

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25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承認例の規制当局による情報公開について米国と本邦とで比較調査した。公開されたコンパニオン診断薬添付文書と対応する治療薬添付文書を対象とした。米国でコンパニオン診断薬15件、治療薬9件、日本ではそれぞれ14、7件と比較的少数であった。米国の添付文書では殆どの場合双方に「適応の判断に用いる」「FDA 承認検査を用いること」のように相手を指定した明瞭な記載がされていた。日本では適応の判断に用いるような表現も一部にあったが統一されていなかった。治療薬添付文書に承認された検査を用いるように記載されているものは無かった。添付文書の記載においても日本のコンパニオン診断薬、治療薬は整備が遅れていた。

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 (CoDx)、ゲノム薬理 (ゲノムバイオマーカー) に関する開発の障壁を調査・比較する。

B. 研究方法

1. 米国 labeling 記載調査

2. 日本の添付文書記載調査

規制当局が Web 上に公開している CoDx の添付文書、および対応する治療薬添付文書での記載を比較して規制上の障壁について考察する。

C. 研究結果

1. 米国 labeling 記載調査

i) CoDx labeling (別添1)

FDA CDRH の ” Recently-Approved Devices ” のページに公開されている 2000-2013 年までに PMA として承認された医療機器の labeling を全件 (約 500 件弱) 取得した。web page 上の表記項目であった商品名、会社名、 ” device description/indications ” のいずれか

に ” diagnostic ” という単語が含まれるもの 71 件を体外診断薬の候補としてまず抽出した。今回の調査では 「特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定」 するものを調査対象の CoDx としたため、目視にて特定の遺伝子発現を検出するものを選定した上で、治療薬との組合せで用いられるものを CoDx と判断した。TOP2A, PCA3, loss of 9p21 などは癌の悪制度判定などに用いられ CoDx としては用いられていなかったため除外した。最終的に 15 の製品が CoDx と判断された。別添 1 のように最も古い #1: PATHWAY HER2 以外は全て関連する医薬品を特定して 「その適応を判定する」、 「判定する一助とする」と明記してあった。 ” intended use ” 項に殆どの場合に記載されており、当該項目がない例外的な 2 つの添付文書は頭書部分に同様の記載があった。

記載のパターンは以下の 3 つに大別された。

1. Indicated as an aid in identifying ... patients eligible for treatment with ***
2. Indicated as an aid in the assessment of patients for whom *** treatment is being

considered

3. Intended to be used to select patients with … for whom *** is indicated

3を除いて間接的な表現であるが CoDx として臨床応用できることが読み取れる。対応する治療薬は一般名+商品名で記載されている事が殆どで#8の vemurafenib のみ一般名だけの記載であった。

ii) 治療薬 labeling (別添2)

前段の CoDx で指定された治療薬の添付文書記載を調査した。(CoDx 側に記載が無いもの、例えば lapatinib, Tykerb などは CoDx 検査が必要となるが対象に含まない。)

9 製品が該当し、Indications and usage に FDA-approved test を用いて遺伝子変異等が証明された場合にのみ適応としているものが 7/9 件で大部分であり、最も古い trastuzumab では同内容が warnings and precautions に記載されていた。残る 2001 年承認の imatinib は c-kit positive とあるだけでどの検査かについては言及されていない。

FDA-approved test を用いる事とされた 8 件中 6 件は clinical studies の中に試験で使用された CoDx の商品名まで記載されている。以上のように米国においては一部の古い例外を除いて CoDx には治療薬が、対応する治療薬には CoDx が記述されていた。

2. 日本の添付文書記載調査

i) CoDx 添付文書 (別添3)

日本の規制当局は体外診断薬の審査報告書など承認情報を公開していない。PMDA の情報提供ウェブサイト「体外診断用医薬品の添付文書情報」にアップロードされている添付文書が約 18000 件ある。殆どは肝炎ウイルスなどの一般の体外診断薬である。放射性か否か、会社名の分類のみである。承認 CoDx について網羅されてはいないという制限を理解した上で以下のキーワードを用いた全文検索で CoDx 候補を一次選択した。

キーワード:「コンパニオン」、「遺伝子」、「ゲノム」、「変異」、「HER2, EGFR」などの特定の標的遺伝子名、「適応を」、「投与前」、「ニブ」、「マ

ブ」、「ハーセプチン、アバスチン」などの商品名

「コンパニオン」では 0 件であった。「遺伝子」で約 180 件程度検出され、以後目視で絞り込んだ。他のキーワードで検出されるものも結果的に包含された。

CoDx として使われる可能性があるが確定していないものは以下のように除外した。bcr-ab1 融合遺伝子など予後判定などに用いられるものや、エストロゲンレセプター (タモキシフェン) の乳がんに対する投与期間判定にも用いられるが、正規適応ではなく医薬品の方にも記載が無い)は除外した。別添3のように 14 件となった。

最も古い (2005 年) #1, 2 の HER2 に関するものはトラスツズマブの治療に必要不可欠と記載があるものの当該体外診断薬で判定するとはどこにも書いていない。#5 の 2011 年頃から漸く「臨床的意義」などに「***の適応を判断するために使用可能」などという記載がされるようになって行く。但し本来記載すべき「使用目的」に記載されているのは#8, 9 のモガムリズマブ対象のもののみで、「重要な基本的注意」や、「全般的な注意」に記載されていることもあり一定しない。長文の「臨床的意義」の一節に書いてあるのみのものは非常に分かりにくい。

ii) 治療薬添付文書 (別添4)

米国の場合と同様 CoDx で指定された治療薬について調査した。(イマチニブなど CoDx が未承認か CoDx 添付文書非公開のものは含まない。) 7つの製品が該当し、いずれの「効能・効果」にも特定の変異等を確認するように記載があるが、承認された検査法を用いるようには書かれておらず具体的な CoDx の指定もない。「臨床成績」にも CoDx の商品名などは特定されていない。#D, E のラパチニブトシル、クリゾチニブにおいては「十分な経験を有する病理医又は検査施設における 検査により」確認された場合のみに投与するよう「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているがそれが何を指すのか本文中に説明が無い。

D. 考察

FDA は 2011 年 7 月に “Draft Guidance for

Industry and Food and Drug Administration Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices DRAFT GUIDANCE”を公表し、下記のように関連する医薬品の記載が義務づけられた。

“V. Labeling

B. IVD Companion Diagnostic Device Labeling

Therefore, an IVD companion diagnostic device that is intended for use with a therapeutic product must specify the therapeutic product(s) for which it has been approved or cleared for use”.

ただ、これ以前に既に記載が整備され始めておりこのガイダンス文書による具体的変化はないようである。2004年 combination products ガイダンスが発表されたのと同時に記載表現が CoDx, 治療薬の双方で揃っており、考え方が整理されたものと思われる。なお CoDx と治療薬の組合せは個別の製品使用を labeling で規定する CFR に基づいた combination products の定義には当たらないとされている。

本邦では H26 年 2 月の通知、薬食機発 0219 第 4 号「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」で漸く以下のように承認申請書に記載が義務づけられた。

「(1)使用目的欄

アからウに示した内容を含めて記載すること。

ア 検査対象

…

イ 測定項目及び検出。測定の別

…

ウ 臨床的意義

・コンパニオン診断薬等であることが明確になるように、関連する医薬品の一般的名称及び当該医薬品の投与における体外診断用医薬品の必要性（適応の判定、副作用の予測、投与量の判断等）について記載すること。

・申請品目がコンパニオン診断薬として使用さ

れる医薬品の適応疾患名を記載すること。なお、がん組織を検査対象とする場合は、適応がん種を記載することでよい（肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌等）。

（記載例）

・ヒト白血球の細胞表面上に発現する〇〇抗原の検出（〇〇（医薬品一般名）の〇〇患者への適応を判定するための補助に用いる。）

・癌組織から抽出したゲノム DNA 中の〇〇遺伝子変異（コドン〇〇）の検出（〇〇（医薬品一般名）の〇〇癌患者への適応を判定するための補助に用いる。）

・癌組織中の〇〇遺伝子の増幅度の測定（〇〇（医薬品一般名）の〇〇癌患者への適応を判定するための補助に用いる。）

・全血から抽出したゲノム DNA 中の〇〇遺伝子多型の判定（〇〇（医薬品一般名）の〇〇患者への投与量を判断するための補助に用いる。）」

恐らく添付文書の記載もこれに沿って整備されると思われる。現状では結果に記載したように本邦では CoDx, 治療薬とも添付文書記載方法に統一性がなく分かりにくい。治療薬添付文書からはどのような検査法であっても測定できさえすれば構わないようにも読み取れる。

E. 結論

添付文書という規制の運用に重要な文書においても本邦の CoDx, 治療薬は整備が遅れ、テラメード医薬品開発の障害になっていたと思われる。漸く記載方法が整備された所であるが、性能試験の方法等なお一層の整備が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Uchida T, Ikeno F, Ikeda K, Suzuki Y, Todaka K, Yokoi H, Thompson G, Krucoff M, Saito S; on behalf of the Harmonization by Doing Program Working Group. Global Cardiovascular

Device Innovation: Japan-USA Synergies. Circ
J. 77: 1722 - 1726, 2013

H.知的所有権の取得状況

なし

学会発表

Japan-US HBD East 2013 (July 9 - 10, 2013,
Tokyo)

Kazuhiro Sase, Takeshi Nakatani, Koji Todaka,
Masayuki Kawahara

Update from Working Group 2

第22回日本心血管インターベンション治療学会
学術集会 (H25年7月11-12日、神戸)

Town Hall Meeting: "Global Harmonization for
Medical Device Innovation"

タウンホールミーティング 「国際化時代の医療
機器イノベーション」

Role of Academia in Japan: Koji Todaka
(Kyushu University)

Clinical and Translational Research in
Japanese Academia.

日本の大学における臨床試験と橋渡し研究の推
進: 戸高浩司 (九州大学)

日本心血管インターベンション治療学会誌 vol 5
suppl I p246 2013

第3回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会
(平成25年9月6~7日、東京)

リスク・マトリックスによる医療機器市販後安全
性評価

溝尾嘉章、戸高浩司、船越公太、砂川賢二
レギュラトリーサイエンス学会誌 vol 3

supplement: 59, 2013

第22回日本コンピュータ外科学会大会 (H25年9
月14-16日、東京)

特別シンポジウム『革新的医療機器の実用化促進
にむけて』

戸高浩司 レギュラトリーサイエンスと安全性
日本コンピュータ外科学会誌 vol 15(2): 66,
2013

関連する医薬品 についての記載	#	APPLICATION NUMBER	DATE of APPROVAL	DEVICE TRADE NAME	COMPANY NAME	INTENDED USE
記載なし	1	P990081	2000/11/28	Ventana Medical Systems' PATHWAY®; HER 2 (Clone CB11)	Ventana Medical Systems, Inc.	INTENDED USE/ INDICATIONS FOR USE PATHWAY™ Her 2 Control Slides consist of formalin-fixed, paraffin-embedded cultured human breast cell lines and are intended to be used as assayed semi-quantitative quality control material in conjunction with PATHWAY™ Her 2 (Cat. # 760-2694, and 760-2174) for use in monitoring the performance of the PATHWAY™ Her 2 immunohistochemical anti-erbB-2/Her 2 staining process on a Ventana automated immunohistochemistry staining device.
intended useに 記載	2	P030044	2004/2/12	DakoCytomation EGFR pharmDx™	DakoCytomation California, Inc.	Intended use For in Vitro diagnostic use. The EGFR pharmDx™ assay is a qualitative immunohistochemical (IHC) kit system to identify epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in normal and neoplastic tissues routinely-fixed for histological evaluation. EGFR pharmDx specifically detects the EGFR (HER1) protein in EGFR-expressing cells. EGFR pharmDx is indicated as an aid in identifying colorectal cancer patients eligible for treatment with ERBITUX™ (cetuximab) .
intended useに 記載	3	P020055	2004/8/11	Ventana® Medical Systems PATHWAY Anti-c-KIT (9.7) Primary Antibody	Ventana Medical Systems, Inc.	INDICATIONS AND USE Intended Use This antibody is intended for in vitro diagnostic (IVD) use. Ventana® Medical Systems PATHWAY Anti-c-KIT (9.7) Primary Antibody is intended for laboratory use, via light microscopy, for the qualitative detection of KIT protein in formalin-fixed, paraffin-embedded gastrointestinal stromal tumors (GISTs) using either an automated immunohistochemistry staining system or a manual assay. It is indicated as an aid in the diagnosis of GIST within the context of the patient's clinical history, tumor morphology, and other diagnostic tests evaluated by a qualified pathologist. It may be used after the diagnosis of GIST as an aid in the selection of GIST patients who may qualify for imatinib mesylate (Gleevec®/Glivec) therapy . PATHWAY Anti-c-KIT (9.7) Primary Antibody is optimized for use on Ventana Automated Slide Stainer and for manual application in combination with Ventana Medical Systems' AIEW™ DAB Detection Kit and accessories. The clinical interpretation of any staining, of the absence of staining, must be complemented by morphological studies and evaluation of proper controls. Evaluation must be made by a qualified pathologist within the context of the patient's clinical history and other diagnostic tests. Note: The test is not intended as the sole basis for making the diagnosis of GIST and is not intended as the sole basis for selecting Gleevec/Glivec therapy. The proportion of c-KIT negative GIST patients who can respond to Gleevec/Glivec has not been established. A negative result would not necessarily exclude the diagnosis of GIST, nor should it preclude treatment with Gleevec/Glivec (14,34, 39). All of the subjects in the Novartis Gleevec/Glivec clinical trials were selected using an investigational immunohistochemical antibody (ICA). None of the subjects in those trials were selected using the Ventana PATHWAY Anti-c-KIT (9.1) Primary Antibody. The Ventana PATHWAY Anti-c-KIT (9.7) Primary Antibody was compared to the ICA

関連する医薬品 についての記載	#	APPLICATION NUMBER	DATE of APPROVAL	DEVICE TRADE NAME	COMPANY NAME	INTENDED USE
intended useに 記載	4	P040005	2005/5/3	DakoCytomation Her2 FISH pharmDX™ Kit	DakoCytomation Denmark A/S.	<p>Intended Use</p> <p>HER2 FISH pharmDx™ Kit is a direct fluorescence in situ hybridization (FISH) assay designed to quantitatively determine HER2 gene amplification in formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue specimens.</p> <p>HER2 FISH pharmDx™ Kit is <i>indicated as an aid in the assessment of patients for whom Herceptin TPA (trastuzumab) treatment is being considered</i>. Results from the HER2 FISH pharmDx™ Kit are intended for use as an adjunct to the clinicopathologist information currently used for estimating prognosis in stage II, node-positive breast cancer patients.</p>
intended useに 記載	5	P040011	2005/6/27	DakoCytomation c-Kit pharmDx™	DakoCytomation California, Inc.	<p>intended use For In Vitro Diagnostic Use.</p> <p>The c-Kit pharmDx™ assay is a qualitative immunohistochemical (IHC) kit system used for the identification of c-kit protein/CD117 antigen (c-kit protein) expression in normal and neoplastic formalin-fixed paraffin-embedded tissues for histological evaluation.</p> <p>The c-Kit pharmDe™ rabbit polyclonal antibodies specifically detect the c-kit protein in CD117 antigen-expressing cells.</p> <p>The c-Kit pharmDx™ is indicated as an aid in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GIST). After diagnosis of GIST, results from c-Kit pharmDx™ <i>may be used as an aid in identifying those patients eligible for treatment with Gleevec™/Glivec (imatinib mesylate)</i>.</p> <p>Results from hematoxylin and eosin (H&E) stains and a panel of antibodies can aid in the differential diagnosis of GIST. Interpretation must be made by a qualified pathologist, within the context of a patient's clinical history, proper controls, and other diagnostic tests.</p> <p>Note: This test is not intended as the sole basis for making the diagnosis of GIST and is not intended as the sole basis for selecting Gleevec/Glivec therapy. The outcome of c-kit negative GIST patients treated with Gleevec/Glivec has not been established. A negative result would not necessarily exclude the diagnosis of GIST, nor should it preclude treatment with Gleevec/Glivec 1. 2.3</p> <p>All subjects in the Novartis Gleevec/Glivec clinical trials were selected using an investigational Novartis Clinical trial protocol (NCTP). The primary anti-c-Kit rabbit polyclonal antibody reagent used in the NCTP was purchased from DakoCytomation. The c-Kit pharmDx™ primary polyclonal antibody reagent underwent the same method of production, purification and quality control as did the NCTP polyclonal anti-c-Kit reagent</p>

関連する医薬品 についての記載	#	APPLICATION NUMBER	DATE of APPROVAL	DEVICE TRADE NAME	COMPANY NAME	INTENDED USE
intended useに 記載	6	P050040	2007/1/8	SPOT-Light® HER2 CISH Kit	Invitrogen Corporation	<p>Intended use</p> <p>For in vitro diagnostic use</p> <p>TheSPOT-LightR HER2 CISH Kit is intended to quantitatively determine HER2 gene amplification in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) breast carcinoma tissue sections using chromogenic in situ hybridization (CISH) and brightfield microscopy. This test should be performed in a histopathology laboratory.</p> <p>TheSPOT-LightR HER2 CISH Kit is indicated as an aid in the assessment of patients for whom Herceptin® (trastuzumab) treatment is being considered. The assay results are intended for use as an adjunct to the clinicopathological information currently being used as part of the management of breast cancer patients. Interpretation of test results must be made within the context of the patient's clinical history by a qualified pathologist.</p>
その他に記載	7	P100027	2011/6/14	INFORM® HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail	Ventana Medical Systems, Inc.	<p>Introduction</p> <p>General Description of Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail assay</p> <p>Ventana Medical Systems' (Ventana) INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail is designed to determine HER2 gene status by enumeration of the ratio of the HER2 gene to Chromosome 17. The HER2 and Chromosome 17 probes are detected using two color chromogenic in situ hybridization (ISH) in formalin-fixed, paraffin-embedded human breast cancer tissue specimens following staining on Ventana BenchMark XT automated slide stainer (using NexES Software), by light microscopy. The INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail is indicated as an aid in the assessment of patients for whom Herceptin (trastuzumab) treatment is considered.</p>
intended useに 記載	8	P110020	2011/8/17	cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test	Roche Molecular Systems, Inc.	<p>INTENDED USE</p> <p>The cobasR 4800 BRAF V600 Mutation Test is an in vitro diagnostic device intended for the qualitative detection of the BRAF V600E mutation in DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded human melanoma tissue. The cobasR 4800 BRAF V600 Mutation Test is a real-time PCR test on the cobas 4800 system, and is intended to be used as an aid in selecting melanoma patients whose tumors carry the BRAF V600E mutation for treatment with vemurafenib.</p>
intended useに 記載	9	P110012	2011/8/26	Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit; Vysis Paraffin Pretreatment IV & Post Hybridization Wash Buffer Kit; ProbeChek ALK Negative Control Slides; and ProbeChek ALK Positive Control Slides	Abbott Molecular, Inc.	<p>INTENDED USE</p> <p>The Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit is a qualitative test to detect rearrangements involving the ALK gene via fluorescence in situ hybridization (FISH) in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue specimens to aid in identifying those patients eligible for treatment with XALKORIR (crizotinib). The test is for prescription use only.</p>

関連する医薬品 についての記載	#	APPLICATION NUMBER	DATE of APPROVAL	DEVICE TRADE NAME	COMPANY NAME	INTENDED USE
intended useに 記載	10	P100024	2011/11/30	HER2 CISH pharmDx™ Kit	Dako Denmark A/S	<p>Intended Use</p> <p>For in vitro diagnostic use</p> <p>HER2 CISH pharmDx™ Kit is intended for dual-color chromogenic visualization of signals achieved with directly labeled in situ hybridization probes targeting the HER2 gene and centromeric region of chromosome 17. The kit is designed to quantitatively determine HER2 gene status in formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue specimens. Red and blue chromogenic signals are generated on the same tissue section for evaluation under bright field microscopy. The CISH procedure is automated using Dako Autostainer instruments.</p> <p>HER2 CISH pharmDx™ Kit is indicated as an aid in the assessment of patients for whom Herceptin™ (trastuzumab) treatment is being considered. Results from the HER2 CISH pharmDx™ Kit are intended for use as an adjunct to the clinicopathologic information currently used for estimating prognosis in stage II, node-positive breast cancer patients.</p>
intended useに 記載	11	P090015	2012/4/18	BOND™ ORACLE™ HER2 IHC System	Leica Biosystems	<p>Intended Use</p> <p>For in vitro diagnostic use</p> <p>Bond Oracle HER2 IHC System is a semi-quantitative immunohistochemical (IHC) assay to determine HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) oncoprotein status in breast cancer tissue processed for histological evaluation. The Bond Oracle HER2 IHC System is indicated as an aid in the assessment of patients for whom HerceptinR (trastuzumab) treatment is being considered (see HerceptinR package insert). Bond Oracle HER2 IHC System includes HER2 Control Slides, which ensure procedural accuracy by validating reagent optimization and performance, correct protocol implementation and instrument performance.</p> <p>Note: All of the patients in the HerceptinR clinical trials were selected using an investigational immunocytochemical Clinical Trial Assay (CIA). None of the patients in those trials were selected using the Bond Oracle HER2 IHC System. The Bond Oracle HER2 IHC System has been compared to the Dako HercepTest™ on an independent set of samples and found to provide acceptably concordant results, as indicated in the Clinical Concordance Summary. The actual correlation of the Bond Oracle HER2 IHC System to clinical outcome has not been established.</p>
intended useに 記載	12	P110030	2012/7/6	therascreen® KRAS RGQ PCR Kit	QIAGEN Manchester Ltd.	<p>Intended Use</p> <p>The therascreen KRAS RGQ PCR Kit is a real-time qualitative PCR assay used on the Rotor-Gene Q MDx instrument for the detection of seven somatic mutations in the human KRAS oncogene, using DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE), colorectal cancer (CRC) tissue. The therascreen KRAS RGQ PCR Kit is intended to aid in the identification of CRC patients for treatment with ErbituxR (cetuximab) based on a KRAS no mutation detected test result.</p>

関連する医薬品 についての記載	#	APPLICATION NUMBER	DATE of APPROVAL	DEVICE TRADE NAME	COMPANY NAME	INTENDED USE
intended useに 記載	13	P120019	2013/5/14	cobas® EGFR Mutation Test	Roche Molecular Systems, Inc.	<p>INTENDED USE</p> <p>The cobasR EGFR Mutation Test is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPET) human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue. The test is intended to be used as an aid in selecting patients with NSCLC for whom TarcevaR (erlotinib), an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), is indicated.</p> <p>Specimens are processed using the cobasR DNA Sample Preparation Kit for manual sample preparation and the cobas z 480 analyzer for automated amplification and detection.</p>
その他に記載	14	P120014	2013/5/29	THxID™ BRAF Kit for use on the ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	bioMerieux, Inc.	<p>The THxID™ BRAF kit is an In Vitro Diagnostic device intended for the qualitative detection of the BRAF V600E and V600K mutations in DNA samples extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) human melanoma tissue.</p> <p>The THxID™ BRAF kit is a real-time PCR test on the ABI 7500 Fast Dx system and is intended to be used as an aid in selecting melanoma patients whose tumors carry the BRAF V600E mutation for treatment with dabrafenib [TafinlarR] and as an aid in selecting melanoma patients whose tumors carry the BRAF V600E or V600K mutation for treatment with trametinib [Mekinist™].</p>
intended useに 記載	15	P120022	2013/7/12	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit	QIAGEN Manchester Ltd	<p>Intended Use</p> <p>The theerascreen EGFR RGQ PCR Kit is a real-time PCR test for the qualitative detection of exon 19 deletions and exon 21 (L858R) substitution mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in DNA derived from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) non-small cell lung cancer (NSCLC) tumor tissue. The test is intended to be used to select patients with NSCLC for whom GILOTRIF™ (afatinib), an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), is indicated. Safety and efficacy of GILOTRIF (afatinib) have not been established in the patients whose tumors have L861 Q, G719X, S768I, exon 20 insertions, and T790M mutations, which are also detected by the theerascreen EGFR RGQ PCR Kit.</p> <p>Specimens are processed using the QIAamp DSP DNA FFPE Tissue Kit for manual sample preparation and the Rotor-Gene Q MDx instrument for automated amplification and detection.</p>

CoDx(ついで)の記載	#	active ingredient	drug name	initial US approval	INDICATIONS AND USAGE	DOSAGE AND ADMINISTRATION	WARNINGS AND PRECAUTIONS	WARNINGS AND PRECAUTIONSの詳細部分	CLINICAL STUDIES
FDA-approved test	A	trastuzumab	Herceptin	1998	Herceptin is a HER2/neu receptor antagonist indicated for: <ul style="list-style-type: none"> the treatment of HER2 overexpressing breast cancer (1.1, 1.2) the treatment of HER2-overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (1.3) 	For intravenous (IV) infusion only. Do not administer as an IV push or bolus. (5.2) Do not substitute Herceptin (trastuzumab) for or with ado-trastuzumab emtansine. (2.1) Adjuvant Treatment of HER2-Overexpressing Breast Cancer (2.1) Administer at either: <ul style="list-style-type: none"> Initial dose of 4 mg/kg over 90 minute IV infusion, then 2 mg/kg over 30 minute IV infusion weekly for 52 weeks, or Initial dose of 8 mg/kg over 90 minutes IV infusion, then 6 mg/kg over 30-90 minutes IV infusion every three weeks for 52 weeks. Metastatic HER2-Overexpressing Breast Cancer (2.1) <ul style="list-style-type: none"> Initial dose of 4 mg/kg as a 90 minute IV infusion followed by subsequent weekly doses of 2 mg/kg as 30 minute IV infusions. Metastatic HER2-overexpressing Gastric Cancer (2.1) <ul style="list-style-type: none"> Initial dose of 8 mg/kg over 90 minutes IV infusion, followed by 6 mg/kg over 30 to 90 minutes IV infusion every 3 weeks. 	HER2 testing should be performed using FDA-approved tests by laboratories with demonstrated proficiency. (5.6)	5.6 HER2 Testing ...Several FDA-approved commercial assays are available to aid in the selection of breast cancer and metastatic gastric cancer patients for Herceptin therapy. Users should refer to the package inserts of specific assay kits for information on the Intended Use, and the validation and performance of each assay. Limitations in assay precision make it inadvisable to rely on a single method to rule out potential Herceptin benefit. Treatment outcomes for adjuvant breast cancer (Studies 2 and 3) and for metastatic breast cancer (Study 5) as a function of IHC and FISH testing are provided in Tables 8 and 10. Assessment of HER2 protein overexpression and HER2 gene amplification in metastatic gastric cancer should be performed using FDA-approved tests specifically for gastric cancers due to differences in gastric vs. breast histopathology, including incomplete membrane staining and more frequent heterogeneous expression of HER2 seen in gastric cancers. Study 7 demonstrated that gene amplification and protein overexpression were not as well correlated as with breast cancer. Treatment outcomes for metastatic gastric cancer (Study 7), based on HER2 gene amplification (FISH) and HER2 protein overexpression (IHC) test results are provided in Table 12.	
特定せず	B	imatinib	Gleevec	2001	GleevecTM (imatinib mesylate) is indicated for the treatment of newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase. Follow-up is limited. Gleevec is also indicated for the treatment of patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (CML) in blast crisis, accelerated phase, or in chronic phase after failure of interferon-alpha therapy. Gleevec is also indicated for the treatment of pediatric patients with Ph+ chronic phase CML whose disease has recurred after stem cell transplant or who are resistant to interferon alpha therapy. There are no controlled trials demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival. Gleevec is also indicated for the treatment of patients with Kit (CD117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). (See CLINICAL STUDIES: Gastrointestinal Stromal Tumors.) The effectiveness of Gleevec in GIST is based on objective response rate (see CLINICAL STUDIES). There are no controlled trials demonstrating a clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms or increased survival.	Therapy should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumors. The recommended dosage of GleevecTM (imatinib mesylate) is 400 mg/day for adult patients in chronic phase CML and 600 mg/day for adult patients in accelerated phase or blast crisis. The recommended Gleevec dosage is 260 mg/m ² /day for children with Ph+ chronic phase CML recurrent after stem cell transplant or who are resistant to interferon alpha therapy. The recommended dosage of Gleevec is 400 mg/day or 600 mg/day for adult patients with unresectable and/or metastatic, malignant GIST. The prescribed dose should be administered orally, with a meal and a large glass of water. Doses of 400 mg or 600 mg should be administered once daily, whereas a dose of 800 mg should be administered as 400 mg twice a day.			