

コンパニオン診断薬とバイオ医薬品

協和発酵キリン株式会社 研究本部 開発研究所

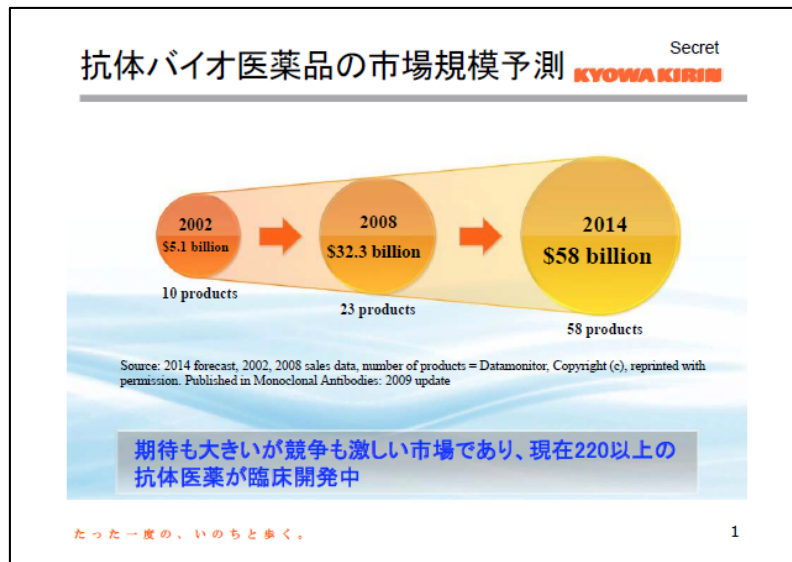
高橋 健

経済成長の停滞、高齢化及びそれに伴う医療財政の圧迫等による社会環境要因、並びにこれまでに承認された医薬品による治療満足度の上昇などにより、新しい医薬品に求められる有効性、安全性の基準はますます高まっている。このような中、がん、関節リウマチ、感染症など未だに有効な治療法のない疾患に対して、特異的な標的を持つバイオ医薬品は新たな治療法となることが期待されている。

しかし、抗原発見の限界（抗体バイオ医薬品の

場合）及び研究開発投資の上昇などで、医薬品の研究開発が困難になってきていることも指摘されている。製薬企業は、バイオマーカーやコンパニオン診断薬（CoDx）の開発を切り札に、個別化医療を目指すことで医薬品の承認取得の確率を上げる試みを診断企業などと協業して精力的に取り組んでいる。

本講演では、本邦での CoDx の開発に焦点をあて、CoDx の課題やその課題解決に向けた取り組みなどを紹介する。



Secret
AKIRIN

バイオマーカー、コンパニオン診断薬が切り札

□しかし、研究開発投資の上昇、承認される新規有効成分数の減少が続き、医薬品の研究開発は困難になってきている

図1-6 医薬品1剤あたりの創出コスト (\$M)

年	臨床前 (Pre-clinical)	臨床 (Clinical)	合計
1975年	138	0	138
1987年	318	0	318
2000年	802	0	802
2010年	1778	0	1778

図1-5 日米製薬企業の研究開発費とFDAでの承認新薬数推移

□バイオマーカー開発、コンパニオン診断薬 (CoDx) 開発が切り札に！
□それによる個別化医療の推進

たった一度の、いのちと多く。 編集: 医薬産業政策研究所・林邦彦 医薬開発におけるバイオマーカーの役割, 2013年3月

Secret
KYOWA KIRIN

コンパニオン診断薬 (CoDx)

特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、その使用対象者に該当するか否かをあらかじめ検査する目的で使用される体外診断用医薬品

例 「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」という効能効果を有する抗がん剤の使用前に、その患者さんがALK融合遺伝子陽性か否かを検査するために用いる診断薬

製薬企業がCoDx開発を推進する理由
(治療対象患者数の減少を導くにも関わらず)

- 効果を示す患者を特定することにより、後期臨床試験のサイズダウンができ、開発期間が短縮できる
- 特定の患者でも、高い効果が得られれば承認取得の確立が高まる
- 高い効果は、適切な薬価が得られ、市場浸透が早い。また、マーケットシェアを効率よく高めることができる

図2 患者層別マーカーを用いた開発を行っている品目数 (フェーズI開始時集計)

出典: 医薬産業政策研究所「バイオマーカーが医薬品開発の生産性に与える影響 (政策研ニュースNo.35, 2012年3月)」

たった一度の、いのちと多く。

Secret
KYOWA KIRIN

本邦でのビジネスモデルの誕生

医薬とCoDxの同時期承認・発売例

医薬 (新薬)			診断薬			
	承認日	発売日	承認日	保険適用開始日	発売日	保険点数
ポテリジオ® (モガムリズマブ) 協和発酵キリン			ポテリジオ®テスト IHC/FDM 協和メデックス			
再発又は難治性のCCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫	2012年3月30日	2012年5月29日	2012年3月2日	2012年4月1日	2012年5月7日	10,000点
ザーコリ® (クリゾチニブ) ファイザー			Vysis® ALK Break Apart FISH ブローベケット アポットジャパン			
EML4-ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌	2012年3月30日	2012年5月29日	2012年2月29日	2012年4月1日	2012年5月	6,520点

たった一度の、いのちと多く。 高橋健(製薬協) 第3回レギュラトリーサイエンスシンポジウム2013.09.07

Secret
KYOWA KIRIN

CoDx及び関連する医薬品に関する 技術的ガイダンス

薬機発第1224029号
平成25年12月24日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長

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

コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の取扱いについては、「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日付け薬食審査発0701第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)等において示されているところですが、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、コンパニオン診断薬及び関連する医薬品を開発する際の考え方や留意点を記した技術的ガイダンス及びそのQ&Aについて別添1及び別添2として取りまとめましたので、報告します。

なお、本ガイダンス及びQ&Aは、現時点の科学的知見に基づく基本的考え方を取りまとめたものであり、必ずしもこれらに示した方法を固守するよう求めるものではありません。

たった一度の、いのちと多く。

5

Secret
KYOWA KIRIN

CoDx開発に残された課題(赤字)

項目	課題
早期開発着手	・医薬(新薬)の低い成功確率
医薬情報の共有	・開発初期段階の医薬情報(特許)を、社外開示する難しさ ⇒自社内あるいはグループ会社内に体外診断用医薬品開発機能を併せ持つ製薬企業もある
薄い利益構造	・測定技術等の向上による開発費用の上昇 ・2100点問題 ・1回使用(医薬との違い)
開発プロセスの違い	・開発時間軸の違い(審査期間、償還時期が不確定) ・CoDxの開発に関するガイドラインなし(2013年9月時点) ⇒薬食審査発0701第10号 課長通知がでる(2013.07.01) CoDxの開発方法や申請要件について具体的に明示されず。 ⇒薬機発第1224029号 PMDAからガイダンスがでる(2013.12.24)
グローバル化	・各国規制の不一致(医薬品のグローバル化に伴う、CoDxのグローバル化。各国の償還価格ばらつきも小さくない) ・診断薬企業規模の格差大
公的医療費増	・価値創出に見合った高い保険点数(医薬の場合は高額薬価) ⇒公的医療費の負担は決して小さくない ・1対1対応、LDTの非推奨

たった一度の、いのちと多く。

改稿_高橋健(製薬協),第3回レギュラトリーサイエンスシンポジウム2013.09.07

Secret
KYOWA KIRIN

Beyond CoDx

At the end of October, 2013, FDA's Elizabeth Mansfield said
"The companion diagnostic paradigm is changing. With next-gen sequencing, you can get all the information you need with one test."

In addition, FDA's Richard Pazdur (A director of the OHOP in CDER)
"The paradigm of each drug with its own companion diagnostic will not be a coherent drug development pattern as we go forward in oncology."

米国の非営利団体Friends of Cancer Research(FOCR)が、2013年11月から biomarker-driven master protocolをスタートさせた。

扁平上皮がんが期待できそうな分子標的薬の新薬候補5種(5社の製薬企業)を持ち寄り、FDAとNCI、医療機関と連携して行うPh-2/3臨床試験を行う。CLIA法に従い精度保証されたバイオマーカー解析を行い、患者が持つ遺伝子変異を同定、最適な分子標的薬に割り当て臨床試験に登録する、というもの。

米国では、マルチシーケンスと複数の抗がん剤選択により、個別化医療が推し進められつつある。

たった一度の、いのちと多く。

Mastering Protocol, BioCentury November 4th 2013.
宮田満@日経バイオテック (20131219)

7