

- 10 1対1対応のCoDxに伴う患者負担の増加も考慮すべき。マルチプレックス診断の整備も必要である。しかし、複数企業の特許等が絡むため問題は複雑である。
- 11 よりよい医療に貢献する診断薬の発展を希望します。
- 12 実際の医療現場で患者の負担をよりよいことと取扱いのノウハウを構築すべき。例えばGene mutationはNGSもしくはその代替技術で一本化するべきだし、他のマーカーについても、マルチプレックスなどの系構築が必要であろう。加えて、仮に多くの診断薬が世にでていけば、診断薬利用の体系化(ある疾患・症状に対してどのようなフローで診断薬を活用していくか?)も必要と考える。IHCベースのコンパニオン診断薬については、アーカイブサンプルを用いた現状の診断法の有用性
- 13 将来的にある疾患のマーカーが、他の疾患のマーカーにもなり得ることが判明した場合に、患者は再度検査を実施しないといけないのか(以前の結果を利用できないのか)という話になるので、現在の医薬品とコンパニオン診断薬の1対1の関係を見直す必要があると考える。
- 14 製薬メーカーサイドから見ればもう既にコンパニオン診断薬開発の費用対効果を疑う考えもあると思います。分子標的薬の開発ではターゲットとする癌ドライバー遺伝子変異が5%を割り込んできており、開発が難しくなっています。肺癌のようにマルチプレックス診断で種々の変異を一度に測定出来て有効薬剤の選択を可能とするシステム作りを国レベルで考えていくべきかと思っています。
- 15 マルチプレックス診断の整備 x 3
- 16 メガファーマは診断薬メーカーを買収していき、シームレスなCoDx開発に移るが、中規模以下の製薬企業では、診断薬メーカーとの協働に苦慮して上手く進んでいかず、メガファーマとCoDx開発力に差が更に生
- 17 次世代シーケンサーを含むマルチプレックス診断の開発、薬事申請、保険適用、医療現場での検査のアルゴリズムを含めた産官学の横断的な取り組み並びに整備を行うことが急務であるとする。
- 18 特に肺癌領域はドライバー遺伝子が発見され、相互排他的であることから、逐次診断を行うことでコストや検体量が増加し、患者さんの負担や財政の圧迫が危惧されています。現在の1:1の枠組みから、マルチプレックス診断に移行することが想定されます。

- 10 コンパニオン診断薬の関連する医薬品の適用拡大等に早期に対応出来るシステムでないと、LDTが増加する。LDTは検査としてのValidationが行われていないため、検査の質を確認するため、コンパニオン診断薬は必要と考える。
- 11 患者さんに大きな影響を与える治療がコンパニオン診断薬によって行われると考えており、検査の適切なバリデーションが行われるようになっていく必要があると考えている。

検査 マルチプレックス診断の整備が急務と考えます。

Q31

-1

- 2 市場が小さくLDTが増加すると予想され、精度管理のしくみ作りと施設の組織化が必要

- 3 マルチプレックス診断の整備が必要・関連する特許の取扱いが課題と

機器 次世代シーケンサーを含むマルチプレックス診断の開発、薬事申

Q42 請、保険適用、医療現場での検査のアルゴリズムを含めた産官学の横断的な取り組み並びに整備を行うことが急務であるとする。

平成26年度厚生労働科学研究委託費 医薬品等規制調和・評価研究事業

「コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングのための評価手法に関する研究」に関する  
検討会 議事録

日時、10月15日（水） 午後1時から3時

場所、SRL新宿会議室（新宿三井ビル8F）

議題、

1. 参加メンバー紹介

鈴木、降旗（国立医薬品食品衛生研究所）、登、中谷（三重大学）、廣橋、長澤、岡安（ファイザー）、西田、田澤（ロッシュ・ダイアグノスティックス）、堤（SRL）

2. 本研究事業の経緯と趣旨説明（鈴木）

本事業は、厚生労働科学研究委託費の2次募集として採択された。厚生労働省とPMDAとも話し合い、研究の内容を決めた。3年計画であるが、今年度は臨床試験のブリッジング手法に関しての課題、問題点をアンケート調査や検討会を通じて抽出するとともに、コンパニオン診断薬を解析対象や手法などにより分類し、カテゴリーごとにブリッジングの可能性および手法を考えるための基盤づくりを行う。

また、国内外の開発と規制動向に関して、情報を入手する。

将来的に、本研究班を発展させ、コンパニオン診断薬の評価に関するガイドライン等の作成につなげることも視野に入れて、活動を行う。

（コメント）

- コンパニオン診断薬を分類して体系づけるのは有効ではないか。
- 現状では、アレクチニブにおけるIHCとFISHの併用のように、問題点も多いので、こうした問題に解決策を与えるのが本プロジェクトの目的であろう。
- 廣橋さんがPMDAの講演で問題提起された内容に現状できちんとした回答（あるいは方針）が得られていないので、それを解決できると良い。
- カテゴリー分けで想定しているのは、同じカテゴリー内の試験のブリッジングであるが、IHCとFISHのように他のカテゴリーとのブリッジングが必要なケースも想定されるので、それについては別途具体的事例を上げて検討する。
- そもそも別カテゴリーをブリッジングが可能かを判断するのも目的。

3. 研究の進め方に関するディスカッション

#### ・問題意識のアンケート調査の方法

資料に基づいて、アンケート調査の方法（案）について説明（鈴木）

手法として、できればWebベースの調査を、製薬会社、診断薬会社、検査会社に対して匿名で行い、アンケートの呼びかけは、それぞれの所属する業界団体を通じてお願いする。アンケートには項目ごとに選択肢を設ける予定であるが、一般的にどういうことに困っているのかということにかんして、広く意見を吸い上げられると良い。

（コメント）

- 内資系は開発初期から診断薬の開発にかかわる一方で外資系は本社の戦略に沿って開発後期から導入に着手する傾向にあるため、答えられることが違ってくる。→企業形態の選択肢を作る。ただし企業名は伏せる。
- 開発中の問題と市販後の問題で分けると答えやすいのでは。
- 用いる手法によって答えが変わる可能性もあり、今回考えているカテゴリー分けの情報を提供して、選択肢を設けると良い
- 業種によって質問を変える必要がある。→業種ごとに対象とする設問を振り分けるようにする。
- 企業規模、得意分野などの設問も盛り込む。

アンケート調査のスケジュールについては、11月までに作成して12月に開始できればと考えているので、今回の検討結果を元に、さらにアンケート内容の素案について、業種ごとに提案をいただく。

（担当一製薬企業；長澤、診断薬；田澤、検査会社；堤）

10月末をめどに、鈴木まで送付いただく。

（コメント）

- NGSを開発中の診断薬会社は臨薬協に入っていないところがあるので、個別に声をかけられると良い。
- 市販後の問題に関わっているのは今のところ数社なので、そこへは直接具体的な問題提起をお願いしてはどうか。
- 製薬会社の中では、コンパニオン診断薬の開発自体に対して正確に理解できていない可能性もあり、そのあたりも調査できると良い。
- コンパニオン診断薬に関わっているかどうかの設問を設け、関わっていないところは、外から見て想定される意見として答えられる範囲で回答をお願いする。

#### ・ブリッジングの可能性に関する考え方

鈴木資料に従って、「物」、「手法」などで分類し、カテゴリー分けをして最終的にはマトリクス表のようなものを作成したい。カテゴリーごとにまとめられるものはまとめて、各項目ごとにブリッジングの可否、およびその手法について検討する。

西田さんより、当日配布資料に従って、診断薬業界CoDx WGにおける論点を説明（参考資料参照）。

ブリッジングが必要な場面に関して、具体的な事例を示して場合分け、それぞれどのような問題点があるかを議論した。

（コメント）

- 米国ではLDTを含めてFDAが規制するための新しい枠組みができようとしている。
- NGSにも近い将来対応せざるを得ない状況になると考えられるが、その前に通常のコンパニオン診断薬自体にも課題は山積みになっている。
- LDT、IND、IDE、など、米国と日本の状況が違うので、FDAのケースをすぐに日本には当てはめられない。

また、コンパニオン診断薬に求められる同等性評価としては、どのような検体を使って、**analytical validity**および**clinical validity**における同等性をどう評価するかが難しい問題であり、特に**clinical validity**に関しては新たな臨床試験データがどこまで要求されるかが、重要な課題である。

（コメント）

- 後発品に関しては、医薬品はジェネリックのような制度があるが、診断薬にはない。先発コンパニオン診断薬にどのようにインセンティブを与えるか？
- 臨床試験実施のfeasibilityを考えると後発品にも臨床性能試験データを求めるのは厳しい気もするが、サイエンスのみ追求すると臨床性能試験データまで得ることを標準化したほうが整合性が取れるかもしれないし、（早期段階から莫大な投資をして頑張ってきた）先発メーカーを守る事ができる。
- とはいえ、後発診断薬が現場から求められる場合もあり、後発品を開発する会社の存在も必要。先発も後発も両方が共存できる仕組みを考える必要がある。
- コンパニオン診断薬は医薬品と強く結びついていることから製薬会社の合意なく開発を進めることはできない。したがって、診断薬メーカーよりもむしろ製薬企業側が主導して開発、申請が行われるのが望ましいと診断薬企業は考えている。
- 製薬企業としては、今までなじみのない分野に参入することから、どの程度関与すべきなのか、主導できるのかが不明確である。また、診断薬会社によっても意向が異なる。コンパニオン診断の開発にあたってはより緊密な連携の上で開発方針のコンセンサスを得る必要がある。
- きちんとした臨床性能試験データが示せれば、後発品であってもコンパニオン診断薬として承認されうるべき（同じ検査法の場合に限る？）。臨床性能試験がコンパニオン診断薬では同等性試験といえる。手法や解析対象が違っても、薬剤の有効性・安全性面で同等の成績が得られるのであれば、コンパニオン診断薬としては同等と考えてもよいのではない

か。

- 癌腫や解析対象サンプル、新たな変異の追加など、市販後も改良、追加が頻繁に行われるが、この際にいちいち臨床試験データが要求されると困難なので、そのような場合をどう考えるか。
- 市販後に症例が多くなると予測性が落ちていくという傾向もあり、再審査制度も含めてどのように性能を担保していくかは重要な問題。
- まだ、コンパニオン診断薬の審査は始まったばかりであり、ガイダンスはあるが細部は曖昧な部分も多いので、今後こうした活動を通じて具体的な提案をしながらきちんとした基準ができていくことが望まれる。
- コンパニオン診断薬に関しては、診断薬と医薬品が独立して存在する訳にはいかず、最終的には製薬企業側でその医薬品の効能を担保するために、コンパニオン診断薬に対して、臨床有用性のデータの提供だけではなく、Analytical Validationから臨床性能性評価の方法まで、より深い知識を持ち、診断薬メーカーと議論できるレベルを持つ必要が出てきているように感じる。その意味で、開発のかなり早い段階からPMDAと一緒に相談を受けることが推奨されているのだと理解している。

・国内外の開発、規制動向の調査

国外の動向調査に関しては、これまでに関係のあったマッキンゼーの専門家（Luさん）に委託できると良い。（登先生が、本日本人と会う予定があるので、打診していただく）  
\*その後、お引き受け頂けることになりました。

4. 総合討論

LDTの問題など

時間になったので、その他の問題は次回の検討会にて議論を深めることにする。

5. 今後の予定

アンケート素案を10月末までに集めて原案をとりまとめ、それが出来上がった後、次回の検討会を11月中に行う予定で日程調整をする。

アンケート調査は12月中に開始できれば、年内にとりまとめが可能。

「コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングのための評価手法に関する研究」に関する検討会 第2回会議 議事録

日時 12月1日（月）午後2時より4時

場所 国立医薬品食品衛生研究所 28号館1階セミナー室

参加者 鈴木、降旗（国衛研）登（三重大学）、廣橋、長澤、岡安（ファイザー）、田澤（ロシュ・ダイアグノスティックス）、堤（SRL）

#### 議題

- コンパニオン診断薬に関するアンケート調査に関して  
（アンケートサイトの準備状況の説明）

Webを利用したアンケート調査を準備しているが、各業界向けのアンケートを別々に用意し、それぞれのURLを指定して、そこにアクセスして回答をしてもらえるようにする。

セキュリティのためパスワードをかけ、複数回の回答を避けるため同一PCからは1回のみ回答できるようにする。

（アンケート内容に関する確認）

調査対象は、製薬企業、診断薬メーカー、診断機器メーカー、検査センターとし、その他の機関として、大学や研究所、学会等は今回含めない。

業種別に年商の区分を見直す。

（アンケート調査の依頼先窓口）

- 製薬企業...製薬協、および外資系製薬企業団体（ファイザーさんより窓口を確認していただく）
- 診断薬メーカー...臨薬協
- 診断薬機器メーカー...田澤さんに窓口を確認いただく
- 臨床検査センター...日衛協（堤さんに窓口を確認いただく）

（アンケート調査今後の予定）

年内に各業種ごとにアンケートサイトを準備し、できれば年明けにアンケート調査依頼を行う。1月末にアンケートを回収し、結果をまとめた後、次回の検討会を行なう。

アンケート結果については、報告書の中で公表するとともに、国立医薬品食品衛生研究所のHP上においても公開する予定。

- コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングが必要となる事例に関して

あらかじめ議論の参考として、以下のケースを添付資料として提案

## 1. 開発過程での変更

- RUO/LDT的テストから製品版
- 既存の診断薬からCDxへ
- 製品の見直し、改良に伴う仕様変更

## 2. 異なる製品間でのブリッジング

- 同じターゲットを検出する異なる診断薬
- 同じターゲットを検出する異なる診断法

## 3. 異なるサンプルに対するブリッジング

- 適応臓器の拡大
- 適応サンプルの拡大

## 4. 既存の医薬品に対する後付けのCDx

(具体例として)

1. ポテリジオなど実際に開発経験のある企業から、開発過程での変更例に関して情報提供をお願いしたらどうか。

既存の診断薬をコンパニオン診断薬として利用したケースとして、アレクチニブにおけるALK融合遺伝子FISH解析用にVysisのキットが用いられた例がある。(アレクチニブの場合には、その経緯をPMDAに確認したい)

2. 同じ分子標的で、異なる臓器の適応する場合、FFPEサンプルを使っていたが、凍結サンプルも含める、血液で検出していたものを尿を使うなど検体の正常が変わる場合を想定している。

このような場合、手法に関しては全く同一であるが、例えば臓器によってカットオフ値が変わるなどの変更が必要になるケースが考えられる。

これらに加えて、後発品の取り扱いが重要な課題になると考えられる。

医薬品とコンパニオン診断薬の関係を厳密に1対1にとらえるのか、測定するマーカーが同一で用いる手法に分析学的同等性が示せれば、臨床性能試験は必要ないか？

同時開発したもののみをCDxとして認めるのではなく、広く同じバイオマーカーを測定するものは同一に扱うという考え方も可能である。

同じターゲットを測定するのだが、薬ごとにコンパニオン診断薬が異なるという状況が起きており、これを今後どう扱うか？

### コンパニオン診断薬におけるLDTの問題について

日本では、米国のようにLDTというカテゴリーがなく、コンパニオン診断薬といたった時にLDT等のHomeBrew検査が含まれないため、これらをどのように扱うかは、米国とは状況が異なり一筋縄ではいかない。

コンパニオン診断薬といった場合には、基本的には、製品として流通できる市

販品としての診断薬が用意できることが望ましいが、希少疾患や病理検査等の製品化が難しい場合にどうするか？

LDTに相当する検査や病理診断等の、いわゆるコンパニオン診断薬とはなりにくい場合には、コンパニオン診断として、患者の選択に用いることは可能ではないか。ただし、その場合の信頼性の評価を同担保するかが問題となる。米国のCLIAのような（それが必ずしも良いわけではないが）何らかの認証システムが日本にも必要かもしれない。

DNAチップの例のように診断技術が高度化した場合、たとえキットとして商品化しても使用する検査機関は限定される場合も有り、この場合は通常の診断薬の概念とは異なりラボ間再現性などは必要なくなる。また、試験機関を限定することで検査の質を維持することができるというメリットもある。こうしたLDT的な新しい診断薬の概念がコンパニオン診断薬として創出されることもありえるのではないか。

この問題に関しては重要であるが難しい問題でありすぐには結論は出ないので、次年度以降の課題として取り組むのが良い

海外の規制動向調査状況について

すでにベーカー&マッキンゼー法律事務所のLuさんに、海外での規制動向に関するレクチャーを鈴木が何回かにわたって受けており、だいぶ知識がついてきた。

米国と欧州は異なる状況にあり、欧州では各国ごとに第三者認証機関(Nortified Body)によって診断薬の審査が行われており。統一的な基準を作るのが難しい状況にある。EMAがコンパニオン診断薬に関してredlection paperを出したが、EMAは診断薬の審査には関与しておらず、医薬品開発におけるバイオマーカーの利用という観点から、コンパニオン診断薬の概念に関して言及したわけで、特に基準を示すような具体的な内容は含まれていない。

日本に近いのは米国であり、先行しているということからも米国の事例は参考に出来ると思うが、LDTの問題や保険償還のシステムの差など根本的に状況が異なる部分もあり、必ずしも同じ規制を作る必要は無く、むしろ米国を参考にしながら日本にあった独自のシステムを構築する必要がある。



平成26年度厚生労働科学研究委託費 医薬品等規制調和・評価研究事業  
「コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングのための評価手法に関する研究」に関する検討会 第3回会議 議事録

日時 平成27年3月11日(水)午後2時より4時30分

場所 国立医薬品食品衛生研究所 28号館1階セミナー室

参加者 鈴木、降旗(国衛研)登、中谷(三重大学)、長澤、岡安(ファイザー)、田澤、西田(ロシュ・ダイアグノスティックス)、堤(SRL)

## 議題

### ■ コンパニオン診断薬に関するアンケート調査結果報告

先日来行った Web アンケートが終了し、online 上にて結果を確認できるようになったが、アンケート回収数は、製薬企業 48 件、診断薬メーカー23 件、検査センター5 件、医療機器メーカー2 件であった。調査結果のまとめを資料として配布するとともに、Web 上にて、製薬企業向けアンケートを例に結果をレビューした。

設問に対する回答に合わせて多くの意見をいただき、状況把握と問題意識の確認に非常に有益な結果が得られた。特に、レギュレーション、企業間の連携、LDT の問題などに関する関心が高く、企業や業種により様々なスタンスがあることがわかった。

今後は、同様の設問に対する異なる業種間での回答をまとめて比較しやすい形で報告書に記載するとともに、条件分けしたクロス解析などの検討に要望が出された。

### ■ Molecular Medicine Tri Conference 参加報告

鈴木が2月15日より20日まで米国サンフランシスコにて開催された Molecular Medicine Tri Conference に参加したので、その報告をした。会議では広く分子医学に関する講演が行われたが、主に Diagnostic Channel として、コンパニオン診断薬(CDx)と次世代シーケンサー(NGS)による診断に関するセッションに参加し情報を入手した。

CDxに関するセッションでは、各国でのCDxに関するレギュレーションを踏まえたグローバル戦略と、LDTの問題、データのブリッジング、およびNGSをはじめとするマルチマーカーテストの取り扱い、保険償還など、問題意識に関しては、我々が本検討会でも話し合ってきた内容と共通であることを認識した。その中で、新たな収穫として、FDAやEMA以外の機関における規制動向として、英国の英国立医療技術評価機構(NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence)が保険償還のためのCDxの評価を検討、カナダのHealth CanadaやCancer Care Ontarioなどによる評価などが紹介され、

有益な情報も得られそうなことから今後の動向が注目される。

さらに、NGSの臨床応用に関しては様々な課題があるが、LDTとしてCDxに利用する可能性を含めてどのような形で提供されるか、また癌診断への応用として、情報の進歩が承認申請のサイクルと噛み合わない問題、癌のheterogeneityの問題などに関して活発な議論が行われた。情報は急激に蓄積しているが、いわゆるビッグデータをいかに臨床応用するかが難しい課題である。さらに会議を通じて、CTC(circulating tumor cell)やctDNA(circulating tumor DNA)を使ったLiquid biopsyに関する演題も多く、期待が集まっている分野であることが伺われた。

なお、各国でのレギュレーションに関する情報として、本会議でのCDxに関するShort Courseの演者であったMaham Ansari氏による以下の論文を参考資料として、配布した。

“The Regulation of Companion Diagnostics: A Global Perspective” Therapeutic Innovation & Regulatory Science 47(4) 405-415 (2013)

本会議での発表スライドの一部が閲覧可能であり、検討会においても紹介したが、Washington大学のSeth Crosby氏の“The Devil is in the Details: Clinical Realities of NGS-based Tests as Companion Diagnostics”という講演のスライドにあった”LDT’s are faster than 510(k) but are they safer?”

“という表現の妥当性に関する指摘があり、議論となった。LDTとして使う方が510(k)より簡便だが、安全性はどうか?という疑問であり、LDTの信頼性が低いという指摘とも取れるが、経験のあるラボがきちんとバリデーションをして行ったLDTの方が、キットとして誰もができるようにデザインされたIVDよりもむしろ信頼性が高い場合もあるので、一概には言えない。米国のCLIA認証システムは、あくまでラボに対する承認であり、LDT自体に対する評価はされていないので、CDxとして用いる場合の評価はきちんとなされるべきというのがFDAのスタンスである。

## ■ 海外の規制動向調査状況のまとめ

海外の規制動向に関しては、鈴木がベーカー&マッキンゼー法律事務所のLu弁護士よりレクチャーを受け情報をまとめてきたことは、すでに前回の検討会にて報告したが、これに対して日本での規制のアプローチを確認した。

基本的にCDxは新薬と同時承認であるという点で、米国FDAの考え方を踏襲しており、CDxはリスク分類では高リスクに分類されるという考えは世界共通の認識であるが、LDTの取り扱いでは、米国と日本には大きな隔りがあり、この点においては異なるアプローチを取らざるを得ないことが確認された。

最後にLu氏からのメッセージとして、日本の規制当局は”Policy”と”Vision”を持って医療イノベーションの推進に努力して欲しいというメッセージを伝えた。

## ■ 本年度報告書作成に向けて

アンケート結果をわかりやすい形でとりまとめるとともに、コンパニオン診断薬の分類とブリッジングの可否に関する検討のため、検出対象と検出手法に基づいた分類表を提案した。それぞれの、カテゴリーごとに、ブリッジングの可否を検討し報告書にまとめるとともに、ブリッジングが容易なものから具体的な手法を次年度以降検討する予定である。なお、CDx の分類に関しては、検査対象サンプル（血液、組織など）に基づく分類も重要であるとの指摘がなされた。

また、ブリッジングが必要となる場面に関して、具体的な事例を通した検討を盛り込むこととなった。特に、同一バイオマーカーに対する複数の薬剤およびそれに付随する CDx が存在する複雑な状況がすでに出てきており、アレクチニブの CDx としてどうして Vysis のキットを申請しなければいけなかったかという点など、どこまで新薬と CDx の 1 対 1 関係を厳密に要求するかは今後の課題となることが議論された。

## ■ 来年度の継続予定に関して

本研究班については、来年度も 3 年計画の 2 年目として継続して活動を行う予定であるが、来年度からは新しく発足する AMED の委託費として行われる予定で、現在申請中であることが報告された。継続が可能となれば、病理の専門家としてがんセンターの落合先生にも参加いただく予定であり、臨床性能データのブリッジングに関する具体的な手法に関する検討を継続するとともに、今年度課題となった LDT、NGS についても議論を深め、最終的にガイドラインの作成や政策提言へとつなげていけるよう本検討会を継続することが確認された。

また、これらドライな検討に加え、Wet な研究として、CDx の評価に用いるリファレンス細胞の作成や質量分析装置を使った抗体の同一性評価に関する検討を行う予定であることが紹介された。

## ■ その他

今回の検討会で話題や議論になった内容として、

- ・ 企業のアンケートはどのような部門の人が回答したのか？
- ・ 臨床性能試験データのブリッジングに関して、検査結果の不一致例についてどこまで説明責任があるか？
- ・ 製薬企業と診断薬企業との間では、審査に必要な臨床性能試験データのやりとりが難しい場合がある。
- ・ PMDAにおける審査において、実際に診断薬と新薬の審査部門がどの程度連携を取っているのか？
- ・ LDTの活用における先進医療制度および民間保険の活用について
- ・ ゲノム医療の推進と関連法案の整備について
- ・ “コンパニオン”診断（検査）”としてのLDTの活用の可能性

# In Vitro Companion Diagnostic Devices

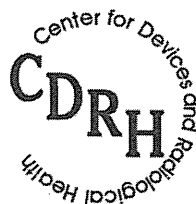
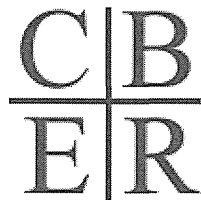
---

## Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on: August 6, 2014

The draft of this document was issued on July 14, 2011.

For questions regarding this document that relate to CDRH contact Elizabeth Mansfield, at 301-796-4664, or [elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov](mailto:elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov); for questions for CBER contact Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) at 240-402-7800 or 1-800-835-4709, or [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov). For questions for CDER, contact Christopher Leptak at 301-796-0017, or [christopher.leptak@fda.hhs.gov](mailto:christopher.leptak@fda.hhs.gov).



U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Center for Drug Evaluation and Research

# Preface

## Public Comment

You may submit written comments and suggestions at any time for Agency consideration to the Division of Dockets Management, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Identify all comments with the docket number FDA-2011-D-0215. Comments may not be acted upon by the Agency until the document is next revised or updated.

## Additional Copies

Additional copies are available from the Internet. You may also send an e-mail request to [CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov) to receive a copy of the guidance. Please use the document number (1737) to identify the guidance you are requesting.

Additional copies of this guidance document are also available from:

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER),  
Office of Communication, Outreach and Development (OCOD),  
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993- 0002,  
or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-7800, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov), or from  
the Internet at  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

or

Center for Drug Evaluation and Research  
Division of Drug Information  
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; E-mail: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

## **Table of Contents**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>II. BACKGROUND.....</b>	<b>5</b>
<b>III. DEFINITION AND USE OF AN IVD COMPANION DIAGNOSTIC DEVICE ..</b>	<b>7</b>
<b>IV. REVIEW AND APPROVAL OF IVD COMPANION DIAGNOSTIC DEVICES AND THERAPEUTIC PRODUCTS .....</b>	<b>8</b>
<b>A. Novel Therapeutic Products .....</b>	<b>8</b>
<b>B. Approval of a Therapeutic Product without an Approved or Cleared IVD Companion Diagnostic Device</b>	<b>8</b>
<b>C. General Policies .....</b>	<b>9</b>
<b>V. LABELING .....</b>	<b>10</b>
<b>A. Therapeutic Product Labeling.....</b>	<b>10</b>
<b>B. IVD Companion Diagnostic Device Labeling.....</b>	<b>11</b>
<b>VI. INVESTIGATIONAL USE .....</b>	<b>12</b>

# Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

## In Vitro Companion Diagnostic Devices

*This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.*

### I. Introduction

This guidance is intended to assist (1) sponsors who are planning to develop a therapeutic product<sup>1</sup> (either a novel product or an existing product with a new indication) for which the use of an in vitro companion diagnostic device (or test) is essential for the therapeutic product's safe and effective use and (2) sponsors planning to develop an in vitro companion diagnostic device that is intended to be used with a corresponding therapeutic product.

Specifically, the guidance intends to accomplish the following:

- Define *in vitro companion diagnostic device* (hereafter referred to as an “IVD companion diagnostic device”)
- Explain the need for FDA oversight of IVD companion diagnostic devices
- Clarify that, in most circumstances, an IVD companion diagnostic device and its corresponding therapeutic product should be approved or cleared contemporaneously by FDA for the use indicated in the therapeutic product labeling

<sup>1</sup> As used in this guidance, *therapeutic product* includes therapeutic, preventive, and prophylactic drugs and biological products. Although this guidance does not expressly address therapeutic devices intended for use with in vitro diagnostics, the principles discussed in this guidance may also be relevant to premarket review of such devices.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

- Provide guidance for industry and FDA staff on possible premarket regulatory pathways and FDA's regulatory enforcement policy
- Describe certain statutory and regulatory approval requirements relevant to therapeutic product labeling that stipulates concomitant use of an IVD companion diagnostic device when use of the IVD is essential to the safe and effective use of the therapeutic product

FDA encourages sponsors considering developing either the therapeutic product or IVD companion diagnostic devices discussed in this guidance to request a meeting with both relevant device and therapeutic product review divisions to ensure that the product development plan(s) will produce sufficient data to establish the safety and effectiveness of both the IVD companion diagnostic device and the therapeutic product.

This guidance document does not address the tests performed to establish the matching of a donor's blood, blood components, cells, tissue, or organs with that of a potential recipient, which are dealt with in the broader regulatory scheme of FDA's regulation of blood and human cells, tissues, and tissue-based products. Although Human Leukocyte Antigen (HLA) assays are often used to establish the matching of a donor and a potential recipient, they may have other uses as well. When used for such other purposes, HLA assays that are essential for the safe and effective use of a therapeutic product would fall within the scope of this guidance.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word "should" in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

## **II. Background**

Diagnostic tests have been used for many years to enhance the use of therapeutic products. Tests are also used during therapeutic product development to obtain the data FDA uses to make regulatory determinations. After a therapeutic product is commercially available for use, health care professionals may use a relevant diagnostic test, for example, to select the appropriate therapy for a particular patient or to optimize a dosing regimen.

Recently, the development of therapeutic products for which the use of a diagnostic test is essential for the products to meet their labeled safety and effectiveness claims has become more common. For example, such a test can identify appropriate subpopulations for treatment or identify populations who should not receive a particular treatment because of an increased risk of a serious side effect. These new technologies are making it increasingly possible to individualize, or *personalize*, medical therapy by identifying patients who are most likely to respond, or who are at varying degrees of risk for a particular side effect.



## *Contains Nonbinding Recommendations*

When an appropriate scientific rationale supports such an approach, FDA encourages the joint development of therapeutic products and diagnostic devices that are essential for the safe and effective use of those therapeutic products. Several examples of such approved therapeutic/diagnostic pairs exist.<sup>2</sup>

When results from a diagnostic device are essential in patient treatment, health care professionals must be able to rely on those results. Inadequate performance of an IVD companion diagnostic device could have severe therapeutic consequences. Such a device might fail analytically (e.g., by not accurately measuring the expression level of a protein of interest), or clinically (e.g., by not identifying those patients at increased risk for a serious adverse effect). Erroneous IVD companion diagnostic device results could lead to withholding appropriate therapy or to administering inappropriate therapy. Therefore, FDA believes that use of an IVD companion diagnostic device with a therapeutic product raises important concerns about the safety and effectiveness of both the IVD companion diagnostic device and the therapeutic product. Because an IVD companion diagnostic device with inadequate “performance characteristics”<sup>3</sup> or other issues related to safety and effectiveness could expose a patient to avoidable treatment risks,<sup>4</sup> FDA will assess, through premarket review and clearance or approval, the safety and effectiveness of the IVD companion diagnostic device as used with the therapeutic product.

To facilitate the development and approval of therapeutic products that are intended for use with IVD companion diagnostic devices, as well as the development of the IVD companion diagnostic devices themselves, FDA is clarifying relevant policies related to these devices and products. FDA is also developing appropriate internal policies and procedures to ensure effective communication among the relevant centers and to promote consistent advice, efficient development of IVD companion diagnostic devices and therapeutic products, and coordinated product reviews for these devices and therapeutic products.<sup>5</sup>

---

<sup>2</sup> One example of a currently approved IVD companion diagnostic device that illustrates the importance of established performance parameters for both the therapeutic product and the IVD companion diagnostic device is FDA approved HER-2 tests to determine whether a patient may be a candidate for Herceptin (trastuzumab) therapy, which is indicated for treatment of metastatic breast cancer and gastric cancer. Herceptin lacks effectiveness in the HER-2 marker negative population, and also has the possibility of causing severe adverse effects. Therefore it is important to use an IVD companion diagnostic device to identify only those patients who could benefit from the therapy.

<sup>3</sup> See 21 CFR 809.10 (b)(12).

<sup>4</sup> Avoidable treatment risks may include adverse reactions, or failure to realize benefit from a different drug.

<sup>5</sup> FDA expects that most therapeutic product and IVD companion diagnostic device pairs will not meet the definition of “combination product” under 21 CFR 3.2(e). It is not necessary to contact the Office of Combination Products about whether a therapeutic product and IVD companion diagnostic device pair is a combination product unless recommended by CDER, CBER, or CDRH. FDA intends to require separate marketing applications for a therapeutic product and an IVD companion diagnostic device intended for use with that therapeutic product regardless of whether the products could constitute a combination product. See 21 CFR 3.4(c). The standards for review, approval or clearance would be the same whether or not the therapeutic product and the IVD companion diagnostic device pair were considered a combination product. For information on investigational applications for these products, see Section VI.

### **III. Definition and Use of an IVD Companion Diagnostic Device**

An *IVD companion diagnostic device* is an in vitro diagnostic device that provides information that is essential for the safe and effective use of a corresponding therapeutic product. The use of an IVD companion diagnostic device with a therapeutic product is stipulated in the instructions for use in the labeling of both the diagnostic device and the corresponding therapeutic product, including the labeling of any generic equivalents of the therapeutic product.

An IVD companion diagnostic device could be essential<sup>6</sup> for the safe and effective use of a corresponding therapeutic product to:

- Identify patients who are most likely to benefit from the therapeutic product
- Identify patients likely to be at increased risk for serious adverse reactions as a result of treatment with the therapeutic product
- Monitor response to treatment with the therapeutic product for the purpose of adjusting treatment (e.g., schedule, dose, discontinuation) to achieve improved safety or effectiveness
- Identify patients in the population for whom the therapeutic product has been adequately studied, and found safe and effective, i.e., there is insufficient information about the safety and effectiveness of the therapeutic product in any other population

FDA does not include in this definition in vitro diagnostic tests that are not essential to the safe and effective use of a therapeutic product.<sup>7</sup>

Ideally, a therapeutic product and its corresponding IVD companion diagnostic device should be developed contemporaneously, with the clinical performance and clinical significance of the IVD companion diagnostic device established using data from the clinical development program of the corresponding therapeutic product. However, FDA recognizes there may be cases when contemporaneous development may not be possible. An IVD companion diagnostic device may be a novel IVD device (i.e., a new test for a new analyte), a new version of an existing device developed by a different manufacturer, or an existing device that has already been approved or cleared for another purpose.

---

<sup>6</sup> When use of a diagnostic device is required in the labeling of a therapeutic product, e.g., for selection of appropriate patients for therapy, or to select patients who should not use the product, or for monitoring patients to achieve safety or effectiveness, use of the diagnostic device is considered "essential" for the purposes of this guidance. Uses of diagnostic devices that are suggested but not required in therapeutic product labeling are not considered "essential."

<sup>7</sup> Examples of such clinical laboratory tests are commonly used and well understood biochemical assays (e.g., serum creatinine or transaminases) that are used to monitor organ function, but are not essential for the safe and effective use of a therapeutic product.

The following section outlines FDA's policy regarding approval of a therapeutic product for use with a corresponding IVD companion diagnostic device.

## **IV. Review and Approval of IVD Companion Diagnostic Devices and Therapeutic Products**

Applications for an IVD companion diagnostic device and its corresponding therapeutic product will be reviewed and approved according to applicable regulatory requirements. The IVD companion diagnostic device application will be reviewed and approved or cleared under the device authorities of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) and relevant medical device regulations; the therapeutic product application will be reviewed and approved under section 505 of the FD&C Act (i.e., drug products) or section 351 of the Public Health Service Act (i.e., biological products) and relevant drug and biological product regulations. FDA intends to review each IVD companion diagnostic device submission within the context of, or in conjunction with, its corresponding therapeutic product, and FDA review of the IVD companion diagnostic device and the therapeutic product will be carried out collaboratively among relevant FDA offices.

### **A. Novel Therapeutic Products**

For a novel therapeutic product for which an IVD companion diagnostic device is essential for the safe and effective use of the product, the IVD companion diagnostic device should be developed and approved or cleared contemporaneously so that it will be available for use when the therapeutic product is approved. Before approving the therapeutic product, FDA will determine that the IVD companion diagnostic device is properly validated and meets the applicable standard for safety and effectiveness or for substantial equivalence for the use indicated in the therapeutic product's labeling. The use of the IVD companion diagnostic device will be stipulated in the labeling of the therapeutic product (i.e., the therapeutic product is considered safe and effective *only* if used with the IVD companion diagnostic device). If FDA determines that an IVD companion diagnostic device is essential to the safe and effective use of a novel therapeutic product or indication, FDA generally will not approve the therapeutic product or new therapeutic product indication if the IVD companion diagnostic device is not approved or cleared for that indication. Approval or clearance of the IVD companion diagnostic device will ensure that the device has been adequately evaluated and has adequate performance characteristics in the intended population.

### **B. Approval of a Therapeutic Product without an Approved or Cleared IVD Companion Diagnostic Device**

FDA may decide that it is appropriate to approve a therapeutic product even though an IVD companion diagnostic device is not approved or cleared contemporaneously. Two such scenarios are discussed in this section. In general, if a therapeutic product is approved without approval or clearance of an IVD companion diagnostic device, FDA expects that an IVD companion diagnostic device that is intended for use with the therapeutic product will

## *Contains Nonbinding Recommendations*

be subsequently approved or cleared through an appropriate device submission, and the therapeutic product labeling will be revised to stipulate the use of the IVD companion diagnostic device. In addition, FDA will consider whether additional protections are necessary to address the safety issues presented by the use of the therapeutic product without an approved or cleared IVD companion diagnostic device.<sup>8</sup>

### **1. *New Therapeutic Products to Treat Serious or Life-Threatening Conditions***

FDA may decide to approve a therapeutic product even if an IVD companion diagnostic device is not yet approved or cleared when the therapeutic product is intended to treat a serious or life-threatening condition for which no satisfactory alternative treatment exists and the benefits from the use of the therapeutic product are so pronounced as to outweigh the risks from the lack of an approved or cleared IVD companion diagnostic device. This will be determined by FDA during product review.

### **2. *Already Approved Therapeutic Products***

FDA will generally not approve a supplement to an approved therapeutic product application to update that product's labeling until the IVD companion diagnostic device is approved or cleared. Nevertheless, FDA recognizes that there may be occasions when the labeling for an already approved therapeutic product must be revised to address a serious safety issue. Under these circumstances, if the benefits from the use of the therapeutic product are so pronounced as to outweigh the risks from the lack of an approved or cleared IVD companion diagnostic device, FDA does not intend to delay approval of changes to the labeling of the therapeutic product until the IVD companion diagnostic device is approved or cleared.

## **C. *General Policies***

If the use of an IVD companion diagnostic device is essential for the safe and effective use of a therapeutic product, an approved or cleared IVD companion diagnostic device should be available for use once the therapeutic product is approved. FDA expects that the therapeutic product sponsor will address the need for an approved or cleared IVD companion diagnostic device in its therapeutic product development plan. The sponsor of the therapeutic product can decide to develop its own IVD companion diagnostic device; the sponsor can partner with a diagnostic device sponsor to develop the appropriate IVD companion diagnostic device; or the sponsor can explore modification of an existing IVD diagnostic device (its own or another sponsor's with that sponsor's agreement) to accommodate the appropriate device intended use. The following general policies apply whether a therapeutic product and its IVD companion diagnostic device are developed and manufactured by the same, or different, entities:

---

<sup>8</sup> Safety measures might include a risk evaluation and mitigation strategy (REMS), or a postmarket requirement, if necessary.