

201132052A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

コンパニオン体外診断用医薬品の
臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 池 田 正 行

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

コンパニオン体外診断用医薬品の
臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 池 田 正 行

平成 24 (2012) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究 研究代表者 池田 正行	P.1
---	-----

II. 分担研究報告

コンパニオン体外診断用医薬品を伴う医薬品の承認状況—日米英三極の比較検討— 池田 正行	P.4
--	-----

コンパニオン診断薬の審査標準化—コンパニオン診断薬の規制要件の状況調査— 嶋澤 るみ子	P.7
--	-----

テーラーメイド医薬品開発における障壁の検討 戸高 浩司	P.9
--------------------------------	-----

審査過程の明確化を目指した審査報告書のテキストマイニング 横井 英人	P.16
---------------------------------------	------

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究
平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 池田 正行（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）

研究要旨

テーラーメイド医療の発展により、医薬品開発に関するバイオマーカーの累積特許出願件数は、3890 件にも上る（1999 年-2005 年。医薬産業政策研究所リサーチペーパー No.46 2009 年 10 月）。このため、コンパニオン体外診断用医薬品（以下コンパニオン診断薬と略）が不可欠な分子標的医薬品の開発・申請事例が今後急増する可能性が高い。

テーラーメイド医療は、コンパニオン診断因子となるバイオマーカーにより、有効性・安全性のバランス判断が左右される。しかし、テーラーメイド医薬品開発とその承認審査におけるコンパニオン診断薬の位置づけや、コンパニオン診断薬の臨床性能試験の適切なあり方、その承認審査基準は未だ明確ではない。今後のテーラーメイド医療発展のためには、コンパニオン診断薬に関する臨床性能試験の科学的・倫理的妥当性を担保するための方策を明らかにし、承認審査基準を明確にすることが不可欠である。

上記を踏まえ、本研究では、コンパニオン診断薬の臨床性能試験が科学的・倫理的に適切に実施されるための方策を明らかにし、そのガイドラインと承認審査基準作成に資することを目的とする。

平成 23 年度は、研究代表者および研究分担者を中心に、研究協力者の協力も得て、下記の研究を実施し、いずれも大きな進展が認められた。

1. コンパニオン体外診断用医薬品を伴う医薬品の承認状況—日米英三極の比較検討—

欧米で承認されながら日本で未承認のコンパニオン診断薬を伴う医薬品の承認審査は 2008 年以降、急速に進み、今や欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となっている。今後は、コンパニオン診断薬を含めた体外診断用医薬品自体の開発・承認審査体制の整備が課題となると考えられる。

2. コンパニオン診断薬の審査標準化—コンパニオン診断薬の規制要件の状況調査—

FDA、EMA ともコンパニオン診断薬を伴う医薬品（治療用製品）の開発を推進する点は同様であるが、FDA が規制上の承認（許可）要件の理想的原則論を記載しているのに対し、EMA は実際の臨床試験デザインなどの具体的開発方法に重点が置かれている特徴があった。

3. テーラーメイド医薬品開発における障壁の検討

医薬品と医療機器にまたがる規制の仕組みを日米欧それぞれの規制の違いに着目し障壁について調査・分析した。いずれの規制当局にもコンパニオン診断薬の問題点は共通しているが、加えて本邦には体外診自体の問題もある。本邦における新薬の開発を停滞させないためには臨床性能試験も含めて指摘済みの問題点に対応するとともにコンパニオン診断薬開発と新薬開発についてのガイドライン案を早急に整備すべきと思われる。

4. 審査過程の明確化を目指した審査報告書のテキストマイニング

本年度は、コンパニオン診断薬の承認審査に関する知識ベースの構築に向けて、まずは、抗癌剤特に分子標的薬の審査報告書を対象にテキストマイニングを試みた。審査報告書の形態素解析やベクトル空間モデル・TF*IDF 法による重み付けによって、各分子標的薬の特徴となりうる単語を抽出できた。

研究分担者

嶋澤 るみ子（長崎大学 医歯薬学総合研究科
准教授）

戸高 浩司（九州大学病院 循環器内科
特任准教授）

横井 英人（香川大学医学部附属病院
医療情報部 教授）

研究協力者

小野 大樹（香川大学医学部 大学院博士課程）

A. 研究目的

1. コンパニオン体外診断用医薬品（以下コンパニオン診断薬）の臨床性能試験の在り方に対して適切な提言するために、コンパニオン診断薬を伴う医薬品の国内外の承認状況を系統的に比較検討した。

2. 米国FDAと欧州EMAより、それぞれコンパニオン診断薬とそれに対応する治療製品の開発についてガイダンス案が発表されたため、両ガイダンス案の内容検討を中心に、両規制当局の取り組みについて調査した。

3. 本邦におけるテーラーメイド医薬品開発を促進するために、日米欧における開発上の現況の障壁を調査する。初年度はコンパニオン体外診断薬の規制の違いに着目した。

4. コンパニオン診断薬の承認審査に関する知識ベースの構築を目指し、今回は、コンパニオン診断薬を検討する前に、その対象となる抗癌剤を検討する必要があると考え、パイロットスタディとして抗癌剤の中でも分子標的薬の承認審査報告書を対象にテキストマイニングを行い、テキストマイニングツールの評価・検討を行った。

B. 研究方法

1. 公開されている承認情報を用いて、FDAが承認済みのコンパニオン診断薬を伴う医薬品16品目について、日米英三極の承認状況を比較検討した。

2. ガイダンス案は、それぞれFDA及びEMAのwebsiteより入手した。

3. 1) 体外診断薬 IVD の規制・市場について及び 2) コンパニオン診断薬コンパニオン診断薬の規制・市場について、Web上に公開されている規制当局からのガイダンス文書など、及び商業調査レポートを調査し情報を抽出した。

4. 対象には、効能効果に偏りが少ない分子標的薬10種類を選定し、インターネット上に公開されている新薬承認審査報告書データベースから、各々の審査報告書を抽出した。形態素解析ツールには、インターネット広告やマーケティングの領域において感性分析の手法で定評のある、日本語解析エンジン「なずき」を採用した。

C. 研究結果

1. 2012年4月現在、16品目の効能効果は、1品目がHIV/AIDSであり、15品目が悪性新生物（うち固形癌6、血液・リンパ系8、多発癌1）だった。16品目中、日本で未承認は5品目、英国で未承認は3品目だった。日本より米国で先に承認された10品目での承認の遅れの中央値は30.6ヶ月だったが、これら10品目の日本での審査期間は14.6ヶ月だった。英国で先に承認された9品目での遅れの中央値は26.1ヶ月だった。国内の公的会議で要望が取り上げられていた4品目は、2008年7月から、2010年8月の間に全て承認されていた。欧米で承認されながら日本で未承認のコンパニオン診断薬を伴う医薬品の承認審査は2008年以降、急速に進み、2012年4月現在で、以前、国内の公的会議で要望が取り上げられた品目を含めて、欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となっている。今後は、コンパニオン診断薬を含めた体外診断用医薬品自体の開発・承認審査体制の整備が課題となると考えられる。

2.

1) FDA ガイダンス案

- ・体外コンパニオン診断機器 (in vitro companion diagnostic device) の定義・用途を記載

- ・体外コンパニオン診断機器とそれに対応する治療用製品の開発・審査・承認（許可）時の規制上の要件・原則を記載

- ・前向き検証による治療用製品（医薬品）との同時開発・承認（許可）が原則

2) EMA ガイダンス案

- ・対象をゲノムバイオマーカー（GBM）に限定し、分類と定義を行っている

- ・GBMの開発（探索・検証）に関する方法論の議論が主

- ・開発における臨床試験の具体的なデザイン案を提示（後向き検証の受け入れの可能性のある事例まで提示）

3.

1) 体外診の規制について

米国、欧州、日本とも医療機器として分類されているが、担当規制当局など細部に相違点があり、承認の早さや上市されるかどうか等に影響が生じていた。

2) コンパニオン診断薬について

Pharmacogenomics に関するものに限ると癌、精神科、感染症分野などに添付文書変更にまでいたるもの（コンパニオン診断薬としての明白な Output）が多く、内容は薬物代謝に関するものが多かった。承認に関して規制側の動きとしてはガイダンス案が米国、欧州からは 2010-2011 年にかけて出された。米国は FDA の 3 部門 CDRH, CDER, CBER からの共同、欧州は EMA から出されていた。

4. 「なずき」による判定と専門家の評価が一致していたものは、肯定で 39 件（10%）、否定で 55 件（11%）となった。一方で、「肯定・否定」や「不適」と評価されたものが半数以上あり、その他にも「なずき」の判定では「肯定的」であっても、専門家の評価が「否定的」であったものや、その逆の事例も散見された。また TF*IDF 法を用いた単語の重み付けを使用して、各分子標的薬の類似度を検討した結果は、概ね効能効果の類似性と相関があるように思われた。このことは、文書内容のサマライズに有効であるという結果を多く持つ同手法が、一定の効果を示したと考えることが出来る。

D. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

学会発表

1) Takai E, Chen E, Laschinger J, Suzuki Y, Ikeda K, Sase K, Todaka K

Japan-USA Harmonization by Doing

New challenge for single protocol global clinical trial - proposed direction for WG 1

AdvaMed 2011, the MedTech conference (9/26-28, Washington DC, USA)

2) 小野大樹, 尾崎哲夫, 池田正行, 横井英人, コンパニオン診断薬の承認審査に関するナレッジベースの構築に向けたテキストマイニング技術活用の検討, 第 31 回医療情報学連合大会/第 12 回日本医療情報学会学術大会, 2011

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究
平成 23 年度分担研究報告書

コンパニオン体外診断用医薬品を伴う医薬品の承認状況
—日米英三極の比較検討—

研究代表者 池田 正行（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）

研究要旨

【背景と目的】

コンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx）の臨床性能試験の在り方に対して適切な提言するために、CoDx を伴う医薬品の国内外の承認状況を系統的に比較検討する。

【方法】

公開されている承認情報を用いて、FDA が承認済みの CoDx を伴う医薬品 16 品目について、日米英三極の承認状況を比較検討した。

【結果】

2012 年 4 月現在、16 品目の効能効果は、1 品目が HIV/AIDS であり、15 品目が悪性新生物（うち固形癌 6、血液・リンパ系 8、多発癌 1）だった。16 品目中、日本で未承認は 5 品目、英国で未承認は 3 品目だった。日本より米国で先に承認された 10 品目での承認の遅れの中央値は 30.6 ヶ月だったが、これら 10 品目の日本での審査期間は 14.6 ヶ月だった。英国で先に承認された 9 品目での遅れの中央値は 26.1 ヶ月だった。国内の公的会議で要望が取り上げられていた 4 品目は、2008 年 7 月から、2010 年 8 月の間に全て承認されていた。

【考察と結論】

欧米で承認されながら日本で未承認の CoDx を伴う医薬品の承認審査は 2008 年以降、急速に進み、2012 年 4 月現在で、以前、国内の公的会議で要望が取り上げられた品目を含めて、欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となっている。今後は、CoDx を含めた体外診断用医薬品自体の開発・承認審査体制の整備が課題となると考えられる。

A. 研究目的

コンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx）の臨床性能試験の在り方に対して適切な提言するためには、CoDx の開発事例において、どのような臨床性能試験が行われたかを検討することが有用である。しかし、CoDx の開発事例に関する系統的なデータは世界的に見ても極めて乏しい。そこで今年度は、CoDx を伴う医薬品の国内外の承認状況を系統的に比較検討することとした。

B. 研究方法

The Case for Personalized Medicine [1]でリスト

に掲載されている品目中、CoDx の使用が、FDA のラベル上で必須とされている医薬品 16 品目について、効能効果、日米英三極での承認状況をインターネット上で公開されている各国の承認情報[2]-[5]を基に比較検討した。

さらに、日本国内で承認を要望され、公的会議（未承認薬使用問題検討会議・医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議）で取り上げられていた品目[6]の承認状況も併せて検討した。なお、今回検討したのは、治療を目的とした医薬品であり、CoDx そのものの承認状況は検討していない。

C. 研究結果

16 品目の効能効果は、1 品目が HIV/AIDS であり、15 品目が悪性新生物（うち固形癌 6、血液・リンパ系 8、多発癌 1）だった。コンパニオン診断の目的は、15 品目で有効性であり、安全性を目的としていたのは、rasburicase 1 品目のみだった。2012 年 4 月現在、16 品目中、日本で未承認は 5 品目（tositumomab, denileukin diftitox, rasburicase, vemurafenib, 及び骨髄異形成症候群に対する imatinib）、英国で未承認は 3 品目（crizotinib, tositumomab, denileukin diftitox）だった。

承認時期を比較すると、日米でともに承認されている 11 品目中、米国より日本で先に承認されたのは tretinoin のみで、米国で先に承認された他の 10 品目で日本での承認の遅れの中央値は 30.6 ヶ月であった。一方、これら 10 品目の日本での審査期間は 14.6 ヶ月だった。また、日英でともに承認されている 10 品目中、英国より日本で先に承認されたのは tretinoin のみだった。英国で先に承認された他の 9 品目で日本での承認の遅れの中央値は 26.1 ヶ月であった。なお、日本で 2012 年 3 月に承認された crizotinib は、2012 年 4 月現在、英国で未承認だった。

公的会議で要望が取り上げられていた 4 品目（cetuximab, dasatinib, lenalidomide, panitumumab）は、2008 年 7 月から、2010 年 8 月の間に全て承認されていた。

D. 考察

以前、国内の公的会議で要望が取り上げられた 4 品目を含めて、欧米で承認されながら日本で未承認の CoDx を伴う医薬品の承認審査は 2008 年以降、急速に進んだ。

今回検討した 16 品目のうち、米国で既承認、日本で未承認の 5 品目（このうち 3 品目は英国でも既承認）にしても、日本では疾患の頻度が低い（悪性黒色腫）、他に治療法の選択肢がある（悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群）等の理由で、いずれも公的会議へ要望が提出されていないため、医療上

の必要性が高いとは考えにくい。

以上より、CoDx を伴う医薬品の承認状況は、欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となっており、今後も、CoDx を伴う医薬品の承認審査が欧米に比較して遅れるとは考えにくい。

一方、CoDx を含めた体外診断薬においては、その開発・承認審査体制のいずれもが、医薬品に比して、十分とは言い難い。CoDx が必要な医薬品が承認されながら、CoDx の方が承認されない事例も決して例外的ではない。来年度以降は、CoDx を含めた体外診断薬自体の臨床性能試験の在り方を、欧米の開発・承認審査体制を踏まえつつ、検討する必要があると考えられる。

E. 結論

欧米で承認されながら日本で未承認の CoDx を伴う医薬品の承認審査は 2008 年以降、急速に進み、今や欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となっている。今後は、CoDx を含めた体外診断用医薬品自体の開発・承認審査体制の整備が課題となると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

今年度はなし。

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

今年度はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

今年度はなし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

参考文献

[1] Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine, 3rd ed.

[2] 日本の新薬—新薬承認審査報告書データベース—

http://www.shinsahoukokusho.jp/dar_us/dar/search/usDarSearch.jsp

[3] Drugs@FDA

<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/>

[4] The Electronic Medicines Compendium

<http://www.medicines.org.uk/emc/>

[5] European public assessment reports.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

[6] 公的会議で取り上げられた国内未承認薬の情報

http://ganjoho.jp/professional/med_info/drug/index.html

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究
平成 23 年度分担研究報告書

コンパニオン診断薬の審査標準化
—コンパニオン診断薬の規制要件の状況調査—

分担研究者 嶋澤 るみ子（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）

研究要旨

欧米においては、既にコンパニオン診断薬の臨床性能試験のガイドラインや承認審査体制が整備されつつある。今年度は、米国 FDA と欧州 EMA より、それぞれコンパニオン診断薬とそれに対応する治療製品の開発についてガイダンス案が発表されたため、両ガイダンス案の内容検討を中心に、両規制当局の取り組みについて調査した。

FDA、EMA ともコンパニオン診断薬を伴う治療用製品（医薬品）の開発を推進する点は同様であるが、FDA が規制上の承認（許可）要件の理想的原則論を記載しているのに対し、EMA は実際の臨床試験デザインなどの具体的開発方法に重点が置かれている特徴があった。

キーワード：コンパニオン診断薬、ガイドライン

A. 研究目的

個別化医療においては、診断因子となるバイオマーカーにより、治療用製品の有効性・安全性が予測される。コンパニオン診断薬とは、この治療用製品の安全かつ効果的な使用のために不可欠な情報を提供するバイオマーカーに対する体外診断薬のことである。

欧米においては、既にコンパニオン診断薬の臨床性能試験のガイドラインや承認審査体制が整備されつつある。一方、我が国においては臨床性能試験と承認審査体制の整備の検討が開始されたところである。

今年度は、米国 FDA と欧州 EMA より、それぞれコンパニオン診断薬とそれに対応する治療製品の開発についてガイダンス案が発表されたため、両ガイダンス案の内容検討を中心に、両規制当局の取り組みについて調査した。

B. 研究方法

ガイダンス案は、それぞれ

FDA(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm262292.htm>)及び

EMA(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf)の website より入手した。

C. 研究結果

1. FDA ガイダンス案

Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

In Vitro Companion Diagnostic Devices

Draft guidance

2011 年 7 月 14 日に公表され、60 日間パブリックコメントが求められた。EMA ガイダンス案と比較を主として、特徴を以下に述べる。

- ・ 体外コンパニオン診断機器（in vitro

companion diagnostic device) の定義・用途を記載

- ・体外コンパニオン診断機器とそれに対応する治療用製品の開発・審査・承認（許可）時の規制上の要件・原則を記載
- ・前向き検証による治療用製品（医薬品）との同時開発・承認（許可）が原則

本ガイダンス案の邦訳は、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 6 月号に掲載予定である。

2. EMA ガイダンス案

Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection

2011 年 6 月 9 日に公表され、11 月 25 日までコメントが募集された。FDA ガイダンス案と比較を主として、特徴を以下に述べる。

- ・対象をゲノムバイオマーカー（GBM）に限定し、分類と定義を行っている
- ・GBM の開発（探索・検証）に関する方法論の議論が主
- ・開発における臨床試験の具体的なデザイン案を提示（後向き検証の受け入れの可能性がある事例まで提示）

本ガイダンス案の邦訳を現在作成中であり、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 10 月号以降に掲載予定である。

D. 考察

1. FDA・EMA のガイダンス案の比較:

ガイダンス案の対象が、FDA がコンパニオン診断機器であるのに対し、EMA は GBM に限定されている。現時点では、コンパニオン診断機器はほぼ GBM を測定対象としたものが想定されることから、対象に実質的な違いはないものとする。

違いの大部分は、FDA 案は、規制上の要件・原則を記述しているのに対し、EMA 案は、開発段階における検証方法（臨床試験のデザイン）に重点が置かれたものになっていることに起因する。例えば、EMA 案では、FDA 案にはない自家製の検査（home brew tests）、後向き検証（retrospective validation）に言及しているのも、検証方法の議論に必要であるためと考えられる。EMA では既に Reflection paper on pharmacogenomic samples and data handling (EMA/CHMP/201914)、Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products (EMA/CHMP/ 37646/2009) などが公表されており、実用的な方法論のガイダンスを作成する方針と思われる。

E. 結論

FDA、EMA ともコンパニオン診断薬を伴う医薬品（治療用製品）の開発を推進する点は同様であるが、FDA が規制上の承認（許可）要件の理想的原則論を記載しているのに対し、EMA は実際の臨床試験デザインなどの具体的開発方法に重点が置かれている特徴があった。両ガイダンス案とも、パブリックコメント募集が終了していることから、今後の進行にも注目していく。

来年度は、ガイドライン作成以外の両規制当局におけるコンパニオン診断薬に関する取り組みについても調査を進める予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
今年度はなし。
2. 学会発表
今年度はなし。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究
平成 23 年度分担研究報告書

テーラーメイド医薬品開発における障壁の検討

分担研究者 戸高 浩司（九州大学病院 循環器内科 特任准教授）

研究要旨

Blockbuster drug の開発が困難となっている昨今では新治療薬とコンパニオン診断薬 CoDx の組み合わせが新薬開発の主流となりつつある。過渡期にある現状では既存の薬の副作用低減が新たな CoDx により可能になったり、いずれも新規に同時開発しようとしたが異なる会社で協調がうまく行かなかつたりした例なども存在する。医薬品と医療機器にまたがる規制の仕組みが追いついていないことも原因の一つであり、日米欧それぞれの規制の違いに着目し障壁について調査・分析した。いずれの規制当局にも CoDx の問題点は共通しているが、加えて本邦には体外診自体の問題もある。本邦における新薬の開発を停滞させないためには臨床性能試験も含めて指摘済みの問題点に対応するとともに CoDx 開発と新薬開発についてのガイドライン案を早急に整備すべきと思われる。

A. 研究目的

本邦におけるテーラーメイド医薬品開発を促進するために、日米欧における開発上の現況の障壁を調査する。初年度はコンパニオン体外診断薬の規制の違いに着目した。

B. 研究方法

1. 体外診断薬 IVD の規制・市場について
2. コンパニオン診断薬 CoDx の規制・市場について

Web 上に公開されている規制当局からのガイダンス文書など、及び商業調査レポートを調査し情報を抽出する。

C. 研究結果

コンパニオン診断薬（以下 CoDx）を含めた体外診断薬（以下 IVD）全体の規制についてまず調査した。

C1. 体外診の規制について

米国、欧州、日本とも医療機器として分類されているが、担当規制当局など細部に相違点があり、承認の早さや上市されるかどうか等に影響が生じている。

C1-1. 米国においては ASR, LDT, IVD（狭義）の 3 つの規制区分がある。

a. ASR, analyte specific reagent

FDA 管轄医療機器であり通常 class I, GMP が適用される。生体標本に用いる定性的・定量的診断試薬：抗体、受容体蛋白、リガンド、ヌクレオチドなどがある。

研究目的（RUO, research use only）のものとは含まれない。使用する検査室に対して CLIA（次項参照）が適用される。

この区分の特徴として、メーカーが臨床的、解析的性能を宣伝・喧伝することは禁止されている。

b. LDT, laboratory-developed test

CMS が物ではなくサービスを管轄している。物としての「分類」は FDA が管轄しているが審査をしている訳ではない。

従って市場に早く出せるメリットがあり、米国の分子測定によるガン検査では市場の 98%が LDT となっている。診断を特定することは禁止され、検査結果と確からしい結果（病態）との関連を述べる

ことのみ許可されている。

検査室が CLIA, clinical laboratory improvement amendments に準拠している必要がある。

物に対する FDA 規制分類はリスクにより以下の3種類：

waived tests:

尿の妊娠反応、血糖モニターなど

moderate complexity tests:

尿培養、グラム染色など

high complexity tests:

血清タイピング、顕微鏡を用いるもの、RIA など

c. IVD, in vitro diagnostic test (狭義)

FDA 管轄医療機器であり、OIVD, office of in vitro diagnostic device evaluation and safety at CDRH が審査担当。

通常の機器と同じように市販前、市販後の規制がかかり、かつ CLIA が適用される。

リスクにより class I：登録のみ、II：原則 510(k)で 90 日以内審査、III：原則 PMA で 180 日以内審査となる。

C1-2. 欧州

第三者認証機関 notified body が CE マークを与えることは他の医療機器と同じである。

MDD, medical device directive 医療機器指令とは別に IVDD, in vitro diagnostic medical device directive インビトロ診断用医療機器指令 98/79/EEC が存在する。細かい規定は下位の EN 規格、ISO 等でなされる。

クラス分類は以下ようになっており、他の医療機器と同じくリスクに応じた認証がなされる。明記されていないが他の医療機器と同じく低リスクのものは自己宣言 (notified body の ID なし CE マーク) も可能と思われる。

- 1) 一般体外診
- 2) 自己診断用体外診
- 3) Annex II, List B (血液型、HIV、HTL、HBV、HCV など)
- 4) Annex II, List A (不規則抗体、フェニルケトン尿症、CMV、HLA 型、自己血糖測定など)

機器関連通知・ガイドライン MEDDEV 2.14/1 に記載された細かい境界域規定が考え方の参考になるので以下に箇条書きする。

- ・医療目的でなければ IVD にならず、例えば生物化学兵器の物質検出目的、法的措置のためのアルコール検出などに用いる場合 IVDD は適用されない。研究目的も同じく非適用であり IVD、医療機器にならず。

- ・試料保管容器 specimens receptacle：

測定機器などの付属品は IVD に含まれる。

- ・試料保管容器には解析の途中で用いる試験管、ピペットなど一般的な検査室備品は含まれない。同じく検査室の中で用いられる一般的な用具 (秤、マイクロトームなど) は IVD にならず、これらに CE マークの自己宣言をしたとしても IVD とは認められない。

- ・採取のために人体と接触する物は MDD が適用されるが、唾液の吸引器、スワブ程度は IVD の一部と見做される。

連続血糖モニターは留置針などを含めて MDD である。

- ・キット中の採取用メスなどは IVD の付属品ではなく MDD 適用。同じようにピロリ菌の呼気テストキットは薬の尿素、MD であるストロー、IVD であるコンテナの組み合わせと見做される。

C1-3. 日本

H17 薬食発通知により体外診断薬は医療

機器に分類された。申請資料の様式は新薬とほぼ同じ形式となっている。概略の「承認基準」は通知により示されているが臨床性能試験のガイドラインがないことが開発の妨げになっていると言われている。

リスク分類については H17 薬食発 0401031 通知などで示されている。定義は下記のようにやや分かりにくい。

クラス I: 校正用標準物質が存在し且つ測定が容易、OTC を除く

クラス III: 情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいもの

クラス II: 上の二つに該当しないもの
OTC は III でなければ II。

例

I: Hb, フィブリノーゲン、アルブミン、CK、クレアチニン

II: 血小板、FDP、CK アイソザイム

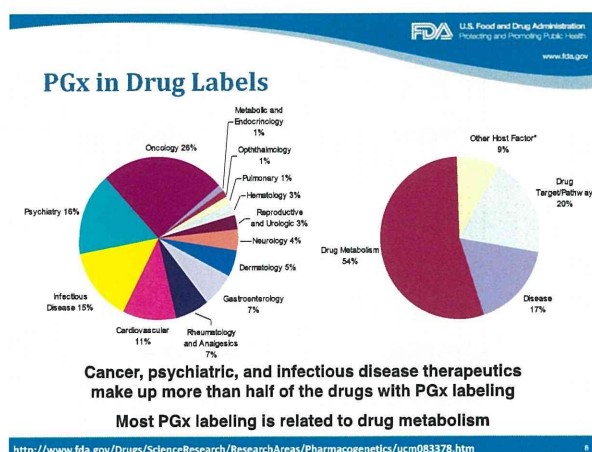
III: PT、血糖自己測定、CEA、便潜血、カンジダ抗原

クラス I は登録のみ、クラス II は第三者認証、クラス III は GHTF 国際分類 (= 本邦の他の医療機器分類) III-IV にあたり PMDA 審査を経た大臣承認が必要となる。

ただし、一部薬事承認が無いまま保険償還されている例外が存在する (後述)。

C2. コンパニオン診断薬について

下図のように Pharmacogenomics に関するものに限ると癌、精神科、感染症分野などに添付文書変更に至っていたもの (CoDx としての明白な Output) が多く、内容は薬物代謝に関するものが多い。



C2-1. 承認に関して

規制側の動きとしてはガイダンス案が米国、欧州からは 2010-2011 年にかけて出された。米国は FDA の 3 部門 CDRH, CDER, CBER からの共同、欧州は EMA から出されている。

米国

CoDx の安全性、有効性は治療薬とともに使われた場合として判断すること。

場合によっては combination product としても良いこと。

治療薬の使用に有用であっても必須でない臨床検査は CoDx に含まず。

基本的に新治療薬と CoDx は同時開発され同時に承認されるべきであること。(そのためにタイミングを申請者の方できちんと合わせること)

例外として①代替治療のない重篤な疾患の治療薬が未承認の CoDx を必要とする場合、その CoDx が承認される見込みであれば、治療薬を先行承認する、②既承認治療薬の重篤副作用のために未承認 CoDx が必要な場合、治療薬の添付文書改訂を認める。

明記されていないが approved or cleared という表現などからこのガイドラインで定義された CoDx には LDT は含まず IVD のみである。

欧州

医療機器の審査が第三者認証であるという特殊性もあるが、新薬（新有効成分 NME）を審査する EMA から医療機器である体外診のガイダンス案が出ていることは、新薬サイド、製薬会社の比重が大きいことを示している。

Pharmacogenomics biomarker に焦点をあてて書かれている。臨床試験の手法、患者選択、新薬との同時開発についての一般的提言などであり、規制に直接関連する部分は少ない。CoDx の開発開始が治療薬の pivotal 試験が終わった後であった場合、後ろ向き解析でも条件を満たせば申請に用いるデータとして認めるという一節があるくらいである。

C2-2. 保険収載に関して

米国

前項で述べたように大部分の体外診が LDT で市場に出ており、CMS を初めとして保険者（会社）が償還するため大きな問題とはなっていないようである。コンパニオン診断薬に関しては抗がん剤効果の見込める患者選択や副作用回避などリスクの高いものがあり、IVD として承認されているものが比較的多いとは思われるが正確な統計はない。

欧州

保険に関しては NICE など HTA の要素が欧州では大きいため情報が少なく、又国ごとに異なるため今年度は調査対象外とした。

恐らく新薬—CoDx の組み合わせとしての評価が最も進んでいるものと思われる。

日本

新薬が承認後 60 日以内に保険収載され

るのに対して体外診は半年ほどかかる。従って同時に承認されたとしてもラグが生じる。又 2000 点問題と言われる体外診の保険点数の慣習的上限があり、これだけで検査試薬代のみならず測定の人件費、検体処理、輸送、報告などの諸費用をカバーするのは難しくなっている。遺伝子発現などを見ることが多い最近のコンパニオン新断薬では 5000-6000 点は必要との声もある。その償還価格を保険適用審査にかける際に申請者が臨床的価値について主張しようにも、先の新薬とのラグを無くそうとすると新薬本体が承認される前、即ち新薬薬価も未定の段階で経済効果も含めた何らかの「試算」を示さねばならず無理が生じている。

薬事承認と保険償還が原則 1 対 1 で対応している本邦においては特異なことであるが、下表のように体外診は製品として薬事承認がないにも関わらず（研究用試薬による検査、院内検査などのまま）恐らく医療技術として保険点数が認められ保険償還されるものがある。施設基準による保険適応の縛りがある物もあるが、米国の CLIA のような普遍的な検査室基準は無く、今後改善が必要と思われる。

薬一般名	効能効果	CoDx の対象	保険適応
imatinib	GIST	c-kit	悪性腫瘍遺伝子検査 D004-15 : 2000点
gefitinib, erlotinib	Lung cancer	KRAS	悪性腫瘍遺伝子検査 D004-15 : 2000点
imatinib	hypereosinophilic syndrome, Chronic eosinophilic leukemia (未承認薬会議による公知)	FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子	染色体検査および分染法の加算 D006-5 : 2600点 +400点

D. 考察

CoDx は個別化（テーラーメイド）医療の中心的存在であり、分子標的などシーズを持つ製薬会社が主導権を持つことが多い。

製薬会社から見ると臨床試験を小さく開発コストを削減できるが、市場も小さくしてしまい導入を消極的にして来たが、最近では安全性の点などから初期段階で開発進展させる効果があるというメリットが重視され、一転、使用に積極的になっている。保険者からは薬が効かない患者への使用を回避できるというメリットがある。現実問題として blockbuster drug が減っていること、

ヘルスケアコスト削減、開発費・時間削減、Omix の利用などの流れにより”No biomarker, no drug project”とまで言われるようになった。

新薬の臨床開発が 7-10 年ほどかかるのに対して体外診は 0.5-1 年程度であり、比較的規模の小さい体外診メーカーと足並みが揃わないことも多く、保険償還に関して大きな問題となる。Roche や Abbott など元々体外診部門を持つ製薬会社が当然先行している。他社も協業、買収などの動きが盛んになっている。

現在の応用目的は①特定の治療を受ける患者の同定、②serotype, genotype, phenotype による治療に適した患者群の同定、③患者の代謝、遺伝的特徴による最適用量同定、④治療経過中の薬物効果判定、⑤副作用低減などである。

また開発にかかる障壁として言われているのは①遺伝子テストなどのコスト、②臨床の有用性の証明、③規制側の不安定性、④保険償還の問題などが米国でも言われている。

E. 結論

古い規制上の不具合が目立って来ており、複合医療やコンビネーションプロダクトと共通する問題を内在している。No biomarker, no drug project とまで言われる時代に、新薬一新 CoDx の組み合わせについては杓子定規に別のカテゴリー製品として扱うのではなく、一体で審査・承認、保険審査・保険償還するような新しい仕組みを構築することが規制当局には求められる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

Takai E, Chen E, Laschinger J, Suzuki Y, Ikeda K, Sase K, Todaka K

Japan-USA Harmonization by Doing
New challenge for single protocol global
clinical trial - proposed direction for WG
1

AdvaMed 2011, the MedTech conference
(9/26-28, Washington DC, USA)

H. 知的所有権の取得状況

なし。

参考文献

1. Pathway to commercialization for an in vitro diagnostic in the US, <http://www.marsdd.com/entrepreneurs-toolkits/files/2012/01/Pathway-to-Commercialization-for-an-In-Vitro-Diagnostic-in-the-US.pdf?5fd50f>

2. 米国国際貿易委員会報告書 医療機器 米国国際貿易委員会編 医機連訳 薬事日報社 2008年

3. 医療機器開発における実務ガイド 米国編 2011年版 シードプランニング社

4. 医療機器開発における実務ガイド 欧州編 2010年版 シードプランニング社

5. IVDD 98/79/EC

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:331:0001:003>

7:EN:PDF

6. MEDDEV 2.14/1 IVD guidance: borderline issues

http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_14_1_rev2_ol_en.pdf

7. 個別化医療を推進するためのコンパニオン診断薬のインフラ整備に関する提案書 日本臨床検査薬協会 米国医療機器・IVD 工業会(AMDD) IVD(体外診断用医薬品)委員会 欧州ビジネス協会(EBC) 臨床検査機器・試薬(体外診断)委員会

<http://amdd.jp/pdf/activities/recommen/report111108.pdf>

8. 林邦彦、コンパニオン診断薬の現状と課題、JPMA news letter 147: 2012/1

9. Companion diagnostics, global industry analysis, 09/2011

10. In Vitro Companion Diagnostic Devices, DRAFT GUIDANCE 2011 <http://www.fda.gov/medicaldevices/device-eregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262292.htm>

11. Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection Draft 2011

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf

12. Reflection paper on co-development of pharmacogenomics biomarkers and Assays in the context of drug development Draft 2010

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf