

臓器横断的なコンパニオン診断薬等の 開発に対するPMDAの考え

医薬品医療機器総合機構

体外診断薬審査室

矢花直幸

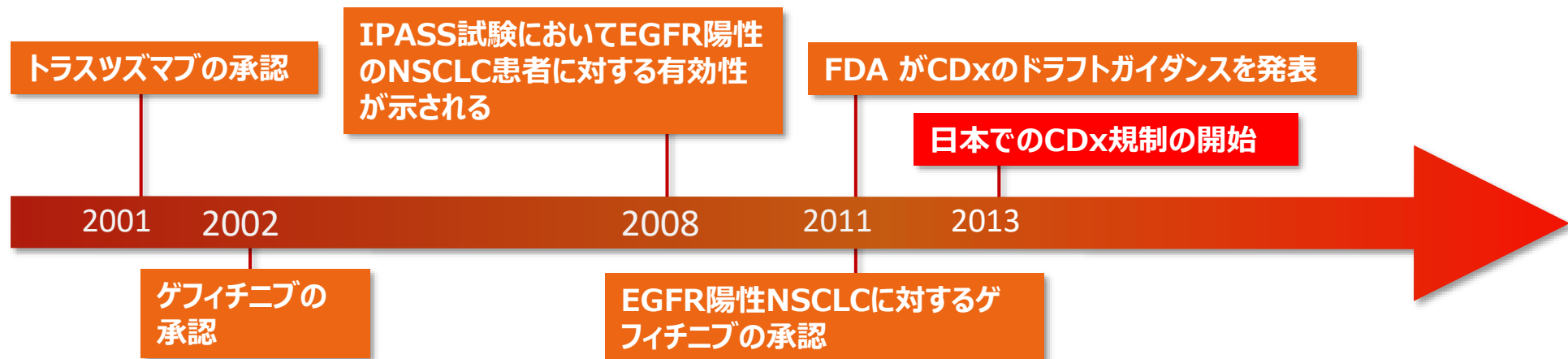
Disclaimer

The views and opinions expressed in this presentation are those of the presenter and should not necessarily represent the views and opinions of the PMDA.

医薬品横断的CDx及びがん種横断的CDx の考え方

CDxの規制が生まれた背景

- ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。
- 医薬品が開発されても、必要な検査が検査用医薬品として承認されていない場合がある。
- 臨床現場には複数の検査用研究試薬が存在し、どの検査を使用すればよいのか情報が不足している。



本邦で承認されているCDx

- 2020年よりPMDAのウェブサイトでの公開、更新を開始

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

コンパニオン診断薬等の情報 | 独立

pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

PMDAについて

安全性情報
回収情報等

添付
文書等
検索

医療用医薬品
医療機器
一般用・要指導医薬品
体外診断用医薬品

よくみるページ一覧
お問い合わせ先
各種様式ダウンロード
地図・交通案内

訪問者別ナビゲーション
おすすめの内容をご案内します

製品種類別ナビへ切替

一般の方向け
医療従事者向け
アカデミア向け
企業向け

ホーム
審査関連業務
安全対策業務
健康被害救済業務
レギュラトリーサイエンス・
基準作成調査・日本薬局方
国際活動
(ICH-IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する
本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 承認審査業務(申請、審査等) > 承認情報 > コンパニオン診断薬等の情報

審査関連業務

- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
- 申請等手続き
- 審査等について
- 承認情報
- 医療用医薬品

コンパニオン診断薬等の情報

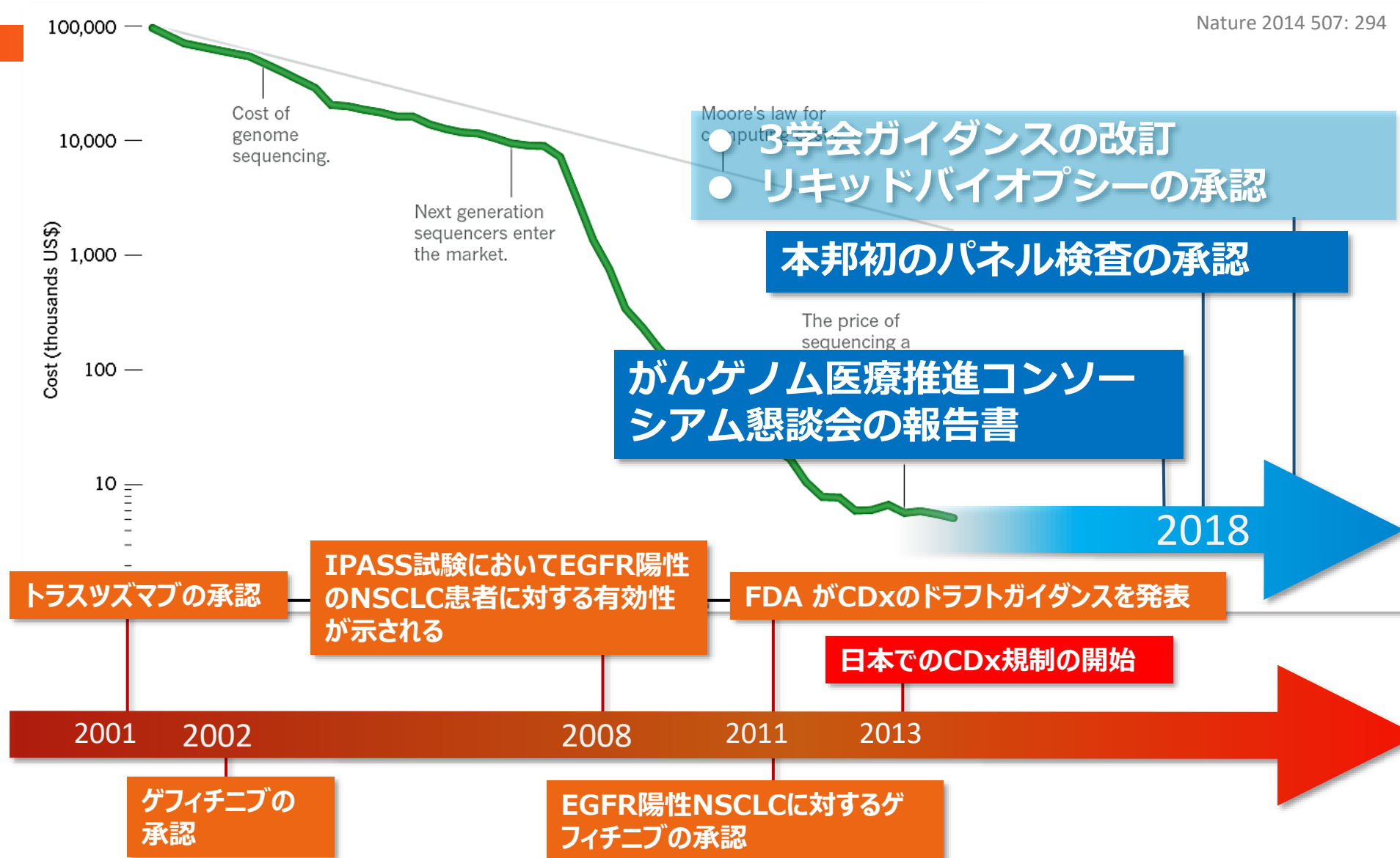
医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報を掲載しています。

- 令和2年12月25日版

(注)コンパニオン診断薬等とは
バイオマーカーの解析結果に基づき、特定の医薬品の有効性及び安全性が期待される患者を特定するために
使用される体外診断用医薬品又は医療機器のうち、当該医薬品の使用にあたり不可欠な製品。

詳細は[コンパニオン診断薬WG](#)をご覧ください。

CDx時代から遺伝子パネル検査の時代へ



CDxと包括的ゲノム プロファイリング (CGP)検査の違い

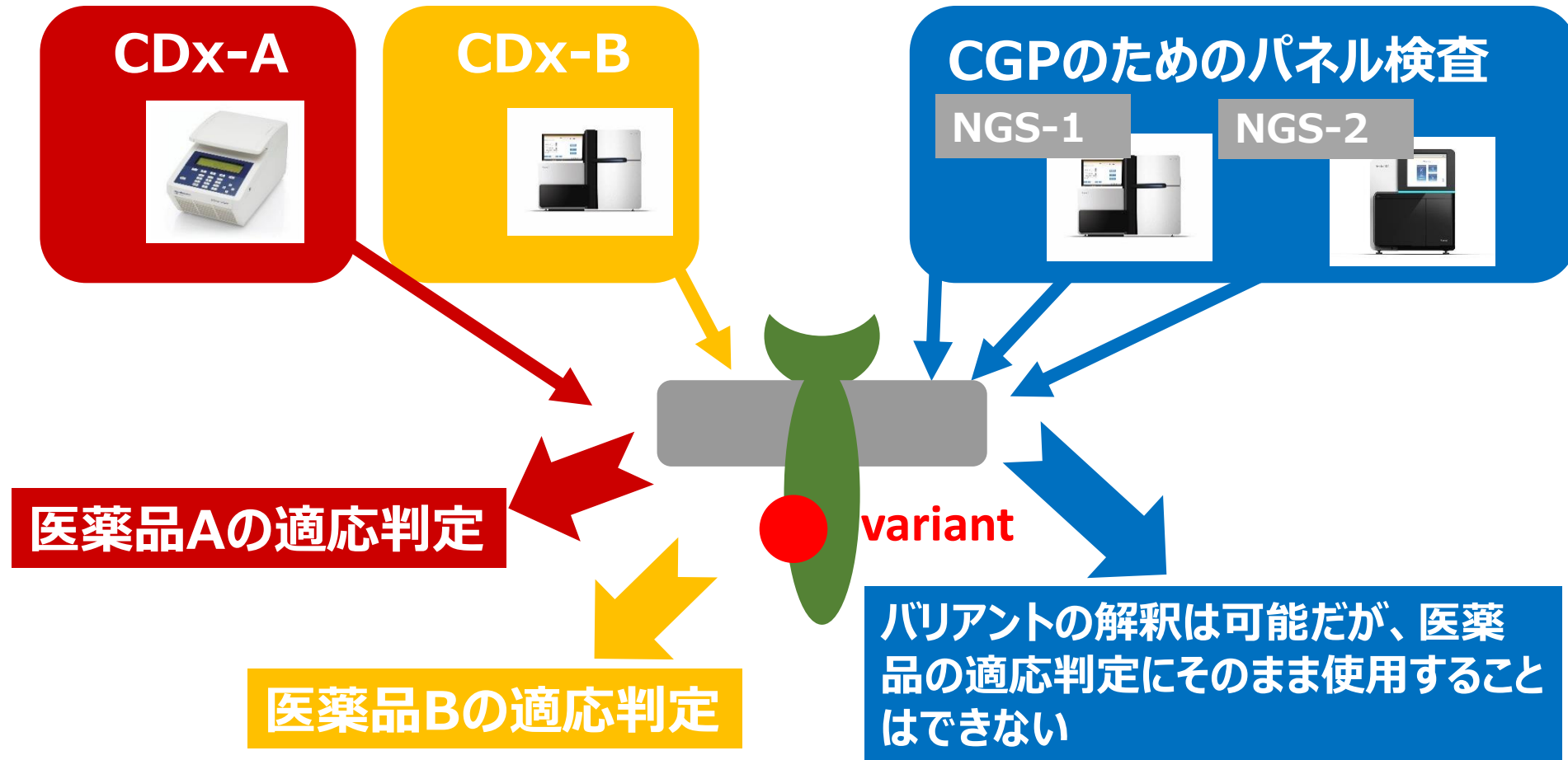
	CDx	プロファイリング (CGP) 検査
想定される治療	エビデンスが確立した治療方法	原則として、標準的治療が存在せずエビデンスレベルが高くない治療
出力された検査結果の位置づけ	承認された医薬品の適応の可否を直接提示する	出力された結果に基づき医師による結果解釈が行われ、治療方針が策定される
想定される使用施設	-	がんゲノム中核拠点病院等のエキスパートパネルが存在する施設を想定
検査薬・医療機器として評価されるポイント	診断的中率	包括的なプロファイル検査を前提とした測定機器としての分析性能（真度、再現性など）

C-CAT

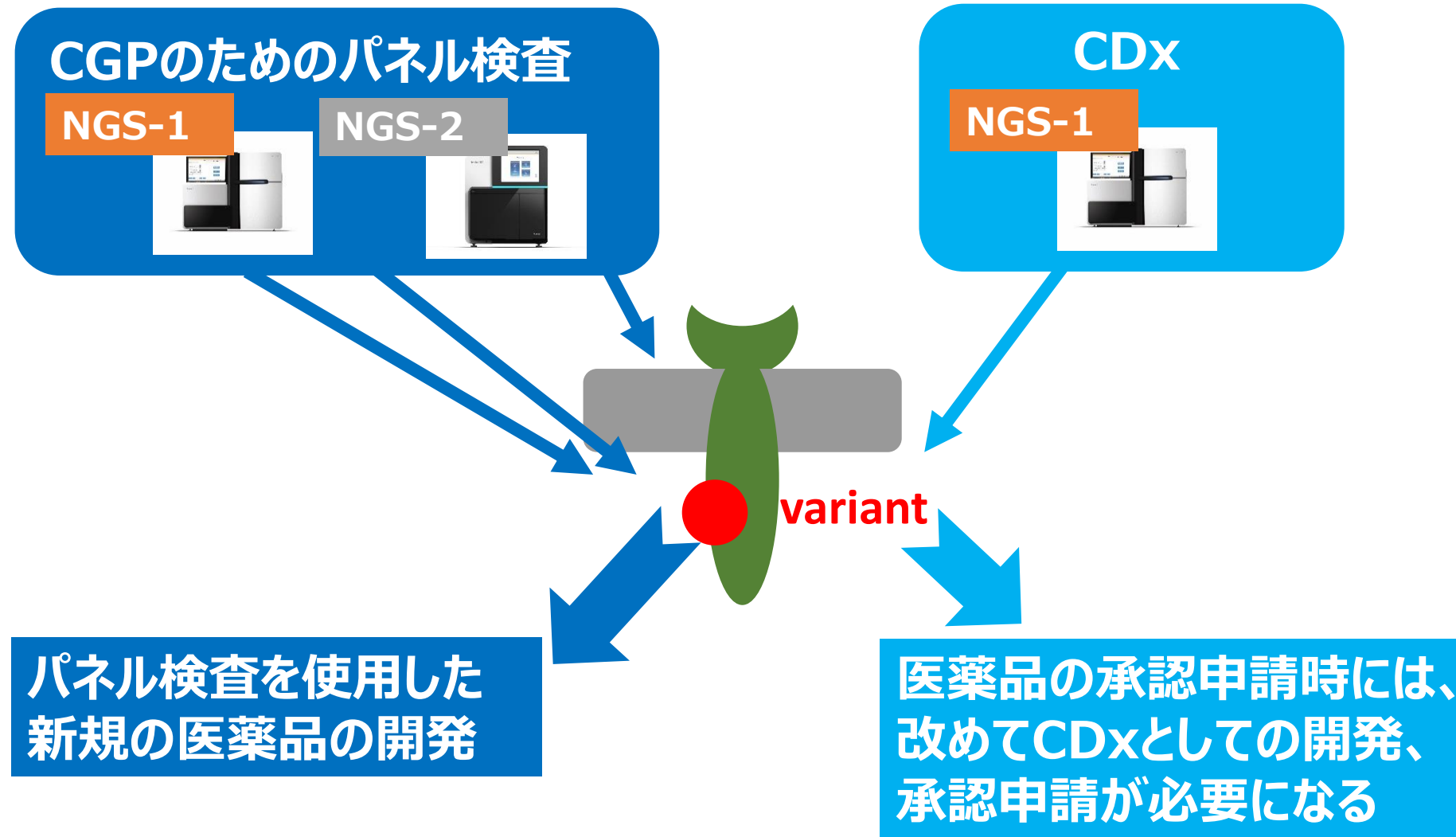
12 がんゲノム医療中核拠点病院

218 がんゲノム医療拠点・連携病院

1つの変異は規制上のカテゴリーにより 取扱いが異なる

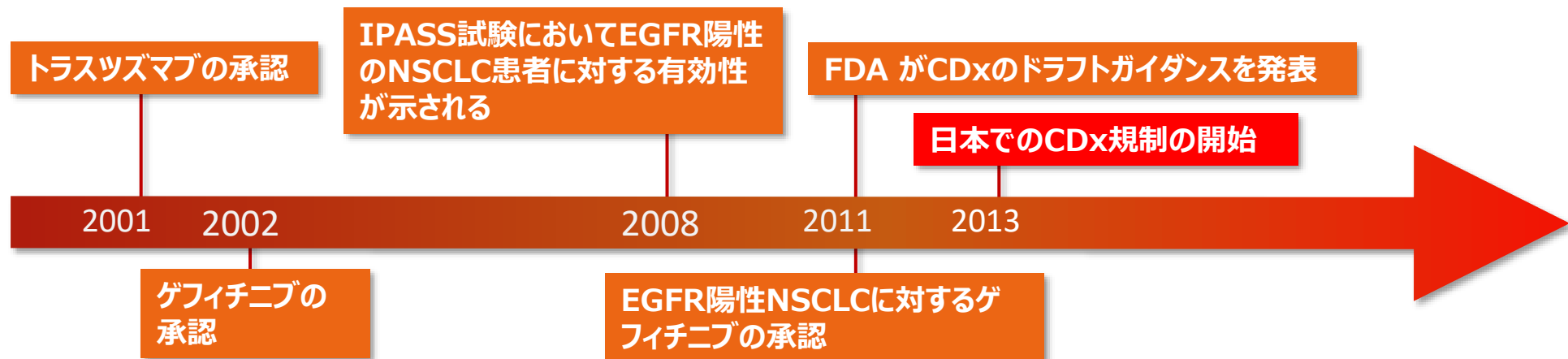


パネル検査の遺伝子に対しても、医薬品の開発時にはCDxとしての承認申請が求められる



CDxの規制が生まれた背景

- ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。
- がん関連遺伝子の多くについては、検出可能な検査システムが承認されている。
- 承認された検査システムの結果を可能な限り医薬品の投与につなげたい。



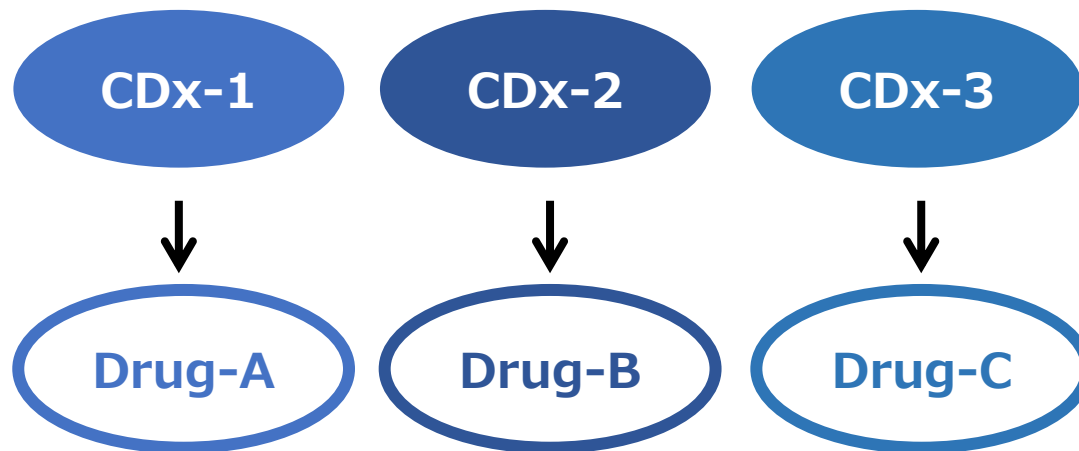
CDx規制見直しのワークショップ (2019.12) の結論

- 医薬品の適応対象となる変異が同一と考えられるCDxについては、「医薬品横断的CDx」や「がん種横断的CDx」として位置づける。
- 「医薬品横断的CDx」により適応判定が可能な新医薬品については、新たなCDxの開発を求めない（新規の変異に対しては引き続きCDxの開発が必要）。
- 検査製品間の同等性評価に際し、従来の臨床検体を使用した同等性試験に加え、疑似検体を使用した同等性試験を受け入れる（ただし免疫染色などの病理学的検査製品を除く）。

具体的な運用に向けてガイダンス案を作成

医薬品横断的CDxのコンセプト①

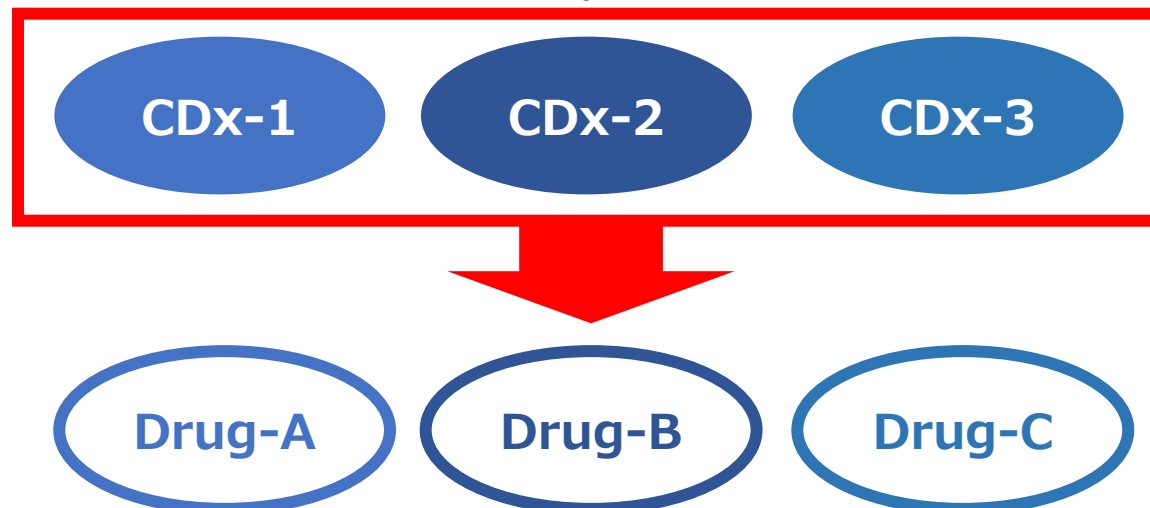
同じ遺伝子を標的とする検査製品が承認されている



NSCLCに対する医薬品

医薬品横断的CDx

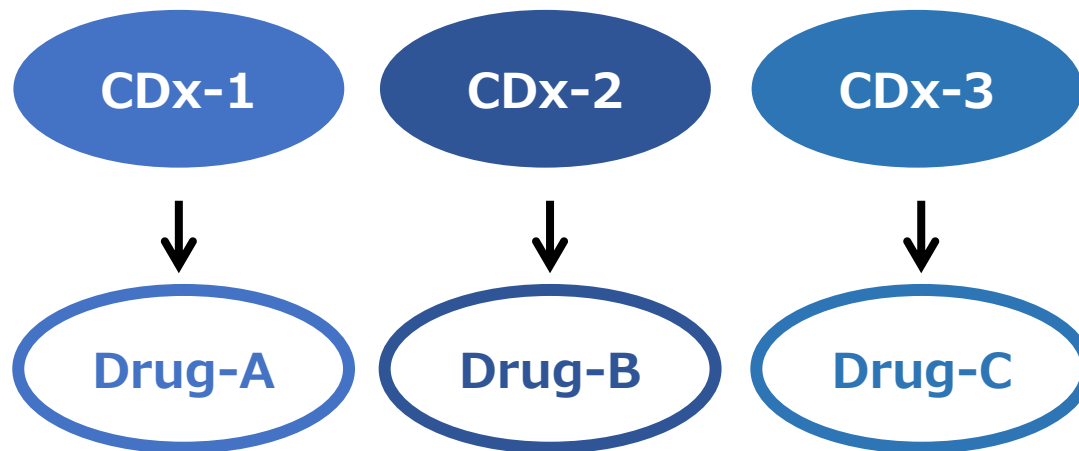
同じ遺伝子を標的とする検査製品が承認されている



NSCLCに対する医薬品

医薬品横断的CDxのコンセプト②

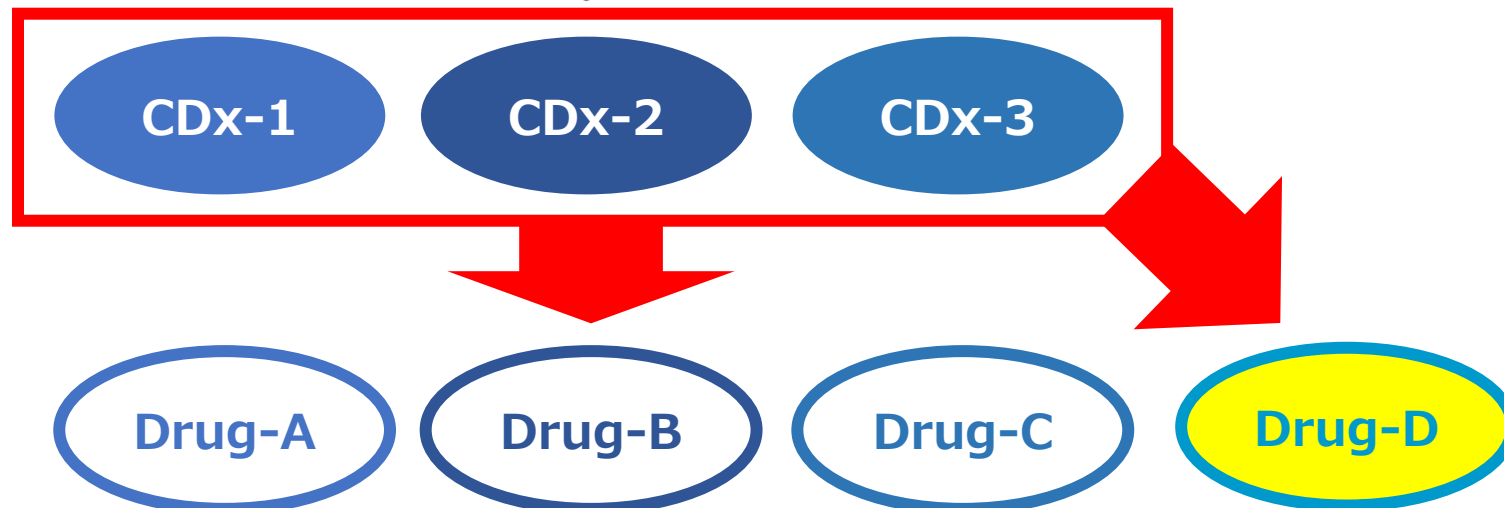
同じ遺伝子を標的とする検査製品が承認されている



NSCLCに対する医薬品

医薬品横断的CDx

同じ遺伝子を標的とする検査製品が承認されている



NSCLCに対する医薬品

医薬品横断的CDxのコンセプト③

例えばNSCLCで同じ遺伝子変異に対し複数のCDx 製品が承認されている場合…

CDx	gefitinib	erlotinib	afatinib	osimertinib	dacomitinib
Therascreen	✓	✓	✓		✓
cobas	✓	✓	✓	✓	✓
FoundationOne	✓	✓	✓	✓	
Oncomine	✓	✓	✓	✓	

これらの製品が「医薬品横断的CDx」とされた場合には、新医薬品に対する新たなCDxの承認申請は不要

遺伝子変異に対するCDxが承認されていない場合…

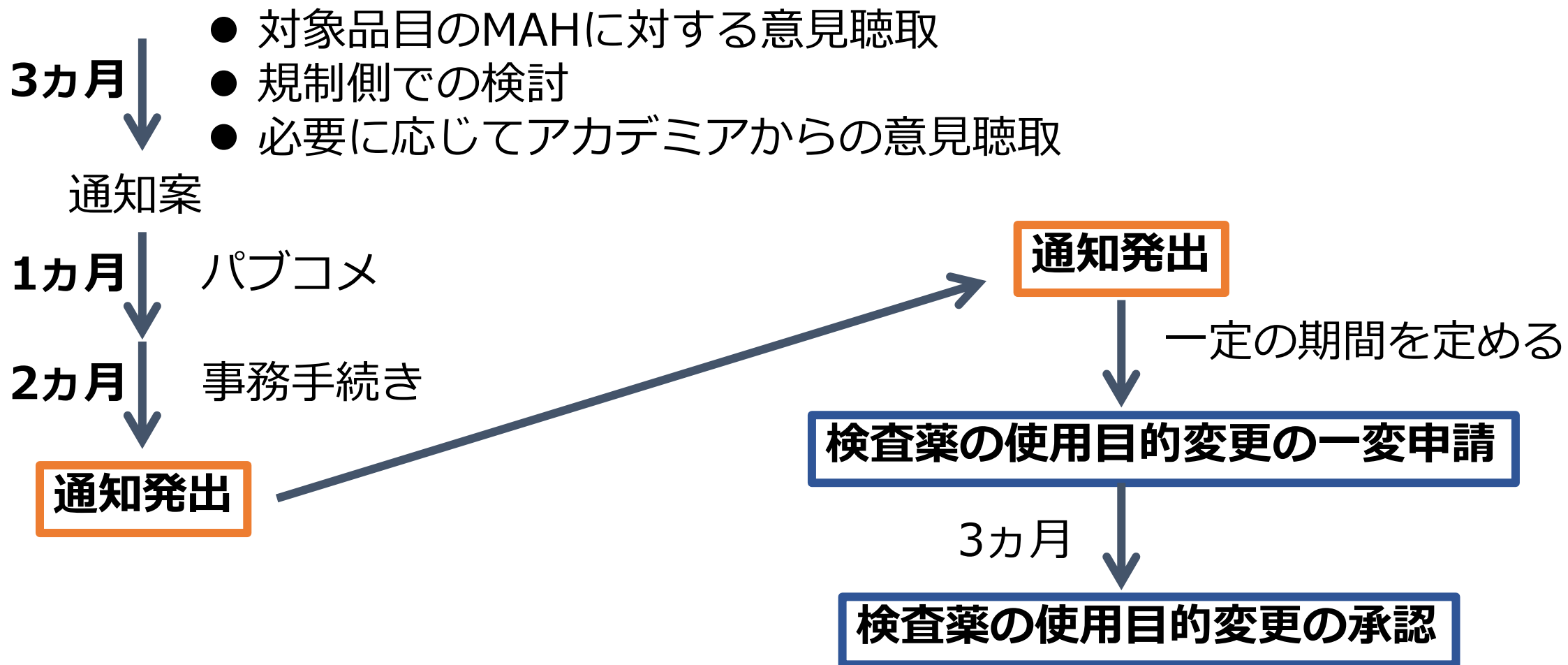
後発CDxの開発等を想定した場合に、我が国での標準的な検査を定める必要があり、引き続きCDxの承認申請は必要

医薬品横断的CDxの概要

- 同一のがん種と同じBMに複数のCDx製品が承認されている場合に、医薬品横断的CDxとすることができる。
- PMDAでの評価後に、医薬品横断的CDxとして扱うことが可能と判断された場合に、使用目的から対応する医薬品の記載を削除、変更する承認申請が行われる。
- 医薬品横断的CDxとして扱われるBMについては、既承認の検査製品で患者選択が可能であることを説明可能な場合には、新たな医薬品を開発する場合にもCDxを開発する必要はない。
- 企業の意向により、ある製品を横断化せずに、従前のCDxのままとすることは可能。ただしその場合にも、当該製品のかわりに他の横断的CDxの検査結果を以て医薬品の適応判定を行うことは可能。

医薬品横断的CDxの想定される具体的な流れ

横断的CDxの候補製品の提案提出



医薬品横断的CDxになることで、なにが変わるか

- 従前の使用目的（例）

癌組織から抽出したゲノムDNA中のXXX遺伝子変異の検出（非小細胞肺癌患者におけるAAA、BBB塩酸塩、CCCメシル酸塩又はDDD水和物の適応判定の補助）



- 新たな使用目的（例）

癌組織から抽出したゲノムDNA中のXXX遺伝子変異の検出（非小細胞肺癌患者における治療薬適応判定の補助）

- 添付文書での注意喚起

- 他のCDx製品との測定原理や製品設計等の相違を踏まえた検査実施時の注意喚起
- 当該製品が使用された臨床試験成績や他のCDxとの同等性を確認すべき旨の注意喚起
- 適応判定が可能な治療薬については、最新の情報をPMDAのウェブサイトで確認すべき旨の注意喚起

医薬品横断的CDxのコンセプト④

後発
CDx

後発CDxの開発に際しては疑似検体を使用した同等性試験も受入れ可能（疑似検体の作成が困難なIHCなどの病理検査製品は除く）



医薬品横断的CDx

同じ遺伝子を標的とする
検査製品



NSCLCに対する医薬品

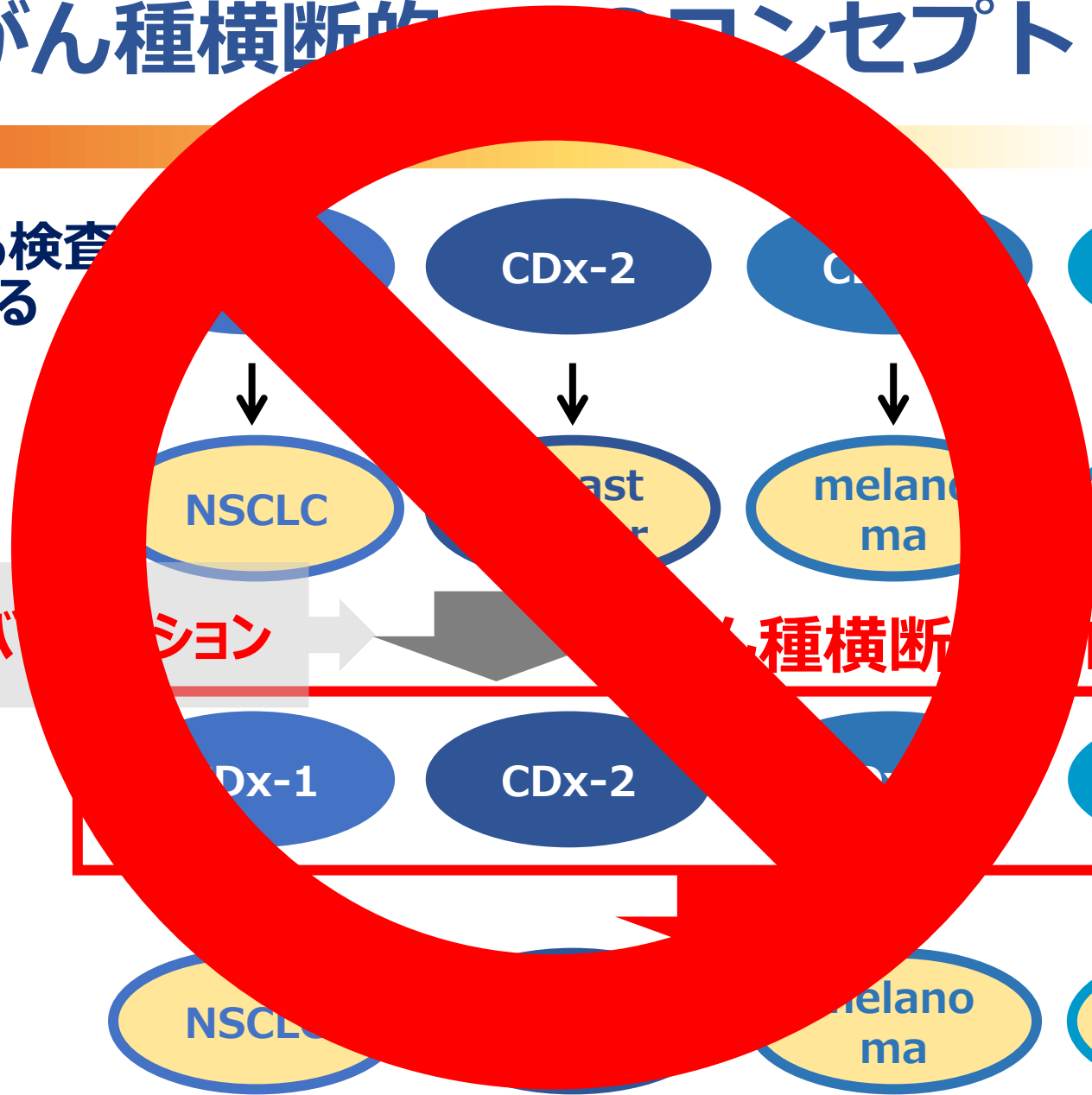
がん種横断的コンセプト

同じ遺伝子を標的とする検査
製品が承認されている

Drug-A

分析性能のバリエーション

がん種横断的CDx



「がん種横断的CDx」の問題点

- 同一の医薬品が複数のがん種で承認され、がん種毎に異なるCDxが存在する場合に、これらのCDxの互換使用のニーズはあまり高くない。
- 「がん種横断的CDx」とする場合、それぞれのがん種に対する分析性能のバリデーションデータが存在することが前提となるが、遺伝子パネル検査以外でこのような事例は限られる。
- 医薬品の新規のがん種への適応拡大に際してCDxの開発を不要とできるわけではなく、臓器横断的なCDxの開発にも応用できない。



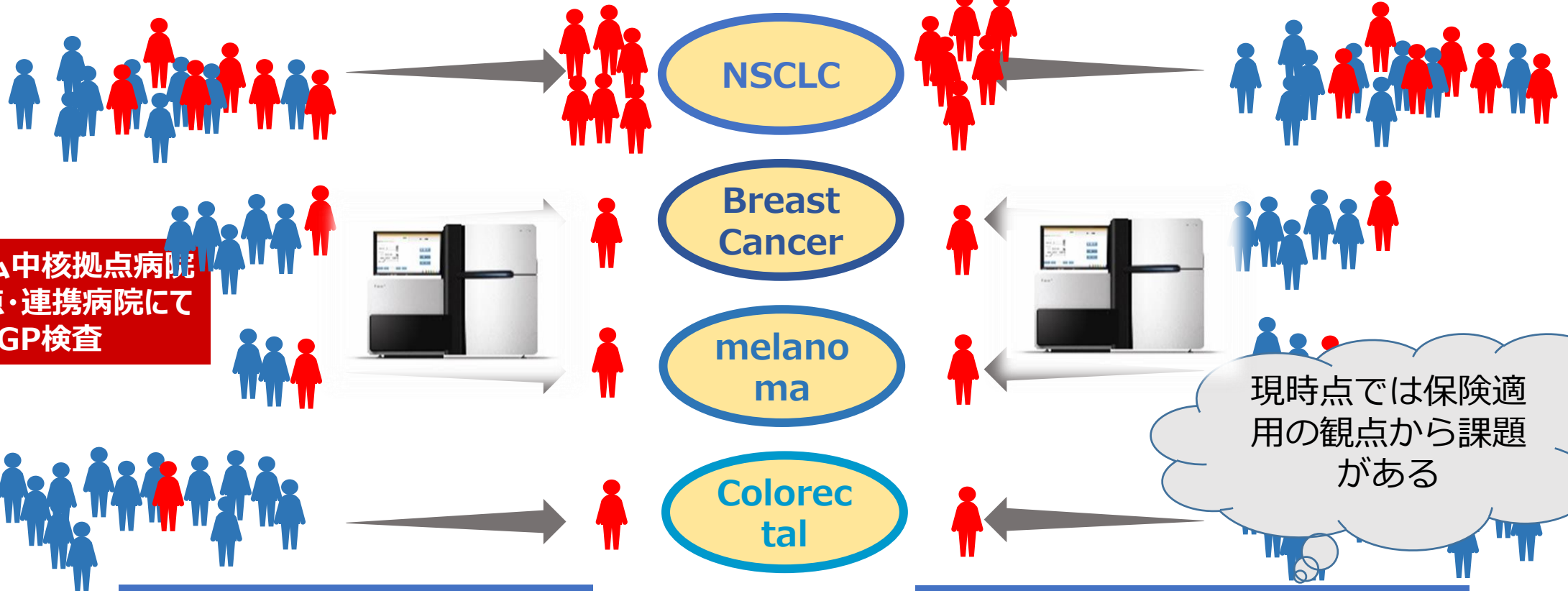
既承認のCDx製品を整理するやり方には限界がある

横断的CDxによらない 「臓器横断的CDx」の開発の考え方

臓器横断的なCDxの開発の考え方①

医薬品の臨床試験

市販後



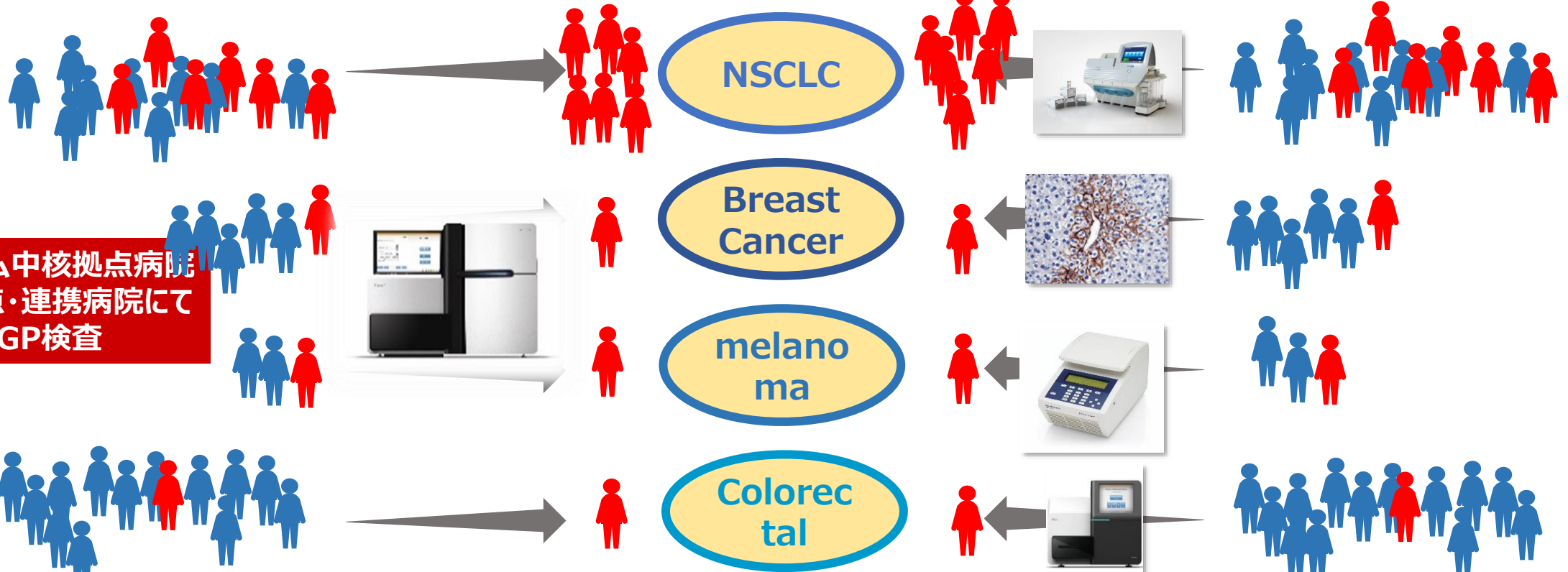
がん種横断的なパネル検査

パネル検査がCDxの承認を取得

臓器横断的なCDxの開発の考え方②

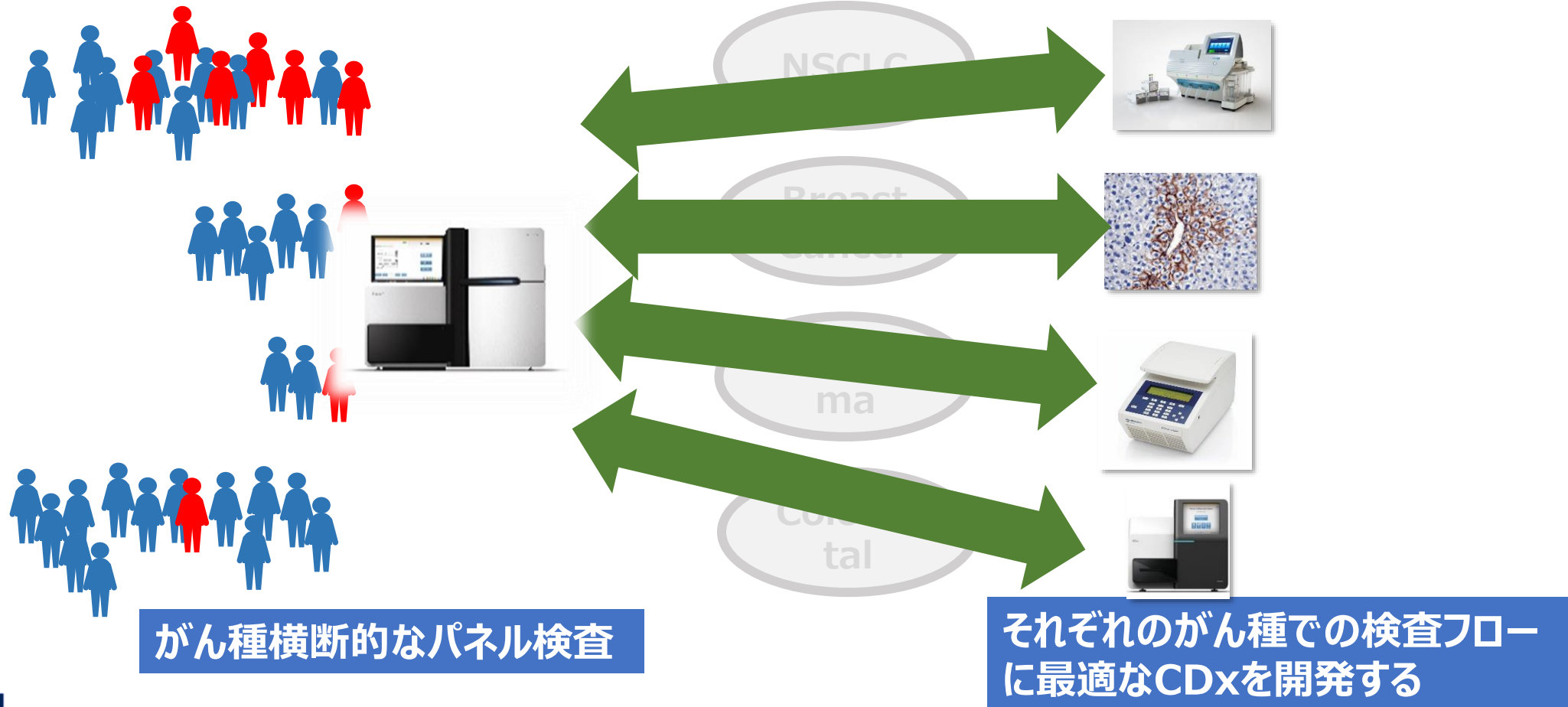
医薬品の臨床試験

市販後



臓器横断的なCDxの開発の考え方②

がん種及び製品毎に同等性試験を実施する必要がある



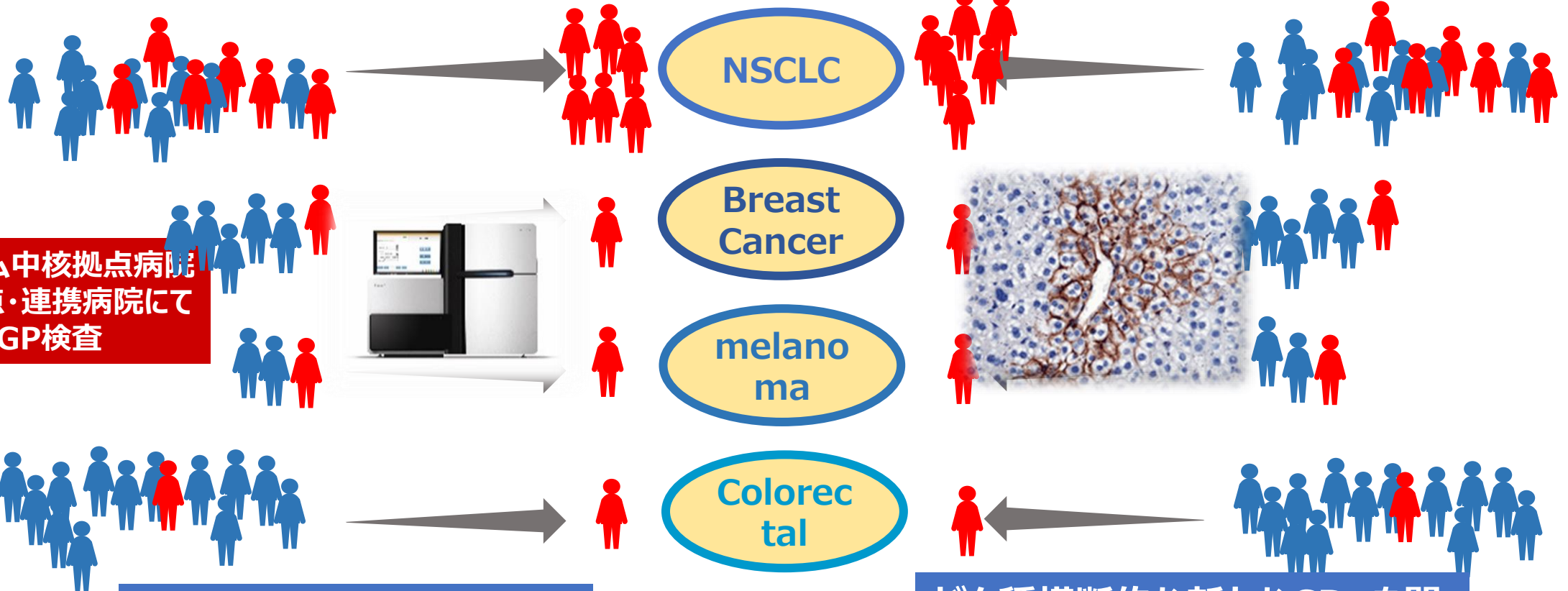
がん種横断的なパネル検査

それぞれのがん種での検査フローに最適なCDxを開発する

臓器横断的なCDxの開発の考え方③

医薬品の臨床試験

市販後



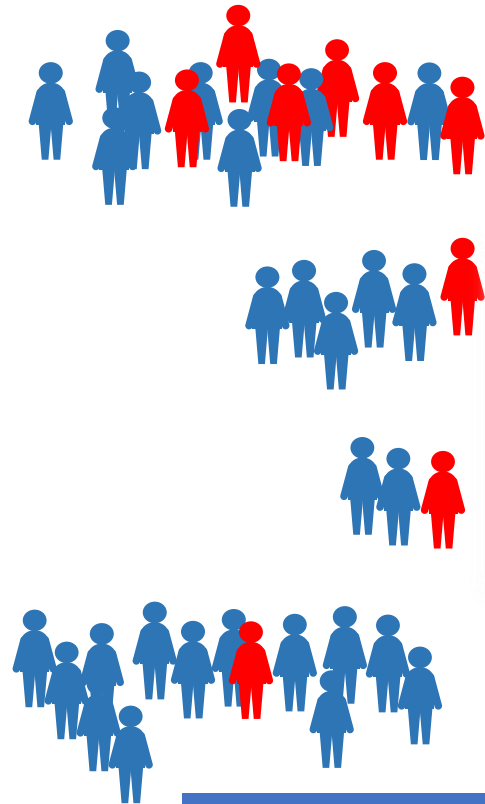
がんゲノム中核拠点病院
及び拠点・連携病院にて
CGP検査

がん種横断的なパネル検査

がん種横断的な新たなCDxを開
発する

臓器横断的なCDxの開発の考え方③

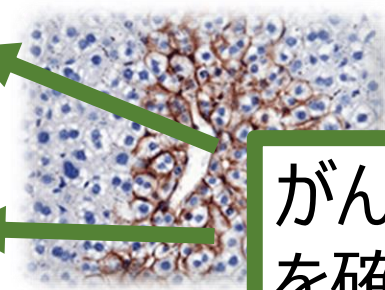
主要な集団で同等性を検証



Breast Cancer

melanoma

Colorectal



がん種ごとに分析性能を確認

がん種横断的なパネル検査

その他の集団でも比較

臓器横断的な新たなCDxを開

まとめ

- 既承認CDx製品を臨床的に妥当な範囲で医薬品横断的に使用可能とする「医薬品横断的CDx」の枠組みについては、最終化の準備が進められている。
- 一方で、複数のがん種の適応判定に使用可能な「がん種横断的CDx」については、利点が乏しく、引き続きの検討が必要と考えられている。
- 臓器横断的CDxの開発に際しては、主要ながん種（陽性例の組み入れが比較的容易ながん種）での同等性試験、及びその他のがん種での臨床検体での比較、分析性能試験からなるデータパッケージについて議論可能である。稀少がんのCDx開発に際し、臓器横断的なCDxの開発が推奨される。