

コンパニオン診断薬を用いた抗がん剤の 開発及び評価における留意点

永井 純正

Sumimasa NAGAI, M.D., Ph.D.

医薬品医療機器総合機構 専門委員

(前職 新薬審査第五部 審査専門員)

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

はじめに

- 本発表は、個人の見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

コンパニオン診断薬プロジェクト

- ・ 横断的基準作成プロジェクトの一つ
医薬品・医療機器の審査の科学的な考え方を明確化し、製品開発の促進や審査迅速化につなげること等が目的。関係部署が連携するプロジェクト。
- ・ 開始時期：平成24年4月
- ・ プロジェクトの活動内容
コンパニオン診断薬に関わる問題点を整理し、関連するガイダンス等の作成及び関連する通知作成等の協力を行う。
- ・ 関連部署：新薬審査部、医療機器審査部、安全部、規格基準部等
- ・ HP: <http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/companion.html>

内容

1. コンパニオン診断薬の定義
2. コンパニオン診断薬を要する医薬品開発時の留意点
3. 医薬品側でのコンパニオン診断薬に関する情報提供
4. 現時点での課題

内容

1. コンパニオン診断薬の定義
2. コンパニオン診断薬を要する医薬品
開発時の留意点
3. 医薬品側でのコンパニオン診断薬に
関する情報提供
4. 現時点での課題

コンパニオン診断薬の定義

- ・ 日本では、2013年7月1日に、
通知（薬食審査発0701第10号） 「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」

Q&A（事務連絡） 「コンパニオン診断薬等及び関連する
医薬品に関する質疑応答集（Q&A）について」

を発出し、以下のように定義。

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で使用
- ◆ 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

コンパニオン診断薬の定義

コンパニオン診断薬に該当しない「疾病の診断等を目的とする体外診断薬」とはどんなもの？

(日本のQ&Aに記載されている例)

- ・ AST/ALT、Creなどの通常の生化学検査
- ・ 日常診療の一環として実施するような疾病の特定、治療効果の確認などに用いられる検査
など



但し、**コンパニオン診断薬にならない診断薬であっても、医薬品投与の際に使用するなら、コンパニオン診断薬と同様、医薬品の承認と同時期に診断薬の承認がなされるべき**である。

以上の内容はFDAのガイダンスと同様。

内容

1. コンパニオン診断薬の定義
2. コンパニオン診断薬を要する医薬品
開発時の留意点
3. 医薬品側でのコンパニオン診断薬に
関する情報提供
4. 現時点での課題

医薬品開発時の留意点

2013年12月26日に、

事務連絡「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する
技術的ガイダンス等について」 **(技術的ガイダンス及びQ&A)**

を発出。

主な論点

Crizotinibのように、コンパニオン診断薬を用いて、あるバイオマーカーが陽性と判定された症例に対して医薬品を投与する場合を想定。

- ・ バイオマーカー陰性例の取扱い
- ・ レトロスペクティブな解析結果の取扱い

欧米のガイダンスの現状

- 陰性例の検討

- ✓ FDA: Guidance for Industry : Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products Draft Guidance (2012年12月)
- ✓ EMA: Reflection Paper on Methodological Issues Associated with Pharmacogenomic Biomarkers in Relation to Clinical Development and Patient Selection (2011年6月)

- レトロスペクティブな解析

- ✓ FDA: Draft Preliminary Concept Paper — Not for Implementation : Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (2005年4月)
- ✓ EMA: Reflection Paper on Methodological Issues Associated with Pharmacogenomic Biomarkers in Relation to Clinical Development and Patient Selection (2011年6月)

日本の技術的ガイダンス

バイオマーカー陰性例の取扱い

- ・ 早期の段階から陰性例の検討の必要性を視野に入れることが重要。
- ・ 原則として陽性例と陰性例の双方を開発早期の臨床試験に組み入れるべきである。
(陰性例を陽性例と同様に扱い、陰性例でも検証的試験が必須という意味では全くない)

日本の技術的ガイダンス

(例外的な場合の例)

- ・ 陰性例に対する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**
- ・ 毒性が強く、医薬品の投与対象を広げることに對して**安全性に関する懸念**が強く示唆される場合

日本の技術的ガイダンス

レトロの解析の取扱い

- ・ 過去の臨床試験の保存試料等を用いたレトロのバイオマーカー解析は**推奨される**が、**探索的**なものである。
- ・ バイオマーカーによる患者選択を行う場合も、原則として**前向きな無作為化比較試験**を実施する必要がある。

日本の技術的ガイダンス

(例外的<前向き比較試験実施が困難>な場合の例)

- 安全性に関連するバイオマーカーで、極めて重篤な有害事象との関連が示唆されている場合
- バイオマーカーによる対象患者選択で、症例数の観点から実施が極めて困難な場合
- レトロの解析結果が次のスライドに示すような状況の場合

日本の技術的ガイダンス

以下に示す状況では、レトロの解析結果等を主体としたバイオマーカーの評価が許容できる場合がある。

- ・ 過去の適切な**無作為化比較試験**における、原則として**可能な限り全ての登録被験者**からデータが得られている。
- ・ 一定の**分析法validationが実施された測定法**を用いている。
- ・ バイオマーカーに関する適切な仮説、統計解析が**データ解析前に定義**されている。
- ・ **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。
- ・ 以上4つ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。

内容

1. コンパニオン診断薬の定義
2. コンパニオン診断薬を要する医薬品開発時の留意点
3. 医薬品側でのコンパニオン診断薬に関する情報提供
4. 現時点での課題

コンパニオン診断薬の情報提供

FDAが公認した医薬品とコンパニオン診断薬のセットは以下のHPで公開されている。

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

(例)

Drug Trade Name (Generic Name)	NDA/BLA	Device Trade Name	PMA	Device Manufacturer	Intended Use (IU)/ Indications for Use (IFU)
¹⁷ Tarceva (erlotinib)	NDA 021743	cobas EGFR Mutation Test	P120019 ¹⁸	Roche Molecular Systems, Inc.	The cobas® EGFR Mutation Test is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPET) human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue. The test is intended to be used as an aid in selecting patients with metastatic NSCLC for whom Tarceva® (erlotinib), an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), is indicated.

コンパニオン診断薬の情報提供

Erlotinibの米国添付文書でのコンパニオン診断薬の記載

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

TARCEVA is indicated for:

- The first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test [see Clinical Studies (14.1)].

2.1 Patient Selection

Select patients for the first-line treatment of metastatic NSCLC with TARCEVA based on the presence of EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations in tumor specimens [See Clinical Studies (14.1)]. Information on FDA-approved tests for the detection of EGFR mutations in NSCLC is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) – First-Line Treatment of Patients with EGFR Mutations

The safety and efficacy of TARCEVA as monotherapy for the first-line treatment of patients with metastatic NSCLC containing EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations was demonstrated in a randomized, open-label, clinical trial conducted in Europe (Study 4). One hundred seventy-four (174) White patients were randomized 1:1 to receive erlotinib 150 mg once daily until disease progression (n=86) or four cycles of a standard platinum-based doublet chemotherapy (n=88); standard chemotherapy regimens were cisplatin plus gemcitabine, cisplatin plus docetaxel, carboplatin plus gemcitabine, and carboplatin plus docetaxel. The main efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as assessed by the investigator. Randomization was stratified by EGFR mutation (exon 19 deletion or exon 21 (L858R) substitution) and ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2). EGFR mutation status for screening and enrollment of patients was determined by a clinical trials assay (CTA). Tumor samples from 134 patients (69 patients from the erlotinib arm and 65 patients from the chemotherapy arm) were tested retrospectively by the FDA-approved companion diagnostic, the cobas® EGFR Mutation Test.

コンパニオン診断薬の情報提供

医薬品側から見たコンパニオン診断薬の情報提供について、以下の要領で新たに開始する方針とした。

医薬品の添付文書上の対応

- 効能・効果に関連する使用上の注意又は用法・用量に関連する使用上の注意の欄に、「承認された体外診断薬を用いて測定すること」を原則として記載する。
- 臨床成績の項に以下のコンパニオン診断薬の情報を原則として記載する（次のスライド）。

なお、医薬品の審査報告書においても、

- ・ 主要な臨床試験で使用された検査法の情報
- ・ コンパニオン診断薬として製造販売される診断薬の販売名

を記載する方針としている。

コンパニオン診断薬の情報提供

医薬品とコンパニオン診断薬が同時開発であった場合

- 添付文書の臨床成績の項に、当該臨床試験で使用され、国内でコンパニオン診断薬として製造販売される体外診断薬について、その販売名を記載する。
- 臨床試験実施時点で当該体外診断薬が未承認であった場合でも、承認された際の販売名を記載する。

治験時に使用された検査法が市販されるコンパニオン診断薬と異なる場合

- 添付文書の臨床成績の項に、当該臨床試験で使用された検査法が研究用試薬や研究機関のインハウスの検査等であった旨の情報を記載する。ただし、それらの検査法（研究用試薬等）の名称を記載する必要はない。
- 同時に、それらと同等性が確認され、国内でコンパニオン診断薬として製造販売される体外診断薬の販売名を記載する。

コンパニオン診断薬の情報提供

・アレクチニブ添付文書

【効能・効果】

○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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、免疫組織化学染色法及び蛍光in situハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【臨床成績】¹⁾

1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^{注4)}の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第I/II相試験の第II相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間:82.1~98.6%)であった。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

注4)免疫組織化学染色(IHC)法及び蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて検査された。

IHC法としてヒストファインALK iAEP[®]キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis[®] ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

コンパニオン診断薬の情報提供

ALK融合遺伝子のコンパニオン診断薬についての声明

平成26年9月9日

特定非営利活動法人 日本肺癌学会

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対して、その特異的阻害剤であるクリゾチニブ®（ザーコリ®）による分子標的治療は大きな成果をあげております。このような分子標的治療の嚆矢となった上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異（～40%）と比べて、ALK融合遺伝子は頻度が低く（3～5%）、かつ遺伝子転座を直接には検出できないために、間接的にFISH（蛍光in situハイブリダイゼーション）あるいは免疫染色（IHC）で検出しなければいけないという問題があります。このため日本肺癌学会では「肺癌患者におけるALK遺伝子検査の手引き」を作成し、IHCによるスクリーニング後、陽性例をFISHによって確認することを推奨して参りました。

2014年6月16日にIHCの体外診断薬として初めて株式会社ニチレイバイオサイエンスの「ヒストファイン ALK iAEP® キット」が製造販売承認され、8月28日に発売されました。ALK肺癌診断の促進および精度向上につながるものと大いに歓迎するところであります。しかし同キットの使用目的は「アレクチニブの適用判断の補助」と限定されており、2014年7月4日に製造販売承認された第二のALK阻害剤であるアレセンサ®（アレクチニブ）のコンパニオン診断薬と位置づけられております。

コンパニオン診断薬の情報提供

コンパニオン診断薬の概念は、治験で得られた有効性と安全性を一般臨床で再現するためには治験で使用されたものと同じ検査試薬が用いられる必要があるとの合理的な考え方に基づいています。即ち検査試薬と治療薬を一对のものとして承認していこうという当局の方針を反映したもので、ザーコリのコンパニオン診断薬はVysis ALK Break Apart FISHプローブキットです。一方、アレセンサではニチレイIHCとVysis FISHの両方がコンパニオン診断薬として承認されています。なおアレセンサの治験では現在商品化されていない別のFISHキットが使われましたが、同等性試験の結果に基づきVysis FISHが承認された経緯があります。

しかしながら、本来コンパニオンとしてペアであるべきは検査試薬と治療薬ではなく、分子異常と治療薬であることは自明であります。コンパニオン診断薬の原則があまりに強調されますと、ニチレイIHCでスクリーニングの後にVysis FISHで確認してザーコリを使用するとニチレイIHCが保険償還できない、あるいはVysis FISHで診断しザーコリ治療が奏効した患者さんの二次治療以降には再度ニチレイIHCを施行しなければアレセンサが使用できない、等といった医学的、科学的には不合理な事態の発生が懸念されます。

現時点で既に日本肺癌学会会員から上記のような場合の原則の遵守はどの程度必要であるのかについての疑問や不安の声が聞かれます。日本肺癌学会と致しましてはコンパニオン診断薬の必要性を十分認識しつつも上記のような事例につきましては、正しく診断して安全な医療を提供する観点、医療費を抑制する観点からも、特に保険償還上柔軟な対応がなされますことを切に希望するものであります。

コンパニオン診断薬の情報提供

・ベムラフェニブ添付文書

【効能・効果】

○BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【臨床成績】

1. <日本人における成績>

BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第I/II相臨床試験(JO28178試験)¹¹⁾

BRAF V600変異を有する^{注8)}根治切除不能な悪性黒色腫患者 11例を対象とし、本剤1回960mgを1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日投与する第I/II相試験を実施した。有効性評価の対象となった8例における奏効率^{注9)}は75.0%(95%信頼区間:34.9-96.8)であった。

注8) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコバス[®]
BRAF V600変異検出キットを用いて検査された。

注9) RECIST(ver1.1)ガイドラインによる判定(CR+PR)

内容

1. コンパニオン診断薬の定義
2. コンパニオン診断薬を要する医薬品
開発時の留意点
3. 医薬品側でのコンパニオン診断薬に
関する情報提供
4. 現時点での課題

個別化医療に関する新たな展開

Next Generation Sequencing等のマルチプレックス診断の臨床導入が想定されるケース

- ① 変異部位が多岐にわたる等の理由で1つのバイオマーカーに対してマルチプレックス診断が必要な場合
- ② ある経路が活性化されている集団に対して有効な分子標的薬等、1つの薬剤の投与対象が「マルチプレックス診断でパターンAの集団」のように決定される場合
- ③ 肺癌のように、対応する分子標的薬が存在するバイオマーカーが多数あり、投与薬剤の決定に際して、複数のバイオマーカーの測定が必要な場合

個別化医療に関する新たな展開

Next Generation Sequencing等のマルチプレックス診断の臨床導入が想定されるケース

- ③ 肺癌のように、対応する分子標的薬が存在するバイオマーカーが多数あり、投与薬剤の決定に際して、複数のバイオマーカーの測定が必要な場合

→master protocolやumbrella trial等という呼称とともに、米国を中心として既に広まりつつある。

個別化医療に関する新たな展開

In English

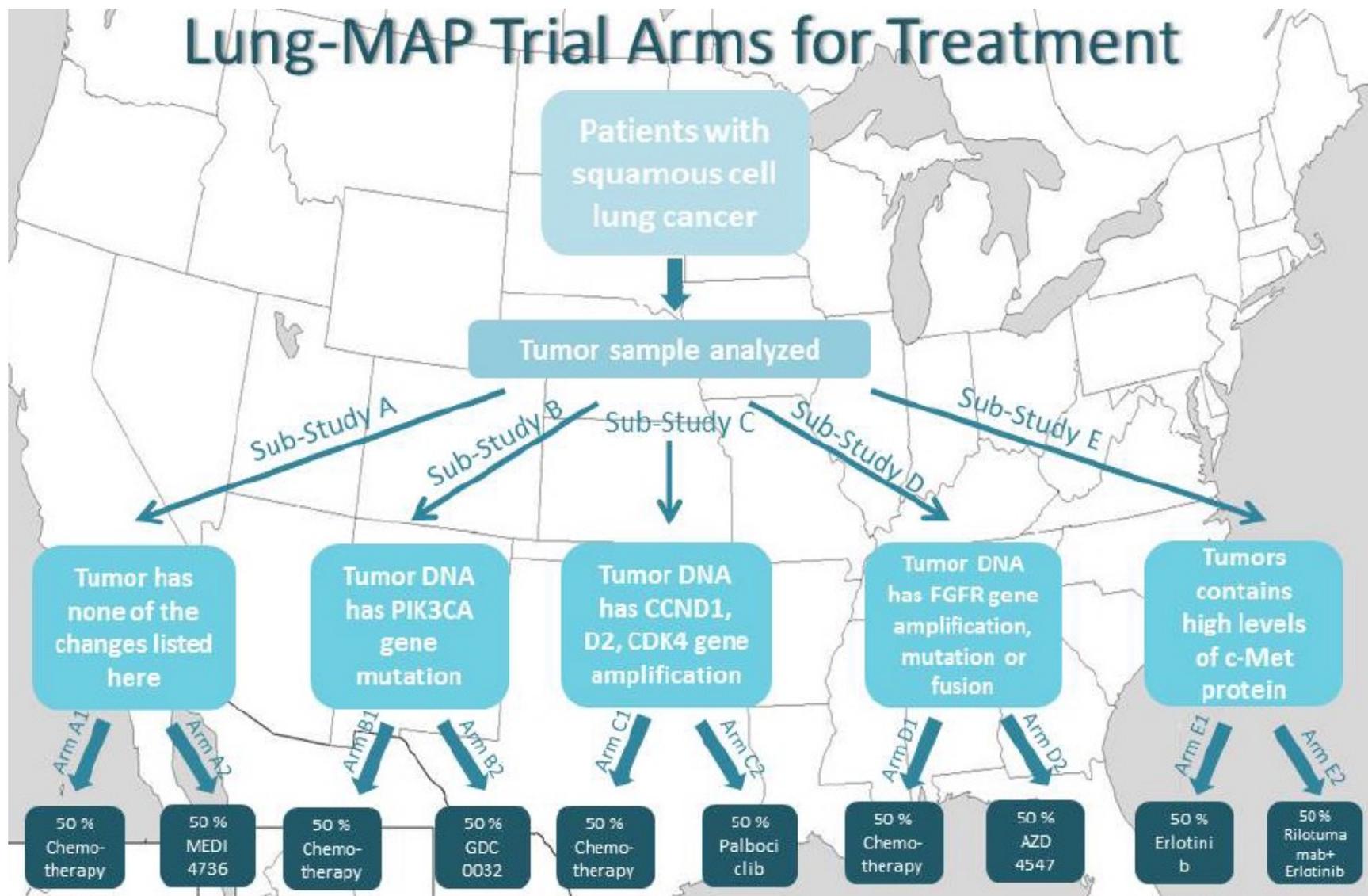
Posted: 06/16/2014

NCI Press Release

Lung-MAP Launches: First Precision Medicine Trial From National Clinical Trials Network

A unique public-private collaboration among the National Cancer Institute (NCI), part of the National Institutes of Health, SWOG Cancer Research, Friends of Cancer Research, the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH), five pharmaceutical companies (Amgen, Genentech, Pfizer, AstraZeneca, and AstraZeneca's global biologics R&D arm, MedImmune), and Foundation Medicine today announced the initiation of the Lung Cancer Master Protocol (Lung-MAP) trial.

個別化医療に関する新たな展開



個別化医療に関する新たな展開



Welcome to the **EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY**,
the leading European professional organisation representing medical oncologists.

Successful Implementation of SPECTAcOLOR, the First Pan- European and EORTC Screening Platform, Proves that a Logistically Complex Infrastructure to Run Next Generation Trials in a Multinational Setting is Feasible

8+1

Over 500 patients in and availability of high quality biological materials

Date: 22 Jan 2015

PMDAワークショップ

2014年9月1日に、PMDAワークショップ「コンパニオン診断薬～開発及び評価の考え方と課題～」を開催。

産学官から400名強が参加。

今後の課題として主に以下の2つがあることについて認識を共有し、産学官が連携して取り組んでいくこととした。

- 後発品としてのコンパニオン診断薬を承認するために必要な臨床データ
- Next Generation Sequencing等のマルチプレックス診断の取り扱い

最後に

- 2013年7月1日発出の通知及びQ&Aでは、FDAのコンパニオン診断薬の定義及び医薬品とコンパニオン診断薬の同時開発、同時申請の考え方にharmonizeするような内容とした。
- 2013年12月26日発出の技術的ガイダンス及びQ&Aでは、FDA及びEMAのドラフトガイダンスの考え方にharmonizeするような開発時の留意点を記載した。
- 抗がん剤の臨床開発において、Next Generation Sequencingの臨床導入は、既に避けては通れない状況。
- 今後は、医療技術の進歩により、臨床試験におけるバイオマーカーや診断薬の位置付けが複雑化するに伴い、欧米とのharmonizeを目指すのみならず、日本の医療環境及び法制度に適応しやすいような独自の規制のあり方を模索する必要があるかもしれない。

謝辞

- ・ **コンパニオン診断薬プロジェクト現メンバー**

浦田雅章、宮本大誠、佐藤宏征、大串洋子、柳原玲子、江崎麻美、
込山則行、空閑亘、三上素樹、兼松美和、小林綾乃、本間尚子、
八木聡美、小林陽子、大田有佳里、関崎裕幸、布施望
柴辻正喜、鈴木由香、鹿野真弓、佐藤岳幸

- ・ **審査センター長**

矢守隆夫