

コンパニオン診断の現状～肺がんを例に～

2017年7月29日

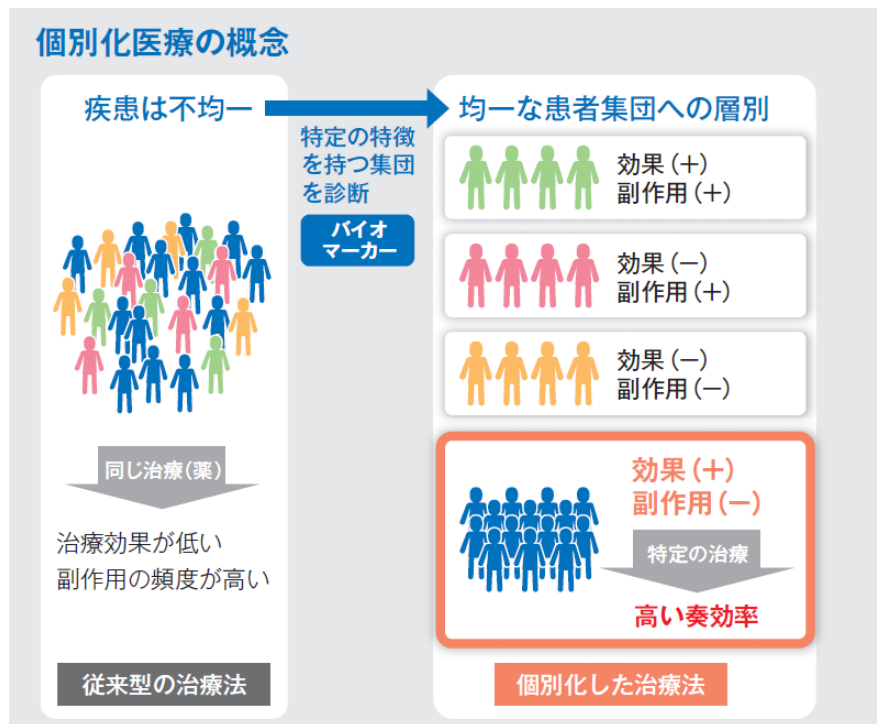
個別化医療に必要なコンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬～肺癌治療を例に～

NGSによるコンパニオン診断システム

個別化医療の概念

効果と安全性の両面で優れた治療法として世界的に関心が高まっており、特にがん治療などにおいて、今後の中心的役割を担うものと考えられています。



薬剤投与前に**バイオマーカー**と呼ばれる**特定の分子や遺伝子を診断**し、患者さんを層別化した上で、高い治療効果が見込める患者さんだけを対象に分子標的治療薬などの投与を行います。

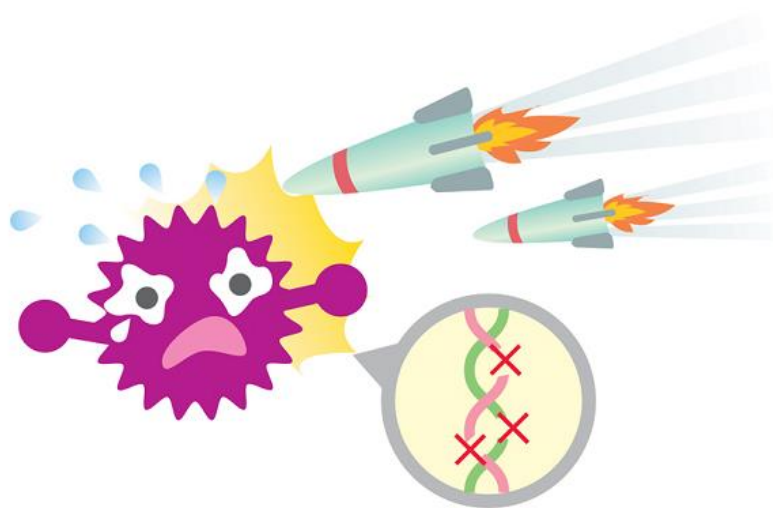
中外製薬株式会社 アニュアルレポート2011より

http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/downloads/jAR2011_12_06.pdf?blobheader=application%2Fpdf&blobheadertype1=content-disposition&blobheadervalue1=inline%3Bfilename%3DjAR2011_12_06.pdf&blobwhere=1396858121966&ssbinary=true

分子標的治療薬とターゲット

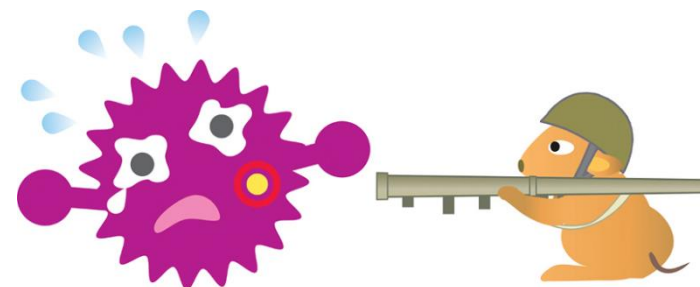
従来の殺細胞性抗がん剤との作用の違い

従来の殺細胞性抗がん剤



DNA複製・修復や細胞の増殖・分裂
の過程に作用

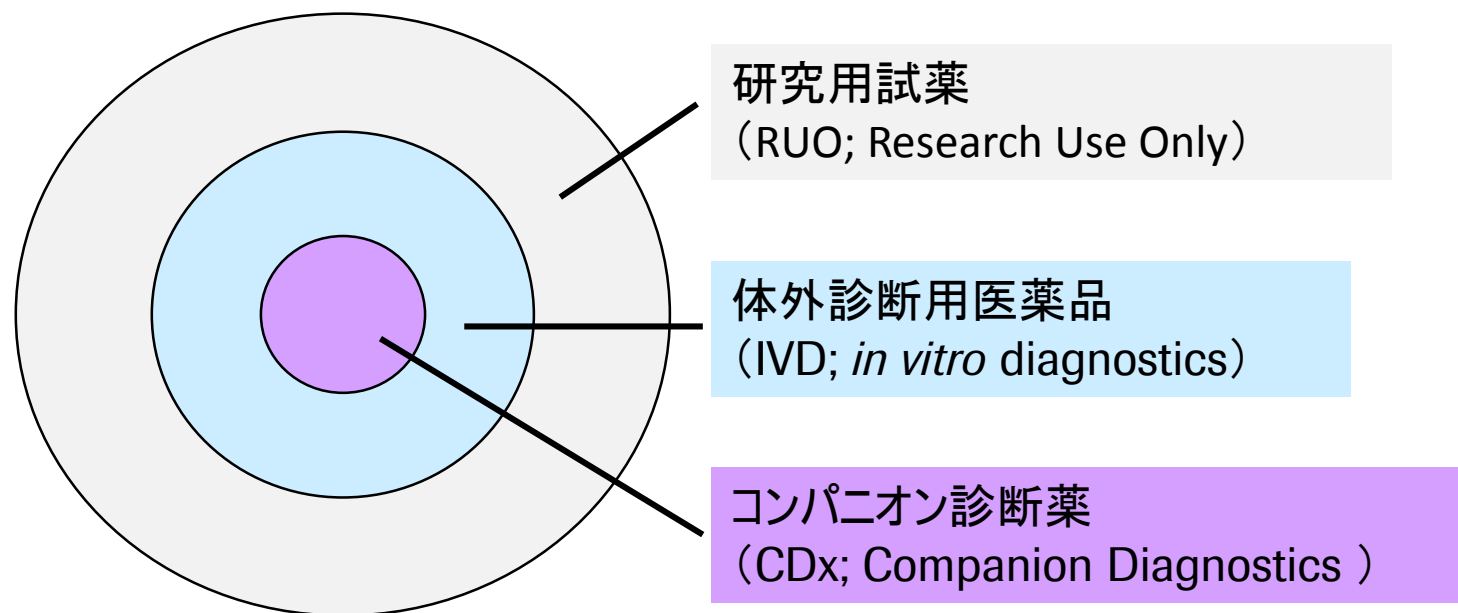
分子標的治療薬



がん細胞に特異的な増殖や転移に
関与する分子に作用

がん細胞への特異性が高い
⇒ターゲットの存在を確認する検査が必要

コンパニオン診断薬 薬剤と「寄り添う」診断薬



コンパニオン診断薬の一般的な定義

- 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 狭義（薬事上）の定義

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
（平成25年7月1日 日薬食審査発0701第10号）

承認申請に係る留意事項

- ◆コンパニオン診断薬と、セットとなる医薬品は原則として**同時期に承認申請**。
- ◆承認申請書の備考欄にその旨（コンパニオン診断薬、対応する医薬品が申請されていること）を記載。

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
（平成25年7月1日 事務連絡）

Q7 コンパニオン診断薬等に関連する医薬品及びコンパニオン診断薬等の添付文書の記載事項の留意点は何か？

- A7 医薬品の添付文書では、原則として**承認されたコンパニオン診断薬を用いる必要がある旨を、例えば効能・効果に関連する使用上の注意等の適切な箇所に明記することになる。**

コンパニオン診断薬 狭義（薬事上）の定義

コンパニオン診断薬等に該当する体外診断用医薬品の製造販売承認申請
に際し留意すべき事項について
(平成26年2月19日 薬食機発0219第4号)

製造販売承認申請書に記載する事項

(1) 使用目的欄

ウ 臨床的意義

コンパニオン診断薬等であることが明確になるように、**関連する医薬品の一般的名称**及び当該医薬品の投与における体外診断用医薬品の必要性（適応の判定、副作用の予測、投与量の判断等）について**記載すること。**

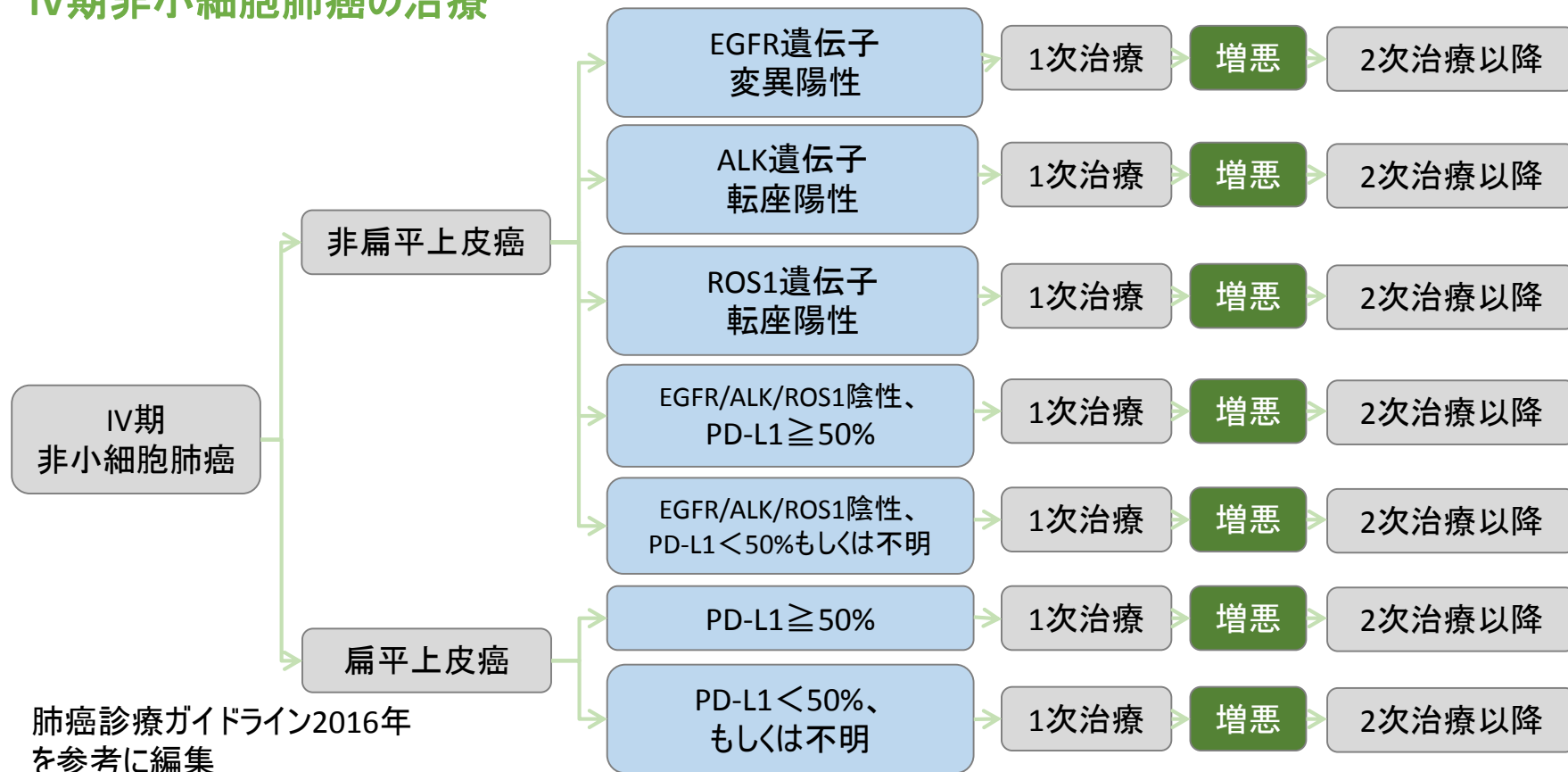
個別化医療の概念とコンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬～肺癌治療を例に～

NGSによるコンパニオン診断システム

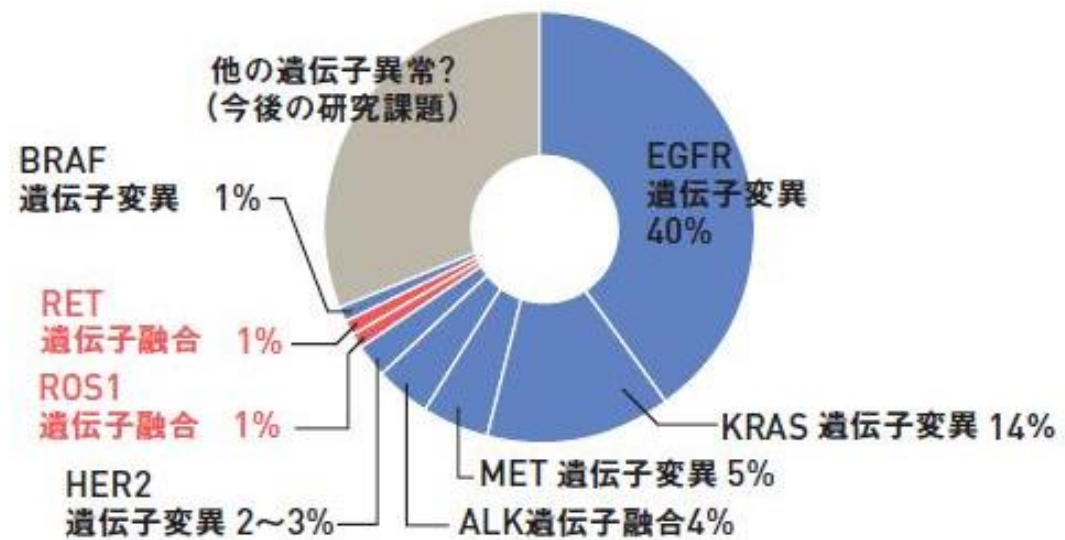
日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

IV期非小細胞肺癌の治療



非小細胞肺癌の遺伝子異常

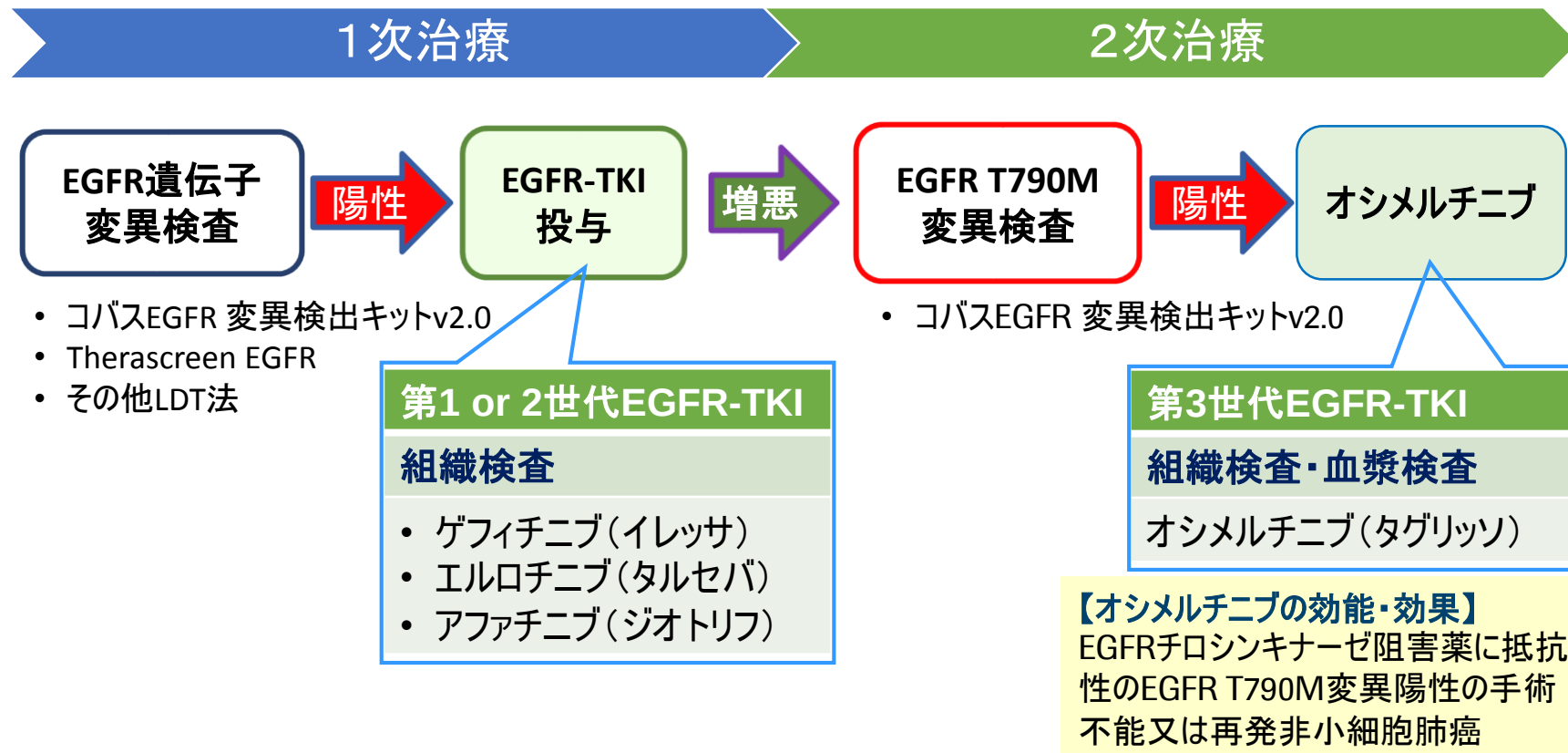
日本人の肺癌の原因となる遺伝子異常



ロハスメディカルWebページより引用
http://lohasmedical.jp/archives/2012/04/post_192.php

肺癌診療ガイドライン EGFR遺伝子変異検査のフロー

EGFR-TKI耐性後の治療戦略に、EGFR遺伝子検査（T790M変異）が必須となりました。



肺癌診療ガイドライン ALK融合遺伝子検査

非扁平上皮癌



特定非営利活動法人
日本肺癌学会
The Japan Lung Cancer Society

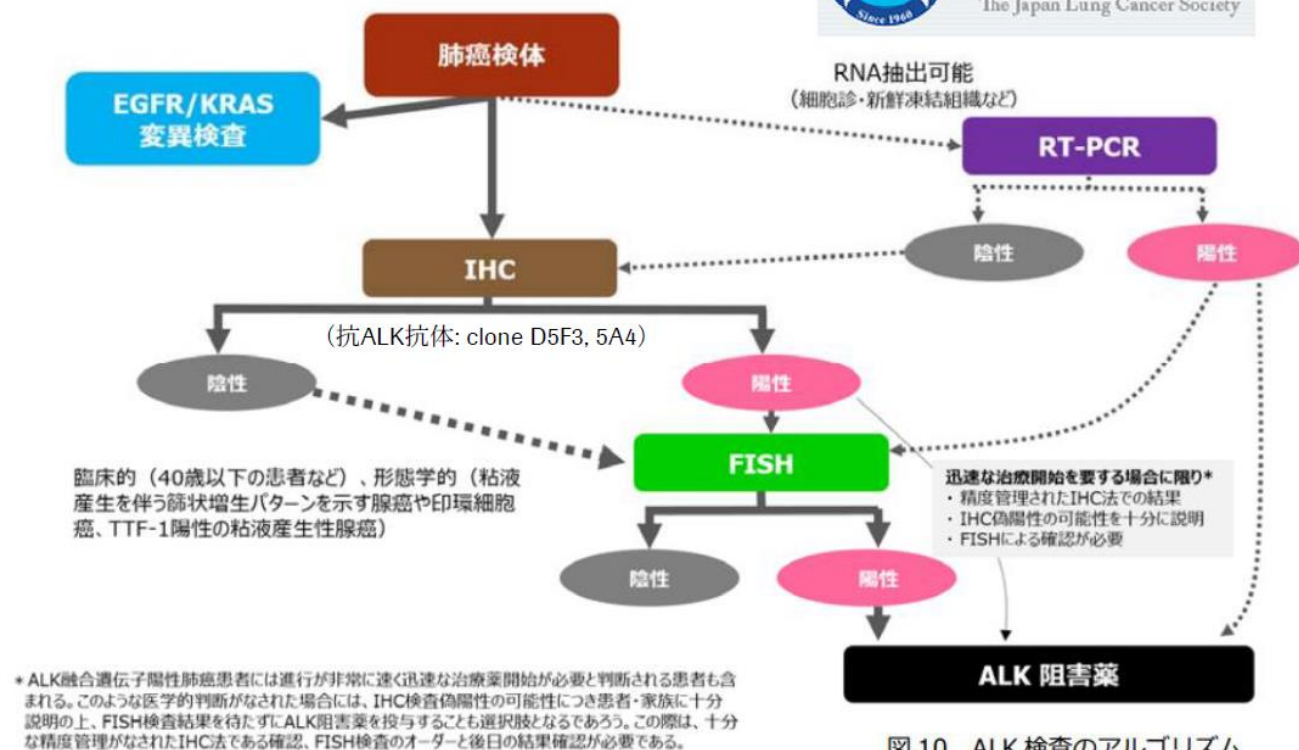
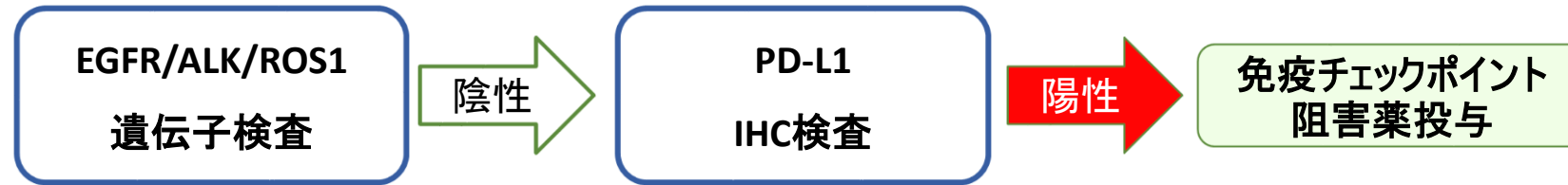


図 10 ALK 検査のアルゴリズム

肺癌治療ガイドライン

PD-L1 IHC検査

- 非扁平上皮癌



- 扁平上皮癌



免疫チェック阻害薬と効果予測

PD-L1 IHC 検査

- PD-L1 IHC 検査は積極的に臨床治験に組み入れられ、コンパニオン診断検査として開発が進められてきた。
- そのため、薬剤ごとにコンパニオン診断テストが開発され、診断基準も異なっている。

薬剤	Nivolumab (Opdivo)	Pembrolizumab (KEYTRUDA)	Atezolizumab (TECENTRIQ)	Durvalumab
製薬会社	BMS / 小野	Merck	Roche	AstraZeneca
抗体クローン	Dako 28-8	Dako 22C3	Ventana SP142	Ventana SP263
免疫染色 プラットフォーム	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA
FDAでの承認	Complementary Dx	Companion Dx	Complementary Dx	Not Approved
日本での承認	体外診断薬	コンパニオン診断薬	未承認	未承認

「肺癌患者における PD-L1 検査の手引き」(日本肺癌学会)より引用

Companion DxとComplementary DX

米国での概念

- Companion Dx
医薬品の安全性と有効性を担保するために、
医薬品の投与に**必須**の診断薬
- Complementary Dx
医薬品の投与の際に参考となる情報を提供するが、
必須の診断薬ではない

日本のニボルマブとPD-L1 IHC 28-8の関係は；

- PD-L1 IHC 28-8＝ニボルマブの体外診断薬と明記して認可。
- ニボルマブ＝添付文書上 PD-L1 IHC 28-8による患者選択は必要とされていない。

➡ **米国同様のコンプレメンタリー診断薬の位置付け**

※ただし運用に当たっては『肺癌患者における PD-L1 検査の手引き』を参照のこと。

個別化医療の概念とコンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬～肺癌治療を例に～

NGSによるコンパニオン診断システム

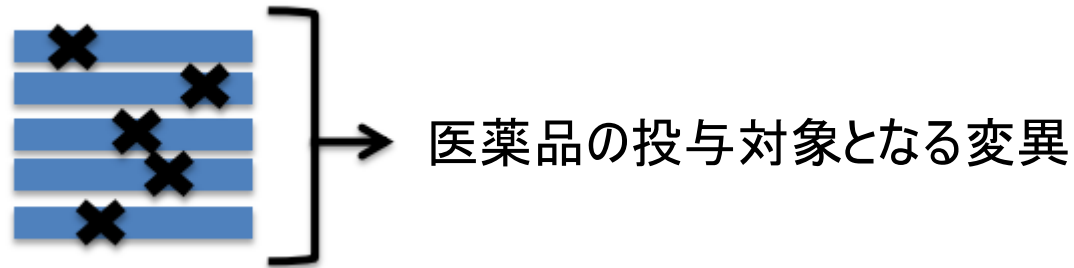
NGSを用いたコンパニオン診断システム

想定されるケース

【例1】

疾患との関連が疑われる変異部位が複数ある場合

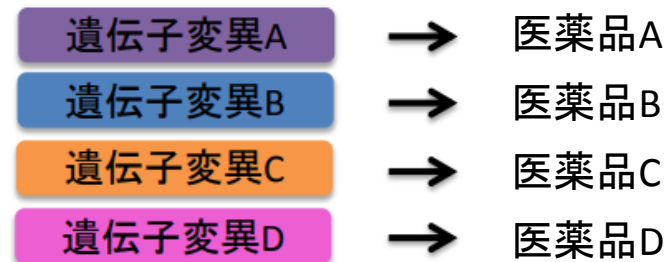
BRCA 1/2遺伝子変異など



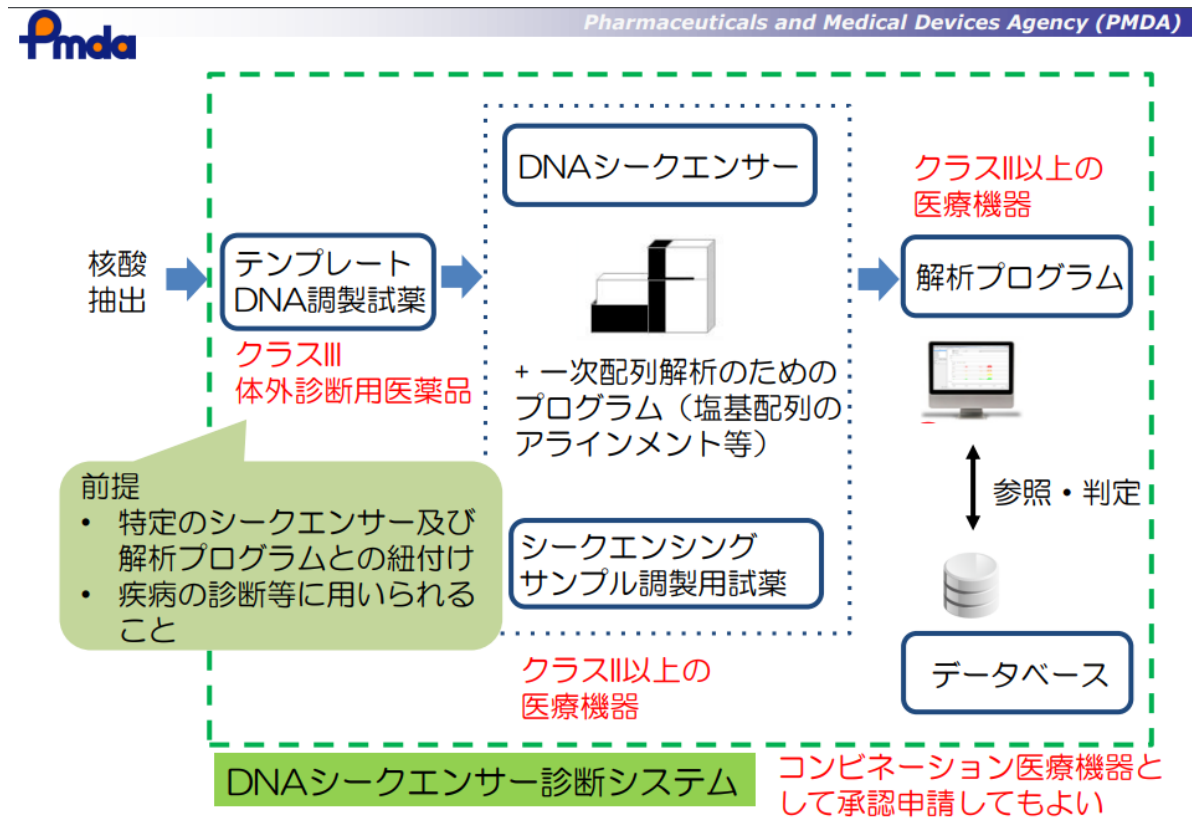
【例2】

投与する医薬品の決定に際して、複数のバイオマーカーの検査が必要な場合

肺癌など



NGSを用いたコンパニオン診断システム



日本遺伝子診療学会2016
PDMA 柳原玲子様 発表資料

NGSを用いたコンパニオン診断システム 規制上の取り扱い

遺伝子検査システムに用いるDNAシーケンサー等を製造販売する際の取り扱いについて
(平成28年4月28日付け薬生機発0428第1号・薬生監麻発0428第1号)

研究用シーケンサーの取扱い

疾病の診断等を目的としてDNAシーケンサー診断システムを利用する場合、

- ◆ 承認されたDNAシーケンサーを用いることが望ましい
- ◆ 研究用として販売されたDNAシーケンサーを利用して DNAシーケンサー診断システムを構築する場合、**医療機関等の責任において、当該DNAシーケンサーを用いた場合の診断システムの性能を確認すること。**

臨床的意義が未知な検査項目の取扱い

- ◆ 承認の対象とはならない。
- ◆ 医師が必要と判断した場合に限り、検査結果を出力することは可。
臨床的意義及び分析的妥当性は未知である旨、医師に伝わるよう十分配慮が必要。
- ◆ 当該検査項目の臨床的意義等に関する表示、添付文書への記載、広告を行うことはできない。

Doing now what patients need next