

事 務 連 絡

平成 30 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課  
医療機器審査管理課

「コンパニオン診断薬等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」  
に関する質疑応答集(Q&A)について

標記について、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、別紙のとおり報告がありましたので、今後の業務の参考とするよう、貴管下関係業者に対し御周知願います。

薬機発第 0615019 号  
平成 30 年 6 月 15 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 殿  
厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長

「コンパニオン診断薬等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」  
に関する質疑応答集（Q&A）について

コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の開発に係る考え方及び留意点については、「コンパニオン診断薬等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」（平成25年12月26日付け薬食審査発事務連絡）（以下「技術的ガイダンス」）等において示されているところです。コンパニオン診断薬等の開発及び申請にあたっては、医薬品及びコンパニオン診断薬等双方の開発者が連携し、必要な試験成績及び情報を共有する必要があることから、今般、当該ガイダンスに基づくコンパニオン診断薬等の承認申請に必要とされる試験成績及び考え方を別添のとおり取りまとめましたので、報告します。

【別添】

「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス」に関する  
Q&A（その2）

2.1.1 分子標的薬等における開発早期のバイオマーカー陰性例の取扱い

Q1：医薬品の検証的試験において承認申請予定のコンパニオン診断薬等（以下「申請 CDx」という）を使用し、陽性例のみ組み入れを行った。医薬品の探索的試験では申請 CDx とは異なる測定法が使用されたため、申請 CDx を使用した陰性例の臨床試験成績は存在しない。このような場合、申請 CDx の承認申請にあたり、どのような資料を提出する必要があるか。

A1：質問の事例では少なくとも、

- ① 探索的試験の成績概要及び当該試験に使用された測定法に係る資料
- ② 申請 CDx と探索的試験に使用された測定法の判定一致割合を比較した試験成績
- ③ 検証的試験の成績概要及び当該試験での申請 CDx の測定法に係る資料

を承認申請時に提出する必要がある。

以下に資料提出時の留意事項を示す。

① 探索的試験の成績概要及び当該試験に使用された測定法に係る資料

バイオマーカー陽性例及び陰性例の双方を組み入れた探索的な用量反応性試験等の試験成績の概要を「イ.1 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」に添付し、バイオマーカー陽性例を医薬品の投与対象として選択する妥当性や臨床的カットオフ値の妥当性を説明すること。また、医薬品の探索的試験に使用された測定法の仕様、測定方法及び判定手順、検体の採取・処理方法に係る情報、組み入れられた各症例のバイオマーカーの検出・測定結果の一覧を資料に含めること。なお、当該試験の総括報告書については、関連する医薬品の承認申請資料として添付することで差し支えない。

② 申請 CDx と探索的試験に使用された測定法の判定一致割合を比較した試験成績

医薬品の探索的試験の組み入れ症例又は同等の患者背景を有する症例に由来する検体を対象とし、申請 CDx と医薬品の探索的試験に使用された測定法でのバイオマーカーの陽性判定一致割合及び陰性判定一致割合を比較した試験成績を、「チ. 臨床性能試

験の試験成績に関する資料」に添付すること。その上で、当該試験成績に基づき、医薬品の検証的試験における臨床的カットオフ値の設定根拠及び検証的試験において申請 CDx を使用した妥当性について説明すること。

#### ③ 検証的試験の成績概要及び当該試験での申請 CDx の測定法に係る資料

「チ.臨床性能試験の試験成績に関する資料」において、検証的試験の総括報告書の関連箇所の記載に基づき、申請 CDx 陽性例のリスク・ベネフィットバランス、申請 CDx の臨床性能の妥当性、臨床的有用性を説明すること。なお、当該試験の総括報告書は、関連する医薬品の承認申請の評価資料として提出されていれば、申請 CDx の承認申請の添付資料としての提出は要さない。

検証的試験における申請 CDx による測定方法及び判定手順、検体の採取・処理及び保存方法に係る情報、組み入れられた陽性各症例の検出・測定結果の一覧を「チ.臨床性能試験の試験成績に関する資料」として添付すること。なお、各症例の検出・測定結果の原資料については、医薬品の開発者又は申請 CDx の開発者が適切に保管し、申請 CDx の審査時に必要に応じ PMDA に提示できるようにしておくこと。

#### ④ その他

探索的試験においてもバイオマーカー陽性例のみ組み入れを行っている場合には、医薬品の開発初期に実施された臨床試験成績等を①に準じて添付すること。

また、申請 CDx の検査や判定に熟練を要する場合には、検査実施施設間での測定精度及び検査従事者間の判定精度に関する分析学的な評価結果を、審査時に必要に応じ PMDA に提示できるようにしておくこと。

##### 2.1.1 分子標的薬等における開発早期のバイオマーカー陰性例の取扱い

<p>Q2：医薬品の検証的試験において申請 CDx とは異なる測定法が使用され、当該測定法と申請 CDx の同等性試験に基づく承認申請を予定している。このような場合、申請 CDx の承認申請にあたり、どのような資料を提出する必要があるか。</p>
---

A2：質問の事例では、医薬品の検証的試験で使用された測定法について Q1 の A①から③に準じた資料を「イ.1 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」として添付し、申請 CDx の開発設計の妥当性を説明する必要がある。

また、「チ.臨床性能試験の試験成績に関する資料」においては、技術的ガイダンスに示される検証的試験で使用された測定法と申請 CDx の同等性評価結果に加え、それぞ

れの測定法で判定した場合に当該検証的試験における医薬品の有効性が大きく異ならないか解析結果を提示し、申請 CDx の臨床性能の妥当性及び臨床的有用性を説明する必要がある。

なお、医薬品の臨床試験の組み入れ症例又は同等の患者背景を有する症例に由来する検体を対象とした同等性試験における陽性検体、陰性検体、判定不能検体の測定結果の原資料については、医薬品の開発者又は申請 CDx の開発者が適切に保管し、申請 CDx の審査時に必要に応じ PMDA に提示できるようにしておくこと。なお、検証的試験における各症例のバイオマーカーの測定結果の原資料については、同等性試験に使用されない場合には、PMDA への提示のみを目的として保管する必要はない。

### 2.1.1 分子標的薬等における開発早期のバイオマーカー陰性例の取扱い

Q3：医薬品の探索的試験等の結果に基づき、バイオマーカー陽性例を医薬品の投与対象として選択する妥当性、臨床的カットオフ値の設定の妥当性を説明可能な場合には、医薬品の開発初期に実施された臨床試験で得られた情報を提示する必要はないと考えてよいか。

A3：差し支えない。ただし、バイオマーカー陰性例を探索的試験に組み入れていない場合や、対象患者がきわめて少なく実施可能な臨床試験の数が限られるような場合などでは、CDx の臨床的カットオフ値の設定の妥当性等を説明する上で、非臨床試験や第 I 相試験で用いられた測定法に基づくバイオマーカーの測定結果が必要と考えられる場合もあるので、必要に応じ PMDA に相談すること。

なお、医薬品の開発初期においても、将来的に関連する CDx が第三者企業により開発される可能性を考慮し、医薬品の開発者は、患者情報及び採取検体を CDx 開発のために使用する可能性があることについて被験者の同意を取得しておくことが推奨される。

### 3.2.1. 同等性試験の必要性に関する基本的考え方

Q4：技術的ガイダンスの「3.2.1. 同等性試験の必要性に関する基本的考え方」において「比較対照として設定できる標準的な方法がある場合には、コンパニオン診断薬による判定又は測定結果の妥当性について評価することを目的に、原則として、当該方法とコンパニオン診断薬の間での同等性試験を実施する必要がある。」とあるが、分析的にバイオマーカーが正しく測定されていることを確認するために、可能な場合には、公的機関や標準化機関が採用している基準的な方法等と

の同等性試験を実施することが求められているという理解でよいか。

A4: そのような理解でよい。

以上