

# コンパニオン診断薬開発における 最近の課題

The current issues on development of  
companion diagnostics

第9回JBFシンポジウム 2018. 2. 8  
ニチレイバイオサイエンス 松下洋久

# おことわり

本日の発表及び発言内容は、私見であり  
私の所属する企業、団体の正式な見解ではございません。

# 体外診断用医薬品業界による CDxに関する活動

- 平成26年6月：「体外診断用医薬品の適正な提供に関する考え方（多様化する医療ニーズを踏まえて）」（ポジションペーパー）厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に提出
- 平成27年6月：「個別化医療及び先進的医療において体外診断用医薬品／臨床検査機器が抱える課題とその対策に関する提言書」（個別化医療に関する提言）を厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に提出
- 平成27年7月：  
ポジションペーパー、提言書対応WG複数発足

# 個別化医療に関する課題

CDxに関する課題、NGS等先進技術を用いた臨床検査に関する課題を討議（ポジションペーパーの提言1 および個別化医療に関する提言に対応）

1. 既存のCDxについての改善課題と施策の提言
2. 検査技術の高度化と臨床ニーズの多様化を踏まえた臨床検査の適正な区分とそれぞれの区分における運用要件の明確化
3. 次世代の高度で複雑な技術を用いたCDxを含むマルチマーカー検査等に関する課題と施策案

# 欧米におけるコンパニオン診断薬

FDA (2011). Draft Guidance for Industry and FDA Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices.

当該医薬品の安全で有効な使用に必須の情報を提供する体外診断薬 (IVD companion diagnostics)

- 効果が期待される患者の特定
- 重篤有害事象のリスクが高い患者の特定
- 用法・用量の調整

EMA (2011). Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (draft).

ゲノムバイオマーカー (genomic biomarker (GBM))

- 治療的介入、特に薬剤治療に対する安全性、有効性、代謝等、反応の手がかりを提供するもの (予測マーカー)
- 薬剤治療やその他特定の介入と本質的な関係を持たない疾患の予後を予測するもの (予後マーカー)

# コンパニオン診断薬 日本における定義

MHLW（2013年7月）

コンパニオン診断薬等の範囲

コンパニオン診断薬等とは、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する次のいずれかに該当するものであって、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体外診断用医薬品又は医療機器を除く。）であること。

（1）特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器

（2）特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器

（3）特定の医薬品の用法・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に必要な体外診断用医薬品又は医療機器

「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」（平成25年7月1日付け薬食審査発0701第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

※平成26年7月1日以降に承認申請される医薬品及びコンパニオン診断薬等について適用

# 体外診断用医薬品とは

医薬品医療機器法（第2条第14項）

体外診断用医薬品とは、専ら疾病の診断に利用されることが目的取れている医薬品の内、人又は動物の身体に直接しようされることのないものをいう。

## 分析学的妥当

正確性  
感度  
特異度  
再現性  
保存安定性  
⋮  
⋮

## 臨床的妥当性

臨床性能試験成績に関する資料  
※臨床における当該検査の有用性の証明

# CDx と従来のIVDの違い

\* 従来のIVDとは開発過程と使用目的が大きく異なる。

## 開発過程

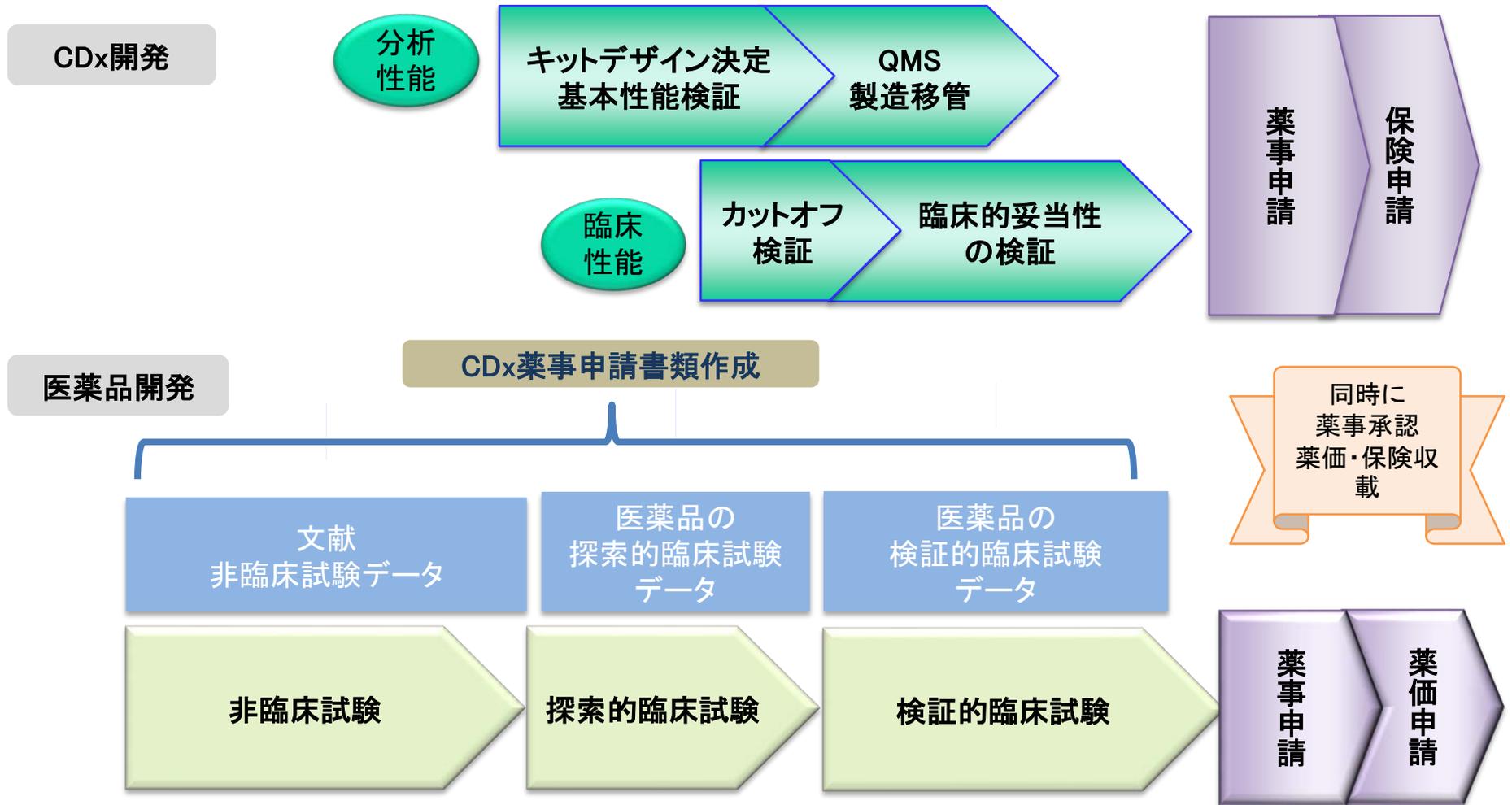
申請CDxの臨床的な有用性は、申請CDxにより層別化された患者にて得られた当該医薬品の有効性安全性の治験データより証明  
従来の IVD は診断薬企業単独での開発が可能だが、CDx 開発の場合は、医薬品メーカーと連携必要

## 使用目的（当該医薬品の投与等）

CDx添付文書に当該医薬品が明記（1対1の関係）

当該医薬品の承認申請を行う際は、同時期に当該コンパニオン診断薬等の承認申請が行われるべきであること。そのために、当該医薬品の申請者は、コンパニオン診断薬等の開発について、自ら、又はあらかじめコンパニオン診断薬等に係る他の開発企業と連携し、双方で開発や申請に必要な情報の共有に努めるなどして、十分に推進すべきであること。

# 医薬品と診断薬（CDx）の開発プロセス



# 課題1 開発連携のタイミング



診断薬メーカーと製薬メーカー間による開発提携のタイミング

- 医薬品と診断薬の開発ターゲットの違い
- 医薬品の開発プロセスの多様化
  1. 治験プロトコルの多様化
  2. グローバルな開発
  3. 多施設（大学、ベンチャー、製薬メーカー等）による開発
- 開発リスクの許容度の違い（医薬品開発初期からCDx開発するリスク）

診断薬メーカーと製薬メーカーにとって効率のいい連携のために何が必要であるか？

## 課題2 インフォームドコンセント

CDx臨床的妥当性



医薬品の臨床試験

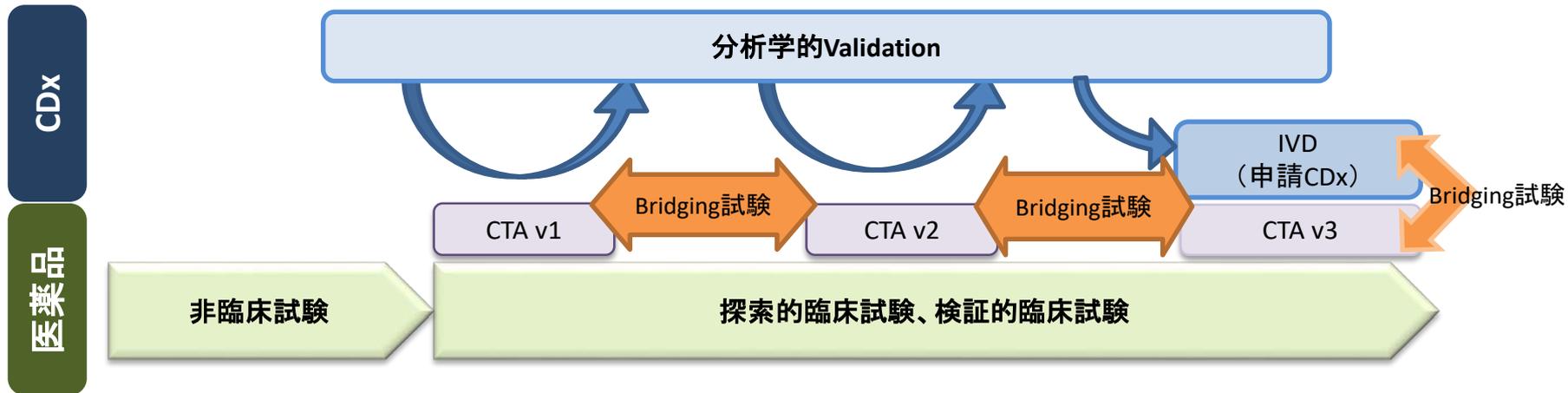


カットオフを設定するためには陰性検体/陽性検体が必要

- 陰性検体/陽性検体の組入タイミング
- 医薬品の治験におけるICFにCDxの考慮

カットオフを設定を行うためにどの時点でCDx開発を決定するか？

# 課題3 医薬品開発プロセスにおけるCTAについて



医薬品の開発プロセスにおけるClinical Trial Assay(CTA)について

- 検出に異なる抗体を使用
- 検出原理が異なる (FISH⇒IHC、PCR⇒NGS)
- 検証的臨床試験で使用した同一検体が必要
- ICFの問題 (ブリッジングに使用する検体)
- グローバル開発 (LDTなど)

申請CDxとどのようにブリッジングすればいいのか？

# 課題4 既承認CDxに対する後発CDx

前向き臨床試験を組んで同等性を評価できるのか？  
倫理的な問題

	パターン			
	1	2	3	4
オリジナルCDx	陽性	陰性	陰性	陽性
後発CDx	陽性	陰性	陽性	陰性
前向き試験	投与	非投与	？	？

分析学的な同等性による評価

- 検体数？
- 一致率？
- 検出原理の違いにより要件が変わるか？
- 当該医薬品適用判定対象患者からの検体
- 後ろ向き解析
- Original CDxに対しての同等性

# 課題5 同一バイオマーカーにおける 複数医薬品とCDxについて

医薬品とCDxの1対1の関係

PD-L1を標的にした複数の薬剤があり、それぞれの薬剤に対して異なる診断薬の開発が進んでいる上、それぞれ異なる診断基準が示されている。



# CDx 開発における課題

## 1. 製薬メーカーと診断薬メーカー連携

- 開発リスクの許容度の違い
- 開発期間の違い
- 医薬品と診断薬の開発プロセスの違い
- 医薬品の開発プロセスの多様化
- 陰性検体の組入タイミング（ICFの問題）

治験から得られるCDx申請に必要な  
minimum requirementsの明確化

## 2. 既承認CDxに対する後発CDx

Original CDxとの分析学的な同等性の証明

## 3. その他

- 同一メーカー複数医薬品CDxのハーモナイズ
- 特許/著作権の問題
- NGS（更新される（変化する）DB）
- 市販後発見されるCDx様メーカーへの対応
- 規制上の課題

同時申請 医薬品より早く承認への対応（審査体制など）  
診療報酬（保険点数）

# まとめ

CDx開発の理解を深めることで、  
製薬メーカーと診断薬メーカーとのよりよい連携

技術革新により新原理のCDxの開発、新しい医薬品  
の開発などで、今後も課題が変化していく

開発ガイドライン等整備の必要性  
治験におけるCDxの申請に必要なデータの明確

CDxの適切な開発⇒臨床現場にて医薬品の適切使用