

第5回がん新薬開発合同シンポジウム

---

# NGS診断パネル承認に向けた 規制面での課題

---

**宮本 大誠**

医薬品医療機器総合機構 体外診断薬審査室  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
(PMDA)

2015年11月13日(金)

**1. 体外診断用医薬品の範囲**

**2. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた診断システムについて**

**3. NGS診断システムに係わる課題**

- 1. 体外診断用医薬品の範囲**
2. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた診断システムについて
3. NGS診断システムに係わる課題

## 体外診断用医薬品の取扱いについて

(昭和60年6月29日 厚生省薬務局長通知、薬発第662号)

### <体外診断用医薬品の範囲>

体外診断用医薬品は、人に由来する試料を検体とし、(2)に示す検体中の物質等を検出又は測定することにより、(1)に示す疾病の診断に使用されることが目的とされるものであって、人に直接使用されることのないものである。

#### (3) 形態

- (ア) 複数の試薬(試薬を含有する紙、布等を含む。)により、上記(2)の物質又は項目を検出若しくは測定する形態(いわゆるキット)  
なお、キットから標準試薬(例、標準血清)を除いたものは、これに含まれる。
- (イ) 単試薬により、上記(2)の物質又は項目を検出若しくは測定する形態

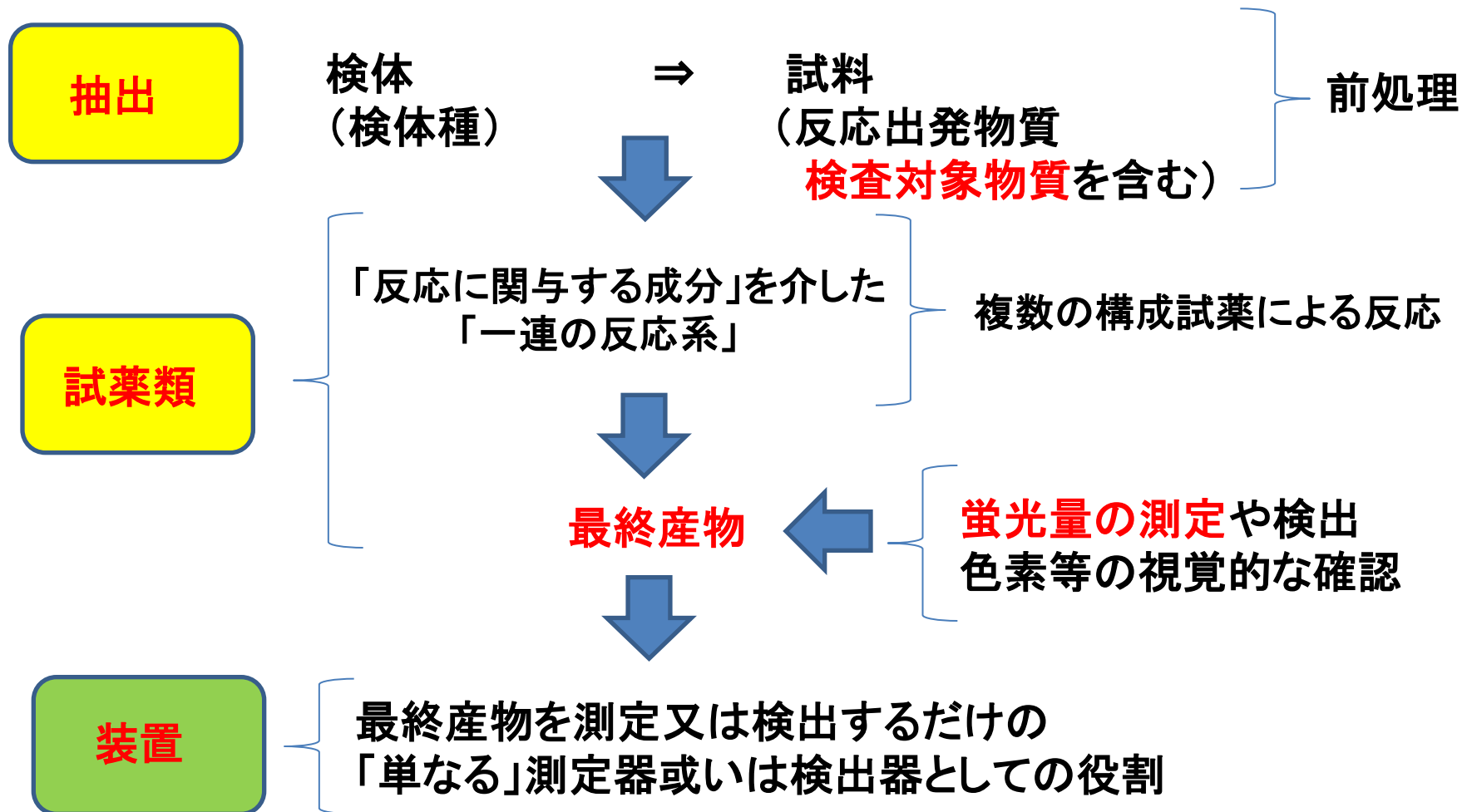
#### ●「体外診断用医薬品の承認申請上の取扱いについて」

(薬審1第5号、昭和60年7月15日付)

#### 3 「(3)の形態以外の体外診断用医薬品」の取扱い

反応に関与する成分を含有する試薬であるが、他の試薬と組み合わせることによりはじめて使用が可能となるものについては、使用可能な形態(例、いわゆるキット)として承認申請すること。

- 臨床的意義と結びつく検査対象物質に係る情報  
⇒ 一連の試薬による反応で得た最終物(蛍光量等)と直接関連する。
- 分析装置＝最終産物を単に測定又は検出するのみの機器



体外診断用医薬品では、診断に資する情報を得るための本質は「試薬（反応に関与する成分）」が担っている。

**検査対象物質** 臨床的意義をもつ特定の遺伝子上の変異

↓  
遺伝子変異領域を含むDNAの増幅  
(特定プライマー、酵素、基質を用いたPCR)

**反応系** 反応に関与する成分

↓  
特定の遺伝子変異部位と相同性のある蛍光プローブ

**反応系** 反応に関与する成分  
(本質)

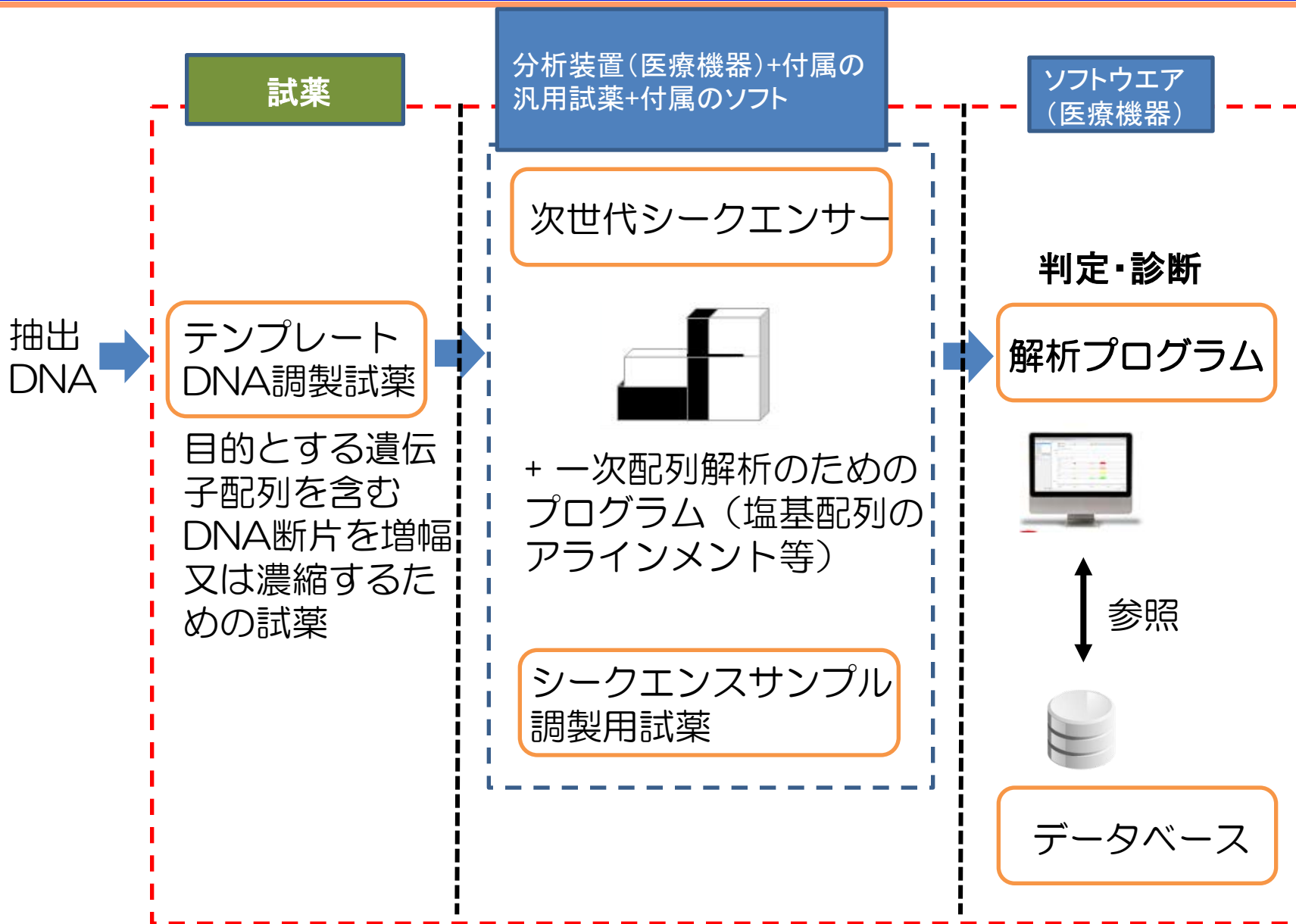
**分析機器**

↓  
**蛍光量の測定や検出**

↓  
特定遺伝子変異の「有無」 = 診断情報

1. 体外診断用医薬品の範囲
2. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた診断システムについて
3. NGS診断システムに係わる課題

# NGSを用いた診断システム（概念）





診断に資する情報を得るための本質は「**解析プログラム**」が担っている。

- ① **テンプレート  
DNA調製試薬** ⇒ 特定の遺伝子を特異的に増幅等する試薬類：  
この試薬類での反応系では診断情報は得られない。
  
- ② **次世代シーケンサー** 塩基配列決定のための分析装置：医療機器  
(塩基配列情報の取得)  
+ 一次配列解析のためのプログラム (塩基配列のアラインメント等を含む)  
：NGSの付属ソフトウェア
  
- ③ **シーケンスサンプル  
調製用試薬** ⇒ シーケンス反応を行う試薬類：汎用試薬  
この試薬類の反応では診断情報は得られない
  
- ④ **解析プログラム** ②で得た塩基配列情報に基づき  
判定・診断を行う「解析プログラム」：医療機器

● 体外診断用医薬品の本質である構成試薬中の「反応に関与する成分」の担う役割は、NGS診断システムでは塩基配列を入力された解析プログラムが担う。

1. 体外診断用医薬品の範囲
2. 次世代シーケンサー(NGS)を用いた診断システムについて
3. **NGS診断システムに係わる課題**

# 診断システムにおける試薬類の取扱いの課題

**(問題点)** 診断システム中の「特定遺伝子の増幅に係る試薬類(増幅キット)」及び「塩基配列決定に供する試薬類(ユニバーサル試薬キット)」には、診断に資する情報(例:変異、欠損等の検出、同定)と直接結びつく「成分(反応に関与する成分)」が存在しない。

## **(検討課題)**

1) NGSで用いる増幅キットに該当する試薬を、体外診断用医薬品に該当するものとして整理することはできないか?

⇒ 増幅キット:例えば、特定の遺伝子の特異的に増幅するプライマーセット及び関連試薬(酵素、基質等)からのみで構成される試薬

**(整理事項)** 体外診断用医薬品の本質である構成試薬中の「反応に関与する成分」の担う役割(特定遺伝子上の変異、欠損等の判定及び診断に係る情報)は、NGS診断システムでは塩基配列を入力された解析プログラムが担うことになる。診断に資する情報を得るための本質は、解析プログラムにある。なお、NGSはその原理ごとに特性があることも考慮する必要がある。

2) 1)の整理をした場合、特定の「キット」、特定のNGS、特定の解析プログラム(判定等を行うソフトウェア)とを互いに承認書において紐付けることと、特定の用途(医薬品の投与可否判定等)で用いることを意図した「システム」に限定する必要はないか?

3) 以上の整理ができないケースでは、解析プログラムの構成品として取り扱うか?

**(問題点)** 複数の遺伝子が搭載されている試薬であるが、その項目中に臨床的意義がまだ示されていない遺伝子も含まれる。

⇒現在の取扱いでは、臨床的意義が示されていない等の検査項目はキットの構成から除かれる必要がある。

一方、NGSを用いたシステムにおいては、遺伝子パネルのターゲットに応じた多くの解析結果も収集可能であるという特性をもつ。

## (検討課題)

1) 遺伝子パネルが体外診断薬に該当するものと整理されるとの前提で、このような遺伝子パネルについては、臨床的意義が示されていない項目を製品に含むこととできないか？

2) 以上のような場合、臨床的意義を意図する項目のみを審査対象及び承認事項とすることとする対応ができないか？

- 現在、PMDAでは、NGSを用いる診断システム及び当該診断システムで使用する遺伝子パネルの取扱い等の検討を鋭意進めています。
- 今後、厚生労働省の関係部署とも議論・検討し、この領域の発展に資する規制上の環境整備を早期に具体化できるよう努めてまいります。

ご協力をお願いいたします。

**ALL JAPAN!!**

ご清聴ありがとうございました。

