

201328001B

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23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 正行

平成26年(2014)年4月

目 次

I. 総合研究報告

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 1 — 日米欧三極の比較検討 — 池田正行 狩野芳伸	1
2. コンパニオン診断薬の審査標準化 9 嶋澤るみ子 高柳 泰	9
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	15
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 35 横井英人 小野大樹	35
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 57	57
III. 研究成果の刊行物・別刷 59	59

I . 総合研究報告

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
総合分担研究報告書

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
—日米の比較検討—

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：

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。本研究の目的は、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である。本研究では、

①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。

②米国が承認済みの医薬品に関連したゲノム薬理学的バイオマーカー(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。

その結果、①に関しては、CoDx が必須とされる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った。

②に関しては、まだ承認状況に日米差があるものの、その差は近年縮小しており、特に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。

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（Br J Clin Pharmacol 2012; 74:698–721）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。

3 年の研究期間において、そこで我々は、

①CoDx 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

②個別化医療に用いられるゲノム薬理学バイオマーカー（以下 PGBM）に注目し、PGBM/CoDx の内外差を比較検討を行った。

B. 研究方法

①The Personalized Medicine Coalition のリスト（The case for personalized medicine. 2011. <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/about/about-personalized-medicine/the-case-for-personalized-medicine>）に掲載されていた品目中、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（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](#)、[Drugs@FDA](#)
<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/>、[European public assessment reports](#).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) を基に比較検討した。

②2013年3月現在で、米国FDAのPGBMリスト(U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>)に掲載されていた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。

C. 研究結果

①The 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)。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。

②2013年3月現在、FDAのリストには38のPGBMが掲載されていた(表2)。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。

FDAのリストにある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。

D. 考察

①米国での承認が2005年以前の品目も含めた場合の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。現在は 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た。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だった。

②PGBM/CoDx の承認状況に関しては、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。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。

E. 結論

①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た。

②PGBM/CoDx の承認状況を検討した結果、

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が日米差の縮小に貢献していたことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

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

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

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.

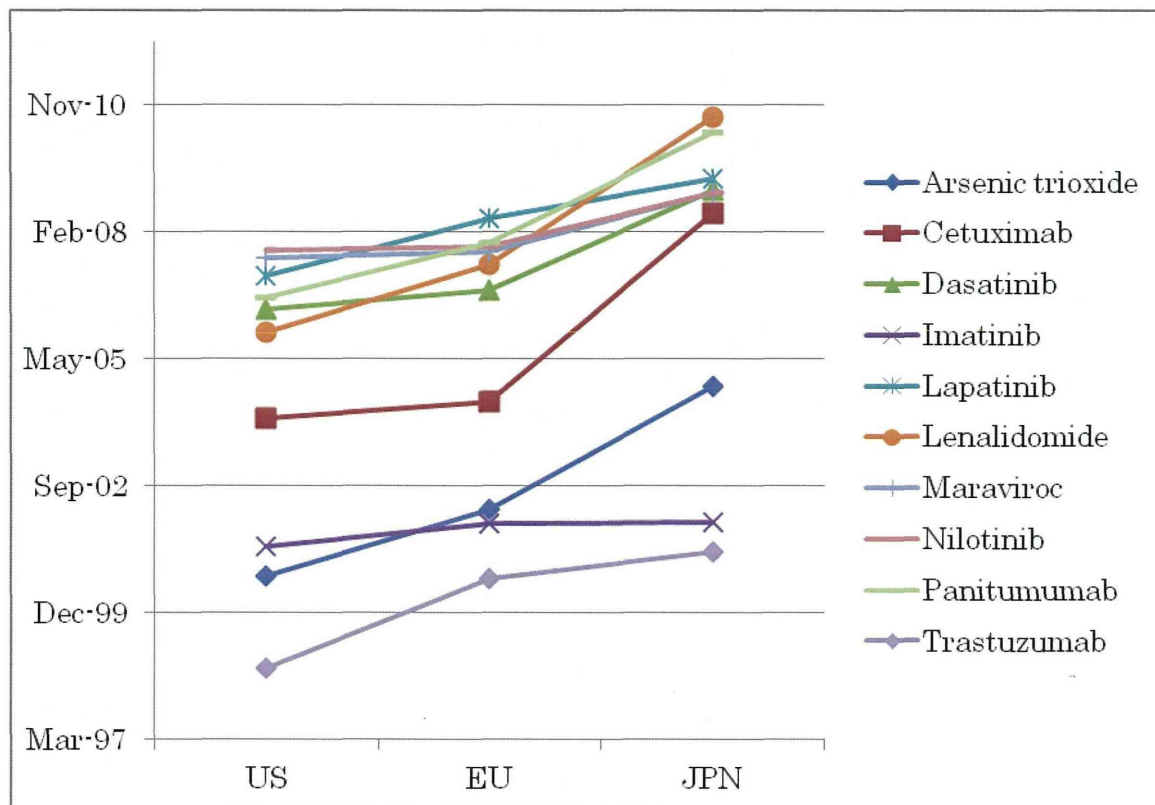


図1。コンパニオン診断が必須とされている医薬品の承認時期の三極での比較
 US：米国、EU：欧州、JPN：日本

表2 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 ^r	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

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
総合分担研究報告書

コンパニオン診断薬の審査標準化

研究分担者 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

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の整備は、欧米が先行していたが、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。

本研究では、

- ①米国 FDA と欧州 EMA より、それぞれ公表されている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ガイダンス案の内容検討を中心とした両規制当局の取り組みの調査
- ②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
- ③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。

①に関しては、FDA、EMA ともコンパニオン診断薬を伴う治療用製品（医薬品）の開発を推進する点は同様であるが、FDA が規制上の承認（許可）要件の理想的原則論を記載しているのに対し、EMA は実際の臨床試験デザインなどの具体的開発方法に重点が置かれている特徴があった。②に関しては、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、日本の順であるが、'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。③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。

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。

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の整備は、欧米が先行していたが、本年度に入り、本邦でも「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）

をはじめとした通知等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。

3年の研究期間において、

- ①米国 FDA と欧州 EMA より、それぞれ公表されているコンパニオン診断薬とそれに対応する治療製品の開発についてのガイダンス案の内容検討を中心に、両規制当局の取り組みに関する調査
- ②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、比較することによる、各規制当局の取り組みの検討
- ③コンパニオン診断薬の同等性評価に関する承認

事例を検討による同等性を示すために必要な評価の検討

それぞれを行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. FDA 及び EMA のコンパニオン診断薬開発関連ガイダンスの検討

ガイダンス案は、それぞれ

FDA(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm262292.htm>)及びEMA(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf)のwebsite より入手した。

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 (in press, 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 (Pre-market 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. FDA 及び EMA のコンパニオン診断薬開発関連ガイダンスの検討

(1) FDA ガイダンス案:

Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

In Vitro Companion Diagnostic Devices

Draft guidance

2011 年 7 月 14 日に公表され、60 日間パブリックコメントが求められた。EMA ガイダンス案と比較を主とした特徴は以下のとおりである。

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

本ガイダンス案の邦訳は、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 43(6), 514-519, 2012 に掲載された。

(2) EMA ガイダンス案

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

2011 年 6 月 9 日に公表され、11 月 25 日までコメントが募集された。FDA ガイダンス案と比較を主とした特徴は以下のとおりである。

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

で提示)

本ガイダンス案の邦訳は、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 43(11), 1010-1016, 2012 及び 43(12), 1097-1105, 2012 に掲載された。

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) therascreen® 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. FDA 及び EMA のコンパニオン診断薬開発関連ガイダンスの検討

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

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

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 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

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。

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

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

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

(1) 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) 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.

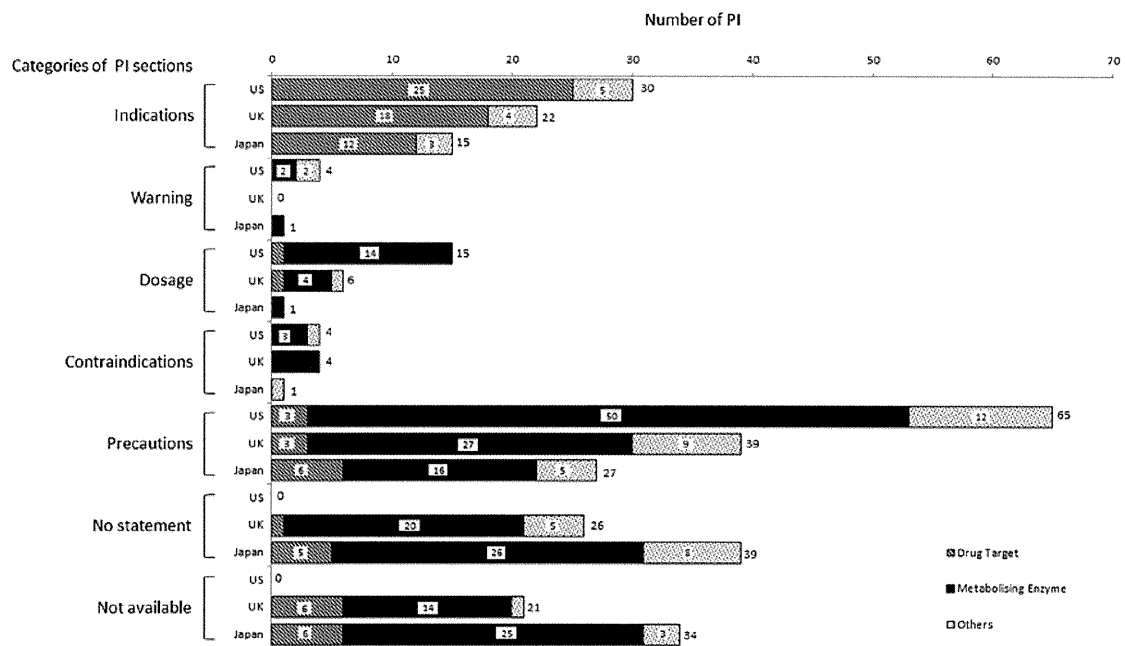
(3) 嶋澤るみ子、池田正行、臨床開発と患者選択に関連したゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案〈1〉（和訳資料）、*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*、43(11), 1010-1016, 2012.

(4) 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

なし。

☒ 1



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)
(総合) 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の規制・開発環境の違いを国内外で比較調査し、本邦での開発の障壁を検討した。①遺伝子テストなどのコスト、②臨床的有用性の証明、③規制側の不安定性、④保険償還の問題などは国内外を問わず問題視されていた。日米の臨床試験登録におけるコンパニオン診断薬開発の比較においては数、fundingの違いが明らかで国家戦略の違いが現れていた。米国では2004年頃から統一されていた添付文書での記載も本邦では漸く2014年に通知が出され整備され始めた。日本におけるテーラーメイド医薬品開発促進のためにはコンパニオン診断薬、治療薬の開発環境のなお一層の整備が望まれる。

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、日米欧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

初年度は体外診断薬の規制の違いに着目した。次年度は CoDx 開発現況の比較、最終年度は CoDx 公開添付文書の違いを比較した。Web 上に公開されている規制当局からのガイダンス文書など、及び商業調査レポートを調査し情報を抽出した。

C. 研究結果

i) 体外診の規制について

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

1. 米国

ASR, LDT, IVD (狭義) の3つの規制区分がある。

a. ASR, analyte specific reagent

FDA 管轄医療機器であり通常 class I, GMP が適用される。

b. LDT, laboratory-developed test

CMS が物ではなくサービスを管轄している。検査室が CLIA, clinical laboratory improvement amendments に準拠している必要がある。

c. IVD, in vitro diagnostic test (狭義)

FDA 管轄医療機器であり、OIVD, office of in vitro diagnostic device evaluation and safety at CDRH が審査担当。通常の機器と同じように市販前、市販後の規制がかかり、かつ CLIA が適用される。リスクにより class I: 登録のみ、II: 原則 510(k) で 90 日以内審査、III: 原則 PMA で 180 日以内審査となる。

2. 欧州

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

MDD, medical device directive 医療機器指令とは別に IVDD, in vitro diagnostic medical device directive インビトロ診断用医療機器指令 98/79/EEC が存在する。

3. 日本

H17 薬食発通知により体外診断薬は医療機

器に分類された。申請資料の様式は新薬とほぼ同じ形式となっている。概略の「承認基準」は通知により示されている。

保険収載に関して：薬事承認と保険償還が原則 1 対 1 で対応している本邦においては特異なことであるが、体外診は製品として薬事承認がないにも関わらず（研究用試薬による検査、院内検査などのまま）恐らく医療技術として保険点数が認められ保険償還されるものがある。例えばイマチニブの c-kit 陽性 GIST に対する適応判定のための検査は悪性腫瘍遺伝子検査 D004-15, 2000 点の償還があるが CoDx としては承認されていない。

ii) 開発状況について

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 2013 年 3 月時点で抽出比較した。

	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

米国では 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。日本では総数が 1/10 程度であるが、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。

iii) 添付文書記載について

1. 米国 labeling 記載調査

a) 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「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。15 の製品が CoDx と判断された。ほぼ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 ” 項に殆どの場合には記載されていた。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あった。

b) 治療薬 labeling (別添 2)

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大部分であった。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ものが多かった。

2. 日本の添付文書記載調査

a) CoDx 添付文書 (別添 3)

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」にはアップロードされている添付文書から CoDx のものを 14 件抽出した。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。但し記載場所が一定せず分かりにくい。

b) 治療薬添付文書 (別添 4)

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 の商品名などの特定はされていない。

D. 考察

i) 体外診の規制について

新薬の臨床開発が 7-10 年ほどかかるのに対して体外診は 0.5-1 年程度であり、比較的規模の小さい体外診メーカーと足並みが揃わないことも多く、保険償還に関して問題となる。開発にかかる障壁として①遺伝子テストなどのコスト、②臨床的有用性の証明、③規制側の不安定性、④保険償還の問題などが米国でも言われている。

ii) 開発状況について

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。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。

iii) 添付文書記載について

FDA が 2004 年 combination products ガイダンスを発表し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。2011 年には“Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices DRAFT GUIDANCE”が発表され、関連する医薬品の記載が明確に義務づけられた。

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」で漸く承認申請書に記載が義務づけられた。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。

E. 結論

欧米に比して遅れていた CoDx の規制も漸く承認申請書の記載方法が通知されるなど整備され始めたが、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

学会発表

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

Japan-USA Harmonization by Doing
New challenge for single protocol global clinical trial - proposed direction for WG 1
AdvaMed 2011, the MedTech conference (9/26-28, Washington DC, USA)

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

H.知的所有権の取得状況

なし

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 PATHWAYTM 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 PATHWAYTM Her 2 (Cat. # 760-2694, and 760-2174) for use in monitoring the performance of the PATHWAYTM 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' t 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 immunocytochemical 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