

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する課題、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 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、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。

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(Notified 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redirection paperを出したが、EMAは診断薬の審査には関係しておらず、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うるか、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たりがあり、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、具体的な事例を通じ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