

## 【提案名】

第三者認証を受けた検査機関での実施等を担保とした  
医療機器プログラム(またはそれに類する枠)における  
薬機承認の迅速化

2019年10月18日

シスメックス株式会社

# 【提案名】 第三者認証を受けた検査機関での実施等を担保とした医療機器プログラム (またはそれに類する枠)における薬機承認の迅速化

## 提案目的・骨子

PCRやNGSを用いた遺伝子検査法開発が進んできているが、治療薬開発に即してバイオマーカー追加開発がしやすい環境整備が進む米国に対して、日本企業は競争上不利になってきている。今回、この課題解決し、日本の医療産業が発展する提案を行いたい。

### 国内での状況①

コンパニオン診断薬を開発しても、分子標的治療薬の開発スピードが速いため、すぐに追加開発が必要となっており、検査法の開発投資を回収が難しい。

### 提案

日本版single site PMAとして、日本の特定検査ラボでの「医療機器プログラム」を可能にすることで、検査法の開発競争力を確保する。ただし、品質保証の観点から、既承認検査法のバイオマーカー追加に限定する。

### 外国(米国)での状況

米国では特定検査ラボでの検査サービスに対するsingle site PMA承認の仕組み整備がされている。従来の開発と比較して短時間で検査法開発できることから、コンパニオン診断薬開発のメインストリームになりつつある。

### 国内での状況②

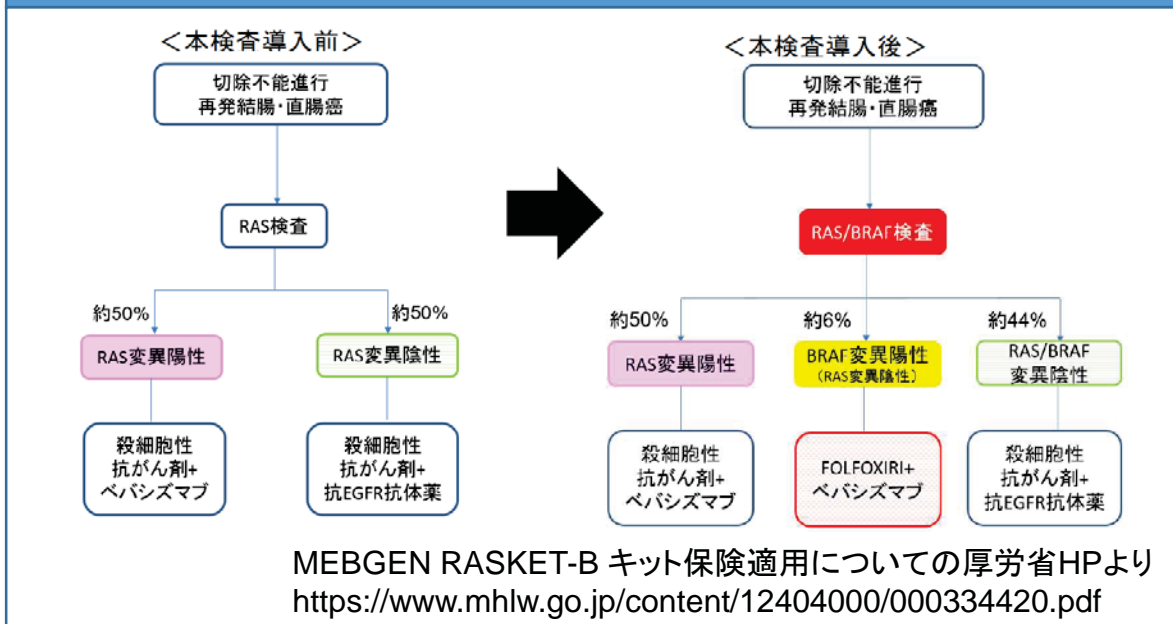
日本から米国の検査ラボに検体送付して、検査レポートを受領する検査法が「医療機器プログラム」として最近認可されてきている(2件)。一方で、日本の検査ラボに検体送付するケースへの同プログラムの適用要件は明確化されていない。

### 問題

米国にてsingle site PMAとして短期間開発された検査法に対して、日本企業が競争上不利が生じてきている。結果として、米国に日本人検体、遺伝子データ流出しているのみならず、検査現場がない日本での新規検査法開発しにくくなってきていることで、国益を損ねている。

# 【具体例】 大腸癌における血漿中RAS遺伝子変異 + BRAF遺伝子変異検査

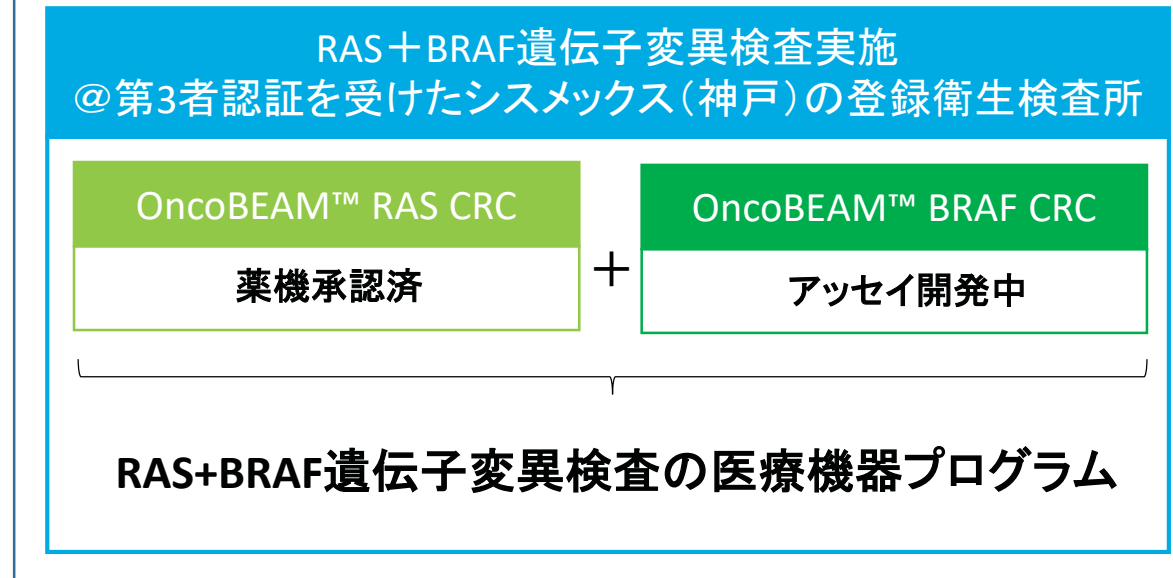
## 腫瘍組織DNA検査 (薬機承認済み)



従来のRAS遺伝子変異検査に加えて、新しい臨床エビデンスが出てきたことで、BRAS遺伝子変異検査が加わった。

治療法の変化が早いため、それに伴ってより人体への侵襲性が低い臨床検査法(リキッドバイオプシー)を迅速に開発できる仕組みが不可欠

## 血中循環DNA検査(リキッドバイオプシー)



血中循環DNA検査法におけるBRAF遺伝子変異検査の分析・臨床妥当性を確立する

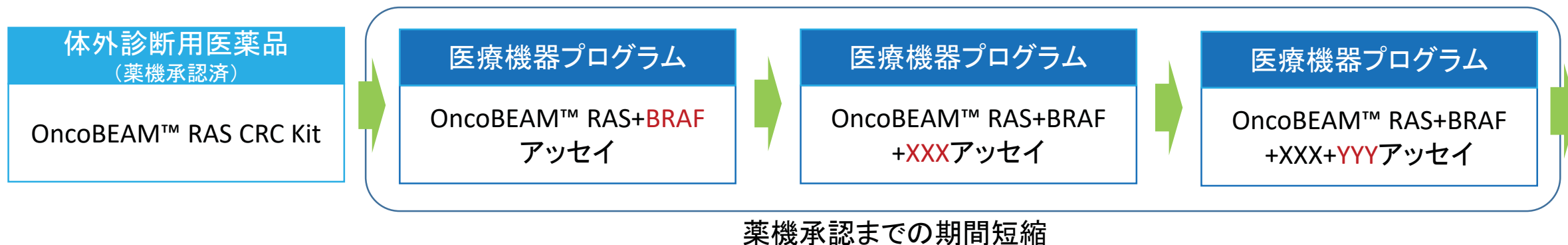
治療法変化に応じて追加されるバイオマーカーに柔軟に対応するため、体外診断用医薬品として承認済みのOncoBEAMデジタルPCRアッセイは測定プラットフォームとしては品質保証されているものとみなし、同アッセイに対する追加項目については医療機器プログラムでの承認申請を認める

# 【提案】 医療機器プログラムとしての迅速な検査項目拡大

## 提案

治療法変化に応じて追加されるバイオマーカーに柔軟に対応するため、薬機承認された体外診断用医薬品を用いて、かつ第三者認証を受けた登録衛生検査所で測定する場合において、追加項目は医療機器プログラム(またはそれに類する枠)での承認申請を認め、薬機承認までの期間を短縮する。

### 第三者認証(CAP-LAP、ISO15189等)を受けた品質保証された国内登録衛生検査所

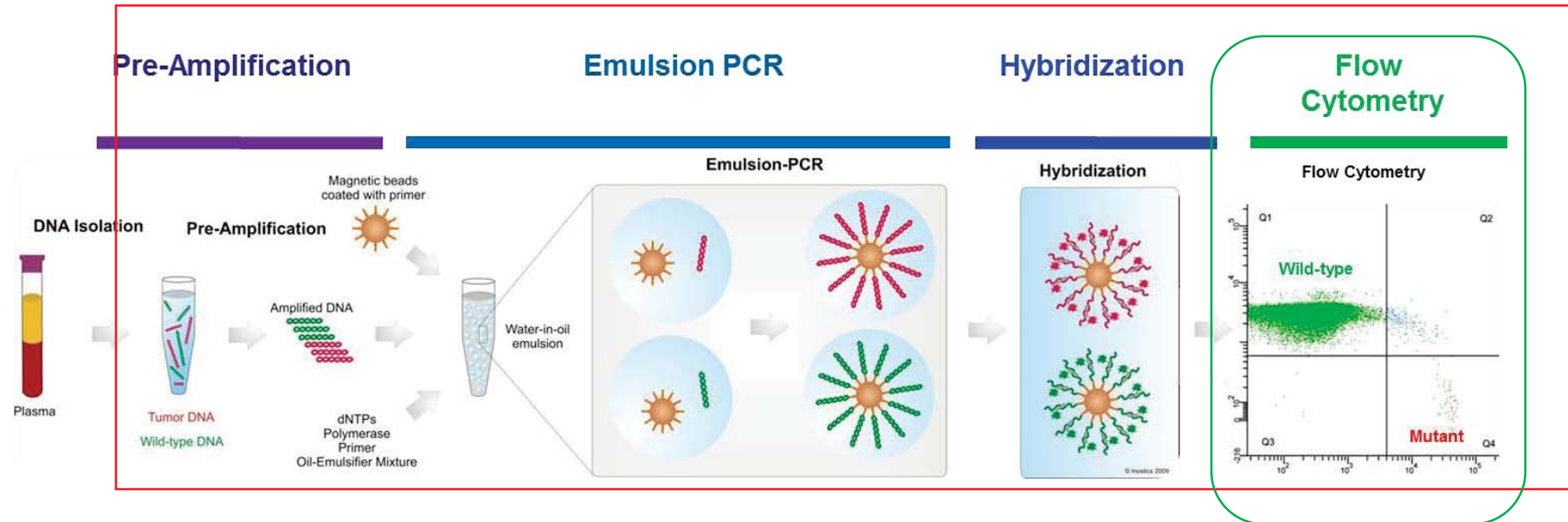


### 提案意図

- 医療機器プログラムとして追加項目拡大していくことで、治療の変化に対する検査の開発の遅れを緩和する
  - ✓ 体外診断用医薬品開発: 2~3年 ⇔ プログラム医療機器開発: 1年
- 第三者認証された国内登録衛生検査所で、先進医療等も活用しながら、新規マーカー開発を促進する
- 国内登録衛生検査所にて測定することで、国内臨床検査産業の発展につなげる
  - ✓ 医療機器プログラムを用いた海外ラボでの測定に対抗

# OncoBEAM™ RAS CRCキットの薬機承認範囲

## OncoBEAM™ RAS CRCキットの薬機承認範囲



・OncoBEAM™ RAS CRCキット(試薬キット)



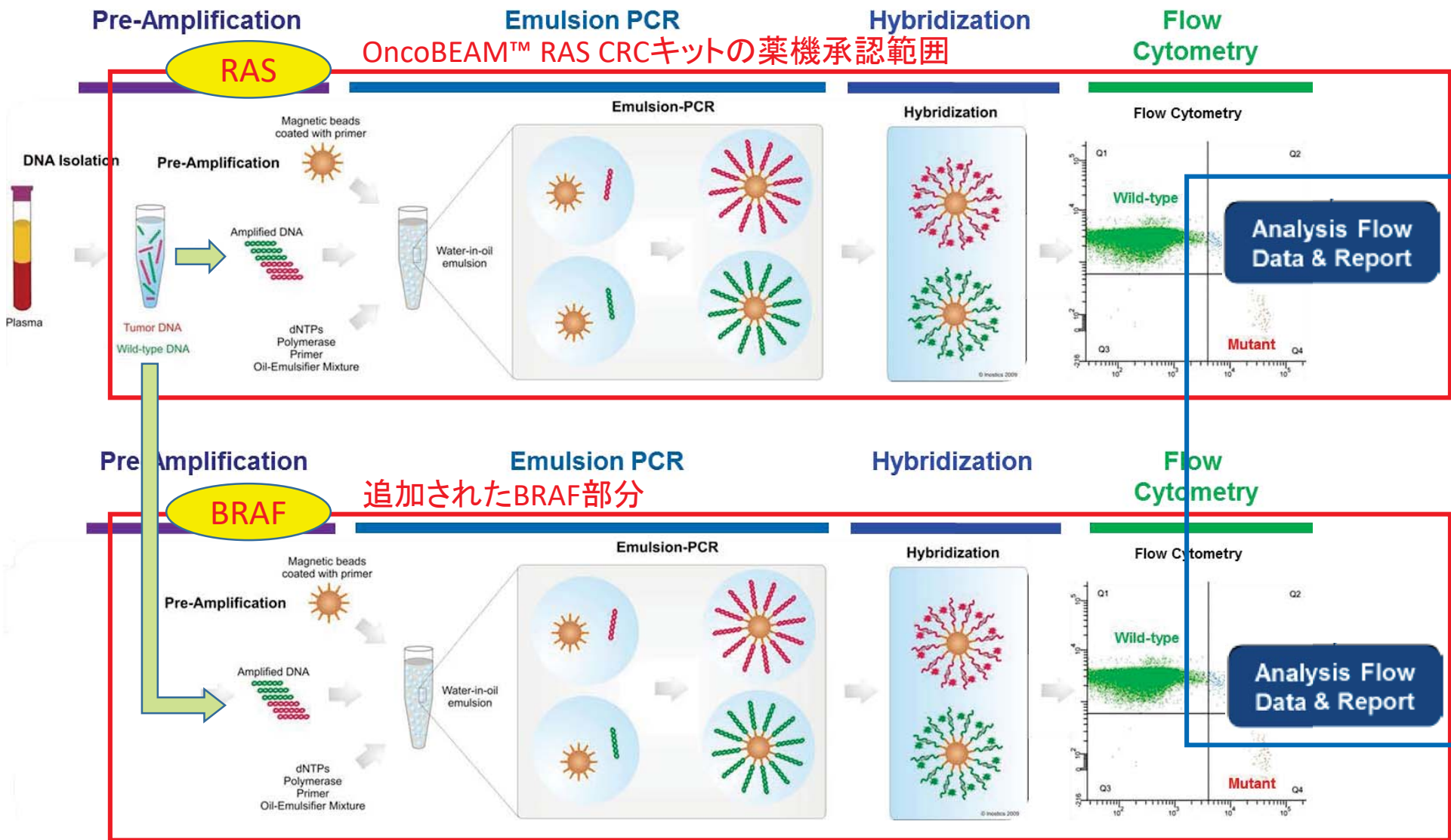
・検出用フローサイトメーター(機器)



・データ解析用プログラム

OncoBEAM™ RAS CRCキットの薬機承認範囲は、血漿から精製したDNAを用いたpre-amplification以降、フローサイトメーターを用いた検出、データ解析まで

# RASにBRAFが追加される場合の薬機承認範囲



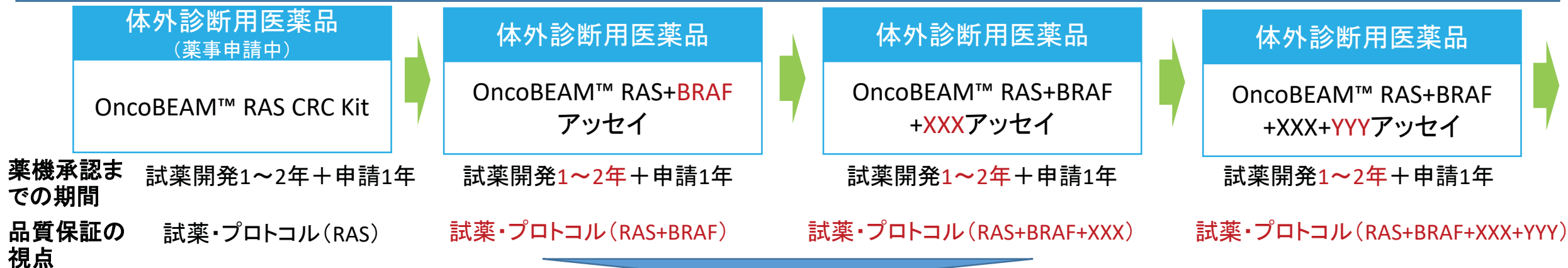
医療機器プログラム  
(RAS+BRAFの薬機承認範囲)

BRAFとRASとで異なる部分  
 ・試薬構成(プライマー等)  
 ・データ解析

現行の医療機器プログラムの定義に照らし、該当性に疑義が生じる場合、医療機器プログラムの定義拡大、若しくは新たな枠組の創出を提案したい

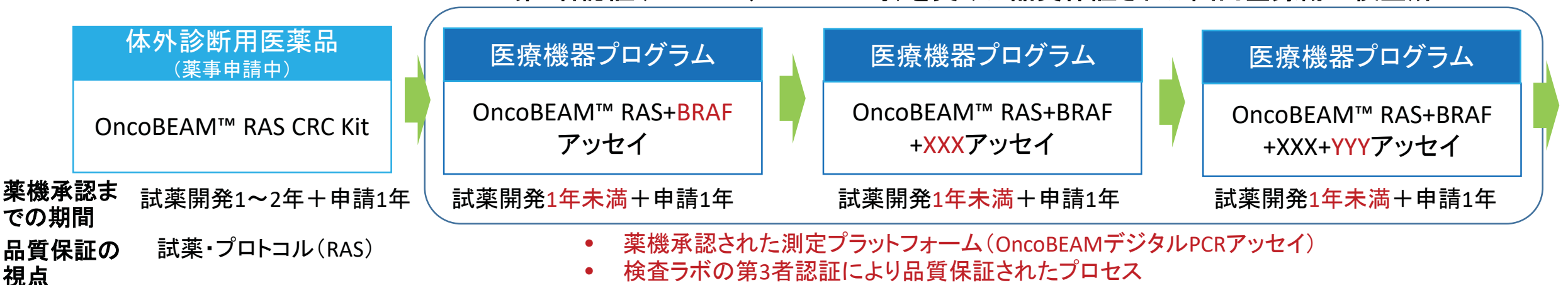
# 提案スキームと現行制度の比較

## 現行制度



## 提案スキーム

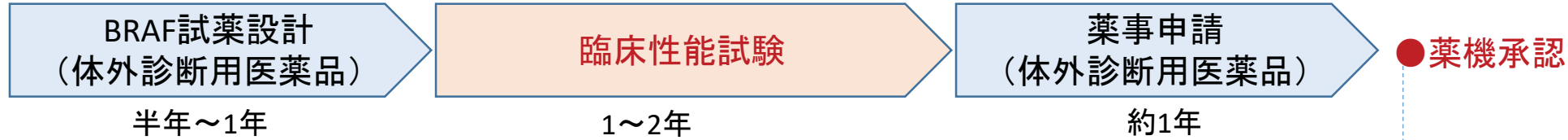
第三者認証 (CAP-LAP、ISO15189等) を受けた品質保証された国内登録衛生検査所



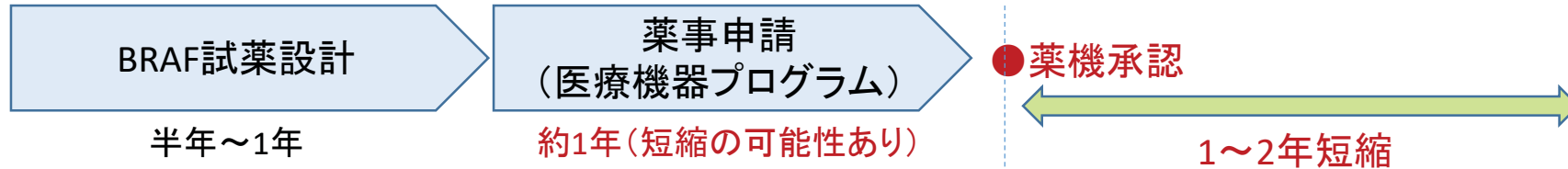
- 同じ原理・プロトコルの検査であり、測定遺伝子が異なるのみ
- 薬機承認されたプラットフォームを用いて、第三者認証を受けた登録衛生検査所で測定することで、品質保証の面で現行制度と同等とみなす
- 現行制度では試薬開発に1~2年を要するのに対し、提案スキームではそれが1年未満に短縮することにより、薬機承認までの期間が各項目追加につき1~2年短縮

# RASにBRAFが追加される場合の期間短縮

## 現行制度



## 提案スキーム



薬事申請においては、分析妥当性については主に薬機承認されたRASのデータを添付(プラットフォームとしての信頼性は保証されている)

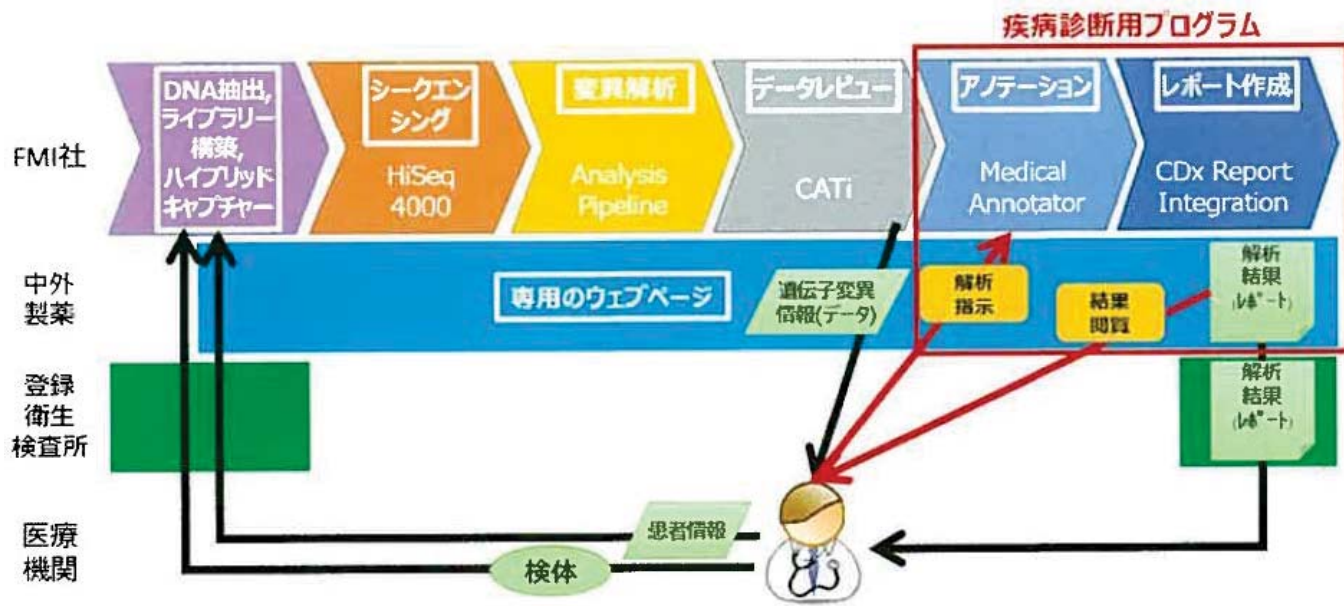
臨床性能試験を省略もしくは簡略化し、薬事申請においては、臨床妥当性については追加項目に関する文献(査読されたジャーナル、国内学会の学術誌等)を添付

臨床性能試験を省略もしくは簡略化し、試薬開発期間を1~2年短縮。さらに、薬事申請期間も短縮する可能性あり。



# 医療機器プログラムの事例

## FoundationOne CDx



審議結果報告書

- [類別] プログラム 01 疾病診断用プログラム
- [一般的名称] 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) (新設予定)
- [販売名] FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請日] 平成 30 年 3 月 16 日 (製造販売承認申請)

シーケンシング等の測定後の、解釈、レポート作成が、医療機器プログラムとしての範囲  
 検体は米国に送付し、解析は米国で実施。国内に戻ってくるのは最終結果レポートのみ。

本提案により測定が国内完結し、データが国内に蓄積されれば、医薬品開発および診断薬開発における国内競争力が高まる

# 国内・米国の事例との比較

		国内の事例	米国の事例	
	本提案	医療機器プログラム (一例)	Single-site approval検査	CLIA登録LDT検査
		例: FoundationOne CDx (中外製薬社)	例: FoundationOne CDx (Foundation Medicine社)	例: Oncotype Dx (Genomic Health社)
測定プラットフォーム	既に承認済	国内未承認 (海外に検体送付)	未承認	未承認
試薬	未承認	(海外に検体送付)	未承認	未承認
検査ラボ	第三者認証ラボ	(海外に検体送付)	Single site	CLIA認証ラボ
薬機承認	医療機器プログラム (またはそれに類する枠)	医療機器プログラム	Single-site approval	未承認
保険診療	可	可	可	可