

第6回医薬品・バイオ製品合同専門部会

日時 平成25年9月27日(金)

16:00～

場所 PMDA会議室21～25(14階)

<開会>

○入村部会長 定刻になりましたので、ただいまより「第六回医薬品・バイオ製品合同専門部会」を開催させていただきます。本日はお忙しい中、多数御出席をいただきましてどうもありがとうございました。第五回、前回の合同専門部会の進行は山本先生でしたので、今回は私、入村が行います。よろしく申し上げます。

まず事務局から、委員の出席状況報告と資料の確認をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御報告いたします。医薬品専門部会ですが、12名の委員のうち現在5名の先生方に御出席いただいております。直江先生、西山先生につきましては、遅れて御出席いただけるものと思っています。また、合田臨時委員にも御出席いただいております。

バイオ製品専門部会ですが、こちらは11名の委員のうち7名の先生に御出席をいただいております。また、川崎臨時委員にも御出席いただいております。

科学委員会からですけれども、現在、松田委員に御出席いただいております。杉山委員、あるいは林委員につきましては、遅れて御出席い

ただけるものと思っています。出席状況は以上です。

続きまして配付資料の確認をさせていただきます。お手元に席次表、資料取扱区分表があらうかと思いますが、それらに次いで議事次第、資料目録があるかと思っています。その後、資料1という形で、スライドでいくと35枚の資料があるかと思っています。あと、参考資料があるかと思っています。別途、本日、右上のほうに「嚴重注意」と赤で括っており、氏名欄が記入できるようになっている資料があるかと思っています。これは内容としては本日の資料1と同一の内容ですが、一部、非公表情報が含まれております。本日のプレゼンテーションにつきましては「嚴重注意」と書いた方の資料が、フルセットという形になっております。後ろには本日御説明しますガイダンス案を付けた形になってございます。

「嚴重注意」と書いてあるこちらのフルセットの資料につきましては、非公表情報を含んでおりますので、会議終了後に事務局で回収をさせていただきたいと思っております。右上に氏名欄がございますので御記入いただいて、会議終了時に回収させていただきたいと思っておりますので、御協力をお願いしたいと思います。なお、資料1は公表資料ですので、本日お持ち帰りいただいて結構です。

そのほか、科学委員会の名簿があらうかと思っています。資料については以上です、過不足等がありましたらお申し出いただきたいと思います。

す。よろしゅうございましょうか。以上です。

○入村部会長 よろしいですか。実はこの「嚴重注意」の追加資料、今日の配付資料を見せていただいたときに、ちょっと分かりにくいので、こういうものが追加できませんかということをお願いしたら、こういうことになりました。皆さんがちゃんと返してくださらないと、私が大変困ることになりますのでよろしくお願いいたします。

<議題1：臨床評価とバイオマーカーについて>

○入村部会長 それでは、議題1について議論をしようと思います。この専門部会では個別化医療ということに関して、これからの承認申請をどうやっていくかということが非常に大きなテーマとしてある。最近では、臨床評価に有用なバイオマーカーにはどのようなものがあるかを、そのことの一環として議論していこうということになったわけです。

前回のこの専門部会では、がんについて直江先生、慢性炎症性疾患についてその1例として主にリウマチについて竹内先生に話題提供していただいたという経緯がございます。それ以前にはやはりがんについて大津先生、その他の薬の効果という側面で杉山先生にも御紹介をいただいたことを皆さんも御記憶だと思います。

一方で、そういうことに関わるコンパニオン診断薬ということについては、これから取り上げようとするものなのですが、今日は PMDA

で検討しているコンパニオン診断薬のプロジェクトチームというものがございませう。こちらからコンパニオン診断薬に関して現状を伺って。御紹介いただくときに特に大事になると思われるのは、PMDA の取組みということはやはり承認申請ということが目標になっているわけで、科学委員会としての立場からそういうものをどう見ていくか。あるいは、科学的な見地から何か更に考えなければいけないことがあるかを議論していければということございませう。

もう1つ、もっと大事かもしれないことを言いますと、専門部会はこの合同専門部会の形式で今まで議論してきたわけですが、これをできれば今期というか、このメンバーで委員会を開いていくのが今年度、つまり来年の3月までになるわけだ。その間に何らかの形で報告書なり、議事録が残っていただけでなく、何かを出していけたら大変うれしいと。そのことを一応念頭に置いて、最初お話したように個別化医療、ないしはもう少し狭くバイオマーカーとか、いろいろな議題があると思うのですけれども、討議していけたらと思います。

皆さん、御存じかと思うのですが、この科学委員会の中で細胞組織加工製品専門部会では既に報告書が出て、PMDA の Web ページに載っておりますし、ちょっと伺ったところではもうすぐ英文バージョンが出てくるということです。これは基本的には、iPS 細胞の臨床応用における安全性ということなのですが、それで正しいですよ。

○内海本部長 おっしゃるとおりです。

○入村部会長 そういう報告書が出ていますので、類似のというか、委員会として何らかの提案・報告のようなことができたらうれしいということを念頭に、今日お話を伺って、その後の議論の中では少しそういうことを念頭に置いた御提案や御発言をお願いできたらと考えております。よろしく申し上げます。

先ほどもちょっと言いましたように、非公開の情報が含まれる可能性が高いので、議事録に関しては一部マスキングした形で議事録公開ということになると考えていますので、その点もよろしく申し上げます。

それでは、PMDA のコンパニオン診断薬プロジェクトからプレゼンテーションをお願いすることになります。よろしく申し上げます。

○審査員(コンパニオン診断薬プロジェクトチーム) コンパニオンプロジェクトチーム規格基準部の■■■■と申します。本日は科学委員会の場で、我々の作成したガイダンスについて発表の場を与えてくださり、ありがとうございます。我々プロジェクトチームが作成したコンパニオン診断薬に関するガイダンス案について、内容を簡単に説明させていただきます。科学的な見地より御指示・御意見をいただければ幸いに存じます、よろしく願いいたします。専門家の先生に対して、御説明する内容ではないのかもしれないですが、個別化医療というものについ

て御説明させていただきます。

例えばがんという疾患の場合を事例に御説明させていただきます。  
がんと診断された患者さんでも、実際にはその性質、薬の感受性やいろいろな特性が不均一であるというのは、皆様も御存じのことだと思います。例えば胃癌の患者さん、肺癌の患者さんであっても薬の感受性が異なったりします。

ただ、今までの治療法ですと胃癌なら胃癌、肺癌の患者さんなら肺癌の患者さんに同じ薬品を投与することになります。そうすると、実際、薬に対して感受性を持っている患者さんに対しては効くかもしれないのですが、そうでない患者さんについては反応しない。なので、集団としては奏効率があまり高くなったり、ものによっては副作用の頻度が高くなるという現象が出てきたかと思えます。

科学の進歩や分子生物学の発展に伴って、抗がん剤の作用機序に関わる分子の解明などが進んできております。生体内分子の解析が進み、その分子に関わるシグナルの下流の解析も進むことにより、ある特定の特徴を持つ集団を選択する。そして、この集団に対するターゲットの医薬品を投与することにより高い奏効率が得られ、有効性が出ないのに副作用に耐えるという患者さんが少なくなる。ただし、このように絞るので投与できる患者さんは限られるかもしれないのですが、ある程度有効性を予測しながら投与できるというコンセプトが個別化医

療かと思えます。

このポリクロールな集団の中から効くであろうという患者さんを選択する診断薬が、いわゆるコンパニオン診断薬ということになります。必ず医薬品とペアで使われることになりますので、コンパニオンという用語を使ってコンパニオン診断薬と呼ばれています。「特定の医薬品の有効性や安全性を一層高めるために、使用対象患者に該当するかどうかをあらかじめ検査する目的で使用される診断薬のこと」というのが噛み砕いたコンパニオン診断薬の説明となります。

実際に今まで承認されたものでコンパニオン診断薬と考えられているものが、この表に示されている主な事例になります。ここに示す下2つは、昨年承認されましたポテリジオとザーコリという医薬品と、それに対するキットであり、近年これらの開発が非常に盛んになっています。

ただ、このように表で見せますと、医薬品と診断薬が両方承認されてきれいな形になると思うのですが、医薬品が申請されても診断薬のほうがかちんと開発されないということがあり、医薬品の申請からかなり遅れてから診断薬が申請されることが多くなってまいりました。このような分子標的薬の開発が活発になることに伴い、診断薬の開発側も押し進めなければいけない、連携していかなければならないということが責務となっています。



個別化医療が進展するとともに診断薬の開発も促し、両者が連携して、適切な開発をしていかなければならないということになり、ガイダンスの作成ということを考えました。ガイダンスというものは規制の考え方を示すものであり、ガイドラインよりも拘束力が低いと少なくともFDAでは言われております。なので、我々も「ガイダンス」という言葉を用いて私たちの作ったものを呼んでおります。このような考え方で相談や審査をしますということを明確に示すことで、開発者は開発方針を立てやすくなり、開発促進につながると考えております。ですので、我々コンパニオンプロジェクトチームにおいて、関連する診断薬とそれに関連する医薬品の開発の留意点、現時点での考え方を示すものとして作ることにいたしました。

それに先んじて、本年7月、審査管理課よりコンパニオン診断薬を定義付ける通知が発出されました。先ほど嘔み碎いて申し上げましたけれども、この通知に明記されているのですが、具体的には「コンパニオン診断薬の範囲」というのは、特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等を目的としており、医薬品の使用に不可欠な体外診断薬となります。その場合、単に疾病の診断等を目的とするものは除いております。例えば、インフルエンザかどうかを調べるインフルエンザキットは、インフルエンザウイルス感染症という疾患であることを検査するものなので、コンパニオン診断薬には該当しないと考えております。

具体的には以下の目的で示されるもの。効果がより期待される患者さんを特定するもの、特定の副作用が発現するおそれの高い患者さんを特定するためのもの、用量・用法の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために使われるもの、ということになっております。

この定義が定められている通知の中では定義のほかに、コンパニオン診断薬と医薬品は原則、同時期に申請することが必要ということを明記しております。先ほど申し上げたように、診断薬が半年以上遅れて申請するということになりますと、医薬品の審査期間が決まっておりますので、医薬品の審査が終了し承認するときに診断薬は承認できないということになります。ですので、同時期に原則申請してくださいということをお願いしております。

また、機構内の体制としても、「医薬品の審査部、診断薬の審査部がきちんと連携して審査をいたします。治験相談に関しても連携します」ということが明記されています。この通知に書いてあることを実現するために、このように開発していただくという方針を示すためにガイダンスを作成しております。

今申し上げた通知の内容は、一昨年、FDA からコンパニオン診断薬に関するガイダンスが出ているのですが、それを参考にさせていただいて作っておりますので、定義はほぼ同じとなっております。また、FDA のガイダンスにおいては、医薬品が承認される前には、コンパニ

オン診断薬は承認あるいは許可されていなければ、available になっていなければならないと明記されています。

今申し上げた 7 月 1 日の通知には、Q&A が同時に発出されております。ここに書いてあるような事項を補足説明しているのですが、特にこの中でも添付文書において、コンパニオン診断薬側、医薬品側、それぞれに対して規定しなければならないと Q&A で述べられております。FDA のガイダンスにおいても、ラベルにおいてそれぞれお互いが規定されなければならないとされており、その点についても同じような記載になっております。

前置きが長くなりましたが、コンパニオン診断薬のガイダンス案について紹介させていただきたいと思います。本年 7 月の通知については FDA のガイダンスを参考にしましたと申し上げましたが、この分野でもグローバルな開発が盛んになってきておりますので、規制の調和も重要となっております。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] また、現在、業界と意見交換を行い、それを踏まえた修正を行っている状況であり、今後、細かい表現などが変わると思いますので御了承いただければと思います。なお、業界とも大筋については合意が得られている状況と考えております。

これがガイダンスの目次となっております。1 章目がイントロになっており、第 2 章において医薬品開発について、第 3 章で診断薬に関して説明されています。2 章についてはプロジェクトチームで医薬品審査部の ■■■ より、第 3 章については同じく医療機器審査部の ■■■ より説明させていただきます。

これが 1 章の内容となります。ちょっと、スライドが分かりづらいかもしれないのですが、タイトルバーが水色になっているスライドが、卓上に置かせていただいたガイダンスの内容を直接説明しているものとなっております。ガイダンスというのは、先ほどの「嚴重注意」の束の資料の後ろの方に、実際のガイダンスを卓上にお配りしております。この内容を短い時間で分かりやすく説明するために、このスライドを作っております。ガイダンスを直接説明しているのがこの水色のタイトルバーになっています。そのほか、ガイダンスに記載している内容の背景を説明するために、いろいろな事例などを説明しているものについては、このタイトルバーが黄色になったり、黄土色になったりしていると思いますので、そのような観点で見ていただければと思います。



1.1 が「背景」です。今まで申し上げてきたように科学の進展、7 月 1 日にコンパニオン診断薬が定義されたということ、医薬品と診断薬の連携を図ることが重要であるということ、政策にもこれら発展

させなければならない旨明記されたことが背景に記載されております。

「目的」としては、何度も申し上げているように、医薬品とコンパニオン診断薬の開発に関する技術的な留意事項を整理して、コンパニオン診断薬と医薬品の円滑な開発及び承認審査の実施を目指すということになっております。ただ、これに従わないと申請できないというのではなく、これに合わない場合は適宜相談してくださいという、あくまでも考え方を示すものとなっております。

「適用範囲」は先ほどから申し上げているように、7月1日に定義されているので、それを完全に引用しています。実際に通知の記載はこのようにちょっと長いのですがこのような記載になっており、先ほど説明させていただいたとおりの内容となっております。

「基本的考え方」としては、コンパニオン診断薬の性能を証明したデータが診断薬の評価に必要であり、その留意点が3章で、性能が担保されたコンパニオン診断薬を用いて投与者を選択することの適切性を示すデータが、医薬品の評価に必要であり、その留意点が2章で述べられている内容となっております。

○審査員(コンパニオン診断薬プロジェクトチーム) 引き続き、  
と申します。第2章の医薬品の、主にバイオマーカーを用いた試験デザインのようなところを御説明したいと思います。バイオマーカー陽性、陰性という話

が出てきます。ここで主に事例として考えているのは、例えば ALK 陽性患者に対する ALK 阻害剤のようなバイオマーカー陽性であって、バイオマーカーに対する分子標的薬というものを開発するときの試験デザインを主に想定しております。

分子標的薬である以上、バイオマーカー陽性である患者のみで開発を行って、そこで有効性・安全性を見て承認申請するということが行われやすい傾向にあるわけです。そういうときにバイオマーカーが逆に陰性だと判定された症例に対して、臨床試験ではどういう扱いをしていけばいいのかというところを記載したのが、陰性例のこの取扱いという内容になります。

我々が現状作成しているガイダンス案では、バイオマーカーのカットオフ値の妥当性を見るためや、陽性例と陰性例で陽性例の方が陰性例と比べてベネフィット・リスクバランスでベネフィットが優れているのかどうかを見るために、開発早期の段階から陰性例をどうするのかということを開発戦略として立てることが重要であって、早期の臨床試験では原則として陽性例と陰性例の双方を組み入れる必要があるという記載を想定しています。

これは昨年 12 月に FDA も ” Enrichment Strategies ” というドラフトガイダンスを出しています。そこでも同じような内容が記載されていて、FDA は陰性例で効果がないのか、少しあるのか、そのどちらか

を知る意味でも陰性例のデータというのはあったほうがいいし、陰性例でも陽性例と同じように、例えば陽性例と陰性例に分けて本薬群とプラセボ群に分けるような、 $2 \times 2$  の 4 群の試験デザインのようなものを全ての医薬品、分子標的薬でやってほしいというわけでは決していない。そうではなくて、陽性例のところで比較試験をするところに加え、陰性例でもどうなるのかを併せて見ていくのがいいのではないか。

後期の臨床試験になってしまうと、どうしてもそういう大掛かりなところになってしまうので、もっと早い段階、例えば I 相試験であるとか、最近では I a、I b と分かれていたりするので、I b 相であったり、そういったところで陰性例に対して今後開発を継続したほうがいいのかどうかを探索的に見るような感じで、陰性例を組み入れたほうがいいのではないか。そういったところが FDA のガイダンス案に述べられています。我々もそれと同様の考えを示しているということになります。

我々がこういうような提示をする理由は何なのかを、これまでに経験してきている具体的な事例から御紹介したいと思っています。ただ、そうは言っても陰性例を組み入れるのが適当でない場合ももちろんあるだろう。それはどういうところかというと、当然臨床試験成績が出ていれば、陰性例に対してもとても効く見込みがないという臨床試験成績が事前に出ていれば、当然治験でそういったところをまた改めて

組み入れるというところは求めるべきでないだろう。

それから、非臨床試験でどの程度のデータという線引きは難しいのですが、非臨床試験であっても確からしいデータが出ていれば、それに基づき陽性例のみでの開発というところが許容されるのではないかと。それから、抗がん剤などでよくあることですが、毒性が非常に強い医薬品で投与対象が広範囲になると、リスクの面で問題があって安全性に懸念があるので、なるべく投与対象を絞って確実なところでという場合も考えられるだろうというように考えています。

その具体的な事例ですけれども、これは既に承認されている薬剤です。EGFR に対する抗体であるパニツムマブという、結腸・直腸癌、大腸癌に対する薬剤が日米欧で承認されています。この薬剤は EGFR に対する抗体でありながら、実際には EGFR の発現が IHC（免疫染色）で見て陽性であろうが陰性であろうが奏効率はいずれも 10% 前後で、特に変わりがない。EGFR に対する抗体なのだけれども、EGFR の発現が IHC という検査で検出される、されないにかかわらず、有効性に差がないというデータが出ていて、我が国では EGFR 陽性、陰性を問わず使用できるような効能・効果になっています。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

これは ALK 阻害剤である Crizotinib、これも日米欧で承認されている薬剤です。これは ALK 陽性の非小細胞肺癌で承認されたときに、FDA は承認条件として、治験で ALK 陰性例に対しても奏効例が出たところをもとに、FISH で ALK の融合遺伝子を検出するようなキットで ALK 陽性、陰性を判定しているのですが、FISH の陽性、陰性のカットオフ値を見るために、陰性例での奏効率を見るようなことを宿題として課している。さらに Crizotinib が ALK 以外のチロシンキナーゼも阻害することが非臨床で知られていましたので、Off-target

effect のようなもので ALK 陰性例で奏効が出た場合に、奏効が出る  
ときのバイオマーカーは一体何なのかという、新たなバイオマーカー  
を探索することといったところも FDA が要求している。実際、FDA は  
FISH で ALK が陰性だった人たちにも、陽性例と比べれば落ちますが、  
奏効率が出ているということを重要視して学会報告などもしている  
というところでは。

日本でも状況は似ておりまして、これは Crizotinib が承認された  
後に日本肺癌学会が今年 5 月に出しているペーパーになります。そこ  
では Crizotinib は基本的には FISH の検査を行って、ALK 融合遺伝子  
が陽性だった患者さんに対して投与する。それが投与推奨対象である  
ということなのですが、実際には IHC という別の検査も出てきて、  
FISH が陰性であっても IHC が陽性である場合がある。そういう患者  
さんには、臨床的な功罪のバランスで投与することも可能である、と  
いう学会のコメントを出しております。

本来は FISH 陽性の人に投与してほしいという形で承認されたわけ  
ですが、実際には実臨床で様々な経験を踏まえて、FISH 陰性であっ  
ても投与可能な場合があるのではないかという学会のコメントが出て  
きてしまう、ということも出てきております。特に承認前と承認後で、  
陰性例に対してどういう扱いをしていくか。我々は特に承認前にどう  
いうデータが必要かというところに興味があるわけですが、そ

ういったところを踏まえて、先ほどのようなガイダンス案を提示させていただいているというところです。

どうして陰性例でも有効例が出てしまうのかをまとめてみると、基本的には Crizotinib のように ALK 以外のチロシンキナーゼに対しても作用があつて、当初想定していた医薬品の標的分子とは別の分子が有効性に関与している場合、Off-target effect の問題があります。あとは、特に IHC のような免疫染色で多いとされていますが、検査キットが本来陽性であるものを陰性と判定してしまうがために陰性例で奏効が出てしまう、陽性例を見逃している場合もあります。

それから検体の問題として、検体の質が低下していて、本来陽性に出るべきものが陰性に出てしまうという問題もある。また、がんの領域では Intra-tumor heterogeneity、これはいろいろ定義はあるところなのですが、ここで想定しているのは、がんの原発部位と転移部位でバイオマーカーの発現状況を比較してみると違うことがあったりということが報告されています。取った場所によってバイオマーカーの結果が違ってくることから、陰性例で有効例が出てしまう原因になるだろうと考えております。

いろいろな状況で、非臨床試験で行っていた想定どおりにいかない結果が出てくることがあるわけです。だからといって、これらのどれが原因であるかを承認前に規制当局が知る必要があるかという、そ

れはなかなか難しい問題です。基本的にはこういったものは非常に難しい問題ですので、市販前に判明しないことが多いだろうと考えています。

ただ、そうは言っても、陰性例でどういうデータが出てくるかを承認する前に事前に知っておいて、そういったデータを情報提供することでこういったいろいろな問題で陰性例で奏効が出てしまうというときに、どういうところが原因かという原因解明のきっかけになるという点でも承認する前にデータを取ってもらって、それを情報提供していくことは有用なのではないかと考えて、このようなガイダンス案を提示させていただいています。

続いて、もう1つのバイオマーカーに関する臨床試験デザインでポイントとなる場所として、バイオマーカーは薬の開発の早期から分かっているものばかりではなくて、後からこういうバイオマーカーで患者さんを選択すると、より医薬品の有効性が高い人を検出できるというような後づけの、レトロスペクティブな解析がバイオマーカーの場合は行われることが多いですが、一般論としては、レトロの解析で得られたデータというのは、全ての患者さんからサンプルが取られているわけではない場合、一部の患者さんのサンプルだけから解析する場合もある。そのようなセレクションバイアスの問題とか、あとはレトロの解析で長期に保存されている検体を使ったりしていると、検体の

質の問題から一般的に再現性に不安があるとされています。

そのような中で、これは1つの事例なのですが、結腸・直腸癌における抗EGFR抗体、先ほどEGFR陰性というところでも出てきたものですが、それとKRASの関係があります。これはアメリカの臨床腫瘍学会が出している文書ですけれども、基本的にはレトロの解析を発端にして、KRASの変異がある患者さんでは抗EGFRの抗体が効かないということが示され、レトロの解析結果が複数出てきて、最終的には再現性も確かで信頼性に足るデータであるというところに基づいて、KRASに変異がある患者さんではEGFR抗体の使用を勧めないという学会のガイドラインが出てきて、消化器癌や結腸・直腸癌の領域では医療現場で定着しているものになっています。

ですので、レトロな解析全てを受け入れるのが難しいとしてしまうのではなくて、再現性があるようなきちんとしたレトロの解析であれば、規制当局として受け入れていくというところも実際には必要なのだろう。ただし、あらゆるものを受け入れるわけにはいかないというところで、どういう線引きをしていくかというところがレトロの解析の問題です。

今回、提示させていただいたガイダンスに記載しているものは、レトロの解析そのものは、当然そういった中から真に患者さんにとって有益な情報が得られる場合があるわけですので、基本的にはそういう

レトロな解析自体は推奨されるものであって、そういった解析結果からあるバイオマーカーが陽性例の人たち、部分集団で有用性が示されるということも出てくると思います。ただし、再現性が取れるようなデータでない限り、そのような解析は探索的ですので、原則論からすると、いわゆる verification と呼ばれるものだと思いますけれども、前向きな無作為化比較試験で別途実施して、それを確認するということが原則としては必要であると記載しています。

ただ、別途、検証的試験で確認するのが難しい場合というのも想定しています。それは例えば安全性に対するバイオマーカーで、あるバイオマーカーを発現している人は、薬によってかなり重篤な有害事象が出るのが後ろ向きな解析であっても分かっているならば、本当に重篤な有害事象が出るのかをもう1回前向きに確認するというのは、倫理的に許容されないと考えられます。したがって、そのようなバイオマーカーであれば、後ろ向きな解析であっても受け入れていく必要があるだろうというように考えています。

有効性に関するバイオマーカーであっても、例えば比較試験を実施することが症例数の点から困難な場合があると思います。特に、バイオマーカーにより患者選択をすると、がんのうちの 0.何パーセントの患者さんにしかバイオマーカーが陽性にならないという場合も想定されますので、症例数が極めて限定的になる場合は比較試験そのもの

の実施が困難であるので、例外事項になるだろうと想定しています。

また、様々な知見が既に得られていて、このレトロのデータであれば大丈夫であろう、信用できるだろうというものが先ほどの EGFR 抗体と KRAS の関係の事例にはあったと思います。そういったものを受け入れるときに、どういう線引きが妥当なのだろうかというところで、ちょっと長いのですが、次のスライドに状況を示しています。

このスライドは EMA、欧州の規制当局がこのようなレトロスペクティブな解析の中で信用できるものはどういうものかを提示していて、それと同等なものをここに作成し、記載いたしました。基本的には大規模な無作為化比較試験という、かなり信頼に足るような試験が前に行われていて、その試験に登録された患者さんからデータが得られている。しかも、セレクションバイアスという点を考慮して、なるべく多くの患者さん、できる限り全ての患者さんから検体が収集されデータが得られていること。当然、バイオマーカーを測定する診断薬、検査キットは信頼できないもので測定しても、そのバイオマーカーの結果は参考になりませんので、きちんと性能が担保された診断薬でレトロなバイオマーカー解析を行っていること。

それから、後付けで突然こういうものをやりましたというものではなく、例えば臨床試験であってもあらかじめ UMIN であったり Clinical-Trials.gov だったり、事前に登録していることが必要であ

るとされているなど、基本的にはデータを解析する前にどういう解析をするかが事前に定義されていることが1つの条件です。次に、いろいろなバイオマーカーを幾つも検定したりすると多重性の問題などがありますので、統計学的なデザインとして適切であること。それから、こういったものを満たしたようなデータが複数あって再現性があること。

これだけ満たされているというのはかなり厳しい条件になると思いますが、レトロの解析だからちょっと不安、本当に再現性があるのだろうかというものを、これらを全て満たしていれば、そういう不安や懸念を限りなく少なくできるというように考えて、これらが満たされていればレトロな解析であっても信頼できる、許容できるデータなのだろうというところで、こういったものをガイダンス案に提示しています。

以上がレトロスペクティブな解析の話です。それ以外に関してはちょっと総論的な話が記載されています。例えば薬が有効かどうかというところだけにかかわらず、バイオマーカーのカットオフ値がどうなのかとか、デザインがきちんとされているか、あとはバイオマーカーに限らず、試験デザインそのものがもちろん事前にきちんと計画されているだとか、特にこれはバイオマーカーに限らずというところもありますが臨床試験全般の留意事項を記載しております。



どういう検査キットを用いて検証的な臨床試験を行うべきかというところに関しては、分析法バリデーション、例えばその検査キットで複数回測定することによって再現性があるかどうか。それから、臨床的なバリデーションとして臨床的なカットオフ値を決める。そういったバリデーションがきちんとなされて、それを市販するつもりである。承認審査を目的とした診断薬を用いるというところをバリデーション実施時期として記載しています。つまり、医薬品の検証的な試験を実施するとき、診断薬の性能が担保されたものを使用すること、そういったところが重要だろうと考えています。私からは以上です。

○審査員(コンパニオン診断薬プロジェクトチームリーダー)

と申します。私からは本ガイダンス案の「コンパニオン診断薬」の評価の項目について御説明します。大きく3つの項目から成っており、1つはコンパニオン診断薬の臨床的意義について、2つ目はコンパニオン診断薬の相関性試験について、3つ目はコンパニオン診断薬の分析法バリデーションについて示されております。

はじめに「コンパニオン診断薬の臨床的意義」についてです。通常の体外診断用医薬品でもそうですが、基本的に診断薬を機構に承認申請する際は、診断薬で検査を行う臨床的意義を説明する必要があります。例えばウイルスの検出キットであれば、感染症の診断に使うこ

とや、またがんのスクリーニングに用いるバイオマーカーであれば、例えばそのバイオマーカーの数値とがんの疾患の状態にどういった関係性があるか、というようなことを診断薬メーカーが説明する必要があります。そこで、コンパニオン診断薬の臨床的意義を体外診断用医薬品のメーカーがどのように説明するかについて、この項目では示されております。

基本的にコンパニオン診断薬の場合は、そのコンパニオン診断薬の結果に基づき、選択された患者を対象とした医薬品の治験成績の評価でその検査の意義が判断されますので、診断薬メーカーとしては、その治験成績の概要によって説明することによりとしております。実際の治験成績の評価は、医薬品でバイオマーカーの評価が行われております。そのため診断薬メーカーとしては、概要で説明することによりという考え方を示しております。ここでいう概要は、治験薬であったり、試験名であったり、試験方法及び成績の概要等です。また同様に、臨床的カットオフ値についても医薬品の臨床試験の成績で示されるので、体外診断用医薬品のメーカーとしては、これらのことも医薬品の試験成績の概要で示すことによりとしております。

そのような背景があるので、体外診断用医薬品メーカーがすべきこととして、必要な医薬品の臨床試験成績の結果の入手、また診断薬と医薬品の申請者で互いに連携・協力することの重要性が示されてお

ります。

続いて2つ目の項として、「コンパニオン診断薬の相関性試験」について示されております。相関性試験というのは、この用語は今後変更する可能性があります。基本的には申請される予定の品目と何らかの対照法が設定できる場合は、その対照法との間での相関を比較する試験です。例えば検出試薬であれば、陽性の一致率、陰性の一致率を評価する試験。測定試薬であれば、測定値の相関係数や傾きなどを評価する試験になります。

こちらは大きく3つのことが示されております。1つ目の「新規品目」は全く新しい診断薬のことですが、この場合は申請予定の診断薬においては対照法が設定できない、新しい診断薬であるためその品目のみでしかその項目を調べることができないというケースもあります。そういった場合は対照法が設定できないので、特に相関性試験は必要ありませんが、臨床的意義や分析法バリデーションの成績等を審査において説明し、診断薬の性能的な妥当性を説明するように示されております。

また、「新規品目以外の品目」。例えば、後発品のケースをイメージしていただければいいのですが、そのような場合、医薬品の治験で使用した既承認品があることが想定できますので、その品目との相関性試験を実施し、その申請予定の品目が既承認品と同等以上の性能を

有することを示すこと、という考え方が示されております。

また、「比較対照として基準的な方法がある場合」。これは、例えば遺伝子の変異の検査キットや遺伝子の型判定を行うようなキットであれば、ダイレクトシーケンス法という標準法があります。そのような場合は、その申請予定の品目と、標準法であるダイレクトシーケンス法などの基準的方法との間で相関性試験を実施して、申請予定の品目の性能を評価する必要があるというのがこの項目の内容です。

続いて、コンパニオン診断薬の相関性試験でもう1つ書かれている項目があり、「相関性試験を行う際の留意事項」となっております。ここでは大きく5つのことを示しております。最初の2つが相関性試験に用いる際の検体に関する留意事項です。1つ目は、基本は、関連する医薬品の臨床試験に組み入れられた被験者の検体を使用するという考え方です。これは、臨床試験に組み入れられた検体であれば臨床情報がしっかりしている点や、その医薬品が投与されてどのような奏効率が得られたかなどの状態も分かりますので、そのような検体を用いた方が、例えば対照法との不一致があった場合に、不一致の理由を科学的に解明することも可能になると考えられるため、関連する医薬品の臨床試験に組み入れられた被験者の検体を使用することを基本的考え方とした背景となります。

また、もし何らかの理由により、例えば検体の保管条件などの問題

で、臨床試験に組み入れられた被験者検体を用いようとしても、検体が残っていない、検体が保存できないなど、そういう問題で使用する  
ことが困難である場合は、当該臨床試験とは別の試験として、相関性  
試験を実施することも考えられると示しております。その場合は基本  
的考え方からは外れておりますので、事前に PMDA に相談することが  
望ましいと示されています。

3 つ目の項としては、検出限界や測定範囲に関することですが、基  
本的には診断薬は検出限界や測定範囲があり、その点は希釈試験など  
の非臨床の試験で確認できるのですが、やはり実際の検体を使ってど  
うかというのも重要なポイントとなっております。そのため検出・測  
定可能領域を網羅することが重要。カットオフ値付近や測定下限値付  
近の評価ができるような検体を使って、相関性試験を行うことが望ま  
しいことが示されております。

また基本的に判定一致率を評価する場合は、陽性一致率及び陰性一  
致率ともに良好な成績を示すことが重要であると示されております。

一方で、品目の特徴によっては陽性一致率のみ良い場合がない、陰  
性一致率のみ良い場合がないなど、両方の一致率が良好でない場合が  
あります。そういった場合にも許容可能な場合がありますので、そう  
いった場合は PMDA に事前に相談することが望ましいことが示されて  
おります。

最後に3つ目、「コンパニオン診断薬の分析法バリデーション」になります。分析法バリデーションの評価の重要なポイントとして、こちらの内容が示されております。まず「真度」というのは、本当の真の値にどのくらい近づけた値が出せるかという部分です。また「精度」というのは繰り返し精度が基本になるのですが、併行精度であったり、室内再現精度、室間再現制度及びそういった精度を下げる要因などを評価してください。また「反応特異性」、これは交差反応性であったり、共存物質の影響、非特異反応、不活性化の影響、また抗凝固剤の影響等などが含まれております。及び測定値又は判定結果に影響を与えるような要因等について、評価が重要ということが示されております。

また「測定範囲」であれば、定量範囲、また検出試薬であれば検出限界といった測定範囲や、測定試薬であれば直線性も評価してください。また「カットオフ値もしくは判定基準」をきちんと決めてください。また「コントロールやキャリブレーション」の管理が重要となります。また「アッセイ条件」、これは例えばPCRによる検出キットであるPCRの条件であったり反応物の濃度としての反応条件や、非特異反応が生じる可能性とその抑制方法をきちんと評価をしてくださいということが示されています。また「コンタミネーション対策」。コンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除するための方策、

またキャリーオーバーの否定等が含まれております。

これらの内容についてバリデーションを行い、性能が担保された診断薬を用いて医薬品適用の判断をすることが重要と位置付けられております。診断薬パートは以上です。以上でコンパニオン診断薬のガイダンス案について御説明を終了いたします。御清聴ありがとうございました。

○入村部会長 大事なポイントは、今現在はガイダンス案ではありますが、これがガイダンスという形でコンパニオン診断薬の承認申請におきまして、これに従ってPMDAからのメーカーなどに対する指導が行われていく、という理解になるかと思えます。ということで、ただいまのプレゼンテーションに何か御意見、コメント、御質問が委員の先生方からございますか。

○直江委員 審査員さんにお聞きしたいのですが、医薬品開発時の臨床試験ですが、非常にきれいにまとめられていて、私もそのとおりでないと。例えばバイオマーカー陰性のものも早期試験に組み入れなさいというのは、確かに後々見ればそのほうが開発にとって有意な点もあるとは思いますが、ただ非常に画期的であって、誰もがその有効性が妥当であろうと。これは早く開発したほうがいいたろうと。それからリスク・ベネフィットを考えると、陽性例に限って有効例が出そうなので早くやる。つまり本来は承認というものは適切な人に早く届けると

いう点からいうと、陰性例も組み入れて、多分効かないのではないかと  
いう人まで増やしながら臨床が遅くなる。つまり早く承認すべきも  
のがその結果遅くなることがないような、つまりそれはリスク・ベネ  
フィットに応じた、あるいは医薬品の画期性がどの程度あるのかによ  
って弾力的にやらないと、一律にこれが適用されると、また何をやっ  
ているのだという話になるのかなというのが1点。

それから後半でお話になった EGFR 抗体と KRAS の話は、少し言い過  
ぎかもしれませんが、確かに本当は承認するべきではなかったのかも  
しれない。余り有効性がない人も含めて承認してしまったのだけれど  
も、その中のサブセットとして効かない人たちがあって。これは後づ  
けで出てきたということがあって、それは当然あるのだろうと。つま  
り後半の問題は、どこまでを臨床の治験の中で組み入れるか。それか  
ら市販後の試験という中で、例えば全例調査などいろいろあると思っ  
ますが、その中で徐々に分かってくるものを承認後に何か試験という  
ものが考えられないのか。つまりそういう中でやっていくべきもので  
はないかなという気もするのです。その点はいかがでしょうか。

○審査員

まず1点目の陰性例に対する扱いですが、これも正に我々も考えて  
いるところで、要するに陽性例に効いて、しかもリスク・ベネフィッ  
トバランスがポジティブで安全性の点でも問題なくてという場合には、  
陽性例に対しての承認を、陰性例のデータを要求するために遅らせて



しまうことは、基本的にはあってはならないことだろうと考えています。

そういう状況が一番起こりやすいのは、もう医薬品の開発の後期の段階になってから、陰性例も有効かもしれないということが分かってきて、陽性例と陰性例に分けて本薬群と対照群に分けてという 2×2 の 4 群の試験をやるときに、どうしても陰性例のほうが組み入れが遅くなって、そちらに引っ張られて臨床試験がなかなか終わらないというような事態というのは、かなり想定されやすいと考えています。

ですからそういうところではなくて、もっと始めの段階で、例えば I 相試験で用量を振ったりしてみるような段階で、がんであれば、ほかに治療法のないがんの患者さんが I 相では基本的にはエントリーされるので、そういったところで陽性例と陰性例併せて、幅広く試験の投与対象として、そこでどういうデータが出るかを探索的に見て、早めに陰性例を含めた開発をすべきかどうかの decision をするというところが、陰性例をどうするかを考えるタイミング、そして本来開発を進めていかなければいけない陽性例での開発をなるべく遅らせないようにするという両方を考える点では、開発早期にそこを考えるというのが多分一番重要なのかなと考えて、あえて臨床開発早期という文言をガイダンス案でお示ししております。

あとは実際に我々も事例を積んでいかなければいけないのだと思い

ます。やはり非臨床試験のデータで陽性例に開発を絞りたいという企業が、これまでのところは実際にかなり多いのは事実ですので、そういうときに非臨床でそうであっても実際に臨床で投与したら分からないからというときに、非臨床の試験成績をどこまで重要視してやっていかなければいけないかは、事例を積んで線引きをしていかなければいけないところで少し難しい点かなと思っています。

2番目の後ろ向きの解析に関しては、確かに市販後に出てくることも想定しなければいけないのですが、なかなか治験でない臨床試験での試験成績を、例えば薬品の効能・効果を変えるようなエビデンスとして受け入れるというのは、これまでなかなかPMDAは行ってきていないところで難しいと思っています。ですから治験で1つそういう後ろ向きなデータ、治験サンプルでそういう後ろ向きのデータがあって、かつ臨床試験でもそれに付随するようなサポータティブなデータが出る。そういったところで再現性が取れば受け入れられる、ということも我々としては想定していかなければいけないかなと思っています。ですから市販後の治験でない臨床試験も、再現性を見るうちのサポータティブなデータの1つとして、我々はそれを受け入れていくことはしなければならぬのかなと考えています。

○直江委員 正に私の言いたいことを誘導していただいたのですが、やはり治験のときに全て分かるわけではないですよ。ただせっかくのサンプルで

きちっとバリデートした状態で GCP の中でサンプルを取られるということ、私はいつも治験で思うのは、最初から決まった項目しか測れないと。つまりそこで一種のバイオバンクと言っていいのか分かりませんが、まず検体があればそこに遡れるというような仕組みがあればどうなのか。つまり無駄なことをやらずに済むわけです。つまり、そう言えばそういう検体って効果が悪いよね、こういうところでカットオフを後で見れば、ということが幾つかあるのではないかということ、今、今の治験の枠、バイオマーカーの枠でいうと、検体をそのまま捨てるのではなくて、何らかの形で戻れるような仕組みがあってもいいのかなというのが、実は私の言いたいことだったのです。以上です。

○入村部会長 有意義な御議論ありがとうございました。ほかにございますか。

○西山委員 今の直江先生の質問とかなり重なるのですが、例えばコンパニオン診断薬の陽性率が 10% の症例で、なぜ最初の I b か II b の段階からコンパニオンを入れようかということ、やはり 10% の陽性が有効で 9 割が駄目だったときに奏効性を見ようと思うと、かなりの症例数になるのと、いうところにあると思います。そうすると実際、こういうガイドランスで相談に行ったときには、コンパニオン診断薬を一緒にということになった場合には、陽性例と陰性例のそれぞれの N の設定というのは別個に、例えば 1 年間のエントリーであれば、陽性例 20 例、陰性

例 20 例。ただ陰性例は 9 割だったら早期にクローズドして、陽性例は 1 年間など、そういうような形のスタディになるのか。やはりそこは陽性例、陰性例まとめてトータルになるのか。実際にはそういう陽性例の奏効性のある症例が少ないときにはどういうデザインになるのでしょうか。

○審査員

これが仮に第Ⅲ相試験のような検証試験であった場合には、今回のスライドの 28 ページになると思います。バイオマーカーの適格性について、次に、事前に治験実施計画書に定めておくという所、これは曖昧な言い方をしているのですが、結局何を言っているかというところ、主要評価項目が例えば生存率だったとして、その生存率が上回るという対象集団が何なのか。陽性、陰性を含めた全体集団なのか。それとも陽性例だけなのか。そこは検証試験が成功だったというからには、統計的な作法上、事前に規定しておく必要があります。そういったところをどうするかを考えると、多分今お話されたような症例数というのは問題になります。

FDA はかなりガイダンスの中で踏み込んでいて、陽性例、陰性例を含めた全体集団で解析する。それからさらにコ・プライマリーのような感じで陽性例だけでどうだったかも検証する。そういうときにアルファを分割するようなデザインも想定されるようなことをかなり踏み込んで書いていますが、我々としてはできればそういう臨床試験の後

期のところではなくて、もっと前のところで陰性例を入れてほしいというところなので、そういう探索的な臨床試験の段階であれば、特に症例数をどうしなければいけないというのは、これまでも PMDA としては探索試験であれば、特に厳しく求めているところではないので、そこは自由にできるのかなと思います。

○西山委員 趣旨は非常によく分かるのですが、実際に今、相談しているものなどをイメージすると、実際には I b が終わった後、IIに入るかIIIに入るかというのを、企業は I b での奏効性というのも少し見たいというイメージがあって、そうすると I b で 9 割の症例が陰性だったから駄目だけれども II に投資しようかという話になったときに、やはりネガティブに働くので、やはり I b である程度効いた人もいるというのもやはり毒性試験と一緒に見ながらいきたい。だから I a と I b が分かれてきたというように理解しているのです。そうすると I b は企業としては先ほど言われたように、診断薬陽性例でやって、本当に II の投資する価値があるかどうかを見極めながら毒性試験をするとすると、そこに陰性例と陽性例を同じ比率でというか、分けないで入れると企業が見たいものが少し見にくくなるのかなというイメージがあったので、質問させてもらいました。

○審査員 その点に関しては、特にこちらから何か厳しいことを言うようなことは基本的にはないのかなと思っています。そこは、デザインをどう

考えるかの自由はあるのだろうと考えています。

○佐藤俊哉副部長 Crizotinibについてお聞きしたいのですが、FDAがカットオフ値とか新規マーカの探索を企業に依頼しているということですが、あれは full approval への承認条件にはなっているのですか。

○審査員 いいえ、確か full approval の承認条件は別の比較試験であったと認識しているので。

○佐藤俊哉副部長 それは、サバイバルを調べる試験は承認条件ですね。

○審査員 はい、そうです。今回スライドに掲載した市販後要件は、その比較試験とはまた別の要件でして、恐らく regular approval 用のものはなかったと認識しています。

○佐藤俊哉副部長 先ほどの直江先生の質問にも関係するのですが、Crizotinib を承認するときに私も第二部会で審議していたのですが、部会長がやはりこのまま承認して本当に大丈夫なのかはかなり気にされていて、FDA のように仮免ではないですが、迅速承認とそれから full approval のような制度を作れないかと、かなりおっしゃっていたのです。それがないと日本が一度承認してしまうと、何かよほどのことがない限りそれを取り消したり回収させたりというのは難しい状況になっていて、これから抗がん剤は特にこういう分子標的薬は増えてくると思うので、そういう制度的なことも少し検討していただけたらと思います。それは機構というより、厚労省になるかもしれませんが、

それをしていただけたらいいなと思います。

もう1点、審査、治験相談は診断薬のグループと医薬品のグループとが連携して行っているということなのですが、部会審議は今そうなっていないですよ。部会審議のとき必ず医薬品のほうでは、診断薬のほうはどうなっているのですかという質問が出るので、それは別個に診断薬の部会でという話になってしまいますね。先ほど伺いましたら、診断薬の評価には医薬品の臨床試験成績が使われているということですが、医薬品のほうには診断薬の成績の評価というものが、ほとんど資料として出てこないです。ですから合同で部会をするというのは少し無理だと思いますが、医薬品の審査報告書の中に、診断薬のことに関する評価も少し加えていただくなど、何かそういう工夫をしてうまく診断薬のことも医薬品の部会で審議するというよりも、理解できるような形で報告書をまとめていただけたらいいのではないかと思います。

○審査員

1つ目の迅速承認と通常承認のようなスタイルに関しては、この専門部会の1つのテーマとして、バイオマーカーでかなり小さいポピュレーションにしたときに、どういう試験デザインであるべきかということが取りあげられてきたと思いますが、正にそこに絡んでくるのだと思っています。肺癌、乳癌であってもかなり狭いポピュレーションを選択することによって、比較試験の実施が事実上承認前、治験の段

階では困難な事例というのが既に出てきています。それでガイダンス案でも、症例数の観点で比較試験実施が難しい場合については一応言及はしているのですが、基本的にはかなり小さいポピュレーションでの分子標的薬だからこそ比較試験ができずに、かなり小さなといっても、組み入れられる患者さんはたくさんいるのだけれども、実際に薬が投与される患者さんはごく僅かという単アームの試験ばかりが申請されてきて、どうしようというのを悩むことはもう既に起きています。そういうときに、市販前に求めるものと市販後に求めるものをどうしていかなければいけないかなど、そういう点は我々の中だけでは解決しにくい難しい問題で、是非、この場でも議論をしていろいろアドバイスを頂けたらなと思っています。

○鹿野規格基準部長 よろしいでしょうか。2点目の御意見についてですが、先ほど御説明いたしましたように、医薬品側と診断薬側の審査を連携していくことは通知でもうたっているのですが、実際に我々がいろいろな事例を経験する中ではいろいろ複雑なケースがあり、何をどこまでお互いに評価して何を情報共有していくかは、まだ整備を続けています。添付文書でのお互いの情報の記載も詳細はまだ固まっていない段階ですので、今、頂きました御意見を参考にして、検討していきたいと思っています。ありがとうございます。

○入村部会長 よろしいですか。



○山本一彦部会長 今日にはコンパニオン診断薬ということなので、それを聞いている限りは割と整合性があるって非常にいいかなと思いますが、議論をかきまわすようで失礼だと思いますが、直江先生が言われたことも関係していて、仮説があって、それを承認するときのシステムとしてこれがあるのはいいと思うのです。しかし全てが仮説どおりにいかないというのはこの中にも出てきていますし、副作用は仮説とは関係ないですね。ですから、そういうところでひょっと出てきたときも、それに対応できるシステムがあるのもっといいなと。

もっといいなということですから、これが悪いと言っているわけではないです。もっといいなというのは、それはなかなか難しいけれども、せっかくコンパニオン診断薬をやるといったら、患者さんの検体を取るわけですから、それを直江先生が言われたように、やはりデポジットするというシステムを作っておくと、副作用が出たときに、あつという間にゲノム全シーケンスできる時代になってくるわけですし、それからタンパクですとフルアナリシスできるような時代になってくるので、それがあるとこの方たちは副作用が出るぞと。実際にHLAと薬の副作用がかなりきれいに出てくるような症例が、今出ているわけです。そういうことができるので、FDAのそういうところも視野に入れてやっていただくと非常にいいです。それはコンパニオン診断薬の今のあり方に何か異議を挟むわけではないのですが、せっかく

取れたこの検体をどのように生かすかということも少し頭に入れておいていただけたらいいなと思います。

○鹿野規格基準部長 少し前のこの科学委員会で私が御説明いたしたかと思いますが、アメリカでは FDA と NIH が協力をして、FDA は同じようなこのコンパニオン診断薬の開発促進という立場で個別化医療を推進する。NIH はバイオバンク的なものの整備も含めていろいろ研究進展のための方策を出しています。日本は日本版 NIH などいろいろ今後に向けて構想を立てられていますので、そういうところも含めて進めていけばいいのかなとは思っています。

それとバイオバンクのお話でやはり気になるのが、検体の保存の仕方が実際には大きな影響があって、

レトロの解析をするときに、検体の保存条件に問題があり、これだったら大丈夫だろうと思う条件で保存してあっても、あるマーカーに対しては全然それがよろしくないという検体処理法もあり、実際にはそこが大きなネックになっている場合もあります。ですからそういうことも含めて、周辺技術をいろいろ検討して、御指摘のように患者さんの検体を最大限に有効活用するのは非常に望ましいことだと思いますので、このような付随する問題点もこれから整備していく必要があるのかなと思っております。

○山本一彦部会長 少し付け加えて言えば、できたら治験に失敗した例についても、それを取っておけるシステムがあると。実は少し解析してくれば、後でこの人たちには効いたのだというのが、バツと出てくるような時代になってくればいいなど。夢ばかりしゃべってもあれですが、でもこういうところは少しそういうところも議論してもいいのかなと思います。

○入村部会長 なかなか建設的な御意見がたくさん出ました。

○松田委員 このガイダンス案の内容ではありませんが、幾つかの小さな製薬会社の人と、コンパニオン診断薬をどうするかの問題について個別に話をしたところ、やはり小さな製薬会社は、その開発が成功するかしないか分からないような化合物に、最初からコンパニオン診断薬を自社で開発するのは無理だと、そういうように言うのです。だからこういう流れというのはもう必然で、もうこういうようにいかなければいけないと思うのですが、国がアシストするような何か仕組みがあるといいなと思いました。

先ほどのお話では、何かこういう診断薬は別のメーカーにやらせるというような感じでしたが、そういう感じで考えていらっしゃるのでしょうか。診断薬メーカーというお話があったように思うのですが。

○山田審議役 私からお答えいたします。PMDA として診断薬を作る、あるいは申請するメーカーをどこにしなければいけないということは、決めてい

るわけではございませんので、それは個々の開発プロジェクトの中で、提携できるような診断薬専門のメーカーがあればそちらにお願いする場合もありましょうし、自社で開発できる能力があればその会社でやる場合もあろうかと思えます。そこは、我々PMDA側としてどうでなければいけないということは特にございません。

○入村部会長 何か今、これに関して追加の御説明がありますでしょうか。

○審査員 今、審議役が言ったとおりなのですが、スライド3の事例のときには、武田とキアゲン、アストラゼネカとキアゲン、協和キリンと協和メディックスこれだけは多分関係会社だと思うのですが、あとはファイザーとアボットという異なる申請企業であったので、そのような説明をさせていただいただけであり、もちろん違う会社で開発しなさいなどと指導しているわけではありません。ただ実際、完全に同じ、医薬品メーカーが診断薬を開発しているという事例は、子会社化しているものなどではあると思えますが、全く同じある〇〇製薬会社が医薬品と診断薬を開発しているという事例は多分余りないと思えます。

○松田委員 それは、やはりリスク分散しているということですか。

○山田審議役 それは、やはり診断薬の開発というのは、通常の新薬の開発とまた違うノウハウが必要なので。

○松田委員 そう思います。

○山田審議役 ですから、診断薬を開発した経験のあるメーカーが引き受けること

が多いと思います。

○西山委員 今、一緒にやっているところは、メーカーが、製薬会社が診断薬も研究室レベルでものは作ってそのパテントを企業に売らないと、結局、検体が流れていく販路が製薬会社とそういう検査会社とは違うので、製薬会社がそれを持っていても、そこから販路を作っていくというのが難しいというのが日本の現状かなと理解しています。

○入村部会長 私がプレゼンテーションに関して御質問したいのは、コンパニオン診断薬の対象にするものです。スライドの最後のところでは、遺伝子的なこともあったのですが、むしろ血清ないしは体液のようなものが主な対象になっているかのような雰囲気がありました。一方で、最初の例に出てきたのは、どちらかといえば遺伝子解析が多かったようでした。今、現状としてはどうなのでしょう。

○審査員 現状なのですが、やはり遺伝子解析の変異を検出するようなものが一番多い印象はあります。続いて、FISH法で遺伝子の増幅などを見るもの、それに続いて遺伝子増幅によるタンパク質の過剰発現を見るための、免疫染色法が多いかと思います。ただ、今後は、例えばポテリジオのように血球上の何らかのタンパク質等の発現を見るものも出てくると思うので、血球を取ってきて判定するというような診断薬も今後開発・申請されてくるのではないかと考えております。

○入村部会長 結局のところ、非常に広い範囲だということですね。この領域は個

別化医療の中で承認申請が現状に関わっていることの最前線のような感じが、皆さんにもそういう意識が共有されだしたかと思います。一方で、こういうガイダンス案というものが非常にきちんできていて、嚴重注意の最後の所に実際に書かれた文章がありますので、こういうものが世の中に出てくるのは、それほど遠い先ではなさそうな感じがしています。そういう理解でよろしいのですね。そういう現状の中で、そこでも改善できること、更に提案していった何か仕組みができると良さそうだという御発言も、幾つかあったように思います。こういうところが、この合同部会が提案していく建設的な内容が出てくる気もしますが、そういう視点から委員の先生方、何かございますか。

○菅野委員 薬効と副作用も含めてですが、これは、たとえば悪いかもしれませんが、2匹の蛇がお互いの尻尾を食べているような構造になっていますよね。要するに、お互いのデータを使ってお互いをバリデートしているような形に最終的にはなりますよね。ですから、審査自体は一緒にやらないとどうしようもないのではないかと思うのです。1つの薬に対して検査が複数出てくる場合もあるのですか。そうすると特許などが面倒くさいのかもしれませんが、どちらかの精度あるいは効果が悪ければ必ず崩壊しますよね。PMDAさんのほうで、その点について見切りを付ける判断ポイントをきちんと設定されておいたほうがいいのではないかと思います。もちろん検体を取るというのは絶対必要だと

と思いますが、それ以外に。

○鹿野規格基準部長 御意見ありがとうございます。わざわざコンパニオン診断薬と医薬品の同時開発ということに絞ってガイダンスを出しているのは、正に御指摘のとおりです。診断薬側もプロトタイプから最終製品に向けてどんどん改良がされていく、医薬品のほうも診断薬で選択された患者さんで有効性・安全性を評価していく、お互いにデータを積み重ねながら開発をしていくものですので、ビジネスモデルとしてはかなり複雑だと理解しています。我々のほうももちろん審査・相談は連携しているのですが、規制上は、承認はそれぞれ診断薬、医薬品という形にならざるを得ない状況です。おっしゃるとおり、連携をして重要な情報を共有することは必ず進めていくようにしないとイケないと思っています。

個別の話はなかなか申し上げにくいのですが、非常にいろいろな事例があります。実は、我々は、去年の7月1日に通知を出したときは、コンパニオン診断薬の定義というのは割ときれいに線を引けるのではないかというイメージでいたのです。しかし、これはコンパニオン診断薬に該当するのでしょうかという御相談をたくさん頂くようになってくると、そもそものその疾患の診断体系、これがこういう病気だという診断をするためにはいろいろな検査法があって、そういう検査法の中で開発中の診断薬がどこの位置付けになるかというのが固まってい

ない段階で、これはコンパニオンか、そうでないかというのは非常に難しいというケースもあります。したがって実際には、いろいろな事例を積み重ねて、その度ごとに調整をしていかなければいけないと思っています。

そのような事情もあって、この文章を読んでいただくとおわかりいただけますが、これは理想型の開発です。業界の方に、こんなにうまくいくケースはないとは言わないけれども、非常に理想的な話だと言われています。これに合わないときは相談に来てくださいと書いていますが、最後はそこでの対応になるのだと思います。しかし、目指すものはこれだということを御理解いただければいいのかなと思っています。

○内海本部長 皆さん方と同様、研究者側の観点からお話させていただきたいと思っています。医薬品を作るのにどれぐらいの時間軸が掛かるかということになると、最初の段階の、コンパニオンのような使い方をして何か選ぶときのものは、診断薬というものではなくて、それぞれの企業が自分の研究所である測定法として作ったものです。私たちは「インハウス」と言っているのですが、これは分析法であって診断法ではない。こういうところで開発をしながら最後の段階で、PMDA の立場からいくと、医薬品として承認されたときには、それをすぐ使っていただきたいので、その段階までには診断法としてきちんと製品になっていただきたい



いということが、まずは1点あります。ですから、時間軸が違うというのが1点です。

それから、今日は、診断法のほうからのバリデーション御紹介したのですが、分析でも、それぞれの研究室で御経験のように、学生さんごとにあるいは実験の時刻でデータがばらばらするというのは、もう皆さん方のお立場ではよくお分かりのとおりです。ただし、診断法になったら、それは許されないですよ。ですから、診断法としての精度、バリデーションというものがあります。診断法を完成するというまた別のプロセスがあります。

これまでの場合、医薬品の承認プロセスで、もう一方のコンパニオン診断が遅れるケースがありました。それは困るということで、こういうガイダンスを御紹介しました。先ほどの松田先生の御質問にもあったのですが、時間軸を考えると、現実はそうだと思うのです。

そういう中で、診断法として精度の高い診断薬を作る上でメーカーは、治験のサンプルを使うことができちんとできるでしょうということを書いています。ですから、時間軸と開発のプロセスと戦略が医薬品と診断薬で違うことをお示しするということで、データを出させていただき、新薬審査部と、体外診断薬の担当者が今日説明致しました。同時にするか、しないかというのは、審査のプロセスの話になってきて、これはFDAでも同じように苦勞しているのですが、情報

の申請が来たときに、中では非常によくリンクをしながら連携をとっていますので、今日の御懸念の向きはかなりないのだろうと思います

皆さん方の中で、このコンパニオン診断薬、あるいはコンパニオン診断薬を伴う医薬品をどのように作っていくかというときの、科学的な考え方をここで御議論いただけたらと思います。例えば今日も、幾つかの例を出して、やってみたら理屈と違った、非臨床の想定と臨床での結果の違う例も出させていただきました。そこまで含めたものが診断薬に求められる、ということだろうと思うのです。そういうところで、時間軸、開発のプロセス、姿勢というものを御理解いただけるとと思います。

○松田委員 先ほどのバイオマーカー陰性例の扱いなのですが、直江先生は開発がそれで遅れないという話をされたのですが、もし認可されて、そのときの文章の書き方で、陰性例には使ってはいけないというようなことになる、多分、実際の臨床の現場はもっと複雑なことが起きていると思うのです。例えば、何か陽性で Ras にミューテーションが起きている場合にはこの薬を使いなさい、それでも駄目ならこうこうこうだと。今は医師だけではなくて専門薬剤師もそういうことをしますが、そういう場合にチョイスがなくなってしまうので、その辺を上手に書いていただかないと、陰性では使えないのかということになってしまう。その辺は上手に指導していただけると有り難いと思います。

○佐藤俊哉副部長 臨床試験で陰性例が入っていなければ、使えないですよ。

○松田委員 そうですね。

○審査員 そうですね。そういう意味も込めて、市販前の段階で陰性例に対してどうなのかというデータが必要であるし、治験の中できちんとそういうデータが出ていれば、仮に陽性例が推奨投与対象であっても、陰性例でもこういうデータがあるので使えますという添付文書に、よりしやすくなります。そういった意味でも、開発の段階で陰性例のデータがあったほうが良いというスタンスになっています。正に御指摘のとおりだと思っています。

○入村部会長 ありがとうございます。実は、予定の時間は大分越しているのですが、今のコンパニオン診断薬に関するプレゼンテーションに関わる御議論としては、よろしいでしょうか。これから少し時間をいただいて、これに密接に関連してもいいかと思いますが、これまでの議論の経緯から、この合同専門部会として、こういう方向で何かをまとめたらいいのではないかと御提案がありましたら、是非いただきたいと思っております。今まであまり御発言をされていない先生方にもお願いできたらと思うのですが、いかがでしょうか。先ほど、バイオバンク構想というお話がありました。こういうものは現在ある仕組みではなかなか難しいことですので、こういう委員会から何か提言していくことによって、どこかが仕組みを作る、ないしは何らかの仕組みができていく

と、医薬品開発、承認申請プロセス、個別化医療の推進に役立つものになるかもしれないと思います。何かございませんでしょうか。

○倉石委員 それは必ずやっていただきたいと思います。これとはちょっと別の次元になるのですが、この委員会から派生したものとして、それは提言として是非とも出していただきたいと思います。

○上野委員 このコンパニオン診断薬、個別化医療もそうですが、結局、コンパニオン診断薬が必要な個別化医療の医薬品を開発するということは、コンパニオン診断薬がなければ、効くか効かないかよく分からないような時、コンパニオン診断薬があれば患者さんを選別できて、効くだろう、安全性が高まるだろうということになる。そうすると、コンパニオン診断薬を必要とするような医薬品については、全例調査を要求するようなシステムができれば、国の関与ができるということで、バイオバンクの設置については国が何か関与するというような口出しができるのではないのでしょうか。もし全例調査を要求するとすれば、医薬品メーカーは、これはお金が掛かるから大変だ、その開発はちょっと尻込みしようとなる。でも、国民の側からの医療の向上を考えると、このような個別化医療はこれからの問題で絶対に必要ですので、国が何か関与することも必要でしょう。そうすると、全例調査を義務付けると国も関与することができ、バイオバンク、あるいは検体の保管というシステムを作れるのではないかと思います。いかがでしょうか。

- 島田委員 私も、コンパニオン診断薬を必要とする医薬品に関しては、個別化の最初の医薬品になるわけで、義務化するかどうかは別として、検体を保存しておくということを何かの形でこの合同専門部会から提案するというのは、極めて合目的ではなかろうかと思います。
- 入村部会長 ありがとうございます。高倉先生、いかがですか。
- 高倉委員 同じような意見になりますが、専門外なので、非常に貴重な意見交換がされていると思います。仕組みを変えるということは、非常に大事だと思います。この委員会として何かやっていただければと思います。
- 松田委員 どんな内容か分かりませんが、京都大学の医学部病院ですかね。バイオバンクを作るという構想をぶち上げていませんか。
- 赤池副部会長 がんだけです。
- 佐藤俊哉副部会長 がんだけです。
- 松田委員 がんだけです。北大病院でも今、トランスレーショナルリサーチのお金が随分出ていますよね。あれでそういう構想をぶち上げているのではないですか。
- 西山委員 本当にそういうシステムがあつたらいいと思うのですが、企業と一緒に話をしていると、それを企業に求めるというのは、実際のところ、どの検体を何年間、どういう形で保管するのかとなつて、開発が滞ってしまうような気がする。是非とも、こういう部会からやっていただきたい。筑波大学もバイオバンクを作っていますし、北大も作ってい

る。そういう、大学主導で民間ではない形のバンク化がある。企業の治験と、負担の部分はそういうバンクや日本版 NIH という形のところ  
をお願いして、企業に負担させずに国でそういうものができればいい  
のかなと思うのですが、経費の問題があるかなと思います。

○内海本部長 作ったほうがいいというのは恐らく皆さん方一致するのですが、こ  
の中で議論するとしたら、今先生がおっしゃったように、どういう形  
が科学的に望まれるかという提言をするのはいかがでしょうか。制度  
を変えるということに対して、科学委員会が何か積極的にできるわけ  
ではないので、作ろうとするならば、こういうことが科学的に要求さ  
れるでしょう、これがあつたならば何年後かに役に立つし、こういう  
サンプルであればどういう保存法で、こういうところに注意を払わな  
ければいけないとか、そういう議論はクリエイティブな議論になるの  
かなという印象を、今伺いながら持ちました。

○入村部会長 例えば京大にがんのバンクがあるという話ですが、今はがんに関し  
て全エクソームが簡単にできるようになったから、それを調べていこ  
うという形でのバンクを作っていくということで、目的意識はそこに  
あるわけですね。今ここで科学的根拠を議論する対象というのは、個  
別化医療に関係する医薬品の効果と関係する情報を集めるためのバイ  
オバンク、ということに結局はなるのではないかと思うのです。それ  
はそんなに簡単なことではありません。つまり、がんの治療薬だった

らがんの組織になるだろうし、ほかの医薬品の場合はほかのものになるかもしれないし、ゲノムが解析の対象になる場合もあるし、体液である場合もある。非常に広い範囲のことになってしまいますから、そんなに簡単にできることではないと思います。

○山本一彦部会長 簡単ではないことはよく分かるので、あまり言わないわけですが、皆さん思いは一緒なのです。これは、日本の国民が関与した治験のデータは国民のものだということを、きちんとどこかでオーソライズするようなシステムにしないと、企業の利益のほうにいつてしまいます。国民が関与したものは国民に還元するというのをオーソライズする国の組織があれば。

治験に失敗したデータも企業から出していただかないと、我々の領域でいえば、バイオの薬は今かなり失敗しているのです。失敗しているデータはみんな闇雲になって、分かってこないわけです。それは、似たような標的でもた何年後かにチャレンジするわけですが、その前のデータがあればどれだけいいかということは、我々が経験することなのです。

そういうことも含めて、法律を変えなければいけないのはもちろんで、ここだけで議論しても仕方ないですが、先生方が言われるように、ここが発信源になることもできるだろうと。日本版のNIHができたときに、PMDAの科学委員会ではこういう議論があるということがA4の

紙 2、3 枚でもあれば、それは影響があるかもしれない。そういう形で発信するなら、それでいいかもしれません。

少なくとも薬の開発と関係しているものについては、あとでも使えらる。例えば国のお金で DNA も全部保存してあれば、第三者委員会が申請を認めればそれを使えらる。それが劣化するかどうかというのは、どこのバイオバンクでもどんどん劣化していつていきますから、それは仕方ないのですが、そういうシステムができればいいと思います。ポジティブに考えれば、そちらの方向でいいのではないですか。

○入村部会長 ありがとうございます。

○内海本部長 今、非常に建設的に、何かまとめたらどうかという形になってまいりました。先ほど部会長からも御発言がありましたが、この会を立ち上げるときに、1 期、2 期という数え方をさせていただきました。この科学委員会が立ち上がったのが、1 年半前の 5 月です。そういう意味で、今年度で第 1 期を終えて、どのように第 2 期の委員を選ぶかということについては、これから親委員会御議論いただくことになっています。それはこの次の話なのですが、原則として、この部会の 1 期目は 3 月 31 日までということになっています。何かおまとめいただけたら、それまでにどういう形で時間軸を設定して御議論を進めるかということも念頭に置きながら、次の議論をしていただければと思います。以上でございます。



○入村部会長 ありがとうございます。

○中川委員 既にいろいろな話が出て、ほとんどそれと重複するのですが、そういったバンクというのは非常に重要で、国主導でそういうことができるシステムを作ることができれば、飛躍的に前に進むのかなと思います。また、今は製薬会社が治験をやるときに、それに関係する遺伝子だけを読んでいます。先ほども話が出たように、関係があろうが、なかろうが、全ゲノムを読んで、DNA のデータベースとしてはストックされていると。したがって、その治験がもしうまくいかなかったとしても、そのデータが残っていれば、あとで、あの患者さんに対してあの薬は効かなかったけれども、こういう DNA の特定のものでやれば効いている、というようなことも分かってくる。それらが全て、その会社だけではなく、ほかの会社とも、要するに日本の国民全員に還元できるようなシステムができるというのが理想なのです。それを具体的にどうやっていくかと言われると、私も分からないのですが、そういう方向でこちらが動いていくということは重要かと思えます。

○吉川委員 私も、バイオバンクは本当に必要だと思っています。ここでも議論はいろいろありますが、これから作るとなるとなかなか難しいところがあるというのが現実かと思えます。ただし、今もいろいろとお話がありました。いろいろな大学等で既にバイオバンクを作っているというのも現状です。そうすると、例えば PMDA かどこかがまとめ

役になって、それぞれのバイオバンクを連携させるような形を何とか作れないのかと私は思うのです。そういった中で、それぞれのバイオバンクがどのようなものをサンプリングして、どのように保存するかということも、どこかが旗を振って統一化していくような形をとっていければ、これから作るのではなくて、今あるものを利用しながら有効に使っていただけるのではないかと思います。例えばこういう委員会から、そういった提言をしていただけるといいのかなと思います。

○入村部会長 大変有意義な御意見を、ありがとうございました。山脇先生、御意見がありましたら。

○山脇委員 私は中枢が専門で、精神科領域なので、バイオマーカーとエンドポイントというのは遙か彼方の所にあって、なかなか個別化というところは。ただ、一方で、我々の領域も、そういう方向に向かっていくということはありません。このバイオマーカーという考え方が、ゲノム以外に、様々な画像データなどをもっと立体的に見ていかないと、心の問題というのは血液などだけではとても解決できないので、その辺も含めていろいろな視点で組み入れていく必要があるということは、大変勉強になっています。何らかの形で提言を出して、我々の領域もそれを目指していくということになればと思っています。勉強させていただきました。

○赤池副部会長 特に追加することはありませんが、幾つかの視点があるように思

いますので、それを整理して提言としてまとめられればと思います。  
もう1つ、お話の中でも出ていましたように、将来的な話だろうと思  
いますが、こういったものを情報としてきちんと活用できるように、  
どういう項目を取るかということも含めて、フォーマット化ができ  
ると非常に有効になるのではないかと思います。そういったことを議論  
されるとよろしいかと思いました。

○入村部会長 ありがとうございます。皆さんの御発言をいただきまして、議事録  
をなるべく早く作っていただきたいと思います。次回の専門部会の日  
程は、既に皆さんに御都合伺いをして、11月15日(金)の16時から  
と決まっています。そのときに今回の議論を深めて、何かの形ができ  
たらうれしいと思います。先ほど内海本部長からコメントがありまし  
たが、次回が11月で、そのあと3月までというと、回数は非常に限  
られてくるかと思えます。どのぐらいやればできるでしょうか。次回  
を含めて、少なくとも3回は必要かと思えます。それが3月よりも前  
にないといけないので、もしかすると月1回ぐらいの予定を考えてい  
ただかないといけないかもしれないと思っています。事務局からその  
辺を伺うことになると思いますので、是非よろしくお願ひします。よ  
ろしいですか。次回は11月15日ということです。11月15日には、  
この合同専門部会に関係したワーキンググループである、抗悪性腫瘍  
用医薬品の薬理試験に関するワーキンググループの報告が出てまいり

ます。それを御記憶ください。ほかに事務局から何かございますか。

○吉田事務局長 冒頭にお願いしましたように、「嚴重注意」と書いてある資料については回収させていただきます。お手数ですが、名前をお書きください。今から事務局で回収させていただきますので、よろしくお願ひしたいと思います。

<閉会>

○入村部会長 それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様、有意義な御意見をありがとうございました。どうもありがとうございました。