

コンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングに関する検査項目別評価指標の考え方

1. はじめに

コンパニオン診断薬は、医薬品の使用に際し、その効果や副作用をあらかじめ予測し、適切な投与対象となる患者を特定したり、投与量を決定するために使用される診断薬であり、通常の診断薬とは異なった評価が必要となる。特にコンパニオン診断薬の使用対象となる医薬品の臨床性能試験結果が、コンパニオン診断薬の臨床性能評価に重要な意味を持つ点が特徴となる。こうしたコンパニオン診断薬の臨床性能の評価においては、開発段階の途中で、診断用のキットを変更する場合、既存のコンパニオン診断薬の後発品の申請の際、あるいは既存の医薬品に対する後付のコンパニオン診断薬の開発の際などに、異なる診断手法間の臨床性能データのブリッジングにより相互のデータを比較し、評価に際して有効利用することが望まれている。ここでは、コンパニオン診断薬をその検査対象物質や検査手法ごとに分類し、臨床性能のブリッジングに関して、カテゴリーごとに具体的な考え方を示すものである。遺伝子配列の判定及び病理検査に関する後発コンパニオン診断薬の臨床性能の同等性に評価指標に関しては、別途詳細な解説を加える。

2. ブリッジングの定義

ブリッジングとは、標的を同じくする異なる診断薬(法)間の同等性及び相関性を評価し、相違点とその原因を明らかにすることにより、片方の試験において得られたデータを他方の試験結果に変換して利用することを示す。使用する場面としては、後発品の同等性評価、開発途中でのプロトタイプから製品版への変更、製品の仕様変更、同一標的分子に対する異なる診断薬間の相関性評価などが考えられる。特に後発品の評価においては、分析学的同等性を示すことが、臨床性能のブリッジングとなる。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標の考え方は、コンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングに関して現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標の考え方が対象とするコンパニオン診断薬の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。

4. コンパニオン診断薬の分類とブリッジングの可否

コンパニオン診断薬をその検査対象物質や検査手法ごとに分類するとともに、利用可能な検体ごとにブリッジングの容易さ、及び可否を図にまとめた。すべての試験に関して、臨床情報付きの同一臨床検体が利用可能な場合には、その判定結果の一致率から同等性評価は可能であり、不一致例の解析によりブリッジングが可能となる。開発過程における仕様変更や、企業内での後発品の開発に当たってはこのような臨床検体が利用可能であるが、他社における後発品の開発など

の場合にはこうした臨床検体の利用が困難であるため、後発品の臨床性能のブリッジングに際しては、新たな同一臨床検体を用いた分析学的同等性評価試験を行う。

5. ブリッジングにおいて検査項目ごとに留意すべき事項

- DNA, RNA のタイピング・配列決定

(手法)DNA; 特異的 PCR, シーケンシング、NGS, DNA chip

RNA; RT-PCR, RNA-seq (NGS)

ダイレクトシーケンス法等により真の値(正解)を知ることができるため、同一臨床検体がなくてもブリッジングが可能となる。コンパニオン診断薬としての応用も多いカテゴリーであるので、後発品の臨床性能の同等性評価に関して別途詳細な評価手法をまとめる。

- DNA の定量及び微量検出

(手法)

RT-PCR, CGH, FISH, デジタル PCR

定量的評価が必要となるため、ブリッジングに際しては両者の用量反応性に注意して、変換係数及びカットオフ値の設定を行う。特に、微量検出に関しては、検出法の感度、検出限界に注意するとともに、コンタミネーションの影響を排除する。同等性の評価においては、濃度既知の標準 DNA 検体の利用が有効である。

- DNA(染色体)の修飾及び構造変化

(手法)

バイサルファイトシーケンス, NGS, CGH, FISH, LC-MS, 特異抗体、特異的 PCR

DNA メチル化などのエピジェネティックな変化の解析、及び転座等の染色体異常を含んだ大きな構造変化の検出として、様々な検査手法が存在する。エピジェネティック解析に関しては、後天的な変化で環境因子の影響を受けるため、同一臨床検体を用いて評価を行うことが重要である。また、染色体の構造変化に関しては、NGS 及びマルチカラー-FISH 等の高感度かつ網羅的な診断法の利用が望まれるが、特定の変化のみを検出する場合には、特異的 PCR など感度と特異性の高い診断法の利用が有効である。特異抗体の利用に際しては、抗体の反応性の差異に注意する。

- RNA 発現解析(定量)

(手法)

DNA マイクロアレイ、RT-PCR、NGS(RNA-Seq)

網羅的解析法として、DNA マイクロアレイや NGS による発現解析が有効であるが、この場合、測定値より診断結果を導くためのアルゴリズムの評価もブリッジングに際して重要となる。アルゴリズムを変更した場合には、新たなバリデーションセットを用いてその有効性を検証する必要

がある。RNA 試料の取り扱いに際しては、その安定性に注意し、品質チェックを行うとともに診断結果を保証するためのサンプルの受け入れ基準を明確にする。

- タンパク質の検出・定量

(手法)ELISA、酵素活性

比較的確立された手法であるので、分析学的なバリデーションは取りやすい。ELISA の場合には、使用する抗体の反応性の違い(特異性、交差性)が判定結果に影響を与える可能性がある点に注意し、開発過程におけるブリッジングに際しては、臨床情報付きの同一臨床検体での比較を行うとともに、結果の乖離例に関しては、臨床情報を元に妥当性を検証し、カットオフ値の調整などのブリッジングを行う。後発品のブリッジングにおいては、分析学的同等性を示すことにより、臨床性能の同等性を評価する。

- 代謝産物の検出・定量

(手法)

LC, LC-MS, ELISA

LC, LC-MS を用いた分析法においては、適切な標準品を用いることにより絶対的かつ定量的な評価が可能であるため、ブリッジングは容易である。内在性バイオマーカーの検出に際しては、バックグラウンドでの定量値の変動に注意するとともに、検出感度、用量反応性を考慮してブリッジングを行う。ELISA を用いる場合には、用いる抗体の反応性の差異に注意する。

- 病理学的検査

(手法) IHC, FISH, マイクロダイセクション、(イメージング MS)

病理組織切片を使った免疫組織染色などの手法で、サンプル調製を含めブリッジングが難しいと考えられる。DNA を対象とした FISH 法に関しては、結果を遺伝子型の判定で置き換えることにより、ブリッジングが可能となる場合がある。コンパニオン診断薬としての応用も多いカテゴリーであるので、後発品の臨床性能の同等性評価に関して別途詳細な評価手法をまとめる。

6. 異なるカテゴリーのコンパニオン診断薬とのブリッジング

試験原理が異なる場合には、同一臨床検体を用いた場合においてもブリッジングを行うことは難しい。ただし、融合遺伝子を FISH 法で検出する場合や、生成する変異タンパク質を抗体にて検出する方法の場合に、診断の目的がゲノム遺伝子配列の変化に帰属でき、ダイレクトシーケンス法による配列確認ができる場合などは、真の値を知り得る第三者法を用いてブリッジングが可能である。

ゲノム上に目的とする変異が確認できた場合においても、変異タンパク質が発現しない、別の変異によりその表現形質が抑えられるなどの理由により、患者の薬剤感受性等と一致しないこともありうるため、遺伝子型の判定結果のみにより正しい予測ができない場合も考慮し、表現形質

を重視して異なるカテゴリー間のコンパニオン診断薬のブリッジングを行う。

7. ブリッジングが必要とされるケースごとの留意点に関する補足説明

具体的にブリッジングが必要となるケース（用途）により、同一臨床サンプル利用の可能性、及び要求すべき同等性のレベルに差があることが考えられるため、想定されるケースごとに特徴となる留意点を以下に示す。

ケース1 開発段階での自社開発品どうしのブリッジング（プロトタイプから製品版へのブリッジング）

開発初期のプロトタイプの診断法から、製品版となるコンパニオン診断薬への移行に伴い、臨床性能データのブリッジングが要求される場面は多いが、適切なブリッジングにより既に得られた臨床性能データを有効利用することが可能となる。この際には、同一臨床検体を用いた前向きな臨床情報の取得が容易であることから、そのような試験デザインを考えることが推奨される。また、結果の乖離例における真値の検討がなされ、その結果がブリッジングに反映できれば、必ずしも同等性は高い必要はない。最終製品版としての CDx が主な臨床性能試験において使用されることが望ましいが、プロトタイプの診断法が用いられた場合でも製品版との同等性を示すことにより、製品版の臨床性能を評価可能である。この際、結果の不一致例の評価に当たり、プロトタイプ陽性例に対しては投与患者の臨床情報が得られ評価可能であるが、陰性例に対しては投与データがないため評価ができないケースもある。この場合には、シュミレーション等により同等性の評価を行う必要がある。

ケース2 開発段階での他社開発品（プロトタイプ）から自社開発品（製品版）へのブリッジング

開発段階において、他社（協力企業）からの技術導入により自社製品を開発する場合には、適切なブリッジングにより他社開発品の臨床データを利用できる可能性がある。この場合、自社開発品の評価に用いる臨床サンプルを用いて、他社開発品とのデータの比較を行うことが有効となる。ケース1と同様に、結果の乖離例における真値の検討がなされ、その結果がブリッジングに反映できれば、必ずしも同等性は高い必要はない。他社開発品の臨床データを利用できない場合には、別途まとめた後発品の同等性評価指標に従って臨床性能を評価する。

ケース3 自社開発品に対する後発品のブリッジング

適応試料の拡大や、試験項目の追加、試験法の改良等、自社の既開発品に対しての後発品を開発する場合、ブリッジングに際しては先発品の評価に使われた臨床情報付きの同一サンプルの利用が容易であると考えられるので、そのような目的で先発品での臨床検体を保存しておくことが推奨される。その上で、適応臓器の拡大など新たな臨床検体による評価が必要になる場合には、医薬品の臨床性能の差も考慮してブリッジングを行い、カットオフ値の設定など必要に応じた変更を加えることも重要となる。先発品で用いた臨床検体が使用できない場合には、別途まとめた

後発品の同等性評価指標に従って臨床性能を評価する。

ケース4 他社開発品に対する後発品のブリッジング

この場合には、先発品の評価に用いた同一の臨床検体が利用できない場合が多い。該当する医薬品の開発企業との協力によりこうした検体を入手することが望ましいが、対象となる試験法の枠組みに応じて、必ずしも先発品の評価に用いた同一検体は必要とせず評価が可能な場合もある。この場合には、新しい臨床サンプルを用い、別途まとめた後発品の同等性評価指標に従って先発品との分析学的同等性を評価する。

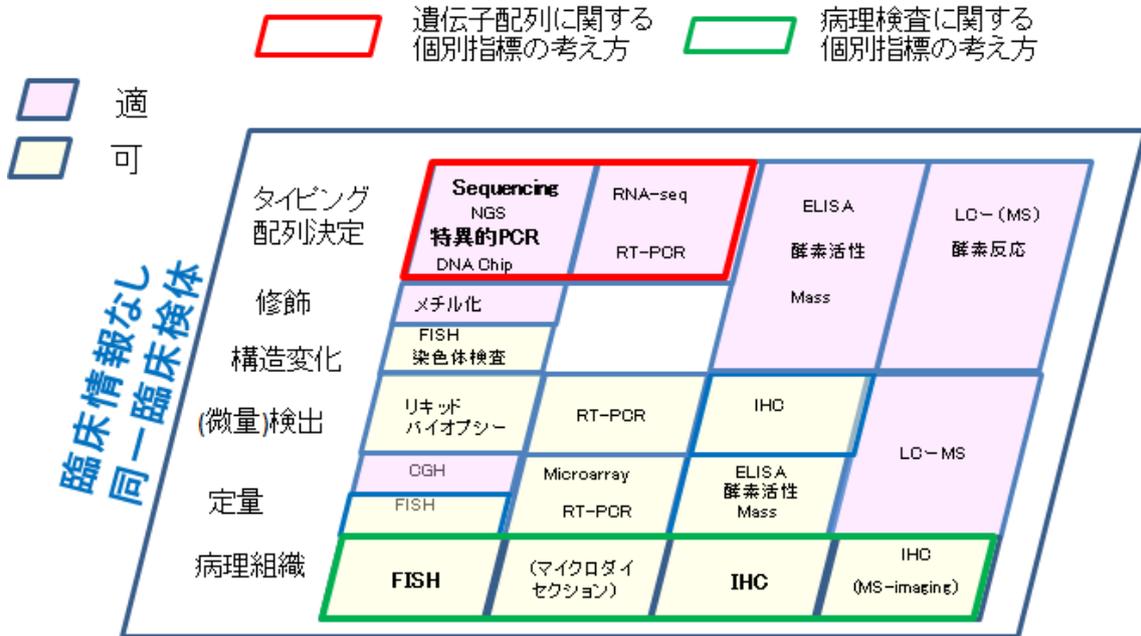
ケース5 既存の医薬品に対する後付のコンパニオン診断薬開発

この場合も、診断薬開発メーカーは対象医薬品の開発企業と協調してコンパニオン診断薬の開発を行うことが望ましい。既存の医薬品に対しては、通常の診断薬として認可されたもの、もしくは研究用試薬として使われる診断法が先行事例としてブリッジングの対象となると考えられるが、後付のコンパニオン診断薬の評価を行う上では、臨床性能試験データ付きのサンプルの利用が前提となる。この場合、先行事例と同一の臨床検体を用いることは難しいが、新しい臨床サンプルに対して、先発品を用いた同一検体での比較をすることによりブリッジングが可能となる。先発品そのものを後付でコンパニオン診断薬として申請する場合には、ブリッジングは必要とせず、既存の臨床性能データを利用可能であるが、この場合は陰性例のデータも評価に含める。

ケース6 同一バイオマーカーを標的とする他の薬剤に対する CDx とのブリッジング

原則的に CDx は対象となる医薬品との 1 対 1 関係にあり、同一標的を検出する他の診断法を CDx として用いることはできないが、別途示した後発コンパニオン診断薬の臨床性能の同等性評価指標に従って個別に同等性を示すことにより、当該 CDx の代用として対象薬剤を追加することが可能となる。

検査項目及び利用可能検体ごとのブリッジングの容易さ



削除