

コンパニオン診断薬に対する PMDA の取組み

2013 年 2 月 16 日

第14回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

「個別化医療における薬剤および診断薬開発に向けての課題」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA))

医療機器審査第二部

審査専門員 浦田雅章

- 日本の個別化医療関連政策について
- コンパニオン診断薬 (CDx) に関する海外のガイダンス等について
- PMDA の CDx に対する取り組みについて
- CDx の審査について

【注意】本講演内容は、講演者の個人の見解に基づきまとめられたものであり、医薬品医療機器総合機構としての公式の見解を示すものではないことにご留意ください。

日本の個別化医療関連政策について

- **日本再生戦略** (H24. 7. 31.)
3つの重点分野のうち「ライフ(医療・福祉)」分野の重点施策のひとつに、「革新的医薬品・医療機器の創出、再生医療・**個別化医療等**で世界をリード」が掲げられている。
- **医療イノベーション 5カ年戦略** (H24. 6. 6.)
個別化医療は主な施策の一つ
 - ゲノムコホート研究・バイオバンク整備
 - 医療ICTインフラ強化
 - 遺伝情報の適正な取扱い促進
 - **個別化医療を支える医薬品(診断)・機器の開発推進**
 - 東北メディカル・メガバンク計画を中心に連携

主な個別化医療関連通知(1)



| 発出日 | タイトル | 内容概略 |
|-------------|--|--|
| H17. 3. 18. | 医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について | ゲノム検査を用いた医薬品の臨床試験に関する指針作成を目的として、製薬企業等に該当する臨床試験の情報提供を依頼。 |
| H20. 1. 9. | ゲノム薬理学における用語集について | 【ICH E-15】日米EUで調和した、医薬品の承認申請、安全性等に関する文書作成に用いるゲノム薬理学・薬理遺伝学分野の重要用語の定義。 |
| H20. 9. 30. | ゲノム薬理学を利用した治験について (別添)ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関するQ&A | ゲノム薬理学を利用する治験の実施に当たり照会が多い事項につき Q&A をとりまとめた通知。 |

主な個別化医療関連通知(2)



| 発出日 | タイトル | 内容概略 |
|--------------|---|---|
| H23. 1. 20. | 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式 | 【ICH E-16】バイオマーカーを利用して開発された医薬品の承認申請資料中に記載すべきバイオマーカー情報や資料構成等を示す日米EU調和文書。 |
| H20. 4. 4. | 次世代医療機器評価指標の公表について (別添2) DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標 | DNAチップを用いてヒトや病原微生物の遺伝子型を判定する診断薬の評価の際に重要と考えられる事項。 |
| H24. 11. 20. | 次世代医療機器評価指標の公表について：(別添2) RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標 | 血液や病変部のRNAプロファイルから医療情報を導き出す診断装置の評価の際に重要と考えられる事項。 |

CDx に関する海外のガイダンス等について

- Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions (2005.3)
- Draft preliminary concept paper: Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (2005.4)
- Guidance for Industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories (2008.4) 【ICH-E15】
- **Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: In Vitro Companion Diagnostic Devices (2011.7)**
- Guidance for Industry: E16 Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure, and Format of Qualification Submissions (2011.8) 【ICH-E16】
- Draft Guidance for Industry: Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products (2012.12)
- Guidance for Industry: Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling (2013.1)

• CDx の定義について

特定の医薬品において適切な治療を実施するのに、下記の点から**不可欠な**診断薬

- ① 医薬品のベネフィットが最も期待される患者を特定するもの
- ② 医薬品の重篤な有害事象又は副作用のリスクが大きい患者を特定するもの
- ③ 治療法の最適化(治療スケジュール、用量、投与中止の判断等)のために医薬品に対する反応をモニターするもの

• 添付文書関連

- ① 医薬品の添付文書で、CDx の使用を規定
- ② CDx の添付文書では、対象となる治療薬の範囲を特定

• 審査と承認について

- ① FDAの医薬品と診断薬の担当部署は、CDx が対応する医薬品の有効性・安全性を確保できることを**協力して評価**。また、CDx と対応する医薬品の開発計画について、FDAとの**早期の面談**を推奨。
- ② 新治療薬の場合、**原則、CDx は治療薬の前か同時に承認**。一方、CDx が承認されていない状況で、治療薬を先に承認する例外的なケース(重篤な疾患に対する治療薬の場合等)も紹介し、**リスク・ベネフィットのバランスを考えながら、柔軟に行政上の対応を進め、優れた合理的治療を行えるようにしたい**という考えも示されている。

- Position Paper on Terminology in Pharmacogenomics (2002.11)
- Reflection Paper on the Use of Pharmacogenomics in the Pharmacokinetics Evaluation of Medicinal Products (2007.4)
- Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling (2007.11)
- ICH E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories (2007.11) **【ICH-E15】**
- Draft; Reflection paper on pharmacogenomics in oncology (2008.4)
- Draft; Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (2010.7)
- Draft; Reflection paper on Methodological Issues with Pharmacogenomic Biomarkers in Relation to Clinical Development and Patient Selection (2010.7)
- ICH guideline E16 Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions (2010.9) **【ICH-E16】**
- Guideline on the Use of Pharmacogenetic Methodologies in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products (2012.2)

PMDA の CDx に対する 取り組み について

平成 24 年 1 月以降に承認された CDx の事例

| 一般的名称 | 測定(検出)原理 | 使用目的及び臨床的意義の概要 |
|----------------|-------------|---|
| ALK 融合遺伝子検出キット | FISH法 | がん組織・細胞の ALK 融合遺伝子の検出。 未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤による治療の適用を判断するための補助に用いる。 |
| CCR4 キット | IHC 法、FCM 法 | 組織、細胞中(IHC 法)又は血液中の血球細胞表面上(FCM 法)に発現する CCR4 タンパクの検出。モガムリズマブ(遺伝子組換え)の適応を判定するための補助に用いる。 |

| 一般名 | 効能又は効果 |
|-----------------|-------------------------------|
| クリゾチニブ | ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| モガムリズマブ(遺伝子組換え) | 再発又は難治性の CCR4 陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 |

審査情報・審査経験、レギュラトリーサイエンス研究成果等を効率的に体系化し、基準・ガイドライン等を作成する。

- PMDAにおける審査の科学的な考え方の**透明化**
- 審査基準等の**国際連携推進の効率化**
- 医薬品・医療機器の**開発促進**
- **審査迅速化**

- マイクロドーズ臨床試験プロジェクト
- 医薬品製法変更等プロジェクト
- **コンパニオン診断薬プロジェクト**
(**新薬審査部、医療機器審査部、安全部、規格基準部等**)
- 小児及びオーファン医薬品プロジェクト
 - 小児医薬品 WG
 - オーファン医薬品 WG
- QbD評価 プロジェクト
- 新統計 プロジェクト
- ナノ医薬品 プロジェクト
- 国際共同治験 プロジェクト
- 心血管系リスク評価 プロジェクト
- **オミックス プロジェクト**

・全般的な検討課題

- ① 医薬品と体外診断用医薬品の効率的な審査体制の構築
 - ・対面助言等の実施状況の共有化
 - ・申請、審査状況の共有化
 - 医薬品と CDx の同時期の承認
- ② CDx の範囲について（考え方の整理）
- ③ 医薬品、CDx の添付文書の記載事項における留意点の整理
- ④ 審査に関する科学的な考え方の明確化

・医薬品審査における検討課題

- ① バイオマーカー探索の段階での、バイオマーカー陽性例及び陰性例に対する試験実施等の必要性、考え方
- ② 検証試験としての prospective study の必要性、考え方
- ③ 診断キットの validation とバイオマーカーのカットオフ値（患者選択の意味での）の validation 実施時期についての考え方

・体外診断用医薬品審査における検討課題

- ① 臨床的意義の説明について
- ② 相関性試験の実施方法、試験結果の評価に関する考え方
 - ・検体に関する考え方
 - ・対照法の選定に関する考え方
 - ・不一致例の考察に関する考え方

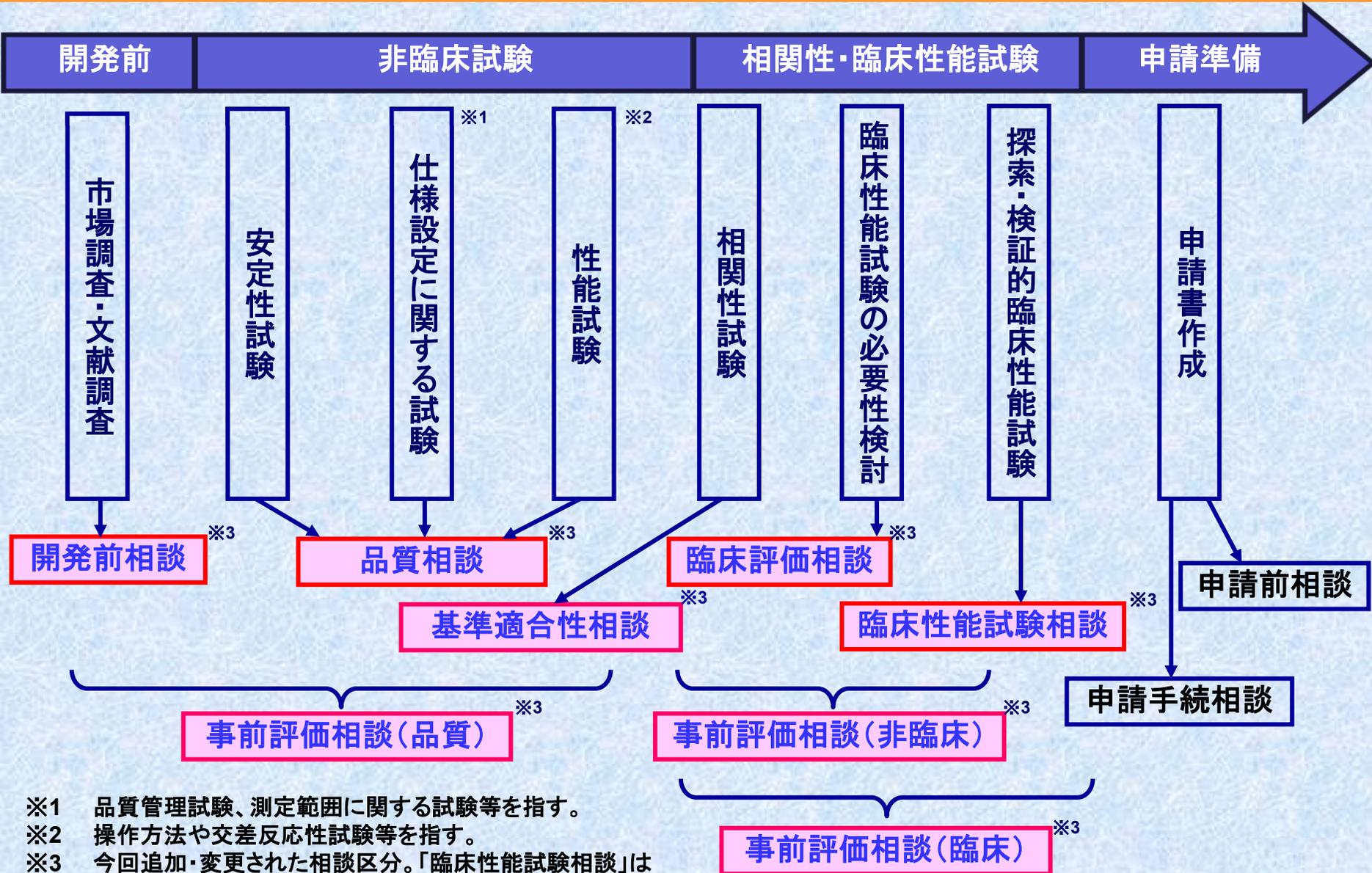
体外診断用医薬品の対面助言の活用について

CDxに限らず、体外診断用医薬品の申請後に起こりうる問題は、申請前の早期の段階から可能な限り解決しておくことが重要と考える。

- ・ 申請されてから問題が発覚した場合（追加で臨床性能試験や性能試験等の実施が必要とされた場合等）には、医薬品との同時承認には間に合わないとなる場合も想定されてしまう。
- ・ 可能な限り速やかに審査を進めるには、申請資料について質の高い資料とするため、個別品目ごとの特性を踏まえ、記載整備や評価に必要なデータ等の適切な提示や説明内容を精査していただく必要がある。

→ 対面助言を活用し、申請前に問題点を明らかにして対応しておくことで、照会回数を可能な限り少なくすることができる、照会期間を短くすることができる等が期待される。

対面助言の充実化(2)



CDx の審査について

1. 新規品目

新規項目*を検出又は測定しようとする品目。

*新規項目:これまでに日本で承認・認証された体外診断用医薬品で測定・検出されたことがない対象物質又は項目)

2. 承認基準外品目

承認基準の定めのない品目

(主に、HIV、HCV、HDV、HTLV、病原体遺伝子検査項目、ヒト遺伝子検査項目)

3. 承認基準品目

承認基準の定めのある品目であって、承認基準に適合するもの。

4. 基準不適合品目

承認基準、適合性認証基準、承認・認証不要基準の定めのある品目であって、その基準に適合しないもの

添付すべき資料の内容

| 添付資料 | 添付資料の項目 | 添付資料の項目の内容 |
|---------------------------------|---------------------------------|--|
| イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | ①開発の経緯、②国内外での使用状況、③臨床診断上の意義 |
| | 2. 申請品目の説明に関する資料 | ①測定方法、②反応系に関与する成分に関する情報、③既存の体外診断用医薬品との類似性の説明 |
| ロ. 仕様の設定に関する資料 | 1. 品質管理の方法に関する資料 | |
| | 2. 測定範囲等に関する資料 | |
| | 3. 校正用基準物質の設定に関する資料 | |
| | 4. 基本要件への適合に関する資料 | ①基本要件への適合宣言に関する資料 ②基本要件への適合に関する資料 |
| ハ. 安定性に関する資料 | 保存条件及び有効期間の設定に関する資料 | |
| ニ. 性能に関する資料 | 1. 性能に関する資料 | ①添加回収試験、②希釈試験 |
| | 2. 操作方法に関する資料 | |
| | 3. 検体に関する資料 | ①反応特異性に関する資料 |
| | 4. 既存体外診断用医薬品との相関性に関する資料 | ①既存体外診断用医薬品との相関性データに関する資料 |
| | 5. セロコンバージョンパネル等を用いた試験に関する資料 | |
| ホ. リスク分析に関する資料 | リスク分析に関する資料 | ①リスク分析実施体制に関する資料 ②重要なハザードに関する資料 |
| ヘ. 製造方法に関する資料 | 製造工程と製造施設に関する資料 | |
| ト. 臨床試験の試験成績に関する資料 | 臨床性能試験成績に関する資料 | |

<一般論>

● 体外診断用医薬品 = 性能 + 臨床的意義

- ・ 性能は適切か
- ・ その検査項目の臨床的有用性は十分に認められるか

● 体外診断用医薬品として新規申請するためには、申請品目により検査項目を測定又は検出できるというだけでなく、当該検査項目を測定又は検出した結果が、臨床現場での診断等を行うための情報として、どのように有用であるのかを示す必要がある。

→ 臨床性能試験成績により検証

(新規項目、新たな臨床的意義を追加する場合)

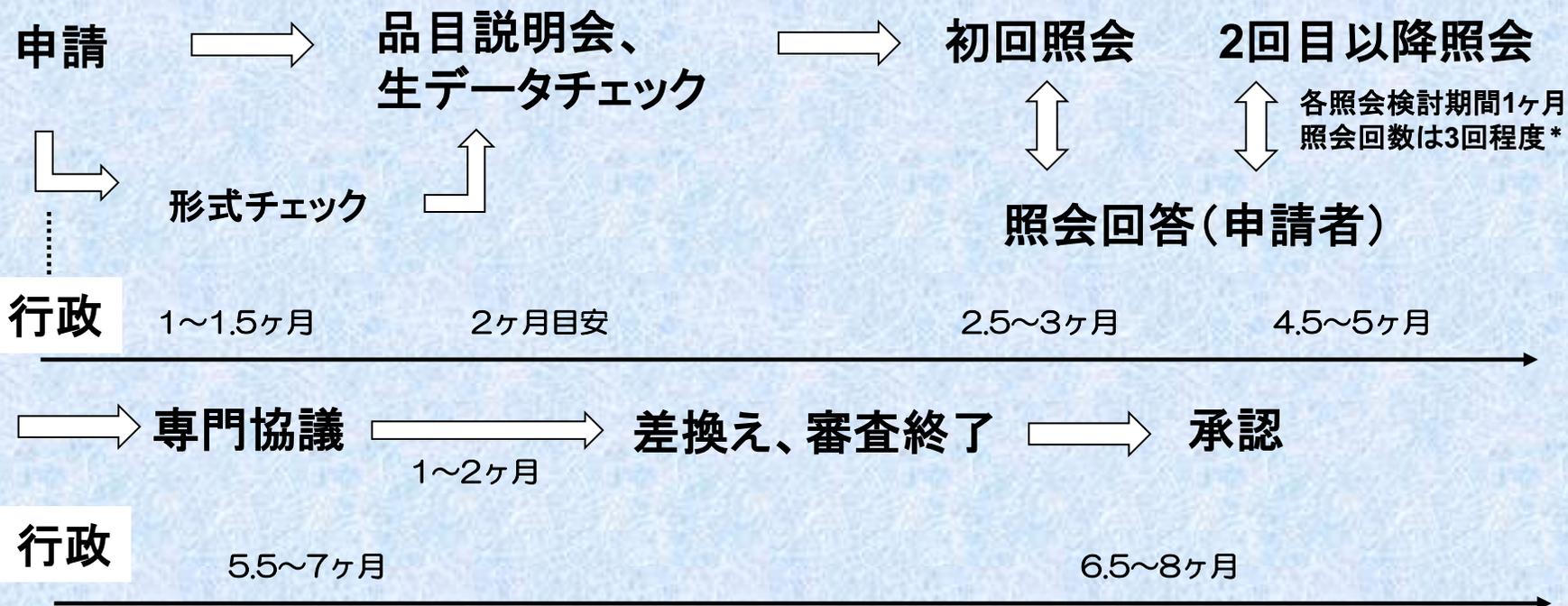
● CDx については、対象となる医薬品の臨床的有用性が検証される必要がある。

→ 現段階では、対象となる医薬品が承認されることを前提に審査

専門協議を必要とする申請品目の審査の流れ

(現状)

*対面助言の活用を含む質の高い申請資料の作成が前提



* 3回程度の照会により、問題点が解決されない場合、照会回数は増える

(注) 上記のスキームは、昨年度及び本年度のFD上で確認できる
行政側 持ち時間に基づき概算した目安。

性能評価のポイント

例) リアルタイム PCR 法による遺伝子変異検査キット
(〇〇癌細胞から抽出した DNA 中の〇〇遺伝子変異の検出)

- ・ 検査の正確性、再現性、交差反応性の評価
- ・ DNA の濃度、質の担保
- ・ カットオフ値の妥当性
- ・ 分析的感度の妥当性
 - 検出感度 (% mutation detected in background of WT)
 - 腫瘍細胞の割合 (% tumor improves test performance)
- ・ 検体の種類に関する評価 (FFPE、新鮮凍結組織)
- ・ 対照法 (例:ダイレクトシーケンス法、既承認品)との相関性

ご静聴ありがとうございました。

