

2004.7.8

厚生労働省医薬食品局
審査管理課 様

「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出について(案)」に関するご意見・情報の募集について

6月8日付けで発出されました標記の件につきまして、当JPGコンソーシアム
(Japan Pharmacogenomics Consortium) 内にて検討させて頂きました結果、下記のように
質問・意見等が寄せられましたので、纏めて添付別紙内に記載しお届けいたします。
宜しく御願致します。

1. 質問・意見等は 朱書きで枠内に記載しております。
2. 各章(1~5)において章全体に係る件は 各章の説明文の直後に記載し、
各章の中の各項目に関連する件は各項目の直後に記載しております。
3. 本「利用指針(案)」全体に係る件は末尾に纏めて記載しております。

JPG コンソーシアム
(Japan Pharmacogenomics Consortium)
代表 藤澤 幸夫
〒650-0047
神戸市 中央区 港島南町 1丁目5 - 4
神戸臨床研究情報センター(TRI) 4階
TEL:078-306-1785、FAX:078-306-1786

担当：佐々木 繁
〒553-0002 大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社 医薬開発部
TEL:06-6455-2082, FAX:06-6454-0125
E-mail : shimaru.sasaki@shionogi.co.jp

(別添)

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出等について(案)

1 背景

2 ゲノム検査等を利用した臨床実施及び評価に関する指針の作成について

医薬品の作用に関連するゲノム検査等(特定のゲノムが発現したタンパクその他のゲノムの発現機構に関連したバイオマーカーを対象とした検査を含む。以下同じ。)を利用して臨床試験を実施する場合に用いられる臨床試験の実施方法、科学的な評価手法等に関する指針を作成していくことは、医薬品の臨床試験の適切な実施、医薬品の臨床試験の実施において行政機関が提供する治験相談や承認審査において必要不可欠である。

そのような指針を作成するためには、現在、製薬企業等が任意に実施しているゲノム検査等を利用した臨床試験のデータを行政機関においても参照し、作業を進めることが必要である。したがって、その実態を把握し、適切な指針作成を行うために、次の情報を製薬企業等に対して提出をお願いするものである

- 1 「特定のゲノムが発現したタンパクその他のゲノムの発現機構に関連したバイオマーカーを対象とした検査」とありますが、代謝酵素(CYP450等)も本通知に該当しますか?
- 2 「提出のお願い」とあるが、任意ですか?
- 3 臨床試験とは、プロトコール(PC)内に記載されたもののみが対象ですか? PCにはサンプル収集のみが記載され、別途臨床研究としてゲノム検査を実施した場合は本通知に該当しますか?
- 4 「指針の作成」とありますが、指針はいつごろ作成の予定ですか?
- 5 「行政機関において参照」とありますが、誰が参照し、評価するのですか? その機密性は?

- (1) 現在までにゲノム検査等を利用して実施した、又は実施中の臨床試験のリスト(製造業者・輸入販売業者において国内外で実施しているもの。対象疾患、対象ゲノム(又はバイオマーカー)及び検査方法概略、被験者数、ゲノム解析・評価を行う目的(探索的又は検証的なものの別を含む))

- 1 国外の提携会社、子会社、導出先が実施するものは含まれますか?
- 2 上記ケースは、本通知が出される前なので、当局へのデータ提出の同意は未取得と思われるが如何されますか?
- 3 「製造業者等において」とありますが臨床研究については対象外ですか?

- (2) 今後計画されているゲノム検査等を利用した臨床試験のリスト(製造業者・輸入販売業者において国内外で実施を計画しているもの。対象疾患、対象ゲノム(又はバイオマーカー)及び検査方法概略、被験者(予定)数、ゲノム解析・評価を行う目的(探索的又は検証的なものの別を含む))

- (3) 既に実施され、終了した臨床試験において、ゲノム検査等による試験成績の解析を行ったもののリスト（過去に実施した臨床試験についてゲノム検査等を行ったもの、試料のバンキングを含む。）

1. 試料のバンキングにおいて、試料とはどのようなものを指し、バンキングとはどのような形態で、どこにバンキングしたかについても提出するのですか？
2. 「リスト」にはどのような項目が含まれますか？（(1),(2)と同じですか？）

- (4) 上記のうち、ゲノム検査等を用いた手法により得られた結果を効能効果・用法用量、使用上の注意に反映して承認申請を行おうとするもの。ゲノム検査等の診断用医薬品又は医療用具について同時に開発しているものがある場合は、その情報についても可能な限り提供すること。

1. ゲノム検査は実施したが、使用上の注意等に反映させない場合には提出不要ですか？
2. 使用上の注意に反映とありますが、反映させる内容の具体的な意味が判りにくいので例示をお願いします。

- (5) 上記の臨床試験は、承認申請前の治験、市販後臨床試験の別を問わないものである。

- (6) リストの提出にあたっては、臨床試験の結果等を行政機関に開示することに関して、被験者に対して同意を取得しているかどうかについても明示すること。

3 ファーマコゲノミクスを利用した臨床試験の情報の提供及び取扱いについて

- (1) 2に掲げる情報の提出については期限を定めるものではないが、計画時、着手時等の節目毎に、情報を厚生労働省医薬食品局審査管理課に提供されたいこと。

- (2) 提出された情報については、企業の開発状況を反映する知的財産に関わるものが含まれるため、行政機関からの開示はされないものであること。ここでの「行政機関」とは、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構を想定しているものであり、外部の専門家等に対し、情報に関する協議を行う場合は、事前に、情報を所有する企業に連絡するものであること。

1. 知的財産に触れないものについては開示は可能と推測され、このような場合には情報開示も検討すべきと考えますが、このような場合でも一切の結果は将来に渡って開示されないのでしょうか？
2. 上記の協議の内容ならびに同協議結果は企業に連絡されるのでしょうか？ 協議の目的は？

- (3) 治験依頼者がゲノム検査等を用いた手法により得られた結果を効能効果・用法用量、使用上の注意に反映させるために検証したのものについては、薬事法に基づく承認申請時の添付資料としての提出を求めるものであること。例えば、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素（CYP）等のゲノム検査などが被験薬の臨床的な成績との関連において検証された場合などが想定されること。

1. 承認申請に使用した場合、指針作成以前でも 承認は得られるのでしょうか？

- (4) 提出された2に掲げるリストに対しては、指針等の作成過程において、行政機関から照会を行い、具体的な情報の提出を求めることがあること。ただし、その場合においては、(3)に掲げる承認審査に用いることを目的として提出されたもの以外は承認等の行政的な措置に用いるものではないこと。

1. 具体的な情報とはどこまでのデータですか？

- (5) 被験者の個人を特定できる情報を医療機関又は企業が保有している場合、医療機関又は企業の責任において管理され、行政機関に臨床試験の結果等を提出する際にも、匿名化等について漏れなく対応すること。個人情報に関わらない臨床試験結果についても、行政機関への提出を求められた場合には、行政機関への提出について被験者の同意内容を尊重すること。

1. 匿名化が行われている場合、資料の信頼性調査はどのように行われるのですか？

- (6) 今後新たに治験又は市販後臨床試験を実施するために治験計画届け又は基本計画書を行政機関に提出する場合は、ゲノム検査等を含む臨床試験であるか否かの情報を当該計画届け又は基本計画書に明記することを求めるものであること。

4 ゲノム検査等を利用した医薬品の開発における留意点について

ゲノム検査等を用いた臨床試験のデザイン等については、医薬品の特性等に応じ医薬品毎に個別に製薬企業等において検討されるべきものである。

なお、既存のバイオマーカーを用いて検査手法を医薬品に対する個人の反応性を予測するための指標を探索する手法について調査が行われた薬剤反応性調査試行的事業（平成12～14年度）において得られた知見も当面参考の一助となりうるものであること。（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/10/s1022-3.html>）

1. バイオマーカーはどのように定義するのでしょうか？

2. 「臨床試験のデザイン等はメーカー等で検討されるべき」とあるのに対して、本指針の作成目的の中に「臨床試験の実施方法、科学的な評価手法等に関する指針を作成」とあるが、本指針ではどのような内容の「実施方法」について作成を予定しているのですか？

5 その他

ゲノム検査等を利用した臨床試験の承認及び再審査における取扱いについては次の点を品目毎に考慮するものであること。

1. 上記インセンティブは新薬についてであるが、新薬以外の薬剤に対するインセンティブはありますか？

- (1) 承認時にゲノム検査等による情報を効能効果、用法用量、使用上の注意に反映させる場合は、再審査におい

て当該効能効果等の確認のために行う臨床試験等を勘案し、通常6年間の再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長する方針を検討すること。

- (2) ゲノム検査等による情報を効能効果、用法用量、使用上の注意に反映させるため、承認後引き続き、ゲノム検査等を利用した臨床試験（治験又は市販後臨床試験）を計画する場合にあっては、再審査期間中に行う臨床試験等を勘案し、通常6年間の再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長する方針を検討すること。

.....

<利用指針（案）全般に対して>

1. ゲノム情報により層別化された対象集団は、希少疾病用医薬品の対象となりえますか？また、なり得る場合希少疾病用医薬品としての優先審査扱いの対象となりますか？
2. 対象が製薬企業になっている印象が強く、広く一般の研究機関、大学病院等が対象である文面にすべきではないでしょうか？
3. 情報の取り扱いについて漏洩防止、その補償に関する記載が不明確であり、明確に記載されては如何でしょうか？