

重点評価課題案の選定方法

- ① 先ず初めに、「公募テーマへの合致」評価において、「不一致」がレビュアーの半数を占める課題は評価の対象外とする。
- ② 次に、評価支援資料の「研究の独創性・新規性」、「研究目標の実現性・効率性」、「研究者の資質、施設的能力」の評点結果の合計から応募件数総数の上位半数を選択する。
- ③ ②で選択した課題のうち、「研究の厚生労働科学分野における重要性」、「研究の厚生労働科学分野における発展性」、「研究の独創性・新規性」、「研究目標の実現性・効率性」、「研究者の資質、施設的能力」の評点結果の合計から応募件数の採択予定数の4倍程度を選択し、これらを重点評価課題案とする。

ヒアリング課題の選定方法

- ① 重点評価課題について事前評価委員が書面評価を行い、評価結果の合計で順位付けを行う。
- ② ヒアリング課題の件数は、採択予定数の2倍程度（応募件数と採択予定数・予算などを加味して検討）を目安とし、①の結果の上位から選定する。

平成17年度ヒトゲノム・再生医療等研究の 新規申請課題に対する評価方法について

公募分野

- ヒトゲノム分野 新規採択予定課題数: 15~20課題程度
1課題当たり 30,000~50,000千円程度、研究期間: 1~3年
- 遺伝子治療分野 新規採択予定課題数: 5課題程度
1課題当たり 30,000~50,000千円程度、研究期間: 1~3年
- 生命倫理分野 新規採択予定課題数: 2~3課題程度
1課題当たり 3,000~7,000千円程度、研究期間: 1~3年

申請課題数: 145課題

ヒトゲノム分野 : 117

- (1) 我が国において主要な疾患に関連する遺伝子の同定等に関する研究: 50
- (2) 我が国において主要な疾患に関連する遺伝子、たんぱく質等の機能の解明に関する研究: 47
- (3) 我が国において主要な疾患に用いる薬剤の反応性に関連する遺伝子の同定等に関する研究: 13
- (4) 我が国において主要な疾患に用いる薬剤の反応性に関連する遺伝子、たんぱく質等の機能の解明に関する研究: 7

遺伝子治療分野 : 21

- (1) 遺伝子治療に用いる、従来より優れたベクターの開発研究: 14
- (2) 遺伝子治療に用いるベクターの安全性及び有効性評価方法に関する研究: 7

生命倫理研究分野 : 7

- (1) 臨床研究、遺伝子解析研究、再生医療等の先端医療分野における生命倫理に関する研究: 7

評価支援WG(ピアレビュー)の設置

1. 評価者: 若手研究者を課題分野(ヒトゲノム分野は疾患遺伝子同定、疾患遺伝子等の機能解明、薬剤反応性遺伝子同定・機能解明の3つに分割)別に各4名を選定
2. 評価対象課題等:
 - ・評価者と利害関係のある機関からの申請は対象外(利害関係について書面で宣誓)
 - ・秘密保持について契約

評価支援WGによる書面評価

第1回評価: 事前書面評価 (H17.2.24まで)

書面評価を基に採択候補45課題に絞り込む。なお、評価支援WGの書面評価は参考として提供

第2回評価: 事前評価委員会(H17.3.7 PM)

課題に関するプレゼンテーションを実施し、採択課題を決定

申請者へ採択可否を通知

評価支援WGのレビュアー選定に伴う要件など（案）

評価支援WGのレビュアーの質を確保し、高い専門性を追求した評価を行うため、レビュアーは、当該分野の第一線で活躍する比較的若手の研究者（若手の教授・助教授等クラス）から選出する。

○ヒトゲノム・再生医療等研究（ヒトゲノム分野）

1テーマ4名、1テーマ1から2チーム、計20名。1名は文部科学省の関係者から選出。

推薦以外の評価者については、厚生労働科学研究の当該分野の研究費補助金を受けている者を中心として、選定する。

①疾患遺伝子	文部科学省推薦 医学系	医・理学系 基礎	医学系 ゲノム解析	医学系 臨床
②疾患遺伝子	文部科学省推薦 医学系	医・理学系 基礎	医学系 ゲノム解析	医学系 臨床
③薬剤反応性遺伝子	文部科学省推薦 医学系	医学系 臨床	医・薬学系 ゲノム解析	薬学系 臨床薬学
④遺伝子治療	文部科学省推薦 医学系	理・工・医学系 基礎	医学系 ベクター	医学系 臨床
⑤倫理	文部科学省推薦 倫理学	倫理学 再生医療分野	倫理学 ヒトゲノム分野	非医学系

<関連資料>

日本貿易振興機構（ジェトロ）・ロンドンセンター調査資料

○平成16年3月24日（木） 10:00～16:00

○日本貿易振興機構（ジェトロ）ロンドンセンター

保健福祉部 伊藤喜典部長

（調査者：加藤則子 国立保健医療科学院研修企画部長）

目次

■FDA ニュース アメリカ食品医薬品局(FDA)	1
■業界ガイダンス ファーマコゲノミックデータの提出 アメリカ厚生省食品医薬品局	3
■ファーマコゲノミックデータ提出に関するガイダンス 付録 (21CFR312、314、601 に従って要請された任意提出、もしくは提出の例) アメリカ厚生省 食品薬品管理局	31
■任意ゲノムデータ提出(VGDS)の処理と検討 医薬品評価研究センター	43
■任意ゲノムデータ提出(VGDs)の処理と審査 医薬品評価研究センター	48
■製薬業界および FDA スタッフへのガイダンス (クラスⅡ 特別規制ガイダンス:薬品代謝酵素遺伝子型システム) アメリカ厚生省食品薬品局	55
■ファーマコジェネティクスの用語に関するポジションペーパー 医薬品登録商標委員会(CPMP)	72
■ファーマコジェネティクスで用いる用語の理解 ヨーロッパ医薬品本部	81
■ファーマコジェネティクス:倫理、法律、社会的影響(ELSI)の検討	85
■勧告に対する保健省の回答 (マンチェスター中央病院、マンチェスター大学病院小児科の立ち入り検査) 保健省	89
■人体組織法 2004 のインフォメーション 保健省	114
■人体組織法 2004 (人体の臓器と組織に関する新たな法規制) 保健省	115
■新聞記事 臓器スキャンダル	127
■新聞記事 クローン	138
■医療および社会ケアの研究管理の枠組み 2. 規範	156
■データ保護法 1998 保健省	166

FDA ニュース

臨時ニュース P05-12

2005年3月22日

メディアの問い合わせ:スーザン・クルーザン

301-827-6242

消費者問い合わせ:888FDA インフォメーション係

新しくより効果的で、個人に合った薬品の到来を後押しする FDA

ファーマコゲノミックス（薬理ゲノム学）を通じた新しい医薬品の開発を速めるべく、総力を挙げた運動の一環として、食品医薬品局（FDA）は今日「ファーマコゲノミックデータの提出」という題の最終ガイダンスを公表した。

ファーマコゲノミックスによって医療関係者は個人の薬品反応のプロフィールを特定し、個人の最適な治療選択を予測できるようになる。例えばゲノム検査が特定の薬物療法や食事療法に十分反応しうるガンの特定に役立っている通りだ。この技術によって 転移結腸がんや転移乳がんに対する Herceptin、慢性骨髄性白血病に対する Gleevec と Erbitux のような集中的治療法の開発が可能になった。

「FDA の努力によって我々は「個人に応じた」医学治療に一步近づくであろう」と語るのは、FDA オペレーションの長官代理ジャネット・ウッドコック、MD だ。「この新技術によって薬剤が独自の製法で作られ、個々の患者の治療の利益を最大にして、かつ潜在的なリスクを最小にすることが可能になるだろう。」

これまでは患者の治療に対して、適切な薬と投与を見出だすのに様々な試行を繰り返すアプローチが一般的だったが、これに代わり医師は最終的に患者の遺伝子のプロフィールを分析して、初めから最適な薬餌療法と投与量を処方することが可能となるだろう。このガイダンスと新しいウェブページは、共にファーマコゲノミックスを薬品開発に応用すべく、FDA が行っている広範囲な努力の一部だ。

さらに FDA は初の実験検査、Amplichip シトクロム P450 遺伝子型特定検査を最近認可したが、これによって医師は遺伝情報を基に心臓、精神病、ガンに対する特定の薬物療法の適切な投与量を選択できるようになる。

「最終的にファーマコゲノミックスによって個人に適した医療を促進する方法が、すべての医療専門家の処方せんに利用され、患者と消費者のためになればと思う」とウッドコック博士は語る。

「ファーマコゲノミックデータの提出」と題したガイダンスは、ファーマコゲノミックデータの評価法を明確に示すものだ。最終ガイダンスでは販売申請審査プロセスの間に必要とされるデータ、情報提出のフォーマット、法的意志決定の間に使われるデータを記述する。ガイダンスでは製薬業界がファーマコゲノミック研究の更なる発展段階に移る際に、科学的な情報交換を進めるための任意研究データ提出の新たな手順を説明する。任意提出データは FDA 内のグループによって検討され、法的意志決定に利用されることなく、この新しい分野の進展に伴い FDA と製薬産業が貴重な経験をする後押しとなるだろう。

このアプローチによって時間や資源が節約され、申請審査プロセスの遅延を防ぐことにもなると FDA が考えるのは、当事者が斬新なファーマコゲノミック的アプローチに関して、その進化と同時並行で精通できるようになるからだ。

FDA の新しいファーマコゲノミックウェブページは

<http://www.fda.gov/cder/genomics/default.htm> で参照できる。このウェブサイト（「FDA のゲノム学」）は、ゲノムデータ提出に関する詳細な情報を始め、データ提出を簡素化するデシジョンツリー、適切な法的インフォメーションと FDA 連絡インフォメーションを掲載しているため、製薬業界に役立つものとなるだろう。

FDA はすでに法的プロセス、そして任意プロセスを通していくつかのファーマコゲノミックデータ提出書類を受理しており、この胸躍る未来技術に関して製薬業界や医療共同体と緊密な関係を持ちながら今後も活動を続けていく。

その最終ガイダンスの有効性と新しいファーマコゲノミックウェブページの発表に加えて、FDA は 4 月 11 日から 13 日にかけて、メリーランド州ベテスダのマリオットホテルで、ファーマコゲノミックの問題に関するミーティングを開催することを公式に約束した。ミーティングは FDA と Drug Information Association 薬品インフォメーション協会 (DIA) の共催で行われている。FDA / DIA 協同ミーティング「薬の開発と法的意志決定でのファーマコゲノミックス」の焦点は新薬、バイオリジックスと関連装置の臨床試験におけるファーマコゲノミックスの統合である。FDA はまたファーマコゲノミックスを医療製品開発と診療サービスに応用する方法に取り組む。

4 月 26 日午後 1 時ワシントン条約センターにおいて、FDA は「個人に向けた医療：医療の恩恵は知ることから」という題の一般向けシンポジウムを行う予定である。この自由なセッションによって一般参加のメンバーは、個人に向けた医学の背後にある、消費者と FDA 双方にとって非常に重要な問題について聞く機会が与えられる。プレゼンテーションにはこの分野の専門家が出席し、質疑の時間も設けられる。さらに詳しい問い合わせは <http://www.fda.gov/scienceforum> ; 公共のセッションについての問い合わせ：<http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum05/pubsci.html> 。

業界ガイダンス

ファーマコゲノミックデータの提出

アメリカ厚生省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター
生物製品評価研究センター
医療機器・放射線保健センター

2005年3月

procedural

業界ガイダンス

ファーマコゲノミックデータの提出

更なる資料は以下で入手できる

研修・コミュニケーション部
医薬品情報課
医薬品評価研究センター
食品医薬品局
5600 フィッシャーズレーン
ロックビル メリーランド 208057
(電話) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

コミュニケーション・研修・製造者支援部
生物製品評価研究センター
食品医薬品局
1401 ロックビルパーク、ロックビル メリーランド 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
(電話) ボイスインフォメーションシステム 800-835-4709 または 301-827-1800

健康・業界プログラム部
小規模企業支援課
医療機器・放射線保健センター
食品および薬品管理
1350 ピッカーードドライブ
ロックビル メリーランド 20850-4307 U.S.A
<http://www.fda.gov/cdrh/ggpmain.html>
Email: dsma@cdrh.fda.gov
Fax: 301.443.8818
(電話) 製造者支援: 800.638.2041 または 301.443.6597
(電話) インターナショナルスタッフ: 301.827.3993

アメリカ厚生省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター
生物製品評価研究センター
医療機器・放射線保健センター

2005年3月

procedural

目 次

I.序章	p1
II.背景	p2
III.提出方針	p3
A.一般原則	p3
B.薬品開発とラベル表示におけるファーマコゲノミックデータの特種利用	p5
C.スポンサーおよび FDA への任意提出の利点	p7
IV.ファーマコゲノミックデータの提出	p8
A.IND 相の間のファーマコゲノミックデータの提出	p8
B.新しい NDA, BLA, 補遺へのファーマコゲノミックデータ提出	p10
C.認可済み NDA, BLA への提出	p11
D.21CFR パート 58	p11
E.独立申請リサーチから得た任意ゲノムデータの提出	p12
V.VGD のフォーマットと内容	p12
VI.ファーマコゲノミックデータ提出の手続き	p14
VII.任意ゲノムデータ提出書類の当局による審査	p14
用語解説	p17
付録 A IND へのファーマコゲノミックデータ提出	p19
付録 B 新しい NDA, BLA, 補遺へのファーマコゲノミックデータ提出	p21
付録 C 認可済み NDA, BLA へのファーマコゲノミックデータ提出	p23
付録 D ファーマコゲノミックデータ提出早見表	p24
付録 E 任意提出カバーシート	p25

業界ガイダンス(注 1) ファーマコゲノミックデータ提出

このガイダンスはこのトピックに関して食品医薬品局 (FDA) の現在の考えを表明したものである。これはいかなる人に対していかなる権利を生み出したり、あるいは付与するものでもなく、FDA あるいは一般を拘束することもない。しかるべき法規と規制の必要条項を満たすアプローチがあれば代替りのアプローチを使うこともできる。代替りのアプローチを論じることを望む場合は、このガイダンスの実行責任を有する FDA のスタッフに連絡を取っていただきたい。適切な FDA のスタッフを特定できない場合は、このガイダンスの表題ページの上にリストされた適切な電話番号に連絡していただきたい。

1. 序章

このガイダンスの目的は、ファーマコゲノミックスの分野の科学的な進歩および、薬品開発におけるファーマコゲノミックデータの使用を促すことである。ガイダンスは薬品あるいは生物学の製剤 (注 2) 開発の間に当局にファーマコゲノミックデータを提出してプロセスを審査する時期 (1)、その提出物のフォーマットと内容 (2)、そのデータを法的意思決定において利用する時期と方法 (3) を、investigational new drug applications 研究新薬申請書 (Ind.)、new drug applications 新薬申請書 (NDAs)、そして biologics license applications バイオロジックス許可申請書 (BLAs) を持つスポンサーに提案する。ファーマコゲノミックデータ提出の必要な時期と voluntary genomic data submissions 任意のゲノムデータ提出 (VGDSs) が歓迎される時期を含めた主要な情報は、個別の付属ドキュメントに掲載する。(ファーマコゲノミックデータ提出、補遺: CFR 連邦規則集 312, 314、あるいは 601 における任意提出あるいは提出要求)。

このガイダンスの趣旨により、ファーマコゲノミックスという用語は (定義のための用語集を参照) 薬餌療法と関連したファーマコゲノミック、あるいはファーマコジェノミック (薬理遺伝学) 検査の使用と定義する。ファーマコゲノミックスは生物製品の特徴あるいは品質管理 (例えば、細胞銀行の特徴付け、生物学的検定法) に利用する遺伝学的あるいはゲノム学的技術の利用を含まない。FDA は将来的にそれらの使用に関するガイダンスの提供を計画している。ファーマコゲノミックスはまた proteomic から結果として生じるデータあるいは metabolomic 技術には言及しない。このドキュメントは pharmacoproteomics や複合タンパク質 analyte ベースのテクノロジーに関するガイダンスを提供するものではない。しかしながらこのガイダンスに記された任意提出プロセスは、要求があればデータを提出するために使っても差し支えない。

注 1 このガイダンスは食品医薬品局の医療機器・放射線保健センター (CDRH) の協力で、医薬品評価研究センター (CDER) および生物製品評価研究センター (CBER) が準備したものである。

注 2 このガイダンスの趣旨により、薬品もしくは製剤という言葉は人間用の薬品と生物学的製品を含む。

事務処理削減法一般趣旨声明: 1995 年の事務処理削減法によると、収集した情報は正当な OMB (行政管理予算局) コントロールナンバーを表示すべきである。この情報収集に対する正当な OMB コントロールナンバーは 0910-0557 (満期 2001 年 12 月 31 日) である。

この情報収集が終了するのに要する時間はインストラクションの検討、既存のデータの出所の探索、必要なデータの収集、情報収集を終えて検討する時間まで含めると、1つの反応に付き平均 10 時間である。

FDA のガイダンス文書は、このガイダンスを含めて、法的責任を課すものではない。ガイダンスはトピックに関して当局の現在の考えを記述し、特定の規定あるいは法令の必要条件が引合いに出されない限りは、単なる提案として見られるべきである。「すべき」という言葉の使用は提案や推奨の意味であり要求ではない。

2. 背景

ファーマコゲノミックスは将来的に薬品反応における個人間の差異の源（有効性と毒性両方）を特定する補助となる可能性を秘めている。；この情報によって効果を最大にして、そしてリスクを最小にしながら個人にあった治療が可能になるであろう。しかしながら、ファーマコゲノミックスの分野は現在まだ発達途上にあり、このような将来性はまだ実現されていない。FDA は、データが当局によってどのように薬品申請審査プロセスの中で使われるか不確定であるため、製薬スポンサーが FDA 規制による薬品開発の段階でファーマコゲノミックテストのプログラムに乗り出すことについては、後ろ向きであるということを目にした。このガイダンスの目的はこのエリアにおける FDA の方針を明確にすることである。

INDs、NDA、BLAs を提出するか、あるいは保持するスポンサーは FDA から（CFR21 の 312.22、312.23、312.31、312.33、314.50、314.81、601.2、と 601.12 を含めて）薬の安全性と有効性に関するデータを当局に提出するよう要請を受けている。これらの規則は広範囲にわたる動物や人間の遺伝子、あるいは遺伝子発現のテストの到来の前に開発されたため、特にこのようなデータの提出時期については規定されていない。FDA はこのようなテストを実地しているスポンサーへの法的要請の内容について、多数の質問を受けた。

公共の福祉の見地から、これらの規則をファーマコゲノミックスという発展途上の分野にいかに対応するか解釈する際、多くの要因を考慮すべきである。ファーマコゲノミックスの分野が急速に進展しているため、多くの状況で実験結果は科学的に法的意志決定が下せるほどには確立しきれていない場合がある。例えば：

- ・ 実験技術と検査の手続きが十分に実証されない場合がある。さらにテストのシステムが多様であるため、結果が様々なプラットフォームに対し一貫していないか、あるいは一般化できない場合がある。分類基準を定める動きが進行中であり、今後数年以内により多くの情報を入手すべきである。
- ・ 特定の実験結果の生理学、毒物学、薬理学的、臨床上の重要性を解析するための科学的枠組みがまだ十分に理解されていない場合がある。

- ・特定の研究からの調査結果では、しばしば種の壁を越えた、あるいは異なった被験者集団（例えば、異なった遺伝的背景を持っている種々の人間の部分母集団 subpopulations）を推定することができない。
- ・microarray マイクロアレイ技術から生成された多量のデータの伝達、処理と蓄積のスタンダードは十分に定義されておらず、広範囲な検査もされていない。

こうした懸念にもかかわらず、一部のファーマコジェネティック検査、主に薬新陳代謝に関わる検査は技術的、医療的重要性を十分受け入れ、現在薬開発における意志決定と診療サービスに統合されつつある。

FDA がファーマコゲノミック検査の評価を引き受けることは、FDA の方針が最良の科学に基づきながら進化することを保証し、この分野で一般的信用を提供するためにも重要である。FDA がこのガイダンスを開発した目的は、薬品開発の間にファーマコゲノミック検査の使用を促進して、検査結果に関するデータと情報をオープンに交換するためである。

このため、当局は科学界と一般から意見を得るプロセスに着手した。2002年5月16日と17日に、当局は薬剤開発へのファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスの応用に関連する重要な問題を特定するために、製薬業界のグループとの共同スポンサーによるワークショップを開催した。その後2003年4月8日に、FDA Science Board FDA 科学会議への公開プレゼンテーションが開かれた。このプレゼンテーションには、ファーマコゲノミック検査に関する情報提出ガイダンスの開発案、およびこのようなデータの提出を任意とするか義務付けるかを決定するアルゴリズムの青写真が織り込まれている。科学会議はこれらの提案の両方に対し善処することを約束した。2003年11月に、FDAはこのガイダンスの草案を出版し、これに関して一般からの論評を受け取った。当局は同じくファーマコゲノミクスおよび任意提出（注3）に関する内部の方針を作成した。

この最終のガイダンスで概説した方針とプロセスは、上の要因を考慮に入れて、薬品開発プログラムと公衆衛生両方に寄与する形で、この分野の発展を後押しするものである。

3. 提出方針

A. 一般的な原則

ファーマコゲノミックデータ提出方針が、研究及び市場販売申請書の申請者及び保持者に対する文書化した提出必要条件と一貫したものでなければならないことは、FDA の認識するところである。現在のところ、多くのファーマコゲノミック的結果は法的意志決定（注4）に足りるだけの科学的な確証が十分でない。このガイダンスはFDA の調査及び販売審査に対する規制を述べながら、ファーマコゲノミックデータ提出を要求する時期とこうしたデータ提出が任意の形で歓迎される時期に関するFDAの今の考えを明らかにしようというものである。ファーマコゲノミック研究の完全な報告で十分である場合もあれば、簡略報告あるいは概要を提出すべき、あるいはしなくてはならない場合もある（注5）。

注3 センター間の Interdisciplinary 学術ファーマコゲノミック審査グループ (IPRG) (MAPP4180.2) の組織、原則、機能を規定する指針を開発。さらに当局スタッフに対して任意ゲノムデータ提出 (VGDS) を当局で受理、検討する方法を説明する方針も開発。(MAPP4180.3 ; SOPP8114) (p3)

FDA の規則が研究申請、未認可の販売申請、認可の販売申請それぞれに対し異なる必要条件を定めているため、このガイダンスではこれらのカテゴリーのそれぞれに対し異なった提出アルゴリズムを紹介している。ガイダンスではまた当局が現在の法的意志決定で、こうしたデータをどのように使うつもりであるかを明確にしている。；すなわち、データが法的意志決定の基盤として十分信頼しうる場合；それがただ決定を支持するものとして考慮する場合；そしてデータを法的意志決定で使わない場合である。

このガイダンスでは推定有効バイオマーカーか既知の有効バイオマーカー、いずれかの可能性があるファーマコゲノミック検査と、比較的未発達の検査との相違についても述べる。前者は法的意志決定に適しているが、後者は単独では法的決定をするには不十分な観察、あるいは検証の余地あるバイオマーカーである。現在、大半のファーマコゲノミック測定は有効バイオマーカーであるとはみなされないが、ある特定のマーカーは（例えば、薬代謝のために）臨床面での重要性が明らか確立したバイオマーカーである。法的意志決定に適した検査と、そうでない検査との相違は科学の発達とともに変わるの間違いはない。こうした検査の発達を通じて FDA は（例えば諮問委員会での議論において）、バイオマーカーが有効バイオマーカーであるかどうかを評価する際に、今後も適宜一般の評価を求め続けるであろう。

このガイダンスの趣旨としてファーマコゲノミック検査が有効バイオマーカーと見なされるのは、（1）それが十分確立した動作特性を持ち、分析的なテストシステムで測定される、そして（2）テスト結果が生理学的、薬理学的、毒物学的、あるいは臨床的に重要であるという科学的根拠や枠組みがしっかりしている場合である。例えば、ヒト酵素 CYP2D6 における遺伝子変化の薬新陳代謝と thiopurine methyltransferase に対する結果は科学界で十分に理解されており、ある特定の認可された薬のラベル表示に反映されている。これらの酵素の対立変形を区別する遺伝子検査の結果は十分確立したものであり、従って有効バイオマーカーであるとみなされる。

このガイダンスは科学界一般で受け入れられた既知の有効バイオマーカーと、推定有効バイオマーカーとの相違をさらに確認する。前者は科学界一般で受け入れられており、後者は臨床結果に対し予測的価値を持つとみなされながら、まだ他の研究者や機関から広く受け入れられず、別個に立証されてもいない。（用語解説参照）。スポンサーがファーマコゲノミック検査結果と臨床結果との重要な関連を立証するに足るデータを生成するか、あるいは所有するとき、検査結果は推定有効バイオマーカーを表すことになる。このバイオマーカーは上の基準（1）と（2）を満たすものと予想され、2回以上の実験で意義ある結果との関連が示されたものとされる。

注4 この文書の趣旨として法的意志決定という言葉はここで定義される通り、薬や生物製品の薬品投与、安全性、効果を確立するために用いるファーマコゲノミック情報の評価に際し、FDA の決定に相当する。FDA の法的意志決定は市場販売前の審査期間中、および市場販売後の規制中に製品開発の調査段階で下される。

注5 NDA および BLA への簡略研究レポート提出の時期についての更なる情報に関しては、食品医薬品管理局近代化法 118 部に従って開発した業界ガイダンス「市場申請書のサポートにおける簡略レポートおよびシノプシスの提出」参照。

後に紹介する、研究及び市場申請書保持者用のアルゴリズムでは、既知の有効バイオマーカーに関するFDAデータ提出時期を記述する。推定有効バイオマーカーに関するデータは、スポンサーがこれを特定の動物の安全検査や臨床試験（例えば、バイオマーカーデータを使って包含物あるいは除外基準、治療可能性ある関連の予後診断の査定、あるいは投与量による患者の分類など）に用いないか、あるいは人体への安全性研究の推定有効バイオマーカーでなければ（セクション IV.A 参照）（注 6）、IND に提出する必要はない。しかしながら、我々はスポンサーあるいは申請者がセクション IV.B のアルゴリズム従いすべての推定有効バイオマーカーに関する報告を、新しい（すなわち、未承認の）NDAs あるいは BLAs 添えて、提出することを勧めたい。

製薬のスポンサーや科学チームによって実行される多くのファーマコゲノミック検査プログラムの目的は、新しいゲノムバイオマーカーの妥当性を確立するために必要な知識ベースを発達させることである。このような科学的な検証期間中に生じた検査結果は、薬の安全性や有効性に関して法的判断を下すのに有用ではなく、既知のバイオマーカー、推定有効バイオマーカーのいずれともみなされない。しかしながらこの種の科学的発展は、遺伝子型あるいは遺伝子発現と薬品反応との関係をより深く理解するために大いに望ましく、故に奨励、促進されるべきである。これらの理由で、検証の余地あるファーマコゲノミックデータの提出は規則では義務付けられていないが、後で述べるように、FDA はこのようなデータの任意提出を奨励している。

B. 薬品開発とラベル表示におけるファーマコゲノミックデータの特種な用途

ファーマコゲノミックスの分野が発展するにつれて、スポンサーはファーマコゲノミック検査を薬品開発のサポート、あるいは治療を方向付けるために使い始めるであろう。スポンサーは有効バイオマーカーの地位に達していないファーマコゲノミックデータを研究及び市場申請に添えて提出し、投与や投与のスケジュール、安全性、効果に関する科学的主張を裏付けようとする場合もある。例えばスポンサーは、薬品に対する反応が異なる種では、薬剤吸引による遺伝子発現の変化も異なるため、特定の毒性と遺伝子発現パターンの変化との関連を示すデータを提供したいと考えるかもしれない。あるいは臨床試験で患者を分類したり、より副作用のリスクが高い患者を特定して臨床結果と検査結果を関連づけるために、ファーマコゲノミック検査結果が用いられる場合もある。

ファーマコゲノミックの結果が特定の動物の安全検査、あるいは人体への安全性あるいは有効性検査の計画に影響を与える際、後に紹介する提出アルゴリズムでは、検査システムに関する十分な情報を IND に提出しなくてはならないことを示唆している（§ § 312.30 (b) と 312.31）。それと対照的に、同じ IND に従い（あるいは IND の外で）ファーマコゲノミック検査の有効性を実証する（例えば、投与反応研究の間に採取したサンプルの検査）ために行われた、実行可能性を調べる初期の検査結果は提出の必要がないが、任意提出として奨励される。しかしながら、サンプルにファーマコゲノミック検査を施そうとして、静脈切開を含めた広範囲な検査を行う計画がある場合は、プロトコルとインフォームド・コンセントドキュメント（§ § 312.23 (a) (6)、312.30 (b)、と 50.25 で）双方に記さなければならない。

注6 このガイダンスの趣旨として「スポンサーによる意思決定」という言葉はここで定義する通り、薬品開発中スポンサーが下す特定研究もしくは検査の決定についてのものであるが、薬品開発やポートフォリオ管理に関する戦略全般に関してではない。

(p5)

ファーマコゲノミック検査から投与選択、安全性、あるいは薬の有効性が高まる可能性が示される場合、スポンサーはファーマコゲノミックデータを薬剤開発プログラムに完全に統合することを望むかもしれない。この統合には2通りの方法がある：

1. ファーマコゲノミックデータを情報提示として薬のラベルに表示する場合。

例えば、このようなデータは薬新陳代謝遺伝子型（例えば、CYP2D6 * 5）によって投与調整の可能性を記述したり、あるいはある特定の遺伝子型や遺伝子発現プロフィールを持つ個人において、より重いあるいは頻度の高い副作用の可能性に言及するために用いられるかもしれない。このような場合、ファーマコゲノミック検査結果は既知の有効バイオマーカーであるとみなされるであろう。しかしながら、FDAによって承認されたファーマコゲノミック検査は実地できない場合がありまたその必要もなく、あるいは商業用ファーマコゲノミック検査を広範に実地する必要もない。こうした複雑さを考えると、今現在、スポンサーは特定の症例においてどのように進むべきかを適切なFDAのレビュー担当に相談するべきである。しかしながら、スポンサーが薬品のラベルにファーマコゲノミックデータを含める意図がある場合は常に、§ § 314.50 と 601.2 で記述したように、検査と結果に関する完全な情報を当局に提出しなければならない。

2. ファーマコゲノミックデータと検査結果や検査が、投与と薬物リストを選択して、リスクある患者、あるいは薬品の効果がある患者を特定するために薬のラベルに表示される場合。ファーマコゲノミック検査をラベルに表示する是非は、検査の性能特性次第である。例えば：

- ・患者は薬新陳代謝遺伝子型を検査され、その結果によって投与される。
- ・患者が遺伝子型（例えば、患者あるいは患者の腫瘍について）あるいは遺伝子発現プロフィールに基づいて、有効性を試すために薬の被験者として選ばれる（リスクが高ければ選ばない）。
- ・患者が遺伝子型あるいは遺伝子発現プロフィール（例えば、副作用事象の危険のためのバイオマーカーがあるため）に基づいて医療実験から除外される。

これらすべての症例で、FDAは薬剤とファーマコゲノミック検査が現在入手できない場合、その共同開発と当局への検査と薬剤に関する情報提供を奨励する。FDAはファーマコゲノミック検査と薬の共同開発に関する更なるガイダンスの発表を計画している。

CDRHにおける体外診断局、CBERの審査部、CBERあるいはCDERにおける臨床および臨床薬理学審査部は進んでスポンサーと議論し、新たなファーマコゲノミック検査にかかわる科学的及び法的問題を議論する用意がある。CDRHはファーマコゲノミック検査開発のためのプロトコルを査定する公式（IDE）および非公式の（前IDE）プロセス両方を保持している。

C. スポンサーとFDA への任意提出の利点

現在、大半のファーマコゲノミックデータはこれから検証、あるいは研究する必要があるものであり、FDA の規則ではこれらのデータを IND に提出したり、あるいは完全な報告を NDA あるいは BLA に添えて提出することを要求していない。しかしながら任意提出は、規制を判断する科学者に今後のゲノム提出に精通させ、その適切な評価準備を確保できる手段をスポンサーが得られる点で、製薬業界と FDA 双方にとって利点がある。FDA と業界の科学者もまた以下で述べるように、関連する科学的な問題の理解を高める恩恵にあずかるであろう：

- ・薬品業界がファーマコゲノミック検査のために探求している、遺伝子の位置や遺伝子発現プロフィール
- ・利用される検査システムとテクニック
- ・ファーマコゲノミック検査を薬品開発に適用する際に生じる問題
- ・複雑なファーマコゲノミックデータストリームの膨大な量を、他に漏らさず送信、保存し、処理する能力
- ・様々な遺伝子分析プラットフォームに関して用いるネーミングの標準化と特徴づけ、およびファーマコゲノミックデータの評価に用いる、生物情報科学ソフトウェアプログラム開発のための科学的に合理的な説明
- ・安全性、効果、毒性の predictor の特定を促進

ファーマコゲノミックデータを取り巻く問題の理解が深まれば、ゲノム解析が薬品開発プログラム研究において不可欠である、今後の提出書類検討の遅延防止になるかもしれない。

そのために、こうしたデータが法規の下で他の手段では求められない場合、FDA はこのようなプログラムを行なっているスポンサーに対し、当局に任意によるファーマコゲノミックデータの提供を検討するよう要請している。VGDSs を促進するために、FDA は VGDSs を審査して政策開発に取り組み、要請があり次第ファーマコゲノミックデータの解析と評価に関して審査部にアドバイスするクロスセンター Interdisciplinary Pharmacogenomic Review Group 学術ファーマコゲノミック審査グループ (IPRG) を設立した。

スポンサーはゲノムデータの任意提出によって、数多くの特別な恩恵を受けることができる：

- ・非公式に FDA と会見して、FDA のファーマコゲノミックのエキスパートから科学データの専門家による評価を受けられる
- ・遺伝そしてゲノム情報に関わりながら、法的意志決定プロセスの進化を考察できる。
- ・早い段階から FDA の科学者に画期的なファーマコゲノミック実験、データ分析と解析アプローチを習熟させる。

(p7)

- ・VGDS に関して FDA からのフィードバックで、製品開発中に時間と費用の浪費だと判明するような問題を事前に知ることによって、時間と資源を節約する
- ・薬品開発の新たな機会を特定する（FDA からのフィードバックが新たな戦略上の決定に役立つ場合など）。例えば、遺伝子特定分類のような新しいツールが、部分母集団で有効性を証明するために利用可能となった場合、棚上げされた製品の開発が続けられるかもしれない。
- ・ファーマコゲノミクスの発達と、合理的でデータに基づいた方針やガイダンスの発展を促進するために VGDS データ倉庫へデータを寄付する。

4. ファーマコゲノミックデータの提出

FDA の法規は Ind、新しい（すなわち未承認の）NDAs、BLAs と既に承認済みの NDAs、BLAs に対しそれぞれ異なった必要条件を確立している。このためファーマコゲノミックデータの提出に対しては、それぞれ別個の提出アルゴリズムを用意している。

A. Ind.相の間のファーマコゲノミックデータの提出

セクション 312.23 では Ind.相の間に生成された、あるいは有効となるデータを含めた IND に対する情報提出要求について記述する。セクション 312.23 (8) では薬理学と毒物学の情報に対する要求も含めている：「実験動物と体外検査を含む薬学的、毒物学的薬剤研究に関する適切な情報を基にして、スポンサーは企画した臨床試験を行なうことが適度に安全であると結論した」（強調として付け加えた）。種々のタイプの治験続行の基礎を確証するために必要な動物研究は国際的に確立している。そのために動物実験に関わる、あるいはそこから得られるファーマコゲノミックデータは、スポンサーがこれらのデータを科学的な事例に利用することを望むか、あるいはファーマコゲノミック検査が既知の有効バイオマーカーである場合、通常 § 312.23 (a) (8) の定めに従って提出しなくてはならない。

セクション 312.23(a) (9) では研究新薬の人体への応用に対する提出の必要条件を規定している。この申請書には薬の安全性や効果に関する検査や、人体応用のサマリーを添えなければならない。そのためにスポンサーはこれらに関連する既知の（例えば、既知の有効なファーマコゲノミックバイオマーカー）の人体データを提出しなくてはならない。さらにスポンサーや申請者は、「薬を市場に出すサポートのための規制臨床検査としての安全性やデザイン、可能性に関する提案された臨床検査の評価を手助けするような他のいかなる情報も」（§ 312.23、(a) (10) (i v)）提出しなくてはならない。スポンサーは特定のバイオマーカーが、査定中の薬品の安全性を評価するための推定有効バイオマーカーであることを示唆する人的データを所有しているかもしれない。こうした場合、バイオマーカーに関する情報は、規制に従う研究の安全性評価の補助になる可能性があるため、IND に提出しなくてはならない。

さらにセクション 312.23 (a) (11) では、スポンサーが「もし FDA から要請があれば申請審査のために必要な他のいかなる関連情報も」提出しなくてはならない旨を記している。そのため Ind.審査の間に、FDA は当局が適切であると考えたファーマコゲノミック情報（例えば、薬の作用のメカニズムに関わる情報）を求めることもある。

研究新薬に関連するファーマコゲノミックデータを生成するか、あるいは Ind. 所有するスポンサーは、次のアルゴリズムを参考にして FDA の要求に応じることができる：

もし次の事由に該当する場合、§ 312.23 下に従いファーマコゲノミックデータを IND に添えて提出しなくてはならない：

1. 検査結果が特定の臨床実験に関する、あるいは安全性を支持するために使われる動物実験における意志決定に用いられる場合（例えば、検査結果は投与と投与スケジュール選択、臨床実験の安全性モニタリングへのエントリー基準、あるいは被験者の分類に影響を与えるだろう）。
2. スポンサーが、例えばファーマコゲノミックの面から見た薬品作用のメカニズム、薬剤投与と薬剤リストの選択、あるいは薬の安全性と効能に関する主張を支持するために検査結果を用いる場合。
3. 検査結果が人体の生理学的、異常生理学的、薬理学的、毒物学的、臨床状態あるいは結果に対する既知の有効バイオマーカーを構成する場合。あるいは検査が動物研究の安全性結果に対する既知の有効バイオマーカーである場合。もしバイオマーカーに関する情報（例、ヒトの CYP2D6 status ステータス）を、上の 1 あるいは 2 の目的のために使用していなければ、この情報は簡略レポートとして IND に提出すればよい。

IND に添えて提出する必要はないが、任意提出が奨励される（すなわち、情報が § 312.23 の基準に満たない）のは以下の場合である。

4. 情報が検証の研究結果から得たものであるか、あるいは細胞/動物/人における一般的な遺伝子発現分析や被験者の単一ヌクレオチドの多形性（SNP）分析から得た研究データである場合。
5. 情報が、バイオマーカーの有効性が確立されない検査システムの結果から成り立っている。

4 と 5 のケースにおけるこうしたデータの提出について法的義務はないが、FDA は VGDS でデータの任意提出を歓迎する。Ind. に添えたファーマコゲノミックデータ提出の是非の査定に関する追加のガイダンスについては付録 A を参照。

注：提出の必要条件にかかわらず、サンプルを分析のために収集する場合は、臨床プロトコル（§ 312.23 (a) (6)）とインフォームド・コンセントドキュメント（§ 50.25）に記載しなければならない。

IND 記載のプロダクトに関する VGDS 提出書類から得たデータは、法的意志決定のために使われることはない。しかしながら、スポンサーが VGDS を提出した後、追加情報によって § 312, 314、あるいは 601 に従った提出の必要条件が発生した場合、スポンサーは適切な申請書にデータを添えて提出しなくてはならず、かつ適切なアルゴリズムに従うべきである。

B. 新しいNDA、BLA、補遺に添えたファーマコゲノミックデータの提出

セクション 314.50 では NDA 提出の必要条件を概説している;セクション 601.2 では BLA 提出の必要条件を概説する。§ 314.50 の序章で記しているように、「[NDA] 申請書には申請者が行う薬剤研究の全報告、および申請者があらゆる情報源から、あるいは他の手段で獲得した申請の評価に関わる薬剤の情報をすべて記す必要がある」。従ってこれらの規制に従うために、スポンサーには特定のファーマコゲノミック研究報告を NDAs に記載して提供することが義務付けられ、かつバイオロジクス申請書の徹底的な分析を認めるために、スポンサーはこうした報告を BLA に添えて提出しなくてはならない。しかしながら、こうした報告の範囲とフォーマットは情報の重要性や関連性によって異なるであろう。

§ 314.50 の次のパラグラフでは、特定の学科の提出必要条件を概説している。必要条件が記述される非臨床薬理学と毒物学提出が 314.50 (d) (2) に記述され、;人体の薬物動力学と § 314.50 の生物学的利用能の必要条件は 314.50(d) (3) に;そして臨床データ必要条件が § 314.50 (d) に記される。

セクション 601.2 では BLA 提出必要条件を概説している。セクション 601.2 では BLA 製造業者に対し、非臨床および臨床研究から得られ、製品が規定の安全条件を満たすことを明示するデータの提出を義務づけている。NDA スポンサー同様 BLA スポンサーも、BLAs に特定のファーマコゲノミック研究報告を添えて提供しなくてはならない。しかしながら、このような報告の範囲とフォーマットは情報の重要性と実用性によって異なるであろう。

薬品に関するファーマコゲノミックデータを生成あるいは所有するスポンサーは、提出する報告の種類を紹介するアルゴリズムを用いて、法的必要条件に応じることができる。 :

1. スポンサーが薬のラベルに表示しようとするファーマコゲノミックの研究報告、あるいは(簡略レポート、シノプシス、あるいは VGDS の形式ではない)完全な提出書類としての認可を支持するために用いられる科学的データベースの一部としての報告は、十分(完全な)ものを提供しなければならない。その報告には NDA や BLA の関連セクションにおける検査手続きや完全なデータに関する情報も含まれる。ファーマコゲノミック検査がすでに FDA によって認可されているか、あるいは FDA に提出される申請書のテーマである場合、検査そのものに関する情報は別項で提供される。

次の例はこのカテゴリーに属する。

- 薬品投与の選択、安全性の評価、患者の治療選択、あるいは有益な反応の観察について、スポンサーの科学的主張を支持するために用いられる臨床実験から得たファーマコゲノミック検査結果
- スポンサーが薬品のラベルに記載しようとするファーマコゲノミック検査結果
- 薬の投与、安全性、あるいは有効性をラベルに記載するのに不可欠なファーマコゲノミック検査