

201235012A

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24年度総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 正行

平成25年（2013）年5月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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 1
池田 正行

II. 分担研究報告書

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 5
—日米欧三極の比較検討—
池田 正行
2. コンパニオン診断薬の審査標準化 11
—コンパニオン診断薬の規制要件の状況調査—
嶋澤 るみ子 高柳 泰
3. テーラーメイド医薬品開発における障壁の検討 15
戸高 浩司
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 19
横井 英人 小野 大樹

III. 発表論文

1. Shimazawa R, Ikeda M. Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the USA, EU and Japan? Br J Clin Pharmacol 2012; 75: 1365-7 25
2. 嶋澤るみ子、池田正行、産業界及びFDAスタッフ向けガイダンス草案 体外コンパニオン診断機器ガイダンス草案（和訳資料）、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012; 43: 514-519 28
3. 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案〈1〉（和訳資料）、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012; 43: 1010-1016 34
4. 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案〈2〉（和訳資料）、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012; 43: 1097-1105 41

I. 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 24 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：

個別化医療の伸展により、対応する治療用医薬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コンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx と略）の申請・承認審査品目数は今後も、増加する一方と思われる。一方で、CoDx 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。今後の個別化医療発展のためには、CoDx 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。

以上の背景を踏まえ、本研究では、CoDx 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 24 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. コンパニオン診断薬を必要とする医薬品の承認状況—日米欧三極の比較検討—

CoDx が必須とされる 18 効能効果のうち、16 効能効果が悪性新生物だった。18 効能効果中、欧州で未承認のものは 4、日本で未承認は 6 だった。米国に対する日本での申請の遅れの中央値は 21 ヶ月、承認の遅れは 28 ヶ月だった。CoDx が必須とされる医薬品の承認の遅れの主因は、審査の遅れではなく、申請の遅れだった。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、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 の保険償還や、CoDx を含めた体外診断用医薬品全体の開発・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—

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、昨年度の続きとして、欧州医薬品庁（EMA）より発表された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関するリフレクションペーパーの邦訳を完成させるとともに、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断の記載状況を調査することにより、各規制当局の取り組みについての調査を進めた。EMA のリフレクションペーパーは、コンパニオン診断薬を利用した臨床試験デザインなど具体的開発方法に重点が置かれた内容であった。添付文書に関する調査では、コンパニオン診断に関する記載を積極的に取り入れる傾向は、米国が最も強く、英国、日本の順であった。

3. テーラーメイド医薬品開発における障壁の検討

コンパニオン診断薬について先行している米国の承認例、開発の状況を本邦と比較調査した。がん領域における標的分子、精神科領域の相互作用低減など主な応用領域については日米で大きな差がなかった。開発中の登録試験の比較では米国において phase I-II と早期試験に集中しており、これらの多くが NIH からの funding を受けていたのに対し、本邦においては登録試験の絶対数が少ないと同時に公的資金はごく一部であった。これ以上の遅れを回避するためにも今後は制度的な物も含めた公的支援枠組みの一層の充実が望まれる。

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、CoDx の承認審査基準の明確化に向けて、新たな日本語解析エンジンとして、特許情報のテキストマイニングに用いられた実績のある Text Mining Studio 4.01 を使い、CoDx との関連性が高い分子標的薬 10 種類の承認審査報告書の形態素解析を行った。さらに、TMS の評判分析機能を用い、承認に至るまでの審査のポイント（以下、ディシジョンポイント）の抽出とその内容の解析を試みた。

研究分担者

嶋澤るみ子（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授）

戸高浩司（九州大学病院 ARO 次世代医療センター 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

高柳 泰（東北大学大学院医学系研究科 助手）

小野 大樹（香川大学 大学院医学系研究科）

A.研究目的

1. 個別化医療において、医薬品の有効性・安全性の個体差を判定するためのコンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx）の承認審査の在り方に対して、適切な提言するためには、どのような開発が行われたかを検討することが有用である。しかし、CoDx の開発事例自体が少なく、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 を伴う医薬品の承認状況、申請時期、承認時期を日米欧の三極間で比較検討することとした。

2. 欧州 EMA より発表された CoDx とそれに対応する治療製品の開発に関するリフレクションペーパーの邦訳を完成させるとともに、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断の記載状況を調査することにより、各規制当局の取り組みについての検討を進めた。

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、日米におけるコンパニオン診断薬、ゲノム薬理（ゲノムバイオマーカー）に関する開発現況の障壁を調査・比較する。

4. CoDx の承認審査に関する知識ベースの構築を目指し、CoDx と関係の深い医薬品である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. CoDx の使用が必須とされている医薬品について、効能効果、日米欧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を基に比較検討した。

2. EMA リフレクションペーパーはインターネット上で公開されている。日米英3カ国間の添

付文書の比較は、FDA の Table of

Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels に掲載されているコンパニオン診断に関して、各国で公表されている添付文書データベースを用いて、記載状況を調査した。

3. 1) 米国の承認状況及び2) 日米の開発状況比較について、Web 上に公開されている規制当局からのガイダンス文書、臨床試験登録、及び商業調査レポート等を調査し情報を抽出、比較をした。

4. 形態素解析の対象には、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、特許情報のテキストマイニングに用いられた実績のある「Text Mining Studio 4.01（以下 TMS）」を使用した。また、TMS の評判分析機能を用いて、審査報告書の文章の内容が「肯定的」なのか「否定的」なのかを自動分類する実験を行った。

C.研究結果

1. 米国で承認され CoDx の使用が必須とされていたのは、17 品目、18 効能効果だった。18 効能効果のうち、16 効能効果が悪性新生物（うち固形癌 7、血液・リンパ系 9）だった。18 効能効果中、欧州で未承認は 4 効能効果、日本で未承認は、6 効能効果だった。

米国と比べた時の日本での承認の遅れの中央値は 28 ヶ月、申請の遅れの中央値は 21 ヶ月だった。2005 年以降に米国で承認された効能効果では、日本でも米国や欧州よりも大幅に遅れることなく承認されていることが示された。今後は、欧米の開発・承認審査体制、さらには保険償還を踏まえつつ、CoDx を含めた体外診断薬自体の臨床性能試験の在り方を、是非とも検討する必要がある。

2.

1) EMA リフレクションペーパーの検討・邦訳・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)

本リフレクションペーパーの邦訳を完成し、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 11月号、12月号に掲載された。

2) 日米英の添付文書におけるコンパニオン診断の記載状況

コンパニオン診断に関する記載を積極的に取り入れる傾向は、米国が最も強く、英国、日本の順に続いていた。

3.

1) 米国の承認状況

2013年3月4日時点で119件にもなっていた。中でもがん領域が最も多く37件、次いで精神科領域27件、消化管系9件、心血管系8件と続いていた。

2) 日米の開発状況比較

米国実施が199件で、がん領域が最も多く、精神科、心血管領域などがそれに次ぐ数であった。Phase I-IIといった早い段階のものが多く、NIH funding (重複支援含む) のものが過半数を占めていた。日本実施は総数13件にと米国の6%に過ぎなかった。がん領域が多い事などの傾向は米国と大差がなかったが、比較的早期の試験が少なく、文科省、厚労省と言った公的支援を得た試験も少なかった。

4. 専門性の高い文書を対象とした形態素解析を行う際は、専門用語辞書を追加するだけでは不十分なであり、それに加えて、解析対象から、新たに用語を抽出し、より特化した専門用語辞書を作成して解析することで、形態素解析の精度はさらに高くなると思われた。また、前年度の「なづき」の感性分析同様に、TMSの評判分析を用いて、審査報告書の文章の内容が「肯定的」なのか「否定的」なのかを自動分類する実験を行ったが、専門家の判定と評判分析の判定一致率は低率であった。唯一、「肯定的でも否定的でも無い文章」の自動判定と、専門家の判定

との一致率が、50%を超えており、審査報告書の中で、あまり重要でない文章を削ぎ落とすという点では、有用となる可能性がある。

D. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

[1] Shimazawa R, Ikeda M. Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the USA, EU and Japan? Br J Clin Pharmacol 2012;75:1365-7

[2] 嶋澤るみ子、池田正行、産業界及びFDA スタッフ向けガイダンス草案 体外コンパニオン診断機器ガイダンス草案 (和訳資料)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012;43:514-519

[3] 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案(1) (和訳資料)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012;43:1010-1016

[4] 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案(2) (和訳資料)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2012;43:1097-1105

2. 学会発表

1) 小野大樹、池田正行、上村幸司、長井美和、横井英人、分子標的薬の承認審査報告書における審査のポイント抽出とその解析の試み、第32回医療情報学連合大会/第13回日本医療情報学会学術大会, 2012、新潟

II. 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 24 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
－日米欧三極の比較検討－

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）の開発及び承認審査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、米国が承認済みの、CoDx が必要とされる医薬品について、日米欧三極の承認状況を比較検討した。

【結果】2012 年 9 月現在、CoDx が必須とされる医薬品は、17 品目、18 効能効果が米国によって承認されていた。18 効能効果のうち、16 効能効果が悪性新生物（うち固形癌 7、血液・リンパ系 9）であり、1 つが HIV/AIDS、もう 1 つが嚢胞線維症だった。18 効能効果中、欧州で未承認のものは 4、日本で未承認は 6 だった。欧州と米国の間に申請時期の差はなかったが、承認は欧州の方が 6 ヶ月遅れていた。米国に対する日本での申請の遅れの中央値は 21 ヶ月、承認の遅れは 28 ヶ月だった。

【考察と結論】CoDx が必須とされる医薬品の承認の遅れ、いわゆるドラッグ・ラグの主因は、審査の遅れ（7 ヶ月）ではなく、申請の遅れ（21 ヶ月）だった。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、欧米と比べても、ほぼ遜色のない承認状況となり、少なくとも CoDx が必須とされる医薬品については、ドラッグ・ラグは過去のものとなりつつある。今後は、CoDx の保険償還や、CoDx を含めた体外診断用医薬品全体の開発・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

個別化医療において、医薬品の有効性・安全性の個体差を判定するためのコンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx）の承認審査の在り方に対して、適切な提言するためには、どのような開発が行われたかを検討することが有用である。しかし、CoDx の開発事例自体が少なく、系統的なデータは世界的に見ても極めて乏しい。

個別化医療に関する近年の総説[1]でも、日米欧の規制当局間で承認審査の差があるとの記述はあるものの、どの品目で、どの国・地域の間には、どの程度の差があるのか、その具体例については、全く触れられていない。そこで今年度は、CoDx を伴う医薬品の承認状況、申請時期、承認時期を日米欧の三極間で比較検討することとした。なお、本研究の成果は、Shimazawa R, Ikeda M. Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the USA, EU and Japan? Br J Clin Pharmacol 2012;75:1365-7 として発表した。

B. 研究方法

The Personalized Medicine Coalition のリスト [2]に掲載されている品目中、CoDx の使用が必須 (required)とされている医薬品について、効能効果、日米欧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[3]-[5]を基に比較検討した。

C. 研究結果

The Personalized Medicine Coalition のリストで CoDx の使用が必須とされていたのは、17 品目、18 効能効果だった（表 1）。品目数より効能効果数が多いのは、imatinib が慢性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の両方について承認されていたためだった。18 効能効果のうち、16 効能効果が悪性新生物（うち固形癌 7、血液・リンパ系 9）、1 つが HIV/AIDS、もう 1 つが嚢胞線維症だった。

2012 年 9 月現在、18 効能効果中、欧州で未承認は 4 効能効果（crizotinib, denileukin diftitox, pertuzumab, tositumomab）だった。日本で未承認

は、6 効能効果 (denileukin diftitox, 骨髄異形成症候群に対する imatinib, ivacaftor, pertuzumab, tositumomab, vemurafenib) だった (表 1)

承認時期を比較すると、日米でともに承認されている 11 効能効果中、米国より日本で先に承認されたのは tretinoin のみで、日本での承認の遅れの中央値は 28 ヶ月、申請の遅れの中央値は 21 ヶ月だった。米国と欧州でともに承認されている 14 効能効果では、申請時期の差はなかったが、承認は欧州の方が中央値にして 6 カ月遅れていた。

日米欧三極全てで承認されていて、承認時期が欧州で極端に遅い tretinoin を除く 10 効能効果の、三極ごとの承認時期を図 1 に示した。この図からは、2005 年以前に米国で承認された効能効果、特に arsenic trioxide と cetuximab では、欧州よりもさらに日本での承認の遅れが目立つが、2005 年以降に米国で承認された効能効果では、米国や欧州よりも大幅に遅れることなく承認されていることが示された。

D. 考察

欧米と比べた時の日本の新薬承認の遅れ、いわゆるドラッグ・ラグについては、効能効果あるいは診療分野によって大きな差が認められている [6][7]。CoDx の使用が必須とされている医薬品のうち大半を占める抗悪性腫瘍薬では、特にドラッグ・ラグが問題視されていたが、今回の検討では、米国に比べての 28 カ月の承認の遅れは、その 3/4 に当たる 21 カ月が申請遅れによるものであり、承認審査の遅れは 1/4 の 7 カ月に過ぎないことが明らかとなった。

今回検討した 18 効能効果のうち、日本で未承認だったのは 6 に留まっていた。そのうち、ivacaftor と vemurafenib については、欧米に比して対象疾患の頻度のはるかに低い。他の 4 効能効果 (denileukin diftitox, pertuzumab, tositumomab, 骨髄異形成症候群に対する imatinib) については、他に治療法の選択肢がある。それゆえ、denileukin diftitox, pertuzumab, tositumomab は欧州でも未承認となっていると思われる。

以上より、CoDx の使用が必須とされる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いると考えられる。これは、特に 2005 年以降に米国で承認された品目で、開発・申請と承認審査が順調に進んだためであり、今後も、CoDx を伴う医薬品の承認審査が欧米に比して遅れるとは考えにくい。

一方、医薬品に比して、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、迅速な上市に十分な環境が整えられているとは言い難い。CoDx が必要な医薬品が承認されながら、CoDx の方が承認あるいは保険償還されない事例も決して例外的ではない。今後は、欧米の開発・承認審査体制、さらには保険償還を踏まえつつ、CoDx を含めた体外診断薬自体の臨床性能試験の在り方を、是非とも検討する必要がある。

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

Shimazawa R, Ikeda M. Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the USA, EU and Japan? *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:1365-7

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] Shah RR, Shah DR. Personalised medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74:698-721.

[2] The Personalized Medicine Coalition. The case for personalized medicine. Washington, DC, 2011. Available at <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/about/about-personalized-medicine/the-case-for-personal>

izedmedicine

[3]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

[4] Drugs@FDA

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

[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] Shimazawa R, Ikeda M. Delays in neurological drug development in Japan. *Internal Medicine* 2011;50: 1565-1568.

[7] Shimazawa R, **Ikeda M.** The vaccine gap between Japan and the UK. *Health Policy* 2012;107:312-317

表1 コンパニオン診断が必須とされている医薬品の日米欧における承認状況の比較^a

一般名	商品名 (米国)	効能効果	コンパニオン診 断因子	米国承認	欧州承認	日本承認	日本申請	日/米 承認差 _b	欧/米 承認差 _b	日/米 申請差 _b
Tretinoin	Vesanoid	APL	PML/RAR α	Nov-95	Aug-06	Jan-95	不明	-10	13	
Trastuzumab	Herceptin	Breast cancer	HER2	Sep-98	Aug-00	Apr-01	Jan-00	30	23	21
Denileukin diftitox	Ontak	Lymphoma	CD25	Feb-99	未承認	未承認				
Arsenic trioxide	Trisenox	APL	PML/RAR α	Sep-00	Mar-02	Oct-04	Jun-03	49	17	38
Imatinib (1)	Gleevec	CML	Ph1/BCR-ABL	May-01	Nov-01	Nov-01	Apr-01	6	6	2
Tositumomab	Bexxar	Lymphoma	CD20	Jun-03	未承認	未承認				
Cetuximab	Erbitux	Colon cancer	KRAS/EGFR	Feb-04	Jun-04	Jul-08	Jan-07	53	5	42
Lenalidomide	Revlimnid	MDS/MPD	5q deletion	Dec-05	Jun-07	Aug-10	Jun-09	56	18	51
Dasatinib	Sprycel	CML/Ph1+ALL	Ph1/BCR-ABL	Jun-06	Nov-06	Jan-09	Aug-07	31	5	20
Panitumumab	Vectibix	Colon cancer	KRAS/EGFR	Sep-06	Dec-07	Apr-10	Jun-08	43	14	30
Imatinib (2)	Gleevec	MDS/MPD	PDGFR	Oct-06	Nov-06	未承認			1	
Lapatinib	Tykerb	Breast cancer	HER2	Mar-07	Jun-08	Apr-09	Mar-07	25	15	7
Maraviroc	Selzentry	HIV/AIDS	CCR5	Aug-07	Sep-07	Dec-08	Oct-08	17	1	22
Nilotinib	Tasigna	CML/Ph1+ALL	Ph1/BCR-ABL	Oct-07	Nov-07	Jan-09	Jun-07	15	1	9
Vemurafenib	Zelboraf	Melanoma	BRAF V600E	Aug-11	Feb-12	未承認			6	
Crizotinib	Xalkori	Lung cancer	ALK	Aug-11	未承認	Mar-12	Mar-11	7		0
Ivacaftor	Kalydeco	Cystic fibrosis	CFTR (G551D)	Jan-12	Jul-12	未承認			6	
Pertuzumab	Vectibix	Colon cancer	KRAS/EGFR	Jun-12	未承認	未承認				
中央値								28	6	21

^a 米国承認順 ^b 月数 ^c Tretinoin を除く 略号: ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; APL, acute promyelocytic leukaemia; BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CCR5, chemokine receptor type 5; CD, cluster of differentiation; CEL, chronic eosinophilic leukaemia; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CML, chronic myelogenous leukaemia; EGFR, epidermal growth factor receptor; GIST, malignant gastrointestinal stromal tumours; Her2/neu, human epidermal growth factor receptor 2; HES, hypereosinophilic syndrome; KRAS, Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog; MDS/MPD, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative diseases; NA, not available; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; Ph1/BCR-ABL, Philadelphia chromosome/breakpoint cluster region-Abelson tyrosine kinase; PML/RAR α , promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha.

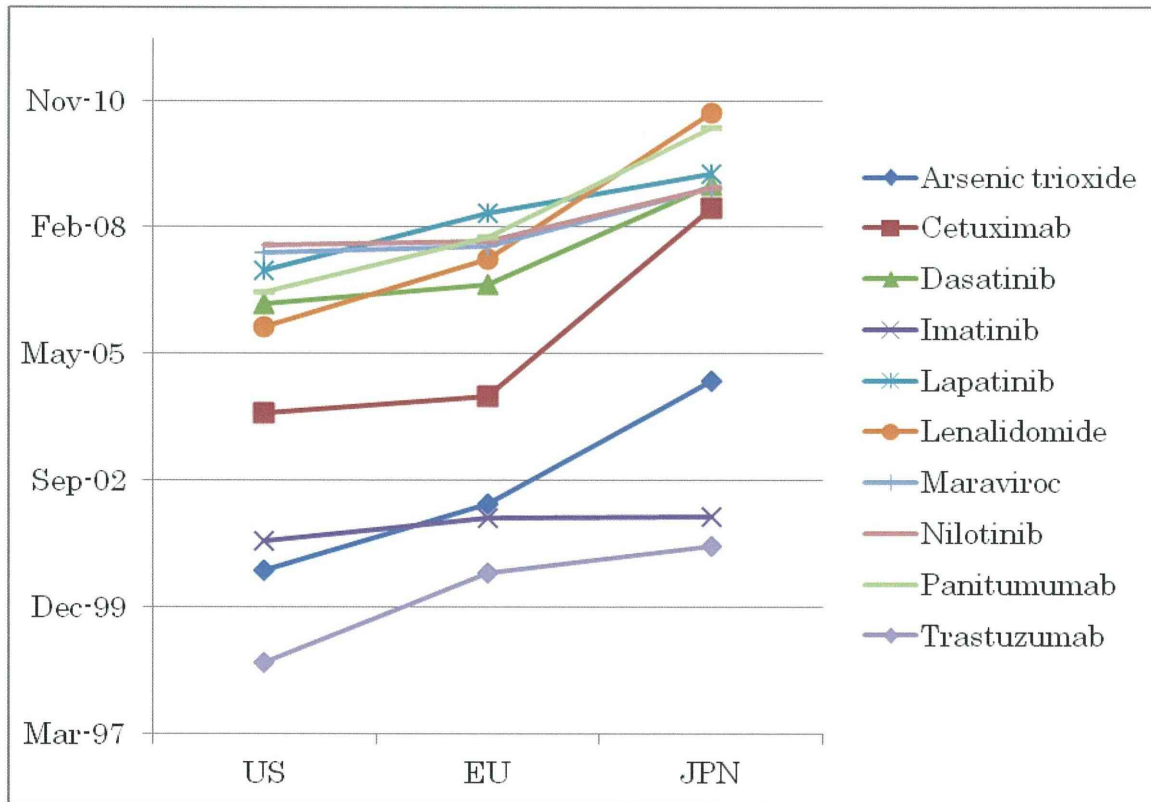


図 1. コンパニオン診断が必須とされている医薬品の承認時期の三極での比較

US : 米国, EU : 欧州, JPN : 日本

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 24 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 鳴澤 るみ子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授）

研究協力者 高柳 泰（東北大学大学院医学系研究科 助手）

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、昨年度の続きとして、欧州医薬品庁（EMA）より発表された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関するリフレクションペーパーの邦訳を完成させるとともに、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断の記載状況を調査することにより、各規制当局の取り組みについての調査を進めた。

EMA のリフレクションペーパーは、コンパニオン診断薬を利用した臨床試験デザインなど具体的開発方法に重点が置かれた内容であった。添付文書に関する調査では、コンパニオン診断に関する記載を積極的に取り入れる傾向は、米国が最も強く、英国、日本の順であった。添付文書への記載状況は、引き続き詳細な検討を行い、来年度結果を発表する予定である。

キーワード：コンパニオン診断薬、ガイドライン、添付文書

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、昨年度の続きとして、欧州 EMA より発表された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関するリフレクションペーパーの邦訳を完成させるとともに、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断の記載状況を調査することにより、各規制当局の取り組みについての検討を

進めた。

B. 研究方法

EMA リフレクションペーパー（Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection）は、

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

日米英 3 カ国間の添付文書の比較は、FDA の Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels（<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>）に掲載されているコンパニオン診断に関して、各国で公表されている添付文書データベース [米国

（<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> 又は <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>）、

英国 (<http://www.medicines.org.uk/emc/>)、日本 (http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)] を用いて、記載状況を調査した。

C. 研究結果

1. EMA リフレクションペーパーの検討・邦訳

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。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)

本リフレクションペーパーの邦訳を完成し、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 11月号、12月号に掲載された。

2. 日米英の添付文書におけるコンパニオン診断の記載状況

FDA の Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels に掲載されているコンパニオン診断を基盤とした調査ではあるが、コンパニオン診断に関する記載を積極的に取り入れる傾向は、米国が最も強く、英国、日本の順に続いていた。現在、継続中であり、詳細な結果は来年度報告する。

D. 考察

1. EMA リフレクションペーパーの特徴:

ガイダンス案の対象が、FDA ドラフトガイダンスではコンパニオン診断機器であるのに対し、EMA の場合は 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考えられる。

EMA リフレクションペーパーの特徴は、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である。例えば、FDA ドラフトガイダンス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ドライン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、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る。FDA、EMA ともパブリックコメント募集は終了しているが、その後の報告はなく (2013年3月時点)、今後の進捗に注目していく。

来年度は、今年度開始した日米英の添付文書におけるコンパニオン診断の記載状況に関する詳細な結果を報告し、ガイドライン作成以外の日米欧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検討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

- 1 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案 (2) (和訳資料)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43(12), 1097-1105, 2012.
- 2 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案 (1) (和訳資料)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43(11), 1010-1016, 2012.
- 3 嶋澤るみ子、池田正行、産業界及びFDA スタッフ向けガイダンス草案 体外コンパニオン診断機器

ガイダンス草案（和訳資料）、医薬品医療機器レ
ギュラトリーサイエンス, 43(6), 514-519, 2012.

2. 学会発表
今年度はなし。

厚生労働省科学研究補助金
 (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)
 平成24年度分担研究報告書

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
 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 ARO 次世代医療センター 准教授

研究要旨：コンパニオン診断薬について先行している米国の承認例、開発の状況を本邦と比較調査した。がん領域における標的分子、精神科領域の相互作用低減など主な応用領域については日米で大きな差が無かった。開発中の登録試験の比較では米国において phase I-II と早期試験に集中しており、これらの多くが NIH からの funding を受けていたのに対し、本邦においては登録試験の絶対数が少ないと同時に公的資金はごく一部であった。これ以上の遅れを回避するためにも今後は制度的な物も含めた公的支援枠組みの一層の充実が望まれる。

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、日米におけるコンパニオン診断薬、ゲノム薬理（ゲノムバイオマーカー）に関する開発現況の障壁を調査・比較する。

B. 研究方法

1. 米国の承認状況

2. 日米の開発状況比較

Web 上に公開されている規制当局からのガイダンス文書、臨床試験登録、及び商業調査レポート等を調査し情報を抽出、比較をする。

C. 研究結果

1. 米国の承認状況

“Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels” として薬の添付文書に記載が許可されたゲノムバイオマーカーが FDA により公開されている。これらの全てに有効な CoDx が存在するかは明記されていないが、そのように仮定して差し支えないと考えられる。

2007年に Warfarin の labeling に CYP2C9, VKORC1 のゲノム薬理記載が初めて認められてから増加の一途を辿り、2013年3月4日時点で119件にもなっている。下表のよう

ん領域が最も多く37件、次いで精神科領域27件、消化管系9件、心血管系8件と続く。

領域	薬理\相互\適応\計			
Analgesics	1		3	
Antiarrhythmics			1	
Antifungals	1	1	2	
Antiinfectives			2	
Antivirals	3	1	5	
Cardiovascular	2	1	8	
Dermatology and Dental		1	1	4
Gastroenterology	3	3	2	9
Hematology			1	5
Metabolic and Endocrinology			1	2
Musculoskeletal	1			1
Neurology	2			6
Oncology	4		24	37
Psychiatry	4	15		27
Pulmonary	1		1	2
Reproductive				1
Reproductive and Urologic	1			1

Rheumatology	1	2
Transplantation		1
総計	24	21 31 119
領域	薬理／相互／適応／計	

記載内容（ゲノム薬理の応用）で最も多いのは適応に関するもので31件あり、標的分子が発現している場合のみ治療薬を適応することと言ったがん領域が大部分である。ついで臨床薬理（代謝酵素多型による用量、副作用頻度の違い）に関する物で24件であり領域の偏りはなかった。相互作用関連が21件あり大部分はCYP2D6多型による精神科領域での多剤併用時の注意喚起であった。

バイオマーカーごとではCYP多型(1A2, 2C19, 2C9, 2D6)が最も多く56件でほぼ半数を占める。他は個別の受容体、標的分子であり数件ずつ薬剤特定の応用であった。

2. 日米の開発状況比較

登録された臨床試験での応用・開発例を米国ではClinicalTrials.gov, 本邦のものを同日本実施分およびUMIN、JAPIC、医師会治験促進センターの登録にて抽出比較した。

2013年3月時点で“companion diagnostic”, 「コンパニオン診断薬」ではいずれも検出されなかった。”pharmacogenomics”ではClinicalTrials.gov中、米国実施が199件、日本実施が5件、「ゲノム薬理」ではUMINのみ8件検出された（JAPIC、医師会治験促進センターは0）。

	米国	日本
総数	199	13
領域		
がん	133	9
精神科	17	0
心血管	13	0
phase I	55	1
phase II	69	2
phase III	13	3
phase IV	15	2

記載無し		
N/A	47	5
funding(重複あり)		
NIH/厚労省	104	1
文科省		1
Industry	55	3
others	43	4
none		4

米国

前項のFDA承認済みのものとほぼ同じくがん領域が最も多く、精神科、心血管領域などがそれに次ぐ数であった。ただし、ゲノム薬理をどのように応用しようとしているかはプロトコール中に明記されていない例が多い。標的分子や使用する薬のPKに関するものが多いようであるがいずれも明記されていない。開発中、研究中であり知財保護の観点から最低限の情報しか登録していないものと推察される。

Phase I-II といった早い段階のものが多く、NIH funding（重複支援含む）のものが過半数を占める。

日本

総数が1/10程度であるが、がん領域が多い事などの傾向は米国と大差がないと思われる。ただ比較的早期の試験が少なく、文科省、厚労省と言った公的支援を得た物も少ない。自己資金にて実施が4/13件あり、本邦における臨床試験環境の特殊性を示している。

D. 考察

ゲノムバイオマーカーの応用目的は①特定の治療を受ける患者の同定、② serotype, 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副作用低減などと言われている。これらの目的は排他的な関係にはなく、重なり、重複も多い。より単純化すると a) 適応判断（診断・患者選択）、b) 最適用量設定、c) 副作用回避・低減の3つに集約されると考えられる。上記FDAの分類で言えば「適応」が a)、「薬理」が b) c)、

「相互作用」が c)にあたる。

日米の比較においては数、funding の違いが明らかで開発に対する国家戦略の違いが現れているとも取れる。近年は本邦政府も重要性を認識し、H24 年度開始の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業でもバイオマーカー、コンパニオン診断薬、個別化医療、ゲノム薬理学などが重要なトピックとして取り上げられ複数の拠点で採択されている。

規制当局側の問題としてはバイオマーカーに依存したデータの評価に消極的である事、バイオマーカーの検証の基準が明らかでない事、承認されたバイオマーカーでも他の疾患・治療への応用を証明するのが容易ではない事などが上げられる。

E. 結論

新薬開発におけるバイオマーカーの利用は世界的にも大きな変化が起きている分野であるが、本邦において遅れる事のないよう規制制度の整備、公的資金による開発支援の枠組みなどの一層の充実が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

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)

平成24年度分担研究報告書

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
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

研究分担者 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 大学院医学系研究科

研究要旨

近年のテーラーメイド医療(個別化医療)の発展により、ヒト疾患の診断を中心とするバイオマーカーの累計特許出願件数は増加傾向にある。1995年1月1日から2005年12月31日までに累積で3,890件の出願があり、日本は、欧州と米国同様に増加傾向である¹⁾。このような中、今後はバイオマーカーをあらかじめ調べるための体外診断薬(コンパニオン診断薬(以下 CoDx))とその診断薬が不可欠な分子標的医薬品の開発・申請が急増する可能性が高い。しかしながら、このCoDxの位置づけや承認審査の基準は未だ明確ではない。

本研究では、CoDxの承認審査基準の明確化に向けて、インターネット上に公開されている、CoDxとの関連性が高い分子標的薬の承認審査報告書のテキストマイニングを行い、承認に至るまでの審査のポイント(以下、ディシジョンポイント)の抽出とその内容の解析を試みた。

A. 研究目的

本研究では、今後のCoDxに関連する承認審査の基準整備の一助とするため、CoDxと関連の深い分子標的薬の審査報告書のディシジョンポイントについて、テキストマイニングツールを用いて抽出及び解析できるかを検討した。

B. 研究方法

1. 対象

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²⁾から、各々の審査報告書を抽出した。表1に抽出した分子標的薬の特徴を示す。

2 方法

2.1 形態素解析ツール

形態素解析とは、文書を構成する文字列を、単語に分割し、各単語に品詞や語形変化などの情報を与える処理のことである。

近年、数多くの形態素解析ツールが出てきているが、今回の研究では、テキストマイニングツールに、特許情報のテキストマイニング³⁾に用いられた実績のある「Text Mining Studio 4.01(以下 TMS)」を使用した。本ツールの特徴としては

- 辞書のカスタマイズが容易
 - 各種パラメータの変更が可能
 - 豊富な分析機能(図1)
 - 原文参照機能
- などが挙げられる。

2.2 形態素解析と辞書のカスタマイズ

形態素解析には、TMS に搭載されている「日本語解析エンジン TMStudio3.2」を用いた。

形態素解析に用いる辞書には、TMS 既存の辞書に加え、専門用語として「MEID 辞書(電子化医学辞書)」と「ライフサイエンス辞書」を合わせた約 22 万語(重複した単語を除く)、さらに審査報告書特有の用語として約 100 語を追加の用語として登録し、辞書のカスタマイズを行った。

2.3 審査ポイントの抽出と解析

審査報告書は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下 機構)が行った、医薬品に関する審査の内容が記載された文章である。つまり、審査報告書のディシジョンポイントは「機構の判断が述べられている文章集合」と捉える事ができる。

よって、審査報告書から「機構」が主語となる文章を抽出し、その内容を検討することで、機構が当該医薬品に関して行った判断の経過を知ることができると考えられる。例えば、ベバシズマブの審査報告書から1例を示すと

「機構は、一次治療例における本薬の有効性を示す重要な試験は海外AVF2107g試験及びNO16966試験であると考え、これらの試験結果から、一次治療例でフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法への本薬の上乗せ効果は示されていると判断した。」

といった文章である。

2.3.1 評判分析と頻度分析

評判分析とは、TMS の分析機能の1つである。事前に定められた評価を与える語(デフォルトでは 2200 種類の用語が登録されている)と形態素間の係り受け関係に基づいて、文章の中から肯定的・否定的と解釈できる表現を抽出

する機能である。

この機能により「機構」が主語となる文章の内容が、「肯定的」なのか「否定的」なのかを自動的に分類することができる。

また、それぞれの分類における特異的な形態素を抽出するために、形態素の頻度分析を行い、その出現頻度や出現割合から、形態素に重み付けを行い、特徴的な形態素の抽出を試みた。

3 実験と結果

実験には、平成 19 年 4 月に承認されたベバシズマブ(商品名:アバスタチン)の審査報告書を用いた。文書のボリュームは、A4 サイズで 174 ページ、文字数は 201,205 文字であった。詳細を[表 2]に示す。また、審査のポイントを抽出するために「機構」が主語となる文章、189 文章を抽出した。

3.2 辞書による形態素解析精度の比較

ここでは、「TMS の既存の辞書(デフォルト辞書)」と「カスタマイズした辞書」による形態素解析精度の結果を比較するため、「機構」が主語となる 189 文章から、さらに無作為に 50 文章を選び、形態素解析結果の正答率を目視により比較した。その結果を、[表 3]に示す。

形態素解析にカスタマイズした辞書を用いることで、デフォルト辞書と比較して、正解率が 11%向上した。

3.3 評判分析

「機構」が主語となる 189 文章を、TMS の評判分析によって、以下の4つに自動分類した。

- positive : 肯定的な文章
- negative : 否定的な文章
- positive/negative : 肯定的・否定的両方の意味を含む文章
- blank : 肯定的・否定的どちらの意味