

## ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談に関する記録

平成 30 年 11 月 2 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

相談申込のあった下記のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談において、相談申込者（以下、「相談者」）の相談の背景及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における評価の概略は、以下のとおりである。

### 記

受付日・受付番号	平成 30 年 3 月 28 日・#P-BM4
相談の対象となったバイオマーカー	尿中クラスタリン、尿中シスタチン C、尿中腎障害分子-1 (KIM-1)、尿中 <i>N</i> -Acetyl- <i>beta</i> - <i>D</i> -Glucosaminidase (NAG)、尿中好中球ゼラチナーゼ結合リポカリン (NGAL)、尿中オステオポンチン、尿中総タンパク及び尿中アルブミン
相談区分	ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談追加相談 (試験計画要点確認)
相談申込者	Critical Path Institute's Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)
担当部 (担当分野)	オミックスワーキンググループ

### 1. 背景

相談者は、新規の腎毒性バイオマーカー（以下、「新規 BM」）の適格性確認を目指しており、前回のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談（以下、「前回相談」）では、新規 BM の検討のうち初期臨床適用（学習期及び確認期）における検討に関する相談事項を議論した。今般、相談者は、学習期における臨床試験の結果から、医療現場において腎障害の予測に適用することが可能と考えた 8 種類の新規 BM（尿中クラスタリン、尿中シスタチン C、尿中腎障害分子-1（以下、「KIM-1」）、尿中 *N*-Acetyl-*beta*-*D*-Glucosaminidase (NAG)、尿中好中球ゼラチナーゼ結合リポカリン (NGAL)、尿中オステオポンチン、尿中総タンパク及び尿中アルブミン) の適格性確認に向けた計画及び前回相談以降の進捗を報告するとともに、日本人被験者を対象としたブリッジング試験に関する以下 3 点の相談事項について機構の意見を確認するため相談を申し込んだ。

## 2. 相談事項及び機構の意見

相談事項 1：外国人被験者を対象とした確認期の臨床試験（シスプラチン試験及びアミノグリコシド試験）並びに学習期の臨床試験（健康被験者を対象とした PSTC 主導試験（以下、「HV 試験」）及び中皮腫患者対象の臨床試験（以下、「MM 試験」））の結果を、日本人被験者を対象とした新規 BM のブリッジング試験の基本データとして用いることの妥当性について

### (1) 機構の意見

海外で先行して実施された新規 BM の検討結果を、今後実施予定の日本人被験者を対象とした新規 BM の臨床試験（日本人健康被験者を対象とした臨床試験及び腎毒性を有する医薬品に曝露された日本人患者を対象とした臨床試験、以下、「ブリッジング試験」）で得られる結果と比較し、日本人被験者に外挿することの妥当性を検討する方針は受入れ可能である。また、実施中のシスプラチン試験及びアミノグリコシド試験が適切に完了し、期待される結果が得られることを前提に、国内外の成績を比較する際の海外のデータとして、外国人被験者を対象とした臨床試験（実施中のシスプラチン試験及びアミノグリコシド試験、並びに実施済みの HV 試験及び MM 試験）の結果を用いることに異論はない。

なお、少なくとも以下に示す点については、国内外の成績を比較する際の課題であると考えられる。

- HV 試験及び MM 試験の成績に基づき設定された閾値（正常範囲とされる  $T_{SS}$  及び医学的に意味のある閾値とされる  $T_{MS}$ ）の妥当性、閾値を 2 種類設定する意義、これらの閾値を用いた判定基準（Guiding Principles）、及び新規 BM を組み合わせて使用することにより腎臓のいずれの部位に障害が生じても検出可能であるとの相談者の主張の妥当性については、今後得られるシスプラチン試験及びアミノグリコシド試験の結果も踏まえた上で説明する必要があること。
- 腎毒性を有する薬剤以外の要因（併用薬、外科的侵襲、輸血等）が MM 試験における新規 BM の評価に影響を及ぼした可能性については、提示された資料からは十分に説明されていないことから、シスプラチン試験及びアミノグリコシド試験の被験者の背景情報の詳細（特に腎毒性を有する医薬品投与の有無別で）を提示した上で、腎毒性を有する医薬品による腎障害に対する新規 BM の反応が適切に評価できていることを説明する必要があること。

### (2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。なお、国内外の成績を比較する際の課題として機構が指摘した点のうち、1) 新規 BM を組み合わせて使用すること及び 2) 腎毒性を有する薬剤以外の要因が新規 BM の評価に影響を及ぼす可能性に関して、それぞれ以下のとおり補足する。

- 1) 非臨床試験では病理組織学的所見を腎毒性の基本的な指標として、新規 BM の反応性を検討してきたが、様々な腎臓の特定部位での障害と関連すると考えられる新規 BM を組み合わせることにより、腎毒性に対する検出感度が向上することを期待している。一方、現時点までに得られている知見から、臨床試験での使用において新規 BM がネフロンにおける特定部位の障害の予測に適しているとまでは言えないと考える。

2) 新規 BM は、薬剤誘発性腎障害のみならず薬剤以外の要因（併用薬、外科的侵襲、輸血等）による腎障害にも反応すると考えることから、確認期の臨床試験（シスプラチン試験及びアミノグリコシド試験）における被験者背景を詳細に精査した上で、薬剤誘発性腎障害に対する新規 BM の反応性を適切に検討する。なお、当該検討結果は、2019 年第 2 四半期に提示可能となる予定である。

(3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、以下のように述べた。

上記 1) 及び 2) の説明は概ね受入れ可能であるが、薬剤誘発性腎障害に対する新規 BM の民族差を適切に検討することが可能となるよう、日本人被験者を対象としたブリッジング試験における腎毒性を有する薬剤投与群及び非投与群の被験者背景を、可能な限り確認期の臨床試験（シスプラチン試験及びアミノグリコシド試験）と類似させることが重要であると考えられる。

相談者は、了解した。

また、機構は、前回相談時に指摘したとおり、新規 BM の経時的な変動（増加し始めるタイミング、増加後の持続性・回復性等）は、新規 BM の性質を正しく理解し、適切な時点で測定するために重要な情報であると考えられることから、確認期の試験及び日本人被験者を対象としたブリッジング試験の結果に基づき、可能な範囲で評価する必要があると述べた。

相談者は、これまでに得られたデータから、腎毒性を有する薬剤によって新規 BM の反応性が異なる傾向を示すことが認められていることも考慮した上で、新規 BM の経時的な変動について引き続き詳細に検討したいと述べた。

相談事項 2：日本人被験者を対象としたブリッジング試験での使用に際して、これまでに検討した 8 種類の新規 BM の分析法が、「fit-for-purpose」の概念に基づきバリデートされたこととの妥当性について

(1) 機構の意見

ブリッジング試験において、外国人被験者を対象とした臨床試験で実施された 8 種類の新規 BM の分析法と同一の方法を使用することに異論はない。また、尿中アルブミン以外の新規 BM の測定を、外国人被験者を対象とした臨床試験で使用した測定施設（Pacific Biomarkers, Inc.（以下、「PBI」））と同一の施設又は当該施設との同等の評価が担保された施設で実施するとの相談者の方針についても受入れ可能である。

なお、少なくとも以下に示す点については、8 種類の新規 BM の分析法に関する今後の課題であると考えられる。

- 尿中クラスタリンについては長期保存中の安定性が十分に確認されていないことから、ブリッジング試験を開始するまでに安定性が担保された期間を特定し、その期間内に測定が行われるようにする必要があること。
- 新規 BM の汎用性を高めるため、適格性確認を実施するまでに、PBI 以外の施設でも同様の評価が可能であることを確認すべきであること。

- 測定結果への干渉が懸念される血液の混入が認められた尿検体の測定データを無効とする相談者の方針は受入れ可能であるが、血液の混入により除外される尿検体が多数となる場合には、当該検体を除外しない場合の解析を追加で実施する必要性を検討すべきであること。

## (2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。なお、新規 BM の分析法に関する今後の課題として機構が指摘した点のうち、1) PBI 以外の施設での検討状況及び 2) 血液の混入が認められた尿検体の取扱いについて、以下のとおり補足する。

- 1) 現在、PSTC に加盟する企業によるバリデーションが実施中であり、PBI 以外の施設においても新規 BM の分析法が利用可能となる見込みである。
- 2) 現時点までに実施された臨床試験において、血液混入により無効となった尿検体は約 1,300 検体のうち 2 検体のみであったこと、及び検体に混入した血液は一部の新規 BM (KIM-1 等) の検出に干渉することが判明していることから、血液混入により無効となった尿検体を分析対象とする予定はない。なお、確認期の臨床試験において、新規 BM の分析時に欠測が生じた場合は、欠測となった時点の直後の時点で収集された分析結果を用いて補完される。

## (3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、PSTC に加盟する企業によるバリデーションの完了時期について尋ねた。

相談者は、腎毒性を有する医薬品に曝露された日本人患者を対象とした臨床試験を開始するまでには当該企業でのバリデーションを完了する予定であり、今後、当該日本人患者を対象とした臨床試験の計画に関する追加の相談を機構と実施する際に、バリデーションの結果を提示することが可能であると述べた。

機構は、以下のように述べた。

上記 2) の説明について、これまでに実施済みの臨床試験において血液混入により無効となった検体数が極めて限られていることを踏まえると、相談者の方針に特段の問題はないと考える。なお、無効とする検体の分析結果を、別の検体での分析結果を用いて補完するのであれば、ブリッジング試験の計画に関する追加の相談を実施する際に、補完方法の詳細を示した上で、その妥当性を説明する必要がある。

相談者は、了解した。

相談事項 3：日本人被験者における 8 種類の新規 BM の適格性確認のために、外国人被験者を対象とした 4 つの臨床試験（シスプラチン試験、アミノグリコシド試験、HV 試験及び MM 試験）を、日本人健康被験者から得られるデータ、その後腎障害を有する日本人被験者から得られるデータと段階的に比較することにより民族差を検討するブリッジング戦略の受け入れ可能性について

#### (1) 機構の意見

相談者が提示する新規 BM の段階的な民族差の検討方針については受入れ可能である。ただし、日本人被験者における 8 種類の新規 BM の適格性確認に向けて、今後実施予定のブリッジング試験においては、少なくとも以下に示す 1) 及び 2) に対応する必要があると考える。

##### 1) 日本人健康被験者を対象とした臨床試験

以下の点に対応する必要がある。なお、尿検体の採取時点を HV 試験と同様に試験開始から 5 (±1) 日後と変更することは受入れ可能である。

- 前向き試験として実施された HV 試験の成績との比較をより適切に行うため、本試験も同様に前向き試験として実施すること。
- 日本人における正常範囲等の新規 BM の基本的なデータを得ることを目的とした本試験において、試験の成功基準が事前に規定されない場合、今後実施予定である日本人患者を対象とした臨床試験を含む試験成績の解釈が困難となる可能性がある。そのため、統計解析手法として、視覚的又は記述統計による評価を実施することに加え、HV 試験の結果と比較して「類似性が示された」又は「問題となる差が認められなかった」と判断することが可能となる基準（例えば、本試験の特異度の信頼区間が HV 試験の特異度の信頼区間の X % 以内に収まる）を設定すること。
- 症例数を 40 例と設定することの妥当性については、上記 1) の試験に対する機構意見とあわせて再検討すること。

##### 2) 腎毒性を有する医薬品に曝露された日本人患者を対象とした臨床試験

本試験の試験デザインの詳細（後述する国内外の類似性の基準、評価対象とする新規 BM 等）については、上記 1) の試験成績も踏まえて改めて議論する必要があると考える。

今後、試験デザインを具体的に検討する際に考慮すべきと考える点を以下に示す。

- 国内外の新規 BM における類似性を正確に検討することが可能となるように、本試験は前向き試験として実施した上で、民族（地域）以外の要因（原疾患、腎機能の程度、腎毒性を有する医薬品の種類、尿検体の採取時点等）は可能な限り外国人被験者を対象とした前向き臨床試験と同様の設定とすること。
- 国内外の新規 BM における類似性を検討する上で、感度及び特異度、並びに ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析のデータに基づき比較することが重要であることから、日本人患者のデータからこれらの検討が可能となるよう、腎毒性を有する医薬品が投与されない被験者も組入れ対象とすること。また、上記 1) の機

構意見と同様に、類似性が示されたと判断することが可能となる基準を設定する必要性を慎重に検討すること。

- 症例数を 40 例と設定することの妥当性については、当該試験に対する以上の構意見とあわせて再検討すること。

## (2) 機構の意見に対する相談者の回答

### 1) 日本人健康被験者を対象とした臨床試験

機構の意見を了解し、上記 1) の試験は前向き試験として実施する。

類似性の基準として、Clinical laboratory standards institute document EP28-A3C (CLSI 2010) に基づき、国内外の健康成人における各新規 BM の分布の一貫性を評価することを提案する。当該文書では、被験者のサブクラス(すなわち日本人と非日本人)に対して別々に基準範囲を算出する必要性の有無を評価する方法として、サブクラス間において検査値の平均値の統計学的な有意差を評価することや、Z 統計量と閾値の比較結果に基づきサブクラスごとに基準範囲を算出するか否かを判断する方法である Harris/Boyd アプローチ (Clin Chem 1990; 36: 265-70) が記載されている。Harris/Boyd アプローチに基づく、上記 1) の試験及び HV 試験における日本人と非日本人のサンプルサイズ(それぞれ 40 例及び 80 例)において、算出された Z 統計量の値が閾値 2.12 を上回る場合、又は各サブクラスの標準偏差の比が 1.5 倍を超えた場合、サブクラスごとに基準範囲を設定することが推奨されることとなる。以上の方法により、基準範囲の類似性を判断したい。

また、適切な特異度を 90%以上と定義した場合、40 例の症例数であれば、Guiding Principles による特異度の点推定値が少なくとも 94%であることを 90%超の検出力で示すことが可能である。

### 2) 腎毒性を有する医薬品に曝露された日本人患者を対象とした臨床試験

機構の意見を了解した。現時点で、上記 2) の試験は前向き試験として実施する予定であるが、独立した試験として実施するのではなく、別の目的で実施された複数の試験のサンプルを利用して、新規 BM の評価を実施したいと考えている。この点も含め、基本的な試験デザインは、可能な限り確認期の試験と同様の設定とする予定である。上記 1) の試験、並びに確認期の臨床試験(シスプラチン試験及びアミノグリコシド試験)の結果が得られた後、適切な試験デザインを検討し、上記 2) の試験デザインについて改めて相談を申し込みたい。

## (3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、日本人健康被験者を対象とした臨床試験について、以下のように述べた。

提示された類似性の基準について、サブクラス間の平均値に統計学的な有意差がないことを根拠に類似性を主張することは受入れ難いとする。また、Z 統計量と閾値の比較結果に基づきサブクラス間の基準範囲の類似性を評価することについても、提示された方法は、サブクラス間での基準範囲の類似性を直接評価する方法ではないこと、及び Harris/Boyd アプローチに基づく閾値は各サブクラスにおける症例数が等しい場合の検討

結果に基づき提案されたものであり、今回は比較するサブクラス間（日本人と非日本人）の症例数が異なることから、類似性の評価にこの手法を用いることが適切であるかも不明確である。したがって、基本的には許容できる適切な特異度を検討し、信頼区間による評価を判定基準とすることが適切と考える。例えば、海外の検証期の試験の仮説等を参考に、特異度 80%を閾値とし、日本人における特異度の信頼区間の下限値が閾値を上回ることをもって類似性を判断することが一案と考える。なお、類似性の基準及び症例数の設定に際して実施可能性を考慮する必要がある点は理解する。

相談者は、検討したいと述べた。

### 3. 新規 BM 開発全般について

機構は、以下のように述べた。

今般提示された新規 BM の臨床における有用性及び提案された用法の適切性は現時点で不明であるものの、様々な地域及び民族にまたがって新規 BM を利用することが可能であるかを検討することは、複数の国・地域において、新規 BM を活用した医薬品開発を実施し、臨床で使用する上で重要であると考ええる。したがって、日本人被験者を対象とした新規 BM のブリッジング試験の実施に向けた積極的な検討が行われることを期待するとともに、新規 BM を評価することを目的として国内外で実施中又は実施予定の臨床試験の結果が得られた適切な時点で、新規 BM の適格性確認に関する議論を行うための、ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談を改めて実施することを勧める。

相談者は、了解した。

以上