

2. ファーマコゲノミック検査結果が関連種における生理学的、異常生理学的、薬理的、毒物学的、あるいは臨床状態や結果に対する既知の有効バイオマーカーを構成しながらも、スポンサーがこれに依存せず、ラベルに記述することもない場合、その報告書を（概要あるいは VGDS のかたちではなく）簡略報告として FDA に提出しなければならない。（もしこのタイプのファーマコゲノミック検査がより大きい全体的な研究の一部として行なわれた場合、検査結果の報告はより大きい研究報告に取り入れられることができる。）
3. ファーマコゲノミック検査が生理学的、異常生理学的、薬理的、毒物学的状態か、関連種の結果に対する推定有効バイオマーカーを表す場合、簡略レポートの形で NDA あるいは BLA に添えて報告しなければならない。（もしこのタイプのファーマコゲノミック検査がより大きい研究の一部として行なわれた場合、省略された報告を研究全体の報告に添えればよい。）
4. 広範囲の遺伝子発現診断、血清あるいは組織サンプルの収集のような一般的な検証や研究情報、未知のファーマコゲノミック検査の結果、あるいは推定有効バイオマーカーの詳細な報告などは NDA や BLA に添えて提出する必要はない。安全あるいはプロダクトの有効性を決定する際、当局がこのような研究が適切であると見なさないため、§ § 314.50 あるいは 601.2 の提出必要条件是研究の概要を提出すれば十分であろう。しかし、当局はこのような VGDS における研究データの任意提出を奨励する。

未承認の NDA あるいは BLA に、ファーマコゲノミックデータを添え提出する是非の査定方法に関する追加のガイダンスは、付録 B を参照。

### C. 認可済みの NDA あるいは BLA の提出

新しい科学情報を認可済みの NDA あるいは BLA に添えて提出する必要条件是、§ § 314.81(b) (2) と 601.12 で概説してある。既知、あるいは推定有効バイオマーカーに関する非臨床あるいは臨床のファーマコゲノミック研究結果は、シノプシスあるいは簡略報告として年次報告の形で提出しなければならない (§ 314.81 (b) (2))。

他のタイプのファーマコゲノミック研究結果は規約で概説した提出必要条項 (§ 314.81 (b) (2)) を満たさない。しかしながら、このような報告は VGDS として任意に NDA あるいは BLA に添えて提出してもよい。

Pharmacoepidemiologic 研究 や観察による研究で集めたファーマコゲノミックデータは、このガイダンス（第 6 節参照）の勧告に応じて VGDS として申請者が提出してもよい。

### D. CFR21 58 の遵守

ファーマコゲノミック研究が 21CFR58 の条件に従う必要性について、数多くの疑問が持ち上がった。この条項では IND と NDA を支持する Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies 非臨床研究に対する基準 (GLP) について記述している。58.3(d) (21CFR58.3 (d)) では非臨床研究を以下のように定義づけている。「安全性を決定するため検体を、試験室条件の下に検査システムで将来性を見越して研究する生体内外の実験である。この用語には人間の被験者や臨床研究、動物における実地検査を用いた研究を含めない。この用語は検体に…の実用性があるか決定するために行う基礎的な検証の研究を含まない。」

(p11)

58 の必要条件は、法的意志決定を支持することを目的とした非臨床ファーマコゲノミック研究を含めて、安全性の調査結果を支持するために提出された非臨床研究に適用される。21 CFR パート 58 の規約に完全に応じることができなければ、スポンサーは研究報告書にこのようなデータが満たさないエリアを明示しなければならない (§ § 312.23 (a) (8) (iii) そして 314.50 (d) (2) (v))。先に論じたアルゴリズムに従い簡略報告、シノプシス、あるいは VGDS の形での提出資格がある研究は、58 に該当するものではない。

FDA は個別の長期的、非 GLP の前臨床研究の実行が不可能となる場合があることを認識している。このため FDA は GLP 研究から採取した組織のサンプリングを研究目的に使うことを奨励する。組織サンプルの採取と採取の理由は（例えば、検証および機能の研究、組織銀行）、プロトコルに明確に表示するべきである。調査目的のために研究からのサンプルの採取は、他の点で受理できれば、主な毒物学研究の GLP のステータスを無効にするものではない。組織サンプルがその後分析される場合、結果はシノプシスとして NDA に添えて報告するべきである。FDA もまた VGDS の形でのこうしたデータの受理に関心を持つであろう。もしこれらの研究の調査結果が、スポンサーにより研究中の化合物の安全に関わると考えられる場合（例えば、既知の有効バイオマーカーに関連づけられる）、調査結果は他の関連する非臨床研究結果同様、申請書に報告しなくてはならない (312.23 (a) (8)、312.32 (c) (1) (i) (B)、314.50 (d) (2))。

#### E. 申請書に依存しない研究から得たゲノムデータの任意提出

FDA はまた有効な IND、NDA、あるいは BLA を持たない研究者が、FDA に任意の情報を任意の提供を申し出た場合は、このガイダンスのセクション IV で記述したプロセスに従って、ファーマコゲノミックデータを受理する。

VGDSs はすべて提出書類付属のカバーレターにはっきりわかるように VGDS、あるいは Voluntary Submissions 任意提出書類と記すよう勧告する (付録 E 参照)。

#### v. VGDS のフォーマットと内容

分子が現在有効な IND、NDA、あるいは BLA の研究テーマであるか否かにかかわらず、FDA は薬品あるいは候補薬に関する検証の余地あるファーマコゲノミックデータの提出を求める。検証の余地あるゲノムデータは、遺伝子機能の包括的な分析を容易にすることを目的とした進化中の方法論を使った例えば、マイクロアレイ微細分析発現プロファイリング実験、遺伝子型や単一ヌクレオチド多形性 (SNP) のプロファイリング実験、その他の研究から生じる場合があるが、薬の投与、安全性の査定、効能の評価に関する明確な主張となるものではない。現在このようなコンセンサスのスタンダードが進化しているとはいえ、これはゲノムデータの提出や交換のためではない。そのためこのガイダンスは VGDS 用に特殊なデータフォーマットを勧めるものではない。

セクション III (C) で述べるような VGDS プロセスの目標達成のために、VGDS の内容と詳細のレベルは FDA が情報を解析して、独立してデータを分析し、結果を確認し研究の枠を超えた将来性ある遺伝子型・表現型相互関係を探究するに足りるものとするを勧める。しかしながらスポンサーに対し VGDS の提出が過度に負担と時間を負うものにするつもりはない。よって VGDS は以下のような様々なフォームでの提出が可能である：

- ・そのままの形、あるいは電子的に処理したデータと共に学会向け機関紙の記事として
- ・特殊なタイプの実験用に進化する一般スタンダードとして、例えばマイクロアレイ (微小分析) 発現データ用の Minimum Information About a Microarray Experiment マイクロアレイ実験についての最小インフォメーション (MIAME) スタンダードなど。内容が MIAME に類似しているアプローチを使えば、他の核酸交雑形成アレイ以外のテクノロジープラットフォームから生じる遺伝子型データやゲノムデータを含む VGDS のフォーマットが可能となる。
- ・遺伝子発現微小分析実験の完全な報告として、内容は例えば以下のような分析、前臨床あるいは臨床情報を添えても良い。
  - タイトルページ
  - 目次
  - 背景および科学的合理性
  - 第一次および二次研究の目標
  - 研究結果のシノプシスおよびサマリー
  - 研究デザインおよびサンプルコレクション
  - 分析デザインおよび記述
    - サンプルの加工と準備
    - RNA および DNA の品質の明示
    - 交雑の手続きおよびパラメーター
    - spike-in control スパイクインコントロールのような交雑の方法
    - 測定と定量化
    - Normalization controls 標準化コントロール
    - 複製 (交雑分析) の数、行った生物学的分析の数
  - データ分析
    - 統計学的分析
    - 使用した生物情報科学ツールとソフトウェア 遺伝子注釈のソース
  - 結果と結論、例えば、データ視覚化 (散布図、principle component analysis 原則成分分析 (PCA)、hierarchical clustering 階層的な分類 (ヒートマップ)) を含めて、発現プロフィールと結果の相互関係と関連しあう共同要因についての適切なインフォメーション
  - レファレンス

・マイクロアレイ microarray 研究と関わる追加研究情報には次のことが含まれる場合もある。

・順序付けあるいは他の評価分析による SNP 分析の確認

注 7 プラズマ A など「自然遺伝子学」2001年 365-371、29 <http://www.mged.org/workgroups/miame.html>.

(p13)

・従来の他の評価分析（例えばノーザンブロット、RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼチェーンリアクション（連鎖反応））による遺伝子発現の分析。可能な限り重要な遺伝子はすべて第二次評価分析で確認すべきである。しかしゲノムプロフィールが重要である場合、影響を受けた遺伝子を持つ選択部分母集団を試すことが適切であるかもしれない。

・遺伝子発現の変化以外の endpoint 終端を調べる代わりにのアプローチは、ある特定の状況下（例えば、免疫組織化学あるいはウエスタンブロット、試薬が利用可能な場合）でも同様に適切であるかもしれない。

## 6. ファーマコゲノミックデータ提出のプロセス

スポンサーはデシジョンツリーを参考にしながら（付録 A-C 参照）、次の勧告に従ってゲノムデータを提出すべきである。

- ・必要とされる提出に対して、完全レポート、簡略レポート、あるいはファーマコゲノミック研究の概要は通常の方法で IND、NDAs あるいは BLAs に添えて提出すべきである。
- ・候補薬あるいは独立型任意提出（申請と関係がない提出）の場合、スポンサーは任意ゲノムデータ提出とはっきり表示したパッケージ（VGDS）を提出すべきである。実際に使用できる任意提出カバーシートを付録 E に添えている。既存の IND、NDA、BLA と関連する VGDSs の場合、任意提出カバーシートにはレファレンスナンバーを記載して頂きたい。

## 7. 任意ゲノムデータ提出の当局による審査

FDA は申請審査プロセスにおいて、ファーマコゲノミックデータをどのような形で利用するのか、多くの質問を受けた。こうした質問は以下の関心を反映したものである。すなわち FDA が新たな問題を提起し、ファーマコゲノミック研究から得た結果に基づいた追加データを要求する、予備的ファーマコゲノミックデータに基づいた新たな研究が要求あるいは提案される、部分母集団におけるファーマコゲノミック結果に基づき指示集団の数が絞り込まれるかまたは制限される、あるいは後追い分析によってファーマコゲノミックによる母集団分割に基づき様々な反応が示された後、部分母集団における新たな研究が求められる、という関心の表れである。このようなデータ解析のエキスパートであるスタッフが確保できるかについても関心を持たれている。

FDA は INDs、BLAs あるいは NDAs に関する法的意志決定に際して、任意のプロセスを通して提出されたゲノム情報は参考にしない。

VGDSs は学術ファーマコゲノミック審査グループ（IPRG）によって検討される。審査プロセスの目的は、ゲノム研究評価の経験を持つ科学の専門スタッフが、直接データの分析と審査に参加することを保証するものである。データ分析の目的は科学上そして有効な情報の獲得であり、法的意思決定のためではない。スポンサーが VGDS を提出後、追加情報によって § 312、314、あるいは 601 に従った提出必要条件が新たに求められる場合、スポンサーは研究あるいは市場申請にデータを添えて再提出しなければならない。義務的提出に対してはこのガイダンスで記述した適切なアルゴリズムに従うべきである。同じくファーマコゲノミックデータが IND、NDA あるいは BLA の一部として提出される際、審査局が IPRG に意見を聞く場合もある。

(p14)

IND プロセスの種々の段階における治験や、短期長期使用薬の市場販売をサポートするために必要な、動物及び生体外の毒物学データベースは十分に確立している。新たな動物ゲノムの安全性確認テストで代替物を用いたり追加で行う趣旨の提案は、通常国際的な科学薬品の開発共同体を含めた一般的プロセスを通じて行われるであろう。もし FDA がこれまでの経験から（例えば提出書類の結果を評価したり、諮問委員会の意見を聞き入れたりなど）、特定のファーマコゲノミック検査に重要性を見出した場合、その研究結果についてスポンサーに通知する。

上で論じたように、特定の薬代謝酵素に対するファーマコゲノミック検査のうち、人体で既知の有効バイオマーカーと見なされるのは現在ごく少数である。FDA が比較的新しいタイプのファーマコゲノミックデータ（例えば、副作用のリスク増加を予測する、あるいは有効的な反応の可能性拡大を指摘するような結果）をどう評価するかについて、かなりの関心が寄せられた。FDA は他の分野でこうした問題を取り扱ってきた経験が豊富である。こうした経験がいかにファーマコゲノミック研究に生かされているか示す例を紹介したい。

- ・薬代謝表現型の記述と、その投与に関する効果の議論は通常ラベルに表示される。この情報からファーマコゲノミック検査を推定するのは容易である。
- ・個人の副作用（例えば co-morbid 条件、肝臓障害のような新陳代謝の感受性、あるいは付随する薬餌療法）や効果拡大の条件、共同要因は数多く存在する。

このようなケースにおける FDA の通常のアプローチは、起こりうる相互作用や関連する共通要因、予防措置に関するアドバイス等をラベルに表示するよう要請することであった。スポンサーが重大な副作用を起こし得る患者を特定できる新たなファーマコゲノミック検査を発見した場合、スポンサーと FDA 両方が該当集団の中で相互関係を探究することに多大な関心を抱くであろう。しかしながらもし該当個体数全体における薬品開発について、スポンサーも同様に前向きであれば、FDA はそのメリットに基づくセーフティデータベースを査定する。スポンサーが単独でファーマコゲノミック検査に基づき、ある特定の患者を除外した集団を対象とする薬品開発を決定した場合でも、FDA はファーマコゲノミック検査（診断として）と薬の共同開発を勧める。当局としては無効なファーマコゲノミック検査に基づき、リスクあるいは効果を予測した薬品など認可できないからである。

近い将来、薬毒性を予測するファーマコゲノミックバイオマーカーが特定され、全体的な薬開発と歩調をそろえていくことは十分考えられる。換言すれば、毒性の適切な予報指数を特定する従来の方法と足並みをそろえて薬品開発はなされるであろう。薬品のリスク効果のプロフィールが全ての target 集団で受容できた場合、適切なファーマコゲノミック検査の洗練と発展を目指す努力の完成を待たずして、その薬品は認可されることになるだろう。検査の予測する値が確立され、検査が（認められた方策としてあるいはサービスとして）商業的に利用可能になれば、薬品のラベル表示にデータが示されるようになるであろう。

- ・FDA は治療に反応する可能性が高いターゲット集団に、同様なテストを実地した経験がある。

数十年前に、幅広い効能がラベルに表示された。時を経ていっそう正確な診断が発展するにつれ、行われた臨床実験に基づいて、より表示を絞り込もうとスポンサーは探球した。薬品拒絶反応検査の有効性が増すにつれ、抗 HIV 療法の分野も同様に発展した。我々は治療に対する反応が強い部分母集団を予想するファーマコゲノミック検査を開発し続けるようスポンサーに奨励する。しかしながら、もし全体的な薬品開発がより大きい集団で追求される場合、有効性とリスク効果はその集団内で評価され、そして認可決定は全体的なデータベースに基づくことになるであろう。

このエリアにおいて FDA の活動に関心が持たれるのは、ファーマコゲノミック検査によって部分母集団における安全性と有効性の蓋然性について、決定的な答えが下される可能性が高いという認識があるからだ。確かにこのような特殊性が時折発生することもあり（例えば、プロダクトが特定の目標分子を抑制するよう設計される場合）、そしてこのような場合、診断検査の早急な開発が大いに奨励される。しかしながらこうしたケースが一般化することはないであろう。大半の場合、遺伝子型あるいは特定の遺伝子発現プロファイルが副作用や有効な反応、いずれかの蓋然性に影響を与えたとしても、それは多くの要因の 1 つにすぎない可能性が高い。このためファーマコゲノミックバイオマーカーは、通常臨床領域では他の非ゲノムの予測マーカー同様に処理することができる。

## 用語解説

次に紹介する定義はこのガイダンスで解説するプロセスで用いるためであり、この全分野で広く利用されることを目的としたものではない。

**バイオリジカルマーカー(バイオマーカー):**治療に介入による通常の生物学的プロセス、発病プロセス、あるいは治療の介入に対する薬理学的反応の指標として客観的に測定、評価される特質(注8)。

**ファーマコジェネティック検査:**移送、酵素の新陳代謝、受容器、他のタンパク質などの機能を暗号化する遺伝子の多形変化を含めた、薬品吸収、性質(薬物動力学)、薬品の機能(薬力学)に関するDNA配列の個人間の差異を研究するための分析

**ファーマコゲノミック検査:**ゲノム全体や候補遺伝子、単一ヌクレオチド多形性(SNP)マップ、単膜式種マーカーの個人間による変化、あるいは薬理学的機能と治療への反応に関わる可能性がある遺伝子の発現や、不活性化における変化を研究する分析。場合によっては変化のパターンやプロフィールは、個々のマーカーの変化よりはむしろ関連あるバイオマーカーである。

**有効バイオマーカー:**確立した性能を持つ分析検査で測定され、科学的枠組みが確立しその検査結果が生理学的、毒物学的、薬理的に、あるいは臨床面で重要性を持つ一連の証拠が存在するバイオマーカー。バイオマーカーの分類は状況に応じて変わる。同様にバイオマーカーの有効性も状況に応じて変わり、有効性の基準はバイオマーカーの利用目的に応じて変わる。臨床上有効性(中毒性、有効性、投薬の予測など)や疫学/被験者集団のデータ(遺伝子型-表現型の関連性の強度)などは、状況の変化と有効性を決めるのに必要な基準の決定に用いるアプローチの例である。

・**既知の有効バイオマーカー:**確立した性能を持つ分析検査で測定され、検査結果の生理学的、毒物学的、薬理的、あるいは臨床上の重要性について医学や科学界で広く認められるバイオマーカー

・**推定有効バイオマーカー:**確立した性能を持つ分析検査で測定され、科学的枠組みや、検査結果の生理学的、毒物学的、薬理的、あるいは臨床上の重要性を解明するような一連の証拠が存在するバイオマーカー。推定有効バイオマーカーは例えば以下の理由のどれか1つに該当するために、既知の有効バイオマーカーの地位にまでは達していない場合がある。—その重要性を説明するデータが1つの企業で作成され、一般的な科学的検査資料として入手できない場合。

注8 バイオマーカーの定義に関する調査委員会「バイオマーカーと Surrogate Endpoints: 望ましい定義と概念的枠組み」臨床薬学&治療学 2001年3月69号 N.3

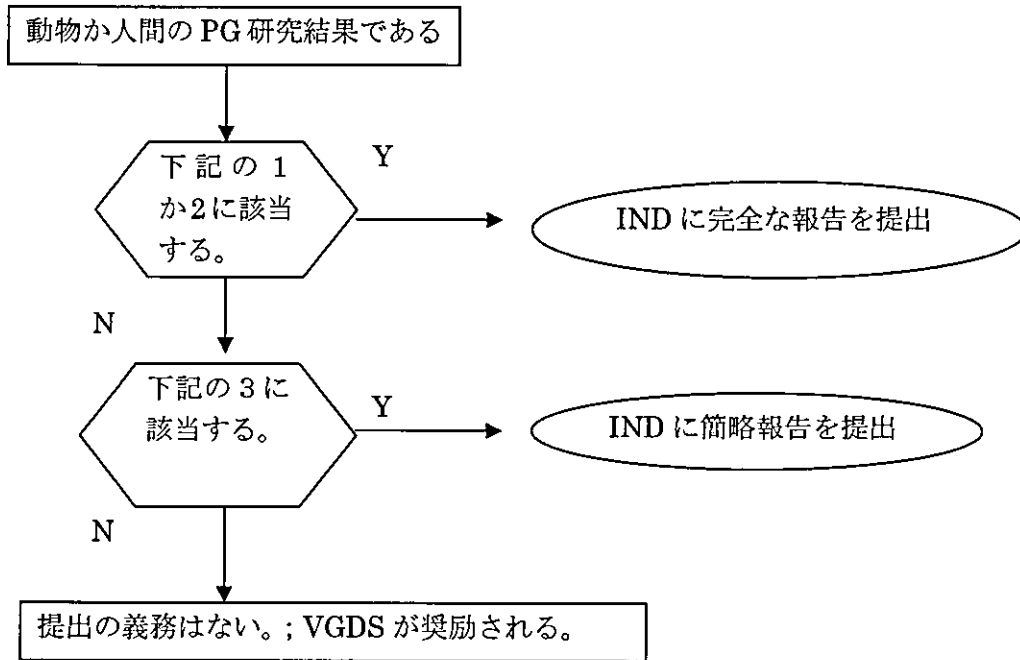
- 一非常に示唆には富むが、その重要性を実証するデータが決定的なものではない場合。
- 一結果を外部から確認しなかった場合。

任意ゲノムデータ提出(VGDS):FDAに任意に提出されるファーマコゲノミックデータの名称。



## 付録 A:IND に提出するファーマコゲノミック(PG)データ

ファーマコゲノミック研究の報告は下記のディシジョンツリーに従い、ここに指示したフォーマットあるいはガイダンス本文に従って IND に添えて提出するべきである。



ファーマコゲノミックデータは以下のいずれかに該当した場合、312.23 の規定に従って IND に添えて提出しなければならない。

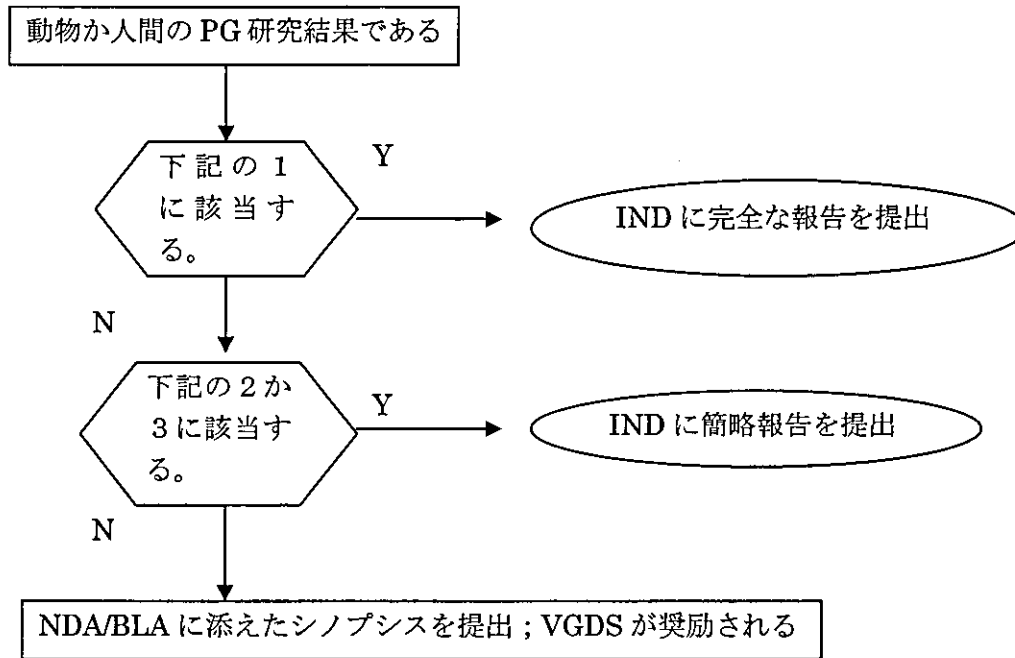
1. 検査結果が特殊な臨床審査に関する意思決定、あるいは安全性を支持するための動物実験で用いられる場合。(結果が薬品選択、臨床試験の安全確認モニターの資格基準、被験者の分類に影響するような場合)
2. スポンサーが検査結果を例えば薬理学的機能のメカニズム、薬品投与の選択や、薬品の安全性と効果に関する科学的主張を裏付けるために用いる場合。
3. 検査結果が人間における生理学的、異常生理学的、毒物学的、あるいは臨床上の状態や結果に対する既知の有効バイオマーカー、あるいは動物研究における安全結果に対する既知の有効バイオマーカー、あるいは人体への安全性研究における推定有効バイオマーカーを構成する場合。バイオマーカー（ヒトの CYP2D6 のステータスなど）に関する情報が上記の 1 か 2 の目的に使用されない場合、情報は簡略報告として IND に添えて提出できる。

以下に該当する場合は IND に添えた提出は必要ないが、任意提出が奨励される(すなわち情報が 312.23 の基準を満たさない場合)

4. 情報が人間や動物の細胞における一般的遺伝子発現への探求、あるいはそこから得た研究データあるいは、被験者の単一ヌクレオチド多形性分析である場合。
5. 情報がバイオマーカーの有効性が確立していない検査システムから得た結果で構成される場合。

付録 B:新しい NDA、BLA、補遺へのファーマコゲノミック(PG)データ提出

ファーマコゲノミック検査は下記のデシジョンツリーに従い、ここで示されたフォーマットか、ガイダンス本文の形で NDA に提出するべきである。



1. スポンサーが薬品のラベル表示、あるいは検査の手続きや完全なデータも含め、NDA や BLA の関連セクションにおける完全な提出（簡略レポートやシノプシス、VGDS の形式ではない）としての認可を裏付けるために用いる科学的データベースの一部として検査結果を用いる場合。ファーマコゲノミック検査がすでに FDA に認可されている、あるいは提出した申請書のテーマである場合、検査結果そのものに関する情報は相互参照によって提供できる。

以下の場合がこのカテゴリーに該当する。

—薬品投与、安全性、患者の選択、効果についてスポンサーが科学的主張を裏付けるために用いているファーマコゲノミック検査結果。

—スポンサーがラベル表示への記載を計画しているファーマコゲノミック検査結果

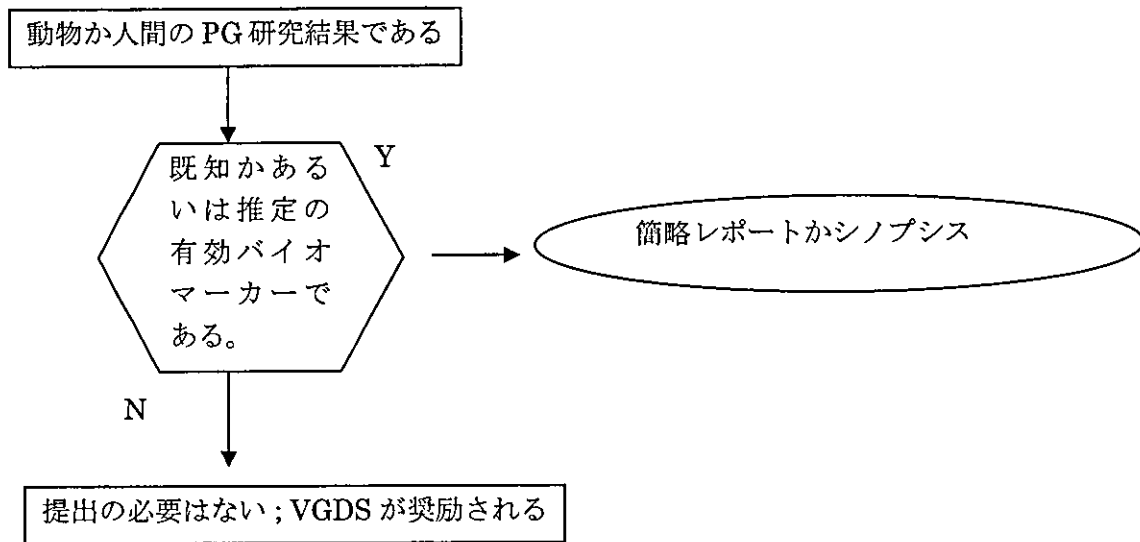
—薬品ラベル表示において記載される投与、安全性、効果を達成するために欠かせないファーマコゲノミック検査結果

2. 検査結果が関連種における生理学的、異常生理学的、薬理学的、毒物学的、臨床的状态や結果に対する既知の有効バイオマーカーである。簡略レポートとして（シノプシスや VGDS ではない）FDA へ提出する。この種のファーマコゲノミック検査がより大きな研究全般の一部として行われた場合、検査結果の報告は研究全体のレポートに組み入れることができる。

3. 検査結果が関連種における生理学的、異常生理学的、薬理学的、毒物学的、臨床的状态や結果に対する推定有効バイオマーカーを示す。簡略レポートとして FDA に提出する。この種のファーマコゲノミック検査より大きな研究全般の一部として行われた場合、研究全般の報告に簡略レポートを添付すればよい。

4. 広範な遺伝子発現スクリーニングのような一般的探求や研究から得た情報、血清や組織標本の収集、NDA や BLA に対して、既知あるいは推定いずれの有効バイオマーカーでもないファーマコゲノミック検査結果は、提出の必要がない。FDA はこうした研究を薬品の安全や効果を決定する上で適切なものとは見なさないため、研究のシノプシス提出によって 314.50 か 601.2 の提出必要条項が満たされる。しかしながら FDA は NDA や BLA に添えて提出される VGDS の形で研究データの任意提出を奨励する。

付録 C: 認可された NDA, BLA 補遺へのファーマコゲノミック (PG) データ提出



付録 D：ファーマコゲノミック提出早見表

データ提出先	IND	新しい（無認可）	認可済み NDA、BLA NDA, BLA, 補遺
既知の有効バイオマーカー	21CFR312 . 23(a)(8),(9),(10)(iv)(11) に従って提出しなければならない。	21CFR314.50 および 601.2 に従って提出しなければならない。ガイダンスのセクション IV.B.参照	年次報告における 21CFR314.81 に従って提出しなければならない。かつシノプシスカ簡略レポートとして 601.12 に従って提出すべきである。
推定有効バイオマーカー	提出の必要がない。(注9) FDA はこうしたデータを VGDS の形での任意提出を歓迎する。	FDA はガイダンスのセクション IV.B のアルゴリズムを使った提出を奨励する。	年次報告における 21CFR314.81 に従って提出しなければならない。かつシノプシスカ簡略レポートとして 601.12 に従って提出すべきである。
探求あるいは研究ファーマコゲノミックデータ	FDA は VGDS におけるこうしたデータの任意提出を歓迎する。	FDA はガイダンスのセクション IV.B のアルゴリズムを使った提出を奨励する。 FDA は VGDS の形でのこうしたデータの任意提出を歓迎する。	FDA はこうしたデータの VGDS での任意提出を歓迎する。

注9 人体への安全性研究で用いる場合を除く。

## 付録 E: 任意提出カバーシート

すべての CDER 任意ゲノムデータ提出書類はこのカバーシートを添付して下記の住所に送付の事。

FDA/CDER

MD20705-1266

ベルツウィル アメンデールロード 5901-B

セントラルドキュメントルーム

### 注意

## 任意ゲノムデータ提出書類

申請番号 (独立 VGDS への初めての提出の場合は白紙で)

最初の提出

次の提出

CDR で処理後は直接 IPRG(HFD- 850)へ送付の事。

# 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  
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 手続き上



拘束力なき勧告  
ファーマコゲノミックデータ提出書類  
付録:要請、あるいは任意提出の例

ガイダンス「ファーマコゲノミックデータ提出書類」のこの付録の目的は、21 CFR 312、314、あるいは601 (RGDS) に従って要求されるファーマコゲノミックデータ提出に対して任意 (VGDS) ファーマコゲノミックデータ提出する適切な時期を説明するものである。質問のある方は、完全なガイダンスを参照するか、あるいは関連センターと連絡を取って頂きたい。種々のトピックエリアの例を以下のフォーマットを使って紹介していく：

シナリオ 提出のタイプ 合理的説明

トピックエリア：新陳代謝酵素

**シナリオ1:** IND 開発の間に、スポンサーは主要な人種人口統計学上のグループに選ばれたボランティア健康者の、新しい分子エンティティー (NME) の単独および多角的投与薬物動力学研究を行なう。NME は主に不活性代謝産物 CYP2C19 によって代謝される。スポンサーはボランティアの CYP2C19 遺伝子型を算定し、クリアランス表現型を判断して、薬の投与を遺伝子型グループに基づき個別化する必要があるか決定する。

**提出のタイプ:**

完全な報告 (IND) が必要とされる

**理論的根拠:**

スポンサーはテスト結果を、(このドキュメントの図 2 で記述されるように)、「行動の薬理学的メカニズム、投与量と投与のセレクションあるいは安全性と薬の有効性に関し科学的主張を裏付ける」ために使う。

**シナリオ2:** スポンサーは目標表示の患者に NME の第3段階臨床実験を行なう。NME は主に親分子と同等の活性代謝産物 CYP2D6 によって代謝される。スポンサーは CYP2D6 分類に対してランダムに選択した下位グループの遺伝子型を決め、対立遺伝子型と薬剤投与、臨床結果の間の関連を探究する。臨床結果において遺伝子型の間で若干の相違を示す。情報は NDA 提出書類中に仮ラベルの型で表示される。

**提出のタイプ:**

完全な報告 (NDA) を必要とする

**理論的根拠:**

(このドキュメントの図 B1 の通り)、スポンサーは薬品のラベルにテスト結果を表示する。

**シナリオ3:** スポンサーが target indication 目標表示の患者に NME の第3段階臨床実験を行なう。NME は主に親分子と同等の活性代謝産物 CYP2D6 によって代謝される。試験完了後スポンサーは CYP2D6 分類に対し、ランダムに選択された下位グループの遺伝子型を決定し、遺伝子型とクリアランスバリューとの関連を探究する。スポンサーは結果をラベルには表示しない。

**提出書類のタイプ:**

簡略報告 (IND あるいは NDA / BLA) を要する

**理論的根拠:**

テスト結果は意志決定あるいは (図 A1 あるいは A2 の通り) 科学的主張、や薬品のラベル表示で、あるいは (図 B1 の通り) 科学的なデータベースの一部として使われることはなかったが、CYP2D6 は既知の有効バイオマーカーである。そのために、(図 A3、このドキュメントの図 B2 の通り)、検査結果を簡略報告として提出しなくてはならない。

(p1)

**シナリオ4:** スポンサーは酵素抑制剤として ketoconazole を投与しながら健康なボランティアにおける NME, CYP3A の薬品の相互作用を研究する。研究の後に、被験者はその CYP3A5 対立遺伝子の遺伝子型が特定され、AUC の個人間の可変性へのこの多形性の相関的な貢献が決定される。

**提出のタイプ:**

IND に従った提出に対し、これらのデータは VGDS として提出できる。NDA/BLA に従った提出に対しては、シノプシスの形で提出が求められ、データの VGDS が奨励される。

**理論的根拠:**

テスト結果は (図 A1 あるいは A2 の通り) 意志決定、あるいは科学的な主張や薬品のラベル表示、あるいは (図 B1 の通り) 科学的なデータベースの一部として使われてはいない。さらに CYP3A5 の多形性は広く研究されておらず、そのためにいずれも (図 A3、B2、あるいは B3 の通り) 推定有効バイオマーカー、あるいは既知の有効バイオマーカーのいずれでもない。この遺伝子型についての情報は (このドキュメントの 図 A4 あるいは B4 の通り) 検証の余地がある。

**トピックエリア: トランスポーター**

**シナリオ1:** スポンサーがボランティア被験者における第1段階 bioavailability 研究を行なう。NME は ABCB1 の基質である。研究の終了後スポンサーは対立遺伝子に対する被験者の遺伝子型を判定する。データは AUC における個人間の可変性の原因を探究するために使われる場合もある。

**提出のタイプ:**

IND の下における提出に対しては、これらのデータは VGDS として提出することができる。NDA/BLA の下での提出に対しては、データはシノプシスの形で提出が要請され、データの VGDS が奨励される。

**理論的根拠:**

テスト結果は (図 A1 あるいは A2 の通り) 意志決定や、科学的な主張や薬品のラベル表示、あるいは (図 B1 の通り) 科学的なデータベースの一部として使われてはいない。さらに ABCB1 の多形性は十分に確立されていない。種々の SNP の P・gp 活動に関する矛盾するデータは発表された報告では異なっており、そのために (図 A3、B2、あるいは B3 の通り) 推定有効バイオマーカー、あるいは既知の有効バイオマーカーのいずれでもない。この遺伝子型についての情報は今後の検証が必要であるとみなされる (このドキュメントの 図 A4 あるいは B4 の通り)。

**シナリオ2:** IND 開発の間に、スポンサーが目標表示の患者に NME の第3段階臨床実験を行なう。NME は ABCB1 の基質である。スポンサーは遺伝子型に基づく二つの異なった治療と摂生を用いる前に、ABCB1 対立遺伝子に対する患者の遺伝子型を判定する。

**提出のタイプ:**

完全な報告 (IND) を要する。

**理論的根拠:**

(このドキュメントの 図 A1 の通り)、検査結果は病院の意志決定投与選択に影響を与える) で用いられる。

**トピックエリア: レセプター**

**シナリオ1:** IND 開発段階の間に、スポンサーが既往症分析に基づいて、5-HT<sub>1A</sub> Ser22 対立遺伝子が SSRI 抗うつ薬に対する反応の鈍さと関連すると報告した。次の臨床実験で、スポンサーは薬の有効性プロフィールを強化するために、このマーカー遺伝子型を持つ患者を調査から除外する。

**提出のタイプ:**

完全な報告 (IND) を要する

**理論的根拠:**

(図 A1 の通り)、データが臨床意志決定 (エントリー基準) で使われる。

**トピックエリア : 臨床結果 – 有効性**

**シナリオ1:** IND 開発段階の間に、自己免疫疾患の治療のための単一クローンの免疫抗体を研究するスポンサーが、プロダクトの静脈点滴への過敏症反応を予示する MHC 遺伝子マーカーを発見。スポンサーはまた点滴の4週間後の免疫抗体の血清濃度が、最初の点滴反応が進んだ患者の間で際立って低くなっていると判断。スポンサーは臨床研究の見込みがあるすべての患者に点滴反応を予示する MHC マーカー遺伝子を判定。点滴過敏症 (点滴反応が発展したかどうかにかかわらず) を予示する遺伝子型を持つ患者が、統計学的に免疫抗体に対する反応が際立って減少したことを証拠づけると決定される。スポンサーは薬の効果の記述において、遺伝子の分類を用いて有効性が改善されたことを強調しようと発案。スポンサーは薬の有効性プロフィールを強化するために、このマーカー遺伝子型を持つ患者をテストから除外する。

**提出のタイプ:**

完全な報告 (IND) を要する

スポンサーがラベル表示を考えている場合、ファーマコゲノミック診断テストを開発するよう奨励する (既に利用可能でない場合)。

**理論的根拠:**

(図 A2 の通り)、データは臨床意志決定 (エントリー基準) で使われる。

**トピック エリア: 臨床結果 – 安全性と有効性**

**シナリオ1:** 臨床実験で、新しい調査薬で反応を示した人と示さない人の遺伝子プロフィールを比較するために、反応を予見する可能性がある 160 の既知の病気関連の遺伝子と 140 の遺伝子の遺伝子発現プロフィールに対して、乾癬症の生体検査を実地する。従来の基幹臨床測定も有効性と安全性の所見を調べるため実地される。調査の目的は有効性や副作用に関連、あるいはそれを予見するために使用可能性がある遺伝子発現パターンを特定することであるが、当面スポンサーは遺伝子情報をラベル表示する意志はない。

**提出タイプ:**

IND に従った提出に対し、これらのデータは VGDS として提出することができる。NDA/BLA に従った提出に対し、シノプシスの形での提出が要請され、データの VGDS が奨励される。

**理論的根拠:**

検査結果は (図 A1 あるいは A2 の通り) 意志決定や科学的主張で使われていない。さらにこれらは研究データであって、そのためにいずれも (図 A3、B2、あるいは B3 で記述されたような) 推定有効バイオマーカー、あるいは既知の有効バイオマーカーのいずれでもない。(このドキュメントの図 A4 の通り)、データは検証の余地ありと考えられる。

**シナリオ2:** スポンサーは3年前に IND をファイルした。臨床実験の間に、有効性が認められず薬の開発は断念された。にもかかわらず薬は若干の興味深い薬理学的作用を示し、スポンサーが更なる調査を行うこととなった。スポンサーは薬品でネズミと犬における一連のゲノム研究を行ない、異なった症状に対する薬品開発計画に導く画期的な薬理学のプロフィールを見いだす。

**提出のタイプ:**

これらのデータは VGDS として提出することができた。

**理論的根拠:**

(p3)

テスト結果は（図 A1 あるいは A2 の通り）意志決定、あるいは科学的主張で使われていない。さらにこれらは研究データであり、そのためにいずれも（図 A3 の通り）推定有効バイオマーカー、あるいは既知の有効バイオマーカー（このドキュメント図 A4 の通り）いずれでもない。データは検証の余地ありとみなされる。

**シナリオ2.1** ネズミと犬のファーマコゲノミック研究結果に基づき、スポンサーは IND の開発段階の間に、化合物の安全性や有効性に関する後の臨床実験で 25 の遺伝子の下位グループを査定することを選択。

**提出のタイプ:** 完全報告 (IND) を要する

**理論的根拠:**

スポンサーはテスト結果を、例えば薬品作用の薬理学的メカニズムや、薬品投与の選択や薬品の安全性と有効性に関する科学的主張を裏付けるために使っている（図 A2 の通り）。

#### トピックエリア: 非臨床上の安全性

**シナリオ1:** 血管炎は主要な薬品関係の非臨床安全シグナルであり、毒性の根幹をなすメカニズムはわかっていない。それは通常組織病理学によって確認される。スポンサーは新しいネズミ遺伝子チップマイクロアレイテクノロジーを使って 8 千の既知の遺伝子をプロファイルし、毒性のメカニズムを調査して、対照実験とは異なる治療を施したネズミの遺伝子バイオマーカーのパターンを見ることができるともかもしれない。

**提出のタイプ:**

IND に従った提出に対し、これらのデータは VGDS として提出することができた。NDA/BLA に従った提出に対しては、シノプシスという形で要請され、VGDS のデータが推奨される。

**理論的根拠:**

テスト結果は（図 A1 あるいは A2 の通り）意志決定や科学的主張では使われていない。さらにこれらは研究データであり、そのために（図 A3、B2、あるいは B3 の通り）推定有効バイオマーカー、あるいは既知の有効バイオマーカーのいずれでもない。（このドキュメントの図 A4 の通り）、データは検証の余地ありと考えられる。

**シナリオ2:** スポンサーが 1 年前に IND をファイルした。比較的長い臨床試験計画をサポートする subchronic 毒性テストを実地する間に、スポンサーはネズミが白内障を起こすことに気付く。この発見により安全性が懸念され、スポンサーは毒性のメカニズムを明確にするために toxicogenomic 研究を行なうことを選択する。スポンサーはメカニズムが人には関連しないことを見いだして、データを人体への安全性と白内障のリスクがないことを主張するために使用。

**提出のタイプ:** 完全な報告 (IND) を要する。

**理論的根拠:**

スポンサーは例えば、薬理学的作用のメカニズム、薬剤投与のセレクションや薬品の有効性（図 A2 の通り）に関する科学的主張を裏付けるために検査結果を用いる。

**シナリオ3:** IND 開発の間に、スポンサーは新しい薬の分類を調査しながら、医療の発展のために有効性スクリーンに期待を示す薬のベスト 20 を選択しようとする。IND はまだファイルされていない。スポンサーは優先順位付けに役立つよう遺伝子発現プロファイルにおける相違を査定することを選択。データは動物研究あるいは細胞培養研究から生成される場合もある。スポンサーは 20 の薬品の遺伝子発現変化を比較したプロファイルが、毒性を最小限に抑えながら、最大の効果を持つ薬品を選択に役立つかもしれないと見ている。データは化合物の選択を補助するために生み出され、提案された臨床調査の安全性をサポートするのが目的ではない。

(p4)