



Roche ロシュ グループ

血漿CGPを用いたCDx開発における Regulatory requirementsからみる 医薬品開発

中外製薬株式会社
ファウンダー・ジョン・メディシン事業推進部長

飯島 康輔

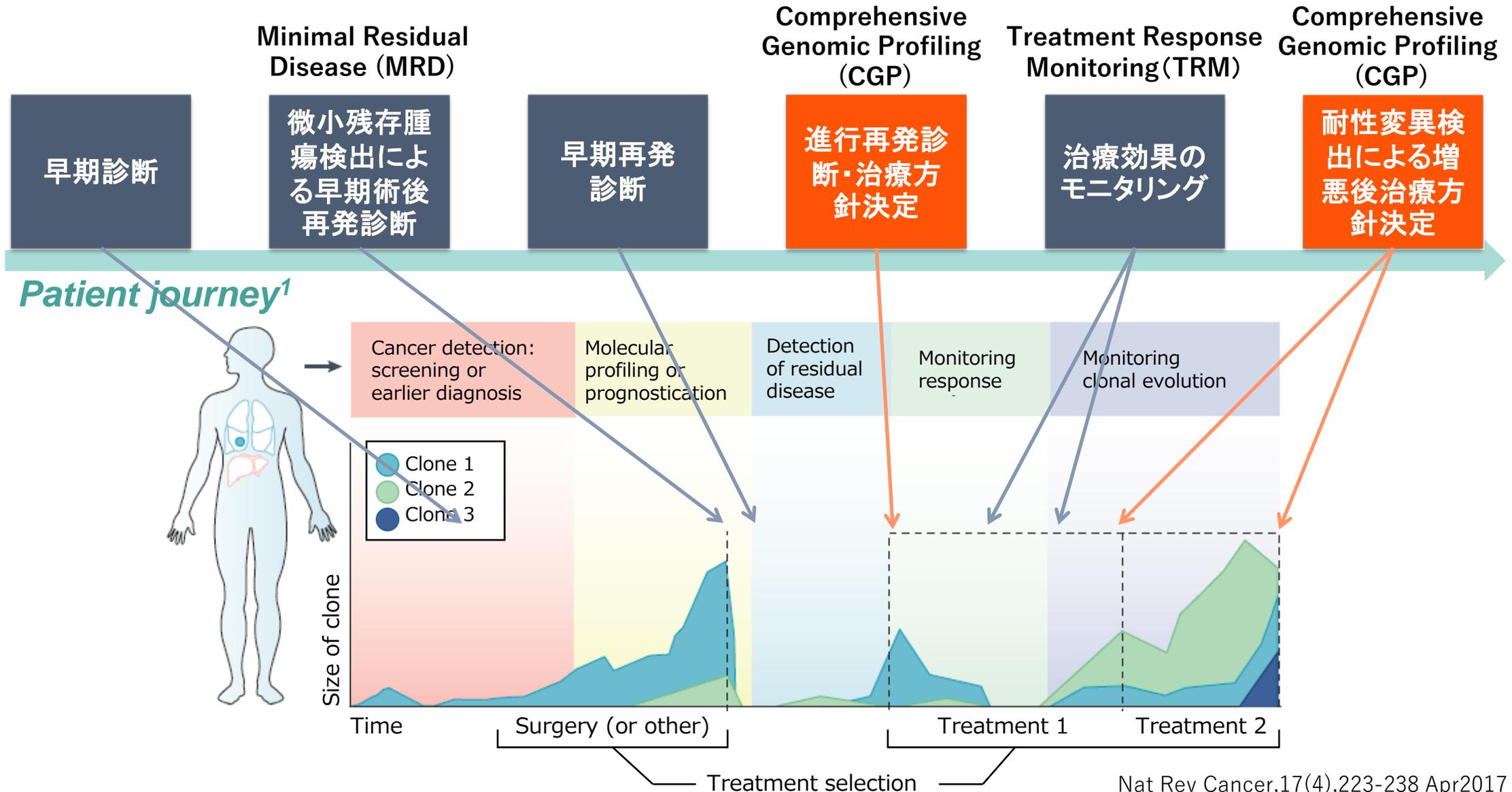
2021年06月12日



はじめに

- 本日の発表は、個人的な経験値を基にした私見であり、所属する中外製薬株式会社の総意とは異なる意見がある可能性があります。
- その上で、医薬品開発の経験、がんゲノムプロファイリング検査・CDx開発の経験から、今後、医薬品開発を進める上での「気づき」をお話しさせていただきます。

リキッドバイオプシー(LBx)検査の位置づけ



F1LCDx がんゲノムプロファイル承認概要

-  **FOUNDATIONONE® LIQUID CDx** がんゲノムプロファイル (以下、F1LCDx)

- 申請日：2020年3月、承認日：2021年3月
- 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)
体細胞遺伝子解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
- 使用目的
 - 固形がん患者を対象とし、全血検体を用いて腫瘍の包括的なゲノムプロファイルを取得する
 - 下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	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、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
<i>EGFR</i> エクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
<i>ROS-1</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

よくある質問

なんで、F1CDxと
F1LCDxでは、
CDxの承認内容が
異なるの？



CDx承認申請における薬事要求事項

分析性能

最小検出感度

= 変異の検出感度

真度試験

= 被検アッセイと比較対照アッセイ間の一致程度

精度、再現性試験

= 繰り返し測定して、どの程度同じ結果が得られるか

臨床性能

臨床性能試験

= 当該薬剤の有効性を示す患者群を本検査法で適切に選択可能か

臨床的有用性

= 本検査で選択した患者群へ当該薬剤が有効性を示すか

CDx承認申請における薬事要求事項

① 当該薬剤の患者スクリーニング検査(CTA)として、本検査法を使用

② CTAとの同等性を示す

③ 既承認CDxとの「同等性」

臨床性能

臨床性能試験

= 当該薬剤の有効性を示す患者群を本検査法で適切に選択可能か

臨床的有用性

= 本検査で選択した患者群へ当該薬剤が有効性を示すか

例) *EGFR* 遺伝子変異

10.2 FoundationOne Liquid CDx Concordance Study for EGFR Exon 19 deletion and EGFR Exon 21 L858R Alteration

Clinical validity of FoundationOne Liquid CDx assay was established as a companion diagnostic to identify patients with advanced NSCLC who may be eligible for treatment with TARCEVA[®] (erlotinib), IRESSA[®] (gefitinib), or TAGRISSO[®] (osimertinib). Two hundred and eighty retrospective samples from NSCLC patients were included in this study, which were tested for EGFR exon 19 deletion and exon 21 L858R alterations (EGFR alterations) by the FoundationOne Liquid CDx assay and **the previously approved cobas[®] EGFR Mutation Test v2** (Roche Molecular Systems, referred to cobas assay)...

Table 42: Concordance among CCD1, CCD2 and FoundationOne Liquid CDx results with eligible samples (n=177)

	CCD1+			CCD1-		
	CCD2+	CCD2-	Total	CCD2+	CCD2-	Total
FoundationOne Liquid CDx+	80	4	84	1	3	4
FoundationOne Liquid CDx-	2	0	2	0	87	87
Total	82	4	86	1	90	91

CDx承認申請における薬事要求事項

① 当該薬剤の患者スクリーニング検査(CTA)として、本検査法を使用

② CTAとの同等性を示す

③ 既承認CDxとの「同等性」

臨床性能

臨床性能試験

= 当該薬剤の有効性を示す患者群を本検査法で適切に選択可能か

臨床的有用性

= 当該検査で選択した患者群へ当該が有効性を示すか

多くの場合、組織検体を用いた検査法

組織CGPと血漿CGP

#血液循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言

2 血漿CGP検査の現状(政策提言#より)

(2)血漿CGP検査の技術面

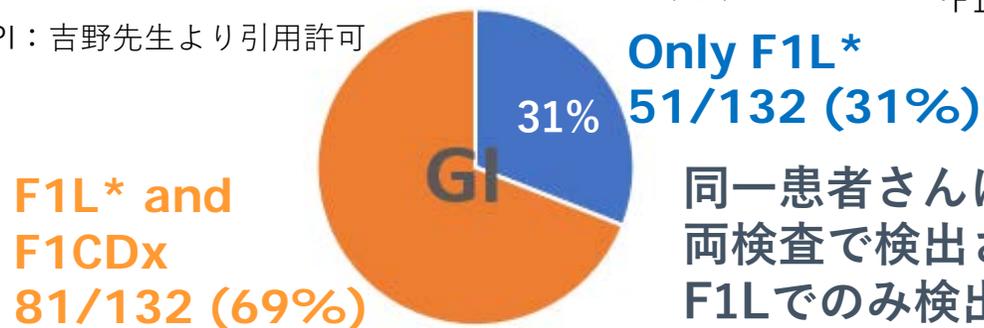
②腫瘍の部位によって、heterogeneityが存在するため、組織検体で腫瘍全体の遺伝子異常を評価することは困難であるが、血漿検体では腫瘍全体の遺伝子異常を俯瞰できる

同じ患者さんから採取された癌組織検体と血液検体を用いて、組織CGP検査と血漿CGP検査を実施しても、結果が一致しない。一致しないことが真であって、一致性を求めることが不適切?

MONSTAR Screen JSMO2021発表

PI: 吉野先生より引用許可

*F1L: F1LCDxの前世代品(70遺伝子)



Gastrointestinal cancer(n=63)

同一患者さんに、F1CDxとF1Lを実施。両検査で検出されたバリエントのうち、F1Lでのみ検出されたバリエントが31%

同じ324遺伝子を標的としたF1CDxとF1LCDxの比較は?

血漿CGPでのコンパニオン診断陰性の意味は？



3 Warnings and Precautions

Patients for whom no companion diagnostic alterations are detected should be considered for confirmation with an FDA-approved tumor tissue test, if available.

4 Limitations

A negative result does not rule out the presence of an alteration in the patient's tumor.

【使用上の注意】 〈重要な基本的注意〉

～本品によるコンパニオン診断の結果が陰性の場合、可能な限り組織を用いた検査等の実施を考慮すること。

血漿CGP検査で変異は検出されない = 変異がないことではない

CGP検査のあるべき姿

#血液循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言



3 提言内容(政策提言#より)

- (3) 組織検査に比して血漿検体を用いることが優先される状況
- (4) 血漿検体に比して組織検体を用いることが優先される状況

組織CGP検査に比して血漿CGP検査が優先される状況	<ul style="list-style-type: none">① 血漿検査が組織検体よりもCGP¹⁾検査時の病態をより反映すると考えられる場合② 早急なCGP検査結果の返却が必要であると考えられる場合
血漿CGP検査に比して組織CGPが優先される状況	<ul style="list-style-type: none">① 血漿CGP検査での遺伝子異常の検出率が低いとされるがん種や病態② 腫瘍由来以外の遺伝子変異の検出による偽陽性が想定される場合③ 血漿CGP検査において偽陰性となりやすい遺伝子異常が重要となる場合

(5) 血漿CGP検査の複数回検査における考え方

※血漿CGP検査は、組織CGP検査と同様に、個々の患者におけるがんの遺伝子変化を明らかにし、最適ながん治療の機会を供与することを目的とするものであることに加えて、**検査時の腫瘍全体の状態を反映した検査であることを考慮し、複数回の検査を行う意義は大きい。**多くの患者においては1回の検査でゲノムプロファイルの取得が可能であると考えられるが、治療経過において、**耐性変化や二次的変異の出現が想定される場合には、複数回の検査実施を許容する。**



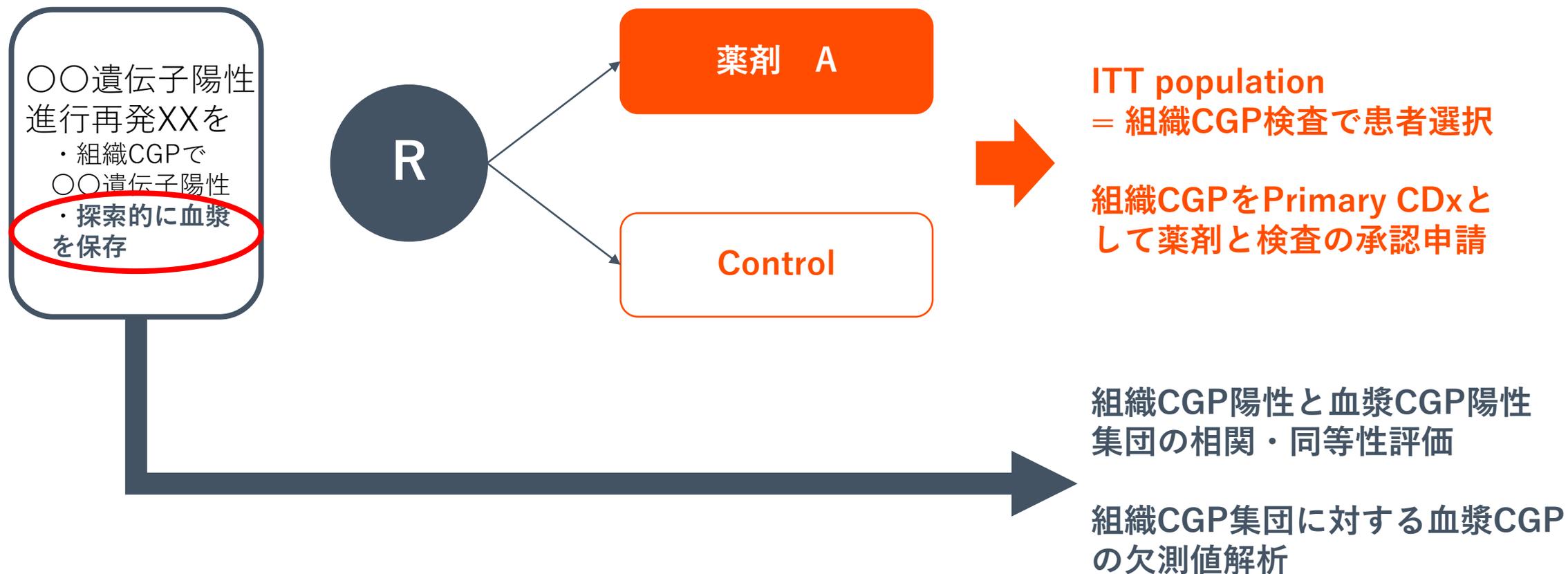
血漿CGP検査、組織CGP検査を、医師の判断でそれぞれ使用できる環境が必要

よくある質問への答え

既承認CDx及び臨床試験での検査法、検体種、残余検体の有無に依存。臨床試験の中で血漿サンプルの保存は、1つの解決策です。



Best practice



**組織CGP/血漿CGPの両方でCDx承認をえることで、
薬剤アクセス向上 = 患者予後改善**

分析性能

最小検出感度

= 変異の検出感度

真度試験

= 被検アッセイと比較対照アッセイ間の一致程度

精度、再現性試験

= 繰り返し測定して、どの程度同じ結果が得られるか

① 最小検出感度の検討において、検体希釈を可能とする、ctDNA量の確保

② 真度試験で求められるOrthogonal Assayとの同等性

多くのバリデートされたLBx assayが、Centralized assay=競合環境が課題臨床的有用性を示す(e.g. 本検査がCTA)の場合、真度試験は不要?

今後の課題

FOUNDATIONONE® CDx がんゲノムプロファイル

遺伝子変異	がん種	関連する医薬品*
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブ
ALK融合遺伝子		アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ
BRAF V600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブ、トラメチニブ、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
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ、パニツムマブ
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
FGFR2融合遺伝子	胆管癌	ペミガチニブ

FOUNDATIONONE® LIQUID CDx がんゲノムプロファイル

遺伝子変異	がん種	関連する医薬品*
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブ
ALK融合遺伝子		アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

どうする???

LBx assayには、まだまだ、技術的な課題がある中、議論されている「横断的CDx」の外挿は難しい?バリエーションの種類も要考慮

USにおける検査動向(RWD FLATIRON EMRより)



70%の患者さんが、何等かのNGSベース検査で診断

87%のHCPsが、何等かのNGSベース検査を使用

ゲノムに係る検査は、プロファイリング検査へ

最後に

- F1CDx及びF1LCDxの審査にあたっては、PMDA及びMHLWの方々に感謝
- 患者さんへの医薬品/検査へのアクセスを確保するために、
 - 標準治療前に、CGP検査がつかえる
 - 組織CGPと血漿CGPに差異があることを前提として、同一患者様に、それぞれの検査がつかえること
 - それらを実現できる診療報酬上の保険点数・留意事項の取り扱いの適正化

真のゲノム医療・プレジジョンメディシンを目指して

創造で、想像を超える。