

個別化医療・コンパニオン診断薬を めぐる規制動向



平成25年1月30日 医薬品・バイオ製品合同専門部会
医薬品医療機器総合機構 規格基準部
鹿野真弓

FDAの対応: Critical Path Initiative



- 2004年開始。産官学の連携により、科学技術の進展を医薬品開発につなげる際の多様な課題の解決を目指すプログラム。
- 2006年、有効性及び安全性に関するバイオマーカーの探索、ファーマコゲノミクス・プロテオミクスの応用を含む76課題。
- 2009年中間報告
主要成果のひとつが個別化医療へのバイオマーカーの利用。
産官学連携コンソーシアムの活動、FDA体制整備、ファーマコゲノミクス利用申請の急増、ファーマコゲノミクス利用医薬品とコンパニオン診断薬の承認 等。

Hamburg MA, Collins FS., N Engl J Med 2010;**363**:301-304.

Examples of FDA-Approved Drugs and Companion Diagnostics in Clinical Practice.*

Approved Drug	Mechanism	Approved Companion Diagnostic
Herceptin (trastuzumab)	Targets HER2 to treat metastatic breast cancer	HER2 immunohistochemistry tests, HER2 gene-amplification tests
Erbitux (cetuximab)	Targets EGFR to treat metastatic colorectal cancer	EGFR immunohistochemistry test
Gleevec (imatinib)	Targets the cell-surface tyrosine kinase receptor c-kit in gastrointestinal stromal tumors	c-kit immunohistochemistry test

* EGFR denotes epidermal growth factor receptor, and HER2 human epidermal growth factor receptor type 2.

個別化医療推進に向けたNIHとFDAの見解

Hamburg MA, Collins FS., N Engl J Med 2010;**363**:301-304.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

FDA CommissionerとNIH Directorの共著。

個別化医療推進のための
NIHとFDAの方策を表明。

Perspective
JULY 22, 2010

The Path to Personalized Medicine

Margaret A. Hamburg, M.D., and Francis S. Collins, M.D., Ph.D.

Major investments in basic science have created an opportunity for significant progress in clinical medicine. Researchers have discovered hundreds of genes that harbor variations contributing

the NIH and the FDA will invest in advancing translational and regulatory science, better define regulatory pathways for coordinated approval of codeveloped diag-

個別化医療推進に向けたNIHとFDAの見解 つづき



個別化医療を推進するための、basic science、translational science、regulatory scienceの具体的方策を示す。

- NIH
 - Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND) program
 - Tissue bank設立、臨床試験結果との関連性の解析
 - Clinical and Translational Sciences Award program
 - 最新製造設備(ES・iPS細胞製品も対象)をClinical Centerに設置
 - FDA未承認のLaboratory genetic testの登録
- FDA
 - Voluntary Genomic Data Submission program
 - 医薬品と診断薬の効率的な審査体制の整備
 - コンパニオン診断薬の審査、承認に関するプロセスの明示
 - 臨床現場への適切な情報提供、開発企業の開発促進
 - 重要な診断薬の品質確保

FDAのおもな個別化医療関連ガイダンス等



- 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: Clinical Pharmacogenomics: Premarketing Evaluation in Early Phase Clinical Studies (2011.1)
- **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)

FDAのコンパニオン診断薬に関する ドラフトガイダンスの概略



- コンパニオン診断薬の定義
 - 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
 - 医薬品の重篤な有害事象のリスクが大きい患者を特定するもの
 - 治療法最適化（治療スケジュール、用量、投与中止等）のために反応性をモニターするもの
- 審査と承認
 - FDAの医薬品と診断薬の担当部署は、コンパニオン診断薬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。
 - 医薬品の有効性・安全性がコンパニオン診断薬に依存する場合、医薬品承認時に診断薬がavailableであるべき。
 - 原則としてコンパニオン診断薬の承認は治療薬の前か同時。
 - 医薬品の添付文書で、コンパニオン診断薬の使用を規定。
 - コンパニオン診断薬の添付文書では対象となる治療薬の範囲を特定。
 - コンパニオン診断薬と対応する医薬品の開発計画について、早期のFDAとの面談を強く推奨。

EMAのおもな個別化医療関連ガイダンス等



- 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)

日本の個別化医療関連政策

- **日本再生戦略(H24.7.31)**

4つの重点分野のうち、「ライフ(医療・福祉)」分野の主要施策のひとつに「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)**

個別化医療推進は主な課題の一つ

- 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

PMDA横断的基準作成プロジェクト

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
- 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

おもな個別化医療関連通知等 ①

発出日 通知番号	タイトル	内容概略
H17.3.18 薬食審査 0318001	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 薬食審査 0109013 薬食安発 0109002	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。
H20.4.4 薬食機発 0404002	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。
H20.9.30 薬食審査発 0930007	ゲノム薬理学を利用した治験 について	ゲノム薬理学を利用した治験実施に関 して照会が多い事項(被験者への説明、 試験計画作成の留意点等)のQ&A

おもな個別化医療関連通知等 ②

発出日 通知番号	タイトル	内容概略
H23.1.20 薬食審査発0120 第1号 薬食安発0120 第1号	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： 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 オマーカ情報や資料構成等を 示す日米EU調和文書。
H24.11.20 薬食機発1120 第5号	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。
発出準備中	未定	コンパニオン診断薬等及び関連 する医薬品の承認申請の留意 事項に関する通知、Q&A。
作成中	未定	コンパニオン診断薬と関連する 医薬品の開発に関するガイダン ス。

- ・ 2009年4月より、個別品目とは関係しない医薬品及び医療機器開発におけるゲノム薬理、バイオマーカーの利用に関する的確性評価、試験計画要点確認について、指導及び助言を実施。
- 安全性予測試験コンソーシアム(Predictive Safety Testing Consortium: PSTC) の相談
 - アカデミアと企業の研究共同体(FDA及びEMAがオブザーバー参加)の米国Critical Path研究所のコンソーシアム
 - 2009年8月12日、薬剤誘発性急性腎障害の早期診断を目的に、ラット急性腎障害を検出する指標として7種類のバイオマーカーの適格性確認が申し込まれ、2010年5月31日評価終了。
 - PSTCからの依頼と相談内容の一般性を考慮し、PMDAホームページ上で日本語及び英語の相談結果を公表。(2007年6月のFDA及びEMAの適格性確認評価結果も公表されている。)

2012 年 1 月以降に承認された コンパニオン診断薬の事例

医薬品		体外診断薬	
一般名 (販売名)	効能・効果	一般的名称 (販売名)	測定 原理
クリゾチニブ (ザーコリカプセル 200mg) H24.3.30承認	<u>ALK融合遺伝子陽性</u> の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ALK融合遺伝子 検出キット (Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット)	FISH法
モガムリズマブ (遺伝子組換え) (ポテリジオ点滴 静注20mg) H24.3.30承認	再発又は難治性の <u>CCR4陽性</u> の成人T 細胞白血病リンパ腫	CCR4キット (ポテリジオテスト IHC) (ポテリジオテスト FCM)	IHC FCM 法