

次世代シーケンサーやリキッドバイオプシー等
を用いたコンパニオン診断薬の承認のあり方

永井 純正

Sumimasa NAGAI, M.D., Ph.D.

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

内容

1. コンパニオン診断薬
2. 次世代シーケンサー
3. リキッドバイオプシーと同等性評価
4. 海外との情報共有

内容

1. **コンパニオン診断薬**
2. 次世代シーケンサー
3. リキッドバイオプシーと同等性評価
4. 海外との情報共有

コンパニオン診断薬ワーキンググループ

- ・ 医薬品医療機器総合機構（PMDA）における横断的基準作成プロジェクトの一つ
- ・ 開始時期：2012年4月
- ・ プロジェクトの活動内容
コンパニオン診断薬に関わる問題点を整理し、関連するガイダンス等の作成及び関連する通知作成等の協力を行う。
- ・ 関連部署：体外診断薬審査室、新薬審査部、医療機器審査部、安全部、規格基準部等
- ・ HP: <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0013.html>

日本で発出されたコンパニオン診断薬関連の行政文書

- 「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)
- 「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」(平成25年7月1日付事務連絡)
- 「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」(平成25年12月26日付事務連絡)
- 「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」(平成26年2月19日付薬食機発0219第4号)
- 「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の質疑応答集」(平成26年3月28日付薬食機発0328第7号)
- 「遺伝子検査システムに用いるDNAシーケンサー等を製造販売する際の取扱いについて」(平成28年4月28日付薬生機発0428第1号、薬生監麻発0428第1号)

コンパニオン診断薬の定義

- ・ 日本では、2013年7月1日に、
通知（薬食審査発0701第10号）「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」
が発出され、以下のように定義。

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**
- ◆ 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

米国のガイダンス（2014年7月）

FDA: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff -In Vitro Companion Diagnostic Devices

An IVD companion diagnostic device could be **essential for the safe and effective use** of a corresponding therapeutic product to:

- Identify patients **who are most likely to benefit** from the therapeutic product
- Identify patients likely to **be at increased risk for serious adverse reactions** as a result of treatment with the therapeutic product
- **Monitor response** to treatment with the therapeutic product for the purpose of adjusting treatment (e.g., schedule, dose, discontinuation) to achieve improved safety or effectiveness
- Identify patients in the population for whom the therapeutic product has been adequately studied, and found safe and effective, i.e., there is insufficient information about the safety and effectiveness of the therapeutic product in any other population

技術的ガイダンス

2013年12月26日に、
事務連絡「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する
技術的ガイダンス等について」（技術的ガイダンス及びQ&A）
が発出された。

主な論点

クリゾチニブ（ALK融合遺伝子変異陽性肺癌に対するALK阻害剤）
のように、コンパニオン診断薬を用いて、あるバイオマーカー
（遺伝子変異等）が陽性と判定された症例に対して、医薬品を
投与する場合を想定。

- ・ バイオマーカー陰性例の取扱い
- ・ レトロスペクティブ（事後的）な解析結果の取扱い
- ・ バリデーション実施時期
- ・ 同等性試験

コンパニオン診断薬の実例

- ・ 2013年7月1日の通知発出後に申請、承認された事例

コンパニオン診断薬	医薬品の一般名
Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット	クリゾチニブ（通知発出前） アレクチニブ塩酸塩
ヒストファイン ALK iAEPキット	アレクチニブ塩酸塩
BRAF V600 変異検出キット	ベムラフェニブ
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
コバス EGFR 変異検出キット v2.0	オシメルチニブメシル酸塩

他にも、ガイダンス発出以前に承認されたものとして、例えば、抗CCR4抗体（モガムリズマブ）、EGFR阻害剤（ゲフィチニブ等）、抗HER2抗体（トラスツズマブ等）、抗EGFR抗体（パニツムマブ等）、と診断キットの組み合わせが概念上、該当する。

PMDAワークショップ

2014年9月1日に、PMDAワークショップ「コンパニオン診断薬～開発及び評価の考え方と課題～」を開催。

産学官から400名強が参加。

今後の課題として主に以下の2つがあることについて認識を共有し、産学官が連携して取り組んでいくこととした。

- 次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer: NGS) 等のマルチプレックス診断の取り扱い
→ PMDAと厚生労働省を中心に、各業界団体とも意見交換し、規制上の考え方を議論中。
- 後発品としてのコンパニオン診断薬を承認するために必要な臨床データ
→ AMED研究事業「コンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングのための評価手法に関する研究」で班会議を立ち上げ、議論中。

内容

1. コンパニオン診断薬
2. 次世代シーケンサー
3. リキッドバイオプシーと同等性評価
4. 海外との情報共有

NGS (Next Generation Sequencing) overview

**Library Preparation
and Sequencing**

Specific primer set
Universal kit

**Analytical
Performance**

Sequencer

**Alignment and
Sequence data analysis**

Program software

**Referring to
clinical database**

**Clinical
Performance**

**Interpretation
and Report**

米国におけるNGSの動向



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective
DECEMBER 19, 2013

First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Margaret A. Hamburg, M.D.

米国におけるNGSの動向

These products were first cleared as NGS platform and assays by FDA

MiSeqDx Platform

- De Novo request submission for Class III→Class II (special controls)
- The MiSeqDx Platform is a sequencing instrument that measures fluorescence signals of labeled nucleotides through the use of instrument specific reagents and flow cells (MiSeqDx Universal Kit 1.0), imaging hardware, and data analysis software. The MiSeqDx Platform is **intended for targeted sequencing** of human genomic DNA from peripheral whole blood samples. The MiSeqDx Platform is **not intended for whole genome or de novo sequencing**.

MiSeqDx Universal Kit 1.0

- De Novo request submission for Class III→Class I (general controls)
- The MiSeqDx Universal Kit 1.0 is a set of reagents and consumables used in the processing of human genomic DNA samples derived from peripheral whole blood, and in the subsequent targeted re-sequencing of the resulting sample libraries. User-supplied analyte specific reagents are required for the preparation of libraries targeting specific genomic regions of interest. The MiSeqDx Universal Kit 1.0 is intended for use with the MiSeqDx instrument.

米国におけるNGSの動向

These products were first cleared as NGS platform and assays by FDA

MiSeqDx Cystic Fibrosis 139 Variant Assay (Class II 510(k))

- detects 139 known clinically relevant variants of the CFTR gene using the UFTR2 database (the Johns Hopkins University)
- The test is intended for carrier screening in adults of reproductive age, in confirmatory diagnostic testing of newborns and children, and as an initial test to aid in the diagnosis of individuals with suspected cystic fibrosis

MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay (Class II 510(k))

- sequences the protein coding regions and intron/exon boundaries of the CFTR gene
- The test is intended to be used as an aid in the diagnosis of individuals with suspected cystic fibrosis

米国におけるNGSの動向

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Public Workshop - Optimizing FDA's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing Diagnostic Tests Public Workshop, February 20, 2015

The Food and Drug Administration (FDA) announced a public Workshop entitled: "Optimizing FDA's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing Diagnostic Tests." The purpose of this workshop was to discuss and receive feedback from the community on FDA's regulatory approach to diagnostic tests for human genetics or genomics using Next Generation Sequencing (NGS) technology.

米国におけるNGSの動向

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Public Workshop - Standards Based Approach to Analytical Performance Evaluation of Next Generation Sequencing In Vitro Diagnostic Tests, November 12, 2015

The Food and Drug Administration (FDA) is announcing a public workshop entitled “Standards Based Approach to Analytical Performance Evaluation of Next Generation Sequencing In Vitro Diagnostic Tests.” The purpose of this workshop is to obtain feedback on possible analytical standards and approaches to develop or build on existing standardization efforts in order to optimize FDA’s regulation of next-generation sequencing (NGS)-based in vitro diagnostic tests. Comments and suggestions generated through this workshop will also guide the use of regulatory science to advance the further development of appropriate and relevant performance standards for evaluation of next generation sequencing in vitro diagnostic tests that produce results on variation in the human genome.

米国におけるNGSの動向



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

November 2015 – A spectrum of approaches from performance standards to design concept standards



Performance Standards

- Finalized test evaluation
- Establishing specific metrics and acceptance criteria that the test would have to satisfy

Design Concept Standards

- Test design and development
- Ensure that the test developer can achieve the proper design and validation of an NGS test

- Which approach?
- Hybrid approach? If combination, which **elements** from each approach?

Transparency?

米国におけるNGSの動向

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Public Workshop - Use of Databases for Establishing the Clinical Relevance of Human Genetic Variants, November 13, 2015

The Food and Drug Administration (FDA) is announcing a public workshop entitled: “Use of Databases for Establishing the Clinical Relevance of Human Genetic Variants”. The purpose of this workshop is to obtain feedback on ways in which FDA can use curated databases containing information about human genetic variation as sources of valid clinical evidence for the Agency’s oversight of the next-generation sequencing (NGS)-based in vitro diagnostic tests (IVDs). Comments and suggestions generated through this workshop will guide the development of best practices and/or regulatory standards for reliance on external curated databases.



Curated Databases

- Evidence can be generated by multiple parties
 - Test developer would not be required to be the entity that generates the data
- Genetics/genomics could be served well by community efforts to aggregate and curate data on genetic variants
 - ClinVar, ClinGen, ExAC, emVAR, CFTR2, PharmGKB, COSMIC, etc.
- Could alleviate the need for each test developer to independently gather the evidence to support a clinical association for the same variant



What is a Well-curated Database?

- A number of groups have developed/are developing their own standards for curation, interpretation, and operation
 - Royal College of Pathologists of Australasia
 - ACMG
 - Human Variome Project
 - CAP
- FDA is looking for public input on principles and factors for assuring database quality



Use of Databases to Support Regulatory Decisions

- CFTR2 accepted as a source of clinical evidence for the Illumina MiSeq CF 139 Variant Assay
 - Data and evidence evaluation process sufficient to provide assurance of the clinical relevance of the variants reported by the test
 - Acceptance specific to this single intended use



Scalability

- Could databases more generally serve as sources of clinical evidence?
 - Need to address issues of data quality, database operations, curation and interpretation, personnel training, and communication
 - Evidence needs to be of sufficient quality to meet regulatory requirements for clearance or approval of an NGS-based test
 - Assertions between specific genetic variants and disease need to be as accurate as possible based on current knowledge

米国におけるNGSの動向

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Public Workshop - Next Generation Sequencing-Based Oncology Panels, February 25, 2016

The Food and Drug Administration (FDA) is announcing the following public workshop entitled “Next Generation Sequencing-Based Oncology Panels.” The purpose of this workshop is to obtain feedback on analytical and clinical validation approaches for next generation sequencing (NGS)-based oncology panels. Comments and suggestions generated through this workshop will help guide the development of appropriate regulatory standards for evaluation of NGS-based oncology panels in cancer patient management.

米国におけるNGSの動向

Workshopに併せて公開されたDiscussion Paper

Scope

The scope of the upcoming public workshop and the discussion questions included in this document are limited to targeted NGS-based oncology panels for human genomic DNA/RNA that are intended to be used as companion diagnostic devices for the clinical management of previously diagnosed oncology patients, and for alternative therapeutic management for patients who have already been considered for all appropriate therapies. Clinical indications that are not within the scope of the upcoming public workshop or the discussion questions below include use of oncology panels for cancer monitoring, \cancer risk assessment, cancer screening, and standalone clinical diagnosis. The discussion will also not address circulating tumor DNA testing devices.

米国におけるNGSの動向

Intended Use of NGS-based Oncology Panels

The intended use statement below is intended to be a starting point for discussion on what an appropriate intended use statement might be for a targeted NGS-based oncology panel. FDA is seeking stakeholder input and comments on this intended use statement's format and content and would like to discuss any comments or concerns about this intended use statement at the upcoming public workshop.

The [device name] is a qualitative in vitro diagnostic test that uses high throughput parallel sequencing technology intended to detect sequence variations using the [instrument name]. The [device name] is indicated as an aid in characterizing sequence variations in [xx genes] on [DNA and/or RNA] isolated from [specimen type] specimens.

The device is also indicated as a companion diagnostic to aid in selecting oncology patients for treatment with the targeted therapies listed in Table 1 below in accordance with the approved therapeutic product labeling.

Table 1

Gene	Variant Status	Tissue Types	Targeted Therapies
------	----------------	--------------	--------------------

米国におけるNGSの動向

Results other than those listed in Table 1 are only indicated for use in patients who have already been considered for all appropriate therapies (including the ones listed in Table 1). Safe and effective use has not been established for selecting therapy using this device for the variants in the associated tissue types not listed in Table 1. Analytical performance has been established for the variants listed in Table 2 below.

Table 2

Gene	Variants	Sample Type (e.g., FFPE, fresh frozen)	Tissue Type (e.g., lung, skin)	LoD (based on LoD and reproducibility data)
------	----------	--	-----------------------------------	---

The device is not indicated to be used for standalone diagnostic purposes, screening, monitoring, risk assessment, or prognosis.

米国におけるNGSの動向



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

NGS-based Oncology Panel Workflow

- Specimens – Type, collection and handling methods, preparation for DNA/RNA extraction, and storage
- Nucleic acid preparation – Extraction method and assessment of quality
- Library Preparation – Primer design, amplification, capture type, quality assessment
- Sequencing – Sequencing platform, reagents, platform validation.
- Base calling
- Alignment/mapping
- Variant calling
- Annotation/filtering/variant classification
- Interpretation
- Report



Pre-Analytical and Quality Metric Approaches

- Deviations in sample preparation and processing can have large effects on the outcome of nucleic acid based test
- Traditionally, FDA has asked clinical specimens from all specimen types specified in the intended use statement to be individually validated; and critical processing parameters be assessed
- It is not clear whether information about each processing parameter across each tissue type is needed to support the claims of NGS-based oncology panels intended to be used across all tissue of origin

米国におけるNGSの動向



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

Examples of Questions for Discussion Regarding Pre-analytical and Quality Metric Approaches

- Are there pre-analytical steps that are most critical for NGS-based oncology panel performance?
- Are there tumor types that are more challenging for NGS-based oncology panels (e.g., brain, pancreas, etc.) and in what processing contexts (e.g., fresh frozen vs. FFPE)?
- What could be the appropriate level of validation needed to support both FFPE and fresh frozen tissue claims? For instance, should performance of the NGS-based oncology panel be validated with matched clinical samples, differently prepared cell cultures (e.g., cell cultures frozen or embedded to closely mimic how clinical samples are treated), or some other way?

米国におけるNGSの動向



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

Analytical Validation and Bioinformatics

- NGS-based oncology panels report on variants over a spectrum of clinical validity, from variants of uncertain significance, to variants with companion diagnostic indications linked to specific therapies
- FDA is seeking input on the appropriate level of analytical validity that should be demonstrated for variants included on NGS-based oncology panels



Examples of Questions for Discussion Regarding Analytical Validation and Bioinformatics

- Should the number of variants being reported by an NGS-based oncology panel determine whether a representative variant approach to analytical validation is acceptable? If not, are there other validation approaches that should be considered?
- Are there parameters (e.g., variant type, variant size, local sequence context, global sequence context, other) that are most important to capture in a representative variant set? Are there differences in sequencing platform that would impact selection of a representative variant set?
- Once analytical validity has been satisfactorily established for a specific set of variants, are there requirements or controls that should be in place to add, subtract, or substitute variants from the panel?



Companion Diagnostic vs. Non-Companion Diagnostic Gene/Variant(s)

- Companion diagnostic
 - Gene/variant(s) that are intended to guide therapy with a corresponding therapeutic for a specified indication
 - The clinical claim would be stated in the intended use statement of an NGS-based oncology panel assay
 - Categorized into either traditional/first-of-a-kind or follow-on companion diagnostics
- Non-companion diagnostic
 - Gene/variant(s) that may be prognostic of clinical outcome, predictive of therapy response, or aid in the selection of therapies while not being essential for the safe and effective use of a therapeutic product
 - Understanding the status of these gene/variant(s) may aid in the management of cancer patients
 - May be reported based on sufficient analytical validation data without accompanying clinical performance data

米国におけるNGSの動向



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

Questions for Discussion Regarding Companion Diagnostic vs. Non-Companion Diagnostic Gene/Variant(s)

- What are key considerations for evidence that would or would not be sufficient for a follow-on companion diagnostic claim?
- What are appropriate expectations for routine reporting of gene/variants without established companion diagnostic claims?
- What are the warnings or disclaimers that should be considered around issues of panel comprehensiveness?
- What level of validation should be needed to move a variant from table 2 of the intended use to table 1 when new targeted therapeutics are approved?
- What are the warnings or disclaimers that should be considered around de novo variant reporting of unknown clinical significance?

日本におけるNGSの薬事上の取扱い

2016年4月28日に、

通知（薬生機発0428第1号、薬生監麻発0428第1号）

「遺伝子検査システムに用いるDNAシーケンサー等を製造販売する際の取扱いについて」

を発出。

基本的考え方

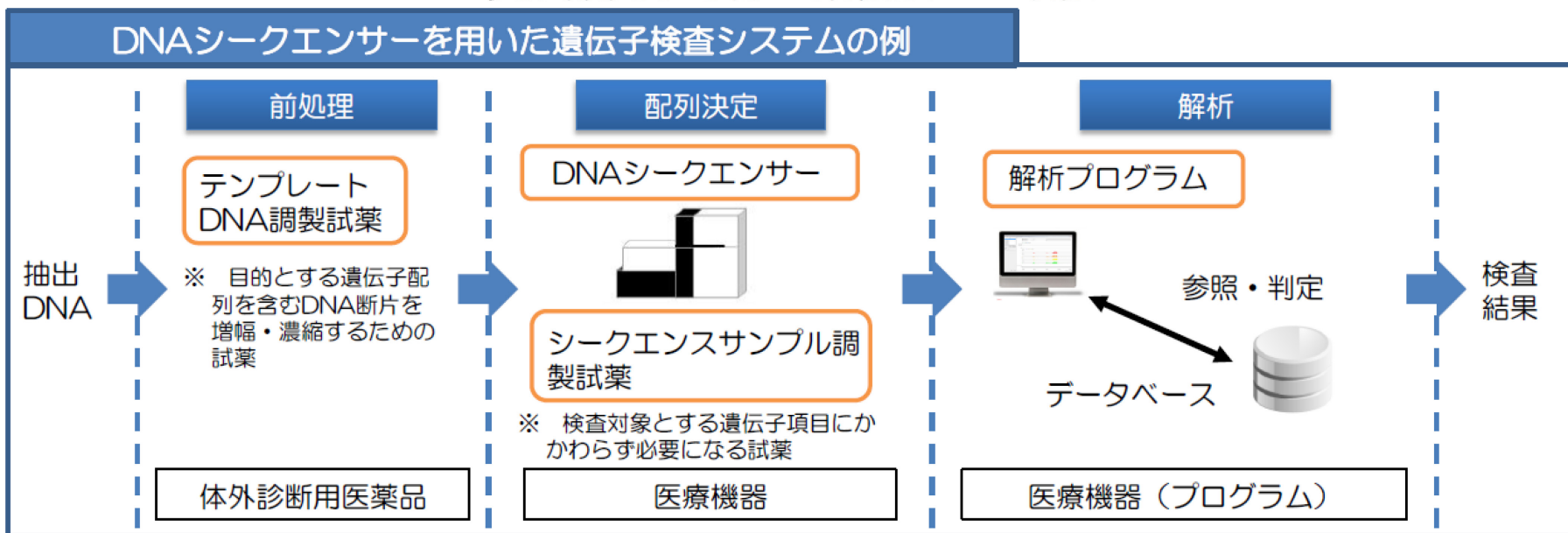
疾病の診断、治療又は予防に用いることを目的として製造販売されるDNAシーケンサー等についての、医薬品医療機器法における取扱いを示す。

日本におけるNGSの薬事上の取扱い

第5回ゲノム医療等実用化推進TF 資料より

遺伝子検査システムで用いられるDNAシーケンサー等を
製造販売する際の薬機法上の取扱い

(参考)



日本におけるNGSの薬事上の取扱い

用語	定義
DNAシーケンサー	生体由来の試料から抽出した核酸又はこれを増幅若しくは濃縮したDNAの塩基配列を決定し出力する装置及びこれを作動するプログラム
シーケンシングサンプル調製試薬	DNAシーケンサーにより遺伝子等の塩基配列を決定する際に、検査対象とする遺伝子等の項目にかかわらず必要になる試薬。シーケンサー解析用ライブラリーを調製するための試薬も含まれる
テンプレートDNA調製試薬	疾病の診断等を目的として、生体由来の試料から抽出した核酸から特定の領域のDNAを増幅又は濃縮するために使用されるプライマーセット及び関連試薬(シーケンシングサンプル調製試薬を除く)
解析プログラム	遺伝子等の配列情報に対して内部又は外部のデータベースを参照し、比較するなどにより、臨床的に意義のある遺伝子変異等(融合遺伝子、挿入、欠失、遺伝子多型等を含む)の判定を行うもの
DNAシーケンサー診断システム	DNAシーケンサー、シーケンシングサンプル調製試薬、テンプレートDNA調製試薬及び解析プログラムを組み合わせて使用することにより疾病の診断等を行うシステム

日本におけるNGSの薬事上の取扱い

- (1) DNA シークエンサーは、医療機器に該当するものであること。なお、解析プログラム等と組み合わせて使用する場合は、臨床的意義のある遺伝子変異等を特定することを意図した能動型機器であることから、一般医療機器である「遺伝子解析装置」には該当しないため、製造販売をしようとする場合は承認の申請を行うこと。なお、その際、新たな一般的名称の追加を厚生労働省において検討する。
- (2) シークエンシングサンプル調製試薬は、DNA シークエンサーを使用するにあたって、検査対象とする遺伝子等にかかわらず必要になる試薬であることから、DNA シークエンサーの構成品として差し支えないこと。
- (3) テンプレート DNA 調製試薬は、DNA シークエンサー及び解析プログラムを併用することにより疾病の診断等を目的として使用される試薬であることから、体外診断用医薬品に該当するものであること。
- (4) 解析プログラムは、疾病の診断等を目的として使用されるプログラムであることから、医療機器プログラムに該当するものであること。
- (5) DNA シークエンサー、シークエンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムを一の製造販売業者が製造販売する場合は、それらを組合せで一のコンビネーション医療機器として承認申請して差し支えないこと。

日本におけるNGSの薬事上の取扱い

5 臨床的意義が未知な検査項目の取扱い

DNA シーケンサー診断システムにおいては、通常、複数の検査項目を同時に測定することが可能であることから、臨床的意義を有し、承認を受けた検査項目の他にも、臨床的意義が未知な検査項目が検出可能である場合がある。臨床的意義が未知な検査項目については、承認の対象とはならないが、医師が必要と判断した場合に限り、参考情報として検査結果を出力することは差し支えない。その場合、承認を受けていない当該検査項目に対する臨床的意義及び分析的妥当性は未知であることが医師に適切に伝わるよう、十分配慮すること。

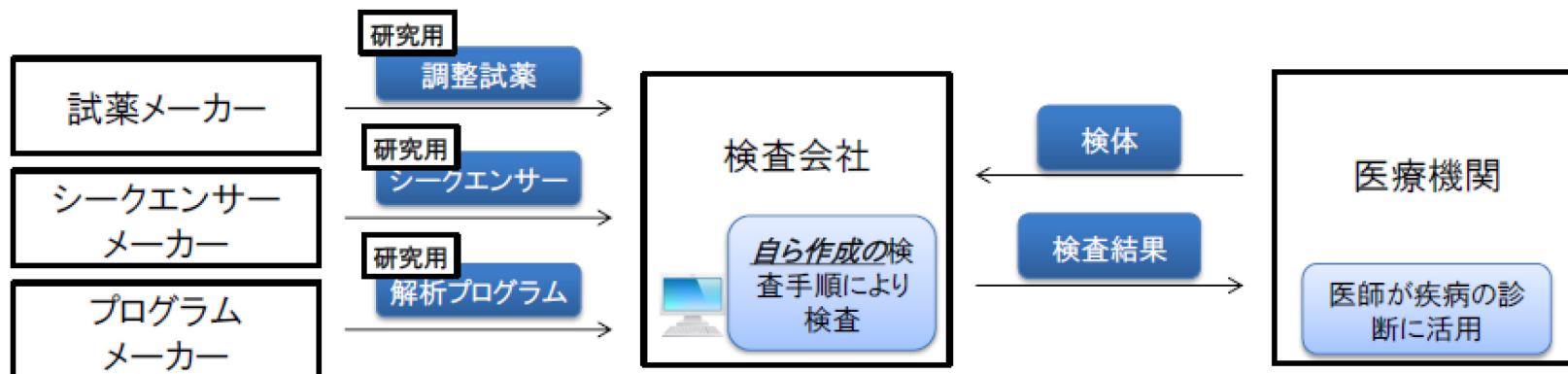
なお、承認を受けていない検査項目の臨床的意義等について製品への表示、添付文書への記載、広告等を行うことは、医薬品医療機器法第 64 条において準用する同法第 54 条又は同法第 66 条に抵触するものであるため、十分留意すること。

日本におけるNGSの薬事上の取扱い

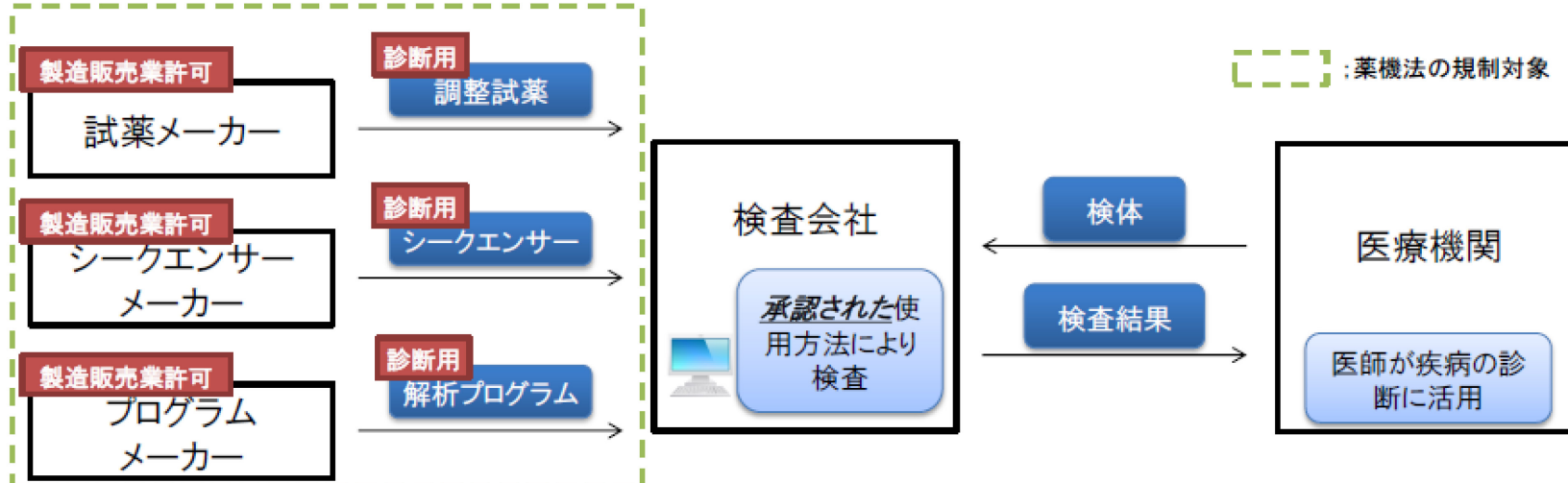
第5回ゲノム医療等実用化推進TF 資料より

NGSによる遺伝子検査のパターン例と薬機法の規制対象 (参考)

①現在実施されている検査(Laboratory Developed Tests: LDT)



②今後想定される検査(薬機法に基づく承認を受けた機器・キットを活用)



日本におけるNGSの評価での論点整理「案」

NGSを用いたコンパニオン診断システムの分析性能評価

- ✓ 原則として臨床検体を用いた評価が必要。
- ✓ 検出対象とする遺伝子変異等のパターンが膨大である等の理由により**全ての遺伝子変異等について臨床検体を用いた評価が困難な場合には**、科学的合理性がある前提で以下のように考えるなど、個別に検討が必要。
 - 臨床検体を得られない遺伝子変異等については、**人工構築検体を用いて**分析性能の評価を行う。
 - 検査対象とする遺伝子変異等のうち、検出感度・特異度等の観点から検討すべき複数の配列セットを用いて分析性能の評価を行う。この際、**選択した配列セット**が診断システムの分析性能を評価する上で妥当であると考えた理由については、説明が必要。

日本におけるNGSの評価での論点整理「案」

NGSを用いたコンパニオン診断システムの臨床性能評価

- ✓ 医薬品の投与対象となる遺伝子変異等を網羅する被験者の臨床検体を用いることが原則。
- ✓ 医薬品の投与対象となる遺伝子変異の数が膨大な場合等、個々の遺伝子変異に対して、臨床的意義を評価するために必要な症例を収集することが困難な場合には、**遺伝子変異の分類基準及び当該分類基準に基づき投与対象患者を選択すること(分類プロセス等)の科学的合理性等の評価が重要。**

具体的には、

- **遺伝子変異の分類(臨床的意義あり:不明:なし等)の根拠**として用いる科学的知見(遺伝子変異等の種類と疾患の発症機序との関連性、非臨床試験成績等)の適切性
- 遺伝子変異等の分類と薬剤の**作用機序との関連性**
- どのような**プロセス(手順、アルゴリズム等)**に基づき投与対象患者を選択するか

日本におけるNGSの評価での論点整理「案」

NGSを用いたコンパニオン診断システムにおけるデータベースの評価

- ✓ ゲノム情報等のデータベースについては、診断システムの承認後に新しい科学的知見に基づき更新されることも想定される。
- ✓ 個別判断が必要だが、
 - 医薬品の投与対象となる遺伝子変異等の分類基準の適切性
 - 遺伝子変異等の分類基準に基づき医薬品の投与対象患者を選択する方法(分類プロセス)の適切性(新しい科学的知見によっても、これらは極力固定されているべき)

がコンパニオン診断システムの承認審査時に確認されることを前提として、承認後にデータベースが更新された場合にも、引き続きコンパニオン診断システムの一部として更新後のデータベースを利用することが許容される場合もある。

但し、最新の情報を参考にしよう情報提供、注意喚起は必要。

内容

1. コンパニオン診断薬
2. 次世代シーケンサー
3. リキッドバイオプシーと同等性評価
4. 海外との情報共有

リキッドバイオプシー米国承認事例

FDA News Release

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

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).

リキッドバイオプシー米国承認事例

SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)

I. GENERAL INFORMATION

Device Generic Name: Real-time PCR test

Device Trade Name: **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2

The **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2 (P120019/S007) was approved on November 13, 2015 for the qualitative detection of defined mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue (FFPET) from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. The indications for use of the device as approved in P120019/S007 is to aid in identifying patients with NSCLC whose tumors have defined EGFR mutations and for whom safety and efficacy of a drug have been established shown in the table below. The SSED to support the FFPET indications are available on the CDRH website.

Table 1. Previously Approved cobas[®] EGFR Mutation Test v2 Indications for FFPET Specimens.

Drug	Mutations
TARCEVA [®] (erlotinib)	Exon 19 deletions and L858R
TAGRISO [™] (osimertinib)	T790M

リキッドバイオプシー米国承認事例

II. INDICATIONS FOR USE

The **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2 is a real-time PCR test for the qualitative detection of defined mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Defined EGFR mutations are detected using DNA isolated from formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue (FFPET) or circulating-free tumor DNA (cfDNA) from plasma derived from EDTA anti-coagulated peripheral whole blood.

The test is indicated as a companion diagnostic to aid in selecting NSCLC patients for treatment with the targeted therapies listed in Table 1 below in accordance with the approved therapeutic product labeling:

Table 1.

Drug	FFPET	Plasma
TARCEVA [®] (erlotinib)	Exon 19 deletions and L858R	Exon 19 deletions and L858R
TAGRISO [™] (osimertinib)	T790M	

リキッドバイオプシー米国承認事例

Patients with positive **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2 test results using plasma specimens for the presence of EGFR exon 19 deletions or L858R mutations are eligible for treatment with TARCEVA[®] (erlotinib). Patients who are negative for these mutations by this test should be reflexed to routine biopsy and testing for EGFR mutations with the FFPET sample type.

Drug safety and efficacy have not been established for the following EGFR mutations listed in Table 2 below that are also detected by the **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2:

Table 2.

Drug	FFPET	Plasma
TARCEVA [®] (erlotinib)	G719X, exon 20 insertions, T790M, S768I and L861Q	G719X, exon 20 insertions, T790M, S768I and L861Q
TAGRISO [™] (osimertinib)	G719X, exon 19 deletions, L858R, exon 20 insertions, S768I, and L861Q	G719X, exon 19 deletions, L858R, exon 20 insertions, T790M, S768I, and L861Q

リキッドバイオプシー米国承認事例

2. Effectiveness Results

The multi-center, randomized Phase III ENSURE study tested the administration of erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as first-line treatment for stage IIIB/IV NSCLC in patients with activating EGFR mutations (Ex. 19del or L858R substitution mutations) as determined by the **cobas**[®] EGFR Tissue Test v1. The **cobas**[®] EGFR Plasma Test v2 was developed after patients had been screened and enrolled in the ENSURE study using the **cobas**[®] EGFR Tissue Test v1. Retrospective testing of plasma specimens from patients screened from the ENSURE study was performed using the **cobas**[®] EGFR Plasma Test v2.

Of the 217 patients enrolled (i.e., those with an Ex. 19del or L858R mutation detected in a tissue sample by the **cobas**[®] EGFR Tissue Test v1), 214 (98.6%) had plasma samples available and 180 patients of them had plasma sample of at least 2.0 mL. Of the 180 plasma samples with a volume of 2.0 mL tested by **cobas**[®] EGFR Plasma Test v2, 137 had a MD result for an Ex. 19del and/or an L858R mutation (68 patients from the erlotinib arm, and 69 patients from the chemotherapy arm).

リキッドバイオプシー米国承認事例

Table 28. The Agreement of cobas[®] EGFR Tissue Test v1 and cobas[®] EGFR Plasma Test v2 for Detection of EGFR Mutations* (for samples with volume of 2.0mL and Valid Test Results)

		cobas [®] EGFR Tissue Test v1		Total
		MD	NMD	
cobas [®] EGFR Plasma Test v2	MD	161	4	165
	NMD	49	217	266

		cobas [®] EGFR Tissue Test v1		Total
		MD	NMD	
	Invalid Test Result	2	8	10
	Invalid Based on Plasma Volume <2mL	39	37	76
	No Plasma Sample	9	75	84
	Total	260	341	601

With only Valid Result	PPA (95% CI)	76.7% (70.5%, 81.9%)
	NPA (95% CI)	98.2% (95.4%, 99.3%)
	PPV (95% CI)	97.6% (93.9%, 99.1%)
	NPV (95% CI)	81.6% (76.5%, 85.8%)

* Ex. 19del and L858R in aggregate.

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

適用範囲

対照となるCDxと

- ✓ 同一の検査項目(バイオマーカー)を検出・測定
- ✓ 同一の医薬品に対応
- ✓ 同一の適応疾患を対象とするCDxを適用範囲とし、

- ✓ 検出・測定の原理・手法(FISH、IHC、NGS、PCR等)
- ✓ 検出・測定対象(核酸、タンパク等)
- ✓ 検体種(組織、末梢血中の細胞等)

が異なるものを含む。

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

同等性評価の原則

- ✓ CDxに対応する医薬品が投与された臨床検体を後ろ向きに収集し、同等性試験を実施する場合、**新規のCDxで陽性と判定される症例でも対照となるCDxで陰性と判定された症例では、通常、当該医薬品が投与されたデータがなく、臨床的有用性を評価するための解析ができない。**
- ✓ したがって、原則として、当該医薬品を投与する症例を**前向き**に収集する臨床試験を新たに実施し、その試験において対照となるCDxとの同等性について分析学的妥当性及び臨床的有用性を評価すべきである。

		新規のCDx	
		陽性	陰性
対照となるCDx	陽性		
	陰性		

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

- ✓ ただし、新たに臨床試験を実施し、当該医薬品が投与された症例の臨床検体を前向きに収集することが必ずしも求められない場合もあるのではないか。
- ✓ 以降のスライドに示す事例を参考に、個別にPMDAと相談を。

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

- ✓ 以下のいずれかに該当し、CDxに対応する医薬品の適応疾患を有する検体において、分析性能の同等性について良好な結果が得られた場合
 - 対照となるCDxと新規のCDxの検査項目が同一で、一般的名称、使用目的(検体種含む)及び反応系に関与する成分も同一である場合
 - 対照となるCDxと新規のCDxの測定原理又は反応系が異なるものの、検体種が同一で、かつ遺伝子変異等のうち、**同一の点突然変異、欠失等を測定対象**(タンパクは含まない)とする場合。
(遺伝子増幅等、臨床的カットオフ値を検討する必要がある場合については、本項に該当しない。)

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

- ✓ 前述のケースに該当しないが、対照となるCDxと新規のCDxの測定結果一致率が非常に高い場合
 - 臨床試験を新たに実施した場合、臨床的有用性の観点から同等性を評価するために対照となるCDxと新規のCDxの測定結果不一致例に該当する症例を前向きに収集することが困難な場合がある。
 - このような場合に、対照となるCDxと新規のCDxの同等性の評価方法について、事前の検討結果を踏まえPMDAに相談することが望ましい。

		新規のCDx	
		陽性	陰性
対照となるCDx	陽性		
	陰性		

一般の体外診断薬の場合

「体外診断用医薬品の承認基準の制定について」

(薬食発第0622006号、平成17年6月22日)

体外診断用医薬品承認基準

別表に示す体外診断用医薬品（クラスⅢ体外診断用医薬品のうち、HIV、HCV、HDV、HTLV、病原体遺伝子検査項目、ヒト遺伝子検査項目の体外診断用医薬品を除くもの。）について次のように承認基準を定める。

体外診断用医薬品承認基準

1. 検出用試薬について

検出用試薬にあつては、別紙1による試験方法により別紙2に示す条件に適合する対照体外診断用医薬品若しくは検出方法と比較した際、その判定結果について別紙3による統計処理を行ったときの一致率が90%以上であること。

2. 測定用試薬について

測定用試薬にあつては、別紙1による試験方法により別紙2に示す条件に適合する対照体外診断用医薬品若しくは測定方法と比較した際、その判定結果について別紙3による統計処理を行ったときの相関係数は0.9以上であり、かつ、回帰直線式の傾きは0.9～1.1であること。

技術的ガイダンスQ&A

Q8: コンパニオン診断薬の場合、「陽性一致率及び陰性一致率とも良好な成績を示す」とされているが、具体的にどのようなものが想定されるのか。また、評価時の留意点は何か。

A8: 一般的な体外診断薬は、当該診断薬による診断結果のみではなく、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に診断及び治療法が判断される位置付けとして使用される。一方で、コンパニオン診断薬による診断結果は、医薬品の投与可否の判断との関連性が極めて高く、当該診断薬による診断結果のみに基づき投与可否が判断される場合も考えられる。したがって、コンパニオン診断薬の同等性試験については、医薬品の有効性及び安全性を担保する位置付け、医薬品の投与可否の判断を決定付ける位置付けで使用されることを考慮し、一般的な体外診断薬の同等性試験を行う場合よりも、より良好な一致率を評価基準とすることが望ましい。

なお、同等性試験の良好な一致率の評価基準については、医薬品の特徴（重篤な副作用があるか等）、体外診断薬の測定原理等を鑑み個別に判断されるため、具体的な一致率の目安が示されるものではなく、上記の点を考慮し適切な一致率の評価基準を検討すべきと考える。また、体外診断薬の同等性評価において、不一致例については、その理由を科学的な解析で検討し、当該診断薬の性能の限界を明らかにした上で、判定精度を担保するために必要な点があれば添付文書上に注意喚起する必要がある。

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

- ✓ より適切に投与対象患者を特定するために新規のCDxが対照となるCDxと併用される場合
(例えば、対照となるCDx単独で投与可否判定が行われている医薬品に対し、新規のCDxによる検査を上乗せして投与可否判定する場合)
- CDxに対応する医薬品の適応疾患を有し、当該医薬品が投与された被験者の臨床検体を前向き又は後ろ向きに収集し、臨床的有用性の観点から、当該医薬品の臨床試験成績に基づき、新規のCDxと対照となるCDxの併用により、当該医薬品の投与対象患者をより適切に特定できることを示す結果が得られた場合。

		新規のCDx	
		陽性	陰性
対照となるCDx	陽性		
	陰性		

同等性評価について

コンパニオン診断薬(CDx)の同等性評価における臨床検体の収集及び臨床的有用性の評価に関してAMED研究班で議論中の「案」

✓ その他

- 腫瘍組織からの検体採取に伴う安全性上のリスクが高い等の理由で、組織検体を用いた診断が困難な場合に使用するといった特定の位置づけで臨床的有用性を期待するCDx(血漿用診断薬等)を開発する場合には、個別にPMDAに相談すること。

内容

1. コンパニオン診断薬
2. 次世代シーケンサー
3. リキッドバイオプシーと同等性評価
4. 海外との情報共有

Nature Biotechnology 34, 141–144 (2016) doi:10.1038/nbt.3478

Published online 05 January 2016

Evolving Japanese regulations on companion diagnostics

To the Editor:

Precision medicine involves the identification of a group of patients on the basis of a biomarker measured via a companion diagnostic who are then treated with a therapeutic targeted against that biomarker. The Japanese regulatory agency responsible for overseeing the regulatory oversight of companion diagnostics is the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA; Tokyo), which works with the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW; Tokyo). In September 2014, the PMDA held a workshop on companion diagnostics that brought together >400 participants from academia, industry and regulatory agencies. The workshop identified the evaluation of concordance among different diagnostics targeting the same marker and the assessment of multiplex diagnostics as two key outstanding challenges. In the following correspondence, we briefly introduce PMDA's and MHLW's activities with

regard to companion diagnostics, compare key differences among Japanese, US and European Union (EU; Brussels) regulations, and conclude by describing challenges relating to companion diagnostics discussed at the workshop.

The MHLW categorizes *in vitro* diagnostics (IVDs) into class I products (self-certified), class II products (subject to third-party certification) and class III products (subject to PMDA review under marketing authorization applications (MAAs) and approved by the MHLW), mainly depending on risk profile. Class I or II products without existing standards, like class III products, are also subject to PMDA review. Companion diagnostics generally fall under class III and usually require review not only by PMDA officers (standard MAAs) but also by outside advisory experts. In July 2013, the PMDA published its "Notification on approval applications for *in vitro*

*Sumimasa Nagai, Masaaki Urata,
Hiroyuki Sato, Motoki Mikami,
Wataru Kuga, Reiko Yanagihara,
Daisei Miyamoto, Yuka Suzuki &
Mayumi Shikano*

*Companion Diagnostics Working Group,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,
Tokyo, Japan.*

Public Workshop – Liquid Biopsies in Oncology Drug and Device Development, an FDA-AACR public workshop, July 19, 2016

The Food and Drug Administration (FDA) and Co-sponsor American Association for Cancer Research (AACR) are announcing a public Workshop, *Liquid Biopsies in Oncology Drug and Device Development*. As a noninvasive method to detect genetic alterations in tumors, analysis of cell-free tumor DNA (cfDNA) in plasma holds much promise for improving cancer diagnosis and monitoring as well as drug development. Liquid biopsy technologies are advancing quickly. They are being incorporated into numerous drug development programs and are likely to be rapidly incorporated into clinical care.

Time	Subject	Session Chair
8:15 AM	Welcome	
8:30 – 9:50 AM	Cancer Liquid Biopsies: State of The Science	Julia Beaver, MD
10:20 AM – 12:00 PM	Liquid Biopsies in Lung Cancer Drug Development and Clinical Use	Pasi Jänne, MD, PhD
1:15 – 3:00 PM	Liquid Biopsy Test Development	Reena Philip, PhD
3:15 – 4:40 PM	Accelerating Liquid Biopsy Applications to Improve Patient Care	Gideon Blumenthal, MD
4:40 – 4:45 PM	Wrap up	

Innovation and Biomarkers in Cancer Drug Development

8 - 9 September 2016, Brussels, Belgium

We are honored to be able to invite you to attend IBCD 2016. Innovation and Biomarkers In Cancer Drug Development, a first of a kind joint meeting organized by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), an academic research organization, the US National Cancer Institute (NCI), a governmental institution, the European Medicines Agency (EMA), a regulatory agency, and the American Association for Cancer Research (AACR), a professional scientific association.

SESSION 3 (Chairs: Denis Lacombe & Shakun Malik)

Patient access and regulatory challenges for clinical trials in the era of molecularly defined “Personalized therapies”

- 14.00 – 14.10: Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access (**Vassilis Golfopoulos**)
- 14.10 – 14.20: NCI's precision medicine initiatives (**Shakun Malik**)
- 14.20 – 14.30: Evolving regulatory science: can we keep pace (**Daniel O'Connor**)
- 14.30 – 14.40: Managing multiple markers, tests and drugs for precision treatment of cancer (**Robert Becker**)
- 14.40 – 14.50: Japanese point of View (**Sumimasa Nagai**)
- 14.50 – 15.40: PANEL DISCUSSION (**Robert Becker, Jan Bogaerts, Herbert Kim Lyerly, Thomas Lillie, Stefan Michiels, Kathy Oliver, Adrian Senderowicz, Chairs & Speakers of the Session**)

まとめ

- ✓ コンパニオン診断薬の概念は日米共通。
- ✓ NGSについては、米国では複数回のワークショップで細かい部分まで議論がされており、コンパニオン診断でない承認事例もあるが、癌パネルについては現時点でまだ承認事例はない。
しかし、癌パネルについて、コンパニオン診断でないバイオマーカーの扱いや後発コンパニオンの扱いがポイントとなっているのは日米共通。
- ✓ リキッドバイオプシーについて、米国では現時点で評価方針は示されていないものの、コンパニオン診断としての承認事例はある。
- ✓ 日本では、NGSについてもリキッドバイオプシーについても現時点で承認事例はないが、評価に際してのおおまかな論点整理は既に議論されてきている。