

Contains Nonbinding Recommendations

- FDA will apply a risk-based approach to determine the regulatory pathway for IVD companion diagnostic devices, as it does with all medical devices. This means that the regulatory pathway will depend on the level of risk to patients, based on the intended use⁹ of the IVD companion diagnostic device and the controls necessary to provide a reasonable assurance of safety and effectiveness. Thus, the level of risk together with available controls to mitigate risk will establish whether an IVD companion diagnostic device requires a premarket approval application (PMA) or a premarket notification submission (510(k)).¹⁰ FDA recommends that sponsors consult early with FDA on the likely regulatory pathway for the IVD companion diagnostic device. Premarket review by FDA will determine whether the IVD companion diagnostic device has adequate performance characteristics for its intended use.
- After completing review of the applications for a therapeutic product and an IVD companion diagnostic device and after determining that both products are ready for approval or approval and clearance, FDA intends to issue approvals or approval and clearance for both products at the same time (unless the Agency determines that approval of the drug prior to approval or clearance of the device is appropriate, as described in Section IV. B, above). FDA strongly encourages sponsors to time their clinical developments and premarket submissions to facilitate concurrent review.
- If an IVD diagnostic device is already legally marketed and the IVD diagnostic device manufacturer intends to market its device for a new use as an IVD companion diagnostic device for a novel therapeutic product, FDA would likely consider the new use of the IVD diagnostic device with the novel therapeutic product as a new use for the device that would require an additional premarket submission (see 21 CFR 807.81(a)(3)(ii), 814.39(a)).
- New IVD companion diagnostic devices intended to be used in the same manner as an existing approved or cleared IVD companion diagnostic device (e.g., different manufacturer, different technological characteristics) will be reviewed under a PMA or a traditional 510(k), as appropriate.

V. Labeling

A. Therapeutic Product Labeling

The FD&C Act requires the labeling of prescription therapeutic and device products to include the information health care professionals need to use the products (21 U.S.C. 352(f), 21 CFR 201.100(c)(1), 801.109(c) and (d)). The labeling often includes information about diagnostic tests that determine how, when, or whether a therapeutic product is used. The regulations for drug and biological product labeling expressly recognize the importance of diagnostic tests for the safe and effective use of these therapeutic products. According to the

⁹ As used here, “indications” is considered a part of “intended use.”

¹⁰ Experience indicates that most IVD companion diagnostic devices will be Class III devices, although there may be cases when a Class II classification with premarket notification (510(k)) is appropriate.

Contains Nonbinding Recommendations

labeling regulations for drugs and biological products (21 CFR 201.56 and 57), product labeling must include information about (1) specific tests necessary for selection or monitoring of patients who need a drug; (2) dosage modifications in special patient populations (e.g., in groups defined by genetic characteristics); and (3) the identity of any laboratory test(s) helpful in following a patient's response or in identifying possible adverse reactions. The labeling regulations identify labeling sections where such discussion is appropriate (e.g., Indications and Usage, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations). For example:

- If a drug or biological product has been shown to be safe and effective in only a certain patient population identified by a diagnostic test, the Indications and Usage section must clearly define the patient population in whom the drug is approved (21 CFR 201.57(c)(2)(i)(B) and (C)).
- If a diagnostic test is essential for monitoring either therapeutic or toxic effects, the type of test must be identified under Warnings and Precautions (21 CFR 201.57(c)(6)(iii)).

Because it is important that the approved labeling for an IVD companion diagnostic device and its corresponding therapeutic product be complete and consistent, FDA makes the following clarifications:

- Ordinarily, information about the use of an IVD companion diagnostic device will be included in the labeling of its corresponding therapeutic product when the device meets the definition of an IVD companion diagnostic device (see Section III).
- The therapeutic product labeling should specify use of an FDA approved or cleared IVD companion diagnostic device, rather than a particular manufacturer's IVD companion diagnostic device. This will facilitate the development and use of more than one approved or cleared IVD companion diagnostic device of the type described in the labeling for the therapeutic product.
- In cases when an IVD companion diagnostic device is approved or cleared and is marketed *after* the therapeutic product is approved, the therapeutic product labeling should be updated to refer to the use of this type of IVD companion diagnostic device (21 CFR 201.56(a)(2)).

B. IVD Companion Diagnostic Device Labeling

The labeling for an in vitro diagnostic device is required to specify the intended use of the diagnostic device (21 CFR 809.10(a)(2)). 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. In some cases, if evidence is sufficient to conclude that the IVD companion diagnostic device is appropriate for use with a class of therapeutic products, the intended use/indications for use should name the therapeutic class, rather than each specific product within the class.

Contains Nonbinding Recommendations

When an IVD companion diagnostic device has been approved or cleared for use with a therapeutic product in one disease or setting, a PMA supplement or new 510(k), as appropriate, will be needed to expand the IVD companion diagnostic device labeling to include additional IVD companion diagnostic device indications, e.g., use of the same therapeutic that is now approved for use in a different disease or setting.

When an IVD companion diagnostic device has been approved or cleared for use with one therapeutic product and evidence becomes available that use of the same device is essential for the safe and effective use of a different therapeutic product, the IVD companion diagnostic device labeling should be expanded through approval or clearance of a new premarket submission (PMA or 510(k) as appropriate) or PMA supplement (see Section IV, above) to include the new therapeutic product. Labeling of the therapeutic product should also be amended through submission of a supplement.

VI. Investigational Use

IVD companion diagnostic devices used to make treatment decisions in clinical trials of a therapeutic product generally will be considered investigational devices, unless employed for an intended use for which the device is already approved or cleared. If used to make critical treatment decisions, such as patient selection, treatment assignment, or treatment arm, a diagnostic device generally will be considered a significant risk device under 21 CFR 812.3(m)(3) because it presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of the subject, and the sponsor of the diagnostic device will be required to comply with the investigational device exemption (IDE) regulations that address significant risk devices.

If a diagnostic device and a therapeutic product are to be studied together to support their respective approvals (or clearance as appropriate for the diagnostic device), both products can be studied in the same investigational study, if the study is conducted in a manner that meets both the requirements of the IDE regulations (21 CFR Part 812) and the investigational new drug (IND) regulations (21 CFR Part 312). Depending on details of the study plan and participants, a sponsor may seek to submit an IND alone, or both an IND and an IDE. Sponsors should consult with the therapeutic product center and the relevant device center as to which approach is best or necessary for a particular study.

Information about the planned use of an IVD companion diagnostic device and its use in clinical trials should be included in an investigational submission. This information will help FDA understand and provide advice on how the IVD device will be used to enroll subjects into the trial(s) and how the test will be validated for use. For therapeutic product INDs that contain information about the investigational device, the therapeutic product review center (Center for Drug Evaluation and Research or Center for Biologics Evaluation and Research) will engage appropriate expertise from the diagnostic product review center (Center for Devices and Radiological Health or Center for Biologics Evaluation and Research), and joint advice will be provided to the sponsor.

Contains Nonbinding Recommendations

In addition, it will be helpful if both the IVD companion diagnostic device sponsor and the therapeutic product sponsor participate in discussions about the proposed IVD companion diagnostic device and solicit FDA feedback via the pre-submission process (a consultative submission through which device sponsors may obtain information that may help guide product development, e.g., information concerning appropriate validation studies) with the diagnostic review center. This will enable a more focused and in-depth discussion about the validation of the IVD companion diagnostic device and will aid in planning for a device PMA or 510(k) that is complete and timely. When appropriate, expertise from the relevant therapeutic product review center will be included in the diagnostic review center meetings.

FDA strongly encourages sponsors considering developing the products discussed in this guidance to request a meeting with both relevant device and therapeutic product review divisions as early in development as possible.

薬食審査発0701第10号
平成25年7月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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

昨今の科学技術の進歩に伴い、患者の遺伝子やタンパク質などを調べ、患者に応じた治療方法を選択する個別化医療が進展しており、特定の標的分子の発現等を前提とした分子標的薬等の開発等に伴い、治療に際して治療薬の選択等に用いられる診断薬等の重要性が認識されるようになっている。

これらの個別化医療に係る医薬品と対応する診断薬のより適切な開発を推進する観点から、今般、治療薬の選択等に用いられることにより個別化医療に資する診断薬等（以下「コンパニオン診断薬等」という。）及び関連する医薬品の取扱いについて、下記のとおりとすることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方ご配慮願いたい。

なお、個別の事案に関わる具体的内容については、必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）との相談が推奨される点についてもあわせて周知願いたい。

記

1 コンパニオン診断薬等の範囲

コンパニオン診断薬等とは、特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用する次のいずれかに該当するものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器（単に疾病の診断等を目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を除く。）であること。

(1) 特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用

医薬品又は医療機器

- (2) 特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
- (3) 特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために必要な体外診断用医薬品又は医療機器

2 コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請及び治験の届出に係る取扱い

(1) 承認申請に係る留意事項

- ア コンパニオン診断薬等を用いる必要がある医薬品であって、当該コンパニオン診断薬等が承認されていない場合には、原則として、当該医薬品の承認申請を行う際は、同時期に当該コンパニオン診断薬等の承認申請が行われるべきであること。そのために、当該医薬品の申請者は、コンパニオン診断薬等の開発について、自ら、又はあらかじめコンパニオン診断薬等に係る他の開発企業と連携し、双方で開発や申請に必要な情報の共有に努めるなどして、十分に推進すべきであること。
- イ 上記アに関し、コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品について、両者を同時期に承認申請する場合は、承認申請書の備考欄に、その旨をそれぞれ記載すること。

(2) 治験の届出に係る留意事項

- ア 医薬品の治験の届出にあたり、対応するコンパニオン診断薬等の開発が行われている場合には、治験届の備考欄にその旨を記載すること。また、当該コンパニオン診断薬等の開発状況について、可能な範囲で簡潔に記載すること。治験依頼者とは別の企業が当該コンパニオン診断薬等を輸入し、当該企業が品質の確認、治験用である旨の表示等（以下「表示等」という。）を行った上、治験依頼者に供給する必要がある場合は、当該コンパニオン診断薬等の名称（販売名、成分名等）、数量、使用目的並びに表示等を行う企業の名称及び住所を治験届の備考欄に記載すること。
- イ コンパニオン診断薬等のうち医療機器に該当し、治験届が必要なものについては、当該治験届の備考欄にその旨を記載し、関連する医薬品の開発状況について、可能な範囲で簡潔に記載すること。なお、医療機器の治験届が必要とされる範囲については「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について」（平成25年3月29日付け薬食機発0329第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）を参照すること。
- ウ 上記アに基づく治験の届出の際には、必要に応じ、PMDA又は厚生労働省

医薬食品局審査管理課から医薬品の治験届出者に対してコンパニオン診断薬等の開発状況に関する問い合わせを行う場合があること。

3 その他

(1) PMDAの審査体制

上記2(1)に関し、同時期に承認申請されたコンパニオン診断薬等及び関連する医薬品については、PMDAにおいて、医薬品の審査担当部とコンパニオン診断薬等の審査担当部との間で、十分な連携を図りながら対応することとし、審査の進行管理等についても必要な調整を図ることとしたこと。あわせて、開発段階の治験相談についても同様に連携を図ることとする。

(2) 関連通知の改正

ア 「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年2月16日付け薬食機発第0216001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）の記の第2の12の(9)を次のように改める。

(9) 昭和61年3月12日付薬審2第98号審査第一課長、審査第二課長、生物製剤課長連名通知「注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて」のキット製品、平成5年10月1日付薬新薬第92号新医薬品課長、医療機器開発課長、安全課長連名通知「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について」の優先審査対象品目又は平成25年7月1日付薬食審査発0701第10号審査管理課長通知「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」に該当する医療機器を申請する場合にはその旨を、また、共同開発により複数の者が申請する場合にはその旨及び他の共同申請者名を記載すること。

イ 「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」（平成17年2月16日付け薬食機発第0216005号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）の記の第1の11.の12)の次に次のように加える。

13) 平成25年7月1日付け薬食審査発0701第10号審査管理課長通知「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」に該当する体外診断用医薬品として申請する場合にはその旨を記載すること。

ウ 「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日付け薬食審査発第0331009号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器

審査管理室長通知) の記の 6 の (6) のウを次のように改める。

ウ その他、日本薬局方収載品目、優先審査の適用を受けようとする品目、安定性試験継続中の品目若しくはキット製品を申請する場合又はコンパニオン診断薬等が併せて申請される場合はその旨を、また、共同開発により複数の者が申請する場合には他の共同申請者名を記載すること。

エ 「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について」(平成25年3月29日付け薬食機発0329第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知) の別添1の2.の(9)備考を次のように改める。

(9) 備考

①届書に添付した資料名を記載すること。

②コンパニオン診断薬等のうち医療機器に該当するものの治験届出にあたっては、その旨を記載し、対応する医薬品の開発状況について、可能な範囲で簡潔に記載すること。また、治験依頼者とは別の企業が当該コンパニオン診断薬等を輸入し、当該企業が品質の確認、治験用である旨の表示等(以下「表示等」という。)を行った上、治験依頼者に供給する必要がある場合は、当該コンパニオン診断薬等の名称(販売名、成分名等)、数量、使用目的並びに表示等を行う企業の名称及び住所を記載すること。

オ 「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成25年5月31日付け薬食審査発0531第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) の別添1の2.の(12)の①中キをクとし、カの次に次のように加える。

キ コンパニオン診断薬等同時開発品

医薬品の治験届出にあたって、対応するコンパニオン診断薬等の開発が行われている場合には、その旨を記載し、当該コンパニオン診断薬等の開発状況について、可能な範囲で簡潔に記載すること。また、治験依頼者とは別の企業が当該コンパニオン診断薬等を輸入し、当該企業が品質の確認、治験用である旨の表示等(以下「表示等」という。)を行った上、治験依頼者に供給する必要がある場合は、当該コンパニオン診断薬等の名称(販売名、成分名等)、数量、使用目的並びに表示等を行う企業の名称及び住所を記載すること。

カ 「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成25年5月31日付け薬食審査発0531第8号)

の別添1の2.の(12)中⑦を⑧とし、⑥の次に次のように加える。

⑦ コンパニオン診断薬等同時開発品

医薬品の治験届出にあたって、対応するコンパニオン診断薬等の開発が行われている場合には、その旨を記載し、当該コンパニオン診断薬等の開発状況について、可能な範囲で簡潔に記載すること。また、治験依頼者とは別の企業が当該コンパニオン診断薬等を輸入し、当該企業が品質の確認、治験用である旨の表示等（以下「表示等」という。）を行った上、治験依頼者に供給する必要がある場合は、当該コンパニオン診断薬等の名称（販売名、成分名等）、数量、使用目的並びに表示等を行う企業の名称及び住所を記載すること。

(3) 適用時期

対応するコンパニオン診断薬等の開発が行われている薬物に係る治験届の取扱いについては、平成26年2月1日以降に新たに届出される治験計画届書に適用する。

また、その他の取扱いについては、平成26年7月1日以降に承認申請される医薬品及びコンパニオン診断薬等について適用する。

なお、平成25年7月1日以降、本通知に基づき治験の届出又は承認申請を行って差し支えないこと。

III 学会等発表実績

1. 論文発表

1) 鈴木孝昌 コンパニオン診断薬の現状と課題 「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」 p271-275 (技術情報協会) 2015

2. 学会発表

1) Suresh T., Maekawa K., Saito Y., Sato Y., Suzuki T. Individual variations in the human urinary proteome in relation to rat. The 3rd International Conference on Personalized Medicine (2014.6) (Prague)

2) スレッシュ テイルパッティ、斎藤嘉朗、本間正充、佐藤陽治、鈴木孝昌 変異原暴露モニタリング手法としてのタンパクアダクトミクス日本環境変異原学会第 43 回大会 (2014. 12) (東京)

3) Suzuki T., Suresh T. Protein adductome analysis for the human exposure monitoring to mutagens. The 4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12) (Kolkata)

4) 鈴木孝昌 医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点(案)の概要:規制の重要性と今後の課題 第 6 回 JBF シンポジウム (2015. 2) (東京)

IV 研究成果の刊行物・別刷

1. 鈴木孝昌 コンパニオン診断薬の現状と課題 「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」 p271-275 (技術情報協会) 2015.

第10章 体外診断薬、コンパニオン診断／POCT／遺伝子検査の開発・評価例

第1節 コンパニオン診断薬の現状と課題

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 室長 薬学博士

鈴木孝昌

(株)技術情報協会 発刊書籍

「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」(2015.1.30 発刊)

抜刷

第1節 コンパニオン診断薬の現状と課題

はじめに

個の医療の実現に向け、新規医薬品とコンパニオン診断薬が原則同時に承認申請を行うこととなり、コンパニオン診断薬の重要性は増している。従来の単なる病気の診断という役割から一歩踏み込んで、医薬品の効果副作用を予測し、その有効性を担保する役割を担う立場へと進化し、新薬開発成功の鍵を握る存在となっている。こうしたパラダイムシフトともいべき急激な変化を遂げるコンパニオン診断薬の開発と規制に関する現状と今後の課題について、レギュラトリーサイエンスという観点から解説を加える。

1. コンパニオン診断薬の現状

本邦のコンパニオン診断薬に関する規制、及び開発動向は、欧米に比べてやや出遅れていたが、2013年7月1日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として「コンパニオン診断薬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）が発出され、コンパニオン診断薬に関する基本的な考え方が示され、FDAと同様に原則コンパニオン診断薬は関連する医薬品との同時に承認申請がなされるべきであるという方向性が明確となった。また、この通知に先んじて、クリゾチニブに対するALK融合遺伝子検出キット（Vysis ALK Break Apart FISH）とモガムリズマブに対するCCR4検出キット（ポテリジオテスト）がコンパニオン診断薬としての承認を受けており、日本国内においても、コンパニオン診断薬の開発と承認がスタートラインについたと言える。さらに、がんの分子標的薬に代表されるように、治療標的自身がバイオマーカーとして診断対象となる場合や、薬物代謝酵素の多型が薬効の個体差を規定するバイオマーカーになる例など、さまざまなケースで医薬品の有効性、安全性の予測のためにいわゆるコンパニオン診断薬が使用されるケースが出てきているが、新薬と同時開発されたコンパニオン診断薬として承認を得ている例はまだ少ない。これには、従来型の診断薬とは全く違ったアプローチによる開発が必要である点、ガイドライン等の承認申請をめぐる指針がまだ整備されていなかった点も影響しているが、規制に関しては、2013年12月24日にPMDAより「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品開発に関する技術的ガイダンス」及びそのQ&Aが発表され、今後はコンパニオン診断薬としての臨床応用へ向けた動きが加速すると予測される。こうしたコンパニオン診断薬を取り巻く国内外の状況について、開発および規制という二つの観点から解説する。

1.1 コンパニオン診断薬の開発動向

既に開発が行われ、承認を受けたコンパニオン診断薬の事例を、対象となる薬剤とともにまとめたのが表1である。広くコンパニオン診断薬を、薬の有効性安全性を予測して患者を選択するための診断薬と位置づけた場合、初期においては既存のマーカーが指標となるものや、薬が先行して後付けで診断薬が作られるケースもあったが、最近の承認例を見ると、薬剤の開発と平行してその診断薬が開発される、真の意味でのコンパニオン診断薬の事例が増えており、今後は規制の動向を受けて、新薬との同時開発が一般的となることが予想される。特に分子標的薬の領域では、治療のターゲットとなるバイオマーカーがそのまま診断指標となるケースは多く、抗体医薬品の場合には、そのまま診断薬用の抗体として応用できる可能性も考えられるため、コンパニオン診断薬の開発が容易であると考えられる。

診断技術（方法）という観点から既存のコンパニオン診断薬を分類した場合、抗体を用いて標的タンパクの発現を免疫染色等で調べる方法、遺伝子多型や変異遺伝子をRT-PCR等を使って検出する方法、また転座融合遺伝子などの染色体変化をFISH法を用いて検出する方法に大別される。また今後は、DNAマイクロアレイや、次世代シーケンス技術などを応用した手法など診断技術も多様化することが予想される。

表1 コンパニオン診断薬および関連医薬品の承認事例

承認	医薬品	適応	薬剤標的	診断標的	診断薬	手法
1998年9月(米国) 2001年5月(日本)	Herceptin (trastuzumab) 【Genentech】	HER2-positive breast cancer	HER2	HER2 over-expression	PathVysion (Abbott Molecular) 【1998年12月(米国) 2001年1月(日本)】 HercepTest (Dako) 【2010年10月(米国) 2001年5月(日本)】 他	FISH IHC
2011年8月(米国)	Zelboraf (vemurafenib) 【Genentech】	Metastatic melanoma with BRAF mutation	BRAF kinase	BRAF mutation (V600E)	Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche Molecular Systems) 【2011年8月(米国)】	RT-PCR
2011年8月(米国) 2012年3月(日本)	Xalkori (crizotinib) 【Pfizer】	NSCLC with ALK rearrangement	ALK kinase	EML4-ALK fusion	Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular) 【2011年8月(米国) 2012年2月(日本)】	FISH
2012年3月(日本)	ポテリジオ (モガリ ズマブ) 【協和発酵キリン】	再発または難治性 の CCR4 陽性成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL)	CCR4	CCR4	ポテリジオテスト (協和メディックス) 【2012年3月(日本)】	IHC FCM
2001年5月(米国) 2001年11月(日本) 2003年7月(日本)	Gleevec (imatinib) 【Novartis】	Chronic myelogenous leukemia (CML) KIT positive GIST	Bcr-Abl kinase KIT kinase	Bcr-Abl translocation c-Kit (CD177)	e-Kit pharmDX (DAKO) 【2012年11月(米国)】	IHC
1994年1月(日本) 1998年10月(米国)	カンプト, Camptosar (irinotecan) 【ヤクルト, Pfizer】	非小細胞肺癌, 小細 胞肺癌, 子宮頸癌, 卵巣癌	topoisomerase	UGT1A1 多型 (UGT1A1*28, *6)	Invador UGT1A1 Molecular Assay (Third Wave Technologies) 【2005年8月(米国) 2008年6月(日本)】	Invador
2002年7月(日本) 2003年5月(米国) 2013年7月(米国)	Iressa (gefitinib) 【Astra Zeneca】 Gilotrif (afatinib) 【Boehringer Ingelheim】	NSCLC	EGFR	EGFR 変異	therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen) 【2013年7月(米国) 2012年1月(日本)】	RT-PCR
2004年11月(米国) 2007年10月(日本)	Tarceva (erlotinib) 【OSI Pharmaceuticals】	NSCLC	EGFR	EGFR 変異	Covas EGFR Mutation Detection Test (Roche Molecular Systems) 【2013年5月(米国)】	RT-PCR
2004年2月(米国) 2008年7月(日本)	Erbixub (cetuximab) 【Imclone】	Colorectal cancer	EGFR	KRAS 変異 EGFR タンパク	therascreen KRAS RGQ PCR kit (Qiagen) 【2012年7月(米国) 2011年4月(日本)】 EGFR pharmDX kit (DAKO) 【2006年9月(米国)】	RT-PCR IHC
2014年7月(日本)	アレセンサ (アレク チニブ) 【中外製薬】	NSCLC	ALK kinase	ALK 融合遺伝子	ヒストファイン ALK iAEP キット (ニチレイバ イオサイエンス) 【2014年7月(日本)】	IHC

1.2 コンパニオン診断薬に対する規制動向

米国においては保険制度の影響もあって、診断薬としてFDAの承認をとらずにCLIA認証を受けたラボにて行ういわゆるLDTがコンパニオン診断薬として使われるケースもあったが、品質、有効性に関する懸念とこれからは新規医薬品の承認のために使われるという位置づけで、FDAとしてもきちんと承認申請を経た体外診断薬として規制を行いたいという意図から、2011年7月にコンパニオン診断薬に関するガイダンス案¹⁾を発表し、2014年8月に正式版となったが、これにより原則的にコンパニオン診断薬とそれを利用する新薬は同時承認とするという姿勢を公表した。そして、FDAにおいても薬剤と診断薬の審査部門が相互に連携を図りながら審査に当たることが示された。今後は、コンパニオン診断薬と関連したLDTを巡る米国での規制動向が注目される。

一方で、欧州薬品庁(EMA)も同様にコンパニオン診断薬に関するガイドライン案^{2,3)}を2010年6月に出しているが、こちらはFDAほどには積極的な姿勢を打ち出しておらず、少し温度差がある。これには、欧州では各国の事情があって統一的な規制がしづらい点や、CEマークを取得すれば販売が可能となる点などが影響していると考えられる。開発における注意点や、医薬品開発の早期段階からの開発を開始することの重要性を指摘している点で、審査というよりも開発のためのガイドラインという色彩が強い。いずれにしても、欧米においてこのようなガイドラインが公表されたことは、個の医療の実現に向けたコンパニオン診断薬の重要性を規制当局が認識していることを反映するもので、日本においても同様のガイドラインの作成が望まれていた。

これを受けてPMDAにおいてコンパニオン診断薬プロジェクトが立ち上がり、2013年7月のコンパニオン診断薬に関する厚生労働省の課長通知⁴⁾発出へとつながった。これはおおむねFDAのガイドラインに沿った内容となっており、コンパニオン診断薬の承認申請は、それを利用する医薬品の承認申請と原則として同時期に行われるべきとされている。そして、開発側とあわせ審査を行う側においても、医薬品と診断薬の各部門が緊密に連携をしていくことの重要性が改めて示されている。

これらガイドライン(通知)においては、開発や審査における基本的な姿勢が示されているものの、コンパニオン診断薬としての承認のための具体的な技術要件に関しては記載されていない。そこで2013年12月24日にPMDAより「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品開発に関する技術的ガイダンス」及びそのQ&Aが発出された⁵⁾。ここでは、臨床試験において、バイオマーカーにより患者を特定する際の留意点として、バイオマーカー陰性例の取り扱い、前向きな臨床試験の必要性和実施時期、コンパニオン診断薬としてのバリデーション試験の実施時期等について述べられている。また、コンパニオン診断薬の評価に関して、臨床的意義、同等性試験、及び分析法バリデーションに関する考え方が示されている。さらに最近では、コンパニオン診断薬の承認書記載に関する留意事項に関する医療機器審査管理室長通知も発出されている^{6,7)}。

こうしたコンパニオン診断薬としての特徴を考慮しつつ、体外診断薬自体としての評価を行う場合には、従来ある技術的要件を適応すれば評価は可能であるが、今後問題となるのは、DNAチップ等の新規診断手法を伴う次世代型の診断薬としての評価基準であり、新しいコンパニオン診断薬の評価においては、こうした新規の技術の評価が課題となることが予想される。合わせて、コンパニオン診断薬の開発においては、当該医薬品の最終的な臨床試験においてその有効性が確立されている必要があるため、承認申請用の臨床試験データが得られる前に、それまでの限られたデータから開発者自身がその評価を確定させなければならず、そのための指針となるべき開発のためのガイドラインの整備も望まれている。

2. コンパニオン診断薬に関する課題

2.1 何が今までと違うのか

診断薬として必要とされる性能及び技術要件は従来の診断薬の場合と変わらないものの、コンパニオン診断薬の特徴としては、医薬品との同時承認が前提となる点が大きく異なる。このためには、診断薬の開発は医薬品開発のかなり早期から相互に連携をとりながら行われる必要があり、医薬品メーカーと診断薬メーカーとの関係は従来型からの大きな転換を迫られており、新しいビジネスモデルの構築が急務である。診断薬部門を自社グループ内に持つメーカーはその

点有利であるが、他社との連携が必要とされる場合が多く、利益性の低い診断薬サイドの開発中止を含めた利益保証をどのように行うかは、直面する大きな課題となっている。

2.2 規制に関する課題

コンパニオン診断薬に関する厚生労働省の課長通知が発出され、本邦においてもコンパニオン診断薬と関連する医薬品に対する審査側の姿勢が明らかとなり、技術的ガイダンス等も示されたことにより今後の方向性が明らかとなった。基本的には米国と同様に原則医薬品との同時承認が原則となるが、もともと日本においては保険償還のために承認申請が前提となっていた点で LDT としての診断薬が普及していた米国ほどの混乱はないと考えられる。

医薬品とそのコンパニオン診断薬の臨床性能とは相互依存しており、選択した患者群での医薬品の有効性が示されれば、医薬品と同時に診断薬としての性能も担保されたことになる。このためには遅くとも Phase III、できれば Phase II 臨床試験に入る前に申請を行う製品版の体外診断薬が準備されている必要がある。これを用いて臨床試験の患者選択を行う必要がある。臨床試験の途中における開発品から製品版への変更もあり得るが、この際に異なる診断薬で取得したデータ間のブリッジングをいかに保証するか、さらにそれを審査においてどのように評価するかも、今後の重要な課題となりうる。さらに、同一のバイオマーカーを測定するキットの取り扱いや、目的とする医薬品のコンパニオン診断以外の診断への応用なども課題となることが予想される。

また、有効性のある患者群を選択して投薬を行う場合、無効であると予測された患者群（バイオマーカー陰性例）を臨床試験においてどう扱うかも新たな課題となることが予想される。無効であると予測された患者群に対して薬剤が無効であることを証明するためには、それらの患者に対しても投薬を行う必要がある。倫理的側面も含めてどの程度そのようなデータを要求するかは規制側の課題となる。無効とされた患者群に対して他の薬剤の選択肢がある場合には良いが、それが無い場合に、患者が投薬を受ける権利を奪われることをどう考えるかも、今後重要な課題となることが予想される。

また、副作用が予測される患者群を選別する場合においては、そうした可能性のある患者群に投薬して副作用を確かめることは無理であるため、診断薬としての臨床性能を医薬品の治験データから得ることは難しく、後ろ向き試験や動物実験のデータから評価をせざるを得ない。この場合、臨床的有効性というよりも、対象となるバイオマーカーを正しく診断しているかどうかの評価において重要となると考えられる。

今後本邦におけるコンパニオン診断薬の開発を促進するためには、開発初期段階において診断薬としての性能に関する評価を固める必要がある。そのためのガイドとなるべき指針の整備が望まれる。前述の通知の中で、関連する医薬品の治験の届出に際しては、使用するコンパニオン診断薬についても記載することが求められており、この段階である程度の基準をクリアしていることを要求されると考えられるため、その際の評価基準ともなりうる。

2.3 開発に関する課題

コンパニオン診断薬にとって最も重要な課題となるのは、その開発のためのビジネス戦略であると考えられる。

第一の課題として、体外診断薬自体に対する利益が医薬品ほど望まれず、コンパニオン診断薬を独立採算とした場合にはビジネスとして成り立たない可能性が大きい。さらに、開発中の医薬品がドロップアウトした場合には、コンパニオン診断薬としても成立しないわけであり、このリスクをどう扱うのかも大きな問題である。こうしたことを考えた場合、利益とリスクを含めたコンパニオン診断薬の採算性は、医薬品側である程度補償する必要があると言える。コンパニオン診断薬としての保険点数を上げるという方向性もあるが、新規医薬品の使用に不可欠であるという観点から診断薬は医薬品の一部であると考え、医薬品の販売利益の一部を診断薬側に償還する形のビジネスモデルを構築することが望ましい方向性ではないかと予測している。

第二の課題として、治験のどの段階で最終的な製品版の診断薬を準備し、どの段階でどの程度の性能評価を行うべきかという問題が挙げられる。同時承認に向けては、なるべく早い段階で製品版の診断薬を準備しその性能を確認しておくことが望まれるが、開発初期においてはドロップアウトのリスクも考えると必ずしもそこまで必要なく、医薬品開発の進行に沿って診断薬も開発品から最終製品へと進化させていく戦略がとられるであろう。

その他の課題としては、開発初期や治験の初期に限られた臨床データから診断薬としての性能を評価しないといけない点、そのために、後ろ向き試験や、過去の試験データ、および動物実験や *in vitro* の試験データをいかに活用するかという点、メカニズムに基づいて診断標的としてのバイオマーカーの有効性を示せるか、倫理的問題を含めて臨床試験におけるバイオマーカー陰性例の患者をどう扱うかなどの項目があげられ、こうした問題をうまくクリアしていくことが、コンパニオン診断薬およびそれを利用する医薬品の開発を成功に導き、個の医療の実現へと結びつけるための課題となる。

3. 個の医療の実現に向けて

これまでとはかく脇役的存在であった診断薬が、コンパニオン診断薬の登場により医薬品と同等に主役的存在へとなりつつあり、個の医療の実現に向けて不可欠な役割を担っていると言える。政府の「健康・医療戦略」における最先端の技術に関わる取り組みにおいても、コンパニオン診断薬は、分子標的薬や個別化医療とともにキーワードとして取り上げられており、コンパニオン診断薬と新薬の同時審査の体制を整えるとともに、その評価指標に関する研究を推進するとされている。コンパニオン診断薬による患者の選択が適切に行われてこそ、薬剤の有効性が正しく発揮されるわけであり、新薬開発の成功の鍵を握っている。医薬品との同時承認を前提とするわけであるから、コンパニオン診断薬が承認されないと医薬品としても承認されないことになる。よって、これまで以上に体外診断薬としての性能評価を承認申請時に整備しておく必要があり、追加データを要求されれば医薬品自体の承認の遅れにもつながるため、それを防ぐための企業努力も重要となる。また、承認申請をスムーズに行うためには、開発段階での治験相談等を通じて開発側および審査側（PMDA）と連携を図ることが重要であり、この点は先の通知にも述べられている。今後日本発のコンパニオン診断薬およびそれを利用した医薬品の承認事例が増えることを期待しながら、個の医療の実現に向けたレギュラトリーサイエンスの推進に協力していきたい。

文 献

- 1) Draft guidance for industry and FDA staff. In Vitro Companion Diagnostic Devices. 14 July, 2011
- 2) Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (draft). 24 June, 2010
- 3) Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (draft). 9 June, 2011
- 4) 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
- 5) 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 薬機発第 1224029 号 平成 25 年 12 月 24 日
- 6) コンパニオン診断薬等に該当する体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について 薬食機発 0219 第 4 号 平成 26 年 2 月 19 日
- 7) コンパニオン診断薬等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の質疑応答集 薬食機発 0328 第 7 号

