

CoDxについての記載	#	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	C	cetuximab	Erbixax	2004	<p>Erbixax® is an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist indicated for treatment of:</p> <p>Head and Neck Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with radiation therapy. (1.1, 14.1)</li> <li>· Recurrent locoregional disease or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with platinum-based therapy with 5-FU. (1.1, 14.1)</li> <li>· Recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing after platinum-based therapy. (1.1, 14.1)</li> </ul> <p>Colorectal Cancer</p> <p><i>K-Ras mutation-negative</i> (wild-type), <i>EGFR-expressing</i>, metastatic colorectal cancer as determined by <i>FDA-approved tests</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· in combination with FOLFIRI for first-line treatment,</li> <li>· in combination with irinotecan in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy,</li> <li>· as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy or who are intolerant to irinotecan. (1.2, 5.7, 12.1, 14.2)</li> </ul> <p>Limitation of Use: Erbixax is not indicated for treatment of K-Ras mutation-positive colorectal cancer. (5.7, 14.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Premedicate with an H1 antagonist. (2.3)</li> <li>· Administer 400 mg/m<sup>2</sup> initial dose as a 120-minute intravenous infusion followed by 250 mg/m<sup>2</sup> weekly infused over 60 minutes. (2.1, 2.2)</li> <li>· Initiate Erbixax one week prior to initiation of radiation therapy. Complete Erbixax administration 1 hour prior to platinum-based therapy with 5-FU (2.1) and FOLFIRI (2.2).</li> <li>· Reduce the infusion rate by 50% for NCI CTC Grade 1 or 2 infusion reactions and non-serious NCI CTC Grade 3 infusion reaction. (2.4)</li> <li>· Permanently discontinue for serious infusion reactions. (2.4)</li> <li>· Withhold infusion for severe, persistent acneiform rash. Reduce dose for recurrent, severe rash. (2.4)</li> </ul>		<p>5.7 K-Ras Testing in Metastatic or Advanced Colorectal Cancer Patients</p> <p>Determination of <i>K-Ras mutational status in colorectal tumors using an FDA-approved test</i> indicated for this use is necessary for selection of patients for treatment with Erbixax. Erbixax is indicated only for patients with EGFR-expressing K-Ras mutation-negative (wild-type) mCRC. Erbixax is not an effective treatment for patients with colorectal cancer that harbor somatic mutations in codons 12 and 13 (exon 2). Studies 4 and 5, conducted in patients with colorectal cancer, demonstrated a benefit with Erbixax treatment only in the subset of patients whose tumors were K-Ras mutation-negative (wild-type). Erbixax is not effective for the treatment of K-Ras mutation-positive colorectal cancer as determined by an FDA-approved test for this use. [See Indications and Usage (1.2), Clinical Pharmacology (12.1), Clinical Studies (14.2).]</p> <p>Perform the assessment for K-Ras mutation status in colorectal cancer in laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized. Improper assay performance can lead to unreliable test results.</p> <p>Refer to an FDA-approved test's package insert for instructions on the identification of patients eligible for the</p>	
CoDx商品名	D	erlotinib	Tarceva	2004	<p>TARCEVA is a kinase inhibitor indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· First-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have <i>epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test</i>. (1.1)</li> <li>· Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy. (1.1)</li> <li>· Treatment of locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen. (1.1)</li> <li>· First-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer, in combination with gemcitabine. (1.2)</li> </ul> <p>Limitations of Use:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· TARCEVA is not recommended for use in combination with platinum-based chemotherapy.</li> <li>· Safety and efficacy of TARCEVA have not been evaluated as first-line treatment in patients with metastatic NSCLC whose tumors have EGFR mutations other than exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· NSCLC: 150 mg orally, on an empty stomach, once daily (2.2)</li> <li>· Pancreatic cancer: 100 mg orally, on an empty stomach, once daily (2.3)</li> </ul>			<p>Tumor samples from 134 patients (69 patients from the erlotinib arm and 65 patients from the chemotherapy arm) were tested retrospectively by the FDA-approved companion diagnostic, the <i>cobas® EGFR Mutation Test</i>.</p>

CoDxについての記載	#	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
CoDx商品名	E	crizotinib	Xalkori	2011	XALKORI is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are <i>anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test</i> . (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommended dose: 250 mg orally, twice daily (2.2)</li> <li>Renal Impairment: 250 mg orally, once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance &lt;30 mL/min) not requiring dialysis. (2.2)</li> <li>Dosing interruption and/or dose reductions may be required based on adverse drug reactions (2.3)</li> </ul>			Patients were required to have ALK-positive NSCLC as identified by the FDA-approved assay, <i>Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit</i> , prior to randomization. A total of 112 (64%) patients randomized to the chemotherapy arm subsequently received XALKORI after disease progression.
CoDx商品名	F	vemurafenib	Zelboraf	2011	ZELBORAF® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with <i>BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test</i> . (1, 2.1) Limitation of Use: ZELBORAF is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (2.1, 5.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirm the presence of <i>BRAF V600E mutation</i> in tumor specimens prior to initiation of treatment with ZELBORAF. (2.1)</li> <li>Recommended dose: 960 mg orally twice daily taken approximately 12 hours apart with or without a meal. (2.2)</li> </ul>	Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma: Increased cell proliferation can occur with BRAF inhibitors (5.2).		Patients Who Received Prior Systemic Therapy In a single-arm, multicenter, multinational trial (Trial 2), 132 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, as detected by the <i>cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test</i> , who had received at least one prior systemic therapy, received ZELBORAF 960 mg by mouth twice daily. The median age was 52 years with 19% of patients being older than 65 years. The majority of patients were male (61%) and Caucasian (99%). Forty-nine percent of patients received ≥ 2 prior therapies. The median duration of follow-up was 6.87 months (range, 0.6 to 11.3).
CoDx商品名	G	afatinib	Gilotrif	2013	GILOTRIF is a kinase inhibitor indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have <i>epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test</i> (1) Limitation of Use: Safety and efficacy of GILOTRIF have not been established in patients whose tumors have other EGFR mutations (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommended dose: 40 mg orally, once daily (2.2)</li> <li>Instruct patients to take GILOTRIF at least 1 hour before or 2 hours after a meal (2.2)</li> <li>Recommended dose: 40 mg orally, once daily (2.2)</li> </ul>			Tumor samples from 264 patients (178 randomized to GILOTRIF and 86 patients randomized to chemotherapy) were tested retrospectively by the companion diagnostic <i>therascreen® EGFR RQq PCR Kit</i> , which is FDA-approved for selection of patients for GILOTRIF treatment.
CoDx商品名	H	dabrafenib	Tafinlar	2013	TAFINLAR is a kinase inhibitor indicated as a single agent for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with <i>BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test</i> . (1.1, 2.1) TAFINLAR in combination with trametinib is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. The use in combination is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for TAFINLAR in combination with trametinib. (1.2, 2.1, 14.2) Limitation of Use: TAFINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1.3, 5.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirm the presence of <i>BRAF V600E mutation</i> in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR as a single agent. Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR in combination with trametinib. (2.1)</li> <li>The recommended dose of TAFINLAR is 150 mg orally twice daily as a single agent or in combination with trametinib 2 mg orally once daily. Take TAFINLAR at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal. (2.2)</li> </ul>			In supportive analyses based on IRRC assessment and in an exploratory subgroup analysis of patients with retrospectively confirmed V600E mutation-positive melanoma with the <i>THxIDTM- BRAF assay</i> , the PFS results were consistent with those of the primary efficacy analysis.

CoDxについての記載	#	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
CoDx商品名	I	trametinib	Mekinist	2013	MEKINIST is a kinase inhibitor indicated as a single agent and in combination with dabrafenib for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with <i>BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test</i> . The use in combination is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for MEKINIST in combination with dabrafenib. (1, 14.1) Limitation of use: MEKINIST as a single agent is not indicated for treatment of patients who have received prior BRAF-inhibitor therapy. (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirm the presence of <i>BRAF V600E or V600K mutation</i> in tumor specimens prior to initiation of treatment with MEKINIST. (2.1)</li> <li>The recommended dosage regimens of MEKINIST are 2 mg orally once daily as a single agent or in combination with dabrafenib 150 mg orally twice daily. Take MEKINIST at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal. (2.2)</li> </ul>			Tumor samples from 289 patients (196 patients treated with MEKINIST and 93 chemotherapy-treated patients) were also tested retrospectively using an FDA-approved companion diagnostic test, <i>THxIDTM-BRAF assay</i> .

関連する医薬品についての記載	#	製造販売承認番号	第一版(最古)作成年月	製品名	会社	使用目的	臨床的意義	その他の項目での記載
その他で言及のみ	1	21400AMZ00552000	2005年5月	ヒストファインHER2 キット (POLY)	ニチレイバイオサイエンス	組織、細胞中の HER2/neu 遺伝子産物の検出	項目なし	測定原理 HER2※2/neu 遺伝子は 1986 年に山本らにより発見され、その遺伝子配列が決定された 1)。この遺伝子産物である HER2/neu タンパクは、チロシン キナーゼ活性を有する分子量 185kDa の細胞膜貫通型受容タンパクであり、乳癌、前立腺癌および胃癌の組織において高頻度にタンパク過剰発現、あるいは遺伝子増幅していることが報告されている 2)、3)。特に、HER2/neu タンパクの過剰発現、あるいは遺伝子増幅が認められた乳癌患者は、予後が不良であることが多いと報告されている 4)。このため米国で、癌細胞に発現された HER2/neu タンパクを標的としてヒト化されたモノクローナル抗体 ハーセプチン(トラスツズマブ、ジェネンテック社)が HER2 過剰発現の転移性乳癌の抗体治療薬として開発され、1998 年に米国食品衛生局 (FDA) から承認された。日本においても 2001 年、「HER2/neu タンパク過剰発現が確認された転移性乳癌」の抗体治療薬としてハーセプチン(中外製薬株式会社)が発売された。その後、2008 年には、「HER2/neu タンパク過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」の効能・効果で承認された。更に、2011 年 3 月に、「HER2/neu タンパクの過剰発現、あるいは遺伝子増幅が認められた治療切除不能な進行・再発の胃癌」の治療薬として適用拡大された。HER2/neu タンパクの過剰発現あるいは遺伝子増幅の有無を知ることが治療上必要不可欠となった。
その他で言及のみ	2	21600AMZ00563000	2005年5月	ヒストファインHER2 キット (MONO)	ニチレイバイオサイエンス	組織、細胞中の HER2/neu 遺伝子産物の検出	項目なし	測定原理 HER2※2/neu 遺伝子は 1986 年に山本らにより発見され、その遺伝子配列が決定された 1)。この遺伝子産物である HER2/neu タンパクは、チロシン キナーゼ活性を有する分子量 185kDa の細胞膜貫通型受容タンパクであり、乳癌、前立腺癌および胃癌の組織において高頻度にタンパク過剰発現、あるいは遺伝子増幅していることが報告されている 2)、3)。特に、HER2/neu タンパクの過剰発現、あるいは遺伝子増幅が認められた乳癌患者は、予後が不良であることが多いと報告されている 4)。このため米国で、癌細胞に発現された HER2/neu タンパクを標的としてヒト化されたモノクローナル抗体 ハーセプチン(トラスツズマブ、ジェネンテック社)が HER2 過剰発現の転移性乳癌の抗体治療薬として開発され、1998 年に米国食品衛生局 (FDA) から承認された。日本においても 2001 年、「HER2/neu タンパク過剰発現が確認された転移性乳癌」の抗体治療薬としてハーセプチン(中外製薬株式会社)が発売された。その後、2008 年には、「HER2/neu タンパク過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」の効能・効果で承認された。更に、2011 年 3 月に、「HER2/neu タンパクの過剰発現、あるいは遺伝子増幅が認められた治療切除不能な進行・再発の胃癌」の治療薬として適用拡大された。HER2/neu タンパクの過剰発現あるいは遺伝子増幅の有無を知ることが治療上必要不可欠となった。
記載無し	3	22000AMX00077000	2008年4月	ヒストラHER2 FISHキット	常光	ヒト乳がん組織・細胞における HER-2/neu 遺伝子の増幅度 (HER2/Ch17 シグナル比)の測定。 (主に悪性腫瘍の診断補助に使用される)	項目なし	
記載無し	4	21700AMY00213000	2009年10月	ケミルミ Centaur - HER2/neu	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社	血清中 HER2/neu 遺伝子産物 (HER2/neu タンパク)の測定(悪性腫瘍の補助診断等)	HER2/neu 癌遺伝子 (erbB-2) は分子量 185,000 ダルトン (p185) のタンパク質をコードします。この癌遺伝子は内在型チロシンキナーゼ活性を有する細胞表面受容体ファミリーに属し、構造的に上皮成長因子受容体(erbB-1)に類似します。HER2/neu タンパク質は、細胞質領域と膜貫通領域、細胞外領域 (ECD)から成ります 7-9。 1980 年代半ばから、HER2/neu 癌遺伝子とその生成タンパク質が乳がんの進行と転移に関与することが報告されています 10, 11。ECD は分子量 97~115 キロダルトンのさらに小さいグリコプロテイン(通常 p105 と呼ばれる)として存在します 12-14。ECD は健康者個々の血中で小さくなり、転移性乳がん女性の一群で上昇するという多くの報告があります 15-18。さらに、HER2/neu タンパク質は他の多くの上皮性腫瘍(肺がん、肝細胞がん、膵臓がん、結腸がん、胃がん、卵巣がん、子宮頸部がん、膀胱がん)においても過剰発現すると報告されています 19-28。本品による HER2/neu の測定は、血清中 HER2/neu の初期値が 15 ng/mL を超える転移性乳がん患者のモニタリングや経過観察に有用な場合があります。HER2/neu 値は乳がん患者の管理における臨床所見および他の診断方法と併せて使用ください。免疫療法患者の管理や再発初期における予後指標としての血清中 HER2/neu 測定の臨床的有用性は、まだ完全に解明されていません。	

関連する医薬品についての記載	#	製造販売承認番号	第一版(最古)作成年月	製品名	会社	使用目的	臨床的意義	その他の項目での記載
臨床的意義に記載	5	22100AMX00667000	2011年3月	ペンタナーVIEW パスウェー HER2(4B5)	ロシュ・ダイアノスティック株式会社	生体由来の組織又は細胞中のHER2 タンパク[ErbB-2 HER2/neu タンパク]の検出(悪性腫瘍の補助診断等)	HER2(別名 HER2/neu または c-erbB-2)遺伝子は、チロシンキナーゼ活性を持つ受容体の膜貫通型タンパクをコードしており、細胞増殖、分化などに関与している 3),4),5)。HER2 遺伝子増幅およびタンパク過剰発現は乳癌の 15-30%に認められており、予後不良であることがわかっている 5),6)。また、胃癌については 2008 年の Hofmann らの報告によると 17-19%で認められることが報告されている 7)。 ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体であるハーセプチン(トラスツズマブ)は、米国 Genentech 社が開発、HER2 過剰発現が確認された乳癌の治療に使用されており、投与の適応を判断することを目的として、HER2 遺伝子増幅およびタンパク過剰発現の検査がされている。また、胃癌についても HER2 陽性進行・再発胃癌における国際第III相試験である ToGA 試験において、標準的化学療法にハーセプチン(トラスツズマブ)を併用することで生存期間の有意な延長をもたらすことが示され、乳癌同様、投与の適応を判断する上で HER2 遺伝子増幅およびタンパク過剰発現の検査が有用である。 <b>本品による HER2 タンパクの過剰発現の検出はハーセプチン投与の適応を判断するための指標として使用可能である。</b>	
臨床的意義に記載	6	22300AMX01167000	2011年10月	ペンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	ロシュ・ダイアノスティック株式会社	生体由来の組織又は細胞中のHER2 タンパク(HER2)の検出(悪性腫瘍の診断補助等)	HER2 タンパクは、チロシンキナーゼ活性を持つ受容体型の細胞膜を貫通する 185kD の糖タンパクで、細胞増殖、分化などに関与している 2)。 ヒト化 HER2 モノクローナル抗体(Trastuzumab: ハーセプチン)は、米国 GENENTROH 社が開発、乳癌治療薬として臨床使用されており、治療に先立ち、乳癌組織での HER2 タンパク過剰発現・遺伝子増幅の状況を確認することは必要不可欠である。 <b>本品による HER2 タンパクの過剰発現の検出は、ハーセプチン治療の対象となるかどうかを判断するための指標として使用可能である。</b>	
その他に記載	7	22400AMX00630000	2012年3月	ALK 融合遺伝子検出キット Vysis®ALK Break Apart FISH プローブキット	アボット ジャパン株式会社	がん組織・細胞の ALK 融合遺伝子の検出 (ALK 融合遺伝子の判定の補助等)	本キットは、FISH 法を用いて、ALK 融合遺伝子を検出する体外診断用医薬品である。 本キットは、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤による治療の適用を判断することを目的として用いる。	重要な基本的注意  本キットは、 <b>ALK 阻害剤(クリゾチニブ)の投薬患者を選択することを目的</b> とした体外診断用医薬品であるため、ALK 阻害剤で承認を受けていないがん種の患者に対して、投薬患者の選択を目的とした検査には使用しないでください。
使用目的に記載	8	22400AMX00637000	2012年4月	ポテリジオリテスト IHC	協和メディクス株式会社	組織、細胞中のCCR4タンパクの検出(モガムリズマブ(遺伝子組換え)の適応を判定するための補助に用いる)	CCR4は、遊走因子であるMacrophage-derived chemokine (e MDC)やThymus and activation-regulated chemokine (TARC)をリガンドとする7回膜貫通型のタンパクで、CD4陽性タイプIIヘルパーT細胞に選択的に発現することが知られています5)。CCR4は、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)患者の88.3%に発現していること及びCCR4の発現がATLの独立した予後不良因子であることが見出されました2)。この結果に基づいて、CCR4タンパクを標的とした薬剤の開発が進められ、CCR4タンパクに対するヒトモノクローナル抗体製剤「 <b>ポテリジオリ</b> 」が創製されました。 「ポテリジオリ」の国内第II相臨床試験(CCR4陽性の再発・再燃したATL患者を対象に実施した第II相臨床試験)では、50.0%(13/26例)の奏効率4)が認められ、「ポテリジオリ点滴静注20mg」使用にあたっては、患者の腫瘍細胞がCCR4陽性であることを確認することが必要とされており6)。なお、「ポテリジオリ点滴静注20mg」は、再発又は難治性のCCR4陽性のATLを効能・効果として製造販売承認を受けております。なお、国内第II相臨床試験ではCCR4発現確認検査が44例の被験者に実施され、CCR4陽性率は100.0%(44/44例)でありました。フローサイトメトリー(以下、FCMと略します)が実施された被験者は24例、免疫組織化学染色(以下、IHCと略します)が実施された被験者は25例で、これらのうち5例はFCM及びIHCの両方が実施されました。FCM及びIHCの両方が実施された5例の被験者のうち1例は両方陽性となりましたが、残り4例は、FCM 又はIHCのいずれかの結果が腫瘍細胞の数が少ない等の理由により「判定不能」となったものの(FCM:3症例、IHC:1症例)、もう一方の検査の判定結果は4例とも「陽性」となりました。すなわち、検査別の陽性率(判定不能症例を含む)はFCMが87.5%(21/24例)、IHCが96.0%(24/25例)となりました。本品の国内における臨床性能試験は2010年から2011年にかけて実施され、ATL患者検体(25検体)及び対照者検体(25検体)について、「ポテリジオリ」の国内第II相臨床試験で実施されたIHC法と本品での測定結果を比較したところ、100%の完全一致を示し、本品がCCR4タンパク検出キットとして有用であることが示唆されました7)。	重要な基本的注意  本品は、 <b>モガムリズマブ(遺伝子組換え)の適応を判定</b> するための補助に用います。ATLの診断や治療効果の確認を目的とした使用については有効性が確認されていないので、そのような目的で使用しないで下さい。

関連する医薬品についての記載	#	製造販売承認番号	第一版(最古)作成年月	製品名	会社	使用目的	臨床的意義	その他の項目での記載
使用目的に記載	9	22400AMX00638000	2012年4月	ポテリジオRテスト FCM		血液中の血球細胞表面上に発現するCCR4タンパクの検出(モガムリマブ(遺伝子組換え)の適応を判定するための補助に用いる)	CCR4は、遊走因子であるMacrophage-derived chemokine(MDC)やThymus and activation-regulated chemokine(TARC)をリガンドとする7回膜貫通型のタンパクで、CD4陽性タイプIIヘルパーT細胞に選択的に発現することが知られています2)。CCR4は、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)患者の88.3%に発現していること及びCCR4の発現がATLの独立した予後不良因子であることが見出されました3)。この結果に基づいて、CCR4タンパクを標的とした薬剤の開発が進められ、CCR4に対するヒト化モノクローナル抗体製剤「ポテリジオR」が開発されました。「ポテリジオR」の国内第II相臨床試験(CCR4陽性の再発・再燃したATL患者を対象に実施した第II相臨床試験)では、50.0%(13/26例)の奏効率4)が認められ、「ポテリジオR点滴静注20mg」使用にあたっては、患者の腫瘍細胞がCCR4陽性であることを確認することが必要とされており4)。なお、「ポテリジオR点滴静注20mg」は、再発又は難治性のATLにおいて高い有効性が期待されています。なお、国内第II相臨床試験ではCCR4発現確認検査が44例の被験者に実施され、CCR4陽性率は100.0%(44/44例)でした。フローサイトメトリー(以下、FCMと略します)が実施された被験者は24例、免疫組織化学染色(以下、IHCと略します)が実施された被験者は25例で、これらのうち5例はFCM及びIHCの両方が実施されました。FCM及びIHCの両方が実施された5例の被験者のうち1例は両方陽性となりましたが、残り4例は、FCM又はIHCのいずれかの結果が腫瘍細胞の数が少ない等の理由により「判定不能」となったものの(FCM:3症例、IHC:1症例)、もう一方の検査の判定結果は4例とも「陽性」となりました。すなわち検査別の陽性率(判定不能症例を含む)は、FCMが87.5%(21/24例)、IHCが96.0%(24/25例)となりました。本品の国内における臨床性能試験は2010年から2011年にかけて実施され、ATL患者検体(25検体)及び対照者検体(25検体)について、「ポテリジオR」の国内第II相臨床試験で実施されたFCM法と本品での測定結果を比較したところ、100%の完全一致を示し、本品がCCR4タンパク検出キットとして有用であることが示唆されました。	本品は、モガムリマブ(遺伝子組換え)の適応を判定するための補助に用います。ATLの診断や治療効果の確認を目的とした使用については有効性が確認されていないので、そのような目的で使用しないで下さい。
記載無し	10	21700AMY00067000	2012年5月	Bondポリマーシステム	ライカマイクロシステムズ株式会社	ER細胞・組織中のエストロゲンレセプター(ER)の検出 PGR細胞・組織中のプロジェステロンレセプター(PGR)の検出 HER2細胞・組織中のHER2タンパクの検出	項目なし	
臨床的意義に記載	11	22400AMX00674000	2012年5月	Bondポリマーシステム HER2テスト	ライカマイクロシステムズ株式会社	細胞・組織中のHER2タンパクの検出 (悪性腫瘍の補助診断等)	HER2遺伝子(HER2/neu, c-erbB-2)はヒト上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)遺伝子と類似の構造を有する癌遺伝子として同定された3)4)。HER2遺伝子のコードする産物(HER2タンパク)は細胞膜を貫通する受容体型糖タンパクで、チロシン残基のリン酸化により活性化され、p21/rasなどを経たシグナル伝達経路を介して細胞の増殖に関与している3)。HER2遺伝子増幅/タンパク過剰発現は、乳癌の強力な予後因子であるとされており、乳癌における分子標的薬剤として最初に臨床導入されたハーセプチンの特異的ターゲットでもある5)6)7)。一方、胃癌においては、予後因子としての意義が、現段階では未確定であるものの、ToGA試験でHER2遺伝子増幅/タンパク過剰発現を認める胃癌症例において、ハーセプチンによる全生存期間延長効果が示されたことから、治療に先立ち、その発現を確認することは不可欠だと考えられる8)。本品によるHER2タンパクの過剰発現の検出は、患者がハーセプチン治療の対象となるかどうかを判断するための指標として使用可能である。	
臨床的意義に記載	12	22300AMX00002000	2012年12月	ペンタナインフォーム Dual ISH HER2 キット	ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社	ヒト乳癌及び胃癌の組織又は細胞中のHER2遺伝子増幅度の測定 (悪性腫瘍の診断補助等)	HER2(別名HER2/neu又はc-erbB-2)遺伝子は、チロシンキナーゼ活性を持つ受容体型の膜貫通型タンパクをコードしており、細胞増殖、分化などに関与しています4)6)。HER2遺伝子増幅及びタンパク過剰発現は乳癌の15~20%に認められており、予後不良であることがわかっています6)7)。また、胃癌については2008年のHofmannらの報告によると17~19%で認められることが報告されています8)。ヒト化抗HER2モノクローナル抗体であるハーセプチン(トラスツズマブ)は、米国Genentech社が開発、HER2過剰発現が確認された乳癌の治療に使用されており、投与の適応を判断することを目的として、HER2遺伝子増幅及びタンパク過剰発現の検査がされています。また、胃癌についてもHER2陽性進行・再発胃癌における国際共同第III相試験であるToGA試験において、標準的治療法にハーセプチン(トラスツズマブ)を併用することで生存期間の有意な延長をもたらすことが示され、乳癌同様、投与の適応を判断する上でHER2遺伝子増幅及びタンパク過剰発現の検査が有用です。本品によるHER2遺伝子増幅の検出はハーセプチン投与の適応を判断するための指標として使用可能とす。	

関連する医薬品についての記載	#	製造販売承認番号	第一版(最古)作成年月	製品名	会社	使用目的	臨床的意義	その他の項目での記載	
その他に適応判定に用いられないと記載	13	21400AMY00016000	2013年8月	パスビジョン®HER-2 DNAコローブキット	アボット ジャパン株式会社	ヒト乳がん又は胃がん組織・細胞の HER-2/neu 遺伝子増幅度の測定 (HER-2/neu)/(CEP 17)比(悪性腫瘍の診断補助等)	臨床性能試験(乳がん)2 (1)試験方法 臨床性能試験は 2 施設で、それぞれの倫理規定に準拠して行った。検体は乳房切除または部分摘除した 215 名の日本人女性の原発性浸潤性乳管がん・小葉がん・粘液がんおよび扁平上皮がん組織の連続切片を用いた。本キットを使って 215 検体の外科的に切除した乳がん組織における HER-2 遺伝子の増幅を調べ、IHC(A 法)の結果と比較した。また、内 101 検体については IHC(B 法)の結果とも比較した。IHC は A 社と B 社の 2 種の方法を用いた。ここでは便宜上、A 法(A 社)、B 法(B 社と呼ぶこととする。 なお、判定は A 法および B 法ともに、以下の基準で統一して実施した。 0. 細胞膜が染色されていないか、乳がん全体の 10%未満の細胞の表面膜が染色されているにすぎない(IHC 陰性) 1+乳がん全体の 10%以上の細胞の表面膜が染色されているが、がん細胞の表面膜が弱く不完全に染色され、縁取られている(IHC 陰性) 2+乳がん全体の 10%以上の細胞の表面膜が染色されていて、がん細胞の表面膜が中程度の強度で完全に染色され、縁取られている(IHC 弱陽性) 3+乳がん全体の 10%以上の細胞の表面膜が染色されており、がん細胞の表面膜が強く完全に染色され、縁取られている(IHC 強陽性)	臨床的意義	一般的な注意 1. 本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。 2. 診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づいて総合的に判断すること。 3. 添付文書に記載された使用方法に従って使用すること。本添付文書に記載された使用方法および使用目的以外での使用については、測定結果の信頼性は保証しない。 4. 本測定で使用する試薬類には、ヒト由来成分が含まれているものがあり、感染の危険があるので感染性のあるものとして取り扱うこと。詳細は、【形状・構造等(キットの構成)】または【用法・用量(操作方法)】を参照のこと。 5. 本キットは乳がんまたは胃がんのスクリーニングや診断に使用するものではない。 6. ハーセプチン治療の選択 注:ハーセプチンの臨床試験におけるすべての患者は、治療中の免疫組織化学的分析法(臨床試験法:CTA)により選択され、本キットの測定により選択されていない。臨床試験で用いた検体の一部について、本キットを用いて測定を行い臨床試験法と一致した結果が得られているが、プロスペクティブな臨床試験での <b>本キットとハーセプチンの臨床結果の実際の相関性は確立していない。</b> 7. トレーニングの必要性 弊社では検体の調製、操作法、HER-2 遺伝子の FISH 測定を行ったことがない測定者に対してトレーニングを提供している。すでにトレーニングを受けた施設でも、新たに測定を行う測定者がいる場合、トレーニングを受けることが望ましい。 8. 本添付文書中の薬剤に関する記述の中には、海外での情報が含まれている。日本における最新の薬剤の効能・効果等は、薬剤の添付文書等を参照のこと。
その他に記載	14	22500AMX01790000	2013年11月	コバス® EGFR 変異検出キット	ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社	生体由来の組織から抽出した DNA 中の EGFR 遺伝子変異の検出(EGFR 遺伝子変異の判定の補助)	項目なし	重要な基本的注意 1. 本検査の被験者に対し、検査の目的・方法及び精度、特に不可避な偽陽性・偽陰性を含む診断限界などについて正確な情報を伝えてください。 2. <b>本品は、肺がんの EGFR-TKI 投与前の検査として有用性を確認しております。</b> 肺がんの EGFR-TKI 投与前の検査以外には使用しないでください。 3. 適用可能なタイプの変異陽性と判定された場合でも偽陽性の可能性を考慮し、EGFR-TKI 投与に際し、診断結果とその限界及び偽陽性だった場合に考えられる不利益についてじゅうぶんに説明すること。また、EGFR-TKI 投与後はじゅうぶんな経過観察を行ってください。 4. 本品は、検査に用いられた DNA の5%以上に遺伝子変異が含まれる場合に陽性と判定されるように設計された診断薬であり、性能には限界があります。*本数値は、野生型と変異型の FFPE 組織検体より抽出した DNA を用いて、変異型の割合が、10%、5%、2.5%、1.25%となるよう調製した試料を用い検証された数値です。 5. HE 染色した標本を用い、腫瘍細胞が標本にじゅうぶんに含まれていることを確認してください。なお、FFPE 組織で腫瘍の比率が 10%以下の場合、マクロダイセクションを行い、腫瘍比率を高めた後 DNA 抽出を行ってください。	

CoDxについての記載	#	一般名	商品名	薬価収載年月	効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意	用法・用量	臨床成績
特定せず	A	トラスツズマブ	ハーセプチン	2001年6月	HER2過剰発現が確認された乳癌 HER2過剰発現が確認された 治癒切除不能な進行・再発の 胃癌		HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。 A法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。 B法:通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。 HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。	HER2過剰発現(IHC法3+又はFISH法陽性)
特定せず	B	ゲフィチニブ	イレッサ	2002年8月	EGFR遺伝子変異陽性の手術 不能又は再発非小細胞肺癌	1. EGFR遺伝子変異検査を実施すること。 EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に 行うこと。 2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。	通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。	EGFR遺伝子変異(Exon18~21の変異が検討された)
特定せず	C	エルロチニブ	タルセバ	2007年12月	切除不能な再発・進行性で、 がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 EGFR遺伝子変異陽性の切除 不能な再発・進行性で、がん 化学療法未治療の非小細胞 肺癌	1.術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 2.EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	EGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異)



CoDxについての記載	#	一般名	商品名	薬価収載年月	効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意	用法・用量	臨床成績
特定せず	D	ラパチニブ シル	タイケルブ	2009年6月	HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌	(1)「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (2) 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、HER2過剰発現が確認された患者に投与すること。 (3) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ(遺伝子組換え)による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。 (4) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (5) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。	カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
特定せず	E	クリゾチニブ	ザーコリ	2012年5月	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	1. 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、ALK注融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。 2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 注: Anaplastic Lymphoma Kinase(未分化リンパ腫キナーゼ)	通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	ALK融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検討された。 ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検討された。
特定せず	F	モガムリズマブ	ポテリジオ	2012年5月	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 2. CCR4抗原は、フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。	
特定せず	G	アフアチニブ	ジオトリフ	未収載	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	(1) EGFR遺伝子変異検査を実施すること。 EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。 (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (3) がん化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。	通常、成人にはアフアチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。	EGFR遺伝子変異(Exon19の欠失変異(Del19)、Exon21のL858R変異等)

## 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)

### 総括研究報告書

レギュラトリーサイエンスに基づく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研究

研究代表者 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<sup>1)</sup>。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・申請が急増すると考えられている。そのような中で、CoDxの承認審査の業務を担う機関である独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下 PMDA）では、そのような CoDx の承認審査基準の策定整備に向けての作業が早急に進められている。

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に、厚生労働省が公開している CoDx に関連する行政文書を対象とし、テキストマイニングにより解析できるかどうか検討を行った。

### A. 研究目的

本研究では、今後のコンパニオン診断薬（以下 CoDx）に関連する承認審査の基準整備の一助とするため、既に公開されている CoDx に関連する行政文書を対象として、テキストマイニングツールを用いて解析できるかを検討した。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

対象には、厚生労働省法令等データベースサービス<sup>2)</sup>（以下 厚労省法令 DB）に搭載されている行政文書を選定した。

#### 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自然言語処理のことである。

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<sup>3)</sup>に用いられた実績のある「Text Mining Studio 4.2（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