

初めに

一般のコメント

書面によるご意見や提案は当局宛て5630フィッシャーズレーン食品薬品管理局認可証管理部20852MDロックビル(HFA-305)ルーム1061に提出されたい。あるいはインターネットによるご意見は<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>まで。コメントには認可ナンバー2005D-0068を添付されたい。当局がコメントを反映するのはドキュメントを次回改訂あるいは更新する場合である。

追加コピー

追加コピーは以下のインターネットで入手できる。

<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1551.pdf> あるいはファクシミリでご希望の方は、タッチトーン式電話にて800-899-0381か301-827-0111CDRHファクツオンデマンドシステムにご連絡頂きたい。システムへのエンターは1を押す。セカンドアナウンスが聞こえ次第1を押せばドキュメントが注文できる。ドキュメントナンバー1551の後に記号#を押す。申し込み終了のアナウンスが入る。このガイダンスの利用法や内容についてのご質問はこちらまで：240-276-0443 コートニー・ハーパー宛てかまたはメールの場合 courtney.harper@fda.hhs.gov まで

目次

- 1. 序章 p4
- 2. 背景 p5
- 3. 簡略 510(K)提出書類の内容とフォーマット p5
- 4. 適用範囲 p7
- 5. 健康へのリスク p8
- 6. 装置の既述 p9
 - 使用目的 p9
 - 検査の方法 p9
 - 検査のアルゴリズム p10
 - 検査結果 p10
- 7. 動作特性 p10
 - 分析前の要因 p11
 - 品質管理 p11
 - 分析要因 p12
- 8. 方法比較 p13
 - 臨床上の有効性 p13
 - 研究サンプル p14
 - サンプル収集および状態管理 p14
- 9. ソフトウェア p14
- 10. ラベル表示 p15

製薬業界および FDA スタッフのためのガイダンス

クラス II 特別規制ガイダンス

ドキュメント: 薬代謝酵素遺伝子型特定システム

このガイダンスはこのトピックに関して食糧医薬品局 (FDA) の現在の考えを表明したものである。それはいかなる人に対していかなる権利を生み出すものでも付与するものでもなく、また FDA あるいは一般を拘束するために機能するものでもない。もし適用可能な法規と規制の必要条件を満たすアプローチが他にあれば、これを代用することも可能である。もし代替りのアプローチに関するディスカッションをお望みなら、このガイダンスの実行を担当する FDA のスタッフにご連絡を。適切な FDA のスタッフをご存知なければ、このガイダンスの表題ページの上に紹介した番号にお電話を。

1. 序章

このドキュメントは薬品代謝酵素 (DME) 遺伝子特定システムのクラス II (特殊コントロール) への分類をサポートする特別規制として開発された。DME 遺伝子特定システムは DNA を検査して、薬品代謝酵素を記号化するヒトの遺伝子型マーカーが存在するか否かを識別する目的で作られた装置である。この装置は治療選択を決定し、遺伝子型情報によって薬品を代謝する酵素を特定することで、個人に合った治療薬投与を行う補助として使用される。

このガイダンスは DME 遺伝子特定システムの分類を発表する「官報」通知と合わせて発行される。DME 遺伝子特定システムに対する 510 (k) 市場前通知を提出する企業は、特別規制ガイダンスに記載する問題に対処する必要が生じてくる。しかしながら、企業は自社装置がガイダンスの勧告を満たすか、あるいは他の何らかの方法で本質的同等の安全性と有効性を保証するものであることを示ささえすればよい。

FDA のガイダンスドキュメントは、このガイダンスを含めて、法的強制力を伴う責任を確立するものではない。ガイダンスはこのトピックに関して当局の現在の考えを記述するものであり、特定の法的規制もしくは法令の必要条件が引合いに出されない限りは、ただ勧告として見るべきである。当局のガイダンスにおける「すべき」という言葉の使用は提案や勧告としてであって、要求の意味ではない。

最も負担の軽いアプローチ

このガイダンスドキュメントで特定した問題は装置を市場に出すことが可能になる前に、対処すべきと考えられる問題を表明している。ガイダンスを発展させながら、我々は当局の意志決定に対する適切な法令の基準を慎重に検討した。我々はまた貴社がガイダンスで示唆する法令や規定基準に従ったり、我々が特定した問題に対処しようとする際蒙る負担を考慮した。我々はガイダンスドキュメントにおいて、提示された問題を解決する最も負担の少ないアプローチを考慮したつもりである。しかしながらもし問題に対処するより負担の少ない方法があると思われるなら、ドキュメントで概説した手続き、「負担の最も軽い少なく厄介な問題を解決するアプローチの提案」に従うべきであり、それはセンターのウェブページ、「<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>」で入手可能である。

(p4)

2. 背景

FDA は特別規制と一般規制を組み合わせることで、DME 遺伝子特定システムの安全性と有効性を合理的に保障するものとする。このタイプの装置を市場に出そうとするメーカーは (1) 21CFR807 サブパート E で述べられる市場前通知要請を含めた連邦食品、薬品、化粧品条項に従い、(2) このガイダンスで特定された DME 遺伝子型システムに関連する健康への特殊なリスクに対処し、(3) 装置を市場に出す前に FDA が下した本質的同等な決定を受理するべきである。

このガイダンスドキュメントでは DME 遺伝子特定システムの分類規制と product code プロダクトコードを特定する (セクション 4 - 適用範囲参照)。さらに、ガイダンスドキュメントの他のセクションでは FDA が特定した健康へのリスクを列挙し、メーカーに対し一般的コントロールと組み合わせて用いる方策を紹介する。この方策を用いればこうした分類に関するリスクに対処し、市場前通知審査 (510 (k)) を経て正式認可に到るであろう。このガイダンスは市場に出す前の通知提出特別要請に関する他の FDA のドキュメントを補足するものである。この問題に関しては CFR807.87 およびこの問題に関する他の FDA ドキュメント、例えば 510(k) マニュアル - 市場前通知: 510(k) - 医薬品に対する法的要請を参照すべきである。 <http://www.fda.gov/cdrh/manual/510kp1.html>

「新しい 510(k) パラダイム - 市場事前通知における実質的に同等であることを実証する代替のアプローチ - 最終ガイダンス注 1」で説明されたように、メーカーが従来型の Traditional 510 (k) あるいは 簡略 510 (k) のいずれを提出しても構わない。FDA は簡略 510 (k) が新しい装置の本質的同等性を証明する最も負担の軽い手段であると考えている。特に FDA が装置に対する提出書類の内容に関して勧告を与えるガイダンスドキュメントを発表した際有効である。あるいは、認可された自社装置の修正を検討しているメーカーは、特別 510 (k) を提出することで規制が軽減される場合がある。

3. 簡略 510(k) 提出書類の内容とフォーマット

簡略 510 (k) 提出書類には、装置とその用途、その用途の方向性をもれなく記述した proposed ラベルを含め、21CFR807.87 で特定された必須要素を添えなければならない。簡略 510 (k) の中で、FDA はサマリーレポートの内容が、21CFR807.87 (f) または (g) の範囲内においてデータを裏付けるに足るものとみなす場合がある。ゆえにサマリーレポートを添えることを奨励する。報告にはこのガイダンスドキュメントが装置開発や検査の間に、どのように活用されるか記述するべきである。またさらに検査データや、我々が特定したリスクに対処するために適用する受理基準を記述し、装置に特有の付加的リスクを書き添えるべきである。このセクションでは、我々が一般に推薦する他の項目のみならず、21CFR807.87 の必要条件の一部を実行するための情報を提案する。

注 1 <http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html>

カバーシート

カバーシートは明確に提出書類を 簡略 510 (k) と認知して、このガイダンスドキュメントのタイトルを付すべきである。

proposed ラベル表示

商標、使用目的、使用方法をもれなく記述したラベルを貼ることを提案する。(このタイプの商標のラベルに含むべき特定情報についてはセクション 10 を参照。)

サマリーレポート

サマリーレポートには以下の内容を含むことを勧める：

- ・装置とその使用目的。使用上の指示も同封すべきである注 2。(このタイプの使用目的と商標に含むべき特定な情報についてはセクション 6 参照)：
- ・装置デザインの記述。この記述には作業仕様書の完全な論考、および適宜装置の詳細かつ標識を付けた図案を添えることを勧める。
- ・特殊装置のデザインとこの分析の結果に加えて、一般的リスクプロファイルを算定するために使われるリスク分析メソッドの identification 鑑定。(一般にこの装置の使用に関わる健康へのリスクについてはセクション 5 参照。)
- ・メーカーのリスク分析で確認された付加的リスクに加えて、このクラス II の特別規制ガイダンスドキュメントで特定したリスクに対処する装置の特性に関する論議。
- ・メーカーがこのガイダンスドキュメントのセクション 7 と 8 で特定されたそれぞれの performance aspect に対処するために用いたか、あるいは用いるつもりである検査方法の概略。提案された検査方法に従う場合、その方法を引用し、記述する必要はない。もし提案された検査方法を修正する場合、その方法を引用してもよいが、修正の内容と理由を説明できるだけの情報を提供すべきである。

注 2 お勧めのフォーマットについては <http://www.fda.gov/cdrh/ode/indicate.html> を参照

各検査については（１）図表などの簡単明瞭な形での検査から得たデータ提出、あるいは（２）今後検査結果に応用する受理基準の記述、いずれでも構わない。注３（21CFR820.30 サブパートC－品質システム規制に対する design control も参照）

- ・もしメーカーが装置デザインあるいは検査を、認められたスタンダードに頼ることに決めた場合、次のいずれかを含めばよい：（１）製品が市場に出される前に検査が行なわれて、特定の受理基準を満たすという声明、あるいは（２）スタンダードに従うという声明注４。この声明は検査結果に基づくものであるから、スタンダードが記述する検査をメーカーが完了させるまで、声明を提出するのは適切ではないと我々は考える。更なる情報に関しては、法令のセクション 514(c)（１）(B) FDA のガイダンス、「本質的同等の決断におけるスタンダードの利用：製薬業界と FDA のための最終ガイダンス」<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html> を参照。

メーカーが FDA によって特定されたリスク、あるいは自社のリスク分析を通じて特定された付加リスクにどう対処したのか明確でない場合、我々は装置の動作特性の側面に関する付加的情報を求める場合がある。メーカーの承認基準の妥当性を算定するために必要となれば、我々は付加情報を求める場合がある。（21 CFR 807.87（１）に従い、我々は本質的同等性に関する結論に達するために必要な付加情報を請求する場合がある。）

簡略 510（k）を提出する代わりに、貴社は 21 CFR807.87 に従って要求され、このガイダンスで記述した情報とデータすべてを提供する、トラディショナル（従来型）510（k）を提出することもできる。トラディショナル 510（k）には貴社のすべての方法、データ、承認基準と結論を含むべきである。自社の認可された装置の修正を考えているメーカーは、特別 510（k）の提出を検討すべきである。

上の一般的な論議は、特別規制ガイダンスドキュメントに従う装置すべてに該当する。この特別規制ガイダンスドキュメントを、DME 遺伝子型特定システムの市場前通知にいかに関適用すべきかは以下で紹介する。

4. 適用範囲

21CFR 862.3360（プロダクトコード NTI）で記述したように、このドキュメントの適用範囲は次の装置に限定される：

21 CFR862.3360 薬代謝酵素遺伝子型特定システム

注３ FDA が承認基準に基づいて本質的同等性を決断する場合、問題となっている装置は各州連合の取引に導入される前に検査して、これらの承認基準を満たすことを示すべきである。完成した装置が承認基準を満たさず、このため認可された 510（k）に記述した装置とは異なる場合、FDA は提出元に対して、法的に承認され市場販売された装置（21CFR807.81（a）(3)の修正を算定したときと同様の基準を適用した上で、完成した装置を市場に出すために新しい 510（k）の正式認可が必要であるか決定することを奨励する。

注４ 「承認されたスタンダードへの準拠声明に求められる要素」（すべての市場販売前の通知「510（k）」提出書類のスクリーニングチェックリスト）参照

<http://www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html>

(p7)

薬代謝酵素遺伝子型特定システムとは、薬代謝酵素をコード化して、人間の遺伝子型マーカーの存在の有無を識別する DNA 検査で用いる装置である。この装置は個人に合わせた治療選択と治療投与を決定する補助として使用される。こうした治療に用いる薬品は主にシステムが提供する遺伝子型情報によって代謝する酵素が特定される。

多重検査である DME 遺伝子型特定システムは、臨床多重検査システムの器具類を用いてもよい。臨床多重検査システム用の器具は、21CFR 862.2570 に従って規制される。このような器具のガイダンスとして、製薬業界と FDA スタッフへのガイダンス「クラス II の特別規制ガイダンスドキュメント：臨床多重検査システムのための器具」がある。貴社の装置に臨床多重検査システム用の器具を備えた DME 遺伝子型特定分析が含まれるなら、1つの 510 (k) 内に両方の装置の情報を提出しても構わない。臨床多重検査システム（クラス II 装置）に用いる器具は DME 遺伝子型システムと併用してもよいが、ガイダンスドキュメント「代替試薬と instrument family」

(<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/950.pdf>) において入手可能) は、臨床多重検査システムの器具を用いた DME 遺伝子型システムには適用しない。

5. 健康へのリスク

正確に DME 遺伝子型を特定できなければ、患者管理決定も正確に行われず。こうした状況では薬品の代謝の増加もしくは減少のため、副作用の危険が伴う誤った薬や誤った分量が処方されることになる。同様に適切に遺伝子型結果を解析できなければ、表現型の誤った予測に至り、結果的に誤った患者管理決定に至ってしまうこともある。

このタイプの遺伝検査によって提供された情報は、医師による通常のモニタリングと併用して、治療の意志決定のために他のツールを補うために使うだけでよい。特定の DME 対立遺伝子が薬品代謝に与える影響は薬によって異なり、同じクラスの薬でも変化する場合がある。薬品の代謝に対する特定の対立遺伝子の効果は、一部の薬で十分に文書化されている。そのためにこのタイプの検査結果を解析する際、臨床医が専門的な判断を使うべきである。さらにこのタイプの分析から得た結果は、次のいずれかの場合患者の薬品反応の予測に使うべきではない。1) 対立遺伝子の薬品代謝酵素の活動が決定されなかった、あるいは 2) 薬品代謝のしくみが明確に確立されていなかった場合である。

下の図表で、FDA はこの文書で取り上げた DME 遺伝子型特定システムの使用に一般的に関わる健康へのリスクを特定した。下の図表に示されるように、これらの特定されたリスクを緩和するために勧められた処置は、このガイダンスドキュメントで紹介する。我々はメーカーが市場販売事前通知を提出する前に、装置に特有な他のリスクを特定するためのリスク分析を行なうことを勧める。市場販売事前通知にはリスク分析のメソッドを記述すべきである。もし貴社が代替のアプローチを使って、このドキュメントで特定したリスクに対処することを選択する、あるいはこのドキュメントに記述した以外のリスクを特定した場合、そのリスクに対処するために使ったアプローチを裏付ける十分な詳細を提供すべきである。

特定したリスク	奨励される緩和法
DME への遺伝子型コード化を正確に特定できない。	セクション 7, 8, 9
遺伝子型特定結果を適切に解析できない。	セクション 7、8、9 セクション 10

6. Device Description 装置の記述

貴社は 510 (k) で次の情報を記述するべきである。

使用目的

使用目的では検査が検出する対象となる遺伝子型、遺伝子型を検出することに関する一般的な臨床上の有効性、検査が対象を定める特定の集団を明記すべきである。使用目的には遺伝子型によってコード化される薬代謝酵素を明記すべきである。

検査によっては多数の使用目的（例えば、多数の DME）を持つものもあるかもしれない。多数の使用目的を裏付けるために別個の研究を必要とする場合、メーカーは各使用目的に対して別個の 510 (k) 申請書を提出するべきである。メーカーは多数の使用目的を持つ検査システムの申請書を提出次第、OIVD（体外診断機器評価案全部）の適切な審査部門に意見を求めるべきである。

検査の方法論

メーカーは遺伝子型検出装置で用いる方法論を、詳細に記述するべきである。例えば以下に示す要素が、装置に利用できる場合には記述するべきである：

- ・テストのプラットフォーム注 5（例えば、フロー cytometry、臨床多重検査システムのための器具）。
- ・分析の構成と spatial 位置的レイアウトあるいは、他の位置に固定されているプラットフォーム。
- ・もし可能であるなら、probe 調査材料を固体の表面に付けるのに用いた方法。
- ・オリゴヌクレオチド、プライマー、プローブその他の補足要素のシーケンスや特定。
- ・交雑条件、洗浄手続き、条件と乾燥させる条件（例えば、温度、時間の長さ）。
- ・特に擬似遺伝子あるいは sequence related 連続関連の遺伝子が存在するとき、sequence of interest を調べるプローブの特異性。
- ・貴社が提供する、あるいはユーザーのために勧める DNA 抽出のための方法論。
- ・バッファ、酵素、蛍光染料、chemiluminescent 試薬、他のシグナルの、そして顕著な拡大試薬、器具などの assay component（分析構成要素）
- ・貴社がユーザーに勧めるか、あるいは提供する外部規制。
- ・貴社の装置が検出しない遺伝子型のために生ずるミスコール（不正確な結果）を緩和する規制も含めた内部規制。

注 5 このセクションでリストされた要素の一部が instrumentation に適用できる。貴社が instrumentation 装置用に別個の 510 (k) を提出する場合、その 510 (k) における instrumentation 特有の要素を記述することができる。

貴社の装置のために適用可能である場合は、貴社は適宜品質管理 design specification を記述して以下のことに対処すべきである：

- instrument feature (例えば、probe 探針) の正確な配置とアイデンティティ。
- target 目標分子が様々な探針に接触する多重検査に対する、特定および非特定探針のクロス・ハイブリダイゼーション cross-hybridization の可能性。
- 多くの probe 探針が製造プロセスの間に扱われる多重検査に対して、探針の接触汚染の防止。

非標準の装置や方法を紹介したイラストあるいは写真があれば、斬新な方法論を理解する助けになる。

テストアルゴリズム

一部の DME 遺伝子内で多数の多形性が発見され、かつ一部の多形性は種々の対立遺伝子に共通である。このため貴社は DME 遺伝子型を報告するために、テストアルゴリズムをどのように開発したか適宜説明すべきである。

検査結果

貴社は臨床医の参考用に生成した検査報告（例えば、プリントアウト）の例を提供すべきである。これらの報告は適宜遺伝学の専門的な学会の現在の勧告と一貫するべきであり、そして医師/カウンセラーの規制のための適切な解析ガイドラインを添えるべきである。

報告には必要に応じて検査で特定された多形性、および検出のために使われた技術と方法論を記述すべきである。貴社はユーザーが特定の遺伝子型についての情報にアクセスできるようにするために（必要に応じて）遺伝子型解析、あるいは多形性予測を記述している代表的な参考文献を特定すべきである。我々は大半の 510(k)申請書に対しては、適切な参考文献の紹介が利用可能であると考えます。もしこのような支援の情報が入手できなければ、貴社は自社装置の臨床的正当性を示すために行なった臨床研究に基づく情報を提供すべきである。

7. 動作特性

貴社は 510 (k) に、下記に記した動作特性のそれぞれを査定するために使用した、研究デザインを詳述すべきである。例えば含むべき情報は以下の通りである。

- 貴社が（サンプルのタイプ、調合薬あるいはサンプルの出所、サンプルの数とそのサンプルの明確な使用目的も含めて）検査で使ったサンプルの記述。
- データを評価するために使った計算と統計上の分析の記述。
- プロトコルからの何らかの逸脱があった場合その説明。

下記に記述した動作特性のそれぞれに対して、貴社は 510 (k) にすべての結果と承認基準の明確な記述を添えるべきである。

下記に記した問題は、DME 遺伝子型の検出のために装置で用いるテクノロジーの種類を問わず一般に適用される。もし貴社が下記に言及される以外に、他の動作特性に対する主張を加える場合、それを裏付けるために用いた研究デザインおよび結果を記述すべきである。

Preanalytical 要因

前分析 preanalytical 要因の考慮は高品質の遺伝子検査のために重要である。もし貴社に DNA の抽出と組織サンプル検査のために試薬を用意する意図があるなら、preanalytical プロセスにおいて、プロダクトの再生能力、正確さと安定性に影響を与えるそれぞれのステップを実証して、この問題に対処するプロトコルと結果を 510 (k) に記述すべきである。メーカーの外部のサイト研究 (例えば、reproducibility, method 比較) には、preanalytical プロセスの査定を添えるべきである。

もし分析の一部として DNA 抽出と組織サンプルに試薬を用意するつもりがなければ、必要な試薬と分析インプット DNA の品質査定用の仕様書を提供し、ユーザーが適切な試薬を選べるようにすべきである。メーカーは 510 (k) で、こうした仕様書を決定するために用いた研究デザインと結果を記述すべきである。このときメーカーの装置の性能を確立する研究で、抽出方法がメーカーの検査の説明書に適合するものであれば、サイトがこれを自由に選択できるようにすることを勧める。こうすればメーカーは、装置パフォーマンスの preanalytical プロセスにおける変化から生じる影響を査定することができる。

メーカーは DNA 抽出を含めた自社の分析 (例えば血液、PBMC、口内の標本など) に対して推奨する DNA の出所すべての分析から、その分析の正確さと精度を評価すべきである。また同様に貴社が勧めるすべてのサンプルコレクションと保存オプション (例えば、ヘパリンによって保存された血液対 EDTA (エチレンジアミン四酢酸) によって保存された血液、保存したサンプル対新鮮なサンプル) を査定すべきである。適切な保存条件による妥当性検査には、サンプルと抽出したプロダクトの両方を含むべきである。

メーカーはすべての試薬と、推奨されたサンプルの安定性を評価すべきである。

品質管理

DME 遺伝子型特定システムには両方の積極的、消極的管理の両方を含むべきである。適切にシステムを吟味するために、サンプル構成と DNA 濃度を近付けるべきである。

貴社は品質管理と calibration material に関して以下のことを記述すべきである：

- ・貴社のシステムに含め、推薦する様々な管理の性質と機能。こうした管理は個々のテクノロジーによって異なるが、すべてのステップと重要な反応が適切に進行し、汚染やクロス交雑もないか、ユーザーが判断できるようにすべきである。
- ・value assignment と管理や calibrator material の妥当性を立証する方法。
- ・推奨する frequency を含めて、品質管理と calibration 手順を確立するための貴社の方法。

(p11)

我々は場合に応じて DME 遺伝子型特定システムの calibration 目盛り測定器を用意することを勧める。

分析的な要因

分析の精度とその限界

貴社はテストの分析の精度を実証すべきである。分析の精度とは、所定の正確さと精度で遺伝子型を検出する最小量のゲノム DNA と定義してもよい。同じくこの最小インプットを生み出すために必要とされる臨床サンプルの総量も、この最小量に近づけるべきである。さまざまな濃度においてゲノム DNA を含んでいるサンプルを使って、分析の精度を決定することを勧める。それぞれの DNA レベルにおいて自己複製する統計学的な決定数を検査すべきである。同様に DNA 濃度とサンプルの総量に照らして、分析の上限を決定するべきである。

干渉

メーカーは装置の交差汚染を必要に応じて査定するべきである。特に既知の遺伝子型のサンプルを代用して、影響を受けたと思われる物質を特徴づける研究を行なうべきである。交差反応に対する相同遺伝子の配列も査定するべきである。

干渉の可能性のある物質が常にサンプル標本によって取り除かれるわけではなく、サンプル標本に干渉することもある。そのために、我々は分析の際干渉の可能性のある物質の影響を特徴づけることを勧める。干渉する物質を検査用に選択することに対するガイドラインを含めたプロトコルの例は、「臨床化学における干渉テスト；認証済みガイドライン」(NCCLS 書類 EP7・A、2002 年)で詳細に記述される。干渉の可能性のある物質にはトリグリセリド、ヘモグロビン(血液以外の見本のために)、ビリルビン、脂質、普通の薬のような外来性化合物などの、血清に通常見いだされる化合物を含むことがある。

精度 (Repeatability / Reproducibility)

DME 遺伝子型特定システムの再生能力 reproducibility は十分に調査するべきである。「臨床化学装置の精度パフォーマンスの評価」(NCCLS ドキュメント EP5・A)そして「質的な検査パフォーマンスの評価のためのユーザープロトコル」(NCCLS EP・12A)には実験計画法、計算と performance claim パフォーマンスクレームを述べるためのフォーマット用のガイドラインが含まれる。以下の点を貴社の reproducibility プロトコルに統合することを勧めたい：

- ・分析内及び相互の再生能力を特徴づけられるように、研究を計画する
- ・貴社がユーザーに勧める手続きにおける濃度に近い、複合 DNA 濃度の適切なテストサンプルを使用する。突然変異とそうでない DNA の配列両方を含むべきである。さらに検査するサンプルやサンプルパネルの遺伝子型は、可能な限りテストに含められるすべての対立遺伝子を反映するべきである。
- ・reproducibility テストで使ったサンプルを、テストサイトにおいて「本当の」サンプル(例えば血全体、buccal swab 口内標本、あるいは他の使用目的マトリックス)を元に調査分析し、その際貴社が test labeling で勧めようとする手続きを模倣する。

(p12)

- ・それぞれに多数のオペレーターを備えた3つかそれ以上のサイトを添える。オペレーターは教育と経験の観点から、分析結果を使う可能性があるユーザーを反映するべきである。もし、検査がひとたび市場に紹介された際にユーザーがその検査を実行するために研修が必要であるなら、オペレーター研修に関する情報を提供すべきである。このような研修がユーザーに提供されない見込みであるなら、テストサイトにおいて(例えばパッケージに内の付録のような、proposed labeling 以外の) 追加の研修を提供するべきではない。
- ・reproducibility 研究で使った手順は、貴社がパッケージの付録でユーザーに勧める手順と同じものにする。
- ・システムの予想される機能を十分に検査するために、多数のプロダクトロットと多数の器具(もし器具が検査システムの一部であるなら)を含む。

510 (k) における研究デザイン記述で、分析中にどのファクター(例えば、instrument calibration、試薬 lot ロットとオペレーター) が不変で、どれが変わったか明記し、データ評価の際に用いた計算と統計上の分析を記述するべきである。

8. 方法比較

貴社は自社の装置が遺伝子型や突然変異を正確に検出できることを明示する、方法比較研究を行なうべきである。こうした研究で使われたサンプルは臨床の場での主張と同様に、装置が機能することを示すために、被験者集団から得られる患者のサンプルにするべきである。我々は経験と教育の観点から分析を利用する可能性があるユーザーを反映する、3つかそれ以上のサイトにおいて方法比較研究を行なうことを勧める。

患者の薬品代謝酵素の遺伝子型判定に用いるテクノロジーが豊富であるため、分析は方法論、器具とサンプル源に関して際立って変わる場合があり、直接の比較を困難にしている。装置で得た結果は bidirectional DNA sequence 双方向性の DNA の配列分析と比較するべきである。

510 (k) には貴社の方法比較のプロトコルと結果を記述するべきである。比較の配列データとともに、phred スコアや percent correct sequence call パーセントコレクト配列コールのような配列品質の方策を提出するべきである。双方向性の配列データに関連する自社装置のパーセントコレクト遺伝子型コール産出のために、この情報を利用してもよい。我々は貴社がすべての結果を表にして、そして種々の遺伝子型に対するパーセントコレクトコールを示すことを勧める。我々は 510 (k) において矛盾した結果をすべて解決して、説明することを勧める;しかしながら、偏見を避けるために、すべての performance calculations パフォーマンス算出に対しては、オリジナルの未解決の結果を使うべきである。失敗した分析(例えば、サンプルの中で正確に遺伝子型を決定することができなかった、誤った結果報告、器具の故障、あるいは試薬の失敗)を結果の記述に書き添えるべきである。遺伝子型の決定が間違っていたり、欠けていれば動作特性の報告の趣旨に適合しないものとみなすべきである。

臨床妥当性検査

もし確立された科学的な枠組み、および臨床上の合法性と装置の有効性を裏付ける一連の証拠があれば、臨床上の合法性を決定する prospective 臨床試験は、DME 遺伝子型特定システムの妥当性検査に必要ではないかもしれない。この場合適切な専門家によって検討された文献を提供するべきである。この文献には適切な治験集団を対象とする、多数の研究を含むべきである。文献が貴社の使用指示を裏付けるに十分でない場合、貴社の装置に対する主張を裏付ける研究（通常見込みがある研究）を行なうべきである。いずれの場合も貴社は研究科目の（enzymatic レート研究のような）臨床テストに基づいた薬品代謝酵素遺伝子型と、薬の新陳代謝のプロフィールとの関連性を明示するべきである。

研究サンプル

将来性のあるサンプルの方が望ましいが、臨床上の有益と正当性が文献ですでに確立されている場合は、組織銀行から入手し特徴が十分に示されたサンプルを、方法比較研究で使うことができる。使用目的において臨床データから正確な結果が得られると貴社が主張する、すべての母体から得られる医療サンプルを用いるべきである。選択（包含 / 除外）基準をもれなく記述し、そしてサンプルに関わる特徴はすべて描写するべきである（有望か、あるいは銀行からのものであるか）。サンプルの完全性を裏付ける明確な情報も提供するべきである。

適切なサンプルサイズは reproducibility、干渉、テストの他の動作特性などの要因によって変わる。研究用のサンプルサイズを裏付けるために、計上の正当性を提供することを勧める。

検査システムで、すべての遺伝子型をカバーする検査用サンプルを評価することを勧める。まれな突然変異種の対立遺伝子については、ゲノム DNA サンプルあるいはクローンブレンドを使ってもよいが、これらのクローンから生まれた検査用サンプルの構造は、可能な限り実際の臨床サンプルと、タンパク質や DNA 含有量と濃度を近づけるべきである。もしクローンを使うなら、それが同型接合のサンプルと同様、ヘテロ接合のサンプルを反映するように、他の様々な対立遺伝子、あるいは遺伝的背景と共にそれを検査するべきである。まれな遺伝子型の多数のサンプルを得ることができない場合、その対立遺伝子に対する意義ある再生産性価値を産出できるよう、統計学的に決定された自己複製数を検査するべきである。

サンプルコレクションと取り扱い条件

ユーザーに勧めた保存時間、温度に対するサンプルの安定性と回復具合を査定することによって、サンプルの保存と輸送に関してラベルに表示した声明を実証することを勧める。例えば、適切な研究には時間、温度、特定の冷凍・解凍のサイクル数の条件の下に保存された部分サンプルの分析を添えてもよい。sample stability parameter サンプル安定性パラメータについての貴社の承認基準を記述することを勧める。

9. ソフトウェア

貴社のシステムにソフトウェアが含まれるなら、有意水準の度合いに応じて詳細なソフトウェアドキュメンテーションを提出するべきである。

(p14)

(参照：医療装置に含まれるソフトウェアに関する市場前提出書類の内容に対するガイダンス(<http://www.fda.gov/cdrh/ode/57.html>))。リスクを緩和する前にまず有意水準の度合いを決定すべきである。このタイプの生体外診断装置の懸念が一般に中程度とみなされるのは、ソフトウェアの欠陥が間接的に患者に影響を与えて、正確な情報を入手できない医療関係者の行為、あるいは無作為のために傷害をもたらす可能性があるからである。

ソフトウェアドキュメンテーションを FDA のレビューのために用意する際、必要に応じて以下の点を添えるべきである：

- ・ソフトウェアデザインの完全な記述。ソフトウェアには使用目的を越えた使用をサポートするよう特別設計されたユーティリティーを含めるべきではない。プライバシーとセキュリティの問題も考慮したデザインであるべきである。こうした問題の一部についての情報は、「健康保険ポータビリティと Accountability Act 責任法令 (HIPAA)」に関する以下のウェブサイトで見ることができる。
<http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp>
- ・装置デザインに関するクリティカルな考えに基づくリスク分析および不正確な患者報告、器具の故障、オペレーターの安全性に関するシグナル探知と分析、データ保存、システムコミュニケーションと安全管理などのシステムコンポーネントの不全が起きた際の影響。
- ・本質的同等性を証明するために提出するソフトウェアのバージョンの、完璧な立証 verification と妥当性検査 validation (V&V) の活動を記したドキュメンテーション。分析用のソフトウェアと実行用のソフトウェアとの互換性の有効性に関する情報も提出すべきである。
- ・510 (k) に記した情報がリリースバージョン以外のバージョンに基づいている場合、510 (k) におけるすべての相違の確認、およびこうした相違 (未解決の変則を含めて) がどのように装置の安全と有効性に影響を与えるかについての詳細。

以下参考までに、FDA の規制と一貫した良好なソフトウェアライフサイクルの実践の下で、装置の開発と維持に役立つサイトを紹介します。

- ・「ソフトウェア妥当性検査の一般原則；産業と FDA のスタッフのための最終ガイダンス」；FDA のウェブサイト「<http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf>」
- ・「医療装置における既製のソフトウェア利用のガイダンス；ファイナル」；FDA ウェブサイト「<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/585.pdf>」。
- ・「21CFR820.30 サブパート C - 品質システム正規化のデザイン管理」
- ・「ISO14971-1；医療装置 - リスクマネージメント - 部門 1：リスク分析の適用」
- ・「AAMI SW68:2001；医学装置ソフトウェア - ソフトウェアライフサイクルプロセス」

10. ラベル表示

市場前通知には 21 CFR807.87 (e) の必要条件を満たすよう詳細なラベルを表示すべきである。メーカーが 21 CFR807.87 (e) の必要条件を満たすラベル表示を準備する参考となるよう以下の提案を紹介する。最終的なラベル表示は 510 (k) の認可には必要ないが、生体外診断装置の場合は各州連合の取引に導入される前に、最終ラベル表示は 21 CFR809.10 の必要条件に従わなくてはならない。

使用方法

(p15)

特定の装置の技術的特徴と、その使用方法を解説する明確かつ簡潔な仕様書を提出すべきである。可能であれば、ユーザーが装置の特徴と安全で効果的な使用方法を理解できるように計画した地域的、制度的研修プログラムを奨励すべきである。

分析の一部として DNA 抽出と標本に試薬を提供する意図がなければ、ユーザーが適切な試薬を選べるように、必要とされる試薬と assay input DNA インプット DNA 分析の品質を査定する仕様書を提供すべきである。

結果の解析

いかなる表現型も（例えば、大規模、中間、劣る、あるいはシトクロム P4502D6 の場合における超高速 Metabolizers）、これを明確に定義すべきである。我々はユーザーが検査結果を理解する手助けとなるよう、薬品のパッケージに付録としてセクションを設けることを勧める。可能であるなら、結果は遺伝学専門学界の勧告と一貫し、かつ注文する医師の使用のために適切な解説ガイドラインを含むべきである。セクション6の検査結果を参照のこと。報告には適宜検査、方法論、検出に用いた技術によって特定された多形性を記述すべきである。ユーザーが特定の遺伝子型についての情報にアクセスできるように（もし可能であれば）遺伝子型の解析、あるいは表現型予測を記述している代表的な参考文献を紹介すべきである。

Expected Values 予想値

場合に応じて、民族性と人種に応じた対立遺伝子の普及を含んだ、特殊な対立遺伝子の普及に関するデータを提供すべきである。

品質管理

パッケージの付録に奨励する品質管理の記述を含めるべきである。分析に使うべき制御装置や、制御データから予想される結果に関する詳細な説明をそこに添えるべきである。

解析の注意点

ラベル表示には分析の限界を明確に記すべきである。薬代謝酵素遺伝子型特定システムのほとんどには以下の限界を含むべきである；

- ・このタイプの遺伝子検査が提供する結果は、医師の通常モニタリングと関連して治療の意志決定に用いる他のツールを補う目的のみで使うべきである。
- ・特定の DME 対立遺伝子が薬品代謝に与える影響は薬品によって異なり、同じクラスでも薬品によって変わる場合がある。薬品代謝に対する特定の対立遺伝子の効果は一部の薬に対してはきちんと文書化されている。そのために臨床医はこの種の検査結果を解析する際、専門的な判断を使うべきである。
- ・この種の分析から生じる結果は 1) 複対立遺伝子の薬品代謝酵素の活動が決定されないか 2) 薬品の代謝経路が明確に確立されない場合は、患者の薬品反応を予測するのに用いるべきではない。

(p16)

動作特性

薬品パッケージの付録にはすべてのプロトコルと、ユーザーが検査結果を解釈する手助けとなるこのガイダンスドキュメントのセクション7と8で記した研究結果を添えるべきである。方法比較のために、双方向性の DNA 塩基配列決定法のような、基本スタンダード方法と比較した場合の装置の特性を記述するべきである。我々は図表（例えば、 $n \times n$ 表）の形での結果、遺伝子配列分析に関する正確な遺伝子型の名称、誤った名称（正確な配列に対する装置による予想など）の内容をリストにまとめた形での提出をお勧めしたい。全体的な結果に加えて、特殊な遺伝子型に対する結果の提出も奨励する。

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
医薬品登録商標委員会
(CPMP)

ファーマコジェネティクスに関するポジションペーパー

ファーマコジェネティクス専門家グループの討議	2001年4月/9月
CPMPへの提出	2001年11月
協議に向けた発表	2001年12月
意見提出の締め切り	2002年12月
ファーマコジェネティクス専門家グループの討議	2002年9月
CPMPの採択	2002年11月
効力開始日	2003年6月

イギリス、E14 4HB、ロンドン、カナリーウォーフ、ウェストフェリーサーカス7

電話 (44-20) 74 18 84 00 ファックス (44-20) 74 18 86 13

E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

EMEA 2002 この文書の再発行と配布は EMEA が認める非営利目的のみ有効である。

1. 始めに

ファーマコジェネティクスは、すべての被験者が同じ薬で同じように反応するわけではなく、こうした個人間の相違は、一部遺伝子プロフィールによるものだという観測から始まった。

今日の薬品開発プログラムでは、ある集団内の個人間の変位の幅を十分に把握しきれないため、同質の集団での被験者を検討している（現実的な理由である）。例えば腎臓や肝臓疾患、あるいは年齢差のある被験者において薬品反応の相違が予見できる場合、研究ではさらに分割した部分集団を対象とすることが求められる。

薬剤反応への変位に与える遺伝子の影響は他の変位の影響をはるかにしのぎ、まさに科学が解明しようとする部分である。幅広い遺伝子変位の分析によって、特定の遺伝子型の部分集団は、他の集団より特定の薬に対する反応が強い場合があることが判明するかもしれない。遺伝子プロフィールはおおむね人種によって異なる。

遺伝子やゲノム研究の発達の結果として、薬品開発と薬品の使用のあり方も変わっていきそうである。

当事者が納得し、広く用いられる言葉があれば、対話が大いに明快になるであろう。現在ファーマコジェネティクス臨床研究において、決定的な定義づけは存在しない。ファーマコジェネティクス検査に対処し、倫理委員会と研究者、被験者間のコミュニケーションを円滑にする協議とガイドラインが早急に必要である。

大規模な協議の後、CPMP は臨床研究の業務に直接関わる一定の定義付けに関して合意し、今後の科学的進歩と法制化へ向けての観点から再考しなければならないことを理解した。ここで議論した定義は、ファーマコジェネティクスを含めた個々の臨床協議のシナリオに大いに関連する。しかしながら、この原則はファーマコジェネティクス以外の検査を含めた検査にも関わる場合がある。

ファーマコジェネティクス検査用のサンプルとデータの取り扱いに用いる用語同様、ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスという語は、科学技術的観点から定義されたものである。

しかるべき協議の後、そこで用いた定義が平易な言葉に直され、EUの公式語において利用可能となれば、ファーマコジェネティクス検査の協議や薬剤臨床審査の同意書類に直面した際、司法当局、倫理委員会、医療の専門家、被験者にとって有用となるだろう。

2. 適用範囲

このポジションペーパーはファーマコジェネティクス検査の協議でしばしば用い、臨床テストで結果とサンプルの利用法を記述する際、被験者の適度なレベルのプライバシー保護の定義に関わる特定の用語に焦点を当てる。

レベルの選択はどの程度までデータとサンプルを特定の被験者とを結びつけようと望む、あるいは考えているかにより、サンプルのリンクの明白なカテゴリーに呼応する。

特定の研究に対する最適なレベルは研究の性質、データの使用目的、法的環境、研究者やスポンサーの関心によって様々である。この選択に当たっては臨床研究に参加する被験者のプライバシーを尊重しなくてはならない。

一般に研究が被験者のプライバシーに大きく関わるほど、サンプルコレクションやファーマコジェネティクス検査後、被験者は個々のサンプルの更なる分析への提出を撤回したり、研究からの個人の結果を受ける機会が減っていく。

情報のプライバシー、サンプル使用の規制、研究結果を知ること、被験者は進んで研究に参加し、結果的にプロセスの選択はファーマコジェネティクス検査が計画される臨床試験への参加に大きな影響を与える。

サンプルコーディングの手続きは Good Clinical Practices 臨床研究に関する基準 (GCP) に応じて文書化し、関連する EU の指示や添付のガイダンスに記述すべきである。主な研究データと本来の研究関連の記録は、報告される証拠の正当化のために規制当局が入手できるようにすべきである。規制当局は研究の特性、他の証拠や記録の入手程度に応じて、様々なレベルの文書を受理できる一方で、臨床結果を特定の患者とリンクさせる必要が生じることもあろう。原則的に現在臨床試験に参加する患者を保護する枠組みは存在し、この枠組みはおそらく少しずつ変わりながら、臨床ファーマコジェネティクス検査への応用にふさわしいものになっていくかもしれない。

サンプル及びデータを一個人とリンクさせる可能性を残さずに、被験者を完全に匿名にすることは、結果の有効性、当局やスポンサーの GCP 検査中に立証される側面に多大な影響を与えるだろう。個々の被験者の記録は、規制当局への提出書類用の重要なデータ構成要素であり、匿名のサンプルを含んだ研究から得られるデータを、薬のラベル表示や臨床診断分析に含めるべきとの主張を記した提出書類は受理されない場合もある。

臨床試験の計画に当たって、試験管やスポンサーは規制当局や倫理委員会と協議しながら、研究の目標達成と被験者のプライバシーの安全や権利保護との間の最適なバランスを見出すべきである。

被験者特有の DNA データは、被験者の医療記録と遺伝子型情報との関連性を再構築するために用いる可能性があるものと認識されている。手続きによって被験者の要望とプライバシーを尊重するために、こうしたリンクを再構築しないようにすべきである。同じ理由でコードナンバーをランダムな数字で構成させ、研究計画やサイトナンバー（そしておそらく性別も）に基づかないようにすべきである。ほんの数人であろうと特定のサイトに被験者を含めようものなら、理論的に個々の被験者とのリンクを再構築させることが可能になるからである。

3. ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクス

目下ファーマコジェネティクスとファーマコゲノミクスの定義に関して文献でのコンセンサスは無い。実際この用語はしばしば混同して使用されている。二つの用語の広く受け入れられる定義を完成させれば、まず臨床検査において両者の学問を応用させる有効なアプローチとなろう。ファーマコゲノミクスが特にサンプル取り扱い、データや臨床結果の管理をきめ細かく行う点で様々なレベルの関心を内包しているだけに、より広い遺伝子テストから両者の学問を切り分けることが肝要である。

ファーマコゲノミクスは薬剤反応に関する DNA 配列における個人間の変位を研究する

ファーマコジェネティクスは細胞、組織、個人あるいは集団レベルでの薬剤反応および罹病性に関する個々の遺伝子発現の変位性を研究する。この用語は薬剤開発、発見、臨床開発に広く適用できる。

4. ファーマコゲノミク検査を含めた臨床試験における DNA のサンプルとデータの定義

様々な用語がファーマコジェネティクス研究や、そこから得られるデータ管理に用いる人体のサンプル収集に関連している。この文書で述べる用語はサンプルとデータの正しい取り扱いについて重要であり、また臨床研究、薬剤と臨床業務の規制評価におけるファーマコジェネティックアプローチに関して、業界、倫理委員会、司法当局とのコミュニケーションの透明性に不可欠である。

サンプルとデータの収集、ラベル表示、保存プロセスは、入手したサンプルと結果の将来的な利用法や、スポンサーがサンプル提供者に負う義務内容に影響を持つ。特に被験者が次の段階の研究への参加を撤回するに関わり、情報を被験者やその担当医に報告する可能性を左右する。さらに被験者が試験への参加を快諾するかは、結果の利用、被験者が受ける情報の性質、第三者に遺伝子情報を開示することから生じると予見されるリスクなどの要因に影響されるかもしれない。

ファーマコジェネティックサンプルとデータのラベリングとコーディングに対する5つの定義（図表1参照）が提案され、ファーマコジェネティック検査に対するサンプルの方法論の取り扱い、プライベート保護のレベルに対する相応の結果、規制目的に対する情報利用などについて直接言及している。

サンプルの保持期間やその破棄に関しては、研究計画や同意書で定義する必要がある。あるいは必要に応じて、サンプル自体の匿名性のタイムポイントと手続きをこうした文書で定義すべきである。

4.1 鑑定済みサンプルとデータ

は「名前」や「社会保障場番号」などの個人の ID を表示したものである。