

伴同性體外診斷醫療器材的盲點

曾嶽元

「伴同性體外診斷醫療器材 (in vitro companion diagnostic device)」是和藥品一起共同研發的診斷醫材。因為相對藥品的使用前提是，與其搭配之「伴同性體外診斷醫療器材」可證明擬治療之疾病有該藥品針對之標的。

「伴同性體外診斷醫療器材」是在這個新穎的概念下研發出來的醫材。大家對此都不太熟悉，而美國食品藥物管理局的解說也是在2011年才公佈。因此，本刊特別於第六卷第二期中有專文討論這個議題¹。由於新穎性太高，即便專家在審查時也容易出錯。筆者在此舉一例說明，讓對此類科技產品有興趣的專家們參考。此例就是與vemurafenib搭配的「cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test」。

BRAF為細胞內的一種激酶，它藉由「二聚體化 (dimerization)」而活化^{2,3}。此活化現象能被其上游的分子RAS增強⁴，而被下游的分子ERK所減弱^{5,6}。BRAF的活化點是位於598密碼子的蘇氨酸 (threonine; T) 和位於601密碼子的絲氨酸 (serine; S)⁷。正常BRAF的「活化環 (activation loop)」和「ATP結合點」因厭水性的交互作用，而處於低活性的狀態。然而，當位於600密碼子的纈氨酸 (valine; V) 變成穀

氨酸 (glutamic acid) 時，厭水性就會被破壞，而使BRAF^{V600E}摺疊成高活性的狀態，其活性可達到野生型BRAF的10.7倍⁸。因此，BRAF^{V600E}為某些黑色素瘤的「驅動突變 (driver mutation)」。

由於BRAF^{V600E}可被vemurafenib抑制，臨床也證明如此。因此，美國食品藥物管理局於2011年8月核准vemurafenib作為標靶藥品，用於治療無法切除或有轉移之BRAF^{V600E}陽性的黑色素瘤。同時美國食品藥物管理局也通過「cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test」，以作為檢驗BRAF^{V600E}的伴同性體外診斷醫療器材。

值得我們注意的是，美國食品藥物管理局只核准有BRAF^{V600E}之黑色素瘤使用vemurafenib。但「cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test」檢驗為陽性者，卻不是只有BRAF^{V600E}而已，因為密碼子600之BRAF^{V600K}和BRAF^{V600D}突變也可出現陽性檢驗結果。顯然這裡有個漏洞，那就是以「美國食品藥物管理局核准的伴同性體外診斷醫療器材」檢驗為陽性的病例，可能會超出「美國食品藥物管理局核准vemurafenib的適應症」。這個問題影響很大，因為BRAF^{V600K}的發生率佔所有密碼子600突變的5%至20%⁹。

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

雖然美國食品藥物管理局並未核准vemurafenib用於BRAF^{V600K}的黑色素瘤，但有研究指出，vemurafenib對BRAF^{V600K}的黑色素瘤也是有效的¹⁰。因此，「歐洲藥品局（European Medicine Agency）」之「人用藥品委員會（Committee for Human Medicinal Products）」給予vemurafenib的適應症涵蓋所有BRAF密碼子600的突變。同樣地，台灣食品藥物管理署核准vemurafenib的適應症也涵蓋所有BRAF密碼子600的突變。這項修改可解決BRAF^{V600K}和BRAF^{V600D}能否用藥的問題，但是卻產生另一個小問題，那就是BRAF^{V600R}也在歐洲及台灣核准vemurafenib的適應症範圍內，但是以「cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test」檢驗卻無法偵測BRAF^{V600R}。

此外還有一個問題，BRAF密碼子600的氨基酸為纈氨酸，所對應的DNA序列為GTG。當此序列由GTG突變為GAG時，產生的氨基酸就是穀氨酸，這就是前述的BRAF^{V600E}突變。但是當此序列由GTG突變為GAA時，產生的氨基酸還是穀氨酸。為避免混淆，我們把這種突變稱為BRAF^{V600E2}。其實從蛋白質產物的角色來看，BRAF^{V600E2}和BRAF^{V600E}兩者是一樣的東西，所以兩者都應該在vemurafenib核准的適應症範圍內，但是以「cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test」檢驗，BRAF^{V600E2}卻大多會被驗為陰性。因此，BRAF^{V600E2}的病人就變成不能使用vemurafenib了。這個問題顯然在美國、歐洲及台灣當局核准vemurafenib之伴同性體外診斷醫療器材時都沒有注意到。那麼，現在我們該怎麼解決這個盲點？

對於這個盲點，我們可以假裝沒看到，放著不管。但是那天出現醫療糾紛時，我們能希望律師也假

裝沒看到嗎？由這個例子，我們可以看到伴同性體外診斷醫療器材的審查困難及核准後留下的問題。

參考文獻

1. 曾嶽元。伴同性體外診斷醫療器材。生物醫學 2013;6:98-102.
2. Garnett MJ, Rana S, Paterson H, Barford D, Marais R. Wild-type and mutant B-RAF activate C-RAF through distinct mechanisms involving heterodimerization. Mol Cell 2005;20:963-969.
3. Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. Mol Cell Biol 2006;26:2262-2272.
4. Weber CK, Slupsky JR, Kalmes HA, Rapp UR. Active Ras induces heterodimerization of cRaf and BRaf. Cancer Res 2001;61:3595-3598.
5. Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. Mol Cell Biol 2006;26:2262-2272.
6. Ritt DA, Monson DM, Specht SI, Morrison DK. Impact of feedback phosphorylation and Raf heterodimerization on normal and mutant B-Raf signaling. Mol Cell Biol 2010;30:806-819.
7. Weber CK, Slupsky JR, Kalmes HA, Rapp UR. Active Ras induces heterodimerization of cRaf and BRaf. Cancer Res 2001;61:3595-3598.
8. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954.
9. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011;29:1239-1246.
10. Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, Ariyan S, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. J Transl Med 2010;8:67.