

コンパニオン診断薬に関する ガイダンス案について

コンパニオン診断薬プロジェクトチーム

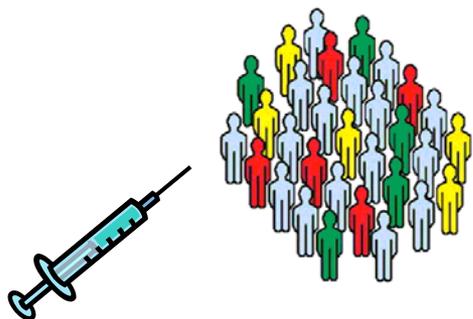
平成25年9月27日

第6回 科学委員会・医薬品・バイオ製品専門部会

個別化医療とコンパニオン診断薬

今までの治療方法

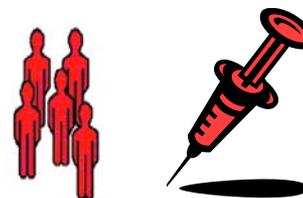
癌と診断された患者さんでも
実際はその性質(薬の感受性)等は不均一



同じ医薬品投与

個別化医療とは...

生体内分子の解析等により
特定の特徴をもつ集団を選択



分子標的薬投与

分子生物学の発展に伴う、
生体内分子の解明

コンパニオン診断薬

特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、その使用対象患者に該当するかどうかをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬のこと。

医薬品承認の際に必要なであった診断薬の事例

* : 医薬品名はブランド名のみの簡略記載

医薬品名* (申請者)	成分概要	効能効果等	診断薬 販売名 (申請者)
ベクティビックス (タケダ)	抗EGFR モノクローナル抗体	KRAS遺伝子野生型 の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	TheraScreen K-RAS変異 検出キット (キアゲン)
イレッサ (アストラゼネカ)	EGFR TK 阻害剤	EGFR遺伝子変異陽性 の手術不能 又は再発非小細胞肺癌 <u>(効能追加の一部変更承認)</u>	TheraScreen EGFR変異 検出キット RGQ「キアゲン」 (キアゲン)
ポテリジオ (協和キリン)	抗CCR4 モノクローナル抗体	再発又は難治性の CCR4陽性 の成人T 細胞白血病リンパ腫	ポテリジオテストFCM (協和メディックス)
ザーコリ (ファイザー)	ALK TK 阻害剤	ALK融合遺伝子陽性 の切除不能な 進行・再発の非小細胞肺癌	Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット (アボットジャパン)

コンパニオン診断薬に関するガイダンスの策定

- 科学の発展に伴う個別化医療の進展（分子標的薬等の開発）
- 個別化医療の医薬品と対応する診断薬の開発の推進
- 医薬品と診断薬双方の開発者による開発留意点の共有と適切な連携



コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の開発に当たり留意すべき点について、**現時点の考え方を示す**

コンパニオン診断薬等に関する通知の発出

薬食審査発0701第10号 平成25年7月1日「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」

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
- ◆ 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

承認申請に係る留意事項

- ◆ コンパニオン診断薬と医薬品は原則、同時期に申請
- ◆ 承認申請書の備考欄にその旨(コンパニオン診断薬もしくは医薬品が申請されていること)記載

治験の届出に係る留意事項

- ◆ 医薬品の治験届の際に、対応するコンパニオン診断薬の開発がおこなわれている場合には、備考欄にその旨を記載

機構内の体制

- ◆ 連携して審査
- ◆ 治験相談についても、同様に連携して対応

連携した開発を促し、連携した相談・審査を行うためにガイダンス作成

平成25年7月1日 事務連絡(Q&A)

- コンパニオン診断薬の範囲とは具体的にはどんなもの？
- 体内診断用医薬品は？
- 一変申請によって追加された効能で使用される医薬品に必要な診断薬もコンパニオン診断薬になるのか？
- コンパニオン診断薬に該当しない、単に疾病の診断の目的とする診断薬等とは？
- 医薬品とコンパニオン診断薬の同時期申請の「同時期」とはどの程度の期間か？同時期申請が難しい場合は？
- 添付文書記載の留意点は？
- 同時期申請のために、開発段階で留意することは？
- 医薬品治験届の備考欄の具体的記載は？

コンパニオン診断薬と医薬品の同時開発に関する 技術的ガイダンス(仮タイトル)

現在、関係者と意見調整中であるため、
表現や記載等が変わる可能性があります。

目次

1. 緒言

- 1.1 背景
- 1.2 目的
- 1.3 適用範囲
- 1.4 基本的考え方

2. コンパニオン診断薬に関連する医薬品開発時の臨床試験

- 2.1 バイオマーカーによる患者選択の適切性
 - 2.1.1 分子標的薬等における開発早期のバイオマーカー陰性例の取扱い
 - 2.1.2 前向きな検証的臨床試験実施の必要性について
 - 2.1.3 前向きな検証的臨床試験実施に際しての留意点
- 2.2 医薬品開発とコンパニオン診断薬のバリデーション実施時期

3. コンパニオン診断薬の評価

- 3.1 コンパニオン診断薬の臨床的意義
- 3.2 コンパニオン診断薬の相関性試験
 - 3.2.1 相関性試験の必要性に関する基本的考え方
 - 3.2.2 相関性試験を行う際の留意事項
- 3.3 コンパニオン診断薬の分析法バリデーション

4. 用語解説

1. 緒言

1.1 背景

1.2 目的

1.3 適用範圍

1.4 基本的考え方

1.1 背景

- 疾病に関わる生体内分子の特性や解析が進み、個別化医療が近年進展してきている。
- 国民の健康寿命の延伸の観点から、「日本再興戦略」に、「個別化医療の推進」について言及された。
- 医薬品及びコンパニオン診断薬双方の開発者が開発の留意点を共有し、適切な連携を図ることは重要
- 「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」課長通知及びQAが平成25年7月1日に発出されている。

1.2 目的

医薬品及びコンパニオン診断薬の開発に際しての、具体的な技術的事項を整理

- コンパニオン診断薬及び医薬品のより円滑な開発及び承認審査の実施を目指す。

このガイダンスに示す方法に合わない場合には、必要に応じてPMDAに相談。

1.3 適用範囲

■ 課長通知に示されるコンパニオン診断薬とそれに関連する医薬品

課長通知(7月1日発出)

1 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、その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

1.4 基本的考え方

- コンパニオン診断薬の性能を証明したデータ

コンパニオン診断薬の承認申請に必要

- 性能が担保されたコンパニオン診断薬を用いて
投与対象者を選択することの適切性を示すデータ

バイオマーカーを利用した医薬品の承認申請に必要

2 コンパニオン診断薬に関連する 医薬品開発時の臨床試験

2.1 バイオマーカーによる患者選択の適切性

分子標的薬のように、陽性患者に投与する医薬品を開発する場合を事例として説明する。

2.1.1 分子標的薬等における開発早期のバイオマーカー陰性例の取扱い

2.1.2 前向きな検証的臨床試験実施の必要性について

2.1.3 前向きな検証的臨床試験実施に際しての留意点

2.2 医薬品開発とコンパニオン診断薬のバリデーション実施時期

2.1.1 バイオマーカー陰性例の取扱い

- ◆ バイオマーカーのカットオフ値の妥当性を判断するため
- ◆ バイオマーカー陽性例と陰性例でのベネフィット・リスクバランスの違いについて検討するため



- 医薬品開発の早期の段階から、陰性例の検討を視野に入れた医薬品の開発戦略をたてることが重要。
- 早期の臨床試験では、原則として、陽性例と陰性例の双方を組み入れる必要がある。

2.1.1 バイオマーカー陰性例の取扱い

(例外の記載)

- バイオマーカー陰性例に対して当該医薬品の有効性が示される可能性が極めて低い、という非臨床試験又は臨床試験成績が存在する場合
- 毒性が強い医薬品で、投与対象が広範囲になると不合理なリスクにさらされ、安全性に関する懸念が強く示唆される場合

バイオマーカー陰性例の取扱い

- 分子標的薬であって、動物実験で陽性例に有効である結果が得られていても、臨床試験では、陰性例にも有効である場合がある。

Panitumumab (ベクティビックス) <抗EGFR抗体>

審査報告書より、抜粋

EGFR 陽性率別の奏効割合

試験名	EGFR 陽性率 (又は染色強度)	症例数	奏効例数	奏効割合 (%) [95%CI]
20020408	1~10%未満	57	5	8.77 [2.91, 19.30]
	10~35%未満	79	8	10.13 [4.47, 18.98]
	35%超	93	9	9.68 [4.52, 17.58]
	1+	60	3	5.00 [1.04, 13.92]
	2+	122	15	12.30 [7.05, 19.47]
	3+	47	4	8.51 [2.37, 20.38]
20030250	1%未満	81	4	4.9 [1.4, 12.2]
	1~9%	111	4	3.6 [1.0, 9.0]
20030167	1+	65	1	1.5
	2+	87	2	2.3
	3+	32	2	6.3
20025405	1+	29	4	13.8
	2+	53	5	9.4
	3+	66	4	6.1
20050216	1~9%	30	4	13.3 [3.8, 30.7]
	10~35%	16	3	18.8 [4.0, 45.6]
	35%超	6	0	0 [0.0, 45.9]
	1+	29	4	13.8
	2+	14	1	7.1
	3+	9	2	22.2

抗EGFR抗体だが、
EGFR発現と有効
性の間に相関を認めず。

20020408 試験において、EGFR 陽性率による層別 (1~9%、10~35%、35%超) 解析では、EGFR 陽性率に関係なく、本薬群で PFS の延長傾向が示された。また、EGFR 陰性例及び低発現例を対象として実施された 20030250 試験において、EGFR 陰性例 (腫瘍の EGFR 染色の陽性率が 1%未満) にも奏効が認められており、腫瘍組織における EGFR 発現 (陽性率及び染色強度) と奏効割合との間に、明確な相関はないと考える。

Crizotinib (ザーコリ) <ALK等のTK阻害剤>

FDAにおける審査時の指摘とその後の成績

FDA承認時のLetterより抜粋 (市販後要件)

1789-11

To assess the adequacy of the current cut-off, conduct a clinical trial to explore response to crizotinib in ALK-negative patients based on current assay cut-off. This should be compared to historic controls and to the response in ALK-positive patients. Additional biomarkers should be assessed in ALK-negative patients.

カットオフ値が適切か確認するため、陰性例でも、有効性を確認するよう指示。
新たなバイオマーカー探索も。

2012年米国臨床腫瘍学会でのFDAの発表

ALK	Response rate	N
ALK FISH positive	50%, 61%	136, 119
ALK FISH negative	26%	23

陰性例でも有効性が認められる場合がある。

市販後のALK検査キットの現状

ALK遺伝子検査におけるFISH法と高感度IHC法の不一致についてのお知らせと対応（第2報）

2013年5月27日

日本肺癌学会 バイオマーカー委員会

経緯

2012.10.19(10.31改訂)付けで、ALK遺伝子検査におけるFISH法と高感度IHC法による検査結果の不一致について、肺癌学会HP上で下記のようにお知らせをしておりました。

- クリゾチニブ（ザーコリカプセル）の製造販売承認から薬価基準収載までの期間（2012.4.4-5.28）、ファイザー社よりALK融合遺伝子検査結果が提供された。この内FISHと高感度IHC法が両方行われた2337検体中、両者の不一致が48検体存在した。

表 高感度IHCとFISH法との相関

		高感度IHC	
		陽性	陰性
FISH	陽性	213	36
	陰性	12	2076

市販後のALK検査キットの現状

結論と提言

ALK 診断については以下を推奨する（基本的には今回の検討の結果によっても 2011. 12 肺がん患者における ALK 遺伝子検査の手引き、2012. 10 の注記の変更はしない）

検査の解釈について

1. 高感度IHCでスクリーニングし、陽性であった場合。
 - (ア) FISH(+) 多くはこのパターンであり、ALK融合遺伝子陽性と判断。
 - (イ) FISH(-) 今回の再解析ではこのグループは存在しなかった。RT-PCRが可能であれば参考にする。奏効例の報告もあるので投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。
2. 高感度IHCでスクリーニングしたが、陰性であった場合。
 - (ア) 臨床病理学的背景（若年、非喫煙者、組織像（篩状構造、印環細胞など）、EGFR変異陰性、KRAS変異陰性）やクリゾチニブ治療の緊急性、他の治療の可能性の有無などの臨床的判断でさらにFISHまで行うことを検討する。
 - (イ) FISH(-) 多くはこのパターンであり、ALK融合遺伝子陰性と判断
 - (ウ) IHC(-)FISH(+) の場合 このような症例は存在するが、奏効率は2/12（あるいは再解析では1/8）と低い。クリゾチニブ投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。
3. IHCを施行せず、初回検査としてFISHを行った場合
 - (ア) 陽性であった場合、多くはALK融合遺伝子陽性であろうが偽陽性の可能性はあるので、やはりIHC法などによる確認が望ましい。以下は上記を参照。
 - (イ) 陰性であった場合。高感度IHCの陽性の可能性は低いが、陽性の報告もあり、またその場合奏効例の報告もあるので投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。

バイオマーカー陰性でも有効例が出る理論的根拠

<薬理の問題>

- Off-target effect（当初想定した医薬品の標的分子とは別の分子が有効性に関与している場合）

<キットの問題>

- 検査キットが陽性例を見逃している場合

<検体の問題>

- 検体の質の低下
- Intra-tumor heterogeneity（癌では病変ごとに違う細胞集団が存在する場合がある）



- ・ 当然、何が原因かは市販前に判明しないことも多いだろう。
- ・ しかし、陰性例でも有効な場合があるかどうかを調べ、あるなら、そのデータを情報提供することは原因解明のきっかけにもなりうるため有用ではないかと考える。

後ろ向き解析について(抗EGFR抗体を例に)

結腸直腸癌における抗EGFR抗体とKRASの関係

VOLUME 27 · NUMBER 12 · APRIL 20 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for *KRAS* Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy

Carmen J. Allegra, J. Milburn Jessup, Mark R. Somerfield, Stanley R. Hamilton, Elizabeth H. Hammond, Daniel F. Hayes, Pamela K. McAllister, Roscoe F. Morton, and Richard L. Schilsky

レトロの解析を発端に、KRAS変異例では抗EGFR抗体が有効でないことが示され、医療現場で定着した。

一方で、一般論として、レトロ解析で得られたデータは、バイアスの問題や保管検体の質の問題などから、結果の再現性に不安もあり。

2.1.2 前向きな検証的臨床試験実施の必要性

過去に実施された試験の試料及び結果を用いて、バイオマーカーを後ろ向きな解析に基づき評価すること医薬品のベネフィット・リスクバランスの向上に資する場合があります、推奨される。



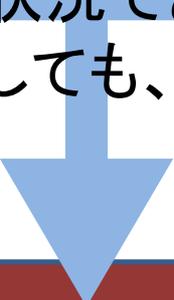
しかし、そのような解析は探索的！

後ろ向きな解析結果からバイオマーカー陽性例のみで有用性が示唆された

- 前向きな無作為化比較試験を別途実施することが望ましい。

2.1.2 前向きな検証的臨床試験実施の必要性 (前向き比較試験が実施困難と想定される場合)

- 安全性に関するバイオマーカー
- 有効性に関するバイオマーカーで以下の場合
 - ✓ バイオマーカーにより患者を絞った場合、対象症例数が極めて限定的となる場合
 - ✓ これまでに得られている知見から有効性と当該バイオマーカーに強い相関性があることが既に広く認識され、後ろ向きな解析が以下の状況であることを考慮した場合、バイアスの可能性を考慮しても、ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合



次スライドに示す条件

2.1.2 前向きな検証的臨床試験実施の必要性 (後ろ向きな解析結果を主体に評価する場合の留意点)

- 適切に計画・実施された無作為化比較試験を対象とし、原則として可能な限りすべての登録被験者からデータが得られていること。
事前にPMDAと相談することが望ましい
- 分析法バリデーションが検討された診断薬を用いていること。
- バイオマーカーに関する適切な仮説及び統計解析がデータを解析する前に定義されていること。
- 多重性の調整等、統計学的に適切な解析が計画・実施されていること。
- 上記4つの状況に該当する独立した複数の試験結果から一貫性のある解析結果が得られていること。

2.1.3 前向きな検証的臨床試験の留意点

- 医薬品の有効性のみならず、**バイオマーカーの適格性**についても併せて検討できるように試験デザインを工夫することが望ましい。
- 試験結果の解釈に影響を及ぼす以下の事項は、**事前に**治験実施計画書に定めておく必要がある。
 - ✓ 無作為化及び盲検化の方法等の試験計画
 - ✓ 予定している解析の特徴等の重要な統計的検討事項

2.2 医薬品開発と コンパニオン診断薬のバリデーション実施時期

バリデーションが不十分なコンパニオン診断薬を用いた場合、
検証的な試験の目的が達せられない可能性がある。



- 原則として以下が評価された、承認申請を目的としたコンパニオン診断薬を検証的な試験で使用する必要がある。

✓分析法バリデーション

✓臨床的バリデーション

(臨床的カットオフ値等)

体外診断用医薬品の審査で主に評価

医薬品の審査で主に評価

オーファン等、事前に設定
することが困難な場合は、
事前に相談

医薬品及び体外診断用医薬品の申請者間での連携が重要

3 コンパニオン診断薬の評価

3.1 コンパニオン診断薬の臨床的意義

3.2 コンパニオン診断薬の相関性試験*

3.2.1 相関性試験の必要性に関する基本的考え方

3.2.2 相関性試験を行う際の留意事項

3.3 コンパニオン診断薬の分析法バリデーション

3.1 コンパニオン診断薬の臨床的意義

- コンパニオン診断薬の結果に基づき選択された患者を対象とした医薬品の治験成績の概要により説明することによい。(治験薬、試験名、試験方法及び成績の概要等)

臨床的カットオフ値の
設定根拠等の情報共有

必要な医薬品の臨床試験成績の結果の入手等、
診断薬と医薬品の申請者で、互いに連携・協力
すること！

3.2 コンパニオン診断薬の相関性試験*

- 新規品目
 - ✓ 臨床的意義、分析法バリデーションの成績等を示し、当該品目の妥当性を説明すること
- 新規品目以外の品目
 - ✓ 医薬品の治験で使用した既承認品との相関性試験を実施し、当該品目が既承認品と同等以上の性能を有することを示すこと。
- 比較対照として基準的な方法がある場合
 - ✓ 当該品目と、基準的な方法との間で相関性試験を実施

3.2 コンパニオン診断薬の相関性試験

- 相関性試験を行う際の留意事項
 - ✓ 関連する医薬品の臨床試験に組み入れられた被験者の検体を使用することが基本。
 - ✓ 何らかの理由により、臨床試験に組み入れられた被験者検体を使用することが困難である場合、当該臨床試験とは別試験として相関性試験を実施することも考えられる。その場合は、事前に相談すること。
 - ✓ 検出・測定可能領域を網羅することが重要（カットオフ値付近や、測定下限値付近の評価が必要）
 - ✓ 陽性一致率及び陰性一致率ともに良好な成績を示すことが重要
 - ✓ 品目の特徴によっては、一致率が良好でなくても許容可能な場合があるため、評価が難しい場合には、相談すること。

3.3 コンパニオン診断薬の分析法バリデーション

- 下記の項目を根拠資料に基づき、評価すること
 - ✓ 真度
 - ✓ 精度(併行精度、室内再現精度、室間再現精度)及び精度を下げる要因等
 - ✓ 反応特異性(交差反応性、共存物質の影響、非特異反応、不活性化の影響及び抗凝固剤の影響等)及び測定値又は判定結果に影響を与える要因等
 - ✓ 測定範囲(定量範囲又は検出限界等)及び直線性
 - ✓ カットオフ値もしくは判定基準
 - ✓ コントロールやキャリブレーション
 - ✓ アッセイ条件(反応条件、反応物の濃度)や非特異反応が生じる可能性とその抑制方法
 - ✓ コンタミネーション対策(コンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除するための方策、キャリーオーバーの否定等)