



## 第18回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

# Luminex-xMAP技術による 体外診断薬の申請経験

本発表は、体外診断薬の承認申請経験に基づいておりますが、内容につきましては、個人的見解・提案が含まれていることをご承知おきください。

2015年2月21日  
株式会社医学生物学研究所  
薬事・臨床開発部 木下 京子

# 本日の目的

---

弊社は、一度の測定により複数の遺伝子変異を検出可能な RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子検査 (MEBGEN RASKET キット) を体外診断薬として薬事承認申請をした。

本試薬の薬事承認申請経験から、

薬事申請における申請者側からの課題を提案する。

# MEBGEN RASKET キットの概要



## <使用目的>

大腸癌の組織中のRAS (KRAS及びNRAS) 遺伝子変異の検出  
(RAS遺伝子変異の判定の補助)

## <検出対象のKRAS/NRAS遺伝子変異>

エクソン2(コドン12,13)、エクソン3(コドン59,61)、エクソン4(コドン117,146)の点突然変異

| Exon 2   |          | Exon 3   |          | Exon 4    |           |
|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| Codon 12 | Codon 13 | Codon 59 | Codon 61 | Codon 117 | Codon 146 |
| G12S     | G13S     | A59T     | Q61K     | K117N     | A146T     |
| G12C     | G13C     | A59G     | Q61E     |           | A146P     |
| G12R     | G13R     |          | Q61L     |           | A146V     |
| G12D     | G13D     |          | Q61P     |           |           |
| G12V     | G13V     |          | Q61R     |           |           |
| G12A     | G13A     |          | Q61H     |           |           |

対象とする変異アミノ酸は  
KRAS/NRASで同一

## <特徴>

1チューブで48種類のアミノ酸置換を伴うRAS遺伝子変異を検出。  
50-100 ngのDNAから4.5時間で96検体を測定・解析。



# 申請に至る周辺情報



|          | 欧米                          | 日本               |
|----------|-----------------------------|------------------|
| 2013年6月  | ASCO RASデータ公開               |                  |
| 2013年9月  | P-mab SmPC改訂                |                  |
| 2013年11月 |                             |                  |
| 2014年1月  | C-mab SmPC改訂<br>NCCNガイドンス改訂 | <b>RASKET 申請</b> |
| 2014年4月  |                             | JSMO ガイドンス改訂     |
| 2015年1月  |                             | <b>RASKET 承認</b> |

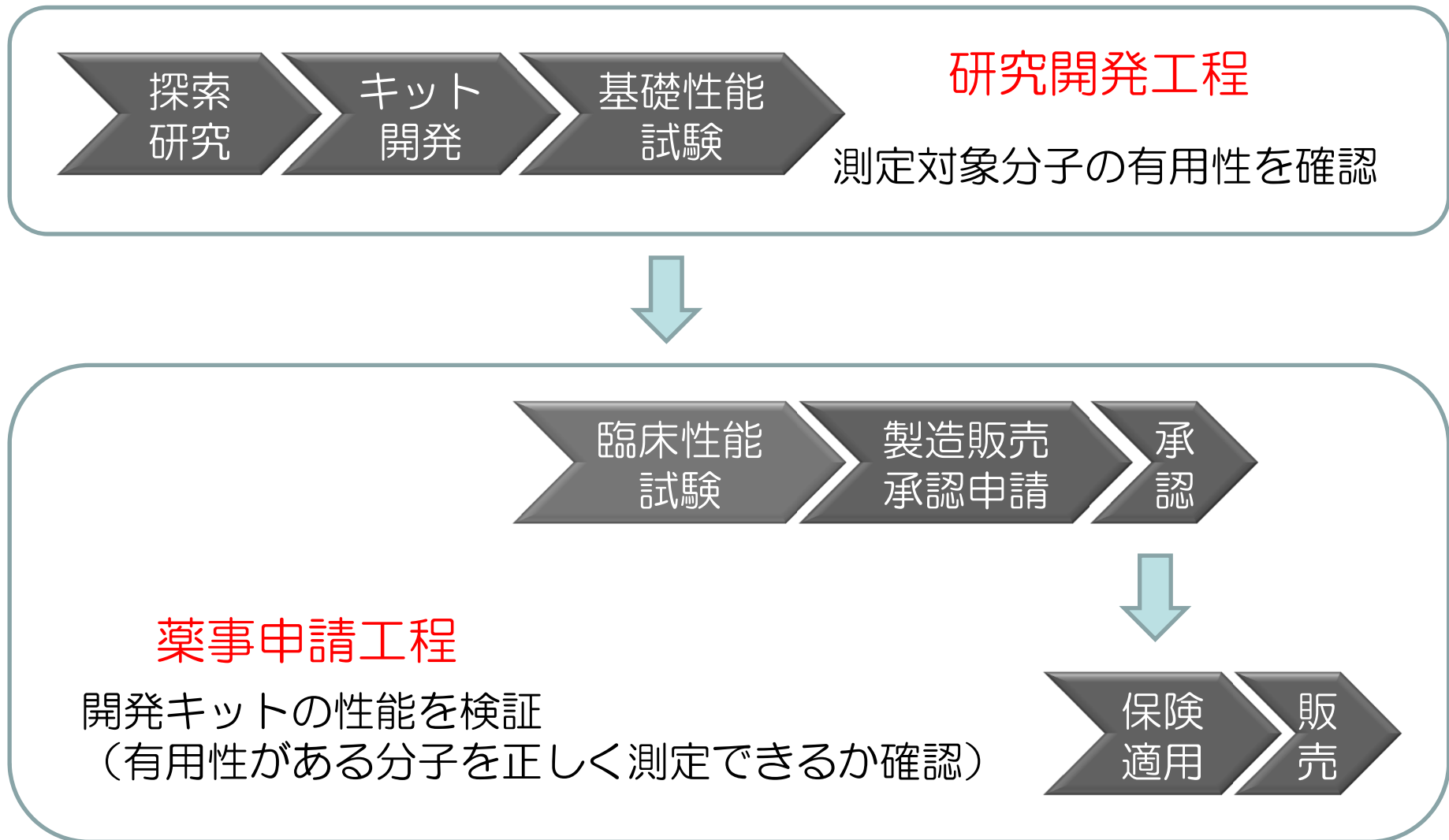
2014年4月 日本臨床腫瘍学会より  
『大腸がん患者におけるRAS遺伝子 (KRAS/NRAS遺伝子) 変異の測定に関するガイダンス (第2版)』が公表。

＜RAS遺伝子変異を測定する基本的要件【注釈2】よりの抜粋＞

「従来のKRASエクソン2変異だけでなく、KRASエクソン3、エクソン4領域、NRASエクソン2、エクソン3、エクソン4領域の変異型に対し、抗EGFR抗体投与による利益が得られない可能性が高く、欧米のガイドラインや添付文書では抗EGFR抗体薬の投与は推奨されていない」



# 体外診断用医薬品ができるまでの流れ



## 提案1 臨床性能試験の課題

どのような臨床性能試験が必要か？



# 本品の位置づけ

新規項目か？ **はい。**

↓  
臨床的意義は？ RAS遺伝子変異の判定の補助

↓  
通知上のコンパニオン診断薬に該当するか？ **該当しない**

↓  
コンパニオン診断薬ではないが、抗EGFR抗体薬を用いる際のRAS遺伝子変異情報を得るための検査である。

↓  
臨床性能試験はどうしたらよい??

コンパニオンライク？

コンパニオン診断薬ではないが、使用目的がコンパニオン診断薬に類似する？

# 本品の位置づけ



|            | 本品         | コンパニオン診断薬   |
|------------|------------|-------------|
| 治療薬の状況     | 既に販売されている  | 販売されていない    |
| 測定対象分子の意義  | 医薬品の発売後に判明 | 医薬品開発段階で判明  |
| 診断薬の開発時期   | 医薬品の発売後    | 医薬品の発売前     |
| 診断薬の臨床性能試験 | 医薬品とは独立    | 医薬品の治験検体を使用 |
| 製造販売承認申請   | 同時申請ではない   | 同時申請        |

# 臨床性能試験の概要

- ・対象患者：大腸癌患者
- ・症例数：6施設から300検体を目標に登録  
⇒ 約3か月で登録終了
- ・主要評価項目：本試薬と対照法の一一致率  
対象検出変異は、
  - KRAS/NRAS遺伝子エクソン2(コドン12, 13), エクソン3(コドン59, 61), エクソン4(コドン117, 146)変異対照法として、
  - ダイレクトシーケンス法(DS法)
  - TheraScreen K-RAS変異検出キット
- ・有用性判断基準：一致率 90%以上

RASガイダンスでは、測定することが望ましいコドンが記載されている。

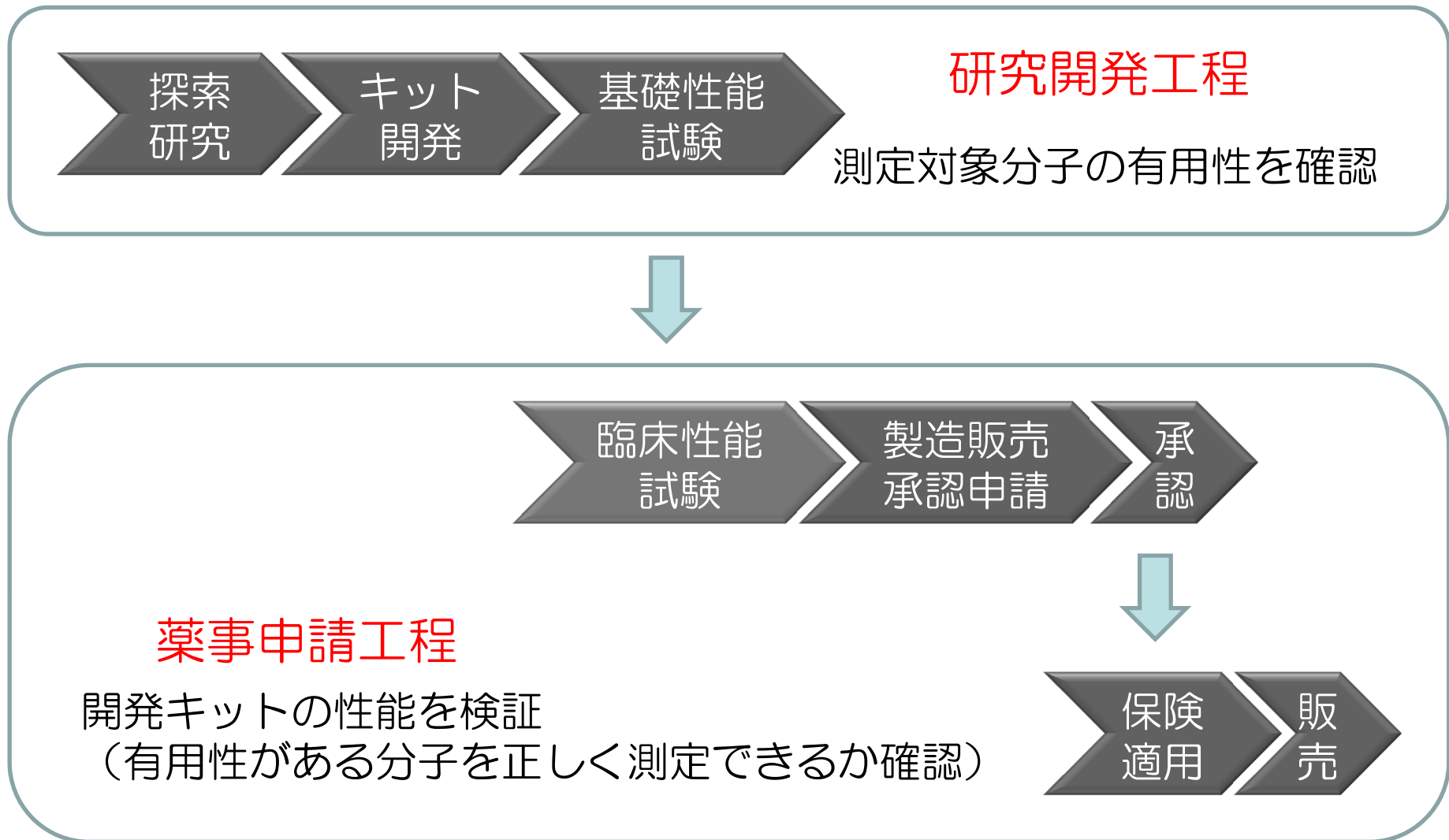
- ・ 臨床性能試験で解析した検体では、陽性検体が得られなかったコドンが存在した。稀少変異検体の臨床性能試験での評価はどこまで必要なのか？
- ・ RASガイダンスでは、検査対象とするアミノ酸変異までは言及されていないが、各アミノ酸変異レベルでの意義の説明は、どこまで必要なのか？
- ・ 意義が明確でないと判断された変異があった場合、一部の変異を測定させないなどといった対応は、技術的には可能であるが、それでも、最初から臨床性能試験のやり直しが必要なのか？

## 提案2 制度上の課題

臨床研究により臨床的有用性が認められてから診断薬として検査が可能になるまで、さらに保険適用されるまでの期間（デバイスラグ）は、短縮できるのか。

薬事審査期間中に検査ができないことの不利益をどう解消すればよいのか。

# 体外診断用医薬品ができるまでの流れ





コンパニオン診断薬に関する通知は発出されているが、現在の通知は、医薬品と診断薬が同時申請・同時承認される場合を前提としている。

- ・ 後から判明したコンパニオンライクな試薬の開発についても何らかのルール化が必要ではないか？
- ・ 既に医薬品が販売されている状況下では、診断薬が承認されるまでのデバイスラグを短くする方策が必要ではないか？



ご清聴ありがとうございました。