

201328001A

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

(H23-医薬-一般-002)

平成25年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 正行

平成26年(2014)年4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 1
池田正行

II. 分担研究報告

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 7
— 日米欧三極の比較検討 —
池田正行 狩野芳伸
2. コンパニオン診断薬の審査標準化 15
— 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 19
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 39
横井英人 小野大樹

III. 発表論文

Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:210-214

Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:468-475

Uchida T, Ikeno F, Ikeda K, Suzuki Y, Todaka K, Yokoi H, Thompson G, Krucoff M, Saito S. Global Cardiovascular Device Innovation: Japan-USA Synergies. *Circ J* 2013;77: 1722-1726

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 25 年度総括研究報告書

研究代表者 池田 正行（香川大学医学部附属病院 医療情報部 客員研究員）

研究要旨：

1. ゲノム薬理学バイオマーカー並びにコンパニオン体外診断用医薬品の承認/保険償還状況—日米の比較検討—

ゲノム薬理学バイオマーカー（以下 PGBM）並びに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、米国が承認済みの医薬品に関連した PGBM/CoDx について、公開されている情報を用いて日米の承認/保険償還状況を比較検討した。

2013 年 3 月現在、38 の PGBM が米国 FDA の一覧表にリストアップされていた。38 PGBM のうち、有効性に関連するものは 21（55%）だった。診療分野別では、悪性新生物が 15（39%）と最も多かった。対応する CoDx が承認されていたのは 20（53%）だった。38 PGBM 中、日本に対応する医薬品が承認されているのは 32PGBM だった。その中で、有効性に関連するものは 16（50%）だった。診療分野別では、悪性新生物が 11（34%）と最も多かった。32PGBM 中で、対応する CoDx が承認されていたのは 11（34%）だったが、未承認でも保険償還されている 4PGBM を含めると、承認/保険償還されている PGBM は 15（47%）であった。

PGBM/CoDx に関しては、まだ承認状況に日米差があるものの、その差は数年来縮小している。本研究で特記すべき事は、未承認ながらも保険償還されている 4 品目が日米差の縮小に貢献していたことである。我が国でも医療費の費用対効果や医療資源の効率的な分配が議論される中で、未承認でも保険償還を可能にするという、世界でも類の無い日本独自の仕組みを、今後の国民皆保険制度下でどのように運用すべきなのか、早急に議論を開始する必要がある。

2. コンパニオン診断薬の審査標準化—医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較/コンパニオン診断薬の同等性評価事例—

本邦においても、コンパニオン診断薬と関連する医薬品開発のガイドライン及び承認審査体制の整備が進み、日米欧の 3 極でコンパニオン診断薬を積極的に受け入れる状況ができあがりつつある。今年度は昨年度の続きとして、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断を目的としたバイオマーカーの記載状況調査を行い、各規制当局の取り組みについて比較した。さらに本邦の技術的ガイダンスでも言及されているコンパニオン診断薬の同等性評価に関する FDA 承認事例の調査を行った。

添付文書に関する調査では、バイオマーカーに関する記載を積極的に取り入れる傾向は、最も米国が強く、英国、日本の順であった。'Indications'に記載される情報は一致率が高いなど、3ヶ国間の記載状況の差は、バイオマーカーの種類、医薬品の対象疾患等により異なっていた。FDA 承認事例からの同等性評価に関しては、一致率 90%以上が一つの目安となっている印象は受けるものの、最終的な判断は、診断薬の測定原理や不一致例の原因等を総合的に判断して行われていることが窺えた。

研究分担者

狩野芳伸（国立情報学研究所 外来研究員）

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 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（香川大学医学部 大学院博士課程）

A.研究目的

1. 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、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。そこで昨年度我々は、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し、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ことを明らかにした[2]。今年度は個別化医療に用いられるマーカーに注目し、PGBM/CoDx の内外差を検討した。

2. 本年度は本邦においても、「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」(薬食審査発 0701 第 10 号 平成 25 年 7 月 1 日)、「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」(事務連絡 平成 25 年 7 月 1 日)、「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」(事務連絡 平成 25 年 12 月 26 日)、「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」(薬食機発 0219 第 4 号 平成 26 年 2 月 19 日) が相次いで発出され、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、米国、英国、日本の添付文書へのバイオマーカー記載状況を調査、比較することにより、各規制当局の取り組みについての検討を行った。

3. 9 月に実施した班会議にて、JACRI/AMDD/EBC 合同 CoDx working よりコンパニオン診断薬の評価に関して、①コンパニオン診断薬に求められる評価、②医薬品の治験に提供する際に必要な評価、③同等性を示すために必要な評価、3 点が懸念事項として示された。このうち③同等性を示すために必要な評価に関しては、「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」でも詳しく取り上げられていることから、コンパニオン診断薬の同等性評価に関する承認事例を検討することとした。

B.研究方法

1. 2013 年 3 月現在、米国 FDA のリスト[3]に掲載されている PBGM と対応する CoDx について、公開情報に基づき、その使用目的、対応承認医薬品とその診療分野、対応 CoDx の承認状況、日本では合わせて保険償還状況も調査した。

2. 医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較

FDA の Table of Pharmacogenomic Biomarkers in

Drug Labels

(<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>) に 2012 年 10 月 1 日現在掲載されていたバイオマーカーに関して、日米英 3 カ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。バイオマーカーの記載有無の他、添付文書での記載セクション、バイオマーカーの種類と目的、医薬品の対象疾患と米国での初回承認年で分類した 3 ヶ国間の比較を行った。

3. コンパニオン診断薬の同等性評価事例

FDA より公表されている体外診断用医薬品の審査情報の中から同等性評価に関する部分を検索・抽出することにより行った。Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (池田分担報告書参照) にて報告した米国で承認されている 20 種のバイオマーカーに対するコンパニオン診断薬の審査情報を Devices@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/deviceesatfda/index.cfm>) で検索した。Devices@FDA でバイオマーカーをキーワードに検索した結果、PMA (Premarket Approval) で承認を受けている体外診断薬 (IVD) 同等性評価に関する部分を抽出した。

C. 研究結果

1. 2013 年 3 月現在, FDA のリストには 38 の PGBM が掲載されていた (表 1)。38 PGBM のうち 20 (53%) について対応する CoDx が承認されていたが, 医薬品と CoDx が同時に開発されていたのは, ALK, ERBB2(HER2), BRAF

の 3 品目のみであり, 他の 17 品目では, 医薬品と CoDx は別途に開発されていた。

38 PGBM のうち 21 (55%) が対応する医薬品の有効性, 12 (32%) が安全性, 5 (13%) がモニタリングを目的としていた。PGBM の目的 (有効性, 安全性, モニタリング) は対応する CoDx の承認に影響を及ぼさなかった (表 2, $P=0.64$)

診療分野別では, 抗ウイルス剤 3 (8%), 消化器 1 (3%), 血液 3 (8%), 代謝内分泌 2 (5%), 神経 1 (3%), 悪性腫瘍 15 (39%), 呼吸器 1 (3%), 臓器移植 1 (3%), 複数の分野にわたるもの 11 (29%) であった (表 3)。PGBM の診療分野と CoDx の承認の関係については, PGBM が悪性腫瘍関連の場合, 非悪性腫瘍の PGBM よりも対応 CoDx が承認される可能性が高かった。(73%, 11/15 vs 39%, 9/23, $P=0.041$).

38 の PGBM のうち, 対応医薬品が日本で未承認のものは, BRAF (vemurafenib), CD 20 antigen (tositumomab), CD25 (denileukin diftitox), CD30 (brentuximab vedotin), CFTR (ivacaftor), 及び CYP1A2 (dexlansoprazole) の 6 品目であった。

日本で対応医薬品が承認されていた 32 の PGBM のうち, 15 (47%) が対応する CoDx が承認ないしは保険償還されていたが, そのうち c-kit, chromosome 5q, FIP1L1-PDGFR α , PML/RAR α translocation の 4 PGBM の CoDx は未承認にもかかわらず保険償還されていた。一方, chromosome 5q, FIP1L1-PDGFR α , Ph1/BCR-ABL, PML/RAR α translocation の 4 PGBM の CoDx は米国で未承認にもかかわらず日本では承認ないしは保険償還されていた。CYP2C19 と CYP2D6 の CoDx については, 承認されていたが保険償還の対象ではなかった。対応医薬品の tositumomab は未承認であったにもかかわらず, CD 20 抗原の CoDx 日本でも承認され, 保険償還されていた。

日本で対応医薬品が承認されていた 32 の PGBM のうち, 16 (50%) が対応する医薬品の有

効性, 12 (38%)が安全性, 4 (12%)がモニタリングを目的としていた (表 2) . PGBM の目的が有効性の場合, 対応する CoDx が承認/保険償還されている可能性が, PGBM の目的が安全性, あるいはモニタリングである場合よりも高くなっていた. (表 2, 69%, 11/16 vs 25%, 4/16, $P=0.016$).

診療分野別では, 抗ウイルス剤 3 (9%), 血液 3 (9%), 代謝内分泌 2 (5%), 神経 1 (3%), 悪性腫瘍 11 (34%), 臓器移植 1 (3%), 複数の分野にわたるもの 11 (34%)であった. PGBM の診療分野と CoDx の承認の関係については, PGBM が悪性腫瘍関連の場合, 非悪性腫瘍の PGBM よりも対応 CoDx が承認される可能性が高かった.

(表 3, 82%, 9/11 vs 29%, 6/21, $P=0.006$).

なお, 本研究の成果は *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39:210-214, 2014 にて発表した.

2. 医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較

研究対象となった米国添付文書 118 のうち, バイオマーカーの種類は, 薬物標的 29, 代謝酵素 69, その他 20 であり, バイオマーカーの記載があるものは英国 71, 日本 44 であった. 3ヶ国の添付文書内でのバイオマーカーの記載セクションとバイオマーカーの種類と数について, 図 1 にまとめた. 3ヶ国間でのバイオマーカー記載の一致性は, 'Indications'で高い (米国添付文書に対して一致率は英国 65%, 日本 48%) のに対し, 'Precaution'で低かった (同英国 41%, 日本 17%) であった.

本研究は, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2013;38:468-475) に掲載された.

3. コンパニオン診断薬の同等性評価事例

コンパニオン診断薬の同等性評価では, トラズマブの最初の臨床試験で使用された免疫組

織化学的 HER2 検査法 (Clinical Trial Assay: CTA) と, HercepTest™の相関性確認が良く知られている (*Clin Breast Cancer* 2005;6:240-246). PMA の承認品目が複数ある EGFR (epidermal growth factor receptor) を診断する IVD での同等性評価について, 以下にまとめた.

(1) DakoCytomation EGFR pharmDx™ (P030044) EGFR をターゲットとした最初の IVD で, 測定法は定性的免疫組織化学 (IHC) 法である. 本品は同等性評価ではなく, セツキシマブの臨床試験に EGFR pharmDx により EGFR 陽性と判断された症例を組み入れた. 3 試験で EGFR pharmDx 検査によりセツキシマブ投与を決定し本 IVD の有用性を確認した.

(2) cobas® EGFR Mutation Test (P120019)

測定法は real time PCR で, EGFR のエクソン 19 欠失とエクソン 21 置換変異を検出する. エルロチニブ第Ⅲ相試験 (EURTAC 試験) での EGFR 検査法, つまり Bi-directional Sanger sequencing と MPS (massively parallel sequencing) との相関性を第Ⅲ相試験の検体を用いて確認した. 一致率は Sanger sequencing との陰性一致率が 88.3% であった以外はすべて 90%以上であった.

(3) theascreen® EGFR RGQ PCR Kit (P120022)

測定法は cobas® と同じく real time PCR で, EGFR のエクソン 19 欠失とエクソン 21 置換変異を検出する. afatinib の第Ⅲ相試験 (1200.32 試験) の検体を用いた Sanger Sequencing (CTA) との比較を行った. 陽性一致率及び陰性一致率とも 95%以上であった.

E. 研究発表

論文発表

[1] Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States

and Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39:210-214, 2014.

[2] Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in

package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(6): 468–475, 2013.

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 25 年度分担研究報告書

ゲノム薬理学バイオマーカー並びにコンパニオン体外診断用医薬品の承認/保険償還状況
一日米の比較検討一

研究代表者 池田 正行（香川大学医学部附属病院 医療情報部 客員研究員）
研究分担者 狩野 芳伸（国立情報学研究所 外来研究員）

研究要旨：

【背景と目的】ゲノム薬理学バイオマーカー（以下 PGBM）並びに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、PGBM/CoDx の国内外の承認/保険償還状況を系統的に比較検討する。

【方法】米国が承認済みの医薬品に関連した PGBM/CoDx について、公開されている情報を用いて日米の承認/保険償還状況を比較検討した。

【結果】2013 年 3 月現在、38 の PGBM が米国 FDA の一覧表にリストアップされていた。38 PGBM のうち、有効性に関連するものは 21（55%）だった。診療分野別では、悪性新生物が 15（39%）と最も多かった。対応する CoDx が承認されていたのは 20（53%）だった。38 PGBM 中、日本で対応する医薬品が承認されているのは 32PGBM だった。その中で、有効性に関連するものは 16（50%）だった。診療分野別では、悪性新生物が 11（34%）と最も多かった。32PGBM 中で、対応する CoDx が承認されていたのは 11（34%）だったが、未承認でも保険償還されている 4PGBM を含めると、承認/保険償還されている PGBM は 15（47%）であった。

【考察と結論】PGBM/CoDx に関しては、まだ承認状況に日米差があるものの、その差は数年来縮小している。本研究で特記すべき事は、未承認ながらも保険償還されている 4 品目が日米差の縮小に貢献していたことである。我が国でも医療費の費用対効果や医療資源の効率的な分配が議論される中で、未承認でも保険償還を可能にするという、世界でも類の無い日本独自の仕組みを、今後の国民皆保険制度下でどのように運用すべきなのか、早急に議論を開始する必要がある。

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ゲノム薬理学バイオマーカー（以下 PGBM）並びにコンパニオン体外診断用医薬品（以下 CoDx）の承認審査・市販後規制の在り方に対して適切な提言するためには、その承認/保険償還状況の国際比較は極めて有用である。しかし、PGBM/CoDx の承認事例自体がまだまだ少なく、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、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。そこで昨年度

我々は、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し、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ことを明らかにした[2]。今年度は個別化医療に用いられるマーカーに注目し、PGBM/CoDx の内外差を検討した。

B. 研究方法

2013 年 3 月現在、米国 FDA のリスト[3]に掲載されている PGBM と対応する CoDx について、公開情報に基づき、その使用目的、対応承認医薬品とその診療分野、対応 CoDx の承認状況、日本では合わせて保険償還状況も調査した。

PGBMの各属性が承認・保険償還状況に及ぼす影響を検討する際には、フィッシャーの直接確率検定を用いた。

C. 研究結果

2013年3月現在、FDAのリストには38のPGBMが掲載されていた(表1)。38PGBMのうち20(53%)について対応するCoDxが承認されていたが、医薬品とCoDxが同時に開発されていたのは、ALK, ERBB2(HER2), BRAFの3品目のみであり、他の17品目では、医薬品とCoDxは別途に開発されていた。

38PGBMのうち21(55%)が対応する医薬品の有効性, 12(32%)が安全性, 5(13%)がモニタリングを目的としていた。PGBMの目的(有効性, 安全性, モニタリング)は対応するCoDxの承認に影響を及ぼさなかった(表2, $P=0.64$)

診療分野別では、抗ウイルス剤3(8%), 消化器1(3%), 血液3(8%), 代謝内分泌2(5%), 神経1(3%), 悪性腫瘍15(39%), 呼吸器1(3%), 臓器移植1(3%), 複数の分野にわたるもの11(29%)であった(表3)。PGBMの診療分野とCoDxの承認の関係については、PGBMが悪性腫瘍関連の場合、非悪性腫瘍のPGBMよりも対応CoDxが承認される可能性が高かった。(73%, 11/15 vs 39%, 9/23, $P=0.041$).

38のPGBMのうち、対応医薬品が日本で未承認のものは、BRAF (vemurafenib), CD 20 antigen (tositumomab), CD25 (denileukin diftitox), CD30 (brentuximab vedotin), CFTR (ivacaftor), 及びCYP1A2 (dexlansoprazole)の6品目であった。

日本で対応医薬品が承認されていた32のPGBMのうち、15(47%)が対応するCoDxが承認ないしは保険償還されていたが、そのうちc-kit, chromosome 5q, FIP1L1-PDGFR α , PML/RAR α translocationの4PGBMのCoDxは未承認にもかかわらず保険償還されていた。一方, chromosome 5q, FIP1L1-PDGFR α ,

Ph1/BCR-ABL, PML/RAR α translocationの4PGBMのCoDxは米国で未承認にもかかわらず日本では承認ないしは保険償還されていた。CYP2C19とCYP2D6のCoDxについては、承認されていたが保険償還の対象ではなかった。対応医薬品のtositumomabは未承認であったにもかかわらず、CD 20抗原のCoDx日本でも承認され、保険償還されていた。

日本で対応医薬品が承認されていた32のPGBMのうち、16(50%)が対応する医薬品の有効性, 12(38%)が安全性, 4(12%)がモニタリングを目的としていた(表2)。PGBMの目的が有効性の場合、対応するCoDxが承認/保険償還されている可能性が、PGBMの目的が安全性、あるいはモニタリングである場合よりも高くなっていた。(表2, 69%, 11/16 vs 25%, 4/16, $P=0.016$).

診療分野別では、抗ウイルス剤3(9%), 血液3(9%), 代謝内分泌2(5%), 神経1(3%), 悪性腫瘍11(34%), 臓器移植1(3%), 複数の分野にわたるもの11(34%)であった。PGBMの診療分野とCoDxの承認の関係については、PGBMが悪性腫瘍関連の場合、非悪性腫瘍のPGBMよりも対応CoDxが承認される可能性が高かった。(表3, 82%, 9/11 vs 29%, 6/21, $P=0.006$).

D. 考察

今回の検討では、PGBM/CoDxの承認状況に関しては、日米間にまだ明らかな差はあるものの、近年その差が縮小しつつあること、特にPGBM/CoDxが重要な役割を果たす抗悪性腫瘍医薬品の分野ではその差がほとんどなくなっていることが明らかとなった。

悪性腫瘍以外の分野でも、疾患疫学上日本人で頻度が非常に低い悪性黒色腫や嚢胞線維症の医薬品に対応するPGBM/CoDx(それぞれBRAF/vemurafenib, CFTR/ivacaftor)や、すでに類薬に

よる治療が確立されている疾患の医薬品に対応する PGBM/CoDx (CD25 /denileukin diftitox, CD30 /brentuximab vedotin)が日本で未承認になっている場合が多い。さらに、日本では、CoDx が未承認ながらも保険償還されている4品目が日米差の縮小に貢献していた。

CoDx の承認状況には、対応する医薬品の承認状況が大きく関係してくる。当該医薬品が承認されていないければ、対応する CoDx は原則として承認されないが、CD 20 抗原の CoDx ように、たとえ対応医薬品そのもの（この場合は tositumomab）が未承認であっても、類薬（この場合は rituximab）が同一の PGBM の判定を必要とする疾患（CD 20 抗原陽性 B 細胞性リンパ腫）に対して効能効果が認められていれば、当該 CoDx が承認されることもありうる。

このように PGBM/CoDx に関しては、日本での診療は米国に比べても遜色ない状況になっている。

E. 結論

PGBM/CoDx に関しては、まだ承認状況に日米差があるものの、その差は数年来縮小している。本研究で特記すべき事は、未承認ながらも保険償還されている4品目が日米差の縮小に貢献していたことである。我が国でも医療費の費用対効果や医療資源の効率的な分配が議論される中で、未承認でも保険償還を可能にするという、世界でも類の無い日本独自の仕組みを、今

後の国民皆保険制度下でどのように運用すべきなのか、早急に議論を開始する必要がある。

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

Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:210-214

2.学会発表

今年度はなし。

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] Shimazawa R, Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:210-214

[3] U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> (accessed 5 March 2013).

表1 Approval in the USA and Japan of pharmacogenomic biomarkers and corresponding *in vitro* companion diagnostics

Biomarker	Aim	Therapeutic area	US CoDx ^a Approval	JPN ^b Drug Approval	JPN ^b CoDx ^a Approval	JPN ^b CoDx ^a Coverage
ALK ^c	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
Antithrombin III deficiency (SERPINC1) ^f	Safety	Hematology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
Apoprotein E2	Efficacy	Metabolic and Endocrinology	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
BRAF ⁱ	Efficacy	Oncology	A ^d	U ^g	U ^g	NC ^h
C-Kit ^j	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	U ^g	C ^e
CCR5 ^k	Efficacy	Antivirals	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
CD20 antigen ^l	Efficacy	Oncology	A ^d	U ^g	A ^d	C ^e
CD25	Efficacy	Oncology	U ^g	U ^g	U ^g	NC ^h
CD30	Efficacy	Oncology	A ^d	U ^g	U ^g	NC ^h
CFTR ^m (G551D)	Efficacy	Pulmonary	A ^d	U ^g	U ^g	NC ^h
Chromosome 5q	Efficacy	Hematology	U ^g	A ^d	U ^g	C ^e
CYP1A2 ⁿ	Monitoring	Gastroenterology	U ^g	U ^g	U ^g	NC ^h
CYP2C19	Monitoring	Two or more areas	A ^d	A ^d	A ^d	NC ^h
CYP2C9	Monitoring	Two or more areas	A ^d	A ^d	U ^g	NC ^h
CYP2D6	Monitoring	Two or more areas	A ^d	A ^d	A ^d	NC ^h
DPD ^o	Safety	Two or more areas	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
EGFR ^p	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
ERBB2 (HER2) ^q	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
Estrogen receptor	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
Estrogen /Progesterone Receptor	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
Factor V Leiden	Safety	Two or more areas	A ^d	A ^d	U ^g	NC ^h
FIP1L1-PDGFR α ^f	Efficacy	Oncology	U ^g	A ^d	U ^g	C ^e
G6PD ^s	Safety	Two or more areas	A ^d	A ^d	U ^g	NC ^h
HGPRT ^t	Safety	Transplantation	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
HLA-B*1502 ^u	Safety	Neurology	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
HLA-B*5701	Safety	Antivirals	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
IL28B ^v	Efficacy	Antivirals	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h

KRAS ^w	Efficacy	Oncology	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
LDL receptor ^x	Efficacy	Metabolic and Endocrinology	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
NAT1; NAT2 ^y	Safety	Two or more areas	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
PDGFR ^z	Efficacy	Oncology	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
Ph1/BCR-ABL ^{aa}	Efficacy	Oncology	U ^g	A ^d	A ^d	C ^e
PML/RAR α translocation ^{ab}	Efficacy	Two or more areas	U ^g	A ^d	U ^g	C ^e
Prothrombin F2 mutation	Safety	Oncology	A ^d	A ^d	U ^g	NC ^h
TPMT ^{ac}	Safety	Two or more areas	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
UCD ^{ad}	Safety	Two or more areas	U ^g	A ^d	U ^g	NC ^h
UGT1A1 ^{ae}	Safety	Two or more areas	A ^d	A ^d	A ^d	C ^e
VKORC1 ^{af}	Monitoring	Hematology	A ^d	A ^d	U ^g	NC ^h

^a CoDx, companion in vitro diagnostics; ^b JPN, Japanese; ^c ALK, anaplastic lymphoma kinase; ^d A, approved; ^e C, covered; ^f SERPINC1, serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1; ^g U, unapproved; ^h NC, not covered

表 2. Aims of pharmacogenomic biomarkers with or without an *in vitro* companion diagnostic device available in the USA and Japan

Pharmacogenomic Biomarker Aim	USA		Japan	
	CoDx ^a		CoDx ^a	
	Available	Unavailable	Available	Unavailable
Efficacy	11	10	11	5
Safety	5	7	2	10
Monitoring	4	1	2	2
Total	20	18	15	17

^a CoDx, *in vitro* companion diagnostics. Availability in the USA signifies approval, whereas availability in Japan signifies approval and/or coverage.

表 3. Therapeutic areas of pharmacogenomic biomarkers with or without an *in vitro* companion diagnostic device available in the USA and Japan

Therapeutic area	USA		Japan	
	CoDx ^a		CoDx ^a	
	Available	Unavailable	Available	Unavailable
Antivirals	0	3	0	3
Gastroenterology	0	1	0	0
Hematology	2	1	2	1
Metabolic and Endocrinology	0	2	0	2
Neurology	0	1	0	1
Oncology	11	4	9	2
Pulmonary	1	0	0	0
Transplantation	0	1	0	1
Two or more	6	5	4	7
Total	20	18	15	17

^a CoDx, *in vitro* companion diagnostics. Availability in the USA signifies approval, whereas availability in Japan signifies approval and/or coverage.

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 25 年度分担研究報告書

コンパニオン診断薬の審査標準化

—医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較／コンパニオン診断薬の同等性評価事例—

分担研究者 嶋澤 るみ子（九州大学病院 ARO 次世代医療センター特任准教授）

研究協力者 高柳 泰（大阪大学大学院医学系研究科 特任研究員）

研究要旨

本邦においても、コンパニオン診断薬と関連する医薬品開発のガイドライン及び承認審査体制の整備が進み、日米欧の 3 極でコンパニオン診断薬を積極的に受け入れる状況ができあがりつつある。今年度は昨年度の続きとして、米国、英国、日本の添付文書へのコンパニオン診断を目的としたバイオマーカーの記載状況調査を行い、各規制当局の取り組みについて比較した。さらに本邦の技術的ガイダンスでも言及されているコンパニオン診断薬の同等性評価に関する FDA 承認事例の調査を行った。

添付文書に関する調査では、バイオマーカーに関する記載を積極的に取り入れる傾向は、最も米国が強く、英国、日本の順であった。'Indications'に記載される情報は一致率が高いなど、3ヶ国間の記載状況の差は、バイオマーカーの種類、医薬品の対象疾患等により異なっていた。FDA 承認事例からの同等性評価に関しては、一致率 90%以上が一つの目安となっている印象は受けるものの、最終的な判断は、診断薬の測定原理や不一致例の原因等を総合的に判断して行われていることが窺えた。

キーワード：コンパニオン診断薬、添付文書、バイオマーカー

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。

本年度は本邦においても、「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」（薬食審査発 0701 第 10 号 平成 25 年 7 月 1 日）、「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」（事務連絡 平成 25 年 7 月 1 日）、「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」（事務連絡 平成 25 年 12 月 26 日）、「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」（薬食機発

0219 第 4 号 平成 26 年 2 月 19 日）が相次いで発出され、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、米国、英国、日本の添付文書へのバイオマーカー記載状況を調査、比較することにより、各規制当局の取り組みについての検討を行った。

さらに 9 月に実施した班会議にて、JACRI/AMDD/EBC 合同 CoDx working よりコンパニオン診断薬の評価に関して、①コンパニオン診断薬に求められる評価、②医薬品の治験に提供する際に必要な評価、③同等性を示すために必要な評価、3 点が懸念事項として示された。このうち③同等性を示すために必要な評価に関しては、「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」でも詳しく取り上げられていることから、コンパニオン診断薬の同等性評価に関する承認事例を検

討することとした。

B. 研究方法

1. 医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較

FDA の Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

(<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>) に 2012 年 10 月 1 日現在掲載されていたバイオマーカーに関して、日米英 3 カ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。バイオマーカーの記載有無の他、添付文書での記載セクション、バイオマーカーの種類と目的、医薬品の対象疾患と米国での初回承認年で分類した 3 ヶ国間の比較を行った。

2. コンパニオン診断薬の同等性評価事例

FDA より公表されている体外診断用医薬品の審査情報の中から同等性評価に関する部分を検索・抽出することにより行った。Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (池田分担報告書参照) にて報告した米国で承認されている 20 種のバイオマーカーに対するコンパニオン診断薬の審査情報を Devices@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/index.cfm>) で検索した。Devices@FDA でバイオマーカーをキーワードに検索した結果、PMA (Premarket Approval) で承認を受けている体外診断薬 (IVD)

同等性評価に関する部分を抽出した。

C. 研究結果

1. 医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較

研究対象となった米国添付文書 118 のうち、バイオマーカーの種類は、薬物標的 29、代謝酵素 69、その他 20 であり、バイオマーカーの記載があるものは

英国 71、日本 44 であった。3 ヶ国の添付文書内でのバイオマーカーの記載セクションとバイオマーカーの種類と数について、図 1 にまとめた。3 ヶ国間でのバイオマーカー記載の一致性は、'Indications' で高い (米国添付文書に対して一致率は英国 65%、日本 48%) のに対し、'Precaution' で低かった (同英国 41%、日本 17%) であった。

本研究は、Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2013;38:468-475) に掲載された。

2. コンパニオン診断薬の同等性評価事例

コンパニオン診断薬の同等性評価では、トラスズマブの最初の臨床試験で使用された免疫組織化学的 HER2 検査法 (Clinical Trial Assay: CTA) と、HerceptTest™の相関性確認が良く知られている (Clin Breast Cancer 2005;6:240-246)。PMA の承認品目が複数ある EGFR (epidermal growth factor receptor) を診断する IVD での同等性評価について、以下にまとめた。

(1) DakoCytomation EGFR pharmDx™ (P030044)

EGFR をターゲットとした最初の IVD で、測定法は定性的免疫組織化学 (IHC) 法である。本品は同等性評価ではなく、セツキシマブの臨床試験に EGFR pharmDx により EGFR 陽性と判断された症例を組み入れた。3 試験で EGFR pharmDx 検査によりセツキシマブ投与を決定し本 IVD の有用性を確認した。

(2) cobas® EGFR Mutation Test (P120019)

測定法は real time PCR で、EGFR のエクソン 19 欠失とエクソン 21 置換変異を検出する。エルロチニブ第 III 相試験 (EURTAC 試験) での EGFR 検査法、つまり Bi-directional Sanger sequencing と MPS (massively parallel sequencing) との相関性を第 III 相試験の検体を用いて確認した。一致率は Sanger sequencing との陰性一致率が 88.3%であった以外はすべて 90%以上であった。

(3) theascreen® EGFR RGQ PCR Kit (P120022)

測定法は cobas® と同じく real time PCR で、EGFR のエクソン 19 欠失とエクソン 21 置換変異を検出する。afatinib の第 III 相試験 (1200.32 試験) の検体を

用いた Sanger Sequencing (CTA)との比較を行った。陽性一致率及び陰性一致率とも 95%以上であった。

D. 考察

1. 医薬品添付文書におけるバイオマーカー記載の比較

FDA の Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels に掲載されている添付文書及びバイオマーカーを基盤とした調査ではあるが、添付文書にバイオマーカーによる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。添付文書でのバイオマーカー情報の 3ヶ国間の差は、バイオマーカーの種類、医薬品の対象疾患等により異なっていた。この違いは、バイオマーカー利用を支持するエビデンスの強さや、添付文書に記載することの実用性によって決まっていると推測できた。

2. コンパニオン診断薬の同等性評価事例

コンパニオン診断薬による診断結果は、医薬品の投与可否の判断との関連性が極めて高く、診断薬の結果のみに基づき投与可否が判断される場合も考えられることから、一般的な体外診断薬の同等性試験を行うよりも、より良好な一致率を評価基準とすることが望ましいとされている（「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」）。なお、良好な一致率の評価基準は、医薬品の特徴や診断薬の測定原理等により個別に判断されるため、具体的な数値は示されていない。

今回 FDA の審査事例を調査した EGFR に関する IVD の場合も一致率はほぼ 90%以上（95%信頼区間の下限が 85%以上）であり、かなり良好な一致率を示していた。今回の事例からは、一致率 90%以上が一つの目安とはなるものの、最終的な判断は、診断薬の測定原理や不一致例の原因等を総合的に判断して行われていると考えた。一致率が比較的低い（例えば 90%程度）承認事例を集積し、その測定原理や不一致例の原因、投与可否を判断される医薬品の特徴等をまとめることにより、承認基準を明確にしていくことが可能ではないかと考える。

E. 結論

3ヶ国の添付文書でのバイオマーカー記載状況に関しては、医薬品添付文書に記載されているバイオマーカーの情報が国により異なるが、'Indications'に記載される情報は一致率が高いなど、バイオマーカーの種類や医薬品の対象疾患による差がみられた。

コンパニオン診断薬の同等性評価に関しては、FDA の審査においても、一致率 90%以上程度が一つの目安で判断されている傾向が窺えた。

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. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom, and Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(6): 468–475, 2013.

2. 学会発表

今年度はなし。

図 1

