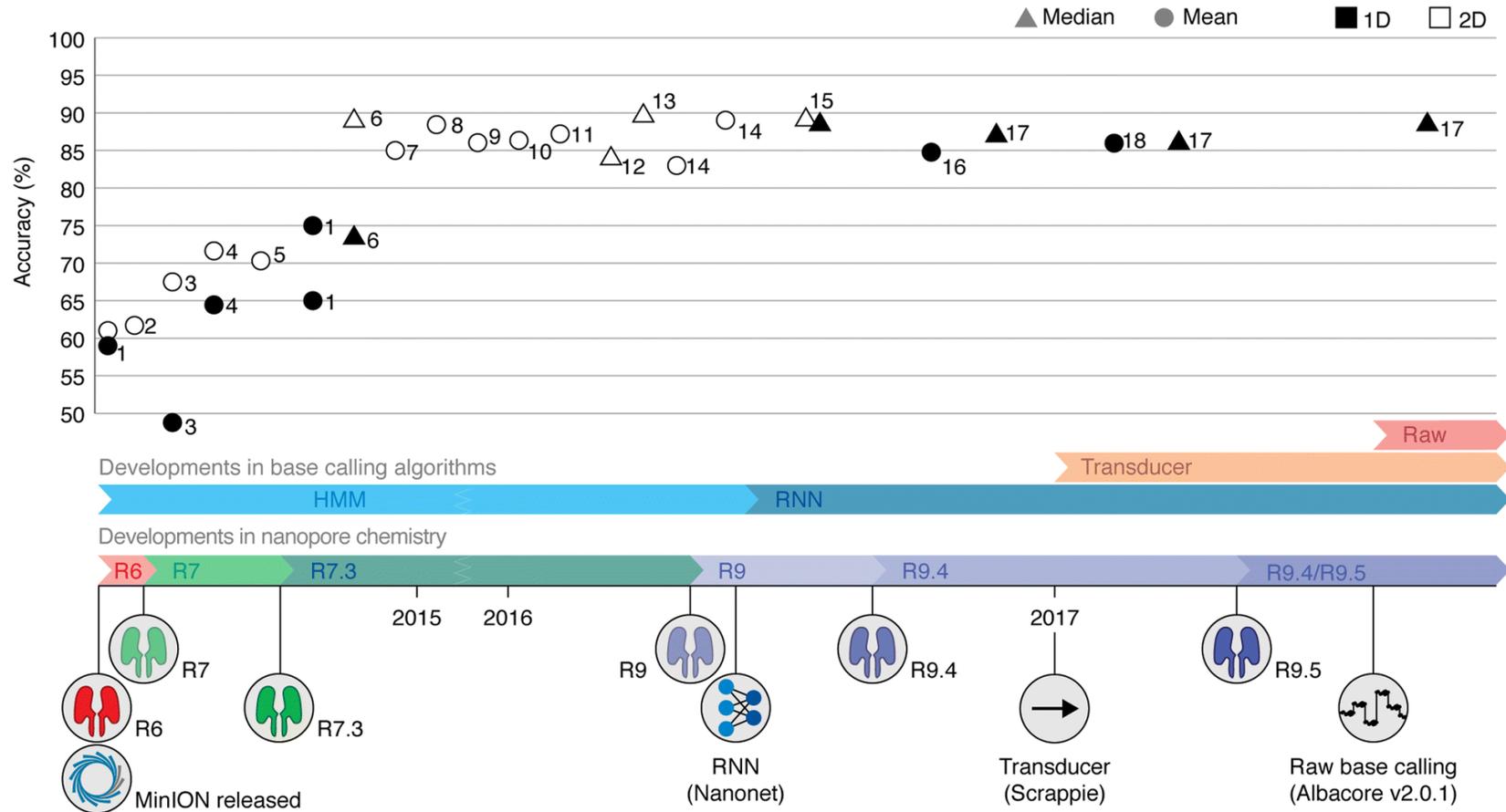


Fig. 1 Timeline of reported MinION read accuracies and Oxford Nanopore Technologies (ONT) technological developments. Nanopore chemistry updates and advances in base-caller software are represented as colored bars. The plotted accuracies are ordered on the basis of the chemistry and base-calling software used, not according to publication date. HMM Hidden Markov Model, RNN Recurrent Neural Network

MinIONを使ってみてわかったこと

- 超ロングリードが可能(>100Kb)
- サンプル調製が非常に簡単(<30分)
- どこでもシーケンス可能
- シーケンスしながらすぐに結果がわかる
- シーケンサー本体は実質タダ(スターターキット \$1000)
- フローセルを洗浄して再利用可能

- メーカーのサポートない(Nanoporeコミュニティ)
- セットアップが大変
- エラー率が高い(15%程度)

POCTシーケンサーとして診断応用の可能性

- **診察中に結果が出て治療に反映**
 - 感染菌の特定
 - 薬剤耐性のチェック
 - SNP判定
 - 薬剤感受性のチェック
 - 投薬量の決定
 - 血液型(HLA)の判定
 - 薬の効果の予測



リキッドバイオプシーへの応用

FDA News Release

FDA approves first blood test to detect gene mutation associated with non-small cell lung cancer

f SHARE t TWEET in LINKEDIN p PIN IT e EMAIL p PRINT

For Immediate Release

June 1, 2016

Release

The U.S. Food and Drug Administration today approved the cobas EGFR Mutation Test v2, a blood-based companion diagnostic for the cancer drug Tarceva (erlotinib). This is the first FDA-approved, blood-based genetic test that can detect epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in non-small cell lung cancer patients. Such mutations are present in approximately 10-20 percent of non-small cell lung cancers (NSCLC).

- 低侵襲性、継続的モニタリング、ヘテロジェナイティーの克服など大きな可能性を持つ
- 感度及び信頼性が課題
- 様々な技術開発が行われている。
- CTC, ctDNA, エクソソーム, miRNA

ロシュ・ダイアグノスティックスのプレスリリース

2016年12月27日

国内初、EGFR T790M変異検査が血漿検体で可能に
「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」の一部変更承認を取得
患者さんの身体的負担の軽減へ

本品は2016年3月に組織を検体とするEGFR変異検出キットとして承認を受けました。今回、EGFR T790M変異検査に対し血漿検体が追加され、固形腫瘍の遺伝子変異検査としては国内初のリキッドバイオプシー(※)による遺伝子変異検出キットとなりました。

個別化医療の実現に向けた課題

- **倫理**

- 遺伝カウンセラーが不足(医師だけでは足りない)
- 教育の必要性
- 個人情報保護と活用

- **保険償還**

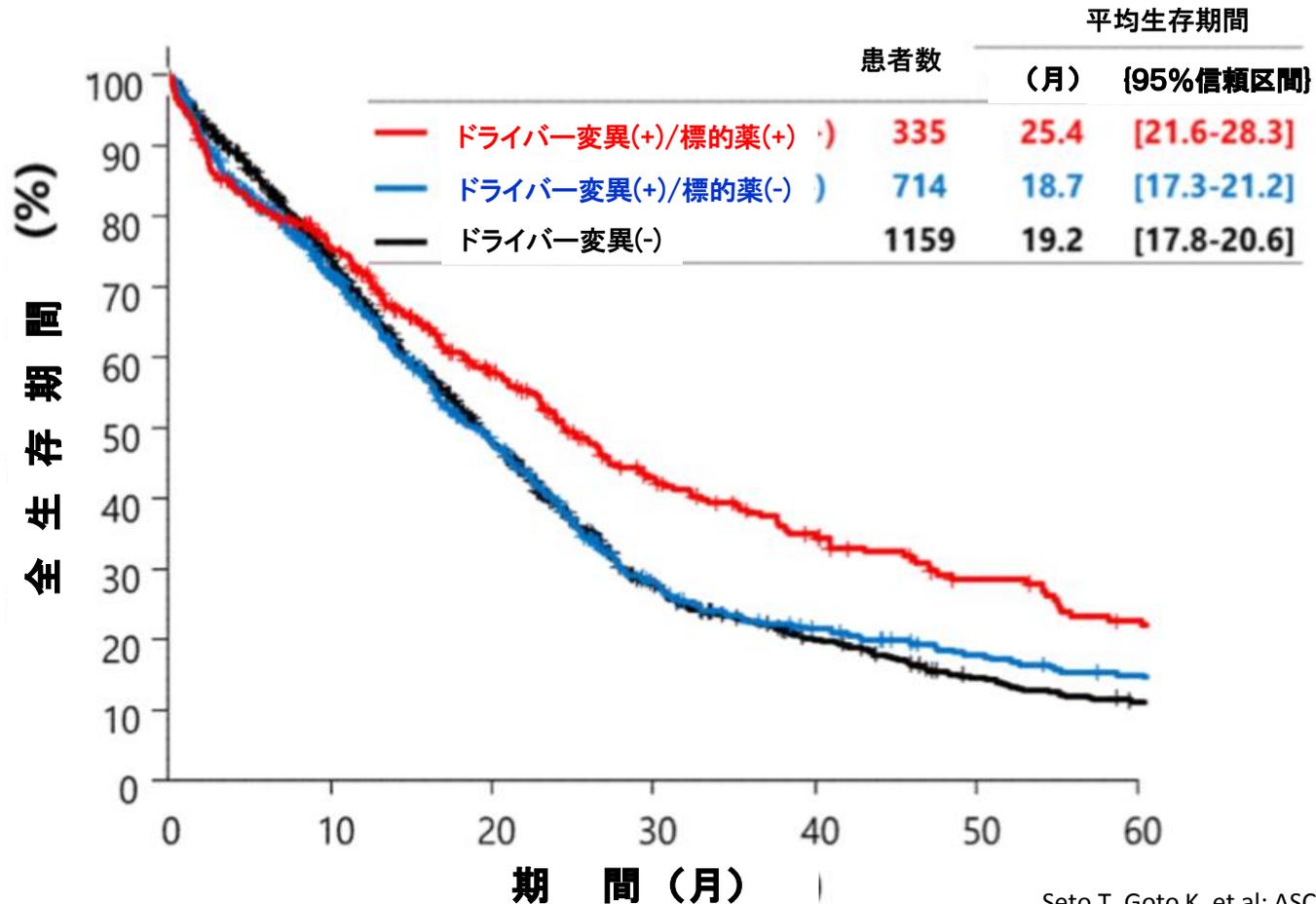
- 新しい技術はコスト高
- 普及のためには保険償還が必須
- 民間の保険も活用すべき

- **医療経済学的考察**

- 診断にコストがかかってもトータルの医療費が下がれば良い
- 予防的介入が必要
- 医療経済学的考察から保険点数を判断する機関が必要(ex. NICE)

ドライバー変異に対する標的薬投与による生存期間の延長

遺伝子スクリーニング結果による適合薬剤投与有無別生存：
非小細胞肺癌



遺伝子パネル検査の現状と課題

