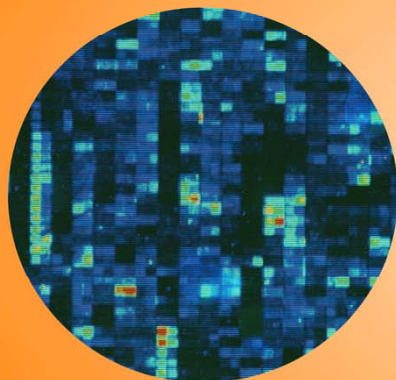


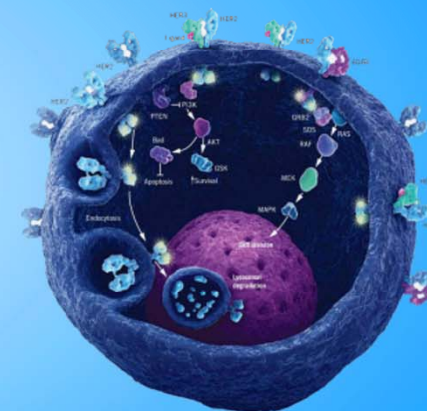
コンパニオン診断薬開発を巡る諸問題

ロシュ・ダイアグノスティックス(株)
IVD事業本部 メディカルマーケティング部
田澤 義明
2012年11月16日

Diagnostics



Pharmaceuticals



本日の内容

- 個別化医療におけるコンパニオン診断薬 (CoDx) の役割
- CoDx開発に関するガイダンス案の概要とインパクト
- 医薬品と検査法の開発のベストプラクティスと実際例から見た課題
- CoDxの開発推進に向けた現状と取組み課題
 - 技術と開発プロセスが複雑化するCoDxの薬事要件・審査基準の見直しと Lab Developed Test(LDT) の活用
 - 適切な保険償還の在り方(日欧米の現状と課題)
 - 産・学・官の役割と協働の在り方

個別化医療における臨床検査の役割

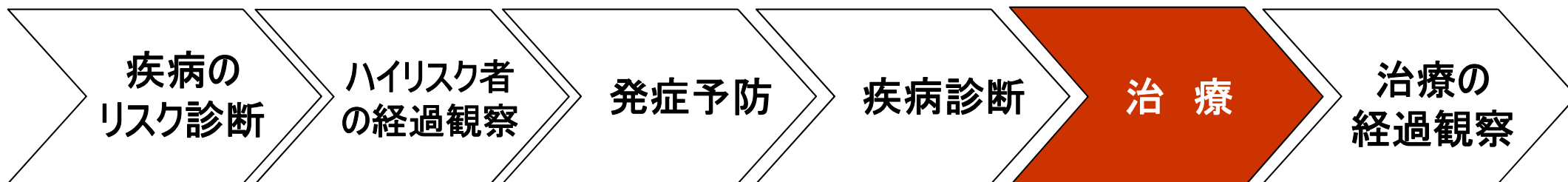
治療に臨床検査が介入することで薬物選択の適正化を促し、
個別化医療が実現する



医療における臨床検査の重要性と
責任が増す



個別化治療
(層別化治療)



コンパニオン診断薬



**Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff
In Vitro Companion Diagnostic Devices**

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Document issued on: July 14, 2011

You should submit comments and suggestions regarding this draft document within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

CoDx開発に関するFDA案とEMA案の比較

重要項目	FDA案	EMA案
公 示	2011年7月	2011年6月
CoDxの定義	医薬品の有効性あるいは安全性に関与し、処方対象患者の層別を目的とした検査試薬 又は検査装置(TDM薬物血中濃度も対象としている)	特定の薬剤に係るPGBMとし、HER-2検査を例としているが具体的な定義は言及していない。
CoDx の薬事承認義務	原則FDA承認された検査法	自家調整のLDT(Lab Developed Test)も含んでいる。但し、検査の精度管理の厳密性を要望している。
薬剤の添付文書の記載	FDA承認された検査法を指定	追加情報として提供する
新薬とCoDxの同時開発	最も推奨される開発パターン	必要となる旨の言及に留まる
CoDxの臨床試験の実施方法	医薬品との同時・前向き試験	意義と必要性に応じて後ろ向き試験も容認
現実性と柔軟性	低い	高い

FDAと機能・立場が同じである厚労省の考えは、FDAに近いと考えられる

新薬とCoDxの同時承認の活性化

● FDAが承認した新薬とCoDx

- ▶ ベムラフェニブ(抗メラノーマ薬)とBRAF V600E遺伝子変異検査
(8月17日):プレキシコン/ロシュRx & ロシュDx
- ▶ クリゾチニブ(抗非小細胞肺癌薬)とALK遺伝子検査(FISH)
(8月26日):ファイザー & アボット

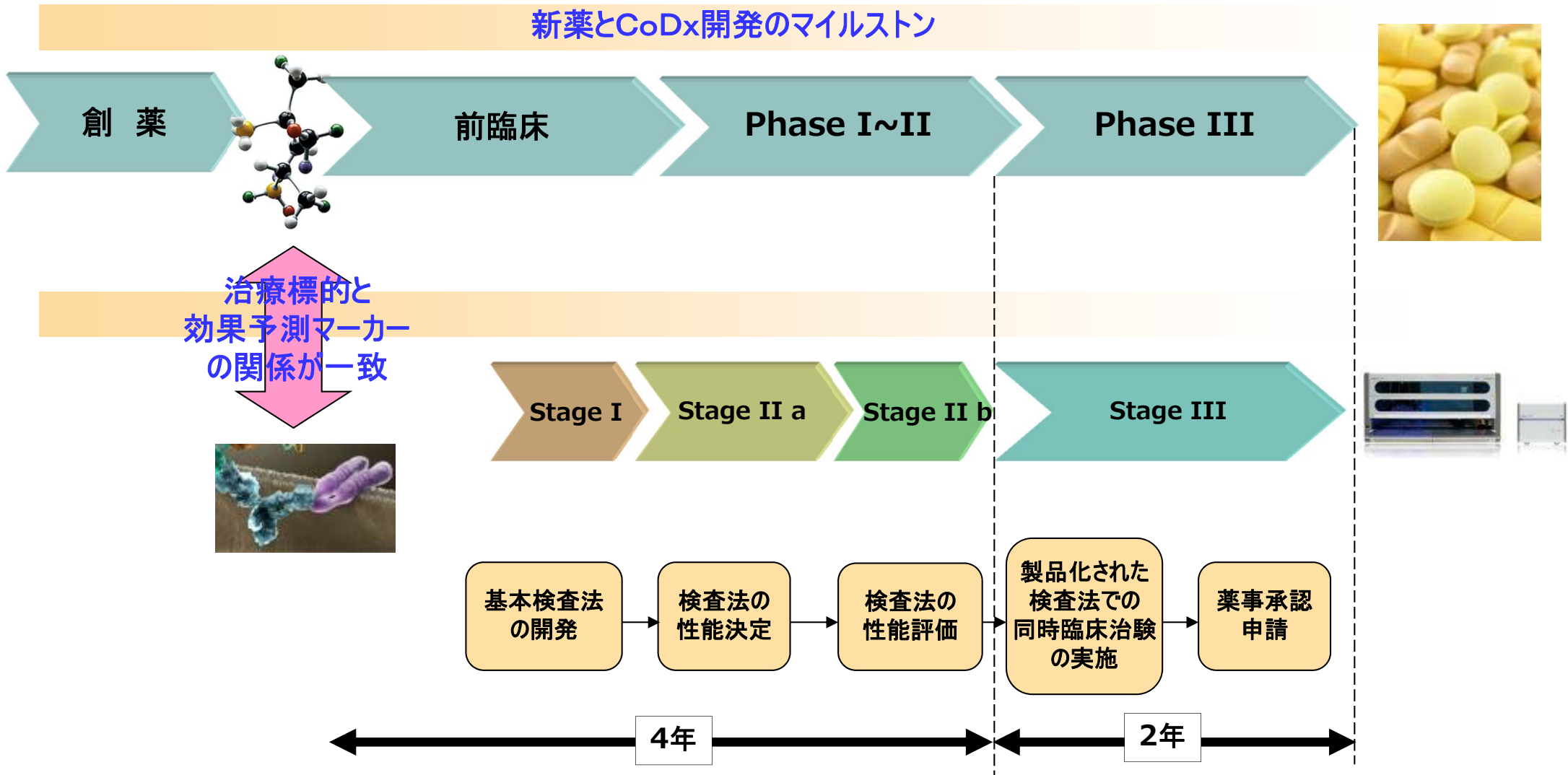
● 日本での事例(2012年3月)

- ▶ 協和発酵キリンのモガムリズマブ(抗ATL薬) & 協和メディックスのCCR4
- ▶ クリゾチニブとALK遺伝子検査(FISH)

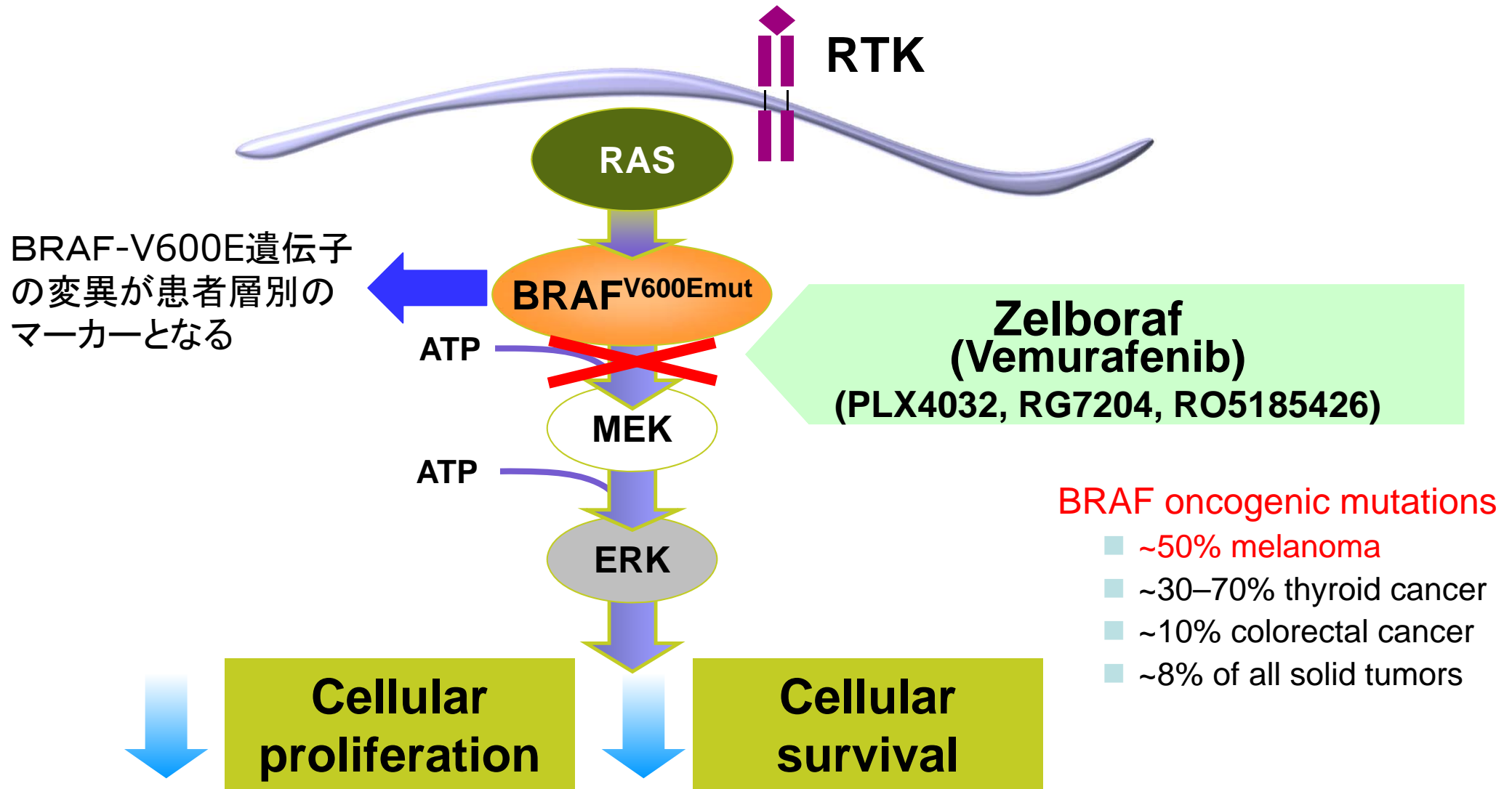
創薬とCoDx同時開発のベストプラクティス事例



ベムラフェニム(抗メラノーマ薬)とコバスBRAF-V600F遺伝子検査の開発



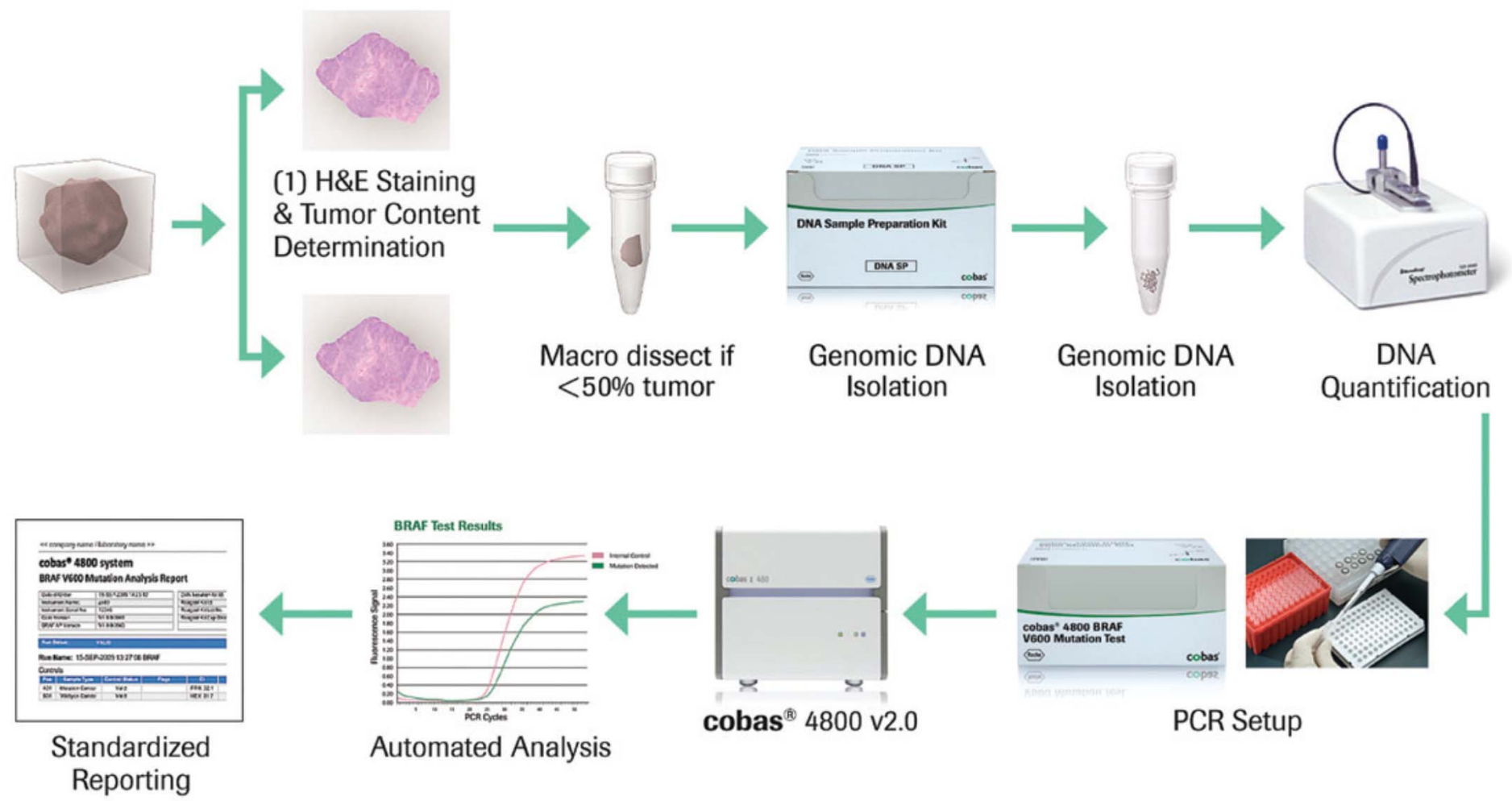
Vemurafenib (Zelboraf®) の作用機序とBRAF遺伝子変異





ベムラフェニブと同時承認された コバス BRAF V600E 遺伝子変異検査の概要

RT-PCR法を用いた簡便な遺伝子変異検査である



新薬とCoDx同時開発の成功要因

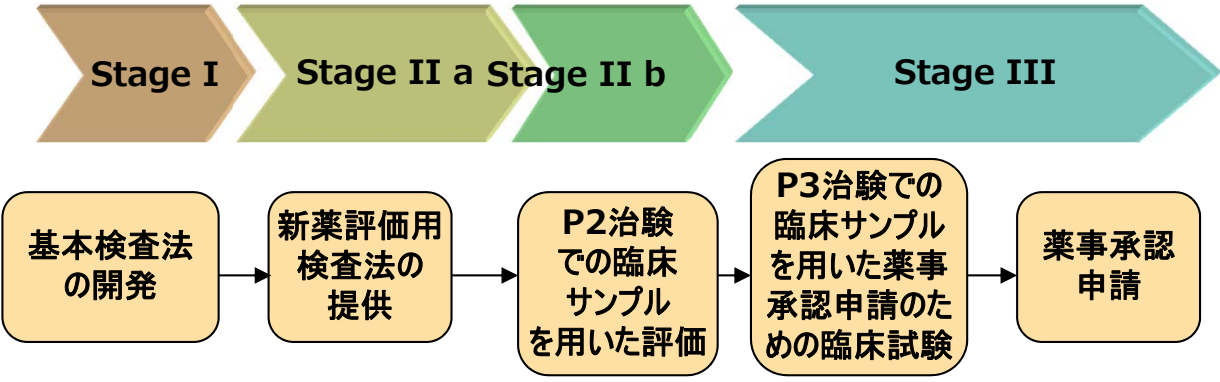
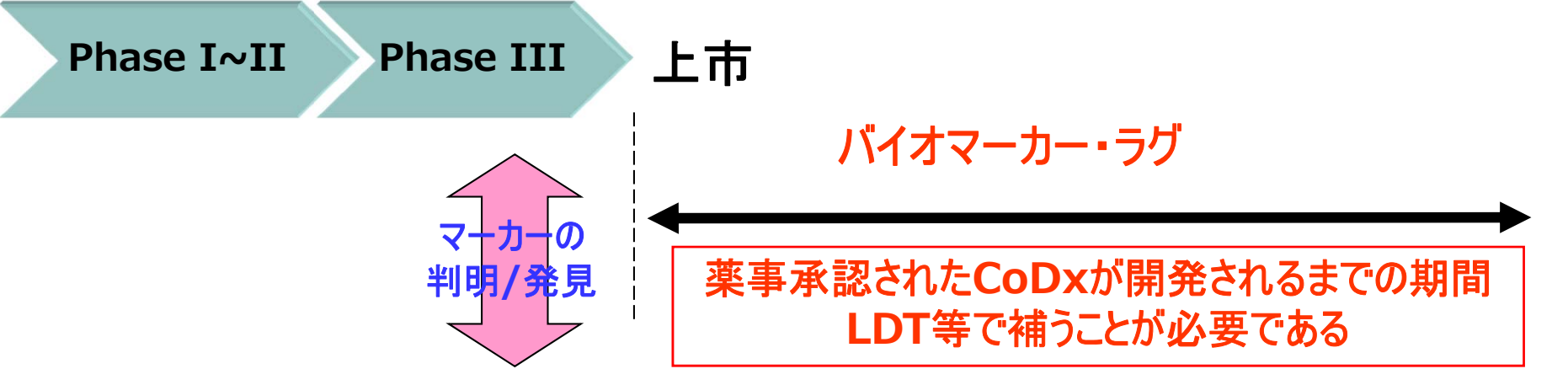
- 治療のマーカーと 効果/副作用の予測マーカーが共通していること
- 開発早期に新薬関連情報が診断薬側に開示できること
- 一般的な測定技術及び装置・システムが適用可能であること
- 単一の遺伝子変異やバリエーションの少ない遺伝子が検査対象であること
- 再現性の良い検査法であること
- 開発途上で検査法のデザインや性能規格の大幅な変更が無いこと

今後実用化が期待されている、マルチマーカー検査やシーケンシング検査、
変異が多様なマーカーでのCoDx開発は極めて難しい



後付けのCoDx開発の課題

患者層別のためのバイオマーカーは、
新薬が実用化された後に判明/発見される可能性が高い



開発されたCoDxの性能評価や臨床試験に
使用可能な臨床検体へのアクセス問題



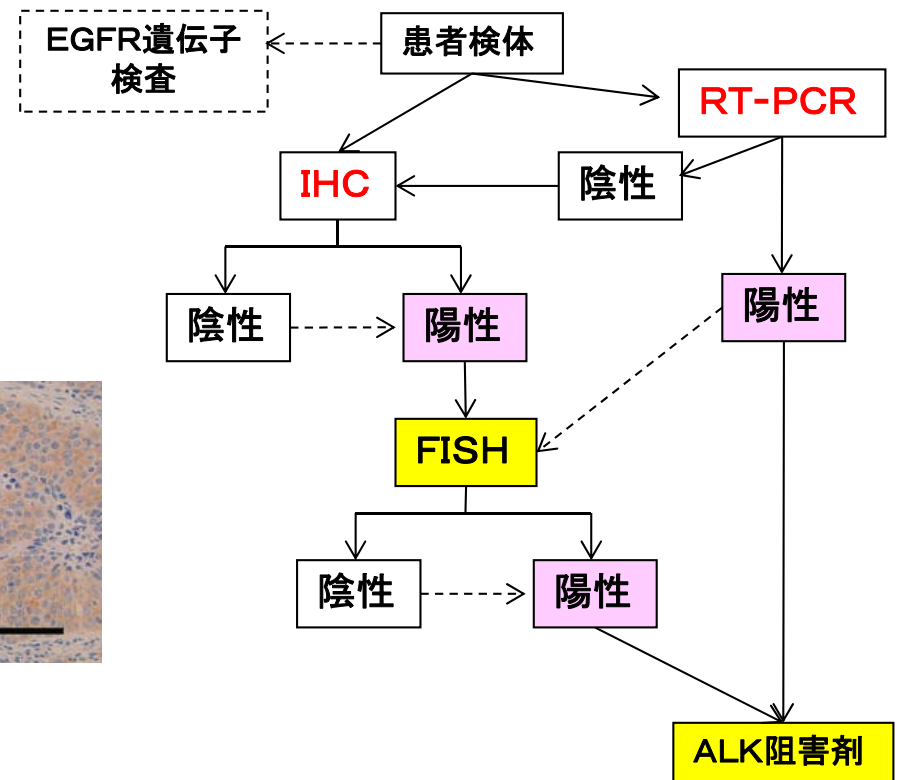


治療対象患者の選別のためのALK検査

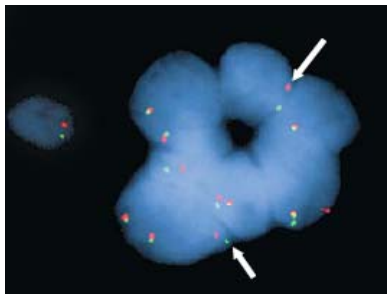
学会推奨の検査法は、薬事未承認・保険未適用のままである

- In situハイブリダイゼーション
 - 蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)
 - 染色体in situハイブリダイゼーション(CISH)
- 免疫組織染色 (IHC) ⇒ 薬事・保険未適用
- 逆転写連鎖反応 (RT-PCR) ⇒ 薬事・保険未適用

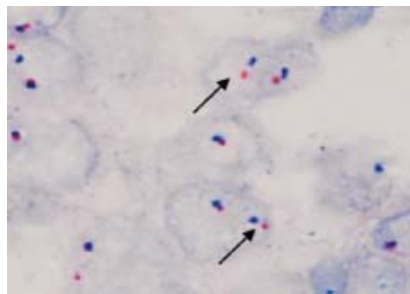
肺がん患者のALK検査の手引き
(日本肺がん学会BM委員会 2011年11月)



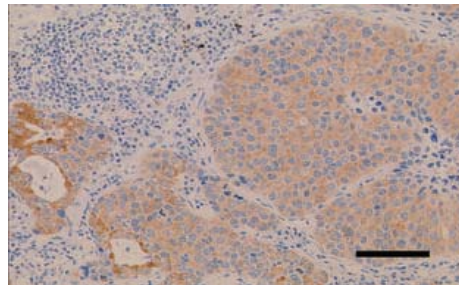
FISH 1)



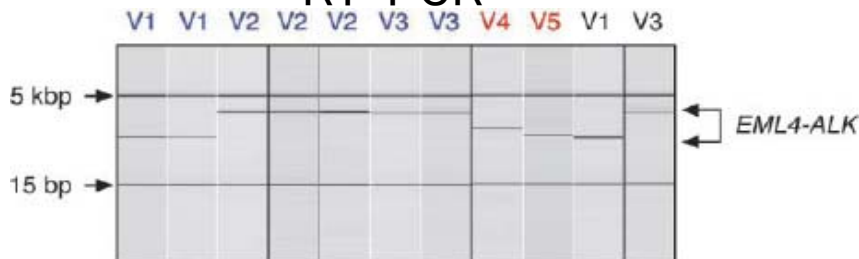
CISH 2)



IHC 3)



RT-PCR 4)



1) Eng J Med 363; 1693-1703 (2010), 2) J Thorac Oncol 6; 1359-1366 (2011),
3) Clin Cancer Res 15; 3143-3149 (2009), 4) Clin Cancer Res 14; 6618-6624 (2008)

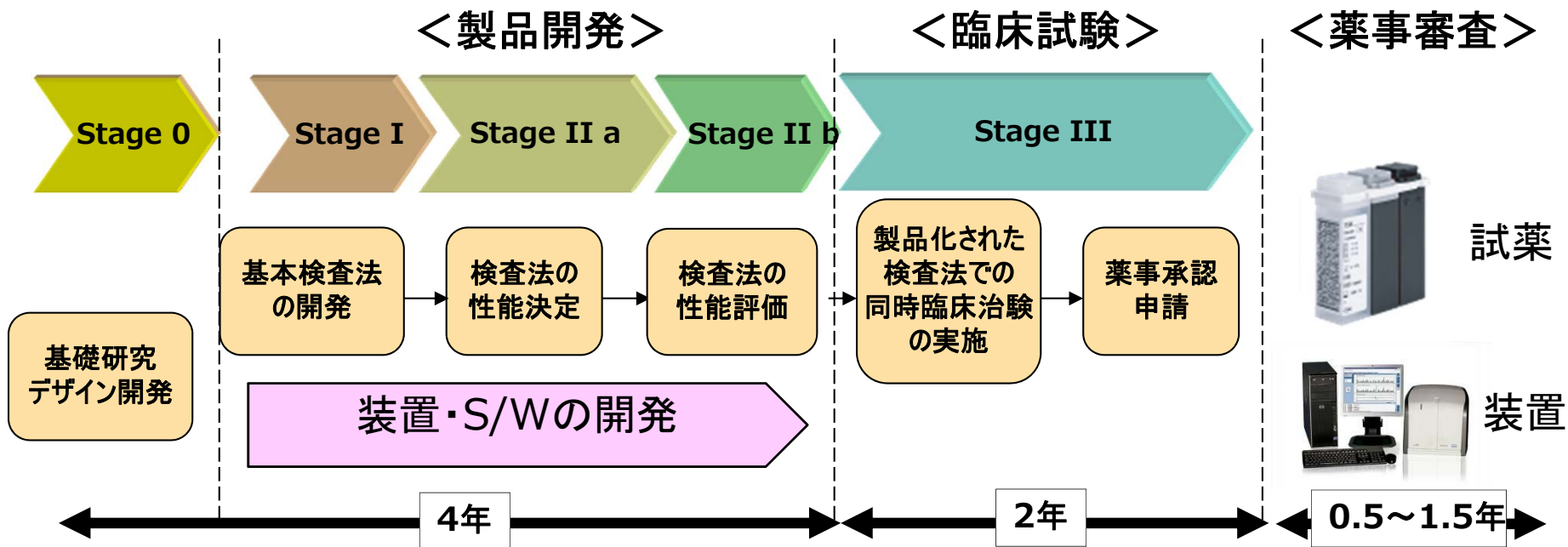
CoDx開発推進に向けた現状と今後の課題

— 現行制度や仕組み改革に関する考察 —

- ・薬事申請と審査
- ・LDTの活用と精度・品質保証
- ・保険償還制度

診断薬の開発・薬事プロセスと薬事審査要件

CoDxなどの診断薬の一般的な開発プロセスとタイムライン



検査法の性能及び臨床的有用性に関する審査事項

審査項目		従来診断薬	CoDx
分析学的な基本性能		企業の示す性能規格の妥当性と適合性、標準物質での検証試験	従来要件に加え対象薬剤/疾患での基準値の妥当性
臨床検体での評価データ	新規項目	診断精度(感度・特異度) 保存検体使用可能	対象となる医薬品との前向き試験が原則(但し、上市された医薬品での後付けマーカに関しては、今後の検討課題)
	既存項目	既存の薬事承認検査法との相関性 (保存検体使用可)	不明(今後の検討課題)

技術や開発プロセスの複雑化に応じた 薬事申請・審査の制度改革が必要

＜今後のアンメット・ニーズ＞

- 肺がんなどでは、一つのがん種で複数の体細胞変異、融合遺伝子、遺伝子増幅などが発見されており、それぞれの分子標的薬の開発が進み、治療予測のためにマルチマーカー検査が必要となる
- シーケンシングによる分子標的と予測・副作用マーカーの網羅的解析検査の実用化が期待されている

網羅的で統合されたCoDxの開発が期待されている

＜現状と課題＞

- 多様化する薬剤の開発は複数の製薬企業が担うことになる
- 開発メーカーが異なるCoDxの測定技術の統一化／標準化と一定のプラットフォームへの検査統合は困難である
- 検査技術が多様で開発プロセスが複雑化した検査法は、現行の薬事承認要件や審査基準には合致しない



NSCLCにおけるOncogeneと分子標的薬（候補も含む）

Oncogene reported	incidence%	effective drug and potential candidate
EGFR mutation	40	gefitinib, erlotinib
KRAS mutation	14	?
MET mutation	5	crizotinib.as a potetial candidate
ALK fusion gene	4~5	crizotinib.
HER2 mutation	2~3	trastuzumab, lapatinib
ROS1 fusion gene	1	crizotinib.as a potetial candidate
RET fusion gene	1	vandetanib, sorafenib, sunitinib
BRAF mutation	1	vemurafenib
HER2 amplification*	12% of EGFR KTI resistant	trastuzumab, lapatinib


*) Takizawa.K, Pirazzoli.V, Arcila.E.M, wt al, Cancer Discovery 2:922-933, 2012

CoDxの開発推進に向けた重要課題

- CoDx開発に関する日本版ガイダンスの公示が急務である
- 上市薬に対するCoDxやIVDの開発が困難な検査においては、**LDTの臨床使用を可能とする制度と指針が必要**
 - LDTの精度・性能・品質を担保する認証制度や精度管理システムの構築
 - 上記制度と保険償還の連動する仕組み・環境の整備
- 保険償還制度の適正化
 - 開発されたCoDxの価値と検査実施コストを踏まえた適切な保険点数の付与
 - 個別化医療が及ぼす経済効果と医療財源の限界等を踏まえ、CoDxの適切な保険償還制度の検証**(既存の制度を固持せず、新しい仕組みの可能性と妥当性の検証が必要)**

IVD: in-vitro Diagnostics (薬事承認された検査薬)

LDT: Lab. Developed Test (薬事未承認の自家調整検査薬)

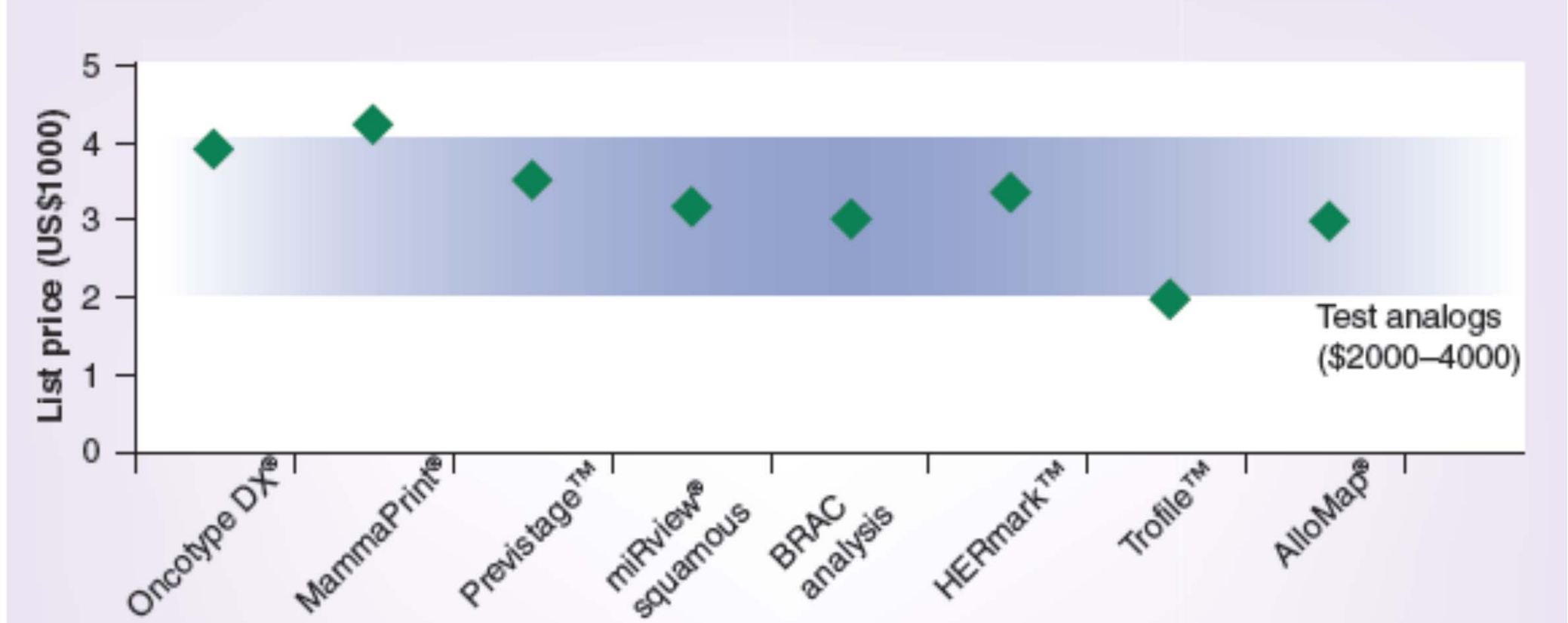


個別化医療推進のための製薬企業/診断薬企業における製品開発の活性化、更には各医療機関での個別化医療導入を支援するためには、国の明確な戦略と方針の決定及び告知が急務である。



米国で実施され高額で保険償還されている LDTベースのCoDx／遺伝子検査

Poithier K, Gustavsen G: In Vivo Business and Medicine Report. F-D-C Reports, Inc. and Windhover Information; Elsevier Business Intelligence, NJ, USA (2009).



企業名	Genomic health	Agenda	Diagno-Cure	Rosetta genomics	Myriad genetics	Monogram biosciences	XDx
適 応	乳がんの再発リスク予測		大腸がん再発予測	肺がんの亜型診断	乳がんの遺伝的リスク診断	乳がんのHER-2の状態診断	HIV患者の治療選択 心臓移植拒否反応診断

日本で個別化治療の対象となる薬剤と検査

(2012年10月現在)

対象疾患	薬剤名(一般名)	効果予測のための検査
乳がん	ハーセプチン(トラスツズマブ)	がん細胞でのHER-2蛋白/遺伝子の過剰発現/増殖
胃がん		
肺がん	イレッサ(ゲフィチニブ) タルセバ(エルロチニブ)	がん細胞でのEGFR遺伝子の変異(2,000→2,100点)
	ザーコリ(クリゾチニブ)	がん細胞でのALKキメラ遺伝子の存在(6,520点)
大腸がん	アービタックス(セツキシマブ)	がん細胞でのKRAS遺伝子の変異が無い(2,000→2,100点)
	ベクティビックス(パニツズマブ)	
慢性骨髄白血病	グリベック(イマチニブ) タシグナ(ニロチニブ)	がん細胞でのBCR-ABLキメラ遺伝子の存在(1,200/2,000点)
成人T細胞白血病	ポテリジオ(モガムリズマブ)	リンパ組織中または血液中のCCR4タンパクの存在(10,000点)

CoDxの保険償還に関する様々な考え方

- **医療技術評価 (HTA) を基本とした保険点数の設定**
 - 対象となる医薬品の価値に依存する検査の適切な評価が可能か？
 - 複数の疾患、複数の薬剤に役立つ検査での評価は可能か？
- **対象薬剤の薬価にバンドリング (包括) する**
 - 検査の結果から薬剤を使用しなかった場合は、どのように検査実施費用を償還するのか？
 - 製薬と診断薬が別の企業である場合の公平な利益配分は可能か？
 - 製薬企業の合意を得られるのか？
- **現在とは異なる基金の創設と償還制度の導入**
 - 財源はどこにあるのか？
 - 製薬企業が医療機関に対して必要な検査実施コストを負担することは可能か？

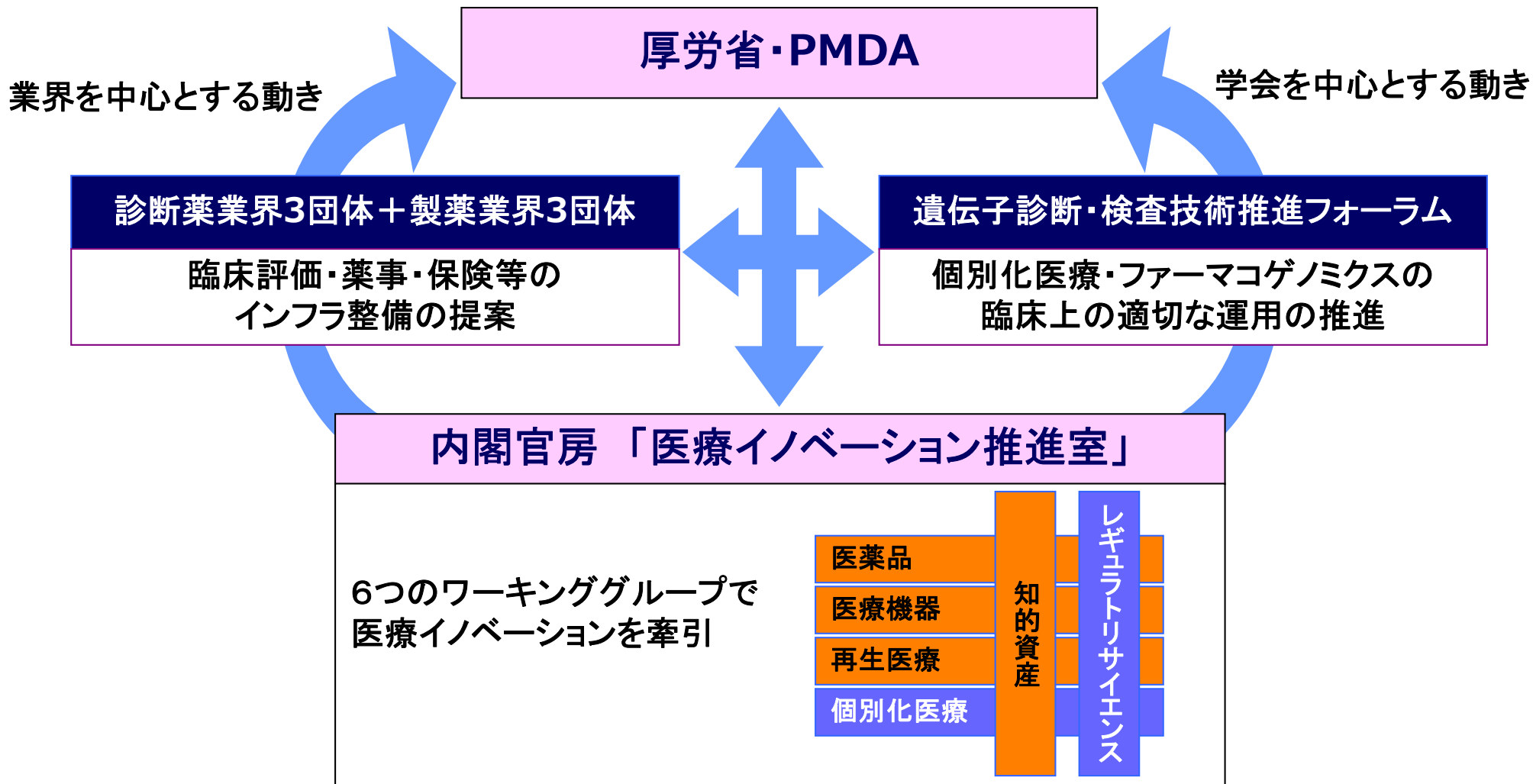
参考文献: Novel Diagnostics (2010), Health Advances

 何れにしても、現在の償還制度とは異なる制度／仕組みが必要である



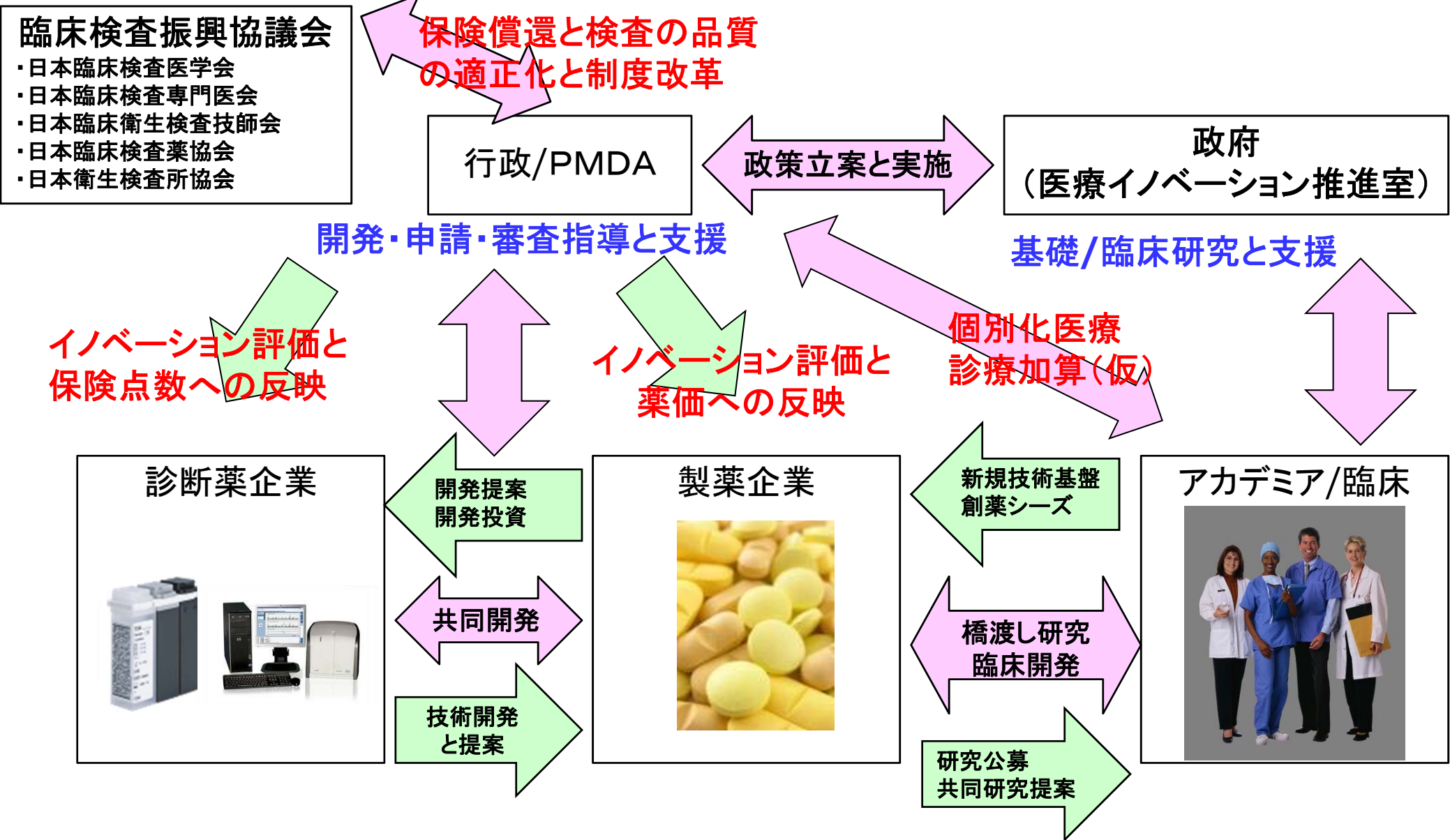
個別化医療推進に向けての政・官・民・学の動き

- 個別化医療推進における課題解決に向けて、業界団体を中心とした動きと、学会・業界を横断したフォーラムによる動きがある
- 2011年に設立された「医療イノベーション推進室」がこれらの動きを後押し





CoDx開発推進に向けた関係団体の協働責任の在り方



まとめ

- 医療の質と費用対効果を改善する個別化医療は、益々の普及が期待される
- 個別化医療を実現するために、コンパニオン診断薬の役割は極めて重要であるが、各検査法の市場規模は限定的であると予想されている
- コンパニオン診断薬の開発と臨床運用を奨励する財政的なインセンティブが必須である
 - 検査の価値を反映した検査実施料(保険点数)の適正化
 - 医療機関の体制を構築・維持するコスト償還の仕組み
- 検査技術の複雑化と臨床応用の迅速化を目指す上で、薬事未承認検査法(LDT)の運用を考慮した、検査法の評価及び精度維持の仕組み作りが必要である
- 製薬企業のCoDx開発と臨床運用に対するイニシアティブの発揮が要
 - 個別化医療の推進は製薬メーカーの重要な生き残り戦略である
 - CoDxの開発と適切な臨床運用の推進は製薬メーカーの責務である



We Innovate Healthcare