事務連絡
令和 8 年 11 月 11 日

（別記）御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
プログラム医療機器審査部
新薬審査第五部
体外診断薬審査室
コンパニオン診断薬 WG

DNA シークエンサーを使用したコンパニオン診断薬等の同等性評価に関する留意事項（Early Consideration）

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

抗悪性腫瘍剤の投与にあたり使用されるコンパニオン診断薬等（CDx）の開発に際して、医薬品の主要な臨床試験（検証的試験等）において製造販売承認申請予定の CDx が用いられたケース以外の場合には、臨床試験で使用した組入れ検査と申請予定の CDx との同等性を評価する必要があります。また、既承認の CDx の後続的位置付けの製品を開発する際には、医薬品の臨床試験成績に紐づく既承認の CDx との同等性を評価する必要があります。

今般、DNA シークエンサーを用いた製品を抗悪性腫瘍剤の CDx として開発する際の同等性評価の考え方を別添のとおり整理しましたので、お知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

（別記）

日本製薬団体連合会
一般社団法人日本製薬工業協会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人欧州製薬団体連合会
欧州ビジネス協会医療機器・ＩＶＤ委員会
一般社団法人日本医療機器産業連合会
一般社団法人日本臨床検査薬協会
一般社団法人米国医療機器・ＩＶＤ工業会

DNA シークエンサーを使用したコンパニオン診断薬等の同等性評価に関する留意事項（Early Consideration）

令和 8 年 11 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
プログラム医療機器審査部
新薬審査第五部
体外診断薬審査室
コンパニオン診断薬 WG

1. 目的・背景

医薬品の投与にあたりコンパニオン診断薬等（以下「CDx」という。）を用いて特定のバイオマーカーのステータスを確認する必要がある場合には、医薬品の開発に併せて CDx の開発が必要となる（平成 25 年 7 月 1 日付け薬食審査発 0701 第 10 号「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」）。CDx の開発にあたり、医薬品の主要な臨床試験（検証的試験等）において製造販売承認申請（以下「承認申請」という。）予定の CDx が用いられたケース以外の場合には、臨床試験で使用した組入れ検査（以下「CTA」という。）と承認申請予定の CDx との同等性を評価する必要がある。その際に、バイオマーカーのステータスによらず組入れ可能とした第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験において、事前に主要解析対象集団の一つとして設定されたバイオマーカー陽性集団でのみ有効性が確認された場合等においては、承認申請に近い時期に CDx の開発が必要となることがある。このような場合、CDx の開発が遅れ、その結果ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスにつながることも懸念される。

また、既承認の CDx の後続的位置付けの製品（以下「後発 CDx」という。）を開発する際には、医薬品の臨床試験成績に紐づく既承認の CDx（以下「先発 CDx」という。）との同等性を評価する必要がある。しかしながら、先発 CDx ががんゲノムプロファイリング検査の検査項目の一部である場合等では、同一時点の同一患者の検体を用いて CDx 間の同等性を評価することが困難となるケースもある。

本文書は、上述の問題を解決するための方法の一つとして、DNA シークエンサー（いわゆる次世代シークエンサー）を用いた製品のこれまでの審査経験を踏まえ、CTA に DNA シークエンサーを用いた検査が含まれ、かつ DNA シークエンサーを用いた製品を抗悪性腫瘍剤の CDx として開発する際の同等性評価の考え方を整理したものである。DNA シークエンサーの解析対象は主に悪性腫瘍に関連する遺伝子変異、マイクロサテライト不安定性等であることから、投与にあたり当該バイオマーカーの確認が必要となり得る抗悪性腫瘍剤の CDx を主な対象とする。なお、本文書の内容は、これまでに得られている科学的知見等を踏まえ検討したものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により変わり得るものであることに留意されたい。

2. DNA シークエンサーを用いた製品間の同等性評価の考え方

DNA シークエンサーを用いた製品では、「最小検出感度」以上の変異アレル頻度を有する遺伝子変異が検出でき、検出された遺伝子変異が医薬品の主要な臨床試験の組入れの際に定義された遺伝子変異のリスト等の「陽性とする基準」に該当する場合に、陽性と判定する。すなわち、当該製品で陽性とする遺伝子変異の範囲（以下「CDx 陽性集団」という。）は、「最小検出感度」と「陽性とする基準」により決定される。CDx 間の同等性試験の目的は、CTA 又は先発 CDx により陽性と判定され、医薬品の有効性及び安全性が期待される集団と同様の集団を、開発する CDx を用いて特定できることを示すことであり、すなわち CDx 陽性集団の同等性を確認することである。

DNA シークエンサーを用いた製品の「最小検出感度」については、分析学的な評価として標的領域におけるカバレッジ（読取り深度）、カバレッジの均一性、一定のカバレッジが得られる領域の割合等が確認されることから、代表的な遺伝子変異における最小検出感度が評価されれば他の遺伝子変異に対してもおおむね同等の最小検出感度を示すと解釈できる。したがって、代表的な遺伝子変異における「最小検出感度」及び「陽性とする基準」の同等性を説明することで、同等性試験をせずとも CDx 陽性集団の同等性を説明できる可能性がある。

3. 今後の CDx 開発

1) 開発の方向性

先発 CDx の開発にあたっては前述のように CTA との同等性試験が必要となる場合があり、後発 CDx の開発では先発 CDx との同等性試験が必要であった。今後、DNA シークエンサーを用いた製品については 2 項の考え方のとおり、「最小検出感度」と「陽性とする基準」の同等性を説明することができれば、同等性試験を省略することが許容される場合がある。この場合、「最小検出感度」と「陽性とする基準」の同等性に基づき評価されたものであり、添付文書には CTA 又は先発 CDx と直接的な同等性を確認していないことを記載することが適切である。ただし、この考え方は分析性能が確保されていることが前提であり、既承認の範囲と異なる解析対象やがん種の CDx を開発する場合には別に分析性能の評価が必要である。なお、医療上特に必要なケースにおいて、検出対象となる遺伝子変異の検出頻度が極めて低く、同等性試験の実施が難しい場合には、PCR を原理とする検査においても同様の考え方が適用できる可能性もある。

また、2 項の考え方は「陽性とする基準」や CTA の「最小検出感度」（又は臨床的カットオフ）が公表されていることや、医薬品の開発企業と CDx の開発企業が適切に情報共有していること等が前提となる。医薬品の開発にあたり CDx 開発を円滑にするためにも、医薬品の主要な臨床試験の組入れの際に使用された CTA の製品名、検査原理、バリデーション結果等や陽性と定義された遺伝子変異のリスト等が公表されるか、各開発企業間で適切に連携することが望ましい。

この考え方の別の展開として、「「希少がんを対象として自ら治験を実施する者による医薬品の治験によって開発された特定のバイオマーカーに基づき投与される医薬品の承認申請に係る取扱いに関する留意事項」の改正について」（令和 6 年 3 月 19 日付け医薬薬審発 0319 第 1 号、医薬機審発 0319 第 1 号）に基づき、がんゲノムプロファイリング検査や臨床試験の CTA を暫定的に CDx として使用する場合の科学的な根拠として 2. 2)の考え方が活用できる可能性がある。

2) 医薬品医療機器総合機構への相談

2. 2)の考え方を活用して CDx を開発する場合は、可能な限り早期（遅くとも主要な臨床試験の計画に係る相談時）に医薬品医療機器総合機構に開発計画を共有し、相談を行うことが推奨される。相談時には、「抗悪性腫瘍剤と並行して開発するコンパニオン診断薬等の開発に関する留意事項（Early Consideration）」（令和 8 年 10 月 5 日付け事務連絡）に示した内容に加え、以下の点を含める必要がある。なお、相談の内容に応じて、適切な部門（新薬審査第五部、プログラム医療機器審査部又は体外診断薬審査室）を選択すること。

- 承認申請を予定する CDx の検査原理、CTA 又は先発 CDx との原理的な異同
- 公表情報に基づく CTA 又は先発 CDx の「最小検出感度」及び「陽性とする基準」
- 「最小検出感度」及び「陽性とする基準」の同等性の評価方針
- 使用者や CDx の開発企業に向けた情報提供の内容

以上