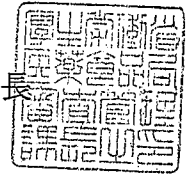


薬食審査発第 0318001 号
平成 17 年 3 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

ヒトゲノム情報を利用した医薬品の開発が進展しつつある中で、ゲノム検査等を用いた臨床試験が十分な科学的根拠をもって適切に行われることは重要であり、そのための指針を作成することは有益なものと考えられる。そこで、ゲノム検査等を利用した臨床試験について、実施状況を知ることは今後の指針の作成に有用と考えられることから、下記により情報の提供を求めたいので、貴管内関係者に対する周知徹底をよろしくお願いしたい。

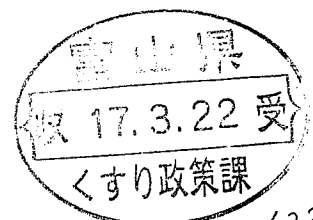
なお、情報の提供にあたっては、情報提供用リスト例を別添として示しているので参照されたい。

記

1 背景

近年のゲノム検査技術の進展に伴い、医薬品の開発においてヒトゲノムの解析を利用した医薬品の臨床試験が国際的に進展しつつある。

医薬品の作用に関連するゲノム検査の利用は、あらかじめ、医薬品の作用メカニズムに対応して患者個人に対して有効性が期待できる医薬品を選定する、又は、安全性においてリスクのある患者個人に対する医薬品の使用を抑制する等の医薬品の使用方法に対して科学的な根拠を提供することが期待され、医薬品の作用に関する患者個人の特性に着目して適正に使用されるような状況となることが将来的に期待されている。



また、医薬品の作用に関連する個人差に基づき医薬品が使用されることによって有効性・安全性が向上するという新しい医療上の価値の評価を行う場合には、従来の臨床試験の概念をさらに進めた臨床評価を行う可能性もありうるものである。

臨床試験において個人差に基づく医薬品の適切な使用法を探索する又は検証するための試験が実施され、それらが医薬品の承認審査等の申請資料となることも予想されるものであり、当該ゲノム検査を用いた医薬品の臨床試験の進め方ならびに評価方法についての指針等を作成していくことにより、臨床試験が適切に行われることが期待されている。

ここでは、臨床薬理試験及びその他の臨床試験において、医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別する等の手段を用い、被験薬の有効性、安全性等を探索的、検証的に解析・評価することを「ファーマコゲノミクス」(ゲノム薬理学)というものである。

一方で、ゲノム情報と医薬品の有効性・安全性については、その関連について十分に解明されていない科学的な事項も多いため、様々な事例に基づくデータを調査し、科学的な検証を通じた指針等の作成を行わなければならない。

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(特定の遺伝子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、データの提出範囲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行う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情報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、製薬企業等に対して下記の情報の提供をお願いするものである。

- (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(試料のバンキングのみの場合も含む)。対象人種、対象疾患、対象遺伝子(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。)、試料のバンキングの有無及びその保存期間。)
- (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(試料のバンキングのみの場

合も含む)。対象人種、対象疾患、対象遺伝子（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。）、試料のバンキングの有無及びその保存期間。）

- (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事後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行い、解析ができる状態であるものを含む。）
- (4) 上記（1）から（3）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・用量又は使用上の注意に反映して承認申請を行おうとするものについては、その旨、ゲノム検査等の新たな手法、診断用医薬品又は医療用具であって同時に開発しているものの有無も提出すること。
- (5) 上記（1）から（3）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、ゲノム検査等の情報を含む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期限については平成17年9月30日とするが、既に実施したものについてはできるだけ早期に、今後実施する場合には終了時に厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出されたいこと。なお、情報の収集状況等により提出期限については延長することもあること。
- (2) 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とともに、ゲノム検査等を含む臨床試験のリストを厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出されたいこと。
- (3) 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（ただし、外部の専門家等に対してはこの限りではない）。なお、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、情報を提供する場合は、事前に、情報を所有する企業に確認するものであること。
- (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（6）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。

- (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、匿名化等について遺漏なく対応すること。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。
- (6) ゲノム検査等を用いた手法により得られた結果が効能効果・用法用量、使用上の注意等に関連するものである場合は、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られているものであること。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。

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。

（薬剤反応性調査試行的事業 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/10/s1022-3.html>）

情報提出用リスト例

開発記号等	薬効分類等	試験実施計画書No. (治験計画届受付番号)	治験(開発の相) / 市販後臨床試験の別	試験実施期間(状況)	実施国及び対象者人種	対象疾患	目標被験者数	対象遺伝子(又は遺伝子マーカー)	ゲノム解析・評価を行う目的	検査方法の概略	バンクインの有無(保存期間)	解析(予定)	添文への反映	開示への同意	診断/遺伝子検査ツール開発
AAA	232 消化性潰瘍用剤	AA0011	市販後	1998.1~1998.12 (終了)	日本(日本人)	健康成人	20 (20)	CYP2C19	(探索) 薬物動態・薬理作用に及ぼす遺伝子型の影響を調べる	PCR法により特定アリアルールを調べる	無	終了	なし	有	無
BBB	プロトンポンプ阻害剤	BBB-JP N-22 (PPPP)	治験(III)	1999.1~2001.12 (終了)	日本(日本人)	逆流性食道炎	250 (250)	CYP2C19	(探索) 遺伝子型による有効率の比較。遺伝子型を層別条件に使用する	PCR法により特定アリアルールを調べる	無	終了	予定なし	有	無
CCC	SSS 777 ジオスタ	CCC-123-456	治験(II)	2003.10~2005.3 (実施中)	イギリス, フランス, ドイツ他, 欧州3ヶ国(人種区別無し, 日本人を含む。)	慢性関節リウマチ	200 (200)	未定	(探索) 予期せぬ副作用が起こった場合にその遺伝的素因を調べる	DNAを抽出してバンクインング。以降は未定	有(15年)	未実施(不明)	予定なし	有	無
DDD	TTT 阻害剤	DDD-778 899	治験(II)	2005.4~2006.3 (予定)	日本(日本人)	胃癌	45 (20)	マイクロナレイ	(探索) 薬物応答性予測マーカーを探索する	投与前後のマイクロナレイ上遺伝子の発現プロファイルの変化と薬効の相関を検討する	有(10年)	未実施(治験終了後実施予定)	予定なし	有	無

【記入上の留意事項】

開発記号等：開発記号（治験成分記号）又は一般名を記入する。

薬効分類等：可能な限り薬効分類を記入する。

試験実施計画書番号：国内で実施している治験の場合は可能な限り（）内に治験計画届受付番号を記載する。

治験／市販後臨床試験の別：治験の場合には、「治験」と記載し、（）内に開発の相を示す。市販後臨床試験の場合は「市販後」と記載する。なお、開発の相は当該試験が行われていた／行われている時点の相を示す。

試験実施期間：当該試験の試験実施期間を示す。必ず、最後に試験の状況として「終了／実施中／予定」のいずれかを（）内に示すこと。終了とは、当該試験が終了していることを示す。ゲノム解析が終了しているか否かは問わない。実施中とは、当該試験がリフト提出時点において実施中であることを示す。ゲノム解析が終了しているか否かは問わない。予定とは、当該試験が未だ開始されていないことを示す。

実施国及び対象人種：臨床試験の実施国及び対象人種を示す。多数の実施国がある場合は、代表的な国名と国の数及び対象人種を記載することにより。海外の試験の場合、日本人が対象に含まれるかどうかも記載する。

対象疾患：当該試験で対象としている被験者の疾患名を記載する。健康成人の場合にはその旨記載する。

目標被験者数：当該試験の目標被験者数を示す。既にゲノム解析を終了している場合には、（）内にゲノム解析の例数を記載する。ゲノム解析を実施中又は未実施の場合には、解析を予定している例数を（）内に記載する。

対象遺伝子（又はバイオマーカー）：マイクロアレイの場合は、マイクロアレイと記載することにより。

ゲノム解析・評価を行う目的：冒頭の（）内に探索あるいは検証のいずれであるかを明記する。

バンキングの有無：試料のバンキングの有無（予定の場合も含む。）を記載する。「有」の場合、当該試料の保存期間も記載する。

解析(予定)：ゲノム解析の状況について「終了／実施中／未実施」のいずれかを記載する。未実施の場合は、（）内に予定を記載する。バンキングのみで解析の予定が明確でない場合は（）内に「不明」と記載する。

添付文書への反映：効能効果・用法用量・使用上の注意へ当該ゲノム解析の結果を反映することを予定している場合は、「予定あり」と記載する。それ以外の場合（計画の段階では想定していない場合等）は「予定なし」と記載する。

当局への開示同意：行政機関へ本試験の結果等を開示することについて、被験者の同意を得ている場合は「有」、同意を得ていない場合は「無」を記入する。

○ ○ ○

診断／遺伝子検査ツールの開発：ゲノム検査等の診断用医薬品又は医療用具の開発は「有」、ない場合は「無」を記入する。「有」の場合は、疾患の診断用／遺伝子検査用の別も合わせて記載する。